

CASE REPORT

職業性石綿曝露歴のある患者に発症した、胸膜転移を伴う
乳頭状腎細胞癌の1例

田尻智子¹・佐渡紀克¹・祖開暁彦¹・
後藤健一¹・中村保清¹・北 英夫¹

A Case of Pleural Metastasis from Papillary Renal Cell Carcinoma
in a Patient with Asbestos Exposure

Tomoko Tajiri¹; Toshikatsu Sado¹; Akihiko Sokai¹;
Kenichi Goto¹; Yasukiyo Nakamura¹; Hideo Kita¹

¹Department of Respiratory Medicine, Takatsuki Red Cross Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Renal cell carcinoma rarely causes solitary pleural metastasis without pulmonary involvement. We report the case of a patient with solitary pleural metastasis of papillary renal cell carcinoma who presented with massive pleural effusion. **Case.** A 66-year-old man with dyspnea and general fatigue was transferred to our hospital to undergo a detailed examination. He had been exposed to asbestos in his workplace and had been undergoing hemodialysis for 23 years due to renal failure as a result of chronic glomerulonephritis. Chest and abdominal computed tomography scans revealed massive left pleural effusion without any pulmonary lesions and a mass in the right kidney, suggesting renal cell carcinoma, lung cancer, or malignant mesothelioma. Aspiration cytology of the pleural effusion revealed atypical cells with macronucleoli or atypical multinucleated cells, but a cell-block immunohistochemical examination did not confirm the histology. The patient's condition progressively deteriorated, and he died of a worsening of chronic renal failure on the 10th day after admission. Autopsy revealed a mass in the right kidney and left-dominant thickening of the pleura, which was covered with multiple nodules. Immunohistochemical examinations of these nodules confirmed solitary pleural metastasis of papillary renal cell carcinoma. **Conclusion.** Physicians need to be aware of pleural metastasis of extra-pulmonary tumors and try to confirm it histologically, even in patients with a history of asbestos exposure and malignant pleural effusion.

(JJLC. 2017;57:29-34)

KEY WORDS — Pleural metastasis, Renal cell carcinoma, Malignant pleural mesothelioma, Hemodialysis, Asbestos

Corresponding author: Tomoko Tajiri.

Received October 2, 2016; accepted November 14, 2016.

要旨 — **背景.** 肺内転移を伴わない腎細胞癌の胸膜への単独転移は稀である。我々は胸膜転移による大量胸水で発症した乳頭状腎細胞癌の1例を経験したので、報告する。**症例.** アスベスト曝露歴を有する66歳男性。慢性糸球体腎炎による腎不全で23年間の血液透析中に、左大量胸水による呼吸困難及び全身倦怠感を来し、精査目的で紹介入院となった。胸腹部CTで肺野病変を伴わない左大量胸水と右腎腫瘤を認め、腎細胞癌や肺癌、悪性胸膜中皮腫が疑われた。胸水細胞診で核が類円形に腫大し、一部は多核化した異型細胞を認めたが、胸水セルプロッ

クを用いた免疫染色で組織診断に至らず。全身状態が急速に悪化し、胸膜生検を行えず、第10病日に慢性腎不全の悪化で永眠された。剖検で右腎腫瘤と左側優位の胸膜肥厚及び多発小結節を認め、腎腫瘤及び胸膜の免疫染色を経て乳頭状腎細胞癌の胸膜転移と診断した。**結論.** アスベスト曝露歴を有する悪性胸水貯留例でも、他臓器癌の胸膜転移の可能性があり、組織採取と病理組織学的診断に努めることが重要である。

索引用語 — 胸膜転移、腎細胞癌、悪性胸膜中皮腫、血液透析、アスベスト

¹高槻赤十字病院呼吸器内科。
論文責任者：田尻智子。

受付日：2016年10月2日、採択日：2016年11月14日。

緒言

腎細胞癌の肺内転移は多く、二次性胸膜転移も伴うが、胸膜への単独転移は稀である。我々は、アスベスト曝露歴を有する慢性血液透析患者に、広範な胸膜転移による大量胸水で発症し、悪性胸膜中皮腫との鑑別に苦慮した乳頭状腎細胞癌の1剖検例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症例

症例：66歳男性。

主訴：呼吸困難，全身倦怠感。

既往歴：24歳時に右下腿骨折，43歳時に左手根管症候群。

喫煙歴：10本/日×20～43歳。

職業歴：19～43歳まで貨車の点検と修理に従事し，断熱材としてアスベストを使用。

現病歴：X-23年（43歳時）に慢性糸球体腎炎による腎不全に対して血液透析を導入し，X年10月中旬（66歳時）にシャント閉塞に対する再建術目的で前医に入院した。胸部単純写真で左肺全体の透過性低下と縦隔右方偏位を認め，呼吸困難と全身倦怠感が進行し，10月下旬に精査目的で当院に転院となった。元来日常生活は自立していたが，転院時には寝たきりで，食事も摂れない状態であった。

入院時現症：経皮的動脈血酸素飽和度 96%（経鼻酸素 2 l/分），体温 37.9℃，血圧 100/50 mmHg，脈拍 109/分。甲状腺腫大なし，胸部聴診で左肺呼吸音が減弱，心雑音なし，腹部は平坦かつ軟，両側腋窩に硬く不動性のリンパ節を触知し，左肩及び心窩部に硬い皮下結節を触知した。

血液検査（Table 1）：正球性正色素性貧血，低蛋白・低

アルブミン血症，ALP 高値，腎機能障害，CRP 高値，CYFRA・ProGRP・NSE が軽度高値。

動脈血液ガス分析（経鼻酸素 2 l/分）：pH 7.467，PaCO₂ 35.4 torr，PaO₂ 90.6 torr，HCO₃ 25.0 mmol/l。

胸部単純 X 線写真：左肺全体の透過性低下と縦隔右方偏位を認めた。胸膜肥厚や胸膜石灰化は認めなかった（Figure 1）。

胸腹部単純 CT 写真：左大量胸水と無気肺，及び左腋窩リンパ節腫大を認めた（Figure 2A）。左右ともに胸膜肥厚や肺内結節は認めなかった。両腎は萎縮し，右腎上極に径 6.5 cm の内部濃度不均一な腫瘤及び左副腎に径 1 cm の腫瘤を認めた（Figure 2B）。

胸腔穿刺：血性滲出性胸水を認め，細胞分画（Neut

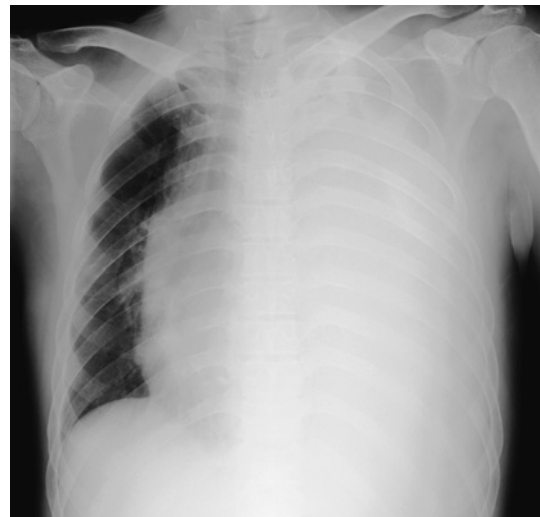


Figure 1. A chest X-ray showing the loss of permeability of the left lung and the shift of the mediastinum to the right side.

Table 1. The Laboratory Findings on the Date of Admission

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	9000/ μ l	TP	6.4 g/dl	CRP	8.99 mg/dl
Neut	80.0%	Alb	2.4 g/dl	CEA	1.8 ng/ml
Mono	10.0%	LDH	251 IU/l	SLX	24.9 U/ml
Lymph	8.0%	AST	15 IU/l	CYFRA	3.7 ng/ml
Eos	1.9%	ALT	4 IU/l	ProGRP	88.4 pg/ml
Baso	0.1%	ALP	408 IU/l	NSE	42.2 ng/ml
RBC	289×10^4 / μ l	γ GTP	41 IU/l	TSH	3.15 μ IU/ml
Hb	9.0 g/dl	BUN	24.8 mg/dl	Free T4	1.13 ng/dl
MCV	94.7 fl	Cr	6.30 mg/dl		
MCH	31.0 pg	Na	137 mEq/l		
MCHC	32.8%	K	3.7 mEq/l		
Plt	27.2×10^4 / μ l	Cl	100 mEq/l		
		Ca	9.6 mg/dl		

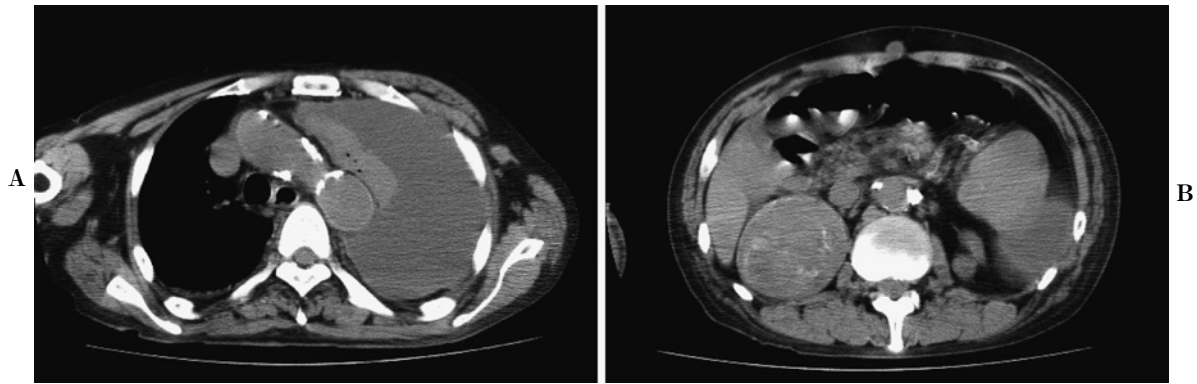


Figure 2. (A) A chest computed tomography scan showing massive left-sided pleural effusion and passive atelectasis. (B) An abdominal computed tomography scan showing a mass in the right kidney and a nodule in the left adrenal gland.

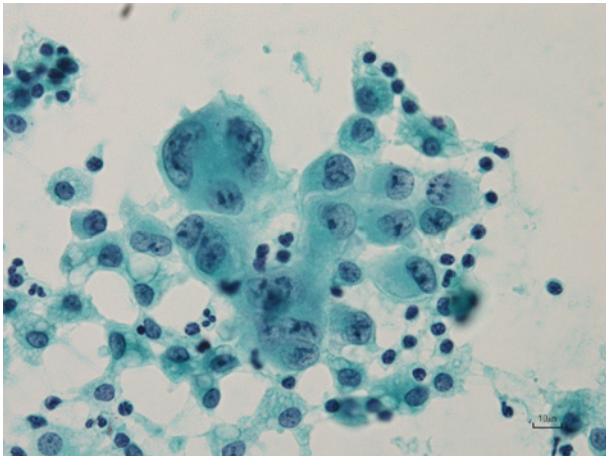


Figure 3. A cytological examination of the left pleural effusion showed atypical cells with macronucleoli or multinucleated cells (Papanicolaou staining, $\times 20$).

26.0%, Mono 25.0%, Lymph 44.0%, Eos 2.0%), 糖 72 mg/dl, ADA 26.2 U/l, CEA 1.2 ng/ml, CYFRA 13.9 ng/ml, ヒアルロン酸 34600 ng/ml, 培養は陰性であった. 細胞診は Class V で, 核が類円形に腫大し, 一部は多核化した異型細胞を認めた (Figure 3). 核クロマチンの増量や核異型は認めず, 腎細胞癌や腺癌よりも悪性胸膜中皮腫が疑われた. しかし, 胸水のセルブロックを用いた免疫染色では, 中皮マーカーの calretinin, D2-40, EDM が陰性, 肺腺癌マーカーの TTF-1, 腎淡明細胞癌マーカー CD10 が陰性で, 組織型を確定できない結果であった.

入院後経過: 第1病日より慢性腎不全に対して血液透析を継続し, 呼吸困難に対して胸腔持続ドレナージを開始した. 胸水排液後も呼吸困難と全身倦怠感が遷延し, 床上安静位を保てず, 同日より呼吸及び循環動態に留意してモルヒネの内服を少量より開始した. やがて内服も

困難になり, 第3病日にモルヒネの持続皮下注射に変更した. 酸素投与や輸液などの対症療法を行い, 血液透析を継続したが, 透析中に頻回の血圧低下と嘔吐を繰り返し, 血液透析の継続は困難であると判断した. 第10病日に慢性腎不全の悪化で永眠された. 経過中, 診断目的での胸膜生検や皮下腫瘍生検は行えなかった.

剖検所見: 両腎は荒廃し, 右腎に 85×72 mm の腫瘍を認めた (Figure 4A). 左側優位に壁側胸膜 (Figure 4B) 及び臓側胸膜のびまん性肥厚と多発小結節を認め, 肝右葉 (17 mm), 空腸及び上行結腸腸間膜 (各 2 cm), 左副腎 (16 mm), 左鎖骨上部及び胸骨窩の皮下組織にも腫瘍を認めた. 右腎周囲, 腸骨動脈周囲, 傍大動脈リンパ節転移を認めた. 肺内には腫瘍を認めなかった.

病理組織学的所見: 腎腫瘍は, 好酸性で豊富な胞体と大型核小体を有する異型円柱上皮が乳頭状を呈して密に増生し, 間質には泡沫状組織球が集簇し, ヘモジデリン含有組織球も目立った (Figure 5A). 腎腫瘍細胞の免疫染色で悪性胸膜中皮腫に陽性率の高い calretinin, cytokeratin 5/6, WT-1, D2-40 が陰性 (Figure 5B~5E), 乳頭状腎細胞癌 (type 2) に陽性率の高い alpha-methylacyl-CoA racemase が陽性で (Figure 5F), 乳頭状腎細胞癌と診断した. 胸膜は線維性肥厚を伴い, 胸膜下及び細気管支周囲に斑を形成していた. 胸膜の免疫染色も腎癌と同様であり, 腎癌の胸膜転移と診断した. 胸膜プラークを認めなかった.

以上より, 乳頭状腎細胞癌 (type 2) の多臓器転移と診断した.

考 察

我々は, アスベスト曝露歴を有し, 慢性血液透析中に胸膜転移による大量胸水で発症し, 胸水細胞診結果から悪性胸膜中皮腫との鑑別に苦慮した乳頭状腎細胞癌の 1

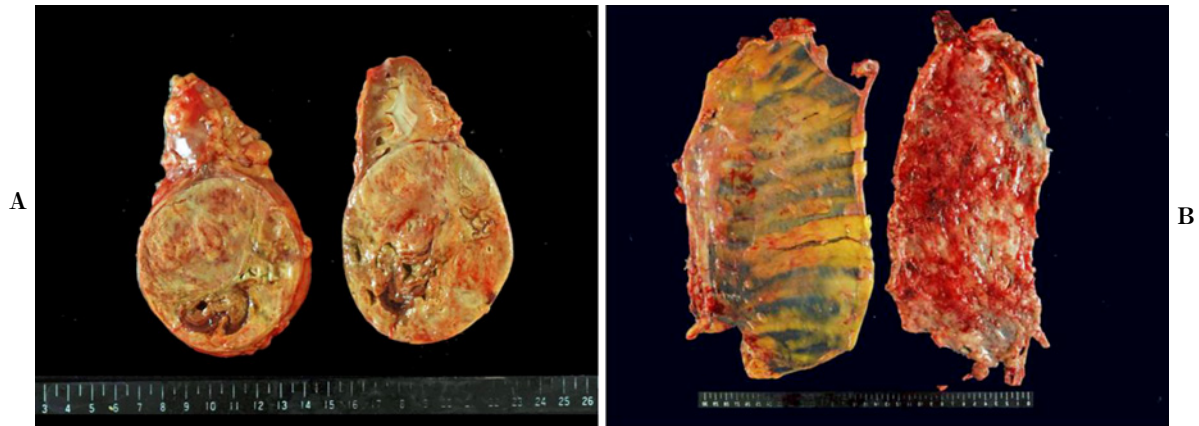


Figure 4. (A) A resected right renal specimen with a mass, measuring 85×72 mm in size. (B) The resected parietal pleura were diffusely thickened and showed multiple nodules, particularly on the left side.

Table 2. The Previous Cases of Solitary Pleural Metastasis from Renal Cell Carcinoma

Age	Sex	Asbestos exposure	Pleural effusion	Cytology of pleural effusion	Diagnostic method	Reference
67	M	Yes	Yes	Negative	Autopsy	2)
71	M	Unknown	Yes	Negative	Percutaneous needle biopsy	3)
64	M	Yes	No	-	Autopsy	4)
74	M	Unknown	Yes	Negative	Percutaneous needle biopsy	5)
66	M	No	Yes	Negative	Percutaneous needle biopsy	6)
68	M	Unknown	Yes	Negative	Video-assisted thoracoscopic biopsy	7)
59	M	Yes	Yes	Negative	Autopsy	8)
58	M	Unknown	No	-	Surgical excision	9)
69	M	Unknown	Yes	Unexecuted	Pleural tumor resection	10)
50	M	No	Yes	Negative	Percutaneous needle biopsy	11)
67	M	Unknown	Yes	Negative	Video-assisted thoracoscopic biopsy	12)
75	M	Unknown	Yes	Negative	Video-assisted thoracoscopic biopsy	13)
69	M	Unknown	No	-	Percutaneous needle biopsy	14)

例を経験した。肺野病変を伴わない腎細胞癌の胸膜転移は稀であり、乳頭状腎細胞癌の報告は本例が初めてである。

腎細胞癌は肺内転移を来しやすく、二次性の胸膜転移を来すこともあるが、本例のように肺内転移を伴わず胸膜転移を来す例は稀である。既報で、遠隔転移を有する腎細胞癌の剖検例 1293 例のうち 979 例 (76%) に肺内転移を認め、154 例 (12%) に胸膜転移を認めたが、肺内転移を伴わない胸膜への単独転移例は認めなかった。¹ その後、我々が検索した限り、腎細胞癌の胸膜単独転移に関する既報は 13 例あり、²⁻¹⁴ 本例のように胸水を伴って発症したのは 10 例あった^{2,3,5-8,10-13} (Table 2)。組織型については、腎細胞癌で最も多い淡明細胞癌や顆粒細胞癌の報告はあるが、乳頭状腎細胞癌の報告は本例が初めてである。乳頭状腎細胞癌は、腎細胞癌の 8.5% を占め、淡明細胞癌や顆粒細胞癌に比して予後不良とされる。長期血

液透析患者では、一般人に比して乳頭状腎細胞癌の占める割合が多い。⁸

本例の鑑別診断に際し、胸腹部 CT で明らかな肺野病変を伴わない胸水貯留と巨大な右腎腫瘍を認めたことから、当初は腎細胞癌の胸膜転移や肺癌の腎転移を疑った。一方、腎細胞癌の胸膜単独転移が稀であること、アスベスト曝露歴を有すること、胸水細胞診で悪性胸膜中皮腫を疑わせる所見を認めたことから、悪性胸膜中皮腫も鑑別に挙げた。剖検時の肉眼的胸膜病変も悪性胸膜中皮腫に類似する所見であった。胸水細胞診による確定診断は難しく、胸膜生検や皮下腫瘍生検を検討したが、患者の全身状態が急速に悪化し、最終的には剖検で腎細胞癌の胸膜転移と診断した。アスベスト曝露は肺癌や悪性胸膜中皮腫の危険因子であるが、腎細胞癌との関連を示唆する既報もあり、アスベスト曝露歴を有する労働者では一般人に比して腎細胞癌による死亡率が 2 倍であった。

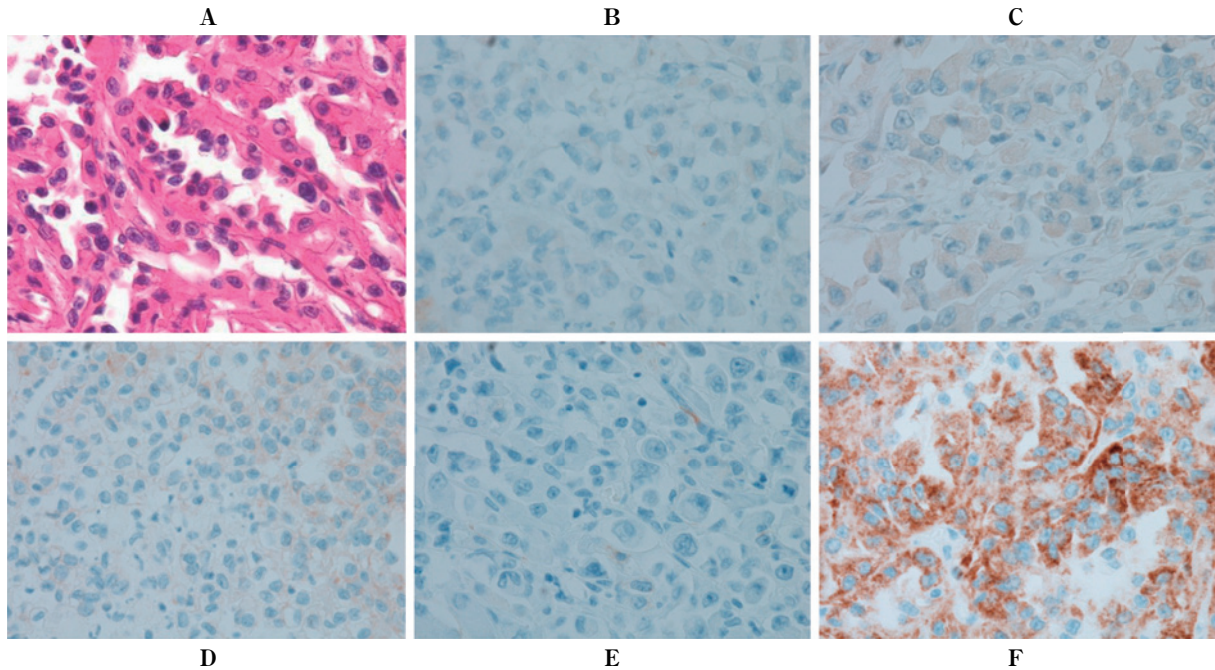


Figure 5. The microscopic findings of the resected right renal tumor. (A) Tumor cells with eosinophilic cytoplasm proliferated with a papillary growth pattern (hematoxylin and eosin staining, $\times 400$). Immunohistochemical staining showing that the tumor cells were negative for calretinin (B), cytokeratin 5/6 (C), WT-1 (D), and D2-40 (E), and were positive for alpha-methylacyl-CoA racemase (AMACR) (F) ($\times 400$).

悪性胸膜中皮腫様の外観を示す偽中皮腫様癌 53 例(肺癌 47 例, 膀胱癌 2 例, 腎細胞癌 1 例, 膵管癌 1 例, 前立腺癌 1 例, 耳下腺癌 1 例)の検討でも, 40 例(76%)がアスベスト曝露歴を有した.¹⁵ 既報 13 例中 3 例^{2,4,8}もアスベスト曝露歴を有した. 腎細胞癌発症に至る機序は不明だが, 本例のようにアスベスト曝露歴を有する悪性胸水貯留例でも, 悪性胸膜中皮腫や肺癌のみならず, 腎細胞癌の胸膜転移を念頭におき, 鑑別診断を進める必要がある.

原因不明の悪性胸水貯留例では, 侵襲性の点から胸水細胞診による確定診断が望まれるが, 診断に至らないことも多い. 悪性胸水を有する患者で, 胸水細胞診による診断率は 62%と報告される.¹³ Table 2 の既報で胸水細胞診を実施した 9 例中^{2,3,5-8,11-13}に悪性細胞を認めた例はなく, 本例では異型細胞を認めた. 近年, 胸水細胞診にも免疫組織化学が応用され, 悪性胸膜中皮腫や腺癌の鑑別が試みられるが, 確定診断には胸膜生検や胸腔鏡下生検での病理組織学的検索を要することが多い. 本例も胸水では確定診断に至らず, 腎腫瘍及び胸膜の病理組織及び免疫組織学的染色により, 乳頭状腎細胞癌と診断した. 遠隔転移を有する慢性血液透析中の腎細胞癌患者でも, 分子標的薬の効果が報告され, 患者の全身状態が許す限り, 胸膜生検や胸腔鏡下生検による組織採取と病理診断

に努める必要がある.

結 論

職業性石綿曝露歴のある患者に胸膜転移で発症した, 乳頭状腎細胞癌の稀な 1 例を報告した. アスベスト曝露歴を有する悪性胸水貯留例でも, 他臓器癌の胸膜転移である可能性があり, 組織採取と病理組織学的診断に努めることが重要である.

本論文内容に関連する著者の利益相反: なし

謝辞: 本例の病理組織診断にご協力をいただきました当院病理診断部の渡邊千尋先生に深謝いたします.

REFERENCES

1. Saitoh H. Distant metastasis of renal adenocarcinoma. *Cancer*. 1981;48:1487-1491.
2. Taylor DR, Page W, Hughes D, Varghese G. Metastatic renal cell carcinoma mimicking pleural mesothelioma. *Thorax*. 1987;42:901-902.
3. 石田 直, 中村聡人, 清谷哲也, 福瀬達朗, 和澤 仁, 玉田二郎. びまん性悪性胸膜中皮腫様の胸郭内転移を来した腎癌の 1 例. *肺癌*. 1990;30:289-294.
4. 大郷 剛, 岡原正幸, 岸本卓巳. バトソン静脈叢を介して胸膜転移を来した腎細胞癌の 1 例. *日本呼吸器学会雑誌*.

- 1998;36:369-373.
5. Azuma T, Nishimatsu H, Nakagawa T, Tomita K, Takeuchi T, Homma Y, et al. Metastatic renal cell carcinoma mimicking pleural mesothelioma. *Scand J Urol Nephrol*. 1999;33:140-141.
 6. Ohnishi H, Abe M, Hamada H, Yokoyama A, Hirayama T, Ito R, et al. Metastatic renal cell carcinoma presenting as multiple pleural tumours. *Respirology*. 2005;10:128-131.
 7. Kamiyoshihara M, Ibe T, Takise A, Itou H, Takeyoshi I. Pleural metastases from renal cell carcinoma 16 years after resection. *J Clin Oncol*. 2007;25:4009-4011.
 8. 水沼和之, 辰川自光, 渡辺浩志, 森 雅弘, 元井 信. 悪性胸膜中皮腫様の所見を呈した透析腎癌胸膜転移の1例. *広島医学*. 2010;63:406-409.
 9. Kragel C, Wei S. Renal cell carcinoma metastasizing to solitary fibrous tumor of the pleura: a case report. *J Med Case Rep*. 2011;5:248.
 10. 大原みずほ, 松本成史, 和田直樹, 本谷 匡, 北原克教, 柿崎秀宏, 他. 胸膜転移, 多発骨転移で発見された小径腎細胞癌の1例. *泌尿器科紀要*. 2011;57:497-500.
 11. Sun XF, Huang H, Xu ZJ, Li J, Xu K. Renal cell carcinoma presents as pleural metastasis without pulmonary involvement. *Chin Med J*. 2012;125:3193-3194.
 12. Yoshii Y, Kaneko Y, Gochi M, Saito Z, Samejima T, Seki A, et al. Medical thoracoscopy performed under local anesthesia is useful for diagnosing pleural metastasis of renal cell carcinoma. *Intern Med*. 2013;52:1203-1205.
 13. 山口 学, 三浦弘之, 中嶋英治, 高橋秀暢, 池田徳彦. 胸腔鏡で確定診断に至った壁側胸膜再発腎細胞癌の1例. *気管支学*. 2013;35:215-219.
 14. Kataoka M, Yata Y, Nose S, Yasuda K, Ohara T. Solitary pleural metastasis from renal cell carcinoma: a case of successful resection. *Surg Case Rep*. 2015;1:36.
 15. Attanoos RL, Gibbs AR. 'Pseudomesotheliomatous' carcinomas of the pleura: a 10-year analysis of cases from the Environmental Lung Disease Research Group, Cardiff. *Histopathology*. 2003;43:444-452.