症例報告

原発不明の多発肝腫瘍を認め、剖検で肉腫様腎細胞癌を診断した長期透析患者の1例

長谷川 純平¹ 若井 幸子¹ 尾本 和也²

東京都保健医療公社大久保病院腎臓センター¹ 東京女子医科大学泌尿器科²

キーワード：肉腫様腎癌，後天性嚢胞性腎疾患，転移性肝癌，血液透析

〈要旨〉

血液透析患者の肉腫様腎癌による肝転移の1症例を経験した。症例は58歳，男性。23年来の血液透析患者で，CRP高値の原因精査目的に20xx年6月に当院入院となった。腹部造影CTで肝臓の多発性腫瘍があるも，諸検査にて明らかな原発巣は同定できず，第96病日に死亡した。剖検では肝臓のほかに右腎臓，脊椎，腹膜に腫瘍性病変を認めた。原発巣は右腎の肉腫様腎癌と同定された。肉腫様腎癌は透析患者では比較的なまれな癌であり，初期は臨床症状に乏しく発見が困難な上に進行が速く，予後が悪い。また，本症例のように肝転移をきたす例はまれであり，診断を遅らせる一因となった。肉腫様腎癌の治療法としては外科的摘出以外に確立された方法はないため，早期発見が重要である。このため透析患者には定期的な画像スクリーニングの重要性が示唆された。

Liver metastasis of sarcomatoid renal cell carcinoma in a hemodialysis patient

Jumpei Hasegawa¹, Sachiko Wakai¹, and Kazuya Omoto²

Kidney Center, Ohkubo Hospital, Tokyo Metropolitan Health and Medical Treatment Corporation¹; Department of Urology, Tokyo Women's Medical University²

Key words : sarcomatoid renal cell carcinoma, acquired cystic kidney disease, metastatic liver cancer, hemodialysis
〈Abstract〉

We encountered a hemodialysis patient with sarcomatoid renal cell carcinoma. The patient was a 58-year-old male, who had been on hemodialysis for 23 years. He was admitted to the hospital because of a high level of C-reactive protein. In June 20xx, we found masses in his livers in computed tomography (CT) images, but could not identify the primary site of the tumor. His condition rapidly deteriorated, and he finally died on the 96th hospital day. Autopsy demonstrated right renal cancer as well as metastatic tumors in the liver, spine, and peritoneal membrane. Pathologically, we diagnosed sarcomatoid renal cell carcinoma (RCC) arising from the right kidney mass. It is well-known that RCC occurs in hemodialysis patients. To diagnose this disease in the early stage, regular examinations are essential, but, in sarcomatoid renal cell carcinoma, renal tumors remain difficult to diagnosis correctly, even with CT images. Further examinations are necessary to develop a plan for screening or therapy for sarcomatoid renal cell carcinoma.

緒言

近年，長期透析患者の平均余命は延長し，その死亡原因としての悪性腫瘍の頻度が増加している。今回，

われわれは進行の早い原発不明の肝腫瘍で，剖検により肉腫様腎細胞癌と診断がついた1症例を経験したので，ここに報告する。

長谷川 純平 東京都保健医療公社大久保病院腎臓センター 〒160-8488 東京都新宿区歌舞伎町 2-44-1

Jumpei Hasegawa Tel : 03-5273-7711 Fax : 03-5273-7711

〔受付日：2012年1月10日，受理日：2012年11月13日〕

表 1 入院時検査所見

【血算】		T. Bil	0.3 mg/dL	【腫瘍マーカー】	
WBC	8,230/ μ L	AMY	113 IU/L	AFP	3.4 ng/mL
Neut	73 %	CK	36 IU/L	CEA	3.9 ng/mL
Lymph	16.50 %	BUN	57.0 mg/dL	CA19-9	13.2 U/mL
Mono	8.50 %	Cr	11.19 mg/dL	CA125	31.3 U/mL
Eosino	1.00 %	Na	136 mEq/L	SCC	2.3 ng/mL
Baso	1.00 %	K	5.4 mEq/L	PIVKA II	23 mAU/mL
RBC	361 万/ μ L	Cl	100 mEq/L	Pro-GRP	32.6 pg/mL
Hb	11 g/dL	Ca	9.9 mg/dL	PA	1.03 ng/mL
Ht	35.6 %	iP	4.3 mg/dL	【免疫】	
Plt	23.0 万/ μ L	CRP	11.3 mg/dL	IgG	1,814 mg/dL
【生化学】		【凝固】		IgA	89 mg/dL
TP	7.2 g/dL	PT	95 %	IgM	46 mg/dL
Alb	3.8 g/dL	INR	1.0		
AST	16 IU/L	APTT	30.9 sec		
ALT	19 IU/L	Fib	858 mg/dL		
LDH	208 IU/L				
ALP	498 IU/L				

I. 症 例

症例：58 歳，男性。

主訴：CRP 高値精査。

既往歴：56 歳で慢性動脈閉塞症，狭心症。

家族歴：特記すべき事項なし。

現病歴：原疾患を慢性糸球体腎炎とする透析歴 23 年の維持血液透析患者。20xx 年 3 月に肺炎で入院した。退院時の CRP は陰性であった。20xx 年 5 月の採血で CRP が上昇，6 月に CRP 9.82 mg/dL，腹部造影 CT で多発性肝腫瘍を認めたため，精査目的に入院となった。

入院時現症：身長 158.0 cm，体重 48.3 kg，BMI 18.1 kg/m²，血圧 105/57 mmHg，心拍数 105 回/分，体温 36.9℃であった。意識清明で眼瞼結膜に貧血なし，眼球結膜に黄染なし。表在リンパ節の腫大や圧痛はない。胸部聴診上は異常所見なし。腹部は平坦，軟で圧痛部位はなく，肝脾腫もない。

入院時検査所見（表 1）：WBC の軽度上昇および CRP の上昇を認めた。また IgG が高値であり，炎症性疾患の存在が疑われた。腫瘍マーカーは SCC に軽度上昇を認めるのみだった。

腹部造影 CT（図 1c）では，3 か月前（図 1a, b）には認められなかった多発性肝腫瘍を認めた。腎臓は両側に多数の嚢胞を認めた。右腎の一部の嚢胞が軽度増大し，不均一な造影効果を認めた。石灰化はなかった。CT ではそれ以外の原発巣と思われる部位はみられなかった。

入院後経過：原発巣を特定するため，肝腫瘍に対し生検を施行した。病理所見は異型性の強い肝細胞が敷石状に増殖し，癌細胞は不整に腫大した核で，好酸性であり類円形，多角形，紡錘形の細胞質を有し，低分化癌であり原発巣の確定は困難であった。また，上部消化管内視鏡，下部消化管内視鏡でも明らかな腫瘍性病変は指摘できなかった。ガリウムシンチグラフィ，骨シンチグラフィでは肝臓への取り込み，および胸椎 Th10 への取り込みを認め，入院後に同部位の疼痛も出現したことより，骨転移が疑われた。

以上より原発不明の未分化癌と考え PC 療法〔パクリタキセル 309 mg（200 mg/m²）＋カルボプラチン 135 mg（AUC4.5）〕を施行した。

PC 療法 1 クール目第 9 日に WBC 550/ μ L（好中球 20%）と好中球減少症および重症肺炎を合併し，ICU にて人工呼吸管理を必要とした。抗生剤投与で肺炎は改善し，抜管となったが，その後の腹部 CT で腫瘍は増大傾向にあり，化学療法は効果がないと判断した。本人とも相談の上，以後の化学療法は行わなかった。その後徐々に全身状態が悪化し第 96 病日に逝去された。

多発性肝腫瘍および骨転移の原発巣を特定するために病理解剖を行った。

解剖所見：肝臓（図 2a）は 1,900 g で腫瘍性病変が多発していた。腫瘍最大径は 6.0 cm×6.2 cm であった。右腎臓（図 2b）に 3.6 cm×1.7 cm の腫瘍性病変を認めた。その他，胸椎 Th10 に骨転移，腹腔内のリンパ節転移，および腹膜播種を認めた。肺，消化管ともに腫瘍性病変はなかった。

図 1 画像所見
a, b : 20xx 年 3 月の腹部単純 CT. c, d : 20xx 年 6 月の腹部造影 CT

図 2 a : 肝臓, b : 右腎臓 (矢印 : 腎癌)

図3 右腎癌（染色）

a：紡錘細胞癌（肉腫様癌），b：顆粒細胞癌，c：淡明細胞癌

病理所見（図3）：肝腫瘍は中心部に壊死組織を伴い，主として核異型の強い多形性を呈す肉腫様癌が束状に錯綜していた（図3a）。腎腫瘍は，同様の核異型の強い多形性の肉腫様癌の中に，顆粒細胞癌（図3b），淡明細胞癌（図3c）が混在している所見であった。以上より，癌の原発は右腎細胞癌と断定された。

Ⅱ．考 察

透析患者の腎細胞癌の合併頻度は報告により差はあるが，同年齢の健常者の100倍ともいわれている¹⁾。また剖検上の透析腎癌の発生は全体の約1%との報告²⁾もあり，透析患者の腎癌のリスクは非常に高い。欧米での透析患者の腎癌の発生率の研究では，腎癌はすべての悪性腫瘍の中で相対危険度が最も高かった³⁾。また，透析患者10万人あたりの腎癌年間発生数は透析歴5年以下では82人，25年以上で625人と透析期間に比例して増加する傾向もある⁴⁾。その他には男性，若年者が腎癌のリスク因子となる。石川ら⁵⁾の

研究では，透析腎癌によって5年生存率は10%も低下しており，透析患者における腎癌の対策は生命予後の延長にとって重要事項といえる。

本症例では後天性嚢胞性腎疾患（acquired cystic disease of the kidney：ACDK）を合併していた。ACDKの合併は透析期間と関係があり，透析歴が10年以上の症例の90%以上にACDKが合併する。わが国で行われた全国調査⁶⁾では，1982年から2000年までの期間に透析患者に発生した腎細胞癌は1,850例，その80%がACDKに発生したものであり，ACDKは腎細胞癌のリスクを高めている。肉腫様腎癌は全腎細胞癌の約1.0～4.8%を占める，比較的にまれな疾患である⁷⁾。石川ら⁶⁾の行った透析患者における腎癌のアンケートでは，1984年から2000年まで報告された403例の腎癌で，最も多い組織形は淡明細胞癌で腎癌の55.1%を占め，肉腫様癌は12例（3.0%）のみであった。同報告で透析患者の腎癌発生頻度が年間191人/10万人，日本の血液透析患者が30万人であることを考慮すると，年間17人の透析患者に新規の肉腫様細

癌が発生していることになる。病理学的には紡錘細胞が入り込んだ密な充実性肉腫様増殖を示し、すべての腎細胞癌の病理学的進行の最終段階と考えられている⁸⁾。肉腫様癌はその他の腎細胞癌と比べて進行が非常に早く予後が悪い。Mian ら⁹⁾がまとめた108例の肉腫様癌の集計では、初診時に96人が有症状で83人が転移を示しており、全体の平均生存余命が9か月であった。本症例では腫瘍発見後、わずか3か月で死亡した。

肉腫様癌の画像所見の報告は限られているが、その進展の早さと腫瘍内壊死を反映して、CTでは壊死を伴った低濃度領域と腎杯や周囲の脂肪組織への浸潤をきたし、壊死部が造影されずに不均一な造影効果を示す¹⁰⁾。MRIも有用との報告があり、壊死部がT1で低信号を、T2で高信号をきたす¹¹⁾。

一方でACDKに合併した腎癌の画像診断は未だに困難であるが、近年はCTやMRIだけではなく、超音波検査の有用性も検討されている。ドップラー超音波検査では血流パターンが腎嚢胞と腎癌の鑑別に有用である¹²⁾。また、少ない症例数ではあるものの、造影エコーと造影CTでの腎癌の検出度を比較し、同等であったとの報告もある¹³⁾。

本症例のように長期透析患者に発症した腎癌は、ACDKがその画像的診断を難しくし治療介入を遅らせる要因となる。過去の症例報告をみると、透析患者に合併した肉腫様癌はその多くは生前診断がつかず、剖検での診断となった¹⁴⁻²¹⁾。本症例も剖検での診断後に画像所見を振り返ってみると、右腎の嚢胞の一部に軽度の腫大があり、不均一な造影効果を伴っていた。また肝臓と重なるものの右腎はGaシンチでの取り込みも認めた。しかし、右腎嚢胞の腫大は転移巣の病勢と比べ画像所見の変化は非常に僅かであること、転移巣として最も多い肺に転移がないことより、原発としての腎癌の診断に至らなかった。CT、Gaシンチの画像所見はいずれも病理所見の右腎癌に一致していたことが剖検で分かった。

肉腫様腎癌の治療は、無転移症例では外科的腫瘍摘出となる。有転移症例の場合、ほかの腎細胞癌では原発巣の摘出が予後延長に繋がるとされている一方で、肉腫様癌の場合はその予後延長に有意差がなかったとの報告⁹⁾もあり、有転移症例の外科的治療の有用性は確立されていない。全身化学療法としてはIFN- α やIL-2に代表される免疫療法が中心であったが、近年gemcitabineを中心とした多剤併用化学療法が有効であったという報告²²⁾や、分子標的薬であるsorafenib、sunitinibでの治療報告が散見されるが、確立した治療

法がないのが現状である。

透析患者では腎癌の発生率が高くその生命予後に大きな影響を与える。また腎癌の多くは無症候性であるため、スクリーニングを行うことは有用である。しかし現時点では腎癌に特異的といえるマーカーはなく、その診断は画像に委ねられる。腹部CT・腹部エコーによるスクリーニングをしてもそれによって得られる余命延長は透析患者全体ではわずか数日であり、スクリーニングは有用ではない²³⁾という報告もあるが、近年の血液透析患者の平均余命は延長しており、その死亡原因としての悪性腫瘍が占める割合の増加を考慮すると腹部CTや腹部MRIによる腎癌のスクリーニングは長期の余命を期待できるハイリスク群や移植待機患者に対しては施行すべきであると考ええる。

肉腫様腎癌は、症状に乏しく画像からの早期の発見は非常に難しい上に進行が早い。このため、長期余命の期待できる透析患者では定期的なスクリーニングが必要であり、原発不明癌が発見された場合は診断が困難な腎癌を積極的に疑うことが必要と示唆された。

文献

- 1) Vamvakas S, Bahner U, Heidland A : Cancer in end-stage renal disease : potential factors involved-editorial. *Am J Nephrol* 18 : 89-95, 1998
- 2) Chandhoke PS, Torrence RJ, Clayman RV, Rothstein M : Acquired cystic disease of the kidney : Management dilemma. *J Urol* 147 : 969-974, 1992
- 3) Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, Stewart JH, Buccianti G, Lowenfels AB, Wolfe RA, Jones E, Disney AP, Briggs D, McCredie M, Boyle P : Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease : an international collaborative study. *Lancet* 354 : 93-99, 1999
- 4) Ishikawa I : Present status of renal cell carcinoma in dialysis patients in Japan : questionnaire study in 2002. *Nephron Clin Pract* 97 : c11-16, 2004
- 5) 石川 勲 : 透析患者にみられる腎細胞癌の現況-1998年度(96年3月から2年間の)アンケート集計報告. *透析会誌* 33 : 181-188, 2000
- 6) 石川 勲 : 透析患者にみられる腎癌の現況-2000年度(1998年3月から2年間の)アンケート集計報告. *透析会誌* 35 : 1111-1118, 2002
- 7) Amato RJ : Therapy for patients with uncommon histologic variances of RCC. In "Renal cell carcinoma", ed Ronald M Bukowski, Andrew C Novick, p398-401, Humanapress, Newjersy, 2000
- 8) Kanamaru H, Sasaki M, Miwa Y, Akino H, Okada K : Prognostic value of sarcomatoid histology and value-weight mean volume in renal cell carcinoma. *BJU Int* 83 : 222-226, 1999

- 9) Mian BM, Bhadkamkar N, Slaton JW, Pisters PW, Daliani D, Swanson DA, Pisters LL : Prognostic factors and survival of patient with sarcomatoid renal cell carcinoma. *J Urol* 167 : 65-70, 2002
- 10) Reiter M, Schwöpe R, Clarkson A : Sarcomatoid renal cell carcinoma : a case report and literature review. *J Radiol Case Rep* 6 : 11-16, 2012
- 11) Rosenkrantz AB, Chandarana H, Melamed J : MRI findings of sarcomatoid renal cell carcinoma in nine cases. *Clin Imaging* 35 : 459-464, 2011
- 12) Kitamura H, Fujimoto H, Tobisu K, Mizuguchi Y, Maeda T, Matsuoka N, Komiyama M, Nakagawa T, Kakizoe T : Dynamic computed tomography and color Doppler ultrasound of renal parenchymal neoplasms : correlations with histopathological findings. *Jpn J Clin Oncol* 34 : 78-81, 2004
- 13) Ascenti G, Mazziotti S, Zimbaro G, Settineri N, Magno C, Melloni D, Caruso R, Scribano E : Complex cystic renal masses : characterization with contrast-enhanced US. *Radiology* 243 : 158-165, 2007
- 14) 石川 勲, 山谷秀喜 : 透析患者にみられる腎細胞癌の特殊型：紡錘細胞癌（肉腫様癌）について. *臨牀透析* 18 : 347-353, 2002
- 15) 布川朋也, 新谷晃理, 中西良一, 山中正人, 小島圭二, 川西泰夫, 沼田 明, 萩野哲朗 : 急速な転機をとった腎紡錘型細胞癌の1例. *透析会誌* 37 : 2083-2087, 2004
- 16) 藤田喜一郎, 梶原隆広, 山田大介, 遠藤瑞木, 古屋徹, 金子昌司, 堀部良宗, 石井泰憲 : ACDKに伴う腎紡錘型細胞癌（肉腫様癌）の1例. *透析会誌* 36 : 1289-1293, 2003
- 17) 鴨志田敏郎, 山田茂樹, 斎藤 建, 三浦公一郎, 安藤康宏, 武田茂幸, 本間寿美子, 田部井薫, 草野英二, 浅野 泰 : 長期血液透析の多嚢胞化萎縮腎に発生したM蛋白血症を伴う肉腫様腎細胞癌の2剖検例. *病理と臨床* 11 : 739-744, 1993
- 18) Fujimoto S, Sumiyoshi A, Yamamoto Y, Tanaka K : Renal cell carcinoma associated with acquired renal cystic disease. *Int Urol Nephrol* 20 : 347-352, 1988
- 19) Suvarna SK, Ahuja M, Brown CB : Sarcomatoid carcinoma arising in hemodialysis-associated acquired cystic kidney disease presenting with disseminated bone marrow infiltration. *Am J Kidney Dis* 24 : 581-585, 1994
- 20) 藤森 明, 内藤秀宗, 宮崎哲夫 : Sarcomatoid renal cell carcinomaを併発した長期（25年）透析患者の1剖検例. *透析会誌* 28 : 1273-1277, 1995
- 21) 丹波嘉一郎, 藤井丈士, 浅野 泰 : 嚢胞腎・腎癌. *日本医事新報* 3946 : 33-36, 1999
- 22) Nanus DM, Garino A, Milowsky MI, Larkin M, Dutcher JP : Active chemotherapy for sarcomatoid and rapidly progressing renal cell carcinoma. *Cancer* 101 : 1545-1551, 2004
- 23) Chertow GM, Paltiel AD, Owen WF Jr, Lazarus JM : Cost-effectiveness of cancer screening in end-stage renal disease. *Arch Intern Med* 156 : 1345-1350, 1996