

治癒切除腎細胞癌症例に対する インターフェロン療法の臨床的検討

大阪市立大学医学部泌尿器科学教室

(主任：前川正信教授)

安本 亮二, 浅川 正純, 前川たかし

和田 誠次, 岸本 武利, 前川 正信

和泉市立病院泌尿器科 (部長：川喜多順二)

川喜多 順 二

大阪鉄道病院泌尿器科 (部長：堀井明範)

堀 井 明 範

大阪通信病院泌尿器科 (部長：早原信行)

早 原 信 行

北市民病院泌尿器科 (部長：森川洋二)

森 川 洋 二

公立忠岡病院泌尿器科 (医長：梅田 優)

梅 田 優

立市伊丹病院泌尿器科 (部長：山本啓介)

山 本 啓 介

生長会府中病院泌尿器科 (副院長：西尾正一)

西 尾 正 一

市立吹田市民病院泌尿器科 (部長：柏原 昇)

柏 原 昇

市立豊中病院泌尿器科 (部長：西島高明)

西 島 高 明

城北市民病院泌尿器科 (医長：杉本俊門)

杉 本 俊 門

十三市民病院泌尿器科 (部長：辻田正昭)

辻 田 正 昭

住吉市民病院泌尿器科 (医長：千住将明)

千 住 将 明

桃山市民病院泌尿器科 (部長：江崎和芳)

江 崎 和 芳

八尾市立病院泌尿器科 (部長：山口哲男)

山 口 哲 男

P L病院泌尿器科 (部長：川村正喜)

川 村 正 喜

寿楽会大野病院泌尿器科 (部長：田中 寛)

田 中 寛

仁真会白鷺病院泌尿器科 (医長：入谷純光)

入 谷 純 光

ベルランド病院泌尿器科 (医長：小早川 等)

小早川 等

CLINICAL STUDY OF PROPHYLACTIC THERAPY OF INTERFERON ON POSTOPERATIVE RENAL CELL CARCINOMA

Ryoji Yasumoto, Masazumi Asakawa,

Takashi Maekawa, Seiji Wada,

Taketoshi Kishimoto and

Masanobu Maekawa

From the Department of Urology,

Osaka City University Medical School

Junji Kawakita

From the Department of Urology,

Izumi Municipal Hospital

Akinori Horii

From the Department of Urology,

Osaka Hospital of JR

Nobuyuki Hayahara

From the Department of Urology,

Osaka Teishin Hospital

Yoji Morikawa

From the Department of Urology,

Kita Municipal Hospital

Masaru Umeda

From the Department of Urology,

Tadaoka Municipal Hospital

Keisuke Yamamoto

From the Department of Urology,

Itami Municipal Hospital

Shoichi Nishino

*From the Department of Urology,
Seichokai Fuchu Hospital*

Noboru Kashihara

*From the Department of Urology,
Suita Municipal Hospital*

Takaaki Nishijima

*From the Department of Urology,
Toyonaka Municipal Hospital*

Toshikado Sugimoto

*From the Department of Urology,
Shirokita Municipal Hospital*

Masaaki Tsujita

*From the Department of Urology,
Juso Municipal Hospital*

Masaaki Senju

*From the Department of Urology,
Sumiyoshi Municipal Hospital*

Kazuyoshi Ezaki

*From the Department of Urology,
Momoyama Municipal Hospital*

Tetsuo Yamaguchi

*From the Department of Urology,
Yao Municipal Hospital*

Masaki Kawamura

From the Department of Urology, PL Hospital

Hiroshi Tanaka

*From the Department of Urology,
Jurakukai Ohno Hospital*

Yoshiteru Iritani

*From the Department of Urology,
Jinshinkai Shirasagi Hospital*

Hitoshi Kobayakawa

From the Department of Urology, Belland Hospital

A clinical trial using interferon α 2b (IFN α -2b) for prophylactic therapy was done on 44 patients who had received nephrectomy for renal cell carcinoma. Principally, the daily intramuscular injection of 3 of 6 million units of IFN α -2b was done for 4 consecutive weeks after 2 weeks postoperatively and thereafter followed by injection once every 2 weeks. The clinical evaluation was done for the recurrence rate, the survival rate, the IFN α and IFN γ producing ability, the activity of 2',5' oligoadenylate synthetase (2-5AS) and the side effect.

Out of 44 cases entered, 42 were completely evaluable and recurrence was observed in 5 (11.9%) of the 42 cases. The recurrence rate was 5.5% and 16.4%, at the first and second year, respectively. Three (7.1%) of the 42 patients died. The survival rate was 97.6% at the first year, 89.7% at the second year for the followup study. The IFN α producing capacity was low in all of the 4 evaluable cases. The IFN γ producing capacity was high in 3 cases and normal in 1 case. 2-5AS, the enzyme produced by IFN, was activated by IFN α -2b administration in all of the 4 evaluable cases. Side effects were observed in 24 (54.5%) of the 44 cases. The main side effect was fever. Leucopenia, general fatigue, appetite loss, temporary elevation of liver transaminase were also observed. However, there were only 5 cases (11.4%) in which administration of IFN α -2b had to be discontinued.

(Acta Urol. Jpn. 38: 267-275, 1992)

Key words: IFN α -2b, Prophylactic therapy, Renal cell carcinoma

緒 言

進行腎細胞癌に対して、近年インターフェロン（以下 IFN と略す）療法の抗腫瘍効果が認められ治療成績も多数報告されるようになってきた¹⁻⁵⁾。しかしながら一方では、治癒切除症例にもかかわらず再発率が高く、腎細胞癌の5年生存率・10年生存率は低いなど予後不良であることも周知のごとくである。また、IFN の再発予防効果については期待されるところであるが、現在まで一定の見解がえられていない。

今回われわれは腎細胞癌の治癒的切除施行例に対して遺伝子組換え型インターフェロン α -2b（以下 rIFN α -2b と略す）投与に関する臨床的検討を行ったので報告する。

対象および方法

対象は大阪市立大学泌尿器科およびその関連施設にて画像診断により腎細胞癌と診断され、治癒的切除術が施行され、その後病理組織学的に腎細胞癌と確診された44例である。

Table 1. 背景因子

背景因子	症例数
Sex	M 34
	F 10
Age	< 40 2
	40 ~ 49 3
	50 ~ 59 14
	60 ~ 69 15
	70 $\leq$ 10
P. S.	0 38
	1 5
	2 1
Stage	I 29
	II 15
pT	1 4
	2a 14
	2b 23
	3 3
pv	0 21
	1 10
	X 13

性別は男子34例, 女子10例, 年齢は31歳から79歳で平均59.8歳であった。rIFN α -2b 投与開始前の performance status (以下 PS と略す) は0が38例, 1が5例, 2が1例であった。対象症例の stage 分類, (Robson) はIが29例, IIが15例であった。pT 別では, pT₁ 4例, pT_{2a} 14例, pT_{2b} 23例, pT₃ 3例であった (Table 1)。IFN は rIFN α -2b を用い, 腎摘除術施行後10日ないし14日後から300万または600万国単位連日4週間筋注 (初期治療) し, その後は外来通院にて300万または600万国単位を2週間に1回の筋注 (維持治療) で, 原則として最低1年間以上2年間を限度として rIFN α -2b を投与することとした。

1990年12月末現在で44例の観察期間は, 1カ月から33カ月で平均19.3カ月であった。

検討項目は, 再発までの期間 (非再発率), 生存期間 (生存率), 副作用および臨床検査値であり, 再発率, 生存率は Kaplan-Meier 法により算出し, その有意差の検定は generalized Wilcoxon test によった。末梢血中リンパ球サブセットはモノクローナル抗体 (OKT シリーズ, Ortho 社) を用い, 細胞自動解析装置 (スペクトラムⅢ) にて解析した。採血は, IFN 治療開始前と維持治療中で IFN 投与直前に行った。

IFN 産生能は, α 型, γ 型ともに全血法^{6,7)}にて測定した。採血は, 初期治療終了直後に行った。2',5'-オリゴアデニル酸合成酵素 (2-5AS) 活性は, 2-5AS 栄研キット (RIA 法) にて測定した。採血は, リンパ球サブセットのときと同様に行った。IFN 中和抗体の測定は, CPE 阻止法にて行った。

結 果

1. 患者背景因子

対象症例44例のうち, rIFN α -2b 投与が2週間未満の症例を不適格例とし, 評価対象より除外した。また, 適格例42例のうち, 投与期間が1年未満で投与中止している6症例については不完全例とし, その時点までの評価を行った。なお, 副作用および臨床検査値異常については, 全登録例で検討した (Table 2)。

2. 投与中止理由

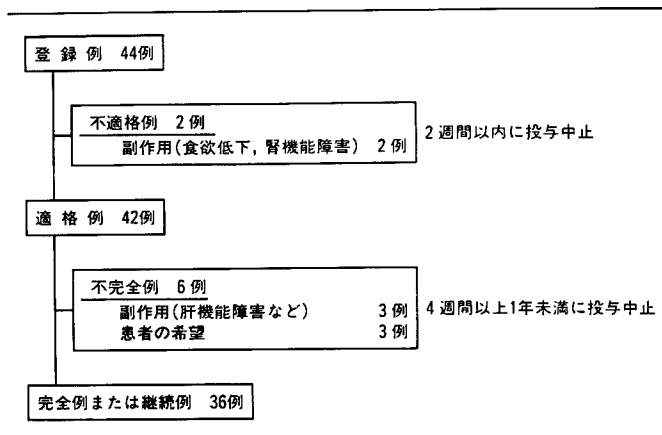
投与中止に至った症例は8例あり, その内訳は, 副作用によるものが5例, 本人受診せずおよび本人の希望によるものが3例であった (Table 2)。

3. 臨床検査値

(1) リンパ球サブセット

リンパ球サブセットは, OKT3, 4, 8 について検討

Table 2. 登録症例の内訳



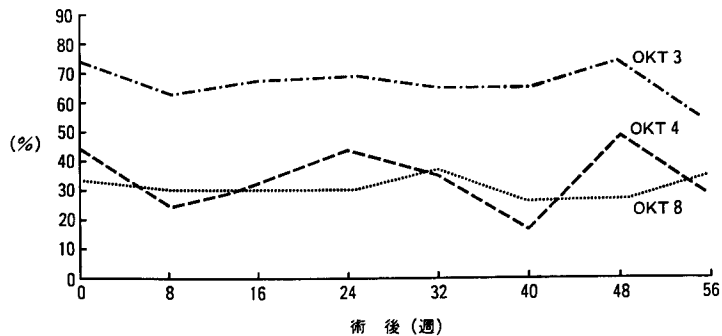


Fig. 1. リンパ球サブセットの推移 (平均値)

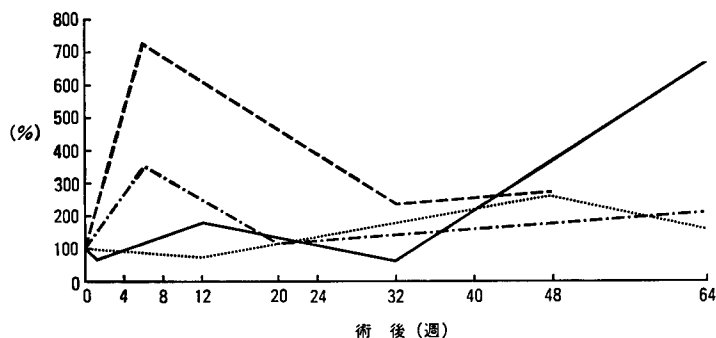


Fig. 2. 2-5AS 活性比

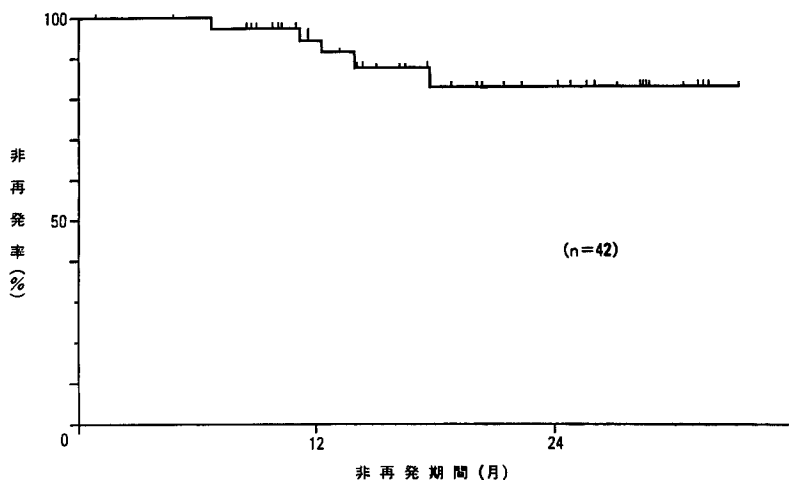


Fig. 3. 非再発率

したが、大きな変化はみられなかった (Fig. 1).

(2) IFN 産生能

IFN α および IFN γ 産生能は IFN 初期治療終了直後の 4 症例について検討した。

前者はそれぞれ 1,545 IU/ml, 500 IU/ml, 508 IU/ml, 699 IU/ml ですべて低値 (基準値 3,000~8000⁹⁾) であった。後者はそれぞれ 2,227 IU/ml, 534 IU/ml,

723 IU/ml, 23 IU/ml であり 4 例中 3 例が高値 (基準値 50~500⁹⁾) であった。

(3) 2',5'-オリゴアデニル酸合成酵素 (2-5AS) 活性

IFN の効果の指標の一つとされている 2-5AS 活性については維持治療中の 4 症例について検討した。4 例すべてにおいて IFN の投与により 2-5AS 活性の上昇がみられた (Fig. 2)。

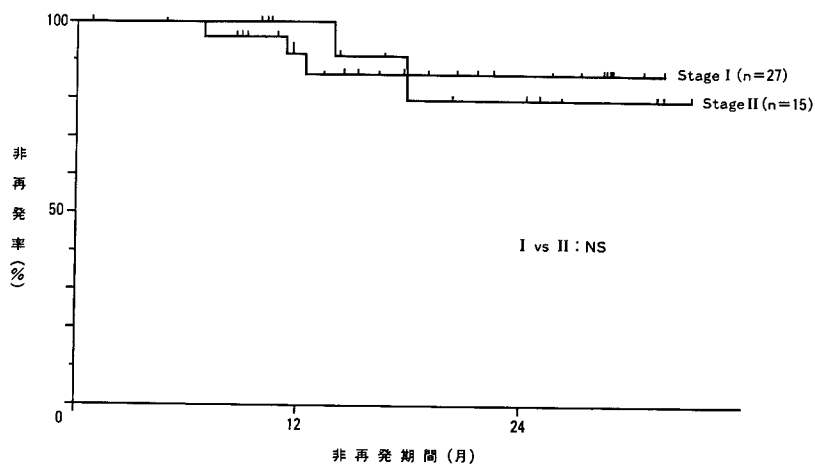


Fig. 4. Stage 別非再発率

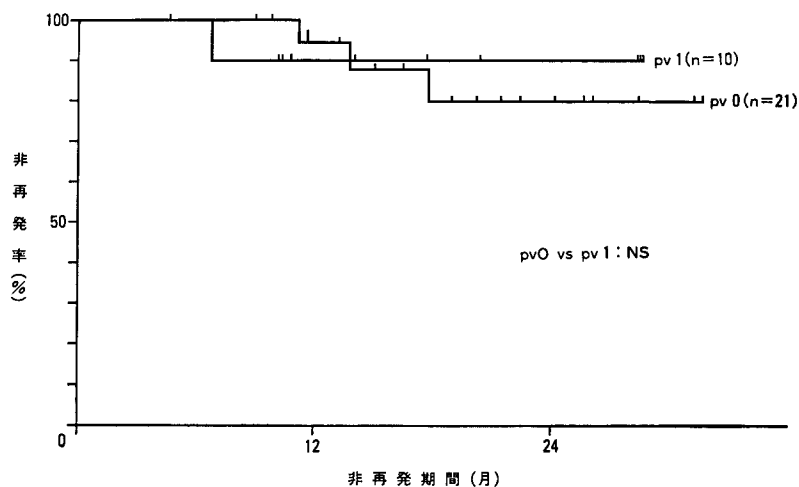


Fig. 5. pv 別非再発率

(4) 中和抗体

対象症例のうち22例に対して抗 rIFN α -2b 抗体を測定したが、いずれも測定限界値 (144INU/l) 未満であった。

4. 再発率

全症例のうち適格例42例の再発曲線を Fig. 3 に示す。

42例中、再発は5例 (11.9%) であり、累積再発率は、1年5.5%、2年16.4%であった。再発までの期間は、7.1カ月より18.0カ月で平均12.6カ月であった。stage 別では、stage I 27例中再発は3例 (11.1%) であり、累積再発率は1年8.4%、2年13.5%であった。stage II 15例中再発は2例 (13.3%) であり、累積再発率は1年0%、2年20.5%であり、stage I

と stage II の間にあきらかな差は認められなかった (Fig. 4)。pv (静脈浸潤) 別では、pv0 21例中再発をみたものは3例 (14.3%) であり、累積再発率は1年5.6%、2年20.3%、pv1 10例中再発は1例 (10.0%) であり、累積再発率は1年、2年とも10.0%であった (Fig. 5)。pv0 と pv1 間には、累積再発率に有意の差は認められなかった。

5. 再発後の治療および予後について

適格例42例中再発した5症例の後続治療としては、rIFN α -2b の増量によるものが1例、rIFN α -2b と IFN γ との併用によるものが3例、他の IFN に変更したものが1例であり、統一したプロトコールによって治療されていない。

再発部位としては、肺4例、肺1例であり、うち2

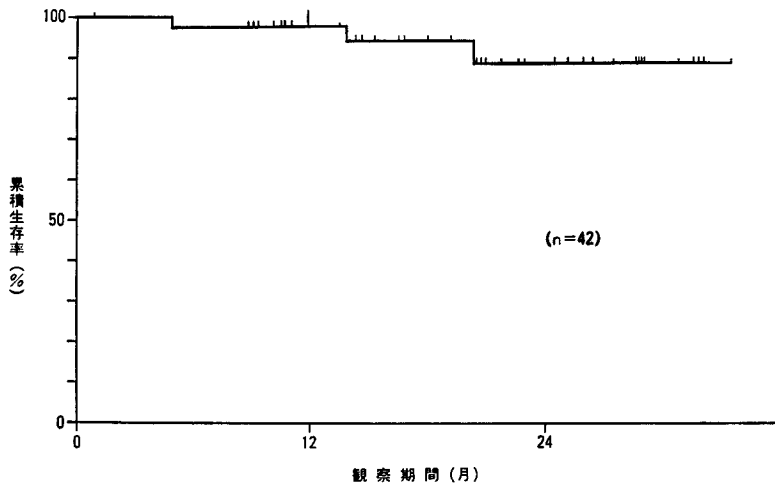


Fig. 6. 生存率

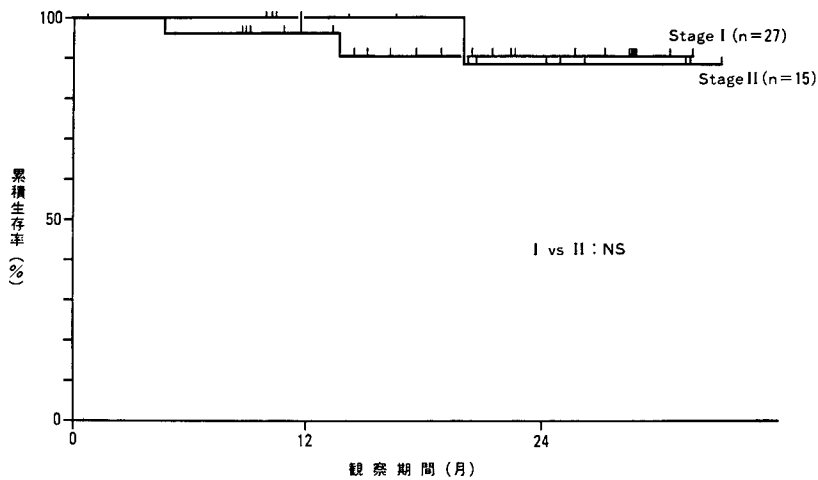


Fig. 7. Stage 別生存率

例が死亡している。

6. 生存率

適格例42例および stage 別の生存曲線を Fig. 9, 10に示す。全症例42例中1990年12月末までに死亡したものは3例(7.1%)であり、累積生存率は1年97.6%, 2年89.7%であった(Fig. 6)。

stage 別では, stage I 27例中死亡は2例(7.4%)であり、累積生存率は1年96.3%, 2年90.9%で, stage II 15例中死亡は1例(6.7%)であり、累積生存率は1年, 2年とも88.9%であった(Fig. 7)。stage I と stage II の間に有意の差はみられなかった。

7. 副作用

rIFN α -2b を投与した44例(全登録例)中24例(54.5%)に何らかの副作用が認められた。最も多か

ったものは発熱22例(50.0%)で、ついで白血球数減少9例(20.5%), 肝機能障害5例(11.4%)の順であった(Table 3)。大部分の症例では発熱は初期治療としての4週間連日投与時においては、数回の投与で慣れ(tachyphylaxis)とともに37°C前後の微熱しかでなくなったが、維持治療としての2週間に1度の投与時にはふたたび38°Cを越える高熱を出す症例もみられた。

白血球数減少がみられた9例は、いずれも連日投与の初期治療時におけるもので、維持治療時に白血球数減少を示した症例はみられなかった。しかも、IFN投与を中止したり、白血球数減少に対する治療を要した症例もなかった。

今回経験した副作用はいずれも従来から IFN の

Table 3. 副作用

発熱	22 (50.0%)
白血球数減少	9 (20.5%)
肝機能障害	5 (11.4%)
全身倦怠感	4 (9.1%)
食欲低下	2 (4.5%)
腎機能障害	2 (4.5%)
発現症例数	24 (54.5%)

副作用として報告されている一般的なものであり、大部分の症例において投与継続が可能であった。副作用による投与中止例は5例(11.4%)で、その内訳は肝機能障害による3例、全身倦怠感・食欲低下による1例、腎機能障害による1例であった。最後の1例は元来慢性糸球体腎炎のため血清クレアチニンが2.0前後であった症例で腎摘除術後より徐々に血清クレアチニンが上昇しており、腎機能低下がIFN投与に直接関係があるか否かは不明である。この症例は現在慢性腎不全のため血液透析を受けている。

考 察

進行腎細胞癌に対するIFN療法の有用性はほぼ認められているが¹⁻⁵⁾、IFN療法が再発予防に対して有用であるか否かに関しては現在のところまだ結論に至っていないようである。根治的に腎摘除術が施行された腎癌症例に対してIFN α を再発予防目的で投与した結果、投与群30例中5例(17%)、非投与群30例中2例(7%)に再発がみられたが両群間に有意差はみられなかったとする報告もあるが⁶⁾、今回われわれも再発予防の観点から治療的腎摘除術が施行された腎癌症例に対するIFN療法の再発予防効果等に関するprospective studyを行った。

studyのdesignとしては、症例数が少ない点、さらにはIFNの腎癌に対する有用性がマスコミ等により世間一般に広く知れわたっていることから、randomized studyは倫理上少し困難である点などを考慮してopen studyの形式を選択した。

また、今回のIFNの投与法は、基礎的根拠には乏しいが、術後早期のmicrometastasisへの対応と患者の外来通院の容易さという臨床的判断から術後10日ないし14日後からの、4週間連続投与(初期治療)とその後の2週間に1回の間歇投与(維持治療)とした。

今回のわれわれの中間検討成績では、stage I, sta-

ge IIの再発率は、それぞれの27例中3例(11.1%)、15例中2例(13.3%)であり、従来より報告されている再発率^{9,10)}とはほとんど差がなく、IFNの再発予防効果に対する明確な結論づけはできなかった。症例のQOLにとって相対生存率の検討も有用な評価と考えられ、長期間経過観察した後、再検討を加えて報告する予定である。

進行腎細胞癌症例に対するIFN療法において、リンパ球数、リンパ球サブセット、NK活性等の免疫学的パラメーターの推移と臨床効果との関連が報告されているが^{11,12)}、担癌生体にbiological response modifier (BRMと略す)の1つであるIFNを投与するため各種パラメーターの推移と臨床効果が一致しないことが多い。われわれも根治的腎摘除術施行症例にIFNを投与し、リンパ球数、リンパ球サブセットの推移を検討したが、大きな変化はみられず、またそれらの変化と再発の関係も不明であった。

また、IFN産生能が個体のimmunostatusを評価するparameterの1つとして検討されており¹³⁻¹⁷⁾、担癌個体においては α 型IFNの産生能が健常個体に比べて有意に低下していたとする報告もある¹⁸⁾。さらには健常人と慢性呼吸器疾患患者について α 型IFN産生能を経時的に検討した結果、産生能低下群から癌が多く発生したという報告^{19,20)}や、 α 型IFN産生能が前立腺癌患者の予後因子になりうるとする報告²¹⁾もあり、IFN産生能の低下と発癌の関連性も示唆されている¹⁸⁾。われわれも喜多らの開発した全血を用いた α 型および γ 型IFN産生能測定法^{6,7)}により、IFN初期治療終了後の4症例に対して内因性の α 型および γ 型IFN産生能を検討した。この結果、前者は4症例すべてにおいてその産生能が低下し、後者は4症例中3症例においてその産生能が上昇していた。 α 型および γ 型IFN産生能に影響をおよぼす因子としては、肝機能障害、腎機能障害、糖尿病、慢性呼吸器疾患、1カ月以内の手術の既往^{7,22)}などが考えられるが、今回の4症例は術後40～50日経過しており、また、その他の因子も除外できる。従ってこれらの症例のIFN産生能に影響をおよぼした因子として、rIFN α -2bの連日投与が最も大きいと思われる。rIFN α -2bを補充することによって内因性のIFN α の産生能が低下した可能性を無視することはできないように思われる。rIFN α -2bの維持治療において内因性IFN α の産生能が抑制されるならば、IFN α 産生能の低下が発癌の1つの危険因子であるという報告¹⁹⁾から考えると、rIFN α -2bの予防投与は個体にとって好ましくないかもしれない。今回のstudyではIFN産生

能の検討が経時的に行われていないことや検討症例が少なすぎるため、その推移と再発との関連を明らかにできなかった。また今回の IFN γ 産生能の結果と IFN α の投与との関係についても不明であるが、今後、rIFN α -2b の再発予防的間歇投与を継続するにあたり、IFN α 産生能とともに IFN γ 産生能も検討し、rIFN α -2b 補充と内因性 IFN 産生能の関連および IFN 産生能と再発との関連について検討を重ねる予定である。

つぎに rIFN α -2b と 2-5AS の推移については、Fig. 2 に示すごとく、測定しえた 4 症例すべてにおいて IFN 投与により 2-5AS 活性の上昇がみられた。2-5AS は IFN により産生が誘導されるため、個体において 2-5AS 活性は IFN の効果の指標の 1 つとされ、臨床的にも慢性肝炎患者に IFN 治療を行うときの治療効果のモニタリングとして有用といわれている^{23,24)}。腎癌症例においては、IFN の抗腫瘍効果および再発予防効果いずれにおいてもその治療効果と 2-5AS 活性に関する報告はみられないが、われわれの成績では IFN 投与によって 2-5AS 活性の上昇がみられた。これら 4 症例には現在再発は認められないが症例数が少ないため再発予防効果との関係は不明といわざるをえない。しかし、少なくとも投与した IFN によって 2-5AS の誘導が確かめられた。

最後に中和抗体については、文献的にはその出現率は天然型 IFN α より recombinant IFN α の方が高いといわれている。しかし、今回われわれが使用した rIFN α -2b の中和抗体出現率は 2.4% (13/537)²⁵⁾ と報告されており、われわれも 22 症例に対して 3 カ月毎に中和抗体を測定したがその出現はまったく認められず、長期間投与しても中和抗体の出現に関しては問題ないものと考えられた。

また副作用の出現率は 54.5% (24/44) で、副作用が原因で投与を中止した症例は 5 例しかなく、副作用の点からも長期投与が可能と考えられた。

治療手術後 5 年以降でも再発率が高く 60% 以上は術後 10 年以内に再発するという報告⁸⁾ から考えても、今回の中間検討における観察期間は 1~2 年と短く IFN の再発予防効果については結論を出すことはできないが、有効な再発予防法が確立されていない現状においては今後も IFN 療法の有用性について検討を重ねて行くことが必要であるように思われる。今後も IFN 産生能、2-5AS 活性等の検討も含めて、この study を継続していく予定である。

結 語

腎細胞癌の治療的切除術施行例 44 例を対象に rIFN α -2b 投与に関する臨床的検討を行った。

1) 44 例の stage 分類 (Robson) は I が 29 例、II が 15 例であった。

2) 適格例 42 例中、再発が認められた症例は 5 例 (11.9%) であり、うち 2 例が死亡している。また、再発から死亡までの期間は 2 カ月と 6 カ月であった。

3) 適格例の 42 例中、死亡例は 3 例であり、累積生存率は 1 年生存率 97.6%、2 年生存率 89.7% であった。

4) IFN 初期治療終了後の IFN α および IFN γ 産生能は前者においてすべて低下 (4/4) し、後者においては 3 例が上昇 (3/4)、1 例が正常値を示した。

5) 2-5AS 活性は評価できた 4 症例において、いずれも rIFN α -2b 投与により上昇が認められた。

6) 副作用を認めたものは 24 例 (54.5%) であり、発熱が 22 例 (50%) と最も多く、その他に白血球数減少、肝機能障害などを認めたが、多くは投与継続が可能で副作用による中止例は 5 例 (11.4%) であった。

7) 抗 rIFN α -2b 抗体について 22 例で継続的に測定したが、いずれも測定限界値未満であった。

本研究を行うにあたり、シエリング・ブラウ株式会社に御協力をえましたことをここに感謝いたします

文 献

- 1) 丸山 健, 中村 薫, 実川正道, ほか: 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
- 2) 里見佳昭, 仙賀 裕, 福田百邦, ほか: インターフェロン療法 第 4 報. 日泌尿会誌 75: 909-916, 1984
- 3) 新島端夫: 組換え型ヒト白血球インターフェロン A (rIFN- α) の泌尿生殖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
- 4) 新島端夫, 梅田 隆, 熊本悦明, ほか: 腎癌に対するインターフェロン α -2b (Sch30500) の抗腫瘍効果. Biotherapy 2: 908-913, 1988
- 5) 浅川正純, 前川たかし, 梅田 優, ほか: 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. 泌尿紀要 35: 1451-1455, 1989
- 6) 喜多正和, 池上伯郎, 小山駿作, ほか: 健康人ならびに癌患者における α 型インターフェロン産生能. 神戸常盤短期大学紀要 7: 83-89, 1985
- 7) 喜多正和, 山地正博, 増上稲穂, ほか: 肝疾患, 糖尿病, 慢性腎不全患者の α 型および γ 型インターフェロン産生能. 京バス研報 1: 15-21, 1987
- 8) 里見佳昭: 腎癌の治療の現況と今後の課題. 日泌尿会誌 81: 1-13, 1990

- 9) 里見佳昭, 仙賀 裕, 福田百邦, ほか: 腎癌患者の10年生存率および10年以上生存例の検討. 日泌尿会誌 **75**: 118-125, 1984
- 10) 大西哲郎, 町田豊平, 増田富士男, ほか: 腎細胞癌の腫瘍径が有する臨床的意義に関する検討. 日泌尿会誌 **81**: 569-576, 1990
- 11) 丸茂 健, 早川正道, 村井 勝, ほか: 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
- 12) 鈴木正泰, 町田豊平, 大西哲郎: インターフェロン投与による腎細胞癌患者の細胞性免疫能の変化. *BIO THERAPY* **2**: 200-203, 1988
- 13) 皆川知紀: SLE 患者血中に検出されるインターフェロン. 免疫薬理 **1**: 33-43, 1983
- 14) Vervliet G, Carton H, Meulepas E, et al.: Interferon production by peripheral blood leucocytes of MS patients after stimulation in vitro with various lectins and viruses. *Antiviral Res (Abs.)* **1**: 95, 1984
- 15) Funa K, Anneren G, Alm GV, et al.: Abnormal interferon production and NK cell responses to interferon in children with Down's syndrome. *Clin Exp Immunol* **56**: 493, 1984
- 16) Abb J: Interferon production in vitro by leukocytes from AIDS or lymphadenopathy patient with and without circulating interferon. *Antiviral Res (Abs.)* **1**: 99, 1984
- 17) Huygen K, Mascart-Lemone F, Cran S, et al.: Analysis of the interferon system in african patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Eur J Clin Microbiol* **4**: 304-309, 1985
- 18) 喜多正和, 山地正博, 壇上稲穂, ほか: 健常者と癌患者の α 型インターフェロン産生能. 京バス研報 **1**: 7-13, 1987
- 19) 喜多正和, 山地正博, 岸田綱太郎: インターフェロン産生能と発癌. 第46回日本癌学会総会記事 **50**, 1987
- 20) 岸田綱太郎: インターフェロンの歴史と概念. 臨床成人病 **18**: 3-7, 1988
- 21) 中川修一, 中尾昌宏, 大西克実, ほか: 前立腺癌患者の α 型インターフェロン産生能に関する研究. 日泌尿会誌 **81**: 262-267, 1990
- 22) Kishida T, Kita M, Kaneto E, et al.: Interferon-producing capacity in patients with liver diseases, Diabetes, malignant diseases and chronic respiratory disease. *J Interferon Res* **6** (Suppl. 1): 35, 1986
- 23) Fujisawa K, Yamazaki K, Kawase H, et al.: Interferon therapy for chronic viral hepatitis and the Use of peripheral lymphocytic 2'5'-oligo-adenylate synthetase. *Proc Intl Symp. Viral Hepatitis and Liver Disease*: 834, 1987
- 24) Nishiguchi S, Kuroki T, Otani S, et al.: Relationship of the effects of interferon on chronic hepatitis B and the interferon of 2', 5'-oligo-adenylate synthetase. *Hematol* **10**: 29, 1989
- 25) Spiegel RJ, Spicehandler JR, Jacobs S, et al.: Low incidence of serum neutralizing factors in patients receiving recombinant alfa-2b interferon (Intron A). *Am J Med* **80**: 223, 1986

(Received on March 22, 1991)

(Accepted on November 1, 1991)

(迅速掲載)