総説

尿路悪性腫瘍の免疫療法

慶應義塾大学医学部泌尿器科学教室

丸 茂 健

IMMUNOTHERAPY AND UROLOGICAL MALIGNANCY

Ken Marumo

Department of Urology, School of Medicine, Keio University

Immunotherapy gained popularity as a treatment modality for malignant diseases in the 1960s. A number of trials, using tumor vaccines, immunopotentiators, interferons, cytokines and others, demonstrated antitumor effects in several urological malignancies, and, to date, immunotherapy plays a major role in treatment of advanced renal cell carcinoma and superficial bladder carcinoma. Interferon or interleukin-2, which became available for large scale clinical trial with the development of bioengineering, however, were shown to be not effective as initially expected, by single agent. Rational design of new strategies with multiple agents in combination based on basic and clinical research, should provide progress in treatment of urological malignancies.

Key words: urological cancer, immunotherapy, biological response modifier

要旨: 免疫療法がヒトの癌の治療に応用され始めてから四半世紀が過ぎた。泌尿器科領域の腫瘍に対しても、腫瘍ワクチン、種々の免疫賦活剤、インターフェロン、サイトカインなどによる多くの試みがなされ、表在性膀胱癌、腎細胞癌など一部の腫瘍においては免疫療法が中心的な役割を果たすまでになった。しかし、最近のバイオテクノロジーの発達によって量産が可能となったインターフェロン、インターロイキン2なども当初の期待とは異なり、単独では十分な効果を発揮しないこともわかってきた。これまでに得られた貴重な研究成果をもとに、免疫機構の解析にそって、これらを組み合わせることが治療成績を向上させるために必要である。

キーワード: 尿路悪性腫瘍, 免疫療法, 生物学的反応修正物質

はじめに

腫瘍に対する免疫療法は手術、化学療法、放射線療法に次ぐ第4の治療法として大きな期待を受け、研究が積み重ねられてきた。その基本となる理念は、生体が体内に生じた腫瘍を異物として認識し、これを排除しようとする反応力すなわち免疫応答機構を有することである。免疫療法のヒトにおける最初の画期的効果は1960年代に Mathé ら¹⁾によって報告された。彼らは小児急性リンパ性白血病に対する化学療法で得られた寛解期間をBCGの反復皮膚接種によって著しく延長させることに成功した。この治療成績に匹敵するほどの成果は、その後数多く行われた追試で得られることはなかったが、後に展開される腫瘍免疫機構の解明と、種々の免疫賦活剤、腫瘍ワクチン、さらにはサイトカインを用いた治療へと発展するための大きな刺激

となった。泌尿器科領域でも他の領域に遅れをとることなく研究が重ねられ、現在では特に表在性膀胱癌、進行性腎細胞癌の治療において免疫療法あるいは、生物学的反応修正物質(biological response modifier, BRM)を併用して議論することができないまでに至った。これらの研究の動機として、従来の治療法で解決できない腫瘍があまりに多いこと、有効な抗癌化学療法剤の新たな開発には限界があること、高齢者に本来多い悪性腫瘍の治療を行うにあたり免疫療法は化学療法に比較して一般に侵襲が少ないこと、生体の防御機構の解明に伴って発展が期待されること、およびBRMを作用機序に従って適切に組み合わせることにより治療成績の向上が考えられることを挙げることができる。しかし現実には多彩な試みがなされてきたにもかかわらず、満足すべき成績が得られていない。

本稿では尿路悪性腫瘍の免疫療法についての数多くの研究報告のなかから臨床を中心として基本となる問題点を取り上げて、つながりを探り、可能な範囲でまとめてみたい。

I. 腫瘍ワクチン

癌に対する生体の免疫応答を利用して治療に応用しようとする前提として、癌細胞が宿主の免疫機構に認識される腫瘍特異抗原または腫瘍関連抗原が存在しなければならぬ。しかし臨床で発現してくる腫瘍はナチュラルキラー (NK) 細胞を主体とする免疫監視機構 (immune surveillance) から逃れて増殖した細胞群であると考えられ、したがって通常では異物として認識されるための抗原性は低いものと推定される。この問題を解決するためには、癌細胞自身に修飾を加えて抗原性を高めること、または癌細胞の持つ弱い抗原性に対して宿主側の認識を高めることが必要とされる。そのために癌細胞を種々の免疫調節剤と併用して患者側の認識機構を高めようとしたのが腫瘍ワクチンによる癌の治療である。Humphrey ら²⁾はホモジネートにした腫瘍組織を凍結融解して週 1 回 4 週間進行癌患者に皮内と皮下に注射した 54 例のうち、腎細胞癌患者 1 例を含む 13 例に腫瘍が縮小したことを報告している。Schapira ら³⁾は放射線照射した腎癌細胞をホルマリン処理したコリネバクテリウム・パルブム (*C. parvum*) とともに週 1 回皮内注射し、腎細胞癌患者 7 例中 1 例に complete response (CR), 1 例に partial response (PR) (有効率 28%) と、いずれも肺転移巣における効果が得られ、副作用は注射部位の疼痛と発赤のみであったことを報告している。また腫瘍縮小が認められなかった他の症例の中にも原発巣と肝に大きな腫瘍を有する 1 例で 2 カ月間腫瘍の進行が抑制され、明らかに症状が改善したことを加えている。Neidhart ら⁴⁾は 30 例の stage IV の腎細胞癌患者の自己腫瘍より得られた蛋白成分をツベルクリン、BCG、または phytohemagglutinin (PHA) とともに反復投与したところ、2 例に CR、1 例に PR (有効率 10%) を、また他の 1 例において一部の腫瘍が縮小する mixed response を認めた。McCune ら⁵⁾は 76 例の腎細胞癌患者を 2 : 1 に無作為的に分けて、56 例には Schapira ら³⁾が行ったと同様の治療を、他の 20 例には medroxyprogesterone acetate (MPA) 40mg を 1 日 2 回経口投与のみを行って、両群を比較したところ、免疫療法群では CR 2 例、PR 3 例 (有効率 8.9%), mixed response 1 例を認めたが、内分泌療法群では PR を 1 例に認めたのみで

あったことを報告し、腫瘍ワクチンの有用性を主張している。

以上、腫瘍ワクチンによる治療が行われた泌尿器科系腫瘍の殆どは腎細胞癌で、これらの報告から有効率は 10% 前後と考えられ、決して満足できるものではないが、一部の症例には確かに効果を発揮することからして、後述するが、さらに腫瘍の抗原性を高めることが知られるようになったインターフェロン (IFN)、腫瘍壊死因子 (TNF)、または宿主免疫機構に作用し、近年使用が可能となった様々なサイトカインとの併用を検討することは大きな意義があると思われる。

II. 免疫賦活剤

免疫賦活剤は非特異的に宿主の免疫能を高めて、癌の発育を抑制することを目的とする薬剤である。多くの免疫賦活剤が開発されているが、細菌および菌体成分、化学物質、多糖体の 3 つに大きく分類される (表 1)。その多くは免疫担当細胞を刺激して免疫能を高めることを目的として用いられる。これらのなかには免疫担当細胞の分化、増殖を調節する IFN、インターロイキン 2 (IL-2)、TNF、インターロイキン 1 (IL-1) などのサイトカインを宿主細胞より誘導する作用があることも知られている。一方、インドメサシンのように、免疫抑制物質であるプロスタグランジン (PG) E₁ と PGE₂ のマクロファージによる産生を抑制したり⁶⁾、シメチジンのように免疫抑制性細胞のヒスタミン H₂ 受容体をブロックすることにより⁷⁾、いずれも免疫抑制系に拮抗的に作用して T 細胞、B 細胞、NK 細胞またはその他の細胞の機能を高めるものも含まれる。

1. BCG

泌尿器科領域において最も早くから検討されてきた免疫賦活剤が BCG であるが、表在性膀胱腫瘍に対する膀胱注入療法を除いて、抗腫瘍効果に対する評価は一致していない。

1) 前立腺癌

表 1 主な免疫賦活剤

細菌または菌体成分	
BCG, BCG-菌体骨格 (CWS), 精製ツベルクリン (PPD), <i>Corynebacterium parvum</i> , <i>Nocardia</i> -CWS, OK-432 など	
化学物質	
レバミゾール, 1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼン (DNCB), ベスタチン, インドメサシン, シメチジン など	
多糖体	
PSK, レンチナン, シゾフィラン など	

Merrin⁸⁾は内分泌療法に抵抗性の stage D の前立腺癌患者17例について BCG が免疫系に与える影響を検討しているが、このうちで PPD 皮内反応が陽性の7例に BCG を週1回4週間にわたって腫瘍内投与したところ、5例で原発巣の縮小と組織学的に腫瘍の壊死を認めた。しかし、これらの症例においても、転移巣の縮小など全身的な効果は認められなかった。Brosman⁹⁾は内分泌療法に抵抗性の42例の stage D の患者について BCG の効果を無作為化比較試験を行い、免疫機能と生存に与える影響を検討した。BCG は週1回8週間にわたり上腕または大腿部に接種された。BCG 投与群において単球の走化性は一過性に改善されたが細胞性免疫能の指標となる種々の皮内反応に有意の変化は認められず、生存も延長されなかった。BCG は、後述する表在性膀胱癌の治療成績が示唆するように、腫瘍組織と直接に接触することにより局所での効果は期待できるが、免疫能が明らかに低下している stage D の前立腺癌¹⁰⁾を全身的に治療するためには一剤では十分ではないと考えられる。

2) 腎細胞癌

Morales¹¹⁾は転移巣を有する10例の腎細胞癌患者に BCG を投与したところ、2例に PR を、他の2例で一部の転移巣が縮小する mixed response を認めた。治療が奏効した症例はいずれも PPD、DNCB に対する皮内反応が良好であったが、無効であった6例のうち3例はいずれの皮内反応も陰性のままであった。Brosman⁹⁾は22例の腎細胞癌患者について検討を行ったが、BCG 治療群は無治療群に比較して単球機能が有意に活性化され、生存期間についても治療群13.5カ月、無治療群9.9カ月であったと報告している。

3) 膀胱癌

BCG が膀胱の表在性腫瘍および上皮内癌 (CIS) に優れた抗腫瘍効果を有することが広く知られている。Morales¹²⁾が経尿道的膀胱腫瘍切除術 (TUR-BT) 後に BCG の膀胱内注入と経皮的投与の併用を16例に行い、BCG 投与前は53(総再発数)/162(患者・月総数)に比較して BCG 治療開始後12カ月の観察期間で7(総再発数)/222(患者・月総数)に減少させたことを報告して以来、数多くの追試が行われた。BCG の経皮的投与の併用の必要性については Herr¹³⁾、¹⁴⁾が併用群と非併用群の比較検討をして両者間に差がないことを報告しており、最近では併用されない傾向にある。

この治療の作用機序については、局所の炎症反応とそれに続く上皮の剝落によるという考え¹⁵⁾、¹⁶⁾がある

が、免疫系の関与を示唆する研究報告は多い。Guinan¹⁷⁾はマウスの膀胱腫瘍で免疫組織学的検討を行い、T 細胞を介した機序を主張した。これを支持する報告として、Ratliff¹⁸⁾は T 細胞を持たないヌードマウスでは BCG の膀胱内注入を行ってもマウス膀胱腫瘍株 MBT-2 は拒絶されないが、このマウスに T 細胞を移入することにより、拒絶されるようになることを証明した。臨床例では PPD 皮内反応の陽性と治療効果の関係¹⁹⁾、²⁰⁾から T 細胞の関与が示唆されている。BCG が膀胱内に注入されると T 細胞とマクロファージが浸潤し、これらの細胞は局所で IFN、IL-2、TNF、IL-1 を産生することが報告されているが²¹⁾、²³⁾、推定されている様々な機序に加えて、これらのサイトカインは治療効果に寄与しうものと思われる。

2. OK-432

OK-432 はヒト由来 A 群溶血性連鎖球菌 Su 株をペニシリン G と45℃熱処理後、全体を連結乾燥した粉末で Okamoto²⁴⁾によって作成された。作用機序は完全には解明されていないが、マクロファージの活性化、細胞障害性 T 細胞の機能亢進、NK 細胞の活性増強、IFN、IL-2、IL-1、TNF その他のサイトカインの産生増強の効果を有することが見出されている²⁵⁾。一方、藤岡²⁶⁾は OK-432 の成分である A 群特異 C 多糖体が動物とヒトの尿路生殖器腫瘍を含む各種腫瘍細胞との間に共通抗原を有し、in vivo における抗腫瘍効果と深い関連があることを報告している。

1) 膀胱癌

Fujita²⁷⁾は78例の表在性膀胱癌患者を無作為に2群に分け、1群で2~5KE の OK-432 を3回にわたり腫瘍内注射した後 TUR-BT を施行し、以後 OK-432 を2週間に1回膀胱内注入して経過を観察したところ、TUR-BT のみ施行した他の群と比較して再発が約2/5に減少した。この試みの中で腫瘍内注射は免疫担当細胞を腫瘍組織に動員して腫瘍細胞を認識させ、免疫監視機構を刺激することを目的とされたが、切除標本では種々の程度の細胞浸潤が観察されたことが報告されている。

2) 腎細胞癌

OK-432 の全身投与によって転移巣が縮小したという報告は、ほぼ腎細胞癌に限られている。著者ら²⁸⁾はヒトリンパ芽球 IFN による治療に抵抗性と考えられた進行腎細胞癌患者12例に5KE の OK-432 を週2回筋肉内投与したところ、肺転移巣を有する1例に CR を、肺または縦隔リンパ節に転移巣を有する各1例に minor

response (MR) を認めた。長倉ら²⁹⁾は多発性肺転移巣を有する腎細胞癌患者に腎摘出を施行した後、MPA の1日100mg 経口投与と、OK-432を5KE 週1回筋肉内投与で併用を行ったところ、2カ月半後に腫瘍が消失し、手術後1年間再発を認めなかった症例を報告している。IFN- γ と OK-432の継続併用によって CR を達成した症例は中村ら³⁰⁾によって報告されている。Fujioka ら³¹⁾は進行腎細胞癌患者8例に3時間の間隔において OK-432を0.5mg 静脈内投与することを毎週反復し、投与後4～6時間後をピークとして患者血清中に TNF および IFN- γ が誘導されることを証明した。これらの症例のうち、IFN- α による前治療を受けた脳と骨に転移を有する1例で脳転移巣が50%以上縮小している。これらの報告からは OK-432によって腫瘍が縮小した症例には前治療として IFN の投与を受けているものが多いことがあげられ、両者の相互作用に興味を持たれる。

III. 特異的または非特異的受動免疫

1. 免疫 RNA

腫瘍抗原に感作されたリンパ球の RNA 画分を免疫 RNA と呼ぶ。免疫されていないリンパ球が免疫 RNA とともに培養されることにより免疫応答能がそれらのリンパ球に伝達されることを利用して腎細胞癌で臨床応用が行われた。Ramming ら³²⁾は摘出された腎癌の生細胞をヒツジの皮内に注射して感作した後、脾またはリンパ節を摘出して細胞から RNA を抽出し、29例の腎細胞癌患者に反復皮内投与して生存期間につき検討したところ、肺転移巣を有する症例については有意に生存が延長された。また Richie ら³³⁾は患者から得られた末梢血リンパ球を、モルモットを腎細胞癌組織で免疫して得られた免疫 RNA と培養した後に6例の腎細胞癌患者に投与したところ、1例が CR を、2例が PR を達成し、限られた数の症例であるが50%の有効率を報告している。

2. LAK 細胞の養子免疫療法 (LAK 療法)

末梢血リンパ球を IL-2 の存在下に培養すると、抗原特異的な細胞障害性 T 細胞 (CTL) とも異なり、また NK 細胞に対して感受性の低い癌細胞を含めた広範囲の細胞に障害性を示す lymphokine-activated killer (LAK) 細胞が誘導されることが Grimm ら³⁴⁾によって最初に報告された。Rosenberg ら³⁵⁾は体外で誘導された LAK 細胞の静脈内投与と IL-2 の静脈内投与とを併用して様々な腫瘍を治療し、36例の進行腎細胞癌で有効率33%という成績を報告した。この成績は一方で行

われた IL-2 単独投与による有効率5%と比較され、LAK 療法の有用性が強調された。本邦では中野³⁶⁾が LAK 療法と IL-2 の全身投与の併用を用いて8例の腎細胞癌の治療を行ったところ肺転移巣を有する1例が PR を達成した。この報告で、投与された LAK 細胞の数が Rosenberg らの方法と同じ程度であるにもかかわらず、成績に差がみられた理由として、IL-2 の投与方法の違いと投与量が少なかったことを可能性としてあげている。しかし、LAK 療法による治療成績、手技の繁雑さ、安全性の点から最近では LAK 療法の意義に疑問を投掛ける報告もある。Paciucci ら³⁷⁾は腎細胞癌患者を含む42例を無作為的に2群に分けて1群では LAK 療法と IL-2 の持続点滴静注との併用で、他の群では IL-2 単独投与で治療を行ったところ、有効率は前者で36%、後者で41%と両群で差がなく、LAK 細胞の養子免疫療法は効果がないと結論づけている。LAK 療法のもう一つの問題点として、LAK 細胞が経静脈的に投与されるとまず肺に集積し、ついで肝と脾に分布することが動物実験で明らかになっており³⁸⁾、効率的に腫瘍に分布しない点があげられる。早川ら³⁹⁾は6例の腎細胞癌患者の転移巣に対して LAK 細胞を経動脈的あるいは局所注射により投与して IL-2 と併用し、3例で骨転移巣の縮小が観察された。今後 LAK 療法を成功させていくためには LAK 細胞の投与方法の検討がさらに必要と考えられる。

IV. インターフェロン

Isaacs と Lindenmann⁴⁰⁾によって1957年にウイルスの増殖を阻害する物質として発見された IFN はその後の基礎的研究によって抗癌性を有することが知られた。IFN の抗腫瘍作用の機序として、癌細胞の増殖抑制作用⁴¹⁾と、NK 細胞⁴²⁾⁴³⁾、感作 T 細胞⁴⁴⁾、マクロファージ⁴⁵⁾の細胞障害性増強などによる免疫賦活作用に加えて、最近では主要組織適合抗原 (MHC 抗原) と腫瘍抗原の発現を増加させ、これによって宿主側のキラー細胞の腫瘍の認識を増強させることが知られ、特に IFN- γ は α 型、 β 型のものに比べてこの作用が強いと言われている⁴⁶⁾⁴⁷⁾。

臨床応用は Strander ら⁴⁸⁾が IFN- α を主成分とする白血球 IFN を骨肉腫患者に投与した結果を1970年代初頭に報告して以来、数多くの腫瘍について行われてきた。IFN の抗腫瘍作用が世界各国で検討されるようになったのは、しかし、バイオテクノロジーの発達により精製された IFN が大量に供給されるようになった1980年代になってからである。臨床第 I ～ II 相試験

表2 腎細胞癌に対する各種インターフェロンの治療成績

報 告 者	IFN	1 日投与法	投 与 法	有効率 (%)	
				≥PR	≥MR
丸茂ら (1982) ⁴⁹⁾	HLBI ^a	3×10 ⁶ U	筋注	1/12 (8)	2/12 (17)
Quesada ら (1983) ⁵⁰⁾	Le-IFN ^b	3-36×10 ⁶ U	筋注	5/19 (26)	7/19 (36)
小野ら (1983) ⁵¹⁾	HLBI	3×10 ⁶ U	筋注	1/9 (11)	2/9 (22)
deKernion ら (1983) ⁵²⁾	Le-IFN	3×10 ⁶ U	筋注	7/43 (16)	7/43 (16)
里見ら (1984) ⁵³⁾	HLBI	6×10 ⁶ U	筋注	2/14 (14)	5/14 (36)
Kirkwood ら (1985) ⁵⁴⁾	Le-IFN	1-10×10 ⁶ U	筋注	3/30 (10)	7/30 (23)
新島ら (1985) ⁵⁵⁾	rIFN-α ^c	3-36×10 ⁶ U	筋注	15/108(14)	25/108(23)
町田ら (1987) ⁵⁶⁾	rIFN-γ ^d	8×10 ⁶ U/m ²	点滴静注, 筋注	2/32 (6)	3/32 (9)
		40×10 ⁶ U/m ²	点滴静注	6/30 (20)	6/30 (20)
		0.25-1.0 mg/m ²	筋注	1/14 (7)	1/14 (7)
		0.01-0.05 mg/m ²	持続点滴静注	1/16 (6)	2/16 (12)
Quesada ら (1987) ⁵⁷⁾	rIFN-γ				

^aヒトリンパ芽球インターフェロン, ^b白血球インターフェロン, ^c遺伝子組換えαインターフェロン, ^d遺伝子組換えγインターフェロン

を通じて明らかになった IFN の副作用には発熱, 悪寒, 倦怠感, 食欲不振とそれに伴う体重減少, 骨髄抑制, 肝機能障害などがあるが, 投与中止によって速やかに消失し, これらが生命に危険を及ぼすことは希である。

1. 腎細胞癌

IFN が腎細胞癌に有効であることが初めて報告されたのが1982年⁴⁹⁾で, その後, 諸施設によって各種 IFN の効果が検討され, その有効性が証明されてきた。これまでα型, β型, γ型の3種類の由来の異なる IFN について検討が行われてきた。その報告の主なものを示す(表2)。これらの報告から, 腫瘍が50%以上縮小する PR 以上の奏効率は約15%, 50%未満25%以上縮小する MR 以上の奏効率は約25%と考えられ, 従来試みられてきた化学療法剤による治療成績に比較して一歩前進した。治療成績に与える因子として IFN は肺転移巣に有効性が高く, 骨転移巣に有効性が低い(表3)⁵⁸⁾。その他の因子については発育の遅い腫瘍⁵⁰⁾⁵²⁾, 通常型 (common type) の組織学的細胞型の腫瘍⁵⁹⁾, 原発巣である腎の摘出を受けた症例に⁵²⁾⁵⁹⁾, あるいは全身状態が良好な症例に⁵⁰⁾⁵²⁾⁵⁹⁾有効例が多いことが報告されている。

IFN がこれまでの化学療法剤よりも腎細胞癌に対して有効であることは一般に認められていることであるが, 有効率は決して満足できるものではなく, 化学療法剤または他の BRM との併用によって治療成績を向上させるべく検討が行われている。IFN を化学療法剤と併用した成績について里見⁶⁰⁾は, 特に併用される

表3 腎細胞癌の腫瘍転移部位別のインターフェロンによる治療効果 (文献58から引用)

腫瘍部位	有効 (CR+PR+MR)	無効 (NC+PD)	有効率 (%)
肺	21	57	21/78 (26.9)
骨	0	34	0/34 (0)
原発巣	2	13	2/15 (13.3)
肝	2	9	2/11 (18.2)
リンパ節	1	5	1/6 (16.7)
脳	0	3	0/3 (0)
皮膚	0	3	0/3 (0)
縦隔	1	2	1/3 (33.3)
その他*	1	2	1/3 (33.3)

*喉頭1例(有効), 下大静脈腫瘍塞栓, 局所再発各1例(無効)
CR=complete response, PR=partial response, MR=minor response, NC=no change, PD=progressive disease

ことの多い vinblastine (VBL) について欧米の7つの報告 (191症例) について集計し, 有効率10~44%, 平均24%と IFN 単独より有効なことから, 本邦での検討の必要性を説いている。

2. 膀胱癌

膀胱癌に対する IFN の抗腫瘍効果の最初の検討は Ikic ら⁶¹⁾による。膀胱の移行上皮癌が対象と推定されるが, TUR-BT 後に再発した8例の malignant papillomatosis に対して2×10⁶IU の白血球 IFN を内視鏡下に腫瘍内に反復投与し, 3ヵ月後に4例に CR を, 3例に PR を認めている。本邦においても森田ら⁶²⁾が上皮内癌を含む11例の表在性膀胱癌に対してヒトリンパ芽球 IFN (HLBI) を, 8例には静脈内投与と腫瘍内投

との併用で、3例には腫瘍内投与のみで治療したところ、4例にCRを、6例にPRを認め、結果の考察から腫瘍内投与の有効性を報告している。膀胱癌患者に対するIFNの全身投与あるいは膀胱内注入の成績は散見されるが、その多くは症例数が少なく、学会抄録であることから、詳細が明らかではないが、Tortiら⁶³⁾は35例の表在性膀胱癌に対して遺伝子組換えIFN- α を膀胱内注入によって、1回投与量 50×10^6 IUから開始して最大 $1,000 \times 10^6$ IUの大量を週1回8週間投与して抗腫瘍効果と毒性を検討した。結果は10例(29%)にCRを、5例(14%)にPRを認め、副作用は、軽い感冒様症状が一部にみられたのみであった。IFNの膀胱内注入が抗腫瘍効果をもたらす理由としてTortiは、腫瘍細胞表面のIFN濃度が全身投与された場合に比較して10,000倍以上に達することを述べている。このように限られた数の報告からではあるが、投与方法によってIFNは膀胱癌に対して有効で安全な薬剤である可能性を持っていると思われる。

3. 前立腺癌

前立腺癌の内分泌療法に用いられるエストロゲン剤が患者の免疫系を抑制することが知られているが⁶⁴⁾、著者ら⁶⁵⁾はリン酸ジエチルスチルベストロール(DES-P)投与によって減少した患者のNK活性とLeu 7陽性リンパ球がIFN- α の投与によって回復することを報告し、内分泌療法と免疫療法の併用の有用性を示唆した。進行前立腺癌に対するIFN単独の抗腫瘍効果を検討した数少ない報告として、Bulbulら⁶⁶⁾は16例の内分泌療法抵抗性の前立腺癌患者にDESの投与を中止して 6×10^6 IUのIFN- β を週3回12週間投与したが、腫瘍の縮小は認められなかった。抗腫瘍剤の薬効を評価するためには、その薬剤を単剤で投与して腫瘍の縮小を観察することが現在のところ基本であるが、特に腫瘍のheterogeneityや患者の全身状態を考慮したうえで新たな治療法を検討しなければならないのが前立腺癌であり、内分泌療法と免疫療法の両者を軸とした集学的治療により患者の生存とquality of lifeの評価まで含めた治療効果の検討が今後なされなければならないと思われる。

V. インターロイキン2

IL-2は1976年にMorganら⁶⁷⁾によってT細胞増殖因子として発見されたリンフォカインであるが、その後の研究によって細胞障害性T細胞、NK細胞の分化増殖⁶⁸⁾⁶⁹⁾、T細胞によるIFN- γ 産生の増強⁷⁰⁾、に加えてNK細胞に抵抗性の腫瘍細胞に対して障害能を有

するLAK細胞の誘導³⁴⁾など癌細胞に対する免疫反応の賦活に深く関与していることが知られた。

IL-2の臨床応用には一般に二つの方法がとられている。一つはIL-2を患者に投与して体内で免疫を賦活させる方法、他の一つは抗腫瘍作用を有する細胞画分をIL-2の存在下にin vitroで増殖させて単独またはIL-2と併用して体内に投与する方法、すなわち前の項で述べた養子免疫療法である。IL-2を生体に投与する場合には免疫担当細胞を活性化するIL-2最低濃度が血中および腫瘍周辺組織内で確保されなければならない、従ってIL-2の投与量、投与時間、投与ルート、投与期間は治療成績に大きな影響を与えると考えられる。IL-2は静注後、血中からのクリアランスがきわめて速く、半減期は5分から7分といわれ⁷¹⁾、体内で抗腫瘍効果を発揮するに十分な濃度を一定時間確保することはきわめて困難であると考えられてきた。この問題を解決するためにIL-2の大量投与、反復投与、持続投与など、工夫がなされている。著者らは 5×10^6 Uという比較的小量のIL-2を12時間毎に2時間かけて点滴静注することにより、IL-2に特有な循環器系、呼吸器系の重篤な副作用をひき起こすことなく患者の免疫系を賦活することを示して⁷²⁾、多くの施設でこの投与方法が採用されてきた。

1. 腎細胞癌

IL-2は米国において臨床試験が開始され、Rosenbergら³⁵⁾が腎細胞癌と悪性黒色腫に有効であることを示した後、様々な使用方法で腎細胞癌が治療されてきたので主なものを表にまとめる(表4)。LAK療法の成績は施設によってひらきがあるがIL-2単独投与に比較すると多少良好である。しかし、その有用性と安全性については今後も慎重な検討が必要と思われる。IL-2単独投与の成績については有効率は15~20%に落ち着くことが予想される。今後の課題は外来でも可能な、例えば皮下投与など投与方法の検討と、集学的治療のなかにいかに組み入れていくかであると思われる。

2. その他の腫瘍

IL-2は腎細胞癌以外の泌尿器科系腫瘍については殆ど抗腫瘍効果は検討されていない。著者らは内分泌治療に抵抗性の進行前立腺癌患者7例に対して、それまでの治療を継続しつつIL-2を投与したところ、1例に酸フォスファターゼ値の減少と疼痛の著明な改善を経験した⁷⁸⁾。前立腺癌に対するIL-2治療には問題点が多くつがある。まずその一つは腎細胞癌の場合にも免疫療法が奏効しにくい骨転移巣が標的となる病巣である

表4 腎細胞癌に対するインターロイキン2の治療成績

報 告 者	1日投与量*	投 与 法	LAK療法 の併用	有効率(%) CR+PR
Rosenbergら(1987) ³⁵⁾	3×10^5 Cetus U/kg	静注	+	12/36 (33)
	3×10^5 Cetus U/kg	静注	—	1/21 (5)
Westら(1987) ⁷³⁾	$1-7 \times 10^6$ Cetus U/m ²	持続点滴静注	+	3/6 (50)
中野ら(1988) ³⁶⁾	$1-2 \times 10^3$ U/man	静注	+	1/8 (13)
Sosmanら(1988) ⁷⁴⁾	3×10^6 Jurkat U/m ²	持続点滴静注	—	3/11 (27)
Paciucciら(1988) ³⁷⁾	3.4×10^6 Cetus U/m ²	持続点滴静注	+	3/9 (33)
	3.4×10^6 Cetus U/m ²	持続点滴静注	—	1/5 (20)
Whiteheadら(1988) ⁷⁵⁾	$3-6 \times 10^6$ Cetus U/m ²	静注	—	1/12 (8)
Marumoら(1989) ⁷⁶⁾	1×10^6 Jurkat U/man	静注, 皮下注	—	3/11 (27)
Asoら(1989) ⁷⁷⁾	$1-3 \times 10^6$ Jurkat U/man	静注	—	9/60 (15)

*IL-2の単位は現在統一されていない。Sosmanらの使用したRoche社のIL-2とMarumoら、Asoらの使用したBiogen社のIL-2は米国NCI-BRM ProgramのJurkat IL-2標品に準拠して単位を表しているがCetus社のIL-2は独自の単位で表されており、両者間の換算は不明確である。中野らの使用した武田薬品工業のIL-2 TPG-3の1 unitは約570 Jurkat unitに相当する。

ことが、その他に患者が高齢であること、performance statusが不良であること、IL-2治療に対する免疫系の反応性が低いこと、総腫瘍量が多いことがあげられる。しかし、IL-2を含めた免疫療法が前立腺癌患者の生活の質を保ちつつ、生存の延長に寄与できるものか、検討が待たれる。

IL-2の抗腫瘍作用を、単独投与による腎細胞癌の治療成績でIFNと比較すると大きな差は認められない。しかし、IL-2の免疫賦活作用は、患者の末梢血リンパ球数の増加、リンパ球の活性化、NK活性の増強の点で現在まで臨床応用されてきたいかなるBRMよりも優れており⁷⁶⁾⁷⁹⁾、当面は免疫療法における中心的な役割を担っていくものと思われる。

おわりに

免疫療法が臨床に応用され始めて四半世紀が過ぎ、たくさんの成果がもたらされた。夢の治療薬として注目され、量産が可能となったIFNや種々のサイトカインは、しかし、当初の期待とは異なり、単独では期待された抗腫瘍効果を発揮しないこともわかってきた。これまで得られた貴重な研究成果をもとに、免疫機構の解析にそって、BRMの併用による免疫系の効率的な賦活、宿主側または腫瘍細胞そのものを修飾して腫瘍に対する認識性を高めること、および個々の腫瘍の病態と薬剤の性質に適した病巣へのアプローチなど、広い視野にたつてプロトコールを作ることが要求される(図1)。患者に実際に接する我々泌尿器科医は各腫瘍の生物学的特性を理解する立場にあり、従って効果が予測される薬剤の選択、最適な投与法を自ら検討す

図1 癌の免疫療法にとって必要な治療上の因子

ることが可能である。先輩たちが協力して積み上げてきた成果は今後もさらに引き継がれ、尿路悪性腫瘍の克服にさらに一歩近付くことが期待される。

文 献

- 1) Mathé, G., Amiel, J.L., Schwarzenberg, L., Schneider, M., Cattani, A., Schlumberger, J.R., Hayet, M. and De Vassel, F.: Active immunotherapy for acute lymphoblastic leukemia. Lancet, 1, 697—699, 1969.
- 2) Humphrey, L.J., Murray, D.R. and Boehm, O. R.: Effect of tumor vaccines in immunizing patients with cancer. Surg. Gynecol. Obstet., 132, 437—442, 1971.
- 3) Schapira, D.V., McCune, C.S. and Henshaw, E.

- C.: Treatment of advanced renal cell carcinoma with specific immunotherapy consisting of autologous tumor cells and C. Parvum. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 20, 348, 1979.
- 4) Neidhart, J.A., Murphy, S.G., Hennick, L.A. and Wise, H.A.: Active specific immunotherapy of stage IV renal carcinoma with aggregated tumor antigen adjuvant. *Cancer*, 46, 1128—1134, 1980.
 - 5) McCune, C.S., deKernion, J.P., Huben, R.P. and Pontes, J.E.: Specific immunotherapy vs. Megace for metastatic renal cell carcinoma. A prospective randomized trial. *J. Urol.*, 131, Part 2, 178, 1984.
 - 6) 徳永 徹, 五十嵐敦, 赤川清子, 谷山忠義: マクロファージ, 免疫担当細胞(東 市郎, 高橋利忠編), p.115—149, 岩波書店, 東京, 1986.
 - 7) Osband, M.E., Hamilton, D., Shen, Y.J., Cohen, E., Shlesinger, M., Lavin, P., Brown, A. and MacCaffrey, R.: Successful tumor immunotherapy with cimetidine in mice. *Lancet*, 1, 636—638, 1981.
 - 8) Merrin, C., Han, T., Wajzman, Z. and Murphy, G.P.: Immunotherapy of prostatic carcinoma with bacillus Calmette-Guerin. *Cancer Chemother. Rep.*, 59, 157—163, 1975.
 - 9) Brosman, S.: Nonspecific immunotherapy in GU cancer. *Chicago Immunotherapy Symposium. in Proc. Chicago Symposium.* (Ed. by Crispen R.G.) p. 97—107, Franklin Institute Press, Chicago, 1977.
 - 10) Marumo, K., Ikeuchi, K., Ueno, M. and Tazaki, H.: Natural killer cells activity and recycling capacity of natural killer cells in patients with carcinoma of the prostate. *Keio J. Med.*, 38, 27—35, 1989.
 - 11) Morales, A. And Eidinger, D.: Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of adenocarcinoma of the kidney. *J. Urol.*, 115, 377—380, 1976.
 - 12) Morales, A., Eidinger, D. and Bruce, A.W.: Intracavitary bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J. Urol.*, 116, 180—183, 1976.
 - 13) Herr, H.W., Pinsky, C.M., Whitmore, W.F. Jr., Oettgen, H.F. and Melamed, M.R.: Effect of intravesical bacillus Calmette-Guerin (BCG) on carcinoma in situ of the bladder. *Cancer*, 51, 1323—1326, 1983.
 - 14) Herr, H.W., Pinsky, C.M., Whitmore, W.F. Jr., Sogani, P.G., Oettgen, H.F. and Melamed, M. R.: Experience with intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy of superficial bladder tumors. *Urology*, 25, 119—123, 1985.
 - 15) Connolly, J.G.: Immunotherapy of superficial bladder cancer. Letter to the Editor. *J. Urol.*, 130, 368—369, 1983.
 - 16) Droller, M.: Bacillus Calmette-Guerin in the management of bladder cancer. Editorial. *J. Urol.*, 135, 331—333, 1986.
 - 17) Guinan, P., Shaw, M. and Ray, V.: Histopathology of BCG and thiotepa treated bladders. *Urol. Res.*, 14, 211—215, 1986.
 - 18) Ratliff, T.L., Gillen, D. and Catalona, W.J.: Requirement of a thymus dependent immune response for BCG-mediated antitumor activity. *J. Urol.*, 137, 155—158, 1987.
 - 19) Kelley, D.R., Haaff, E.O., Becich, M., Lage, J., Bauer, W.C., Dresner, S.M., Catalona, M.J. and Ratliff, T.L.: Prognostic value of purified protein derivative skin test and glanuloma formation in patients treated with intravesical bacillus Calmette-Guerin. *J. Urol.*, 135, 268—271, 1986.
 - 20) 萩原正通, 浅野友彦, 飯ヶ谷知彦, 塚本拓司, 西田一巳: 表在性膀胱腫瘍に対する BCG 膀胱内注入療法の検討. 乳頭状腫瘍に対する縮小効果. *日泌尿会誌*, 77, 1623—1630, 1986.
 - 21) Imanishi, J., Kita, M., Sugino, S., Won, S.J. and Kishida, T.: Enhanced production of interferon in mice infected with Mycobacterium bovis BCG. *Biken J.*, 24, 123—126, 1981.
 - 22) Haaff, E.O., Catalona, W.J. and Ratliff, T.L.: Detection of interleukin 2 in the urine of patients with superficial bladder tumors after treatment with intravesical BCG. *J. Urol.*, 136, 970—974, 1986.
 - 23) Boehle, A., Gerdes, J., Nowc, C., Ulmer, A.J., Musehold, J., Hofstetter, A.G. and Flad, H.D.: Effects of local BCG therapy in patients with bladder carcinoma on phenotype and function of mononuclear cells. in *Immunotherapy of urological tumors.* (Ed. by deKernion, J.B.) p. 83—106, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1990.
 - 24) Okamoto, H., Shoin, S., Koshimura, S. and Shimizu, R.: Studies on the anticancer and streptolysin S-forming abilities of hemolytic streptococci. *Jpn. J. Microbiol.*, 11, 323—336, 1967.
 - 25) 漆崎一朗: サイトカイン・インデュースーとしての免疫賦活剤, サイトカインと癌治療(漆崎一朗著), ライフサイエンス, 東京, p.183—190, 1989.
 - 26) 藤岡知昭: 各種腫瘍とレンサ球菌製剤(OK-432)との共通抗原性. *日泌尿会誌*, 76, 1784—1794,

- 1985.
- 27) Fujita, K.: The role of adjunctive immunotherapy in superficial bladder cancer. *Cancer*, **59**, 2027—2030, 1987.
 - 28) 丸茂 健, 村井 勝, 出口修宏, 馬場志郎, 実川正道, 中園昌明, 田崎 寛: 進行腎細胞癌に対する α 型インターフェロン・OK-432 (streptococcal preparation) 異時併用療法の効果. *癌と化学療法*, **13**: 2434—2439, 1986.
 - 29) 長倉和彦, 高尾雅也, 松崎章二, 家田和夫: プログステロンおよび溶連菌製剤により肺転移巣の完全退縮をみた進行腎細胞癌の1例. *日泌尿会誌*, **76**, 1909—1913, 1985.
 - 30) 中村 聡, 丸茂 健, 柴山太郎, 馬場志郎, 出口修宏, 田崎 寛: インターフェロン γ , OK-432 (streptococcal preparation) 継続併用療法により完全寛解を得た進行性腎細胞癌の1例. *日泌尿会誌*, **79**, 1103—1107, 1988.
 - 31) Fujioka, T., Tanji, S., Koike, H., Kumagai, K., Kubo, T. and Ohori, T.: Endogenous production of tumor necrosis factor and interferon-gamma in patients with renal cell carcinoma by the streptococcal preparation OK-432. in *Immunotherapy of urological tumors*. (Ed. by deKernion, J.B.) p. 309—318, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1990.
 - 32) Ramming, K.P. and deKernion, J.B.: Immune RNA therapy for renal cell carcinoma. *Ann. Surg.*, **186**, 459—467, 1977.
 - 33) Richie, J.P., Wang, B.S., Steele, G.D., Jr., Wilson, R.E. and Mannick, J.A.: In vivo and in vitro effects of xenogeneic immune ribonucleic acid in patients with advanced renal cell carcinoma: A phase I study. *J. Urol.*, **126**, 24—28, 1981.
 - 34) Grimm, E.A., Mazumder, A., Zhang, H.Z. and Rosenberg, S.A.: Lymphokine-activated killer cell phenomenon. Lysis of natural killer-resistant fresh solid tumor cells by interleukin 2-activated autologous human peripheral blood lymphocytes. *J. Exp. Med.*, **155**, 1823—1841, 1982.
 - 35) Rosenberg, S.A., Lotze, M.T., Muul, L.M., Chang, A.E., Avis, F.P., Leitman, S., Linehan, W.M., Robertson, C.N., Lee, R.E., Robin, J.T., Seipp, C.A., Simpson, C.G. and White, D.E.: 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.
 - 36) 中野悦次: 腎細胞癌に対する免疫療法. LAK cell による adoptive immunotherapy について. *腎細胞癌治療の実際* (町田豊平, 園田孝夫編), 医薬ジャーナル社, 大阪, p.93—99, 1988.
 - 37) Paciucci, P.A., Bhardwaj, S., Odchimar, R., Glidewell, O. and Holland J.F.: Immunotherapy for metastatic cancer with recombinant interleukin-2 (rIL-2) by continuous infusion with and without adoptive cell transfer. *Proc. Am. Am. Soc. Clin. Oncol.*, **7**, 163, 1988.
 - 38) Lotze, M.T., Line, B.R., Mathisen, D.J. and Rosenberg, S.A.: The in vivo distribution of autologous human and murine lymphoid cells grown in T cell growth factor (TCGF): Implications for the adoptive immunotherapy of tumors. *J. Immunol.*, **125**, 1487—1493, 1980.
 - 39) 早川正道, 比嘉 功, 矢戸清一郎, 小山雄三, 大澤炯, 才田博幸, 丸茂 健: 転移を有する腎癌の治療とその臨床効果. *西日泌尿*, **51**, 400—405, 1989.
 - 40) Isaacs, A. and Lindenmann, J.: Virus interference: I. The interferon. *Proc. Roy. Soc. B.*, **147**, 258—267, 1957.
 - 41) Paucker, K., Cantell, K. and Henle, W.: Quantitative studies on viral interference in suspended L cells. *Virology*, **17**, 324—334, 1962.
 - 42) Trinchieri, G. and Santoli, D.: Antiviral activity induced by culturing lymphocytes with tumor-derived and 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.
 - 43) Marumo, K., Ueno, M., Hayakawa, M., Jitsukawa, S., Murai, M. and Tazaki, H.: Mechanism of augmentation of natural cytotoxicity by human beta-interferon. *Keio J. Med.*, **33**, 201—209, 1984.
 - 44) Weinstein, Y., Brodeus, B.R., Melman, K.L. and Merigan, T.C.: Interferon inhibition of lymphocyte mitogenesis. *Immunology*, **33**, 313—319, 1977.
 - 45) Schultz, R.M., Papamatheakis, J.D. and Chirigos, M.A.: Interferon: An inducer of macrophage activation by polyanions. *Science*, **197**, 674—676, 1977.
 - 46) Stoetter, H., Wiebke, E.A., Tomita, S., Belldegrun, A., Topalian, S., Rosenberg, S.A. and Lotze, M.J.: Cytokines alter target cell susceptibility to lysis. II. Evaluation of tumor infiltrating lymphocytes. *J. Immunol.*, **142**, 1767—1773, 1989.
 - 47) 曽根三郎, 国重英治: インターフェロンの免疫調節作用. *臨床成人病*, **18**, 609—613, 1988.

- 48) Strander, H., Cantell, K., Carlstom, 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.
- 49) 丸茂 健, 中村 薫, 実川正道, 村井 勝, 中園昌明, 田崎 寛: 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.
- 50) Quesada, J.R., Swanson, D.A., Trindade, A. and Gutterman, J.U.: Renal cell carcinoma: Antitumor effects of leucocyte inteferon. *Cancer Res.*, 43, 940—947, 1983.
- 51) 小野佳成, 大島伸一, 藤田民夫, 浅野晴好, 名出頼男, 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.
- 52) deKernion, J.B., Sarna, G., Figlin, R., Lindner, A. and Smith, R.B.: The treatment of renal cell carcinoma with human leukocyte alpha-interferon. *J. Urol.*, 130, 1063—1066, 1983.
- 53) 里見佳昭, 仙賀 裕, 福田百邦, 河合恒雄: 腎細胞癌の化学療法. 第4報インーフェロン療法. *日泌尿会誌*, 75, 909—916, 1984.
- 54) Kirkwood, J.M., Harris, J.E., Vera, R., Sandler, S., Fischer, D.S., Khandekar, J., Ernstoff, M.S., Gordon, L., Lutes, R., Bonomi, P., Lytton, B., Cobleigh, M. and Taylor, S.J. IV.: A randomized study of low and high doses of leukocyte α -interferon in metastatic renal cell carcinoma: The American Cancer Society collaborative trial. *Cancer Res.*, 45, 863—871, 1985.
- 55) 新島端夫: 組換え型ヒト白血球インターフェロン A(rIFN- α A)の泌尿性器系悪性腫瘍に対する臨床効果の検討. *癌と化学療法*, 12, 921—927, 1985.
- 56) 町田豊平, 小磯謙吉, 高久史磨, 小川一誠: 共同研究による遺伝子組換えヒト γ 型インターフェロン(S-6810)の腎細胞癌に対する Phase II Study. *癌と化学療法*, 14, 440—445, 1987.
- 57) Quesada, J.R., Kurzrock, R., Sherwin, S.A. and Gutterman, J.U.: Phase II Studies of recombinant human interferon gamma in metastatic renal cell carcinoma. *J. Biol. Response Mod.*, 6, 20—27, 1987.
- 58) 丸茂 健: 尿路性器腫瘍の治療に果たすインターフェロンの役割. *Pharma Medica*, 4, 59—64, 1986.
- 59) 丸茂 健, 早川正道, 村井 勝, 田崎 寛: 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.
- 60) 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.
- 61) Ikic, D., Maricic, Z., Oresic, V., Rode, B., Nola, P., Smudj, K., Knezevic, M., Jusic, D. and Soos, E.: Application of human leucocyte interferon in patients with urinary bladder papillomatosis, breast cancer, and melanoma. *Lancet*, 1, 1022—1024, 1981.
- 62) 森田辰男, 石川真也, 田中成美, 小林 裕, 大場修司, 徳江章彦, 米瀬泰行, 湊 長博: 膀胱腫瘍に対するインターフェロン(HLBI)局注療法. *臨泌*, 38, 875—878, 1984.
- 63) Torti, F.M., Shortliffe, L.D., Williams, R.D., Pitts, W.C., Kempson, R.L., Ross, J.C., Palmer, J., Meyers, F., Ferrari, M., Hannigan, J., Spiegel, R., McWhirter, K. and Freiha, F.: Alpha-interferon in superficial bladder cancer: A Northern California Oncology Group study. *J. Clin. Oncol.*, 6, 476—483, 1988.
- 64) Kalland, T. and Haukaas, S.: Effect of treatment with diethylstilbestrol-polyestradiol phosphate or estramustine phosphate (Estracyt) on natural killer cell activity in patients with prostatic cancer. *Invest. Urol.*, 18, 437—439, 1981.
- 65) 丸茂 健, 上野宗久, 村井 勝, 馬場志郎, 山本泰秀, 田崎 寛: 進行性前立腺癌患者の Natural Killer 活性に与えるリン酸ジェチルスチルベストロールおよびヒト α 型インターフェロンの影響. *BIOOTHERAPY*, 3, 527—531, 1989.
- 66) Bulbul, M.A., Huben, R.P. and Murphy, G.P.: Interferon- β treatment of metastatic prostate cancer. *J. Surg. Oncol.*, 33, 231—233, 1986.
- 67) Morgan, D.A., Ruscetti, F.W. and Gallo, R.C.: Selective in vitro growth of T-lympocytes from normal human bone marrows. *Science*, 193, 1007—1008, 1976.
- 68) Dennert, G.: Cytolytic and proliferative activity of a permanent T Killer cell line. *Nature*, 277, 476—477, 1979.
- 69) Domzig, W., Stadler, B.M. and Herberman, R. B.: Interleukin 2 dependence of human natural killer (NK) cell activity. *J. Immunol.*, 130, 1970—1973, 1983.
- 70) Kawase, I., Brooks, C.G., Kuribayashi, K., Olabuenaga, S., Newman, W., Gillis, S. and Henney C.S.: Interleukin 2 induces γ -interferon production: Participation of macrophage and NK-like cells. *J. Immunol.*, 131, 288—292, 1983.
- 71) Lotze, M.T., Frana, L.M., Sharrow, S.O., Robb, R.J. and Rosenberg, S.A.: In vivo administration of purified human interleukin 2. I. Half life

- and immunologic effects of the Jurkat cell line-derived interleukin 2. *J. Immunol.*, **134**, 157—166, 1985.
- 72) 丸茂 健: 尿路性器悪性腫瘍に対するインターロイキン 2 の抗腫瘍作用. 基礎と臨床応用. *Human Cell*, **1**, 65—70, 1988.
- 73) West, W.H., Tauer, K.W., Yannelli, J.R., Marshall, G.D., Orr, D.W., Thurman, G.B. and Oldham, R.K.: Constant-infusion recombinant interleukin-2 in adoptive immunotherapy of advanced cancer. *N. Engl. J. Med.*, **316**, 898—905, 1987.
- 74) Sosman, J.A., Kohler, P.C., Hank, J., Moore, K. H., Bechhofer, R., Storer, B. and Sondel, P.M.: Repetitive weekly cycles of recombinant human interleukin-2: Responses of renal carcinoma with acceptable toxicity. *J. Natl. Cancer Inst.*, **80**, 60—63, 1988.
- 75) Whitehead, R.P., Ward, D.L., Hemingway, L.L., Neal, T., Hemstreet, G.P. III: Phase I-II trial of intravenous bolus recombinant interleukin 2 in patients with disseminated renal cell carcinoma. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, **7**, 128, 1988.
- 76) Marumo, K., Muraki, J., Ueno, M., Tachibana, M., Deguchi, N., Baba, S., Jitsukawa, S., Hata, M. and Tazaki, H.: Immunologic study of human recombinant interleukin-2 (low-dose) in patients with advanced renal cell carcinoma. *Urology*, **33**, 219—225, 1989.
- 77) Aso, Y., Tazaki, H., Umeda, T., Maruro, K. and Recombinant Human Interleukin-2 (S-6820) research Group on Renal Cell Carcinoma: Treatment of renal cell carcinoma with systemic administration of intermediate doses of recombinant human interleukin-2 alone. *Prog. Clin. Biol. Res.*, **303**, 681—688, 1989.
- 78) 丸茂 健, 田崎 寛: 進行性前立腺癌患者の免疫系に与える遺伝子組織換え型インターロイキン 2 の影響と抗腫瘍効果. *BIO THERAPY*, **3**, 147—150, 1989.
- 79) Marumo, K., Ueno, M., Muraki, J., Baba, S. and Tazaki, H.: Augmentation of cell-mediated cytotoxicity against renal carcinoma cells by recombinant interleukin-2. *Urology*, **30**, 327—332, 1987.
-