腎切除後 26 年目に下顎骨へ転移したと 考えられた腎細胞癌の 1 例

中村麻里子・古賀 真・原田真知子
原口尚大・岩本 修・楠川仁悟

A possible case of metastatic renal cell carcinoma to the mandible 26 years after nephrectomy

NAKAMURA Mariko・KOGA Makoto・HARADA Machiko
HARAGUCHI Takahiro・IWAMOTO Osamu・KUSUKAWA Jingo

Abstract: Renal cell carcinoma (RCC) is infamous for unpredictable metastasis. This report describes a possible case of metastatic RCC to the mandible 26 years after nephrectomy. A 71-year-old woman was referred to our hospital because of hypoesthesia of the right submental region and a granulomatous mass arising in the right mandibular mucosa. The patient had undergone a right nephrectomy for clear cell carcinoma 26 years previously. Biopsy of the oral lesion revealed clear cell carcinoma, but whether the tumor was of oral origin or a metastasis could not be confirmed histopathologically. Furthermore, no other tumor mass was identified on evaluation of the entire body by FDG-PET scanning. The patient underwent a segmental mandibulectomy, radical neck dissection, and radiotherapy with a total dose of 60 Gy. Six months later, computed tomography revealed masses in the left kidney, mediastinum, retroperitoneum, pancreas, and the right primary nephrectomy region which were diagnosed as metastases from RCC. Finally, the mandibular lesion was considered to be a metastatic renal cell carcinoma. The patient received interferon, but died of the growing metastatic tumor.

Key words: renal cell carcinoma (腎細胞癌), mandibular metastasis (下顎骨転移), late metastasis (遅発性転移), head and neck (頭頸部)

緒 言

腎細胞癌は転移の頻度が高く、他臓器に血行性転移をきたしやすい癌として知られており、顎口腔領域への転移も例外ではない¹⁾。また、腎細胞癌は遅発性転移があることも特徴で、切除後数年たって他臓器転移が明らかになることもある²⁾。

今回われわれは、術後 26 年経過して下顎骨に転移をきたした腎細胞癌の 1 例を経験したので報告する。

症 例

患 者：71 歳，女性。

初診日：2009 年 3 月。

久留米大学医学部歯科口腔医療センター

(主任：楠川仁悟教授)

Dental and Oral Medical Center, Kurume University School of Medicine (Chief: Prof. KUSUKAWA Jingo)

受付日：2013 年 3 月 18 日

採択日：2014 年 3 月 25 日

主 訴：右側下唇部の知覚鈍麻。

既往歴：高血圧。26 歳時、卵巣腫瘍にて卵巣摘出、45 歳時、右側腎細胞癌にて右側腎切除（組織型は明細胞癌）が行われた。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2009 年 2 月、右側下顎部に軽度の鈍痛が出現したため、近医歯科を受診した。5) 根尖性歯周炎の診断にて根管治療を受けたが症状の改善はなく、右側下唇の知覚鈍麻が出現してきたため、他歯科医院を受診した。根管治療が継続されたが症状の改善がみられなかったため、歯根破折を疑われて 5) は抜歯された。抜歯後は出血が多く、止血に難渋したとのことであった。抜歯後も症状改善はなく、パノラマ X 線写真にて、右側下顎骨骨体部に境界不明瞭な X 線透過像が認められたため、同年 3 月初旬精査加療目的に当センターを紹介により受診した。

現 症：

口腔外所見：身長 154.5cm，体重 56.2kg。顔色，栄養状

写真 1 入院時写真

5 部の抜歯窩に限局した境界明瞭な肉芽様の腫瘤を認める。

写真 2 初診時パノラマ X 線写真

654 相当部に境界不明瞭なび慢性の透過像と不透過性が混在する像を認める。

態は良好であった。顔貌は左右対称で、右側下顎骨骨体部に骨膨隆や圧痛は触知されなかった。右側下唇およびオトガイ部に知覚鈍麻を認めた。

頸部リンパ節所見；両側ともに腫大したリンパ節は触知しなかった。

口腔内所見；5 部の抜歯部には、ドーム状に隆起した淡紅色、肉芽様で軟らかい腫瘤を認めた（写真 1）。圧痛や易出血性は認めなかった。また、骨膨隆や骨欠損は触知しなかった。残存歯に動揺はなく、6 は生活歯であったが打診痛があり、電気歯髄診で 4 は反応を認めなかった。

画像所見；パノラマ X 線写真では 654 相当部に境界不明瞭なび慢性の透過性と不透過性が混在する像を認めた（写真 2）。胸部単純 X 線写真では異常所見は認めなかった。CT では右側下顎骨骨体部に骨破壊を伴った内部に造影効

写真 3 CT, MR 写真

A：CT にて、右下顎骨骨体部に腫瘍性病変を認め、骨は一部非薄化している。

B：MRI では、T2 強調画像で高信号の病変を認める。

果のある腫瘍性病変を認め、MRI で T2 強調画像で同部は高信号を呈していた（写真 3A, B）。頸部に転移を疑うリンパ節は認められなかった。頸部リンパ節エコーや上部消化管内視鏡検査で異常所見は認められなかった。

臨床診断；右側下顎骨中心性癌。

写真4 FDG-PET 写真 (初診時)
右下顎骨にのみ集積を認める。

処置および経過：2009年3月下旬、局所麻酔下に生検術を施行した。術中は、出血が多く、止血に難渋した。病理組織検査では明細胞癌であったが、生検組織では菌原性か腎性かは鑑別が困難であった。患者は右側腎細胞癌の既往があったため、腎細胞癌の下顎骨転移を疑い、FDG-PETを行ったが、右下顎骨にSUV-max3.2の集積を認める以外、他部位には集積を認めなかった(写真4)。このため、腎細胞癌転移の可能性は否定できないが、腎細胞癌の治療から26年経過していること、現時点では顎骨以外に異常所見がなく、顎骨原発の明細胞癌の可能性が考えられることを患者に説明したところ、手術を強く希望した。同年4月、全身麻酔下に下顎骨正中より右側下顎角部までの下顎骨区域切除術、および予防的な右側全頸部郭清術を行い、切除部はチタン製顎骨再建用プレート(AO Matrix MANDIBLE Reconstruction システム)にて再建を行った。病理組織検査では、頸部郭清組織に転移リンパ節は認められなかったが、下顎切除組織にリンパ管および静脈侵襲を認めたため、放射線治療(総線量60Gy)を施行し退院した。

同年9月、胸部単純X線写真にて左側肺野に異常陰影がみられ、肺転移が疑われた。胸部CTにて左縦隔に35mm大の腫瘤形成が認められ、気管支鏡下に生検が施行されたが組織片の採取が困難で少量であったため、診断が得られ

写真5 術後7か月目のCT写真

A：肺 B：右腎術後部 C：左腎、脾臓
肺、後腹膜、左腎、右腎切除部、脾臓に腫瘍を認める。

なかった。転移の精査のため全身CTを行ったところ、右側腎切除部、左側腎、後腹膜、肺、脾臓に造影効果を伴った腫瘍性病変を認めた(写真5A～C)。FDG-PETでは、大動脈弓部左側、脾臓、右側腎切除部に異常集積を認めた。以上により腎細胞癌の再発が疑われたため、当院泌尿器科に対診したところ、右側腎原発巣再発および全身転移が考えられた。11月下旬より、泌尿器科にて分子標的治療薬で

写真 6 病理組織像 (A:ルーペ像 B:×10)
粘膜上皮下に淡明な細胞質を有する細胞が胞巣を形成し増生している。

あるソラフェニブ、エベロリムス、スニチニブの投与が行われた。しかし、左側上腕骨、左側肩甲骨に骨転移を認め、後腹膜病変は増大した。近医で緩和的治療が行われたが、翌年 8 月、腫瘍は増大し、肺転移による呼吸不全により永眠した。

病理組織学的所見：腫瘍は粘膜上皮下に認め、淡明な細胞質を有する細胞が胞巣を形成、周囲骨を破壊し増生していたが、明細胞と基底細胞様細胞の二相性細胞増殖は認められなかった。間質は増加し、豊富な血管増生を認めており、明細胞癌の診断であった (**写真 6, 7A**)。腫瘍は下顎管まで到達していた。また、リンパ管および静脈浸潤を認めた。免疫染色では CD10, vimentin, EMA で陽性を示していた。

病理組織学的診断：明細胞癌。

考 察

腎細胞癌は転移症状が先行する症例が約 10% 程あり、転移は肺 (76%)、局所リンパ節 (66%)、骨 (42%)、肝 (41%) に多く、組織型では明細胞癌が 70 ~ 80% を占め最

写真 7 病理組織比較像

- A: 下顎肉腫腫瘍病理像 (HE 染色 ×40)
淡明な細胞質を有する異型細胞の増生と間質の増加が認められる。
B: 26 年前の腎原発巣病理像 (HE 染色 ×40)
左下顎骨の腫瘍組織と類似した組織像を認めている。

も多い。頭頸部への転移の頻度は他臓器転移も含めると約 15%、頭頸部単独では約 1% で認めるといわれる³⁾。犬飼ら⁴⁾の報告によると、鼻副鼻腔、甲状腺の次に下顎骨に多いとされている。また、腎細胞癌は遅発性転移が特徴であり、里見⁵⁾によれば、一般的に他の癌では、5 年経過して癌の再発転移の出現はあまりなく、生存曲線は平坦になる傾向にあるが、腎細胞癌については術後 10 年以降の 5 年間で 33% に転移が出現していると報告している。しかし頭頸部領域では、西浦ら⁶⁾が 25 年後に歯肉に転移した腎細胞癌の 1 例を報告した以外、そのほとんどが 10 年以内に転移を認めている。

腎細胞癌の顎骨転移と顎骨原発腫瘍の鑑別は難しく、臨

床的腎病変の有無や既往が重要であるといわれる⁷⁾。また、腎細胞癌は原発巣が無症状かつ潜在性に進行し、転移巣での症状が著明となり、転移巣の病理組織学的所見によって腎細胞癌が疑われ、原発巣が発見される場合もまれではない⁸⁾。本症例では右側腎細胞癌の既往があり、腎細胞癌の下顎骨転移の可能性も否定できなかったため、26年前の腎原発巣組織と左側下顎骨の腫瘍組織を比較したところ類似した組織像を認めていた(写真7A, B)。鑑別に挙げられた歯源性明細胞癌の特徴である、大型で多角形の明細胞と小型で好酸性胞体を有する基底細胞様細胞の二相性細胞増殖は認められなかった⁶⁾。しかし、術前のFDG-PETでは下顎骨以外に集積を認めていなかった。術後6か月後に腎細胞癌の多臓器転移を認めたときには、26年前の腎切除部に再発を認めたことから、結果的に下顎骨腫瘍からの全身転移ではなく、腎細胞癌からの転移と考えた。

腎細胞癌の遠隔転移の経路として、腎静脈から下大静脈を介する経路と頭頸部への転移経路と考えられている傍脊椎静脈叢を介した経路があり、肺循環を介さないため肺転移がなくても、下顎への孤立性転移の可能性があると考えられている⁸⁾。本症例も後者の転移経路をたどったと考えられた。

腎細胞癌転移巣の治療はいまだ統一した見解はない。比較的早期で切除可能であれば外科的切除で局所制御が得られるケースが多いとされる⁹⁾。野口ら¹⁰⁾は転移性腎細胞癌の治療について検討し、転移巣に対する手術施行群は肉眼的あるいは画像上で完全切除可能であった場合、手術非施行群と比較して有意に予後が良好であり、10年生存率は90%であったと報告している。また、完全切除例の良好な予後に関与する因子としては全身状態がよいこと、原発巣の静脈浸潤がないこと、または、再発までの期間が長い症例であることと述べている。また、里見⁵⁾は孤立性の肺転移手術例の1/3が術後1年以内に死亡していることや、腫瘍がslow growingかrapid growingであるかを十分見極め、明らかにslow typeである症例は診断後直ちに手術、それ以外は3か月程度インターフェロンを中心とする化学療法を施行しながら新しい転移巣の出現のないことを確認して手術をすべきと述べている。さらに、転移性腎細胞癌は化学療法や放射線に抵抗性であるといわれている。従来行われてきた腫瘍免疫療法の奏効率はインターフェロン α とインターロイキン-2の併用でも20%程度と低く、

奏効例は肺転移やリンパ節転移に限られており、組織型は明細胞型以外では不応とされる¹⁰⁾。こうしたなかで2007年、分子標的治療であるソラフェニブやスニチニブが登場した。しかし、いずれも延命的な効果でしかなく、サイトカイン療法と分子標的治療の併用効果も期待されるが、明らかなエビデンスは得られていない^{9~11)}。いずれにせよ孤立性で切除可能であれば手術が第一選択という現状である。また、他臓器に転移巣を認める場合は、生存期間の延長だけでなく、患者のQOLを考えた治療方針の決定が必要であり、他科と共同で慎重な診査診断、長期的な経過観察が必要である。

謝辞

病理組織学的診断にご指導いただきました久留米大学病院病理学講座 鹿毛正義先生、診断、治療にご協力いただきました泌尿器科 桃園幸介先生、放射線科 鈴木 弦先生に深謝します。

本論文に関して、開示すべき利益相反状態はない。

引用文献

- 1) Gavin LS, Mark T, et al : Metastatic renal cell carcinoma to the head and neck: Summary of 21 cases. J otolaryngology 37: 515-521, 2008.
- 2) Haruki K, Shinji T, et al : Metachronous bilateral renal cell carcinoma with an interval of more than 10 years. Int Urol Nephrol 41: 843-846, 2009.
- 3) Purnima C, Vyomesh B, et al : Metastatic renal cell carcinoma in the neck: An unusual presentation. Dent Update 36: 511-513, 2009.
- 4) 犬飼賢也, 松沢 真, 他 : 頭頸部領域に転移した腎癌の3症例. 耳喉頭頸 68: 420-424, 1996.
- 5) 里見佳昭 : 腎癌の治療の現状と今後の課題. 日泌尿会誌 81: 1-13, 1990.
- 6) Miki N, Madoka I, et al : Renal cell carcinoma with metastasis to the lower gingiva 25 years later. Jpn J Oral Diag/Oral Med 24: 133-136, 2011.
- 7) 熊本裕行 : 歯源性明細胞癌. 病理と臨床 23: 92-93, 2005.
- 8) 山尾 裕, 今出陽一郎, 他 : 篩骨洞転移にて発見された腎細胞癌の1例. 泌尿器外科 17: 1123-1126, 2004.
- 9) 羽生 昇, 徳丸 裕, 他 : 頰部に転移した腎細胞癌例. 耳鼻臨床 102: 27-30, 2009.
- 10) 野口純男, 執印太郎, 他 : 腎癌転移巣に対する手術療法の検討. 日癌治誌 31: 5-13, 1996.
- 11) 杵渕芳明, 石塚 修, 他 : 腎細胞癌の分子標的治療. 信州医誌 56: 403-404, 2008.