

IFN α を含めた集学的治療が奏功した 進行性腎細胞癌の 1 例

久松 浩, 山下 修史
光晴会病院泌尿器科

SUCCESSFUL CUMULATIVE TREATMENT WITH PRE/POST- OPERATIVE INTERFERON-ALPHA, NEPHRECTOMY, AND SURGICAL RESECTION OF METASTASIS IN ADVANCED RENAL CELL CARCINOMA: A CASE REPORT

Hiroshi HISAMATSU and Syuji YAMASHITA
The Department of Urology, Kouseikai Hospital

A 55-year-old man was admitted with cough and sputum. Computed tomography revealed a left renal tumor, 7 cm in diameter, and multiple lung tumors with left pleural effusion. We considered nephrectomy impossible given his poor performance status. He received 500×10^4 IU/day of interferon alpha subcutaneously three times a week. Five months after the start of interferon alpha therapy, the renal and lung tumors were markedly reduced in size. Because of improvement of his condition and downsizing of tumors, radical nephrectomy was performed. In addition, interferon alpha therapy was continued for seven more months. At that point, all metastatic pulmonary lesions but one had disappeared. Interferon alpha therapy was then continued for one more year. About five years after the first admission, he is alive without evidence of disease.

(Hinyokika Kyo 56 : 155-158, 2010)

Key words : Renal cell carcinoma, Interferon-alpha

緒 言

近年腎癌に対する薬物療法は分子標的薬の登場で大きく進歩した。しかし転移のある進行性腎癌に対しては、それらをもっても治癒を望むのは難しい状況である。今回われわれは多発性肺転移、胸膜転移による胸水貯留の進行性腎癌に対して、IFN α 、手術療法などの集学的治療により治癒した症例を経験したのでそれを報告する。

症 例

患者 : 55歳, 男性
主訴 : 咳嗽, 喀痰
家族歴 : 特記事項なし
既往歴 : 高血圧

現病歴 : 2004年 5 月ごろから咳, 痰が出現するも放置。8 月の会社健診で胸部 X 線の異常を指摘され近医内科受診。多発性肺腫瘍, 左胸水を認め, 精査加療目的 (原発巣の検索目的) にて 24 日当院内科紹介入院となった。腹部 CT にて左腎に径 7 cm の腫瘍を認め, 28 日当科紹介となり, 左腎腫瘍, 多発性肺転移, 胸膜転移の診断にて当科転科となった。

入院時現症 : 身長 175.0 cm, 体重 57.8 kg, 体温

37.5°C, 血圧 150/80 mmHg, 表在リンパ節は触知せず。

入院時検査所見 : WBC $7,980/\mu\text{l}$, RBC $473 \times 10^4/\mu\text{l}$, Ht 37.6%, Hb 12.0 g/dl, Plt $30.2 \times 10^4/\mu\text{l}$, TP 7.4 g/dl, Alb 3.6 g/dl, α_2 -globulin 14.9%, T-Bil 0.9 mg/dl, AST 17 U/l, ALT 20 U/l, ALP 766 U/l, LDH 154 U/l, BUN 11.1 mg/dl, Cr 0.6 mg/dl, Na 142 mEq/l, K 3.6 mEq/l, Cl 100 mEq/l, Ca 10.8 mg/dl, CRP 10.9 mg/dl, ESR 1 時間値 115 mm/ 2 時間値 134 mm, 尿沈渣 ; RBC 0~1/HPF, WBC 1~4/HPF

画像検査所見 : 腹部 CT では, 左腎下極に径 7 cm の内部不均一な腫瘍を認め, 周囲脂肪組織への浸潤が疑われる。また腎門部の静脈内に腫瘍塞栓を認める。胸部 CT では両肺に多数の結節陰影を認め, 左胸水を認める。胸膜に結節あり胸膜播種あり。

入院後経過 : 入院時には咳嗽, 喀痰などの自覚症状悪化しており, 手術による急速な悪化も考えられたため, 原発巣の摘出を行わず 9 月 15 日から IFN α (オーアイエフ 500 万単位) 週 3 回の皮下注を施行した。IFN α 開始後は, 入院時認められた CRP などの炎症反応や咳嗽, 喀痰の自覚症状は速やかに改善して副作用もほとんど認められなかった。約 2 カ月後の胸部 CT では胸水は消失し, 右下肺野にある径 3 cm の腫

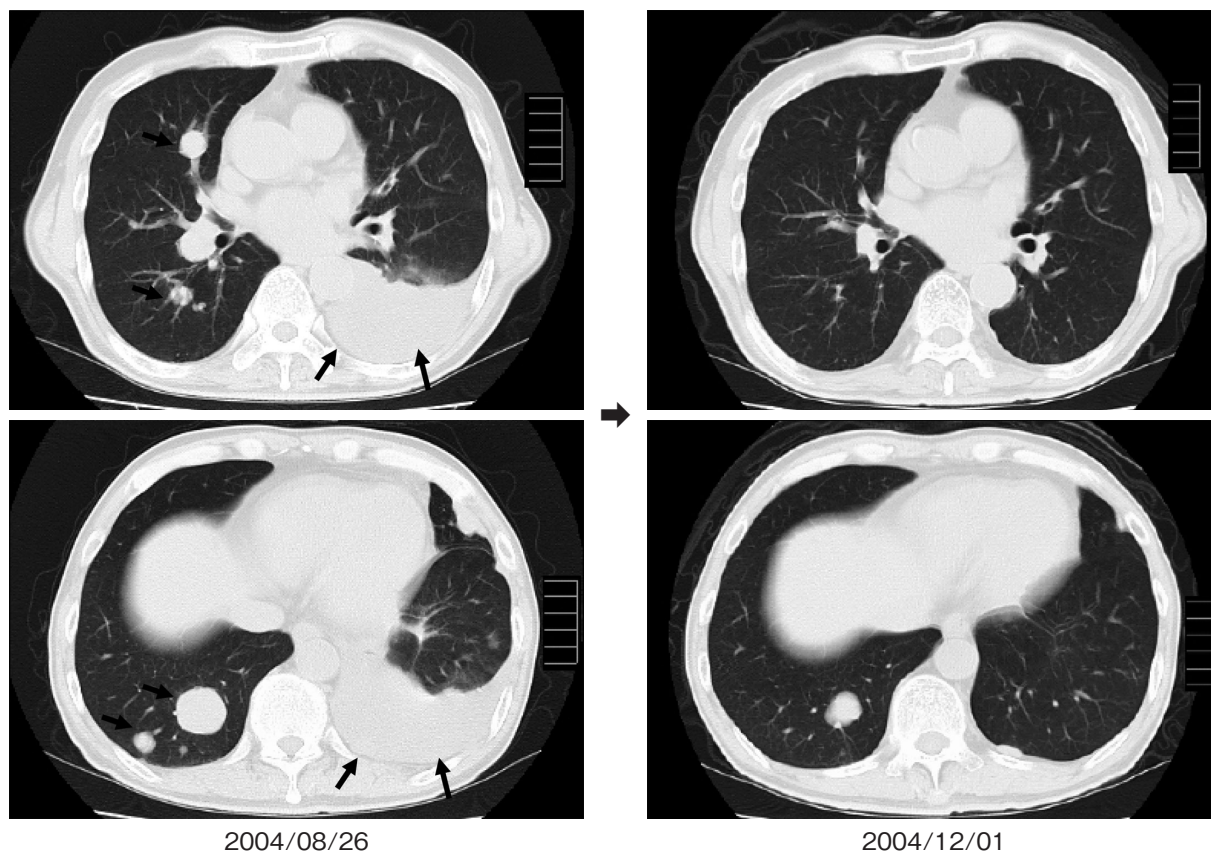


Fig. 1. Chest CT reveals a reduction in multiple metastatic lung nodules after three months of IFN α therapy.

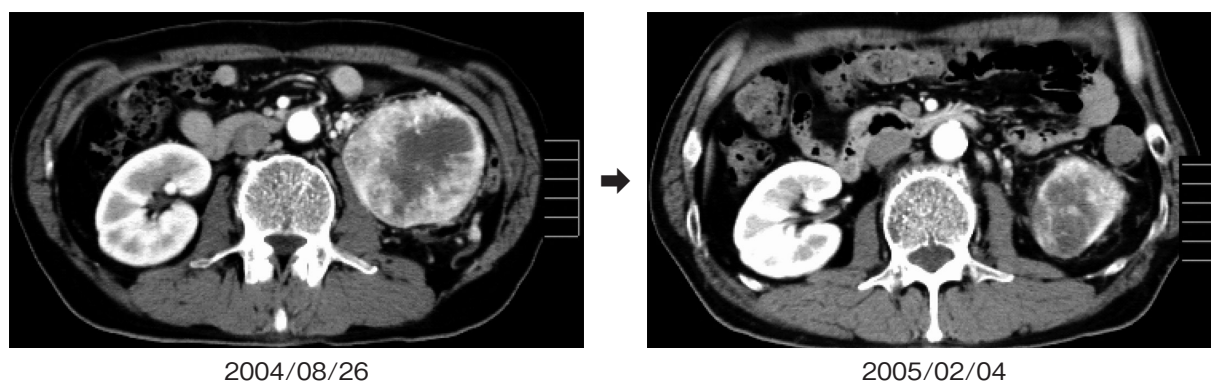


Fig. 2. Abdominal CT reveals a reduction in renal mass after five months of IFN α therapy.

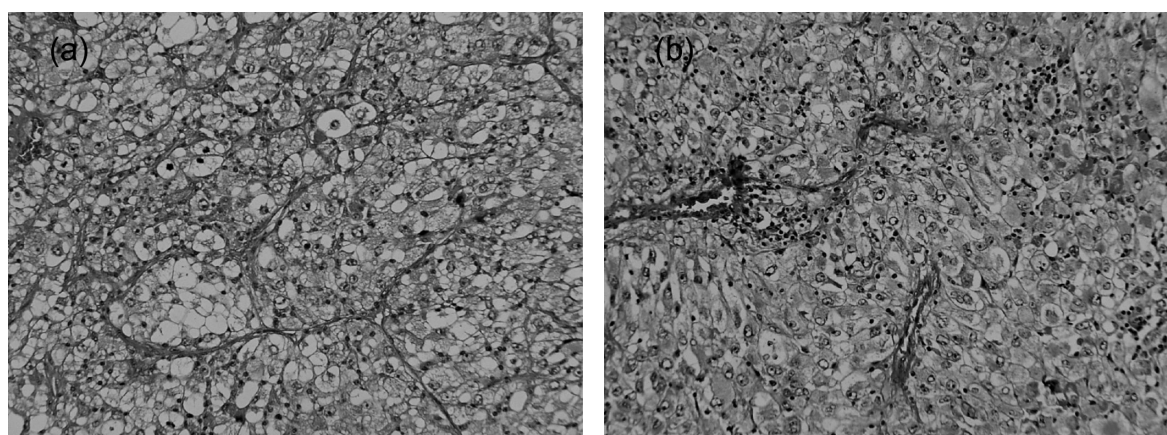


Fig. 3. (a) Pathological finding of the extracted left kidney indicated renal clear cell carcinoma (Hematoxylin-eosin stain, magnification $\times 100$). (b) Pathological finding of lobectomy specimen of the pulmonary metastasis indicated metastatic renal clear cell carcinoma (Hematoxylin-eosin stain, magnification $\times 100$).

瘍を除いてほとんどの結節も消失した。左腎腫瘍も径4 cm まで縮小したため2005年2月8日根治的左腎摘除術を施行した。病理診断は renal cell carcinoma, clear cell carcinoma, pT1b, pN0, IFN α , G3, grade 1-a で1部に癌細胞の変性や壊死を認めた。術後速やかにIFN α を週3回で継続投与し、右下肺野の腫瘍の増大も認めなかったため2005年9月13日右肺部分切除術を施行した。病理診断は renal cell carcinoma, clear cell type, G2>G3, grade 1-a で原発巣同様、1部に癌細胞の変性や壊死を認めた。その後約1年間IFN α 投与を継続して、現在本人の希望にて無治療にて経過観察中であるが2009年4月現在再発認めず経過良好である。

考 察

初診時に転移を有する腎細胞癌症例に対しては、NCI (米国国立癌研究所) 配信の PDQ (Physician Data Query) によるとソラフェニブ、スニチニブ、ベバチズマブなどの分子標的薬に引き続いて、IL-2、IFN α などの免疫療法、最後に緩和目的の放射線療法、手術療法となっている。本症例の治療は分子標的薬の認可以前であり、当時は転移を有する腎細胞癌症例においては、可能な限り腎摘除術を行ったのちにIL-2、IFN α などの免疫療法を行うのが一般的であった。ただしIFN α の奏効率は約15%前後で、PSが良好で、転移巣がさほど大きくない症例においてのみ効果が期待できるともいわれている。

原発巣切除の必要性については EORTC (European Organization for Research on Treatment of Cancer)¹⁾ および SWOG (South West Oncology Group) のランダム化試験²⁾が有名である。Flanigan ら²⁾は SWOG にてIFN α 単独群121例、腎摘除術+IFN α 群120例を比較検討して生存期間の中央値は、腎摘除術+IFN α 群が11.1カ月、IFN α 単独群は8.1カ月と原発巣切除術の必要性を説いている。ただPSの悪い症例については意見の分かれるところである。Mosharafa ら³⁾は進行しPSの悪い転移性腎癌患者に対しても、根治的腎摘は合併症が少なく、手術侵襲も問題ないと推奨しているのに対して、Bromwich ら⁴⁾は転移を有する腎癌患者のうち、PS 0~1のグループでさえ術後3カ月間のIFN療法を完遂できたのは少数であり、根治的腎摘の恩恵を受けるのはごく僅かだとしている。

PS不良、貧血、炎症反応陽性などの rapid growth type の症例においては腎摘除術後に急速な悪化を認める症例もあり、本症例においてはIFN α の投与を優先させた。

Bex ら⁵⁾は、転移を有する進行性腎癌患者で手術後にIFN α の治療を行っても20~25%は4カ月以内に癌死しており不必要な手術療法が行われている可能性を

指摘している。彼らは転移を有する進行性腎癌患者16名にまずIFN α を先行させたところ、3名は progressive disease (PD) にて治療中止となったが、13名は2カ月間のIFN α を完遂できた。その13名のうち3例は partial remission (PR) で5例は stable disease (SD) にて、計8名はその後腎摘除術が可能であった。残りの5名はIFN α を完遂できたがPDにて腎摘除術が不可能であった。手術を行えた8名は1年生存率50%で progression free survival は中央値6カ月であった。PRだった3例のうち2例は外科手術のあとさらに2カ月間のIFN α を継続し complete response (CR) となった。またPD症例8名の median survival は4カ月であった。これらの結果からIFN α を先行させることで不必要な手術を減らすことができると結論付けている。

これらの報告から考察すると進行性腎癌に対しては腎摘除術が長期生存への道と考えるが、全身状態が悪くて腎摘除できないような症例では、neo-adjuvant としてのIFN α の使用も十分考慮すべきと思われる。また rapid growth type の症例において、IFN α は効果がえられにくいと考えられているが、本症例の様に著効を示す症例もあることがわかった。本症例の肺転移巣のほとんどが2カ月以内に速やかに縮小、消失しているにもかかわらず、約1年間のIFN α 投与にもかかわらず唯一残った肺転移は、ある程度小さくなった後にそれ以上の縮小は認めなかった。それから考えると転移を起こす過程で遺伝子に段階的な変化を起し、個々の転移巣によってIFN α の感受性に違いがある可能性が考えられた。

最近の分子標的薬の登場以来、転移を有する腎癌の治療は大きく変化した。2007年の米国臨床腫瘍学会 (ASCO) からの提唱治療アルゴリズムでは、転移を有する進行性腎癌未治療症例のうち MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) リスク分類予後良好~中間群に関してはスニチニブ、予後不良群に関してはテムシロリムスが推奨されている⁶⁾。現在欧米の腎癌治療におけるIFN α の出番は消えつつあり、わずかに分子標的薬との併用が残る程度である。しかし Naito ら⁷⁾の日本人における腎癌の平均生存率の集計においては median overall survival は21.4カ月であり、欧米の約10カ月に比べ倍近く延長しており、それはもしかしたらサイトカインの有効性の人種差なのかも知れない。

Ito ら⁸⁾の報告でも STAT3 の上流の rs4796793 の SNP 多型とIFN α の有効性には強い相関があることがわかり、どのような症例にIFN α が有効であるか、治療前に遺伝子診断できる時代がやって来るかも知れない。今後本邦におけるIFN α の役割について検証していく必要があると思われる。

結 語

IFN α を含めた集学的治療が奏功した進行性腎細胞癌の1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告した。

本論文の要旨は、第57回日本泌尿器科学会西日本総会において発表した。

文 献

- 1) Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, et al.: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genitourinary Group: radical nephrectomy plus interferon- α -based immunotherapy compared with interferon α alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomized trial. *Lancet* **358**: 966-970, 2001
- 2) Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, et al.: Nephrectomy followed by interferon α -2b compared with interferon α -2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med* **345**: 1655-1659, 2001
- 3) Mosharafa A, Koch M, Shalhav A, et al.: Nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma: Indiana University experience. *Urology* **62**: 636-640, 2003
- 4) Bromwich E, Hendry D and Aitchison M.: Cytoreductive nephrectomy: is it a realistic option in patients with renal cancer? *BJU Int* **89**: 523-525, 2002
- 5) Bex A, Kerst M, Mallo H, et al.: Interferon α 2b as medical selection for nephrectomy in patients with synchronous metastatic renal cell carcinoma: a consecutive study. *Eur Urol* **49**: 76-81, 2006

- 6) 篠原信雄: 腎癌治療の進歩. 泌尿器外科 **21**: 1367-1371, 2008
- 7) Naito S, Yamamoto N, Takayama T, et al.: Prognosis of Japanese metastatic renal cell carcinoma patients in the cytokine era: a cooperative group report of 1463 patients. *Eur Urol* **57**: 317-325, 2010
- 8) Ito N, Eto M, Nakamura E, et al.: STAT3 polymorphism predicts interferon- α response in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* **25**: 2785-2791, 2007

(Received on July 8, 2009)
(Accepted on October 7, 2009)

Editorial Comment

進行性腎細胞癌に対する interferon- α 投与に伴い、転移巣、特に肺転移巣の著明な縮小効果は、過去に症例報告として散見される。しかし、本症例のように原発巣までも縮小効果がえられた例はそれほど多くないと思われる。

査読の際、是非とも“腫瘍—宿主間の免疫応答”に関連する免疫関連抗原の発現および effector cells の同様な追加検索を要望したが、かなわなかった。おそらく、摘出腫瘍組織の包埋ブロックは存在するものと思われる。この報告を目にした方々で、追加検索可能な施設があれば、報告者と共同で追加検索を希望したい。

聖隷佐倉市民病院泌尿器科
大 西 哲 郎