

高カルシウム血症を呈した若年性ペリニ管癌の1例

上村 吉穂*, 清川 岳彦, 増田 憲彦**
 宇都宮紀明, 六車 光英, 川喜田睦司
 神戸市立医療センター中央市民病院泌尿器科

A CASE OF BELLINI COLLECTING DUCT CARCINOMA WITH HYPERCALCEMIA IN A YOUNG ADULT

Yoshiho KAMIMURA, Takehiko SEGAWA, Norihiko MASUDA,
 Noriaki UTSUNOMIYA, Koei MUGURUMA and Mutsushi KAWAKITA
The Department of Urology, Kobe City Medical Center General Hospital

A 25-year-old man presented to a local clinic with right flank pain and gross hematuria. Computed tomography revealed the right renal tumor and he was referred to our hospital. Laparoscopic radical nephrectomy was performed and diagnosis of Bellini collecting duct carcinoma was made pathologically. Adjuvant therapy with interferon- α , followed by a gemcitabine and cisplatin-based regimen of chemotherapy was performed, but the disease progressed. Sunitinib was started 14 months after the operation. After one course of sunitinib, mental status was altered due to hypercalcemia (serum calcium level was 18.6 mg/dl and PTH-rP was 3.7 pmol/l). Level of consciousness recovered along with decreasing serum calcium level, but he died of multiple organ dysfunction 17 months after the operation. Autopsy showed liver, bone, lymph node, mediastinum and left adrenal tumor metastases.

(Hinyokika Kyo 58 : 83-86, 2012)

Key words : Bellini collecting duct carcinoma, Autopsy, Hypercalcemia

緒 言

ペリニ管癌は、腎悪性腫瘍のうち0.4~1.8%を占める稀な腫瘍であり、他の腎腫瘍と比較し治療抵抗性であり、きわめて予後不良な腫瘍である¹⁾。今回われわれは、若年者に発症したペリニ管癌に対する集学的治療および、死後の病理解剖を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：25歳，男性

主訴：右側腹部痛，肉眼的血尿

既往歴：特記事項なし

家族歴：特記事項なし

現病歴：2007年9月，右側腹部痛と肉眼的血尿が出現し近医を受診。腹部CTで，右腎腫瘍を指摘され当科を紹介受診。

理学的所見：身長 180 cm，体重 92 kg，BMI 28.4 kg/m²，腹部は平坦軟で腫瘍は触知しなかった。

血液検査所見：CRP 1.3 mg/dl，ESR (1 h/2 h) 41/83 mm と炎症反応の高値を認めた。Hb 14.9 g/dl，Ca



Fig. 1. CT showed the right renal tumor with little enhancement with contrast material.

10.1 mg/dl，アルブミン 4.8 g/dl，LDH 148 IU/l を含め，その他に異常所見は認められなかった。

画像検査所見：CT では，右腎上極に長径 10 cm の造影不良かつ辺縁不明瞭な腫瘍が認められた (Fig. 1)。MRI では，右腎静脈まで進展する腫瘍血栓が認められた (Fig. 2)。明らかなリンパ節転移，骨転移，他臓器転移は認めなかった。

術前経過：Xp11 転座を伴う腎細胞癌，乳頭状腎細胞癌，ペリニ管癌などを鑑別に挙げ，右腎細胞癌 (T3bN0M0：腎癌取り扱い規約第3版1999年度) と診

* 現：市立砺波総合病院泌尿器科

** 現：独立行政法人国立病院機構京都医療センター泌尿器科



Fig. 2. MRI showed the right renal tumor associated with a tumor thrombus extending to the right renal vein (arrow).

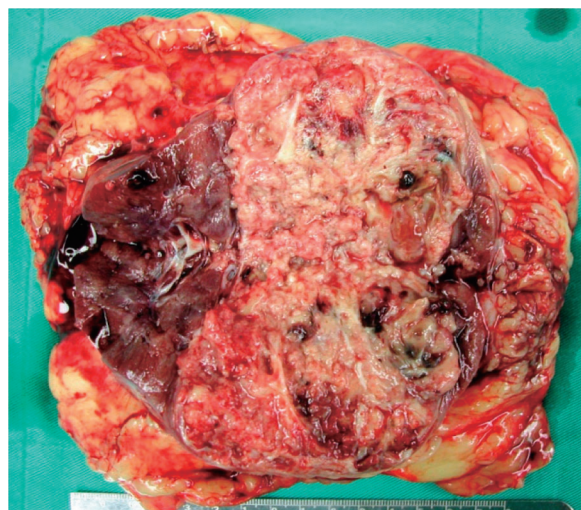


Fig. 3. Macroscopic finding was a grayish white papillary tumor in the renal parenchyma associated with the tumor thrombus extending to the right renal vein.

断した。2007年10月、開腹手術に移行可能な準備のもと、腹腔鏡下根治的右腎摘除術を施行した。腎腫瘍を

露出させずに右副腎は温存可能と術中に判断し、右副腎は温存した。腎門部リンパ節は en bloc の形で摘出した。開腹に移行することなく手術は終了した。手術時間は6時間16分、出血量は200 gであった。

肉眼的所見：右腎上極に10×7×6 cm大、灰白色の乳頭状腫瘍を認めた (Fig. 3)。腫瘍と腎盂の境界は不明瞭であった。腎静脈内に腫瘍血栓を認めた。

病理学的検査所見：好酸性の腫瘍細胞が乳頭状または管状に発育する像とリンパ球などの炎症細胞が間質に浸潤する像が認められた (Fig. 4)。腫瘍細胞のリンパ管浸潤は認められず、切除断端は陰性であった。免疫組織化学染色では、EMA, CK-M821が陽性、lectinが弱陽性、vimentin, CD10が陰性であった。UAE-1, CK-20は染色しなかった。以上から、右腎ペリニ管癌 (pT3bN0M0, INFβ, pV1b, ew-, grade 3) と診断した。

術後経過：術後21日目から補助療法としてインターフェロンα皮下注射 (オーアイエフ500万単位/週3回)を開始。2007年12月 (術後2カ月目)に左胸部痛が出現し、CTで多発骨転移 (肋骨、右腸骨、坐骨、脊椎)、傍大動脈リンパ節転移が認められた。GC療法 (ジェムシタビン 1 g/m² day 1・8・15, シスプラチン 70 mg/m² day 2 : 4週ごと) およびゾレドロン酸点滴 (4 mg : 4週ごと)を開始。6コース施行後のCTで、骨転移病変の増大を認め、治療効果はPD。2008年7月 (術後9カ月目)から、GDC療法 (ジェムシタビン 800 mg/m² day 1・8, カルボプラチン AUC=5 day 1, ドセタキセル 30 mg/m² day 8 : 4週ごと) および右腸骨、腰椎に放射線治療 (それぞれ計 30 Gy)を開始。3コース施行後のCTで、新たに多発肝転移出現を認め、治療効果はPD。2008年12月 (術後14カ月目)から、スニチニブ50 mg/日 (4週内服、2週休薬)を開始。1コース後の治療効果はSD。2009年1月 (術後15カ月目)、意識障害が出現し当院救急外来に搬送された。頭部CT, MRIで異常認められず、血

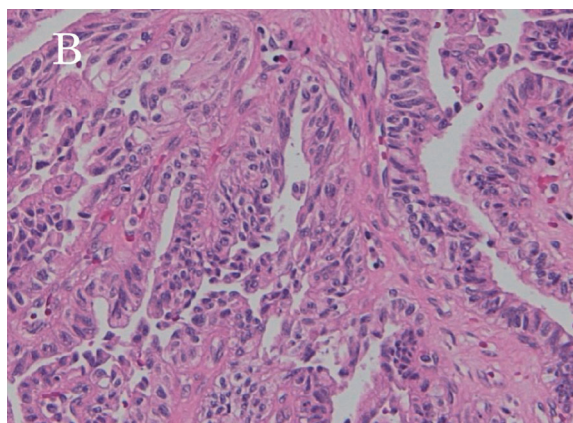
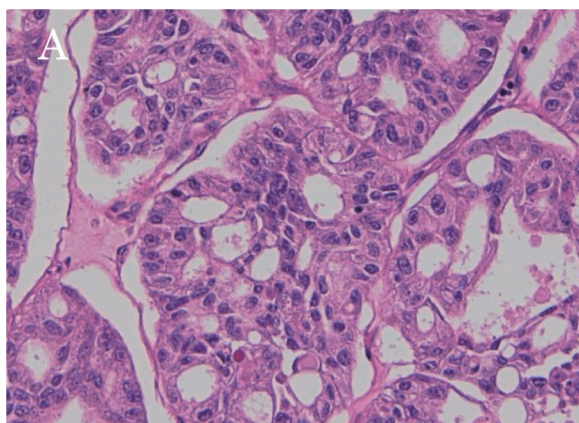


Fig. 4. Microscopic findings of hematoxylin-eosin stained sections showed papillary (A) and tubular (B) growth patterns of tumor cells.

液検査で補正 Ca 18.6 mg/dl, PTH-rP 3.7 pmol/l (正常値: 1.1 pmol/l 未満) が認められた. 補液, プレドロン酸点滴, カルシトニン点滴で高カルシウム血症治療を開始. カルシウム値の減少に伴い意識状態は改善したが, その後, 多臓器不全が進行し, 2009年3月(術後17カ月目), 吐血後に心肺停止状態となり永眠された. 死亡確認2時間後, 病理解剖を行った.

剖検所見: 右腎静脈断端に血管内腫瘍栓が認められた. 腫瘍の多発肝臓, 左副腎, 多発骨, 縦隔脂肪組織転移が認められた. 両肺の血管束および脾臓に異所性石灰化が認められた. 食道には広範な潰瘍が認められ (Fig. 5), 食道粘膜下, 粘膜内には好中球浸潤と出血が認められたが, 腫瘍の転移は認められなかった. 食道粘膜深部では大血管が破綻していた.

考 察

ベリニ管癌は腎髄質集合管を発生母地とする腫瘍で, 1987年に Cromie らにより, 腎集合管由来の腎癌として世界で初めて報告されている²⁾. ベリニ管癌の発生については未だに不明な点が多いが, 集合管の発生が尿管, 腎盂, 腎杯と同様に中腎管由来の尿管芽からである点, 免疫組織染色で尿路上皮癌とベリニ管癌



Fig. 5. Autopsy revealed an esophageal ulcer (arrow).

Table 1. Largest case series of Bellini collecting duct carcinoma

	Tokuda, et al ⁴⁾	Karakiewicz, et al ⁵⁾	Wright, et al ⁶⁾
症例数	81	41	160
平均年齢 (歳)	58	61	62
性別 (男性比率: %)	72	76	70
Stage T3 $\geq$ (%)	57	81	38
リンパ節転移 (%)	33	49	15
遠隔転移 (%)	32	20	28
手術施行 (%)	99	100	84
疾患特異的生存率			
1年 (%)	69	86	70
3年 (%)	45	68	58

では 34 β E12 や cytokeratin が陽性になる一方で淡明細胞癌など後腎由来の組織では陰性になることが多い点などから, 尿路上皮癌との関連性が示唆されている³⁾.

ベリニ管癌についての大規模な症例検討は, これまでに日本, ヨーロッパ, アメリカから報告されており⁴⁻⁶⁾, 内容は表に提示する (Table 1).

ベリニ管癌の治療に関しては根治的腎摘除術が唯一期待できる治療法であると考えられ, 過去の大規模な報告でも, 84~100%の割合で手術が施行されている⁴⁻⁶⁾. しかし, 高悪性度かつ急速進行性である点や本症例のように術直後に再発する例が多い点を考慮すると, 手術治療単独では腫瘍制御の点においては不十分である. 2007年 Stephane らは, 転移を有するベリニ管癌23例に対する gemcitabine, cisplatin 併用療法について第2相前向き研究の結果を報告している⁷⁾. 23例中, CR が1例, PR が5例で response rate は26%と有効性が期待される一方で, progression free period が7.1カ月, overall survival が10.5カ月であり十分な効果は認められていない. 2009年 Wu らの報告によると⁸⁾, ベリニ管癌の細胞株として AP3, AP8 が存在し, AP8 において topoisomerase 1 が高発現しており, topotecan, epirubicin, doxorubicin などの topoisomerase 阻害剤に対して高い感受性が示され, 今後の治療標的として期待されている. ベリニ管癌の術後補助療法としてのスニチニブ使用に関しては, Staehler らが2例報告している⁹⁾. Gemcitabine, cisplatin 併用化学療法後のセカンドラインとして, スニチニブが開始された. 2例とも病勢進行のためスニチニブは中止され, 診断から8カ月目で死亡している. 本症例においては, スニチニブにより病勢は一時的に落ち着いた様相を呈していたが, 休薬期間中に意識障害が出現した.

スニチニブ治療中の意識障害の鑑別疾患として, 脳転移や可逆性後白質脳症も考えられたが, 頭部 CT, MRI で異常所見認められず, 補正 Ca18.6 mg/dl であることから, 高カルシウム血症による意識障害と診断した. 2005年 Papworth らの報告によると¹⁰⁾, 腎細胞癌243例中37例 (15%) で PTHrP が陽性 (最高値 7.5 pmol/l) となり, 高カルシウム血症 (最高値 12.5 mg/dl) は220例中32例 (15%) に認められている. ベリニ管癌と高カルシウム血症の合併については, 調べえた限りでは症例報告1例のみであり¹¹⁾, ベリニ管癌と高カルシウム血症の合併頻度などについては詳細不明である.

剖検で広範な食道潰瘍および食道粘膜深部大血管の破綻が認められ, DIC による線溶系亢進状態が誘因となり食道潰瘍による大量出血で死亡したと推測された. 門脈圧亢進症を示唆する食道粘膜血管の増生や拡

張は認められず，食道潰瘍発症の原因は不明である．スニチニブの有害事象として，消化管穿孔の報告例はあるが，食道潰瘍の報告例はなく，スニチニブと食道潰瘍の因果関係については不明である．

ペリニ管癌に対する有効な治療方法や術後補助療法については現時点では確立されたものはなく，腫瘍発生機序の解明および分子標的薬を含めた集学的治療の確立が必要である．

結 語

若年で発症し，集学的治療に抵抗性であったペリニ管癌の1剖検例を報告した．

文 献

- 1) Carter MD, Tha S and McLoughlin MG: Collecting duct carcinoma of the kidney: a case report review of the literature. *J Urol* **147**: 1096-1098, 1992
- 2) Cromie WJ, Davis CJ and De Ture FA: Atypical carcinoma of kidney: possibly originating from collecting duct epithelium. *Urology* **13**: 315-317, 1979
- 3) Orsola A, Trais I and Raventos X: Renal collecting (Bellini) duct carcinoma displays similar characteristics to upper tract urothelial cell carcinoma. *J Urol* **65**: 49-54, 2005
- 4) Tokuda N, Naito S, Matsuzaki O, et al.: Collecting duct (Bellini duct) renal cell carcinoma: a nationwide survey in Japan. *J Urol* **176**: 40-43, 2006
- 5) Karakiewicz PI, Trinh QD, Rioux-Leclercq N, et al.: Collecting duct renal cell carcinoma: a matched analysis of 41 cases. *Eur Urol* **52**: 1140-1146, 2007
- 6) Wright JL, Risk MC, Hotaling J, et al.: Effect of collecting duct histology on renal cell cancer outcome. *J Urol* **182**: 2595-2600, 2009
- 7) Stephane O, Banu E, Annick V, et al.: Prospective multicenter phase II study of gemcitabine plus platinum salt for metastatic collecting duct carcinoma: results of a GETUG study. *J Urol* **177**: 1698-1702, 2007
- 8) Wu ZS, Lee JH, Kwon JA, et al.: Genetic alterations and chemosensitivity profile in newly established human renal collecting duct carcinoma cell lines. *BJU Int* **103**: 1721-1728, 2009
- 9) Staehler M, Schoppler G, Haseke N, et al.: Carcinoma of the collecting ducts of bellini of the kidney: adjuvant chemotherapy followed by multikinase inhibitor with sunitinib. *Clin Genitourin Cancer* **7**: 58-61, 2009
- 10) Papworth K, Grankvist K, Ljungberg B, et al.: Parathyroid hormone-related protein and serum calcium in patients with renal cell carcinoma. *Tumour Biol* **26**: 201-206, 2005
- 11) Kassouf W, Binsaleh S, Cohen DD, et al.: Bellini duct carcinoma with ovarian metastasis. *Can J Urol* **11**: 2461-2462, 2004

(Received on July 20, 2011)
(Accepted on October 7, 2011)