TOPICS

白血病の免疫療法*

武藤良知**

Key words : acute leukemia, immunotherapy, BCG.

急性白血病の治療において、各種抗白血病剤の開発、多剤併用療法の導入および出血、感染等に対する支持療法の進歩により寛解導入率の向上は目ざましく、現在治療の上で目ざすところはもはや寛解導入ではなく、寛解をいかに長期間持続させるかという点に移ってきていると言ってもよからう。このため、各種化学療法剤による維持療法あるいは強化療法のあり方について多くの報告がなされているが、これとらんで最近注目されてきているのが白血病の免疫療法¹⁾である。悪性腫瘍の免疫療法は、腫瘍細胞を特異的に傷害するという面からも治療目的にかなったものであるので簡単に紹介したい。

悪性腫瘍の免疫療法の歴史は古く前世紀末にさかのぼる事ができるが、この発展の経緯は Currie の総説に詳しく述べられている²⁾。

白血病の免疫療法とは、言葉の通り患者に種々の手段をこうじて白血病細胞に対する免疫学的抵抗力を生ぜしめ、それにより白血病細胞を傷害し治療しようとする方法である。腫瘍特異抗原が純系動物を用いたある種の実験動物癌や、ALL を含むヒト癌の一部に見出された事、寛解期の AML 患者のリンパ球を治療前に採取し保存しておいた自己白血病細胞と in vitro で反応させると blast 化を起こすという事実、L1210 など実験動物癌で免疫療法の効果が認められた事などから、臨床的にも応用され、有効であったという報告もみられるようになってきた。

Currie によれば免疫療法には **Table 1** に示した 6 つの方法が考えられる。即ち、患者に他の個体に由来する特異抗体または非特異抗体を投与する passive immunotherapy、白血病細胞で免疫した他の個体あるいは無処置の個体からとった免疫に関与する細胞を移植する事により治療効果を得ようとする adoptive immunotherapy、特異抗原（腫瘍細胞あるいはその抽出物）または非特異的抗原を患者自身に接種する事により自力で抗体を産生させて治療しようとする active immunotherapy にわけられる。

これまでに白血病の免疫療法の臨床報告はまだ数も少なく、その大部分が active immunotherapy に関するもので、特異抗原として放射線を照射した白血病細胞 (syngeneic or allogeneic) を、非特異抗原としては BCG を用いる方法である。

白血病患者に免疫療法が有効であることをはじめて報告したのは Mathé³⁾である。彼は化学療法にて寛解状態に達した ALL 患者 30 名を対照群、BCG 接種 (乱切法、接種菌量 150 mg) 群、4,000 rad 照射白血病細胞 (4×10^7 コ) 皮内及び皮下接種群、BCG+照射白血病細胞接種群の 4 群にわけその治療成績を比較したところ、対照群では寛解持続期間中央値 70 余日で全員 130 日以内に再発したのに対し、免疫療法を行った群ではその種類によらず寛解持続期間中央値 130 日 (+) で、1/3 の症例は 1 年以上寛解を持続し 2 年以上の寛解を維持している者も 4 名

* Immunological therapy of leukemia.

** 自治医科大学第一内科 [〒 329-04 栃木県河内郡南河内町] Yoshitomo MUTO: First Department of Internal Medicine, Jichi Medical College, Tochigi, Japan.

Table 1 Potential methods of immunotherapy (after Currie 1972)

	Specific	Non-specific
Passive	Xenogeneic or allogeneic antitumour antisera	Non-specific serum factors
Adoptive	Xenogeneic or allogeneic lymphoid cells or extracts	Normal lymphoid cells, allogeneic, antitumour effect of G. V. H. disease
Active	Tumour cells, extracts or chemically modified antigens	Non-specific stimulants of immune response B. C. G. or C. parvum

あり、対照に比し著明な寛解期間の延長をみた。また Powles⁴⁾ は AML 107 例の患者を 2 群にわけ、そのうち寛解に入った 45 例について、1 群 (26 例) は 28 日毎に 1 クール 5 日間の化学療法の後週 1 回の BCG (Heaf gun を用い生菌数 1×10^6 接種) と 10,000 rad 照射した白血病細胞 (allogeneic) 1×10^9 コの接種 (皮内及び皮下) を、他の群 (19 例) は同様の化学療法のみを行い比較した成績を発表している。彼らも Mathé³⁾ らと同様、化学療法のみ群は寛解期間中央値 188 日、生存期間中央値 303 日なのに対し、免疫療法を併用した群では各々 312 日、545 日と著明な差を認めている。また Mathé, Powles いずれの報告も免疫療法群の relapse は対照群とあまり差がない位比較的早期に起こっているものが多いことから、寛解到達時に残存する白血病細胞数の多い例には免疫療法の効き難い事を示唆しているが、再発時の治療に対する反応 (再寛解導入率) は免疫療法群の方が良いと述べている。

以上の事から、まだ症例数は少いが、白血病が寛解に到達した時点より BCG と放射線を照射した白血病細胞を用いた免疫療法を開始する事により、寛解期間が著明に延長するのは確実のようである。注意すべきは、免疫療法を行おうとする場合にはその効果が十分発現するよう、強力な免疫抑制作用をもつ化学療法剤の使用はできるだけ避けるという事である。

副作用としては、免疫療法を行ったために加えて腫瘍の増殖を促進する結果となった例や、adoptive therapy の場合には graft versus host reaction の危険も挙げられている。また網内系の慢性刺激により自己免疫疾患や網内系悪性腫瘍を生ずる可能性も指摘されている。

今後は、症例数を増す一方、白血病細胞の分離や保存、接種する細胞や BCG の量、接種部位、接種方法、接種間隔、腫瘍細胞の抗原性を高める方策、ひいては特異抗原の分離、精製とそれを用いた免疫療法、あるいは組織培養を用い in vitro で感作した免疫関与細胞の利用など発展する余地も多く、白血病治療の上で大きな進歩をもたらす事が期待される。

文 献

- 1) Editorial: Immunotherapy for acute myeloid leukemia. *Lancet*, **1**; 846~848, 1974.
- 2) Currie, G. A.: Eighty years of immunotherapy: A review of immunological methods used for the treatment of human cancer. *Brit. J. Cancer*, **26**; 141~153, 1972.
- 3) Mathé, G.: Approaches to the immunological treatment of cancer in man. *Brit. Med. J.*, **4**; 7~10, 1969.
- 4) Powles, R. L., et al.: Immunotherapy for acute myelogenous leukemia. *Brit. J. Cancer*, **28**; 365~376, 1973.