

進行腎癌に対する組換え型ヒトインター フェロン α の使用経験

千葉大学医学部泌尿器科学教室（主任：島崎 淳教授）

井坂 茂夫・岡野 達弥

秋元 晋・島崎 淳

旭中央病院泌尿器科（部長：村上信乃）

村上 信乃・五十嵐辰男

国立国府台病院泌尿器科（部長：北村 温）

北村 温・山口 邦雄

君津中央病院泌尿器科（部長：片海七郎）

片 海 七 郎

松戸市立病院泌尿器科（部長：大塚 薫）

大 塚 薫

深谷赤十字病院泌尿器科（部長：松村 勉）

松 村 勉

EFFECT OF RECOMBINANT α -INTERFERON ON ADVANCED RENAL CELL CARCINOMA

Shigeo ISAKA, Tatsuya OKANO, Susumu AKIMOTO
and Jun SHIMAZAKI

*From the Department of Urology, School of Medicine, Chiba University
(Director: Prof. J. Shimazaki)*

Shino MURAKAMI and Tatsuo IGARASHI

*From Asahi General Hospital
(Chief: Dr. S. Murakami)*

Yutaka KITAMURA and Kunio YAMAGUCHI

*From Kohnodai National Hospital
(Chief: Dr. Y. Kitamura)*

Shichiroh KATAUMI

*From Kimitsu Central Hospital
(Chief: Dr. S. Kataumi)*

Kaoru OHTSUKA

*From Matsudo Municipale Hospital
(Chief: Dr. K. Ohtsuka)*

Tsutomu MATSUMURA

*From Fukaya Red Cross Hospital
(Chief: Dr. T. Matsumura)*

The present study was undertaken to assess the efficacy of single agent chemotherapy with α A-interferon or α 2-interferon for metastatic renal cell carcinoma. α A and α 2-Interferon were administered i.m. at a primary dose of 3×10^6 units/day to 13 patients. Two patients (15%) showed partial response; 1 patient (8%), minor response; 5 patients (38%), no change; 6 patients (46%), progressive disease.

These preliminary observations indicate that these interferons are active antitumor agents in patients with renal cell carcinoma.

Key words: α A-Interferon, α 2-Interferon, Renal cell carcinoma

緒 言

現在までのところ、腎癌は有効な化学療法剤がほとんどない状態であり、遠隔転移をきたした場合、予後は絶望的である。しかし、最近新しい抗癌剤の開発が急ピッチで進んでおり、腎癌に対する化学療法の有効例の報告が散見されてきている。

今回われわれは遺伝子組換えにより得られた2種のヒト白血球インターフェロン(以下IFNと略す)すなわちインターフェロン α A(IFN- α A, Ro22-8181)およびインターフェロン α 2(IFN- α 2, Sch 30500)を単剤で投与し、若干の成績を得たので報告する。

対 象

対象は千葉大学医学部附属病院およびその関連病院で治療を受けた腎細胞癌の患者で、遠隔転移のある症例13例である。男性8例、女性5例、年齢は41歳から77歳まで(平均60歳)であった。手術、生検または剖検により病理組織学的に全例腎細胞癌と確認されており、subtypeはclear cell type 10例、granular cell type 2例、sarcomatoid type 1例であった。治療の対象となった評価病変は、肺10例、腹部腫瘍2

例、脳、肝、骨各1例であった。performance statusは0から3まで平均1.4であった。前治療として、腎摘除術を受けているもの11例、原発巣は摘除せずembolizationをおこなっているものが1例であり、化学療法を受けているものは8例、放射線治療を受けているものは2例である。

方 法

使用したIFNは日本ロシュKKより供与を受けたIFN- α A(Ro-22-8181; 日本ロシュ社製)を9例に、エッセクス日本KKより供与を受けたIFN- α 2(Sch 30500; Schering社製)を4例に投与した。投与法は原則として1回300分単位から開始して、筋注で連日投与し、漸増して最大1回1000万単位まで増量した。

効果の判定は、4週以上投与できた症例についておこない、厚生省小山・斎藤班による固形がん化学療法直接効果判定基準¹⁾に従った。

結 果

I) IFN- α A (Ro-22-8181)

IFN- α Aを4週以上投与した9例について効果を

Table 1. Cases treated with IFN- α A (Ro 22-8181)

No	Sex	Age	Histological type	Metastasis	PS	Prior therapy	Total dose (x106 U)	Tumor response
1	M	50	clear cell	abdominal mass	1	Ope.X.CH.	163	PR
2	F	63	sarcomatoid	lung,brain	1	Ope.CH.	735	MR
3	M	77	clear cell	lung	1	Emb.Ope.	84	NC
4	F	41	granular cell	lung	0	Ope.CH.	84	NC
5	M	64	clear cell	liver	0	non	84	NC
6	M	61	clear cell	lung	0	Ope.	84	NC
7	F	69	clear cell	abdominal mass	2	Ope.X.CH.	105	PD
8	F	64	clear cell	lung	2	Ope.CH.	231	PD
9	M	56	clear cell	lung	0	Ope.CH.	84	PD

PS, performance status; Emb., embolization; X., radiation; CH., chemotherapy; PR, partial response; MR, minor response; NC, no change; PD, progressive disease

Table 2. Cases treated with IFN- α 2 (Sch 30500)

No	Sex	Histological type	Metastasis	PS	Prior therapy	Total dose (x10 ⁶ U)	Tumor response
1	M	granular cell	lung	2	Emb.	1480.5	PR
2	F	clear cell	lung	1	Ope.	225	NC
3	M	clear cell	lung, bone	2	Ope.CH.	84	PD
4	M	clear cell	lung	1	Ope.CH.	90	PD

Table 3. Tumor response to IFN in renal cell carcinoma

	Number of patients(%)		
	IFN- α A	IFN- α 2	Total
Partial response	1(11.1)	1(25)	2(15.4)
Minor response	1(11.1)		1(7.7)
No change	4(44.4)	1(25)	5(38.5)
Progressive disease	3(33.3)	2(50)	5(38.5)
Total	9	4	13

Table 4. Time course of responders

IFN	No	Tumor response	Time to response (weeks) *1)	Duration of response (weeks)	Patient status
α A	1	PR	10 ^{*2)}	48	continued
α A	2	MR	4	1	died of cancer after 16 week
α 2	1	PR	2	31	continued

*1) weeks after commencing the treatment

*2) including 3 weeks of discontinuation

Table 5. Side effects of IFN

side effects	IFN- α A		IFN- α 2		Total	
	No(%)	No(%)	No(%)	No(%)	No(%)	No(%)
Fever	5(56)		4(100)		9(69)	
Loss of appetite	5(56)		1(25)		6(46)	
Nausea and vomiting	2(22)				2(15)	
Skin eruption	2(22)				2(15)	
General malaise			1(25)		1(8)	
Arthralgia			1(25)		1(8)	
Dizziness	1(11)				1(8)	
Leukocytopenia	5(56)		3(75)		8(62)	
2000 (WBC (3000	3(11)		2(50)		5(38)	
WBC (2000	2(22)		1(25)		3(23)	
Anemia	2(22)				2(15)	
Elevation of s-GOT	1(11)				1(8)	

判定すると、partial response (PR) 1例 (11%), minor response (MR) 1例 (11%), no change (NC) 4例 (44%), progressive disease (PD) 3例 (33%) であり、MR も有効に含めると有効率は22%であった (Table 1).

II) IFN- α 2 (Sch 30500)

IFN- α 2 を4週以上投与した4例について効果を判定すると、PR 1例 (25%), NC 1例 (25%), PD 2例 (50%) であった (Table 2).

III) IFN 療法

IFN- α A 投与により得られた有効例2例 (PR 1例, MR 1例) と、IFN- α 2 投与により得られた有効例1例 (PR 1例) とを合わせて3例の有効例とし、IFN 療法全体の有効率を評価すると、13例中3例に有効であり、有効率23%であった (Table 3).

有効例3例と無効例10例の背景因子を比較すると、性、年齢、PS、前治療、組織型など差を認めなかった。有効性の認められた転移部位は、肺、腹部腫瘍、脳と多彩であった。効果発現までの期間および奏効期間と予後について Table 4 に示した。効果発現までに要する期間は2週から10週であり、奏効期間はMR症例で1週、PR の2症例は31週、48週であった。

IV) 副作用

副作用を Table 5 に示した。もっとも頻度の高い副作用は発熱であり、69%に認められた。発熱は投与開始日より出現し、38°C 台が多く数日で消褪する場

場合、連日続くため解熱剤を併用する必要がある場合とあったが、このため投与を中止した症例はなかった。食思不振、全身倦怠感は投与している間は継続するので、このために休薬が必要となることもあった。

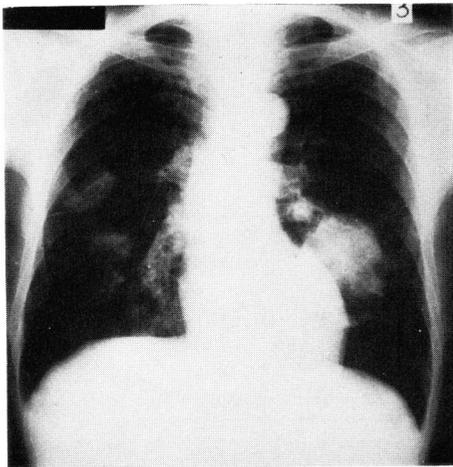
3,000/mm³ 以下への白血球減少は62%に認められ、23%は 2,000/mm³ 以下に減少した。このため4症例で休薬を必要とした。白血球減少は致命的なものは1例もなく、休薬すれば2週間前後で回復が認められた。

IFN- α A と IFN- α 2 の副作用を比較すると、IFN- α A で発熱の出現頻度が低い傾向を認めたが、少数例

のため結論はたせない。

症 例 呈 示

① 症例：J.K. 60歳男性。初診時すでに両肺野に多数の転移巣の認められた症例で、穿刺生検により右腎細胞癌 granular cell type を確認、右腎動脈をコイルにて塞栓後 IFN- α 2 の投与を開始した。開始後2週で肺転移巣の縮小傾向が認められ、7週後には59.2%縮小、31週経過した現在も効果は持続している。原発腫瘍の大きさは不変である (Fig. 1A, 1B)。

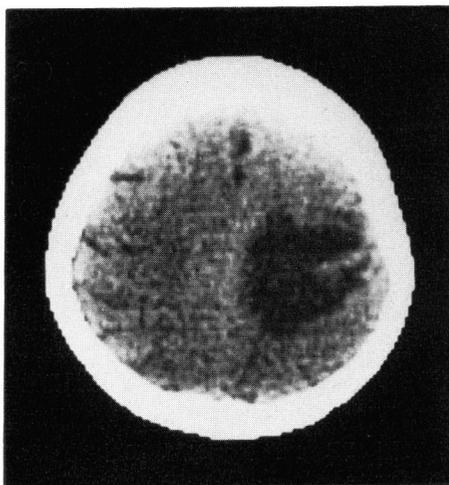


(A)

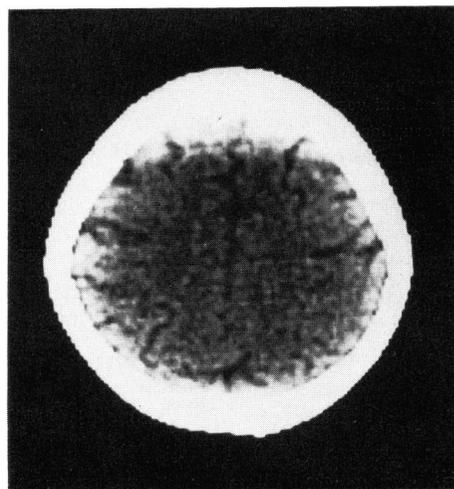


(B)

Fig. 1. Chest roentgenograms, posteroanterior projection, Patient J.K. A, pretreatment films showing multiple lung metastasis. B, films after 4 months of treatment with IFN.



(A)



(B)

Fig. 2. Computerized tomography of the brain, Patient Y.O. A, pretreatment evaluation showing a left lobe metastasis of the cerebrum. B, CT after 8 weeks of treatment with IFN showing complete disappearance of the metastasis.

② 症例：T.O. 50歳男性。1982年5月左腎腫瘍に対し腎摘除術施行。病理組織学的診断は左腎細胞癌，clear cell type, T3, NO, MO。術後腎床に対し⁶⁰Coにて放射線照射 5,000 rad, その後カルモフル 600 mg/日内服をおこなっていたが，1983年6月左側腹部腫瘍出現。腫瘍の圧迫によると思われるイレウスを併発す。同年6月22日より IFN- α A 投与を開始，開始後1週でイレウスの改善を認め4週で腫瘍の50%縮小を認めた。白血球減少が出現し，休薬と投薬を繰り返しつつ，48週経過した現在 PR を維持している。

③ 症例：Y.O. 63歳女性。初診時すでに両肺野に多数の転移巣が認められ，腎摘出術後，CDDP, ADM, 5FU を用いた化学療法を施行していたが，術後3カ月に脳転移による半身マヒが出現し，IFN- α A 投与を開始した。開始後4週でマヒの改善を認め，8週の脳 CT では脳転移巣は完全に消失した。(Fig. 2A, 2B) 肺転移巣も一時20%の縮小を認めたが，9週頃より増大傾向を示し，投与開始後16週で癌死した。

考 察

腎癌は有効な化学療法剤が少なく，遠隔転移をきたした場合は予後は絶望的である。真田²⁾の報告では stage IV では1年生存率30%，3年生存率16%であり，有望な化学療法剤の開発が待たれる。

腎癌の化学療法については内外にすぐれた総説^{3,4)}があり，単剤で有効性の期待できるものは，これまでのところ VBL, CCNU, 5FU, Methyl-GAG などが報告されているが有効率は10%内外，良くても20%台である。多剤併用療法も試みられているが，単剤を凌駕するだけの成績は現在までのところ報告されていないようである。

IFN は多くの悪性腫瘍に有効性を期待されて登場したが，臨床的検討ではごく限られた悪性腫瘍にのみ有効であることがわかってきた。なかでも腎細胞癌は Quesada ら⁵⁾の第1報にて19例中5例に CR または PR を認め，有効率26%と他の抗癌剤にくらべ優れた成績が得られた。わが国の臨床治験においても，丸茂⁶⁾，小野⁷⁾，里見⁸⁾が，つぎつぎと有効例を報告しており，今後の腎細胞癌の化学療法の中心的存在になると期待されている。

IFN- α A については新島⁹⁾が泌尿器系悪性腫瘍に対する臨床効果を報告しており，腎癌では108例中25例の有効例を得ている。またその他に多発性骨髄腫¹⁰⁾，脳腫瘍¹¹⁾，メラノーマ¹²⁾などにおいても有効例が認められている。

IFN- α 2 については，泌尿器系腫瘍に対しての

phase II study の結果を新島が報告しており¹³⁾，腎癌は45例中10例に有効例を認めている。また腎癌の他に多発性骨髄腫などの造血管腫瘍¹⁴⁾，脳腫瘍¹⁵⁾，皮膚悪性腫瘍¹⁶⁾などにも有効例が認められている。IFN- α A および IFN- α 2 とともに腎癌に対しては同じ程度の有効性であり，副作用も差がないと思われる。単剤では有効率は20%前後と考えられるので，今後は IFN を含めた多剤併用療法の検討が必要と思われる。

投与方法は連日筋注でおこなっている施設が多く，われわれも同様におこなったが，実際の治療面では連日の注射を長期に継続するのは困難をとまることが多く，隔日投与などその他の方法での有効性と比較検討する必要があると思われる。IFN 投与による副作用は重篤なものは多くないが，発熱，全身倦怠感などの症状が必発であり，長期投与を目指すにはかかる自覚症状を少なくして，臨床効果を落さない工夫が必要となってくるであろう。

結 語

転移のある腎細胞癌患者に対し，IFN- α A と IFN- α 2 をそれぞれ単独で使用し，臨床的有用性を検討した。

① IFN- α A は9例に投与し，PR 1例，MR 1例であり，PR と MR を合わせた有効率は22%であった。

② IFN- α 2 は4例に投与し，PR 1例であった。

③ IFN 療法としては，全体で有効率23%であり，有効性の認められた転移部位は肺，腹部腫瘍，脳であった。

④ IFN は長期投与により有効性が期待できるので，投与方法，副作用対策に工夫が必要であると思われる。

文 献

- 1) 小山善之・斉藤達雄：固形がん化学療法直接効果判定基準。昭和54年度厚生省がん研究助成金による研究報告集，上，国立がんセンター 166～167, 1979
- 2) 真田壽彦：腎細胞癌の予後。日泌尿会誌 72：10～25, 1981
- 3) 里見佳昭：腎癌の化学療法。臨泌 38：457～464, 1984
- 4) DeKernino JB: Treatment of advanced renal cell carcinoma-Traditional methods and innovative approaches. J Urol 130:2～7, 1983
- 5) Quesada JR, Swanson DA, Trindade A and

- Gutterman JU: Renal cell carcinoma: Antitumor effects of leukocyte interferon. *Cancer Res* **43**: 940~947, 1983
- 6) 丸茂 健・中村 薫・実川正道・村井 勝・中藪 昌明・田崎 寛: 進行腎細胞癌に対するインターフェロン (HLBI) 療法. *日癌治* **17**: 1631, 1982
- 7) 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
- 8) 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報インターロフェン療法. *日泌尿会誌* **75**: 909~916, 1984
- 9) 新島端夫: 組換え型ヒト白血球インターフェロン A (rIFN- α A) の泌尿性器系悪性腫瘍に対する臨床効果の検討. *癌と化学療法* **12**: 921~927, 1985
- 10) 木村禧代二: 各種造血管腫瘍に対する遺伝子組換え型ヒトインターフェロン A (Ro-22-8181) の Phase II study. *癌と化学療法* **12**: 928~935, 1985
- 11) 高倉公明: 悪性脳腫瘍に対する遺伝子組換え型ヒトインターフェロン α A (IFN- α A, Ro 22-8181) の Phase II study. *癌と化学療法* **12**: 913~919, 1985
- 12) 池田重雄: 皮膚悪性腫瘍に対する遺伝子組換え型ヒト白血球インターフェロン A (IFN- α A, Ro 22-8181) の臨床第二相試験. *癌と化学療法* **12**: 936~942, 1985
- 13) 新島端夫: 泌尿性器腫瘍に対するインターフェロン α 2 (Sch 30500) の第II相臨床試験. *臨床医薬* **1**: 359~406, 1985
- 14) 高久史磨: インターフェロン α -2 (Sch 30500) の造血管腫瘍に対する第II相試験. *臨床医薬* **1**: 59~68, 1985
- 15) 北村勝俊: 脳腫瘍に対するインターフェロン α -2 (Sch 30500) の第II相臨床試験. *臨床医薬* **1**: 43~58, 1985
- 16) Sch 30500 の腫瘍研究会メラノーマ分科会: Sch 30500 の皮膚悪性腫瘍に対する臨床的研究. *西日皮膚科* **47**: 302~307, 1985

(1985年7月12日迅速掲載受付)