

第41回 日本泌尿器科学会中部総会シンポジウム

「進行腎癌に対する新しい治療開発の試み」

—司会にあたって—

大阪府立成人病センター泌尿器科（部長：古武敏彦）

古 武 敏 彦

奈良県立医科大学泌尿器科学教室（主任：岡島英五郎教授）

岡 島 英 五 郎

STUDIES ON NEW THERAPIES IN ADVANCED RENAL CELL CARCINOMA

Toshihiko Kotake

From the Department of Urology, the Center for Adult Diseases, Osaka

Eigoro Okajima

From the Department of Urology, Nara Medical University

Advanced (metastatic) renal cell carcinoma has a poor prognosis, and patients seldom survive for more than a few years despite aggressive therapy using conventional modalities. The treatment of metastatic lesions arising from renal cell carcinoma is a difficult and challenging problem. Recently, several kinds of new therapies including immunotherapy have been developed extensively for metastatic renal cell carcinoma, primarily because of the absence of an effective standard therapy.

The present paper is a summary of 8 articles presented at the symposium on "Studies on new therapies in advanced renal cell carcinoma", 41st Annual Meeting of Center Section of Japanese Urological Association held in November, 1991. The present status and problems in treatment of advanced renal cell carcinoma, biological characters of this disease, immunotherapy including interferon therapy and LAK-therapy, monoclonal antibody to human renal cell carcinoma, intrinsic multidrug-resistance, and oncogenes (anti-IL-6 therapy) were discussed.

(Acta Urol. Jpn. 38: 1281-1283, 1992)

Key words: Renal cell carcinoma, Advanced disease, New therapy

腎細胞癌の治療においては、根治的腎摘除術が原則であり、早期癌ではかなりの治療成績がえられている¹⁾。しかし、腎細胞癌は転移傾向が強く、この転移を有する進行癌に対しては種々の治療法が試みられているが、有効な治療法はなく、その予後はきわめて不良である²⁾。近年、腎癌の生物学的特性を明らかにし、これに基づく新しい治療法開発の基礎的ならびに臨床的研究が盛んになされている。一日も早く新しい治療法を開発し、この進行腎癌の治療成績の飛躍的向上をはからねばならない。これは泌尿器科医にとってきわめて困難であるが、非常に challenging な課題である。第41回日本泌尿器科学会中部総会名出頼男会長の

このような意向で本シンポジウムは企画された。

腎細胞癌の治療においても、早期に発見し、早期に根治治療を行うことが大切である。しかし、現状はどうであろうか。近年における超音波、X線 CT, MRIなどの画像診断の進歩により、偶発的に発覚される癌を含め早期癌発見率の向上が認められる。しかし、腎細胞癌は臨床症状に乏しいことに加え転移傾向が強く、約30%の症例は診断時すでに進行癌であり、しかも、根治手術後に遠隔転移が約30%の症例に見られる。尿路性器癌の治療成績は最近著しく向上しているが、これは、根治をめざした手術療法の効果を高めるような種々の有効な補助療法の発展に負うところが大きい。

しかし、進行腎細胞癌においては、化学療法はまったく無効であり、放射線療法も対症療法の域を出ず、限局した転移巣に対して切除手術が適用されているにすぎず、有効な補助療法は皆無で、その治療成績はきわめて悪い (Fig. 1)³⁾。

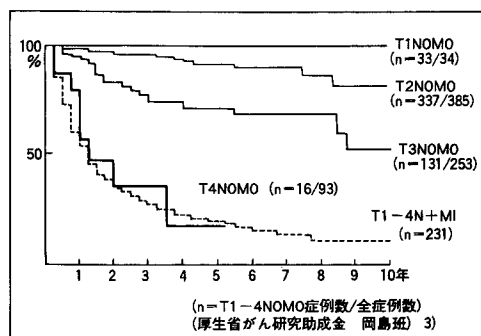


Fig. 1. 腎がんの TNM 分類別生存率

腎細胞癌は根治手術後にも約30%の転移再発を示すが、また、原発巣摘出後に転移病巣の自然消退が報告されており、腎細胞癌の発育進展には宿主の免疫系の関与も示唆されている⁴⁾。さらに、腎細胞癌の生物学的特性を明らかにし、これに基づく新しい治療法が開発されれば、完全治癒をめざした治療体系の確立が可能となろう。

本シンポジウムでは、腎細胞癌の臨床的特性と治療の現況、ついで免疫療法の有効性の臨床的ならびに基礎的検討、薬剤耐性の観点からの化学療法の有用性などの発表を通して新しい治療法の可能性を討議した。さらに、基礎的立場から腎細胞癌における癌遺伝子研究の臨床応用について検討した。これらのテーマについて、それぞれ精力的に研究されている8人のシンポジストに研究成果を発表していただいた。以下の8編の論文は当日の講演をもとに各シンポジストによってまとめられたものである。

まず大園誠一郎先生には、奈良医大および関連施設における283例の治療経験をもとに、腎細胞癌の治療の現況と問題点を示していただいた。予後を規制する因子の解析では、特に転移巣の有無が最も重要であることが示され、また進行癌において原発巣摘除の有用性が強調された。この発表を課題提供としてシンポジウムが進められた。

つぎに夢の抗癌剤として登場したインターフェロンに関して、藤田民夫先生に2種類の臨床試験の成績を発表していただいた。第1の試験はヒトリンパ芽球インターフェロン α (HLBI) 300万単位の連日筋注する

パイロット試験で、進行腎癌25例で24%の奏功率が報告され、第2試験でインターフェロンの至適投与量が検討されたが、最終結論を出すのは困難で、今後の課題となろう。

このインターフェロン単独療法の治療成績は十分なものとはいえず、篠田正幸先生に、インターフェロンとOK-432の併用療法について発表していただいた。症例は12例と小数例ではあるが奏功率は33.3%と単独療法をしのぐもので、その有用性が強調された。インターフェロン療法に関しては、適応、投与量、投与方法そして有効性など多くの問題点があり、さらに今後、インターフェロンと他のインターフェロン、インターフェロンとBMR、インターフェロンと抗癌剤など種々の併用療法の研究が必要となろう。

最近非常に注目されている特異的免疫療法については、中野悦次先生による lymphokine-activated killer (LAK) 細胞と interleukine-2 (IL-2) の併用療法についての発表があった。進行腎癌15例に行われCRはえられなかったものの、PRが4例に認められ、肺転移巣に対しての有効性が示された。しかし、実施に際しては奏功率、脳転移など多くの問題点が示され、標準的治療法となるまでには至っていないようである。

これらの問題に対して、早川正道先生にLAK療法の臨床的および基礎的研究の成果を追加発表していただいた。LAK療法の投与方法に関し、肺転移巣に対しては静注で、その他の転移巣に対しては動注が有効であることが示され、さらにLAK細胞の活活化の検討がなされ、非常に興味あるもので、今後の研究に対し示唆に富んだものとなった。

つぎに寛 善行先生の腎細胞癌における内因性多剤耐性とその克服に関する発表があった。腎細胞癌は化学療法剤に抵抗性を示すもので、腎細胞癌での多剤耐性遺伝子 (mdr1) の発現がよく使用される薬剤であるビンカルカロイド剤やアンソラサイクリン系薬剤に対する内因性耐性に関係することが示された。さらに、この耐性克服することを証明し、臨床的に化学療法の有用性を示唆するものとして、非常に注目された。

腎癌のモノクローナル抗体に関する基礎的研究として、木内利明先生にヒト腎癌に対するマウスモノクローナル抗体 mAb K2.7 による腎癌特異的抗腫瘍免疫活性について発表していただいた。このモノクローナル抗体は腎癌に対し特異的抗腫瘍効果を示すことが示され、腎癌の転移巣の診断として特異免疫療法への有用性を示唆するもので、新しい治療法として期待は大きい。

最後に藤田 潤先生に腎細胞癌における癌遺伝子研究とその臨床応用と題して基礎の立場から発表していただいた。特に腎細胞癌の autocrine growth factor としてのインターロイキン 6 (IL-6) の特性の研究成果より, IL-6 産生あるいは IL-6 の機能の抑制が抗 IL-6 療法として臨床応用の可能性があることが示され, 非常に興味をひいた。

以上がシンポジウムでの各講演の概要であるが, これらの論文より, 進行腎癌の治療の現況と問題点, 生物学特性の一端, さらに腎癌に対する新しい治療法の開発研究の動向を知ることができるものであった。なお, これらはまだ研究途上にあるもので, 特に基礎的研究では臨床応用に至るまでには, 多くの解決されるべき難問があり, 非常な研究努力が必要なことは無論であるが, 一日も早く有効な新しい治療法を開発し, 腎細胞癌の完全治癒をめざした治療体系を確立しなければならない。最後に, このシンポジウムが腎細胞癌の治療に精力的に取り組んでいる会員にとって, 研究へ

のガイドラインとなり, さらに情熱を駆り立てるものになることを熱望いたします。

文 献

- 1) 里見佳昭: 腎癌の治療の現況と今後の課題. 日泌尿会誌 **81** 1-13, 1990
- 2) 古武敏彦: 進行性腎細胞癌に対する治療. 腎細胞癌治療の実際 (町田豊平, 園田孝夫編). P 45-53, 医薬ジャーナル社, 1988
- 3) 岡島英五郎, 藤田 潤, 寛 善行, ほか: 進行腎がんの新しい治療法の開発に関する研究. 厚生省がん研究助成金による研究報告集. (平成2年度). P 435-440, 1991
- 4) Motie JE, Stewart BH and Straffon RA, et al.. The role of adjunctive nephrectomy in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Urol **117**: 272-275, 1977

(Received on August 19, 1992)

(Accepted on August 27, 1992)

(迅速掲載)