

腎移植後自己腎に発生した腎細胞癌の2例

—本邦26例における臨床的検討と文献的考察—

三重大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 杉村芳樹教授)

深津 孝英, 西川 晃平*, 米村 重則, 大西 毅尚

金原 弘幸, 有馬 公伸, 柳川 眞*, 杉村 芳樹

TWO CASES OF RENAL CELL CARCINOMA ARISING IN THE
NATIVE KIDNEY FOLLOWING RENAL TRANSPLANTATION

—CLINICAL STUDY AND REVIEW OF

26 CASES REPORTED IN JAPAN—

Takahide FUKATSU, Akihira NISHIKAWA, Sigenori YONEMURA, Takehisa ONISHI,
Hiroyuki KINBARA, Kiminobu ARIMA, Makoto YANAGAWA and Yoshiki SUGIMURA

From the Department of Urology, Mie University School of Medicine

Renal transplant recipients have an increased risk of developing malignancies due to long-term immunosuppression. Two cases of renal cell carcinoma arising from the native kidney following renal transplantation are reported.

Case 1; A 60-year-old man underwent cadaveric renal transplantation on July 31, 1995. He had resumed hemodialysis because of graft failure on June 5, 2000. He was referred to our hospital with macroscopic hematuria on March, 2002. Computed tomography (CT) demonstrated a right renal mass of about 3.0 cm in diameter with bilateral acquired cystic disease of the kidney (ACDK). The radical nephrectomy was performed.

Case 2; A 55-year-old man underwent cadaveric renal transplantation on November 15, 1996. He had resumed hemodialysis because of graft failure on June 5, 1996. A left renal mass measuring 3.0 cm in diameter as well as bilateral ACDK were found by CT on July, 2002. Left radical nephrectomy was performed. The histological diagnosis of both renal tumors was renal cell carcinoma, clear cell type, G2, pT1a.

Fifty-six renal transplantations (48 were renal allografts from cadavers, while 8 were from living donors) were performed in our hospital from 1980 to 2002. Two patients (3.6%) developed renal cell carcinoma after transplantations.

We also discuss a clinical study and review of 26 cases reported in Japan. Since the incidence of malignant neoplasia is high, CT and ultrasonography should be performed routinely on the patients with renal transplantation.

(Acta Urol. Jpn. 50 : 81-85, 2004)

Key words: Renal transplantation, Renal cell carcinoma

緒 言

腎移植患者における悪性腫瘍の発生率は一般人に比して高率であると言われており、悪性腫瘍の発生には、十分注意する必要がある。今回われわれは死体腎移植後に発生した腎細胞癌の2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 1

患者: 60歳, 男性

主訴: 無症候性肉眼の血尿

家族歴: 特記すべき事項なし

既往歴: 1983年4月慢性糸球体腎炎による慢性腎不全にて血液透析導入。1995年7月31日献腎移植術を施行されたが、移植腎機能の低下が進み、2000年6月5日移植腎機能廃絶により血液透析再導入された。免疫抑制剤は血液透析再導入後徐々に減薬され、mizoribineは、同年6月、cyclosporinは、11月に、methylprednisoloneは、2001年7月に中止した。

現病歴: 2000年3月無症候性肉眼の血尿出現し精査施行され、CTにて直径約3cmの右腎腫瘍認められ、腎細胞癌が疑われたため精査加療目的にて入院となった。

入院時現症: 身長150cm, 体重49.5kg, 左下腹部

* 現: 済生会松阪総合病院泌尿器科

に腎移植術創痕，左前腕に内シャント（グラフト）を認める以外特記すべきことはなかった。

入院時検査所見：血液検査 WBC $4,890/\text{mm}^3$ ，RBC $377 \times 10^4/\text{mm}^3$ ，Hb 10.7 g/dl，Ht 33.5%，Plt $15.4 \times 10^4/\text{mm}^3$ 血液生化学検査 BUN 42 mg/dl，Cr 8.7 mg/dl，Na 137 mEq/l，K 3.3 mEq/l，Cl 99 mEq/l，CRP 0.2 mg/dl. 腫瘍マーカー IAP 295 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ，フェリチン 11 ng/ml. 尿検査 PH 6.0，RBC 1~4/hpf，WBC >100/hpf，蛋白（+），糖（-），尿比重1.020.

画像診断：腹部 CT にて，両側腎は後天性嚢胞性腎疾患（acquired cystic disease of kidney，以下 ACDK と略す）を示し，右腎上極に直径約 3 cm の充実性腫瘍を認め，内部には不均一な造影効果を認めた（Fig. 1）. MRI では腫瘍は T1 強調像で，等からやや高信号，T2 強調像でやや低から等信号を呈した．以上より，廃絶した自己腎に発生した腎細胞癌と診断し，同年 6 月 18 日，経腹的に根治的右腎摘除術を施行した．

摘除標本：自己腎は著名に萎縮しており，多数の嚢胞の形成が認められた．腫瘍は $30 \times 20 \text{ mm}$ で，剖面



Fig. 1. CT scan showed an enhanced mass in the right native kidney (arrow) and left contracted kidney.

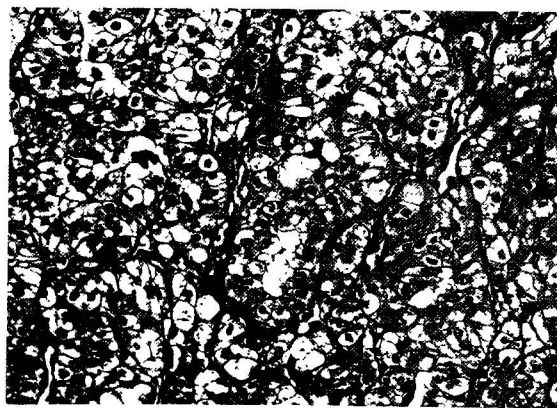


Fig. 2. Microscopic findings showed renal cell carcinoma, clear cell type, G2 (HE staining $\times 200$).

は，黄色であった．

病理組織診断：renal cell carcinoma, clear cell type, G2, pT1a, INF β , V（-）であった（Fig. 2）.

症 例 2

患者：55歳，男性

主訴：特になし

家族歴：特記すべき事項なし

既往歴：1980年慢性糸球体腎炎による慢性腎不全にて血液透析導入．1996年11月15日，献腎移植術施行．1997年2月には，リンパ嚢腫開窓術，副甲状腺摘出術施行，また同年3月急性拒絶にて，ステロイドパルス療法が施行されている．

現病歴：献腎移植術後，S-Cr は，2.3~2.6 mg/dl の間を推移していた．2002年7月定期 CT にて，直径約 3 cm の左腎腫瘍を認め，腎細胞癌が疑われたため精査加療目的にて入院となった．

入院時現症：身長 163 cm，体重 50.0 kg，左下腹部に腎移植術創痕，左前腕に内シャントを認めた．免疫抑制剤は methylprednisolone 8 mg/day，cyclosporin 140 mg/day，mycophenolate mofetil 1,500 mg/day 内服中であった．

入院時検査所見：血液検査 WBC $6,820/\text{mm}^3$ ，RBC $396 \times 10^4/\text{mm}^3$ ，Hb 11.1 g/dl，Ht 36.1%，Plt $24.3 \times 10^4/\text{mm}^3$ 血液生化学検査 BUN 32 mg/dl，Cr 2.5 mg/dl，Na 141 mEq/l，K 4.2 mEq/l，Cl 110 mEq/l，CRP $\leq 0.2 \text{ mg/dl}$. 腫瘍マーカー フェリチン 15.3 ng/ml. 尿検査 pH 7.0，RBC 1~4/hpf，WBC 1~4/hpf，蛋白（+），糖（-），比重1.015.

画像診断：腹部 CT にて，ACDK を示し，左腎上極に直径約 3 cm の充実性腫瘍を認めた（Fig. 3）. MRI では腫瘍は T1 強調像で，やや高信号，T2 強調像で等からやや高信号を呈した．以上より，廃絶した自己腎に発生した腎細胞癌と診断し，同年10月8日，経腰的に根治的左腎摘除術を施行した．

摘除標本：自己腎は萎縮しており，多数の嚢胞の形

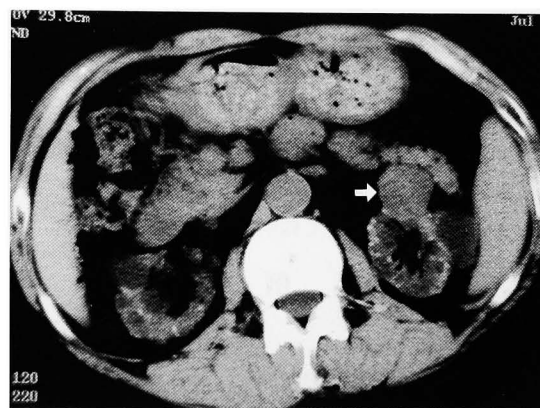


Fig. 3. CT scan revealed a left renal tumor (arrow) as well as bilateral ACDK.

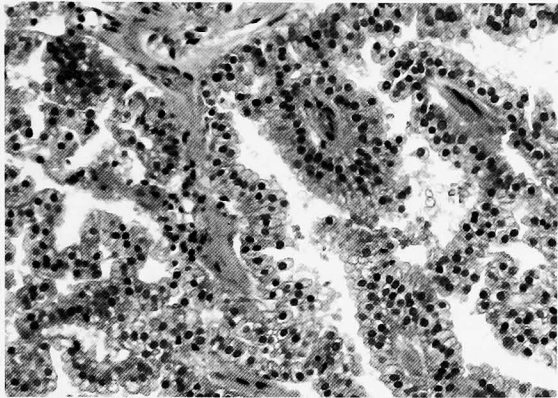


Fig. 4. Histopathological diagnosis was renal cell carcinoma, clear cell type, G2. (HE staining $\times 200$).

成が認められた。腫瘍は 20×10 mm で、断面は、褐色であった。

病理組織診断: renal cell carcinoma, clear cell type, G2, pT1a, INF α , V (-) であった (Fig. 4)。

考 察

腎移植患者における悪性腫瘍の発生頻度は、欧米で

は $2 \sim 7\%$ ¹⁻³⁾、本邦では、 $0.6 \sim 6\%$ ⁴⁻⁶⁾とされており欧米に比して、本邦での発生頻度は低いといわれているが、新しい免疫抑制剤の普及による長期生着例の増加とともに悪性腫瘍発生例の報告が散見されるようになってきている。悪性腫瘍の発生臓器では欧米と本邦では大きな違いがみられ、欧米では皮膚、口唇癌がもっとも多く、悪性リンパ腫、肺癌と続いている^{2,3)}。本邦では、消化器系の癌の割合が多いのが特徴的であったが、今西らが国内149施設に行った腎移植後の悪性腫瘍のアンケート調査では、臓器としては、腎細胞癌(固有腎)が最も多い結果となっており、次いで肝臓癌、胃癌、乳癌、悪性リンパ腫、大腸癌となっている^{4,5)}。固有腎(尿管)からの腎盂尿管腫瘍の報告もなされているが、腎細胞癌と比べるとかなり少なく数例のみである。Cincinnati transplant tumor registry (CTTR) では、7,596例の移植患者において、24例の移植腎原発腫瘍を含む275例(3.6%)に腎原発の腫瘍を認めたと報告しており²⁾、本邦では、前述今西らが、腎移植症例9,010例中腎細胞癌は、30例(0.33%)であったと報告している⁵⁾。これは、単純比較は難しいものの、本邦石川らの報告による透析腎細胞癌の発生率10万人に102~187人(約0.10~

Table 1. Renal cell carcinoma of the native kidney following renal transplantation reported in Japan (26 cases)

報告者	報告年	年齢	性別	免疫抑制剤	移植から診断までの期間	ACDKの有無	治療	予後	ドナー
国方	1988	28	男	CsA + Pred	1年6カ月	不明	腎摘	2年5カ月生存	献腎
丹田	1989	39	男	CsA + Pred + Mz	1年7カ月	有	腎摘	8カ月生存	生体腎
小田	1989	34	男	Pred + Az	5年	不明	腎摘	不明	生体腎
吉村	1990	43	男	Pred + Az	4年	不明	化療	3カ月死亡	生体腎
石川	1990	39	男	不明	8年4カ月	無	腎摘	不明	生体腎
飯田	1992	40	男	不明	13日	不明	腎摘	不明	献腎
澤田	1993	49	男	CsA + Pred + Az	4カ月	不明	腎摘	3年2カ月生存	不明
澤田	1993	47	男	CsA + Pred + Az	7カ月	不明	腎摘	2年3カ月生存	不明
澤田	1993	63	男	CsA + Pred + Az	5年6カ月	不明	腎摘	1年生存	不明
寺島	1993	49	男	CsA + Pred	11カ月	無	腎摘	生存	不明
寺島	1993	41	男	CsA + Pred	6カ月	有	腎摘	生存	不明
寺島	1993	40	男	CsA + Pred	1年3カ月	無	腎摘	生存	不明
寺島	1993	40	男	CsA + Pred + Az	1年3カ月	無	腎摘	生存	不明
寺島	1993	42	男	CsA + Pred + Az	4年7カ月	無	腎摘	生存	不明
寺島	1993	33	男	Pred + Az	7年3カ月	無	なし	剖検例	不明
石川	1993	41	男	不明	5カ月	有	腎摘	不明	献腎
松本	1995	40	男	CsA + Pred	9年6カ月	有	腎摘	5カ月生存	生体腎
今西	1996	44	男	CsA + Pred + Mz	4年	不明	腎摘	不明	献腎
永野	1996	44	男	CsA + Pred + Az	2年1カ月	有	腎摘	生存	献腎
石川	1997	67	男	CsA + Pred + Mz	10年8カ月	有	腎摘	1年7カ月他因死	不明
石川	1997	45	男	Az + Pred + Mz	14年8カ月	有	腎摘	2年3カ月生存	不明
石川	1997	51	男	CsA + Pred	6年1カ月	無	TAE	腫瘍塞栓で死亡	不明
石川	1997	44	女	CsA + Pred + Mz	10年9カ月	無	腎摘	1年1カ月生存	不明
奥見	2001	47	男	CsA + Pred	12年8カ月	有	腎摘	2年6カ月生存	生体腎
自験例	2002	60	男	CsA + Pred + Mz	6年7カ月	有	腎摘	6カ月生存	献腎
自験例	2002	55	男	CsA + Pred + Mz	5年8カ月	有	腎摘	2カ月生存	献腎

CsA: Cyclosporin, Pred: Prednisolone, Mz: Mizoribine, Az: Azathioprine.

0.19%, 1988~1998年度)より高値であるといえる⁷⁾ 当科では, 1980年より2002年の現在まで, 56例の腎移植術(献腎移植48例, 生体腎移植8例)施行しており, 腎癌の発生は2例(3.6%)であった。

文献上詳細まで調査しえた本邦報告例は自験例を含め26例あり, 集計とともに可能であるものは透析腎細胞癌との比較を行い検討を行った(Table 1)。

1) 性別, 年齢

男性25例, 女性1例で, 年齢は, 28~67歳(平均44.8歳)であった。一方, 透析腎細胞癌では, 石川が2002年に848例の検討を行っており, 男女比4.2:1で平均年齢53.2歳と報告しており, 移植後腎細胞癌症例の若年傾向が認められた⁸⁾

2) ドナー

献腎移植7例, 生体腎移植6例, 不明13例であった。今西らの調査で全移植症例9,010例のうち, 献腎移植2,536例, 生体腎移植6,474例であることから, 総体数からみて, 献腎移植症例に腎細胞癌発生例が多い傾向がみられた。

3) 移植から腎細胞癌診断までの期間

腎細胞癌診断までの期間は13日から14年8カ月と幅があり, 平均は4年10カ月であった。これらの中には腎摘後, 偶然に癌が発見された例⁹⁾や retrospective にみると移植前からすでに腎癌が発生していた例^{10,11)}も含まれており移植前後における十分な経過観察が必要と思われた。

4) 左右差

記載のあるものでは, 右側5例, 左側5例, 両側2例^{12,13)}で左右差はなく, 片側:両側は, 5:1であった。透析腎細胞癌の統計⁸⁾でも, 片側:両側は, 5.8:1で大差は認められなかった。

5) 免疫抑制剤

免疫抑制剤は, 記載がある23例のうち, Cyclosporin (CsA)+Prednisolone (Pred) 7例, CsA+Pred+Mizoribine (Mz) 6例, CsA+Pred+Azathioprine (Az) 6例, Pred+Az 3例, Pred+Az+Mz 1例であった。CsA 使用例に悪性リンパ腫が高頻度にしかも早期に発生するといわれていたが^{14,15)}, その後 Gruber らが CsA 使用群は Az 使用群と比較して, 癌全体と皮膚癌では発症率に差はなく, 悪性リンパ腫では, CsA 使用群の方が発症率は有意に低かったと報告している¹⁶⁾ このため免疫抑制剤の種類によらず, 使用量, 使用期間による免疫能の低下が悪性腫瘍の発症に関与しているのではないかと報告している。

6) ACDK の合併

ACDK の合併は, 記載のある18例10例(55.6%)に認められた。透析腎細胞癌では, 84.9%に ACDK の合併が認められたと報告されているが, 合併あり, なし群を比べると, 前者が男性が多く, 有意に透析期

間が延長していたが, 腫瘍の大きさ, 転移率, 腎細胞癌死については有意差はみられなかったと述べられている⁷⁾

7) 治療法

治療法としては, ほとんどの症例で根治的腎摘除術が行われている。また本邦での報告はないが, 欧米での移植腎における腎細胞癌報告例では腎部分切除術が行われている^{17,18)} 外科的侵襲が契機となって拒絶反応が引き起こされることが考えられるため, 手術時に維持免疫抑制剤のほかにステロイドパルス療法を追加している施設もある¹⁹⁾ また術後の免疫抑制剤, 追加療法についても議論の多いところであるが, 腎摘後に免疫抑制剤を減量したという報告はなく, 追加療法もほとんど行われていない。これは, 早期に診断され, 他臓器癌に比べ比較的予後良好であることに起因していると考えられる。自験例でもどちらも症例 pT1a と early stage であったため外科的治療で十分であると判断し, 免疫抑制剤の減量, 術後の追加治療は行わなかった。

8) 浸潤度, 組織異型度

記載のある12例中 pT1 症例7例, pT2 3例, pT3 2例であった。組織異型度は, 11例中 G1 4例, G2 7例であり, 前述のごとく比較的早期発見のものが多くと考えられた。

9) 予 後

死亡例は他因死も含め4例であった。透析患者に発生した腎細胞癌患者では, 5年生存率は64.0%, 癌特異的5年生存率は81.5%で通常の腎細胞癌に比べ予後は良いと報告されている。これは, 本邦では約9割がスクリーニングで発見されていることに起因するのではと考えられている⁸⁾ 腎移植後の腎細胞癌も同様にスクリーニングで発見されていることが多く小数例の検討ではあるが比較的予後良好であると考えられた。

長期透析患者数の増加, 高齢化, また, 新しい免疫抑制剤の普及による長期生着例の増加とともに腎移植後の腎細胞癌の発生率が上昇されることが予想される。他臓器の悪性腫瘍の発生も念頭におき, CT, 超音波などを用いた定期的フォローアップが重要であると考えられた。

結 語

1. 死体腎移植後自己腎に発生した腎細胞癌の2例を経験したので若干の文献的考察を加え報告した。

2. 当科では, 56例の腎移植術(死体腎移植48例, 生体腎移植8例)施行しており, 腎細胞癌の発生は2例(3.6%)であった。

3. 本邦26例を集計し, 臨床的検討および文献的考察を行った。

本論文の要旨は第218回日本泌尿器科学会東海地方会にて発表した。

文 献

- 1) Birkeland SA: Cancer in transplanted patients the Scandia-transplan material. *Transplant Proc* **15**: 1071-1078, 1983
- 2) Penn I: Primary kidney tumors before and after renal transplantation. *Transplantation* **59**: 480-485, 1995
- 3) Doublet JD, Peraldi MN, Gattegno B, et al.: Renal cell carcinoma of the native kidneys: prospective study of 129 renal transplant patients. *J Urol* **158**: 42-44, 1997
- 4) 松本 学, 坂本 薫, 香村衡一, ほか: 腎移植後に発生した固有腎腎細胞癌の1例. *移植* **30**: 605-610, 1995
- 5) 今西正昭, 国方聖司, 秋山隆弘, ほか: 当科における腎移植後の悪性腫瘍7例の検討および本邦における腎移植後の悪性腫瘍の統計. *移植* **31**: 100-107, 1996
- 6) 石川暢夫, 田邊一成, 中沢速和, ほか: 腎移植後に発生した固有腎腎細胞癌症例の臨床的検討. *移植* **32**: 264-268, 1997
- 7) 石川 勲: 透析患者にみられる腎細胞癌の現況—1998年度(96年3月から2年間の)アンケート集計報告—. *透析* **33**: 181-188, 2000
- 8) 石川 勲: 透析患者における腎細胞癌の予後調査報告. *透析* **35**: 287-293, 2000
- 9) 国方聖司, 西岡 伯, 石井徳味, ほか: 腎移植患者にみられた悪性腫瘍, 4症例の検討. *移植* **22**: 527-533, 1988
- 10) 飯田宜志, 平賀聖悟, 石田直人, ほか: 死体腎移植後の合併症(尿漏, 腎細胞癌, 十二指腸潰瘍)に対してCyA単独療法を行った1例. *移植* **27**: 685, 1992
- 11) 石川 勲, 石井博文, 篠田 晤, ほか: 腎移植後8年4カ月に診断された固有腎の腎細胞癌症例. *移植* **25**: 682-683, 1990
- 12) 平野哲夫, 丹田勝敏, 原林 透, ほか: 腎移植後患者の自己腎に発生した両側腎細胞癌の1例. *移植* **25**: 683, 1990
- 13) 奥見雅由, 松岡庸洋, 月川 真, ほか: 移植腎機能廃絶後に発症した両側性固有腎細胞癌の1例. *泌尿紀要* **47**: 637-640, 2001
- 14) Thiru S, Calne RY and Nagington J: Lymphoma in renal allograft patients treated with cyclosporin-A as one of the immunosuppressive agents. *Transplant Proc* **13**: 359-364, 1981
- 15) Starzl TE, Nalesnik MA, Porter KA, et al.: Reversibility of Lymphomas and lymphoproliferative lesions developing under cyclosporin-steroid therapy. *Lancet* **1**: 583-587, 1984
- 16) Gruber SA, Gillingham K, Sothorn RB, et al.: De novo cancer in cyclosporine-treated and non-cyclosporine-treated adult primary renal allograft recipients. *Clin Transpl* **8**: 388-395, 1994
- 17) Kim JY, Ruckle HC and Ramin SA: Partial nephrectomy for renal cell carcinoma in an allograft kidney 15 years after transplantation. *J Urol* **165**: 1205, 2001
- 18) Mindrup S, Rayhill S and Fallon B: Renal cell carcinoma in a transplanted kidney. *J Urol* **165**: 1990, 2001
- 19) 永野哲郎, 紺屋英児, 今西正昭, ほか: 固有腎癌を生じた死体腎移植の1例. *泌尿紀要* **42**: 883-885, 1996

(Received on March 28, 2003)

(Accepted on October 12, 2003)