

IL-2+IFN- $\alpha$  併用療法が著効した腎細胞癌肺転移の1例

愛知県がんセンター泌尿器科 (部長: 林 宣男)

坂田 裕子, 小倉 友二, 脇田 利明, 林 宣男

三重大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 杉村芳樹教授)

杉 村 芳 樹

SUCCESSFUL TREATMENT FOR RENAL CELL CARCINOMA  
WITH LUNG METASTASES BY INTERLEUKIN-2  
AND INTERFERON-ALFA: A CASE REPORT

Yuko SAKATA, Yuji OGURA, Toshiaki WAKITA and Norio HAYASHI

*From the Department of Urology, Aichi Cancer Center*

Yoshiki SUGIMURA

*From the Department of Urology, Mie University School of Medicine*

We report a case in which a regimen of interleukin-2 (IL-2) and interferon alfa (IFN- $\alpha$ ) was effective against renal cell carcinoma with lung metastases. A 69-year-old man diagnosed with right renal tumor had not received treatment for 28 months. He was admitted to our hospital for treatment. Computed tomographic (CT) findings showed a right renal tumor 11.5 cm in diameter and multiple lung metastases. Right nephrectomy was performed, and pathological examination was renal cell carcinoma (clear cell carcinoma, G2, pT3a). A regimen of IL-2 and IFN- $\alpha$  was selected as an adjuvant therapy. He received  $70 \times 10^4$  JRU/day of IL-2 (div) 5 times a week, and  $600 \times 10^4$  IU/day of IFN- $\alpha$  intramuscularly 3 times a week for 8 weeks. Thereafter, both treatments were continued 3 times a week. CT scan showed a complete response on lung metastases 12 months and no recurrence has been observed on CT scan for 16 months after operation.

(Acta Urol. Jpn. 49 : 389-391, 2003)

**Key words:** Renal cell carcinoma, IL-2, IFN- $\alpha$ 

## 緒 言

進行性腎細胞癌に対しては化学療法や放射線療法が有効でなく、インターフェロン (以下 IFN)、インターロイキン-2 (以下 IL-2) などによる免疫療法の有用性に関して報告されているものの、依然として満足のできる結果はえられていない。今回、肺転移を伴う進行性腎細胞癌に対して、IL-2+IFN- $\alpha$  併用療法が著効した1例を経験した。

## 症 例

患者: 69歳, 男性

主訴: 右腎腫瘍精査

既往歴: 虫垂炎手術 (26歳時), 高血圧で内服治療 (40歳時より), 前立腺肥大症で内服治療 (63歳時より), 糖尿病で内服治療 (65歳時より)。

家族歴: 母親が腎癌で死亡

現病歴: 高血圧, 糖尿病にて近医通院中の1998年12月, 腹部エコーで右腎腫瘍を指摘され, 経過観察とされていた。1999年11月のCTで右腎腫瘍 (径4cm)

を認め, 右腎癌と診断, 手術を勧められるも拒否していた。腫瘍径は2000年7月には  $8.5 \times 7.5$  cm, 2001年2月には  $10.5 \times 9$  cm と増大し, 肺転移も出現したため, 治療希望にて当科紹介受診となった。

入院時現症: 全身状態良好。理学所見に特記すべき異常を認めず

血液 生化学所見: Hb 12.1 g/dl と軽度の貧血を認めるほか, 特記すべき異常なし。

画像所見: 腹部CTでは, 右腎に  $11.5 \times 9$  cm の腫瘍を認め, 胸部CTでは, 右肺尖部に1cm, 左肺門部に2cm, 右肺下葉に2cmの肺転移巣が認められた (Fig. 1a)。

以上より腎細胞癌 (T2N0M1, stage IV) と診断し, 2001年5月15日, 右腎摘出術を施行した。肉眼的所見では, 腫瘍内部に壊死を伴い, 腫瘍の腎被膜への明らかな浸潤は見られなかった。

病理組織所見: 病理組織診断は, renal cell carcinoma, clear cell type, G2, INF- $\beta$ , v (-), 腫瘍は腎周囲脂肪組織へ浸潤しており, pT3apN0M1, stage IV であった。

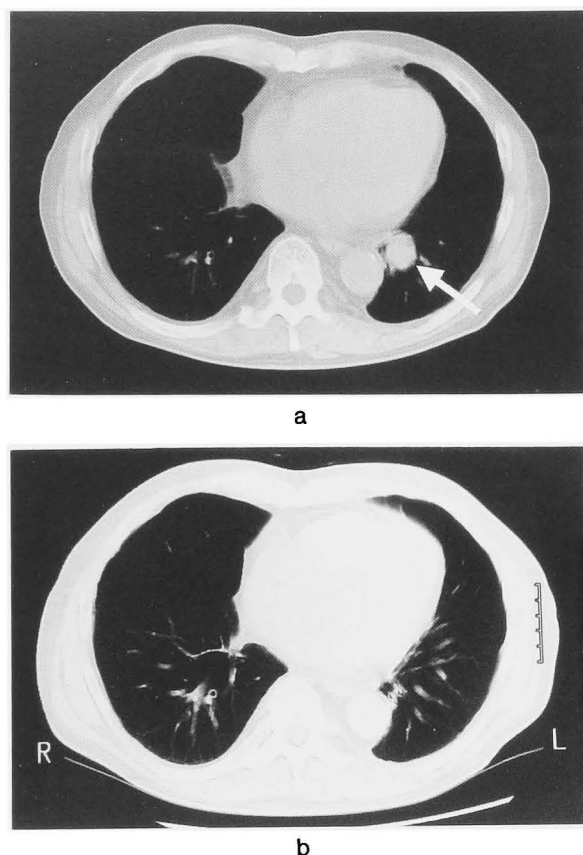


Fig. 1. (a) Chest CT reveals lung metastases, left hilum, right upper and lower lobes before treatment (arrows). (b) Chest CT shows lung metastases are not observed 12 months after operation.

術後経過 (Fig. 2): 術後経過は良好であり, 5月31日に一時退院し, 6月18日再入院, 6月25日より IL-2 (70万単位, 週5回静注) + IFN- $\alpha$  (600万単位, 週3回筋注) 併用療法を開始した。発熱, 軽度の食欲不振, 肝機能障害が見られたが, 重篤な副作用はなく, 8週間継続後, 8月21日退院した。退院後は IL-2 (70万単位, 週3回静注), IFN- $\alpha$  (600万単位, 週3回筋注) にて併用療法を継続した。肺転移巣は2001年

8月23日の CT では, NC であったが, 9月19日の CT では軽度縮小を示した。同年10月よりそれぞれ週2回の注射とした。11月12日の CT では右肺野の陰影は癒痕化し, 左肺門部陰影も 1 cm 程度に縮小した。同年12月より本人の希望で IL-2 を中止した。2002年5月31日には, 肺転移巣は画像上索状陰影として認めるのみとなった (Fig. 1b)。現在, IFN- $\alpha$  (600万単位, 週2回筋注) にて経過観察中であるが, 再発は認めない。

## 考 察

IL-2 と IFN- $\alpha$  の併用による抗腫瘍効果には, それぞれのもつ特性および両者の相互作用によるものがある。IFN- $\alpha$  には, 腫瘍細胞の増殖を直接的に抑制する効果があるほか, NK 細胞の活性化, MHC クラス I 抗原や癌関連抗原の発現を増大させる免疫効果で腫瘍細胞を障害する効果がある<sup>1)</sup> IL-2 には IFN- $\alpha$  と同様に, NK 細胞の活性化や細胞障害性 T 細胞の誘導作用があり, 両者の併用では, IFN- $\alpha$  の作用で増大した細胞表面分子が IL-2 により活性化された細胞障害性 O6T06 細胞による腫瘍細胞の障害を増強させる<sup>2)</sup>。腎細胞癌における手術不能例, もしくは転移を伴う進行症例に対しては IFN- $\alpha$ , IL-2 などが選択され, 単独投与やこれらの併用療法が試みられている<sup>1-9)</sup> Sylvie ら<sup>3)</sup> は, 転移を伴う進行腎癌425症例に対して行った IFN- $\alpha$  単独投与群および IL-2 単独投与群, IL-2+IFN- $\alpha$  併用群とで有効率を比較し, 単独投与ではそれぞれ7.5, 6.5%であったのに対し, 両者の併用では18.6%と高い有効率がえられたと報告している。今回, 肺転移を伴った腎癌症例に対して IL-2+IFN- $\alpha$  併用療法を行ったが, その適応には明確な基準はない。Sylvie ら<sup>3)</sup> は, 1) 複数の臓器への転移例, 2) 肝転移例, 3) 原発巣の診断から転移の出現までの期間が1年以内の症例, では進行が早く, 生存率は平均6カ月以下であり, IFN や IL-2 などの投与に

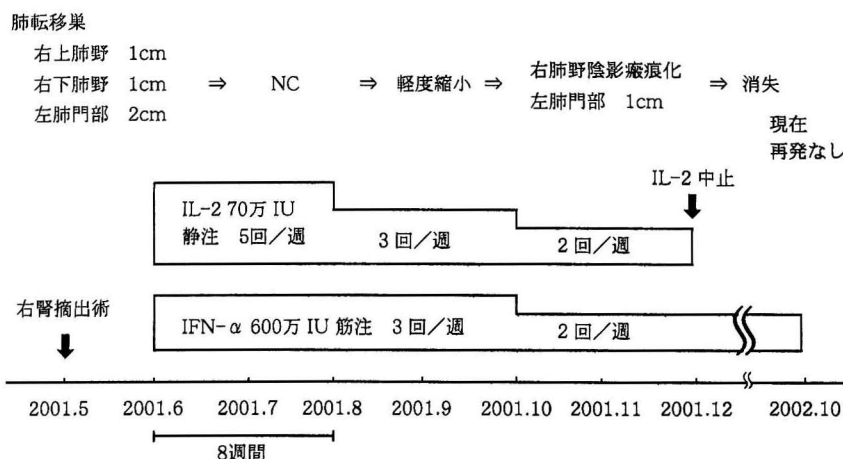


Fig. 2. Clinical course.

よる免疫療法の効果は期待できないとしている。IL-2 単独投与および IL-2+IFN- $\alpha$  併用療法では、IFN- $\alpha$  単独投与と比較して副作用としての発熱や食欲不振などが出現する頻度が高く、治療前の performance status や予後を考慮した上で適応を決定すべきである。肺転移のみの腎細胞癌症例では IFN- $\alpha$  単独投与でも高い有効率が報告されており<sup>8,10)</sup>、今後も IFN- $\alpha$  単独投与を第一選択とするのがよいであろう。

近年、進行性腎細胞癌に対して IFN- $\alpha$ 、IL-2 などのサイトカインの組み合わせのほか、IFN- $\alpha$ 、IL-2 に加えて 5-fluorouracil (5-FU) の併用も試みられているが<sup>11-13)</sup>、進行性腎細胞癌に対して有為に優れた治療法はまだ確立されておらず、今後の検討が必要である。

## 結 語

肺転移を伴う進行性腎細胞癌に対して腎摘術後、IL-2+IFN- $\alpha$  併用療法を施行した。術後12カ月で肺転移巣の消失を認め、IL-2+IFN- $\alpha$  併用療法が著効した1例と考えられた。

## 文 献

- 1) David HI, Robert JM, Richard LK, et al.: A phase II trial of interleukin-2 and interferon alfa-2a in patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* **10**: 1124-1130, 1992
- 2) Mittelman A, Huberman M, Puccio C, et al.: A phase I study of recombinant human interleukin-2 and alpha-interferon-2a in patients with renal cell cancer, colorectal cancer, and malignant melanoma. *Cancer* **15**: 664-669, 1990
- 3) Sylvie N, Bernard E, Christine L, et al.: Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal cell carcinoma. *N Engl J Med* **338**: 1272-1278, 1998
- 4) 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
- 5) Bukowski RM: Natural history and therapy of metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* **80**: 1198-1220, 1997
- 6) 木下英親, 在原和夫, 増田愛一郎, ほか: インターロイキン-2 (IL-2) の投与により長期生存がえられた腎癌肺転移の1例. *泌尿器外科* **13**: 1305-1310, 2000
- 7) 小山敏樹, 丸山 覚, 小川大輔, ほか: IL-2 (インターロイキン-2) 療法が著効を示した腎細胞癌多発肺転移の1例. *手稲溪仁会病院医学雑誌* **4**: 17-20, 2001
- 8) Krown SE: Interferon treatment of renal cell carcinoma: current status and future prospects. *Cancer* **59**: 647-651, 1987
- 9) 大野博文, 島本憲司, 瀬島健裕, ほか: 肺肝転移を伴う腎細胞癌に対して IFN- $\alpha$ 、シメチジンおよび IL-2 が有効であった1例. *泌尿器外科* **11**: 817-819, 1981
- 10) James AN, Susan AA, Jules EH, et al.: Vinblastine fails to improve response of renal cancer to interferon alfa-n1: high response rate in patients with pulmonary metastases. *J Clin Oncol* **9**: 832-837, 1991
- 11) Dutcher JP, Logan T, Gordon M, et al.: Phase II trial of interleukin 2, interferon  $\alpha$ , and 5-fluorouracil in metastatic renal cell cancer: a cytokine working group study. *Clin Cancer Res* **6**: 3442-3450, 2000
- 12) Allen MJ, Vaughan M, Webb A, et al.: Protracted venous infusion 5-fluorouracil in combination with subcutaneous interleukin-2 and alpha-interferon in patients with metastatic renal cell cancer: a phase II study. *Br J Cancer* **83**: 980-985, 2000
- 13) Olencki T, Peereboom D, Wood GT, et al.: Phase I and II trials of subcutaneously administered rIL-2, interferon alfa-2a, and fluorouracil in patients with metastatic renal carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* **127**: 319-324, 2001

(Received on October 22, 2002)

(Accepted on April 14, 2003)