特集 腎泌尿器疾患の
基礎と臨床

順天堂医学 41 (3)
p. 331~337 (1995)

腎 癌 の 治 療**

—— 最近の進歩 ——

Recent advances in the treatment of renal cell carcinoma

藤 目 真*
MAKOTO FUJIME M. D.

腎細胞癌の治療は、現在までのところ根治的腎摘除術以外には、確立された治療法はないと言ってよい。しかし、近年の超音波診断法やCT スキャンなどの画像診断法の進歩により、比較的小さな腎細胞癌が発見される機会が増え、これに伴って、副腎保存手術や腎部分切除術などの縮小手術が試みられ、広い意味でのQOLの向上が図られるようになってきた。また、放射線療法や化学療法が無効で、極めて予後不良であるとされてきた転移性腎細胞癌に対しても、インターフェロンに代表されるサイトカイン療法が積極的に試みられ、ある程度の効果を上げている。腫瘍免疫を増強する方法として、LAK療法やTIL療法などの養子免疫療法が試みられているほか、最近では、サイトカイン遺伝子を導入した腫瘍細胞を用いた腫瘍ワクチン療法も、米国で臨床試験に入っており、その成果に期待が寄せられている。

キーワード：腎細胞癌，手術療法，免疫療法，遺伝子療法

Key words : renal cell carcinoma, surgery, immunotherapy, genethrapy

本日は、腎細胞癌の治療の現状について、お話ししたいと思います。

腎細胞癌は、成人に見られる腎悪性腫瘍の中で、最も多いものです。50歳代から70歳代に発生頻度が高く、男性と女性では、約2：1で男性に多く見られます。

手 術 療 法

腎細胞癌の根治的療法としては、現在でもなお手術療法が主役であることに変わりはありません。

stage別の5年生存率(表-1)を見ますと、手術療法の適応となるstage I II III, すなわち遠隔転移をともしない例では、生存率の向上が見られることが、おわかり頂けるかと思えます。これには様々な要因が関わっていると考えられますが、麻酔技術や術後管理の進歩を含めた、手術療法の進歩がここに表されているものと思われます。

しかし、残念ながら遠隔転移を有するstage IV

表-1 腎細胞癌の5年生存率

報告者(症例集積期間)	Robson stage		
	I	II・III	IV
Robson (1949~1964)	66%	50%	11%
Skinner (1935~1965)	68%	55%	9%
Selli (1970~1981)	93%	63%	13%
Hermanek (1971~1986)	92%	58%	12%

* 順天堂大学医学部泌尿器科学講座
Department of Urology, Juntendo University
School of Medicine, Tokyo, Japan
** 第273回順天堂医学会学術集会 [May 26, 1995 開催]
[June 15, 1995 原稿受領]

図-1 偶然発見された腎細胞癌症例数の推移

図-2 腫瘍径

A. 偶然発見された症例

B. 症状などで発見された症例

の生存率は、はかばかしい改善が見られておりません。

腎細胞癌の手術療法としては、1963年のRobsonの報告¹⁾以来、根治的腎摘除術が標準的な術式となっております。この根治的腎摘除術と言いますのは、腎動静脈・リンパ管を最初に結紮切断し、腎の血流、リンパ流を遮断したのち、癌のある腎臓を周囲脂肪織・副腎とともに、腎筋膜に包まれた状態で、一塊として摘出する方法です。

近年、この術式にも、いくつか改良が加えられてきました。たとえば、副腎の温存です。腎細胞癌の副腎転移は、根治的腎摘除術を行った症例の5%程度に見られますが、そのうちで、副腎のみの転移を示す症例は約2%と考えられます。この副腎のみに転移のある症例では、根治的腎摘除術によって長期生存が得られます。従って、少数例ではありますが、副腎を摘除することで根治が望める症例が存在する以上、副腎摘除は臨床的に見て、妥当であると言えます。

しかし、一方で、おおよそ98%の症例では、副腎摘除は必要がないか、行っても救命には至らないと考えられます。そこで問題となるのは、どのような症例に副腎摘除を行うかということですが、根治的腎摘除術により得られた標本を、臨床病理学的に検討した結果、腎下極に発生した比較的小さな腎癌では、副腎に転移を見ることはほとんど無いことが明らかとなり、最近では、画像診断法の進歩ともあいまって、このような症例では副腎

を温存するようになってきています。

リンパ節郭清術についても、同様の検討がなされています。腎細胞癌におけるリンパ節転移の頻度は、過去の報告から判断しますと、15%前後と考えられますが、このうち局所浸潤や遠隔転移がなく、リンパ節転移のみの症例は、腎細胞癌全体の2～4%に過ぎません。このようなリンパ節転移のみの症例にリンパ節郭清を行いますと、33～52%の5年生存率が得られています。

つまり、1/3から1/2の症例で長期生存が得られるわけです。言い換えますと、リンパ節郭清によって、2%程度の患者さんが恩恵を受けることになります。残念ながら、どのような症例がリンパ節郭清術により恩恵を受けるかについて、術前に知ることは、現在のところ出来ません。

最近では、患者さんのQOLの向上について、高い関心が寄せられるようになりました。このような目的にそった縮小手術の例として、もうひとつは腎保存手術 nephron sparing surgery があります。これは、健常腎組織をできるだけ温存し、将来の事故や疾病、対側腎の腫瘍発生などによる腎不全の危険を少なくすることを目的とするもので、広い意味で患者さんのQOLを高める治療法と言えます。

このような術式が、腎細胞癌に対して検討されるようになった背景の一つに、最近の画像診断の進歩があります。最近では、検診などで超音波検査やCT検査が行われる機会が多くなり、その際

に、偶然に腎細胞癌が発見されることが、非常に多くなってきています。

阿曾らの全国的なアンケート調査の結果²⁾を見ますと(図-1), 偶然に発見される腎細胞癌症例が、急激に増加していることがわかります。偶然に発見された腎細胞癌の腫瘍径(図-2 A)は、5 cm までのものが全体の60%を占めるのに対して、症状の出現により発見されることが多かった時代の症例を対象とした里見らの報告³⁾では、腫瘍径が5 cm までのものは、全体の20%に過ぎません(図-2 B)。

このような、状況の変化に伴い、腎保存手術の適応が検討され始めた訳ですが、いくつかの問題点が指摘されています。

Mukamel らの報告⁴⁾によりますと、腎摘出標本を病理学的に検索しますと、主腫瘍の周囲に小さな癌を認めた例が、20%近く存在します。このような症例に腎保存手術を行った場合、当然局所再発の危険があります。多くの報告から、局所再発の危険は6%から9%と考えられます。

100例の腎保存手術の成績をまとめたCleveland Clinicの報告⁵⁾では、100例中9例に局所再発が見られ、この9例中、腎機能が正常で癌なし生存しているものは2例に過ぎないという結果でした。この結果を是とするか非とするかは、考えの分かれるところですが、腎保存手術については、その適応を明確にすることが今後必要と考えられます。

このような縮小手術の試みがなされる一方で、拡大手術も、盛んに行われるようになってきました。腎細胞癌では、腎静脈や下大静脈などの血管内に癌が浸潤し、腫瘍血栓を形成することが珍しくありません。このうち、下大静脈内に腫瘍血栓が進展している例は、腎細胞癌全体の、5~10%程度で、以前には、予後不良因子と考えられていました。しかし、このような症例で、下大静脈を切開し、腫瘍血栓摘除を行いますと、遠隔転移やリンパ節転移を伴わない限り、予後は比較的良好であることがわかってきました。Libertino (1987) らの報告⁶⁾を見ますと、10年生存率が60

%となっており、遠隔転移例に比べて、はるかに高い生存率が得られています。

化学療法

今日でも、遠隔転移を有する腎細胞癌の予後は極めて不良と言えます。過去において、数多くの抗癌剤が腎細胞癌の治療に用いられてきました。しかし、39薬剤、2120症例の治療成績をまとめた、Yagoda (1989) の報告⁷⁾によれば、その奏効率は平均すると8.77%となり、腎細胞癌に有効な抗癌剤はないと考えられています。

免疫療法

現在、転移性腎細胞癌の治療の第一選択としては、免疫療法が行われることが一般的です。腎細胞癌では、非常にまれではありますが、原発巣を摘出すると、転移巣の自然退縮の見られることが、以前から報告されています。また、病理組織学的に、腫瘍組織内に多数のリンパ球が浸潤している例が、少なからず存在することが指摘されています。これらのことは、腎細胞癌において、腫瘍と宿主との間に、何らかの免疫学的な応答が存在することを、示しているものと考えられます。

当教室の和久本らの研究⁸⁾によれば、これらの腫瘍内浸潤リンパ球は、CD4+T細胞・CD8+T細胞が多く、NK細胞・ $\gamma\delta$ T細胞などはわずかに認められるのみであることが、明らかになっています。また、検討した症例の98%で、腫瘍内浸潤リンパ球にエフェクター分子であるパーフォリンの発現が見られましたが、正常腎組織内のリンパ球にはパーフォリンの発現はほとんど診られておりません。以上のことから、腎細胞癌に対して、MHC拘束性に働く、特異的な免疫反応が起こっている可能性が示唆されます。

腎細胞癌に対する免疫療法として行われる治療法には、インターフェロン α および γ 、インターロイキン2など、免疫の働きを調節するサイトカインを用いたものがあります。また、後に詳しく

ご紹介しますLAK療法やTIL療法といった、養子免疫療法も試みられています。

このうちインターフェロン α は、転移性腎細胞癌に対して、わが国で最も一般的に用いられているサイトカインです。インターフェロン α の抗腫瘍作用としては、細胞表面の主要組織適合性抗原複合体(MHC) class Iの発現を増強することで、腫瘍抗原を認識する細胞傷害性Tリンパ球による特異的免疫反応を誘導する作用と、直接的な腫瘍細胞増殖・抑制作用とが考えられています。

インターフェロン α の有効例の解析では、肺転移に有効例が多いこと、原発巣を摘出した方が、奏効率が高いことなどが指摘されています。

転移性腎細胞癌に対するインターフェロン α の奏効率は、我が国の臨床第一・二相試験の結果では約17%でした。その他にも、多くの治療成績の報告がありますが、インターフェロン α の奏効率は、おおそ15~20%と考えてよいものと思われるます。

インターフェロン γ も同様に、インターフェロン α ほど一般的ではありませんが、転移性腎細胞癌の治療に用いられています。インターフェロン γ の作用としては、MHC class Iおよびclass IIの発現増強と、マクロファージの活性化、細胞傷害性Tリンパ球の活性化、細胞増殖抑制作用などが考えられています。

インターフェロン γ の奏効率も、一部に30%という良い成績の報告が見られますが、多数例を集めた報告では、インターフェロン α とあまり変わらず15%前後でした。

インターロイキン2は、ヘルパーTリンパ球により産生されるサイトカインで、Tリンパ球の長期培養を可能にする因子として、1976年に発見されました。腫瘍免疫におけるIL-2の作用としては、Tリンパ球の活性化・増殖促進・NK細胞の活性化などが考えられています。インターフェロン α と違い、直接的な抗腫瘍効果は証明されていません。

米国では、転移性腎細胞癌の治療薬として広く用いられていますが、我が国では保険適用が認め

図-3 LAK療法のスケジュール

られておらず、使用できないのが現状です。IL-2の奏効率は、1992年のFDA承認時で14%でした。このうち、完全寛解(CR)は5%、部分寛解は9%でした。その後の報告も含めると、高容量投与のインターロイキン2療法の奏効率はおよそ15~20%と考えられます。インターフェロン α と比べると、完全寛解率がやや高く、奏効期間も長いという結果が得られています。

このように、いくつかのサイトカインは確かに転移性腎細胞癌の治療薬として有効ですが、その奏効率は高々15~20%に過ぎず、このうち、完全寛解は概ね2~4%程度で、決して満足できるものではありません。このような状況を打開するために、いくつかの新しい治療法が試みられています。

その一つであるLAK療法(図-3)は、1985年にNIHのRosenbergにより、N Engl J Medに初めて報告されました⁹⁾。25例の転移癌症例についての報告でしたが、この中に3例の腎細胞癌症例が含まれており、3例すべてに肺転移巣の縮小(PR)が見られています。

ご存じの方も多いと思いますが、LAK細胞(lymphokine activated killer cell)と言いますのは、細胞傷害性Tリンパ球と異なり、免疫学的記憶とMHC拘束性を欠き、さまざまな腫瘍細胞を破壊できる細胞で、NK細胞(natural killer cell)をさらに活性化したものと考えられています。LAK細胞は、末梢血リンパ球をIL-2存在下で培養することにより誘導されます。

LAK 療法とは、患者末梢血から白血球アフェレーシスなどにより、単核球成分を取り出し、これをインターロイキン2の刺激下に培養し、再び患者に戻したのち、全身的にインターロイキン2の投与を行うというものです。

Rosenberg が1987年に発表したLAK療法の治療成績¹⁰⁾は、腎細胞癌36例中CRが4例、PRが8例で、その奏効率は33%とされ、サイトカイン単独療法の成績を上回るものでした。この発表に刺激されて、その後、幾つかの施設で追試が行われましたが、結果は期待されたほどのものではありませんでした。なかには、IL-2単独療法との間に有意差が見られなかったとの報告もあります。

また、副作用として、血圧低下・体液貯留・肺水腫、腎および肝毒性、傾眠・錯乱などの精神症状など、比較的重篤なものがあり、LAK療法の有用性については、現在疑問視されていると言えます。

LAK療法を一步進めたものに、TIL療法があります。TIL (tumor infiltrating lymphocyte) と言いますのは、悪性腫瘍組織中およびその周囲に浸潤したリンパ球のことです。

TILは、1986年にRosenbergらにより腫瘍組織から分離され、IL-2刺激下に培養されたのち、マウスの転移性腫瘍に対して、その抗腫瘍効果が試された結果、TILの細胞1個当たりの殺細胞効果は、LAK細胞の50~100倍高いことが示されました¹¹⁾。TILは、主にCD8陽性のTリンパ球であり、LAK細胞とは異なり、免疫学的記憶を有し、MHC class I拘束性に、自己腫瘍細胞を特異的に傷害すると考えられています。

また、cyclophosphamideやインターフェロンなどとの併用により、高い抗腫瘍効果の得られることが、動物実験において示されています。

そして1991年には、Rosenbergらによって、TNF遺伝子を導入したTILを用いた、ヒト悪性黒色腫の遺伝子治療臨床試験が行われましたが、その成績は予想に反し、芳しいものではありませんでした。その理由としては、遺伝子導入されたTILが、腫瘍局所に集まらなかったことと、そのTNF産生能が十分でなかったことによると言わ

れています。

いずれのサイトカインも、単独で使った場合の奏効率は、15%から20%に過ぎないため、併用療法の試みがなされ、ある程度の効果を挙げています。

例えば、IFN α とIL-2の併用があります。これはインターフェロン α がインターロイキン2と協力的に働いて、NK細胞活性を高めることや、LAK細胞の殺細胞効果が、事前に腫瘍細胞をインターフェロン α で処理しておくことにより高まることが示された*in vitro*の実験に基づいています。臨床試験での奏効率は25%と、それぞれの単独使用と比べて良好な結果でした。

また、この2者に5FUを加えた、3者併用療法の成績が最近報告され、47%の奏効率を得られています。その追試も行われていますが、概ね40%台の奏効率が得られており、今後期待される治療法ですが、残念ながら日本では、腎細胞癌に対してはIL-2の保険適用が認められておらず、一日も早い保険採用が望まれます。

サイトカイン療法に共通して言える問題点に、投与量および投与法が違うと、抗腫瘍効果も大きく異なる可能性があるという点があります。例えば、低容量のインターロイキン2を持続静注や皮下注をした場合、高容量のインターロイキン2の静注と比べて、副作用は軽減されるが奏効率は変わらないとの報告があります。当科でも、IFN α とIL-2の併用例で、IL-2の投与経路を静脈内注射から皮下注射に変更したところ、それまで数カ月間全く変化の見られなかった腫瘍の大きさに、47%の縮小が見られた症例を経験しています。これは、今後検討を必要とする大きな課題であると言えます。

遺伝子治療

最後になりましたが、最近の話題の一つである遺伝子治療について、お話をしたいと思います。遺伝子治療といいますのは、外来の遺伝子を細胞に導入して疾病を治療しようというものです。

1989年にネオマイシン耐性遺伝子を導入したTILを用いた、遺伝子標識の臨床実験が行われたのに引き続いて、アデノシン-デアミナーゼ欠損症(ADA欠損症)の遺伝子治療が、1990年に米国NIHのAndersonによって行われたことは、皆様よくご存じのことと思います。

がんの遺伝子治療には、大きく分けて、がん細胞のがん遺伝子やがん抑制遺伝子をターゲットとした、本来の意味での狭義の遺伝子治療と、宿主の免疫学的な能力を利用するための遺伝子操作をした免疫療法とがあります。

この免疫療法としての遺伝子治療には、*ex vivo*でサイトカインや接着分子の遺伝子を、(i)腫瘍内浸潤リンパ球(TIL)へ導入する、(ii)がん細胞へ導入する、(iii)線維芽細胞へ導入する、などの方法があり、数多くの臨床プロトコルが提出され、一部は既に試みられています。

腎細胞癌の遺伝子治療で、現在までにプロトコルの承認が得られて、臨床試験が始まっているものには、Memorial Sloan Kettering Cancer CenterのGansbacher(1993)らの、腎癌培養細胞株にインターロイキン2の遺伝子を導入する方法で、もうひとつはJohns Hopkins大学のSimons(1993)らの、患者自身の腎癌細胞にGM-CSF遺伝子を*ex vivo*で導入するというプロトコルです。

これらは、いずれも“がんワクチン”と言えるものです。つまり、遺伝子を導入し、その抗原性・免疫原性を増強したがん細胞を、ワクチンとして患者に接種することにより、がん細胞に特異的な細胞傷害性Tリンパ球(CTL)を誘導し、がん組織を攻撃しようとするものです。

わが国においても、早ければ今年中に腎細胞癌の遺伝子治療の承認申請が出されるものと思われますが、これは、Johns Hopkins大学のSimonsらのプロトコルと、基本的には同一のプロトコルで、アメリカでは既に臨床試験が始まっており、伝え聞くところでは、1例ですが肺転移の消失が認められているようです。

このプロトコルで、GM-CSFが選ばれたのは、10種類のサイトカインまたは接着分子のc-DNAを

マウスメラノーマ細胞に導入し、腫瘍ワクチンとしての効果を見た。Dranoffらの動物実験の結果に基づいています。

GM-CSFの作用としては、樹枝状細胞の前駆細胞を腫瘍局所に誘導し、それらを腫瘍抗原を取り込んだ協力的な抗原提示細胞(APC)へと分化誘導する作用が想定されています。

順天堂大学でも、免疫学教室と泌尿器科学教室が、この臨床研究に参加していますが、この試みが、現在のところ予後が極めて不良である転移性腎細胞癌の治療に、救いの道を開くことが期待されます。

ま と め

治療の進歩が、生存率やQOLの向上だとしますと、腎細胞癌の治療において、根治的腎摘除術の導入以来の過去30年間の歩みは、遅々としたものであると言えます。

しかし、その中でも、今後成果が期待されるいくつかの治療法が試みられていることをご理解頂ければ、本日の私の目的は達せられたと考えます。

文 献

- 1) Robson CJ: Radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol*, **89**: 37~42, 1963
- 2) Asp Y, Homma Y: A survey on incidental renal cell carcinoma in Japan. *J Urol*, **147**: 340~343, 1992
- 3) 里見佳昭, 仙賀 裕, 福田百邦, 他: 腎癌333例の臨床統計的観察. 第3報: 手術, 手術所見及び手術成績. *日泌尿会誌*, **78**: 1394~1402, 1987
- 4) Mukamel E, Konichezky M, Engelstein D, et al.: Incidental small renal tumors accompanying clinically overt renal cell carcinoma. *J Urol*, **140**: 22~24, 1988
- 5) Novick AC, Streem S, Montie JE, et al.: Conservative surgery for renal cell carcinoma: a single-center experience with 100 patients. *J Urol*, **141**: 835~839, 1989
- 6) Libertino JA, Zinman L, Watkins E Jr: Long-

- term results of resection of renal cell cancer with extension into inferior vena cava. *J Urol*, **137** : 21~24, 1987
- 7) Yagoda A: Chemotherapy of renal cell carcinoma: 1983-1989. *Semin Urol*, **7** : 199~206, 1989
- 8) 和久本芳彰, 坂本善郎: 腎細胞癌組織における腫瘍内浸潤リンパ球とパーフォリンの発現に関する免疫組織学的検討. *日泌尿会誌*, **84** : 1759~1767, 1989
- 9) Rosenberg SA, Lotze MT, Leitman S, *et al.*: Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer. *N Engl J Med*, **313** : 1485~1492, 1985
- 10) Rosenberg SA, Lotze MT, Muul LM, *et al.*: A progress report on the treatment of 157 patients with advanced cancer using lymphokine-activated killer cells and interleukin-2 or high-dose interleukin-2 alone. *N Engl J Med*, **316** : 889~897, 1989
- 11) Roenberg SA, Spiess P, Lafreniere R: A new approach to adoptive immunotherapy of cancer with tumor-infiltrating lymphocytes. *Science*, **233** : 1318~1321, 1986

腎移植患者の腫瘍発生の危険性

Risk of neoplasia in renal transplant patients

Nicholas J London, Susan M Farmery, Eric J Will, Alex M Davison, J Peter A Lodge
The Lancet 1995, 346 : 403~06.

英国リード, St. James's University Hospital からの報告で, ヨーロッパでの移植された人口中での, 問題点程度は明確にされていないが, 腎移植者には腫瘍発生の危険性がある. この危険性を確かめるために, 1ヶ所のセンターで腎移植の行われた918名の患者について, 24年間の追跡調査を行った. リードのあるセンターは, 北部イングランドのヨークシャー等の地域にあり, 350万の人口がある. 6ヶ所からの調査で, 70名(7.6%)に腫瘍がみられ10名は1種だけの腫瘍がなかった. 42名の半数以上は, 皮膚病変で, 大部分は扁平上皮癌であった. 移植後10年以内に腫瘍発生の危険性は14%であった. 20年では, 40%に上昇したが, 年齢相応の対照群の腫瘍発生率の6%に比し高かった. ($p < 0.005$)

ヨーロッパの移植人口のこの問題は広く観察され, 今や生涯にわたる追跡, これらの患者の密かな観察は, 明かに必要である. (名誉教授 福田芳郎)

Figure 1: Tumours (80) developing in 70 out of 918 renal allograft recipients

図 918例の腎移植後の中70例にみられた80腫瘍の内容