

気管支内転移により有癭性膿胸となった腎細胞癌の1例

金城 友紘, 田中 亮, 中井 康友
山本 顕生, 山本 致之, 永原 啓
中山 雅志, 垣本 健一, 西村 和郎
大阪国際がんセンター泌尿器科

A CASE OF PLEURAL EMPYEMA WITH FISTULA CAUSED BY ENDOBRONCHIAL METASTASIS OF RENAL CELL CARCINOMA

Tomohiro KANAKI, Ryo TANAKA, Yasutomo NAKAI,
Akinaru YAMAMOTO, Yoshiyuki YAMAMOTO, Akira NAGAHARA,
Masashi NAKAYAMA, Kenichi KAKIMOTO and Kazuo NISHIMURA
The Department of Urology, Osaka International Cancer Institute

A 52-year-old man complained of asymptomatic gross hematuria and cough. Chest and abdominal computed tomography (CT) revealed a right renal tumor, mediastinal lymph node metastasis, and right endobronchial metastasis. The right endobronchial metastasis was causing obstructive atelectasis in the lower lobe of the right lung. After tumor biopsy, the pathological diagnosis was clear cell renal cell carcinoma. Combination immunotherapy with ipilimumab and nivolumab was initiated, but CT showed enlargement of the metastatic lesion and lung abscess after two courses of treatment. The therapy was then switched to axitinib. Six days after initiation of axitinib, the lung abscess perforated into the pleural cavity, which resulted in the formation of pleural empyema with fistula. Ten days after initiation of axitinib, obstruction of the bronchus was relieved due to shrinkage of the right endobronchial metastasis, which resulted in development of a pneumothorax. Placement of a thoracic drainage tube and administration of an antimicrobial agent improved the pneumothorax and inflammatory response, but the drainage tube could not be removed. Long-term insertion of the thoracic drainage tube considerably diminished the patient's quality of life, and after 4 months, he was transferred to another hospital to receive the best supportive care. (Hinyokika Kyo 68 : 113-116, 2022 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_68_4_113)

Key words : Renal cell carcinoma, Endobronchial metastasis, Empyema with fistula

緒 言

転移性腎癌の治療成績は分子標的療法剤や免疫チェックポイント阻害剤の開発により著しく向上したが、それに伴い腎癌に対する薬物療法に対しては、奏効期間や患者の生存期間だけでなく、患者のQOLの維持や向上も近年は求められるようになっていく。その点から、近年では腎癌の治療薬による有害事象だけでなく、腫瘍そのものによる諸症状に対する適切なマネジメントによる症状緩和も求められるようになっていく。

今回われわれは、薬物療法により腎癌は縮小するも、肺膿瘍が穿破し有癭性膿胸となり、著しくQOLが低下した腎細胞癌の1例を経験したので報告する。

症 例

患 者 : 52歳, 男性
主 訴 : 無症候性肉眼の血尿, 咳嗽
既往歴 : 特記事項なし

嗜好歴 : 喫煙20本/日×32年

現病歴 : 無症候性肉眼の血尿, 咳嗽を認め近医を受診し、腹部超音波にて右腎に腫瘍性病変を指摘され前医を受診した。胸腹部造影CTで右腎腫瘍と多発性転移性肺病変を指摘。精査加療目的に当科紹介受診となった。

初診後経過 : 来院時の胸腹部造影CTでは、右腎に早期濃染を示す不均一な腫瘍を認め、縦隔内リンパ節転移、多発肺転移、そして右中間気管支幹内にも転移性病変を認めた。右肺下葉は右気管支内転移により閉塞性無気肺を来していた。経皮的腎生検および気管支鏡腫瘍生検により淡明細胞型腎細胞癌およびその気管支内転移であることが病理学的にも確認された。本人に治療開始を提示するも、家庭事情により治療を拒否されたため、一旦は治療せずBest Supportive Careの方針となった。しかしその2カ月後に治療希望あり再度当院を受診された。

再診時画像所見 : 胸腹部造影CTでは右腎腫瘍ならびに肺やリンパ節転移ともに若干の増大を認めてい

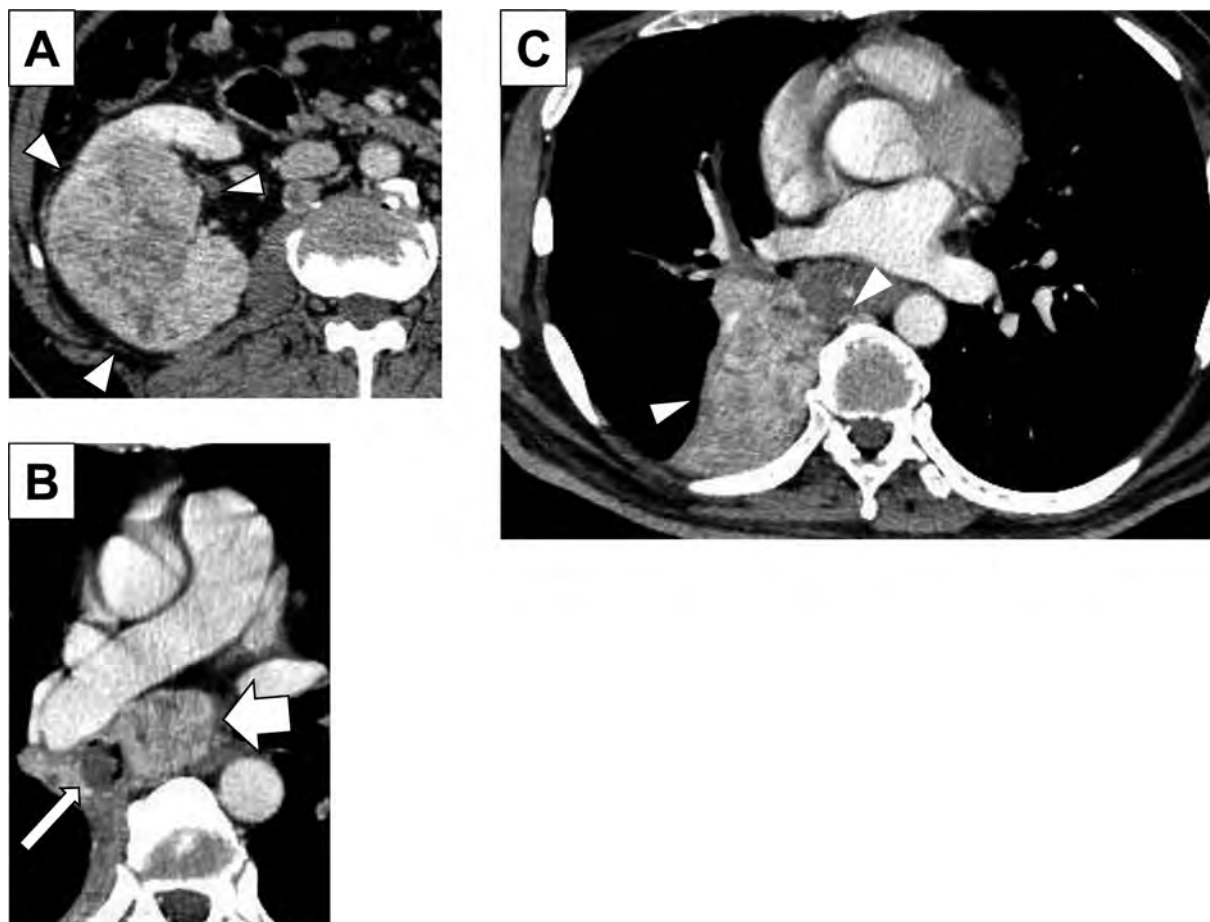


Fig. 1. Contrast-enhanced computed tomography imaging at baseline. (A) Arrowheads indicate the right renal tumor. (B) Mediastinal lymph node metastasis (thick arrow) and endobronchial metastasis (thin arrow). Note that endobronchial metastasis was causing obstruction of the lower bronchus. (C) Obstructive atelectasis of the lower lobe of the right lung (arrowheads).

た。右下葉の閉塞性無気肺は著変なかった (Fig. 1)。

再診時血液検査所見：WBC 9,830/ μ l, 好中球 6,880/ μ l, Hb 10.2 g/dl (正常値 13.8~17.0 g/dl), Plt 50.1×10^4 / μ l (正常値 $15.8 \times 10^4 \sim 34.8 \times 10^4$ / μ l), ALB 3.3 mg/dl, Cr 1.06 mg/dl, BUN 12 mg/dl, 補正 Ca 13.4 mg/dl (正常値 8.8~1.1 mg/dl), CRP 9.09 mg/dl (正常値 <0.14 mg/dl)

再診後経過：KPS は100%であり, IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium) 分類は, 診断から治療開始までの期間が1年未満, Hb が正常下限未満, 補正 Ca 値が基準上限を超える, 血小板数が基準値上限を超える, の4項目が該当し poor risk と判断。イピリマブ・ニボルマブ併用療法を開始した。しかし2コース終了後39度台の発熱と CRP の上昇 (28.52 mg/dl) を認め, 胸腹部単純 CT を撮像したところ, 気管支内転移を始め腫瘍性病変は多くが増大していた。また無気肺は中葉にも出現するとともに, 左下葉は閉塞性肺炎から肺膿瘍を来していた (Fig. 2B)。転移性腎癌については病勢進行と判断し, アキシチニブ 10 mg/日の投与を開始すると共に抗生剤治療を開始した。しかしその後も炎症反応は改善に

乏しく, アキシチニブ投与6日目に肺膿瘍が穿破し膿胸を来し, 胸腔内全体に膿性胸水が貯留し有癭性膿胸となっていた (Fig. 2C)。さらにアキシチニブ投与10日目に胸痛, 呼吸苦が出現したため胸腹部単純 CT を撮像したところ, 右気胸の出現を認めた。なお気管支内転移や縦隔リンパ節転移は縮小し, 右中葉気管支の閉塞は解除されていた (Fig. 2D)。

今回の経過は以下のようなものと考えられた。①気管支内転移による閉塞性無気肺発生。②無気肺の感染により肺膿瘍化。③膿瘍により胸腔と気管支に癭孔が形成され膿が胸腔へ穿破し膿胸化 (有癭性膿胸)。④アキシチニブにて気管支病変が縮小し気管支閉塞が解除され, 吸気が癭孔を介して胸腔内に流入し気胸を形成。

以上のような経緯で生じた気胸と膿胸に対しては, 胸腔ドレーンを2本留置することで改善を認めたが, その後両方の胸腔ドレーンからエアリーク・排液は継続していた。当院呼吸器外科とも治療方針について協議したが, アキシチニブ投与中でもあり外科的癭孔閉鎖術や開窓術は手術や術後の出血リスクや創部治癒遅延など考慮し適応とならず, 永続的な留置が必要と考

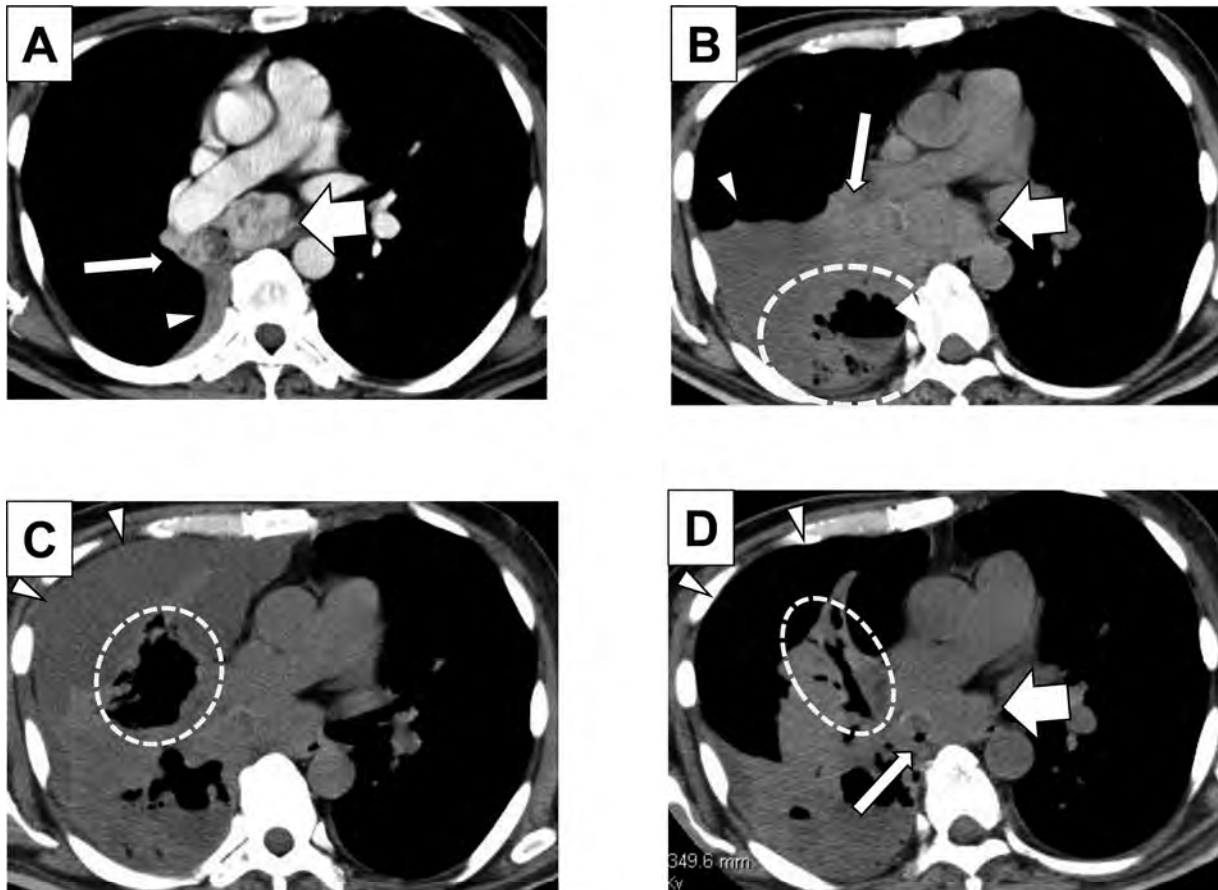


Fig. 2. Time course of the treatment as shown by computed tomography imaging. (A) Baseline image of the lesions shows mediastinal lymph node metastasis (thick arrow) and endobronchial metastasis (thin arrow) that caused atelectasis of the lower lobe of the right lung (arrowhead). (B) The mediastinal lymph node (thick arrow) and endobronchial metastasis (thin arrow) were enlarged after two courses of ipilimumab/nivolumab combination therapy. Enlargement of the endobronchial metastasis caused atelectasis of the middle lobe of the right lung (arrowhead). A lung abscess in the lower lobe of the right lung is indicated by the dashed circle. (C) Six days after initiation of axitinib. The lung abscess spread to the middle lobe of the right lung (dashed circle) and perforated the right pleural cavity (arrowheads), which resulted in the formation of pleural empyema with fistula. (D) Ten days after initiation of axitinib. Shrinkage of the right endobronchial metastasis (thin arrow) and mediastinal lymph node metastasis (thick arrow) resulted in opening of the middle lobe bronchus (dashed circle), which caused pneumothorax to develop in the right pleural cavity (arrowheads).

えられ、胸腔ドレーンを2本入れたまま自宅退院となった。その後外来通院にてアキシチニブの投与を続け、すべての病変は縮小を維持していたが、ドレーン自然抜去や肺炎の再発など合併症を発症する都度入退院を繰り返し、著しくQOLが低下していった。4カ月経過の後、best supportive careを受けるため転院となった。

考 察

Bramanらは気管支内腔に突出する転移巣を endobronchial metastasis と呼び、肺癌以外の転移性肺腫瘍の剖検130例において、わずか5例(3.8%)しか認められなかったと報告した¹⁾。しかし気管支ファイバーの積極的導入により、本邦での近年の報告では転移性肺癌の2~3割に気管支内転移が認められるとされている²⁾。原発巣としては腎癌、直腸癌、結腸癌、乳癌

の頻度が高いとされており³⁾、閉塞性無気肺や肺炎へ移行するケースがある。

閉塞性肺炎の症状としては悪寒・発熱、体重減少、血痰、胸膜痛などで、細菌性肺炎に比べると上気道感染様症状の頻度は少ない⁴⁾。起因菌を証明できる症例は10%のみで、広域スペクトラムの抗菌薬を使用するが多くが難治性である。根本的には病変のコントロールが必要となるが、抗生剤不応性の場合は気管支閉塞の解除を検討する。①気管支内に病変がある場合は気管支鏡下レーザー切除術やアルゴンプラズマ凝固法を、②気管支外病変からの圧迫がある場合は気管支内にステント留置を行う。しかしこれらの処置を行っても10~15%に肺膿瘍、膿胸の合併を来し⁵⁾、肺膿瘍が穿破し膿胸に至るケースでは気管支と瘻孔を形成する有癭性膿胸へ移行するケースが多い。今回の症例は、イピリムマブ・ニボルマブ併用療法が無効と判断

し、治療薬をアキシチニブに変更して6日目に有癭性膿胸となったが、アキシチニブに変更後も血液検査値での炎症所見はまったく改善が見られておらず、感染の増悪により膿瘍が穿破したものと考えられた。アキシチニブにより気管支内転移がより早く縮小し、膿瘍が穿破するより早く気管支閉塞が解除されていたら、有癭性膿胸となることは避けられたと考えられた。

有癭性膿胸へ移行した場合通常保存的加療には抵抗性であり、治療はさらに難渋する。外科的治療としては、膿胸腔搔搔術を大網充填などの瘻孔閉鎖と併せて行うが、有癭性膿胸を来した症例は多くが基礎疾患によりそのような治療を行えず、開窓術を行うことが多い。ただし1回開窓術を行うと閉窓に至ることができるのは35%程度であり、また閉窓まで約2.5~1.6カ月と治療は長期化すると報告されている⁶⁾。また内視鏡的治療として2013年のEndobronchial Watanabe Spigot (EWS)の保険適応に伴い、肺癭や気管支瘻に対してEWSによる気管支充填法と外科的治療を併用する方法も積極的に使用されるようになってきている⁷⁾が、適応が区域気管支より末梢であり、当症例ではより中枢に瘻孔の存在を疑っており、適応と考えなかった。また閉窓までの長期期間アキシチニブも投与継続をせざるを得ない状況下での出血リスクを考慮すると、開窓術も積極的には行えず、胸腔ドレーンの永続的留置せざるを得ないこととなった。

以上の様に有癭性膿胸となると治療に非常に難渋するため、気管支内転移による閉塞性肺炎を発症した際は膿瘍化する前に速やかに病変を縮小させ閉塞を解除して感染をコントロールすることがきわめて重要である。当症例は膿瘍が穿破する前に膿瘍の縮小が得られていたら、有癭性膿胸には至らなかったものと考えられた。当症例は一次治療としてイピリムマブ、ニボルマブ併用療法を選択したが、確実に縮小を目指すという点では免疫チェックポイント阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤の併用療法（当時は使用不可）が⁸⁾、速やかに縮小を目指すという点ではパゾパニブのような分子標的薬治療⁹⁾が適切であった可能性が考えられた。

現在進行性腎細胞癌に対して様々な治療薬が使用可能であるが、それぞれの治療効果の特徴に応じて治療

薬を適切に選択することで、癌の予後延長だけでなく、癌に伴う様々な合併症も適切にマネジメントを行うことが重要であることが考えられた。

結 語

肺膿瘍が穿破し有癭性膿胸となった腎細胞癌の1例を経験した。合併症を想定した早期治療介入かつ適切な治療戦略が必要であると考えられた。

本論文の要旨は第243回日本泌尿器科学会関西地方会において発表した。

文 献

- 1) Braman SS and Whitcomb ME: Endobronchial metastasis. *Arch Intern Med* **135**: 543-547, 1975
- 2) 高見知宏, 新美 岳, 小栗鉄也, ほか: 気管支内転移を来した稀な甲状腺癌の1例. *肺癌* **45**: 5863-5867, 2005
- 3) Carlin BW, Harrell JH 2nd, Olson LK, et al.: Endobronchial metastasis due to colorectal carcinoma. *Chest* **96**: 1110-1114, 1989
- 4) Abers MS, Sandvall BP, Sampath R, et al.: Postobstructive pneumonia: an underdescribed syndrome. *Clin Infect Dis* **62**: 957-961, 2016
- 5) Rolston KVI and Neshor L: Post-obstructive pneumonia in patients with cancer: a review. *Infect Dis Ther* **7**: 29-38, 2018
- 6) Hato T, Suzuki S, Harada M, et al.: A comprehensive treatment approach is necessary for the closure of open window thoracostomy: an institutional review of 35 cases. *Surg Today* **44**: 443-448, 2014
- 7) 関村 敦, 吉松 隆, 山下直樹, ほか: 有癭性膿胸の治療におけるEndobronchial Watanabe Spigotの有用性. *胸部外科* **70**: 163-168, 2017
- 8) Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al.: Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med* **380**: 1116-1127, 2019
- 9) Viktor G, Marion D and Gregory RP: Early tumor shrinkage is independently associated with improved overall survival among patients with metastatic renal cell carcinoma: a validation study using the COMPARZ cohort. *World J Urol* **36**: 1423-1429, 2018

(Received on September 17, 2021)

(Accepted on November 30, 2021)