

インターフェロン α 療法により下大静脈内腫瘍塞栓の 著明な縮小をみた進行性腎細胞癌の1例

加藤 大悟, 真殿 佳吾, 齊藤 純*, 角田 洋一**
谷川 剛, 矢澤 浩治, 細見 昌弘, 伊藤 喜一郎
大阪府立急性期・総合医療センター泌尿器科

SUCCESSFUL PREOPERATIVE INTERFERON- α THERAPY OF ADVANCED RENAL CELL CARCINOMA WITH TUMOR THROMBUS EXTENDING INTO THE INFERIOR VENA CAVA: A CASE REPORT

Taigo KATO, Keigo MADONO, Jun SAITO, Yoichi KAKUTA,
Go TANIGAWA, Koji YAZAWA, Masahiro HOSOMI and Kiichiro ITO
The Department of Urology, Osaka General Medical Center

We report a case of renal cell carcinoma in which interferon- α therapy was effective in reducing the tumor thrombus extending into the inferior vena cava. A 66-year-old man was referred to our hospital with a complaint of macroscopic hematuria, cough and general fatigue. We made a diagnosis of a left renal cell carcinoma with tumor thrombus by imaging examination. Because his performance status was 3, a radical operation was considered risky. Twenty-two months after the start of interferon- α therapy, the tumor thrombus was markedly reduced in size, and the clinical response was evaluated as partial response by the response criteria for urological cancer treatment. Because of improvement of the performance status and downsizing of tumor thrombus, we performed radical nephrectomy. Pathological examinations revealed that viable renal cell carcinomas were found in the primary lesion and the tumor thrombus. In some cases, interferon- α therapy is useful and safe in the treatment of the tumor thrombus. Furthermore, radical nephrectomy and complete resection of the tumor thrombus prolongs postoperative survival.

(Hinyokika Kyo 54 : 119-122, 2008)

Key words : Renal cell carcinoma, Interferon- α , Tumor thrombus extending into the inferior vena cava

結 言

進行性腎細胞癌に対するインターフェロン α （以下IFN α と略す）の有効率は15%程度と限られており、肺転移巣以外への有効例は非常に少ない¹⁾。今回われわれはIFN α が、下大静脈内腫瘍塞栓に奏功し、手術にて摘出した進行性腎細胞癌の1例を経験したため、若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：66歳，男性
主訴：肉眼的血尿，咳嗽および全身倦怠感
家族歴：特記すべきことなし
既往歴：2000年甲状腺機能低下症（内服加療中）
現病歴：2003年12月4日，肉眼的血尿，膀胱タンポナーデを認め，近医受診。体幹CTにて左腎腫瘍，下

大静脈腫瘍塞栓を指摘された。2003年12月19日精査加療目的にて当科紹介受診。同日緊急入院となった。入院時現症：身長168 cm，体重68 kg，体温36.5℃。咳嗽および労作時の呼吸困難を認めた。Performance statusは3であった（固形癌化学療法直接効果判定基準による）。

入院時検査所見：検血ではHb 8.5 mg/dlと貧血を認め，血液生化学ではCr 1.32 mg/dlと軽度腎機能低下を認めた。またCRP 8.85 mg/dlと高値を示した。検尿では蛋白尿と潜血尿，尿沈渣では顕微鏡的血尿（RBC 10～29/HPF）を認めた。尿細胞診は陰性であった。

画像所見：CT，angiographyにて左腎下極に突出するhypervascular tumorを認め，腎盂まで進展していた。また腫瘍塞栓は左腎静脈から下大静脈に進展し，横隔膜よりやや頭側まで進展していた。尾側は総腸骨静脈分岐部やや下方まで進展していた。左腎動脈造影では左腎全体に著明な腫瘍脈管増生像を認めたが，左腎静脈本幹は造影されず，左腎静脈から下大静

* 現：住友病院
** 現：市立池田病院



Fig. 1. Renal angiography shows hypervascularity of tumor vessel and thread and streaks sign (inside of the circle).

脈にかけての腫瘍塞栓が疑われた。また血管内に腫瘍が進展した場合に腫瘍を栄養する細動脈が拡張して糸束状に映る、Thread and streaks sign が陽性であった (Fig. 1)。また鎖骨下静脈からの cavography では、右房より尾側 4 cm で下大静脈は完全に閉塞していた。他臓器への明らかな転移所見はなく、左腎細胞癌 stage III (cT3cN0M0) と診断した。

治療経過：全身状態が悪く、根治的な手術は困難と考えられたため、天然型 IFN α を 1 日 300 万単位として、週 4 回筋肉内投与を開始した。投与開始後 3 カ月目の CT で著変はなかったが、IFN α 投与開始 22 カ月後の CT において、左腎腫瘍の縮小は見られなかったものの、左腎静脈から下大静脈にかけての腫瘍塞栓は消失した。下大静脈内腫瘍塞栓も縮小し、器質化が見られ、面積縮小率は 86% であった (Fig. 2)。左腎動脈造影では、やはり左腎静脈は描出されておらず、初診時に見られた Thread and streaks sign は消失しており、CT 所見と同様に腫瘍塞栓は器質化したものと考えられた。臨床的治療効果判定は PR と判定した。Performance status の改善も認めたため、IFN α 投与開始 25 カ月後の 2006 年 2 月 8 日に根治的左腎摘除術を施行した。

腎周囲の癒着は非常に高度であり剥離に難渋した。腎動静脈は 1 本ずつであったが、左腎静脈および露出させた下大静脈も完全に器質化、線維化しており、触診上も、腫瘍塞栓は消失したものと考え、腎動静脈をそれぞれ結紮・切離し、左腎を摘出した。手術時間は 3 時間、出血量は 1,800 cc であった。

摘出標本：最大径 12 cm の充実性腫瘍が認められ、

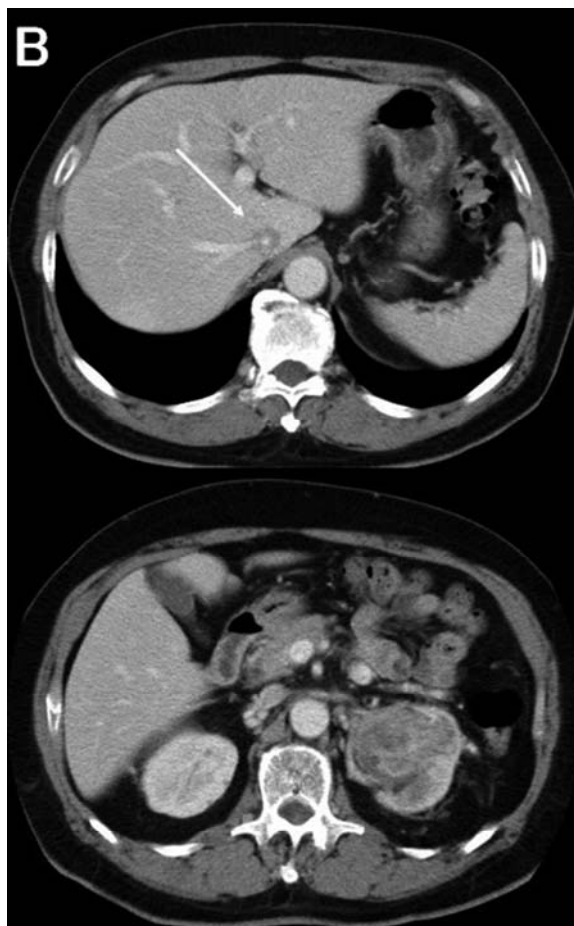
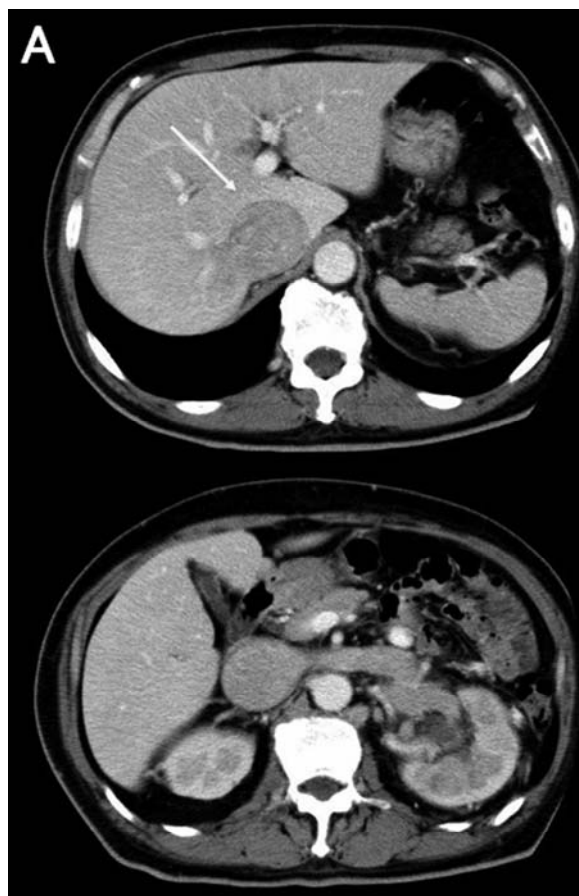


Fig. 2. A: Abdominal enhanced CT on admission shows left renal tumor and vena caval tumor thrombus. B: Preoperative abdominal enhanced CT shows downsizing of tumor thrombus.

Table 1. Successful preoperative interferon- α therapy of renal cell carcinoma with tumor thrombus extending into the vena cava

	報告者	年齢	性別	IFN α の種類	術前投与量 ($\times 10^6$ IU)	術前投与期間 (週)	効果	下大静脈内腫瘍塞栓面積縮小率
1	1989 加藤	50	女	rIFN α 2a	1,656	12	PR	70%
2	1993 辻村	69	男	nIFN α	186	15	PR	100%
3	1993 永野	57	男	nIFN α	360	16	PR	70%
4	1995 河野	77	男	nIFN α	369	10	PR	100%
5	1998 三木	67	男	nIFN α	744	16	PR	64%
6	2001 佐澤	60	男	rIFN α 2a	不明	24	PR	記載なし
7	2003 平井	60	女	nIFN α	不明	24	PR	記載なし
8	2007 自験例	66	男	nIFN α	1,270	106	PR	86%

内部は出血, 壊死を伴っていた. 腫瘍は肉眼的に腎静脈に進展していた. 腫瘍細胞はほとんどが viable cell であり, 腎静脈内にも及んでいた. 病理組織診断は clear cell carcinoma, infiltrating type, G2, INF β , v (+), pT3b であった.

術後経過: 術後5カ月目の2006年7月に肝転移巣および両肺野に小結節像出現. さらにその4カ月後には結節像の増大を認めたため, IL-2を1日70万単位として週5回静注に変更した. しかし2007年1月突然の左片麻痺出現し, 頭部CTにて左前頭葉運動野に脳転移巣からと考えられる径3cm大の出血病変を認めた. リハビリの結果歩行可能となり, 一旦退院したが, 2007年3月頭部CTにて左後頭葉に新たな脳転移巣からの再出血を来とし, 意識障害を認め, 緊急入院. 初診より3年6カ月後の2007年5月4日脳ヘルニアからの呼吸不全のため永眠された.

考 察

IFN α の腎細胞癌に対する有効率は15%程度と限られており, 病巣別に見ると, 肺に対する有効率が15%であるが, 他の実質臓器に対してはほとんど効果がないとされている²⁾.

IFN α は直接的な抗腫瘍効果だけでなく, NK細胞の活性化やマクロファージの貪食能の賦活など細胞免疫を介したBRM効果, そして腫瘍細胞表面のMHC class I抗原発現増強による細胞傷害性T細胞への認識率上昇が考えられている³⁾. IFN α の効果が期待できる症例を報告したものは少ないが, 里見らは, 1) performance statusが良い症例, 2) 原発巣が摘除されている症例, 3) 転移巣が肺のみに限局している症例, 4) 白血球減少を来たす症例, 5) 化学療法, 放射線療法を行っていない症例, 6) 原発巣がlow gradeである症例などを挙げている⁴⁾. 本症例では術前にIFN α を投与したため, IFN α 投与開始前のgradeは不明であるが, 4), 5)の条件を満たしているのみである. これはIFN α などの免疫療法は, 抗癌剤などの化学療法と異なり, 免疫応答という個体差が加わることが原

因と考えられる.

また下大静脈腫瘍塞栓に対するIFN α の有効例は少なく, 腫瘍塞栓が縮小し, 原発巣を摘除しえた症例は, われわれが調べた限りでは本邦で自験例が8例目となる (Table 1).

IFN α の種類は天然型IFN α を使用したものが6例, recombinant IFN α 使用例が2例であった. 術前のIFN α の平均総投与量は不明である2例を除くと, 8億1,700万国際単位であり, 術前の投与期間は最低12週間を要した. 下大静脈腫瘍塞栓への奏効率は腫瘍径の面積縮小率として表現されているものが多く, 平均して70%以上の縮小率であった.

この8例の手術内容について検討した (Table 2). 下大静脈腫瘍塞栓を摘除した症例は5例であったが, 腫瘍塞栓は下大静脈壁と一部癒着しており, 下大静脈壁の合併切除を要したものが4例であり, その切除断端は3例で陰性であった. また本症例を含め, 腎摘のみ行った症例では腫瘍塞栓内のviable cellは陽性であり, その切除断端が陽性である疑いが持たれる. このことから本症例の様に, 術前にIFN α を投与し, 画像所見により下大静脈内腫瘍塞栓の縮小, 消失が考えられた場合でも積極的に下大静脈腫瘍塞栓を摘除し, 腫瘍の癒着, 浸潤が見られる場合は下大静脈壁を合併切

Table 2. Detail of the operation after interferon- α therapy

	術式	腫瘍塞栓内 viable cell	術後生存期間
1	腎摘+下大静脈内腫瘍塞栓摘除	—	不明
2	腎摘	+	12カ月後生存
3	腎摘+下大静脈内腫瘍塞栓摘除	—	13カ月後生存
4	腎摘	+	15カ月後生存
5	腎摘+下大静脈内腫瘍塞栓摘除	—	30カ月後生存
6	腎摘+下大静脈内腫瘍塞栓摘除	不明	36カ月後癌死
7	腎摘+下大静脈内腫瘍塞栓摘除	+	3カ月後癌死
8	腎摘	+	15カ月後癌死

除することで腫瘍塞栓を完全に切除できる可能性が示唆される。腫瘍塞栓を伴う腎細胞癌における予後因子は、遠隔転移の有無⁵⁻⁸⁾、リンパ節転移の有無^{5,6,8)}以外に局所因子では腎周囲脂肪組織への浸潤の有無^{6,9)}、下大静脈壁への浸潤の有無⁵⁾が報告されている。Hatcherらは腎細胞癌 T3cN0M0 に対して下大静脈内腫瘍塞栓を摘除した44例の経験から、下大静脈内腫瘍の静脈壁内への浸潤の有無が重要な予後因子であったと述べている⁵⁾。さらに壁内浸潤があっても切除断端陰性例の5年生存率が57%と良好であったが、切除断端陽性例では5年生存率が0%であることを報告しており、長期的な術後生存期間の延長のためには、腫瘍塞栓を残存なく手術を行うことが重要であると考えられる。したがって今回のよう performance status が悪く、根治的手術が困難と考えられる症例でも、術前のneoadjuvant療法としてのIFN α 投与により、腫瘍塞栓を縮小し、腫瘍を完全に切除できる可能性があると考えられた。

結 語

IFN α が下大静脈腫瘍塞栓に奏効した進行性腎細胞癌の1例を経験した。下大静脈腫瘍塞栓に対してIFN α が奏効した場合は、積極的に下大静脈腫瘍塞栓を摘除することにより術後生存期間が延長される可能性が示唆された。

本論文の要旨は第199回日本泌尿器科学会関西地方会において発表した。

文 献

- 1) De Mulder PH, van Herpen CM and Mulders PA: Current treatment of renal cell carcinoma. *Ann Oncol* **15**: 319-328, 2004
- 2) 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
- 3) 今井智之, 富田善彦: 腎細胞癌に対するサイトカイン療法の実際. **13**: 84-91, 2005
- 4) 里見佳昭, 福田百邦: 免疫療法. *癌と臨* **42**: 1251-1264, 1996
- 5) Hatcher PA, Anderson EE, Paulson DF, et al.: Surgical management and prognosis of renal cell carcinoma invading the vena cava. *J Urol* **145**: 20-24, 1991
- 6) Libertino JA, Zinman L and Watkins E: Long-term results of renal cell cancer with extension into inferior vena cava. *J Urol* **137**: 21-24, 1987
- 7) Skinner DG, Pritchett TR and Lieskovsky G: Vena cava involvement by renal cell carcinoma, surgical resection provides meaningful long-term survival. *Ann Surg* **210**: 387-394, 1989
- 8) Reissigl A, Janetschek G, Eberle K, et al.: Renal cell carcinoma extending into the vena cava: surgical approach, technique and results. *Br J Urol* **75**: 138-142, 1995
- 9) 中本貴久, 井川幹男, 三谷信二, ほか: 下大静脈に進展した腎細胞癌に対する外科的治療. *日泌尿会誌* **85**: 440-445, 1994

(Received on June 14, 2007)

(Accepted on July 24, 2007)