

Interleukin 2腹腔内投与により急性増悪をきたした 癌性腹膜炎の1例とその機構の考察

近畿大学第1外科

大西 博昭 奥野 清隆 中村 哲彦
白山 泰明 尾崎 公俊 安富 正幸

進行胃癌により癌性腹膜炎をきたした症例で、interleukin-2 (IL-2, 8×10^6 JRU, 週2回)の間欠的腹腔内投与法を施行したところ、明らかな免疫能の低下と臨床症状の増悪、腫瘍の増大をきたした1症例を経験した。本症例は入院時(未治療時)の腹腔内浸出細胞 peritoneal exudate cell (PEC)に強い lymphokine activated killer (LAK) 活性が検出されていたが、IL-2投与により LAK 活性は有意に低下し、腹水中の prostaglandin E₂ (PGE₂) 濃度は著明に上昇した。PECの細胞亜分画はモノサイト/マクロファージが多数を占め CD3陽性分画、CD16陽性分画の減少をみた。本症例は、このような著明な免疫機能の低下とともに腹部腫瘍の増大、腹水増加をきたし IL-2投与後25日目に不幸な転帰をとった。

IL-2による腫瘍の急速な増大、臨床症状の増悪の機構を検討するとともに癌性腹膜炎に対する IL-2投与の適用について考察を加えた。

Key words: peritonitis carcinomatosa, interleukin-2, intraperitoneal administration

I. 結 言

胃癌治療において化学、免疫療法による各種の adjuvant therapy は術後成績を向上させている。しかしながら、p-factor¹⁾、つまり癌性腹膜炎の治療についてはその予後に多くを望めないのが現状である。われわれの教室では胃癌による癌性腹膜炎に対し、interleukin-2 (IL-2)の腹腔内投与による治療により良好な結果を得ている。ところが、今回 IL-2の投与によって逆に腹腔内浸出リンパ球の抗腫瘍活性の低下、ならびに臨床症状の急激な増悪をきたした1例を経験した。この患者から得られたデータといくつかの基礎的なデータを合わせて治療法の適用について考察する。

II. 症 例

患者：55歳、男性。

主訴：腹部膨満感。

既往歴：高血圧症はあるがとくに治療は受けていない。

現病歴：平成元年12月頃より胃部不快感が出現。平

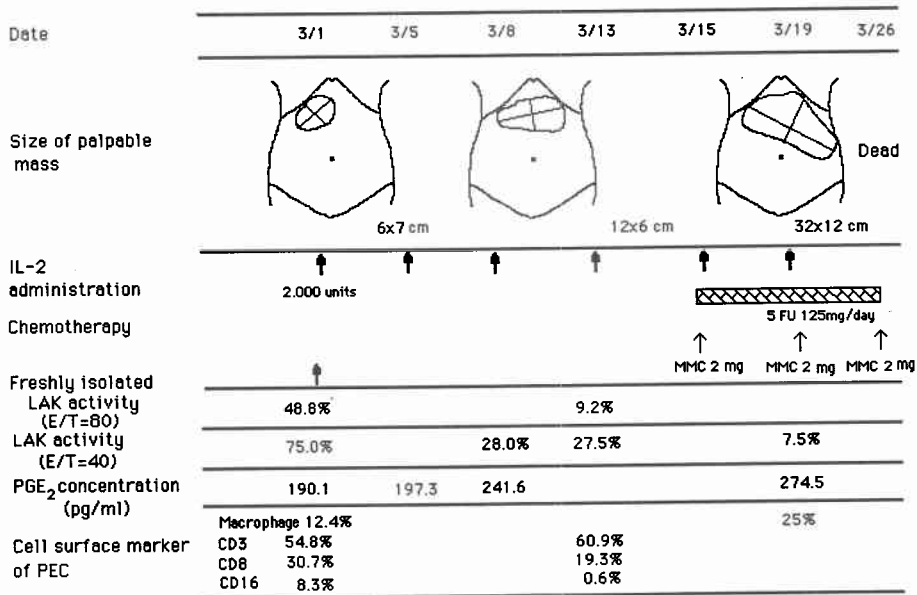
成2年2月腹部の膨満感が強度となったため近医を受診、胃癌ならびに癌性腹膜炎の診断をうけ、加療の目的で当科入院した。

入院時理学的所見：腹水貯留著明、右季肋部に手拳大の腫瘍を触知した。

入院時検査成績：血液検査では、WBC 15,700と白血球増多を認めたが、貧血は認めなかった。GOT、GPTは軽度上昇、腎機能に異常は認めなかった。腫瘍マーカーは carcinoembryonic antigen (CEA) が 154 ng/ml、carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) が 14,544 u/ml と高値を示した。腹水細胞診は、Pap V²⁾であった。以上より胃癌由来の癌性腹膜炎と判断し、平成2年3月1日より週2回の IL-2の腹腔内投与(1回 8×10^6 JRUを生理食塩水で溶解、TGP-3、武田薬品工業 KK)を開始した。Fig. 1はその臨床経過である。IL-2投与量は合計6回、 4.8×10^6 JRUであったが、腹水細胞診は常に Pap Vであり、この間に、腹部の腫瘍は急速に増大した。分離した新鮮な腹腔内浸出細胞 (PEC) の培養胃癌細胞 NUGC-4 (NK非感受性、LAK感受性) に対する ⁵¹Cr 放出法による細胞傷害活性は、投与前 48.8% (E/T=80) が計4回の投与後は 9.2% と低下し、さらに PEC を in vitro で IL-2 と 3日間培養してえら

<1990年12月12日受理>別刷請求先：大西 博昭
〒589 大阪狭山市大野東377-2 近畿大学医学部第1外科

Fig. 1 Clinical course and laboratory date



れた LAK 活性も投与前の75.0% (E/T=40) が4回投与後の27.5%, 最終投与時に7.5%と著明に低下した。また、得られた腹水中の prostaglandin E₂ (PGE₂) 濃度は増加する傾向にあった。PECの細胞亜分画はマクロファージが25%を占め、リンパ球表面マーカーも CD8, CD16陽性細胞の低下を認めた。計6回の IL-2投与後、経過観察したが、腫瘍の増大が認められたので IL-2の抗腫瘍効果は progressive disease (PD) と判断し、Tegafur, MytomycinC (MMC) を中心とした chemotherapy を併用した。しかしながら、3月20日頃より出血傾向を中心とした disseminated intravascular coagulation 症状出現しその後、肝不全症状となり3月26日死亡した。

III. 考 察

IL-2の腹腔内投与の目的は、癌細胞の存在する腹水中において認められる癌細胞反応性のリンパ球を腹水中において活性化させることにより抗腫瘍活性を得ようとするものである。この投与法は生体内において IL-2を静注した場合の急速な半減期を克服し²⁾, 少量の IL-2でも十分の効果を期待しうることより、生体内における効果的な抗腫瘍エフェクター細胞の誘導法として各種の施設でその投与法が検討されている³⁾⁻⁵⁾。しかしながら、heterogeneity が強い臨床例の反応はいろいろであり、臨床的に類似した癌性腹膜炎のプロトタイプとなるような動物モデル作成は困難であり、最

も効果的な投与スケジュールは統一した意見が得られていないのが現状である⁶⁾。われわれの教室では、以前より癌性腹膜炎に対し、IL-2の連日投与を行い40%の腹水細胞診陰性化などの成績をあげている。しかし、Rosenberg ら⁶⁾の報告にあるように胸水、腹水の急激な増加を代表とする capillary permeability leak syndrome や腸管癒着などの副作用を考慮し、週2回の IL-2投与を検討中である。今回の報告は原発胃癌による癌性腹膜炎に対し、IL-2投与により腹水の消失を初めとする主病巣の縮小、さらには切除手術の可能性を期待したものである。本例では IL-2投与前に採集した PEC は NK 非感受性の培養胃癌細胞株に対し、非常に高い細胞傷害活性を示し、すでに LAK 活性を有していた。ところが計4.8×10⁶JRU の IL-2投与によりその活性は著明な低下をきたし、また PEC を in vitro でさらに3日間培養することによって得られる LAK 活性(すなわち LAK 誘導能)も IL-2投与にしたがって著明に低下した。これらの data は、全く目的に反するものであり、IL-2投与によりむしろ抗腫瘍活性の抑制をきたしたとしか考えられなかった。興味あることは、本例の PEC 細胞亜分画は経過中マクロファージ分画が多数を占め、腹水中の PGE₂濃度は経過を追って増加しており、リンパ球表面抗原も CD8, CD16陽性細胞の激減など IL-2投与により細胞傷害性 T 細胞, NK 細胞の細胞傷害活性の低下がもたらされていると考えられ

た。これらの事実は、各種の IL-2 の生体反応の 1 つにレクチン刺激末梢血モノサイトを IL-2 で培養することにより、PGE₂ 産生能を増強することが報告されていることとよく一致する⁷⁸⁾。したがって、今回のような症例では IL-2 刺激により活性化されたマクロファージより内因性 PGE₂ の産生が増加し、結果的に局所免疫能の down regulation が起こったと考えられる。以上より他の免疫療法を含め、IL-2 投与はその適応基準の設定が重要であり、そのメルクマールとして腹水中のマクロファージ分画、特に PGE₂ 産生能をもつ抑制性マクロファージを有意にもつ症例ではむしろその免疫能の低下をもたらす危険性があることを示したものである。

文 献

- 1) Leveen HH, Wapnick S, Grosberg S et al: Further experiences with peritoneovenous shunt for ascites. *Ann Surg* 184 : 572—581, 1976
- 2) Lotze MT, Natory TL, Ettighausen SE et al: In vivo administration of purified human interleukin-2 II. Half life, Immunologic effects, and expansion of peripheral lymphoid cells in vivo with recombinant IL-2. *J Immunol* 135 : 2865—2875, 1985
- 3) Balanchard DK, Kavanagh JJ, Sinkovics JG et al: Infiltration of interleukin-2-inducible killer cells in ascitic fluid and pleural effusion of advanced cancer patients. *Cancer Res* 48 : 6321—6327, 1988
- 4) 堀 泰祐, 菅 典道, 山崎信保ほか: ヒト固形癌および癌性胸腹水中の腫瘍浸潤リンパ球の抗腫瘍能とそれを用いた癌治療の試み. *日癌治療会誌* 20 : 943—953, 1985
- 5) 金岡 靖, 梅咲直彦, 川端政寛ほか: LAK cell の腹腔内 adoptive transfer と rIL-2 の腹腔内投与が有効であった子宮内膜癌再発による腹水貯留の 1 症例. *日産婦会誌* 40 : 943—946, 1988
- 6) Rosenberg SE, Lotze MT, Muul LM et al: A progress report on the treatment of 157 patients with lymphokine-activated killer cells and interleukin-2 or high-dose interleukin-2 alone. *N Engl J Med* 316 : 889—897, 1987
- 7) Valitutti S, Carbone A, Castellino F et al: The expression of functional IL-2 receptor on activated macrophages depends on the stimulus applied. *Immunology* 67 : 44—50, 1989
- 8) Tilden AB, Dunlap NE: Interleukin-2 augmentation of interleukin-1 and prostaglandin E₂ production. *J Leukocyte Biol* 45 : 474—477, 1989

A Case of the Aggravation of Peritonitis Carcinomatosa due to the Intraperitoneal Interleukin-2 Administration

Hiroaki Ohnishi, Kiyotaka Okuno, Tetsuhiko Nakamura, Yasuaki Silayama,
Masatoshi Ozaki and Masayuki Yasutomi

The First Department of Surgery, Kinki University School of Medicine

We reported a patient who had peritonitis carcinomatosa because of gastric cancer and in whom aggravation of clinical symptoms and rapid growth of the tumor occurred together with an increase in immunological suppression after intermittent intraperitoneal administration of interleukin-2 (IL-2, 8×10^6 JRU, twice a week). While high lymphokine activated killer (LAK) activity was detected in peritoneal exudate cell (PEC) in this patient before IL-2 administration, the activity fell significantly after IL-2 administration, and the prostaglandin E₂ level in the ascitic fluid increased markedly. Analysis of the PEC subpopulation revealed that monocyte/macrophages were dominant and the CD3 and CD16 positive fractions were decreased in the PEC due to the IL-2 administration. Enlargement of a mass in the abdomen and increase in ascites occurred in this patient together with the marked reduction in immunological suppression. The patient expired on the 25th day of IL-2 administration. We examined the factors aggravating the clinical symptoms in this patient, though over our treatments and also discussed the criteria for administration of IL-2 to patients with peritonitis carcinomatosa.

Reprint requests: Hiroaki Ohnishi First Department of Surgery, Kinki University School of Medicine
377-2 Ohno-Higashi, Osaka-Sayama, 579 JAPAN