

進行性尿路腫瘍に対する Interleukin 2 (IL-2) による治療

日本医科大学泌尿器科学教室 (主任: 秋元成太教授)

原 眞, 寺島 保典, 金森 幸男

千賀 康弘, 近藤 幸壽, 大原 正雄

坪井 成美, 西村 泰司, 秋元 成太

TREATMENT OF ADVANCED CANCER OF URINARY TRACT WITH INTERLEUKIN-2 (IL-2)

Makoto HARA, Yasunori TERASHIMA, Sachio KANAMORI,
Yasuhiro SENG, Yukihiro KONDOH, Masao OHARA,
Narumi Tsuboi, Taiji NISHIMURA and Masao AKIMOTO

From the Department of Urology, Nippon Medical School

(Director: Prof. M. Akimoto)

Eight patients with advanced cancer of the urinary tract were treated with recombinant interleukin-2(IL-2) at our department between December, 1985 and September, 1987. Patients were given $5 \times 10^5 \sim 4 \times 10^6$ units of IL-2 by intravenous drip infusion daily. One of five patients who received IL-2 for over 28 days showed 62% regression in size of hepatic metastasis of bladder cancer on computed tomography and another showed marked improvement of Performance Status. The upward tendency of natural killer and lymphokine-activated killer activity of peripheral blood was observed during treatment.

Febrility, mental disturbance, hypotension and eosinophilia and others were recognized during administration of IL-2, and cardiac failure and disturbance of renal function were also recognized as severe side effect.

(Acta Urol. Jpn. 34: 1693-1696, 1988)

Key words: Interleukin-2 (IL-2), Bladder tumor, Renal tumor

緒 言

Interleukin 2 (以下 IL-2) は, T細胞増殖因子として1976年 Morgan ら¹⁾ によって発見された lymphokine の一種で, 免疫系の調節上重要な役割をになっている。近年, 遺伝子組換え型 IL-2 が得られるようになり²⁾, IL-2 のもつ NK および LAK 細胞の誘導・活性化作用を応用しての悪性腫瘍治療が試みられるようになってきた³⁾。われわれは, 今回 IL-2 を用いて8例の進行性尿路腫瘍を治療したので, その概要を報告する。

対象および方法

対象は1985年12月より, 1987年9月までの間に日本医科大学付属病院にて治療を受けた進行性尿路腫瘍患者8名である (Table 1)。IL-2 投与の対象とした症

例は以下の3条件をみたすものとした。1) 他に有効な治療法がないもの。2) 先行治療があるものは, その治療が終了してから4週間以上経過しているもの。

3) 測定可能病変があり, 薬効の評価が可能なもの。IL-2 は1日1回, $5 \times 10^5 \sim 4 \times 10^6$ 単位を, 生理食塩水 250 ml に溶解し, 2時間かけて, 連日午前中に点滴静注した。投与は28日以上を目標とし, 明らかな病状の進行が認められず, 重篤な副作用が現れない限り投与を継続した。抗腫瘍効果の判定はがん化学療法の臨床効果判定基準⁴⁾に従って, 28日以上 IL-2 を投与できた症例につき行った。また IL-2 投与中, 末梢血の NK および LAK 活性の測定を含む各種検査を施行した。NK および LAK 活性の測定は Cr⁵¹ release assay 法にて行い, NK 活性については標的細胞として K 562 細胞を, LAK 活性については標的細胞として Daudi 細胞を用いた。Incu

Table 1. 症 例

症例	年齢・性	原 発	転 移	P. S.	投与日数	総投与量 ($\times 10^{-4}$ U)	1日最大投与量 ($\times 10^{-4}$ U)	効果判定
1	42 M	膀 胱	肝	3	44	82	4	PR
2	69 M	膀 胱	肺	2	37	86	3	PD
3	76 F	腎	肺・骨	4	14+85	110	2	PD*
4	69 M	腎+膀胱	肺・肝・骨	2	38	73	3	PD
5	49 F	腎	肺	2	42	22	1	NC
①	67 M	腎(摘出)	肺	2	21	21	2	—
②	67 M	腎(摘出)	対側腎・十二指腸浸潤	1	20	15.5	1	—
③	73 M	膀胱(摘出)	骨	4	5	3.5	1	—

* : P.S.の改善あり(4→2)

bation time は4時間とし、E/T ratio は20/1 とした。さらに、IL-2 投与の副作用につき検討した。

結 果

I 投与量、投与日数について

Table 1 に示すように、1回投与量は最低 5×10^5 単位であり、最高 4×10^6 単位あった。投与日数については、5 例が28日以上投与可能であった。28日以上投与できなかった原因は、Table 1 の症例①はIL-2の副作用による腎機能障害のため、症例②は十二指腸に浸潤した腫瘍からの突然の出血による死亡のため、症例③は腫瘍死によるためであった。総投与量については 11×10^7 単位に達した症例があったが、心不全をおこし投与中止となった(症例3)。

II. 抗腫瘍効果・臨床効果について

28日以上 IL-2 を投与した症例5例のうち、がん化学療法法の臨床効果判定基準をみたす効果を認めたのは1例であった。また28日以上投与できなかった症例については全て抗腫瘍効果は認められなかった。抗腫瘍効果が認められたのは Table 1 の症例1で、膀胱癌の肝転移巣の縮小がみられた。Fig. 1 上段は IL-2 投与前の肝 CT 像、下段は IL-2 投与後22日、総投与量 4×10^7 単位の肝 CT 像である。CT 上の面積で62%の縮小が認められ、この縮小は28日以上続いたことが再 CT 検査で確認された。この間、膀胱病巣には進展は認められなかったので有効(PR)と判定された。また Table 1 の症例3は臨床効果判定基準はみたさなかったが、Performance Status⁵⁾ の4から2への著明な改善をみた。

III. 投与中の末梢血活性について

NK 活性は5例、LAK 活性は4例について測定した。Fig. 2 に示すように、NK, LAK 活性ともIL-2 投与期間中に上昇傾向が認められた。

IV. 副作用について

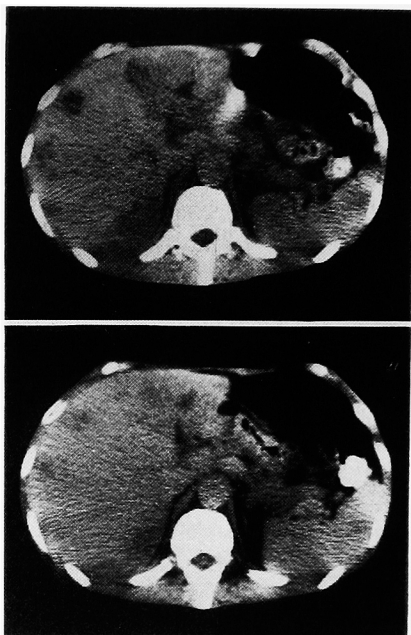


Fig. 1. 上: 治療前 下: IL-2 治療後. 肝転移巣の縮小が認められる。

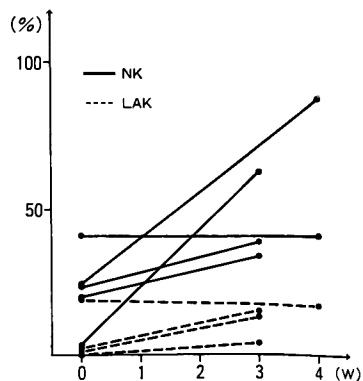


Fig. 2. IL-2 投与による NK, LAK 活性の推移

Table 2. 副作用

1日最大投与量	1×10 ⁶	2×10 ⁶	3×10 ⁶	4×10 ⁶	計 (%)
症例数	4	1	2	1	8 (100.0)
発熱・悪寒	4	1	2	1	8 (100.0)
倦怠感	1	1			2 (25.0)
食欲不振	1	1	1		3 (37.5)
精神症状		1	1	1	3 (37.5)
好酸球増多	2	1	2		5 (62.5)
γ-GT上昇		1			1 (12.5)
一過性低血圧		1	2	1	4 (50.0)
肝機能障害	2			1	3 (37.5)
腎機能障害	1	1			2 (25.0)
心不全		1			1 (12.5)

出現した副作用を Table 2 に示す。副作用については、IL-2 を28日以上投与できなかった症例も含めて全8例につき検討した。われわれの症例の場合、投与量が大量となったものが多く、副作用も多く認めた。最も頻度が高かった副作用は発熱で、39℃をこえることが多く IL-2 投与後数時間で出現する傾向があった。対策として IL-2 投与前に解熱剤の坐薬などの予防的投与が必須となった。精神症状は3例に認められ、その内容は記憶障害、失見当識であったが、休薬により速かに改善が認められた。一過性低血圧は4例に認められた。血圧の低下は、IL-2 投与開始後1週間前後で、投与終了後の夕方におこることが多かった。その程度は収縮期血圧が80 mmHg までの低下と比較的軽度であり、ショックとなったような症例はなく、簡単な輸液で十分対処できた。精神症状についても、低血圧についても、症状が出現して1～2日休薬後、IL-2 を減量しての再投与が可能であった。好酸球増多は5例に認められ、IL-2 投与にかなり特徴的な現象と考えられた。腎機能障害は2例に認められ、BUN、クレアチニンの上昇を伴い、IL-2 投与中止後数日で、BUN、クレアチニン値は正常化した。心不全は1例に認められたが、この症例は総投与量が11×10⁷ 単位と大量に投与した例であった。IL-2 投与の中止とともに強心剤投与が必要となった。その他 Table 2 に示すような副作用が認められた。

考 察

IL-2 は免疫系の重要な調節因子であるが、癌細胞を非特異的に障害する NK および LAK 細胞⁶⁾ の誘導・活性化作用に注目され、悪性腫瘍治療への応用が試みられるようになってきた³⁾。IL-2 の悪性腫瘍治療への応用は米国ではじまり⁷⁾。本邦でも、すでに IL-2 による癌治療の臨床第1～2相試験が行われている^{8,9)}。その結果によると、皮膚悪性リンパ腫、頭頸部腫瘍などに効果が認められている⁸⁾。また、現在

では IL-2 単独投与ではなく、患者の末梢血リンパ球より IL-2 を用いて体外で LAK 細胞を誘導し、IL-2 とともに体内に戻すという adoptive immunotherapy も行なわれている^{10,11)}。泌尿器系腫瘍に対する治療成績については、最近では Rosenberg ら¹¹⁾ の報告があり、腎細胞癌に対し IL-2 単独投与で21例中1例に腫瘍の50%以上の縮小を認め、さらに LAK 細胞と IL-2 を用いての adoptive immunotherapy で、腎細胞癌36例中4例に腫瘍の完全消失、8例に50%以上の縮小を認めている。本邦では、泌尿器系腫瘍に対する IL-2 による治療症例数はいまだ少なく、評価は定まっていない状態である。われわれの症例では、28日以上 IL-2 を投与できた症例5例中1例に腫瘍の縮小効果、他の1例に Performance Status の改善を認めているので、IL-2 による悪性腫瘍治療は、さらに検討を加える価値があるものと考えている。

IL-2 の抗腫瘍効果の機作については、すでに本邦でも多くの総説^{3,10,12)} があるが、体内の NK および LAK 細胞の誘導・活性化によるものと考えられている。われわれの今回の経験でも IL-2 治療中に患者の NK、LAK 活性の上昇傾向が認められており (Fig. 2)、その考え方に沿う結果となった。

副作用は高頻度に認められたが、これはわれわれの IL-2 投与量が比較的大量であったことにもよると考えられる。発熱は全例に認められたが、解熱剤の予防投与、患者の協力もあり IL-2 投与の中止の理由にはならなかった。精神症状も認められたが、休薬により速かに回復し、IL-2 を減量はしたものの、再投与が可能であった。低血圧については、IL-2 による capillary permeability leak syndrome のため生ずると考えられており、ショックをもおこしえるという¹¹⁾。腎機能障害、心不全は重篤な副作用で、出現が認められたら、ただちに IL-2 投与を中止すべきであろう。副作用は、IL-2 投与量が多くなるほど出現頻度も重傷度も増す傾向があるので、特に大量の IL-2 を投与する場合は、厳重な副作用の観察が必要である。

IL-2 は悪性腫瘍に対する有力な治療手段となりうる可能性はもつが、その至適投与量、投与経路、投与スケジュール、どのような悪性腫瘍に有効であるかなどの問題については、いまだ確立したものはない。今後の検討が待たれるところである。また、IL-2 を用いた adoptive immunotherapy では、LAK 細胞を末梢血からではなく、腫瘍に浸潤したリンパ球 (tumor infiltrating lymphocyte: TIL) より求める方

法¹³⁾も開発され、さらには化学療法剤との併用効果¹²⁾も期待されている。

結 語

1. 進行性尿路腫瘍8例に IL-2 を投与し、その抗腫瘍効果、副作用などにつき検討した。

2. IL-2 を28日以上投与しえた5症例のうち、1例に膀胱癌の肝転移巣の50%以上の縮小を認めた。さらに他の1例に performance status の著明な改善を認めた。

3. IL-2 投与中に、患者の末梢血 NK, LAK 活性の上昇傾向が認められた。

4. 主な副作用として、発熱、精神障害、低血圧、好酸球増多などが認められた。さらに重篤な副作用として、心不全、腎機能障害も認められた。

本論文の要旨は第52回日本泌尿器科学会東部総会にて発表した。また IL-2 は塩野義製薬より供与を受けた。

文 献

- 1) Morgan DA, Ruscetti FW, and Gallo R : Selective in vitro growth of T lymphocytes from normal human bone marrows. *Science* **193**: 1007-1008, 1976
- 2) 塚本恭造：インターロイキンの分子性状、生物活性と臨床応用への期待。日本臨床 **43**: 1073-1095, 1985
- 3) 田口鐵男：インターロイキン2 (IL-2) と癌治療。癌と化学療法 **13**: 1-10, 1986
- 4) 小山善之・斉藤達雄：がん化学療法の臨床効果判定基準・厚生省がん研究助成金による研究班報告。昭和52・53・54年度。1980
- 5) WHO Handbook for Reporting Result of Cancer Treatment. WHO Offset Publication No. 48 WHO, Geneva, 1979
- 6) 熊谷勝男：抗腫瘍低抗性に関与するキラー細胞。癌と化学療法 **12**: 726-733, 1985
- 7) Lotze MT, Robb RJ, Sharrow SO, Frana LW and Rosenberg SA : Systemic Administration of interleukin-2 in human. *J Biol Resp Modif* **3**: 475-482, 1984
- 8) 田口鐵男, 木本安彦：BRM一癌への臨床応用の現状と展望, インターロイキン2。最新医学 **42**: 325-331, 1987
- 9) 佐野哲郎, 西條長宏, 佐々木康綱, 新海 哲, 江口研二, 田村友秀, 桜井雅紀, 高橋秀暢, 中野秀彦, 中川和彦, 尾崎 影, 星 昭夫：Recombinant IL-2 の Phase I- II Study. 癌と化学療法 **14**: 903-913, 1987
- 10) 田口鐵男, 木本安彦：癌治療における Cytokines の役割 IL-2. 癌と化学療法 **14**: 1203-1207, 1987
- 11) Rosenberg SA, Lotze MT, Muul LM, Chang AE, Avis FP, Leitman S, Linehan WM, Robertson CN, Lee RE, Rubin JT, Seipp CA, Simpson, CG and White DE : A Progress report on the treatment of 157 patients advanced cancer using lymphokine-activated killer cells and interleukin-2 or high dose interleukin-2 alone. *N Engl J Med* **316**: 889-897, 1987
- 12) 羽室淳爾：IL-2 の作用と抗腫瘍免疫。癌と化学療法 **14**: 2111-2118, 1987
- 13) 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

(1987年11月30日受付)