

肺転移を伴う腎癌に対する α -interferon 療法中に生じた 二次性拡張型心筋症の 1 例

国家公務員等共済組合連合会稲田登戸病院泌尿器科 (医長: 寛 龍二)

蔵 尚樹, 児島 真一, 寛 龍二

国家公務員等共済組合連合会稲田登戸病院循環器内科 (医長: 藤原忠通)

横山 広行, 藤原 忠通

帝京大学医学部溝口病院泌尿器科 (主任: 横川正之教授)

後 藤 修 一

DILATED CARDIOMYOPATHY FOLLOWING ALPHA INTERFERON THERAPY TO A RENAL TUMOR WITH PULMONARY METASTASES: A CASE REPORT

Naoki Kura, Shin-ichi Kojima, Ryuji Kakehi,
Hiroyuki Yokoyama and Tadamichi Fujiwara

From the Department of Urology, and Department of Cardiology, Inadanoborito Hospital

Syuichi Gotoh

From the Department of Urology, Mizonokuchi Hospital, Teikyo University

We report a case of renal cell carcinoma with pulmonary metastases treated with recombinant alpha interferon and subsequently presenting as congestive heart failure due to a dilated cardiomyopathy.

A 66-year-old man presented himself to the department of internal medicine at our hospital with a complaint of persistent cough with sputum on August 27, 1988. Ultrasonogram, computed tomography and angiography showed a right renal cell carcinoma and chest x-ray films disclosed bilateral multiple nodular shadows, probably representing metastases of the renal tumor. After being transferred to our department, the patient underwent the ligation of the right renal artery and vein and the postoperative treatment with recombinant alpha interferon, achieving a complete response for pulmonary metastases and a partial response for the primary region.

On February 14, 1990 the patient was admitted to our hospital with a complaint of dyspnea to be diagnosed as congestive heart failure due to dilated cardiomyopathy. The interferon therapy was suspected to have caused the heart disease, and four months after discontinuation of interferon therapy the heart failure symptoms had improved, but hypokinesis of the cardiac wall still persisted.

To our knowledge, this may be the first case of alpha interferon-related cardiomyopathy in Japan.

(Acta Urol. Jpn. 38: 1051-1054, 1992)

Key words: Metastatic renal cell carcinoma, Alpha interferon, Side effect, Dilated cardiomyopathy

緒 言

腎癌は手術以外に有効な治療法の少ない疾患であり、初診時すでに遠隔転移を有することも稀ではない。一方、腎癌治療薬としてのインターフェロン (以

下 IFN) の有効性や副作用についてはすでに数多くの報告がみられる。今回われわれは、肺転移を有する腎癌に腎動静脈結紮と α -IFN による治療を行ったところ、肺転移の消失をみたものの、IFN 投与が誘因となったと思われる心筋症を生じた 1 例を経験した

ので報告する。

症 例

66歳、男性。既往歴に胸膜炎(12歳)、35歳頃より糖尿病を指摘されているが特別な治療は行っていない。1988年8月治療抵抗性の咳嗽、喀痰を主訴に当院内科を受診、胸部レ線で両側多発性結節性陰影、腹部エコーで右腎に腫瘤を認め、同9月1日泌尿器科転科となった。入院時検査では、血圧120/70 mmHg、空腹時血糖値157 mg/dl、血沈の高度促進、軽度の貧血、 γ -GTP および α -2 グロブリンの軽度上昇がみられた。心電図に異常はみられなかった。腹部CTでは右腎上極に径15×12×13 cmの腫瘤が認められた(Fig. 1A)。腎動脈造影では右腎上部に中心部 hypovascular で周辺部に異常血管の増生を伴う腫瘍が造影された。以上の結果から肺転移を伴う右腎癌の診断で、1988年9月12日手術を行った。全麻下、腹部正中切開で後腹膜腔に達し、まず腎基部の剝離を試みたが、腫瘍が大きく腎基部に突出し、周囲との癒着と異常血管からと思われる出血がはなはだしく腎摘出を断念、右腎動静脈の結紮のみで手術を終了した。10月6

日より IFN- α 2a 300万U/連日投与(筋注)を開始し、同27日からは600万U/週3回投与に変更した。IFN投与開始後数日は38°C前後の発熱がみられ、インダシン坐薬を使用した。以後は平熱となり、2週目以降坐薬の使用は中止した。発熱以外に目立った初期副作用は見られなかった。11月6日退院し、以後は外来通院でIFN投与を継続、同時に糖尿病の経過観察を当院内科で行った。11月19日の胸部断層撮影では肺野の結節状陰影は消失していた。また1989年8月のCTでは腫瘍径は6×6.5×5 cmまで縮小した(Fig. 1B)。血糖値はおおむね110~170 mg/dlで推移し、ほぼ食事療法のみでコントロールされていた。

1990年2月(IFN投与開始72週後)、呼吸困難が出現し内科を受診、血圧160/90 mmHg、末梢静脈圧160 mmH₂O、胸部レ線でCTR 55.2%、胸水貯留、肺うっ血があり(Fig. 2A)、また心電図で高度の左室肥大・左房負荷を認めたため(Fig. 2B)、うっ血性心不全の診断で入院となった。入院後行った心エコーでは左室拡張終期内径56 mm(正常値46±4 mm以下)と左室の拡張を認め、駆出率18.1%(同35%以上)と高度の低収縮を示したが心筋の菲薄化は認めなかった(Fig. 3)。心臓カテーテル検査では冠動脈に狭窄などはなく、左室の広汎な低収縮がみられた。左室内膜、心筋生検では非特異的な軽度の心筋肥大と心内膜の肥厚を認めた。以上より拡張型心筋症と診断された。臨床経過および各検査結果から、心筋症の発症にIFNが関与したと考えIFNの投与を中止するとともに、利尿剤、強心剤などで治療したところ、同6月までには左室肥大や肺うっ血の所見はほぼ改善した。しかし心エコーでは依然として左室低収縮は持続している。IFNは以後中止したままであるが、これまでのところ原発巣の増大や、新たな転移の出現はみられていない。

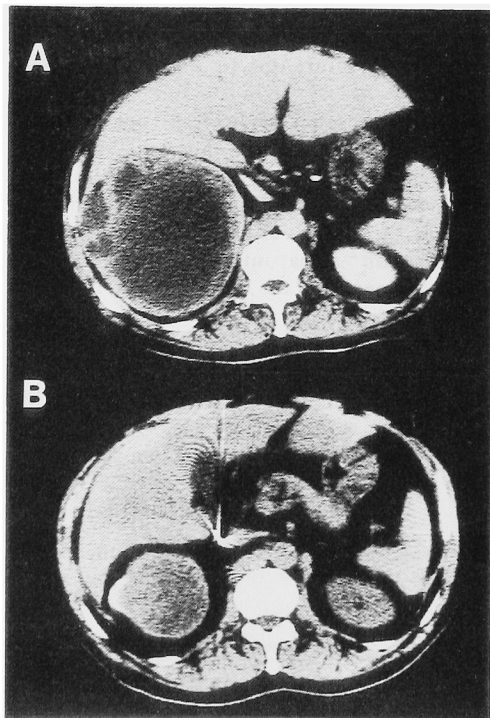


Fig. 1. A: 術前腹部CT。右腎上極に腫瘤を認める。B: IFN投与後の腹部CT。腫瘍の著明な縮小を認めた。

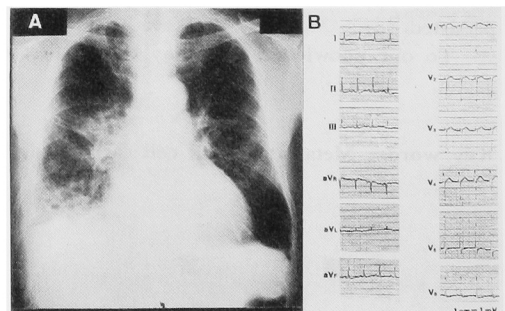


Fig. 2. A: うっ血性心不全発症時の胸部レ線像。心拡大と両側胸水を認める。B: 同心電図。高度の左室肥大と左房負荷を認める。

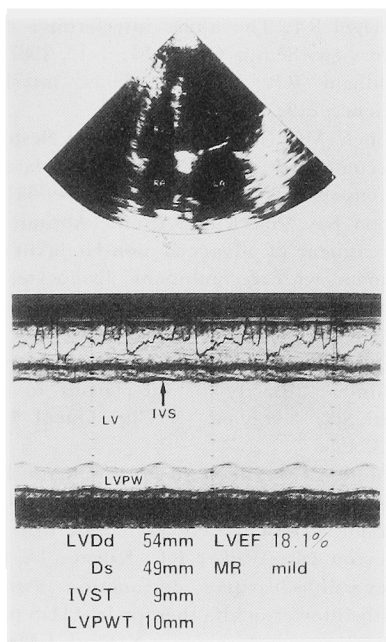


Fig. 3. 心エコー図。左室の拡張, 低収縮, 軽度の僧帽弁閉鎖不全を示したが心筋の菲薄化は認めなかった。

考 察

腎癌およびその転移巣に対する α -IFNの治療効果については、すでに多くの検討が行われており、有効率17%前後といわれている^{1,2)}。転移巣では肺に最も有効で、特に原発巣が摘除されている症例に効果が高いとの報告もある³⁾。本症例では原発腫瘍、肺病巣ともに組織学的診断は行っていないが、画像診断で右腎癌およびその肺転移と診断し、術後 α -IFNを使用した。その結果、投与6週後に肺転移は消失、原発巣に対しても投与23週目の1989年3月にはpartial responseをうる事ができた。ただし、腎動静脈の結紮も行っており、IFNがどの程度有効であったかは判断しえない。

IFNの心毒性についてはわが国では報告が少ないが⁴⁾、Kirkwood⁵⁾はIFN投与患者の5%、Spiegel⁶⁾は同じく12%に何らかの心血管系の副作用がみられたとしている。その大部分は投与初期における一過性の頻脈、血圧低下または上昇、不整脈などであり、重篤なものは稀とされている⁷⁾。しかしCohenら⁸⁾は腎細胞癌にIFNを投与したところ、投与開始6日目に拡張型心筋症を発症し、死亡した症例を報告している。またFoonら⁹⁾は冠動脈疾患の既往のある非ホジキンリンパ腫の患者において、 α -IFNの初回投与直

後に致死的な心筋梗塞を起こした例を報告している。Quesadaら¹⁰⁾によれば、IFNの初期投与時の急性作用として急激な発熱反応があるが、その際患者の心予備能が一時的に低下し、急速にうっ血性心不全を生ずる危険があるという。またIFNが冠動脈にspasmを起こし、心筋の虚血状態を引き起こす可能性も指摘されている¹¹⁾。一方、長期投与例ではDeytonら¹²⁾が、エイズによるカポジ肉腫に対しIFNを11~103週にわたって投与したところ、二次性の心筋症を発現した3症例を報告している。

IFNの心筋におよぼす作用については、Lanpidisら¹³⁾が、in vitroでIFNが心筋線維の応答性を変化させたが細胞形態に変化はみられなかったと報告している。またZbindenら¹⁴⁾は、ratに対する大量の α -IFNの投与がさまざまなタイプの不整脈を引き起こしたが、時間経過などから考えてこれはIFNの心筋への直接作用ではなく、免疫反応の可能性が強いとしている。一方Blalockら¹⁴⁾は、in vitroでrat心筋細胞の拍動がIFNのdose-dependentで増加したとし、IFNの直接心毒性の可能性を示唆している。しかし実際の临床上、IFNが心筋にいかなる作用をおよぼすかについては、はっきりしたことはほとんど判っていない。本症例では、心筋症の発症までIFNを72週間投与していたが、IFN投与前には心疾患の既往がなく、他に心毒性を有する薬剤の投与もなく、IFN投与後心不全が発症し、投与中止後軽快したこと、心エコー、心臓カテーテル検査、心筋生検の結果が非特異的心筋疾患の所見を示し、心不全を起こす特異的疾患が見出せなかったことから、IFN投与を誘因とする二次性の拡張型心筋症と考えた。しかしその発症機序が、IFNによる直接的な心筋抑制作用なのか、あるいは何らかの免疫機構や何らかの物質が関与した間接的なものかは明らかではない。また本症例では基礎疾患として糖尿病があったが、心筋症の発症までのコントロールは比較的良く、臨床経過を見るかぎり、IFNが特に糖尿病を悪化させた形跡はない。しかし経過の長い糖尿病は、コントロールの良悪にかかわらず、稀に心筋症を併発することが知られている。本症例では、心筋症の発症が比較的急激であったことなどの臨床経過からみて、糖尿病単独で心筋症を引き起こしたとは考えにくい、IFNまたはその免疫増強作用が糖尿病になんらかの影響をおよぼした可能性は否定できない。また腎癌とのかかわりについても不明である。

IFNは心毒性の他にさまざまな副作用が見られるが、いずれも一過性で可逆的であり、比較的軽微なも

のと考えられることが多い、しかし IFN の薬理作用についてはなお未解明の部分も残されている。心毒性は予後を直接左右する可能性を秘めており、特に初回投与直後および長期大量投与時、心疾患既往歴者、糖尿病など全身性の基礎疾患を有する例、高齢者あるいは PS の悪い例、doxorubicin のような心毒性を有する薬剤との併用時などには注意が必要と思われる。

本論文の要旨は第 477 回日本泌尿器科学会東京地方会で発表した。

文 献

- 1) Umeda T and Niiijima T: Phase II study of alpha interferon on renal cell carcinoma. *Cancer* **58**: 1231-1235, 1986
- 2) Muss HB: Interferon therapy of metastatic renal cell carcinoma. *Semin Surg Oncol* **4**: 199-203, 1988
- 3) Quesada JR, Swanson DA and Gutterman JU: Phase II study of interferon alpha in metastatic renal cell carcinoma: A progress report. *J Clin Oncol* **3**: 1086-1092, 1985
- 4) 薄井紀子, 小川一誠, 稲垣治郎, ほか: 各種進行悪性腫瘍に対する Human Lymphoblastoid Interferon の臨床研究. *癌と化療* **10**: 2324-2329, 1983
- 5) Kirkwood JM and Ernstoff MS: Interferon in the treatment of human cancer. *J Clin Oncol* **2**: 336-352, 1984
- 6) Spiegel RJ: The alpha interferons: clinical overview. *Semin Oncol* **14**: 1-12, 1987
- 7) Oldham RR: Toxic effects interferon. *Science* **219**: 902, 1982
- 8) Cohen MC, Huberman MS and Nesto RW: Recombinant alpha 2 interferon-related cardiomyopathy. *Am J Med* **85**: 549-551, 1988
- 9) Foon KA, Sherwin SA and Abrams PG: Treatment of advanced non-Hodgkin's lymphoma with recombinant leukocyte alpha interferon. *N Engl J Med* **311**: 1148-1152, 1984
- 10) Quesada JR, Talpaz M, Rios A, et al.: Clinical toxicity of interferons in cancer patients: A review. *J Clin Oncol* **4**: 234-243, 1986
- 11) Zbinden G: Effects of recombinant human alpha-interferon in a rodent cardiotoxicity model. *Toxicol Lett* **50**: 25-35, 1990
- 12) Deyton LR, Walker RE, Kovacs JA, et al.: Reversible cardiac dysfunction associated with interferon alfa therapy in AIDS patients with Kaposi's sarcoma. *N Engl J Med* **321**: 1246-1249, 1989
- 13) Lampidis TJ and Brouty-Bote D: Interferon inhibits cardiac cell function in vitro. *Proc Soc Exp Biol Med* **166**: 181-185, 1981
- 14) Blalock JD and Stanton JD: Common pathways of interferon and hormonal action. *Nature* **283**: 406-408, 1980

(Received on January 61, 1992)
(Accepted on April 20, 1992)