

腎細胞癌異時性膵内多発転移に対する膵全摘の1例

広島大学医学部第1外科, 広島大学医学部附属病院総合診療部*

津村 裕昭 児玉 節 横山 隆* 竹末 芳生
村上 義昭 立本 直邦 赤木 真治 松浦雄一郎

57歳の男性の極めてまれな腎細胞癌異時性膵多発転移の切除例を経験した。患者は1985年に他院で腎細胞癌にて右腎部分切除術を受けており、経過観察中の1994年10月腹部超音波検査で膵腫瘍を指摘された。Enhanced CT では境界やや不明瞭な不均一に造影される膵全体の多発腫瘍を認めた。MRI では T1強調像で iso intensity, T2強調像で不均一な high intensity を示した。血管造影では動脈相早期より濃染する腫瘍陰影を認め、静脈相では膵内静脈系を介して早期に門脈系が造影された。ERP では主膵管の多発性の狭窄像、尾側膵管の拡張を認め、brushing による細胞診にて class 2, 異型細胞は p53 に軽度に染色され、内分泌由来の悪性腫瘍は否定された。以上より腎細胞癌異時性膵多発転移の診断のもと膵全摘、D1郭清を行った。本稿では文献的報告例の集計に考察を加えて報告する。

Key words: renal cell carcinoma, metastatic pancreatic cancer

はじめに

腎細胞癌膵転移 (以下、本腫瘍と略す) の切除例は、1952年の Jenssen¹⁾の報告以来現在までに38例の報告を数えるに過ぎない。本腫瘍を念頭においた診断はことに膵内分泌腫瘍との鑑別上重要である。本稿では自験例の報告に加え文献的報告例の集計による若干の考察を行った。

症 例

症例: 57歳, 男性

主訴: 自覚症状なし。

家族歴: 特記事項なし。

既往歴: 1985年より糖尿病, 高脂血症で加療中であった。同年4月, 他院にて右腎腫瘍の診断のもと左腎部分切除術を受けた (腎細胞癌: alveolar type, clear cell subtype, grade 2)。

現病歴: 1994年10月, 腹部超音波検査で膵尾部に腫瘍を指摘され, computed tomography (以下, CT と略す) でも同部に約2cm 大の腫瘍が認められ, 同年12月に精査目的にて当院入院となった。

入院時現症: 胸部 X 線, 心肺機能は正常。

血清学的検査: FBS=285mg/dl と血糖コントロールが不良なほかは異常を認めなかった。腫瘍マーカーでは CEA, CA19-9, Elastase-1, Span-1, Dupan-2な

ど陰性であった。血中内分泌ホルモン検査では血中インスリン, グルカゴン, ガストリン, カルシトニン, セロトニンのいずれも正常範囲内であった (Table 1)。

CT 検査: 膵頭部から尾部にかけて, 4か所に境界不明瞭で不均一に enhance される腫瘍陰影が認められた (Fig. 1)。

内視鏡的逆行性膵管造影検査 (endoscopic retrograded pancreatography; 以下 ERP と略す): 膵頭部において主膵管の狭窄, 尾側膵管の拡張および尾部主膵管の狭窄像が認められた。

内視鏡的超音波検査 (endoscopic ultrasonography; 以下, EUS と略す): 膵全体に境界やや不鮮明, 比較的 homogeneous な low echoic mass (最大径38 mm) が5個確認された。リンパ節腫大は認めなかった。

Magnetic resonance imaging 検査 (以下, MRI と略す): 腫瘍部は T1強調像で iso intensity, T2強調像で不均一な high intensity, gadonium による造影では強く enhance を受けた (Fig. 2)。

血管造影検査: 膵全体7か所に動脈相早期より強度の濃染を示す hyper vascular な腫瘍陰影が認められ, 静脈相においては膵内静脈系を介して早期に門脈に流入していた。腫瘍血管の辺縁は unclear であり周囲への浸潤性進展が疑われた (Fig. 3)。

以上より膵全体に多発した非機能性悪性膵内分泌腫

<1997年5月21日受理>別刷請求先: 津村 裕昭
〒734 広島市南区霞1-2-3 広島大学医学部第1外科

Table 1 Laboratory data of the patient

Peripheral blood		Pancreas enzyme	
WBC	6,600 /mm ³	s-AML	89 IU/ml
RBC	504 × 10 ⁴ /mm ³	Elastase-1	170 ng/ml
Hct	46.9 %	Tumor marker	
Plt	17.1 /mm ³	CEA	0.6 ng/ml
Serum blood		CA19-9	9 U/ml
TP	7.6 g/dl	TPA	52 U/ml
Alb	4.1 g/dl	Span-1	25 U/ml
BUN	16 mg/dl	Dupan-2	25 U/ml
Crea	0.55 mg/dl	Serum endocrine hormon	
T-bil	0.6 mg/dl	Insulin	11 μU/ml(3-18)
GOT	14 IU/L	Glucose	144 pg/ml(70-160)
GPT	28 IU/L	Gastrin	167 pg/ml(42-200)
ALP	186 IU/L	Calcitonin	34 pg/ml(56±19)
LDH	260 IU/L	Serotonin	11.6 μg/ml(10-30)

Fig. 1 Enhanced CT showed multile metastatic tumors of pancreas (arrow).



瘍と腎細胞癌膵転移の鑑別が困難なまま手術を施行した。

手術所見：膵頭部から尾部にかけて3個の固い腫瘤を触知し、膵頭部は全体に硬く慢性膵炎様であった。周囲組織浸潤および後腹膜腫瘍浸潤は認められず、術中迅速病理にてリンパ節転移も認めなかった。また肝・胆道系にも異常を認めなかった。膵癌取扱い規約²⁾に準じ、TP-DU-D₁；Phbt, TS₂, 結節型, S₁, RP₀, CH₀, DU₀, PV₀, A₀, PL(-), P₀, H₀, N(-), M₀であり、Surgical Stage III, Curability Aと診断した。膵全摘およびD₁郭清を行った。摘出標本では膵頭部から尾部にかけて大小7個の腫瘤を確認できた。断面には一部に出血巣が認められた。

病理組織所見：強拡大で淡明な胞体を有した腫瘍細胞が胞巣を形成した充実性増生が認められた。弱拡大では腫瘍は間質において拡張した毛細血管を有する胞巣状構築をなし、一部には腺管形成が認められた(Fig.

4)。免疫組織染色では、NSE染色が弱陽性を示したもののinsulin, glucagon, chromogranin A, somatostatin, pancreatic polypeptide, gastrin染色は総て陰性であった。これらの所見から alveolar type, clear cell subtypeの renal cell carcinomaと診断した。

膵癌取扱い規約に準ずると、alveolar type, n₀, t₂, ly₂, v₂, s₁, rp₁, ch₀, du₀, pv₀, a₀, ne₀, mpd(+), pl(-), bdw(-), ew(-)であり、conclusive stage IIIであった。9年前に切除した腎細胞癌の膵内多発転移と診断された。術後3か月の現在経過良好である。

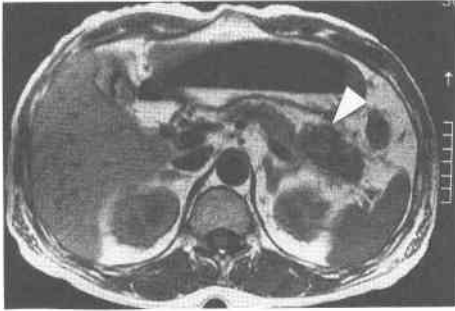
考 察

転移性膵癌の頻度は膵悪性腫瘍の12%といわれ³⁾, その原発は副腎, 胆道, 胃癌の頻度が高く, 27.8~29.5%を占める⁴⁾。一方, 腎細胞癌の転移先臓器として膵転移は, 剖検例を含めても全腎細胞癌の僅か3~6%と, 肺, 骨, 肝などへの臓器転移に比較してまれである⁴⁾。臨床的にその転移が確認された例はさらにまれであり, 切除例となると極めて報告が少ない。1996年1月の時点で著者らが集計しえた限りでは, 自験例を含めて本邦報告例24例³⁾⁴⁾⁸⁾¹²⁾, 欧米報告例14例^{1)5)6)9)~11)}を確認できたにすぎなかった。本稿ではこれらの集計から得られた知見を記述して本腫瘍の特徴を考察した (Table 2)。

膵切除時の年齢分布は39歳から79歳, 平均61.3歳, 男女比は21:17であり, いずれも原発性膵癌との間に差を認めなかった⁴⁾。原発腎細胞癌の左右差では左側17例, 右側16例, 両側5例であり, 有意な傾向は認めなかった。膵転移巣の占居部位別では頭部12例, 体部5例, 尾部7例, 体尾部7例, 全体7例であり, 原発

Fig. 2 Magnetic resonance imaging; Tumors were demonstrated as iso density in T1-imaging, as heterogenous high density in T2-imaging, and enhanced in Gd enhancement (arrow).

T1-imaging



T2-imaging



Gd-enhanced

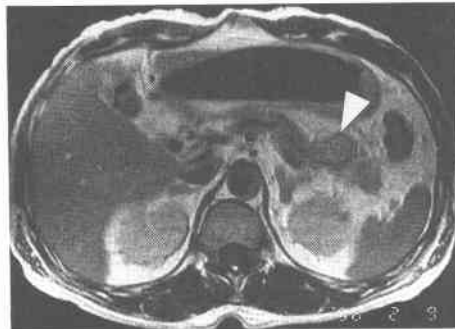


Fig. 3 Angiography; 7 hypervascular tumors showing strong staining were recognized in whole pancreas in early artery phase and they were draining to portal vein in early venous phase.

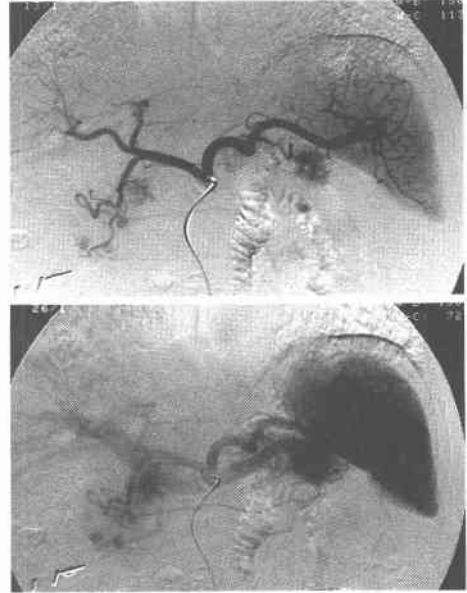
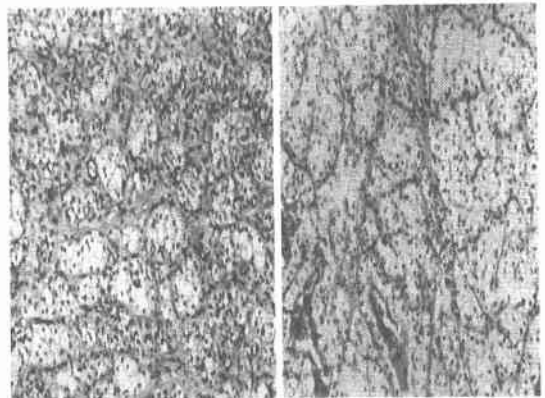


Fig. 4 Microscopically, the tumor cells are large; the appearance of the cytoplasm are optically clear, with sharply outlined boundaries ($\times 120$, Hematoxylin-Eosin dye). The nuclei are centrally located. The pattern of growth is predominantly solid, with formation of large nests of tumor cells separated by a stroma that is characteristically endowed with prominent sinusoid-like vessels ($\times 40$).



巣の患側と転移巣の占居部位との間に相関は認められなかった。しかし多発例11例,単発例27例と多発が29%を占め,膵原発悪性腫瘍に比して多発例が多いこと(膵内分泌腫瘍の多発例は9%)は膵内分泌腫瘍との鑑別の一助となる⁴⁾。

膵転移の経時的な発生状況から,同時性転移と異時性転移に分類すると同時性26%,異時性74%であった。異時性における腎細胞癌手術から膵転移までの期間は

3.5~25年,平均11.4年と極めて長く,腎細胞癌自体の slow growing な性質を反映していた。

Table 2 Review of the literature

variable		Synchronous metastasis (n=10)	Metachronous metastasis (n=28)
Age		61.1	61.3
Sex (M/F)		7/3	15/13
Site of renal cell carcinoma	right	4	12
	left	5	12
	bilateral	1	4
Other organ metastasis		2/10	11/28
Lymphonode metastasis (%)		2/10	2/16
Retroperitoneal invasion (%)		0/3	0/14
single/multiple		6/4	20/8
Patters of metastasis	head	3	10
	body	1	3
	tail	1	6
	body-tail	2	4
	multiple	3	5
Procedure	PD	3	6
	DP	5	17
	TP	2	5
Mean recurrence period (years)		—	11.4±5.3
Prognosis (months)		16.0	13.3

PD ; pancreato-duodenectomy. DP ; distal pancreatectomy. TP ; total pancreatectomy. Mean±S.D.

本腫瘍の画像診断上の特徴は記載が少なく明らかではないが、超音波、MRI、血管造影などからある程度まで質的診断が可能と考える。すなわち本腫瘍の超音波所見は、大海⁴⁾が低～高エコーが混在する腫瘍陰影を認めると記載しているが、自験例においてもEUSで境界やや不明瞭、homogeneousなlow echoic lesionとしてとらえられた。CTでは彼らは多結節状のlow densityな腫瘍でモザイク状にenhanceされると述べているが、本症例でも同様であった。MRIの所見はT1強調像でiso intensity, T2強調像で不均一なhigh intensity, 造影では強くenhance効果を認めるとの記述が1例だけみられたが、本症例でも同様であり、膵内分泌腫瘍との鑑別上重要な所見といえる。さらに血管造影では、腫瘍血管増生、毛細血管相での腫瘍濃染、門脈相への早期流入などの所見が本腫瘍に特異的と言われているが¹²⁾、自験例においても複数の腫瘍総てが同様の特徴を示しており、これらの所見は本腫瘍に特徴的な所見と考えられた(Fig. 2)。同じくhypervascularな腫瘍として鑑別を要する非機能性膵内分泌腫瘍および膵扁平上皮癌とは、本腫瘍において腫瘍濃染の程度がより強いこと、早期に門脈相が描出されるなどの所見で鑑別可能と考える。

局所進展の特徴は多発例が多いこと、腫瘍が比較的大きくなっても周囲組織浸潤がまれなこと、リンパ節転移がほとんど認められないことである。報告例でも26例中4例にリンパ節転移が認められるのみであった。本腫瘍の転移経路として近接臓器からの連続的波及、膵周囲リンパ節からリンパ行性転移を経て脾実質へ進入、癌性腹膜炎からの波及さらに血行性転移が考えられる。しかし報告された症例ではリンパ節転移が極めてまれなことから、本腫瘍の主な転移経路は血行性転移と考えられる。しかも同時性転移においても他臓器転移を合併する例は10例中2例であり、異時性転移においても脾転移と同時期に肺転移、肝転移が存在した例は肝転移の1例のみであり、大循環を介した転移様式のみでは説明できない。大循環を介さない転移様式として、小塚ら³⁾は膵と骨の間に静脈系に交通があることをその根拠としている。またspleno-renal shuntを経由する門脈系への流入を介した転移経路も、本腫瘍の孤立転移や肝転移の根拠として考えられる。

膵内分泌腫瘍との鑑別は組織像から明らかであるが、免疫組織染色陰性の非機能性膵内分泌腫瘍では、p53染色の染色性が鑑別の一助となる。

本腫瘍の悪性度は低く、予後は概して良好とされる。一般の転移性膵癌の予後は1~10か月、平均4.2か月とされているが、集計例では報告時点の生存例を含めて2か月から57か月、平均14.4か月であり、54%が1年以上生存している。転移時期別の予後では同時性平均16か月、異時性13.3か月であり、有意差は認められなかった。予後を規定する因子は主に肝転移、肺転移である。肺転移例で転移巣切除後に長期生存した例において肝転移に対してCDDPを中心とした肝動注塞栓化学療法が有効であったとの報告が散見されるが⁵⁾⁶⁾。いずれも報告例が少なく、治療効果の評価は定まっていない。

本腫瘍の治療法は、非切除・自然経過例の報告も少なく定まっていない。しかしリンパ節転移と周囲組織浸潤が少なくリンパ節郭清およびRpを十分にとりうること、しかもlow grade malignancyという性質を考慮すれば、著者らは現時点では切除可能であれば積極的な切除が適切と考えている。

文 献

- 1) Jenssen E: A metastatic hypernephroma to the pancreas. *Acta Chir Scand* 104: 177-180, 1952
- 2) 日本膵臓学会編: 膵癌取り扱い規約, 第4版, 金原出版, 東京, 1993

- 3) 小塚貞雄, 坪根幹夫, 滝 正: 転移性膵癌の病理学的研究. *胆と膵* 11: 1531-1539, 1980
- 4) 大海研二郎, 降倉範尚, 桑田康典ほか: 腎細胞癌の異時性膵転移の1切除例と本邦報告例の検討. *胆と膵* 16: 279-285, 1995
- 5) Strijk PS: Pancreatic metastases of renal cell carcinoma; Report of two cases. *Gastrointest Radiol* 14: 123-126, 1989
- 6) Simon PS: Pancreatic metastases of renal cell carcinoma. *Gastrointest Radiol* 14: 123-126, 1989
- 7) 岸本秀雄, 二村雄次, 岡本勝司ほか: 膵全体に転移した腎細胞癌の1切除例. *癌の臨* 31: 91-96, 1985
- 8) 大坂善彦, 加藤紘之, 中村文隆ほか: 腎細胞癌膵転移の1例. *日消外会誌* 27: 130-134, 1994
- 9) Guttman FM, Lachance C: Pancreatic metastasis of renal cell carcinoma treated by total pancreatectomy. *Arch Surg* 105: 782-784, 1972
- 10) Saxon A, Gottesman J, Doolas A: Bilateral hypernephroma with solitary pancreatic metastasis. *J Surg Oncol* 13: 317-322, 1980
- 11) Weerdenburg JPG, Jurgens PJ: Late metastases of hypernephroma to the thyroid and the pancreas. *Diagn Imag Clin Med* 53: 269-272, 1984
- 12) 石川忠則, 堀見忠司, 間島國博: 腎細胞癌膵転移の1切除例一本邦11例, 欧米13例の文献的考察一. *日臨外医会誌* 54: 1642-1647, 1993

A Resected Case of Total Pancreatectomy with Metachronous Multiple Metastasis to Pancreas of Renal Cell Carcinoma

Hiroaki Tsumura, Takashi Kodama, Takashi Yokoyama*, Yoshio Takesue, Yoshiaki Murakami, Naokuni Tatsumoto, Shinji Akagi and Yuichiro Matsuura

First Department of Surgery, School of Medicine, Hiroshima University

*Department of General Medicine, Hiroshima University Hospital

A case of renal cell carcinoma with metachronous multiple metastasis to the pancreas in a 57-year-old male is reported. He had received right partial nephrectomy 9 years earlier because of renal cell carcinoma, and multiple tumors of the pancreas were found by follow-up ultrasonography. Tumors with an unclear margin were detected in the whole pancreas by enhanced computed tomography. Tumors were detected iso intensity by T1 enhanced MRI study and heterogenous high intensity by T2 enhanced study. DSA study showed tumor stains and hypervascularity in the A-V shunt in the early period. ERP revealed multiple stenosis and occlusion of the main pancreatic duct. Tumor cells sampled by brushing of the main pancreatic duct were found to be class 2 by cytological diagnosis, and were dyed with p53. Consequently, endogenously derived tumors were neglected. Under the diagnosis of metastatic renal cell carcinoma to the pancreas, total pancreatectomy with D1 resection was performed. In this paper, we discuss about metastatic renal cell carcinoma to the pancreas reported in the literature.

Reprint requests: Hiroaki Tsumura First Department of Surgery, School of Medicine, Hiroshima University
1-2-3 Kasumi-cho, Minami-ku, Hiroshima-city, 734 JAPAN