

インターフェロンが著効を示した脳, 右上腕骨, 肺転移を有する腎癌の1例

名古屋大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 三矢英輔教授)

田 中 純 二 ・ 滝 田 徹

村 瀬 達 良 ・ 下 地 敏 雄

三 宅 弘 治 ・ 三 矢 英 輔

A CASE THAT ALPHA-INTERFERON SHOWED REMARKABLE EFFECT AGAINST THE BRAIN, BONE, AND LUNG METASTASES ARISING FROM THE RENAL CELL CARCINOMA

Junji TANAKA, Tooru TAKITA, Tatsuro MURASE,
Toshio SHIMOJI, Kouji MIYAKE and Hideo MITSUYA

From the Department of Urology, Nagoya University

(Director: Prof. H. Mitsuya)

A 37-year-old man was sent to our department from the Radiology Department on July 19, 1984 with the diagnosis of right renal cell carcinoma with metastases to the right humerus and bilateral lungs. He was nephrectomized immediately and administered 10×10^6 units of α -interferon i. m. every other day for 3 months during the admission and 30×10^6 units once a week for more than 3 months after discharge. Although in addition to humeral and lung metastases, brain metastasis was found a week after the operation, interferon showed a remarkable effect and produced get a complete response in the humeral and brain metastases, and partial response in the lung metastasis. We think this is, perhaps, the first case of CR in brain metastasis so far. We conclude that interferon can be the first choice drug as an adjuvant chemotherapy against renal cell carcinoma.

Key words: Renal cancer, Interferon, Multiple metastases

はじめに

腎癌は初診時すでに30%内外の転移があり, 5年以内に56%, 10年で72%に転移が出現し, 手術療法だけでは根治し難い¹⁾. しかも現在のところ, 腎癌に有効な化学療法やその他の治療法がない. しかし最近, インターフェロン (以下 IFN と略す) の腎癌に対する有効性が認められつつあり, 数々の有効報告例が出されている. しかしながら, その多くは肺のみへの転移巣に対しての有効例が主で, 骨転移に対しては乏しく, 脳転移に至っては報告は全くない.

われわれは最近, 右上腕骨転移によって発見され,

原発癌摘除後, IFN が脳, 骨, 肺各転移巣に対して著効を示していると思われる症例を経験したので報告する.

症 例

患者: I.N., 37歳, 男子

初診: 1984年5月17日

主訴: 右上腕部痛及び腫脹

家族歴: 母親が乳癌にて手術

既往歴: 特記すべきことなし

現病歴: 1984年4月頃より右上肢の疼痛及び腫脹が出現. 同年5月17日当院整形外科を受診した. X線に

Table 1. 入院時検査所見

検 尿 :	顕微鏡的血尿		
尿 細 胞 診 :	陰性	尿細菌培養 :	陰性
血 算 :	赤血球450万/mm ³ 白血球7000/mm ³ , ヘマトクリット44%、血小板30.7万/mm ³		
CRP	2(+)	血沈	3mm/h ASO 64
血液生化学 :			
総蛋白	6.9 g/dl	A/G	1.79
アルブミン	4.4 g/dl	血中フィブリノーゲン	
α_1 -グロブリン	0.3 g/dl		443 mg/dl
α_2 -グロブリン	0.9 g/dl		
β -グロブリン	0.6 g/dl		
γ -グロブリン	0.6 g/dl		
BUN	14 mg/dl	クレアチニン	1.0 mg/dl
Na	140 mEq/l	K	4.3 mEq/l
Ca	5.3 mEq/l	Cl	102 mEq/l
P	3.3 mg/dl	総ビリルビン	0.4 mg/dl
GOT	21 IU/l	GPT	18 IU/l
LDH	134 IU/l	ALP	73 IU/l
γ -GTP	12 IU/l	Cho.E.	1.14 bpH
FBS	84 mg/dl		

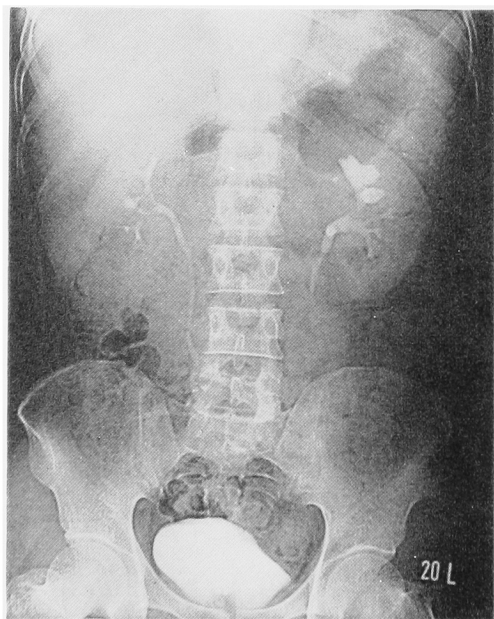


Fig. 1. 術前排泄性腎盂造影。右腎下極のネフログラムは不鮮明。下腎杯の一部上方への圧排がみられる。

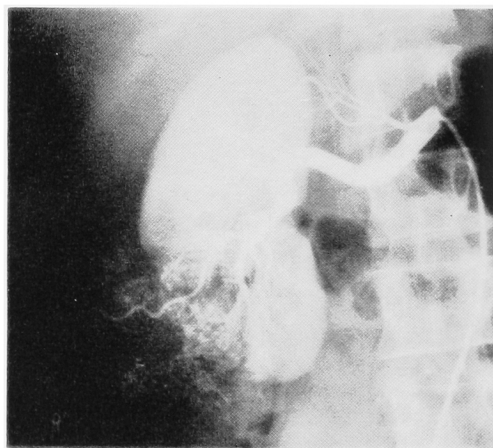


Fig. 2. 右腎動脈造影。右腎下極に小拳大のhypervascularなtumor stainを認める。

た。諸検査の結果、右腎癌及び右上腕骨転移、肺転移の診断で、同年6月19日当科へ転科入院した。

入院時現症：体格栄養中等度。血圧100/60 mmHg。脈拍72回/分で整。貧血、黄疸、浮腫なし。異常な体表リンパ節触知せず。右上腹部に手拳大の表面平滑で固いmassを触知。また、右上腕に鶏卵大の疼痛性腫脹を認めた。

て右上腕骨に骨溶解像が見られ、転移性骨腫瘍の診断で原発巣精査のため、6月11日当院放射線科へ入院し

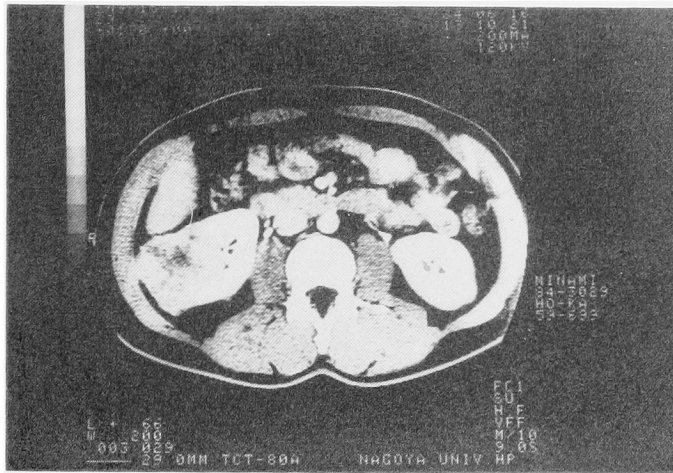


Fig. 3. 腹部 CT. 右腎外側に充実性の tumor を認める.

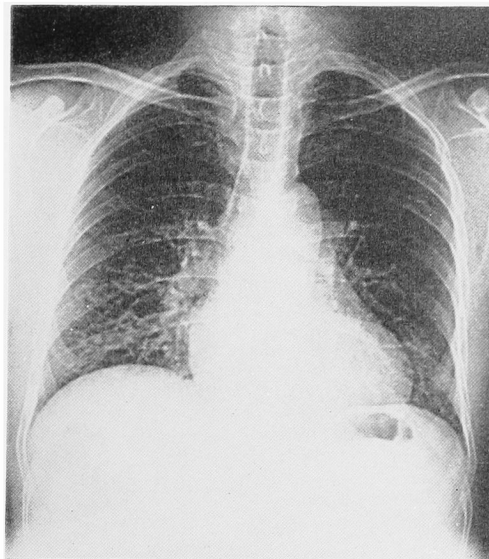


Fig. 4. 術前胸部写真. 両肺野に多数のコイン状陰影を認める.

入院時検査所見：主な入院時検査所見を Table 1 に示す。顕微鏡的血尿，CRP 陽性， α_2 -グロブリンの上昇，血中フィブリノーゲン高値，高カルシウム血症などが認められたが，著名なものではなかった。血算，肝機能などの異常は認められなかった。

X線検査所見：

排泄性腎盂造影：右腎下極にネフログラムの変形と，下腎杯の上方への圧排，変形を認める (Fig. 1)。

右腎動脈造影：右腎下極に小手拳大の hypervascular な tumor stain を認める (Fig. 2)。

腎部 CT：右腎下極に被膜に被われた充実性の

tumor を認める (Fig. 3)。

胸部写真：両肺野に計 7 個の circular で辺縁は sharp な陰影を認める (Fig. 4)。

右上肢単純撮影及び右上腕動脈造影：右上腕骨外側に骨融解像が認められ，それに一致して血管に富む腫瘍陰影が認められる (Fig. 5)。

治療及び経過：以上の所見より右腎癌及び右上腕骨転移，肺転移の診断の下に，腹部正中切開にて経腹的に右腎摘除術を施行した。摘出腎は 330 g で，下極に被膜に被われた周囲との境界明瞭な小手拳大の腫瘍を認めた (Fig. 6)。

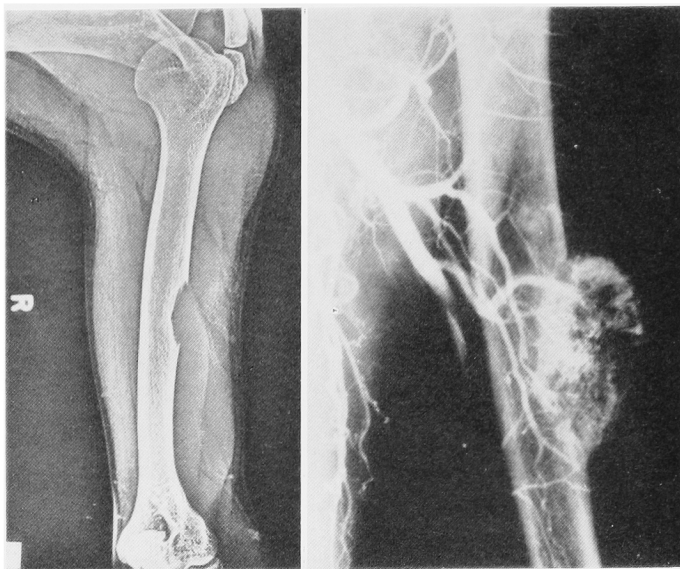


Fig. 5. 右上腕骨外側に骨融解性変化及び hypervascular な像を認める.

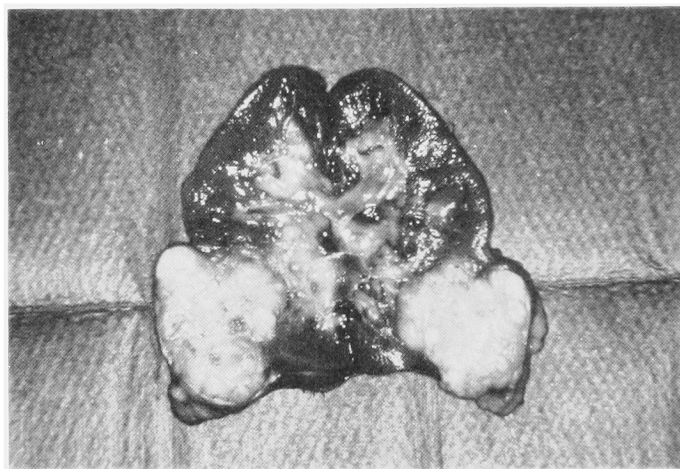


Fig. 6. 摘出標本 330 g. 下極に小手拳大の腫瘤を認める.

組織学的には alveolar type で, clear cell subtype の grade 2, pT₂NxM₁ と診断した (腎癌取扱い規約による) (Fig. 7).

転移巣に対しては術後16日目より, IFN (recombinant DNA IFN- α_2) を初日300万単位, 3日目600万単位, 5日目より4日間1,000万単位, 以後隔日で1,000万単位の筋注を, 入院期間中の3カ月間行った. 症状が治癒傾向を示し退院してからは, 1回3,000万単位を週1回外来で筋注した. また, 外来では 600~1,200 mg/日の 5 FU の経口投与を併用した (Table 2).

IFN 投与開始後3週目頃より右上肢の疼痛及び腫

脹は軽減し始め, 2カ月の時点で疼痛はほぼ消失, 7カ月を経た時点では日常生活に支障がないまでに回復している.

X線でも IFN 投与開始後3カ月目の写真では骨融解は進んでいるものの, 骨棘形成, 腫瘍周囲の石灰化といった治癒傾向の像がみられ始め, 4カ月目及び6カ月後の写真では更に石灰化が進み, 上腕骨の融解像はほぼ完全に消失している (Fig. 8).

また, 胸部X線でも IFN 投与開始後3カ月目の写真では腫瘍陰影の縮小ないし消失が認められ, 6カ月後の写真では7カ所の初期病変のうち6カ所が消失, 1カ所が縮小を示している (Fig. 9).

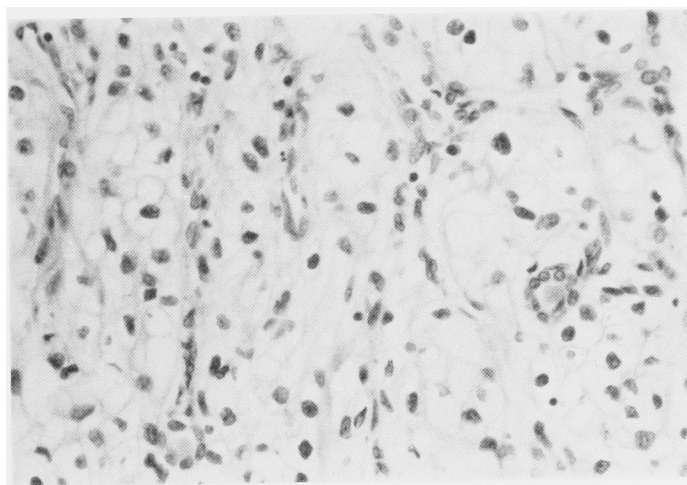


Fig. 7. 腎腫瘍の組織像 (×400). 診断は renal cell carcinoma, expansive type, alveolar type, common type, clear cell subtype, grade 2 であった.

Table 2. IFN (γ DNA IFN- α_2) の投与方法

i) 入院中 (約3ヶ月間)	
10 × 10 ⁶ 単位 × 1 / 2日 im	
総量: 479 × 10 ⁶ 単位	
ii) 外来	
30 × 10 ⁶ 単位 × 1 / 週 im	
総量: 929 × 10 ⁶ 単位	
(S. 60. 2. 6現在)	
併用: 5FU 600~1200mg/日 p.o.	

手術後1週目頃より、患者は頭痛、頸部硬直、うっ血乳頭などの脳圧亢進症状を示し、頭部CTにて右尾状核頭部に右側脳室へ突出する出血を伴う脳転移と思われる像が認められた。グリセオール、デカドロンの投与により脳圧亢進症状はほぼ1週間で消失、IFN投与後約2カ月目のCTでは脳転移があったと思われる部位のmassは完全に空洞化している (Fig. 10). その後7カ月経った現在まで再発症状はなく、4カ月後のCTでも変化は認められない。小山、斉藤班の固形癌化学療法直接効果判定基準に従って、肺: PR, 右上腕骨: CR, 脳: CRと判定した。

なお、この7カ月間のIFN投与にて、副作用と思われるものは中等度の発熱 (38℃台)、倦怠感、軽度の頭痛および抑うつ症状のみであった。以上の経過を簡単に Table 3 に図式化する。

考 察

文献によればIFNの腎癌に対する有効率は10~36%で、平均して大体20%前後であり^{1)~6)}腎摘出後の肺



Fig. 8. IFN投与6ヵ月後の右上腕骨単純写真。腫瘍によるdefect像は完全に石灰化している。

転移に有効であったとの報告は多いが骨転移に有効であったとの報告は数少ない^{1,2,4,6~8)}。

特に脳転移に関しては、調べた範囲では今回が初めての有効例であったと思われる。欧米の報告例では中枢神経に転移があった場合、最初からIFNの投与対象から除外しているケースが多いが^{3,6,8)}、今回のわ

れわれの経験からみて、中枢神経転移も投与対象に含めてもよいのではないと思われる。

IFN が有効と考えられる腎癌患者の特徴として里

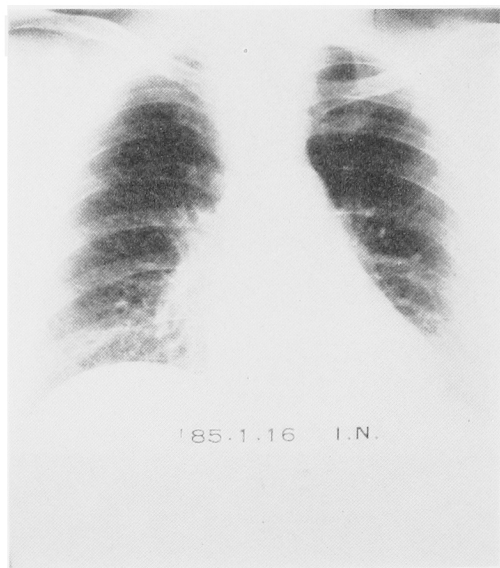


Fig. 9. IFN 投与6ヵ月後の胸部単純写真。両肺野の転移巣7カ所のうち6カ所の消失、1カ所の縮小を認めた（この写真では不鮮明だが、断層撮影で確認）。

見ら⁹⁾は、性、年齢、腫瘍の大きさは関係なく、肺のみへの転移で low grade の症例と述べているが、われわれの症例も alveolar, common type, clear cell subtype で grade 2 と比較的 low grade なものであった。また、Quesada ら⁵⁾は、白血球減少例に有効例が多いとの報告をしているが、われわれの症例は全治癒期間を通じて白血球数は常に正常範囲か若しくはそれ以上で、低下したことは一度もなかった。本症例の特徴的なものとしてあげるならば、発熱の期間があげられるかもしれない。発熱は IFN 投与にほぼ必発の副作用であるが、木村³⁾によれば IFN による発熱には「なれ」がみられ、数日で発熱の程度は軽減すると報告しているが、われわれの症例では3ヵ月の入院中、投与ごとに同程度（38℃台）の発熱が常に認められた。しかしもちろん、本症例のみの成績から発熱と IFN の効果との関係について断定的なことを述べることはできない。

IFN 投与の副作用として田口¹⁰⁾は、発熱、全身倦怠感、白血球減少、血小板減少、肝機能障害を、木村³⁾は他に消化器症状、中枢神経毒性（見当識障害、抑うつ症状）をあげているが、われわれの症例では発熱、全身倦怠感、軽度の抑うつ状態が主たる副作用で他の副作用はみられなかった。

IFN 効果発現の時期であるが、里見⁹⁾は効果発現

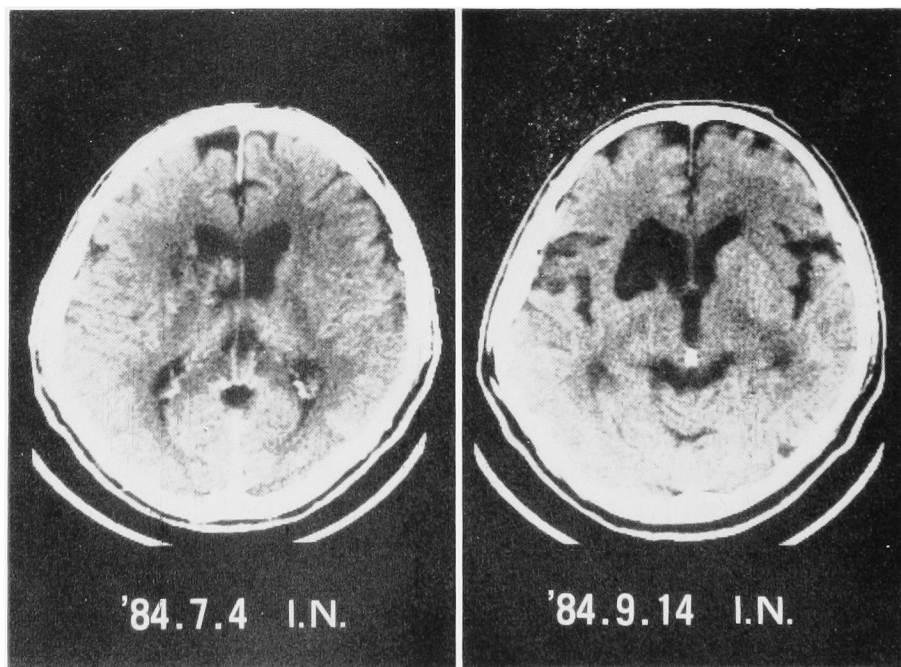
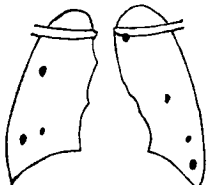
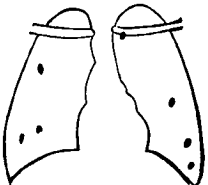
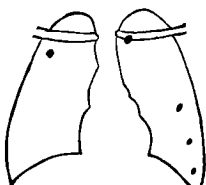
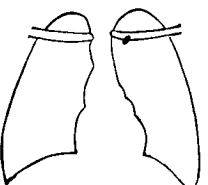
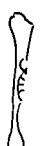
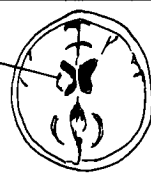
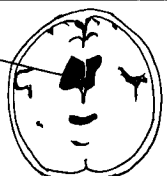


Fig. 10. IFN 投与前及び投与2ヵ月後の脳 CT 像。左：右側脳室内へ突出する出血を伴うと思われる腫瘍が認められる。右：腫瘍が存在したと思われる部位は空洞化している。

Table 3. 経過表

DATE	1984年 6 月	8 月	10月	1985年 1 月
IFN総投与量		7 / 7 開始	269 × 10 ⁶ 単位	479 × 10 ⁶ 単位 839 × 10 ⁶ 単位
ESR/h	3mm/h	30mm/h	84mm/h	52mm/h 18mm/h
肺				
右 上 腕	 骨融解(+)	 骨融解(+) 骨形成(+) 石灰化(+)	 骨融解(+) 骨形成(+) 石灰化(+)	 骨融解(-) 石灰化(+)
脳	 metastases(+)	 metastases(-)	 metastases(-)	

には20回から60回投与の間にみられるとし、木村²⁾は投与開始後7～8週より認められるとしている。われわれの症例では、脳転移に対しては約2カ月で腫瘍消失、骨転移に対しては3カ月頃から効果が認められ始め6カ月目にはほぼ完治、肺転移に対しては3カ月目から腫瘍縮小及び消失が認められ始め、6カ月目には初期病変7カ所のうち6カ所が消失し、1カ所を残すのみとなった。

われわれの症例はまだ IFN による治療を継続中であり今後どのような経過をたどるか不明であるが、少なくとも6カ月を経た現段階では著効を示しており、腎癌の adjuvant chemotherapy としての第1選択剤として IFN は十分に価値があると思われる。

なお、 α -IFN は山之内製薬より提供していただいた。

文 献

- 1) 里見佳昭：腎癌の化学療法—尿路性器癌の化学療法。臨泌 38：457～464, 1984
- 2) 小川一誠・薄井紀子：インターフェロンの抗腫瘍効果。免疫薬理 1：25～31, 1983
- 3) 木村禧代二：共同研究による HLBI の悪性腫瘍に対する Phase I-II Study。癌と化学療法 11：1324～1331, 1984
- 4) 小野佳成・大島伸一・藤田民夫・浅野晴好・名出頼雄・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。J Jpn Soc Cancer ther 18：962～968, 1983
- 5) Quesada JR, Swanson DA, Trindade A and Guttermun JV Renal cell carcinoma anti-tumor effects of leukocyte interferon. Cancer Res 43：940～947, 1983
- 6) De Kernion JB, Sarna G, Figlin R, Lindner A and Smith RB. The treatment of renal cell carcinoma with human leukocyte alpha-interferon. J Urol 130：1063～1066, 1983
- 7) Marumo K, Murai M, Hayakawa M and Tazaki H: Human lymphoblastoid interferon therapy for advanced renal cell carcinoma. Urology 24：569～571, 1984
- 8) Neidhart TA, Gagen MM, Young D, Tuttle R, Melink TJ, Ziccarrelli A and Kisner D: Interferon- α therapy of renal cancer. Cancer Res 44：4140～4143, 1984
- 9) 里見佳昭・仙賀 裕・福田百邦・河合恒雄：腎細

胞癌の化学療法, 日泌尿会誌 **75**: 909 ~ 916,
1984

ェロンの効果について, 癌と化学療法 **11** 194~
204, 1984

10) 田口鐵男: 各種悪性腫瘍患者に対するインターフ

(1985年5月22日受付)