

## 腎原発性転移性肺腫瘍に対する遺伝子組換え インターフェロン $\gamma$ の吸入療法の試み (予報)

日本大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 岡田清己教授)

川田 望, 滝本 至得, 平方 仁  
布施 卓郎, 平野 大作, 山中 弥太郎

### CLINICAL TRIAL OF INHALANT RECOMBINANT INTERFERON-GAMMA IN PATIENTS WITH PULMONARY METASTASIS FROM RENAL TUMOR (PRELIMINARY REPORT)

Nozomu Kawata, Yukie Takimoto, Hitoshi Hirakata,  
Takuro Fuse, Daisaku Hirano and Yatarou Yamanaka  
*From the Department of Urology, Nihon University School of Medicine*

Recently, we applied inhalation of recombinant interferon (IFN)- $\gamma$ , to 4 patients with pulmonary metastatic tumor (3 with renal cell carcinoma and 1 with renal pelvic tumor). Of the patients with renal cell carcinoma 2 had received previous nephrectomy, 1 patient had received embolization alone, 1 subcutaneous IFN- $\gamma$  in 1, and 1 systematic chemotherapy. All 4 patients inhaled  $1 \times 10^6$  JRU- $2 \times 10^6$  JRU recombinant IFN- $\gamma$  3 times per day. Additionally, all metastatic renal cell carcinomas received subcutaneous injection of IFN- $\gamma$ . One patient with renal cell carcinoma achieved a complete response after inhalation therapy and 2 patients did not respond (NC: 1, PD: 1). A case of metastatic renal pelvic tumor did not respond. Immunohistochemical staining with antibody to Ber-MAC3 (stimulated macrophage) of this case revealed positive cells within the transitional cell carcinoma. According to these results, inhalation of IFN- $\gamma$  appears to be applicable as one treatment for pulmonary metastatic tumor of renal cell carcinoma.

(Acta Urol. Jpn. 40: 773-776, 1994)

**Key words:** Inhalation, IFN- $\gamma$ , Metastatic lung tumor, Renal cell carcinoma, Renal pelvic tumor

#### 緒 言

進行性腎細胞癌にはインターフェロン $\alpha$ をはじめとして各種サイトカインの全身投与が主体を占めつつある。しかしそれらの近接効果は16%に過ぎない<sup>1)</sup>。一方 Hulands ら<sup>2)</sup>は腎細胞癌の転移性肺腫瘍にインターロイキン2の全身投与と吸入療法を用いて、肺実質に生じた転移性肺腫瘍に100%に近い近接効果を報告している。肺胞にはマクロファージをはじめとして各種免疫担当細胞が存在するといわれている<sup>3)</sup>。サイトカインを全身投与し、末梢血における各種免疫能を上昇せしめることも重要であるが、腫瘍内浸潤リンパ球の活性化を促す方がより効果的であるといわれている<sup>4)</sup>。そこで肺胞内に存在するマクロファージの活性化を促し、腫瘍の縮小目的に遺伝子組換えインターフ

ェロン $\gamma$  (以下 IFN- $\gamma$ ) の吸入療法を行い、若干の知見がえられたので報告する。

#### 対 象

対象症例は腎細胞癌3例、腎盂腫瘍1例である。詳細を以下に記す。

症例1: 50歳男性, 1992年1月に腎細胞癌, Robson<sup>5)</sup> のステージ分類ⅢAの診断で術前に IFN- $\gamma$  を500万 Japan reference unit (以下 JRU) を隔日に8回, 計400万 JRU を皮下投与してから左根治的腎摘除術を行う。病理診断は renal cell carcinoma, alveolar type, clear cell subtype, G2=3, INF $\beta$ , pT3, pV1b であった。術後ただちに同年2月から, IFN- $\gamma$  を隔日に8回計4,000万 JRU の皮下投与と, その後週に1回500万 JRU を4回皮下投与し, これ

らを交互に繰り返し投与していたが、同年6月左肺に転移病巣が出現し、IFN- $\gamma$ の全身投与に吸入療法を加えた。

症例2：58歳男性、1992年6月に腎細胞癌、両側肺野に転移病巣を認めRobsonのステージ分類ⅣBの診断で左腎摘除術を施行した。病理診断<sup>6)</sup>はrenal cell carcinoma, alveolar type, clear cell subtype, G2, INF $\beta$ , pT3, pV1aであった。術後にIFN- $\alpha$ と抗癌剤の併用療法を行うが肝機能障害のため中断した。同年10月より、IFN- $\gamma$ の全身投与と吸入療法を開始した。

症例3：59歳男性、両側肺野に転移病巣と下大静脈内腫瘍血栓を認める腎細胞癌の症例である。1992年10月にIFN- $\gamma$ の全身投与、吸入療法を開始した。そして同年11月手術不可能と診断し動脈塞栓法を実施した。

症例4：62歳男性、1989年6月右腎盂腫瘍の診断で右腎尿管全摘、膀胱部分切除術を施行した。病理診断はtransitional cell carcinoma, G3, INF $\beta$ , pT3, PR0, pL1, pV0であった。1990年12月両側肺野に転移病巣出現し、多剤併用による化学療法を行った。しかし腎機能障害出現したため、放射線療法を60Gy施行した。一旦は転移病巣の縮小がみられたが、1992年9月に血痰などの自覚症状の出現と、肺転移病巣の増大がみられた。そこでIFN- $\gamma$ の吸入療法を開始した。

## 方 法

IFN- $\gamma$ の投与方法は全身投与を行ったものは症例1～3の3例である。遺伝子組換えinterferon  $\gamma$ -1a

を500万JRUを隔日に8回、計4,000万JRU皮下投与し、その後毎週500万JRUを4回投与した。これを1クールとして繰り返し行った。また吸入療法は4例全例に吸入器NE-C11を用いて、1～5mlの溶解液で溶いたIFN- $\gamma$ を100万JRUから始めた。吸入時期は各食後3回とした。副作用のないことを確認後1回の吸入量を200万JRUに増量して連日行った。

なお効果判定は取扱い規約<sup>5)</sup>に準じて、また副作用はWHOのGRADING<sup>7)</sup>に従った。

免疫組織学的検討は病理解剖を行った症例4の肺転移病巣に対して、凍結標本を用いて酵素抗体間接法でBer-MAC3 (Stimulated macrophage)<sup>8)</sup>について検討した。

## 結 果

症例1はFig. 1に示すように吸入療法開始後2カ月後転移病巣は消失し、新たな病巣の出現も認められず著効と判定した。著効期間は5カ月間で、1993年1月には新たな肺転移病巣が出現した。IFN- $\gamma$ の全身投与と吸入療法を継続したが新たな転移病巣に縮小は認められず、1994年4月現在IFN- $\alpha$ とIFN- $\gamma$ の併用療法を行っている。

症例2は吸入療法開始後1カ月後に10%の縮小率がみられたが不変であった。その不変期間は5カ月間でその後下肺野に新病巣の出現が認められた。その後も末梢の肺野に転移病巣の出現と消失が繰り返され、1994年4月現在吸入療法を継続中である。

症例3はIFN- $\gamma$ の全身投与と吸入療法を行い、効果判定はPDではあるが1994年2月までの外来通院で治療を行っていた。しかし治療開始1年5カ月後の

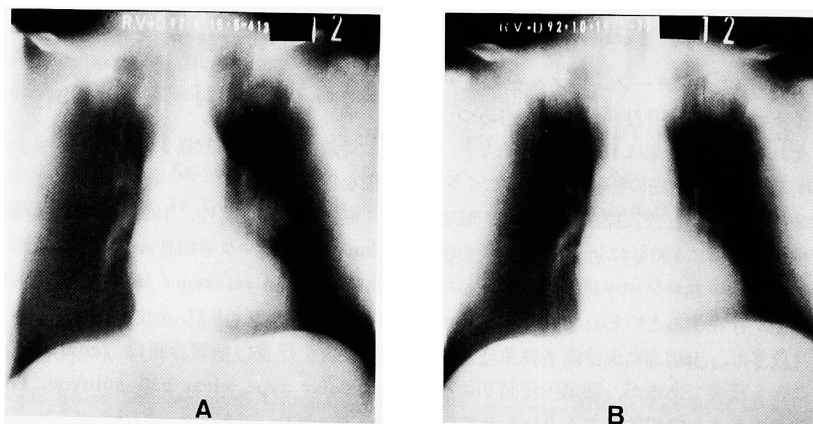


Fig. 1. Pulmonary metastasis of case 1. A: chest tomogram before treatment (June 1992). Arrow indicates metastatic tumor. B: chest tomogram after four months of treatment (October 1992). Tumor was not found.

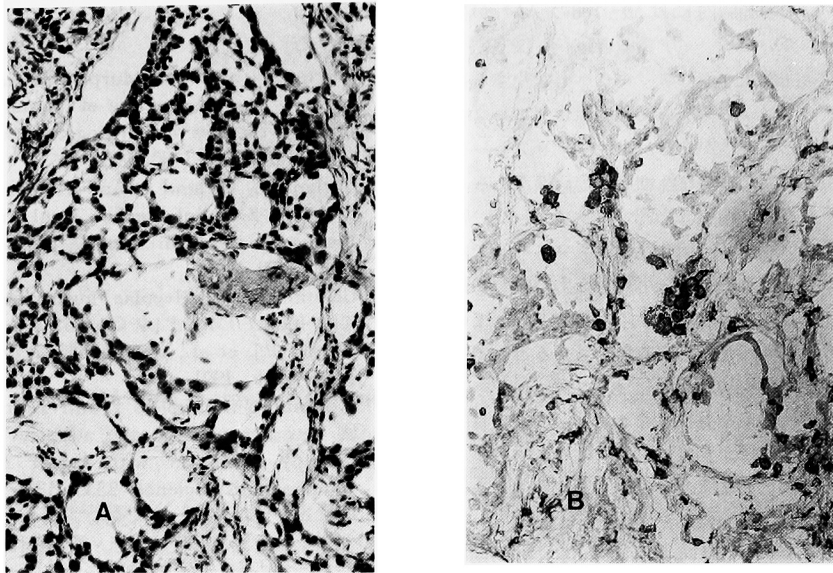


Fig. 2. Case 4. A: histological section of pulmonary tumor shows areas of metastatic transitional cell carcinoma (H&E, original magnification  $\times 25$ ). B: immunohistochemical staining with antibody to Ber-MAC3 reveals positive cells in transitional cell carcinoma (original magnification  $\times 50$ ).

同年3月に悪疫質のため死亡した。

症例4は吸入療法開始してただちに、血痰などの自覚症状は軽減したが8カ月後の1993年5月に悪疫質のため死亡した。病理解剖の結果移行上皮癌の肺転移であった。肺転移病巣について、免疫組織学的検討を行うと転移組織に Ber MAC3 陽性細胞が認められた (Fig. 2)。

4例の副作用については悪心 (grade 1) が4例中4例と高頻度に見られたが、食事後に吸入を行うことで症状の出現はみられなかった。発熱 (grade 1) は1例に見られたが、解熱剤を使用する必要はなかった。皮疹 (grade 1) は1例に見られたが、吸入を継続しても潰瘍の形成など増悪傾向はみられなかった。以上治療を中断するような重篤な副作用はみられなかった。

## 考 察

進行性腎細胞癌を対象として各種インターフェロンをはじめとするサイトカインが用いられている。その成績を Horoszewicz ら<sup>1)</sup>が56施設、計1,684例の臨床成績を報告している。その集計によれば IFN- $\alpha$  の有効率は15%、IFN- $\beta$  が10%、そして IFN- $\gamma$  は9%に過ぎない。これらはいずれも皮下投与 (145例)、筋肉内投与 (1,279例)、静脈内投与 (260例) 等全身

投与を行った結果である。これらサイトカインの治療にあたり特に IFN- $\gamma$  の全身投与が、当初の予想ほど好成績をあげられなかった理由として①可溶性 IFN- $\gamma$  のレセプターの存在<sup>9)</sup>、②腫瘍細胞表面に表在しない接着分子の、細胞障害性T細胞と腫瘍細胞との接着の障害<sup>10)</sup>、③末梢血内の各種免疫担当細胞をサイトカインを用いて活性化させ、抗腫瘍効果を発現させるには、腫瘍内浸潤リンパ球を用いた養子免疫療法に比較して、用量では50倍から100倍多く使用しなくてはならず、副作用の点からも不利である<sup>4)</sup>。以上3点があげられる。そこで上記①および③の問題点を解決するため、腫瘍内に浸潤する各免疫担当細胞もしくは転移病巣内のリンパ球を活性化し、抗腫瘍効果を発現させる目的で IFN- $\gamma$  の吸入療法を行った。事実、症例1に示すように全身投与で効果がなかったものが、吸入療法を加えることにより CR がえられ、これは前述した問題点を解決する一つの案と考えられる。

今回、肺の転移病巣を選択した理由として、各種免疫担当細胞が存在しているからである<sup>3)</sup>。そのなかでも肺胞マクロファージ (以下 AM) の活性化を促す目的で各種サイトカインのなかから IFN- $\gamma$  を選択した。IFN- $\gamma$  は IL-2 などと同様に AM の活性化を促すことが知られている<sup>3)</sup> この AM は肺組織内で、肺実質の細胞を除くと最も多い細胞で、全体で 23 $\times$

10<sup>8</sup> 存在し、一つの肺胞内には50~100のAMが存在するといわれている<sup>9)</sup>。一方ではIFN- $\gamma$ は定住マクロファージを活性化マクロファージへと変化する過程で、応答マクロファージから初期活性化マクロファージへと誘起させる働きがある。またマクロファージの機能の一面として抗体依存性細胞障害活性がある。標的細胞と結合可能な細胞は応答マクロファージ、初期活性化マクロファージ、活性化マクロファージであり、さらに標的とする細胞を融解可能なものは、初期活性化マクロファージから後の段階の細胞とされている<sup>11)</sup>。つまりIFN- $\gamma$ を肺胞内に到達させることで、定住マクロファージを初期活性化マクロファージへと転換させ、抗腫瘍効果を発揮させることが今回の目的である。Jaffeら<sup>12)</sup>によれば、正常者にインターフェロン $\gamma$ を吸入することによりAMが活性化することが報告されている。今回用いたBer-MAC3と、マクロファージをはじめとする単球そしてIFN- $\gamma$ の関係については、単球のなかでBer-MAC3陽性細胞は10%であるが、IFN- $\gamma$ などを加えて培養すると、その陽性率の上昇が確認されている<sup>9)</sup>。症例4に示すように腫瘍組織内にBer-MAC3陽性細胞が存在し、その効果が示唆される結果となった。しかし腫瘍内浸潤リンパ球については症例4が移行上皮癌であるため、腎細胞癌と直接比較することは不可能であるが、術前に皮下投与した腎細胞癌の症例<sup>13)</sup>に比べてCD3、CD8陽性のリンパ球が少ない。このことは全身投与に比べて、元来存在する免疫担当細胞の活性化を促し、新たに腫瘍組織内に浸潤する免疫担当細胞が微量であることを示唆するものと考えられる。従って吸入療法を局所投与の一つとすれば、今後さまざまな転移病巣に対して局所投与を行う場合、転移臓器に元来存在する免疫担当細胞に見合うサイトカインの選択が必要となるであろう。

## 結 語

1. 4例の腎原発転移性肺腫瘍に対して、遺伝子組換えIFN- $\gamma$ の吸入療法を行い、1例にCRが認められた。
2. 副作用としては全例に悪心がみられたが食後に吸入療法を行うことにより、症状は消失した。ほかの副作用も治療を中断するような重篤なものはみられなかった。

稿を終るに臨み、恩師岡田清己教授の御指導、御校閲に感謝いたします。

本論文の要旨は第31回日本癌治療学会総会において発表された。

## 文 献

- 1) Horoszewicz JS and Murphy GP: An assessment of the current use of human interferons in therapy of urological cancers. *J Urol* 142: 1173-1180, 1989
- 2) Huland E, Huland H and Heinzer H: Interleukin-2 by inhalation: local therapy for metastatic renal carcinoma. *J Urol* 147: 344-348, 1992
- 3) Crystal RG: Alveolar macrophages. In: *The lung*. Edited by Crystal RG, West JB, Barnes PJ, et al., pp. 527-535, Raven Press, New York, 1991
- 4) Rosenberg SA, Spiess P and Lafreniere R: A new approach to the adoptive immunotherapy of cancer with tumor infiltrating lymphocytes. *Science* 233: 1318-1321, 1986
- 5) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会編: 泌尿器科・病理・放射線科腎癌取扱い規約. 第一版, pp. 45-60, 金原出版, 1983
- 6) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編: 泌尿器科・病理腎盂・尿管癌取扱い規約. 第一版, pp. 34-38, 金原出版, 1990
- 7) Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, et al.: Reporting results of cancer treatment, *Cancer* 47: 207-214, 1981
- 8) Backe E, Schwarting R, Ernst M, et al.: Ber-MAC3: new monoclonal antibody that defines human monocytes/macrophage differentiation antigen. *J Clin Pathol* 44: 936-945, 1991
- 9) Ozmen L, Gribaudo G, Fountoulakis M, et al.: Mouse soluble IFN $\gamma$  receptors as IFN $\gamma$  inhibitor. *J Immunol* 150: 2698-2705, 1993
- 10) Kawasaki K, Yaoita E, Yamamoto T, et al.: Antibodies against intercellular adhesion molecule-1 prevent glomerular injury in rat experimental crescentic glomerulonephritis. *J Immunol* 150: 1074-1083, 1993
- 11) Adams DO, Lewis JG and Johnson W: Multiple modes of cellular injury by macrophages: Requirement for different forms of effector activation. *Prog Immunol* 5: 1009-1018, 1984
- 12) Jaffe HA, Buhl R, Mastrangeli S, et al.: Organ specific cytokine therapy: upregulation of interferon- $\gamma$  specific genes in alveolar macrophages by aerosolization of recombinant interferon- $\gamma$  to the human lung. *Clin Res* 38: 405A, 1990
- 13) 川田 望, 小野昌哉, 遠藤真琴, ほか: 腎細胞癌患者の免疫能におよぼす遺伝子組換えインターフェロン $\gamma$ の影響. *泌尿紀要* 39: 511-515, 1993

(Received on February 23, 1994)  
(Accepted on May 13, 1994)