OK-432 免疫療法の randomized controlled study (第2報)

小 笠 原 寛* 雲 井 健 雄*
澤 木 修 二** 佃 守***

論文要旨

頭頸部扁平上皮癌の進行例に対する長期免疫療法の有効性を10施設において randomized controlled study で検討した。対象は上・中・下咽頭、舌、上顎洞、喉頭の stage III, IVで、上咽頭はI, IIも含めた。OK-432 の投与期間は6カ月未満の短期投与と3年以上の長期投与の2群とした。規定に違反した9例を除く短期投与102例と長期投与107例について解析した。性、年齢、癌腫、病期、1次治療の方法、1次治療終了時の腫瘍の制御率について両群には差がなかった。生存率は長期投与が高く ($p<0.05$)、また無病率も高い傾向が認められた ($p<0.10$)。OKT-3 陽性Tリンパ球は長期投与では減少が少なかったが、OKT-4/8は両群とも回復がみられなかった。

Key words: 長期投与 (OK-432 (OK-432), Long-term administration), 頭頸部癌 (Head and neck cancer), 比較対照試験 (randomized controlled study)

1. 緒 言

頭頸部進行癌に対し集学的治療が行われ、治療成績の向上が得られつつある。これは再建手術の多様化により拡大手術が可能となったことや化学療法の進歩、放射線治療の進歩に負うところが大きい、まだ満足できる結果は得られていない。すなわち、治療したかに見えても局所の再発をみたり、転移巣の増殖をみることも多く、ここに宿主免疫機能を有効にかつ癌特異的に利用できないかという観点から免疫療法が期待される。

免疫療法としては特異的免疫療法も研究されているが、日常臨床には非特異的免疫療法である biological response modifier (BRM) が用いられている。OK-432 は1967年に開発され、基礎的には単球や natural killer (NK) 細胞、T細胞を活性化し、抗腫瘍効果を発揮することを狙いとしている。すでに臨床応用での単独や併用での有効性も多く報告されている。しかし頭頸部癌に対する OK-432 の長期投与の有効性についてはまだ十分に検討がなされていない。1985年6月より10の医療施設で randomized controlled study を行い、すでに途中経過を報告しているが¹⁾、ここに長期投与の有効性が証明されたので、その結果を報告する。

表 1 共同研究施設

施 設 名	代表者名
札幌医科大学	耳鼻咽喉科 形浦 昭克
弘前大学	耳鼻咽喉科 朴沢 二郎
自治医科大学	耳鼻咽喉科 森田 守
東京大学	耳鼻咽喉科 野村 恭也
横浜市立大学	耳鼻咽喉科 澤木 修二
金沢大学	耳鼻咽喉科 梅田 良三
和歌山県立医科大学	耳鼻咽喉科 田端 敏秀
兵庫医科大学	耳鼻咽喉科 雲井 健雄
香川医科大学	耳鼻咽喉科 酒井 俊一
神奈川県立がんセンター	頭 頸 科 佃 守
東京大学	中央医療情報部 開原 成允 (コントローラー)

2. 対象と方法

1) 対 象

10の共同研究施設とコントローラーを表1に示した。対象は頭頸部扁平上皮癌のうち、上・中・下咽頭癌、舌癌、上顎洞癌と喉頭癌に限定し、初診時 UICC の分類(1978年)で Stage IIIおよびIVの新鮮例とした。ただし、上咽頭癌は初期から免疫能が極度に低下していることを考慮して、病期I, IIのものも対象に含めた。

*兵庫医科大学, **横浜市立大学, ***神奈川県立がんセンター, 他7大学耳鼻咽喉科学教室
Hiroshi OGASAWARA*, Takeo KUMOI*, Shuji SAWAKI** and Mamoru TUKUDA*** (OK-432 immunotherapy study group): A randomized controlled study of OK-432 for head and neck cancer
Dept. of Otolaryngology, Hyogo College of Medicine*, Dept. of Otolaryngology, School of Medicine, Yokohama City University**, Dept. of Otolaryngology, Kanagawa Cancer Center***

つぎの事項に該当するものは除外した。組織学的に扁平上皮癌以外の症例、年齢が80歳以上、他の臓器からの頭頸部への転移癌、1年以内に発生した同時性重複癌、自己免疫疾患合併例、原発性免疫不全のある症例、ペニシリンアレルギー例、再発例及び重篤な合併症のある症例である。

2) 投与方法

予め各施設に配布してある均等割り付け法による封筒を、各癌種別に開封し、短期投与群または長期投与群の指示にしたがって OK-432 を投与した。投与スケジュールは治療開始時点より 0.2KE を週3回隔日に皮内または筋肉内投与し、0.5, 2, 3, 4, 5KE と漸増し、3または5KE を維持量とし、1ないし2週毎に投与した。短期群は投与を6カ月で打ち切り、長期群はさらに長期にわたり、3年以上投与することを目標とした。

いずれの群も他の免疫療法の併用を禁止した。しかし、手術、放射線の根治照射もしくは術前・術後照射および化学療法は必要に応じて施行し、治療内容をプロトコルに記載することとした。

3) 評価方法

生存期間と奏効期間および免疫パラメータで評価した。免疫パラメータは末梢血所見、リンパ球サブセットとして OKT-3, 4, 8, Leu1, OKIa1, 遅延型皮膚反応として Su-PS, PPD, 上咽頭癌は EBV 抗体価とした。

3. 結 果

1988年3月までに登録された218例で、上記の試験規約に合致しない9例を除いた209例を解析対象にした。短期投与群102例、長期投与群107例と均等に配分されており、規定どおりに投与されたものは短期投与群81.4%、長期投与群82.2%であった。

1) 患者の背景因子

短期投与群、長期投与群ごとに、患者の性別、年齢、癌種、ステージ、1次治療の方法およびその終了時の腫瘍の状態をみた(表2)。いずれの項目においても、両群の間に有意差は認められなかった。

2) 累積生存率

治療開始後の生存率を Kaplan-Meier 法により算出した(図1)。1年生存率は短期投与群66.8%、長期投与群80.8%、2年生存率は短期投与群39.6%、長期投与群58.6%と長期投与群は良好であった。しかも Cox-Mantel 法による検定では、 $p < 0.05$ で、長期投与群で有意な延命効果が示された。

3) 無病率

1次治療後、制御されたと判定された短期投与群63例、長期投与群72例について、全奏効期間を Kaplan-Meier 法により算出した(図2)。1年無病率は、短期投与群

表 2 背 景 因 子

	短期投与群 (n = 102)	長期投与群 (n = 107)	
① 性 別			
男	77	85	$X^2 = 0.467$
女	25	22	NS
② 年 齢			
～29	3	0	$X^2 = 6.440$
30～39	2	1	$U_0 = -0.445$
40～49	9	13	NS
50～59	31	35	
60～69	41	34	
70～79	16	24	
③ 癌 腫			
上咽頭癌	16	13	$X^2 = 2.207$
中咽頭癌	14	15	(df = 5)
下咽頭癌	12	17	NS
舌 癌	13	9	
上顎洞癌	23	25	
喉 頭 癌	24	28	
④ ス テ ー ジ			
I	0	1	$X^2 = 2.592$
II	1	0	$U_0 = -0.759$
III	54	51	NS
IV	47	55	
⑤ 1次治療の方法			
手術+放射線+化学療法	31	45	$X^2 = 9.535$
手術+放射線	7	3	(df = 6)
手術+化学療法	16	22	NS
放射線+化学療法	40	27	
手 術	3	3	
放 射 線	5	5	
化学療法	0	1	
不 明	0	1	
⑥ 腫瘍状態 (1次治療終了時)			
C R	64	72	$U_0 = 0.815$
P R	26	15	NS
N C	4	7	
P D	3	2	
不 明	5	11

図 1 生 存 曲 線

58.2%、長期投与群74.0%、2年無病率は、短期投与群43.6%、長期投与群65.6%で、経過とともに長期投与群と短期投与群との差が大きくなる傾向にあった。無病期間の有意差検定を Cox-Mantel 法にて行ったところ、有意差はないが、 $p < 0.10$ と有意傾向を認めた。

4) 免疫パラメータの推移

免疫能を示す一つの指標として OKT-3 陽性細胞の

図 2 無病率

図 3 OKT3 陽性率の推移

割合, OKT 4/8 の比を図 3, 4 に示した。リンパ球数は両群とも同様に推移し, 1 次治療後に減少し 18 カ月後の回復は不十分であった。一方全 T リンパ球の OKT-3 陽性の割合は長期投与群では比較的よく保たれているのに対し, 短期投与群では減少傾向がみられた。OKT-4/8 の比は両群とも 1 次治療により減少し 18 カ月後にも回復はみられなかった。

遅延型皮膚反応の Su-PS, PPD は両群とも反応が同じように徐々に増大した。Leu11, OKIa1 免疫パラメーターには両群に差は認められなかった。

5) 副作用

副作用として, 発熱のため 6 ヶ月以内に投薬の中止を余儀なくされたものは 8 例, また注射部位の皮膚の発赤, 硬結あるいは発疹のため投与を中止したものが 13 例あった。

4. 考 察

OK-432 の作用機序については種々の検討がなされている。癌免疫が発揮されるには抗原提示細胞に蛋白抗原がとりこまれ Ia 抗原と抗原が提示され, これを認識したヘルパー/DTH型の細胞が, リンホカインをだすことにより, 単球や NK 細胞の活性化, LAK 細胞やキラー細胞の分化誘導をする²⁾。これらの活性化された細胞により腫瘍細胞が壊される。OK-432により IL-1, IL-2

図 4 OKT4/8 の推移

や NK-activating factor の液性因子の産生増強, 単球や NK 細胞の活性化³⁾, 細胞傷害性 T 細胞の分化誘導⁴⁾をすると考えられている。OK-432 はヒトにおいても NK 細胞の活性化や autologous tumor cell killer (ATK) 細胞の活性化をしたり⁵⁾, 静脈内投与により tumor necrosis factor (TNF) を誘導すると報告されている⁶⁾。

OK-432 を用いた免疫療法の意義について胃癌⁷⁾, 肺癌, 肝癌⁸⁾での比較対照試験で, 併用群の生存率が非併用群より有意に良いことが報告されている。頭頸部癌についても長期投与群 (6 カ月以上) が短期投与群 (6 カ月以内) より生存率がよいと報告されている⁹⁾。

今回の検討は OK-432 の長期投与の意義を明らかにするために企画され, まだ中間結果の分析であるが, 累積生存率で有意により結果が得られた。この企画は randomized control study であり, 1 次治療は各施設の方法にしたがった。しかし 2 群間の患者背景因子, すなわち性, 年齢, 癌腫, 病期分類, 1 次治療の方法, 1 次治療終了時の腫瘍の制御率には有意差はなく均等に分布しており, 両群の検定が可能と考えられた。無病率は長期投与群が良い傾向にあり, 生存率では長期投与群が有意に良かった。無病率が長期投与群において短期投与群より高いことは, OK-432 投与により再発や転移が抑制されたことを意味する。

化学療法, 放射線療法, 手術療法によりリンパ球数を初めとする免疫機能が減退するが, OK-432 で多少減退を防止できることは知られている。しかし, 1 次治療後に両群とも OKT4 と OKT8 の比, NK 細胞としての Leu-11 および OKIa1 の数が減少し, 両群とも治療開始後 18 カ月まで回復はみられていない。OKT-3 陽性リンパ球は長期投与群は短期投与群より減少が少ない傾向にあり, T リンパ球数が保たれることが予後に反映していると考えられる。今後多数の症例数についてさらに長期の観察をすれば, ヒトにおける OK-432 の作用機序が明らかになるであろう。

ABSTRACT

A randomized controlled study was tried on the squamous cell carcinoma cases in head and neck in order to evaluate the value of long course administration of OK-432 at 10 hospitals. Cancer cases in the pharynx, maxillary sinus, tongue and larynx with stage III and IV were chosen as the subject of the investigation, and divided into two groups as follows: one hundred and two cases were in short course group and administered OK-432 for less than 6 months, and one hundred and seven cases were in long course group and administered OK-432 for more than 3 years. The back ground factors such as the sex, lesion, stage, initial cancer treatment method and it's results were not different between these two groups.

The long course group showed better survival rate up to 2 years ($p < 0.05$) and longer disease free interval up to 2 years ($P < 0.10$) as compared to the short course group. The rate of OKT-3 positive T lymphocytes in the long course group showed lesser decrease as compared to the short course group. The ratio of OKT-4 / 8 groups were decreased equally in both groups after 18 months of treatment of cancer. These results suggest the clinical effectiveness of longterm administration of OK-432.

文 献

- 1) 澤木修二 他：頭頸部癌の OK-432 による治療成績の検討。耳展 補 1：13, 1988.
- 2) Kosugi, A, Yoshioka T, et al: The activation of L3T4⁺ helper T cells assisting the generation of anti-tumor Lyt-2⁺ cytotoxic T lymphocytes: Requirement of Ia-positive antigen-presenting cells for processing and presentation of tumor antigens. J. Leukocyte Biol. 42: 632-641, 1987.
- 3) Ichimura O, et al.: Lymphokines induction by Streptococcus preparation OK-432 (Picibanil), in mice; Characterization of IL-1 and IL-2 and NK-activating factor (NKAF). Clinical and Experimental Studies in Immunotherapy (ed. by Hoshino, T. and Uchida, A), pp. 50-72, Excerpta Medica, Amsterdam, 1983.
- 4) Vanky F, et al.: Lysis of autologous cells by high-density lymphocytes in potentiated by the streptococcal preparation OK-432 (Picibanil). Int. J. Cancer 37: 531-536, 1986.
- 5) 星野 孝, 伊保澄子 他：OK-432—特にその臨床効果と作用機序について—。最新医学 42: 283-293, 1987.
- 6) 梅津康生, 永山正明 他：OK-432 複合療法の基礎的・臨床的検討—OK-432 の至適投与法について—。臨床成人病18: 1357-1363, 1988.
- 7) 坂部 孝 他：進行癌に対する OK-432 の効果—Randomized Controlled Study による再検—。医学と薬学, 18: 1907-1912, 1987.
- 8) 平井賢治 他：肝細胞癌における TAE 療法後の維持免疫化学療法の検討—共同研究中間報告—。肝胆膵, 17(1): 165-171, 1988.
- 9) 御手洗佳代子, 佃 守 他：頭頸部癌の OK-432 長期投与による治療成績の検討。癌と化学療法, 13(4): 945-950, 1986.