

進行腎細胞癌に対するヒトリンパ芽球由来 インターフェロン (HLBI) 単独療法と 抗癌剤との併用療法の比較

大阪市立大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 前川正信教授)

浅川 正純, 前川たかし, 梅田 優, 坂本 亘
千住 将明, 井関 達男, 仲谷 達也, 田中 寛
堀井 明範, 山本 啓介, 川村 正喜, 森川 洋二
山口 哲男, 柏原 昇, 川喜多順二, 西島 高明
松村 俊宏, 大山 武司, 西尾 正一, 早原 信行
辻田 正昭, 和田 誠次, 安本 亮二, 岸本 武利
前川 正信

COMPARATIVE CLINICAL STUDY OF A SINGLE AND COMBINATION THERAPY OF HUMAN LYMPHOBLASTOID INTERFERON (HLBI) WITH 5-FU IN THE TREATMENT OF ADVANCED RENAL CELL CARCINOMA

Masazumi ASAKAWA, Takashi MAEKAWA, Masaru UMEDA,
Wataru SAKAMOTO, Masaaki SENJU, Tatuo ISEKI,
Tatuya NAKATANI, Hiroshi TANAKA, Akinori HORII,
Keisuke YAMAMOTO, Masaki KAWAMURA, Yoji MORIKAWA,
Tetuo YAMAGUTI, Noboru KASHIHARA, Junji KAWAKITA,
Takaaki NISHIJIMA, Toshihiro MATSUMURA, Takeshi OHYAMA,
Soichi NISHIO, Nobuyuki HAYAHARA, Masaaki TUJITA,
Seiji WADA, Ryoji YASUMOTO, Taketoshi KISHIMOTO,
and Masanobu MAEKAWA

From the Department of Urology, Osaka City University Medical School

A clinical trial using human lymphoblastoid interferon (HLBI) was done on patients with advanced renal cell carcinoma to compare the efficacy of monotherapy with that of combined administration with a 5-fluorouracil (FU) agent. A total of 24 patients with definitely diagnosed advanced renal cell carcinoma were enrolled in either of the HLBI treatments. Principally, the daily intramuscular injection of 3 million units of HLBI was done for 4 consecutive days and thereafter followed by twice of weekly injections. The combined agent used in the present study was 300 or 600 mg of 5-fluorouracil agent given orally. The efficacy of HLBI was evaluated according to direct assessment standard of chemotherapy to a solid tumor expelled by the committee of Japanese health and welfare ministry. Of 11 patients who received monotherapy, 3 had a partial response rate of 27.3 percent. While only one of 13 patients having received combined HLBI administration with oral 5-FU tablets showed a partial response with a response rate of 7.7 percent. A total of 4 patients partially responded to either HLBI treatment with a subsequent response of 16.7 percent. Partial response implied reduction of lung metastatic foci in 3 patients and primary lesion in one patient. There was observed untoward fever-up in all patients with HLBI injections which was relieved with acquired tachyphylaxis owing to repeated injections. Otherwise minimal adverse effects were temporary elevation of liver transaminase in 4 and leucopenia in 2 patients

during the HLBI treatment both of which eventually returned to the normal level without discontinuation of HLBI therapy. These clinical results suggest that HLBI treatment are marginally effective for the treatment of advanced renal cell carcinoma via a rare reduction of lung metastasis and even primary overwhelming renal mass.

(Acta Urol. Jpn. 35: 1461-1455, 1989)

Key words: Advanced renal cell carcinoma, HLBI treatment

緒 言

進行腎細胞癌に対して従来より化学療法、ホルモン療法、放射線療法などの治療が試みられてきたが、いずれも有効な治療法とは言い難い。最近インターフェロン（以下 IFN と略す）の抗腫瘍効果が認められ、進行腎細胞癌に対する治療成績が報告されるようになってきた¹⁻⁸⁾。

今回われわれは進行腎細胞癌患者に対してヒトリンパ芽球由来インターフェロン（以下 HLBI と略す）単独療法と 5-FU 系抗癌剤との併用療法について比較検討したので、その成績を報告する。

対 象 と 方 法

対象は大阪市大泌尿器科およびその関連施設にて病理組織学的にまたは画像診断により、腎細胞癌と診断された24例である。性別は、男子18例、女子6例、年齢は51歳から83歳で平均63.7歳であった。治療開始前の performance status（以下 PS と略す）は0が8例、以下1が7例、2が2例、3が1例、4が5例であった。

対象症例の stage 分類 (Robson) は Table 1 に示すごとくである。前治療は24例中11例に腎摘除術が施行され、腎摘除術を施行されなかった13例中11例に

Table 1. 患者背景因子と HLBI 療法の結果 (症例1～症例24までの一覧表)

症 例	年 齢	性	腎摘	Stage	前治療	PS	転移、 浸潤部位	投与期間 (週)	総 量 ($\times 10^6$ IU)	併用薬	効果
1. H.M.	68	M	無	IVB	Emb*	4	肺、骨	88	1,848	カルモフル	NC
2. Y.H.	70	M	無	IVA	Emb	1	結腸	36	714	UFT	NC
3. K.K.	61	F	無	IVB	Emb	2	肺	28	147	カルモフル	NC
4. T.N.	58	M	無	IIIB	Emb	1	リンパ節	26	360	カルモフル	NC
5. K.N.	57	M	無	IVB	Emb	1	肝、結腸	24	104	無	NC
6. J.A.	52	M	無	IVB	Emb	0	肝	20	207	UFT	NC
7. H.N.	73	M	無	IVB	Emb	3	肺、リンパ節 下大静脈	19	171	UFT	NC
8. Y.N.	62	M	無	IVB	Emb	4	肺、骨、胸水	19	405	無	NC
9. M.H.	58	M	無	IVB	Emb	2	骨	18	597	カルモフル	NC
10. S.I.	70	M	無	IIIC	Emb	0	腎静脈 リンパ節	15	213	無	PR
11. T.F.	74	F	無	IIIC	無	0	腎静脈 リンパ節	13	114	無	NC
12. K.T.	71	F	無	IVA	Emb	1	結腸	12	126	カルモフル	NC
13. E.T.	70	M	無	IVB	無	4	肺、骨、 リンパ節	10	108	カルモフル	NC
14. H.M.	51	M	有	IVB	無	0	肺	27	339	無	PR
15. S.I.	55	M	有	IVB	無	4	肺	27	546	UFT	PR
16. H.Y.	67	M	有	IVB	無	1	腰椎	18	327	カルモフル	NC
17. E.O.	55	M	有	IVB	無	4	骨、リンパ節	11	237	無	NC
18. S.U.	54	M	有	IVB	無	0	肺、皮下	10	111	5-FU	NC
19. S.M.	83	M	有	IVB	無	1	肺	9	102	無	NC
20. M.J.	68	F	有	IVB	無	0	肺	8	96	無	NC
21. T.N.	69	M	有	IVB	無	1	腰椎	8	96	無	NC
22. Y.K.	58	F	有	IVB	無	0	肺	8	96	無	PD
23. Y.M.	58	M	有	IVB	無	0	肺	21	213	無	PR
24. I.T.	66	F	有	IVB	無	2	肺	8	96	UFT	NC

* Emb: Embolization

腎動脈塞栓術が施行された (Table 1).

IFN は HLBI (スミフェロン; 住友製薬) を用い, 1 回 300 万国単位連日 4 週間筋注し, その後は原則として週 2 回筋注した. さらに併用療法として 24 例中 13 例に 5-FU 系抗癌剤を 1 日 300~600 mg 経口投与した. また腎摘除術から HLBI 投与までの期間は, 1 カ月から 73 カ月で平均 28.2 カ月であった. 1988 年 11 月 30 日現在で 24 例の HLBI 投与期間は 8 週から 88 週で平均 20.1 週であった. また HLBI 総投与量は $96 \times 10^6 \sim 1,848 \times 10^6$ 国際単位であった (Table 1). 効果判定は HLBI の 8 週投与終了後に厚生省小山・斉藤班による固形がん化学療法直接効果判定基準に従って行った. また副作用および臨床検査値の異常についても検討した.

結 果

HLBI 単独治療群 11 例の効果判定は, PR 3 例, NC 7 例, PD 1 例で奏効率は 27.3% であった. 5-FU 系抗癌剤との併用群 13 例の効果判定は PR 1 例, NC 12 例で奏効率は 7.7% であった (Table 2). 両群とも CR を示した症例はなく, 全体としては 24 例中 PR 4 例, NC 19 例, PD 1 例で奏効率は 16.7% であった. PR を示した 4 例中 3 例は肺転移巣の縮小例であり, 1 例は原発巣の縮小例であった (Fig. 1). また効果判定後の転帰については 1988 年 11 月 30 日現在で生存 18 例, 死亡 6 例であった.

Table 2. 単独群と併用群の効果判定の比較

	症例数	CR	PR	NC	PD	奏効率
単 独 群	11	0	3	7	1	27.3%
併 用 群	13	0	1	12	0	7.7%

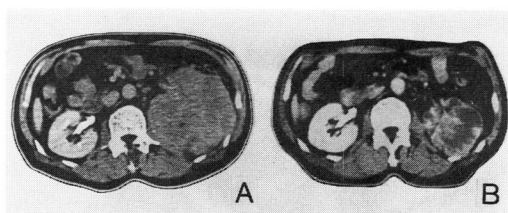


Fig. 1. 症例 10 の腹部 CT scan. A: HLBI 投与前, B: HLBI 投与 8 週後

また腎摘施行の有無別の効果判定をみると, 腎摘施行 11 例中 PR は 3 例, NC 7 例, PD 1 例であり, 奏効率は 27.3% であった. 腎摘非施行 13 例中 PR は 1 例, NC は 12 例であり, 奏効率は 7.7% であった (Table 3).

Table 3. 腎摘施行の有無別効果判定の比較

	症例数	CR	PR	NC	PD	奏効率
腎摘施行群	11	0	3	7	1	27.3%
腎摘非施行群	13	0	1	12	0	7.7%

Table 4. HLBI 療法による副作用

	単独群 (n=11)	併用群 (n=13)
発 熱 (37.5°C 以上)	11	13
全身倦怠感	11	13
食 欲 不 振	1	0
悪 心・嘔 吐	1	0
白血球数減少 (4,000 以下)	2	0
GOT 上昇	0	1
GPT 上昇	1	1
LDH 上昇	1	0

副作用および臨床検査値の異常については, Table 4 に示すごとくであった. 37.5°C を越す発熱は全例にみられたが, 大部分の症例において数回の HLBI 投与で慣れ (tachyphylaxis) とともに 37°C 前後の微熱しかでなくなった. また GOT, GPT, LDH 値の軽度上昇が 4 例 (16.7%) に, 白血球数減少が 2 例 (8.3%) にみられたが, いずれも可逆性で HLBI の継続投与は可能であった.

考 察

IFN の抗腫瘍作用の機序はまだ充分解明されたとはいえ難いが, 現在言われているのは癌細胞への直接作用と免疫系および生体を介する抗腫瘍作用である. 後者は, マクロファージの活性化⁹⁾, NK 細胞の活性化⁹⁻¹²⁾, 細胞傷害性 T 細胞の活性化を高めることや¹³⁾, 血管の造成因子を抑制すること¹⁴⁾によると考えられている. 進行腎細胞癌に対する IFN の有効例には, PS が良好で, 原発巣である腎の摘出術を施行され, かつ肺転移の症例が多いといわれていることや^{5,15,16)}, 筋肉内投与された 300 万国単位 of HLBI の血中濃度では in vitro で NK 細胞活性を高めるには充分であっても, 直接作用で抗腫瘍効果を示すには不十分であるとの報告¹⁷⁾ から考えると, IFN の抗腫瘍作用の機序としては, 免疫系および生体を介する作用が重要であると言える.

今回著者らは, 進行腎細胞癌患者 (24 症例) に対して HLBI 300 万国単位を前述の方法に従って投与したが, 副作用は比較的軽く投与を中止しなければならないような症例はなかった.

奏効率は HLBI 単独群 27.3%, 5-FU 系抗癌剤と

の併用群7.7%であったが両群に有意な差は認められなかった。IFN と他の抗癌剤との併用療法については、IFN の抗腫瘍作用機序の主たるものが免疫系および生体を介するものであると考えた場合、IFN 単独療法より他の抗癌剤との併用療法の方が有効であろうと予想される。in vivo の実験によれば、MMC, ADM, CDDP, 5-FU の順に IFN- α との併用効果を認めたとする報告もある¹⁸⁾。

臨床的には IFN- α と vinblastine の併用療法が検討され、腎癌の31~44%に他覚的な改善がみられたとする報告や¹⁹⁾、HLBI と vinblastine, methotrexate, peplomycin との併用療法を rapid growing の腎癌に施行した結果、16例中、PR 2例、MR 2例で奏効率が25%であったとする報告もある²⁰⁾。

さらに HLBI と UFT の併用療法の結果、10症例中、NC 5例、PD 5例であったとする報告や²¹⁾、8例中、CR 1例、MR 1例で奏効率25%であったという報告もある²⁰⁾。自験例では単独群、併用群の間にその治療成績の有意な差はみられなかったが、今後このような IFN と他の抗癌剤との併用あるいは IFN と他の biological response modifiers との併用療法が検討されるであろう。一方、自験例における単独群の奏効率27.3%は従来からの報告^{2,3,5,15)}とほぼ同様であった。また腎摘施行群、非施行群の奏効率はそれぞれ、27.3%、7.7%であった。IFN の有効例には腎摘後の再発症例が多いと言われているが⁵⁾、自験例では両群ともに CR を示した症例はなかった。PR を示した4症例の PS は0が3例、4が1例であったが、PS 4の症例は HLBI 投与48週で癌死した。他の3例は1988年11月30日現在 HLBI 投与中で、各々の寛解期間は、7週、13週、19週である。PS の良好な症例に有効例が多いことが報告されているが^{5,15,16)}、自験例でも同様の傾向がみられた。

部位別の効果では、PR 4症例中3例が肺転移巣の縮小で、1例が原発巣の縮小であった。肺転移巣に対する有効例が多く報告されているなかで²⁻⁵⁾、原発巣の縮小がみられたことは興味深い。この症例は、前治療として腎動脈塞栓術が1回施行されているので原発巣の縮小が HLBI だけによるものとは言い難いが、患者の PS が0で、全身状態が良好であったことが HLBI 療法に好影響を与えたものと考えられる。

今回の著者らの検討では、HLBI 投与期間が8週から88週、平均20.1週であり、週2回投与を原則としたが、週2回の筋注は患者にとってかなりの負担と思われた。特に PS の良好な症例で外来通院させて投与する場合、週2回の筋注、注射日の全身倦怠感などは

患者にとって大きな負担となる。さらに投与をいつまで継続させるかという問題がある。IFN 療法で抵抗性を示した進行腎細胞癌12例に OK-432 を投与した結果、CR 1例、MR 2例、奏効率25%の成績がえられたとする報告や²²⁾、r-IL-2 を進行腎細胞癌に投与して CR がえられたとする報告もあることから²³⁾、HLBI 療法で PD となった症例に対してはいたずらに HLBI 単独療法を続けるべきではないと考えるが、HLBI の効果が実験的には可逆的であることや、HLBI の抗腫瘍効果が発現されるまでの期間が2週から15週と言われているにもかかわらず^{17,20)}、1年後に PR を示した症例も報告²⁰⁾されていることを考慮すれば、原則的に PD 以外の症例に対しては、PD になるまで HLBI を継続投与することは合理的であろう。著者らも上述のような症例は HLBI を継続投与しており、さらに PS の良好な患者はできるだけ外来通院させて投与しているが、今後負担の少ない投与方法の確立が望まれる。さらには現在施行されているような IFN そのものの投与だけではなく、IFN-inducer を IFN の代わりに投与することによって、内在性 IFN の産生を誘導するような方法も検討され、臨床応用されるようになるだろう。

以上のごとく、今回の著者らの検討では、HLBI と 5-FU 系抗癌剤の併用療法で期待されるような成績は得られなかったものの、全体として奏効率が16.7%であり、安全性にも問題なく、諸家らの報告とほぼ同様の治療効果、安全性が確認された。進行腎細胞癌に対する有効な治療法が確立されていない現状にあって、HLBI は有用性の高い治療薬と考えられた。

結 語

進行腎細胞癌24症例に対して、HLBI 単独療法と5-FU 系抗癌剤との併用療法について比較検討した結果、単独療法群11例中 PR 3例で奏効率27.3%、併用療法群13例中 PR は1例で奏効率は7.7%であった。副作用は発熱が全例にみられたほか、GOT, GPT, LDH 値の軽度上昇が4例に、白血球数減少が2例にみられたが、いずれも可逆性で、HLBI の継続投与は可能であった。以上のことより HLBI は進行腎細胞癌に対して有用な治療薬と考えられた。

文 献

- 1) 丸茂 健, 中村 薫, 実川正道, 村井 勝, 中蘭 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. 日癌治療誌 17:1631, 1982
- 2) 小野佳成, 大島伸一, 藤田民夫, 麻野晴好, 多出

- 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. 日癌治療誌 **18**: 962-968, 1983
- 3) 里見佳昭, 仙賀 裕, 福田百邦, 河合恒雄: インターフェロン療法, 第4報. 日泌尿会誌 **75**: 909-916, 1984
- 4) 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
- 5) 丸茂 健, 早川正道, 村井 勝, 田崎 寛: 進行腎細胞癌に対するヒト α 型インターフェロンの抗腫瘍効果とその免疫学的検討. 日泌尿会誌 **76**: 965-973, 1985
- 6) 山内民夫, 川村寿一, 吉田 修, 福山拓夫, 小倉啓司, 中川清秀: 腎癌に対する α 型インターフェロンの抗腫瘍効果検討. 泌尿紀要 **31**: 1539-1552, 1985
- 7) 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**: 395-406, 1985
- 8) 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. 癌と化療 **12**: 921-927, 1985
- 9) Koren HS, Brandt CP, Tso CY and Laszlo J: Modulation of natural killing activity by lymphoblastoid interferon in cancer patients. J Biol Res Modif **2**: 151-165, 1983
- 10) Huddleston JR, Merigan TC Jr and Oldstone MBA: Induction and kinetics of natural killer cells in humans following interferon therapy. Nature **282**: 417-419, 1979
- 11) Page GR, Hadam MR, Eisenburg J and Ricenthmuller G: Natural killer cell activity during treatment with fibroblast interferon. Immunobiology **158**: 450-453, 1981
- 12) Rice GPA, Casali P, Merigan TC and Oldstone MBA: Natural killer cell activity in patients with multiple sclerosis given α interferon. Ann Neurol **14**: 333-338, 1983
- 13) Ausiello C, Sorrentino V, Ruggiero V and Rossi GB: Action of lysosomotropic amines on spontaneous and interferon enhanced NK and CTL cytotoxicity. Immunology Letters **8**: 11-15, 1984
- 14) Boye DB and Zetter BR: Inhibition of cell motility by interferon. Science **208**: 516-518, 1980
- 15) Quasada JR, Swanson DA, Trindade A and Gutterman JU: Renal cell carcinoma: antitumor effects of leukocyte interferon. Cancer Res **43**: 940-947, 1983
- 16) deKernion JB, Sarna G, Figlin R, Linder A and Smith RB: The treatment of renal cell carcinoma with human leukocyte alpha-interferon. J Urol **130**: 1063-1066, 1983
- 17) 丸茂 健: インターフェロンの腎細胞癌に対する臨床応用. 臨床成人病 **18**: 33-37, 1988
- 18) 野宗義博, 山口昌宏, 谷 忠憲, 峠 哲哉, 新本稔, 服部孝雄: インターフェロンによる各種制がん剤のヒト悪性腫瘍に対する抗腫瘍効果の増強. 第1報: 癌と化療 **11**: 1623-1627, 1984
- 19) Fossa SD, DeGais ST, Heier MS, Flokkmann A, Lien HH, Salvesson A and Moe B: Recombinant interferon alpha-2a with or without vinblastine in metastatic renal cell carcinoma. Cancer **57**: 1700-1704, 1986
- 20) 里見佳昭: インターフェロンと腎癌. Pharma Medica **5**: 123-128, 1987
- 21) 石川博道, 友政 宏, 吉井慎一, 大谷幹伸, 根本良介, 小磯謙吉, 菊池孝治, 近藤福次, 武島 仁, 根本真一, 鶴田 敦: 腎細胞癌に対するヒトリンパ芽球インターフェロン (スミフェロン) 療法. 泌尿器外科 **11**: 1107-1110, 1988
- 22) 丸茂 健, 村井 勝, 出口修宏, 馬場志郎, 実川正道, 中藺昌明, 田崎 寛: 進行腎細胞癌に対する α 型インターフェロン, OK-432 (streptococcal preparation) の異時併用療法の効果. 癌と化療 **13**: 2343-2439, 1986
- 23) 池本慎一, 仲谷達也, 杉村一誠, 田中 寛, 前川正信: r-IL-2 点滴静注による多発性肺転移巣に奏効した腎細胞癌の1例. Biotherapy **2**: 783-786, 1988

(1989年9月17日迅速掲載受付)