

腎細胞癌の診断と治療—最近の進歩

塚本 泰司 高橋 敦 北村 寛

札幌医科大学医学部泌尿器科

はじめに

最近の分子生物学的手法の進歩により、腎細胞癌の遺伝子異常と発生機序に関して重要な知見が集積されてきている。多くの腎細胞癌の発生に von-Hippel Lindau (VHL) 遺伝子の異常あるいは第3染色体短腕の欠失が関与していることは明らかである。一方、腎細胞癌の治療、特に転移巣に対する治療に関しては、これまでの多くの努力にもかかわらずブレイクスルーとなる新しい治療法は見出されていない。

本稿では、腎細胞癌の診断・治療に関する現状に関して述べる。

1. 腎細胞癌の疫学, 危険因子

腎細胞癌の発生数に関しては、最近の報告にその詳細が報告されている¹⁾。全国の泌尿器科専門医教育施設1,306施設を対象にしたアンケート調査(1,102施設より回答, 回収率84%)の結果では、1997年の1年間の腎細胞癌(病理組織学的あるいは臨床的診断)の新患症例数は6,358例(男性4,372例, 女性1,986例)であった。人口10万人当たり粗発生率は男性7.1, 女性3.1と報告されている。年齢標準化発生率では、人口10万人当たり男性4.9, 女性1.8で、欧米の約1/2の発生率である。1980年代前半と比較するとやや症例数が増加し、したがって発生率も高い傾向がある。この原因の一つは、1980年代後半からルーチンに使用されるようになった腹部超音波断層法、CTなどの画像診断法の進歩による。これらの画像診断法により、他疾患(特に腹部疾患)の精査中に偶然発見される腎細胞癌の症例が増加しているからである。実際、いずれの施設でも最近診断される腎細胞癌の半数以上は偶然に発見されるような症例である。1980～1988年の偶発癌1,422例の全国調査では、検診などで発見された症例が32.8%、消化器疾患の検査中に発見された症例が28.6%であったと報告されている²⁾。

腎細胞癌発生の危険因子としてはこれまでもいくつか報告されているが、そのなかではVHL病および慢性透析が重要であろう。

VHL病は常染色体性優性遺伝形式を持つ遺伝性疾患であるが、この症例の半数では若年発症の腎細胞癌が認められ、多くは両側性・多発性である。VHL病の責任遺伝子は第3染色体短腕の3p25-26遺伝子座に存在するが、point mutationがしばしば認められる。この遺伝子は癌抑制遺伝子として作用しており、mutationあるいはDNA methylationによる抑制などにより不活化されることが知られている³⁾。後述するように、遺伝的な背景を持たないsporadicな腎細胞癌でも、第3染色体短腕の欠失などの異常が高頻度に出現することが報告されている。したがって、VHL病では第3染色体短腕に存在する癌抑制遺伝子の機能

異常が癌発生の原因と考えられる。

一方、慢性透析症例に合併する後天性嚢胞性腎疾患(ACDK)からも高率に腎細胞癌が発生する⁴⁾。慢性透析症例に発生する腎細胞癌の80%以上はACDKを伴っているとされている。このような症例における腎細胞癌の発生率は一般の人の10倍であると報告されている。しかし、その発生要因は特定されていない。

2. 腎細胞癌の組織分類と染色体・遺伝子異常

腎癌取り扱い規約(第3版, 1999年)では、表1のように腎細胞癌を組織分類している。腎細胞癌のなかでは淡明細胞癌が全体の70%を占め、最も頻度が高い。第3染色体短腕の異常が高頻度に認められる。顆粒細胞癌は、染色体あるいは遺伝子異常に関しては淡明細胞癌と同様であることが指摘されており、また最近はこの分類を用いないほうがよいとする意見もある⁵⁾。嫌色素細胞癌は腎細胞癌全体の5%程度を占めるに過ぎないが、淡明細胞癌とは発生機序が異なるようである(後述)。わが国におけるこのタイプの腎細胞癌に関してはOhnishiら⁶⁾の最近の報告がある。組織学的診断に関しては、オンコサイトーマの一部と鑑別が困難であること、予後に関しては一般的には良好であるが紡錘(肉腫様)変化を認める場合はその臨床経過は不良であること、などが指摘されている。乳頭状腎細胞癌は、慢性透析症例に発生した腎細胞癌での頻度が相対的に高い。慢性透析に合併した腎細胞癌では40%程度にこの組織所見が認められる(通常の腎細胞癌では10~15%)。染色体および遺伝子変化も淡明細胞癌とは異なる。

腎細胞癌での染色体あるいは遺伝子変化では、淡明細胞癌、嫌色素細胞癌、乳頭状細胞癌で少なくとも初期に出現していると考えられる変化は同一ではない(表2)。淡明細胞癌では、大多数で第3染色体短腕の異常(欠失)を伴うが、この変化は嫌色素細胞癌、乳頭状細胞癌では頻度が高くない⁷⁾。一方、乳頭状細胞癌では第7, 17, Y染色体の異常が高頻度に観察される。嫌色素細胞癌では、他の腎細胞癌と異なった変化が観察されている。このような染色体あるいは遺伝子変化の違いと発生機序の差に関しては、その詳細は明らかにされていない。この点に関する知見が多くなれば、腎細胞癌の細胞型を染色体あるいは遺伝子の変化により組織分類できるようになるかもしれない。

表1 腎細胞癌の組織分類

-
1. 良性—腺腫
 - 1) 乳頭状/管乳頭状腺腫
 - 2) オンコサイトーマ
 - 3) 後腎性腺腫
 2. 悪性—腎細胞癌
 - 1) 淡明細胞癌 (clear cell carcinoma)
 - 2) 顆粒細胞癌
 - 3) 嫌色素細胞癌 (chromophobe cell carcinoma)
 - 4) 紡錘細胞癌
 - 5) 嚢胞随伴性細胞癌
 - a. 嚢胞由来腎細胞癌
 - b. 嚢胞性腎細胞癌
 - 6) 乳頭状腎細胞癌 (papillary carcinoma)
 3. 集合管癌 (Bellini管癌, collecting duct carcinoma)
-

(「泌尿器科・病理・放射線科 腎癌取り扱い規約, 第3版」金原出版より引用)

表2 腎細胞癌での染色体・遺伝子変化

組織型	初期変化	晩期変化
淡明細胞癌	3p LOH VHL gene mutation	+ 5p, -8p, -9p, -14q p53 mutation c-erbB-1 oncogene expression
乳頭状腎細胞癌	+7, +17, -Y MET gene mutation	+12, +16, +20 -9p, -11q, -14q, -17p, -21q PRCC-TFE3 gene fusion
嫌色素細胞癌	-1	-1p, -2p, -6p, -13p, -21q, -Y p53 mutation
集合管癌	-18, -Y	-1q, -6p, -8p, -11, -13q, -21q c-erbB-1 oncogene expression

(文献7より引用)

3. 腎細胞癌の臨床的特徴

腎細胞癌では他の癌とは多少異なる特徴が認められる。それらには、偶発癌の増加、非特異的症状・所見と臨床経過との関連、腫瘍随伴症候群の存在、晩期再発などがある。

1) 偶発癌の特徴

既述したように、最近経験する腎細胞癌の半数以上はいわゆる偶発癌である。このような腎細胞癌は一般に腫瘍径が小さく、low stage, low gradeであることから、その臨床経過は比較的良好であることが示されている⁸⁾。しかし、腫瘍径が小さいがゆえに質的診断が必ずしも容易でないこともある。このような腎細胞癌の増大速度は予測可能なのか、すべての偶発癌は同様に増殖するのか、発見した際の腫瘍径と増殖速度とは関連するのか、など、癌の自然史が判明すると、治療方法の選択に有益な情報をもたらす可能性もある。Rendonら⁹⁾の報告では、増大速度はまちまちであるが、一般に遅いものが多いとされている。ただし、この報告ではすべてが組織学的に腎細胞癌と診断されている症例ばかりではないことに注意が必要である。われわれの検討では、初診時偶然発見された腎腫瘍の質的診断が困難で、一定期間経過観察され、最終的に腎細胞癌(したがって偶発癌)と組織診断された16例で腫瘍の増大速度を算出した¹⁰⁾。その増大速度は年間0.54 cm (0.10~1.35cm)であった(表3)。対照として用いた転移巣16例の増大速度と比較すると明らかに緩徐であった。しかし、初診時の腫瘍径とは相関しなかったことから、質的診断が困難な腎腫瘍では厳重な経過観察が必要であることが示唆された。このことは、偶然発見された腫瘍径の小さな腎細胞癌でも外科的治療を直ちに行い得ないような症例では、その臨床経過を十分に観察する必要性があることを示している。

表3 腎細胞癌の増大速度

	原発巣：16例 (偶発癌)	転移巣：16例
初診時 (cm)	2.0 (1.0~4.5)	1.9 (1.0~3.0)
最終時 (cm)	3.4 (1.5~6.2)	3.9 (1.6~6.0)
観察期間 (年)	2.1 (1.0~6.0)	1.0 (0.3~5.1)
増大速度* (cm/ year)	0.54 (0.10~1.35)	1.72 (0.08~7.87)
中央値(範囲) *: p=0.0159		(文献10より引用)

表4 血清 IL-6 と発熱，臨床検査所見(急性期反応物質)との関連

発熱，臨床検査所見	IL-6 (pg/ml)	
	≥10.0 (n=18)	<10.0 (n=53)
発熱 (%)	78	13
CRP mg/dl	11.7 ± 7.3	1.7 ± 2.1
% positive	99	37
α ₂ -globulin (%)	14.2 ± 3.6	10.2 ± 1.9
% elevated	61	13
赤沈 (mm/hr)	103.2 ± 50.7	29.9 ± 30.2
% accelerated	90	34

(文献12より引用)

2) 腎細胞癌における腫瘍随伴症候群と臨床経過

従来から腎細胞癌では多彩な腫瘍随伴症状・所見が出現することが知られていた¹¹⁾。例えば，赤血球増多症，高カルシウム血症，肝機能異常(Stuffer syndrome)，貧血，急性期反応物質の異常など，腎細胞癌とは直接関係しない症状・所見が出現する。これらの多くには腎細胞癌で産生されるペプチドホルモン(erythropoietin, PTH, PTH-like substanceなど)，あるいは各種のサイトカイン(interleukin-6:IL-6, GM-CSFなど)が関与していることが判明している。実際，急性期反応物質の異常は腎細胞癌から産生されるIL-6の血清レベルと相関する。われわれの検討¹²⁾では，腎細胞癌症例の血清IL-6値が発熱，C-reactive protein(CRP)，血清α₂-globulin，赤沈などの急性期反応物質の値あるいは陽性率と高い相関があった(表4)。したがって，IL-6の作用機序から考えれば，これらの異常は腎細胞癌から産生されるIL-6によるものであると考えられる。

腎細胞癌が産生するIL-6は，腎細胞癌の臨床経過を考えるうえでも重要である。腎細胞癌では，以前からいわゆるslowly growing typeとrapidly growing typeとがあることが知られており，これらのタイプと急性期反応物質の異常とが相関するとされていた¹³⁾。しかも，われわれの検討^{14, 15)}では急性期反応物質の異常は，局所進展度，リンパ節転移とともに腎細胞癌の初診時転移のない症例では再発に有意に関与する要因であり，また転移のある症例では静脈浸潤，転移巣の拡がりとともに生存率に有意に影響する因子でもある。これらの結果は，急性期反応物質の異常は腎細胞癌における臨床経過に影響する要因であり，この異常には腎細胞癌で産生されるIL-6が関与していることを明瞭に示している。したがって，腎細胞癌のrapidly growing typeは部分的にはIL-6により決定されている可能性がある。

3) 腎細胞癌の晩期再発

腎細胞癌では手術後長期間を経て再発することが知られている¹⁶⁾。術後10年以上を経て再発する確率は10%程度とされているが，晩期再発する症例の臨床所見は特定されていない。このような所見が判明すれば，術後の補助療法を行う症例も特定できる可能性がある。初診時転移がなく，術後5年以内と5年以上を経て転移をきたした症例(当科例)を比較してみると，局所進展度以外の病理組織学的な差は明らかではなかった¹⁷⁾。術後5年以内に再発する症例では，局所進展度が進行している例が多かった。しかし，術後5年以上を経て再発する症例の特徴を示唆する所見はなかった。結局，腎細胞癌では以前から指摘されているように，術後5年以上を経ても慎重な経過観察以外に再発を早期に発見する方法はないということになる。

興味あることに、いったん再発すると術後5年以内に再発した症例ではその後の経過は不良(3年および5年疾患特異的生存率：30%，23%)であるが、一方、5年以後に再発した症例のそれは比較的良好(3年および5年疾患特異的生存率：65%，49%)である。したがって、後者に対する治療として再発部位に対する外科的治療が適応となる可能性を十分考慮すべきである。

4. 腎細胞癌の治療

1) 偶然に発見された腫瘍径の小さな腎細胞癌に対する外科的治療

腎細胞癌の治療の原則は根治的腎摘除術であることに異論はない。しかし、偶然に発見された腫瘍径の小さな腎細胞癌に対しても根治的腎摘除術は必要か、という問題点が指摘されてきた。腎細胞癌に対する根治性が確保されるなら、腎機能の保持という観点からすると腎を温存するほうが望ましいことは明らかである。このような考えから、腫瘍径の小さな腎細胞癌に対する腎部分切除術を中心とした腎温存手術の可能性が検討されてきた。腎細胞癌に対する腎温存手術をまとめた成績では、1,294例の腎温存手術による疾患特異的生存率(経過観察期間24～72カ月)は80%以上で、局所再発率は4～5%以下であるとされている¹⁸⁾。表5のように腎細胞癌の腫瘍径が4 cm以下の臨床病期T1aの腎細胞癌に対する根治的腎摘除術と腎温存手術との比較検討では、疾患特異的生存率には差がないことが示されている^{19,20)}。したがって、このような結果は、腫瘍径が一定以下の癌の場合には腎温存手術も根治的腎摘除術と遜色がないことを示している。腎細胞癌に対する腎温存手術の理想的な適応は腫瘍径が4～5cm以下の癌であると考えられる。なお、従来の開放手術に限らず、腹腔鏡を用いた手術でも同様の結果が得られると推測される。

表5 腫瘍径 4 cm 以下の腎細胞癌に対する外科的治療
—腎温存 vs. 根治的腎摘除—

報告者	症例数	疾患特異的生存率	局所再発率	平均観察期間
Cleveland Clinic (1995)：腫瘍径4 cm以下				
腎温存手術	40	100%	2.2%	40カ月
根治的腎摘除術	42	97%		66カ月
Mayo Clinic (1996)：腫瘍径4 cm以下				
腎温存手術	113	92%	4.4%	44カ月
根治的腎摘除術	64	96%		61カ月

(文献19, 20より引用)

2) 転移のある腎細胞癌の原発巣の治療

転移のある腎細胞癌の原発巣に対する治療に関しては、これまでも多くの議論があった。一般的には、医学的な状態が許せば(根治的)腎摘除術を施行した症例が多いと思われるが、その根拠は必ずしも明確ではなかった²¹⁾。最近、このような症例に対し腎摘除術後にinterferonを投与した場合と腎摘除術を施行しないでinterferonを投与した場合の比較試験の結果が報告された²²⁾。それによると、腎摘除術を施行したほうに生存率の延長が認められるという結果であった。これは、これまでの泌尿器科医の印象を裏付けるものであり妥当なものと考えられる。ただし、転移のある症例すべてが腎摘除術の適応になるわけ

ではなく、慎重な症例選択は欠かせない。

3) 腎細胞癌の転移に対する治療

腎細胞癌の転移巣に対する非外科的治療における最近の進歩は乏しい。従来のinterferon, interleukin-2のそれぞれ単独あるいは両者併用の効果に関しては、CR率が5~10%, PR率が10~15%で両者を合わせても15~25%に過ぎない。この割合はここ数年変化がない²³⁾。したがって、これまでとは全く機序を異にする治療法の開発が望まれている。遺伝子治療もその一つではあるが、現時点ではその効果は確立されていない。最近, allogenicな末梢血幹細胞を移植するいわゆるミニ移植が腎細胞癌の転移巣に有効であると報告されている²³⁾。この治療では約半数の症例で転移巣の消失が得られたとされている。実際には, graft vs. host reactionとgraft vs. tumor reactionとの境界がきわめて狭く治療は簡単ではないが、今後の検討が待たれる治療法である。

まとめ

腎細胞癌の発生機序の一部は分子生物学的な検討で明らかになった。また、腎温存術式も腎細胞癌の一部では確立された感がある。しかし、転移巣に対する治療は依然として困難で、これまでとは異なった機序の治療法が必要とされている。

文 献

1. Marumo K, Satomi Y, Miyao N, et al. The prevalence of renal cell carcinoma: a nation-wide survey in Japan in 1997. *Int J Urol* 2001; 8: 359-65.
2. Aso Y, Honma Y. A survey on incidental renal cell carcinoma in Japan. *J Urol* 1992; 147: 340-3.
3. Walker C. Molecular genetics of renal carcinogenesis. *Toxicol Pathol* 1998; 26: 113-20.
4. 石川 勲. 透析患者にみられる腎細胞癌の現況. *透析会誌* 2000; 33: 181-8.
5. Stoerkel S, Eble JN, Adlakha K, et al. Classification of renal cell carcinoma: workshop No. 1. *Cancer* 1997; 80: 987-9.
6. Ohnishi T, Oishi Y, Yamada S, et al. Prognostic implications of histological features in patients with chromophobe cell renal carcinoma. *Br J Urol* 2002; 90: 529-32.
7. Zambrano NR, Lubensky IA, Merino MJ, et al. Histopathology and molecular genetics of renal tumors: toward unification of a classification system. *J Urol* 1999; 162: 1246-58.
8. Tsukamoto T, Kumamoto Y, Yamazaki K, et al. Clinical analysis of incidentally found renal cell carcinomas. *Eur Urol* 1991; 19: 109-13.
9. Rendon RA, Stanietzky N, Panzarella T, et al. The natural history of small renal masses. *J Urol* 2000; 164: 1143-7.
10. Oda T, Miyao N, Takahashi A, et al. Growth rates of primary and metastatic renal lesions of renal cell carcinoma. *Int J Urol* 2001; 8: 473-7.
11. Gold PJ, Fefer A, Thompson JA. Paraneoplastic manifestation of renal cell carcinoma. *Sem Urol Oncol* 1996; 14: 216-22.
12. Tsukamoto T, Kumamoto Y, Miyao N, et al. Interleukin-6 in renal cell carcinoma. *J Urol* 1992; 148: 1778-82.
13. 里見佳昭. 腎癌の治療の現況と今後の課題. *日泌尿会誌* 1990; 81:1-12.
14. 高橋 敦, 熊本悦明, 塚本泰司, 他. 腎細胞癌の再発に關与する因子の検討. *日泌尿会誌* 1992; 83: 59-65.
15. Miyao N, Oda T, Shigyo M, et al. Pre-operatively determined prognostic factors in metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 1997; 31: 292-6.

16. Franklin JR, Figlin R, Beldegrum A. Renal cell carcinoma: basic biology and clinical behavior. *Sem Urol Oncol* 1996; 14: 208-15.
17. Uchida K, Miyao N, Masumori N, et al. Recurrence of renal cell carcinoma more than 5 years after nephrectomy. *Int J Urol* 2002; 9: 19-23.
18. Novick AC, Campbell SC. Renal tumors. In: Walsh PC, et al.(eds) *Campbell's Urology*, 8th ed, Saunders: Philadelphia, 2002; 2672-730.
19. Butler BP, Novick AC, Miller DP, et al. Management of small unilateral renal cell carcinomas: radical versus nephrectomy-sparing surgery. *Urology* 1995; 45: 34-40.
20. Lerner SE, Hawkins CA, Blute ML, et al. Disease outcome in patients with low stage renal cell carcinoma treated with nephron sparing or radical surgery. *J Urol* 1996; 155: 1868-73.
21. Mickish GHJ. Principles of nephrectomy for malignant disease. *Brit J Urol International* 2002; 89: 488-95.
22. Flanigan RC, Salmon SE, Blunmenstein BA, et al. Nephrectomy followed by interferon alpha-2b compared with interferon alpha-2b alone for metastatic renal cell cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 1655-9.
23. Motzer RJ, Russo P. Systemic therapy for renal cell carcinoma. *J Urol* 2000; 163: 408-17.
24. Childs R, Chernoff A, Contentin N, et al. Regression of metastatic renal-cell carcinoma after nonmyelablative allogenic peripheral-blood stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2000; 343: 750-8.