

インターフェロン併用, 8MHz-RF 深部 加温療法を試みた進行腎癌の1例

金沢大学医学部泌尿器科学教室 (主任 久住治男教授)
 中嶋 和喜・久住 治男・中嶋 孝夫・横山 修
 長野 賢一・小橋 一功・内藤 克輔・三崎 俊光
 金沢大学医学部放射線医学教室 (主任 高島 力教授)
 齊 藤 泰 雄・高 島 力

A COMBINED TREATMENT OF INTERFERON-ALPHA, 8 MHz RADIOFREQUENCY HYPERTHERMIA AND/OR IRRADIATION FOR A PATIENT WITH ADVANCED RENAL CANCER

Kazuyoshi NAKAJIMA, Haruo HISAZUMI, Takao NAKASHIMA,
 Osamu YOKOYAMA, Kenichi NAGANO, Kazunori KOBASHI,
 Katsusuke NAITO and Toshimitsu MISAKI

*From the Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University
 (Director: Prof. H. Hisazumi)*

Yasuo SAITO and Tsutomu TAKASHIMA

*From the Department of Radiology, School of Medicine, Kanazawa University
 (Director: Prof. T. Takashima)*

A combined treatment of alpha interferon (INF), 8 MHz radiofrequency (RF) hyperthermia using Thermotron-RF Model 8 and/or irradiation was performed on a patient with advanced renal cancer. The patient was a 52-year-old male, who had received arterial embolization with a gelatin sponge and 60 mg of adriamycin for the right renal tumor in January, 1985. He was referred to our clinic in April, 1985. Computed tomography showed a right renal tumor, 120×105×80 mm. Histological examination revealed clear cell carcinoma of the right kidney. The tumor was unresectable because of the huge tumor size, invasion into the right lobe of the liver, multiple pulmonary metastases and severe dysproteinemia. From the beginning of May, 1985, administration of 3×10^6 units interferon-alpha (INF) daily and radiofrequency (RF) hyperthermia for one hour twice a week were started. By June 11, 1985, 10 sessions of RF-hyperthermia were performed. Thereafter, hyperthermia for the renal tumor was maintained once a week until June, 1986. From the middle of June, 1985, a gradual improvement of dysproteinemia and appetite loss, and a decrease of the right renal tumor size as well as disappearance of febrile attacks were attained. In November, 1985, mediastinal lymph node swelling developed. A combined therapy of RF-hyperthermia twice a week and irradiation with 2.0 Gy daily 5 times a week was started. A total of 14 sessions of RF-hyperthermia and 30 Gy of irradiation were delivered until January, 1986. Intratumoral temperature of the renal tumor reached 44.0°C during the heating. By the end of July, 1986, he received 975×10^6 units INF, 63 sessions of RF-heating for the renal tumor, 56 sessions of RF-heating and 30 Gy of irradiation for the mediastinal lymph node swelling. After the treatment, a tumor regression rate of 39.4% in the renal tumor and 68.0% in the mediastinal lymph node swelling as well as an improvement of dysproteinemia and appetite loss were obtained. He was discharged on August 5th, 1986.

Key words: RF-hyperthermia, Alpha interferon, Irradiation, Renal cancer, Mediastinal metastasis

緒 言

最近、集学的癌治療の一環として局所加温療法が注目され、本邦においては深部加温を目的とした高周波 (radiofrequency, RF) 加温装置が普及しつつある¹⁻⁴⁾。われわれは1984年4月に8 MHzのRFを発振するThermotron-RF Model 8 (Thermotron)を導入し、約65例の進行泌尿器悪性腫瘍に使用し、その成績を報告してきた⁵⁻⁹⁾。今回は肺および縦隔リンパ節に多発性の転移を有し、高度のdysproteinemiaのみられた進行腎癌症例に対し、 α 型インターフェロン (INF)を投与しつつ、原発巣に対してはRF加温療法を、また縦隔リンパ節転移巣に対しては放射線併用RF加温療法を試み、興味ある知見を得たので報告する。

症 例

患者：52歳、男性

初診：1985年4月9日

主訴：右腎腫瘍の治療

家族歴・既往歴：特記すべきことなし

現病歴：1979年12月、初めて肉眼的血尿と右側腹部痛を認め、近医で尿路結石症の診断を受けた。1984年1月頃より、右側腹部腫瘍に気付いていた。同年12月、貧血のため某院に入院。DIP, CT, 血管造影で多発性肺転移および肝への直接浸潤を有する手術不能の右腎腫瘍と診断された。1985年1月、右腎動脈塞栓術、右腎動脈および下横隔膜動脈への計60 mgのアドリアマイシン注入、右腎腫瘍への⁶⁰Co 62.48 Gy照射、OK432投与などを受けた。この後も、貧血、全身倦怠感が増強するため、1985年4月9日当科初診、同年4月30日入院した。

入院時現症：体格・栄養は中等度。眼瞼結膜貧血様。右側腹部に小児頭大の表面が軽度凹凸不整、圧痛を伴った腫瘍が触知され、右腎腫瘍と考えられた。

入院時検査成績：末梢血：赤血球数 $296 \times 10^4/\text{mm}^3$, 白血球数 $4,500/\text{mm}^3$, Hb 9.3 g/dl, Ht 27.0%, 出血時間 3'00'', 赤沈1時間値 62 mm, 2時間値 111 mm. フィブリノーゲン 403 mg/dl, FDP $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下. 血液化学検査：CRP 4.9 mg/dl, Al-P 314 IU/l, GOT 113 IU/l, GPT 91 IU/l, LDH 263 IU/l, γ -GTP 206 IU/l, TP 6.8 g/dl, alb 48.1%, α_1 5.3%, α_2 11.3%, β 9.7%, γ 25.7%, A/G比 0.93, フェリチン 746 ng/ml, IgG 2,079 mg/dl, IgA 567 mg/dl, IgM 248 mg/dl, C_{3e} 107 mg/dl, C₄ 62 mg/dl. Na 140 mEq/l, K 3.8 mEq/l, Ca 4.4 mEq/l, Cl 107

mEq/l, BUN 10 mg/dl, Cr 0.8 mg/dl, 尿酸 4.2 mg/dl. 尿所見：蛋白 (-), pH 6.4, 赤血球 (-), 白血球 (-), 尿細胞診：陰性. ツベルクリン皮内反応 (ツ反) 24時間値 $3 \times 2 \text{ mm}$, 48時間値 $0 \times 0 \text{ mm}$, performance status (PS) 3 (以下単位省略).

X線検査成績：胸部単純撮影で多発性肺転移が認められた (Fig. 1). CTでは $120 \times 105 \times 80 \text{ mm}$ の右腎腫瘍がみられ (Fig. 2, 後述する腫瘍内温度分布を併記), 縦隔リンパ節転移および右腎静脈内腫瘍血栓の存在が強く疑われた. 血管造影では下横隔膜動脈より右腎腫瘍への栄養血管が描出され、腫瘍の肝への直接浸潤が存在するものと考えられた (Fig. 3). 骨スキャンでは骨転移の存在は否定的であった. 超音波監視下での針生検で右腎腫瘍は病理組織学的に clear cell carcinoma と診断された.

入院後経過 (I)：1985年5月7日より $\text{INF } 3 \times 10^6$ 単位/日と右腎腫瘍に対し週2回、各1時間のRF加温療法を開始し、6月11日までに10回の治療を行っ

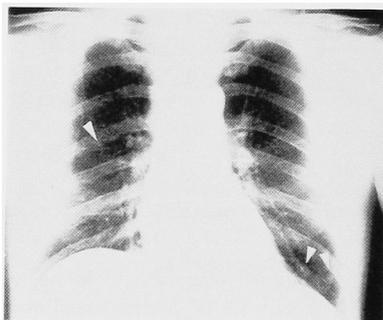
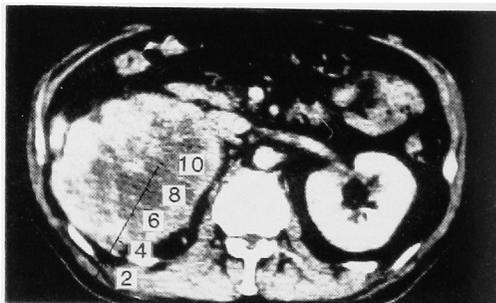


Fig. 1. Chest x-ray before treatment. Multiple pulmonary metastases are seen.



Distance from skin surface (cm)	2	4	6	8	10
Temperature (°C)	39.6	41.5	42.6	43.2	42.8

Fig. 2. CT scan with temperature distribution during RF-hyperthermia in May, 1985. This CT was taken on May 7, 1985 (before treatment), showing a right renal tumor $120 \times 105 \times 80 \text{ mm}$ in size.

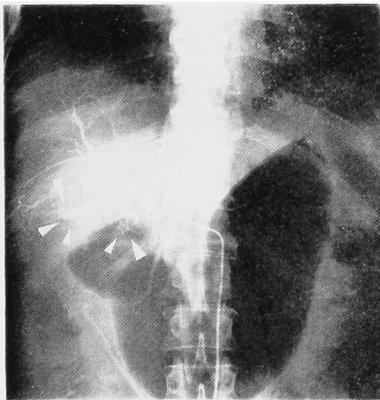


Fig. 3. Phrenic angiogram showing a direct invasion of the right renal tumor to the liver.

た。5月中旬まで連日認められていた $38\sim 39^{\circ}\text{C}$ の発熱の頻度が6月初旬より週2~3回に減少し、6月10日以降発熱が認められなくなった。この頃より A/G 比の上昇, GOT, GPT, γ -GTP の正常化, 食欲および PS の改善がみられた。

経過中の検査成績 (1985年6月19日/9月18日) 6月19日までに INF 3×10^6 単位を40日間投与および右腎腫瘍に対する RF 加温計11回を終了, 9月18日までに INF 3×10^6 単位を126回および RF 加温計23回終了。

末梢血: 赤血球数 $339\times 10^4/305\times 10^4$, 白血球数 $2,700/2,700$, 赤沈1時間値 $103/88$, 2時間値 $132/126$.
 フィブリノーゲン $345/430$, CRP $2.3/2.0$, Al-P $248/179$, GOT $28/21$, GPT $20/11$, LDH $253/213$, γ -GTP $113/47$, TP $6.2/6.3$, alb $52.9/57.7$, α_1 $4.4/3.6$, α_2 $10.2/10.1$, β $10.0/8.9$, γ $22.5/19.7$, ツ反24時間値 $20\times 15/14\times 12$, 48時間値 $7\times 6/13\times 10$, PS $2/2$.

入院後経過 (II): 1985年6月以降も INF 3×10^6 単位/日を連日投与し, 右腎腫瘍に対する RF 加温療法は週1回とした。7月31日の CT では23.6%の腫瘍縮小が得られた (Fig. 4)。しかし, 治療前より疑われていた縦隔リンパ節腫大が11月5日の CT で明らかとなったため (Fig. 5), 11月20日より縦隔リンパ節に対し 2.0 Gy の放射線照射を週5回および週2回の RF 加温療法を開始した。12月に入り軽度の嚥下時痛が出現したため放射線照射を一時中止したが, 1986年1月6日に再開し, 1月20日までに計 30 Gy の照射を完了した。食道鏡にて, この嚥下時痛は食道炎によるものと診断された。1985年末頃より A/G 比の低下, CRP およびフェリチン値の軽度上昇, 週に

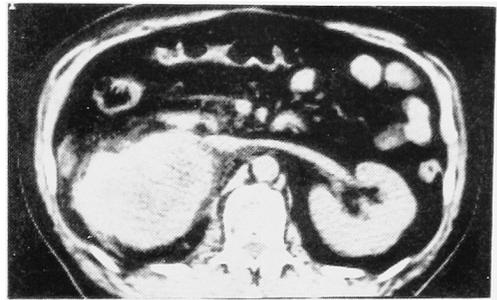


Fig. 4. CT on July 31, 1985, showing a tumor regression rate of 23.6%.



Fig. 5. CT on November 5, 1985, showing mediastinal lymph node swelling.

2~3度の $37\sim 38^{\circ}\text{C}$ 台の発熱がみられるようになった。1986年1月以降も RF 加温療法は右腎腫瘍に対して週1回, 縦隔リンパ節に対して週2回を継続した。1986年6月30日までに右腎腫瘍に対して63回, 縦隔リンパ節に対して56回, 計119回の RF 加温療法が行われた。INF は1986年7月25日まで投与され, 総投与量は 975×10^8 単位に達した。1986年2月頃より, 右腎腫瘍および縦隔リンパ節腫大の大きさはほぼ一定であり, その腫瘍縮小率は右腎腫瘍で39.4% (Fig. 6)。縦隔リンパ節で68.0% (Fig. 7)に達した。また肺転移は1985年9月頃より著明に縮小し, 同年12月の胸部単純撮影上でほぼ消失した (Fig. 8)。しかし CT では微小転移巣が確認され, 1986年に入っても転移巣の残存が認められた。また右腎腫瘍の肝への直接浸潤も著明に縮小したものの血管造影上ではなお消失するには至っていない。1986年7月15日より維持

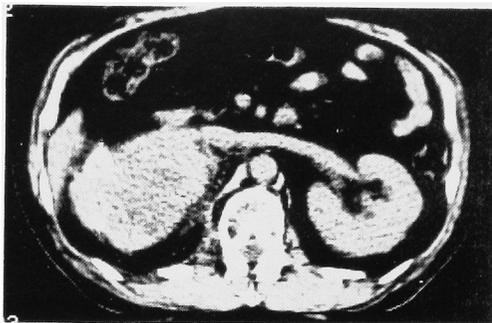


Fig. 6. CT in February, 1986, showing a regression rate of 39.4% in the right renal tumor.



Fig. 8. Chest x-ray in December, 1985, showing no visible pulmonary metastasis.



Fig. 7. CT in February, 1986, showing a regression rate of 68.0% in mediastinal lymph node swelling.

療法として UFT 300 mg/日の投与を開始し、8月5日一時退院し、現在外来通院中である。

退院時検査成績：赤血球数 332×10^4 、白血球数 4,100、赤沈1時間値 157、2時間値 165。フィブリノーゲン 450、CRP 4.5、Al-p 275、GOT 28、GPT 26、LDH 306、 γ -GTP 124、TP 7.4、alb 48.2、 α_1 4.3、 α_2 12.4、 γ 10.5、 γ 24.6、フェリチン 1137、IgG 2169、IgA 635、IgM 118、C_{3c} 88、C₄ 50、ツ反24時間値 18×15 、48時間値 12×12 、PS 2。

本例における温度測定成績：Fig. 9に本例のRF加温時に得られた右腎腫瘍内温度の経過時変化を示す(1)で示された腫瘍中心部の温度は加温開始13分後に 42.5°C 、23分後には 43.8°C に達した。(2)で示された腫瘍辺縁部の温度は加温開始20分後に 42.5°C に達した。Fig. 2は本例に対するRF加温開始40分後の腫瘍内温度分布を示したものである。腫瘍中心部は $42.6 \sim 43.2^\circ\text{C}$ に加温されているが、辺縁部の温度は中心部より $1 \sim 2^\circ\text{C}$ 低いことが示されている。

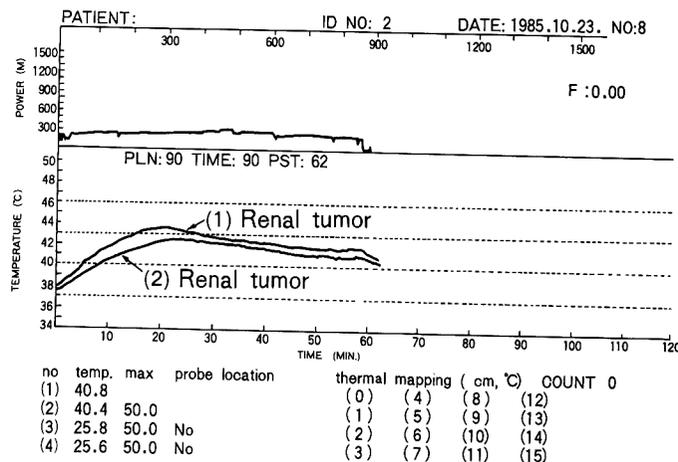


Fig. 9. Temperature profiles of the renal tumor during RF-hyperthermia.

考 察

われわれは1984年4月のThermotron導入以来、手術不能の進行腎癌およびその縦隔リンパ節転移巣に対するRF加温療法を試み、治療成績を報告してきた^{7,10)}。腎癌は深部に存在し、かつ血流が豊富なことも一因して比較的加温困難な腫瘍とされてきたが、腎動脈塞栓術、加温方法および冷却装置の改善などにより、良好な腫瘍内温度上昇が得られるようになった^{7,9)}。最近では、皮下脂肪の厚さが20mm以下の症例の80~90%にわれわれが加温の目安としている42.5°C以上の腫瘍内温度が得られている。今回得られた右腎腫瘍、縦隔リンパ節転移および肝への浸潤の縮小、A/G比の上昇をはじめとするdysproteinemiaの改善は腎癌および縦隔リンパ節に対するThermotronの優れた加温能力を示唆し、またINFの肺転移巣に対する有用性を示すものと言えよう。本例においては、数回の測定で得られた右腎腫瘍内温度は43.2~44.0°Cに達した。この良好な温度上昇は1985年1月に施行された腎動脈塞栓術およびアドリアマイシンの動注による腫瘍血管系の損傷ならびに腫瘍組織の破壊による血流低下も寄与しているものと推察される。本例においては比較的早期にA/G比の上昇をはじめとするdysproteinemiaの改善、CRPの低下、熱発の頻度低下、ツ反の陽転とそれに基づく全身状態の改善が得られた。従来より、ツ反は腎癌の進行度と良好な相関を示すことが報告されてきたが¹¹⁾、丸茂ら¹²⁾は進行腎癌に対するINF治療では、著効例においてもツ反の変化はみられなかったと述べており、本例で得られたツ反陽転はRF加温療法による全身状態改善の結果得られた可能性もあると考えられる。しかし、腎癌の進行度を示す一つの指標とされる赤沈値の改善は得られず¹³⁾、血清フェリチン値は治療開始直後の一時的な減少の後、治療前値より高値となるなどの所見より、腫瘍の残存は明らかであろう^{14,15)}。また、肝への直接浸潤および多発性肺転移は著しい縮小を示したものの残存しており、いわゆるstage downは得られなかったものと考えられる。以上の所見から、われわれは現状での本例に対する手術適応はないものと考えている。さらには、計119回にのぼるRF加温療法は診療する側に多くの時間的制約を課し、腫瘍に対してはstage downが得られないことは、保存療法としてのRF加温法とINF併用の有用性の限界を示唆するものと言えよう。

われわれは従来より報告しているごとく⁵⁻⁸⁾、放射線照射もしくは化学療法併用の有無にかかわらず10回

のRF加温療法施行を原則としているが、その後の維持療法の有無については確立されたものはない。本例では治療後にみられたA/G比の上昇、CRPの減少などdysproteinemiaの改善は完全なものではなく、1年余にわたりRF加温療法を継続した。

INFは担癌生体の免疫能を賦活するとの報告がみられるが¹²⁾、この点に関してはRF加温療法とINFの組みあわせはその目的に沿ったもので、抗癌剤とINF、もしくは抗癌剤とRF加温療法などの組み合わせよりも優れている可能性もある。すでに温熱療法とINFの併用に関する基礎的研究が散見されるが¹⁶⁾、その臨床応用についてはほとんど報告がみられず、多くの問題点が今後に残されている。さらに症例を重ねて検討を行う予定である。

結 語

52歳男性にみられた多発性肺転移、縦隔リンパ節転移およびdysproteinemiaを伴う進行性腎癌症例に対しINF投与を行い、腎癌に対してRF加温療法を、縦隔リンパ節転移巣にはRF加温に放射線照射併用を試みた。その結果、腎腫瘍は39.4%、縦隔リンパ節転移は68.0%の縮小率を示した。またA/G比の上昇、CRPの低下をはじめとするdysproteinemiaの改善が得られ、PSの改善も認められたが、赤沈値および血清フェリチン値の低下はみられなかった。

この研究の一部は文部省がん特別研究(Ⅰ)(課題番号60010035、加納班)および厚生省がん研究助成金(課題番号59-5、松田班)の補助を受けたもので、付記して謝意を表す。

文 献

- 菅原 努 ハイパーサーミアの現状と将来. 日本放射線技工会誌 **30**: 11~23, 1983
- 阿部光幸・平岡真寛. 難治癌における局所加温併用放射線治療. 癌と化学療法 **10**: 402~408, 1983
- Hiraoka M, Shiken J, Dodo Y, Ono K, Takahashi M, Nishida H and Abe M: Clinical results of radiofrequency hyperthermia combined with radiation in the treatment of radioresistant cancers. *Cancer* **54**: 2898~2904, 1984
- 松田忠義・杉山 彰・中田吉則: RF加温療法の研究(第1報). 日癌治 **18**: 1904~1914, 1983
- Hisazumi H: Hyperthermia in urological field, Proc. First Ann. Meeting Jpn. Soc. Hyperthermic Onc., Ed. by Abe, M., Takahashi. M. & Sugahara, T., S-12-S-15, Mag Bros Inc., Tokyo, 1985
- 中嶋和喜・久住治男・内藤克輔・三崎俊光・斎藤泰雄・高島 力 泌尿器悪性腫瘍に対するRF

- 加温療法の研究. 日癌治 **20**: 2286~2290, 1985
- 7) 中嶋和喜・久住治男・天野俊康・山本 肇・国見一人・三崎俊光・内藤克輔・打林忠雄: 進行腎癌に対する, 化学塞栓術後における放射線併用 8 MHz-RF 深部加温療法. 日本ハイパーサーミア誌 **1**: 75~82, 1985
- 8) 久住治男・中嶋和喜: 泌尿器進行癌に対する 8 MHz-RF 加温療法. 癌と化学療法 **13**: 1381~1386, 1986
- 9) 中嶋和喜・久住治男・山本 肇・内藤克輔・三崎俊光・小橋一功・横山 修・斉藤泰雄: 手術不能の進行泌尿器悪性腫瘍に対する 8 MHz-RF 加温療法の研究(第2報). 日泌尿会誌 **77**: 304~309, 1986
- 10) 中嶋和喜・久住治男・徳永周二・熊木 修・新田政博・斉藤泰雄: 放射線併用 8 MHz-RF 加温療法を行った腎癌術後の縦隔転移例. 泌尿紀要 **32**: 441~447, 1986
- 11) 天野俊康・越田 潔・中嶋和喜・内藤克輔・久住治男 泌尿器悪性腫瘍患者における PPD, PHA および Su-PS 皮内反応について. 泌尿紀要 **31**: 2107~2111, 1985
- 12) 丸茂 健・早川正道・村井 勝・田崎 寛: 進行腎細胞癌に対するヒト α 型インターフェロンの抗腫瘍効果とその免疫学的検討. 日泌尿会誌 **76**: 965~973, 1985
- 13) 久住治男・打林忠雄・内藤克輔・三崎俊光: 泌尿器悪性腫瘍患者におた dysproteinemia と線溶について. 日泌尿会誌 **65**: 488~499, 1974
- 14) 久住治男・中嶋和喜・西野昭夫・三崎俊光・右田俊介: 腎癌患者における術前・術後の血清蛋白の変動. 泌尿紀要 **31**: 1519~1523, 1985
- 15) 久住治男・中嶋和喜・西野昭夫・内藤克輔・黒田恭一・右田俊介・小西奎子: 腎癌症例における腎動・静脈血の血清蛋白と腫瘍マーカーの検討. 泌尿紀要 **27**: 1185~1193, 1981
- 16) Grovema D, Borden E. Merritt J, Robins H, Steeves R and Bryan T: Augmented anti-proliferative effects of interferons at elevated temperatures against human bladder carcinoma cell lines. Cancer Res **44**: 5517~5521, 1984

(1986年11月14日受付)


住友製薬

徐放性インドメタシリンカプセル



鎮痛・消炎作用の すぐれた

要指 劇 鎮痛 解熱・消炎剤

インテバロン[®]SP

薬価基準収載

1日2回の服用です。
種々の放出時間を持つよう製剤化された、徐放性顆粒(Timed pill)をカプセルに充填しましたので、急激な血中濃度の上昇をおさえ、血中濃度の持続が観察されています。
従って、従来のインドメタシンにみられた消化器障害、中枢系の副作用(頭痛、頭暈)の発現頻度を低下させることが二重盲検試験で確かめられています。〔佐々木: リウマチ12: 253(1972)〕

■使用上の注意
消化性潰瘍のある患者、重篤な血液異常・肝障害・腎障害・心機能不全のある患者、本剤又はサリチル酸系化合物(アスピリン等)に過敏症の患者、アスピリン喘息又はその既往歴のある患者には投与しないこと。
慢性疾患(慢性関節リウマチ、変形性関節症等)に対し長期投与する場合、定期的な臨床検査(尿検査、血液検査及び肝機能検査等)を行うこと。また異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な措置を講ずること。
なお、視覚に注意し、もし異常が認められた場合には直ちに投与を中止すること。
妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。
その他の使用上の注意、適応症、用法・用量については添付文書をご参照ください。

住友製薬株式会社

〒541 大阪市東区道修町2丁目40