

転移性腎癌に伴う Stauffer 症候群様の所見が 分子標的治療により改善した 1 例

伊藤 歌織, 高森 大樹, 秋岡 貴弘, 飛田 卓哉
岡部 洸, 木田 和貴, 寺田 直樹, 上村 敏雄
向井尚一郎, 賀本 敏行

宮崎大学医学部発達泌尿生殖医学講座泌尿器科学分野

A CASE OF STAUFFER SYNDROME-LIKE FINDINGS ASSOCIATED WITH METASTATIC RENAL CELL CANCER IMPROVED BY MOLECULAR TARGETED THERAPY

Kaoru ITO, Hiroki TAKAMORI, Takahiro AKIOKA, Takuya HIDA,
Ko OKABE, Kazutaka KIDA, Naoki TERADA, Toshio KAMIMURA,
Shoichiro MUKAI and Toshiyuki KAMOTO

The Department of Urology, Miyazaki University Hospital

We report a case of Stauffer syndrome-like findings in a patient with metastatic renal carcinoma treated by surgery and molecular targeted therapy. The patient was a 58-year-old woman diagnosed with renal carcinoma with multiple metastases. She had hepatosplenomegaly and hepatic dysfunction with elevated serum liver enzyme and IL-6 levels. Treatment with temsirolimus and axitinib reduced the size of the local and metastatic tumors and simultaneously improved the hepatosplenomegaly. The local tumor was excised by laparoscopic nephrectomy, treated with axitinib and then with nivolumab. With the reduction in the metastatic tumor size, serum liver enzyme and IL-6 levels decreased. It was suggested that molecular targeted therapy is an effective treatment when the findings of metastatic renal cell carcinoma, are similar to those of Stauffer syndrome.

(Hinyokika Kyo 67 : 309-312, 2021 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_67_7_309)

Key words : Metastatic renal cell carcinoma, Stauffer syndrome, Hepatic dysfunction, Chemotherapy

緒 言

Stauffer 症候群とは, 1961年に Stauffer が定義した腎細胞癌に合併する肝機能障害で, IL-6 に関連する免疫反応による腫瘍随伴症候群の 1 つと考えられており, 腎摘除術により 60~70% の患者は軽快すると報告されている¹⁾. 一方で, 転移を伴う腎癌に認めた Stauffer 症候群に対して, 薬物治療により病態が改善したという報告は少ない. 今回われわれは, 転移性腎細胞癌に伴う Stauffer 症候群様の所見に対して, 分子標的薬の治療により, 血中 IL-6 濃度が低下し, 肝脾腫および肝機能障害が改善した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 : 58歳, 女性

主 訴 : 発熱, 咳嗽

既往歴 : 心房細動, 甲状腺腫

現病歴 : 2016年 7 月より発熱, 咳嗽が出現した.
CRP 高値を認め, 呼吸器感染症の疑いで抗菌剤が投

与されたが, 改善を認めなかった. 38°C 台の発熱が持続したため, 2016年10月に CT 検査を施行し, 7 cm 大の左腎腫瘍と多発肺転移, 骨転移を認め, 精査加療目的で当科紹介受診した.

初診時現症 : 38°C 台の発熱, 倦怠感, 中等度のろいそうを認めた. ECOG performance status : 2.

初診時血液検査所見 : WBC 7,200/ μ l, Hb 8.4 g/dl, Plt 22.2×10^4 / μ l, CRP 16.83 mg/dl, T-bil 1.1 mg/dl, AST 16 IU/l, ALT 18 IU/l, γ GTP 84 IU/l, LDH 170 IU/l, ALP 598 IU/l, Glu 91 mg/dl, AMY 21 IU/l, TP 6.4 g/dl, Alb 2.11 g/dl, BUN 8.6 mg/dl, Cr 0.51 mg/dl, Na 141 mEq/l, K 3.6 mEq/l, Cl 102 mEq/l, Ca 8.7 mg/dl

画像所見 : 左腎上極に造影 CT で早期濃染し後期相で wash out される 75×73 mm 大の内部不均一な腫瘍を認めた. 両肺に多数の小結節が散在し, 右腸骨には 10 mm 大の低吸収領域を認め, 肝臓の S7 領域にリング状に造影される 2 cm 大の腫瘍を認めた (Fig. 1). cT2aN0M1 (肺転移, 骨転移, 肝転移) の腎細胞癌と診断した.

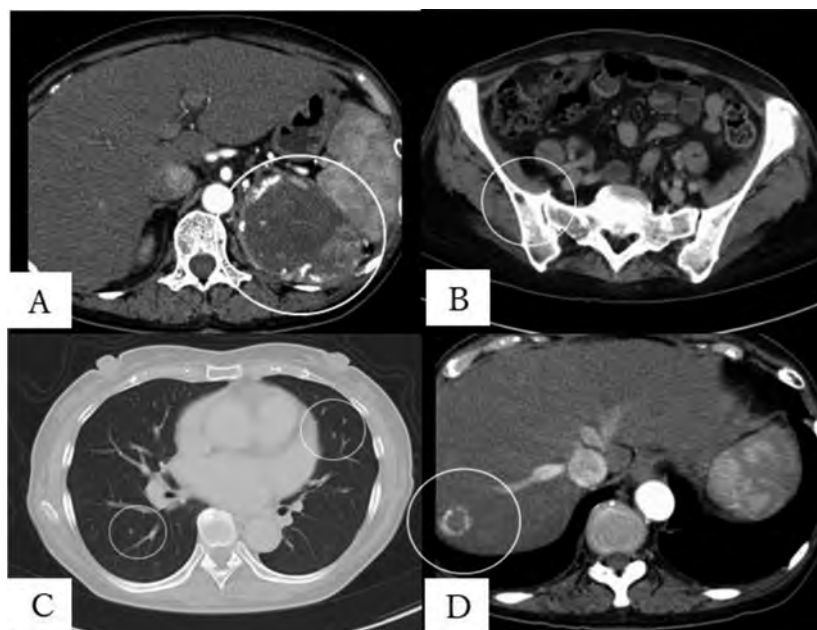


Fig. 1. Radiological findings of metastatic renal cell carcinoma on computed tomography. A. Heterogeneous left renal tumor with strong enhancement ($75 \times 73 \text{ mm}^2$). B. Low-density area in the right iliac bone ($10 \times 10 \text{ mm}^2$). C. Multiple small nodules in the lung. D. Tumor with ring enhancement in the S6 region of the liver ($15 \times 15 \text{ mm}^2$).

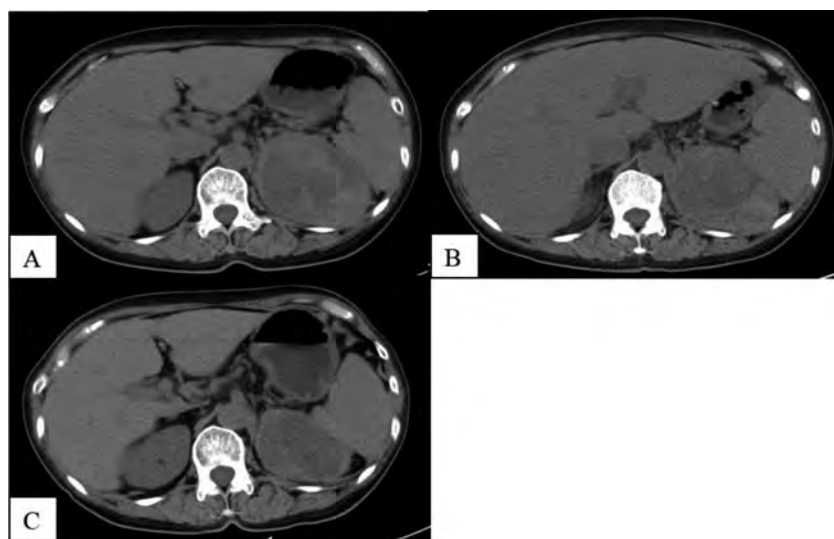


Fig. 2. Sequential changes in size of the liver and spleen on computed tomography. A. At the initial diagnosis of renal cell carcinoma. B. Before treatment with molecular targeted therapy. C. At 4 months after treatment.

治療経過：診断より2週間後の血液検査にてPT-INR 2.07, APTT 54.9 secと凝固能の異常を認めた。再度CT検査を施行したところ、肝臓と脾臓の腫大と、腹水の貯留を認めた（Fig. 2）。AST 24 IU/l, ALT 25 IU/l, ALP 933 IU/lと軽度の肝酵素の上昇を認め、腹部造影超音波検査を行ったが、びまん性の肝転移や微小塞栓などは認められず、炎症性の肝脾腫が疑われた。血中IL-6濃度を測定したところ171 pg/ml（基準値 ≤ 4 ）と高値を呈しており、転移性腎癌に伴う

Stauffer 症候群と診断した。MSKCC リスク分類では poor risk であり、2016年12月よりテムシロリムス（25 mg/1週ごと）を投与したところ、発熱は軽快し、CRP 2.52 mg/dl と低下、AST 28 IU/l, ALT 13 IU/l, ALP 256 IU/l と、肝酵素も低下した。2017年1月にグレード2の間質性肺炎が出現したためテムシロリムスを中止し、間質性肺炎改善後にアキシチニブ（6 mg/3週ごと）を開始し、2017年2月のCTでは、転移巣が縮小し、同時に肝脾腫の改善を認めた（Fig.

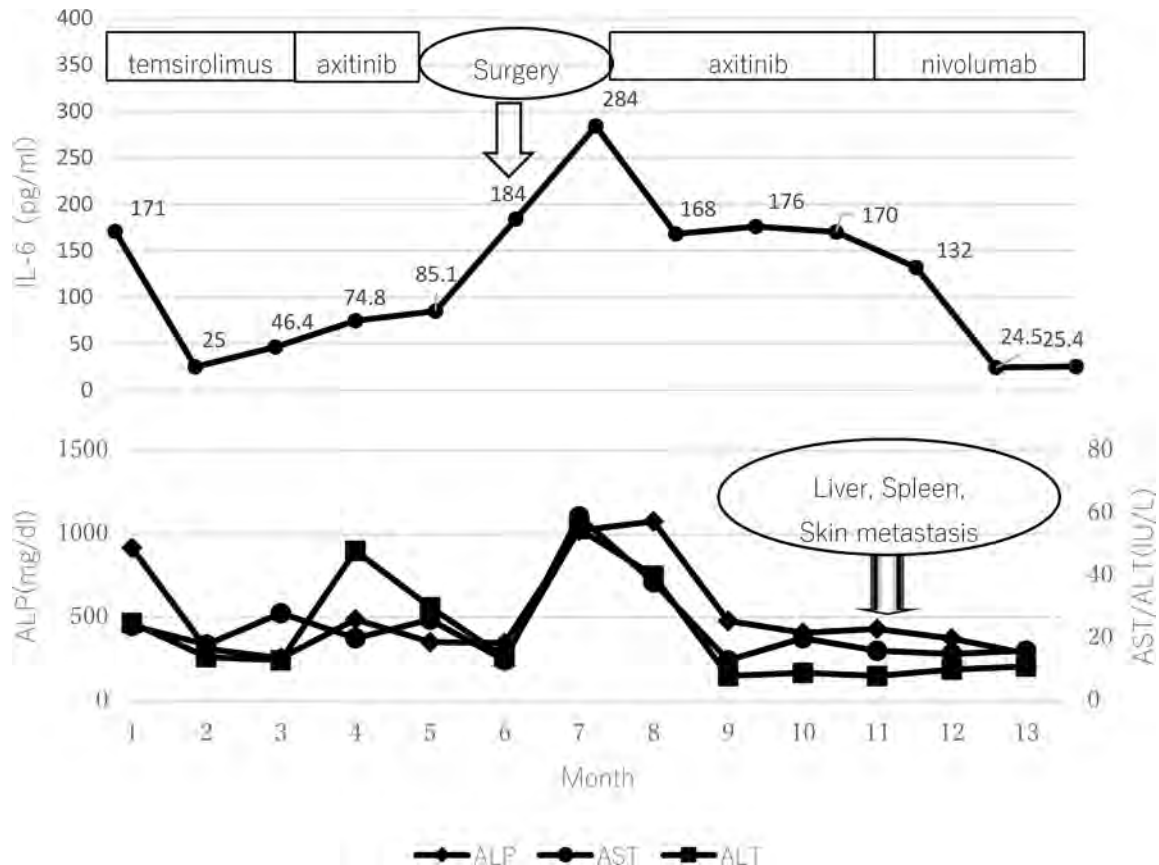


Fig. 3. Treatment schedule and sequential changes in the levels of IL-6 and liver enzymes (AST, ALT, and ALP).

2). 発熱, 咳嗽も消失し全身状態も改善しており, 2017年4月に腹腔鏡下腎摘術を施行した。

病理組織所見: 淡明型腎細胞癌, G3>G2, INFb, pT3a

術後経過: 術後アキシチニブ休薬時期に IL-6 284 pg/ml, AST 59 IU/L, ALT 55 IU/L, ALP 1,021 IU/L の再上昇を認めたが, アキシチニブの再開により再度低下した (Fig. 3). その後もアキシチニブを継続している間はそれらの値は低値を維持していたが, 肝転移の増悪, 脾臓転移と皮下転移の出現を認め, ニボルマブ (240 mg/3週ごと) に変更となった. ニボルマブ開始後に肝機能や IL-6 はさらに改善を示し転移病変は縮小したが, 薬剤性間質性肺炎とニューモシスチス肺炎を合併し術後約1年で死亡した。

考 察

Stauffer 症候群は1961年に Stauffer が初めて報告し, 肝転移によらず, 腫瘍随伴症候群として発症する肝機能障害と定義される²⁾. 腎癌以外では前立腺癌・平滑筋肉腫・悪性リンパ腫・慢性リンパ球性白血病・甲状腺髄様癌などの悪性腫瘍だけではなく, 出血性腎嚢胞・偽腫瘍性黄色角質性腎盂腎炎などの良性腫瘍でも報告されている³⁾. 肝脾腫に加え, IL-6, ビリルビン, ALP, 肝逸脱酵素 (AST, ALT) の上昇, PT の

延長, アルブミンの低下などを特徴とし, 発熱, 倦怠感, 体重減少などの症状を来す. 本症例は肝転移を有していたが, 微小な病変であり, エコーからもびまん性の腫瘍塞栓は確認できず, 肝機能障害や肝脾腫の原因ではないと考えた。

Stauffer 症候群の機序として, IL-6 やその他のサイトカインによる免疫反応が原因と考えられている¹⁾. 炎症性サイトカインである IL-6 は, CRP を含む蛋白の肝臓での合成を惹起すると言われており, 腫瘍による過剰な IL-6 の産生が肝機能障害を引き起こすとされている⁴⁻⁷⁾. Blay らは, Stauffer 症候群に対して抗 IL-6 モノクローナル抗体を投与し, ALP, CRP, ビリルビンの低下を認めたと報告している⁸⁾. 肝生検にて Kupper 細胞の過形成, ヘモジデリン沈着, 類洞の拡張を認めたという報告もあるが^{6,9,10,11)}, 本症例では肝機能障害による凝固能延長を認め, 肝生検は施行できなかった。

腎細胞癌に伴う Stauffer 症候群には外科的切除が有効とされ, 手術を行った症例の約60%で術後に肝機能が正常化するとされる^{1,4)}. 近年, 薬物療法の有効性も報告され, Kuronya らは腹膜播種を有する腎癌に対しニボルマブで肝機能障害が改善したと報告している¹²⁾. Zarrabi らは, 胆汁うっ滞性肝炎を伴う腎癌に対しニボルマブ+イピリムマブと腎摘除術で肝機能異

常が改善したと報告している¹³⁾。本症例では、テムシロリムスの投与により腫瘍が縮小し、それに伴い、血中 IL-6 値が低下し、肝脾腫と肝機能障害も改善した。周術期のアキシチニブ休業期間に、IL-6 と肝酵素の上昇を認めたが、アキシチニブ再開によって低下傾向となった。その後、転移巣が増大した際に、ニボルマブの投与により病変が縮小し、IL-6 や肝酵素のさらなる低下を認めた。IL-6 は、腎細胞癌の予後不良因子として報告されている^{8, 14, 15)}。本症例では、転移巣の増大や縮小と直接の相関は認めなかったが、腫瘍随伴症候群のマーカーになっていたと考えられた。Genesh らは、Stauffer 症候群を認めた腎細胞癌の患者に対して、腎摘後に肝機能が正常化した群の生存率が 88% であるのに比べ正常化しなかった群の生存率は 28% と低く、また術後に肝機能が正常化しない症例の約 90% に転移が見つかったと報告している⁴⁾。転移を認めない腎癌患者において、術後も IL-6 の高値や肝機能障害が続く場合は、分子標的薬による薬物療法を早期に検討する必要がある可能性が示唆された。

結 語

Stauffer 症候群様の症状を来した転移性腎癌に対し分子標的治療を行い、血中 IL-6 濃度の低下と共に、肝脾腫や肝機能障害が改善した 1 例を経験した。

文 献

- 1) Steven CC and Brian RL: Malignant Renal Tumors. In: Campbell-Walsh Urology. Edited by Alan WP, Louis RK, Andrew CN, et al. 10th ed, pp 1438, Saunders, Philadelphia, 2012
- 2) Stauffer MH: Nephrogenic hepatosplenomegaly. *Gastroenterology* **40**: 694, 1961
- 3) Hinostroza YJ, Mon MC and Ortega MO: Stauffer syndrome and prostate carcinoma, two cases in chronic haemodialysis patients. *Nefrologia* **33**: 749-750, 2013
- 4) Palapattu GS, Kristo B and Rajfer J: Paraneoplastic syndromes in urologic malignancy: the many faces of renal cell carcinoma. *Rev Urol* **4**: 163-170, 2002
- 5) Fontes SM, Magalhaes H, da Silva FC, et al.: Stauffer's syndrome: a comprehensive review and proposed updated diagnostic criteria. *Urol Oncol* **36**: 321-326, 2018
- 6) Sharma N, Darr U, Darr A, et al.: Stauffer Syndrome: a Comprehensive Review of the Icteric Variant of the Syndrome. *Cureus* **11**: e6032, 2019
- 7) 西野 宏: IL-6 と癌細胞活性. 耳鼻免疫アレルギー **34**: 13-18, 2016
- 8) Blay JY, Negrier S, Combaret V, et al.: Serum level of interleukin 6 as a prognosis factor in metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Res* **52**: 3313-3317, 1992
- 9) Strinckland RC and Schenker S: The nephrogenic hepatic dysfunction syndrome: a review. *Am J Dig Dis* **22**: 49-55, 1977
- 10) 高井利恵子, 宮島真治, 大村亜紀奈, ほか: 肝胆道系酵素上昇, 発熱, および高度炎症所見にて入院し, Stauffer 症候群と考えられた 1 例. 日消誌 **112**: 1689-1695, 2015
- 11) Aoyagi T, Mori I, Ueyama Y, et al.: Sinusoidal dilatation of the liver as a paraneoplastic manifestation of renal cell carcinoma. *Hum Pathol* **12**: 1193-1197, 1989
- 12) Kuronya Z, Kovacs E, Lahmet E, et al.: Successful sunitinib treatment of a patient with Stauffer's syndrome. *Magy Onkol* **58**: 162-165, 2014
- 13) Zarrabi K, Masic S, Schaefer C, et al.: Neoadjuvant checkpoint inhibition in renal cell carcinoma associated Stauffer's syndrome. *Urol Case Rep* **25**: 101077, 2020
- 14) Yoshida N, Ikemoto S, Narita K, et al.: Interleukin-6, tumor necrosis factor α and interleukin-1 β in patients with renal cell carcinoma. *Br J Cancer* **86**: 1396-1400, 2002
- 15) Ikuerowo SO, Ojewuyi OO, Omisanjo OA, et al.: Paraneoplastic syndromes and oncological outcomes in renal cancer. *Niger J Clin Pract* **22**: 1271-1275, 2019

(Received on October 15, 2020)

(Accepted on March 5, 2021)