

腎細胞癌術後の α 型インターフェロン療法中 に甲状腺機能低下症をきたした1例

大阪医科大学泌尿器科学教室 (主任: 岩動孝一郎)

上田 陽彦, 石川 朱実, 伊藤 泰, 日下 守
東 治人, 鈴木俊明, 高崎 登, 岩動孝一郎

北摂病院泌尿器科 (部長: 出村 愷)

上野 信之, 出村 愷

大阪医科大学第1内科学教室 (主任: 大澤仲昭教授)

森口 知則, 坂根 貞樹, 大澤 仲昭

HYPOTHYROIDISM FOLLOWED BY INTERFERON- α AS ADJUVANT THERAPY OF RENAL CELL CARCINOMA: A CASE REPORT

Haruhiko Ueda, Akemi Ishikawa, Susumu Itoh,
Mamoru Kusaka, Haruhito Azuma, Toshiaki Suzuki
Noboru Takasaki and Koichiro Isurugi

From the Department of Urology, Osaka Medical College

Nobuyuki Ueno and Akira Demura

From the Department of Urology, Hokusetsu Hospital

Tomonori Moriguchi, Sadaki Sakane and Nakaaki Osawa

From the Department of Internal Medicine, Osaka Medical College

A 58-year-old male patient was admitted to the hospital complaining of weight loss. Abdominal computerized tomographic (CT) scan disclosed a mass shadow in the left kidney. From the results of further examination, including drip infusion pyelography (DIP) and angiography, he was preoperatively diagnosed as having a left renal tumor.

Left radical nephrectomy was performed on March 15, 1990. The lesion was histologically diagnosed as renal cell carcinoma (clear cell subtype, grade 2) confined by the renal capsule (stage I). No distant metastases were detected.

Interferon- α was administered every other day as adjuvant chemotherapy. After the patient experienced muscle pain in his thighs and shoulders after exercise on February 11, 1991, the serum creatine phosphokinase (CPK) level progressively increased up to 2,329 U/l. On the basis of the results of various examinations reflecting thyroid gland function, he was diagnosed as having primary hypothyroidism due to Hashimoto's disease.

Thyroid function improved after administration of triiodothyronine and thyroxine. Interferon has been reported to influence thyroid function, and, in this case, interferon- α therapy may have induced the primary hypothyroidism associated with Hashimoto's disease.

(Acta Urol. Jpn. 38: 1165-1169, 1992)

Key Word: Renal cell carcinoma, Interferon- α , Hypothyroidism

緒 言

腎細胞癌は、一般に抗癌剤療法あるいは放射線療法に抵抗性であると考えられている。しかし stage I で治癒切除を行った症例でも再発する可能性を有しており、術後に何らかの補助療法が必要であると思われる。インターフェロンは免疫療法の1つであり、腎細胞癌に対する化学療法の中心的な薬剤となりつつある。インターフェロンは抗癌剤と比較して全身に対する副作用が比較的軽度であるとされているが本剤の性質上、患者の免疫系に好ましくない影響をおよぼす可能性も存在する。今回、腎細胞癌術後の補助療法として α 型インターフェロンを投与中に自己免疫性の甲状腺機能低下症をきたした症例を経験したので報告する。

症 例

患者：58歳、男性

主訴：体重減少

既往歴：特記すべきことなし

家族歴：父親が脳梗塞にて死亡

現病歴：1989年1月頃より1年間で約6kgの体重減少を認めた。初診の約3カ月前に近医の健康診断で超音波検査を受けた際、左腎の異常を指摘された。腹部CTにて左腎腫瘍を指摘され1990年2月10日日本学泌尿器科を受診した。

初診時理学的所見：身長168cm、体重62kg、血圧140/80mmHg。栄養状態中等度、眼球粘膜黄染なし。肝・脾は触知せず。左腎は約2横指触知し、表面凹凸不整で硬い腫瘍を触知するが、可動性は良好である。

血液生化学的検査成績：一般検血は異常なく、肝機能、腎機能、電解質にも異常は認められなかった。腫瘍マーカーは α -fetoprotein、CEAは正常値を示したが、IAPは556 μ g/ml（正常値500 μ g/ml以下）と軽度上昇していた。

ECG：正常、胸部X線：正常、全身Gaシンチhot nodule（-）、尿所見：蛋白（-）、糖（-）、沈

査正常、尿細胞診：陰性。

X線学的検査成績

i) 排泄性腎盂撮影：KUBで左腎下極の突出を認め、造影にて左側中下腎杯の変形と腎盂の陰影欠損像を認める。

ii) 腎部CT：左腎中央部より下極において前面より内側方へ発育する腫瘍を認め、腎盂腎杯の圧排・浸潤像を伴う（Fig. 1a）。

iii) 選択的左腎動脈撮影、下大静脈撮影：左腎中央部より下極に存在する腫瘍は血管増生が強く、毛細血管網を形成する（Fig. 1b）。下大静脈内には腫瘍血栓は認められない。

左腎腫瘍の術前診断にて1990年3月15日左側根治的腎摘除術を施行した。摘出標本は重量380g、大きさは13cm $\times$ 6cm $\times$ 5cmであった。腎の中央部から下極にかけて3cm $\times$ 3cm $\times$ 3cmの腫瘍が存在した。腫瘍の断面は黄白色で、一部に壊死を伴っていた。病理組織学的には腎細胞癌、clear cell subtype (grade 2)、INF- β であり腫瘍は腎被膜内に局限していた。摘除リンパ節には転移は認められなかった。病期分類は、PT2b, Vo, NoでありRobson分類ではstage Iであった。

術後経過：術後経過は良好で化学療法〔D1：ビンクリスチン1mgおよびペブレオマイシン10mg、D3：マイトマイシンC2mg、D5：マイトマイシンC2mg〕を2クールを行った後、術後53日より、天然型 α インターフェロン（住友製薬株式会社）300万単位/回の投与を開始した。当初連日投与していたが、10回投与後より白血球減少および軽度の貧血が出現したため隔日投与に変更した。同年5月22日に退院した後は外来にてインターフェロンの投与を受けていた。1991年1月5日よりトランスアミナーゼの上昇（GOT 50u/l, GPT 42u/l）が認められたため、投与を一時中止していた。1991年2月11日に自宅の引越の際に筋肉疲労をきたし、その後より大腿部、肩甲部に

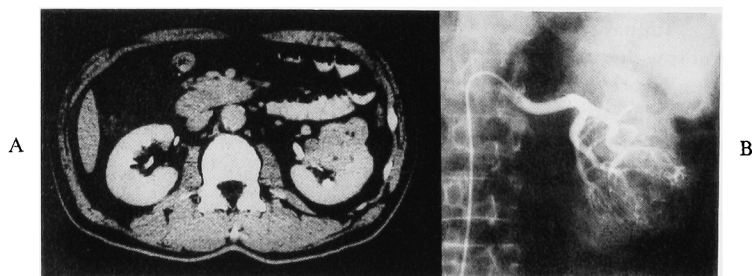


Fig. 1. A: CT scan shows a mass shadow in the left kidney.
B: The left renal arteriography shows marked neovascularization on the mass.

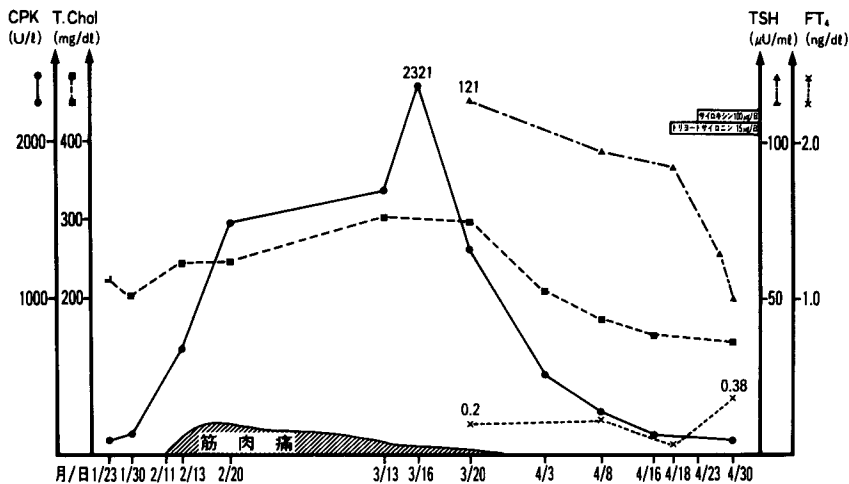


Fig. 2. Clinical course and thyroid function

筋肉痛を自覚するとともに2月13日には血清CPK値が上昇した(721 u/l), 安静を指示し経過観察していたが, その後CPKは持続的に上昇し3月16日には2,329 u/lまでとなった。同じ頃より顔面の腫脹も出現した。第1内科を受診し, 甲状腺機能低下症が疑われたため4月8日精査目的で入院した。

第2回目入院時理学的所見・体重63 kg, 脈拍66/分, 血圧124/86 mmHg, 心雑音聴取せず。呼吸数20/分。胸腹部は理学的に特変なし。肝脾は触知せず。浮腫は認めない。皮膚は乾燥し粗雑で, 手背は軽度の色素沈着を認める。神経学的所見は著変なし。アキレス腱反射: 両側とも正常。

血液生化学的検査成績: 一般検血では異常は認められなかった。生化学検査ではLDH 522 μ/l, creatinine 2.3 mg/dlと高値を示したが他の検査値は正常であった。ASO, RAは陰性であった。免疫グロブリン値, 補体も正常であった。蛋白分画: Alb 60.5%, α₁-G 4.5%, α₂-G 9.6%, β-G 7.2%, γ-G 18.2%, 甲状腺機能検査: T₃ 0.8 ng/ml (正常値: 0.8~1.8 ng/ml), free T₃ (FT₃) 2.2 pg/ml (正常値: 3.0~5.8 pg/ml), T₄ 1.5 μg/dl (正常値: 4.6~12.6 μg/dl), free T₄ (FT₄) 0.35 ng/dl (正常値: 0.85~2.15 ng/dl), TSH 98 μU/ml (正常値: 0.6~5.1 μU/ml) サイロイドテスト<10², マイクロゾームテスト 40², サイログロブリン抗体(RIA): 39.9%, 甲状腺¹²³I摂取率: 35.7%, 甲状腺超音波検査: 甲状腺容積19.2 ml, 内部エコーは不均一で一部に辺縁不明瞭な低エコー領域が存在する。甲状腺シンチ(¹²³I): trappingは均一で甲状腺の腫大は認められない。

入院後経過 (Fig. 2): 筋肉痛は安静および運動制

限にて自然軽快した。同時に血清CPK値およびコレステロール値も低下傾向を示したが, TSH高値およびFT₄低値の状態は持続し, 抗甲状腺抗体が陽性であることと甲状腺超音波検査の所見から, 橋本病による原発性甲状腺機能低下症と診断された。4月18日より合成トリヨードサイロニン製剤(チロナミン)15 μg/日, 4月23日より合成サイロキシン製剤(チラージンS)100 μg/日の投与を開始したところ, 甲状腺機能は改善した。運動負荷でもCPKの再上昇が認められないため, 5月2日に退院した。現在α型インターフェロン療法を行っているが, CPKの上昇は認められずTSH, FT₄を指標にしなが経過観察している。

考 察

インターフェロンは1957年にIsaacsとLindenmann¹⁾によって発見された。インターフェロンはα型, β型, γ型に分類され, このうち臨床効果が確立しているのはα型インターフェロンである。

1972年にStranderら²⁾がα型インターフェロンの多発性骨髄腫に対する効果を報告して以来, 本剤の抗腫瘍効果が検討されてきた。現在では, 多発性骨髄腫のほか悪性リンパ腫, 悪性黒色腫などに有効例が報告されている。泌尿器科領域ではQuesadaら³⁾が腎細胞癌に対して有効であると報告して以来, 本邦でも丸茂ら⁴⁾小野ら⁵⁾里見ら⁶⁾が腎細胞癌有効例を報告している。α型インターフェロンの腎細胞癌に対する有効率は他の抗癌剤と比較すると明らかに高く20~35%である。そのため, インターフェロン療法は, 腎細胞癌の化学療法の中で, 最も効果の確実な治療法の一つとい

える。

インターフェロンの免疫学的抗腫瘍作用として、natural killer cell の活性化、antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC)、マクロファージの活性化などが考えられている。

インターフェロンの主たる副作用は、全身倦怠、食欲不振、および抑うつ的な精神症状の出現であり、これらの副作用のために治療を中止せざるをえない場合もある。また、発熱は本剤に特有の副作用であるが、投与開始後比較的短期間で軽快するため、あまり問題にならない。骨髄抑制が軽微であり、肝・腎障害も従来の抗癌剤に比較して軽度で頻度も低い⁶⁾。

本患者の場合、腎細胞癌術後の補助療法として、天然型 α 型インターフェロン療法を開始後約1年目に筋肉疲労を契機として、血清 CPK 値が上昇し、甲状腺機能低下症を発症した。本患者では、インターフェロンによる治療を行う以前から軽度の甲状腺機能低下が存在していた可能性は否定できないが、何らかの誘因にて急速に甲状腺機能低下が増悪し、筋症状、CPK 上昇をきたしたものと推測される。文献的には、腎細胞癌患者に α 型インターフェロンとインターロイキン2 (IL-2) の併用療法を施行した場合に甲状腺機能低下症を発症することがあり、その頻度は約20~50%である⁷⁻⁹⁾。これらの報告では、薬剤を中止することで甲状腺機能低下症は治癒あるいは寛解する。甲状腺機能低下症をきたした患者の約25~50%においては、甲状腺ホルモンあるいは甲状腺ミクロゾーム抗原に対する抗体が出現し、 α 型インターフェロンと IL-2 の併用療法が自己免疫性甲状腺炎を誘発する可能性を示唆している。

IL-2 あるいは α 型インターフェロン単独では、甲状腺機能低下をもたらすことはないとする報告がある⁷⁾が、一方では、 α 型インターフェロン療法にて自己免疫性の甲状腺疾患が誘発されたという報告も存在する^{10,11)}。実験的には、自己免疫性甲状腺炎の発症には、Tリンパ球がおもに関与していると考えられている^{12,13)}。

健常人の甲状腺濾胞細胞には HLA-class II 抗原は発現されていないが、自己免疫性の甲状腺炎における甲状腺の濾胞細胞は HLA-class II 抗原を発現しており、これによってヘルパーT細胞が甲状腺細胞を自己抗原と認識し、一連の免疫反応が惹起され、その結果として甲状腺組織が破壊される。すなわち、HLA-class II 抗原の発現が自己免疫性甲状腺疾患の発生に大きく関与していると考えられている¹⁴⁾。

インターフェロンのうちで γ 型は、甲状腺細胞上に

HLA-class II 抗原を発現できることが報告されている¹⁵⁾。 α 型インターフェロンの甲状腺細胞に対する作用は明らかではないが、本症例の場合には α 型インターフェロン投与により甲状腺機能低下症が発症した可能性が高く自己免疫性の甲状腺疾患の発症機序を探る上でも興味深いと考えられる。一方、 α 型インターフェロンは、自己反応性の細胞障害性T細胞も刺激し、増殖を促進し、これらの細胞障害性T細胞が甲状腺細胞を障害する¹⁶⁾。本邦においては α 型インターフェロン療法中に甲状腺低下症をきたした報告は、稀ではあるが存在する¹⁷⁾。腎細胞癌の化学療法としてのインターフェロンの使用が普及しつつある現状では、頻度は低いが甲状腺機能低下症の発症を常に念頭に置く必要があると考えられる。一方、腎細胞癌は手術時は stage I であっても、長期に経過を見ると局所再発あるいは転移を生ずる可能性があり、何らかの補助療法が必要であると考えられる。そのためには、腎細胞癌に比較的有效であるとされる α 型インターフェロンを予防的に継続投与することは意義があると思われる。しかし、本患者の場合は、合成サイロキシニン製剤を投与しながら、インターフェロン療法を継続しているため、今後甲状腺疾患が増悪あるいは不可逆性となる可能性や他の副作用が出現する可能性もある。この点に関しては、注意深い経過観察が必要であると考えられる。

文 献

- 1) Isaacs A and Lindenman J: Virus interference: I. The interferon. Proc R Soc Lond (B) 147: 258-267, 1957
- 2) Strander H, Cantell K, Carlstrom G, et al.: Clinical and laboratory investigations on man: Systemic administration of potent interferon to man. J Natl Cancer Inst 51: 733-742, 1973
- 3) Quesada JR, Swanson DA, Trindade A, et al.: Renal cell carcinoma. Antitumor effects of leukocyte interferon. Cancer Res 43: 940-947, 1983
- 4) 丸茂 健, 中村 薫, 実川正道, ほか: 進行腎細胞癌に対するインターフェロン (HLBI) 療法. 日癌治 17: 1631, 1982
- 5) 小野佳成, 大島伸一, 藤田民夫, ほか: ヒトリンパ芽球インターフェロン (HLBI) の腎細胞への効果. 日癌治 18: 962-968, 1983
- 6) 里見佳昭, 仙賀 裕, 福田百邦, ほか: 腎細胞癌の化学療法—第4報, インターフェロン療法. 日泌尿会誌 75: 909-916, 1984
- 7) Scalzo S, Gengaro A, Boccoli G, et al.: Primary hypothyroidism associated with in-

- terleukin-2 and interferon alpha-2 therapy of melanoma and renal carcinoma. *Eur J Cancer* **26**: 1152-1156, 1990
- 8) Stahel RA, Picherf G, Mertelsmann R, et al.: Autoimmune thyroiditis after treatment with rIL-2+rIFN alfa-2A. *Proc ASCO* **9**: 197, 1990
- 9) Clare-Salzler M, Jacobs E, Chopra I, et al.: Thyroid function abnormalities associated with recombinant IL-2 (rIL-2) and interferon-alpha (rIFNa) therapy. *Clin Res* **39**: 423, 1991
- 10) Burman P, Tofferman TH and Oberg K: Thyroid autoimmunity in patients on long-term therapy with leukocyte-derived interferon. *J Clin Endocrinol Metab* **63**: 1086-1090, 1986
- 11) Fentiman IS, Balkwill FR and Thomas BS: An autoimmune aetiology for hypothyroidism following interferon therapy for breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* **24**: 1299-1303, 1988
- 12) Strakosh CR, Wenzel BE, Row VV, et al.: Immunology of autoimmune thyroid diseases. *N Engl J Med* **307**: 1499-1507, 1982
- 13) Caronica GW, Cosulich ME, Croci R, et al.: Thyroglobulin-induced T cell in vitro proliferation in Hashimoto's thyroiditis: identification of the responsive subset and effect of monoclonal antibodies directed to Ia antigens. *Clin Immunol Immunopathol* **32**: 142-151, 1984
- 14) Hanafusa T, Pujol-Borrell R, Chiovato L, et al.: Aberrant expression of HLA-DR antigen on thyrocytes in Graves' disease: relevance for autoimmunity. *Lancet* **2**: 1111-1115, 1983
- 15) Todd I, Pujol-Borrell R, Belfiar A, et al.: Thyrocyte HLA class II expression and regulation in relation to thyroid autoimmunity *Acta Endocrinol* **115**: 27-34 1987
- 16) Lucero MA, Fridman WH, Provost MA, et al.: Effect of various interferons on the cytotoxicity exerted by lymphocytes from normal and tumor-bearing patients. *Cancer Res* **41**: 294-299, 1981
- 17) 谷口嘉康, 中西公王, 玉井正健, ほか: インターフェロン (IFN) α 治療により甲状腺機能低下症をきたした2症例. *日内分泌会誌* **65**: 1068, 1970
(Received on February 3, 1992)
(Accepted on April 23, 1992)