

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

日本泌尿器科学会雑誌 (2006.03) 97巻3号:598～601.

サイトカインの変更により異なる反応を呈した進行性腎癌の1例

加藤祐司、佐賀祐司、堀 淳一、橋本 博、柿崎秀宏

サイトカインの変更により異なる反応を呈した進行性腎癌の1例

旭川医科大学泌尿器科

加藤 祐司 佐賀 祐司 堀 淳一
橋本 博 柿崎 秀宏

A CASE REPORT OF ADVANCED RENAL CANCER THAT SHOWED DIFFERENT RESPONSES TO THE ALTERATION OF THERAPEUTIC CYTOKINES

Yuji Kato, Yuji Saga, Jun-ichi Hori, Hiroshi Hashimoto and Hidehiro Kakizaki
From Department of Urology, Asahikawa Medical College, Asahikawa, Japan

We report a case of advanced renal cancer that showed different responses to the alteration of therapeutic cytokines. A 73-year-old man presented with asymptomatic macrohematuria, and was diagnosed as right renal cancer (11×9×9 cm in diameter) with metastases to abdominal and mediastinal lymph nodes (cT3bN2M1, stage IV). Transluminal embolization of the right renal artery was performed, and then he was treated by intramuscular administration of natural human interferon (IFN)- α (Sumiferon[®]; 6×10⁶ units) three times a week. Four months later, lymph node metastases enlarged, and human interleukin-2 therapy (intravenous administration; 1.4×10⁶ units) was initiated instead of IFN- α . However, lymph node metastases further enlarged and multiple lung metastases newly appeared in 5 weeks after the alteration of the therapy. Then, the treatment was switched to intramuscular administration of another natural human IFN- α (OIF[®]; 5×10⁶ units) three times a week. In 3 months after OIF[®] administration, all lung metastases disappeared. Lymph node metastases have shown no progression for 9 months after the switch to OIF[®].

Different responses to the two types of IFN- α in this case may be caused by the difference in the composition of IFN- α subtypes. Alteration of therapeutic cytokines, especially a switch from one type to another IFN- α may be one of worth attempts even if other cytokines are not effective.

Key words: advanced renal cancer, interferon- α , subtype

要旨: 患者は73歳, 男性。2004年3月, 肉眼的血尿を主訴として初診。画像診断にて右腎癌, 腹部・縦隔リンパ節転移を認め当科入院。原発巣に対し選択的腎動脈塞栓術を施行し, 免疫療法として天然型IFN- α (スミフェロン[®] 600万単位)による治療を開始した。しかし4カ月後, リンパ節の増大を認めたため, IL-2(イムネース[®] 140万単位)投与に変更した。投与5週間目のCTでリンパ節の増大と多発肺転移が出現したため, 別の天然型IFN- α (OIF[®] 500万単位: 週3回筋注)による治療を開始した。投与から3カ月後, 全ての肺転移は消失し, 9カ月を経過した現在, リンパ節転移巣は不変の状態を維持している。

IFN- α やIL-2が無効であった症例に対し, サイトカインの変更(IFN- α の製剤変更, IL-2からIFN- α への変更)が有効であった報告は極めて稀である。2種類の天然型IFN- α が異なる抗腫瘍効果を呈した理由は, 製剤間でのIFN- α のサブタイプ組成の相違が関与している可能性が考えられる。免疫療法が無効の進行性腎癌に対し有効な治療がない現状では, IFN- α やIL-2が無効であっても, 別のIFN- α で免疫療法を継続してみる価値はあると思われる。

キーワード: 進行性腎癌, インターフェロン α , サブタイプ

緒言
転移を有する進行性腎癌に対する治療として, 外科

的切除以外にインターフェロン α (以下IFN- α)やインターロイキン2(以下IL-2)による免疫療法が一般的に

選択される。しかし免疫療法単独で complete response (CR)を得ることは極めて稀であり、5年生存率は10~16%と不良である¹⁾。本邦での免疫療法は、始めにIFN- α を使用し、無効の場合にIL-2に変更することが一般的であると思われる。一方、IL-2が無効の場合のsecond line therapyはまだ確立されていないのが現状である。

今回我々は天然型IFN- α 及びIL-2による免疫療法で転移巣の増大を認め、別の天然型IFN- α を使用し有効であった腎癌症例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：73歳，男性。

主訴：無症候性肉眼的血尿。

現病歴：2004年3月，上記主訴にて近医泌尿器科を受診。CTにて右腎腫瘍，腹部リンパ節転移を疑われ，3月19日精査加療のため当科入院となった。

既往歴：43歳時に良性縦隔腫瘍にて摘出術。

家族歴：特記事項なし。

初診時現症：身長159cm，体重61kg，performance

status (PS)は0。右上腹部に弾性軟の無痛性腫瘤を触知する。

入院時検査所見：末梢血検査では異常を認めず，血液生化学検査ではCRP 8.5mg/dl，LDH 233IU/lと軽度高値を認める以外に異常を認めなかった。

画像所見：CTでは右腎に11×9×9cm，内部不整な充実性腫瘤を認めた。また下大静脈背側，傍大動脈および縦隔に多発するリンパ節転移を認めた(Fig. 1A)。右腎静脈は腫瘍に巻き込まれていたが，下大静脈への明らかな浸潤はなく，肺転移は認めなかった。

治療経過：cT3bN2M1 (stage IV)の腎癌と診断し，腎摘出術も考慮したが，必ずしも予後の改善は期待できず，患者と相談の上，4月1日，硬膜外麻酔下にて選択的右腎動脈塞栓術を施行し，4月16日より天然型IFN- α (スミフェロン[®]：住友製薬)600万単位，週3回筋注による治療を開始した。また同時にシメチジン(タガメッド[®])の内服を併用した。しかし治療4カ月後のCTで腹部・縦隔リンパ節の明らかな増大を認め(Fig. 1B)，スミフェロン[®]は無効と判断した。そこで9月6日よりIL-2(イムネース[®]：塩野義製薬)140万単位，

Fig. 1 腹部CT 腹部リンパ節転移巣の変化(矢印) A:初診時，B:スミフェロン[®]治療4カ月目，C:IL-2治療5週目，D:OIF[®]治療4カ月目

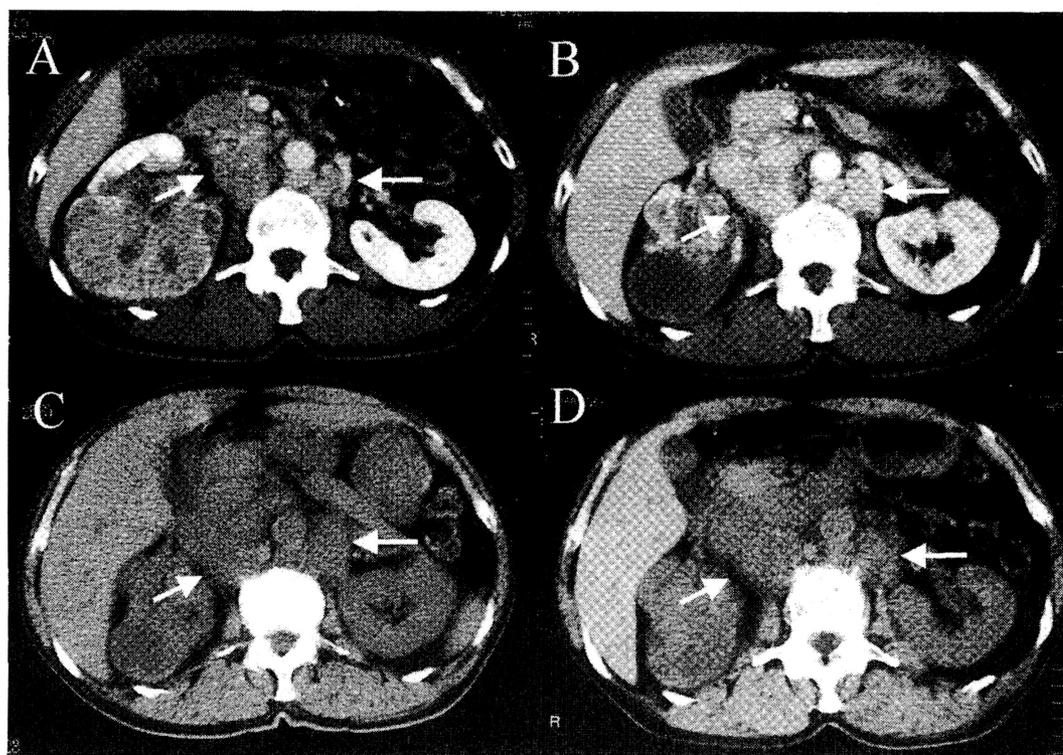
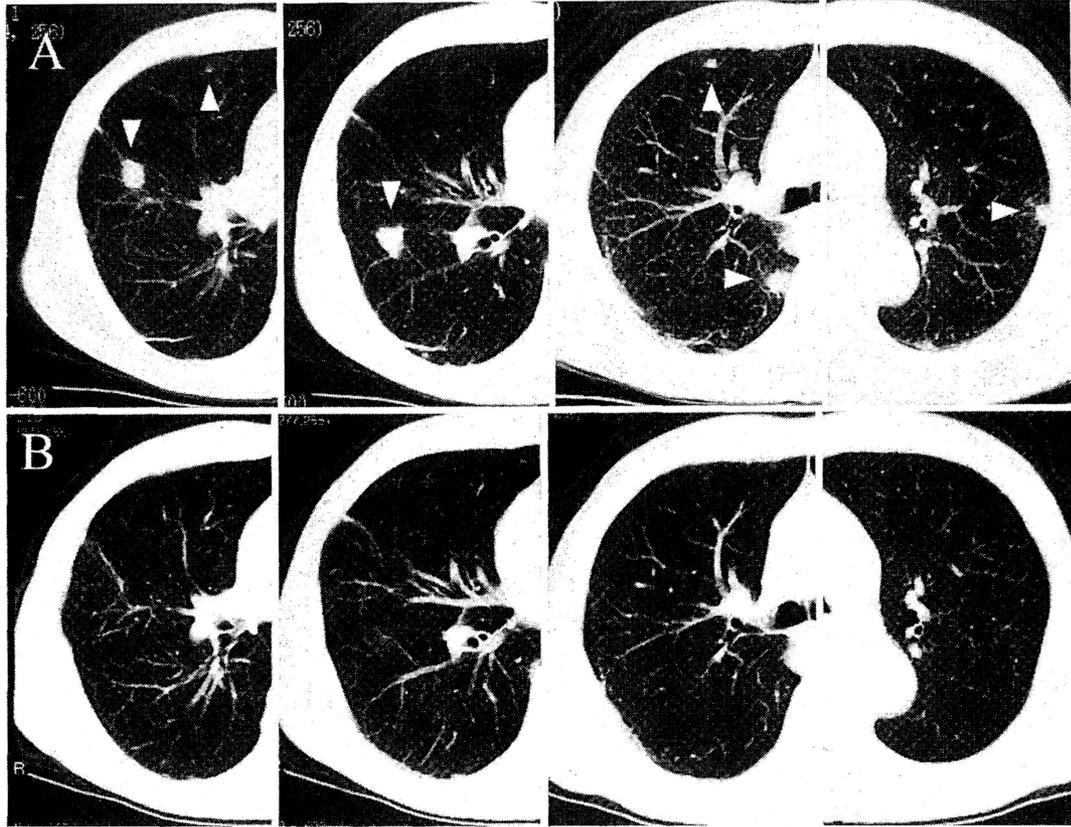


Fig. 2 胸部CT A: IL-2 治療5週目, 両肺野に多発する転移巣を認める (矢印).
B: OIF[®]治療4カ月目, 全ての肺転移巣は消失した.



週5日間点滴による治療に変更した。治療中に capillary leak syndrome などの有害事象は特に認められなかった。しかし投与5週目の胸部CTで両肺野に多発する転移を認め(Fig. 2A), 腹部・縦隔リンパ節はスミフェロン[®]中止時のCTと比較して更に増大していた(Fig. 1C)。IL-2も無効と判断し, 10月25日より別の天然型 IFN- α (OIF[®]: 大塚製薬) 500万単位, 週3回筋注による治療に変更した。シメチジンの内服は継続とした。1カ月後, 肺転移巣の著明な縮小を認め, 3カ月後には全ての肺転移の消失を認めた(Fig. 2B)。腹部・縦隔リンパ節転移巣はIL-2中止時と比較して大きさに変化を認めなかった(Fig. 1D)。

現在OIF[®]に変更後約9カ月になるが, 肺転移の新たな出現はなく, 腹部・縦隔リンパ節の増大を認めず, PS0の状態を維持している。

考 察

Escudierら²⁾はIFN- α またはIL-2が無効の進行性腎癌患者に対しもう一方のサイトカインで治療しても

無効であったと報告しているが, 先述の如く本邦ではIFN- α , IL-2の順に使用することが多い。一方IL-2が無効の場合, second line therapyとしてIFN- α とIL-2の併用療法や5FU, IL-2, IFN- α の3者併用療法などの免疫化学療法が試験的に施行されることもあるが, これらの治療法の奏効率は報告によって差があり, 本邦では保険適応外であるため, 全ての患者に対し適用することはできないのが現状である。

自験例のようにIFN- α やIL-2が無効であった症例に対し, サイトカインの変更(IFN- α の製剤変更やIL-2からIFN- α への変更)が有効であったとの報告は, 本邦では堀口ら³⁾の症例報告が唯一であり, また我々が調べ得た限り, 海外での報告例はみられない。堀口らの報告によればスミフェロン[®], IL-2による各々の単独治療が無効であった腎摘後の多発肺転移の患者に対し, OIF[®]に変更したところ肺転移巣の縮小(PR)を認めたとしている。自験例も同様にスミフェロン[®], IL-2, OIF[®]の順に使用し, 肺転移巣はCR, リンパ節転

移は9カ月と観察期間は短いが不変を維持している。

IFN- α の製剤間で異なる抗腫瘍効果を呈した正確な理由は不明であるが、堀口らの症例や自験例では天然型IFN- α を使用しており、製剤間でIFN- α のsubtype組成が異なっていることが原因の1つとして考えられる。IFN- α は単一のsubtypeしか存在しないIFN- β やIFN- γ と異なり、少なくとも14種類のsubtypeが知られており^{4)~7)}、天然型IFN- α は由来細胞の違いによりそのsubtype組成が異なる。本邦で使用可能な天然型IFN- α はスミフェロン[®]とOIF[®]の2種類であり、インデューサーはどちらもSendai virusで、由来細胞はNamalwa細胞(スミフェロン[®])、BALL-1細胞(OIF[®])である。スミフェロン[®]は主として $\alpha 1$, 2, 5, 8, 10のsubtypeから構成され⁸⁾⁹⁾、製剤のロットによって組成比率が異なるとされる。一方OIF[®]は $\alpha 2$, 7, 8の3種類のsubtypeだけで構成され、その組成比率はロット差がない($\alpha 2$:約75%, $\alpha 8$:約25%, $\alpha 7$:約1%)⁹⁾。最近のin vitroでの基礎的研究ではsubtypeによって抗腫瘍効果に差があることが報告されている¹²⁾¹³⁾。Yanaiら¹⁰⁾は6種類の腎癌細胞株と5種類のIFN- α subtype ($\alpha 1$, 2, 5, 8, 10)に関して検討した結果、細胞株によって多少の差を認めたものの、 $\alpha 8$ が $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 5$, $\alpha 10$ よりも2~10倍強い細胞増殖抑制効果を有し、細胞周期の抑制、HLA class II抗原提示能が最も強かったと報告している。一方、Yamaokaら¹¹⁾はヒト腎癌細胞株ACHNとNamalwa細胞由来の9種のsubtype (1, 2, 5, 7, 8, 10, 14, 17, 21)を用いて検討し、 $\alpha 10$ が最も強い細胞増殖抑制効果を有しており、ACHN細胞への親和性は $\alpha 2$ の10倍高かったと報告している。

In vitroでの実験結果をそのまま臨床例に当てはめて考えることは出来ないが、堀口らと同様に自験例でもIFN- α 以外に薬剤の変更はなく、2種類のIFN- α の投与期間、投与量はほぼ同じであった事から、抗腫瘍効果の差はIFN- α 製剤の差、即ちsubtype組成の差が主因であったと思われる。IFN- α 製剤の変更による治療が今まで積極的に施行されなかった理由は、製剤間でのsubtype組成の相違やsubtype間での抗腫瘍効果の差に関してそれほど注目されていなかったためであると考えられる。今後、サイトカインの変更、特にIFN- α の変更の有用性に関しては、更なる症例の蓄積と共に多数例での検討が必要である。

以上より、進行性腎癌に対して免疫療法以外に有効な治療法のない現状では、IFN- α やIL-2が無効であっても、別のIFN- α で免疫療法を継続してみる価値は十

分にあると考える。

結 語

天然型IFN- α (スミフェロン[®])およびIL-2が無効で別の天然型IFN- α (OIF[®])が有効であった進行性腎癌の症例を報告した。

本論文の要旨は第365回日本泌尿器科学会北海道地方会(札幌)に於いて発表した。

文 献

- 1) Bukowski, R.M.: Cytokine therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Semin. Urol. Oncol.*, **19**, 148—154, 2001.
- 2) Escudier, B., Chevreau, C., Lasset, C., Douillard, J.Y., Ravaud, A., Fabbro, M., Caty, A., Rossi, J.F., Viens, P., Bergerat, J.P., Savary, J. and Negrier, S.: Cytokines in metastatic renal cell carcinoma: is it useful to switch to interleukin-2 or interferon after failure of a first treatment? *J. Clin. Oncol.*, **17**, 2039—2043, 1999.
- 3) 堀口明男, 内田 厚: 二種の天然型インターフェロン α に対して異なる反応を呈した転移性腎細胞癌の1例. *日泌尿会誌*, **95**, 50—53, 2004.
- 4) Nagata, S., Tiara, H., Hall, A., Johnsrud, L., Streuli, M., Escordi, J., Bol, W., Cantell, K. and Weissman, C.: Synthesis in *E. coli* of a polypeptide with human leukocyte interferon activity. *Nature*, **284**, 316—320, 1980.
- 5) Hobb, D.S., Moschera, J.A., Levy, W.P. and Pestka, S.: Purification of interferon produced in a culture of human granulocytes. *Methods Enzymol.*, **78**, 472—481, 1981.
- 6) Henco, K., Brosius, J., Fujisawa, J.I., Haynes, J.R., Hochstadt, J., Kovacic, T., Pasek, M., Schambock, A., Schmid, J., Todokoro, K., Walchli, M., Nagata, S. and Weissmann, C.: Structure relationship of human interferon gene and pseudogene. *J. Mol. Biol.*, **185**, 227—260, 1985.
- 7) Diaz, M.O., Bohlander, S. and Allen, G.: Nomenclature of the human interferon genes. *J. Interferon Cytokine Res.*, **16**, 179—180, 1992.
- 8) Zoon, K.C., Miller, D., Bekisz, J., Nedden, D.Z., Enterline, J.C., Nguyen, N.Y. and Hu, R.: Purification and characterization of multiple components of human lymphoblastoid interferon- α . *J. Biol. Chem.*, **267**, 15210—15216, 1992.
- 9) Yanai, Y., Sanou, O., Kayano, T., Ariyasu, H., Yamamoto, K., Yamauchi, H., Ikegami, H. and Kurimoto, M.: Analysis of the antiviral activities of natural IFN- α preparations and their subtype compositions. *J. Interferon Cytokine Res.*, **21**, 835—841, 2001.
- 10) Yanai, Y., Horie, S., Yamamoto, K., Yamauchi, H., Ikegami, H., Kurimoto, M. and Kitamura, T.: Characterization of the antitumor activities of IFN- $\alpha 8$ on renal cell carcinoma cells *in vitro*. *J. Interferon Cytokine Res.*, **21**, 1129—1136, 2001.
- 11) Yamaoka, T., Kojima, S., Ichi, S., Kashiwazaki, Y., Koide, T. and Sokawa, Y.: Biologic and binding activities of IFN- α subtypes in ACHN human renal cell carcinoma cells and Daudi Burkitt's lymphoma cells. *J. Interferon Cytokine Res.*, **19**, 1343—1349, 1999.

(2005年8月19日受付, 10月19日受理)