腎細胞癌経過観察中に原発性肺癌と腎細胞癌の 肺転移を同時に認めた 1 症例

東京慈恵会医科大学泌尿器科学講座

大西 哲郎 大石 幸彦 飯塚 典男
鈴木 英訓 細部 高英 中條 洋

CASE REPORT ON THE PATIENT WHO SHOWED A PRIMARY LUNG CARCINOMA ACCOMPANIED WITH LUNG METASTASIS FROM RENAL CELL CARCINOMA SIMULTANEOUSLY DURING THE CLINICAL FOLLOW-UP

Tetsuro Onishi, Yukihiko Ohishi, Norio Iizuka, Hidenori Suzuki,
Takahide Hosobe and Hiroshi Nakajo
Department of Urology, Jikei University School of Medicine
(Director: Prof. Y. Ohishi)

(Background) We have studied on the patient who showed a primary lung carcinoma and microscopic metastasis from renal cell carcinoma simultaneously after nephrectomy for renal cell carcinoma.

(Patient) A 57-year-old man who had an incidentally discovered right renal cell carcinoma at the time of the examination of different disease, and received nephrectomy. Two years and four months after nephrectomy, a solitary primary lung carcinoma was found. Therefore, he received lobectomy. Histopathological examination revealed that the lung tumour was a poorly differentiated adenocarcinoma, and peripheral lesions of the lung tumour, it was also discovered small clear-cell carcinoma simultaneously. At that time, we could not diagnose this carcinoma as a metastatic renal cell carcinoma. Nine months after lobectomy, new coin lesions were appeared in the lung. Therefore, we diagnosed a minimum clear lesion which was found nine months ago was metastatic renal cell carcinoma clinically. At present, the patient receives interferon- α therapy.

(Results) As a result, we diagnosed primary lung carcinoma and small metastatic renal cell carcinoma simultaneously. However, the latter diagnosis could be obtained through the progression of the disease.

(Conclusion) We conclude that we must give heed to the patients with new cancerous lesions histologically when the patients treated of cancer previously.

Key words: renal cell carcinoma, primary lung carcinoma, lung metastasis from renal cell carcinoma

要旨: (背景と目的) 腎細胞癌に対する腎摘後, 原発性肺癌および腎細胞癌の微小肺転移を同時に認めた稀な症例を報告する。

(症例および結果) 57歳, 男子。他科疾患精査中に偶然右腎細胞癌を発見。腎摘後2年4カ月目に原発性肺癌を認め, 摘出巢の病理診断にて低分化型腺癌と, 病巣近傍に clear cell carcinoma を認めたが, その時点では腎細胞癌の肺転移と断定は困難であった。その後9カ月後, 肺に多発性の coin lesion を認めたため, 肺に認めた微小な clear cell carcinoma は臨床的に腎細胞癌の肺転移と診断し, 現在インターフェロン- α 療法を行なっているが新病変の出現もなく NC の奏効度を維持している。

(結論) 腎細胞癌の術後、原発性肺癌と腎細胞癌の微小肺転移を同時認めた稀な症例であるが、腎細胞癌の肺転移についての診断は、その後の病状の変化を待って診断されたもので、先行する癌の治療経験を有する症例の新たな癌病変の診断に際しては、組織学的検討に関して十分留意する必要があると考えられる。

キーワード：腎細胞癌，原発性肺癌，腎細胞癌肺転移

緒 言

腎細胞癌の腎摘後経過観察中に、原発性肺癌および腎細胞癌の肺転移を同時に認めた症例を経験したので、その臨床病理学的特徴を中心に報告する。

症 例

患者：57歳，男子。

主訴：歩行障害。

既往歴，家族歴：23歳時虫垂切除，41歳時肋骨骨折，その他既往歴および家族歴に特記すべきことなし。

現病歴：他院にて下肢静脈瘤治療目的で入院中，肝機能障害精査目的で施行した腹部超音波検査にて，偶然右腎腫瘍が発見された。精査加療目的で1993年2月6日，当科初診となる。

入院時現症：身長168cm，体重61kg，血圧140/78 mmHg，他に特記すべき異常はなし。

入院時検査成績：血液生化学的検査では， γ GTP 96 mU/ml (正常範囲；4~70mU/ml)，direct bilirubin 0.9mg/dl (正常範囲；0.6mg/dl 以下) と軽度肝機能障害を認める以外異常なし。

画像診断：腹部CTにて右腎上極に5cm径の内部不均一な低濃度領域を有する充実性の腫瘍を認めた。超音波検査も同様の部位に一致する内部エコー不均一な腫瘍性病変を認め，さらに血管撮影にて hypervascular な腫瘍性病変が観察された。以上の画像診断より右腎細胞癌と診断した。他臓器に関する検索では，転移を疑わせる所見はなかった。1993年3月22日，右腎細胞癌の診断のもとに，東京慈恵会医科大学附属病院にて手術施行。

手術所見：肋骨弓下横切開による，経腹式根治的右腎摘除術およびリンパ節郭清術が施行された。術中所見では，肝や腹腔内に転移なく，またリンパ節の腫大も観察されなかった。

原発巣の病理所見：摘出腎重量は280g，腫瘍径は $5.3 \times 5.0 \times 4.6$ cmで，肉眼的に腫瘍は出血壊死を伴う黄褐色であった。病理組織学的にはほぼ均一な組織像，すなわち renal cell carcinoma, common type, clear cell subtype, alveolar pattern, pT3, pN0, pV1a, grade II と診断された (CP 93-2536) (Fig. 1)。

術後補助療法：術後14日目より，adriamycin 50 mg $\times$ 1回/週，vinblastine 5mg $\times$ 1回/週，5-FU 500 mg $\times$ 5回/週を1 course として one-shot 静注，3週間隔で2course 施行後，テガフル/ウラシル配合剤 (UFT) 300mg/day 経口投与にて，1993年5月8日退院となった。

術後経過：術後約2年間 UFT 経口投与にて経過観察を行っており，1994年9月の時点で施行した胸部X線検査では肺に異常陰影は認められなかったが，その後来院していなかった。1995年7月初旬頃より血痰を認め，1995年7月4日施行した肺CTにて，左肺上葉に pleural induration と spiculation を伴う2cm径の腫瘍陰影を認めた (Fig. 2)。孤立性原発性肺癌を疑わせる肺画像診断であったため，気管支鏡下生検を行ったところ，原発性肺癌との診断を得たため，東京慈恵会医科大学附属青戸病院外科入院となった。

外科入院後の経過：1995年8月17日左肺上葉切除術および肺門部リンパ節郭清術施行。病理組織学的には，原発性肺癌 (低分化型腺癌) と診断 (Fig. 3, 4)。さらに肺癌とは連続性を有さず，この病巣とは異なる隣接した摘除標本内に微小な clear cell からなる，癌病変が観察された (B-95-3042) (Fig. 3, 5)。同時に郭清し

Fig. 1 右摘出腎の病理組織像 (H & E 染色, $\times 100$)。病理組織学的には，renal cell carcinoma, common type, clear cell subtype, alveolar pattern, grade II。

Fig. 2 原発性肺癌のCT像。左肺上葉に2cm径の pleural induration と腫瘍表面の spiculation を伴う腫瘍陰影が認められる (矢印)。

Fig. 3 肺葉切除巣の病理組織像 (H & E 染色, $\times 50$)。視野の左下から右下にかけて、低分化型腺癌 (大矢印) と、視野右上方に血管を取り囲むように clear cell から構成される癌病巣が認められる (小矢印)。

た左肺門部リンパ節にはやはり微小な clear cell となるリンパ節転移巣が観察された。先行治療である腎摘除術の際得られた17枚の組織標本と再度比較した結果、この微小 clear cell carcinoma の組織像は極めて腎細胞癌と類似性を有する病巣であることが判明した。この時点で、PAS 染色を行い、腎摘病巣、低分化型肺腺癌病巣、それに微小 clear cell carcinoma 巣を比較した結果、腎摘病巣および微小 clear cell carcinoma 巣は細胞質内の細顆粒状染色性 (グリコゲン) が認められたのに比較して、肺低分化型腺癌病巣は細胞質内の粘液産生に一致した部位の染色像が認められ、明らかに異なる染色像であった。しかし、この

Fig. 4 肺癌の強拡大像 (H & E 染色, $\times 100$)。原発性肺癌で、低分化型腺癌の像を呈する。

Fig. 5 原発性肺癌の病巣周囲に認められた clear cell から構成される病巣部の拡大像 (H & E 染色, $\times 100$)。clear cell carcinoma, alveolar pattern の組織像。

時点での病理の回答では、原発性肺癌に腎細胞癌の肺転移が同時に存在するとの考えと、clear cell carcinoma も含めた多彩な像を呈する原発性肺癌とする考えの両面が示され、嚴重に経過観察する方針をとった。

外科退院後の経過：1995年8月30日外科退院後、外科と泌尿器科において経過観察中、1996年5月7日施行した肺CTにて、左肺中葉に辺縁整の 2.0×1.9 cmの腫瘍陰影、並びに右肺S3の領域に5mm径の転移を疑わせる陰影を認めた (Fig. 6)。この時点で肺病巣部の陰影形態、および先行する肺手術病巣内に腎細胞癌を疑わせる所見が認められたことから腎細胞癌の肺転移と診断し、現在外来通院にて天然型インターフェロン α 5×10^6 I.U. を3回/週筋注投与にて経過観察中で

Fig. 6 腎細胞癌肺転移巣のCT像。左肺中葉に2×1.9cmの、辺縁整のcoin lesionを認め(矢印)、さらに右肺S3領域に5mm径のcoin lesion(矢印)を認める。

ある。

考 察

腎細胞癌は、術後肺に最も転移を生じ易くそのため根治的腎摘後肺転移に対する注意深いX線撮影による経過観察は重要となる¹⁾。腎細胞癌のこのような臨床的特徴に加えて、再発症例の約80%は術後5年以内に再発する特徴を有するため²⁾、我々は腎摘後5年間は、特に頻繁に全身検索を行っている。つまり、3カ月に1回の頻度で肺の単純撮影、6カ月に1回の頻度で肝を含めた後腹膜CT検査、さらに1年に1回の頻度で全身骨シンチグラフィの検査を行い経過観察を行うことを基本としている。

今回経験した症例は、胸部CTにて肺胸膜の集束性変化に伴う胸膜陥入像と、腫瘍辺縁部の集束性変化に伴う細かいspiculation像を示しており、これら所見は肺原発性腺癌の浸潤増殖を示す特徴的所見とされている³⁾⁴⁾。一方腎細胞癌などの肺への転移に伴う陰影は、いわゆるcoin lesionを呈し、腫瘍辺縁部は平滑である場合が多い⁵⁾。そのため、今回経験した症例は腎細胞癌の肺転移でなく、原発性肺癌を疑い、外科において肺上葉切除と肺門部リンパ節切除術が施行された。病理組織学的所見は、術前診断に一致する、原発性肺腺癌の像を認めたが、この病変とは別に微少なclear cellから構成される癌の病巣が観察された。同時に肺門部リンパ節郭清部位からも、同様の組織像がただ1個のリンパ節のみに観察されたが、この時点での病理の回答は原発性肺癌に腎細胞癌の肺転移とする考え

と、clear cellも含めた多彩な原発性肺癌とする両方の診断が示された。

今回経験した様な症例は、過去10年間の報告を検索した限りでは認められなかった。結果的に、今回治療した症例は腎細胞癌に対する腎摘除術後、原発性肺癌に同時に微小腎細胞癌の肺転移を認めた症例と判断した。その根拠は、1)肺葉切除前に認められた様な典型的肺癌とは異なる画像上の特徴、すなわち腎細胞癌の肺転移の際典型的とされる肺病変(coin lesion)を肺癌治療後に認めたこと、2)肺葉切除の際観察された微小clear cell carcinomaは、多数の腎癌原発巣の組織像に極めて類似しており、しかも低分化型肺腺癌病巣内にclear cellの存在が無く、かつ2つの肺内病巣に連続性がなく、逆にclear cell carcinoma内に低分化傾向が認められなかった、などの臨床および病理学的所見である。加えて、肺原発のclear cell tumorやclear cell sarcomaとの鑑別も重要となるが、前述の如く組織学的形態およびPAS染色性やムチン産生性などにより観察された微小病変(clear cell carcinoma)は腎細胞癌の肺転移に類似していると思われる。現在外来通院にてIFN- α 療法を施行中であり、肺病変はNCで新病変の出現も認めていない。このような症例に対するIFN- α の奏効率は20~25%程度⁶⁾であり、腎細胞癌に加えて肺癌に関しても病勢の推移を嚴重に観察する必要があると考えている。

従って、臨床的に肺の腫瘍性病変を診断する際、CTが現時点で最も有効な手段であることに変わりないが、今回経験した様な微小病変に関してはまだまだ臨床的に無力であることが痛感させられた。同時に、今回経験した様な肺微小病変に対する病理組織学的診断にも限界があることも明らかとなった。従って、今後、先行する癌病変を有した症例に対する、新たな癌病変の出現に際しては、組織学的に十分留意する必要がある症例があると考えられる。

結 語

59歳、男子で、右腎細胞癌術後約2年4カ月間で肺に原発性肺癌と微小腎細胞癌の転移を同時に認めた稀な症例を経験したので、臨床家としての反省も含めて報告した。

本論文を纏める際、東京慈恵会医科大学附属青戸病院、病理科の酒田昭彦博士並びに宮沢善夫先生の助言を得ましたことに深謝致します。

文 献

- 1) deKernion, J.B., Ramming, K.P. and Smith, R.

- B.: The natural history of metastatic renal cell carcinoma: A computer analysis. *J. Urol.*, **120**, 148—152, 1978.
- 2) Onishi, T., Machida, T., Masuda, F., Suzuki, Y. and Hosobe, T.: Clinicopathological features of recurrent renal cell carcinoma. *Cancer J.*, **6**, 184—189, 1993.
- 3) 橋本武志, 下里幸雄, 児玉哲郎, 西脇 裕, 鈴木明, 末舛恵一: 肺の末梢に発生した小型腺癌, 大細胞癌の臨床病理的研究, 特に腫瘍中心線維化巣の形態と予後との関連について. *肺癌*, **18**, 381—391, 1978.
- 4) 江藤 尚, 鈴木春見, 本多淳郎, 長島康之: 末梢型肺腺癌の間質弾性線維増生の意義—早期癌から進行癌への腫瘍進展過程における評価—. *肺癌*, **30**, 505—512, 1990.
- 5) 鈴木 明, 砂倉瑞良, 下里幸雄, 難波皇治: 孤立性肺腫瘤状陰影. *臨床放射線*, **18**, 806—824, 1973.
- 6) Horoszewicz, J.S. and Murphy, G.P.: An assessment of the current use of human interferons in therapy of urological cancers. *J. Urol.*, **142**, 1173—1180, 1989.
- (1996年6月10日受付, 1997年5月13日受理)
-