

腎細胞癌多発転移に対し集学的治療を行った後 心臓転移を発症した1例

竹内 慎一¹, 水谷 晃輔¹, 飯沼 光司¹, 村松(前川)由佳¹
堀江 憲吾¹, 加藤 卓¹, 中根 慶太¹, 土屋 朋大¹
仲野 正博², 古家 琢也¹

¹岐阜大学大学院医学系研究科病態制御学講座泌尿器科学分野

²岐阜県総合医療センター

CARDIAC METASTASIS IN A PATIENT WITH CLEAR CELL RENAL CELL CARCINOMA WHO UNDERWENT MULTIMODALITY THERAPY FOR MULTIPLE METASTASES AFTER RADICAL NEPHRECTOMY

Shinichi TAKEUCHI¹, Kosuke MIZUTANI¹, Koji IINUMA¹, Yuka MURAMATSU-MAEKAWA¹,
Kengo HORIE¹, Taku KATO¹, Keita NAKANE¹, Tomohiro TSUCHIYA¹,
Masahiro NAKANO² and Takuya KOIE¹

¹The Department of Urology, Gifu University Graduate School of Medicine

²Gifu Prefectural General Medical Center

The patient underwent laparoscopic left radical nephrectomy for clear cell renal cell carcinoma (ccRCC). After surgery, the patient had multiple lung metastases and underwent the combination therapy of radiofrequency ablation, interferon-alpha, and inteleukin-2. Thereafter, computed tomography showed multiple lymph node and brain metastases. The patient was administered targeted therapy and radiation. Eventually, the patient suddenly complained of dyspnea. An echocardiogram, coronary angiography and magnetic resonance imaging suggested acute heart failure and pericardial effusion due to a metastatic tumor in the cardiac anterosseptal and posterior wall. Nivolumab was administered for cardiac metastases. The patient has been in stable condition with no progression of cardiac metastases after the administration of nivolumab for 22 months.

(Hinyokika Kyo 65 : 197-201, 2019 DOI : 10.14989/ActaUrolJap_65_6_197)

Key words : Clear cell renal cell carcinoma, Cardiac metastasis

緒 言

腎細胞癌の心臓転移は剖検で診断されることが多く、治療経過中に診断されることは稀である¹⁾。今回われわれは、腎細胞癌治療経過中に心不全にて診断された心臓転移の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 : 59歳, 男性

主 訴 : 呼吸困難

家族歴 : 特記すべき事なし

既往歴 : 高血圧

現病歴 : 2006年2月, 左腎細胞癌 cT1bN0M0 に対し腹腔鏡下根治的左腎摘除術を施行した (Fig. 1A)。腫瘍径は, 4.5 cm であった。病理所見は淡明型腎細胞癌 (ccRCC), G2, pT1a であった (Fig. 1B)。術後5年目に CT にて多発肺転移を認めた (Fig. 2A)。分子標的薬による全身治療を勧めたが, 患者の強い希望

により他院にてラジオ波焼灼術を施行した。その2年後, 肺転移巣の増大を認め, 臨床試験への参加同意が得られたため, インターロイキン-2 (70万単位/週) とインターフェロン α (600万単位/回, 週3回) による併用療法を行った。その1年後, 気管分岐部リンパ節 (Fig. 2B), 右副腎転移, および肺転移巣のさらなる増大を認めたため, アキシチニブ 10 mg/日による治療を開始した。術後10年目に縦隔リンパ節転移 (Fig. 2C), 脳転移も出現したため (Fig. 2D), 脳転移に対する定位放射線治療, およびテムシロリムス 25 mg/週による治療を開始した。脳転移巣は, 放射線治療後縮小を認め, 経過中増大傾向は認めなかった。テムシロリムス14コース後に, 新たに大動脈弓下リンパ節の腫大と肺転移巣の増大を認めたため PD と診断したが, 他の転移部位は SD であった²⁾。また, 心電図は, 経過中特に所見は認めなかった。

術後11年目に突然前胸部痛が出現し, さらにその3日後に呼吸困難が著明になったため, 当院救急外来受診, 急性心不全の診断にて循環器内科に入院となっ

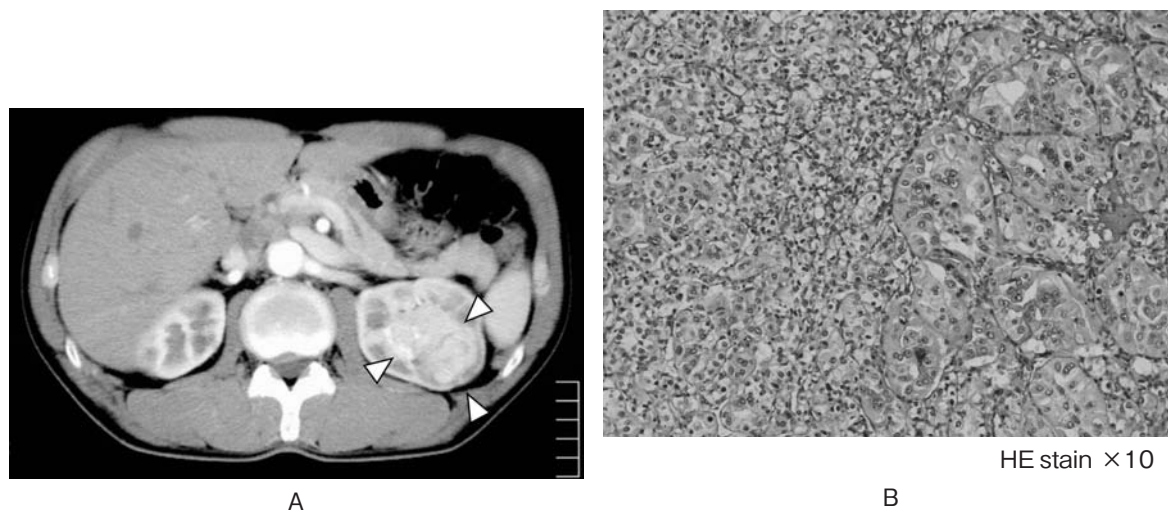


Fig. 1. (A) Abdominal computed tomography showed a hypervascular tumor (size, 4.5×3.5 cm) in the lower pole of the left kidney (arrow). (B) The pathological findings indicated clear cell renal cell carcinoma (magnification: $\times 10$) (arrow).

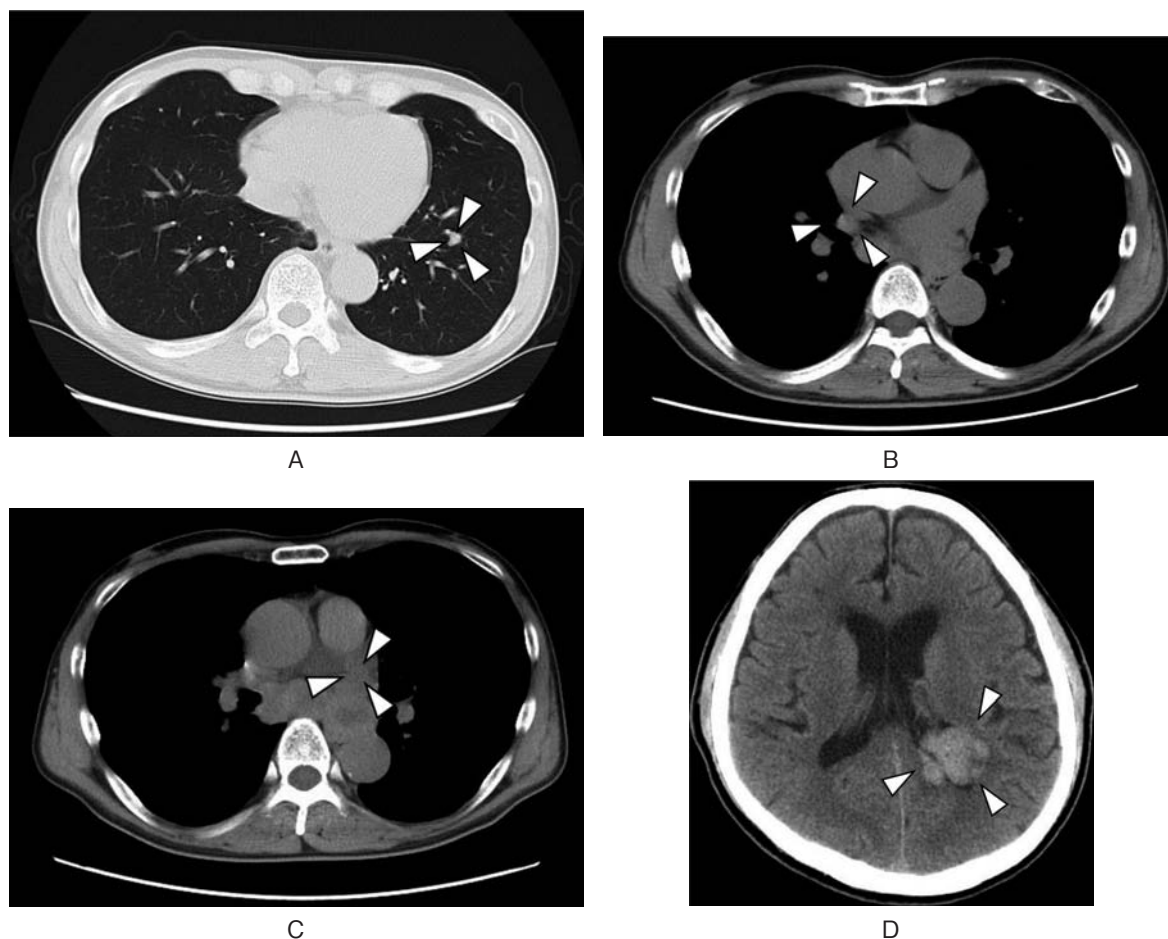


Fig. 2. (A) The chest computed tomography scan revealed multiple lung metastases (arrow). (B) The chest computed tomography scan revealed a bronchial lymph node metastasis measuring 3×1.4 cm in size (arrow). (C) The chest computed tomography revealed multiple mediastinal lymph node metastases (arrow). (D) The head computed tomography scan revealed a brain metastasis measuring 3×2.8 cm in size (arrow).

た。

入院時現症：身長 167.8 cm，体重 59.7 kg，血圧

143/89 mmHg，脈拍整，心雑音は認めなかったものの，左下肺野にラ音および頸静脈の怒張を認め，経皮

的動脈血酸素飽和度は92%とやや低値を示していた。

検査所見: 血算に, 異常は認めなかった (ヘモグロビン 12.8 g/dl). CRP は 0.39 mg/dl と, 軽度高値を認めた. BNP は 818.4 pg/ml と, 高値を認めた. 心電図では, V4-6 で陰性T波を認めた. そのほか, カルノフスキーパフォーマンスステータス80%, 血清アルブミン 3.8 g/dl, 乳酸脱水素酵素 258 U/l, 補正カルシウム値 9.4 mg/dl, 好中球 4,400/ μ l, 血小板 267,000/ μ l であり, IMDC リスク分類の中リスクと診断した³⁾.

入院後経過: 心エコーでは左室の壁運動低下とともに心嚢液を認め, 左室駆出率は26%と著明に低下していた. また胸部X線検査では心拡大と両下肺野の透過性の低下, 胸水貯留を認めた. 冠動脈造影検査にて, 左前下行枝, 右冠動脈支配領域に心臓腫瘍を認めた (Fig. 3A). 転移性心臓腫瘍の疑いにて MRI を施行したところ, T2 強調像で心室中隔に径 14 mm, と左室後壁に径 18 mm の腫瘍を認めた (Fig. 3B). 以上より, ccRCC の心臓転移と診断, 癌性心膜炎による心

タンポナーデとしてヒト心房性ナトリウム利尿ペプチドおよびドブタミンによる治療を開始した. 治療開始後2日目には症状が改善し, 酸素投与も不要となった. 治療開始後10日目の胸部X線検査では肺野の透過性も改善し13日目に退院となった.

その後, 心臓転移に対しニボルマブ3 mg/kgを2週ごとに投与開始した. 投与開始7コース後の画像検査にて転移巣の増大や新たな他臓器転移は認めなかった. 現在ニボルマブ治療開始後22カ月が経過したが, 心臓転移巣やリンパ節転移の著明な増大を認めておらずSDを維持している (Fig. 4A, B)²⁾. また副作用を認めずニボルマブによる治療を現在も継続しており, 心嚢液の貯留や心機能の悪化なども認めていない (Fig. 5).

考 察

悪性腫瘍の心臓転移は剖検例では8~20%に認められるが^{4,5)}, 治療経過中に心臓転移が診断される例は少ない. われわれが調べた限りでは, これまで心臓

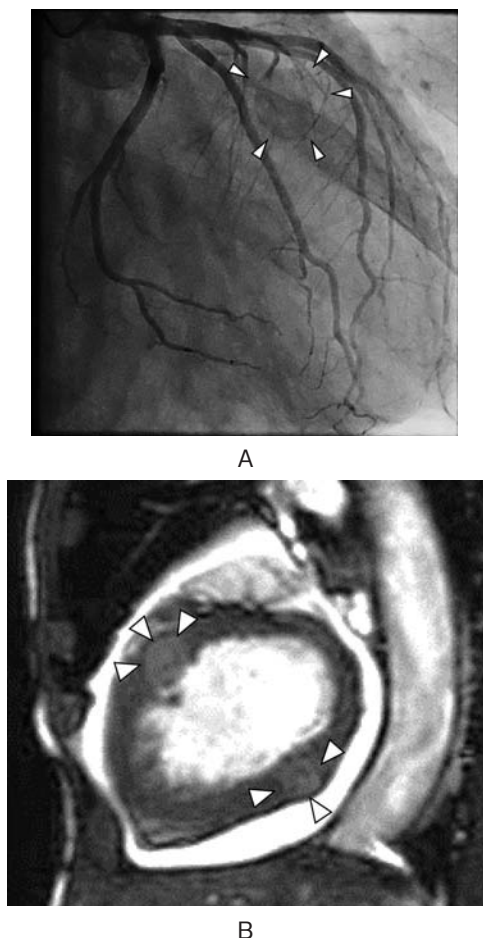


Fig. 3. (A) Coronary angiography showed a metastatic tumor in the cardiac anteroseptal wall (arrow). (B) Magnetic resonance imaging showed two metastatic tumors in the cardiac anteroseptal and posterior wall, 14 and 18 mm in size, respectively (arrow).

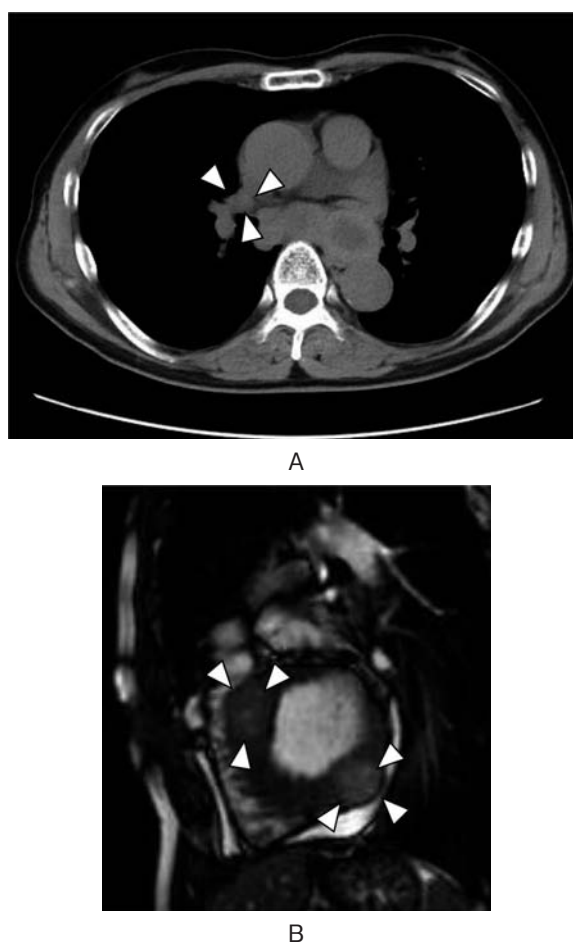


Fig. 4. (A) The chest computed tomography scan revealed a bronchial lymph node metastasis measuring 1.3 × 1.2 cm in size (arrow). (B) Magnetic resonance imaging showed no progression of cardiac metastases (arrow).

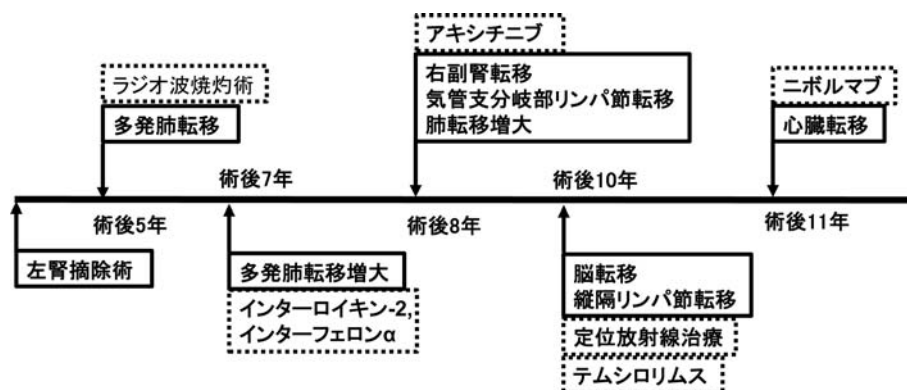


Fig. 5. Clinical course of the patient.

Table 1. Summary of reported cardiac metastasis of renal cell carcinoma

	性別	年齢	症状	腎細胞癌 診断時 Stage	手術	病理	治療	診断後の予後
蔦沼ら ¹⁾	男性	65	自覚症状なし	pT2N0M0	あり	淡明細胞癌, 紡錘細胞癌	スニチニブ	21カ月後死亡
徳山ら ⁶⁾	男性	63	自覚症状なし	pT2N0M0	あり	淡明細胞癌	ソラフェニブ	不明
唐井ら ⁹⁾	女性	59	労作時呼吸困難, 動悸	不明	なし	顆粒細胞癌, 肉腫様癌	不明	3カ月後死亡
田中ら ¹⁰⁾	女性	59	呼吸困難, 動悸	不明	なし	不明	不明	不明
鈴木ら ¹¹⁾	女性	72	軽い息切れ	pT3bN0M0	あり	不明	インターロイキン-2	12カ月後死亡
一柳ら ¹²⁾	女性	78	息切れ, 全身の浮腫	不明	あり	淡明細胞癌	不明	9カ月後死亡
井手ら ¹³⁾	男性	71	病理解剖	不明	なし	不明	スニチニブ	死亡
谷内ら ¹⁴⁾	男性	69	不明	不明	あり	不明	不明	不明
奥村ら ¹⁵⁾	男性	72	病理解剖	不明	あり	淡明細胞癌	不明	不明
河瀬ら ¹⁶⁾	男性	56	微熱, 全身倦怠感	不明	なし	顆粒細胞癌	インターフェロン-α インターロイキン-2	死亡
寺内ら ¹⁷⁾	男性	57	呼吸困難	pT3bN0	あり	淡明細胞癌, 紡錘細胞癌	インターロイキン-2	死亡
野田ら ¹⁸⁾	女性	60	不明	不明	あり	不明	インターフェロン-α	24カ月生存
自験例	男性	59	呼吸困難	pT1aN0M0	あり	淡明細胞癌	ニボルマブ	22カ月生存

転移を来した腎細胞癌の症例報告は12例のみであった (Table 1)。心臓転移の診断が困難な理由として、症状が非典型的であり、また胸部X線や心電図などの一般的な検査では診断が難しいことがあげられる。そのため、心臓転移の診断には心エコーが有効とされているが⁶⁾、本症例では心エコーでは診断できなかった。その理由として転移巣が14, 18 mmと比較的小さかったことが考えられた。

腎細胞癌の心臓への転移経路としては、血行性とリンパ行性が考えられている⁷⁾。Klineは転移性心臓腫瘍の61例を検討し、60例で心臓リンパ管転移と縦隔リンパ節転移を認めたと報告している⁸⁾。心臓リンパ管は心臓を取り巻くリンパ管であり、縦隔リンパ節を通して鎖骨下静脈へ流入するとされている⁸⁾。本症例では心臓転移の3年前に縦隔リンパ節転移が認められていることから、リンパ行性転移の可能性が高いと考えられた。

腎細胞癌の心臓転移に対する治療は、通常の腎細胞

癌転移に対する治療と同様分子標的薬が用いられる^{5,6)}。ニボルマブにて治療された報告は本症例が初と思われる。心臓転移の予後は不良で、これまで報告された12例中9例が癌死している¹⁾。その中で、心臓転移に対する術後1カ月目に死亡した症例⁹⁾や術後3週間目に局所再発が認められた症例¹⁰⁾も報告されており、心臓転移に対する外科的治療の困難さを示している。一方、分子標的薬による治療が行われた症例は3例の報告を認めるが、スニチニブを使用した症例では導入時にすでに心臓転移を認めており、投与開始から21カ月後に死亡している¹⁾。ソラフェニブを使用した症例では投与開始9カ月後に心臓転移を認め、その3カ月後に死亡している⁶⁾。本症例ではニボルマブ投与開始22カ月現在、新たな転移を認めず、また心臓や他の転移巣の増大も認めていない。このことからニボルマブは心臓転移の選択肢の1つとなりうる可能性が示唆された。

結 語

左腎癌摘除術後11年目に心臓転移を来した症例に対し、ニボルマブにて治療を行った1例を経験した。

文 献

- 1) 蓼沼智之, 矢尾正祐, 坂田綾子, ほか: 腎細胞癌心筋転移に対してスニチニブが有効であった1例. 泌尿紀要 **59**: 97-101, 2013
- 2) Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al.: New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer **45**: 228-247, 2009
- 3) Ko JJ, Xie W, Kroeger N, et al.: The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium model as a prognostic tool in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with first-line targeted therapy: a population-based study. Lancet Oncol **16**: 293-300, 2015
- 4) 古山明夫, 横地 徹, 三好義光, ほか: 悪性腫瘍の心転移. 日胸臨 **42**: 379-385, 1983
- 5) 田畑洋司, 中東広志, 中村善一, ほか: 転移性心臓腫瘍. 呼吸と循環 **31**: 569-573, 1983
- 6) 徳山佳子, 岩村正嗣, 藤田哲夫, ほか: ソラフェニブ投与中に心筋転移を来した進行性腎細胞癌の1例. 泌尿紀要 **57**: 555-558, 2011
- 7) Zustovich F, Gottardo F, De Zorzi L, et al.: Cardiac metastasis from renal cell carcinoma without inferior vena involvement: a review of the literature based on a case report: two different patterns of spread? Int J Clin Oncol **13**: 271-274, 2008
- 8) Kline IK: Cardiac lymphatic involvement by metastatic tumor. Cancer **29**: 799-808, 1972
- 9) 唐井浩二, 岡 大三, 鄭 則秀, ほか: 右心室に孤発性転移を伴った右腎細胞癌の1例. 泌尿紀要 **47**: 215, 2001
- 10) 田中健二郎, 大森正晴, 長谷川順一, ほか: 心不全症状を契機に発見された巨大右心室腫瘍. J Cardiol **35**: 381-383, 2000
- 11) 鈴木 暁, 橋詰賢一, 芳賀佳之, ほか: 下大静脈からの連続性進展のない腎細胞癌の転移性右室腫瘍の1例. 日心臓血管外会誌 **34**: 440-444, 2005
- 12) 一柳暢孝, 松村 剛, 石丸 尚, ほか: 左心室壁に転移を来した腎細胞癌の1例. 茨城臨医誌 **33**: 148, 1997
- 13) 井出篤史, 植田浩介, 築井克聡, ほか: 突然死を来した心筋転移を伴った腎細胞癌の1例. 西日泌尿 **78**: 529, 2016
- 14) 谷内亮水, 清遠由美, 元吉安芸子, ほか: 転移性心臓腫瘍の4例. 医学検査 **48**: 518, 1999
- 15) 奥村健二, 水谷恵次, 高橋昭夫, ほか: 腎癌の心筋転移の1例. Jpn Circ J **46**: 114, 1982
- 16) 河瀬紀夫, 寒野 徹, 伊藤将彰, ほか: 心筋転移を有する進行性腎癌の1例. 泌尿紀要 **47**: 215, 2001
- 17) 寺内文人, 鷺野 聡, 松崎 敦, ほか: 心臓転移にて突然死を来した腎細胞癌の1例. 西日泌尿 **66**: 270-273, 2006
- 18) 野田明子, 祖父江俊和, 岩瀬正嗣, ほか: 心エコー図検査により発見された左心室腫瘍. 名大医短紀要 **6**: 99-103, 1994

(Received on December 26, 2018)

(Accepted on February 12, 2019)