当院における腎細胞癌膵転移症例の検討

井上裕紀[1]　安田武生[2]　松本正孝[2]　荒木麻利子[2]　中多靖幸[2]
石川　原[2]　山﨑満夫[2]　中居卓也[2]　竹山宜典[2]

[1]近畿大学医学部内科学教室（腎臓内科部門）　[2]近畿大学医学部外科学教室

抄　録

腎細胞癌の転移臓器として膵臓は比較的稀である．一方，切除例における転移性膵腫瘍の原発巣として腎臓の頻度が高いことはよく知られている．当院でも2006年から2012年の間に８例の腎細胞癌膵転移の切除症例を経験している．年齢は55歳から82歳（平均68.0歳），性別は男性３名，女性５名．膵転移の個数は単発が５例，多発が３例であり，転移部位は膵頭部が１例，体尾部が６例，びまん性が１例であった．全ての症例が原発巣切除後の異時性転移であり，転移までの期間は３年から18年（平均11.8年）で，６例が10年以上を経過してからの転移であった．腎細胞癌膵転移は無症状であることが多く，適切な画像検査による長期フォローが重要である．治療は分子標的剤療法，インターフェロン療法，化学療法，放射線療法の奏効率は低く，外科的切除により予後の改善が認められたとする報告が多い．自験例でも膵転移単独の症例は外科的切除により良好な予後が得られた症例が多く，腎癌の膵転移は積極的な手術適応になると考えられた．

Key words : 腎細胞癌，膵転移

諸　言

腎細胞癌の転移臓器として膵臓は比較的稀であり，初発から長期経過後に顕在化する症例も多く診断に難渋する場合もある．

今回，当院で経験した腎細胞癌膵転移の切除症例を供覧し，若干の文献的考察を加えて報告する．

方　法

2006年１月から2012年12月の間に当院外科にて手術施行した腎細胞癌膵転移症例は８症例であった（表）．これらの症例につき術前経過，画像診断，臨床像，術後経過や病理学的因子を後ろ向きに検討した．なお，初回手術の詳細に関しては他院手術例が大多数の上，初回手術より長期経過しており詳細が確認できない症例が大多数を占めていた．

膵転移巣に対する当科での手術適応は，患者の全身状態が耐術可能な状態であり，転移巣が膵に限局していることが原則である．膵以外の他臓器に転移が存在している場合（疑診例も含む）は経過観察中に状態が不変で，安定している症例とした．症例８については，腎細胞癌術後の肺膵同時転移をきたした症例であり，当初は根治性がないため手術適応としていなかったが，膵転移巣の増大により十二指腸狭窄をきたしたためやむなく手術施行した症例である．他の症例に関しては前述の手術適応基準を満たしていた．

成　績

年齢は55歳から82歳（平均68.0歳），性別は男性３例，女性５例であった．原発となった腎細胞癌の局在は右腎が６例，左腎が２例であり，全ての症例が原発巣切除後の異時性転移であった．原発巣は全例切除されており，施行術式は全例片腎摘出術であった．原発巣切除から転移までの期間は３年から18年（平均11.8年）で，６例が10年以上の長期経過してからの転移であった．

初発症状は膵以外への他転移フォロー中の１例を除いて腹痛などの不定愁訴，あるいは主訴なしであった．不定愁訴を初発とした症例はその精査の腹部CT検査および腹部超音波検査にて，主訴がない症例も同様に検診や既往歴フォローの際の腹部CT検査および腹部超音波検査にて膵に異常を指摘され精査となっていた．喘息の既往のある症例を除いては

大阪府大阪狭山市大野東377-2（〒589-8511）
受付　平成25年２月25日，受理　平成25年７月22日

表　当院での加療患者背景

	年齢	性別	転移までの期間(年)	初発症状	転移部位	腫瘍径(cm)	施行術式	術前状態・治療	術後経過	予後
1	82	女性	11	なし	体尾部	1.3 3.2	SPDP	特記事項なし		0ケ月生存
2	56	男性	13	なし	体部尾部	1.7 1.0	SPDP	特記事項なし		2ケ月生存
3	56	女性	7	右肩痛	体部	2.0	DP	特記事項なし	5年後残膵転移	60ケ月生存
4	63	女性	18	背部痛	尾部	1.8	DP	特記事項なし		15ケ月生存
5	66	女性	16	上腹部痛	尾部	3.8	DP	特記事項なし	8ケ月後他転移出現　化学療法(インターフェロンα療法600万単位/隔日)	78ケ月生存
6	71	女性	10	背部痛	頭部	2.2	PD	術前より遠隔転移あり 68歳左甲状腺転移(部分切除)	6ケ月後他転移出現　化学療法(sorafenib 400 mg/日)	11か月後死亡
7	77	男性	16	なし	びまん性	膵全体の腫大	TP	術前より遠隔転移あり 70歳対側腎転移(部分切除)	術後化学療法(治験治療　詳細不明)	23ケ月後死亡
8	73	男性	3	腸閉塞	頭部	2.8	PD	術前より遠隔転移あり 70歳肺転移・膵転移	術後化学療法(sunitinib 25 mg/隔日)	17ケ月後死亡

SPDP：脾臓温存膵体尾部切除術　　DP：膵体尾部切除術　　PD：膵頭十二指腸切除術　　TP：膵全摘術

造影CT検査を施行されており，典型的な早期からの腫瘍濃染像にて局在診断はなされていた．膵転移の個数は単発が5例，多発が3例であり，転移部位は頭部が2例，体尾部が5例，びまん性が1例であった．

鑑別診断としては，造影CT検査における腫瘍濃染像から膵内分泌腫瘍が挙げられており，8例中2例は超音波内視鏡による吸引組織診にて術前確定診断が得られていた．その他の症例においては既往歴から腎細胞癌膵転移を第一に考え加療に当たっていた．

施行術式は，腫瘍の局在により決定されており，膵頭部に腫瘍が存在した2例は膵頭部側切除（亜全胃温存膵頭十二指腸切除術を施行）を，体尾部側の5例では左側膵切除術を施行した．左側膵切除術は3例では脾臓合併切除を施行しているが，最近の症例は2例で脾臓温存術式を選択していた．びまん性に腫瘍が存在した1例では膵全摘術を余儀なくされていた．術後病理学的検査にて全例でclear cell typeのrenal cell carcinomaであることを確認した．

代表的な症例を2例，以下に提示する．

【症例1】

症例：56歳，男性

主訴：特になし

既往歴：13年前に右腎細胞癌に対して右腎摘出

現病歴：検診の超音波検査にて，膵体部に1.7 cm，膵尾部に1.0 cmの腫瘤を指摘され，精査加療目的に当院紹介となった．

入院時現症：腹部は平坦・軟，圧痛なし，手術痕以外特記すべき異常所見認めず．

入院時検査所見：白血球6.1×10^3/μl，赤血球4.42×10^4/μl，Hb 13.9 g/dl，ヘマトクリット42.9%，血小板11.6×10^4/μl，C-reactive protein（CRP）0.036 mg/dl，Na 146 mEq/l，K 4.6 mEq/l，Cl 110 mEq/l，BUN 11 mg/dl，クレアチニン0.97 mg/dl，血糖93 mg/dlと血液検査では大きな異常を認めなかった．

腹部造影CT検査：膵体部に直径1.7 cm，膵尾部に直径1.0 cmの造影早期より濃染する境界明瞭な腫瘤を認めた（図1a，b）．

画像検査からは，腎細胞癌膵転移や膵内分泌腫瘍が考えられたが，腎細胞癌の既往より腎細胞癌膵転移を第一に疑い，脾臓温存錐体尾部切除術を施行した．病理診断はclear cell carcinomaであった．術後2か月経過しているが大きな異常は認めていない．

図1　a：dynamic CT 造影早期．膵尾部に直径1.2 m 大の濃染する境界明瞭な腫瘤を認める．

図2　dynamic CT 造影早期．膵尾部に直径2.0 cm 大の濃染する境界明瞭な腫瘤を認める．脾動脈に隣接する．

図1　b：dynamic CT 造影早期．膵体部に直径1.7 cm 大の濃染する境界明瞭な腫瘤を認める．主膵管に隣接する．

図3　dynamic CT 造影早期．膵頭部に直径1.0 cm 大の濃染する境界明瞭な腫瘤を認める．

【症例２】
症例：56歳，女性
主訴：腹部不快感
既往歴：７年前に左腎細胞癌に対して左腎摘出
現病歴：腹部不快感のため超音波検査を施行したところ，膵尾部に直径2.0 cm 大の腫瘤を指摘され，精査加療目的に当院紹介となった．
入院時現症：腹部は平坦・軟，圧痛なし，手術痕以外特記すべき異常所見認めず．
入院時検査所見：白血球6.2×10^3/μl，赤血球4.17×10^4/μl，Hb 13.2 g/dl，ヘマトクリット38.4%，血小板28.5×10^4/μl，C-reactive protein（CRP）0.031 mg/dl，Na 143 mEq/l，K 4.0 mEq/l，Cl 103 mEq/l，BUN 14 mg/dl，クレアチニン0.76 mg/dl，血糖101 mg/dl と異常所見を認めなかった．
腹部造影 CT 検査：膵尾部に直径2.0 cm の造影早期より濃染する境界明瞭な腫瘤を認めた（図２）．

腎細胞癌膵転移の術前診断にて脾臓合併膵体尾部切除術を施行した．病理診断は clear cell carcinoma であった．補助化学療法は施行せず経過観察していたところ術後60か月後の腹部造影 CT 検査にて膵頭部に直径1.2 cm 大の腫瘤を指摘された（図３）．画像と腎細胞癌の既往より腎細胞癌残膵転移と診断し，現在は膵全摘術予定となっている．

考　　察

腎細胞癌の転移先臓器としては肺57%，骨49%，肝8.7%であり，膵臓は2.8%と稀である[1]．また，剖検例における転移性腫瘍の原発巣としては肺42%，胃12%であり，腎臓は５%と稀である[2]．しかし，切除例における転移性膵腫瘍の原発巣としては膵臓が多いことは知られている[3-5]．実際，Reddy ら[6] は種々の臓器からの孤立性膵転移症例報告を集積し検討しており，その243症例のうちで原発巣の最多は腎細胞癌で62%を占めたとしている．腎細胞癌の一部には孤立性に転移をきたし，緩徐に発育する例も珍しくなく，約10%の症例では初回治療から10年以上後に再発する例があると言われている．膵に関しては，

腎細胞癌指摘から膵転移指摘までの期間は平均8年であり，我々が調べた限りでの本邦最長は39年との報告であった[7]．自験例の検討でも平均11.8年であり，既報と同様の結果であった．術前に膵以外の転移を認めた症例は3例あり，1例では対側腎臓，1例で甲状腺，1例では肺に認めておりこれのみ膵転移と同時性であった．

画像検査では腫瘍は境界明瞭となる．超音波検査では低から等エコーである．単純CTでははっきりしないが，造影CTでは，造影早期に濃染，平衡相で等吸収を示す．ゆえに早期の小さな腫瘤を発見するためには，dynamic CTが有効といえる．MRI検査ではT1強調でlow intensity，T2強調画像ではhigh intensityである．腎摘出による腎機能の低下などで造影剤の使用が困難な症例でMRIは有効と考えられ，自験例でも1例がMRIにて指摘されている．PET-CTは，症例数が少なく報告例はさまざまであった[8-9]．自験例では4例で施行し，うち2症例でFDGの集積亢進を認めた．

治療は，腎癌ガイドライン（2011）では転移巣を有する腎細胞癌患者のうち，performance statusが良好で転移巣が切除可能な場合は，転移巣に対する外科的治療が推奨される（推奨グレードB）とされている．Tanisら[10]は394例を検討しており，5年生存率でみたところ膵切除群では72.6%，非切除群では14%であったと報告している．また，Zerbiら[11]の36例の検討でも88%と47%であり，いずれも切除群で良好な成績となっている．Reddyら[6]の報告でも孤立性膵転移症例のうち，原発巣が腎細胞癌である症例の5年生存率は66%であり，他臓器癌に比べ高いことを報告している．その他の治療候補としては，インターフェロンα療法，インターロイキン-2療法，分子標的療法（bevacizumabやsunitinib）などが挙げられるが，転移巣に対するそれらの役割はいまだ定まっていない[12-15]．その他，症例報告程度に化学療法，放射線療法なども挙げられるが，現状では手術による完全切除以外の方法はないに等しく，転移巣切除後の追加治療についても今後の検討が待たれるところである．

腎細胞癌膵転移症例の予後について本邦症例においては元井ら[16]が詳細に検討しており，5年生存率は70.5%と報告している．この検討では，膵切除後の生存率に影響する因子は腎外転移の有無のみであり，腎外転移がある場合は2年生存率で47.6%まで低下している．Tanisら[10]による報告でも膵外病変が再発に関する独立した危険因子であるが，生存率には有意な影響を与えなかったとしている．一方，Zebriら[11]は膵外病変が存在していても膵内多発であってもMemorial Solan Kettering Cancer Center（MSKCC）のリスク分類[16]におけるfavorable risk群に属する患者は膵切除の候補であるとしている．腎細胞癌全体としてみればLeibovichらの報告[17]では，予後因子として，症状の有無，転移出現の時期，転移巣の部位と個数，腫瘍血栓の進展度，原発巣の核異型，腫瘍壊死，転移巣の完全切除などがあり，スコア化することにより予後予測可能であるとしている．転移巣が単発で完全切除は予後良好としているが，肝転移や腎摘出後2年以内の転移出現は不良因子としている．また，原発巣切除から転移出現までの期間が2年以上の場合は，転移巣切除の生存率が延長するとの報告がある[18]．自験例でも腎外転移を認めた症例は2年以内に死亡しており，予後不良となっていた．

他の悪性腫瘍より長期経過後に指摘されることが多く，指摘時無症状例が30%とも言われる腎癌膵転移を早期に発見するためには，長期間の適切な検査によるフォローアップが重要である．しかしながら，根治的腎摘出後のフォローアッププロトコールも定まったものがなく，個々の症例により異なっているのが現状である．Skolarikosらの検討[19]では，全てのステージでの経過観察は生涯行われるべきとしており，腹部に関してはpT3の患者では術後2～3年は半年に1度，それ以降は2～3年に1度ごとに腹部CTを撮影する必要があるとしている．Antonelliら[20]は術後10年を超えた症例での5年ごとの腹部検査（腹部超音波検査）を提唱している．自験例でも腎細胞癌膵転移と関連がないと考えられる初発症状や検診等を契機に診断された症例が大部分を占めており，この疾患のフォローの難しさがうかがえる結果であった．今後更なる症例の蓄積により適正なフォロー期間や方法，マーカーの発見などが期待される．

結　　語

当科で経験した腎癌膵転移症例を供覧した．腎癌のフォローは長期間必要であり，検査はdynamic CTが有効である．腎細胞癌膵転移単独の場合，良好な予後が期待でき，積極的な手術適応になると考えられる．

文　　献

1. Klugo RC, Detmers M, Stiles RE, Talley RW, Cerny JC (1997) Aggressive versus conservative management of stage IV renal cell carcinoma. J Urol 118: 244-246
2. NV Adsay, et al. (2004) Secondary tumors of the pancreas: an analysis of a surgical and autopsy database and review of the literature. Virchows Arch

444 : 527-535
3．元井冬彦ら (2004) 切除17年後に閉塞性黄疸で発症した腎癌孤立性膵転移の 1 例―本邦腎癌膵転移例の文献的考察―．胆と膵　25：747-753
4．大橋　修，山本正博，石田英文 (1997) 膵転移を来した両側腎細胞癌の 1 切除例―本邦報告例40例の検討．外科 59：240-242
5．岡崎　誠 (2000) 長期無再発生存中の腎癌の膵転移に対する膵全摘症例と本邦における手術報告80例の検討　特に膵全摘の意義について．手術　54：2057-2061
6．Reddy S, Wolfgang CL. (2009) The role of surgery in the management of isolated metastases to the pancreas. Lancet Oncol 10 : 287-293
7．Kradjian RM, Bennington JL (1965) Renalcarcinoma recurrent 31 years after nephrectomy. Arch Surg 90 : 192-195
8．鈴木慶一ら (2010) FDG-PET にて集積不良であった腎細胞癌同時膵転移の 1 切除例．膵臓　25：67-72
9．Kang DE, White RL Jr, Zuger JH, Sasser HC, Teigland CM (2004) Clinical use of fluorodeoxyglucose F-18 positron emission tomography for detection of renal cell carcinoma. J Urol 171 : 1806-1809
10．Tanis PJ, van der Gaag NA, Busch OR, van Gulik TM, Gouma DJ (2009) Systematic review of pancreatic surgery for metastatic renal cell carcinoma Br J Surg 96 : 579-592
11．Zerbi A, et al. (2008) Pancreatic metastasis from renal cell carcinoma : which patients benefit from surgical resection ? Ann Surg Oncol 15 : 1161-1168
12．Vaglio A, et al. (2009) Chronically administered immunotherapy with low dose IL-2 and IFN-alpha in metastatic renal cell carcinoma : a feasible option for patients with a good prognostic profile. Oncolygy 76 : 67-76
13．Mortzer RJ, Russo P (2000) Systemic therapy for renal cell carcinoma. J Urol 163 : 408-417
14．Medioni J, et al. (2009) Response of renal cell carcinoma pancreatic metastasis to sunitinib treatment : a retrospective analysis. J Urol 181 : 2470-2475
15．Motzer RJ, et al. (2007) Sunitinib versus interferon alfa in metastabic renalcell carcinoma. N Engl J Med 356：115-124
16．Motzer RJ, et al. (1999) Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 17 : 2530-2540
17．Leibovich BC, et al. (2005) A scoring algorithm to predict survival for patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma : a stratification tool for prospective clinical trials. J Urol 174 : 1759-1763
18．van der Poel HG, Roukema JA, Horenblas S, van Geel AN, Debruyne FM (1999) Metastasectomy in renal cell carcinoma : A multicenter retrospective analysis. Eur Urol 35 : 197-203
19．Skolarikos A, Alivizatos G, Laguna P, de la Rosette J (2007) A review on follow-up strategies for renal cell carcinoma after nephrectomy. Eur Urol 51 : 1490-1500
20．Antonelli A, et al. (2007) The follow-up management of non-metastatic renal cell carcinoma : definition of a surveillance protocol. BJU Int 99 : 296-300