頭頸部癌術後補助免疫療法としての Sizofiran (SPG) の臨床評価

福 長 功・白 砂 兼 光・古 澤 栄 之・瀧 智 弘

芝 野 勝 一・大 倉 正 也・吉 岡 秀 郎

森 岡 成 行・浦 出 雅 裕・松 矢 篤 三

Clinical evaluation of adjuvant immunotherapy with Sizofiran (SPG) for postoperative head and neck cancer

Isao FUKUNAGA・Kanemitsu SHIRASUNA・Hideyuki FURUSAWA

Tomohiro TAKI・Yoshihito SHIBANO・Masaya OKURA

Hideo YOSHIOKA・Shigeyuki MORIOKA

Masahiro URADE・Tokuzo MATSUYA

Abstract: Sixty one patients with oral squamous cell carcinoma received radical tumor excision. Of these, 30 patients were treated with polysaccharide Sizofiran (SPG) for postoperative adjuvant immunotherapy. SPG was intramuscularly given at a dose of 40 mg once every 2 weeks. The 3-year survival rate of the 30 patients treated with SPG was 95.2%. It was significantly higher than 78.4% of the 31 untreated patients ($P < 0.05$).

Moreover, the study on immunological parameters, including counts of lymphocytes, OKT3 and OKT4 subsets, and activity of IL-2 produced by the lymphocytes, suggested that SPG promoted the recovery of cellular immunity which was reduced in the patients who had received radio-and/or chemotherapy.

Key words: head and neck cancer (頭頸部癌), adjuvant immunotherapy (補助免疫療法), sizofiran (シゾフィラン)

緒 言

頭頸部癌の主たる治療法は、外科的手術と放射線療法であるが、それらの治療成績には限界がある。すなわち、上記の手段から逃れた一部の癌細胞が、後に増殖し、再発、再燃、後転移を生じることもまれでない。そこでこれら一部の癌細胞の増殖阻止のために、術後の補助化学療法や免疫療法を合理的に組合せる必要がある。特に放射線や根治手術は、担癌主体にとって免疫能の負の因子となりうるということがよく知られている。

SPG (Sizofiran) は、担子菌スエヒロタケ (Schizo-

phyllum commune fries) の菌糸体の培養ろ液から得られたグルコースのみからなる多糖体であり、抗腫瘍剤として広く用いられている。本剤の抗腫瘍効果は、腫瘍細胞に対し直接的に作用するものでなく、宿主介在性に発揮される。すなわち、動物実験においてT細胞、マクロファージ相互作用によるキラーT細胞、NK細胞、LAK細胞の誘導をSPGが増強することが認められている¹⁻³⁾。またSPGは各種サイトカインIL-1, IL-2, IL-3, CSF, INF- γ などの産生を増強するとされている。臨床的には子宮頸部癌に対して、放射線療法との併用効果がすでにあきらかにされている⁴⁾。

今回、われわれは頭頸部癌患者の一次治療後、補助療法の目的でSPGを投与し、その延命効果、および免疫パラメーターの検索分析を行い検討したので報告する。

対 象

1986年1月から1988年12月までの3年間に、大阪大学

大阪大学歯学部口腔外科学第1講座

(主任: 松矢篤三教授)

The First Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Osaka University Faculty of Dentistry (Chief: Prof. Tokuzo Matsuya)

受付日: 平成3年4月24日

表 1a SPG 投与群の年齢分布

年齢(歳)	男	女	計	(%)
30～39	1	1	2	(6.7)
40～49	4(2)	1	5(2)	(16.7)
50～59	8(3)	1	9(3)	(30.0)
60～69	3	3	6	(20.0)
70～79	2	6(3)	8(3)	(26.7)
計	18(5)	12(3)	30(8)	

平均年齢 58.8歳

表 1b 非投与群の年齢分布

年齢(歳)	男	女	計	(%)
30～39	2		2	(6.5)
40～49	2	3(1)	5(1)	(16.1)
50～59	6(1)	2(1)	8(2)	(25.8)
60～69	8(2)	4	12(2)	(38.7)
70～79	2	1(1)	3(1)	(9.7)
80～89		1	1	(3.2)
計	20(3)	11(3)	31(6)	

平均年齢 58.6歳

* 2×n のカイ 2 乗テストによって年齢は $\chi^2=5.32<11.07$ (P=0.05), 性差は $\chi^2=0.132<3.84$ (P=0.05) となり, SPG 投与群, 非投与群間に有意差を認めなかった.
なお, () 内の数値は術後 UFT が投与されたものを示す.

表 2a SPG 投与群の原発部位・病期分類

	Stage I	Stage II	Stage III	Stage IV	計 (%)
歯肉	2(1)	2	7	3(2)	14 (46.7)
舌	4(1)	2	3(2)		9 (30.0)
口底	1	3(1)	1		5 (16.7)
上顎洞			1(1)	1	2 (6.7)
計 (%)	7(2) 23.3	7(1) 23.3	12(3) 40.0	4(2) 13.3	30(8)

表 2b 非投与群の原発部位・病期分類

	Stage I	Stage II	Stage III	Stage IV	計 (%)
歯肉	1(1)	4(2)	1	3(1)	9 (29.0)
舌	5(1)	3	4	4	16 (51.6)
口底			1	1	2 (6.5)
上顎洞			3(1)		3 (9.7)
頬粘膜			1		1 (3.2)
計 (%)	6(2) 19.4	7(2) 22.6	10(1) 32.3	8(1) 25.8	31(6)

* 2×n のカイ 2 乗テストによって部位別は $\chi^2=5.52<9.45$ (P=0.05), Stage 別は $\chi^2=1.58<7.81$ (P=0.05) を示し, SPG 投与群, 非投与群間に有意差を認めなかった. なお, () 内の数値は術後 UFT が投与されたものを示す.

歯学部附属病院第1口腔外科にて、外科的手術を行った頭頸部癌（扁平上皮癌）患者のうち、根治的切除症例61例を検討の対象とした。これらの症例に対し、初診時年齢、性別、原発部位、TNM 分類、Stage 分類、治療法、術後転移および再発の有無、経過観察期間などについて分析を行った。TNM 分類は口腔扁平上皮癌症例では、UICC（1978年）の分類⁹⁾に従い、上顎洞癌症例では、JJC 案（1977年）の分類⁹⁾に従った。なお、背景因子における SPG 投与群、非投与対照群間の有意差検定のために 2×n 分割表におけるカイ 2 乗検定を行った。

SPG 投与群は30例で、その年齢分布は 36～79歳で、平均年齢は58.8歳であり、性別では男性18例、女性12例であった（表 1a）。非投与群は 31 例で、その年齢分布は38～83歳で、平均年齢は58.6歳であり、性別では男性

表 3a SPG 投与群の原発部位別治療法

	R+C+S	R+S	C+S	S	計
歯肉		10(2)	1	3(1)	14(3)
舌		2	2(1)	5(2)	9(3)
口底			3(1)	2	5(1)
上顎洞	2(1)				2(1)
計	2(1)	12(2)	6(2)	10(3)	30(8)

表 3b 非投与群の原発部位別治療法

	R+C+S	R+S	C+S	S	計
歯肉		4(2)	2(1)	3(1)	9(4)
舌		5	2	9(1)	16(1)
口底		2			2
上顎洞	3(1)				3(1)
頬粘膜	1				1
計	4(1)	11(2)	4(1)	12(2)	31(6)

R: 放射線療法, C: 化学療法, S: 外科的療法

() 内の数値は術後 UFT が投与されたものを示す。

図 1 累積生存率 (Kaplan-Meier 法)
SPG 投与群 (n=30), 非投与群 (n=31)

20例, 女性 11 例であった (表 1b). 有意差検定では, 性差で $\chi^2=0.132<3.84$ ($P=0.05$), 年齢分布で $\chi^2=5.32<11.07$ ($P=0.05$) となり, いずれも SPG 投与, 非投与両群間に有意差を認めなかった。

SPG 投与群の部位別は, 歯肉14例, 舌 9 例, 口底 5 例, 上顎洞 2 例, Stage分類では, I 期 7 例, II 期 7 例, III 期12例, IV 期 4 例であった (表 2a). 非投与群の部位別は, 歯肉 9 例, 舌16例, 口底 2 例, 上顎洞 3 例, 頬粘膜 1 例で Stage 分類では I 期 6 例, II 期 7 例, III 期

図 2 治療に伴う白血球の推移
統計学的 (t 検定) には両群間に有意差を認めなかった。

表 4a SPG 投与群の Stage 別治療法

	R+C+S	R+S	C+S	S	計
Stage I			1	6(2)	7(2)
Stage II		2	3(1)	2	7(1)
Stage III	1(1)	7	2(1)	2(1)	12(3)
Stage IV	1	3(2)			4(2)
計	2(1)	12(2)	6(2)	10(3)	30(8)

表 4b 非投与群の Stage 別治療法

	R+C+S	R+S	C+S	S	計
Stage I			1(1)	5(1)	6(2)
Stage II		4(1)		3(1)	7(2)
Stage III	4(1)	3	1	2	10(1)
Stage IV		4(1)	2	2	8(1)
計	4(1)	11(2)	4(1)	12(2)	31(6)

R: 放射線療法, C: 化学療法, S: 外科的療法
() 内の数値は術後 UFT が投与されたものを示す.

図 3 リンパ球数の推移

治療後3か月時のリンパ球数は SPG 投与群に増加傾向が認められた ($P<0.06$).

図 4 OKT3 陽性細胞数の推移

治療後3か月時の OKT3 細胞数は SPG 投与群に増加傾向が認められた ($P<0.08$).

図5 OKT4 陽性細胞数の推移

治療後3か月時 OKT4 細胞数は SPG 投与群に増加傾向が認められた ($P < 0.06$).

図6 OKT8 陽性細胞数の推移

統計学的 (t 検定) には両群間に有意差を認めなかった。

10 例, IV 期 8 例であった (表 2b). 部位別では $\chi^2 = 5.52 < 9.49$ ($P = 0.05$), Stage 分類では $\chi^2 = 1.58 < 7.81$ ($P = 0.05$) となり, いずれも SPG 投与, 非投与両群間に有意差を認めなかった。

原発部位別治療法を表 3a, b に示した. 3 者併用療法が行われた上顎洞癌は, 投与群, 非投与群ともに, Co-60 による外部照射と 5Fu 動注の後, 上顎洞開洞あるいは根治手術を行ったものである. 非投与群の頬粘膜癌の 1 例は, Co-60 による外部照射, シスプラチン, マイトマイシン C, ペプロマイシンの静注後, 根治手術が行われた. 放射線・外科的療法併用症例は, 投与群, 非投与群ともに Co-60 による外部照射の後, 手術を行ったものである. 化学・外科的療法を併用した症例では, Neo-adjuvant chemotherapy として, シスプラチン, ビンクリスチン, ペプロマイシンの静注を 2 クール行った後, 手術が施行された. なお Stage 別治療法を表 4a, b に示した.

投 与 法

SPG の投与は一次治療終了後, 1 か月以内に 行われ

た. 投与は原則的に 2 週間ごとに 40 mg が筋肉内注射にて行われた. 総投与量は 280~1,520 mg で, 平均投与量は 913.3 ± 377.7 mg であった.

結 果

今回検討の対象とした 61 例の予後は, すべて追跡調査が可能であった. 経過観察期間は, SPG 投与群が 16~41 か月, 平均 27.8 か月, 非投与群が 8~53 か月, 平均 34.5 か月であった. 投与群では 1 例が後転移により死亡しており, 非投与群では 6 例が死亡し, 腫瘍死が 4 例, 心不全が 1 例, 自殺が 1 例であった. Kaplan-Meier 法⁷⁾にて両群の累積 3 年生存率を比較すると, 投与群が 95.2%, 非投与群が 78.4% の結果が得られた (図 1). なお, 両群の生存率の Z 検定を行ったところ, 32 か月以降において危険率 5% 以下で統計学的に有意差が認められた. なお, 30 例の SPG 投与群中 8 例と非投与群 31 例中 6 例に UFT 投与が行われていた. そこで, その影響をみるため UFT 投与 14 例と非投与 47 例との累積 3 年生存率を調べると, 投与群では 69.6%, 非投与群で 87.1% であった.

図 7 OKT4/8 比

統計学的 (t 検定) には両群間に有意差を認めなかった。

図 8 IL-2 産生能の推移

一次治療直後から治療後3か月までの変化率は
SPG 投与群 (n=7) で 7.57 ± 10.7 , 非投与群
(n=4) で 0.37 ± 0.19 となった。

対象のうち、放射線療法、化学療法を併用したもの
のなかから一次治療の前後を通じて、末梢白血球数およ
びリンパ球数を経時的に測定した。白血球数は、放射
線・化学療法により減少を示した。一次治療後3か月目
に白血球数の変化をみると、非投与群で11例中4例に上
昇がみられたのに対し、SPG 投与群では、12例中9例
に白血球数の上昇が認められた(図2)。末梢血リンパ
球数も、放射線・化学療法により23例全例が減少した。
治療後3か月目でリンパ球数を評価したところ、非投与
群では、11例中5例のみに改善傾向が認められたのに対
し、投与群では12例中9例にリンパ球数の上昇傾向が認
められた(図3)。さらに、3か月目のリンパ球数の平
均値も SPG 投与群は、非投与群に比較して高い値 (P
 < 0.06) を示した。

さらに、放射線療法、化学療法を併用したもの
のなかから、一次治療の前後を通じて、リンパ球サブセ
ット、IL-2 産生能、IL-2 レセプター陽性細胞の変動を経
時的に測定した。OKT3 および OKT4 陽性細胞は、リン
パ球数と同様に、放射線・化学療法により減少した。非
投与群では両者の上昇傾向を認めなかったのに対して、

SPG 投与により OKT3 および OKT4 陽性細胞数は
増加傾向を示した (OKT3, $P < 0.03$; OKT4, $P <$
 0.06)。一方、OKT8 陽性細胞は症例によるバラツキが
多く、両群間に有意の差が認められなかった(図6)。
また OKT4/8 の変動についても、両群間に大きな差が
認められなかった(図7)。

IL-2 産生能については、症例によるバラツキが多く、
各治療時期の平均値では両群間に統計学的有意差をも
とめることができなかった。しかし以下の傾向を示した。
すなわち、放射線・化学療法によって IL-2 産生能は激
減し、SPG 投与によってあきらかに、それが回復する傾
向を示した。たとえば、一次治療直後の値を1として、
SPG 投与あるいは非投与3か月後の値をその変化率と
して算定すると、SPG 投与群で 7.57 ± 10.65 , 非投与群
で 0.37 ± 0.19 で、SPG 投与群にあきらかな回復傾向が
認められた(図8)。IL-2 レセプター陽性細胞について
も、症例によるバラツキが多かった(図9)。しかし、
治療後3か月時の平均値は SPG 投与群に高い値を示
した ($P < 0.05$)。

SPG の副作用としては、注射局所の発赤、硬結、腫

図9 IL-2 レセプター陽性細胞数
治療後3か月時の IL-2 レセプター陽性細胞数は非投与群に比較して SPG 投与群に高値を示した ($P < 0.05$).

脹, 疼痛などが数例認められたが, 特に重篤なものはない。

考 察

一次治療である外科的手術や放射線療法から逃れた微小遺残病巣を撲滅させることは, 癌治療において大きな意味をもつ。この目的のために, 術後の補助化学療法や免疫療法が最近, 好んで行われるようになった。しかし, 上記の補助療法がどの程度の効果をもつかについて評価は現在のところ不明である。

当教室では, 数年前より頭頸部癌術後の補助療法として SPG あるいは UFT を一部の患者に投与してきた。UFT の評価については他施設との共同研究によって行われているので, いずれ, その成績が報告されると思われる。今回, SPG 投与群の延命効果や免疫パラメーターの変化について分析した。

SPG は基礎動物実験で同種や同系の移植腫瘍や自家腫瘍に対して単独投与で抗腫瘍効果が認められている^{1-3, 8, 9)}。また, MMC や 5Fu との併用効果も報告されている^{8, 9)}。この抗腫瘍効果は新生児胸腺摘除マウスやヌードマウスでは著しく低下すること, また, マクロ

ファージの機能阻害剤投与によっても著しく低下することから, この作用が宿主の免疫応答能を介したものと考えられる。事実, SPG 投与による各種エフェクター細胞の誘導や活性の増強(細胞障害性 T 細胞の活性増強, マクロファージの細胞障害性の増強, NK や LAK 活性の増強)が基礎実験によって認められている¹⁻³⁾。

臨床の効果は子宮頸部癌において最も多く検討され, 特に放射線と併用において高い評価が示されている。最近, 子宮頸部癌のみならず卵巣癌, 胃癌, 肺癌などにおいてもその有用性が報告されている¹⁰⁻¹³⁾。一方, 頭頸部癌での評価は少ない¹⁴⁻¹⁵⁾。

そこで今回, 頭頸部癌治療切除症例 61 例について SPG 投与 30 例, 非投与 31 例の累積生存率について分析を行った。その結果, SPG 投与群で 95.2%, 非投与群で 78.4% の 3 年累積生存率が示され, 両群の Z 検定において, 統計学的に有意差を認めた。両群の背景因子をみると年齢, 性別では問題がないが, 部位別では投与群で歯肉癌が多いのに対して, 非投与群で舌癌症例が多くみられた。特に通常予後不良である Stage IV の舌癌が非投与群に 4 例も含まれており, そのうち 2 例が腫瘍死している。しかし, この 2 症例を除外したとしても明らかに SPG 投与群に高い延命が認められた。さらに背景因子における SPG 投与, 非投与両群間に偏りが統計学的に有意であるか否かについて $2 \times n$ 分割表におけるカイ 2 乗テストを用いて検定すると, 性別, 年齢, 部位別, Stage 別のいずれにおいても有意差を認めなかった。すなわち両群間の背景因子の分布が統計学的に差のないことが示された。なお, 今回検討した両群ともに UFT を併用した症例が含まれていたため, UFT 投与, 非投与間の生存率を比較したところ, むしろ非投与群の方が良好な結果を示した。

放射線療法や化学療法が骨髓機能や免疫能を低下させることはよく知られている。今回の研究でも, 放射線や化学療法によって白血球数, リンパ球数, T 細胞マーカーの OKT3, ヘルパー/インデューサー T 細胞マーカーの OKT4 陽性細胞が著明に減少した。これらの症例に対して SPG を投与すると, 減少したこれらの細胞数がすみやかに改善されることが示された。

細胞障害性/サプレッサー T 細胞マーカーの OKT8 については, 症例によるバラツキが大きく, SPG 投与群・非投与群間の著明な差異を評価することができなかった。

IL-2 はヘルパー T 細胞に由来する増殖因子で細胞障害性 T 細胞, NK 細胞, LAK 細胞などの誘導や活性化させる。これらの抗腫瘍性をもつ免疫担当細胞の賦活を期待して, IL-2 を直接生体に投与したり, *in vitro* にて単核球を IL-2 で処理することによって誘導された LAK 細胞を再移入する方法が臨床的にすでに試みられている。今回の検討では, 治療前のデータをみてもわかるよ

うに、IL-2 産生能は個体差のバラツキが大きいので、治療前、治療後の数値から得た平均値を両群間で比較した場合、有意差を求めることができなかった。しかし、個々の症例の IL-2 産生能の推移をみると、IL-2 産生能は放射線や化学療法によって著明に減少する結果が得られた。減少した IL-2 産生能は非投与群では増加傾向を示さないのに対し、SPG 投与によりすみやかに上昇する結果が得られた。なお、IL-2 レセプター陽性細胞数についても、SPG 投与によって増加する傾向を示した。また、その他のサイトカイン IL-1、INF- γ 産生をも SPG が増強したり、NK 細胞をはじめとする各種エフェクター細胞を誘導することが臨床的にも認められた。

以上述べたように、SPG は生物学的応答修飾物質 (Biological response modifiers, BRM) の 1 つとして宿主免疫能の亢進を介して抗腫瘍効果を示すと考えられる。SPG は注射部位の炎症以外に重篤な副作用はなく、術後の補助免疫療法あるいは放射線や化学療法との併用療法として有用であると思われる。

結 語

口腔扁平上皮癌患者のうち、治癒切除症例 61 例中 30 例に術後補助免疫療法の目的で、多糖体製剤シゾフィラン (SPG) を投与した。SPG の投与は 2 週間ごとに 40 mg が筋肉内注射にて行われた。累積 3 年生存率は SPG 投与群 30 例が 95.2%、非投与群 31 例が 78.4% で危険率 5% 以下で統計学的に有意差が認められた。

さらに、リンパ球数、OKT3、OKT4、サブセット、IL-2 産生能などの免疫パラメーターの検索において、放射線、化学療法により低下した細胞性免疫能が SPG 投与により回復することが示唆された。

以上のごとく、SPG は頭頸部扁平上皮癌の補助免疫療法剤として有用と考えられた。

引 用 文 献

- 1) 松尾哲也, 有可 正, 他: 抗腫瘍多糖体 Schizophyllan (SPG) の宿主免疫能促進作用. 薬理と治療 9: 1835-1843 1981.
- 2) 三谷満昭, 有可 正, 他: ラット同系腫瘍 AMIC-60 線維肉腫および BC-47 膀胱癌に対する Schizophyllan (SPG) の抗腫瘍効果. 癌と化学療法 11: 1809-1817 1984.
- 3) 岡 哲秀, 三輪怒昭, 他: Schizophyllan (SPG) の MH-134 担癌 C3/He マウスに対する抗腫瘍効果と ADCC, NK 活性に与える影響. 基礎と臨床 16: 3989-3996 1982.
- 4) Okamura, K., Suzuki, M., et al.: Clinical evaluation of Schizophyllan combined with irradiation in patients with cervical cancer. Cancer 58: 865-872 1986.
- 5) UICC: TNM Classification of Malignant Tumors. International Union Against Cancer, Geneva, 1978.
- 6) 日本頭頸部腫瘍学会編: 頭頸部癌取扱い規約. 金原出版, 東京, 1982, 55-64 頁.
- 7) 富永祐民: 治療効果判定のための実用統計学. 蟹書房, 1985, 76-122 頁.
- 8) 有可 正, 百木克夫, 他: マウス同系腫瘍に対する SPG の抗腫瘍効果. 基礎と臨床 15: 2471-2481 1981.
- 9) 三谷満昭, 岩野勝行, 他: Schizophyllan を用いた癌化学免疫療法に関する基礎的研究. 癌と化学療法 9: 122-128 1982.
- 10) 吉田弘一, 池内広重, 他: 術後消化器癌に対する SPG の Immunomodulator としての効果. 医学と薬学 5: 839-847 1981.
- 11) Fujimoto, S., Furue, H., et al.: Clinical evaluation of Schizophyllan adjuvant immunotherapy for patients with resectable gastric cancer. Jpn J Surg 14: 286-292 1984.
- 12) 吉田弘一, 折田眞三, 他: 胃癌術後補助療法剤としての SPG の臨床評価 (第 3 報). BIOTHERAPY 1: 257-264 1987.
- 13) 井出 透, 枝川潤一, 他: スエヒロタケ多糖体 Schizophyllan (SPG) 単独あるいは併用による進行癌治療の臨床的研究. 癌と化学療法 8: 1457-1463 1981.
- 14) 梅津康生, 永山正明, 他: SPG, OK-432 併用免疫療法の癌患者末梢血単核球構成に及ぼす影響. BIOTHERAPY 1: 86-91 1987.
- 15) 市村恵一, 矢野 純, 他: 頭頸部悪性腫瘍症例に対する SPG の投与効果. 耳鼻臨床 29: 12-16 1983.
- 16) 高橋廣臣, 岡本牧人, 他: 頭頸部癌に対する SPG 投与経験. 耳鼻臨床 25: 436-442 1979.
- 17) 米田和典, 植田栄作, 他: 頭頸部癌患者における Sizofiran (SPG) の免疫調節作用について. BIOTHERAPY 4: 955-961 1990.
- 18) 菊地 白, 安藤昌宏, 他: 口腔悪性腫瘍に対する抗腫瘍多糖体製剤 Sizofiran 併用療法の宿主免疫賦活効果. 口科誌 39: 366-376 1990.