頭頸部悪性腫瘍に対する OK-432 局注の組織学的効果

柘植 勇人¹⁾・鈴木 賢二¹⁾・板谷 知己¹⁾・馬場 駿吉¹⁾
甕 久人²⁾・伊藤 靖浩²⁾・國井 博史²⁾・板谷 純孝³⁾

Histological Study on Treatment of Head and Neck Cancer by OK-432 Local Injection

Isato Tsuge, Kenji Suzuki, Tomomi Itaya and Shunkichi Baba
(Nagoya City University Medical School)

Hisato Motai, Yasuhiro Ito and Hiroshi Kunii
(Toyohashi City Hospital)

Sumitaka Itaya
(Koseiren Kainan Hospital)

Local injection of OK-432 was performed on 5 patients with malignant head and neck tumors. Even though the tumor was relatively small, neither surgical resection nor aggressive chemotherapy was indicative in any of these patient.

Locally, cicatrizations were observed after severe inflammatory reactions. Lymph nodes persisted as indurations and did not disappear until the end.

Histologically, tumor cells were not noticed from samples obtained after treatment. With this method of treatment, curative therapy is possible against relatively small tumors.

Key words: OK-432, local injection, histological study

はじめに

頭頸部悪性腫瘍の原発病巣及び頸部リンパ節転移に対しては、手術による切除が最も確実な治療法である。しかしながら手術不能症例に対し、また術前、術後の補助治療としていろいろな化学療法、免疫療法が放射線療法とともに組み合わせられ用いられている。

そして頭頸部腫瘍の解剖学的特徴として病巣が体表に近いことから、OK-432¹⁾ Bleomycin²⁾ Adriamycin³⁾ など様々の薬剤の局所療法が報

告されている。いずれの方法も局所投与であるため重篤な副作用は認めず、特に OK-432 に関しては、直接的抗腫瘍効果と宿主介在制抗腫瘍効果を持つといわれ、その臨床研究も1969年豊田ら¹⁾による腫瘍内投与より始まっている。

今回、頭頸部悪性腫瘍の頸部リンパ節転移4例、舌癌1例に対し、OK-432 局所注入療法を施行、その組織学的効果について検討したので報告する。

1) 名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室

2) 豊橋市民病院耳鼻咽喉科

3) 厚生連海南病院耳鼻咽喉科

対象, 治療方法

1. 対 象

1988年4月より1990年7月の間に, 豊橋市民病院耳鼻咽喉科および名古屋市立大学耳鼻咽喉科にて治療された頭頸部悪性腫瘍のうち表1に示す5症例(中咽頭扁平上皮癌, 鼻腔肉腫, 耳下腺扁平上皮癌の頸部リンパ節転移, 悪性リンパ腫および舌癌の原発病巣)に対し, OK-432の局所注入を行った. いずれの症例も遠隔転移を認めず, 何らかの理由で強力な化学療法等の適応外と考えられた症例であった. なお, 耳下腺扁平上皮癌, 悪性リンパ腫の症例に対しては, 放射線療法を同時併用した.

2. 投与方法

OK-432を初回5 KE, 以後10 KEを維持量とし, 溶解液には0.5%塩酸リドカインを用いて腫瘍内およびリンパ節内へ投与した.

自潰等により腫瘍内への投与が困難な場合は周辺の組織へ2~3カ所に分けて注入した. 投与回数は, 原則として週2回とし熱発, 疼痛等の副作用発現に応じ回数を減らし, 腫瘍およびリンパ節が瘢痕化し消失したと思われるまで続けた. OK-432の総投与量は, 20 KE~395 KE, 投与回数は, 5回~40回であった. 熱発に対してはインドメタシン坐薬50 mgを投与した.

3. 効果判定

OK-432局所注入終了後, 瘢痕内の硬結として触れる組織を摘出. また手術症例については

摘出標本に対し病理組織学的検索を行った.

症 例

症例1: 77歳男性, 中咽頭扁平上皮癌(図1左)の為, 1988年4月より, Methotrexate, Cisplatinum, 5-FU 動注による化学療法施行し腫瘍消失. 腎障害出現し一時経過観察としたが約4カ月後, 中咽頭および頸部リンパ節に再発認めた為, 放射線療法と照射野外のリンパ節(11×11 mm)へのOK-432局所注入を行った. 局注10回目頃より局所の発赤, 腫脹, 一部に自潰を認め熱発も著明になった. しかし30回目頃には, 局所は瘢痕化, 熱発も認めなくなり40回局注後硬結として残った組織(12×13 mm)を摘出した.

摘出標本; 著明な瘢痕を認め腫瘍組織を認めなかった(図1右).

症例2: 74歳男性, 左耳下腺扁平上皮癌(図2左)に対し, 1989年2月より, 左耳下腺および頸部へ術前照射4000 rad 施行. 照射野内のリンパ節(40×30 mm)に対し, OK-432局所注入を併用した. 局注5~10回頃は, 局所の発赤, 腫脹, 熱発とも著明に認めたが15回頃には, 局所は瘢痕化, 熱発も認めなくなった. 18回局注後, 腫瘍摘出, 頸部郭清術施行し硬結として残った組織(40×30 mm)も摘出した.

摘出標本; 著明な線維化と, 炎症細胞の浸潤を認め腫瘍組織を認めなかった(図2右).

症例3: 62歳男性, 悪性リンパ腫(図3左)

表1 対象症例

症 例	組織型	対象病変	PS	局注回数	併用療法	組織学的効果
1. 77歳 男性 中咽頭癌	低分化 扁平上皮癌	頸部リンパ節 転移	0	5 KE×1回 10 KE×39回	なし	腫瘍細胞の消失 著明な瘢痕化
2. 74歳 男性 耳下腺癌	扁平上皮癌	頸部リンパ節 転移	1	5 EE×1回 10 KE×17回	放射線療法	腫瘍細胞の消失 炎症細胞の浸潤
3. 62歳 男性 悪性リンパ腫	悪性リンパ 腫	頸部リンパ節	1	5 KE×1回 10 KE×10回	放射線療法	腫瘍細胞の消失 リンパ球の浸潤
4. 80歳 男性 鼻腔肉種	横紋筋肉種 (疑)	頸部リンパ節 転移	0	5 KE×1回 10 KE×14回	なし	腫瘍細胞の消失 リンパ球浸潤と肉芽組織
5. 45歳 男性 舌癌	扁平上皮癌	舌原発病巣	0	5 KE×4回	なし	腫瘍細胞の消失 大型巨核細胞と肉芽組織

図1 病理組織像 (HE 染色 ×400)
局注後 (右) では、著明な癒痕化を認める。

図2 病理組織像 (左 Giemsa 染色 右 HE 染色 ×400)
局注後 (右) では、炎症細胞の浸潤を認める。

図3 病理組織像 (HE 染色 左 ×200, 右 ×400)
局注後 (右) では, 反応性リンパ球の浸潤を認める.

図4 病理組織像 (HE 染色 ×400)
局注後 (右) では, 反応性リンパ球と肉芽組織を認める.

にて、1990年1月より、全頸部およびワルダイエル輪へ放射線療法（4000 rad）、化学療法（CHOP）1クール施行するもリンパ節残存、骨髓抑制著明であった為、リンパ節にたいするOK-432 局所注入と電子線照射を施行した。局注4回頃より局所は自潰・熱発、疼痛も高度となり局注は、11回で終了、電子線照射のみ 3000 rad まで続けた後わずかに硬結として残った組織を摘出した。

摘出標本：反応性リンパ球の浸潤を認め腫瘍組織を認めなかった（図3右）。

症例4：80歳男性、右鼻腔肉腫（図4左）に対し、高齢であった為1990年3月より鼻腔への放射線療法（6000 rad）のみ施行。経過観察としたが約2ヵ月後、右頸部リンパ節転移（15×15 mm）出現。OK-432 局所注入を行った。局注4回頃より局所の発赤、腫脹著明になったが、熱発は認めなかった。局注15回終了後、瘢痕内に硬結として残った組織を摘出した。

摘出標本；反応性リンパ球の浸潤を伴う肉芽を認め腫瘍組織を認めなかった（図4右）。

症例5：45歳男性、舌部分切除のみで根治可能と思われた舌扁平上皮癌（10×10 mm、図5左）に対し、1990年7月より術前治療として、OK-432 局所注入を行った。注入時の疼痛強く投与量を1回5 KE とした。局注4回で局所の発赤、腫脹著明となり、腫瘍消失した為局注を終了、舌部分切除術施行した。

摘出標本：節層へのリンパ球、大核巨細胞浸潤と肉芽形成を認め腫瘍組織を認めなかった（図5右）。

考 察

OK-432 は、ヒト由来A群溶連菌 Su 株をペニシリンと熱とで処理し凍結乾燥させたものであり、その投与法は血管内、皮内、皮下、体腔内、腫瘍内と多岐にわたる。至適投与法については議論の絶えないところであるが、局所注入に関しても胃癌⁴⁾、肝癌⁵⁾ などでの有効性が報

図5 病理組織像（HE 染色 ×400）
局注後（右）では、肉芽組織を認める。

告されており、頭頸部領域にても豊田ら¹⁾の報告以来、各種の報告がなされている。澤木⁶⁾の行った62例の検討では17.7%の有効率を得ており、北原ら⁷⁾は再発例7例中2例にCRを認めている。その治療効果は、活性化好中球による腫瘍細胞増殖の抑制⁸⁾、マクロファージ活性化による貧食能の亢進、および各種サイトカインの誘導⁹⁾、リンパ球、特にT細胞、LAK細胞の活性化による腫瘍細胞傷害¹⁰⁾等の宿主介在作用が主体をなすのであるが、直接的な腫瘍細胞への傷害効果を示す報告も認め¹¹⁾ OK-432 局所注入は、その両方の治療効果が期待できると考えられる。

しかしながら頭頸部悪性腫瘍の治療としては、広範な手術による切除、Cisplatinum 等中心とした多剤併用による化学療法、放射線療法の3者が主体であり、何らかの原因でそれらが不可能な場合、それら治療に低抗性を示した場合にOK-432 局所注入が試みられる症例が多い。

今回の我々の症例も、高齢のため十分な化学療法、手術療法を断念せざるをえなかった2例(症例1, 4)、頸部リンパ節転移が比較的大きく充分な術前照射の効果が期待できず高齢のため強力な化学療法も無理であろうと考えられた1例(症例2)、放射線療法、化学療法に抵抗性を示した悪性リンパ腫で、骨髄抑制のため化学療法の続行が困難と考えられた1例(症例3)、そして舌癌 T₁ 症例であり、舌部分切除もしくは放射線療法のみでもコントロール可能であろうと考えられた1例の術前治療として(症例5)であり、いずれも各施設が持っている通常の治療方式からは、若干外れざるを得ないであろう症例と思われた。

治療経過は、投与開始と共に局所の発赤、腫脹を認め、さらにあるものは膿瘍形成、自潰し回数を重ねるうち次第に病巣は瘢痕化していった。リンパ節に関しては、最後まで瘢痕内の硬結として触れ、消失することはなかった。注入は局所が完全に瘢痕化、上皮化するまで続けられた為、投与回数は4回～40回、総投与量も20

KE～395 KE と様々であった。

投与方法は、腫瘍内もしくはリンパ節内への注入を原則としたが、膿瘍形成は自潰した症例では薬液が殆ど漏れてしまう為、周辺の皮下へ2～3カ所に分けて投与した。また対象とした腫瘍、リンパ節とも比較的小さく、特に瘢痕化した後の硬結は、数 mm 大で硬かった。そのため1 ml の薬液が全て注入されているとは考えにくく、幾らかは周辺組織へ漏れていると予想された。しかしながら本法の作用機序は、先に述べた様にリンパ球、マクロファージの局所動員、活性化によると考えられ、治療後の病理組織においても炎症細胞の強い浸潤を全症例に認めている。よって局所注入時の漏れは問題にしくても良いと考えている。

副作用は、熱発と局所の炎症に伴う疼痛のみで特に重篤なものは認めなかったが症例3では熱発のため局注を11回で終了、症例5では注入時の疼痛が強く、1回投与量を5 KE とした。

今回の我々の症例では、5例全てが組織学的に腫瘍細胞の消失を認め、諸家の報告に比べ非常に良い成績だったのであるが、5例中4例までが直径2 cm 程度の小さな腫瘍であったこと、2例に放射線療法の併用が可能であったことが、その大きな要因であったろうと思われた。しかしながら局所注入単独の症例でも腫瘍細胞は消失しており、北原ら⁷⁾も述べている様に比較的小さな腫瘍に対しては、OK-432 局所注入のみでかなりの効果が期待できると考えられた。今後は、OK-432 静脈内投与との併用¹²⁾、EET 療法¹³⁾への応用など、より強力なサイトカイン誘導のための投与方法に関する検討、OK-432 の responder として必要とされる HLA (Bw51, Bw52) など患者側背景に関する検討により、局所注入のみではコントロールできない腫瘍に対する治療法の確立が望まれる。

ま と め

1) 頭頸部悪性腫瘍5症例に対しOK-432 局所注入を施行した。いずれも比較的小さな腫瘍であったが広範な手術療法、強力な化学療法が

困難な症例であった。

2) 局所は激しい炎症所見を呈した後、瘢痕化し、リンパ節は硬結として最後まで消失しなかった。

3) 治療後の摘出標本には、組織学的に腫瘍細胞を認めなかった。比較的小さな腫瘍に対しては本法により根治が可能である。

参考文献

- 1) 豊田文一, 前坂明男, 槻陽一郎, 他: 溶連菌制癌剤 PC-B-45 の頭頸部悪性腫瘍に及ぼす影響. 日耳鼻 **72**: 1332~1338, 1969.
- 2) 犬山征夫, 小津雷助, 堀内正敏, 他: 頭頸部悪性腫瘍に対する油性プレオマイシン局注療法. 耳鼻臨床 **69**: 347~355, 1976.
- 3) 中田将風, 菊星義則, 村上 譲, 他: 上顎癌に対する Adriamycin と OK-432 による局所療法. 耳鼻臨床 **76**: 223~229, 1983.
- 4) 落合正宏, 天野 洋, 杉上勝美, 他: 切除不能胃癌に対する OK-432 の経内視鏡的腫瘍内投与の効果. Prog Med **8**: 183~188, 1988.
- 5) 渡辺精四郎, 香川博幸, 白井睦訓, 他: 肝細胞癌に対する OK-432 局所注入療法の効果. 医学と新薬 **19**: 1323~1328, 1988.
- 6) 澤木修二: OK-432 の局所投与における頭頸部癌の治療成績. 耳展 **32** 補 6: 455~467, 1989.
- 7) 北原 哲, 池田 真, 田部哲也, 他: 頭頸部悪性腫瘍に対する OK-432 局所注入療法. Ther Res **10**: 6: 383~391, 1989.
- 8) Watabe S, Sendo F, Kimura S, et al: Activation of cytotoxic polymorphonuclear leukocytes by in vivo administration of a streptococcal preparation, OK-432. JNCI **72**: 1365~1370, 1984.
- 9) 溝口靖紘, 筒井ひろ子, 阪上吉秀, 他: OK-432 によって活性化されたマウス腹腔浸出細胞の腹水肝癌細胞 (MH 134) に対する細胞傷害性. 日本臨床免疫学会誌 **5**: 281~286, 1982.
- 10) 石田名香雄, 斎藤元男, 南條正季, 他: OK-432 の制癌制—LAK 細胞の誘導—. 癌と化学療法 **11**: 2681~2690, 1984.
- 11) Sakurai Y, Tsukagoshi S, Satoh H, et al: Tumor-inhibitory effect of streptococcal preparation (NSC-B 116209). Cancer Chemotherapy Reports **56**: 9~17, 1972.
- 12) 梅津康生, 永山正明, 長坂多賀子, 他: OK-432 複合療法の基礎的・臨床的研究. Biotherapy **4**: 2: 199~208, 1990.
- 13) 水野伝一: 内からと外からの TNF 制癌療法—EET 療法 (Endogenous/Exogenous TNF Therapy)—. Oncologia **21**: 2: 119~122, 1988.

(別刷請求先: 柘植勇人
〒467 名古屋市瑞穂区瑞穂町川澄1
名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室)