

放射線照射後40年を経て発生した乳頭状腎細胞癌の1例

大西 健太, 穴井 智, 家村 友輔, 中井 靖
三宅 牧人, 千原 良友, 田中 宣道, 藤本 清秀
奈良県立医科大学泌尿器科学教室

A CASE OF PAPILLARY RENAL CELL CARCINOMA
40 YEARS AFTER RADIATION THERAPY

Kenta ONISHI, Satoshi ANAI, Yusuke IEMURA, Yasushi NAKAI,
Makito MIYAKE, Yoshitomo CHIHARA, Nobumichi TANAKA and Kiyohide FUJIMOTO
The Department of Urology, Nara Medical University

Here, we report a case of papillary renal cell carcinoma in a 47-year-old woman. In 1970 (at 5 years old), she was diagnosed with Wilms tumor in her right kidney, and underwent surgery. However, nephrectomy was not possible. Consequently, she received radiation therapy (61.5 Gy) at the former hospital. Thereafter, the patient regularly visited her physician and had no further problems. In 1998 (at 33 years old), blood was detected in her urine, and renal cell carcinoma was suspected. A computed tomography (CT)-guided biopsy was performed, but tissue collection was difficult due to calcification of the renal parenchyma after radiation treatment. The patient was followed closely without treatment. Since 2003, the patient on her own volition stopped visiting the hospital. Her symptoms gradually worsened and in October 2012 (at 47 years old), she was admitted to our hospital. Based on the imaging findings, a right renal pelvic tumor was suspected. Despite various examinations, including retrograde pyelography, a definitive diagnosis could not be made. Following detailed examinations, we observed that the tumor had developed bone metastases. We started chemotherapy consisting of gemcitabine and cisplatin, but the tumor was resistant to the treatment. Renal cell carcinoma was suspected based on the biopsy results for bone metastasis, and consequently, targeted therapy (pazopanib) was started. However, the patient died in August 2014 (at 49 years old) because of progression of the disease. An autopsy revealed the definitive diagnosis to be papillary renal cell carcinoma type 2.

(Hinyokika Kiyo 63 : 69-73, 2017 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_63_2_69)

Key words : Radiation carcinogenesis, Papillary renal cell carcinoma

緒 言

放射線治療後の有害事象としては、急性期では放射線宿酔、照射部位の皮膚炎、脱毛や骨髄抑制が認められ、晩期では皮膚・組織の硬結、慢性炎症、白内障、神経障害や放射線発癌などが挙げられる。放射線発癌は被曝後、数年から数十年の潜伏期間をおいて生じると知られている¹⁾。また、腎腫瘍に対して放射線治療が行われることは比較的稀である。今回、われわれは幼少期の腎腫瘍に対して放射線治療を施行し、照射後42年目に腎実質の高度菲薄化と周囲の石灰化を来した状態で発生した乳頭状腎細胞癌の1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者 : 47歳, 女性
主 訴 : 肉眼的血尿
既往歴 : 5歳時, 右腎腫瘍
家族歴 : 祖母, 膀胱癌

現病歴 : 1970年(5歳)に転倒した際に右下腹部を打撲し、近医入院中に右腎腫瘍(Wilms腫瘍疑い)を指摘され、開腹手術を施行されたが、腫瘍周囲の癒着が強く、摘除困難であったため放射線治療(61.5 Gy)が施行された。その後は、当院放射線科に転医し、定期的なフォローアップを受け、問題なく経過していた。1998年(33歳)に無症候性肉眼的血尿を認め、当科紹介受診となった。膀胱鏡では膀胱内に異常を認めず、右尿管口より血尿を認めた。画像上、右腎の周囲は石灰化で覆われており、正常構造をまったく同定することはできず、多房性嚢胞の形態を示し、腎内に充実性腫瘍は認めなかった。尿細胞診では異常なかったが、肉眼的血尿が持続しており、悪性腫瘍の可能性も否定できず組織確認目的でCTガイド下生検が行われた。病理検査結果は線維組織のみで悪性所見を認めず経過観察となり、2003年以降は通院を自己中断していた。2012年10月(47歳)に肉眼的血尿の増悪を認め、近医にて膀胱鏡で右尿管口より血尿を認め、画像所見より右腎盂癌が疑われ、当科再診となった。

現 症：身長 152 cm, 体重 42.2 kg. 右側腹部に腰部斜切開痕と放射線治療後の皮膚瘢痕と硬化を認めた。腹部所見を含め理学的には明らかな異常を認めず。

検査所見：血液生化学検査では Hb 10.3 g/dl と軽度貧血, 尿検査で血膿尿を認めた。その他, 異常なく, 尿細胞診は class II であった。

画像検査所見：

KUB：右腎は高度石灰化を呈していた (Fig. 1a)。

CT：右腎実質は高度皮薄化しており, 周囲は石灰化で覆われていた。

MRI：腎盂内に不均一な 13 mm 大の腫瘤を認めた (Fig. 1b)。

経 過：初診時の画像検査で右腎は高度菲薄化と石灰化を認めており, 腫瘤が良悪性の判別がつかず, 本

人の希望もあり, 画像で経過観察の方針となった。腫瘤は徐々に増大傾向を示し, 悪性の可能性を考え, 精査の必要性について説明したが, 侵襲的な検査を希望せず, 定期的な画像検査によるフォローを継続した。しかし, その6カ月後には腰椎・仙骨・腸骨に多発骨



Fig. 1. KUB showed calcification of the renal parenchyma after radiation treatment in her right kidney (Fig. 1a) and MRI showed extreme thinning of right renal parenchyma and heterogeneous tumor in her right renal pelvis (circle) (Fig. 1b).



Fig. 2. MRI showed the tumor with developed bone metastases (circle) (Fig. 2a). We performed retrograde pyelography. There was severe stenosis in the upper ureter and no obvious defect was seen in the renal pelvis (Fig. 2b). After chemotherapy, computed tomography revealed the tumor invading the inferior vena cava with formation of tumor thrombus (dotted circle) (Fig. 2c).

転移 (Fig. 2a) を認めた。その後、一時通院を自己中断したが、発熱・腰痛を認め、当科再診となり、2014年2月に右腎盂癌の診断目的で逆行性尿路造影を行った。L4 レベルで尿管狭窄があり、狭窄部以遠はガイドワイヤーや尿管カテーテルの挿入はできず、造影ではかろうじて腎盂内まで造影剤の通過を認めたが、少量のみの造影で腎盂の形態は不明で mass の同定も困難であった (Fig. 2b)。この際の尿細胞診は class II であった。原発巣の組織採取に関して、放射線治療後の癒着・皮膚の硬化で外科的切除は困難で、また、腎実質周囲の石灰化のため経皮的な生検は困難、さらに尿管狭窄も認めたため経尿道的に組織採取は困難であると考えられた。骨生検は可能であると考えられたが、これまでの経過の中で急激に病状が進行しており、早期の治療介入が必要と考え、尿路上皮癌の確定診断は得られなかったものの、画像所見から右腎盂癌を疑い、2014年3月より化学療法 (GC 療法: GEM 1,000 mg/m², CDDP 70 mg/m²) を開始となった。ところが、2コース終了時に多発肺転移および腫瘍の下大静脈内進展 (Fig. 2c) を認め、効果判定は PD であった。なお、この化学療法中に、仙骨転移巣の疼痛に対して症状緩和目的で放射線照射 (37.5 Gy) 施行した。また、第3腰椎の骨転移巣に対しては骨セメントを施行し、その際に骨生検を行ったが、線維組織のみで診断は不能であった。再度、腰椎骨転移巣に対し切開生検法を行ったところ、髄腔内および骨周囲に短紡錘形細胞が束状に認めるものの、検体量が少なく挫滅・変性を伴っており、明確な組織型の判定は困難であった (Fig. 3)。免疫染色において、 α SMA・desmin・S100・CD34 が陰性であることから間葉系への分化は認めず、CK20・p63・uroplakin 2 が陰性であることから腎盂癌も否定的であった。また、WT-1・CD56 陰性であることから Wilms 腫瘍の再発も否定的で、CK7・

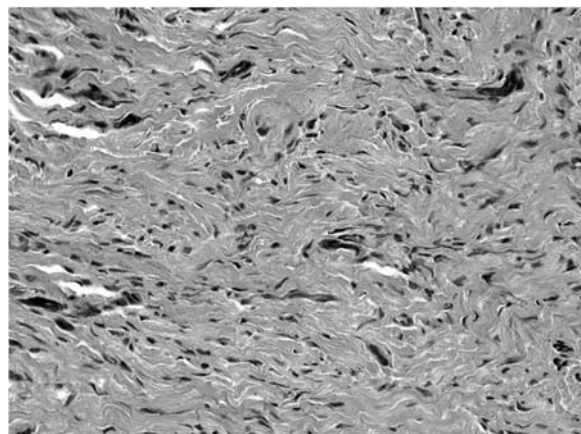
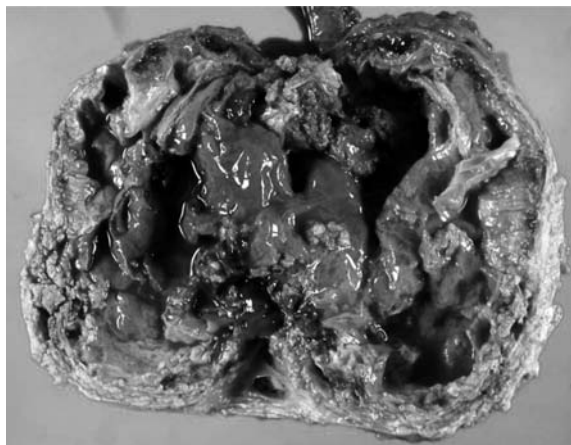
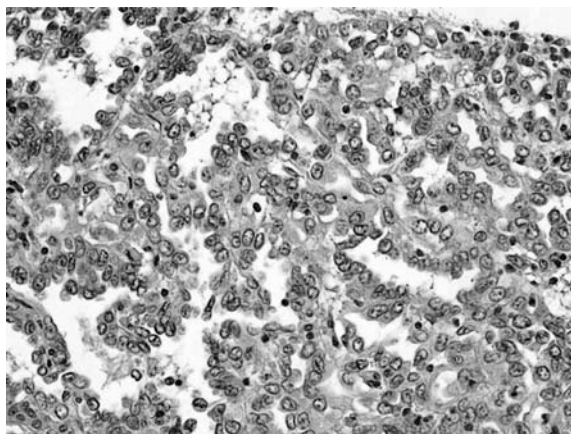


Fig. 3. Pathological findings of bone metastasis biopsy showed that the tumor had spindle-like cells by HE staining, but was difficult to diagnose due to lack of amount of samples, which were highly crushed and degenerated.

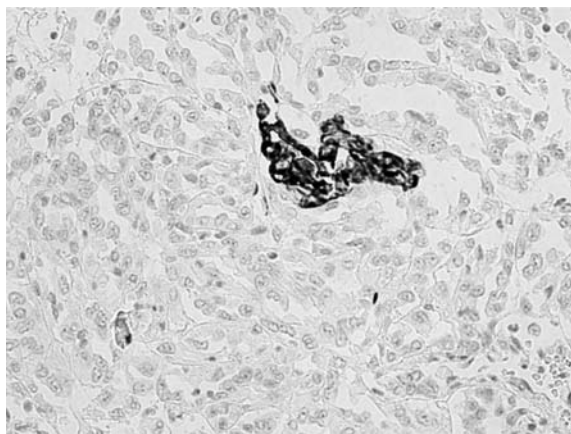
PAX8 が陽性を示すことから腎細胞癌を第一に考えた。最終的に病理組織診断は metastasis of renal cell carcinoma (sarcomatoid differentiation) 疑いとし、パ



a



b



c

Fig. 4. We underwent an autopsy after her death. Right kidney was coated with thick calcified lesion and a solid tumor was found in calcification (Fig. 4a). The autopsy revealed tumor characterized by papillae covered with large cells containing eosinophilic cytoplasm and large, spherical nuclei with prominent nucleoli by HE staining (Fig. 4b). Cytokeratin 7 by immunostaining was positive (Fig. 4c).

ゾパニブ (400 mg/day) を開始したが、開始 2 週間後に病勢進行に伴う全身状態の悪化を認め、2014 年 8 月に死亡した。本症例は死後に剖検を行った。

剖検所見：開腹所見で癌の腹膜浸潤による右側結腸から肝の高度癒着を認め、胸・腹水を認めた。右腎周囲は全周性に厚い石灰化で覆われて高度硬化しており、内部は肉眼的に充実性腫瘍が広がっており正常腎実質は同定できなかった (Fig. 4a)。腫瘍性病変の HE 染色では大型の核異型を伴う腫瘍細胞を認め、偽重層配列・好酸性細胞質を有し、乳頭状に増殖していた (Fig. 4b)。また、免疫染色にてサイトケラチン 7 に陽性 (Fig. 4c) を示すことから、乳頭状腎細胞癌 type 2 と診断された。腫瘍は腹膜浸潤を来とし、左副腎・両肺・肝・脾・食道・直腸・骨に転移を認めた。なお、免疫染色にて WT1 は陰性で Wilms 腫瘍の成分は認めなかった。

考 察

乳頭状腎細胞癌は腎細胞癌の 10~15% を占め、type 1 は 60 歳以上の高齢者に多く、再発・転移は稀で予後が良好であるのに対し、type 2 は 10~40 歳代の若年者に発生し癌発見時に転移を伴っていることが多く予後は不良である。

さて、本症例では、幼少期の腎腫瘍への放射線治療後 40 年以上を経て、繰り返す無症候性肉眼的血尿の精査を行った。右腎は放射線治療後の影響で正常解剖構造を失っており、診断がきわめて困難であった。既往と画像所見から鑑別診断として Wilms 腫瘍の再発や腎盂癌、腎癌、また肉腫などの間葉系腫瘍の可能性を考えた。しかし、診断に用いる組織採取は容易ではなかった。放射線治療の癒着・皮膚の硬化で外科的切除は困難で、さらに尿管狭窄も認めるため経尿道的な組織採取も困難であった。また、再度経皮的な生検も考慮されたが、やはり高度石灰化でコーティングされた腎を貫いて腫瘍組織を回収することは CT ガイド下生検の技術が進歩した現在でも困難と予想される。

そこで骨転移巣に対して生検を行ったが、生検で得られた検体は量が少なく、挫滅・変性強く判定は困難で、HE 染色では実際の剖検時の組織所見とは異なる像であった。骨由来の繊維芽細胞が多く、束状に広がる spindle cell にみえ、肉腫様癌の可能性が考えられた。免疫染色において腎細胞癌の診断に至ったが、骨生検のみでは組織学的分類までは困難であった。一般的に骨生検での正診率は 70~90% 程度と報告されている²⁾。骨生検には針生検法と切開生検法があり、針生検法の方が侵襲は少ないが診断に十分な検体量が得られないことも多い³⁾。今回の検体は切開生検法にもかかわらず腫瘍細胞が少ない上に骨由来の繊維芽細胞が多く、腫瘍細胞の脱分化を来した像を見ている可能性が考えられた。少なくとも剖検検体では sarcomatoid な成分は認めなかったため、骨生検の検体の採取した組織の腫瘍細胞が少なかったためと考えられる。骨生検において腫瘍量の多い組織採取が必要と考えられる。

また、今回の乳頭状腎細胞癌の発生時期については、血尿を契機に生検された 33 歳時にすでに発生していた可能性は否定できないが、当時腫瘍性病変は認めず、また、当科再診 (47 歳時) 後のきわめて急速な進展を考えると腎癌の発生は比較的晩期に起こったと考える。以前の無症候性肉眼的血尿は別の原因 (腎盂や尿管粘膜の放射線性の炎症に伴う出血など) が考えられる。

さらに、乳頭状腎細胞癌の発生原因についても放射線治療後の影響が否定できないと思われる。放射線発癌は被曝後数年から数十年の潜伏期間において生じる晩発影響と知られており、放射線照射に伴う DNA 損傷が原因となって突然変異が生じ、遅発性の突然変異が集積することで癌発症の増加に繋がると考えられている¹⁾。放射線発癌は放射線二次癌と放射線誘発癌に分類される⁴⁾。放射線二次癌は、初回の一次癌の放射線治療の照射野あるいはその近傍に発生し一次癌と組織型が異なる癌のことである。ただし、同一組織内で

Table 1. The cases of radiation-induced renal cell carcinoma

症例	原疾患	原疾患への治療法	放射線照射時の年齢	腎癌診断時の年齢	腎癌への治療法	腎癌の組織	予後
1	神経芽細胞腫 (後腹膜)	外科的切除後に術後補助放射線療法	1 歳 4 カ月	32 歳	外科的切除	Clear cell carcinoma	腎摘後 8 年間再発なく生存
2	神経芽細胞腫 (後腹膜), 肝転移	外科的切除と肝への放射線照射	7 カ月	35 歳	外科的切除	Clear cell carcinoma	腎摘後 2 年間再発なく生存
3	精巣腫瘍 (セミノーマ)	高位精巣摘除 + 傍大動脈 LN 領域に放射線照射	39 歳	64 歳	外科的切除後に補助放射線療法	Clear cell carcinoma	遠隔転移を認めるが腎摘後 5 年間は生存
4	神経芽細胞腫 (後腹膜)	放射線照射後に外科的切除	2 歳	36 歳	外科的切除	Papillary renal cell carcinoma	遠隔転移を認めるが腎摘後 12 年間は生存
5	副腎皮質癌	外科的切除後に術後補助化学療法・放射線療法	10 カ月	11 歳	外科的切除	Clear cell carcinoma	腎摘後 2 週間で死亡
自験例	Wilms 腫瘍疑い	放射線療法	5 歳	47 歳	分子標的薬	Papillary renal cell carcinoma	治療開始後 2 週間で死亡

あっても、発生臓器が異なり転移が否定されるほどの潜伏期間（固形癌なら5年以上）を有する場合や発生臓器が同一であるが潜伏期間が10年以上である場合は二次癌と定義する。放射線誘発癌は放射線照射時には癌が存在していなかったが、その放射線照射野に発生した癌のことである。

放射線二次癌は放射線治療後の約0.5%に起こる⁵⁾と言われており、基礎疾患として子宮癌、乳癌、悪性リンパ腫などが多く、発生する二次癌としては軟部肉腫が最も多く、白血病、大腸・皮膚・膀胱癌が続き、潜伏期間は平均15年と言われている⁶⁾。

放射線感受性の低い腎臓への放射線発癌は非常に稀で、文献的報告例は少ない。検索しえる限り海外で放射線誘発癌についての報告例は5例あり、放射線照射後10~35年目で発癌し、組織型は clear cell type が多い。外科的切除が可能であった症例の中には長期生存を得られている症例も存在する (Table 1)^{7,8)}。

本症例では、一次癌の病理学的所見がないものの、放射線二次癌の可能性が考慮される。さらに、本症例では5歳時に Wilms 腫瘍に罹患したとされるが、40年以上も前であることから、治療前にCT検査や超音波検査などの精査や実際に生検によって確定診断を行ったかどうかなどを含めて詳細は不明である。腹部打撲後であり腎外傷後の血腫であった可能性も否定できない。そうであれば放射線誘発癌の可能性も考えられる。いずれにしても幼少期の腫瘍の組織所見がないため議論は困難であるが、放射線発癌の可能性にも留意すべきである。

放射線治療は近年の技術の発達により局所癌の制御や再発リスクの軽減など予後の改善を見込める優れた治療法である。癌に対する放射線治療後で長期生存が得られている患者が増えている一方で、放射線の特性上、治療自体がもたらす長期的な副作用についても目を向けるべきである。放射線治療によって得られる恩恵と放射線発癌発生のリスクを考え、治療方針を選択すべきで、特に小児例においては生命予後を考えて慎重に行うべきである。

今回、当科受診時は画像所見では診断がつかず、組織採取が困難であることで良悪性の鑑別がわからず、侵襲的検査に対する患者同意が得られず経過観察せざるを得なくなり、経過中、急激な腫瘍進展を来し死亡した。放射線治療後の症例、特に小児例については定期的なフォローアップが必要で、今後、同様の経過を示せば積極的に悪性を疑い、治療を早々に開始すべきであると考えられる。

結 語

当科で経験した幼少期の腎腫瘍に対する放射線治療後40年以上を経て発生した乳頭状腎細胞癌の1例について文献的考察を加えて報告した。本症例は放射線治療後の影響で組織採取が困難で診断に苦慮し、剖検で確定診断を得た。放射線治療に伴う放射線発癌の可能性についても留意する必要があると思われる。

本論文の要旨は、第231回日本泌尿器科学会関西地方会において発表した。

文 献

- 1) 渡邊直行: 小児への放射線の影響. 小児科 **54**: 1803-1842, 2013
- 2) 吉田雅博, 筑紫 聡, 水野正昇, ほか: 転移性骨腫瘍における CT ガイド下生検. 関節外科 **28**: 10-14, 2009
- 3) 山崎滋孝: 骨腫瘍 病理診断の進め方と新 WHO 分類. Lab Clin Pract **23**: 19-25, 2005
- 4) 福本 学, 松本康男, 上羽哲也, ほか: 放射線治療後の二次癌. 放射線研究 **38**: 421-435, 2003
- 5) Berrington de Gonzalez A, Curtis RE, Kry SE, et al.: Proportion of second cancers attributable to radiotherapy treatment in adults; a cohort study in the US SEER cancer registries. Lancet Oncol **12**: 353-360, 2011
- 6) 藤井誠志, 太田陽介, 檜垣栄治: 放射線治療に伴う二次がん. 病理と臨 **33**: 35-43, 2015
- 7) Vogelzang NJ, YANG X, Goldman S, et al.: Radiation induced renal cell carcinoma: a report of 4 cases and review of literature. J Urol **160**: 1987-1990, 1998
- 8) Andler W, Havers W, Stambolis Ch, et al.: Renal cell carcinoma following radiation therapy for an adrenal cortical carcinoma. J Pediatr **93**: 634-636, 1976

(Received on May 17, 2016)

(Accepted on October 5, 2016)