

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—

大阪府立成人病センター泌尿器科 (部長: 古武敏彦)

木内 利明, 古武 敏彦

MANAGEMENT OF ADVANCED RENAL CELL CARCINOMA : SURGICAL TREATMENT OF METASTASIS

Toshiaki Kinouchi and Toshihiko Kotake

From the Department of Urology, the Center for Adult Diseases, Osaka

The prognosis of advanced renal cell carcinoma, especially with metastatic lesions was very poor. We described the outcome of surgical treatment of advanced renal cell carcinoma with metastasis. From 1964 to 1992, 279 cases of renal cancer were treated in the Department of Urology, the Center for Adult Diseases, Osaka. Sixty four cases were with distant metastasis (M1 case) and 55 cases were recurrent after radical nephrectomy (M0-M1 case). Among these 119 cases with distant metastasis, 50 cases were treated by surgical resection. Indication of surgical resection was first to obtain surgical complete regression (sCR), second to improve quality of life (QOL). Lung metastases from 14 patients (M1, 5 cases; M0-M1, 9 cases) were resected. The survival of patients with unilateral lung metastases was significantly better than that of patients with bilateral lung metastases. Bone metastases from 18 patients (7 cases to obtain sCR, 11 cases to improve QOL) were resected. The prognosis of patients with bone metastasis was very poor, and more than a 3-year survival was seen in only patients histopathologically with grade 1. QOL improvement was observed in 9 of 11 patients (82%). Solitary adrenal metastasis showed a relatively good prognosis. Surgical resection of brain metastasis was performed only to improve QOL, because all patients had other metastases. Lymph node metastasis showed in general poor prognosis. Six cases with tumor thrombus extending into inferior vena cava nephrectomized under extracorporeal circulation. All three patients with NOM0 showed good prognosis. The combined treatment with interferon-alpha and cimetidine were performed to 25 metastatic renal cancer patients (M1, 12 cases; M0-M1, 13 cases). The combined therapy resulted in complete response (CR) in 4 (16%), partial response (PR) in 5 (20%), no change (NC) in 8 (32%) and progression of disease (PD) in 8 (32%). The 9 responders survived longer than the 16 nonresponders.

Our experience showed that surgical resection contributed to prolonged survival of only limited patients with metastasis. The new systemic modality following surgical resection is most important to be established.

(Acta Urol. Jpn. 40 : 919-924, 1994)

Key words: Renal cancer, Metastasis, Operation, Interferon

緒 言

腎細胞癌に対する治療法として、根治的腎摘除術が原則であり、最近の検診体制の普及および進歩により、偶然に発見される早期癌の予後は非常に良好である。しかし、転移巣を有する進行癌に対しては、外科療法以外に有効な治療法がない現在、その予後はきわめて不良である。今回のシンポジウムでは、進行腎細胞癌、特に転移巣に対する外科療法の成績を延べ、その有効性と限界について報告する。

対象および方法

1964年から1992年までの29年間に、大阪府立成人病センター泌尿器科で治療した腎細胞癌患者は279例であった。男性205例、女性74例、平均年齢はともに60歳であった。そのうち、有転移(M1)症例は64例(23%)、再発(M0-M1)症例は55例(20%)であり、全体では119例(43%)が全経過中に転移巣を有したことになる。転移巣の部位として、肺72例(59%)、骨43例(35%)、肝15例(12%)、リンパ節12例(10%)、副腎7例(6%)、脳7例(6%)であり、肺および

Table 1, Metastatic sites of surgical treatment

Sites	M1 cases (N=26)	M0-M1 cases (N=24)	Total (N=50)
Lung	5 (19)	9 (35)	14 (28)
Bone	14 (54)	4 (15)	18 (36)
Lymph node	2 (8)	3 (12)	5 (10)
Adrenal	3 (12)	2 (8)	5 (10)
Brain	2 (8)	3 (12)	5 (10)
Others	0	5 (19)	5 (10)

骨への転移の頻度は M1 症例と M0-M1 症例の間には差を認めなかった。転移巣に対する治療法として、外科療法以外に、インターフェロンによる免疫療法、medroxyprogesterone acetate による内分泌療法、5FU 系による化学療法、放射線療法などが併用されていた。今回、転移巣を有した119例のうち、外科療法を行った50例(42%)について解析した。臨床病期、病理組織学的分類および効果判定は腎癌取扱い規約に基づいた。各転移臓器別の転帰 (outcome) は外科療法後の生存期間を示した。生存率は Kaplan-Meier 法にて算出し、有意差検定は logrank 法に基づいた。

結 果

外科療法を行った50例の転移巣を Table 1 にまとめた。各転移巣別にその予後について述べる。

1. 肺転移巣

肺転移巣に対する外科療法の適応は、他臓器への転

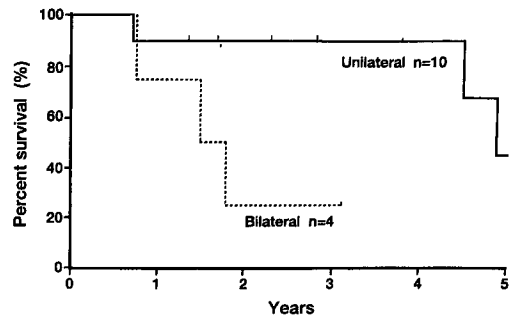


Fig. 1. Percent survival of patients with only pulmonary metastases which were resected surgically. Patients with unilateral metastatic sites significantly survived longer than those with bilateral metastatic sites.

移巣がなく、surgical CR (sCR) を期待できる症例とした (Table 2)。M1 症例 5 例、M0-M1 症例 9 例であった。男性12例、女性 2 例、片側10例、両側 4 例、単発 7 例、多発 7 例であった。前治療として、免疫療法 9 例、化学療法 2 例、無治療 5 例であった。1983 年以降、interferon-alpha (IFN-alpha) が使用可能となり、免疫療法はすべて IFN-alpha にて治療した。予後は、癌なし生存 6 例 (22か月~192か月、中央値31か月)、癌有り生存 2 例 (27か月、59か月)、癌死 6 例 (3か月~59か月、中央値15か月) であった。両側多発症例は、片側単発および多発症例に比べ予後不良であった (Fig. 1)。前治療としての免疫療法の

Table 2. The characteristics of patients with pulmonary metastasis

RCCNo.	Age	Sex	Stage	Grade	DFI (M)	Pretreat	Sites	Outcome	Posttreat	
M1 cases										
1.	22	61	M	T2N2V0	2	0	—	1	8M DC	C
2.	183	57	M	T3N0V2	2	0	I (PD)	3	27M ED	C
3.	194	64	M	T3N0V1	2	0	I (NC), C (PR)	9*	3M DC	—
4.	227	55	M	T3N0V0	2	0	I (PR)	6*	43M NED	I
5.	247	67	M	T3N1V2	2	0	I (PD), C (NC)	7*	21M DC	—
M0-M1 cases										
1.	8	59	M	T3N0V0	1	67	—	1	192M NED	C
2.	94	76	M	T3N0V0	2	11	—	1	32M NED	—
3.	116	60	F	T2N0V0	2	53	—	1	29M NED	—
4.	126	76	F	T2N0V0	3	12	I (PR)	1	12M DC	C
5.	132	65	M	T2N0V1	2	8	I (NC)	9*	18M DC	C
6.	137	74	M	T2N0V0	2	27	—	1	59M DC	—
7.	174	59	M	T2N0V0	2	19	I (PR)	9	59M ED	I
8.	222	56	M	T3N0V0	2	18	I (PD)	1	26M NED	—
9.	234	58	M	T3N0V0	2	17	I (NC)	2	22M NED	—

* Bilateral. Abbreviations used. I, immunotherapy with IFN-alpha; C, chemotherapy; R, radiotherapy; OP, operation; DC, died of cancer; DOP, died after operation; ED, evidence of disease; NED, no evidence of disease.

Table 3. The characteristics of patients with bone metastases

RCCNo.	Age	Sex	Grade	DFI (M)	Other lesion	Bone meta sites	Method	Outcome	QOL	
1.	182	74	M	1	0	A	S	C	68M NED	Improve
2.	190	57	M	1	0	A	S	C	42M DC	
3.	107	68	M	2	0	A	S	C	16M DC	
4.	243	68	M	2	0	A	S	C	15M DC	
5.	68	58	M	2	0	A	S	C	12M DC	Worsen
6.	23	46	F	3	0	A	S	C	24M DC	
7.	122	74	M	1	60	A	S	P	47M ED	Improve
8.	34	78	M	2	46	A	S	P	29M DC	Improve
9.	128	66	M	2	0	A	S	P	7M DC	NC
10.	236	56	M	1	9	A	M	C	41M ED	
11.	103	64	M	2	0	P	S	C	38M DC	Improve
12.	54	54	F	3	6	P	S	C	24M DC	Improve
13.	196	58	M	3	0	P	S	C	8M DC	Improve
14.	58	64	M	X	0	P	S	C	22M DC	Improve
15.	162	69	F	X	0	P	S	C	16M DC	Improve
16.	105	65	M	2	0	P	M	C	12M DC	
17.	69	65	M	1	0	P	M	P	4M DC	Improve
18.	259	73	F	2	0	P	M	P	2M DC	Improve

Abbreviations used. A, absence; P, presence; S, single; M, multiple; C, curative; P, palliative.

Table 4. The characteristics of patients with adrenal metastases

RCCNo.	Age	Sex	Stage	Grade	DFI (M)	Pretreat	Sites	Outcome	Posttreat	
1.	45	63	M	T3N0M1V2	2	0	—	C	165M NED	R, OP, I
2.	130	51	F	T3N0M1V0	1	0	—	I	102M ED	R, I
3.	243	68	M	T3N0M1V0	2	0	R, OP	C	4M DC	R
4.	118	62	M	T2N0M0V0	X	64	—	C	15M NED	—
5.	189	67	M	T2N0M0V1	1	28	—	C	28M NED	—

Abbreviations used. C, contralateral; I, ipsilateral.

反応性と予後とは相関しなかった。

2. 骨転移巣

骨転移巣に対する外科療法の目的は、第1はsCRをめざしたもので、第2は患者のQOLの向上をめざしたものである。18例に外科療法を行い、7例はsCRをめざし、11例はQOLの向上をめざした(Table 3)。sCRをめざした7例のうち、3年以上の生存を認めたのは、grade 1の3例のみであった。また、QOLの向上をめざした11例のうち、10例は3年以内に癌死したが、9例はQOLの改善を認めた。

3. 副腎転移巣

副腎転移巣に対する外科療法を5例に行った(Table 4)。症例1, 2は腎摘除術と同時にいった。症例1は術前診断にて、対側副腎転移巣を確認して

いたが、症例2は術前診断では発見できず、根治的腎摘除術後の病理検索にて副腎転移巣を認めた。症例4, 5は再発症例で、しかも副腎単独転移巣を有した。症例3は骨転移巣を有し、外科療法にてsCRとなったあとに、副腎転移巣を認めた。副腎転移巣に対する外科療法の主たる目的は、やはりsCRをえることであり、その後の予後は、良好であった。

4. 脳転移巣

腎細胞癌の脳転移症例は、すべて他臓器転移巣を有し、何らかの神経症状が現れた時点で診断された。よって、外科療法の目的はQOLの改善を求めたものである。5例すべて術後約半年以内に癌死したが、4例にQOLの改善を認めた(Table 5)。

5. リンパ節転移巣

リンパ節転移巣切除術は、2例の局所リンパ節転移

Table 5. The characteristics of patients with brain metastases

RCCNo.	Age	Sex	Stage	Outcome	QOL
1. 20	61	F	T2NXM0VX	4M DC	Improve
2. 132	66	M	T2N0M0V1	5M DC	Improve
3. 203	60	F	T3N0M0V0	4M DC	Improve
4. 239	40	M	T3NXM1VX	5M DC	Improve
5. 247	68	M	T3N1M1V2	7M DC	Not change

巣, 3例の遠隔リンパ節転移巣に対し行った (Table 6). 1例の長期生存を認めるのみであった. 遠隔リンパ節転移巣に対する外科療法は無効であった.

6. 体外補助循環を用いて腎摘除術を行った症例

下大静脈に腫瘍血栓を伴い, 体外補助循環を使用して腎摘除術を6例に行った (Table 7). NOM0の3例はすべて癌なし生存しているが, N+又はM+の2例は5カ月, 22カ月で死亡した. 1例は手術死した. 根治的外科切除が可能であれば, 予後は期待できると思われた.

7. IFN-alpha と cimetidine の併用療法

25例の進行腎細胞癌に対し, IFN-alpha 500万単位連日筋注, cimetidine 800 mg 内服の併用療法を行った. M1 症例12例 M0-M1 症例13例, 評価可能病変として, 肺21例, 骨3例, リンパ節3例, 腎2例であった. CR 4例, PR 5例, NC 8例, PD 8例

であり, 奏効率36%であった. M0-M1 症例と M1 症例の間には, 有意差を認めなかった (Table 8). 有効症例を Table 9 に示した. PR にいる期間は, 1カ月~9カ月 (中央値2カ月) であり, CR にいたる期間は, 3カ月~5カ月 (中央値4カ月) であった. 4例の CR の持続期間は, 4カ月~88カ月 (中央値48カ月) であった. この併用療法に対する responder と nonresponder の生存率をみると, responder は, 有意に生存期間の延長を認めた (Fig. 2).

考 察

進行腎細胞癌に対する外科療法を中心に, 当科の治療成績をまとめたが, 完全治癒にいたらしめるための, 外科療法を補う有効な補助療法がないことが, 進行腎細胞癌の予後を不良にしている. しかし, 現実問題として, 進行腎細胞癌に対し外科療法をはじめ, 種々の集学的治療を行っている.

肺転移巣に対する外科療法を, 当科での有転移症例119例中14例 (11.8%) に行ったが, 多数例による解析がなされた報告はない. 一般に, disease free survival (DFI) が長い症例は予後良好と報告され¹⁾, われわれの症例でも DFI が2年以上の例では, 長期生存した. しかし, DFI と予後は相関しないとの報告もある²⁾. 術後再発を14例中8例 (57%) に認め,

Table 6. The characteristics of patients with lymph node metastases

RCCNo.	Age	Sex	Stage	Grade	DFI (M)	Pretreat	Site	Outcome	Posttreat
1. 111	58	M	T2N0M0V0	1	102	—	RPLN	28M DC	I, C
2. 116	55	F	T2N0M0V0	2	11	—	RPLN	68M NED	OP
3. 152	59	M	T1N0M0V0	2	38	C	Cerv	14M DC	I, C, R
4. 113	55	M	T4N3M1V0	2	0	I	Cerv	21M DC	—
5. 136	66	M	T2N0M1V0	3	0	—	Mediast	9M DC	—

Abbreviations used. RPLN, retroperitoneal LN; Cerv, cervical LN; Mediast, mediastinal LN.

Table 7. The characteristics of patients with inferior vena caval tumor thrombus resected under extracorporeal circulation

RCCNo.	Age	Sex	Stage	Grade	Level	Pretreat	Outcome	Posttreat
1. 124	45	F	T3N0M0	2	L3*	—	96M NED	C
2. 141	72	F	T4N3M0	2	L4	—	5M DC	—
3. 238	57	M	T3N0M0	2	L2	I (PR)	33M NED	I
4. 247	67	M	T3N1M1	2	L2	—	22M DC	I
5. 277	75	M	T3N0M1	2	L2	—	0M DOP	—
6. 279	60	M	T3N0M0	2	L2	—	9M NED	—

* Level of tumor thrombus according to the criteria by the Mayo Foundation. L1, lower than 2 cm above renal vein; L2, higher than 2 cm above renal vein, but infrahepatic vena cava; L3, intrahepatic portion of vena cava, but below diaphragm; L4, above diaphragm.

Table 9. The characteristics of responders to combined therapy with interferon-alpha and cimetidine

RCCNo.	Age	Sex	PS	Site	Time to response (M)		Duration (M)
					PR	CR	
1.	95	55	M	1	Lung	2	4 DC
2.	109	69	M	2	Lung	2	4 75 NED
3.	119	52	M	0	Lung	2	3 88 NED
4.	120	56	M	3	Lung	2	4 DC
5.	126	73	F	1	Lung, LN	9	12 DC
6.	143	64	M	0	Lung	1	5 21 ED
7.	174	60	M	0	Lung	5	7
8.	227	55	M	1	Lung, Bone	1	22
9.	238	57	M	0	Kidney	3	3* NED

* Nephrectomized.

Table 8. The response of combined therapy with interferon-alpha and cimetidine

Cases	CR	PR	NC	PD	Total
M1 cases	2	2	2	6	12
M0-M1 cases	2	3	6	2	13
Total	4 (16)	5 (20)	8 (32)	8 (32)	25 (100)

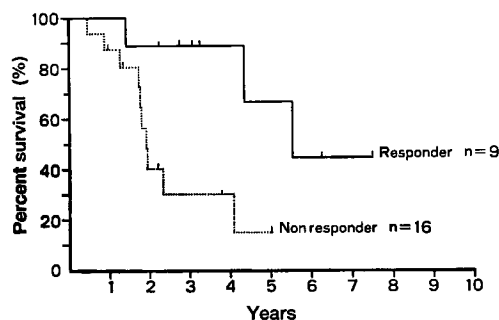


Fig. 2. Percent survival of patients treated with interferon-alpha and cimetidine. The 9 responders survived for a significantly longer period than the 16 non responders.

補助療法の必要性を痛感する。

骨転移巣に対する外科療法は, sCR をめざした症例と QOL を求めた症例に分かれる。Smith ら³⁾は, 14例の転移巣に対し外科療法を行うも, 10例はほぼ2年以内に癌死し, 3年以上の生存は1例のみに認められた。QOL については, 機能的回復と疼痛の改善を約90%の患者に認めた。われわれの18症例では, 5例が3年以上生存したが, すべて grade 1 であった。Swanson ら⁴⁾の報告では, 多発性骨転移症例は2年以内に癌死し, 単発骨転移のみの症例では, 3年, 5年生存率は52%, 15%であった。単発でしかも low grade 症例に, ある程度の生存期間を期待できる。

柳沢ら⁵⁾は, 本邦における65例の脳転移巣に対する治療成績を集計した。33例の転移巣切除例の平均生存期間は18.1カ月であるが, そのうち12例の脳単独転移症例のそれは26.1カ月であった。しかし, われわれの経験では, 脳単独転移症例はなく, あくまでも QOL の改善を求めたものであった。

Plawner ら⁶⁾によれば, 15例の副腎単独転移巣症例の3年, 5年生存率は, M1 症例では78%, 56%であり, M0-M1 症例では40%, 20%であった。われわれの5例の経験でも良好な結果をえたが, その機序は不明である。

Hatcher ら⁷⁾は, 下大静脈に腫瘍血栓を有する48例の V2 症例を解析した。腫瘍血栓のレベルに関係なく, NOMO でしかも壁内浸潤腫瘍を含め完全切除した症例は, 5年生存率62%と良好であったが, N+, M+症例はそれぞれ17%, 13%であった。われわれの体外補助循環を用いた6例のうち, 3例の NOMO 症例は, すべて癌なし生存している。

腎細胞癌は, IFN-alpha に感受性の高い癌に属するが, その奏効率は15~20%と低いものである。そこで, IFN と他剤併用療法が行われている。抗癌剤では, vinblastine⁸⁾, UFT⁹⁾ が, BRM では, IFN-gamma¹⁰⁾, IL-2¹¹⁾ が使われているが, IFN 単独療法を越える成績をえていない。他の薬剤として, aspirin との併用にて34%の奏効率を報告した¹²⁾。prostaglandin E₂ の抑制にて, NK 活性を高めると推測した。しかし, 多数例による randomized study では奏効率8%であり, IFN 単独群の13%より悪い成績であった¹³⁾。われわれは IFN の併用療法に cimetidine を用いた¹⁴⁾。担癌体内には suppressor T 細胞が存在し, histamine の H2 receptor を発現している。そこで, H2 receptor の阻害剤である cimetidine により, suppressor T 細胞活性を抑制

し、腎癌患者の免疫能を高めることにより、より高い奏効率がえられるのではないかと考えた。25例で36%の奏効率をえたが、今後はさらに randomized study にてその有効性を検討すべきであると思われる。

最後に、進行腎細胞癌に対する外科療法が有効な症例を確かに経験したが、外科療法の適応となる症例は少なく、しかも再発なく長期生存する症例はきわめて少ない。IFN-alpha と外科療法との併用療法にて、特に肺転移巣に対し、少しは生存期間の延長を認め、今後は外科療法を補う、より強力な補助療法の確立が切望される。

本論文の要旨は、第43回日本泌尿器科学会中部総会シンポジウム「進行尿路上皮癌の治療の諸問題—転位巣の治療を中心に」(1993年11月3日, 神戸)にて発表した。

文 献

- 1) Holmes EC, Ramming KP, Eilber FR, et al.: The surgical management of pulmonary metastases. *Semin Oncol* 4: 65-69, 1977
- 2) Wright JO, Brandt B and Ehrenhaft JL: Results of pulmonary resection for metastatic lesions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 83: 94-99, 1982
- 3) Smith EM, Kursh ED, Markley J, et al.: Treatment of osseous metastases secondary to renal cell carcinoma. *J Urol* 148: 784-787, 1992
- 4) Swanson DA, Orovan WL, Johnson DE, et al.: Osseous metastases secondary to renal cell carcinoma. *Urology* 18: 556-561, 1981
- 5) 柳沢良三, 松本克之, 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
- 6) Plawner L: Results of surgical treatment of kidney cancer with solitary metastasis to contralateral adrenal. *Urology* 37: 233-236, 1991
- 7) Hatcher PA, Anderson EE, Paulson DF, et al.: Surgical management and prognosis of renal cell carcinoma invading the vena cava. *J Urol* 145: 20-24, 1991
- 8) Schornagel JH, Verweij J, Huinink WWB, et al.: Phase II study of recombinant interferon alpha-2a and vinblastine in advanced renal cell carcinoma. *J Urol* 142: 253-256, 1989
- 9) 赤座英之, 亀山周二, 金村三樹郎, ほか: 進行性腎細胞癌に対するヒトリンパ芽球性インターフェロン alpha と UFT との併用療法—計画的多施設共同研究. *日泌尿会誌* 82: 1053-1058, 1991
- 10) Horoszewicz JS and Murphy GP: An assessment of the current use of human interferons in therapy of urological cancers. *J Urol* 142: 1173-1180, 1989
- 11) Rosenberg SA, Lotze MT, Yang JC, et al.: Combination therapy with interleukin-2 and alpha-interferon for the treatment of patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 7: 1863-1874, 1989
- 12) Creagan ET, Buckner JC, Hahn RG, et al.: An evaluation of recombinant leukocyte alpha interferon with aspirin in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 61: 1787-1791, 1988
- 13) Creagan ET, Twito DI, Johansson SL, et al.: A randomized prospective assessment of recombinant leukocyte alpha interferon with or without aspirin in advanced renal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 9: 2104-2109, 1991
- 14) Kotake T, Kinouchi T, Saiki S, et al.: Treatment of metastatic renal cell carcinoma with a combination of human lymphoblastoid interferon-alpha and cimetidine. *Jpn J Clin Oncol* 21: 46-51, 1991

(Received on June 1, 1994)
(Accepted on June 7, 1994)

(迅速掲載)