

腎動脈塞栓術にインターフェロン α およびUFT[®]併用療法で腫瘍および腫瘍血栓の縮小をみた腎細胞癌の1例

国立佐倉病院泌尿器科 (医長: 香村 衡一)

塩見 興*, 香村 衡一

国立佐倉病院放射線科 (医長: 瀬戸 一彦)

瀬戸 一彦

国立佐倉病院臨床検査科病理 (医長: 浜口 欣一)

浜口 欣一, 松下 一之

(財) 田附興風会北野病院泌尿器科 (部長: 山内 民男)

山内 民男

TUMOR REDUCTION IN ADVANCED RENAL CELL CARCINOMA WITH TUMOR THROMBUS BY RENAL EMBOLIZATION, INTERFERON- α AND UFT[®]: A CASE REPORT

Ko SHIOMI and Koichi KAMURA

From the Department of Urology, Sakura National Hospital

Kazuhiko SETO

From the Department of Radiology, Sakura National Hospital

Kin-ichi HAMAGUCHI and Kazuyuki MATSUSHITA

From the Department of Pathology, Sakura National Hospital

Tamio YAMAUCHI

From the Department of Urology, Kitano Hospital

A 73-year-old man with renal cell carcinoma involving the left renal vein was treated with the embolization of the left renal artery followed by interferon- α and UFT[®]. Computerized tomography revealed 53% reduction of the primary lesion and 47% reduction of the tumor thrombus 40 days after treatment. The histopathological study revealed marked lymphocyte infiltration and necrosis of the tumor after nephrectomy.

(Acta Urol. Jpn. 43 : 217-221, 1997)

Key words: Renal cell carcinoma, Tumor thrombus, Embolization of renal artery, Neoadjuvant therapy

緒 言

腎細胞癌に対する腎動脈塞栓術は以前より広く施行されているがその効果に対しては一定の見解がえられていない。1980年に加藤らはMMCマイクロカプセル腎動脈塞栓術を行い腫瘍の縮小効果を報告している¹⁾が、術前補助療法として一般に広まるに至らなかった。しかし、近年、術前の腎動脈塞栓術によって腫瘍血栓の縮小を試み良好な結果をえたとの報告²⁾や、進行癌においてインターフェロン α (IFN α) や腎動脈塞栓術などが効果を奏し根治術が可能になった

症例の報告も散見される³⁻⁵⁾。今回、われわれも術前に腫瘍血栓の縮小を期待して、腎動脈塞栓術にIFN- α とUFTを併用して腫瘍血栓のみならず原発巣の縮小をみた症例を経験した。転移巣への効果は認めなかったが腎細胞癌へのサイトカイン併用のneoadjuvant療法の有用性を示唆する症例と考えられたので若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患者: 73歳, 男性

主訴: 肉眼的血尿

既往歴: 54歳時に腰椎椎間板ヘルニア, 73歳時に喘息様気管支炎

* 現: 旭中央病院泌尿器科

家族歴：特記すべきことなし

現病歴：1995年1月に喘息様気管支炎で当院内科入院後外来で気管支拡張剤の投薬を受けていた。同年6月26日旅行先にて血尿を認め、内科より紹介にて6月29日当科受診した。

現症：触診上、左季肋部に圧痛を認めた。入院時体温は36.1°Cであった。Performance status 1。

入院時検査所見：血液検査では、RBC $387 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、Hb 12.0 g/dl と軽度の貧血を認めた。WBC $4,600/\text{mm}^3$ 、血液像で好酸球が7%と増加していた。赤沈1時間値は36 mm と亢進していた。CRP 0.7 mg/dl (外来初診時 0.1 mg/dl)、蛋白分画で、アルブミン55.1% (基準値; 62~71%)、 α_1 グロブリン3.7% (2.8~4.1%)、 α_2 グロブリン7.3% (5.7~9.9%)、 β グロブリン10.9% (6.1~10.7%)、 γ グロブリン23.0% (9.0~18.3%) と軽度の異常を認めた。その他の一般血液生化学検査では異常を認めなかった。IAP は $1,090 \mu\text{g}/\text{ml}$ (外来初診時 $581 \mu\text{g}/\text{ml}$) と高値であった。

画像所見：腹部超音波所見では、左腎上極に $74 \times 67 \text{ mm}$ の内部不均一な腫瘍を認めた。また左腎静脈内に幅 23 mm の索状の構造物を認め、そのエコーレベルは腎腫瘍とほぼ同等で中枢側は腹部大動脈の前面を覆っていた。肝転移は認めなかった。腹部 CT 所見では、左腎上極に 80 mm 径の内部不均一な腫瘍を認め、大動脈前面を覆うように腎静脈内腫瘍血栓を認めた (Fig. 1)。リンパ節腫大は認めなかった。その他、胸部 X 線単純撮影では明らかではないが胸部 CT 上左下肺野 S9 領域に1カ所転移巣が存在した。骨シンチでは転移所見は認めなかった。以上より、腎細胞癌 T3bN0M1 と診断した。

腫瘍血栓の縮小を期待して、手術の前に neoadjuvant 療法を試みた。1995年7月11日入院し、7月26日に左腎動脈塞栓術を施行した。血管造影で hypervascular の腫瘍を確認後、スポンゼルとリピオドー

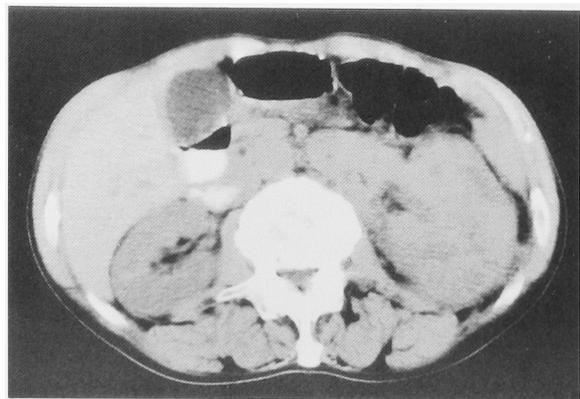


Fig. 1. Abdominal CT scan reveals a left renal tumor with tumor thrombus in the renal vein.

ルを用いおもに腫瘍側の区域動脈に沿って塞栓術を行った。この際、腎動脈本管の塞栓は行わなかった。術後は微熱を認めたが、腹痛、嘔気、嘔吐等の post-embolization syndrome は認めなかった。また、併用治療として術後5日目より IFN α 500万単位 (OIF; 大塚製薬) の週3回の注射と術後13日目より UFT $300 \text{ mg}/\text{日}$ の内服を開始した。特に重篤な副作用を認めなかったため、一時退院とした。塞栓術後40日後に CT を行い原発巣および腫瘍血栓への治療効果を検討した。Fig. 2 は治療後における腫瘍原発巣と腫瘍血栓の CT 像である。腫瘍は治療前後においてそれぞれ原発巣で52%、腫瘍血栓は47%の縮小率を示し、非観血的治療効果判定基準による奏功度ではそれぞれ PR, MR であった。術前治療後の胸部 CT は行わなかったが、胸部 X 線単純撮影では明らかな変化は認めなかった。8月28日の血液検査で CRP $0.1 \text{ mg}/\text{dl}$ 、IAP $654 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

同年9月25日再入院し10月4日根治的左腎摘除術と患側所属リンパ節郭清術を施行した。手術前週まで、IFN α と UFT は使用した。

手術所見：手術は左季肋下横切開で経腹的に行い腎周囲の剝離中やや出血があったが腫瘍血栓を含む腎静脈は患側から処置可能であった。患側の所属リンパ節郭清を行ったが、明らかなリンパ節の腫大は認めなかった。手術時間は4時間7分、術中出血量は 589 ml であった。

摘出標本：摘出標本は 285 g で $55 \times 50 \times 30 \text{ mm}$ で断面は黄白色で全体に壊死萎縮していた。また腎静脈内には腎門部より 15 mm 程度突出する腫瘍血栓を認め、腎静脈壁とは遊離可能であった。

病理組織学的所見：腎癌取り扱い規約に従って記載すると、腎細胞癌、充実型、淡細胞亜型、G2、 $\text{INF}\beta$ 、pT3b pV1b pN0 で壊死変性組織を著明に認めた。腎静脈壁への腫瘍浸潤は認めなかった。組織学的治療効果判定基準によれば Grade 2 と考えられた。また一部には、いわゆる TIL (腫瘍浸潤リンパ球)

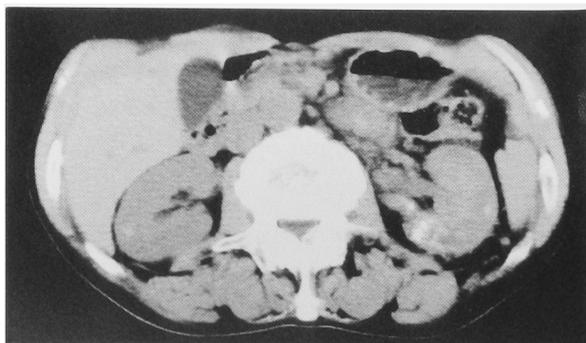


Fig. 2. Abdominal CT scan after 40 days of treatment reveals marked reduction of the tumor.

を思わせるリンパ球の集簇所見を認めた (Fig. 3). リンパ球の免疫染色では CD3 (+), CD4 (+), DFT-1 (+), L26 (-), UCLH-1 (+), CD8 (±), CD20 (-) であった.

術後経過: 術後は一時的な腸閉塞をきたしたが保存的治療で軽快し, 術後2週目より IFN α を週3回で再開し10月23日退院した. その後局所再発は認めていないが1996年2月に施行した胸部 CT 上術前に認められた S₉ 領域の1カ所の肺転移巣以外に左肺野 S1+2 領域に新たな病変が1カ所出現し, さらに6月, 10月の胸部 CT で進行性に転移巣の増大と増加を認めている. 1996年11月現在臨床症状は認めず外来にて IFN α と UFT を継続して通院治療中である. Performance status は1で術前と変化はない. 臨床経過と CRP, IAP の変動について Fig. 4 にまとめた. 入院時と1996年5月に一時的な高値を示しているが, 臨床的に気管支炎増悪などの明らかな episode は認めていない. また, 山内らの報告に準じて測定した末梢血リンパ球サブセットの測定結果を Table 1 に示す⁶⁾ 塞栓術後に cytotoxic T 細胞の増加と suppress-

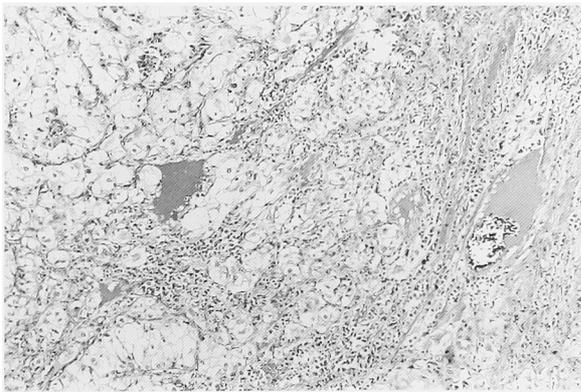


Fig. 3. Microscopic findings showed necrosis of tumor tissue and many lymphocytes infiltrating into the tissue ($\times 400$).

sor T 細胞の著明な減少を認めた. しかし, activated suppressor/cytotoxic T 細胞の変動に対する cytotoxic T 細胞と suppressor T 細胞の変動を重回帰分析すると後者の変動の寄与が大きかった.

考 察

腎細胞癌に対する腎動脈塞栓術は, 1973年 Almgård らが報告⁷⁾して以来, 腎細胞癌の治療法の一つとして, おもに出血量の軽減を目的とする術前処置として, あるいは手術危険度の高い症例に対する保存療法として位置づけられてきた. 塞栓術単独の抗腫瘍効果については, 塞栓術をしても生きた腫瘍細胞が認められること⁸⁾, 腫瘍への栄養血管の再開通が考えられること⁹⁾, 術前処置をしても腎摘除術単独例と比べ, 術後生存率に何ら好影響をおよぼさないとする報告¹⁰⁾があり, 否定的な見解が多い.

しかし, 塞栓術を neoadjuvant 療法の1つとして積極的に評価する報告もある. 1980年に加藤らは腎癌に対して制癌剤マイクロカプセルによる腎動脈塞栓術を報告し, 中長期の腫瘍縮小効果を短期に腎摘除術を施行した2例以外の14例全例に認めている¹⁾ また, 1991年 Craven らは腫瘍血栓を伴った腎癌に対してエタノールによる腎動脈塞栓術後3~6週間の期間において腎摘除術を行い腫瘍血栓の退縮が見られたと報告し, 塞栓術後期間をおいた“delayed ope”の利点を強調している²⁾

ここで, 文献上報告されてきた腎細胞癌に対する術前腎動脈塞栓術の利点および問題点をまとめてみる. 利点としては腫瘍の一時的な縮小や静脈内腫瘍血栓の退縮が期待できる, 術中出血量の減少が期待できる, poor risk 症例に対し全身状態の改善が期待できるなどがあげられる. また問題点としては, いわゆる post-embolization syndrome (熱発, 腹痛, 悪心, 嘔気) の他に, 実際に起こることは少ないが, 塞栓物質

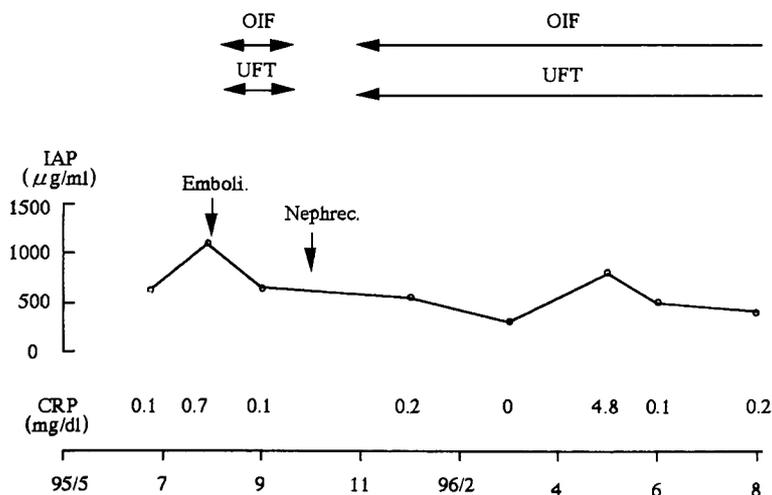


Fig. 4. Tumor markers (IAP and CRP) and clinical course.

Table 1. The results of peripheral blood lymphocyte subpopulations and monocytes

Date	CD3	Th	Ti	Tc	Ts	aTi/h	aTs/c	NK	Mon	aB
1995/6/29	488	88	152	163	152	38	256	81	184	102
1995/7/10	936	144	235	347	307	100	490	57	294	115
1995/7/26	Embohization of the left renal artery									
1995/7/31	1085	259	362	505	8	100	312	46	456	163
1995/8/30	1164	173	387	355	384	119	548	70	340	132
1996/6/10	698	70	275	254	101	58	252	112	185	109

(/mm³)

Th: CD4+/Leu8- (helper T), Ti: CD4+/Leu8+ (inducer T), Tc: CD8+/CD11b- (cytotoxic T), Ts: CD8+/CD11b+ (suppressor T), aTi/h: CD4+HLA-DR+ (activated inducer/hepler T), aTs/c: CD8+HLA-DR+ (activated suppressor/cytotoxic T), NK: CD16+/CD57- (natural killer), Mon: Monocyte, aB: CD20+HLA-DR+ (activated B).

*Multiple Regression Y: aTs/c, X1: Ts, X2: Tc; Y=0.856 X1+0.531X2+36.155 (R=0.999, R-squared=0.998, F-test: p=0.0015, R-squared of X1=0.764).

の流出による結腸壊死および腰部の皮膚壊死、壊死物質による肺塞栓、腎膿瘍など、重篤な合併症が起こることが報告されている¹¹⁾ 壊死物質による肺塞栓は今回のように腫瘍血栓のある患者ではより危険度は高いと思われるが、Cravenらは塞栓術後の肺塞栓は過去に報告されていないとしている²⁾

本症例では、塞栓術に IFN α と UFT の併用を行っているので、原発巣に関する治療効果にそれぞれがどのように関わっているのか興味を持たれるところである。塞栓術に対して否定的な Mebustらの報告の中でも、75%の症例に30%の原発巣の縮小を見たとしているので¹²⁾、今回の治療効果の主たる作用は塞栓術にあると思われる。また、一般に IFN α 単独では腎細胞癌に対する奏効率はほぼ20%前後とされ¹³⁾、その有効性もおもに肺転移巣に対してのものであり原発巣に対しては効果がないとされている¹⁴⁾ 今回併用した UFT の効果も文献上 IFN α と同程度の効果が報告されているが、やはり原発巣への効果は期待されていない¹⁵⁾ 自験例では肺転移巣へは無効であったので、このことから原発巣への効果は塞栓術の効果が主体と思われる。しかし、塞栓術は免疫賦活作用を持つといわれており¹¹⁾、単に虚血による効果だけではないと考えられる。今回の摘出標本でも Tリンパ球の浸潤が認められたことから、自験例ではこの免疫賦活作用が“delayed ope”を施行することと、IFN α や UFT の併用により、原発巣において相乗効果を示したものと考えられる。

末梢血リンパ球サブセットの変動を見ると、塞栓術後に cytotoxic T 細胞が増加し、suppressor T 細胞が著明に減少しているが、全体の経過で activated suppressor/cytotoxic T 細胞数の変動を従属変数として cytotoxic T 細胞と suppressor T 細胞を独立変数とした重回帰分析をすると、activated suppressor/cytotoxic T 細胞数の変動に、より寄与しているのは

suppressor T 細胞であった。山内らは、転移性腎癌の増悪時には末梢血で suppressor T 細胞が優位になると報告しており⁶⁾、本症例の末梢血リンパ球サブセットの変動も、腫瘍本体の縮小と転移巣の進行という臨床経過を反映していると考えられる。

近年、われわれの症例以外にも IFN α を主体とする免疫療法により、原発巣の著明な縮小が見られたとする報告を散見するようになった³⁻⁵⁾ 自験例では肺転移巣に無効であったが、塞栓術に IFN α や UFT を併用した術前補助療法は腎癌の局所進行例に試みてよい治療法の1つと思われた。

結 語

腎動脈塞栓術に IFN α と UFT 併用療法により腫瘍および腫瘍血栓の縮小を見た腎細胞癌の1症例を経験した。転移巣には無効であったが、術前補助療法として有用であった。

本論文の要旨は第64回千葉泌尿器科集談会で発表した。

謝辞：リンパ球の免疫染色は慈恵医大病理、牧野多絵さんの援助による。

文 献

- 1) 加藤哲郎, 根本良介, 熊谷郁太郎, ほか: 泌尿器悪性腫瘍の化学塞栓療法に関する臨床的研究. I. 腎癌に対する制癌剤マイクロカプセルの化学塞栓効果. 日泌尿会誌 **71**: 157-170, 1980
- 2) Craven WM, Redmond PL, Kumpe DA, et al.: Planned delayed nephrectomy after ethanol embolization of renal carcinoma. J Urol **146**: 704-708, 1991
- 3) 永野哲郎, 前田 修, 細木 茂, ほか: インターフェロンが原発巣および下大静脈内腫瘍血栓に奏効した腎細胞癌の1例. 日泌尿会誌 **84**: 767-770, 1993
- 4) 菅野ひとみ, 北見一夫, 仙賀 裕, ほか: ヒトリ

- ンパ芽球インターフェロンと UFT の併用療法が奏効した進行性腎細胞癌の 1 症例. 泌尿紀要 **39**: 725-730, 1993
- 5) 辻村 晃, 今津哲央, 西村憲二, ほか: インターフェロン- α 療法と腎動脈塞栓術が著効を示した腎細胞癌の 1 例. 泌尿紀要 **39**: 1039-1042, 1993
- 6) 山内民男, 國保昌紀, 吉野修司, ほか: Human Lymphoblastoid Interferon で治療された転移性腎癌の末梢血リンパ球サブセットからみた免疫学的治療効果の評価について. *Biotherapy* **3**: 222-226, 1989
- 7) Almgård LE, Ferström I, Haverling M, et al.: Treatment of renal adenocarcinoma by embolic occlusion of the renal circulation. *Br J Urol* **45**: 474-479, 1973
- 8) Kaisary AV, Williams G and Riddle PR: The role of preoperative embolization in renal cell carcinoma. *J Urol*. **54**: 616-646, 1984
- 9) Cho KJ, Nishiyama RH, Shields JJ, et al.: Experimental renal infarcts: angiographic and histologic studies *AJR* **136**: 493-498, 1981
- 10) Christensen K, Dyreborg U, Andersen JF, et al.: The value of transvascular embolization in the treatment of renal carcinoma. *J Urol* **133**: 191-193, 1981
- 11) 加藤哲郎, 佐藤一成, 阿部良悦, ほか: A, 動脈塞栓術. 腎細胞癌治療の実際. 町田豊平, 園田孝夫編. pp.61-71, 医薬ジャーナル, 大阪, 1988
- 12) Mebust WK, Weigwel WD, Lee KR, et al.: Renal cell carcinoma-angioinfarction. *J. Urol.* **131**: 231-235, 1984
- 13) 里見佳昭: インターフェロンと腎癌. *Pharma Medica* **5**: 123-128, 1987
- 14) Umeda T and Nijima T: Phase II study of alpha interferon on renal cell carcinoma: summary of three collaborative trials. *Cancer* **58**: 1231-1235, 1986
- 15) 増田富士夫, 鈴木正泰, 大西哲郎, ほか: 腎細胞癌に対する UFT 療法. 癌と化療 **12**: 325-330, 1985

(Received on May 2, 1996)
(Accepted on December 10, 1996)