BCG IMMUNOTHERAPY FOR MALIGNANT MELANOMA OF THE NOSE AND PARANASAL SINUSES

HISAKI SAITO, M. D., JIRO HOZAWA, M. D., MASAAKI KASAHARA, M. D.
AKIKO TAKAGI, M. D. AND MASAO NAGAI, M. D.

Department of Otorhinolaryngology, Hirosaki University, School of Medicine, Hirosaki
(Director: J. Hozawa, M. D.)

Seven patients with malignant melanoma in the nasal cavity and paranasal sinuses were treated with BCG immunotherapy in authors clinic during 3 years from September, 1976 to November, 1979.

In case 1(stage IV) and case 2(stage IV), BCG was injected into the tumor tissue with combination of ^{60}Co irradiation. The treatment was ineffective for case 1, who died after 4 months. It appeared to be effective for case 2, who eventually died after 10 months.

Other cases were treated with BCG enterosoluble capsule (per orally 80 mg/w) for 5 to 13 months. In case 3 (stage II), and case 6 (stage I), good results were obtained for the prevention of postoperative recurrences. In case 5 (stage IV), a diminution of a metastatic tumor in the lung was observed after administration of BCG capsule. In case 4 (stage II) and case 5, a diminution of metastatic tumors in the skin, lung and brain was observed after administration of BCG capsule combined with DTIC injection. In case 7 (stage IV), a slight growing of a metastatic tumor in the lung was observed during administration of BCG capsule.

BCG enterosoluble capsule may be used for a long time, for the enhancement of the effect of BCG immunotherapy, since non or minimal side effect has been noted.

A83—0647—30365

鼻副鼻腔悪性黒色腫の BCG 療法

—— 特に BCG 腸溶カプセル経口投与について ——

弘前大学医学部耳鼻咽喉科学教室（主任：朴沢二郎教授）

斎藤 久樹, 朴沢 二郎, 笠原 正明
高木 明子, 永井 政男

I 緒言

悪性黒色腫進展例の治療法として、1970年に Morton¹⁾は、BCGを腫瘍内に接種し、8例中5例の有効例を報告した。また、1973年に Falk²⁾は、BCGの経口投与を反復し、7例中5例の有効例を報告した。われわれは、1976年9月から鼻副鼻腔悪性黒色腫症例に BCG 療法を行っており、BCGを腫瘍内に接種した2例については既に報告した³⁾。最近経験した5例に対しては、

BCGを腸溶カプセルの形で経口投与しているが、手術可能例に対しては再発転移の抑制、進展例に対しては転移巣の縮小、臨床症状の改善など、治療成績の向上に役立っていると思われるので、若干の文献的検討を加えて報告する。

II 方法

材料は、日本 BCG 研究所製 living BCG（一部は厚

生会 BCG) を使用した。本材は、0.5mg に 20×10^6 個の細菌数を含む。包装は、5mg, 40mg, 80mg のアンプル包装と、一人用 12mg のデイス包装とがある。一般に、溶解後 4°C 冷蔵庫に保存すれば、14日はほとんど力価は落ちないといわれている⁴⁾ が、われわれは、投与法にかかわらず、開封後出来るだけ早期に使用した。なお、経口投与の場合、主に 80mg の包装を使用し、胃酸による生菌数の減少を防ぐために腸溶カプセル内に封入して空腹時に投与した。腸溶カプセルは、ミドリ十字社から提供を受けた1号空カプセルを使用し、乾燥したままの BCG 生菌末を調材用マイクロスパーテル等を用いてカプセル内に封入し、カプセルの接合部には、腸溶性コーティング液を塗布した。図1に、腸溶カプセル作製時に用いた材料を示す。なお、この方式の腸溶性コーティングカプセルを内服すると、患者の胃および腸ではどのようなかを検討するために、BCG のかわりにバリウム末を腸溶カプセル内に封入して、BCG 投与中の患者3例に服用(1例は2回、他は1回)させ、継続的にX線写真を撮影してカプセルの変化を追求した結果、胃内では原形のまま保存されており、投与後1時間

図1 BCG 生菌末を腸溶カプセルに封入する際の材料

以内に小腸に移行し、腸内に移ったカプセルは、投与後2時間以上5時間以内に小腸内で崩壊することを確認した。カプセルの崩壊には、野田⁵⁾の報告よりも長時間を要した。図2に典型例を示す。

Ⅲ 症 例

BCG 療法を行った7症例の内訳を表に示す。年齢は

表1 BCG 療法を行った鼻副鼻腔悪性黒色腫症例

1976. 9. ~1979. 11. 弘前大耳鼻科

No.	年 齢	性	Stage	原発巣	転 移	BCG 療法			併用療法	BCG 投与後の経過並びに予後		効果
						方法	回数	総量				
1*	51	女	Ⅳ	左鼻腔	肺, 皮	貼布局注	1 3	40mg 50mg	インフルエンザ症状	放, 化, 免	腫瘍の増殖速度が一時緩慢になるも4ヵ月後に死亡.	無効
2*	79	女	Ⅳ	左鼻副鼻腔	肺	貼布局注	1 3	40 60	—	放, 免	⁶⁰ Co.照射との併用にて腫瘍の縮小著明. 10ヵ月後に死亡.	やや有効
3	60	男	Ⅱ	右鼻腔	リンパ	内服経皮	57 5	4,240 60	—	手, 凍, 放, 化, 免, 食	3 回に亘って局所再発を認めるも, 制禦可能で, 1 年1 ヵ月現在, 再発転移なし.	やや有効
4	41	男	Ⅱ	右鼻腔		内服経皮	39 11	3,120 132	—	手, 凍, 化, 免, 食	局所再発は制禦出来たが, 遠隔皮膚転移を認めた. 転移は, DTIC の併用にて著明に縮小.	やや有効
5	55	女	Ⅳ	左鼻腔	肺, 脳, 腹腔, 皮	内服経皮	34 5	2,700 60	—	化, 免, 食	BCG 単独で肺転移巣が 著明に縮小し, DTIC との併用にて皮膚, 脳転移も縮小した.	有効
6	70	男	Ⅰ	左鼻腔		内服	27	2,160	—	手, 凍, 食	術後6 ヵ月間再発なし.	やや有効
7	60	女	Ⅳ	左鼻腔	肺	内服	23	1,840	—	免, 食	自覚症状皆無であるが, 肺転移巣の増大傾向あり, DTIC 併用予定	不明

* 既発表症例 手: 摘出手術, 凍: 凍結手術, 放: 放射線療法, 化: 化学療法, 免: 免疫療法
食: 低フェニルアラニンチロシン食

図 2 バリウム腸溶カプセル服用後 3 時間の腹部単純 X 線写真で、カプセルは 3 個とも胃外に送出し、少崩壊および中崩壊した 2 個のカプセルが腹部右側に認められる。大崩壊している 1 個（第 2 腰椎と重なって認められる）は、バリウムを腸溶カプセルに入れたが、カプセルの接合部に腸溶性コーティング液を塗布しなかったものである。

41 歳から 79 歳に亘り、平均年齢は 59.4 歳、性別は、男 3、女 4 であった。Stage は、BCG 療法開始時の臨床病期を示し、分類に当っては、UICC 第 3 版の皮膚悪性黒色腫の臨床病期分類に準じた。原発巣は、鼻腔内原発が 6 例、鼻腔が副鼻腔が判定不能が 1 例であった。転移巣は、BCG 療法開始時に認められた（推定を含む）もので、リンパ節、皮膚、脳、肺、腹腔内臓器等であった。なお、経過中に症例 2 は全身転移、症例 4 は遠隔皮膚転移を来した。転移巣の検索には、理学的検査のほか、 ^{67}Ga scann, CT-scann を併用している。BCG の投与法は、症例 1 と 2 に対しては、貼布および腫瘍内局注を行い、症例 3 から 7 までは BCG 腸溶カプセルの経口投与を基本とし、随時、BCG の経皮接種を併用した。BCG の経口投与は、症例 3 のみ安全を期して最初の 3 回を 1 回量 40mg ずつ週 1 回、次の 3 回を 1 回量 80mg ずつ週 1 回、生理食塩水に溶解して空腹時に常水と共に服用させ、引き続き BCG 腸溶カプセルの経口投与を行った。腸溶カプセルは、最初の 2 回を 40mg ずつ投与し、副作用を認めなかったもので以後はすべて 1 回量 80mg ずつ、週 1 回投与とし、他の症例もこれになった。経口投与総量は、1979 年 11 月末現在、最大 4,240mg、

最小 1,840mg であり、現在も投与継続中である。副作用は、腫瘍内局注を行った症例 1 に、激しい悪寒戦慄と発熱を認めた。経口投与を行った 5 例には、11 月末現在では副作用を認めなかったが、症例 3 は 12 月上旬に BCG の副作用か局所感染によるものか不明の発熱を認めたので、投与間隔を延長した。併用療法として、Stage I, II の新鮮例に対しては、腫瘍およびその周辺組織の広範囲摘出術、患側頸部リンパ節の治療的または予防的郭清、凍結手術、低フェニルアラニンチロジン食⁶⁾による食餌療法を基本方針として、症例 3 には SSM 皮下注 (AB 法, BB 法), PSK 3g/日 内服 14 週間, DTIC (dimethyl triazeno imidazole carboxamide) 100mg/日 静注 5 日間を併用し、症例 4 には、PSK 3g/日 内服 17 週間, DTIC 100mg/日 静注 10 日間, FT-207 800mg/内服 11 週間を併用した。[Stage IV の 4 例中症例 5 と 7 は、青森県病耳鼻科から BCG 腸溶カプセル内服を目的として紹介されてきたもので、当科初診時、症例 5 は術後 2 年、症例 7 は術後 2 年 4 カ月経過しており、局所はよく制御されていた。併用療法として 2 例とも食餌療法を行い、症例 5 は PSK 3g/日 内服 10 週間, DTIC 100mg/日 静注 10 日間を施行し、症例 7 には、OK-432 3.0KE/週筋注を 23 週間施行した。経過および予後は表のごとくで、効果については、石原⁴⁾の皮膚悪性黒色腫に対する判定基準を参考にして、有効、やや有効、無効、および不明の 4 つに判定した。症例 1 は、SSM および BCG 投与後、1 時、腫瘍の増殖速度が緩慢になったかに見えたのみで、BCG 投与開始後 4 カ月目に死亡したので無効とした。症例 2 は、 ^{60}Co 照射との併用にて著明な腫瘍の縮小を認めたためやや有効としたが、寛解退院後、遠隔地および老齢を理由として再受診せず、BCG 投与後 10 カ月目に死亡した。症例 3 は、初回手術後の経過中に鼻腔粘膜に小黑点の出現と消褪とをくりかえしたことで、術後 1 年 1 カ月現在、小手術等にて制御可能な局所再発しか認めなかったことからやや有効とした。症例 4 は、初回手術時に上咽頭粘膜に腫瘍の遺残を認めた例で、術後の局所再発に対して、右前頭洞へのキリアン氏手術、上咽頭への凍結手術を追加し、以後、局所再発は認めなかったが、BCG 投与開始後 4 カ月目に左拇趾、右下腿に遠隔転移を認めた。転移巣は、DTIC の静注を併用後著明に縮小し、BCG 投与開始後 9 カ月現在、寛解状態を維持して外来通院中であるのでやや有効とした。症例 5 は、当科受診前に、PSK 内服、SSM 皮下注等を施行したが無効で、OK-432 は、発熱等の副作用が強く、投

与を継続出来なかった例で、BCG 経口投与と食餌療法のみにて食欲が増し、末梢血リンパ球数の増加を認め、投与開始後 4 カ月目には肺転移巣の縮小および一部消失を認めた。引き続き DTIC の静注を併用して、肺転移巣はほとんど消失し、皮膚転移、脳転移も縮小した。本症例は有効と判定した。症例 6 は、BCG 投与後 6 カ月再発転移を認めないのでやや有効とした。症例 7 は、自覚症状皆無で、BCG 投与後 5 カ月間通常の勤務を続けていたが、肺転移巣は少し増大傾向を認めるので、近日中に DTIC 併用予定である。本症例は効果不明とした。

図 3 に症例 3 の初回手術時 (1978. 11. 8) の摘出標本を示す。なお、病理組織標本の細胞型は、紡錘細胞型を示していた。

図 4 は、症例 5 の臨床経過で、BCG 腸溶カプセル経口投与開始後 1 カ月 前後から末梢血リンパ球数が増加し、食欲不振が改善した。1979 年 6 月末には皮膚転移巣が少し増大し、数も増加した。7 月末から、末梢血リンパ球数、PPD 皮内反応発赤径の増大とともに、胸部 X 線写真上で肺転移巣の縮小を認めた。9 月初旬に当科に入院し、BCG ワクチンの管針法による経皮接種、DTIC の静注、PSK の内服を併用した。末梢血リンパ球数は、DTIC 併用時に一過性に低下したが間もなく回復した。9 月末には皮膚転移巣も縮小し、11 月 21 日の CT-scann にて脳転移巣の縮小も認め、11 月末に退院した。図 5 に

図 3 症例 3 の初回手術時の摘出標本。矢印の部分は鼻中隔前端を示す。左下方の下鼻甲介、中鼻甲介の一部に白い部分を残すのみで、ほとんどの右固有鼻腔粘膜は黒色に着色し、特に、鼻中隔の右側粘膜に潰瘍および腫瘤形成が著明である。本例は、他に、右上顎洞、篩骨洞、蝶形骨洞、および、鼻中隔の左側粘膜にも黒い着色を認めた。

症例 5 の、当科初診時、BCG 投与開始後 4 カ月半、および、DTIC+BCG 療法後の胸部 X 線所見を示す。

図 4 症例 5 の臨床経過 鈴〇フ〇, 55 歳, 女子

1979. 4. 2.

1979. 8. 26.

1979. 11. 12.

図 5 上左：症例 5 の当科初診時の胸部 X 線写真で、両肺野に多数の円形の転移巣を認める。

上右：BCG と腸溶カプセル経口投与開始後 4 カ月半経過した際の所見で、両肺野の転移巣は縮小し、一部消失している。

下左：DTIC + BCG 療法後の所見で、両肺野の転移巣は一部を残してほとんど消失している。

Ⅳ 考 按

1. BCG の投与方法について

BCG の臨床的な投与方法としては、1) 患者の正常皮膚へ接種する方法、2) 固形腫瘍内へ注射する方法、3) 腫瘍細胞と BCG との混液を皮内接種する方法、4) 経口投与方法、5) その他の方法、がある⁷⁾。BCG を腫瘍内に局注した場合、抗腫瘍効果をもっとも著明である⁸⁾。が、副作用も最も強く⁹⁾、われわれも、激しいインフルエンザ様症状を呈した 1 例を経験した。頭頸部腫瘍に対

する BCG の投与方法の一つとして、高橋ら¹⁰⁾は、局所貼布を行い、腫瘍内注入よりも副作用は少なかったと報告している。

2. BCG の経口投与について

BCG の経口投与は、特にヨーロッパとブラジルとにおいて、結核予防の目的にて長く使用されており¹¹⁾、本邦においても、新生児、乳幼児の結核予防に用いられ、BCG 経口投与でも、ツベルクリンアレルギーに感作されることが示されている¹²⁾¹³⁾。Falk ら²⁾は、転移性悪

性黒色腫 7 例に BCG 経口投与を反復し、5 例の有効例を報告し、引き続き、MacGregor ら¹¹⁾ は、47 例の各 stage の悪性黒色腫に適用して、腫瘍が局限している場合には、BCG 経口投与は、局所再発および遠隔転移を遅らせるように思え、播種性の例でも、頭蓋内転移のない場合には生存期間が平均 4.0 カ月から 12.7 カ月に延長したが、頭蓋内転移や、眼窩内悪性黒色腫の肝転移を来した患者には無効であったと報告した。石原⁴⁾ も、BCG 経口投与による皮膚悪性黒色腫の皮膚転移、肺転移の縮小を報告している。

徳永⁸⁾によれば、BCG を経口投与すると大部分は胃酸によって殺菌されるが、少数は腸管に入りパイエル板に達する。腸間膜リンパ腺にまで達することは少なく、それよりさらに内部の臓器、たとえば、脾や肝から検出されることはほとんどないという。一方、室橋¹⁴⁾は、BCG 経口接種モルモットにおいて、臓器からの還元培養は、腸管から吸収された BCG がかなり急速に遠隔臓器に散布されることを示し、気管リンパ節などでも、接種後の比較的早い時期にリンパ節の明らかな腫脹を伴って多数の BCG が検出されたという。病理学的所見として徳永⁸⁾は、パイエル板における T、B リンパ球の強い増殖とマクロファージの著明な浸潤を挙げており、正常動物に結核様病変を惹起することはないという。室橋¹⁵⁾は、癌に対する BCG の経口投与の有利な点として、消化管の特色である防衛、選択、消化、吸収、排除などの巧妙な機能を利用して、きわめて自然に消化管関連リンパ系に BCG を直接送り込むことができ、しかも非経口投与とは違って、皮膚への損傷やその他の全身的副作用を与えることなしに、長期間反復して継続投与出来ることを挙げている。BCG は生菌ワクチンであり、投与経路にかかわらず生菌数を低下させないように注意する必要がある。BCG の経口投与は一般には、BCG を溶解してそのまま経口摂取させる方法が行われており、石原¹⁶⁾は、原則的用法として、1 回量を 80mg とし、週 1 回より始め、免疫学的パラメーターを見ながら、2 週に 1 回あるいは 4 週に 1 回とするとし、また、投与上の注意として、ワクチン希釈にジュース等の酸性度の高いものをさけ、中性に近い牛乳、湯さまし、番茶、生食液などのさめたものに混じて与えると述べている。第 3 回 BCG 免疫療法研究会総合討論¹⁷⁾において、沢田は、BCG を酸性ジュース、人工胃液などに浮遊させると生菌数はきわめて短時間で 1/4~1/5 以下となるので腸溶カプセルか何かに入れて飲ませるのが良いと述べ、

塩田は、アルミニウムゲルの乳剤 50ml ほどを食間に与えて胃酸を中和し、すぐ BCG を飲ませているという。われわれは、BCG を乾燥粉末のまま腸溶カプセル内に封入して経口投与しているが、カプセル作製直後に服用させているため、多数例への投与は難しい。日本 BCG 研究所においては、BCG 腸溶カプセルの試作が行われており¹⁸⁾、高倉¹⁹⁾は既に脳腫瘍に対して臨床応用を行っており、近い将来、治験薬としての供給が期待される。従来、BCG 経口投与による副作用はほとんどないとされていたが、最近 2、3 の副作用の報告があり¹⁶⁾²⁰⁾、投与量の問題も含めて、今後さらに検討が必要と思われる。

1974 年に Gutterman ら²¹⁾は、進行した悪性黒色腫患者を、BCG 療法と、化学療法剤 DTIC の静注とを組み合わせて治療することにより治療成績の向上をみた報告しており、われわれも、進展例に応用して良い成績を得ている。なお、DTIC+BCG 療法については、次の機会に詳しく報告する予定である。

結 語

鼻副鼻腔悪性黒色腫 7 例に対して BCG 免疫療法を施行し、次のような結果を得た。

1. BCG を腫瘍内に局注した 2 例中 1 例は副作用なく、⁶⁰Co 照射との併用にて腫瘍の著明な縮小を認めたが、他の 1 例は局注 2 回目に激しいインフルエンザ症状を経験した。
2. BCG 腸溶カプセルの経口投与を行った 5 例中 1 例は肺転移の縮小を認め、残りの 4 例も、局所再発、遠隔転移を遅らせ、また、転移巣の増大を抑制して延命に役立っていると思われた。また、進展例に対する DTIC 静注の併用はさらに治療効果を高めると思われた。
3. BCG 腸溶カプセル経口投与は、副作用がほとんどなく、くりかえして反復投与して BCGitis²²⁾を持続させることが出来るので、鼻副鼻腔悪性黒色腫の stage I、II 例においては術後の再発予防、stage III、IV 例においては寛解維持療法に適していると思われた。

参 考 文 献

- 1) Morton D L et al: Immunological factors which influence response to immunotherapy in malignant melanoma. Surgery 68: 158-164, 1970.
- 2) Falk R E et al: Cell-mediated immunity to human tumors. Abrogation by serum factors and

- nonspecific effects of oral BCG therapy. Arch Surg 107: 261-265, 1973.
- 3) 斎藤久樹, 他: 鼻副鼻腔悪性黒色腫の 6 例. 日耳鼻 80: 14-27, 1977.
- 4) 石原和之, 他: 悪性黒色腫に対する BCG 療法. 最新医学 33: 1528-1536, 1978.
- 5) 野田英夫: 腸溶性コーティング・カプセルの試製. 薬局 18: 657-659, 1967.
- 6) *Demopoulos H B*: Effects of reducing the phenylalanine-tyrosine intake of patients with advanced malignant melanoma. Cancer 19: 657-664, 1966.
- 7) 徳永 徹: BCG による活動免疫療法. 腫瘍免疫学. 小林 博, 橋 武彦編, 朝倉書店 東京: 455-460, 1974.
- 8) 徳永 徹: BCG の抗腫瘍作用のメカニズム. 最新医学 33: 1513-1920, 1978.
- 9) *Sparks F C et al*: Complications of BCG immunotherapy in patients with cancer. N Engl J Med 289: 827-830, 1973.
- 10) 高橋広臣, 他: 頭頸部悪性腫瘍に対する BCG 療法. 耳鼻 22: 481-487, 1976.
- 11) *MacGregor A B et al*: Oral Bacille Calmette Guérin. Immunostimulation in malignant melanoma. Surg Gynec & Obstetrics. 141: 747-754, 1975.
- 12) 立石恭子, 他: 新生児, 乳幼児に対する BCG 経口投与成績. 結核 39: 371, 1964.
- 13) 石丸通丈, 他: 新生児における BCG 経口摂取予報. 医学と生物学 79: 131-134, 1969.
- 14) 室橋豊穂, 他: BCG 経口摂取 モルモットにおける抗結核免疫. 最新医学 33: 1575, 1978.
- 15) 室橋豊穂: BCG を用いる 癌の免疫療法. 最新医学 33: 1505-1506, 1978.
- 16) 石原和之: BCG 投与の用法用量について. BCG 免疫療法誌 3: 143-151, 1979.
- 17) 第 3 回 BCG 免疫療法研究会 総合討論(要旨). 最新医学 33: 1584-1587, 1978.
- 18) 成沢省三, 他: BCG カプセルの保存成績. BCG 免疫療法誌 3: 53-54, 1979.
- 19) 高倉公朋, 他: BCG 経口投与による 脳腫瘍の補助免疫療法. 経口腸溶カプセルの使用経験を含めて. BCG 免疫療法誌 3: 55-57, 1979.
- 20) *MacDonald A S et al*: Effects of oral BCG in solid tumors. BCG in cancer immunotherapy. Lamoureux G et al, Grune & Stratton, New York: 133-138, 1976.
- 21) *Guterman J U et al*: Chemoimmunotherapy of disseminated malignant melanoma with dimethyl triazeno imidazole carboxamide and Bacillus Calmette Guérin. N Engl J Med 291: 592-597, 1974.
- 22) *Mathe G*: Surviving in company of BCG. Cancer Immunol Immunother 1: 3-5, 1976.
-
- 稿を終るにあたり, BCG 腸溶カプセルの作製に際し御助言を賜った本学薬剤部長藤田 昂教授, 並びに, DTIC の試用を快諾下さった国立がんセンター皮膚科部長石原和之博士に深く謝意を表します. 腸溶空カプセルおよび腸溶コーティング液はミドリ十字社から供与を受けた. 併せて謝意を表します.
- 本論文の要旨は, 第 3 回頭頸部腫瘍学会, 第 18 回日本鼻副鼻腔学会, 並びに, 第 6 回 BCG 免疫療法研究会において口演した.
-
- (原稿受付 昭和 55. 1. 14 日)
- 別刷請求先 036 弘前市在府町 5
弘前大学医学部耳鼻咽喉科学教室 斎藤 久樹