

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

竹島 徹平, 中村 真波, 関口 善吉
滝沢 明利, 土屋ふとし
横浜市立みなと赤十字病院泌尿器科

METASTATIC COLLECTING DUCT CARCINOMA WITH RELATIVELY LONG-TERM SURVIVAL TREATED WITH SUNITINIB: A CASE REPORT

Teppe TAKESHIMA, Manami NAKAMURA, Zenkichi SEKIGUCHI,
Akitoshi TAKIZAWA and Futoshi TSUCHIYA

The Department of Urology, Yokohama City Minato Red Cross Hospital

A 51-year-old man visited our hospital with a chief complaint of left renal mass detected by ultrasonography in another hospital. Enhanced computed tomography (CT) revealed a hypovascular tumor measuring about 9 cm in the left kidney, tumor thrombus in the inferior vena cava and paraaortic lymph nodes metastases. Radical left transperitoneal nephrectomy with removal of the thrombus from the left renal vein were performed. Paraaortic lymph nodes dissection was partially performed because of the solid adhesion to aorta. Histological examination revealed collecting duct carcinoma (CDC). He was treated with systemic chemotherapy (gemcitabine plus nedaplatin) followed by sunitinib. Duration of stable disease after initiation of therapy was seventeen months, and survival after surgery was 31 months. It would be worthwhile to prospectively evaluate the antitumor activity of tyrosine kinase inhibitors against metastatic CDC.

(Hinyokika Kiyo 60 : 133-136, 2014)

Key words : Collecting duct carcinoma, Sunitinib

緒 言

集合管癌 (collecting duct carcinoma ; ペリニ管癌) は全腎癌のなかで約0.4~1.8%¹⁾を占める比較的稀な疾患であり, 標準的治療はまだ確立しておらず, 予後不良である. 今回われわれは, 転移を有する集合管癌に対し, GN (ゲムシタピン+ネダプラチン併用) 療法を2コース施行したのち, スニチニブ投与を継続し, 2年7カ月と比較的長期の予後を与えることができた1例を経験したので, 若干の文献的考察を加え報告する.

症 例

患 者 : 51歳, 男性

主 訴 : 健診で腎腫瘍を指摘

既往歴 : 特記すべきことなし

家族歴 : 特記すべきことなし

現病歴 : 2009年11月, 健診にて左腎腫瘍を指摘されたため同月, 当院紹介受診. 同年12月にダイナミックCTを施行したところ, 左腎髓質中心性に腫大する, 造影効果の弱い最大径9cmの腫瘍を認めた. また,

一部下大静脈まで達する腎静脈内腫瘍塞栓および多発する傍大動脈リンパ節転移を認めた. 転移検索にて遠隔転移を認めず, 臨床病期 T3bN2M0 と診断された.

初診時現症 : 特記すべきことなし

初診時検査所見 : CRP 0.74 mg/dl, 血清クレアチニン 1.16 mg/dl と軽度の炎症・腎機能障害を認める以外は血算・生化学所見に異常を認めなかった. 尿一般検査・沈渣にて潜血を認めず, 尿細胞診はクラスIと異型細胞を認めなかった.

腹部ダイナミックCT : 左腎髓質より腎の概形を変えず発達する造影効果の低い最大径9cmの腫瘍を認め, 内部に中心性壊死と思われる low density area を伴っていた. また, 腎静脈内に腫瘍塞栓を伴っており, 一部で下大静脈まで到達していた. また, 腎門部に多発する最大径19mmのリンパ節腫大を認めた (Fig. 1).

経 過 : 同年12月中旬入院し, 術前に下大静脈フィルターを留置のうえ, 根治的左腎摘出術および腫瘍栓摘出術を施行した. 尿細胞診は陰性であり, 非典型的な腎細胞癌を疑ったため, 術前に患者と相談のうえ下部尿管切除は行わなかった. 手術時間は5時間25分,

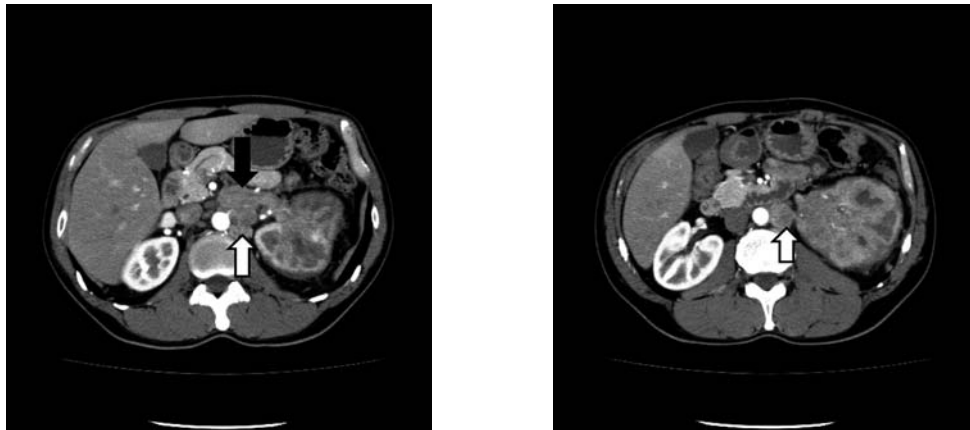


Fig. 1. Enhanced CT scan shows the left renal tumor (9 cm in diameter) poorly enhanced, tumor thrombus in the left renal vein (closed arrow), and paraaortic lymph nodes metastases (open arrows).

出血量は 980 ml であった。摘出標本は 504 g であった。断面は、肉眼的に腎盂より腎実質に放射状に広がる、10 cm 大の灰白色腫瘍を認めた。傍大動脈リンパ節は大動脈壁に強固に癒着しており、一部生検のみにとどめた。病理組織所見は HE 染色では腫瘍細胞は線維性間質を伴い乳頭状に増殖し、免疫組織化学染色では遠位尿細管マーカー (PNA, SBA) は陽性、近位尿細管マーカー (CD10) は陰性であった。腎盂粘膜に

悪性変化が乏しいことから診断は集合管癌, pT3bN2, G2>3 であった (Fig. 2)。

集合管癌に対する化学療法として、その組織学的亜型からゲムシタビンおよび白金製剤を用いた化学療法の有用性が報告されており²⁾、傍大動脈リンパ節転移に対し、2010年1月より入院のうえ、GN療法 (ゲムシタビン 1,500 mg/day 1 投与、ネダプラチン 75 mg/day 1・8 投与) を 2 コース投与した。自験例では腎

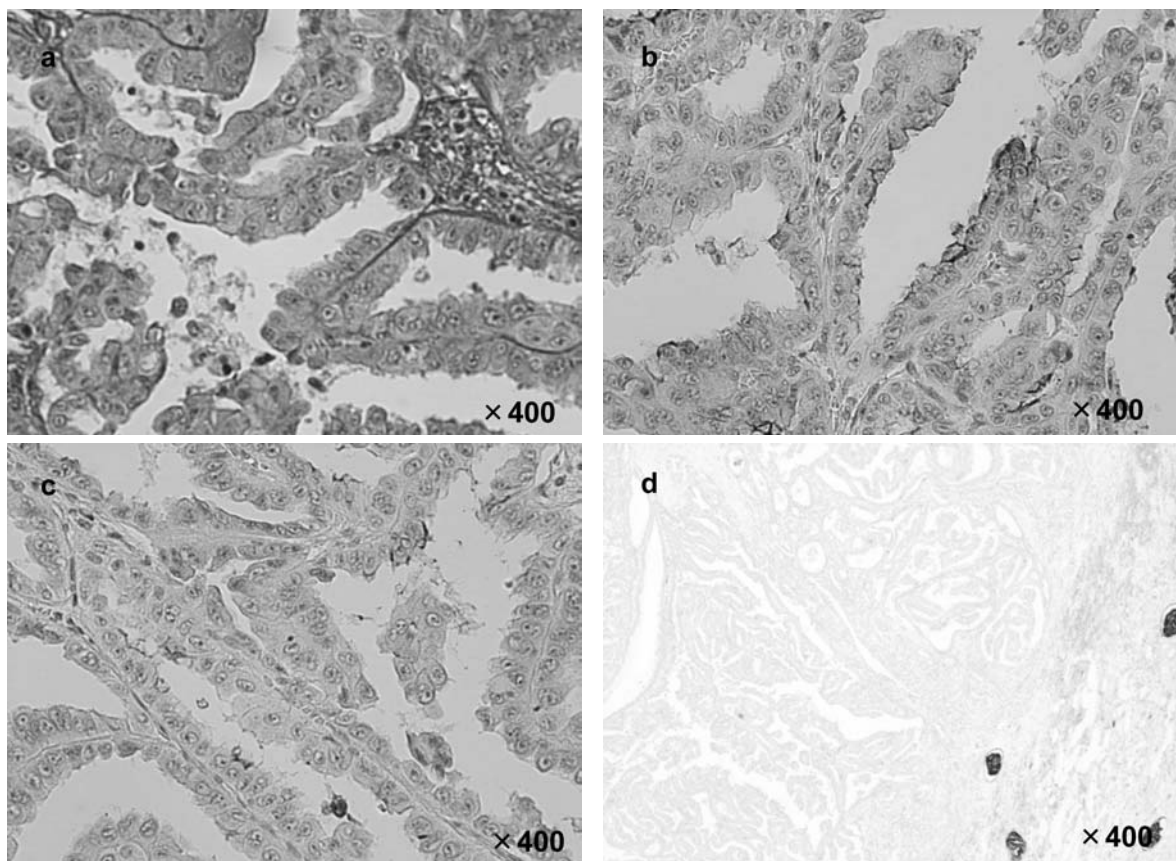


Fig. 2. HE staining shows the papillary growth with fibrous stroma of tumor cells (a) (×400). Immunohistochemical staining shows PNA (b) and SBA (c) positive, and CD-10 (d) negative.

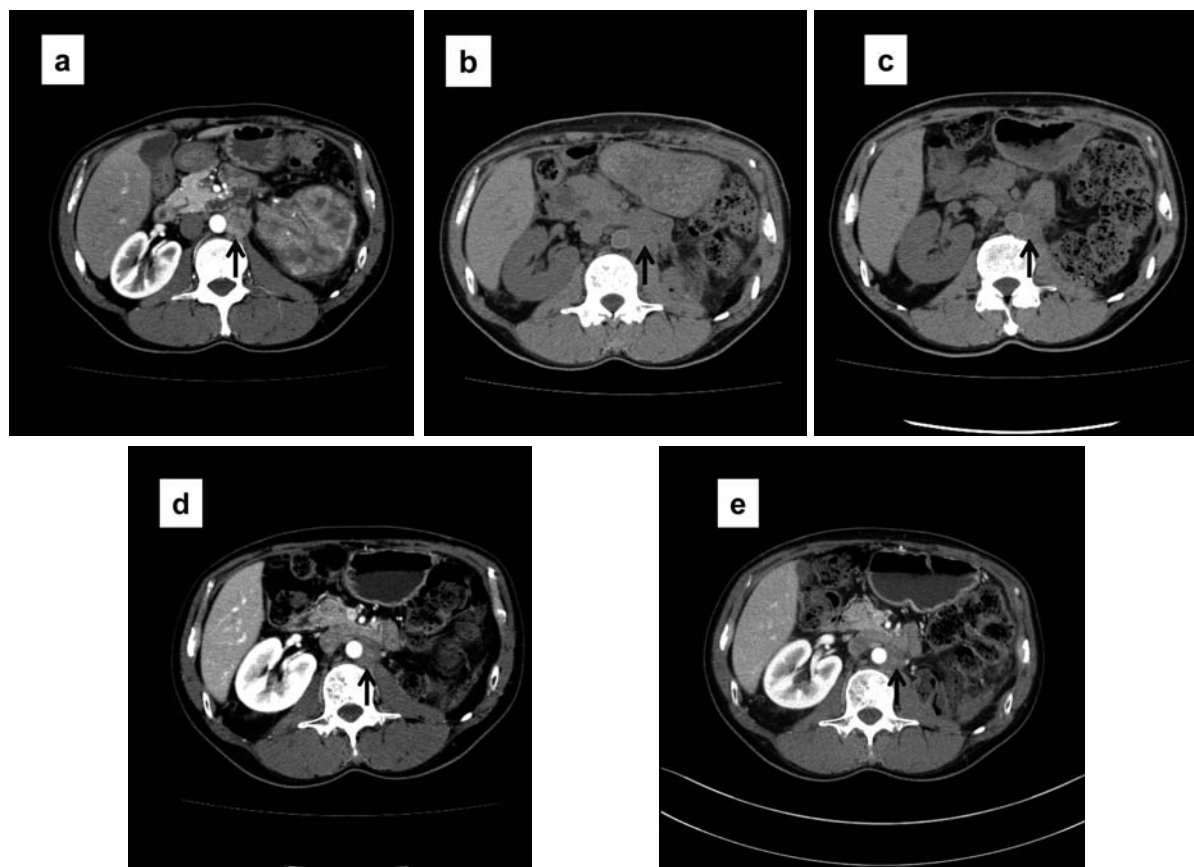


Fig. 3. The maximum size of the paraaortic lymph node (arrow) was 19 mm at the time of diagnosis (a), 20 mm at the onset of treatment (b), and after that, no significant increase in size was seen after 8 months (c), 15 months (d), and 17 months (e) after initiation of therapy.

摘出後の腎機能保護の観点から、白金製剤として腎毒性のより低いネダプラチンを選択した。投与中は明らかな有害事象を認めなかった。GN療法2コース終了時のCTでは、傍大動脈リンパ節はほぼ不変であった (Fig. 3c)。その後、患者本人は外来通院での加療を希望された。近年、転移性集合管癌に対し血管新生阻害剤の有効性の報告³⁻⁵⁾も散見されており、内服・外来通院可能な薬剤としてスニチニブ37.5 mg/日を4週投与・2週休薬のスケジュールで開始した。治療開始より17カ月 (スニチニブ投与11コース終了後) までは傍大動脈リンパ節はSD (RECIST v1.1に基づく) を得られていた (Fig. 3c~e)。しかしその後、多発肝転移が出現したため薬剤の変更を検討したが、患者の希望によりスニチニブを継続した。肝転移巣は僅かに増大傾向がみられたものの、傍大動脈リンパ節は約10%の縮小がみられた。治療開始より23カ月 (スニチニブ投与15コース目) に著明な甲状腺機能低下 (TSH 284 μ IU/ml, fT4 <0.4 ng/dl) がみられたためレボチロキシシンナトリウム (チラーヂン®) を追加投与した。16コース目以降はスニチニブを25 mg/日に減量し投与を継続した。その後、治療開始より24カ月後に癌性腹膜炎による著明な腹水貯留を認め、腹腔穿刺を繰り返しつつスニチニブ内服を継続した。しかし徐々に全身

状態は悪化し、18コースでスニチニブ内服を中止した。以後は緩和的対応となり、治療開始より2年7カ月後、永眠された。

考 察

集合管癌は全腎癌のなかで約0.4~1.8%¹⁾を占める比較的稀な腎悪性腫瘍であり、本邦では、Tokudaら⁶⁾の報告を含めると約130例報告されている。診断時に約32%が遠隔転移を有しており、所属リンパ節郭清がなされたもののうち、約42%にリンパ節転移を有している²⁾との報告がある。

画像診断上は、造影CTにおいて腎髄質中心性に発生する、hypo~avascularな腫瘍であり、腎の輪郭は比較的保たれるという特徴を有する。

病理組織学的には、管状・乳頭状・嚢胞形成などの多彩な組織構築をとり、免疫染色においてUEA-1やHMW-CK, PNA, SBA, E-cadherinなどの遠位尿細管マーカーが陽性となることが多く、腎浸潤性腎盂癌との鑑別が非常に困難である。

また、治療に関しては約89%の症例で根治的腎摘出術が行われており、腎尿管全摘術を施行した症例は約7.4%であった⁶⁾。組織学的に尿路上皮癌との類似性があることから、術前生検や術中迅速診断が可能であ

Table 1. Therapeutic regimens against metastatic collecting duct carcinoma

報告者 (報告年)	N	治療レジメン	効果判定 (期間 : 月)	生存期間 (月)
Milowsky, et al (2002) ⁷⁾	1	Paclitaxel + Ifosfamide + Cisplatin	1 PR (2)	10
Mejean, et al (2003) ⁸⁾	2	Gemcitabine + Cisplatin	2 CR (27, 9)	
Oudard, et al (2007) ²⁾	23	Gemcitabine + Cisplatin or Carboplatin	1 CR, 5 PR, 10 SD	10.5 (平均)
Staehler, et al (2008) ³⁾	2	Gemcitabine + Cisplatin followed by Sunitinib	2 PD	8
Ansari, et al (2009) ⁴⁾	1	Sorafenib	1 PR (13)	
Miyake, et al (2010) ⁵⁾	1	Sunitinib	1 PR (7)	9
加藤ら (2010) ⁹⁾	1	Gemcitabine + Carboplatin	1 PR (4)	6
自験例	1	Gemcitabine + Nedaplatin followed by Sunitinib	1 SD (17)	31

れば腎尿管全摘術を行うべきであると考えられるが、文献的には集合管癌の残存尿管への再発は報告されておらず、腎尿管全摘術の必要性については一定の見解は得られていない。有転移症例に関してはきわめて予後不良であり、確立された治療レジメンが存在しないのが現状である。主な治療報告例を Table 1 に示す。Oudard ら¹⁾が行った前向き研究 (第Ⅱ相試験) では、転移性尿路上皮癌の治療レジメンに則り、ゲムシタビン + シスプラチン (またはカルボプラチン) 投与による有効率 (RECIST v1.1 における CR + PR + SD) は 69.6%であったと報告されている。以上より、GC 療法は現時点では最も有効な化学療法と考えられており、集合管癌治療の第一選択とされている。一方、集合管癌に対する分子標的治療薬の使用報告²⁻⁴⁾も散見される。奏功例もあるものの症例報告の域を出ておらず、その効果については現時点では明らかでないとされている。

自験例ではその有効性より、ゲムシタビンおよび白金製剤を用いた化学療法として、腎毒性の低いネダプラチンを用いた GN 療法を 2 コース行ったものの、患者本人の希望に基づき、その後は通院可能な治療として分子標的治療薬であるスニチニブ 37.5 mg/日の内服治療を開始した。

自験例は治療開始より17カ月と長期間にわたり転移巣は SD をえることが可能であった。その後新たに肝転移が出現したものの、全31カ月間と比較的長期の予後を与えることが可能であった。文献によると転移を有する集合管癌の報告例において、平均生存期間は約10カ月と非常に予後不良である一方で、明記されている中で自験例の予後は最長の部類に属すると考えられる。GN 療法を先行させているものの、スニチニブ投与が長期間にわたる腫瘍進展の抑制に大きく寄与していると考えられた。

集合管癌における遺伝学的異常に関しては不明な点も多く、同疾患に対する分子標的治療薬の抗腫瘍効果については先述の通り現時点では十分なエビデンスがないが、集合管癌治療の第二選択となりうる可能性を有

していると考えられ、今後多数症例の解析による治療エビデンスの確立が望まれる。

文 献

- 1) Carter MD, Tha S and McLoughlin MG : Collecting duct carcinoma of the kidney : a case report and review of the literature. *J Urol* **147** : 1096-1098, 1992
- 2) 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 (Groupe d'Etudes des Tumeurs Uro-Genitales) study. *J Urol* **177** : 1698-1702, 2007
- 3) Staehler M, Schoppler 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
- 4) Ansari J, Fatima A, Chaudhri S, et al. : Sorafenib induces therapeutic response in a patient with metastatic collecting duct carcinoma of kidney. *Onkologie* **32** : 44-46, 2009
- 5) 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
- 6) Tokuda N, Naito S, Matsuzaki O, et al. : Collecting duct (Bellini duct) renal cell carcinoma : a national survey in Japan. *J Urol* **176** : 40-43, 2006
- 7) Milowsky MI, Rosmarin A, Tickoo SK, et al. : Active chemotherapy for collecting duct carcinoma of the kidney : a case report and review of the literature. *Cancer* **94** : 111-116, 2002
- 8) Mejean A, Roupret M, Larousserie F, et al. : Is there a place for radical nephrectomy in the presence of metastatic collecting duct (Bellini) carcinoma? *J Urol* **169** : 1287, 2003
- 9) 加藤 実, 玉田 聡, 北本興市郎, ほか : 化学療法が著効したベリニ管癌. *臨泌* **64** : 857-860, 2010

(Received on April 22, 2013)

(Accepted on November 27, 2013)