

遠隔転移を有する腎細胞癌 (stage IV) の治療

奈良県立医科大学泌尿器科学教室 (主任: 岡島英五郎教授)

塩見 努・岡村 清・丸山 良夫・平尾 佳彦

伊集院真澄・平松 侃・岡島英五郎

THE TREATMENT OF METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA

Tsutomu SHIOMI, Kiyoshi OKAMURA, Yoshio MARUYAMA, Yoshihiko HIRAO,
Masumi IJYUIN, Tadashi HIRAMATSU and Eigoro OKAJIMA*From the Department of Urology, Nara Medical University**(Director: Prof. E. Okajima M.D.)*

Of 57 patients with renal cell carcinoma admitted to our hospital or a collaborating hospital from January 1966 through December 1980, 16 patients were diagnosed to have stage IV cancer. The therapeutic results of these 16 patients are presented in this paper.

The patients were 4 females and 12 males, and ranged in age from 48 to 71 years, with an average of 59.9 years. Metastatic lesions were seen in the lungs in 6 patients, in the bones in 3 patients, in the liver in 3 patients, in both the lungs and bones in 2 patients, in the distant lymph nodes in 2 patients, and in the skin in 1 patient. Palliative nephrectomy was performed on 10 patients. Their survival rates were 50.0% at 6 months, 40.0% at 1 year and 28.6% at 2 years. Four out of 6 patients given Provera, Futraful and Picibanyl after the palliative nephrectomy survived longer than those given other treatments.

一般に腎細胞癌の予後は不良であり、とくに遠隔転移を有する stage IV の腎細胞癌の予後はきわめて悪い。われわれは奈良県立医科大学泌尿器科および関連病院において1966年1月より1980年12月までの15年間に腎細胞癌57症例を経験したが、うち16症例が stage IV の進行癌であった。これらの進行性腎細胞癌の治療と予後について検討したので報告する。

症 例

腎細胞癌57症例の診断は尿路造影、腎血管造影、CT などによる臨床診断と腎摘出標本と転移腫瘍摘出または生検標本の病理組織診断によりおこなったが、stage IV の腎細胞癌は16例であり、男性12例、女性4例、年齢は48歳から71歳の平均 59.9 ± 8.9 歳で、患側は右腎6例、左腎10例であった。stage分類はRobsonら¹⁾の分類、gradeはSkinnerら²⁾の分類にしたがって分類したが、stage IV の16症例の悪性度は grade 1 が

なく、grade 2 が5例、grade 3 が4例、grade 4 が1例で、他の6例は不明であった。

stage IV の腎細胞癌の主訴と症状について stage I-III の症例と比較すると Table 1 に示すごとくであり、stage I-III の症例では腎細胞癌の三大主徴のいずれかを主訴とするものがほとんどであるが、stage IV の進行癌では転移などによる症状を主訴とする症例が多くを占めている。また臨床検査成績においても stage IV の症例では異常値の出現率が高い。

stage IV の腎細胞癌の転移部位については肺転移が最も多く16例中8例 (50.0%) にみられたが、8例中2例は骨転移を合併しており、また8例中4例の肺転移巣は単発性であり、骨転移を合併した1例を含む4例の肺転移巣は多発性であった。骨転移は5例にみられ、そのうち2例は肺転移を合併していた。そのほか肝転移が2例、遠隔リンパ節転移が2例、皮膚転移が1例にみられた。

Table 1. Symptoms and laboratory findings of renal cell carcinoma

No. of cases	Stage			
	I	II	III	IV
Gross hematuria	75.0%	66.7%	84.6%	43.8%
Flank pain		37.5%	46.2%	31.3%
Abdominal mass	25.0%	20.8%	38.5%	18.8%
Weight-loss		4.2%	7.7%	12.5%
Fever		8.3%	7.7%	
Cough				12.5%
Swelling of lymphnode				12.5%
Nodule of the skin				12.5%
General fatigue				6.3%
Chest pain				6.3%
Palpitation			7.7%	
Anemia	0	33.3%	30.8%	75.9%
Raised E.S.R.	0	60.0%	54.5%	70.0%
Raised α_2 -globulin	0	40.0%	50.0%	76.9%
Hepatic dysfunction	0	36.4%	46.2%	57.1%
Raised alkaline phosph.	0	10.0%	33.3%	33.3%
Hypercalcemia	0	12.5%	18.2%	21.4%
Erythrocytosis	0	4.2%	0	0

治 療

進行性腎細胞癌16症例に対する治療として原発巣には腎動脈塞栓術、腎摘出術および放射線療法などをおこない、転移巣に対しては摘出可能なものに摘出術を施行し、また5例の転移巣に放射線療法をおこなった。全身的療法として medroxy-progesterone acetate (Provera) などの内分泌療法、Picibanil による免疫療法、 N_1 -2-tetra-hydrofuryl-5-fluorouracil (Futraful) による化学療法をおこなった。

転移巣が切除可能と考えられた症例や、自然消滅の可能性を期待して肺や骨転移巣をもつ症例など10例に対して腎摘出術を施行した。術前処置としての腎動脈塞栓術は6例におこない、術後の renal fossa への放射線療法を2例に施行した。一方腎摘出術非施行例は6例であり、4例は腎動脈塞栓術をおこない、うち1例は放射線療法を併用した。放射線単独療法は1例におこない、無治療症例は1例であった。全身的療法として内分泌療法、免疫療法および化学療法の併用療法は腎摘出術施行例の6例と、腎摘出術非施行例で腎動

脈塞栓術と放射線療法を併用した1例におこなった。

予 後

腎細胞癌16例の予後(実測生存率³⁾)についてみると、stage 別の5年生存率は stage I が100%、stage II が48.0%、stage III が11.3%であるが、stage IV では16例中8例が4カ月以内に死亡し、6カ月生存率は37.5%、1年生存率は25.0%、2年生存率は15.0%ときわめて悪い。また grade 別の5年生存率についてみると grade 1 は66.7%、grade 2 は50.7%、grade 3 は48.9%であるが、grade 4 では2年間生存例はなく1年7カ月で全例死亡した。

stage IV の進行性腎細胞癌16例の治療方法別予後についてみると、腎摘出術非施行例は肝転移症例や全身状態の悪い症例であり、診断後8カ月以内に全例死亡し、腎動脈塞栓術、放射線療法、内分泌療法、免疫療法や化学療法もまったく予後に対して影響はなかった。腎摘出術施行例10例の予後は1年生存率40.0%、2年生存率28.6%であるが、とくに腎摘出術後に内分泌療法と免疫療法や化学療法を併用した6例中4例に比較的長期の生存例がみられた。その4例のうち肺と骨転移巣をもった1例は19カ月生存し、単発性肺転移の2例の転移巣は stable でそれぞれ15カ月と22カ月を生存中であり、皮膚転移の1例は転移巣摘除後再発転移を認めずに18カ月の現在生存中である。これらの治療群の6カ月生存率は83.3%、1年生存率66.7%、2年生存率は40.0%であり他の群と比較して延命効果を示す傾向がみられた (Fig. 1)。

考 察

腎細胞癌の治療方法としては現在のところ根治的広範手術療法のみが唯一の完全治療を期待できるものである。遠隔転移を有する腎細胞癌に対しては古くより腎摘出術、内分泌療法、放射線療法、化学療法などがおこなわれてきたが、いずれの治療法においても評価

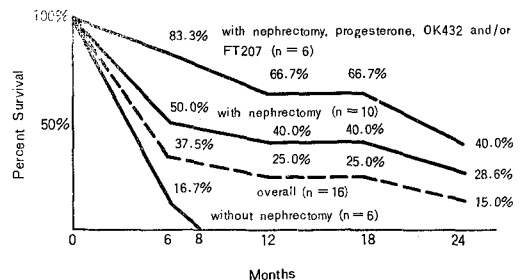


Fig. 1. Survival rate of advanced renal cell carcinoma according to treatment

されるものはなく、その有効性も確立されていない。転移を有する腎細胞癌に対する腎摘出術について術後に転移巣が自然消退した報告^{4,6)}があり、Dekernion⁶⁾の集計によると0.8%であるが、自験例での経験はない。しかし骨や肺転移巣をもつ腎摘出症例に比較的長期生存例があること^{7,8)}や、単発性転移症例では腎摘出術を施行した方が成績が良いという報告^{9,10)}があるが、われわれも手術不能例や多発性転移症例以外は積極的に腎摘出術を施行したいと考えている。

腎動脈塞栓術は腎細胞癌の術前処置として多くの報告¹¹⁻¹³⁾があるが、われわれも1978年以降術前処置や手術不能例に対しておこなっている^{14,15)}。術中出血量の減少、手術時間の短縮を目的とした術前処置の腎動脈塞栓術であるが、stage IV の症例では副側路が発達しており術中大量出血をみる場合もある。またGelfoamなどの充填止血剤による腎動脈塞栓術には血流再開があるために長期間の塞栓効果を期待することはできないとして金属コイルを用いた報告¹⁶⁾や、抗腫瘍効果と塞栓効果をもつMMC マイクロカプセルによる腎動脈塞栓術の報告¹⁷⁾などさまざまな工夫がなされており、有用性のある局所的治療法の1つである。

1963年にBloom¹⁸⁾により腎細胞癌に対する内分泌療法の導入があるが、それ以後多くの症例が検討され約15~16%のobjective responseの報告¹⁹⁻²²⁾があるが、一方では内分泌療法は無効とする報告^{23,24)}もみられる。最近では腎細胞癌組織内のホルモンレセプターの研究^{25,26)}もおこなわれており、今後は内分泌療法有効症例の選択やその有効性に対する評価がなされることが期待される。

放射線療法については有効とする報告²⁷⁻³²⁾や、否定的な報告^{33,34)}がありいまだ一定の評価は得られていない。また最近では化学療法などの併用³⁵⁾も試みられているが明らかな効果は得られていない。

化学療法として腎細胞癌に5-fluorouracil, CCNU, dibromodulcitol, hydroxyurea, cyclophosphamide, MMCなどが有効であるとされている^{36,37)}、まったく無効との報告³⁸⁾もある。われわれは内分泌療法とFutrafulとPicibanilの併用療法を腎摘出術後におこなっているが、腎細胞癌の免疫学的研究^{39,40)}や、免疫学的治療法⁴¹⁾の試みもあり、腎細胞癌に特異的に有効な化学療法剤の開発や、特異的免疫療法の開発に期待したい。

以上遠隔転移を有する腎細胞癌は治療が困難で予後不良であるが、単発性転移で転移巣の摘出術が可能であれば腎摘出術と転移巣摘出術をおこない、内分泌療

法や、副作用の少ない化学療法、免疫賦活剤の併用療法が現在のところ最も有用な治療法と考える。

結 語

16症例のstage IVの進行性腎細胞癌を経験したが、腎摘出術と術後Provera, PicibanilおよびFutrafulの併用療法を施行した6症例中4例に比較的長期生存例がみられたことを報告した。

(御協力を賜った日生病院泌尿器科、大和高田市立病院泌尿器科、三重県厚生連松阪中央病院泌尿器科、星ヶ丘厚生年金病院泌尿器科、県立奈良病院泌尿器科、済生会中和病院泌尿器科の諸兄に感謝するとともに、病理組織学的検索に際して御指導を賜った本学第1病理学教室日浅雄雄助教授に深謝致します。)

文 献

- 1) Robson CJ et al: J Urol **101**: 297~301, 1969
- 2) Skinner DG et al: Cancer **28**: 1165~1177, 1971
- 3) 栗原 登・ほか: 癌の臨床 **11**: 628~632, 1965
- 4) Markewitz M et al: Cancer **20**: 1147~1154, 1967
- 5) Freed SZ et al: J Urol **118**: 538~542, 1977
- 6) Dekernion JB et al: Cancer **45**: 1947~1956, 1980
- 7) Johnson DE et al: J Urol **114**: 27~29, 1975
- 8) 岩崎卓夫・ほか: 泌尿紀要 **26**: 273~283, 1980
- 9) O'dea MJ et al: J Urol **120**: 540~542, 1978
- 10) 里見佳昭・ほか: 泌尿紀要 **25**: 237~242, 1979
- 11) Ben-Menachem Y et al: J Urol **114**: 355~359, 1975
- 12) 加藤哲郎・ほか: 日泌尿会誌 **68**: 391~397, 1977
- 13) 中野 博: 日泌尿会誌 **71**: 886~912, 1980
- 14) 大石 元・ほか: 臨放 **23**: 925~929, 1978
- 15) 伊集院真澄・ほか: 日泌尿会誌 **70**: 1004, 1979
- 16) 内田豊昭・ほか: 日泌尿会誌 **71**: 143~151, 1980
- 17) 加藤哲郎・ほか: 日泌尿会誌 **71**: 157~170, 1980
- 18) Bloom HJG et al: Brit J Cancer **17**: 611~656, 1963
- 19) Bloom HJG: Brit J Cancer **25**: 250~265, 1971
- 20) Wagle DG et al: Cancer **28**: 318~321, 1971
- 21) Bloom HJG: Cancer **32**: 1066~1071, 1973
- 22) 里見佳昭・ほか: 日泌尿会誌 **63**: 939~950, 1972
- 23) Alberto P et al: Cancer **33**: 1226~1229, 1974

- 24) Morales A et al: J Urol **114**: 692~693, 1978
- 25) Concolino G et al: Cancer Res **38**: 4340~4343, 1978
- 26) 中野悦次: 日泌尿会誌 **71**: 775~787, 1980
- 27) Flocks RH et al: J Urol **79**: 196~201, 1958
- 28) Mims MM et al: J Urol **95**: 10~15, 1966
- 29) Riches SR: J Urol **95**: 313~317, 1966
- 30) Rafla S: Cancer **25**: 26~40, 1970
- 31) Cox CE et al: J Urol **104**: 53~61, 1970
- 32) Murphy GP et al: J Urol **104**: 523~527, 1970
- 33) Peeling WB et al: Brit J Urol **41**: 23~31, 1969
- 34) Finney R: Cancer **32**: 1332~1340, 1973
- 35) Wiley AL Jr et al: J Urol **114**: 198~201, 1975
- 36) Talley RW: Cancer **32**: 1062~1065, 1973
- 37) Carter SK et al: Cancer **36**: 729~747, 1975
- 38) Lokich JJ et al: J Urol **114**: 371~374, 1975
- 39) Brosman S et al: J Urol **114**: 375~380, 1975
- 40) 森山正敏・ほか: 日泌尿会誌 **71**: 1446~1455, 1980
- 41) Neidhart JA et al: Cancer **46**: 1128~1134, 1980

(1981年12月22日受付)