

# 腎細胞癌に対する天然型ヒト腫瘍壊死因子 (MHR-24) と天然型インターフェロン-α (MOR-22) の併用療法

—多施設共同による初期第Ⅱ相試験—

MHR-24 腫瘍研究会泌尿器癌分科会 (主任: 新島端夫)

新島 端夫<sup>1)</sup>\*, 赤座 英之<sup>2)</sup>\*\*, 小柳 知彦<sup>3)</sup>, 富樫 正樹<sup>3)</sup>\*\*\*  
 熊本 悦明<sup>4)</sup>, 舟生 富寿<sup>5)</sup>+, 鈴木 唯司<sup>5)</sup>, 折笠 精一<sup>6)</sup>  
 吉川 和行<sup>6)</sup>\*\*\*, 小磯 謙吉<sup>2)</sup>\*\*\*, 阿曾 佳郎<sup>7)</sup>, 本間 之夫<sup>7)</sup>\*\*\*  
 岩動孝一郎<sup>8)</sup>, 弓削 順二<sup>9)</sup>, 松村 敏之<sup>10)</sup>++, 石田 仁男<sup>10)</sup>  
 西村 洋司<sup>11)</sup>, 中内 浩二<sup>12)</sup>, 仁藤 博<sup>13)</sup>, 藤田 公生<sup>14)</sup>  
 河村 毅<sup>15)</sup>, 小島 弘敬<sup>16)</sup>, 石井 泰憲<sup>17)</sup>, 友石 純三<sup>18)</sup>  
 三方 律治<sup>19)</sup>, 福谷 恵子<sup>20)</sup>, 大島 博幸<sup>21)</sup>, 垣添 忠生<sup>22)</sup>  
 梅田 隆<sup>23)</sup>\*\*\*, 村橋 勲<sup>24)</sup>+++, 北村 唯一<sup>24)</sup>, 東間 紘<sup>25)</sup>  
 小川 秋實<sup>26)</sup>, 河邊 香月<sup>27)</sup>, 鈴木 和雄<sup>28)</sup>, 吉田 修<sup>29)</sup>  
 寛 善行<sup>29)</sup>\*\*\*, 金丸 洋史<sup>30)</sup>, 古武 敏彦<sup>31)</sup>\*\*\*, 宮川 征男<sup>32)</sup>  
 大森 弘之<sup>33)</sup>, 松村 陽右<sup>33)</sup>\*\*\*, +++++, 難波 克一<sup>34)</sup>, 城仙泰一郎<sup>35)</sup>  
 朝日 俊彦<sup>36)</sup>, 池 紀征<sup>37)</sup>, 碓井 亞<sup>38)</sup>, 中津 博<sup>39)</sup>+++++  
 酒徳治三郎<sup>40)</sup>+++++, 香川 征<sup>41)</sup>, 藤田 幸利<sup>42)</sup>, 熊澤 淨一<sup>43)</sup>  
 内藤 誠二<sup>43)</sup>\*\*\*, 齋藤 泰<sup>44)</sup>, 池上 奎一<sup>45)</sup>, 上田 昭一<sup>45)</sup>  
 大井 好忠<sup>46)</sup>, 川島 尚志<sup>47)</sup>

1) 東京船員保険病院泌尿器科 2) 筑波大学医学部泌尿器科学教室 3) 北海道大学医学部泌尿器科学教室 4) 札幌医科大学泌尿器科学教室 5) 弘前大学医学部泌尿器科学教室 6) 東北大学医学部泌尿器科学教室 7) 東京大学医学部泌尿器科学教室 8) 東京通信病院泌尿器科 9) 東京都職員共済組合青山病院泌尿器科 10) 関東労災病院泌尿器科 11) 三井記念病院泌尿器科 12) 東京都老人医療センター泌尿器科 13) 武蔵野赤十字病院泌尿器科 14) 国立病院医療センター泌尿器科 15) 同愛記念病院泌尿器科 16) 日本赤十字社医療センター泌尿器科 17) 社会保険埼玉中央病院泌尿器科 18) 青梅市立総合病院泌尿器科 19) 東京都立墨東病院泌尿器科 20) あそか病院泌尿器科 21) 東京医科歯科大学泌尿器科学教室 22) 国立がんセンター泌尿器科 23) 帝京大学医学部泌尿器科学教室 24) 東京大学分院泌尿器科 25) 東京女子医科大学泌尿器科学教室 26) 信州大学医学部泌尿器科学教室 27) 浜松医科大学泌尿器科学教室 28) 焼津市立総合病院泌尿器科 29) 京都大学医学部泌尿器科学教室 30) 公立豊岡病院泌尿器科 31) 大阪府立成人病センター泌尿器科 32) 鳥取大学医学部泌尿器科学教室 33) 岡山大学医学部泌尿器科学教室 34) 岡山市立市民病院泌尿器科 35) 社会保険広島市民病院泌尿器科 36) 香川県立中央病院泌尿器科 37) 高知県立中央病院泌尿器科 38) 広島大学医学部泌尿器科学教室 39) 双三中央病院泌尿器科 40) 山口大学医学部泌尿器科学教室 41) 徳島大学医学部泌尿器科学教室 42) 高知医科大学泌尿器科学教室 43) 九州大学医学部泌尿器科学教室 44) 長崎大学医学部泌尿器科学教室 45) 熊本大学医学部泌尿器科学教室 46) 鹿児島大学医学部泌尿器科学教室 47) 今給黎病院泌尿器科

\* 治験総括医師, 判定委員 \*\*判定委員, 論文執筆者 \*\*\*判定委員

+ 現在, (財団法人) 鷹揚郷腎研究所 弘前病院 理事長

++ 現在, 退職

+++ 現在, 東京警察病院泌尿器科

++++ 現在, 神戸市立西市民病院泌尿器科

+++++ 現在, あかね会土谷総合病院泌尿器科

+++++ 現在, 厚生セントヒル病院泌尿器科

COMBINATION THERAPY WITH NATURAL TYPE HUMAN  
TUMOR NECROSIS FACTOR (MHR-24) AND HUMAN  
LYMPHOBLASTOID INTERFERON- $\alpha$  (MOR-22) AGAINST  
RENAL CELL CARCINOMA

—A MULTICLINIC COOPERATIVE, EARLY PHASE II STUDY—

Tadao Nijima, Hideyuki Akaza, Tomohiko Koyanagi,  
Masaki Togashi, Yoshiaki Kumamoto, Tomihisa Funyu,  
Tadashi Suzuki, Seiichi Orikasa, Kazuyuki Yoshikawa,  
Kenkichi Koiso, Yoshiro Aso, Yukio Honma,  
Kouichiro Isurugi, Junji Yuge, Toshiyuki Matsumura,  
Yoshio Ishida, Youji Nishimura, Kouji Nakauchi,  
Hiroshi Nitou, Kimio Fujita, Takeshi Kawamura,  
Hiroyuki Kojima, Yasunori Ishii, Jyunzo Tomoishi,  
Noriharu Mikata, Keiko Fukutani, Hiroyuki Oshima,  
Tadao Kakizoe, Takashi Umeda, Isao Murahashi,  
Tadaichi Kitamura, Hiroshi Tohma, Akimi Ogawa,  
Kazuki Kawabe, Kazuo Suzuki, Osamu Yoshida,  
Yoshiyuki Kakehi, Hiroshi Kanamaru, Toshihiko Kotake,  
Yukio Miyagawa, Hiroyuki Ohmori, Yosuke Matsumura,  
Katsuichi Nanba, Taiichiro Jyosen, Toshihiko Asahi,  
Noriyuki Ike, Tsuguru Usui, Hiroshi Nakatsu,  
Jisaburo Sakatoku, Susumu Kagawa, Yukitoshi Fujita,  
Jouichi Kumazawa, Seiji Naitou, Yasushi Saito,  
Keiichi Ikegami, Shoichi Ueda, Yoshitada Ohi  
and Takashi Kawabata

*Subcommittee on Urogenital Malignancy, Committee on MHR-24 against Tumors*  
(Representative: Tadao Nijima)

The combination therapy with natural type human tumor necrosis factor (n-TNF; MHR-24) and human lymphoblastoid interferon- $\alpha$  (n-IFN- $\alpha$ ; MOR-22) was investigated for antitumor effect against renal cell carcinoma in a multiclinic cooperative study throughout Japan. The "Response criteria of Japan Society for Cancer Therapy" were followed for the handling of subjects and the evaluation of antitumor effect.

MHR-24 was administered at a daily dosage of 5,000~10,000 JRU by intravenous drip and MOR-22 at a dosage of 5,000,000 IU daily was administered intramuscularly at the same time. Both drugs were administered for 4 weeks or longer.

A total of 36 patients were enrolled as subjects in the study. None of them were classified as ineligible. Five patients, were classified as imperfectly evaluable, and 31, as evaluable for the results of treatment. The responses in the evaluable patients were partial response (PR) in 4 patients, minor response (MR) in 3 patients, no change (NC) in 14 patients and progressive disease (PD) in 10 patients, with a response rate of 12.9%.

Adverse reactions to the therapy were investigated in all 36 patients. The frequent subjective and objective reactions that occurred were fever, rigors and shivering, anorexia, and generalized malaise, and the frequent abnormal laboratory findings were leukopenia, thrombocytopenia, eleva-

tion of GOT, and elevation of GPT.

(Acta Urol. Jpn. 38: 1201-1207, 1992)

**Key words:** Renal cell carcinoma, n-TNF, n-IFN- $\alpha$ , Early phase II study, Combination therapy

## 緒 言

腫瘍壊死因子 (Tumor Necrosis Factor: TNF) は 1975 年に Carswell らによりマウス腫瘍出血性壊死を生じさせる因子として発見された物質である<sup>1)</sup>。その後、種々のマウスおよびヒト腫瘍由来細胞株に対する *in vitro* での直接的な抗細胞効果や、*in vivo* での免疫系を介した間接的な作用および腫瘍組織支配血管への作用などが報告されている<sup>2-6)</sup>。当初、TNF はマクロファージより産生されると考えられていたが<sup>7)</sup>、近年の研究では B 細胞など他の細胞からも産生されることが見いだされている<sup>8,9)</sup>。

われわれは、ヒト急性リンパ芽球性白血病由来細胞株をセンダイウイルスで刺激することにより産生させ高純度に精製した n-TNF<sup>2)</sup> を用い、泌尿器癌患者に対する臨床試験を実施してきたが、腎細胞癌に対しては十分な有効性をえるには至っていない。

一方、IFN- $\alpha$  は腎細胞癌に対し有用とされているが、その抗腫瘍効果は 10~20% 程度であるため<sup>10-13)</sup>、現在は他剤との併用療法の臨床的検討がなされている<sup>14-16)</sup>。また、n-TNF は *in vivo*, *in vitro* で IFN と併用すると相加的あるいは相乗的な抗腫瘍作用を示すことが知られている<sup>2,3,17,18)</sup>。今回われわれは、1989 年 1 月より 1990 年 3 月まで全国 46 施設で、腎細胞癌を対象に n-TNF と n-IFN- $\alpha$  の併用療法の臨床的有用性を検討したのでその成績を報告する。

## 症例および方法

### 1. 対象

以下の対象選択基準を満たす腎細胞癌を対象とした。

- ① 原則として組織学的に悪性腫瘍と確認されたもの
- ② 測定可能または評価可能病変を有するもの
- ③ 活動性の重複癌のないもの
- ④ 一般状態 (performance status; PS) が grade 0~3 のもの
- ⑤ 重篤な心疾患、感染症、精神神経障害および持続性の発熱を合併せず、高度の臓器機能障害のないもの (原則として下記の臨床検査値を指標とした)

白血球数  $\geq 4 \times 10^3/\text{mm}^3$

血小板数  $\geq 10 \times 10^4/\text{mm}^3$

GOT・GPT  $\leq$  正常の 2 倍

総ビリルビン  $< 3 \text{ mg/dl}$

血清クレアチニン  $< 2 \text{ mg/dl}$

⑥ 予測される生存期間が 2 カ月以上のもの

⑦ 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もの (原則として、前治療からの無治療期間を代謝拮抗剤、ホルモン剤、免疫賦活剤および IFN 等は 2 週間以上、アルキル化剤、抗癌抗生物質および放射線療法は 4 週間以上とした)

⑧ 年齢は 15 歳以上、75 歳未満のもの

また、以下の症例は対象から除外した。

① 妊婦、授乳婦および妊娠の可能性のあるもの

② ワクチンなどの生物学的製剤に対し過敏症の既往のあるもの、または、その他重篤なアレルギー素因のあるもの

③ ブリック試験陽性のもの

④ その他、医師が本試験対象に不適当と判断したもの (高度の低血圧症等)

### 2. 同意

試験開始に先立ち、患者またはそれに代わって同意を成しえる者に対して試験の目的・内容等を説明し、口頭または文書にて同意をえた。

### 3. 試験薬剤

試験薬剤として用いた MHR-24 は 1 バイアル中に 5,000 JRU または 10,000 JRU の n-TNF を含有する凍結乾燥注射剤 (持田製薬株式会社製) である。MOR-22 は 1 バイアル中に 500 万 IU の n-IFN- $\alpha$  を含有する凍結乾燥注射剤 (持田製薬株式会社製) である。

### 4. 試験方法

#### 1) 用法用量

MHR-24 は 1 日 1 回 5,000~10,000 JRU を生理食塩液または 5% ブドウ糖注射液に溶解し 1~2 時間で点滴静注し、同時に MOR-22 500 万 IU を注射用蒸留水に溶解し筋肉内注射した。原則として週 5~7 回投与で、投与期間は 4 週間以上とし、病変の明らかな増悪が認められない場合は可能なかぎり投与を継続した。

なお、投与前に両薬剤のブリック試験を実施した。

#### 2) 併用療法

MHR-24 および MOR-22 のみの投与とし、その

他の抗腫瘍効果が期待されるすべての治療の併用を禁止した。

### 5. 症例の取り扱いおよび抗腫瘍効果判定

症例の取り扱いおよび有効性の判定は「日本癌治療学会固形がん化学療法効果判定基準」<sup>19)</sup>に準じ判定委員会にて行った。

## 結 果

### 1. 対象症例

本試験に登録された36例全例が適格例であり、その内、不完全例は5例であった。不完全例の内訳は、副作用による中止例4例と、病態の悪化および患者の希

Table 1. 評価可能例の背景因子

| 背 景 因 子          |       | 例数 |
|------------------|-------|----|
| 性 別              | 男     | 25 |
|                  | 女     | 6  |
| 年 齢<br>(平均59.8歳) | 47～49 | 2  |
|                  | 50～59 | 16 |
|                  | 60～69 | 10 |
|                  | 70～79 | 3  |
| P S              | 0     | 13 |
|                  | 1     | 12 |
|                  | 2     | 3  |
|                  | 3     | 3  |
| 原発巣              | 有     | 8  |
|                  | 無     | 23 |
| 転移巣              | 有     | 31 |
|                  | 無     | 0  |
| 手術以外の<br>前治療     | 有     | 21 |
|                  | 無     | 10 |

Table 2. 投与量および投与期間（評価可能例）

| 投 与 量 お よ び 投 与 期 間                           |                          | 例数 |
|-----------------------------------------------|--------------------------|----|
| 投 与 期 間                                       | 4 週 ≤ < 8 週              | 10 |
|                                               | 8 週 ≤ < 12 週             | 13 |
|                                               | 12 週 ≤ ≤ 55 週            | 8  |
| M H R 24 の<br>おもな1回投与量                        | 5000 JRU                 | 9  |
|                                               | 10000 JRU                | 22 |
| M H R 24 の<br>総 投 与 量                         | 10万 JRU ≤ < 30万 JRU      | 10 |
|                                               | 30万 JRU ≤ < 60万 JRU      | 10 |
|                                               | 60万 JRU ≤ < 90万 JRU      | 7  |
|                                               | 90万 JRU ≤ ≤ 287万 JRU     | 4  |
| M O R 22 の<br>総 投 与 量<br>(1回投与量は<br>5000万 IU) | 10000万 IU ≤ < 15000万 IU  | 6  |
|                                               | 15000万 IU ≤ < 30000万 IU  | 13 |
|                                               | 30000万 IU ≤ < 45000万 IU  | 7  |
|                                               | 45000万 IU ≤ ≤ 162000万 IU | 5  |

Table 3. 抗腫瘍効果

| 評価可能<br>例 数 | 抗 腫 瘍 効 果 |    |    |    |    | 奏 効 率 (%)<br>(CR + PR /<br>[評価可能例]) |
|-------------|-----------|----|----|----|----|-------------------------------------|
|             | CR        | PR | MR | NC | PD |                                     |
| 31          | 0         | 4  | 3  | 14 | 10 | 12.9                                |

望のため中止した脱落例1例であり、観測不備例はなかった。したがって、抗腫瘍効果の評価可能例（完全例）は31例であり、その背景因子を Table 1 に示した。全例で試験計画のとおり MHR-24 と MOR-22 の併用療法が行われた。投与量および投与期間を Table 2 に示した。MHR-24 の1回投与量は 10,000 JRU の症例が多く MOR-22 は全例に 500万 IU が投与された。投与期間は 8 週間以上の症例が多く、1 年以上投与された症例が 1 例あった。

### 2. 抗腫瘍効果

抗腫瘍効果を Table 3 に、有効例一覧表を Table 4 に、前治療別の抗腫瘍効果を Table 5 に示した。評価可能例31例中 PR が4例、MR が3例であり、奏効率 (PR 以上) は12.9%、また MR 以上は22.6%であった。PR 4例の1回投与量は 5,000 JRU が2例、10,000 JRU が2例であり、効果発現までの投与日数は29～38日であった。前治療別では抗癌剤治療・放射線治療のない症例および IFN-α 治療歴のない症例で奏効率が高かった。また、腎摘出術非施行例においても7例中2例に PR が認められた。これは原発巣は縮小傾向を認めたものの50%以上の縮小率を認めなかったが、転移巣において50%以上の縮小率を認めたものである。

IFN-α 治療歴のあった16例の内、1例が PR、3例が MR となった。これらの症例を以下に紹介する。

PR 症例 (1) は、局所リンパ節転移および大動脈周囲まで浸潤した進行性左腎細胞癌と診断され手術不能例と考えられた。本試験開始4カ月前に腎動脈化学塞栓術 (マイトマイシン) および IFN-α によりある程度腫瘍が縮小したが、縮小率に変化がなくなってきたため本試験が施行された症例である。結果としてふたたび縮小率が増加し本試験開始31日で PR と判定され、最終的には原発巣が切除可能となった。

MR 症例 (5) は本試験開始4カ月前に右腎の原発巣を摘出後、肺転移巣に対し IFN-α、ビンブラスチン、メトトレキサートの3剤併用を実施したが病変の増大を認めた症例である。本試験開始後肺病変が縮小し MR と判定された。

MR 症例 (6) は本試験開始11カ月前に右腎の原発巣を摘出後、出現したリンパ節転移巣に対し IFN-α、

Table 4. 有効例一覧

| 症例<br>番号    | 年齢・<br>性別 | PS | 原発<br>巣の有<br>無 | 前 治 療                                | MHR-24<br>の1回<br>投与量 | 測定または<br>評価<br>可能病変 | 効果発現までの<br>日数(縮小率<br>または評価) | 奏効期間 | 判定 | 生存日数*         |
|-------------|-----------|----|----------------|--------------------------------------|----------------------|---------------------|-----------------------------|------|----|---------------|
| 1<br>(1006) | 51<br>女   | 0  | 有              | IFN- $\alpha$<br>腎動脈塞栓術<br>(マイトマイシン) | 5,000 JRU            | 原 発 巣<br>リンパ節       | 31日 (27%)<br>31日 (50%)      | 42日  | PR | 897日<br>(生存中) |
| 2<br>(1009) | 54<br>男   | 1  | 有              | 無                                    | 10,000 JRU           | 原 発 巣<br>肺          | 30日(やや有効)<br>29日 (56%)      | 33日  | PR | 425日<br>(腫瘍死) |
| 3<br>(1012) | 53<br>男   | 0  | 無              | 無                                    | 5,000 JRU            | 肺                   | 38日 (76%)                   | 34日  | PR | 850日<br>(生存中) |
| 4<br>(1016) | 67<br>男   | 1  | 無              | 無                                    | 10,000 JRU           | 肺                   | 33日 (54%)                   | 68日～ | PR | 332日<br>(腫瘍死) |
| 5<br>(1004) | 59<br>男   | 0  | 無              | IFN- $\alpha$<br>メトトレキサート<br>ビンブラスチン | 10,000 JRU           | 肺                   | 29日 (30%)                   | 30日～ | MR | 913日<br>(生存中) |
| 6<br>(1027) | 49<br>女   | 1  | 無              | IFN- $\alpha$<br>カンプトテシン誘導体<br>放 射 線 | 10,000 JRU           | 頸部リンパ節<br>腹部リンパ節    | 30日 (25%)<br>30日 (0%)       | 28日～ | MR | 370日<br>(腫瘍死) |
| 7<br>(1035) | 56<br>女   | 0  | 無              | IFN- $\alpha$<br>クレスチン<br>UFT        | 10,000 JRU           | 肺                   | 42日 (29%)                   | 37日～ | MR | 548日<br>(生存中) |

\*平成3年7月31日現在

Table 5. 前治療別抗腫瘍効果

| 前 治 療                          | 例数 | 抗 腫 瘍 効 果 |    |    |    |    | 奏 効 率 (%)<br>〔CR + PR〕<br>〔評価可能例〕 |      |
|--------------------------------|----|-----------|----|----|----|----|-----------------------------------|------|
|                                |    | CR        | PR | MR | NC | PD |                                   |      |
| 腎 摘 出 術 の 有 無<br>(部分摘出を含む)     | 有  | 24        | 0  | 2  | 3  | 10 | 9                                 | 8.3  |
|                                | 無  | 7         | 0  | 2  | 0  | 4  | 1                                 | 28.6 |
| 抗 瘍 剤 治 療 ・ 放<br>射 線 治 療 の 有 無 | 有  | 21        | 0  | 1  | 3  | 9  | 8                                 | 4.8  |
|                                | 無  | 10        | 0  | 3  | 0  | 5  | 2                                 | 30.0 |
| I F N   α   の<br>治 療 歴 の 有 無   | 有  | 16        | 0  | 1  | 3  | 5  | 7                                 | 6.3  |
|                                | 無  | 15        | 0  | 3  | 0  | 9  | 3                                 | 20.0 |

カンプトテシン誘導体,放射線療法を実施したが増大を認めた症例である。本試験開始後頸部リンパ節転移巣が縮小し MR と判定された。

MR 症例(7)は本試験開始34カ月前に左腎の原発巣を摘出後,クレスチンを投与した。その後,肺転移巣が出現し UFT, IFN- $\alpha$  の2剤を投与したが縮小を認めなかった症例である。本試験開始後肺転移巣が縮小し MR と判定された。

### 3. 安全性

副作用一覧を Table 6 に示した。安全性の評価は36例で行い,副作用は35例(97.2%)に認められた。おもな自他覚的副作用は発熱26例(72.2%),悪寒・戦慄25例(69.4%),食欲不振8例(22.2%),全身倦怠感6例(16.7%)であったが,これらの副作用はほとんどが解熱剤等の処置あるいは無処置で投与継続可能なものであった。また,おもな臨床検査値異常は白血球

Table 6. 副作用一覧

| 自他覚的副作用       | 例数 (%)    |
|---------------|-----------|
| 発 熱           | 26 (72.2) |
| 悪寒・戦慄         | 25 (69.4) |
| 食 欲 不 振       | 8 (22.2)  |
| 全身倦怠感         | 6 (16.7)  |
| 悪心・嘔吐         | 2 (5.6)   |
| 呼 吸 困 難       | 2 (5.6)   |
| 貧 血           | 2 (5.6)   |
| そ の 他         | 5 (13.9)  |
| 臨床検査値異常       | 例数 (%)    |
| 白血球減少         | 17 (47.2) |
| 血小板減少         | 8 (22.2)  |
| GOT上昇         | 6 (16.7)  |
| GPT上昇         | 5 (13.9)  |
| そ の 他         | 8 (22.2)  |
| (安全性評価可能例36例) |           |

減少17例(47.2%), 血小板減少8例(22.2%), GO-T 上昇6例(16.7%), GPT 上昇5例(13.9%)であったが, ほとんどの症例が無処置で投与継続可能であった。中止例の4例の内3例は投与時に発現した発熱や悪寒・戦慄などのために投与を中止したが, その後速やかに症状は回復した。他の1例は小脳出血が出現したため投与継続困難となり中止したが, 薬剤との関連性は不明であった。

#### 4. プリク試験

プリク試験を行った症例は35例であり全例が陰性であった。

## 考 察

今回, 腎細胞癌に対する n-TNF と n-IFN- $\alpha$  の併用療法を実施し, 12.9%の奏効率をえた。

腎細胞癌に対する IFN- $\alpha$  の奏効率は10~20%程度と報告されており<sup>10-13)</sup>, さらに治療効果を上げるために IFN- $\alpha$  と他の抗癌剤たとえば 5-FU, ビンブラスチン, IFN- $\gamma$  などの併用療法の臨床的検討がなされている<sup>14-16)</sup>。しかし, その併用療法による効果の増強については報告により異なり現時点では明らかではない。本試験でえられた奏効率は IFN- $\alpha$  単独での奏効率より優れるものではなかった。

IFN- $\alpha$  の腎細胞癌に対する本邦における成績をまとめた報告では, IFN- $\alpha$  投与以前に抗癌剤治療・放射線治療を受けていない症例が226例中135例(59.7%)あり, その内30例が奏効例(奏効率: 22.2%)となっている<sup>20)</sup>。本試験では同様に抗癌剤治療・放射線治療を受けていない症例は31例中10例(32.3%)と比較的少なく, その内3例が奏効例(奏効率: 30.0%)であった。したがって, いわゆる新鮮症例に対する奏効率は症例数は少ないものの IFN- $\alpha$  単独での成績に優るものであった。一方, 抗癌剤治療・放射線治療を受けた21例の内 IFN- $\alpha$  治療歴のあった症例は16例であり, 全例が本併用療法開始直前では IFN- $\alpha$  の効果が認められなかったものであるが, 本併用療法により PR が1例, MR が3例認められた。IFN- $\alpha$  を使用し無効であった症例にも有効例が認められたことは, 本併用療法の有用性を示唆するものであろう。

発現した副作用のおもなものは発熱, 悪寒・戦慄, 食欲不振, 全身倦怠感, 白血球減少, 血小板減少, GOT 上昇, GPT 上昇であったが, これらの種類と発現率は悪寒・戦慄を除いて IFN- $\alpha$  で報告されている諸家の成績と同様であった<sup>10-13, 20)</sup>。また, n-TNF で認められるおもな副作用が発熱, 悪寒・戦慄であることより, 本試験で認められた悪寒・戦慄は TNF

の影響が大きいと考えられた。したがって, 本併用療法による副作用の増強はほとんどないと考えられた。

以上, 腎細胞癌に対する n-TNF と n-IFN- $\alpha$  の併用療法は, IFN- $\alpha$  を使用し無効であった症例にも PR 例や MR 例が認められたことより, 症例を適切に選択し, 治療の早期に実施することが可能であれば効果の増強を期待できる療法であると考えられた。近年実施された腎細胞癌に対する組換え型 TNF と組換え型 IFN- $\alpha$  の併用療法では47% (9/19), また n-TNF と n-IFN- $\alpha$  で構成される OH-1 の試験においては40% (4/10) と効果の増強が期待できるような奏効率がえられており<sup>21, 22)</sup>, n-TNF と n-IFN- $\alpha$  の併用療法は今後一層の臨床研究が望まれる治療法であると考えられた。

## 結 語

全国多施設の共同研究により, 腎細胞癌に対する n-TNF と n-IFN- $\alpha$  の併用療法による有効性と安全性を検討し以下の結果をえた。

1. 腎細胞癌31例において PR が4例認められ奏効率は12.9%であった。また, IFN- $\alpha$  が前治療に使用された症例にも有効例が認められたことより, 本併用療法の有用性が示唆された。

2. 副作用は97.2% (35例/36例) に認められ, おもな自他覚的副作用は発熱72.2%, 悪寒・戦慄69.4%, 食欲不振22.2%, 全身倦怠感16.7%であり, おもな臨床検査値異常は白血球減少47.2%, 血小板減少22.2%, GOT 上昇16.7%, GPT 上昇13.9%であった。ほとんどの症例が解熱剤等の処置あるいは無処置で投与継続可能であった。また, 本併用療法による副作用の増強はほとんどないと考えられた。

## 文 献

- 1) Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, et al.: An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* **72**: 3666-3670, 1975
- 2) Nobuhara M, Kanamori T, Ashida Y, et al.: The inhibition of neoplastic cell proliferation with human natural tumor necrosis factor. *Jpn J Cancer Res (Gann)* **78**: 193-201, 1987
- 3) 延原正弘: ヒト天然型 Tumor Necrosis Factor の in vivo における抗腫瘍効果および作用機作に関する研究. *京都府医大誌* **97**: 765-780, 1988
- 4) 金森利至: ヒト天然型 Tumor Necrosis Factor の in vitro における抗腫瘍作用に関する研究. *京都府医大誌* **97**: 781-799, 1988
- 5) 延原正弘, 浅見哲哉: In vivo での抗腫瘍作用.

- 医のあゆみ 152: 558-560, 1990
- 6) Asami T, Imai M, Tanaka Y, et al.: In vivo antitumor mechanism of natural human tumor necrosis factor involving a T cell-mediated immunological route. *Jpn J Cancer Res* 80: 1161-1164, 1989
  - 7) Old LJ: Cancer immunology; The search for specificity-G.H.A. Clowes memorial lecture. *Cancer Res* 41: 361-375, 1981
  - 8) Williamson BD, Carswell EA, Rubin BY, et al.: Human tumor necrosis factor produced by human-B-cell lines; Synergistic cytotoxic interaction with human interferon. *Proc Natl Acad Sci USA* 80: 5397-5401, 1983
  - 9) Pennica D, Nedwin GE, Hayflick JS, et al.: Human tumor necrosis factor; precursor structure, expression and homology to lymphotoxin. *Nature* 312: 724-729, 1984
  - 10) 新島端夫: 腎細胞癌に対するヒトリンパ芽球インターフェロン (MOR-22) の臨床効果の検討. *J Jpn Soc Cancer Ther* 21: 1277-1284, 1986
  - 11) 木村禰代二: 共同研究による HLBI の悪性腫瘍に対する Phase I—II Study. *癌と化療* 11: 1324-1331, 1984
  - 12) 新島端夫: 組換え型ヒト白血球インターフェロン A (rIFN- $\alpha$ A) 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
  - 13) 新島端夫: 泌尿生殖器腫瘍に対するインターフェロン  $\alpha$ -2 (Sch 30500) の第 II 相臨床試験. *臨床医* 1: 395-406, 1985
  - 14) Figlin RA, deKernion JB, Maldazys J, et al.: Treatment of renal cell carcinoma with  $\alpha$  (human leukocyte) interferon and vinblastine in combination: A phase I—II trial. *Cancer Treat Res* 69: 263-267, 1985
  - 15) 小林幹男, 今井強一, 山中英寿, ほか: 腎細胞癌に対するインターフェロン  $\alpha$  と UFT (または FT-207) の併用療法. *日癌治* 24: 1437-1446, 1989
  - 16) Quesada JR, Evans L, Saks SR, et al.: Recombinant interferon alpha and gamma in combination as treatment for metastatic renal cell carcinoma. *J Biol Response Mod* 7: 234-239, 1988
  - 17) 室 雅彦, 猶本良夫, 山本浩史, ほか: In vivo における interferon- $\alpha$ , tumor necrosis factor- $\alpha$  の併用による抗腫瘍効果の細胞周期からみたメカニズムの解析. *医のあゆみ* 147: 67-68, 1988
  - 18) Naomoto Y, Tanaka N, Fuchimoto S, et al.: In vitro synergistic effects of natural human tumor necrosis factor and natural human interferon- $\alpha$ . *Jpn J Cancer Res (Gann)* 78: 87-92, 1987
  - 19) 古江 尚, 原 義雄, 今村幸雄, ほか: 日本癌治療学会固形がん化学療法効果判定基準. *日癌治* 21: 929-942, 1986
  - 20) Umeda T and Nijima T: Phase II study of alpha interferon on renal cell carcinoma. Summary of three collaborative trials. *Cancer* 58: 1231-1235, 1986
  - 21) Otto U, Schneider AW and Conrad S: Combined therapy with TNF- $\alpha$  and IFN- $\alpha$ -2a; A promising approach to metastatic renal cell carcinoma. *Cytokines and growth factor*, in Tokyo: 56, 1991
  - 22) 淵本定義, 合地明, 浜田史洋, ほか: 各種悪性腫瘍に対する Natural Human TNF- $\alpha$  and Natural Human IFN- $\alpha$  (OH-1) の臨床的効果. *Biotherapy* 2: 248-251, 1988

(Received on March 2, 1992)  
(Accepted on May 21, 1992)