

腎門部に発生した粘液嚢胞腺癌の1例

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科泌尿器病態学¹⁾

岡山大学病院腫瘍センター²⁾ 岡山大学病院病理診断科³⁾

三宅修司¹⁾・岩田健宏¹⁾・長尾賢太郎¹⁾・河田達志¹⁾・富永悠介¹⁾
 定平卓也¹⁾・西村慎吾¹⁾・高本 篤¹⁾・佐古智子¹⁾・和田耕一郎¹⁾
 枝村康平¹⁾・小林泰之¹⁾・荒木元朗¹⁾・渡部昌実¹⁾・渡邊豊彦¹⁾
 久保寿夫²⁾・柳井広之³⁾・那須保友¹⁾

(受付日: 2021年3月2日, 受理日: 2021年4月26日)

抄録:

症例は79歳, 男性。2年前に検診にて左腎嚢胞と診断され近医で経過観察となっていたが, 増大傾向であったため当科紹介となった。造影CT検査でBosniak分類category IVの左嚢胞性腎癌を疑い, 腹腔鏡下左腎摘除術を施行した。術後病理結果から, 粘液嚢胞腺癌(Mucinous cystadenocarcinoma)と診断した。術後補助化学療法は行わずに経過観察としていたが, 術後3カ月後に多発肺転移が出現し, 化学療法(カルボプラチン+パクリタキセル)を開始した。5コース投与後の肺転移はSDであったため, 一旦化学療法中止で経過観察の方針としたが, 5カ月後に肺転移は増大傾向を認めたため術後14カ月目よりニボルマブの投与を開始した。ニボルマブ2コース投与後のCTで肺転移は縮小し, 5コース投与後もPRを維持しているため現在も投与継続中である。

(西日泌尿. 83: 100-105, 2021)

キーワード: 粘液嚢胞腺癌, カルボプラチン, パクリタキセル, ニボルマブ

緒 言

粘液嚢胞腺癌は極めて稀な疾患であり, 原発巣としては卵巣や消化管が多い。腎あるいは腎盂原発とする粘液嚢胞腺癌は更に稀である。診断としては病理組織学的所見が重要となり, また他臓器からの転移を徹底的に除外する必要がある。初診時には腎嚢胞と診断されることもあるため注意が必要である。今回, 嚢胞性腎細胞癌との鑑別が困難であった腎門部に発生した粘液嚢胞腺癌の1例を経験しニボルマブが有効であったため, 若干の文献的考察を加えて報告した。

症 例

患者 79歳, 男性

主訴 なし(検診異常)

既往歴 高血圧, 発作性心房細動

家族歴 姉(乳癌)

現病歴 2年前に検診エコーで石灰化と充実性成分を伴う左腎嚢胞を指摘された。近医で経過観察されていたが増大傾向であったため精査加療目的に当科紹介とな

た。初診時の造影CT検査でBosniak分類category IVの左嚢胞性腎癌と診断した。充実性成分は腎門部および尿路と近接していたが尿細胞診は陰性であり, 生検は施行せず腹腔鏡下左腎摘除術目的で入院となった。

入院時現症 身長 169.0 cm, 体重 62.6 kg, BMI 21.9, 体温 36.0℃, 血圧 120/73 mmHg, 脈拍 59/min 整。腹部平坦, 軟, 圧痛なし。肋骨脊柱角叩打痛 陰性。

入院時検査所見 血液検査では WBC 4600/ μ L, RBC 465 万/ μ L, Hb 14.5 g/dL, BUN 13.5 mg/dL, Cr 0.93 mg/dL, eGFR 61.8 mL/min/1.73 m², LD 121 U/L, Ca 9.1 mg/dL と明らかな異常値は認めなかった。嚢胞性腎癌と診断したためCEA, CA19-9, CA125は検査しなかった。尿検査に異常所見はなく, 尿細胞診も陰性であった。

造影CT検査 左腎に不整な造影効果を呈する充実性成分と壁の石灰化を伴う隔壁を有する10 cm × 9.5 cm × 5.5 cm 大の嚢胞を認めた(Fig. 1)。

水腎症は認めず, リンパ節転移や遠隔転移は認めなかった。

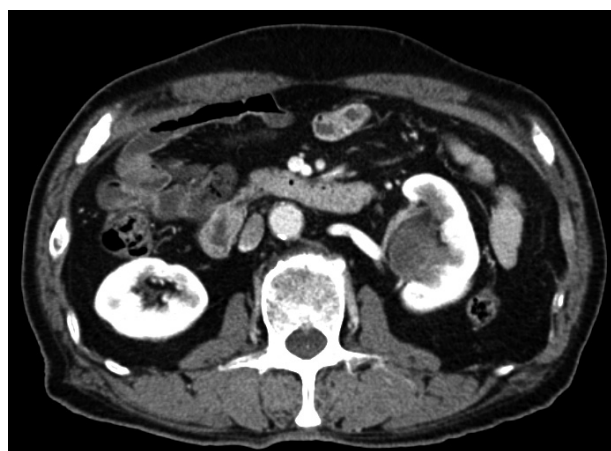
臍臓, 虫垂に異常所見は認めなかった。

手術所見 右側臥位での腹腔鏡下左腎摘除術を施行した。

嚢胞壁と大動脈周囲の強固な癒着を認めたが、嚢胞壁を開放することなく手術を終えた。手術時間は210分、出血は少量であった。摘出標本は嚢胞成分と充実成分が混在しており腎盂粘膜との明らかな連続性は認めなかった (Fig. 2)。

嚢胞内容液は粘液様で、嚢胞液培養検査は陰性であった。

病理組織学的所見 嚢胞内腔面では細胞質内に粘液を含む円柱上皮を認め、充実成分では線維増生を伴った異型上皮が腺管状に増殖し、間質内の粘液貯留も認めた



A



B

Fig. 1 Findings of abdominal contrast-enhanced CT examination

A large cyst measuring 10 cm × 9.5 cm × 5.5 cm with a septate wall with a substantial component and wall calcification with irregular contrast effect was found in the left kidney. (A: axial image, B: coronal image)

(Fig. 3-A)。

腎臓に粘液産生性の adenocarcinoma を認めたが腎盂粘膜との連続性を認めなかった (Fig. 3-B)。

以上より粘液嚢胞腺癌と診断した。

術後経過 術後経過は良好で、術後7日目に退院した。術後の血液検査で BUN 16.7 mg/dL, Cr 1.43 mg/dL, eGFR 38.6 mL/min/1.73 m² であった。しかし術後3カ月で多発肺転移が出現し術後5カ月で肺転移の増悪を認めた (Fig. 4-A) ため化学療法の適応と判断した。現在のところ粘液嚢胞腺癌に対する推奨 regimen は定まっておらず腫瘍内科と相談の上、文献的に卵巣腫瘍に準じたカルボプラチン+パクリタキセル療法を選択し¹⁾、術後5カ月目より投与開始した。有害事象としては Grade 4 の好中球減少を認めた。治療開始後に遺伝子パネル検査 (PleSSision) を施行するも検出された変異は KRAS (G12S) 遺伝子変異であり今後の治療戦略を大きく変える結果は得られなかった。

カルボプラチン+パクリタキセル5コース投与後 (術後9カ月)、肺転移は SD (Stable Disease) であった (Fig. 4-B)。血液毒性を強く生じたこともあり、本人と相談の上、カルボプラチン+パクリタキセルの投与を一旦中止した。化学療法中止後も SD を維持したため経過観察としていたが、術後14カ月で肺転移は増大、PD (Progressive Disease) となった (Fig. 4-C)。次治療としてニボルマブを選択し、術後14カ月目より投与を開始した。ニボルマブ2コース投与後 (術後16カ月)、肺転移は縮小を認め PR (Partial Response) と評価した (Fig. 4-D)。

ニボルマブ投与後の irAE (immune-related Adverse Events) として Grade 1 の皮膚障害 (前額部、両前腕、両足底の紅斑) を認めたが、その他は認めなかった。

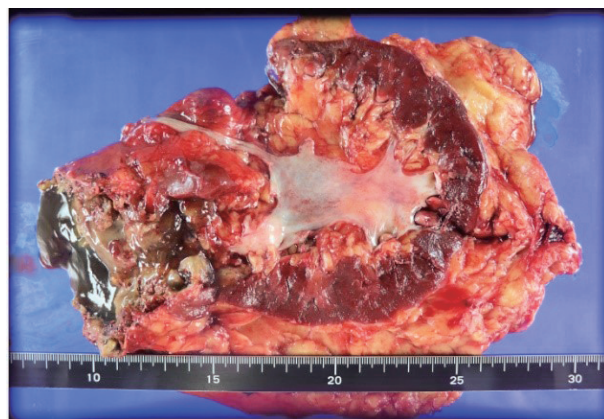


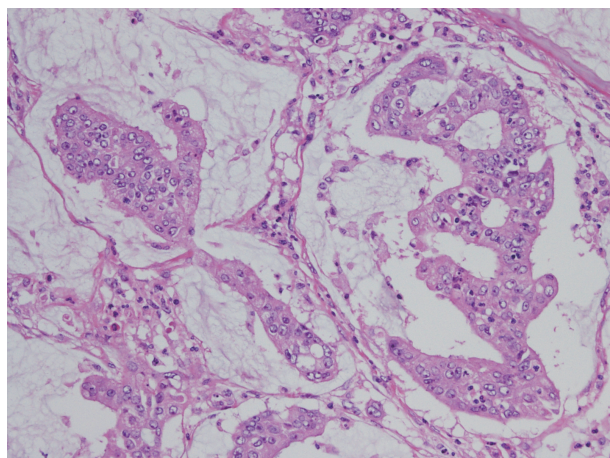
Fig. 2 Findings of the excised specimen

The cystic component is mixed with the fuller component, and there is no apparent continuity with the renal pelvis mucosa.

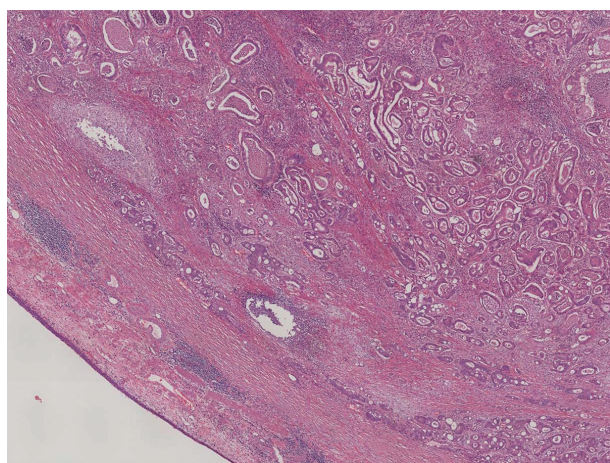
本症例は現在（術後 19 カ月時点）も PR を維持しており治療継続中である（Fig. 4-E）。

考 察

腹腔内に発生する粘液嚢胞腺腫の原発は卵巣が最も多く、次いで膵臓、虫垂の順となり、腎や腎盂が原発となることは極めて稀である。診断には病理組織学的所見が最も重要となり、卵巣や消化管など、より頻度の高い発生源を含む他臓器に原発巣を認めないことが条件となる。本症例は病理所見から腎盂粘膜との連続性は認めな



A



B

Fig. 3 Findings of pathological examination (HE stain)

A: Adenocarcinoma in which glandular ducts composed of atypical epithelium with intracellular mucus proliferate against a background of mucus stored in the interstitium.

B: Renal pelvis mucosa can be seen in the lower left section. There is no continuity between the tumor and the epithelium on the surface of the renal pelvis.

かったが腎原発とする根拠には至らなかった。また、臨床的所見からは腎嚢胞、嚢胞性腎癌、腎盂腎炎、膿腎症、腎盂尿管移行部狭窄症などと診断されることもしばしばあるため注意が必要である²⁾。腎粘液嚢胞腺腫の術前診断が難しい事、術中の被膜損傷による細胞流出や尿管断端の再発など予後は非常に悪く、術後 2 年以内に 50% 以上が死亡しているとの報告もある³⁾⁴⁾。

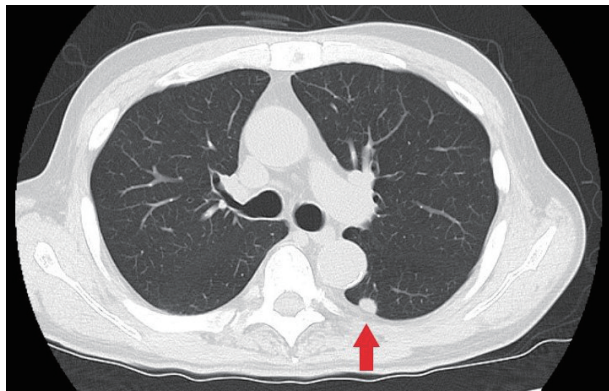
粘液産生上皮は本来、後腹膜には存在しないため粘液嚢胞腺腫の発生母地については様々な説が挙げられている。Roth ら⁵⁾は異所性卵巣組織が発生母地の一つと報告しているが、本症例のような男性例の報告が稀にあることや、病変部に正常な卵巣組織を認めないことから否定的な意見もある⁶⁾。

Pennell ら⁷⁾⁸⁾は teratoma や体腔上皮、重複腸管などの迷入による粘液化生から発生する説を提唱している。その他、Müller 管の粘液化生とする説もあるが^{9)~11)}、統一した見解は得られていない。

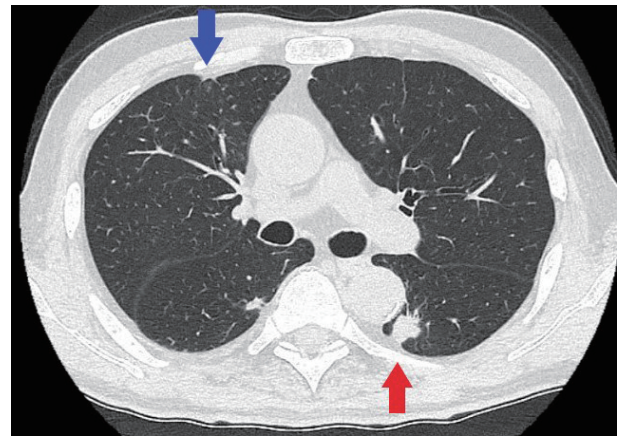
腎および腎盂原発の粘液嚢胞腺腫は非常に稀な疾患のため、被膜損傷に注意した原発巣摘出以外の確立した治療法はなく、特に進行例に対しての治療方針については定まっていない。粘液尿が認められた症例に対しては尿管全摘が施行された報告もあるが診断が術後につくことの方が多いため尿管切除までできていない場合がほとんどである¹²⁾。今回の症例でも、嚢胞性腎癌の術前診断であったため腎摘除のみを施行した。術後再発に対しては文献的に卵巣腫瘍に準じたカルボプラチン+パクリタキセル療法を選択した¹⁾。また、治療と同時に遺伝子パネル検査（PleSSision）を施行し、KRAS 変異（G12S），mutation rate 2.7 SNVs / Mbp という結果であった。非小細胞肺がんの小規模トライアルでは、KRAS wild type に比べ、KRAS 変異をもつ方がニボルマブに対する感受性が高い可能性があるとの報告がある¹³⁾¹⁴⁾。また、Lee らのメタ解析では KRAS 変異がニボルマブ、アテゾリズマブの治療効果予測因子として有益との報告もある¹⁵⁾。粘液嚢胞腺腫にニボルマブを投与し有効であった報告は本症例が初である。昨今免疫チェックポイント阻害薬の適応も拡大してきており、遺伝子パネル検査を施行した上での投与など、症例の蓄積が必要と考える。また、遺伝子パネル検査で指摘された KRAS 変異に対しては、現在のところ有効な治療法はないが、KRAS 変異阻害剤の臨床試験が進行中であり、報告が待たれる。

結 語

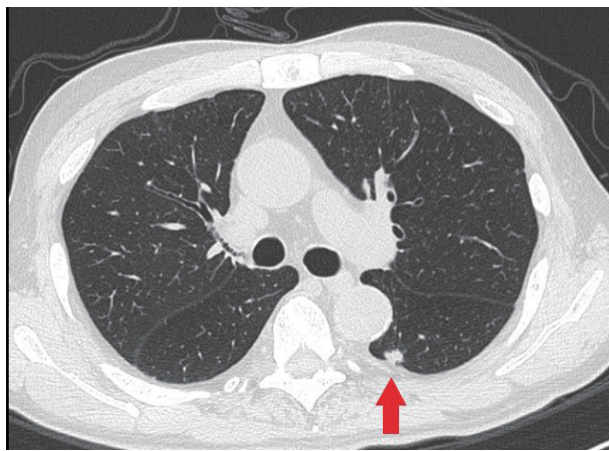
腎門部に発生した粘膜嚢胞腺腫の術後再発に対してニボルマブが有効であったため文献的考察を加え報告し



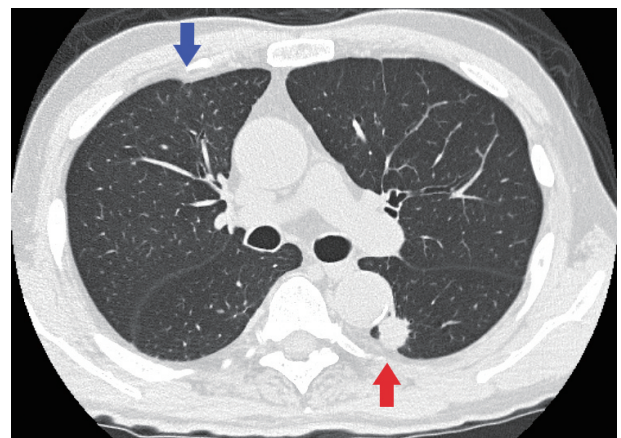
A



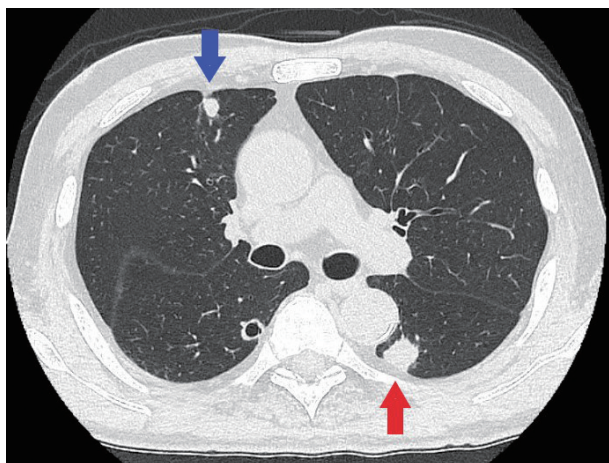
D



B



E



C

Fig. 4 Findings of chest CT examination

- A: Lung metastasis is apparent. (Left lung: 11.5 mm)
 B: At the end of 5 courses of CBDCA + PTX. (9 months after surgery) (Left lung: 8.7 mm)
 C: Fourteen months after surgery, the lung metastases have increased. (Right lung: 13.5 mm, Left lung: 16.5 mm)
 D: After two courses of Nivolumab (16 months postoperatively), the lung metastases have shrunk. (Right lung: 1 mm, Left lung: 14.5 mm)
 E: The patient is still maintaining PR (at 19 months postoperatively) and treatment is ongoing. (Right lung: 1 mm, Left lung: 15.1 mm)

た。

文 献

- 1) 豊田康義・他：後腹膜粘液性嚢胞性腺癌の1例。

日臨外会誌. 68: 2372-2377, 2007.

- 2) Tamsin, A. et al.: Mucinous cystadenocarcinoma in the renal pelvis: primary or secondary? Acta Chir. Belg. 120: 417-424, 2020.

- 3) Han, D. S. et al.: Primary mucinous cystadenocarcinoma of the renal pelvis misdiagnosed as ureteropelvic junction stenosis with renal pelvis stone. *World J. Surg. Oncol.* **13**: 324, 2015.
- 4) Yadav, R. et al.: Mucinous cystadenocarcinoma arising in an ectopic kidney simulating a retroperitoneal dermoid cyst: a rare tumour presenting as a diagnostic dilemma. *Malays. J. Pathol.* **35**: 95-98, 2013.
- 5) Roth, L. M. and Ehrlich, C. E.: Mucinous cystadenocarcinoma of the retroperitoneum. *Obstet. Gynecol.* **49**: 486-488, 1977.
- 6) Tangjitgamol, S. et al.: Retroperitoneal mucinous cystadenocarcinoma: a case report and review of literature. *Int. J. Gynecol. Cancer.* **12**: 403-408, 2002.
- 7) Pennell, T. C. and Gusdon, J. P.: Retroperitoneal mucinous cystadenoma. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **160**: 1229-1231, 1989.
- 8) Kaku, M. et al.: A primary retroperitoneal serous cystadenocarcinoma with clinically aggressive behavior. *Arch. Gynecol. Obstet.* **270**: 302-306, 2004.
- 9) Lauchlan, S. C.: Metaplasias and neoplasias of Müllerian epithelium. *Histopathology.* **8**: 543-557, 1984.
- 10) Lauchlan, S. C.: The secondary müllerian system revisited. *Int. J. Gynecol. Pathol.* **13**: 73-79, 1994.
- 11) Nomura, K.: Mucin histochemistry of ovarian mucinous cystadenomas expressing gastrointestinal characteristics. *Pathol. Int.* **45**: 430-435, 1995.
- 12) Joseph, L. D. et al.: Mucinous cystadenocarcinoma in a horse shoe kidney masquerading as giant hydronephrosis - A case report: diagnostic challenges, lessons learnt and review of literature. *J. Clin. Diagn. Res.* **10**: 12-14, 2016.
- 13) Rittmeyer, A. et al.: Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* **389**: 255-265, 2017.
- 14) Borghaei, H. et al.: Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* **373**: 1627-1639, 2015.
- 15) Lee, C. K. et al.: Clinical and molecular characteristics associated with survival among patients treated with checkpoint inhibitors for advanced non-small cell lung carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* **4**: 210-216, 2018.

MUCINOUS CYSTADENOCARCINOMA IN THE RENAL HILUM : A CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE

SHUJI MIYAKE, TAKEHIRO IWATA, KENTARO NAGAO, TATSUSHI KAWADA,
YUSUKE TOMINAGA, TAKUYA SADAHIRA, SHINGO NISHIMURA,
ATSUSHI TAKAMOTO, TOMOKO SAKO, KOICHIRO WADA,
KOHEI EDAMURA, YASUYUKI KOBAYASHI, MOTOO ARAKI,
MASAMI WATANABE, TOYOHICO WATANABE AND YASUTOMO NASU

Department of Urology, Okayama University Graduate School of Medicine,
Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama, Japan

TOSHIO KUBO

Department of Center for Clinical Oncology, Okayama University Hospital, Okayama, Japan

HIROYUKI YANAI

Department of Pathology, Okayama University Hospital, Okayama, Japan

Abstract :

A 79-year-old man, who had been diagnosed with a left renal cyst two years earlier, was referred to our department due to the increasing size of the cyst. Contrast-enhanced computed tomography (CT) revealed a left cystic renal carcinoma of Bosniak category IV, and a laparoscopic left nephrectomy was performed. Based on the postoperative pathological results, we diagnosed mucinous cystadenocarcinoma.

The patient remained under observation without postoperative adjuvant chemotherapy, but multiple lung metastases appeared at three months after surgery. We administered five courses of chemotherapy (Carboplatin plus Paclitaxel) and since the lung metastases demonstrated stable disease, we decided to discontinue the chemotherapy and continue only observation due to the potential serious adverse effects of chemotherapy.

However, at five months after discontinuation of chemotherapy, the lung metastases showed a tendency to increase again, so we administered Nivolumab at 14 months after surgery.

After two courses of Nivolumab, the lung metastases shrank to partial response (PR) on CT, and this PR was maintained after five courses of Nivolumab. (Nishinohon J. Urol. **83**: 100-105, 2021)

key words: Mucinous cystadenocarcinoma, Carboplatin, Paclitaxel, Nivolumab
