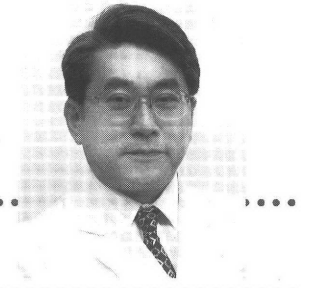


# 進行腎癌の病態と 治療評価についての一考察



.....

千葉大学大学院医学研究院 遺伝子機能病態学(泌尿器科) 五十嵐 辰男

.....

1997年にTNM分類が改定され、腫瘍径7 cmまでの腎癌がT1と定義されました。7 cmというのは他の癌腫と比べるとかなり大きいと思われます。一方、腎癌に罹患した症例の約5割が初診時に転移を有するか、将来転移再発が出現するといわれております。さらに術後10年以上経過しても11%の症例で再発すると報告されていることから、腎癌は概ね緩徐に進行するものが多く、長い休眠期間の後に再発してくることが推定されます。

私が腎癌に興味をもち、この臨床研究に手を染めたのは、パソコンが世の中に登場して日の浅い、1980年代前半のことでした。これを使えば、腎癌増殖・進行のパターンを数学的に解析できないかと単純に考えたからです。当時はKaplan-Meier法や、Mantel-Haenszelテストを行うプログラムを1年がかりで自作しましたが、つくづく最近の統計ソフトの優秀さには驚かされるばかりです。これで当面予後因子の評価をしておりました。

1980年代半ばに、転移を有する腎癌症例に対してインターフェロン $\alpha$ が保険収載されました。腎癌は化学療法、放射線療法に抵抗性を示しますが、免疫療法が効果的らしいとわかったわけです。これは現在でも変わっておりません。では、いったいなぜ免疫監視機構をすり抜けた癌細胞に対して免疫療法が効くのであろうかという疑問と、進行腎癌に対する治療法の、生存期間における効果を判定するにはどのようにしたらよいかという方法論の模索が、この頃の私の臨床研究に対するモチベーションであったように思います。どちらも診療の合間にできることから始めてみました。まず、

免疫細胞はどのようになっているのかと思い、腎癌の患者さんをお願いして、摘出した癌組織の腫瘍浸潤リンパ球(TIL)を2-color flow cytometryで解析させていただきました。2年あまり後に、40数例の蓄積されたデータを、当時購入した表集計ソフトで解析しましたが、これという結果は出ませんでした。しかし、いろいろな因子をグラフにして眺めると、腫瘍径にしたがってCD4とCD8の割合が逆転してくることがわかりました。一言でいえば、腫瘍径が大きくなるにつれ、CD4/CD8の分散が大きくなるということです。しかしそれをどのように、統計的にまたは数学的に表現してよいかわからず、結局「Imbalance」という言葉で論文発表することができました。当時、腫瘍抗原を認識していると思われるTILを用いた治療法も論文発表されていましたが、進行腎癌のTILは治療手段としてあまり有用ではないであろうという傍証になったと思います。この論文は、1995年に出版された『Biology of Renal Cell Carcinoma』でも引用されています。その後、90症例あまりまで解析できました。5年以上経過して、それぞれの症例の転帰を調べると、TILの浸潤具合も進行癌では予後因子であり、どうも転移後のインターフェロン $\alpha$ による効果とも関連することが判明しました。これは現在論文投稿中です。転移巣のTILは調べていないのが欠点ですが、原発巣と転移巣で同じようなリンパ球浸潤パターンを示しているのではないかと愚考しております。そうだとすると将来の転移巣に対する治療方針決定にあたり、原発巣にどのようなリンパ球が浸潤

していたのかということが一つの手がかりとなるかもしれないと考えております。当初の、なぜ免疫療法が効くのかという疑問からは脱線しましたが、進行が早く、予後不良な患者さんと、進行が緩徐で予後が良好な患者さんでは、最初から局所に浸潤しているリンパ球の比率が異なるという知見が得られたと思います。

もう一つの関心事である進行腎癌治療の効果判定について述べます。これは単純に縮小率を測定すればよいわけですが、たとえば治療によって削減される癌体積が同じ場合に、大きな癌組織ほど縮小率が小さいということになります。ですから、縮小率による評価は治療効果を正確に表現していないといえます。またCR、PRを達成した症例の予後が良好で、PD例ではよくないというのもわかります。しかし、免疫療法をうけている患者さんを診ていると、病巣に変化が生じないSD例も意外と予後がよいことが少なくありません。1994年から腎癌研究会で行った共同研究「インターフェロン $\alpha$ 、5-fluorouracil併用療法」の結果でも、CR・PR例とSD例の生存率はほとんど同じでした。私共の施設の集計でも、同様の結果です。しかし、SDを治療効果とみなすevidenceはまだありません。

1999年に、転移性腎癌症例を対象とした、インターフェロン $\alpha$ の前向き無作為比較試験の結果が、

Lancetに掲載されました。インターフェロン $\alpha$ は、転移性腎癌症例全体では約2カ月の延命効果があるという結論です。どのような症例でより長い延命効果が得られるのかという点も、今後知りたいところです。

さて、前立腺癌や精巣癌では、治療効果判定にマーカーが使われております。一方、腎癌では、現在に至っても特異性の高いマーカーはありません。当面surrogateでしのご必要があると思います。腎癌は以前から、発熱やCRPをはじめとした急性期炎症蛋白の上昇をともなう症例の予後が不良であることが知られています。一つには、インターロイキン-6が腎癌増殖に中心的な役割を担っていることによると思われます。精巣癌ではLDHが病勢の指標として用いられているので、腎癌でも急性期炎症蛋白がその指標にならないかと考えております。

1981年に田村啓二先生らが発表された免疫抑制酸性蛋白 (IAP) は腎癌でも上昇することが報告され、私共もフェリチン、TPA、BFPなどと一緒に測定いたしました。その結果IAPが感度、特異度ともに良好であったので、まず論文投稿いたしました。1990年のことです。その後もデータを集め、140例あまりの転移再発例について経時的に解析することができました。その結果、根治的腎摘除術施行後、またはインターフェロン $\alpha$ により

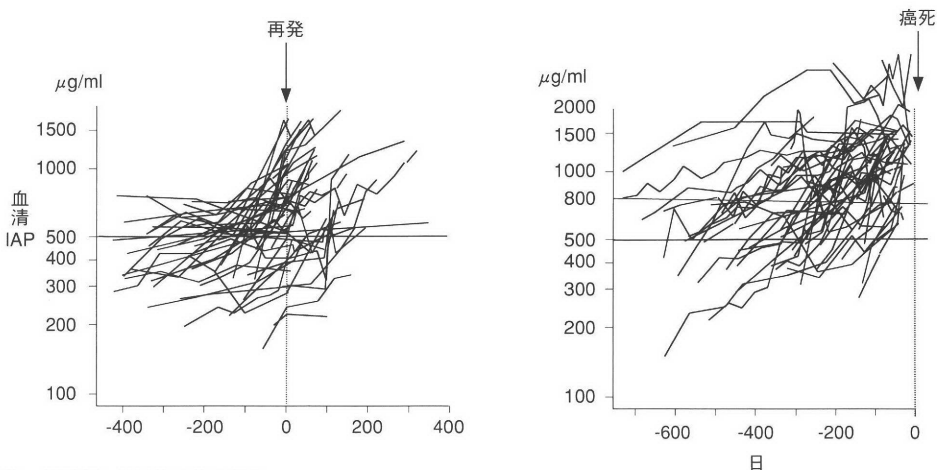


図1 再発、癌死例におけるIAPの変化

転移巣が縮小した際に、IAPが下降すること、再発時、癌死前にIAPが上昇すること、および変動時のIAPが指数関数的に変化することがわかりました(図1)。これより、血清IAP値は担癌宿主の全腫瘍体積と比例することが推測されます。また、変動時の経時的变化よりある程度正確にIAPの倍加時間(半減期)の算出ができ、これが再発例の予後因子であることも推測されます。こう考えたのですが、IAPの倍加時間の算出には少なくとも半年かかるので、臨床応用には不向きと思われる。そこで生存期間をエンドポイントとして、治療前IAP値が測定できた進行腎癌84例の解析を行い、800  $\mu\text{g/ml}$ というカットオフ値を算出いたしました。このカットオフ値がどのくらいの腫瘍重量と符合するのか、興味があるところです。腎摘除術を施行した症例の、術前後のIAP値と、摘出された腫瘍体積から算出した、体内に残存していると思われる腫瘍重量と、術後IAP nadir値を図2に示しました。これよりIAP値800  $\mu\text{g/ml}$ は、遺残腫瘍重量約850gに相当することが推測されます。腫瘍重量は1kgぐらいが致死的な重量と考えると、このカットオフ値は致死量に近い癌重量を示していると推定されます。

さて、治療戦略のことを少し述べます。進行癌症例の生存期間を延長するには、癌重量の削減と、癌の倍加時間の延長を図る方法が考えられます。

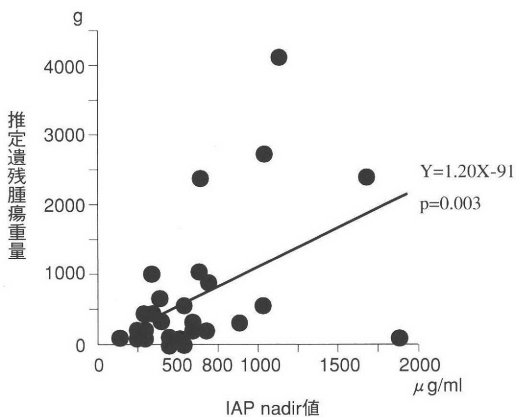


図2 腎摘除術例における推定遺残腫瘍重量と、IAP nadir値

腎癌は原発巣が大きく、これを除去することが、その後の免疫療法の効果を改善することも報告されています。また、転移巣の切除を行えた症例の予後は良好です。しかし転移巣の切除については、癌全重量が比較的少ない症例に行っているきらいがあり、手術を行った日から起算した生存期間は、当然ながら長いといえます。私共の施設で転移巣の切除を行うことができたのは、そのほとんどがIAP値800  $\mu\text{g/ml}$ 以下の症例でした。逆に転移を有する症例のうち、IAP値が800  $\mu\text{g/ml}$ 以上の症例ではどうしたらよいかということが重要であります。これには、原発巣の摘出などでIAP値を800  $\mu\text{g/ml}$ 以下に差し戻し、その上で残った転移巣に外科的切除や免疫療法を行い、とにかくIAP値を800  $\mu\text{g/ml}$ 以下に引きとどめておくという方法が考えられます。もちろん、原発巣摘除後にIAP値が800  $\mu\text{g/ml}$ 以下になると予測する手法を編み出す必要もあります。

話は治療効果の評価に戻りますが、前述しましたように手術、免疫療法による腫瘍重量の削減、IAP値の低下は定量が容易です。しかし、もう一つの腫瘍倍加時間延長の定量は、なかなか難しい面があります。たとえばインターフェロン $\alpha$ には、細胞周期の修飾や血管新生抑制作用が知られており、腫瘍増殖抑制作用があるはずですが、この個別の症例における評価法をどうするかという点で頭をひねっております。再発例でインターフェロン $\alpha$ による治療を行った後、転移巣自体はSDであっても上昇を続けていたIAP値が下降に転じたり、IAP値の倍加時間が延長する症例も少なからず経験いたしておりますので、これが治療効果といえるのか吟味しているところです。単にPDまでの期間を比較するより、このようにIAP値の変動を用いる方がリアルタイムの評価ができるであろうと考えて、データの集積を進めております。

これからも進行腎癌に対する新しい治療法が提唱されてくると思いますが、その効果をevidenceとして評価することが大切なのはいうまでもありません。より特異性の高い新しいマーカーの登場を願いながら、現在できることで評価モデルの作成を試みている昨今であります。