

腎移植後に発症し、完全寛解を得た転移性精巣腫瘍の1例

東海林旺次朗¹, 安部 崇重¹, 堀田記世彦¹, 岩見 大基²
 田邊 起³, 大澤 崇宏¹, 松本 隆児¹, 広瀬 貴行¹
 菊地 央⁴, 宮田 遥¹, 岩原 直也¹, 山田 修平⁵
 篠原 信雄¹

¹北海道大学病院泌尿器科, ²自治医科大学腎泌尿器外科学講座腎臓外科学部門

³市立札幌病院腎移植外科, ⁴手稲溪仁会病院泌尿器科, ⁵帯広厚生病院泌尿器科

A CASE OF METASTATIC TESTICULAR CANCER AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION IN WHICH COMPLETE REMISSION WAS ACHIEVED

Ojiro TOKAIRIN¹, Takashige ABE¹, Kiyohiko HOTTA¹, Daiki IWAMI²,
 Tatsu TANABE³, Takahiro OSAWA¹, Ryuji MATSUMOTO¹, Takayuki HIROSE¹,
 Hiroshi KIKUCHI⁴, Haruka MIYATA¹, Naoya IWAHARA¹, Shuhei YAMADA⁵
 and Nobuo SHINOHARA¹

¹The Department of Urology, Hokkaido University Hospital

²The Division of Renal Surgery and Transplantation, Jichi Medical University

³The Department of Kidney Transplant Surgery, Sapporo City General Hospital

⁴The Department of Urology, Teine-Keijinkai Hospital

⁵The Department of Urology, Obihiro Kousei Hospital

We report a case of testicular cancer after kidney transplantation in a 29-year-old man. Twenty-two years after the surgery, computed tomography (CT) showed a retroperitoneal mass 3 cm in diameter. Positron emission tomography (PET)-CT revealed high FDG uptake in both the right testis and retroperitoneal mass. Regarding serum tumor markers, α fetoprotein (AFP) was slightly elevated to 12.5 ng/ml. He underwent right radical orchiectomy, and pathological examination revealed pure seminoma. After surgery, the serum AFP level remained high (12.9 ng/ml), and we initially considered this non-seminoma patient to have a good prognosis according to International Germ Cell Consensus Classification. During three cycles of a combination regimen including bleomycin, etoposide, and cisplatin (BEP), we performed adjustment of immunosuppressive therapy, treatment for *Cytomegalovirus* infection (valganciclovir hydrochloride), and that for other adverse events associated with systemic chemotherapy. The chemotherapy schedule was delayed, and bleomycin (third course, day 15) was skipped due to adverse effects. After 3 cycles of BEP, the retroperitoneal lymph node metastasis shrunk from 3.0 to 1.5 cm in diameter. In contrast to the good radiological response, the serum AFP level gradually increased during the treatment to 102.6 ng/ml. Therefore, we did not consider the AFP elevation to have derived from residual cancer, and decided to perform close follow-up. During the 3-year follow-up, AFP decreased to around 20 ng/ml, and PET-CT did not show any uptake in the retroperitoneal mass or other sites.

(Hinyokika Kiyo 71 : 9-15, 2025 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_71_1_9)

Key words : Kidney transplantation, Testicular tumor

緒 言 症 例

腎移植後は拒絶反応の予防を目的に長期間の免疫抑制療法が必要となるため、悪性腫瘍の発生頻度が一般集団と比較して高いことが知られている¹⁾。

今回、われわれは生体腎移植後に発症した転移性精巣腫瘍に対して免疫抑制剤の投与量の調整や感染症への対処を適切に行うことで化学療法を完遂し、完全寛解を得られた症例を経験した。われわれの治療経験について、文献的考察を加えて報告する。

患 者 : 29歳, 男性
 主訴 : CT で偶然見つかった移植腎近傍の下大静脈前方の腫瘍
 既往歴 : Denys-Drash 症候群, 尿道下裂, クローン病
 現 症 : 身長 168.5 cm, 体重 52.2 kg. 右下腹部に弓状切開痕。
 現病歴 : 生下時, 尿道下裂を認めた。停留精巣は認

めなかった。6歳時に慢性腎不全を指摘され、他院で腎生検を施行、組織像は diffuse mesangial sclerosis を呈していた。Wilms 腫瘍は認めなかったが、腎症と外生殖器形成不全を認めたことから Denys-Drash 症候群と臨床診断された。慢性腎不全に対して7歳時に母をドナーとした生体腎移植が前医で施行された。13歳時より当科でフォローしていた。19歳時に慢性抗体関連型拒絶反応 (chronic active antibody mediated rejection; CAAMR) に対して集学的抗拒絶療法を行い、腎機能は Cre 1.2~1.5 mg/dl, eGFR 40~60 ml/min で推移していた。免疫抑制療法はタクロリムス (tacrolimus; TAC) 2 mg/日, ミコフェノール酸モフェチル (mycophenolate mofetil; MMF) 1,000 mg/日, メチル

プレドニゾロン (methylprednisolone; mPSL) 2 mg/日で維持していた。

移植後22年目の29歳時にスクリーニングの単純 CT を撮影した際に、移植腎近傍の下大静脈前方に径 3 cm の後腹膜腫瘍を認めた (Fig. 1A)。さらに PET-CT では同部位 (Fig. 1B) と右精巣 (Fig. 1C) に集積を認めた。触診では右陰嚢内に表面不整で硬い腫瘤を触知し、血液検査では LDH 224 U/l (基準値: 124~222 U/l), HCG 0.5 mIU/ml (基準値: 0.5 mIU/l 以下), AFP 12.5 ng/ml (基準値: 1.0~10.0 ng/ml) と AFP の上昇を認めた。後腹膜リンパ節転移を伴う右精巣腫瘍と診断し、右高位精巣摘除術を施行した。

その際、移植腎生検も施行したが、病理結果では CAAMR を認めた。右精巣腫瘍の病理結果はセミノーマであったが、術後も AFP 12.9 ng/ml と軽度高値の遷延を認めた。このため非セミノーマ、ステージ IIA, International Germ Cell Consensus Classification (IGCCC) good prognosis として、BEP 療法 3 コースを行う方針とした。

治療中のイベントについては、1 コース目に薬剤性肺炎を発症した。2 コース目19日目にサイトメガロウイルス (cytomegalovirus; CMV) 抗原が C10/11 法で 4/6 個と陽性化し、バラガンシクロビルの内服を開始した。3 コース目9日目に C10/11 法で 0/0 個と CMV 抗原は陰性化した。3 コース目にはプレオマイシンの副作用と考えられる強皮症様症状を認め、15日目のプレオマイシンの投与を中止した。総じて、2 コース目開始が7日、3 コース目開始が2日遅延、プレオマイシンの投与を1回省略したが、シスプラチンとエトポシドに関しては薬剤の減量を行うことなく投与した。その他、全コースで有害事象として貧血 (Grade 3), 血小板減少 (Grade 3~4), 好中球減少 (Grade 4), 発熱性好中球減少症を認めた。貧血と血小板減少に対しては輸血を行った。発熱性好中球減少は各コースの10日目頃に発症し、セフェピムの静注、レノグラスチムの皮下注射により治療した。発熱性好中球減少が治癒するまでには、いずれのコースも7日間を要した。

免疫抑制剤に関しては、TAC は治療開始後に血中濃度が上昇し、トラフ値を参考に 1~2 mg/日で調整した (Fig. 2)。当院ではタクロリムス徐放剤を使用しており、投与量は 0~24 の area under the concentration-time curve (AUC) を指標に調整している。維持期は AUC_{0-24} 100 ng · hr/ml 前後を目標にしている。本症例では直近の AUC が 98.478 ng · hr/ml であり、その際のトラフ値が 3.5 ng/ml であった。このため、化学療法中もトラフ値が 4 ng/ml となるように調整した。MMF は骨髓抑制に影響を及ぼしていると考え、1 コース目の12日以降は休薬した (Fig. 2)。

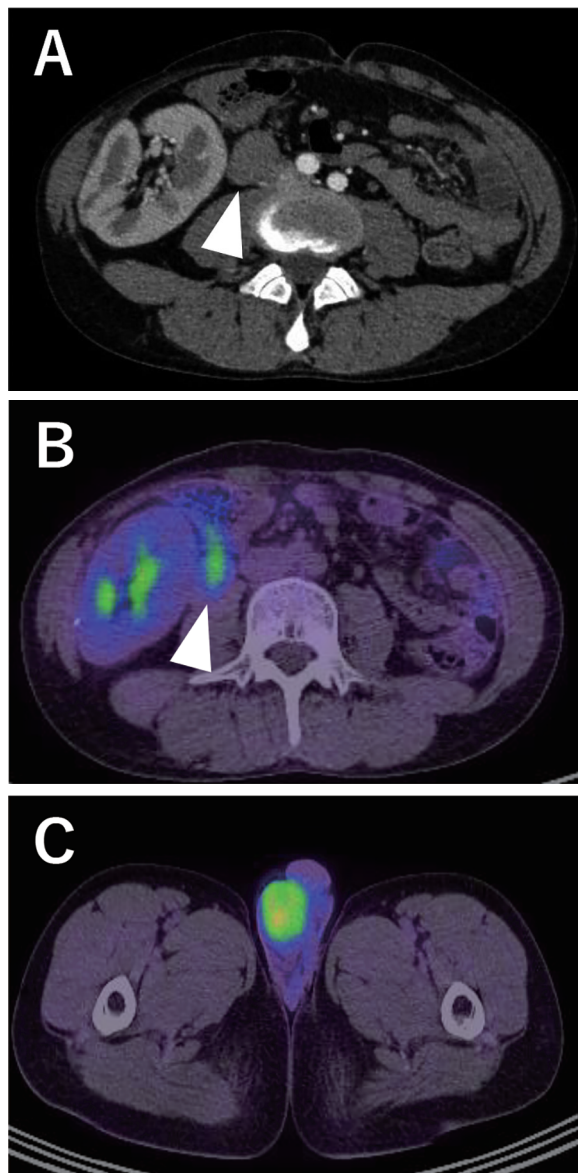


Fig. 1. CT and PET-CT at the time of diagnosis. A: CT showed a mass 3 cm in diameter (arrow) located in front of the inferior vena cava. B, C: PET-CT revealed high FDG uptake in the lymph node (arrow) in front of the inferior vena cava and right testis.

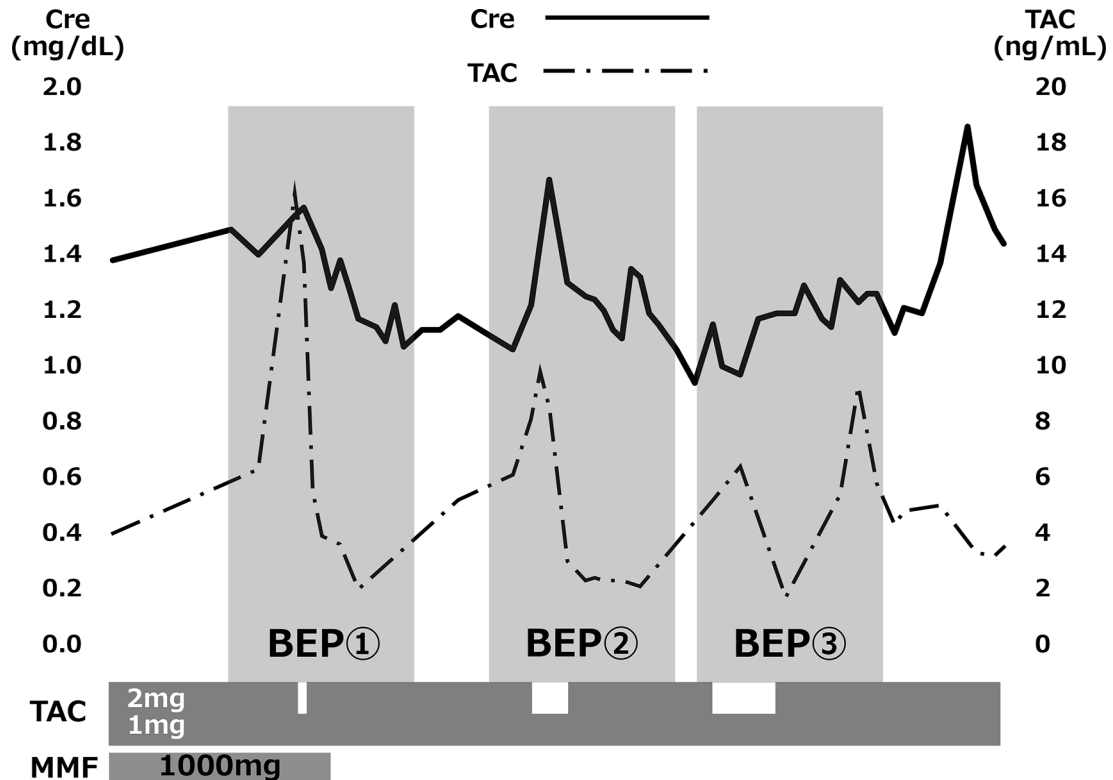


Fig. 2. Clinical course and changes of serum creatine and tacrolimus trough levels (TAC). During the 1st BEP, the serum tacrolimus trough level increased, which resolved with the dose adjustments. Serum creatine levels were maintained within 1.0–2.0 mg/dl during the treatments.

mPSL は減量せず 2 mg/日で継続した。幸い、薬剤性腎障害や移植腎の拒絶反応を起こすことなく治療を終えた。その後、TAC は 2 mg/日、mPSL は 2 mg/日で継続している。MMF は 3 コース目が終了してから 2 カ月後に 500 mg/日で再開した。

3 コース後の PET-CT では、後腹膜リンパ節転移は最大径 1.5 cm に縮小し、集積を認めなかった (Fig. 3)。ただし、画像所見に反して治療中に AFP は 102.6 ng/ml まで漸増したが、 γ -GTP と AFP の挙動が連動していた点、AFP-L3 分画は 10% 未満で経過し

たことを考慮し (Fig. 4)、AFP は非腫瘍由来と考え、経過観察に入った。その後の 3 年間の経過観察中、AFP は漸減し、現在は 20 ng/ml 台で推移している (Fig. 5)。PET-CT でも再発や転移を認めず、経過観察継続中である。腎機能は現在 Cre : 3.0 台後半で推移し、二次移植を検討中である。

考 察

本症例は生体腎移植後、免疫抑制状態かつ腎機能低下症例であるため、化学療法による腎機能障害や移植腎の拒絶反応が懸念されたが、移植腎よりも生命が優先されるため、標準治療である BEP 療法 3 コースを行った。治療強度を保つために腎機能による抗癌剤投与量の減量が行わなかった。免疫抑制剤の投与量の調整、CMV 感染症やその他の有害事象への対応を行うことで、治療を継続できた。2 コース目開始が 7 日、3 コース目開始が 2 日遅延し、またブレオマイシンの投与を 1 回省略したが、シスプラチンとエトポシドに関しては薬剤の減量を行うことなく BEP 療法 3 コースを完遂できた。

移植後の患者は、拒絶反応の予防目的に免疫抑制剤の長期内服が必要となり、癌細胞を排除する免疫機構が阻害されるため、一般集団よりも悪性腫瘍の発生率が高いとされている¹⁾。Kasiske らは、アメリカ合衆国で 1995～2001 年に施行された献腎または生体腎によ

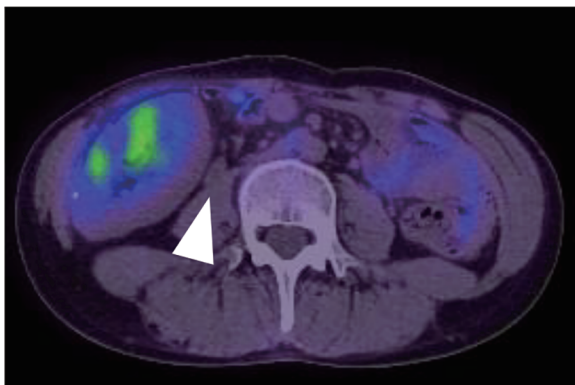


Fig. 3. PET-CT after the 3rd BEP. After 3 courses of BEP, PET-CT showed a decrease of the mass (from 3.0 to 1.5 cm), and did not show any uptake of FDG in the lesion (arrow).

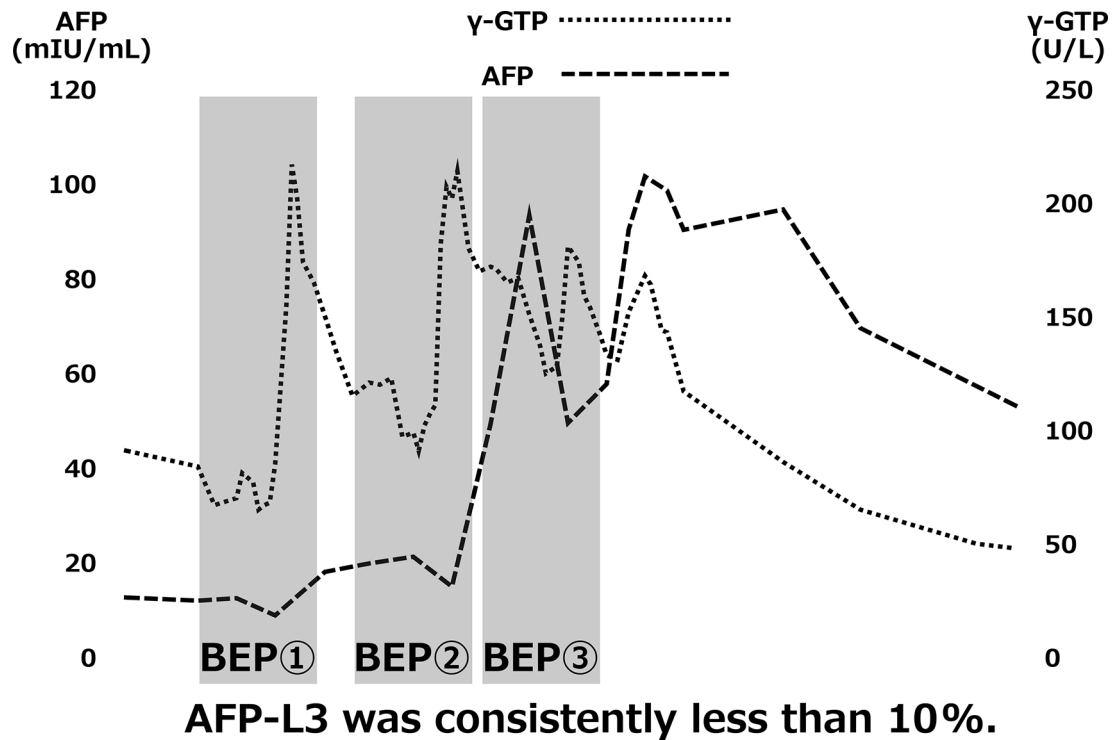


Fig. 4. Clinical course and changes of serum AFP and γ -GTP levels. Regardless of the radiological response, the serum AFP level increased during the treatments, in line with the serum γ -GTP level. AFP-L3 was consistently less than 10%. After the treatment, both serum AFP and γ -GTP levels gradually decreased during the follow-up.

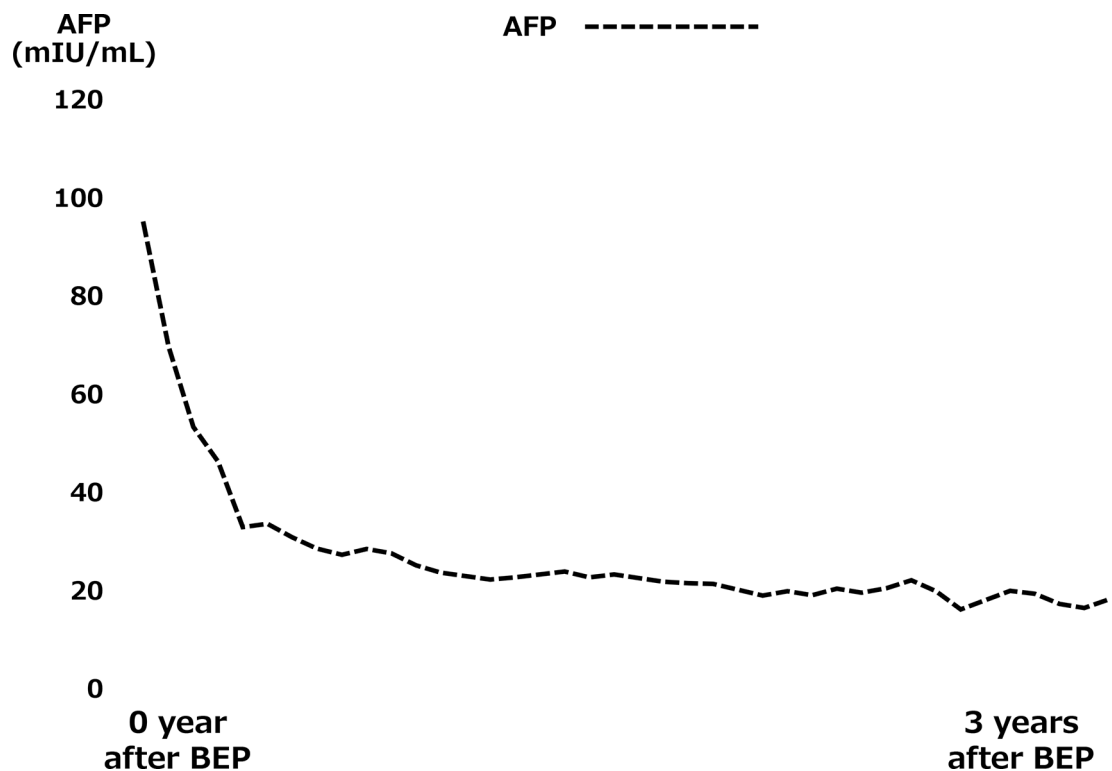


Fig. 5. Changes of serum AFP levels during the follow-up. Three years after the treatment, the serum AFP level gradually decreased to around 20 ng/ml.

る一次移植の患者35,765人を対象とした悪性腫瘍の発生率に関する後ろ向き研究の結果を報告している。泌尿生殖系の悪性腫瘍の発生率は、一般集団と比較して、腎細胞癌が15倍、膀胱癌が3倍、前立腺癌が2倍、そして精巣腫瘍は約3倍であった²⁾。

Denys-Drash 症候群は WT-1 遺伝子異常による疾患群の1つであり、腎症、外性器形成不全、Wilms 腫瘍を3主徴とし、確定診断には遺伝子検査が必須となる³⁾。本症例は、他院で腎症、外性器形成不全を認めたことから Denys-Drash 症候群と臨床診断されたが、遺伝子検査を行っておらず、確定診断には至っていない。Denys-Drash 症候群では、性腺腫瘍の発症率が8%という報告もあるが³⁾、本症例では、停留精巣は合併しておらず、精巣腫瘍の発症のリスクが高い患者としての経過観察は行っていなかった。

臓器移植後に発症した悪性腫瘍に対する治療については、エビデンスの集積が乏しく、近年まで明確な指針はなかった。こうした状況を踏まえ、2020年の欧州コンセンサス会議で腎移植後の悪性腫瘍の管理に関する複数の提言が策定された。シスプラチンを含む白金製剤を中心とした化学療法に関しても議論され、腎移植後の悪性腫瘍に対する治療に白金製剤を使用することは可能であると提言している。白金製剤を主体とした化学療法を選択する際は、その効果と副作用や毒性、患者の平均余命と併存疾患、治療対象の癌の自然史を考慮するように言及されている⁴⁾。ただし、癌種による詳細な治療指針についてまでは提言されておらず、実臨床では個々の症例に応じて各施設で治療方針を決定する必要がある。腎移植後の転移性精巣腫瘍に対して化学療法を施行した症例は、われわれが検索しえたかぎりでは8例報告されていた (Table)⁵⁻¹³⁾。腎移植後に転移性精巣腫瘍を発症した症例が6例、腎移植前に精巣腫瘍の既往があり、腎移植後に転移再発した症例が2例であった。組織型に関してはセミノーマが4例、非セミノーマが4例であった。化学療法はいずれも白金製剤を主体とした化学療法が施行されていた。化学療法で完全寛解が得られた症例は8例中7例、1例は救済手術で長期生存が得られていた。また、2例で再発を認めたが、救済治療で長期生存が得られていた。腎移植後であっても原則として標準治療を行うべきであると考えらる。

免疫抑制剤は有効治療域や安全域が狭く、用量不足による拒絶反応や過量投与による感染症や薬剤性腎障害などの副作用を回避するために血中濃度を至適範囲内に保つ必要がある¹⁴⁾。本症例では BEP 療法中に TAC の血中濃度が上昇した。TAC は肝代謝酵素である CYP3A4 により代謝されるが、BEP 療法で投与されるエトポシドも CYP3A4 で代謝されるため¹⁵⁾、競合的阻害を生じ、TAC の血中濃度が上昇した可能性

Table. Summary of 8 cases of testicular cancer after kidney transplantation

No	Author	Year	Age (y)	Occurrence	Histologic type	Treatment	Response	Recurrence	Salvage treatment	Follow-up period	Survival
1	Osiason ⁵⁾	1986	29	De novo after transplantation	Non-seminoma	PVB (5)→Maintenance VC	CR	(-)		6Y and 9M	Survival
2	Vogelzang ^{6,7)}	1990	35	De novo after transplantation	Non-seminoma	EP (4)	CR	(-)		6Y	Survival
3	Lindley ⁸⁾	1991	33	De novo after transplantation	Seminoma	EP (3)	CR	(+)	RT	3Y	Survival
4	Takeda ⁹⁾	1992	27	De novo after transplantation	Non-seminoma	CbVB (1)→BECb (1)→BEP (1)	PD		OP	NA	Survival
5	Viddeleer ¹⁰⁾	1992	40	De novo after transplantation, recurrence	Seminoma	BECb (4)	CR	(-)		5M	Survival
6	Dahl ¹¹⁾	1996	50	De novo after transplantation	Non-seminoma	EP (3)	CR	(+)	PVB (3)+RT	9Y and 6M	Survival
7	Dean ¹²⁾	2005	53	Recurrence after transplantation	Seminoma	BECb (3)+RT	CR	(-)		2Y	Survival
8	Juric ¹³⁾	2016	43	Recurrence after transplantation	Seminoma	EP (7)	CR	(-)		2Y	Survival

PVB: cisplatin + vinblastine + bleomycin, VC: etoposide + cisplatin, CbVB: carboplatin + vinblastine + bleomycin, BECb: bleomycin + etoposide + carboplatin, BEP: bleomycin + etoposide + cisplatin, RT: radiotherapy, CR: complete response, PD: progressive disease, OP: operation, Y: year, M: month, NA: not applicable.

がある。また1コース目に重度の汎血球減少を認めたが、これは抗癌剤とMMFによる骨髄抑制が重複した可能性が考えられた。MMFを中止する代わりにエベロリムスの開始やステロイドの増量も選択肢として挙がるが、抗癌剤による免疫抑制状態とCMV感染症の合併を考慮し、免疫抑制剤の追加は不要と判断し、MMFの中止のみで経過観察する方針とした。以上より、腎移植後の患者に化学療法を行う際は、免疫抑制剤との薬物相互作用や副作用の重複に注意して治療を行うことが重要と思われた。

本症例では、右精巣腫瘍の病理はセミノーマであったが、術後もAFPの軽度上昇を認めたため、非セミノーマとして化学療法を開始した。治療中もAFPが経時的に上昇したが、画像上は後腹膜リンパ節転移の縮小が得られ、PET-CTでも集積は認めなかった。治療後にAFPが上昇し、腫瘍の残存が疑われる場合には、AFP分画のうち、AFP-L3分画を測定することで肝疾患などの良性疾患から鑑別することができるとされている^{16,17)}。本症例では、①画像上リンパ節転移は縮小し、新規病変は認めなかったこと、② γ -GTPとAFPの挙動が連動していた点、③AFP-L3分画は10%未満で経過したことを考慮し(Fig. 4)、AFPは非腫瘍由来と考え、まず経過観察に入った。引き続きの救済化学療法やリンパ節転移の切除に関しては、この時点では行わないこととした。治療後、3年経過観察しているが、AFPは20 ng/ml程度で推移し、画像上も再発や転移を認めていない。

本症例では治療後3年以上経過した現在、腎機能が経時的に悪化しており、二次移植を検討している。治療開始前の移植腎生検で既にCAAMRの所見を認めており、治療終了後の腎機能悪化は、CAAMRにシスプラチンによる腎毒性が加わった結果と考えている。CAAMR、シスプラチン腎毒性ともに治療介入が困難なため、移植腎生検は施行していない。欧州の腎移植ガイドラインでは、悪性腫瘍の既往がある場合、癌種や病期、悪性度による潜在的な進展率や再発率を考慮の上、個々の症例ごとに移植時期を検討するよう提案されている¹⁸⁾。精巣腫瘍では、セミノーマ、good prognosisの場合、化学療法による5年無増悪生存率は89%と報告されている¹⁹⁾。また、セミノーマ、stage IIの治療後の再発の多くは4年以内に生じ、最長でも6年とする報告もある²⁰⁾。腎移植を検討する場合は4年以上の経過観察が望ましいかもしれないが、本症例では免疫抑制状態下で3年間再発を認めておらず、二次移植の適応はあると考えている。

結 語

腎移植後の転移性精巣腫瘍の1例を報告した。免疫抑制剤の投与量の調整、CMV感染症やその他の有害

事象への対応を行い、BEP療法3コースを完遂した。治療後3年経過したが、完全寛解を維持している。現在、腎機能の低下により、二次移植を検討している。

文 献

- 1) Medeiros E and Merhi B: Malignancy after renal transplantation: a review. *R I Med J* (2013) **104**: 25-30, 2021
- 2) Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, et al.: Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* **4**: 905-913, 2004
- 3) 野津寛大: 腎移植—最新の知見【原因疾患に応じた治療戦略】WT1 関連腎炎の術前・術後管理. *腎と透析* **85**: 568-572, 2018
- 4) Romagnoli J, Tagliaferri L, Acampora A, et al.: Management of the kidney transplant patient with cancer: report from a multidisciplinary consensus conference. *Transplant Rev (Orlando)* **35**: 1-12, 2021
- 5) Osiason AW and Polackwich RJ: Curative, platinum-based cytotoxic drug therapy in a renal transplant recipient with metastatic testicular cancer. *Cancer* **58**: 850-851, 1986
- 6) Vogelzang NJ: Cisplatin and etoposide for metastatic testis cancer in a renal transplant recipient. *J Urol* **143**: 1235-1236, 1990
- 7) Vogelzang NJ: Cisplatin-based chemotherapy in a renal transplant recipient. *Cancer* **69**: 3015-3016, 1992
- 8) Lindley CM, Gordon TR and Tremont SJ: Cisplatin-based chemotherapy in a renal transplant recipient. *Cancer* **68**: 1113-1117, 1991
- 9) 武田 功, 堀見忠司, 間島國博, ほか: 生体腎移植後2年4カ月目に発生した睾丸腫瘍の1例. *移植* **27**: 68-74, 1992
- 10) Viddeleer AC, Lycklama a Nijeholt GA and Beekhuis-Brussee JA: A late manifestation of testicular seminoma in the bladder in a renal transplant recipient: a case report. *J Urol* **148**: 401-402, 1992
- 11) Dahl O, Vagstad G and Iversen B: Cisplatin-based chemotherapy in a renal transplant recipient with metastatic germ cell testicular cancer. *Acta Oncol* **35**: 759-761, 1996
- 12) Dean C, Bloomfield D and Holt S: The challenge of germ cell tumour therapy in dialysis and transplantation. *Nephrol Dial Transplant* **20**: 2867-2868, 2005
- 13) Juric I and Basic-Jukic N: Testicular seminoma occurring after kidney transplantation in a patient previously treated for teratoma: de novo malignancy or recurrence in a different histologic form? *Transplant Proc* **48**: 3128-3129, 2016
- 14) 日本 TDM 学会, 日本移植学会: 免疫抑制薬 TDM 標準化ガイドライン2018 [臓器移植編]. pp 2-5, 金原出版, 東京, 2018

- 15) Kawashiro T, Yamashita K, Zhao XJ, et al. : A study on the metabolism of etoposide and possible interactions with antitumor or supporting agents by human liver microsomes. *J Pharmacol Exp Ther* **286** : 1294–1300, 1998
- 16) Kamoto T, Satomura S, Yoshiki T, et al. : Lectin-reactive alpha-fetoprotein (AFP-L 3%) curability and prediction of clinical course after treatment of non-seminomatous germ cell tumors. *Jpn J Clin Oncol* **32** : 472–476, 2002
- 17) Mora J, Gascon N, Tabernero JM, et al. : Alpha-fetoprotein-concanavalin a binding as a marker to discriminate between germ cell tumours and liver diseases. *Eur J Cancer* **31A** : 2239–2242, 1995
- 18) Abramowicz D, Cochat P, Claas FHJ, et al. : European renal best practice guideline on kidney donor and recipient evaluation and perioperative care. *Nephrol Dial Transplant* **30** : 1790–1797, 2015
- 19) Beyer J, Collette L, Sauve N, et al. : Survival and new prognosticators in metastatic seminoma : results from the IGCCCG-update consortium. *J Clin Oncol* **39** : 1553–1562, 2021
- 20) Chung PWM, Gospodarowicz MK, Panzarella T, et al. : Stage II testicular seminoma : patterns of recurrence and outcome of treatment. *Eur Urol* **45** : 754–759, 2004

(Received on April 22, 2024)
(Accepted on August 18, 2024)