

腎癌手術後に出現した多臓器転移に対し天然型 インターフェロン α が著効した症例

平野 篤志¹, 藤田 高史¹, 木村 亨¹, 加藤 真史¹
辻 克和¹, 絹川 常郎¹, 野尻 佳克²

¹社会保険中京病院泌尿器科, ²国立長寿医療センター泌尿器科

PROLONGED COMPLETE REMISSION OF MULTIPLE ORGAN METASTASES AFTER RADICAL NEPHRECTOMY INDUCED BY INTERFERON-ALPHA THERAPY: A CASE REPORT

Atsushi HIRANO¹, Takashi FUJITA¹, Toru KIMURA¹, Masashi KATOH¹,
Yoshikazu TSUJI¹, Tsuneo KINUKAWA¹ and Yoshikatsu NOJIRI²

¹The Department of Urology, Shakaihoken Chukyo Hospital

²The Department of Urology, National hospital for Geriatric Medicine

We experienced a case of advanced renal carcinoma that showed complete remission to interferon-alpha therapy. A 76-year-old male underwent radical nephrectomy for left renal cell carcinoma (pT3b pN0 M0, stage III). Two and a half months later, chest X-ray, computed tomographic (CT) scan and ultrasonography revealed multiple lung metastases and a hepatic metastasis simultaneously. We started the intramuscular administration of natural interferon-alpha (OIF[®], 5 MIU) combined with cimetidine everyday. It caused leukopenia, a possible side-effect of interferon-alpha. We reduced the dose to three times a week. The lung metastases and hepatic metastases disappeared after 5 and 12 months, respectively. After we reduced the dose to once a week, there was no evidence of disease for 21 months.

(Hinyokika Kiyo 52 : 941-945, 2006)

Key words : Renal cell carcinoma, Metastasis, Interferon therapy, Cimetidine, Complete remission

緒 言

インターフェロンは進行性腎細胞癌の補助療法として広く使用されるが、奏効率は15%程度と低く、完全寛解が得られる事や効果が持続する事は稀とされている。また転移巣が肺やリンパ節の場合は比較的奏効しやすく、骨や肝などではほとんど奏効しないとされて

おり、岡根谷ら¹⁾のように肺と肝への転移巣を有する症例での完全寛解例はきわめて稀といえる。今回腎癌術後、早期に肺および肝に転移巣が出現したが、インターフェロン投与により完全寛解が得られ、その後も2年以上持続している症例を経験した。

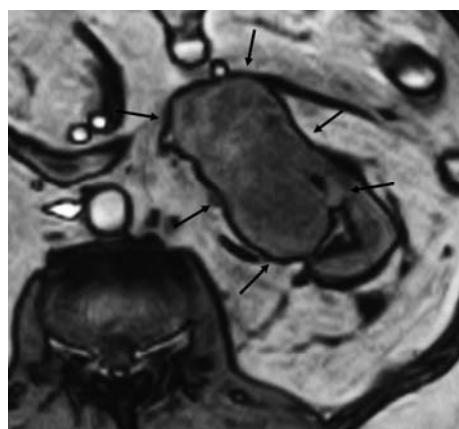


Fig. 1. MRI showed left renal tumor with intravenous thrombus at the distal half of left renal vein.

症 例

患者：76歳，男性

主訴：健診で左腎腫瘍指摘，自覚症状なし

家族歴：特記すべきことなし

既往歴：高血圧，狭心症

現病歴：2002年4月12日，健診での腹部超音波検査にて左腎腫瘍を指摘され，当院を受診した。

入院時現症：身長 161 cm，体重 79 kg，血圧 143/73 mmHg，腹部理学的所見に異常なし。

入院時血液生化学検査所見：Hb 14.7 g/dl，WBC

6,000/ μ l，Cr 1.05 mg/dl，Ca 9.1 mg/dl，TP 7.5 g/dl，CRP 1.30 mg/dl，GOT 35 IU/l，GOT 54 IU/l，LDH 221 IU/l，IAP 560 μ g/ml，NSE 7.1 ng/ml。

腹部 CT：左腎中極内側に 80×45×45 mm の全体に hypervascular，内部不整な占拠性病変を認めた。腫瘍は Gerota 筋膜直下に及ぶと考えられた。

腹部 MRI：CT と同部位に腫瘍を認め，また腎静脈遠位側 1/2 に腫瘍栓を強く疑う血管内病変を認めた (Fig. 1)。

胸部 CT，骨シンチ：転移像を認めず。

以上より，左腎腫瘍，T3b N0 M0，stage III と診

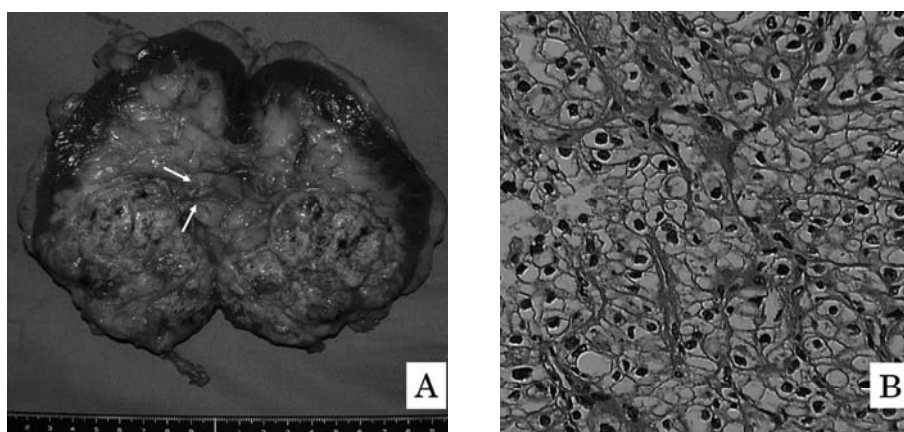
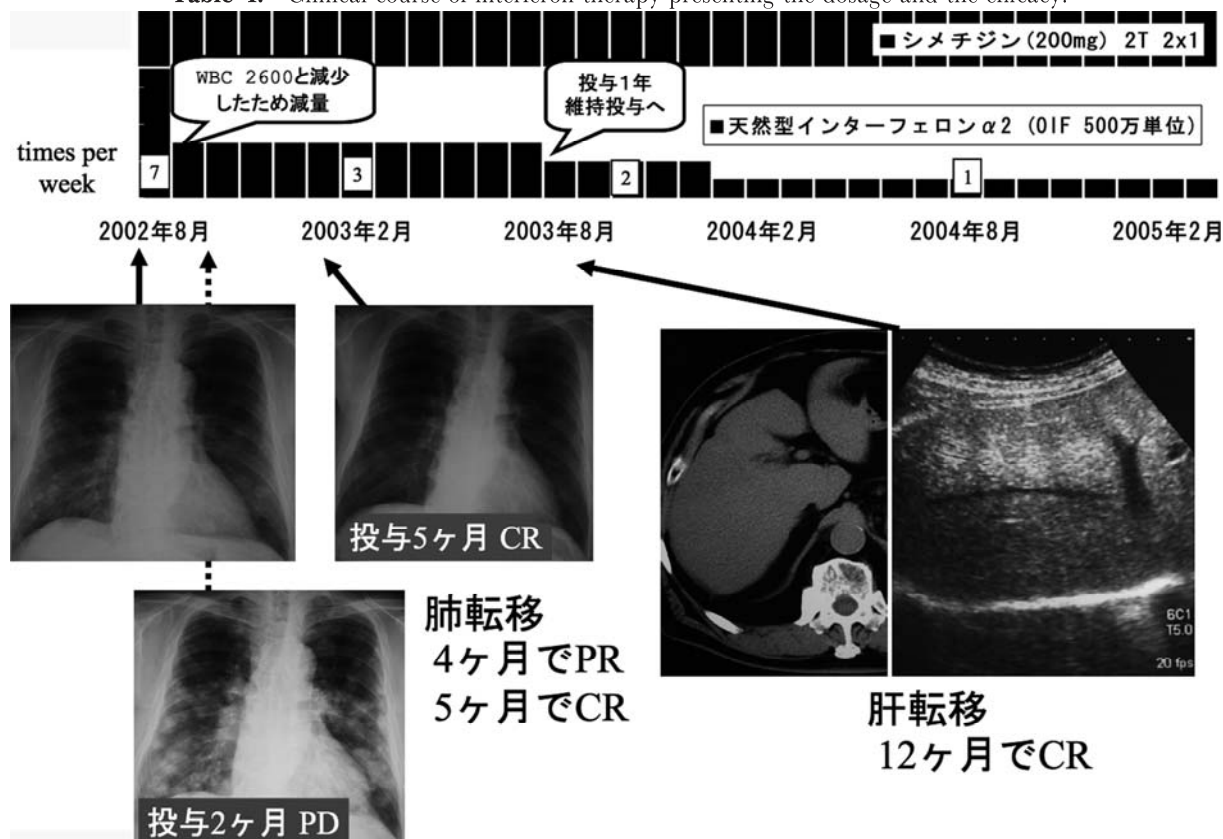


Fig. 2. (A) The tumor was 75×65×45 mm in diameter and had thrombus in renal vein. (B) Histopathological findings revealed renal cell carcinoma, alveolar type, clear cell subtype (HE stain, ×200).

Table 1. Clinical course of interferon therapy presenting the dosage and the efficacy.



断, 2002年5月23日上腹部横切開開腹により根治的左腎摘出術を施行した. 出血量 1,222 ml, 手術時間260分.

摘出標本 (Fig. 2A): 75×65×45 mm の黄色の腫瘍を認めた. また腎静脈内に腫瘍塞栓を認めた.

病理組織学的所見 (Fig. 2B): 腫瘍は被膜周囲の脂肪組織内に浸潤を認めた. Renal cell carcinoma, alveolar type, clear cell subtype, G2, INF β , pV1b, pT3bpN0M0, stage III であった.

当施設での同ステージの疾患特異5年生存率はほぼ50%であり, 進行癌であるが, 高齢であることと患者希望により, 術後補助療法は行わなかった.

術後経過 (Table 1): 2002年8月6日胸部レントゲン写真, 胸部 CT で肺両葉に多数の腫瘍影を認め (Fig. 3), また腹部 CT 検査では肝右葉に low density area があり (Fig. 4A), 超音波検査で巨大な腫瘍を確認した (Fig. 4B). 多発肺転移, 肝転移と診断し, 同10日より天然型インターフェロン α (OIF[®]) 500万単位を連日投与開始. H2 ブロッカー (シメチジン, タ

ガメット[®] 200 mg×2/日) も併用した. インターフェロンの副作用と考えられる白血球減少があり, 投与12日目より週3回に減量し維持投与した.

投与3カ月の同年11月まで胸部レントゲン写真では, 腫瘍の数, 径とも増悪していた. 投与4カ月の同年12月3日の胸部レントゲン写真では, 肺転移巣の縮小を認めた. 投与5カ月になる2003年1月の胸部 CT では肺転移巣の消失 (Fig. 5), 同1年になる8月の腹部 CT (Fig. 6A), 腹部超音波検査 (Fig. 6B) で肝転移巣も消失し, 画像上完全寛解が得られた. 経過観察中の合併症としてグレード3 (GOT 175 IU/l, GPT 274 IU/l) の肝機能障害を認め, 完全寛解が得られたところで週2回に減量した.

投与開始後1年5カ月经過したところで, 週1回投与に減量, さらに21カ月经過したが現在再発徴候を認めていない.

考 察

進行性腎癌および術後再発例に対してインターフェ

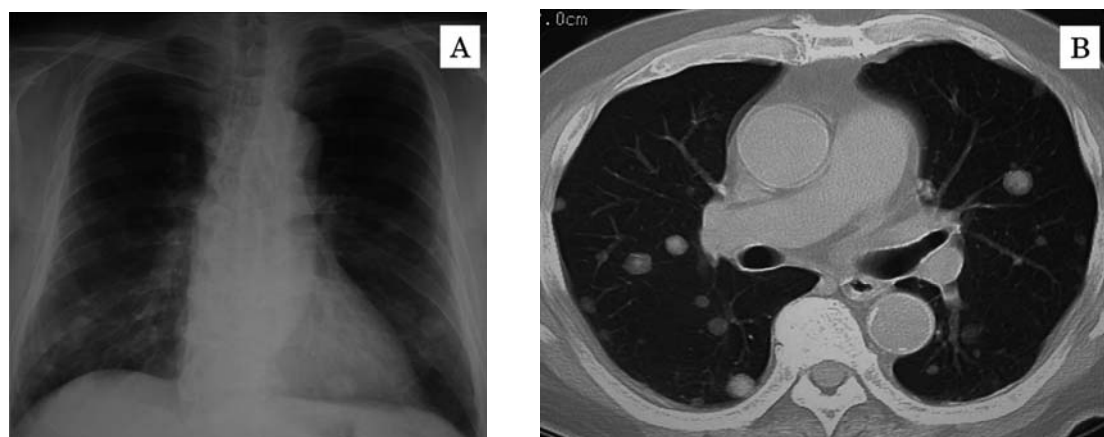


Fig. 3. Chest X-ray (A) and CT scan (B) showed multiple lung metastases (3 months after operation).

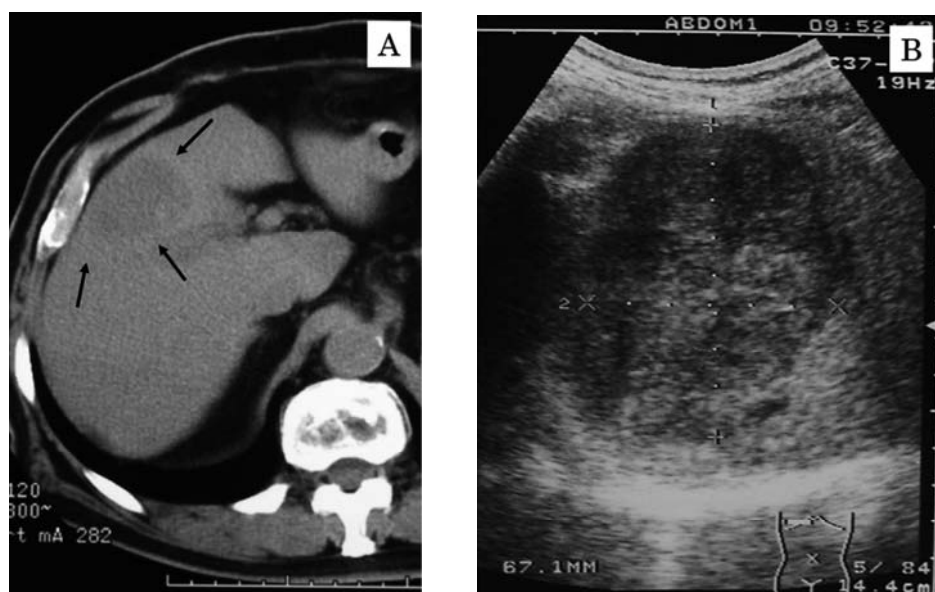


Fig. 4. Abdominal CT (A) scan and ultrasonography (B) showed hepatic metastasis.

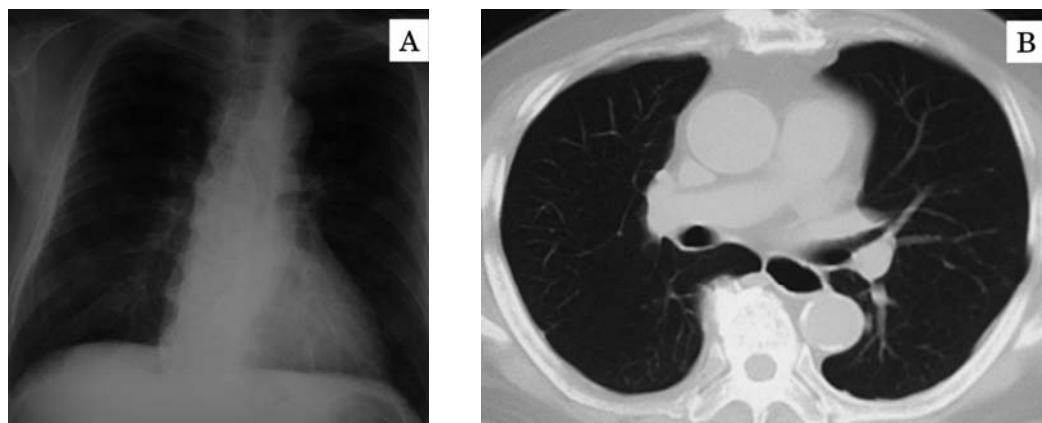


Fig. 5. After 5 months administration of interferon-alpha, chest CT scan showed complete remission of lung metastases.

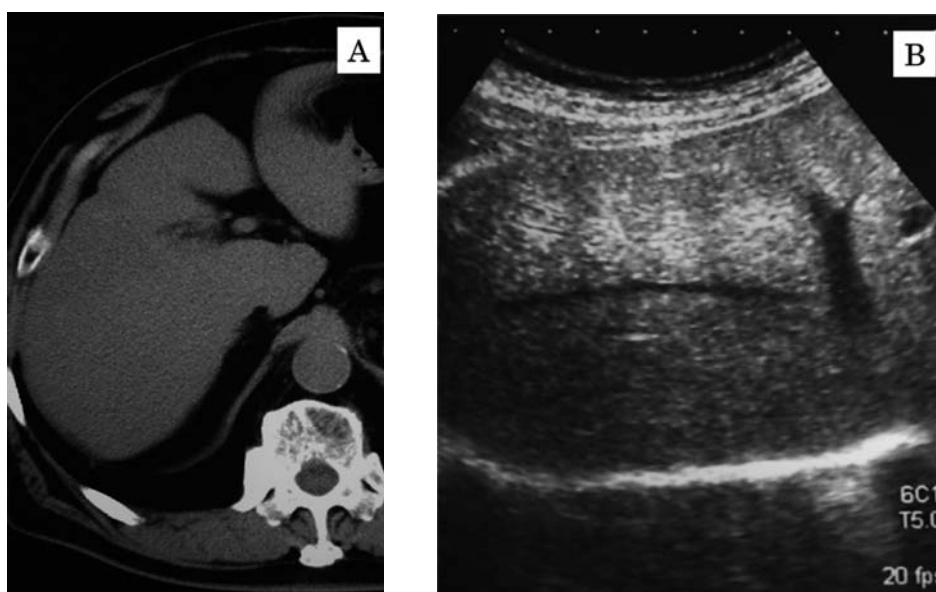


Fig. 6. Hepatic metastasis disappeared after 1 year administration.

ロンが使用されるが、その奏効率は15～20%と低く、完全寛解が得られることや、効果が持続することは稀とされている。自験例では、多臓器転移に対しインターフェロンを開始し、完全寛解が26カ月以上持続している。

①腎癌の予後規定因子について

患者の術前因子により、インターフェロンの奏効率が異なるとの報告がなされている。Motzer ら²⁾はインターフェロン α で治療した 463 例の進行性腎癌を retrospective に検討し、多変量解析で有意な予後規定因子を求めた。それによると危険因子は、①Karnofsky performance status < 80%, ②LDH が正常上限の1.5倍を越える。③貧血 (血清 Hb 値が正常下限未満)。④補正 Ca 値 [血清 Ca 値 - 0.707 (血清アルブミン値 - 3.4)] > 10 mg/dl。⑤最初の診断からインターフェロン治療開始までの期間が1年未満、であった。各因子の数を favorable risk (0), intermediate risk (1～2), poor risk (3～) の3グループに分

類すると、median survival はそれぞれ30, 14, 5 カ月であった。

自験例では、各因子は、①Karnofsky PS 90%, ②LDH 221 IU/l, ③Hb 14.7 g/dl, ④補正 Ca 値 9.38 mg/dl < 10 mg/dl, ⑤2.5カ月、であり分類では intermediate risk (予後規定因子1つ) であった。長期生存症例では多くが、favorable risk のグループであることを考えると、比較的高いリスクであるにもかかわらず良好な成績が得られた稀な症例であるといえる。

②シメチジンの併用について

進行腎癌に対して、インターフェロンとともにシメチジンを併用する治療が従来より行われており、自験例でもインターフェロン投与開始時から 400 mg を併用し内服している。木内ら³⁾は、併用した37例では CR 19%, PR 22%で RR 41%であったとし、条件は異なるが梅田、新島ら⁴⁾の日本でのインターフェロン単独投与に関するフェーズ2の研究での RR 18%よりかなり良かったとしている。自験例ではシメチジンの

併用による奏効率の変化がどのくらいあるのかは不明であるが, 副作用もなく, 服薬コンプライアンスも良好な薬剤であることから, 当科では他にもほとんどの症例で併用することとしている.

③投与量について

自験例ではインターフェロンの投与量は週1,500万単位で完全寛解が得られた後, 徐々に減量し, 週500万単位を21カ月継続しているが, 再発傾向を認めていない. 各インターフェロン製剤の添付文書では1回投与量は記載されているが, 頻度に関しては記載されていない. 米国の National Cancer Institute の Physician Data Query からは推奨投与量は1回600~1,500万単位を週3回とされている. 自験例でのかなり少ない投与量で維持されている理由としては, インターフェロンに含まれているサブタイプの差違が関与している可能性がある. 腎細胞癌に対するインターフェロンの抗腫瘍効果は, その細胞の種類とサブタイプとの組み合わせで異なる事が知られており, 一つの可能性として抗腫瘍効果や免疫増強効果が強いことが報告されている $\alpha 8$ を多く含んでいる OIF® の組成が自験例ではうまく作用したのではないかと推測している.

結 語

予後規定因子で比較的高いリスクの高い症例でも, インターフェロンが著効する可能性を有している. 自験例のようにきわめて進行の早い症例でも治療時期を逸することなく発見後早期に治療開始することにより, 救命することができる可能性がある.

文 献

- 1) 岡根谷利一, 村田 靖, 杵渕芳明: インターフェロンにより肺転移と肝転移が消失した腎細胞癌の1症例. 泌尿紀要 **45**: 617-619, 1999
- 2) Motzer RJ, Bacik J, Mazumdar M, et al.: Interferon- α as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol **20**: 289-296, 2002
- 3) Kinouchi T, Saiki S and Kotake T: Treatment of advanced renal cell carcinoma with a combination of human lymphoblastoid interferon- α and cimetidine. J Urol **157**: 1604-1607, 1997
- 4) Umeda R and Nijima T: Phase II study of alpha interferon on renal cell carcinoma: summary of three collaborative trials. Cancer **58**: 1231, 1986

(Received on January 26, 2006)

(Accepted on August 9, 2006)