

陳旧性結核腎に発生した肉腫様腎細胞癌の1例

古目谷 暢¹, 佐野 太¹, 籠田 雅予¹, 村上 貴之¹
 槇山 和秀¹, 三好 康秀¹, 中井川 昇¹, 小川 毅彦¹
 上村 博司¹, 矢尾 正祐¹, 大城 久², 長嶋 洋治²
 窪田 吉信¹

¹横浜市立大学大学院医学研究科泌尿器病態学

²横浜市立大学大学院医学研究科分子病理学

A CASE OF SARCOMATOID RENAL CELL CARCINOMA
DEVELOPED IN THE CHALKED KIDNEY (PUTTY KIDNEY)

Mitsuru KOMEDA¹, Futoshi SANO¹, Masayo KAGOTA¹, Takayuki MURAKAMI¹,
 Kazuhide MAKIYAMA¹, Yasuhide MIYOSHI¹, Noboru NAKAIGAWA¹, Takehiko OGAWA¹,
 Hiroji UEMURA¹, Masahiro YAO¹, Hisashi OOSHIRO², Yoji NAGASHIMA²
 and Yoshinobu KUBOTA¹

¹The Department of Urology, Yokohama City University Graduate School of Medicine

²The Department of Molecular Pathology, Yokohama City University Graduate School of Medicine

A 66-year-old woman, who developed pulmonary tuberculosis at 17 years old, had a high fever in December, 2006. Computed tomographic (CT) scan showed a tumor in the left chalked kidney, which measured 7 cm in diameter with very low enhancement. Laboratory data showed the rise of acute phase reactants (erythrocyte sedimentation rate and c-reactive protein) and severe anemia. The cultures of sputum and urine revealed no *Mycobacterium tuberculosis*. With the diagnosis of left renal cell carcinoma in the chalked kidney, we performed left radical nephrectomy. Histopathological diagnosis was sarcomatoid renal cell carcinoma. Although sarcomatoid renal cell carcinoma is highly malignant and its prognosis is poor, her post-operative condition has been good without any adjuvant treatments and there have been no recurrent or metastatic lesions for 9 months. The supervision of renal cell carcinoma on renal tuberculosis is rare. The possible effects of tuberculous lesions on the development and progression of renal cell carcinoma are discussed.

(Hinyokika Kiyo 55 : 253-257, 2009)

Key words : Sarcomatoid renal-cell carcinoma, Chalked kidney (putty kidney), Renal tuberculosis

緒 言

腎結核と腎細胞癌の合併はきわめて稀で、われわれが調べた限り本邦で16例の報告を認めるのみである。両者の合併についての因果関係は不明であるが、腎細胞癌の進展を腎結核が抑制している可能性が示唆されている。今回われわれは腎結核に合併した腎細胞癌の1例を経験した。肉腫様成分を伴うにもかかわらず術後9カ月間再発を認めず経過しており、腫瘍の進展に結核が影響を及ぼしたと考えられるため、若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：66歳，女性
 主訴：発熱
 既往歴：17歳 肺結核，43歳 乳癌，47歳 子宮筋腫，50歳 高血圧，62歳 洞不全症候群（ペースメー

カー植え込み術）

薬物アレルギー：なし

家族歴：特記事項なし

飲酒・喫煙歴：なし

現病歴：2006年12月に38.8℃の発熱を認めたため近医を受診した。血液検査にてWBC 10,400/mm³，CRP 8.2 mg/dlであったため、感染源不明のまま抗生物質の点滴治療が行われた。その後、発熱、全身症状は改善したが、CRP 4 mg/dl前後を推移した。CTスキャンを施行したところ、左漆喰腎に造影効果の乏しい7×4 cm大の腫瘍を認めた。腎腫瘍の精査目的で2007年3月に当院を紹介受診した。

入院時現症：身長148 cm，体重54.6 kg，血圧118/70 mmHg，脈拍60回/分，体温36.8℃。

腹部では左肋骨弓下に硬い腹部腫瘍を触知し、自発痛はないが圧痛を認めた。肺野呼吸音清音で、表在リンパ節の腫大は認めなかった。



Fig. 1. A KUB image showed the left chalked kidney.

入院時検査所見：血液検査では WBC 4,100/mm³ と基準値内であったが、血沈 1 時間値 133 mm, CRP 5.52 mg/dl と炎症反応の上昇を認めた。Hb 8.6 g/dl で貧血も認めた。尿検査にて RBC 1~5/HPF, WBC 1~5/HPF だった。喀痰抗酸菌培養検査および尿抗酸菌培養検査は陰性で、尿細胞診検査は class I だった。

画像所見：腹部単純レントゲン検査にて左腎に著明な石灰化を認めた (Fig. 1)。胸部 CT にて明らかな肺結核、乳癌再発、胸水は認めなかった。腹部 CT にて左漆喰腎の下極に 7×4×4 cm 大の腫瘤を認めた。造影 CT では左腎下極の腫瘤はほとんど造影されなかった (Fig. 2)。

入院後経過：左漆喰腎に発生した腎細胞癌が強く疑われ、2007年4月23日に根治的左腎摘除術を施行した。Gerota 筋膜と腹膜の剥離の際に腫瘍前面にて若干の癒着を認めたが、腎門部やその他の場所には癒着を認めなかった。

肉眼的所見：摘出された腎の多くは石灰化を伴い萎



a



b



c



d

Fig. 2. A CT image showed the left chalked kidney and the left renal mass which was not enhanced in the contrast CT image.

縮した漆喰腎で硬く、メスで剖面を入れることができなかった。左腎下部外側に 75×45×40 mm 大の被膜を伴う黄白色から灰白色の腫瘤を認めた。また左腎上部に 41×31×25 mm 大の石灰化を伴う乾酪壊死巣を認めた。

組織学的所見: 病理組織診断は肉腫様変化を主体とした淡明細胞型腎細胞癌, G3, INF γ , pT2 (N0M0) であった。結核性肉芽腫も認めたが、抗酸菌染色では結核菌を認めず、PCR 検査でも結核菌を同定することは出来なかった。

本症例は肉腫様腎細胞癌であるにもかかわらず、術後サイトカイン療法を行わず現在 9 カ月間再発を認めず経過している。

考 察

腎結核と腎細胞癌の合併は非常に稀で、本症例はわれわれが調べた限り国内では16例目の報告である。海外では Feeney らにより45例が集計されているのみである¹⁾。結核の罹患率が減少している本邦では、臨床の場で遭遇する機会が減少している。一方、HIV 感染症や多剤耐性結核菌の増加により米国では腎結核が増加傾向にあるとの報告がある¹⁾。米国と同様に、本邦でも今後 HIV 感染症や多剤耐性結核菌が増加してくるならば、臨床の現場で遭遇する機会も増える可能性があり注意を要すると思われる。

本邦での過去15例の内訳は、Grawitz 腫瘍 2 例、淡明細胞癌 9 例（うち 1 例はその一部に solid type を合併した）、乳頭状・管腔状腎細胞癌 1 例、不明 2 例、手術を施行せず 1 例であった²⁻¹⁶⁾。

腎結核と腎細胞癌の合併に関しては 3 つの仮説がある。1 つ目は因果関係があるという説で、結核先行説では結核瘢痕が発癌母地となり、癌先行説では癌病巣に結核感染を惹起し易いというものである。2 つ目は拮抗するという説で、結核感染が宿主の免疫能を高め発癌を抑制するというものである。3 つ目は結核と癌の合併は偶発的とする説である。現時点では症例数が少ないため十分に検討されていない。ただし、症例数の多い肺結核と肺癌の合併の検討では、合併は偶然と考えられており¹⁷⁾、これと同様に腎臓でも腎結核と腎細胞癌の合併は偶然と考えられている^{7, 10)}。

腎結核は、腎盂腎杯系にまったく変化を認めない軽度のものから、漆喰腎を呈するものまで多岐にわたる。結節性病変、潰瘍形成による腎盂腎杯の破壊像、腎杯狭窄による腎杯の欠損や変形、尿管壁の不整像や尿管狭窄による水腎症などを認めることが多く、結節性病変を形成した場合は腎細胞癌との鑑別を要する¹⁸⁻²⁰⁾。腎結核の結節性病変は単純 CT では腎実質と比較して low~high density と様々である。乾酪壊死巣が水分を含み腫大しているときには low density で

あり、吸収の過程で iso~high density になり、完全に水分が吸収され石灰化つまり漆喰腎のようになると考えられている¹⁸⁾。腎結核の結節性病変の 9.4% が low density, 21.9% が iso density, 31.2% が high density であったという報告がある。

また、造影 CT では増強されず腎実質より low density となることが多いが hypovascularity を呈する腎細胞癌との鑑別は出来ない。このような症例では腎生検が有効であるとの報告もある²¹⁾。

本症例の腎結核自体は漆喰腎であったため、腎細胞癌との鑑別は容易であった。

また、本症例は肉腫様腎細胞癌であり、腎結核との合併はわれわれが調べた限り本邦で 1 例目である。肉腫様腎細胞癌は全腎細胞癌の 1.0~4.8% と比較的稀であるが、非常に発育、進展が早く発見時に転移を有する可能性が高いとされる。初診時に何らかの症状を伴い、検査所見で血沈、CRP、IAP、 α 2-グロブリンなどの急性反応相蛋白が上昇することが多く、これらの特徴を認めた場合は積極的に肉腫様腎細胞癌を疑う必要があるといわれている。本組織型は紡錘細胞が入り組んだ密な充実性肉腫様増殖を呈し、肉腫様変化は腎細胞癌の病理学的な進行の最終段階と考えられている^{22, 23)}。

肉腫様成分の割合が 25% 以下と以上では前者のほうが予後がよいという報告があり²⁴⁾、肉腫様成分の割合が多いほど予後が悪いと考えられる。

治療法は根治的腎摘除術が中心だが、進行期肉腫様腎細胞癌では外科的切除を行っても予後の改善が期待できないと考え切除を控えるべきであるとの意見もある。また全身化学療法や免疫療法にほとんど反応しないが、軟部組織肉腫のプロトコールをベースとして様々な化学療法が検討されており、doxorubicin を含むプロトコールに時折反応を認めるとの報告もある²⁵⁾。大庭らは癌特異的 5 年生存率が 9.5%²³⁾、生存期間中央値が 10.6 カ月²⁴⁾、Tomera らは術後平均余命が平均 6.3 カ月、Gomez らは診断後の平均余命が 9 カ月で術後 86% が 1 年以内に死亡していると報告している。このように肉腫様腎細胞癌はきわめて予後不良であるにも関わらず、本症例は術後免疫療法なしで 9 カ月間再発を認めていないのは、腎細胞癌の進展を腎結核が抑制した可能性が考えられる。

結核菌が腎細胞癌に対してどのような抗腫瘍効果を発揮するのか明らかではないが、BCG 療法の膀胱癌に対する抗腫瘍効果については研究が進んでいる²⁶⁻²⁸⁾。BCG は細胞外基質の構成成分であるフィブロネクチンを介して細胞に結合し、癌細胞、膀胱上皮細胞、マクロファージに取り込まれる。これにより IL-1, IL-6, TNF- α などのサイトカインが産生され局所での炎症反応を引き起こす。

活性化したマクロファージは TNF- α などの抗腫瘍性サイトカインを産生し、癌細胞に対する傷害活性を示す。同時に IL-12, IL-18, IL-1, IL-6 などのサイトカインを産生し、ナチュラルキラー細胞を活性化し IFN- γ の産生を促進させる。樹状細胞も IFN α/β を産生し、ナチュラルキラー細胞を活性化する。この他に IL-2, IL-15 などの刺激を受け活性化されたナチュラルキラー細胞が、パーフォリンによる細胞傷害作用を発揮する。こうしてナチュラルキラー細胞は、抗原提示を必要とせず非特異的な自然免疫により MHC class I の発現の少ない或いは不十分な腫瘍細胞を傷害する。

一方、産生された IFN- γ , IL-12, IL-18 などのサイトカインと樹状細胞などによる抗原提示により、局所の Th1 ヘルパー細胞が活性化される。Th1 ヘルパー細胞が IFN- γ , IL-2 などのサイトカインを産生し、マクロファージ、ナチュラルキラー細胞、細胞傷害性 T 細胞 (cytotoxic T lymphocyte) などを活性化する。細胞傷害性 T 細胞により MHC class I を介した抗原提示による特異的な獲得免疫による細胞傷害を引き起こす。

以上ナチュラルキラー細胞、Th1 ヘルパー細胞および細胞傷害性 T 細胞による細胞性免疫機構によって抗腫瘍効果が発揮されている。ナチュラルキラー細胞はそれ自身が強力な細胞傷害作用を持つうえに、IFN- γ を産生し Th1 ヘルパーおよび細胞傷害性 T 細胞による細胞性免疫機構を誘導するため、BCG による膀胱癌治療において重要な位置を占めていると考えられている。

今回の症例でも同様の機序により結核菌が細胞性免疫を賦活化し抗腫瘍効果を発揮した可能性が考えられる。

また、BCG の長期間にわたる再発予防効果を念頭に置くと、immunological memory が誘導され BCG 自体が消失した後も抗腫瘍効果が増強されている可能性がある。本症例では摘出検体に結核菌を認めていないが、結核性肉芽腫つまりリンパ球の浸潤を認めており、immunological memory が誘導され抗腫瘍効果が増強していた可能性が考えられる。

結 語

腎結核が腎細胞癌の進展に影響を与えている可能性があるとの報告がある。今回われわれは陳旧性結核腎に伴う腎細胞癌の 1 例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告した。

文 献

- 1) Feeney D, Quesada ET, Sirbasku DM, et al.: Transitional cell carcinoma in a tuberculous kidney:

- case report and review of the literature. J Urol **151**: 989-991, 1994
- 2) 大矢知身, 伊藤 仁: 腎臓における結核・グラヴィッツ腫瘍の併発例. 日泌尿会誌 **46**: 740-741, 1955
- 3) 神田静人, 福島克治, 松浦 一: 腎結核合併例を含む腎腫瘍の 5 例. 日泌尿会誌 **63**: 299-300, 1972
- 4) 花咲宏一, 森崎堅太郎, 川村 博, ほか: 腎結核を伴った Grawitz 腫瘍の 1 例. 日泌尿会誌 **65**: 140, 1974
- 5) 石田 肇, 北川竜一, 高安久雄: 1 側腎の結核と腫瘍の合併例. 日泌尿会誌 **65**: 251, 1974
- 6) 中島慎一, 酒井 晃, 田近栄司: 興味ある合併症を有した陳旧性腎結核の 2 例. 日泌尿会誌 **68**: 510-511, 1977
- 7) 福岡 洋, 田口裕功, 山田哲夫: 同一腎に結核, 結石, 癌の合併した 1 例. 日泌尿会誌 **68**: 1259-1265, 1977
- 8) 世古昭三, 長岡修二, 広本宣彦, ほか: 腎結核に合併した腎癌の 1 例. 日泌尿会誌 **73**: 695, 1982
- 9) 大越英毅, 丹野秀樹, 佐々木秀貴, ほか: 腎結核に合併した腎細胞癌の 1 例. 慈恵医大誌 **98**: 862, 1983
- 10) 坂本日朗, 阿世知節夫: 同側に腎細胞癌, 腎結核を合併した症例. 西日泌尿 **47**: 205-207, 1985
- 11) 松田博幸, 本村勝昭, 大塚 晃, ほか: 漆喰腎に発生した腎癌. 臨泌 **44**: 797-799, 1990
- 12) 山口 聡, 沼田 篤, 橋本 博, ほか: 同一腎に結核と腎細胞癌が合併した 1 例. 臨泌 **46**: 525-528, 1992
- 13) 古賀寛史, 作間俊治, 安東 定, ほか: 漆喰腎に合併した腎細胞癌の 1 例. 西日泌尿 **55**: 1578-1581, 1993
- 14) 升谷耕介, 久保充明, 井林雪郎, ほか: 腎結核に腎癌を合併した片側腎の 1 例. 腎と透析 **40**: 537-541, 1996
- 15) 樋口 睦, 藤村幹彦, 櫛谷浩水, ほか: 腎癌を合併し診断に苦慮した腎結核の 1 例. 日独医報 **44**: 799-800, 2000
- 16) 小方康生, 徳永正俊, 田中元幸, ほか: 腎癌と腎結核を合併した 1 例の報告と東海大学病院における尿路性器結核の現状. 神奈川感染症医会誌 **50**: 94, 2001
- 17) 岡田慶夫, 池田貞夫: 肺結核と肺癌. 臨と研 **47**: 2019-2030, 1970
- 18) Mizunuma K, Toyoda K, Tada S, et al.: Nodular lesions in renal tuberculosis. Radiat Med **12**: 263-267, 1994
- 19) Wang LJ, Wu CF, Wong YC, et al.: Imaging findings of urinary tuberculosis on excretory urography and computerized tomography. J Urol **169**: 524-528, 2003
- 20) Jung YY, Kim JK, Cho KS: Genitourinary tuberculosis: comprehensive cross-sectional imaging. AJR **184**: 143-150, 2005

- 21) 大田和道, 高木紀人, 西谷真明, ほか: 腎腫瘍との鑑別のため経皮的腎生検を施行した腎結核の2例. 西日泌尿 **56**: 465-468, 1994
- 22) 古家琢也, 伊藤弘之, 川口俊明, ほか: 肉腫様腎細胞癌の1例. 泌尿紀要 **46**: 319-321, 2000
- 23) 大庭康司郎, 古賀成彦, 錦戸雅春, ほか: 肉腫様腎細胞癌の臨床的検討. 泌尿紀要 **49**: 131-133, 2003
- 24) Mian BM, Bhadkamkar N, Slaton JW, et al.: Prognostic factors and survival of patients with sarcomatoid renal cell carcinoma. J Urol **167**: 65-70, 2002
- 25) Bangalore N, Bhargava P, Hawkins MJ, et al.: Sustained response of sarcomatoid renal-cell carcinoma to MAID chemotherapy: case report and review of the literature. Ann Oncol **12**: 271-274, 2001
- 26) Tsukagoshi S: ImmuCyst® intravesical for the treatment of superficial bladder cancer and carcinoma in situ of urinary bladder. Jpn J Cancer Chemother **30**: 1027-1038, 2003
- 27) Andreas B, Sven B: Immune mechanisms in bacillus calmette-guerin immunotherapy for superficial bladder cancer. J Urol **170**: 964-969, 2003
- 28) Henrik S, Marc J, Karina R, et al.: Mechanisms of bacillus calmette-guerin mediated natural killer cell activation. J Urol **172**: 1490-1495, 2004

(Received on October 6, 2008)

(Accepted on January 10, 2009)