

転移を伴った腎 Tubulocystic carcinoma に対して 分子標的薬を使用した 1 例

占部 文彦¹, 三木 淳¹, 柳澤 孝文¹, 木村 高弘²

中野 雅貴³, 鈴木 正章³, 岸本 幸一¹, 颯川 晋²

¹東京慈恵会医科大学附属柏病院泌尿器科, ²東京慈恵会医科大学附属病院泌尿器科

³東京慈恵会医科大学附属柏病院病理部

A CASE OF METASTATIC TUBULOCYSTIC CARCINOMA OF THE KIDNEY TREATED WITH MOLECULARLY TARGETED THERAPY

Fumihiko URABE¹, Jun MIKI¹, Takafumi YANAGISAWA¹, Takahiro KIMURA²,
Masataka NAKANO³, Masafumi SUZUKI³, Koichi KISHIMOTO¹ and Shin EGAWA²

¹The Department of Urology, Jikei University Kashiwa Hospital

²The Department of Urology, Jikei University School of Medicine

³The Department of Pathology, Jikei University Kashiwa Hospital

A 51-year-old man who presented with gross hematuria and back pain was found to have a right renal mass accompanied with lung and osseous metastases. The patient underwent transabdominal right nephrectomy. The histopathological examination revealed the tumor to be tubulocystic carcinoma of the kidney. After the patient received sunitinib therapy, contrast enhanced computed tomography revealed that the metastatic tumor size was stable in the bone and decreased in the lung. Unfortunately, 9 months after nephrectomy, bone scintigraphy revealed an increase in the size of the metastatic tumor in the bone. The patient's condition worsened gradually, and he died 15 months after the surgery.

(Hinyokika Kiyo 62 : 569-574, 2016 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_62_11_569)

Key words : Tubulocystic carcinoma, Sunitinib, Molecularly targeted therapy

緒 言

腎 tubulocystic carcinoma は2004年に報告された腎細胞癌の亜型であるが、報告数は限られており、転移を有する tubulocystic carcinoma の治療方針はいまだ確立していない。今回われわれは、肺転移、骨転移を有する tubulocystic carcinoma に対して分子標的薬を使用し、肺転移の縮小をえるも、その後骨転移の増悪を認め術後15カ月後に死亡した1例を経験したので若干の考察を加え報告する。

症 例

患 者 : 51歳, 男性

主 訴 : 肉眼的血尿, 背部痛

既往歴 : 特記事項なし

家族歴 : 特記事項なし

現病歴 : 2014年8月, 昨年末から続く血尿と背部痛を主訴に前医受診。造影CTにて右腎腫瘍, 肺転移が疑われ精査加療目的に2014年9月当科紹介受診。

現 症 : 右側腹部に手拳大の右腎腫瘍を触知

検査所見 : 血液一般検査, 生化学的検査, 尿所見にいずれも異常所見は認められなかった。

画像検査 : 腎 dynamic CT : 右腎上極に最大径 90 mm 大の境界明瞭で一部嚢胞性変化を伴う, 造影効果の乏しい腫瘍性病変を認めた。同側副腎の軽度腫大も認め副腎転移が疑われた。中位胸骨に溶骨性変化を認め骨転移が疑われた (Fig. 1)。右肺上葉に 18 mm 大の分葉状腫瘍を認め, 肺転移が疑われた。

骨シンチグラフィ : 骨盤骨や脊椎, 肋骨に集積亢進を認めた。

入院後経過 : 右腎腫瘍 cT2N0M1 と診断。2014年10月, 経腹式右根治的腎摘除術を施行した。手術時間は200分, 出血量は 70 ml, リンパ節郭清は施行しなかった。

肉眼所見 : 右腎上極全体をほぼすべて置換する 92×60×54 mm の白色充実性腫瘍を認め, 一部は嚢胞状であった (Fig. 2)。

病理組織所見 : 腫瘍の腎周囲脂肪織への浸潤は認めなかったが, 右副腎髄質に転移を認めた。腎盂への浸潤は認めなかった。腎の腫瘍細胞は好酸性胞体を有する異型細胞で, 一部 hobnail 状細胞を認め, 主に大小の構造不正な腺管状, 嚢胞状構造をとっており, 一部充実性の構造をとっていた。免疫組織染色検査では, 近位尿細管マーカーである CD10 は陰性であったが,

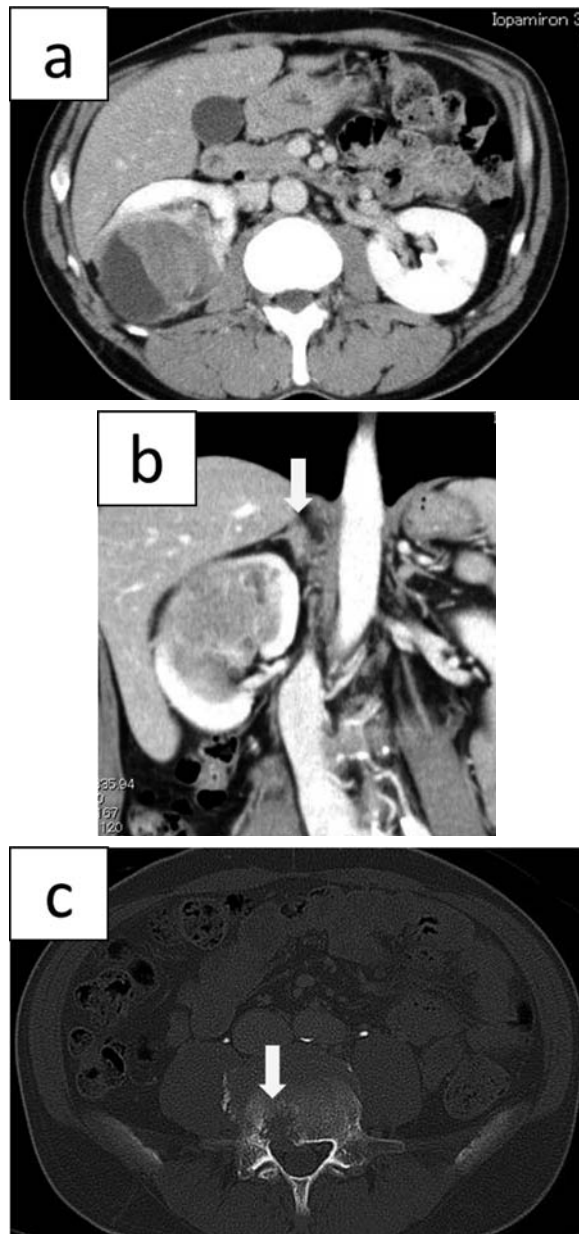


Fig. 1. Dynamic CT. a: Exophytic cystic mass lesion with parenchymal solid component at the interpolar region of the right kidney extending to the upper pole. b: Right adrenal tumor. c: Osteolytic change at thoracic vertebrae.

その他の近位尿管マーカー (P504S) と遠位尿管マーカー/集合管マーカー (CK19) がいずれも陽性であり、特徴的な形態と免疫組織染色から tubulocystic carcinoma (pT2aNxM1, G3, IFN β , v+) と診断した (Fig. 3).

術後経過：術後経過は良好で、術3週間後から sunitinib 37.5 mg/日を2週投与・1週休薬を1コースとして投与開始した。

グレード1の食思不振、嘔気を認めるのみで血液毒性を認めず、処方継続した。sunitinib 10コース終了後の造影CTにて骨病変に関しては明らかな変化を認



Fig. 2. Macroscopic appearance of the tumor resection.

めなかったが、肺病変に関しては44%の縮小を認め、partial response (PR) と判断した (Fig. 4)。しかし、2015年7月、sunitinib 12コース終了後の骨シンチグラフィで骨転移巣の増大と左恥骨の新規病変の出現を認め progression disease (PD) と判断 (Fig. 5)。Sunitinibを中止し2nd line として axitinib 10 mg/日を開始した。Axitinib 内服開始後、全身倦怠感の増悪を認めため一週投与一週休薬に変更した。2015年8月、骨転移による腰痛の増悪を認め、疼痛コントロール目的で腰椎を中心に放射線外照射 (40 Gy) を施行した。2015年9月グレード3の嘔気、全身倦怠感のため axitinib 中止、3rd line として temsirolimus 25 mg/週を開始するも、全身倦怠感、嘔気強く2コースで投与を中止、その後徐々に全身状態の増悪を認め2016年1月死亡した。

考 察

Tubulocystic carcinoma は、2004年に Amin らによって提唱された腎細胞癌の亜型であり、現行の2004年 World Health Organization (WHO) 分類¹⁾や2011年日本泌尿器科学会取り扱い規約第4版²⁾には含まれていないが、2012年 International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia に含まれるようになった³⁾。以前は low-grade collecting duct carcinoma に含まれると考えられていた⁴⁾が、最近では遺伝子発現から集合管癌との相関は少なく乳頭状腎細胞癌との関連が強いことが示唆されている⁵⁾。

Tubulocystic carcinoma は比較的稀な疾患であり、現在までに100例弱が報告⁴⁻⁸⁾されており、本報告は本邦では4例目⁹⁻¹¹⁾である。

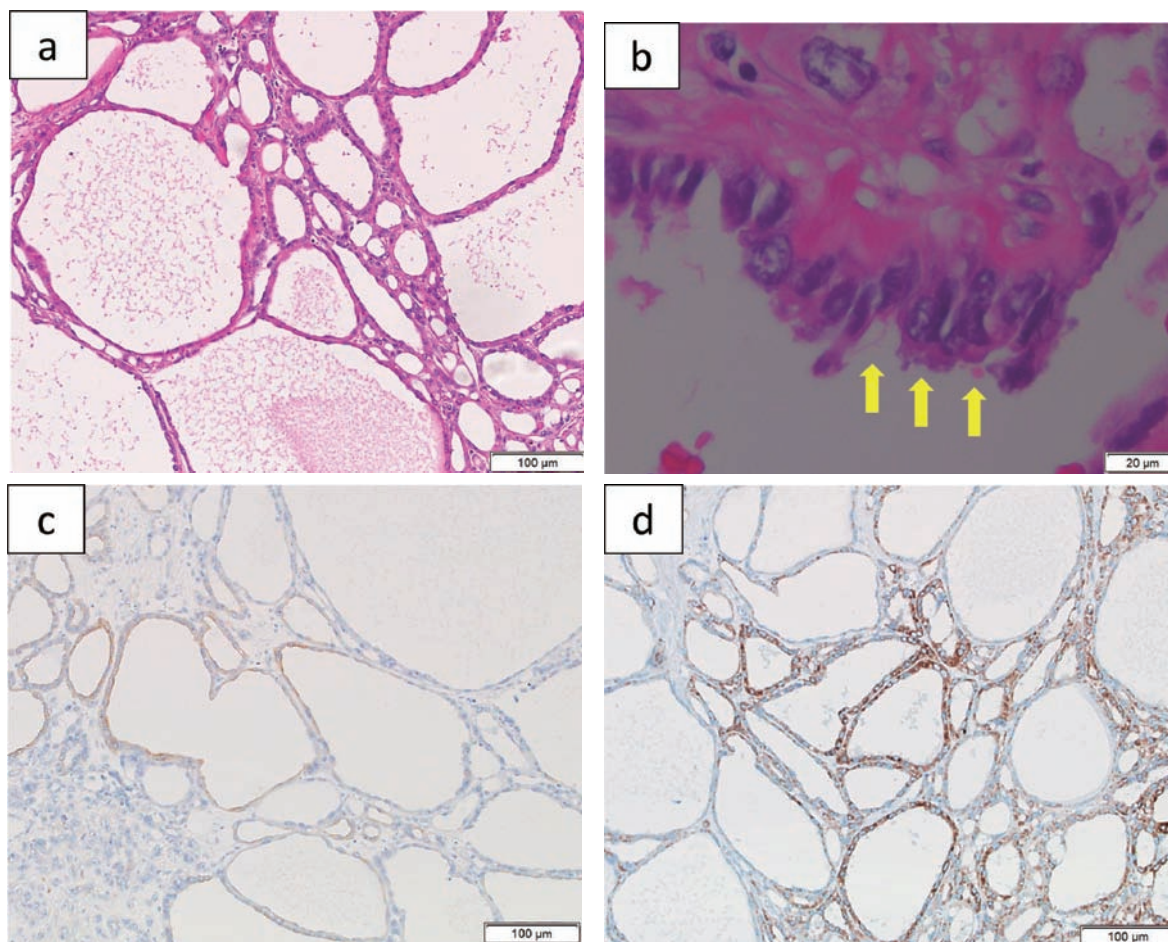


Fig. 3. Histopathological findings. a: Multiple variably sized cystic spaces (Hematoxylin-Eosin, $\times 100$). b: Hobnailed epithelial cells with eosinophilic cytoplasm (Hematoxylin-Eosin, $\times 400$). c: The tumor cells are positive for P504S, and d: CK19.

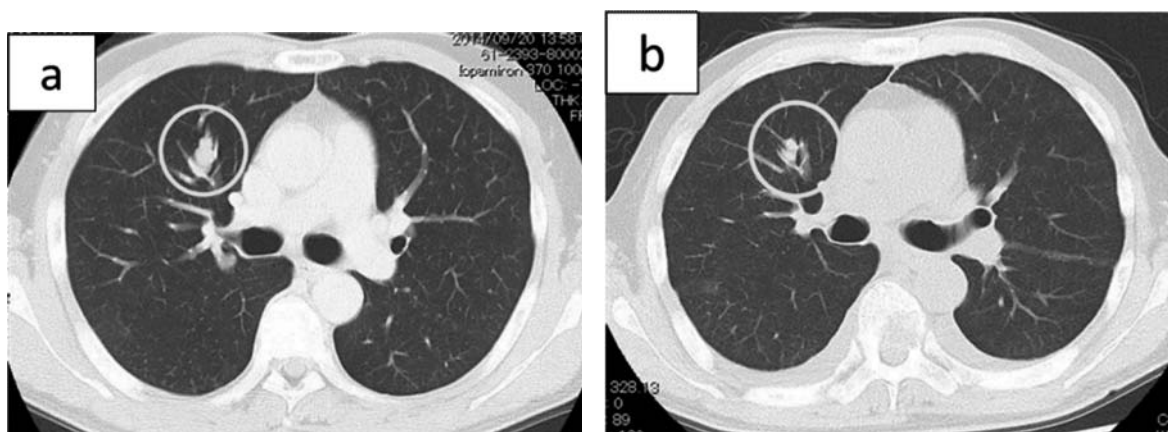


Fig. 4. Response to sunitinib in lung metastasis of tubulocystic carcinoma of the kidney. a: Dynamic CT revealed a 1.8 cm mass of the right lung (2014/10). b: Dynamic CT revealed a 1.0 cm mass of the right lung (2015/7).

一般的に60歳代に好発し、男性に多く（男性：女性＝7：1）、腫瘍の局在としては左側にやや多いとされている^{4,6}。診断時の症状に関しては無症状のことが多いが、本症例も有症状で見つかったように血尿や背部痛といった症状から診断に至る症例も存在する⁸。

画像の特徴としては造影効果に乏しい充実性腫瘍や嚢胞性腫瘍として現れることが多く¹²、特に嚢胞性腫瘍は、Bosniak分類でカテゴリー3または4に分類される複雑性嚢胞であることが多い¹³。大きさに関しては小径で見つかるものが多く、40%程度の症例は2 cm以下で発見されている^{6,7}が、本症例のように診

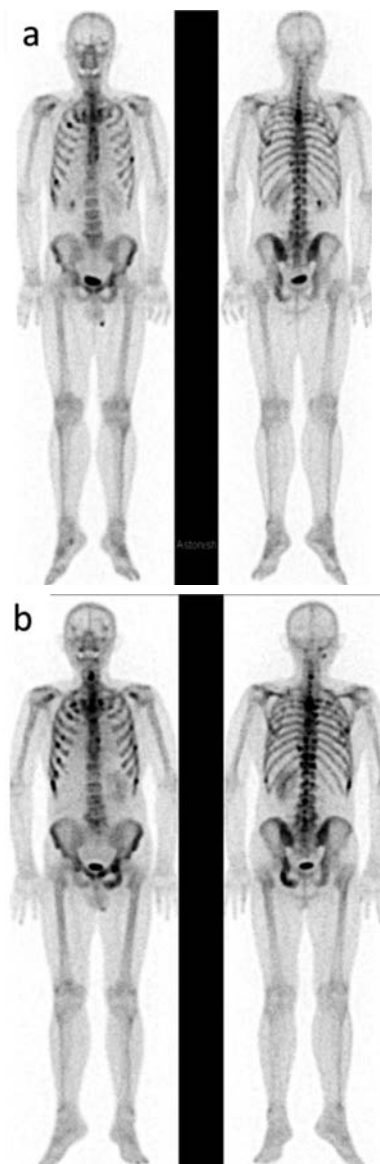


Fig. 5. Progression in the size of metastatic bone. a: Bone scintigraphy (2014/11). b: Bone scintigraphy (2015/7).

断時に転移を認める症例では、腫瘍径が5 cm以上の症例が多い傾向にある^{9, 13-16}。

病理学的特徴としては、腫瘍の断面は肉眼的に白色スポンジ状でスイスチーズ状と表現されることもある。顕微鏡学的所見は特徴的であり、腫瘍細胞は好酸

性胞体を有し、管状や嚢胞状の構造を形成する。管状・嚢胞状構造は一層の立方体状の上皮細胞からなり、しばしば hobnail 型と称される細胞も認められる。

免疫染色では CD10 や P504S といった近位尿細管マーカーと遠位尿細管 parvalbumin や CK19 といった遠位尿細管マーカーが陽性になることが特徴⁴)であり、CK8, 18 も陽性になることが多いが CK7 は部分的に染色されることが多い。本症例は、CD10 は陰性であったが、その他の近位尿細管マーカー (P504S) と遠位尿細管マーカー/集合管マーカー (CK19) がいずれも陽性であり、特徴的な形態である管状や嚢胞状の構造を形成する腫瘍細胞を認めたことから、tubulocystic carcinoma と診断した。

細胞異型や構造から増殖反応が活発であることを示唆させる病理組織像を呈するものの、90%以上の症例において、根治的切除術によって根治が望め、一般的に悪性度は高くないといわれている。ところが、10%程度の症例で遠隔転移や局所再発を認めている。過去に診断時に転移を認めた症例は8例報告され、その転移部位は肺1例⁹)、リンパ節2例^{5, 13})、骨2例^{15, 16})、肺・脳1例⁶)、骨・リンパ節1例¹⁴)、胸膜・リンパ節1例¹⁷)であった。また、術後に遠隔転移を認められたものは5例^{4, 18-20})、局所再発は2例^{4, 18})報告されている。

転移に対する治療方針は確立していないが、診断時遠隔転移を認めた症例に対して分子標的薬を使用した症例は過去に4例存在する (Table 1)。その中で有効性を認めた症例は3例あり、いずれの症例にも sunitinib が使用されていた。Mego ら¹⁷)は呼吸苦を主訴に精査にて診断された胸膜転移、縦隔リンパ節転移を有する症例で、gemcitabine・cisplatin 併用療法と docetaxel 単独療法がいずれも無効であったが、sunitinib 投与で呼吸苦の改善と PR が得られた1例を、Hora ら¹⁴)は診断時に第5胸椎と第10胸椎、胸骨、肋骨、縦隔リンパ節に転移を認め、sunitinib 投与により PR が得られた1例を報告している。また寺本ら⁹)は診断時に肺転移を認めた症例で、術後 sunitinib 投与を開始し、PR が得られた1例を報告している。しかし、

Table 1. Summary of the patients with metastatic disease who were treated with molecularly targeted therapy

症例	著者	発行年	年齢	性別	患側	最大径 (mm)	転移巣	分子標的薬	最大治療効果	転機
1	Mego ¹³)	2008	44	男性	右	64	リンパ節・胸膜	化学療法後, Sunitinib	PR	術後26カ月癌死
2	Hora ¹⁴)	2011	29	男性	右	51	骨・リンパ節	Sunitinib	PR	術後5カ月生存
3	Teramoto ⁸)	2011	55	男性	右	55	骨・肺・リンパ節	Sunitinib	PR	術後12カ月生存
4	Bhullar ¹⁵)	2011	33	男性	左	101	骨	Sorafenib	PD	術後16カ月癌死
5	自験例	2016	51	男性	右	90	骨・肺	Sunitinib	SD	術後15カ月癌死

長期的な有効性に関しては不明確であり, 実際 Megoら¹⁷⁾の sunitinib を投与した症例では, 10カ月間内服するも病勢の進行により内服を中止, その6カ月後に死亡している. また, 肉腫様形態を伴った tubulocystic carcinoma に対し sorafenib を投与するも有効性を示せなかったという報告¹⁵⁾や血管新生のシグナル経路に関与する遺伝子が tubulocystic carcinoma で発現を認められず, 分子標的薬の有効性は合理的に示せなかったとの報告²¹⁾も存在し, 転移病変に対する分子標的薬の有効性は確立されていない.

本症例は, 術前に肺転移・骨転移を認めており, 1st line として選択した. 肺病変に関しては一時的に有効性を認めたが, sunitinib 12コース内服後の骨シンチグラフィにて PD となった. その後 2nd line として axitinib, 3rd line として temsirolimus を選択したが, 嘔気, 全身倦怠感の増悪により長期的に継続することが困難で, また全身状態の改善を認めず, 2nd line 以降の効果は乏しかったと考える.

転移を有する tubulocystic carcinoma に対して, 現時点では sunitinib の投与が最も有効であると思われる. しかしながら, 長期的な有効性を示せた報告はなく, 予後が悪い. さらなる症例の集積と治療法の検討が必要である.

結 語

転移巣を有する tubulocystic carcinoma に対して, 分子標的薬 sunitinib を投与し一時的な腫瘍の縮小を認めるも, 術後15カ月後に死亡した1例を経験したのでここに報告する.

文 献

- 1) Eble JN, Sauter G, Epstein JI, et al.: The World Health Organization Classification of Tumors of the Urinary System and Male Genital System. Lyon, France: IARC Press; 2004
- 2) 腎癌取り扱い規約. 日本泌尿器科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会編 (第4版). 金原出版, 東京, 2011
- 3) Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, et al.: The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. Am J Surg Pathol **37**: 1469-1489, 2013
- 4) Amin MB, Maclennan GT, Gupta R, et al.: Tubulocystic carcinoma of the kidney: clinicopathologic analysis of 31 cases of a distinctive rare subtype of renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol **33**: 384-392, 2009
- 5) Zhou M, Yang XJ, Lopez JI, et al.: Renal tubulocystic carcinoma is closely related to papillary renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol **33**: 1840-1849, 2009
- 6) Yang XJ, Zhou M, Hes O, et al.: Tubulocystic carcinoma of the kidney: clinicopathologic and molecular characterization. Am J Surg Pathol **32**: 177-187, 2008
- 7) Azoulay S, Vieillefond A, Paraf F, et al.: Tubulocystic carcinoma of the kidney: a new entity among renal tumors. Virchows Arch **451**: 905-909, 2007
- 8) Alexiev BA and Drachenberg CB: Tubulocystic carcinoma of the kidney: a histologic, immunohistochemical, and ultrastructural study. Virchows Arch **462**: 575-581, 2013
- 9) 寺本咲子, 庭川 要, 村岡研太郎, ほか: 腎 Tubulocystic carcinoma の1例. 日泌尿会誌 **102**: 696-700, 2011
- 10) 梨井隼菱, 船田 哲, 越智敦彦, ほか: 腎 Tubulocystic carcinoma の1例. 泌尿器外科 **26**: 1421-1424, 2013
- 11) Ishibashi Y, Koie T, Fujita N, et al.: Tubulocystic renal cell carcinoma in the left kidney: a case report. J Med Case Reports **8**: 265, 2014
- 12) Osunkoya AO, Young AN, Wang W, et al.: Comparison of gene expression profiles in tubulocystic carcinoma and collecting duct carcinoma of the kidney. Am J Surg Pathol **33**: 1103-1106, 2009
- 13) Zhao M, Teng X, Guoqing Ru, et al.: Tubulocystic renal cell carcinoma with poorly differentiated foci is indicative of aggressive behavior: clinicopathologic study of two cases and review of the literature. Int J Clin Exp Pathol **8**: 11124-11131, 2015
- 14) Hora M, Urge T, Eret V, et al.: Tubulocystic renal carcinoma: a clinical perspective. World J Urol **29**: 349-354, 2011
- 15) Bhullar JS, Thamboo T and Esuvaranthan K: Unique case of tubulocystic carcinoma of the kidney with sarcomatoid features: a new entity. Urology **78**: 1071-1072, 2011
- 16) Iakovleva G, Iakovlev V, Ordon M, et al.: Tubulocystic carcinoma of kidney: a challenging diagnostic entity mimicking multicystic kidney and presenting with bone metastasis. Histopathology **66**: 892-894, 2015
- 17) Mego M, Sycova-Mila Z, rejlekova K, et al.: Sunitinib in the treatment of tubulocystic carcinoma of the kidney: a case report. Ann Oncol **19**: 1655-1661, 2008
- 18) Al-Hussain TO, Cheng L, Zhang S, et al.: Tubulocystic carcinoma of the kidney with poorly differentiated foci: a series of three cases with fluorescence in situ hybridization analysis. Hum Pathol **44**: 1406-1411, 2013
- 19) Gizzi M, Aydin S and Machiels JP: Tubulocystic carcinoma of the kidney with fatal outcome in an adolescent male. Urol Int **94**: 485-487, 2015
- 20) Sangle NA, Mao R, Shetty S, et al.: Novel molecular aberrations and pathologic findings in a tubulocystic variant of renal cell carcinoma. Indian J Pathol Microbiol **56**: 428-433, 2013
- 21) Steiner P, Hora, Stehlik J, et al.: Tubulocystic renal carcinoma: is there a rational reason for target therapy

using angiogenic inhibition? analysis of seven cases.
Virchows Arch **462**: 183-192, 2013

(Received on April 6, 2016)
(Accepted on June 20, 2016)