

腎細胞癌とC反応性蛋白

藤田 哲夫, 岩村 正嗣

北里大学医学部泌尿器科学

C反応性蛋白は、全身性の炎症反応マーカーとして広く用いられているが、癌の進展における全身性の炎症反応所見の重要性から、予後予測因子としての有用性が確認されている。腎細胞癌においても、1973年の報告から、各種治療方法の予後予測因子としての有用性が報告されている。外科療法、サイトカイン療法、分子標的薬、集学的治療、免疫チェックポイント阻害薬、いずれの治療方法においても、治療前のC反応性蛋白値が低値の場合、良好な予後が予測されることが示された。

Key words: 腎細胞癌, C反応性蛋白, 予後因子

はじめに

C反応性蛋白 (C-reactive protein: CRP) は1930年に Tilletら¹⁾によって急性期の反応物質として発見され、全身性の炎症反応マーカーとして広く用いられる様になった。その後、様々な癌種において、癌の進展における全身性の炎症反応所見の重要性が認識され、腎細胞癌においては、1973年に本邦の里見²⁾により、全身性の炎症反応マーカーである赤沈やCRP等が重要な予後予測因子となることが報告された。以後、諸家の検討により、腎細胞癌の各種治療方法におけるCRPの予後予測因子としての有用性が、本邦を中心に多数報告されている。

外科療法

腎細胞癌の外科療法におけるCRPの検討は、1999年に Fujikawaら³⁾によって初めて報告された。転移性腎細胞癌55例を、治療前のCRP値1.0 ng/mlにて、1.0 ng/ml未満の正常群と1.0 ng/ml以上の高値群の2群に分け、比較検討を行った。正常群は21例で、内13例に腎摘除術が施行されたが、腎摘除術未施行例と比較して、疾患特異的生存率に有意差は認めなかった。一方、高値群は34例で、内21例に腎摘除術が施行され、腎摘除術未施行例と比較して、施行例で疾患特異的生存率が有意に良好であった ($P = 0.0054$)。さらに、高値群の腎摘除術施行例21例の内、腎摘除術後にCRPが正常化した10例は、非正常化の11例と比較して、疾患特異的生存率が有意に良好であった ($P = 0.0025$)³⁾。

その後、2006年にLambら⁴⁾は、治癒的摘除術が施行された腎細胞癌100例において、手術前のCRP値が10 mg/lを超える全身性の炎症所見を有する症例で、癌特異的生存期間が有意に不良であることを報告した。

Itoら⁵⁾は、根治的腎摘除術が施行された腎細胞癌178例を、手術前のCRP値1.0 mg/dlにて、1.0 mg/dl以上と1.0 mg/dl未満の2群に分け、比較検討を行った。1.0 mg/dl以上の症例は29.8%、1.0 mg/dl未満の症例は70.2%であった。結果、1.0 mg/dl以上の症例では、1.0 mg/dl未満の症例と比較して、疾患特異的生存率が有意に不良であった ($P < 0.0001$)。また、リンパ節転移や遠隔転移を認めない症例では、CRP値の上昇が再発を予測する因子として有意差を認めた⁵⁾。

Komaiら⁶⁾は、根治的腎摘除術が施行された限局性腎細胞癌101例を、手術前のCRP値0.5 mg/dlにて、0.5 mg/dl以上のCRP高値群と0.5 mg/dl未満のCRP正常群の2群に分け、比較検討を行った。CRP高値群は26%、CRP正常群は74%であった。結果、CRP高値群では、CRP正常群と比較して、疾患特異的生存率が有意に不良であり ($P < 0.001$)、非再発生存率も有意に不良であった ($P < 0.001$)⁶⁾。

Karakiewiczら⁷⁾は、根治的腎摘除術が施行された腎細胞癌313例において、術前のCRP値と腎細胞癌特異的死亡率が相関することを報告した。

Tatokoroら⁸⁾は、腎摘除術が施行された転移性腎細胞癌40例を、手術前のCRP値と手術後1か月目のCRP値推移によって検討した。CRPの正常値は0.5 mg/dl未満とした。手術前のCRP値が0.5 mg/dl未満の非高値群は42%、手術前のCRP値は0.5 mg/dl以上だが手術後1か月

目に正常化した正常化群は42%, 手術前のCRP値が0.5 mg/dl以上で手術後1か月目に正常化しなかった非正常化群は15%であった。結果, 非正常化群の全生存率は, 非高値群や正常化群と比較して, 有意に不良であった ($P < 0.0001$)⁸。

Itoら⁹は, 根治的腎摘除術または腎部分切除術が施行されたリンパ節転移や遠隔転移を認めない腎細胞癌263例において, 手術前のCRP値が1 mg/dl以上で手術後に0.3 mg/dl未満とならなかった手術後CRP非正常化が, 再発や不良な予後を予測する因子となることを報告した。

さらに, Kalogirouら¹⁰は, 転移性腎細胞癌に対する腎摘除術において, CRPを組み込んだ予後予測モデルを報告している。

サイトカイン療法

転移性腎細胞癌には, インターフェロン (IFN)- α やインターロイキン (IL)-2を用いたサイトカイン療法が有効な症例が存在する。サイトカイン療法におけるCRPの検討は, 1992年にBlayら¹¹により, IL-6の検討によって初めて間接的に報告された。転移性腎細胞癌138例に対するIL-2治療において, 治療前の血清IL-6濃度が測定された。健常人では11%の症例でのみIL-6が測定可能であったが, 転移性腎細胞癌では48%の症例でIL-6が測定可能であった。治療前のIL-6濃度が高い症例では, 治療への反応が有意に不良であり, 生存期間が有意に低下した。さらに, 血清IL-6濃度と血清CRPが相関することにより, CRPの予後予測因子としての可能性が初めて示唆された¹¹。

その後, 2005年にCasamassimaら¹²はIL-2治療におけるCRPの検討を報告した。IL-2治療を受けた転移性腎細胞癌110例の治療前リンパ球, 乳酸脱水素酵素, 赤沈, アルブミン, CRP, フィブリノーゲンを測定し, 全生存期間との関連を検討した。結果, CRP値0.8 mg/dl未満の症例は0.8 mg/dl以上の症例と比較して, 全生存期間が有意に延長した。多変量解析においては, CRP値0.8 mg/dl未満が良好な全生存期間を予測する因子として有意差を認めた¹²。

また, Atzpodienら¹³は, 転移性腎細胞癌に対するIFN- α 治療やIL-2治療において, CRPを組み込んだ予後予測モデルを報告している。

分子標的薬

腎細胞癌の分子機構の解明に伴い, 転移性や進行性の腎細胞癌に対する分子標的薬が開発され¹⁴, 現在, ソラフェニブ, スニチニブ, エベロリムス, テムシロリムス, アキシチニブ, パゾパニブ, カボザンチニブの7剤が使用可能である。分子標的薬に対するCRPの検

討は, 2012年にFujitaら¹⁵によってスニチニブにおいて初めて報告された。スニチニブが投与された進行性腎細胞癌41例を, スニチニブ投与前のCRP値0.30 mg/dlにて, 0.30 mg/dl以下のCRP正常群と0.30 mg/dlを超えるCRP高値群の2群に分け, 比較検討を行った。CRP正常群は31.7%, CRP高値群は68.3%であった。結果, 疾患制御率は, CRP高値群の35.7%に対し, CRP正常群では84.6%と有意に良好であった ($P = 0.0022$)。また, 無増悪生存期間の中央値は, CRP高値群の6.0か月に対し, CRP正常群では19.0か月と有意な延長効果を認めた ($P = 0.0361$)¹⁵。その後, 2014年にBeuselinckら¹⁶から, 2017年にPilskogら¹⁷から同様の報告がなされ, いずれもスニチニブ投与前のCRP値が予後予測因子として有用である可能性を裏付ける結果であった。

さらにFujitaら¹⁸は, スニチニブ投与後のCRP値推移の有用性についても報告した。スニチニブが投与された進行性腎細胞癌56例を, スニチニブ投与前のCRP値0.30 mg/dlと投与後のCRP値推移によって, 投与前CRP値0.30 mg/dl以下のCRP正常群, 投与前CRP値は0.30 mg/dlを超えるも投与後2サイクル以内に0.30 mg/dl以下となったCRP正常化群, 投与前CRP値が0.30 mg/dlを超え投与後に0.30 mg/dl以下とならなかったCRP非正常化群の3群に分け, 比較検討を行った。CRP正常群は30.4%, CRP正常化群は14.3%, CRP非正常化群は55.4%であった。結果, 疾患制御率は, CRP非正常化群の35.5%に対し, CRP正常群では94.1% ($P < 0.0001$), CRP正常化群では75.0% ($P = 0.0445$)と有意に良好であった。また, 全生存期間の中央値は, CRP非正常化群の11.0か月に対し, CRP正常群では32.0か月 ($P = 0.0005$), CRP正常化群では26.0か月 ($P = 0.0466$)と有意な延長効果を認め, スニチニブ投与前にCRPが高値であっても, スニチニブ投与によって正常化した場合, 予後が良好であることを解明した¹⁸。

他の分子標的薬に関しては, 2016年にFujitaら¹⁹によってソラフェニブにおいて報告された。ソラフェニブが投与された転移性腎細胞癌40例を, 前述のスニチニブと同様, ソラフェニブ投与前のCRP値0.30 mg/dlにて, 0.30 mg/dl以下のCRP正常群と0.30 mg/dlを超えるCRP高値群の2群に分け, 比較検討を行った。CRP正常群は40.0%, CRP高値群は60.0%であった。結果, 疾患制御率は, CRP高値群の45.8%に対し, CRP正常群では62.5%と有意差を認めず, また, 無増悪生存期間の中央値は, CRP高値群の5.0か月に対し, CRP正常群では10.0か月と有意差を認めなかった。しかし, 全生存期間の中央値は, CRP高値群の17.0か月に対し, CRP正常群では52.0か月と有意な延長効果を認めた ($P = 0.0072$)¹⁹。

単剤としてではなく, 数種類のチロシキナーゼ阻害薬投与症例に対するCRPの検討も報告された。Yasudaら²⁰は, スニチニブ投与症例31例とソラフェニ

ブ投与症例21例の計52例を、投与前のCRP値8 mg/lにて、8 mg/l未満の非高値群と8 mg/l以上の高値群の2群に分け、比較検討を行った。CRP非高値群は30例、CRP高値群は22例であり、CRP非高値群で全生存率が有意に良好であった ($P = 0.003$)²⁰。

また、チロシンキナーゼ阻害薬投与症例に対するCRP値推移の有用性については、Teishimaら²¹やYasudaら²²によって報告された。Teishimaら²¹は、スニチニブ投与症例74例、ソラフェニブ投与症例42例、パゾパニブ投与症例2例の計118例を、投与前のCRP値0.5 mg/dlにて、0.5 mg/dl未満のCRP低値群と0.5 mg/dl以上のCRP高値群に分け、さらにCRP高値群を、チロシンキナーゼ阻害薬投与後にCRPが低下したCRP低下群とCRP非低下群に分け、比較検討を行った。結果、CRP高値群と比較して、CRP低値群で全生存期間が有意に延長し ($P < 0.0001$)、CRP非低下群と比較して、CRP低下群で全生存期間が有意に延長した ($P < 0.0001$)²¹。Yasudaら²²は、スニチニブ投与症例60例とソラフェニブ投与症例43例の計103例を、投与前CRP値10 mg/l未満のCRP非高値群、投与前CRP値10 mg/l以上かつチロシンキナーゼ阻害薬投与4週間後にCRP値が20%を超えて低下した早期CRP反応群、投与前CRP値10 mg/l以上かつチロシンキナーゼ阻害薬投与4週間後にCRP値の低下を認めなかった早期CRP非反応群の3群に分け、比較検討を行った。結果、早期CRP非反応群と比較して、CRP非高値群と早期CRP反応群で、無増悪生存期間と全生存期間が有意に延長した ($P < 0.001$)²²。

集学的治療

転移性腎細胞癌に対して腎摘除術が施行された後に、サイトカイン療法や分子標的薬治療を行う集学的治療や、根治的腎摘除術後の転移巣に対してサイトカイン療法や転移巣切除術を行う集学的治療においても、CRPの予後予測因子としての有用性が報告されている。Saitoら²³は、サイトカイン療法や転移巣切除術の集学的治療が施行された転移性腎細胞癌108例を、治療前のCRP値5 mg/lと治療後のCRP値推移によって、治療前CRP値5 mg/l未満のCRP非高値群、治療前CRP値は5 mg/l以上だが治療後に5 mg/l未満となったCRP正常化群、治療前CRP値が5 mg/l以上で治療後に5 mg/l未満とならなかったCRP非正常化群の3群に分け、比較検討を行った。CRP非高値群は47例、CRP正常化群は30例、CRP非正常化群は31例であった。結果、全生存期間の中央値は、CRP非高値群で45か月、CRP正常化群で28か月、CRP非正常化群で5か月と有意差を認め ($P < 0.001$)、転移性腎細胞癌に対する集学的治療におけるCRPの予後予測因子としての有用性が示された²³。

また、Xuら²⁴は、転移性腎細胞癌に対して腎摘除術が施行された後にスニチニブが投与された70例と、腎

摘除術が施行されずにスニチニブが投与された48例の2群を比較して、治療前のCRP値が10 mg/l未満の症例で腎摘除術の生存期間への有益性が高いことを報告した。

免疫チェックポイント阻害薬

近年、転移性や進行性の腎細胞癌に対して使用可能になった免疫チェックポイント阻害薬においても、CRPの検討に関する報告が散見され始めている。Teishimaら²⁵は、二次治療以降にニボルマブが投与された転移性腎細胞癌40例を、ニボルマブ投与前のCRP値0.3 mg/dlと投与後のCRP値推移によって、投与前CRP値0.3 mg/dl以下のCRP低値群、投与前CRP値は0.3 mg/dlを超えるも投与後最大治療効果時にCRP低下を認めたCRP低下群、投与前CRP値が0.3 mg/dlを超え投与後にCRP低下を認めなかったCRP非低下群の3群に分け、比較検討を行った。CRP低値群は14例、CRP低下群は17例、CRP非低下群は9例であった。結果、CRP非低下群と比較して、CRP低値群とCRP低下群で奏効率が有意に良好であり ($P = 0.0077$, 0.0421)、無増悪生存期間が有意に延長した ($P = 0.0010$)。免疫チェックポイント阻害薬において、CRPの予後予測因子としての有用性が初めて示された²⁵。

その後、Ishiharaら²⁶は、二次治療以降にニボルマブが投与された転移性腎細胞癌70例を、ニボルマブ投与前のCRP値1.0 mg/dlと投与後のCRP値推移によって、投与前CRP値1.0 mg/dl未満の正常群、投与前CRP値は1.0 mg/dl以上だが投与後3か月以内に1.0 mg/dl未満となった正常化群、投与前CRP値が1.0 mg/dl以上で投与後に1.0 mg/dl未満とならなかった非正常化群の3群に分け、比較検討を行った。正常群は41.4%、正常化群は22.9%、非正常化群は35.7%であった。結果、無増悪生存期間の中央値は、非正常化群の2.33か月に対し、正常群では6.28か月 ($P = 0.0009$)、正常化群では8.38か月 ($P = 0.0006$)と有意な延長効果を認めた。また、全生存期間の中央値は、非正常化群の8.02か月に対し、正常群では中央値に到達せず ($P < 0.0001$)、正常化群では26.0か月 ($P = 0.0047$)と有意な延長効果を認めた²⁶。

さらに、Noguchiら²⁷は、二次治療以降にニボルマブが投与された進行性腎細胞癌64例の検討において、ニボルマブ投与後1か月目のCRP値が予後予測因子として有用であることを報告している。

まとめ

いずれの治療方法においても、治療前のCRP値が低値の場合、良好な予後が予測されることが示された。CRPは、腎細胞癌において治療開始時の予後予測因子となるのみならず、治療によるCRP値の推移が生存と関連することより、治療の評価にも有用なマーカーと

なることが示唆され, その有用性が高いと考えられた。

利益相反

本論文内容に関する著者の利益相反: なし

文 献

1. Tillett WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med* 1930; 52: 561-71.
2. 里見佳昭. 腎癌の予後に関する臨床的研究—特に生体側の因子を中心に—. 日泌会誌 1973; 64: 195-216.
3. Fujikawa K, Matsui Y, Oka H, et al. Serum C-reactive protein level and the impact of cytoreductive surgery in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 1999; 162: 1934-7.
4. Lamb GW, McMillan DC, Ramsey S, et al. The relationship between the preoperative systemic inflammatory response and cancer-specific survival in patients undergoing potentially curative resection for renal clear cell cancer. *Br J Cancer* 2006; 94: 781-4.
5. Ito K, Asano T, Yoshii H, et al. Impact of thrombocytosis and C-reactive protein elevation on the prognosis for patients with renal cell carcinoma. *Int J Urol* 2006; 13: 1365-70.
6. Komai Y, Saito K, Sakai K, et al. Increased preoperative serum C-reactive protein level predicts a poor prognosis in patients with localized renal cell carcinoma. *BJU Int* 2007; 99: 77-80.
7. Karakiewicz PI, Hutterer GC, Trinh QD, et al. C-reactive protein is an informative predictor of renal cell carcinoma-specific mortality: a European study of 313 patients. *Cancer* 2007; 110: 1241-7.
8. Tatokoro M, Saito K, Iimura Y, et al. Prognostic impact of postoperative C-reactive protein level in patients with metastatic renal cell carcinoma undergoing cytoreductive nephrectomy. *J Urol* 2008; 180: 515-9.
9. Ito K, Yoshii H, Sato A, et al. Impact of postoperative C-reactive protein level on recurrence and prognosis in patients with N0M0 clear cell renal cell carcinoma. *J Urol* 2011; 186: 430-5.
10. Kalogirou C, Mulfinger P, Sokolakis I, et al. Preoperative C-reactive protein values as a potential component in outcome prediction models of metastasized renal cell carcinoma patients receiving cytoreductive nephrectomy. *Urol Int* 2017; 99: 297-307.
11. Blay JY, Negrier S, Combaret V, et al. Serum level of interleukin 6 as a prognosis factor in metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Res* 1992; 52: 3317-22.
12. Casamassima A, Picciariello M, Quaranta M, et al. C-reactive protein: a biomarker of survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with subcutaneous interleukin-2 based immunotherapy. *J Urol* 2005; 173: 52-5.
13. Atzpodien J, Royston P, Wandert T, et al. Metastatic renal carcinoma comprehensive prognostic system. *Br J Cancer* 2003; 88: 348-53.
14. 藤田哲夫, 岩村正嗣. 腎細胞癌の分子機構と分子標的薬治療. 北里医学 2013; 43: 23-30.
15. Fujita T, Iwamura M, Ishii D, et al. C-reactive protein as a prognostic marker for advanced renal cell carcinoma treated with sunitinib. *Int J Urol* 2012; 19: 908-13.
16. Beuselinck B, Vano YA, Oudard S, et al. Prognostic impact of baseline serum C-reactive protein in patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC) treated with sunitinib. *BJU Int* 2014; 114: 81-9.
17. Pilskog M, Beisland C, Akslen LA, et al. Predictive value of C-reactive protein in patients treated with sunitinib for metastatic clear cell renal cell carcinoma. *BMC Urol* 2017; 17: 74.
18. Fujita T, Tabata KI, Ishii D, et al. Prognostic effect of serum C-reactive protein kinetics on advanced renal cell carcinoma treated with sunitinib. *Mol Clin Oncol* 2017; 6: 691-6.
19. Fujita T, Nishi M, Tabata KI, et al. Overall prognostic impact of C-reactive protein level in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sorafenib. *Anticancer Drugs* 2016; 27: 1028-32.
20. Yasuda Y, Saito K, Yuasa T, et al. Prognostic impact of pretreatment C-reactive protein for patients with metastatic renal cell carcinoma treated with tyrosine kinase inhibitors. *Int J Clin Oncol* 2013; 18: 884-9.
21. Teishima J, Kobatake K, Shinmei S, et al. The effect of kinetics of C-reactive protein in the prediction of overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with tyrosine kinase inhibitor. *Urol Oncol* 2017; 35: 662.e1-7.
22. Yasuda Y, Saito K, Yuasa T, et al. Early response of C-reactive protein as a predictor of survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with tyrosine kinase inhibitors. *Int J Clin Oncol* 2017; 22: 1081-6.
23. Saito K, Tatokoro M, Fujii Y, et al. Impact of C-reactive protein kinetics on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2009; 55: 1145-54.
24. Xu WH, Wang J, Huo DZ, et al. C-reactive protein levels and survival following cytoreductive nephrectomy in 118 patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib: a retrospective study. *Med Sci Monit* 2019; 25: 8984-94.
25. Teishima J, Murata D, Hasegawa Y, et al. C-reactive protein can be used to predict the therapeutic effects of nivolumab in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Int J Urol* 2019; 26: 1076-7.
26. Ishihara H, Takagi T, Kondo T, et al. Predictive impact of an early change in serum C-reactive protein levels in nivolumab therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Urol Oncol* 2020; 38: 526-32.
27. Noguchi G, Nakaigawa N, Umemoto S, et al. C-reactive protein at 1 month after treatment of nivolumab as a predictive marker of efficacy in advanced renal cell carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2020; 86: 75-85.

Renal cell carcinoma and C-reactive protein

Tetsuo Fujita, Masatsugu Iwamura

Department of Urology, Kitasato University School of Medicine

Although C-reactive protein is the widely used marker of systemic inflammation, its importance as a prognostic factor has been confirmed because of the importance of findings of systemic inflammatory response in the progression of cancer. In renal cell carcinoma, since 1973, usefulness as prognostic factors of various therapeutic approach have been reported. A favorable prognosis can be predicted if C-reactive protein level before treatment is low: surgical treatment, cytokine therapy, molecular targeted therapy, systemic therapy, or immune checkpoint inhibitor.

Key words: renal cell carcinoma, C-reactive protein, prognostic factor