

インターフェロン α と UFT の併用が著効したが 肝機能障害と白質脳症様症状を呈した転移性腎癌症例

自治医科大学泌尿器科学教室 (主任 : 徳江章彦教授)

鈴木 一実, 貫井 昭徳, 小林 実, 菅谷 泰宏
村石 修, 森田 辰男, 徳江 章彦

A CASE OF PULMONARY METASTASIS FROM RENAL CELL CARCINOMA WITH COMPLETE RESPONSE TO INTERFERON- α AND TEGAFUR/URACIL (UFTTM) BUT POSSIBLY UFT-INDUCED LIVER DYSFUNCTION AND LEUKOENCEPHALOPATHY-LIKE SYMPTOMS

Kazumi SUZUKI, Akinori NUKUI, Minoru KOBAYASHI, Yasuhiro SUGAYA,
Osamu MURAISHI, Tatsuo MORITA and Akihiko TOKUE
From the Department of Urology, Jichi Medical School

A 61-year-old man presented with gross hematuria. He underwent left radical nephrectomy under a diagnosis of left renal cell carcinoma without distant metastasis, but bilateral multiple pulmonary metastases appeared 2.5 months after the operation. Though the metastases responded well to combination therapy of interferon- α and a 1 : 4 mixture of tegafur and uracil (UFT), the side effects of liver dysfunction and leukoencephalopathy-like symptoms due to UFT appeared 7 months after the beginning of the chemotherapy. These side effects were improved after the cessation of UFT administration.

(Acta Urol. Jpn. 45 : 621-624, 1999)

Key words : Renal cell carcinoma, Interferon- α , UFT

緒 言

今回われわれは腎細胞癌患者の肺転移に対し、インターフェロン α (以下 IFN- α) と UFT の併用療法を行い著効が得られたが、同時に肝障害と白質脳症をきたした症例を経験したので若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患者 : 61歳, 男性

主訴 : 無症候性肉眼的血尿

既往歴 : 53歳時胃潰瘍

現病歴 : 1997年10月と11月下旬に無症候性肉眼的血尿を認め、同年12月1日当科を受診。精査にて左腎細胞癌 (臨床病期 T1bN0M0) が疑われ (Fig. 1), 12月24日当科第1回目入院となった。1998年1月13日根治的左腎摘除術を施行、病理結果は腎細胞癌、膨張型、胞巣型、通常型、異型度2, pT1bN0であった (Fig. 2)。術後は合併症も認めず2月4日退院となった。経過観察中、4月17日の胸部CTにて両肺に最大径1 cmの多発性肺転移を認めた (Fig. 3左上), 5月11日第2回目の入院となり、5月13日より IFN- α (OIFTM)

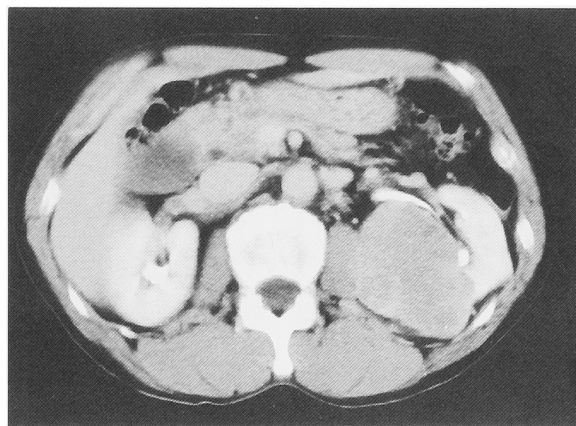


Fig. 1. Abdominal CT scan revealed left renal mass enhanced by contrast medium.

500万単位の連日筋注と 5-FU 450 mg/日の併用を2週間を1コースとし2コース施行した。しかし、6月17日の胸部CTでは、肺転移巣は不変であった (Fig. 3右上)。副作用として、発熱、軽度の抑鬱状態を認めたが、重篤なものは認めなかった。その後は IFN- α の隔日投与、6月21日より UFT 600 mg/日を併用し、6月30日退院となった。以後 IFN- α , UFT それぞれ途中で減量し、10月4日に IFN- α は中止とした

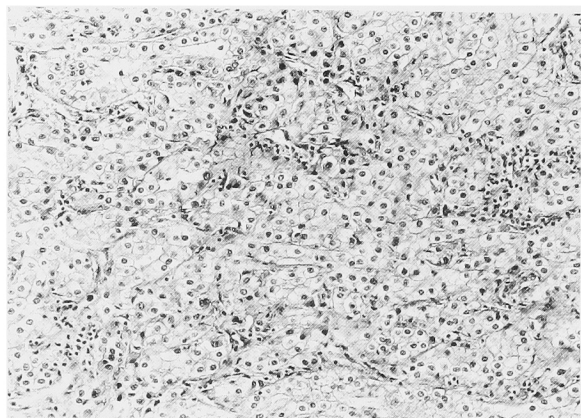


Fig. 2. Pathological examination showed renal cell carcinoma, expansive type, alveolar type, common type, mixed subtype, grade 2, INF- α , pT1b (HE stain $\times 200$).

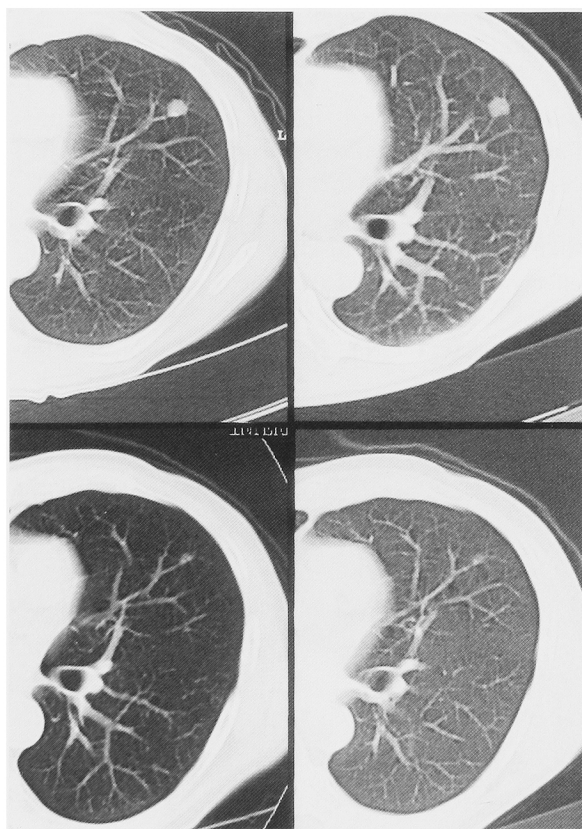


Fig. 3. Chest CT scan showed left pulmonary metastasis (left upper $\rightarrow$ 4/17, right upper $\rightarrow$ 6/17, left lower $\rightarrow$ 9/14, right lower $\rightarrow$ 12/2).

が、9月14日の胸部CTでは肺転移巣の縮小 (Fig. 3 左下)、12月2日には完全消失を認めた (Fig. 3 右下)。しかし、12月9日に若干の黄疸と物忘れ、口唇周囲のしびれ、上肢の振戦、歩行時のふらつき、血液検査にて肝障害を認めたため同日 UFT の内服を中止し、12月10日当科緊急入院となった。

入院時現症：身長 161.0 cm、体重 48 kg、体温 36.8°C、血圧 112/60 mmHg、脈拍 78/分。眼球結膜

に黄疸を認めた。上肢の歯車様固縮、軽度の小脳失調、姿勢振戦を認めた。表在リンパ節腫脹、胸部に異常なく、腹部は左肋骨弓下に手術痕を認めた。神経学的には軽度の健忘、小脳失調、姿勢振戦、両上下肢深部腱反射亢進を認めた。

入院時検査所見：血算、検尿に異常を認めず、生化学にて Alb 3.7 g/dl, T-Bil 5.57 mg/dl, D-Bil 3.49 mg/dl, GOT 710 mU/ml, GPT 564 mU/ml, LDH 654 mU/ml, ALP 654 mU/ml, γ -GTP 347 mU/ml, T-cho 100 mg/dl, PT 14.4秒 (正常値 11.1~12.7秒), アンモニア値 7 μ mol/l (正常値 11~35 μ mol/l) を認めた。HBs 抗原 (-), HCV 抗体 (-), UFT リンパ球刺激試験 (++)。髄液検査に異常なし。

画像所見：頭部 CT, MRI では明らかな脳転移、白質脳症の所見は認めず、腹部超音波では肝に異常所見を認めなかった。

経過：UFT による薬剤性肝障害の診断で肝底護剤の投与を施行したところ、T-Bil や GOT などの逸脱酵素は正常化し肝障害は徐々に改善した。一方神経症状に関しては健忘、ふらつき、上肢のしびれ、舌のもつれなどが白質脳症の初期症状に一致し、白質脳症が最も疑われたため、リハビリを行いながら経過観察としたところ、神経症状も徐々に改善し1999年1月8日退院となった。

考 察

進行性腎細胞癌に対する IFN- α , UFT 単独療法の奏効率は、それぞれ 17.0~17.7%^{1,2)}, 21.4~37.5%³⁻⁵⁾との報告が見られ、有効性が認められる条件として IFN- α は 1) performance status (以下 PS) の良好な症例、2) 腎摘除されている症例、3) 転移巣が肺に局限している症例、4) 白血球が $3,000 \times 10^3/\mu$ l 未満に減少する症例、5) 化学療法、放射線療法が施行されていない症例²⁾、他方 UFT は、1) 肺転移症例、2) 前治療を受けていない症例⁴⁾であるとの報告がある。また IFN- α とフルオロウラシル系抗癌剤の併用療法の奏効率は、最近の報告では 5.2~71%^{6,7)}とばらつきがあるが、概して 10~30%とされている⁸⁾。しかしほとんどが partial response であり complete response (以下 CR) の報告はごくわずかであり、IFN- α と UFT の併用で CR を認めた症例は、高本らの報告⁹⁾にその後の報告を加えると、われわれが調べ得たかぎりでは、自験例を含め本邦で 14例のみである (Table 1^{7,9-14)})。この 14例をまとめると、14例中 12例が肺転移症例で、13例が腎摘除例であり PS の良好な症例も多く、前述した IFN- α や UFT の単独療法が有効である条件にほぼ一致する。しかし CR までの期間は 1~12カ月とばらつきがあり、また CR の継続期間も 1~24カ月とさまざまで、非常に短期間

Table 1. Cases of metastatic renal cell carcinoma with CR by UFT and IFN- α in Japan

No.	年齢 (歳)	性別	PS	転移巣	IFN- α (U/日)	UFT (mg/日)	治療 期間 (月)	CR*	CR までの 期間 (月)	CR 期間 (月)	転帰
1	60	男	0	肺	300×10^4	300	12	Clin	1	16	生存
2	49	男	1	肺	500×10^4	600	8	Clin	不明	3	癌死
3	63	男	0	肺	300×10^4	600	6	Clin	4	5	癌死
4	59	女	2	肝, 骨	300×10^4	600	11.5	Clin	不明	12.5	生存
5	38	女	0	肺	300×10^4	600	不明	Clin	2.5	1	癌死
6	69	女	1	肺	500×10^4	300	18	Clin	5	13	生存
7	76	男	不明	肺, 下大静脈	$300 \times 10^4 \rightarrow$ 200×10^4	100	18	Path	7.5	11	生存
8	60	男	不明	骨	600×10^4	300	不明	Path	不明	不明	不明
9	46	男	2	肺, 骨	$300 \times 10^4 \rightarrow$ 600×10^4	300	不明	Clin	9	24	生存
10	54	男	不明	肺	500×10^4	600→300	不明	Path	12	7	生存
11	74	男	不明	肺, 下大静脈	500×10^4	450	不明	Clin	7	21	不明
12	64	男	不明	肺	300×10^4	300~400**	不明	不明	6	10	他因死
13	53	男	不明	肺	300×14^4	300~400**	不明	不明	9	22	生存
14	61	男	0	肺	500×10^4	600→300	12	Clin	8	不明	生存

(* Clin→Clinical CR, Path→Pathological CR) (** UFT 300~400 mg または 5-FU 200 mg).

Table 2. Cases of leukoencephalopathy due to UFT in Japan

No.	報告者	年齢 (歳)	性別	原疾患	1 日投与 量 (mg)	投与 期間	発症から投 薬中止まで の期間	初発症状	極期症状	転帰
1	佐々木ら ¹⁸⁾	72	男	腎細胞癌	300	105日	52日	失調性歩行, 構 語障害, 物忘れ	書字困難, 見当 識障害, 反復運 動不全	軽度の後 遺症あり
2	富山ら ¹⁹⁾	62	男	頸部扁平 上皮癌	300	約30日	約13日	失調性歩行, 夜 間不穏, 手指振 戦	夜間せん妄, 体 幹失調, 筋力低 下	後遺症な し
3	塩田ら ²⁰⁾	65	女	乳癌	600	約70日	約130日	不眠, 独語, 見 当識障害	意識障害, 筋力 低下, 運動失調	重度の後 遺症あり
4	自験例	61	男	腎細胞癌	600→300	168日	0日	ふらつき, 物忘 れ, 振戦	錐体外路症状, 運動失調	後遺症な し

で再燃する症例もあり, 長期の治療と嚴重な経過観察が必要であると思われる。

また, 5-FU の誘導体であるテガフルは, 体内で徐々に 5-FU に変換され, その活性代謝産物が DNA や RNA 合成を拮抗的に阻害することにより抗腫瘍効果を発揮し, テガフルは, 5-FU と異なり血液脳関門を速やかに通過し, 長時間に渡って脳脊髄液や脳実質内に分布することが知られている¹⁵⁾。そのため, 今までテガフルによる白質脳症は比較的多く報告されているが¹⁶⁾, UFT はその代謝産物による副作用を軽減させるため¹⁷⁾, 白質脳症の報告は非常に少なく本邦で 3 例のみである^{16,18,19)} (Table 2)。それらの報告^{15,16)}では, 頭部 CT で脳室周囲を主とする大脳白質に瀰漫性の低吸収域や, MRI の T2 強調像で同部位に高信号域を認めるなどの画像検査異常や, 脳波異常を認めるなどの客観的所見が認められている。自験例は MRI などの画像検査で明らかな異常所見は認められなかったが, 髄液所見や血中アンモニア値, 薬物使用経過などより髄膜炎や脳炎, 肝性脳症, IFN- α

による脳症を含めた他疾患の可能性は低いと思われた。また初発症状が UFT による白質脳症の初期症状に合致し^{15,16)}, UFT 投与中止後約 1 カ月で改善したことより軽度の白質脳症の可能性が高いと考えられた。自験例が MRI などの画像検査にて異常を認めなかったのは, 早期発見のうえ投薬中止が早かったためかもしれない。また, これまでの報告例でも明かなように, 発症から投薬中止までの期間が長いと, 後遺症が残る可能性が高く^{16,18,19)}, 自験例はまったく後遺症を残さず改善し得た。

今回 IFN- α と UFT の併用療法で, 腎癌の肺転移は CR となったが, 同時期に UFT によると思われる肝機能障害と白質脳症様症状を認めた症例を経験した。治療が奏効しても常に副作用が出現する危険性があることを念頭に置き, 治療を行う必要があると再認識させられた。

結 語

肺転移を有する腎癌患者に対し IFN- α と UFT を

併用し CR を認めたが、同時に肝障害と白質脳症を疑わせる神経症状をきたした症例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告した。

文 献

- 1) 梅田 隆：進行性腎癌のインターフェロン療法。泌尿器外科 **5**：215-220, 1992
- 2) Umeda T and Nijima T: Phase II study of alpha interferon on renal cell carcinoma. *Cancer* **58**: 1231-1235, 1986
- 3) 上田豊史, 熊澤浄一, 大森章男, ほか：腎癌に対する UFT 療法の臨床的検討。癌と化療 **17**: 239-243, 1990
- 4) 新島端夫, 阿曾佳郎, 赤座英之, ほか：UFT の進行性腎細胞癌に対する臨床応用。癌と化療 **15**: 109-114, 1988
- 5) 小関清夫, 赤座英之, 岸 洋一, ほか：進行腎癌に対する UFT の臨床成績。癌と化療 **12**: 2061-2064, 1985
- 6) Kish JA, Wolf M, Crawford ED, et al.: Evaluation of low dose continuous infusion 5-fluorouracil in patients with advanced and recurrent renal cell carcinoma. *Cancer* **74**: 916-919, 1994
- 7) 兼松明弘, 井上貴博, 中野 匡, ほか：進行性腎細胞癌患者に対するインターフェロン α 連日筋注と経口フルオロウラシル 剤併用療法。日泌尿会誌 **89**: 421-425, 1998
- 8) 野口純夫, 執印太郎, 窪田吉信, ほか：転移性腎癌の予後因子の検討。日泌尿会誌 **86**: 1279-1286, 1995
- 9) 高本 均, 古賀 実, 藤本博志, ほか：UFT 内服が有効であった腎癌肺転移の 1 例。西日泌尿 **55**: 1482-1486, 1993
- 10) 菅野ひとみ, 北見一夫, 仙賀 裕, ほか：ヒトリンパ芽球インターフェロンと UFT の併用療法が奏効した進行性腎細胞癌の 1 症例。泌尿紀要 **39**: 725-730, 1993
- 11) 清水俊寛, 内田達也, 柴田康博, ほか：インターフェロン α および UFT により CR が得られた腎癌骨転移症例。日腎会誌 **36**: 1399, 1994
- 12) 浜尾 巧, 福森知治, 西谷真明, ほか：天然型インターフェロン α を主体とした治療により完全寛解が得られた肺転移, 骨転移を伴った進行性腎細胞癌の 1 例。西日泌尿 **56**: 1214-1218, 1994
- 13) 井上裕彦, 瀬尾 靖, 正田 恵, ほか：Interferon- α と UFT が奏効した腎癌肺転移の 1 例。Biotherapy **10**: 1125-1129, 1996
- 14) 柴田薫行, 金 昌弘, 松本充司, ほか：多発性肺転移, 下大静脈腫瘍塞栓を伴った腎細胞癌に対して, TAE, インターフェロン, UFT の併用により著効を得た 1 例。臨今治 **77**: 77-80, 1996
- 15) 長沼睦雄, 島 功二, 松本昭久, ほか：抗癌剤 tegafur を服用中に自律神経障害および白質脳症を呈した 1 例。臨神経 **28**: 1058-1064, 1988
- 16) 塩田宏嗣, 望月葉子, 本岡美和子, ほか：Tegafur・uracil 合剤による白質脳症の 1 例。神治療 **12**: 191-194, 1995
- 17) 太田和雄：Biochemical modulation. 医のあゆみ **141**: 572-575, 1987
- 18) 佐々木一裕, 千葉健一, 東儀英夫：テガフルールによる白質脳症の 1 例—特に MRI, SPECT の経過。臨神経 **29**: 524, 1989
- 19) 富山誠彦, 馬場正之, 奥島敏美, ほか：神経伝達ブロックを伴ったテガフルール ウラシル合剤による白質脳症。神経内科 **35**: 78-80, 1991

(Received on February 25, 1999)

(Accepted on June 30, 1999)