腎原発骨肉腫の1例

国立栃木病院泌尿器科

伊藤 敬一 頼母木 洋 長谷川親太郎

A CASE OF PRIMARY OSTEOGENIC SARCOMA OF THE KIDNEY

Keiichi Ito, Hiroshi Tanomogi and Shintaro Hasegawa

Department of Urology, Tochigi National Hospital

Extrasosseous osteogenic sarcoma can occur anywhere in the body, but it is exceedingly rare to find this malignancy in renal tissue. A review of the literature revealed only 16 cases which appear to be clearly identifiable as malignant extrasosseous bone-forming sarcoma of the kidney and our report presents 17th case.

The patient was a 67-year-old oriental woman. In March 1994, abdominal plain radiographs showed several dense calcifications in the left flank at another hospital. In May 1995, a huge tumor appeared in the left upper quadrant, so she was admitted to department of Internal Medicine of our institute for further examination. As the subsequent abdominal CT scan showed a huge renal tumor with accompanying calcifications, she was transferred to department of Urology. We diagnosed this tumor to be a huge renal cell carcinoma featuring calcifications and performed left nephrectomy. Microscopically, this tumor demonstrated predominantly osteoblast-like tumor cells coupled with osteoid and bone formation. Its histological appearance was compatible with that of osteogenic sarcoma. Bone scan and skeletal radiograph presents no evidence of malignancy, which led to our diagnosis of primary osteogenic sarcoma of the left kidney. Two months after nephrectomy, we found a large palpable recurrent mass in the left upper quadrant of the abdomen. Although two courses of cisplatin were then administered, her condition deteriorated until death on October 25, 1995, about four months after nephrectomy.

Key words: renal osteogenic sarcoma, dense calcification, bone-forming tumor

要旨: 骨外骨肉腫は全身の様々な部位に発生しうが、腎に原発することは極めて稀である。我々の調べ得た限りでは現在までに16例が報告されているのみで、本症例は17例目である。本邦での報告としては3例目である。症例は67歳女性。1994年3月、他院内科の腹部単純X線で左上腹部に多数の高密度の石灰化を認めていた。1995年5月、血清アルカリホスファターゼの上昇とともに左腹部に巨大腫瘍を認め、精査目的で当院の内科に入院した。腹部CTで左腎部に石灰化を伴う巨大な腫瘍を認めたため当科に転科した。石灰化を伴った巨大腎細胞癌と術前診断し、左腎摘除術を施行した。病理組織は類骨および骨の形成を伴う骨芽細胞様の腫瘍細胞が増殖し、骨肉腫と診断した。術後全身の骨を精査したが原発巣を疑う所見はなく、腎原発骨肉腫と診断した。術後2カ月で左上腹部に巨大な腫瘍の再発を認めシスプラチンの投与を2クール施行したが効果なく、全身状態は悪化し、術後約4カ月で死亡した。量、密度ともに高い石灰化を伴った腎腫瘍は、良性と断定できなければ悪性疾患を積極的に疑う必要があると考えられた。また本症では血清アルカリホスファターゼは進行時に病状の推移や再発を判断するマーカーとなったが、早期診断のマーカーとしては有効でなかった。

キーワード: 腎骨肉腫、高密度の石灰化、骨形成腫瘍

緒言

腎原発骨肉腫は極めて稀な疾患であり、我々の調べ得た限りでは本症を含めて17例が報告されるのみである。我々は腹部X線で多量で高密度の石灰化像を呈した、巨大な左腎原発骨肉腫の1例を経験したので現在までの文献を集計し考察を加えて報告する。

症例

患者: 67歳, 女性。

主訴: 左上腹部腫瘍。

家族歴: 特記すべきものなし。

既往歴: 高血圧症, 白内障。

現病歴: 1994年3月、他院内科の腹部単純X線で左上腹部に異常石灰化を認め(図1)当院の内科に紹介された。腹部CT(図2a)および注腸で腸間膜リンパ節の石灰化と診断され、当科を受診することなく経過

観察となった。1995年5月、他院内科で左上腹部腫瘍および血清アルカリホスファターゼ値の上昇を指摘され、再び当院の内科に入院した。腹部CTで左腎部に石灰化を伴う巨大な腫瘍を認め(図2b)当科に転科した。

入院時現症: 身長149.2cm, 体重47.6kg, 37°C台の微熱あり。眼瞼結膜に軽度の貧血あり。腹部触診上、左上腹部全体を占める可動性の少ない表面平滑で硬い腫瘍を触知した。

入院時検査成績: WBC $11.1 \times 10^3/\text{mm}^3$ と上昇, Hb 11.4g/dl と低下, 血沈1時間値120mm と亢進, LDH 2,542IU/l, ALK-P 2,334IU/l, CRP 14.51mg/dl, IAP $1,040 \mu\text{g}/\text{ml}$ と高値であった。その他の検査データは正常範囲内であった。

画像診断: 約1年前の腹部単純X線では左上腹部

に多数の異常石灰化を認めていた(図1)。今回入院後の IVP では、1年前と同様に異常石灰化を認めたが左腎は描出されなかった。約1年前の腹部CTでは左腎外側に接するように密度の高い石灰化を認めていた(図2a)。今回入院時の腹部CTでは、左腎に浸潤し腎を背側に圧排する巨大な腫瘍を認め数カ所に高密度の石灰化を伴っていた(図2b)。MRIでも腎を上方に圧排する巨大な腫瘍を認め、Gd-DTPAで不均一にenhanceされた。血管造影では腫瘍はhypovascularで、左腎動脈および下腸間膜動脈からの腫瘍血管を腫瘍辺縁に認めた。骨シンチでは腫瘍部のみに集積を認め、全身の骨に異常を認めなかった。

入院後経過：以上の画像診断より石灰化を伴う巨大な腎細胞癌と術前診断し、1995年7月4日に左腎摘除術を施行した。

手術所見：腫瘍は下行結腸およびその腸間膜に浸潤し下行結腸を合併切除した。また腫瘍は外腸骨動脈を囲むように下方に進展しており、左外腸骨動脈部分切除、再吻合を行った。手術時間は6時間43分。摘出標本は25cm×18cm×15cm、重量は2,800g。剖面は黄色の部分や灰白色の部分、necroticな部分、bony hardな部分が混在していた(図3)。

病理組織：類骨(図4a)および骨の形成を認め、骨芽細胞様の腫瘍細胞の増殖と破骨細胞様の多核巨細胞が散見された(図4b)。また紡錘形の細胞が増殖し線維肉腫様の部分も認めた(図4c)。以上の所見より骨肉腫と診断した。前者はosteoblastic typeの部分(図4b)で、後者がfibroblastic typeの部分(図4c)である。一部で腫瘍の腸間膜への浸潤を認めた。

術後経過：病理診断後、骨X線および骨シンチを再度施行し全身の骨を検索したが、異常を認めなかった。全身の他の部位にも異常を認めず腎原発骨肉腫と診断した。術後、縫合糸膿瘍を併発したが全身状態は順調に回復した。補助療法として化学療法を予定していた

図1 腹部単純X線(1年前)。左上腹部に多数の高密度の異常石灰化を認めていた。

が、創感染が長引いたため見合わせざるえなかった。術後、血清 ALK-P および LDH 値は正常値上限まで下降したが、8月上旬頃(術後約1ヵ月)から再び上昇傾向となるとともに左腹部に拳大の腫瘤を触知し再発が疑われた。患者の家族に予後について話した上で相談した結果、化学療法はせずに、8月16日に退院となった。外来で経過観察していたが左腹部の腫瘍は更に増大し左腹部全体を占めるようになったため、9月13日に再び入院した。入院後の腹部CTでは巨大な腫瘍の再発、肝転移を疑わせる病変、腹水の貯留を認めた。入院後腫瘍は更に増大し、腸管への圧迫によるイレウス症状を呈し食事摂取不能となった。家族および本人と相談した上で、化学療法としてシスプラチン100mg (2mg/kg)の投与を2クール施行した。しかし明らかな効果を認めず全身状態は更に悪化した。心不全、腎不全、肺水腫を併発し10月25日に永眠した。腎摘除術から約110日が経過していた。剖検は家族が拒否したため行わなかった。

考 察

腎原発骨肉腫は1936年に Haining ら¹⁾により autopsy の症例として初めて報告されて以来、我々の

図2a 腹部CT(1年前)。左腎外側に接するように高密度の石灰化を認めていた。

図2b 腹部CT(今回入院時)。左腎に浸潤し腎を背側に圧排する巨大で不均一な腫瘍を認め、数カ所に明らかな石灰化を伴っていた。

図3 摘出標本。断面は黄色の部分や灰白色の部分、necrotic な部分, bony hard な部分が混在していた。

調べ得た限りでは欧文文献で現在までに14例、本邦で2例²³⁾が報告されるのみで、本症は17例目にあたる。骨外骨肉腫は腎以外では乳腺、甲状腺、四肢の軟部組織に発生した例が多く⁴⁾、稀なものでは子宮、膀胱などが報告されている⁵⁾⁶⁾が、腎原発は極めて稀である^{6)~8)}。むしろ骨原発骨肉腫からの腎転移の方が頻度は高く⁶⁾、Mckenna ら⁹⁾は骨原発骨肉腫の死亡例の約12%に腎転移を認めたと報告している。我々は本症を含めた17例を集計し検討した。発症年齢は29歳から82歳、平均は60.0歳であった。17例中、男性8例、女性9例、右側8例、左側9例で性差、左右差を認めなかった。臨床症状は側腹部痛、肉眼的血尿、腫部腫瘤などであるが、病状が進行するまで無症状の場合が多い。腎原発骨肉腫を画像のみで診断することは極めて難しいが、Mortensen ら¹⁰⁾は腹部単純 X 線および腹部 CT で腎辺縁部に密度の高い石灰化を認めることが早期診断の補助となると報告している。一方、Chambers ら⁹⁾は腎実質の石灰化が特徴的であると報告しているが、CT で石灰化の正確な部位診断が可能となった現在では前者の見解を支持する報告¹¹⁾が主流である。本症も症状発現の約1年前の CT (図 2a) で高密度の腎辺縁部の石灰化像を認めており、Mortensen らの見解を支持する所見であると思われる。他の画像上の特徴としては、腹部 X 線で骨原発骨肉腫に特徴的な sun-burst pattern の石灰化像を呈したとする報告⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹²⁾も散見される。病理組織で骨肉腫と診断された後に腎原発と確定するためには、骨 X 線および骨シンチで全身の骨を検索し骨原発腫瘍がないことを確認する必要がある。本症では術前の骨シンチで左腎部 (つまり腫瘍部) のみに集積を認め、術後の骨シンチおよび骨 X 線では全身の骨に異常を認めず、その他の部位にも異常を認めなかったため腎原発と診断した。転移経路としては血行性に肺、肝、腸管膜に転移することが多く⁶⁾¹³⁾、稀なものとしては外陰⁵⁾、皮膚¹⁰⁾、対側腎¹⁴⁾などの報告がある。病理組織は骨原発骨肉腫と基本的には同様で osteoblastic type, chondroblastic type, fibroblastic type の三つの亜型が混在する。本症は osteoblastic

図4 a: HE 染色×100倍。類骨の形成を認めた。b: H-E 染色×200倍。骨芽細胞様の腫瘍細胞の増殖と、破骨細胞様の多核巨細胞 (中央) が散見された (osteoblastic type の部位)。c: H-E 染色×100倍。一部は紡錘形の細胞が増殖し線維肉腫様の部分を認めた (fibroblastic type の部位)。

type の部位と、紡錘形の細胞が増殖し fibrosarcoma 様の部位 (fibroblastic type の部位) を認めた。病理組織上鑑別すべき疾患は、同様の間葉系腫瘍である悪性間葉腫が挙げられるが、骨肉腫の成分以外に脂肪肉腫、血管肉腫、軟骨肉腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫のいずれかの成分が一つ以上混在することが条件とされ、本症の病理組織像とは一致しない。Tuttle ら¹⁵⁾も腎原発骨肉腫を報告しているが、骨肉腫と同時に脂肪肉腫の成分を認めており病理学的に厳密に分類すると悪性間

葉腫に分類されるため、今回の集計には加えなかった。発生に関しては諸説あるが、1884年に Virchow ら¹⁶⁾によって提唱された説が現在でも支持されている。つまりある環境下で connective tissue が pleuripotential mesenchyme (多分化能間葉) に戻り、それが fibroblast となり、更に osteoblast となり骨肉腫が発生するという説である。また Zagoria ら¹¹⁾により腎骨肉腫は腎の capsular connective tissue より生じるとする説が報告され、X線の特徴として挙げた peripheral calcification (腎辺縁の石灰化) を認めるのもその説の一つの根拠となると思われる。更に本症も腎の外側末梢に接する石灰化像を認め、これらの説を支持する所見と思われる。治療については、現在までの17例中12例に外科的切除 (腎摘術) が施行され、7例に化学療法、1例に放射線療法¹²⁾が施行されている。手術後に3年以上生存した症例は腎動脈塞栓術後に腎摘術を施行し、術後補助療法としてアドリアマイシンを投与したが、副作用のため1クールのみで終了している¹⁷⁾。化学療法は骨原発のものと同様にシスプラチン、アドリアマイシン、メソトレキセート、ビンクリスチン、サイクロホスファミドなどを中心とする多剤併用療法が施行されてきた¹⁰⁾が、明らかな効果が認められた症例はなかった。放射線療法を施行した1例¹²⁾も効果を認めなかった。本症では腎摘術を施行した後早期に化学療法を予定したが、術後に創感染を併発し施行できなかった。巨大な腫瘍が再発しすでに全身状態が悪化した状態で化学療法を施行せざるをえずシスプラチンを単剤で投与したが効果はなかった。予後は極めて不良で¹¹⁾、17例中12例が診断後1年以内に死亡、1例は死亡後に診断された症例で¹⁾、1例が18カ月で死亡¹⁰⁾、1例のみが3年以上生存が確認されており¹⁷⁾、2例は6カ月以降の生存は不明である^{21,18)}。早期に臨床症状が発現することが少なく、病状が進行してから診断される場合が多いことも予後不良の一因と思われる。本症は臨床症状が発現する約1年前に異常石灰化を指摘されており、この時点で診断できなかったことが悔やまれる。唯一の3年以上生存例¹⁷⁾は、一つの腎に腎細胞癌と骨肉腫を同時に合併した稀な症例であったが両腫瘍は完全に被膜に覆われ周囲への浸潤を認めず、比較的早期に診断された症例であった。血清 ALK-P が早期診断のマーカーとなるかどうかという点に関してであるが、本症では石灰化を最初に認めた時点では ALK-P は正常範囲内で、病状が進行してから高値を示した。腫瘍切除後は一時的に正常値上限まで下降したが腫瘍の再発とともに再上昇した。つまり本症では ALK-P は進行時に病状の推移や再発を判断するマーカーではあったが、早期診断のマーカーとしては有効でなかった。Ah-chong ら¹⁸⁾は多発性骨転移を認めたにもかかわらず血清 ALK-P が正常値を示した腎骨肉腫の症例を報告しており、ALK-P は感受性の高いマーカーとはならないとしている。後腹膜に骨肉腫が発生した場合、原発を腎とするか後腹膜とするかという問題があるが、本症では1) 病理組織での腎との連続性2) 腹部CTで腎被膜下から生じるとする説と矛盾しない所見

であること3) 後腹膜腔の骨肉腫が過去の文献上ほとんど腎原発であったこと¹⁹⁾などを考慮して腎原発とした。また本症は1年前の画像所見では明らかな腫瘍性の部分を確認できなかったが、石灰化の量、密度ともに高く、そして良性の疾患と断定できる所見もなかった。このように量、密度ともに高い石灰化を伴った腎腫瘍は、良性と断定できなければ悪性疾患を積極的に疑う必要があると考えた。

本論文の要旨は、第21回日本泌尿器科学会栃木地方会において発表した。

文 献

- 1) Haining, R.B. and Poole, F.E.: Osteoblastoma of the kidney histologically identical with osteosarcoma. Arch. Pathol., 21, 44, 1936.
- 2) 一条貞敏, 横山 純, 黒田一秀: 腎被膜に原発した骨形成肉腫の1例. 日泌尿会誌, 63, 573, 1972.
- 3) 内田 豊, 中目康彦, 平賀聖悟: 腎原発形成肉腫の1例. 日泌尿会誌, 73, 221-230, 1982.
- 4) Dalinka, M.K., Fiveash, A.E. and Aston, J.K.: Metastatic extraosseous osteosarcoma to the liver: A case demonstrated by Sr and Tc-colloid scanning. J. Nucl. Med., 12, 754-755, 1971.
- 5) Soto, P.J., Radder, E.S., Martin, J.M. and Gregoicz, A.: Osteogenic sarcoma of the kidney: Report of a case. J. Urol., 94, 532-536, 1965.
- 6) Chambers, B.A. and Carson, R.: Primary osteogenic sarcoma of the kidney. Br. J. Urol., 48, 316-317, 1975.
- 7) Johnson, L.A., Ancona, V.C., Johnson, T. and Pineda, N.B.: Primary osteogenic sarcoma of the kidney. J. Urol., 104, 528-531, 1970.
- 8) Biggers, R. and Stewart, J.: Primary renal osteosarcoma. Urol., 13, 674-676, 1979.
- 9) McKenna, R.J., Schwinn, C.P., Soong, K.Y. and Higinbotham, N.L.: Sarcomata of the osteogenic series. J. Bone. Joint. Surg., 48, 1-29, 1966.
- 10) Mortensen, P.H.G.: Primary osteogenic of the kidney. Br. J. Urol., 63, 101-102, 1989.
- 11) Zagoria, R.J. and Dyer, R.B.: Computed tomography of primary renal osteosarcoma. J. Comput. Tomogr., 15, 146-148, 1991.
- 12) Axelrad, R., Naideth, H.J., Myers, J. and Steinberg, A.: Primary osteogenic sarcoma of the kidney. Cancer, 41, 724-727, 1978.
- 13) Micolonghi, T.S., Liang, D. and Schwartz, S.: Primary osteogenic sarcoma of the kidney. J. Urol., 131, 1164-1166, 1984.
- 14) Hudson, H.C.: Osteogenic sarcoma involving the left kidney. J. Urol., 75, 21-24, 1956.
- 15) Tuttle, R.J., Salama, S. and Matthews, W.R.: Primary osteogenic sarcoma of kidney with liposarcomatous elements. J. Canad. Radiol., 36, 76-78, 1985.
- 16) Virchow, R.: Virchows Arch. Pathol. Anat., 97, 410, 1884.
- 17) Moon, T.D., Dexter, D.F. and Morales, A.: Synchronous independent primary osteosarcoma and adenocarcinoma of kidney. Urol., 21, 608-610, 1983.
- 18) Ah-chong, A.K. and Yip, A.W.C.: Primary osteogenic sarcoma of the kidney presenting as staghorn calculus. Br. J. Urol., 71, 233-234, 1993.
- 19) Homer, H.G. and Wishard, W.N.: Osteogenic sarcoma involving the right kidney. J. Urol., 60, 10-17, 1948.

(1996年6月12日受付, 10月16日受理)