

胸膜転移，多発骨転移で発見された 小径腎細胞癌の1例

大原みずほ¹，松本 成史¹，和田 直樹¹，本谷 匡¹

北原 克教¹，柿崎 秀宏¹，徳差 良彦²

¹旭川医科大学腎泌尿器外科学講座，²旭川医科大学病院病理部

SMALL RENAL CELL CARCINOMA PRESENTED WITH PLEURAL METASTASIS AND MULTIPLE BONE METASTASIS; A CASE REPORT

Mizuho OHARA¹, Seiji MATSUMOTO¹, Naoki WADA¹, Tadasu MOTOYA¹,
Katsuyuki KITAHARA¹, Hidehiro KAKIZAKI¹ and Yoshihiko TOKUSASHI²

¹The Department of Renal and Urologic Surgery, Asahikawa Medical University

²The Department of Pathology, Asahikawa Medical University Hospital

The patient is a 69-year-old male. His chief complaint was chest pain. Because imaging studies suggested pleural mesothelioma associated with multiple bone metastases, right pleural tumor resection was performed. Pathological diagnosis was metastatic pleural tumor, and renal cell carcinoma (RCC) was suspected as its origin. Dynamic computed tomography showed a small tumor in the right kidney. The tumor was 15 mm in diameter and consistent with RCC. Laparoscopic radical nephrectomy was performed for the right kidney. Pathological diagnosis was RCC, clear cell carcinoma with sarcomatoid component, T1aN0M1, stage IV. Sorafenib therapy was started 46 days after the operation as a systemic therapy, and stable disease has been maintained. Generally, small RCC is assumed to have a good prognosis. However, a small percentage of patients with small RCC have distant metastasis at the time of diagnosis, and the prognosis is reported to be poor. We report this case, and a review of the literature.

(Hinyokika Kiyo 57: 497-500, 2011)

Key words : Small renal cell carcinoma, Pleural metastasis

緒 言

小径腎細胞癌の遠隔転移は比較的稀であり，また，腎細胞癌全体の転移巣として胸膜転移の頻度は高くない．今回，われわれは胸膜転移，多発骨転移を契機に発見された小径腎細胞癌症例を経験したので，文献的考察を加えて報告する．

症 例

患者：69歳，男性

主訴：胸痛

既往歴：虫垂切除術，内痔核手術

合併症：高血圧症，糖尿病

現病歴：2009年10月，胸痛のため近医を受診．画像検査にて，右胸壁腫瘍と胸水の貯留（Fig. 1），多発性骨転移の所見を認めたため，精査目的で当院外科に紹介となった．

入院時検査所見：血算，生化学検査に特記すべき異常は認めなかった．また，腫瘍マーカーは，CEA，CA19-9，CYFRA，PSA いずれも正常範囲であった．

入院後経過（当院外科）：まず，胸膜中皮腫が疑わ



Fig. 1. Chest X-ray showed pleural effusion and tumor of the right thoracic wall.

れ，右胸壁切除術が行われた．しかし，病理組織学所見は転移性胸膜腫瘍を示唆する所見で，免疫染色ではkeratin 陽性， $\alpha\beta$ crystalin陽性であったため，原発巣として腎細胞癌の可能性を指摘された．2010年1月，転移性胸膜腫瘍の原発巣精査のため当科紹介となった．

画像所見（Fig. 2）：Dynamic CTにて右腎中極に動脈相で濃染し，平衡相でwashoutされる1.5 cmの腫

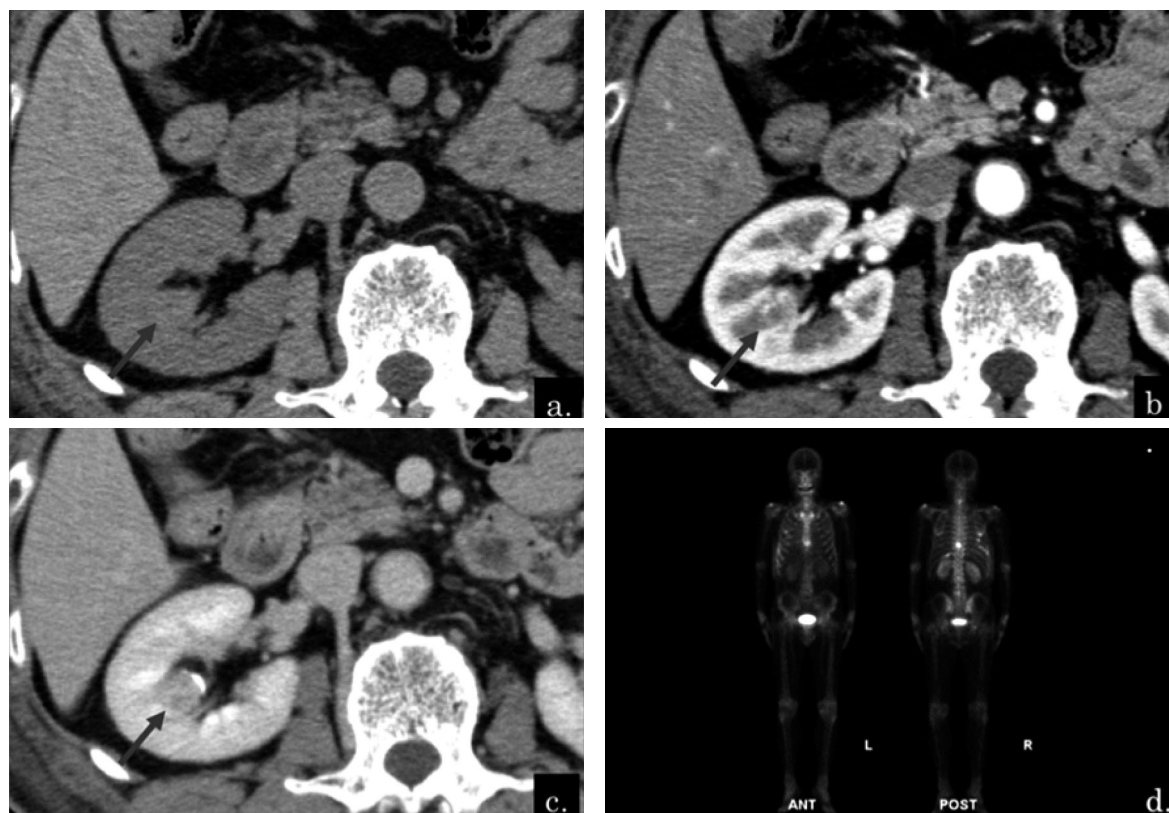


Fig. 2. Dynamic CT of the kidney (a: plain, b: early phase, c: delayed phase) and bone scintigraphy (d).

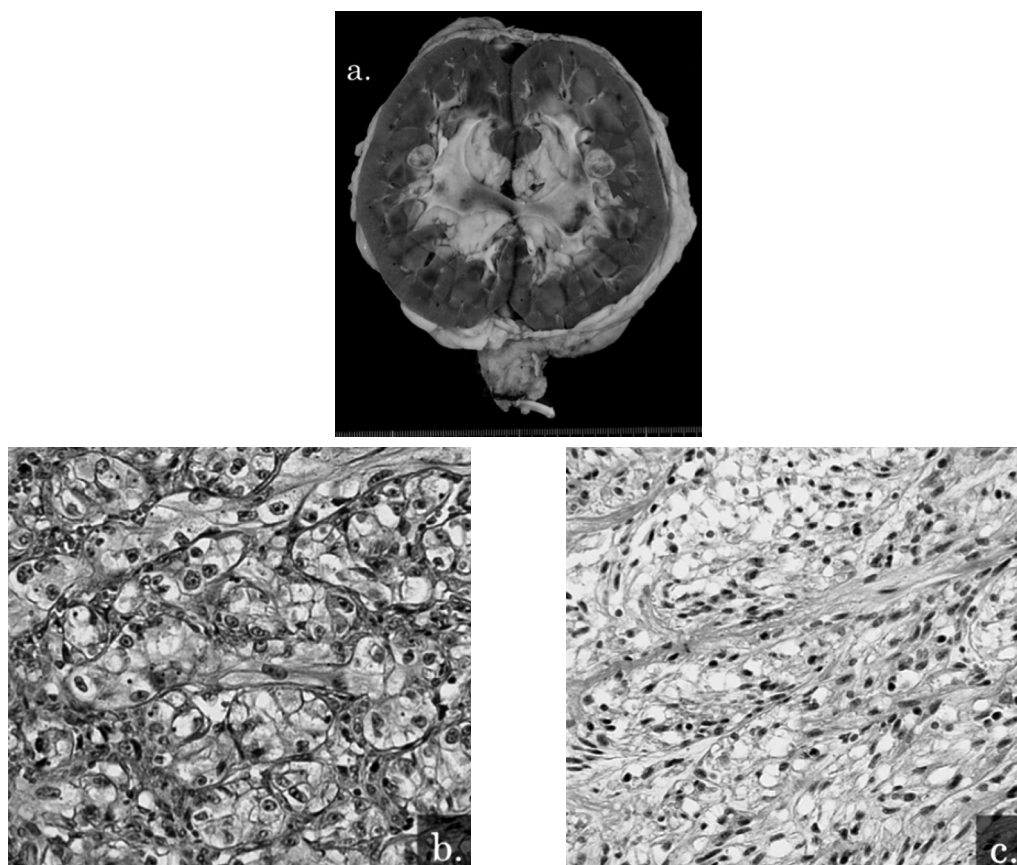


Fig. 3. Pathological findings (a: right kidney, b: right kidney, H-E, $\times 200$, c: pleural metastasis, HE $\times 200$).

瘍性病変を認め、腎細胞癌が疑われた。骨シンチグラフィでは、第9胸椎、両側肋骨に取り込みを認め、多発性骨転移の所見であった。PET-CTでは、胸膜腫瘍部位、骨転移部位に一致した取り込みを認める他は、明らかな異常所見は認めなかった。右腎の原発巣に関しては、尿路と接しており、評価は困難であった。

入院後経過（当科）：右腎病変は1.5 cmと小径であったが、部分切除術が困難な central location であったため、2010年2月、鏡視下右腎摘術を施行した。

病理組織学的所見（Fig. 3a, b）：RCC, clear cell carcinoma with sarcomatoid component, G2 > 3 > 1, INFα, v（-）, pT1aN0M1

腎病変（Fig. 3b）と胸膜病変（Fig. 3c）の病理像を比較すると、腎では典型的な clear cell carcinoma が主体でごく一部に sarcomatoid 成分がみられるのに対し、転移巣では分化度の低い sarcomatoid 成分が主体となっていた。

Stage IV の腎細胞癌であり、全身治療として術後46日目より sorafenib 800 mg/day 内服を開始した。8, 16週目の評価 CT では stable disease であった。有害事象として、grade 3 の肝機能障害が出現し一時休業したが、肝機能改善後に 400 mg/day に減量して投与再

開し、以後肝機能障害なく経過している。

考 察

診断時に遠隔転移を有する腎細胞癌（同時性遠隔転移のある症例）は、腎細胞癌全体の25～30%を占め、その予後は2年生存率20%以下と不良であると報告されている¹⁾。転移の好発部位は、肺が17.7%と最も多く、続いて骨6.1%、リンパ節5.2%、脳3.6%と続く²⁾。本症例では診断時に骨と胸膜への転移を認めた。胸膜転移に関しては、腎細胞癌の剖検例1,451例における検討では154例（12%）と報告されており^{3,4)}それほど稀ではないが、胸膜転移のあった症例では全例に肺や骨などにも転移を生じており、胸膜のみに転移した症例の報告は存在しなかった。一方、転移性胸膜腫瘍96例の検討では、腎原発は1例のみであり^{4,5)}、胸膜転移を契機に診断される腎細胞癌は、非常に稀であると考えられる。

小径腎細胞癌のサイズは、一般的に径 3.0 cm 以下とされている^{6,8,9)}。石岡らは、径 4.0 cm 以下の腫瘍を対象としているが、「遠隔転移に視点をおいた場合のカットオフポイントは 3.0 cm にすべき」と考察しており⁷⁾、本論文では 3.0 cm 以下を対象とした。また、径 3.0 cm 以下の腫瘍に比べて径 3.1～4.0 cm の

Table 1. Cases of metastatic small renal cell carcinoma (No 1-10: ref No 6, 11-13: ref No 7, 14: the present case)

No	転移時期	年齢(歳)/性別	診断契機	転移巣	原発巣(cm)	原発巣の治療	転移巣の治療	組織型	Microvascular invasion	転帰	観察期間(月)
1		73/M	胃癌 follow	肺	2.0			Clear cell	+	癌あり生存	17
2		59/M	検診	肺	3.0			Clear cell	+	癌あり生存	19
3	異時性	73/M	MDS* follow	骨	2.3	根治的腎摘術：3例、腎部分切除術：2例	不明	Clear cell	-	他因死(MDS)	19
4		60/M	肉眼的血尿	肺、骨	2.7			Clear cell	+	癌死	68
5		60/M	検診	骨	2.0			Clear cell	-	癌死	120
6		71/M	胸壁腫瘍	骨	2.5	根治的腎摘術		Clear cell	+	癌あり生存	27
7		70/M	右腕痛	骨	3.0	塞栓術		Clear cell, sarcomatoid component		癌死	5
8		82/M	恥骨痛	骨	1.3	塞栓術	不明	Clear cell, sarcomatoid component		癌死	6
9		72/M	左股関節痛	骨、肺	3.0	根治的腎摘術		Clear cell, sarcomatoid component		癌死	17
10	同時性	48/M	背部痛	骨	1.5	根治的腎摘術		Clear cell, sarcomatoid component	不明	癌死	27
11		—	右大腿痛	骨	2.5	根治的腎摘術	IFN	Clear cell		癌死	27
12		—	検診	肺	2.0	根治的腎摘術	IFN	Clear cell		癌あり生存	—
13		—	血痰	肺	2.5	腎部分切除術	無治療	Clear cell		他因死(心筋梗塞)	46
14		69/M	胸痛	骨、胸膜	1.5	根治的腎摘術	Sorafenib	Clear cell, sarcomatoid component	—	癌あり生存	6

* MDS: myelodysplastic syndrome.

腫瘍は生物学的悪性度が高く、同時性遠隔転移の頻度が高いことも報告されている⁸⁾。転移を有する径3.0 cm以下の小径腎細胞癌症例に関する報告のうち、症例の内訳が明確なものをTable 1にまとめた。異時性転移5例、同時性転移8例、および自験例であり、性別の記載があった症例では全例が男性であった^{6,7)}。原発巣に対しては、9例に根治的腎摘除術、2例に腎部分切除術、3例に塞栓術が施行されていた。転移巣に対しては、記載のあった4症例のうち、2例にインターフェロン(IFN)投与、1例は無治療経過観察されていた。本症例では、分子標的薬投与を選択した。腎細胞癌全体では、同時性転移で最も多いのは肺転移だが、小径腎細胞癌においては、同時性転移症例では異時性転移症例と比べて骨転移の頻度が有意に高いことが報告されている⁶⁾。この理由として、骨転移症例では肺転移と比較して転移巣による疼痛が出やすいため診断の契機となるほか、腎細胞癌の転移形式は血行性転移が主であり、microvascular invasionを来す事によってその頻度が高まると考察されている⁷⁾。Table 1の手術が施行された12例中5例にmicrovascular invasionを認めていた。本症例では、microvascular invasionは認めなかったが、同時性の骨転移を認めており、小径腎細胞癌の同時性転移における1つの特徴と考えられる。原発不明の転移性骨腫瘍では、小径腎細胞癌の可能性も念頭において精査すべきであろう。小径腎細胞癌の異時性転移では肺転移が最も多く、この点では腎細胞癌全体と同様であった。

小径腎細胞癌の病理組織型は、clear cell carcinomaが報告のほとんどを占めるが、同時性転移では、sarcomatoid成分を含んだ低分化度の癌は9例中5例と多い傾向であった^{6,8)}。

小径腎細胞癌は一般に予後良好とされているが、径3.0 cm以下の腎細胞癌のうち1.1~6.2%は同時性遠隔転移症例を有し、それらの予後は不良である^{6,8,9)}。有転移症例に対する原発巣摘除の意義については、原発巣摘除でCRとならない症例に対して、病理学的診断の目的のほか、原発巣摘除後に転移巣が消失した症例の報告もあり⁷⁾、議論の余地がある。本症例では、まず根治的腎摘除術を選択した。追加全身治療に関しては、時代背景もあり、既報ではIFN療法が中心で、遠隔転移症例における奏効率は19%と報告されている¹⁰⁾。近年、分子標的治療の登場により転移性腎細胞癌における全身療法は、分子標的治療に移行しており、IFN療法と比較して奏効率が高いと報告されている¹¹⁾。分子標的薬による小径腎細胞癌遠隔転移症例の治療成績はまだ確定していないが、本症例のようなsarcomatoid成分を含む腎細胞癌に対する奏効率は68%との報告もあり¹²⁾。本症例では、IFN療法ではなく、分子標的薬による全身治療を選択した。現

在、stable diseaseで推移しており、今後も厳重な経過観察を継続する予定である。

結 語

胸膜転移、多発骨転移を契機に発見された小径腎細胞癌症例を経験した。原発不明の転移性骨腫瘍では、小径腎細胞癌の可能性も念頭において精査すべきである。また、同時性遠隔転移のある小径腎細胞癌の予後は不良であり、厳重な経過観察が必要である。

文 献

- 1) Selli C, Hinshaw WM, Woodard BH, et al.: Stratification of risk factors in renal cell carcinoma. *Cancer* **52**: 899-903, 1993
- 2) 鬼塚史郎: 転移巣に対する治療, 腎癌のすべて—基礎から実地臨床まで—, 東間 紘編, 第1版, pp 220-221, メジカルビュー社, 東京, 2003
- 3) Saitoh H: Distant metastasis of renal adenocarcinoma. *Cancer* **48**: 1487-1491, 1981
- 4) 大郷 剛, 岡原正幸, 岸本卓巳: バトソン静脈叢を介して胸膜転移を来した腎細胞癌の1例. *日呼吸会誌* **36**: 369-373, 1998
- 5) Chernow B and Sahn SA: Carcinomatous involvement of the pleura: an analysis of 96 patients. *Am J Med* **63**: 695-701, 1977
- 6) Kume H, Suzuki M, Fujimura T, et al.: Distant metastasis of renal cell carcinoma with a diameter of 3 cm or less-which is aggressive cancer? *J Urol* **184**: 64-68, 2010
- 7) 石岡淳一郎, 影山幸雄, 一柳暢孝, ほか: 転移巣の診断が先行した小径腎癌5例の検討. *泌尿器外科* **20**: 1573-1575, 2007
- 8) Remzi M, Ozsoy M, Klingler HC, et al.: Are small renal tumors harmless?: analysis of histopathological features according to tumors 4 cm or less in diameter. *J Urol* **176**: 896-899, 2006
- 9) Ku JH, Moon KC, Kwak C, et al.: Metachronous metastatic potential of small renal cell carcinoma: dependence on tumor size. *Urology* **74**: 1271-1275, 2009
- 10) Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, et al.: Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet* **358**: 966-970, 2001
- 11) Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al.: Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* **356**: 115-124, 2007
- 12) Golshayan AR, George S, Heng DY, et al.: Metastatic sarcomatoid renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *J Clin Oncol* **27**: 235-241, 2008

(Received on January 12, 2011)
(Accepted on June 2, 2011)