

# AMCoR

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

日本臨床外科医学会雑誌 (1989.10) 50巻10号:2257～2263.

インターフェロンの持続動注より下大静脈腫瘍塞栓の著明な縮小をみた腎癌の1例

加藤一哉、小野寺一彦、草野満夫、鈴木康之、西田靖仁、  
水戸廻郎、村岡俊二

症 例

## インターフェロンの持続動注により下大静脈腫瘍塞栓の 著明な縮小をみた腎癌の1例

旭川医科大学第2外科 (主任: 水戸迪郎教授)

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  
同 第1病理  
村岡 俊二

現在、腎細胞癌に対し有効な抗癌剤はほとんどなく、多剤併用療法を含めてもその有効性は10%以下である。われわれは、 $\alpha$ 型インターフェロン (IFN $\alpha$ ) の持続動注療法の併用が下大静脈内腫瘍塞栓に著効した症例を経験したので報告する。症例は、50歳女性で下大静脈内に長さ10.5cm, 最大径3.5cmの巨大腫瘍塞栓をもち、stage IIIAの右腎癌と診断された。腫瘍塞栓の縮小を目的として、腎動脈局所動注療法を施行した。我々の考案したVAU療法変法、vinblastin (VBL)+Lipiodol, adriamycin (ADM)を局所動注とし、UFTを経口投与した。また同時にrIFN- $\alpha$ -2a (Ro 22-8181)を持続動注ポンプにて持続動注した。下大静脈内腫瘍塞栓は、IFN開始後6週目に38%、12週目に70%と著明に縮小し、下大静脈部分切除とともに右腎摘出術を容易に施行できた。副作用は、一過性で、筋肉内投与に比し特に重症なものはなく、IFNの持続動注療法は安全かつ有効な療法と考えられた。

索引用語: 腎癌, 下大静脈内腫瘍塞栓, インターフェロン $\alpha$ の持続動注

### 緒 言

腎細胞癌に対しては、現在有効な抗癌剤はなく、多剤併用療法にてもその有効性は低く、10%以下とされているが<sup>1)</sup>、近年インターフェロン (IFN) の腎癌に対する有効性が検討されつつあり<sup>2)</sup>、今回われわれは、下大静脈に巨大な腫瘍塞栓を合併した腎癌に対しVAU療法<sup>3)</sup>を一部改良、局所動注療法とし、さらに recombinant Interferon  $\alpha$  2a (rIFN- $\alpha$ -2a) の持続動注療法の併用により、下大静脈腫瘍塞栓の著明な縮小効果を得た症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: 50歳, 女性, 主婦。

主訴: 腹部腫瘍。

既往歴: 特記すべき事なし。

現病歴: 昭和63年2月, 集団検診にて右上腹部腫瘍を指摘され、精査治療のため当科紹介された。腹痛、

血尿、下痢等は認められなかった。

入院時現症: 身長153cm, 体重43kg, 眼瞼結膜に貧血, 眼球結膜に黄疸なく、頸部・胸部に異常を認めなかった。腹部所見では、腹水なく、右季肋窩部に20cm×16cmの表面平滑、弾性硬で波動のない腫瘤を触知した。圧痛はなかった。

入院時一般検査所見: 末梢血ではRBC 303×10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup>, WBC 6,780/mm<sup>3</sup>, Hb 9.0g/dl, Ht 27.8%, Pt 23.7×10<sup>4</sup>/mm<sup>2</sup>と軽度貧血を認めた。生化学ではGOT 25IU/l, GPT 22IU/l, LDH 546IU/l, Al-p 274 IU/l, BUN 9mg/dl, Cre 0.9mg/dlとLDHが軽度高値を示した。またFerritin 2,087ng/mlとCRP 5+と高値を示し、赤沈は51/92mm (1時間値/2時間値)と亢進していた。尿沈査は、赤血球 (-)と正常であった。

静脈注射腎盂造影法所見: 右下腎杯の軽度拡張と上方への圧排偏位が認められ、かつ腎下極輪郭の増大を認めた。

CT所見: 右腎下極に内部不均一で石灰化を伴った

1989年1月11日受付 1989年7月15日採用

8.4cm×9cm×14cmの腫瘍を認めた。また明らかな所属リンパ節の腫大は認めなかった(図1)。

腹部血管造影所見：右腎下極の腫瘍に一致して、著明な腫瘍血管増生とA-Vシャントを認め、大動脈造影では、腫瘍は第3、4腰動脈からも栄養されていた。

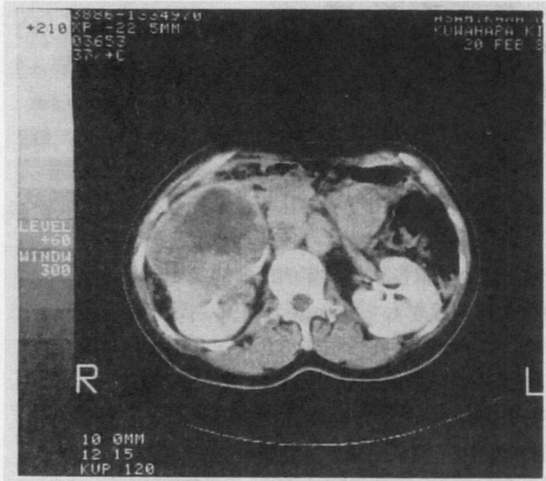


図1 腹部CT像：右腎下極に内部不均一の8.4×9cmの腫瘍像とIVCへの浸潤が見られる。

下大静脈造影では、腎静脈流入部より中枢側へ進展した腫瘍塞栓による陰影欠損像を認めた(図2)。

MRI所見：側面像で、下大静脈内腫瘍塞栓は、長さ10.5cm、最大径3.5cmで肝後面に位置し、その上端は肝静脈流入部付近にまで進展していた(図3)。以上によりstage IIIAの右腎細胞癌と診断した。

術前化学療法：術前に下大静脈内腫瘍塞栓の縮小を目的として、左鎖骨下動脈より、アンスロンカテーテル(東レメディカル社)を選択的に腎動脈内に留置し、動注用リザーバー-cliny type II(クリエートメディカル社)と接続し、皮下に埋没した。化学療法は、増田ら<sup>4)</sup>のVAU療法を基本とし、投与方法は局所動注とした。即ちvinblastin(VBL)5mg/m<sup>2</sup>を200μmlの生食に溶解しLipiodol 5mlをすりばちにて攪拌し、emulsionを考案作製し、またADM 30mg/m<sup>2</sup>とともに4週に1回の割合で投与した(図4)。

IFNはrecombinant IFN-α-2a(Ro22-8181, 武田薬品, rIFN-α-2a)を9.0×10<sup>6</sup>IU/body/dayから増量し、1.8×10<sup>7</sup>IU/body/dayを維持量として、CORMED AMBULATMRY INFUSION PUMP, Model ML6-4(Medina社)を用いて持続動注(CIA)を施行した。

臨床経過：局所動注療法は術前3ヵ月間に3回施行

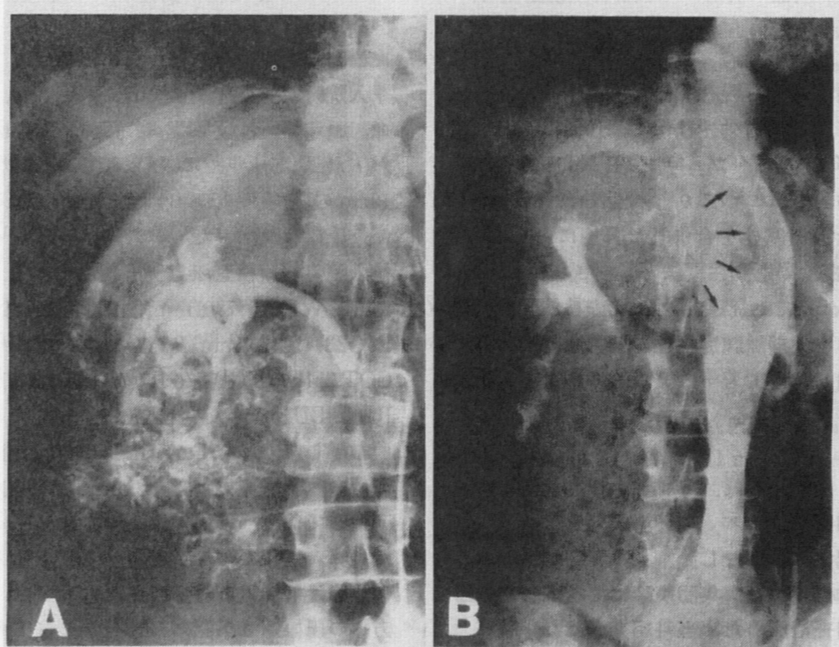


図2 腹部血管造影：右腎下極に著明な腫瘍血管増生を認める(A)。下大静脈内腫瘍塞栓による陰影欠損像(B)。

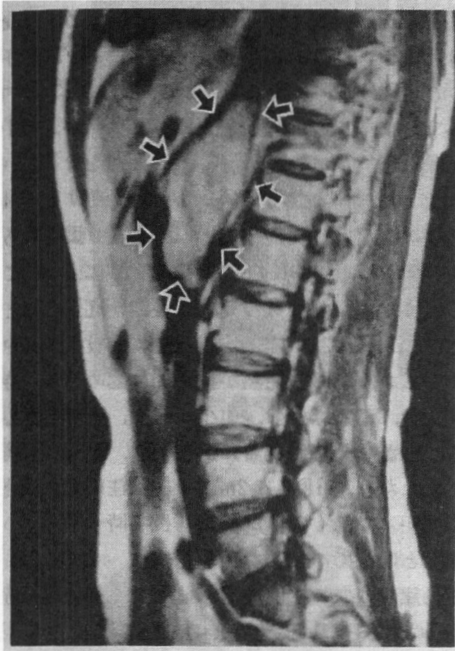


図3 側面 MRI 像：下大静脈内腫瘍塞栓は、肝後面に位置し長径10.5cm, 短径3.5cm であり、上端は肝静脈流入部に達する。

した、腎腫瘍は CT 上は大きさには著変はなかったが、腫瘍部分の面積に対する Low density area (LDA) の占拠率を CT 上で画像解析装置コントロール-MOP-type AMO3を用いて求めると、化学療法施行前は38%であったが、化学療法開始後 9 週目では58%、12週目では60%と増大傾向を示した(図5)。下大静脈内腫瘍塞栓は MRI 側面像上で同様に面積を求め縮小率を算出すると、化学療法前値に対し腫瘍塞栓の縮小率は化学療法開始後 6 週目では39.1%、12週目では70.0%を示し、partial response (PR) と診断した(図6)。以上の治療によって腫瘍塞栓は著明に縮小し根治手術可能と判断し昭和63年 6 月15日手術を施行した。

手術所見：経腹的に右腎に到達し、ついで下大静脈を露出させ下大静脈内腫瘍塞栓の上下と、左腎静脈を一時的に血行遮断した。次に下大静脈前壁を切開し、腫瘍浸潤部の右側から後壁を卵円形に切除し、右腎とともに摘出した。下大静脈欠損部は縫合のみで十分であり、血行遮断時間は左腎静脈15分、下大静脈30分であった。

切除標本肉眼所見：腫瘍は繊維性被膜にて、よく境界されており7.0cm×9.0cm×6.0cmの充実性腫瘍で、断面は黄色充実性であるが、大部分は壊死巣であり、

暦日	1988年															
	3/7	11	12	13	24	25	4/11	16	17	26	5/15	16	17	30	6/11	15
薬 剤	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 20%;"> <p>1800万IU</p> <p>900万IU</p> </div> <div style="width: 40%; text-align: center;"> <p>r-IFN-α-2a</p> </div> <div style="width: 20%; text-align: right;"> <p>ope.</p> </div> </div>															
	<p>□ Lipiodol 5 ml</p> <p>□ VBL 7 mg</p> <p>□ ADM 30mg</p>				<p>□ Lipiodol 5 ml</p> <p>□ VBL 7 mg</p> <p>□ ADM 30mg</p>				<p>□ Lipiodol 5 ml</p> <p>□ VBL 7 mg</p> <p>□ ADM 30mg</p>							
壊死部分面積 腫瘍部分面積 (CT)	39%				58%				60%							
腫瘍塞栓 縮小率(MRI)	0%				39%				70%							
赤血球数 ( $\times 10^4/mm^3$ )	331	280	403	358	340	294	284									
ヘモグロビン (g/dl)	10.0	8.5	12.2	10.6	11.0	9.4	9.5									
ヘマトクリット (%)	30.5	25.5	37.1	31.9	32.5	28.5	29.1									
白血球数 ( $/mm^3$ )	8780	5060	5770	3320	3860	5990	3650									
血小板数 ( $\times 10^4/mm^3$ )	31.3	31.6	18.7	13.2	13.7	18.6	16.6									
GOT I u/l	21	24	42	26	39	25	37									
GPT I u/l	22	29	51	24	36	23	22									

図4 臨床経過

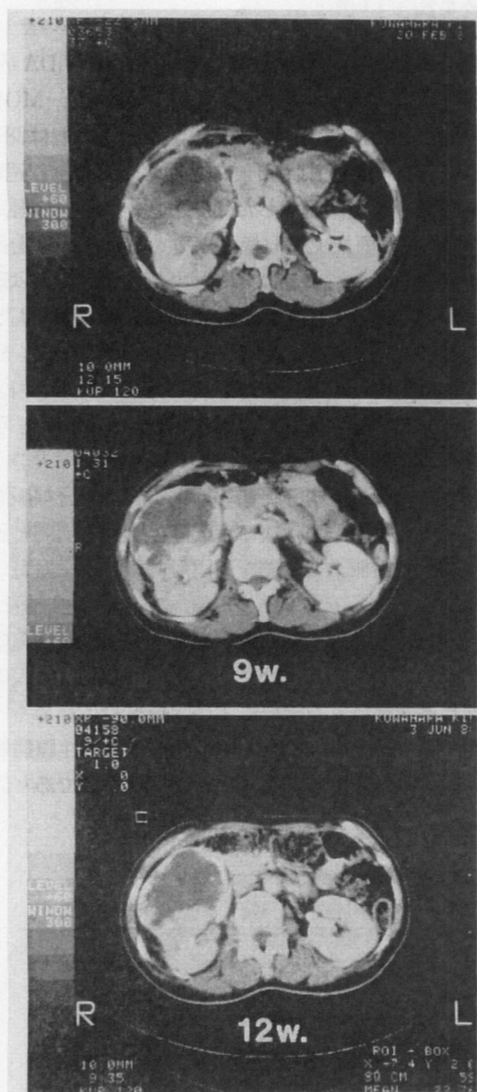


図5 腹部CT：腫瘍壊死部分の変化

一部出血巣も見られた。下大静脈内腫瘍塞栓は強固に下大静脈壁と癒着しており、下腎静脈内腔を通して腫瘍本体と連続していた（図7）。

病理組織学的所見：腫瘍の大部分は壊死に陥っており、一部分に腫瘍細胞が存在していた。小円形栓を有し明るい胞体を持つ腫瘍細胞が胞巣状構造を呈しており、組織学的構築は alveolar type で組織学的細胞型は Common type, clear cell subtype であった。一方下大静脈内腫瘍塞栓も広範に壊死に陥っており、組織学的細胞型は pleomorphic type で下大静脈壁の中膜に強く浸潤していた（図8）。

細胞性免疫能の変化（図9）：Antibody dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) 活性は IFN 投与しても正常域内で変動した。NK 活性は投与量に従って、漸増していたが正常上限にとどまっていたが、IFN の抗腫瘍効果は natural killer (NK) 活性を介していると考えられた。リンパ球サブセットの変動は OKT4, Leu 3a は増加傾向にあり、OKT8 は減少傾向にあった。すなわち OKT4/OKT8 は投与とともに上昇しており、IFN 投与により全身の免疫応答能が亢進したと考えられた。IFN- $\alpha$ -2a の副作用としては、投与期間中を通じて 37℃ から 38℃ の発熱が持続的に認められ、特に白血球減少、赤血球減少、血小板減少、口内炎、心室性期外収縮が著明に出現した。しかし、一時的休業にて軽快したため、rIFN- $\alpha$ -2a の持続動注療法の継続に支障はなかった。その他は筋肉内投与時一般に認められるものと同様であった。

持続動注時の血中濃度の推移（図10）：持続動注時の血中 IFN 濃度を筋肉内投与との比較において見ると、末梢動脈血中濃度は、 $95 \pm 20 \text{ IU/ml}$  と筋肉内投与後、3 時間目から 8 時間目までしか得られない血中濃度を 24 時間維持することができた。

#### 考 察

今回われわれは右腎細胞癌の巨大下大静脈内腫瘍塞栓に対し、rIFN- $\alpha$ -2a の腎動脈内局所持続動注療法及び VBL+Lipiodol, ADM の局所動注の併用にて著明に縮小させた症例を経験したので報告した。腎細胞癌が腎静脈内に進展し下大静脈内に腫瘍塞栓を形成する事は、腎癌の 10% 程度に認められるとされる<sup>4)</sup>。このような症例に対しては、下大静脈切除とともに腎摘出術が施行されているが、過大な手術侵襲が予後を不良にするとも指摘されており<sup>5)</sup>、極力最小の手術侵襲にて行なう事が望ましい事が云うまでもない。現在、腎動脈局所療法は、本邦では一般に腎動脈塞栓術<sup>6)</sup>が広く行なわれており、その主たる目的は、塞栓による腫瘍の縮小効果、手術時間と術中出血量に対する術前処置である<sup>7)</sup>。また腫瘍縮小を目的として MMC-mc の化学塞栓術もその有効性が認められている<sup>8)</sup>。一方、IFN には、 $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  の 3 種類が存在するが、その作用機序は不明な点が多く、腫瘍細胞に対する直接的増殖抑制作用<sup>10)</sup>、及び細胞障害性 T リンパ球マクロファージの活性、ADCC, NK 細胞活性等の免疫学的抗腫瘍作用等が考えられている<sup>11)</sup>。腎癌に対する IFN の有効性は 1983 年に Quesada ら<sup>12)</sup>により報告されて以来、本邦においても使用されているが、その有効率は 3.7%<sup>13)</sup>にす

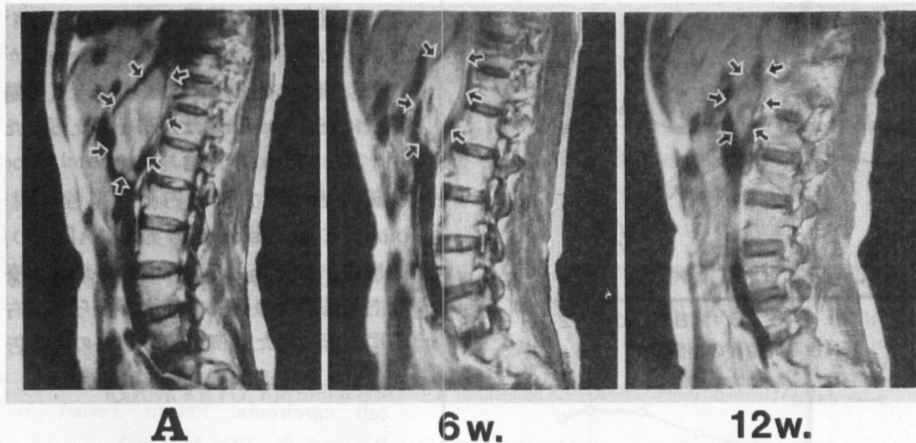


図 6 MRI 側面像：下大静脈内腫瘍塞栓の変化，A：治療開始前

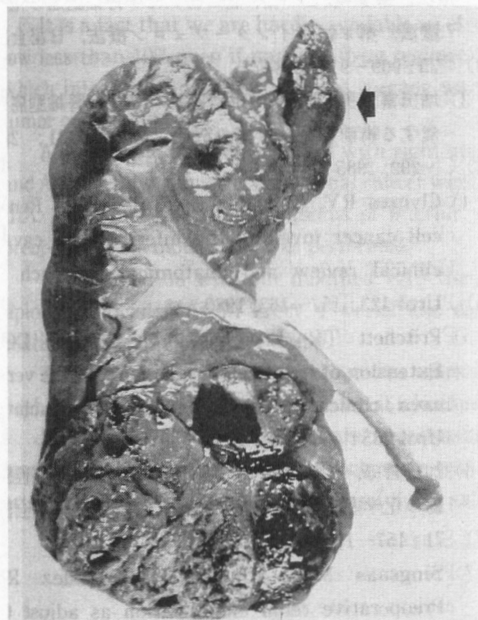


図 7 切除標本：腫瘍は、腎下極に位置し黄色充実性でよく被膜で境界されており、かつ下腎静脈を伝わり下大静脈内腫瘍塞栓と連続していた。矢印は下大静脈内腫瘍塞栓。

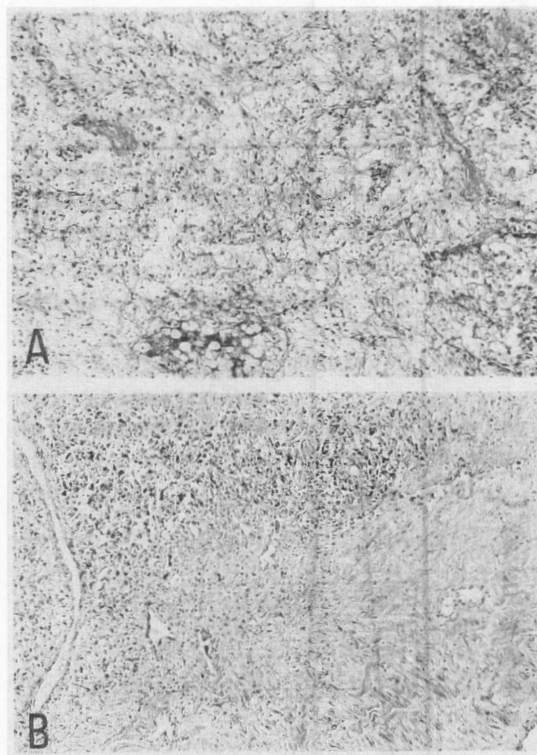


図 8 病理組織学的所見 (HE 染色)：A (×100) 腎腫瘍部分，B (×100) 下大静脈内腫瘍塞栓の静脈壁浸潤像

ぎないとされる。今回われわれが使用した IFN は  $\gamma$ IFN- $\alpha$  (Ro22-8181) で、本剤の投与経路は筋肉内投与が一般的である。しかし筋肉内投与の血中濃度の推移をみると、最高値は 200IU/ml 以上であるが、すぐに低下してしまい、この観点から見るとわれわれが施行した持続動注療法は筋肉内投与時に比して、投与後 3 時間目から 8 時間目しか維持できない血中濃度を持続

的に維持できるため time dependent かつ dose dependent に有効性を示す IFN において、抗腫瘍効果が著明であったと考えられた。

IFN の持続動注の副作用に関しては、一般的に云わ

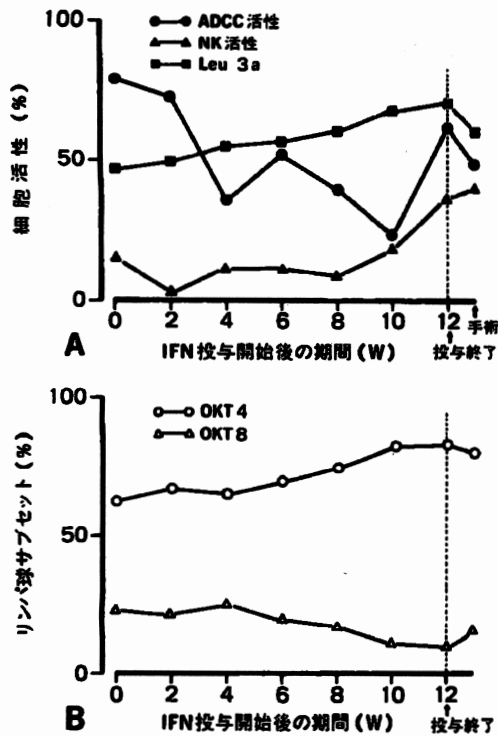


図9 ADCC活性, NK活性, OKT4, OKT8活性の変化

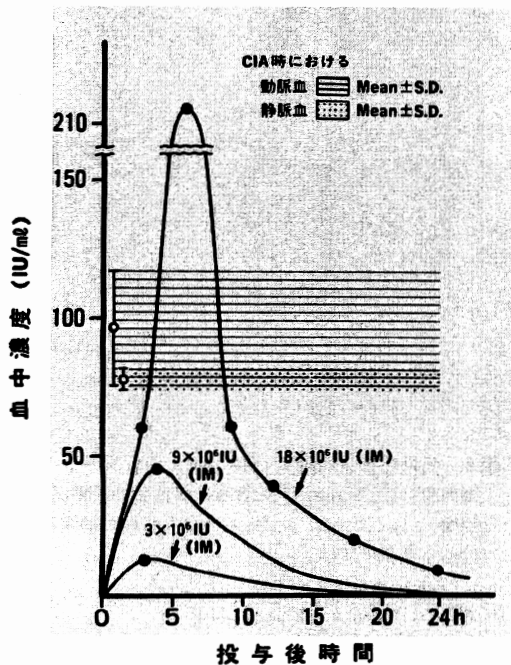


図10 rIFN- $\alpha$ -2aの持続動注時における血中濃度(筋肉内投与との比較)

れている副作用<sup>10)</sup>の範囲であった。本症例では特に、骨髄抑制、心筋抑制、口内炎が著しかったが、一時的休業にて、回復し得るものであり、全く問題はなく、本治療法は安全かつ有効な方法と考えられた。

結論

腎細胞癌の巨大静脈内腫瘍塞栓に対し、VBL+Lipiodolのemulsionを考案し、ADMの局所動注療法を施行、また、 $\gamma$ IFN- $\alpha$ -2aの持続動注療法にて下大静脈内腫瘍塞栓の著明な縮小が得られ、右腎摘出術を容易に施行し得た症例を経験したので報告した。

文献

- 1) Toriti FM: Treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Recent Pesuet in Cancer Research* 85: 123-142, 1983
- 2) 里見佳昭, 仙賀 裕, 福田百邦他: 腎細胞癌の化学療法, 第4報. インターフェロン療法, 日泌会誌 75: 909-916, 1984
- 3) 増田富士男, 仲田浄治郎, 高坂 哲他: 腎細胞癌に対する術前動脈塞栓術の評価, 癌の臨 31: 289-292, 1985
- 4) Clyman RV, Gonzalez R, Fraley EE: Renal cell cancer invading the inferior vena cava; clinical review and anatomical approach. *J Urol* 123: 157-163, 1980
- 5) Pritchett TR, Lieskovsky G, Skinner DG: Extension of renal cell carcinoma into the vena cava; clinical review and surgical approach. *J. Urol* 135: 460-464, 1986
- 6) 加藤哲郎, 根本良介, 熊谷郁太郎他: 泌尿器悪性腫瘍の化学塞栓療法に関する臨床的研究, 日泌会誌 71: 157-170, 1980
- 7) Singaas MW, Chopp RT, Mendez R: Preoperative renal embolization as adjust to radical nephrectomy. *Urology* 14: 1-4, 1979
- 8) Wallace S, Chuang VP, Swanson D, et al: Embolization of renal carcinoma. *Radiology* 138: 563-570, 1981
- 9) Kato T: Encapsulated drugs in targeted cancer chemotherapy. In: *Controlled Drug Delivery*, edited by S.D. Bruck, CRC Press Boca Raton, Vol. II, p189-240, 1983
- 10) Yamada H, Shimoyama M: Growth inhibitory activity of human lymphoblastoid and fibroblast interferons in vitro. *Gann* 74: 299-307, 1983

- 11) 村井 勝: インターフェロンによる尿路性器癌の  
治療, 日泌会誌 76: 1622—1625, 1985
- 12) Quesada JR, Swanson DA, Trindade A, et al:  
Renal cell carcinoma: Antitumor effects of  
leukocyte interferon. *Cancer Res* 43: 940—947,  
1983
- 13) Guttermann JU, Fine S, Quesada JR, et al:  
Recombinant leukocyte A interferon: Phar-  
macokinetics, single dose tolerance, and bio-  
logic effects in cancer patients. *Ann Inter Med*  
96: 549—556, 1982

SUCCESSFUL TREATMENT OF INFERIOR VENA CAVA EXTENSION OF RENAL CELL  
CARCINOMA WITH CONTINUOUS INTRA-ARTERIAL INFUSION  
OF INTERFERON —A CASE REPORT—

Kazuya KATO, Kazuhiko ONODERA, Mitsuo KUSANO, Yasuyuki SUZUKI,  
Yasunori NISHIDA, Michio MITO and Syunji MURAOKA\*

Second Department of Surgery, Asahikawa Medical College

\*First Department of Pathology, Asahikawa Medical College

It is a fact that we are hardly available an effective drug for advanced renal cancer, and the efficacy rate is as low less than 10% even if multiple drug regimens were included. We have experienced a case of renal cancer in which interferon sustained infusion therapy was succeeded in reducing an inferior vena cava extension due to tumor cells.

A 50-year-old female presented with right upper abdominal tumor. X-ray examinations (CT scan, MRI, Echo, and Angiography) show the right renal cancer with a large involvement of vena cava, which was estimated as Stage IIIA. To reduce the tumor embolus of inferior vena cava, the catheter was inserted to the renal artery, and preoperative chemotherapy was performed.

In combination with our modified VAU therapy, consisting of intra-arterial local injection of vinblastin + lipiodol, and adriamycin every 4 weeks and daily oral administration of UFT, r-interferon- $\alpha$ -2a was given continuously using infusion pump.

After 3 months the tumor thrombus markedly reduced, and the reponse rate resulted in 70%. The right nephrectomy was performed with partial resection of inferior vena cava easily and safely.

Side effects observed by the interferon sustained infusion regimen were as the same level as those by the intra-muscular administration, which were transient and mild. These findings have indicated that the intra-arterial infusion of interferon- $\alpha$  is a useful and safe method for renal cancer.