

左腎細胞癌脾転移に対するスニチニブ投与後に ガス産生性脾膿瘍を認めた1例

國重 玲紋, 大関 孝之, 浜口 守, 豊田 信吾
橋本 士, 菊池 堯, 西本 光寿, 清水 信貴
森 康範, 南 高文, 野澤 昌弘, 能勢 和宏
吉村 一宏, 植村 天受
近畿大学医学部附属病院泌尿器科

GAS-PRODUCING SPLENIC ABSCESS AFTER SPLEEN METASTASIS OF LEFT RENAL CELL CARCINOMA SPLEEN METASTASIS SUCCESSFULLY TREATED WITH SUNITINIB

Remon KUNISHIGE, Takayuki OZEKI, Mamoru HAMAGUCHI, Shingo TOYODA,
Mamoru HASHIMOTO, Takashi KIKUCHI, Mitsu-hisa NISHIMOTO, Nobutaka SHIMIZU,
Yasunori MORI, Takafumi MINAMI, Masahiro NOZAWA, Kazuhiro NOSE,
Kazuhiro YOSHIMURA and Hirotugu UEMURA
The Department of Urology, Kinki University Faculty of Medicine

A 67-year-old man underwent open radical left nephrectomy for left renal cell carcinoma [pT4N0M1 (right lower lobe of lung)] and thoracoscopic partial right lung resection for lung metastasis. The patient subsequently developed a solitary lung metastasis at 10 months and then at 26 months postoperatively. He underwent partial lung resection on each occasion. During the 28 months postoperatively, he was found to have a 12 mm middle mediastinal lymph node metastasis and a 30 mm splenic metastasis, which gradually increased in size. Three months after discovery, sunitinib was initiated at 37.5 mg 2 weeks on/1 week off. Twelve days later, the patient presented with complaints of fever. A gas-producing splenic abscess was diagnosed and he was admitted on the same day. His condition improved with antibiotics and splenic drainage. On day 35 of hospitalization, he underwent laparoscopic splenectomy. The patient's postoperative clinical course was uneventful and he was discharged 7 days after the surgery.

(Hinyokika Kiyo 67 : 63-66, 2021 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_67_2_63)

Key words : Renal cell carcinoma spleen metastasis, Gas-producing splenic abscess

緒 言

腎細胞癌は原発巣の病期に関わらず、あらゆる臓器・組織への転移が報告されているが、脾への転移は稀である。今回われわれは脾転移に対するスニチニブの投与開始後に播種性血管内凝固症候群 (DIC) を合併するガス産生性脾膿瘍を呈した症例を経験したため、文献的考察を加え報告する。

症 例

患 者 : 67歳 男性
主 訴 : 発熱
既往歴 : 痔核手術 (40歳時), 左眼白内障手術 (64歳時)
合併症 : 高血圧
家族歴 : 実姉 胃癌, 乳癌
内服薬 : カンデサルタン 4 mg, アムロジピン 2.5 mg

現病歴 : 2014年7月左腎細胞癌 (pT4N0M1 (右肺下葉)) に対して開腹下根治的左腎摘除術を施行 (淡明細胞癌) し, 病理診断は clear cell renal cell carcinoma, pT4, Fuhrman grade 2 であった。単発の肺転移に対して2014年8月胸腔鏡下右肺部分切除術を施行し, 2015年5月と2016年9月の二度単発の肺転移再発を認めたため, 2015年6月と2016年10月にも肺部分切除術を施行した。

2017年11月中縦隔に12 mm 大のリンパ節腫大と30 mm 大の脾転移を認めた。患者の希望により経過観察となったが, 脾転移出現後3カ月目には脾転移は60 mm 大まで増大した (Fig. 1)。当院では倦怠感などの副作用を懸念し経験的にスニチニブ 37.5 mg を2週投与1週休薬で開始することが多く, 本症例も同様のサイクルで開始した。投与12日目に38°C 台の発熱を主訴に受診, 精査加療目的に入院となった。

理学的所見 : 腹部平坦, 軟, 圧痛なし。表在リンパ節の腫脹認めず。その他特記すべき所見を認めず。



Fig. 1. CT scan revealed a metastatic splenic tumor.



Fig. 2. CT scan revealed gas in the spleen and portal vein gas in the liver.

入院時現症：身長 167 cm, 体重 50.8 kg, 体温 38.3°C, 血圧 106/61 mmHg, 脈拍70回/分, 呼吸数18回/分, SpO2 98% (Room Air)

入院時検査所見：血液検査：WBC $11.3 \times 10^3/\mu\text{l}$,

RBC $440 \times 10^4/\mu\text{l}$, Hb 12.7 g/dl, Plt $520 \times 10^2/\mu\text{l}$, Na 139 mEq/l, K 4.8 mEq/l, Cl 105 mEq/l, BUN 27 mg/dl, Cr 1.46 mg/dl, Alb 3.6 g/dl, CRP 16.4 mg/dl, PT-INR 1.03, FDP 16.6 $\mu\text{g/ml}$, PCT 18.5 ng/ml

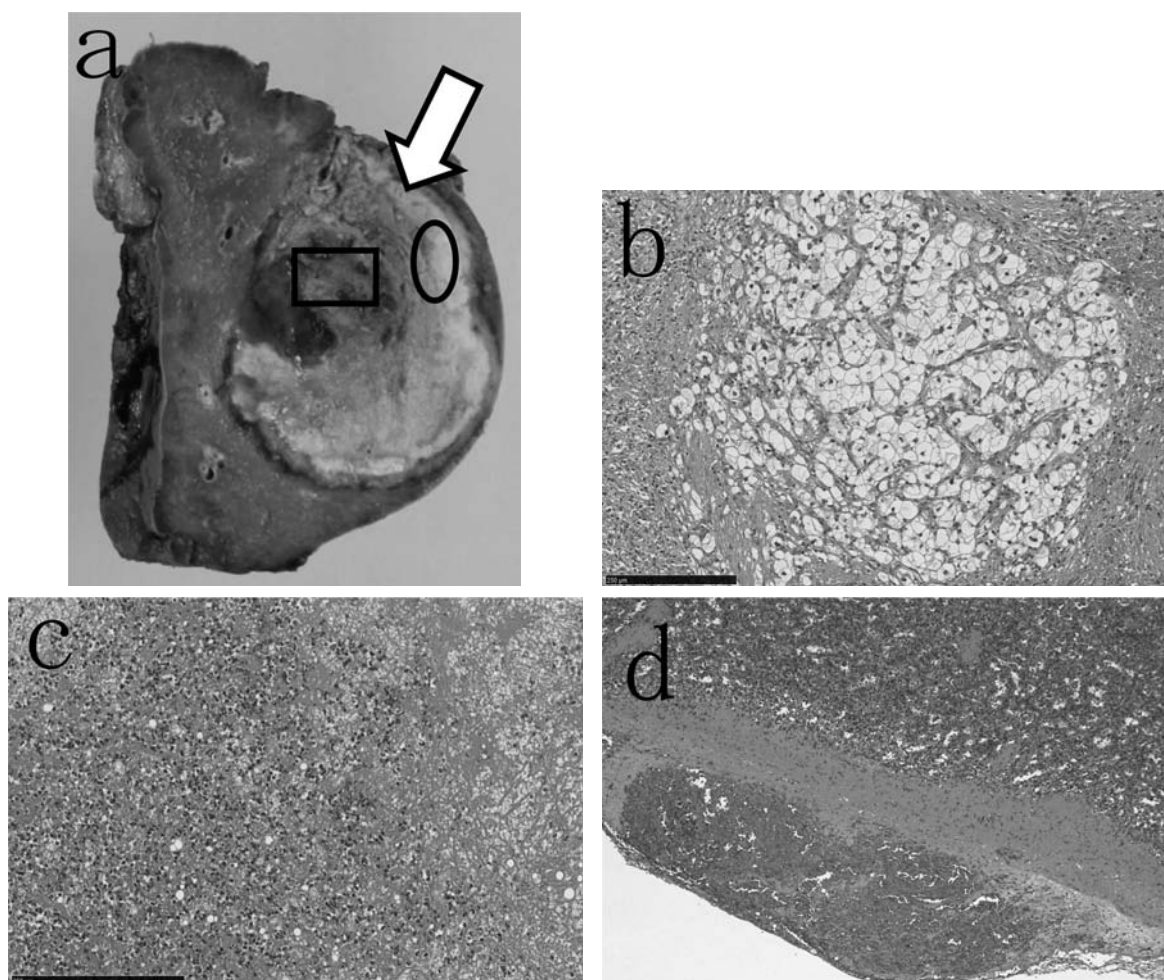


Fig. 3. The resected specimen of spleen. (a) Macroscopic appearance of spleen tumor revealed yellow tumor (arrow). (b) Histopathological findings of the tumor margin (circle in Fig. 3a) consisted clear cell carcinoma (hematoxylin and eosin staining, scale bar: 250 μm). (c) Histopathological findings of inside the tumor (square in Fig. 3a) revealed necrosis and neutrophil infiltration (hematoxylin and eosin staining, scale bar: 250 μm). (d) Histopathological findings of tumor nutrient vessel thrombosed (hematoxylin and eosin staining, scale bar: 200 μm).

急性期 DIC スコア 4 点

尿検査・沈渣: 赤血球 3~4/HPF, 白血球 3~4/HPF, 細菌 -

入院時血液培養: 陰性

腹部単純 CT 画像: 脾腫瘍内と肝内門脈内にガス貯留像を認めた。その他遠隔転移や再発を疑う所見は指摘できなかった (Fig. 2)。

入院後経過: DIC を合併するガス産生性脾膿瘍の診断にて, スニチニブを休薬の上 meropenem 1.5 g/日と thrombomodulin 19,200 U を開始した。入院 5 日目には, 腹部単純 CT 画像で門脈ガス像は消失し脾内ガス像の減少も認めた。Thrombomodulin の投与を終了し経過観察したが, 38°C 前半の発熱が持続し, 入院 8 日目に再度門脈ガス像が出現した。

入院 11 日目に放射線科医師によりエコーガイド下経皮的脾臓ドレナージを施行した。その結果悪臭を伴わない赤黒色の排液 100 ml を認め, 排液培養からは嫌気性グラム陽性球菌 (Anaerococcus 属) が検出された。ドレナージを施行後は解熱傾向となり, 入院 15 日目には肝内門脈内のガス像の消失を認めた。

入院 35 日目ドレーンチューブを留置したまま, 腹腔鏡下脾臓摘出術 (術中高度癒着のため開腹へ移行) を施行した。

病理学的所見: 脾臓内に 60 mm 大の黄色充実性腫瘍を認めた (Fig. 3a)。腫瘍の辺縁には淡明な細胞質を有する異型細胞を認め (Fig. 3b), 内部には腫瘍組織の壊死と好中球やリンパ球の浸潤を認めた (Fig. 3c)。また腫瘍を栄養する血管の内腔には血栓を認めた (Fig. 3d)。

病理学的所見より, 内部に壊死組織を含む淡明細胞癌の脾転移と診断した。

術後 2 日目より飲水・食事再開し, 術後経過は良好であり術後 7 日目に退院となった。

考 察

脾膿瘍は比較的稀な疾患であるが最近では画像診断の進歩によって早期診断が可能となっており, 一般的に脾膿瘍の感染経路として Nelken らは, ①他感染巣からの血行性転移, ②脾周囲からの炎症の波及, ③梗塞後感染, ④外傷, ⑤免疫不全を挙げており, 原疾患の詳細は免疫不全状態 24%, 化学療法施行 23%, 他の感染源からの転移 22%, 心内膜炎 14%, 薬物中毒者 11%, 外傷 8%, 医原性 8%, ステロイド使用者 7%, 連続性感染 6%, 糖尿病 6%, 鎌状赤血球症 5%, 癌患者 4%, 肝硬変症 3%, 不明 11% である。特に頻度が高い①の他感染巣からの血行性転移は 80% 前後を占めている^{1,2)}。そのため, 身体診察や胸部腹部単純 CT で感染源の検索が必要であり特に齲歯や心内膜炎, 腹腔外感染, 外傷の有無に注意しなければならない

い³⁾。

起因菌としては, 好気性菌であれば *Streptococcus viridans* や *Staphylococcus aureus*, *Salmonella species*, *Escherichia coli* が多く, 嫌気性菌であれば *Bacteroides fragilis* や *Propionibacterium acnes* が報告されている⁴⁾。また, 嫌気性菌を疑う臨床上的のヒントとして膿の悪臭と病巣でのガスの存在が挙げられている。

本症例では門脈ガス血症を認めたことより腸管虚血や消化管穿孔を疑ったが, それらの存在を積極的に疑う所見は指摘できなかった。しかし脾膿瘍のドレナージ排液培養より *Anaerococcus* 属が検出され, この菌種は皮膚軟部組織や消化管の嫌気性細菌で様々な化膿性分泌物から分離されると報告されている⁵⁾。このことから, 本症例では明らかな皮膚感染や消化器症状も認めないものの何らかの菌血症に陥り血行性転移で脾膿瘍に至った可能性が推測される。またスニチニブによる好中球減少や血小板減少などの骨髄抑制の副作用の発症時期は一般的に投与後 2~3 週間程度であるが, 初発症状である発熱がスニチニブ投与後 12 日後に発症したことから, 好中球減少の副作用を起こし感染が惹起されたかもしれない。

さらに高橋らの報告によるとスニチニブは VEGF 受容体阻害作用を有することから, 血管新生抑制や血栓形成により局所の循環障害と低酸素状態を惹起すると述べている⁶⁾。

実際, 本症例においても腫瘍血管の内部に血栓を認めたことより, 腫瘍梗塞が起こったと考えられる。その結果, 腫瘍内部が壊死に陥り, 好中球やリンパ球といった貪食細胞が増殖したのであろう。

これらの考察を踏まえ, 本症例の発症は脾転移への他感染巣からの血行性転移によるもの, もしくはスニチニブの VEGF 受容体阻害作用による梗塞性感染によるものであると考えられ, スニチニブの投与は要因の 1 つとして可能性は否定できないと考えられた。

腎細胞癌のあらゆる臓器や組織への転移は報告されているが, 脾への転移を来した症例は稀である。多臓器への転移を認める腎細胞癌患者の剖検例では 4.6% で偶発的に脾転移を認めたという報告はされていない。腎癌以外の悪性腫瘍においても脾転移は稀であり, 頻度は 0.3~7.3% と報告されている^{7,8)}。さらに脾膿瘍自体も比較的稀な疾患であり, 転移性脾膿瘍に脾膿瘍を合併した本症例は非常に稀な報告と言えるであろう。悪性腫瘍と脾膿瘍を合併した症例を検索したところ, 外科領域の悪性腫瘍による直接浸潤により脾膿瘍を認める症例は散見される⁹⁾。しかし当症例のように転移性脾膿瘍に脾膿瘍を合併した症例は非常に珍しく, われわれが検索した限りでは Adolfo Pisanu¹⁰⁾らの大腸癌の脾転移に脾膿瘍が合併する症例のみであ

り，大腸癌の腸管閉塞による敗血症により血行性転移を来たと結論付けている．腎細胞癌の脾転移に脾膿瘍を合併した前例はなく，本症例が本邦1例目の報告である．

結 語

腎細胞癌の脾転移に対するスニチニブを投与後にガス産生性脾膿瘍を認めた1例を経験した．

文 献

- 1) Nelken N, Ignatius J, Skinner M, et al.: Changing clinical spectrum of splenic abscess. *Am J Surg* **154**: 27-34, 1987
- 2) 米沢 圭, 中川 淳, 後藤俊彦, ほか: 汎発性腹膜炎にて発症した脾梗塞・脾膿瘍を合併する脾尾部癌の1例. *日消外会誌* **42**: 528-532, 2009
- 3) 小幡史明, 田畑 良, 蔵本俊輔, ほか: 健康成人に多発性脾膿瘍を認め, 抗生剤単独で治療が奏功した1例. *月刊地域医学* **28**: 231-235, 2014
- 4) Kuo-Chin Chang, Seng-Kee Chuah, Chi-Sin Chang-chien, et al.: Clinical characteristics and prognostic factors of splenic abscess: a review of 67 cases in a single medical center of Taiwan. *World J Gastroenterol* **2**: 460-464, 2006
- 5) Song Y, Liu C and Finegold SM: *Peptoniphilus gorbachii* sp nov, *Peptoniphilus olsenii* sp nov, and *Anaerococcus murdochii* sp nov Isolated from Clinical Specimens of Human Origin. *J Clin Microbiol* **45**: 1746-1752, 2007
- 6) 高橋賢一, 舟山裕士, 生澤史江, ほか: 腎癌再発に対するスニチニブ投与中に発症したフルニエ壊疽の1例. *日本大腸肛門病会誌* **66**: 434-438, 2013
- 7) 山口峻介, 的場知己, 川口 誠, ほか: 脾転移を来した腎細胞癌の1例. *泌尿紀要* **63**: 371-375, 2017
- 8) Grewal SK, Doley RP, Roy K, et al.: Isolated splenic metastasis from clear cell carcinoma. *Int J Surg* **29**: 44-46, 2016
- 9) Lee WS, Choi ST, Kim KK, et al.: Splenic abscess. *Yonsei Med J* **52**: 288-292, 2011
- 10) Pisanu A, Ravarino A, Nieddu R, et al.: Synchronous isolated splenic metastasis from colon carcinoma and concomitant splenic abscess. *World J Gastroenterol* **13**: 5516-5520, 2007

(Received on April 16, 2020)
(Accepted on October 5, 2020)