インターフェロン- α (IFN- α) が無効であった腎細胞癌多発 肺転移・頸部リンパ節転移に対し, インターロイキン-2 (IL-2) の投与が著効した1例

名古屋第二赤十字病院泌尿器科

錦見 俊徳 石田 亮 山田 浩史
横井 圭介 小林 弘明 小幡 浩司

A CASE OF MULTIPLE LUNG METASTASES AND CERVICAL LYMPH NODE
METASTASIS OF RENAL CELL CARCINOMA FAILING TO RESPOND TO
INTERFERON- α (IFN- α) BUT MARKEDLY RESPONDING TO INTERLEUKIN-2 (IL-2)

Toshinori Nishikimi, Ryo Ishida, Hiroshi Yamada,
Keisuke Yokoi, Hiroaki Kobayashi and Kouji Obata
Department of Urology, Nagoya Daini Red Cross Hospital

A 59-year-old man was admitted to our hospital with a left renal mass. A tumor was removed by radical nephrectomy and histological examination revealed renal cell carcinoma (pT2 N₀ V_{1a}). Two years later, CT scan showed multiple lung metastases. Despite treatment with recombinant IFN- α 2b, 5-FU, and MMC, the disease showed slow progression. About three years after the start of combination therapy, cervical lymph node metastasis appeared. Administration of interleukin-2 (IL-2) was attempted. Intravenous IL-2 therapy was started at a low daily dose of 35×10^4 JRU, and the daily dose was increased to 140×10^4 JRU. Because of side effect, the dose was subsequently decreased to 70×10^4 JRU three times per week. After 31 weeks of IL-2 therapy, his multiple lung metastases and cervical lymph node metastasis disappeared. The patient's natural killer cell (NK) activity and Lymphokine activated killer cell (LAK) activity were low before IL-2 therapy, but both NK activity and LAK activity showed a marked increase after IL-2 therapy started. Therefore, the tumor response to IL-2 was suggested to depend on NK activity and LAK activity.

Key words: Renal Cell Carcinoma, Interleukin-2 (IL-2), Cervical Lymph Node Metastasis

要旨: 59歳, 男性. 左腎腫瘍にて左腎摘出術を施行. 病理は Renal Cell Carcinoma, clear cell subtype, G2>G1, INF α , pT2, pN₀, V (+) であった. 術後インターフェロン α 2b (IFN- α 2b) の週3回筋注投与するも2年後CT上多発肺転移が出現したため, IFN- α 2b・5-FU・マイトマイシンC (MMC) の併用療法を行った. 肺転移が徐々に増大し, 術後約3年目に頸部リンパ節転移が出現したため, インターロイキン-2 (IL-2) による治療を開始した. 連日静脈投与35万単位より140万単位まで漸増したが, 副作用と患者希望にて70万単位週3回静脈投与で維持した. 投与開始より31週目に多発肺転移および頸部リンパ節転移はほぼ消失し, 現在外来にて1年以上投与を続行し, 転移巣は不変である. また, natural killer cell (NK) 活性・lymphokine-activated killer cell (LAK) 活性は, IL-2投与後に著明な増加を認め, 高値を維持している.

キーワード: 腎細胞癌, インターロイキン-2 (IL-2), 頸部リンパ節転移

緒 言

転移を有する腎細胞癌の予後は不良で1年生存率は約48%，2年生存率は20～27%，5年生存率は9%と報告されている¹⁾²⁾。現在インターフェロン（以下IFN）を中心に免疫治療が広く行われているが、IFN単独の奏効率は15～20%とされており³⁾、決して満足すべきものではない。一方、インターロイキン-2：Interleukin-2（以下IL-2）はRosenberg⁴⁾らにより初めて腎細胞癌に対する有用性が報告されて以来、各施設にて臨床報告されているが、その奏効率はIFNとはほぼ同等とされており⁵⁾、その奏効率の向上・副作用の軽減のために様々な投与法が実施されている。今回我々

はIL-2が著効し、外来通院治療にて1年以上良好な経過をとっている腎癌肺転移・頸部リンパ節転移症例を経験したので報告する。

症 例

59歳男性。

主訴：顕微鏡的血尿。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：1988年より顕微鏡的血尿があるも放置。1995年7月近医のCTにて左腎に長径4.5cmの腫瘍を認め、当科紹介受診となった。

治療経過：1995年12月左腎摘出およびリンパ節郭

図1 病理標本

Renal Cell Carcinoma, clear cell subtype, G2>G1, INFα, pT2, pN0, V (+)

図3 頸部リンパ節生検・細胞診標本

頸部リンパ節吸引細胞診にて腫瘍はRenal Cell Carcinomaの転移と診断された。

図2 IL-2投与前の胸部CTおよび頸部CT

胸部CT上肺転移の増大を認めた。

頸部CT上、頸部リンパ節に25mmの腫瘍を認めた。

(胸部CT)

2000.04.11

(頸部CT)

2001.03.06

清術を施行。術後病理結果は、Renal Cell Carcinoma, clear cell subtype, G2>G1, INF α , pT2, pN $_0$, V (+)であった(図1)。画像上M $_0$ であったが、退院後IFN α 2b:600万I.U.の週3回筋注投与を開始し、半年に一度CT・骨シンチグラフィー等を行い経過観察していた。1997年11月(術後2年目)に、胸部CT上長径約10mm×4個の肺転移が出現したため、MD Anderson Hospitalのレジメンに基づき[®]IFN α 2b・5-FU・マイトマイシンCの併用療法(1クール=28日間:IFN α 2b:600万I.U.を連日筋注, 5-FU・750mg/m²をday1~5連日静注, マイトマイシンC・5mg/m²をday1~2連日静注投与)を開始した。その後同様の化学療法を6回行い、約2年間肺転移は不変であったが、2000年4月頃より肺転移は増大し(図2)、2001年3月のCT上頸部リンパ節に25×22mmの腫瘍が

出現した(図2)。頸部リンパ節吸引細胞診の病理結果はRenal Cell Carcinomaであった(図3)ため、2001年4月19日よりIL-2の投与を開始した(表1)。

IL-2は遺伝子組換え型IL-2製剤:注射用テセロイキン(イムネース注・塩野義製薬)を使用した。手術後片腎であり、腎機能低下のある患者であったためIL-2・35万単位より投与を開始し、4日間経過を観察した後にIL-2・70万単位の連日投与を開始した。5月27日よりIL-2・140万単位の連日投与へ増量し、7月4日(投与開始11週目)には頸部リンパ節は10×9mmに縮小した。患者希望あり、7月16日よりIL-2・140万単位を週3回投与に変更。また腎機能の悪化を認めたため、8月15日からはIL-2・70万単位の週3回投与に変更した。2002年12月現在、IL-2・70万単位の週3回外来投与を続行している。

表1 IL-2投与後の経過

IL-2の投与量, NK活性・LAK活性リンパ球数, および頸部リンパ節転移の大きさについて, IL-2投与開始後の時間的経過を示す。NK活・LAK活性はともに, IL-2の投与前は低値であったが, 投与開始4週間後頃から著明な上昇を認めた。腎機能障害のため70万単位の週3回投与に減量した後も, NK活性・LAK活性は若干の減少は認められたものの, 高値を維持している。

図4 IL-2投与後の胸部CTおよび頸部CT

IL-2投与開始後30週目の時点で、肺転移はほぼ消失している。

IL-2投与開始後31週目の時点で、頸部リンパ節の転移はほぼ消失している。

副作用：発熱 (grade1~2)，全身倦怠感 (grade1)，好酸球増多 (18.2%)，腎機能障害 (IL-2投与前 BUN: 33.5mg/dl, Cr: 2.23mg/dl・IL-2投与後 BUN: 60.2mg/dl, Cr: 2.56mg/dl) を認めた。

治療効果：頸部リンパ節転移は、11月16日 (投与開始31週目) のCT上消失し (図4：縮小率100%)，肺転移もほぼ消失している (図4：縮小率80~90%)。 (非観血的治療効果判定基準：PR)。詳細は後述するが，NK活性・LAK活性ともにIL-2投与前は低値であったが，投与開始4週間後頃から著明な上昇を認め (表1)，70万単位の週3回投与に減量した後も，若干の減少を認めたものの高値を維持している。2002年12月現在，IL-2・70万単位の週3回外来投与を続けているが，同年10月のCT上肺・頸部リンパ節ともに不変である。

考 察

IL-2は1976年Morganら⁵⁾によってT細胞増殖因子として報告されたサイトカインであるが，その後の研究により細胞障害性T細胞・NK細胞の分化増殖⁷⁾⁸⁾，T細胞からのサイトカインの誘導を促し⁹⁾，なかでも種々の腫瘍障害作用のLAK細胞の誘導¹⁰⁾など，癌細胞に対する免疫反応の賦活に関与することが明らかになってきた。担癌患者のNK活性が癌の進行に伴って低下するといわれる¹¹⁾ことから考えるとIL-2の治療効果および予後を占う上においてNK活性・LAK活性は共に何らかの指標となると考えられている。本症例でもNK活性・LAK活性はIL-2投与前は低値であったが，投与開始4週間後頃から著明な上昇

を認めており，IL-2の減量および週3回投与への変更後もNK活性・LAK活性は高値を保っている。しかしながら，LAK活性が著しく上昇したにも関わらず，数カ月で死亡するという転帰をとった報告¹²⁾もあることから考えると，NK活性・LAK活性の上昇に加えてキラー細胞に対する感受性など個々の腫瘍の生物学的特性も関与すると考えられる。先に述べたように腎細胞癌に対するIL-2の奏効率は15~20%といわれており³⁾¹³⁾¹⁴⁾，IFNのそれとほぼ同様であるが，IL-2はIFNなどの先行治療無効例に対しても先行治療なしの場合と同等の有効率が望めるとされている¹⁴⁾。本症例でも，IFNα2bの単独投与，IFNα2b・5-FU・マイトマイシンCの併用療法などの先行治療の効果は不十分であったが，IL-2の投与によって効果が得られている。海外文献における投与方法は種々で定まったものはないが，主に点滴静注または皮下注で行われている。我が国の製剤の用法・用量では，1日量70万単位を1日1~2回に分割して連日点滴静注し，耐用可能であれば，1日量210万単位を上限として増量する方法をとっている¹³⁾が，海外に比べると低用量の投与方法である。また，IL-2の効果の評価には8~12週間程度投与を継続することが望ましいとされている¹⁴⁾。副作用は，発熱・全身倦怠感などのインフルエンザ様症状，好酸球増多が多く，次いで食欲不振，悪寒，嘔吐などの消化器症状，肝機能異常，精神神経症状などが挙げられる¹³⁾¹⁴⁾。Whittingtonら¹⁵⁾の報告によると，副作用は用量に依存するとされ，Goreら¹⁶⁾はIL-2による乏尿，腎

機能障害を報告している。IL-2 による腎機能障害は一般的に稀であるとされているが、本症例においても腎機能障害が認められた。今回我々は、患者の希望および副作用から週 3 回の外来点滴静注投与に変更しているが、1 年以上経過した現在でも転移巣の増大なく、NK 活性・LAK 活性も高値を維持している。本症例では、外来投与にすることで患者のクオリティ・オブ・ライフ (Q.O.L.) は向上しており、今後 IL-2 の投与を行う際に患者の Q.O.L. の観点から、連日・間欠投与の問題も含め、今後の検討が必要であると考えられた。

文 献

- 1) Maldazys, J.D. and deKernion, J.B. : Prognostic factors in metastatic renal carcinoma. *J. Urol.*, **136**, 376—379, 1986.
- 2) Droz, J.P., Rey, A., Mahjoubi, M., Philippot, I., Bouleuc, C. and Kramar, A. : Prognostic factors in metastatic renal cell carcinoma. In *Renal cell carcinoma : immunotherapy and cellular biology*. ed. by Klein, E.A., Bukowski, R.M. and Finkle, J.H., Marcel Dekker, New York, 1993, pp11—24.
- 3) 丸茂 健 : 尿路悪性腫瘍の免疫療法. *日泌尿会誌*, **82**, 361—371, 1991.
- 4) Rosenberg, S.A., Lotze, M.T., Muul, L.M., Chang, A.E., Avis, F.P., Leitman, S., Linehan, W.M., Robertson, C.N., Lee, R.E., Rubin, J.T., Seipp, C.A., Simpson, C.G. and White, D.E. : A progress report on the treatment of 157 patients with advanced cancer using lymphokine-activated killer cells and interleukin-2 or high-dose interleukin-2 alone. *N. Engl. J. Med.*, **316**, 889—897, 1987.
- 5) Morgan, D.A., Ruscetti, F.W. and Gallo, R.C. : Selective in vitro growth of T-lymphocytes from normal human bone marrows. *Science*, **193**, 1007—1008, 1976.
- 6) Sella, A., Logothetis, c. j., Fitz, K., Dexus, F.H., Amato, R., Kilbourn, R. and Wallace, S. : Phase II study of interferon- α and chemotherapy (5-fluorouracil and mitomycin C) in metastatic renal cell cancer. *J. Urol.*, **147**, 573—577, 1992.
- 7) Domzig, W., Stadler, B.M. and Herberman, R.B. : Interleukin2 dependence of human natural killer (NK) cell activity. *J. Immunol.*, **130**, 1970—1973, 1983.
- 8) Dennert, G. : Cytolytic and proliferative activity of a permanent T killer cell line. *Nature*, **277**, 476—477, 1979.
- 9) 上田泰代, 淀井淳司 : IL-2, サイトカイン療法 (高久史磨編), 南江堂, 東京, 61—67, 1992.
- 10) Grimm, E.A., Mazumder, A., Zhang, H.Z., Rosenberg, S.A. : Lymphokine-activated killer cell phenomenon. Lysis of natural killer-resistant fresh solid tumor cells by interleukin 2-activated autologous human peripheral blood lymphocytes. *J. Exp. Med.*, **155**, 1823—1841, 1982.
- 11) Kadish, A.S., Doyle, A.T., Steinhauer, E.H. and Ghossein, N.A. : Natural cytotoxicity and interferon production in human cancer : Deficient natural killer activity and normal interferon production in patients with advanced disease. *J. Immunol.*, **127**, 1817—1822, 1981.
- 12) 丸茂 健, 大家 基嗣, 上野宗久, 中村 薫, 村井勝, 田崎 寛 : 腎細胞癌のインターロイキン-2 治療成績に与える宿主免疫能の影響. *Biotherapy*, **9** (7) / 905—910, 1995.
- 13) 阿曾佳郎, 田崎 寛, 梅田 隆, 丸茂 健 : S-6820 (遺伝子組み換えインターロイキン 2) の腎癌に対する臨床第 II 相試験. *BIOOTHERAPY 3 (PART-1)* / 999—1007, 1989.
- 14) 阿曾佳郎, 本間之夫, 田崎 寛, 丸茂 健, 里見佳昭, 塚本泰司, 上田豊史 : S-6820 (遺伝子組み換えインターロイキン 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. *泌外*, **8**, 75—86, 1995.
- 15) Whittington, R. and Faulds, D. : Interleukin-2. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in patients with cancer. *Drugs*, **46**, 446—514, 1993.
- 16) Gore, M.E., Galligoni, E., Keen, C.W., Sorio, R., Loriaux, E.M., Grobbsen, H.C. and Franks, C.R. : The Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma by Continuous Intravenous Infusion of Recombinant Interleukin-2. *Eur. J. Cancer* **30A** / 329—333, 1994.

(2003 年 1 月 9 日受付, 6 月 16 日受理)