進行腎細胞癌の治療成績

—17年間の変遷—

東京大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 阿曾佳郎教授)

本間 之夫 佐々木幸弘 押 正也

簗和田 滋* 東原 英二 阿曾 佳郎

東京大学医学部附属病院分院泌尿器科

森山 信男 田島 惇

CLINICAL OBSERVATIONS OF ADVANCED RENAL CELL CARCINOMAS

—The Chronological Change Between 1975 and 1991—

Yukio Homma, Yukihiro Sasaki, Masaya Oshi, Shigeru Minowada*,

Eiji Higashihara and Yoshio Aso

Department of Urology, Faculty of Medicine, The University of Tokyo

(Director: Prof. Y. Aso)

Nobuo Moriyama and Atsushi Tajima

Department of Urology, Branch Hospital, Faculty of Medicine, The University of Tokyo

(Director: Associate Prof. A. Tajima)

*Tokyo Teishin Hospital

An analysis has been undertaken to determine chronological changes that have occurred in the clinical features and treatments of advanced renal cell carcinomas. To accomplish this, 96 renal cell carcinoma cases, handled by the authors' department and at the branch hospital, were divided into two groups: 48 patients treated between 1975 and 1983 (group 1) and 48 patients treated between 1984 and 1991 (group 2).

Between the two groups, no differences were seen in the sex ratio, the mean age, and the ratio of those who were found to be advanced cases at the time of diagnosis and those whose cancers had advanced after undergoing a nephrectomy. Concerning treatment, interferon (IFN) and UFT were more frequently used in treating group 2 than group 1, and chemotherapy, radiotherapy, and endocrine therapy less frequently used. No differences were seen in the prognosis between the two groups; however, in those who had advanced after nephrectomy, group 2 cases survived for a significantly longer period than did group 1 cases. Patients who survived for 5 years or longer accounted for two cases in group 1 and 5 cases in group 2 and combination therapies involving surgery, IFN, UFT, or similar medications were used for their treatments.

These results suggest that adjuvant therapies, such as surgery, IFN, and UFT, have possibly contributed to prolonging survival, especially for cases that advanced after nephrectomy.

Key words: renal cell carcinoma, advanced cancer, treatment

要旨: 進行腎細胞癌の臨床的特徴の経時代的变化を明らかにするため, 1975年から1991年までの17年間に経験した94例を前期(48例)と後期(46例)に分けて比較検討した。その病型は, 遠隔転移を有する症例が80例(85.1%)と大部分を占めた。症例の男女比, 年齢, 診断時に既に進行癌であったもの(診断時進行癌)と腎摘後に進行癌になったもの(腎摘後進行癌)の割合も同様で, 前期と後期での病像に

* 現 東京通信病院泌尿器科

大きな差はなかった。治療法では後期で interferon (IFN) や UFT が頻用されるようになり、逆にその他の抗癌剤、放射線療法、内分泌療法の使用頻度は低下していた。前期と後期の生存率の比較では全体の予後の差を認めなかった。しかし腎摘後進行癌においては後期は前期に比して有意に予後は良好で、この現象は診断時進行癌には見られなかった。また5年以上の長期生存例は前期に2例、後期に5例あり、これらはいずれも外科的切除、IFN、UFTなどの併用療法を受けていた。以上の結果より、進行腎癌は前期と後期ではその病像や予後に明らかな変化は認められないものの、外科的手術、IFN、UFTなどの集学的治療が治療成績の向上に寄与することが示唆された。

キーワード：腎細胞癌、進行癌、治療成績

緒 言

腎細胞癌の診断と治療は近年変化してきた。診断ではCTや超音波の画像診断機器のめざましい発達があった¹⁾。これにより診断能の向上が計られたばかりでなく、偶然に発見される腎細胞癌の数も急増した²⁾³⁾。また、治療においては interferon (IFN) をはじめとする種々の biological response modifier (BRM) が導入されてきた⁴⁾。これらの変化は治療成績の向上にも何らかの寄与をしていることが期待される。

しかしこのような変化に反して、進行期にある腎細胞癌の治療成績は依然不良である⁵⁾⁶⁾。そこで今回の研究では、特に進行腎細胞癌について、1975年から1991年の17年間に当科及び分院で経験した94例を前期と後期に分け、その臨床像の経時的変遷について解析を行った。

対象と方法

1975年から1991年の間に東京大学及び分院の泌尿器科で経験した進行腎細胞癌を対象とした。なおこの間、1977年3月までは高安久雄名誉教授が、1987年3月までは新島端夫名誉教授が、教室主任を務められた。

対象症例を以下の類型、区分に従って分類し、各々の群でその臨床的特徴、治療方法、予後について検討した。なお予後は原発巣発見ではなく進行癌と診断された後の予後とし、最終観察時点を1992年12月31日とした。

1) 進行腎細胞癌の定義と類型

進行腎細胞癌を以下の類型に分類した。

1. 同側副腎を除く他臓器転移 (M1, N4)
2. リンパ節転移 (N1~3)
3. 下大静脈腫瘍血栓 (V2)
4. Gerota 筋膜外への直接浸潤 (T4)
5. 同時性両側性腎癌

2) 前期と後期の区分

前期と後期の区分は進行癌の診断時とし、17年間をほぼ2分して、1975年から1983年までを前期、1984年

から1991年までを後期とした。従って、例えば前期に腎摘して後期に転移が発見された例は後期進行癌とした。

3) 進行癌の診断時による区分

腎細胞癌の原発巣発見時にあわせて進行癌と診断された症例を「診断時進行癌」とし、腎摘後の経過中に進行癌と診断されたものを「腎摘後進行癌」と分類した。

4) 統計的解析

生存率はKaplan-Meier法で算出し、一般化Wilcoxon検定を行った。症例数の分布については χ^2 検定を、平均値の比較についてはStudent's t検定を用いた。

結 果

対象症例は全体で94例であった。その背景を表1に示した。前期には48例、後期には46例の症例があった。男女比、平均年齢については前後で差を認めなかった。診断時進行癌と腎摘後進行癌の割合も変化はなかった。診断時進行癌で腎摘が行われた症例は、前期では28例中16例 (57.1%) に対し、後期では31例中23例 (74.2%) と増加がみられたが、統計的には差はなかった。

表2に進行癌の類型別に症例数を示した。94例全体では遠隔転移のみの症例が63例であり、遠隔転移に加えて他の条件を有するものは17例であった。従ってほとんどの進行癌は遠隔転移を有していた。リンパ節転

表1 対象症例の背景

	前期 1975~1983	後期 1984~1991	計
症例数 (男/女)	48 40/8	46 38/8	94 78/16
平均年齢	59.8	62.1	60.9
診断時進行癌 (腎摘無/有)	28 (12/16)	31 (8/23)	59 (20/39)
腎摘後進行癌	20	15	35

表 2 進行腎細胞癌の類型別症例数

	前 期		後 期		計
	診断時	腎摘後	診断時	腎摘後	
遠隔転移のみ	15	16	17	15	63
遠隔転移+他の条件	10	2	5	0	17
リンパ節転移	3	2	6	0	11
その他	0	0	3	0	3
計	28	20	31	15	94

進行腎細胞癌の条件は
1 同側副腎を除く他臓器転移 (M1, N4)
2 リンパ節転移 (N1~3)
3 下大静脈腫瘍血栓 (V2)
4 Gerota 筋膜外への直接浸潤 (T4)
5 同時性両側性腎癌
のいずれかを満たすものとした。

図 1 腎摘後進行癌における腎摘から進行腎細胞癌になるまでの期間。前期は24.4±19.1カ月で後期は34.4±30.3カ月で前期が短い傾向があった (p<0.1)。

移のみの症例は全体で11例であった。その他の3例は後期のみみられ、下大静脈腫瘍血栓が2例、リンパ節転移+Gerota 筋膜外への直接浸潤の症例が1例であった。しかし前期と後期では際立った類型別症例数の違いは認められなかった。

図1は腎摘後進行癌で、腎摘後から進行癌の診断までの期間を示したものである。前期での期間(24.2±19.1カ月)は後期での期間(34.4±30.3カ月)より短い傾向がみられた (p<0.1)。

治療法の内容は表3に示した。同一症例に複数の治療法を施行している場合は重複して記載した。また前期に進行癌と診断された症例が後期でも治療を受けた場合は、後期の治療内容は後期の治療に加えた。BRM

表 3 進行腎細胞癌の治療法

	前 期	後 期
外科的切除	9	9
BRM		
IFN	13	43
PSK, Picibanil	20	6
IL-1, IL-2, TNF	0	12
その他	2	3
化学療法剤		
5FU 系	18	28
その他	23	7
放射線	15	6
その他		
MPA	13	1
その他	3	1
計	48	46

MPA: medroxyprogesterone acetate
併用治療は重複して記載。

表 4 進行腎細胞癌の予後

A: 全例			B: 生存例, 他因死例		
観察期間	前期	後期	観察期間	前期	後期
< 1年	20	17	< 1年	2	3
1年 ≤ < 3年	20	21	1年 ≤ < 3年	0	5
3年 ≤ < 5年	6	3	3年 ≤ < 5年	0	2
5年 ≤	2	5	5年 ≤	2	4
計	48	46	計	4	14

による治療では、IFN が13件から後期では43件に増加していた。他の BRM では、前期には PSK, picibanil が多く用いられ、後期には IL-1, IL-2, TNF などが多用されていた。化学療法は、5-fluorouracyl (5-FU) 系の薬剤が多用され、後期では更に使用頻度は上昇していたが、その他の化学療法剤(主に Mitomycin C, Doxorubicin, Bleomycin, Vincristine, Actinomycin D)はほとんど用いられなくなっていた。同様に放射線治療や medroxyprogesterone acetate による治療も明らかに使用頻度は低下していた。

予後については全例の観察期間を表 4A に、生存例、他因死例の観察期間を表 4B に示した。表 4A の通り前期と後期では観察期間の大きな差を認めなかった。しかし前期では48例中4例のみが生存または他因死で、残り44例は癌死したのに対し、後期では癌死は46例中32例にとどまった。5年以上観察可能であった例も前期には2例に対し、後期には5例あった(表 4A の

表5 5年以上生存例の治療内容

症例	転移巣	治 療 内 容		転 帰
		前 期	後 期	
1*	脳	外科的切除, 他の化療	—	14年9ヵ月後 他因死
2	肺	5FU系, 他の化療	IFN, TNF, UFT	10年6ヵ月後 癌有生存中
3*	肺	—	UFT, IL-2, IFN, 他の化療	5年7ヵ月後 癌死
4*	骨	—	IFN, UFT, 外科的切除	5年5ヵ月後 癌有生存中
5	肺	—	IFN, UFT, 外科的切除	6年2ヵ月後 癌無生存中
6	肺	—	IFN	7年9ヵ月後 癌有生存中
7	肺	—	UFT, 外科的切除	6年7ヵ月後 癌無生存中

* 診断時進行癌, 無印 腎摘後進行癌.

図2 進行腎細胞癌の生存率—前期と後期全例の比較—

有意差なし ($p > 0.1$).

最下段). この7例の治療内容を表5に示した. 長期生存例ではUFTやIFNに加え外科的切除も多く併用されていた.

生存率は図2と図3に示した. 全体では後期でやや良好に見えるが有意差は認められなかった(図2). これを診断時進行癌(図3A)と腎摘後進行癌(図3B)に分け, 前期と後期の予後を比較すると, 診断時進行癌ではやはり差はなかった. しかし腎摘後進行癌では前期に比べて後期で有意に生存率の改善が見られた($p < 0.04$).

考 察

今回, 進行腎細胞癌の臨床像の時代的变化を1975年から1983年までの前期と1984年から1991年までの後期に分けて比較することで検討した.

図3 診断時進行癌と腎摘後進行癌の生存率

3A 診断時進行癌.

有意差なし ($p < 0.1$)

3B 腎摘後進行癌

後期 > 前期 ($p < 0.04$)

近年腎細胞癌は偶発的に発見される症例が増えてきており、全体の予後の改善につながっていると報告されている³⁾。しかし、診断時に既に進行癌である症例は、前期と後期ともその症例数には差はなかった。すなわち早期発見例が増えている一方で、診断時に既に進行癌である症例も依然として多いことが示された。その類型でも遠隔転移を有する症例が80/94 (85.7%) とほとんどで、リンパ節転移のみあるいは局所の浸潤のみの症例は少なく、前期と後期ではその病像に大きな違いはなかった。

進行腎細胞癌の治療については、最近では IFN⁷⁸⁾や5FU 系抗癌剤⁹⁾の有効性を示す報告が多くみられる。一方、内分泌療法¹⁰⁾や放射線療法¹¹⁾¹²⁾は予後の改善にはあまり有効ではないともされる。これらを反映して、今回の検討でも後期では IFN や5FU 系の薬物が多用されるようになった一方で、放射線、他の抗癌剤や内分泌療法はあまり用いられなくなっていた。また肺転移の外科的切除については、症例を限定して行えば有効であるとされる¹³⁾¹⁴⁾。大脳転移にも外科的切除で根治性が期待されるとの報告もある¹⁵⁾。更に現在ではこうした種々の治療を総合した併用療法が試みられてきている⁴⁾¹⁶⁾。事実今回報告した内での長期生存例には脳、肺、骨の外科的切除や IFN、UFT などの併用療法を受けていた症例がほとんどであった。

このように診断技術や治療法の進歩が期待されたにもかかわらず、全体の生存率では前期と後期の全体では差はなかった。しかし診断時進行癌と腎摘後進行癌とに分けて前期と後期で比較検討すると、腎摘後進行癌では後期の予後が前期より有意に良好であった。この理由としては、1) 前期では病期診断が不十分で、診断時に既に進行癌であり診断時進行癌とするべきものを腎摘後進行癌とし、前期の腎摘後進行癌の予後を悪くさせた可能性(前期の診断エラー)、2) 例えば IFN による新たな療法が後期では導入されており、そのため腎摘後進行癌においてのみ予後が改善した可能性(後期の治療法改善)、3) 診断エラーのない条件下では、術後観察を頻繁に行うと転移が早期に発見され生存率の起算日が早くなり結果的に生存期間が延長するが、この現象が後期に起こった可能性(後期の早期発見)などが考えられる。

1)の点については、図1に示したように、前期の腎摘後進行癌には腎摘後からの期間が極めて短い症例が多数あった。これらの症例は診断時進行癌とされるべきものであった可能性が高く、かつその予後はいずれ

も不良であった。このため前期の腎摘後進行癌の予後が診断時進行癌の混入のため不良となった可能性は高い。しかし、後期での予後の改善は、2)の治療法改善や3)の早期発見が寄与していた可能性も否定できない。例えば、5年以上の生存は前期で2例にすぎなかったが後期では5例にみられ、このことは診断エラーだけでは説明がつかない。そのいずれもが後期でより頻用されている UFT や IFN を含む集学的治療を受けていることも、治療法の改善を裏付けるとも考えられる。また腎摘後進行癌でのみ後期で予後の改善がみられたということは、進行癌のうちでも比較的治療しやすいもので有効な治療法が出現しつつあるとも言えよう。すなわち、治療効果の改善が僅かの場合には、進行癌全体ではなくまず腎摘後進行癌の治療成績に反映されてくることが期待される。

以上より進行腎細胞癌の臨床的病像は前期と後期で差はなく、また予後にも明らかな改善はなかったが、IFN や UFT などの薬剤を用いた集学的な併用療法により、僅かながら治療効果が改善している可能性が示唆された。

結 語

1. 進行腎細胞癌について、その臨床的特徴の経時的変遷について解析するために、1975年から1991年の17年間に当科及び分院で経験した94例を、前期の48例と後期の46例に分けその違いを検討した。

2. 進行癌の類型では遠隔転移を有する症例が80/94 (85.7%) とほとんどで、リンパ節転移のみあるいは局所の浸潤のみの症例は少なく、前期と後期では大きな違いはなかった。

3. 診断時に既に進行癌である症例は、前期と後期でその症例数には差はなく、早期発見例が増えている一方で診断時に既に進行癌である症例も依然として多いことが示された。

4. 治療法については、後期では IFN や5FU 系の薬物が多用されていた一方で、放射線、他の抗癌剤や内分泌療法はあまり用いられなくなっていた。また種々の治療を総合した併用療法が試みられている例で長期生存が観察された。

5. 全例での生存率は前期と後期では差を認めなかった。しかし腎摘後進行癌と診断時進行癌に分けて前期と後期を比較すると、腎摘後進行癌のみで後期は前期にくらべて有意に予後が良好であった。

6. 進行腎細胞癌の病像と予後には前期と後期とで明らかな変化はなかったが、予後の改善には外科的手

術を含め、UFT や IFN を用いた併用療法の重要性が示唆された。

文 献

- 1) Lang, E.K.: Comparison of dynamic and conventional computed tomography, angiography, and ultrasonography in the staging of renal cell carcinoma. *Cancer*, 54, 2205—2214, 1984.
- 2) 本間之夫, 杉本雅幸, 養和田滋, 東原英二, 阿曾佳郎: 腎細胞癌124例の治療成績. 日泌尿会誌, 81, 726—731, 1990.
- 3) Aso, Y. and Homma, Y.: A survey on incidental renal cell carcinoma in Japan. *J. Urol.*, 147, 340—343, 1992.
- 4) 本間之夫, 養和田滋, 東原英二, 阿曾佳郎: 腎細胞癌に対する α -インターフェロンの治療経験. 日癌治, 26, 755—759, 1991.
- 5) Skinner, D.G., Colbin, R.B., Vermillion, C.D., Pfister, R.C. and Leadbetter, W.F.: Diagnosis and management of renal cell carcinoma. *Cancer*, 28, 1165—1177, 1971.
- 6) 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—3, 1990.
- 7) Quesada, J.R., Swanson, D.A., Trindade, A. and Gutterman, J.U.: Renal cell carcinoma: Antitumor effects of leukocyte interferone. *Cancer Res.*, 43, 940—947, 1983.
- 8) Marumo, K., Murai, M., Hayakawa, M. and Tazaki, H.: Human lymphoblastoid interferone therapy for advanced renal cell carcinoma. *Urol.*, 14, 567—571, 1985.
- 9) 新島端夫, 阿曾佳郎, 赤座英之, 亀山周二, 小磯謙吉, 河邊香月, 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, 藤田公正, 小島弘敬, 仁藤 博, 養和田滋, 石井泰憲, 斉藤 功, 樋口照男, 岡田清巳: UFT の進行腎細胞癌に対する臨床応用. 癌と化学療法, 15, 109—114, 1988.
- 10) Bojar, H.: Hormone responsiveness of renal cancer. *World J. Urol.*, 2, 92—98, 1984.
- 11) 大西哲郎, 増田富士男, 仲田浄治郎, 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.
- 12) Feher, M., Pinter, J. and Szokoly, V.: Problems of the indications of radiotherapy in renal tumors after radical nephrectomy. *Int. Urol. Nephrol.*, 16, 29—32, 1984.
- 13) 山下雄二郎, 有吉朝美, 蓮尾研二, 白日高歩: 肺転移を伴う腎癌の外科的治療成績. *J. Jpn. Soc. Cancer Ther.*, 24, 759—764, 1989.
- 14) 阿曾佳郎, 本間之夫: 腎臓癌手術療法の現況. *Karinos*, 11, 65—74, 1988.
- 15) 藤目 真, 赤座英之, 吉田雅彦, 黒岡雄二, 谷口淳, 岸 洋一, 梅田 隆, 岩動孝一郎, 新島端夫: 腎細胞癌の小脳転移. 日泌尿会誌, 77, 1164—1168, 1986.
- 16) Figlin, R.A., De-Kernion, J.B., Maldazys, J. and Sarna, G.: Treatment of renal cell carcinoma with α (Human Leukocyte) interferone and vinblastine in combination: A phase I-II trial. *Cancer Treat. Rep.*, 69, 263—267, 1985.

(1993年3月5日受付, 6月2日受理)