

腎癌術後25年目に膵転移を来した1例

横西 哲広^{1*}, 伊藤 悠亮¹, 逢坂 公人¹, 小宮 敦¹
 小林 一樹¹, 酒井 直樹¹, 野口 純男¹, 岸 洋一¹
 里見 佳昭², 茂垣 雅俊³, 津浦 幸夫⁴, 水野 伸彦⁵
 池田伊知郎⁵

¹横須賀共済病院泌尿器科, ²里見腎・泌尿器科, ³横須賀共済病院外科
⁴横須賀共済病院病理科, ⁵横浜南共済病院泌尿器科

PANCREATIC METASTASIS FROM RENAL CELL CARCINOMA 25 YEARS AFTER RADICAL NEPHRECTOMY

Tetsuhiro YOKONISHI¹, Yusuke ITO¹, Kimito OSAKA¹, Atsushi KOMIYA¹,
 Kazuki KOBAYASHI¹, Naoki SAKAI¹, Sumio NOGUCHI¹, Hiroichi KISHI¹,
 Yoshiaki SATOMI², Masatoshi MOGAKI³, Yukio TSUURA⁴, Nobuhiko MIZUNO⁵
 and Ichirou IKEDA⁵

¹The Department of Urology, Yokosuka Kyosai Hospital

²The Satomi Renal and Urological Clinic

³The Department of Surgery, Yokosuka Kyosai Hospital

⁴The Department of Pathology, Yokosuka Kyosai Hospital

⁵The Department of Urology, Yokohama Minami Kyosai Hospital

We report a case of pancreatic metastasis from renal cell carcinoma detected 25 years after radical nephrectomy. A 74-year-old man, who had undergone radical nephrectomy for renal cell carcinoma at age 49, was found by computed tomography to have a strongly enhanced mass on the pancreatic head. The patient underwent pancreaticoduodenectomy and the pathological diagnosis was metastatic renal cell carcinoma. This was evidently a slow growing tumor because the metastatic pancreas tumor was well demarcated and the metastasis was found 25 years after the primary operation. Aggressive surgical treatment of isolated metastatic lesions offers a chance of long-term survival. Patients with a history of RCC should undergo a long-term follow-up to detect and evaluate metastasis to pancreas as well as other organs.

(Hinyokika Kijo 56 : 629-633, 2010)

Key words : Renal cell carcinoma, Pancreatic metastasis, Late recurrence

緒 言

腎癌は肺、骨、肝などへ血行性転移を来しやすいが膵臓への転移は比較的少ない。今回われわれは腎摘出術後25年目に膵転移を来した症例を経験したので文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：74歳，男性

主訴：なし

家族歴：特記事項なし

既往歴：49歳時に左腎細胞癌に対し左根治的腎摘出術を施行。腫瘍は45×40 mm大，病理学的所見はpT3aN0M0, clear cell carcinomaであった。その後追加治療なく外来にて経過観察されていた。

現病歴：2008年1月，フォローアップの造影CT検査にて膵頭部に造影効果の強い腫瘍を認め，精査加療目的にて当科紹介受診となった。

初診時身体所見：発熱なし，結膜に貧血，黄疸なし。腹部に圧痛なし。

血液学的所見：ガストリンが1,745 pg/ml（正常値42～200 pg/ml）と高値を示した以外に異常は認めず，腫瘍マーカーはすべて正常であった。

画像検査所見：ダイナミックCTを施行したところ膵頭部に直径23 mmの早期濃染する腫瘍を認めた（Fig. 1）。リンパ節，他臓器に異常所見は認めなかった。腹部MRIにてCTと同部位にT1強調画像で低信号，T2強調画像で高信号を呈する腫瘍を認めた。血管造影にて膵頭部に著明に濃染する腫瘍を認め，大膵動脈，背側膵動脈からのfeederを認めた（Fig. 2）。

以上よりガストリノーマなどの原発性膵腫瘍もしくは腎癌膵転移が疑われたため消化器外科へ併診し，

* 現：神奈川県ハビリテーション病院泌尿器科

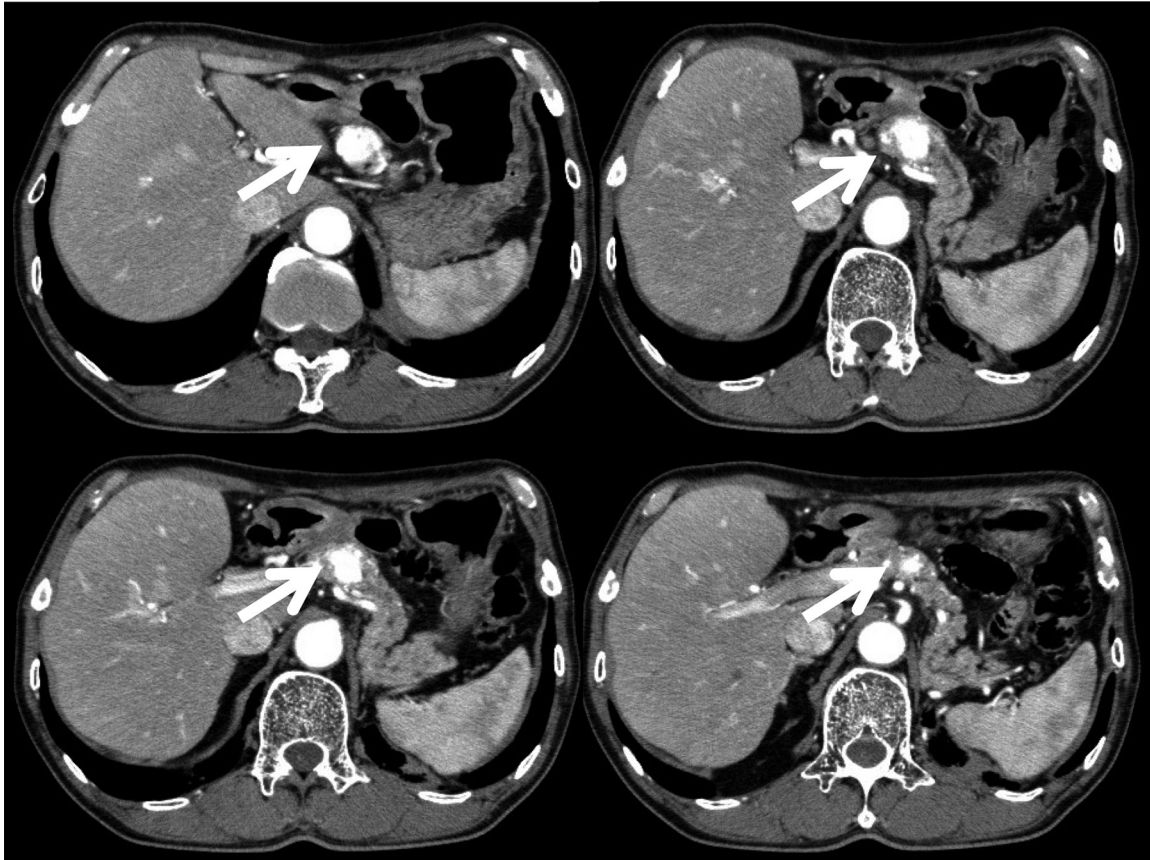


Fig. 1. Dynamic CT shows high density tumor in the head of pancreas, which was enhanced in the early phase, and washed out in the late phase.

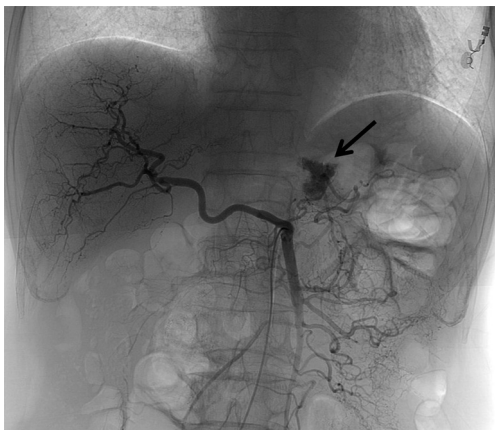


Fig. 2. Angiography shows tumor stain in the head of pancreas, which was fed by dorsal pancreatic artery and great pancreatic artery.

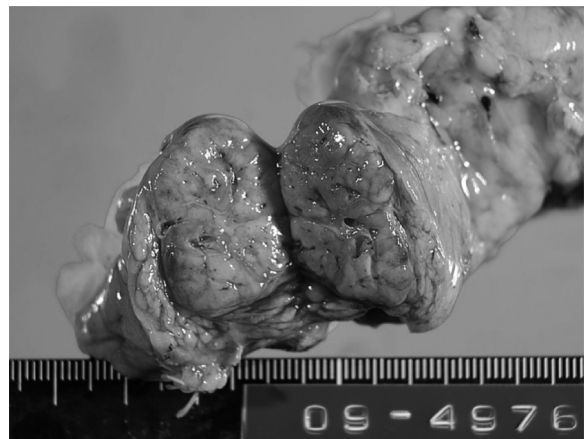


Fig. 3. Surgical specimen shows a yellow tumor in the head of pancreas.

2009年7月膵頭十二指腸切除術を施行。摘出標本は膵頭部に約25×20 mm大の腫瘍を認め、断面は黄色であった (Fig. 3)。術後18日目に退院した。

病理組織学的所見：23×22×16 mm大の淡黄色充実性で周囲との境界が比較的明瞭な分葉状に増殖する腫瘍組織を認めた。類円形の核と淡明な細胞質を有する腫瘍細胞が血管に富む間質を少量介在させながら胞巣状、髄様に増殖しており (Fig. 4)、診断は renal cell

carcinoma, clear cell carcinoma, grade 2であった。ガストリン免疫染色を再検したが陰性であった。切除断端は陰性、摘出したリンパ節に転移は認めなかった。

術後経過：完全切除しえたと考えられ追加治療は行っておらず、術後8カ月経過したが再発は認めていない。また血中ガストリン値は1,529 pg/mlと高値継続しているため現在消化器外科にて異所性ガストリノーマ疑いとして副甲状腺、下垂体を精査予定である。

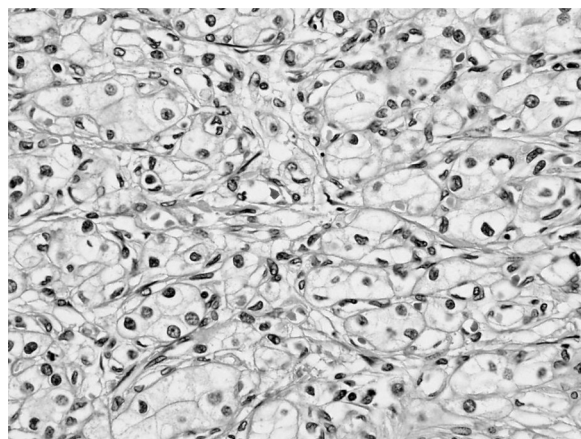


Fig. 4. Histological findings shows metastatic renal cell carcinoma G2, with characteristically clear cytoplasm.

考 察

腎癌は肺, 骨, 肝などへ血行性転移を来しやすいが, 膵転移の頻度は2.8%とされ多くはない¹⁾. Saitoh による1,451例の腎癌剖検例の報告では, 膵転移の発症率は多臓器転移の1つとして14%, 膵単独として1%であったとしている²⁾.

腎癌の転移の多くは術後数年以内に出現することが一般的だが, 中には緩徐なパターンの増殖を示す slow growing type が存在し, 転移出現までの期間は10年以

上に及ぶ場合がある³⁾. 本邦で報告された膵転移までの最長期間は39年であり⁴⁾, 調べた限りでは自験例は3番目に長かった.

腎癌術後15年以上経過して膵転移を来した本邦の報告例は自験例も含めると20例のみであった (Table 1). 男性は15例, 女性は5例だった. 膵転移発見時年齢は平均68歳だった. 原発は右腎が11例, 左腎が9例であった. 膵臓転移部位は頭部が9例, 体部が10例, 尾部が8例だった. 膵臓以外に転移を認めたのは4例だった.

原発巣の臨床病期や病理所見の記載がないものが多く晩期再発の原発巣の特徴は明らかではなかったが, 大西ら⁵⁾の検討によると膵転移を来した腎癌は大半が low stage の低悪性度の腫瘍であり, このような腫瘍に slow growing type が多く晩期再発を来すものが多いと推測される.

症状は閉塞性黄疸や体重減少, 腹痛, 貧血を来す場合もあるが大半は症状がなく, 偶発的に画像検査で発見されている.

腎癌のフォローアップに明確な至適観察期間はない. われわれの集計では4例 (20%) に膵以外に転移を認めた (Table 1). 1例は膵転移と同時期に腎転移を認め, ほか3例はいずれも肺転移後に膵転移を来していた. その内の1例は腎癌術後12年目に肺転移を認め, その後さらに11年を経過して膵転移を来した

Table 1. Clinical features of pancreatic metastasis from renal cell carcinoma, occurring more than 15 years after nephrectomy

Case	First author	Year	Age	Sex	Primary site	Disease-free interval (year)	Previous metastases	Metastatic site	Operation	Survival (month)
1	Yamamoto	1991	66	F	Lt	17	None	Body + tail	DP	2, alive
2	Aikou	1993	63	F	Lt	19	None	Head	PD	6, alive
3	Oonishi	1995	63	M	Rt	19	None	Head	PP	19, alive
4	Matsuda	1995	69	F	Lt	18	Kidney	Head	TP	11, alive
5	Hayashi	1996	71	M	Rt	15	None	Body + tail	DP	22, alive
6	Matsuo	1996	62	M	Rt	16	None	Body + tail	DP	7, alive
7	Akaike	1998	68	F	Rt	21	None	Head	PD	8, alive
8	Nakagawa	1999	72	M	Lt	17	None	Head	PD	7, alive
9	Okazaki	2000	57	M	Rt	16	None	Head, body + tail	TP	51, alive
10	Tajiri	2001	67	M	Rt	22	None	Body + tail	DP	6, alive
11	Uemura	2003	70	M	Rt	17	None	Body	Extirpation	14, alive
12	Motoi	2004	76	M	Lt	17	None	Head	PD	?
13	Ando	2004	72	M	Lt	20	None	Tail	DP	14, alive
14	Nakanishi	2006	69	M	Rt	26	None	Body	DP	15, alive
15	Yamaguchi	2006	89	F	Rt	39	None	Tail	Extirpation	POD 53, alive
16	Karube	2007	74	M	Rt	19	None	Body + tail	DP	11, alive
17	Hirayama	2008	55	M	Lt	15	Lung	Head	PD	2, alive
18	Okamura	2009	68	M	Rt	23	Lung	Body	DP	?
19	Tokuyama	2009	62	M	Lt	18	Lung	Body	DP	11, alive
20	Yokonishi	2010	74	M	Lt	25	None	Head	PD	8, alive

Rt: right, Lt: Left, PD: pancreaticoduodenectomy, TP: total pancreatectomy, DP: distalpancreatectomy, PP: partial pancreatectomy, POD: postoperative day.

た⁶⁾。このことから腎癌術後10年以上はフォローアップを要し、他臓器転移を認めた場合はその後さらに長期のフォローが必要であると考えられた。

鑑別診断としては原発性膀胱癌や膀胱細胞腫瘍などがあげられるが、原発性膀胱癌の80%以上を占める膀胱癌は hypovascular tumor のため造影効果に乏しいことから鑑別は容易である。一方で hypervascular tumor である膀胱内分泌腫瘍、漿液性嚢胞腺腫、clear cell adenoma, sugar tumor, 小細胞癌、扁平上皮癌などは鑑別が困難である^{7,8)}。これらとの鑑別方法として膀胱産生ホルモン値の測定や、ダイナミック CT が有用であるとされているが自験例では鑑別は不可能であった。また血管造影検査では腎癌膀胱転移では腫瘍濃染の程度が膀胱内分泌腫瘍と比較してより強いことや早期から門脈への造影剤の流入像が確認されることで鑑別されたとの報告がある⁹⁾。また positron emission tomography (PET) では腎癌は FDG の取り込みが少なく偽陰性となることも報告¹⁰⁾されており、有用性については今後の検討が必要と思われる。

治療について腎癌の他臓器転移巣と同様に¹¹⁾、外科的切除することで予後は改善するとされている¹²⁾。膀胱転移切除後の5年生存率は68~75%との報告や平均生存期間が19.8年との報告¹³⁾がある。

Zerbi¹⁴⁾らは腎癌膀胱転移に対し外科的切除した23例を検討し Memorial Sloan-Kettering の予後因子モデルの favorable risk group であれば他の転移巣が存在していても膀胱切除術を推奨している。

切除不能な場合は全身療法として IFN や IL-2 などの免疫療法があるが、その近接効果は10~15%程度といわれており¹⁵⁾、Law ら¹³⁾は転移巣に対し免疫療法を行うよりは外科的切除を推奨している。

近年進行性腎癌に対し分子標的薬が用いられるようになった。膀胱転移に対する分子標的薬の治療効果はスニチニブを投与し評価しえた14例での報告では CR が2例(14%)、PR が2例(14%)、SD が10例(72%)であり増悪例はなく、効果は2から3イクルの間で認められると報告されている¹⁶⁾。またスニチニブ無効例に対する救済療法としてベバシズマブとスニチニブとの併用療法を施行した報告では7例中1例が膀胱転移巣を評価病変としており PR を認めている¹⁷⁾。切除困難例に対する分子標的薬の neoadjuvant therapy としての期待もされており¹⁸⁾今後の研究が期待される。

結 語

腎細胞癌術後25年目に膀胱転移を来した切除しえた1例を経験したので若干の考察を加えて報告した。

文 献

- 1) Klugo RC, Detmers M, Stiles RE, et al.: Aggressive versus conservative management of stage IV renal cell carcinoma. *J Urol* **118**: 244-246, 1977
- 2) Saitoh H: Distant metastasis of renal adenocarcinoma. *Cancer* **48**: 1478-1491, 1981
- 3) 里見佳昭: 腎癌の治療の現状と今後の課題. *日泌尿会誌* **81**: 1-13, 1990
- 4) 山口幸二, 伊藤鉄英, 長田盛典, ほか: 腎癌膀胱転移. *消画像* **8**: 227-233, 2006
- 5) 大西哲郎, 大石幸彦, 飯塚典男, ほか: 腎細胞癌の腎摘出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* **87**: 1538-1542, 1995
- 6) 岡村行泰, 杉本博行, 藤井 努, ほか: 腎癌術後12年目に肺転移, 23年目に膀胱転移を切除した1例. *膀胱* **24**: 731-737, 2009
- 7) Ghavamian R, Klein KA, Stephens DH, et al.: Renal cell carcinoma metastatic to the pancreas: Clinical and radiological features. *Mayo Clin Proc* **75**: 581-585, 2000
- 8) 小井戸一光, 廣川直樹, 平田公一, ほか: 腎癌膀胱転移の画像診断. *消外* **28**: 1031-1038, 2004
- 9) 津村裕昭, 児玉 節, 横山 隆, ほか: 腎細胞癌異時性膀胱内多発転移に対する膀胱全摘の1例. *膀胱* **10**: 63-68, 1997
- 10) Montravers F, Grahek D, Kerrou K, et al.: Evaluation of FDG uptake by renal malignancies (primary tumor or metastases) using a coincidence detection γ camera. *J Nucl Med* **41**: 78-84, 2000
- 11) 野口純男, 執印太郎, 高瀬和紀, ほか: 腎癌転移巣に対する手術療法の成績. *日癌治会誌* **31**: 5-13, 1996
- 12) Faure J, Tuech J, Richer J, et al.: Pancreatic metastasis of renal cell carcinoma: presentation, treatment and survival. *J Urol* **165**: 20-22, 2001
- 13) 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
- 14) 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
- 15) Negrier S, Escudier B, Lasset C, et al.: Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal cell carcinoma. Groupe Francais d'Immunotherapie. *N Engl J Med* **338**: 1272-1278, 1998
- 16) Medioni J, Choueiri TK, Zinzindohoué F, et al.: Response of renal cell carcinoma pancreatic metastasis to sunitinib treatment: a retrospective analysis. *J Urol* **181**: 2470-2475, 2009
- 17) Medioni J, Banu E, Helley D, et al.: Salvage therapy with bevacizumab-sunitinib combination after failure of sunitinib alone for metastatic renal cell carcinoma: a

- case series. Eur Urol **56**: 207-211, 2009
- 18) Shuch B, Riggs SB, Larochelle JC, et al.: Neoadjuvant targeted therapy and advanced kidney cancer: observations and implications for a new treatment paradigm. BJU Int **102**: 692-696, 2008
- (Received on May 10, 2010)
- (Accepted on July 31, 2010)