腎細胞癌の脳転移

増 田 富 士 男

荒 井 由 和

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

仲 田 浄 治 郎

鈴 木 正 泰

町 田 豊 平

BRAIN METASTASIS FROM RENAL CELL CARCINOMA

Fujio Masuda, Yoshikazu Arai, Tetsuro Ohnishi, Jyojiro Nakada,
Masayasu Suzuki and Toyohei MachidaDepartment of Urology, The Jikei University School of Medicine, Tokyo
(Director: Prof. T. Machida)

Out of 112 patients with renal cell carcinoma, seen in the Jikei University Hospital during the 11-year period from July 1973 through June 1983, 9 (8.0%) exhibited brain metastasis. The examination of the afflicted side of the primary focus revealed the brain metastasis in 6 of 63 patients (9.5%) in the case of the left renal carcinoma, and in 3 of 48 patients (6.3%) in the case of the right.

There was thus a tendency for the brain metastasis to occur more easily in the left than in the right renal cancer. As for the time of the metastasis discovery, it was already at the time of initial diagnosis in 2 cases, and in the other 7, it was after nephrectomy. The average interval between the operation and metastasis discovery was 3 years, and in 4 of the 7 cases (57%), over 3 years had passed in between. Seven of the 9 cases were complicated by pulmonary metastasis, and it was considered most frequent that the brain metastasis occurred by the route through the pulmonary metastatic focus. As for the symptom of brain metastasis, dyskinesia was most frequent, being seen in 5 cases (56%), followed by headache, nausea, lalopathy, dysopia and dusuria. As for the diagnostic method, CT scanning was most effective, and as for the treatment, 4 of the 9 cases were subjected to operation with the highest efficacy. But radiotherapy and chemotherapy, performed on 4 cases, were without effect. One-year survival rate for the 9 cases was 22%, and the interval between the diagnosis of brain metastasis and death for the 7 dead cases ranged 2 months to 4 years and 6 months, with the mean of 11.4 months. The time of diagnosis and the method of therapy were recognised as the factors influencing the prognosis of brain metastasis.

要旨: 1973年7月から1983年6月までの11年間に、慈恵大学病院で診療した腎細胞癌112例中9例、8.0%に脳転移をみとめた。原発巣の患側をみると、左腎細胞癌では63例中6例、9.5%、右腎細胞癌では48例中3例、6.3%に脳転移が生じており、左腎細胞癌は右腎細胞癌に比べて、脳転移を生じ易い傾向がみられた。脳転移が診断された時期をみると、初診時すでに脳転移のみとめられたのは2例であった。この7例は腎摘除後に診断されており、その平均間隔は3年で、7例中4例、57%は術後3年以上経過していた。9例中7例は肺転移を合併しており、腎細胞癌の脳転移は、肺転移巣より転移する経路が最も多いと考えられた。症状は運動障害が5例、56%と最も多く、ついで頭痛、嘔気、言語障害、視力障害、排尿障害がみられ、診断法としてはCTスキャンが最も有用であった。治療法としては、9例中4例に手術を行い、最もよい効果がえられたが、放射線療法や化学療法を行った4例に、有効例はみられなかった。9例の1年生存率は22%であり、死亡した7例の脳転移診断から死亡までの期間は、2ヵ月

～4年6カ月，平均11.4カ月であった。予後に関与する因子として，脳転移の診断時期と治療法がみとめられた。

緒 言

悪性腫瘍は，転移の有無およびその治療が予後に重大な影響を与える。腎細胞癌は剖検時には95%に転移が存在する¹⁾といわれており，他臓器の腫瘍に比べて転移は高頻度にみられる。腎細胞癌の脳への転移は肺，骨，肝などに比べて少ないが，決して稀ではない。しかし腎細胞癌の脳転移に関する報告は少なく，しかも大部分は剖検例についての検討であり，臨床例についての分析はほとんどなされていない。

われわれは腎細胞癌の脳転移について，自験例の臨床的な検討を行ったので報告する。

対象症例

1973年7月から1983年6月までに，慈恵大学附属病院で診療した腎細胞癌患者中，臨床的に脳転移を有すると診断された9例について，臨床的検討を行った。

成 績

1. 脳転移の頻度，年齢，性別

1973年7月より1983年6月までの11年間に，慈恵大学附属病院で診療した腎細胞癌は112例で，脳転移は9例，8.0%にみられた。

9例が腎細胞癌とはじめて診断されたときの年齢は40～62歳，平均54.6歳で，性別は男性8例，女性1例であった。

2. 原発巣の病理

原発巣の患側は左6例，右3例であった。原発巣の患側と脳転移との関係をみると，左腎細胞癌では63例中6例，9.5%，右腎細胞癌では48例中3例，6.3%に脳転移がみられており，左腎細胞癌は右腎細胞癌に比べて，脳転移を生ずる頻度が高い傾向がみられた。

初診時における原発巣の stage を，Robson の分類でみると，stage 1 が2例，stage 2 が2例，stage 3A が1例，stage 3B が1例，stage 4B が3例であった。また細胞の悪性度についてみると，grade 1 が1例，grade 2 が1例，grade 3 が5例，grade 4 が2例であった。Low stage (stage 1 および stage 2) 4例の grade をみると，3例が high grade (grade 3 および grade 4) であり，stage に比べて細胞学的悪性度は高い傾向がみられた。

3. 脳転移の診断時期

9例中，初診時すでに脳転移をみとめたものは2例で，腎細胞癌112例中1.8%であった。

図1 脳転移の診断時期

腎摘出後に脳転移が生じたものは7例で，腎摘除から脳転移診断までの期間は，1年以内1例，1～2年2例，3～4年1例，4～5年2例，5～6年1例で，その平均期間は3年であったが，7例中4例(57%)と過半数は，腎摘除後3年以上経過してから転移がみとめられている(図1)。

4. 肺転移との関係

9例のうち7例(78%)は肺転移も伴っていた。7例中1例は，肺転移と同時に脳転移が診断されたが，5例は肺転移に対する治療後3カ月～4年2月，平均1年7月後に脳転移がみとめられている。また1例は，脳転移に対する治療後4カ月目に肺転移がはじめて診断された。

肺転移がみとめられなかったものは2例で，このうちの1例は胸椎への転移を伴っていたが，他の1例は脳転移のみで，他臓器への転移はみられなかった。

5. 症状

9例の脳転移による臨床症状を検討した結果は表1に示した。運動障害が5例(56%)と最も多く，ついで頭痛3例(33%)，嘔気2例(22%)，言語障害，視力障害，排尿障害が各1例(11%)にみられた。

表1 脳転移の症状

症 状	例 数
運動障害	5
頭 痛	3
嘔 気	2
言語障害	1
視力障害	1
排尿障害	1

表2 脳転移の診断法

診断法	例 数
臨床症状	9
CTscan	6
Angiography	2
脳 scintigram	1

すなわち局所症状としては運動障害が最も多く、脳圧亢進症状としては頭痛が最も多くみられた。

6. 診断

脳転移の診断に用いられた検査法は表2のごとくである。脳血管撮影は2例、脳シンチグラムは1例に行われているが、いずれも比較的古い症例であり、最近の6例はすべてCT スキャンを行い、転移とともにその部位が診断された。

6例のCT スキャンでは、腫瘍本体とともに、腫瘍の周辺を中心とする浮腫が、low density としてみとめられている(図2, 3)。

7. 治療

治療は手術が4例に行われた。いずれも単発で、原発巣の腎は摘除され、肺転移もないか、あってもよくコントロールされた例であった。4例は術後いずれも神経症状は改善され、2例は死亡したものの術後1年および4年6カ月間生存し、のこりの2例も術後5カ月目の現在生存中である。

放射線療法は1例に行った。Linacの照射を1日200 rads 施行したが、8日間合計1,600 rads 照射した時点で、一般状態が不良となり中止した。

化学療法は3例に施行した。2例に mitomycin C, 5-

図2 症例8のCT像：腫瘍病変と、その周辺に脳浮腫を示す低吸収域がみられる。

図3 症例9のCT像：多発性の腫瘍病変と、その周辺の脳浮腫がみられる。

fluorouracil, cytosine arabinoside の併用療法を行い、1例にUFTを投与したが、有効例はえられなかった。UFTを投与した1例は、1日600mgを73日間、合計43.8g投与したが、その前後のCT スキャンで、後頭頂部にみられた腫瘍は3.7×3.3cmから4.3×3.3cmとなり、縮小はみられなかった。しかし自覚症状のけいれん、運動障害は一時的ではあるが軽快をみている。

8. 予後

9例中、死亡した症例は7例で、脳転移診断から死亡までの期間は2カ月～4年6カ月、平均11.4カ月であった。とくに初診時すでに脳転移のみられた2例は、いずれも2カ月以内に死亡しており、予後ははなはだ不良であった。一方、現在生存中の症例は2例で、脳転移診断後の生存期間は、いずれも5カ月である。すなわち、脳転移例の1年生存率は9例中2例、22%であった。

治療別に予後を見ると、手術を行った4例中2例は術後5カ月の現在生存中であり、他の2例も死亡したものの、術後1年および4年6カ月生存している。これに対して、化学療法および放射線療法を行った5例は、すべて6カ月以内に死亡している。

考 察

腎細胞癌の転移は肺が最も多く、ついでリンパ節、肝、骨の順にみられる¹⁾。しかし脳転移も決して稀ではなく、剖検例では5.7～9.7%^{1)~3)}にみとめられている。臨床例では、Riches⁴⁾が562例中30例、5.7%にみられたといい、われわれも112例中9例、8.0%に脳転移をみとめた。

原発巣の患側を見ると、左腎は右腎よりも脳転移を

生ずる頻度が高い傾向がみられた。この一因としては、左腎が右腎に比べて豊富な側副血行を有するため、血行性転移が生じ易いと考えられる。また剖検例の検討で、脳転移が、非腎摘除例に明らかに多くみられる⁹⁾ことを併せ考えると、手術よりも腎摘除例操作による腫瘍撒布の可能性が示唆される。

腎摘除より脳転移がみとめられるまでの期間は長く、7例中4例(57%)が3年以上であった。この点、肺転移19例中17例、89.5%⁹⁾、骨転移7例中5例、71.4%⁹⁾が、いずれも術後2年以内に転移を生じているのと対称的である。このことは、脳転移が肺転移巣や骨転移巣から生じていることを示唆しているものと考えられ、転移経路の問題とも関連して興味深い。

転移経過を示すいま1つの事実、脳転移例9例中7例が肺転移を、1例が骨転移を伴っていたことであり、また1例は脳以外に転移をみとめなかったことである。すなわち腎細胞癌が脳へ転移する経路としては、次の3経路が考えられる。第1は腎静脈から下大静脈の経路、あるいは所属リンパ節から胸管、上大静脈の経路を通り、右心を経て肺へ転移巣を生じたのち、全身の動脈系循環に入り、脳へ転移するものである。第2は傍脊椎静脈(Batson 静脈叢)をへて骨に転移するとともに、直接脳へ転移するものであり、第3は第1の経路で肺に達した腫瘍細胞が、肺に転移を生ずることなく、単一細胞または小血栓として肺の毛細管を通過して全身の動脈系循環に入り、脳へ転移するものである。肺転移を伴うものが7例みられたことは、第1の経路が最も一般的であることを示し、胸椎転移合併例は第2の経路を、脳のみの転移例は第3の経路によることを示しているといえよう。

Nisce⁷⁾は560例の転移性脳腫瘍の症状について検討した結果、運動障害が75%と最も多く、ついで意識障害41%、頭痛33%、知覚障害28%、言語障害15%、複視14%、めまい8%であったというが、自験例でも運動障害が最も多く、ついで頭痛がみられた。勿論これらの症状は脳血管障害でもみられるが、腫瘍転移例では一般に発症がより緩徐であり、より進行的である。しかし脳転移でも、あたかも脳血管障害を思わせるように、突然に神経症状が発現することも少なくないので、注意を要する。したがって腎細胞癌の既往があり、これに上記のような症状があらわれれば、まず脳転移を考えて検索をすべきであろう。

診断法は、これまで臨床症状をもとに、脳血管撮影、脳シンチグラムが行われてきたが、最近ではCTスキャ

ンにより、比較的簡単且つ容易に転移が診断されるようになった。自験例でも最近の6例は、すべてCTスキャンで診断されており、CTスキャンは脳転移の診断上、不可欠の検査法となっている。

治療は、脳浮腫に対して副腎皮質ホルモンを投与し、脳圧亢進に対しグリセオールやマンニトールの静注を施行するとともに、手術療法、放射線療法、化学療法が行われる。手術療法の適応は、単発性転移で、しかも摘出により神経学的な機能障害をきたさない部位であり、かつ原疾患が十分にコントロールされて、ある程度、少くとも数カ月間の生存が期待できる例であり、自験例でもこのような4例に手術を行った。

放射線療法は1例しか施行しなかったが、一般に脳転移に対しては比較的良好な成績を示すといわれており、多発性転移や摘出不能例の治療としては最もすぐれており⁸⁾、さらに手術や化学療法との併用も行われている。

化学療法の効果は自験例ではみられなかった。脳転移に対して化学療法を行うに際しては、血液脳関門の存在を考慮しなければならない。この関門を通過する薬剤としては、ACNU、BCNU、CCNUなどのnitrosourea系化合物や、5-FUのmasked compoundであるFTがある。われわれも1例に、FTとuracilの合剤であるUFTを投与したが、効果をえられなかった。今後さらに検討を加えていきたい。

自験例の1年生存率は22%であったが、予後をきめる因子の1つは転移の生じた時期で、初診時すでに転移のみられた例は、腎摘除後に生じたものより予後は不良であった。いま1つは治療法で、手術が施行された例は、放射線療法や化学療法を行ったものよりもよい治療成績であったが、Khoury⁹⁾もこの2点について同様の成績をのべている。またWinston¹⁰⁾は腎細胞癌の脳転移に手術を行った9例の1年生存率は27%、2年生存率は22%であり、肺、骨、皮膚など他臓器からの転移よりも長い生存期間がえられたと述べていることから、腎細胞癌の脳転移に対しては、積極的な治療がのぞまれる。さらに本症の予後で大切なことは、たんに生存期間のみでなく、治療により生活能力の改善、神経症状、機能障害の改善がえられることであり、手術を行った4例は、いずれも脳転移による症状の改善がみられている。将来の問題としては、脳転移の早期発見があげられる。われわれは腎細胞癌の局所再発の診断に、術後定期的に腹部CTスキャンを行い、その有用性をみとめている¹¹⁾が、脳転移に対しても定期的

に脳の CT スキャンを行い、無症状の転移を発見し、早期に治療を施行したいと考えている。

結 語

腎細胞癌の脳転移、9 症例について臨床的検討を行った。

1. 腎細胞癌の脳転移の頻度は、112 例中 9 例、8.0% であった。

2. 原発巣の患側は左側 6 例、右側 3 例で、左腎細胞癌に脳転移が生じ易い傾向がみられた。

3. 脳転移の診断時期は、初診時すでにみられた 2 例をのぞき、腎摘除後に生じた 7 例の平均期間は 3 年と長く、そのうちの 4 例 (57%) は術後 3 年以上経過していた。

4. 9 例中 7 例は肺転移を伴っており、肺転移巣より脳へ転移する経路が、最も一般的な転移経路と考えられた。

5. 症状は、運動障害を第 1 とする局所症状と、頭痛をはじめとする脳圧亢進症状がみとめられた。

6. 診断法としては、CT スキャンが最近の 6 例すべてに行われ、腫瘍本体とともに周辺の浮腫がみとめられ、診断上もっとも有用であった。

7. 治療としては、9 例中 4 例に手術が行われ、最もよい治療効果がえられたが、放射線療法や化学療法を施行した 4 例に、有効例はみられなかった。

8. 9 例の 1 年生率は 22% であったが、脳転移の診断時期、治療法が予後に関与していた。

文 献

1) Bennington, J.L. and Beckwith, J.B.: Tumors of Kidney, Renal Pelvis, and Ureter, p. 168,

AFIP, Washington, D.C., 1975.

- 2) 大越正秋, 長谷川昭: 腎腺癌の臨床病理学的検討. 日泌尿会誌, 59, 1105—1116, 1968.
- 3) Saitoh, H., Shimbo, T., Tasaka, T., Iida, T. and Hara, K.: Brain metastasis of renal adenocarcinoma. Tokai, J. Expl Clin. Med., 7, 337—343, 1982.
- 4) Riches, E.W., Griffiths, I.H. and Thackray, A. C.: New growth of the kidney and ureter. Br. J. Urol., 23, 297—356, 1951.
- 5) 増田富士男, 町田豊平, 木戸 晃, 田代和也: 腎細胞癌の肺転移. 日泌尿会誌, 70, 668—677, 1979.
- 6) 佐々木忠正, 柳沢宗利, 鈴木博雄, 増田富士町, 小路 良: 腎細胞癌の骨転移. 医療, 34, 895—902, 1980.
- 7) Nisce, L.Z., Hilaris, B.S. and Chu, F.C.H.: A review of experience with irradiation of brain metastasis. Am. J. Roentgenol., 111, 329—333, 1971.
- 8) 野村和弘, 渋谷壮一郎, 三木啓全, 高倉着明: 転移性脳腫瘍の集学的治療. 癌と化学療法, 8, 1867—1877, 1981.
- 9) Khoury, S.: The treatment of metastasis from renal cell carcinoma. Prog. Clin. Biol. Res., 100, 541—547, 1982.
- 10) Winston, K.R., Walsh, J.W. and Fisher, E.G.: Results of operative treatment of intracranial metastatic tumors. Cancer, 45, 2639—2645, 1980.
- 11) 増田富士男, 陳 瑞昌, 仲田浄治郎, 大西哲郎, 町田豊平, 菱沼秀雄: 腎腫瘍摘出後の Computed Tomogeaph による検討. 日泌尿会誌, 72, 1238—1244, 1981.

(1983年 7 月 17 日受付)