

インターフェロン α と γ の併用持続皮下注により 著効のえられた腎細胞癌肺転移 1 症例の検討

日本大学駿河台病院泌尿器科 (主任: 滝本至得教授)

川田 望, 平方 仁, 五十嵐 匠, 嶺井 定嗣
浜野 公成, 児玉 雅仁, 山本 忠男, 滝本 至得

A CASE STUDY OF METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA IN LUNGS SHOWING COMPLETE RESPONSE TO CONTINUOUS SUBCUTANEOUS INJECTION OF INTERFERON α AND γ

Nozomu KAWATA, Hitoshi HIRAKATA, Takumi IGARASHI, Sadatsugu MINEI,
Kiminari HAMANO Masahito KODAMA, Tadao YAMAMOTO and Yukie TAKIMOTO
From the Department of Urology, Nihon University Surugadai Hospital

Previously, we reported a case of complete response (CR) of metastatic renal cell carcinoma with inhalant interferon- γ . This inhalant therapy was considered effective against metastatic lung hilar tumors. On the other hand, metastatic tumors of the peripheral lung field tumor did not respond to the inhalation therapy. We report, a case of metastatic renal cell carcinoma in peripheral lungs showing complete response to continuous subcutaneous administration of interferon α and γ .

A 53-year-old woman was admitted to our hospital because of a large palpable mass in the left upper quadrant in March, 1994. Computerized tomographic (CT) scan disclosed a huge renal tumor. To reduce the tumor size, transarterial embolization, and subcutaneous administration of interferon- γ were performed. In April 1994, the tumor was completely excised. In the post-operative course, multiple metastases were recognized in the lower peripheral lung field, subcutaneous administration of IFN- γ and inhalation of IFN- γ were begun, but the tumor size increased in October 1994. She underwent continuous subcutaneous administration of IFN- α and γ . Three months later, the lung tumor disappeared. She has remained tumor-free as of October 1995. We concluded that this therapy may be effective against metastatic renal cell carcinoma in the lungs.

(Acta Urol. Jpn. 42 : 509-512, 1996)

Key words: Renal cell carcinoma, Lung metastasis, Continuous subcutaneous injection of interferon

緒 言

過去にわれわれは肺門部に転移した腎細胞癌症例に対して遺伝子組換えインターフェロン- γ (以下 IFN- γ) の吸入療法を行い, 著効のえられたことを報告した¹⁾。しかしインターロイキン 2 で吸入療法を施行した Huland²⁾ も述べているように, 肺門部に転移した症例には有効な治療法であるが肺野の末梢に転移した症例には無効な症例が多い。

今回吸入療法が無効であった症例に対して, IFN- α と IFN- γ の併用持続皮下注を施行して, 著効がえられた 1 例について報告し, また末梢血リンパ球サブセットと NK 活性そして免疫抑制酸性蛋白 (以下 IAP) の推移について検討する。

症 例

53歳女性, 1994年3月に左上腹部の小児頭大の腫瘍を主訴として入院した。腎細胞癌 Robson II の診断

のもと腫瘍の縮小目的に動脈塞栓療法 (以下 TAE) と IFN- γ の皮下投与を行った。20%の腫瘍縮小がみられ, 同年4月25日根治的腎摘除術を施行した。摘出した検体の重量は 1,200 g で, 病理組織学的検査は renal cell carcinoma, alveolar type, mixed type, G2>G3, INF- β , pT3b であった。術後両側下肺野に顆粒状陰影が出現し腎細胞癌肺転移と診断し, IFN- γ を隔日に計4,000万 JRU 投与方法と毎週500万 JRU を計2,000万 JRU を投与方法を交互に行い, また IFN- γ の吸入療法 (200万 JRU $\times$ 3/日) を開始した。しかし同年10月には Fig. 1 に示すように転移病巣は増大し, 進行と判定した。そこで Quesada が推奨する投与量に従い³⁾, IFN- γ -2a 1,000万単位と IFN- γ 100万 JRU をバクスターインフューザーマルチデタイプ (2C1080) (Fig. 2) を用いて, 5日間かけて投与する持続皮下注を毎週外来で行った。なお治療変更後 IFN- γ の吸入療法は中止し, 他の抗癌剤等は投与しなかった。1995年1月には

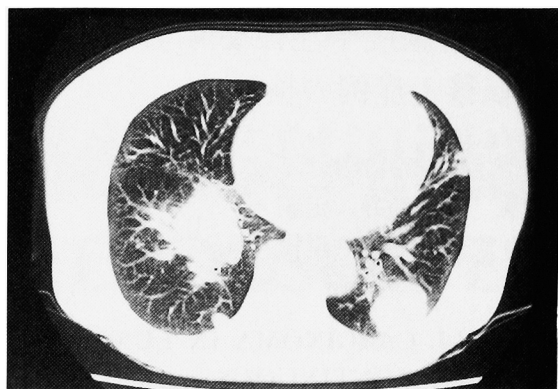


Fig. 1. CT scan showed multiple metastases in bilateral lower lung field.

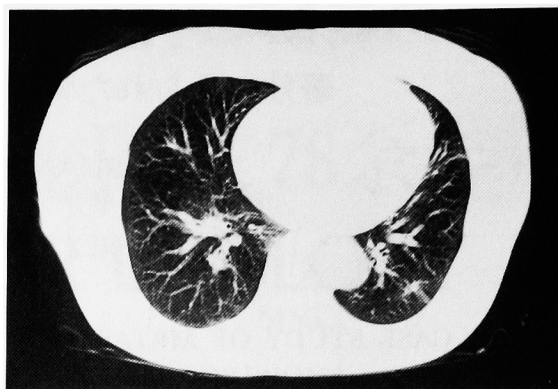


Fig. 3. Multiple metastases disappeared.

転移病巣は消失した (Fig. 3). 1996年1月現在新たな病巣の出現は認められず、著効を継続中である。また副作用としては持続皮下注開始当初に軽度の皮膚の発赤がみられたが、治療を中断するほどの副作用はみられなかった。

次に治療期間中の末梢血における免疫学的パラメーターと免疫抑制酸性蛋白 (以下 IAP) について検討する。測定はシオノギバイオメディカルに外注し、測定時期は治療開始より4週間毎に測定し、NK 活性は ^{51}Cr 標識ヒト白血病細胞 K562 を標的として ^{51}Cr 遊離法で測定した。またリンパ球サブセットについてはフローサイトメトリーでえた比率を絶対値になおして検討した。Fig. 4 に IAP と CD 3, CD 8, NK 活性そして OKIa1 の推移を示す。IAP は術後低下は示すものの、転移病巣の増大に伴い 1,500 ng/ml まで上昇を示し、持続皮下注を始めて転移病巣が消失すると 400 ng/ml に減少を認めた。また末梢血における免疫学的パラメーターについては、CD 3, CD 4, CD 8, CD 11 b, NK 活性では持続皮下注の前後で変化はみられないものの、マクロファージの分画を示す OKIa1 では 126/ml から 394/ml に増加が認められた。

考 察

IFN の併用療法についてはさまざまな方法が述べられているが、1. 投与方法、2. リンパ球サブセットの推移からみた作用機序について以下考察する。

1. 投与方法

IFN- α と IFN- γ の併用療法には、両者を同日に投与方法と、日を変えて交互に投与方法が諸家により報告されている。また投与量も IFN- α と IFN- γ を同量投与方法と、量を変えて投与方法がある。同日同量の方法は Geboers⁴⁾, Mulder⁵⁾ が報告し、効果はそれぞれ 6/24 (25%), 2/45 (4%) であった。一方同日異量としては Quesada³⁾ が3種類の方法の一つとして IFN- α -2a を 2×10^6 , IFN- γ を 2×10^5 を連日5日間筋注し、15/25 (60%) に反応を認め、残る2群の方法は同日同量が反応なく、交互異量が1/15に有効を認めた。また交互同量の方法は五十嵐ら⁶⁾により報告され、3/12 (25%) に反応がみられたことを報告している。すなわち同日異量の IFN- α と IFN- γ の比率が注目に値すると思われる。

2. 作用機序

インターフェロンの作用機序として様々なことがあ

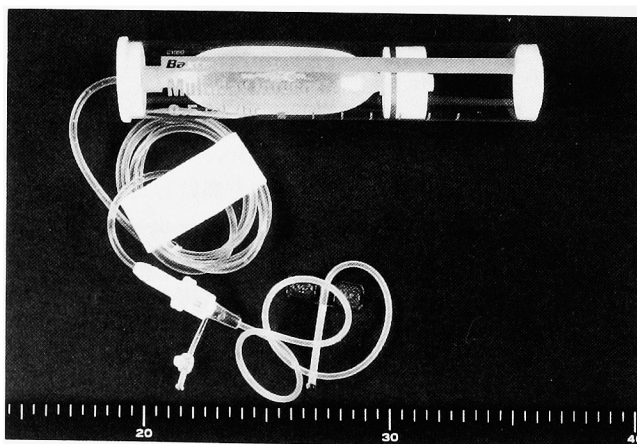


Fig. 2. A multiday infusor is filled with IFN- α and IFN- γ .

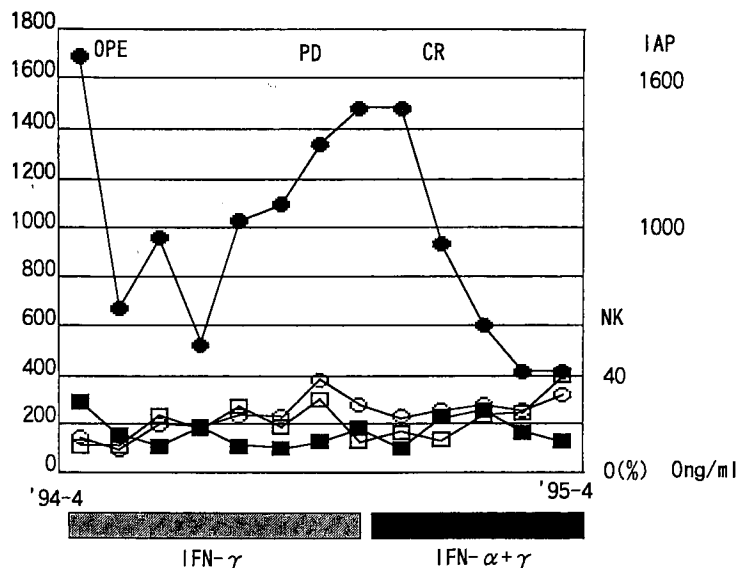


Fig. 4. Change of parameters. □: OKIa1-positive cells, ○: CD8-positive cells, ■: NK cell activity (%), ●: IAP.

げられているが, Grander ら⁷⁾によれば腫瘍細胞の抗増殖作用がそのひとつといわれ, また免疫学的作用としては, NK 活性の増強および腫瘍細胞の抗原性の発現の促進があげられる. 一方 IFN- γ はマクロファージの調節作用が主たるもので, IFN- α に比較して腫瘍細胞の抗増殖作用は弱い⁵⁾ この両者を組み合わせることで, 作用を増強させることがこの治療方法の目的とするところであるが, 結果としては前述したように Quesada の結果を除けば IFN- α あるいは IFN- γ 単独でおこなった結果を凌ぐものはない. 両者併用を行った Ernstoff ら⁸⁾によれば, 治療効果のたものは, CD 8 の相対値での減少がみられ, CD16, NK 活性では治療効果との関連がみられなかったことを述べている. 今回の結果では CD 8 に変動はみられず, OKIa1 の増加みられた. このことは, マクロファージへの作用を有する IFN- γ の作用が, 主体であることを示すものと考えられる. ではなぜ IFN- γ 単独治療時に転移病巣が進行したのか, それは投与方法によることが考えられる. 事実 IFN- γ での血中濃度を測定した田原ら⁹⁾によれば, 筋注では 24 時間後には測定限界値以下になり, 持続皮下注を行った丸岡ら¹⁰⁾によれば, 6 日から 8 日は濃度を維持できることが可能とされている. また IFN- γ では 600 万単位を 1 時間かけて静注すると半減期は 6 分から 36 分であったと報告され¹¹⁾, 血中濃度を維持することが治療効果を上げるための重要な因子の一つと考えられる.

結 語

1. IFN- γ の皮下投与, 吸入療法が無効であった腎細胞癌の肺転移症例に対して, IFN- α と γ の併用

持続皮下注を行い CR がえられた. この治療方法は肺転移病巣に対して有効な治療方法の一つと考えられる.

2. 末梢血リンパ球サブセットでは OKIa1 の増加がみられた.

なお本論文の要旨は第 60 回日本泌尿器科学会東部総会において発表した.

文 献

- 1) 川田 望, 滝本至得, 平方 仁, ほか: 腎原発転移性肺腫瘍に対する遺伝子組換えインターフェロン γ の吸入療法の試み (予報). 泌尿紀要 **40**: 773-776, 1994
- 2) Huland E, Huland H and Heinzer H: Interleukin-2 by inhalation: local therapy for metastatic renal cell carcinoma. J Urol **147**: 344-348, 1992
- 3) Quesada JR, Evans L, Saks SR, et al.: Recombination interferon alpha and gamma in combination as treatment for metastatic renal cell carcinoma. J Biol Response Mod **7**: 234-239, 1988
- 4) Geboers ADH, Mulder PHM, Debruyne FMJ, et al.: Alpha and gamma interferon in the treatment of advanced renal cell carcinoma. Semin Surg Oncol **4**: 191-194, 1988
- 5) Mulder PHM, Oosterhof GON, Bouffieux C, et al.: EORTC (30885) randomised phase III study with recombinant interferon alpha and recombinant interferon alpha and gamma in patients with advanced renal cell carcinoma. Br J Cancer **71**: 371-375, 1995
- 6) 五十嵐辰男, 原 繁, 田中方士, ほか: 進行病期腎癌に対するインターフェロン α , γ 併用療

- 法. *Biotherapy* **5** : 746-752, 1991
- 7) Grander D, Oberg K, Lundqvist M, et al. : Interferon induced enhancement of 2', 5'-oligoadenylate synthetase in mid-gut carcinoid tumors. *Lancet* **36** : 337-340, 1990
- 8) Ernstoff MS, Gooding W, Nair S, et al. : Immunological effects of treatment with sequential administration of recombinant interferon γ and α in patients with metastatic renal cell carcinoma during a phase I trial. *Cancer Res* **52** : 851-856, 1992
- 9) 田原 整, 車 勇, 山下平八 : インターフェロン, アルファー 2a (遺伝子組換え) の体内動態. *化療の領域* **4** : 68-74, 1988
- 10) 丸岡正幸, 西川泰世, 宮内武彦, ほか : 腎細胞癌骨転移に対する interferon- α 持続皮下注射療法. *日泌尿会誌* **86** : 1488-1492, 1995
- 11) 尾熊隆嬉, 西内偉格 : イムノマックス- γ の生体内動態. *化療の領域* **6** : 86-93, 1990

(Received on October 26, 1995)

(Accepted on April 11, 1996)