症例報告

生前診断が困難であった多嚢胞化萎縮腎に発生した腎細胞癌の1例

田崎 尋美¹ 清水 健史¹ 深谷 圭¹ 岡本 智子¹
 小林 圭¹ 内藤 正吉¹ 青山 東五¹ 長場 泰¹
 竹内 康雄¹ 守屋 利佳¹ 坂本 尚登¹ 梶田 咲美乃²
 高木 裕³ 吉田 照³ 鎌田 貢壽¹
 北里大学病院腎臓内科¹ 同病理部² さがみ循環器クリニック³

キーワード：腎細胞癌，不明熱，転移性腫瘍，多嚢胞化萎縮腎，長期透析

〈要旨〉

症例は66歳の男性。慢性糸球体腎炎による末期腎不全のために1981年より外来維持血液透析を受けていた。2006年11月に39度台の発熱がみられ、胆道感染症の診断で抗菌薬投与を受けるも改善がなく、同年12月に当院へ入院となった。熱源検索のために行った腹部超音波、CT、MRI、骨シンチグラフィーにて右腸骨、肋骨、椎体、両側副腎、腹膜に癌の転移巣を発見した。一方、消化管、肝、胆、膵、脾、呼吸器、循環器、腎尿路などの検索で、原発巣を診断できなかった。2007年2月に永眠され、病理解剖を行ったところ、右腎原発の径3×2 cm大の淡明細胞癌が診断された。多嚢胞化萎縮腎に発生した腎細胞癌の一部は画像診断が困難な場合があることを考慮し十分な検索が必要である。

Renal cell carcinoma diagnosed by autopsy in a patient with acquired renal cystic disease undergoing long-term hemodialysis

Hiromi Tazaki¹, Takeshi Shimizu¹, Kei Fukaya¹, Tomoko Okamoto¹, Kei Kobayashi¹, Shokichi Naito¹, Togo Aoyama¹, Yasushi Nagaba¹, Yasuo Takeuchi¹, Rika Moriya¹, Hisato Sakamoto¹, Sabine Kajita², Yutaka Takagi³, Atsushi Yoshida³ and Kouju Kamata¹

Department of Nephrology¹ and Pathology², Kitasato University Hospital ; Sagami Junkanki Clinic³

Key words : renal cell carcinoma, fever of unknown origin (FUO), metastatic tumor, acquired cystic disease of the kidney (ACDK), long-term hemodialysis

〈Abstract〉

A 66-year-old man who had been undergoing hemodialysis treatment for 27 years showed a refractory fever in November 2006, and was admitted to Kitasato University Hospital in December 2006. Multiple metastatic lesions of the bone, bilateral adrenal glands and peritoneum were revealed, although the original carcinoma lesion could be not found in the kidney, urinary tract, gastrointestinal tract, lung, heart, liver or gall bladder before he died in February 2007. Autopsy revealed a renal clear cell carcinoma with a diameter of 3.0×2.0 cm in the upper part of the right kidney. Renal clear cell carcinoma growing on acquired cystic disease of the kidney (ACDK) is difficult to see by conventional imaging techniques. Renal cell carcinoma should be considered in cases of ACDK.

緒 言

長期透析患者では、悪性腫瘍の発生頻度が高いとさ

れ、その標準化発生率は腎臓癌3.60倍、膀胱癌1.50倍、甲状腺その他内分泌臓器2.28倍と報告されている。なかでも腎細胞癌の発生は最も多い¹⁾。近年ではCTや腹部超音波検査によるスクリーニングが普及し

田崎 尋美 北里大学病院腎臓内科 〒228-8555 神奈川県相模原市北里1-15-1

Hiromi Tazaki Tel : 042-778-8111 Fax : 042-778-9778 E-mail : tazaki@med.kitasato-u.ac.jp

〔受付日：2009年2月6日，受理日：2009年3月4日〕

たために、早期発見例が多いとされている^{2,3)}。今回われわれは、転移性腫瘍を診断したにもかかわらず生前にその原発巣を診断することができず、病理解剖で腎細胞癌と診断した1例を経験したので報告する。

I. 症 例

症例：66歳，男性。

主訴：発熱。

現病歴：慢性糸球体腎炎による末期腎不全のために1981年より外来維持血液透析を受けていた。2006年11月に39度台の弛張熱がみられ、前医で尿路感染の診断のもとにクラリスロマイシン（CAM）が投与されたが改善しなかった。続いてβ-Dグルカン59.6 pg/mLの高値とカンジダ抗原陽性が発見され、深在性真菌症の合併を考えてフルコナゾール（FLCZ）を投与したが解熱しなかった。胆管結石を認めたことから胆道感染症を考慮してパニペネム・ベタミプロン（PAPM/BP）が投与したが、弛張熱が改善せず2006年12月に当院へ入院となった。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：53歳、左被殻の高血圧性脳出血のため右片麻痺、運動性失語となり車椅子生活となった。

入院時現症：身長166 cm、体重48.3 kg、血圧126/62 mmHg、脈拍90回/整、体温39.4℃。項部硬直な

し、眼瞼結膜貧血あり、咽頭部発赤なし、表在リンパ節腫脹なし、皮疹なし、心雑音なし、肺雑音なし、右側腹部に軽い圧痛あり、浮腫なし、関節腫脹なし、右上下肢不全麻痺あり。

入院時検査所見（表1）：血液一般検査では好中球は12,042/ μ Lと増加しリンパ球は877/ μ Lと減少していた。ヘモグロビン値8.7 g/dLの正球性正色素性貧血と血小板増多（51.9万/ μ L）を認めた。血液生化学検査では著明なアルカリフォスファターゼ値の上昇（791 IU/L）と高カルシウム血症（補正Ca値12.2 mg/dL）を認めた。CRPは33.4 mg/dLと、著明な炎症反応を認めた。β-Dグルカンは82.6 pg/mLと高値であった。入院後も38～39℃の弛張熱が持続するために、血液培養を8回実施したが、いずれも陰性であった。

画像所見：胸部X線にて肺野に異常なく心胸比は52%であった。経胸壁心臓超音波検査で弁膜に疣贅を認めなかった。腹部超音波検査では腎臓に嚢胞が多発していたが、腫瘍性病変は同定できなかった。ガリウムシンチグラフィーで右腸骨、右上部胸壁、左下部胸壁、右胸鎖関節近傍、下位腰椎に異常集積を認め腎臓への集積はみられなかった。続いて行った骨シンチグラフィーではガリウムシンチグラフィーの異常集積部位に一致して集積欠損を認め溶骨性骨転移と診断した。胸腹部CT、腹部MRI（図1）で右腸骨、左肋骨、腰椎、右副腎、腹膜に癌の転移巣を認めた。上部およ

表 1 入院時検査所見

血算		血液生化学		腫瘍マーカー	
WBC	13,700/ μ L	TP	6.4 g/dL	CEA	4.5 ng/mL
Neutro	87.9 %	Alb	2.2 g/dL	CA19-9	2 U/mL
Lymph	6.4 %	T. Bil	1.0 mg/dL	CA125	158 U/mL
Mono	5.1 %	AST	18 IU/L	AFP	6 ng/mL
Eos	0.5 %	ALT	5 IU/L	ProGRP	106.0 pg/mL
Baso	0.1 %	LDH	559 IU/L	NSE	8.4 ng/mL
RBC	301 万/ μ L	γGTP	71 IU/L	SCC	1.8 ng/mL
Hb	8.7 g/dL	ALP	791 IU/L	PSA	0.77 ng/mL
Ht	28.1 %	CK	10 IU/L	感染症	
MCV	93.4 fL	Amy	109 IU/L	STS	陰性
MCHC	31.0 %	UN	34 mg/dL	TPHA	陰性
Retc	19.6 ‰	Cr	3.79 mg/dL	HBs-Ag	陰性
PLT	51.9 万/ μ L	Na	137 mEq/L	HCV-Ab	陰性
		K	3.6 mEq/L	β-Dグルカン	82.6 pg/mL
		Cl	100 mEq/L	カンジダ抗原	陰性
		Ca	10.4 mg/dL	アスペルギルス抗原	陰性
		P	4.1 mg/dL	クリプトコッカス抗原	陰性
		Glu	142 mg/dL	CMV-アンチゲネミア	陰性
		T. chol	148 mg/dL	骨代謝マーカー	
		TG	120 mg/dL	intact-PTH	168 pg/mL
		Fe	24 μ g/dL	intact-PTHrP	<1.0 pmol/L
		TIBC	98 μ g/dL		
		Ferritin	5,494 ng/mL		
		CRP	33.4 mg/dL

図1 a：腹部CT，b：腹部MRI（T2強調画像）
剖検時に腫瘍病変が発見されたレベルのCT，MRI像を示す。腫瘍は確認されない。

び下部消化管内視鏡検査では原発巣は発見できなかった。

臨床経過： β -D グルカン高値のため深在性真菌症を考慮しミカファンギンナトリウム（MCFG）の投与を行いつつ熱源検索を行った。各種画像検査の結果、右腸骨、肋骨、椎体、両側副腎、腹膜に癌の転移巣を認めた。原発巣として肺癌、腎癌、甲状腺癌、前立腺癌を疑い各種検査を行ったが診断には至らなかった。骨生検検査は行わず、対症療法と栄養管理、維持透析療法を行ったが2007年2月12日に衰弱のため永眠され病理解剖を行うこととなった。

病理解剖所見：右腸骨腫瘍は直径5.5 cm大で、後腹膜さらに腹腔内へ浸潤していた。その他、右第1肋骨、左第8肋骨、第6、7、9～12胸椎、第1～5腰椎、胸骨、両側副腎に転移巣を認め、両側肺にも顕微鏡的転移を認めた。第1肋骨の骨転移巣から得た病理標本で淡明細胞癌を発見した（図2a）。この組織を免疫組織学的に検討したところ、renal cell carcinoma marker gp200（RCC，gp200）が陽性であり（図2b）、腎淡明細胞癌の骨転移と診断した。腎内を検索した結果、多嚢胞化萎縮腎を背景に、右腎内に3.0×2.0 cm大の淡明細胞癌（核異型はG3>G2）を発見した（図3）。原発巣はほとんどの部分が壊死に陥り、生存している腫瘍成分は辺縁に少量みられるのみであった。周辺組織への直接浸潤はみられず、転移性右腸骨腫瘍の浸潤はGerota筋膜に達していたが、ここまで止まっていた。原発巣は腎内に限局していた。真菌感染巣は認められず、 β -D グルカン高値の原因は特定できなかった。

II. 考 察

27年の長期透析歴を持つ患者に弛張熱が出現し、右

腸骨に転移性腫瘍を発見した。さらに画像検索をした結果、多彩な骨転移、副腎、腹膜への転移を認めた。一般に、悪性腫瘍の骨転移の頻度は、乳癌、前立腺癌、甲状腺癌、肺癌、腎癌に多いとされているが⁴⁾、本症例では生前にこれらの臓器を超音波、CT、MRIで検索したが原発巣は特定できなかった。剖検にて全身に淡明細胞癌の転移所見を認め、免疫組織学的検索によりこの淡明細胞癌がRCC gp200を表出していることから腎淡明細胞癌の骨転移と診断した。この結果をもとに、腎内を検索したところ原発巣を発見することができた。免疫染色に使用した抗gp200抗体は近位尿管刷糸緑の細胞膜表面の200 kDの糖蛋白のCH基ドメインを認識する。原発性腎細胞癌の93%、転移性腎細胞癌の84%で陽性を示したと報告されており、原発巣不明癌の診断に有用である。抗gp200抗体はほかに乳管上皮、副甲状腺、精巣上体も認識するため鑑別が必要となるが⁵⁾、剖検にて乳腺、副甲状腺、精巣上体には癌の原発巣は認めなかった。

長期透析患者における腎細胞癌の発生頻度は、一般人に比して高いことが知られている⁶⁾。年間発生率は0.1～0.2%（191人/透析患者10万人/年）であり、一般人の腎細胞癌発生率と標準化発生比で比較すると、男性で14.3倍、女性で17.1倍とされている²⁾。透析年数が長期化するほど腎細胞癌の発生頻度は高まり、透析期間10年以上では10年未満の4倍となっている。この結果、透析患者に発生する腎細胞癌の55.6%は、10年以上の長期維持透析患者にみられる²⁾。

また10年以上の長期透析患者の90%に多嚢胞化萎縮腎（acquired cystic disease of the kidney：ACDK）の合併がみられ、透析患者に発生する腎癌の81.5%はACDKに合併していたと報告されている^{2,6)}。ACDKに発生する腎癌の病因論については、透析患者の宿主免疫能の低下、腎癌を伴った嚢胞液で高値を示すin-

図 2 第一肋骨からの剖検標本

- a : H. E. 染色. 低分化型の淡明細胞癌を認める. 核異型は G3>2($\times 200$).
 b : 免疫組織化学. 腎細胞癌マーカー gp200 陽性細胞がみられる ($\downarrow$) ($\times 400$). 他の細胞マーカーは, AE1/AE3 は陰性, CAM5.2 およびピメンチンは陽性であった.

図 3 右腎臓の病理標本

上極に 3.0 $\times$ 2.0 cm 大の腫瘍を認める.

terleukin-6 (IL-6), basic fibroblast growth factor (BFGF) や epidermal growth factor (EGF) などサイトカインや増殖因子, 芳香族アミン, フェノール類やニトロソアミンなどの内因性の尿毒症性発癌物質, あるいは透析液・機器に含まれるエチレンオキサイドガス, フタル酸ジエチルヘキシル, グルタミン酸代謝産物やニトロソアミンといった外因性発癌物質の関与, および曝露期間としての透析期間が指摘されている⁶⁾.

腎細胞癌の組織型については, 透析患者では一般人に比し淡明細胞癌の占める割合が少なく, 乳頭状細胞癌, 顆粒細胞癌の占める割合が多い⁶⁾.

腎癌の診断のきっかけは超音波検査 (45.3%), CT 検査 (47.0%) とスクリーニングによるものが多く, 症状の出現によるものは 5.8% と少ない. みられた症

状は肉眼的血尿 66.1%, 転移の症状 9.0%, 不明熱 5.9%, 腹痛・腰痛 4.5% となっている^{7,8)}. 腎細胞癌は発熱, 体重減少などの非特異的全身症状や胆汁うっ滞, アルカリフォスファターゼの上昇, 炎症反応の上昇, 血小板増多などの腫瘍随伴症候群を呈することがある. 転移性腎細胞癌の 30% が発熱, 体重減少, 炎症反応上昇を認めたと報告されている⁹⁾. 腎細胞癌における発熱には IL-6 の関与が考えられている. 転移性腎細胞癌の 76% に IL-6 高値が認められ, 発熱を呈する転移性腎細胞癌の全例において IL-6 が高値を示したと報告されている⁹⁾.

石川らの報告によると, 発見された腫瘍径は 3.53 ± 2.01 cm であった. 転移病巣は 13.9% の症例にみられた. 転移例では非転移症例に比して透析期間が長く (転移例 197.0 ± 100.1 か月および全体で 145.7 ± 98.0

か月)、腎癌の直径も大きかった(転移例 5.02 ± 2.45 cm および全体で 3.53 ± 2.01 cm)。転移の発見時期は、腎癌発見時が73.4%であった。26.6%では腎癌発見後であった²⁾。

近年、スクリーニング検査の普及により早期発見例が増加している。1982年には腎癌の腫瘍径は 4.25 ± 3.21 cm、転移率21.2%であったものが、2004年には腫瘍径は 3.53 ± 2.01 cm、転移率は13.9%となっている²⁾。しかしながら、本症例のようにACDKに発生した腫瘍ではCTで鮮明な造影効果が得られずに、診断が困難な場合がある。カラードプラー超音波¹⁰⁾および造影超音波は診断能力を向上させると報告されているので、行うべき検査であると考え、またガドリニウムを用いたMRI検査が有効であるといわれていたが、現在、ガドリニウムに起因する腎性全身性線維症のため使用が禁止となっている。PET検査が有用であったとの報告があるが、広く一般に施行するには現時点では難しいと思われる¹¹⁾。

本症例でみられた高カルシウム血症の機序としては、intact-PTHrPが感度以下であり、溶骨性転移を認めることから局所性骨溶解性高カルシウム血症(local osteolytic hypercalcemia: LOH)が考えられた。本症例では年余に亘って血清カルシウム10 mg/dL台の高カルシウム血症、高リン血症、intact-PTH高値(400~500 ng/mL台)が持続しており、LOHは背景の腎性骨異栄養症(renal osteodystrophy: ROD)にマスクされ診断に至らなかった。腎不全患者、特に長期維持透析患者は、カルシウム・リン代謝異常、ビタミンD代謝異常、副甲状腺ホルモン分泌異常、アルミニウム骨症などの重金属蓄積、 β_2 ミクログロブリン蓄積に伴うアミロイド骨症など、複合した原因による骨病変を呈する¹²⁾。透析患者に高カルシウム血症が生じた場合、第一にRODの合併を考慮しなければならないが、一方でほかの原因によるカルシウム・リン代謝異常の鑑別診断が重要である。

結 語

弛張熱で発症し、多臓器に転移性腫瘍を発見したが原発巣の診断に苦慮した長期透析患者の1例を経験した。長期透析患者の多嚢胞化萎縮腎に発生した腎癌は、生前診断が困難な場合がある。

文献

- 1) Maisonneuve P, Agodoa L, Geollert R, Stewart JH, Buccianti G, Lowenfels AB, Wolfe RA, Jones E, Disney AP, Breggs D, McCredie M, Boyle P: Cancer in patient on dialysis for end-stage renal disease: an international collaborative study. *Lancet* 354: 93-99, 1999
- 2) 石川 勲: 透析患者における腎癌の現況—2004年度アンケート調査報告と1982年度からのまとめ—. *透析会誌* 38: 1689-1700, 2005
- 3) Mindrup SR, Pierre JS, Dahmouch L, Konety BR: The prevalence of renal cell carcinoma diagnosed at autopsy. *BJU Int* 95: 31-33, 2005
- 4) Coleman RE: Skeletal complication of malignancy. *Cancer* 80: 1588-1594, 1997
- 5) Samuel OY, Ashraf I: Monoclonal antibody to a proximal nephrogenic renal antigen: Immunohistochemical analysis of Formalin-fixed, paraffin-embedded human renal cell carcinoma. *Cancer Reserch* 49: 1802-1809, 1989
- 6) 富岡厚志, 藤本清秀, 米田龍生, 吉田克法, 平尾佳彦, 三馬省二, 木村昇紀, 吉川 聡, 森田 昇, 中辻史好, 丸山良夫: 透析患者に発生した腎細胞癌35例の臨床病理学的検討. *透析会誌* 38: 1589-1594, 2005
- 7) 石川 勲: 多嚢胞化萎縮腎と腎癌—長期透析合併症—. p25-29, 金沢医科大学出版局, 石川, 2006
- 8) Lin C-C, Sheen J-M, Shieh C-S, Huang S-C, Hwang K-P: Renal cell carcinoma presented as fever of unknown origin. *Acta Prediatr Taiwan* 46: 388-391, 2005
- 9) Blay JY, Rossi JF, Wijdenes J, Menetrier-Caux C, Schemann S, Negrier S, Philip T, Favrot M: Role of interleukin-6 in the paraneoplastic inflammatory syndrome associated with renal cell carcinoma. *Int J Cancer* 72: 424-430, 1997
- 10) Fujimoto K, Anai S, Okajima E, Cho M, Yoshida K, Ozono S, Hirao Y, Kikkawa A: Chromophobe cell renal carcinoma with acquired cystic disease of the kidney in a long-term hemodialysis patient. *Int J Urol* 10: 99-102, 2003
- 11) Ozawa N, Okamura T, Koyama K, Hamazawa Y, Senzaki H, Tanabe S, Ikemoto S, Inoue Y: Usefulness of F-18 FDG-PET in a long-term hemodialysis patient with renal cell carcinoma and pheochromocytoma. *Ann Nucl Med* 21: 239-243, 2007
- 12) Hruska KA, Teitelbaum SL: Renal osteodystrophy. *N Engl J Med* 333: 166-174, 1995