

進行性腎細胞癌に対するサイトカイン療法の再検討

高山 達也, 甲斐 文丈, 杉山 貴之

古瀬 洋, 麦谷 莊一, 大園誠一郎

浜松医科大学泌尿器科学講座

INTERFERON-BASED CYTOKINE THERAPY FOR
ADVANCED RENAL CELL CARCINOMA

Tatsuya TAKAYAMA, Fumitake KAI, Takayuki SUGIYAMA,

Hiroshi FURUSE, Soichi MUGIYA and Seiichiro OZONO

The Department of Urology, Hamamatsu University School of Medicine

Among 126 patients diagnosed with metastatic renal cell carcinoma at Hamamatsu University or its affiliated hospital between 1978 and 2004, pretreatment features associated with a shorter survival in the multivariate analysis were in symptomatic status at diagnosis and in multiple organ metastasis. The 1- and 3- year survival rate in patients with these two prognostic factors were 22.3 and 0.3%, respectively. The style of treatment did not influenced survival in these patients. Therefore, an accurate assessment of their survival benefits both them and physician while it is urgent that we develop novel agents and strategy.

(Hinyokika Kiyo 51: 499-502, 2005)

Key words: Advanced renal cell carcinoma, Cytokine

緒 言

進行性腎細胞癌には、一般的にインターフェロン α (IFN α) やインターロイキン 2 (IL2) などのサイトカインによる免疫療法が選択される。しかし、その成績は決して満足できるものではなく、現時点でもっとも確実な治療法は手術療法以外にない。しかし、他臓器癌と異なり、例えば担癌状態でもサイトカイン療法のみで stable disease (SD) として良好な performance status (PS) が長期間維持できている症例が経験されることも事実である。そこで、サイトカイン療法の効果をさらに向上させるための投与方法の研究と併用薬剤の開発、さらには孤立性の病巣に対する積極的な手術療法の推進が望まれる。一方で、治療を受ける患者の予後規定因子（腫瘍側因子、宿主側因子）からできるだけリスクファクターの少ない症例に適応を定め、治療を個別化することも重要であると考えられる。今回、われわれは浜松医科大学および関連施設で経験した755例の腎細胞癌のうちで初診時より転移を有する進行性腎細胞癌126例について、治療法および症例の予後規定因子について検討した。

対 象 と 方 法

1978～2004年の間に浜松医科大学および関連施設において腎細胞癌と診断した755例のうち、初診時より転移を有する126例についての治療成績ならびに予後因子について検討した。病理組織学的評価は腎癌取扱

い規約第3版に準じ、統計学的検討はコンピューターソフト (StatView 5.0J, SAS Institute Inc, US) を用いた。

結 果

平均年齢は63.8 $\pm$ 10.2歳、男性106例、女性20例、男女比は約5:1と男性の比率が高かった。腫瘍の発生は右側62例、左側59例、両側5例であった。偶発癌が20例、症候癌が106例で、growing type は slow type が24例、rapid type が100例、不明2例であった。PSは、0～1が102例、2以上が24例であった。治療法は、腎摘除術のみが18例、腎摘除術+サイトカイン療法が77例で、その内訳は IFN α : 42例、IFN α +IL2: 10例、IFN α +インターフェロン γ (IFN γ): 19例、IFN α +IFN γ +IL2: 2例、IL2: 4例であり、サイトカイン療法のみが15例でその内訳は IFN α : 14例、IFN α +IFN γ : 1例であった。無治療は16例であった。

Table 1 に示すように単変量解析によると予後規定因子は診断契機、growing type、貧血、転移した臓器数、転移巣が肺以外であり、これら有意であった因子について Cox の比例ハザードモデルを用いて多変量解析を行うと、症候癌であることと多臓器転移であることが有意な独立した予後規定因子であることが示された (Table 2)。

治療法別に疾患特異的生存率をみると、腎摘除術+サイトカイン群が腎摘除術のみ群や無治療群よりも有

Table 1. Prognostic factors for cause-specific survival by univariate analysis

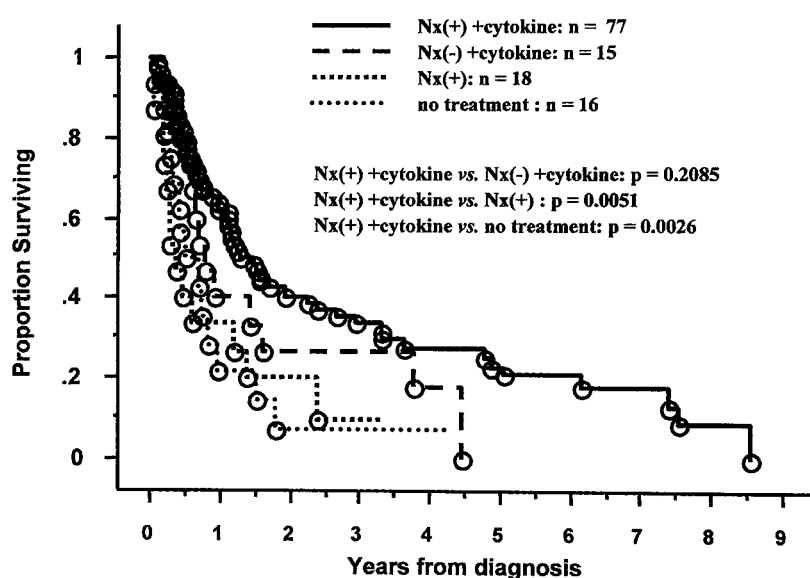
Factors	Categories	No. of pts.	1-year survival (%)	3-year survival (%)	P-value
Sex	Female/male	20/106	45.9/50.6	19.7/27.8	0.5652
Age	<63/≥63	61/ 65	46.4/51.4	24.5/28.7	0.6829
PS	0-1/≥2	102/ 24	53.7/28.0	28.3/14.0	0.0948
Symptom	Incidental/symptomatic	20/106	72.9/45.6	56.7/19.9	0.0031
Growing type*	Slow/rapid	24/100	73.9/41.6	69.0/16.1	0.0009
Hemoglobin* (mg/dl)	> 11.5 ≤ 11.5 (female), > 13.7/ ≤ 13.7 (male)	82/ 40	63.0/40.8	40.9/21.5	0.0217
No. of metastatic site	1/≥2	84/ 42	61.1/25.0	38.6/0.50	<0.0001
Lung metastasis	Lung/others	51/ 75	60.5/40.8	37.1/20.0	0.0371

Abbreviation : PS, performance status. * Two and four patients are missing date on growing type and hemoglobin, respectively.

Table 2. Prognostic factors for cause-specific survival by multivariate analysis (Cox's proportional hazard model)

Factors	Categories	No. of pts.	Hazard ratio	95% CI	P-value
Symptom	Incidental/symptomatic	20/106	2.648	1.245-5.631	0.0114
Growing type*	Slow/rapid	24/100	1.839	0.928-3.646	0.0809
Hemoglobin* (mg/dl)	> 11.5 ≤ 11.5 (female), > 13.7/ ≤ 13.7 (male)	82/ 40	1.255	0.756-2.083	0.3799
No. of metastatic site	1/≥2	84/ 42	2.226	1.285-3.858	0.0043
Lung metastasis	Lung/others	51/ 75	1.051	0.593-1.861	0.8646

Abbreviation : CI, confidence interval. * Two and four patients are missing date on growing type and hemoglobin, respectively.

**Fig. 1.** Survival curves stratified according to treatment.

意に生存率が高かった (Fig. 1). さらに今回の検討で検出した2つの独立した予後不良因子をもつ個数が0, 1, 2個で群別してみると, 2つの因子をともに有する群 (n=38) では生存率は明らかに低く, 1, 3年生存率は22.3, 0.3%であった. 6年以上にわたり長期生存している1例を除けば, 残り37例はすべて2年以内に死亡していた (Fig. 2). また, 2つの因子をともに有する群に限って, それを治療法別に検討すると治療法により予後に差はなかった (Fig. 3).

考 察

一般に進行性腎細胞癌には, 腎摘除術+サイトカイン療法が選択されるが, 長期予後の期待できない症例が少なからず存在し, 明らかな効果のない治療を行うことの是非が経済的な面や QOL の面から問われている.

EORTC¹⁾ や SWOG²⁾ の RCT による検討では, IFN α 単独群に比較して, IFN α +腎摘除術群のほうが長期予後は改善されとの結果が示された. 今回の

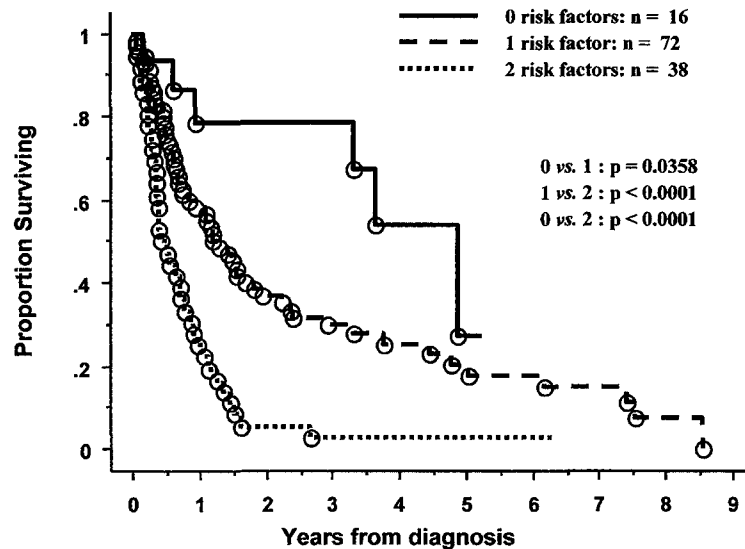


Fig. 2. Survival curves according to risk group.

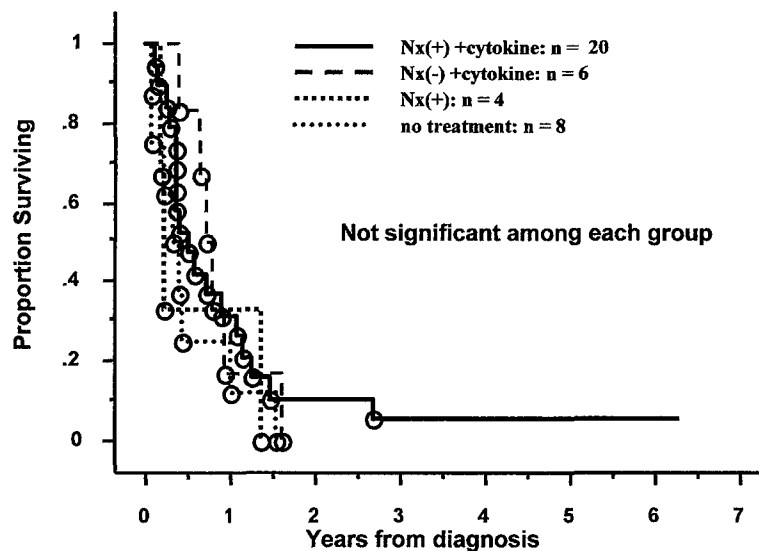


Fig. 3. Survival curves according to treatment among 2 risk factors group.

われわれの検討でも同様に、腎摘除術+サイトカイン群が腎摘除術群に比し、有意に予後良好であった。

M1 群の予後規定因子についての検討では、症候癌であり、多臓器転移があることが独立した因子であった (Table 2). Motzer らは Karnofsky performance status が 80% 未満, 補正 Ca が 10 mg/dl より高値, Hb が男で 13 g/dl, 女で 11.5 g/dl 未満の 3 つを満たすと 1, 3 年生存率はそれぞれ 11, 0 %であることを示し³⁾, その他にも炎症反応陽性, 肝転移, 白血球数, 腎摘除術後の再発までの期間などが独立した予後規定因子として報告している⁴⁾

M1 群を治療法別に分けた場合, 腎摘除術+サイトカイン群がもっとも予後が良好であったが (Fig. 1), 症候癌かつ多臓器転移があると, その予後はきわめて不良である (Fig. 2). 一方, M1 群 126 例のうち, 症候癌かつ多臓器転移がある 38 例のみをみると, 6 年以上の長期生存が得られている 1 例 (slow growing type

の両側腎細胞癌で, 肺以外の転移巣として, 一方の腎腫瘍を他方の転移と考え, 多臓器転移とした例)を除く 37 例は全例 2 年以内に死亡している. さらに治療別でその予後に差は認められなかった (Fig. 3). 以上から, retrospective な検討ではあるが, 症候癌であり, 多臓器転移をもつ症例には腎摘除術やサイトカイン治療を行うことは, 推奨されるべき治療法ではない可能性があり, 十分なインフォームドコンセントに基づいた治療の個別化が必要であろう.

しかしながら, 現状での進行性腎細胞癌に対する治療はサイトカインが第一選択である以上, その効果を高めるための投与法や併用薬剤の開発が急務であり, さらに種々の高度先進医療として研究されている有効な治療法の進歩が待たれる.

結 語

進行性腎細胞癌は, 予後規定因子に基づいて治療を

個別化するとともに、サイトカインを凌駕する治療法の開発が急務である。

本稿の要旨は、第54回日本泌尿器科学会中部総会 デイベート1において発表した。本研究の一部は平成16、17年度文部科学省基盤研究(C)により助成を受けて行った。

稿を終わるにあたり、症例提供いただいた須床 洋科長(富士宮市立病院)、太田信隆院長(焼津市立総合病院)、平野恭弘科長(藤枝市立総合病院)、佐藤滋則科長(榛原総合病院)、伊原博行科長(菊川市立総合病院)、宇佐美隆利科長(袋井市民病院)、神林知幸科長(磐田市立総合病院)、青木高広(独立行政法人国立病院機構天竜病院)、寺田央巳科長(社会保険浜松病院)、栗田 豊科長(遠州総合病院)、永江浩史科長(聖隷三方原病院)中西利方科長(共立湖西総合病院)、鈴木明彦科長(新城市民病院)の各先生方に感謝申し上げます。

文 献

- 1) Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, et al.: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genitourinary Group:

radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet* **358**: 966-970, 2001

- 2) Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, et al.: Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med* **345**: 1655-1659, 2001
- 3) Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH, et al.: Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* **22**: 454-463, 2004
- 4) Negrier S, Escudier B, Gomez F, et al.: Prognostic factors of survival and rapid progression in 782 patients with metastatic renal carcinomas treated by cytokines: a report from the Groupe Francais d'Immunotherapie. *Ann Oncol* **13**: 1460-1468, 2002

(Received on May 13, 2005)

(Accepted on May 26, 2005)