

腎癌肺転移に対する治療

日本医科大学泌尿器科学教室 (主任: 秋元成太教授)

原 眞*, 川村 直樹, 長谷川 潤**, 秋元 成太

THERAPY ON PULMONARY METASTASIS OF RENAL CELL CARCINOMA

Makoto Hara, Naoki Kawamura, Jun Hasegawa
and Masao Akimoto

From the Department of Urology, Nippon Medical School

We reviewed the results of therapy on pulmonary metastasis of renal cell carcinoma performed in our hospital between 1979 and 1988. Eighty patients of renal cell carcinoma were treated during the period. Of those patients 13 (10 males and 3 females) had pulmonary metastasis and their ages were between 52 and 74 (average 61.6).

The therapies we performed were surgical resection, cytotoxic chemotherapy, BRM (biological response modifier) therapy, hormone therapy and irradiation therapy. Four patients became tumor free by administration of medroxyprogesterone acetate, interferon- α , UFT (a compound combining tegafur and uracil) and surgical resection respectively. In 1 patient, administration of UFT resulted in partial remission. Cytotoxic chemotherapy using cisplatin, vinblastin and doxorubicin, and irradiation therapy were not effective.

These findings suggest that BRM therapy, UFT therapy and hormone therapy are effective in eliminating pulmonary metastasis of renal cell carcinoma, particularly in the patients with excellent performance status whose original lesions had been resected.

(Acta Urol. Jpn. 36: 1125-1129, 1990)

Key words: Renal cell carcinoma, Pulmonary metastasis

緒 言

腎癌は肺転移をきたしやすく、原発巣の診断がつく以前から肺転移を認める例や、原発巣摘出後数年を経て肺転移を認める例も少なくない。腎癌肺転移に対する効果的な治療手段が確立されれば、腎癌症例の予後の改善に大きく寄与するものと考えられる。近年 BRM (biological response modifier) 系薬剤も登場し、腎癌肺転移に対する治療手段も多くなった。そこで、今回われわれの施設における最近10年間の腎癌肺転移に対する治療法およびその効果について検討した。

対象および方法

日本医科大学付属病院では1979年より1988年の10年間で総数80例の腎癌の治療を行ったが、今回の検討の

対象となった症例はそのうちの肺転移を有した13例である。その内訳は男子10名、女子3名で、年齢は52~74歳、平均61.6歳であった。原発巣は左腎7例、右腎6例で、原発巣摘除したもの11例、原発巣摘除不能であったもの2例であった。また初診時より肺転移を認めたもの5例であった。治療法は調べた期間が10年にわたり、その間に多くの新しい薬剤が登場したこともあり、一定の方法にはならなかった。ただし、原発巣については、転移の有無にかかわらず可能な限り摘出するのを原則とした。肺転移に対して用いた治療法は、外科的切除、cisplatin (CDDP), vinblastin (VBL), doxorubicin (ADM), tegafur および uracil の配合体 (UFT) 等による化学療法、interferon- α (INF- α), interleukin-2 (IL-2) 等による BRM 療法、medroxyprogesterone acetate (MPA) によるホルモン療法、放射線療法と多岐にわたった。

結 果

1) 治療有効例について

*現: 日本医科大学付属多摩永山病院泌尿器科

**現: 海老名総合病院泌尿器科

肺転移を有する13例中、4例を tumor free とすることができた。また1例に短期間ではあるが、肺転移巣の著明な縮小を認めた。以下、簡単にそれらの症例を示す。

症例1 59歳男子。右腎細胞癌（淡明細胞亜型 G1 > G2, pT₃, N₀, M₀）にて右腎摘術施行。術後 fluoro-uracil を投与していたが、6年11か月後左肺 S₃ 領域に孤立性転移が出現。肺転移出現時の performance status (P.S.) は0であった。肺転移出現2か月後に外科的転移巣を摘出し、摘出後5年6か月で tumor free であることとの確認がなされている。本例についてはすでに奥村ら²⁾ が詳しく報告した。

症例2 57歳男子。左腎細胞癌（淡明細胞亜型 G2 > G1, pT₃, N₀, M₀）にて左腎摘術施行。術後4か月にて対側腎転移を認め右副腎摘出を施行した。副腎転移巣摘出7か月後に多発性肺転移が出現し、UFT を投与したが無効のため MPA 60 mg/日投与にきりかえた。この時点での P.S. は0であった。MPA 投与開始後約3か月で肺転移巣の縮小傾向が認められ、さらにその6か月後には転移巣は消失した (Fig. 1)。肺転移消失後10か月で脳転移が出現、さらに肺転移も再出現し、結局、脳転移出現8か月後に癌死となった。本例についても一部 Hasegawa ら²⁾ がすでに報告した。

症例3 66歳男子。左腎細胞癌（淡明細胞亜型 G1 > G2, pT₃ N_x, M₀）にて左腎摘術施行。術後 MPA を投与していたが、術後6か月で肺転移が出現、UFT を追加したがさらに肺転移が増大したため入院となった。この時点での P.S. は0であった。入院後 IFN- α を1日最少300万単位、最大2700万単位まで増量して投与した。投与中、肝機能障害、精神症状が出現し一時休薬を余儀なくされたこともあったが、投与開始後6か月にて肺転移の縮小傾向が認められ、さらに3



Fig. 1. Case 2. (left) Chest X-ray film revealed metastatic lesions in both lungs. (right) After 9 months' administration of medroxyprogesterone acetate, metastatic lesions disappeared.

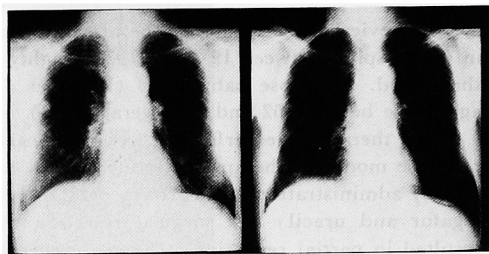


Fig. 2. Case 3. (left) Chest X-ray film revealed metastatic lesions in both lungs (right) After 9 months' administration of interferon- α , metastatic lesions disappeared.

か月後には転移巣は消失した (Fig. 2)。退院後、維持療法として週3回 IFN- α 900万単位を外来にて投与し経過観察した。肺転移消失より約4年間 tumor free で生存していたが、肺転移再発し、結局癌死となった。しかし、最初に肺転移が出現してより6年10か月間生存し、その間社会的活動も十分行えた。全経過の概要を Fig. 3 に示す。

症例4 52歳女子。初診時より両側肺転移を認め

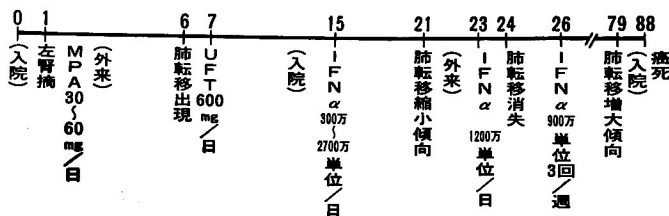


Fig. 3. Clinical course of case 3. A 66-year-old male with pulmonary metastasis of renal cell carcinoma was treated by interferon- α . He lived for 82 months after first appearance of pulmonary metastasis. MPA: medroxyprogesterone acetate IFN α : interferon- α . Figures on the cross axle represent the number of passing months from the patient's first visit to our hospital.

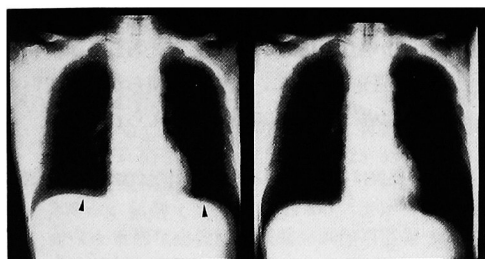


Fig. 4. Case 4. (left) Chest tomogram revealed metastatic lesions in both lungs (indicated by arrows). (right) After 4 months' administration of UFT, metastatic lesions disappeared.

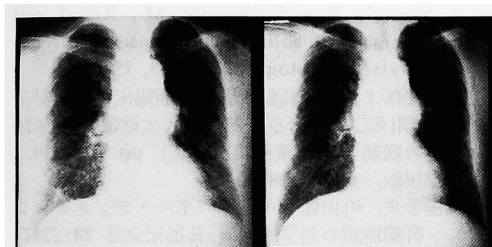


Fig. 5. Case 5. (left) Chest X-ray film revealed metastatic lesions in both lungs. (right) After 4 months' administration of UFT, metastatic lesions almost disappeared.

た。左腎細胞癌（淡明細胞重型 G2>G3, pT_{2b}, N₀, M₁）にて左腎摘術施行。この時点での P.S. は 0 であった。術後 IL-2 を 1 日最少 50 万単位、最大 200 万単位まで増量して 3 週間投与したが、効果が得られなかったため退院とし、外来にて UFT 600 mg/日投与を開始した。UFT 投与開始後 3 カ月で肺転移の縮小傾向を認め、その後 1 カ月で転移巣の消失を認めた（Fig. 4）。初診より 1 年 5 カ月を経た現在 tumor free にて外来通院中である。

症例 5 52 歳男子。初診時より両側肺転移を認めた。この時点での P.S. は 0 で、Stage は pT₄, N₁, M₁ であった。右腎の原発巣は CT 上周囲組織に著明に浸潤しており、外科的摘除は不能と考え、まず右腎動脈塞栓術を施行した。ついで UFT 600 mg/日を投与したところ、投与開始後 2 週で、肺転移の縮小が認められ、投与開始後 3 カ月では、Fig. 5 に示すように転移巣が著明に縮小した。その後、肺転移は再増大しはじめ、MPA 投与を加えたが、結局初診より 13 カ月で癌死となった。

2) 治療効果を認めなかった症例について

13 例中 8 例には、治療効果を全く認めなかった。これらの症例に用いた治療法は CDDP, ADM, VBL,

UFT 等の化学療法、IFN- α , IL-2 の BRM 療法、MPA によるホルモン療法、さらには放射線療法であった。8 例のうち 3 例は、初診時よりすでに肺転移を認め、そのうち 1 例は全身状態不良（P.S.3）で、腎摘を施行していなかった。腎摘を施行した症例の原発巣の病理学的 stage は pT_{2a} 1 例、pT_{2b} 3 例、pT₃ 2 例、不明 1 例であった。さらに、これらの症例の肺転移出現時の P.S. については P.S. 0 は 2 例のみで、他の 5 例はいずれも P.S. 2 以上であり、全身状態に癌の影響がではじめてから肺転移を認めた症例であった。

3) 治療有効例と無効例の差異について

同様の治療法を用いても、その治療が有効な場合と無効な場合があった。その差はどこにあるのかを調べるために、治療有効例と無効例につき、臨床症状、病理学的特徴、ハプトグロビン等の血液生化学的データ、さらには腫瘍のホルモンレセプター等について、両者の差異を検討した。しかし、症例数が少ないこともあり、両者間の明らかな差は見出せなかった。ただし performance status が良好であること、原発巣の摘除がなされていること、肺以外には転移がないことの 3 点が、有効例に共通して認められるという印象は得られた。

考 察

腎癌は手術療法にて原発巣を摘除しえても、その 5 年生存率は 32～54%，10 年生存率は 13～49%といわれ³⁾、決して良好とはいえない。その大きな理由の 1 つは、治療開始時より stage が高い症例および術後に転移をおこした症例に対する補助療法に満足 of いくものがないことである。近年、腎癌に効果が期待される薬剤がいくつか開発され、手術療法の補助療法として用いられるようになってきた。このような状況下で今回われわれは最近 10 年間の high stage 症例の中で特に肺転移を有した 13 症例について検討した。結果で述べたように 13 症例中 5 例の肺転移巣に治療効果を認めた。そのうち腫瘍が完全に退縮した 4 例は、いずれも腎摘を施行した症例であった。有効であった治療法は、転移巣の外科的摘除、MPA 投与、UFT 投与および IFN- α の投与であった。また、効果を認めなかった治療法は CDDP, ADM, VBL 等の抗癌化学療法剤の投与、IL-2 投与、放射線療法であった。これらの療法についてはすでに多くの検討⁴⁾がなされており、今回のわれわれの検討においても、症例数は多くないものの現在までに述べられているのと同様の傾向が認められた。すなわち、腎癌肺転移巣に対して治療

効果がある可能性のあるものは、現在の時点では BRM 療法, UFT 療法, ホルモン療法, 外科的切除に限られると考えられる。これらのうち、第一選択として考えられているのは IFN を中心とする BRM 療法である。本邦での group study⁵⁾の結果では IFN- α の腎癌に対する有効率は 17.7% で、他の療法に比較してすぐれている。ことに肺転移に対しては有効率が 43% との報告⁶⁾もあり、IFN を腎癌肺転移に対する第一選択治療と考えるのは異論のないところであろう。われわれの有効例でも症例 3 は IFN- α による完全寛解例であった。またわれわれの症例では無効であったが⁷⁾, IL-2 もかなり有望な BRM 系薬剤と考えられている⁸⁾。さらに LAK 細胞を用いた adoptive immunotherapy についても試みられつつある^{9,10)}。

BRM 系薬剤が無効であった場合には、MPA を中心としたホルモン療法, UFT 療法も試みられるべきであろう。ホルモン療法は Bloom¹¹⁾ の報告以来多くの検討がなされているが、最近ではその効果に疑問がもたれている^{10,12)}。しかし、有効例も散見されるので捨てがたい療法といえよう。同様に UFT 療法も腎癌に対してある程度効果が期待できる治療法で、有効率については 28¹³⁾~33%¹⁴⁾ との報告がある。MPA も UFT も外来で投与可能であるという点が診療側にとっては使用しやすい点であろう。しかし、最近 MPA には血栓症¹⁵⁾, UFT には白質脳症という重篤な副作用が報告されており、副作用の監視には十分な注意を払う必要がある。肺転移巣の外科的切除については、BRM 療法が第一選択となった現在ではその適応は非常にせまめられたといえる。しかし BRM 療法等が無効で、ある一定の条件¹⁷⁾をみたすような症例では試みられるべきであろう。

腎癌肺転移の治療に関しては、これまでに述べてきたように、かなり期待のもてる療法が現れつつあるが、治療開始前にどのような治療法がどのような症例に最も効果的であるかを推測できるのには至っていないのが現状である。今回われわれの検討でも症例数が十分でないこともあり、原発巣が摘除されている症例、performance status がよい症例に治療効果が期待できそうだと印象を得るに留った。また、腎癌には自然退縮がおこることも知られており¹⁸⁾。さらにわれわれの症例 4 のように IL-2 投与後 UFT を続けたような場合、いわゆる wash out 期間の問題もあるが、実際に効果があったのはどちらの治療法であったか、両治療法に相乗効果があったのではないかと等、判断に苦しみ場合も少なくない。このように、治療開始

前にどのような治療法が有効であるかを予め知ることとは、かなり困難ではあると考えられるが、新しい治療法の開発とともに、この点を明らかにしていくことが腎癌治療上、非常に重要と考えられる。

本論文の要旨は第 77 回日本泌尿器科学会総会にて発表した。

文 献

- 1) 奥村 哲, 金森幸男, 長谷川 潤, 吉田和弘, 西村泰司, 秋元成太: 腎癌孤立性肺転移巣の 1 切除例. 泌尿約要 30: 1063-1067, 1984
- 2) Hasegawa J, Okumura S, Abe H, Kanamori S, Yoshida K and Akimoto M: Renal cell carcinoma with solitary contralateral adrenal metastasis. Urology 32: 52-53, 1988
- 3) 阿曾佳郎: 腎実質腫瘍 A 腎癌. 新臨床泌尿器科全書. 市川篤二, 落合京一郎, 高久久雄編. 7A 尿路性器の腫瘍 (腎・後腹膜・膀胱), pp. 145-149, 金原出版, 東京, 1983
- 4) 園田孝夫, 町田豊平司会: パネル・ディスカッション腎細胞癌の集学的治療. 日泌尿会誌 78: 2287-2293, 1987
- 5) Umeda T and Nijima T: Phase III study of alpha interferon on renal cell carcinoma. Cancer 58: 1231-1235, 1986
- 6) 吉本 純, 松村陽右, 大森弘之: 転移を有する腎細胞癌症例に対する Interferon 療法. 西日泌尿 51: 57-62, 1989
- 7) 原 眞, 寺島保典, 金森幸男, 千賀康弘, 近藤幸尋, 大原正男, 坪井成美, 西村泰司, 秋元成太: 進行性尿路腫瘍に対する Interleukin 2 (IL-2) による治療. 泌尿紀要 34: 1693-1696, 1988
- 8) Marumo K, Muraki J, Ueno M, Tachibana M, Deguchi N, Baba S, Jitsukawa S, Hata M and Tazaki H: Immunologic study of human recombinant interleukin-2 (low dose) in patient with advanced renal cell carcinoma. Urology 33: 219-225, 1989
- 9) 早川正道, 増田 毅, 比嘉 功, 小山雄三, 秦野直, 小田正美, 大澤 炯: 進行性腎癌に対する LAK 細胞の動注療法と、その臨床効果について. 日泌尿会誌 80: 28-34, 1988
- 10) 中野悦次, 松田 稔: 腎癌の手術以外の療法. 泌尿器外科 1: 195-199, 1988
- 11) Bloom HJG: Hormone-induced and spontaneous regression of metastatic renal cancer. Cancer 32: 1066-1071, 1973
- 12) 里見佳昭: 腎癌の手術以外の療法—ホルモン療法—. 泌尿器外科 1: 191-194, 1988
- 13) 新島端夫, 阿曾佳郎, 赤座英之, 亀山周二, 小磯謙吉, 河辺香月, 河村 毅, 岩動孝一郎, 横山正夫, 東海林文夫, 西村洋司, 三方律治, 木下健二, 浅野美智雄, 中内浩二, 藤田公生, 小島弘敬, 仁藤 博, 簗和田 滋, 石井泰憲, 斉藤

- 功, 樋口照男, 岡田清己: UFT の進行性腎細胞癌に対する臨床応用. 癌と化療 15: 109-114, 1988
- 14) 増田富士男, 鈴木正泰, 大西哲郎, 仲田浄治郎, 森 義人, 飯塚典男, 町田豊平: 腎細胞癌に対する UFT 療法. 癌と化療 12: 325-330, 1985
- 15) 厚生省薬務局: 酢酸メドロキシプロゲステロン 200 mg 製剤 (ヒスロン H200, プロベラ 200) 投与と重篤な血栓症. 医薬品副作用情報 96: 1 ~ 3, 1989
- 16) 厚生省薬務局: テガフル製剤 (フトラフル, ユーエフティ他) 投与と白質脳症. 医薬品副作用情報 95: 3 ~ 5, 1989
- 17) 福田百邦, 里見佳昭, 仙賀 裕, 洲崎兵一, 中橋満, 井出 研, 近藤猪一郎: 腎癌の肺転移巣の手術療法例の検討. 泌尿紀要 33: 993-997, 1987
- 18) Freed SZ, Halperin JP and Gordon N: Idiopathic regression of metastasis from renal cell carcinoma. J Urol 118: 538-542, 1977

(Received on December 11, 1989)
(Accepted on February 15, 1990)