

3つの異なるサブタイプを有する多発腎癌の1例

大山 雄大¹, 新保 正貴¹, 遠藤 文康¹, 京野 陽子¹
 小松 健司¹, 成本 一隆¹, 鈴木 高祐², 服部 一紀¹

¹聖路加国際病院泌尿器科, ²聖路加国際病院診断病理科

A CASE OF MULTIPLE RENAL CARCINOMAS WITH THREE DIFFERENT SUBTYPES

Takehiro OHYAMA¹, Masaki SHIMBO¹, Fumiyasu ENDO¹, Yoko KYONO¹,
 Kenji KOMATSU¹, Kazutaka NARIMOTO¹, Kousuke SUZUKI² and Kazunori HATTORI¹

¹The Department of Urology, St Luke's International Hospital

²The Department of Pathology, St Luke's International Hospital

We report a case of dialysis kidney with multiple renal carcinomas in three locations. A 74-year-old man who had a 20-year history of dialysis, was admitted to our hospital complaining of sudden right lateral area pain. Computed tomography (CT) scan revealed hemorrhage from the right dialyzed renal subcapsule. He underwent immediate transcatheter arterial embolization (TAE), but after 6 days the CT scan showed new active bleeding. A second TAE was performed, but, the CT scan several days later showed hemorrhage from the same site. So we decided to perform a right radical nephrectomy. Pathological results revealed three different renal carcinomas at sites different from the bleeding site. The presence of triple carcinomas in the same organ of the kidney is quite rare. Because of the high incidence of renal carcinoma associated with polycystic kidney disease in long-term hemodialysis patients and the possibility of multiple carcinomas as in this case, radical nephrectomy is recommended even in the case of spontaneous rupture.

(Hinyokika Kyo 67 : 367-371, 2021 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_67_8_367)

Key words : Multiple renal cancer, Spontaneous renal rupture, Dialysis

緒 言

長期透析患者における腎の自然破裂の頻度は約3%と報告¹⁾され、比較的稀な病態である。原因として代表的なものは腎癌、動脈瘤、後天性嚢胞性腎疾患(ACDK: acquired cystic disease of the kidney)などがあげられるが、特発性に自然破裂することもある。その際、迅速に出血のコントロールがなされなかった場合には致命的となる場合もあり、適切な診断と治療が必要である。今回われわれは、透析患者の腎自然破裂に対して2度の経カテーテル的動脈塞栓療法(TAE: Transcatheter Arterial Embolization)を施行するも止血が得られず、最終的に腎摘除術を施行した症例を経験した。また、摘除病理から出血源とは異なる部位に3つの異なる腎癌の多発を確認した。3重多発腎癌も非常に稀であるので、併せて報告する。

症 例

患 者 : 74歳, 男性
 主 訴 : 右季肋部痛
 家族歴 : 特記事項なし
 既往歴 : 慢性腎不全, 高血圧症, 糖尿病, 頸椎症

現病歴 : 糖尿病による末期腎不全のため20年来の維持透析を受けていた。

突然の右肋骨弓窩に疼痛を自覚し、トイレに行く際に脱力するように一過性意識障害あり。その後意識はすぐに戻ったが疼痛の持続あるため救急要請し当院へ搬送となった。

血算生化学 :

TP : 5.1 g/dl, Alb : 2.7 g/dl, BUN : 33.2 mg/dl, LDH : 100 U/l, AST : 9 U/l, ALT : 7 U/l, Cre : 8.32 mg/dl, Na : 139 mEq/l, K : 4.2 mEq/l, Cl : 106 mEq/l, Ca : 10.3 mg/dl, IP : 3.8 mg/dl, WBC : 9,700/ μ l, Hb : 9.2 g/dl, Plt : 14.5×10^4 / μ l, HbA1c (NGSP) : 5.0%, PT : 12.4 秒, APTT : 25 秒, CRP : 0.08

画像所見 : 右腎周囲に血腫あり。また、被膜下に沿う点状濃染が散見。また、左腎下極に濃染される嚢胞構造あり。

経 過 : 来院後同日造影CTにて右腎周囲に血腫を伴う所見を認め右腎破裂が疑われた(Fig. 1a)。また、被膜下より造影剤の漏出があり、出血の持続が認められたため出血部位に対して経カテーテル動脈塞栓療法(TAE: Transcatheter Arterial Embolization)を施行した

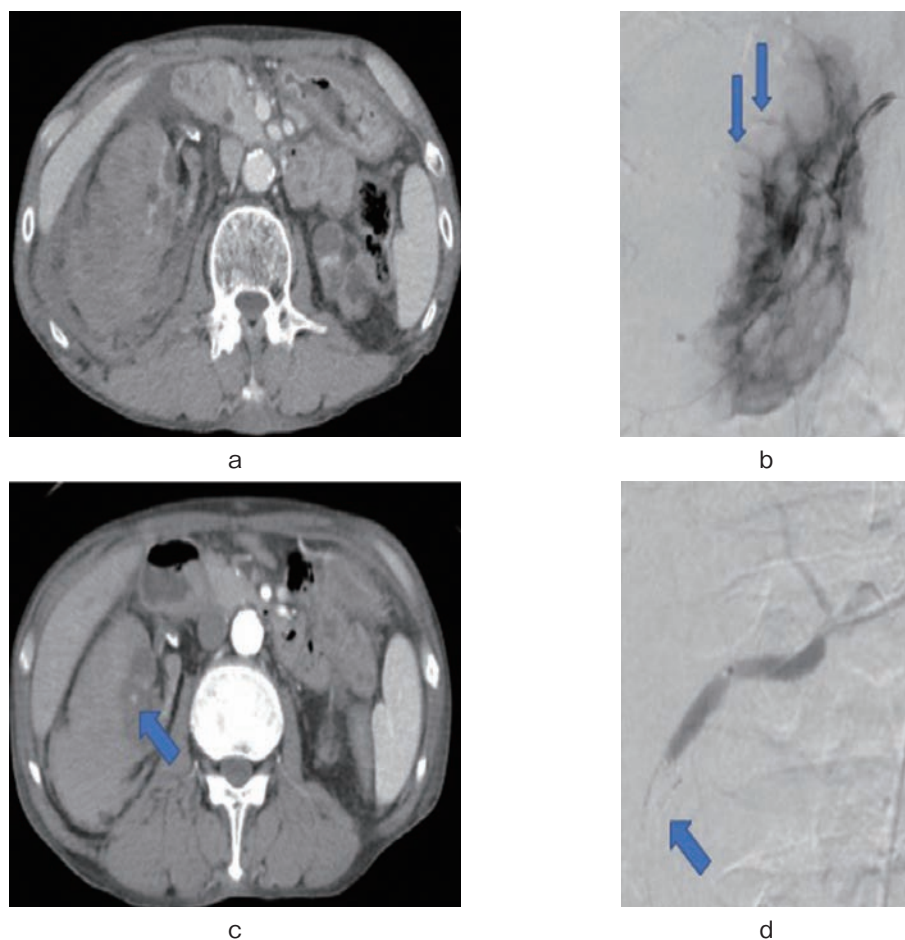


Fig. 1. (a) The first image. (b) Image of the initial TAE. A large number of extravasations were identified. (c) CT image showing a hemorrhagic lesion in the upper pole of the kidney. (d) Image of the second TAE. A coil is indwelled in the main right renal artery.

(Fig. 1b). 術後3日目のCTでは、左腎周囲の活動性出血は認められなかった。しかし術後5日目に血液検査でHb値の軽度低下を認め再度造影CTを施行したところ、前回とは別に右腎上極に新規活動性出血が認められた (Fig. 1c)。そのため右腎動脈本幹に対して2度目のTAEを施行した (Fig. 1d)。しかし、TAE施行後3日目のフォローアップCTでは、2度目とほぼ同様の部位に活動性出血を認めたため、TAEでの出血コントロールは困難と判断し、右腎臓摘除術の方針とし、入院後10日目に開腹での右腎摘除術を施行した。

術中所見：腎周囲および上行結腸周囲に血腫を認め、腎門部周囲には認めなかった。腎動静脈を別々に確保し結紮・切離。腎周囲脂肪および血腫とともに右腎を摘除した。明らかな出血部位は同定できなかった。出血量は40 ml、手術時間は2時間28分であった。

病理組織診断：摘出した右腎実質は萎縮しており、断面では多数の嚢胞を認めたが、肉眼的には腫瘍性病

変は認めなかった。摘出検体のシェーマを Fig. 2a に示す。組織学的には、1. 右腎上極のものは、比較的大型核を有し腺腔を形成し間質に硝子化が見られ Clear cell RCC が最も疑われた。鑑別としては Renal cell carcinoma associated with acquired cystic kidney が挙げられた。免疫染色は CK (AE1/AE7), vimentin, CD10, AMACR, CK7, E-cadherin, CA9 (+), 0.4×0.4 cm, pT1a (Fig. 2b), 2. 右腎上極中部のものは、類円形核を有する腫瘍細胞が microcytic change を伴って充実性に増殖し Renal cell carcinoma associated with acquired cystic kidney。免疫染色は CK (AE1/AE3), vimentin, CD10, AMACR, CK7, E-cadherin, CA9 (+), 0.5×0.5 cm, pT1a (Fig. 2c), 3. 右腎下極のものは、比較的大型の腫瘍細胞が乳頭状に増殖し Papillary renal cell carcinoma, 2型。免疫染色は CK (AE1/AE7), vimentin, CD10, AMACR, CA9 (+), CK7, E-cadherin 一部 (+), Fumarate hydratase (+), 0.6×0.5 cm, pT1a (Fig. 2d) であった。病理学的にどこから出血が起ったか証明することは

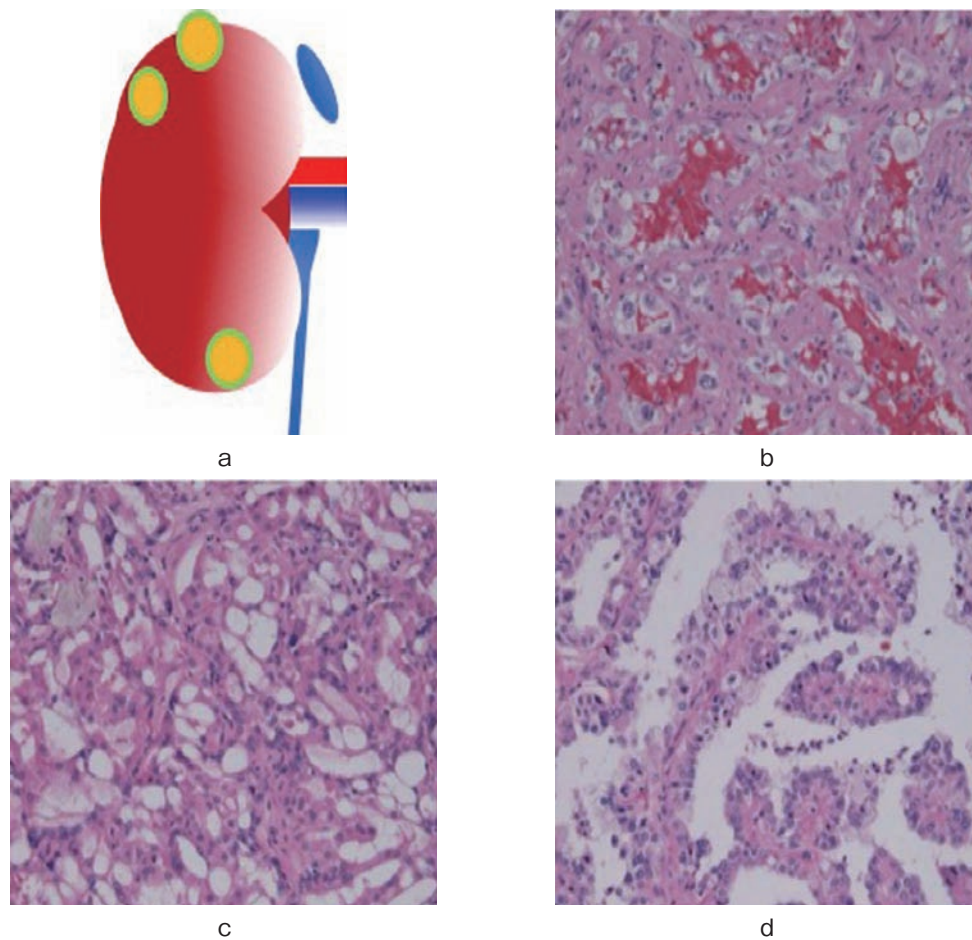


Fig. 2. (a) Schematic image of right kidney before nephrectomy. Pathological findings of each tumor identified in the removed kidney. (b) RCC suspected of clear cell carcinoma (HE × 200). (c) ACDK associated with RCC (HE × 200). (d) Papillary RCC type 2 (HE × 200).

困難であった。

術後経過：経過は良好であり，術後3日目にドレーンを抜去し術後6日目に退院となった。

考 察

本例は，長期透析患者に発生した腎自然破裂に対し腎摘除を要し，かつ摘出腎に偶発的に3つの異なる腎癌の多発を認めた，非常に稀な症例であった。

長期透析患者における腎の自然破裂は3%程度と比較的稀な病態であるが¹⁾，出血がコントロールできないと致死的となるため，迅速な対応が求められる。一

方，近年では10年以上透析を行っている患者は増加し，それに伴い後天性嚢胞性腎疾患（ACDK：acquired cystic disease of the kidney）から発生する腎癌が増加している²⁾。

本邦では2011年に大槻らが透析患者に合併した腎自然破裂例66例を報告している³⁾。この中で，腎摘除後に判明したものを含め，腎細胞癌の合併は13例（19.7%）と比較的高率であったが，いずれも単発例のものであった。本症例では破裂の影響や小腫瘍のため1つの腫瘍は組織型の完全な確定には至らなかったが，3カ所に組織型の異なる可能性のある腎癌を認め

Table 1. Summary of the reported cases of triple carcinomas in the same kidney

Author	Year	Age	Sex	Dialysis	Tumor 1	Tumor 2	Tumor 3
Jun SY	2003	62	M	—	Chromophobe	Clear cell RCC	Epithelioid angiomylipoma
Luca M	2006	72	F	—	Oncocytoma	Chromophobe	Angiomylipoma
Nishikawa M	2014	75	M	—	Type 1 papillary RCC	Type 2 papillary RCC	Clear cell papillary RCC
Our case	2020	74	M	+	RCC (Clear cell s/o)	RCC associated with ACDK	Type 2 papillary RCC

たという点で稀な症例であった。われわれの調べる限り多発癌の報告は少なく、本例を含め4例のみであった (Table 1)⁴⁻⁶⁾。いずれの症例も透析歴はなく、破裂を契機に発見された症例もなかった。

透析患者の腎自然破裂の risk factor は、腎の限局的要因として、1) ACDK, 2) 腎細胞癌, 3) 尿路感染症, 4) 上部尿路内圧の上昇, 5) 動脈性疾患 (動脈瘤, 動脈硬化, 炎症などによる動脈壁の脆弱化) などがあげられる。全身的要因としては、1) 凝固能の低下 (抗凝固療法, 薬剤・尿毒症などによる血小板減少), 2) 高血圧症などがあげられる⁷⁾。本症例では血管の石灰化を認めることから動脈硬化が強いこと、高血圧症を有することが腎自然破裂に関与したと推察される。出血と腎癌は病理所見から関連が認められなかった。

腎自然破裂時の治療方法としては、血液透析患者に発生した腎自然破裂の原因として ACDK が最多であり、腎癌を合併することも多いことから透析期間が長い場合には腎摘出術を考慮しても良いのではないかとの意見もある⁸⁾。一方で廣田らが ACDK 自然破裂の治療方針⁹⁾として補液、止血薬の投与や輸血といった保存的治療でバイタルの安定化を図ったうえで TAE の選択を提案しているが、今回われわれも同様の方針をとった。しかし出血のコントロールが得られず腎摘除術を必要とした。最終的な治療方針は透析患者の個々の背景を考慮し総合的に判断する必要がある。腎摘除術を選択した際には、今回のように悪性腫瘍の可能性も考慮し、腎周囲脂肪を一塊とした根治的腎摘除術を行うことが望ましい。

多発癌と重複癌はしばしば混同されることがあるが、その定義は、多発癌は同一臓器に複数個の腫瘍ができた場合で、重複癌は異なる2つ以上の臓器に複数個の腫瘍が発生した場合である¹⁰⁾。多発癌の診断基準としては Martini らの定義¹¹⁾が広く用いられており、1) 各腫瘍はそれぞれ独立して存在すること、2) 組織型が異なること、あるいは組織型が同一であっても、上皮内の癌の有無、組織分化度、細胞亜型、腫瘍中心部の瘢痕形成の程度、組織分化の有無などの点で、臓器内転移が否定できること、3) 他臓器からの転移を否定できることである。本例においては、明らかに組織学的に異なる特徴を有し淡明細胞型腎細胞癌、後天性嚢胞性腎疾患と乳頭状腎細胞癌からなる多発癌に該当すると考えられた。

異なる組織型の腫瘍が多発した明確なメカニズムは不明だが、3つの異なる組織学的サブタイプの存在には遺伝子変異が関与していた可能性や血液透析による免疫能の低下に伴う可能性が考えられる。一般的に淡明細胞型腎細胞癌、後天性嚢胞性腎疾患は VHL (von-Hippel Lindau) 遺伝子が、乳頭状腎細胞癌は FH

(fumarate hydratase) 遺伝子の関与が指摘されている¹²⁾。本例では家族歴を認めなかったため施行しなかったが、海外ではゲノム解析を行い新たな病因を同定した報告¹³⁾があることから、今後同様の多発症例においてはゲノム解析の検討も必要と考えられた。

結 語

長期透析患者の腎自然破裂に対し腎摘除術施行により偶発的に判明した3カ所の多発腎癌の1例を経験した。

長期透析患者において腎破裂などの出血を要する際の腎摘除術が必要な際にも、本例のような多発腎癌の可能性もあり、腎周囲脂肪を一塊とした根治的腎摘除術を行うことが必要と考えられた。

文 献

- 1) Mulutinovich J, Follette WC and Scriber BH: Spontaneous retroperitoneal bleeding in patients on chronic hemodialysis. *Ann Intern Med* **86**: 189-192, 1977
- 2) 伊藤文夫, 中澤速和: ACDK と腎癌. 腎と透析 **63**: 259-263, 2007
- 3) 大槻英夫, 伊藤敬一, 小坂威雄, ほか: 腎自然破裂に対し TAE を施行し、血腫消退後に腎細胞癌を認めた透析患者の1例. 泌尿紀要 **57**: 247-250, 2011
- 4) Jun SY, Cho KJ, Kim CS, et al.: Triple synchronous neoplasms in one kidney: report of a case and review of the literature. *Ann Diagn Pathol* **7**: 374-380, 2003
- 5) Luca M, Teresa P, Irene P, et al.: Concurrent occurrence of three primary neoplasms with different histotype in the same kidney, associated with an adenoma of the omolateral adrenal gland: First case report. *Int J Urol* **13**: 1236-1239, 2006
- 6) Nishikawa M, Miyake H and Fujisawa M: Concurrent occurrence of three renal cell carcinomas with different histological subtypes in the same kidney. *Int J Urol* **21**: 222-223, 2014
- 7) 野瀬清孝, 西 昇平, 蓮井良浩, ほか: 多嚢胞化萎縮腎の破裂による出血性ショックの1例. 西日泌尿 **55**: 1499-1502, 1993
- 8) 米村茂則, 桜井正樹, 有馬公伸部: 血液透析患者の腎自然破裂に対して腎動脈塞栓術を行った1例. 西日泌尿 **74**: 386-390, 2012
- 9) 廣田英二, 高村俊哉, 鳥山清二郎: 自然破裂を契機に発見された Acquired cystic disease of kidney (ACDK) に合併した腎癌の1例. 腎と透析 **74**: 1177-1180, 2013
- 10) 関根 毅: 重複癌とは一臨床的立場から一. 最新医学 **40**: 1580-1587, 1985
- 11) Martini N and Melamed MR: Multiple primary lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg* **70**: 606-612, 1975
- 12) Schmidt LS and Linehan WM: Genetic predisposition

- to kidney cancer. Semin Oncol **43** : 566-574, 2016
- 13) Cifuentes-C L, Martinez CH and Garcia-Perdomo HA : Synchronous and multiple renal cell carcinoma, clear cell and papillary: an approach to clinically significant genetic abnormalities. Int Braz J Urol **46** : 287-293, 2020
- (Received on February 2, 2021)
(Accepted on April 26, 2021)