

特集 泌尿器科学の最前線

腎細胞癌治療の最前線

昭和大学医学部泌尿器科学講座

森田 順 松井 祐輝 小川 祐
中里 武彦 押野見和彦 直江 道夫
富士 幸蔵 小川 良雄

公益財団法人東京都保健医療公社荏原病院泌尿器科
佐藤 直也

はじめに

腎臓とは、ちょうどソラマメのような形をしていると例えられる。長径10 cm超であり、左右にそれぞれ1つずつ存在している腹部臓器である。腹部といっても、腸管などを有する腹膜内と背側との間にある後腹膜腔に存在している。血液を濾過し尿を生成することをはじめ、血圧バランスの維持や造血ホルモンを産生するなど生命維持には欠かせない臓器である。この成人の腎臓を原発に発生する悪性腫瘍が腎細胞癌である。

その特徴として、ここ何年かを見ても臨床面、特に治療法において目まぐるしく変化してきている領域と言える。治療の基本となる手術療法においては、低侵襲治療時代の変化とともに従来の開腹手術からミニマム創手術、そして、腹腔鏡手術への変遷が進んでいる。泌尿器科領域でも10年以上前よりいち早く腹腔鏡技術認定医制度が導入されたが、現在でも腎摘除術が認定基準の中心となっており、この普及を急速に押し進めることとなった。また、以前は腎を一塊に摘出する腎摘除術が行われていた症例も、昨今の4 cm以下の小径腎腫瘍の増加と共に、腎機能温存の観点から可能な限り腎部分切除術が施行されるようになり、腎摘除術との比較や術式の選択などさまざまな議論が行われてきている。泌尿器科では2012年よりロボット支援下手術（ダ・ヴィンチ）が前立腺癌で保険適応とされてから急速に普及しているが、腎部分切除術もロボット支援下手術で行われ始めている。本稿執筆時にはまだ保険収載は

なされていないが、今後実現に至れば急速にロボット支援下腎部分切除術が広まっていくものと考えられる。このように手術領域だけでみても、その切除法、デバイスと大きな変化を遂げてきている。

また、進行性、転移性腎細胞癌に対しては、薬物療法が治療の中心となってくる。この薬物療法に目を向けると、これまで中心を担ってきたインターフェロンを中心とする免疫療法は現在も施行されていることに加え、2008年より本邦でも認可された分子標的治療薬が治療の中心となってきた。ソラフェニブ、スニチニブをはじめ、現在本邦では6剤が使用可能になってきているが、その使用法、逐次療法を含めさまざまな議論や検討がなされ、治療成績の向上が期待されている。さらに現在、腫瘍免疫機構に対する免疫抑制分子をブロックする新規の分子抗体薬などの適応が実現に近づいてきており、こうした新規の免疫療法と既存の免疫療法、分子標的薬治療との組み合わせにより腎細胞癌の薬物治療に対する新たな可能性が期待されてきている。

高齢化社会の急速な進行とともに高齢でさまざまな合併症を抱えた腎細胞癌患者の増加も予測される。こうしたリスクを抱える腎細胞癌患者に対する治療としてラジオ波焼灼療法や凍結療法といった低侵襲治療も注目されている。

本稿では、腎細胞癌における最近の知見を中心に述べた後、治療の現状と今後の展望を中心に総説する。

表 1 腎実質の上皮性腫瘍

1) 悪性	
淡明細胞型腎細胞癌	Clear cell renal cell carcinoma
多房嚢胞性腎細胞癌	Multilocular clear cell renal cell carcinoma
乳頭状腎細胞癌	Papillary renal cell carcinoma
嫌色素性腎細胞癌	Chromophobe renal cell carcinoma
集合管癌 (Bellini 管癌)	Carcinoma of the collecting ducts of Bellini
腎髄質癌	Renal medullary carcinoma
Xp11.2 転座型腎細胞癌	Xp11.2 translocation carcinomas
神経芽腫随伴腎細胞癌	Carcinoma associated with neuroblastoma
粘液管状紡錘細胞癌	Mucinous tubular and spindle cell carcinoma
腎細胞癌, 分類不能型	Renal cell carcinoma, unclassified
2) 良性	
乳頭状腺腫	Papillary adenoma
オンコサイトーマ	Oncocytoma
Appendix (付記)	
透析関連腎腫瘍	Dialysis-related renal tumors
後腎性腺腫	Metanephric adenoma
紡錘細胞型腎細胞癌	Spindle cell renal cell carcinoma

腎細胞癌について

腎細胞癌は、2002 年の調査によると年齢調整罹患率は、人口 10 万人あたり男性 8.2 人、女性 3.7 人であり、男女比は 2:1 程度と言われている。2010 年の統計では、腎細胞癌における年間死亡数は、男性 2,700 人、女性 1,300 人と癌死亡者全体の 1%であり、罹患者では 1 万人を超え、癌全体の罹患者の 2%を占めるとされている。年齢別では、40 歳以降、60～70 歳代に好発する。

成人の腎臓に発生する癌の代表的なものは、腎細胞癌と腎盂癌が挙げられ、小児に多く発生するものとしてはウィルムス腫瘍が挙げられ、これとは区別される。腎細胞癌は、腎臓の尿細管上皮細胞が癌化して起こるものであり、尿路上皮である腎盂が癌化する腎盂癌は尿路上皮癌として、同じ腎臓にできたものではあるが区別される。

腎細胞癌の初発症状は、ほとんど認められないことが多く、昨今の画像診断や検診の発達、普及に伴い偶発的に発見される腫瘍が多くを占めるようになっていく。その割合は 70～80%にものぼると言われており、当施設の腎細胞癌患者を見渡しても 70%を占めていた。この偶発癌の増加は腫瘍サイズ

がより小さく、low stage で発見される腫瘍の割合が増えてきていることも示している。さらにこれは、症状が出にくい癌が多いとされる泌尿器科領域を見回してもことさら症状が出にくいことを示しているとも言える。

腎癌の危険因子としては、喫煙歴や肥満などが言われているが、明確なものは明らかではない。一方で、VHL 癌抑制遺伝子の変異が認められる常染色体優性遺伝の von Hippel-Lindau (VHL) 病や、遺伝性乳頭状腎細胞癌や Birt-Hogg-Dube 症候群などの遺伝性要因が明らかなものもある。また、近年本邦でも末期腎不全による血液維持透析患者が増加傾向にあるが、これら長期の透析患者に後天性嚢胞性腎疾患が発生し、腎細胞癌が発生してくることも認められている¹⁾。

腎細胞癌の分類、診断

腎臓にはさまざまな腫瘍が生じうるが、ほとんどが腎実質の上皮性に生じるものであり、2011 年の腎癌取り扱い規約では、表 1 のような分類となっている²⁾。

淡明細胞型腎細胞癌が組織型では最も頻度が高く、全体の 70～80%を占める。肉眼的には腎皮質を主体に増殖し、断面は黄色ないし黄白色調を呈す



図 1 腎細胞癌の典型的な造影 CT 所見（左腎細胞癌）

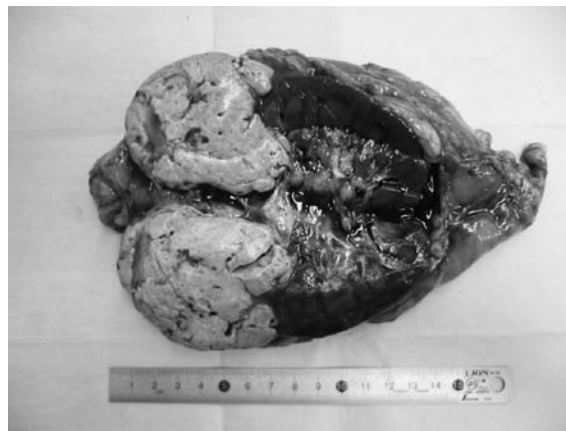


図 2 腎細胞癌の摘除標本（淡明細胞癌）

るのが特徴である。通常は境界が明瞭で偽被膜を有している。組織学的には、繊細な血管網を背景に淡明ないしは好酸性な細胞質を有する腫瘍細胞が胞巣構造や腺管構造、あるいは嚢胞形成などを伴って増殖する（図 1, 2）。また、表に挙げられたもの以外で腎細胞癌と鑑別すべき疾患としては、単純性腎嚢胞をはじめとする嚢胞性腎疾患や腎血管筋脂肪腫（AML）、腎盂腫瘍、肉腫、膿腎症などが挙げられる。

腎細胞癌の症状は、“ほとんどない”というのが実情である。それは検診などで発見される小径の腎細胞癌の割合が増加していることにも起因している。しかし、進行すれば、血尿や腫瘍としての触知、背部痛などが出てくることもある。また、転移し、肺症状や骨痛、頭部症状で発見される症例もまれに見受けられる。進行性腎細胞癌では、腫瘍から産生されるさまざまな炎症性サイトカインなどにより、発熱や倦怠感、体重減少が見受けられることもあり、検査所見では、高カルシウム血症や貧血、血小板増加などを示すこともある。腎細胞癌でも症状のある癌は一般的に予後不良であり、検診などで早期に発見することがより重要なことが伺える。

腎細胞癌の診断には、今も昔もやはり画像診断が最も重要であることは変わらない。その中でも造影剤を用いた dynamic CT が最も有用である。造影剤アレルギーや腎機能低下が認められる際には MRI が施行されることもある。腎細胞癌が発見される過程としては、他科での画像検索や検診における超音波といったスクリーニング検査が多い。また、尿潜血からの検索や肉眼的血尿などの症状に対

する検索なども挙げられる。いずれの場合でも造影 CT もしくは MRI により最終的に画像診断をしていくことになる。現時点では明らかに有用となる腫瘍マーカーはないため、画像診断がその後の治療方針を決める上で最も重要であると言える。また、転移性病変としては、肺が半数以上と最も多く見られるため、Staging 目的に胸部 CT を行う必要がある。骨病変や脳病変は確率も低く、骨病変における診断能も溶骨性変化で乏しいため、骨シンチグラフィや脳 CT は症状が伴わなければ必ずしも必要なわけではない。

治療の根底となっている手術の適応基準を判断するために、諸検査で全身状態や合併症を検索して行くことは重要である。またそれと同時に、腎細胞癌患者では Performance Status (PS) の評価は重要である。日本では、ECOG-PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status)（表 2）がよく用いられており、Karnofsky Performance Status (KPS) も用いられている。実際に PS が悪いと治療成績が劣るといった報告やそれ自体が予後予測因子となることが多く示されている³⁾。

診断の中で話題になるのが、腎生検の是非である。腎生検に関しては、以前は禁忌とまで言われていたが、最近では、ラジオ波などの局所療法や分子標的治療薬の導入などに伴い、小径腎癌から転移性腎癌まで含め、治療前に診断をつけるという観点から症例によっては選択されるようになってきている。生検の合併症としては、出血と腫瘍の播種が最も懸念される。出血に関しては最近の報告では 1%

表 2 ECOG の Performance Status

Grade	一般状態
0	全く問題なく活動できる。発症前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。(例：軽い家事、事務作業。)
2	歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の 50% 以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の 50% 以上をベッドか椅子で過ごす。
4	全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドか椅子で過ごす。

表 3 TNM 分類をもとにした病期分類の概略

I	腫瘍の最大径が 7 cm 以下で腎に限局する腫瘍
II	腫瘍の最大径が 7 cm を超えるが、腎に限局する腫瘍
III	静脈内腫瘍血栓や所属リンパ節転移を伴うが Gerota 筋膜を越えたり、遠隔転移のない腫瘍
IV	Gerota 筋膜を越えて腎外に浸潤したり、遠隔転移を認める腫瘍

前後であり、仮に動静脈瘻を伴っても塞栓術で対応可能である。また、播種に関しては、穿刺に伴う腫瘍の播種が 0.01% と非常に稀であることも報告されてきている⁴⁾。摘出検体の数%に良性疾患を認めるのも確かではあるが、全例で腎生検を行う必要はない。腎部分切除術も広く行われてきていることから、画像診断での非典型型例や局所療法を施行する例、経過観察をする例などに絞って今後も施行されていくものと思われる。

腎細胞癌でも TNM 分類やそれに基づいた病期分類が用いられている。表 3 に TNM 分類を基にした臨床病期分類 (Stage) を示している。一般的に腎に限局した II 期までの 5 年生存率は 80% 以上あると言われている。同様に、静脈内腫瘍血栓を伴うものや所属リンパ節転移を認める III 期では、50～60% 前後、遠隔転移を認める IV 期では 20～30% と言われている⁵⁾。これは、他癌腫よりも経過は良好と言えるかもしれないが、小径癌、限局癌、早期癌であっても、術後長期間の経過で再発や転移を認めることがあるのも見逃せない点である。

腎細胞癌の治療

冒頭でも述べたように、腎細胞癌はここ何年かを見ても、手術方法の変遷や分子標的治療薬の導入など治療法が目まぐるしく変化してきている。しかし、以前から変わらないことは、“取れるものは取る”といった外科的摘除が腎細胞癌治療の主体であることには変わりがない。治療の選択には、まず非転移性腫瘍か転移性腫瘍かで大きく分かれる。概略を図 3 に示した。

1. 非転移性腫瘍

外科的治療が最も効果的であり、以前から根治的腎摘除術が広く行われてきた。根治的腎摘除術とは、腎周囲脂肪、同側副腎も含め腎を一塊として摘除し、所属リンパ節も郭清するというのが治療の基本と考えられていた。しかし、現在では、術前にリンパ節転移の認められる Stage III や浸潤性ではあるが遠隔転移を認めない Stage IV に対して周囲合併切除を含めて広義の根治的腎摘除術が施行されているものの、大部分を占める Stage II 以下の腫瘍に対してはそこまでは行われていない。リンパ節郭清は、画像上明らかなリンパ節腫大がある場合を除き、その治療的意義は証明されてなく、施行頻度が減少しているのが現状である⁶⁾。また、副腎の摘除に関しても、その摘除が予後改善に寄与しないという報告も多く、現状では全例に施行されるわけではなく、画像上明らかに直接浸潤を認める腫瘍に対してのみ行われるようになってきている⁷⁾。

そして、外科的治療で最も大きく変わってきたことは、根治的腎摘除術に換わり、腎部分切除術が広く行われるようになってきたことが挙げられる。これは、腎摘除術後の腎機能悪化への懸念や慢性腎臓

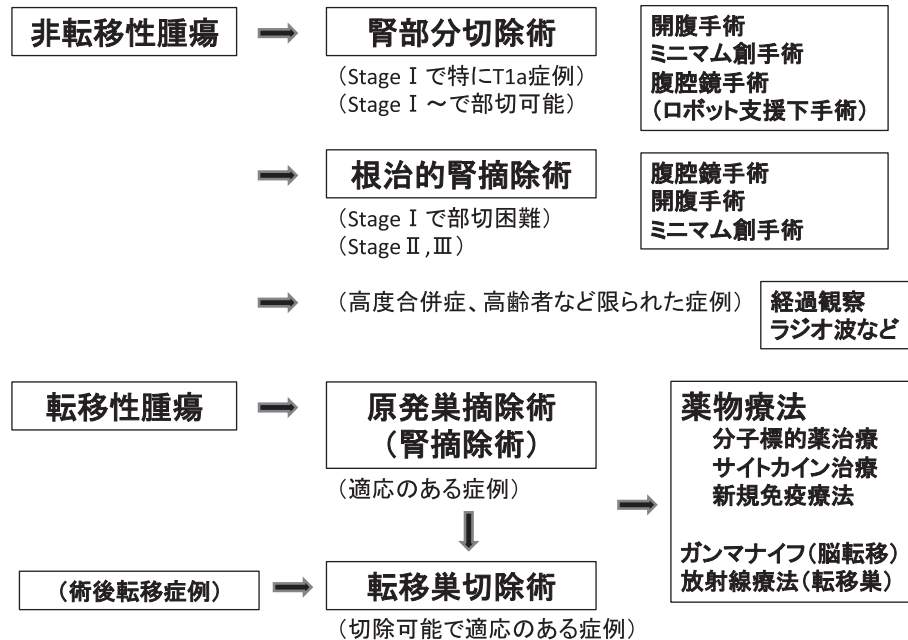


図 3 腎細胞癌の治療戦略

病（CKD）の概念の普及により腎機能温存の機運が高まったことが関与している。もちろん、腎部分切除術における制癌性が根治的腎摘除術と変わっていないことが示されるようになったことも大きく関与している⁸⁾。現在、Stage I における 4 cm 以下の T1a 腫瘍に対しては、可能な限り腎部分切除術が行われ、7 cm 以下の T1b 腫瘍に対しても可能であれば施行が考慮されている。しかし、完全に埋没している腫瘍や腎門部に存在する腫瘍ではこの限りではなく、症例ごとに判断される。以上を踏まえ、現在は、7 cm 以下の Stage I 腫瘍に関しては、可能な限り腎部分切除術が施行され、Stage I の一部や Stage II 以下の腫瘍に対しては、腎と周囲脂肪組織を一塊として摘除する根治的腎摘除術が標準術式になってきている。

また、小径腎細胞癌に関しては、腫瘍増大速度も遅く、転移、進行する確率も 1～2%であることから、経過観察を行い、増大傾向が見られてから外科的介入を行ってもよいという報告も見られる⁹⁾。よって、手術に対して高度な合併症を示す患者や高齢者に対しては経過観察も選択肢の一つとなり得る。同様に、凍結療法やラジオ波焼灼術（RFA）に代表される局所治療も、手術療法に比べて低侵襲であることから、そのような背景のある限られた患者さん

への選択肢ともなり得る。

2. 転移性腫瘍

転移巣を有する腎細胞癌患者に対しては薬物治療が基本になる。その前に患側腎を摘除すべきかどうかは議論の多い所である。しかし、以前インターフェロン治療において、腎摘除術を施行した群の成績が良好であったことから、現在では、PS が良好であり、腎摘除術が可能な症例に対しては推奨されている¹⁰⁾。分子標的薬時代になり、大規模な試験の結果が待たれるところではあるが、同様な傾向が見られており、同様に推奨される傾向がある。逆に PS が悪い症例や高齢者、脳転移症例などではその意義が低いと報告されており、その施行には慎重な判断を要することになる¹¹⁾。また、転移巣に対する外科的治療も同様に、PS が良好で切除可能な場合には転移巣に対する外科的切除術が考慮される。

1) 腎細胞癌に対する手術療法

腎細胞癌に対する根本的となる治療法であり、最近では、T1a（腫瘍径 4 cm 以下）以下の小径腎癌、あるいはそれ以上でも切除可能部位であれば、基本的には腎部分切除術を施行している。腎部分切除術では、開腹手術が基本とされていたが、腹腔鏡手術の普及と向上により、現在は腹腔鏡手術でも施行されている。これまでの報告では、制癌効果に関しても

表 4 本邦で使用可能な分子標的治療薬（腎細胞癌）

	一般名	製品名
TKI 製剤	sorafenib（ソラフェニブ）	ネクサバール
	sunitinib（スニチニブ）	スーテント
	axitinib（アキシチニブ）	インライタ
	pazopanib（パゾパニブ）	ヴォトリエント
mTOR 阻害薬	everolimus（エベロリムス）	アフィニトール
	temsirolimus（テムシロリムス）	トーリセル

根治的腎摘除術と同等以上であるという報告がほとんどであり、また、腎機能も温存できる点から今後さらに腎部分切時術の適応は増加していくものと思われる。さらに、泌尿器科領域では、近年ダ・ヴィンチを用いたロボット支援下手術が根治的前立腺全摘除術で広く行われている。ロボット支援下手術による腎部分切除術に関しては、本稿執筆時点では保険未収載であり（巻頭言によれば最近、保険収載された：編集部注）、一部施設のみでの施行にとどまる。しかし、これまでの術式と同等以上の手術成績の報告もあり、低侵襲な面から今後の適応拡大により普及していくことも予想される。

そして、T1b（腫瘍径 4 cm を越える）以上の Stage I 症例、Stage II、III の症例には、根治的腎摘除術の良い適応となる。根治的腎摘除術は、最近ではほとんど腹腔鏡下手術で行われている。従来の開腹手術に比べて低侵襲であり、入院期間の短縮も図れ、かつ治療成績も開腹手術と遜色ないことがさまざまな文献により証明されている。泌尿器領域における腹腔鏡技術認定制度の標準術式となっており、安全に施行できるような体制も取られている。

また、腹腔鏡時代に入りつつある現在でも、Stage II の巨大な腫瘍や Stage III、特に腫瘍塞栓を伴うものに関しては、開腹手術による腎摘除術を施行しており、開腹による根治的腎摘除術が標準治療であることには変わらない。さらには最初から外科的摘除が困難な巨大な浸潤性腫瘍や下大静脈塞栓を伴う腫瘍に対して、後に述べる分子標的治療薬を併用し、腫瘍縮小効果を得てから開腹腎摘除術を行うという方法も行われている。

また、腎癌診療ラインにも明記されているが、全身状態や合併症のため根治的手術が困難な比較的小

さな腎細胞癌患者に対する治療としてラジオ波焼灼療法や凍結療法といった低侵襲治療も注目されている¹²⁾。ラジオ波焼灼療法（RFA）は、主に経皮的に細い電極針を腫瘍組織に刺入し電磁波を流すことで腫瘍組織内の温度を上げ、腫瘍を凝固、壊死させる治療法である。また、凍結療法（cryoablation）は保険収載されている治療法でもあるが、RFA 同様にイメージガイド下に針を穿刺し、特殊な装置を用いて腫瘍組織の冷却、凝固ならびに解凍を繰り返すことで腫瘍細胞を破壊していく治療法である。両者とも主に 4 cm 以下の小径な腫瘍に施行されており、有用性も徐々に示されてきている。昨今の高齢化社会の急速な進行とともに高齢でさまざまな合併症を抱えた腎細胞癌患者の増加も予測される。今後の症例蓄積や長期治療成績、施設、設備の普及が期待される場所である。

2) 腎細胞癌に対する薬物治療

(1) 分子標的治療薬

初発診断時のおおよそ 3 分の 1 程度に転移性病変が存在し、また、それ以外でもさらに 4 分の 1 程度で後に転移性病変が出現するとされている¹³⁾。これまで、転移性腎細胞癌に対する治療法は、長らく IFN- α や IL-2 といったサイトカインを中心とする免疫療法が担っていた。その奏効率は 20% 程度であり、予後の悪いものであったが、本邦でも 2008 年より分子標的治療薬が導入され、転移性腎細胞癌に対する薬物治療は大きな変遷を迎えた。

作用機序によって 2 種類に大別され、現在本邦で使用可能な 6 剤を表 4 に示す。癌細胞や血管内皮細胞に発現する血管内皮増殖因子（vascular endothelial growth factor：VEGF）や血小板由来増殖因子（platelet derived growth factor：PDGF）受容体のチロシ

表 5 分子標的治療薬の選択

	設定	治療	オプション	
ファーストライン治療 (未治療患者)	favorable リスク	スニチニブ	IFN- α	高用量 IL-2
	intermediate リスク	パゾパニブ	ソラフェニブ	
	poor リスク	テムシロリムス スニチニブ	ソラフェニブ	
セカンドライン治療 (前治療が無効)	サイトカイン抵抗性	ソラフェニブ	スニチニブ	IFN- α
		スニチニブ	ソラフェニブ	IL-2
		パゾパニブ	テムシロリムス	
	TKI 製剤抵抗性	アキシチニブ エベロリムス		
	mTOR 阻害薬抵抗性	no data	アキシチニブ	スニチニブ
サードライン治療		no data	(前治療で使用していない薬剤)	

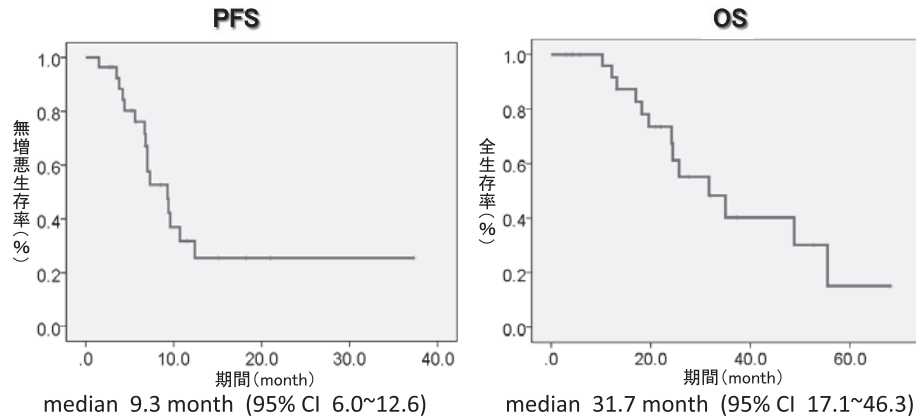


図 4 当院で施行したスニチニブの治療成績 (全 34 例)

ンキナーゼを阻害し、腫瘍血管の新生、増殖を抑制する薬剤が TKI 製剤と言われる。また、もう 1 つは癌細胞内の代謝経路における mammalin target of rapamycin (mTOR) を阻害することにより癌細胞の増殖を直接抑制する mTOR 阻害薬が挙げられる。分子標的治療薬をどのように使用して行くかは現在までもさまざまな議論がなされてきているが、当院では諸報告をもとに表 5 のようなアルゴリズムで薬剤を使用している。

まず、ファーストライン治療であるが、現在は治療効果の最も高いと考えられるスニチニブを使用する傾向が高くなってきている。効果としては、無増悪生存率 (PFS) の中央値が 11 か月と IFN- α の 5 か月に比べ有意に延長したことが報告されて以来、

さまざまな良好な報告がなされ、当院でも同様な治療成績が認められている¹⁴⁾(図 4)。最近では、投与初期にいかに腫瘍縮小効果を得ることがその後の予後に影響してくるという報告がなされたことから、投与初期に効果の高い薬剤を長期に使用して行くことが重要であると思われる。

分子標的治療薬は有害事象も多く、各薬剤においてもさまざまな Profile を示すのが特徴である。スニチニブにおいては、血小板減少、好中球減少といった血球異常をはじめ、高血圧、消化器症状、手足症候群、甲状腺機能低下症などが挙げられる。時には、消化管出血や皮膚症状として多形紅斑といった重篤な有害事象が見られることもある。4 週間毎日経口投薬後に 2 週間休薬という 1 サイクルを標準

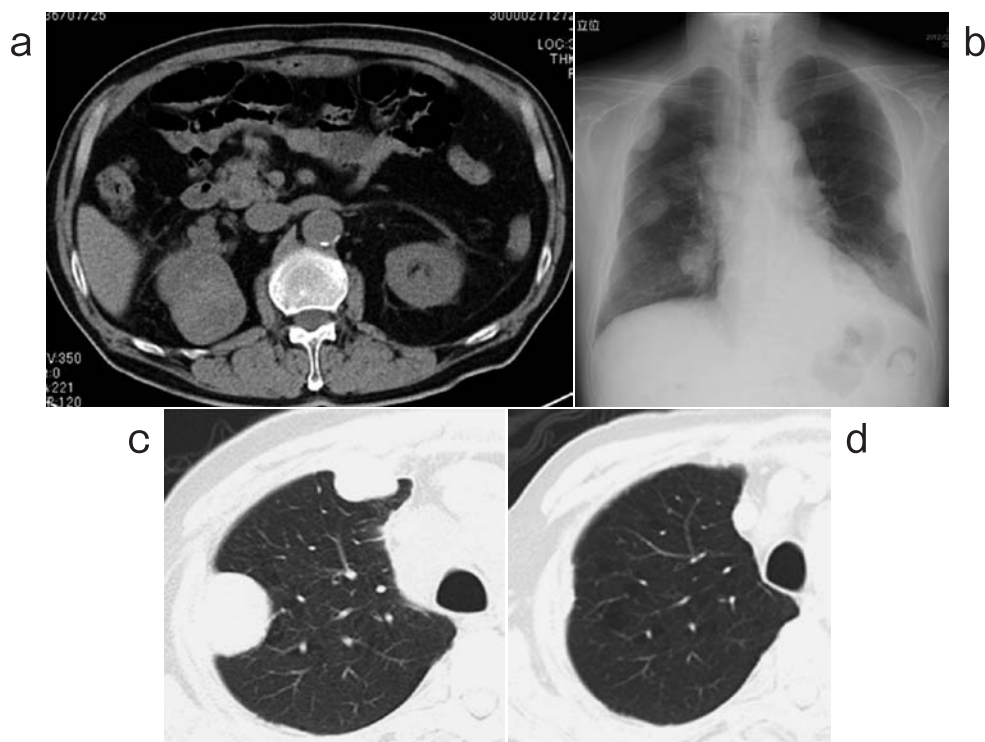


図 5

a: CT 所見 (右腎細胞癌) b: 胸部 Xp 所見 (多発肺転移)
c: 胸部 CT (投与前) d: 胸部 CT (投与後)

治療とするが、最近では2週間投薬、1週間休薬というように投薬パターンを工夫することで有害事象の軽減、ひいては長期投薬の継続、治療効果の改善に繋がってきている。

また、同じくファーストラインに使われるソラフェニブは、本邦で最初に使用可能となった薬剤であり、現在では、高齢者や腎機能低下患者、スニチニブが投与できない症例などに投与されることが多くなっている。同様に TKI 製剤で最も新しく認可されたパゾパニブは、スニチニブとの非劣性も認められており、今後に期待が持てる薬剤である。

ただし、分子標的薬にも、いつかは効かなくなる可能性があり、その際にはセカンドライン治療以降を考えて行くことになる。逐次療法 (sequential therapy) とも言われるが、前治療に耐性を示し PD となった時点や、許容できない有害事象が認められた時が、次の治療を考えるうえでの主なターニングポイントとなる。セカンドライン治療として、代表的なものとしては、TKI 製剤であるアキシチニブや mTOR 阻害薬であるエベロリムスが挙げられる。

また、mTOR 阻害薬の一つであるテムシロリムスは、poor risk 症例に対するファーストライン治療として推奨されており、他剤と違って唯一の注射剤であり、標準治療で週1回の点滴治療となっている。

分子標的治療薬は、これまでの転移性腎癌の治療成績を向上させてきており、当院でも全症例の80%以上に Stable Disease (SD) 以上の効果を認めている。しかし、長期の効果継続、あるいは完全寛解 (CR) を得ることは限られた症例のみとなるのが現状である。中には、分子標的薬で CR を得た症例や縮小を得てから摘除術を行い、長期の効果を得ている症例も見受けられる。現状では状況ごとに判断しながら一番効果があり、長期投与できる薬剤を適宜選択していくことになるが、今後は症例ごとにあったバイオマーカーを確立していくことが期待される。

実際に分子標的治療薬を用いた当院での症例を1例紹介する。

症例：75歳男性。

主訴：胸部 Xp で異常陰影を指摘。

既往歴：拡張型心筋症，うっ血性心不全。

現病歴：内科通院中の Xp で多発肺腫瘍を認め，その後の CT で右腎癌を指摘され受診。

右腎癌をはじめ，多発肺転移，対側副腎転移，腓頭部転移を認めた（図 5a, b）。

経過：腹腔鏡下右腎摘除術施行。

病理組織学的結果；Clear cell carcinoma, G2, pT1bN0M1。

原発巣摘除後，多発転移に対して分子標的治療薬導入。

MSKCC 分類の Poor risk group であり，テムシロリムス投与開始。

投与 3 回目で食欲不振，腎機能障害などを認め，投与中止。

その後，セカンドラインとしてアキシチニブ内服開始。

食欲低下，下痢，高血圧などは認めるも，外来にて継続投与可能。

6 か月目には，肺転移の明らかな縮小を認めた（図 5c, d）。

その後も，副作用による休薬は認めたが，2 年以上独歩で外来通院できた。

最終的には，再度増大傾向を示し，無増悪再発期間（PFS）は 21 か月であった。

27 か月目には Best supportive care（BSC）に移行した。

症例要旨：初診時で既に多発転移巣を認めており，これまでは主にインターフェロン α を中心とした免疫療法が施行されていたが，その効果は乏しかった。しかしこの症例では，PS1 以下と保たれていることもあり，まずは手術療法を選択し，原発巣を摘除した。そして，その後転移巣に対して分子標的治療薬の導入となった。ファーストラインとしてテムシロリムスを投与するも有害事象による継続困難となり，すぐにセカンドラインとしてアキシチニブ投与の逐次療法を行った。この薬剤における投与量の調節は難しいが，有害事象を抑えることにより長期投与が可能であり，また早期から縮小効果も認め，結果として 2 年以上，QOL を保ちながら外来通院することができたという症例である。

（2）腎癌の免疫療法

IFN- α や IL-2 が用いられるサイトカイン療法は，分子標的治療薬以前は，長らく腎細胞癌の薬物療法を

支えてきた。その奏効率は 20% 程度と低いものの，数% で CR や長期奏効例があることや，日本人での良好な効果が示されていることから，現在でも肺単独転移症例や PS 良好例などには用いられることも多い¹⁵⁾。

そして，腎癌薬物領域でこれから最も話題になってくる治療が，腫瘍免疫において抑制的に働く免疫チェックポイント分子に対する分子標的治療薬である。人間の体は，本来免疫によって守られており，これは腫瘍免疫でも同様である。樹状細胞が癌抗原を認識するとその情報を細胞傷害性 T 細胞に伝達し，その T 細胞が癌細胞を攻撃する。しかし，癌細胞は免疫抑制分子である PD-L1 分子を細胞表面に発現しており，T 細胞表面に発現している PD-1 分子と結合することで T 細胞による免疫攻撃から逃避することができる。こうした免疫を抑制するシグナル「PD-1 / PD-L1 経路」をブロックする PD-1 や PD-L1 に対する分子標的抗体が注目されてきている。

ニボルマブ（nivolumab）は，完全ヒト型抗 PD-1 抗体であり，悪性黒色腫や非小細胞肺癌，腎細胞癌でその効果が認められてきた。本邦でも 2014 年 7 月に進行性悪性黒色腫において承認され，進行性腎細胞癌に対しては，2015 年 11 月に米国 FDA で承認され，本邦でも実現が待たれているところである。また，「PD-1 / PD-L1 経路」以外にも免疫抑制に働く分子は存在しており，細胞傷害性 T 細胞表面に発現する CTLA-4 もその 1 つである。抗 CTLA-4 抗体であるイピリムマブ（ipilimumab）は，ニボルマブ同様，米国では進行性悪性黒色腫の治療に用いられており，腎細胞癌においてもその有効性が示されている。腎細胞癌では，ニボルマブ単独では 27% であった奏効率がこのイピリムマブを併用することで 40% 以上になることも示されている^{16, 17)}。免疫チェックポイント阻害薬はこれまでの分子標的治療薬に比べて，長期の効果も期待されており，さらに副作用も軽微である。今後，こうした薬剤に加えて既存の分子標的薬など他の治療法との組み合わせなどでさらに効果を高めて行くことが期待されており，さまざまな検討がなされている。

また，癌ワクチン療法なども試験が進行しており，新しい免疫療法は腎細胞癌治療のトピックスとなつてきている。

おわりに

今後も腎細胞癌患者は増加していくものと思われる。高齢者も増加し、症例ごとにあった治療法が求められる。手術療法、薬物療法とも常に変化し続けており、今後もさらなる研究や成果の報告が求められる分野である。

文 献

- 1) Neuzillet Y, Tillou X, Mathieu R, *et al.* Renal cell carcinoma (RCC) in patients with end-stage renal disease exhibits many favorable clinical, pathologic, and outcome features compared with RCC in the general population. *Eur Urol.* 2011; **60**:366-373.
- 2) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会, 日本放射線学会編. 泌尿器科・病理・放射線科腎癌取扱い規約. 第4版. 東京: 金原出版; 2011.
- 3) Choueiri TK, Xie W, Kollmannsberger C, *et al.* The impact of cytoreductive nephrectomy on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor targeted therapy. *J Urol.* 2011; **185**:60-66.
- 4) Volpe A, Kachura JR, Geddie WR, *et al.* Techniques, safety and accuracy of sampling of renal tumors by fine needle aspiration and core biopsy. *J Urol.* 2007; **178**:379-386.
- 5) DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA, *et al.* DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles and practice of oncology. 8th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
- 6) Blom JH, van Poppel H, Marechal JM, *et al.* Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. *Eur Urol.* 2009; **55**:28-34.
- 7) Weight CJ, Kim SP, Lohse CM, *et al.* Routine adrenalectomy in patients with locally advanced renal cell cancer does not offer oncologic benefit and places a significant portion of patients at risk for an asynchronous metastasis in a solitary adrenal gland. *Eur Urol.* 2011; **60**:458-464.
- 8) Gilbert SM, Russo P, Benson MC, *et al.* The evolving role of partial nephrectomy in the management of renal cell carcinoma. *Curr Oncol Rep.* 2003; **5**:239-244.
- 9) Crispen PL, Viterbo R, Boorjian SA, *et al.* Natural history, growth kinetics, and outcomes of untreated clinically localized renal tumors under active surveillance. *Cancer.* 2009; **115**:2844-2852.
- 10) Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, *et al.* Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomized trial. *Lancet.* 2001; **358**:966-970.
- 11) Choueiri TK, Xie W, Kollmannsberger C, *et al.* The impact of cytoreductive nephrectomy on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor targeted therapy. *J Urol.* 2011; **185**:60-66.
- 12) 日本泌尿器科学会編. 腎癌診療ガイドライン. 東京: 金原出版; 2011.
- 13) Jemal A, Siegel R, Ward E, *et al.* Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin.* 2008; **58**:71-96.
- 14) Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, *et al.* Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007; **356**:115-124.
- 15) Naito S, Yamamoto N, Takayama T, *et al.* Prognosis of Japanese metastatic renal cell carcinoma patients in the cytokine era: a cooperative group report of 1463 patients. *Eur Urol.* 2010; **57**:317-325.
- 16) Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, *et al.* Nivolumab for metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol.* 2015; **33**:1430-1437.
- 17) Hammers HJ, Plimack ER, Infante JR, *et al.* Phase I study of nivolumab in combination with ipilimumab in metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol.* 2014; **32**(15Suppl):4504.