

## 大腸癌脳転移巣手術例の検討

自治医科大学消化器一般外科, 同 脳神経外科\*

柏木 宏 小西 文雄 佐藤 知行  
片岡 孝 植木 広元 宇賀神浩人  
金沢暁太郎 黒川 徳一\* 増沢 紀男\*

大腸癌脳転移症例10例の臨床経過および脳外科手術の意義を検討した。手術的治療例7例のうち5例は脳転移巣手術時に他臓器転移を認め、2例は多発性脳転移であった。手術的治療例7例のうち1例は15か月の生存を得、非手術例3例はすべて3か月以内に死亡した。死因を検討すると手術的治療例7例のうち2例、非手術例3例のうち2例において脳転移が直接の死因と考えられた。また手術的治療例の7例ではすべてに脳転移症状の改善を認めた。非手術例の3例では1例に脳転移症状の軽度改善を認めたのみであとの2例では増悪した。脳転移に対する手術を施行しえたすべての症例で脳外科手術により脳転移による激烈な症状が改善され、脳転移が直接の死亡原因となった症例は少なかった。以上より、他臓器転移を有する症例に対する姑息的手術であっても大腸癌脳転移に対する脳外科手術は意義のあるものと考えられた。

**Key words:** colorectal carcinoma, brain metastasis, neurosurgery

### はじめに

近年、診断法、治療法の進展にともない大腸癌患者の生存率は向上しているが、なお局所再発や、遠隔転移は一定の頻度で発生している。これらの局所再発や、肝臓、肺の遠隔転移に対しては手術、放射線療法および局所化学療法などの治療法を駆使し積極的な治療を試みる施設が増加しているが、脳転移に関しては全身転移の末期的な状態として悲観的に考えられる場合が多い。一方 computed tomography (CT) や magnetic resonance imaging (MRI) などの診断法の進歩により悪性腫瘍の脳転移の発見率は近年上昇の傾向にある。著者らは比較的新な大腸癌の脳転移症例を10例経験したので、臨床経験を中心に検討し、さらに脳転移巣に手術を施行した症例としない症例で、脳転移巣に対する脳神経外科手術の意義を検討した。

### 対象および方法

対象は1978年から89年の間に当院消化器一般外科および脳神経外科において治療した大腸癌脳転移症例の10例である。これら10例の臨床経過、転帰および特に脳外科手術の得失について retrospective に検討した。生活状況、神経症状の評価は脳転移巣に対する治

療後に退院できるほどに改善したものを有効、症状の軽度から中等度の改善が見られたものを良好、改善の見られなかったものを無効とした。

### 結 果

#### 1. 症例

脳転移をきたした大腸癌患者の平均年齢は53歳、男女比は2:3、原発部位は直腸6例、結腸4例であった。原発巣手術時における進行度は大腸癌取扱い規約<sup>2)</sup>による stage IV ないし V の症例が7例であり、Dukes C の症例が9例であった (Table 1)。同時期における当院の大腸癌患者は727例であり、平均年齢は65.1歳、男女差はなかった。しかし stage、Dukes 分類による進行度に関しては脳転移症例において進行例が多いようであった。

#### 2. 経過、症状および脳転移巣の時期、部位、数

これら10例の大腸癌原発巣手術時期、脳転移巣脳外科手術時期、および他臓器転移出現時期の関係を Fig. 1 に示した。原発巣手術時に遠隔転移を認めた2例を含め、7例においては脳転移が明らかになる前にすでに局所再発や他臓器への遠隔転移を認めていた。大腸癌手術後脳転移出現までの期間と脳転移後死亡までの期間に関しては認めなかった。脳転移の主訴についてみると頭痛、嘔気、嘔吐などの脳圧亢進症状の頻度が高く、片麻痺等の巣症状、ふらつき、めまいなどの小脳

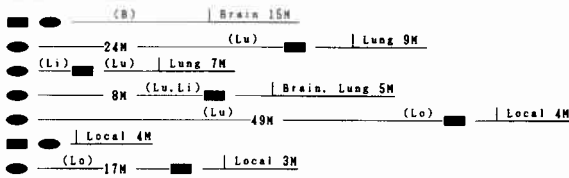
<1990年10月11日受理> 別刷請求先: 柏木 宏  
〒329-04 栃木県河内郡南河内町薬師寺3311-1 自治医科大学消化器一般外科

Table 1 Ten cases of brain metastasis from colorectal carcinoma

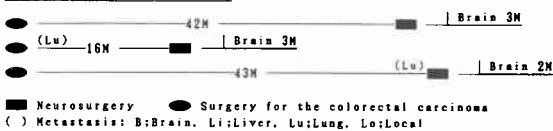
Age:	53years (38~69)
Sex:	male:female=4:6
Site:	Rectum: 6
	Sigmoid colon: 3
	Ascending colon:1
Stage:	
General rules for clinical and pathological studies on cancer of colon, rectum and anus	
Stage I	0
II	1
III	2
IV	3
V	4
Dukes' grading	
Dukes' A	0
B	1
C	9

Fig. 1 Clinical courses of ten cases with brain metastasis from colorectal carcinoma. The indicated organ means recurrent lesion before brain metastasis [ ] ; the cause of death and the term between brain metastasis and the death

Surgically Treated Group



Non-Surgically Treated Group



症状も認められた (Table 2)。けいれん発作にて発症した症例は癌性髄膜炎の症例で急激に悪化し不幸な転帰をとった。

脳転移の出現した時期によって分けると原発巣術後の経過観察中に出現した (異時性) 症例が 8 例, 原発巣とほぼ同時に脳転移を認めた (同時性) 症例が 2 例であった。異時性症例では, 大腸癌治療後脳転移出現までの期間は 4 か月から 4 年 1 か月までに分布していたが, 大腸癌手術後脳転移出現までの期間と, 脳転移出現後死亡までの期間に相関はみられなかった (Fig. 1)。脳転移の部位, 数に関してはテント上の脳転移は 7 例であり, テント下例は 3 例, 単発例は 6 例, 多発

Table 2 Symptoms of brain metastasis from colorectal carcinoma

Headache	8
Nausea, Vomiting	4
Hemiplegia	4
Dizziness, Vertigo	2
Convulsion	2

例は 4 例であった。テント上症例では脳転移治療後死亡までの期間は 3 か月から 1 年 3 か月 (平均 5.6 か月) に分布したのに対し, テント下症例では 1 か月から 3 か月 (平均 4 か月) であった。単発症例の転帰は 3 か月から 1 年 3 か月 (平均 6.3 か月) であり, 多発症例の転帰は 1 か月から 8 か月 (平均 4 か月) であった。また癌性髄膜炎を示した症例は 1 例であった。

3. 手術的治療例と非手術例の経過, 転帰, 死因

脳転移症例 10 例を, 脳外科手術やそれに加えて放射線照射などの積極的な治療を施行しえた症例 (手術的治療例) と, 手術的治療を施行しえなかった症例 (非手術例) に分け, 手術術式, 放射線治療の有無と線量, 化学療法および治療後の経過を検討した (Fig. 2)。

4 例に対して腫瘍全摘および減圧術が, 2 例に対して腫瘍部分摘除および減圧術が, 1 例に対して多発性転移に対する腫瘍核出および減圧術が施行された。また手術的治療例 7 例のうち 5 例に 4200 から 6000 Rad の放射線照射が施行された。手術的治療例と非手術例の脳転移に対する治療開始時の状態を Table 3 に示した。手術的治療例 7 例のうち 5 例では他臓器への転移を認めており, 2 例では脳転移は多発していた。非手術例 3 症例の非手術の理由は以下の通りであった。症例 1 は両側大脳半球に多発性の転移を認め同時に肺転移および縦隔腫瘍を認めた。症例 2 は直腸癌が非切除であり脳および肺転移を認めた。症例 3 は癌性髄膜炎にて状態が急激に悪化した。

手術的治療例と非手術例でその転帰を検討した (Fig. 2)。手術的治療例では最長 15 か月の症例を含め 3 例で 6 か月以上の生存を得ることができた。脳外科手術術式では腫瘍全摘した 4 例のうち 3 例は脳転移巣手術後 6 か月以上の生存を得ることができたが, 部分摘除にとどまった症例には 6 か月以上の生存を得ることができた症例はなかった。非手術例では脳転移発見後 3 か月以内に全例死亡した。またその死因を検討す

Fig. 2 Operative method, radiation and chemotherapy.

< > radiation, Rad, ( ) chemotherapy, — the term between treatment of brain metastasis and the death

**Surgically Treated Group**

\* Total removal of the tumor and decompression

TR <4500> ————— (ACNU+VM26) ————— | 15M

TR <4200> ————— (VCR+ACNU) ————— | 9M

TR <4500> ————— (FT) ————— | 7M

TR ————— (FT) ————— | 4M

\* Partial removal of the tumor and decompression

PR <4600> ————— | 4M (ACNU+VM26)

PR <6000> ————— | 3M (FT)

\* Enucleation of the one of multiple metastases and decompression

EN ————— | 5M (-)

**Non-Surgically Treated Group**

\* Conservative treatment

T <4600> ————— | 3M (-)

T ————— | 3M (FT)

T ————— | 2M (-)

Table 3 Background factors of surgically treated group and non-surgically treated group

	Other metastatic organ				Site		Number	
	Lung.	Liver.	Local.	None	Supra-, infra-tentorial	Solitary,	Multiple	
Surgically treated group	2.	2.	1.	2.	5.	2.	5.	2.
Non-surgically treated group	2.	0.	0.	1.	2.	1.	1.	2.

ると脳転移による死亡例は手術的治療例においては7例中2例であったのに対し非手術例では3例中2例であった。また脳転移症状改善の程度は、手術的治療例では有効7例であったのに対し、非手術例では放射線治療を施行した1例で症状が軽度改善した(良好)が、ステロイド、マニトールなどの投与を中心とした保存的治療の2例では症状が次第に増悪し(無効)1例は癌性髄膜炎、1例は脳転移により死亡した。

**考 察**

悪性腫瘍に対する治療法の進歩により長期生存例が増加し、さらにCT, MRIなどの診断法が進歩したことにより、悪性腫瘍の脳転移が診断される症例は増加傾向にある<sup>1)</sup>。転移性脳腫瘍はその頻度の高さから肺癌および乳癌において多く研究されてきたが<sup>3)~7)</sup>、消化器癌特に大腸癌の脳転移に注目した研究は少ない。

症状に関して、大腸癌手術後の経過観察中に脳圧亢進症状が出現するとき脳転移を疑うことは容易であるが、めまい、ふらつきなどの小脳症状やけいれん、てんかんなどが出現したときにそれを見逃さないように注意しなければならない<sup>5)</sup>。また脳転移が先に発見された場合には原発巣検索臓器に大腸を含む必要があるであろう。当院において脳転移が先に発見された大腸癌症例2例を検討した。そのうちの1例は肝弯曲部近くの上行結腸癌症例で体位を十分にとれず最初の注腸二重造影検査にて見落された例であった。しかし他の1例は直腸癌症例であり直腸指診により容易に診断可能な症例であった。

CT像に関しては脳転移に一般的な多発性、多形性、腫瘍周囲の浮腫が高度であるという所見のほか、消化管癌脳転移では腫瘍壊死巣に散在する石灰沈着のため高X線吸収値を示すことがあるとされている<sup>5)8)~10)</sup>。

転移性脳腫瘍は全身転移の部分症状であり脳転移だけに重点をおいた過剰な治療は戒められなければならない。しかしその症状は激烈であり、放置した場合には短期間に不幸な転帰をとることから従来より適正な治療の基準化の必要性が論じられてきた<sup>3)~5)</sup>。従来は、脳転移は全身転移の末期的状態であるとの認識が強く、さらに脳外科手術の危険も高かったことから手術的治療には消極的であった。これに対しCT, MRIなどの診断能の格段の進歩により小さい脳転移の発見率が上昇していること、また脳外科手術手技の進歩により手術自体の危険性が激減したことを反映して転移性脳腫瘍に対する手術適応は拡大傾向にある<sup>11)</sup>。今回当院における大腸癌脳転移症例をretrospectiveに検討してみたところ、従来いわれているよりも適応を拡大して手術が施行されていると考えられた。つまり従来は、1) 原発巣の局所再発はない、2) 他臓器に転移を認めない、3) 脳転移は単発性である、4) 手術可能部位であるという適応に基づき脳神経外科手術が行われていた。今回実際に当院において大腸癌の脳転移に対して手術を施行された7症例を検討してみると、脳転

移手術時に局所再発ないし脳以外の遠隔転移を認めていた症例は5例、脳転移多発例は2例であり、前述した適応より広い範囲で手術が施行されていた。もちろん多発性脳転移は一般には手術適応とはならず、手術適応となるのは、1)後頭蓋に放射線照射するために減圧が必要な場合、2)病理組織が不明である場合、3)1回の開頭で多発する全ての腫瘍を切除できる場合に限られる。著者らの多発性脳転移の症例1例は脳外科手術直前のCTでは単発性と診断されていたが術後1週目のCTで多発性転移であることが判明した症例でありそのためこの症例に対して施行された手術は多発性転移に対する核出術と記載した。結果的にはこの症例に対しては手術適応外であったと考えている。このような治療対象のため3例は6か月以内に癌死の転帰をとったが3例は6か月以上さらに1例は15か月の生存を得ることができた。またその死因を検討すると脳転移再発がその主要な死因となった症例は2例だけであり、脳外科手術は脳転移に対する局所療法としては効果があったものと考えられた。これは肺癌や乳癌の脳転移に関する従来からの報告と同様の結果であった<sup>3)4)12)13)</sup>。しかし逆に全身状態とのバランスを考慮したうえで局所療法を選択し過剰な治療に陥らないようにしなければならず、有効な全身化学療法が望まれる。

また原発巣治療後脳転移発見までの期間の長短にかかわらず、有効な治療がなされない場合の脳転移出現後死亡までの期間はほぼ2、3か月であり、原発巣治療後脳転移発見までの期間と脳転移出現後死亡までの期間に相関は認められなかった。大腸癌の脳転移症例においては、生物学的悪性度よりも脳転移による臓器不全により生命予後が規定されていると考えられた。これは肺癌や乳癌の脳転移に関して原発巣治療後脳転移までの期間と脳転移後死亡までの期間に相関はないとする報告と同様の結果であった<sup>5)</sup>。

化学療法に関しては、自験例では、ACNU (nimustine hydrochloride) + VM26 (epipodophyllotoxin) が2例、ACNU + VCR (vincristine sulfate) が1例、5-FU (5-fluorouracil) 系が4例に投与されていたが症例数も少なく転帰との相関は認めないと思われた。脳腫瘍特有の薬剤の血液脳関門通過性や腫瘍部での血液脳関門破綻の問題、薬剤と組織の新和性の問題から脂溶性で分子量の小さい薬剤がよいとされACNU、BCNU (bischlorethyl nitrosourea) が多く用いられている<sup>14)15)</sup>が効果に関する一定の見解は得られていないようである<sup>4)5)</sup>。

Retrospectiveな検討であり背景因子も大きく違うために手術的治療例と非手術例とを比較することはできなかったが、前者では脳転移が直接の死因となった症例が少ないこと、手術により激しい脳転移症状の改善を期待することができること、また、手術せず放置したと仮定した場合にはおそらく脳転移のためより早期に死亡していたであろうことを考え、脳外科手術療法は大腸癌脳転移に対しての局所療法としては有効な治療法であると考えられた。

#### 文 献

- 1) 脳腫瘍全国統計委員会編：脳腫瘍全国集計調査報告。第6巻，脳腫瘍全国統計委員会，東京，1987
- 2) 大腸癌研究会編：大腸癌取扱い規約。第4版，金原出版，東京，1985
- 3) 松谷雅生，中村 治，田中秀樹ほか：肺癌脳転移の治療。癌と化療 14：567—573，1987
- 4) 山下純宏，大塚信一，山崎俊樹ほか：肺癌脳転移116例の臨床的検討—手術および放射線治療の相対的役割—。日癌治療会誌 18：1124—1134，1983
- 5) Gamache FW, Posner JB, Patterson RH: Metastatic brain tumors. Edited by Youmans JR. Neurological Surgery. vol 5. Second edition. WB Saunders, Philadelphia, 1982, p2872—2898
- 6) 宮岡和子，小川一誠，堀越 昇ほか：乳癌の脳転移。癌と化療 13：2370—2375，1986
- 7) Distefano A, Yap HY, Hortobagyi GN et al: The natural history of breast cancer patients with brain metastases. Cancer 44：1913—1918，1979
- 8) Pechova-Peterova V, Kaovach P: CT findings in cerebral metastases. Neuroradiology 28：254—258，1986
- 9) Potts DG, Abbott GF, von Sneidern JV: National cancer institute study: Evaluation of computed tomography in the diagnosis of intracranial neoplasms. Radiology 136：657—664，1980
- 10) 高橋元一郎，竹川鉦一，鈴木謙三ほか：消化管癌由来の石灰化脳転移—CTと病理組織像との対比—。日医放射線会誌 44：917—923，1983
- 11) 生塩之敬：脳転移—手術。乳癌の臨 3：489—494，1988
- 12) Galicich JH, Sundaresan N, Thaler HT: Surgical treatment of single brain metastasis Evaluation of results by computerized tomography scanning. J Neurosurg 53：63—67，1980
- 13) Winston KR, Walsh JW, Fischer EG: Results of operative treatment of intracranial metastatic tumors. Cancer 45：2639—2645，1980
- 14) Vick NA, Khandekar JD, Bigner DD: Chemo-

therapy of brain tumors. Arch Neurol 34 :  
523-526, 1977

大腸癌の化学療法. 癌と化学療法社, 東京, 1988,  
p15-27

15) 田口鐵男: 薬剤と選択. 北條慶一, 近田千尋 監修.

### **A Clinical Study on Surgical Cases with Metastatic Brain Tumor from the Colorectal Carcinoma**

Hiroshi Kashiwagi, Fumio Konishi, Tomoyuki Sato, Takashi Kataoka,  
Hiromoto Ueki, Hiroto Ugajin, Kyotaro Kanazawa,  
Norikazu Kurokawa\* and Toshio Masuzawa\*

Department of Surgery and Department of Neurosurgery\*, Jichi Medical School

Clinical courses of 10 patients with brain metastasis from colorectal carcinoma were retrospectively analyzed; seven patients received surgical treatment, either total or partial removal of the metastatic tumor, and three received conservative treatment only. In the surgically treated group, one patient lived 15 months after removal of the brain metastasis, and only two died of brain metastasis. On the other hand, all three non-surgically treated patients died within three months after the detection of brain metastasis, two of them died of brain metastasis, two of them died of brain metastasis. Surgical treatment was effective in alleviating neurological symptoms to some extent in all patients, but conservative maneuvers afforded slight temporary relief in only one of the three. We are of the opinion that surgical removal of a brain metastasis from colorectal carcinoma can not only alleviate neurological symptoms but also prolong patient' lives.

**Reprint requests:** Hiroshi Kashiwagi Department of Surgery, Jichi Medical School  
3311-1 Yakushiji, Minamikawachi-machi, Kawachi-gun, Tochigi, 329-04 JAPAN

---