

転移を有する腎癌に対する Cis-diamminedichloro- platinum を中心とした併用化学療法

日本医科大学泌尿器科学教室（主任：秋元成太教授）

奥村 哲・西村 泰司
吉田 和弘・大原 正雄
長谷川 潤・平澤 精一
原 真・川村 直樹
金森 幸男・秋元 成太

CHEMOTHERAPY OF METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA WITH CIS-DIAMMINEDICHLOROPLATINUM AND OTHER DRUGS

Satoshi OKUMURA, Taiji NISHIMURA, Kazuhiro YOSHIDA, Masao OHHARA,
Jun HASEGAWA, Seiichi HIRASAWA, Makoto HARA, Naoki KAWAMURA,
Sachio KANAMORI and Masao AKIMOTO

*From the Department of Urology, Nippon Medical School
(Director: Prof. M. Akimoto)*

Seven patients were entered in this study between November 1978 and February 1983. All patients had histologically proven renal cell carcinoma with widespread metastases. Patients ranged in age from 27 to 69 years, with an average of 54 years. All those studied had measurable radiological lesions of malignant disease.

One patient was treated with only CDDP and the other 6 patients were treated with CDDP and other anti-cancer drugs (vinblastine, ifosfamide, bleomycin and/or adriamycin). Total doses of CDDP ranged from 20 to 250 mg, with an average of 99 mg.

Four cases showed no change and 3 patients had progressive disease. Symptomatic improvement was obtained in only 2 patients.

Management of metastatic renal cell carcinoma is discussed briefly.

Key words: Combination chemotherapy, CDDP, Metastatic renal cell carcinoma

緒 言

腎癌では初診時すでに転移巣を有する症例が約30%を占め¹⁾、また根治的腎摘除術を施行できた症例でも、その約40%が再発してくる²⁾。

われわれは1978年11月から1983年2月までに転移（1例は下大静脈内腫瘍血栓）を有する腎癌7症例に対し Cis-diamminedichloroplatinum（以下 CDDP と略す）を用い、さらに vinblastine（以下 VBL と略す）、bleomycin（以下 BLM と略す）、adriamycin

（以下 ADM と略す）、ifosfamide（以下 IFM と略す）の併用投与を試みたので、この治療成績を述べ転移を有する腎癌の治療に関する考察を加える。

対象と方法

測定可能病変を有する腎癌7症例を対象とした（Table 1）。初診時から転移のあった症例1, 5, 6のうち症例1, 5は腎摘除術が施行された。また症例7は、初診時遠隔転移はなかったが腫瘍血栓が下大静脈から右心房まで浸入し、腎摘除術のみ施行された。

Table 1. 転移を有する腎癌7症例の概略と化学療法による治療効果

症例番号	年齢	性別	患側	組織型	測定または評価可能病変部位	stage	CDDP総投与量	投与方法	併用薬剤	腫瘍効果	Karnofsky判定基準	転帰
1	27	女	左	clear cell type	傍大動脈リンパ節	IVb	50mg	静脈内	VBL 15mg IFM 18g	PD	0-0	8 M癌死
2	56	男	右	spindle cell type	肺	IVb	150mg	静脈内	VBL 30mg BLM 90mg	NC	0-A	3 M癌死
3	59	男	右	clear cell type	肺	IVb	75mg	静脈内	VBL 55mg IFM 21g	NC	0-A	12M癌死
4	69	男	左	clear cell type	肺・癌性腹膜炎 局所再発	IVb	100mg	腹腔内		PD	0-0	3 M癌死
5	46	男	右	clear cell type	左臀部皮下, 左外腸 骨リンパ節・他	IVb	250mg	静脈内	VBL 51mg	PD	0-0	4 M癌死
6	54	男	右	mixed cell type	左鎖骨上リンパ節 左上腕骨・肋骨	IVb	50mg	静脈内	VBL 12mg IFM 10g	NC	0-0	2W 敗血症死
7	66	男	左	clear cell type	下大動脈	IIIa	20mg	静脈内	ADM 90mg VBL 36mg	NC	0-0	追跡不能

VBL: vinblastine BLM: bleomycin ADM: adriamycin
IFM ifosfamide NC no change PD progressive disease

症例2, 3, 4は根治的腎摘除術後の再発例である。患者の年齢, 性別, 患側, 組織型, 測定または評価可能病変部位, Robson 分類による stage, CDDP 総投与量は Table 1 を参照されたい。症例4は局所再発があり, かつ癌性腹膜炎を併発していたため, CDDP を腹腔内投与したが, 残りの6例は CDDP を静脈内投与した。CDDP の単独投与例は症例4のみであり, 6例は VBL, 3例に IFM さらに ADM, BLM が1例ずつに併用投与されている。

CDDP 投与に際しては, 前夜から約 2,000 ml の prehydration を施行し, CDDP 投与後も十分な posthydration をおこない, 1日尿量が最低 4,000 ml となるよう輸液量を調節した。輸液は乳酸リンゲル, 生食, 5%ブドウ糖液などを用い, 20% マニトール液, フロセマイドも適宜併用した。

他覚的效果には小山・斉藤⁴⁾の癌化学療法判定基準⁴⁾および Karnofsky の判定基準⁵⁾に従った。

副作用をモニターするために, 24時間クレアチニン・クリアランス, 聴力検査, 肺機能検査を適宜施行し, 血液ガス分析, 血小板と血液像を含む末梢血検査, SMA-20 チャンネルなどは最低週1回施行した。

結 果

Table 1 に示したように, 化学療法に奏効を示した症例は1例もなく, 不変4例, 進行3例であった。Karnofsky の判定基準に準じてもすべて0群であり, O-A 群すなわち“腫瘍の縮小を認めぬが自覚症状が改善される”の項に該当する症例が2例あるのみであり, この2例はともに肺転移症例であり, 化学療法前

に認められた咳嗽, 喀痰が減少したに過ぎなかった。

転帰に関しては, 追跡不能の1例を除き5例が12か月以内に癌死し, 1例は化学療法によりいちじるしい顆粒球減少症をきたし敗血症を併発し死亡した。

副作用を Table 2 に示した。消化器症状は必発であり, 嘔気, 嘔吐, 食欲不振, 下痢の4症状すべてを欠く症例はなかった。脱毛が4例に認められたが, これは ADM または VBL による副作用と考えられた。その他骨髄抑制では白血球減少症が3例, 貧血2例, 血小板減少症が2例に認められ, 腎毒性が1例に, 粘膜炎(口内炎, 舌炎)が2例に, 強制利尿による電解質バランスの喪失が1例にみられた。

Table 2. 副作用

副作用	症例数 (%)
消化器症状	
嘔気	4 (57)
嘔吐	3 (43)
食欲不振	5 (71)
下痢	2 (29)
骨髄抑制	
WBC<3000/mm ³	3 (43)
血小板<15×10 ⁴ /mm ³	2 (29)
Hb<10.0g/dl	2 (29)
脱毛	4 (57)
腎毒性 (Cr.<50ml/min.)	1 (14)
粘膜炎	2 (29)
電解質バランスの喪失	1 (14)
計	7(100)

症 例

化学療法がまったく無効であった典型例(症例5)の

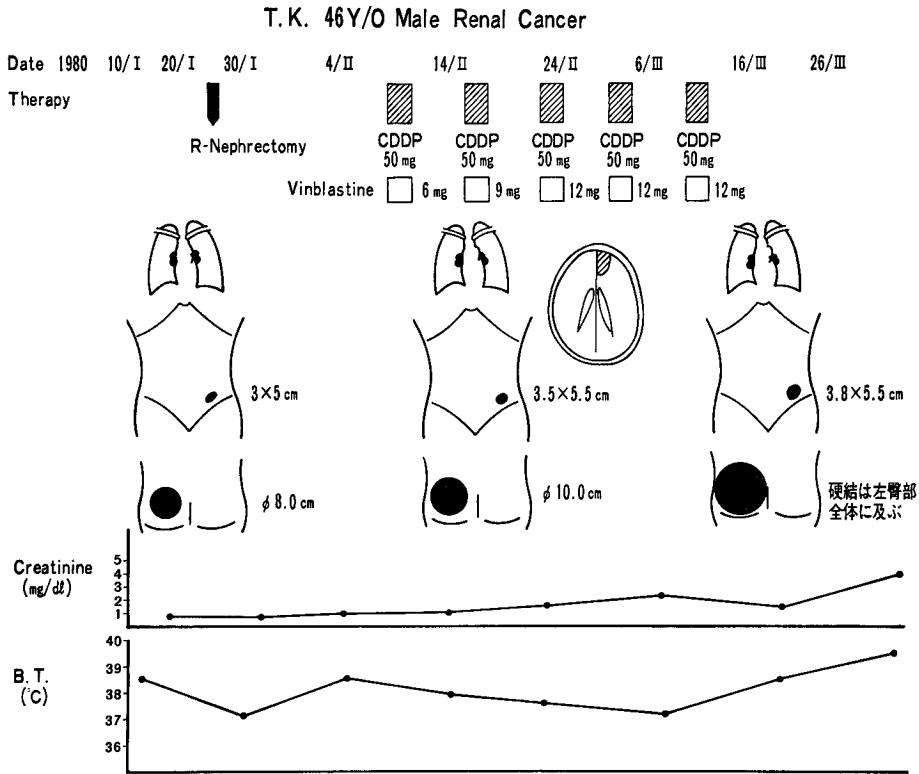


Fig. 1. Clinical course of case 5

概略を述べる。この症例の臨床経過を Fig. 1 に示した。高熱、喀痰、咳嗽を主訴に他院を受診し、両側肺門リンパ節腫脹からサルコイドーシスとして治療されていたが、腫大した左鼠径リンパ節の生検で転移性腎癌が偶然発見され来院した46歳の男性症例である。

初診時左腎部皮下に直径 8.0 cm の腫瘤を触れ、3×5 cm の外腸骨リンパ節が左下腹部に触知された。検査所見では、白血球増多症に加え α₂-グロブリンの上昇、CRP 6 (+)、血沈1時間値 70 mm などの異常値が認められ、39°C 近い熱発がみられた。選択的右腎動脈造影、腹部 CT スキャンニングで右腎癌であることを確認し、高熱のコントロールと化学療法の効果高める目的で右腎摘除術を施行し、Fig. 1 のごとく CDDP (総投与量 250 mg) と VBL (総投与量 51 mg) で併用化学療法を施行した。しかし腎摘除術で一時的下降傾向にあった体温も再上昇し、化学療法で下降させえず、左腎部皮下の硬結、左鼠径部の硬結も徐々に増大した。また白血球増多症、CRP、血沈などの異常値もまったく改善せず、化学療法中に新たに脳転移が出現し、CDDP 投与開始から80日目に癌死した。化学療法の効果がまったく認められず、小山・斉藤斑の判定基準の“進行”に該当する症例であった。

考 察

腎癌症例では初診時すでに約30%¹⁾が遠隔転移を有しており、根治的腎摘除術後に再発する症例は約40%²⁾とされているので、約60%の症例には転移巣に対する治療が必要である。リンパ節廓清術、下大静脈内腫瘍血栓除去術などを含む根治的手術療法の普及¹⁾にもかかわらず腎癌の遠隔成績が向上しない理由は、進行例の治療において確立された方法がないためであろう。

放射線療法は悲観的であるとする意見⁵⁾が支配的であり、Bloom⁶⁾により始められたホルモン療法も当初は脚光を浴びたが、判定基準を厳格にすれば、その奏効率は10%以下である⁷⁾。また幾多の化学療法剤が試みられ、単独療法による効果、併用療法による効果を報告した論文は枚挙に暇がない。これらの報告中、単発的に良好な成績が認められるが、症例数が少なかったり、判定基準が甘かったりして奏効率をそのまま鵜呑みにすることができず、総じて化学療法による奏効率も10%前後である⁸⁻¹⁰⁾。初診時転移を有する腎癌症例で腎摘除術を施行すると、主として肺転移巣の自然消退がみられるとの報告があるが、転移か否かでの組

織学的確認がなされた報告は少なく、また腎摘除術の死亡率(2~6%)より、自然消退の可能性(1%以下)が低いので、自然消退を期待するだけの腎摘除術は非合法的である¹⁾。

腎癌では、転移巣が自然消退する症例のほか、腎摘除術後10年以上経過し再発する症例¹¹⁾、腎摘除術を施行せず10年以上も生存する症例¹²⁾がある一方、われわれの症例5のようにきわめて短い経過で死の転帰をとる症例もあり、予後は宿主と癌との免疫学的関係に左右されていると理解され、BCG療法¹³⁾や α -インターフェロンの効果¹⁴⁾も報告されつつある。

われわれは今回、転移を有する腎癌7症例にCDDPを投与し、単剤でそれぞれ有効性が報じられているVBL¹⁵⁾、IFM¹⁶⁾、BLM¹⁷⁾などを併用したが、厳格には有効例が1例もなく、わずかに自覚症の改善が2例にのみ認められた。さらに1例において顆粒球減少症から敗血症を来し死亡するという苦い体験を通じ、副作用の有る治療をおこなう場合には、その治療の有効性と副作用を天秤にかけ、慎重に施行すべきであることを再認識させられた。

腎癌転移巣の治療として比較的良好な成績が得られているものは、外科切除のみであり、Middleton¹⁸⁾によればその5年生存率は34%とされている。しかし手術適応となる症例はごく限られ、2.5~3.2%しかない^{19,20)}。ゆえに腎癌の遠隔成績を向上させるためには、現時点では早期発見以外にはないと言っても過言ではない。根治的腎摘除術後のadjuvantとして、また転移を有する症例に対して、有効かつ副作用の少ない治療法の出現が待たれる。

結 語

転移を有する腎癌7症例に対し、CDDPを中心とした併用化学療法の実績を述べ、若干の文献的考察を加えた。

文 献

- 1) McDonald MW: Current therapy for renal cell carcinoma. *J Urol* 127: 211~217, 1982
- 2) Pauer W and Marberger H: Experience with 204 renal cell carcinomas. Management and operative approach. *Eur Urol* 9: 164~166, 1983
- 3) 小山善之・斉藤達雄: がん化学療法の臨床効果判定基準. 厚生省がん研究助成金による報告, 東京, 1980
- 4) Karnofsky DA: Meaningful clinical classification of therapeutic response to anti-cancer drugs. *Clin Pharm Ther* 2: 709~712, 1961
- 5) Peeling WB, Mantell BS and Shephard BGF: Post-operative irradiation in the treatment of renal cell carcinoma. *Brit J Urol* 41: 23~31, 1969
- 6) Bloom HJG: Medroxyprogesterone acetate (Provera) in the treatment of metastatic renal cancer. *Brit J Cancer* 25: 250~265, 1971
- 7) 岡本重禮・里見佳昭・高井修道: Stage 4 腎癌の治療, ホルモン療法ならびに手術療法. 癌の臨床 25: 823~829, 1979
- 8) Poster DS, Pinna K, Bruno S, Vilck P, Penta JS and Macdonald JS: Current status of chemotherapy, hormonal therapy and immunotherapy in the treatment of renal cell carcinoma. *Am J Clin Oncol* 5: 53~60, 1982
- 9) Torti FM: Treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Recent Results in Cancer Research* 85: 123~142, 1983
- 10) Hrushesky WJ and Murphy GP: Current status of the therapy of advanced renal carcinoma. *J Surg Oncol* 9: 277~288, 1977
- 11) Kradjian RM and Bennington JL: Renal carcinoma recurrent 31 years after nephrectomy. *Arch Surg* 90: 192~195, 1965
- 12) 入江 伸・小浜常昭・光畑直喜・松村陽右・大森弘之: Slow growing renal adenocarcinoma の1例. 西日泌尿 43: 1237~1240, 1981
- 13) Morales A, Wilson JL, Pater JL and Loeb M: Cytoreductive surgery and systemic bacillus Calmette-Guerin therapy in metastatic renal cancer. *J Urol* 127: 230~235, 1982
- 14) Dekernion JB, Sarna G, Figlin R, Lindner A and Smith RB: The treatment of renal cell carcinoma with human leukocyte alpha-interferon. *J Urol* 130: 1063~1066, 1983
- 15) Hagan K, Trapp JD, Phany RK and Reynolds VH: Treatment of metastatic renal cell carcinoma. *South Med J* 67: 1175~1178, 1974
- 16) Drings P: Clinical experience with Holoxan. Holoxan 文献集. pp 104~107, Asta-Werke AG, Düsseldorf, 1977
- 17) Johnson DE, Chalbaud RA, Holoye PY and

- Samuels ML: Clinical trial of bleomycin (NSC-67574) in the treatment of metastatic renal carcinoma. *Cancer Chemother Rep* 59: 433~435, 1975
- 18) Middleton AW Jr: Indications for and results of nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma. *Urol Clin Nor Am* 7: No. 3, 711~717, 1980
- 19) O'Dea MJ, Zincke H, Utz DC and Bernatz PE: The treatment of renal cell carcinoma with solitary metastasis. *J Urol* 120: 540~542, 1978
- 20) Tolia BM and Whitmore WF Jr: Solitary metastasis from renal cell carcinoma. *J Urol* 114: 836~838, 1975

(1984年2月21日受付)