

肝動注化学療法が奏効した腎盂癌肝転移の1例

小林 正雄¹, 木内 利郎¹, 木下 竜弥¹
 波多野浩士², 植田 知博¹, 井上 均¹
 高田 剛¹, 原 恒男¹, 山口 誓司³

¹市立池田病院泌尿器科, ²大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学 (泌尿器科学)

³大阪府立急性期・総合医療センター泌尿器科

A CASE OF RENAL PELVIC CANCER WITH HEPATIC METASTASIS
 WHERE HEPATIC ARTERIAL INFUSION CHEMOTHERAPY (HAIC)
 PROVED EFFECTIVE: A CASE REPORT

Masao KOBAYASHI¹, Toshiro KINOCHI¹, Tatsuya KINOSHITA¹,
 Hiroshi HATANO², Tomohiro UEDA¹, Hitoshi INOUE¹,
 Tsuyoshi TAKADA¹, Tsuneo HARA¹ and Seiji YAMAGUCHI³

¹The Department of Urology, Ikeda City Hospital

²The Department of Urology, Osaka University Graduate School of Medicine

³The Department of Urology, Osaka General Medical Center

The patient was a 60 year-old male who first visited a doctor because of back pain on the right side in May 2003. As a result of thorough examination, he was diagnosed with right renal pelvic cancer (cT4, N2, M1), and was referred to our department for treatment. In spite of systemic chemotherapy and radiation therapy in combination with cisplatin on the primary tumor were performed from May 2003 to December 2005, the number and size of hepatic metastases increased. Consequently, considering hepatic metastasis as the specific prognosis factor, the patient was given a total of 14 cycles of hepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC) from January to October 2006. As a result, the hepatic metastases completely disappeared. Then HAIC was tentatively discontinued and the patient was followed up. However, as new lung metastases were found by CT in March 2007, radiation therapy was performed on the lung metastases. As hepatic metastasis was recognized again by CT in April 2007, HAIC was resumed and the patient was given a total of 6 cycles starting from May 2007. During that period, two transurethral resection of bladder tumor were performed against the recurrence within the bladder while transarterial embolization was performed against the bleeding in the right kidney. The patient was regarded as a long-term survivor surviving for about five years after his initial consultation.

(Hinyokika Kiyo 57 : 627-631, 2011)

Key words : Renal pelvic cancer, Hepatic metastasis, Hepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC)

緒 言

転移を有する尿路上皮癌の予後は不良で、なかでも肝転移を有する尿路上皮癌は化学療法の奏効率が低くその予後はきわめて不良であるとされる¹⁾。今回われわれは右腎盂癌肝転移に対し肝動注化学療法を行い、一時的ではあるものの肝転移巣が消失した症例を経験したので報告する。

症 例

患者 : 60歳, 男性

主訴 : 右背部痛

既往歴 : 42歳時に急性膵炎

家族歴 : 父—脳卒中, 姉—乳癌

現病歴 : 2003年5月上記主訴にて近医受診。腹部エ

コーにて肝臓に径1cm大の腫瘍を指摘され前医消化器内科紹介受診。HBs抗原, HCV抗体はいずれも陰性であり、肝酵素上昇など原発性肝疾患を示唆する所見を認めず肝細胞癌を含めた肝原発の腫瘍は否定的であると考えられた。また、腹部CTで右腎に腎内を占拠し周囲組織に浸潤する境界不明瞭な腫瘍と右腎動脈周囲のリンパ節腫大および径1cm大の肝腫瘍を認めたため右腎腫瘍が原発巣と考えられ前医泌尿器科紹介となった。DIPで右上部尿路はまったく造影されずRPでは右上腎杯～右腎盂にかけて陰影欠損像を認めた。右腎盂尿の細胞診はclass V (moderate number of clusters of degenerated malignant cells for suspected urothelial carcinoma)であった。以上より右腎盂癌(cT4, N2, M1)の診断となり精査加療目的で同月当科紹介となった。



Fig. 1. Abdominal CT shows that the right renal relv cancer protrudes beyond the kidney.

初診時現症：身長 160 cm，体重 57.0 kg。腹部は平坦で圧痛を認めず。

検査所見：

血算：WBC 8,680/ μ l, RBC 431万/ μ l, Hb 12.9 g/dl, HCT 39.0%, PLT 27.1万/ μ l.

血液生化学検査：TP 6.5 g/dl, ALB 3.1 g/dl, T-BIL 0.6 mg/dl, AST 18 IU/l, ALT 14 IU/l, ALP 324 IU/l, γ -GTP 77 IU/l, LDH 422 IU/l, Ca 4.6 mg/dl, BUN 17 mg/dl, CRE 1.27 mg/dl, Na 142 mEq/l, K 4.1 mEq/l, Cl 106 mEq/l, GLU 92 mg/dl, CRP 1.0 mg/dl.

尿検査：比重1.021, 蛋白 (+1), 尿糖 (-), ウロビリノーゲン (+/-), ビリルビン (-), 尿潜血 (+3), 尿中白血球 (+1).

腹部 CT (Fig. 1) にて径 7.8×7.5 cm 大の右腎盂癌を認め、腫瘍は右腎門部から傍椎体、後腎傍腔に進展していた。また傍大動脈領域の多発リンパ節転移および径 1.2×1.2 cm 大の肝転移も認めた。まず MVAC 療法を 1 サイクル施行したところ化学療法終了時には主訴の右背部痛は消失した。しかし grade 4 の血小板減少症, grade 3 の口内炎・悪心・食欲不振・倦怠感などの有害事象 (CTCAE v 3.0) を認めたため継続を中止, gemcitabine + nedaplatin (以下 GC 療法変法と略す) に化学療法を変更して計 6 サイクル施行 (gemcitabine 900 mg/m², nedaplatin 60 mg/m²) したところ PR となった。そこで原発巣に対し cisplatin 投与を併用 (20 mg/day × 10 days) した放射線治療 (計 50 Gy) を施行したが、原発巣は縮小したものの肝転移は増大した (以上 2003 年 5 月～2004 年 3 月)。そこで GC 療法変法 (gemcitabine 600 mg/m², nedaplatin 50 mg/m²) を 5 サイクル, paclitaxel + nedaplatin (paclitaxel 170 mg/m², nedaplatin 10 mg/m²) を用いた化学療法を 3 サイクル, GC 療法変法の nedaplatin を carboplatin に変更 (gemcitabine 1,000 mg/m², carboplatin 300 mg/m²) して 6 サイクル施行したがいずれも PD となった

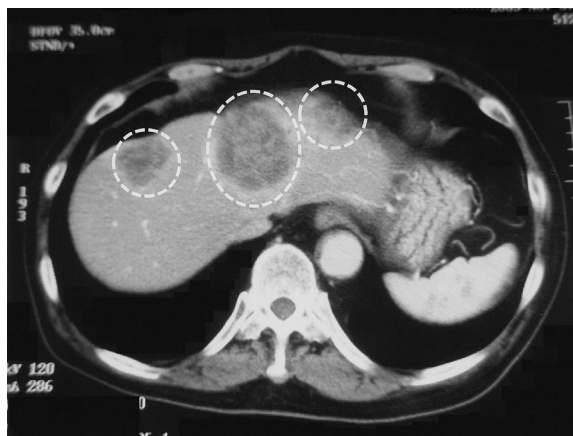


Fig. 2. Abdominal CT shows enlargement of the hepatic metastases.

(以上 2004 年 6 月～2005 年 12 月)。この時点で肝転移巣のみが著明な増大傾向を認め (Fig. 2), 予後規定因子は明らかに肝転移巣であると考えられたため 2006 年 1 月から gemcitabine + fluorouracil + pirarubicin hydrochloride を用いた肝動注化学療法を開始した。肝動注は右高位大腿部に肝動注用ポートを留置して day 1 に gemcitabine 1,000 mg/body, pirarubicin hydrochloride 20 mg/body をそれぞれ 30 分かけて動注し, day 1～5 に fluorouracil 1,500 mg/body をシユアフューザーで持続動注した。肝動注化学療法を 2 サイクル施行した後の CT で新たな転移巣の出現を認めず, また, 肝転移巣の縮小を認めたため肝動注化学療法を継続して合計 14 サイクル施行 (2006 年 1 月～同年 10 月) したところ肝転移巣は完全に消失 (Fig. 3) したため肝動注化学療法を一旦終了した。しかし 2007 年 3 月の胸部 CT で左肺下葉に径 31 mm 大と径 17 mm 大の肺転移を認めたため同月それらに対し定位放射線治療 (計 48 Gy) を施行した。また, 2007 年 4 月の CT で新たに径 2 cm 大の肝転移を認めたため肝動注化学療法を再開し 3 サイクル施行 (2007 年 5 月～同年 10 月) したが 2007 年 10

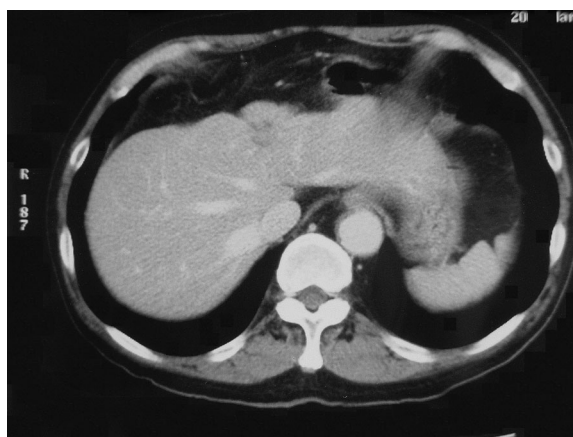


Fig. 3. Abdominal CT after 14 cycles of HAIC shows that the hepatic metastases completely disappeared.



Fig. 4. Abdominal CT shows the growth of hepatic metastases.

月の CT で肝転移巣は径 6 cm 大が 1 個, 径 2 cm 大が 2 個と増加・増大した。原発巣および肺・リンパ節転移巣に変化は認めなかった。2007年 8 月には膀胱内再発に対し TURBT を施行, 病理組織は urothelial carcinoma, pT1, G2 であった。2007年 11 月には膀胱タンポナーデとなり膀胱鏡で精査したところ右尿管口から保存的加療が困難と思われる血尿を認めたため右腎動脈に対し金属コイルを用いて TAE (transcatheter arterial embolization) を施行して止血した。その後肝動注化学療法を 2 サイクル (2007年 12 月～2008年 2 月) 施行したが 2008年 2 月の CT では原発巣および肺・リンパ節転移巣に変化は認めなかったものの肝転移巣は著明に増加・増大した (Fig. 4)。2008年 3 月には膀胱内再発に対し TURBT を施行 (病理組織は urothelial carcinoma, pTa, G2>G3), 同月肝動注化学療法を 1 サイクル施行した。この頃より食欲低下や上腹部痛などの症状が出現したため肝動注化学療法を中止し, 緩和医療を中心に加療を行うも全身状態は除々に悪化し 2008年 5 月癌死された。

考 察

腎盂尿管癌は診断時にすでに浸潤癌である症例が多く, その予後は一般的に不良であるとされる²⁾。その理由としては腎盂や尿管の壁は薄く容易に浸潤しやすいこと, 内腔の狭い管腔臓器であり画像診断が比較的困難で診断までに時間がかかることなどが考えられる³⁾。本邦において以前は 40% 前後とされていた 5 年生存率^{4,5)}も近年は 60～80% 台^{2,6-9)}とする報告が増加し, 治療の進歩による予後の改善傾向が示唆される。しかしその発生頻度が低い¹⁰⁾こともありそれらの報告は単一施設での手術施行症例に限って予後を検討しているものが多く, その症例数も少ないため転移を有する腎盂尿管癌について十分な検討がなされているとは言い難い。大規模な症例数で腎盂尿管癌について集計を行ったものとしては Raman ら¹⁰⁾の報告があり,

彼らは SEER (The Surveillance, Epidemiology and End Results) の database を用いて 1973～2005 年の間に腎盂尿管癌と診断された 13,800 症例を集計し, その疫学的な特徴や生存率について報告している。それによると全症例数のうち遠隔転移を有する腎盂尿管癌の頻度は 1973～1984 年が 8.7%, 1985～1996 年が 8.0%, 1997～2005 年が 9.2% で近年の診断技術の向上にもかかわらずこの 30 年でその頻度に有意な変化は認めず, その 3 年生存率は 10% 以下で予後はきわめて不良であると述べている。現時点ではそのような腎盂尿管癌には MVAC 療法や GC 療法といった全身化学療法が標準的な治療と考えられるが初回化学療法施行後の進行・再発症例に対するセカンドライン化学療法の regimen は確立していない¹¹⁾のが現状である。

本症例においても当初 MVAC 療法や GC 療法変法などの全身化学療法や原発巣に対する放射線治療を行ったが肝転移巣のみが増大傾向にあり予後規定因子は明らかに肝転移巣であると考えられたため全身化学療法を中止して肝動注化学療法を選択した。泌尿器系腫瘍に対する動注化学療法としては膀胱癌に対する動注化学療法が代表的で, なかでも局所浸潤性膀胱癌に対する動注化学療法は比較的良好な治療成績が報告され局所制御に関しては全身化学療法と同等以上の効果があるとされる¹²⁾。一方, 本邦における尿路上皮癌肝転移に対する肝動注化学療法の報告は少なく, われわれが調べた限り 8 例¹³⁻¹⁹⁾のみであった。津屋ら¹³⁾の報告以外は MVAC 療法などの全身化学療法に治療抵抗性の尿路上皮癌肝転移に対し救済化学療法として肝動注化学療法が施行されていた。使用された抗癌剤の regimen は cisplatin + methotrexate + pirarubicin, cisplatin + fluorouracil, gemcitabine + carboplatin, gemcitabine + carboplatin + docetaxel, cisplatin + epirubicin hydrochloride, cisplatin 単剤 (ラジオ波凝固療法併用), gemcitabine + cisplatin + fluorouracil と様々であった。板野ら¹⁸⁾は全身化学療法の救済化学療法として肝動注化学療法を選択する場合, regimen の決定は前治療で使用した抗癌剤の regimen と肝動注における安全性を考慮することが重要であると述べている。本症例では, ①一時的ではあるが GC 療法変法が有効であったことより gemcitabine を, ②我が国において転移性肝癌に対し fluorouracil を base とした肝動注化学療法が比較的多く施行されている²⁰⁾ことから fluorouracil を, ③副作用が強く 1 サイクルで中止となったものの MVAC 療法が有効であったことや, 膀胱癌に対する動注化学療法でその有効性が報告されている¹²⁾ことから pirarubicin hydrochloride を regimen として選択し一時的ではあるものの肝転移巣は完全に消失した。奥村ら¹⁴⁾は MVAC 療法および paclitaxel + gemcitabine + cisplatin を用いた全身化学療法に治療抵抗性の腎盂癌

肝転移に対し cisplatin + fluorouracil を用いた肝動注化学療法が奏功した症例を報告し、全身化学療法が無効であっても肝転移については肝動注化学療法が有用なこともあるため治療の選択肢として考慮すべきであると述べている。一方、井上ら¹⁵⁾は評価対象病変が肝転移のみであった尿路上皮癌肝転移の2例に対し高い局所効果をえる目的で gemcitabine + carboplatin ならびに gemcitabine + carboplatin + docetaxel による肝動注化学療法をそれぞれ1例ずつに施行し1例で CR、1例で PR となったがその奏功期間は短かったと報告している。また石井ら¹⁷⁾は膀胱全摘除術後の多発性肝転移に対し cisplatin を用いた肝動注化学療法にラジオ波凝固療法を併用し14カ月にわたり新たな肝転移巣は出現しなかったが2カ月後には他病巣の転移が出現したと報告し、局所治療としては有効でも延命治療としては無効であると述べている。自験例を含め記載のあったものでは肝転移巣に対する肝動注化学療法の奏功期間は5～15カ月で局所に対する治療としては一時的には有効であっても長期間の奏功は期待できないと考えられた。一方、全身化学療法の奏功期間は GC 療法で9.6カ月、MVAC 療法で11.0カ月と報告²¹⁾されており、肝動注化学療法ではそれらと比較して同等もしくはそれ以上の奏功期間を得られた症例もあることから全身化学療法の継続が困難となった場合、治療の選択肢の1つとして考慮されるべきであると考えられた。

副作用については動注化学療法では全身副作用の軽減が期待されるが、全身化学療法と比較して差がなかったとする報告¹⁵⁾もある。また動注化学療法では動脈内に高濃度の抗癌剤を直接投与するため支配領域組織の壊死や神経障害などに注意する必要がある。本症例における肝動注化学療法の有害事象について CTCAE v 3.0 で評価したところ grade 2 のクレアチニン値の上昇、grade 3 の好中球減少症および血小板減少症、grade 4 のヘモグロビン値の減少を認め、それぞれ G-CSF の投与や濃厚血小板および濃厚赤血球の輸血を必要としたが全身化学療法と比較して大きな差は認めなかった。一方、薬剤性肝障害や重症感染症は認めず、悪心・嘔吐などの消化器症状は先行した全身化学療法と比較して軽微で結果として多サイクル施行可能であった。

尿路上皮癌肝転移に対し集学的治療が奏功した報告としては安田ら¹⁾の報告がある。彼らは尿管癌術後肝転移の症例に対し GC 療法を維持化学療法とした経皮的ラジオ波焼灼療法による集学的治療を行い肝転移巣が消失したと報告し、尿路上皮癌肝転移は治癒がきわめて困難であるため有効な治療手段を効果的に組み合わせながら症状緩和と生命予後の延長を達成することが治療の目的であり、また、患者の QOL への影響

を最小限にとどめ低侵襲で奏功率の高い治療法を導入することが重要であると述べている。本症例では全身化学療法、肝動注化学療法のほかに原発巣・肺転移巣に対し放射線治療、膀胱内再発に対し TURBT、右腎出血に対し TAE といった比較的患者にとって低侵襲な治療を病状に応じて施行し、結果として患者の QOL に与える影響を最小限にとどめることができたのではないかと考えている。肝動注化学療法を開始してから新たに肺転移巣が出現するまで1年3カ月、癌死するまで約2年5カ月の期間があり、一時的ではあるものの肝動注化学療法が奏功したことが結果として予後の延長に最も大きく寄与したと考えられた。

今回、本症例でわれわれが学べたことは肝転移巣を有する切除不能腎盂癌で全身化学療法の継続が困難となった場合、肝転移巣が予後規定因子であれば肝動注化学療法は救済化学療法として考慮されうるという点である。しかしその regimen や投与方法、生存率の改善に関する有用性については、報告例が少ないこともあり一定の見解がえられておらず今後症例の蓄積が必要であると思われる。

結 語

初診時肝転移を有する切除不能の進行腎盂癌で最終的に死の転帰を辿るも集学的治療により約5年の長期生存を得た症例を経験した。なかでも肝動注化学療法が奏功したことが予後の延長に最も寄与したと考えられ、肝転移巣が予後規定因子の場合、肝動注化学療法は救済化学療法として考慮されうると考えられた。

本論文の要旨は第58回日本泌尿器科学会中部総会において報告した。

文 献

- 1) 安田庸輔, 田所 学, 横山みなと, ほか: 集学的治療が奏功し、長期間良好な QOL を維持している尿管癌・肝/リンパ節転移の1例. 日泌尿会誌 **101**: 758-763, 2010
- 2) 加藤大悟, 真殿佳吾, 谷川 剛, ほか: 腎盂尿管癌の臨床的検討. 泌尿紀要 **55**: 59-63, 2009
- 3) 湯村 寧, 藤川 敦, 田尻雄大, ほか: 上部尿路移行上皮癌手術症例の生存率に関する臨床的検討. 泌尿紀要 **55**: 65-70, 2009
- 4) 多田安温, 中野悦次, 藤岡秀樹, ほか: 腎盂尿管腫瘍102例の臨床的検討. 日泌尿会誌 **77**: 507-516, 1986
- 5) 蓮井良浩, 小林隆彦, 山下康洋, ほか: 腎盂尿管癌における脈管侵襲に関する検討. 日泌尿会誌 **83**: 1436-1441, 1992
- 6) 熊野晶文, 古川順也, 山中和樹, ほか: 腎盂尿管癌の病理学的予後因子に関する検討. 日泌尿会誌 **97**: 786-790, 2006
- 7) 森井章裕, 保田賢司, 渡部明彦, ほか: 腎盂尿管

- 癌の予後に関わる因子の検討. 泌尿器外科 **21**: 171-175, 2008
- 8) 福原慎一郎, 川村憲彦, 角田洋一, ほか: 当科における腎盂尿管癌の臨床的検討. 泌尿器外科 **21**: 209-212, 2008
- 9) 斎藤 純, 金光俊行, 佐藤元孝, ほか: 腎盂尿管癌の臨床的検討. 日泌尿会誌 **100**: 609-614, 2009
- 10) Raman JD, Messer J, Sielatycki JA, et al.: Incidence and survival of patients with carcinoma of the ureter and renal pelvis in the USA, 1973-2005. BJU Int **107**: 1059-1064, 2011
- 11) 麦谷莊一, 大園誠一郎: 尿路上皮がん. 泌尿器外科 **23**: 121-127, 2010
- 12) 鷺野 聡, 平井 勝, 寺内文人, ほか: 局所浸潤性膀胱癌に対する膀胱温存を目的とした動注化学療法 of 検討. 日泌尿会誌 **100**: 486-494, 2009
- 13) 津屋 洋, 波頭経明, 村瀬賢治, ほか: 腎盂癌の肝転移再発に対し methotrexate と cisplatin・pirarubicin の肝動注療法が奏功した 1 例. 癌と化療 **25**: 1079-1081, 1998
- 14) 奥村幸司, 横溝 晃, 此元竜雄, ほか: MVAC および新規抗がん剤に抵抗した腎盂癌肝転移に対し 5FU + cisplatin による肝動注療法が有効だった 1 例. 西日泌尿 **64**: 155, 2002
- 15) 井上高光, 大山 力, 堀川洋平, ほか: MVAC 療法抵抗性肝転移に対して gemcitabine, carboplatin, docetaxel の 3 剤併用療法が奏功した尿路移行上皮癌の 3 例. 泌尿紀要 **50**: 273-277, 2004
- 16) 小林隆彦, 蓮井良浩, 月野浩昌, ほか: リザーバーを用いた動注化学療法が奏功した膀胱癌肝転移の 1 例. 西日泌尿 **66**: 161, 2004
- 17) 石井健嗣, 黒田健司, 中村 薫: 浸潤性膀胱癌の肝転移に対する CDDP 肝動注併用ラジオ波凝固療法の経験. 泌尿器外科 **18**: 557, 2005
- 18) 板野 哲, 久富順次郎, 久富斉子, ほか: GEM + CDDP + 5-FU 肝動注化学療法が著効した尿管癌肝転移の 1 例. Liver Cancer **13**: 203-210, 2007
- 19) 井上高光, 小原 崇, 斎藤 満, ほか: MVAC 療法後の転移性尿路上皮癌に対する gemcitabine, docetaxel, carboplatin 併用化学療法の検討. 泌尿紀要 **54**: 581-585, 2008
- 20) 大村範幸, 山本久仁治, 片寄 友, ほか: 転移性肝癌の診断と治療. 癌と化療 **37**: 194-199, 2010
- 21) von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al.: Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. J Clin Oncol **17**: 3068-3077, 2000

(Received on March 22, 2011)
(Accepted on July 29, 2011)