

腎細胞癌に対する α 型インターフェロンの治療成績

京都大学医学部泌尿器科学教室（主任：吉田 修教授）

川村 寿一・山内 民男・橋村 孝幸・吉田 修

滋賀医科大学泌尿器科学教室（主任：友吉唯夫教授）

神波 照夫・友吉 唯夫

国立京都病院泌尿器科（部長：中川清秀博士）

小倉 啓司・福山 拓夫・中川 清秀

THE TREATMENT OF RENAL CELL CARCINOMA
WITH RECOMBINANT HUMAN LEUKOCYTE INTERFERON

Juichi KAWAMURA, Tamio YAMAUCHI,

Takayuki HASHIMURA and Osamu YOSHIDA

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

Teruo KOHNAMI and Tadao TOMOYOSHI

*From the Department of Urology, Shiga University of Medical Science**(Director: Prof. T. Tomoyoshi)*

Keishi OGURA, Takuo FUKUYAMA and Kiyohide NAKAGAWA

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

Recombinant human leukocyte (α) interferon was administered i. m. at the initial dose of 3×10^6 U/day to 27 patients with measurable metastatic renal cell carcinoma during the past 2 years. The results of 22 of these patients were evaluable. Three patients (13.6%) showed partial response; 3 patients (13.6%), minor response; 7 patients (31.8%), no change; and 9 patients (40.9%), progressive disease. Major toxicity consisted of fever (55.5%), anorexia (44.4%), malaise (22.2%), elevation of GOT/GPT (48.1%), leukopenia (44.4%) and thrombocytopenia (29.6%). When the 3 patients who showed stabilization (S) and the 2 patients who showed mixed effects (ME) among the 7 patients who showed no change are classified into the responded group, half the patients had some response to interferon. Characteristics of these responders (PR+MR+ME+S) were good performance status, relatively longer disease-free interval, metastases limited to the lungs or metastasis to lungs and one other organ excluding the liver, and frequency of interferon-induced thrombocytopenia.

Interferon administration is still being continued to 4 patients on an outpatient basis, 5 patients are hospitalized and 13 patients have died.

In conclusion, patients with pulmonary metastases seem to be the best responding group for interferon treatment in renal cell carcinoma and further trials, especially combined regimens with chemotherapy and/or other kinds of interferon should be tested.

Key words: Renal cell carcinoma, Recombinant human leukocyte interferon

は じ め に

今日、腎細胞癌（腎癌）は根本的腎摘出術が唯一の治療法といえるもので、転移をともなう進行期のものには各種化学療法のかきかない癌である。最近、遺伝子工学の発達により、ヒトインターフェロンの量産のめどがたち、その抗腫瘍効果が注目されて、各科領域の悪性腫瘍に対する使用経験が積みかさねられてきた。

泌尿器科領域では腎癌への応用がはなはだ有望視されてきている^{1,2)}。

著者は、先に組換え型ヒト白血球インターフェロンを進行期腎癌に使用した経験を発表³⁾したが、今回、この2年間の治療成績をまとめるとともに、腎癌の転移巣がインターフェロンに反応を示した症例の臨床像の特徴を分析した。

対象ならびに方法

Table 1. Sites of metastatic tumor in 27 patients

	No. of Patients (%)
Lung	20 (74.1)
Bone	8 (29.6)
Liver	5 (18.5)
Brain	5 (18.5)
Mediastinum	4 (14.8)
Lymph node	3 (11.1)
Subcutaneous tissue	2 (7.4)
Contralateral kidney	2 (7.4)
Retroperitoneum	1 (3.7)

対象症例は1982年9月～1984年8月までの進行期腎癌、27症例である。年齢は45～72歳（平均59歳）、性別は男/女=20/7、斉藤・小山班の「固型癌化学療法直接効果判定基準」による Performance Status (PS) は、0～4度（平均2度）であった。転移部位は Table 1 に示すごとく、肺が一番多く、ついで骨、肝、脳の順となる。なお、インターフェロン投与中に新たに出現した病巣も一緒にまとめられている。インターフェロンの投与は4例では原発巣を保有した状態で、23例では原発巣の摘出がなされた状態でなされた。

使用したインターフェロンは、遺伝子組換え型ヒト白血球 α 型インターフェロン (γ IFN- α A, ロシュ・武田) で、通常 3×10^6 U より開始し、原則として3日ごと (PS の悪い症例には1週毎) に、 6×10^6 U, 9×10^6 U, 18×10^6 U, 36×10^6 U まで増量し、耐える最大投与量をもって維持量として連日筋注にて投与

Table 2. Response criteria (I)

Complete Response (CR): Disappearance of all measurable metastatic lesions for a minimum 4 weeks

Partial Response (PR): A 50% or greater decrease in the products of perpendicular diameters of measurable lesions and no simultaneous increase in the size of any existing lesion or the development of new lesions for a minimum of 4 weeks

Minor Response (MR): An objective reduction in measurable disease of more than 25% but less than 50% in measurable lesions for a minimum of 4 weeks

No Change (NC): Stable status in measurable disease or less than 25% increase in the size of measurable lesions with the absence of new lesions for a minimum of 4 weeks

Progressive Disease (PD): An unequivocal increase of more than 25% in the size of measurable lesions or the appearance of new lesions

した。最低の投与期間は4週とした。これら27症例中3例は、副作用が強いため4週未満で投与を中止せざるをえず、脱落例となった。さらに、他の2例は評価しうる著明な転移巣がなく、腎癌 stage III に対する予防的投与となり対象外とした。したがって、22例が評価可能な症例ということになる。

効果判定は、斉藤・小山班の「固型癌化学療法直接効果判定基準」に従って、転移病巣の2方向からの計測による縮小率をもっておこない、奏効度の表現は Table 2 のごとく4段階に評価し、別に MR を設けた。また、Table 3 に示すごとく、NC 群から、少しでもインターフェロンに反応して、少なくとも4週以上持続した症例を Mixed effect (ME) と Stabilization として引き上げ、CR, PR, MR とともにイ

ンターフェロン反応グループ (Responders) とし、その他の NC 群と PD 群を Non-responders として2群を対比させた。さらに、肺転移巣の増大あるいは縮小程度をインターフェロン投与前後でそれぞれ8週間観察しえた4症例 (HM-M-72, SI-M-71, SN-M-60, YS-F-47) について、従来から著者のおこなってきた腎癌の治療レジメ (京大処方, 「Futraful 600 ~800 mg, Medroxyprogesterone acetate 50~100 mg, Tranexamic acid 2000~4000 mg, 各1日量経口投与, OK 432, 5.0 KE, 隔日ないし2回1週筋注」) により比較的長期間観察しえた4例 (HI-M-48, KY-M-61, TN-M-64, KT-M-55) の肺転移巣の増大程度と比較した。

Table 3. Response criteria (II)

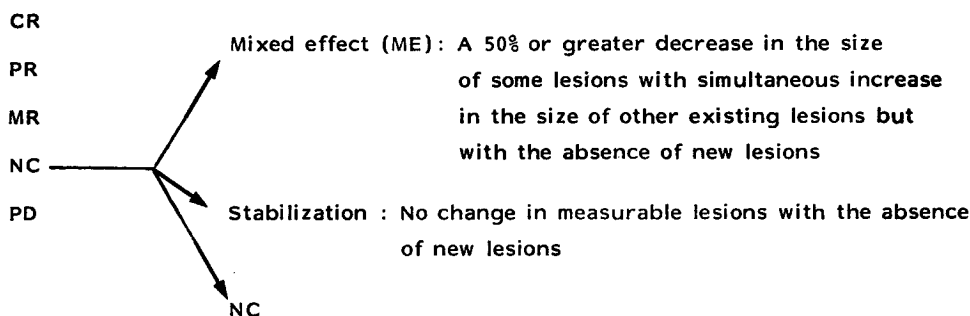


Table 4. Tumor response to interferon in renal cell carcinoma

	No. of Patients	%
Partial response	3	13.6
Minor response	3	13.6
No change	7	31.8
Progressive disease	9	40.9
Total	22	
Drop out	3	
Prophylactic use ...	2	

Standardized response	CR + PR/Evaluable	13.6%
Objective response	CR + PR + MR/Evaluable	= 27.3%
PR + MR + Mixed effect + Stabilization		= 50%

成績

腎癌22例に対するインターフェロンの効果は Table 4 に掲げるとく、CR はなく、PR 3例 (13.6%), MR 3例 (13.6%), NC 7例 (31.8%), PD 9例 (40.9%) であった。Table 5 には副作用を列挙した。発熱と食欲不振, GOT/GPT の上昇で代表される肝機能障害と白血球減少症がおもなものであった。

インターフェロン投与の4例と京大処方4例について治療前後で肺転移巣の増大率(あるいは縮小率)を比較したのが Fig. 1 である。従来の京大処方でも1例では約6カ月にわたり増殖がよく抑えられているが、インターフェロン投与例であきらかに腫瘍の大きくなり方が抑えられている。

Table 6,7 には、これら22例について Responders 群 (n=11) と、Non-responders 群 (n=11) の臨床像をまとめた。以下、これら2群の臨床像の特徴を

検討する。Table 8 に示すように、PS は Responders の方がよく、性別、年齢には両群で差はない。患腎摘出後転移巣出現までの期間は、Responders にやや長い傾向がうかがわれた。

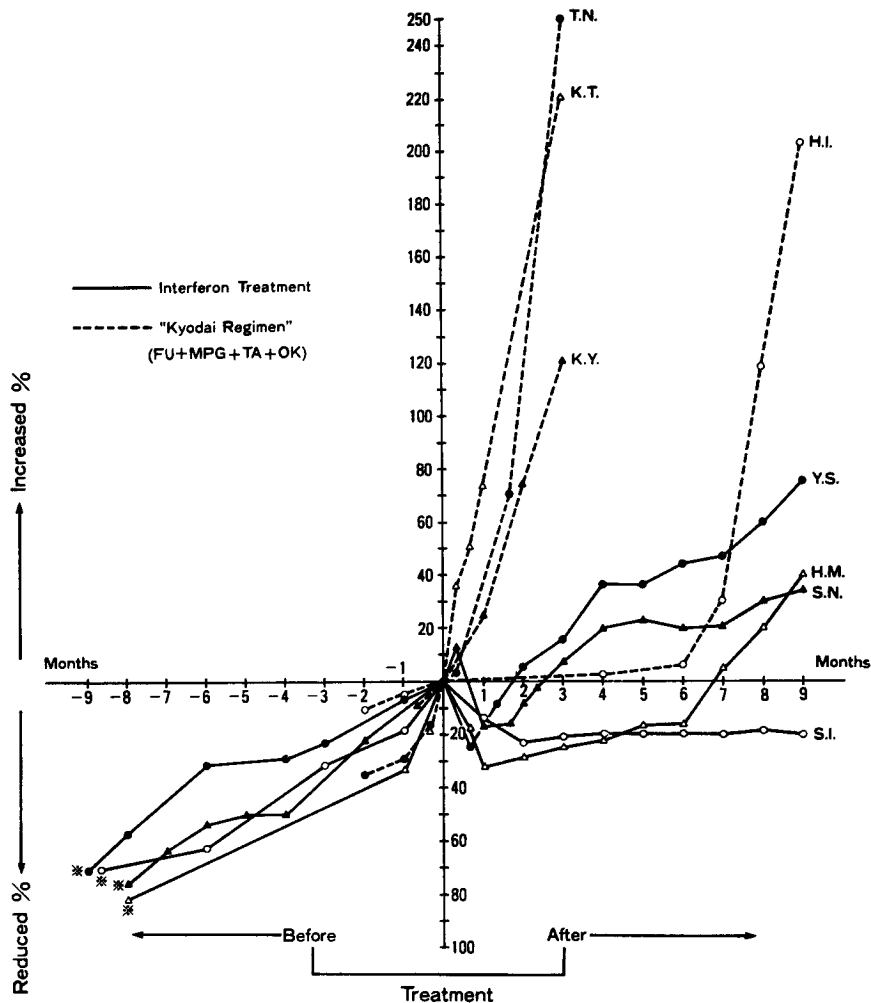
Table 9 は肺病巣を中心に転移部位とインターフェロン反応性との関係を、Table 10 は転移巣部位別種類別に各症例についてその効果をみてみたものであるが、肺転移巣単独の方が効き方がよく、肺以外の病巣が多くなるにつれて効きが悪くなった。ことに肝転移には、インターフェロンはまったく無効であった。

Table 11 は、肺転移巣についてその数や大きさと効き方の関係をみたものだが、両群間でとくに差はなかった。

Table 12 は、両群で副作用の程度に違いがあるかどうかをみたものである。GOT/GPT の最大値や白血球数の最低値については両群で差はない。しかし、

Table 5. Side effects and toxicity

	No. of Patients (%)
Symptoms:	
Fever	15 (55.5)
Anorexia, Nausea, Vomiting	12 (44.4)
Malaise	6 (22.2)
Confusion, Disorientation	2 (7.4)
Depression	2 (7.4)
Restlessness	1 (3.7)
Somnolence	1 (3.7)
Allergic reaction	1 (3.7)
Laboratory data:	
Elevation of GOT, GPT	13 (48.1)
Leukopenia	12 (44.4)
Thrombocytopenia	8 (29.6)
Anemia	3 (11.1)
Proteinuria	2 (7.4)
Azotemia	2 (7.4)



※All pts. were treated with "Kyodai Regimen" before IF was given. "Kyodai Regimen": Futraful + medroxyprogesterone acetate + Tranexamic acid + OK 432

Fig. 1. Comparison of metastatic tumor response between interferon treatment and conventional treatment. Changes in pulmonary tumor size after interferon treatment (straight lines) or before and after the conventional hormonal and immunochemotherapies (dotted lines).

血小板の減少程度は、Respondersの方が著明であった。

Table 13 に1984年8月末日での22症例の状態をインターフェロンに対する効果別にまとめた。4例は引きつづき外来にて投与中で、転移巣はよく反応したまま増大せず、安定している。4例は入院して投与しているが、1例を除いて余り効果はみられていない。1例に中止し、13例が死亡している。

Table 14 に死亡13例の死因をまとめた。大部分は肺転移巣の増悪に起因したものであるが、インター

フェロン投与中に肺転移巣は縮小しているにもかかわらず、脳転移巣があらたに出現して、死の転帰をとった症例が2例みられた。直接には癌死とはいえない3例のうち、2例は感染症が引き金となっており、インターフェロンによる発熱、食欲不振、全身倦怠、脱水など全身抵抗性の減弱が間接的には関係したものと思われた。

考 察

ともに、ヒト白血球αインターフェロンを使って、

Table 6. Characteristics of patients having an objective response or stabilization of renal cell carcinoma metastases during interferon treatment

Pt.-Sex-Age	Performance Status	Sites of Metastases	Prior Nephrectomy	Duration of Therapy (mos.)	Response#	Duration of Response (mos)
AS-M-56	2	Lung/Subcut. tissue	yes	6	PR	3 (+)
YT-M-52	1	Lung	yes	9	PR	7 (+)
MS-M-53	2	Lung/Spinal cord/Brain*	yes	3	PR	1
SI-M-54	1	Lung/Brain	yes	1 1/2	MR	1
SM-M-71	2	Lung/Contral. kidney	yes	8	MR	6 (+)
HM-M-72	1	Lung	yes	9	MR	3
SN-M-60	2	Lung	yes	17	ME	2
YM-F-57	2	Lung	yes	1 1/2	ME	1
SI-M-71	2	Lung	yes	9 1/2	Stabilization	8 (+)
HK-M-64	0	Lung	yes	3 1/2	Stabilization	3 (+)
YK-M-65	3	Lung/Brain*	yes	1 1/2	Stabilization	10

* : appeared during treatment

(+): continued

: PR: Partial response, MR: Minor response, ME: Mixed effect

Table 7. Characteristics of patients having progressive disease or no change of renal cell carcinoma metastases during interferon treatment

Pt.-Sex-Age	Performance Status	Sites of Metastases	Prior Nephrectomy	Duration of Therapy (mos.)	Response#
HU-F-62	2	Lung/Bone	yes	4	NC
YS-F-45	2	Lung/Brain*	yes	5 1/2	PD
TO-M-68	2	Bone/Mediastinum*	yes	3	PD alive
YK-M-50	3	Lung/Bone/Mediastinum/Liver*	yes	9 1/2	PD
JU-M-70	1	Lung/Liver	yes	4	PD (+)
SY-F-49	3	Liver/Retroperitoneum	yes	2	PD
KK-M-58	3	Bone/Lymph node/Subcut. tissue/Brain*	yes	2	PD
SY-M-57	3	Bone	yes	1	PD
KN-M-48	2	Lung/Bone	yes	2 1/2	PD
ST-F-47	4	Lung/Lymph node/Mediastinum/Bone	no	1 1/2	NC (+)
SM-M-71	3	Lung/Mediastinum/Lymph node	no	2	PD (+)

* : appeared during treatment

(+): continued

: NC: No change, PD: Progressive disease

Quesada ら¹⁾は、PR 19例中5例、26%、De-Kernion ら²⁾は、CR (1例)+PR (6例)、16.5%という成績を報告している。自験例ではCRは得られなかったが、PR 3例、13.6%、MR 3例、13.6%とまずまずの成績といえる。これは著者の属していた初期第Ⅱ相試験研究グループ (Ro 22-8181 腫瘍研究会、泌尿器系悪性腫瘍分科会)における142例の腎

癌についての成績、CR 2例 (1.4%)、PR 17例 (12.0%)、MR 11例 (7.7%)にも匹敵するものである。進行期腎癌に対しては、これまでの化学療法のかなるレジメも効かないという事実を考えると、インターフェロンにより肺転移巣に縮小がみられたり、それ以上の増大をおこさず数カ月にわたってまったく安定した状態が得られたことは、それなりに評価される

Table 8. Clinical characteristics of patients according to tumor response to interferon

	Responders (n=11)	Non-responders (n=11)	
Performance status	1.6	2.5	$p < 0.01$ (t=3.32)
Age	61.4 $\pm$ 7.6	56.8 $\pm$ 9.7	N.S.
Male	10	7	
Female	1	4	
Disease-free interval			
0	3	6	
≤ 6 mos	2	1	
≤ 12 mos	1	1	
≤ 24 mos	3	1	
> 24 mos	2	1	

Table 9. Sites of metastases and tumor response

	Responders (n=11)	Non-responders (n=11)
Lungs only	6	0
Lungs + one other site	4	4
Lungs + two other sites	1	3
Other site(s) without lung	0	4

ものといえる。また、この腫瘍増大抑制効果は腫瘍径の総和より求めた縮小率ないし増加率曲線からもあきらかで、対照として用いた従来からの腎癌レジメの成績との違いが示された。

このインターフェロンに反応した症例の臨床像の特徴としていくつかの項目が観察された。PS が良くて、転移巣は比較的肺に局限し、腎摘後転移巣の出現までの期間が比較的長い症例といえる。男女差については女性の奏効率は低い、もともと腎癌の頻度に性差があるため、また少数例のため統計的処理はできなかった。また、副作用で血小板減少症が出現した方が効きが良いとの成績であった。Quesada¹⁹⁾は骨髓抑制効果とインターフェロン効果との相関についてふれ、

末梢白血球数の減少度によって効き方の予告ができると述べている。転移巣の部位や組み合わせからみたインターフェロンの効き方にも特徴がみられたが、De-Kernion²⁰⁾も、肺と皮下組織の組み合わせはよいが、肺とそれ以外の臓器との組み合わせや肺以外の臓器の場合、効き方が悪かったと述べている。自験例でも骨や肝、治療中に出現した脳転移巣には無効であった。そのほか、肺転移巣の数や大きさと効き方には関係がなかった。

インターフェロンの副作用については、どの症例も程度の差はあれ、いろいろみられたが、一般に、PS がよいと副作用に対処しつつインターフェロンの投与が継続できて、それだけの効果が期待できる。しかし

Table 10. Sites of metastases and response to interferon

Sites of Metastases	Tumor Response#			
	PR	MR	NC	PD
Lung	1	1	4	
Lung/Subcutaneous tissue	1			
Lung/Contralateral kidney		1		
Lung/Brain		1		
Lung/Brain*			1	1
Lung/Bone			1	1
Lung/Liver				1
Lung/Spinal cord/Brain*	1			
Lung/Mediastinum/Lymph node				1
Lung/Mediastinum/Lymph node/Bone			1	
Lung/Mediastinum/Bone/Liver*				1
Bone				1
Bone/Mediastinum*				1
Bone/Lymph node/Subcutaneous tissue/Brain*				1
Liver/Retroperitoneum				1

* appeared during IFN treatment

Table 11. Pulmonary metastatic lesions according to tumor response to interferon

	Responders(n=11)	Non-responders(n=7)
No. of metastatic lesions	8.09 ± 6.74 (1-22)	6.00 ± 8.87 ¹ (1-26)
Lesion size, cm ²	33.25 ± 34.38	24.31 ± 47.80
long axis x short axis	(3.06 - 98.47)	(0.48 - 132.34)

(): Range

逆に、発熱、全身倦怠感、食欲不振が強くあらわれ、GOT/GPTの上昇、白血球減少も加わって、インターフェロンのdose downあるいは一時的中止を余儀なくされると、転移巣も増大し、効果が期待できぬままに末期を迎えてしまう。また、depressionや意識レベルの低下に代表される精神症状もおおそかにできない。薬物療法は効かず、インターフェロンの継続ができなくなってしまう。Non respondersの半数は、これら副作用のため長期投与ができなかった。これらのことを考えると、副作用をいかに乗りきってインターフェロンの投与を継続するかが、効果発現の鍵

をにぎるように思われる。

インターフェロンの腎癌に対する効果の検討は、さらに症例がかさねられるべきものと考えて、CR、PRの数を増すために、他薬剤（例えば抗癌剤）との併用、あるいは他種類のインターフェロン（例えばγ型）との併用も検討してゆきたい。また、外来におけるインターフェロンの維持投与のレジメも確立されるべきであろう。

ま と め

腎細胞癌27症例（1982年9月～1984年8月）に対し

Table 12. Interferon-induced toxicity according to tumor response

	Responders (n=11)	Non-responders (n=11)
GOT/GPT, max	# 6	# 6
GOT >40 IU/L, GPT >30 IU/L	346.6/245.0 (761-65/540-42)	361.5/188.2 (1415-101/700-32)
Leukopenia, nadir	# 5	# 4
<3000/mm ³	1980 (1600-2600)	2150 (1800-2600)
Thrombocytopenia, nadir	# 5	# 0
<10 × 10 ⁴ /mm ³	5.8 × 10 ⁴ (2.0-8.7 × 10 ⁴)	
() : Range		

Table 13. Response and current status in interferon treatment in 22 evaluable cases of renal cell carcinoma

No. of Patients	Response #	Duration of Response (mos.)	Current status (mos.)		
			No evidence of Disease	Alive with Disease **	Dead of Disease
3	PR	1 ~ 7 (1, 3, 7)		6 (+)*, 9 (+)	3
3	MR	1 ~ 6 (1, 3, 6)		8 (+)	1 2/3, 9 2/3
3	Stabilization	3 ~ 10 (3, 8, 10)		3 1/2 (+), 8 (+)	12
2	ME	1 ~ 2 (1, 2)			1 §, 17
11	PD			1 1/2 (+), 2 (+), 3, 4 (+)	1, 1, 2, 2 1/2, 5, 5 1/2, 11

(+)* : indicates patient is still living with IFN treatment

—** : indicates observation in OPD

§ : dead of acute renal failure

: PR: Partial response, MR: Minor response, ME: Mixed effect, PD: Progressive disease

て、組換え型ヒト白血球インターフェロンを投与し、22例について評価できた。評価転移巣は肺 (74.1%)、骨 (29.6%)、以下、肝、脳の順であった。

1. PR 3例, MR 3例, NC 7例, PD 9例, 奏効率13.6%であった。

2. 副作用として発熱, 食欲不振, 全身倦怠が, 臨床検査所見として GOT/GPT の上昇, 末梢白血球, 血小板の減少がおもなものであった。

3. インターフェロンに反応のみられた症例を MR, ME, Stabilization 群に拡大し, 反応群 (Re-

sponders, n = 11) とし, 反応しなかった Non-responders (n = 11) と比べて, その臨床像の特徴を検討した。Responders は,

a) PS が良く, Disease-free の期間が長い傾向にある。

b) 転移巣について, その数や大きさには関係なく, 肺単独か, 肺と肝以外の他の1臓器との組み合わせがよい。

c) 副作用として血小板減少症の出現頻度が高い。

4. 1984年8月31日現在, 4例は外来通院にて, 4

Table 14. Cause of death

Cancer death	10 (76.9%)
Lung metastases.....	8
Brain metastases.....	2
Non-cancer death.....	3 (23.1%)
Acute pyelonephritis, renal failure	
Septicemia, DIC	
Cardiac failure	

*Autopsy was done in 8 patients

例は入院中でインターフェロンを投与し、1例は投与中止し、13例は死亡した。

以上、肺転移巣に比較的限られた進行期腎癌に対して、インターフェロンは、従来の治療法に比べて、かなりの効果が期待できるものと思われた。

なお、本論文の要旨の一部は、第22回日本癌治療学会総会（1984年9月28日、於東京都）におけるパネルディスカッション「インターフェロンの臨床評価」で発表された。

インターフェロンの提供を受けた日本ロシュ株式会社ならびに武田薬品工業株式会社に深謝する。

文 献

- 1) Quesada JR, Swanson DA, Trindale A and Gutterman JU : Renal cell carcinoma :

Antitumor effects of leukocyte interferon.
Cancer Res 43: 940~947, 1983

- 2) DeKernion JB, Sarna G, Figlin R, Lindner A and Smith RB : The treatment of renal cell carcinoma with human leukocyte alpha-interferon. J Urol 130: 1063~1066, 1983
 - 3) Yoshida O, Kawamura J, Okada K, Yamauchi T, Oishi K, Hashimura T and Tobishu K : Effects of recombinant leukocyte A interferon (γ IFN-A, Ro 22-8181) on renal cell carcinoma. In : Proceedings of the International Symposium on Interferons. Ed. by Kishida T, p243~247, 1983, Japan Convention Services, Inc., Osaka
- (1984年10月5日迅速掲載受付)