

Interleukin-2を使用した
癌性胸膜炎の治療経験

山梨医科大学第2外科

中込 博, 岩崎 甫, 伊従 敬二, 三宅 知雄
佐々木 啓明, 大沢 宏, 保坂 茂, 吉井 新平
橋本 良一, 松川 哲之助, 上野 明

はじめに

悪性腫瘍に伴う胸膜炎に対し、従来テトラサイクリン系抗生剤、アドリアマイシンなどの抗癌剤あるいはOK432, BCGといったBRMの注入療法が行なわれてきた。これらの方法はいずれも、体腔内の閉鎖をはかSclerosing Therapyとしての意味合いが強い方法である¹⁾。

Interleukin-2(以下IL2と略す)はリンパ球の増殖因子で養子免疫療法に利用されているが体腔内投与による抗腫瘍作用で治療効果をもたらずと考えられていた。またIL2の副作用を軽減する意味から体腔内投与は有利と考えられ、最近悪性胸水の治療に利用され始めている。我々の施設でも数例の治療経験を得たのでその臨床治見を報告する。

対象と方法

平成1年4月より平成2年11月までに、胆嚢癌1例、肺癌2例、原発不明の腺癌1例、悪性リンパ腫1例、乳癌1例の計6例を対象に腹腔1病変、胸腔7病変に対しIL2の体腔内反復投与を試みた。

方法は日本シャーウッド社製トラッカーアスピレーションキットを用い(図1)体腔液を十分に排除した後、IL2はTGP3(武田薬品供与)を使用し、原則として1日1000Uを体腔内に投与する操作を連日繰り返した。

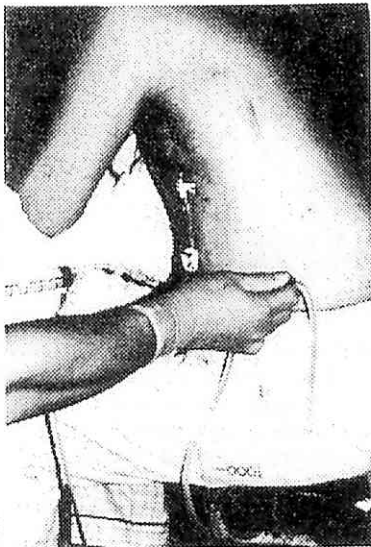


図 1

臨床効果は、細胞診の陰性化率、胸水の減少効果を調べたほか他病変の寛化も考慮し、効果が4週間以上持続した場合を著効、4週間に満たないものを有効とし、両者の占める割合を奏効率としては算定した。

副作用については、当科で養子免疫療法を実施しIL2を全身投与した12例で生じた副作用と比較検討した。

さらに、症例7は、IL2の胸腔内投与において有効と判定したが、胸水の減少を計るためにOK-432を胸腔内に投与し呼吸不全を誘発した教訓的な1例であり経過を呈示した。

結果

IL2胸腔内投与症例の投与回数と効果を表1に示した。症例1~3はIL21000Uを3~4回投与し細胞診の陰性化と体腔液の減少が得られたが、症例4、5は5~6回の投与を実施したが無効だった。症例7では24回の反復投与を行ない細胞診が陰性化した。

IL-2胸腹腔内投与症例

氏名	年齢	性別	疾患	治療部位	IL-2投与回数	細胞診	体腔液	結果
1. T.Y.	20	M	胆嚢癌	腹腔	11, 1000×3	V→I	寛減	4.9.生
				右胸腔	1000×3	V→I	寛減	
2. T.Y.	69	M	肺癌	左胸腔	1000×4	V→I	寛減	1.9.生
3. Y.N.	73	F	肺癌	右胸腔	1000×4	V→II	寛減	6.9.生
4. N.N.	40	F	不明(腺癌)	左胸腔	1000×6	V→V	不寛	1.9.生
				右胸腔	1000×6	V→V	不寛	
5. H.T.	60	F	悪性リンパ腫	右胸腔	1000×5	V→V	増加	2.9.生
6. N.N.	53	F	乳癌	左胸腔	1000×21	V→I	不寛	2.9.生

表 1

以上の結果より細胞診の陰性化率5/8例63%、体腔液減少効果は4/8例50%、奏効率は66%であった。しかしながら治療後の平均生存期間は2.8±1.9カ月と短く十分な延命効果は得られなかった(表2)。

IL-2胸腹腔内投与効果

細胞診陰性化率	5/8	63%
体腔液減少効果	4/8	50%
奏効率	奏効1 有効3/6	66%
治療後 平均生存期間	2.8±1.9ヵ月	

表 2

副作用について、(表3) 養子免疫療法において1L2を全身投与した12例では発熱がほとんどの症例に認められ、皮疹、下痢さらには乏尿、浮腫といった重篤な副作用も認められた。それに対し1L2体内投与においては発熱が半数の症例に認められた他副作用は認められなかった。発熱も37度代の軽度の上昇であった。

副作用

症状	IL2体内投与群 (n=6)	IL2全身投与群 (n=12)
発熱	3	11
皮疹	0	4
下痢	1	2
乏尿	0	5
浮腫	0	5
尿水	0	2

表 3

症例7の経過を提示する。

症例；53歳 女性
主訴；呼吸困難、胸部拘攣感
現病歴；昭和59年2月左乳房にて定型的乳房切除術を受けた。組織型は充実腺管癌、T3a n1 M0病期IIIであった。
昭和63年ごろより労作時の呼吸困難が出現し右側胸水の貯留を指摘されたが放置。その後徐々に呼吸困難は増悪した。
平成2年4月、咳、嗝声が出現し近医を受診し胸水による右肺の完全虚脱を指摘され、9月当院第2内科に入院した。乳癌の再発と診断され10月当科に紹介された。

入院時現症および検査成績(図2)
起坐呼吸であり、右肺では肺音は聴取不能で左肺の呼吸音も減弱していた。
左鎖骨上窩に鳩卵大に腫大したリンパ節を数個触知した。
呼吸機能は%FVC 27%と著しい拘束性呼吸障害を示したが血液ガス分析ではP02 62mmHg, PCO2 48mmHgに保たれていた。

入院時現症および検査成績

現症；



起坐呼吸。
左鎖骨上リンパ節は数個、鳩卵大に腫大し、左上肺に貯留の浮腫を認めた。右下リンパ節は触知せず。
右肺では肺音は聴取できず、左上肺野の呼吸音も減弱していた。
心音はなし。

検査成績；

WBC 3000/ μ l, Hb 11.5 g/dl, P17 31.4 $\times 10^3$ / μ l
Tn 6.4 g/dl, Alb 2.9 g/dl
LDH 412U, GOT 28U, GPT 11U,
AMY 55IU, 尿酸 3390U
CEA 3.2ng/ml, CA15-3 15U/ml

呼吸機能 FVC 2510ml, FVC 27%, FEV1 0.94l
血液ガス分析 PO2 62 mmHg, PCO2 48 mmHg, pH 7.432, BE 7.0

図 2

胸部レ線撮影(図3)では右肺の完全虚脱と左側胸水の貯留も認めた。超音波診断では右側胸腔は器質化した胸膜腔で占められ、穿刺すべきfree spaceは認められなかった。また左側に胸水の貯留が認められ治療の対象は左側胸腔とした。

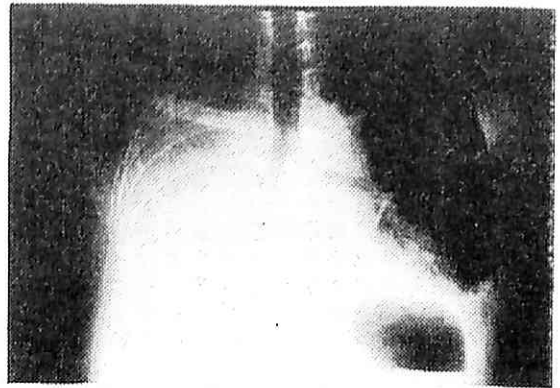


図 3

経過を図4に示した。右側胸腔は約10mlの胸水が引かれたに過ぎず、細胞診の結果もClass IIIであったが左側は200~300mlの胸水が連日吸引された20回以上の投与を経て胸水中の悪性細胞は消失し、また鎖骨上窩リンパ節の縮小が得られPRと判定した。24回の投与を経た時点で胸水の減少が得られないためにOK-432 10KEの注入を追加したところ、発熱とともに拘束性呼吸障害が著しく増悪し、気管切開および呼吸器管理を要する状態に陥った。

経過表

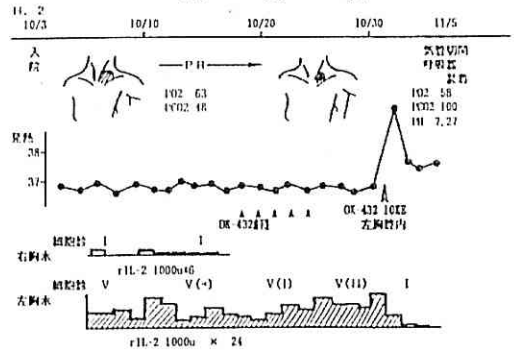


図 4

胸水細胞診の変化に示した。治療前乳癌に特異的なマリモ状細胞塊が多数認められていたが、1L2 20回の投与で悪性細胞は消失した。バックグラウンドの細胞は好酸球が若干上昇している他、形態的な変化は認められなかった。OK-432の投与後は著しい好中球の上昇を認めた。

考察

悪性腫瘍に伴う胸水は全身病変の一部症状に過ぎないが、それに伴う呼吸障害や栄養障害により全身状態の悪化を招く。そのような患者における胸水のコントロールはPerformance Status(PS)を改善し有意に延命効果をもたらすものと考えられる。

胸水の治療方法は疾患別にみると化学療法に良好な感受性を示す肺小細胞癌、乳癌、悪性リンパ腫、卵巣癌などは全身的な化学療法により胸水を治療出来る可能性があるもの

胸水細胞診の変化

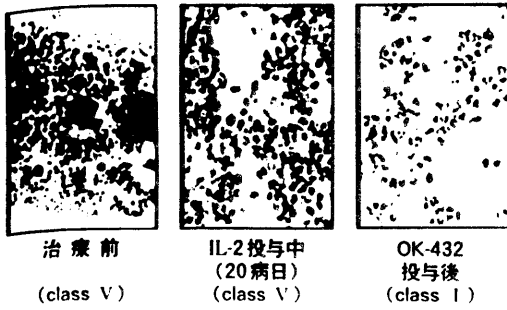


図 5

早期に胸水を除去することの有効性に全身療法を施す。胸水は炎症性胸水と異なり、局所療法で十分な効果を得る。IL-2投与による胸水の減少は、胸水の減少を促進する。IL-2投与による胸水の減少は、胸水の減少を促進する。IL-2投与による胸水の減少は、胸水の減少を促進する。

IL-2はリンパ球の増殖因子で、それにより賦活化されるリンパ球はLymphokine Activated Killer cell(LAK)あるいはCytotoxic T lymphocyte(CTL)となり抗腫瘍効果を有するものと考えられている。しかしIL-2は静脈内へ投与した場合その半減期は3分と短く、LAK、CTLを誘導するためには大量のIL-2投与を要することになる。しかしIL-2はcapillary leak syndromeと呼ばれる病態を惹起しその副作用の問題から十分な量のIL-2を投与できないのが現状である。もっぱら体外でIL-2を使いリンパ球を賦活化し体内に戻すといった養子免疫療法で利用される。

IL-2を胸腔内へ投与した場合、末梢血液中の濃度は上昇せず、胸水中IL-2濃度は24時間以上高濃度に保たれるといわれ、LAK、CTLを誘導する絶好の場所を体内に作ることになる。諸家の報告ではIL-2投与5日に腫瘍細胞の減少とLAK活性の増加が観察され、また胸水中のLAK活性の増強とIL-2 receptorの増加、またリンパ球サブセットの解析ではLEU7、CD4、HLA DR陽性のリンパ球の増加が報告されている。TNFやINFの動きも認められる。IL-2以外のcytokineの働きも重視されている。しかしながら、全身への影響は発熱や好酸球増加が観察される他に著変はなく、また末梢リンパ球に活性の誘導は報告されていない。臨床例での報告を見ると、高田らは30例を対象に1000U、14回の投与で52%

の奏効率を得ている¹⁾。鈴木は、10例の食道癌、乳癌の患者10例を対象に1000U平均24.8回を投与し100%の細胞診陰性化と胸水減少が得られている⁴⁾。これら報告を見るときより優れた効果を得るためは出来るかぎり長期に治療を続ける必要があることになる。

当科の症例では、3~6回の投与では50%前後の奏効率であり効果は安定しなかった。癌腫による差異もあろうが投与回数が少なくまた細胞診も陽性が陰性の質的な診断結果を委ねている点にもあろう。また治療後の平均生存率も2.8ヵ月と非常に短かったが、対象が末期症例でありPS4の患者が主体であり延命効果の判定をするには無理があったように思われる。効果の判定をするには、PS3以上6ヵ月以上の生存が望める対象を選んで実施する必要がある⁸⁾。

症例7においては、細胞診の陰性化が得られたものの胸水の減少効果は得られなかった。このことは胸水の発生が産生吸収の不均衡から生じると考えたとき、癌性胸膜炎の治療がなされ胸水の滲透圧の改善から産生の低下が得られたと管の閉塞による吸収障害が原因となっていてリンパ管閉塞を伴わない癌性胸膜炎を対とした場合胸水減少効果もかなり期待して、OK-432を利用した癒着療法で呼吸不全をきたしたことは教訓的であったが、IL-2がこのようなPoor Riskの患者に有効であったことを再認識できた。また大体の癒着療法において、胸水の減少は60%以上は見られ、その投与は反復投与を必要としない点においてIL-2投与に比べ勝れた点もあるが、IL-2投与の利点としてあげられる癒着を作らないこと、さらにはせいでい胸腔内を範囲であるし根治的悪性細胞の除去を生体の抗腫瘍効果の増強として後期待できることは魅力ある点である。今後、投与量や投与方法を改善することによって、また他のBRMや抗癌剤との併用効果を検討することによって、さらに強力な抗腫瘍活性を胸水に誘導できる可能性があり検討を重ねたいと思う。

結語

- 1、悪性胸腹水に対しIL-2の胸腔内投与を試みた。細胞診陰性化は63%、体腔液減少効果は50%に見られ、奏効率は66%と良好な結果が得られた。しかし治療後の平均生存期間は2.8ヵ月と短く延命効果は十分に得られていない。
- 2、IL-2の胸腔内投与法の副作用は少なく胸膜の癒着作用もなく低肺機能の患者に有用であった。また十分な効果を得るためには、長期にわたる加療が必要と思われた。

文献

- 1, 高田実、福岡正博：癌性胸膜炎の治療－胸腔内投与について－. 癌と化学療法, 16, 1989;165-172.
- 2, 木村秀樹, 山口 豊, 他：癌性胸水に対するRecombinantIL-2の胸腔内投与. 癌治療学誌 23, 1988;128-132.
- 3, Anderson, CB., Philpott, GW., Ferguson, T B.:The treatment of malignant pleural effusion. Cancer, 33, 1974, 916-922.
- 4, 浦田淳夫, 西村 譲, 太田和雄：OK-432による癌性胸膜炎の治療－randmized contro lled studyの成績. 癌と化学療法, 10, 1983;1497-1503.
- 5, 西条長宏, 江口研二, 他：癌性胸膜炎に対するNocardia rubra cell skeleton(N CWS)を用いたRandomized trialによる治療成績. 癌と化学療法, 10, 1983;290-295.
- 6, 原田淳一, 大和建 , 他：癌性胸膜炎に対するチューーブドレナージ下Adriamycin胸腔内注入療法. 癌と化学療法, 10, 1983; 2152-2157.
- 7, Konrad, M., Childs, A., et al: The pharmakokinetics of recombinant IL-2 in rabbit . Immunology, Proceedings of AACR, 26, 1985: 302.
- 8, 鈴木裕之. 癌性胸膜炎に対するIL-2の胸腔内投与に関する臨床的研究. 日外会誌, 90, 1989;1922-1931.