対側副腎へ転移した腎細胞癌症例

勝 岡 洋 治
 東海大学医学部泌尿器科学教室 川 嶋 敏 文
 (主任: 河村信夫教授) 白 水 幹
 村 上 泰 秀*

* 現清水市立清水総合病院

CONTRALATERAL ADRENAL METASTASIS IN RENAL CELL CARCINOMA

Yoji Katsuoka, Yasuhide Murakami, Toshifumi Kawashima and Miki Shiramizu

Department of Urology, Tokai University School of Medicine

(Director: Prof. N. Kawamura)

Approximately one third of patients discovered to have renal cell carcinoma already have distant metastasis at the time of tumor diagnosis. The commonest sites for metastasis are lungs, lymphnodes, and bones. Adrenal metastasis is a fairly common finding in autopsy series with a 7 to 19 per cent incidence reported. Nonetheless, the diagnosis of the metastasis to the adrenal is uncommon during life. In the literature, ipsilateral adrenal involvement has been previously reported to occur in 5.7% of all patients undergoing radical nephrectomy for renal cell carcinoma. In contrast, it seems suprising that metastatic renal cell carcinoma in the contralateral adrenal gland is not found more frequently. A case of a contralateral adrenal metastasis is here presented, and the literature is reviewed.

A 77-year-old man was admitted to a local hospital on October 1977, with urinary retention and gross hematuria. The patient was referred to our department, where extensive roentgenographic studies were performed. Results of arteriography and vena cavography demonstrated a large hypervascular mass in the upper pole of the kidney and tumor thrombus in the renal vein and vena cava consistent with a renal cell carcinoma. The patient underwent transcatheter embolization because of massive bleeding, thereafter a right radical nephrectomy and adrenalectomy including inferior vena cava wall resection. One year after discharge a CT scan disclosed a left suprarenal mass in the contralateral adrenal, suggestive of metastatic renal cell carcinoma. A left adrenalectomy was performed for treatment of the solitary metastatic lesion. Histologically, the tumor of the left adrenal was identical to the right renal cell carcinoma. The patient required adrenal cortical steroid (Hydrocortisone) and remained well over a two year follow-up interval.

要旨: 腎細胞癌の対側副腎への孤立性転移症例を経験したので報告する。

患者は77歳の男性で尿閉と濃血尿を主訴に某市内病院に緊急入院した。尿路悪性腫瘍を疑われ精査目的で当科へ転入した。腹部および腎動脈撮影と下大静脈撮影にて静脈内腫瘍栓塞を有する右腎細胞癌が判明した。撮影時に止血と腫瘍縮小を目的に transcatheter embolization を行なった。その後右腎全摘出術および右腎静脈の下大静脈内流入部を含む壁切除を施行した。退院後は外来にて定期的に諸検査が行なわれ、明らかな転移巣は認められなかったが、術後約1年後に行なわれたCT scanで左副腎に一致して腫瘍病変が発見され、孤立性の転移性副腎腫瘍が強く疑われたので手術目的で再入院。左副腎摘出術が行なわれ、摘出標本の病理組織学的診断では腎細胞癌と同一の所見であった。副腎摘出後はハイドロコチゾンによる補充療法と非特異的免疫賦活剤により2年以上転移もなく順調に経過した。

結 言

腎細胞癌の約3分の1は初診時すでに遠隔転移がみ

られると言われる。そして転移の好発部位は肺、リンパ節、骨などが代表的なものである。副腎への転移は

剖検例では7～19%の頻度にみられるものの、生前に発見されることは稀れである^{1)~3)}。腎細胞癌の発生した腎と同側の副腎への転移は根治的腎全摘出術が行なわれた患者の5.7%にみられることが報告されている(4)。一方、対側副腎への孤立性転移として生前に診断される機会は少なく、内外の報告例をわずかに散見する程度である。しかし、近年の画像診断法の進歩により転移の発見は比較的容易となってきた。

我々は腎静脈および下大静脈内腫瘍栓塞を伴った腎細胞癌に対し、腎全摘出術と下大静脈壁切除を施行し、その後外来通院にて経過観察中にCT scanで発見された対側副腎への転移症例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

I. 症 例

患者：持○六○，男，77歳，#493881

初診：昭和52年11月8日。

主訴：肉眼的血尿，尿閉。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：胃潰瘍（内服治療にて治癒）。

現病歴：死亡するまで泌尿器科・内科に計7回の入院退院をくりかえしているが、本論文の要旨に関係があると思われる初回入院より3回までを略記する。

第1回目入院(昭和52年11月8日～同年12月22日)：昭和52年10月16日，突然尿閉となり某市内病院へ緊急入院となった。膀胱洗浄にて多量の血塊の排出を認め，膀胱血液タンポナーデの状態であったので尿路悪性腫瘍が疑われ精査目的で当科へ転入した。入院後の膀胱鏡検査にて血塊と共に粘膜の隆起性病変が疑われ，経尿道的試験切除が行なわれたが壊死組織のみであった。その後動静脈の血管撮影により，下大静脈内腫瘍栓塞を有する右腎細胞癌が判明したが濃血尿が持続したため，止血と腫瘍縮小を目的でTranscatheter embolizationを行なった。肉眼的血尿消失した時点で腎摘出術を予定したが本人の希望により一旦退院となった。

第2回目入院(昭和53年1月21日～3月7日)：2月7日直ちに右腎全摘出術および下大静脈内への腫瘍栓塞に対して腎静脈の下大静脈流入部を含む壁切除を施行した。摘出標本の病理診断は透明細胞型で腎線維被膜への浸潤，右副腎，周囲リンパ節への転移が認められた。

第3回目入院(昭和54年5月21日～7月25日)：術後外来にて定期的に諸検査が行なわれ，胸部レントゲン，骨や肝シンチグラムなどにも転移巣は認められなかつ

たが，昭和54年4月26日に行なわれたCT scanで左副腎に一致して腫瘍病変が発見され，孤立性の転移性副腎腫瘍が強く疑われ手術目的で入院となった。

初回入院時現症：体格長身，栄養中等度，脈拍100/min，不整，血圧106/70mmHg，眼瞼結膜に貧血を認めた。聴診上心音はリズム不整でI音は大小不揃いであった。右上腹部に可動性を有する腫瘤を触知し，圧痛を認めた。下肢に浮腫はなく，外性器にも異常を認めなかった。

入院時検査成績：末梢血所見：白血球 $9.4 \times 10^3/\text{mm}^3$ ，赤血球 $301 \times 10^4/\text{mm}^3$ ，色素9.8g/dl，ヘマトクリット29.2%，白血球分画は正常，血小板 $22.8 \times 10^4/\text{mm}^3$ ，プロトロンビン時間11.8秒，フィブリノーゲン670mg/dl，血沈129mm(1時間値)，血液化学所見：A/G 1.33，GOT 20U/I，GPT 18U/I，LDH 165U/I，CPK 51U/I，Al-phos 65U/I，総ビリルビン0.6mg/dl，直接ビリルビン0.3mg/dl，総コレステロール96mg/dl，トリグリセライド64mg/dl，TTT 3.3SHU，ZTT 8.4KU，コリンエステラーゼ1,683U/I，LAP 27U/I， γ -GPT 20U/I，アミラーゼ71SR/dl，Fe 28 μ g/dl，BUN 25mg/dl，クレアチニン1.9mg/dl，尿酸6.2mg/dl，Na 138mEq/l，K 4.6mEq/l，Cl 103mEq/l，Ca 4.3mEq/l，P 2.2mEq/l，血糖102mg/dl，血清蛋白分画：総蛋白5.8g/dl，アルブミン53.2%， α_1 グロブリン6.0%， α_2 グロブリン13.5%， β グロブリン6.0%， γ グロブリン21.4%，IgG 1,250mg/dl，IgA 312mg/dl，IgM 201mg/dl，RAテスト(2+)，CRP(5+)尿所見：濃赤色，比重1,026，pH 6.0，蛋白(3+)ウロビリノーゲン(±)，尿培養serratia marcescens $10^7/\text{ml}$ ，便潜血(+)，腎機能検査：PSP 12% (15分値)，フィッシュバーグ濃縮試験1,006，GFR 42.1ml/min，尿細胞診Class I～II，尿中CEA 26.5mg/dl，血中CEA 3.84ng/al，心電図は心房細動を示めし胸部レントゲン上軽度心肥大，DIPでは右腎の上極に腫瘍の存在と腎の下方への偏位がみられた。^{99m}Tc-DMSA 2mCi 静注による腎シンチグラムでは腫瘍部分に一致してcold areaを認めた。腹部大動脈および選択的腎動脈撮影は豊富な新生血管，A-V shunt，造影剤の貯留像などの所見を示めし腎細胞癌と診断された。さらに下大静脈撮影では血管内腔の一部に陰影欠損像がみられ腫瘍栓塞の存在を疑わせた。肝シンチグラム上異常は認められなかった。以上，初回入院時の検査成績である。第2回目入院では術前，術後に特記すべき異常値は認めなかった。第3回目入院時の末梢血および血液化学所見はほぼ正常であった

Fig. 1 (A) CT scan after contrast material reveals a 4cm mass with necrosis between spleen and aorta. (B) CT scan at lower level again demonstrates round-shaped tissue density overlying left kidney.

Fig. 2 (A) Abdominal aortogram reveals a hypervascular mass overlying left kidney (arrow). (B) Selective mid-adrenal angiogram shows encasement of arterial tree with neovascularity.

が、胸部レントゲンで左下肺野に渗出性病変が認められた。肺機能検査では肺活量3.01/L、最大吸気量2.29/L、予備呼気量0.71/L、時間肺活量（1秒率）74.5%、予備換気量21.074/minであった。胃透視では非活動性の潰瘍病変が存在した。なお副腎機能検査は施行していない。

CT scanの所見；左腎上部に腎との境界の不明瞭な径約4cmの腫瘍がみられる。腫瘍内の中心部には壊死部分と思われる low density area が存在する。また腎には多発性嚢腫がみられた（図1）。

血管撮影の所見；腹部大動脈撮影では左腎上極より副腎にかけて口径不整な血管と腫瘍状濃染を認める。選択的腎動脈撮影では腫瘍陰影を描出できなかったが、超選択的副腎動脈撮影により中副腎動脈が腫瘍の主たる栄養血管で新生血管に富んだ腫瘍であることが示めされた（図2）。

Fig. 3 (A) Highly cellular tumor composed of small nests is compactly arranged beneath normal layer of adrenal gland (arrow). Partially, these tumor nests form cystic spaces containing blood. (B) Tumor, cells have ovoid, hyperchromatic nuclei with nucleoli, and abundant clear or eosinophilic cytoplasm along with thin fibrovascular stroma. Histologically, this tumor is identical to renal cell carcinoma. (Magnification, $\times 14$, $\times 195$, respectively).

摘出標本の肉眼的所見と組織像；肉眼的には腫瘍は被膜で囲まれ一部に正常副腎組織を残すのみであった。病理組織学的には腫瘍は小さな癌巣より形成されており、クロマチンに富んだ核を有し、透明なあるいは好酸性の細胞質である。また癌巣は血液を含む嚢胞を形成している。以上の所見は腎細胞癌の組織学的特徴であり、副腎への転移と判断された。なお腫瘍により占拠されている部位が副腎の皮質が髄質かの区別は明らかでない（図3）。

その後の経過；副腎摘出後はハイドロコチゾンによる補充療法と非特異的免疫賦活剤の投与により順調に経過していたが、2年6ヵ月後に前腕骨に転移した。局所の発赤、腫脹、疼痛が著明であったが対症的処置により軽快した。当科外来受診の間にも心房細動、心不全で内科併診しジギタリス療法を受けていたが、心不全の増悪やジギタリス中毒により内科への入退院をくりかえした。この時期の度重なる胸部レントゲン撮

影にて多発性肺転移が発見された。その後も小康状態を保っていたが昭和58年6月25日突然意識障害を生じ内科へ緊急入院した。小脳出血と心不全の悪化により、7月23日83歳で死亡した。剖検所見で肺、脳、後腹膜に広汎な転移巣が認められた。

II. 考 按

腎細胞癌は一般的に悪性度の高い腫瘍と考えられ、5年生存率は30—60%である。予後不良である理由の1つに初診時すでに遠隔転移を有していることが上げられる⁵⁾。さらに腎細胞癌が他の癌腫に比較して転移し易いことが考えられ、その原因となるべきいくつかの要因が想定される。

(1) 腎細胞癌患者は比較的長期生存することがあり、その間に転移の機会が増すこと。

(2) 腎細胞癌細胞は特定の場所に運搬され易く、そこで生存する傾向をもつこと。

(3) 他の癌種では一般でない腎細胞癌に特有の転移経路が存在すること。

(4) 以上の要因が相互に関連した転移機構が存在することなどである。

Lucke & Schlumberger⁶⁾の剖検における調査では、肺55%、リンパ節38.1%、肝35.0%、骨33.1%、副腎18.8%、胃7.5%、脳6.6%、脾5.3%、心臓4.7%、皮膚3.1%、甲状腺1.3%、腸、筋肉、脊髄、睪丸および精索、脾臓、卵巣、陰茎などは1%以下の頻度に転移

がみられるとの結果を報告している。その後の Bennington & Kradzian⁷⁾による523例の剖検所見でも各臓器別の転移部位の頻度はほぼ同じ成績である。本邦では最近斉藤⁸⁾が1959年から1977年までの日本病理剖検輯報に集録された腎細胞癌1,451例を分析し、転移様式について報告している。剖検所見にて転移が確認された1,293例のうち、単一臓器の転移が120例(8%)、2つ以上の複数臓器への転移が残りの1,173例(81%)であった。複数臓器への転移を各臓器別の頻度でみると、肺76%、リンパ節60%、骨42%、肝41%、対側腎23%、同側副腎17%、脾臓14%、胸膜12%脳11%、対側副腎11%、心臓11%、腹膜9%、腸9%、皮膚7%、横隔膜7%、甲状腺5%、後腹膜3%、膀胱2%、尿管1%の成績である。この中で副腎への転移に注目するとその頻度は意外に多く、この他にも諸家の報告から7—19%にみられる^{1)~3)}。しかしその大半は剖検所見により得た成績であり、生前に副腎への孤立性転移あるいは複数臓器転移として発見される頻度について言及した報告は見当らない。Wright²⁾は腎細胞癌の診断のために選択的腎動脈撮影を施行した際に偶然に発見された同側副腎への転移例を報告している。また Cambell ら³⁾は同時期に発見された腎細胞癌と対側副腎への転移と、同側副腎への転移の2例を報告している。腎細胞癌の対側副腎への転移の最初の臨床例は Foucar & Dehner⁹⁾により発表された。かれらの経験した2例のうち、1例は無機能性副腎皮質癌の術前診断の下に開腹されており、術後に対側の腎に腎細胞癌を発見している。他の1例は腎上極に存在する腫瘍で腎かあるいは副腎由来かの確証のないままに開腹され腎および副腎摘出が行なわれ、組織学的には透明細胞型の腎細胞癌で副腎への転移性腫瘍であることが確認された。しかし原発巣については術前のCT scanで対側腎に小腫瘍が認められているが患者が手術を拒否しているため実証されていない。本邦では術前に同側あるいは対側腎に転移が発見された症例として期波ら¹⁰⁾、久住ら¹¹⁾、峰山ら¹²⁾の報告がある。最近では増田ら¹³⁾、三方ら¹⁴⁾が、対側副腎転移の手術例を報告しており、本症例同様に腹部CT scanで発見されており、超音波検査を含む画像診断法の有用性が裏付けられている。

ところで腎細胞癌の副腎への転移経路については興味のあるところであるが、Cambell ら³⁾は転移性副腎腫瘍への栄養血管が副腎動脈だけならば血行性あるいはリンパ行性転移と考えられ、腎動脈と副腎動脈の両

方より供給を受けていれば副腎への直接浸潤によるものの考え方を示している。ところで対側副腎への転移様式は対側腎に転移が同時に存在しない限り血行性に癌細胞が運搬された遠隔転移のはずである。一方、斉藤ら¹⁵⁾は年齢と腎細胞癌の転移様式を検討し、血行転移の頻度は加齢とは無関係であるのに反し、リンパ行性転移は減少する傾向があることを報告している。この中でかれらは転移臓器別に加齢との関連で3つに分類している。加齢とともに転移の頻度が減少する *diminishing type* の中には統計された時のリンパ節、肝、鎖骨リンパ節、甲状腺、ソ径リンパ節、卵巣などが属し、増加傾向をもつ *increasing type* には肋骨が代表的である。特定の年齢にピークをもつ *peaked type* には肺門リンパ節、気管リンパ節、対側腎、同側副腎、心臓、脳などが上げられている。さらには年齢により変動のない *invariable type* には肺、骨、後腹膜リンパ節に加えて対側副腎がこの中に含まれる。

本症を以上の文献上の成績と照合すると、対側副腎への転移経路は血行性であり、死亡するまでの5年余の間に対側副腎、骨、肺へと転移巣が拡大していることから、*invariable type* であることが推定される。

Lange ら¹⁶⁾は反対側の腎および副腎への腎細胞癌の転移はその80%が腎静脈や下大静脈内の腫瘍栓塞を有していると報告しており、本症はこの事象を立証するものであるかも知れない。しかし斉藤¹⁷⁾は静脈内腫瘍栓塞のみられる群では、肝、肝門リンパ節、尿管に高い頻度で転移がみられる一方、骨、対側腎、脳ではむしろ低く、副腎については同側と対側とともに差がない成績をまとめている。

一般的に転移性副腎腫瘍の原発巣としては肺癌やメラノーマに多く、転移部位は副腎皮質以上に髄質に多いと言われているが、Addison 氏病の症状が発現することは非常に少ない¹⁸⁾。対側副腎に孤立性腫瘍として発見された場合には原発性の無機能性副腎皮質腫瘍や副腎癌あるいは褐色細胞腫と続発性副腎腫瘍などとの鑑別が困難であることが多い¹¹⁾。

今日の画像診断の進歩はめざましく、生前に発見されることが難かしいと言われてきた副腎への転移、特に対側副腎への転移の発見も容易になってきた。腎細胞癌の対側副腎転移の頻度は諸家の報告より15%前後みられること、その中には副腎単一臓器転移も存在することから外科的適応が生まれてくる可能性もあり、転移の検索に当たり、留意すべき点である。

III. 結 語

膀胱血液タンポナーデを主訴とし、腎静脈と下大静脈内腫瘍栓塞を有した腎細胞癌に対し、Transcatheter embolizationの後に腎全摘出術兼下大静脈壁切除を施行し、1年3カ月後にCT scanで発見された対側副腎への孤立性転移例を報告した。また腎細胞癌の副腎転移（同側および対側）の頻度と転移様式について言及した。

稿を終えるに当たり、終始適切な御助言と貴重な資料の提供を賜った東海大学医学部移植学教室 I 斉藤 博助教授に深甚なる謝意を表します。

文 献

- 1) Hajdn, S.I. and Thomas, A.G.: Renal cell carcinoma at autopsy. *J. Urol.*, 97, 978—982, 1967.
- 2) Wright, F.W.: Adrenal metastases from renal carcinoma diagnosed by selective renal angiography. *Br. J. Urol.*, 46, 472, 1974.
- 3) Campbell, C.M., Middleton, and Rigby, O.F.: Adrenal metastasis in renal cell carcinoma. *Urology*, 21(4), 403—405, 1983.
- 4) Robson, C.J., Churchill, B.M. and Anderson, W.: The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J. Urol.*, 101, 297—301, 1969.
- 5) Middleton, R.G.: Surgery for metastatic renal cell carcinoma. *J. Urol.*, 97, 973—977, 1967.
- 6) Lucke, B. and Schlumberger, H.G.: Tumors of the kidney, renal pelvis and ureter, in *Atlas of tumor pathology*, p. 43, A.E.I.P., Washington, D. C., 1957.
- 7) Bennington, J.L. and Beckwith, J.B.: Distribution of metastases from renal adenocarcinoma. In *tumors of the kidney, renal pelvis, and ureter*. p. 168, A.F.I.P., Washington, D.C., 1975.
- 8) Saitoh, H.: Distant metastasis of renal adenocarcinoma. *Cancer* 48(6), 1487—1491, 1981.
- 9) Foucar, E. and Dehner, L.P.: Renal cell carcinoma occurring with contralateral adrenal-metastasis. *Arch. Surg.*, 114, 959—963, 1979.
- 10) 期波光生, 南 茂正, 高村孝夫: 対側副腎に巨大な転移を示めた腎腫瘍. *臨床泌尿器科*, 26, 369—370, 1972.
- 11) 久住治男, 高野 学: 両側副腎に比較的大きい転移性腫瘍を伴った腎癌症例. *臨床泌尿器科*, 34, 1105—1109, 1980.
- 12) 峰山浩忠, 小松原秀一, 阿部札男: 両側副腎に転移を示した腎細胞癌の1手術例. *西日本泌尿器科*, 43, 997—1001, 1981.
- 13) 増田富士男, 大西哲郎, 東陽一郎, 池本 康, 町田豊平: 腎細胞癌の対側副腎転移. *日本泌尿器科学会誌*, 74, 2138—2141, 1983.
- 14) 三方律治, 木下健二: 孤立性対側副腎転移を来した腎細胞癌の1例. *臨床泌尿器科*, 38, 57—59, 1984.
- 15) Saitoh, N., Shiramizu, T. and Hida, M.: Age changes in metastatic patients in renal adenocarcinoma. *Cancer*, 50(8), 1646—1648, 1982.
- 16) Lang, E.K.: Angerigraphic assessment and staging of renal cell carcinoma. *Radiology*, 101, 17—27, 1971.
- 17) Saitoh, H.: Distant metastasis of renal adenocarcinoma in patients with a tumor thrombus in the renal vein and/or vena cava. *J. Urol.*, 127, 652—653, 1982.
- 18) Willis, R.A.: Secondary tumours of the adrenals. In *the spread of tumours in the human body*, 3rd, ed., p. 198, Butterworths & Co, Ltd., London, 1973.

(1983年12月19日受付)