

悪性胸膜中皮腫に対する局所的インターフェロン療法

小林良樹¹・安場広高¹・北 英夫¹・
山田 徹²・千葉 渉²・人見滋樹²

要旨—— **背景**. 悪性胸膜中皮腫 (MPM) は, 難治性で予後不良の疾患である. さらに胸腔内局所進行例が多く, 胸水や腫瘍増殖による呼吸不全症状が臨床上問題となる. **症例**. 主に胸水コントロールや胸壁腫瘍の縮小を目的としてインターフェロン (IFN) 局所療法を試みた MPM の 4 症例. IFN- α 投与を行った 3 症例 (症例 1~3) と IFN- β 投与を行った 1 症例 (症例 4). 症例 1~3 は 3 例とも IFN- α 胸腔内投与により一時的に胸水コントロールが得られた. 生存期間は, それぞれ 28 ヶ月, 40 ヶ月, 43 ヶ月であった. 症例 4 では, 化学療法 (ジェムシタビン, シスプラチン) 併用下で IFN- β 胸腔内投与および腫瘍内投与を行い胸水減少と腫瘍縮小効果が得られた. 副作用としては, 化学療法を併用した症例 4 以外ではグレード 1 までの発熱のみがみられた. **結論**. MPM に対する局所的 IFN 療法は副作用も許容範囲内であり, 局所制御に有用であった. (肺癌. 2008;48:39-42)

索引用語—— インターフェロン, 悪性胸膜中皮腫, 局所療法

Topical Interferon Treatment in Malignant Pleural Mesothelioma

Yoshiki Kobayashi¹; Hirotaka Yasuba¹; Hideo Kita¹;
Tetsu Yamada²; Wataru Chiba²; Shigeki Hitomi²

ABSTRACT—— **Background**. Malignant pleural mesothelioma (MPM) is a refractory disease with poor prognosis. Most MPM advances intrathoracically with pleural effusion and tumor growth that induces respiratory failure. **Cases**. We provided topical interferon (IFN) treatment for 4 patients with MPM, mainly to control pleural effusion and chest wall tumor. Three cases (cases no. 1-3) received IFN- α and one case (case no. 4) received IFN- β . Intrathoracic IFN- α injections temporarily reduced pleural effusion in cases no. 1-3, who had 28-, 40-, 43-month survival, respectively. In case no. 4, intrathoracic and intratumoral IFN- β injections along with chemotherapy (gemcitabine plus cisplatin) induced marked reduction of pleural effusion and tumor size. As adverse effects, all cases, except for case 4, who also received chemotherapy, had only grade 1 fever. **Conclusion**. Topical IFN treatment for MPM was tolerable and useful for local control. (*JJLC*. 2008;48:39-42)

KEY WORDS—— Interferon, Malignant pleural mesothelioma, Topical treatment

はじめに

悪性胸膜中皮腫 (malignant pleural mesothelioma ; MPM) は, 治療抵抗性で予後不良の悪性腫瘍であり, 最

近, 患者数が急増している.¹ MPM は胸腔内進行例が多く, 胸水や腫瘍増殖による呼吸不全症状が臨床上問題となる. インターフェロン (interferon ; IFN) は, 直接的な腫瘍抑制効果² や MPM 細胞からの IL-6 などのサイ

高槻赤十字病院 ¹呼吸器・アレルギー内科, ²呼吸器外科.
別刷請求先: 小林良樹, 高槻赤十字病院呼吸器・アレルギー内科, 〒569-1096 大阪府高槻市阿武野 1-1-1 (e-mail: yums13yk@takatsuki.jrc.or.jp).

¹Department of Allergy and Respiratory Medicine, ²Department of Thoracic Surgery, Takatsuki Red Cross Hospital, Japan.

Reprints: Yoshiki Kobayashi, Department of Allergy and Respiratory Medicine, Takatsuki Red Cross Hospital, 1-1-1 Abuno, Takatsuki-shi, Osaka 569-1096, Japan (e-mail: yums13yk@takatsuki.jrc.or.jp).

Received September 7, 2007; accepted November 27, 2007.

© 2008 The Japan Lung Cancer Society

Table 1. Patient Characteristics

Case	1	2	3	4
Age/Sex	50/male	73/female	72/male	68/male
Diagnostic method	pleural fluid cytology	pleural fluid cytology	pleural fluid cytology	open pleural biopsy (biphasic type)
Stage (IMIG)	Ia	Ia	Ia	III
IFN treatment	IFN- α 2b 9 \times 10 ⁶ IU each intrathoracic injection	IFN- α 2b 9 \times 10 ⁶ IU each intrathoracic injection	IFN- α 2b 9 \times 10 ⁶ IU each intrathoracic injection	IFN- β 3 \times 10 ⁶ IU each intrathoracic and intratumoral injection
Combination treatment	none	none	none	CDDP plus GEM (drip intravenous)
Local effects	reduction of pleural effusion	reduction of pleural effusion	reduction of pleural effusion	reduction of pleural effusion and tumor size
Toxicities (grade)	fever (1)	fever (1)	none	fever (1) neutropenia (3) thrombocytopenia (1)
Survival time (months)	28/dead	40/dead	43/dead	20/dead

IMIG: International Mesothelioma Interest Group, IFN: interferon, CDDP: cisplatin, GEM: gemcitabine.

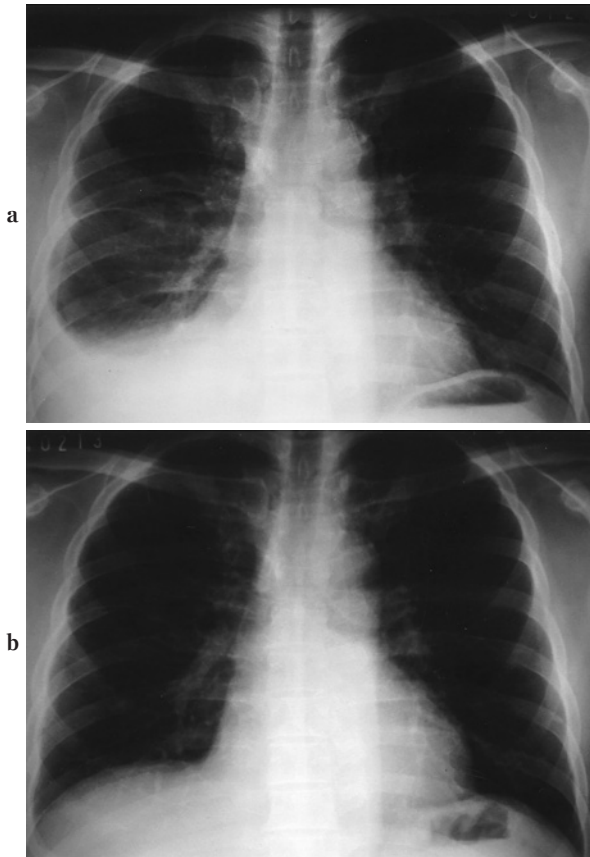


Figure 1. Chest X-ray of case no. 1 showed right pleural effusion before treatment (a), which reduced after 4 times of weekly intrathoracic IFN- α injection (b).

トカイン産生抑制を介した全身症状改善効果²³を有すると報告されている。

抗癌剤投与と併用した IFN 全身投与（皮下投与）の報

告例は散見されるが、^{4,6} IFN 局所投与の検討は少ない。⁷そこで今回我々は MPM に対する IFN 局所投与による局所制御効果について検討した。

症 例

主に胸水コントロールや胸壁腫瘍の縮小を目的として IFN 局所療法を試みた MPM の 4 症例において、その局所制御効果や副作用などを検討した。症例 1~3 では IFN- α 投与を、症例 4 では IFN- β 投与を行った (Table 1)。IFN 投与に際しては、当院倫理委員会からの承認を得たプロトコルについて十分な IC (インフォームド・コンセント) が行われた。

症例 1 では 1 週毎に IFN- α (キャンフェロン A[®] 900 万単位/回) を胸腔内投与したところ、1 回投与後から胸水の減少を認めた。さらに 4 回投与後には胸水は消失し (Figure 1)、その後、4 ヶ月間胸水の再貯留を来さなかった。再貯留後も同様に IFN- α 胸腔内投与したところ、4 回投与後にはほぼ消失した。

症例 2 では胸水貯留傾向を認める毎に症例 1 と同様に IFN- α 胸腔内投与を行った。1 回投与で 8 ヶ月間、その後の 1 回追加投与で 3 ヶ月間、さらに 1 週毎の 3 回投与で 4 ヶ月間、胸水の増加を来さなかった。症例 3 では症例 1 と同様に IFN- α 胸腔内投与を 1 週毎に行った。7 回投与後以降、21 ヶ月経過するまで胸水再貯留を認めなかった。症例 1~3 においては副作用も軽度でグレード 1 の発熱のみであった。なお、生存期間は、それぞれ 28 ヶ月、40 ヶ月、43 ヶ月であった。結果として 3 例とも IFN- α 胸腔内投与により一時的ではあったが十分な胸水コントロールが得られた。

症例 4 では化学療法 (ジェムシタピン 1400 mg を day

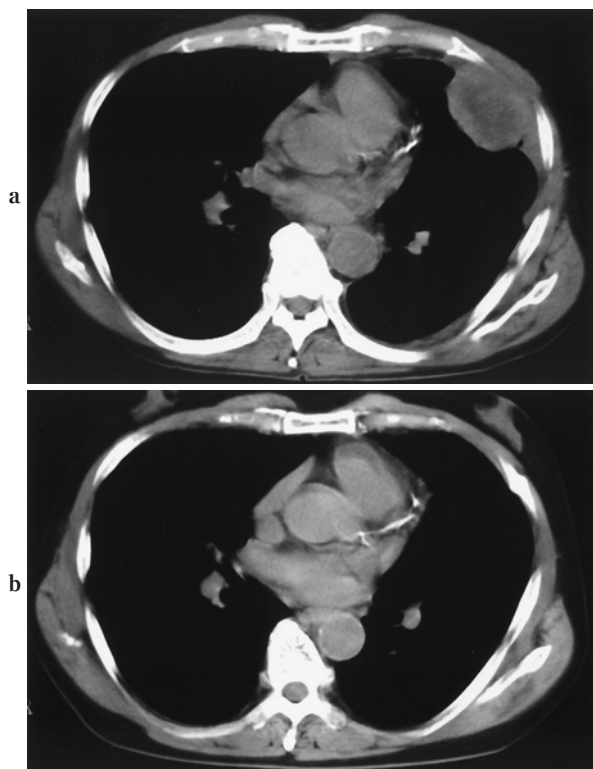


Figure 2. Chest CT scan of case no. 4 showed left pleural effusion and chest wall tumor before treatment (a), which disappeared after 4 courses of combination treatment (chemotherapy and biweekly topical IFN- β injection) (b).

1, 8, 15, シスプラチン 80 mg を day 15) に IFN- β (フェロン® 300 万単位/回を day 1 と day 15) を併用した。化学療法 1 コース目には IFN- β を胸腔内投与し、2 コース目から IFN- β を腫瘍内投与に変更した。4 コース終了後には左胸水も左胸壁腫瘍も消失した (Figure 2)。

治療終了して 6 ヶ月経過後に反対側の右胸腔に再発した。化学療法に併用して IFN- β 胸腔内投与を行ったところ、治療開始 1 週間目からすでに胸水の減量効果を認めていた (Figure 3)。

考 察

MPM に対する治療として胸膜肺全摘術を含む集学的治療が治癒の可能性のある唯一の方法であるが、その適応の判断は困難である。⁸ 進行に伴い、胸水や腫瘍増殖による呼吸不全症状が臨床問題となり、胸腔内局所制御の必要性が生じる。これまでに胸腔内局所療法として胸腔内温熱化学療法やサイトカイン (IL-2 や IFN- γ) 胸腔内投与などが報告されている。⁹ 今回、我々は IFN 局所投与により一時的ではあったが、局所制御が可能であった症例を経験した。

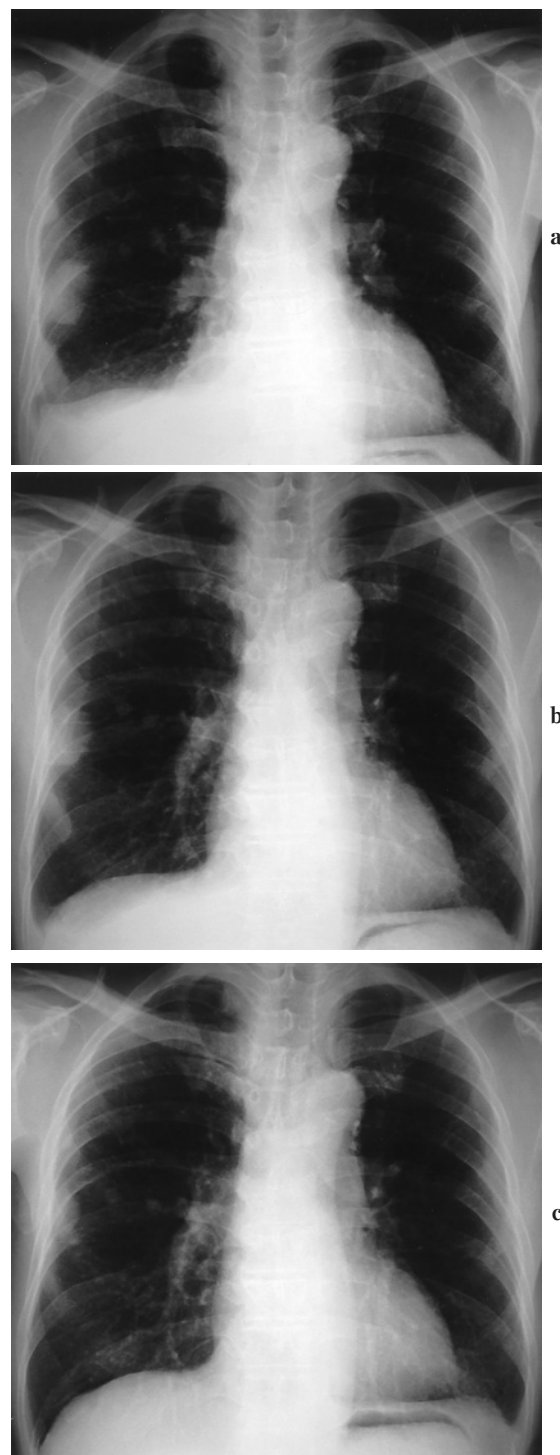


Figure 3. Chest X-ray of case no. 4 showed right pleural effusion and chest wall tumor before treatment (a). Both pleural effusion and tumor reduced after combined treatment with chemotherapy and biweekly intrathoracic IFN- β injection: One week after initiation of treatment (one dose of IFN β injection and single intravenous injection of gemcitabine) (b). Four weeks after initiation of treatment (at the completion of first course of combination treatment) (c).

症例1~3においては、IMIG病期がIa期で胸膜肺全摘術の適応はあったがICの上で保存的治療が選択された。その結果としてIFN- α 胸腔内投与が腫瘍増殖抑制および胸水コントロールに有効であった。IFN- α の作用機序の一つとして、IL-6の抑制が挙げられる。IL-6は悪性中皮腫において過剰に発現している³細胞増殖と血管内皮増殖因子産生を誘導するといわれている¹⁰。IFN- α は、腫瘍内IL-6 mRNA発現と血清IL-6を抑制することで間接的に腫瘍増殖抑制効果をもたらすと考えられている³。また、IL-6は胸腔局所から血液中に漏出し腫瘍随伴徴候を来すことから⁸、IL-6値はMPMの予後あるいは病勢を反映するかもしれない。今回の検討では、症例4において血清および胸水IL-6値が病勢マーカーとして有用であった。なお、今回提示していない他のMPM症例においても、治療経過中の胸水量に並行して血清および胸水IL-6値の増減を認めた。

一方、IFN- β の作用機序として、直接的な腫瘍細胞抑制効果やNK細胞、単球、マクロファージの活性化を介した間接的な腫瘍細胞障害効果が挙げられる¹¹。IFN- β は固形腫瘍細胞において細胞周期の主にS期でその進行を抑制し、シスプラチンやジェムシタピンなどの抗癌剤の細胞毒性を増強させると報告されている¹²。また、悪性黒色腫細胞においては体外からのIFN投与により腫瘍細胞からのIFN産生が高まり、さらに腫瘍細胞のIFNに対する感受性も高まるといわれている¹³。実際に皮膚悪性黒色腫では、IFN- β の局所投与が行われていて、その抗腫瘍効果および安全性が確認されている¹¹。そこで症例4ではシスプラチンとジェムシタピンの化学療法に併用して、胸壁腫瘍に対して腫瘍内投与を行った。結果として一時的ではあったが、著明な腫瘍縮小・胸水減少効果が得られQOL (quality of life) の向上につながった。

胸腔内局所療法のメリットとして、局所の薬物濃度を高める一方で全身性副作用の軽減化が図れること⁸が最も重要である。実際に症例1において、胸水中IFN- α の濃度を測定したところ、投与4日後には血清IFN- α 濃度15 IU/mlに対して、654 IU/mlと上昇していた。さらに投与7日後には胸水中IFN- α は25 IU/ml (血清IFN- α は7 IU/ml)に下がっていたことから、投与間隔としては1~2週間隔が妥当ではないかと考えられた。また、今回の検討では、化学療法を併用した症例4でグレード3の好中球減少、グレード1の血小板減少を認めた以外では、副作用としてグレード1までの発熱しか認めなかった。

MPMに対する局所的IFN療法は副作用も許容範囲内であり、胸水コントロールなどの局所制御に有用であった。今後、症例数を増やして、MPMに対する補助療

法としての有用性をさらに検討していきたい。

REFERENCES

- Morinaga K, Kishimoto T, Sakatani M, Akira M, Yokoyama K, Sera Y. Asbestos-related lung cancer and mesothelioma in Japan. *Ind Health*. 2001;39:65-74.
- Monti G, Jaurand MC, Monnet I, Chretien P, Saint-Etienne L, Zeng L, et al. Intrapleural production of interleukin 6 during mesothelioma and its modulation by gamma-interferon treatment. *Cancer Res*. 1994;54:4419-4423.
- Bielefeldt-Ohmann H, Marzo AL, Himbeck RP, Jarnicki AG, Robinson BW, Fitzpatrick DR. Interleukin-6 involvement in mesothelioma pathobiology: inhibition by interferon alpha immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother*. 1995;40:241-250.
- Parra HS, Tixi L, Latteri F, Bretti S, Alloisio M, Gravina A, et al. Combined regimen of cisplatin, doxorubicin, and alpha-2b interferon in the treatment of advanced malignant pleural mesothelioma: a Phase II multicenter trial of the Italian Group on Rare Tumors (GITR) and the Italian Lung Cancer Task Force (FONICAP). *Cancer*. 2001;92:650-656.
- Metintas M, Ozdemir N, Uçgun I, Elbek O, Kolsuz M, Mutlu S, et al. Cisplatin, mitomycin, and interferon-alpha2a combination chemioimmunotherapy in the treatment of diffuse malignant pleural mesothelioma. *Chest*. 1999;116:391-398.
- Purohit A, Moreau L, Dietemann A, Seibert R, Pauli G, Wihlm JM, et al. Weekly systemic combination of cisplatin and interferon alpha 2a in diffuse malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer*. 1998;22:119-125.
- Bard M, Ruffié P. Malignant mesothelioma. Medical oncology: standards, new trends, trials--the French experience. *Lung Cancer*. 2004;(Suppl 1): S129-131.
- 中野孝司. 悪性中皮腫の診断と治療. 癌と化学療法. 2006; 33:1215-1220.
- 由佐俊和. 悪性胸膜中皮腫の治療. 癌と化学療法. 2007; 34:520-526.
- Adachi Y, Aoki C, Yoshio-Hoshino N, Takayama K, Curriel DT, Nishimoto N. Interleukin-6 induces both cell growth and VEGF production in malignant mesotheliomas. *Int J Cancer*. 2006;119:1303-1311.
- 山本維人, 山中隆嗣, 濱 雅世, 園田早苗, 足立史朗. インターフェロン- β 局注にて縮小後に摘出した悪性黒色腫の1例—インターフェロン奏効の免疫学的機序の考察—. *皮膚の科学*. 2005;4:565-569.
- Brickelmaier M, Carmillo A, Goelz S, Barsoum J, Qin XQ. Cytotoxicity of combinations of IFN-beta and chemotherapeutic drugs. *J Interferon Cytokine Res*. 2002;22:873-880.
- Hanson C, Köpf I, Weijdegård B, Weimarck A, Stierner U. Sensitivity to extrinsically supplied interferon and the endogenous expression of interferon in melanoma cell lines. *Melanoma Res*. 1999;9:451-456.