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

丸 茂 健
早 川 正 道*
村 井 勝
田 崎 寛

慶應義塾大学医学部泌尿器科学教室
(主任: 田崎 寛教授)

IMMUNOLOGICAL STUDY OF ANTI-CANCER EFFECTS OF HUMAN ALPHA INTERFERON FOR ADVANCED RENAL CELL CARCINOMA

Ken Marumo, Masamichi Hayakawa, Masaru Murai and Hiroshi Tazaki

Department of Urology, School of Medicine, Keio University

(Director: Prof. H. Tazaki)

Human lymphoblastoid interferon (HLBI) was administered intramuscularly to 20 patients with advanced renal cell carcinoma daily at a dose of 3×10^6 IU, and anti-cancer effects were studied immunologically.

Tumor responses were observed in 11 to 14 weeks after initiation of the therapy. One patient showed complete response; 3 patients minor response, 11 patients no change, and 5 patients progressive disease. Tumor responses were observed in patients with higher Karnofsky performance status, and patients with carcinoma of a clear cell type or the mixed type of clear cells and granular cells. Two patients with carcinoma of spindle cell type, and 4 patients who had not been nephrectomized did not respond to the therapy.

The number of peripheral blood lymphocytes increased (20% or greater increase) in 12 of the 20 patients. No significant changes were observed in T-cell/B-cell ratio, serum immunoglobulin and PPD skin reaction. NK cell activity against the human renal cancer cell line KU-2 increased in 10 of 13 patients, and against the human leukemia cell line K562 increased (50% or greater increase) in 3 of 5 patients by administration of HLBI.

The authors have concluded that the clinical responses to HLBI which were observed on the current protocols were most likely due to augmentation of NK cell antitumor activity in selected patients with advanced renal cell carcinoma.

要旨: 20例の進行腎細胞癌患者に human lymphoblastoid interferon (HLBI) 3×10^6 単位を連日筋肉内投与し, 抗腫瘍効果の免疫学的検討を行なった。

効果の発現は11~14週間後にみられ Complete Response 1例, Minor Response 3例, No Change 11例, Progressive Disease 5例であった。臨床的治療効果は主として Performance Status の高い症例に, 組織学的に淡明細胞型あるいは混合型の腎細胞癌の症例に認められ, 紡錘細胞型の2例は無効であった。HLBIの投与により末梢血リンパ球数は20例中12例に20%以上の増加を認めたが, T細胞百分率, 血清免疫グロブリン値, ツベルクリン皮内反応に変化はみられなかった。ヒト腎癌細胞株 KU-2に対するNK細胞活性は13例中10例に, ヒト白血病細胞株 K562に対するNK細胞活性は5例中3例に増強が認められた。

腎細胞癌に対するIFNの抗腫瘍効果にNK細胞活性の増強が主要な役割を果たしていると考えられ, 進行腎細胞癌患者の治療として, 原発巣の摘出とそれに続くIFNの投与は有効な手段と考えられた。

* 現在, 琉球大学医学部泌尿器科学教室

緒 言

インターフェロン（以下 IFN）は1957年に、Isaacs と Lindenmann によって発見され¹⁾、当初ウイルスの増殖を阻害する物質と考えられたが、その後の研究によって IFN が抗癌性を有することが知られてきた。その作用機序として癌ウイルスによる発癌の阻害²⁾、直接的な癌細胞の増殖抑制³⁾、に加えて natural killer（以下 NK）細胞⁴⁾、antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity（以下 ADCC）⁵⁾、感作 T 細胞⁶⁾、マクロファージ⁷⁾の細胞障害性増強などによる免疫賦活作用が考えられている。一方臨床応用は Strander ら⁸⁾が α 型 IFN を主成分とするヒト白血球 IFN を骨肉腫患者に投与した結果を報告して以来、数多くの悪性腫瘍について研究が進められてきた。この臨床応用化は、一時白血球 IFN の供給面での限界のために制約を受けていたが、近年培養二倍体細胞によって産生される human fibroblast IFN、Burkitt リンパ腫由来ナマルバ株によって産生される human lymphoblastoid IFN（HLBI）、組換え DNA 技術を用いて産生される recombinant IFN など IFN の量産が可能となったこと、これらの技術に伴う精製研究の発展および副作用の検討を含めた IFN の多面的作用の解明が臨床応用化に大

きく貢献している。

1980年以来、著者らは泌尿器科腫瘍に対する IFN の効果と安全性について検討を続けてきた。本稿では IFN の進行腎細胞癌に対する効果および副作用についてまとめるとともに、投与方法、適応、および作用機序について当教室で行なわれた基礎的実験の結果をもとに考察を行ない、腎細胞癌の治療における、IFN の役割を免疫学的に検討する。

対象症例および方法

対象は1981年6月より1983年10月までの間、遠隔転移または局所再発を認め進行腎細胞癌と当科で診断された20例である（Table 1）。プロゲステロン療法または化学療法を受けたものは2週間以上の休止期間をおき、IFN の投与を開始した。20例のうち16例は原発巣の摘出を受けており、他の4例で対側腎の機能低下が著しい症例18、肝硬変を合併していた症例10、12および脳梗塞を伴った症例13は腎摘出を受けていない。対象症例の性別はすべて男性、年齢分布は26歳より75歳で、平均58.5歳であった。

使用された IFN は英国 Wellcome Research Laboratories および住友化学工業（株）において製造された α 型 IFN、HLBI で、その比活性は 1×10^7 単位/mg タ

Table 1. Characteristics of patients and results of HLBI-therapy

Case	Age	Sex	Metastases	Nephrectomy	P.S. ^{a)} (%)	Duration of the therapy (weeks)	Response and duration (months)
1. O. T.	56	male	lung	yes	80	52	CR ^{b)} (24+) ^{f)}
2. T. K.	52	male	lung	yes	90	76	MR ^{c)} (6)
3. G. H.	67	male	lung	yes	90	16	MR (3+)
4. M. F.	71	male	larynx, liver	yes	50	12	MR (2)
5. T. B.	75	male	mediastinum	yes	40	37	NC ^{d)} (13)
6. S. R.	69	male	lung	yes	80	44	NC (4)
7. Y. K.	26	male	lung, bone, liver	yes	50	25	NC (1)
8. Y. T.	65	male	lung, bone	yes	70	25	NC (6)
9. N. T.	55	male	lung	yes	70	16	NC (4)
10. S. H.	68	male	lung	no	50	16	NC (1)
11. S. Y.	57	male	local recurrence	yes	40	12	NC (3+)
12. H. H.	56	male	lung	no	70	12	NC (2)
13. F. E.	72	male	liver, skin	no	40	12	NC (3+)
14. H. E.	60	male	lung	yes	90	12	NC (3+)
15. A. H.	60	male	bone	yes	40	12	NC (3+)
16. Y. H.	49	male	lung, brain	yes	20	4	PD ^{e)}
17. K. S.	51	male	lung	yes	90	4	PD
18. O. T.	51	male	lung	no	60	4	PD
19. I. S.	50	male	lung	yes	70	12	PD
20. K. M.	60	male	lung	yes	90	12	PD

^{a)} performance status (Karnofsky scale), ^{b)} complete response, ^{c)} minor response, ^{d)} no change,

^{e)} progressive disease, ^{f)} more than 24 months

ンパク以上であった。投与は 3×10^6 単位を入院患者に対しては連日、外来通院患者に対しては週6日間筋肉内注射し、12週間以上の投与を目標とした。

効果判定は、厚生省小山・斉藤班による癌化学療法の実臨床効果判定基準に準じて評価可能病変および腫瘍による二次的病変がすべて消失したものを Complete Response (以下 CR), 二方向測定可能病変の積の和が全体として50%以上縮小し、かつ新病巣の出現しないものを Partial Response (以下 PR), 50%未満25%以上の縮小を Minor Response (以下 MR), 25%未満の縮小または25%未満の増大があるが新病巣が出現しない状態が4週間以上持続するものを No Change (以下 NC), 25%以上増大、新病変の出現がある場合を Progressive Disease (以下 PD) とした。ただし病変が複数臓器にわたる場合で各臓器毎に判定された効果のうち CR, PR (または MR), NC が混在するときには、CR+PR (または MR) の数が NC の数と同じか、又は多い場合は PR (または MR) とし、NC の数が CR+MR の数より多い場合 NC とした。

免疫学的パラメーターとして末梢血リンパ球 (peripheral blood lymphocyte, 以下 PBL) 数, T細胞百分率, PPD 皮内反応, 患者 PBL のヒト腎癌由来細胞株 KU-29⁹⁾~¹¹⁾およびヒト白血病由来細胞株 K562¹²⁾に対する NK 細胞活性について HLBI 投与前と投与開始4週後の変化を検討した。

HLBI 血中濃度の薬動力学を3人の患者について検討した。初回 3×10^6 単位の HLBI を筋肉内投与し、末

梢血を経時的に採取して IFN 濃度を測定した。

IFN が in vitro で時間および濃度に依存して NK 細胞活性に与える影響の薬動力学を検討するため5人の健康成人男子 (28~48歳, 平均36.0歳) の PBL 1×10^7 /5ml RPMI 培地を一方で500単位/ml の IFN- α と 0.5~24時間, 37°C, 5%CO₂下で培養し, 他方で50~10,000単位/ml の IFN- α と6時間培養した後, K562細胞を標的細胞として4時間⁵¹Cr 放出試験¹³⁾を行なった。

結 果

抗腫瘍効果は Table 1 のごとく CR 1例, MR 3例の計4例 (20%) であった。症例1は56歳の男性で根治的腎摘出術の4ヵ月後に肺転移巣を認め、HLBI の投与を開始したところ11週後に転移巣の消失を認めた (Fig. 1)。HLBI は52週間投与して中止したが CR の状態が2年間以上継続している。症例2は52歳の男性で根治的腎摘出術の1年9ヵ月後に肺転移巣を認め、化学療法を行なったが転移巣が増大したためこれを中止し、2週間の経過の後に HLBI の投与を開始したところ11週間後に40%の縮小が認められ (Fig. 2), MR の状態が6ヵ月間続いたが、転移巣が再び増大したため他の免疫療法に変更した。症例3は67歳の男性で、原発巣の摘出時に肺と対側尿管に転移を認め腎摘出と同時に対側の尿管部分切除を施行した。HLBI の投与開始の14週間後に40%の縮小を認め MR と判定した (Fig. 3)。合計15週間投与し MR の状態が3ヵ月間持続した時点で他の免疫療法を開始した。症例4は71歳

Fig. 1 Chest roentgenograms of case 1. Film (A) shows metastasis (arrow) in the right hemithorax which was confirmed by tomograms on film (B) before the therapy. Film (C) shows disappearance of the lesion after 11 weeks of the therapy.

Fig. 2 Chest roentgenograms of case 2. Film (A) shows metastasis (arrow) before the therapy. Film (B) shows reduction of this mass after 11 weeks of the therapy.

Fig. 3 Chest roentgenograms of case 3. Film (A) shows metastasis (arrow) before the therapy. Film (B) shows reduction of this lesion after 15 weeks of the therapy.

の男性で右腎細胞癌の診断のもとに腎摘出術を受けたが6年後に甲状腺転移をきたしたために腫瘍切除及び ^{60}Co 照射を受けた。腎摘出術後11年後に呼吸困難を主訴として来院、腎細胞癌の喉頭および肝転移と判明し、気管切開施行しHLBIの投与を開始したところ、12週後に気管カニューレ抜去可能となった。喉頭鏡所見より腫瘍は約50%縮小し2カ月間、腫瘍効果が保たれていた。一方、肝転移巣は不変で、MRと判定した。この症例は3カ月後に再び腫瘍の増大を認め、治療のため当院に入院した。

HLBIによると考えられた副作用をTable 2に示し

た。副作用はいずれも一過性あるいは投与を中止することによって消失し、重篤なものは認められなかった。

腎摘出術を施行した16例のうちHLBIによって臨床的效果を認めた4例と他の12例とを病理組織像の面から比較検討し、その結果をTable 3に示した。効果を認めた4例のうち3例が淡明細胞型であり、他の1例は淡明細胞と顆粒細胞が同時にみられる混合型であった。

免疫学的パラメーターの検討をHLBIの投与前後で比較したところ末梢血リンパ球数は20例中12例に20%以上の増加を認め、3例では20%以上減少した

Table 2. HLBI Toxicity

Toxicity	Patients No. (%)
Initial fever (>38°C)	16/20 (80.0)
Chill	10/20 (50.0)
Fatigue	5/20 (25.0)
Weight loss (>2kg in a month)	4/20 (20.0)
Anorexia	6/20 (30.0)
Ileus and diarrhea	1/20 (5.0)
Anemia (Hb<10g/dl)	3/19 (15.8)
Leucopenia (<3000/mm ³)	7/20 (35.0)
Thrombocytopenia (<10000/mm ³)	4/20 (20.0)
Hepatotoxicity ^{a)}	3/20 (15.0)

^{a)} Elevation of serum glutamic-oxalacetic transaminase : more than 100%

Table 3. Cell types of renal cell carcinoma and clinical response to HLBI-therapy

	Clear	Granular or mixed	Spindle
Responded ^{a)}	3	1	
Stable	4	3	
Progressed	2	1	2

^{a)} complete response, partial response, and minor response

Fig. 4 Peripheral blood lymphocyte counts and T-cell rates before and four weeks after initiation of HLBI-therapy.

(Fig. 4). 末梢血リンパ球中に占める T 細胞の百分率を12例について求めたところ著明な変化は認められなかった (Fig. 4)。血清免疫グロブリン値は著明な変化を示さなかった。ツベルクリン皮内反応は12例に試験

Fig. 5 Effects of HLBI on NK cell activity against KU-2 target cells at effector/target cell ratio of 50 : 1. (open symbols: completeresponse or minor response, closed symbols: no change or progressive disease).

Table 4. NK cell activity against K562 target cells at effector/target cell ratio of 50 : 1, before and 4 weeks after initiation of HLBI-therapy

	Result (% ⁵¹ Cr release)	
Case	Before	After
4 (MR)	58.7	69.0
13 (NC)	22.0	46.6
14 (NC)	43.9	68.2
15 (NC)	22.4	69.7
20 (PD)	39.0	37.9

されたが、投与開始前陰性であった4例のうち1例が陽転した。

KU-2に対するNK細胞活性をmicrocytotoxicity assay 法¹⁴⁾を用いて検討したところ13例中10例に細胞障害能の増加が認められた (Fig. 5)。K562に対するNK細胞活性を4時間⁵¹Cr放出試験を用いて5人の患者より当日のIFN投与前に採血され分離されたPBLにいて検討したところ、5例中3例において細胞障害能が50%以上増加した (Table 4)。このうち症例15について投与開始前より投与開始11週間後までNK細胞活性の変化を調べたところ、投与開始翌日および1週間後は細胞障害能の変化が認められなかったが、4週間後より増加を示し、投与継続中である11週

Fig. 6 NK cell activity of case 15 against K562 target cells at effector/target cell ratio 50 : 1, before and after initiation of HLBI-therapy. Closed circles express cytotoxicity before injection of HLBI. Open circles express cytotoxicity 4-6 hours after injection of HLBI.

Fig. 7 Serum interferon level following intramuscular injection of HLBI ($3 \times 10^6 \text{ IU}$).

間後まで細胞障害能の上昇した状態が保たれた (Fig. 6).

HLBI 初回 3×10^6 単位筋肉内投与後の血清中濃度を Fig. 7 に示す。投与 6 時間から 8 時間で最高 140 単位/ml から 200 単位/ml に達し、24 時間後にはほぼ投与前の値にもどった。50 単位/ml の HLBI 濃度は 7 時間から 10 時間維持された。

健康成人男子供血者より得られた PBL を *in vitro* で異なる時間 IFN- α 500 単位/ml RPMI 培地で培養した後 NK 細胞活性の変化を検討したところ 0.5 時間で増加を示し、2 ~ 8 時間でほぼ最高値を示した (Fig. 8)。一方濃度依存性の薬動学は 250 単位/ml でほぼ最高値に達した (Fig. 9)。

Fig. 8 Time dependent effect of IFN- α on NK cell activity against K562 target cells. Peripheral blood lymphocytes from five normal male adult volunteers were incubated with 500 IU/ml IFN- α for varying time. Effector/target cell ratio was 50 : 1.

Fig. 9 Concentration dependent effect of IFN- α on NK cell activity against K562 target cells. Peripheral blood lymphocytes from five normal male adult volunteers were incubated with varying concentrations of IFN- α for 6 hours. Effector/target cell ratio was 50 : 1.

考 察

腎細胞癌は一般に放射線および化学療法に抵抗性で、現在使用可能で最も有効と考えられる vinblastin に対しても有効率は 8% ~ 25%¹⁵⁾¹⁶⁾である。一方腎細胞癌は原発巣である腎の摘出後に転移巣が縮小したり¹⁷⁾、根治的腎摘出術の極めて長期間の後に転移巣が出現すること¹⁸⁾など腫瘍と宿主間の免疫学的な関係を示唆する報告があり種々の免疫療法が試みられてきた^{19)~21)}。

著者らは 20 例の進行腎細胞癌患者に HLBI 3×10^6

単位の連日筋肉内投与を4週間から1年5カ月の長期にわたって施行したが、副作用は比較的軽く、いずれも一過性あるいは投与中止によって回復し、安全に使用することができた。今回まとめられた成績からはMR以上の有効率は20%であった。1982年の著者らによる最初の報告²²⁾に続いて行なわれた諸家^{23)~25)}の報告から、IFNの単独投与による腎細胞癌に対する治療成績は20~37%と考えられる。

転移の部位と治療効果との関連について検討したところ効果が得られた4例のうち3例が肺転移巣、1例が喉頭への転移巣であった。一方それぞれ3例に認められた肝転移巣および骨転移巣、それぞれ1例に認められた縦隔、脳、皮膚転移巣、および局所再発の1例に対しては無効であった。IFNが他臓器への転移巣に比較して肺転移巣に有効なことは諸家の報告に一致しており、肺転移を伴う腎癌に対しては腎摘出とIFN療法が現在のところ最も有効な治療法と考えられる。

IFN投与前の患者の全身状態と治療効果との関連について検討したところKarnofskyのperformance status (PS) で有効例4人のうち3人が80%以上を示し、50%であった1人は腫瘍による直接的な気道の閉塞という局所的な病変がPSに影響を与えた原因であり、他方、広範囲な肺転移または全身転移によって衰弱した患者では効果が認められなかったことより、患者の全身状態もIFNによる治療効果に影響を与える因子であることが示唆された。

原発巣である腎の摘出と治療効果との関連について検討したところ、MR以上の有効例はいずれも腎摘出を受けていたが、腎摘出を受けずHLBIが無効であった4例はいずれも手術に対する危険因子が高く、それに伴ってPSも40~70%と低いことから腎摘出が治療効果に影響を与える因子ということはできない。しかし原発巣を摘出して腫瘍細胞数を減少させることは宿主に存在する限られた数のNK細胞をIFNによって活性化し腫瘍細胞を攻撃するうえで有用と考えている。

HLBI投与によるMR以上の効果発現期間は、11~14週間と長かった。これはIFNが免疫系を介して腫瘍細胞に作用すること、および腫瘍細胞に対する直接効果が殺細胞作用ではなく増殖抑制作用であるためと考えられる。このためIFN投与は癌の進行が認められなければ12週間以上行なって効果を期待すべきであると考えられる。

腎細胞癌の細胞型と治療効果について検討したとこ

ろMR以上の有効例は淡明細胞型および混合型で、紡錘細胞型の2例はPDであったが腎細胞癌は組織学的にいくつかの細胞型および構築型を呈するほか、発育の速度、進展形式の差、内分泌学的活性を示すものなど多彩な性質を有し、これらが示す本腫瘍のheterogeneityと治療効果との関係を解析することはIFNを応用していくうえで重要と考えられる。

HLBIの投与量は当初Priestman²⁶⁾の報告を参考にして 3×10^6 単位連日投与と決定し、投与を行ってきた。今回の臨床応用にともなう行なわれた基礎的研究の結果からはヒトのNK細胞活性を最大限に増強するために必要な時間は2~8時間と考えられ、濃度においては50単位/ml前後でNK細胞活性が増強されるが2,500単位/ml前後が理想的と考えられる。以上の結果とIFN投与時の血中濃度を考慮すれば、投与量が多い方がより高い抗腫瘍効果を期待できることになるが、投与量を増すことにより副作用も増加することが知られており²⁷⁾、 $3 \sim 6 \times 10^6$ 単位連日投与が現在のところ腎細胞癌に対する至適投与方法と考えられる。

in vitroでIFNがNK細胞活性を増強することと同様、in vivoでIFNがNK細胞活性を増強することも数多く報告^{28)~30)}されている。しかし一方ではIFN投与によりNK細胞活性が減少したとする報告³¹⁾もあり、これらの相違の原因として、ある種のIFN製剤はin vivoで免疫系に対し異なった作用を有することが考えられる。著者らの得た結果から多くの症例でKU-2細胞あるいはK562細胞に対するNK細胞活性の増強が認められたこと、全身状態が比較的良好で免疫能が保たれていると考えられる症例あるいは腎摘出によりtumor reductionを行なった症例に有効例を認めたことにより、腎細胞癌に対するIFNの抗腫瘍作用の中でNK細胞が主要な役割を果たしていると考えられる。

腎細胞癌に対するIFN療法にはこれまで、HLBIを含めて α 型IFNを主成分としたものが用いられ、多くの有効例が報告されているが、これまでの第II相の臨床試験に基づいたIFNの単独投与では有効率と有効期間に限界があることも事実であり、著者らはNK細胞、キラーT細胞、マクロファージなどの細胞障害能を抑制することなくIFNの抗腫瘍効果を高めるような生物学的反応修正物質(biological response modifier)具体的にはOK432または γ 型IFNなど、との併用を検討している。

結 語

20例の進行腎細胞癌患者に HLBI を投与し、その抗腫瘍効果を免疫学的に検討した。

腎細胞癌に対する IFN の抗腫瘍効果の機序として NK 細胞活性の増強が主要な役割を果たしていると考えられ、進行腎細胞癌患者の治療に、可能であれば原発巣を摘出して IFN $3\sim 6\times 10^6$ 単位を12週間以上投与することは、有効な方法と考えられた。

本研究の一部は文部省科学研究費、昭和57年度 No. 57570583並びに No. 57480307の助成を受けて行なわれたものであり、ここに深謝する。

文 献

- 1) Isaacs, A. and Lindenmann, J.: Virus interference: I. The interferon. *Proc. Roy. Soc. B.*, 147, 258—267, 1957.
- 2) Mallucci, L. and Taylor-Papadimitriou, J.: Inhibition by interferon of polioma virus-induced cell DNA synthesis in mouse peritoneal macrophage. *J. Gen. Virol.*, 21, 391—398, 1973.
- 3) Paucker, K., Cantell, K. and Henle, W.: Quantitative studies on viral interference in suspended L cells. *Virology*, 17, 324—334, 1962.
- 4) Trinchieri, G. and Santoli, D.: Antiviral activity induced by culturing lymphocytes with tumor-derived or virus-transformed cells: Enhancement of human natural killer cell activity by interferon and antagonistic inhibition of susceptibility of target cells to lysis. *J. Exp. Med.*, 147, 1314—1333, 1978.
- 5) Herberman, R.B., Ortaldo, J.R. and Bonnard, G. D.: Augmentation by interferon of human natural and antibody dependent cell-mediated cytotoxicity. *Nature*, 277, 221—223, 1979.
- 6) Weinstein, Y., Brodeur, B.R., Melman, K.L. and Merigan, T.C.: Interferon inhibition of lymphocyte mitogenesis. *Immunobiology*, 33, 313—319, 1977.
- 7) Schultz, R.M., Papamatheakis, J.D. and Chirigos, M.A.: Interferon: An inducer of macrophage activation by polyanions. *Science*, 197, 674—676, 1977.
- 8) Strander, H., Cantell, K., Carlstrom, G. and Jakobsson, P.A.: Clinical and laboratory investigations on man: Systemic administration of potent interferon to man. *J. Natl. Cancer Inst.*, 51, 733—742, 1973.
- 9) Katsuoka, Y., Baba, S., Hata, M. and Tazaki, H.: Transplantation of human renal cell carcinoma to the nude mouse: As an intermediate of in vivo and in vitro studies. *J. Urol.*, 115, 373—376, 1976.
- 10) 勝岡洋治: Nude mouse 移植と培養細胞系を応用としたヒト腎細胞癌の機能お形態に関する研究. *日泌尿会誌*, 69, 285—303, 1978.
- 11) Marumo, K.: Cytotoxic effects of human alpha interferin against human renal cancer cell line (KU-2). *Keio J. Med.*, 31, 7—20, 1982.
- 12) Lozzio, C.B. and Lozzio, B.B.: Human myelogenous leukemia cell-line with Philadelphia chromosome. *Blood*, 45, 321—334, 1975.
- 13) 早川正道, 丸茂 健, 長倉利彦, 島 亮, 藤岡俊夫, 中村 宏, 村井 勝: 尿路悪性腫瘍由来培養細胞に対するヒト natural killer (NK) 細胞活性に関する研究. 第3編. ヒト NK 細胞活性および腫瘍細胞増殖におよぼす OK432 (streptococcal preparation) の効果について. *日泌尿会誌*, 75, 1124—1133, 1984.
- 14) Takasugi, M. and Klein, E.: A microassay for cell mediated immunity. *Transplantation*, 9, 219—227, 1970.
- 15) Carter, S.K. and Wasserman, T.H.: The chemotherapy of urologic cancer. *Cancer*, 36, 729—747, 1975.
- 16) Hrushesky, W.J.: What's old and new in advanced renal cell carcinoma. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 18, 318, 1977.
- 17) Bloom, H.J.G.: Hormone-induced and Spontaneous regression of metastatic renal cancer. *Cancer*, 32, 1066—1071, 1973.
- 18) McNichols, D.W., Segura, J.W. and DeWeed, J. H.: Renal cell carcinoma: Long-term survival and late recurrence. *J. Urol.*, 126, 17—23, 1981.
- 19) Brosman, S.: Nonspecific immunotherapy in genitourinary cancer. *Chicago Immunotherapy Symposium. in proc. Chicago Symposium.* p. 97—107, Franklin Institute Press, Chicago, 1977.
- 20) Ramming, K.P. and deKernion, J.B.: Immune RNA therapy for renal cell carcinoma: Survival and immunologic monitoring. *Ann. Surg.*, 186, 459—466, 1977.
- 21) Prager, M.D., Peters, P.C., Baechtel, F.S. and Brown, G.: Specific immunotherapy of metastatic human renal cell carcinoma: Preliminary results. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, 21, 213, 1980.
- 22) Marumo, K., Hagiwara, M., Deguchi, N., Jitsukawa, S., Murai, M., Nakazono, M., Hata, M. and Tazaki, H.: Clinical evaluation of interferon against advanced urological cancer. *proc. of 77th Annual Meeting of Am. Urol. Assoc.*, p. 165, 1982.
- 23) Quasada, J.R., Swanson, D.A., Trindade, A. and

- Gutterman, J.U.: Renal cell carcinoma: Antitumor effects of leukocyte interferon. *Cancer Res.*, 43, 940—947, 1983.
- 24) 小野佳成, 大島伸一, 藤田民夫, 浅野晴好, 多出頼男, 鈴木和雄, 阿曾佳郎, 有吉 寛, 福島雅典, 太田和雄: ヒトリンパ芽球インターフェロン (HLBI) の腎細胞癌への効果. *日癌治*, 18, 962—968, 1983.
- 25) 里見佳昭, 仙賀 裕, 福田百邦, 河合恒雄: インターフェロン療法. *日泌尿会誌*, 75, 909—916, 1984.
- 26) Priestman, T.J.: Initial evaluation of human lymphoblastoid interferon in patients with advanced maglignant disease. *Lancet*, II, 113—118, 1980.
- 27) Rohantiner, A.Z.S., Balkwill, F.R., Griffin, D.B., Malpas, J.S. and Lister, T.A.: A phase I study of human lymphoblastoid interferon administered by continuous intravenous infusion. *Cancer Chemother. Pharm.*, 9, 97—102, 1982.
- 28) Huddlestons, J.R., Merigan, T.C. Jr. and Oldstone, M.B.A.: Induction and kinetics of natural killer cells in humans following interferon therapy. *Nature*, 282, 417—419, 1979.
- 29) Pape, G.R., Hadam, M.R., Eisenburg, J. and Riethmuller, G.: Natural killer cell activity during treatment with fibroblast interferon. *Immunobiology*, 158, 450—453, 1981.
- 30) Rice, G.P.A., Casali, P., Merigan, T.C. and Oldstone, M.B.A.: Natural killer cell activity in patients with multiple sclerosis given α interferon. *Ann. Neurol.*, 14, 333—338, 1983.
- 31) Maluish, A.E., Ortaldo, J.R., Conlon, J.C., Sherwin, S.A., Leavitt, R., Strong, D.M., Weirnik, P., Oldham, R.K. and Herberman, R.B.: Depression of natural killer cytotoxicity after in vivo administration of recombinant leukocyte interferon. *J. Immunol.*, 131, 503—507, 1983.

(1984年11月14日受付)