

小腸転移切除とインターフェロンが奏功した 進行性腎細胞癌の1例

旭川医科大学泌尿器科学教室（主任：八竹 直教授）

宮田 昌伸，渡部 嘉彦，岡村 廉晴

藤沢 真，有馬 滋，八竹 直

A CASE OF COMPLETE RESOLUTION OF MULTIPLE METASTASES OF ADVANCED RENAL CELL CARCINOMA FOLLOWING PARTIAL JEJUNECTOMY FOR INTESTINAL METASTASES AND INTERFERON THERAPY

Masanobu MIYATA, Yoshihiko WATABE, Kiyoharu OKAMURA,

Makoto FUJISAWA, Shigeru ARIMA and Sunao YACHIKU

From the Department of Urology, Asahikawa Medical College

(Director: Prof. S. Yachiku)

We report a rare case of advanced renal cell carcinoma which showed complete resolution of multiple metastases following nephrectomy, partial metastatectomy and interferon therapy. A 55-year-old male patient underwent right nephrectomy for the renal cell carcinoma with metastases to the right lung and the left femur. In 45 days from the nephrectomy, metastasis to the right humerus was discovered. Immediately after this, the patient suffered occlusive ileus. Laparotomy revealed multiple intestinal tumors, and a temporary partial jejunectomy was performed for the detectable lesions proved to be metastases later. After this operation the pulmonary lesion revealed regression. Then, the patient was treated with daily intramuscular administration of human lymphoblastic interferon (3×10^6 units). In consequence, the pulmonary lesion showed complete resolution in two months and the humeral lesion in five months. The left femur which remained osteolytic was replaced by an artificial bone, and revealed no cancer cells histologically. No evidence of metastatic lesion has been found with following intestinal examinations. More than a year has passed since the detection of disease and complete response has persisted for three months under the interferon therapy.

(Acta Urol. Jpn. 34: 1783-1788, 1988)

Key words: Advanced renal cell carcinoma, Interferon, Intestinal metastasis

緒 言

腎細胞癌は、発見時には、その1/4～1/3がすでに転移を有する点や、その臨床経過が各症例によって大きく異なり変化に富んでいる点など、他の泌尿器科悪性腫瘍と異なった特徴を有している。今回、われわれは、肺、骨、小腸に転移を有し、その治療中に特異な経過を示した腎細胞癌症例を経験したので報告する。

症 例

患者：55歳，男性

主訴：血痰

現病歴：1986年6月，上記の主訴にて近医を受診し，右下肺野の異常陰影を指摘されて当院第1外科を紹介された。気管支鏡にて右中外側枝に出血を認め，同部の擦過細胞診で adenocarcinoma class V と診断された。その後施行された腹部 CT で右腎腫瘍が発見されたため，腎癌の肺転移を疑われて当科を紹介され，ただちに入院した。

既往歴・家族歴：特記すべきことなし

現症：左大腿近位部に自発痛および圧痛を認め， 37.7°C の発熱を認める他に異常はなかった。

入院時諸検査：

末梢血検査では，白血球数 $8,600/\text{mm}^3$ ，赤血球数

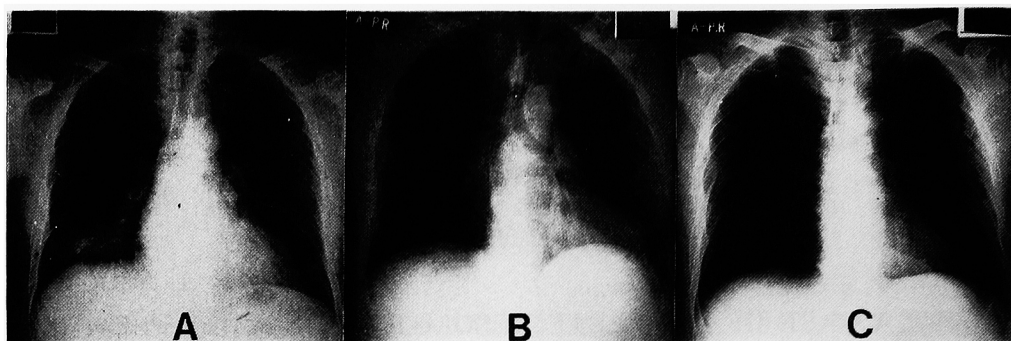


Fig. 1. 胸部X線写真. A : 入院時 B : 小腸転移切除 2 カ月後 C : インターフェロン投与 2 カ月後

$304 \times 10^4/\text{mm}^3$, Hb 9.0 g/dl と貧血を認めた. 血液生化学検査では, TP 6.3 g/dl Ch.E 0.39 PH Alp 32.2 K.A, LDH 278 WU, γ -GTP 9l mIU, LAP 374 GRU, CEA 0.7 ng/ml と胆道系酵素の上昇, ALP の高値を認めた他, fibrinogen 676 mg/dl, α_1 -および α_2 -globulin がそれぞれ 586 mg/dl, 1,209 mg/dl 血沈1時間値 130 mm, CRP 5+といずれも高値を示した.

胸部X線写真 (Fig. 1A) では, 右下肺野に 3.5×6 cm の異常陰影を認めた.

KUB, IVP では, 右腎上外側へ突出した腫瘍陰影と腎盂腎杯の変形を認めた.

腹部 CT (Fig. 2) では, 右腎上極から中央にかけて, 内部に low density area を有する直径約 7 cm の腫瘍を認め, 腎静脈内の腫瘍塞栓も疑われた.

選択的腎動脈造影では, 右腎上半部を占める hypervascularity を呈する腫瘍が造影された.

骨シンチグラフィーで, 左大腿骨近位部に取り込みの亢進がみられ, X線写真で同部に骨融解像がみられたため, 骨転移が明らかとなった (Fig. 3).

入院後経過:

原発巣摘除と左大腿骨の病的骨折予防の目的で, 1986年9月3日, 経腹的右腎摘出および左大腿骨髄内釘挿入を施行した. 摘出腎は周囲脂肪組織を含め 895 g で, 腫瘍は被膜に覆われ, 腎上極の大部分を占め, 内部に出血と壊死を伴っていた (Fig. 4). 腎静脈内に腫瘍塞栓はなく, 腎基部のリンパ節腫脹もなかった. 組織学的には clear cell と granular cell を有する腎細胞癌で, grade I<II, pT2b と診断された (Fig. 5).

術後, 大腿骨転移に対して 2,400 rads の放射線照射を行ったが, 腎摘後45日目には骨折状態となった. さらにこの時点で, 右上腕骨に新たな転移が発見され, 10日後には病的骨折を引き起こした (Fig. 6A).

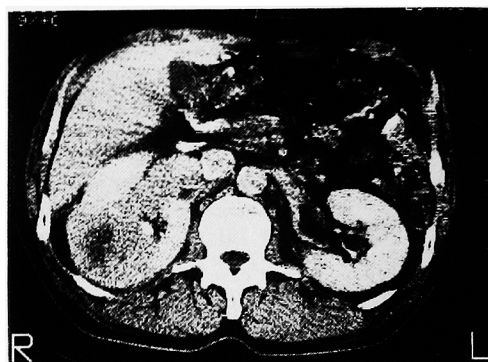


Fig. 2. 入院時腹部 CT

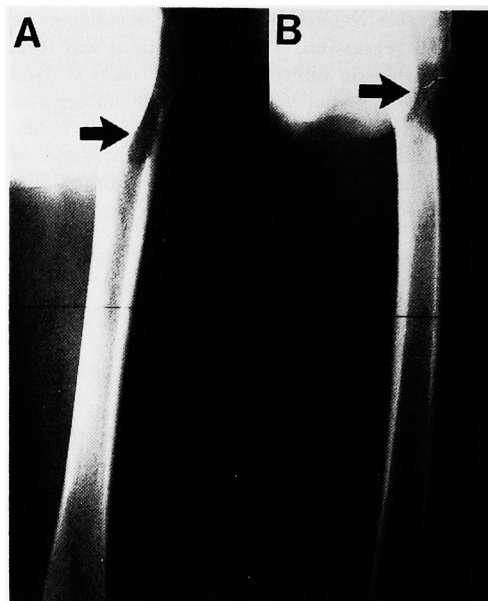


Fig. 3. 左大腿骨X線写真. A 正面, B : 側面, 矢印は骨融解を示す.

腎摘の50日後, すなわち右上腕骨の転移発見直後, 血性の嘔吐を伴う閉塞性イレウスとなり, 1986年10月

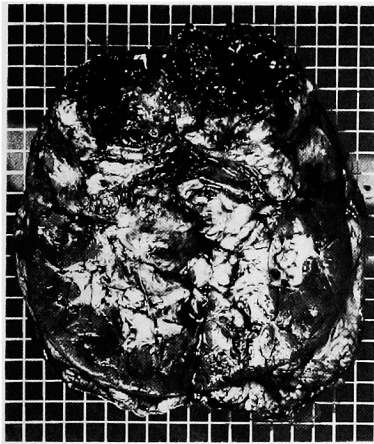


Fig. 4. 摘出腎剖面の肉眼像. 上極に壊死を伴った腫瘍を認める.

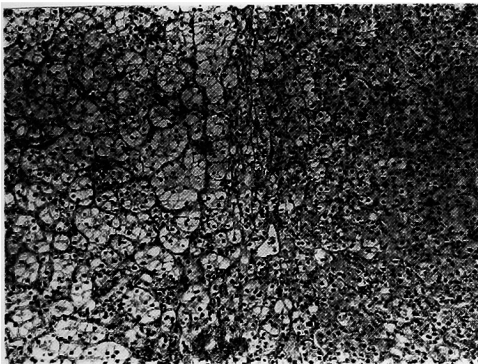


Fig. 5. 摘出腎の腫瘍頭微鏡像. (H.E. $\times 33$)

23日, 開腹したところ, 空腸内に多発性の腫瘍を触知した. 腫瘍が触れる範囲を可及的に約 120 cm 切除した. 腫瘍は腸管内に有茎性に突出した大小多数の腫瘍で, 組織学的に腎細胞癌の小腸転移と診断された (Fig. 7).

肺の異常陰影は, 空腸の部分切除後から徐々に縮小傾向がみられ, 1.5 カ月後にはほとんど不明瞭となった (Fig. 1B).

術後の回復を待って, 1986 年 12 月 22 日から α 型インターフェロン (Human Lymphoblastoid Interferon, HLBI) 3×10^6 単位の連日筋肉内投与を開始したところ, 投与 2 カ月後には肺陰影は完全に消失した (Fig. 1C). 3 カ月後からは, インターフェロンに加えて OK-432 の 5 KE (Klinische Einheit) 隔日皮下注を 3.5 カ月間併用した.

右上腕骨は, しばらく骨折状態が続いたが, インターフェロン投与後, 徐々に骨折部の骨化がみられ, 5 カ月後には完全に仮骨に置き換わった (Fig. 6B).

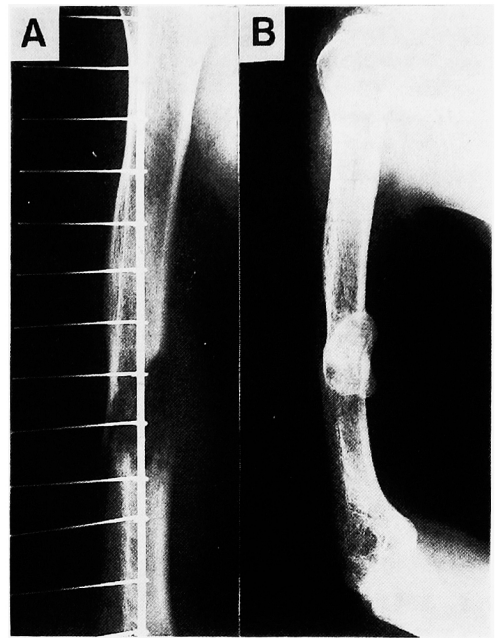


Fig. 6. 右上腕骨X線写真. A・小腸転移切除直後, B インターフェロン投与 5 カ月後

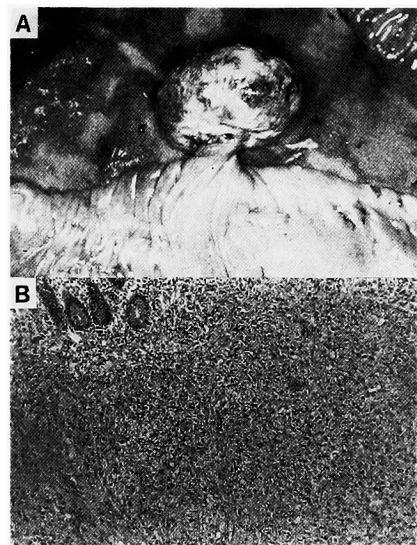


Fig. 7. 小腸転移. A: 部分肉眼像. このような腫瘍が多発していた. B: 腫瘍頭微鏡像. (H.E. $\times 33$)

左大腿骨にも骨化傾向がみられたが, 骨融解像の拡大もみられたため, 1987 年 4 月 28 日, 整形外科により, 人工骨による大腿骨近位 2/3 の置換術が施行された. 切除した大腿骨には, 組織学的に骨皮質の破壊, 脂肪組織による置換がみられたが, 腫瘍細胞は認めら

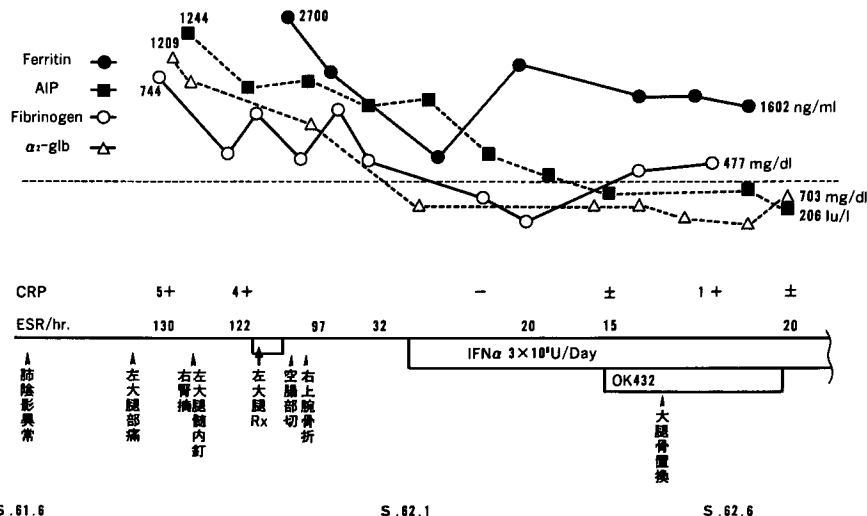


Fig. 8. 臨床経過. 中段の破線は正常上限値を示す.

れず、転移巣の消失と判断された。

入院時に高値を示した alkali phosphatase, fibrinogen, α₂-globulin は小腸転移切除後、肺陰影と平行するように徐々に下降傾向を認め、インターフェロン投与後は、血沈、CRP とともに1987年7月現在まで著明改善を維持している (Fig. 8)。インターフェロンの副作用としては、一過性発熱と白血球減少が認められたが、投与中止には至らなかった。

小腸手術後、便潜血も現在まで陰性が続き、最近の消化管造影の結果にも明らかな異常は認められない。インターフェロンを継続しながら経過観察中であるが、肺転移の発見から1年以上を経た現在、全身状態良好で、performance status は grade 4 から2に改善し、complete response の状態が続いている。

考 察

腎細胞癌の腸管転移は、剖検例では3.8～10%程度と報告されている^{1,2)}。1985年の日本病理剖検報³⁾によれば、腎細胞癌の全転移中、小腸・十二指腸転移は1.5%であり、皮膚・皮下転移の1.6%と同頻度である。Bennington ら²⁾の剖検報告でも、腸管3.8%、皮膚3.2%とはほぼ同頻度である。しかし、臨床報告では皮膚・皮下転移が9～12.5%と報告されている^{4,5)}。一方で、小腸転移の報告はきわめて少なく、1973年以降、われわれが調べ得た限り本邦では4例が報告されているのみである⁶⁻⁹⁾。これらはいずれも、腸管内への腫瘍形成による腸閉塞、あるいは下血などの症状が発現して、初めて発見されたものばかりである。消化器症状がない場合、あるいは症状があっても保存的治

療のまま死亡し、転移巣が明らかにならない場合が多いものと考えられる。

進行性腎細胞癌の転移巣に対する切除術後の5年生存率は23～35%と報告されており^{5,10-13)}、特に、原発巣摘除後に発見された孤立性転移を摘除されたものでは生存率が高い^{10,12,13)}。また、転移巣の不完全摘除にも拘らず、5年以上生存した例も報告されている¹⁴⁾。本症例も姑息的小腸切除であったにも拘らず、腸閉塞解除による一時的延命効果ばかりでなく、その後、肺転移の自然退縮や fibrinogen, α₂-globulin の低下も見られ、転移巣切除がその後の経過に好結果をもたらした。

腎細胞癌転移巣の自然退縮は0.001～0.8%と推定されており¹⁵⁻¹⁷⁾、その90%以上は肺転移である^{18,19)}。しかし、肺転移巣はX線写真上転移と診断される場合が大部分であり、Kavoussi ら¹⁵⁾の詳細な文献的集計によれば、本症例のごとく細胞診もしくは組織診によって明らかな転移と診断されたものは、80の自然退縮の報告例中わずか16例のみで、その他については他の肺病変が紛れ込んでいる可能性も否定できないとしている。

進行性腎細胞癌に対するα型インターフェロンの効果については、投与量や投与期間の問題もあるが、概ね20～37%と報告されている²⁰⁻²⁷⁾。有効例の多くは肺転移であり、本症例のごとき骨転移への有効例は少ない。また、切除部位以外の消化管に転移がないとは到底考えられないにも拘らず、現在のところ便潜血や消化管造影上明らかな転移巣が認められないことや、血沈・CRP をはじめとする acute phase reac-

tants が正常化を保っていることなどから、本例にはインターフェロンがきわめて有効であったと考えられる。OK-432 の同時併用については、このような併用療法がどの程度の効果を有するかは、現在まだ明らかにされていない。丸茂ら²⁸⁾は、12例の進行腎細胞癌に対して α 型インターフェロンと OK-432 の異時併用療法を施行し、インターフェロン単独よりも良好な結果を得たと報告している。今後このような投与方法に対する検討がさらに必要と考えられる。

結 語

肺、上腕骨、大腿骨に転移を有する腎細胞癌患者の1例に対し原発巣摘除と、引き続き発見された小腸多発転移に対して空腸部分切除を行い、肺転移巣の消退傾向を認めた。その後、 α 型インターフェロンを投与したところ、肺および上腕骨転移巣の消失を認め、切除した大腿骨には組織学的に転移の消失が証明された。発見から1年以上を経た現在、経過順調で新たな転移を認めない。積極的外科治療とインターフェロンが奏効したと考えられる、稀な進行性腎細胞癌症例を報告した。

文 献

- 1) 高安久雄, 阿曾佳郎, 星野嘉伸, 岡田清己, 小磯謙吉, 村橋 勲: 泌尿器悪性腫瘍の転移について. 日泌尿会誌 **61**: 1097-1101, 1970
- 2) Bennington JL and Beckwith JB: Tumors of the kidney, renal pelvis and ureter. Atlas of Tumor Pathology, Armed Forces Institute of Pathology, 2nd series, fasc. 12, p. 168, Washington, D.C., 1975
- 3) 日本病理剖検輯報 第28輯, 日本病理学会 p.1557, 1986
- 4) Ochsner MG: Renal cell carcinoma: five year followup study of 70 cases. J Urol **93**: 361-363, 1965
- 5) deKernion JB, Ramming KP and Smith RB: The natural history of metastatic renal cell carcinoma: a computer analysis. J Urol **120**: 148-152, 1978
- 6) 小林徹治, 内藤克輔, 勝見哲郎, 新 正浩, 俵矢勝二: 血管撮影により診断しえた腎細胞癌の腸管転移例. 日泌尿会誌 **68**: 110, 1977
- 7) 中村 亮, 島田 明, 原 芳信, 平沢正典, 安藤博, 中村浩一: 腎癌の多発性小腸転移による腸重積症の1例. 日臨外会誌 **45**: 1637-1640, 1983
- 8) 山田由美子, 蜂須賀喜多男, 山口晃弘, 堀 明洋, 近藤 哲, 広瀬省吾, 坪根幹夫: 腎癌の小腸転移による成人腸重積症の1例. 癌の臨床 **32**: 1604-1608, 1986
- 9) 岩尾 忠, 樋野隆文, 山下文彦, 久永 孟, 中嶋文行, 井出耕一, 山下 健, 左々木 英, 豊永純, 谷川久一: 腎細胞癌摘出後, 興味ある小腸転移をきたした1例. 日消誌 **83**: 1204-1208, 1986
- 10) Tolia BM and Whitmore Jr. WF: Solitary metastasis from renal cell carcinoma. J Urol **114**: 836-838, 1975
- 11) Golimbu M, Al-Askari S, Tessler A and Morales P: Aggressive treatment of metastatic renal cancer. J Urol **136**: 805-807, 1986
- 12) Middleton RG: Surgery for metastatic renal cell carcinoma. J Urol **97**: 973-977, 1967
- 13) O'Dea MJ, Zincke H, Utz DC and Bernatz PE: The treatment of renal cell carcinoma with solitary metastasis. J Urol **120**: 540-542, 1978
- 14) Bottiger LE: Prognosis in renal carcinoma. Cancer **26**: 780-787, 1970
- 15) Montie JE, Stewart BH, Straffon RA, Banowsky LHW, Hewitt CB and Montague DK: The role of adjunctive nephrectomy in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Urol **117**: 232-275, 1977
- 16) Snow RM and Schellhammer PF: Spontaneous regression of metastatic renal cell carcinoma. Urology **20**: 177-181, 1982
- 17) Katz SE and Schapira HE: Spontaneous regression of genitourinary cancer. An update. J Urol **128**: 1-4, 1982
- 18) Freed SZ, Halperin JP and Gordon M: Idiopathic regression of metastases from renal cell carcinoma. J Urol **118**: 538-542, 1977
- 19) Kavoussi LR, Levine SR, Kadmon D and Fair WR: Regression of metastatic renal cell carcinoma: a case report and literature review. J Urol **135**: 1005-1007, 1986
- 20) deKernion JB, Sarna G, Figlin R, Lindner A and Smith RB: Treatment of renal cell carcinoma with human leukocyte alpha-interferon. J Urol **130**: 1063-1066, 1983
- 21) 小林幹夫, 今井強一, 喜連秀夫, 中井克幸, 猿木和久, 梅山知一, 伊藤善一, 山中英寿, 牧野武雄, 町田昌巳, 竹沢 豊, 柴田勝太郎, 栗原 寛, 深堀能立: 腎細胞癌の治療 第3報: インターフェロン療法. 泌尿紀要 **33**: 508-514, 1987
- 22) Quesada JR, Swanson DA, Trindade A and Gutterman JU: Renal cell carcinoma: anti-tumor effects of leukocyte interferon. Cancer Res **43**: 940-947, 1983
- 23) 小野佳成, 大島伸一, 藤田民夫, 浅野晴好, 名出頼男, 鈴木和雄, 阿曾佳郎, 有吉 寛, 福島雅典, 太田和雄: ヒトリンパ芽球インターフェロン(HLBI)の腎細胞癌への効果. 日癌治 **18**: 962-968, 1983
- 24) 増田富士男, 鈴木正泰, 池本 庸, 山崎春城, 町田豊平: 腎細胞癌に対する Human Lymphoblastoid Interferon 療法. 泌尿紀要 **30**: 615-

- 619, 1984
- 25) 里見佳昭, 仙賀 裕, 福田百邦, 河合恒雄: 腎細胞癌の化学療法 第4報 インターフェロン療法. 日泌尿会誌 **75**: 909-916, 1984
- 16) 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
- 27) Neidhart JA: Interferon therapy for the treatment of renal cancer. *Cancer* **57**: 1696-1699, 1986
- 28) 丸茂 健, 村井 勝, 出口修宏, 馬場志郎, 実川正道, 中・昌明, 田崎 寛: 進行腎細胞癌に対する α 型インターフェロン・OK-432 (streptococcal preparation) 異時併用療法の効果. 癌と化学療法 **14**: 2434-2439, 1986
- (1987年10月23日受付)