

ですから、抑制の仕方も考えなくてはいけないし、本当にどこまで関与しているのかははっきりさせていかないと、なかなかそういう研究も進まないのではないかと思っ

ております。

司会 ではどうもありがとうございました。それでは最後に斎藤先生お願いします。

6) 腎細胞癌に対するサイトカイン治療

新潟大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 高橋公太教授)

斎藤 俊弘・片桐 明善・冨田 善彦

Cytokine Therapy of Renal Cell Cancer

Toshihiro SAITO, Akiyoshi KATAGIRI and Yoshihiko TOMITA

*Department of Urology,
Niigata University School of Medicine
(Director; Prof. Kota TAKAHASHI)*

Metastatic renal cell cancer (RCC) is usually treated with immunotherapy using cytokines because it is a mostly chemoresistant malignancy. These therapies are generally based on interleukin-2 (IL-2) or interferon. However, their response rates were less than 20% and various side effects appeared. In order to improve response rate or reduce side effects, we have tried LAK (lymphokine-activated killer cells) therapy and low dose interferon γ therapy. LAK cells are peripheral blood lymphocytes activated in vitro by exposure to IL-2. LAK therapy was done 10 course for 9 patients in our hospital and the overall response rate was 60%. On the other hand, low dose interferon γ therapy was done for 10 patients and the side effects were relatively small with the response rate of 10%. These results indicate that immunotherapy using cytokines are useful for metastatic renal cancer and its strategy, including dosage, combination therapy, is still to be investigated.

Key words: renal cell cancer, cytokine therapy, interferon, interleukin-2

腎細胞癌, サイトカイン治療, インターフェロン, インターロイキン2

緒 言

腎細胞癌は外科的切除を除いては十分に有効といえる

治療がない。有転移症例にはなんらかの全身療法が必要となるが、抗癌剤による化学療法は有効率が低いため、現在腎癌に対する全身療法は比較的奏効率が高い in-

Reprint requests to: Toshihiro Saito,
Department of Urology,
Niigata University School of Medicine
Niigata City, 951-8510 JAPAN

別刷請求先: 〒951-8510 新潟市旭町通1番町
新潟大学医学部泌尿器科学教室 斎藤 俊弘

terferon (IFN)を中心としたサイトカイン療法が通常選択されている。ここでは腎細胞癌に対してしばしば使用されるサイトカインとして IFN と interleukin-2 (IL-2) について概説するとともに、特に当科で行ってきた治療の成績について述べる。

IFN

IFN は1957年 Isaacs らによりウイルスの増殖を抑制する物質として発見された。その後の研究により α 型、 β 型、 γ 型の3型に分類されたが、現在腎癌の治療に使用されているのは α 型と γ 型である。1980年代に入り、遺伝子組み替えにより大量に、しかも純度の高い製品が作られるようになり、1983年頃から腎細胞癌に対する IFN 療法の治療効果が報告されてきた。1989年に Horoszewicz ら¹⁾が腎細胞癌に対する IFN 療法の世界の報告例を集計しているが、 α 型の奏功率は約15%であり、 γ 型はそれよりやや劣るようであった。この奏功率では満足のいくものではないため、現在は投与方法の工夫や抗癌剤などとの併用療法が試みられている。

IL-2

IL-2 は1976年 Morgan らにより T cell growth factor として発見され、その後広くリンパ系細胞一般にさまざまな作用をもつことが明らかになってきた。1980年 Rosenberg らはリンパ球を IL-2 と培養すると自己癌細胞を殺す細胞、すなわち lymphokine-activated killer (LAK) 細胞が誘導されることを発見した。そのため癌免疫療法への応用が期待され、種々の癌患者に IL-2 単独または IL-2 と LAK 細胞の併用療法が行われるようになった²⁾。IL-2 は現在日本では腎細胞癌に対する適応症がなく、使用が困難となっているが、当科での局所投与³⁾や LAK/IL-2/CPM 療法の成績⁴⁾は見るとべきものがあると思われ、保険適応が望まれる。

当科の成績

A) LAK/IL-2/CPM 療法⁴⁾

LAK 細胞による養子免疫療法は強い副作用を伴うが、かなりの有効性を示すと報告された。しかし、その後の追試では IFN や IL-2 単独療法を上回る成績は得られなかった。そこで我々は LAK 細胞の腫瘍への集積を高めるために少量の cyclophosphamide (CPM) を用いた養子免疫療法 (LAK /IL-2/CPM 療法) を試みた。9例の転移性腎癌患者に対して10コースを施行

した。全例とも治療前に根治的腎摘除術を施行され、また評価可能病変は一例を除いて肺転移であった。投与方法については

- ・第1週目 days 1～5に IL-2 2.4×10^6 JRU を3分割点滴静脈投与。
- ・第2週目 days 1～5に末梢血単核球を採集、Ficoll-Paque にて分離精製後、IL-2 存在下に培養。days 6 に CPM 300mg /m² iv。
- ・第3週目 第1週目同様に IL-2 iv。第3、4、5日に LAK 細胞を輸注。

以上の3週間のプロトコルを4週ごとに3回繰り返した後、原則的に維持療法として IL-2 (4×10^5 JRU) 週一回皮下注を施行した。副作用は発熱、血圧低下などであるが、低血圧が容量規定因子であり昇圧剤などが使用された。治療終了4週間後の近接効果は CR 3例、PR 3例、MR 1例、NC 1例、PD 2例であった。そのうち1例は1コース目 CR の後に肺転移が出現したため2コース目が施行され PR であった症例である。以上、我々の LAK /IL-2/CPM 療法は CR と PR を合わせて60%という高い短期奏功率を示したが、その要因としては、1例を除いて LAK 療法が奏功しやすいと報告されている肺転移例を対象としたこと、Rosenberg らの報告に匹敵する LAK 細胞数および IL-2 総投与量 (高容量) であったこと、および CPM の併用が考えられた。LAK 療法はその副作用と経費から、すべての転移性腎癌に施行されるべきものではないと考えられる。しかし肺やリンパ節など特定の転移巣や投与方法によっては高い近接効果の得られる治療であり、症例を選択し、手術や維持療法を併用することにより、転移性腎癌治療の一選択肢となると考えられる。

B) 低用量 interferon- γ 療法⁵⁾

interferon- γ は通常1000万単位の点滴静注など比較的大量を使用し、発熱や消化器症状などの副作用が強く、患者の Quality of life の低下をまねき、治療継続が困難となることも多い。一方、その作用機序は、直接の抗腫瘍効果よりもむしろ免疫担当細胞を介した作用が主であるため、低用量でも biological active dose であれば充分であるとの考え方もあり、Aulitzky ら⁶⁾は100 mg を週1回皮下注射という低用量で主に肺転移に対して免疫学的効果および臨床効果を得たと報告している。われわれはこれに注目し、肺外転移を有する進行性腎細胞癌に対し、患者の生活の質も考慮したうえで臨床効果を上げることを目標として低用量 interferon-

γ 療法を試みた。interferon- γ は200万単位を週1回外来で皮下注射し、副作用などで継続困難になったり、明らかな病勢進展を認めたりするまで継続した。また、投与前後の採血で免疫系に与える影響を観察した。14人に対して治療が行われ、うち10人に評価可能病変があり、その治療効果はPR 1例で奏効率は10%であった。また、評価可能病変のない症例で、下大静脈周囲リンパ節転移を手術的に摘除した pN2 症例が術後56ヶ月間画像上癌無しで生存中である。副作用は38度以上の発熱が8人(57.1%)にみられたが、重篤なものはない。治療開始前と治療開始4週で採血を行ったが、 β 2ミクログロブリンは有意に上昇し、末梢血リンパ球サブセットではNK活性の強いCD57(-)CD16(+)細胞およびCD57(+)CD16(+)細胞が有意に増加したほか、activated killer T cellsの増加もみられた。以上、免疫学的効果は認められているものの、臨床効果は期待するほどではなかった。しかし、奏効例の他にも、再発はなくコントロールされているN2症例などは本療法による効果と考え得ると思われる。本療法は副作用も軽く、外来通院で行えるということから症例によっては1つの選択肢として考慮することはできるとと思われる。

結 語

現在、転移性腎癌の治療は困難をきわめているが、最も効果の期待がもたれるサイトカイン治療を中心に、今後も治療成績向上をめざしたさらなる努力が必要である。

参 考 文 献

- Horoszewicz, J.S. Murphy, G.P.: An assesment of the current use of human interferons in therapy of urological cancers. *J. Urol.*, **142**: 1173~1180, 1989.
- Rosenberg, S.A., Lotze, M.T., Muul, L.M., Chang, A.E., Avis, F.P., Linehan, W.M., Robertson, C.N., Lee, R.E., Rubin, J.T., Seipp, C.A., Simpson, C.G. and White DE.: A progress report on the treatment of 157 patients with advanced cancer using lymphokine-activated killer cells and interleukin-2 or high dose interleukin-2 alone. *N. Engl. J. Med.*, **316**: 889~897, 1987.
- 斎藤俊弘, 照沼正博, 古孝孝子, 西山勉, 郷秀人, 富田善彦: 腎癌癌性胸膜炎に局所養子免疫療法が奏功した1例. *日本泌尿器科学会雑誌*, **83**: 1717~1720, 1992.
- Tomita, Y., Katagiri, A., Saito, K., Imai, T., Saito, T., Tanikawa, T., Terunuma, M., Nishiyama, T. and Takahashi, K.: Adoptive immunotherapy of patients with metastatic renal cell cancer using lymphokine-activated killer cells, interleukin 2 and cyclophosphamide: long-term results. *Int J. Urol.*, **5**: 16~21, 1998.
- 斎藤俊弘, 富田善彦, 片桐明善, 谷川俊貴, 武田正之, 高橋公太, 今井智之, 西山 勉, 照沼正博: 肺外転移を有する進行性腎細胞癌に対する低用量インターフェロン- γ 療法. *臨床泌尿器科*, **53**: 45~49, 1999.
- Aulitzky, W., Gastl, G., Aulitzky, W. E., Herold M., Kemmler J., Mull B., Frick J., and Huber Ch.: Successful treatment of metastatic renal cell carcinoma with a biologically active dose of recombinant interferon-gamma. *J. Clin. Oncol.*, **7**: 1875~1884, 1989.

司会 ありがとうございます。この演題に御質問がございますでしょうか。先生、インターフェロン治療でデータの変わったものが出ていましたが、一番の特徴は何だったのでしょうか。

斎藤 一番変わったのはCD57+, CD16+の細胞やCD57-, CD16+のナチュラルキラー活性の強いと思われる細胞で、投与前投与後の4週間でみましたところ、有意な増加を示しました。activated killer T cellは有意な差はなかったのですが、これも増加していました。実はこれらは4週間後ですと、ぐっとあがっていますが、ずっと治療を続けているとまた最初のベースラインに近づくという現象があります。結局、1週間毎にずっと投与しているわけですが、それでどれ程効果があるのか反省はあります。

司会 インターフェロン α の出た初期の頃だったと思いますが、十年少し前だった気がしますが、打っていると無反応になってくるというのを聞いたことがあります。他にございませんか。ではありがとうございます。

2時間に渡ってやってまいりましたが、サイトカインの各々の教室での話題で大変勉強になったと思います。ではこのシンポジウムを終わりにしたいと思います。ありがとうございます。