

インターフェロン- α 療法と腎動脈塞栓術が 著効を示した腎細胞癌の 1 例

国立大阪病院泌尿器科 (医長: 高羽 津)

辻村 晃, 今津 哲央, 西村 憲二, 菅尾 英木

岡 聖次, 高羽 津

国立大阪病院臨床病理部 (部長: 倉田明彦)

竹田 雅司, 倉田 明彦

A CASE OF RENAL CELL CARCINOMA EFFECTIVELY TREATED BY INTERFERON- α AND EMBOLIZATION OF THE RENAL ARTERY

Akira Tsujimura, Tetsuo Imazu, Kenji Nishimura,
Hideki Sugao, Toshitsugu Oka and Minato Takaha

From the Department of Urology, Osaka National Hospital

Masashi Takeda and Akihiko Kurata

From the Department of Pathology, Osaka National Hospital

A case of renal cell carcinoma effectively treated by interferon- α and the embolization of the left renal artery is reported. A 69-year-old man was referred to us because of a left renal mass. We made a diagnosis of a left renal tumor with tumor thrombus in the renal vein and inferior vena cava, and multiple lung metastases by imaging examinations. At first the embolization of the left renal artery was selected and interferon- α treatment was performed for 3 months.

At 3 months after the embolization, the metastatic lung tumors had completely disappeared and the left renal tumor and the tumor thrombus were reduced in size, so that left radical nephrectomy was performed. Pathological examination revealed that a small part of the tumor was viable renal cell carcinoma. After the operation, interferon- α treatment has been continued for 15 months and recurrence and metastasis have not been detected.

(Acta Urol. Jpn. 39: 1039-1042, 1993)

Key words: Renal cell carcinoma, Interferon- α , Embolization of renal artery

緒 言

進行性腎細胞癌に対して各種補助療法が試みられているが、一般にその奏効率は低く現段階では満足のものではない。今回われわれは下大静脈内腫瘍塞栓と肺転移を有した腎細胞癌に対してインターフェロン(以下 IFN と略す)- α 投与と腎動脈塞栓術を併用した後、手術療法を施行して術後 1 年 3 カ月再発転移を認めない 1 例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者: 69 歳, 男性

主訴: 左腎腫瘍の精査

家族歴: 特記すべきことなし

既往歴: 以前より糖尿病にて当院内科で治療中であつた。

現病歴: 半年間での約 10 kg の体重減少を内科で精査中、腹部超音波検査で左腎腫瘍を認めたため、1991 年 10 月当科へ紹介された。

入院時現症: 身長 168 cm, 体重 62 kg, 血圧 118/75 mmHg, 脈拍 76/min. 左季肋部から背部にかけて帯状疱疹による発赤腫脹を伴う皮疹を広範囲に認めたが、腹部に腫瘍は触知しなかった。

入院時検査所見: 検血で軽度の貧血を認め、血液生化学では CRP が 23.6 mg/dl と高値を示し、A/G 比

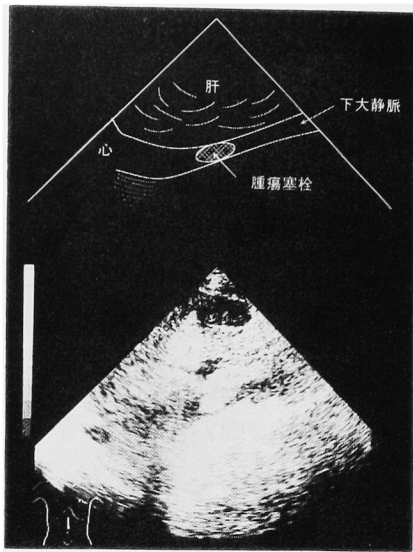


Fig. 1. Ultrasonography reveals tumor thrombus in inferior vena cava.

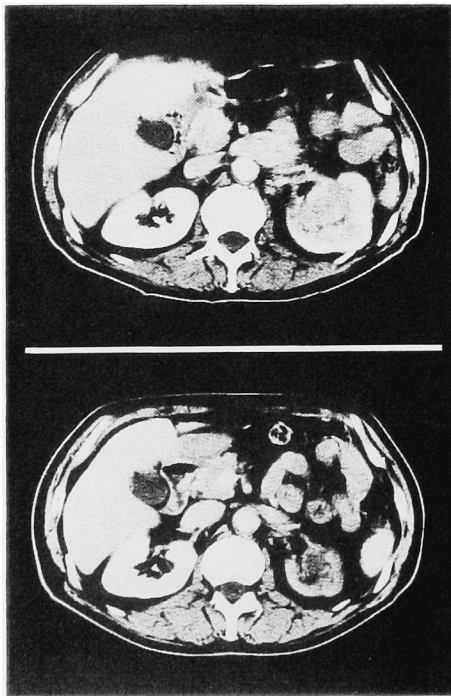


Fig. 2. Computed tomography shows heterogeneous left renal tumor and dilated left renal vein (upper). This tumor and tumor thrombus are reduced in size at 3 months after embolization of left renal artery (lower).

は0.58で α_2 グロブリンが14.5%, γ グロブリンが27.1%と上昇していた。検尿は沈渣も含めて異常を認

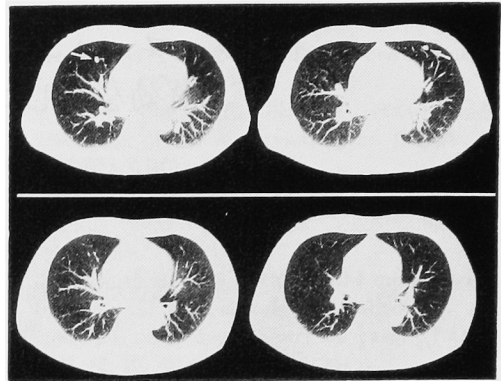


Fig. 3. Computed tomography of lung shows multiple metastatic tumors (upper). These tumors are disappeared at 3 months after embolization (lower).

めず、尿細胞診は陰性であった。

X線学的検査所見: IVP では左腎盂腎杯が腎上部の腫瘍により軽度変形圧排されていた。腹部超音波検査では左腎上極に直径約 6.5 cm 大、ほぼ内部均一で isoechoic な充実性腫瘍を認め、左腎静脈から下大静脈にかけて 2.1×1.5 cm 幅の腫瘍塞栓が肝動脈直下まで連続していた (Fig. 1)。腹部 CT でも左腎上極から腎盂にかけて直径約 6 cm 大の境界やや不鮮明、内部不均一で造影により enhance される腫瘍を認め、左腎静脈は著しく拡張していた (Fig. 2 upper)。また胸部単純撮影にて右下肺野に直径約 1.2 cm 大の転移性肺腫瘍と思われる結節陰影を認め、胸部 CT では同様の転移性肺腫瘍が 8 個確認された (Fig. 3 upper)。

以上より腎静脈、下大静脈内腫瘍塞栓および多発性肺転移を伴う左腎腫瘍と診断したが、左腰部に認められた带状疱疹を含めた患者の全身状態を考慮し、まず IFN 療法と腎動脈塞栓術を施行することとした。同年11月8日左腎動脈造影にて確認できた主動脈を含めた3本の腎動脈のうち、hypervascular な腫瘍を栄養していると考えられた主動脈を含む2本の動脈にエタノールをそれぞれ 6 ml と 8 ml 注入し腎動脈塞栓術とした。また腎動脈塞栓術後6日目より天然型 IFN- α 600万国際単位の筋注投与を週5日の頻度で開始し3週間経過した時点で退院とした。退院後は週2日の外来通院にて同様の IFN 療法を2カ月間継続した。

腎動脈塞栓術後3カ月目の腹部 CT では左腎背側に low density で梗塞様変化を認めるとともに、腫瘍の内部も low density となり、約 4×5×5 cm と

塞栓術前と比較して体積で約半分に縮小していた。また下大静脈の腫瘍塞栓は消失し、左腎静脈内に約1.2 cm 大の腫瘍塞栓を認めるのみであった (Fig. 2 lower)。胸部単純および断層撮影では結節陰影を認めず、胸部 CT でも当初8個認められた肺転移巣が完全に消失していたため (Fig. 3 lower)、1992年3月9日経腹的にリンパ節廓清術を伴う根治的左腎摘除術を施行した。

手術所見: 左腎は周囲組織と軽度癒着を認めたが剝離可能であった。腎門部リンパ節には腫大を認め、腎静脈内腫瘍塞栓は腎門部から小指末節大残存していたが、左腎静脈は腫瘍塞栓より1.5 cm 離れた大動脈右縁部にて切断した。

摘除標本: 腫瘍は腎上部に限局し、4.0×4.8 cm で被膜に覆われ、大部分が塞栓術のため壊死に陥っていた。一部淡黄色で出血を含んだ腫瘍部分も認めた。

病理組織学的検査: 腫瘍塞栓も含めてリンパ球を中心とした炎症細胞がとりまく壊死像が大部分を占めたが、一部に残存する clear cell subtype の腎細胞癌を認めた。また腎門部リンパ節も8割以上が壊死に陥っていた。

術後経過: IFN 療法は術後早期より再開し、術後1年を経た現在まで600万国際単位を週2日の頻度で外来通院にて継続中であるが、肺転移を含め、再発の兆候を認めていない。

考 察

IFN はウイルスの増殖を干渉する作用を有する分泌蛋白の総称であるが、1960年代以後その抗腫瘍作用が報告され、現在では α , β , γ の3種類が臨床応用されている。抗腫瘍作用については1) 直接の細胞増殖抑制効果 (直接作用)、2) NK 活性の上昇、キラーT細胞の細胞障害性増強 (BRM 効果)、3) 細胞表在抗原発現の増強 (抗原修飾作用) の3点が推測されているが¹⁾、その本体は不明である。泌尿器科領域では IFN- α が進行性腎細胞癌に有用と Quesada ら²⁾、丸茂ら³⁾ が報告して以来、腎細胞癌が化学療法、放射線療法に抵抗を示すことも影響して今日では進行性腎細胞癌の補助療法として広く普及している。現在 IFN- α には天然型と遺伝子組み替え型とに分類されるが、梅田ら⁴⁾ は両者の間で奏効率に有意差はなかったと報告している。また同時に IFN- α 単剤による腎細胞癌の治療成績を過去の報告から集計し、合計786例中 complete response と partial response を加えても132例のみで奏効率は17%であったと報告した⁵⁾。腎細胞癌に対する IFN による治療成績を向上させるため

IFN- α とビンブラスチンを中心とした化学療法との併用⁶⁾や相乗効果が期待される IFN- γ との併用⁷⁾およびインターロイキン2 (IL-2)、OK432 やシメチジンなどとの併用も試みられているが、いずれも治療成績は必ずしも満足のものではない。一般に IFN- α 療法によく反応する症例としては1) Performance Status が高い症例、2) 原発巣が摘除されている症例、3) 転移巣が肺のみに限局している症例、4) 白血球減少症をきたす症例、5) 化学療法、放射線療法が行われていない症例などが挙げられているが、長期の成績はまだ明確ではない⁸⁾。また肺転移巣にのみ奏効する症例が多いのも、肺転移を生じる癌細胞の IFN- α に対する感受性の高さや肺の微小環境が IFN- α 作用発現に有利である点が論じられているが詳細は不明である⁹⁾。

当科では腎細胞癌が疑われる腎腫瘍に対しては脳や肺などの遠隔転移巣や下大静脈内腫瘍塞栓の有無にかかわらず、可能なかぎり原発巣の摘除術を行うという治療方針を原則としている。自験例は根治的腎摘除術をめざしたものの広範な急性期の帯状疱疹を含め不良な全身状態を考慮し、まず最初に腎動脈塞栓術と IFN 療法を選択したものであるが、原発巣の縮小はもとより肺転移巣も完全に消失し、塞栓術後4カ月目の原発巣外科的摘除も含め満足のいく治療結果をえた。転移巣については、転移を有する腎細胞癌に IFN を投与した剖検例の病理学的検討で、効果を認めたのは原発巣が clear cell subtype で grade 3 にかざられると山内ら¹⁰⁾が報告しているが、自験例も原発巣は clear cell subtype で IFN- α 投与が肺転移の消失に効果的であったと推測される。また古川ら¹¹⁾は当初手術にて摘除不能であったが、自験例同様 IFN- α 投与と腎動脈塞栓術を施行した後、摘除可能となった摘除重量2,200 g の腎細胞癌症例を報告するとともに、IFN 療法と腎動脈塞栓術との相乗効果を論じている。自験例も一般に腎動脈塞栓術では縮小が期待しにくい腫瘍塞栓が著しく縮小し、腫瘍塞栓内に病理学的にも残存する癌細胞を認めず、リンパ球を中心とした炎症細胞浸潤が多く認められたことから、IFN が肺転移巣の消失に効果的であっただけでなく、腎動脈塞栓術とともに原発巣の縮小にも相乗効果を認めたのではないかと推測される。患者は術後1年3カ月を経た現在も IFN 療法を継続し、再発転移の兆候なく経過しているが、今後も肺転移も含めて厳重な経過観察を行っていく予定である。

結 語

69歳, 男性の IFN- α 療法と腎動脈塞栓術が著効を示した腎細胞癌の1例を報告し, 若干の文献的考察を加えた.

本論文の要旨は第142回日本泌尿器科学会関西地方会にて報告した.

文 献

- 1) 野口純男, 穂坂正彦: 腎細胞癌-インターフェロン療法の適応と限界. 癌と化療 **18**: 2383-2389, 1991
- 2) Quesada JR, Swanson DA, Trindade A, et al.: Renal cell carcinoma: Antitumor effects of leukocyte interferon. Cancer Res **43**: 940-947, 1983
- 3) 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
- 4) 梅田 隆, 飯泉達夫: 泌尿器科領域におけるインターフェロン. Biomed **14**: 1396-1399, 1991
- 5) 梅田 隆: 進行腎癌のインターフェロン療法. 泌尿器外科 **5**: 215-220, 1992
- 6) Figlin RA, et al.: Treatment of renal cell carcinoma with α -interferon and vinblastine in combination. A phase I-II trial. Cancer Treat Rep **69**: 263-267, 1985
- 7) 五十嵐辰男, 原 繁, 田中方士, ほか: 進行病期腎癌に対するインターフェロン α, γ 併用療法. Biotherapy **5**: 746-752, 1991
- 8) Neidhart JA: Interferon therapy for the treatment of renal cancer. Cancer **57**: 696-699, 1986
- 9) Umeda T and Nijima T: Phase II study of alpha interferon on renal cell carcinoma; Summary of three collaborative trials. Cancer **58**: 1231-1235, 1986
- 10) 山内民男, 川村寿一, 吉田 修, ほか: 腎癌に対する α 型インターフェロンの抗腫瘍効果検討: 病理剖検例を中心に. 泌尿紀要 **31**: 1539-1552, 1985
- 11) 古川利有, 工藤達也, 川口俊明, ほか: 巨大腎細胞癌の1例. 日癌治 **24**: 1467-1471, 1989

(Received on March 10, 1993)
(Accepted on June 18, 1993)