遠隔転移を有さない腎細胞癌に対する術後補助療法の検討

	五	十	嵐	辰	男
旭中央病院泌尿器科 (部長: 村上信乃博士)	村	上	信	乃	
	山	西	友	典	
	始	関	吉	生	
	井	坂	茂	夫	
千葉大学泌尿器科 (主任: 島崎 淳教授)	長		雄	一	
	島		崎	淳	
帝京大学市原病院病理 (主任: 長尾孝一教授)	松		寄	理	

EFFECTS OF POSTOPERATIVE ADJUVANT THERAPIES FOR
RENAL CELL CARCINOMA

Tatsuo Igarashi, Shino Murakami, Tomonori Yamanishi and Yoshio Shiseki

Department of Urology, Asahi General Hospital

Shigeo Isaka, Yuichi Osa and Jun Shimazaki

Department of Urology, Chiba University, School of Medicine

Osamu Matsuzaki

Department of Pathology, Ichihara Hospital, Teikyo University, School of Medicine

One hundred and eleven patients of renal cell carcinoma without distant metastasis were treated by radical nephrectomy during the last 25 years. In 92 of these patients, several forms of postoperative adjuvant therapies were performed. These include irradiation to the tumor bed, various forms of anticancer chemotherapy and progestin therapy. The remainder of these patients received no adjuvant therapies, and are regarded as the control group.

To evaluate the effects of adjuvant therapies, survival rates of each of the two groups were compared. And these patients were classified by pT category and pathological grade. Patients with pT1 or pT2a tumor had good prognosis regardless of the form of adjuvant therapy. The survival rate of patients with grade 1 tumor was improved by any of the aforementioned adjuvant therapies. Moreover, chemotherapy significantly improved the survival rate of patients with pT2b tumor. But these adjuvant therapies showed no benefit for the patients with pT3, grade 2 or 3 tumor. For such patients, another method should be investigated.

要旨: 千葉大学泌尿器科および旭中央病院泌尿器科で過去25年間に腎摘術を施行した193例のうち, 手術時遠隔転移を有さず経過観察が十分であり, 術後1ヵ月以上生存した111例を対象とし, 術後補助療法の効果を生存率の比較により検討した。補助療法は放射線療法, 化学療法, プロゲステロン療法に分け, それぞれ grade 別, pT 別に検討した。その結果 grade 別では grade 1 の症例ですべての補助療法が有効であったが, grade 2~3 の症例ではすべてが無効であった。pT 別では pT2b の症例で化学療法が有効であったにとどまり, 他は有意差が認められなかった。grade 2~3, pT3 の症例に対しては新しい補助療法の開発が必要であると思われた。

結 言

遠隔転移を有さない腎細胞癌術後の補助療法とし

て, これまでにさまざまな治療法が試みられてきたが, 未だに一定の見解が得られていない。

今回われわれは、術後に実施された補助療法の効果につき、生存率を比較することにより、検討を加えたので報告する。

対象, 方法

1960年1月より、1985年10月までに千葉大学泌尿器科および旭中央病院泌尿器科で腎摘除術を施行し、病理組織学的に腎細胞癌と確認された患者は193例であるが、このうち手術時遠隔転移を有さないものは156例である。このうち術後の補助療法施行の有無が明確な117例中、術後1カ月以内死亡である手術死6例を除外した111例を対象とした。腎摘除術は大部分が経腹的におこなった。

pT, grade は腎癌取り扱い規約¹⁾に従った。複数の成分が存在する場合には、悪性度の高いところで決定した。生存率の算出はKaplan-Meier 法²⁾により、2群間の生存率の検定はMantel-Haenszel test³⁾を用いて、5年の期間で評価した。

補助療法は、a. 放射線療法、b. 化学療法、c. プロゲステロン療法の3種類に分類した。このうち、治療法が2つ以上重複するものは、それぞれの項目にに入れて扱った。

それぞれの治療法の内訳は以下に示すとうりである。放射線療法は術後腎茎部または腫瘍床にテレコバートまたはリニアックを4,000rad以上照射した。経静脈的化学療法は単剤ではmitomycin (MMC) を40mg以上、またはtoyomycin を10mg以上、もしくは5FU を7,500mg 投与した。多剤併用療法はMMC、5FU、cytosine arabinoside の併用 (MFC)、cis-diamine-dichloroplatinum (CDDP)、adriamycin (ADM)、cyclophosphamide の併用 (CAP)、CDDP、ADM、5FU の併用 (CAF) のいずれかがおこなわれた。経口的には5FU、UFT、フトラフルのいずれかが、維持療法として投与された。プロゲステロン療法は1日量として酢酸クロルマジノン100mg、または酢酸メドロキシプロゲステロン90mg がそれぞれ原則として1年以上経口投与された。

結 果

1. 治療法の種類、重複およびpT, grade 分布

表1は選択された治療法の種類、組み合わせおよびそれぞれのpT, grade 分布である。術後補助療法をまったくおこなわなかった症例は19例であり、これをコントロール群とした。3種類の治療法のうちいずれかを単独でおこなったものは61例であり、a. 放射線療法31例、b. 化学療法25例、c. プロゲステロン療法5例で

表1 補助療法の種類とpT, grade 分布

	pT				grade			計
	1	2a	2b	3	1	2	3	
なし (コントロール)	1	0	9	9	8	9	2	19
a. 放射線	0	2	9	20	9	16	6	31
b. 化学療法	1	2	7	15	10	11	4	25
c. プロゲステロン	0	1	2	2	2	3	0	5
a + b	0	1	4	5	4	4	2	10
a + c	0	1	2	1	2	2	0	4
c + a	0	0	1	10	5	4	2	11
a + b + c	0	1	3	2	4	1	1	6

あった。2者併用は3通り25例、3者併用は6例であった。

2. pT1~2a 症例の予後

pT1~2a は全体で10例であり、そのうちコントロール群は1例のみであった。また1例が9年3カ月で他の疾患で死亡した。その他は最長19年4カ月、最短5カ月で経過観察中であるが、全例癌再発を認めていず、これらの症例の予後は、補助療法の有無に関係なく良好であった。

3. コントロール群の生存率

pT1~2a 以外の5年生存率はpT2b, 51.9±29.7%, pT3, 66.7±20.2%であり、grade 別では1, 2, 3それぞれ37.5±36.8%, 88.9±10.5%, 0%であった。10年生存率はpT2b, 51.9±29.7%, pT3, 66.7±20.2%であり、grade 1, 2では5年から10年の間に死亡例はなかった。

4. 放射線療法に関する生存率

図1に放射線療法施行の有無による生存率を示す。5年生存率を比べるとpT2b で、本療法施行群86.9±9.3%、本療法以外他療法施行群 (以下他療法群) 100%、pT3で本療法施行群、43.6±19.2%、他療法群37.5±30.0%、grade 1では本療法施行群88.5±8.1%、他療法群91.7±8.0%、grade 2では本療法施行群60.6±15.8%、他療法群60.8±22.0%であった。grade 3では2年生存率で本療法施行群36.4±31.9%、他療法群0%であった。

以上より grade 1においてのみ、本療法施行群の生存率はコントロール群に比べ有意に良好であったが ($p<0.05$)、pT2b~3, grade 2~3では有意差を認めなかった。

5. 化学療法に関する生存率

図2に化学療法施行の有無による生存率を示す。5年生存率を比べるとpT2b で本療法施行群100%、他療

図1 放射線療法と他療法との生存率の比較

図2 化学療法と他療法との生存率の比較

図3 プロゲステロン療法と他療法との生存率の比較

法群 $78.6 \pm 15.2\%$, pT3で本療法施行群 $31.0 \pm 31.5\%$, 他療法群 $46.8 \pm 19.0\%$, grade 1では本療法施行群 $94.4 \pm 5.4\%$, 他療法群 $85.6 \pm 10.2\%$, grade 2では本療法施行群 $68.9 \pm 17.1\%$, 他療法群 $54.3 \pm 19.1\%$ であった。grade 3では2年生存率で本療法施行群 $17.9 \pm 44.9\%$, 他療法群 $37.5 \pm 34.2\%$ であった。

以上より pT2b, grade 1で本療法施行群の生存率はコントロール群と比べ、有意に良好であった ($p < 0.01$)。また他療法群と比べると, pT2b, grade 2で有意に良好であった ($p < 0.05$)。

pT3, grade 3ではコントロール群, 他療法群との間に有意差をみとめなかった。

6. プロゲステロン療法に関する生存率

図3にプロゲステロン療法施行の有無による生存率を示す。5年生存率を比べると pT2bで本療法施行群 $83.3 \pm 15.2\%$, 他療法群 $94.4 \pm 5.4\%$, pT3で本療法施行群 $56.7 \pm 22.3\%$, 他療法群 $33.5 \pm 24.4\%$, grade 1では本療法施行群 $90.0 \pm 9.5\%$, 他療法群 $89.4 \pm 7.5\%$, grade 2では本療法施行群 $76.2 \pm 16.6\%$, 他療法群 $55.2 \pm 17.4\%$ であった。grade 3の3年生存率は本療法施行群 $33.3 \pm 40.8\%$, 他療法群 $20.0 \pm 41.3\%$ であった。

以上より本療法施行群の生存率は grade 1においてのみコントロール群より有意に良好であった ($p < 0.05$)。しかし、pT2b~3, grade 2~3では差はなく、他療法群と比較しても良好ではなかった。

考 按

1. 効果判定の方法について

転移巣を有さない腎癌の術後補助療法に関し、これまでさまざまな努力が払われて来たが、現段階ではそれぞれについて評価するのが方法論的に極めて困難と思われる。

たとえば、stage IV のように評価可能病変を有するものについては、腫瘍の大きさの経時的変化に対し、抗腫瘍効果を論ずることができるが、評価可能病変を有さない場合効果判定の基準を何に求めるかにより結果が左右されると考えられるからである。

この点に関し近年腫瘍再発確認までの tumor free 期間で評価を試みる報告⁴⁾⁵⁾があり、術後補助療法の目的が腫瘍再発予防にあるとするならば、正しい方法と言えよう。しかし、いつ再発したかという時間的な特定については最近では大西ら⁶⁾は1年単位で評価し、里見ら⁷⁾も同様に5年以降1年単位で述べている。また、臨床的に発見される転移臓器と剖検によるそれとの間の差異については岡ら⁸⁾の指摘するところであり、すなわち再発臓器の確認およびその時期の特定は困難である症例が少なくないと思われる。われわれの全193例の集計では癌死例78例のうち、腫瘍再発時期が特定できたものは20例 (26.0%) であり、非再発率を評価するのは事実上不可能であった。したがって今回は生存率をもって補助療法の効果判定の一助としたが、他の論文の多くが同様の方法で論じているのを考慮しても現時点ではこれがもっとも説得力のある方法と考えられる。

2. 放射線療法について

放射線療法の意義については局所再発予防を第一義とするのが諸家の一致する点である^{4)9)~14)}。

これには本腫瘍が局所再発に次いで全身転移を来すという見地¹¹⁾よりその防止の重要性が説かれており、Riches¹²⁾を始めとして、この予防に有効であったという意見があり、これを裏付けている。一方、腎腫瘍の局所再発の頻度について、近年 Parienty¹⁵⁾はCT スキャンによる検索をもとに75例中8例 (10.7%) と報告し、さらに再発例は stage III~IV や、腎部分切除術を施行した手術的に根治性が低い症例に多いと述べている。また、Feher ら¹⁴⁾は逆の視点より経腹式、経胸

腹式に Gerota を含めて腫瘍を摘除した場合、腎窩部に関する限り十分に摘除できる症例が殆どであるとしている。この点を近年 Brady¹³⁾は総括して、本療法は、1. 腎窩部、2. 腎静脈内、3. 局所リンパ節などに腫瘍細胞が残存すると考えられる場合や、4. 手術時に腫瘍細胞が播種された可能性がある場合に適応であろうとしている。

更に放射線療法の生存率におよぼす効果については議論が多く、興味深いところであるが、Peeling¹⁰⁾、Flock ら⁹⁾に代表されるように、これを改善し得たという意見に対し、大西ら⁴⁾のように対象とする症例の stage, grade 等の背景因子が不明確であるという批判がある。近年でも本療法に対する術後補助療法としての評価は一定でないが、予後改善にはあまり有効でないとする意見が多いようであり⁴⁾¹⁴⁾、われわれの集計でも同様に生存率の改善に寄与する例は少ないと思われる。

副作用については最近 Feher ら¹⁴⁾は、術後放射線照射を施行した29例中4例 (13.8%) がその障害により死亡したと報告しているように、決して軽いものでなく前述した理由も含めて、本療法の適応には慎重さが必要とされると思われる。

3. 化学療法について

現在のところ腎細胞癌に対する化学療法の効果はきわめて悲観的¹⁶⁾である。近年里見らは、stage IV の症例に対し MFC¹⁷⁾、CCNU¹⁸⁾、FT-207、vinblastine¹⁹⁾による治療を試み、FT-207に8%の有効率を認めたのみで他は有効例はなかったと述べているが、これは諸家の報告と一致している。

経口的投与では5FU^{20), 21)}および masked compound^{22), 23)}が使用され、これらは時間依存性作用群に含まれるので合理的と言えよう。5FU の抗腫瘍効果については増田ら²⁰⁾は、術後肺転移例3例中2例に完全寛解を認めたと報告している反面、岡田ら²¹⁾は6例全例無効としている。また UFT については最近志田ら²²⁾は10例中3例 (30%) に有効で、そのうち2例に完全寛解を認めたと報告し、小関ら²³⁾はインターフェロンとの併用で8例中3例 (37.5%) に有効であったと述べている。いずれも奏効率30%という良好な成績であるのは注目すべきであろう。

一方近年ではインターフェロン療法による成績が報告されている²⁴⁾がまだ評価しうる段階でないようである。

腫瘍の再発予防効果について実証した報告はない²⁰⁾

が、生存率の改善に関するものでは、阿曾ら¹¹⁾は血沈亢進例に対する化学療法の有用性を、増田ら²⁵⁾は COMA 療法の有用性を述べている。われわれの集計は多種の薬剤を包括的に扱っているので個々の薬剤については言及できないが、本療法は少なくとも pT2b, grade 1 において有効であり、また grade 2 においては他療法より有効であったので、今後さらに薬剤の選択、投与法の工夫などにより成績の向上が期待できると思われる。

一方、本療法の副作用で留意すべきなのは骨髓抑制であるが、経口的投与では一般に軽度^{20)~23)}とされ、諸家の報告を見ても少ないようである。しかし、静脈内投与では問題となることが多く、白血球減少や血小板減少のおこる頻度は里見らによると MFC で 30%¹⁷⁾, CCNU で 57%¹⁸⁾, vinblastine で 36%¹⁹⁾と報告し、これによる死亡例も散見される。したがって、本療法に踏み切る際には副作用に十分留意すべきであろう。

4. プログステロン療法について

プログステロン療法の有用性については議論の多いところである。担癌症例に対するものでは、Alberto ら²⁶⁾のように有効例なしとするまったく否定的な意見もあるが、一方本療法を OK432²⁷⁾, vinblastine²⁸⁾と併用し完全寛解を得たとする報告も散見される。Bojar²⁹⁾は有効率に関し、内分泌療法全体を総括して、完全寛解 1.6%, 部分寛解 7%以下と述べているが、近年小林ら³⁰⁾も同様の数字を報告している。また、予防的効果については里見ら⁵⁾は本療法が良好な傾向を示したと述べ、Bracci ら³¹⁾も pT2~3, N0~1, M0 の症例で生存率を改善し得たとしているが、小林ら³⁰⁾のように差異はなかったとする報告もある。われわれの集計では本療法施行群の予後は grade 1 で良好であったのみで、全体としては有意差はなく、他の補助療法と比較しても優れているとは思えなかった。

まとめ

腎細胞癌の術後補助療法について検討したが、わずかに low stage, low grade 症例の一部で予後が良好であったとするとどまった。全体としては依然として現在のところ有効なものはないと思われる。

したがって新たな治療法の開発の必要性が痛感されるが、このうち化学療法はもっとも有効な治療法と考えられ、研究の余地のある分野であると思われる。薬剤の選択、投与経路、投与する時期などについても今後更に検討されるべきであろう。

結 語

1. 千葉大学泌尿器科、旭中央病院泌尿器科において、1960年1月より、1985年10月までに腎摘除術を施行した腎細胞癌193例のうち、手術時遠隔転移を有さず、術後補助療法施行の有無が明確で、術後1ヵ月以上生存した111例を対象として、術後補助療法の延命効果を生存率比較により検討した。

2. pT1~2a は症例数が少なく、かつ補助療法と関係なく長期の生存を見た。

3. pT2b の症例は化学療法により、生存率が有意に改善された。

4. grade 1 の症例では放射線療法、化学療法、プログステロン療法のいずれかにより生存率が改善された。

5. pT3 または grade 2~3 の症例では補助療法の有無が生存率に影響せず、これらに対しては新しい補助療法の開発が必要と思われた。

尚、本論文の要旨は第23回日本癌治療学会において報告した。

文 献

- 1) 日本泌尿器科学会、他編：腎癌取扱い規約、72—73、金原出版、東京、1983。
- 2) Kaplan, E.L. and Meier, P.: Nonparametric estimation for incomplete observations. J. Am. Stat. Assoc., 53, 457—481, 1958.
- 3) Mantel, N.: Chi-square tests with onedegree of freedom: Extensions of the Mantel-Haenszel procedure. J. Stat. Assoc., 58, 690—700, 1963.
- 4) 大西哲郎、増田富士男、仲田浄次郎、鈴木正泰、飯塚典男、町田豊平：腎細胞癌の放射線治療効果。日泌尿会誌、76, 1154—1160, 1985.
- 5) Satomi, Y., Takai, S., Kondo, I., Fukushima, S. and Furuhashi, A.: Postoperative prophylactic use of progesterone in renal cell carcinoma. J. Urol., 128, 919—922, 1982.
- 6) 大西哲郎、町田豊平、増田富士男、荒井由和、仲田浄次郎、鈴木正泰：腎細胞癌の術後転移に関する臨床および病理組織学的検討。日泌尿会誌、75, 681—687, 1984.
- 7) 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 洋：腎癌患者の10年生存率及び10年以上生存例の検討。日泌尿会誌、75, 118—125, 1984.
- 8) 岡 直友、長谷川辰寿：転移からみた腎癌の臨床成績について。日泌尿会誌、59, 311—322, 1968.
- 9) Flocks, R.H. and Kadesky, M.C.: Malignant neoplasms of the kidney: An analysis of 353 patients followed 5 years or more. J. Urol., 79,

- 196—201, 1958.
- 10) Peeling, W.B.: Postoperative irradiation in the treatment of renal cell carcinoma. *Br. J. Urol.*, 41, 23—31, 1969.
 - 11) 阿曾佳郎, 小磯謙吉, 岡田清己, 星野嘉伸, 村橋 勲: 予後からみた腎癌手術と化学療法および放射線療法併用の評価. *日泌尿会誌*, 65, 209—217, 1974.
 - 12) Riches, E.: The place of radiotherapy in the management of parenchymal carcinoma of the kidney. *Trans. Am. Assoc. Genitourin. Surg.*, 57, 120—124, 1965.
 - 13) Brady, L.W. Jr.: Carcinoma of the kidney—The role for radiation therapy. *Seminars in Oncology*, 10, 417—421, 1983.
 - 14) Feher, M., Pinter, J. and Szokoly, V.: Problems of the indications of radiotherapy in renal tumours after radical nephrectomy. *Int. Urol. and Nephrol.*, 16, 29—32, 1984.
 - 15) Parienty, R.A., Richard, F., Pradel, J. and Vallancien, G.: Local recurrence after nephrectomy for primary renal cancer: Computerized tomography recognition. *J. Urol.*, 132, 246—249, 1984.
 - 16) 真田寿彦: 腎細胞癌の予後. *日泌尿会誌*, 72, 10—25, 1981.
 - 17) 里見佳昭, 高井修道, 中橋 満, 古畑哲彦: 腎細胞癌の化学療法—第1報 MFC 療法. *日泌尿会誌*, 73, 1422—1430, 1982.
 - 18) 里見佳昭, 高井修道, 中橋 満: 腎細胞癌の化学療法—第2報 CCNU 単独療法. *日泌尿会誌*, 73, 1431—1435, 1982.
 - 19) 里見佳昭, 仙賀 裕, 福田百邦, 中橋 満, 大島博幸, 古畑哲彦: 腎細胞癌の化学療法—第3報 Ft-207, vinblastine 単独療法. *日泌尿会誌*, 75, 903—908, 1984.
 - 20) 増田富士男, 木戸 晃, 荒井由和, 町田豊平: 腎細胞癌の肺転移に対する5-FU dry syrup 投与の臨床経験. *癌と化学療法*, 6, 1139—1145, 1979.
 - 21) 岡田謙一郎, 池田達夫, 小松洋輔, 吉田 修: NI-(2'-Tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil (Futraful) による泌尿器科領域悪性腫瘍の治療について. *癌と化学療法*, 5, 605—613, 1978.
 - 22) 志田圭三, 山中英寿, 伊藤善一, 島崎 淳, 井坂茂夫, 横川正之, 福井 巖, 川井 博, 秋元成太, 吉田和弘, 町田豊平, 増田富士男: 泌尿器悪性腫瘍に対する UFT の Phase II Study. *癌と化学療法*, 11, 1307—1314, 1984.
 - 23) 小関清夫, 赤座英之, 岸 洋一, 梅田 隆, 岩動孝一郎, 新島端夫: 進行腎癌に対する UFT の臨床成績. *癌と化学療法*, 12, 2061—2064, 1985.
 - 24) 井坂茂夫, 岡野達弥, 秋元 晋, 島崎 淳, 村上信乃, 五十嵐辰男, 北村 温, 山口邦雄, 片海七郎, 大塚 薫, 松村 勉: 進行腎癌に対する組換え型ヒトインターフェロン α の使用経験. *泌尿紀要*, 31, 2209—2214, 1985.
 - 25) 増田富士男, 佐々木忠正, 荒井由和, 小路 良, 仲田浄治郎, 大西哲郎, 鈴木正泰, 町田豊平: 腎細胞癌に対する手術・合併療法の効果と問題点. *泌尿紀要*, 28, 843—851, 1982.
 - 26) Alberto, P. and Senn, H.J.: Hormonal therapy of renal carcinoma alone and in association with cytostatic drugs. *Cancer*, 33, 1226—1229, 1974.
 - 27) 長倉和彦, 高尾雅也, 松崎章二, 家田和夫: プログステロンおよび溶連菌製剤により肺転移巣の完全退縮をみた進行腎細胞癌の1例. *日泌尿会誌*, 76, 1909—1913, 1985.
 - 28) Rahima, M.M. and Barzilay, J.: Regression of pulmonary metastases with long term remission in patient with renal carcinoma. *Thorax*, 40, 201—202, 1985.
 - 29) Bojar, H.: Hormone responsiveness of renal cancer. *World J. Urol.*, 2, 92—98, 1984.
 - 30) 小林幹男, 今井強一, 中井克幸, 鈴木孝憲, 永田雅弥, 伊藤善一, 山中英寿: 腎細胞癌の治療. 第一報 ホルモン療法. *泌尿紀要*, 31, 1531—1537, 1985.
 - 31) Bracci, U., DiSilverio, F. and Concolino, G.: Hormonal therapy of renal cell carcinoma (RCC). *Renal tumors: Proceedings of the First International Symposium on Kidney Tumors*, 623—640, Alan R. Liss, Inc., New York, 1982.

(1986年6月2日受付)