

腎癌肺転移に Interferon- α , 5-Fluorouracil, ロイコボリン併用療法を行った3例

市立札幌病院泌尿器科 (主任医長 : 大橋伸生)

富樫 正樹, 田端 哲也, 平川 和志, 大橋 伸生

市立札幌病院腎移植科 (主任医長 : 平野哲夫)

新藤 純理, 平野 哲夫

北海道大学医学部泌尿器科学教室 (主任 : 小柳知彦教授)

出 村 孝 義

THREE CASES OF LUNG METASTASES OF RENAL CELL CARCINOMA TREATED WITH A COMBINATION OF INTERFERON-ALPHA, 5-FLUOROURACIL AND LEUCOVORIN

Masaki TOGASHI, Tetsuya TABATA, Kazushi HIRAKAWA and Nobuo OHASHI

From the Department of Urology, Sapporo City General Hospital

Jyunri SINDOH and Tetsuo HIRANO

From the Department of Renal Transplantation, Sapporo City General Hospital

Takayoshi DEMURA

From the Department of Urology, Hokkaido University School of Medicine

Three patients with lung metastases of renal cell carcinoma (RCC) were treated with a combination of interferon-alpha, leucovorin and 5-fluorouracil. All patients were male between 60 and 66 years and had been treated by nephrectomy prior to the combination therapy. Interferon-alpha was administered at the dose of 9×10^6 IU intramuscularly 3 times/week, leucovorin at 30 mg/m² per day intravenously (day 1 to 5) and 5-fluorouracil at 500 mg/m² daily by continuous infusion intravenously (day 1 to 5) followed by weekly bolus therapy. One patient achieved complete response for 17 months and the other two achieved stable disease for 6 and 16 months. Side effects related to this therapy were diarrhea, stomatitis, alopecia, leucocytopenia and thrombocytopenia. Grade 3 stomatitis occurred after the continuous administration of 5-fluorouracil in one patient; he recovered by discontinuation of 5-fluorouracil. Combination therapy with interferon-alpha, leucovorin and 5-fluorouracil might be effective for the treatment of lung metastases of RCC.

(Acta Urol. Jpn. 42 : 43-45, 1996)

Key words: Renal cell carcinoma, Biochemical modulation

緒

言

腎癌転移巣に対するインターフェロン (IFN) α の単独療法の奏功率は15~20%とされており, 必ずしも満足できるものではない. 近年, biochemical modulation (以下 BCM と略す) を導入した IFN α と 5-FU の進行大腸癌に対する良好な臨床成績の報告¹⁾ がなされている. また, 腎癌転移巣に対して IFN α と 5-FU ないしは UFT との併用療法が有効であったとする報告^{2,3)} も散見される. 今回われわれはこの BCM の概念に基づき腎癌肺転移の3症例に IFN α , 5-FU, ロイコボリン (以下 LV と略す) の3剤併用療法を行ったので報告する.

症 例 と 方 法

対象は1993年3月から1994年3月の間に当科で経験した腎癌肺転移巣を有する3症例である (Table 1).

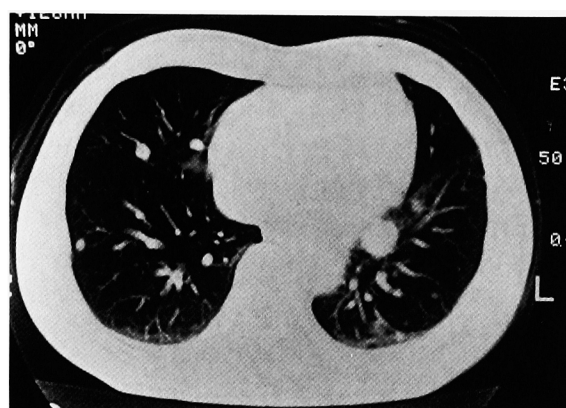
薬剤投与方法は 5-FU 500 mg/m², LV 30 mg/m² を5日間持続静注投与で開始し, 1週間休薬する. その後12日目より 5-FU を同量週1回 bolus にて静注し, これを6週間投与する. 一方, IFN は rIFN α -2a 9×10^6 IU を初日より週3回筋肉投与とした. 投与期間は全体で8週間とし, 以後 IFN による維持療法を行った.

<症例1> 64歳, 男性. 1992年8月19日右腎癌の診断で根治的腎摘出術を行った. 病理組織学的には

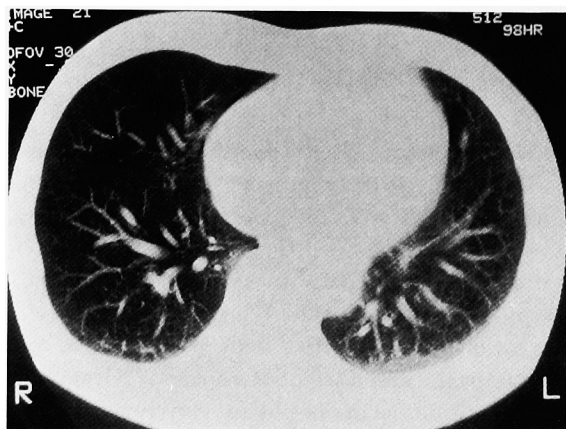
Table 1. Background and outcome of 3 patients of renal cell carcinoma with multiple lung metastases

No.	Sex	Age	Pathological findings	Metastatic site	Response	Duration of response	Side Effects
1	M	64	G1, pT2, pV1a, pN0	lung	CR	17 mon.	Diarrhea, stomatitis, alopecia, leukocytopenia thrombocytopenia
2	M	66	G2, pT3a, pV0, pN2	lung	NC	16 mon.	Diarrhea, stomatitis
3	M	60	G2, pT2, pV0, pN0	lung	NC	6 mon.	Diarrhea, stomatitis, alopecia, leukocytopenia

CR: complete response, NC: no change



A



B

Fig. 1. (A) Pulmonary CT scan of case 1 revealed multiple lung metastases. (B) After the combination therapy, lung metastases disappeared completely

pT2N0M0, pV1a, alveolar type, common type, clear cell subtype, G1 の腎細胞癌であった。1993年3月血痰が出現し、胸部X線および胸部CT検査で両肺野に多発性肺転移巣を認めたため、前述の併用療法を開始した。治療開始4週目より肺転移巣の縮小傾向を認め、8週目には胸部X線、胸部CTとも腫瘍陰影は消失した (Fig. 1)。以後外来的に13カ月間 IFN 投与を継続したが新病巣の出現はなく IFN による全身倦怠感・抑鬱症状を訴えるため投与を中止した。治療開始19カ月、の現在 complete response (CR) が持続している。

<症例2> 66歳、男性。1993年6月23日右腎癌+肺転移の診断で根治的腎摘出術を行った。病理組織学的

には pT3aN2M1, pV0, papillary type, common type, granular cell subtype, G2 の腎細胞癌であった。治療開始1週目に 5-FU による顔面～前胸部の発疹とともに食餌摂取不能な口内炎が出現したため、これらの回復を待って6週目より IFN のみの治療を継続した。この間肺転移巣に変化はなく治療開始16カ月後の現在 stable disease の状態である。

<症例3> 60歳、男性。1994年4月27日左腎癌+肺転移の診断で根治的腎摘出術を行った。病理組織学的には pT2N0M1, pV0, alveolar type, common type, clear cell subtype, G2 の腎細胞癌であった。治療開始6カ月後の現在 stable disease の状態で IFN 治療を継続中である。

結局3例中1例で CR がえられ奏功期間は17カ月間続いているが、2例ではそれぞれ6カ月、16カ月間 stable disease で治療継続中である。

副作用は全例に下痢、口内炎を認めた。臨床検査値異常としては $2,000/\text{mm}^3$ 代の白血球減少を2例に、 $6 \times 10^4/\text{mm}^3$ 代の血小板減少を1例に認めた。症例2では前述したように高度の口内炎のために以後の 5-FU 投与を中止したが、他の2例では投与継続可能であった。

考 察

BCM とは抗癌剤 (effector) の薬理動態を他の薬剤 (modulator) によって変化させ、抗腫瘍効果を増強したり、正常細胞に対する障害・副作用を軽減することによって、化学療法の効果を増強させることである。1977年 Bertino ら⁴⁾の大腸癌に対する MTX/5-FU 時間差投与療法が提唱されて以来、各種の薬剤による BCM が開発されている。これらのうち LV/5-FU 療法では 5-FU が活性型の FdUMP となりチミジル酸合成酵素と結合し、チミジル酸合成酵素活性を阻害することにより DNA 合成を阻害する。しかし、この結合は弱く離れやすいとされ、ここに LV の代謝産物である 5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸が作用すると、FdUMP、チミジル酸合成酵素の3者が強力に結合して合成酵素阻害が強まるとされている。欧米における大腸癌の LV/5-FU 療法では LV $200\text{mg}/\text{m}^2$ と 5-FU $360\text{mg}/\text{m}^2$ の5日間投与を3週毎に繰り返す方法の成績が多いが、O'Connell ら⁵⁾は LV $20\text{mg}/\text{m}^2$

と10分の1にしても充分効果がえられ, 副作用, cost benefit からみてもよいと報告している. また, Wadler¹⁾らのIFN/5-FU療法では5-FU 750 mg/m²を5日間持続静注投与し, IFN (rIFN α -2a)は 9×10^6 IUを週3回皮下投与する方法である. IFNは多様な作用を有し, BCMの範疇に属するか疑問な点もある. しかし, 赤沢ら⁶⁾はIFN α がチミジンキナーゼ活性を抑制することによってDNAの切断をもたらすことを報告した. すなわち, IFN/5-FU療法では5-FUによるチミジン合成酵素活性阻害とIFNによるチミジンキナーゼ活性抑制により相乗効果がえられるとの考えである. 以上の報告を参考にわれわれは投与量をLV 30 mg/m², 5-FU 500 mg/m², IFN 9×10^6 IUと設定した. これらの作用機序より今回のわれわれの方法はLVおよびIFN α とを併用したdual BCMといえるものと考えている.

腎細胞癌に対する5-FUおよびその誘導体の治療成績について里見ら⁷⁾は文献的に集計し, 76例中9例12%と良い有効率であったと報告している. 一方, 腎癌に対し有効とされるIFN α も単独療法の奏効率は15~20%と限界があることが知られている. Sellaら²⁾はIFN α と5-FU, mitomycin C (以下MMCと略す)の三者併用療法により腎癌転移巣に対し35%の奏効率をえ, なかでも肺転移巣では46%の奏効率を報告している. また, のちにMMCを除いたIFN α と5-FUの2者による治療でも35%の奏効率を示し, かつMMC併用より副作用も軽微であったと報告している. 本邦では赤座ら³⁾がIFN α とUFTとの併用療法により20%の奏効率を示している. この中にはIFN α 単独療法ではほとんど効果の見られない肝と骨の転移巣にも有効例が報告されている. また, 寺地ら⁸⁾はIFN α とUFT併用による約2年間の治療で腎癌多発肺転移巣が消失し薬剤中止後も5年間再発を認めなかった症例を報告しており, IFNと5-FU系薬剤の併用療法が腎癌転移巣に対する抗腫瘍効果を増強することが推察される.

今回の3例中1例に多発肺転移の完全消失, 2例でstable diseaseをえているが, この効果が三剤併用療法によるものとの明確な証拠はなく, かつ今回の対象病変がIFNが比較的有効な肺のみであったため良好な結果がえられたとも考えられる. 今後多数例での検討, 肺以外の転移巣に対する有効性, さらに患者の

QOL, cost performanceなどを考慮した詳細な検討が必要であろう.

結 語

腎癌肺転移の3例に対し, BCMの概念に基づいたIFN α 5-FU およびLVを用いた3剤併用療法を行った. 1例でCR, 2例でstable diseaseの結果をえた. おもな副作用は口内炎, 下痢であり, 1例で5-FU投与を中止したが, 2例では継続治療可能であった.

文 献

- 1) Wadler S, Schwartz EL, Goldman M, et al.: Fluorouracil and recombinant alfa-2a-interferon: An active regimen against advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* **17**: 1769-1775, 1989
- 2) Sella A, Logothetis CJ, Fitz K, et al.: Phase II study of interferon-alpha and chemotherapy (5-fluorouracil and mitomycin C) in metastatic renal cell cancer. *J Urol* **147**: 573-577, 1992
- 3) 赤座英之, 亀山周二, 金村三樹郎, ほか: 進行腎細胞癌に対するヒトリンパ芽球性インターフェロン α とUFTの併用療法. 一計画的多施設共同研究—*日泌尿会誌* **82**: 1053-1058, 1991
- 4) Bertino JR, Sawicki W, Lindquist CA, et al.: Schedule-dependent antitumor effects of methotrexate and 5-fluorouracil. *Cancer Res* **37**: 327-328, 1977
- 5) O'Connel MJ: A phase III trial of 5-fluorouracil and leucovorin in the treatment of advanced colorectal cancer. *Cancer* **63**: 1026-1030, 1989
- 6) 赤沢修吾, 瀬野悍二, 吉田清一: 新しい癌化学療法の研究方法及その応用の実際—パルスフィールド電気泳動法のフッ化ピリミジン系薬剤のチミジル酸合成酵素 (TS) およびチミジンキナーゼ (TK) を介する biochemical modulation 研究への応用—. *消化器癌* **1**: 173-179, 1991
- 7) 里見佳昭, 仙賀 裕, 福田百邦, ほか: 腎細胞癌の化学療法. 第3報 FT-207, vinblastine 単独療法. *日泌尿会誌* **75**: 903-916, 1984
- 8) 寺地敏郎, 岡田裕作, 竹内秀雄, ほか: Interferon, UFT 併用療法により腎癌多発肺転移巣が長期完全寛解を示した1例. *泌尿紀要* **39**: 353-355, 1993

(Received on June 5, 1995)
(Accepted on September 12, 1995)