腎細胞癌における骨転移症例の検討

長崎大学医学部泌尿器科学教室（主任：金武　洋教授）
津田　聡，古賀　成彦，錦戸　雅春
鶴崎　俊文，井川　掌，野口　満
神田　滋，松屋　福蔵，金武　洋

EVALUATION OF BONE METASTASES FROM RENAL CELL CARCINOMA

Satoshi Tsuda, Shigehiko Koga, Masaharu Nishikido,
Toshifumi Tsurusaki, Tsukasa Igawa, Mitsuru Noguchi,
Shigeru Kanda, Fukuzo Matsuya and Hiroshi Kanetake
From the Department of Urology, Nagasaki University School of Medicine

Forty-two cases of bone metastasis from renal cell carcinoma were examined. Thirty of the cases had bone metastases at the time of renal cell carcinoma. Bone metastasis appeared after treatment of the primary site in 12 cases. Fifteen cases had only bone metastasis and another 27 had metastasis in multiple organs. The total cause-specific survival curve of these patients was 10% at 5 years. All patients with bone metastases died of cancer within 5 years after the bone metastases had developed. There was no significant difference in the survival rate between patients with bone metastases and patients with lung metastases.

We investigated the prognostic value of laboratory studies in bone metastases of renal cell carcinoma. However, no significant markers were detected for bone metastases.

The 6 patients were treated with decompressed laminectomy (2),wide resection (3) and excision of the metastatic lesions (3). The quality of life was improved in all the patients although they died of cancer.

(Acta Urol. Jpn. **47**: 155–158, 2001)

Key words: Renal cell carcinoma, Bone metastasis

緒　言

腎細胞癌は初診時すでに転移をきたしていることも少なくない．進行性腎細胞癌の予後は悪く，その血清学的診断法も確立していない．

骨転移症例に対する治療は対症療法が主体であった．しかしながら骨転移のため疼痛，下肢麻痺を有する患者に対して積極的に外科的切除を行い，quality of life（以下 QOL）の改善，良好な治療成績を得たとの報告もある[1]　今回われわれは当教室における腎細胞癌骨転移症例に対する外科的治療の有用性について検討を行ったので報告する．

対象および方法

長崎大学医学部泌尿器科で1961年4月より1996年12月までに腎細胞癌と診断されたのは235例で，このうち臨床的に骨転移を認めたのは42例（17.9%）であった．骨転移の診断は病理学的に診断されたもの，骨シンチと骨単純X線写真，また骨シンチと CT，MRI にて診断されたものが含まれている．男性36例，女性6例で，年齢は32歳から80歳，平均年齢は60.4歳であった．初診時すでに骨転移を認めた症例は30例（71%）で，原発巣治療後に骨転移が診断された症例は12例（29%）であった．また転移巣が骨のみの症例は15例で初診時骨転移を有していたのは12例であった．残り27例は骨以外の転移巣も認めていた．この42例に対し，外科的治療の有用性と治療成績の検討を行った．

結　果

1．骨転移出現時期と部位

原発巣治療後骨転移を認めた12例において治療後より骨転移診断までの期間は6カ月から14年11カ月で，平均5年3カ月であった．骨転移部位は全身に及んでおり，延べ64カ所に認められた．特に椎骨24例（37.5%），肋骨14例（21.9%），骨盤骨10例（15.6%）の頻度が高かった（Table 1）．

2．血清生化学的検査

血沈，アルカリフォスファターゼ（以下 ALP），カルシウム（以下 Ca）についてそれぞれ検討した．血

Table 1. The sites of bone metastasis

Site	No. of cases (%)
Skull	3 (4.7)
Spine	24 (37.5)
Ribs	14 (21.9)
Pelvis	10 (15.6)
Humerus	2 (3.1)
Clavicle	2 (3.1)
Scapula	3 (4.7)
Femur	6 (9.4)
Total	64 (100)

沈にて亢進（20 mm/時以上）を示した例は39例中30例（76.9%）であった．ALP が高値を示した例は30例中6例（20%）であった．Ca が高値を示した例は38例中6例（15.8%）であった．ALP にて高値を示した症例はかなり増大した骨転移巣を認めることが多かった．さらに原発巣治療後経過観察中に骨転移をきたした12症例においては，初診時全例が ALP，Ca 両方とも正常範囲内であり，骨転移時には1例のみに ALP の軽度上昇を認めた．

3．生存率

腎細胞癌骨転移症例の予後を Kaplan-Meier 法にて算出すると，1年生存率69%，2年生存率56%，5年生存率は10%であった．また初診時骨転移を認めた30例と原発巣治療後に骨転移を認めた12例とに分け生存率を算出すると，初診時骨転移を認めた症例の5年生存率は0%であった．また原発巣治療後骨転移を認めた症例でも骨転移出現後の生存期間は数カ月から3年で再発後の予後は悪かった（Fig. 1A，1B）．さらに初診時骨転移のみを有した12例における生存率は1年生存率66.7%，2年生存率50%，5年生存率は0%であり，初診時肺転移のみを認めた症例25例との生存率とを比較したが log rank test にて有意差は認められなかった（p=0.69）（Fig. 2）．

4．骨転移に対する外科治療（Table 2）

骨転移に対して外科的に治療を行った症例は，初診時骨転移を認めた症例4例，経過観察中に骨転移が出現した症例2例の合計6例であった．その内訳は椎弓切除術2例，腫瘍掻爬と骨接合術3例，頭蓋骨腫瘍切除術1例，肩甲骨切除術1例，股関節離断術1例である．椎弓切除を行った2症例は下肢麻痺，寝たきりの状態より歩行可能もしくは下肢の可動を認めるまでに機能回復を認め，QOL の改善を認めた．腫瘍掻爬，骨接合術を行った症例や，転移部位腫瘍切除術を施行した症例でも疼痛の消失を認めた．また肩甲骨切除術，股関節離断術を施行した症例では転移巣が限局していたが，残念ながら術後多発転移が出現し癌死した．

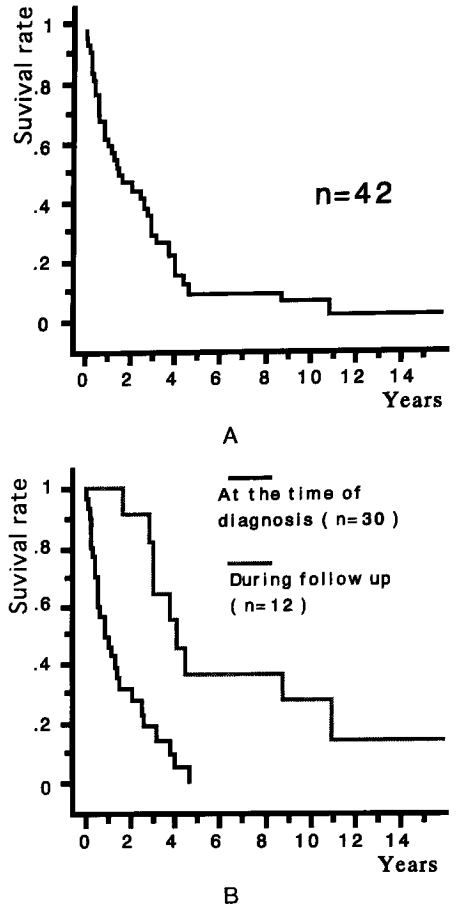

Fig. 1. A: Kaplan-Meier curve for total cause-specific survival for all patients with bone metastasis. B: Kaplan-Meier curves for cause-specific survival for the comparision between the group of bone metastasis at the time of diagnosis and the group of bone metastasis during follow up.

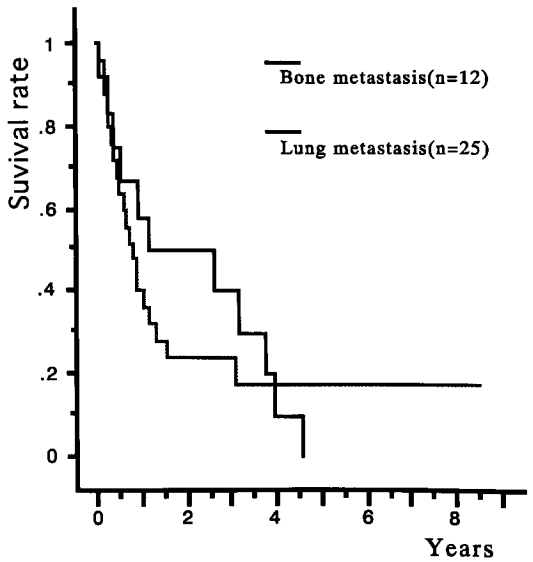

Fig. 2. Comparative study on survival between bone metastasis and lung metastasis.

Table 2. Six cases of the surgical treatment for bone metastasis

No. of Pt.	Sex	Age (Yrs.)	Site (骨転移出現時期)	Surgical therapy	Outcome (骨転移診断時からの期間)
1	M	60	Spine (C & Th) (0 M)	椎弓切除術	Death (39 M)
2	F	32	Skull (6 M)	頭蓋骨腫瘍切除術	Death (17 M)
3	M	61	Femur, L12 (0 M)	腫瘍掻爬，骨接合術	Death (5 M)
4	M	60	Lt Femur (62 M)	腫瘍掻爬，骨接合術，股関節離断術	Death (40 M)
5	F	79	Th10, L5, Rib (0 M)	椎弓切除術	Death (19 M)
6	M	66	Rt Scapula, Femur (0 M)	肩甲骨切除術，腫瘍掻爬，骨接合術	Death (10 M)

考　　察

腎細胞癌の骨転移は転移の25～50％を占めると言われるが[2]，われわれの検討では17.9％とやや低い結果であった．腎細胞癌の骨転移症例は予後不良とする文献が多いが，今回われわれの検討でも全症例の5年生存率は10％で，また初診時骨転移症例の生存率，経過観察中に骨転移が出現した後の生存率では，5年生存率0％と予後不良であった．松本ら[3]も同様の報告をしている．

腎細胞癌の骨転移症例と肺転移症例の生存率比較において Johnson ら[4]や大西ら[5]は骨転移症例が肺転移症例に比べ予後が良好であったと報告しているが，松本ら[3]は逆に骨転移症例が他臓器転移症例に比べ予後不良であったと報告している．われわれも初診時に骨転移のみをきたした症例と肺転移のみをきたした症例の生存率を比較してみたが，両者に有意差はみられなかった．Swanson ら[6]や Althausen ら[7]は，骨転移単発症例の予後は多発例に比べ比較的良好であると報告している．また Althausen ら[7]は四肢の骨転移症例と脊椎転移症例の生存率を比較して，脊椎転移症例の予後が悪かったことを報告している．これらの報告から，われわれの骨転移症例における予後不良の原因としては，多発例が多いこと，転移巣が脊椎などの体幹部に多いこと，他臓器にも転移を有する症例が多いことなどが考えられた．

腎細胞癌の骨転移巣に対する診断として，Atlas ら[8]は ALP の有用性を報告している．われわれも ALP, Ca などの血清生化学的な検索を行ったが異常値を示した例は少なく，高値を示した症例は骨転移巣が増大している症例がほとんどであった．血清生化学的な検索では，骨転移発見，病態における有用なデータは得られなかった．血清 ALP の上昇は骨転移ばかりでなく，肝転移後や腎細胞癌による Stauffer 症候群の1つとしても認められることがあり注意する必要がある[9]　Bicher ら[10]は腎細胞癌の骨転移について ALP のみならず Hydroxyprorine, Pyridinium cross-links などの骨代謝マーカーが骨転移の診断に有用であったと報告しており，今後の検討が必要である．

われわれの症例では，骨転移巣への手術療法の予後は不良であったが，椎弓切除術による下肢麻痺の改善や疼痛消失など，全例に QOL の改善を認めた．腎細胞癌骨転移巣への外科治療について，松本ら[3]は，脊椎への転移頻度が高く，予後が非常に悪いため否定的な見解を述べている．また里見ら[11]も脊椎転移に対しては，QOL の改善に関して必ずしも良い結果ばかりではなく難しい課題であると述べている．しかしながら中薗ら，Sundaresan ら[12,13]は，椎骨転移に対し積極的手術を提唱しており，また骨転移巣の広範囲切除にて術後4年から14年の長期生存例も報告されている[1,14,15]　骨転移症例の単発例では長期生存が期待され，多発例でも20～75％の1年生存率が得られるとの報告もある[5~7]　現在のところ骨転移巣への手術は大部分の症例で QOL の改善が主目的と思われるが，症例によっては骨転移巣の切除により生存期間の延長が期待できるかもしれない[7,16]　QOL 改善のためにも患者の状態が良ければ積極的に外科手術を行い，単発骨転移症例においては可能ならば広範囲切除術を検討すべきであろう．今後，新たな腫瘍マーカー，骨シンチ，CT, MRI などにより骨転移巣の早期診断が進めば，外科的治療は QOL 改善，生存期間の延長のために重要性が増してくるものと思われる．

結　　語

腎細胞癌骨転移症例42例を検討した．骨転移を認める症例の予後は悪いが，積極的な外科的治療は患者の QOL 改善に有用であると思われた．

文　　献

1) 丸岡正幸，宮内武彦，長山忠雄：腎細胞癌骨転移の治療―外科療法を中心として―．泌尿紀要 **36**：1131-1135, 1990
2) Smith EM, Kursh EO, Markly J, et al.: Treatment of osseous metastases secondary to renal cell carcinoma. J Urol **148**: 784-787, 1992
3) 松本恵一：シンポジウム．Ⅳ各科領域の骨転移．Ⅱ骨転移の実態と対象疾患別の治療．癌と化療 **14**：1710-1716, 1987
4) Johnson DE, Kaesler KE and Samuels ML: Is nephrectomy justified in patients with metastatic renal carcinoma? J Urol **114**: 27-29, 1975

5) 大西哲郎，町田豊平，増田富士男，ほか：骨転移を有する腎細胞癌症例の臨床的特徴についての検討—肺転移症例との比較検討— 泌尿紀要 **35**：1113-1118, 1989
6) Swanson DA, Orovan WL, Johnson DE, et al.: Osseous metastases secondary to renal cell carcinoma. Urology **18**: 556-561, 1981
7) Althausen P, Althausen A, Jennings LC, et al.: Prognostic factors and surgical treatment of osseous metastases secondary to renal cell carcinoma. Cancer **80**: 1103-1109, 1997
8) Atlas I, Kwan D and Stone N: Value of serum alkaline phosphatase and radionuclide bone scans in patients with renal cell carcinoma. Urology **38**: 220-222, 1991
9) Chuang YC, Lin AT, Chen KK, et al.: Paraneoplastic elevation of serum alkaline phosphatase in renal cell carcinoma: incidence and implication on prognosis. J Urol **158**: 1684-1687, 1997
10) Bichler KH, Petri E, Hub A, et al.: Investigations on bone metabolism of urological tumors forming metastases. Urol Int **56**: 61-68, 1996
11) 里見佳昭：腎癌の治療の現況と今後の課題．日泌尿会誌 **81**：1-13, 1990
12) 中薗昌明，萩原正道，矢沢康男：腎細胞癌の脊椎転移に対する後方除圧固定術．臨泌 **42**：237-242, 1988
13) Sundaresan N, Scher H, Digiactino GV, et al.: Surgical treatment of spinal cord compression in kidney cancer. J Clin Oncol **4**: 1851-1856, 1986
14) 星 宣次，折笠精一，吉川和行，ほか：腎癌骨転移に関する検討．日泌尿会誌 **82**：649-654, 1991
15) 渡辺 学，北村康男，小松原秀一，ほか：転移巣への手術を行った腎細胞癌症例の検討．泌尿紀要 **41**：847-853, 1995
16) O'Dea MJ, Zinke H, Utz DC, et al.: The treatment of renal cell carcinoma with solitary metastasis. J Urol **120**: 540-542, 1978

(Received on November 26, 1999
Accepted on August 18, 2000)