術前インターフェロン- α 療法が原発巣および下大静脈内腫瘍 塞栓に奏効した腎細胞癌の1例

市立豊中病院泌尿器科

三木 健史 細見 昌弘 福井 辰成 清原 久和

中野クリニック

中 野 悦 次

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

Takeshi Miki, Masahiro Hosomi, Tatsunari Fukui and Hisakazu Kiyohara

Department of Urology, Toyonaka Municipal Hospital, Osaka

Etsuji Nakano

Nakano Clinic

We report a case of renal cell carcinoma in whom preoperative interferon- α therapy was successful in reducing the primary lesion and the tumor thrombus extending into the inferior vena cava. A 67-year-old man was referred to our hospital because of his right renal mass. We made a diagnosis of a right renal tumor with tumor thrombus by imaging examinations. Because his performance status was 3, a radical operation was considered risky. So we started interferon- α therapy. Four months after the start of interferon- α therapy, the primary lesion and the tumor thrombus reduced in their size, and the clinical response was evaluated as partial response by the response criteria for urological cancer treatment. Because of improving the performance status and reducing the tumor size, radical nephrectomy and tumor thrombectomy could be performed. Pathological examinations revealed that viable renal cell carcinomas were found only in some small parts of the primary lesion, but not in the tumor thrombus. Postoperatively, no recurrence and metastasis of renal cell carcinoma of the patient have been detected in these two and a half years.

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

要旨: 症例は67歳男性。主訴は右腎腫瘍精査。画像診断にて右腎に15cm大の腫瘍および肝静脈直下から総腸骨静脈合流部におよぶ下大静脈内腫瘍塞栓を認めた。performance statusが3と全身状態が悪く、当初手術困難と考え、1994年5月9日より連日天然型インターフェロン- α 600万単位を筋肉内投与した。IFN- α 投与52日後のCTでは原発巣、腫瘍塞栓の両者とも面積縮小率は64%で、臨床的治療効果総合判定ではPRであった。IFN- α 投与を継続し、さらに原発巣および腫瘍塞栓の縮小を認めたため、IFN- α 投与4ヵ月後、根治的右腎摘除術および塞栓摘出術を行った。腫瘍塞栓は下部で下大静脈壁と一部癒着していたが剥離容易であった。病理組織学的には壊死像が大部分を占め、原発巣の一部にviable cellを認めたが、腫瘍塞栓にはviable cellを認めなかった。腎摘除後2年半を経た現在まで再発、転移の兆候を認めていない。本症例のように、IFN- α が腎細胞癌の原発巣、下大静脈内腫瘍塞栓に対し、術前有効な場合があり、今後検討の余地があると思われた。

キーワード: 腎細胞癌, 下大静脈内腫瘍塞栓, インターフェロン- α

緒 言

インターフェロン- α (以下 IFN- α) の腎細胞癌に対する有効率は20%前後とされ、さほど良いものではない。また有効例でもそのほとんどは肺転移巣に対してである。今回、我々は術前、IFN- α が原発巣および下大静脈内腫瘍塞栓に奏効した後、摘出し得た腎細胞癌の1例を経験したので報告する。

症 例

患者：67歳、男性。

主訴：右腎腫瘍精査。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：陈旧性肺結核。

現病歴：1994年3月、全身倦怠感、体重減少、発熱のため他院を受診したところ、右腎腫瘍を指摘され、3月29日当科へ紹介された。

入院時現症：身長158cm、体重44.5kg、右上腹部に腫瘍を触れ、下肢に浮腫を認めた。また、37°C台の発熱を認めた。performance status は3であった。

入院時検査所見では、検血にて貧血 (Hb 10.4g/dl) を認めた。また WBC 9,300/mm³ と軽度上昇しており、分画ではリンパ球14%と減少を認めた。血液生化学では BUN 30mg/dl, Cr 1.3mg/dl と軽度腎機能障害を認め、LDH 700U/L, IAP 1,153 μ g/ml, CRP 8.4 mg/dl と高値を示した。検尿では軽度の蛋白尿 (1+) があり、沈査では顕微鏡的血尿 (RBC5-10/HPF) を認めた。尿細胞診は陰性であった。心電図では、前壁と下壁 (II, III, aVF, V₁₋₆) に ST 低下を認めたが、心エコー上では特に異常を認めなかった。

画像診断：DIP では右腎尿管の描出を認めなかった。腹部超音波検査では、右腎に15×12cm 大の内部が不均一な充実性腫瘍を認め、右腎静脈から下大静脈にかけて腫瘍塞栓を認めた。腹部 CT でも腹部超音波所見と同様の大きさの内部が不均一な右腎腫瘍が認められ、造影により enhance された。また肝静脈直下から総腸骨静脈合流部におよぶ下大静脈内に腫瘍塞栓を認めた。明らかな所属リンパ節の腫大は認めなかった (図1上)。腹部 MRI も同様の所見であった。選択的右腎動脈造影では右腎全体に著明な腫瘍血管増生を認め (図2左)、腎静脈は造影されなかった。下大静脈造影では総腸骨静脈合流部直上より完全に閉塞しており、著名な側副血行路の発達を認めた。胸部 X 線では転移巣を疑わせる異常陰影を認めなかった。

以上より下大静脈内腫瘍塞栓を伴った右腎腫瘍 stage III (T3bN0M0V2a) と診断した。

図1 上：IFN- α 投与前の腹部 CT 像；右腎腫瘍および下大静脈内腫瘍塞栓を認める。下：IFN- α 投与52日目の腹部 CT 像；右腎腫瘍の縮小を認め、腫瘍塞栓も15cm 長から9cm 長まで縮小した。

治療経過：全身状態が悪く、根治手術は困難と考えられたため、術前に下大静脈内腫瘍塞栓の縮小を目的として、天然型 IFN- α 600万単位を連日筋肉内投与した。投与7日目より WBC およびその分画は正常化した。投与46日目には CRP 陰性化、LDH 正常化し、IAP は660 μ g/ml まで低下した。投与52日目の腹部 CT では右腎腫瘍の縮小を認め、面積縮小率は64%であった。腫瘍塞栓も15cm 長のものが9cm 長まで縮小し、面積縮小率は64%であった。これらより、臨床的治療効果判定は原発巣、腫瘍塞栓とも PR、総合で PR と判定した (図1下)。投与56日目の選択的右腎動脈造影では腫瘍の縮小を認め、中心は壊死と考えられる hypovascular な像を呈した (図2右)。下大静脈造影では腫瘍塞栓も8cm 長まで縮小した。投与68日目に退院し、以後外来にて連日自己注射を行った。投与85日目の腹部超音波検査では右腎腫瘍は6cm 大、腫瘍塞栓も5cm 長まで縮小し、全身状態も改善したため根治手術可能と判断して、1994年9月20日根治的右腎摘除術および腫瘍塞栓摘出術を施行した。

手術所見：腰部斜切開にて右腎に到達し、腎動脈を結紮離断した。ついで下大静脈を露出させた。腰静脈を結紮離断し、下大静脈内腫瘍塞栓の上下と左腎静脈

図2 左: IFN- α 投与前の選択的右腎動脈造影; 右腎全体に著明な腫瘍血管増生を認める。右: IFN- α 投与後56日目の選択的右腎動脈造影; 腫瘍は縮小し, 中心は hypovascular な像を呈した。

を一時的に血行遮断した。下大静脈前壁を切開したところ、腫瘍塞栓は下部で静脈壁と一部癒着していたが、用手的に剝離可能であり、腫瘍塞栓および右腎を一塊として摘出した。下大静脈壁は縫合閉鎖を行った。阻血時間は29分、出血量は550mlであった。

摘除標本: 腫瘍は腎中央部に限局し黄色充実性、 $6 \times 5 \times 3$ cm 大、腫瘍塞栓は $5 \times 2 \times 2$ cm 大であった。両者とも大部分が壊死に陥っていたが、一部黄白色で出血を含んだ腫瘍部分を認めた。

病理組織学的検査: 壊死像が大部分を占めたが、原発巣の一部に残存する viable cell を認め、同時にリンパ球の浸潤を認めた(図3)。viable cell は周囲脂肪組織まで浸潤を認めたが、腫瘍塞栓、腎門部リンパ節には認めなかった。

術後経過: 術後経過は良好で術後2週目より週1回のIFN- α 投与を行った。術後3カ月目にはIAPも正常化した。しかし術後5カ月目にIFN- α による薬疹が生じたため投与を中止した。術後2年半を経た現在まで外来通院中であるが再発、転移の兆候を認めていない。

考 察

IFN- α の腎細胞癌に対する有効率は20%前後とする報告が多い¹⁾²⁾。しかし、病巣部位別にみると、肺に対する有効率が20%前後ともっとも高いが、原発巣を含む他の実質臓器に対してはほとんど効果がないとされている³⁾。自験例は原発巣にIFN- α の効果が認められた稀な例である。

図3 摘出腎の病理組織像: 原発巣の一部に残存する viable cell を認め、同時にリンパ球の浸潤を認めた。

また、下大静脈内腫瘍塞栓に対するIFN- α の有効例は少なく、我々が調べ得た限り自験例が本邦7例目である(表1)。

IFN- α の抗腫瘍効果は、1) 直接細胞増殖抑制効果(直接作用)、2) 細胞表在抗原発現の増強(抗原修飾作用)、3) BRM効果の3点が推測されている⁴⁾。特に、BRM効果としては、末梢血リンパ球に対してNK細胞、cytotoxic T細胞増殖効果⁵⁾⁶⁾、腫瘍組織内のcytotoxic T細胞の増殖効果⁷⁾などが考えられている。

IFN- α の効果が期待できる症例としては、1) performance statusのよい症例、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、6) 原発巣がlow grade 症例な

表1 本邦における腎細胞癌の下大静脈内腫瘍塞栓に対する IFN- α の有効例

発表年	報告者	年齢	性別	IFN- α の種類	術前投与量($\times 10^6$ IU)	効果	併用療法
1989	加藤ら	50歳	女	rIFN- α 2a	1656	PR	動注療法
1993	辻村ら	69歳	男	nIFN- α	186	PR	塞栓術
1993	永野ら	57歳	男	nIFN- α	360	PR	シメチジン
1995	河野ら	77歳	男	nIFN- α	369	PR	動注療法
1995	橋本ら	67歳	男	不明	不明	CR	
1995	橋本ら	69歳	女	不明	不明	PR	
1997	自験例	67歳	男	nIFN- α	744	PR	

rIFN: recombinant IFN, nIFN: natural IFN

どがあげられている⁴⁾⁸⁾。自験例は術前より IFN- α を使用したため、IFN- α 療法前の grade は不明である。また、4)、5)の条件を満たすものの、1)、2)、3)の条件を満たしていない。最近では、木村ら⁹⁾が腎癌組織の中で GP160mRNA の発現がほとんどみられなかった患者において、IFN- α 療法の感受性が高いと報告し、Onishi ら¹⁰⁾は HLA 抗原 B35, Bw48, DR9が発現している腎細胞癌患者では IFN- α に対する感受性が高いと報告している。さらに、山内ら¹¹⁾は UFT, IFN- γ 併用例ではあるが、奏功例では Th1, 単球, helper T 細胞, cytotoxic T 細胞, NK 細胞が顕著に誘導され, suppressor T 細胞が減少したと報告している。今後は IFN- α がどのような腎細胞癌に対して有効であるか、さらに検討が必要であろう。

自験例では、入院時の赤沈、 α_2 -グロブリンは不明であるが、CRP 高値、発熱を認めた。そのため rapid growing 型の可能性が高いと思われた。一般的に rapid growing 型は予後が悪いとされるが、自験例では IFN- α が奏功し、CRP、発熱の改善を認めた。

腎癌治療においては今日なお外科的治療が原則であるが、自験例では performance status が悪く、さらに腫瘍の局所進展のため当初手術にて摘除困難と思われた。そのため術前より IFN- α 投与を開始したところ、LDH, CRP の正常化を認め、IAP も減少した。原発巣、下大静脈内腫瘍塞栓とも PR となり、それに伴い performance status の改善も認め、手術を容易に施行し得た。術後は IAP も正常化している。今日では過大な手術侵襲により予後を不良にすることも指摘されている。稀ではあるが、自験例のごとく IFN- α が術前、有

効な場合があり、今後さらに検討する必要があると考えられた。

文 献

- 1) 本間之夫, 簗和田滋, 東原英二, 阿曾佳朗: 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.
- 2) 梅田 隆: 進行癌のインターフェロン療法. 泌尿器外科, 5, 215—220, 1992.
- 3) Umeda, T. and Nijima, T.: Phase II study of alfa interferon on renal cell carcinoma: Summary of three collaborative trials. Cancer, 58, 1231—1235, 1986.
- 4) 辻村 晃, 今津哲央, 西村憲二, 菅尾英木, 岡 聖次, 高羽 津, 竹田雅司, 倉田明彦: 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. 泌尿紀要, 39, 1039—1042, 1993.
- 5) 横山雅好, 西尾俊治, 濱田 斉, 松本充司, 尾木伸輔, 吉岡 進, 畑中政之: 腎細胞癌患者におけるインターフェロン- α 長期投与による Immunosuppressive acidic protein, Basic fetoprotein, 末梢血リンパ球サブセットの変動. 基礎と臨床, 31, 1683—1691, 1997.
- 6) 斎藤久夫, 高橋信好, 鈴木唯司, 古川利有, 三浦浩康: 腎細胞癌に対するインターフェロン治療により末梢血リンパ球サブセットの推移. 日癌治療会誌, 30, 956—966, 1995.
- 7) 与儀実夫, 池内隆夫, 松本恵一, 甲斐祥生: 腎細胞癌(T2)における腫瘍組織内浸潤リンパ球の免疫組織科学的検討: 術前インターフェロン α 投与の影響. 日癌治療会誌, 30, 754—763, 1995.
- 8) 里見佳昭, 福田百法: 免疫療法. 癌と臨床, 42, 1251—1264, 1996.
- 9) 木村文宏, 清水俊次, 辻 明, 中島史雄, 早川正道, 中村 宏: 腎細胞癌における GP160/aminopeptide A(APA)mRNA の発現と IFN- α 感受性予測の試み. 日泌尿会誌, 86, 1424—1428, 1995.
- 10) Onishi, T., Ohishi, Y., Iizuka, N. and Imagawa, K.: Phenotype frequency of human leukocyte antigens in Japanese patients with renal cell carcinoma who responded to interferon- α treatment. Int. J. Urol., 3, 435—440, 1996.
- 11) 山内民男, 吉田 徹: Th1, Th2理論に基づく転移性腎細胞癌のインターフェロン- α , - γ 及び UFT の併用療法—末梢血リンパ球サブセット及び単球数の推移から見た免疫学的抗腫瘍効果の検討—. 第10回日本 BRM 学会学術集会総会, p161, 1997. (1997年6月19日受付, 1998年3月19日受理)