腎細胞癌における肺転移の検討

—肺血流シンチグラフィによる肺塞栓病変と肺転移—

札幌医科大学泌尿器科 (主任: 熊本悦明教授)

舩森 直哉 熊本 悦明 塚本 泰司 小谷 典之
宮尾 則臣 柳瀬 雅裕 高橋 敦 岩部 秀夫

STUDIES ON PULMONARY METASTASIS OF RENAL CELL CARCINOMA—PULMONARY EMBOLISM REVEALED BY LUNG-PERFUSION IMAGING AND THE METASTASIS

Naoya Masumori, Yoshiaki Kumamoto, Taiji Tsukamoto, Noriyuki Otani, Noriomi Miyao,
Masahiro Yanase, Atsushi Takahashi and Hideo Iwabe

Department of Urology, Sapporo Medical College

(Chief: Prof. Y. Kumamoto)

Invasion of renal cell carcinoma to veins is known to have a close relation with pulmonary metastasis. We speculated that a tumor thrombus would lodge in the pulmonary artery before establishment of a clinically apparent pulmonary metastasis. This may be particularly true in patients with renal vein or vena cava involvement of renal cell carcinoma. In this instance, it is crucial to know the clinical consequence of tumor thrombi in the pulmonary artery. Thus, we investigated these issues with the aid of lung-perfusion imaging in 22 renal cell carcinoma patients with and without vein involvement.

The lung-perfusion imaging revealed positive in 8 of the patients examined prior to treatment. The incidence of positive finding was well correlated with an extensive vein invasion. Patients with positive imaging prior to treatment were associated with pulmonary metastasis at a higher rate than those with negative findings. These findings have indicated that vein invasion should be related with tumor thrombus formation in the pulmonary artery, and such a status in the lung would, in part, result in pulmonary metastasis.

Two different clinical courses were found by an analysis of patients with the positive imaging prior to treatment. One is the clinical course in which positive findings were correlated with a newly developed metastasis in the lung. Thus, care should be taken in development of the metastasis during the follow-up when patients show the positive lung-perfusion imaging prior to treatment. On the other hand, we found two patients in whom the positive findings disappeared during the follow-up. Although the short follow-up period should be taken into consideration, this finding might suggest that establishment of pulmonary metastasis requires not only mechanical trapping of carcinoma cells in pulmonary microvasculature, but an invasive potential of the cells themselves ("seed") and appropriate microenvironment ("soil") to enhance the local growth of cells.

Key words: pulmonary embolism, pulmonary metastasis, renal cell carcinoma

要旨: 腎細胞癌においては静脈浸潤の進展と肺転移の間には密接な関係があることが知られている。我々は、臨床的な肺転移が出現する際、特に腎静脈や下大静脈への静脈浸潤がある場合には、その前段階として腫瘍塞栓が肺動脈に捕捉される必要があるのではないかと推論した。そこで、種々の静脈浸潤を有する腎細胞癌22例において肺血流シンチグラフィを施行し、腎細胞癌における肺動脈腫瘍塞栓に

関し検討を行った。

治療前肺血流シンチグラフィーの陽性所見は22例中8例に認められた。この陽性の頻度は、静脈浸潤の程度と共に上昇し、また、治療前陽性症例は陰性症例に比べて明らかに肺転移を合併する割合が高かった。これらのことは、静脈浸潤の程度が強くなるにしたがい肺動脈における腫瘍塞栓を起こしやすくなり、さらに肺動脈の腫瘍塞栓は肺転移形成に発展する可能性が高いことを示唆していた。

治療前肺血流シンチグラフィー陽性症例の治療後の経過を検討すると、陽性所見が新たな肺転移出現と並行するグループと、経過観察中に陽性所見が消失し肺転移出現の認められないグループが存在した。前者の結果からは、治療前陽性例においては、より注意深い経過観察が必要であることが示された。また後者は、肺転移成立のためには肺毛細血管への癌細胞の捕捉だけではなく、癌細胞自身の転移能や癌細胞の増殖に適した微小環境などの要因が必要であることを示唆していた。

キーワード：肺塞栓、肺転移、腎細胞癌

緒 言

腎細胞癌の静脈浸潤は、腫瘍の還流静脈から始まり、腎静脈さらに下大静脈内の腫瘍塞栓へと進展してゆく。腫瘍塞栓が右心房にまで達していることも時には経験されるところである。この静脈浸潤が進展するにつれ遠隔転移、特に肺転移出現の可能性が高まることはよく知られている¹⁾。このように、腎静脈あるいは下大静脈塞栓と肺転移との相関が高いことから、臨床上肺動脈内の腫瘍塞栓の有無を検索することは肺転移出現を予測する上で有意義なものと思われる。

そこで、肺動脈塞栓の検出に有用であるとされている肺血流シンチグラフィーを用いて²⁾、種々の程度の静脈浸潤を有する腎細胞癌症例における肺血流シンチグラフィー所見と肺転移との関係を検索してみた。

対象と方法

札幌医科大学泌尿器科の腎細胞癌症例で、治療前に肺血流シンチグラフィーを施行し得た症例22例につき検討した。なお、明らかな慢性閉塞性肺疾患の既往の認められた症例および入院時の肺機能検査で異常（％肺活量：80％以下あるいは1秒率：70％以下）が認められた症例は対象症例より除外した。症例は男性14例、女性8例で、患側では右側14例、左側8例であった。年齢分布は41歳から75歳までで平均58.3歳であった。22例中21例において根治的腎摘除術を施行したが、1例は手術不能症例で腎動脈塞栓術のみを施行した。術後は全例に α -interferon投与を中心とする治療を追加した。

腎細胞癌の病理学的病期および所見は泌尿器科、病理、放射線科、腎癌取扱い規約に従ったが、22例中pV₀は6例、pV_{1a}、7例、pV_{1b}、3例、pV₂は6例であった。

肺血流シンチグラフィーは以下の方法で行った。患者を仰臥位とし正中静脈より^{99m}Tc-MAA（macroag-

Fig. 1 正常肺血流シンチグラフィー(A. 正面像, B. 背面像, C. 右側面像, D. 左側面像, E. 右後斜位像, F. 左後斜位像)

gregated albumin)を5~10mCi 静注した。その5分後よりシンチカメラを用いて撮影を開始し、正面、背面、左右側面および左右後斜位の6方向より撮影を行った。正常肺血流シンチグラフィーでは両肺野にほぼ均等に^{99m}Tc-MAAの集積が認められるが(Fig. 1)、肺塞栓が疑われる症例では集積の“低下”あるいは“欠損”を示し(Fig. 2)、これを肺血流シンチグラフィー陽性例とした。

なお、対象症例22例中、治療後の経過観察中にも肺

Fig. 2 異常肺血流シンチグラフィ－(A, 正面像, B, 背面像, C, 右側面像, D, 左側面像, E, 右後斜位像, F, 左後斜位像, ▶; 右 S_{8,9,10}の集積欠損, →; 左 S_{7,8,9}の集積欠損)

血流シンチグラフィ－を施行し得た症例は8例であった。

肺転移の診断には胸部断層 X 線像, CT scan を用いた。

結 果

1) 治療前肺血流シンチグラフィ－所見と静脈浸潤および初診時肺転移との関係

治療前の肺血流シンチグラフィ－で陽性, すなわち集積の“低下”あるいは“欠損”を示した症例は22例中8例(36.4%)であった。Table 1に示したように, 静脈浸潤の程度の高いものほど陽性率が高く, 特にpV₂症例では80%以上にも達していた。しかも, 治療前肺血流シンチグラフィ－陽性例8例では3例(37.5%)に初診時肺転移を認めており, 14例の陰性(正常)例では1例も初診時肺転移例がなかったのと対照的であった。また, pV_{1b}, pV₂症例に限ってみても, 肺血流シンチグラフィ－陽性例においてのみ肺転移が認められた。

2) 治療前肺血流シンチグラフィ－所見と経過観察中の肺転移出現との関係

Table 1 静脈浸潤の程度と治療前肺血流シンチグラフィ－陽性率および初診時肺転移との関係

pV ¹⁾	治療前肺血流シンチグラフィ－ ¹⁾	
	陽 性	陰 性
pV0 n= 6	0 [0]*	6 [0]
pV1a n= 7	2 [0]	5 [0]
pV1b n= 3	1 [1]	2 [0]
pV2 n= 6	5 [2]	1 [0]
total n=22	8 (36.4%) [3] ²⁾	14 (63.6%) [0] ²⁾

¹⁾ p<0.005 (Spearman's rank correlation test)

²⁾ p<0.05 (chi-square test)

* [] 初診時肺転移の認められた症例

Fig. 3 治療前肺血流シンチグラフィ－陽性例8例の臨床経過の検討

経過観察中に新たに肺転移が出現してきた症例がpV₀, pV_{1a}症例では13例中3例に認められた。この3例はすべて治療前肺血流シンチグラフィ－陰性例であった。一方, pV_{1b}, pV₂症例では, 初診時より肺転移が認められた3例を除く6例中1例に経過観察中に新たな肺転移が出現した。この症例は治療前の肺血流シンチグラフィ－陽性例であった。

3) 治療前肺血流シンチグラフィ－陽性例の臨床経過

治療前肺血流シンチグラフィ－が陽性であった8例においては, 全例経過観察中にも肺血流シンチグラフィ－を施行し得た。それらの症例の治療後の経過をまとめ, Fig. 3に示した。また, この所見を治療前後の肺転移の有無および現在までの経過観察中の肺血流シンチグラフィ－の所見から模式的にまとめてみると, Fig. 4に図示したように次の4つのグループに分類できた。

Fig. 4 治療前肺血流シンチグラフィー陽性例 8 例における経過観察中の肺血流シンチグラフィーおよび肺転移の推移

Group	症例 No.	治療前		経過観察中	
		肺血流シンチグラフィー	肺転移	肺血流シンチグラフィー	肺転移
A	1	陽性	あり	欠損増加	転移数増加
	2	陽性	あり	欠損増加	転移数増加
	3	陽性	あり	欠損増加	転移数増加
B	4	陽性	なし	欠損増加	転移巣出現
	5	陽性	なし	欠損増加	なし
C	6	陽性	なし	欠損不変	なし
D	7	陽性	なし	欠損低下	なし
	8	陽性	なし	欠損低下	なし

Fig. 5 症例 7 の治療前および経過観察中の肺血流シンチグラフィー (1. 治療前肺血流シンチグラフィー, 2. 経過観察中肺血流シンチグラフィー, A. 正面像, B. 背面像, C. 右側面像, D. 左側面像, E. 右後斜位像, F. 左後斜位像, ▶; 右 S₈領域, →左 S₁₀領域, 以上の領域では経過観察中の肺血流シンチグラフィーにて集積欠損の改善が認められた.)

〔グループ A〕は初診時から肺転移が認められ, 経過観察中の肺血流シンチグラフィーで集積“低下”あるいは“欠損”領域が増加した症例であった (3 例).

この場合, 肺血流シンチグラフィー陽性所見の増加と共に, その一部の領域に新たな肺転移巣の出現を認めた. 〔グループ B〕は治療前肺血流シンチグラフィー陽

性にもかかわらず初診時肺転移は認められなかったが、経過観察中の肺血流シンチグラフィーで欠損領域が増加してきた症例であった(2例)。このうちの1例は、経過観察中に肺血流シンチグラフィーで陽性を示した一部の領域に肺転移が新たに出現してきており、他の1例は欠損所見の増加を示しながらも肺転移出現がみられなかった。〔グループC〕は経過観察中の肺血流シンチグラフィーでの欠損所見が治療前と変化せず、また肺転移も出現していない症例であった(1例)。〔グループD〕は治療前の欠損領域がむしろ減少ないしは消失したものであり、肺転移も出現していない症例であった(2例)。

参考のため Group D の症例 7 における治療前および経過観察中の肺血流シンチグラフィーを Fig. 5 に示した。治療前に比べて経過観察中の肺血流シンチグラフィーでは明らかに両側下葉の亜区域での集積欠損の改善が認められた。

考 察

癌転移の成立には種々の要因が関与するとされている。特に、癌細胞自身の転移能(“seed”)と標的臓器における微小環境(“soil”)とが転移成立に重要な鍵を握るものと考えられる³⁾。当科における腎細胞癌の手術症例の検討では、102例中76例に静脈浸潤を認めたが、静脈浸潤の程度の増強に従い、初診時遠隔転移を認める割合が上昇していた¹⁾(Table 2)。このように静脈浸潤の程度が転移、特に肺転移と有意の関連を持つことはよく知られているところである。しかし、肺転移として臨床的に認められる以前にも、腫瘍細胞が既に肺動脈内で塞栓を形成している可能性が考えられる。そしてそれがどの程度肺転移出現に影響を及ぼしてくるものなのかは、きわめて興味深いところである。本問⁴⁾は、腎細胞癌の剖検例の検討で、肺転移が存在していた症例では9例中8例(89%)に肺血管内腫瘍塞栓を認めたのに対し、肺転移が存在していなかった症例では肺血管内腫瘍塞栓を認めなかったという結果から、肺血管内腫瘍塞栓が肺転移成立の前段階となっている可能性があることが報告している。そこで、その関係を検討すべく肺血流シンチグラフィーにより肺塞栓を検出し、それが臨床上どのように推移してゆくかを分析してみた。

肺血流シンチグラフィーは種々の肺疾患の診断に用いられているが、特に肺塞栓や慢性閉塞性肺疾患の診断に有用であることが示されている²⁾。一般に、肺塞栓の場合には肺区域あるいは亜区域に一致する集積低下

Table 2 静脈浸潤の程度と初診時の遠隔転移との関係
(自験例での検討 文献 1)

静脈浸潤	症例数	遠隔転移 症例数 (%)
pV0	26	1 (3.8%)
pV1a	50	10 (20.0%)
pV1b	14	8 (57.1%)
pV2	12	5 (41.7%)
Total	102	24 (25.5%)

あるいは欠損を認めるとされている²⁾。これと鑑別を要する疾患が慢性閉塞性肺疾患であるが、この場合には肺区域あるいは亜区域とは無関係な集積低下あるいは欠損が特徴である²⁾。しかし、肺区域あるいは亜区域に関係のない異常所見を示す症例でもその1/4に肺塞栓が認められるという報告⁵⁾もあり、両者の正確な鑑別には肺吸入シンチグラフィーが必要である⁶⁾。慢性閉塞性肺疾患ではこれによって異常所見が得られる。今回の検討では、この肺吸入シンチグラフィーは行っていないが、肺機能に異常のあった症例、明らかな慢性閉塞性肺疾患の既往のあった症例は対象から除外した。

今回検討した成績では、静脈浸潤の程度が高くなるにつれ、治療前の肺血流シンチグラフィーの陽性率が明らかに上昇していた。そして、初診時に肺転移が認められた症例はすべて肺血流シンチグラフィー陽性であり、逆に陰性症例で肺転移が存在しなかった例はなかった。この場合、肺血流シンチグラフィーが陽性となるのは転移腫瘍により周囲血管が圧迫され血流が遮断されることによる、二次的な可能性も考えられる。しかし、転移巣のほとんどが直径2cm以下と小さく、周囲血管へ影響しているとは考え難く、さらに肺血流シンチグラフィーが陽性であったすべての部位に必ずしも肺転移巣が存在するとは限らなかったことより、むしろ肺血流シンチグラフィー異常所見は肺塞栓の存在による血流遮断によって出現したものと解釈すべきと考える。このことは、初診時肺転移を認めなかった症例でも肺血流シンチグラフィーが陽性であった症例が存在したことからも支持される。

肺血流シンチグラフィーで示された肺塞栓は、腎静脈あるいは下大静脈の塞栓状態とかなり密接な関連が認められた。このことから腎部の静脈塞栓の存在が肺塞栓へ結びつく可能性が高いことは言うまでもないが、さらに、肺塞栓が存在する症例に肺転移も多いこ

とから肺塞栓→肺転移形成の図式が当然予測し得るところである。

次に、治療前肺血流シンチグラフィーが陽性であった症例の治療後の経過をみてみると、欠損所見の増加に伴い、肺転移が認められるようになった症例があった。しかし、group Dのように経過観察中の肺血流シンチグラフィーで欠損領域の減少ないしは消失を認めた症例もあったことは注目すべきことである。慢性閉塞性肺疾患ではこのような欠損領域の減少を認めることはいないため²⁾、この所見は肺塞栓の軽減ないしは消失によるものと考えられる。このような所見が生じる原因としては以下の2つの状況が推測される。①肺塞栓が単に血栓のみにより生じていたため、これに溶解機転が作用した、②肺塞栓が最終的に転移として成立しなかった。①に関しては、これまでの肺塞栓と肺転移の関係の検討の結果から肺塞栓が単に血栓のみにより生じたとは考えがたい。また血栓の場合は、発症後3カ月を過ぎると吸収の可能性は低いとされているが⁷⁾、group Dの2例ではいずれも3カ月を過ぎた肺血流シンチグラフィーにおいても欠損領域の減少、消失が認められている。これらの症例の今後の予後、すなわち肺転移成立の可能性に関しては経過観察期間の問題もあり現時点では早急な結論は下せない。しかし、肺塞栓ができて②のようにそのまま定着せず転移に発展しないものもあると推定できる。癌細胞が肺で転移として成立するためには単に肺塞栓としての状態で存在するのみでは不十分で、最終的に肺局所で増殖、生着するためには他の要因が必要であることを示唆しているのかもしれない。すなわち、先に述べたように塞栓内の癌細胞と肺組織との相互関係が肺転移成立に関与している可能性が考えられる。

なお、経過観察中に新たに肺転移が出現してきた症例で、治療前肺血流シンチグラフィーで異常を認めなかった症例もあった。この原因に関しては以下の3つの状態が推定される。第1に塞栓を起こした肺動脈の内径、第2に血管の閉塞状態である。すなわち、Aldersonら⁸⁾は、肺血流シンチグラフィーによって診断できる肺塞栓は直径1mmより大きな血管が完全閉塞している場合であり、1mmより小さな血管が閉塞したり、あるいは大きな血管であっても不完全閉塞であった場合には肺血流シンチグラフィーで発見することは難しいということを報告している。癌細胞あるいは癌細胞の集団が肺毛細血管に捕捉される際、必ずしも毛細血管の完全閉塞を引起すとは限らず、比較的小集団の

癌細胞が肺毛細血管内皮細胞へ接着したり、腫瘍塞栓があったとしても血管の不完全閉塞という形式をとる場合もあると考えられる⁹⁾。第3に、肺毛細血管を通過した癌細胞が肺の栄養支配動脈である気管支動脈系に捕捉され、そこで肺転移を成立してくる血行性転移経路の存在である¹⁰⁾。この場合にも結果的に肺血流シンチグラフィーで捉えられることは不可能である。以上のことより治療前のみの肺血流シンチグラフィーの結果で、将来の肺転移の出現を完全に予測することは現在のところ不可能であると言わざるを得ない。

しかし、治療前の肺血流シンチグラフィーにて陽性所見を示した症例においては、経過観察中の肺血流シンチグラフィーにおける陽性所見の推移が肺転移出現と結びつくものがあるのは事実である。そのため、少なくとも肺塞栓陽性症例においては、経過観察中に肺血流シンチグラフィーを繰返し施行し、その所見の推移を充分観察することによって、肺転移出現の可能性をある程度予測することができると推測される。このことから、肺血流シンチグラフィーは繰返し施行することにより臨床意義のある検査となると考えられる。

いずれにしろ、今回の検討では、観察期間が必ずしも充分でないことより最終的な結論を下し得ないとしても、肺転移はないが肺血流シンチグラフィーで異常を認めるような症例の経過観察は慎重に行うべきであることを示唆するものであった。

結 語

腎細胞癌22例につき、静脈塞栓と肺塞栓および肺転移との関係を肺血流シンチグラフィーを用いて検討した。

(1) 静脈浸潤の程度の高い症例ほど肺血流シンチグラフィー陽性例の割合が高く、静脈塞栓と肺塞栓の間に有意の関連があることが示唆された。

(2) 治療前肺血流シンチグラフィー陽性例で肺転移が合併している割合は、陰性例に比し明らかに高かった。したがって、肺塞栓の存在は肺転移に結びつくことがあると考えられた。

(3) 治療前肺血流シンチグラフィー陽性例の治療後の経過を検討してみると、この陽性所見と肺の新たな転移巣の出現とが直接関係する症例と、経過観察中に陽性所見が消失する症例が認められた。以上の結果から、治療前の肺血流シンチグラフィー陽性例では新たな肺転移出現の可能性に留意すべきであると考えられた。

文 献

- 1) Tukamoto, T., Kumamoto, Y., Miyao, N., Yamazaki, K., Takahashi, A. and Satoh, M.: Regional lymphnode metastasis in renal cell carcinoma: Incidence, distribution and its relation to other pathological findings. *Eur. Urol.*, **18**, 88—93, 1990.
- 2) 田邊正忠: 肺血流シンチグラフィー. 放射線医学大系, 39, 田坂 皓 編集, p. 18—54, 中山書店, 東京, 1985.
- 3) Nicolson, G.L.: Cancer metastasis: Tumor cell and host organ properties important in colonization of specific secondary sites. *Biochim. Biophys. Acta*, **948**, 175—224, 1988.
- 4) 本間昭雄: 泌尿器悪性腫瘍の肺転移に関する研究. (1)病理学的検討. 日泌尿会誌, **67**, 139—158, 1976.
- 5) Poulou, K.P., Reba, R.C., Gilday, D.L., Deland, F.H. and Wegner, H.N.: Diagnosis of pulmonary embolism: A corrective study of the clinical scan and angiographic findings. *Brit. Med. J.*, **3**, 67—71, 1970.
- 6) Neumann, R.D., Sostman, H.D. and Gottschalk, A.: Current status of ventilation-perfusion imagings. *Semin. Nucl. Med.*, **X**, 198—217, 1980.
- 7) McNeil, B.J. and Adelstein, S.J.: Pulmonary studies. in *Nuclear Medicine in Clinical Practice*, Schneider, P.B. and Treves, S., p. 39—60, Elsevier, Amsterdam, 1978.
- 8) Alderson, P.O., Doppman, J.L., Diamond, S.S., Menenhall, K.G., Barron, E.L. and Girton, M.: Ventilation-perfusion lung imaging and selective pulmonary angiography in dogs with experimental pulmonary embolism. *J. Nucl. Med.*, **19**, 164—171, 1978.
- 9) 黒羽 武, 高橋久夫: 潜在性肺転移の病理解剖学的研究, とくに肺動脈系の病変. 医学のあゆみ, **56**(6), 483—485, 1966.
- 10) Schoenbaum, S. and Viamonte, M.: Subepithelial endobronchial metastases. *Radiology*, **101**, 63—69, 1971.

(1991年 1 月16日受理)