

Interleukin (IL-2) 投与後に腹水貯留を 認めた腎細胞癌の2例

大阪赤十字病院泌尿器科 (部長 : 西村一男)

小堀 豪, 前川 正信, 牛田 博, 前川 信也
井上 幸治*, 金子 嘉志, 大森 孝平, 西村 一男

TWO CASES OF RENAL CELL CARCINOMA WITH ASCITES AFTER INTERLEUKIN-2 THERAPY

Go KOBORI, Masanobu MAEGAWA, Hiroshi USHIDA, Shinya MAEKAWA,
Koji INOUE, Yoshiyuki KANEKO, Kouhei OHMORI and Kazuo NISHIMURA

From the Department of Urology, Osaka Red Cross Hospital

One of the most common and problematic side effects of interleukin-2 therapy (IL-2) is vascular leak syndrome (VLS). VLS is characterized by an increase in vascular permeability accompanied by extravasation of fluids and proteins from the capillary vessels into the tissues resulting in interstitial edema, weight gain, pleural effusion, ascites in severe form, multiple organ failure. We, herein, report two cases of VLS, which occurred following IL-2 therapy against metastatic renal cell carcinoma. One of them died of multiple organ failure one month after the cessation of IL-2 therapy.

(Acta Urol. Jpn. 48 : 455-457, 2002)

Key words: Interleukin-2, Ascites

緒 言

インターロイキン-2 投与後に体液貯留による体重増加, 浮腫を認める事はあるが, 大量の腹水を認めた例は報告されていない。われわれはインターロイキン-2 (IL-2) 投与後に大量の腹水貯留を認めた2症例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例 1

患者 : 53歳, 男性

現病歴 : 1992年8月, 左腎腫瘍に対し左腎摘除術施行。病理診断は renal cell carcinoma, clear cell carcinoma, pT3a, N0, M0であった。術後補助療法として interferon- α (IFN- α) 投与 (300万単位/3回/週) を開始した。1997年6月, 肺転移に対し右肺部分切除術施行。2000年8月, 右腎転移に対し右腎部分切除術施行した。9月より IFN- α に変えて IL-2 (70万 JRU/日) を8週間投与したが, 投与終了後1カ月目の12月より腹水膨満感, 全身倦怠感, 3.5 kgの体重増加が出現し, CTにて多量の胸水, 腹水の貯留を認めた (Fig. 1)。

血液生化学検査 (腹水貯留時) : TP 5.5 g/dl, ALB 2.8 g/dl, GOT 19 IU/l, GPT 15 IU/l, CRE 0.8

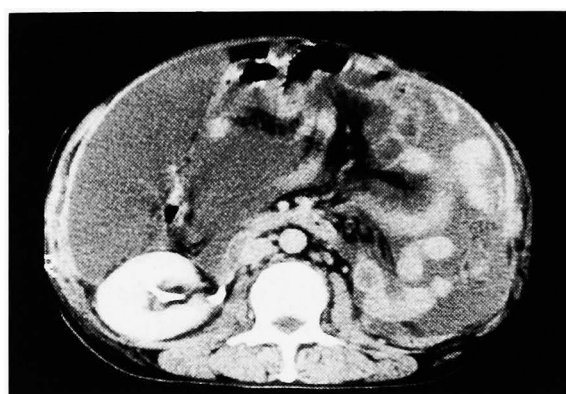


Fig. 1. Computerized tomography (CT) showed a large amount of ascites after 3 months of IL-2 therapy.

mg/dl, BUN 9.2 mg/dl, AMY 157 IU/l.

その後の経過 : 利尿剤投与, 腹水穿刺にて, 経過を見ていたが, ほとんど改善しなかった。腹水穿刺後のCTにて脾体尾部への転移を認め, 脾部分切除術施行。機序は不明であるが術後より腹水を認めなくなり, 術後7カ月の現在も再発なく経過良好である。

腹水所見 : 9,000 ml, 血性。細胞診陰性, 腫瘍マーカー (CEA, AFP, CA19-9) 陰性。AMY 73 IU/l.

症例 2

患者 : 53歳, 男性。2000年2月, 肺異常陰影精査中, 左腎腫瘍を指摘された。下大静脈内腫瘍塞栓, 多発肺転移, 腎門部リンパ節転移を認めた。(Clinical

* 現 : 静岡県立総合病院泌尿器科

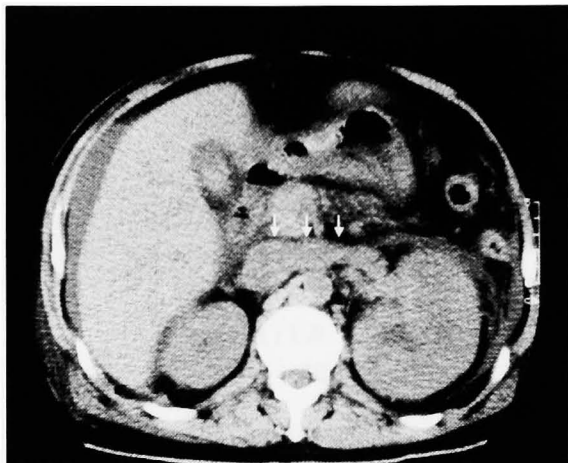


Fig. 2. Computerized tomography (CT) showed a large amount of ascites and tumor thrombus (arrow) after 8 days of IL-2 therapy.

stage T3b, N2, M1) 3月よりインターフェロン α 療法 (300万単位, im, 3回/週) 開始したが, インターフェロン α の副作用と考えられる貧血の進行を認めたため, IL-2 療法 (70万 JRU/日) に変更した. 輸血を施行し, その後は貧血の進行を認めなかったが, IL-2 投与開始後7日目に腹部膨満感, 尿量低下, 7.5 kg の体重増加を認め, CT にて多量の胸水, 腹水を認めた (Fig. 2).

血液生化学検査 (腹水貯留時): TP 6.3 g/dl, ALB 2.7 g/dl, GOT 68 IU/l, GPT 38 IU/l, CRE 2.4 mg/dl, BUN 44.2 mg/dl.

その後の経過: IL-2 の投与をただちに中止し, 利尿剤投与を開始したが腹部腫脹は改善しなかった. 腹部膨満感が強く腹水穿刺にても症状の改善が不十分であったため, 腹腔内にカテーテルを留置し, 腹水の持続排液を行った. 連日約 1,500 ml の腹水貯留を認め, 徐々に全身状態が悪化. 急激な腎機能低下. 肝機能低下を認め, 意識障害が出現し, IL-2 開始後34日目に死亡した. 死亡原因は体液貯留により引き起こされた多臓器不全と考えられた.

腹水所見: 6,500 ml, 黄色調. 細胞診陰性.

考 察

インターロイキン 2 (IL-2) は, 1999年3月に本邦において腎細胞癌に対する適応が認められ, 転移を有する腎細胞癌の数少ない治療薬の1つとして用いられるようになった. 本邦では70~210万 JRU/日を8週間以上静注する方法が用いられており, インターフェロン無効腎細胞癌を対象として行われた臨床第2相試験において奏効率は15.4%であった¹⁾ 欧米においては大量投与 (60~72万 IU/kg $\times$ 3/日) や, 持続皮下投与など様々な投与方法, 用量が試されているが, 現在

の所, 本邦における奏効率と大差はなく10~15%である²⁾ また, IFN- α をはじめとする多くの薬剤との併用療法も試みられているが, 生存期間の延長は得られていない²⁾

209例に対して行われた, IL-2 の臨床第2相試験において認められた副作用は, 発熱, 悪寒などインフルエンザ様症状が159例 (78.3%) と最も多く, 消化器症状75例 (36.9%), 体液貯留27例 (13.3%), 皮膚症状24例 (11.8%), 循環器系症状8例 (3.9%), 呼吸器系症状4例 (2%), 精神神経症状7例 (3.4%) であった. この内, 注意を要する重大な副作用として体液貯留があり, 症状としては, 体重増加, 浮腫が多く, 腹水貯留は203例中2例であったが, いずれも休薬または中止により速やかに改善している³⁾

IL-2 による体液貯留には vascular leak syndrome (VLS) が関与していると考えられており, その機序は, ① IL-2 により活性化されたキラーT細胞による血管内皮細胞の傷害, ②活性化された白血球より出されるサイトカインによる, 血管内皮細胞の傷害, 一酸化窒素の産生, が原因で血管透過性が亢進し, 末梢循環血流量の低下, 重度の場合は多臓器不全を引き起こすとされている^{4,7)} (Fig. 3). VLS は通常 IL-2 投与開始2週間までに認められ, 投与の中止により速やかに改善するとされている. 本症例のようにコントロール困難な多量の腹水を認めたという報告はないが, 欧米の文献をみると VLS による死亡例は散見され, おもな dose limiting factor になっている⁴⁾ 1995年, Fyfe らは, 255人の腎細胞癌患者に対し, IL-2 大量療法 (60~72万 IU/kg/8 hr) を施行したところ, 11例 (4%) が IL-2 の副作用が原因で死亡したと報告

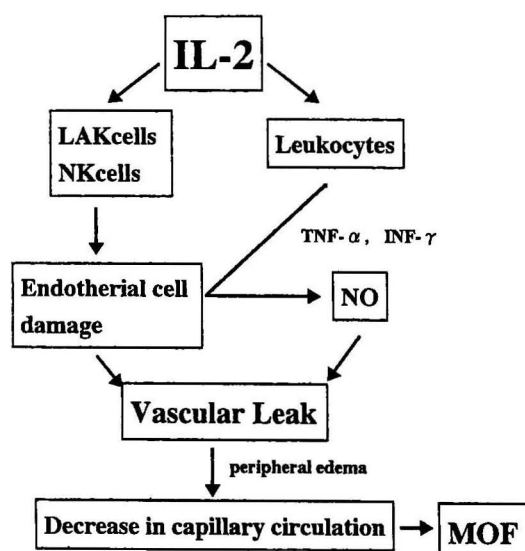


Fig. 3. The mechanism of vascular leak syndrome. TNF: tumor necrosis factor, IFN: interferon, LAK: lymphokine-activated killer cells, NK: natural killer cells, MOF: multiple organ failure.

している⁸⁾ 死亡した11例中6例は VLS が関与した心筋梗塞, 呼吸不全であるが, 本症例のように多量の腹水の貯留を認めたという報告はなかった. IL-2 投与の際の重大な副作用が生じる risk factor に, ①心血管疾患の既往, ②呼吸機能障害, ③ performance status (PS) 1 以上が挙げられており⁶⁻⁸⁾, 当てはまる患者に対して投与する際は特に厳重な注意が必要である. また, 投与する際は体重, 血圧などの vital sign を頻回に測定し, 場合に応じてレントゲンや CT の撮影が必要である. VLS の治療は, IL-2 の中止, 対症療法がおもである. VLS の徴候を認めた場合はできるだけ早期に利尿剤の投与を開始するのが良いとされており⁸⁾, 非ステロイド性解熱鎮痛剤 (NSAIDs) との併用で副作用の発現が少なかった⁴⁾ ステロイドや免疫抑制剤との併用は, IL-2 の抗腫瘍効果も落とすため好ましくない, という報告がある^{4,6)}

本症例の2例が, IL-2 によるものである事を証明する事は難しい. 症例1の腹水は, 臍転移や, 癌性腹膜炎によるものも考えられたが, 腹水の細胞診が陰性であること, 腹水の腫瘍マーカー (CEA, CA19-9, AFP) も陰性であること, 腹水のアミラーゼが高値ではないこと, 7カ月以上経つ現在も再発なく健在であることより, IL-2 の副作用が最も考えられた. 腹水の発生時期に関しては, 通常2週間以内が多いが, これまでに報告されている症例数が少なく, 遅発性に生じる可能性もある. IL-2 投与後, 症状が現れるまで CT を撮影しておらず, その間に徐々に腹水が貯まった可能性もある. 症例2の腹水は, 下大静脈の腫瘍塞栓による完全閉塞によるものも考えられたが, IL-2 投与前の CT 上は胸水, 腹水を認めておらず, IL-2 投与後より急激に腹部腫脹が出現した事より IL-2 の副作用と考えた. いずれにせよ, 体液貯留は IL-2 の重大な副作用の1つであり, 治療が困難な場合もあるため, 投与の際は十分に注意する必要がある.

結 語

IL-2 によると考えられる腹水の貯留を認めた2例を経験した. 1例は腹水貯留により引き起こされた多臓器不全が原因で死亡したと考えられた. vascular leak syndrome が体液貯留に関与している.

なお, 本論文の要旨は第176回日本泌尿器科学会関西地方会にて発表した.

文 献

- 1) 阿曾佳郎, 本間之夫, 田崎 寛, ほか: S-6820 (遺伝子組換え型ヒトインターロイキン2) のインターフェロン無効腎細胞癌に対する第Ⅱ相臨床試験. 泌尿器外科 **8**: 75-86, 1995
- 2) Ronald M: Cytokine therapy for metastatic renal cell carcinoma. Semin Urol Oncol **19**: 148-154, 2001
- 3) 高久史磨: S-6820 (遺伝子組換えヒトインターロイキン2) の臨床第Ⅱ相試験. Biotherapy **3**: 796-805, 1989
- 4) Roxana B and Ellen S: Vascular leak syndrome: a side effect of immunotherapy. Immunopharmacology **37**: 117-132, 1997
- 5) Amila O and Peeyush K: Role of nitric oxide in IL-2 therapy-induced capillary leak syndrome. Cancer and Metastasis Rev **17**: 127-142, 1998
- 6) Jay PS and Raj KP: Interleukin-2 toxicity. J Clin Oncol **9**: 694-704, 1991
- 7) Kim AM: Interleukin-2 in treatment of renal Cancer. Cemin Oncol **27**: 194-203, 2000
- 8) Gwendolyn F, Richard IF, Steven AR, et al.: Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant Interleukin-2 therapy. J Clin Oncol **13**: 688-696, 1995

(Received on January 28, 2002)

(Accepted on April 9, 2002)