

残存腫瘍にインターフェロンが著効を示した腎細胞癌の1例

国立熱海病院泌尿器科 (部長: 井田時雄)

志村 英俊*, 原 芳紀, 井田 時雄

A CASE REPORT OF MARKEDLY EFFECTIVE
RECOMBINANT INTERFERON THERAPY IN
RESIDUAL TUMOR OF RENAL CELL CARCINOMA

Hidetoshi Shimura, Yoshinori Hara and Tokio Ida

From the Department of Urology, Atami National Hospital

A 53-year-old man complaining of pain in his right upper abdomen was diagnosed as suffering from right renal cell carcinoma with tumor thrombus. Right nephrectomy was performed but curative operation was not possible because of the adhesion of the tumor to psoas muscle.

The residual tumor spread to the second lumbar vertebra and the patient complained of lumbago. The tumor continued to grow and the patient suffered from paraplegia even after the administration of natural interferon for 32 weeks.

The administration of 9×10^6 units of recombinant interferon alfa 2a three times a week, however, resulted in an 86.5% reduction of the tumor after 13 weeks and the patient became able to walk. The PR continued for 17 months.

(Acta Urol. Jpn. 39: 261-263, 1993)

Key words: Renal cell carcinoma, Residual tumor, Interferon therapy

緒 言

腎細胞癌の転移症例に対するインターフェロン (IFN) 療法において、肺転移の有効例は数多いが他の転移部位に対する有効例の報告は少ない。今回、われわれは腰椎浸潤をきたした手術後の残存腫瘍に、rIFN- α 2a を投与し PR がえられ、performance status が4から1になった症例を経験したので報告する。

症 例

患者: 53歳, 男性

主訴: 無症候性血尿

家族歴・既往歴: 特記すべきことなし

現病歴: 1987年5月10日、無症候性血尿出現し近医受診後当科紹介され入院となった。

入院時現症: 体格中等度、眼瞼結膜は軽度貧血様だが黄疸は認めず。胸部は理学的所見異常なし、右側腹部に小児頭大、弾性硬、表面平滑、呼吸性移動良好な腫瘤が触知された。

入院時検査所見: 末梢血にて RBC $304 \times 10^4/\text{mm}^3$, Hb 10.8 g/dl, Ht 34.0% と軽度貧血認め、生化学検査では GOT 94 U/l, GPT 103 U/l, γ -GTP 535 U/l, LAP 369 G-Ru で肝機能障害を認めたが、LDH および AIP は正常域だった。腎機能、血清電解質に異常は認めなかった。

X線検査所見: 胸部X線撮影では異常認めず。IVP では右腎杯の圧排像がみられた。腹部 CT 所見は右上極より下極にかけて内容不均一な腫瘍像がみられ、一部腸腰筋との境界も不明瞭であり、下大静脈には腫瘍血栓の存在も疑われた。

手術所見: 6月10日腹部横切開にて右腎摘出術施行。肝臓および腸管との癒着はみられなかったが、下大静脈には腫瘍血栓認め、腫瘍の一部は腸腰筋と強固に癒着しており手術による根治性はえられなかった。

病理組織結果: clear cell carcinoma, tubular type, grade II, stage IV だった。

経過: 術後より UFT 400 mg/day 投与し経過観察を行っていたが、同年12月に激しい疼痛を訴えた。腹部 CT で再発腫瘍の第2腰椎へ浸潤を認めたため、天然型インターフェロン (nIFN- α) 3×10^6 単位60日間連続投与した。腫瘍の縮小は認められなかったが、

* 現: 神奈川県立がんセンター泌尿器科

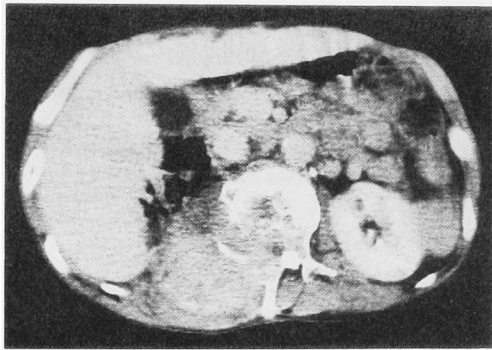


Fig. 1. The patient was given sufficient administration of nIFN- α , nevertheless the tumor size enlarged.

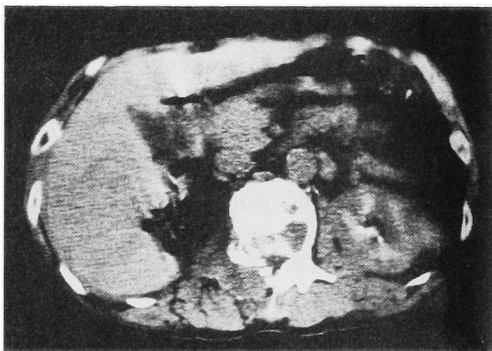


Fig. 2. The tumor size diminished after rIFN- α 2a therapy.

ブロンプトンカクテルの併用投与により疼痛は軽減したので、外来通院加療とした。その間 nIFN- α を 6×10^6 単位週 2 回 8 週間投与した。

1988年3月再び腰痛が増強したため再入院した。腹部 CT で腫瘍は一段と増大しており (Fig. 1), nIFN- α を 6×10^6 単位週 3 回に変更し、16週間投与した。その間、5月より右下肢の運動麻痺が出現し、また第2腰椎高の背部に明らかに腫瘤が触知された。7月より排尿障害と両下肢運動麻痺が出現し、いわゆる paraplegia となった。

同年8月8日より天然型 IFN を中止し、遺伝子組み替え型 IFN (rIFN- α 2a) を 9×10^6 単位を週 3 回投与に変更した。投与後5週目より下肢の運動麻痺および排尿障害の改善傾向がみられ、13週目には背部の腫瘍はまったく触れなくなり歩行可能となった。腹部 CT にて86.5%の縮小率を認め (Fig. 2), PR と判定された。PR の状態は1年5カ月間維持された。その後腫瘍は再び増大傾向を示したため、rIFN- α 2a の投与量を増加し経過観察している。

考 察

腎癌において初診時転移を持つものは約30%いるといわれており¹⁾、腎摘出術後、転移巣に対する治療法は手術療法だけでは対処しきれない場合が多い。放射線療法も効果は期待できず、過去においては有効な化学療法もなかったが、丸茂ら²⁾が腎癌に対するインターフェロン- α (IFN- α) の有効性を発表して以来、その有効率は20%前後といわれており、転移巣の治療に対し希望が持てるようになってきた。

IFN 投与により転移巣が縮小あるいは消失したという報告は数多くみられるが、Umeda ら³⁾の報告のように転移部位として、肺のみの転移例に有効例が多い傾向があるとされている。丸茂ら⁴⁾の報告では腎癌の IFN による治療効果で、骨転移34例および局所再発1例はすべて無効だったと述べている。骨転移に有効だったとする報告は数例みられる⁵⁻⁷⁾しかし、これらも疼痛の軽減に有効としていたり、単純X線像で骨形成は認められるが、骨シンチでは不変であり、腫瘍容量が減少したとする報告はみられない。本症例は残存腫瘍が腰椎浸潤をきたしたものであり、正確には骨転移ではないが、rIFN- α 2a の投与により骨浸潤部分の縮小が確認された。

IFN の抗腫瘍効果発現の機序は直接殺細胞効果と免疫を介しての、間接作用があげられている。直接作用は標的細胞表面の IFN receptor に結合することにより、増殖抑制作用が引き起こされる。間接作用はマクロファージの活性化、NK 細胞の活性化、細胞障害性T細胞の活性化を高めることによると考えられているが、明らかにされていない部分も多い。

IFN は抗原構造の違いにより α 型、 β 型、 γ 型の3種類に分けられ、腎癌に対してはおもに IFN- α が使用されている。IFN- α は多くのサブタイプを持つことが特徴であり15種以上が知られている。そして、IFN- α は生成方法の違いにより天然型 IFN (nIFN) と遺伝子組み換え型 IFN (rIFN) があり、nIFN には多くのサブタイプが含まれているが、rIFN は一つのサブタイプしか持たない。各サブタイプ間には抗ウイルス活性や細胞増殖抑制活性の違いがあることが確認されており、IFN の投与により IFN に対する中和抗体が産生されてくることから、多くのサブタイプを有する nIFN の方が臨床的に有利ではないかと想像される⁸⁾。

Quesada ら⁹⁾は rIFN- α 2a に対する中和抗体の出現についての臨床的意義は明瞭ではないが、転移を持つ腎癌患者に rIFN- α 2a を投与し奏功した12例のう

ち、抗体陽性となった7例全例に抗体出現とともに再発がみられたとしており、再発との関連を述べている。Wussow ら¹⁰⁾は白血病患者に rIFN- α 2a を投与し、最初効果の認められた患者のうち再発をみたのは抗体陽性例であり、この患者に nIFN- α を投与すると効果があつたと述べている。これは IFN の細胞増殖抑制活性の違いや、nIFN- α はサブタイプを多数持ち、抗体が出現しにくいことにより効果があつたと思われる。

IFN の投与から効果の出現までの期間は大部分が3~8週である。下山ら¹¹⁾の報告では、IFN の殺細胞作用は有効濃度が長時間維持される必要があるとしている。本症例では nIFN- α の投与を32週間行ったが効果はえられず、rIFN- α 2a に変更し残存腫瘍は縮小した。われわれが調べえたかぎりでは腎癌において、IFN を変更したことにより効果がみられたとしている報告例はない。中和抗体の測定は行っていないが、本症例では nIFN- α 投与初期より効果はみられていないことから、中和抗体の出現により効果がみられなかったのではなく、腫瘍細胞表面の receptor に対する結合が rIFN- α 2a に適していたことおよび、rIFN- α 2a の細胞増殖抑制活性がこの腫瘍に対し、適していたことなどが効果が一因ではないかと思われる。

腎癌の転移巣に対する治療は主として IFN- α の投与が第一選択となるが、これが無効の場合他の抗癌剤との併用、IFN- γ との併用、可能であれば手術療法などの処置がとられる。しかし rIFN- α が投与され奏効した後、増悪した場合は中和抗体の出現を考え nIFN- α に変更することや、nIFN- α を投与し効果がみられない場合も rIFN- α に変更することを考慮すべきであると思われる。

結 語

手術療法での残存腫瘍が腰椎浸潤をきたした腎細胞

癌に対し、rIFN- α 療法が有効であった症例を経験したので若干の文献的考察を加え報告した。

文 献

- 1) 里見佳昭: インターフェロンと腎癌. *Pharm Med* 5: 123-128, 1989
- 2) 丸茂 健, 中村 薫, 実川正道, ほか: 進行腎細胞癌に対するインターフェロン (HLBI) 療法. *日癌治* 17: 1631, 1982
- 3) Umeda T and Niiijima T: Phase II Study of alpha Interferon on renal cell carcinoma. *Cancer* 58: 1231-1235, 1986
- 4) 丸茂 健: インターフェロンの臨床応用. *Prog Med* 8: 2323-2326, 1988
- 5) 田中純二, 滝田 徹, 村瀬達良, ほか: インターフェロンが著効を示した脳, 右上腕骨, 肺転移を有する腎癌の1例. *泌尿紀要* 32: 241-248, 1986
- 6) 中藺昌明, 沢澤康男, 萩原正通: 腎細胞癌の骨転移に対する治療と成績. *癌の臨床* 36: 810-814, 1990
- 7) 浅野昌育, 佐藤啓二, 田中純二, ほか: インターフェロン- α 2 が有効であった腎癌骨転移例の1例. *整形外科* 39: 546-550, 1988
- 8) 今西二郎: 天然型インターフェロン- α のサブタイプ. *薬の知識* 40: 3-8, 1989
- 9) Quesada JR, Rios A, Swanson D, et al.: Antitumor activity of recombinant derived interferon alpha in metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 3: 1522-1528, 1985
- 10) Wussow PV, Pralle H, Hochkeppel HK, et al.: Effective natural interferon- α therapy in recombinant interferon- α -resistant patients with hairy cell leukemia. *Blood* 78: 38-43, 1991
- 11) 下山正徳, 山田 尚, 北原武志, ほか: インターフェロンによる直接作用的抗腫瘍活性と臨床治験. *癌の臨床* 29: 589-597, 1983

(Received on October 14, 1992)

(Accepted on December 1, 1992)

(迅速掲載)