

腎細胞癌の治療の現況

(文責 泌尿器科 中村英二郎)

1, 腎細胞癌とは

腎細胞癌は中高年に多い悪性腫瘍であり、近位尿管より発生するものと考えられている。人間ドックや癌検診などで行われている超音波検査や CT 検査で偶然に発見される症例 (Incidentaloma) が多いことを特徴としている。1998 年の本邦における罹患者数は 9727 人と報告されており、2000 年では年間 2583 人が癌死している。今後も増加することが予想され 2020 年には年間に約 6000 人が癌死することが危惧されている。元来、男性が女性に比べて罹患するリスクが 2 倍高いとされてきたが、今後の予測では女性の固形癌全体の中で腎細胞癌が最も増加率の高い癌となることが想定され、その対策が重要となる癌腫の 1 つである。

2, 腎細胞癌の治療方法と京都大学での治療成績

1, 腫瘍が腎臓内に限局し、早期がんと考えられる症例 (pT1-2N0M0) の 5 年生存率は約 90% と非常に良好である (図 1)。既に体腔鏡下手術での治療成績が開放手術での治療成績と同等であることが示されていることから、これらの症例に対しては体腔鏡下手術による低侵襲治療を行っている。また長径 4cm 以下の症例では機能温存手術 (開放下または体腔鏡下腎部分切除) も積極的に行っている。

2, pT3N0M0 症例の約 30% に術後の転移再発が認められる。現在のところ、腎細胞癌に対する有用な血清腫瘍マーカーが存在しないため、外来で定期的に CT 検査を行い再発病巣の早期発見に努めている。

3, 初診時に転移巣を有する症例 (図 2) や隣接臓器浸潤 (pT4) を来たしている進行症例に対しては PS が良好であれば原発巣の摘出を先行して行う。通常の抗癌化学療法が無効であるため、転移巣に対して標準治療である IFN- α や IL-2 などの薬剤を併用した免疫治療を行っている。しかし、諸家の報告と同じく上記の治療方法では約 15% 程度の患者さんにおいて治療効果を示すに止まっている。これまでの我々の臨床研究の結果から宿主の免疫応答に関連する遺伝子多型解析により同治療に対する反応性を事前に予測出来る可能性が示唆されており、将来的には治療法の選択に応用できるものと考えている。

3, 進行性腎細胞癌に対する新規治療薬

腎細胞癌はその約60%がVHL遺伝子の変異によって生じる。VHL遺伝子は1993年に同定されたが、その後の機能解析により同遺伝子蛋白(pVHL)がユビキチンのE3リガーゼ活性を有し、細胞内においてHypoxia Inducible Factor (HIF) の α サブユニットをポリユビキチン化し分解することが明らかとなった。HIFはVEGF、PDGFをはじめとする200以上の遺伝子の転写活性を有し、同遺伝子蛋白(pVHL)の不活化に伴ったHIFの標的遺伝子の恒常的な発現の亢進が腎細胞癌の発癌、病期進展に深く関わる事が判明した。従ってこれらの遺伝子(産物)群が腎細胞癌に対する新規治療薬の標的分子となっており、主として海外において臨床試験が行われている。以下に主要な薬剤と、その臨床試験結果について挙げる。

i) Bevacizumab (Avastin)

抗VEGF抗体である。米国において行われたランダム化比較試験の結果、転移癌を有する腎細胞癌患者において生命予後の延長が認められた(Yang et al. N Engl J Med 2003)。

ii) BAY43-9006

チロシンキナーゼ阻害薬である。VEGF受容体の他にB-RAFの阻害薬としても働くことが知られている。国外での第II相臨床試験において免疫治療が無効であった症例の23%に治療効果が認められた。現在進行中の第III相臨床試験(ランダム化比較試験)の中間報告においてProgression Free Survivalの有意な延長が認められたと報告されている。本邦においても腎細胞癌に対して第II相臨床試験が開始され当院も参加している。

iii) AG-013736

チロシンキナーゼ阻害薬である。VEGF受容体、PDGF受容体の阻害薬として働く。第II相臨床試験の結果が報告され腎細胞癌患者(前治療の有無に関しては不明)に対して40.3%(21/52)の症例にPRが認められたと報告されている。

iv) SU11248

チロシンキナーゼ阻害薬である。AG-013736と同じくVEGF受容体、PDGF受容体の阻害薬として働く。第II相臨床試験の結果が報告され、免疫治療が無効であった腎細胞癌患者に対して39.7%(25/63)の症例にPRが認められたと報告されている。

現在のところ上記の新規治療薬が腎細胞癌に抗腫瘍効果を示すことが証明されており、今後は、本邦においても同様の結果が得られるのか、またii)以下の薬剤に関しては生存期間の延長が認められるかが重要になるとと思われる。

図1

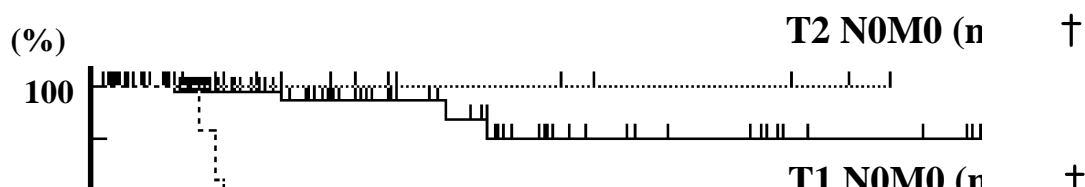


図2

