進行性腎細胞癌に対するインターフェロン α , γ 併用療法の臨床的検討

大阪市立大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 岸本武利教授)

西阪 誠泰	吉原 秀高	仲谷 達也	杉村 一誠
前川たかし	浅川 正純	安本 亮二	梅田 優
坂本 亘	川喜多順二	堀井 明範	早原 信行
森川 洋二	西尾 正一	柏原 昇	西島 高明
杉本 俊門	辻田 正昭	千住 将明	江崎 和芳
川村 正喜	田中 寛	入谷 純光	小早川 等
和田 誠次	山本 啓介	岸本 武利	

CLINICAL STUDY OF IMMUNOTHERAPY WITH INTERFERON ALPHA AND GAMMA IN METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA

Nobuyasu Nishisaka, Hidetaka Yoshihara, Tatsuya Nakatani, Kazunobu Sugimura,
Takashi Maekawa, Masazumi Asakawa, Ryoji Yasumoto, Masaru Umeda,
Wataru Sakamoto, Junji Kawakita, Akinori Horii, Hayahara Nobuyuki,
Yoji Morikawa, Shoichi Nishio, Noboru Kashiara, Takaaki Nishijima,
Toshikado Sugimoto, Masaaki Tsujita, Masaaki Senju,
Kazuyoshi Ezaki, Masaki Kawamura, Hiroshi Tanaka,
Yoshiteru Iritai, Hitoshi Kobayakawa,
Seiji Wada, Keisuke Yamamoto
and Taketoshi Kishimoto

Department of Urology, Osaka City University Medical School
(Director: Prof. T. Kishimoto)

A clinical study was conducted to evaluate the efficacy of combination therapy with interferon (IFN) α and γ in 16 patients with advanced renal cell carcinoma whom we observed between August 1986 and June 1992. Eight patients had already had stage IV disease when they were seen first and five of them underwent nephrectomy. The other eight patients developed metastases after nephrectomy. The time to occurrence of the metastasis was 4–110 months. The dosage of the regimen was IFN α , 3×10^6 U, intramuscularly for 7 consecutive days at weeks 1, 3, 5 and 7 and IFN γ , 6×10^6 JRU by intravenous drip on days 2, 4 and 6 of weeks 2, 4, 6 and 8. At and after week 9, the combined use of IFN α , 3×10^6 U, and IFN γ , $1-6 \times 10^6$ JRU, was continued at least on a once-a-week basis as maintenance therapy as long as possible. The effect was evaluated as PR in 2 patients, MR in 2, NC in 3 and PD in 9. The response rate was 12.5% and the efficacy rate including MR was 25%. The time to onset of the effect was 8–24 weeks. Of the four patients showing MR or better responses, three had stage IV disease and one had metastatic disease after the operation. The duration of effect was 2–8 months. Side effects were fever, general malaise, anorexia, leukocytopenia and impaired liver function, and were noted frequently. It was, therefore, considered in the present study that the IFN α and γ combination regimen we tried for the treatment of advanced renal cell carcinoma showed no synergistic effects.

Key words: renal cell carcinoma, interferon α , interferon γ

要旨：1986年8月から1992年6月までに経験した進行性腎細胞癌症例16例を対象に、インターフェロン (IFN) α , γ 併用療法を行い、その有効性について臨床的検討を行った。8例は初診時すでに Stage IV であった症例で、そのうち5例に対して腎摘除術が施行された。また他の8例は腎摘除後に転移を認めた症例で、それらの転移出現までの期間は4～110カ月であった。投与方法は第1, 3, 5, 7週に IFN α , 3×10^6 U を7日間連日筋注し、第2, 4, 6, 8週の第2, 4, 6日目に IFN γ , 6×10^6 JRU を点滴静注した。9週目以降は維持療法として週1回以上の IFN α , 3×10^6 U と IFN γ , $1 \sim 6 \times 10^6$ JRU の併用投与で可能な限り継続した。近接効果は、PR 2例、MR 2例、NC 3例、PD 9例で奏効率 $\dfrac{12.5\%}{}$ 、MRを含めた奏率は25%で、効果発現までの期間は8～24週であった。また、MR以上の4症例のうち3例が Stage IV 症例、1例が術後転移症例であり、有効期間は2～8カ月であった。副作用は発熱、全身倦怠感、食欲不振、白血球減少、肝機能異常などが見られ、いずれも高頻度であった。従って、今回我々が試みた進行性腎細胞癌に対する IFN α , γ 併用療法のレジメンは、相乗効果としての有用性を示されないものと考えられた。

キーワード：腎細胞癌、インターフェロン α 、インターフェロン γ

緒 言

進行性腎細胞癌の集学的治療の中で、特にインターフェロン (IFN) の有効性を示す報告が多く見られる。しかし、IFN α 単独投与における奏率は15%^{1)～5)}程度、IFN γ では10%程度^{6)～8)}であり、現在のところ単独治療では十分な治療成績は得られていない。今回、我々はその効果を向上させる目的で、IFN α , γ により併用療法を施行し、その有効性および安全性について検討したので報告する。

対象と方法

対象は1986年8月より1992年6月までに大阪市立大学附属病院泌尿器科およびその関連病院で治療された進行性腎細胞癌症例16例である。性別は男性13例、女性3例で、年齢は54歳から80歳、平均62.7歳であった。使用薬剤は IFN α にはヒトリンパ芽球インターフェロン (HLBI, スミフェロン, 住友製薬) を用い、IFN γ には遺伝子組換え型インターフェロン γ (rIFN γ , イムノマックス, 塩野義製薬) を用いた。投与方法を Fig. 1 に示した。投与期間は原則として8週間以上とし、第1, 3, 5, 7週目に IFN α , 3×10^6 U を7日間連日筋

注し、第2, 4, 6, 8週目に IFN γ , 6×10^6 JRU を週3回点滴静注した。9週目以降、外来通院での維持療法とする場合、週1回以上 IFN α , 3×10^6 U と IFN γ , $1 \sim 6 \times 10^6$ JRU の併用投与とし、可能な限り継続した。効果判定は、癌治療学会の治療効果判定基準に従い、評価可能病変は、治療開始後4, 8, 12週目に測定し、治療継続の場合はさらに4週毎に測定し評価した。

結 果

Table 1 に IFN α , γ 併用療法の全症例の PS, 病理組織学的所見、転移部位、本治療の前および併用治療を示した。本治療時の PS は0が7例、1が2例、2が3例、3が3例、4が1例であった。初診時すでに Stage IV であった症例は8例で、そのうち5例に対しては mass reduction を目的に腎摘除術が施行された。また腎摘除後に転移を認めた症例が8例で、転移出現までの期間は4～110カ月であった。

Table 2 に全症例の IFN α , γ の総投与量、投与期間、近接効果、転帰、副作用を示した。投与期間は2～20カ月で、9週目以降本療法の中止症例は9例で

Fig. 1 Regimen of combined therapy of IFN α and IFN γ

IFN- α : 3×10^6 U i.m.

IFN- γ : 6×10^6 JRU i.v.

*At and after week 9, IFN α , 3×10^6 U, and IFN γ , $1 \sim 6 \times 10^6$ JRU, were administered at least once a week.

Table 1 Characteristics of the cases

No.	Age	Sex	P.S.	Stage IV or Recurrence	Side	Histology	Grade	Metastasis	Previous treatment	Combined treatment
1	60	male	2	Recurrence (67 months)	Lt	alveolar. mixed	G3	Rt kidney Vena cava Bone	Nephrectomy	
2	57	male	0	Stage IV	Rt	alveolar. clear	G2	Bone	Nephrectomy	
3	58	male	0	Recurrence (110 months)	Rt	alveolar. clear	G2	Lung	Nephrectomy Radiation	
4	54	male	1	Recurrence (26 months)	Lt	alveolar. clear	G1	Lung	Nephrectomy	
5	74	male	0	Stage IV	Rt	alveolar. clear	G2	Lung Bone	Nephrectomy	
6	56	male	4	Recurrence (70 months)	Lt	alveolar. clear	G3	Bone	Nephrectomy	Radiation
7	56	male	0	Stage IV	Lt	alveolar. clear	G2	Bone	Nephrectomy	
8	67	male	3	Recurrence (18 months)	Rt	alveolar. clear	G2	Lung Bone	Nephrectomy IFN α	
9	60	male	0	Recurrence (4 months)	Rt	alveolar. clear	G2	Lung	Nephrectomy UFT	
10	61	female	1	Recurrence (6 months)	Lt	alveolar. mixed	G2	Lung Bone	Nephrectomy IFN α	Radiation
11	61	male	0	Stage IV	Lt	alveolar. mixed	G2	Lung	Nephrectomy IFN α	Radiation
12	63	male	2	Stage IV	Rt			Lymph nodes (Broncho- pulmonales)	Embolization	
13	80	male	2	Stage IV	Rt			Lung Liver		
14	67	female	0	Stage IV	Lt	alveolar. clear	G1	Lung	Nephrectomy	
15	61	female	3	Recurrence (48 months)	Rt	alveolar. clear	G2	Lung Bone	Nephrectomy	Radiation
16	68	male	3	Stage IV	Lt			Brain Lung	Embolization	

あった。その理由は、重篤な副作用によるものが1例、PDと判定されたことによるものが8例であった。

Table 3に示す如く、本療法の近接効果は、PRが2例で奏効率は12.5%であり、1例はStage IV症例、1例は術後転移症例で、いずれもPSが0、病理組織はG2, alveolar type, clear cell subtypeであった。また、Stage IV症例ではMRが2例あり、これを含めた有効率は25%であった。

Table 4に示す如く、原発巣および転移巣別の抗腫瘍効果は肺が18.2%、骨が12.5%で、原発巣、リンパ節、肝、脳には無効であった。尚、3症例の骨転移巣に対して放射線療法を行っているが、評価部位は胸椎

あるいは腰椎で、いずれもIFN α , γ 併用療法施行中にPDと判定された症例で、強い痛みに対する姑息的治療を目的に放射線療法を行ったため、評価には影響していない。また原発巣を評価した2症例は以前にembolizationを行っているが、いずれも一時的に縮小したが、腎動脈以外の周囲動脈から多数のfeederが確認され、その後再び増大傾向を示したためIFN α , γ 併用療法を施行したものである。

転帰については、10例が担癌生存、5例が癌死、1例が合併症死であった。

副作用は発熱が13例(81.3%)、全身倦怠感が10例(62.5%)、白血球減少が6例(37.5%)に認められ、

Table 2 IFNs doses, response, prognosis and side effect of cases

No.	Total doses of IFNs IFN- α ($\times 10^6$ U)	IFN- γ ($\times 10^6$ JRC)	Duration of therapy	Response	Time to Response	Duration of Response	Prognosis	Side effect
1	84	72	8 months	PD (36 weeks)			13 months (alive)	General fatigue Fever Angor in the breast
2	78	72	2 months	PD (4 weeks)			4 months (alive)	General fatigue Leukocytopenia Liver dysfunction
3	162	144	4 months	PR	12 weeks	2 months	6 months (alive)	Fever Liver dysfunction
4	168	72	19 months	PD (28 weeks)			19 months (alive)	Fever
5	120	120	8 months	MR	20 weeks	2 months	8 months (alive)	General fatigue Fever Leukocytopenia
6	84	72	2 months	PD (4 weeks)			5 months (dead)	General fatigue Fever
7	108	80	6 months	PR	8 weeks	4 months	6 months (alive)	General fatigue Fever Leukocytopenia
8	180	168	3 months	PD (8 weeks)			7 months (dead)	Leukocytopenia Fever
9	324	162	18 months	PD (16 weeks)			19 months (dead)	General fatigue Fever
10	180	210	4 months	PD (16 weeks)			6 months (dead)	Liver dysfunction
11	1260	540	15 months	NC (36 weeks)			15 months (alive)	General fatigue Fever Leukocytopenia
12	384	140	20 months	MR	24 weeks	8 months	20 months (alive)	Fever
13	102	72	5 months	NC (8 weeks)			5 months (alive)	Fever Appetite loss
14	72	72	7 months	PD (12 weeks)			20 months (alive)	General fatigue Fever Appetite loss
15	192	72	6 months	PD (4 weeks)			6 months (dead)	Fever General fatigue
16	84	72	2 months	NC (8 weeks)			6 months (dead)	General fatigue Leukocytopenia Neurosis

Table 3 Results of combined therapy of IFN α and IFN γ

	判 定 効 果						
	計	CR	PR	MR	NC	PD	奏効率(%)
Stage IV Recurrence	8	0	1	2	3	2	12.5
	8	0	1	0	0	7	12.5
計	16	0	2	2	3	9	12.5

Table 4 Metastatic lesions and effect

	判 定 効 果						
	計	CR	PR	MR	NC	PD	奏効率(%)
原発巣	3	0	0	0	3	0	0.0
肺	11	0	2	1	4	4	18.2
骨	8	0	1	1	1	5	12.5
リンパ節	1	0	0	1	0	0	0.0
肝	1	0	0	0	1	0	0.0
脳	1	0	0	0	1	0	0.0

Table 5 Side effects

副作用	IFN α , γ 併用療法 (16症例)
発熱	13(81.3)
全身倦怠感	10(62.5)
食欲不振	3(18.8)
湿疹	0(0.0)
末梢神経症状	1(6.3)
白血球減少	6(37.5)
血小板減少	2(12.5)
肝機能異常	3(18.8)

症例数 (%)

以下、食欲不振、肝機能異常が3例(18.8%)、血小板減少が2例(12.5%)、末梢神経症状が1例(6.3%)に認められた(Table 5)。

考 察

進行性腎細胞癌に対するIFNの有効性は、IFN α が10~35.7%^{1)~5)}、IFN γ が7~20%^{6)~8)}に認められているが、それぞれの単独療法では限界があり、高い有効率が得られていない。特にIFN γ は、免疫学的機序において最も抗腫瘍効果が期待されたIFNである⁹⁾¹⁰⁾が、臨床上の奏効率は単独では示されず^{11)~13)}、IFN α よりも低いとされている。

この奏効率を向上させるためにIFN α とIFN γ の併用療法が考案された^{10)14)~19)}。しかし、これまでの臨床応用では、投与方法や投与量、評価時期について適正なものが示されていない。Mulderら¹⁶⁾はIFN γ を 2×10^6 U/m²、IFN α を 3×10^6 U/m²、週2回同時投与して奏効率は25%であったと報告し、またQuesadaら¹⁵⁾はIFN γ を 2×10^6 U/m²、IFN α を 3×10^6 U/m²、連日筋肉内同時投与して奏効率は16%であったと報告しているが、一定の見解は得られていない。IFNの抗腫瘍効果の用量依存性に関する報告においては、大量投与の傾向が見られ¹⁸⁾、特に、IFN γ については、大量間欠療法が試みられ⁷⁾、持続投与ではMR以上が9%であったが大量間欠投与では20%という有効性が報告されている⁸⁾。さらに、Ernststoffら¹⁷⁾はIFN α , γ 併用療法を施行し、評価可能症例30例中8例に有効性を認めており、Foonら¹⁴⁾も、IFN α , γ 併用療法の明らかな有効性は見いだすことができなかったが、これは用量が少なすぎたのかもしれないとし、その根拠としてCRの2例はいずれもIFN γ 高用量症例であったと述べている。IFNの投与期間に関しては、効果発現までには長期間を要するとされる報告が多く^{1)4)16)20)~22)}、IFN

療法は長期継続が重要な要素と考えられる。従って、治療は長期投与を目標とし、これに先のIFN γ の大量間欠投与が反映されることが、IFN α , γ 併用療法の相乗効果が最も期待できるレジメンであると考えられた。

そこで、今回我々は、以下のIFN α , γ 併用療法のレジメンを考案し試みた。即ち、投与期間は原則として8週間以上とし、第1, 3, 5, 7週目にIFN α , 3×10^6 Uを7日間連日筋注し、間欠投与として第2, 4, 6, 8週目にIFN γ , 6×10^6 JRUを週3回点滴静注した。そして、外来での長期投与を目指すために維持療法として、週1回以上IFN α , 3×10^6 UとIFN γ , $1 \sim 6 \times 10^6$ IRUの隔週投与を可能な限り継続した。

今回、本療法が施行できた評価可能症例は16例であった。そして、その結果はPRが2例で、奏効率は12.5%とMulderらの報告¹⁶⁾に比べると低いものであった。また、MR2例を含めた有効率も25%で、やはり期待された抗腫瘍効果が得られたとは言い難いものであった。これは次の背景によるものと考えられる。つまりIFNの有効例はこれまでの報告の中で、PSが良好な症例²²⁾、原発巣の摘除症例³⁾⁵⁾、腎摘後の再発・転移までの期間が長い症例²³⁾、肺転移症例³⁾、low grade症例²²⁾とされている。今回のPRを示した2例についてみると、いずれもPSが良好な腎摘除例であり、そのうちの1例は再発例であるが、110カ月後と非常に長期間なものであった。また、1例は肺転移巣に対する奏効例で、Gradeは2例とも2であった。これらは上述の諸因子にはほぼ一致するものであり、従って、本療法によってこれまでのIFN治療の有効性を示す適応例の枠を越えることができなかったために、相乗効果としての高い奏効率を示すことができなかったものと考えられた。

一方、PSの悪い症例についてみると、特にPS3, 4症例は4例あったが、1例がNC、3例がPDと有効性は示されず、また全例7カ月以内に死亡しており、PS2までが本療法適応の限界と考えられた。

さらに、Stage IV症例ではPDを示したものは2例(25%)であったのに対し、再発例では7例(87.5%)と非常に多く、本療法が特に再発例に対して治療成績の悪いことが示された。

原発巣あるいは転移巣別でのMR以上の有効率では、肺で18.2%、骨で12.5%であり、原発巣、リンパ節、肝、脳には無効であった。これらの結果から、肺転移巣に加えて、骨転移巣への有効性がIFN単独療法

に比べて幾分期待できるものと思われた。

次に、今回 MR 以上の有効を示した抗腫瘍効果発現までの期間は8~24週であり、やはり、これまでの IFN 療法の報告と同様に長期間を要しており、基本的に IFN 治療は長期投与を目指す必要性があるものと考えられた。

副作用の出現率は高く、特に発熱、全身倦怠感、白血球減少が高頻度に認められた。発熱、全身倦怠感、食欲不振といった症状が持続した場合、PS が悪化し、この治療自体増悪因子となってしまう。従って、副作用は IFN 療法の長期継続の上で重要な因子であり、今回、特にその出現率の高い IFN γ を間欠投与とするレジメンが考案されたが、しかし実際にはこれが克服されるものではなかった。

以上より、今回我々が試みたレジメンにおける IFN α 、 γ 併用療法は、これまでに報告されて来た IFN 療法の奏効率とほぼ同様であり、相乗効果として期待される結果ではないものと考えられた。しかし、最近、IFN γ については低量あるいは中間量で最善の効果が得られることが強調されてきている¹⁰⁾²⁴⁾ことや、また IFN α についてはその増量が効果を高めることが示されている¹⁰⁾ことから、今後、これらの研究に基づいた新たな IFN α 、 γ 併用療法のレジメンの検討が望まれる。

結 語

1. 進行性腎細胞癌に対する IFN α 、 γ 併用療法の近接効果は、16例中 CR はなく PR 2 例で奏効率は 12.5%であり、MR 2 例を含めた有効率は25%であった。

2. IFN α 、 γ 併用療法の奏効率は、肺で18.2%、骨で12.5%であり、原発巣、リンパ節、肝、脳には無効であった。

3. 副作用として発熱、全身倦怠感、食欲不振、白血球減少、肝機能異常などが見られ、いずれも高頻度であった。

4. 従って、今回我々が試みた IFN α 、 γ 併用療法の進行性腎細胞癌に対する相乗効果は IFN α 、IFN γ 単独療法に比し、期待される結果ではなかったと考えられた。

文 献

- 1) Neidhart, J.A., Gagen, M.M., Young, D., Tuttle, R., Melink, T.J., Ziccarrelli, A. and Kisner, D.: Interferon- α therapy of renal cancer. *Cancer Res.*, 44, 4140—4143, 1984.
- 2) 井坂茂夫, 岡野達弥, 秋元 晋, 他: 進行腎癌に対する組換え型ヒトインターフェロン α の使用経
- 験. 泌尿紀要, 31, 2209—2214, 1985.
- 3) 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.
- 4) 吉本 純, 松村陽右, 大森弘之: 転移を有する腎細胞癌症例に対する Interferon 療法. 第1報. 各種 Interferon の抗腫瘍効果. 西日泌尿, 51, 57—62, 1989.
- 5) 滝川 浩, 香川 征, 吉本 純, 他: 腎細胞癌転移巣に対するインターフェロン α の効果. 西日泌尿, 51, 406—410, 1989.
- 6) 町田豊平, 小磯謙吉, 高久史磨, 他: 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.
- 7) 東海林文夫, 金村三樹郎, 横山正夫: 進行性腎細胞癌に対するヒトガンマー型インターフェロンの大量間欠療法の臨床的検討. *Biotherapy*, 3, 806—810, 1989.
- 8) Recombinant Human Interferon Gamma (S-6810) Research Group on Renal Cell Carcinoma: Phase II study of recombinant human interferon gamma (S-6810) on renal cell carcinoma: Summary of two collaborative studies. *Cancer*, 60, 929—933, 1987.
- 9) 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.
- 10) Geboers, A.D.H., deMulder, P.H., Denruyne, F. M., Strijk, S.P. and Damsma, O.: Alpha and gamma interferon in the treatment of advanced renal cell carcinoma. *Semin. Surg. Oncol.*, 4, 191—194, 1988.
- 11) Rinehart, J.J., Malspeis, L., Young, D. and Neidhart, J.A.: Phase I-II Trial of recombinant interferon gamma in renal cell carcinoma. *J. Biol. Res.*, 5, 300—308, 1986.
- 12) Kurzrock, R., Quesada, J.R., Talpaz, M., Hersh, E.M., Reuben, J.M., Sherwin, S.A. and Gutterman, J.U.: Phase I study of multiple dose intramuscularly administered recombinant gamma interferon. *J. Clin. Oncol.*, 4, 1101—1109, 1986.
- 13) Quesada, J.R., Kurzrock, R., Sherwin, S.A. and Gutterman, J.U.: Phase II study of recombinant human interferon gamma in metastatic renal cell carcinoma. *J. Biol. Response Mod.*, 6, 20—27, 1987.
- 14) Foon, K., Doroshow, J., Bonnem, E., et al.: A prospective randomized trial of alpha B-interferon/gamma-interferon or the combina-

- tion in advanced metastatic renal cell carcinoma. *J. Biol. Response Mod.*, 7, 234—239, 1988.
- 15) Quesada, J.R., Evance, L., Saks, S.R. and Gutterman, J.U.: Recombinant interferon alpha and gamma in combination as treatment for metastatic renal cell carcinoma. *J. Biol. Response Mod.*, 7, 234—239, 1988.
 - 16) de Mulder, P.H., Debruyne, F.M., Franssen, M. P., Geboers, A.D., Strijk, S., Reintjes, A.G., Doesburg, W.H. and Damsma, O.: Phase I/II study of recombinant interferon α and γ in advanced progressive renal cell carcinoma. *Cancer Immunol. Immunother.*, 31, 321—324, 1990.
 - 17) Ernstoff, M.S., Nair, S., Bahnson, R.R., Miketic, L.M., Banner, B., Gooding, W., Day, R., Whiteside, T., Hakala, T. and Kirkwood, J.M.: A phase IA trial of sequential administration recombinant DNA-produced interferons: Combination recombinant interferon gamma and recombinant interferon alpha in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.*, 8, 1637—1649, 1990.
 - 18) 五十嵐辰男, 原 繁, 田中方士, 大木健正, 村上信乃, 井坂茂夫, 岡野達弥, 阿部功一, 島崎 淳, 松寄 理: 進行病期腎癌に対するインターフェロン α , γ 併用療法. *Biotherapy*, 5, 746—752, 1991.
 - 19) 宮本 浩, 関口由紀, 森山正敏, 福島修司: インターフェロン α , γ 併用療法が有効であった進行性腎細胞癌の1例. *Biotherapy*, 5, 1827—1829, 1991.
 - 20) Aulitzky, W., Gastl, G., Aulitzky, W.E., Herold, M., Kemmler, J., Mull, B., Frick, J. and Huber, C.: Successful treatment of metastatic renal cell carcinoma with a biologically active dose of recombinant interferongamma. *J. Clin. Oncol.*, 7, 1875—1884, 1989.
 - 21) 里見佳明, 仙賀 裕, 福田百邦, 河合恒雄: 腎細胞癌の化学療法. 第4報. インターフェロン療法. *日泌誌*, 75, 909—916, 1984.
 - 22) Quesada, J.R., Swanson, D.A. and Gutterman, J. U.: Phase II study of interferon alpha in metastatic renal cell carcinoma: A progress report. *J. Clin. Oncol.*, 3, 1086—1092, 1985.
 - 23) Weiner, L.M., Steplewski, Z., Koprowski, A. and Comis, R.L.: Superiority of high over low dose gamma interferon therapy in a phase I clinical trial of rIFN-gamma plus murine monoclonal antibody therapy. *Proc. A.S.C.O.*, 6, 238, 1987.

(1993年4月2日受付, 7月9日受理)