

腎細胞癌の治療

第1報 ホルモン療法

群馬大学医学部泌尿器科学教室（主任：山中英寿教授）

小林 幹 男・今 井 強 一

中 井 克 幸・鈴 木 孝 憲

永 田 稚 弥・伊 藤 善 一

山 中 英 寿

THERAPY OF RENAL CELL CARCINOMA

1. HORMONAL THERAPY

Mikio KOBAYASHI, Kyoichi IMAI, Katsuyuki NAKAI,

Takanori SUZUKI, Masaya NAGATA,

Yoshikazu ITO and Hidetoshi YAMANAKA

*From the Department of Urology, Gunma University School of Medicine**(Director: Prof. H. Yamanaka)*

Sixty eight patients with renal cell carcinoma were treated at our University in 1968~1983. The prognosis of these patients was studied retrospectively. Sixty six patients had also been receiving treatment with chemotherapy or radiotherapy except 3 cases after radical nephrectomy. Thirty five of the patients with Stage I~IV renal cell carcinoma were treated with hormonal therapy using chlormadinone acetate (CMA) or medroxyprogesterone acetate (MPA). CMA was used prophylactically in 21 patients with Stage I~IIIA renal cell carcinoma and who had undergone radical nephrectomy. Metastasis was noted in 3 cases in this prophylactic CMA group (21 cases) and 4 cases in the control group (19 cases). No significant difference between these two groups was observed statistically. In the advanced group with Stage IIIC-IV renal cell carcinoma (11 cases), only one case with a complete response was noted after CMA combination therapy.

Key words: Gestagen therapy, Renal cell carcinoma, Multidisciplinary treatment, Prophylactic treatment

緒 言

腎細胞癌の治療の第一歩は、まず外科的治療がおこなわれるべきであるが、たとえ根治的腎摘除術^{1,2)}を施行しても術後再発をきたす例はまれではない³⁻⁶⁾。そこで術後、後療法として化学療法、放射線療法および免疫療法（インターフェロンも含めて）などの補助的あるいは予防的治療を追加しているのが現状である。また腎細胞癌は上記に加えて従来よりホルモン療

法が知られているが、ホルモン療法の有効性についての報告は1964年の Bloom らの論文⁷⁾に始まり、国内では里見・岡本らの1968年の報告⁸⁾が最初である。私どもも1968年腎細胞癌の肺転移の症例にゲスターゲン剤である chlormadinone acetate⁹⁻¹²⁾（以下、CMAと略す）と抗癌剤である mitomycin C との併用療法により一時的ではあるが CR を示した1例を経験し報告¹³⁾した。そこで今回、腎細胞癌の35例に対してゲスターゲン療法を併用、そのうちの CMA を使用し

Table 1. Details in chemotherapy and side effects of 32 cases

Anti-Ca-Drugs	Number of Patients	Side Effects
MMC	4	Anorexia 3 Leukopenia 2
MMC + ADM	3(2)	Anorexia 3 Hair loss 3 Leukopenia 2
MMC + ADM + 5-Fu	12(5)	Anorexia 10 Hair loss 7 Leukopenia 8 Thrombopenia 2
ACNU + VBL	12(1)	Anorexia 10 Hair loss 8 Leukopenia 9 Thrombopenia 7
UFT	1	Anorexia 1

MMC: Mitomycin C ADM: Adriamycin 5-Fu: 5Fluorouracil
ACNU: Nitrosourea VBL: Vinblastin

(): Number of patients treated with chemo-radiotherapy

た32例の臨床成績について統計学的観察を含めて検討してみた。

対象および方法

1968年8月より1983年10月までの約15年間に群馬大学医学部附属病院泌尿器科に入院加療した腎細胞癌の患者68名のうち35例にゲスターゲン療法を施行した。35例のうち32例に CMA を他の3例に Medroxyprogesteron acetate^{7,8,14-16,17)} (以下 MPA と略す) を用いた。今回、CMA を用い追跡可能であった32例に対してのみ検討を加えた。

全例ともつぎの条件を満たしている。

1) 根治的腎摘除術が施行され、病理組織学的にも腎細胞癌であることが確認されている。2) 遠隔転移あるいはあきらかに腫瘍残存のある症例に対しては CMA 100 mg 連日経口投与にて最低4週間以上は継続した。予防的投与の症例に対しては術後より CMA 100 mg 連日経口投与、化学療法、放射線療法施行後も CMA 100 mg を維持療法として継続した。3) 術後治療として CMA に加え、抗癌剤の単独あるいは抗癌剤と放射線療法併用のいずれかが施行された (Table 1)。効果判定は日本癌治療学会判定基準に従い、生存率は実測生存率を用い、計算は起算日を手術日とした。また Stage 分類は Robson の分類に従った。

結 果

症例について年齢別頻度は38歳から82歳まで、平均年齢は57.4歳であり年齢分布も男女ともに50歳から60

Table 2. Age and sex of patients

Decade	Male	Female
30-39	1	0
40-49	5	1
50-59	8	4
60-69	4	5
70-79	3	0
80-89	1	0
Total	22	10
Mean of age	56.8	58.9

歳代に多く男女比は2.2:1であった (Table 2)。患側腎は右側16例、左側16例で左右差はなく、摘出腎の総平均重量は約 551 g であった。手術は全例が根治的腎摘除術で到達経路は経腰式7例、経腹式24例、経胸腹式1例であった。1977年前後で腎摘除術の approach は異なり1976年までは全例が経腰式であり、リンパ節郭清も施行されていない。1979年以後はほぼ全例が経腹式あるいは経胸腹式であり、リンパ節郭清については施行、未施行例さまざまである。リンパ節郭清の有意性に関しては異論のあるところだが、最近ではほぼ全例にリンパ節郭清を施行している¹⁸⁾。後療法に関しては治癒的切除可能であった例あるいはそうでなかったものも含めて全例が化学療法をおこなっており、そのうち放射線療法との併用例は8例であった。抗癌剤の使用において初期には MMC 単独投与、つぎに MMC, 5-Fu と Adriamycin を多剤併用した FAM 療法が施行された¹⁹⁾。1980年以後はほぼ全例に ACNU と vinblastine の併用療法をおこなっている²⁰⁻²²⁾。副作用は放射線治療を併用している症例もあり、抗癌

剤の投与量および投与回数もさまざまであるため正確には言及できないが、食欲不振、全身倦怠、骨髄抑制さらに脱毛が目立った。とくに注目すべきは最近欧米で腎細胞癌の治療に繁用されている AGNU と vinblastin の併用療法における副作用であるが他の薬剤に比べて非常に消化器症状が強く骨髄抑制も白血球減少のみでなく血小板減少も高頻度に認められた

(Table 2).

腎細胞癌におけるゲスターゲン療法の有効性について予防的治療と治癒的治療の2群に大別して効果判定を試みた。

1) 予防的治療としてのゲスターゲン剤の効果。対象としては外科的に治癒的切除と考えられた Stage I, II, III A の21例を prophylactic CMA group と

Table 3. Characteristics of patients treated with or without

Chlormadinone acetate (CMA)									
CMA Group					Control Group				
Stage	No.Pts	M	F	Recurrence	Stage	No.Pts	M	F	Recurrence
I	12	8	4	1	11	5	6	2	
II	7	5	2	2	6	4	2	2	
III A	2	0	2	0	1	0	1	0	
Total	21	13	8	3	18	9	9	4	
Average Age		57.7					53.8		
M : Male		F : Female							

Table 4. The prophylactic combination therapy

CMA group and control group		
Combination Therapy	CMA Group	Control Group
Chemotherapy	18	10
Radiation Therapy	0	2
Radiation and Chemotherapy	3	3
No Postoperative Treatment	0	3
Total	21	18

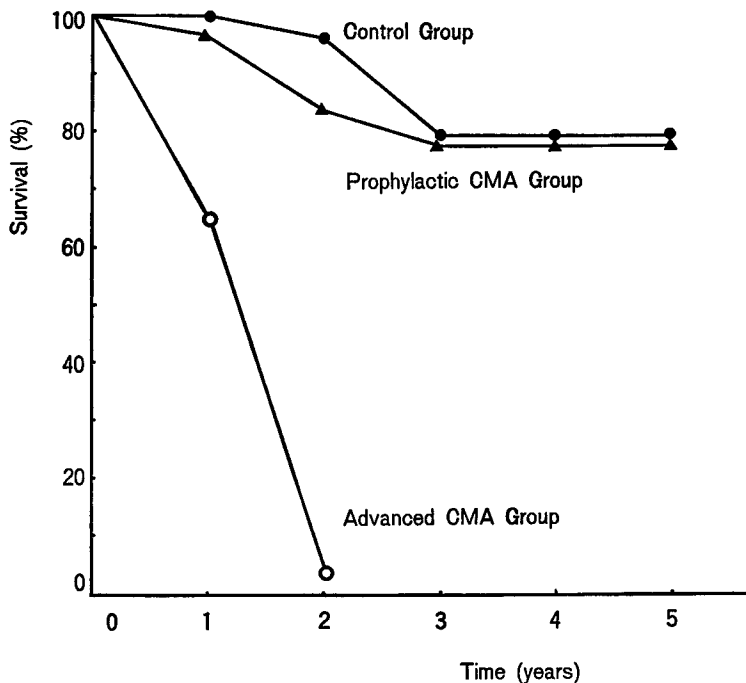


Fig. 1. Actual survival rate

Table 5. Details in advanced group (11 cases)

No.	Sex	Age	Stage	Metastasis or Invasion	Response	Duration	Other Therapy	Survival(M)
1	F	49	III C	Vena Cava(Invasion)			C+R	Dead (14)
2	M	67	IV	Lung	CR	4	C	: (10)
3	M	64	:	Lung	PD		C	: (7)
4	M	46	:	Lung and Bone	NC	4	C	: (12)
5	M	65	:	Spleen(Invasion)			C	: (3)
6	F	63	:	Lung	NC	6	C	: (21)
7	M	59	:	Lung and Bone	NC	17	C	Alive (17)
8	M	44	:	Lung and Bone	NC	8	C+R	Dead (13)
9	M	50	:	Lung	NC	4	C+R	: (12)
10	M	70	:	Lung	NC	9	C+R	: (3)
11	M	50	:	Coecum(Invasion)			C+R	: (9)

CR: Complete Response PR: Partial Response NC: NoChange
 PD: Progressive Disease C: Chemotherapy R: Radiation

し、また治療時期および Staging において同一の条件を有し根治的腎摘除術を施行した 22 例のうち術死 1 例、追跡不能 2 例を除いた 19 例を control group (Table 3) として前者と後者とのおのおのの再発率および実測生存率について比較した。なお control group も prophylactic group とほぼ同様、術後治療として 3 例を除いた他は化学療法、放射線療法の単独あるいは併用療法が施行された (Table 4)。再発率に関しては 3 年以内の再発率はともに 25% で、3 年から 5 年までの再発はともに 0 であり、とくに有意差を認めず、また実測 5 年生存率についても著明な有意差を認めなかった (Fig. 1)。

2) 治癒的治療としてのゲスターゲン療法の効果。対象は外科的に非治癒的と考えられた Stage III C, IV までの advanced group の 11 症例である (Table 5)。Stage III C の症例は腎静脈、下大静脈に腫瘍血栓があり、血管浸潤が強く非治癒的の切除例であったが、術後 5 カ月で肺転移を生じ 14 カ月で死亡した。Stage IV は 10 症例であるが、遠隔転移を有する症例は 8 例で、そのうち 5 例は肺転移、3 例は肺および骨転移があった。また隣接臓器への浸潤は脾臓への浸潤と結腸への浸潤の各々 1 例であった。遠隔転移を有する症例に対して CR が 1 例、他は NC または PD であった。予後についても肺および骨転移を有し術後 17 カ月で生存している 1 例を除いては全例が 2 年以内に癌死した。また脾臓への浸潤のあった症例も術後 3 カ月後に消化管出血のため死亡、結腸への浸潤例も術後 6 カ月で肺および骨転移を生じ 9 カ月で癌死した。

CMA の副作用は長期投与例に対してのみ出現し、ほぼ全例に体重増加がみられたほかは肝機能障害、インポテンツおよび閉経後の不正性器出血が各々 1 例ずつみられたのみで、とくに重篤なものはなかった。

考 察

腎細胞癌で興味深い特徴として原発巣あるいは原発巣摘除後の転移巣が自然消失する例があること^{23,24)} (natural disappearance)、根治したと考えられていた癌が 10 年以上経過してから再発する例が多いこと^{25,26)} (late recurrence)、また腎皮質に潜在性病巣の認められる場合があることから host dominant な癌であると考えられている、などがあげられよう。また腎細胞癌の治療としてホルモン療法が有効な症例も散見されるという事実もある^{7,8,13-16)}、従来より基礎的な研究として雄の Hamster に estrogen を長期投与すると腎の発癌が惹起されるが雌ではまったく発癌しないこと²⁷⁾、また progesterone, testosterone, corticosteroid は腎癌の形成を抑制すること²⁸⁾からもホルモン作用との関連性について考えられてきた。腎細胞癌に対するホルモンの作用機序は大別して、1) 宿主のホルモン環境に影響を与える。2) 癌細胞に直接作用する。3) 免疫系に影響をおよぼす、などが考えられている。最近では腎細胞癌の hormone receptor の方向からの基礎的研究もおこなわれている²⁹⁾が hormone-receptor の存在とホルモン療法の有効性についてはまだあきらかにされていない。腎細胞癌へのホルモン療法の有効性に関する報告は 1964 年の Bloom らの論文⁷⁾に始まり、その後、Samuels¹⁴⁾、Talley¹⁶⁾、そして Wagle ら¹⁵⁾が独自に、また本邦では里見・岡本らが追試をおこない効果判定においておのおの約 20% 前後の高い有効率を認めた。しかし最近では以前ほどの有効性を示す報告例はなく、逆に Hrushekey らの文献のように 416 例中 8 例 (1.9%) という低い有効率³⁰⁾を、また里見・岡本らも、さらにその後の追試で 60 例中 3 例 (5%) という修正された報告²²⁾をしてい

る。最近では腎細胞癌に対するホルモン療法の有効率は約10%前後と考えられており、腎細胞癌に現在有効と考えられている化学療法剤と有効率に関してたいしてかわりのないことがわかった。したがって治療の第1選択として使用するには効果はあまり期待できないという考えが一般的である。しかし、腎細胞癌の治療に対してホルモン療法が有効である症例があることは見逃せない事実であり、ホルモン製剤による単独療法以上に治療成績を向上すべく、今回、私どもは手術療法、施行後、ゲスターゲン製剤に制癌剤、放射線療法を併用した集学的治療 (multidisciplinary treatment) を試みた。腎癌のホルモン療法として従来より使用されてきたのは progesterone, testosterone および corticosteroids の3者である。それらステロイド系薬剤中、もっとも繁用されているのがゲスターゲン製剤であり、とくに medroxyprogesterone acetate (MPA) または hydroxyprogesterone caproate (HPA) が使用されている。自験例では progesterone 誘導体である CMA を32例に、他の3例には MPA を使用した。投与方法・投与量および投与期間は文献によりさまざまであるが、Bloom⁷⁾, Samuels¹⁴⁾ および Paine ら³¹⁾ の初期の報告では MPA 300 mg 連日経口または注射により大量投与療法が施行されたが、最近の報告では MPA 100 mg 連日経口投与が一般的なようである。自験例では prophylactic group, advanced group とともに MPA 100 mg 連日経口, CMA 100 mg 連日経口投与をおこなった。progesterone 療法では治療後4週以内に他覚的改善を認めた¹³⁾ため advanced case でとくに遠隔転移を有する症例に対して最低4週以上投与後に効果判定をした。また prophylactic case に対して前述したように腎細胞癌は長期再発例があり、また CMA は内服容易で重篤な副作用はほとんどおこらない薬剤であることから半永久的に継続投与とした。黄体ホルモン製剤の副作用は体重増加、全身倦怠、食欲低下、肝障害、盗汗、発熱、などがあるが、男性ではインポテンツ、女性では閉経前の無月経、閉経後の不正性器出血が出現することもある。しかし、とくに重大な副作用はなく自験例でも肝障害のため CMA 投与後3カ月で中止した例や、インポテンツ、不正性器出血のため一時投与を延期した症例以外はとくに投与を中止するほどの副作用はなく継続投与が可能であった。副作用は少なく、たとえ出現したとしても重篤なものはないという点、また維持療法として外来で投与が可能であることから薬物の有効性以外に繁用されている理由となろう。今回、私どもはゲスターゲン療法をおこなった35例のうち

CMA を用いた32例に対し prophylactic group と advanced group の2群に分けておのおのの有効性を検討したが腎細胞癌術後の progesterone による予防的治療に関する報告^{17,23)}はほとんどなく、1984年の里見・岡本らの文献が最初のものとする³²⁾。その中で、腎摘除術を施行後 MPA を予防的に投与した Stage I, II, IIIA の35例に対し control 例と比較して転移出現率および生存率に関して統計学的に有意差があり progesterone の再発予防効果の有用性を述べているが自験例21例では再発率、生存率ともに有意差を見出せなかった。腎細胞癌においては前述したように晚期再発をきたす症例が少なからず存在するため予防的治療という点で progesterone も含めて再検討する必要があるように思う。advanced case に対するゲスターゲン療法の有効率は10%前後と考えられているが、自験例でも遠隔転移を有するか、隣接臓器に浸潤があり手術的に非治療的切除であった Stage III C, IV の advanced group 11例に対して有効症例は CR を示した1例のみであり9%の有効率であった。また、この CR を示した症例も完全に治癒した分ではなく CMA 投与を中止した4カ月後には肺に再発を起こし癌死した。以上より私どもは prophylactic case, advanced case とともに CMA に化学療法、放射線療法を加えた集学的治療により CMA 単独療法以上の治療成績を得ようとしたが、ほとんどそれ以上の効果は期待できないという結論を得た。臨床的に、より有効性の高い治療薬剤が望まれているのが現状である。最近ではインターフェロンが腎細胞癌に比較的有效率が低いという報告³³⁻²⁵⁾があり、私どもも転移例や再発例に対してインターフェロン療法を施行しているが十分満足のいく結果を得ていない。したがってより有効な薬剤の開発や、より効果的な投与法の工夫が今後なされなければならない。

結 論

腎細胞癌の35例に対して全例に根治的腎摘除術を施行後、黄体ホルモンを主体とした集学的治療をおこなった。その臨床成績について文献的考察を含めて統計学的観察をおこない下記の結論を得た。

腎細胞癌の35例にゲスターゲン療法をおこなった。そのうち32例に CMA を、他の3例に MPA を使用した。今回、CMA を投与した32例に対して prophylactic group と advanced group の2群に分けて統計学的観察をおこなった。prophylactic group に関して CMA 投与群は control と比較して再発率、生存率ともに有意差はなく、予防的効果はほとん

ど認められなかった。advanced group において有効率は11例中 CR の1例であり9%であった。

Progesterone 療法の副作用に関しては長期投与例において、ほぼ全例に体重増加があり、治療後3カ月で肝機能障害が出現し投与を中止した1例、またインポテンツ、閉経後の不正性器出血で投与を延期した男女のおの1例以外はとくに重篤な副作用は生じなかった。したがって長期投与可能な薬剤である。

ゲスターゲン療法の再発予防効果については論文もほとんどなく今後も多く検討されるべきであり、私もさらに追試をおこない詳細に検討し結論を出すべきものと考えている。

なお、本論文の一部は第11回尿路悪性腫瘍研究会で報告した。

文 献

- 1) Robson CT: The result of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. J Urol 89: 37~42, 1963
- 2) Escho JO: Radical surgery for renal cell carcinoma. Eur Urol 4: 338~341, 1978
- 3) Mins MM, Christenson B, Frederick C, Schlumberger and Goodwin WE: A ten year evaluation of nephrectomy for extensive renal cell carcinoma. J Urol 95: 11~15, 1966
- 4) Skinner DG: Diagnosis and malignancy of renal cell carcinoma. Cancer 28: 1165~1176, 1971
- 5) 里見佳昭・仙賀 裕・福田百邦・中橋 満・西村 隆一・大島博幸・近藤猪一郎・吉邑貞夫・福島修司・古畑哲彦・石塚栄一・福岡 博: 腎癌患者の10年生存率および10年以上生存例の検討。日泌尿会誌 75: 118~125, 1984
- 6) 山中英寿・小屋 淳・任書 階・牧野武雄・上原尚夫・中井克幸・古作 望: 群馬大学泌尿器科学教室における腎細胞癌の臨床統計(特に予後決定因子について)。泌尿紀要 28: 941~946, 1982
- 7) Bloom HJG: Hormone treatment of renal tumors, experimental and clinical observations. Tumours of the kidney and ureter, Vol V, RIches EW, 311~318, E and S Livingstone, Edinburgh and London, 1964
- 8) 里見佳昭・岡本重禮: 腎癌のホルモン療法。日泌尿会誌 63: 939~950, 1972
- 9) 志田圭三・辻 一郎・島崎 淳・新島端夫・岸本孝・高井修道・吉田 修・大森弘之・近藤 厚: 前立腺癌に対する酢酸クロルジノンの臨床効果。泌尿紀要 26: 1553~1574, 1980
- 10) 志田圭三: アンチアンドロゲンの基礎と臨床。日泌会誌 68: 815~816, 1977
- 11) 山中英寿: 受容体拮抗。代謝 19: 61~68, 1982
- 12) 伊藤善一・黒沢 功・山中英寿・小屋 淳・今井強一・古作 望・志田圭三: 酢酸クロルマジノンのアンチアンドロゲン作用。特にその作用機序解明に関する研究。日泌尿会誌 68: 537~552, 1978
- 13) 志田圭三・島崎 淳・栗原 寛・古谷信雄: 腎・副腎腫瘍, 前立腺癌, 睪丸腫瘍。総合臨床 20: 1502~1508, 1971
- 14) Samuels ML, Sullian P and Howe CD: Medroxyprogesterone acetate in the treatment of renal cell carcinoma (Hypernephroma). Cancer 22: 525~532, 1968
- 15) Wagle DG and Murphy GP: Hormonal therapy in advanced renal cell carcinoma. Brit Cancer 25: 423~427, 1972
- 16) Talley RW, Moorhead EL II, Tucker WG, San Diego EL and Brennan MJ: Treatment of metastatic hypernephroma. JAMA 207: 322~328, 1969
- 17) 武井哲郎・上田豊史: 腎癌の黄体ホルモン療法。西日泌尿 43: 252~256, 1981
- 18) Jaffey PS: Lymphadenectomy in renal adenocarcinoma. J Urol 127: 1090~1091, 1982
- 19) 今井強一・高橋博朋・三木正也・鍋木 豊・山中英寿・古作 望・志田圭三: 泌尿器科領域における悪性腫瘍に対する FA 療法ならびに FAM 療法。癌と化学療法 7: 1840~1847, 1980
- 20) Merrin C, Mittelman A, Fanous N, Wajzman Z and Murphy GP: Chemotherapy of advanced renal cell carcinoma with vinblastin and CCNU. J Urol 113: 21~23, 1975
- 21) DeKernion JB, Arie Linder: Treatment of advanced renal cell carcinoma. Alan R Liss Inc, Newyork. p641~659, 1982
- 22) 里見佳昭: 腎癌の化学療法。臨泌 38: 457~464, 1984
- 23) Freed SZ, Halperin JP and Gordon M: Idiopathic regression of metastasis from renal cell carcinoma. J Urol 118: 538~542, 1977

- 24) DeKernion JB: The natural history of metastatic renal cell carcinoma: A computer analysis. *J Urol* **120**: 148~152, 1978
- 25) Donaldson AC and Slease RB: Metastatic renal cell carcinoma 24 yrs. after nephrectomy. *JAMA* **236**: 950~951, 1976
- 26) Krajian RM and Bennington JL: Renal cell carcinoma recurrent 31 yrs. after nephrectomy. *Arc Surgery* **90**: 192~195, 1965
- 27) Horning ES and Wittick JW: The histogenesis of stilbo-estrol-induced renal tumours in the male golden hamster. *Brit J Cancer* **8**: 451~458, 1954
- 28) Horning ES: Endocrine factors involved in the induction, prevention and transplantation of kidney tumours in the male golden hamster. *Zeitschrift fur Krebsforschung* **61**: 1~21, 1956
- 29) 中野悦次・園田孝夫：腎細胞癌の内分泌療法に関する基礎的研究—正常および腎細胞癌組織内における estrogen receptor について。日泌尿会誌 **71**: 580~588, 1980
- 30) Hrushesky WT and Murphy GP: Current status of the therapy of advanced renal cell carcinoma. *J Surg Oncol* **9**: 277~288, 1977
- 31) Paine CH, Wright FW and Ellis F: The use of progesterone in renal cell carcinoma of the kidney and uterine body. *Brit J Cancer* **24**: 277, 1970
- 32) Satomi Y, Takai S, Kondo I, Fukushima S and Furuhashi S: Postoperative prophylactic use of progesterone in renal cell carcinoma. *J Urol* **128**: 919~922, 1982
- 33) Neidhart JA: Interferone- α therapy of renal cancer. *Cancer Res* **44**: 4140~4143, 1984
- 34) 里見佳昭・仙賀 裕・福田百邦・河合恒雄：腎細胞癌の化学療法 第4報 インターフェロン療法。日泌尿会誌 **75**: 909~916, 1984
- 35) 丸茂 健・中村 薫・実川正道・村井 勝・中藺昌明・田崎 潤：進行腎細胞癌に対するインターフェロン (HLBI) 療法。日癌治 **17**: 1631, 1982
(1985年1月30日受付)