

腎癌に対する $\alpha$ 型インターフェロンの  
抗腫瘍効果検討 病理剖検例を中心に

京都大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 吉田 修教授)

山内 民男・川村 寿一・吉田 修

国立京都病院泌尿器科 (部長: 中川清秀)

福山 拓夫・小倉 啓司・中川 清秀

HISTOPATHOLOGIC EVALUATION OF ANTI-TUMOR  
ACTIVITY OF  $\alpha$ -INTERFERON FOR RENAL CELL  
CARCINOMA, ESPECIALLY IN AUTOPTIC CASES

Tamio YAMAUCHI, Juichi KAWAMURA and Osamu YOSHIDA

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University**(Director: Prof. O. Yoshida)*

Takuo FUKUYAMA, Keishi OGURA and Kiyohide NAKAGAWA

*From the Department of Urology, Kyoto National Hospital**(Chief: Dr. K. Nakagawa)*

The anti-tumor activity of  $\alpha$ -interferon ( $\gamma$ -IFN- $\alpha$ A) was assessed histopathologically in 14 patients with metastasized renal cell carcinoma. Ten of the patients had undergone radical nephrectomy, two patients embolization alone, one patient no prior treatment and one patient nephrectomy in IFN therapy. IFN was given daily intramuscularly starting at the dose of  $3 \times 10^6$  U and increased every 3 days to the maximum of  $5 \times 10^7$  U. This treatment could be tolerated.

The clinical response was evaluated according to the criteria of Koyama and Saitou. Two of the patients showed partial response, one patient minor response, five patients no change and six patients progressive disease.

The clinical responders also had histopathologically detected improvement. Renal cell carcinoma of a higher grade (sarcomatoid type) or lower grade (grade II $\geq$ ), was seen frequently, and the papillary or tubular type was resistant to IFN. The clear cell type and grade III tumor was more responsive to IFN.

Histopathologically, no lymphocyte infiltration into the cancer cell focus was seen and the immunologic reaction was not considered to be affected by IFN, because of the myelosuppression due to the IFN therapy and because more responders used the steroid hormone like predonizolone to prevent side effects.

Fever, anorexia and general malaise were observed in all cases. Myelosuppression like leukocytopenia and/or thrombocytopenia was also observed but easily improved after cessation of IFN medication or decrease of IFN dose. Liver dysfunction was observed but spontaneous recovery without discontinuation of IFN therapy or decrease of IFN dose was seen in two cases. The disturbance of the central nervous system similar to the occurrence of abnormal EEG waves or psychosis, was a dose-limiting factor.

Further studies especially to develop an appropriate method of administration and the combination with other anti-cancer agents must be studied.

**Key words:**  $\alpha$ -Interferon, Renal cell carcinoma, Histopathologic evaluation of anti-tumor activity, Autopsy

Table 1. The characteristics of patients treated with  $\alpha$ -interferon ( $\gamma$ -IFN- $\alpha$ A)

No.	Name	Age	Sex	Histopathology & Grade* (primary)	Previous Treatment	P.S. (%)	Maximum Dose ( $\times 10^6$ U)	Total Dose ( $\times 10^6$ U)	Metastases
1.	S.N.	59	♂	Clear Grade III	Nephrectomy Craniotomy	80	18	5921	Lungs Brain
2.	H.M.	71	♂	Clear Grade III	Nephrectomy OK-432+FT-207 +Provera®	90	36	4201	Lungs
3.	T.I.	65	♂	Clear Grade III	Embolization HC-FU, Provera® +Transamine®	80	36	333	Liver
4.	Y.K.	65	♂	Clear Granular Grade III	Nephrectomy	40	36	342	Brain, Lung Douglous' pouch Mesenteric L. Node
5.	Y.K.	50	♂	Clear, Granular Grade III	Nephrectomy	70	50	5863	Liver Pulmonary Hilus
6.	M.S.	53	♂	Clear, Granular Grade III	Nephrectomy	60	36	2448	Lungs, Spinal Cord Brain
7.	H.M.	57	♀	Clear Grade III	Nephrectomy ADM+PEP+MMC+VBL VBL+PEP+MMC+CTX FT-207, OK-432	60	18	465	Lungs
8.	K.K.	57	♂	Clear Grade III	Nephrectomy $\alpha$ -IFN for adjuvant	60	18	570 (i.m.) 234 (Local inject.)	Bone Skin RPLN
9.	Y.S.	45	♀	Clear Grade III	Amputation of finger Nephrectomy	60	36	906	Lungs
10.	Y.T.	52	♂	Clear Sarcomatoid Grade II~III	—	80	18	1719	Lungs
11.	S.I.	71	♂	Clear Grade III	Nephrectomy HC-FU PSK+Provera®	60	18	453	Lungs
12.	I.U.	70	♂	Clear Grade III	Nephrectomy	50	3	132	Lungs
13.	S.T.	47	♀	Papillary Grade II	Embolization	50	18	246	Bone Lungs Virchow's L. Node
14.	S.H.	71	♂	Clear Grade III	—	50	36	303	Lungs

\* Skinner's classification

ADM: adriamycin  
PEP: peplomycin  
MMC: mitomycin C  
VBL: vinblastine  
RPLN: retroperitoneal lymph nodeBLM: bleomycin  
CTX: cyclophosphamide  
PSK: krestine®  
HC-FU: mifrol®

## 緒 言

腎癌の治療法において、有効な手段は今日なお手術療法以外にはなく、不幸にして術後再発転移をきたしたもののまたは術時すでに転移を有するものには、有効な治療法がないのが現状である<sup>1,2)</sup>。

わずかに、medroxyprogesteroneなどのホルモン治療<sup>3)</sup>、またはvinblastine<sup>4)</sup>などの化学療法が有効であるとされるが、10%~25%と有効率において低いもので、とても充分なものとはいえない。また、多剤

併用療法が有効であったとの報告<sup>1,2,5-7)</sup>も散見されるが、30%前後の有効率ではまだ不十分なものである。

近年、Interferon (IFN)の抗腫瘍効果が認められるようになり、腎癌にも応用され、その有効性が認められるようになった<sup>8-13)</sup>。また、遺伝子組換えによる大量生産が可能となり<sup>14-16)</sup>、臨床治験にも容易に供給されるにおよんで、その有効性が十分な症例数において試されるようになった。

われわれは、ヒト白血球型遺伝子組換えによる $\alpha$ -

Response		Combined Treatment	Prognosis (mos)	Histopathology at autopsy	Adverse effect
4 wks	12 wks				
	NC	Radiation FT-207	18 <sup>†</sup> (progression)	Sarcomatoid cell	(fever, anorexia, malaise restless)
	NC	Radiation	10 <sup>†</sup> (progression)	Clear cell, GIII	(fever, anorexia, malaise WBC ↓ (1500/mm <sup>3</sup> ), Pit ↓ GOT ↑, somnolence)
	NC	—	9 <sup>†</sup> (progression)	Clear cell, GIII (no effect)	(fever, anorexia, malaise WBC ↓ (1600/mm <sup>3</sup> ), Pit ↓ GOT ↑, GPT ↑)
	NC	—	12 <sup>†</sup> (cerebro-malacia)	Clear cell, GIII Douglass' meta. (—)	(WBC ↓ (2700/mm <sup>3</sup> ) GOT ↑, GPT ↑ somnolence)
	PD	—	10 <sup>†</sup> (progression)	Sarcomatoid cell Clear cell, GIII	(fever, anorexia, malaise GOT ↑, GPT ↑)
	PR	—	3 <sup>†</sup> (Pulmonary respiratory distress)	Clear cell, GII	(fever, anorexia, malaise erythema, GOT ↑, GPT ↑ restless)
	MR	—	2 <sup>†</sup> (renal failure)	Necrosis	(fever, anorexia, malaise Pit ↓, BUN ↑, Cr ↑)
	PD (systemic) PR (local)	—	2 <sup>†</sup> (Brain metastases)	Sarcomatoid cell Clear cell GIII	(fever, malaise somnolence)
	PD	Provera® CDDP+VBL+BLM BCG	9 <sup>†</sup>	Sarcomatoid cell	(fever, anorexia, malaise WBC ↓ (2000/mm <sup>3</sup> ), GOT ↑, GPT ↑ restless)
	PR	Nephrectomy FT-207+Provera® (maintenance)	15, alive	—	(fever, anorexia, malaise WBC ↓ (2700/mm <sup>3</sup> ), GOT ↑, GPT ↑)
	NC	—	14 <sup>†</sup> (progression)	Sarcomatoid cell papillary	fever, anorexia, malaise
	PD	—	7 <sup>†</sup>	Sarcomatoid cell papillary	(fever, anorexia, malaise somnolence)
	PD	—	4 <sup>†</sup>	Papillary, GII (no effect)	(fever, anorexia, malaise GOT ↑, GPT ↑, restless dysorientation, psychosis)
	PD	—	3 <sup>†</sup>	Sarcomatoid cell	(fever, anorexia, malaise WBC ↓ (2200/mm <sup>3</sup> ), GOT ↑, GPT ↑ restless, $\theta$ & slow $\alpha$ -wave (EEG))

IFN ( $\gamma$ -IFN- $\alpha$ A)を臨床応用する機会をえ、進行期腎癌症例に投与し、その成績についてはすでに報告した<sup>17)</sup>。本論文では、おもに、IFN投与症例のうち、不幸にして死亡した症例の中から剖検をおこなえた症例、または、生存中でも投与中に腎癌組織を採取できた症例において、原発巣あるいは転移巣にみられるIFNの影響について、病理組織学的に検討したので報告する。

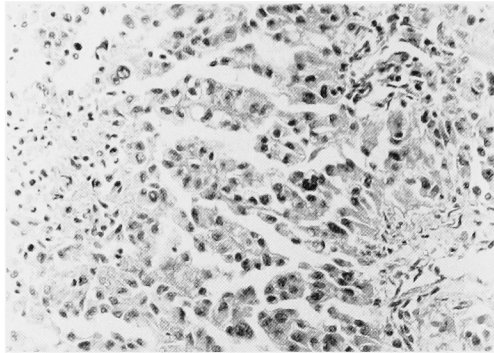
#### 対象症例ならびに方法

1982年7月から1984年8月までの、京都大学医学部附属病院泌尿器科または関連病院泌尿器科で入院治療を受けた腎癌症例で、計測可能病変を有する術後再発転移例、または、転移巣を有する新鮮例を対象とした。

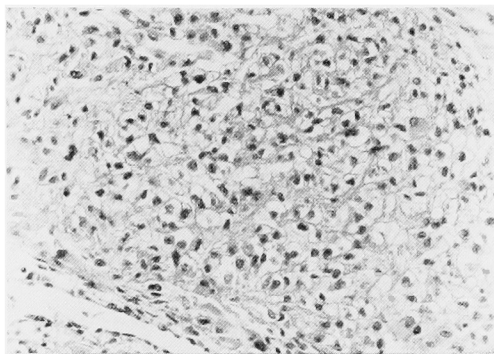
$\alpha$ 型IFN ( $\gamma$ -IFN- $\alpha$ A:日本ロシュ社提供)は、原則として300万単位から始めて、3日ごとに600万単位、900万単位、1,800万単位、3,600万単位と増量していき、

最高5000万単位を上限として最大耐容量で維持する連日投与方法とした。投与経路はすべて筋肉注射とし、1例に腫瘍内局注を併用した。

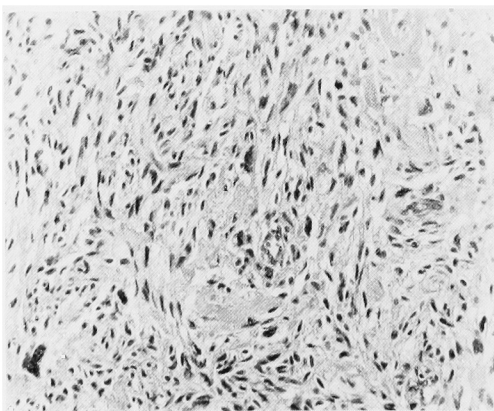
効果判定は、厚生省小山・斉藤班の直接効果判定基準によった。投与開始後、4週と12週で効果判定をお



a



b



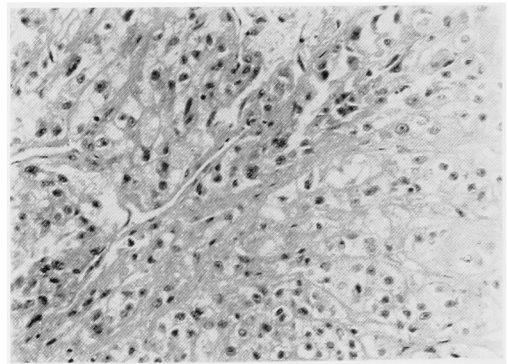
c

Fig. 1. Various histopathologic views of pulmonary metastases after IFN treatment in case 12 ( $\times 100$ ).

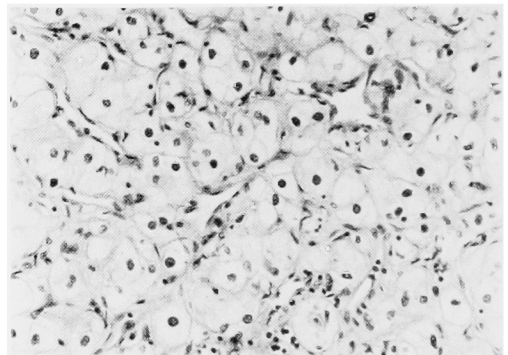
- a) granular cell and papillary type
- b) clear cell type and grade III
- c) spindle cell and sarcomatoid type

こなった。

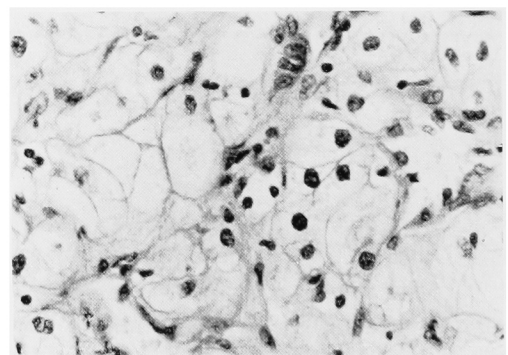
剖検後または投与中腫瘍組織採取にて、組織学的検索をおこなったが、HE染色による光顕的検索のみで、腎癌の組織学的悪性度分類、組織学的構築の分類は、おもに、Skinnerら<sup>18)</sup>の分類および腎癌取扱い規約<sup>19)</sup>によった。



a



b



c

Fig. 2. Various histopathologic views of primary site after right nephrectomy in case 10.

- a) granular cell type ( $\times 100$ )
- b) clear cell type ( $\times 100$ )
- c) clear cell type ( $\times 200$ )



## 結 果

投与症例の一覧表を Table 1 に示した。

平均年齢 59.5 歳 (45~71), 男性 11 例, 女性 3 例であった。原発巣の組織分類では, clear cell 8 例, clear and granular cell 3 例, clear cell and sarcomatoid type 1 例, papillary type 1 例で, 悪性度分類では Grade III が大半であった。

2 例において, 原発巣に対して塞栓術がおこなわれており, 1 例は, IFN 投与後 10 日目に腎摘除術をおこなった。

有効率を 14 例で評価すると, 12 週目評価で partial response (PR) 2 例, no change (NC) 4 例, progressive disease (PD) 5 例であった。4 週評価で minor response (MR) 1 例, NC 1 例, PD 1 例で, この PD 症例 (No.8) において胸壁皮下転移腫瘤に対して局注をおこなった部位は, 著明な縮小を認め PR であった。また, 12 週評価で NC であった症例 (No.2) においては, 4 週評価では MR であったが, 血中抗 IFN 抗体の出現により, 以後抗腫瘍効果を認めなくなり NC となった。

### IFN の抗腫瘍効果の組織学的検索

1 例 (No.10) を除いて, 全例剖検後原発巣および転移巣について検索をおこなった。Table 1 に示したごとく, 原発巣では認めなかった sarcomatoid type を, 転移巣では広汎に認め (Fig. 1c), また, この細胞型に対してはほとんど IFN の影響は認められず "viable" であった。このような例は, 14 例中 7 例に認められ, すべての例に原発巣の全層標本を作成していないので, 原発巣に当初からあったものか, または, IFN の影響により出現したものか明確なことには言えないが, 注目に値する。

症例 10 において, IFN 投与後 10 日目に原発巣の組織検索をおこなったわけであるが, かなりの部位で壊死巣および線維化を認めるなかで, sarcomatoid type および clear cell (Grade II) (Fig. 2) を認めた。Grade III の clear cell はほとんど認めなかった。

症例 7 では, IFN 投与後肺転移巣は著明な縮小を認めたが (Fig. 3), 剖検後の組織検索では, 残存腫瘍は壊死像を認めるのみで (Fig. 4), 腎不全で死亡しなければ延命が可能な症例であった。著効を認めたものでは, 組織学的にも相関するものと考えられ, 腫瘍が残存していてもこの例のように組織学的に著効を認める場合があるので, 可能な限り組織学的検索のうえ確認する必要があると考えられた。

症例 1, 2 において, IFN 単独の効果判定後に, 大肺転移巣 (長径で 7 cm 強) に対して radiation を局所制御目的にておこなったが, 組織学的には線維化を認めるなかに, "viable" な sarcomatoid type を認めており, 他の症例とも考えあわせると, この Grade の高い細胞集団が問題であると考えられた。

Papillary type, Grade II の症例 (Fig. 5) では, まったく IFN の影響は認められず, 症例 12 でも一部に "viable" な細胞を認め (Fig. 1a), この細胞型には効果がないと考えられた。

症例 6 では, 肺転移巣のうち小転移巣 (長径で 2 cm 未満のもの) はほとんど消失し (Fig. 6), 唯一残存した心陰影の陰に隠れた大転移巣 (長径で 2 cm 以上) の組織像は, 原発巣で認めた tubular type (Fig. 7b) のもので, まったく IFN の影響を認めなかった。脳転移巣, 脊髄後根転移巣, 消失した肺転移巣では, 硝子様変性を認めるのみで, ごく一部に残存細胞を認めるのみであった (Fig. 8)。

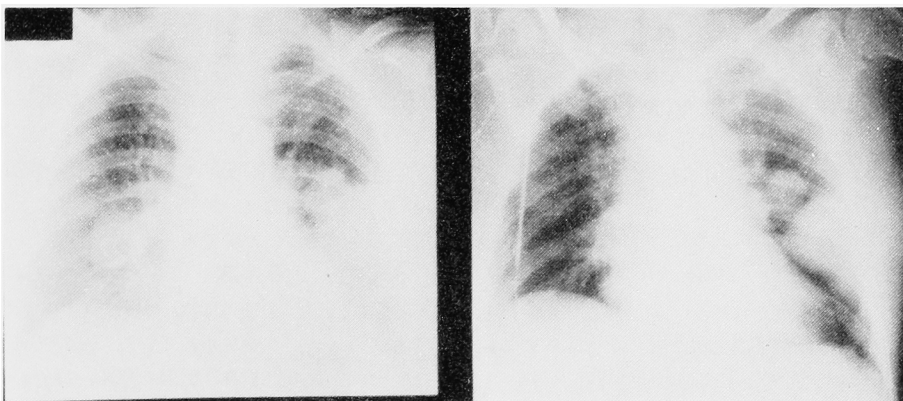
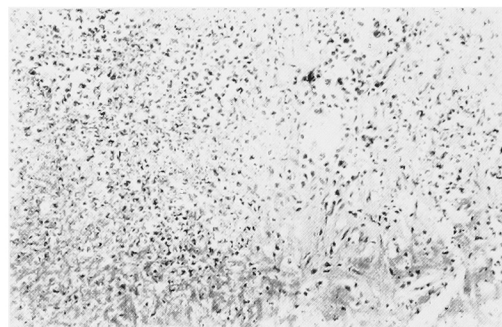
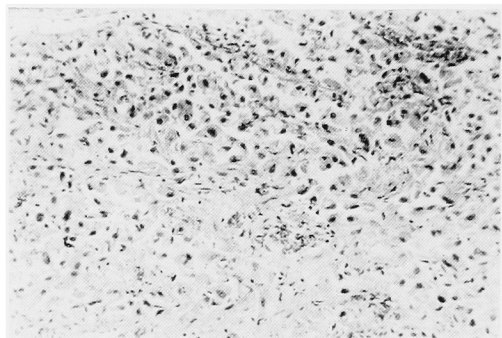


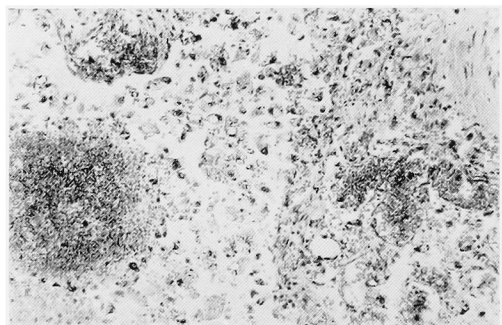
Fig. 3. Pre- and post-treatment chest X-rays of case 7. The right pulmonary metastasis disappear and left pulmonary metastases are decreased.



a



b



c

Fig. 4. Various histopathologic changes affected by IFN therapy in case 7.

- a) enriched nucleolar and vacuolized degeneration of cancer cell in necrotized area ( $\times 40$ )  
 b) scarcely viable cells are seen ( $\times 100$ )  
 c) hemorrhage and necrosis ( $\times 100$ )

以上の結果から、IFN に比較的感受性のある細胞型および組織型としては、clear cell type で、悪性度は Grade III と限定された。

IFN の効果は直接抗腫瘍効果だけでなく、NK 細胞活性化または細胞傷害性 T 細胞の活性化などの免疫学的機序を介しての抗腫瘍効果も言われており<sup>20-22)</sup>、組織学的にリンパ球などの細胞浸潤像を詳細に検索し

たが、これらの所見はまったく認められなかった。

副作用については Table 1 に示したごとくで、熱発、全身倦怠感、食思不振はほぼ必発であった。また、骨髄抑制を認める例もあるが、発症は緩徐であり、休薬または減量によりすみやかに回復する。肝機能障害を認めるが、症例 (No. 6, 10) によっては、投与続行中にもかかわらず軽快する例もあるので (Fig. 9, 11)、経過観察を厳重におこなって投薬するのが望ましい。肝機能障害を認めた例で、組織学的に検索をおこなった結果では、脂肪肝程度の所見を認めるのみで、とくに異常を認めなかった。これは長期にわたる高カロリー輸液などの影響も考えられ、IFN によるものとは断定できなかった。

他に、中枢神経系の障害を認め、psychosis、脳波にて異常波を認めるなどの例もあり、ひどい場合には休薬および再開時には減量投与が必要であった。剖検にて開頭をおこないえた 3 例では、とくに組織学的には脳に器質的異常 (IFN によると考えられる) を認めなかった。

つぎに、IFN が有効であった 3 症例を供覧する。

〔症例 6〕53 歳、男性、内科医師

主訴：歩行困難

既往歴：22 歳時外痔核切除術、23 歳時扁桃摘出術。

現病歴：1981 年 3 月、食思不振・全身倦怠感に気づくも放置。8 月、右側腹部腫瘤に気づくも対症治療にて放置。1982 年 1 月 S 病院入院精査のうへ、右腎腫瘍を指摘され 2 月 8 日当科へ紹介され入院となる。2 月 12 日、根治的右腎摘除術を受けた。腎細胞癌 (Fig. 7 a-c)、Stage C (下大静脈内腫瘍塞栓を認めた) であった。3 月 6 日退院後は、外来で定期的に経過観察を受けていた。1983 年 5 月中旬、突然に歩行困難を覚え、6 月 15 日当院神経内科へ入院、転移性肺癌 (Fig. 6)、転移性脊髄腫瘍 (Th<sub>8</sub> 領域) を指摘され、6 月 23 日当科へ転床となる。

6 月 27 日より IFN 療法を開始し、肺転移巣は縮小消失を認めるも (Fig. 6)、心陰影に重なる左下肺野のみに残存腫瘍を認め、この部位はほとんど不変であった。以後 IFN を増量して 3,600 万単位で維持していたが、神経学的所見、歩行困難の改善はほとんど認められず、固定したままであった。

9 月初旬、頭痛を訴えるようになり、CT-scan にて脳転移 (Fig. 10) を認め、ステロイド剤を併用してうまくコントロールされていた。9 月 20 日、突然に呼吸困難とともに全身性痙攣を認め、挿管のうへ人工呼吸器を装着して全身管理をおこなっていたが、全身状態悪化にて 9 月 27 日死亡した (Fig. 11)。

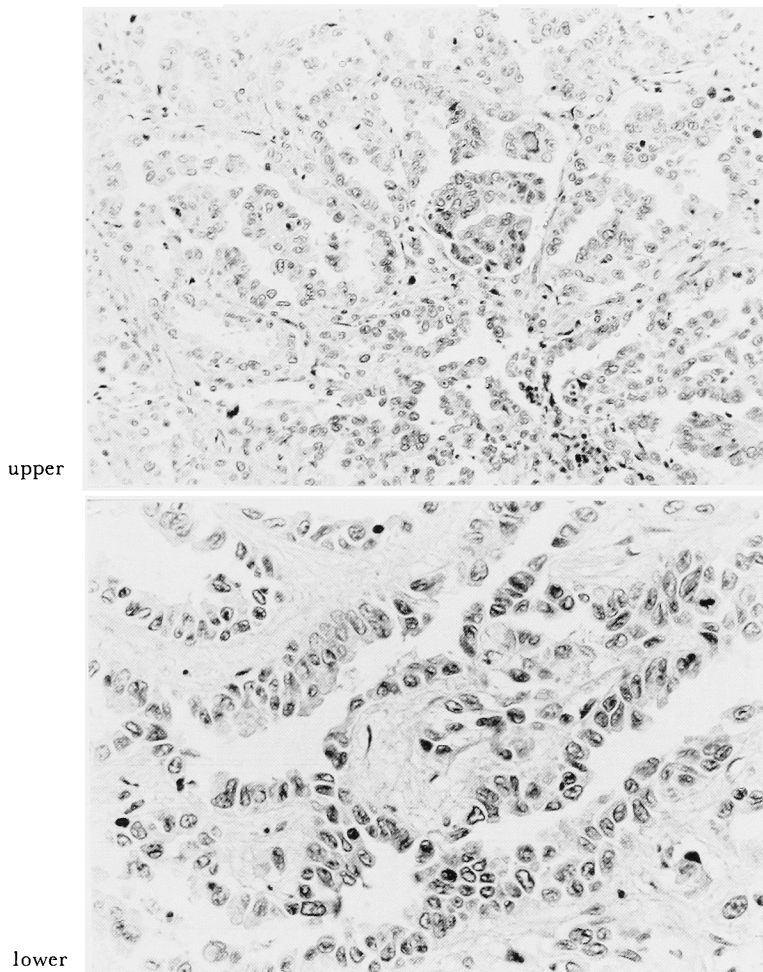


Fig. 5. The papillary tumor metastasized to lungs which is seen histopathologically in case 13 (upper :  $\times 100$ , lower :  $\times 200$ ).

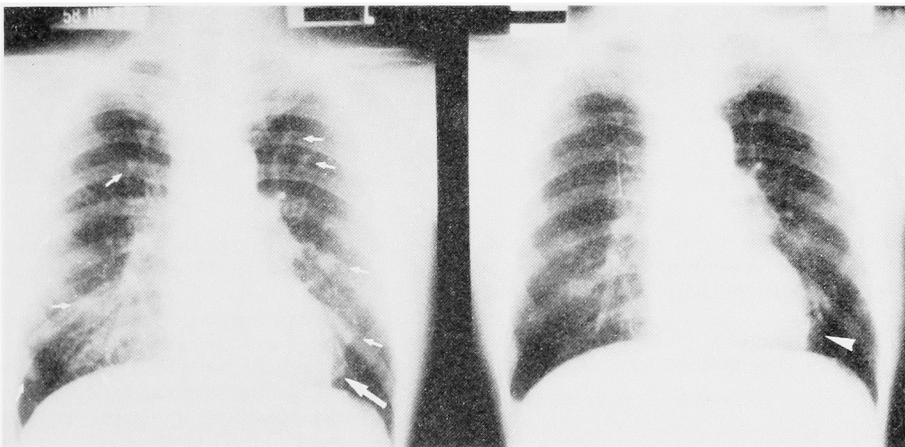
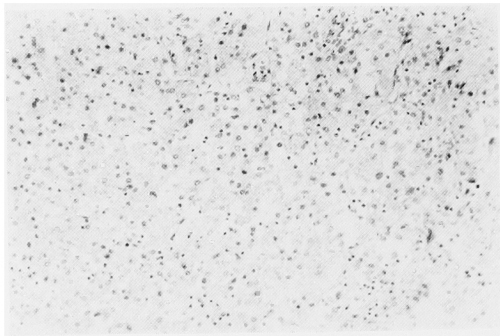
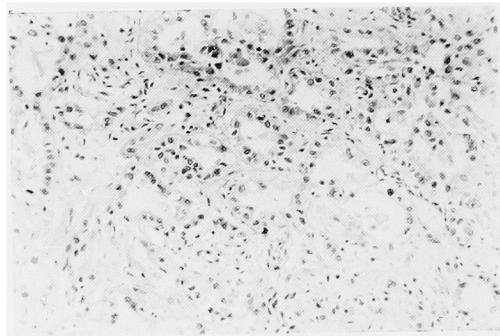


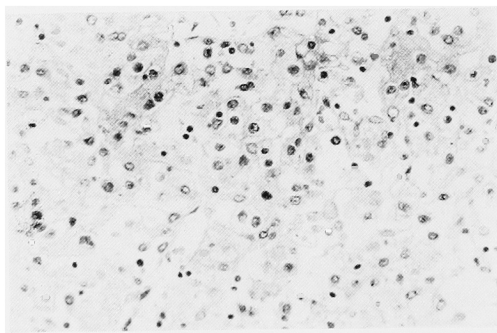
Fig. 6. The chest X-ray films of case 6 show multiple pulmonary metastases before treatment (left) and disappearance except for the tumor behind heart (arrow head) after treatment (right). Arrows indicate the metastasized tumor.



a

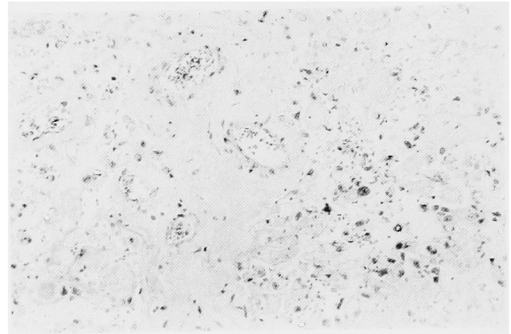


b

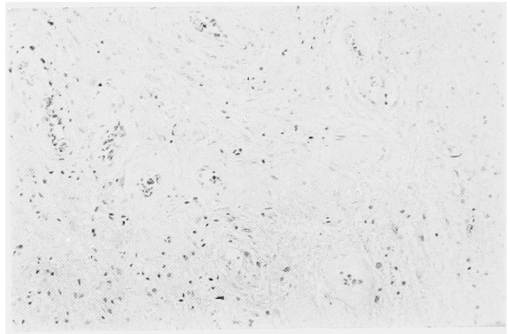


c

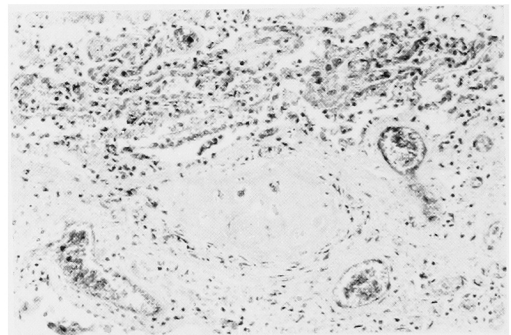
Fig. 7. Histopathologic views of primary site at radical nephrectomy in case 6.  
 a) clear cell type with eosinophilic cell ( $\times 40$ )  
 b) tubular pattern ( $\times 100$ )  
 c) strong view field in a) ( $\times 200$ )



a



b



c

Fig. 8. The characteristics of histopathologic views after IFN therapy, in case 6 ( $\times 40$ ).  
 a) hyaline degeneration in peri-vessel area, and necrotized area with bizarre non-viable cells in cerebellum metastasis  
 b) hyaline degeneration and perfect disappearance of cancer cell in spinal cord (Th 8) metastasis  
 c) hyaline degeneration without cancer cell where pulmonary metastasis disappeared on chest X-rays

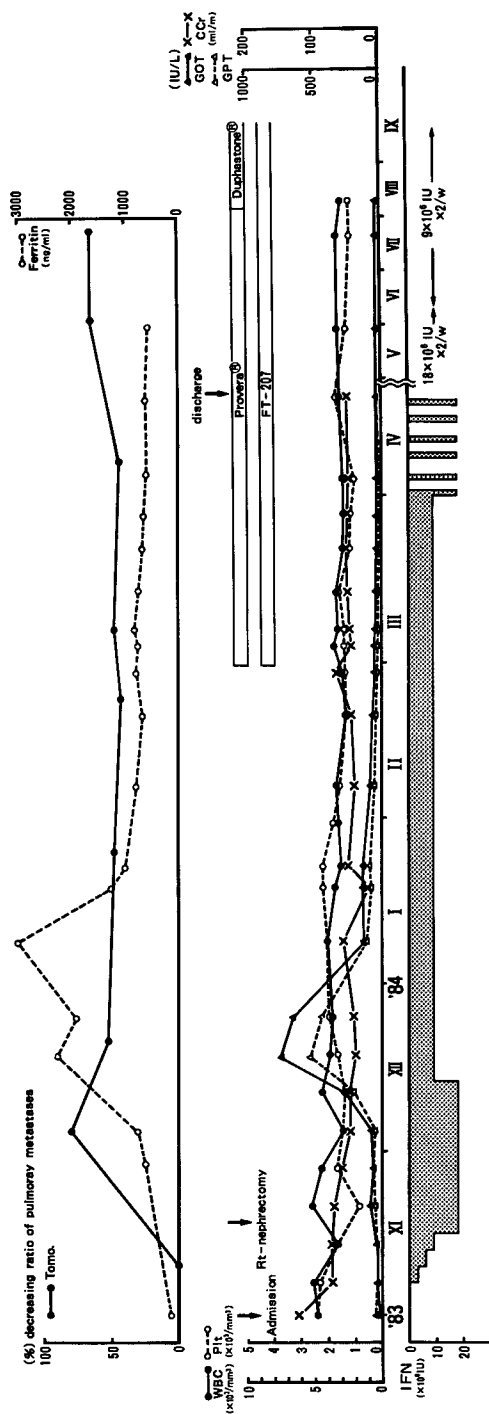


Fig. 9. Clinical course of case 10.

Fig. 10 に、剖検時転移巣の所見を示した。転移巣も、それほど広汎ではなく、むしろよくコントロールされており、開頭にては軽度の脳浮腫以外には器質的組織学的異常を認めず、死亡の因は不明であった。呼吸困難は Th<sub>8</sub> 脊髄転移（後根）による上下行神経伝達路の変性を広汎に認め（C<sub>4</sub>~L<sub>3</sub>）、この神経障害と Idiopathic respiratory distress syndrome が考えられた。

組織学的には、脳転移巣は IFN が効果的で、ことに脊髄転移巣では腫瘍は完全に消失し、硝子様変性を認めるだけであった (Fig. 8)。

〔症例 7〕 57 歳、女性、主婦

主訴：血痰

既往歴：18 歳時尿毒症 (?), 47 歳時貧血。

現病歴：1977 年 3 月 22 日、肉眼的血尿にて国立京都病院泌尿器科受診。4 月 15 日左腎摘除術を受けた。腎細胞癌、Grade III (clear cell) と診断された。

1980 年 3 月 3 日～9 月 18 日、肺転移による血痰にて再入院し、adriamycin による化学療法を受けた。症状軽快したために、一時退院となる。

1981 年 8 月 6 日～10 月 29 日、血痰にて再入院。adriamycin および mitomycin C による化学療法を受けた。

1982 年 4 月 13 日～10 月 31 日入院。peplomycin, vinblastine, adriamycin, mitomycin C および cyclophosphamide による多剤併用化学療法を受けた。退院後も維持化学療法を受けていたが、肺転移巣増大および全身状態悪化にて、1983 年 3 月 31 日入院となる。入院後、対症治療をおこなっていたが、7 月 4 日より IFN 治療を開始し、肺転移巣著明に縮小するも (Fig. 3)、全身状態悪化のうえ、腎盂腎炎による熱発持続にて抗生物質投与、ステロイド剤投与にてコントロールするも、腎不全進行にて死亡した。

剖検時、残存腎は膿腎症様像を呈しており、IFN による腎障害とは考えられなかった。転移巣は前述したごとく、ほとんど壊死巣であった。

〔症例 10〕 52 歳、男性、事務系会社員

主訴：血痰、肉眼的血尿

既往歴：37 歳時十二指腸潰瘍、49 歳時尿路結石症。

家族歴：父母、胃癌で死亡。

現病歴：1982 年 12 月中旬、血痰を自覚する。近医受診し精査を受けるも原因不詳と言われる。

1983 年 6 月下旬、肉眼的血尿に気づく。8 月中旬、再び血痰に気づく、近医で諸検査を受けるも判然としないため、10 月 4 日 T 病院に精査のため入院となる。気管支鏡検査と生検にて、腎細胞癌 (clear cell) の

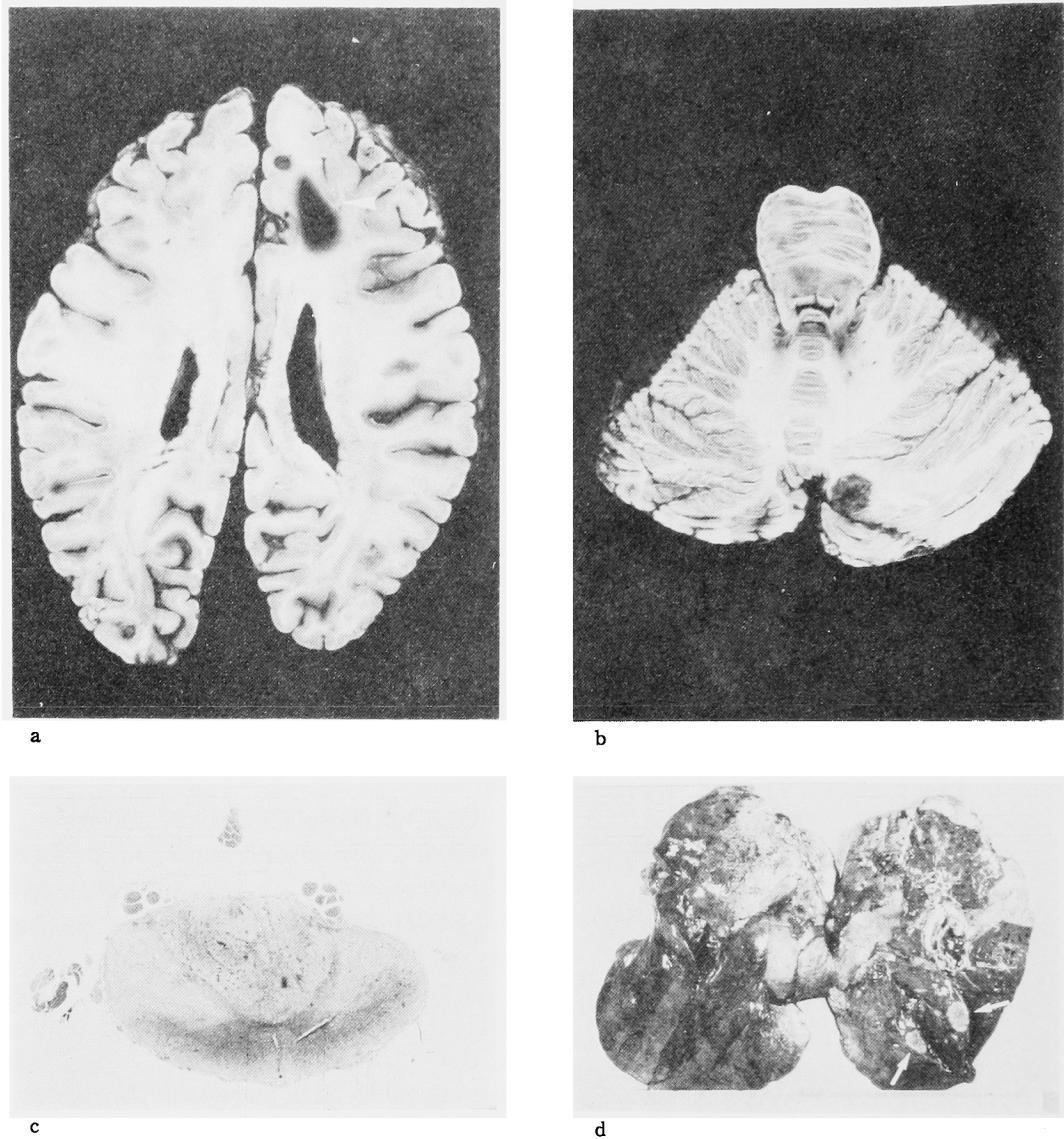


Fig. 10. Macroscopic views of metastasized sites in case 6. a) Cerebrum. Arrow indicates the metastasis and arrow head indicates the hemorrhage. b) Cerebellum c) Spinal cord (Th 8) d) Pulmonary metastasis.

転移を指摘され手術の運びとなった。

しかし、本人の希望により10月31日当科受診、即日入院となる。11月7日よりIFN療法を開始した。以後、経過表 (Fig. 9) のごとく、11月17日右腎摘除術をおこない、IFN投与を4月まで継続した。以後は維持療法として、IFNの週2回投与で今日までおよんでいる。

肺転移巣は縮小したままで (Fig. 12)、他には遠隔転移巣を認めていない。

## 考 察

IFNは、諸家の報告<sup>1,2,8-13)</sup>にもみられるごとく、腎癌に対する治療効果はある程度認められており、今日まで進行期腎癌症例に単剤で有効な薬剤が得られていなかった現状を考えると、今後も期待される薬剤ではないかと思われる。

しかし、一定の効果を認めるものの、その有効率はいまだに不十分なものであり、里見ら<sup>10)</sup>も述べているごとくに、他剤との併用療法も必要かと思われる。



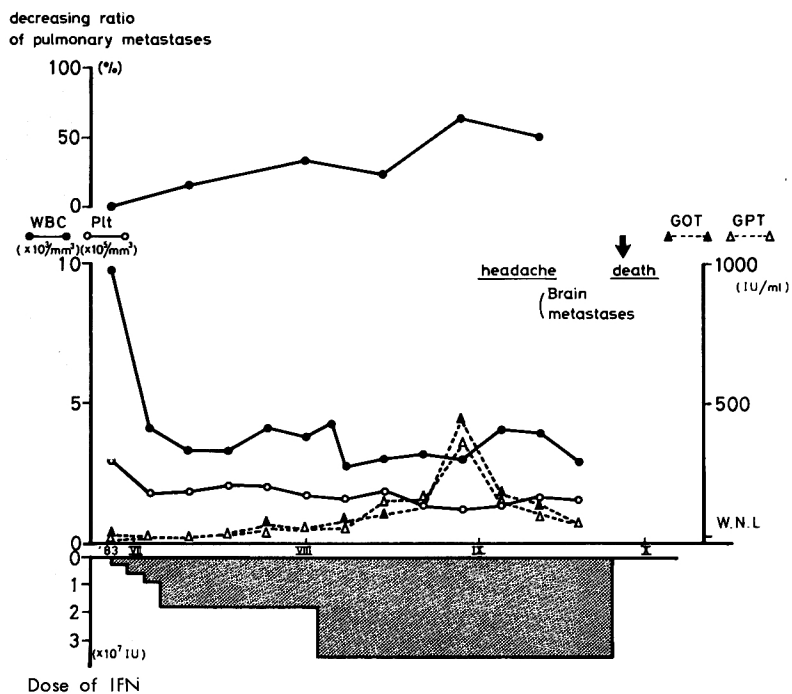


Fig. 11. The clinical course of case 6.

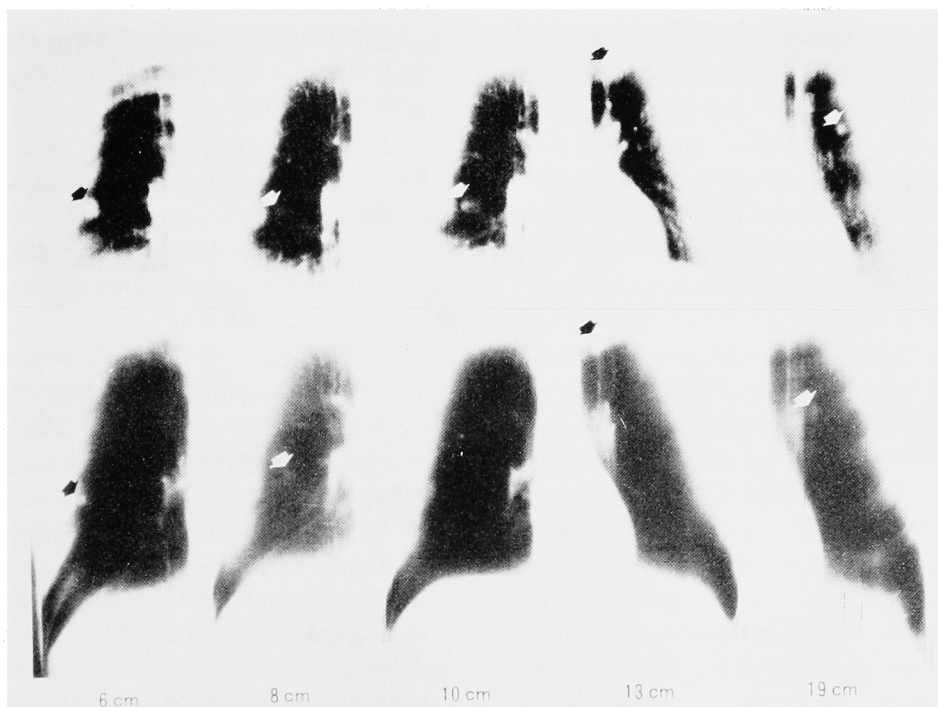


Fig. 12. The tomographic views of chest in case 10. The upper view is before (November in 1983) and lower view is after IFN therapy (July in 1984).

IFN の最適投与方法もいまだに確立されていない現状で併用療法云々は時期早尚の感もするが、われわれは、ここで報告してきたように、腎癌に対しての IFN の抗腫瘍効果を組織学的に検索することで、IFN の作用機序をある程度推測できないものか、また、どのような細胞型、組織構築型に効果を認めるものか、さらに、免疫学的機序による抗腫瘍効果も考えられているので、組織学的にその所見が認められないものかと、剖検例を中心に検討をおこなった。これらの点をあきらかにした報告は今日までみられず、ただ里見ら<sup>10)</sup>が述べるように、low grade のものに有効例を多く認めるなどのあいまいな報告だけである。

自験例からは、clear cell type で Grade III のもの (Grade II でも比較的異型性の強いもの) に、その効果が限定されるのではないかと考えられた。また、sarcomatoid type で、spindle cell type のものにはまったく無効であった。さらに、細胞異型性が強く Grade が高いものでも、papillary または tubular type の組織構築型のものには、効果がうすいだろうということも考えられた。なお、Grade の低い、異型性の少ないものは効果がないと考えられるが、臨床これらは転移をきたすこともそう多くないので、あまり問題とするにあたらないであろう。

このような結論からすべての症例の IFN の効果を retrospective に詳細に検討していくと、その臨床像とすべてに説明がつく。つまり、転移巣においては種々様々の細胞組織構築型のもが認められ、そのなかで感受性の高いものが消失し、sarcomatoid および spindle cell type のものが残存した場合は、比較的早期に PD の転帰をとり、また、比較的 low grade のものが残存した場合は不変で長期緩解を続けるとの考えである。

通常 IFN の効果は、われわれの経験でもそうであるが、里見ら<sup>10)</sup>も述べるごとくに、1カ月以内に認められ遅くとも2カ月以内に、比較的早期に認められる。また、効果の認められないものは、量的にも期間的にもそれ以上投与してもさらなる効果は認められない。このような比較的早期の効果発現を考えると、従来の DNA または RNA 合成阻害剤などの抗癌剤の作用機序を考えるよりは、他の作用機序を考えたほうが、説明が容易である。また、これまで述べたように、細胞型および組織型を選択し投与量にある程度依存しないという点から推しても、妥当な推論と考える。

Lotem ら<sup>23)</sup>は、このような heterogeneity を持った腫瘍に対する作用として、IFN に対するレセ

プターの有無で説明をおこなっている。この考えからいけば、レセプターを多く持っている細胞が高感受性を示すことになり、われわれの結果から言えば、clear cell type, Grade III のものにレセプターは多いということになる。今日、一般的に IFN の細胞増殖抑制はレセプターを介しておこなわれる<sup>24)</sup>との考えが普遍的となりつつある。今後とも、腎癌に対するこの方面の研究結果が蓄積されれば、あきらかになってくるだろう。また、もしそうであれば、IFN に対するレセプターを検出することで、感受性試験に換えることも可能で、IFN 投与症例をあらかじめ選別できる道が開け、臨床上有用と考える。

その他に、われわれの結果と異なって、IFN に感受性のある細胞として、細胞回転をおこなっていない細胞<sup>25)</sup>をあげるものもある。しかし、腎癌においては悪性度の高いものでも、sarcomatoid および spindle cell type のものを除いて、比較的 slow growing な性格を有しており、メタスタシスの相違によるもので、まったく彼らの説と異なるものではない。

IFN の免疫的抗腫瘍作用も考えられているが、われわれはこの点を組織学的には説明できず、むしろ臨床でも脳転移症例で脳浮腫をとる目的でステロイド剤を使用したり、発熱のコントロール目的で使用したが、抗腫瘍効果の点で効果的との印象をえている。また、白血球減少症もかなりの例で認められ、Quesada ら<sup>13)</sup>も指摘するように、抗腫瘍効果と白血球減少症は比較的相関するとの論から言っても、免疫学的要因は低いと考えられた。

最後に副作用について述べるが、発熱、食不振、全身倦怠感はほぼ必発であり、発熱については慣れ現象を認める例と認めない例とある。どうしてもコントロール不可の場合は、prednisolone などの投与にてコントロールした例もある。

肝機能障害もかなりの例で認めるが、持続的投与にもかかわらず軽快する例があるので、厳重な看視のもとに投与を続行した方がよいと考える。治験初期の症例で、IFN の投与開始後効果を認めるのに、肝機能障害または白血球減少症のために、休薬をおいた症例では、回復後に再投与しても思ったほどに効果を認めない症例を多々経験したからである。

白血球減少症、血小板減少症も認められるが、減量または休薬によりすみやかに回復するので、できるならば休薬よりは減量にて投与を続行したほうがよい。

腎機能障害も報告されているが、われわれの例 (症例7) では、腎盂腎炎から膿腎症を併発し器質的变化による腎障害であり、IFN による影響は少なかった



と考える。

中枢神経系の障害は、治療上問題で、たびたび治療続行を断念せざるをえない場合がある。症例13のように psychosis を併発したり、脳波上異常を認めたりする場合（症例14）には当然であろう。これはひとつの dose limiting factor である。

## 結 語

腎癌に対して  $\alpha$ -Interferon ( $\gamma$ -IFN- $\alpha$ A) の抗腫瘍効果を組織学的に検討した。

1) 対象症例は14例で、腎摘除術後の転移症例10例、原発巣に対する塞栓術だけをおこなった症例2例、手術をおこなわないもの1例、IFN 治療中に腎摘除術をおこなったもの1例であった。

投与法は筋注連日投与とし、300万単位から始めて5,000万単位を上限として、3日ごとに増量のうえ最大耐用量で維持した。

組織学的検討は、剖検後13例、治療中のもの1例におこなった。

2) 14例での効果判定は、小山・斉藤班の基準で、PR 2例、MR 1例、NC 5例、PD 6例（局所投与1例において、局所的にはPR）であった。

3) 組織学的抗腫瘍効果では、原発巣の細胞組織型で、clear cell 8例、clear cell および granular cell の混合型3例、clear cell および sarcomatoid type 1例、papillary type 1例で、1例を除いて悪性度分類は Grade III であり、これらと転移部位の組織像と比較検討した。臨床的に有効であったものは組織学的にも有効であり、また、残存転移巣において、臨床的に有効無効にかかわらず、原発巣で認めた Grade III の細胞型は認めず、より Grade の低いものか、sarcomatoid type のより Grade の高いものが残っていた。

4) 組織学的にリンパ球などの細胞浸潤像を認めず、免疫学的反応をうかがわせる所見はえられなかった。

5) 副作用は、発熱、食思不振、全身倦怠感をほぼ全例に認め、白血球減少症、血小板減少症などの骨髄抑制も認めた。肝機能障害もかなりの例に認め、中枢神経系障害はひとつの dose limiting factor であった。

本研究の一部は、文部省科学研究費補助金一般 (C)、課題番号59570682の助成によった。

## 文 献

- 1) 里見佳昭：腎癌の化学療法。臨泌 38：457～464, 1984
- 2) 里見佳昭：腎癌の集学的治療。医学のあゆみ 132：343～348, 1985
- 3) Bloom HJG: Hormone-induced and spontaneous regression of metastatic renal cancer. Cancer 32: 1066～1071, 1973
- 4) Hrushesky WJ and Murphy GP: Current status of the therapy of advanced renal carcinoma. J Surg Oncol 9: 277～288, 1977
- 5) DeKernion JB and Linder A: Treatment of advanced renal cell carcinoma. Progress in clinical and biological research, vol 100, Renal Tumors proceedings of the first international symposium of kidney tumors. Küss R et al, 641, Alan R Liss Inc, New York, 1982
- 6) Levi JA, Dalley D and Aroney R: A comparative trial of the combination vinblastine, methotrexate and bleomycin with and without tamoxifen for metastatic renal cell carcinoma (RCC). Proc Am Assoc Cancer Res 21: 426, 1980
- 7) Katakhar SB and Franks CR: Chemohormonal therapy for metastatic renal cell carcinoma with adriamycin, hydroxyurea, vinblastine and medroxyprogesterone acetate. Cancer Treat Rep 62:1379～1380, 1978
- 8) 小野佳成・大島伸一・藤田民夫・浅野晴好・名出頼男・鈴木和雄・阿曾佳郎・有吉 寛・福島雅典・太田和雄：ヒトリンパ芽球インターフェロン (HLBI) の腎細胞癌への効果。日癌治 18: 962～968, 1983
- 9) 増田富士男・鈴木正泰・池本 庸・山崎春城・町田豊平：腎細胞癌に対する Human Lymphoblastoid Interferon 療法。泌尿紀要 30: 615～619, 1984
- 10) 里見佳昭・仙賀 裕・福田百邦・河合恒雄：腎細胞癌の化学療法 第4報 インターフェロン療法。日泌尿会誌 75: 909～916, 1984
- 11) 田口鐵男：各種悪性腫瘍患者に対するインターフェロンの効果について。癌と化療 11: 194～204, 1984
- 12) Kirkwood JM and Ernstoff MS: Interferons

- in the treatment of human cancer. *J Clin Oncol* **2**: 336~352, 1984
- 13) Quesada JR, Swanson DA and Gutterman JU: Renal cell carcinoma: Antitumor effects of leukocyte interferon. *Cancer Res* **43**: 940~947, 1983
- 14) Maeda S, McCandliss R, Gross M, Sloma A, Familletti PC, Tabor JM, Evinger M, Levy WP and Prestka S: Construction and identification of bacterial plasmids containing nucleotide sequence for human leukocyte interferon. *Proc Natl Acad Sci USA* **77**: 7010, 1980
- 15) Nagata S, Taira H, Hall A, Johnsrud L, Streuli M, Ecsodi J, Boll W, Cantell K and Weissmann C: Synthesis in *E. coli* of a polypeptide with human leukocyte interferon activity. *Nature* **284**: 316, 1980
- 16) Derynck R, Content J, DeClercq E, Volckaert G, Tavernier J, Devos R and Fiers W: Isolation and structure of a human fibroblast interferon gene. *Nature* **285**: 542, 1980
- 17) 川村寿一・山内民男・橋村孝幸・吉田 修・神波照夫・友吉唯夫・小倉啓司・福山拓夫・中川清秀: 腎細胞癌に対する $\alpha$ 型インターフェロンの治療成績. *泌尿紀要* **31** 377~386, 1985
- 18) Skinner DG, Colvin RB, Vermillion CD, Pfister RC and Leadbetter WF: Diagnosis and management of renal cell carcinoma. A clinical and pathologic study of 309 cases. *Cancer* **28**: 1165~1177, 1971
- 19) 腎癌取扱い規約, 日本泌尿器科学会・日本病理学会・日本医学放射線学会編. 第1版, 金原出版, 東京, 1983
- 20) Fuse A and Kuwata T: Inhibition of DNA synthesis of synchronized R5a cells by human leukocyte interferon. *J Natl Cancer Inst* **58**: 891~896, 1977
- 21) Gidlund M, Orn A, Wigzell H, Senik A and Gresser I: Enhanced NK cell activity in mice injected with interferon and interferon inducers. *Nature* **273**: 759~761, 1978
- 22) 小川一誠・江崎幸治: 癌治療におけるインターフェロン療法. *臨床科学* **18**: 1453~1458, 1982
- 23) Lotem J and Sachs L: Genetic dissociation of different cellular effects of interferon on myeloid leukemic cells. *Intern J Cancer* **22**: 214~220, 1978
- 24) Aguet M: High-affinity binding of  $^{125}$ I-labelled mouse interferon to a specific cell surface receptor. *Nature* **284**: 459~461, 1980
- 25) Horoszewicz JS, Leong SS and Carter WA: Non cycling tumor cells are sensitive targets for the antiproliferative activity of human interferon. *Science (Wash DC)* **206**: 1091~1093, 1979
- 26) Merigan TC, Sikora K, Breeden JH, Levy R and Rosenberg SA: Preliminary observations on the effect of human leukocyte interferon in non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* **299**: 1449~1453, 1978

(1985年3月20日迅速掲載受付)