

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

耳鼻咽喉科臨床 (2013.05) 106巻5号:423～429.

分子標的薬が奏功した腎癌鼻副鼻腔転移例

熊井 琢美, 高原 幹, 吉田 沙絵, 長門 利純, 林 達哉, 原 湧
保明

分子標的薬が奏功した腎癌鼻副鼻腔転移例

熊井琢美¹⁾、高原 幹¹⁾、吉田沙絵子¹⁾、長門利純¹⁾、林 達哉¹⁾、原渕保明¹⁾

1) 旭川医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座

はじめに

鼻・副鼻腔領域に発生する悪性腫瘍の多くは原発性腫瘍であり、転移性腫瘍は比較的稀とされている。原発巣の頻度としては腎臓が最も多いとされており、鼻出血で発見される症例がその過半数を占める。今回我々は、腎細胞癌の鼻・副鼻腔転移症例に対し、動脈塞栓術及び放射線治療にて鼻出血を制御し、分子標的薬であるソラフェニブの投与により転移性腫瘍の著明な縮小を認めた1例を経験したので報告する。

症例

患者：50歳、男性

主訴：鼻出血

既往歴：高血圧、高尿酸血症

2003年、右腎細胞癌(淡明細胞癌)に対し右腎摘出術を施行した。その後、肺転移等の多発転移を認めていたが経済的理由で追加治療を受けていなかった。

家族歴：特記すべき事項なし

現病歴：2009年から少量の左鼻出血を認めていたが放置していた。2010年6月20日に大量の左鼻出血を認めたため同日に当科を受診した。

受診時現症：中鼻道付近から大量の鼻出血を認めたため詳細な観察は行えず、ベロックタンポンを挿入し、即日入院となった。

入院時検査所見：赤血球 $268 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 、ヘモグロビン 8.4 g/dl、ヘマトクリット 25%と正球性正色素性貧血を認めた。その他、血液生化学検査や凝固系検査を含めて特記すべき所見は認めなかった。

画像所見：副鼻腔造影CTにて左前部篩骨蜂巢から中鼻道にかけて、左眼窩内に突出する骨破壊性の造影効果を伴う $1.5 \times 1.5 \times 2 \text{ cm}$ の腫瘍を認めた(図 1-a)。また造影胸部CTにて左肺門部に 3 cm 大の造影効果を伴う腫瘍を認めた(図 3-a)。

臨床経過：貧血に対して赤血球濃厚液 6単位を輸血した。第4病日にガーゼ抜去を試みたが再度大量の鼻出血を認めたため、同日血管塞栓術を施行した。左顎動脈造影及び右顎動脈造影にて腫瘍濃染像を認めたため、両顎動脈に塞栓術を施行した(図 4)。塞栓術後より鼻出血が減弱したため鼻内の詳細な観察が可能になり、左中鼻道に充満する易出血性の腫瘍を認めた(図 5)。経鼻的に腫瘍を生検したところ、淡明な胞体を有する腫瘍細胞の小胞巣上増殖像(図 6)を認め、免疫染色で CK7(-)CK20(-)VEGF(+)であったため腎癌鼻副鼻腔転移(淡

明細胞型)と診断した。塞栓術後より鼻出血は減弱したが完全には止血に至らなかったため、止血目的で第10病日より放射線療法(39Gy/13Fr)を追加した。鼻出血は照射線量が21Gyの段階で完全に止血され、総線量39Gyを照射後、第33病日に退院となった。退院時、鼻内は放射線による粘膜障害のため白色痂皮で覆われていたが腫瘍は残存していた(図1-b, 図7-a)。追加治療の同意が得られたため退院1ヶ月後より分子標的薬であるソラフェニブ800mg/日の内服を開始したところ、鼻内の腫瘍は著明に縮小したため、投与を開始して3週間後にソラフェニブ投与量を400mg/日に減量した。退院後5ヶ月の副鼻腔造影CT及び胸部造影CTでは左篩骨蜂巢から左眼窩内に突出していた腫瘍は消失しており、左肺門部の腫瘍も著明に縮小していた(図2, 図3-b, 図7-b)。当科初診後11ヶ月が経過しているが、鼻出血及び腫瘍の増大や薬剤の副作用を認めておらずソラフェニブ400mg/日を内服継続の上、外来通院で経過観察中である。

考察

腎細胞癌は成人の悪性腫瘍の約3%を占める5年生存率が5-30%と予後不良な疾患であり、肺や骨、肝臓、脳に血行性に転移しやすい事が知られている^{1,2}。頭頸部への転移は比較的稀とされているが、Saitohは1451例の腎細胞癌剖検例の検討で61例(5%)に、Hessanは腎細胞癌110例中、12例(10.9%)に頭頸部領域への転移を認めたと報告している^{3,4}。腎細胞癌の頭頸部領域への転移部位としては縄手らの100例の検討によると鼻・副鼻腔が36例と最も多く、次いで甲状腺、耳下腺の順で認められ、この傾向は犬飼らの報告でも同様であった^{5,6}。鼻副鼻腔の転移部位の内訳は篩骨洞が最多との報告があり、本症例でも病変は篩骨洞を中心に存在した^{7,8}。また、転移性鼻副鼻腔腫瘍の原発巣としても腎癌が最多とされている^{9,10,11}。

腎細胞癌鼻副鼻腔転移の初発症状は鼻出血が最も多く、その他に複視や眼球突出、鼻閉、頬部腫脹等の症状を呈する^{8,12,13}。本症例のように大量の鼻出血を認めた場合は鼻出血の制御が治療の第一目標となり、治療として手術や動脈塞栓術、放射線療法が用いられている。腎癌の鼻副鼻腔単発転移では根治が望めるため腫瘍摘出術が勧められているが、鼻副鼻腔以外の部位に多発転移を認めた場合でも鼻出血の制御に腫瘍摘出術が有効だった症例が報告されている^{14,15,16}。また、腫瘍の栄養動脈塞栓術は有効な止血手技であるが、鼻副鼻腔の転移巣として最多である篩骨洞領域の腫瘍は外頸動脈系と内頸動脈系の双方から栄養される事が多く、本症例のように塞栓術のみでは十分な止血が得られない事も考えられる^{17,18}。放射線治療は癌性新生血管を傷害するため鼻出血に対して有効であり、本邦で腎細胞癌鼻副鼻腔転移に対して放射線治療を行った症例は本症例を加えて14例報告(表)されていた。鼻出血に対して記載のあった11例中10例で鼻出血は制御できており、止血に必要な線量は20-40Gyであった。本症例でも21Gy照射後に止血を確認しており、鼻出血の止血目的の放射線照射であれば総線量は40Gy未満が望ましいと考えられた¹⁹。

進行腎細胞癌に対する治療の新しいアプローチとして、2008年に血管新生阻害作用を有する分子標的薬であるソラフェニブとスニチニブが本邦で承認された²⁰。ソラフェニブはRafキナーゼやVEGFレセプターのチロシンキナーゼを阻害するマルチキナーゼインヒビターと考えられており、腫瘍増殖抑制、血管新生阻害作用を有する²¹。投与量としては800mg/日が通常投与量として設定されており、効果や副作用に応じて適宜減量する。投与期間に関する一定の見解は得られていないが、一年以上内服してもソラフェニブによる有害事象は増加しないため、維持療法としての長期間の内服が推奨されている²²。転移性腎細胞癌に対するファーストラインとしてのソラフェニブの効果を検討した第Ⅱ相の臨床試験では、IFN- α 投与群では腫瘍の縮小は39.0%の症例に認められたのみであったがソラフェニブ投与群では68.2%の症例で腫瘍が縮小したと報告されている²³。本症例では放射線療法後に残存していた鼻副鼻腔の腫瘍がソラフェニブを投与して約5ヵ月で視診及び画像上、寛解に至った。肺転移巣もソラフェニブ投与後に縮小していることから、鼻副鼻腔腫瘍の寛解には放射線療法の影響に加えてソラフェニブが大きく寄与したと考えられる。進行腎癌189例におけるソラフェニブ内服群の無病生存期間は8.4ヶ月(1.1~28.9月)との報告があり、寛解導入後、数ヶ月で再発する症例が少なからず存在するため、本症例では内服後11ヶ月が経過しているが今後も定期的な経過観察が望まれる³⁴。ソラフェニブの薬剤感受性に関するバイオマーカーとして、fibroblast growth factor 2強陽性症例やCD11b(+)/Gr1(+)³⁵陽性骨髄球細胞の浸潤が強い症例に関してはVEGF阻害薬の効果が乏しい可能性が指摘されており、今後の症例の蓄積が望まれる³⁵。ソラフェニブの使用における注意点としては、VEGFを標的とした分子標的薬は血管壁における凝固障害を起こす可能性があり出血に関する副作用がプラセボ群より多い事や、手掌や足底に皮疹が生じる手足症候群の発生が報告されている^{24,25}。従って腎細胞癌鼻副鼻腔転移におけるソラフェニブの単独治療は鼻出血を逆に誘発する可能性があることから、腫瘍血管からの出血リスクを減らすために放射線治療や動脈塞栓術をソラフェニブと併用することが望ましいと考えられる。

1997年から2002年にかけて腎細胞癌の罹患率は16%増加しており、耳鼻咽喉科医が本疾患の治療に携わる機会が増える事が予想される²⁶。本症例が腎細胞癌鼻副鼻腔転移に対して分子標的薬を使用した初めての文献報告例であり、分子標的薬が本疾患の治療において有効な選択肢となり得ることが示唆された。

結語

1. 分子標的薬が奏功した腎細胞癌鼻副鼻腔転移例を報告した。
2. 腎細胞癌鼻副鼻腔転移による鼻出血は動脈塞栓術及び放射線治療にて止血し得た。
3. 腎細胞癌鼻副鼻腔転移で外科治療が困難な症例やその他の遠隔転移がある症例において、分子標的薬は有効な選択肢の一つと考えられた。

図表

図1. a) 初診時副鼻腔造影CT所見、b) 放射線照射後副鼻腔造影CT所見

a) 左前部篩骨蜂巢から中鼻道にかけて、眼窩内に突出する骨破壊性の腫瘍を認めた。

b) 放射線照射後も腫瘍の縮小傾向を認めなかった。

図 2. ソラフェニブ使用後副鼻腔造影 CT 所見

ソラフェニブ使用後、腫瘍は消失した。

図 3. a) 初診時胸部造影 CT 所見、b) ソラフェニブ使用後胸部造影 CT 所見

a) 左肺門部に 3cm 大の充実性腫瘍を認めた。

b) ソラフェニブ使用後、腫瘍は縮小傾向を認めた。

図 4. a) 右顎動脈造影所見、b) 左顎動脈造影所見

a) 淡い腫瘍濃染を認めた。

b) 複数の腫瘍濃染を認めた。

図 5. 入院時左鼻腔所見

中鼻道に充満する易出血性の腫瘍を認めた。

図 6. 鼻腔腫瘍病理所見(HE 染色)

淡明な胞体を有する腫瘍細胞の小胞巣上増殖像を認めた。

図 7. a) 放射線治療後左鼻腔所見、b) ソラフェニブ使用後左鼻腔所見

a) 表面に白色の痂皮が付着しているが、中鼻道を中心に腫瘍は残存していた。

b) 鼻腔内の腫瘍の消失を認めた。

表. 放射線治療を行った腎細胞癌鼻副鼻腔転移例のまとめ 27-34

Sorafenib and radiotherapy for nasal/paranasal metastatic renal cell carcinoma: case report

Takumi Kumai, Miki Takahara, Saeko Yoshida, Toshihiro Nagato, Tatsuya Hayashi, Yasuaki Harabuchi

Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, Asahikawa Medical University, Asahikawa, Japan.

Renal cell cancer (RCC) occasionally metastasizes to a variety of regions including bone and liver, but nasal and paranasal sinusal metastases are rare. No standard treatment currently exists, because of the small number of cases, so treatment varies for each patient. Sorafenib is a novel small molecular inhibitor of several kinases for malignancy, especially for RCC and hepatocellular carcinoma. We report herein on a case of nasal and paranasal metastatic RCC treated with sorafenib and radiotherapy.

Key word: VEGF, renal cell cancer, soraf

参考文献

1. Ogunyemi O, Rojas A, Hematpour K, Rogers D, Head C, Bennett C. Metastasis of genitourinary tumors to the head and neck region. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2010; **267**(2): 273-9.
2. Ather MH, Masood N, Siddiqui T. Current management of advanced and metastatic renal cell carcinoma. *Urol J.* 2010; **7**(1): 1-9.
3. Saitoh H. Distant metastasis of renal adenocarcinoma. *Cancer.* 1981; **48**(6): 1487-91.
4. Hesan H, Strauss M, Sharkey FE. Urogenital tract carcinoma metastatic to the head and neck. *Laryngoscope.* 1986; **96**(12): 1352-6.
5. 縄手彩子, 川上美由紀, 佐伯忠彦, 谷口昌史, 寺下健洋. 頭頸部領域に転移した腎細胞癌の 2 例. *耳鼻咽喉科・頭頸部外科.* 2007; **79**(12): 915-8.
6. 犬飼賢也, 松沢真, 長谷川聡, 他. 頭頸部領域に転移した腎癌の 3 症例. *耳鼻咽喉科・頭頸部外科.* 1996; **68**(5): 420-4.
7. 小林祐希, 金井直樹, 石田芳也, 和田哲治, 原淵保明. 副鼻腔に転移した腎細胞癌例. *耳鼻咽喉科臨床.* 2008; **101**(6): 459-64.

8. 坂口功一, 高崎賢治, 田中藤信, 崎浜教之, 高橋晴雄. 副鼻腔転移を起こした腎細胞癌例. 耳鼻咽喉科臨床. 2006; **99**(7): 569-72.
9. 井口広義, 和田匡史, 八谷和孝, 天津久郎, 松下直樹, 大石賢弥, et al. 胸腹部臓器から頭頸部領域への遠隔転移癌 当科の経験. 頭頸部癌. 2009; **35**(4): 416-20.
10. 乾洋史, 菊岡政久, 藤田信哉, 他. 腎細胞癌の上顎洞転移例. 耳鼻咽喉科臨床. 1992; **85**(1): 69-75.
11. 児玉章, 北島和智, 片岡健一, 他. 腎癌の副鼻腔転移例. 耳鼻咽喉科臨床. 1993; **86**(6): 829-33.
12. 中西良一, 大森正志, 平石攻治, 竹内紳一, 堤健. 上顎洞に転移した腎細胞癌. 臨床泌尿器科. 2000; **54**(11): 869-71.
13. 田中宏明, 藤田佳美, 長谷川文雄, 田中順子, 初瀬勝朗, 黒川孝志. 多量鼻出血を契機に発見された腎細胞癌の1例. 西尾市民病院紀要. 2007; **18**(1): 50-2.
14. Thyavihally YB, Mahantshetty U, Chamarajanagar RS, Raibhattanavar SG, Tongaonkar HB. Management of renal cell carcinoma with solitary metastasis. World J Surg Oncol. 2005; **3**: 48.
15. 犬山征夫, 福田諭, 石川和郎, 他. 手術+Interferon療法により延命効果とQOLの向上を認めた腎細胞癌の鼻腔転移の1例. 老化と疾患. 1993; **6**(11): 1624-7.
16. 飯野孝, 三谷幸恵, 矢部武, 小島博己, 吉田隆一, 佐藤英明, et al. 上顎洞および肺転移を来した腎細胞癌の1例と文献的考察. 耳鼻咽喉科展望. 2000; **43**(5): 403-10.
17. 小河孝夫, 小川富美雄, 糟谷憲邦, 楠井隆, 花満雅一, 清水猛史. 放射線療法が止血に有効であった腎細胞癌副鼻腔転移例. 耳鼻咽喉科臨床. 2008; **101**(9): 685-92.
18. 武井聡, 増野博康, 小林宏成. 腎癌の鼻腔転移の1症例. 耳鼻咽喉科展望. 1995; **38**(5): 590-5.
19. 坂本雅之, 井上憲文. 腎細胞癌鼻副鼻腔転移例. 耳鼻咽喉科臨床. 2001; **94**(11): 1025-8.
20. 大家基嗣. Genitourinary Cancer 泌尿器系腫瘍 泌尿器科領域臨床試験のトピックス 腎細胞癌. 癌と化学療法. 2010; **37**(1): 29-31.
21. Wilhelm SM, Carter C, Tang L, Wilkie D, McNabola A, Rong H, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. Cancer Res. 2004; **64**(19): 7099-109.
22. Hutson TE, Bellmunt J, Porta C, Szczylik C, Staehler M, Nadel A, et al. Long-term safety of sorafenib in advanced renal cell carcinoma: follow-up of patients from phase III TARGET. Eur J Cancer. 2010; **46**(13): 2432-40.
23. Escudier B, Szczylik C, Hutson TE, Demkow T, Staehler M, Rolland F, et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon Alfa-2a in

- patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009; **27**(8): 1280-9.
24. Elice F, Rodeghiero F. Bleeding complications of antiangiogenic therapy: pathogenetic mechanisms and clinical impact. *Thromb Res*. 2010; **125 Suppl 2**: S55-7.
25. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007; **356**(2): 125-34.
26. 津島知靖. 【腎・泌尿器癌 基礎・臨床研究のアップデート】腎癌 臨床研究 疫学腎癌の疫学. *日本臨床*. 2010; **68**(増刊号 4 腎・泌尿器癌): 63-6.
27. 吉村理, 他. 鼻・副鼻腔転移により判明した腎腫瘍の一症例. *日本鼻科学会誌*. 1989; **28**(1): 165.
28. 佃文夫, 野村伊作, Zhang X, 他. 鼻出血で発見された腎細胞癌の 1 例. *西日本泌尿器科*. 1998; **60**(2): 127-30.
29. 大野恒久, 野々村光栄, 菊川達雄. 副鼻腔に転移した腎癌例. *耳鼻咽喉科臨床*. 2002; **95**(2): 171-4.
30. 根本祥子, 荒木進, 永井賀子, 本橋玲, 飯村陽一, 鈴木衛. 腎細胞癌の副鼻腔転移例. *耳鼻咽喉科臨床*. 2008; **101**(10): 777-80.
31. 勝野哲, 宮下善和, 野村康, 他. 篩骨洞・蝶形骨洞転移を認めた腎癌の一症例. *耳鼻咽喉科臨床*. 1990; (補冊 38): 208-14.
32. 増野博康, 猪狩武詔, 泰地秀信, 他. 12 年後鼻腔に転移した腎癌の 1 症例. *耳鼻咽喉科・頭頸部外科*. 1991; **63**(4): 339-43.
33. 大前麻理子, 南野雅之, 辻裕之, 永田基樹, 湯川尚哉, 川上勝弘, et al. 前頭蓋底手術を施行した腎癌篩骨洞転移症例. *頭頸部外科*. 2005; **15**(2): 109-12.
34. 澤崎晴武, 清川岳彦, 吉田健志, 河原貴史, 井上高光, 宗田武, et al. 術後 11 年目に両側上顎洞転移で再発した腎細胞癌の 1 例. *泌尿器科紀要*. 2007; **53**(4): 231-4.

图1

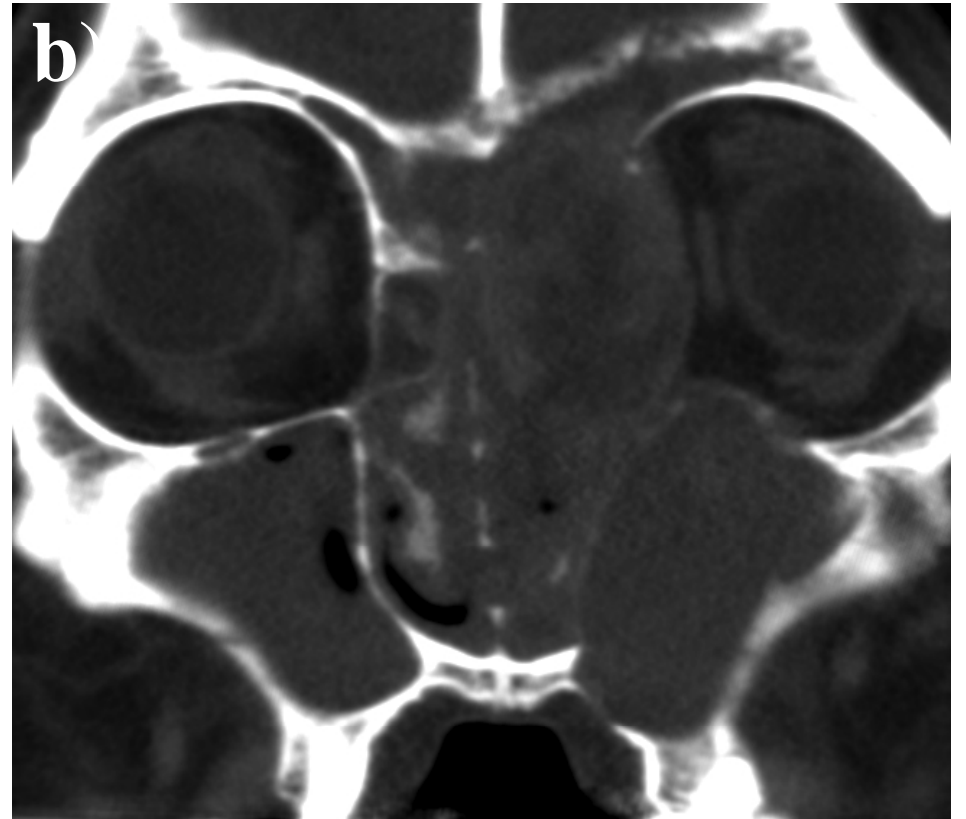


图2



图3

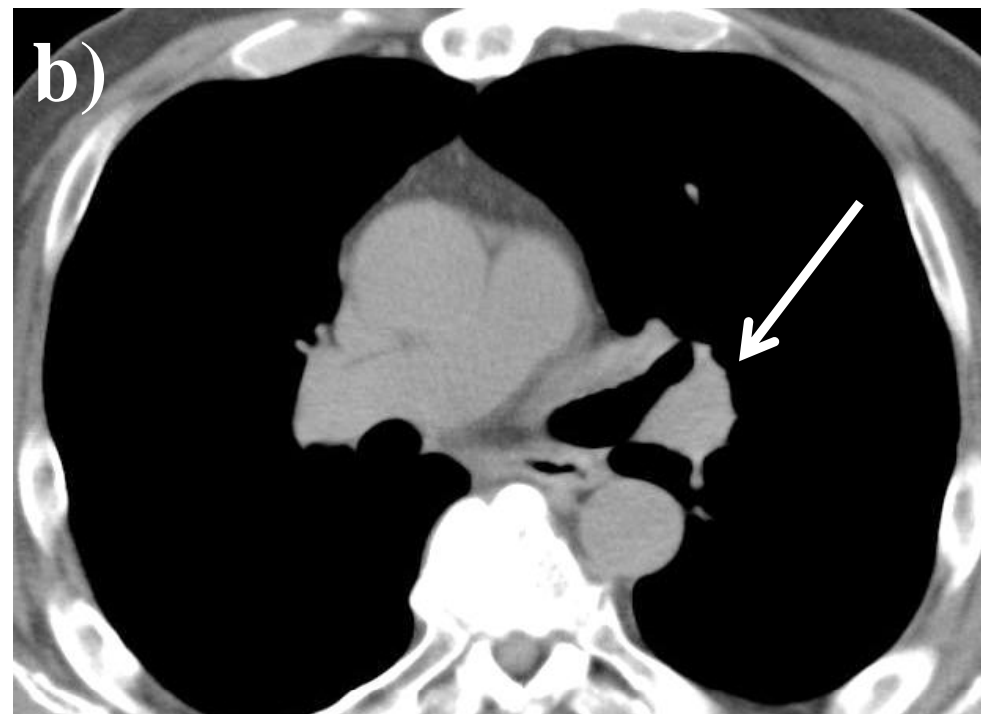
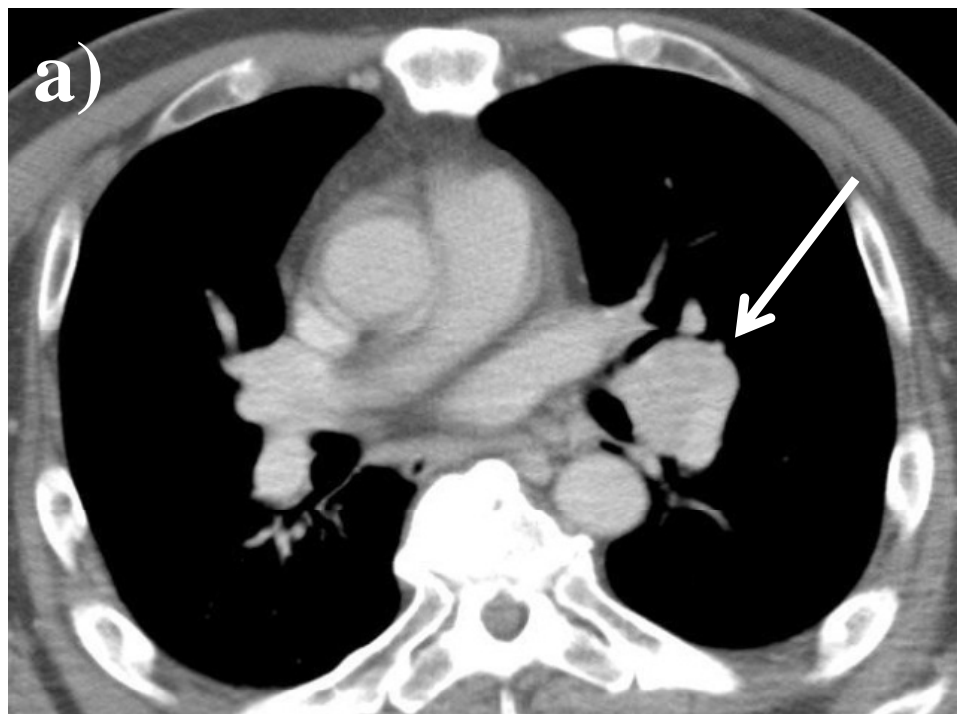


图4

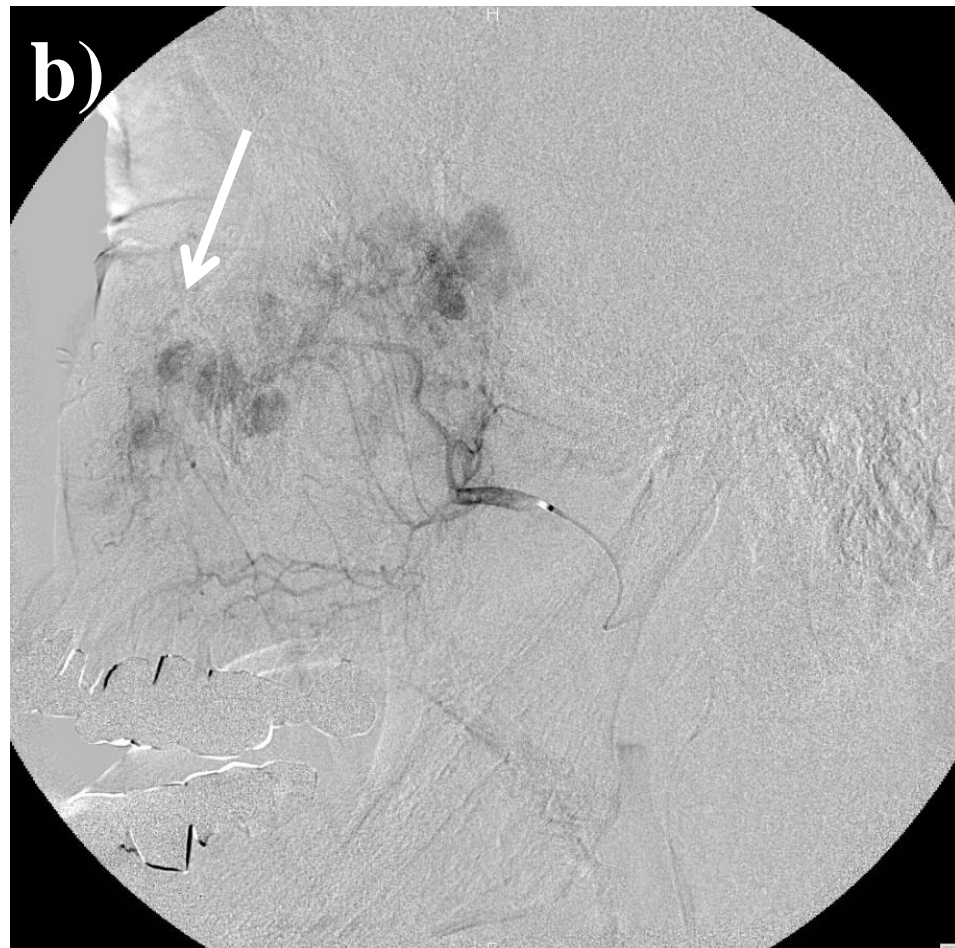
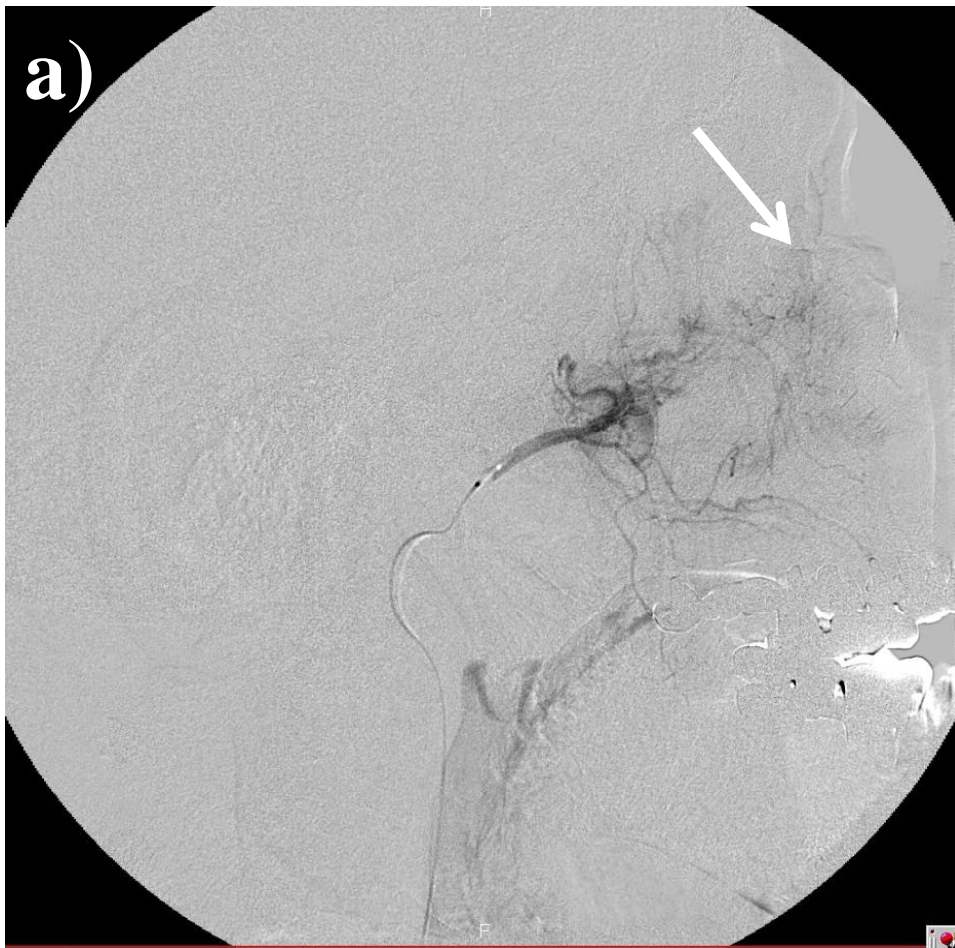


图5

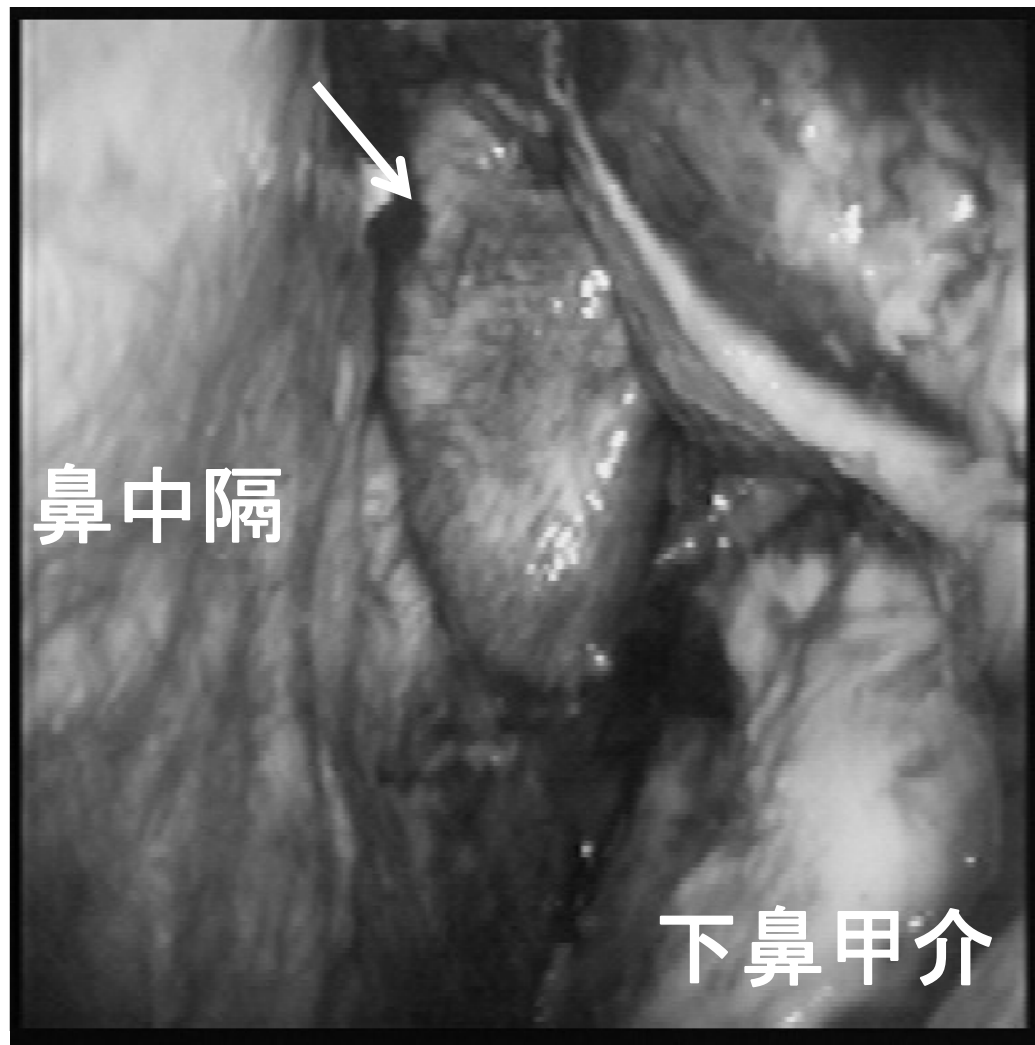


图6

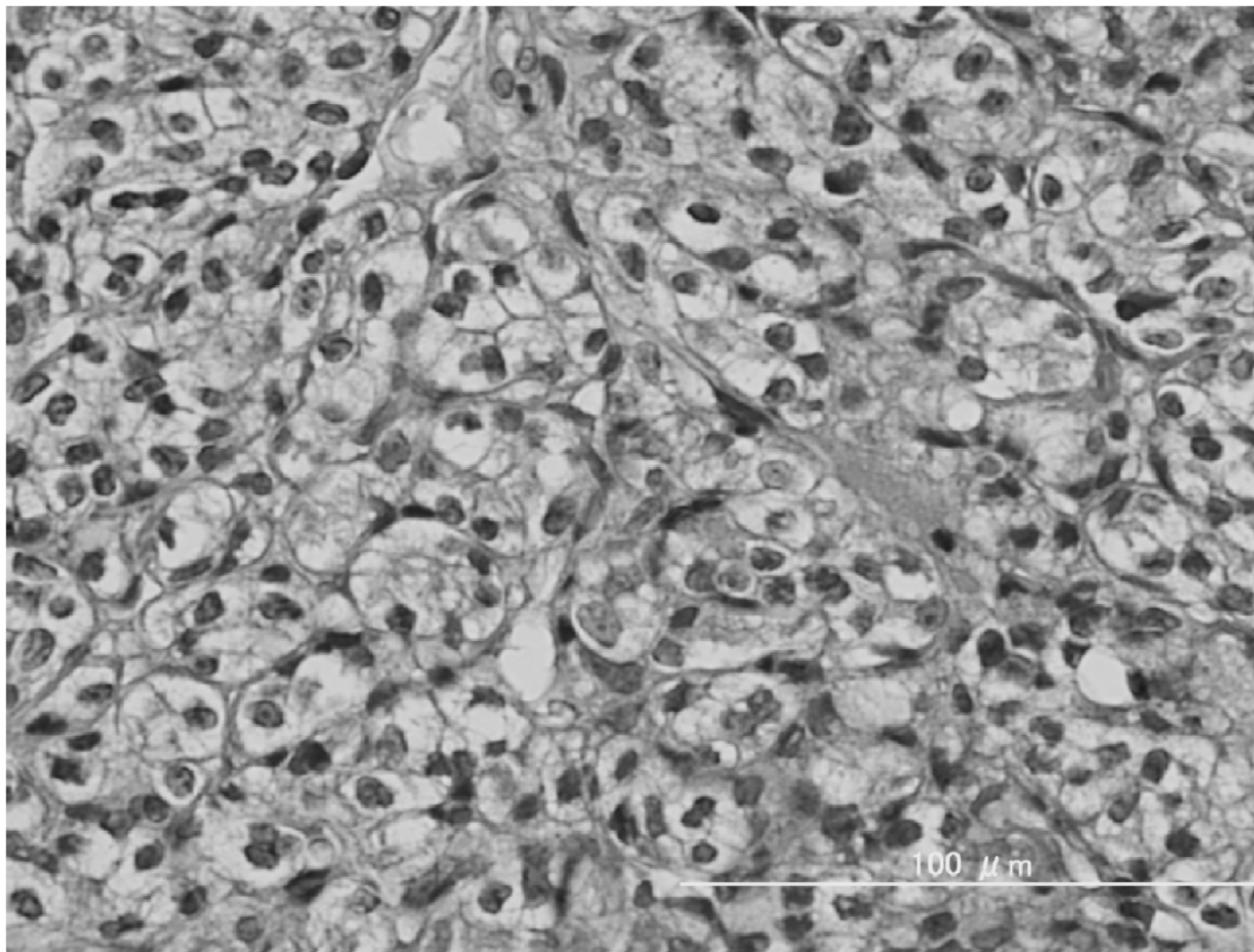
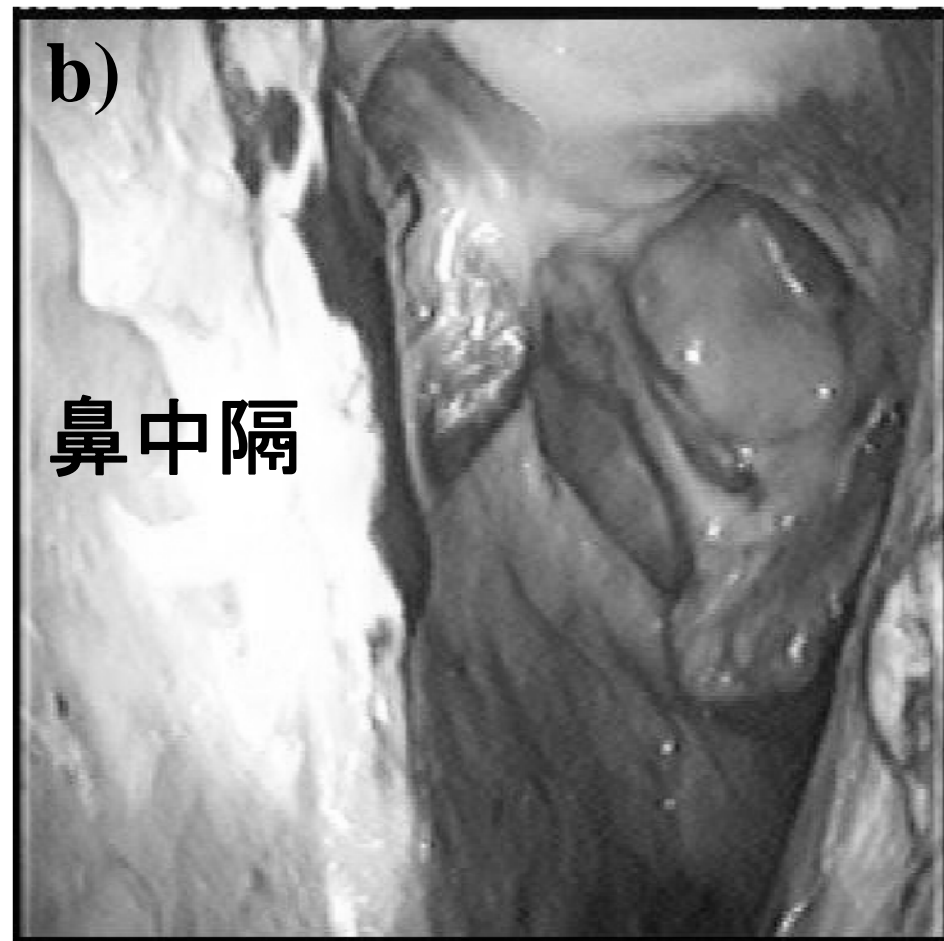
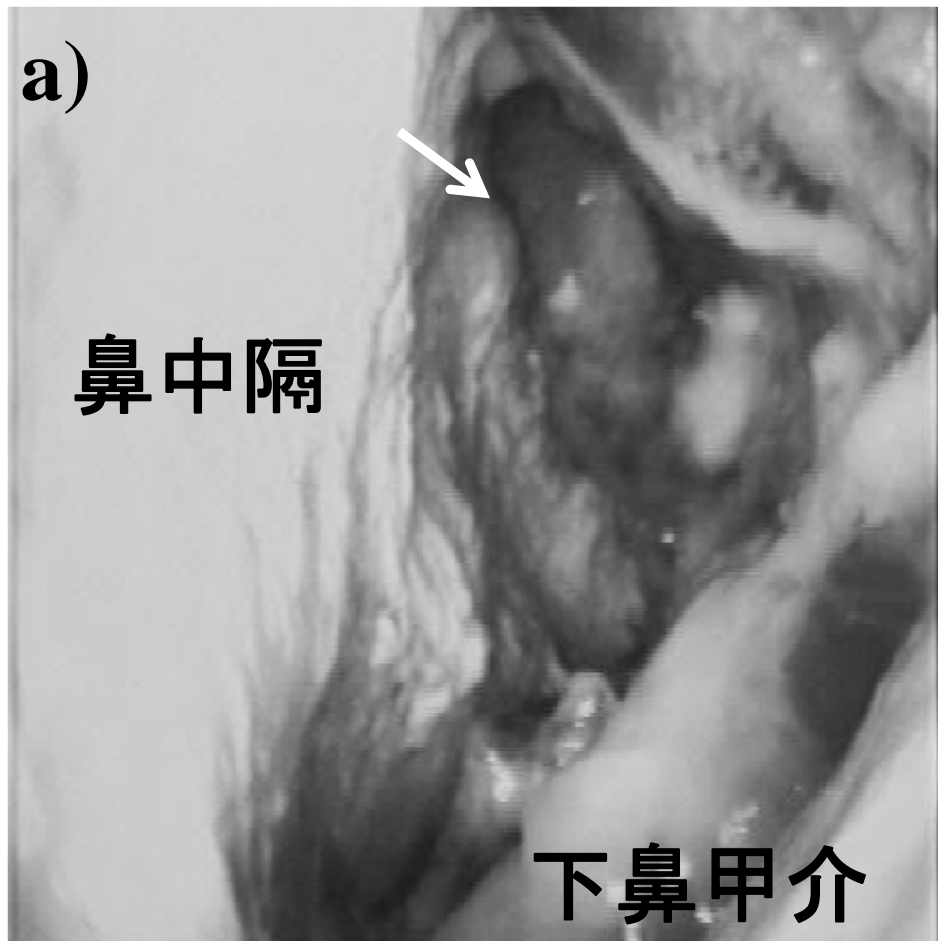


图7



報告者	報告年	年齢	性別	鼻副鼻腔転 移部位	鼻副鼻腔以外 の遠隔転移	動脈 塞栓術
吉村 ⁽³⁶⁾	1989	55	男	鼻腔・上顎 洞・篩骨洞	+	-
勝野 ⁽²⁶⁾	1990	62	男	篩骨洞・蝶 形骨洞	-	-
増野 ⁽¹³⁾	1991	62	男	鼻腔・篩骨 洞	+	-
乾 ⁽⁹⁾	1992	55	男	上顎洞	-	-
佃 ⁽³⁷⁾	1998	53	男	前頭洞・篩 骨洞	-	-
中西 ⁽¹⁵⁾	2000	72	男	上顎洞	+	-
坂本 ⁽²²⁾	2001	58	男	鼻腔・篩骨 洞	+	-
大野 ⁽³⁸⁾	2002	78	男	鼻腔・上顎 洞・篩骨洞・ 蝶形骨洞	+	-
大前 ⁽²⁴⁾	2005	68	男	篩骨洞	-	-
澤崎 ⁽¹²⁾	2007	50	男	上顎洞	+	+
縄手 ⁽⁴⁾	2007	70	男	上顎洞	+	-
小河 ⁽¹⁴⁾	2008	75	男	上顎洞・篩 骨洞・蝶形 骨洞	-	+
根本 ⁽³⁹⁾	2008	66	男	上顎洞・篩 骨洞・蝶形 骨洞	-	+
自験例	2010	50	男	鼻腔・上顎 洞・篩骨洞	+	+

放射線量	鼻出血 の制御	腫瘍の 縮小	追加治療
45Gy	ND	-	摘出術
52Gy	ND	-	化学療法・ IFN
60Gy	+	-	外頸動脈結 紮
40Gy	+	-	減量術・IFN
60Gy	+	+	化学療法・ IFN
40Gy	+	-	IFN
66Gy	+	-	IFN
50Gy	ND	-	IFN
30Gy	+	-	摘出術
45Gy	+	-	減量術 (放射線治 療前)
24Gy	-	-	IFN・IL-2・外 頸動脈結 紮・摘出術
36Gy	+	+	-
50Gy	+	+	減量術 (放射線治 療前)
39Gy	+	+	ソラフェニブ
ND:			記載なし