

進行性腎細胞癌に対するインターフェロン療法の現況と展望

名古屋記念病院泌尿器科 (部長: 藤田民夫)

藤田民夫

愛知県がんセンター内科診療科 (医長: 福島雅典)

福島雅典

INTERFERON THERAPY FOR ADVANCED
RENAL CELL CARCINOMA

Tamio Fujita

From the Department of Urology, Nagoya Memorial Hospital

Masanori Fukushima

From the Department of Medicine, Aichi Cancer Center Hospital

To determine the effect of human lymphoblastoid interferon (HLBI) on metastatic renal cell carcinoma (MRCC), we performed two clinical trials. First, between 1982 and 1984, we performed a phase II study using 3 megaunits (MU) of HLBI daily in 25 eligible patients with MRCC. Six patients (24.0%) showed objective responses, including 2 with complete response (CR) and 4 with partial response (PR). Patients with a prior nephrectomy or with a good performance status were likely to respond to the therapy. Based on the above observation, we performed a prospective randomized trial to compare 2 different doses of HLBI following nephrectomy. Treatment consisted of HLBI, 3 MU intramuscularly 6 days a week in arm A and 1 MU intramuscularly 6 days a week in arm B. Treatments were started within 4 weeks after the nephrectomy and patients were evaluated every week for 1 month, and every month thereafter. Between 1985 and 1991, 16 patients were enrolled in arm A and 15 patients in arm B. Responses were seen in 5 (31.3%) of the 16 arm A patients (4 CRs and 1 PR) and 3 (20.0%) of the 15 arm B patients (1 CR and 2 PRs). Most responses occurred in patients with lung metastasis and favorable PS. There was no statistical difference in efficacy between the two arms. Hematologic toxicity was more frequent in arm A (43.8%) than arm B (13.3%). We conclude that further studies are needed to secure the clinical efficacy of HLBI for MRCC.

(Acta Urol. Jpn. 38: 1293-1298, 1992)

Key words: Renal cell carcinoma, Interferon-alpha

緒 言

進行性腎細胞癌の治療はその治療成績からも生物学的製剤によるものが主流で、中でもインターフェロン療法は最も多く試みられ、かつ一定の効果が認められている治療法である¹⁻³⁾。しかし、これらインターフェロンは生理学的役割の不明なところもあり、正確な抗腫瘍効果のメカニズムも明らかになっていない。

われわれは、1982年より進行性腎細胞癌に対するアルファ型インターフェロンの臨床効果について検討し、その成績を報告するとともに⁴⁾、進行性腎細胞癌に対しアルファ型インターフェロンを投与量別に無作為比

較試験を行いその臨床効果を検討した。腎細胞癌におけるインターフェロン療法の意義について、これらの試験でえられた成績を中心に報告する。

リンパ芽球アルファ型インターフェロン
以下、HLBI) の第二相試験

(1) 対象および方法

1982年より複数の施設間で泌尿器科癌の多施設研究として行われた住友製薬株式会社で製造される HLBI の進行性腎細胞癌に対する第二相試験である⁴⁾。試験の概要は 25 例の進行性腎細胞癌の症例に対し、300 万単位の HLBI を連日筋注投与しその臨床成績

について分析したものである。

効果判定は厚生省小山・斉藤班による癌化学療法
の臨床効果判定基準⁵⁾により、病変が完全に消失し4週
間以上持続したものを完全緩解 (CR), 計測可能病変
の最大径と直角に交わる短径の積の総和が50%以上縮
小し、その効果が4週間以上持続したものを部分緩解
(PR), 55%未満の縮小から25%未満の増大を不変
(NC), 25%以上の増大, 全身状態の悪化, 新病変の
出現したものを進行 (PD) とした。

(2) 結果 (Table 1)

その結果, CR 3例, PR 3例, NC 9例, PD
9例, 効果判定不能1例と奏効率 (CR+PR) は24%
であった。奏効症例は非奏効症例に比べ, より PS
が良く, 患腎が摘除されていることが多く, また肺に
転移巣があることが多かったという結果であった。な

Table 1. The clinical characteristics of patients according to tumor response in phase II study.

	3CRs + 3PRs	18 nonresponders
PS ≤ 2 (ECOG)	5 (83.3%)	7 (38.9%)
nephrectomy performed	6 (100%)	12 (66.7%)
lung involvement	6 (100%)	12 (66.7%)
brain involvement		
before entry	0	2
after entry	1	1
median survival (mon.)	34 (4~79)	6 (1~59)

お25例を長期経過観察したところ, 25例中1例を除き
全例死亡したが, 奏効症例の生存期間 (中間値34カ
月) は非奏効症例の生存期間 (中間値6カ月) に比べ
長い傾向が認められた。これらの症例を長期に観察し
た結果, 治療前の脳転移症例は3例であったが, 死亡
時に新たに2例に脳転移が出現し, 25例中5例と高い
頻度で脳転移が認められた。これはインターフェロン
による治療が効果を挙げ, たとえ長期生存がえられて
も, 脳転移の問題が依然として残ることを示唆した。

投与量別 HLBI の無作為比較試験

(1) 対象および試験方法

対象は, (1)手術で摘除した腎の標本で組織学的に
腎細胞癌であることが確認された評価可能な転移病巣
を有するロブソン分類Ⅳ期の進行性腎癌である, (2)
主要臓器 (骨髄, 心, 肺, 肝など) の機能が充分保持
されている, (3)重篤な合併症がない, (4)ECOG ス
ケールで2以下である, (5)少なくとも4カ月以上生
存可能と判断される, (6)前治療による効果および副
作用の影響が持ち越されていない, (7)18歳以上75
歳未満の症例である, という以上の条件を満たす症例
である。さらに本臨床試験の目的と意義, 予想される
副作用を説明し, 本試験について同意 (informed con
sent) がえられた後に試験を開始した。試験は1985
年より1991年の間に複数の施設間で泌尿器科癌の多施
設研究として行われた⁶⁾。

Table 2. The characteristics of the patients treated with 3 megaunits of lymphoblastoid interferon (HLBI).

No.	Age	Sex	PS	Site of Metastasis	Response	Time to Respond (weeks)	Duration of Response (weeks)
1	66	F	0	lung	PR→CR	48→52	43
2	52	M	0	lung	PR→CR	8→39	215
3	41	M	0	lung	PR→CR	2→13	82
4	59	M	0	lung	PR→CR	10→22	8
5	55	F	1	lung	PR	17	95
6	65	F	0	lung	NC		56
7	72	M	0	bone, pancreas, kidney	NC		4
8	52	M	0	lung, liver	NC		20
9	74	F	2	lung, skin, bone, lymph node	PD		
10	61	M	1	lung	PD		
11	43	M	2	lung, skin bone	PD		
12	66	M	0	lung	PD		
13	48	F	0	lung	PD		
14	64	M	1	lymph node	PD		
15	54	M	0	lung	patient dropout		
16	57	M	0	?	not evaluable		

Table 3. The characteristics of the patients treated with 1 megaunit of HLBI.

No.	Age	Sex	PS	Site of Metastasis	Response	Time to Respond (weeks)	Duration of Response (weeks)
1	70	F	0	lung	PR→CR	6→9	215
2	60	M	0	lung	PR	21	22
3	48	M	0	lung	PR	17	8
4	54	M	2	lung	NC		15
5	66	M	2	lung	NC		40
6	52	M	0	lung	NC		60
7	69	M	4	lung	PD		
8	62	F	0	lung, lymph node	PD		
9	58	M	0	lung	PD		
10	38	M	0	lung	PD		
11	45	M	0	lung	PD		
12	59	F	0	lung	PD		
13	61	M	2	lung bone, skin	PD*		
14	53	M	1	lung bone	PD*		
15	60	F	0	lung	Cerebellar hemorrhage		

*not nephrectomized

試験の方法を以下に述べる。無作為割付法は乱数表による均等割付の封筒法により実施し、HLBI の300万単位常用量群と100万単位の低用量群に割付を行った。常用量群に割り付けられた症例には、週6日連日300万単位の HLBI を筋注で投与し、低用量群には週6日連日、100万単位の HLBI を筋注で投与した。原則として HLBI の投与は術後28日以内に開始した。投与開始後、最初の1カ月は毎週、以後4週毎に患者の状態、検査値、抗腫瘍効果を詳細に観察した。効果判定は投与開始後、6カ月経過した時点でを行い、NC 以上の効果の認められた症例は、引き続き HLBI の維持療法を行うが、PD の症例に対しては他療法への変更を行った。

効果判定は厚生省小山・斎藤班による癌化学療法の臨床効果判定基準により行った。

(2) 結果

300万単位を使用した常用量群は16例で、Table 2 にその一覧を示す。患者が来院を中止した症例と転移巣の評価に問題があって効果の判定ができなかった症例が各1例あり評価可能症例は14例であった。100万単位を使用した低用量群は15例で、Table 3 にその一覧を示す。試験中に小脳出血で死亡し効果判定のできなかった症例が1例、腎摘がなされないまま本試験が開始された症例が2例あり、評価可能症例は12例であった。

PR 以上の奏効率は常用量群では31.3%、低用量群では20%と常用量群の奏効率が高い傾向を認めるものの、両群間に統計的有意差を認めなかった。効果の出

Table 4. The results of the randomized comparative phase II study.

	3 megaunits	1 megaunits
CR	4	1
PR	1	2
NC	3	3
PD	6	8
not evaluable or dropout	2	1
(CR + PR) %	31.3%	20.0%
95% CI	9-54	0-40
Time to Respond		
Median (weeks)	10 (2-48)	17 (6-21)
Duration of Response		
Median (weeks)	82 (8-215)	22 (8-215)

現するまでの期間は常用量群では中間値10週（2～48週）、低用量群の中間値17週（6～21週）であった。効果持続期間は常用量群では中間値82週（8～215週）、低用量群の中間値22週（8～215週）であった（Table 4）。

副作用を Table 5 に示した。WHO 基準²⁾のグレード2以上の毒性の頻度は常用量群では約40%、低用量群では13%と、常用量群に造血機能毒性が多く見られた。また常用量群の2例に鬱型神経症などの精神障害が見られたが、低用量群では見られなかった。精神障害の2例はともに投与中止にて軽快した。

考 察

インターフェロンの腎癌に対する臨床成績の報告は

Table 5. The toxicities according to WHO scale in the randomized comparative phase II study.

	3 megaunits	1 megaunits
Hematologic toxicity		
Leukocytopenia ($\geq$ grade 2)	6 (37.5%)	2 (13.3%)
Thrombocytopenia ($\geq$ grade 2)	1 (6.3%)	0
Hepatotoxicity ($\geq$ grade 1)	4 (25.0%)	4 (26.7%)
Fever ($\geq$ grade 1)	4 (25.0%)	5 (33.3%)
Mental Disturbance	2 (12.5%)	0
Nausea and Vomiting ($\geq$ grade 1)	1 (6.3%)	0

Table 6. The responses of 43 nephrectomized patients in the phase II study and the randomized comparative phase II study.

CR	8 (18.6%)
PR	6 (14.0%)
NC	12 (28.0%)
PD	17 (39.5%)
(CR+PR) %	32.6%
95% CI	19-47%

多く Muss はそれらをレビューし要約している³⁾。それによるとインターフェロンの種類別では、部分的に純化されたキャンテル型のものが最もその有効性が高かったという。その理由として Muss は他のインターフェロンあるいは他のサイトカインの混入をあげている。一方、新たに出現した合成型のインターフェロンは期待に反し、有効性は低かったという。また調査した全症例について見た奏効症例の特徴は、年齢、性別、前治療の内容、転移巣の出現時期、インターフェロンの毒性の有無などについては一定の傾向を認めなかったが、腎摘症例、あるいは肺に転移巣がある症例に奏効率が高い傾向を認めたという。投与量別の奏効率は、連日の投与量に換算して、500万から1,000万単位の時にもっとも高かったという。しかし調査の対象となったインターフェロンが異なるためインターフェロンの投与量と効果の相関をこの調査の結果からだけで判断することはできない。

われわれの HLBI を用いた第二相試験と、無作為比較試験の症例のうち、奏効率が高いことが期待される腎摘症例選び、抗腫瘍効果の評価が可能な43症例を分析したところ、その奏効率 (CR+PR) は33%であった (Table 6)。背景因子を検討すると、奏効率は年齢、性別とは相関を示さず、PS の良好な症例、あるいは肺に転移巣のある症例で奏効率が高い傾向を認めた (Table 7)。以上の結果は Muss の報告³⁾

Table 7. Responses versus risk factors in 43 nephrectomized patients.

	CR + PR	(CR + PR) %
1. age < 50	11 cases	3 cases 27.3
age $\geq$ 50	32 cases	11 cases 34.4
2. male	32 cases	10 cases 31.3
female	11 cases	4 cases 36.4
3. PS < 2	28 cases	13 cases 46.4
PS $\geq$ 2	15 cases	1 case 7.7
4. with lung*	35 cases	14 cases 40.0
without lung*	8 cases	0 0.0
5. lung only*	25 cases	12 cases 48.0
others*	18 cases	2 cases 11.1

*: site of metastases

とはほぼ一致するものであった。すなわち、PS が良く、転移巣が肺にあり、腎摘されている症例ではインターフェロンの効果が期待できるということである。今後はこうした進行性腎癌に対し、治療効果をさらに上げるためには、インターフェロンをどの様な投与量で、どの様な投与計画で投与するのが妥当か、どの様な治療方法と併用するのが最も効果的かなどについて検討する必要がある。投与量については今回の検討で、300万単位の方が100万単位の HLBI に比べ治療効果がより高い傾向にあったが、至適投与量については結論はえられなかった。

今後、至適投与量を決定するためには、精度の高い比較試験を組む必要がある。すでに述べたように、レトロスペクティブには転移性腎癌のインターフェロンに対する反応は、腎摘除症例においてより高いが、インターフェロンの転移巣への作用に対して原発巣が何らかの阻害的要因となるか否かは不明である。そこでこの問題に解答を見いだすためにはプロスペクティブな比較試験が必要である。米国では SWOG (South West Oncology Group) が昨年より、転移性腎癌を対象として、腎摘除術+インターフェロン α とインターフェロン α 単独治療の第三相比較試験を開始

している。2年間に集積症例数は244例が予定されている⁸⁾。

一方, HLBI の効果が期待のできない症例にどのような治療を行っていくかも臨床上大きな課題である。例えばインターフェロンを応用あるいは併用した治療方法のうち, インターフェロン α を化学療法剤(vinblastine など)と併用しても, 実質的な奏効率はインターフェロン α 単剤に比べて必ずしも良い臨床結果がえられているわけではない⁹⁾。Neidhart らは $\alpha 2$ インターフェロンに少量の vinblastine を加えてみても有意な奏効率の相違は見られず, 有意に血液毒性が多く見られ, vinblastine の投与量が10 mg/sqm の症例では10%の頻度で, 敗血症による死亡症例が認められたという⁹⁾。とはいえ, 他の抗癌剤, あるいは IL-2 などの生物学的製剤などとの併用療法で現在検討中の臨床試験が多数あり, こうした併用療法が腎細胞癌におけるもっとも期待される治療法であることには変わりはない。

併用療法を考えると, それぞれの治療法に特有な副作用はその併用療法の適応を狭くする可能性があって, 無視できない。このため副作用がより少なくかつ一定の治療効果の期待できる低用量のインターフェロンの治療は, これに併用する治療法の治療閾値を大きくし, 結果的に併用療法の有用性を高める可能性があり, 今後検討する価値がある。いまだ進行性腎癌における治療法で, 確立された治療法はなく, 現在行われている治療法はほとんどすべてが実験的治療の性格をもつといつてよい。従って, 研究目的を明確にしてよくデザインされた臨床試験を遂行することが不可欠である。

なお現時点においてインターフェロンのアジュバント療法としての効果は不明である。1986年より, われわれはⅠ期, Ⅱ期腎癌の手術例を対象としてインターフェロン300万単位投与群と無治療群の比較試験を行っているが, まだ症例登録中である。まったく同様な研究が, 米国でも1988年より ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), SWOG, NCCTG (North Central Cancer Treatment Group) によって進行中である¹⁰⁾。Ⅰ期, Ⅱ期腎癌に対する術後アジュバントとしてのインターフェロン療法の有効性については, これらの研究の成果を待たねばならない。

以上, 腎癌のいかなる症例がインターフェロンによって便益をえるのかまだ不明であるので, 今後, 精度の高い臨床試験を継続する必要がある。しかしながら腎癌の症例数はかぎられているので, 何らかの結論をえるためには, 多施設共同研究の体制を整備し, よくデザ

インされた臨床試験を遂行する必要がある。

結 語

進行性腎細胞癌に対するリンパ芽球アルファ型インターフェロン (以下, HLBI) の効果を検討し, 以下の結果をえた。

(1) 連日筋注で300万単位の HLBI を投与した25例の第二相試験で, 24%の奏効率をえたが, その内訳はCR 3例, PR 3例であった。奏効症例は全例前治療に腎摘を受けており, PS も非奏効症例に比べ良好であった。

(2) 異なる投与量の HLBI の無作為比較試験を行い, 16例に300万単位を投与し, 15例に100万単位を投与した。300万単位群の奏効率は33.1% (CR 4例, PR 1例), 100万単位群の奏効率は20.0% (CR 1例, PR 2例) と奏効率に統計的有意差を認めなかった。なお抗腫瘍効果が見られた転移部位は全例肺であった。一方, 副作用としての血液毒性の頻度は300万単位群43.8%, 100万単位群13.3%と300万単位群の血液毒性の頻度が高かった。

本研究は TGOG (東海性器尿路腫瘍研究グループ) に所属する多施設の研究者によって行われた。研究に参加された多施設の皆様に深謝します。

なお本論文の要旨は第41回日本泌尿器科学会中部総会(1991年11月)で報告した。

文 献

- 1) Linehan WM, Shipley WU and Longo DL: Cancer of the kidney and ureter. In: Cancer: Principle & Practice of Oncology. Edited by DeVita VT Jr, Hellman S and Rosenberg SA. 3rd. ed., pp. 979-1007, JB Lippincott Company, Philadelphia, 1989
- 2) Muss HB: Renal cell carcinoma. In: Biologic Therapy of Cancer. Edited by DeVita VT Jr, Hellman S and Rosenberg SA. pp. 298-311, JB Lippincott Company, Philadelphia, 1991
- 3) Cruseinberry R and Williams RD: Immunotherapy of renal cell cancer. Semin Surg Oncol 7: 221-229, 1991
- 4) Fujita T, Haruyoshi A, Naide Y, et al.: Antitumor effects of human lymphoblastoid interferon on advanced renal cell carcinoma. J Urol 139: 256-258, 1988
- 5) 小山善之: 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: 166-167, 1979
- 6) Fujita T, Inagaki J, Asano H, et al.: Effects of Low-dose interferon-alpha (HLBI) fol-

- lowing nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma (MRCC). Proc Am Soc Clin Oncol 11: 218, 1992 (abst)
- 7) WHO: WHO handbook for reporting results of cancer treatment. World Health Organization, 1979
- 8) PDQP-001057 9110: Phase III randomized comparison of nephrectomy followed by IFN-A vs IFN-A alone in patients with metastatic renal cell carcinoma. (Summary last modified 08/91).
- 9) Neidhart J, Harris J and Tuttle R: A randomized study of Wellferon (WFN) with or without vinblastine (VLB) in advanced renal cell cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 6: 239, 1987 (abst)
- 10) PDQP-000178 9110: Phase III randomized study of adjuvant IFN-A following total resection of renal cell carcinoma. (Summary last modified 06/88)
- (Received on August 19, 1992)
(Accepted on September 3, 1992)
(迅速掲載)
- 9) Neidhart J, Harris J and Tuttle R: A rand