

腎細胞癌(総説) The Lancet、August 3-9, 2024,

并(あわ)せたり

腎細胞癌(総説) JAMA、August 28, 2024

「僻地で世界最先端」西伊豆健育会病院早朝カンファ 仲田和正 2024.10

付けたり: 本庶佑先生の PD-1 発見、STAP 細胞は嘘、弓の名手源為朝、伊豆大島、
2-3 カ月毎泊まり込みの家族旅行を、ギリシャ旅行のチェス、ピロスのネストル王宮、ウルの斎藤茂吉、
Lindau、ツァツストラ、ポチ、犬の戒名、犬の CPR、ジルコニウム

●Renal Cell Carcinoma (Seminar) The Lancet, August 3-9, 2024

Atthew Young, MD, Francesca Jackson-Spence MBChB, Prof. Bernadett Szabados MD,
Thomas Powels, Barts Cancer Institute, Queen Mary University of London, UK

●Renal Cell Carcinoma (Review) JAMA, August 28, 2024

Tracy L. Rose, MD, MPH, William Y. Kim, MD,
Division of Oncology, Department of Medicine, University of North Carolina

この夏、51 歳女性が大腿骨頸部骨折で当、西伊豆健育会病院に入院されました。
既往歴に脊髄小脳変性があります。大腿骨の 3D-CT を撮る際、両腎に腫瘍があるのに
たまたま気が付きました。右が直径 5 cm、左が 3 cm、造影で早期濃染され腎細胞癌(RCC、
Renal Cell Carcinoma)疑いで腎静脈浸潤もありそうです。結局、総合病院へ紹介、
まとめて手術してもらうことになりました。

驚くことに the Lancet 2024 年 8 月号と JAMA 2024 の 8 月号にほぼ同時に腎細胞癌(RCC :
Renal Cell Carcinoma)の総説が掲載されましたので、両方をまとめました。

驚いたのは、50 歳以下の発症、両側性 RCC、1 側の多発腎癌の時は遺伝性を考慮せよと
いうのです。RCC stage 3, 4 患者の 5-16%は遺伝性腎細胞癌だそうです。

この方は von Hippel Lindau 病(脳の血管芽腫、RCC など起こす)だったんだろうかと思いました。

RCC はこの症例のように、たまたま画像診断が行われて早期に見つかるようになったことと、
また過去 10 年で手術に加えて全身補助(adjuvant)療法、とくに免疫チェックポイント阻害(キイトルーダ)
や、転移癌では TKI(チロシンキナーゼ阻害剤)も併用することで予後が大幅に改善しました。
しかし最近是新薬の開発はプラトーに達しているようです。

The Lancet、JAMA、腎細胞癌(総説)最重要点は以下の 11 点です。

- ① RCC は腎部分/全切除。φ < 7 cm は部分切除、術後キイトルーダ(ICI)1 年で生存率激増。
- ② 転移性は切除→ICI2 剤か 1 剤+抗 TKI。生存↓は PMN ↑, Plt ↑, Hb ↓, Ca ↑, PS < 80%, 1 年内
- ③ RCC は淡明細胞型 8 割、乳頭状 1 割、嫌色素性 5 分。淡明型は VHL 遺伝子欠損による。
- ④ 遺伝性は RCC の 50 歳以下発症、両側性、1 側多発の場合。VHL 病は > 3 cm で切除。

- ⑤ 腫瘍径 > 4 cm で画像的に RCC なら生検不要。3 cm 未満で生検。ハイスは 3-6 カ月毎検査。
- ⑥ 破壊(ablation)手術は T1a (<4cm) で推奨。5 cm 以下は部分切除可能。RCC staging 一覧。
- ⑦ 転移癌で細胞減量腎摘出は推奨しない。少ない転移癌は定位放射線治療も。
- ⑧ 乳頭状癌はスーテント、嫌色素性は VEGF 単独、sarcomatoid はヤーボイ+オプジーボ。
- ⑨ 肉眼的血尿の 1.3% RCC。傍腫瘍症候群で Ca ↑、FUO、赤血球 ↑、血小板 ↑、高血圧。
- ⑩ 転移は肺 70%、リンパ節 45%、骨 32%、肝 18%、副腎 10%、脳 8%。FDG-PET 推奨せず。
- ⑪ 新たな RCC 画像診断、⁸⁹Zr-DFO-Girentuximab は感度特異度 80% 以上 (2023 年)。

1. RCC は腎部分/全切除。φ < 7 cm は部分切除、術後キイトルーダ®(ICI)1 年で生存率激増。

免疫チェックポイント阻害剤(ICI; Immune Check point Inhibitor)は本庶佑先生が、細胞傷害性 T 細胞(CD8)表面の PD-1(programmed cell death-1)という受容体を発見したことがきっかけで開発され、これにより先生はノーベル賞を取られました。本庶佑先生とは静岡県医師確保の会議でご一緒しました。

丁度、小保方さんの STAP 細胞が話題になっていた頃で、本庶先生に「STAP 細胞って本当でしょうか？」とお聞きしたところ、一言「あんなの嘘ですよ」ということでした。

細胞傷害性 T 細胞(CD8)の表面には PD-1(programmed cell death-1)という受容体がありこれで自己か他人の細胞かを鑑別し、他人なら攻撃します。

一方、癌細胞は巧妙にも T 細胞の攻撃を逃れるため PD-L1(programmed cell death ligand 1)というリガンド(受容体に付く物質)を作ります。

T 細胞の PD-1 受容体と癌細胞の免疫抑制分子、PD-L1 リガンドが結合すると「自己細胞」と認識され攻撃が回避されます。

免疫チェックポイント阻害剤のピンポイント攻撃と言えれば保元物語の源鎮西八郎為朝を思い出します。源為朝は弓の名手です。源義朝に対して第 1 の矢はわざと色代(遠慮)して外しますが、「二の矢においては申し請けんずる候ふ(リクエストを取りましょう)。矢坪(ねらう所)を差して奉り候はん」と言って希望に応じてピンポイントで狙うことを宣言して敵方を震え上がらせました。

そして鏑矢(かぶらや)を取って「これぞ為朝が手づから作(は)ぎ誘(こしら)へたる矢よ。手並みの程見よや」と放つと、大庭平太景能(かげよし)の膝を貫通し鎧(あぶみ)の紐から馬の肋骨をへし折って反対側へ貫通し大地に「づは」と刺さります。「馬は一働(ひとはたらき)も働かず、どうぞ伏しぬ。景能は降りたたとしけれども膝節切れにければ、うつぶさまにぞ落ちてける」と凄まじい迫力です。この「づは」とか「どうぞ」などのオノマトペの使い方も迫真的です。

(保元物語 白河殿攻め落とす事)

しかし為朝は最終的に捕らわれ肘で上腕二頭筋を切られ肩を脱臼させられて伊豆大島に流されるのです。しかし伝説によると為朝はリハビリに励み、また弓を射ることができるようになったそうです。伊豆大島には為朝の居館跡と墓が残っていて家族で訪れました。

子供らが小学生の頃、11月の秋晴れの連休に大島の元町でレンタサイクルを借りて大島の西側を北から南へサイクリングしました。途中の素晴らしい地層大切断面のところで休憩して波浮(はぶ)港まで行き帰ってきました。この写真はよく地学の教科書に出ています。15年ほどして再度家族で大島に泊ったのですが、波浮港を上から見て子供たちが「ここだったのかあ」とよく覚えていて感動していました。

子供たちが小さかったころ、2-3カ月おきに家族で泊まり込みの旅行をよくしていました。親にとっても子供たちにも、とっても楽しく、また家族の一生の思い出となります。医師は大変忙しいですが、2-3カ月毎だったらなんとかなります。是非、時間を捻出して2-3カ月毎の泊まり込みの家族旅行をすることをお勧めします。

RCCは世界で15番目に多い癌で2022年に434,840例発生、ヨーロッパ、北米に多く、米国で2023年81,800例の発生があり男性で6位、女性で9位の癌です。

罹患率は増加していますが死亡率は減少しています。

罹患率は2015年から2019年まで1%ずつ増加、死亡率は2016年から2020年まで2%ずつ低下しています。60-70歳に発生のピークがあり男性:女性は3:2です。

腎細胞癌のリスク因子は次のようなものがあります。RR, Relative Riskとは治療群の発症率を対照群の発症率で割り、1より大きければ有害、1より小さければ害が少ないことです。

高血圧、透析、肥満がリスクになることに驚きます。

【腎細胞癌のリスク因子】

- ・収縮期血圧高値(RR1.4;95%CI, 0.9-2.1)、
- ・拡張期血圧高値(RR,2.3;95%CI,1.2-4.4)
- ・喫煙(RR,1.6;95%CI,1.3-1.9)
- ・腎疾患、透析患者(RRs12.3;95%CI, 8.4-17.1)
- ・肥満は16%にあります(RR,1.9;95%CI, 1.3-2.7)が正常体重者(OR,0.61 :95%CI, 0.49-0.79)に比べて進行癌は少ないようです。

腎細胞癌(Renal Cell Carcinoma, RCC)治療は過去10年で大幅(substantially)に進化し局所癌でも進行癌でも生存率が改善しました。手術の補助療法(adjunct therapy)としてpembrolizumab(免疫チェックポイント阻害,キイトルーダ)使用が第1選択の標準治療(standard of care)となりました。RCCは他の癌で使われる細胞毒性化学療法(cytotoxic chemotherapy)は一般に無効なのです。

驚くのはキイトルーダでなく、他の免疫チェックポイント阻害薬(ICI: Immune Checkpoint Inhibitors)のatezolizumab(テセントリク, PD-L1阻害), nivolumab(オプジーボ, PD-1阻害)ではなんと効果がなく、免疫チェックポイント阻害薬なら何でも良いものではありません。つまり同じクラスに属する薬(ICI)の「class effect」ではなく「キイトルーダ」にこだわる必要があります。これについての十分な説明(overarching explanation)はできていません。

RCC 患者の 70%は stage 1 RCC、11%が stage 4 RCC です。「初期 RCC の治療第 1 選択は部分、または腎全摘であり 5 年生存率はなんと 94%以上」です。決してそんなに予後は悪くないんだなあと思いました。大きな腫瘍でも 5 年生存率は stage 2 で 90%、stage 3 で 63－78%です。再発のほとんど(74%)は 5 年以内です。

ただし下大静脈内腫瘍血栓のある場合は面倒で、心臓血管外科の応援が必要であり手術関連死亡は 10%になります。RCC で手術の 87 例で level 1 腫瘍血栓(腎静脈レベルで IVC に進展)で 5 年生存率 71%、level 4 腫瘍血栓(IVC の肝臓より上から右房まで)で 35%でした。ですから画像で静脈内への進展がないかよくよく注意します。

T1(7 cm以下の RCC)は部分切除でも全摘でも腫瘍的アウトカムはあまり変わらないので部分切除が好まれます。7 cmなんて随分大きな腫瘍だと思うのですが、それでも stage T1 で部分切除で良いなんて驚きです。部分切除は CKD(慢性腎不全)リスクが少なく 3 年後 eGFR<60 にならぬ可能性が 80%です。下大静脈に進展している場合は全切除です。

「4 cm以下(T1a)の小さな腫瘍なら、部分切除で 5 年生存率は 94－97%と良好」です。冒頭の患者さんは右が 5 cm、左が 3 cmなので両側とも部分切除で行けそうです。なおステージ分類は T1 のうち、T1a は直径<4 cm、T1b は直径 4－7 cmです。

KEYNOTE-564(NEJM2021,386,683-94)では中等度-重症またはハイリスクの淡明腎細胞癌(clear renal cell carcinoma)または転移病巣を完全に切除した 994 例に対し pembrolizumab(キイトルーダ、免疫チェックポイント阻害薬)とプラセボ投与を比較しました。中央値 57.2 カ月のフォローでキイトルーダは全生存率(overall survival, OS)HR0.62, (95%CI 0.44-0.87)、30 カ月無病生存率(disease-free survival, DFS)は pembrolizumab 群 77%、プラセボ群 68%で HR0.72, (95%CI 0.59-0.87)でした。なお HR0.62 とは生存率が 38%改善するという意味です。キイトルーダっていくらするのだろうと調べたところ 100 mg 4ml で 21 万 4498 円(2024.10 現在)でした。

キイトルーダは手術可能な RCC で生存率改善が報告された最初の薬であり、中・高リスクでは投与すべきです。副作用として低甲状腺機能、副腎不全、1型糖尿病などが 10%であります。治療は手術後 12 週以内に開始し 1 年まで継続です。

オプジーボは opdivo と綴りますがこの綴りの中の「-pdi-」は PD-1 のことです。オプジーボやキイトルーダ、リフトアヨは T 細胞の PD-1 を封じて T 細胞に癌を攻撃させるのです。味方だと思っていた香港警察が PD-1 を封じられて香港民衆を攻撃するようなものです。一方、癌細胞側の免罪符、PD-L1 を封じる免疫チェックポイント阻害薬は atezolizumab(テセントリク)、durvalumab(イムフィンジ)、avelumab(バベンチオ)です。

また ICI には CTLA-4(Cytotoxic T-lymphocyte Associated Protein 4)を標的とした T 細胞抑制の ipilimumab(ヤーボイ)や tremelimumab(イジユト)もあります。

まとめますと初期 RCC は腎部分/全切除を行いますが発径 7 cm以下なら部分切除可能です。
術後キイトルーダ®(ICI, 免疫チェックポイント阻害)1 年で生存率激増します。他の免疫チェックポイント阻害薬は無効です。

2. 転移性は切除→ICI2 剤か 1 剤+抗 TKI。生存↓は PMN ↑,Plt ↑,Hb ↓,Ca ↑,PS<80%,1年内

「転移性」RCC の第 1 選択は手術(切除)の後、免疫チェックポイント阻害剤(ICI:Immune Checkpoint Inhibitors)をベースとした治療であり、ICI 2 剤か、ICI 1 剤+tyrosine kinase inhibitor です。
転移性 RCC では他の癌で使われる細胞毒性化学療法(cytotoxic chemotherapy)は一般に無効
であり、免疫療法(ICI)や TKI(tyrosine kinase inhibitors:インラタ,カボメティックス,スーテント,レンビマ,
ヴォロリエント,スーテント,ネクサバル)のような血管新生阻害や、VEGF(vascular endothelial growth factor)
を阻害する薬剤(インラタ等)が使われます。

免疫チェックポイント阻害剤は RCC に対する CD8 細胞毒性 T 細胞を賦活化させて抗腫瘍作用を発揮します。
PD-1 阻害(programmed cell death ligand 1, オプジーボ®,キイトルーダ®)や PD-L1 阻害(programmed cell death ligand 1, テセントリク®,イムフィンジ®,腫瘍細胞や抗原提示細胞に表出,),CTLA4(cytotoxic T-lymphocyte-protein4,ヤーボイ®,T 細胞に表出の CD80 や CD86 と反応)などと反応します。

進行癌、転移癌では、免疫チェックポイント阻害2剤の併用や、免疫チェックポイント阻害剤+TKI (tyrosine kinase inhibitor)の使用で腫瘍の反応率は 42－71%であり全生存率(overall survival)は
中央値 45－56 カ月です。

以前は転移癌には tyrosine kinase inhibitor の sunitinib(分子標的阻害,スーテント:プラセボに比し
生存率高い)の単独使用が行われていましたが現在は下記のような多剤併用療法がおこなわれる
ようになりいずれも生存率が改善しました。

【転移性 RCC で手術後の多剤併用療法】

●Ipilimumab(ヤーボイ®,ICI,抗 CTLA4)+nivolumab(オプジーボ®,ICI,抗 PD1) CheckMate214

これは中・高リスクの転移性淡明腎細胞癌で FDA(Food and Drug Administration)の第 1 選択
となり反応率 42%で Sunitinib(スーテント)単独と比し生存率改善しました(HR,0.69;95%CI,
0.59-0.81)。下記のキイトルーダ®+インラタよりも成績は劣るのですが長期に効果がありインラタの毒性
を避けられます。
5年生存率 43%、sunitinib 単独では 31%です。完全寛解率 10%で 58%は 5 年間無進行でした。
ただし低リスク転移癌では sunitinib よりも反応率は劣ります(30%対 52%)。

●Nivolumab(オプジーボ®,ICI)+cabozantinib(カボメティックス、分子標的阻害) CheckMate 9ER

反応率 55%。2022 年、2023 年の CANTATA と CONTACT-03 trials(cabozantinib, カボメティックス、
マルチキナーゼ阻害を対照群に使用)により、まず免疫チェックポイント阻害剤(ICI)を基本とした
併用療法の後、進行する場合、VEGF-TKI(cabozantinib、カボメティックス)を使用することの
エビデンスが得られました。

●Pembrolizumab(キイトルーダ®,ICI)+TKI(VEGFR 阻害,axitinib,インライタ) KEYNOTE-426

Axitinib は VEGFR(Vascular Endothelial Growth Factor Receptor、血管内皮成長因子受容体) 阻害剤。この組み合わせは転移性 RCC の早期積極的対策 (upfront control) には最善の選択です。
ただし axitinib は高血圧(35－55%)、下痢、疲労、嘔気、甲状腺機能低下、骨髄抑制、蛋白尿、口内炎起こし副作用が多いのです。

●Pembrolizumab(キイトルーダ®,ICI)+TKI(lenvatinibu, レンビマ)

キイトルーダ®使用後の再発治療に最善の治療は不明ですが、スーテント単独療法が妥当かもしれません。
Pazopanib(ヴォトリエン、分子標的治療、小分子マルチキナーゼ阻害)は sunitinib(スーテント、分子標的治療、小分子マルチキナーゼ阻害)と比べて非劣勢(劣らない)です。

キイトルーダ®+インライタが失敗した後、bezzulfan (HIF2 α 阻害剤)は everolimus(アフィニール,mTOR 阻害薬)よりも有効でした。HR0.75(95%CI 0.63-0.90)。bezzulfan は国内では未使用です。

なお、三者併用としてヤーボーイ+オフジーボ+カボメティックスも試されました (COSMIC-313 trial) が全生存期間の改善はなく推奨しません。

上記のヤーボーイ+オフジーボは CheckMate 214 トライアルによりますが、check mate とはチェスで王手のことです。

学生の時、1 年かけてリンガフォンで現代ギリシャ語をかじってから夏休みに 2 週間かけてギリシャを回りました。ペロポネソス半島のピロスという海岸沿いの美しい町の旅館に泊まりました。

1 泊 1200 円で 3 方の景色が見えるという快適な部屋でした。隣の部屋にいたのがアテネからきた一家で父親が内閣に勤めているとのこと。

ベランダで本を読んでいた 16 歳のフラゴス君に「イヤス(おっす)」と声をかけて部屋に入ったのですが、パンやブドウ酒、スイカなど持ってきてくれました。現代希英辞典を横にして話しました。

夜、チェスを持ってきて一緒にやろうと言うのです。規則を教わりながらやったのですが将棋とほぼ同じでした。桂馬と同じ動きの駒が本当に馬の形をしているのには驚きました。起源は同じであることがわかります。チェスの起源は紀元前 6 世紀から 4 世紀の古代インドのようです。飛車のような駒を縦に二つ並べたら check mate になって小生が勝ってしまったのには驚きました。フラゴス君が頭を指して「頭がいい」と褒めます。

横で見ていた妹さんに鶴を折ってあげたら「アエロプレーノ(飛行機)」と言って喜んでいました。

ホメロスのイリアスの中にピロス出身の王ネストルが出てきます。このネストルの王宮がピロスの丘で 1932 年に発掘されました。イリアスの続編の「オデュッセイア」ではオデュッセイの息子のテレマコスが父の消息を尋ねてここに寄ります。

「太陽は麗しい海原から青銅の蒼穹に登り、彼らはピロ스에着いた。

・・・パラス・アテネは速やかに先に立ちテレマコスは後に従った。二人がピ로스人の集いの場に来るとそこにはネストルが息子たちと座っていて周りには家来たちが肉を焼いたり刺したりして食事の用意をしていた。(オデュッセイア 第3巻)」

実際にこの王宮には王座の前に直径数mの炉があるのです。まさか神話に出てくる場面を直接見ることができるなんて思いもよりませんでした。深く感動しました。

王宮は南国の丘のオリーブ畑の中にありました。遠くに真っ青な地中海が見えました。

今でも白日夢のようなここからの景色をよく思い出します。

転移性 RCC がある場合、生存率が低くなる次のような6つのリスク因子があります。

【転移性 RCC で生存率低下する6つのリスク因子】

- ・好中球が正常上限より多い
- ・血小板が正常上限より多い
- ・ヘモグロビンが正常下限より少ない
- ・Ca が正常上限より高い
- ・Karnofsky performance status < 80%
- ・診断から全身療法までの期間が 1 年以下

転移性 RCC645 例で生存率中央値は 22 カ月 (95%CI, 20.2-26.5 カ月)、2 年生存率は上記リスク因子ゼロのとき 75%、リスク因子 1-2 の時 53%、リスク因子 3 以上の時 7%でした。

また 2023 年の RCC728 例で免疫チェックポイント阻害2剤使用か、tyrosine kinase inhibitor 併用により、18 カ月生存率は、リスク因子ゼロのとき 90-93%、リスク因子 1-2 の時 78-83%、リスク因子 3 以上で 50-74%でした。

まとめますと「転移性」RCC は切除の後、ICI 2 剤(ヤーボイ+オブジーボ)か、ICI 1 剤(オブジーボ/キイトルダ)+抗 TKI(カボメテックス, レンビマ, インライタ)です。生存率減少するリスク因子があり、PMN ↑, Plt ↑, Hb ↓, Ca ↑, PS < 80%, 発症1年内などです。

3. RCC は淡明細胞型8割, 乳頭状1割, 嫌色素性 5 分。淡明型は VHL 遺伝子欠損による。

RCC は腎皮質の上皮細胞(epithelial cell)から発生します。悪性 RCC にはWHOで現在 20 以上の subtypes があります。小生の親戚が腎臓の小細胞癌で亡くなりました。

小細胞癌なんて小生、肺癌しか知らず初めて聞いたのですが、この総説にも出てきませんでした。

RCC の上位 3 つは次の通りです。RCC 治療の RCT は症例数が多い淡明細胞型がほとんどで乳頭状や嫌色素性ではスタディがありません。

【腎細胞癌(RCC)の上位3つ】

- 淡明細胞型腎細胞癌(clear cell renal cell carcinoma) 75－80%、
- 乳頭状腎細胞癌(papillary renal cell carcinoma) 10－15%、
- 嫌色素性腎細胞癌(chromophobe renal cell carcinoma) 5%。

淡明細胞の名は細胞質が淡明な黄金色であることによります。

下記のサイトに淡明細胞癌のシェーマと病理像があります。

[RENAL CELL CARCINOMA- CLEAR CELL TYPE - Pathology Made Simple \(ilovepathology.com\)](http://ilovepathology.com/RENAL_CELL_CARCINOMA-CLEAR_CELL_TYPE-Pathology-Made-Simple)

(淡明細胞癌の病理像)

淡明細胞型腎細胞癌(clear cell RCC)はその90%は「von Hippel Lindau(VHL)腫瘍抑制遺伝子の欠損」により起こり、低酸素、血管新生経路の活性化が起こり血管豊富な腫瘍となります。

VHLなんてマニアックな知識だと思っていたのですが赤血球産生に関する重要な遺伝子でした。

VHL 遺伝子と HIF α は細胞の低酸素に反応してエリスロポエチンを産生します。

なんと VHL はエリスロポエチン産生を制御する極めて重要な遺伝子でした。

学生の時、ドイツのウルムから Lindau 経由でニーチェがツァラツストラを書いたスイスのシルバプラナ湖畔を訪れました。

ウルムのミュンスター大聖堂は斎藤茂吉が 1924 年(大正 13 年)に登っており

「中空(なかぞら)の塔にのぼればトウナウは白くきらひて西よりながる」と歌を詠んでおり小生も塔に登って同じ景色を見て感動しました。Lindau は von Hippel Lindau とは関係がありませんが、ボーデン湖畔にある美しい町で砂洲で繋がった小島でした。

スイスの美しいシルバプラナ湖畔にニーチェの散歩道があり途中、永劫回帰の思想を突然思いついたという三角形の緑泥片岩の岩があります。「ツァラツストラはかく語りき(Also sprach Zarathustra)」は次のように美しく始まります。

Als Zarathustra dreißig Jahre alt war, verließ er seine Heimat und den See seiner Heimat und ging in das Gebirge.

ツァラツストラ、齢三十の時、おのれの故郷と湖を棄て、山へと分け入った。

VHL なんてマニアックな知識だと思っていたのですがなんとエリスロポエチン産生を制御して赤血球を増産する極めて重要な遺伝子でした。

VHL 蛋白と HIF α は哺乳類の細胞が酸素を感知して低酸素に反応してエリスロポエチンを産生するメカニズムなのです。

VHL 遺伝子は細胞内酸素に応答する転写因子であり、HIF α (hypoxia-inducible factors α) 分解に関与します。

酸素が十分ある状態では HIF α に VHL 複合体により-OH 基が付加(hydroxylate)され HIF α が活性を失い血管新生が起こらなくなります。つまり正常の状態では HIF- α は常に作られ-OH 基が付いて即座に分解されています。つまり VHL が HIF α を常にひっぱたいて OH を突き刺してボコしているのです。

低酸素状態で HIF α への OH 付加が阻害されると HIF α が増加蓄積してエリスロポエチンができ VEGFA が産生されて血管新生と腫瘍成長が起こります。だから VHL 病の腫瘍は血管豊富なのです。Bezutifan (低酸素誘導因子 HIF-2 α 阻害剤)は多数回手術を減らし腎機能を改善しました。国内では未使用です。

VHL 遺伝子は細胞内酸素に応答する転写因子であり、HIF α (hypoxia-inducible factors α) 分解を制御します。

酸素が十分ある状態では HIF α に-OH 基が付加(hydroxylate)され HIF α が活性を失ない血管新生が起こらなくなります。つまり正常の状態では HIF- α は常に作られ、これに-OH 基が付いて即座に分解されています。

ところが低酸素状態で HIF α への OH 付加が阻害されると HIF α が活動を始めエリスロポエチンができ赤血球を増産、VEGFA (vascular endothelial growth factor) も出来て血管新生が起こります。だから VHL 病の腫瘍は血管豊富なのです。

なお HIF2 α 阻害剤として経口の「bezutifan」という薬が 2021 年承認(国内未)されました。

Bezutifan により腫瘍径が最低 30%減少するのは RCC で 59%、中枢神経の血管芽腫(hemangioblastoma)で 38%、膵臓神経内分泌腫瘍(pancreatic neuroendocrine tumors)で 90%でした。

免疫チェックポイント阻害剤+VEGF が失敗した後、bezutifan (HIF2 α 阻害剤)は everolimus (アフィニートール,mTOR 阻害薬)よりも有効で第 2 選択薬として使用することがあります。HR0.75(95%CI 0.63-0.90)です。国内ではまだ使用されていません。

VHL (von Hippel Lindau) complex は 3 番染色体短腕(3p)にあります。

なお 3p の p とはフランス語の「petit、小さい」です。長腕は q と言い「queue、長い尾」からきています。犬の名前で昔多かったポチは petit が由来なのかなと思います。

昔は犬はポチ、猫はタマが定番でした。以前、犬好きの患者さんに聞いたのですが、死んだ犬にも漢字の戒名を付けるのだそうで戒名代がなんと 3000 円と言うのです。価格設定が絶妙だよなと思いました。

1 万円請求されたら怒りたくなります。ネットで調べたら犬の戒名に「愛犬息俊星黒雄居士(俗名くろ)」なんてのが出てきました。子息はわかるけど犬は犬息って言うんだあと驚きました。

お経もお坊さんが普通に般若心経を「観自在菩薩 行深般若波羅蜜多時・・・」とあげるそうです。

以前、夏に家内と西伊豆の美しい川沿いをウォーキング中、おばあさんが息せき切って土手を上がってきました。

散歩中のラブラドルが川を泳いで川原に上がった途端、突然倒れたということです。
家内と川原へ降りてみると犬が CPA (心肺停止) で瞳孔も散大しています。
2 人で CPR を開始しましたが (家内は伊豆半島ジオガイド協会会長で BLS は慣れている)、
2010 BLS から息吹き込みなしの Chest compression-only CPR になって本当に良かったと思いました。

しかし犬は仰向けにできないし横向きのまま心臓あたりらしいところを心マしました。
「こんなに毛むくじゃらだと AED 着けるのも大変だよなあ」と取り留めのないことを
考えながら 10 分ほど CPR しましたが反応がなく「残念ながら御臨終です」と死亡宣告
しました。おばあさんは「院長先生に看取って頂いて悔いはありません。だけど主人が
亡くなったときもこんなには泣かなかったのに」とさめざめ泣き崩れていて、小生と
しては複雑でした。近所の旅館のおやじさんが台車を全速力で押しながら駆け付けました。
その後、ネットで動物の CPR があるのか調べたら、なんと獣医のキチとした CPR の アルゴリズムが存在するのに
気付いて仰天しました。

なおこの 2020 BLS、ACLS については下記をご覧ください。ほとんど 2015 年とかわらないのですが
BLS の最大の変更点は心マ開始時、スマホをスピーカーモードにして横に置き救急隊の指示を得ることです。
これにより心マの中断がなくなります。

[conference_2020_25.pdf \(nishiizu.gr.jp\)](https://www.nishiizu.gr.jp/conference_2020_25.pdf) (西伊豆早朝カンファ)

2020 成人 BLS/ACLS 要点 (Circulation, October 20, 2020, vol1142, Issue16)

まとめますと腎細胞癌は淡明細胞型8割、乳頭状1割、嫌色素性 5 分。淡明型は von Hippel Lindau 腫瘍抑制遺伝子欠損により HIF α (hypoxia inducible factors) の活性化がおこり血管増生腫瘍ができます。

4. 遺伝性は RCC の 50 歳以下発症、両側性、1 側多発の場合。VHL 病は > 3 cm で切除。

「von Hippel Lindau 病患者は von Hippel Lindau 腫瘍抑制遺伝子がなく HIF(hypoxia-inducible factors) 蛋白が蓄積し血管新生と腫瘍成長が起こります」。

罹患率は米国で 35,000 人に 1 人でそれほど稀な疾患ではありません。常染色体優勢で中枢神経や網膜の hemangioblastomas、淡明腎細胞癌、pheochromocytoma を起こします。

VHL 病による RCC の場合、進行が遅く(indolent)、両側性、あるいは多発性腫瘍のことがあります。
VHL 病の場合、径 3 cm になるまでエコーや MRI で 3-6 カ月毎検査し、3 cm になった時点で可能な限り部分腎切除や ablative therapy (破壊治療)を行ないます。
これは将来的に RCC が発生して生涯にわたる CKD リスクを避けるためです。

RCC stage 3, 4 患者の 5-16% は遺伝性腎細胞癌です。50 歳以下の発症、両側性 RCC、1 側の多発腎癌の時は遺伝性を考慮します。

遺伝性腎細胞癌には次のようなものがあります。

- VHL 病 (2%)
- Hereditary leiomyomatosis & RCC syndrome
- Hereditary papillary RCC syndrome
- Birt Hogg Dubé syndrome

まとめますと RCC stage 3, 4 患者の 5－16%は遺伝性腎細胞癌です。50 歳以下の発症、両側性 RCC、1 側の多発腎癌の時は遺伝性を考慮します。VHL 病は 3 cm 以上で手術します。

5. 腫瘍径 > 4 cm で画像的に RCC なら生検不要。3 cm 未満で生検。ハイリスクは 3－6 カ月毎検査。

腫瘍径 > 4 cm で画像的に RCC と思われる場合は生検は不要だそうです。

ただし腫瘍が腎洞 (renal sinus: 腎盂、腎杯) に広がっている場合は、尿管上皮癌 (urothelial carcinoma) や lymphoma 除外のために行うことがあります。

腎腫瘍生検は直径 3 cm 未満、嚢胞合併時、手術リスクの高い場合にリスク層別化のために行います。生検による腫瘍進行 (OR0.90; 95%CI, 0.5-1.34) や癌再発 (OR1.04; 95%CI, 0.57-1.89) のリスクはありません。

ハイリスク群では最初の 2 年は 3－6 カ月毎フォロー。進行癌では 3 カ月毎 CT です。

まとめますと腫瘍径 > 4 cm で画像的に RCC なら生検不要です。3 cm 未満では生検してリスクを確認します。ハイリスクは 3－6 カ月毎検査です。

6. 破壊 (ablation) 手術は T1a (< 4 cm) で推奨。5 cm 以下は部分切除可能。RCC staging 一覧。

外科的摘出はネフロンを温存する部分腎切除 (partial nephrectomy) か腎摘出 (radical nephrectomy) です。径 5 cm 以下では部分腎切除で生存率は非劣勢 (劣らない) という小規模 RCT があります。確かなデータはありませんが部分腎切除は腎機能、QOL も保たれるので可能な限り選択します。

Radical nephrectomy とは腎全体、その周囲脂肪、時に同側副腎、局所リンパ節切除を言います。Partial nephrectomy はネフロン温存アプローチで腫瘍切除と、腎臓の非癌部分を温存することを言います。手術は開腹、腹腔鏡、ロボット支援で行ないます。

リンパ節切除は生存率延長には結びつかず議論が多いようです。

しかし臨床的に転移が疑われる時はリンパ切除を行いステージング、予後、補助治療選択に使います。

破壊 (ablative) 手術は T1a (< 4 cm) で推奨し、T1b (4－7 cm) 以上のグレードでは推奨しません。

局所の腫瘍はラジオ波焼灼療法 (radiofrequency ablation, RFA)、冷凍アブレーション (cryoablation)、体幹部定位放射線治療 (stereotactic ablative body radiotherapy) のいずれも使用可能です。とくに 1a の場合に適応です。

破壊 (ablation) 手術のリスクは出血 2－4%、尿管損傷 2%、尿漏れ 0－4%、尿路感染 2%です。
体幹部定位放射線治療は stage1-3 の RCC で増加しています。
これによる局所再発 5.5%、eGFR14ml/分/1.73m²減少、副作用は疲労 27%、嘔気 13%、胸部痛 6%などです。

T1a (<4 cm) 未満でも生命予後が短い場合は積極的監視療法 (active surveillance) で経過観察とします。積極的監視とはエコーや CT を 3 カ月、6 カ月、以後 6 カ月毎 3 年まで撮って経過観察することを言い合併症や寿命が限られている場合に行ないます。
平均的な腫瘍の成長は 0.56cm/年でした。

ステージ分類は胸部、腹部、骨盤の造影画像が必要です。転移が疑われるときは脳、骨も確認します。

【RCC ステージ分類】

- T1: T1a 直径 < 4 cm、T1b 直径 4－7 cm: 部分切除。生検は 3 cm 未満で行います。
4 cm 以上で画像的に RCC なら生検不要です。
- T2: T2a 直径 7－10 cm、T2b 直径 > 10 cmで腎限局、HR2.71 (2.17-3.39) 部分/腎摘出。
- T3: T3a 腎静脈、腎盂か脂肪に及ぶ。T3b 横隔膜下 IVC まで。T3c 横隔膜上 IVC まで。
HR5.20 (4.36-6.21)、腎切除±血栓除去
- N1: 局所リンパ節に及ぶ。HR16.33 (12.89-20.73)。腎摘出±リンパ節切除。
- T4: Gerota's fascia を越えるか同側副腎に及ぶ。HR16.88 (12.40-22.98)
腎摘出、可能なら副腎摘出。
- M1: 遠隔転移。HR33.23 (28.18-39.18)、HR33.23 (HR28.18-39.18)、
細胞減量腎摘出、症例を選んで遠隔転移摘出。

また腎細胞癌 (RCC) は腎嚢胞性疾患で発生することがあります。RCC は固形か嚢胞形態をとり石灰化 (20%)、造影で血管が多いのが特徴です。
MRI (感度 80－88%、特異度 89－90%) は特に静脈浸潤、腎静脈や下大静脈内血栓の描出に優れ手術計画に役立ちます

腎嚢胞性疾患を見た時、Bosniak 分類があります。特に嚢胞に厚い隔壁や不整な壁を持つ嚢胞は悪性の可能性が高く、また造影効果のある結節がある嚢胞は悪性の可能性が高いのです。

[腎嚢胞性疾患の診断の順序は？Bosniak 分類とは？ \(xn--o1qq22cjllou16giuj.jp\)](#)

【腎嚢胞性疾患の Bosniak 分類】

- Category 1: 単純嚢胞で悪性の可能性はほぼない。
- Category 2: 少数の薄い隔壁や軽度石灰化含む嚢胞で悪性の可能性低い。
- Category 2F: 経過観察が必要な嚢胞。
- Category 3: 厚い隔壁や不整な壁を持つ嚢胞で悪性の可能性が高い。
- Category 4: 明らかな造影効果を持つ結節を含む嚢胞で悪性の可能性が高い。

【転移性 RCC での予後予測 IMDC】

RCC が転移している場合、下記の IMDC(the International metastatic renal cell carcinoma database consortium)score により予後予測ができます。6つのリスク因子を使用して、favourable、intermediate、poor に分類し、キイトルーダ+オプジーボ等を使うべきかを教えてくれます。予後を知るに Cr, Hb, WBC, Plt, リンパ球/好中球比,補正 Ca が必要です。

[IMDC \(International Metastatic RCC Database Consortium\) Risk Model for Metastatic Renal Cell Carcinoma \(mdcalc.com\)](#)

まとめますと破壊(ablation)手術は T1a(<4cm)で推奨です。5 cm以下は部分切除可能です。RCC staging 一覧を掲げます。

7. 転移癌で細胞減量腎摘出は推奨しない。少ない転移癌は定位放射線治療も。

転移性腎細胞癌で細胞減量腎摘出術 (cytoreductive nephrectomy: 進行癌や転移癌で癌細胞を減らすために腎細胞癌を摘出すること) はインターフェロン (IFN) 使用の時代に出現しました。IFN 単独に比し IFN+細胞減量腎摘出術との比較 RCT で後者が優れていたのです。しかし現在の治療(免疫チェックポイント+細胞減量腎摘出術)ではこの効果は証明されていません。腫瘍が大きすぎる時以外、ふつうやりません。

CARMENA 研究で進行癌や転移癌の場合、cytoreductive nephrectomy はもはや推奨しません。450 例の転移性 RCC で生存率は sunitinib(スーテント)単独は cytoreductive nephrectomy+sunitinib 単独に劣りませんでした。

Stratified HR for death, 0.89; 95%CI, 0.71-1.10; upper bound of 95%CI for noninferiority ≤ 1.20 。
生存率中央値は sunitinib 単独で 18 カ月、nephrectomy+sunitinib で 13.9 カ月でした。

また転移癌の場合、転移巣切除の利益についてはよくわかりません。

転移巣が少ない(oligometastatic disease)場合、体幹部定位放射線治療(stereotactic body radiotherapy)が増えています。

まとめますと転移癌で細胞減量腎摘出(cytoreductive nephrectomy)はもはや推奨しません。

転移巣切除の利点もわかりません。転移巣少なければ体幹部定位放射線治療が増えています。

8. 乳頭状癌はスーテント、嫌色素性は VEGF 単独, sarcomatoid はヤーボイ+オブジーボ。

淡明細胞腎臓癌以外の腎臓癌治療はスタディが少ないのです。

Sarcomatoid 分化癌の治療は CheckMate-214 研究では sunitinib(スーテント)に比べ ipilimumab (ヤーボイ)+nivolumab(オブジーボ)が全生存期間(OS, overall survival)で優れ、HR0.45, 95%CI 0.3-0.7, $p < 0.0004$ でした。

乳頭状癌の場合、sunitinib(スーテント)は小規模 RCT で反応率<25%、全生存期間約 12 カ月で標準治療です。

PAPMET 試験で cabozantinib と sunitinib、savolitinib、crizotinib の比較が行われ、全生存期間に優位性はありませんでしたが cabozantinib(カボメティックス)は進行無再発生存期間(PFS)が優れ新たな標準薬と考えられました。

嫌色素性癌では最適治療がはっきりしませんが VEGF 単独治療(インリタ, ネクサバル, スーテント, ヴォトリント, カボメティックス)が標準です。

Collecting duct and SMARCB1-deficient renal cell carcinoma は悪性であり renal medullary carcinoma とも言います。Cytotoxic chemotherapy で反応率 25-30%です。

まとめますと淡明細胞腎臓癌以外の腎臓癌治療はスタディが少なく、乳頭状癌はスーテント、嫌色素性は VEGF 単独, sarcomatoid はヤーボイ+オブジーボが勧められています。

9. 肉眼的血尿の 1.3% RCC。傍腫瘍症候群で Ca ↑、FUO、赤血球 ↑、血小板 ↑、高血圧。

RCC の 60%は腹部画像でたまたま見つかります。古典的三徴の側腹部痛、血尿、腹部腫瘤触知は稀で新規発生 RCC の 10%以下であり既に進行癌です。

後腹膜腔はかなりの大きさの腫瘍に適応しますので触診でわかるのは巨大な腫瘍だけです。

現在、RCC 発見の 37-61%はたまたまの(incidental)腹部画像により見つかります。

小生の症例もそうでした。

このようなケースが増えたため肉眼的血尿があるのは現在 25%以下です。肉眼的血尿患者の 1.3%が RCC だそうです。

傍腫瘍症候群 (paraneoplastic syndrome) は RCC の 10－40%で見られ、高 Ca 血症 1－30%、不明熱8%、赤血球増加 2－4%、血小板増加 8－12%、高血圧 3－18%です。

急に高血圧になったら RCC も考えると知りませんでした。

赤血球増加は VHL 不活化により RCC からの erythropoietin 増加によります。

傍腫瘍症候群は腎切除、全身治療で 52%で軽快します。持続する場合は遺残組織の存在を考えます。

Stauffer syndrome は 1961 年に報告された傍腫瘍症候群で RCC の 3%で肝酵素が上昇し、肝転移がないのに肝脾腫があるものです。

まとめますと肉眼的血尿の 1.3%が RCC です。傍腫瘍症候群には Ca ↑、FUO、赤血球 ↑、血小板 ↑、高血圧があります。

10. 転移は肺 70%,リンパ節 45%,骨 32%,肝 18%,副腎 10%,脳 8%。FDG-PET 推奨せず。

転移は最も多いのは肺 70%です。その他には リンパ節 45%、骨 32%、肝 18%、副腎 10%、脳 8%です。時に甲状腺、膵臓、乳房、皮膚、筋に転移します。

進行癌では脳、骨転移を確認します。

Fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET)は感度不良で推奨しません。

まとめますと転移は肺 70%,リンパ節 45%,骨 32%,肝 18%,副腎 10%,脳 8%。FDG-PET は推奨しません。

11. 新たな RCC 画像診断、⁸⁹Zr-DFO-Girentuximab は感度特異度 80%以上 (2023 年)。

2023 年に radionucleotide (⁸⁹Zr-DFO-Girentuximab) による新たな画像診断が出現しました。感度 (86%)、特異度 (87%) が大変高いのです。驚きの下記画像をご覧ください。

[Renal cell carcinoma: New radiotracer improves detection and differentiation · healthcare-in-europe.com](https://www.healthcare-in-europe.com/en/news/renal-cell-carcinoma-new-radiotracer-improves-detection-and-differentiation)

Zr (ジルコニウム) って何だろうと調べたところ原子番号 40 番の銀白色の金属で耐食性が高く、原子炉の燃料棒被覆材、外科用器具、インプラント、結婚指輪 (金属アレルギー少ない)、セラミックスに使われるそうです。化学的に安定しており体内で分解されにくく適切な半減期 (⁸⁹Zr は 3.27 日) があるため PET に使えるのだそうです。

まとめますと 2023 年、新たな RCC 画像診断、⁸⁹Zr-DFO-Girentuximab が出現し感度特異度 80%以上です。

それでは the Lancet、JAMA、腎細胞癌(総説)最重要点 11 の怒涛の反復です！

- ① RCC は腎部分/全切除。φ < 7 cm は部分切除、術後キイトルーダ(ICI)1 年で生存率激増。
- ② 転移性は切除→ICI2 剤か 1 剤+抗 TKI。生存 ↓ は PMN ↑, Plt ↑, Hb ↓, Ca ↑, PS < 80%, 1 年内
- ③ RCC は淡明細胞型 8 割, 乳頭状 1 割, 嫌色素性 5 分。淡明型は VHL 遺伝子欠損による。
- ④ 遺伝性は RCC の 50 歳以下発症、両側性、1 側多発の場合。VHL 病は > 3 cm で切除。
- ⑤ 腫瘍径 > 4 cm で画像的に RCC なら生検不要。3 cm 未満で生検。ハイスクは 3-6 カ月毎検査。

- ⑥ 破壊(ablation)手術は T1a (< 4cm) で推奨。5 cm 以下は部分切除可能。RCC staging 一覧。
- ⑦ 転移癌で細胞減量腎摘出は推奨しない。少ない転移癌は定位放射線治療も。
- ⑧ 乳頭状癌はステント, 嫌色素性は VEGF 単独, sarcomatoid はヤーボイ+オブジーボ。
- ⑨ 肉眼的血尿の 1.3% RCC。傍腫瘍症候群で Ca ↑、FUO、赤血球 ↑、血小板 ↑、高血圧。
- ⑩ 転移は肺 70%, リンパ節 45%, 骨 32%, 肝 18%, 副腎 10%, 脳 8%。FDG-PET 推奨せず。
- ⑪ 新たな RCC 画像診断、⁸⁹Zr-DFO-Girentuximab は感度特異度 80% 以上 (2023 年)。