インターフェロンが原発巣および下大静脈内 腫瘍血栓に奏効した腎細胞癌の1例

大阪府立成人病センター泌尿器科 (部長: 古武敏彦博士)

永野 哲郎 前田 修 細木 茂
木内 利明 黒田 昌男 三木 恒治
宇佐美道之 中村麻瑛男 古武 敏彦

同 循環動態科 (部長: 小林 亨)

小 林 亨

SUCCESSFUL INTERFERON THERAPY OF RENAL CELL CARCINOMA WITH TUMOR THROMBUS EXTENDING INTO THE INFERIOR VENA CAVA —A CASE REPORT—

Tetsuo Nagano, Osamu Maeda, Shigeru Saiki, Toshiaki Kinouchi, Masao Kuroda,
Tsuneharu Miki, Michiyuki Usami, Masao Nakamura,
Toshihiko Kotake and Tohru Kobayashi*

Department of Urology and Department of Cardiovascular Surgery*, The Center for Adult Diseases, Osaka

It is a fact that there are few effective drugs available except for interferon for that treatment of renal cell carcinoma, and the efficacy rate of interferon is less than 10% even if multiple drug regimens are included. We have experienced a case of renal cell carcinoma in whom interferon therapy was successful in reducing the primary lesion and tumor thrombus extending into the inferior vena cava.

A 57-year-old man was admitted to our department with a complaint of macroscopic hematuria. Computed tomography and magnetic resonance imaging revealed a right renal tumor and the tumor thrombus. Because of the past history of his myocardial infarction, a radical operation was considered risky. So we started interferon therapy. Four months after the start of interferon therapy, the primary lesion and the tumor thrombus markedly reduced in their size, and the clinical response was evaluated as partial response by response criteria for urological cancer treatment. Therefore, radical nephrectomy and tumor thrombectomy were performed with extracorporeal circulation.

Histopathologically, necrosis and lymphocyte infiltration into the cancer cell focus were seen, and these immunologic reactions were considered at the affection of interferon. In some case, interferon therapy is a useful and safe in the treatment of the primary lesion of renal cell carcinoma, and further investigation must be studied.

Key words: interferon, renal cell carcinoma, tumor thrombus extending into the inferior vena cava

要旨: 症例は57歳の男性で, 無症候性肉眼的血尿を主訴に来院した。諸検査にて右腎静脈から肝静脈流入部におよぶ下大静脈内腫瘍血栓を伴う右腎細胞癌(T3N0M0V2)と診断した。心筋梗塞の既往及び狭心症を合併していたため経皮的冠動脈形成術を施行後, シメチジン併用にて天然型インターフェロン α を投与した。IFNを計3億6千万単位投与した4ヵ月後でのCTにて, 右腎は著明に縮小しCT上明かな腫瘍は認めず, また腫瘍血栓は腎静脈分岐部より約5cm 頭側まで縮小し血栓に対する縮小率は70%で, 臨床的治療効果総合判定はPRであった。体外循環下に根治的右腎摘除術及び下大静脈壁部分切除を伴う腫瘍血栓摘出術を施行した。摘出標本は右腎, 腫瘍血栓を併せて10×10×12cm大, 重量180g。病理組織学的には原発巣, 腫瘍血栓ともにclear cell subtype, grade 2>grade 1であった。腎下極, 腫瘍血栓とも広範囲に出血壊死を認め, 炎症細胞浸潤が著明であった。腎癌の組織学的治療効果判定基準では腎はGrade 1b, 腫瘍血栓はGrade 3であり, IFNの効果と思われた。腎摘除後13ヵ月後の現在転移, 再

発の徴候もなく健在である。IFN が原発巣に対し PR 以上の効果を示したのは、我々の調べ得た範囲では、本邦でこれまで3例に過ぎず、かついずれも腎は摘除されておらず病理組織学的検索はなされていない。本例の経験から原発巣に対する IFN の効果も今後検討の余地があると思われる。

キーワード：インターフェロン、腎細胞癌、下大静脈内腫瘍血栓

結 言

最近、インターフェロン（以下 IFN と略す）の腎細胞癌に対する有効例が報告されているが、その多くは肺転移巣に対する有効例である。今回我々は、IFN が原発巣および下大静脈内腫瘍血栓に奏効した腎細胞癌の1例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：57歳、男性。

主訴：無症候性肉眼的血尿。

既往歴：1983年心筋梗塞。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：1990年6月、無症候性肉眼的血尿のため当科を受診。膀胱鏡にて右尿管口よりの血尿、DIP にて右下腎杯の陰影欠損、エコーにて右腎に腫瘍を認めたため6月25日入院となった。

入院時現症：身長165cm、体重50kg、身体所見に異常を認めなかった。

入院時検査成績：血液一般、生化学的検査では、赤沈亢進（1時間値18mm、2時間値42mm）、軽度の貧血（Hb 11.3g/dl）を認める以外異常はなかった。尿沈渣にて顕微鏡的血尿（RBC 15~20/hpf）を認めた。尿細胞診は陰性であった。心電図では前壁の陳旧性梗塞を認めた。

画像診断：CT、MRI にて右腎下極に直径約5cmの腫瘍および右腎静脈から肝静脈流入部におよぶ下大静脈内腫瘍血栓を認めた（図1上）。腹部エコーも同様の所見であった。胸部X線、骨シンチグラムには異常所見を認めなかった。

以上より下大静脈内腫瘍血栓を伴った右腎細胞癌（T3N0M0V2）と診断した。

治療経過：根治手術を計画していたが、術前評価中にも狭心発作があり、冠動脈造影の結果、左前下行枝の完全閉塞および回旋枝の90%狭窄を認めたので、回旋枝に対し経皮的冠動脈形成術（PTCA）を施行した。このため手術を延期し、PTCA 後30日目よりシメチジン1日800mg 経口投与下に天然型 IFN α 500万単位を連日筋注したが、投与開始後1カ月は腫瘍はむしろ一時的に増大した。投与58日目退院し、外来にて IFN 500万単位を週3回筋注していたが、投与4カ月後、計3億6千万単位投与した時点の CT で腫瘍の縮小を認めたため、1991年1月8日腎摘除術目的で再入院となった。IFN の副作用としては、発熱、全身倦怠感、白血

図1 上：インターフェロン投与前の腹部 CT 像：右腎腫瘍および下大静脈内腫瘍血栓を認める。下：インターフェロン投与開始後4カ月の腹部 CT 像：右腎は正常大以下に縮小し、腫瘍は画像上明かでない、腫瘍血栓も70%縮小した。

球減少を認めたが、いずれも軽度で投与継続に支障はなかった。

再入院時、IFN 投与6カ月目の CT では、右腎は正常大以下とさらに著明に縮小し面積縮小率63%で、CT 上明らかな腫瘍は認めなかった。腫瘍血栓も肝静脈流入部までおよんでいたものが腎静脈分岐部より頭側約5cm までに縮小し、面積縮小率は70%であった（図1下）。これらより、腎癌の非観血的治療効果判定基準¹⁾にもとづいて、原発巣は CR、腫瘍血栓は PR、総合で PR と判定した。入院後さらに、完全閉塞していた左前下行枝に対しても PTCA を試みたが不成功であった。しかし循環動態学上手術可能と判断し、1月21日体外循環下に根治的腎摘除術および腫瘍血栓摘出術を施行した。

手術所見：腹部正中切開に胸骨縦切開を追加し、右心耳および右大腿静脈より脱血，上行大動脈より送血し人工心肺を作動した。下大静脈を心への合流直前および腎静脈分岐部より末梢で遮断し，下大静脈を切開した。肝静脈，左腎静脈，腰静脈よりの出血を吸引しつつ腫瘍血栓および右腎を一塊として摘出したが，右腎静脈分岐部付近の腫瘍血栓は下大静脈と癒着しており，下大静脈壁を合併切除した。迅速病理検査にて断端陰性であることを確認した後，約3×7cmの欠損を自己心膜パッチにて閉鎖した。体外循環時間は43分であった。

病理組織学的所見：摘出標本は，原発巣および腫瘍血栓を併せて10cm×10cm×12cm大，重量180gであった。原発巣の腫瘍は出血，壊死がほとんどで肉眼的には明かでなく，腫瘍血栓は右腎下極より腎静脈を介して腎静脈分岐部より約5cm頭側の下大静脈内まで連続性に進展していた。

組織学的には原発巣，腫瘍血栓とも renal cell carcinoma, clear cell subtype, grade 2>grade 1であり，広範囲に出血壊死，炎症細胞浸潤を認めた。原発巣では viable cell は腫瘍全断面の約50%に散在し（図2），腫瘍血栓においては viable cell は認めず，腎癌の組織学的治療効果判定基準¹⁾では原発巣は Grade 1b，腫瘍血栓は Grade 3であった。

術後経過：術後経過は良好で術後49日目に略治退院となった。術後14日目より補助療法として IFN 500万単位を週3回，計25回投与し IFN 療法を終了したが，術後13カ月を経過した現在，転移，再発の兆候もなく，Performance status 0と健在である。

考 察

腎細胞癌が下大静脈内に腫瘍血栓を伴う頻度は5～10%²⁾³⁾とされている。以前はこのような症例は予後不良とされていたが，Skinner ら²⁾が遠隔転移のない症例に対し，原発巣と腫瘍血栓の同時摘出を行って良好な結果を報告して以来，本邦でも積極的に腹瘍血栓摘出術が行われるようになった。当科では，腫瘍血栓が肝静脈流入部までおよぶ場合は，体外循環の適応としている。本症例も体外循環下での根治手術を計画したが，虚血性心疾患の合併のためまず PTCA を行い，その間 IFN を投与することにした。

図2 摘出腎の病理組織像：広範囲に炎症細胞浸潤と壊死を認める。（HE 染色，×20）

IFN の腎細胞癌に対する有効率は諸家の報告によると6%～37%，平均して20%前後^{4)～7)}である。しかし，病巣部位別にみると，肺に対しては20%前後の有効率であるが，他の実質臓器に対しては0～10%で，特に原発巣に対する有効率は Umeda ら⁸⁾の報告をはじめ0%がほとんどである。たとえ原発巣を有する症例で効果を認めても転移巣に対する有効例が大半であり，原発巣自体に対して PR 以上の効果が得られたものは，我々の調べ得た限りでは，腎動脈塞栓術，化学療法等と併用されたものを含めても3例^{9)～11)}に過ぎない（表1）。さらに自験例以外はいずれも原発巣は摘除されておらず，病理組織学的検討が加えられていない。

また，下大静脈内腫瘍血栓に対する IFN の効果は，自験例が加藤ら¹²⁾の報告に次いで2例目の有効例となっている。

IFN の効果判定は，その対象のほとんどが転移巣であるため画像診断によることが多く，組織学的検索はほとんどなされていない。転移巣の検討では，山内ら¹³⁾が14例の剖検例において，転移巣に効果がみられた症例は原発巣が clear cell subtype で grade 3 のものに効果は限られていたことから，核異型の少ないものには効果がないと考えられると述べている。これに対して里見ら⁴⁾は腎摘除術がなされた19例の転移巣を検討

表1 本邦におけるインターフェロンの原発巣有効例

報告者	性	年齢	IFN の種類	総投与量 (×10 ⁶ IU)	効果	併用療法	転 帰 (月)
高橋ら	女	51	IFN γ	1480	PR	化学療法	死亡(11)
浅川ら	男	70	IFN α	213	PR	塞栓術	生存(4)
高橋ら	男	76	IFN α	不明	PR		死亡(11)
自験例	男	57	IFN α	485	PR	シメチジン	生存(13)

し、原発巣の grade の低いものに有効例が多いとしている。我々は摘出標本を7mm 間隔の連続平行切断にて検討した。その結果、原発巣、腫瘍血栓ともに clear cell subtype, grade 2>grade 1であった。病理組織学的効果判定は腎癌の組織学的治療効果判定基準¹⁾によれば、原発巣は Grade 1b, 腫瘍血栓には viable な腫瘍細胞を認めず、大半は壊死または線維化しており Grade 3と判定される。IFN 投与前の cell type, grade が不明なので、どのような細胞にどのような機序で IFN が効果を発現したか明らかにするのは不可能であるが、リンパ球を中心とした炎症細胞浸潤が広範囲にみられたことより、直接抗腫瘍効果だけでなく、NK 細胞活性化、細胞障害性 T 細胞の活性化などの免疫学的機序を含む Biological response modifiers (BRM) としての作用が関与している可能性が示唆された。

IFN の効果発現時期については、丸茂ら¹⁴⁾は肺転移巣に対してではあるが、MR 以上の効果発現まで 11~14週要するため12週間以上の投与が必要であると報告し、その理由として IFN が免疫系を介して作用すること、および直接抗腫瘍効果が殺細胞作用ではなく増殖抑制作用であると考えられるためとしている。我々の症例も PR となるまでに16週を要し、病理組織学的所見からも免疫系の関与が示唆され、丸茂らの報告と一致すると思われる。

当科では、サプレッサー T 細胞を賦活化するヒスタミン受容体の blocker であるシメチジンを併用し IFN 療法を行い、IFN 単独投与より高い奏効率を得ている¹⁵⁾。しかし原発巣に対してはこれまで4例に併用投与しているが、有効は本症例のみであり、残りの3例は無効で1年以内に癌死している。

まれではあるが IFN は自験例のごとく原発巣にも有効な場合があり、今後さらに検討する必要があると思われる。

結 語

IFN が、原発巣および下大静脈内腫瘍血栓に奏効した腎細胞癌の1例を若干の文献的考察を加え報告した。

本論文の要旨は、第135回日本泌尿器科学会関西地方会で発表した。

なお本報告は厚生省がん研究助成金(課題番号2-21)の補助を受けた。

文 献

- 1) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会(編): 腎癌の治療効果判定基準. 日泌尿会誌, 83, 449-452, 1992.
- 2) Skinner, D.G., Pfister, R.F. and Colvin, R.: Extensin of renal cell carcinoma into the vena cava: The rationale for aggressive surgical management. J. Urol., 107, 711-716, 1972.
- 3) 増田富士男, 佐々木忠正, 小路 良, 陳 瑞昌, 町田豊平: 腎細胞癌の下大静脈内腫瘍血栓. 日泌尿会誌, 70, 1061-1071, 1979.
- 4) 里見佳昭, 仙賀 裕, 福田百邦, 河合恒雄: 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.
- 5) 小野佳成, 大島伸一, 藤田民夫, 浅野春好, 名出頼男, 鈴木和雄, 阿曾佳郎, 有吉 寛, 福島雅典, 太田 和雄: ヒトリンパ芽球インターフェロン(HLBI)の腎細胞癌への効果. 日癌治, 18, 962-968, 1983.
- 6) 本間之夫, 養和田滋, 東原英二, 阿曾佳郎: 腎細胞癌に対する α -インターフェロンの治療経験. 日癌治, 26, 755-759, 1991.
- 7) Horoszewicz, J.S. and Murphy, G.P.: An assessment of the current use of human interferons in therapy of urological cancers. J. Urol., 142, 1173-1180, 1989.
- 8) 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.
- 9) 高橋義人, 堀江正宣, 磯貝和俊, 竹内敏視, 栗山学, 河田幸道: 遺伝子組換え Interferon が奏効した腎細胞癌の1例. Biotherapy, 2, 613-617, 1988.
- 10) 浅川正純, 前川たかし, 梅田 優, 坂本 亘, 千住将明, 井関達男, 仲谷達也, 田中 寛, 堀井明範, 山本啓介, 川村正喜, 森川洋二, 山口哲男, 柏原昇, 川喜多順二, 西島高明, 松村俊宏, 大山武司, 西尾正一, 早原信行, 辻田正昭, 和田誠次, 安本亮二, 岸本武利, 前川正信: 進行腎細胞癌に対するヒトリンパ芽球由来インターフェロン(HLBI)単独療法と抗癌剤との併用療法の比較. 泌尿紀要, 35, 1451-1455, 1989.
- 11) 高橋 遼, 立花康人, 佐藤修二, 腰山達美, 大城忠, 犬童伸行, 内山 清, 畑中恒人: インターフェロンが奏効した腎癌の1例. 道南医学会誌, 25, 151-153, 1990.
- 12) 加藤一哉, 小野寺一彦, 草野満夫, 鈴木康之, 西田靖仙, 水戸迪郎, 村岡俊二: インターフェロンの持続動注により下大静脈腫瘍血栓の著明な縮小をみた腎癌の1例. 日臨外医会誌, 50, 2257-2263, 1989.
- 13) 山内民男, 川村寿一, 吉田 修, 福山拓夫, 小倉啓司, 中川清秀: 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.
- 14) 丸茂 健, 早川正道, 村井 勝, 田崎 寛: 進行腎細胞癌に対するヒト α 型インターフェロンの抗腫瘍効果とその免疫学的検討. 日泌尿会誌, 76, 965-973, 1985.
- 15) 木内利明, 細木 茂, 黒田昌男, 三木恒治, 清原久和, 宇佐美道之, 古武敏彦: 遠隔転移を有する腎細胞癌に対する Human Lymphoblastoid Alpha-Interferon 療法. Biotherapy, 2, 196-199, 1988. (1992年10月20日受理)