

腎細胞癌の臨床的検討

愛知医科大学泌尿器科学教室 (主任: 瀬川昭夫教授)

山田 芳彰, 深津 英捷, 本多 靖明

宮川 嘉眞, 瀬川 昭夫

CLINICAL STUDY OF RENAL CELL CARCINOMA

Yoshiaki Yamada, Hidetoshi Fukatsu, Nobuaki Honda,

Yoshimasa Miyagawa and Akio Segawa

From the Department of Urology, Aichi Medical University

Previously, we reported the effects of human lymphoblastoid interferon (HLBI), using a transplantable human renal cell carcinoma strain (AM-RC-3) in nude mice established in our laboratory. An overall anticancer effect was found from its combination with UFT (Ft-207t uracil). In the present investigation, we examined the clinical effectiveness when HLBI was administered alone or in combination with UFT to the patients.

Seventy-three patients who had undergone curative surgery were divided into 3 groups, according to the type of adjuvant therapy. The HLBI group consisted of 38 patients, including those administered the agent alone over 50 times for more than six months, and or those to whom it was given in combination with UFT. The second group of 23 patients had been treated with hormones, radiotherapy, or with an anticancer drug (Fluoride pyrimidine group), while the last group of 17 patients underwent no postoperative adjuvant therapy.

The survival rate calculated by the Kaplan-Meier method revealed no significant effects of HLBI on the survival period, but a significant difference ($p < 0.05$) was found in the HLBI group compared to the other groups in terms of much higher non-recurrence rate. When HLBI was administered alone or in combination with UFT, a definite anticancer effect was seen in 6 (complete response 3, partial response 2, minor response (MR) 1, no change 5, progression of disease 14) of the 25 treated patients. Fourteen of the 25, treated patients had postoperative recurrence, and 11 patients had distant metastases, at the time of diagnosis which were considered to be progressive and measurable lesions. In 6 patients the response was better than MR, with the effective rate being 24%. Four of the 6 patients had received HLBI in combination with UFT, which suggests a clinical effect in this combination. However, the effectiveness was limited to the lung lesions, more effective treatment of the lesions in other sites is required.

(Acta Urol. Jpn. 39: 1197-1203, 1993)

Key words: Renal cell carcinoma, HLBI, Adjuvant therapy, Combination chemotherapy, UFT

緒 言

腎細胞癌は比較的稀な疾患であるが、初診時すでに30%に遠隔転移が認められ、根治的腎摘出術が行われた患者の約半数においても、術後局所再発もしくは遠隔転移が認められ予後不良な疾患である¹⁾。当教室においても、腎細胞癌の診断のもとに治療を行った症例の Kaplan-Meier 法による生存曲線 (Fig. 1) よりえられた5年生存率は53.2%, 10年生存率は38.0%で、さらに、Robson stage IV (Fig. 2) では、1年以内に約75%の症例が死亡しており、転移巣に対し有

効な治療法がない事を痛感させられる。

われわれは、腎細胞癌に対し有効な化学療法剤の選択を目的に、当教室にて樹立されたヌードマウス移植性ヒト腎細胞癌株 (AM-RC-3) を用い、human lymphoblastoid interferon (HLBI) の有効性を報告し²⁾、さらに UFT との併用投与においては、相加以上の抗腫瘍効果が認められたことを報告してきた³⁾。今までの実験結果にもとづき、現在当教室では腎細胞癌に対し HLBI と UFT との併用療法を行っている。今回、われわれは、HLBI 単独投与および UFT との併用投与症例を中心にその臨床効果を検討し

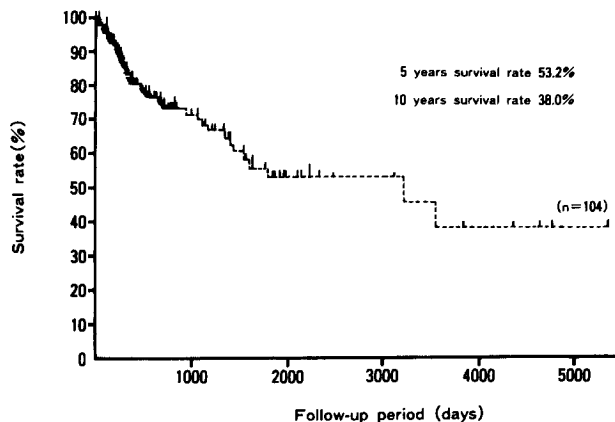


Fig. 1. Overall survival rate of renal cell carcinomas.

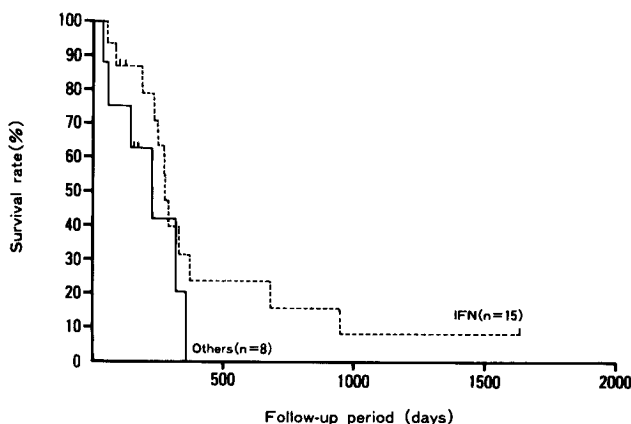


Fig. 2. Survival rate of Robson stage IV patients.

たので報告する。

対象と方法

1975年4月より1991年12月の15年9か月の間に腎細胞癌の診断にて愛知医科大学附属病院において治療を受けた症例を対象とし、HLBI 単独投与および UFT 併用投与における術後補助療法としての治療効果ないしは再発予防効果、および進行癌における治療効果を検討した。生存率、非再発率は Kaplan-Meier 法にて解析し、両群間での比較検討には generalized Wilcoxon 法を用いた。なお、病理学的診断は腎癌取扱規約に従い分類⁴⁾、進行癌の効果判定は厚生省小山・斉藤班による癌化学療法臨床効果判定基準⁵⁾にもとづいて行った。

結 果

1. 術後補助療法としての治療および再発予防効果

当教室において腎細胞癌に対し治療切除が行われたと考えられる78症例を3群に分類して検討した。HLBI 投与群とは、6か月間、50回以上単独投与された症例、および UFT との併用投与症例を含めた 38例であり、ホルモン療法、放射線療法あるいはフッカリミジン系抗癌剤を中心としたその他群は23例、術後補助療法なし群17例であった。生存曲線よりみた生存率では、HLBI 投与群と無治療群間に有意差 ($p < 0.01$) が認められたが、他の治療群とは有意差は認められなかった (Fig. 3)。非再発率に関しては、HLBI 投与群がすべての群間で有意 ($p < 0.05$) に再発を抑制した (Fig. 4)。

2. 進行癌における治療効果

術後再発あるいは診断時遠隔転移を認め、測定可能病変を有する症例に対し、HLBI 単独あるいは UFT との併用投与を行った。対象症例は術後再発 14例、診断時遠隔転移症例 11例であった。24例中 CR: 3,

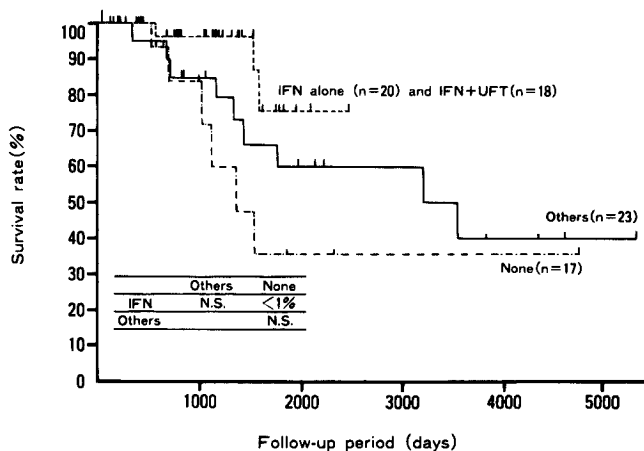


Fig. 3. Survival rate with use of HLBI as adjuvant therapy.

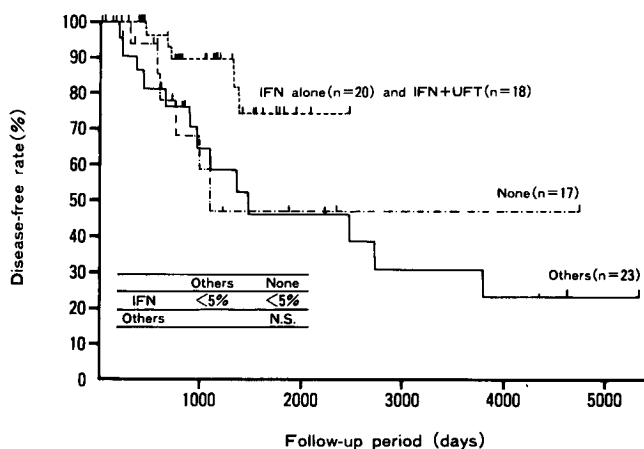


Fig. 4. Disease-free rate with use of HLBI as adjuvant therapy.

PR: 2, MR: 1, NC: 5, PD: 14 例の抗腫瘍効果がえられ, MR 以上の奏効率がえられた症例は 6 例であり, 有効率は 24% であった。

MR 以上の有効症例の背景因子を Table 1 に示した。年齢は 45 歳から 74 歳, 平均 63 歳で, 男性 4 例, 女性 2 例であった。6 例中 5 例に腎摘出術が行われていた。転移巣についてみると肺転移 6 例, 骨転移 2 例, 肝転移, 胸膜転移それぞれ 1 例で, 診断時転移巣の認められたものは 4 例, 腎摘出術施行後に転移が出現したものが 2 例であった。前治療については, 腎動脈塞栓術 3 例, 化学療法, 放射線療法それぞれ 1 例であった。つぎに, 有効症例の臨床結果を Table 2 に示した。HLBI 単独症例が 2 例, 他の 4 例はいずれも UFT との併用症例であった。奏効期間は 5 カ月から 44 カ月で, 有効部位はいずれも肺野であった。しかし,

有効症例のうち 3 例はその後脳転移の出現で死亡し, 他の 1 例も肝転移巣の進行で死亡した。

症例供覧: 以下に CR および PR のえられた 4 症例を提示する。

症例 1: M, K., 73 歳, 女性

1985 年 2 月 21 日根治的左腎摘出術施行, 病理組織診断は clear cell subtype, grade 1>2>3, pT3NoMo であった。術後補助療法として UFT 300 mg/day の経口投与を行っていたが, 1 年 2 カ月後に左下肺野に 14×11mm の coin lesion が認められたため腎細胞癌肺転移の臨床診断のもとに HLBI 3×10^6 IU を 2 回/week にて筋注, UFT 300 mg/day の経口投与による併用療法を行った。HLBI 20 回投与後より転移巣は縮小を認め 51 回投与時点で完全消失を認めた。CR の効果は 5 カ月持続したが, その後脳転移が出現

Table 1. Characteristics of patients treated with HLBI alone and in combination with UFT

Case	Age	Sex	P.S.	Histopathological findings		Metastatic sites	Nephrectomy	Previous therapy
				Grade	Stage			
1.M.K.	73	F	0	1>2>3	pT3N0M0	Lung	+	Chemotherapy(UFT)
2.I.N.	69	M	0	1	pT3N0M1	Lung	+	TAE(absolute ethanol)
3.A.K.	49	M	1	2>1	pT2bN0M1	Lung Pleura	+	TAE(Gelfoam)
4.S.H.	67	M	2		T2N0M1	Lung	-	TAE(Gelfoam)
5.J.S.	45	F	2	1>2	pT2bN0M1	Lung Bone Liver	+	None
6.Y.M.	74	F	0	2>1	pT2bN0M0	Lung Bone	+	Irradiation

TAE : transcatheter arterial embolization

P.S. : performance status

Table 2. Clinical results

Case	Administration of HLBI				Drugs simultaneously used with HLBI	Response	Duration of response (M)	Prognosis
	Single dose (U/day)	Dose schedule	Duration (days)	Total dose (U)				
1.M.K.	3×10 ⁶	2/week	85	2.55×10 ⁸	UFT300mg/day P.O.	CR	5	dead (Brain meta.)
2.I.N.	3×10 ⁶	daily~1/2week	211	6.33×10 ⁸	UFT300mg/day P.O.	CR	44	alive
3.A.K.	3×10 ⁶	daily~1/week	169	50.7×10 ⁸	UFT300mg/day P.O.	CR	11	dead (Brain meta.)
4.S.H.	3×10 ⁶	daily~3/week	78	2.34×10 ⁸	None	PR	3	dead (Brain meta.)
5.J.S.	6×10 ⁶	daily~1/week	83	4.98×10 ⁸	None	PR	6	dead (Liver meta.)
6.Y.M.	3×10 ⁶	daily~1/week	80	2.4×10 ⁸	UFT300mg/day P.O.	MR	7	alive

U : unit, CR : complete response, PR : partial response, MR : minor response, M : month

し1987年6月9日に脳腫瘍摘出術を施行し継続治療を行ったが、脳転移が増強し脳腫瘍摘出後2年10ヵ月後に死亡した。

症例2 : I.N., 69歳, 男性

初診時左下肺野に17×18mmのcoin lesion (Fig. 5A) および下大静脈腫瘍塞栓が認められ、かつ原発巣が巨大なため無水エタノールを用いた腎動脈塞栓術を施行し、1987年7月14日根治的右腎および下大静脈腫瘍塞栓摘出術を施行した。病理組織診断はclear cell subtype, grade 1, pT3N0M1であった。術後第2週よりHLBI 3×10⁶ IU/day および UFT 300mg/day の併用療法を行った。HLBI 81回投与時点で75%の縮小率を認め (Fig. 5B) たため、その

後外来通院で2回/weekの投与とし103回投与後に肺転移巣は完全消失し (Fig. 5C), 3年8ヵ月後の現在もtumor freeで、外来にてHLBI 3×10⁶ IU 1回/2week, UFT 300mg/dayにて経過観察中である。

症例3 : A.K., 49歳, 男性

初診時、左癌性胸水および左下肺野に24×32mmのcoin lesionが認められたため、UFT 300mg/day と HLBI 3×10⁶ IU/day の左胸腔内注入療法を開始し、原発巣にはゲルフォームを用いた腎動脈塞栓術を施行した。HLBI 33回胸腔内投与後に胸水が消失したため、1988年5月31日根治的右腎摘出術施行、病理組織診断はgranular cell subtype, grade

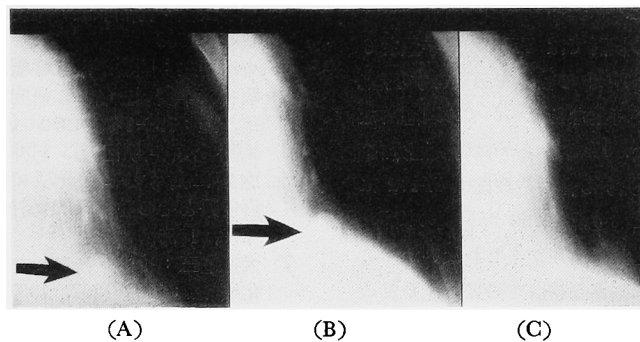


Fig. 5. Right pulmonary tomograms of Case 2.

2>1, pT2b, No, M1 で術後もひきつづき併用投与し, 62回投与後に肺転移巣が消失した。その後外来にて1回/weekの投与で経過観察していたが, 継続投与していたにもかかわらず11ヵ月後に再度肺転移が出現し, 術後1年11ヵ月後に脳転移巣による出血のために死亡した。

症例5 J.S., 45歳, 女性

初診時肺野に 55×35 mm の coin lesion と多発性骨, 肝転移が認められていたが, 1990年5月22日単純右腎摘出術を施行した。病理組織診断はgranular cell subtype, grade 1>2, pT2b, No, M1 で術後第1週より HLBI 6×10⁶ IU/day の投与を行い 26回投与時点で肺転移巣は 65% の縮小率を認め 52回投与にて消失した。しかし骨, 肝転移巣は NC であった。その後 HLBI 6×10⁶ IU 1回/week で経過観察していた, しかし術後13ヵ月後に肝転移巣の進展のため死亡したが, その時まで肺野の転移は認められなかった。

考 察

インターフェロン (以下 IFN と略す) がこれまでの化学療法剤よりも腎細胞癌に対して有効であることは一般に認められていることであるが, その臨床効果は10~20%と低く, 決して満足できるものではない。単独投与には限界があることが判明しつつあり^{6,7)}, 現在有効な化学療法剤^{8,9)}または他の biological response modifier (BRM) との併用¹⁰⁻¹¹⁾によって治療成績を向上させるべく検討が行われている。当教室においてもヌードマウス実験系を用い, ヒト腎細胞癌株 (AM-RC-3) に対し行った制癌剤感受性試験において 5-Fu および HLBI に腫瘍増殖抑制傾向が認められ, しかも HLBI に対しては用量依存的な感受性を示すことを認め²⁾, さらに biochemical modulator である UFT との併用により相加以上の抗腫瘍効果を示

したことを報告した³⁾。今回はいままでの実験結果をもとに腎細胞癌に対する HLBI 単独投与あるいは UFT との併用投与による術後治療と再発予防効果および進行癌に対する治療効果を検討した。

術後補助療法としての治療効果では, HLBI 投与群の追跡期間が約6年間と短かいため HLBI 投与群と他の治療群に差が認められず, HLBI の生命予後への寄与は明らかではなかったが, 非再発率に関しては有意に優れていた。これは栗田ら¹²⁾の報告と一致しており, また吉田ら¹³⁾は stage II, IIIA の症例を併せた群で HLBI 投与群が有意に非再発率が高かったと述べていることなどから, 術後補助療法としての HLBI 投与は再発予防に対し有効であるように思われた。しかし, 今回の検討では他疾患の検索中や人間ドックのスクリーニング検査中に CT, US, MRI などにより偶然発見された, いわゆる incidental tumor の増加に起因するものであるかもしれない。また UFT との併用による増強効果の有無については症例数も少なく, 観察期間も短いため今後さらに検討する必要がある。

進行癌に対する治療効果は25例中 CR 3例, PR 2例, MR 1例で, MR 以上の奏効率は24%と, 他の報告¹⁴⁻¹⁷⁾と同じであった。有効症例の背景因子では, PS が良好で, 腎摘出術が施行されており, 有効部位がすべて肺野であったことなど Muss の報告¹⁸⁾とほぼ一致していた。

われわれは, HLBI の直接的抗腫瘍効果の作用機序が濃度・時間依存性に S 期を延長させ¹⁹⁻²¹⁾, 5-Fu も時間依存性に S 期に作用し両剤を併用することによって S 期の DNA 合成障害が増強するのであろうと推測した実験結果より腎細胞癌に対し UFT を併用したが, 有効症例6例中4例が UFT との併用症例であり併用投与の有用性を示唆するものであった。しかし2例は脳転移で死亡しており他の転移巣に有効な

治療法の出現が望まれた。

今回の術後補助療法の検討では HLBI 投与量を 6 か月50回以上としたが、IFN の治療を必要とする患者の選択、投与量、投与時期などについての理想的な方法は確立されていない。Nanus ら²²⁾は腎関連分化抗原である gp160 を発現する腎細胞癌株は IFN α に抵抗性をもつと報告しており、gp160 の発現の検討は治療に適した患者の選択に有用かもしれないが、これらのことは今後さらに綿密な検討を必要とするところであろう。

いずれにしても腎細胞癌の症例数はかぎられているので、何らかの結論をえるためには、多施設共同研究の体制を整備し、よくデザインされた臨床試験を遂行する必要がある。

結 語

ヌードマウス実験系を用い、ヒト腎細胞癌株 (AM-RC-3) に対し行った制癌剤感受性試験の実験結果をもとに、腎細胞癌に対する HLBI 単独投与あるいは UFT との併用投与による術後治療と再発予防効果および進行癌に対する治療効果を検討し以下の結果をえた。

- (1) 術後補助療法としての HLBI の投与は再発予防効果を示す可能性があると考えられるが、投与症例、投与量、投与方法および投与期間についてさらに検討が必要である。
- (2) 進行癌に対しては、CR 3 例、PR 2 例、MR 1 例で MR 以上の奏効率は、24%であった。効果の認められた6例中4例が UFT との併用例であり、併用療法の有用性が示唆された。
- (3) 転移巣に対し効果のえられた部位は、すべて肺野であり、肺野以外の病変にも有効な治療法の出現が望まれた。

なお本論文の要旨は、第42回日本泌尿器科学会中部総会(1992年11月)で報告した。

文 献

- 1) de Kernion JB, Ramming KP and Smith RB: The natural history of metastatic renal cell carcinoma: a computer analysis. *J Urol* 120: 148-152, 1978
- 2) 山田芳彰: ヒト泌尿生殖系悪性腫瘍の異種移植に関する研究. *愛知医大医学会誌* 13: 77-96, 1985
- 3) 山田芳彰, 村松 直, 本多靖明, ほか: ヌードマウス可移植性ヒト腎細胞癌に対するインターフェロン α (HLBI) と UFT, 5-Fu の併用療法. *泌尿紀要* 36: 527-534, 1990
- 4) 日本泌尿器科学会・日本病理学会・日本医学放射

線学会編: 腎癌取扱規程. 第一版, 金原出版, 東京, 1983

- 5) 小山善之: 固形がん化学療法直接効果判定基準, 昭和54年度厚生省がん研究助成金による研究報告集, 上: 166-167, 1979
- 6) 丸茂 健, 早川正道, 村井 勝, ほか: 進行腎細胞癌に対するヒト α 型インターフェロンの抗腫瘍効果とその免疫学的検討. *日泌尿会誌* 76: 965-973, 1985
- 7) 大野竜三: インターフェロンによる癌治療. *癌と化療* 14: 1194-1202, 1987
- 8) Shornagel JH, Verweiz J, TenBokkel Huinink WW, et al.: Phase II study of recombinant interferon alfa-2a and vinblastine in advanced renal cell carcinoma. *J Urol* 142: 253-256, 1989
- 9) Dexeus FH, Logothetis CJ, Sella A, et al.: Interferon alternating with chemotherapy for patients with metastatic renal cell carcinoma. *Am J Clin Oncol* 12: 350-354, 1989
- 10) 丸茂 健, 村井 勝, 出口修宏, ほか: 進行性腎細胞癌に対する α 型インターフェロン・OK-432 (streptococcal preparation) 異時併用療法の効果. *癌と化療* 13: 2434-2438, 1986
- 11) 篠田正幸, 名出頼男: 進行性腎細胞癌に対するインターフェロン α と OK-432 の併用療法. *泌尿紀要* 38: 1299-1304, 1992
- 12) 栗山 学, 河田幸道: 腎癌とインターフェロン長期投与のデータ. *Pharma Medica* 10: 99-104, 1992
- 13) 吉田 修, 寺地敏郎, 友吉唯夫, ほか: 腎癌に対する天然型インターフェロン α (HLBI) による術後補助療法の検討. *Biotherapy* 6: 1127-1135, 1992
- 14) Quesada JR, Swanson DA, Trindate A, et al.: Renal cell carcinoma; antitumor effects of leukocyte interferon. *Cancer Res* 43: 940-947, 1983
- 15) Sarna G, Figlin R and Dekernion J: Interferon in renal cell carcinoma. The UCLA experience. *Cancer* 59: 610-612, 1987
- 16) Swanson DA and Quesada JR: Interferon therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Semin Surg Oncol* 4: 174-177, 1988
- 17) 田崎 寛: 腎癌の手術以外の療法—インターフェロン療法—. *泌尿器外科* 1: 201-204, 1988
- 18) Muss HB: Renal cell carcinoma. In: *Biologic therapy of cancer*. Edited by DeVita VT Jr, Hellman S and Rosenberg SA. pp. 298-311, JB Lippincott Company, Philadelphia, 1991
- 19) 神波照夫: 腎細胞癌の in vitro での実験的研究 2 細胞回転からみたインターフェロンと制癌剤との併用効果. *泌尿紀要* 33: 15-26, 1987
- 20) 早川正道, 長倉和彦, 中沢和子, ほか: インターフェロン (IFN) の抗腫瘍効果に関する検討 (1) 尿路悪性腫瘍由来培養細胞に対する各種 IFN の

直接作用的増殖抑制効果について. 日泌尿会誌
76: 734-743, 1985

- 21) Creasey AA, Bartholomew JC and Merigan TC: Role of G₀-G₁ arrest in the inhibition of tumor cell growth by interferon. Proc Natl Acad Sci USA 77: 1471-1475, 1980
- 22) Nanus DM, Pfeffer LM, Bander NH, et al.: Antiproliferative and antitumor effects of α -

interferon in renal cell carcinomas: correlation with the expression of a kidney-associated differentiation glycoprotein. Cancer Res 50: 4190-4194, 1990

(Received on October 19, 1993)

(Accepted on October 22, 1993)

(迅速掲載)