泌尿紀要28巻6号
1982年6月

Stage IV 腎細胞癌の治療

京都大学医学部泌尿器科学教室（主任，吉田　修教授）
岡部　達士郎
吉田　修

TREATMENT OF STAGE IV RENAL CELL CARCINOMA

Tatsushiro OKABE and Osamu YOSHIDA
From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University
(Director: Prof. O. Yoshida M.D.)

Three patients with stage IV renal cell carcinoma have been treated by combination therapy with Futraful, medroxyprogesterone acetate, tranexamic acid and OK432. The high level of serum alkaline phosphatase was lowered to normal in two patients, the increased blood sedimentation rate was lowered in one patient and the persistent high fever subsided in one patient.

Regression of the original tumor and metastatic tumor did not occur, but progressive growth and spread of the tumor was markedly retarded.

はじめに

細胞癌は，早期発見が困難であり，また化学療法が最も効きにくい癌であり，その予後は不良である．当教室では1955年から1980年までの26年間に，140例の腎細胞癌症例を経験した．全体の相対生存率は，1年72%，3年50%，5年46%に対し，stage IV の生存率は，1年47%，3年23%，5年13%と悪い．

当教室では，2年前より stage III, IV の腎細胞癌患者に対して京大処方として，Futraful 800 mg/日，p.o., medroxyprogesterone acetate 100 mg/日，p.o., tranexamic acid 4000 mg/日，p.o., OK-432 5 KE/日または隔日の投与を試みている．今回は，stage IV に対する治療成績を検討した．

症　例

症例1．48歳，男性．発熱を主訴とし，最初肺に多数の転移性腫瘍がみつかり，IVP, angiography で原発巣として左腎細胞癌と診断された．腎摘出，embolization はおこなっていない．治療経過を Fig. 1 に示すが，4者併用療法1カ月後には高値を示していたアルカリフオスファターゼ値が正常になっている．肝，骨への転移がなく，かつアルカリフォスファターゼ値が高い腎細胞癌は予後が悪いとされており，治療によってこの値が正常になったことは評価できると考えられる．またこの症例は入院時より発熱が持続していたが，4カ月後には下熱し，食欲も増進し一旦退院したが10カ月頃より高カルシウム血症をきたした．骨転移はなく，PTH 値も正常であった．indomethacin, calcitonin を投与したがあまり反応せず，1年目に再入院した．この頃迄は肺の転移腫瘍はよく抑制されていたが徐々に増大し始め，血清アルカリフォスファターゼ値も高くなり，14カ月目に死亡した．

症例2．64歳，男性．無症候性血尿を主訴とし，IVP, angiography で右腎細胞癌と診断した．初診時すでに多数の肺転移を認めた．治療経過を Fig. 2 に示す．embolization をおこない Futraful, tranexamic acid, medroxyprogesterone acetate の三者投与をおこない，8カ月後より PSK, OK-432 の免疫療法を追加した．高値を示していた血清アルカリフォスファターゼ値は，一旦正常近くに下降したが，死亡する1カ月前より高値を示すようになった．またこの頃より血清高カルシウム血症を伴うようになった．骨転移はなく，PTH 値は正常であった．calcitonin によく反応し，高カルシウム血症はコントロールできた．肺転移巣は8カ月後でも腫瘍の数，大きさとも入院時と不変であった

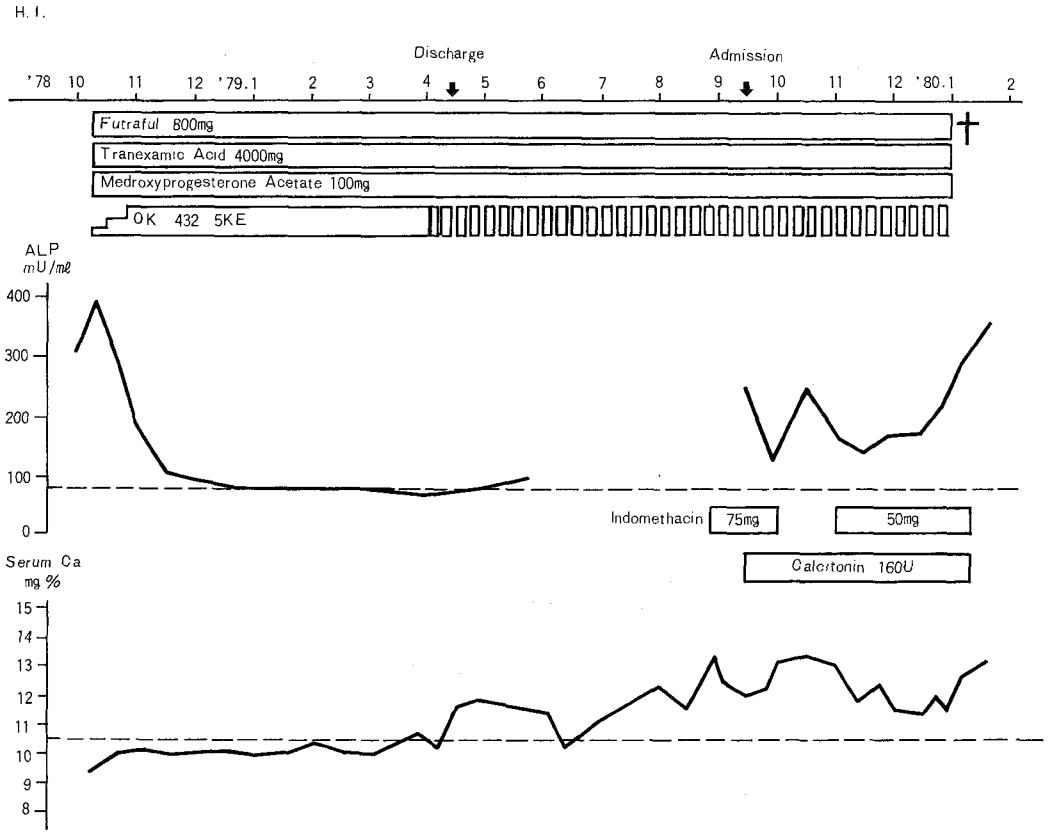
H. I.
Discharge
Admission
'78 10 11 12 '79.1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 '80.1 2
Futraful 800mg
Tranexamic Acid 4000mg
Medroxyprogesterone Acetate 100mg
OK 432 5KE
ALP
mU/mℓ
400
300
200
100
0
Indomethacin 75mg 50mg
Calcitonin 160U
Serum Ca
mg %
15
14
13
12
11
10
9
8

Fig. 1

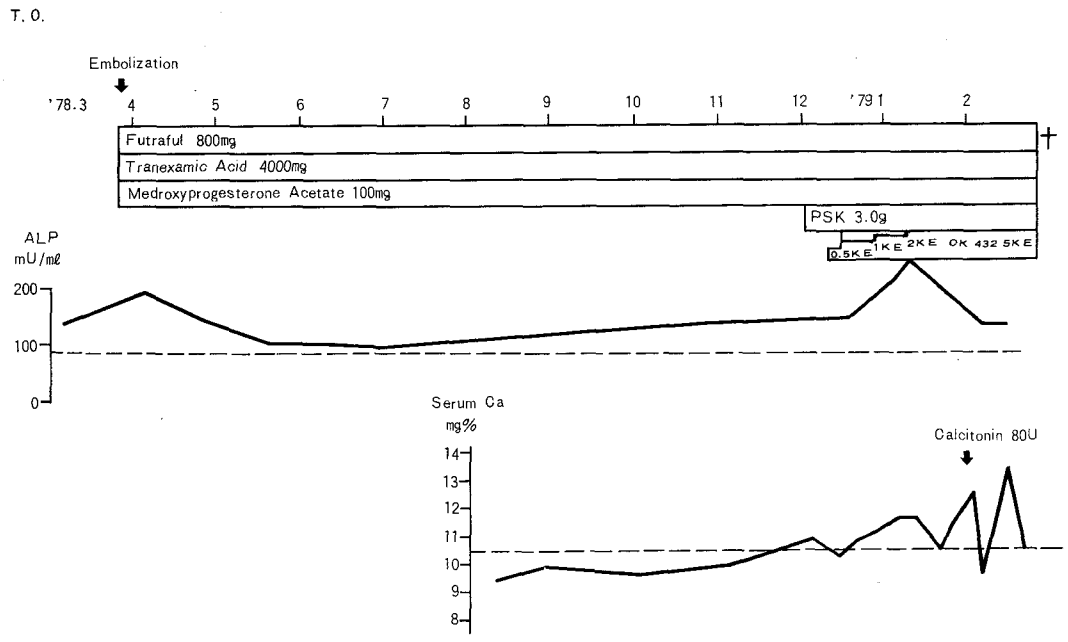
T. O.
Embolization
'78.3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 '79 1 2
Futraful 800mg
Tranexamic Acid 4000mg
Medroxyprogesterone Acetate 100mg
PSK 3.0g
0.5KE 1KE 2KE OK 432 5KE
ALP
mU/mℓ
200
100
0
Serum Ca
mg%
Calcitonin 80U
14
13
12
11
10
9
8

Fig. 2

が，9カ月目に胃潰瘍の穿孔で死亡した．剖検では，肺以外の転移は認められなかったし，少なくとも癌死の状態ではなかった．

症例3．71歳，男性．無症候性血尿を主訴とし，右季肋部に腫瘍を触れ，IVP で右腎からの排泄なく，angiography で右腎細胞癌と診断した．下大静脈撮影を試みたが，下大静脈は腫瘍栓塞により，完全に閉塞していた．また，CT scan で，右腎腫瘍は連続性に肝に浸潤していることが判明した，Fig. 3 に治療経過を示す．embolization をおこない4者併用療法をおこなった．高値を示していた血沈値は下降した．5カ月後，出血したため再び embolization をおこない，現在右腎，肝腫瘍の増大はなく，肝，骨転移もなく，元気にしている．

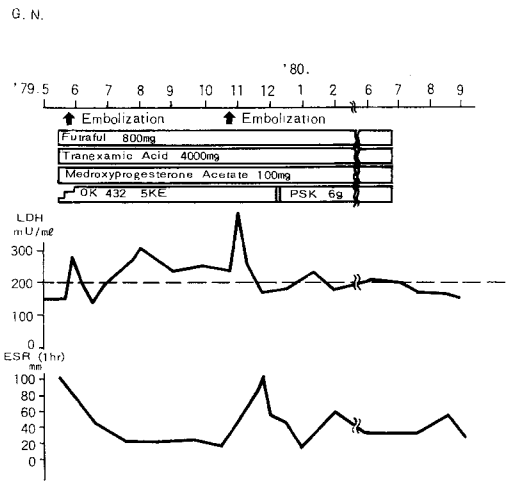

Fig. 3

考　　察

現在の化学療法剤で腎細胞癌に有効なものがなく，hydroxyurea, vinblastine などがやや有効とされているが，その副作用のわりには効果は十分ではない．

われわれが，Futraful, tranexamic acid, medroxyprogesterone acetate, OK-432 の4者併用療法を開始して未だ2年足らずであるが，stage IV 3症例に投与をおこない，生存期間は11～18カ月，平均14カ月であった．一方京大処方をしていない stage IV 13症例の生存期間は1～19カ月，平均7カ月で，京大処方の効果があるのではないかと考えている．

ここで抗プラスミン剤である tranexamic acid（商品名トランサミン）を使用する理由であるがつぎのように考えられる．元来悪性腫瘍はフィブリン形成を生ずる凝固能を有しており，そのフィブリンは血管増殖の母地として働く．このような腫瘍はまた，残余のフィブリン除去に重要である線溶能をも有しているが，ここで抗プラスミン剤を投与すると，腫瘍周囲のフィブリンの溶解と除去を防止し，それによって腫瘍の発育に対する静止効果をもたらすとの考えである．また tranexamic acid それ自体の cytocidal な効果も期待している．tranexamic acid の使用は，最初 Åstedt[1] によって卵巣癌の患者に投与され，腹水の著明な減少をみ，また腫瘍自体は白いフィブリン様物質で包み込まれており，組織学的にも，小さい癌細胞の塊がフィブリン様物質によって包裡されていたと興味ある報告をしている．また肺癌[2]，メラノーマ[3] にも投与され，有効であったとの報告をみている．

medroxyprogesterone acetate は，腎細胞癌に対して広く使用されている．京大処方を投与した症例は，stage III 以上で9例あるが，この内2症例で全く無効なものが2例あり，その2例とも女性であり，3カ月で死亡した．medroxyprogesterone acetate が女性では無効ではないかと言う印象を得ている．

Futraful は腎細胞癌に対して有効であるとする報告はないが，経口投与ができ，副作用も少なく長期投与が可能である．これを投与することにより，少なくとも腫瘍細胞が増殖するのに不適当な環境にはなると考えられる．

OK-432 や PSK の免疫療法の有効性は，現段階では評価できないが，腎細胞癌は自然退縮する癌のうちで最も頻度の高いものであり，それには免疫監視機構が関与しているものと考えられ，免疫療法をおこなう上で興味深い．これら4者併用療法である京大処方は，始めから完全寛解をねらったものではなく，いわば「癌閉じ込め作戦」と名付けたら良いと思われるもので，新たな転移が起らなかったり，個々の腫瘍の増大がなかったり，生存期間の延長がみられれば良しとするものである．

結　　語

stage III, IV の腎細胞癌患者に対して，2年前より，Futraful, medroxyprogesterone acetate, tranexamic acid, OK-432 の4者併用療法をおこなっている．stage IV の3症例について検討したが，2例において高値を示した血清アルカリフォスファターゼ値が正常となり，1例において発熱が消失，1例において血沈値が正常化した．また腫瘍の発育も抑制されており，肺転移巣の数，個々の腫瘍の増大も認められなか

った．生存期間は11～18カ月，平均14カ月で，京大処方をおこなっていない例と比較すると生存期間の延長が認められた．

文　献

1) Åstedt B, Glifberg I, Mattsson W, Trope C: Arrest of growth of ovarian tumor by tranexamic acid. JAMA **238**: 154, 1977

2) Åstedt B, Mattsson W, Trope C: Treatment of advanced breast cancer with chemotherapeutics and inhibition of coagulation and fibrinolysis. Acta Med Scand **201**: 491, 1977

3) Bramsen T: Effect of tranexamic acid on choroidal melanoma. Acta Ophthalogica **56**: 264, 1978

(1981年12月22日受付)