側頭骨に転移をきたした腎細胞癌例

栢野 香里・村上 泰*

Temporal Bone Metastasis of Renal Cell Carcinoma;
A Case Report

Kaori Kayano

(Rakuwakai Marutamachi Hospital)

Yasushi Murakami

(Kyoto Local Medical Interdisciplinary Research Institute)

Renal cell carcinomas rarely metastasize to the bones of the skull. We report here the case of a renal cell carcinoma that metastasized to the temporal bone.

The patient was an 85-year-old female who had been diagnosed with renal cell carcinoma and had undergone a left nephrectomy in October 1987. In December 2000, she noticed a swelling in her left temporal region. The tumor was 35×50 mm, elastic and soft, and accompanied with a heartbeat upon palpation. A blood-filled tumor which had destroyed the left temporal bone without penetrating into the dura mater, with metastasis to the right ribs, was detected by CT, MRI, US and cerebral angiography (radiological features). It was diagnosed as a metastatic renal cell carcinoma of the alveolar, common clear cell subtype by open biopsy. We judged that it was impossible to perform a curative resection, so the patient was treated internally with cimetidine which has an immunity activation action. It was also important to maintain her quality of life and to boost her immunity.

Renal cell carcinomas tend to be highly metastatic, and metastasis after more than ten years is not uncommon. Therefore, it is prudent to always take renal cell carcinoma into consideration in the differential diagnosis of blood-filled tumors. In addition, caution should be exercised since these tumors are friable and tend to bleed during diagnosis and treatment.

Key words : temporal bone metastasis, renal cell carcinoma, blood-filled tumor, cimetidine

はじめに

腎細胞癌は遠隔転移率の高い腫瘍で、初診時すでに約30%に、全経過中では約65%に転移を生じるとされている¹⁾²⁾。原発巣が発見される以前に、その転移巣により発症することもまれではない。骨転移は肺、リンパ節転移に次いで多いが、その大半は脊椎、骨盤、大腿骨への転移で、頭蓋骨への転移はまれである³⁾。病巣は血流に富むのが特徴であるため、安易な生検は大出血の危険があり、脈管性腫瘍などとの鑑別に苦慮する場合もある。

今回われわれは、腎摘出後10年以上経過してから側頭部の拍動性腫瘍として出現した腎細胞癌の側頭骨転移例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：85歳、女性。

主訴：左側頭部拍動性腫瘍。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：1987年10月、某病院で左腎細胞癌の診断で

左腎全摘出された。1998年、骨盤骨折にて整復術を行った。1999年1月、左放線冠梗塞発症後、右半身麻痺となった。同年11月、右大腿骨骨折にて当院で整復術を行った。また、幼少時より慢性中耳炎にて両側難聴が認められ、補聴器を装用していた。

現病歴：2000年12月頃より左側頭部の腫瘍に気付いたが放置していた。2001年2月14日、耳垢除去を希望し当科を受診した際に、同部の腫瘍を指摘された。

初診時現症：左側頭部に約35×50mm大の弾性軟で境界のやや不明瞭な拍動性の頭皮下腫瘍を認めた（図1）。軽度の圧痛を伴い、thrillを触れた。頭皮表面には変色等の異常はなかった。両側難聴を認める以外に明らかな脳神経脱落症状はなく、表在リンパ節腫脹、胸腹部の理学的異常所見は認めなかった。

検査所見：血小板数が $59.5 \times 10^4/\text{mm}^3$ と増加している以外、他の血液生化学、尿検査には異常所見を認めなかった。CTでは右側頭部に硬膜外腔から頭皮下に及ぶ著明に造影される腫瘍を認めた（図2）。左側頭骨の鱗部から錐体にかけての著明な骨破壊と、内部に石灰化と嚢胞形成を伴っていた。超音波検査では腫瘍は境界不明瞭で、

内部に拡張した多数の血管を認め、最大流速0.32m/秒（最大流量0.081/分）と総頸動脈の約半分の流速をもつものも認められた（図3）。超音波ガイド下に血管を避けて2回穿刺吸引細胞診（FNA）を行ったが、いずれも血液が混入し、上皮性結合をもつ紡錘形の細胞を認めるも由来の特定は困難で、それぞれクラスII、クラスIIIと診断された。MRIでは腫瘍はT1強調、T2強調画像ともに低～等信号で、造影剤で不均一な増強効果を認めた（図4）。内部に嚢胞と多数のflow void（無信号域）を認め、血流に富むことが示唆された。頭蓋内への明らかな進展像や脳圧亢進を思わせる所見はなかった。MRIを施行した際にMRアンギオグラフィーも行ったが、乱流のためか腫瘍への流入、流出血管の描出はできなかった。流入血管が同定できれば、動脈塞栓術や動注化学療法などの治療が可能になると考え、血管造影検査を行った。総頸動脈造影では後頭動脈、上行咽頭動脈、顎動脈の分枝を栄養血管とする腫瘍濃染像を認めた（図5）。早期にS状静脈洞への還流を認め、動静脈瘻を伴うと思われた。しかし、総頸動脈は根部での蛇行が強く、カテーテル先端を選択的に外頸動脈に導入できず、当初考慮していた腫瘍栄養血管の塞栓術は行えなかった。また、同時に行った心臓カテーテル検査で著明な肺高血圧を認め、全身麻

図1 初診時所見（上：側面像，下：背面像）
左側頭部に拍動性腫瘍を認める。

図2 造影CT所見（軸位断）
硬膜外腔から頭皮下に及ぶ著明に造影される腫瘍を認める。左側頭骨の鱗部から錐体にかけての著明な骨破壊と、内部に石灰化と嚢胞形成を伴っている。

図3 超音波検査所見（カラードップラー法）

腫瘍は境界不明瞭で、内部に拡張した多数の血管と石灰化、嚢胞形成を認める。

腫瘍内血管の最大流速は0.32 m/秒、最大流量は0.08 l/分である。

酔下に手術を行うことはリスクが高いと判断された。ガリウムシンチグラフィーでは腫瘍部に軽度の集積を認めたが、その他の部位には異常な集積像を認めなかった。骨シンチグラフィーで左側頭部と右肋骨への集積を認めたため、胸部CTを行ったところ、右肋骨に骨溶解性腫瘤を認め、転移が疑われた（図6）。

以上より、血管系悪性腫瘍、または既往のある腎細胞癌の骨転移を疑い、泌尿器科にて精査を行ったが局所再発は認めなかった。

全身麻酔下の手術は危険を伴う上、塞栓術ができず、多量の出血が予想されること、右肋骨にも転移があることなどにより、根治的摘出術は不可能と判断し、診断をつけるため、2001年3月8日局所麻酔下に切開生検を行った。腫瘍は骨膜下に存在し、非常に易出血性であっ

た。標本切除後サージセル®にて圧迫止血を行った。

病理組織学的所見：淡明な胞体を有し、核はやや大きいものの多形性のみられない腫瘍細胞が胞巣状を呈して増生しており、胞巣状淡明細胞型腎細胞癌の転移 grade 1 と診断した（図7）。腎の原発巣と同じ組織型であった。

治療および経過：高齢で臨床症状に乏しいこと、スロータイプであること、家族の希望などにより、フルオロウラシル製剤と免疫賦活作用をもつシメチジンの内服治療のみを行っていた（フルオロウラシル製剤は消化器症状の副作用のため、途中で中止した）。しかし、腫瘍は徐々に増大し、2001年6月頃より肺炎、胸水貯留など肺転移を疑わせる所見が出現（喀痰および胸水の細胞診では陰性）、徐々に全身状態が悪化した。家族の希望により終末医療目的で7月25日ホスピスに転院となり、9月19日に永眠した。

考 察

腎細胞癌は高率に遠隔転移を生じ、転移様式は血行性であることが多い。転移部位は剖検例での報告より、肺（50～60%）、リンパ節（30～55%）、骨（30～40%）、肝（20～40%）、副腎（20～25%）、対側腎（10～20%）、心（5～6%）の順に多いとされる⁴⁾。骨転移の部位は大西ら³⁾によれば、下肢（32.6%）、脊柱（23.7%）、上肢（16.3%）、骨盤（15.6%）、肩甲帯（6.7%）、胸郭（3.7%）の順に多く、自験例のような頭蓋骨へは1.5%とまれである。これは脊椎、骨盤骨、大腿骨、肋骨などには血流の豊富な赤色骨髄が多く分布することに加え、転移が椎骨周囲静脈叢を経由して生じるためと考えられている³⁾⁵⁾。この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をもつため、軀幹や長管骨への転移が多いというものである。また、壁が薄く、弁を欠くため、血流のうっ帯を生じることもこの部位に転移しやすい理由と考えられている⁶⁾。

転移巣の特徴は、非常に血流に富み、易出血性で、腫瘍血管陰影が著明であること、骨破壊性であることで⁷⁾⁸⁾、血管腫、血管周皮腫、血管肉腫等、血管系腫瘍との鑑別が必要となる。また、この点を考慮した治療法の選択が必要である。血管造影検査は診断にも治療法の選択のためにも有用で、血管増生、動静脈瘻、腫瘍濃染が特徴的な所見である⁴⁾。自験例も造影CT、超音波ドップラー、MRI検査より、非常に血流に富んだ血管増生の多

図4 MRI 所見

左：T1 強調画像（軸位断），中央：T2 強調画像（軸位断），右：ガドリニウム造影画像（冠状断）
腫瘍は T1, T2 強調画像ともに低～等信号で，造影剤で不均一な増強効果を認める．内部に嚢胞と多数の flow void（無信号域）を認める．頭蓋内への明らかな進展像や脳圧亢進を思わせる所見はない．

図5 左総頸動脈造影所見（側面像）

後頭動脈，上行咽頭動脈，顎動脈の分枝を栄養血管とする腫瘍濃染像を認める．早期に S 状静脈洞への還流を認め，動静脈瘻を伴うと思われる．

い腫瘍が骨破壊を伴う像が得られ，血管造影でも動静脈瘻，腫瘍濃染像と特徴的な所見を認めた．

鑑別診断のためには病理学的検索は不可欠といえる

図6 胸部単純 CT 所見

右肋骨に骨融解性腫瘤を認め，転移が疑われる（矢印）．

が，安易な生検や摘出術は避けるべきである．出血に対処する十分な準備をしておかないと，思わぬ出血のため不完全な切除になったり，必要量の標本がとれず，詳細な病理学的検索が困難になることもありえる．術中大量出血のため，摘出を中止した例も報告されている⁷⁾．自験例では数回，超音波ガイド下に穿刺吸引細胞診を行ったが，血流に富む腫瘍であるためいずれも血液が混入し，クラス III までの診断しか得られなかった．画像診断

図7 病理組織学的所見 (HE 染色. 上: $\times 100$, 下: $\times 400$)
 淡明な胞体を有し, 核はやや大きいものの多形性のみられない腫瘍細胞が胞巣状を呈して増生している。

上は悪性腫瘍の可能性が高く, その治療法の選択のためにも確定診断を得ることが必要と考えた。当初, 血管造影で流入血管が同定できれば, 動脈塞栓術を行うことにより, 腫瘍の縮小, 血流減少を図り, その直後に可能な摘出, 摘出困難なら生検を行う計画を立てた。しかし, 総頸動脈の蛇行が強く, 栄養血管の選択的血管造影, 塞栓術が行えなかった。このため, 出血に対処する準備をした上で, 局所麻酔下に切開生検を行った。腫瘍は易出血性であったが, 幸いサージセル[®]を用いた圧迫により止血できた。この際生検とはいえ, 視野をある程度大きくとっておいたことが標本の採取のためにも止血のためにも有用であった。

治療にあたっては, 化学療法, 放射線療法ともに抵抗性であるため, 単発転移例では可能な限り (原発巣が残っていれば, 原発巣とともに), 転移部位を外科的に摘出するのが原則とされる⁴⁾。原発巣および単発転移巣を完全

切除した場合の5年生存率は約30%である。この際高度の出血が予想される場合は術前処置として動脈塞栓術が有効である。

腫瘍栄養動脈に対する塞栓術は阻血による止血, 腫瘍縮小, それに伴う疼痛緩和が得られ, 術前処置ならびに対症療法として用いられる⁴⁾。原発巣だけでなく, 骨転移巣にも有用で, 骨転移による疼痛に対して, 著明な鎮痛効果をもたらすことが多い。しかしこのような器械的塞栓効果は, 塞栓血管の再疎通と側副血行路の発達により, 一般に一時的である。

化学療法はいまだ確立されたものではなく, むしろその効果に関しては否定的な意見が多い。ビンブラスチン, フルオロウラシル (5-FU), ビンクリスチン, アドリアマイシン, ハイドロキシウレア, テガフル・ウラシル配合剤 (UFT) などが用いられてきたが, 単剤と多剤療法いずれも奏効率は10%前後と低い⁴⁾⁹⁾。放射線療法は, 骨転移を中心に施行されるが, 疼痛を緩和するものの延命には寄与しない⁹⁾¹⁰⁾。

多発転移例では原発巣切除も転移巣切除も予後を改善せず, また, 先に述べたように化学療法, 放射線療法ともに抵抗性であるため, その生物学的特性より免疫原性の高い腫瘍としてインターフェロン (IFN) を中心としたサイトカインによる免疫療法が試みられている⁴⁾⁹⁾¹⁰⁾。IFNには α , β , γ があり, 一般には α と γ が使用されるが, 奏効率は単独では10~15%程度にとどまっている⁴⁾⁹⁾¹⁰⁾。このため, 他種薬剤との併用が試みられており, INF- α とシメチジンの併用投与により奏効率41%と良好な成績が得られた報告もみられる¹¹⁾¹²⁾。

シメチジンはヒスタミンタイプ2 (H2) 受容体拮抗薬で, 主としてH2受容体をもつサプレッサーT細胞の活性を抑制する。また, ヘルパーT細胞, ナチュラルキラー (NK) 細胞, lymphokine activated killer (LAK) 細胞の活性亢進, インターロイキン (IL)-2産生増大などにより, 抗腫瘍効果を発揮すると考えられている。ヒスタミンは腫瘍細胞に直接働いて増殖させる可能性も示唆されており, シメチジンはその作用も抑制し, 細胞免疫の活性化に関与することも示唆されている¹²⁾。また, インターフェロンによるNK細胞活性の増強をシメチジンがさらに増強することも報告されている¹³⁾。

このほか, INFとIL-2の併用やIL-2を併用したLAK細胞の移入による養子免疫療法も試みられているが, 奏効率は約20%にすぎない¹⁰⁾。また, 骨転移の疼痛緩和の

ために合成カルシトニン（エルカトニン®）投与が有用といわれているが，効果は一時的である¹⁴⁾．自験例では多発転移であり，インターフェロンによる免疫療法も考慮したが，奏効率が高くない割に発熱などの副作用がみられることや医療費がかかることなどにより家族の同意が得られず，フルオロウラシル製剤とシメチジンの内服治療のみを行っていた．しかし，腫瘍は徐々に増大し，多臓器転移の経過を示し，永眠という結果になった．諸検査を行ったのは確定診断をつけて治療計画を立てるためであったが，結果として有効な治療法に結びつかなかったのは反省すべき点であった．

腎細胞癌の臨床経過については，術後1～2年で死亡するような急激に増殖するラピッドタイプと十数年してから再発するようなスロータイプに分けられる¹⁵⁾．自験例のように腎摘出後10年以上経ってから転移が出現することもまれではなく，これは腎摘出時にすでに転移していた癌細胞が免疫低下時に急激に増加するためと考えられている¹⁶⁾．このため長期にわたる経過観察が必要であり，また，血流豊富な腫瘍の鑑別診断にあたっては，常に腎細胞癌の転移を念頭に置いて，既往を詳細に問診する必要があると思われる．

ま と め

- 1) 腎摘出後10年以上経過してから側頭部の拍動性腫瘍として出現した腎細胞癌側頭骨転移例を経験した．
- 2) 著明な骨破壊と腫瘍血管陰影を有する腫瘍の鑑別診断において，腎細胞癌の転移を念頭に置く必要がある．
- 3) 血管増生が著しく，易出血性であることを十分考慮して診断・治療を行うべきである．

稿を終えるにあたり，検査・治療に御尽力を頂きました洛和会丸太町病院泌尿器科納谷佳男先生，同心臓内科楠岡茂宏先生，井上美穂先生に深謝いたします．

本論文の要旨は第79回日耳鼻京滋合同地方部会（平成13年6月23日，京都）および第64回耳鼻咽喉科臨床学会（平成14年6月29日，大阪）にて口演した．

参考文献

- 1) Harry WH and Alan Y : Neoplasms of the kidney. Medical Oncology, Basic Principles and Clinical Management of the Cancer 1st ed (ed by Calabresi P, Schein PH and Rosenberg SA). pp 1046 ~ 1047, Macmillan Publishing Company, New

- York, 1985.
- 2) McNichols DW, Segura JW and DeWeerd JH : Renal cell carcinoma; long-term survival and late recurrence. J Urol 126:17~23, 1981.
- 3) 大西哲朗，町田豊平，増田富士男，他：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．泌尿紀要 35 : 1113 ~ 1118, 1989.
- 4) 佐藤 滋，加藤哲郎：腎腫瘍．泌尿器科腫瘍学（吉田 修監修，小柳知彦，村井 勝，大島伸一編）．76 ~ 95 頁，メジカルビュー社，東京，1999.
- 5) Batson OA : The function of vertebral veins and their role in the spread of metastasis. Ann Surg 112 : 138 ~ 141, 1940.
- 6) 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.
- 7) 左合正周，小滝浩平，市来崇潔，他：頭蓋底腫瘍の発症経過をとった腎細胞癌の2例．脳外 24 : 829 ~ 833, 1996.
- 8) 柴田和則，山村明範，奥村 徹，他：左前頭側頭骨に転移した腎細胞癌の1症例．道南医学会誌 27 : 120 ~ 123, 1992.
- 9) 大西哲郎：腎細胞癌の治療法（手術療法以外）．泌尿器悪性腫瘍治療ハンドブック（勝岡洋治編）．26 ~ 32 頁，新興医学出版社，東京，1995.
- 10) 藤岡知昭：悪性腫瘍の病態と治療の最前線 第1節 腎．泌尿器科一診断と治療の最前線一（垣添忠生監修）．116 ~ 124 頁，先端医療技術研究所，東京，2000.
- 11) Kinouchi T, Saiki S, Maeda O, et al. : Treatment of advanced renal cell carcinoma with a combination of human lymphoblastoid interferon-alpha and cimetidine. J Urol 157:1604 ~ 1607, 1997.
- 12) 木内利明：進行腎細胞癌に対するインターフェロンαとシメチジン療法．癌治療と宿主 10 : 22 ~ 28, 1998.
- 13) 中本貴久，三谷信二，薄井昭博，他：腎細胞癌に対するシメチジンを併用したインターフェロンαの再発予防効果．西日泌尿 54 : 1709 ~ 1712, 1992.
- 14) 原 芳紀，塩崎 洋：尿路性器癌骨転移症例に対するエルカトニンの使用経験．西日泌尿 51 : 1377 ~ 1380, 1989.
- 15) 藤岡知昭：腎腫瘍（腎細胞癌）．今日の治療指針 2000 年版（多賀須幸男，尾形悦郎編）．501 ~ 502 頁，医学書院，東京，2000.
- 16) 吉増隆之，藤井広一，進藤 啓，他：原発巣および頭蓋骨転移巣に著明な石灰化を認めた腎細胞癌の1例．画像診断 16 : 212 ~ 216, 1996.

原稿受付：平成13年10月17日

原稿採択：平成14年1月9日

別刷請求先：栢野香里

〒604-8405 京都市中京区西ノ京車坂町9

洛和会丸太町病院耳鼻咽喉科