各種免疫賦活剤術前投与による 術後免疫能低下防止効果の検討

清水 法男・吉岡 宏・泉 明夫
浜副 隆一・尾崎 行男・前田 迪郎・古賀 成昌

Prevention of Postoperative Depression of Cellular Immunity by Preoperative Immunopotentiator Treatment in Gastric Cancer Patients

Norio Shimizu, Hiroshi Yoshioka, Akio Izumi,
Ryuichi Hamazoe, Yukio Osaki, Michio Maeta and Shigemasa Koga

First Department of Surgery, Tottori University School of Medicine

【Summary】

In cancer patients, surgical intervention has been reported to depress cellular immune competence in the early postoperative phase, thereby enhancing the proliferation of cancer cells scattered during surgery or the growth of residual cancer.

Immunopotentiators such as PSK, Levamisole and Lentinan were administered to gastric cancer patients one or two weeks prior to surgery to prevent depression of postoperative cellular immunity.

PSK was administered 3 g/day perorally for seven consecutive days one week before surgery, Levamisole was also administered 150 mg/day perorally for three consecutive days one or two weeks before surgery and Lentinan was injected intravenously 0.5, 1 or 5 mg twice a week one or two weeks before surgery.

Numbers of leucocytes and lymphocytes were counted before and one week after immunopotentiator administration. Phytohemagglutinin (PHA) and Purified Protein Derivative (PPD) skin tests and PHA-induced lymphocyte transformation rate were examined before and one or two weeks after immunopotentiator treatment and one or two weeks after surgery.

These immunological parameters showed preoperative immunopotentiator administration could prevent the depression of cellular immunity in the postoperative early phase.

【概 要】

目的： 手術侵襲は術後における細胞性免疫能を低下させることが知られている。癌患者の場合は、この時期に残存癌細胞の増殖あるいは転移をおこしやすくなるといわれており、この時期における免疫能の低下を防止することは意義のあることと思われる。このため、術前より各種免疫賦活剤を投与し、免疫学的パラメーターの検討を行った。

症例および方法： すべての胃癌症例を対象とし、免疫賦活剤として、PSK, Lentinan および Levamisole を使用した。

結果：白血球数およびリンパ球数は免疫賦活剤投与後1週には軽度上昇がみられた。PHA および PPD 皮内反応さらに PHA 反応でみるかぎり各種免疫賦活剤術前投与効果がみられたが、それは Levamisole がもっとも強く、ついで PSK および Lentinan であった。

I. はじめに

癌患者に対する手術侵襲は、術後における細胞性免疫能を低下させ、術後における癌細胞の増殖あるいは転移を容易にさせるといわれている^{1,2)}。われわれは前回 Levamisole を術前より投与し、術後早期における免疫能の低下防止効果を得た³⁾。

今回は、PSK および Lentinan を術前より使用し、術後における細胞性免疫能低下防止効果について検討を加えたので、既報の Levamisole の成績ともあわせてその成績を報告する。

II. 症例および方法

投与症例はすべて胃癌症例で、PSK 投与群は表1に示すごとく17例で Stage I 6例、Stage II 4例、Stage III 3例、Stage IV 4例である。Lentinan 投与群は表2に示したが、Stage I 6例、Stage II 1例、Stage III 1例および Stage IV 5例の13例であり、Levamisole 投与群は表3のごとく26例で、Stage I 9例、Stage II 5

例、Stage III 7例、Stage IV 5例を含んでいる。これら症例では、早期胃癌を除き、すべて術中に Mitomycin-C 16~20 mg (全身投与 8~10 mg 静注、腹腔内あるいは門脈内 8~10 mg) が投与されている。

PSK は1日 3g を術前に7日間経口投与され、Lentinan は手術1~2週前より1日0.5, 1あるいは5mg を週2回静注によって投与された。Lentinan の総投与量は最低1mg, 最高15mg であった。本来は投与量別に検討すべきであるが、今回は投与症例も少ないため一括検討した。Levamisole は1日150mg を手術1~2週前に3日間連続経口投与された。

測定した免疫学的パラメーターとして、白血球およびリンパ球数、Purified Protein Derivative 皮内反応(以下 PPD 皮内反応)、Phytohemagglutinin 皮内反応(以下 PHA 皮内反応)、Phytohemagglutinin 刺激リンパ球幼若化率(以下 PHA 反応)を、免疫賦活剤投与前より術後2週目まで経時的に測定した。なお、それぞれの施行方法、測定方法は既報³⁾のとおりである。

表1 PSK 術前投与胃癌症例

No.	症例	年 性	術中所見	Stage	Curability
1	T.S.	70 ♂	N (-) P ₀ H ₀ S ₁	II	cur. A
2	A.O.	84 ♂	N ₂ (+) P ₁ H ₀ S ₂	IV	noncur. A
3	C.K.	42 ♀	N (-) P ₀ H ₀ S ₀	I	cur. A
4	Y.K.	44 ♀	N ₁ (+) P ₀ H ₀ S ₀	II	cur. A
5	S.K.	60 ♀	N ₃ (+) P ₃ H ₀ S ₃	IV	noncur. B
6	T.U.	58 ♂	N (-) P ₀ H ₀ S ₀	I	cur. A
7	T.M.	35 ♀	N ₄ (+) P ₀ H ₀ S ₃	IV	noncur. B
8	H.G.	73 ♀	N ₁ (+) P ₀ H ₀ S ₂	III	cur. A
9	I.Y.	49 ♂	N (-) P ₀ H ₀ S ₀	I	cur. A
10	K.C.	66 ♂	N (-) P ₀ H ₀ S ₀	I	cur. A
11	T.N.	70 ♂	N ₂ (+) P ₀ H ₀ S ₀	II	cur. B
12	M.K.	31 ♀	N (-) P ₀ H ₀ S ₀	I	cur. A
13	K.F.	60 ♀	N ₂ (+) P ₀ H ₀ S ₀	III	cur. A
14	S.K.	66 ♂	N ₂ (+) P ₀ H ₀ S ₂	III	cur. A
15	T.K.	68 ♂	N ₃ (+) P ₀ H ₀ S ₃	IV	noncur. B
16	M.H.	58 ♂	N ₁ (+) P ₀ H ₀ S ₀	II	cur. A
17	M.S.	78 ♀	N (-) P ₀ H ₀ S ₀	I	cur. A

表 2 Lentinan 術前投与胃癌症例

No.	症例	年 性	術中所見	Stage	Curability	Lentinan 1回投与量
1	T.S.	63 ♂	N ₁ (+)P ₀ H ₀ S ₀	II	cur. A	5 mg
2	S.N.	57 ♀	N ₂ (+)P ₀ H ₀ S ₀	IV	noncur. B	1
3	M.N.	65 ♂	N(-)P ₀ H ₀ S ₀	I	cur. A	5
4	S.N.	58 ♀	N(-)P ₀ H ₀ S ₀	I	cur. A	1
5	Y.N.	67 ♀	N(-)P ₀ H ₀ S ₃	IV	cur. A	0.5
6	M.H.	70 ♂	N ₄ (+)P ₀ H ₀ S ₃	IV	inope.	0.5
7	S.S.	50 ♀	N(-)P ₀ H ₀ S ₀	I	cur. A	0.5
8	T.K.	67 ♀	N ₂ (+)P ₂ H ₀ S ₃	IV	inope.	5
9	T.S.	64 ♂	N ₂ (+)P ₂ H ₁ S ₃	IV	noncur. B	5
10	A.S.	55 ♂	N ₁ (+)P ₀ H ₀ S ₂	III	cur. B	5
11	K.Y.	49 ♀	N(-)P ₀ H ₀ S ₀	I	cur. A	5
12	S.M.	76 ♂	N(-)P ₀ H ₀ S ₀	I	cur. A	5
13	T.F.	34 ♀	N(-)P ₀ H ₀ S ₀	I	cur. A	5

表 3 Levamisole 術前投与胃癌症例

No.	症例	年 性	術中所見	Stage	Curability
1	S.A.	56 ♀	N(-)P ₀ H ₀ S ₀	I	cur. A
2	E.N.	71 ♂	N(-)P ₀ H ₀ S ₀	I	cur. A
3	H.S.	44 ♂	N ₂ (+)P ₀ H ₀ S ₂	III	cur. A
4	Y.H.	68 ♀	N ₁ (+)P ₀ H ₀ S ₂	III	cur. A
5	N.K.	52 ♀	N(-)P ₀ H ₀ S ₀	I	cur. A
6	T.Y.	51 ♂	N ₄ (+)P ₁ H ₀ S ₂	IV	cur. A
7	Y.T.	60 ♀	N ₁ (+)P ₀ H ₀ S ₂	III	cur. A
8	Y.N.	49 ♀	N(-)P ₀ H ₀ S ₀	I	cur. A
9	A.N.	57 ♂	N ₂ (+)P ₀ H ₀ S ₂	III	cur. A
10	H.N.	57 ♂	N(-)P ₀ H ₀ S ₀	I	cur. A
11	T.S.	51 ♂	N(-)P ₀ H ₀ S ₀	I	cur. A
12	S.N.	65 ♀	N ₂ (+)P ₀ H ₀ S ₁	II	cur. B
13	S.S.	70 ♂	N ₄ (+)P ₀ H ₀ S ₃	IV	noncur. B
14	S.A.	70 ♂	N(-)P ₀ H ₀ S ₀	I	noncur. A
15	R.N.	48 ♂	N ₃ (+)P ₀ H ₃ S ₀	IV	noncur. B
16	J.T.	71 ♂	N ₂ (+)P ₀ H ₀ S ₂	III	cur. A
17	S.T.	49 ♂	N ₂ (+)P ₂ H ₀ S ₂	IV	noncur. B
18	S.S.	69 ♂	N ₄ (+)P ₀ H ₀ S ₂	IV	noncur. B
19	K.K.	54 ♀	N(-)P ₀ H ₀ S ₀	I	cur. A
20	T.S.	53 ♀	N(-)P ₀ H ₀ S ₁	II	cur. A
21	H.M.	42 ♀	N ₁ (+)P ₀ H ₀ S ₂	III	cur. A
22	M.N.	46 ♀	N ₁ (+)P ₀ H ₀ S ₂	III	cur. A
23	T.H.	43 ♀	N(-)P ₀ H ₀ S ₀	I	cur. A
24	K.E.	64 ♀	N ₁ (+)P ₀ H ₀ S ₁	II	cur. A
25	M.I.	64 ♂	N ₁ (+)P ₀ H ₀ S ₀	II	cur. A
26	M.T.	64 ♀	N(-)P ₀ H ₀ S ₁	II	cur. A

III. 結 果

1. 白血球数およびリンパ球数

両者とも PSK, Levamisole および Lentinan 投与 1

図 1 免疫賦活剤投与前後における白血球およびリンパ球の変動

白血球数、リンパ球数ともに免疫賦活剤投与 1 週後に軽度の上昇傾向がみられた。

図 2 PPD 皮内反応

免疫賦活剤投与後 1 週目に PPD 皮内反応の上昇がみられた。Levamisole 投与群では術後 1 週目の反応の低下は、他の免疫賦活剤投与群より軽度であり、術後 2 週目における反応の回復も速やかであった。

週後には軽度の上昇傾向がみられた (図 1)。

2. PPD 皮内反応

図 2 に PSK, Levamisole および Lentinan 投与群および免疫賦活剤を一切使用しない control 群のそれぞれの免疫賦活剤投与前 (control 群においては手術前) より術後 2 週まで PPD 皮内反応の推移を示した。

control 群にみるように、術後 1 週目には手術侵襲によると思われる反応の低下がみられたが、術後 2 週には反応の回復傾向がみられた。これに対し、免疫賦活剤術前投与群では、すべて、免疫賦活剤投与後 1 週目に PPD 皮内反応の上昇傾向がみられた。術後 1 週では、すべて手術侵襲によると思われる反応の低下がみられた。PSK および Lentinan 投与群においては、反応の低下は control 群と差はなく、免疫賦活剤術前投与の効果はあまり認められなかった。これに対し、Levamisole 投与群においては、術後の反応の低下はみられるものの、その低下も術前反応値と差はなく、Levamisole 術前投与により術前の免疫能が保たれたものと思われた。

術後 2 週目では、免疫能の回復は PSK および Lentinan 投与群では control 群と差はないが、Levamisole 投与群においては反応の上昇がみられ、Levamisole 術前投与により、術後の免疫能回復をも容易にさせたものと思われた。

3. PHA 皮内反応

図 3 に各種免疫賦活剤術前投与群の PHA 皮内反応の推移を示した。PHA 皮内反応でみるかぎり、免疫賦活剤の投与による反応の上昇はみられなかった。また術後 1 週には手術侵襲による反応の低下がみられた。術後 2 週では PSK および Lentinan 投与群において反応の上昇傾向がみられたが、Levamisole 投与群では上昇はみられなかった。PHA 皮内反応については、十分な control がないが、免疫賦活剤投与による反応の上昇あるいは術後低下防止効果は認められなかった。

4. PHA 反応

図 4 は、control 群では術前と術後 2 週目、PSK, Lentinan および Levamisole 投与群においては、それぞれの投与前と術後 2 週目の PHA 反応の変動を示したものである。control 群においては、術後 2 週目に著明な反応の低下がみられたが、PSK および Lentinan 投与群では、低下がみられるものの、その程度は低く、Levamisole 投与群において

図 3. PHA 皮内反応

免疫賦活剤投与による PHA 皮内反応の上昇はみられなかった。

図 4. PHA 刺激リンパ球幼若化率

PSK, Lentinan 投与群では術後 2 週目における PHA 反応の低下は control 群に較べ軽度であった。Levamisole 投与群ではむしろ上昇がみられた。

はむしろ上昇がみられた。PHA 反応でみるかぎり、術後免疫能低下防止効果は Levamisole 投与群でもっとも強く、ついで PSK, Lentinan であった。

IV. 考 察

術前投与免疫賦活剤として、前回の Levamisole に加え、PSK および Lentinan を使用した。

PSK は、担子菌類サルノコシカケ科に属するカワラ

タケより抽出した蛋白多糖体であり、塚越ら⁴⁾の実験以来 PSK の抗腫瘍作用というよりも、宿主の免疫能を上昇させることにより抗腫瘍作用を示すとされている。また臨床側についても担癌宿主の免疫能を上昇させることが証明されている。この免疫能賦活作用に注目し、術前より PSK を投与することにより、術後の免疫能低下防止が試みられたが、亀井ら⁵⁾は術前 1 週間前に 1 日 6 g を投与し、術後の免疫検査値の低下を最小限に防止する可能性があるとしており、同時に免疫能を高めることにより、一般感染症をも予防するのではないかとっている。

また渡辺ら⁶⁾は胃癌の Stage とツベルクリン反応がよく相関すること、そしてツベルクリン反応が手術侵襲により術後に低下することをみており、この低下を手術 1 週間前より、1 日 6 g の PSK を投与することにより少なくさせることができたとしている。

われわれは術前 1 週間に 1 日 3 g の PSK を投与することにより、PPD および PHA 皮内反応、PHA 反応の術後の低下をある程度軽減することができ、術前投与により、術後免疫能の低下防止効果がえられたものと思われる。

Lentinan については、1969 年千原ら⁷⁾はシイタケよりの抽出液を使用することにより、マウス皮下に移植した Sarcoma-180 の成長を阻害することを見出し、その抽出液をシイタケの学名 *Lentinus edodes* にちなみ Lentinan と命名した。

Maeda ら⁸⁾は、胸腺摘出マウスあるいは抗リンパ球血清で処理したマウスに対しては Lentinan は無効であることより、抗腫瘍作用は胸腺、リンパ系を介しての免疫賦活作用によるとしている。さらに、Lentinan は、helper T-cell の特異的 restorator または stimulant として現在世界で知られている最強最良の物質であるとしている⁹⁾。

以上、Lentinan は T-cell 系賦活剤、とくに helper T-cell を介しての抗腫瘍作用、免疫賦活作用を示すことが動物実験を通じて確認されているが、その、ヒトへの使用最適量は確定しておらず、phase I study で 0.5 ~ 50 mg/body が使用された結果、人体での最適量は 0.5 ~ 5 mg/body ではないかとされ、その後 phase II study においてそれが確認されたものの、動物実験と異なり個人差も大きく、その使用量ははっきりとは確定されていない。

私どもは今回、0.5 mg, 1 mg あるいは 5 mg/body を手術前 1 ~ 2 週間に週 2 回の割合で使用した。投与量としては最適量の範囲であるが、このうちの量が最適かは

不明であり、今回の検索においても、それぞれの投与量に分けての検討は行わなかったが、全体として検討した結果、ある程度の術後免疫能低下防止効果がみられた。しかし、これも投与量、投与方法を変えればもっと効果をあげたかもしれない。

Levamisole は元来駆虫剤として使用されていたが、強力な細胞性免疫能賦活作用があることが示され、免疫療法剤として各種の悪性疾患に使用されてきている。その作用は、われわれの前の使用経験^{3,10)}で報告したごとく、速やかで強力であり、手術前1週間以内に使用することにより術後免疫能低下防止効果を十分あげることができた。

癌治療として手術、放射線さらに化学療法に加えて免疫療法という adjuvant therapy が一般に行われだしてまだ日も浅いが、現在、手術が患者の免疫能を低下させ、その時期が切除不能であった腫瘍、とり残された癌組織、さらには術中体中にばらまかれた癌細胞にとって増殖しやすい時期であるといわれている。われわれが免疫学的パラメーターを使って調べた範囲では、術後1週目にもっとも免疫能低下がみられた。さらに、その免疫

能低下の回復には Stage の早いものでは術後2週目頃より、Stage の進行したものではそれ以上を必要とすることより、癌細胞の増殖しやすい時期はかなりの期間持続するものと想像される。術後免疫能低下が術後かなり早期よりみられることより、この免疫能低下防止には、術前より免疫賦活剤を使用する必要があると思われる。

V. お わ り に

PSK および Lentinan を術前より使用することにより、術後早期における細胞性免疫能をある程度防止しえたので、既報の Levamisole の効果とあわせ報告した。術後免疫能低下防止効果は、われわれの投与方法では、Levamisole がもっとも強く、ついで PSK, Lentinan であった。これら免疫賦活剤を術前より癌治療の一環として臨床例に使用するかぎり、治療効果さらに延命効果と結びつかなければ意味のないことであり、今後投与症例の予後の検討が必要である。

(要旨は第7回日本臨床免疫学会総会、第17回日本癌治療学会総会にて発表した)

文 献

- 1) Eilber, F.R. & Morton, D.L.: Impaired Immunologic Reactivity and Recurrence Following Cancer Surgery. *Cancer*, 25: 362~367, 1970.
- 2) Park, S.K., Brody, J.I., Wallace, H.A. et al.: Immunosuppressive Effect of Surgery. *Lancet*, 1: 53~55, 1971.
- 3) 清水法男・平井泰明・奥 英敏・他: 手術侵襲による細胞性免疫能の低下に対する Levamisole 投与効果. *癌の臨床*, 26: 24~29, 1980.
- 4) 塚越 茂: 多糖類の担癌動物に対する宿主効果, 特にカラタケ由来蛋白糖, PS-K の作用について. *癌と化学療法*, 1: 251~257, 1974.
- 5) 亀井秀雄・桃井知良・殿村邦彦・他: 細胞性免疫能からみた悪性腫瘍に対する免疫療法並びに他の治療法の適応判定について. *癌と化学療法*, 4: 166~169, 1977.
- 6) 渡辺 正・中里博昭・山田栄吉: 胃癌患者の遅延型反応—特に手術, 併用化学療法, 及び PS-K によるツベルクリン反応の変動について. *癌と化学療法*, 3: 307~313, 1976.
- 7) Chihara, G., Maeda, Y.Y., Hamuro, J. et al.: Inhibition of mouse sarcoma-180 by polysaccharide from *Lentinus edodes* (Berk) sing. *Nature*, 222: 687~688, 1969.
- 8) Maeda, Y.Y., Hamuro, J., Yamada, Y.O. et al.: The nature of immunopotentiality by the antitumor polysaccharide lentinan and the significance of biogenic amines in its action. *Immunopotentiality, Ciba Found. Symp. New Series*, 18: 259~286, 1974.
- 9) 前田幸子・石村和子・千原呉郎: 抗腫瘍多糖と癌に対する宿主の抵抗—新しい癌免疫化学療法への道—. *蛋白質核酸酵素*, 21: 425~435, 1976.
- 10) 清水法男・平井泰明・奥 英敏: Levamisole 術前投与による術後早期における細胞性免疫能の低下防止—PPD 皮内反応を中心に. *医学のあゆみ*, 112: 34~36, 1980.