

腎癌の多発転移に対して機能温存的治療で 長期の生命予後を保ちえた2例

公立学校共済組合関東中央病院泌尿器科（部長：石坂和博）

尾関 全，小林秀一郎，町田 竜也，石坂 和博

東京医科歯科大学大学院泌尿器科学教室（教授：木原和徳）

木 原 和 徳

LONG-TERM SURVIVAL IN PATIENTS WITH METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA MANAGED WITH CONSERVATIVE THERAPY : A REPORT OF TWO CASES

Zen OZEKI, Shuichiro KOBAYASHI, Tatuya MACHIDA and Kazuhiro ISHIZAKA

From the Department of Urology, Kanto Central Hospital

Kazunori KIHARA

From the Department of Urology, Graduate School, Tokyo Medical and Dental University

Case 1. A 58-year-old man underwent radical nephrectomy due to a tumor in the left kidney (renal cell carcinoma, clear cell subtype, G3, pT1bpN0) in 1988. Thirteen years later, he underwent surgical resection of metastases to lung and cerebrum and gamma ray knife resection of two other sites of metastases to cerebrum in 2001. He had no evidence of disease in April, 2003.

Case 2. A 53-year-old man underwent radical nephrectomy due to a tumor in the right kidney (renal cell carcinoma, clear cell type, pT1apN0) in 1987. From 1996 to 2001, irradiation therapy to multiple metastases to thoracic vertebrae (50 Gy), rib (50 Gy), para-aorta lymph nodes (40 Gy), sacrum (44 Gy) and sternum (44 Gy), and surgical resection of dermal metastasis were performed. Paraplegia occurred due to regrowth of thoracic bone metastasis in December, 2001. In February, 2002, he died of septic shock caused by infection of decubitus.

Surgical resection and palliative therapy of recurrent metastatic foci was useful to improve the quality of life and probably prognosis.

(Acta Urol. Jpn. 50 : 621-624, 2004)

Key words: Renal cell carcinoma, Multiple metastases long-term survival

緒 言

腎細胞癌において多発転移巣をきたした場合は、一般的にインターフェロン療法やインターロイキンⅡの投与が行われるが、その奏功率はそれぞれ13.7, 15.4%に過ぎず¹⁾、必ずしも有効な治療とは言い難い。

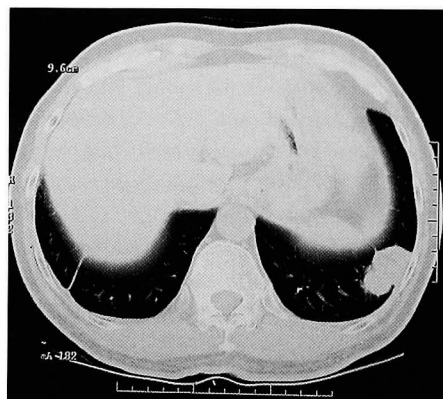
腎細胞癌の転移についてはその時期に特徴があり、根治的腎摘を行ってから長期間経過を経てから再発をきたすことがあることも知られている。

今回われわれは、腎摘後長期間経過後に、多発する転移を生じたものの、放射線治療、外科的切除といった局所治療によって QOL を保ちつつ比較的長期間生存した2例を経験したので、文献的考察とともに報告する。

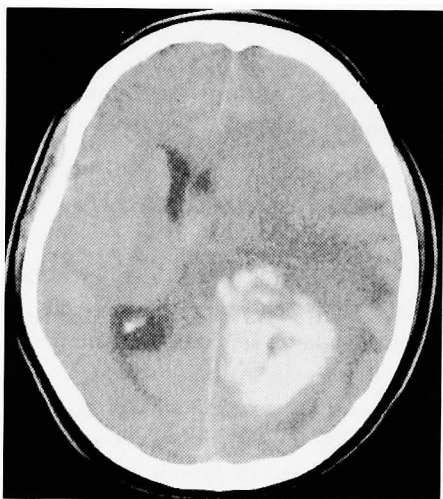
症 例

患者1. 58歳，男性。1988年8月，人間ドックで指

摘された左腎腫瘍の精査のために、当院泌尿器科を受診。同年8月18日経腹的根治的左腎摘除術を施行。病理結果は Renal cell carcinoma, Clear cell subtype, pT1bpN0, 大きさ 7×5×3 cm。術後 αIFN 300万単位を連日、合計26回筋注。その後9年間再発なく経過。1998年4月、胸部エックス線写真で左肺底部に結節影を認めた。約3年間経過観察されていたが、術後12年目の2001年5月になって増大傾向を認めたため、胸腔鏡下左肺下葉部分切除術を施行した。病理結果は Clear cell carcinoma で、左腎癌の転移と診断された。同年10月記銘力低下、歩行時のふらつきが出現。CT で頭頂葉転移を認めた。γナイフでの治療を予約中の、2001年11月8日、急激に意識レベルが低下。腫瘍からの出血による脳ヘルニアであった。緊急的に開頭血腫除去および腫瘍摘出術を施行、救命した。2001年12月左前頭葉と左後頭葉に新たな転移巣を認めたため、両者に γ ナイフを施行した。2002年3月時点、



A



B

Fig. 1. (A) CT scan showed a metastatic tumor in the lower lobe of left lung. (B) CT scan showed bleeding in the metastatic tumor.

他に転移巣はなく、軽度の記銘力障害が残存していたが、麻痺も歩行障害もなく日常生活は自立していた。2003年4月現在、著変なく生存中である。

患者2. 53歳、男性。1987年2月10日、近医での超音波検査で偶然発見された右腎腫瘍の精査を目的に、当院泌尿器科を受診。同年3月19日経腹的根治的右腎摘除術を施行。病理結果は Renal cell carcinoma, Clear cell type, pT1apN0, 大きさ $3 \times 3 \times 3.5$ cm。術後9年目の1996年6月第4～7胸椎骨転移を認め、50 Gyの放射線照射を施行。その後、 α IFN 500万単位筋注を週1回合計110回施行。その後、1998年10月～2001年8月までの約3年間に左第5肋骨、傍大動脈リンパ節、仙骨、胸骨の転移巣に対し放射線照射を行い、さらに左乳房下の皮膚および左側胸部皮膚の転移巣に対し、外科的切除を行った。照射により骨転移の痛みはいずれも改善し、リンパ節転移については縮小効果認めた。2001年12月、すでに放射線照射を施行した胸椎および仙骨転移の増大による脊髄圧迫から、両下肢不全麻痺、歩行困難および尿閉が出現した。図

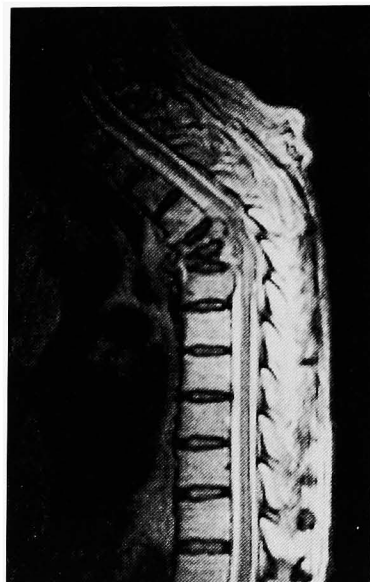


Fig. 2. MRI showed metastases to thoracic vertebrae and spinal cord injury.

の示すように、胸椎は強く前屈しており手術を行うとすれば、前方固定が必要となり、侵襲が大きくなることと、全身状態不良であることから、手術は施行せず、リハビリテーションを行い、車椅子での生活を目標とした。2002年2月19日褥創を感染源とする敗血症性ショックにより死亡した。剖検にて、左腎、傍大動脈リンパ節、肋骨、胸骨、胸椎、腰椎、仙骨に転移を認めた。

考 察

腎細胞癌は、根治的腎摘除術後に再発を来した場合、予後不良であると言われている。根治的腎摘除術を行った stage I 症例の5年生存率が75%である²⁾ことから分かるように再発、転移は決して少なくない。転移時期は比較的早く、術後転移の85%は3年以内に出現すると言われている³⁾ 自験例では、最初に術後転移を認めたのは術後9年8カ月と、9年2カ月であった。

腎摘後、肺に転移を来す割合は高く、転移の50～60%は肺である³⁾ 腎細胞癌の肺転移巣に対する切除術は生存期間の延長をもたらすと考えられている⁴⁾ 肺転移に対する手術療法の選択基準として、1) 患者の全身状態が良好である、2) 他臓器に転移が無い、3) 原発巣が根治されている、4) X線写真上一側肺のみの転移である、5) 単発転移であることが提唱されてきた⁵⁾ しかし、この選択基準は近年拡大されており、両側転移症例、多発転移症例に対しても手術適応が拡大されている⁶⁾ 肺転移に対する胸腔鏡下手術は、手術の低侵襲化に寄与したが、腫瘍散布、切除断端陽性などの危険性を伴い⁷⁾、手術の際にはこれらに十分注意を払わなければならない。

Table 1. Prognosis of patients with osseous metastases secondary to renal cell carcinoma

報告者	症例数	1 年	2 年	3 年	5 年
津田 聡 ¹⁷⁾ .a)	n=42	69.0%	56.0%	—	10.0%
星 宣次 ¹⁸⁾ .a)	n=29	41.0%	30.0%	15.0%	—
Althausen P ¹⁹⁾ .a)	n=38	84.0%	—	—	55.0%
木内利明 ²⁰⁾ .b)	n=18	66.7%	33.3%	27.8%	14.8%
藤本直浩 ²¹⁾ .b)	n= 5	80.0%	80.0%	53.3%	26.7%
丸岡正幸 ²²⁾ .b)	n= 6	100.0%	60.0%	60.0%	40.0%
Smith EM ²³⁾ .b)	n=13	58.7%	25.2%	—	16.8%

a: survival rate after diagnosis of osseous metastases. b: survival rate after surgical procedures of osseous metastases.

一般に転移性肺腫瘍における原発巣摘除から肺転移出現までの期間と予後については相関が認められ、転移出現までの期間が長い症例では予後が良好であるといわれている⁸⁾。自験例の症例1は9年8カ月目という長期経過後に肺転移を認め、手術治療の選択基準も満たしており、転移巣の外科的切除は妥当であったと考えられる。

腎細胞癌の脳転移の頻度は、剖検例の検討では9.7%と言われている⁹⁾。大多数の脳転移症例は何らかの臨床症状（嘔気、頭痛、痙攣発作、麻痺、歩行障害など）を有することが多く、患者の生活の質を著しく悪化させる。脳転移例は、未治療の場合、脳浮腫の悪化から脳ヘルニアを来したり、自験例の様に出血を来した場合、これらの合併症から早期に死亡する可能性が高い。非切除症例の平均生存期間は3.3~6.7カ月、1年生存率は11.4~17%と言われている¹⁰⁻¹²⁾。また、脳転移巣を外科的に切除しえた症例については、非切除群に比べ予後が良好であるとの報告は多い¹⁰⁻¹²⁾。他臓器に多発転移があっても、手術可能な部位に転移があり、全身状態良好で手術が可能であれば、外科的切除の適応と考えられる。放射線治療では、リニアックによる局所照射と全脳照射の組み合わせで、中枢神経症状とQOLの改善が得られることが報告されている¹³⁾。ガンマナイフで照射した腎癌の脳転移巣局所の再発率は1%以下ときわめて低く¹⁴⁾、外科的切除とは異なり、多発する脳転移、脳内再発巣に対しても治療可能である。腫瘍出血といった合併症がない場合はガンマナイフによる脳転移巣局所の治療も積極的に考慮すべきといえる。全脳照射とガンマナイフ併用により、どちらかの単独治療に比べ生命予後が有意に良好との報告もある¹⁵⁾。

腎癌の骨転移の頻度は剖検例の検討からは42%と報告されている¹⁶⁾。一般的に骨転移を生じた場合の予後は不良である (Table 1)。骨転移を来した後の5年生存率が55%と、比較的良好な予後を示した症例の検討から、良好予後の予測因子として挙げられることは、初回治療の根治的腎摘術から骨転移発見までの期

間が2年以上であること、転移が単発であること、そして最初の骨転移部位が四肢骨であることが挙げられている¹⁹⁾。骨転移の治療としては、骨転移が単発で、他臓器に転移がない場合は、根治的切除術の適応である¹⁸⁾。根治的切除術が不可能な場合でも、病的骨折をきたす可能性があり、激しい疼痛、機能障害、麻痺、QOLの低下などをきたし、他に有効な治療法がない場合は、外科治療が望ましい。脊椎転移については根治性がない場合でも、外科的に除圧し、脊椎支持性を再建することで、疼痛、神経障害の改善やADLの拡大の効果が得られることから、積極的な手術も場合によっては妥当であると言われている²⁴⁾。自験例の場合、手術侵襲が大きく、患者の全身状態も悪いことから、手術は施行しなかった。骨転移に対する放射線治療は、根治性はなく姑息的治療であるが、骨痛の改善、腫瘍縮小効果が認められている²⁵⁾。症状の改善とQOL向上のためには積極的に施行されるべきと考えられる。自験例の症例2では、転移巣に対し積極的に放射線治療を行った。自験例の場合、骨転移は多発性で、しかも四肢骨に限局していないにもかかわらず、骨転移が生じてから5年8カ月間という比較的長期間の生存期間が得られた。多発転移巣を伴っていて、姑息的治療に留まるとしても、放射線治療を繰り返し行うことはQOLの改善に有益で、予後の改善に役立つ可能性もあると考えられた。

結 語

根治的腎摘出術後に長期間の経過を経てから転移再発をきたした腎癌の2例を経験した。

本論文の要旨は第553回日本泌尿器科学会東京地方会において発表した。

文 献

- 1) Bukowski RM: Immunotherapy in renal cell carcinoma. *Oncology* **13**: 801-810, 1999
- 2) Guinan PD, Vogelzang NJ, Fremgen AM, et al.: Renal cell carcinoma: tumor size, stage and

- survival. *J Urol* **153**: 901-903, 1995
- 3) 佐藤 滋, 加藤哲郎: 腎腫瘍. 新図説泌尿器科学講座 3, 泌尿器科腫瘍学. 小柳知彦, 村井 勝, 大島伸一編, 第1版, pp 76-95. メジカルビュー社, 東京, 1999
 - 4) Pogrebniak HW, Haas G, Linehan WM, et al.: Renal cell carcinoma: resection of solitary and multiple metastases. *Ann Thorac Surg* **54**: 33-38, 1992
 - 5) Thomford NR, Woolner LB and Clagett OT: The surgical treatment of metastatic tumors in the lungs. *J Thorac Cardiovasc Surg* **49**: 357-363, 1965
 - 6) 清水信義, 安藤陽夫, 伊達洋至: 他臓器癌の肺転移. 外科 **55**: 1380-1384, 1993
 - 7) 高木啓吾: 胸腔鏡手術の臨床と症例10. 転移性肺腫瘍. 胸腔鏡手術アトラス. 胸腔鏡手術研究会編, pp 197-200, 金原出版, 東京, 1997
 - 8) Holmes EG: The surgical management of multiple metastases. *Ann Thorac Surg* **24**: 363-364, 1977
 - 9) Saitoh H, Shimbo T, Tasaka T, et al.: Brain metastasis of renal adenocarcinoma. *Tokai J Exp Clin Med* **7**: 337-343, 1982
 - 10) 柳沢良三, 松木克之, 鈴木 徹, ほか: 大脳転移を切除し得た腎癌2例の報告と本邦文献例の検討. 日泌尿会誌 **79**: 925-932, 1988
 - 11) 住友 誠, 丸茂 健, 中村 薫, ほか: 腎細胞癌脳転移の臨床的背景と治療. 日泌尿会誌 **89**: 705-711, 1998
 - 12) 村石康博, 奥村昌央, 布施秀樹: 腎細胞癌脳転移症例の臨床的検討. 泌尿器外科 **13**: 827-831, 2000
 - 13) 米瀬淳二, 川上 理, 上田朋宏, ほか: 腎細胞癌脳転移の臨床的検討. 日泌尿会誌 **86**: 1287-1293, 1995
 - 14) Wowra B, Siebels M, Muacevic A, et al.: Repeated gamma knife surgery for multiple brain metastases from renal cell carcinoma. *J Neurosurg* **97**: 785-793, 2002
 - 15) Hernandez L, Zamorano L, Sloan A, et al.: Gamma knife radiosurgery for renal cell carcinoma brain metastases. *J Neurosurg* **97**: 489-493, 2002
 - 16) Saitoh H: Distant metastasis of renal adenocarcinoma. *Cancer* **48**: 1487-1491, 1981
 - 17) 津田 聡, 古賀成彦, 錦戸雅春, ほか: 腎細胞癌における骨転移症例の検討. 泌尿紀要 **47**: 155-158, 2001
 - 18) 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
 - 19) Althausen P, Althausen A, Jennings LC, et al.: Prognostic factor and surgical treatment of osseous metastases secondary to renal cell carcinoma. *Cancer* **80**: 1103-1109, 1997
 - 20) 木内利明, 古武敏彦: 進行腎細胞癌の治療—おもに転移巣に対する外科療法を中心に—. 泌尿紀要 **40**: 919-924, 1994
 - 21) 藤本直浩, 長岡 明, 山口雷蔵, ほか: 腎細胞癌転移巣に対する手術療法の検討. 西日泌尿 **55**: 1439-1442, 1993
 - 22) 丸岡正幸, 宮内武彦, 長山忠雄: 腎細胞癌骨転移の治療—外科治療を中心として—. 泌尿紀要 **36**: 1131-1135, 1990
 - 23) Smith EM, Kursh ED, Makley J, et al.: Treatment of osseous metastases secondary to renal cell carcinoma. *J Urol* **148**: 784-787, 1992
 - 24) 中藺昌明, 荻原正通, 矢沢康男, ほか: 腎細胞癌の脊椎転移に対する後方除圧固定術. 臨泌 **42**: 1007-1010, 1988
 - 25) Halperin EC and Harisiadis L: The role of radiation therapy in the management of metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* **51**: 614-617, 1983

(Received on August 27, 2003)

(Accepted on May 18, 2004)