

腎摘19年後に膵, 皮膚転移を認めた腎細胞癌の1例

平鹿総合病院外科, 秋田大学医学部第1病理*, 同 第2外科**

本山 悟 寺島 秀夫 松岡 富男

斉藤 昌宏* 阿保七三郎**

腎細胞癌の膵および皮膚への転移は他部に比べて極めてまれである。今回我々は右腎細胞癌にて右腎摘出後, 19年経過してから膵, 皮膚転移を認めた67歳の女性の1例を経験した。腎細胞癌根治手術後, 5年以上経過してから膵転移を生じたのは, 著者の検索しえたかぎりでは自験例を含めて18例であり, 膵, 皮膚への同時性転移に関しては2例目の報告である。診断にあたり non functioning islet cell tumor との鑑別に苦慮したが, 病理学的に神経分泌顆粒がないことによって, 腎細胞癌の転移巣であると断定した。その転移経路の確認は得られなかったものの, 血行性転移が最も考えられた。また slow growth を示した要因として, 腎細胞癌そのものの特性, 患者の年齢, 性, 免疫状態, 化学療法施行などの影響が考えられた。

Key words: renal cell carcinoma, pancreas metastasis, skin metastasis

緒言

腎細胞癌は血行性に肝・肺・骨に転移しやすく, 膵・皮膚への転移はまれである。今回我々は右腎細胞癌にて右腎摘出後19年間経過し, 膵臓および腹壁皮下に同時性転移をきたした1例を経験した。癌の natural history の観点からも示唆に富む症例である。本症例をもとに, ①腎細胞癌の膵臓転移に関する総括, ②転移か膵原発腫瘍かの鑑別上の問題点, ③切除手術から5年以上経過した遠隔期に遅発転移をきたした病態の3点について検討を加えたので報告する。

症例

患者: 67歳, 女性

既往歴: 1972年右腎細胞癌にて右腎摘出術を受けた。ほかに舌肉芽腫, 白内障, 骨盤骨折の既往がある。

現病歴: 1991年6月胃集団検診にて胃壁外病変を指摘され近医受診, 膵頭部に腫瘤を認めたため精査目的にて当院紹介となった。

入院時現症: 身長150.6cm, 体重44kg。理学所見上, 臍上部に3cm大の皮下腫瘤を触知したがほかに所見はなかった。

入院時検査成績: 血液, 生化学検査上とくに異常はなく, 腫瘍マーカーは carcinoembryonic antigen (CEA), α -fetoprotein (AFP), carbohydrate antigen

19-9 (CA19-9), elastase 1, Duke pancreatic monoclonal antigen type 2 (DUPAN-2), pancreatic oncofetal antigen (POA) それぞれ正常範囲であった。血清ホルモン値は Insulin, Gastrin, Glucagon, Vasoactive intestinal polypeptide 共に正常範囲を示し, Growth hormone 0.55ng/ml, Cortisol 4.4 μ g/ml と軽度上昇を示していた。経口糖質負荷試験は正常型を示した。

腹部超音波: 膵頭部に28×26mm, 膵体部に38×30mmの境界明瞭で均一の hypoechoic mass を認めたが, 膵管の拡張はなかった。また臍上部腹壁皮下に23×18mmの Hypoechoic mass を認めた。

腹部 computed tomography: 同一部位に腫瘤を認め, よく enhance されていた (Fig. 1)。

逆行性胆膵管造影: 膵頭部ならびに膵体部膵管の狭窄, 断裂を認めた。

腹腔動脈造影: 胃・十二指腸動脈, 脾動脈よりの腫瘍濃染像が認められ, また静脈相での pooling も認められた。

以上より非機能性膵内分泌腫瘍およびその皮膚転移, あるいは腎細胞癌の膵および皮膚転移と診断した。

手術および所見: 1991年10月8日, 膵腫瘍に対して膵体尾部切除, 膵頭部腫瘍摘出術を, 腹壁皮下腫瘍に対しては周囲組織を含めた腫瘍摘出術を行った。膵頭部腫瘍は30×23×21mm, 膵体部腫瘍は30×40×30mmであり, 周囲への浸潤は認められなかった。また腹壁

<1993年9月8日受理> 別刷請求先: 本山 悟
〒010 秋田市本道1-1-1 秋田大学医学部第2
外科

Fig. 1 Abdominal CT showed two masses in pancreas and solitary skin metastasis which were enhanced strongly.



皮下腫瘍は $15 \times 20 \times 13$ mm 大で血流に富んでいた。

病理所見：Hematoxylin-Eosin 染色で脾腫瘍は円形で豊かな胞体を持つ Atypical Cell が索状、腺管状に配列，増殖し，また洞様毛細血管の介在が目立ち，一部は拡張しうっ血を伴っていた。19年前の腎明細胞癌の組織像（胞巢型，通常型，淡明細胞亜型，異型度 1）と同一と考えられ腎明細胞癌の転移が最も疑われた（Fig. 2）。脾島腫瘍も否定できないため，酵素抗体法によりホルモン産生能についても検索したが Insulin, Somatostatine, Pancreatic polypeptide, Glucagon, Adrenocorticotrophic hormon いずれも陰性であった。また電顕の検索でも腫瘍細胞内に神経分泌顆粒は認められず，microvilli が発達した腺腔構造を認め，腺癌の特徴を示していた（Fig. 3）。また腹壁腫瘍も脾腫瘍と同様であり，これらの所見から腎明細胞癌の転移と確定できた。

考 察

腎細胞癌は血行性に肺，肝，骨に転移することが多く，脾への転移はまれである。脾転移の頻度に関しては多数の報告がなされているが，Abrams ら¹⁾による剖検1,000例の検討では6%であり，Klugo ら²⁾は101例中2.8%に脾転移を認めたと報告している。さらに大西ら³⁾によれば，その転移は2年以内に生じ，5年以降

Fig. 2 Rt) Histological findings of renal cell carcinoma which was resected 19 years ago (alveolar type, common tupe, clear cell subtype, grade 1). Lt) Histological findings of pancreatic tumors.

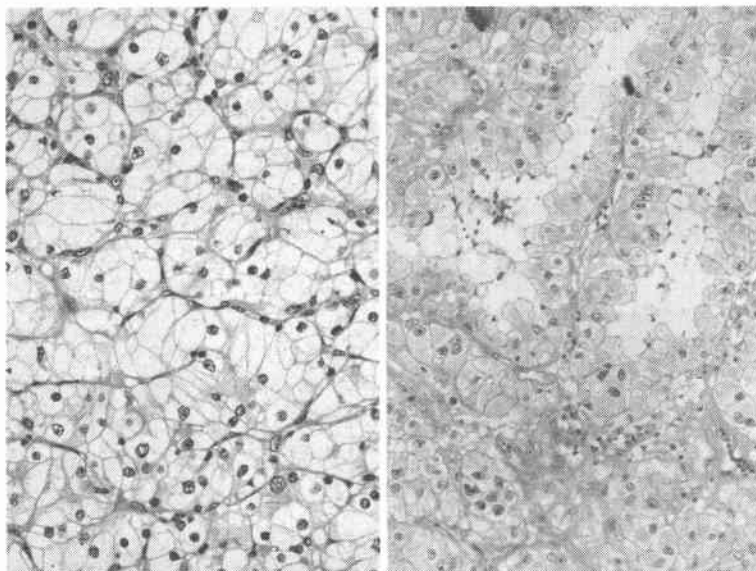
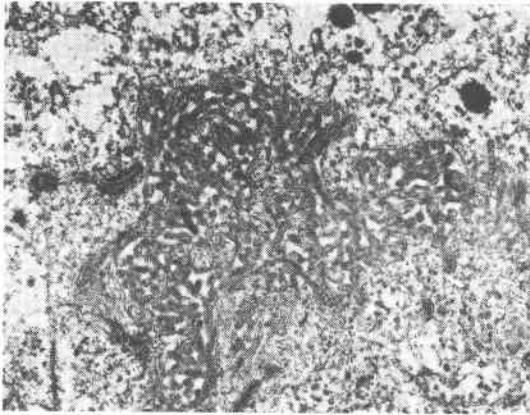


Fig. 3 In electron-microscopic examination, tumors revealed renal cell carcinoma and have not neurosecretory granule.



の転移は3.3%に過ぎない。しかし腎細胞癌の中には根治手術後5年以上経てからその転移巣が発見されることがしばしばある。我々が検索しえたかぎりでは、腎摘出後5年以上経過してから膵転移をきたした症例は

自験例を含めて18例^{4)~17)}であった(**Table 1**)。18例の平均年齢は 59.6 ± 8.4 歳、男性12例、女性6例、腎摘出から膵転移発見までの期間は平均 11.3 ± 5.0 年であった。転移部位は、単発例は10例で、頭部5例、体部1例、体尾部1例、尾部3例であった。多発例中多結節例は5例で、頭部体部2例、体部尾部2例、全体1例、また全体びまん病巣は3例であった。原発腎細胞癌の部位は右側9例、左側8例、不明1例であり、腎細胞癌部位と膵転移部位との間に関連性は認められなかった。転移経路に関しては血行性かリンパ行性かあるいは直接浸潤のいずれか、その転移経路については明らかでない。膵遅発転移例を検討すると膵以外に転移を認めるものが少ないこと、リンパ節転移をほとんど認めないこと、腎左右別による転移部位に差を認めないことなどより、原発巣より特異的に膵へ血行性転移していた微小病巣が、slow growthし、ある程度の大きさとなった時点で発見されたものと考えられる。

腎細胞癌には rapid growing type と slow growing type が存在することが知られており、腎細胞癌の生存率は5年生存後も徐々に低下し、里見ら¹⁸⁾は5年生存

Table 1 Reported case of metastatic renal cell carcinoma to the pancreas recognized more than 5 years after nephrectomy

Author	Year	Age	Sex	Primary site of RCC	Years after nephrectomy	Metastatic site of pancreas		Other metastasis	Therapy	Prognosis
Jenssen	1952	64	M	lt-kidney	14Y	head	solitary	(-)	PD	9M alive
Franciosi	1969	61	M	lt-kidney	13Y	head	solitary	lung, kidney	PO	3M death
Guttman	1972	66	M	rt-kidney	13Y	head	solitary	(-)	TP	3.5M death
Hermanutz	1977	60	M	lt-kidney	14Y	head	solitary	(-)	PD	19D death
Tongio	1977	48	M	rt-kidney	12Y	total	diffuse	lung	chemotherapy	unknown
Tongio	1977	58	M	lt-kidney	7Y	total	multiple nodule	liver	no therapy	unknown
Tongio	1977	69	F	lt-kidney	5Y	head, body	multiple nodule	liver, kidney, thyroid	no therapy	unknown
Wittington	1982	62	M	rt-kidney	18Y	tail	solitary	(-)	radiation	unknown
Rumancik	1984	63	F	unknown	17Y	total	diffuse	lympho node	unknown	1Y8M alive
Audisio	1985	46	F	rt-kidney	20Y	head	solitary	(-)	PD	1Y alive
Hirano	1988	66	F	rt-kidney	10Y	body	solitary	(-)	DP	2Y alive
Kubo	1988	69	M	rt-kidney	8Y	body-tail	multiple nodule	(-)	DP	1Y alive
Strijk	1989	59	M	lt-kidney	5Y	total	diffuse	thyroid	PO	1Y8M alive
Strijk	1989	39	M	rt-kidney	7Y	tail	solitary	skin	DP	1Y alive
Tabata	1989	58	M	lt-kidney	7Y	body-tail	solitary	(-)	DP	1Y6M alive
Terashima	1990	65	F	rt-kidney	7Y	body-tail	2 nodule	(-)	DP	1Y1M alive
Gohji	1990	52	M	lt-kidney	6Y10M	tail	solitary	(-)	DP, interferon	6Y10M alive
Present case	1992	67	F	rt-kidney	19Y	head, body	2 nodule	skin	PP	1Y6M alive

RCC: renal cell carcinoma, M: male, F: female, rt: right, lt: left, Y: year, M: month, D: day, TP: total pancreatectomy, PD: pancreatoduodenectomy, DP: distalpancreatectomy, PP: partial pancreatectomy, PO: palliative operation

率48%, 10年生存率36%, 15生率27%と報告している。また阿部ら¹⁹⁾は腎細胞癌の tumor doubling time (以下 TDT) は一般的に155日であり, 比較的 slow growth であると報告している。本症例の場合, 仮に1972年の腎摘出の時点で膵臓に1mm 大の転移が存在し, 約19年で30mm 大まで一定速度にて発育したと仮定すると TDT は約445日と算出される。阿部らの報告と比較して本症例の TDT はその約3倍と長く, 増殖速度の極めて遅いタイプと考えざるをえない。

ところで Schiff ら²⁰⁾は腎細胞癌では腫瘍と宿主との間に強い免疫学的相互作用が働いており, 若年者発症で術後長期間にわたり転移が発見されなかった症例はこの免疫現象の表れであると指摘している。つまり, Schiff らの立場は, 生体の免疫能により制御されていた転移巣の癌細胞が免疫能の低下にともない増殖を開始するものと解釈される。この考え方に基つけば, 本症例は手術時49歳と比較的若く, 免疫能も維持されていたために微小転移巣の増殖は制御され, 拘束状態にあったが, 加齢に伴う免疫能低下によって自己制御しえなくなり, 増殖しはじめたと解釈できる。また McNichols ら²¹⁾によると腎細胞癌の男女別5年, および10年生存率は, 男性40%, 27%に対し女性55%, 41%と女性でその予後が有意に良好であると報告している。本症例も女性であり, 女性ホルモンなどの関係も示唆された。なお1mm 大の膵臓転移巣が, 阿部らが報告するように TDT 155日で増殖したと仮定すると, 診断時の2,890日(約8年)前から増殖が開始されたと算定される。この場合, 患者の年齢は59歳で, 免疫力の低下に加え, 閉経後のホルモン環境の変化などが影響を与えていたことも想定される。また本症例では腎摘出後, 補助化学療法として5-Fluorouracil (5-FU) 6,000mg, Mitomycin C 48mg を投与されていたが, 転移巣の増殖抑制にこれら化学療法に関与も当然考えなければならない。以上, 本症例で腎摘出後19年目に膵臓転移巣が30mm 大で発見された成因として, ①通常の腎細胞癌に比べて slow growth であること (TDT 445日), ②自己免疫能により制御されていた微小転移巣が, 加齢に伴う生体の内部環境の変化にともない増殖が開始されたこと, ③術後の化学療法に関与なども考えられた。なお, 膵, 皮膚への同時性転移は極めてまれであり, その報告は本例で2例目となる。腎摘出術は Bergmann-Israel 斜切開法で行われており, 手術時の皮膚への implantation は考えられないので, 転移経路, 転移様式としては膵転移同様血行性転

移が考えられた。

診断面について原発性膵癌との鑑別には動脈造影が有用であったが, とくに転移性膵癌と同様に多血管性を示す non functioning islet cell tumor との鑑別が問題となる。しかし電頭像による神経分泌顆粒の有無がその鑑別に有用であった。なお参考となるべき腫瘍マーカーについては CEA, CA19-9, フェリチンいずれも陰性であった。

腎細胞癌の転移巣の治療については, 転移巣が孤立性病変の場合, 外科的に切除することが最も望ましいことは論を待たない。化学療法については5-FU, Interferon, さらに in vitro では Adriamycin の有効性が報告されている。

本症例においても転移巣を切除した後, UFT® 400 mg/day の経口投与を継続しているが約1年6カ月経過した現在再発の徴候もなく順調に経過している。

文 献

- 1) Abrams HL, Spiro R, Goldstein N: Metastases in carcinoma. Analysis of 1000 autopsied cases. *Cancer* 3: 74-85, 1950
- 2) Klugo RC, Detmers M, Stilet RE et al: Aggressive versus conservative management of stage IV renal cell carcinoma. *J Urol* 118: 244-246, 1977
- 3) 大西哲朗, 町田豊平, 増田富士男ほか: 腎細胞癌の術後転移に関する臨床および病理組織学的検討。日泌会誌 75: 681-687, 1984
- 4) Jenssen E: A metastatic hypernephroma to the pancreas. *Acta Chir Scand* 104: 177-180, 1952
- 5) Francioosi RA, Russo JF: Renal cell carcinoma metastatic to the pancreas thirteen years following nephrectomy. *Mil Med* 134: 200-203, 1969
- 6) Guttman FM, Ross M, Lachance C: Pancreatic metastasis of renal cell carcinoma treated by total pancreatectomy. *Arch Surg* 105: 782-784, 1972
- 7) Hermanutz KD, Sonnenberg GE: Spätmetastasierung eines hypernephroiden nieren karzinoms in das pankreas mit tumoreinbruch in das duodenum. *Fortschr Rontgenstr* 127: 595-597, 1977
- 8) Tongio J, Peruta O, Wennger JJ et al: Métastases duodénales et pancréatiques du néphro-épithéliome. *Ann Radiol* 20: 641-647, 1977
- 9) Whittington R, Moylan DJ, Dobelbower RR et al: Pancreatic tumours in patients with previous malignancy. *Clin Radiol* 33: 297-299, 1982

- 10) Rumancik WM, Megibow AJ, Bosniak MA et al: Metastatic disease to the pancreas: Evaluation by computed tomography. *J Comp Assist Tomogr* 8: 829-834, 1984
- 11) Audisio RA, La Monica G: Solitary pancreatic metastasis occurring 20 years after nephrectomy for carcinoma of the kidney. *Tumor* 71: 197-200, 1985
- 12) 平野 誠, 道伝研司, 伴登宏行ほか: 10年後に膵転移をきたした腎細胞癌の1例. *胆と膵* 9: 233-237, 1988
- 13) 久保公三, 森田 稔, 溝江純悦ほか: 腎癌術後8年目に膵転移をきたした1例. *臨放線* 36: 509-512, 1991
- 14) Strijk SP: Pancreatic metastases of renal cell carcinoma: report of two cases. *Gastrointest Radiol* 14: 123-126, 1989
- 15) 田畑知己, 黒田嘉和, 西松信一ほか: 腎細胞癌の膵転移の1切除例. *膵臓* 6: 245-250, 1991
- 16) 寺島雅典, 安部彦満, 菅 一徳ほか: 膵転移, 胆嚢転移を認めた腎癌の2例. *日消外会誌* 23: 1952-1956, 1990
- 17) Gohji K, Matsumoto O, Kamidono S: Solitary pancreatic metastasis from renal cell carcinoma. *Acta Urol Jpn* 36: 677-681, 1990
- 18) 里見佳昭: 腎細胞癌の長期予後とその特性. *医のあゆみ* 153: 399-402, 1990
- 19) 阿部功一, 井坂茂夫, 岡野達弥ほか: 腎細胞癌の成長速度. *日癌治療会誌* 25: 2285, 1990
- 20) Schiff MJ, Herter G, Lytton B: Renal adenocarcinoma in young adults. *Urology* 25: 375-359, 1985
- 21) McNichols DW, Segura JW, DeWeerd JH: Renal cell carcinoma: long-term survival and late recurrence. *J Urol* 126: 17-23, 1981

A Case of Renal Cell Carcinoma Metastasizing to Pancreas and Skin 19 Years after Nephrectomy

Satoru Motoyama, Hideo Terashima, Tomio Matsuoka, Masahiro Saito* and Shichisaburo Abo**

Department of Surgery, Hiraka General Hospital

First Department of Pathology* and Second Department of Surgery**, Akita University School of Medicine

A case of renal cell carcinoma, that metastasized to the pancreas and skin is reported. The patient was a 67-year-old woman who relapsed 19 years after surgical treatment of the primary lesion and was diagnosed to have two metastatic pancreatic tumors and a solitary subcutaneous nodule. As dissemination of this malignancy to the pancreas occurs infrequently after radical surgery, only 17 cases of this type of recurrence have been documented in the literature. Surgical resection of the metastatic pancreatic tumor as well as the skin lesion was successfully carried out in this case.

Reprint requests: Satoru Motoyama Second Department of Surgery, Akita University of Medicine
1-1-1 Hondo, Akita, 010 JAPAN