

体外腎部分切除術および自家腎移植後7年目に 膀胱転移を認めた腎細胞癌の1例

尾張 拓也, 山本 与毅, 溝渕真一郎, 伊丹 祥隆

中濱 智則, 松本 吉弘, 百瀬 均

独立行政法人地域医療機能推進機構星ヶ丘医療センター泌尿器科

BLADDER METASTASIS OF RENAL CELL CARCINOMA 7 YEARS AFTER EX VIVO PARTIAL NEPHRECTOMY AND AUTO-TRANSPLANTATION: A CASE REPORT

Takuya OWARI, Tomoki YAMAMOTO, Shinichiro MIZOBUCHI, Yosataka ITAMI,

Tomonori NAKAHAMA, Yoshihiro MATSUMOTO and Hitoshi MOMOSE

The Department of Urology, Japan Community Health-Care Organization Hoshigaoka Medical Center

Metastasis of renal cell carcinoma (RCC) to urinary bladder is extremely rare. We report a case of metastasis arising from RCC to the urinary bladder 7 years after treatment of bilateral RCC. A 74-year-old man was diagnosed with bilateral multiple renal tumors (T1aN0M1, PUL, OSS) with two lesions in the right kidney and a solitary lesion of the left kidney in 2008. He underwent laparoscopic radical nephrectomy for the right side in September 2008. The next month, ex vivo partial nephrectomy and auto-transplantation was performed for the left kidney because the tumor was located very close to the collecting system. Metastatectomies for the lung and bone followed and the histopathological findings of all lesions were clear cell carcinoma. The following years went well without any recurrence. Seven years after the surgery, the patient complained of asymptomatic gross hematuria and cystoscopy revealed a solitary non-papillary tumor of the bladder. Transurethral resection of the tumor was performed in June 2015 and the histopathological diagnosis of the resected specimens was clear cell carcinoma. Because the additional immunohistochemical examinations were positive for CD10 and negative for CK7, we diagnosed the bladder tumor as metastasis arising from RCC. Direct dissemination of the tumor cells into the urinary tract during partial nephrectomy followed by implantation to the bladder mucosa is a probable mechanism of metastasis in this case.

(Hinyokika Kyo 62 : 575-579, 2016 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_62_11_575)

Key words: Bladder metastasis from renal cell carcinoma, Ex-vivo partial nephrectomy, Auto-transplantation

緒 言

腎細胞癌は根治手術後患者の20~40%に再発・転移を来すとされている¹⁾。転移部位としては肺、骨、脳、リンパ節などが多く、膀胱に転移することはきわめて稀である。われわれが調べた限りでは、本邦における腎細胞癌の膀胱転移に関する報告例は18論文、19症例に過ぎず、転移様式や予後あるいは治療方針などについては定まった見解がないのが現状である。今回われわれは両側腎細胞癌に対する根治手術施行後7年目に膀胱転移を認めた1例を経験したので、転移様式に関する考察を加えて報告する。

症 例

患 者 : 74歳, 男性

主 訴 : 無症候性肉眼的血尿

合併症 : 慢性腎不全グレード4, 高血圧, 脂質異常

症

家族歴 : 特記事項なし

現病歴 : 検診で右肺腫瘍が疑われ, 2008年7月に当院呼吸器外科を受診。CT 検査にて両側腎細胞癌を認めたため当科へ紹介となった。両側腎細胞癌については, 右腎に直径約 36 mm と 39 mm の2つの腫瘍を認め (Fig. 1A, B), 左腎には直径約 38 mm の腫瘍を認めた。左腎腫瘍は腎上極から腎基部に位置して腎盂に接しており, RENAL Nephrometry score は 1+3+3+X+3=10X であった (Fig. 1C, D)。胸部 CT では右上肺野に単発性の直径約 20 mm の腫瘍を認め, 全身骨シンチグラフィーでは右第8肋骨に単発性の異常集積を認めた。以上より両側腎細胞癌 (T1aN0M1, PUL, OSS) と診断した。

右腎腫瘍は多発腫瘍であることから, まず2008年9月に腹腔鏡下後腹膜アプローチで根治的右腎摘除術を施行した。病理組織結果は2つの腫瘍ともに clear cell

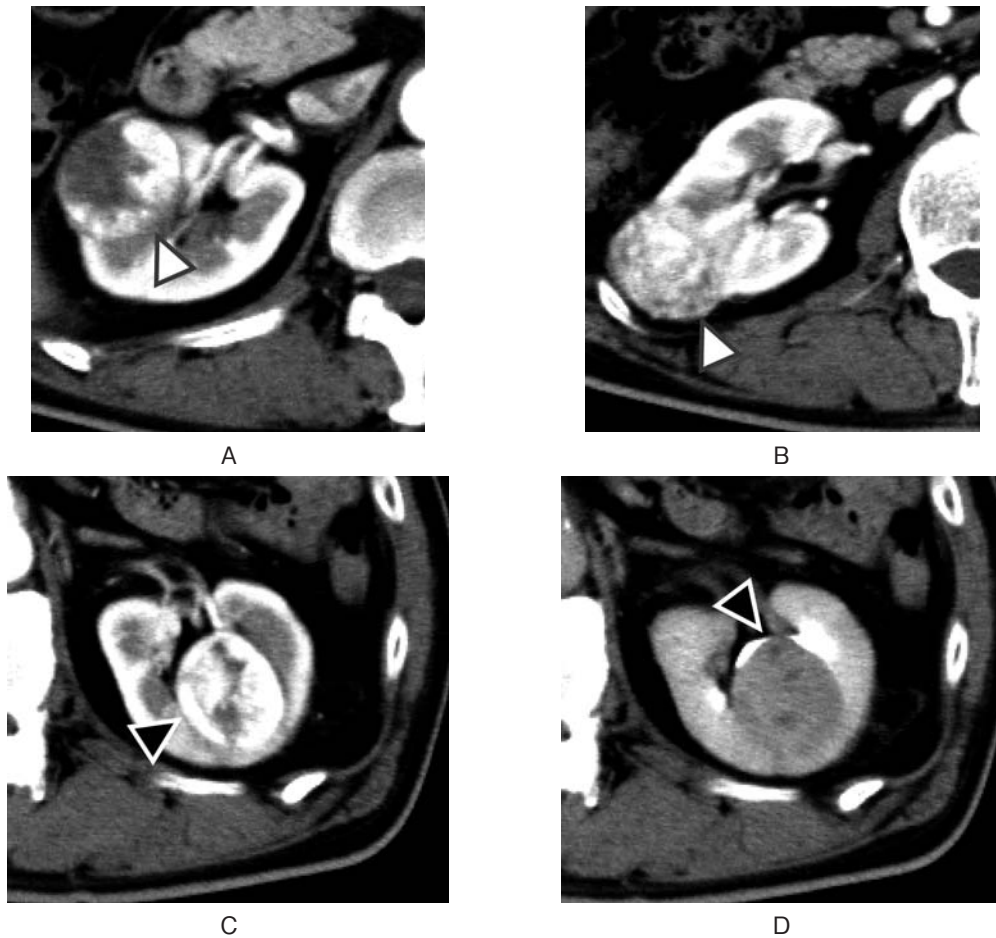


Fig. 1. Enhanced computed tomography demonstrated two lesions, 36 and 39 mm in diameter, with strong enhancement in the right kidney (A, B) and a solitary lesion 38 mm in diameter in the left kidney which was adjacent to the collecting system (C, D).

carcinoma, grade 2 であった。左腎腫瘍は imperative case として腎部分切除術を予定したが、腫瘍の存在部位から考えて、体内での腎部分切除術では腎血管や腎盂との剥離に際して阻血時間の大幅な延長が予想されたため、安全性と確実性の観点から体外腎部分切除術および自家腎移植を選択し、2008年10月に施行した。左腎摘除術は経腹膜アプローチにてドナー腎摘除術に準じて、まず腎周囲の剥離と尿管断断を先行して行い、最後に腎血管を十分な長さを確保したうえで切断した。その後速やかに摘除腎を清潔バックテーブルの氷上に移し、UW (University of Wisconsin) 液にて灌流を行ったうえで、腎部分切除術を施行した。切除断端は術中迅速病理組織検査に提出し、外科的切除断端が陰性であることを確認した。その後、腎盂の一部が術中損傷により開放していることを確認したため、4-0 vicryl 糸で縫合しこれを閉鎖した。左腸骨窩において、内腸骨動脈と摘出腎動脈を端々吻合、外腸骨静脈と摘出腎静脈を端側吻合で接続し、自家腎移植を行った。なお、尿管については左自己尿管断端と摘出腎尿管を吻合した。左腎腫瘍の病理組織診断は clear cell carcinoma, grade 2 であり (Fig. 5B)、腫瘍は偽被膜を

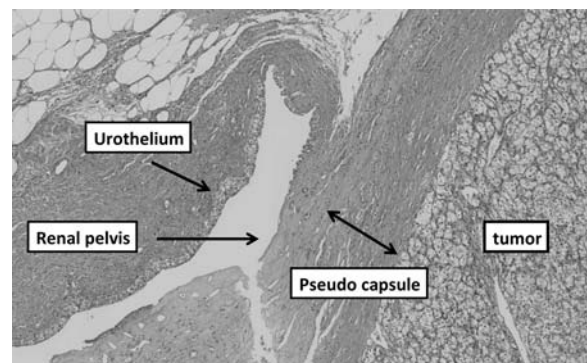


Fig. 2. The histopathological findings of the left renal tumor disclosed the pseudocapsule of the tumor being adjacent to the renal pelvis and the urothelium.

有していたが、腎盂の尿路上皮および腎盂腔と近接していた (Fig. 2)。肺転移、骨転移はいずれも単発性であり、それぞれに対して転移巣切除術を施行、病理組織診断はいずれも腎病巣と同様に clear cell carcinoma であった。以後は毎年の胸腹部 CT 検査にて定期フォローを施行し、局所再発および遠隔転移を認めず経過していたが、術後7年目の2015年5月に肉眼的血尿が

出現した。

2015年血尿出現時検査所見は、BUN 26.9 mg/dl, Cre 1.88 mg/dl, eGFR 28.39 ml/min/1.73 m²。尿所見：WBC <1/HPF, RBC 20~29/HPF。尿細胞診はclass IIであった。膀胱鏡検査を施行したところ膀胱前壁に単発の有茎性非乳頭型腫瘍を認めた (Fig. 3)。

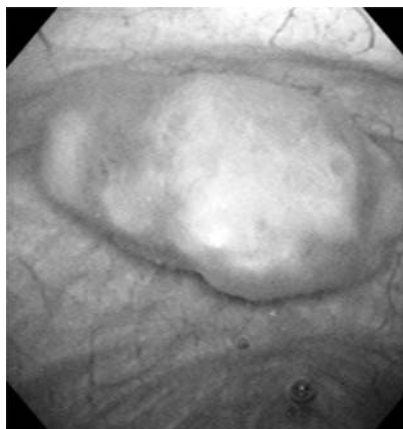
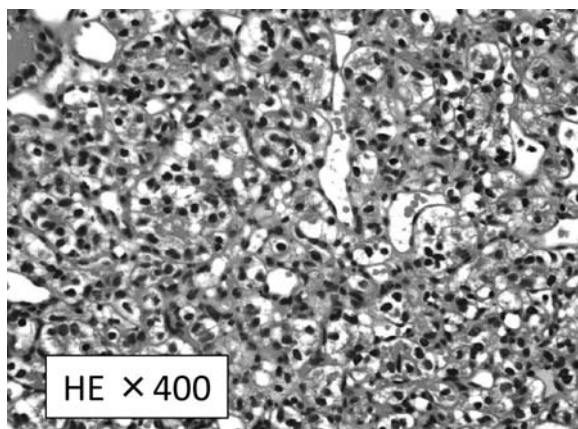


Fig. 3. Cystoscopy revealed a solitary pedunculated non-papillary tumor on the anterior wall of the bladder.

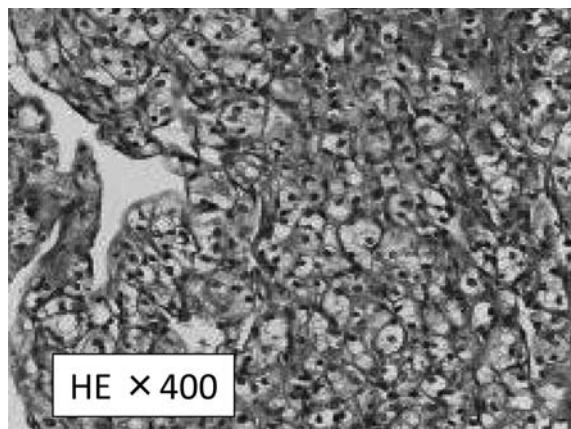
腫瘍の深達度評価目的で施行した MRI 検査では、膀胱前壁に T2 強調画像で不均一な高信号を示す直径約 20 mm の腫瘍を認め、腫瘍基部において粘膜下層は連続しており、T1 以下の膀胱腫瘍 (尿路上皮腫瘍) と診断した (Fig. 4)。なお、腎機能障害を考慮して、



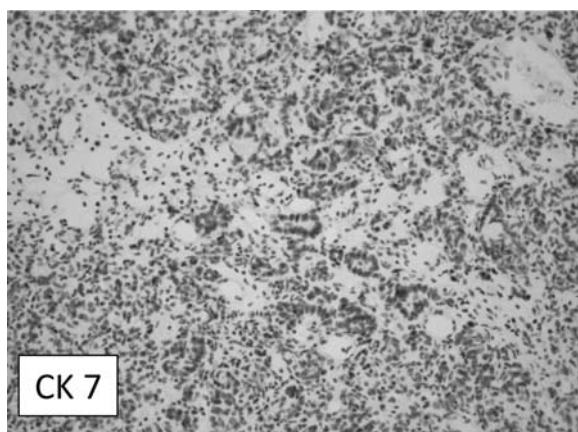
Fig. 4. Magnetic resonance imaging showed a solitary tumor 20 mm in diameter on the anterior wall of the bladder with no interruption of the submucosal layer.



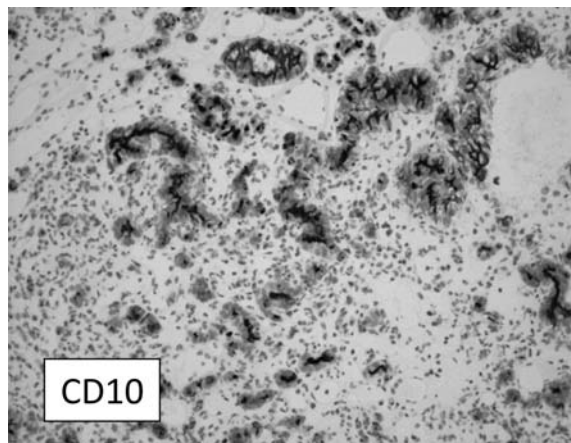
A



B



C



D

Fig. 5. The histopathological findings of the bladder tumor showed renal cell carcinoma (A), which had a strong resemblance to those of the primary renal tumor (B) (H-E stain, ×400). Immunohistochemical examinations of the bladder tumor showed negative for CK7 (C) and positive for CD10 (D).

造影剤を使用した検査は行わなかった。また腎細胞癌のフォロー目的で施行していた全身CT検査では、膀胱以外の他臓器に転移は認められなかった。腫瘍切除と病理組織診断目的で経尿道的膀胱腫瘍切除術(TURBT)を施行した。切除標本の病理組織像では腎細胞癌の原発巣と類似した淡明な胞体をもつ異型細胞が増生しており、clear cell carcinoma, Fuhrman grade 2であった(Fig. 5A)。筋層浸潤所見は認めず、腫瘍底部標本および周囲標本に腫瘍組織は認められなかった。免疫組織染色にてCK7染色が陰性(Fig. 5C)、CD10染色が陽性(Fig. 5D)であり、腎細胞癌の膀胱転移と診断した。

他臓器転移を認めず、また腫瘍は完全切除しえたことと判断されたため、追加治療は行わず経過観察の方針とした。術後9カ月が経過するが、膀胱内再発および遠隔転移を認めていない。

考 察

腎細胞癌は多彩な臓器に転移しうるとされているが、その好発部位は肺、骨、脳、所属リンパ節などであり、腎細胞癌の膀胱転移はきわめて稀である。Saitoh は、腎細胞癌患者の剖検例1,451例について検討し、膀胱転移の占める割合は1.6%であり、膀胱にのみ転移巣を有した症例は1例のみであったと報告している²⁾。一方で、転移性膀胱癌は全膀胱腫瘍の2%以下とされ、原発巣としては結腸、前立腺、直腸、子宮などの近接臓器が多く、遠隔臓器では悪性黒色腫や胃癌、乳癌が多いが^{3,4)}、原発巣として腎癌が占める割合はきわめて少ない(1%)³⁾。実際、本邦における腎細胞癌の膀胱転移に関する報告は、われわれが調べた限り18論文、19症例のみであり⁵⁻²²⁾、自験例は20症例目である。過去の報告例19症例の原発巣の患側についてみると、右側12例、左側6例、不明1例であり、両側腎細胞癌は自験例が本邦初めてである。また原発巣に対する治療は19症例すべてで根治的腎摘除術が施行されており、腎部分切除術が施行されていた症例は自験例のみである。

自験例における腎細胞癌の膀胱への転移経路に関しては、血行性転移あるいは尿路内へ播種した腫瘍細胞のimplantationが考えられる。血行性転移に関しては、本来腎細胞癌の他臓器転移は血行性転移が主たる経路であること²³⁾に加えて、左腎に対する手術時に阻血時間の短縮を図るために腎血管の離断前に腎全周の剥離を行っており、腫瘍細胞が血管内に播種した可能性も危険因子として挙げることができる。一方、膀胱転移の出現時に他の臓器に転移を認めておらず、さらに腎細胞癌において転移が稀である膀胱のみに転移を来している事実は、血行性転移という機序に関して否定的な要素となりえる。また、膀胱への血行性転

移の場合は血管の豊富な粘膜下層から腫瘍が発育するものと推察され、粘膜下腫瘍の形態は血行性転移を支持する所見とされる^{3,22)}が、自験例の腫瘍は膀胱鏡検査では粘膜病変の様相を示し、病理組織検査でも粘膜下層からの発生を支持する所見は得られなかった。

尿路内への腫瘍細胞の播種とその膀胱粘膜へのimplantationに関しては、腎細胞癌においても尿中に腫瘍細胞が存在するという報告や²⁴⁾、膀胱転移病巣が粘膜内にとどまる症例や^{17,18)}、膀胱内再発を繰り返す症例²⁵⁾が存在することが、この転移経路の可能性を支持している。また鴨田らは腎摘除術後に遺残尿管と膀胱に転移を来した症例を報告しているが¹³⁾、これは腎細胞癌の尿路内播種とimplantationという病態を強く示唆するものである。特に自験例においては左腎腫瘍が病理組織検査上も腎盂に近接する腫瘍であり、かつ腎部分切除時に腎盂が開放したことから、術中に腫瘍細胞が尿中に播種し、膀胱粘膜にimplantationするという病態が生じやすい条件であったと考えられる。膀胱腫瘍が粘膜にとどまる腫瘍であったことも、この転移経路を支持する所見である。また、腫瘍細胞の尿路内への播種が腎部分切除術時に生じたものと仮定すると、膀胱転移巣の出現までに約7年経過している。Chawlaらは腎細胞癌の増殖速度を直径0.28 cm/yearと報告している²⁶⁾。腎と膀胱では腫瘍周囲の組織環境は異なるが、膀胱転移病巣の直径は約2 cmであり、Chawlaらの報告を当てはめた場合7.1年を要することになり、この計算結果も上記の仮定を支持するものであると考えられる。以上より、自験例では血行性転移も否定はできないが、尿路を介した腫瘍の播種とimplantationが腎細胞癌の膀胱転移に関与した可能性が高いと考えられた。

Patardらは腎細胞癌に対して腎部分切除術が施行された1,048例について解析し、腫瘍径が4 cmを超えた場合に術中に腎盂腎杯損傷を来す危険性が有意に高くなることを報告している²⁷⁾。自験例の腫瘍径は38 mmであり、かつ腫瘍が腎盂に近接していたことから腎盂損傷の危険性は高かったと思われる。実際にそのような条件を勘案して体外腎部分切除術と自家腎移植を選択したが、結果として腎盂の開放を生じた。体外腎部分切除術および自家腎移植はimperative caseにおいて選択されるが、そのような症例では必然的に腎盂腎杯損傷の危険性が高くなり、自験例のように膀胱再発を来す可能性が生じることに留意する必要がある。

膀胱転移を来した腎細胞癌の予後に関して、Matsumotoらは海外での症例報告も含めた65例の検討を行い、膀胱転移単独症例および再発までの期間が1年以上であることを予後良好因子として報告している²⁸⁾。またこのような症例では、膀胱転移巣の完全

切除が生命予後に影響し, 補助全身治療を行わずに経過観察が可能との報告もある²⁹⁾. 自験例は他臓器転移を有さず, TURBT で腫瘍は完全切除できたことから術後補助治療は行わず, 定期的な膀胱鏡検査を含めた経過観察を行う方針とした.

結 語

両側腎細胞癌に対して右根治的腎摘除術と左体外腎部分切除術および自家腎移植を施行後 7 年目に膀胱転移を来した 1 例を経験した. 本症例の転移機序としては, 尿流を介した腫瘍の implantation の可能性が高いと考えられた.

本論文の要旨は第231回日本泌尿器科学会関西地方会にて発表した.

文 献

- 1) Brookman-May SD, May M, Shariat SF, et al.: Time to recurrence is significant predictor of cancer specific survival after recurrence in patients with recurrent renal cell carcinoma-results from a comprehensive multi-centre database (CORONA/SATURN-Project). *BJU Int* **112**: 909-916, 2013
- 2) Saitoh H: Distant metastasis of renal adenocarcinoma. *Cancer* **48**: 1487-1491, 1981
- 3) Bates AW and Baithun SI: Secondary neoplasms of the bladder are histological mimics of nontransitional cell primary tumors: clinicopathological and histological feature of 282 cases. *Histopathology* **36**: 32-40, 2000
- 4) Velcheti V and Govindan R: Metastatic cancer involving bladder: a review. *Can J Urol* **14**: 3443-3448, 2007
- 5) 三橋公美, 山田智二: 腎癌 (腎摘 6 年後) の膀胱転移症例. *臨泌* **34**: 377-380, 1980
- 6) 田代和也, 近藤直弥, 上田正山, ほか: 腎細胞癌の膀胱転移と胃癌との重複癌の 1 例. *泌尿紀要* **30**: 249-252, 1984
- 7) 山下真寿男, 小田芳経, 守殿貞夫: 腎細胞癌の膀胱転移の 1 例. *西日泌尿* **50**: 985-987, 1988
- 8) 谷川克己, 松下一男: 腎細胞癌の膀胱転移の 1 例. *泌尿紀要* **36**: 972-979, 1990
- 9) 石内裕人, 高月健太郎, 友政 宏: 膀胱・脳転移切除が有効であった腎細胞癌の 1 例. *西日泌尿* **55**: 1624-1627, 1993
- 10) 高玉勝彦, 林 志隆, 細川広巳, ほか: 腎細胞癌の膀胱転移の 1 例. *泌尿器外科* **7**: 63-65, 1994
- 11) 高橋英二, 池上修生, 住友 誠, ほか: 腎細胞癌の膀胱転移. *臨泌* **55**: 489-491, 2001
- 12) 岡崎 浩, 鈴木光一, 鈴木孝憲: 膀胱転移で発見された腎細胞癌の 1 例. *泌尿器外科* **15**: 569-572, 2002
- 13) 鴨田慎二, 原林 透, 鈴木 信, ほか: 腎癌の膀胱転移・尿管転移と膀胱移行上皮癌を合併した 1 例. *日泌尿会誌* **94**: 705-708, 2003
- 14) 川上憲裕, 橋本 博, 加藤祐司: 膀胱転移した腎細胞癌. *臨泌* **59**: 419-421, 2005
- 15) 中西泰一, 有澤千鶴, 安藤正夫: 単発性膀胱転移を来した右腎癌の 1 例. *泌尿紀要* **52**: 937-939, 2006
- 16) Kagota M, Irie K, Hosaka Y, et al.: Bladder metastasis of renal cell carcinoma: a case study. *Acta Urol Jpn* **53**: 571-574, 2007
- 17) 久米春喜, 饒村静江, 新美文彩, ほか: 膀胱内再発を認めた腎細胞癌の 2 例. *日泌尿会誌* **98**: 718-722, 2007
- 18) 井口智生, 松下良介, 垣吉研吾, ほか: 膀胱転移を来した腎細胞癌の 1 例. *西日泌尿* **71**: 162-164, 2009
- 19) 和田晃典, 前澤卓也, 影山 進, ほか: 膀胱転移を来した腎細胞癌の 1 例. *泌尿紀要* **57**: 381-383, 2011
- 20) 三木 学, 曾我倫久人, 舩井 覚, ほか: 膀胱転移を来した腎細胞癌の 1 例. *泌尿紀要* **58**: 231-235, 2012
- 21) 松下 慎, 岡田宣之, 洪 陽子, ほか: 膀胱転移を来した腎細胞癌の 1 例. *泌尿紀要* **60**: 125-127, 2014
- 22) 新田 聡, 末富崇弘, 古城公佑, ほか: 孤発性の膀胱転移を来した嫌色素性腎細胞癌の 1 例. *泌尿紀要* **61**: 63-67, 2016
- 23) 塚本泰司: 腎細胞癌の浸潤・転移と血管新生. *日泌尿会誌* **87**: 1-12, 1996
- 24) 里見佳昭, 高井修道, 近藤猪一郎, ほか: 腎細胞癌における尿細胞診の検討. *臨泌* **33**: 445-449, 1979
- 25) Zhang M, Wah C and Epstein JI: Metastatic renal cell carcinoma to the urinary bladder, a report of 11 cases. *Am J Surg Pathol* **38**: 1516-1521, 2014
- 26) Chawla SN, Crispen PL, Hanlon AL, et al.: The natural history of observed enhancing renal masses: Meta-analysis and review of the world literature. *J Urol* **175**: 425-431, 2006
- 27) Patard JJ, Pantuck AJ, Crepel M, et al.: Morbidity and clinical outcome of nephron-sparing surgery in relation to tumor size and indication. *Eur Urol* **52**: 128-154, 2007
- 28) Matsumoto K, Hayakawa N, Nakamura S, et al.: Bladder metastasis from renal cell carcinoma: retrospective analysis of 65 reported cases. *Clin Exp Metastasis* **32**: 135-141, 2015
- 29) Doo SW, Kim WB, Kim BK, et al.: Metastasis of renal cell carcinoma to the bladder. *Korean J Urol* **54**: 69-72, 2013

(Received on March 23, 2016)
(Accepted on June 27, 2016)