

進行性腎癌に対する Interferon-alpha (IFN α) と 5FU (持続静注) 併用療法

横浜市立大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 穂坂正彦教授)

野口 純男, 執印 太郎, 窪田 吉信

増田 光伸, 矢尾 正祐, 穂坂 正彦

COMBINATION THERAPY WITH INTERFERON-ALPHA AND CONTINUOUS INFUSION OF 5-FLUOROURACIL FOR ADVANCED RENAL CELL CARCINOMA

Sumio Noguchi, Taro Shuin, Yoshinobu Kubota,

Mitsunobu Masuda, Masahiro Yao and Masahiko Hosaka

From the Department of Urology, Yokohama City University School of Medicine

Between May 1990 and April 1994, eleven patients with metastatic renal cell carcinoma received a combination therapy with interferon-alpha (IFN α) and 5-fluorouracil (5FU). IFN was administered intramuscularly six or ten million units three times per week for 4 weeks and 300 mg/m² of 5FU was administered by continuous intravenous infusion daily for 4 weeks. Of 8 evaluable patients, two had a partial response (25%) two had a minor response (25%), and two had a stable disease (25%). The common side effects of the regimen were flu-like symptoms (91%), mucositis (64%) and leukopenia (75%). Three patients refused this therapy because of severe mucositis or stomatitis. Although the combination of IFN and 5FU in patients with metastatic renal cell carcinoma had some efficacy, this regimen had severe toxicity especially for the gastrointestinal (GI) tract. None of the patients could be administered the initially scheduled dosage of 500 mg/m² of 5FU. The dose limiting factor of this regimen is considered to be GI symptoms.

(Acta Urol. Jpn. 41: 517-520, 1995)

Key words: Renal cell carcinoma, IFN α , Continuous infusion of 5FU

緒 言

進行性腎癌に対する interferon-alpha (IFN α) の単独投与による奏効率は10~20%であることが知られている¹⁻³⁾。また IFN α で奏効しても完全治癒がえられる症例は非常に稀である。そのため IFN α とフルオウラシル系の抗癌剤との併用療法が行われており、単独療法と比較してやや良好な奏効率がえられている^{4,5)}。

今回は、5-fluorouracil (5FU) をより有効に使用し、さらに奏効率を高める目的で IFN α の筋注と5FU の持続静注との併用療法を試みたので治療成績とその副作用について報告する。

対象および方法

対象は1990年5月より1994年4月までの4年間に横

横浜市立大学泌尿器科で治療した評価可能病変を有する進行性腎癌症例11例である。年齢は42歳から75歳であり、平均60歳であり、男女比9:2であった。PSは1が8例、2が3例であった。評価病変は肺9例、肝2例、頸部リンパ節、皮膚、眼窩、対側腎、縦隔が各1例ずつであった。対象症例は重篤な心肺機能障害などの合併症のある症例や、PS3以上の症例は除外した。またすべての症例において本治療に関する説明を事前に行い本人の同意をえた。薬剤の投与方法は IFN α は recombinant の IFN alpha-2b を1,000万単位または natural type の IFN-alpha 600万単位を週3回筋注として4週間持続とした。5FUは当初は500 mg/m² を予定して施行したが口内炎等の副作用が強く、原則として300 mg/m² を24時間持続で鎖骨下静脈より静脈内注入し、これを4週間持続投与し、4週間後に評価した。評価病変に対する効果の判定は腎癌取扱

Table 1. Results of combination therapy with IFN α and 5-FU

Case	PR	pTVNMG (原発)	転移部位	IFN- α ($\times 10^6$ IU)	5FU (mg/m 2)	効果	予 後
1. 59 m	2	pT2bV0N $\times$ M2G2	肺, 腎, 眼窩	10	312	PR	3y2m 他因死
2. 51 m	1	pT3bV1N2M0G3	頸部 LN	10	278	PR	4m 癌死
3. 51 m	1	pT3bV1N $\times$ M1G1	肺	10	294	MR	1y6m 癌死
4. 42 m	1	pT2bV $\times$ N0M1G2	肺	6	278	MR	10m 生存
5. 69 m	1	pT3bV1N $\times$ M1G2	肺	10	294	NC	1y10m 癌死
6. 55 f	1	pT 4 V1N $\times$ M0G2	肺	10	167	NC	4m 癌死
7. 63 m	1	pT3bV1N0M1G2	肺, 縦隔	10	308	PD	4m 癌死
8. 75 f	2	pT2aV1N1M1G2	肺, 骨	10	235	PD	1y6m 癌死
* 9. 75 m	2	pT3bV0N0M0G3	肺, 肝	10	385	—	1m 癌死
*10. 58 m	1	pT 4 V1N $\times$ M0G2	肺	6	278	—	4m 癌死
*11. 71 m	2	pT3bV1N0M1G2	肺	10	310	—	4m 生存

*治療中止例

(奏効率 25%)

い規約の治療効果判定基準に従った。また奏効例に関しては IFN α を週 2 回ないしは 3 回の投与を続けた。

結 果

本療法施行開始後 3 症例 (肺転移 1 例, 肺と肝転移 2 例) が強度の口内炎のために 4 週間の持続が困難となり, 中止となった。全症例での IFN α の使用量は 10×10^6 IU が 9 例, 6×10^6 IU が 2 例であった。また 5FU の使用量は 167 mg/m 2 から 385 mg/m 2 ままであり, 4 週間の平均 285 mg/m 2 であった。

評価可能症例は 8 例であった。年齢は 42 歳から 75 歳で平均 58.5 歳であり, 男女比は 7 : 1 であった。PS は I が 6 例で 2 が 2 例であった。また原発巣の悪性度は grade 1 が 1 例, grade 2 が 6 例, grade 3 が 1 例であった。評価部位は肺が 7 例, 対側腎, 頸部リンパ節, 縦隔, 骨, 眼窩が各 1 例 (頸部リンパ節以外は肺病巣あり) であった。

効果判定は肺, 対側腎, 眼窩に転移のあった症例と頸部リンパ節転移の症例で PR がえられたが, MR 2 例, NC 2 例, PD 2 例であり, 奏効率は 25% であった。奏効例の 2 例の奏効期間は 24 月および 2 月であった。

予後は症例 4 の肺転移で MR のえられた症例で転移巣に対する腫瘍摘除施行した症例以外は全例死亡している (Table 1)。

PR がえられて 24 月奏効した 1 例は初診時に肺, 対側腎, 眼窩の転移あり, 腎摘除術後に IFN α と 5FU 持続静注の併用療法を施行し, 肺と対側腎に対しては PR の判定であったが眼窩に対する効果が認められなかった症例であり, 脳神経外科にて眼窩部腫瘍摘出術が施行された。病理は原発巣と同様の腎細胞癌であった。退院後も IFN α と 5FU (経口) の併用療法を

Table 2. Toxicities (symptoms and laboratory data) (WHO grade)

Grade	0	1	2	3	4	発現率 (%)
悪心	1	5	4	1		91
嘔気	5	3	3	0		55
口内炎	4	3	3	1		64
下痢	7	4	0	0		36
発熱	1	7	3	0	0	91
頭痛	5	4	2	0	0	55
倦怠感	0	7	4	0	0	100
白血球減少	2	4	2	0	0	75
貧血	6	1	1	0	0	25
血小板減少	6	1	1	0	0	25
肝障害	7	1	0	0	0	13
腎障害	7	1	0	0	0	13

施行し PR のまま持続し, 2 年後に肺転移巣が CR となった。しかし, 対側腎に対する効果がみられないため腎摘除術が施行された。術後透析導入したが 1 月後に肺炎のため死亡した。剖検は施行できなかった。

全症例 11 例での自覚症状における副作用および, 4 週間の投与可能であった評価可能症例 8 例における臨床検査の異常値を Table 2 に示した。副作用の grade は WHO の評価基準に従った。副作用の頻度は自覚症状では悪心, 食思不振は 10 例 (91%), 嘔吐は 6 例 (55%), 口内炎は 7 例 (64%), 下痢は 4 例 (36%), 発熱は 10 例 (91%), 頭痛は 6 例 (55%), 倦怠感 11 例 (100%) であった。

臨床検査値異常では 4 週間持続できた症例で評価可能症例 8 例のうち白血球減少は 6 例 (75%), 貧血は 2 例 (25%), 血小板減少 2 例 (25%), 肝機能障害 1 例 (13%), 腎機能障害 1 例 (13%) に認められた。

中止になった 3 例とも強度の悪心, 嘔吐, 口内炎が

2週間以内に発現し、アロプリノールのうがい等施行したが、持続が困難となり、本人の拒否もあり、中止となった。

考 察

進行性腎癌に対する IFN α の治療成績は奏効率では10~20%という報告が多く IFN α 単独でこれ以上の奏効率をえることは難しいと思われる。さらに CR 症例が少なく、奏効期間も短く、転移巣に対する外科的な治療を併用しないと完全治癒は望めない。そのために様々な薬剤との併用療法が試みられているのが現状である。

IFN α と 5FU との併用療法は最初は大腸癌の治療で検討された。Wadler らは 5FU 750 mg/m² を最初の5日間 continuous infusion により投与し、その後12日目より 750 mg/m² を bolus にて週1回投与し IFN α は recombinant type の IFN alpha-2a を 9 $\times$ 10⁶ IU を初日より開始し週3回皮下投与を行い、投与期間を全体で8週間とする regimen を報告した^{9,10}。彼等の regimen では全体で63%の奏効率がえられ、5FU の前治療のない症例では16例中13例(76%)の奏効率がえられたと報告された。

一方、進行性腎癌に対してフルオロウラシル系の抗癌剤単独での有効例は CR がえられた例も報告されており⁸、また新島らは UFT の単剤投与で25%の奏効率を報告している⁹。しかし、IFN α との併用療法では Wadler らの大腸癌での報告でえられたような効果はえられなかった^{4,9}。この原因として本邦における進行性腎癌での検討ではフルオロウラシル系の抗癌剤は経口投与で施行されており十分な血中濃度が得られていなかったことが考えられる。また大腸癌での検討では 750 mg/m² という 5FU の量としては大量療法を施行していることが上げられる。

フルオロウラシル系の抗癌剤は時間依存性に効果を示すことが良く知られており、持続的に高い血中濃度がえられれば IFN α との併用療法は *in vitro* でも *in vivo* の実験でも相乗効果が確認されており^{11,12}、進行性腎癌においても効果が期待された。

今回、われわれは転移を持つ腎癌症例に対して IFN α の筋注と 5FU の4週間持続静注療法を試みた。当初は 5FU の濃度は 500 mg/m² に設定したが2例施行したところ消化器症状が非常に強く 300 mg/m² で設定して1週間施行したが、やはり口内炎、悪心、嘔吐、下痢などの消化器症状が強く、さらに減量して Table 1 の濃度に設定して施行した。しかし、3例は口内炎を全くコントロールできずに、本人の拒否も

あり中止せざるをえなかった。検査値異常では白血球減少が75%と多かったが、その他は比較的軽度であり、終了後はすべて回復した。Kemey らは Wadler らの regimen を追試したが消化器症状が非常に強く、進行性大腸癌に対する奏効率も26%と低かったと報告し、このレジメンは toxic であり、有効性も低いと述べている¹⁰。

今回のわれわれのレジメンでも同様に口内炎などの消化器症状が高頻度に発現し、しかも grade の高いものが多く、持続する症例では治療を拒否されることもあり、このレジメンの dose limiting factor は消化器症状と考えられた。また奏効率では25%、MR も含めると50%の有効例があるが、奏効期間も短く、外科的治療を併用しなければ生存期間を延長させることは困難であると思われた。

今後は、持続動注療法など効率よく持続的に腫瘍内濃度を高める工夫が必要であり、また 5FU の target enzyme である thymidine synthetase の腫瘍内活性を測定し、効果の予想される症例の選択をおこなうこと、あるいは pyrimidine nucleoside phosphorylase が腫瘍内に高い活性を示すことを利用した 5-DFUR などと IFN α との併用療法なども検討してゆく必要があるものと思われた。

結 語

1990年5月より1994年4月までの4年間に横浜市大泌尿器科で治療した進行性腎癌のうち評価可能病変を有する11例に IFN α の筋注と 5FU の24時間持続静脈内注入療法を4週間施行し、以下の結論をえた。

(1) 3例が口内炎などの消化器症状で治療を中止したため評価可能症例は8例であった。

(2) 8例中 PR が2例、MR が2例、NC が2例、PD が2例であり、奏効率は25%であった。

(3) 副作用は発熱、倦怠感、消化器症状の頻度が高く、特に消化器症状は治療の続行が不可能になる場合もあり、このレジメンの dose limiting factor と考えられた。

本論文の要旨は、第46回神奈川県泌尿器科医会において発表した。

文 献

- 1) 里見佳昭, 仙賀 裕, 福田百邦, ほか: 腎細胞癌の化学療法. 第4報インターフェロン療法. 日泌尿会誌 75: 909-916, 1984
- 2) Umeda T and Nijima T: Phase II study of alfa-interferon on renal cell carcinoma.

- Cancer 58: 1231-1235, 1986
- 3) Krown SE: Interferon treatment of renal cell carcinoma. Current status and future prospects. Cancer 59: 647-651, 1987
 - 4) 小林幹雄, 今井強一, 山中英寿, ほか: 腎細胞癌に対するインターフェロン α と UFT (または FT-207) の併用療法. 日癌治療会誌 24: 1437-1446, 1989
 - 5) 赤座英之, 亀山周二, 金村三樹郎, ほか: 進行性腎細胞癌に対するヒトリンパ芽球性インターフェロンと UFT との併用療法—計画的多施設共同研究—. 日泌尿会誌 82: 1053-1058, 1991
 - 6) Wadler S, Goldman M, Lyver A, et al.: Phase I trial of 5-fluorouracil and recombinant alfa-2a interferon in patients with advanced colorectal carcinoma. Cancer Res 50: 2056-2059, 1990
 - 7) Wadler S, Schwartz EL, Goldman M, et al.: Fluorouracil and recombinant alfa-2a-interferon: An active regimen against advanced colorectal carcinoma. J Clin Oncol 7: 1769-1775, 1989
 - 8) 菅原敏道, 桜本敏夫, 福島修司: UFT によって Complete Remission (CR) が得られた腎癌多発性肺転移の1例. 泌尿紀要 33: 1232-1235, 1987
 - 9) 新島端夫, 阿曾佳郎, 赤座英之, ほか: UFT の進行性腎細胞癌に対する臨床応用. 癌と化療 15: 109-114, 1988
 - 10) Kemeny N, Younes A, Seiter K, et al.: Interferon alfa-2a and 5-fluorouracil for advanced colorectal carcinoma. Cancer 66: 2470-2475, 1990
 - 11) 笹川 亨: スードマウス可移植性ヒト腎細胞癌株に対するインターフェロンと抗癌剤との併用療法の効果. 泌尿紀要 36: 1397-1401, 1990
 - 12) 山田芳彰, 村松 直, 本多靖明, ほか: スードマウス可移植性ヒト腎細胞癌に対するインターフェロン (HLBI) と UFT, 5FU の併用効果. 泌尿紀要 36: 527-534, 1990

(Received on January 17, 1995)

(Accepted on March 17, 1995)