

Interferon- α と Cyclooxygenase-2 阻害剤の併用が 著効を呈した転移性腎細胞癌の 1 例

大西 哲郎¹, 鈴木 啓悦², 五十嵐辰男³

¹聖隷佐倉市民病院泌尿器科, ²東邦大学医療センター佐倉病院泌尿器科

³千葉大学大学院工学研究科

A CASE OF FAVORABLE RESPONSE AFTER COMBINATION TREATMENT WITH INTERFERON- α AND CYCLOOXYGENASE-2 INHIBITOR AGAINST METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA

Tetsuro ONISHI¹, Hiroyoshi SUZUKI² AND TATSUO IGARASHI³

¹The Department of Urology, Seirei Citizen Hospital

²The Department of Urology, Toho University, Sakura Medical Centre

³The Graduate School and Faculty of Engineering, Chiba University

We present a patient showing favourable response after combination treatment with interferon- α (IFN- α) and cyclooxygenase-2 (Cox-2) inhibitor (celecoxib) against metastatic renal cell carcinoma (RCC). The patient underwent left radical nephrectomy for RCC on 18th April, 2005. On follow-up computed tomographic scan, mediastinal metastasis was detected 3 years after nephrectomy, and metastasectomy was performed. The histological features were clear cell carcinoma as was the primary RCC, and immunohistochemical analysis revealed negative for Cox-2 staining both the primary and metastatic lesions. Aiming at the treatment of residual mediastinal RCC, the patient started to receive IFN- α , and this cytokine therapy lasted for 1 year and 2 months. Nevertheless, the outcome was progression of disease (PD), namely, new lung field lesions were observed. A different type of IFN- α treatment also resulted in PD. Based upon these results, a combination of IFN- α and Cox-2 inhibitor was newly adopted for treatment. After the combination therapy for 3 months, 68.75% of metastases disappeared. We concluded that Cox-2 inhibitor is a potent medicine in combination with IFN- α for metastatic lung tumour from RCC.

(Hinyokika Kiyo 58 : 25-29, 2012)

Key words : Renal cell carcinoma, Combination treatment with IFN- α and cyclooxygenase-2 inhibitor

結 言

転移性腎細胞癌に対する治療は分子標的薬の導入後も、その副作用と治療効果を天秤にかけると、やはり難渋する悪性疾患に変わらない¹⁾。そのため、本邦では特に肺転移症例を中心に cytokine 療法、すなわち interferon- α (IFN- α) や interleukin-2 (IL-2) 療法を第一選択として用いる例が多い。しかし、これら cytokine 単独での治療効果は限界があることも事実である²⁾。

今回、腎摘後、後縦隔に転移を生じ、転移巣切除後残存腫瘍に対し IFN- α 投与にて PD となった症例、すなわち IFN- α に抵抗性となった症例に cyclooxygenase-2 (Cox-2) inhibitor (celecoxib) を IFN- α に併用した結果、比較的短期間で奏効した症例を経験したので報告する。

症 例

患者 : 67歳, 男性

主訴 : 左前胸部痛 (術創痛)

既往歴 : 高脂血症

家族歴 : 特記すべきことなし

現病歴 : 2005年4月、他院にて左腎細胞癌に対し根治的左腎摘除術を受けた (clear cell carcinoma, pT1b, N0, M0, G2) (Fig. 1a)。その後、経過観察目的で2008年4月当科初診となる。2009年5月施行した造影胸部CTにて後縦隔に腫瘍を認めた。患者の希望もあり同年5月、当院呼吸器外科にて後縦隔腫瘍切除術施行。病理組織学的に原発巣同様の clear cell carcinoma であった (Fig. 1b) ため、腎細胞癌の縦隔転移と診断され、治療目的に泌尿器科依頼となる。

当科初診時所見 : 左前胸部術創痛を訴える以外問題となる所見は認めなかった。

検査所見 : 腎機能、肝機能など異常なく、またCRP、赤沈、LDH など異常はみられなかった。

治療 : 左肺動脈に接する切除できなかった腫瘍 (2.0×2.0 cm) に対し、外来通院にて2009年6月より natural interferon- α ball 1 (OIF) を1回投与量500万単位、3回/週にて皮下投与開始した。投与開始後2週間程度 38°C 前後の発熱を認めたが、その後重篤な副

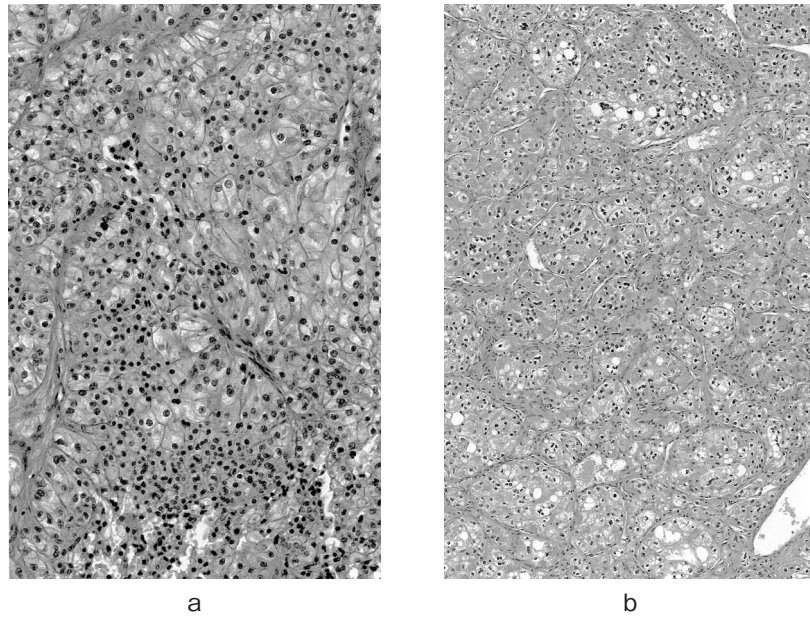


Fig. 1. Histological features of primary and metastatic tumour from RCC. Both primary and metastatic lesions (mediastinal metastasis) have almost the same histological architecture, i.e., clear cell carcinoma.

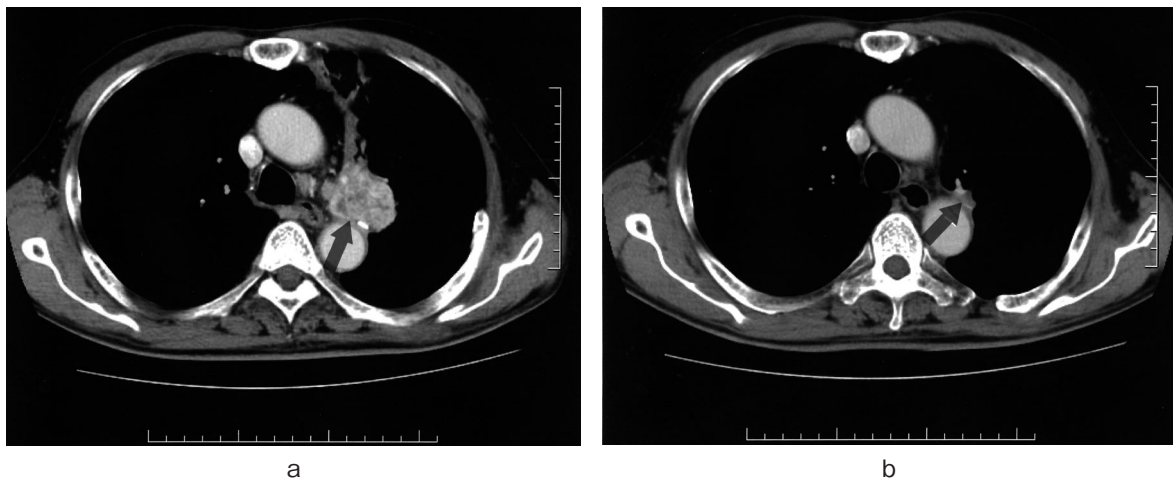


Fig. 2. Before and after combination treatment in mediastinal metastasis from RCC. a: showing posterior mediastinal metastasis of 4.0 cm in diameter accompanied with atelectasis (arrow: before combination treatment). b: showing 12 weeks after combination treatment. Almost all metastases disappeared, and small residual tumour (1.0×0.5 cm) is seen (arrow).

作用は観察されなかった。2010年3月施行の造影胸部CTにて縦隔腫瘍は3.0×2.0 cmに腫大し、かつ肺野に新病変(1.0×1.0 cm)を認める(PD)も、患者の希望もありIFN- α は同年8月まで継続投与された。腫瘍はさらに増大傾向を示したため、この時点でIFN- α 投与を中止した。休薬期間中も転移巣は増大し、かつ肺野に新病変も認め、この時点でIL-2や分子標的薬の投与も説明したが、患者は他種類のIFN- α を治療薬として選択した。2010年10月より、natural lymphoblastoid interferon- α (sumiferon), 300万単位、3回/週で皮下投与を開始した。その後12月施行の造影胸部CT (Fig. 2a, 3a)にて縦隔腫瘍および肺野の転移巣は腫大していた(PD)(縦隔転移巣4.0×4.0 cm

径、肺野転移巣径がそれぞれ2.0×2.0, 1.0×1.0, 1.0×1.0 cm)。この時点で患者の同意を得た上で、院内倫理審査委員会の承認後、2011年1月よりCox-2 inhibitor (celecoxib)を200 mg/dayで連日、IFN- α に併用経口投与を開始した。Celecoxib併用に伴う心循環器系を中心とした副作用はまったく観察されなかった。2011年3月施行の造影胸部CTにて縦隔転移巣1.0×0.5 cm、肺野転移巣2カ所(それぞれ1.0×1.0, 0.5×0.5 cm)となり、この時点での縮小率は68.75%に達し、RESISTの基準³⁾でPRと判定した(Fig. 2b, 3b)。現在も、IFN- α を2回/週皮下投与し、celecoxibは200 mg/day経口連日投与にて継続加療中である。

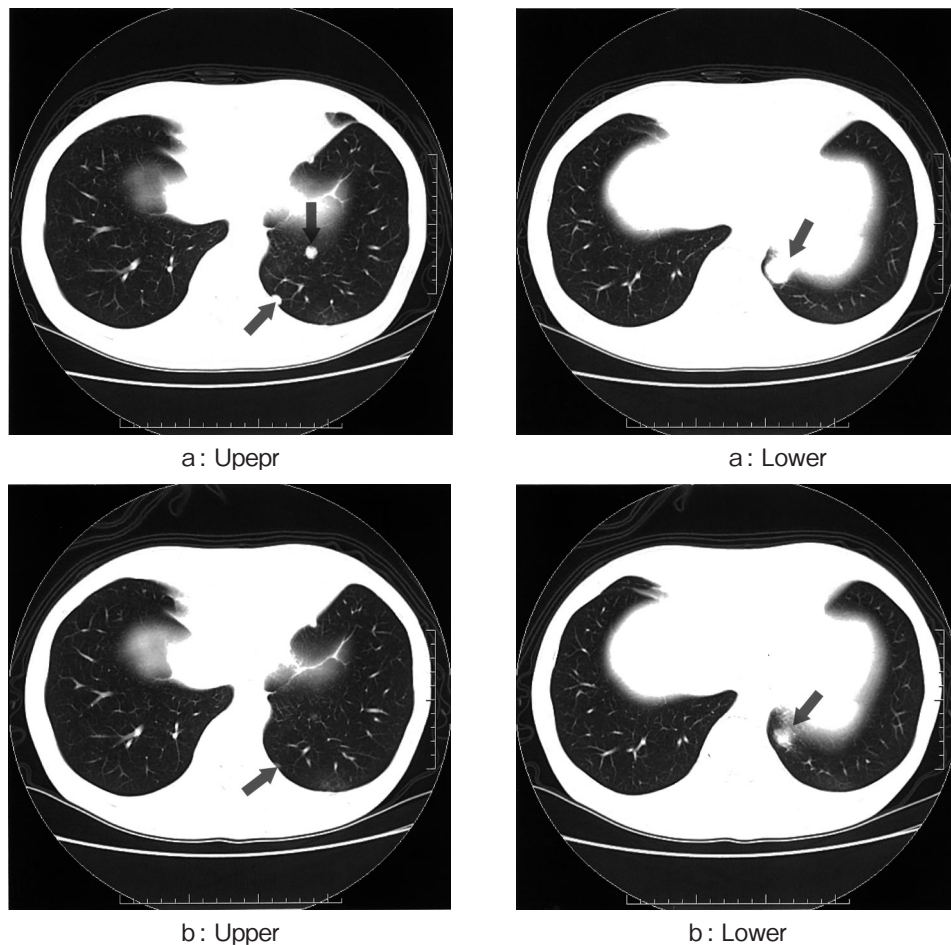


Fig. 3. Before and after combination treatment in lung field metastases from RCC. a: showing 2 nodules each 1 cm in diameter (arrows: upper CT) and 1 nodule 2 cm in diameter (arrow: lower CT) (before combination treatment). b: showing 12 weeks after combination treatment, 1 nodule 0.5 cm in diameter (arrow: upper CT) and 1 nodule 1 cm in diameter (arrow: lower CT).

また, 本併用療法開始時点での異常検査項目は, C-反応性蛋白 (CRP), haemoglobin (Hgb), erythrocyte sedimentation rate (ESR), alkaline phosphatase (Alp) であり, いずれの検査項目も併用療法 3 カ月後正常値に復していた (Table 1).

今回の結果を踏まえ, 原発巣および切除縦隔転移巣の抗 Cox-2 抗体による染色を試みたが, いずれも染色結果は陰性であった.

なお, 治療効果判定は腎癌取扱い規約第 4 版に従った³⁾.

考 察

非ステロイド抗炎症薬 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs) が癌の発生/進展に何らかの抗腫瘍活性を有している可能性が有り, 主に大腸癌に関して, NSAIDs を 10 年以上服用した場合, 罹患率/死亡率が 40~50% 低下する報告がなされている⁴⁾. NSAIDs の標的分子の 1 つに Cox があり, cytokine や増殖因子で発現が誘導される. 加えて, Cox-2 の発現は正常組織に比較して, NSAIDs が抗腫瘍効果を発揮

Table 1. Serial changes of abnormal laboratory data

Treatment modality estimated day	INF- α alone	IFN α plus celecoxib		
	29th December, '10	14th January, '11	4th February '11	4th March, 11
CRP	0.6	1.4	0.1	0.0
Hgb	14.2	12.9	13.2	13.8
ESR	43	67	29	13
Alp	266	324	239	216

(normal ranges: CRP <0.3 mg/dl, Hgb >13 g/dl, ESR <30 mm/h, Alp <320 IU/l).

する多くの腫瘍組織で有意に高い⁴⁾。

Cox-2 は arachidonic acid から prostaglandin E2 合成に関与する酵素であり、腎細胞癌でもその発現が観察され、かつその発現の強度は stage, grade, microvessel density と関連性を有し、腎細胞癌の腫瘍新生血管や腫瘍の進展に関与するとされている⁵⁾。さらに、進行性腎細胞癌に対し Cox-2 inhibitor と IFN- α の併用治療効果に関する報告も Rini らにより2005年に行われている⁵⁾。その報告⁵⁾によると、25例の有転移症例中3例(12%)がPRであり、over-all response rateの向上や progression-free survival の延長は認めていない。しかし、奏効症例は腫瘍組織の免疫組織化学染色において Cox-2 染色強度が強い症例ほど本併用療法に有効例が見られる傾向であったとしている⁵⁾。一方、今回のわれわれの症例では、原発巣および転移巣いずれも抗 Cox-2 抗体による染色性は認められなかった。つまり Rini の報告⁵⁾と大きく異なることになる。同様の併用療法における検討が篠原ら⁶⁾によっても行われ、その結果43例の評価可能病変を有する対象症例で奏効率37%、加えて33%の症例もSDであり、特に poor risk group の70%に効果があったとしている。さらに、median time to progression は14 カ月間と優れた治療効果であった。つまり Rini らの報告⁵⁾に比較して篠原らのそれ⁶⁾は非常に優れた結果であった。この差を生じた理由として、用いた IFN- α の違い (Rini らは recombinant IFN- α 、篠原らは natural IFN- α) および用いた Cox-2 inhibitor の違い (Rini ら⁵⁾ celecoxib、篠原ら⁶⁾は meloxicam) から生じたものか推測の域を脱しない。

一方、Cox-2 inhibitor は MHC class II 遺伝子の発現を誘導することが明らかにされている⁷⁾。Prostaglandin E2 は T リンパ球に作用し、T-helper (Th) 1 関連 cytokine 産生 (IL-12, IFN- γ , TNF- α) を抑制し、Th2 関連 cytokine (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10) の産生を誘導することも明らかにされている⁸⁾。また、樹状細胞の prostaglandin E2 receptor に作用して、樹状細胞の成熟や機能を障害することも明らかにされている⁹⁾。これらの Cox-2 からもたらされる作用は、いずれも細胞性免疫能を抑制する可能性が考えられる。逆に、Cox-2 inhibitor は抑制されたこれら腫瘍免疫を回復させる可能性が考えられる。同様な結果として、Cox-2 inhibitor は antigen presenting cells (APC) における IL-10 産生の減少と IL-12 産生の増加を誘導する報告も示されている¹⁰⁾。

かつてわれわれは、腎細胞癌腫瘍組織内の Th1 関連 cytokine (IL-2, IFN- γ) および Th2 関連 cytokine (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10) を ELISA 法にて測定し、腫瘍内の cytokine は Th2 関連 cytokine が主に産生されており、腫瘍内の免疫環境は極端に Th2、つまり液性免

疫環境に傾いている結論を導いた¹¹⁾。

Cox-2 inhibitor (celecoxib) は腫瘍組織での IFN- γ 産生を助長し¹²⁾、prostaglandin E2 産生を抑制することで APC としての樹状細胞の成熟を促し⁹⁾、IL-12 産生へ誘導し^{8,10)}、結果とし腫瘍—宿主間の免疫応答を細胞性免疫環境に導き、この結果 IFN- α の腎細胞癌に対する抗腫瘍活性を高めた可能性がある。これら現象は腫瘍内の Cox-2 発現の有無に関連しない一連の腫瘍—宿主間の免疫応答と考えられる。

さらに、今回の解析結果、celecoxib/IFN- α 併用前には CRP の上昇、貧血、alp の上昇が観察されたが (Table 1)、併用療法の結果、これら異常検査値はいずれも改善している。CRP は腎細胞癌の予後因子の1つであり、Th2 関連 cytokine である IL-6 が肝臓での CRP 産生に主に関与している¹³⁾。つまり、CRP の正常化は Th2 関連 cytokine の産生抑制結果とも推察される。

今回の治療結果、IFN- α に Cox-2 inhibitor を併用することで腎細胞癌の肺転移に対し強い抗腫瘍効果が観察されたが、腫瘍内での Cox-2 の発現状況と効果との関連や、Cox-2 inhibitor の長期投与に伴う安全性の検討など、さらなる症例の蓄積による前向き試験が必要と思われる。

結 語

腎摘後、縦隔転移を生じ、転移巣切除後残存腫瘍に対し IFN- α 投与後さらに病勢の悪化を来した、すなわち IFN- α 抵抗性症例となった後、IFN- α に Cox-2 inhibitor である celecoxib を併用することで良好な治療効果を得た症例を経験したので、主に腫瘍免疫の観点から考察した。

本症例報告に関しまして、原発巣腫瘍組織の提供を頂きました、(財)東京都保健医療公社豊島病院院長；山口武兼先生、泌尿器科；吉川哲夫先生、検査課；鄭 子文氏、および主に Cox-2 染色に関しまして御援助頂きました(株)ティエスエル；病理/遺伝子検査本部の名取恒夫部長に深謝致します。

文 献

- 1) Motzer RJ, Houtson TE, Tomezak P, et al.: Overall survival and update results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol **27**: 3584-3590, 2009
- 2) Bukowski RM: Cytokine therapy for metastatic renal cell carcinoma. Semin Urol **19**: 148-154, 2001
- 3) 内藤誠二, 大園誠一郎, 大家基嗣, ほか: 腎癌取扱い規約, 日本泌尿器科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会編, 第4版, pp 98-100, 金原出版, 東京, 2011
- 4) Koehne CH and Dubois RN: Cox-2 inhibition and colorectal cancer. Semin Oncol **31**: 12-21, 2004

- 5) Rini BI, Weinberg V, Dunlap S, et al : Maximal Cox-2 immunostaining and clinical response to celecoxib and interferon-alpha therapy in metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* **106** : 566-575, 2006
- 6) Shinohara N, Kumagai A, Kanagawa K, et al : Multicenter phase II trial of combination therapy with meloxicam, a cox-2 inhibitor, and natural interferon-alpha for metastatic renal cell carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* **39** : 720-726, 2009
- 7) Feng Y, Papavassiliou ED, Arvind P, et al : The effect of eicosanoids on the expression of MHC genes in cultured human colon cancer cells and mouse colonocytes in vivo. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* **56** : 373-378, 1996
- 8) Della Bella S, Molteni M, Compasso S, et al : Different effects of cyclo-oxygenase pathway metabolites on cytokine production by T lymphocytes. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* **56** : 177-184, 1997
- 9) Yang L, Yamagata N, Yadav R, et al : Cancer-associated immunodeficiency and dendritic cell abnormalities mediated by the prostaglandin EP2 receptor. *J Clin Invest* **111** : 727-735, 2004
- 10) Stolina M, Sharma S, Lin Y, et al : Specific inhibition of cyclooxygenase 2 restores antitumor reactivity by altering the balance of IL-10 and IL-12 synthesis. *J Immunol* **164** : 361-370, 2000
- 11) Onishi T, Ohishi Y, Imagawa K, et al : An assessment of the immunological environment based on intratumoral cytokine production in renal cell carcinoma. *Br J Urol* **83** : 488-492, 1999
- 12) Irie T, Tsujii M, Tsuji S, et al : Synergistic antitumor effects of celecoxib with 5-fluorouracil dependent on IFN- γ . *Int J Cancer* **121** : 878-883, 2007
- 13) Komai T, Saito K, Sakai K, et al : Increased preoperative serum C-reactive protein level predicts a poor prognosis in patients with localized renal cell carcinoma. *BJU Int* **99** : 77-80, 2007

(Received on July 6, 2011)
 (Accepted on September 5, 2011)