

腎癌術後膵転移 6 症例の臨床的検討

松本 雅裕*, 市原 浩司**, 松田 洋平*, 田口 圭介
王子総合病院泌尿器科

CLINICAL FEATURES OF SIX PATIENTS WITH PANCREAS
METASTASIS FROM RENAL CELL CARCINOMA

Masahiro MATSUKI, Koji ICHIHARA, Yohei MATSUDA and Keisuke TAGUCHI
The Department of Urology, Oji General Hospital

We retrospectively reviewed patients who underwent radical or partial nephrectomy and were followed-up in Oji General Hospital from 1992 through 2012. A total of 6 patients had disease recurrence in the pancreas during follow-up. We investigated their clinical features and treatment outcomes. The median age at diagnosis was 75 years. The median interval from nephrectomy to the detection of pancreatic metastasis was 114 months. As local therapy for metastasis, surgical resection was selected for 4 patients. On the other hand, administration of medication, including interferon alpha and sunitinib was selected for 2 patients with other simultaneous metastatic sites. One of the 4 patients with surgical resection had disease recurrence in the residual pancreas and needed additional excision. At the median follow-up of 38 months after treatment of pancreatic metastasis, one patient remained alive without evidence of disease, 3 patients were alive with recurrent disease, and 2 patients had died of the disease.

(Hinyokika Kiyo 60 : 105-108, 2014)

Key words : Renal cell carcinoma, Pancreas metastasis, Clinical outcome

緒

言

結

果

限局性腎癌に対する外科的切除後の再発率は20～30%とされる¹⁾。再発までの期間は中央値15～18カ月であり²⁾、再発の83%は5年以内に起こるとされる³⁾。一方で、初回治療から10年以上経過した晩期再発症例も報告されており、長期的な経過観察が必要である⁴⁾。主要な再発部位は、肺、骨、リンパ節、肝⁵⁾であり、膵転移は比較的稀とされる。

本検討では、当科で経過観察している腎癌術後症例のうち、異時性に膵転移を来した症例を調査し、その詳細を検討した。

対 象 と 方 法

1992年1月から2012年12月までに、王子総合病院泌尿器科にて施行した腎癌に対する手術治療は、根治的腎摘除術204例、腎部分切除術27例であった。このうち、術後に膵転移を認めた5症例、および、他院で根治的腎摘除術を施行し、当科にて経過観察中に、膵転移を認めた1症例を追加した6例を検討対象とした。患者背景、治療経過および転帰について検討を行った。

患者背景を Table 1 に示す。原発巣への治療は、1例が部分切除術であった。組織型はすべて淡明細胞型腎細胞癌であり、異型度は低～中分化であった。静脈浸潤は1例に認めた。いずれも、原発巣の手術時に転移は認めなかった。原発巣術後、膵転移の出現までに他部位への転移を3例に認めた。肺のみが2例、肺と対側副腎が1例であった。

膵転移出現時の詳細を Table 2 に示す。症例2および3は腹部症状を契機に膵転移が同定された。症例2は急性膵炎の精査、症例3はイレウスの精査が契機となった。いずれも造影CTで膵腫瘍が同定された。他の症例は、経過観察中の単純CTで膵腫瘍を認め、ドップラーエコーおよび造影CTを追加し、膵転移と同定された。画像上で膵転移が同定されるまでの期間は、中央値で114カ月であった。多発膵転移を3例に認め、1例は異時性に2個の転移が出現した。腫瘍径は最大で42mmであった。

Table 3 に膵転移同定後の臨床経過を示す。5例で病理組織学的診断がなされた。4例は転移巣摘除によるもので、1例は超音波内視鏡下穿刺吸引術での診断であった。1例は臨床経過および造影CTの所見から膵転移と診断した。症例3はイレウスの原因が膵転移によるものではなく、すでに肺転移も有していたが、イレウス解除術が必要となったことから、同時に腫瘍

* 現：砂川市立病院泌尿器科

** 現：札幌医科大学医学部泌尿器科学教室

Table 1. Status of the patients before diagnosis of pancreatic metastasis

Case No	Age*	Sex	Details of treatment for primary tumor		Details of other metastasis before detection of pancreatic metastasis			
			Procedure	Pathology	Site	Time at detection**	Treatment for metastasis	Status just before pancreatic metastasis
1	67	F	Lt Nx	pT1b, clear cell, G1, v0				Disease free
2	57	M	Lt PNx	pT1a, clear cell, G1>G2, v0	Lung	66	VATS	Disease free
3	82	M	Rt Nx	pT2, clear cell, G1, vx	Lung	96	IFN	Lung metastasis
4	79	M	Rt Nx + Rt Adx	pT2, clear cell, G2>1, vx	Lt adrenal	114	Lt Adx	Lung metastasis
					Lung	151	IFN	
5	73	M	Rt Nx	pT1a, clear cell, G1, v1				Disease free
6	77	F	Rt Nx	pT2, clear cell, G1, v0				Disease free

* Age at diagnosis of pancreas metastasis, ** Duration from surgery for primary tumor to detection metastasis, month. M: male, F: female, Nx: radical nephrectomy, Adx: adrenalectomy, VATS: video-assisted thoracic surgery.

Table 2. Status of pancreatic metastasis

Case No	Time at detection*	Subjective symptom	Site at pancreas (number)	Size (mm)
1	68	None	Head (1), Body (1), Tail (1)	12, 10, 30
2	83	Abdominal pain	Head (1)	16
	114	Abdominal pain	Tail (1)	7
3	115	None	Head (1)	15
4	175	None	Head (1), Tail (2)	21, 20, 21
5	79	None	Body (1)	37
6	119	None	Body (2), Tail (1)	10, 42, 30

* Duration from surgery for primary tumor to detection pancreatic metastasis, month.

Table 3. Clinical outcomes of the patients with pancreatic metastasis

Case No	Treatment of pancreatic metastasis	Details of other site of metastasis		Follow-up time*	The final patient status
		Site	Treatment		
1	Total pancreatectomy	Lung	IFN→Sorafenib	56	Alive with cancer
		Bone (tibia, calcaneus)	XRT (36, 39 Gy)		
2	Pancreatoduodenectomy recurrence of residual pancreas and surgical resection	Lung, thyroid	VATS, hemithyroidectomy	52	Alive with cancer
3	Tumor enucleation	Lung	IFN	24	Cancer death
4	Medication (IFN)	Lung, Liver	IFN	57	Cancer death
5	Medication (sunitinib→everolimus)	Liver	Sunitinib→Everolimus	22	Alive with cancer
6	Distal pancreatectomy	None		9	No evidence of disease

* Time from detection of pancreatic metastasis to final visit, month.

核出術を施行した。核出術後の膵再発は認めなかった。手術治療4例は、周術期に重篤な合併症は認めなかった。症例1および2はchild法で再建術を施行し、膵全摘後はインスリンおよび消化酵素配合剤の導入がなされた。残る2例は、膵転移と同時に肺および肝臓に転移を認めていたことから、薬物療法が選択された。症例4は副腎摘除後のために副腎ホルモン補充

療法中であった。そのため、血糖管理が困難となる膵全摘は選択せず、IFN投与での治療となった。症例5は、分子標的薬であるsunitinibを使用した。治療開始1コース目の副作用として、血小板減少grade2、好中球減少grade2、手足症候群grade1、発熱grade1を認めた。いずれも軽度であったが、以後の治療は25mg/日を2週投与、2週休薬のスケジュールで継

続した。合計16コースまで施行したが、膵および肝転移巣の増大を認めたため、everolimusに変更した。開始時より血清クレアチニン増加 grade 2、貧血 grade 3 を認めていたため、5 mg/日より開始した。開始1週間で、高尿酸血症 grade 2 の副作用を認め、投与開始1カ月で、高血糖 grade 1 を来した。以後、大きな副作用もなく同量にて現在も投与継続中である。

膵転移治療後の観察期間は中央値38カ月であった。外科的切除4例の中で、1例のみ癌なし生存を得た(症例6)。1例は残膵再発を来し、再度の外科的切除を要した(症例2)。膵転移同定時に肺転移を認めていた2例は(症例3, 4)、最終的に癌死した。分子標的薬を使用した2症例(症例1, 5)は、他部位に転移を認めるものの、癌あり生存として現在も経過観察中である。

考 察

腎癌膵転移の臨床的診断率は1.4~2.8%とされているが^{6,7)}、剖検例では多臓器転移の1つとして14%と比較的多い⁸⁾。膵転移の88%は異時性であり、原発巣術後から転移までの期間は中央値10年と晩期再発が多く⁹⁾、25年という報告もある¹⁰⁾。大西ら¹¹⁾は、膵転移を来した腎癌の86%が low stage で低悪性度の腫瘍であり、slow growing のために晩期再発が多いとしている。また、Sindo¹²⁾らは小径腎腫瘍の予後を検討し、静脈浸潤の有無が晩期再発の予後を規定する因子として報告している。本検討では、6例中4例が低異型度であり、1例で原発巣の静脈浸潤を認めた。膵転移同定までの期間は、中央値114カ月と晩期再発の傾向を認めた。また、膵転移同定前の他臓器転移を3例に認めたが、それらの転移出現時期も術後5年以上経過してからの再発であった。

転移発見時の症状について、東ら¹³⁾は、疼痛14%、黄疸11%、出血5%であり、45%は定期検査の中で無症状に発見されたとしている。本検討では、1例が膵炎による腹痛から発見された。この1例は、2度の膵転移がいずれも膵炎による腹痛から診断された。転移性膵腫瘍に起因する急性膵炎は、転移誘発性膵炎と呼ばれる。主膵管の機械的閉塞や腫瘍の直接浸潤、腫大した膵周囲リンパ節による血流障害が原因とされている^{14,15)}。本症例では、腫瘍による主膵管狭窄が病理組織学的に確認された。

膵転移が小径の場合には、単純CTによる早期発見は困難である。淡明細胞型腎細胞癌の画像所見を考慮すると、転移巣における造影CTでの早期濃染像が診断に有用と思われる。早期濃染する膵腫瘍の鑑別診断には、膵内分泌腫瘍、漿液性嚢胞腺腫、小細胞癌などがあげられる¹⁶⁾。また、Bassiら¹⁷⁾は腎癌膵転移22例(腫瘍径中央値30 mm)の検討で、エコー診断の感度

が100%であったとしている。

治療に関して、外科的切除が有効であるとする報告は多い¹⁸⁻²⁰⁾。Tanisら¹⁸⁾は、切除311例と非切除73例の5年全生存率は、それぞれ72.6, 14%であり、症状の有無が全生存率に寄与したと報告している。Zerbiら¹⁹⁾は、切除23例と非切除13例を比較し、5年全生存率はそれぞれ88, 47%であり、MSKCC リスク分類²¹⁾の favorable 群が外科的切除術の対象としている。なお、本検討では、外科的切除後1例に残膵再発を認めたが、残膵再発率は4%と報告されており¹⁸⁾、稀と思われる。

術式として、単発の転移であれば核出術もしくは膵部分切除術が選択可能である。しかし、多発転移や転移巣の部位によっては、膵頭十二指腸切除術や膵全摘術を要する。この場合、高侵襲手術となることや、膵全摘術後には消化酵素剤の補充とインスリンの導入が必須となるため²²⁾、手術療法の選択は術後 QOL の低下にも充分留意して、決定する必要がある。

外科的切除以外には、転移巣への放射線療法が有効とする報告もある。Saitoら²³⁾は、4例の膵転移症例に対し50 Gyの放射線照射により中央値31カ月の全生存を得たと報告している。一方で、薬物療法としては、分子標的薬の使用例が近年増加している。膵転移14例に対して、チロシンキナーゼ阻害剤であるsunitinibを投与した報告²⁴⁾では、観察期間中央値20カ月に、完全奏功14%、部分奏功14%、安定72%であり、増悪例は認めなかったとしている。鈴木ら²⁵⁾の報告では、6症例にsunitinibを投与し、観察期間中央値7カ月に完全奏功3%、部分奏功50%、安定が17%で、増悪例は認めなかった。いずれも短期間の検討ではあるが、有効性が示唆されている。一方で、肺・リンパ節・膵転移に対してsorafenibを投与し、4カ月目の時点で膵転移巣の壊死を示唆する所見を認め、27カ月間安定を継続した報告²⁶⁾もある。

腎癌治療において、全身状態が良好で転移巣が切除可能な場合は、外科的切除により生存率の延長が期待される。特に、原発巣摘除から転移出現までの期間が2年以上である場合、転移巣切除後の生存率が延長したとされる²⁷⁾。この方針は、膵転移に対しても同様であるが¹⁸⁻²⁰⁾、現時点で、薬物療法により長期生存が得られたとする多数例での報告はない。本検討では、膵転移のみであれば、手術によりQOL低下が起りうる可能性があるものの、癌なし生存が得られること、薬物療法による副作用の発生や長期使用に伴う高額な医療費を回避できること、などを患者と相談の上で手術療法を選択した。一方で、現在は5剤の分子標的治療薬が使用可能であり、これらの逐次療法と外科的切除を組み合わせることによって、長期生存が得られる症例もあるため²⁸⁾、今後は膵転移に対しても

有効性が期待される。

結 語

腎癌術後膀胱転移症例の臨床経過について検討した。異時性の腎癌膀胱転移は晩期再発が多く、原発巣の核異型度が低かった。

現在のような分子標的治療薬時代においての外科的切除は、有症状例や膀胱転移に限局していれば、術後QOL低下の可能性を充分加味したうえで、癌なし生存を得られる選択肢の1つとして、考慮すべきと考えられた。

文 献

- 1) NCCN GuidelinesTM Kidney Cancer version 2 MS-4. 2011
- 2) Sandock DS, Seftel AD and Resnick MI: A new protocol for the followup of renal cell carcinoma based on pathological stage. *J Urol* **154**: 28-31, 1995
- 3) Adamy A, Chong KT, Chade D, et al.: Clinical characteristics and outcomes of patients with recurrence 5 years after nephrectomy for localized renal cell carcinoma. *J Urol* **185**: 433-438, 2011
- 4) Miyao N, Naito S, Ozono S, et al.: Late recurrence of renal cell carcinoma: retrospective and collaborative study of the Japanese Society of Renal Cancer. *Urology* **77**: 379-384, 2011
- 5) Eggener SE, Yossepowitch O, Kundu S, et al.: Risk score and metastasectomy independently impact prognosis of patients with recurrent renal cell carcinoma. *J Urol* **180**: 873-878, 2008
- 6) Cox CE, Lacy SS, Montgomery WG, et al.: Renal adenocarcinoma: 28-year review, with emphasis on rationale and feasibility of preoperative radiotherapy. *J Urol* **104**: 53-61, 1970
- 7) Klugo RC, Detmers M, Stiles RE, et al.: Aggressive versus conservative management of stage IV renal cell carcinoma. *J Urol* **118**: 244-246, 1977
- 8) Saitoh H: Distant metastasis of renal adenocarcinoma. *Cancer* **48**: 1487-1491, 1981
- 9) Sellner F, Tykalsky N, Santis MD, et al.: Solitary and multiple isolated metastases of clear cell renal carcinoma to the pancreas: an indication for pancreatic surgery. *Ann Surg Oncol* **13**: 75-85, 2006
- 10) 横西哲広, 伊藤悠亮, 逢坂公人, ほか: 腎癌術後25年目に膀胱転移を来した1例. *泌尿紀要* **56**: 629-633, 2010
- 11) 大西哲郎, 大石幸彦, 飯塚典男, ほか: 腎細胞癌の腎摘後後に孤立性転移を来した7症例の臨床的特徴. *日泌尿会誌* **86**: 1538-1542, 1995
- 12) Sindo T, Masumori N, Kobayashi K, et al.: Long-term outcome of small, organ-confined renal cell carcinoma(RCC) is not always favourable. *BJU Int* **111**: 941-945, 2013
- 13) 東 浩司, 小泉貴裕, 橋根勝義, ほか: 腎細胞癌膀胱転移の2例. *西日泌尿* **65**: 276-279, 2003
- 14) Chowhan NM and Madajewicz S: Management of metastases-induced acute pancreatitis in small cell carcinoma of the lung. *Cancer* **65**: 1445-1448, 1990
- 15) Hung SS and Ardalan B: Metastasis-induced acute pancreatitis. *West J Med* **155**: 176-178, 1991
- 16) 小井戸一光, 廣川直樹, 佐藤大志, ほか: 膀胱癌の画像診断 腎癌膀胱転移の画像診断. *消外* **28**: 1031-1038, 2005
- 17) Bassi C, Butturini G, Falconi M, et al.: High recurrence rate after atypical resection for pancreatic metastases from renal cell carcinoma. *Br J Surg* **90**: 555-559, 2003
- 18) Tanis PJ, van der Gaag NA, Busch ORC, et al.: Systematic review of pancreatic surgery for metastatic renal cell carcinoma. *Br J Surg* **96**: 579-592, 2009
- 19) Zerbi A, Ortolano E, Balzano G, et al.: Pancreatic metastasis from renal cell carcinoma: which patients benefit from surgical resection? *Ann Surg Oncol* **15**: 1161-1168, 2008
- 20) Law CH, Wei AC, Hanna SS, et al.: Pancreatic resection for metastatic renal cell carcinoma: presentation, treatment, and outcome. *Ann Surg Oncol* **10**: 922-926, 2003
- 21) Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, et al.: Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* **17**: 2530-2540, 1999
- 22) 豊田健太郎, 高折恭一, 上本伸二, ほか: 腎全摘後の栄養管理. *胆と膵* **32**: 529-534, 2011
- 23) Saito J, Yamanaka K, Sato M, et al.: Four cases of advanced renal cell carcinoma with pancreatic metastasis successfully treated with radiation therapy. *Int J Clin Oncol* **14**: 258-261, 2009
- 24) Medioni J, Choueiri TK, Zinzindohoue F, et al.: Response of renal cell carcinoma pancreatic metastasis to sunitinib treatment: a retrospective analysis. *J Urol* **181**: 2470-2475; discussion 2475, 2009
- 25) 鈴木一実, 松井宣昭, 森田辰男: スニチニブにて治療された膀胱転移を有する腎細胞癌. *泌尿器外科* **24**: 289-292, 2011
- 26) Beck J, Bellmunt J and Escudier B: Long-term stable disease in metastatic renal cell carcinoma: sorafenib sequenced to sunitinib and everolimus: a case study. *Med Oncol* **28**: 1379-1383, 2011
- 27) van der Poel HG, Roukema JA, Horenblas S, et al.: Metastasectomy in renal cell carcinoma: a multicenter retrospective analysis. *Eur Urol* **35**: 197-203, 1999
- 28) 池端良紀, 高橋 聡, 北村 寛, ほか: 分子標的薬治療後の転移巣摘除術により長期寛解を得た転移性腎癌の1例. *泌尿紀要* **59**: 369-372, 2013

(Received on August 22, 2013)
(Accepted on November 20, 2013)