

インターロイキン-2 (IL-2) の奏功した インターフェロン- α (IFN- α) 抵抗性腎細胞癌の1例

小堀 豪*, 山田 仁, 東 義人
医仁会武田総合病院泌尿器科

A CASE OF INTERFERON-ALPHA-RESISTANT RENAL CELL CARCINOMA RESPONDING TO INTERLEUKIN-2 THERAPY

Go KOBORI, Hitosi YAMADA and Yoshito HIGASHI
The Department of Urology, Ijinnkai Takeda General Hospital

A 71-year-old woman was admitted with fever up and weight loss. Abdominal computed tomography (CT) revealed right renal tumor 7 cm in diameter and inferior vena caval thrombus and multiple lymph node metastases and lung metastases. Transabdominal right nephrectomy and thrombectomy was performed and pathological examination was renal cell carcinoma (clear cell carcinoma, G3, INF β , v (+), pT3b, pN2) with adrenal invasion and lymph node metastases. She received 600×10^4 IU/day of interferon alpha (IFN- α) intramuscularly 3 times a week for 16 weeks from the 20th post-operative day. The disease showed progression and liver metastases 5 cm in diameter appeared. Then she received 140×10^4 JRU/day of IL-2 (div) 5 times a week for 4 weeks. CT showed a complete response on lung metastases and lymph node metastases and marked decrease of liver metastases after the first course of IL-2. After the second course, the liver mass remained 2 cm in diameter and then radiofrequency ablation (RFA) under CT was performed. CT after RFA showed a low density area at the liver tumor without enhancement. About five years after the operation, she is alive without evidence of disease.

(Hinyokika Kiyo 54 : 657-659, 2008)

Key words : Metastatic renal cell carcinoma, Interleukin-2

緒 言

インターロイキン-2 (以下 IL-2) は、進行性腎細胞癌に対し効果の認められている数少ない薬剤の1つである。本邦では皮下投与が保険上で認められておらず、薬剤の連日投与が患者の負担になること、奏効率に比して非常に高額であることなどの理由で選択されない場合がある。今回われわれはインターフェロン- α (以下 IFN- α) が無効であったが IL-2 が著効を示した転移性腎細胞癌の1例を経験したので報告する。

症 例

患者 : 71歳, 女性

既往歴 : 特記すべきものなし

現病歴 : 2001年6月ごろより約 10 kg の体重減少, 12月より発熱を来した近医を受診。CT にて右腎細胞癌, 下大静脈腫瘍塞栓, リンパ節転移, 肺転移を認めたため当科紹介入院となる。

入院時現症 : 身長 149 cm, 体重 49 kg, 体温 38.7°C,

BP 136/82 mmHg, HR 78/min

右側腹部に石様硬の可動性のない腫瘤を触知, performance status 0

血液生化学検査 : WBC 9,100/ μ l, Hb 8.8 g/dl, Ht 27.0%, Plt 11.1万/ μ l, CRP 17.72 mg/dl

腹部 CT : 右腎の腫瘍は長径 7 cm。浸潤性に発育しており, 横隔膜以下の下大静脈内に腫瘍塞栓および多数の腎門部, 傍大動脈リンパ節転移を認めた (Fig.



Fig. 1. Abdominal computed tomography (CT) revealed right renal tumor and inferior vena caval thrombus.

* 現 : 浜松労災病院泌尿器科

1).

胸部 CT：両側肺野に多数の小転移巣を認め気管分岐部，肺門部などの縦隔リンパ節転移を認めた。

入院後経過：腎細胞癌 T3bN2M1 の診断のもと 2001年12月（初診日より4日目）経腹的右腎摘除術，腫瘍塞栓摘除術，リンパ節郭清術施行。術中超音波にて腫瘍塞栓は横隔膜より下部であったため IVC をクランプして摘出した。手術時間は5時間30分，出血量 1,300 ml であった。

摘出標本：腫瘍の断面は黄白色調，内部に出血を伴っていた。

病理所見：異型性の強い大型の核を有する淡明細胞が，胞巣構造を形成しており，副腎および腎周囲脂肪への浸潤を認めた。

以上より clear cell carcinoma, G3, INF β , v (+), pT3b, pN2 の診断を得た (Fig. 2)。

術後経過：術後 (POD) 20日目に IFN- α 療法 (300万単位，3回/W) を開始し退院となるが3カ月目の CT にて新たに径 5 cm の肝転移巣が出現 (Fig. 3)。肺転移巣も不変であったため，IFN- α 療法無効と判断し，IL-2 療法 (140万単位/day，5回/W，4W) に変更したところ肝転移巣は径 2 cm まで著明に縮小，肺転移巣，縦隔リンパ節転移巣は消失した。

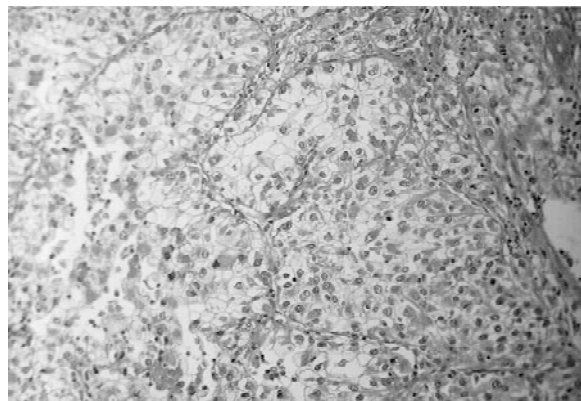


Fig. 2. Microscopic appearance of the renal tumor (HE stain).



Fig. 3. CT showed liver metastasis 3 months after IFN- α therapy for 4 months.



Fig. 4. CT after RFA showed low density area at the liver tumor without enhancement.

IL-2 療法 2 コース目を追加したが，肝転移巣は残存したため，CT ガイド下にラジオ波凝固術 (radio-frequency ablation: RFA) を施行した。RFA 後，肝腫瘍は低濃度で造影されなくなり (Fig. 4)，術後5年経過した現在再発転移を認めていない。

考 察

転移性腎細胞癌に対する免疫療法の奏効率を見ると，IFN- α と IL-2 はほぼ同等であるとされている¹⁾。本邦では皮下投与が認められているのは IFN- α のみであり，外来治療が容易であることから第一選択として IFN- α が用いられることが多い。

IFN- α は，マクロファージやナチュラルキラー (natural killer: NK) 細胞を活性化するという自己免疫の賦活化作用に加え，腫瘍細胞に対して DNA の合成阻害や蛋白の合成阻害，mRNA の分解促進，癌遺伝子発現の抑制，MHC クラス I 分子の発現促進などの直接作用を有する²⁾。

これに対し IL-2 は直接作用を有さず，マクロファージや NK 細胞を活性化するとともに細胞障害性 T リンパ球 (cytotoxic T lymphocyte: CTL) やリンホカイン活性化キラー細胞 (lymphokine activated killer cell: LAK cell) を誘導，活性化する^{2, 3)}。この LAK 細胞は NK 細胞抵抗性の癌細胞も殺すとされており，この IFN- α と異なった作用機序が本症例において IL-2 が著効した1因と成っている可能性がある。IL-2 が著効を示した他の原因について，IFN- α を前投与したことにより，腫瘍の MHC クラス I 分子や腫瘍関連抗原の発現が促進，腫瘍の免疫原性が高められ，IL-2 によって活性化された CTL が効果的に作用したという IFN- α と IL-2 の相互作用の関与も考えられる。以前よりこの相互作用を期待して，IFN- α と IL-2 の併用療法が試みられてきた。Negreir らは無作為比較試験を行い IFN- α ，IL-2 の単独療法群に比べて併用療法群において，奏効率は有意に改善したと報告している⁴⁾。しかし，結果的に全体の生存率には有

意差がなかったとしており, また他の報告^{3, 5)}では奏効率にも差がなかったというものもあり, その有用性については意見が分かれている. IL-2 療法に関して海外と本邦では投与量が大きく異なり, 投与方法も異なるため, 臨床成績も本邦での治療には必ずしも当てはまらない. 本邦では, 近年 Akaza らが IFN- α と IL-2 の併用療法を肺転移のみ有する腎癌術後症例に施行し, 比較的良好な奏効率 (38.7%) を報告しており⁷⁾, その後の生存率に関する報告が待たれる.

IL-2 は高額であること, 本邦では皮下投与が保険で認められておらず入院が必要になるなどの理由で選択されない場合がある. しかし阿曾らは IFN- α が無効であった転移性腎癌50症例に対して IL-2 の臨床第2相試験を行い, 前治療をしていない症例群とほぼ同等の奏効率 (14.0%) であったと報告している⁸⁾. このように IFN- α 無効症例についても IL-2 によって時に完全寛解の得られる場合もあるため, IL-2 は投与を十分に検討する価値のある薬剤であると考えられる.

結 語

IFN- α が無効であったが IL-2 が著効を示した転移性腎細胞癌の1例を経験した.

本論文の要旨は, 第191回日本泌尿器科学会関西地方会において発表した.

文 献

- 1) Ronald MB: Cytokine therapy for metastatic renal

- cell carcinoma. *Semin Oncol* **19**: 148-154, 2001
- 2) David HI, Robert JM, Richard LK, et al.: A phase II trial of interleukin-2 and interferon alfa-2a in patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* **10**: 1124-1130, 1992
- 3) Bukowski RM: Cytokine combinations: therapeutic use in patients with advanced renal cell carcinoma. *Semin Oncol* **27**: 204-212, 2000
- 4) Negreir S, Escudier B, Lasset C, et al.: Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal cell carcinoma. *N Engl J Med* **338**: 1273-1278, 1998
- 5) Lissoni P, Barni S, Ardizzio A, et al.: A randomized study of low dose interleukin-2 plus interferon alpha first line therapy for metastatic RCC. *Tumori* **79**: 397-400, 1993
- 6) Fyfe GA, Fisher RI, Rosenberg SA, et al.: Long-term response data for 255 patients with metastatic renal cell carcinoma treated with high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol* **14**: 2410-2411, 1996
- 7) Akaza H, Tsukamoto T, Onishi T, et al.: A low dose combination therapy of interleukin-2 and interferon-alpha is effective for lung metastasis of renal cell carcinoma: multicenter open study. *Int J Clin Oncol* **11**: 434-440, 2006
- 8) 阿曾佳郎, 本間之夫, 田崎 寛, ほか: S-6820 (遺伝子組み換え型ヒトインターロイキン-2) のインターフェロン無効腎細胞癌に対する第II相臨床試験. *泌尿器外科* **8**: 75-86, 1995

(Received on January 23, 2008)

(Accepted on May 26, 2008)