

血液透析患者のベリニ管癌肺転移に対し テムシロリムスを投与した1例

赤羽 瑞穂¹, 中嶋 正和¹, 坂元 宏匡¹

青山 輝義¹, 河合 潤²

¹関西電力病院泌尿器科, ²関西電力病院病理診断科

A CASE REPORT: METASTATIC CARCINOMA OF THE COLLECTING DUCTS OF BELLINI IN A HEMODIALYSIS PATIENT TREATED WITH TEMSIROLIMUS

Mizuho AKAHANE¹, Masakazu NAKASHIMA¹, Hiromasa SAKAMOTO¹,
Teruyoshi AOYAMA¹ and Jun KAWAI²

¹The Department of Urology, Kansai Electric Power Hospital

²The Department of Pathology, Kansai Electric Power Hospital

Carcinoma of the collecting ducts of Bellini is a rare histological subtype of renal cell carcinoma and mostly has unfavorable prognosis. Radical nephrectomy is generally chosen for the 1st line treatment but therapeutic approaches for the metastasis/recurrence have not been established. We report a case of carcinoma of collecting ducts of Bellini in a patient receiving hemodialysis treated with temsirolimus. A 62-year-old man receiving hemodialysis was admitted to our hospital with drug-resistant anemia and high-grade cyclic fever. Computed tomography revealed the right renal tumor and multiple metastatic lung tumors. Open radical nephrectomy was performed. Pathological findings were compatible with carcinoma of the collecting ducts of Bellini. He was given weekly temsirolimus treatment. The disease progressed modestly but kept the stable disease (SD) status for six months. He died of the cancer 11 months after the initial diagnosis.

(Hinyokika Kyo 63 : 239-243, 2017 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_63_6_239)

Key words: Carcinoma of the collecting ducts of Bellini, Hemodialysis, Molecular targeted therapy, Temsirolimus

緒 言

ベリニ管癌は腎腫瘍全体の1%以下と稀な腎腫瘍であり、転移再発例に対する有効な化学療法や分子標的薬はない。今回われわれは、維持透析患者に発生した肺転移を有するベリニ管癌に対しテムシロリムスを投与し、6カ月間SDを維持した1例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者: 62歳, 男性

主 訴: 発熱, 貧血

既往歴: 慢性糸球体腎炎により、48歳より血液透析導入となった。

現病歴: 当院受診の1年前に、造影CTで右腎にSOLを指摘されたが、画像所見からは良性悪性の鑑別が困難であり、定期的な経過観察となっていた(Fig. 1 (A))。2カ月前より間欠的な38°C台の発熱とエリスロポエチン不応性貧血が出現したため、精査加療目的に当院血液内科を紹介受診した。CT検査で

右腎腫瘍と肺腫瘍を指摘され、同月当科初診となった。

理学的所見: 身長 172.4 cm, 体重 62.0 kg, BMI 20.9 kg/m²

血液検査所見(透析直前): WBC 7,200/μl, Hb 7.6 g/dl, ヘマトクリット 24.5%, CRP 5.5 mg/dl, Cre 8.32 mg/dl, アルブミン 2.7 g/dl, Ca 9.3 mg/dl, ALP 360 IU/l, LDH 280 IU/l. その他特記すべき異常所見を認めなかった。

画像検査所見: 造影CTではびまん性に不均一な造影効果を伴う腫大した右腎と25 mm大の腎門部リンパ節腫大、多発肺転移を認めた(Fig. 1 (B))。受診1年前の造影CTでは、多発嚢胞を伴う右腎に、一部造影効果を伴う不整形腫瘍を認めていたのみであった。

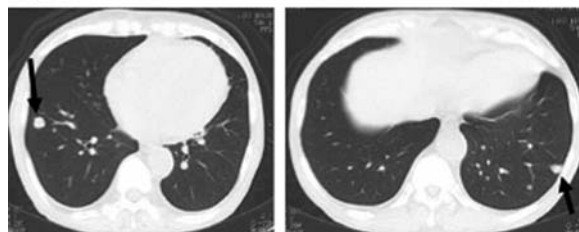
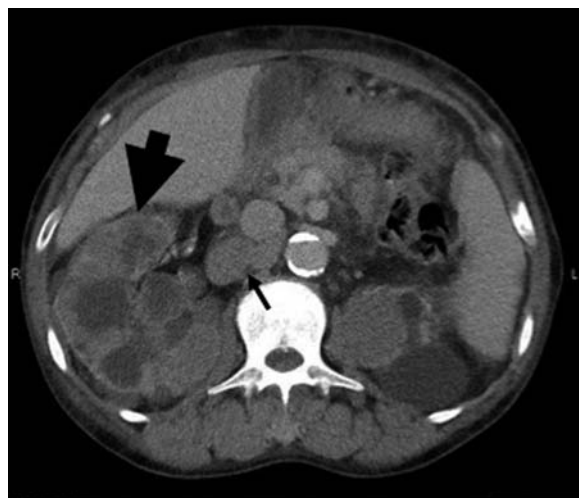
手術経過: 腎細胞癌肺転移の診断で、腰部斜切開による右腎摘除術と腎門部リンパ節摘除を施行した。

肉眼的所見: 摘出標本では肉眼的に灰白色充実性の結節性腫瘍を多数認め、腎実質は菲薄化していた(Fig. 2)。

病理学的検査所見: HE染色では管状、乳頭状増殖



A



B

Fig. 1. One year before the initial diagnosis, CT showed the SOL in the right cystic kidney (A). At the time of diagnosis, CT showed the heterogeneous right renal tumor with diffuse infiltration, right renal hilar lymphadenopathy (25 mm), and lung metastases (B).

を示す高異型度の腺上皮とともに、間質の炎症性変化を認めた。腎盂の尿路上皮は保たれていた (Fig. 3)。また、2つの腎門部リンパ節はいずれも癌の転移増殖像を認めた。免疫染色では、CK7 陽性、CK20 陰性、HMWCK 陽性、PAX8 陰性であった (Fig. 4)。以上から、ペリニ管癌 pT3aN2M1 (肺転移) と診断した。

治療経過：手術前は貧血が進行し頻回の輸血を必要としたが、術後は Hb 9.0 g/dl 以上を維持し輸血は不要となった。間欠的な38度以上の発熱は術後消失し

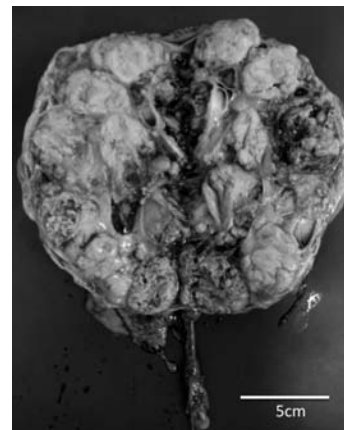
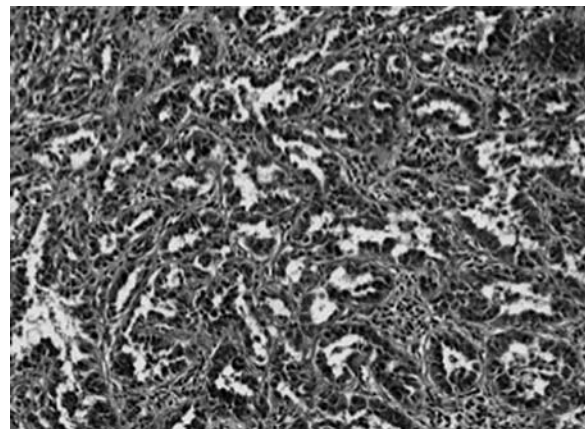
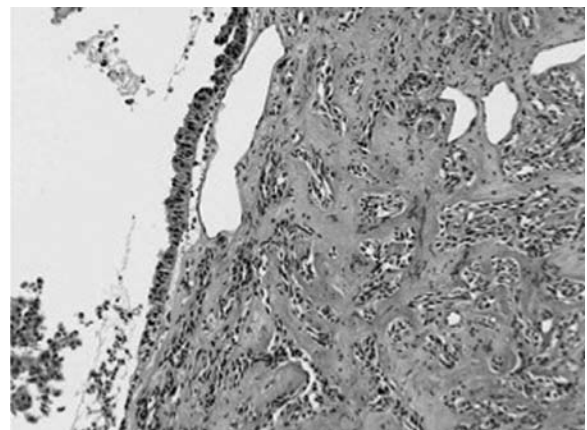


Fig. 2. Multiple firm gray-white masses located within renal parenchyma.



A



B

Fig. 3. Microscopic findings of hematoxyline-eosin stain showed a tubulopapillary type of growth (A) and absence of urothelial carcinoma (B).

た。術後2カ月後から肺転移に対してテムシロリムス 25 mg の週1回投与を開始した。肺病変は増大傾向であったが、増殖速度は緩徐であり、治療開始後6カ月時点で SD を維持していた。副作用は grade 1 (CTCAE ver 4.0) の下痢を認めた。治療開始後8カ月の時点より出現した難治性の反復性吃逆、嘔気に対

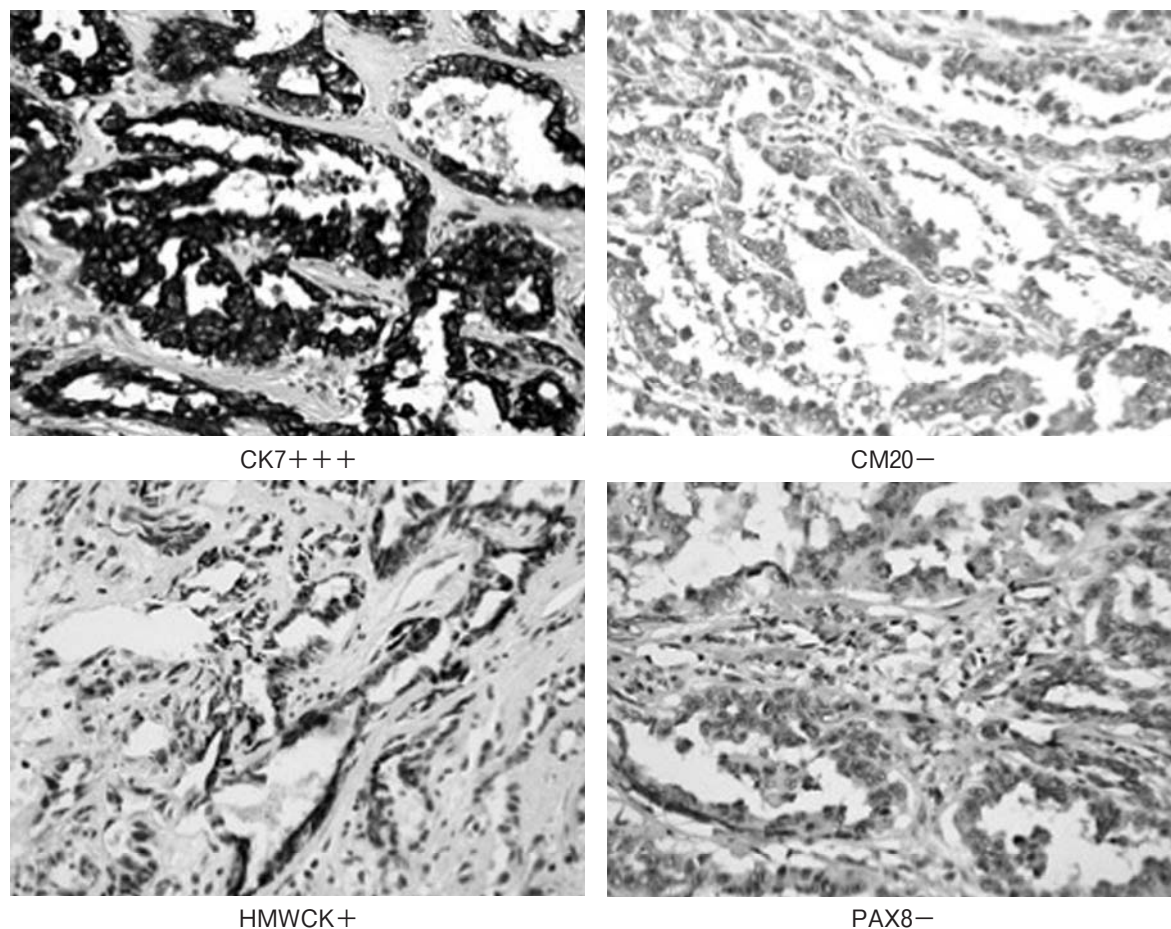


Fig. 4. Immunohistological findings of the tumor are compatible with those common in carcinoma of collecting ducts of Bellini.

しては、芍薬甘草湯やメトクロプラミドを使用し、テムシロリムス投与を継続した。治療開始後10カ月で細菌性肺炎を発症し、テムシロリムスを2週間休薬したところ、肺転移巣は急速に増大し、胸部X線撮影で最大径が12%増加した。テムシロリムスの再開後には、腫瘍縮小傾向が見られ、2週間でCT上冠状断の最大径が7.0%減少した (Fig. 5)。その後、腹水増多など徐々に全身状態は悪化し、テムシロリムスは計34コー

スで投与を中止した。手術治療開始から11カ月後に癌死した。

考 察

ペリニ管癌診断時の平均年齢は58.2歳、65%が症候性で24.7%が偶発癌と報告されている²⁾。診断時にはすでに病期が進行していることが多く、領域リンパ節転移のある症例は44%、遠隔転移は32%にみられる²⁾。疾患特異生存率は1, 5, 10年でそれぞれ69, 34, 14%²⁾と予後不良である。ペリニ管癌は腎腫瘍全体の1%以下の発生率であり¹⁾、透析中の腎腫瘍に限れば検索しうる限り自検例が4例目と³⁻⁵⁾、きわめて稀である。

病理学的診断はWHO基準に基づき、かつ除外診断でなされる⁶⁾。本症例は診断基準の大項目、1. 髄質錐体に位置、2. 不規則な管状構造と高度な核異型、3. 炎症性線維性間質、4. HMWCK陽性、5. UEA-lectinに反応性、6. 腎盂癌が存在しないの6項目のうち、1～4、6の5項目と、少項目、1. 腎の中心に位置 (大きな腫瘍の場合)、2. 広い線維性茎を伴う乳頭状構造と線維性間質、3. 広範な腎内、腎外浸潤、脈管侵襲、4. 腫瘍に隣接する集合管に異型性病変の

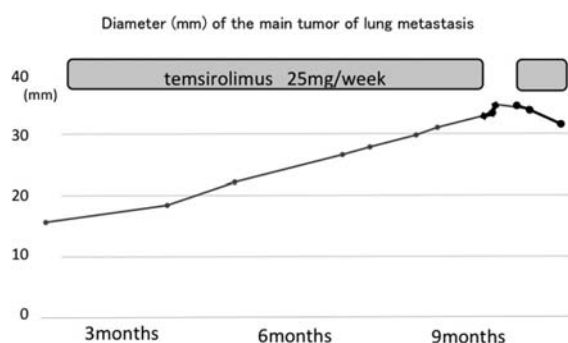


Fig. 5. The diameter of the main tumor of lung metastasis: the tumor gradually progressed. During the temsirolimus-off period, it showed a relatively rapid progression. After the resumption of temsirolimus, the tumor diameter decreased.

4項目のうち2, 3の2項目を満たしている。病理学的に乳頭状腎癌との鑑別が難しいとされ、本症例では肉眼的に不規則に浸潤した灰白色充実性腫瘍、顕微鏡的に管状乳頭状増殖を示す高異型度の腺上皮が腎実質内に留まる、炎症線維性間質の存在、乳頭状腎癌に特徴的な泡沫細胞がない、免疫染色所見での HMWCK が陽性などの特徴を認め、ペリニ管癌の診断に至った⁷⁾。

血液透析患者の腎細胞癌は、一般人口における腎細胞癌の背景とは異なることが知られている。透析患者では一般に0.5~1.6%に発症し^{8,9)}、男性の長期透析患者は発生リスクが高いとされる¹⁰⁾。その組織型は乳頭状腎癌が48.8%を占め⁸⁾、後天性嚢胞随伴腎細胞癌や、淡明細胞が乳頭状増殖を示す淡明細胞乳頭状腎細胞癌などの特殊な組織型も報告されている¹¹⁾。ペリニ管癌自体が希少であり、透析患者の腎細胞癌とペリニ管癌との関連性はまだ明らかでない。

ペリニ管癌に対する治療は、外科的切除が一般的に施行され²⁾、有転移症例では白金製剤を含む化学療法が多く使用されているとする報告がみられる¹²⁾。

前向き多施設第Ⅱ相試験の報告では、ゲムシタビン・シスプラチン療法もしくはゲムシタビン・カルボプラチン療法の奏効率は26%、無増悪生存期間、全生存期間はそれぞれ7.1, 10.5カ月とされるが¹³⁾、Tokuda らの報告では、ペリニ管癌の術後に化学療法を施行した25例中、部分奏効を示したのはゲムシタビン・カルボプラチンを使用した1例のみであった¹⁾。血液透析患者のペリニ管癌に限れば治療報告はごく少数であり、局所限局例に対する根治的腎摘除術以外に有効な治療は示されていない³⁻⁵⁾。

一方、ペリニ管癌に対する分子標的薬による治療も試みられており、テムシロリムス、ソラフェニブ、スニチニブなどの使用例が報告されている^{11,14-19)}。多くは長期生存が得られておらず、報告の中で長期生存した例は2例のみである。Procopio らより報告されたソラフェニブを使用した1例とテムシロリムスを使用した1例では、それぞれ治療開始から33カ月と6カ月病勢コントロールを得た¹³⁾。血液透析患者へのテムシロリムス、ソラフェニブなどの分子標的薬は正常腎機能の場合と同様の用法用量で使用可能とされ²⁰⁾、テムシロリムス投与後の透析患者と非透析患者で体内薬物動態に有意差はなく、十分に血中濃度を維持できる²¹⁾と報告されている。

本症例では骨髓抑制や手足症候群などの副作用が比較的少ないテムシロリムスを選択した。週1回の点滴静注という用法も透析患者の場合には薬剤コンプライアンスの点から有利と考えられた。重大な副作用なく継続してテムシロリムスを使用し、かつ6カ月間SDを維持することができた。腎不全患者のペリニ管癌に

対して、テムシロリムスを使用した報告は他になく、今後治療選択肢の1つとなりうる。

本症例で mTOR 阻害薬が効果を認めた機序は不明である。多くの癌腫では、mTOR 経路の活性上昇が報告されているが²²⁾、ペリニ管癌の mTOR 活性についての報告は少なかった。いくつかの癌腫において mTOR 経路の遺伝子変異がある場合、mTOR 阻害薬に対する感受性が上がるという報告がある²³⁾。またペリニ管癌の遺伝子プロファイルを調べた報告では、mTOR 経路関連遺伝子の1つである *NF2* の変異を29%で認めており、*NF2* 変異のある症例では、mTOR 阻害薬が有効である可能性について言及されている²⁴⁾。本症例における *NF2* の変異の有無については調べておらず不明ではあるが、このような変異が本症例での薬剤感受性に関与した可能性があると考えられた。

結 語

透析中の患者のペリニ管癌に対するテムシロリムス投与で6カ月間SDを維持した1例を報告した。分子標的薬時代において、テムシロリムスはペリニ管癌に対する治療選択肢の1つとなりうる。

この論文の要旨は第233回日本泌尿器科学会関西地方会で報告した。

文 献

- 1) Cohen HT and McGovern JF: Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* **353**: 2477-2490, 2005
- 2) Tokuda N, Naito S, Matsuzaki O, et al.: Collecting duct (Bellini duct) renal cell carcinoma: a nationwide survey in Japan. *J Urol* **176**: 40-43, 2006
- 3) Sakura M, Masuda H, Kazutaka S, et al.: Collecting duct carcinoma with acquired cystic disease of the kidney in a long-term hemodialysis patient. *Int J Urol* **15**: 93-95, 2008
- 4) Aita K, Tanimoto A, Fujimoto Y, et al.: Sarcomatoid collecting duct carcinoma arising in the hemodialysis-associated acquired cystic kidney: an autopsy report. *Pathol Int* **53**: 463-467, 2003
- 5) Ito F, Horita S, Yanagisawa H, et al.: Bellini's duct tumor associated with end stage renal disease: a case diagnosed by lectin immunohistochemistry. *Acta Urol Jpn* **39**: 735-758, 1993
- 6) Eble JN, Stauter G, Epstein JI, et al.: Pathology and Genetics of Tumors of the Urinary system and Male Genital Organs In: WHO classification of tumors. Edited by J R Strigley and H Moch. pp 33-36, IARC Press, Lyon, 2004
- 7) 酒井 優, 渡辺伸一, 津田富雄, ほか: 乳頭場腎細胞癌の1例. *Jpn Soc Clin Cytol* **39**: 40-45, 2000
- 8) Stiles KP, Moffatt MJ, Agodoa LA, et al.: Renal cell carcinoma as a cause of end-stage renal disease in the

- United States: patient characteristics and survival. *Kidney Int* **64**: 247-253, 2003
- 9) Kojima Y, Takahara S, Miyake O, et al.: Renal cell carcinoma in dialysis patients: a single center experience. *Int J Urol* **13**: 1045-1048, 2006
- 10) Ishikawa I, Hayama S, Morita K, et al.: Long-term natural history of acquired cystic disease of the kidney. *Ther Apher Dial* **14**: 409-416, 2010
- 11) Tickoo SK, dePerelta-Venturia MN, Harik LR, et al.: Spectrum of epithelial neoplasms in end-stage renal disease: an experience from 66 tumor-bearing kidneys with emphasis on histologic patterns distinct from those in sporadic adult renal neoplasia. *Am J Surg Pathol* **30**: 141-153, 2006
- 12) Linehan MW, Srinivasan R and Carcia AJ: Non-clear cell renal cancer: disease-based management and opportunities for targeted therapeutic approaches. *Semin Oncol* **40**: 511-520, 2013
- 13) Oudard S, Banu E, Vieillefond A, et al.: Prospective multicenter phase II study of gemcitabine plus platinum salt for metastatic collecting duct carcinoma: results of a GETUG study. *J Urol* **177**: 1698-1702, 2007
- 14) Procopio G, Verzoni E, Iacovelli R, et al.: Is there a role for targeted therapies in the collecting ducts of Bellini carcinoma?: efficacy data from a retrospective analysis of 7 cases. *Clin Exp Nephrol* **16**: 464-467, 2012
- 15) Miyake H, Haraguchi T, Takenaka A, et al.: Metastatic collecting duct carcinoma of the kidney responded to sunitinib. *Int J Clin Oncol* **16**: 153-155, 2011
- 16) Staehler M, Schopper G, Haseke N, et al.: Carcinoma of the collecting ducts of Bellini of the kidney: adjuvant chemotherapy followed by multikinase inhibition with sunitinib. *Clin Genitourin Cancer* **7**: 58-61, 2009
- 17) Kwon K, Oh S, Kim H, et al.: Clinical features and treatment of collecting duct carcinoma of the kidney from the Korean cancer study group genitourinary and gynecology cancer committee. *Cancer Res Treat* **46**: 141-147, 2014
- 18) 竹島徹平, 村真 波, 関口善吉, ほか: スニチニブ投与にて比較的長期予後が得られた転移性集合管癌の1例. *泌尿紀要* **60**: 133-136, 2014
- 19) 上村吉穂, 清川武彦, 増田憲彦, ほか: 高カルシウム血症を呈した若年性ペリニ管癌の1例. *泌尿紀要* **58**: 83-86, 2012
- 20) 加藤秀一, 柴森康介, 桧山佳樹, ほか: 血液透析患者に対してテムシロリムスおよびソラフェニブによる分子標的治療を施行した再発腎癌の1例. *日泌尿会誌* **104**: 605-608, 2013
- 21) Lunardi G, Armirotti A, Nicodemo M, et al.: Comparison of temsirolimus pharmacokinetics in patients with renal cell carcinoma not receiving dialysis and those receiving hemodialysis: a case series. *Clin Ther* **31**: 1812-1819, 2009
- 22) Populo H, Lopes JM and Soares P: The mTOR signalling pathway in human cancer. *Int J Mol Sci* **13**: 1886-1918, 2012
- 23) Lim SM, Park HS, Kim S, et al.: Next-generation sequencing reveals somatic mutations that confer exceptional response to everolimus. *Oncotarget* **7**: 10547-10556, 2016
- 24) Pal SK, Choueiri TK, Wang K, et al.: Characterization of clinical cases of collecting duct carcinoma of the kidney assessed by comprehensive genomic profiling. *Eur Urol* **70**: 516-521, 2016

(Received on November 17, 2016)

(Accepted on February 28, 2017)