

インターフェロンにより CR を得た肺転移を有する 腎細胞癌の 1 例

岐阜大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 河田幸道教授)

米田 尚生*, 堀江 正宣*, 高橋 義人, 小林 寛
山田伸一郎, 栗山 学, 河田 幸道

A CASE OF RENAL CELL CARCINOMA WITH LUNG METASTASES SUCCESSFULLY TREATED BY INTERFERON- β

Hisao KOMEDA, Masanobu HORIE, Yoshito TAKAHASHI, Satoru KOBAYASHI,
Shin-ichiro YAMADA, Manabu KURIYAMA and Yukimichi KAWADA

From the Department of Urology, Gifu University School of Medicine

A case of renal cell carcinoma with multiple lung metastases successfully treated with interferon (IFN) following nephrectomy is reported. A 46-year-old man consulted our institute complaining of left flank pain for 3 months on June 18, 1983. Macroscopic hematuria consisting of blood clot had also been found 1 week before. For a diagnosis of left renal carcinoma with multiple lung metastases, he was admitted. After total nephrectomy, 30×10^6 units per day of natural IFN- β were administered intravenously every other day for 2 months (total dose; 269×10^6 units). One of the pulmonary lesions disappeared, but another increased in size and a new lesion was also found. Therefore, this trial was evaluated to be progression. Thereafter, he was treated with 600 mg/day of carmofur (HCFU) and was in a stable condition. As his lung lesions progressed at 11 months after nephrectomy, 9×10^6 units/day of recombinant IFN- β were additionally administered 5 days a week for 4 weeks. When the treatment was completed (total dose; 180×10^6 units), the pulmonary lesions disappeared. The complete response lasted for 9 months. However, on May, 1985, bone metastasis to lumbar vertebra was found and he died on November 4, 1985 without any evidence of relapse at lung field.

(Acta Urol. Jpn. 35: 637-641, 1989)

Key words: Renal cancer, β -interferon, Lung metastasis

緒 言

腎細胞癌は初診時において約30%の転移をみるといわれ¹⁾, 特に肺転移は高頻度にみられる。しかし現時点では進行性または再発性の腎細胞癌に対して有効な治療法はなく, 最近注目をあびているインターフェロン (IFN) でも有効率は16~37%²⁻⁴⁾という状態である。われわれは腎癌の肺転移例に対して IFN- β とカルモフルとの併用療法で CR を認めた症例を経験したので報告する。

症 例

患者: 46歳, 男性

既往歴: 甲状腺機能亢進症

現病歴: 1983年3月頃より腰痛に気づいたが放置していた。6月11日, 肉眼的血尿を認めたため, 近医を受診し DIP, CT, 超音波検査にて左腎腫瘍と診断され, 6月27日, 治療目的で当科入院となった。

入院時現症: 体格は中等度, 胸部に異常所見は認められず, 腹部は皮下脂肪が厚く両腎とも触知できなかった。

入院時検査所見: 尿所見は血尿もなく, 異常なし。血液生化学検査では CRP (2+), ESR 15 mm/1 hr と軽度亢進はみられるも他は正常。

DIP では左上腎杯の圧排延長像を認めた。CT では左腎上極の腫瘍を認めたが, paraaortic lymphnode の腫脹および IVC の腫瘍 栓塞はみられなかった。左腎動脈造影 (Fig. 1) では腫瘍血管の増生が著明で

*現: 大垣市民病院

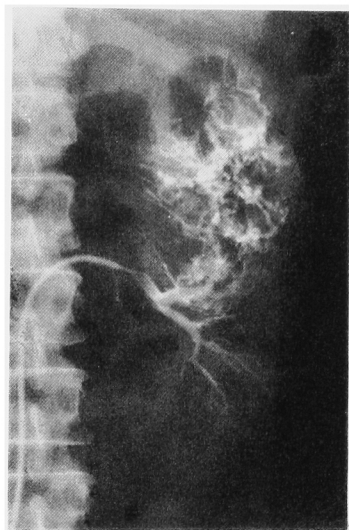


Fig. 1. 右腎動脈造影



Fig. 4. 腎上極に中心性壊死を伴う腫瘍を認める.

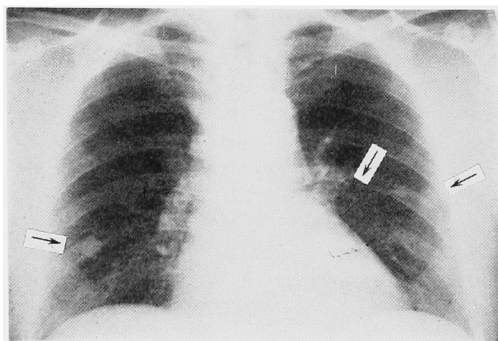


Fig. 2. 胸部単純写真 (初診時)

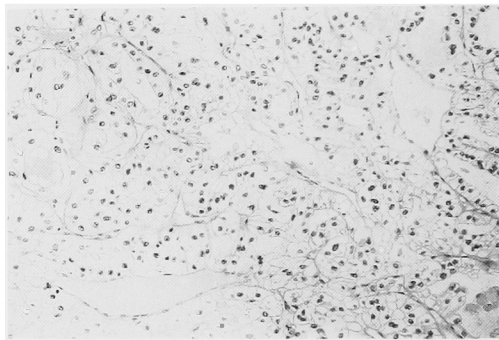


Fig. 5. 病理組織学的所見, clear cell type の腎細胞癌

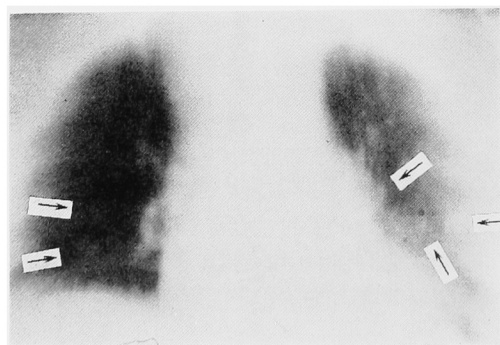


Fig. 3. 胸部断層写真, 8 cm (初診時)

主に腎動脈腹側枝の上区域動脈が栄養血管になっていた。

胸部X線 (Fig. 2) では右下肺野に1コ, 左中肺野に2コの coin lesion を認めた。断層撮影 (Fig. 3) ではさらに明かで右肺野に10×10, 15×14, 左肺野に

12×10, 7×8, 7×5 mm の計5箇の nodular shadow を認めた。以上より左腎腫瘍および肺転移と診断された。

治療および経過: reduction surgery およびインターフェロン療法の適応と考え、まず7月6日、左腎腫瘍血管塞栓術を行い、7月11日、経腹膜的腎摘出術を施行した。摘出腎は760gで、一部に中心性壊死を認めた (Fig. 4)。腫瘍の進展は線維被膜までであり、腫瘍被膜形成を認めたが、腎盂と一部実質への浸潤がみられたので発育様式は intermediate type と考えられた。

病理組織学的には clear cell type の腎細胞癌であり (Fig. 5)、腎周囲脂肪組織への浸潤は認めず、また腎動脈周囲および大動脈周囲リンパ節への転移もみられなかった。

従って、術後診断は腎細胞癌 pT2b, pN0, M1 で

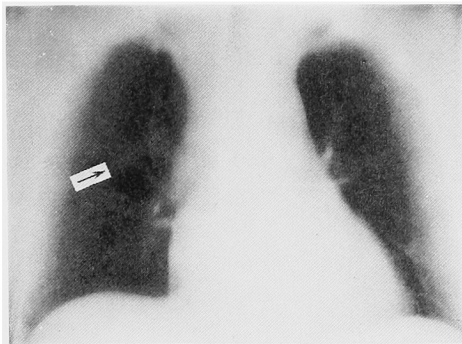


Fig. 6. 胸部断層写真 (IFN 1クール後), 左中肺野に 5×5 mm の新病巣: PD

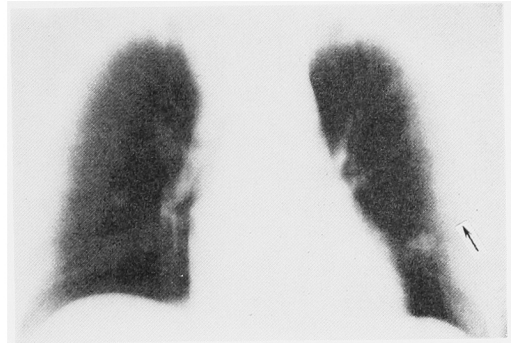


Fig. 7. 胸部断層写真 (1984.4), 右中肺野に 6×8 mm の陰影を残すのみ

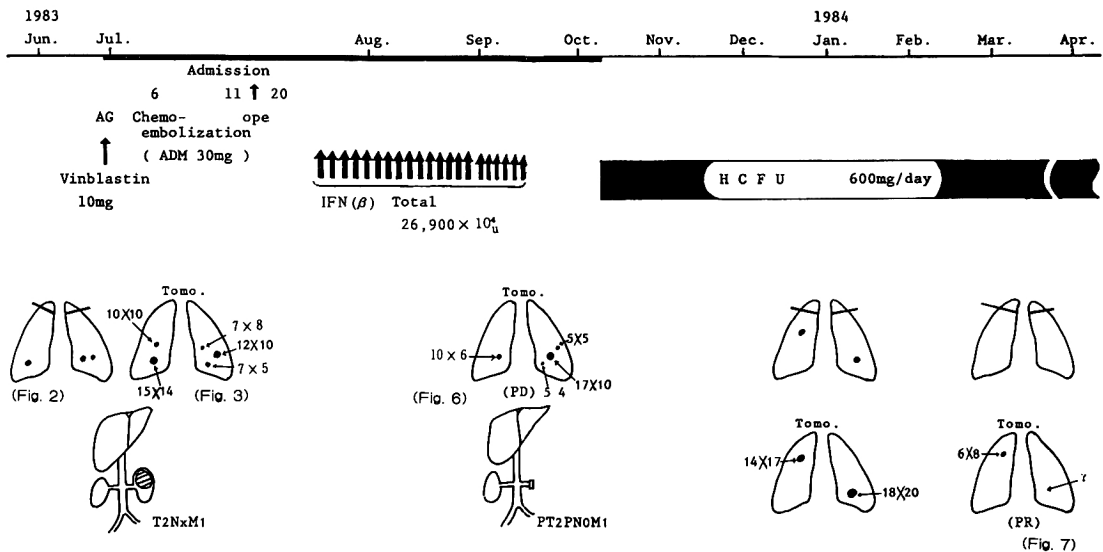


Fig. 8. Clinical course 1

遠隔転移巣は肺のみと考えられた。肺転移巣に対して術後9日目より IFN- β (human fibroblast interferon) を初回投与量100万単位/日から最大量3,000万単位/日まで漸増し、週3回点滴静注で総量26,900万単位を約2カ月間で投与した。

IFN 1クール終了後の胸部断層写真 (Fig. 6) では右肺野の nodular shadow 1コは消失し、左肺野でも1コは消失したが、一部は増大しており、中肺野には 5×5 mm の新病巣が出現したため PD と判断した。

IFN 投与の自覚的副作用としては投与日の 38°C 台の発熱がみられたがインドメサシン坐薬で軽快した。また、WBC や Plt の減少は軽度で正常範囲内であった。

IFN は総量26,900万単位で終了し、カルモフル

600 mg/day 投与にて外来で経過観察とした。

1984年1月の胸部写真では左右肺野に1コずつの coin lesion を認めた。4月の胸部単純写真では腫瘍陰影はほとんど判別できなくなり、断層写真 (Fig. 7) で右中肺野に 6×8 mm の腫瘍陰影を残すのみとなった (Fig. 8)。

その後もカルモフル 600 mg/day の投与を続けていたが、7月には右中肺野の腫瘍増大が認められた (Fig. 9)。

そこで入院の上、8月6日より rIFN- β (recombinant interferon) 1日900万単位を5日間連続、2日休薬で4週間点滴静注した。この間カルモフル 600 mg/day を併用していたが、IFN 5日投与後白血球数2,900と減少し、カルモフル内服後の熱感増強の訴えもあり、300 mg/day に減量して投与した。

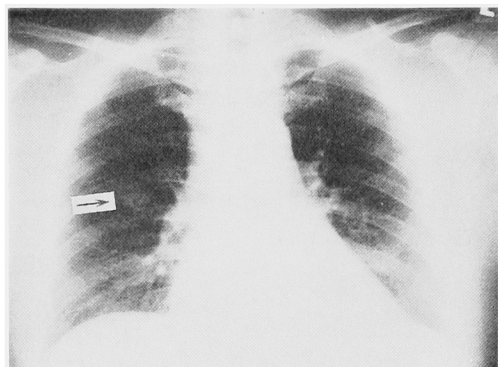


Fig. 9. 胸部単純写真 (1984.7), 右中肺野の腫瘍増大

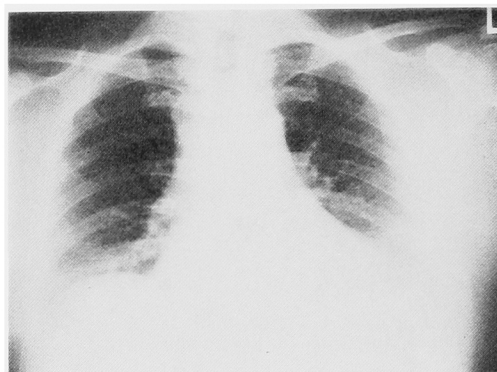


Fig. 10. 胸部単純写真 (1984.9), 腫瘍陰影認めず

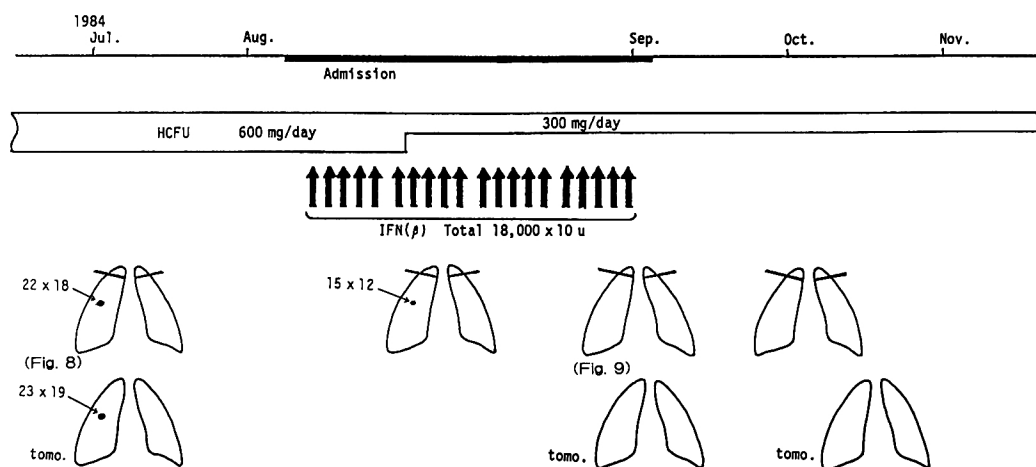


Fig. 11. Clinical course 2

IFN 4週投与後の9月1日の胸部単純写真 (Fig. 10) では明らかな陰影は認められず、断層写真でも腫瘍陰影は完全に消失し、CR が得られた。rIFN- β は計 18,000 万単位で終了し、再びカルモフル 300 mg/day 内服の外來観察とした (Fig. 11)。

その後自覚症状もなく、胸部写真でも再発傾向はみられなかったが、1985年5月になり腰痛が出現し、精査したところ第4腰椎の骨転移が見つかった。全身状態は徐々に悪化し、悪液質のため、11月4日死亡した。この間 CR は9カ月で、最期まで胸部写真上、肺転移巣の再燃は認めなかった。

考 察

IFN の抗腫瘍効果については1960年代にすでにいくつかの動物実験の報告がみられたが、IFN の純度の問題などがあり、本剤の効果に疑問が抱かれていた。近年、バイオテクノロジーの進歩により純粋な I

FN の大量供給が可能となり、研究は急速に発展した。Gresser ら⁵⁾により、IFN の抗腫瘍作用は、ウイルス腫瘍のみならず、化学発癌による腫瘍の増殖をも抑制すると証明された。これらにより IFN が新しい抗腫瘍剤として、特に、従来の化学療法剤に抵抗をしめす腎癌などに対して大きな期待がもたれるようになった。しかし実際、諸家の報告をみると腎癌に対する有効率は16~37%²⁻⁴⁾ と言われる。その対象は肺転移のみが望ましく、骨や脳への転移のみられる症例では有効例が少なく、原発巣が摘出されている例に有効率が高いと言われる³⁾。われわれの症例も原発巣摘出後の肺転移巣に対しては IFN が有効であったが、原発巣摘出1年10カ月後に出現した骨転移巣に対しては無効と考えられた。

われわれは当初は IFN- β (human fibroblast interferon) 単独投与で新病巣が出現したため PD と判断したが、その後のカルモフル投与中に肺病巣の

縮少, 消失をみた. これは IFN 投与中ではないので, IFN の腫瘍細胞増殖に対する直接抑制作用とは考えにくく, 宿主の免疫反応の増強による間接作用と, カルモフルンによる直接抗腫瘍効果の相乗の効果と考えられた.

再び肺病巣の増大がみられたので IFN- β (recombinant interferon) を投与し, 肺病巣の完全消失が見られ, 9 カ月の CR 期間を得られた.

IFN の *in vitro* の癌細胞の増殖抑制効果に関しては, Borden⁶⁾ や布施⁷⁾ は IFN- α に比べ β は細胞特異性がみられず, 一般的には IFN- β が α より抑制効果が強いと報告している. しかし IFN- α , β は時間依存性の cytostatic effect を有するとされており, IFN- β は *in vivo* では静注 6 時間以降には血中から IFN 力価が失われてしまい, *in vivo* における直接増殖抑制作用を期待することは困難とされている⁸⁾. 臨床的には腎細胞癌には IFN- α のみが有効と一般には認められており, IFN- β については腎細胞癌に対する有効例は Rinehart ら⁹⁾ や濱見ら¹⁰⁾ が報告しているにすぎず, 本例は CR を得た貴重な症例といえる.

結 語

肺転移巣を有する腎細胞癌に対して IFN- β とカルモフルンの併用療法にて 9 ヶ月の CR がえられた症例を報告した. さらに, IFN 療法に関して若干の文献的考察を加えた.

終わりにあたり薬剤の供給をいただいた持田製薬 (株), 協和発酵 (株) に深謝します.

文 献

- 1) 里見佳昭: 腎癌の化学療法. 臨泌 38: 457-464,

- 1984
- 2) 丸茂 健, 中村 薫, 実川正道, 村井 勝, 中藺 昌明, 田崎 寛: 進行腎細胞癌に対するインターフェロン (HLBI) 療法. 日癌治療会誌 18: 962-968, 1982
- 3) Quesada JR, Swanson DA, Trindade A and Guttermann JU: Renal cell carcinoma: antitumor effects of leukocyte interferon. Cancer Res 43: 940-947, 1983
- 4) 小野佳成, 大島伸一, 藤田民夫, 浅野晴好, 名出 頼男, 鈴木和雄, 阿曾佳郎, 有吉 寛, 福島雅典, 太田和雄: ヒトリンパ芽球インターフェロン (HLBI) の腎細胞癌への効果. 日癌治療会誌 18: 962-968, 1983
- 5) Gresser I, Maury C and Brouty-Boye D: Mechanism of the antitumor effect of interferon in mice. Nature 262: 300-302, 1972
- 6) Borden EC, Hogan TF and Voelkei JG: Comparative antiproliferative activity *in vitro* of natural interferons α and β for diploid and transformed human cell. Cancer Res 32: 4948-4953, 1982
- 7) 布施 晃: インターフェロンの細胞増殖抑制作用 蛋白・核酸・酸素. 別冊 25: 260-271, 1982
- 8) 早川正道, 長倉和彦, 中沢和子, 相川 厚, 丸茂 健: インターフェロン (IFN) の抗腫瘍効果に関する検討 (1) 尿路悪性腫瘍由来培養細胞に対する各種 IFN の直接作用的増殖抑制効果について. 日泌尿会誌 76: 734-743, 1985
- 9) Rinehart J, Neidhart J, Meyer M, Hiner C and Young D: Phase I trial of recombinant β -interferon (IFN) in metastatic renal cell carcinoma: preliminary report. ASCO Proceedings, C-873, 1985
- 10) 濱見 学, 森下真一, 郷司和男, 原田健次, 田寺 成範, 小川隆義, 井谷 淳, 岡田 聡, 守殿貞夫: 腎悪性腫瘍における IFN- β の phase I~II study. 日癌治療会誌 20: 281, 1985

(1988年4月14日受付)