

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—

東京慈恵会医科大学泌尿器科学教室 (主任: 町田豊平教授)

大西 哲郎, 町田 豊平, 増田富士男, 鈴木 正泰

飯塚 典男, 中内 憲二, 鈴木 英訓

CLINICAL STUDY OF RENAL CELL CARCINOMA
WITH BONY METASTASIS:
COMPARATIVE STUDY WITH LUNG METASTASISTetsuro ONISHI, Toyohi MACHIDA, Fujio MASUDA,
Masayasu SUZUKI, Norio IIZUKA, Kenji NAKAUCHI
and Hidenori SUZUKI*From the Department of Urology, The Jikei University School of Medicine*

For the purpose of clinical analysis of renal cell carcinoma with bony metastasis (59 cases) the cases with lung metastasis (146 cases) were selected for comparison. The analyzed items were the distribution of bony metastatic portions, the results of radiotherapy for bony metastasis, comparative study with lung metastasis on clinical background, comparative study with lung and bony metastasis on the survival rate, comparative study with solitary bony and lung metastasis on the survival rate, comparative study with bony and lung metastasis on the grade of primary lesion.

The most frequent metastatic portion was lower extremities, spine, upper extremities and pelvic bone in this order. The survival rate of the cases with bony metastasis was better than that of lung, especially with solitary metastatic cases. The effects of radiotherapy for bony metastasis were not so good for prolonging the survival. The grade of kidney malignancy did not influence the survival of patients with bony metastasis, on the contrary, in patients with lung metastasis, there was a good prognostic factor for survival.

(Acta Urol. Jpn. 35: 1113-1118, 1989)

Key words: Renal cell carcinoma, Bony metastasis, Survival

緒 言

腎細胞癌の約30%は、初診時すでにどこかに遠隔転移を伴っており、さらに腎摘後再発例も含めると腎細胞癌の約65%は転移が生じるといわれる^{1,2)}。したがって、これら遠隔転移の臨床的解明をすることは腎細胞癌の治療法と治療成績の向上を計るうえでも重要である。

転移のうちでも特に、骨転移は、肺、リンパ節、肝について多く生じ、直接生命を脅かすものばかりではないが、病的骨折や、疼痛といった臨床上的問題を有している。今回は、腎細胞癌の骨転移の臨床的諸病態を解明するため、肺転移例と比較検討を試みた。

症例の内訳および分析項目

過去28年間に慈恵医大泌尿器科およびその関連病院で治療した腎細胞癌 397 例中、病状明かな骨転移例は 59 例でこれを検討対象とした。そのうち骨のみ単独転移例は 17 例である。また、肺転移例は 146 例で、これらのうち肺のみ単独転移例は 54 例であった。

なお、骨転移を伴う症例に対する治療法は、初診時遠隔転移を伴う症例では、放射線照射のみの治療例はなく、化学療法との併用が多く行われた。また、単発性骨転移例では、2 例に手術的切除が行われた。

検討項目としては、

1) 骨転移例に関して

① 骨転移部位分布

② 骨のみ転移例に対する放射線治療効果

2) 骨転移例と肺転移例間での比較分析に関して

- ① 平均罹患年齢, 性差, 患側, 骨への再発例と初診時骨転移例の比率
- ② 骨または, 肺のみ単独転移例間での生存率比較
- ③ 孤立性転移例と, 多発性転移例間での予後比較
- ④ 摘出腎の組織学的悪性度と予後
- ⑤ 再発例と, stage IV B例における生存率の比較検討

の7項目を検討した。

なお, 骨転移に関する診断は, 骨X線撮影, および最近では骨シンチグラフィによる読影も加えた。また, 肺転移例に関しては, 胸部X線単純撮影および断層撮影により診断を行った。一部古い症例については, カルテの記録によってのみ判断したものもある。

生存率算出には, Kaplan-Meier 法により, その有意差検定には, 一般化 Wilcoxon 法によった。また腎細胞癌の病期は, Robson の方式³⁾に従い, また, 組織学的悪性度判定は, 4段階分類⁴⁾によった。

結 果

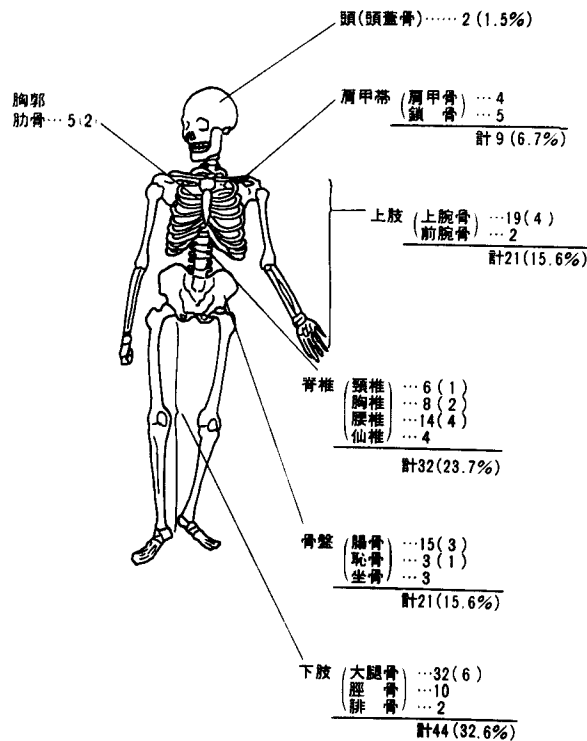
1) 骨転移例に関して

① 骨転移部位分布

全骨転移症例に関して, 転移部位別頻度をみると, 総転移数 135 カ所の内, 最も頻度の高い部位は下肢 (32.6%) で, とくに大腿骨中極端で, つづいて, 脊柱 (23.7%), 上肢 (16.3%), 骨盤 (15.6%), 肩甲帯 (6.7%), 胸郭 (3.7%), とつづき頻度が低かったのは頭部で 1.5% であった。また, 単発性骨転移例では下肢が最も多く 6 例, 続いて脊柱 5 例, 骨盤 3 例, 胸郭 2 例, 上肢が 1 例であった (Fig. 1)。

② 骨のみ転移例に対する放射線治療効果

骨のみ転移 17 例のうち, 放射線治療が行われた 8 例の照射線量は, 3.5 から 6.5 Gy (平均 4.2 Gy) であった。それらの生存率は, 1 年が 71.4%, 3 年が 71.4%, 5 年ですべて死亡していた。これらのうち, 5 例は多発性骨転移例であった。一方, 放射線治療を受けなかった 9 例の生存率は, 1 年が 88.2%, 3 年が 47.5%, 以後 15 年まで 47.5% であった。したがって, 骨転移に対する放射線照射は必ずしも生存率延長に影響を与え



() は骨のみ転移している例数

Fig. 1. Distribution of bony metastatic sites secondary with renal cell carcinoma

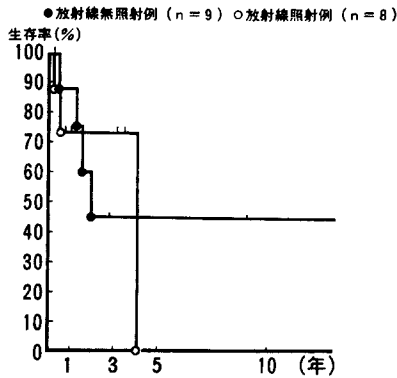


Fig. 2. Relation between radiation and survival

Table 1. Comparative study of clinical features between bony metastasis and lung metastasis

	骨転移例(n=17)	肺転移例(n=54)	全症例(n=397)
年齢分布	46-81歳(62.5)	31-81歳(55.9)	22-87歳(59.5)
男女比(男子:女子)	11:6=1.8:1	43:11=3.9:1	290:107=2.7:1
患側の左右差	5:11(両側1)	26:27(両側1)	198:197(両側2)
再発例: stage IV B 例	11:6	35:19	93:66

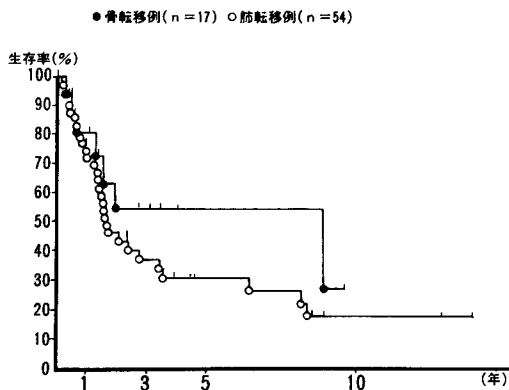


Fig. 3. Comparative study on survival between bony metastasis and lung metastasis

ない結果であった (Fig. 2).

2) 骨転移例と肺転移例間での比較

① 平均罹患年齢, 性差, 患側, 再発と初診時骨転移例の比率

平均罹患年齢では, 骨転移例の群がやや高く, 患側では, 骨転移の群に右側例が多く, 再発例と stage IV B 症例の比は両群とも差は認められなかった (Ta-

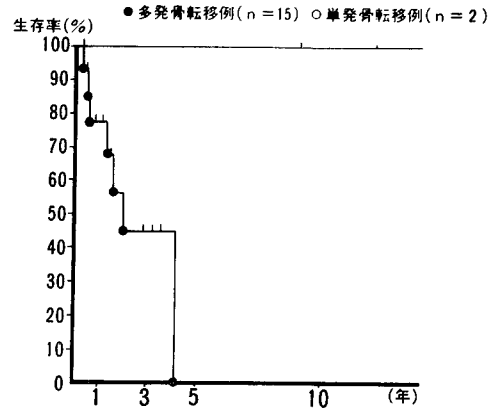


Fig. 4. Comparative study of bony metastasis on survival between solitary and multiple

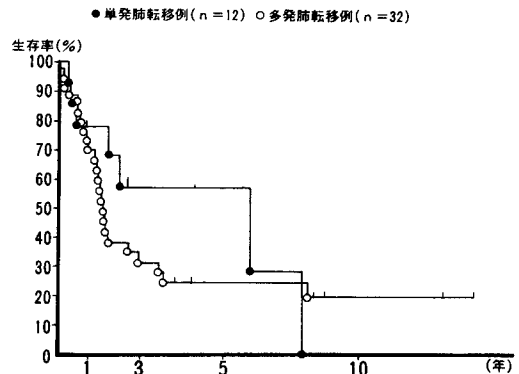


Fig. 5. Comparative study of lung metastasis on survival for lung metastasis

ble 1).

② 骨または肺のみ転移例での生存率比較

骨のみ転移17例の生存率をみると, 1年が80.6%, 3年が56.5%, 5年が56.5%, 10年が28.2%であった. 一方, 肺のみ転移54例では, 1年が74.2%, 3年が39.5%, 5年が32.5%, 10年が16.8%と, 3年以後7年まで有意に骨のみ転移例の予後が肺のみ転移例に比較して良好であった ($p < 0.05$) (Fig. 3).

③ 孤立性転移例と, 多発性転移例間での転帰比較

骨転移例に関して単発転移例に分けて生存率を比較したのが Fig. 4 である. 単発骨転移例2例 (1例は術中死であるため除外) はいずれも切除例であるが, 腎摘後15年まですべて生存しているのに対し, 多発骨転移例は術後5年までにすべて死亡しており, 単発骨転移例が, 多発骨転移例に比較し有意に転帰良好であった. 肺転移に関して同様の分析を行ったのが Fig. 5 である. 単発転移12例の生存率をみると, 1年が76

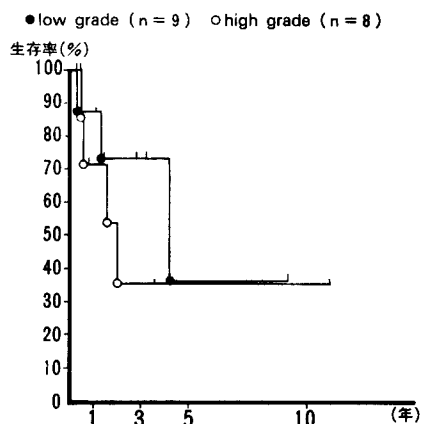


Fig. 6. Influence of renal malignancy on survival for bony metastasis

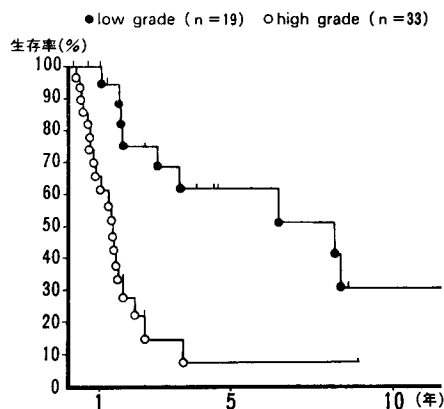


Fig. 7. Influence of renal malignancy on survival for lung metastasis

%, 3年が52.7%, 5年が52.7%, 9年までにすべて死亡していた。一方、多発転移例では、3年が28.8%と、単発転移例との間に有意差は認められなかった。

④ 摘出腎の組織学的悪性度と予後

骨のみ転移例の腎組織の悪性度を、low grade (grade I および grade II) 9症例と、high grade (grade III および grade IV) 8症例の2群に分類して生存率を比較検討した。その結果、low grade 症例の1年生存率88.2%, 3年73.5%, 5年が36.8%, 以後9年まで36.8%であった。high grade についてみると、1年が71.4%, 3年が35.7%, 以後11年まで37.5%と、両 grade 症例群間に有意差は認められなかった (Fig. 6)。

一方、肺のみ転移例について、low grade 症例19例と、high grade 症例33例の2群について生存率を

比較検討した (Fig. 7)。その結果、low grade 症例の1年生存率が94.2%, 3年が63.5%, 5年が62.8%, 以後9年で31.8%であった。high grade についてみると、1年が71.4%, 3年が15.7%, 以後9年で5.7%であった。

したがって、肺のみ転移例中、low grade 症例が1年以後8年まで生存率が有意に良好の結果であった ($p < 0.01$)。

⑤ 再発例と、stage IV B例における生存率比較
骨のみ転移例に関して、腎摘後再発例 (10例) と、初診時遠隔転移例 (stage IV B: 7例) について生存率の比較検討を行った。再発例では、1年生存率が89.5%, 3年が53.7%, 以後15年まで35.8%であった。一方、stage IV B例では、1年生存率が66.7%, 以後3年まで66.7%であった。

同様に、肺転移についてみると、再発例では、1年生存率が77.4%, 3年が41.4%, 5年が37%, 以後15年まで17.1%であった。stage IV B では、1年が67.7%, 3年が29%, 5年が14.5%, 以後9年まで14.5%であった。

従って、骨のみ転移例も、肺のみ転移例も、いずれも再発症例の予後が良好の傾向であったが、stage IV B 症例との間に有意差は認められなかった。

考 察

泌尿器科領域の悪性腫瘍の骨転移の発生頻度は、1985年度全国骨腫瘍患者登録一覧表⁵⁾によれば、呼吸器系、消化器系、乳房の悪性腫瘍につぐ4番目に頻度の高い腫瘍に位置づけられている。とくに、腎細胞癌の骨転移は、前立腺癌について頻度が高く、したがって転移性骨腫瘍を検討することは腎細胞癌の臨床的重要な課題である。

一方、腎細胞癌の、最も頻度の高い転移部位は肺で、つづいてリンパ節、肝、骨と報告されており⁶⁾、骨は、4番目に頻度の高い転移部位である。

腎細胞癌の、骨転移が血行性に生じることは異論のないところであるが、転移経路の一つとして Batson の椎骨周囲静脈 (paravertebral vein system) を経由して生じるとされている⁷⁾。脊椎周囲静脈叢は、骨盤から頭蓋骨までの広い範囲で、下大静脈や上大静脈と吻合した側副路としての役目があり、このため軀幹や長管骨への転移が多いというものである。この理論に加えて、松本⁸⁾は、椎骨静脈叢の静脈は壁が薄く、弁を欠くため血流のうっ滞を生じることもこの部位に転移しやすい理由にあげている。さらに、癌の骨転移は、赤色骨髄が多く分布する骨、すなわち脊椎、骨

盤, 大腿骨, 肋骨などに多く転移しやすいと考えられている⁹⁾。赤色髄はそれ自体血流の豊富な部位であり, われわれの検討から, 大腿骨, 骨盤骨に多くの転移が認められていることから明かである。

腎細胞癌の骨転移症例の生存率をみると, 他臓器転移, とくに肺転移に比較して骨転移例は生存率が良好であるとするものから¹⁰⁾, 不良とするものまで⁹⁾ さまざまな報告がある。松本の報告⁸⁾ では骨転移を有する, stage IVB 症例の4年生存率は3.8%, また, 腎摘除術後に骨転移をみた症例の5年生存率は21%と きわめて不良である。逆に, Johnson ら¹⁰⁾ は, 腎細胞癌の骨転移を有する症例は, 他の転移を有する症例に比較して腎摘が生存期間延長に有効であるとしている。われわれの検討からは, 骨のみ転移を有する例は, 肺のみ転移を有する例に比較して, 3年以後7年まで予後良好の結果であり, Johanson ら¹⁰⁾ の報告に一致した。

骨のみ転移17例を詳細に分析してみると, 頸椎に転移を認めた1例, および胸椎に転移を認めた2例は, 転移部位に対する放射線照射にもかかわらず, 肋間神経麻痺に伴う呼吸障害を惹起して, いずれも腎摘後2から4カ月で死亡しており, 結果的にはきわめて予後不良であった。したがって, 骨転移の転帰は, 転移部位が大きく影響すると考えられる。頸, 胸椎骨など呼吸を支配する脊髄神経に直接的に影響を及ぼす部位への転移は個数に関係なくきわめて転帰不良であり, 逆に骨盤骨や, 上下肢への転移は骨格を癌細胞が侵食するのみで, 短期間に生命に直接影響を及ぼさないため, 結果的に予後が良好であったと考えられる。

つぎに, 骨の転移個数に関しては, 単発転移は, 多発転移に比較して肺転移のそれ以上に予後良好であったが, 単発骨転移のうち2例は, 大腿骨転移例および肋骨転移例で, いずれも外科的に切除可能症例であった。このように, 他の転移症例同様, 腎細胞癌では, 転移個数のみではなく, 外科的切除可能部位であるかどうかが予後を握る大きな要因であるとも考えられる。

腎細胞癌に対する放射線照射療法は, 手術的切除が不可能な骨転移症例, とくに疼痛を伴うような症例に対しては自覚的症狀改善という意味で有効な例もあり¹¹⁻¹³⁾, この点は放射線治療の臨床的価値があると考えられる。しかし, 多発性骨転移例や, 多臓器転移を合併している症例では, 局所療法である放射線療法では治療効果はない。

腎細胞癌の予後決定因子として, 原発巣の病理組織学的悪性度はきわめて重要である⁴⁾。しかし, 転移巣に関しては, 原発巣と必ずしも同一組織像を示さない

症例もあるばかりか, 転移部位によって各種治療に対する反応もさまざまである。骨のみ転移例について, 原発巣の組織学的悪性度からみると, low grade と high grade の占める比はほぼ同様であり, またそれら2群間に生存率の差は認められなかった。一方, 肺のみ転移例では high grade が全体の2/3を占め, かつ low grade が high grade に比較して有意に予後良好であった。したがって, 骨転移例では, 原発巣の組織学的悪性度は, 肺転移例のそれに比較して関連が少ないと考えられる。

骨転移は, 他の実質性臓器転移と異なり, さまざまな特徴を有することが明かとなったが, 今後骨転移を生じやすい risk factor を中心に検討が必要であると考えられる。

結 語

1) 最近の28年間に慈恵医大および関連病院で経験した, 骨に転移を認めた腎細胞癌症例59例(骨のみ転移例は17例)について, 臨床的特徴を検討するため, 肺転移症例146例(肺のみ転移例は54例)を比較対照として検討した。

2) 骨転移部位としては, 下肢が最も多く32.6%を占め, 続いて脊椎, 23.7%, 上肢, 骨盤がそれぞれ15.6%みられ, さらに肩甲骨, 胸郭, 頭蓋骨の順にみられた。

3) 骨のみ転移例と, 肺のみ転移例の生存率を比較すると, 3年以後7年まで, 骨のみ転移例が転帰良好であった。また, 転移個数について, 単発転移と, 多発転移に分けて両者を比較すると, 単発骨転移2例(すべて手術的切除例)の予後が良好であった。

4) 骨転移に対する放射線治療群と, 放射線無治療群間に生存率に有意差は認められなかった。

5) 原発巣の grade 別 (low grade と high grade) に, 骨のみ転移例と, 肺のみ転移例の生存率を比較したが, 骨のみ転移例では, 両 grade 症例間に有意差は認められなかった。一方, 肺転移では, low grade の症例が high grade の症例に比較し有意に予後良好であった。この結果から, 骨転移に関しては, 原発巣の悪性度は肺転移例のそれほど予後に大きな影響を及ぼさないものと考えられた。

6) 再発例と, 腎摘時転移をすでに有している症例間で, 生存率の比較を試みたが, 骨転移, 肺転移のいずれも転帰に差は認められなかった。

(本研究の要旨は, 第26回日本癌治療学会総会において発表された。)

文 献

- 1) Harry WH and Alan Y: Neoplasms of the kidney. In: Medical oncology, basic principles and clinical management of cancer. Edited by Calabresi P, Schein PH and Rosenberg SA, 1st ed, pp 1046-1047, Macmillan Publishing Company, New York, 1985
- 2) McNichols DW, Segura JW and DeWeerd JM: Renal cell carcinoma: long-term survival and late recurrence. *J Urol* **26**: 17-23, 1981
- 3) Robson CJ, Churchill BM and Anderson W: The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol* **101**: 297-301, 1969
- 4) 大西哲郎, 町田豊平, 増田富士男: 腎細胞癌の病理組織学的検討. 第2報. 病理組織像と予後. *日泌尿会誌* **74**: 2097-2106, 1983
- 5) 杉村 隆: 全国骨腫瘍患者登録一覧表(昭和60年度). pp 134-145, 国立癌センター, 1985
- 6) Bennington JL and Beckwith JB: Tumors of the kidney, renal pelvis, and ureter. Edited by Firminger HI. pp 168, Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC, 1975
- 7) Batson OA: The function of vertebral veins and their role in the spread of metastasis. *Ann Surg* **112**: 138-141, 1940
- 8) 松本恵一: 腎がん(シンポジウム IV 各領域の骨転移 II 骨転移の実態と対象疾患の治療) 癌と化療 **14**: 1710-1716, 1987
- 9) 宇野莉藻: 癌の骨転移について, 九州血液研究同好会誌 **8**: 622-625, 1958
- 10) Johnson DE, Kaesler KE and Samuels ML: Is nephrectomy justified in patients with metastatic renal carcinoma? *J Urol* **114**: 27-29, 1975
- 11) Finney R: The value of radiotherapy in the treatment of hypernephroma—a clinical trial. *Br J Urol* **45**: 258-269, 1973
- 12) 大西哲郎, 増田富士男, 仲田浄治郎, 鈴木正泰, 町田豊平: 腎細胞癌の放射線治療効果. *日泌尿会誌* **76**: 1154-1160, 1985
- 13) 佐々木忠正, 柳沢宗利, 鈴木博雄, 増田富士男, 小路 良: 腎細胞癌の骨転移. *医療* **34**: 33-40, 1980

(1988年10月6日受付)