

腎細胞癌脳転移, 水頭症に対しアキシチニブが著明に奏功した 1 例

志村 壮一郎¹, 高口 大¹, 南田 諭¹
田岡 佳憲¹, 岩村 正嗣²¹北里メディカルセンター泌尿器科, ²北里大学医学部泌尿器科A CASE OF HYDROCEPHALUS DUE TO BRAIN
METASTASIS FROM RENAL CELL CARCINOMA
SUCCESSFULLY TREATED WITH AXITINIBSoichiro SHIMURA¹, Dai KOGUCHI¹, Satoru MINAMIDA¹,
Yoshinori TAOA¹ and Masatsugu IWAMURA²¹The Department of Urology, Kitasato University Medical Center²The Department of Urology, Kitasato University School of Medicine

We report a case of hydrocephalus due to brain metastasis from renal cell carcinoma treated with axitinib. A 65-year-old man had undergone right radical nephrectomy for renal cell carcinoma in 2010. The pathological diagnosis indicated clear cell carcinoma G3, pT1a. After adjuvant treatment with interferon- α , computed tomography, in 2011, revealed multiple lung metastases. He was administered sorafenib. Because of progressive lung metastases, sunitinib was administered. The lung metastases were progressive and bone scan revealed multiple bone metastases. The patient was administered axitinib 10 mg/day in February 2014. Brain metastases were found in both the lateral ventricles in the same month and were controlled using axitinib. The patient, however, experienced adverse events such as diarrhea and hand foot syndrome, and the axitinib dosage was titrated. Cognitive function declined rapidly in August 2015. Brain magnetic resonance imaging revealed hydrocephalus due to brain metastasis from renal cell carcinoma. Axitinib was administered again. Cognitive function improved within approximately 10 days. Furthermore, hydrocephalus improved, and the patient was discharged on the 21st day.

(Hinyokika Kyo 63 : 11-14, 2017 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_63_1_11)

Key words : Axitinib, Renal cell carcinoma, Brain metastasis

緒 言

一般的に脳組織は血液脳関門の存在ゆえに、原発がんの有効な化学療法、分子標的薬であっても血液脳関門に対して非通過性であることが多く、頭蓋内病変への効果が得られにくい。中枢神経悪性腫瘍ガイドラインでは切除不能な病変に対しては全脳照射±定位放射線治療を推奨している¹⁾。今回、われわれは腎細胞癌脳転移、水頭症に対しアキシチニブが著明に奏功した 1 例を経験したので報告する。

症 例

患 者 : 65歳, 男性

既往歴 : HBV 陽性

現病歴 : 2010年11月に他院で右腎細胞癌に対し右根治的腎摘出術を施行, 病理組織学的に size は 7 cm 大, clear cell carcinoma G3 INF γ v (+) pT1a であった。術後補助療法としてインターフェロン α 療法を導入したが, 2011年3月に両側肺野に多発肺転移 (最大 size 9 mm) が認められたため4月よりソラフェニ

ブ (400 mg/day) を開始した。2012年5月今後の加療目的に当院紹介受診となった。ソラフェニブを約2年間内服継続としていたが, 2013年6月に両側肺野の肺転移増悪傾向 (最大 size 13 mm) のためスニチニブに変更した。スニチニブは1日50 mg を3週間内服し, 1週間休薬するスケジュールで投与した。約8カ月投与した後に肺転移の増悪, 新たに骨転移 (胸骨, 右恥骨, 左大腿骨頸部, Th12 右横突起, 左脛骨) が現れたため2014年2月よりアキシチニブ 10 mg に変更した。同月, 頭部 CT で両側後頭葉に約 11 mm 大の転移性脳腫瘍が認められたが, 当院脳神経外科受診し経過観察の方針となった。アキシチニブの副作用により下痢・手足症候群が認められたため適宜減量・休薬・再開などを行い, その間に腫瘍はアキシチニブの量と相関して縮小と増大を繰り返した (皮膚転移が肉眼的に縮小と増大を繰り返していたため外来治療のメルクマールとしていた。)。2015年8月, 下痢によるアキシチニブ休薬中に急速進行性の認知機能の低下が認められたため頭部 MRI を施行し, 腫瘍の増大, 両側側脳室と第三脳室の拡張が認められ, 腎細胞癌脳転移によ

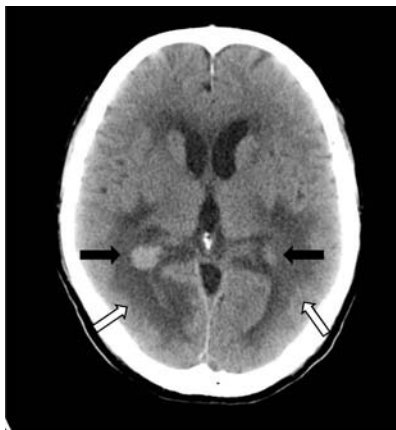
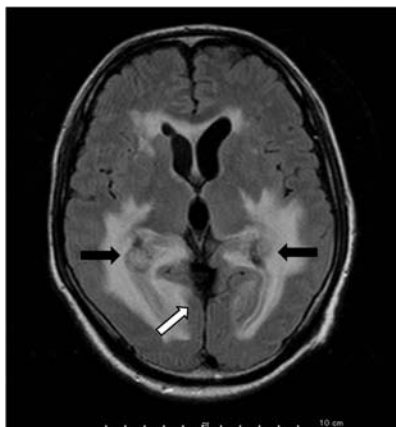
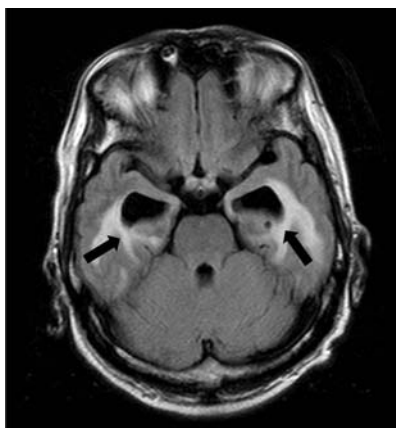


Fig. 1. Brain computed tomography findings. Computed tomography showed metastatic brain tumors with edema on both sides.



a



b

Fig. 2. a, b : Brain T2-weighted magnetic resonance imaging and FLAIR findings. a: T2-weighted magnetic resonance imaging showed metastatic brain tumor and expansion of the third ventricle on both sides. b: T2-weighted magnetic resonance imaging showed expansion on both sides of the lateral ventricle.

る水頭症の診断に至り加療目的に入院となった。

入院時現象：

意識：JCS I-2 GCS E4V4M6

血液検査：WBC: 6,300/ μ l, Hb: 8.6 g/dl, Plt: 27.5 万/ μ l, T-Bil: 0.4, AST: 17 U/l, ALT: 12 U/l, LDH: 177 U/l, γ -GTP: 12 U/l, TP: 5.6 g/dl, Alb: 2.8 g/dl, BUN: 11.8 mg/dl, Cr: 0.81 mg/dl, eGFR: 74.1 ml/min, CRP: 5.51 mg/l, Na: 137 mEq/l, K: 4.4 Eq/l, Cl: 101 mEq/l, TSH: 4.491 μ IU/ml

画像検査所見：

頭部単純 CT：両側後頭葉に直径約 10 mm 大の転移性脳腫瘍が認められ、周囲に浮腫を伴っており、脳室の拡張が認められる (Fig. 1)。

頭部造影 MRI：右側脳室内に約 17 mm 大、左側側脳室内に約 11 mm 大の造影効果を伴う転移性脳腫瘍が認められる。両側側脳室、第三脳室の拡張が認められる (Fig. 2a, b)。

入院後臨床経過：脳室ドレナージ術では側脳室下角の拡大に対応困難で、放射線治療は症状が急速進行性であることと、急性期の一時的な脳浮腫の合併症による脳ヘルニアのリスクからアキシチニブ単独再投与の方針となった。入院の時点でアキシチニブは下痢の合併症のため休薬となっていたが、10 mg/day より再開とした。有害事象は認められなかったため第 9 病日に 14 mg/day に増量した。翌日、認知機能が改善傾向であったため第 12 病日に頭部単純 CT 施行し、両側側脳室の腫瘍に縮小、周囲の浮腫による低吸収域の改善を認めた (Fig. 3)。第 15 病日に再度、頭部造影 MRI 施行し両側側脳室腫瘍の縮小、側脳室と第三脳室の正常化 (Fig. 4a, b)を確認しアキシチニブ 14 mg/day 継続で退院となった。退院後に下痢が増悪、全身状態不良のため 9 月末に再入院となったがアキシチニブは継続投与した。10月上旬の頭部 MRI では腫瘍縮小傾向

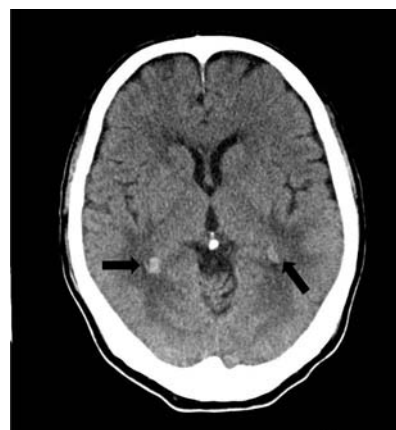


Fig. 3. Brain computed tomography findings after 12 days of axitinib administration. Computed tomography showed reduction in the size of brain metastases on both sides.

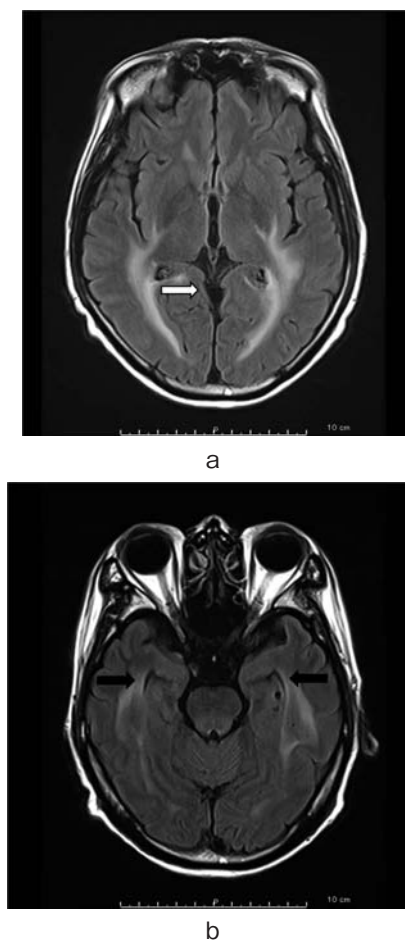


Fig. 4. a, b: Brain T2-weighted magnetic resonance imaging and FLAIR findings after 15 days of axitinib administration. a: T2-weighted magnetic resonance imaging showed normalization of the third ventricle. b: T2-weighted magnetic resonance imaging showed normalization on both sides of the lateral ventricle.

であり、11月上旬の胸部～骨盤部 CT では明らかな転移巣の増大は認めなかったが、長期間の水様性下痢、食欲不振による悪液質症候群のため11月中旬に永眠となった。

考 察

腎細胞癌は剖検時に脳への転移が約10%の症例で認められる²⁾。脳転移の多くは肺転移後に出現し、頭痛・嘔吐に加え神経脱落症状が QOL を悪化させる。分子標的薬が使用可能となる以前の腎細胞癌脳転移の期待生存期間は4～6カ月と予後不良である³⁾。

本症例においては脳の転移部位として脳実質ではなく脈絡叢の可能性も指摘されたが、WHO 2016年病理分類の中で脈絡叢腫瘍は脳腫瘍の1 type と分類されているため転移性脳腫瘍と診断、治療を行った。

腎細胞癌脳転移の治療は腫瘍切除、γナイフの有効性を示す報告が多く^{4,5)}、腎細胞癌に限らず転移性脳

腫瘍の治療として National Comprehensive Cancer Network 中枢神経悪性腫瘍ガイドライン2013では切除可能な病変に対しては、①腫瘍切除+全脳照射あるいは定位放射線治療、②全脳照射+定位放射線治療、③定位放射線治療単独のいずれかで切除不能な場合は全脳照射±定位放射線治療を推奨している。

脳組織は血液脳関門が存在し一般的に原発がんの有効な薬物療法であっても非通過であることが多いと言われている。本症例においては転移部位が脳実質ではなく、脈絡叢転移の可能性も否定できないが、脈絡叢は血液脳関門の内側に存在するため薬剤通過性においては同じであると考えられる。血液脳関門は脳微小血管内皮細胞、ペリサイト、アストロサイトの3種類の細胞と2枚の基底膜から構成されており、バリアの主体は内皮細胞であると考えられている。内皮細胞は、①細胞内を経由する物質トランスファーの制限、②隣接内皮細胞間の強固な tight junction の存在、③各種レセプター、トランスポーターの発現といった特徴により物質に対する透過を制限するバリアとして働いていると考えられている⁶⁾。

動物実験ではアキシチニブ、またはその代謝物は血液脳関門を通過しないと報告されている⁷⁾。しかしアキシチニブが腫瘍に効果が認められた理由としては腫瘍による血液脳関門の破綻が示唆される。血液脳関門の破綻として癌細胞の脳毛細血管内皮細胞への接着と血管外漏出、エクソソームの関与などが報告されているがその一連の分子メカニズムは解明されていない^{8,9)}。アキシチニブの大規模臨床試験である AXIS 1032 試験では脳転移を有する患者は対象から除外されており、脳転移に対する治療効果は不明となっている¹⁰⁾。

本邦で進行性腎細胞癌に対し使用可能な分子標的薬はアキシチニブの他に、ソラフェニブ、スニチニブ、エベロリムス、テムシロリムス、パゾパニブが挙げられる。上記の内で動物実験において脳組織への移行が認められているものはスニチニブ¹¹⁾、エベロリムス¹²⁾、テムシロリムスであり¹³⁾、他の薬剤では血液脳関門の通過性は低いというデータが得られている^{14,15)}。われわれが調べた限りでは、スニチニブ、エベロリムスが脳転移に対する有効性を報告した文献は認められている¹⁶⁾。Goreらの進行性腎細胞癌に対するスニチニブの拡大臨床試験4,371例から脳転移321例を抽出した解析では無増悪生存期間 (PFS) および全生存期間 (OS) の中央値は5.6カ月と10.9カ月であり、また12%に部分奏効が認められたと報告している¹⁷⁾。進行性腎細胞癌の脳転移に対する分子標的治療は、血液脳関門のメカニズムの全容は解明されておらず、また本邦では2008年から使用可能となっており、年数が浅いため今後の症例の蓄積が期待される。

本症例の経過から一部の腎細胞癌脳転移例に対する治療の選択肢の1つとなる可能性が示唆された。

結 語

腎細胞癌脳転移に対する分子標的薬の有効性は確立されていないが、今回われわれは急速進行性の認知機能低下を伴う、水頭症を呈した腎細胞癌脳転移に対しアキシチニブが短期間に著明に奏功した症例を経験した。

文 献

- 1) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical practice guideline in oncology Central nerve system cancer 2013 v2 Limited (1-3) metastatic lesion, Multiple (> 3) Metastatic lesion. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf
- 2) Saitoh H, Shimbo T, Iida T, et al.: Brain metastasis of renal adenocarcinoma. *Tokai J Exp Clin Med* **7**: 337-343, 1982
- 3) Culine S, Bekradda M, Kramar A, et al.: Prognostic factors for survival in patients with brain metastasis from renal cell carcinoma. *Cancer* **83**: 2548-2553, 1998
- 4) Wowra B, Siebels M, Muacevic A, et al.: Repeated gamma knife surgery for multiple brain metastasis from renal cell carcinoma. *J Neurosurg* **97**: 785-793, 2002
- 5) 田部井裕介, 宮本信吾, 鈴木一郎: 転移性脳腫瘍の集学的治療. *Jpn J Cancer Chemother* **40**: 1288-1294, 2013
- 6) 神田 隆: 免疫性神経疾患ハンドブック. 楠進編. 第一版. pp 19-30, 南江堂, 東京, 2013
- 7) 抗悪性腫瘍剤/キナーゼ阻害剤 インライタ錠 1 mg/5 mg 医薬品インタビューフォーム: ファイザー株式会社. p 45, 2013
- 8) 中川慎介, 田中邦彦, 田川泰等, ほか: 血液脳関門再構成モデルと機能解明への活用. *分子脳血管病* **9**: 265-273: 2010
- 9) 富永直臣, 落合孝広: 血液脳関門を破壊するエクソソーム. *血管医* **16**: 123-130: 2015
- 10) Rini BI, Escudier B, Tonzak P, et al.: Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomized phase 3 trial. *Lancet* **378**: 1931-1939, 2011
- 11) 抗悪性腫瘍剤/キナーゼ阻害剤 スーテントカプセル 12.5 mg 医薬品インタビューフォーム: ファイザー株式会社, p 34, 2011
- 12) 抗悪性腫瘍剤 (mTOR 阻害剤) アフィニートール錠 5 mg 医薬品インタビューフォーム: ノバルティスファーマ株式会社, p 31, 2012
- 13) 抗悪性腫瘍剤 (mTOR 阻害剤) トーリセル点滴静注 25 mg 医薬品インタビューフォーム: ファイザー株式会社, p 33, 2010
- 14) 抗悪性腫瘍剤/キナーゼ阻害剤 ネクサバル錠 200 mg 医薬品インタビューフォーム: バイエル薬品株式会社, p 36, 2012
- 15) 抗悪性腫瘍剤/キナーゼ阻害剤 ヴォトリエント錠 200 mg 医薬品インタビューフォーム: グラクソ・スミスクライン株式会社, p 34, 2013
- 16) 宮本憲生, 滝澤一晴, 武田英男, ほか: エベロリムスの投与により奏功が得られた腎細胞癌術後脳転移の1例. *泌尿器外科* **25**: 1549-1553: 2012
- 17) Gore ME, Hariharan S, Porta C, et al.: Sunitinib in metastatic renal cell carcinoma patients with brain metastases. *Cancer* **117**: 501-509, 2011

(Received on May 6, 2016)

(Accepted on August 23, 2016)