

透析腎癌

伊藤敬一

防医大誌 (2022) 47 (1) : 28 - 37

要旨：透析患者の尿路悪性腫瘍の中で最も多いのが腎癌である。透析は腎癌発生のリスクファクターであり、様々なタイプの腎癌が発生する。代表的組織型は淡明型腎細胞癌と後天性嚢胞随伴腎癌であり、透析期間が長くなるほど後者の割合が増加する。透析腎癌は腹部超音波検査などの定期スクリーニング検査で発見されることも多いが、肉眼的血尿などの臨床症状を見逃さないことも重要である。臨床症状がある場合は、必要な画像検査を適切に行う必要がある。しかし後天性嚢胞腎が存在する腎臓に発生する腎癌の画像診断はしばしば難しい。治療に関して、限局性腎癌には基本的に腎摘除を行うが、透析患者は併存症を持つハイリスク症例が多く、周術期管理には細心の注意を要する。また、有転移症例には分子標的薬などの薬物治療を行うが、薬物の種類や投与量を慎重に決定する必要がある。透析腎癌は一般人の腎癌と比較し予後良好とされるが、これは透析患者の腎癌スクリーニングによる早期発見に起因している。本総説は透析腎癌に関するこれまでの知見を踏まえ、透析腎癌の診療についてサマライズする。

索引用語： 透析腎癌 / 後天性嚢胞随伴腎癌 / 画像診断 / 治療 / 予後

Abbreviations

ACD: acquired cystic disease (後天性嚢胞),

ACDK: acquired cystic disease of the kidney (後天性嚢胞腎),

ACD related RCC: acquired cystic disease associated renal cell carcinoma (ACD 随伴腎癌)

緒 言

透析患者にはしばしば尿路悪性腫瘍が発生するが、その治療は泌尿器科医の大きな役割の一つである。透析患者の尿路悪性腫瘍の中で発生頻度が高いのは腎癌と尿路上皮癌（膀胱癌、腎盂癌、尿管癌など）であり、その中で腎癌の頻度が最も高い¹⁾。透析患者の腎癌の発生率は一般人の約15倍とされ²⁾、透析を行っている状況は腎癌発生の重要なリスクファクターである。

透析患者には様々な腎癌が発生するが、透析患者に発生する腎癌（透析腎癌）の種類に対する認識は変遷してきた。以前は、通常の腎癌と比較して乳頭状腎細胞癌の発生頻度が多いとされてきたが³⁾、透析患者に特徴的に発生す

る後天性嚢胞随伴腎癌（acquired cystic disease related renal cell carcinoma : ACD 随伴腎癌）が2016年のWHO分類（表1）に記載され⁴⁾、透析患者に発生する様々な腎癌の発生頻度も一新された。2016年のWHO分類をもとに透析腎癌を再検討した本邦の多施設共同研究では、透析期間により発生する腎癌の種類は異なり、透析期間10年未満では淡明細胞型腎細胞癌が多く、10年以上ではACD随伴腎癌が多いという結果であった⁵⁾。ACD随伴腎癌は比較的新しい概念であるため、その画像的特徴を検討した報告はまだ少ない⁶⁻⁸⁾。また、透析患者に特徴的な後天性嚢胞腎（acquired cystic disease of the kidney: ACDK）のある腎臓に発生する腎癌は、ACD随

伴腎癌を含め画像検査による確定診断はしばしば難しい。透析腎癌の画像診断は今後も検討していく必要がある重要な課題である。透析腎癌の治療に関しては、早期に発見された場合は根治的腎摘除術が施行されるが、透析患者であるがゆえの周術期管理の注意点もある。また進行癌に対しては薬物治療を行うが、心血管系の併存症を伴うことが多い透析患者では、薬剤選択や投与量などに留意が必要であり、臨床医を悩ませる。

透析腎癌の臨床は現在もなお変化しており、画像診断、周術期管理、薬物治療など、今後の様々な課題もある。本総説では、これまでのエビデンスを踏まえ、透析腎癌の特徴および診療について泌尿器科医の立場からサマライズする。

表 1. WHO classification of renal cell tumors
(文献 4 より改変)

Clear cell renal cell carcinoma
Multilocular cystic renal neoplasm of low malignant potential
Papillary renal cell carcinoma
Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma-associated renal cell carcinoma
Chromophobe renal cell carcinoma
Collecting duct carcinoma
Renal medullary carcinoma
MiT family translocation renal cell carcinomas
Succinate dehydrogenase-deficient renal cell carcinoma
Mucinous tubular and spindle cell carcinoma
Tubulocystic renal cell carcinoma
Acquired cystic disease (ACD)-associated renal cell carcinoma (ACD 随伴腎癌)
Clear cell papillary renal cell carcinoma
Renal cell carcinoma, unclassified
Papillary adenoma
Oncocytoma

MiT: microphthalmia transcription factor,
WHO: world health organization

透析患者の死因と悪性腫瘍の発生

我が国の透析患者の死因に関して、悪性腫瘍の占める割合は感染症や心不全に次いで高い。日本透析医学会統計調査委員会による報告では、2015年透析導入患者の2015年における死亡原因として、感染症(25.8%)と心不全(24.7%)に次いで悪性腫瘍が第3位(10.9%)であった⁹⁾。またこの報告において、透析患者全体の2015年の死亡原因も心不全(26.0%)と感染症(22.0%)に次いで悪性腫瘍は第3位(9.3%)であり、悪性腫瘍は透析診療において常に注意すべき重要

な疾患であることが分かる。海津らは新規透析導入患者の悪性腫瘍の発症についての疫学調査の結果を報告している¹⁰⁾。2001年から2006年の間に透析導入された24590人の透析患者をフォローアップしたところ、透析導入後早期に多くの悪性腫瘍が発見され、その後は減少していくことが分かった。その報告では、透析導入後5か月以内の発生率が特に高く、1年以内に悪性腫瘍の44.7%が発生していた。さらに海津らは本邦における透析導入患者の悪性腫瘍の標準化罹患比について報告している¹¹⁾。本邦における透析導入患者の悪性腫瘍の特徴として、男性の比較的若年者(40~64歳)に腎癌(標準化罹患比:6.75)、多発性骨髄腫(標準化罹患比:4.24)、肝癌(標準化罹患比:2.15)、結腸癌(標準化罹患比:2.11)が多く、65歳以上の女性で子宮癌(標準化罹患比:2.2)が多いことが示されている。そして全年齢を通じてみると、腎癌(標準化罹患比:3.59)と多発性骨髄腫(標準化罹患比:3.35)の発生が多いことが分かった。

透析患者の尿路悪性腫瘍

透析患者では尿路悪性腫瘍の発生に注意する必要がある。Satoらは秋田大学の関連透析施設(38施設)で維持透析を行っている6201症例について、尿路悪性腫瘍の発生について調査した¹⁾。腎癌の発生が38例(0.61%)、尿路上皮癌の発生が16例(0.26%)であった。腎癌を認めた患者の最も多い慢性腎不全の原因は糸球体腎炎(68.4%)であり、尿路上皮癌に関しては糖尿病性腎症(43.8%)が最も多かった。予後は腎癌の方が尿路上皮癌より良好であり、5年癌特異的生存率は腎癌で88.9%、尿路上皮癌では29.5%であった。これは、定期的なスクリーニング検査で腎癌は早期に発見されることが多いことが一因と考えられる。実際、この報告においても腎癌を認めた患者の89.5%がstage Iであった。一方、尿路上皮癌では、上部尿路癌10例中5例(50%)がstage II以上、膀胱癌6例中2例(33.3%)がstage II以上であり、全体として43.8%がhigh stageの腫瘍であった。尿路上皮癌でhigh stage腫瘍が多い一つの要因として、透析患者ではスクリーニングの尿細胞診検査はほとんど行われていないこと、スクリーニング

の画像診断では尿路上皮癌の発見が難しいことなどが指摘されている。スクリーニング方法として多くは侵襲が少なく簡便な超音波検査が用いられる。超音波検査では腎実質腫瘍は描出しやすい反面、腎盂や尿管の異常は超音波検査では描出しにくく、上部尿路上皮癌の早期診断が難しい要因の一つであると思われる。また透析患者では尿量が減少していることも多く、一般の患者で尿路上皮癌が発見される大きな要因である肉眼的血尿が出現しにくいという側面もあるのかもしれない。透析患者の尿路上皮癌の早期発見をどのように行うかは今後の課題と思われる。

透析腎癌の発生母地としての後天性嚢胞腎 (ACDK)

透析患者では一般人と比較して、腎癌の発生頻度は約15倍とされ、60歳以下の透析患者に限定すると100倍以上の発生率とされている²⁾。透析腎癌は男性における発生頻度が高く、約80%がACDKに関連するとされている²⁾。透析期間が長くなるに従い、腎臓に嚢胞が多発し、嚢胞は増大・増加する¹²⁾。この腎嚢胞が後天性嚢胞(acquired cystic disease: ACD)である。このACDの発生には性差があり、特に男性において嚢胞の発生・増大が著しいことが分かっている¹³⁾。またACDは近位尿細管由来とされており、透析腎癌の発生母地となることが分かっている。透析腎癌が発見された同一腎臓にACDとともに非定型嚢胞や腺腫などの前癌病変が多く症例で認められることもACDが透析腎癌の発生母地となることを示唆している²⁾。糖尿病よりも慢性糸球体腎炎でACDは発生しやすいとされており¹⁴⁾、慢性糸球体腎炎による透析患者で腎癌が多いこととも関連しているものと思われる。さらに、このACDは腎移植を行うと急激に消退していくことも分かっている¹⁵⁾。これまで述べたようにACDは透析腎癌の発生と強い関連性を認めるが、ACDの存在する腎臓から発生する腎癌の多くがACD随伴腎癌というわけではなく、淡明細胞型腎細胞癌も透析期間を問わず発生する頻度の高い腫瘍であることは明記しておきたい。

後天性嚢胞随伴腎細胞癌

(ACD-associated renal cell carcinoma)

1980年代前半から本邦のIshikawaらのグループにより透析患者におけるACDKの発生や自然経過、ACDにおける腎癌の発生リスク、腎移植後のACDの変化など、様々な報告がなされた^{2, 3, 6, 12-15)}。ACDKの概念の確立におけるIshikawaらの功績は大きい。彼らは、特に長期透析患者のACDには腎癌が発生しやすく、尿毒症などの発がんの素因のある状況下において、若年層においても両側性、多発性に腎癌が発生しやすいことを早期から指摘してきた。透析腎には様々な腎癌が発生するが、透析患者に特異的であるACD随伴腎癌が広く認識されるようになったのは比較的最近である。2004年の腎癌のWHO分類では、腎癌の分類の中にACD随伴腎癌という記載はなく、Appendixにdialysis related renal tumorと記載されるにとどまっていた。以前は、透析患者に発生する腎癌は、通常よりも乳頭状腎細胞癌が多いと認識されていた³⁾。Kojimaらの2006年の報告では、1997年のUICC(International Union Against Cancer)分類¹⁶⁾を用いて透析関連腎癌44例を分類したところ、36.7%が乳頭状腎細胞癌であったと報告している¹⁷⁾。Mohammedらの2009年の報告では、透析期間10年未満では淡明細胞型腎細胞癌が多く、10年以上の症例ではACD随伴腎癌が最も多かったと記載されており¹⁸⁾、徐々にACD随伴腎癌という概念が認知されてきたことが分かる。そして2016年の腎腫瘍のWHO分類⁴⁾では、腎癌の分類が改定され、ACD随伴腎癌の記載がはじめてなされた(表1)。ACD随伴腎癌の特徴は、しばしば多発性、両側性に発生し、顕微鏡的には好酸性の細胞質をもつ腫瘍細胞が管状、篩状、腺房状、乳頭状、充実性に増殖し、微小嚢胞形成が多くみられるなど、多彩な組織像を呈する⁴⁾。腫瘍間質内にシュウ酸カルシウム結晶の沈着が偏光顕微鏡で観察されるという特徴があり、ACD随伴腎癌の病理診断において非常に重要な所見とされている⁴⁾。IshiharaらはACD随伴腎癌の遺伝子発現を検討し、淡明細胞型腎細胞癌、乳頭状腎細胞癌と同様に、*HNF1a*, *HNF4a*, *SLC17A3*などの近位尿細管特異的な遺伝子の発現が高く、ACD随

伴腎癌も近位尿細管由来であるとしている¹⁹⁾。

透析期間と腎癌の組織型の分布の変化

Kondoらは、2016年のWHO分類をもとに、多施設共同研究において透析患者291例に発生した腎癌を後方視的にレビューした⁵⁾。透析期間が10年未満の患者では淡明細胞型腎細胞癌が圧倒的に多く(76.1%)、乳頭状腎細胞癌が8.5%、ACD随伴腎癌が7.6%であった。透析期間が10年以上となるとACD随伴腎癌が第1位の組織型となり、透析歴10~15年では43.6%(淡明細胞型は38.1%)、15~20年では50.7%(淡明細胞型は21.6%)、20年以降は37.8%(淡明細胞型は31.1%)であった。また10年以降のいずれの透析期間の患者においても淡明細胞型腎細胞癌が第2位であり、透析期間が長くなっても淡明細胞型腎細胞癌も比較的高い割合で発生していることが分かる。さらにこの報告ではACD随伴腎癌発生の予測因子を検討しており、長い透析期間、若年、男性が独立した予測因子であった。

稀な透析腎癌と移植後腎癌

稀ではあるが、遺伝性疾患である多発性嚢胞腎 (autosomal dominant polycystic kidney) に腎癌が発生することがある²⁰⁾。当施設においても多発性嚢胞腎の透析患者に発生した腎癌を経験している²¹⁾。その症例は多血症を契機に発見された淡明細胞型腎細胞癌であったが、エリスロポエチン産生腫瘍という稀な特徴を有していた。多発性嚢胞腎は腎臓に非常に沢山の嚢胞が存在するが、多発する嚢胞の中にCT検査で極

めて強く造影される小径の腫瘍を確認することができ(図1)、腎癌を診断することができた。多発性嚢胞腎においても稀ではあるが腎癌が発生することがあることを明記しておきたい。

さらに、透析腎癌という本題からは少しずれるが、透析患者に対して腎移植を行った後に、レシピエントの固有腎に腎癌が発見されることがある。ACDを伴う透析患者では、腎移植後に固有腎は急速に退縮するが¹⁵⁾、もともと腎癌が存在している場合、腎癌の病変部は退縮しないため相対的に顕在化するのではないかとされている²²⁾。このため移植後の固有腎についてもフォローアップが必要とされている。Gohらは、腎移植後の悪性腫瘍の中で尿路の悪性腫瘍は3番目の頻度であり、腎嚢胞の存在と長期間の透析が移植後腎癌のリスクであったとしている²³⁾。その報告では、腎移植後の腎癌スクリーニングとして、移植後1か月以内の腎臓の超音波検査を推奨しており、その後は、腎臓に嚢胞が存在する場合は腎移植後2年での腎臓の超音波検査、嚢胞がない場合は5年後の超音波検査を行うことを推奨している。

透析腎癌の発見の契機

透析腎癌の多くはスクリーニングで発見されるため無症状のことが多い。症状の中で最も多いのが肉眼的血尿であり、我々の経験においても、透析腎癌発見の契機となる非常に重要な臨床症状と考えている。Ikezawaらは、血液透析を6か月以上行っている症例に発生した腎細胞癌401例について検討したところ、肉眼的血尿

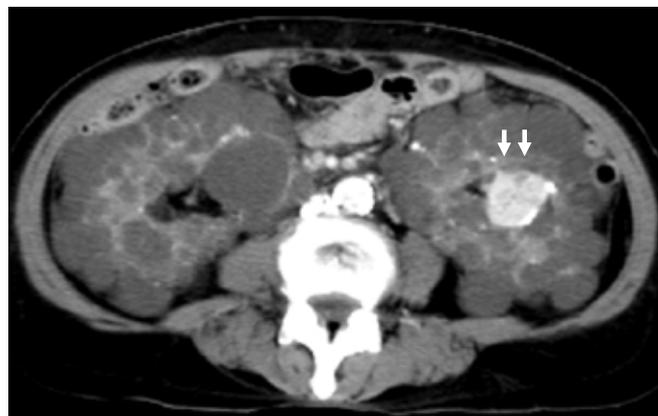


図1. 多発性嚢胞腎に発生したエリスロポエチン産生腫瘍の造影CT画像
多発する嚢胞の中に早期相で極めて強く造影される充実性腫瘍を認める(矢印白)。

(23.4%)が最も多い症状であり、その他は腹痛(2.2%)、転移巣からの症状(2.0%)、腹部腫瘍の触知(1.5%)などが上位の臨床症状であったとしている²⁴⁾。肉眼的血尿の頻度が圧倒的に高く、透析腎癌発見の契機となる重要な症状であることが分かる。

透析患者の腎癌スクリーニング

透析歴10年以上、男性、ACDの存在などのリスクファクターのない透析患者の腎癌スクリーニングは、2年に1度の腎臓のチェックが推奨されている²⁾。これらの透析腎癌発生のリスクのある症例では、1年ごとのチェックが推奨されている。さらに、透析歴20年以上、腎嚢胞の多発、画像上の腎癌の疑い病変の存在など、超ハイリスク症例では、半年ごとのスクリーニングが必要とされている。スクリーニングの方法として腹部超音波検査または単純CTが用いられ、スクリーニング検査で腎癌の疑い病変があればダイナミックCTを行う。Hurstらは長期透析患者における腎癌診断のリスクファクターについて検討し、男性、ACDの存在、年齢などのほかに、結節性硬化症、巣状糸球体硬化症、尿路閉塞の存在などを報告している²⁵⁾。これらの因子を有する透析患者にはスクリーニング検査で注意深く経過を見ていく必要がある。

ACD随伴腎癌の画像診断の特徴

ACD随伴腎癌の画像診断はしばしば難しい。またACD随伴腎癌の画像的な特徴を示した報告はまだ少ない。Ishikawaらは造影超音波検査で造影効果を確認し、PET-CTで集積を認め陽性所見を認めた2症例を報告している⁶⁾。通常の腎癌は多くの症例がダイナミックCTで診断できるが、ACD随伴腎癌ではCTで造影効果を確認にくいという特徴があり診断が難しい^{6,8,26)}。悪性の腎腫瘍かどうか判断に迷うことも多く、造影CTに加え、MRI、PET-CTなどで総合的に判断せざるを得ない。しかしMRI所見も非特異的であり、MRI拡散強調画像においても良悪の判定が難しい症例の報告もある⁸⁾。疑い病変があるが画像診断で悪性腫瘍の診断がつかない場合は、定期的に画像診断でフォローアップすることが非常に重要である。防衛医科

大学校放射線医学講座のEdoらは、腎盂癌との鑑別が難しく、数年の画像フォローアップ後に悪性腫瘍と診断し手術を行ったACD随伴腎癌の2症例について報告している⁸⁾。その2症例は、腫瘍の主座が腎盂に位置しており、腎盂腫瘍との鑑別が必要であった。しかし典型的な腎盂癌の画像所見ではなく、外側から腎盂に連続するような腫瘍であり、CTでは造影効果が弱い所見であった。2症例とも肉眼的血尿の症状があり、尿細胞診が陰性であるという特徴もあった。またMRI拡散強調画像で悪性と断定できる所見ではなく、尿路上皮癌としては非典型的所見であった。しかし悪性腫瘍は否定できず、腎盂癌に準じて腎尿管全摘除術を行いACD随伴腎癌と診断された。ACD随伴腎癌は2016年のWHO分類で明記された比較的新しい概念であるため、画像的特徴に関する検討は十分とは言えない。透析歴の長い患者に発生することが多い腎癌として、画像的特徴とともに注意しておくべき腎癌である。

透析腎癌の手術

透析患者では周術期管理の注意点がある。侵襲を伴う手術直後の透析はできれば避けたいことから、手術の前日に透析を行い除水しておくことが重要である。尿量が計算できない透析患者において、術中の輸液量は当然少なくする必要がある。また術者は術中の出血量をできるだけ少なくする必要がある。透析患者は腎性貧血を伴っていることが多く循環血液量に余裕のない場合が多いため、輸血のリスクが高くなる。術中出血に伴い輸血を行った場合、血清カリウムのコントロールのために術後早期の透析が必要になることがある。手術侵襲が加わった直後の透析は、リスクを伴うものと思われる。特に心血管系の併存症が多い透析患者においては、周術期において過度な循環動態の変化を与えないことは大切である。通常は手術の翌日に透析を行うことが多いと思われるが、全身状態、血液検査データ、胸部レントゲンデータなどを十分に考慮した上で、透析のタイミング、除水量、透析時間などを決定する必要がある。特に手術侵襲が大きかった症例においては、術前に行っていた維持透析の条件を一時的に変えることも

必要である。また、腎摘除を行った場合、切除重量分のドライウエイトが低下するので注意しておく必要がある。

透析腎癌の手術に関する注意点を述べる。近年多くの腎癌は腹腔鏡下で手術可能であるが、透析腎癌においては、腎臓の大きさ、腫瘍の位置、術者の技量を考慮して術式を決定する。例えば腎臓全体が高度に腫大する遺伝性の多発性嚢胞腎の症例では開放手術が必要である。透析患者ではACDで腎臓が腫大していることが多いが、ACDが多発する腎臓に発生した腎癌では、嚢胞は多発するものの腹腔鏡手術が可能な程度の腫大のことも多い²⁷⁾。腎癌が腎嚢胞に随伴しており破裂の危険性がある場合は、播種の危険性を考慮し、嚢胞を損傷しないように細心の注意を払うことが重要である。またACD随伴腎癌の特徴として、切除した腎臓に腫瘍が多発していることがある。このような特徴があることから、画像で一見正常に見える嚢胞もできるだけ損傷しないよう腎臓を愛護的に扱い手術を行うことが大切と考える。

転移を伴う透析腎癌の治療

透析患者は併存症の多いハイリスク患者が多く、副作用の発現率の高い分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬などの薬物治療には注意が必要である。転移性腎細胞癌に対する分子標的治療は一般的な治療であるが、透析腎癌に対する分子標的薬投与の報告は多くはない。透析腎癌に対する分子標的治療として最も報告が多いのがチロシンキナーゼ阻害薬のソラフェニブである。Leonettiらは、転移性透析腎癌に対するソラフェニブ投与のシステマティックレビュー（11論文を対象）を行っている²⁸⁾。全36例中33%の患者に通常量のソラフェニブ投与されており、残りの67%の症例では減量投与されていた。この36症例においてPFS、OSの中央値はそれぞれ6.3か月、14.9か月であった。有害事象に関しては、多くがgrade 1-2であり、grade 4の有害事象は貧血、低血圧、脳出血がそれぞれ1例ずつ、grade 5はくも膜下出血が1例であった。さらにOmaeらの本邦1施設の報告では、ソラフェニブが投与された20例中全例で減量投与がなされていた²⁹⁾。この報告で

はtime to treatment failureの中央値が6.3か月、OS中央値は14.2か月であり、前述のシステマティックレビューと同等の成績であった。この症例群において予後予測因子について検討したところ、CRP値と透析期間 >10年OSの独立した予測因子であった。

透析腎癌の予後

透析腎癌の予後は、通常の腎癌と比較して良好と以前は考えられてきた。Hashimotoらの報告では、検討した全症例で検討すると、透析患者の腎癌症例とgeneral populationの腎癌症例とを比較した場合、透析症例において有意に予後良好であった（5生率: 86% vs. 89%, $p=0.0292$)³⁰⁾。しかし、ステージごとに層別化すると、いずれのステージにおいても生存率に統計学的有意差を認めなかった。この報告から推測されることは、透析患者ではスクリーニング検査で早期に診断がつく症例が多く、透析症例全体としては予後が良好となるということである。Ikezawaらは血液透析を6か月以上行っている症例に発生した腎細胞癌401例において、臨床症状の有無と予後との関連性について検討した²⁴⁾。何らかの臨床症状のある症例群では無症状の群に対して全生存率（76.9 vs. 95.3%, $p<0.0001$ ）においても癌特異的生存率（64.2 vs. 84.9%, $p=0.0013$ ）においても有意に予後不良であった。そして、多変量解析において、有症状（HR 1.75, $p<0.01$ ）、高齢、臨床病期、糖尿性腎症による腎不全、長い透析期間が独立した予後予測因子であった。これらの報告から、腎癌スクリーニングにより、症状が出現する前に早期に腎癌を診断することが、予後改善に重要であることが分かる。

症例提示

我々の経験した異時性、両側性に発生した透析腎癌の症例について最後に提示する。症例は47歳の男性、慢性糸球体腎炎のため3年前に透析導入された。2013年4月に肉眼的血尿を認めるようになり持続するため、近隣の透析クリニックから紹介された。造影CTを行った結果、右腎に弱い造影効果のある充実性の腫瘍を認めた（図2A）。単純MRI（図2B-D）を追加し、

拡散強調画像でも高信号であり (図 2 D), 腎癌が疑われた。左腎に関しては, 右腎と同様に腎実質は萎縮し, 腎嚢胞は多発するものの (最大径5.5cm), 造影CTおよびMRI検査で腫瘍を疑う病変は認められなかった。腎嚢胞は存在するが, 腎臓全体としては著明な腫大ではなく, 2013年7月に腹腔鏡下根治的腎摘除術を施行した。手術時間は268分, 出血量は少量であった。病理組織診断は乳頭状腎細胞癌 (pT1a, Fuhrman grade 2) であった。2013年10月頃から, 再び肉眼的血尿を認めるようになった。当初は尿路感染症を疑っていたが持続するため, 2014年3月に造影CTを行った。その所見では左腎臓に出血性嚢胞を疑う所見のみを認め悪性腫瘍を疑う病変を認めなかった。その後も血尿は持続するため, 2015年6月に再度造影CTを行い, 腎臓下極の嚢胞壁に軽度の造影効果を認めるわずかな壁肥厚を認めた (図 3 A)。しかし悪性腫瘍と断定できる所見ではなく, 約半年ごとに造影CTでフォローアップした。その

後, 2017年10月の造影CTで充実性の部分を数か所に認め (図 3 B), 造影効果のある部分も出現した (図 3 C)。単純MRIにおいてもCTで造影効果のある部分に8 mm大の結節性の部分 (図 3 D) を確認できた。この部分は過去の画像と比較すると増大傾向を認めており, 腎癌が強く疑われた。肉眼的血尿の出現から約4年間のフォローアップ後の診断であった。この手術に関してはACDKのため腎臓は著明に腫大し, 腹腔鏡手術は困難であると判断し, 開放性に根治的腎摘除術を行った。病理診断はACD随伴腎癌で, 腫瘍は多発し, 摘出腎臓内に6か所 (いずれもpT1a) 存在していた。術後3年以上経過するが腎癌の再発を認めていない。最後に本症例について少し考察する。本症例は, 異時性に両側腎に腎癌が発生した。透析患者では腎癌発生リスクが高いため, 一侧の腎摘後は対側腎の腎癌の発生にも注意が必要と思われる。臨床症状に関して, 2回の腎摘除術の前にいずれも肉眼的血尿が出現しており, 腎癌発見の契

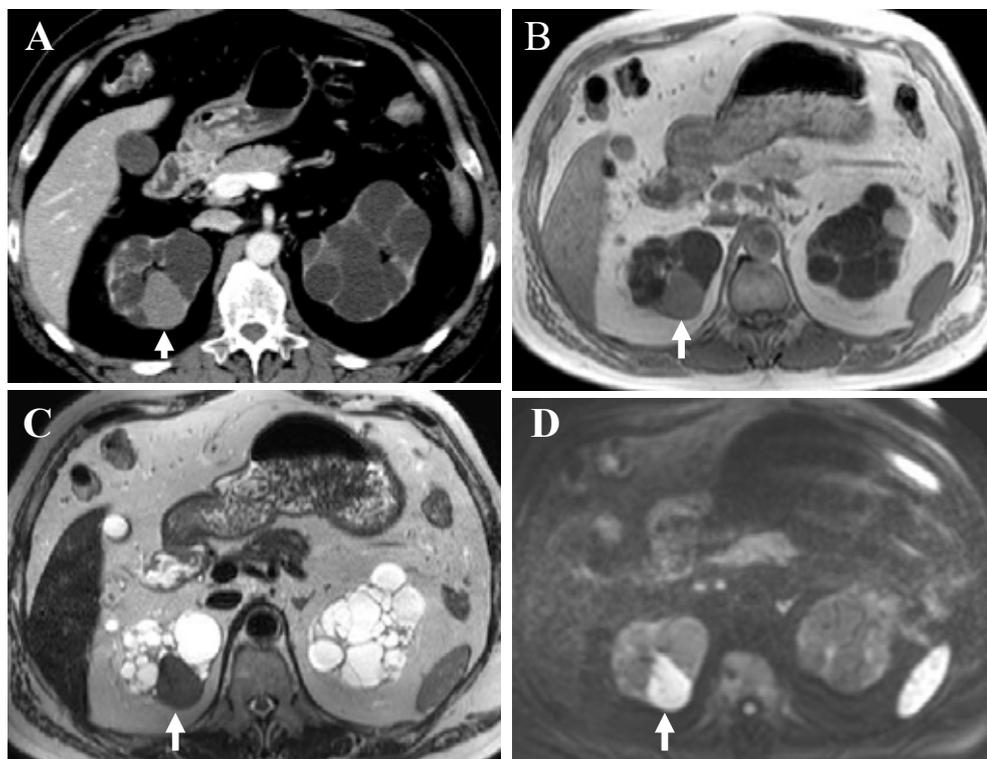


図 2. 初回手術前の画像診断

A: 腹部造影CT検査では軽度の造影効果を認める充実性腫瘍を認める。B: MRI T1強調画像で軽度の高信号を示す腫瘍を認める。C: MRI T2強調画像で低信号を示す腫瘍を認める。D: 拡散強調画像で高信号の腫瘍であり悪性腫瘍が疑われる。

機になった。特に2回目に手術の前には肉眼的血尿は早い段階から出現し、長い期間持続していた。このように透析患者に肉眼的血尿が持続する場合は、何らかの異常の存在を疑い注意深く検査を行う必要がある。肉眼的血尿の出現から2回目の腎癌の画像診断に至るまでに約4年を要した。2014年から画像検査を行っているが、2015年6月の時点で嚢胞の一部に軽度の肥厚を認めるようになり、画像的に診断が確定できたのは2017年である。この診断に関して、放射線科医とともに数年にわたり複数回画像カンファレンスを行い、診断に至ることができた。ACDの存在する腎臓において、少しでも悪性が疑わしい病変があるときは、放射線科医と連携し慎重にフォローアップすることの重要性を示している。また、手術直前のCTにおいても、はっきりと造影効果を認めたのは一か所の小病変(径8 mm大)のみであったが、病理学的には腫瘍は多発していた。ACD随伴腎癌として特徴的であるとともに、ACD随伴腎癌の画像

診断の難しさを示している。手術に関して、1回目の手術時には嚢胞は多発するものの腹腔鏡手術が可能で大きかった。2回目の手術時は、ACDKのため腎臓容積がかなり増大していた。透析期間が長くなるに従いACDKのため腎臓は腫大し腹腔鏡手術が難しくなった。当然のことであるが、術式の決定は手術時の腎臓と腫瘍の状態を考慮して行うべきである。最後に、本症例は両側の腎癌はともに早期の状態(pT1a)で発見されており、予後良好と予想される。実際、2回目の手術から3年以上再発を認めていない。透析患者においては、症状に出現を見逃さずに適切に画像診断を行い、腎癌を早期に診断することが肝要と考えられた。

結 語

透析腎癌の組織型は多彩であり、透析期間によりその分布が異なる。ACD随伴腎癌は透析患者では注意しておくべき腎癌の亜型である。透析患者では定期的な腎癌スクリーニング検査

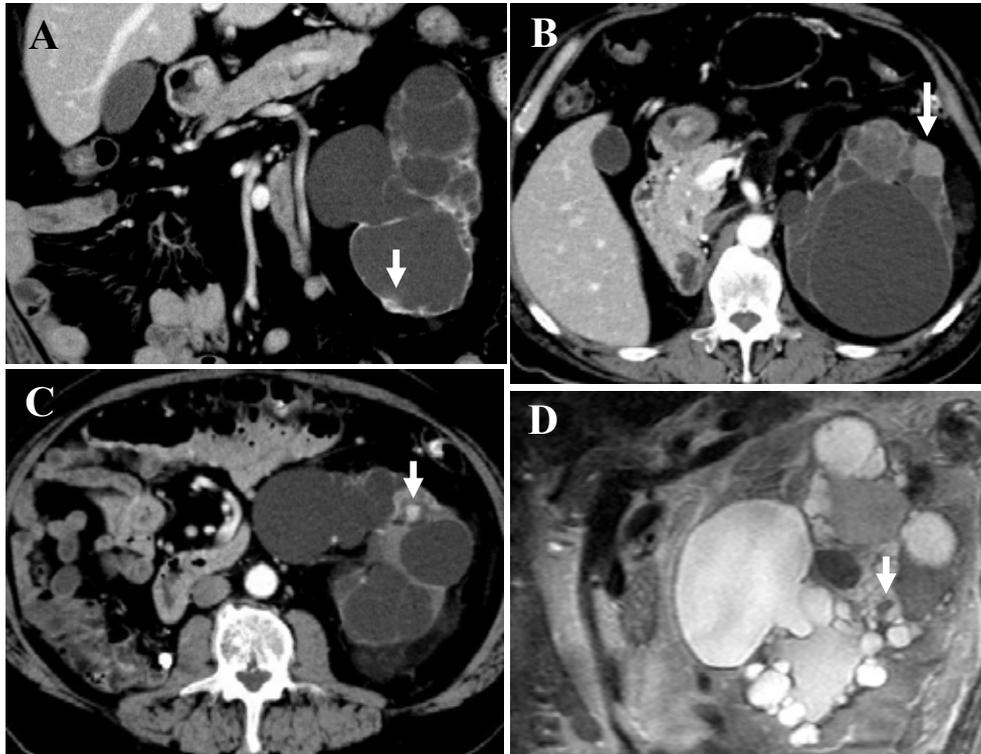


図3. 左側の手術に至るまでの画像診断

A: 2015年の造影CT検査(冠状断). 左腎下極の嚢胞の一部(矢印白)に造影効果を認める。その部分に嚢胞壁の軽度の肥厚はあるが悪性腫瘍とは断定できない。B: 2017年の造影CT検査(水平断). 軽度の造影効果のある充実性の部分を認める(矢印白)。C: 2017年の造影CT検査(水平断). 10 mm未満であるが明らかな造影効果を認める結節(矢印白)が出現している。D: 2017年の単純MRI検査(冠状断). CT検査で造影される結節(C)の部分をMRIにおいても径8 mm大の結節として描出できた。造影CTとMRIの所見を総合的に考慮して腎癌と診断した。

が最も重要であるが、肉眼的血尿などの臨床症状を見落とさず、適切に画像診断を行うことが重要である。しかし、ACDKに発生する腎癌の診断は時に難しい。併存症を伴うことが多く、周術期管理や薬物治療には細心の注意が必要である。透析腎癌の診断、治療の特徴を理解し、診療を行うことが重要と考えられた。

謝 辞

平素より適切に画像診断を行って頂いている防衛医科大学放射線医学講座、新本弘教授をはじめ同講座の医局員の方々に深謝いたします。また、平素より適切に病理診断を行って頂いている検査部病理、松熊晋教授をはじめ検査部病理の方々、病態病理学講座、津田均教授をはじめ同講座の医局員の方々に深謝いたします。そして平素より透析診療で連携させていただいている内科学講座（腎臓・内分泌）、熊谷裕生教授をはじめ同講座の医局員の方々に深謝いたします。

本総説の要旨の1部は第40回、日本画像医学会のシンポジウムにおいて発表した。

本文中の症例提示については防衛医科大学校倫理委員会の承認を得ている。

(承認番号: 4421)

利益相反

(COI) : 研究に関連する利益相反なし。

文 献

- 1) Satoh S, Tsuchiya N, Habuchi T, et al.: Renal cell and transitional cell carcinoma in a Japanese population undergoing maintenance dialysis. *J. Urol.* **174**: 1749-1753, 2005.
- 2) 石川 勲: 透析会誌 **47**: 589-598, 2014.
- 3) Ishikawa I, and Kovacs G.: High incidence of papillary renal cell tumours in patients on chronic haemodialysis. *Histopathology* **22**: 135-139, 1993.
- 4) Moch H, Humphrey P A, Ulbright T M, et al.: WHO classification of tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 4th ed. Lyon, France: IARC Press; 2016.
- 5) Kondo T, Sasa N, Yamada H, et al.: Acquired cystic disease-associated renal cell carcinoma is the most common subtype in long-term dialyzed patients: Central pathology results according to the 2016 WHO classification in a multi-institutional study. *Pathol. Int.* **68**: 543-549, 2018.
- 6) Ishikawa I, Morita K, Hayama S, et al.: Imaging of acquired cystic disease-associated renal cell carcinoma by contrast-enhanced ultrasonography with perflubutane microbubbles and positron emission tomography-computed tomography. *Clin. Exp. Nephrol.* **15**: 136-140, 2011.
- 7) Akita H, Jinzaki M, Akita A, et al.: Renal cell carcinoma in patients with acquired cystic disease of the kidney: assessment using a combination of T2-weighted, diffusion-weighted, and chemical-shift MRI without the use of contrast material. *J. Magn. Reson. Imaging.* **39**: 924-930, 2014.
- 8) Edo H, Suyama Y, Sugiura H, et al.: Acquired Cystic Disease-Associated Renal Cell Carcinoma Extending to the Renal Pelvis Mimicking Urothelial Carcinoma on Computed Tomography (CT) : Two Case Reports. *Am. J. Case Rep.* **21**: e926630, 2020.
- 9) 政金生人, 谷口正智, 中井 滋, 他: 図説わが国の慢性透析療法の現況 (2015年12月31日現在) 透析会誌, **50**: 1-61, 2017.
- 10) 海津嘉蔵, 海津嘉毅, 海津梓奈子, 他: わが国の透析患者における癌の疫学と現状について. 透析会誌 **50**: 79-80, 2017.
- 11) 海津嘉蔵: 特集. 透析患者の悪性腫瘍の早期発見と予防. 透析患者における悪性腫瘍疫学. 臨床透析 **31**: 7-13, 2015.
- 12) Ishikawa I, Saito Y, Onouchi Z, et al.: Development of acquired cystic disease and adenocarcinoma of the kidney in glomerulonephritic chronic hemodialysis patients. *Clin. Nephrol.* **14**: 1-6, 1980.
- 13) Ishikawa I, Hayama S, Morita K, et al.: Long-term natural history of acquired cystic disease of the kidney. *Ther. Apher. Dial.* **4**: 409-416, 2010.
- 14) 渡邊将隆, 石川 勲: 透析導入後における糖尿病性腎症の腎体積と後天性腎嚢胞の発生に関する研究. 慢性糸球体腎炎との比較. 金医大誌 **30**: 191-197, 2005.
- 15) Ishikawa I, Yuri T, Kitada H, et al.: Regression of acquired cystic disease of the kidney after successful renal transplantation. *Am. J. Nephrol.* **3**: 310-314, 1983.
- 16) Störkel S, Eble J N, Adlakha K, et al.: Classification of renal cell carcinoma: Workgroup No.1. Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC) . *Cancer* **80**: 987-989, 1997.
- 17) Kojima Y, Takahara S, Miyake O, et al.: Renal cell carcinoma in dialysis patients: a single center experience. *Int. J. Urol.* **13**: 1045-1048, 2006.
- 18) Nouh M A, Kuroda N, Yamashita M, et al.: Renal cell carcinoma in patients with end-stage renal disease: relationship between histological type and duration of dialysis. *B.J.U. Int.* **105**: 620-627, 2010.
- 19) Ishihara H, Yamashita S, Liu Y Y, et al.: Genetic and epigenetic profiling indicates the proximal tubule origin of renal cancers in end-stage renal disease. *Cancer Sci.* **111**: 4276-4287, 2020.
- 20) Hakozaki Y, Uchiyama K, Yanai A, et al.: Sarcomatoid renal cell carcinoma with autosomal dominant polycystic kidney disease: a case report and literature review. *C.E.N. Case Rep.* **10**: 199-207, 2021.

- 21) Ito K, Asano T, Tominaga S, et al.: Erythropoietin production in renal cell carcinoma and renal cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease in a chronic dialysis patient with polycythemia: A case report. *Oncol. Lett.* **8**: 2032-2036, 2014.
- 22) Ishikawa I, Shikura N, and Ozaki M.: Papillary renal cell carcinoma with numeric changes of chromosomes in a long-term hemodialysis patient: a karyotype analysis. *Am. J. Kidney Dis.* **21**: 553-556, 1993.
- 23) Goh A and Vathsala A.: Native renal cysts and dialysis duration are risk factors for renal cell carcinoma in renal transplant recipients. *Am. J. Transplant.* **11**: 86-92, 2011.
- 24) Ikezawa E, Kondo T, Hashimoto Y, et al.: Clinical symptoms predict poor overall survival in chronic-dialysis patients with renal cell carcinoma associated with end-stage renal disease. *Jpn. J. Clin. Oncol.* **44**: 1096-1100, 2014.
- 25) Hurst F P, Jindal R M, Fletcher J J, et al.: Incidence, predictors and associated outcomes of renal cell carcinoma in long-term dialysis patients. *Urology.* **77**: 1271-1276, 2011.
- 26) Kitajima K, Yamamoto S, Kawanaka Y, et al.: Imaging of renal cell carcinoma in patients with acquired cystic disease of the kidney: comparison ¹¹C-choline and FDG PET/CT with dynamic contrast-enhanced CT. *Jpn. J. Radiol.* **37**: 165-177, 2019.
- 27) Ito K, Asano T, Kosaka T, et al.: Laparoscopic radical nephrectomy in ACDK-associated renal cell carcinoma accompanied by duplicated IVC: a case report. *Hinyokika Kyo.* **53**: 875-878, 2007.
- 28) Leonetti A, Bersanelli M, Castagneto B, et al.: Outcome and Safety of Sorafenib in Metastatic Renal Cell Carcinoma Dialysis Patients: A Systematic Review. *Clin. Genitourin. Cancer.* **14**: 277-283, 2016.
- 29) Omae K, Kondo T, Kennoki T, et al.: Efficacy and safety of sorafenib for treatment of Japanese metastatic renal cell carcinoma patients undergoing hemodialysis. *Int. J. Clin. Oncol.* **21**: 126-132, 2016.
- 30) Hashimoto Y, Takagi T, Kondo T, et al.: Comparison of prognosis between patients with renal cell carcinoma on hemodialysis and those with renal cell carcinoma in the general population. *Int. J. Clin. Oncol.* **20**: 1035-1041, 2015.

Renal cell carcinoma in hemodialysis patients

Keiichi ITO

J. Natl. Def. Med. Coll. (2022) **47** (1) : 28 – 37

Abstract: Renal cell carcinomas (RCCs) are the most common urinary malignancies in hemodialysis patients. Hemodialysis is a risk factor in the development of various types of RCCs. Clear cell RCCs and acquired cystic disease (ACD)-associated RCCs are typical histological types, and the proportion of the latter increases as the dialysis period increases. RCCs are often found in hemodialysis patients by routine screening tests such as ultrasonography, but it is also important not to overlook clinical symptoms such as gross hematuria. If there are clinical symptoms such as gross hematuria, imaging studies must be performed appropriately. However, diagnostic imaging of RCCs that develops into an acquired cystic disease of the kidney is often difficult. Regarding treatment, a nephrectomy is performed for localized RCCs, but hemodialysis patients often have diseases that increase the risk of surgery, so great care must be taken in perioperative management. In addition, although metastatic cases are treated with systemic therapies such as molecular-targeted therapies, care must be taken to determine the appropriate drug type and dose. Hemodialysis patients with RCCs have a better prognosis than the general population with RCCs, because of early detection in screening hemodialysis patients. This review summarizes the medical care of hemodialysis patients with RCCs based on previous findings regarding RCCs in hemodialysis patients.

Key words: Renal cell carcinoma / hemodialysis /
ACD-accompanied renal cancer / diagnostic imaging / treatment