

●症 例

局所麻酔下胸腔鏡で診断した、術後19年経過し顕在化した 腎細胞癌の肺・胸膜転移の1例

城 幸督^a 扇谷 昌宏^a 島田 昌裕^a
守尾 嘉晃^a 木谷 匡志^b 瀬口 健至^c

要旨：症例は78歳女性。59歳時に左腎癌で腎切除術の既往があった。咳嗽と労作時呼吸困難で前医を受診し、左胸水と胸膜に多発する隆起性病変を指摘され当院へ紹介入院となった。局所麻酔下胸腔鏡検査では壁側胸膜に白色隆起性病変を認め、生検を施行した。病理組織所見は19年前の腎癌の組織と形態学的に類似しており、腎癌の肺・胸膜転移と診断した。遅発性再発は腎細胞癌の特徴であり、手術の既往があれば切除後年数にかかわらず、その転移を常に鑑別に挙げる必要があると考えられた。

キーワード：腎細胞癌, 遅発性再発, 腫瘍休眠, パゾパニブ

Renal cell carcinoma (RCC), Late recurrence, Tumor dormancy, Pazopanib

緒 言

術後長期無増悪生存期間を経て転移病変が出現することを遅発性再発 (late recurrence) と呼ぶ。細胞周期の一つである静止期が延長し、細胞増殖が停滞するためと考えられている。しかし加齢や免疫抑制剤導入により潜在性の病変が急速に顕在化することが報告されている。本症例は、腎細胞癌 (renal cell carcinoma: RCC) の転移部位として肺が最多であり、RCC切除の既往がある患者で肺・胸膜病変を認めた場合は、切除後年数にかかわらず常にその転移を鑑別に挙げる必要があると考えられた教訓的症例であったため報告する。

症 例

患者：78歳，女性。

主訴：咳嗽，労作時呼吸困難。

既往歴：41歳時に帝王切開で出産。59歳時に左RCCで腎切除術。

生活歴：非喫煙者，石綿曝露歴なし。

現病歴：高血圧と不眠症で前医加療中であった。20XX

年12月に労作時呼吸困難が出現し，20XX+1年1月に前医を受診した。左胸水を認め，胸水穿刺とドレナージを施行された。ドレナージ後のcomputed tomography (CT) で胸膜に多発する隆起性病変を認め，肺癌および癌性胸膜炎を疑われたが，胸水細胞診はPapanicolaou class IIであった。確定診断がつかず，診断加療目的のため20XX+1年2月に当院に紹介となる。

入院時現症：身長158.4cm，体重71.7kg，体温35.7℃，血圧118/72mmHg，脈拍59回/min，SpO₂ 95% (室内気)。左背部にcoarse cracklesを聴取した。下腹部正中と左腹部に手術痕を認めた。

入院時検査所見 (表1)：血液検査所見ではCrの上昇とCRPの軽度上昇を認めた。腫瘍マーカーとT-SPOT，クリプトコッカス抗原は陰性であった。

胸部単純X線写真 (図1A) 前医入院時。左胸水貯留と心陰影の健側偏位を認めた。(図1B) 当院入院時。ドレナージ後。左胸水と肺野に結節陰影を認めた。

胸部CT (図2)：左胸膜直下に多発する隆起性病変を認めた。胸水と肺内にも境界明瞭な結節陰影を認めた。

入院後経過：前医でドレナージを施行されていたため，胸腔鏡施行のための胸水の量が不十分であった。そのため当院入院後に胸腔内にピールオフカテーテルを挿入し，生理食塩水1,000mLを注入後，第4病日に局所麻酔下胸腔鏡検査を施行した。内部は下葉を中心に線維性の癒着を認めた。癒着を剥離しながら胸水を除去したところ壁側胸膜に多発する白色乳頭状の病変を認めた (図3)。壁側胸膜病変の生検を施行後，背側下方に向けてドレーンを留置し，検査を終了した。排液がないことを確認し，

連絡先：城 幸督

〒204-8585 東京都清瀬市竹丘3-1-1

^a 国立病院機構東京病院呼吸器センター

^b 同 病理診断科

^c 同 泌尿器科

(E-mail: kousuke-j@oita-u.ac.jp)

(Received 8 Aug 2018/Accepted 10 Oct 2018)

表1 入院時検査所見と前医胸水所見

Hematology		Biochemistry		Serology		Pleural effusion	
WBC	5,000/ μ L	TP	6.9 g/dL	CRP	2.77 mg/dL	Cytology	Class II
Neut	62.3 %	Alb	3.5 g/dL	BNP	45.1 pg/mL	TP	5.3 g/dL
Eos	3.4 %	AST	16 U/L	KL-6	243 U/mL	LDH	126 U/L
Lym	28.1 %	ALT	10 U/L	CEA	1.8 ng/mL	Glu	112 mg/dL
Mon	4.8 %	ALP	250 U/L	CA19-9	17.5 U/mL	ADA	18.4 U/L
Bas	1.4 %	LDH	173 U/L	CYFRA	0.8 ng/mL		
RBC	466×10^4 / μ L	CPK	67 U/L	T-SPOT	(-)		
Hb	12.3 g/dL	BUN	16.7 mg/dL	<i>Cryptococcus</i> Ag	(-)		
Ht	39.9 %	Cr	1.2 mg/dL				
Plt	27.4×10^4 / μ L	Na	141 mmol/L				
		K	4.2 mmol/L				
		Cl	104 mmol/L				

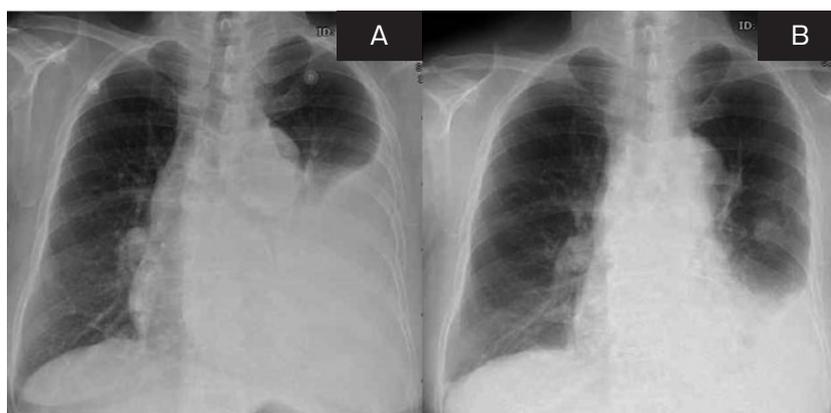


図1 胸部X線写真。(A) 前医入院時. 左胸水貯留と心陰影の健側偏位を認めた。(B) 当院入院時. 前医によるドレナージ後. 左肺野に結節陰影を認めた.

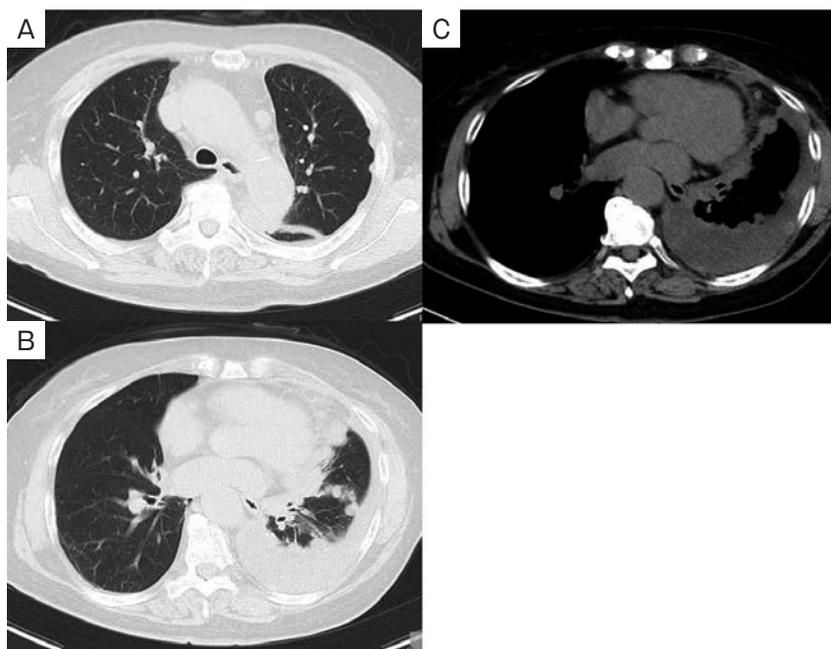


図2 胸部CT。(A, B) 肺野条件. 左胸膜直下に隆起性病変を認めた. 肺野にも境界明瞭な結節陰影を認めた。(C) 縦隔条件. 胸水貯留を認めた.

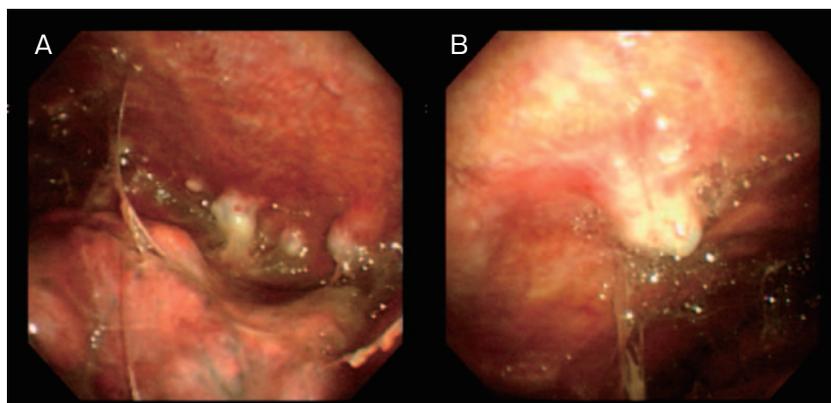


図3 胸腔鏡所見. (A, B) 線維性の癒着と壁側胸膜に大小不同の白色結節病変を認めた.

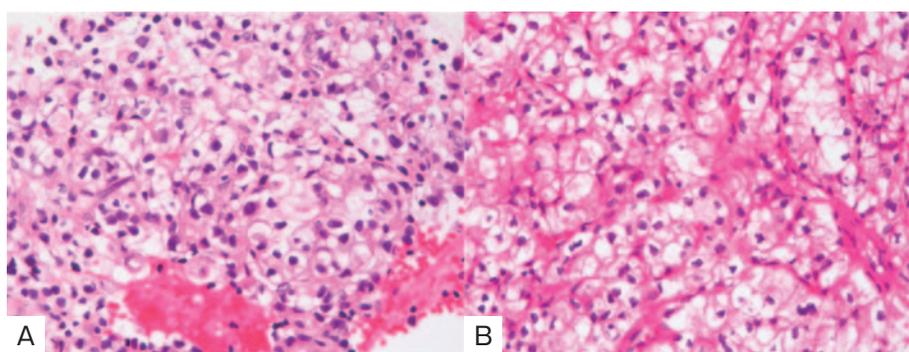


図4 病理組織所見. (A) 胸膜生検組織. Hematoxylin-eosin (HE) 染色 (対物高倍率). (B) 19年前の腎細胞癌切除標本. HE染色 (対物高倍率). ともに淡明な細胞質とクロマチンの濃い核を有する細胞が集塊を形成し, 組織学的に類似する所見を認めた.

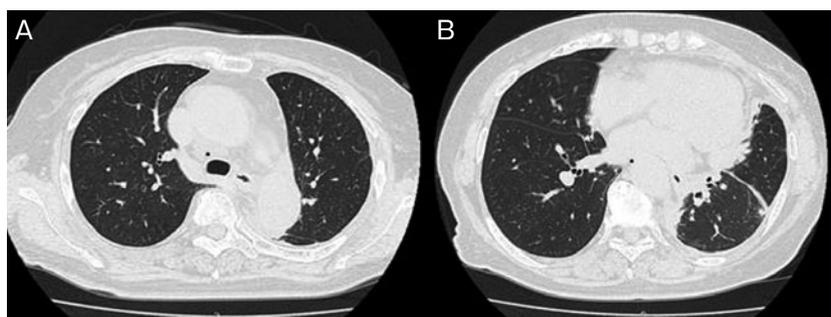


図5 胸部CT. パゾパニブ導入後. (A) 胸膜隆起性病変は縮小している. (B) 肺転移病変も縮小し, 胸水も減少している.

第9病日にドレーン抜去し, 第12病日に退院となった. 胸腔鏡施行時に細胞診を提出し, Class IIIbであった. 胸膜生検組織の腫瘍細胞は淡明な細胞質とクロマチンの濃い核を示し, 小集塊を形成していた. この病変は19年前のRCC手術標本の組織所見と類似しており, 免疫染色ではTTF-1, calretininおよびNapsin Aが陰性であったことから淡明細胞型腎癌の胸膜転移再発と診断した(図4). 当院呼吸器センター退院後は泌尿器科外来にて進行腎癌に

対する分子標的薬であるパゾパニブ (pazopanib) 800mg/日を導入したが, 発熱と肝機能障害を認めいったん休薬, 改善後400mg/日へ減量して再開した. 治療導入後のCTでは胸膜病変の縮小を認め, 胸水の増加もみられなかった(図5). Partial response (PR) と判断して治療を継続している.

考 察

RCCは成人の癌の2~3%を占め、再発は腎切除術を行った患者の25%に認める。そのなかの78%が術後5年以内の再発である¹⁾。

これまでの文献では明確な術後年数の規定はないが、術後長期無増悪生存期間を経て初めて再発病変を認めることを遅発性再発 (late recurrence) と記述している^{2)~4)}。遅発性再発を呈する悪性腫瘍としてRCCと皮膚悪性メラノーマ (cutaneous malignant melanoma : CMM) の2つがある。後方視的な多施設の共同研究で470人のRCC切除術を行った患者のうち30人 (約6.4%) に遅発性再発を認め、その発症の予測因子としてはリンパ節転移が唯一の因子であり、転移部位は肺が最多であった³⁾。肺転移病変の場合 performance status良好、無病期間が長いなどの条件を認めれば、外科的切除により完全切除を行った場合、不完全切除よりも5年生存率の向上が得られており、転移巣切除術は推奨されている⁵⁾。また昨今は転移性淡明細胞型腎癌に対して分子標的薬であるスニチニブ (sunitinib) やパゾパニブが一次治療として推奨されている⁶⁾。本症例では多発胸膜転移を認め、完全切除が困難と判断し、パゾパニブを導入した。

遅発性再発の発症機序として tumor dormancy (腫瘍休眠) という概念が提唱されている。Dormancyは特にRCCとCMMによく起きると考えられている。Dormancyとは癌細胞が非増殖期の状態にあることや静止期の延長による細胞周期の停滞である⁷⁾。基礎研究では免疫調節薬が腫瘍の細胞周期に影響を与え⁸⁾、免疫機能と腫瘍増殖の均衡がdormancyをもたらずと推測されている⁹⁾。免疫機能低下が契機となり、均衡が破れて潜在性の病変が増大し、顕在化すると考えられている¹⁰⁾。さらに本症例では、19年前に前医で施行した原発巣切除時の手術記録および病理組織検査報告書によると、肉眼所見では腎門部リンパ節の腫脹はみられたが、術後stageはpT2bN0M0であり、郭清した範囲で再発予測因子であるリンパ節の転移を認めなかった。このことも本症例において長期無増悪生存期間を得られた一因となったと考えられた。

本症例のように19年に及ぶ長期無増悪生存期間を経た後に転移病変が顕在化した例を鑑みると、RCCの術後は生涯にわたる経過観察が必要とされる。しかし何十年にも及ぶ同一施設や医師による経過観察の継続は現実的に困難であることが予想される。RCCの切除既往があり、

肺や胸膜転移と思われる病変が出現した場合は切除後年数にかかわらず、RCCの転移を鑑別に挙げることは泌尿器科医のみならず、癌治療に携わる呼吸器内科医にも周知すべきことと考える。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して申告なし。

引用文献

- 1) Yücel ÖB, et al. 22-year survival following radical nephrectomy and several metastasectomies in a case of renal cell carcinoma. *Turk J Urol* 2017; 43: 216-9.
- 2) Gutman M, et al. Late recurrence of stage I malignant melanoma. *J Surg Oncol* 1989; 42: 96-8.
- 3) Miyao N, et al. Late recurrence of renal cell carcinoma: retrospective and collaborative study of the Japanese Society of Renal Cancer. *Urology* 2011; 77: 379-84.
- 4) Payandeh M, et al. Differences in prognostic factors between early and late recurrence breast cancers. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16: 6575-9.
- 5) Kanzaki R, et al. Long-term results of surgical resection for pulmonary metastasis from renal cell carcinoma: a 25-year single-institution experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 39: 167-72.
- 6) 日本泌尿器科学会腎癌診療ガイドライン2017年版作成委員会. 腎癌診療ガイドライン2017年版. 2017; 61-4.
- 7) Friberg S, et al. Cancer metastases: early dissemination and late recurrences. *Cancer Growth Metastasis* 2015; 8: 43-9.
- 8) Fan YZ, et al. Thymopentin (TP5), an immunomodulatory peptide, suppresses proliferation and induces differentiation in HL-60 cells. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1763: 1059-66.
- 9) Al-Tameemi M, et al. Evasion of tumours from the control of the immune system: consequences of brief encounters. *Biol Direct* 2012; 7: 31.
- 10) Cozar JM, et al. Late pulmonary metastases of renal cell carcinoma immediately after post-transplantation immunosuppressive treatment: a case report. *J Med Case Rep* 2008; 2: 111.

Abstract**A case of late recurrence of pulmonary and pleural metastases from renal cell carcinoma diagnosed using thoracoscopy under local anesthesia 19 years after radical nephrectomy**

Kousuke Jo^a, Masahiro Ohgiya^a, Masahiro Shimada^a,
Yoshiteru Morio^a, Masashi Kitani^b and Kenji Seguchi^c

^aCenter for Pulmonary Diseases, National Hospital Organization Tokyo National Hospital

^bDepartment of Pathology, National Hospital Organization Tokyo National Hospital

^cDepartment of Urology, National Hospital Organization Tokyo National Hospital

A 78-year-old female was admitted to our hospital for diagnosis of pleural effusion. She had undergone a left nephrectomy because of renal cell carcinoma (RCC) at the age of 59 years. Computed tomography showed left pleural effusion, multiple lesions on the left pleura, and nodules in the left lung. Biopsy of pleural lesions was undertaken with thoracoscopy. The pathological findings were compatible with those of tissue from her RCC 19 years ago. Late recurrence is a specific feature of RCC so that not only urologists but also internists must consider a possibility of recurrence of RCC in the differential diagnosis of pulmonary and pleural metastases, regardless of the number of years since nephrectomy for RCC.