

## 進行性腎細胞癌に対するインターフェロン- $\alpha$ と OK-432 の併用療法

藤田保健衛生大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 名出頼男教授)

篠田 正幸, 名出 頼男

### TREATMENT OF ADVANCED RENAL CELL CARCINOMA WITH INTERFERON ALPHA AND OK-432 (STREPTOCOCCAL PREPARATION)

Masayuki Shinoda and Yorio Naide

*From the Department of Urology, School of Medicine, Fujita Health University*

A total of 12 patients with advanced renal cell carcinoma received interferon alpha (3 million units intramuscularly 6 times weekly) and OK-432 (5 KE (Klinische Einheit) intramuscularly twice weekly). Metastatic lesions appeared before operation in six patients and after operation in six patients. Among them 5 patients had received interferon therapy and this combination therapy was started after the judgment of progressive disease for interferon therapy. Eleven pulmonary and 5 bone metastases were evaluable. The median duration of the combination therapy was 89.3 weeks. There were 4 partial responses and no complete responses among the 12 patients, giving a response rate of 33.3%. The median duration of response was 25 months, with a range of 6 to 54 months. Responses were seen predominantly in patients in whom metastases appeared after operation (3 of 4 responders). However, regarding the individual organs, two complete and 2 partial responses were observed among 11 pulmonary metastases and 2 partial responses among 5 bone metastases. The survival period after discovery of the metastasis was 10 to 67 months and the 5-year survival rate was 70.5%.

Almost all patients had fever and induration at the injection site. Other side effects included leukopenia, anorexia, and depression.

This combination therapy is thought to be effective against bone or other organs metastasis resistant to interferon alone.

(Acta Urol. Jpn. 38: 1299-1304, 1992)

**Key words:** Advanced renal cell carcinoma, Interferon alpha, OK-432 (streptococcal preparation)

#### 緒 言

遠隔転移を有する進行性腎細胞癌に対する治療として Quesada ら<sup>1)</sup> や de Kernion ら<sup>2)</sup> の報告以来 interferon (以下 IFN) を中心とする免疫療法がおもに行われている。しかし IFN 単独療法の有効率は 5~26%<sup>3)</sup> で IFN 無効の症例も少なくなく、また IFN 有効例でもその有効期間には限界がある。IFN 無効例や IFN 療法後に再燃を見た症例の予後はきわめて不良であり新たな治療法の検討が必要とされている。今回進行性腎細胞癌に対し IFN と OK-432 併用による biological response modifier (以下 BRM) 療法を行い、その成績について検討したので報告す

る。また一部の症例について本療法の効果判定の後 UFT を追加投与し、比較的良好な結果をえたのでこれについても報告する。

#### 対象と方法

対象は1982年より9年間に藤田保健衛生大学泌尿器科および関連施設にて腎摘除術を行い、組織学的に腎細胞癌と診断された症例のうち転移を有する12症例である。年齢は48~76歳(平均58.9歳)、男性10例、女性2例であった。術前より転移を有するものをA群、術後に転移が出現したものをB群とした(Table 1, 2)。performance status (以下 PS) は ECOG 分類に従い、病理組織学的異型度および細胞型は腎癌取

Table 1. List of patients with metastasis apparent before operation (group A)

No.	Age	Sex	PS	Histology	Metastasis	Prior treatment (duration)	Effect of prior treatment (duration)
1	66	F	3	clear, G2	lung	HLBI (116W)	CR (17M) → PD
2	53	M	1	clear, G2	lung	wedge resection HLBI (74W)	Surgical CR (27M) → PD
3	59	M	1	mixed, G2	lung bone	(-)	
4	65	M	2	granular, G3	lung	(-)	
5	55	M	0	clear, G2	lung bone	HLBI (16W)	PD (lung PD bone PD)
6	48	M	0	granular, G3	lung	(-)	

Table 2. List of patients with metastasis apparent after operation (group B)

No.	Age	Sex	PS	Histology	Metastasis	DFI after operation	Prior treatment (duration)	Effect of prior treatment
7	53	M	2	clear, G1	lung bone	64M	HLBI (8W)	PD (lung NC bone PD)
8	76	M	1	clear, G2	lung	17M	HLBI (64W)	PD
9	64	F	2	granular, G3	lung	5M	(-)	
10	51	M	0	clear, G2	lung	6M	(-)	
11	58	M	0	clear, G2	lung	84M	(-)	
12	59	M	1	clear, G2	lung bone	64M	(-)	

DFI: disease free interval

扱規約に従った。A群6例，B群6例で，転移部位は肺11例，骨5例（重複有り）であった。

これらの症例に対し，原則として human lymphoblastoid interferon (以下 HLBI) (住友製薬) 300×10<sup>4</sup> U/day 週6回，筋注，OK-432 (中外製薬) 5KE (Klinische Einheit)/day 週2回，筋注の投与を行った。12例中5例に対し前治療として HLBI の単独投与がなされており，PD と判定された後，併用療法を施行した。また本併用療法が無効と判定された症例のうち2例に対しては UFT (大鵬薬品) を tegaful として 300 mg/day の経口投与を追加した。

前治療として行った，HLBI 単独療法の成績は CR 1, PD 4で，症例1の CR 例も17カ月後に肺転移の再発がみられた。症例2は肺楔状切除により，surgical CR となり以後予防的に HLBI 療法を行っていたが，27カ月後に対側肺に転移が出現したものである。効果判定は厚生省小山・斉藤班の効果判定基準に準拠し，原則として8週，12週で行い，以後は1～2カ月毎に行った。これら症例の術後の観察期間は20～104カ月（平均50.6カ月），併用療法後の観察期間は12～49カ月（平均22.5カ月）であった。

## 結 果

併用療法の期間は36～206週，平均89.3週で，12例中 PR 4例，NC 4例，PD 4例で，奏効率は33.3%であった (Table 3, 4)。効果の持続期間は6～54カ月で平均25.0カ月であった。PR の4例中3例では現在も PR が維持されている。また NC の4症例については，6～20カ月（平均13.5カ月）NC が持続し，4例中2例では6，16カ月後に転移巢の増大が認められたが，他の2例には現在も変化を認めていない。PR の4例の組織型はすべて clear cell subtype であった。また4例中3例はB群の症例で，2例 (症例7, 12) は転移発現までの期間が，64カ月と長いものであり，術後に転移の出現したもので，転移の出現するまでの期間の長いものに有効である傾向がみられた。一方治療効果と PS との間には一定の関係はみられなかった。

また HLBI 単独治療無効の4例と効果が一時的であった1例の計5増 (症例1, 2, 5, 7, 8) に対する併用療法の効果は PR 2例，NC 2例，PD 1例であった。

臓器別の治療効果は Table 5 のごとくで，肺転移

Table 3. Results of the combination therapy in group A

No.	Metastasis	Duration of treatment (W)	Effect of treatment	Duration of response (M)	Prognosis (M)
1	lung	80	PR → PD	6	Alive (67)
2	lung	57	NC	(12)	Alive (20)
3	lung bone	108	NC → PD (lung NC → PD bone NC)	(16)	Alive (25)
4	lung	46	PD		Alive (13)
5	lung bone	88	NC → PD (lung NC → PD bone NC → PD)	(6)	Alive (26)
6	lung	90	PD		Dead (24)

Table 4. Results of the combination therapy in group B

No.	Metastasis	Duration of treatment (W)	Effect of treatment	Duration of response (M)	Prognosis (M)
7	lung bone	206	PR (lung CR bone PR)	54	Alive (57)
8	lung	36	PD		Dead (12)
9	bone	36	PD		Dead (19)
10	lung	108	PR	8	Alive (16)
11	lung	96	NC	(20)	Alive (12)
12	lung bone	136	PR (lung CR bone PR)	32	Alive (36)

Table 5. Responses of individual metastatic organs

Organ	Effect	Durations of responses (M)	Response rate
Lung	CR 2	32~54 (mean 43.0)	36.4% (4/11)
	PR 2	6~ 8 (mean 7.0)	
	NC 4	( 6~20 (mean 13.5) )	
	PD 3		
Bone	CR 0		40.0% (2/5)
	PR 2	32~54 (mean 43.0)	
	NC 2	( 6~16 (mean 11.0) )	
	PD 1		

11例中, CR 2例, PR 2例, NC 4例, PD 3例で, 奏効率は36.4%であった。CR の2例(症例7, 12)の効果持続期間は32, 54カ月でいずれも CR 持続中である。PR の2例(症例1, 10)の効果持続期間は6, 8カ月で症例1では6カ月後に肺転移の増大がみられた。また骨転移5例に対する効果についてはPR 2, NC 2 PD 1で奏効率40%であった。PR の2例(症例7, 12)の効果持続期間は32, 54カ月でいずれも効果持続中である。

これらの症例の予後は, 生存9例でいずれも担癌状態で, 3例が癌死している。転移発現後の生存期間は10~67カ月(平均24.6カ月)であった。Kaplan-Meier法による5年生存率は70.5%であった。

副作用は投与初期の発熱がほぼ全例に認められた

が, 12例中10例は投与続行とともに発熱にみられなくなった。2例は OK-432 投与日のみの発熱が持続したが, OK-432 投与日のみ解熱剤を投与し平熱化した。OK-432 筋注部位の硬結と疼痛もほぼ全員にみられた。食不振は4例に, 白血球減少は2例に認められたが, 軽度で治療続行可能であった。また1例に鬱状態の出現がみられたが, これは HLBI によるものと考えられた。

症例提示: 興味深い経過をとった3例を提示する。

症例7: 53歳男性, 左腎細胞癌の診断にて根治的腎摘術を行い, 術後約4年目まで外来にて経過観察され, 再発はみられなかったが, 術後5年4カ月に右腸骨部の疼痛を主訴に他院整形外科を受診し, 当科を紹介され再度受診した。肺には両側に多発性の coin lesion がみられ, 右腸骨に骨破壊を認めた(Fig. 1左, 右上)ただちに HLBI の投与を開始したが肺転移に著変は見られず, 投与後8週で左上腕に新たな骨転移が出現した。また CT-scan にて, 右腸骨の骨破壊の進行も認められた(Fig. 1右下)血管造影上2ヶ所の骨病変は hypervascular であった。骨盤部の生検を考慮したが, 整形外科医から生検時の出血のコントロールが困難との理由による反対意見が出され中止し, HLBI と OK-432 の併用を開始した。

併用療法後8週目より肺転移, 骨転移の急速な縮小



Fig. 1. Chest tomography before IFN- $\alpha$  therapy. Multiple coin lesions were seen in the right lung. (left) CT of the pelvis (right upper: before IFN- $\alpha$  therapy, right lower: before the combination therapy) Osteolytic lesion in a lateral processing (upper) developed during IFN- $\alpha$  therapy. (lower)

がみられ、12週目で肺転移は消去した (Fig. 2 上) 左上腕の骨転移は消失し、骨盤部の骨転移も著明に縮小したため、16週目に骨盤部の生検を行ったが壊死組織と線維化のみで腫瘍組織は見られなかった。その後も本療法を続行しており、現在も肺転移の再発はみられず、腸骨はほぼ完全に再生されている (Fig. 2 下) が骨シンチ上苦干の集積がみられるため PR とした。本症例は8週で HLBI 単独療法を中止しているが、骨転移の急速な進行と新たな骨転移の出現のため同一療法続行困難と考え、併用療法に移行した。併用療法後の転移巣の縮小は、急速かつ著明で OK-432 併用の効果があったものと理解している。

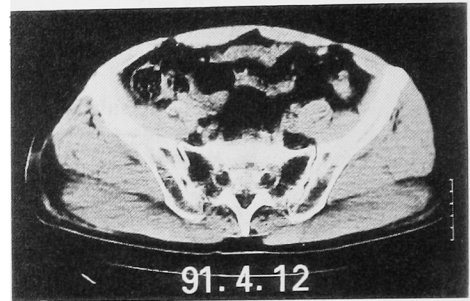


Fig. 2. Chest tomography (upper: 7 months after starting the combination therapy). Coin lesions disappeared. CT of the pelvis (lower: 32 months after starting the combination therapy). Reconstruction of a lateral processing was noted.

症例1: 66歳, 女性. 初診時より肺転移が認められていたが, 腎摘術の後 HLBI 投与を行い, 24週で肺転移は消失し, CR は27カ月維持された. 経済的理由から HLBI 療法の続行が不可能となり, 無治療にて経過観察を行っていたところ HLBI 中止後16カ月に肺転移の再発が見られた (Fig. 3A). HLBI 再

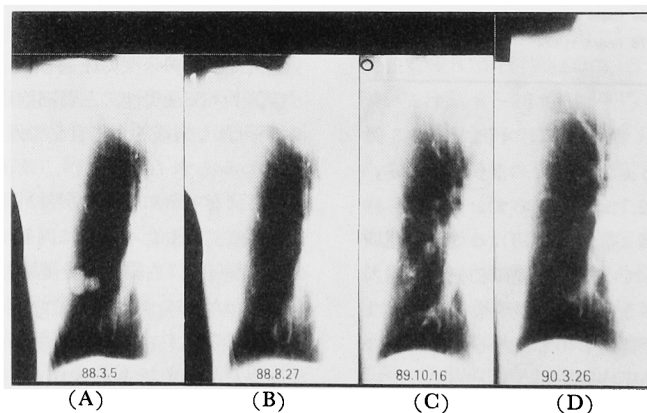


Fig. 3. Chest tomography. Coin lesions developed after discontinuity of IFN- $\alpha$  therapy (A) disappeared by re-treatment with IFN- $\alpha$ . (B) New coin lesions appeared 12 months after decrease of IFN- $\alpha$  dose. (C) More than 50% decrease in tumor size was noticed after the combination therapy. (D)

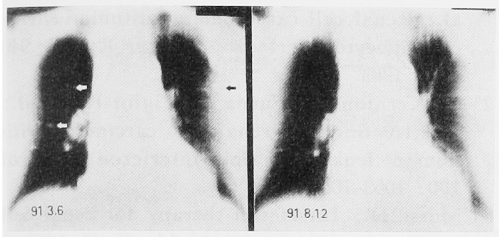


Fig. 4. Chest tomography before (left) and after (right) addition of UFT to IFN- $\alpha$  and OK-432. Multiple coin lesions developed during the combination therapy disappeared after addition of UFT



Fig. 5. Bone scan before (left) and after (right) addition of UFT to IFN- $\alpha$  and OK-432. Accumulations in the 5th lumbar vertebral bone and the right knee and foot joint decreased after addition of UFT to IFN- $\alpha$  and OK-432.

開後5週で肺転移は消失し, CRは17カ月維持された (Fig. 3B). しかしその後 HLBI によると思われる鬱状態のため, HLBI を週3回に減量したところ再度肺転移が出現した (Fig. 3C). このため HLBI と OK-432 との併用療法を開始し PR がえられた (Fig. 3D). しかし併用療法後6カ月より新たな肺転移の増大が始まり, 現在に至っている.

症例5: 本症例は HLBI, OK432 併用療法無効症例である. 術前より肺および骨に転移があり, 腎摘術の後 HLBI 単独療法を行っていたが, 16週で肺転移

の増大, 骨転移の増悪が認められ, PD と判定し, OK-432 の併用を開始した. 併用療法開始後は転移の進行はみられなかったが, 約6カ月後に肺転移の増大と骨病変の増悪が認められた (Fig. 4左, Fig. 5左). 腰痛は徐々に高度となったため8カ月後より HLBI, OK-432 に UFT を追加した. 3者併用後12週で肺転移の縮小がみられ, 20週で肺転移消失, 腰痛消失および骨シンチ上集積の減少を認めた (Fig. 4右, Fig. 5右). 患者は職場復帰可能となり現在も外来通院中である.

## 考 察

腎細胞癌患者のうち手術時にすでに転移を有するものは30~40%とされ<sup>4)</sup>, また stage I から stage III の患者の50%以上に再発転移がみられるといわれている<sup>5)</sup>. このため進行性腎細胞癌の治療確立が腎細胞癌の治療成績向上につながると思われる. 腎細胞癌に IFN が有効であることは知られており, 進行性腎細胞癌の治療として IFN がおもに使用されているが, その有効率は5~26%<sup>6)</sup>で, またその奏効期間にも限界があり, 新たな治療法の検討が必要とされている. また IFN の有効症例のうち肺転移の占める割合は73.90%<sup>3)</sup>で, 転移部位の第2位の骨転移に対する効果はきわめて不十分である. 今回われわれは IFN 無効例や骨転移症例を含む12例に対し, 相乗的効果を期待し, サイトカインインデューサーである OK-432 と IFN との併用を行った.

CR をえられた症例はなかったが, 症例7のように骨破壊部のほぼ完全な再生がみられ, 治療中の生検でも腫瘍細胞が認められなかった症例も含め, PR 4, 奏効率33.3%の結果は比較的良好なものと思われる. また HLBI 単独療法が無効であった5例中2例の有効例がみられ, 従来 IFN に対して抵抗性とされる骨転移にも5例中2例の有効例がみられた.

IFN の抗腫瘍作用の機序としては, 腫瘍細胞の増殖抑制作用および natural killer (以下 NK) 細胞, 感作 T 細胞, macrophage 等の細胞障害性増強による免疫賦活作用とが考えられている<sup>6)</sup>. 一方 OK-432 は以前より癌治療に広く用いられてきたが, 最近その作用機序として macrophage やリンパ球を刺激し, cytokine を産生させ, 産生された cytokine が NK 細胞活性を高めることや<sup>7)</sup>, OK-432 により誘起された IL-2 が LAK 細胞を誘導する<sup>8)</sup>ことが上げられている. また OK-432 は IFN- $\gamma$  を誘導し<sup>9)</sup>, IFN- $\alpha$  との併用により IFN- $\gamma$  の産生は増強されるといわれている<sup>10)</sup> われわれはすでに本療法の著効例

を報告しているが<sup>11)</sup>、丸茂らは OK-432 と IFN との異時併用療法を行い、良好な成績を報告し、その作用機序として IFN 連続投与による NK 細胞の枯渇現象が OK-432 により誘起されたリンフォカインによって回復したためではないかと想定している<sup>12)</sup>。同時併用、異時併用のいずれの方法を選択すべきかは今後の検討課題である。

症例提示において紹介した HLBI によって肺転移が消失し、投与終了16カ月後に肺転移が再発し、HLBI 再開により再度肺転移の消失、HLBI 減量による再度の再発を示した症例は CR 後どの時点まで BRM 療法を続行すればよいかについて示唆に富むものと思われる。現在のところ CR がえられた症例に対する IFN の投与期間に対する一定の見解はないが、HLBI 中止のみならず、HLBI 減量によっても肺転移の再発が見られることから、効果がみられた場合には同一の BRM 療法をできるかぎり続行することが必要と思われた。

HLBI と OK-432 併用に UFT を追加した症例は症例数がまだ少ないため、今回の集計には含めていないが、症例5のように BRM 療法が無効であっても UFT の反応を見せるものも見られた。UFT による腎細胞癌の治療成績は新島ら<sup>13)</sup>により報告されているが、化学療法としては有用ではあるものの、IFN を凌駕するものとはいえない。一方、化学療法と BRM との併用は近年注目されており、担癌生体における免疫逃避機構を化学療法により改善し、BRM の効果増強を図れるのではないかと考えられており<sup>14)</sup>、IFN と 5-FU との synergistic な効果も報告されている<sup>15)</sup>。今後 HLBI と OK-432 との併用療法が有効でない症例に UFT を追加し、その効果を検討する予定である。

## 結 語

12例の進行性腎細胞癌患者に HLBI と OK-432 の同時併用療法を行い、4例に有効であり、肺転移11例中4例、骨転移5例中2例に腫瘍の縮小がみられた。また HLBI 単独療法が無効であった4例と効果が一時的であった1例の計5例中2例にも腫瘍の縮小が認められた。従来 IFN の効果が不十分とされていた骨転移や IFN 抵抗性の腫瘍にも効果が見られたので報告した。

## 文 献

1) Quesada JR, Swanson DA, Trindada A, et

- al.: Renal cell carcinoma: antitumor effects of leukocyte interferon. *Cancer Res* **43**: 940-947, 1983
- 2) de Kernion JB, Sarna G, Figlin R, et al.: The treatment of renal cell carcinoma with human leukocyte alpha-interferon. *J Urol* **130**: 1063-1066, 1983
- 3) Muss HB: Interferon therapy for renal cell carcinoma. *Semin Oncol* **14**: 36-42, 1987
- 4) 阿曾佳郎, 増田宏昭, 広瀬 淳, ほか: 腎細胞癌の治療成績. *日泌尿会誌* **79**: 1096-1101, 1988
- 5) McNichols DW, Segiura JW and Deweed JH: Renal cell carcinoma: Long-term survival and late recurrence. *J Urol* **126**: 17-23, 1981
- 6) 田崎 寛, 丸茂 健: 腎癌の肺転移. *手術* **43**: 1681-1684, 1989
- 7) Arinaga S, Akiyoshi T and Tsuji H: Augmentation of the generation of OK-432 activated killer cells after a single dose of Mitomycin C in cancer patients. *Int J Immunopharmacol* **10**: 47-51, 1988
- 8) 石田名香雄, 斉藤元男 OK-432 の作用機序をわれわれはいかに解明してきたか. *Biotherapy* **42**: 155-165, 1990
- 9) 山上裕機, 岩橋 誠, 森 一成, ほか: OK-432 の In vitro 感作および In vitro 再感作によるイタノーフェロン $\gamma$ の誘導について. *Biotherapy* **2**: 108-112, 1988
- 10) 杉山正夫, 森崎 昇, 小西一夫, ほか: 頭頸部癌患者における OK-432 と  $\alpha$  型 interferon の併用による  $\gamma$  型 interferon 産生の増強効果. *癌と化療* **11**: 2200-2206, 1984
- 11) Naide Y, Shinoda M, Yanaoka M, et al.: Immunocombinational therapy of human lymphoblastoid interferon and OK-432 for metastasizing renal cell carcinoma. *Aktuel Urol* **21**: 105-108, 1990
- 12) 丸茂 健, 村井 勝, 出口修宏, ほか: 進行性腎細胞癌に対する  $\alpha$  型インターフェロン・OK-432 (streptococcal preparation) 異時併用療法の効果. *癌と化療* **13**: 2434-2438, 1986
- 13) 新島端夫, 阿曾佳郎, 赤座英之, ほか: UFT の進行性腎細胞癌に対する臨床応用. *癌と化療* **15**: 109-114, 1988
- 14) 細川真澄男: BRM 治療効果増強の戦略としての癌化学療法. *Biotherapy* **5**: 1960-1968, 1991
- 15) Namba M, Miyoshi T, Kanamori T, et al.: Combined effects of 5-fluouracil and interferon on proliferation of human neoplastic cells in culture. *GANN* **73**: 819-824, 1982

(Received on August 19, 1992)  
(Accepted on September 19, 1992)

(迅速掲載)