頭頸部悪性腫瘍に対する免疫療法の検討

浅 岡 一 之

A Study on Immunotherapy of Malignant Tumors
of the Head and Neck

Kazuyuki Asaoka

(Keio Univ.)

Fifty-five patients with cancer of the head and neck were treated in the Oto-rhinolaryngology Department of Keio University in the period between Oct., 1974 and Dec., 1977. These patients were divided into the immunotherapy group, where immune activators (OK-432, PS-K, SSM) were long administered after radical treatment of cancer, and the control group, and immunotherapy was analyzed in the light of clinical progresses and immunologic parameters. Findings that served as immunologic parameters were CH_{50} , PPD response and peripheral blood lymphocyte count. Administration of immunologic activators was aimed at reduction in size of tumor or arrest of its growth in the non-radical therapy group, and prevention of recurrence and metastasis in the radical therapy group.

The results were as follows:

1. OK-432, PS-K or SSM had no tumor-reducing effect in the non-radical therapy group (cancer-bearing patients).
2. Immunologic findings suggest that OK-432, PS-K and SSM have prophylactic effects against recurrence and metastasis.
3. The immunologic response of cancer *in vivo* is not always advantageous to the body. Administration of immune activators may not, therefore, be indicated in some cases. Further studies are necessary in this respect.
4. To enhance the effect for tumor shrinkage and prevention of recurrence or metastasis, immunochemotherapy requires further study.

I. は じ め に

癌の治療は従来、手術、放射線、化学療法が中心をなしていたが、最近第4の治療法としての免疫療法が注目されている。

癌の免疫療法の歴史は古く、すでに今世紀の初めに感染症に対する免疫と同じような考えから、癌のワクチン療法、血清療法がおこなわれたが、十分な治療効果をあげることができず、その後はあまり顧みられなかった。しかし、近年における免疫生物学、免疫化学、免疫遺伝学、免疫病理学な

どの発展とともに、腫瘍免疫に関する研究も盛んにおこなわれるようになり、癌の免疫療法が再び脚光をあびるようになった。即ち、1969年に Mathé¹⁾ が急性白血病患者に、1970年に Morton²⁾ が悪性黒色腫患者にBCG生菌を用いた免疫療法により、寛解期間の延長または延命効果を認めたと報告して以来、急速にBCGをはじめとする免疫賦活剤を用いる免疫療法が臨床に導入されはじめた。

癌の免疫療法は³⁾⁴⁾、能動的免疫療法、受動的免疫療法、非特異的免疫療法に分けられているが、特異的免疫療法は現状では問題点も多く臨床には使用不可能である。現在臨床において行なわれている免疫療法は、主として免疫賦活剤による非特異的免疫療法である。

現在臨床で多く使用されている免疫賦活剤は、BCG、OK-432などの細菌または菌体成分を用いるもの、PS-K、レンチナンなどの植物多糖体、レバミゾールなどの化学物質などである。しかしながら現時点での免疫賦活剤単独使用では、確実な抗腫瘍効果を得ることはまず不可能であるといっても過言ではない。

一方、癌の手術療法、放射線療法、化学療法の進歩も著しいが、これらの治療にて最大の効果を得たとしても、癌細胞のすべてを排除することは困難なことが多く、再発転移の危険性が生じてくる。この残存する少量の癌細胞を消滅させる決め手となるのが担癌者の免疫能であり、そこに免疫療法の意義もあると思われる。

人癌の病理組織の所見では、間質の細胞浸潤が多いほど、特にリンパ球の浸潤が強いほど予後がよいといわれている。免疫学的にはリンパ球、特に T-cell やマクロファージは癌特異抗原の認識や抗腫瘍作用を起す反応の主役とみなされている。また、T-cell やマクロファージの機能を反映するとされているパラメーターと担癌者の病期や予後とが一致するとされている。このように担癌者の免疫能を知る指標として、細胞性免疫能の検討が主に行なわれている。しかし、癌の免疫機構には体液性免疫も関与しており、細胞性免疫と協調的に生体の防御機構を形成していると考えられている⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾。

担癌者の免疫能を知る最良のパラメーターは、癌の特異的免疫応答による方法であるが、現状では実用困難で、一般的な免疫応答力をみる方法が多く用いられている。この癌に対しての非特異的な免疫応答により癌患者の免疫能を検討することは、必ずしも予後と一致を見ない場合もあり、複数のパラメーターの測定により、総合的な判定が必要と思われる⁹⁾。

慶大耳鼻科では、昭和49年7月より頭頸部悪性腫瘍患者の免疫能を知るため、患者にとって負担が少なく、比較的容易に定量できるパラメーターとして、体液性免疫の面より血清総補体価(CH₅₀と略)、細胞性免疫の面よりツベルクリン皮膚反応(ツ反応またはPPD反応と略)およびDNCB皮膚反応、補助検査として末梢血リンパ球数を測定している。

中島¹⁰⁾ は、頭頸部悪性腫瘍 197例を治療前、治療中、治療後、寛解、5年治癒、再発転移、末期の7群に分類し、上記の免疫学的パラメーターを用いて検討した結果、西岡ら⁹⁾ の提唱している「ツ反応と補体による6期分類」を用いることにより、予後良好例は6期分類上を時計回りに動き予後不良例は反時計回りに動くことを報告した。

本研究においては、根治治療法を受けた頭頸部癌患者に対し、再発転移防止を目的として免疫賦活剤を単独で投与した。しかし結果的に3カ月以内に再発を来した症例については腫瘍の増殖停止や縮小を目的として投与した。一方免疫療法を検討するに当たり、患者の臨床経過を観察すると共に免疫学的パラメーターとしてCH₅₀、ツ反応、末梢血リンパ球数を経時的に測定した。なお、使用した免疫賦活剤は、OK-432、PS-K、丸山ワクチン(S S Mと略)である。

Ⅱ. 対 象

対象は慶大耳鼻科において、昭和49年10月より昭和52年12月までの期間に、根治手術、根治照射などの癌根治治療を行ない、経時的に臨床経過と前述の免疫学的パラメーターを観察し得た頭頸部癌患者55症例である。

対象例の腫瘍発生部位は、表1に示すごとく、鼻副鼻腔、口腔、咽頭、喉頭が主となっている。

年令分布は、最年少13才、最高令者77才、平均54才であり、性比は男性38例、女性17例である（表2）。

対象の55症例のうち免疫賦活剤の投与を行なった症例は41例で、残り14例は対照群である。対照群は根治治療のみを行ない、昭和52年12

月末まで、最低1年以上再発転移を認めない症例群である。

免疫療法を検討するに当り、根治治療後に免疫賦活剤を投与した41症例を「根治群」と「非根治群」に分けた。即ち、結果より見て根治治療後3カ月間は臨床的に再発転移を認めない症例を「根治群」（23例）とし、根治治療後3カ月以内に再発を認めた症例を「非根治群」（18例）とした。なお、各種免疫療法群における例数と平均年令は表3に示すごとくである。

免疫賦活剤の投与期間は、「非根治群」では3カ月以上の投与、「根治群」では最低4カ月投与にて中止した症例もあるが、原則として6カ月以上の投与を行なっている。

表1 腫瘍発生部位

腫瘍発生部位	対 照	OK-432	P S-K	S S M	計
鼻副鼻腔	6（1）	7（2）	6（2）	2（1）	21（6）
口 腔	2	5	3（2）	3（1）	13（3）
上 咽 頭	2	6（3）	3	1	12（3）
中 咽 頭	1（1）				1（1）
下 咽 頭	1			1（1）	2（1）
喉 頭	2（1）	1	1		4（1）
耳 下 腺		1（1）		1（1）	2（2）
計	14（3）	20（6）	13（4）	8（4）	55（17）

症例数の左側は総数、（ ）内は女性数を示す。

表2 年令分布及び性別

年 令	対 照	OK-432	P S-K	S S M	計
10～19	1	1		1	3
20～29	2（1）	1	1		4（1）
30～39		1（1）	1（1）		2（2）
40～49	1	3（2）		1	5（2）
50～59	6（1）	5（2）	5（3）	2（2）	18（8）
60～69	3（1）	4	5	4（2）	16（3）
70以上	1	5（1）	1		7（1）
計	14（3）	20（6）	13（4）	8（4）	55（17）

症例数の左側は総数、（ ）内は女性数を示す。

Ⅲ. 免疫賦活剤

1. OK-432 (Picibanil)

癌患者が丹毒に罹患すると、癌の退縮が見られたという報告¹¹⁾にもとづき、岡本ら¹²⁾は、A群 *streptococcus hemolyticus* の Su 株のペニシリン処理凍結乾燥菌体を開発した。1 KE は菌体0.1mgに相当する。in vivo では、腫瘍に対する直接作用とともに、宿主の免疫能を介しての間接的抗腫瘍作用を有している¹³⁾。

投与方法は、臨床では動静脈内、腫瘍局所内、皮下、皮内、筋肉内、漿膜腔内などに投与されている。

本研究では、主として根治治療法の再発転移の予防を主目的としているため、外来通院における長期間の投与が必要であり、比較的副作用の少ない筋注法を行なった。使用量は、0.2KE または0.5KE より開始して、漸増してゆき、維持量として、週1回、3～5KE の筋注を行なった。

2. PS-K (Krestin)

PS-K^{14) 15)} は、1965年滋賀県で胃癌末期と診断された患者が、カワラタケ等を含む俗称「サルノコシカケ」の熱水抽出物を服用して日常生活に復帰した事実により研究開発された。PS-K は、担子菌類 *basidiomycetes* のサルノコシカケ科に属するカワラタケ *Corilus vesicolor* Quél の一系統である CM-101 株を培養して得られた菌糸体より抽出された蛋白多糖体である。

通常、経口投与がおこなわれ、腫瘍に対しては、直接抗腫瘍作用も認められるが、宿主介在性の抗腫瘍作用が主体とされている。経口投与による副作用、毒性も低い。

本研究では、1日3gを分3で経口投与を行なっている。

3. 丸山ワクチン (結核菌体抽出物質; SSMと略)

丸山¹⁶⁾は、結核菌体抽出物質が、結核や癩に

有効であり、また結核患者や癩患者に癌の発生が稀であるという事実により、SSMを癌患者にも使用した。

SSMは、ヒト型結核菌 *H₃₇ Rv* を Sauton 培地に培養、酸性下に熱水抽出し、除蛋白、透析後にアルコール不溶性、水可溶性分質を分離抽出したもので、その1%溶液を原液として、さらに 1.0γ/ml, 0.1γ/ml の生理食塩水希釈液を、それぞれワクチンA、ワクチンBとしている。成分は主として、多糖類、核酸である¹⁷⁾。

投与方法は、皮下注が行なわれ、副作用、毒性は認めない。

本研究における投与方法は、隔日にワクチンA、ワクチンBを交互に皮下注射を行なった。

4. 免疫賦活剤の適応と選択

本研究における免疫賦活剤の適応は、原則として無作為に行なったが、根治治療法として放射線単独の症例、放射線と化学療法の併用の症例根治手術を行なっているが比較的再発の可能性の高い症例などを対象とせざるをえなかった。また、SSMのように、患者や家族の希望により投与した症例もある。一方、それら以外の根治性の高い、再発の可能性の少ない症例が対照群となった。

免疫賦活剤の選択に当っては、本研究での免疫療法は、根治治療法後の再発転移防止を主目的としているため、長期間の通院の可能性を問題とした。即ち、OK-432は、週1～2回の通院可能な患者、PS-K は、頻回の通院困難な患者に投与した。すでに述べた如く、SSMは、患者または家族の希望により投与を行なった。

年令の選択も無作為に行なったが、免疫療族群では平均56才、対照群では平均50才となり、やや高齢者に免疫賦活剤を使用する結果となった(表3)。

表3 根治群・非根治群及び各種免疫療法群の症例数と平均年齢

	対 照	OK-432	P S-K	S S M	免疫療法群 合 計	総 計
n	14	9	10	4	23	37
根 治 群 M	49.9	55.6	56.1	61.0	56.7	53.9
S. D.	16.5	21.4	13.1	10.3	16.0	16.3
n	0	11	3	4	18	18
非根治群 M		56.7	57.3	47.2	54.8	54.8
S. D.		13.7	18.5	20.5	15.7	15.7
n	14	20	13	8	41	55
計 M	49.9	56.2	56.3	54.3	55.8	54.3
S. D.	16.5	17.5	13.6	16.8	15.6	15.9

n は症例数
M は平均年齢

IV. 検 査

1. 血清総補体価 (CH₅₀)

CH₅₀ の測定は、西岡らの指導の下に、Mayer の50%溶血法により測定した。同方法による正常値は、種々検討した結果、30~45とした¹⁰⁾。

2. ツベルクリン皮膚反応 (PPD反応、ツ反応)

ツ反応は、日本ビーシージー製の一般診断用、即ち1ml中にPPDを0.5μg含有するものを使用し、その0.1mlを患者の前腕の皮内に注射し、48時間後に判定した。発赤の長径と短径をノギスで測定して平均値を求め、10mm未満を陰性、10mm以上を陽性とした。

3. ツ反とCH₅₀による6期分類 (以下6期分類と略)

一般に担癌状態では、血清総補体価の高値と細胞性免疫の低下傾向をみることが多い^{7) 18) 19)}

28). 西岡ら^{5) 6)}は、生体防禦にあたり細胞性免疫と体液性免疫は独立しているものではなく、互いに関与し合って、統一的に生体防禦機構を形成しており、補体の上昇は細胞性免疫の低下を補うという補償説を提唱した。さらに、西岡⁵⁾は、臨床上測定容易で定量化のしやすいツ反応とCH₅₀を組合わせた6期分類を提唱した。即ち、同一患者の同時期のツ反応とCH₅₀を測定し、縦軸にCH₅₀、横軸にツ反応をとり、そ

図1 ツ反応と補体による6期分類⁵⁾

れをプロットする。CH₅₀の正常域30~45とツ反応10mmによる区分により、0~Ⅴまでの6期に分類している (図1)。通常、正常人は、ツ反応陽性、CH₅₀が30~45の間でⅠ期に入っている。担癌者は、ツ反応陽性または陰性で、CH₅₀が高値を示すことが多く、Ⅱ期またはⅢ期に属することが多い。

4. 末梢血リンパ球数

末梢血リンパ球数は、末梢血の白血球数とそ

の百分率より算出した。当院中央検査科における白血球数の正常値は4,500～7,000/mm³であり、リンパ球の百分率は27～46%であるため、実数では1,215～3,220/mm³ ととる。一方、当科に入院の上、声帯ポリープの手術をうけた60名の患者の術前検査から、リンパ球数を算出すると2,381±831/mm³であった¹⁰⁾。従って、本研究において、その正常値を 1,500～3,000/mm³とした。

5. パラメーター測定時期について
CH₅₀, ツ反応, 末梢血リンパ球数の測定は同一日に行ない、初診時に測定した値を「治療

前」値、照射治療中や制癌剤投与中や手術直後に測定した値を「治療中」値とし、根治治療終了より一カ月以内の値を「治療直後」値とした。免疫賦活剤の投与は、癌の再発転移防止を主目的として、通常根治治療終了後1カ月位して投与を開始しており、それを投与する直前の値を「免疫治療前」値とした。

以後の免疫学的パラメーターの測定は、1～3カ月に1度行なった。データーの処理は、3カ月単位の経時的変化として行なった。

V. 成績

1. 免疫療法の臨床成績
1) 根治群における投与について(表4)
癌根治治療後に再発転移防止を目的として免疫療法を行ない、3カ月間は再発転移のない23例について、免疫賦活剤の検討を行なった。その効果判定にあたり、再発転移の有無を指標とした。本群における免疫賦活剤の投与期間は、PS-K 投与の2例を除き、6カ月以上である。

a) OK-432使用例について
OK-432使用の9症例は、2例に再発を認めたが、7例は再発なく経過良好である。
再発を認めた2例は、投与後平均8カ月で再発を認めたが、その後も投与を行なった。1例は、22カ月使用しており、2次加療後は再々発もなく健在である。1例は、途中再発をくり

かえし、他療法との併用をおこなったが、使用後24カ月して死亡した。再発を認めた2例は、77才、75才と高齢者であった。
再発もなく経過良好な7例は、最低12カ月、最高27カ月、平低20カ月の投与中であり、それらの平均年齢は、49.7才であった。

b) PS-K 使用例について
PS-K 投与の10症例は、5例に再発または転移を認め、5例が再発転移のない経過良好な症例であった。
再発転移を認めた症例は、最低5カ月、最高10カ月投与の時点において、再発または転移を認めた。投与後約6カ月して肺転移を認めた症例1例は、投与後9カ月して死亡している。再発のあった5例は、手術、放射線、化学療法な

表4 免疫療法の臨床成績(根治群)

免疫賦活剤	対象例数	再発転移		投与期間* 平均月数	転 帰		平均年齢
		有	無 例 数		生	死	
OK-432	9	無	7	20	7	0	49.7
		有	2	8	1	1	76.0
PS-K	10	無	5	14	5	0	59.2
		有	5	7	4	1	53.0
SSM	4	無	4	17	4	0	61.0
		有	0				

*投与期間は再発転移までの投与期間、または S52年12月までの投与期間の月数

どの追加治療により，根治治療後22カ月から26カ月経過した時点では再発転移を認めていない．再発後の投与は，前述の死亡例を除き，再発を認めた時点で中止とした．再発転移例の平均年齢は53才である．

再発転移を認めない経過良好な5症例の投与期間については，途中投与中止が2例あり，1例は4カ月間投与で中止，1例は12カ月投与にて中止しているが，中止後8カ月および2カ月たった時点では再発転移を認めていない．のこり3例は15カ月から21カ月間の投与を継続している．これらの経過良好な症例の平均年齢は59.2才であった．

c) SSM使用例について

SSM使用の4症例は，最低14カ月間，最高23カ月間，平均17カ月間の投与を行ない，なお継続中であり，再発転移を認めていない．この4例の平均年齢は，61才であった．

2) 非根治群における投与について(表5)

癌根治治療後に再発転移防止を目的とした免疫療法を行なったにもかかわらず，根治治療後3カ月以内に再発を認めた18例について免疫賦活剤の抗腫瘍効果を検討した．症例の均一化が不可能であり，例数も少ないのであるが，その判定基準として，本研究では免疫賦活剤の使用期間，即ち死亡までの期間を一応の基準とした．その投与期間は，最低3カ月以上投与できた症例において検討した．

なお，各種免疫賦活剤を単独に投与した18症例の中には，他覚的にも一時的に軽快を示すような症例を認めたが，明らかに腫瘍が小さくなるとか，腫瘍増大の停止を認めるような症例は認めていない．

a) OK-432使用について

OK-432使用の11例の投与期間は，最低5カ月間，最高10カ月間，平均6.8カ月間使用している．その平均年齢は，56.7才であった．

b) PS-K使用例について

PS-K使用の3例の投与期間は，最低3カ月間，最高5カ月間，平均4カ月間の投与を行なった．その平均年齢は，57.3才であった．

c) SSM使用例について

SSM使用の4例の投与期間は，1例が使用後4カ月で脳出血死，2例が15カ月，1例が20カ月投与後に死亡している．その平均年齢は，47.3才であった．

3) 副作用

OK-432の投与方法は種々あるが，本研究で行なった筋注法は，長期間の投与を要する患者には，便利であり，副作用も比較的少ないとされている．筋注法は，通常0.2KEより漸増してゆくのであるが，40～50%に発熱を認めたとの報告が多い^{20) 21) 22)}．本研究では，長期間投与を20例に行なったが，8例に発熱を認めたが一過性で，投与を重ねてゆくと問題とはならなかった．なお，ペニシリンによると思われる全身

表5 免疫療法の臨床成績(非根治群)

免疫賦活剤	対象例数	投与期間月数		平均年齢
		最低～最高	平均	
OK-432	11	5～10	7.8	56.7
PS-K	3	3～5	4.0	57.3
SSM	4*	4*～20	13.0	47.3

*1例は他病因死

表 6 臨床代表症例

症例	氏 年令, 名 性	病 名 病理組織	TNM分類	根治治療	免疫賦活剤		
					種 類	維持量	投与期間
A	75. 男	上顎癌 扁平上皮癌	T ₃ N ₀ M ₀	BLM 135mg 上顎部分切除 Linac 6,000R と フトラフル 3T の併用	OK-432	5KE/週	14ヵ月
B	66. 男	上顎癌 扁平上皮癌	T ₂ N ₀ M ₀	BLM 225mg Linac 2,200R 上顎部分切除	PS-K	3g/日	21ヵ月
C	46. 男	扁桃癌 扁平上皮癌	T ₂ N ₃ M ₀	Linac 7,000R	SSM	ワクチン A, Bを隔日	14ヵ月
D*	77. 男	頬粘膜癌 扁平上皮癌	T ₂ N ₀ M ₀	Linac 6,000R BLM 75mg	OK-432	5KE/週	7ヵ月**

*再発例

**再発までの投与期間

の発疹を認めた症例が2例あり、投与を中止している。なお、PS-K投与例、SSM投与例には著明な副作用は認めていない。

4) 臨床代表例

根治治療後に免疫賦活剤の投与を行なっても、再発転移を認める症例は少なくない。しかし、個々の症例を検討すると、その投与により臨床的、免疫学的パラメーターより見て有効と思われる症例もある。そこで臨床経過上代表的な4症例を取りあげ、個々の症例を6期分類を中心に検討した。

臨床代表4例の病名、治療概略は表6に示す如くである。症例A, B, Cは経過良好例、症例Dは再発例で、この4例の6期分類を示したものが図2～図5である。なお、図2～図5の点線は免疫賦活剤投与前、実線は投与後を示している。

a) 症例A

症例Aは、OK-432使用の経過良好例である。根治治療法終了後約1ヵ月してOK-432を単独に投与を行ない、一部腫瘍の残存を思わせる部分をいわゆる局所清掃による外来治療を続け、腫瘍を認めなくなった症例である。6期分

図2 症例Aの6期分類

類上、初診時はⅢ期、根治治療法後即ちOK-432投与時にはⅡ期に入り、現在Ⅰ期の正常域に入り安定している(図2)。

図3 症例Bの6期分類

b) 症例B

症例Bは、PS-K 使用の経過良好例である。根治治療後10カ月の時点で、ツ反応が陽性で6期分類上Ⅱ期にあったものが、ツ反応の陰性傾向を示しⅢ期に入ったので PS-K を投与した。投与後約1カ月して、ツ反応陽性となってⅡ期に入り、さらにⅠ期に動いている症例である。なお、PS-K 内服後より、自覚的に食欲亢進と感冒罹患が少なくなった(図3)。

c) 症例C

症例Cは、SSM使用の経過良好例である。本症例は、腫瘍の進展が $T_2N_3M_0$ で、Linac 総量 7,000R 照射の時点ではなお両頸部リンパ節を触知し、舌咽神経痛様の疼痛を訴えていた。この時点で6期分類上はⅠ期に入っていたが、本人の希望によりSSM投与を行ない、使用後

図4 症例Cの6期分類

3～6週にて疼痛がとれると同時に全身状態がよくなり、頸部リンパ節もしだいにふれなくなった症例である(図4)。

d) 症例D

症例Dは、OK-432 を使用したが、再発を認め、さらに放射線と化学療法の追加治療により経過のよい症例である。初診時は6期分類上のⅢ期に位置し、初回治療によりⅡ期に入り、一時軽快中はⅠ期に入るか、再発を認める頃より再びⅡ期に入っている。特にこの症例では、臨床的に再発を認めた時期よりも CH_{50} が高くなった時期の方が早く、 CH_{50} の免疫学的パラメーターとしての鋭敏さを示している(図5)。

以上、4症例の臨床代表例の臨床経過と6期分類を示したが、経過がよいと6期分類上を時計回りに動き、再発などを認め経過不良となると、反時計回りに動くことを示している。

図5 症例Dの6期分類

表7 臨床経過と血清補体価

			治療前	治療中	治療直後	2～4ヵ月	5～7ヵ月	8～10ヵ月	11～13ヵ月
対 照 群	n		6	9	8	5	8	8	4
	M		51.3	61.8	59.8	47.4	44.3*	46.1	46.3
	S. D.		3.9	13.7	15.1	5.1	5.3	12.7	5.0
免 疫 療 法 群	経 過 良 好 群	n	8	6	10	13	13	12	5
		M	49.8	53.0	49.4	45.9	44.2	41.3	42.4
		S. D.	10.8	9.6	8.8	8.4	6.7	10.4	5.9
	再 発 転 移 群	n	4	4	6	5	7	6	
		M	51.5	52.3	48.8	44.6*	49.7	54.7	
		S. D.	2.8	10.0	6.0	4.7	5.1	15.5	
	非 根 治 群	n	3	4	7	9	4	4	
		M	57.3	55.2	53.3	52.1	56.1	54.8	
		S. D.	8.7	9.8	7.8	6.5	1.5	12.7	

*印は治療前値との間にT検定（P<0.05）にて有意差を認める。

2. 免疫学的検査成績

1) 臨床経過と免疫学的パラメーターの推移について

免疫学的パラメーターにより免疫療法の効果を評価するに当たり、次の4群に分けて検討をおこなった。即ち、①最低1年以上再発転移を認めず免疫賦活剤の投与を行っていない「対照群」、②免疫賦活剤を投与して最低1年以上再発転移を認めない「経過良好群」、③免疫賦活剤を投与して3ヵ月間は再発転移を認めなかったが、それ以後に再発または転移を認めた「再

発転移群」、④免疫賦活剤を投与して3ヵ月以内に再発を認めた「非根治群」の4群に分けた。

なお表7、表8の*印は、治療前の値と各時期の値との差のT検定（P<0.05）にて有意差を認めることを示している。

a) CH₅₀の推移、(表7、図6)。

治療前の値は、4群とも正常より高値を示し治療中の値はさらに高く、治療直後の値は正常に近づきはじめる。非根治群が、その後も50以上の高値であるのに対し対照群、経過良好群では、5～7ヵ月で正常域に入る。しかし、経過

図 6 臨床経過と血清補体価

表 8 臨床経過とツ反応

			治療前	治療中	治療直後	2～4ヵ月	5～7ヵ月	8～10ヵ月	11～13ヵ月
対 照 群	n		7	5	6	5	8	8	3
	M		23.1	21.8	12.3	35.3	26.9	24.6	33.8
	S. D.		15.4	18.2	11.9	21.6	20.7	15.0	24.9
免 疫 療 法 群	経 過 良 好 群	n	8	6	11	13	14	12	4
		M	14.3	15.1	13.6	16.2	15.7	14.3	13.5
		S. D.	5.0	12.5	9.3	10.4	9.4	6.3	3.9
	再 発 転 移 群	n	4	3	6	6	6	7	
		M	12.0	12.5	15.1	11.6	10.6	11.0	
		S. D.	16.2	10.9	12.7	9.8	7.6	9.2	
	非 根 治 群	n	5	3	10	10	5	5	
		M	14.4	9.3	16.8	17.3	20.0	17.7	
		S. D.	11.0	8.5	18.6	15.1	16.1	15.7	

良好群は正常域のまま推移しているが、対照群では、8～10ヵ月、11～13ヵ月の時点で約46を示し、正常域より少し高い値となっている。一方、再発転移群では、根治治療法後、一旦は正常域に入るが、再発転移を認める5～7ヵ月の時点と一致して高値を示し始め、8～10ヵ月の時点では、さらに高値を示している。

b) ツ反応の推移 (表8, 図7)。

各4群のツ反応の経時的変化は著明ではなく、T検定においても、治療前の値との差に有

意差を認めるとはいえない。なお、対照群にツ反応が30～50mmを示す強陽性症例を2例含むため、免疫賦活剤を使用している3群と同時期の時点において、有意差を認める時期があった。

C) 末梢血リンパ球数の推移 (表9, 図8)

末梢血リンパ球数は、根治治療法により減少し、治療を終えると増加する傾向にある。特に対照群や経過良好群にその傾向が見られたが、対照群が11～13ヵ月の時点で正常域にあるのに対し、経過良好群では5～7ヵ月の時点ですで

図 7 臨床経過とツ反応

表 9 臨床経過と末梢血リンパ球数

			治療前	治療中	治療直後	2～4カ月	5～7カ月	8～10カ月	11～13カ月
対照群	n		11	9	9	7	11	8	5
	M		2268.5	999.0*	1131.9*	1342.4	1473.4	1352.3	1758.6
	S. D.		1205.7	482.0	411.8	851.6	753.5	566.2	1034.7
免疫療法群	経過良好群	n	11	6	11	13	14	11	7
		M	2077.5	1172.3	1371.8	1465.2	1791.0	1805.6	1938.6
		S. D.	879.1	625.6	598.7	508.0	541.7	689.9	755.5
	再発転移群	n	6	5	6	6	6	4	
		M	1384.2	1102.6	928.2	987.2	1148.2	1762.5	
		S. D.	618.7	581.1	639.4	547.9	544.7	899.9	
	非根治群	n	4	4	9	9	7	5	
		M	1381.5	584.0	1189.0	1257.4	1411.3	1271.4	
		S. D.	989.0	285.7	515.2	525.2	946.7	743.8	

*印は 治療前値との間に T検定 ($P<0.05$) にて有意差を認める。

に正常域に入っている。一方、再発転移群、非根治群では、前2者に比して低い値を示し、全経過を通してもおおよそ正常値以下の低い値を示している。

2) 免疫賦活剤投与と免疫学的パラメーターの推移について

免疫療法を行ない最低1年以上再発転移のない経過良好群の16例のうち、経時的に免疫学的

パラメーターが測定できた15例において、各種免疫賦活剤投与別に免疫学的パラメーターの推移と対照群のそれとを比較検討した。なお、表10、表12の*印は、免疫治療直前の値と各時期との差のT検定 ($P<0.05$) にて有意差を認めることを示している。また、対照群においては根治治療法1カ月前後の値との差を検定している。

a) CH_{50} の推移 (表10)

OK-432使用群が、投与後2～3カ月の時点

図 8 臨床経過と末梢血リンパ球数

表10 薬剤別にみた CH₅₀ の推移

			免疫治療前	2～3 カ月	4～6 カ月	7～9 カ月	10～12カ月
対 照 群	n	14	14	5	8	5	9
	M	57.8	57.8	47.4*	44.3*	46.8*	45.9*
	S. D.	13.6	13.6	5.1	6.8	7.6	8.9
免 疫 療 法 ・ 経 過 良 好 群	OK-432 使用群	n	7	6	6	6	4
		M	47.9	42.3	41.7*	41.0*	43.5
		S. D.	4.7	6.2	3.9	6.3	6.2
	PS-K 使用群	n	4	3	4	2	
		M	50.5	49.3	46.3	43.5	
		S. D.	8.1	6.4	8.2	14.8	
	SSM 使用群	n	4	3	3	4	
		M	47.5	49.0	46.0	40.8*	
		S. D.	16.4	13.5	9.6	16.0	

*印は免疫治療前値との間にT検定 (P<0.05) にて有意差を認める。

で正常域に入る。PSK、SSM使用群は、7～9カ月の時点で正常域に入る。一方、対照群は、根治治療後4～6カ月で一度正常域に入るが、それ以後は46前後の値となっている。

ｂ) ツ反応の推移 (表11)

ツ反応の免疫賦活剤使用後の変化は、著変を認めるとはいえない。しかし、個々の症例を検討すると、根治治療後に陰転した症例は認めず、陽転した症例が対照群では2例、OK-432

PS-K、SSM使用群では各1例であった。一方、陰性のまま変化のない症例は、対照群とSSM使用群に1例認めた。

ｃ) 末梢血リンパ球数の推移 (表12)

末梢血リンパ球数は、OK-432使用群で確実に増加しており、10～12カ月の時点では有意差も認めている。PS-K使用群では、投与前の値が2,020/mm³と正常値を示しており、その後の変化は認めない。SSM使用群は、投与後漸増し

表11 薬剤別にみたツ反応の推移

		免疫治療前	2～3カ月	4～6カ月	7～9カ月	10～12カ月
対 照 群	n	13	5	7	9	6
	M	23.3	32.8	33.7	29.1	27.3
	S. D.	15.3	18.5	24.8	13.3	17.8
免 疫 療 法 ・ 経 過 良 好 群	OK-432 使用群	n	7	5	6	6
		M	17.4	19.0	14.4	14.8
		S. D.	10.3	6.8	3.0	5.8
	P S-K 使用群	n	4	2	4	2
		M	20.0	18.0	22.8	19.0
		S. D.	12.5	10.5	14.4	2.8
	S S M 使用群	n	4	2	4	4
		M	8.1	7.8	10.6	11.3
		S. D.	8.0	11.0	7.3	7.7

表12 薬剤別にみた末梢リンパ球数の推移

		免疫治療前	2～3カ月	4～6カ月	7～9カ月	10～12カ月
対 照 群	n	13	7	12	8	7
	M	1312.5	1366.3	1554.9	1227.5	1612.4
	S. D.	602.5	846.6	689.2	560.6	864.5
免 疫 療 法 ・ 経 過 良 好 群	OK-432 使用群	n	6	6	6	5
		M	1544.3	1596.2	1841.8	1931.2
		S. D.	563.4	509.9	437.5	631.4
	P S-K 使用群	n	4	2	4	2
		M	2019.5	1463.5	1987.2	1912.5
		S. D.	872.0	887.4	291.9	441.9
	S S M 使用群	n	4	3	4	4
		M	1196.5	1214.3	1518.5	1595.3
		S. D.	706.4	841.5	843.7	947.0

*印は免疫治療前値との間にT検定 ($P<0.05$) にて有意差を認める.

ており、4～6カ月に正常域に入っている.

Ⅵ 考 按

現在臨床で施行されている癌免疫療法は前述の Mathé や Morton が、本邦では井沢ら²³⁾や吉崎ら²⁴⁾が行なっているような、BCGをアジュバントとして、腫瘍細胞と共存させて行なう能動的免疫療法も行なわれているが、広く臨床で実施されているのは非特異的免疫療法であ

る。即ち、非特異的免疫療法は、本研究での投与方法のように非特異的免疫賦活剤を担癌者に投与することにより、担癌者の低下している免疫能を正常に戻して、結局は特異的な免疫を期待する方法である。しかし、いずれの免疫療法においても、投与時期、投与量、投与期間など

の投与方法については未だ確立されていない。

本研究では、非特異的免疫賦活剤の投与により、臨床面より見た効果、免疫学的パラメーターより見た効果、投与方法などについて若干の考察をおこなった。

1. 免疫療法の臨床効果

現在の免疫療法は抗腫瘍作用が弱く、免疫賦活剤の単独効果はみられないかまたは効果を認めることは少ない。

本研究の目的の1つには、非根治群に対して免疫賦活剤の単独の投与により、腫瘍増殖の停止や延命を期待したが、いずれの症例においても、はっきりとはその効果を認めることができなかった。

そこで根治群において、主目的である再発転移防止のため免疫賦活剤を単独に投与をおこなったにもかかわらず再発転移を来した症例を中心に問題点を考察した。

a) OK-432使用例について

OK-432投与の9例のうち、2例に再発を認めたが、2例とも高令者であり、75才の1例は追加治療にもかかわらず再発して、投与22ヵ月後に死亡した。77才の1例は、追加治療により健在である。OK-432の維持量は、前者が週3.0KE、後者が週5.0KEであった。

OK-432の作用は、宿主介在性に免疫を賦活し、dose responseは乏しいとされている。しかし、Kondoら²⁵⁾は、非癌老令患者のうち細胞性免疫が低下している患者10例に、週7KEの筋注により、PHA皮内反応の増強を9例に認めた。それを週2KEに減少したところ、PHA皮内反応は減少傾向を示し、使用中止により更に減少傾向を示したとしている。

木村¹⁹⁾は、OK-432の筋注効果の持続期間は投与後漸減してゆくけれども、1週間は持続し、投与回数を重ねた方が効果が増強するとしている。

本研究では、維持量として週3～5KEの筋注をおこなってきたが、今後は高令者免疫不全者を中心に、週5KE以上の筋注の長期間投与

を検討したい。

b) PS-K 使用例について

PS-Kは経口的に3gの投与を行なったが、10例中5例に再発転移を認めた。

再発転移例は、1例は肺転移を認め死亡し、4例は追加治療にて1年以上再々発を認めていない。投与は死亡した1例を除き、再発を認めた時点で投与を中止している。再発転移については根治治療法にも問題がないとはいえないが、一応症例を無作為に選んでいることを考えると、PS-K使用例では再発の割合が高いと思われる。

PS-Kは腫瘍に対する直接作用を有するが、宿主介在性に免疫を賦活する作用が主とされている。投与に関して、腫瘍移植実験では、宿主介在性の抗腫瘍効果は癌移植前30日以前投与群にもみられ、かなり長い間宿主に影響を与えている¹⁴⁾。

本研究におけるPS-K投与例の再発転移例より、PS-Kの投与方法、経口であるための吸収の不確実性の問題、また根治治療法直後のPS-Kの単独投与には、症例によっては問題があると推測された。

c) SSM使用例について

SSM投与例では、最低14ヵ月投与しているが再発転移を認めていない。

丸山¹⁶⁾は、ヒト結核菌の抽出物質であるSSMは実験動物腫瘍には無効であるが、臨床レベルでの判定では、癌患者490例中241例に有効例を認めたと報告している。

BCG療法が、実験腫瘍や臨床においても効果が認められているのは周知の事実である。一方、SSM投与の実験腫瘍に対する有効性を認める報告は少ない。近年、藤田ら²⁶⁾は、Sarcoma 180(固型)マウス移植癌に対して、SSMの腹腔内投与により癌増殖の抑制効果を認めたと報告。佐藤²⁷⁾は抗原性の高いラット癌腹水にSSMを投与し、特に皮下と筋肉内投与において延命効果を認めたと報告している。

通常、実験腫瘍は自然発生腫瘍より抗原性が

高く、もっと多くの客観的データが必要であると考えられる。特に、SSMに関しては、社会的見地からも、実験腫瘍に対する効果や免疫学的パラメーターによる判定が必要であり、今後の検討を待たねばならない。

しかし、患者や家族にとっては、癌は不治の病いという考えから本剤が精神的支えとなる場合もある。

2. 免疫学的パラメーターの推移

すでに述べた如く、人の免疫監視機構は体液性免疫と細胞性免疫に大別され、その両者が互いに総括的、協調的に反応し合って生体防禦機構を形成している。腫瘍免疫は細胞性免疫が中心的な役割をはたしていると考えられているため、パラメーターも細胞性免疫に関するものが多い。癌患者の免疫能を知るため、現在のところなるべく多くのパラメーターの測定により、総合的に判定するのがよいとされている。しかし、臨床においては限りがあり、本研究では癌患者に対する負担が少なく、しかも定量化しやすいパラメーターとして、細胞性免疫の面よりツ反応、体液性免疫の面より CH_{50} をとりあげ、更にツ反と CH_{50} による6期分類を使用した。また、補助検査として末梢血リンパ球数を測定した。

一方、対象を臨床経過により前述のように対照群、根治群、非根治群に分け、さらに根治群を経過良好群と再発転移群に分け、この4群における免疫学的パラメーターの経時的推移を観察し、パラメーターの意義につき検討した。

a) CH_{50}

本研究における癌患者の CH_{50} の変化は、治療前は高く、治療によりさらに高くなり、治療直後は正常に近づく。その後、対照群は5～7カ月に正常域に入るが、8～10カ月以降は46前後の値となっている。経過良好群は5～7カ月以降も正常域のままであり、再発転移群は一旦正常域にあるが、再発転移が認められ、それが進展すると共に高値を示す。担癌者である非根治群では、 CH_{50} は高値のままである。

CH_{50} の高値を示す疾患には、炎症、慢性アレルギー疾患、悪性腫瘍などが挙げられる。癌に関しての報告のうち、河村ら²⁸⁾は肺癌の腫瘍の大きさと CH_{50} とが相関することを示している。中島¹⁰⁾は、頭頸部癌患者の治療経過における CH_{50} を検討し、治療前群は正常より高く、治療中群はさらに高く、寛解群、5年生存者群では正常に近づくが、逆に再発転移群は高値を示すと報告している。

一般に補体の高値の原因は、炎症または組織破壊による補体産生の亢進が考えられている。肺癌では、癌病変部での補体の消費が推測され癌の細胞膜には C_3 、 C_4 の沈着も認められている²⁸⁾。橘は²⁹⁾、補体が直接細胞破壊へ導くことや、 C_3 リセプターを有するリンパ球やマクロファージの作用を受ける可能性のあることを示唆するとしている。

Sakamoto, Nishioka³⁰⁾は、ラットへのAH130 肝癌の生着実験において、*Corynebacterium* (*C. murium*, *C. renale*) の感染7日後の群に肝癌生着防止を認めている。このことは *Corynebacterium* の直接作用でもなく、それに対する抗体によるものでもなく、免疫系のうち補体活性の上昇によるものであると報告している。

以上、 CH_{50} の推移は臨床経過とよく相関しており、補体の抗腫瘍作用も考え合わせると、その経時的測定は、予後判定や免疫療法の評価のパラメーターとして有用であると考えられる。

b) ツ反応

ツ反応は細胞性免疫能の把握に有用な遅延型過敏皮膚反応の一つで、担癌者にはその低下が見られ、癌の病期が進展していると、その反応の陰性化率が高くなるとされている^{31) 32)}。中島¹⁰⁾は、頭頸部癌患者の5年治療群のツ反応の陽性率は91%、担癌者のそれは56%で、治療中やその直後では治療前より反応が低くなると報告している。

伊東ら³³⁾の頭頸部悪性腫瘍患者 242例の7種

遅延型皮膚反応 (PPD, PHA, カンジダ, SK-SD, ムンプス, 水痘, DNCB) につき検討した報告では, 腫瘍の進展と皮膚反応に相関を認めた. しかし, 1年後の予後につき検討した結果では, 皮膚反応正常群, 不全疑い群, 不全群それぞれの再発のない症例の割合は, 67%, 62%, 56%であり, 遅延型皮膚反応によりある程度の予後を知ることができるが, 限界があるとしている.

本研究では, 治療経過により4群に分けてツ反応の経時的変化, 4群の差を検討したが, 著明な変化や差を認めるとはいえない. このことは, ツ反応陰性を10mm未満にしている一方, ツ反応陽性20mm以上も単純計算において算出し, 比較している点にも問題があり, 特にツ反応強陽性の検討を要すると思われる. また, 本研究のように根治治療後, 即ち腫瘍が無い, 少ない場合には, ツ反応も比較的陰性化しにくいと考えられる. つまり, ツ反応は, 腫瘍量や病期とは相関するが, 根治治療後の再発転移などの経過を見るには鋭敏なパラメーターとはいえないともいえる. しかし, 西岡らの6期分類や補償説を考えると, 個々の症例におけるツ反応の陽転や陰転を経時的に追うことは, 予後を知るのに有用といえる.

c) 6期分類

担癌生体では, 一般に補体系の活性化に対して, ツ反応の低下が認められる. 前述のように細胞性免疫の面, 体液性免疫の面より統一的に検討するパラメーターとして, 6期分類は意義があると思われる. しかし, 前述のようにツ反応を多数症例の平均値として示すことには問題があり, これによるとI期, II期が中心となり, 6期分類はCH₅₀の推移を見ることとなる.

従って, すでに示した臨床代表例のように, 個々の症例についての臨床経過と免疫能の変化を検討することが必要であり, それには6期分類は理解しやすく便利と考えられる.

d) 末梢血リンパ球数

折田³⁴⁾は, 肺癌, 子宮癌, 乳癌での予後と末

梢血リンパ球数に相関関係があるとし, 渡辺ら³⁵⁾は, 胃癌の病期の進展に伴ない末梢血リンパ球数百分率の低下があることを報告している. 中島¹⁰⁾は, 頭頸部癌患者において, 5年生存者は正常人と変わらないが, 担癌者や治療後には末梢血リンパ球数の低値を示すとしている.

本研究での4群の経時的変化を見ると, 治療中や治療直後の値は, 治療前の値より低いが, 治療後は漸増してくる.

根治治療法により減少した末梢血リンパ球数は, 免疫賦活剤を使用した経過良好群では, 他群との有意差は認めないが, 早く正常域にもどり, 漸増している.

従って, 根治治療後のパラメーターとしては, 末梢血リンパ球数は鋭敏に変化するとはいえないが, 長期間の経時的推移においては, ある程度これにより予後を知ることができ, 補助的なパラメーターとしては有用と考えられる.

3. 免疫学的パラメーターと免疫賦活剤

現在の免疫賦活剤は, 抗腫瘍作用が弱く, 免疫賦活の作用機序も確立されておらず, その上に担癌体では免疫能は多くの要素により修飾され, 体内の免疫反応も腫瘍の成長と共に変化すると考えられるため, 担癌者に対する免疫賦活剤の治療効果の判定は困難である. 従って本研究では, 根治治療後に免疫賦活剤の投与を行ない, 最低1年以上再発転移を認めない経過良好群と免疫賦活剤の投与を行なわないで, 最低1年以上の再発転移を認めない対照群につき, 免疫学的パラメーターの推移より, その効果を検討した.

a) CH₅₀より見た免疫賦活剤

補体系の反応は, classical pathway と呼ばれる反応経路と alternate pathway と呼ばれる反応経路に分けられている. 前者は抗原抗体の複合物により C₁~C₉ の9成分の反応によって補体の生物学的活性がひきおこされる. 一方, 後者は, ザイモザン, イヌリン, グラム陰性菌の Lipopolysaccharides (L. P. S.), レンチナンなどの多糖類, コブラ毒の因子 (CV

F), IgA, IgE により $C_1C_4C_2$ の反応経路を介さずに直接 C_3 以下を活性化するとされている³⁶⁾。本研究で使用している PS-K, SSM も同じ多糖体であり, 宿主介在性の免疫賦活剤であることを考えると, 補体系, 特に *alternate pathway* の活性化があるであろうと推測される。OK-432 に関しては, 西垣ら³⁷⁾ は, 免疫不全の高令者に OK-432 の筋注により, *alternate pathway* の活性化を認める報告をしている。

表10における CH_{50} の推移を比較検討してみると, 対照群では 7~9 カ月, 10~12 カ月では 46前後の値であるのに対して, OK-432使用群は, 2~3 カ月にすでに正常域に入り, その後も正常域内に安定した値を示している。PS-K 使用群, SSM使用群では OK-432 使用群と比べて下りが遅いが, 7~9 カ月においては正常域にある。

以上より, いずれの免疫賦活剤も対照群に比べ確実に CH_{50} を低下せしめ, 半年後には正常域に入っており, その有効性が推測された。

b) ツ反応より見た免疫賦活剤

前述のように担癌者は陰性化している率が高いとされるが, ツ反応により予後を推測するには限度がある。また前述の如くツ反応の平均値の推移を見ることは問題もあり, 著変も少ないので, 根治治療後に免疫賦活剤を投与した後の陽転例数につき比較検討するのが妥当と考えられた。

木村ら³⁸⁾ は, OK-432の宿主介在性作用の検討において, OK-432が担癌ハツカネズミの遅延型皮膚反応の低下防止をとしている。

Kondo²⁵⁾ は, 細胞性免疫の低下した非担癌老令患者10例に, OK-432 を週 7 KE筋注したところ, 3 カ月以内に 9 例の PHA 皮内反応の増強を認めたが, ツ反応では 3 例が陽性化し, そのうち 1 例が OK-432投与中止により陰転したと報告している。

中野³⁹⁾ は, マウスの Sarcoma-180 担癌マ

ウスでは, 遅延型皮膚反応が皮下移植後 3 週間において, 無処置正常マウスのそれに比して著明に低下している。この移植 3 週後に癌を切除すると, 遅延型皮膚反応は回復し, 切除後約 3 週間で正常レベルに達した。一方, 癌切除の翌日より PS-K を 1 日 1,000mg/kg を連日経口投与すると, 切除 1 週目には正常レベルに回復したと報告している。

ここでは, 経過のよい症例群において検討しているためか, 陰転を認めた症例はない。一方陽転例数は, OK-432使用群では 1 例中 1 例, PS-K 使用群では 1 例中 1 例, SSM使用群では 2 例中 1 例, 対照群では 3 例中 2 例に陽転を認めている。いずれの症例も根治治療後 6 カ月以内に陽転しており, 陽転までの期間や陽性率については症例も少なく検討できない。

c) 末梢血リンパ球数と免疫賦活剤

OK-432の投与により, 進行性の悪性腫瘍患者や化学療法を併用している担癌者においても, 末梢血リンパ球数の増加を認めるという報告は多い^{20) 22) 46)}。

小谷野⁴⁰⁾ は, 胃癌患者16例の胃切除後に, PS-K を 1 日 6 g 経口投与と化学療法の併用を行なった症例では, 末梢血リンパ球数は投与前に比べて有意差を示さなかったが, PHAによる *blastoid transformation in vitro* は有意に上昇したと報告している。そして, PS-K は T-cell の機能亢進を招来させるが, リンパ球全体の数は増加させないとしている。

本研究では, PS-K 使用群では, 投与前より正常域にあるためか, 変化がないといえる。

OK-432 使用群, SSM使用群では, 末梢血リンパ球数の漸増が見られるが, 同時期における対照群とに有意差があるとはいえない。しかし末梢血リンパ球数の数量的増加傾向より見ると, OK-432の有効性が推測された。

4. 免疫療法における投与法の検討

癌の免疫療法は癌治療の第四の治療法として脚光をあびているが, 現在のところ癌治療の主役とはならない。

癌の免疫療法は腫瘍量により限界があり、それが効果的に行なわれるには、腫瘍量が小さいこと、腫瘍の抗原性が高く、宿主免疫反応性が正常に働くことが必要とされている⁴¹⁾。

本研究においても、根治治療後の非担癌状態となったと思われる症例に免疫賦活剤の単独投与を行なったが、再発転移症例を認めた。根治治療法や免疫賦活剤の投与方法に問題がないとはいえないが、生来癌に対する免疫も持つと考えられるのに癌細胞の増殖を許している。

その原因を免疫学的立場より考察すると、①免疫学的寛容 immunological tolerance, ②免疫機能が先天的、後天的に欠陥があるためにおこる非特異的免疫無応答, ③免疫応答遺伝子の欠如, ④ Suppressor T-cell による Effector T-cell の抑制, ⑤抗原抗体複合物 immune complex である阻止因子 blocking factor, その他、抗原の離脱や腫瘍細胞からの免疫抑制因子などがあげられる²⁹⁾。

そこで、ここでは Prehn^{42) 43)} の免疫刺激の問題について述べ、投与方法につき検討したい。

免疫学的促進 immunological enhancement は、比較的大量の抗体は癌細胞の増殖を抑制するが、比較的小量の抗体は癌細胞の増殖を促進を意味するが、このような宿主の免疫抑制に働

く主因子は、抗原抗体複合物 immune complex で、これを阻止因子 blocking factor と呼んでいる。一方、Prehn^{42) 43)} は、細胞性免疫を担当しているリンパ球にも同じ現象がおけるとし、腫瘍増殖機構として免疫刺激 immunostimulation を仮説として提唱している。即ち、腫瘍特異的免疫が弱ければ、かえって感作リンパ球が腫瘍増殖を促進するという。この問題について橋²⁹⁾は、この仮説が正しいなら癌治療での考えも変わることも考えられ、今後十分に検討すべき問題であるとしている。

実際の臨床での癌治療は、やはり手術、放射線、化学療法が主となる。これらにより腫瘍量を少なくし、またそのため一部腫瘍細胞の破壊、変性により抗原性の高まることも考えられる⁴⁴⁾。一方では、放射線や化学療法により免疫能の低下がおこりうる。

以上、これらのことを考え合わせると、従来の癌治療と免疫療法を同時併用することの有用性が考えられ、実際の臨床でも、癌治療に対するいわゆる免疫化学療法の有効性を認める報告も多い^{45) 46) 47)}。しかし、免疫療法を併用する場合、どの免疫賦活剤を、どの時点で、どの治療と組み合わせるおこなうのが適当か今後の問題としたい。

Ⅶ ま と め

近年、癌の第4の治療法として、免疫療法が注目されている。

昭和49年10月より昭和52年12月までの間に慶大耳鼻科において治療をおこなった頭頸部癌患者 55 症例のうち、癌根治治療後に免疫賦活剤 (OK-432, PS-K, S SM) を長期間投与した免疫療法群と投与しない対照群に分け、臨床経過と免疫学的パラメーターより免疫療法につき検討をおこなった。免疫学的パラメーターの推移より免疫賦活剤を検討するに当り、対象を一定期間の臨床経過観察の後に、対照群、非根治群、根治群に分け、さらに根治群の再発転移の有無により、経過良好群と再発転移群の4群に分けて検討した。

なお、免疫賦活剤の投与は、再発転移防止を目的として癌根治治療法終了後より投与を行なったが、根治治療法後3カ月以内に再発を認めた非根治群では腫瘍の縮小や増殖停止を目的として投与を行なった。

1. 免疫療法の臨床効果

1) 根治群でのOK-432投与の9例中2例に再発を認め、PS-K 投与の10例は5例に再発または

転移を認め、S S M投与の4例には再発転移は認めていない。

2) 非根治群の18症例中、いずれの免疫賦活剤の投与においても、腫瘍の縮小または増殖の停止は認めなかった。

3) 副作用については、OK-432の長期間投与(筋注法)の20例中8例に一過性の発熱を認めたが、治療を継続し得た。なお、PS-K投与例、S S M投与例には著明な副作用は認めなかった。

2. 免疫学的パラメーターの検討

癌根治治療法後の臨床経過と免疫学的パラメーターとの関係を前述の4群に分けて検討した。

1) CH_{50}

補体には抗腫瘍作用もあると考えられ、 CH_{50} は臨床経過と相関しており、担癌状態、非担癌状態を示す鋭敏なパラメーターと考えられた。

2) ツ反応

ツ反応は、腫瘍量や病期とは比例するが、本研究のように根治治療法後の再発転移を見るには鋭敏とはいえない。しかし、個々の症例において陽転や陰転を経時的に観察することは、予後を知るのに有用と考えられた。

3) 6期分類

免疫賦活剤を投与した症例を検討すると、免疫賦活剤が臨床上からも6期分類上からも有効と思われる症例を認めた。即ち、経過のよい症例は6期分類上を時計回りに、経過の悪い症例は反時計回りに動くことが示された。6期分類は個々の症例の経過を知るのによい方法であることが示された。

4) 末梢血リンパ球数

癌根治治療法後のパラメーターとしては鋭敏に変化するとはいえない。しかし、長期間の経時的推移を調べることはある程度予後を知ることができ、補助的なパラメーターとしては有用と考えられた。

3. 免疫学的パラメーターから見た免疫賦活剤の効果

免疫賦活剤の投与を行ない最低1年以上再発転移を認めない経過良好群において、免疫学的パラメーターより免疫療法を評価した。

1) CH_{50}

OK-432使用群、PS-K使用群、S S M使用群のいずれにおいても対照群に比べて CH_{50} が確実に低下しており、半年すれば正常域に入っており、その有効性が推測された。

2) ツ反応

経過のよい症例のみのため、根治治療法後陰性のままの症例が少なく、陽転率や陽転までの期間 は検討できない。なお、この群では根治治療法後の陰転例は認めていない。

3) 末梢血リンパ球数

PS-K使用群では投与前より正常域にあるためか変化が少ない。OK-432使用群、S S M使用群には末梢血リンパ球数の漸増が見られ、特にOK-432使用群に確実な増加傾向が認められた。

4. 結論

1) OK-432, PS-K, S S M はいわゆる担癌者に対して腫瘍縮小効果は認めなかった。

2) 根治治療法後の再発転移防止に対してOK-432, PS-K, S S M は免疫学的検査よりある程度の効果が推測された。

3) 癌の免疫は解明されていない点も多く、生体の免疫応答も必ずしも有利に働くとは限らな

い。従って、免疫賦活剤の投与にも問題がある場合も考えられる。この点につき今後の検討を待たねばならない。

4) 腫瘍縮小効果もふくめて、再発転移防止効果を一層高めるには、いわゆる免疫化学療法の検討が必要である。

稿を終るに臨み、御指導と御校閲を賜った斎藤成司教授ならびに御助言を戴いた当大学微生物学教室斎藤和久教授に深謝致します。また終始直接に親身なる御指導と御教示を賜った犬山征夫講師に謝意を表します。さらに本研究に御協力を戴いた当教室頭頸部腫瘍研究班の諸兄、また補体に関して心温まる御教示と御便宜を賜った東京都臨床医学総合研究所副所長西岡久寿弥博士、都立大久保病院副院長河島敏夫博士、ならびに当教室山崎嘉司講師に感謝致します。また、血清補体価測定に御援助下さった都立大久保病院研究室小町礼子氏、三須明美氏に厚く御礼申し上げます。

なお、本論文の要旨は第13回補体シンポジウム(昭和51年9月)、第14回日本癌治療学会総会(昭和51年9月)、第1回頭頸腫瘍学会(昭和52年7月)にて発表した。本研究の一部は、昭和51年度文部省科学研究費補助金にものである。

文 献

- Mathé, G. et al. : Active immunotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Lancet* 1 : 697~698, 1969.
- Morton, D. L. et al. : Immunological factors which influence response to immunotherapy in malignant melanoma. *Surgery* 68 : 158~164, 1970.
- Morton, D. L. : Immunotherapy of cancer. *Cancer* 30 : 1647~1655, 1972.
- 山村雄一 : 癌の免疫療法の展望. *臨床免疫* 6 : 875~881, 1974.
- Nishioka, K. et al. : The complement system in tumor immunity. Significance of elevated level of complement in tumor bearing host. *Ann. New York Acad. Sci.* 276 : 303~315, 1976.
- 西岡久寿弥, 他 : 補体の構造と機能に関する最近の進歩. *代謝* 12 : 189~193, 1975.
- 河村一太, 他 : 補体の臨床. *臨床免疫* 7 : 937~944, 1975.
- 漆崎一朗 : 腫瘍抗原に対する体液性および細胞性免疫. *臨床免疫* 6 : 903~912, 1974.
- 螺良英郎, 他 : 癌患者免疫能の診断パラメーター. 癌と化学療法 4 : 733~742, 1977.
- 中島康夫 : 頭頸部悪性腫瘍患者の免疫能に関する臨床的研究—血清補体価およびツベルクリン皮膚反応を中心として—. *耳鼻臨床* 70 : 753~774, 1977.
- 1977.
- Busch, W. : *Niederrheinische Gesellschaft für Natur-und Heilkunde in Bonn. Berlin. Klin. Wochenschrift* 5 : 137~138, 1868.
- Okamoto, H. et al. : Studies on the anti-cancer and streptolysin S-forming abilities of hemolytic streptococci. *Jap. J. Microbiol.* 11 : 323~336, 1967.
- 木村郁郎, 他 : 溶連菌剤OK-432と癌の免疫化学療法の可能性. 癌と化学療法 2 : 21~33, 1975.
- 塚越茂 : 多糖類の担癌動物に対する宿主効果, 特にカワラタケ由来, 蛋白質, P S-K, の作用について. 癌と化学療法 1 : 251~257, 1974.
- 伊東一三 : クレスチン. 癌と化学療法 4 : 425~430, 1977.
- 丸山千里 : 結核菌体抽出物質(結核ワクチン)による悪性腫瘍の治療について. *日医大誌* 38 : 267~277, 1971.
- 三好朋子 : 結核ワクチン(丸山ワクチン)の生化学的分析とその活性因子に関する研究. *日医大誌* 36 : 434~447, 1969.
- 中島康夫, 他 : 頭頸部悪性腫瘍における免疫学的検討. *耳鼻臨床* 69 : 963~971, 1976.
- 犬山征夫, 他 : 頭頸部悪性腫瘍と血清補体価. *日癌誌* 11 : 711~719, 1976.
- 小川一誠, 他 : ビシバニールの抗腫瘍作用についての臨床的研究. 癌の臨床 22 : 735~739, 1976.

- 21) 田端敏秀, 他: 悪性腫瘍の免疫学的アプローチ (第6報). 耳鼻臨床 69:1689~1696, 1976.
- 22) 伊藤新一郎, 他: 末期癌に対する OK-432 の臨床的検討. 癌と化学療法 4:839~847, 1977.
- 23) 井沢道, 他: 小児白血病患者の免疫療法. 臨床免疫 6:1015~1020, 1974.
- 24) 吉崎和幸, 他: メラノーム患者に対する免疫療法. 臨床免疫 6:1021~1029, 1974.
- 25) Kondo, K. et al.: Activation of Cellular Immunity and Complement System in Immune-Deficient Aged Subjects by Streptococcal Preparation OK-432 (Picibanil). Jap. J. Clin. Oncol. 7:21~26, 1977.
- 26) 藤田敬四郎, 他: 動物移植癌に対する「丸山ワクチン」(SSM) の効果. 基礎と臨床 11:37~44, 1977.
- 27) 佐藤博: ラット腹水肝癌に対する人型結核菌体抽出物質 (丸山ワクチン・SSM) の抗腫瘍作用. 癌と化学療法 5:545~548, 1978.
- 28) 河村一太, 他: 肺疾患と補体. 臨床免疫 3:576~581, 1971.
- 29) 橋武彦: 人癌と免疫-癌と免疫応答. ライフサイエンス社: 4~57, 1976.
- 30) Sakamoto, M. et al.: Studies on Rat Complement 11. Complement Level in Experimental Tumor in Rats. Jap. J. Exp. Med. 45:191~198, 1975.
- 31) 岩森茂, 他: 癌患者における「ツベルクリン」反応推移. 臨床免疫 1:705~714, 1970.
- 32) 別役孝, 他: 胃癌病期別にみた各種抗原による皮膚反応の検討. 癌と化学療法 4:753~759, 1977.
- 33) 伊東真人, 他: 頭頸部悪性腫瘍患者の遅延型皮膚反応. 第2回頭頸部腫瘍学会予稿集:79, 1978.
- 34) 折田薫三, 他: 担癌生体における免疫不全. 臨床免疫 6:549~556, 1974.
- 35) 渡辺三作, 他: 癌患者とツベルクリン反応. 神奈川医学会誌 3:1~6, 1975.
- 36) 稲井真弥, 他: 主として多糖による Alternative Pathway の活性化. 臨床免疫 8:281~287, 1976.
- 37) 西垣逸郎, 他: 溶連菌製剤OK-432の免疫賦活作用. 癌と化学療法 3:723~728, 1976.
- 38) 木村郁郎, 他: 溶連菌剤に関する腫瘍免疫学的研究 (第1報). 臨床免疫 7:1275~1278, 1975.
- 39) 中野陽典, 他: 担癌マウスの遅延型皮膚反応におよぼす蛋白多糖体 (PS-K) の影響. 癌と化学療法 1:285~290, 1974.
- 40) 小谷野勝治: 消化器癌症例に対する抗腫瘍蛋白多糖体PS-Kによる免疫化学療法. 癌の臨床 22:777~782, 1976.
- 41) 田中富子: 人癌と免疫-BCG 生菌による癌の免疫療法. ライフサイエンス社:238~253, 1976.
- 42) Prehn, R. T.: The Immune Reaction as a Stimulator of Tumor Growth. Science 176:170~171, 1972.
- 43) Prehn, R. T.: Immunological Surveillance. Immunobiol. 2:191~203, 1974.
- 44) 星野孝, 他: 癌の免疫刺激剤による免疫療法. 臨床免疫 8:1105~1114, 1976.
- 45) 眼部孝雄, 他: 免疫療法の立場から. 医学のあゆみ 96:402~409, 1976.
- 46) 内田温土, 他: OK-432皮内接種およびFT-207との併用による腫瘍の免疫化学療法. 癌と化学療法 4:827~832, 1977.
- 47) 中野陽典, 他: 抗腫瘍蛋白多糖体PS-Kを使用した免疫化学療法. 癌と化学療法 2:13~20, 1975.

原稿到着: 昭和53年10月2日
別刷請求先: 浅岡一之
〒160 東京都新宿区信濃町35
慶応大学医学部耳鼻咽喉科学教室