

転移性腎癌症例の予後因子の検討

井上 隆太¹, 高橋 敦^{1*}, 高杉 尚吾¹,
舛森 直哉¹, 塚本 泰司¹, 長谷川 匡²

¹札幌医科大学医学部泌尿器科学教室, ²札幌医科大学病院病理部

PROGNOSTIC FACTORS IN PATIENTS WITH METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA

Ryuta INOUE¹, Atsushi TAKAHASHI¹, Shogo TAKASUGI¹,
Naoya MASUMORI¹, Taiji TSUKAMOTO¹ and Tadashi HASEGAWA²

¹The Department of Urology, Sapporo Medical University School of Medicine

²The Department of Surgical Pathology, Sapporo Medical University School of Medicine

To identify prognostic factors for survival and risk classification in Japanese patients, we studied clinical parameters in 79 patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) treated at our institution from 1988 to 2004. Univariate and multivariate analyses were performed to identify prognostic factors for survival. In univariate analysis, the absence of nephrectomy, metastasis at first visit, ECOG performance status (PS) 2 or more, liver metastasis, brain metastasis, low hemoglobin (<lower limit of normal), C-reactive protein (CRP) >0.3, and serum lactate dehydrogenase (LDH) higher than 1.5 times the upper normal limit were significantly associated with poor outcome. Multivariate analysis demonstrated that two variables remained significant: hepatic metastasis and high LDH. Hepatic metastasis, high LDH, nephrectomy, metastasis at first visit, poor ECOG PS and CRP >0.3 were used to categorize patients into three groups. The 2-year survival rate was 72.9% for the patients with no or one risk factor, 40.2% for those with two and 15.1% for those with three or more. According to Motzer's criteria, the 2-year survival rates for patients with favorable risk, intermediate risk, and poor risk were 85.1, 33.0, and 13.1% respectively. Our prognostic criteria are simple, and can be used to categorize Japanese patients with mRCC into three risk groups.

(Hinyokika Kiyo 56 : 75-79, 2010)

Key words : Renal cell carcinoma, Metastasis, Prognostic factors

緒 言

転移性腎癌症例の予後は一般的に不良である¹⁾。しかし、必ずしもすべての症例が同じ経過をたどるわけではなく、急速に癌死に至る症例から、頻度は低いものの長期生存がえられる症例を認める。このように、転移性腎癌症例は予後的に不均一な集団より構成されており、これらの症例を予後分類することは予後の判定はもちろんのこと治療戦略を考える上で重要である。

近年、欧米を中心に転移性腎癌症例の予後予測因子が解析され、これらの因子を基に予後分類が作製されている。本邦の転移性腎細胞癌の予後は欧米に比較して良好であることが最近報告されており²⁾、欧米の分類が本邦においても有用であるかは不明である。

そこで、今回われわれの症例を用いて予後予測因子の検索を行い、予後分類の作製を試みた。また、欧米にて最も汎用されている Motzer リスク分類¹⁾の妥当

性について本症例を用いて検証した。

対象と方法

1988年1月から2004年12月までの間に札幌医科大学病院泌尿器科を受診し、初診時または、経過中に遠隔転移を認めた腎癌症例は100例であった。このうち、予後予測の解析に必要な臨床的因子のデータが完全な79症例を対象とした。

これまでの検討で予後予測因子と報告されている臨床的因子¹⁻⁷⁾について単変量解析を行った。さらに、単変量解析で有意差を認めた因子を用いて、Cox 比例 hazard model による多変量解析を行った。これらの解析の結果を基に予後分類を試みた。全生存率は Kaplan-Meier 法で算出し、2群間の有意差の有無を log-rank 検定を用いて検討した。なお、経過観察中に転移を認めた症例については、転移を認めた日を起点とした。

同症例で Motzer リスク分類に準じた予後分類が妥当か否かを検討した。すなわち、1) 腎摘出なし、2) Karnofsky Performance status (PS) <80、3) ヘモグロ

* 現 : 函館五稜郭病院泌尿器科

Table 1. 患者背景

性別	
男性	48
女性	31
年齢	
中央値 (歳)	62
範囲 (歳)	38-81
観察期間	
中央値 (月)	10.5
範囲 (月)	0.7-123
組織学的分類	
通常型	38
乳頭状	3
その他	7
不明	31

ピン値が正常値未満, 4) 補正カルシウム値が 10 mg/dl より大きい, 5) LDH 値が正常値上限の1.5倍以上の項目のうち, 0, 1~2, 3個以上を有する群をそれぞれ予後良好 (favorable-risk) 群, 予後中間 (intermediate-risk) 群, 予後不良 (poor-risk) 群としこれらの生存率を算出した.

結 果

患者背景を Table 1 に示した. 初診時転移症例は 55例で, 経過観察中に転移を認めたのは24例であった. 腎摘除術を施行し病理学的に腎細胞癌と診断できたのは48例であり, 残りの31例は種々の理由で手術を施行せず診断は画像診断にて行った. なお, 手術施行群と未施行群と間には PS を含めた背景因子に関して差を認めなかった.

全症例の 2 および 5 年生存率は, それぞれ 38.7, 15.3% であり, 生存期間の中央値は 13.2 カ月 (0.7~123 カ月) であった (Fig. 1).

臨床的因子について単変量解析を行ったところ, 初

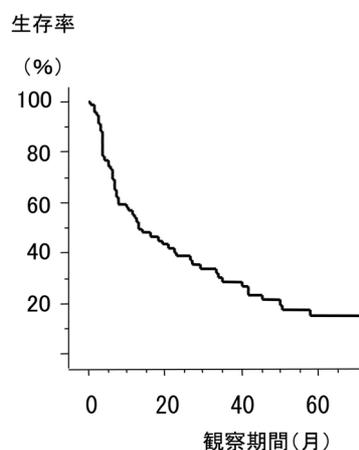


Fig. 1. 全79症例の全生存率.

Table 2. 単変量解析

因子	患者数	P 値
年齢		
≤60歳	30	
>60歳	49	0.9838
初診時転移の有無		
あり	55	
なし	24	0.0063
免疫療法		
あり	57	
なし	22	0.8471
ECOG performance status		
<2	61	
≥2	18	0.0003
腎摘出術		
あり	48	
なし	31	<0.0001
転移部位		
肺 あり	54	
なし	25	0.7325
骨 あり	24	
なし	55	0.5154
肝 あり	14	
なし	65	0.0015
脳 あり	7	
なし	72	0.0090
Hemoglobin 正常値未満		
あり	52	
なし	27	0.0178
Lactate dehydrogenase 正常上限の1.5倍以上		
あり	8	
なし	71	0.006
補正カルシウム		
>10 mg/dl	22	
≤10 mg/dl	57	0.0967
C-reactive protein		
>0.3	60	
≤0.3	19	0.0162

診時転移あり, ECOG PS2 以上, 腎摘出術なし, ヘモグロビン値正常下限未満, 肝転移あり, 脳転移あり, LDH 正常上限の1.5倍以上, CRP >0.3 が有意な予後予測因子であった (Table 2). なお, これらの因子間の強い相関は認めなかった.

単変量解析で有意差を認めた因子について Cox 比例 hazard model による多変量解析を行った結果, 肝転移あり, LDH 正常上限の1.5倍以上の 2 因子のみが有意差を認めた (Table 3).

多変量解析で有意差を認めた 2 つの因子に, 初診時転移の有無, ECOG PS, 腎摘出術の有無, CRP >0.3 の有無の項目を加え, 計 6 因子を用いて予後分類を試みた.

本症例を因子数 0~1 個 (予後良好群), 2 個 (予

Table 3. 多変量解析

	HR	95% CI	P-value
ECOG performance status	2.00	0.96-4.18	0.064
腎摘出術	1.56	0.78-3.14	0.21
初診時転移	1.58	0.75-3.31	0.23
肝転移	3.20	1.48-6.91	0.0031
脳転移	1.60	0.61-4.19	0.34
ヘモグロビン値	1.46	0.77-2.76	0.24
LDH	3.05	1.30-7.16	0.010
CRP	1.22	0.55-2.70	0.63

後中間群), 3個以上(予後不良群)の3群に分類した. 予後良好群, 予後中間群, 予後不良群の割合は, 検討症例79例中それぞれ29.1% (23例), 26.4% (19例), 46.8% (37例)であった. これら3群の生存率を検討したところ, 2年生存率はそれぞれ72.9, 40.2, 15.1%であり, 予後良好群と予後中間群間, 予後中間群と予後不良群間に有意差を認めた(それぞれ $p=0.024, 0.003$) (Fig. 2). 3群の生存期間の中央値は, それぞれ50.8, 18.5, 6.7カ月であった. われわれの症例を Motzer リスク分類に当てはめて予後分類した. 因子数が0個である予後良好群は, 19.0% (79例中15例)を占め, 1~2個(予後中間群), 3個以上(予後不良群)の割合は, それぞれ59.5% (47例), 21.5% (17例)であった. これら3群の2年生存率はそれぞれ85.1, 33.0, 13.1%であり, 予後良好群と予後中間群間, 予後中間群と予後不良群間に有意差を認めた(それぞれ $p=0.006, 0.007$) (Fig. 3). 3群のそれぞれの生存期間の中央値は, 41.7, 13.1, 6.4カ月であった.

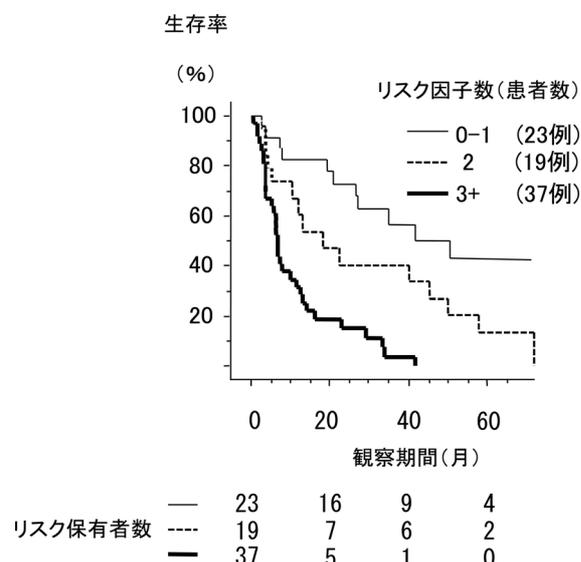


Fig. 2. リスク因子別(予後良好群, 中間群, 不良群)の全生存率.

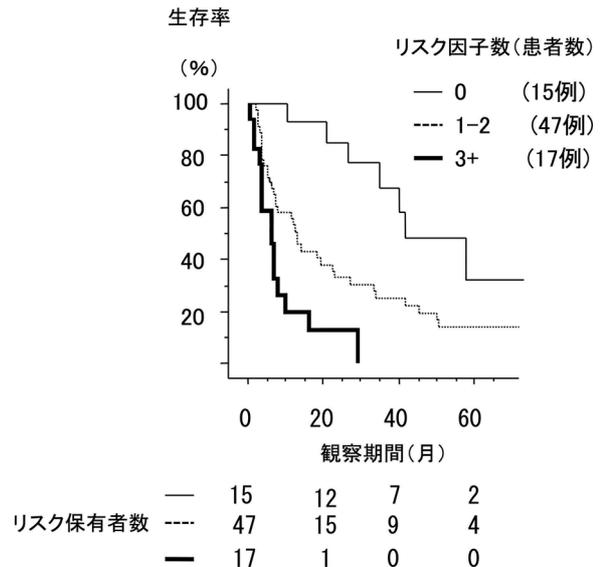


Fig. 3. Motzer 分類による全生存率.

考 察

転移性腎癌症例の予後因子についてはこれまで多くの検討がされている. しかし, これらの検討の多くは欧米での症例を対象に行ったものであり, 日本人においても適用するかは定かではない. 今回われわれの症例を用いて予後因子を検討したところ, 多変量解析では肝転移ありと LDH 正常上限の1.5倍以上の2因子のみが有意差を認めた.

診断時に認められる肝転移の頻度は10~20%^{1,5,8)}とさほど高くはなく, われわれの検討でも17.7%と諸家の報告とほぼ同様であった. 頻度が低いものの, われわれの結果と同様に肝転移が重要な予後因子であることがこれまで報告されている^{5,7)}. Negrier ら⁷⁾はサイトカイン療法施行中に急速に増悪を示す予測因子として肝転移, 好中球数の上昇, 1年未満の転移の出現, 2臓器以上の転移の4つを上げており, その中で肝転移が最も強い予測因子であることを報告している. われわれが日常臨床で実感しているように, 従来のサイトカイン療法では肝転移に対して治療効果が低く, 急速に進行してしまうことが予後不良の原因と思われる.

LDH に関しては, 今回の検討では Motzer らの報告¹⁾を基に正常上限の1.5倍以上とそれ未満で2群に分類し検討したが, Motzer らと同様に重要な予後因子であることが判明した. これまでの報告においても, LDH が予後予測の指標として有用であることが示されている^{5,9)}. さらに, 腎癌以外の固形癌においても, 癌患者で LDH が上昇することが認められ LDH 高値患者の予後が不良であることが報告されている^{10,11)}. なぜ LDH が上昇すると予後不良なのかについては十分解明されていないが, LDH 高値が腫瘍

容量を反映している可能性に加え、LDH そのものが腫瘍の悪性度に関与していることが示唆されている。すなわち、ある癌細胞ではLDHのアイソザイムのうちLDH-5の過剰発現が認められているが、この過剰発現はhypoxia-inducible factor 1a (HIF-1a)を介していることが判明している^{12,13)}。HIF-1aは腫瘍血管新生に働いているvascular endothelial growth factor (VEGF)を直接活性化している物質であり、結果として癌の悪性度に関与している。実際にLDH-5が過剰発現している癌では、VEGFも過剰発現していることが種々の癌で示されている。LDH自体は、肝由来のものもあり、肝転移自体でも上昇しうるものと考えられるが、今回の検討では肝転移とLDHの上昇の間には明らかな相関関係を認めず、独立した因子であると考えられた。腎癌では、いまだLDHのうちLDH-5が有意に高くなっているかは証明されていないが、今後、これらの点を明らかにする検討が必要と思われる。

今回われわれは、予後分類を行う上で前述の2因子だけでは分類不能なので、単変量解析で有意差を認められた4因子を加え、計6因子にて3群での予後分類を試みた。その結果、予後良好群、予後中間群間、予後不良群間の各群間において生存期間の有意差を認めた。生存期間においては、われわれの症例をMotzerリスク分類に当てはめた場合でも同様に各群での差を認め、日本人においてもMotzerリスク分類は十分適用する可能性が示唆された。われわれの分類とMotzerリスク分類との相違点は、各群の割合の違いがあげられる。われわれの分類の予後良好群、予後中間群間、予後不良群の割合は、それぞれ29.1、26.4、46.8%と予後不良群が半分弱を占めていた。一方、Motzerリスク分類ではそれぞれ19.0、59.5、21.5%とMotzerらの報告でもみられたように予後中間群間の比率が高かった。Motzerらの分類での予後中間群は予後的に不均一な集団である可能性が指摘されている。

今回の検討では、われわれの症例の多くがインターフェロン α やインターロイキン2などの免疫療法を受けており、いわゆる免疫療法施行症例における予後分類である。最近では、腎癌の治療として血管新生阻害薬であるソラフェニブやスニチニブなどの分子標的薬が開発され^{14,15)}、本邦でも使用できるようになった。しかし、分子標的薬が台頭しても、免疫療法は本邦においてしばらくは腎癌の重要な治療手段として位置づけられる可能性がある。今後は、これら予後分類が治療法の選択(免疫療法か分子標的薬か)の際の良い指標になりうるか、分子標的薬症例においても同様に適用できるかどうか、あるいは遺伝子多型などによる薬物療法の最適症例を特定することなどの検討が必要であろう¹⁶⁾。

結 語

われわれの分類は簡便であり、Motzerリスク分類とともに転移性腎癌患者の予後予測する上で有用である可能性が示唆された。

文 献

- 1) Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, et al.: Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* **17**: 2530-2540, 1999
- 2) Naito S, Yamamoto N, Takayama T, et al.: Prognosis of Japanese metastatic renal cell carcinoma patients in the cytokine era: a cooperative group report of 1463 patients. *Eur Urol*, published online ahead of print on January 3, 2009
- 3) de Forges A, Rey A, Klink M, et al.: Prognostic factors of adult metastatic renal cell carcinoma: a multivariate analysis. *Semin Surg Oncol* **4**: 149-154, 1988
- 4) Miyao N, Oda T, Shigyou M, et al.: Pre-operatively determined prognostic factors in metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* **31**: 292-296, 1997
- 5) Atzpodien J, Royston P, Wandert T, et al.: Metastatic renal carcinoma comprehensive prognostic system. *Br J Cancer* **88**: 348-353, 2003
- 6) Bukowski RM, Negrier S and Elson P: Prognostic factors in patients with advanced renal cell carcinoma: development of an international kidney cancer working group. *Clin Cancer Res* **10**: 6310S-6314S, 2004
- 7) Negrier S, Escudier B, Gomez F, et al.: Prognostic factors of survival and rapid progression in 782 patients with metastatic renal carcinomas treated cytokines. *Ann Oncol* **13**: 1460-1468, 2002
- 8) Leibovich B, Chevillet JC, Lohse CM, et al.: A scoring algorithm to predict survival for patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *J Urol* **174**: 1759-1763, 2005
- 9) Lopez Hanninen E, Kirchner H and Atzpodien J: Interleukin-2 based home therapy of metastatic renal cell carcinoma: risks and benefits in 215 consecutive single institution patients. *J Urol* **155**: 19-25, 1996
- 10) Argiris A and Murren JR: Staging and clinical prognostic factors for small-cell lung cancer. *Cancer J* **7**: 437-447, 2001
- 11) Brizel DM, Schroeder T, Scher RL, et al.: Elevated tumor lactate concentrations predict for an increased risk of metastasis in head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **51**: 349-353, 2001
- 12) Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Sivridis E, et al.: Lactate dehydrogenase 5 expression in operable colorectal cancer: association with survival and activated vascular endothelial growth factor pathway—a report of the tumor angiogenesis research group. *J Clin Oncol* **24**: 4301-4308, 2006
- 13) Kolev Y, Uetake H, Takagi Y, et al.: Lactate

- dehydrogenase-5 (LDH-5) expression in human gastric cancer: association with hypoxia-inducible factor (HIF-1 alpha) pathway, angiogenic factors production and poor prognosis. *Ann Surg Oncol* **15**: 2336-2344, 2008
- 14) Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. : Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* **356**: 125-134, 2007
- 15) Motzer RJ, Hutson, TE, Tomczak P, et al. : Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* **356**: 115-124, 2007
- 16) Ito N, Eto M, Nakamura E, et al. : STAT3 polymorphism predicts interferon-alpha response in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* **25**: 2785-2791, 2007

(Received on May 12, 2009)
(Accepted on August 26, 2009)