溶連菌製剤 OK-432 投与消化管癌患者の 細胞性免疫能と予後に関する研究

小 橋 主 税

Jpn. J. Clin. Immun., 9 (3) : 206~216, 1986.

Studies on cell-mediated immunity and prognosis of patients with digestive canal cancers treated with OK-432

Chikara Kobashi

Second Department of Internal Medicine, Fukushima Medical College

【Summary】

In order to study the cell-mediated immunity in patients with cancer of the gastrointestinal tract, peripheral mononuclear cells of patients treated generally or locally with OK-432 were tested for T-cells, B-cells, natural killing (NK) activity, antibody dependent cell-mediated cytotoxic (ADCC) activity, interleukin 2 (IL-2) production with determination of serum levels of interferon (IFN).

The results were as follows: (1) In 32 patients with systemic treatment by OK-432, NK activity and serum IFN levels showed a significant ($p < 0.05$). (2) In 22 patients treated with local injection of OK-432, NK and ADCC activity increased significantly ($p < 0.01$). In 2 cases of these patients, tumor mass regressed with disappearance of malignant cells in the repeated biopsy specimens.

(3) In 18 patients treated without OK-432, NK activity ADCC activity and IL-2 production showed significant decrease ($p < 0.05$).

(4) In patients with better prognosis, T-cell percent and NK activity were significantly higher than those in patients with poorer prognosis.

Key words : OK-432-digestive canal cancer,
cell-mediated immunity

【概 要】

抗癌免疫療法患者における細胞性免疫能をみるために、溶連菌製剤 OK-432 を消化管癌患者 54 例に投与し、末梢血 T 細胞、B 細胞、NK 活性、ADCC 活性、血清 IFN 力価およびリンパ球の IL-2 産生能を検査した。(1) 全身投与群 32 例で NK 活性と血清 IFN 値が有意 ($p < 0.05$) に上昇した。(2) 局所投与群 22 例で、NK 活性と ADCC 活性が有意 ($p < 0.01$) に上昇した。局所投与の 2 例で腫瘍の消失と生検による癌組織像の陰性化がみられた。(3) 非投与群

18 例で, NK 活性と ADCC 活性およびリンパ球の IL-2 産生能が有意 ($p < 0.05$) に低下した. (4) 本剤投与後の予後良好群では不良群に比し, T 細胞比率および NK 活性が高かった.

I. 緒 言

抗癌免疫療法には, 特異的免疫療法と非特異的免疫療法とがある. 特異的免疫療法は, 癌抗原に対する特異的な免疫反応を生体に惹起させ, 癌細胞を障害させようとするものである. しかし, 現在までのところ, 癌抗原の明らかになった腫瘍は少なく, 臨床応用は, これからの問題である. 非特異的免疫療法は, 癌抗原とは無関係に, 担癌生体の免疫能を高めることによって, 癌細胞の発育を阻止しようとするものであり, 現在, 種々の薬剤による試みが広く行われている.

溶連菌製剤 OK-432 は, 非特異的免疫療法剤の 1 つであり, 腫瘍細胞に対して直接抗腫瘍作用をもつとともに^{1,2)}, 宿主の免疫機能を増強させるといわれている^{3,4)}. 癌細胞を排除する免疫機構としては, リンパ球の果たす役割が大きく, なかでも NK (natural killer) 細胞による natural killing activity (以下 NK 活性), K (killer) 細胞による antibody dependent cell-mediated cytotoxic activity (以下 ADCC 活性) および細胞障害性 T 細胞による障害活性が重要な働きをするとされている. またリンパ球から放出されるリンフォカインである Interferon (以下 IFN) や Interleukin-2 (以下 IL) も NK 活性や T 細胞活性を増強して抗癌作用を発揮すると考えられている.

そこで, 著者は消化管の悪性腫瘍患者に溶連菌製剤 OK-432 を経内視鏡的に腫瘍組織周辺部へ頻回局所注射

し, 患者の NK 活性, ADCC 活性, 血清 IFN 力価およびリンパ球 IL-2 産生能などの免疫機能の変化を観察した. 対照群として, OK-342 の皮下注射群と OK-432 未使用群とを用い, これらの検査成績と患者の予後との関連も検討した.

II. 対象と投与方法

対象は, 福島県立医科大学第 2 内科および同関連病院で組織学的に診断された早期胃癌 14 例, 進行胃癌 45 例, 進行食道癌 7 例, 進行大腸癌 6 例の計 72 例の患者である. これらの消化管癌患者は皮下注射した全身投与群 32 例経内視鏡的に癌周囲部に注射した局所投与群 22 例および本剤を投与せずに経過を観察した非投与群 18 例の 3 群であった. 局所投与群の多くは手術が希望されなかったり, あるいは手術が適応でない患者群である. 疾患の種類, 男女比および平均年齢を表 1 に示した. 3 群間に, 男女比, 平均年齢, 癌の種類, 進行癌に有意な差異は認められなかった.

全身投与群における本剤の投与方法は, 0.5 cc の生理食塩水に溶解した本剤を初回量 0.2 (K.E.) からはじめ隔日漸増で皮下注射し, 5.0 (K.E.) を維持量とするものであり, 投与回数は 14 回から 196 回まで, 投与期間は 1 ヶ月から 28 ヶ月であった. 局所投与群の投与方法は, 生理食塩水 5.0 cc に本剤 5.0 (K.E.) を溶解し, 経内視鏡的に癌周囲部に 1.0 cc ずつ 5 ヶ所に注入するものであり, 投与回数は 3 回から 25 回まで, 投与期間は 2 ヶ月か

表 1 Summary of Patients Studied

Group	Non-injected control	Systemic administration	Local injection
Number of patients	18	32	22
male : female	14 : 4	21 : 11	16 : 6
mean age (years)	62.5	54.3	67.6
Diagnosis			
Advanced esophageal cancer	0	6	1
Early gastric cancer	2	7	5
Advanced gastric cancer	14	16	15
Advanced colon cancer	2	3	1

ら 38 ヶ月であった。

III. 臨床的治療効果の判定

3 群における検査成績値の評価は、初回検査値を前値とし、その後、非投与群も投与群も 4 週以上経過を観察し、4 週以後の検査値の中から最大の変化がみられたものを後値とした。また予後調査時 (昭和 60 年 8 月) において、生存者の経過観察しえた最短月数が、10 ヶ月間であったため、10 ヶ月未満に死亡した例を予後不良群、10 ヶ月以上生存した例を予後良好群とした。

全身投与群と局所投与群では、癌化学療法臨床効果判定基準⁵⁾により治療効果を検討した。すなわち、測定可能病変および腫瘍による 2 次的病変がすべて消失し、新病変の出現がない状態が 4 週間以上持続した症例を著効 (Complete Response, CR) とし、測定可能病変の縮小率が 50% 以上であるとともに、腫瘍による 2 次的病変が増悪せず、かつ新病変の出現しない状態が少なくとも 4 週間以上持続した症例を有効 (Partial Response, PR) とした。また測定可能病変の縮小率が 50% 未満で、腫瘍による 2 次的病変が増悪せず、かつ新しい病変が出現しない状態が少なくとも 4 週間以上持続した症例を不変 (No Change, NC) とし、測定可能病変の積または径の和が 25% 以上の場合または他病変の増悪、新病変の出現のある症例を進行 (Progressive Disease, PD) とした。

IV. 方 法

1. リンパ球の分離

ヘパリン加末梢血液のリンフォプレップ (第一化学) による比重遠沈法によりえられた単核球層を、fetal calf serum (FCS, GIBCO 社) で 4°C、24 時間処理した plastic dish (ニプロ社) に入れ、37°C、60 分静置後、上層細胞をとり末梢血リンパ球とした⁶⁾。なお、えられたリンパ球の viability はトリパンブルー染色法で 90% 以上であった。

2. T 細胞と B 細胞の測定

末梢血リンパ球について、T 細胞はヒツジ赤血球ロゼット形成法により、B 細胞は補体付着感作ヒツジ赤血球ロゼット形成法により算定した。

3. NK 活性の測定

ヒト白血病細胞由来の継代培養細胞 K-562 を標的細胞とし、 1×10^7 個 ^{51}Cr 1 mCi を加え、37°C、90 分反応させ、2 回洗浄後、その 1×10^4 個に 3,000 cpm 以上の放射能活性があることを確認して使用した。この標的細胞の

1×10^4 /well に対してエフェクター細胞として、末梢血リンパ球は 4×10^5 /well を用い、標的細胞：エフェクター細胞比が 1:40 になるように丸底 micro plate (Nunc-clon 社) に入れ、全量を 0.2 ml とした。37°C、4 時間 5% CO_2 incubator 内 (以下 37°C 培養はすべて 5% CO_2 incubator を使用) で反応させ、その上清の 0.1 ml をとり、放射能活性を測定し、下記に示した式により % cytotoxicity を計測した。

$$\% \text{ cytotoxicity} = \frac{\text{experimental release} - \text{spontaneous release}}{\text{maximum release} - \text{spontaneous release}} \times 100$$

4. ADCC 活性

マウス肥満細胞腫由来の継代培養細胞 P-815 を標的細胞とし、 1×10^4 個を ^{51}Cr で標識し、NK 活性と同様の方法により、標的細胞：エフェクター細胞比が 1:20 になるようにし、さらに抗 P-815 ウサギ抗血清の 10^{-4} 希釈非働化血清を加え上清 0.1 ml 中の放射能活性を測定し % cytotoxicity を求めた。この場合の spontaneous release はエフェクター細胞のみを加え、抗血清を加えないものの値とした。

5. IFN 力価の測定

ヒトの羊膜由来の継代培養 wish 細胞の 3×10^4 個を平底 micro plate (Nunc-clon 社) の穴に入れ 37°C、24 時間培養後、細胞の単層を確かめて用いた。上清除去後、試験培養液または患者希釈血清を加え、37°C、24 時間培養した。上清を除去した後、1 回洗浄し、vesicular stomatitis virus を加え、90 分感染後、上清を除去し、0.4% methyl cellulose MEN (和光純薬) を加え 37°C、24 時間培養した。上清吸引後、1% crystal violet (和光純薬) で染色しプラーク数を算定し、プラーク数を 50% 減少させる検体の希釈値から IFN 力価を測定した。標準 IFN (Cellar products 社) によるプラーク数の 50% 減少を測定し、IU 単位とした。

6. IL-2 産生能の測定

2×10^5 /ml の末梢血リンパ球 1 cc に phytohem agglutinin (PHA, GIBCO 社) 10 μg を加え、37°C、24 時間培養したのち、上清を採取した。IL-2 dependent cell line であるマウス NK クローン (東北大学歯学部、熊谷勝男教授より供与) 1×10^4 個を平底 micro plate に入れた。これに標準 IL-2 (Electro nucleonic 社) あるいは上記リンパ球上清を加え、37°C、24 時間培養し、培養終了 6 時間前に 0.2 μCi の ^3H -thymidine を添加し、細胞

表 2 Summary of change in various paramaters before and after treatment with or without OK-432 in three groups of patients.

	No. of cases tested	T cell		B cell		NK	
		before	after	before	after	before	after
Non-injected control	12-15	52.7±6.8	53.8±9.5	15.3±9.9	13.1±9.3	44.1±26.0	30.7±19.8
Systemic administration	7-30	60.6±12.9	62.9±13.6	15.8±8.1	16.4±12.5	25.8±16.4	34.5±19.5
Local injection	5-18	60.4±15.2	63.0±17.5	14.6±10.3	19.8±11.2	33.0±18.3	43.9±17.1

	ADCC		IFN		IL 2	
	before	after	before	after	before	after
Non-injected control	39.1±22.2	31.2±20.1	6.6±5.5	6.0±5.1	0.28±0.14	0.19±0.12
Systemic administration	35.7±15.2	36.5±19.3	8.9±5.9	11.3±5.4	0.23±0.13	0.25±0.10
Local injection	37.3±17.1	47.5±17.9	10.7±3.2	12.8±1.6	0.24±0.10	0.26±0.07

(M±DS)
*p<0.05
**p<0.01

に取り込まれた放射能活性を測定した。なお標準 IL-2 を添加してえられる最大の ^3H -thymidine の取り込み量を 100% とし、その 50% の取り込み量を 1 単位とした。

7. 統計的検討

数値は平均値±標準偏差で表し、平均値間の差については、student T-test により統計的検討を行った。

V. 成績

1. 3 群における細胞性免疫能の変化

1) T 細胞比率の比較

非投与群における初回値と 4 週以後の値および全身投与群と局所投与群における OK-432 投与前後の T 細胞比率の変化をみると、表 2 に示したごとく、3 群間の前後値に変化が少なく、有意な変化はみられなかった。

2) B 細胞比率の比較

3 群間における前後の B 細胞比率は表 2 に示したごとく、3 群間の前後値に変化が少なく、有意な変化はみられなかった。

3) NK 活性の比較

3 群における前後の NK 活性の変化を図 1 に示した。非投与群では 12 例中 9 例が低下し、前平均 44.1% から後平均 30.7% と有意 ($p<0.05$) に低下した (表 2)。一方全身投与群では 30 例中 18 例が上昇し、前平均 25.8% から後平均 34.5% と有意 ($p<0.05$) に上昇した。局所

投与群では 18 例中 12 例が上昇し、前平均 33.0% から後平均 43.9% と全身投与群より、さらに有意 ($p<0.01$) に上昇した。

4) ADCC 活性の比較

3 群における前後の ADCC 活性は、図 2 のごとく、非投与群では 12 例中 9 例が低下し、前平均 39.1% から後平均 31.2% と有意 ($p<0.05$) に低下した (表 1)。一方、全身投与群では、28 例中 14 例が上昇し、前後の平均値は 35.7% と 36.5% であり、有異差はなかった。しかし局所投与群では 17 例中 13 例が上昇し、前平均 37.3% から後平均 47.5% と有意 ($p<0.01$) な上昇がみられた。

5) INF 力価の比較

3 群における前後の INF 力価を図 3 に示した。非投与群では 15 例中 11 例に低下がみられ、前後の平均値は 6.6 IU/ml であった (表 2)。しかし全身投与群では 13 例中 7 例が上昇し前平均 8.9 IU/ml から後平均 11.3 IU/ml と有意 ($p<0.01$) な上昇がみられた。同様に局所投与群でも 6 例中 5 例が上昇し、前平均 10 IU/ml から後平均 12.8 IU/ml と有意 ($p<0.05$) な上昇がみられた。

6) IL-2 産生能の比較

3 群における前後の IL-2 産生能を図 4 に示した。非投与群では 14 例中 9 例が低下し、前平均 0.28 U から後平均 0.19 U と有意 ($p<0.05$) な低下がみられた (表 2)。一方、全身投与群では 7 例中 4 例に上昇がみられ、前後の平均値は、0.23 U と 0.26 U であった。局所投与

図2 Change of ADCC activity of peripheral lymphocytes in three groups of patients before and after treatment with or without OK-432.

* p < 0.05
** p < 0.01

図1 Change of NK activity of peripheral lymphocytes in three groups of patients before and after treatment with or without OK-432.

* p < 0.05
** p < 0.01

図3 Change of Serum IFN level in three groups of patients before and after treatment with or without OK-432.

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

図4 Change of IL-2 production of peripheral lymphocytes in three groups of patients before and after treatment with or without OK-432.

* $p < 0.05$

群では5例中1例に低下がみられたのみであり、投与前後の平均値は0.24 Uと0.26 Uであった。しかし全身投与群と局所投与群とも有意な上昇ではなかった。

2. 3群の細胞性免疫能と予後との関係

成績のまとめを表3に示した。

1) 非投与群の細胞性免疫能と予後との関係

非投与群18例中予後不良群は10例で、全例死亡、平均経過月数は5.2ヵ月であり、予後良好群は8例で全例生存、平均経過月数は12.1ヵ月であった。4因子の前後でみられた変化では、予後不良群でNK活性のみが前平均値42.8%から平均28.2%と有意($p < 0.05$)に低下した。

2) 全身投与群の細胞性免疫能と予後との関係

全身投与32例中予後不良群は10例全例死亡平均経過月数5.5ヵ月であった。予後良好群は22例で、死亡7例の平均経過月数は16.7ヵ月、生存15例の平均経過月数は25.9ヵ月であった。前後値で有意な変化がみられたものは、予後良好群において、T細胞比率が前平均58.1%から後平均63.3%と有意($p < 0.05$)に上昇したと、NK活性が前平均23.1%から後平均34.2%へと有意($p < 0.05$)に上昇したとであった。

3) 局所投与群の細胞性免疫能と予後との関係

局所投与22例中予後不良群は11例全例が死亡であり、平均経過月数は5.1ヵ月、予後良好群は11例で、死亡5例の平均経過月数18.2ヵ月、生存6例の平均経過月数は18.0ヵ月であった。前後値の有意な変化は予後良好群のNK活性とADCC活性にみられた。NK活性は前平均33.2%から後平均50.5%と有意($p < 0.01$)に上昇し、後平均値は、予後不良群の後平均値35.8%に比しても、有意($p < 0.05$)に高値であった。さらにADCC活性についても、同様に前平均33.5%から後平均53.3%と有意($p < 0.01$)に上昇し、後平均値は、予後不良群の後平均33.9%に比し、有意($p < 0.05$)に高値であった。

3. OK-432投与による治療効果

成績のまとめを表4に示した。

1) 全身投与群における効果判定

全身投与群31例を癌化学療法臨床効果判定基準により分けると、表4A項にみると、薬物無効例である進行例が12例と多く、有効例は進行食道癌の2例のみであった。

2) 局所投与群における効果判定

局所投与群22例は、表4B項にみると、進行例が9例であり、有効および著効例が4例に認められた。

この成績から局所投与群の方が、全身投与群より、より有効であったと考えられた。

3) 症 例

30歳、男性、嚥下障害を主訴とした管状腺癌のⅡc類似進行癌である。心不全と脳梗塞の合併症のため手術は

表 3 Change of 4 parameters before and after treatment with or without OK-432 in three groups of patients classified into as poor (A) and good (B) prognosis.

	No. of cases	dead (mean months)	T cell		B cell		NK		ADCC	
			before	after	before	after	before	after	before	after
Non-injected control	A 10	10 (5.2)	52.1±7.9	51.8±8.8	16.9±10.9	15.0±9.9	42.8±25.4	28.2±21.3	34.0±19.0	24.4±14.9
	B 8	0 (12.1)	54.3±0.9	60.0±10.4	10.7±3.2	7.3±4.0	48.1±35.1	38.2±15.2	54.4±28.4	51.5±22.3
Systemic administration	A 10	10 (5.5)	66.4±10.0	61.9±18.9	14.6±6.1	13.8±9.5	31.2±19.1	35.0±16.0	32.2±15.7	30.4±15.1
	B 22	7 (16.7)	58.1±13.5	63.3±11.5	16.3±9.0	17.5±13.7	23.1±14.6	34.2±21.1	37.3±15.1	39.4±20.7
Local injection	A 11	11 (5.1)	68.1±21.2	70.1±23.3	9.9±8.6	14.2±12.0	33.9±20.1	35.8±14.0	38.8±20.3	33.9±18.6
	B 11	5 (18.2)	55.5±8.46	58.6±12.6	17.5±10.7	23.4±10.2	33.2±17.9	50.5±17.1	33.5±17.2	53.3±15.4

(M±DS)

*p<0.05

**p<0.01

表 4 Evaluation of OK-432 treatment by systemic administration (A) and local injection (B)

Evaluation by Koyama-Saito's criteria					
		No. of patients			
		PD	NC	PR	CR
Advanced esophageal cancer	A	6	0	4	2
	B	4	1	2	0
Early gastric cancer	A	6	2	4	0
	B	5	2	2	0
Advanced gastric cancer	A	12	9	7	0
	B	15	6	7	0
Advanced gastric cancer	A	3	1	2	0
	B	1	0	1	0
Total	A	31	12	17	2
	B	25	9	12	2

図 5 Clinical course of a 80 year old male patient with gastric cancer

不能であり、図 5 のごとく抗癌剤 FT-207、一時 MMC と PSK とともに OK-432 療法を施行した。全経過 2 年 5 ヶ月の間に局所注射 18 回に全身投与を併用し、治療 2 ヶ月後に自覚症状は消失した。7 ヶ月後に胃 X 線検査および内視鏡検査で陥凹ははっきりせず、白苔が消失し、点状から斑状の発赤がびまん性にみられ、生検組織像でも悪性像はみられなかった。PPD 皮内反応の一時陽転、リンパ球数、NK 活性の一時上昇がみられたが、末期には種々の免疫能が低下して死亡した。予後の延長と途中にみられた免疫能の維持に OK-432 の局所注射が有効であったと考えられた症例である。

VI. 考 察

担癌生体における細胞性免疫能の低下は古くから注目され、PPD による遅延型皮内反応の減弱、mitogen によるリンパ球芽球化率の低下、末梢血 T 細胞数の低下など^{7,8)}で知られていた。一方、癌に対する免疫療法は、Mathé が白血病患者に BCG を経皮投与した成績を発表⁹⁾してから、種々の免疫賦活剤による試みが行われてきた。

溶連菌製剤 OK-432 は、癌患者が溶血性連鎖球菌感染による丹毒に罹患すると、癌の自然退縮がみられるとい

う報告¹⁰⁾などにに基づき、岡本ら¹¹⁾により作られた製剤である。本剤には *in vitro* で、直接抗腫瘍効果があり、吉田肉腫、Ehrlich 癌細胞およびヒト上咽頭癌細胞の核酸合成を阻害する作用がある¹²⁾と報告されている。しかし、その後の研究より、本剤の抗腫瘍効果の主体はむしろ、宿主側にあると考えられてきた。すなわち、本剤が直接的にマクロファージや NK 細胞を活性化したり cytotoxic T 細胞を分化誘導^{12,13)}すると考えられている。また一方、本剤により誘起された IFN や IL-2 はさらにその effector 細胞を活性化あるいは分化誘導^{14,15)}して抗腫瘍効果を発揮するとされている。芳野ら¹⁶⁾は切除不能胃癌 25 例に本剤の局所投与を行い 8 例に形態的改善をえたと報告し、また幾世橋ら¹⁷⁾は 5 例の胃癌、2 例の胃悪性リンパ腫および 1 例の直腸癌に本剤の局所投与を行い、5 例に悪性細胞の消失が認められたと報告している。また白土¹⁸⁾は、18 例の別出胃癌組織からリンパ球を分離し、癌周辺部で NK 活性および Tr 細胞率が有意に高値であることを報告している。

そこで、本剤を経内視鏡的に癌周辺部に局所投与した群と皮下注射により全身投与した群と非投与の群の 3 群につき、リンパ球亜分画とその標的細胞障害活性を検査したところいくつかの興味ある所見がえられた。まず、

T細胞比率は、3群とも前後の値に有意差はみられなかったが、非投与群では、経過中低値を示したのに反して、全身投与群と局所投与群では、その平均値が、ほぼ正常下限を保っていた。T細胞には抗腫瘍性をもつ細胞も含まれていることから、T細胞比率が低下しなかったことは、本剤の抗腫瘍効果の一部と考えられた。この成績はUchida ら⁴⁾が22例の胃癌と18例の肺癌患者に対して、本剤を皮内投与し、T細胞比率が正常範囲にあったとする報告とほぼ一致するものと考えられた。また谷内¹⁹⁾は、本剤を胃癌患者26例に皮下注射し、治療有効例13例に有意 ($p < 0.05$) なT細胞比率の上昇を報告しているが、これも著者が全身投与を行った予後良好群において、T細胞比率が有意 ($p < 0.05$) に上昇した成績と一致するものであった。ヒトの未感作リンパ球に細胞障害活性があることがTakasugi ら²⁰⁾により示されてから、担癌生体の免疫監視機構としてNK活性が重要な役割を担うと考えられるようになった。一般に、癌の進行とともに担癌生体のNK活性による癌細胞障害活性は低下するとされている^{21,22)}。またADCC活性については、担癌生体で、時期による上昇^{21,22)}や低下²³⁾などの報告がみられ、一定の結論がえられていない。著者の成績ではNK活性とADCC活性はともに、局所投与群が全身投与群より、より有意 ($p < 0.01$) な上昇を示した。本剤を局所投与した芳野¹⁶⁾や幾世橋¹⁷⁾の成績では、胃癌局所注射部位に形質細胞やリンパ球の強い浸潤がみられている。また三輪²⁴⁾は、胃癌への本剤の局所投与において、リンパ球浸潤が対照群の30%に比し、70%以上と高く、しかも、これらの細胞はNK活性をもつとされているLeu7陽性細胞が主体であり、採取したリンパ球のNK活性は、対照に比し高いことを報告している。本剤はリンパ管や血管を介して吸収され細網内皮系細胞を賦活するとされている²⁵⁾。それゆえ、本剤の注射部位の局所において、癌周囲浸潤リンパ球は、直接刺激されてNK活性やADCC活性を亢進させるものと考えられる。それゆえNK活性は、局所投与群において全身投与群より高かったものと考えられる。

本剤の抗腫瘍作用としては、さらに癌細胞から出るリンパ球活性抑制物質^{26,27)}の抑制作用やリンフォカインであるIFNやIL-2の産生亢進作用も考えられている。これらのリンフォカインはNK活性を増強させ²⁸⁾特異的なcytotoxic T細胞の分化誘導をもたらすとされている。今回の成績でも、投与群で非投与群に比し血清IFN力価の有意 ($p < 0.05$) な上昇がみられ、低力価ながらNK活性を上昇されることが考えられた。また、非投与群ではIL-2産生能の低下が認められたのに反して、投与群

ではIL-2産生能が変わらなかったことは、低下分を補うIL-2が産生されたことを示すものである。このことは、リンパ球を本剤で刺激すると上清中にIL-2の産生が認められるとする報告²⁹⁾や本剤感作マウス脾細胞を*in vitro*で本剤とともに培養すると、NK活性化因子が産生されたとする報告¹⁵⁾からも推察されることである。

癌患者における免疫能の測定、とりわけT細胞比率とNK活性は、予後を知るうえで有用なparameterとされている。今回の成績でも、本剤投与によりT細胞比率やNK活性が上昇した症例の予後は、全体として良好であった。しかし個々の症例では、免疫学的parameter値と効果や予後の間に解離現象がみられる症例があり今後、予後をよりよく反映するparameterの組み合わせや、新しいparameterの開発も必要と考えられる。

VII. 結 語

胃癌59例、食道癌7例、大腸癌6例の計72例を対象とし、溶連菌製剤OK-432の全身投与32例、局所投与22例の投与前後、および非投与18例の4週以上経過前後のT細胞比率、B細胞比率、NK活性、ADCC活性、血清IFN力価およびリンパ球IL-2産生能を測定し、予後との関係を検討した。その結果、つぎのことが明らかになった。

- 1) 全身投与群で、NK活性と血清IFN値が有意 ($p < 0.05$) に上昇した。
- 2) 局所投与群で、NK活性とADCC活性が有意 ($p < 0.01$) に上昇した。局所投与の2例で腫瘍の消失と生検による癌組織像の陰性化がみられた。
- 3) 非投与群で、NK活性、ADCC活性およびリンパ球のIL-2産生能が有意 ($p < 0.05$) に低下した。
- 4) 本剤投与後の予後良好群では、不良群に比し、T細胞比率とNK活性が高かった。

稿を終るにあたり、御指導ならびに御校閲を賜った柏川禮司教授に深甚なる謝意を捧げるとともに、直接御指導をいただいた大原守弘博士に心から感謝の意を表します。

なお、本論文の一部は、第13回日本臨床免疫学会にて発表したものである。

文 献

- 1) Ono, T., et al. : Inhibitory effect of a streptococcal preparation (OK-432) on the nuclei acid synthesis in tumor cells *in vitro*. Gann, 64 : 59~69, 1973.
- 2) Sakurai, Y., et al. : Tumor-inhibitory effect of streptococcal (nSC-B 116209). Cancer chemotherapy. Repts., 59 : 9~17, 1972.
- 3) 木村郁郎 : 免疫療法. OK-432. 免疫と疾患, 5 : 57~66, 1983.
- 4) Uchida, A., et al. : Clinical studies on cell-mediated immunity inpatients with malignant disease. Cancer, 45 : 476~483, 1984.
- 5) 小山善之・斉藤達雄 : がん化学療法の臨床効果判定基準, 厚生省がん研究助成金による研究班報告, 昭和 52, 53, 54 年度.
- 6) 熊谷勝男・他 3 名 : 再度, マクロファージの純粹分離法に関して. 医学のあゆみ, 110 : 611~614, 1979.
- 7) 渡辺克己 : 各種疾患における細胞性免疫能の検討. 福島医学雑誌, 27 : 315~329, 1977.
- 8) 大浪更三・他 5 名 : 末期癌患者の BCG 免疫療法と細胞性免疫能に関する検討. 臨床免疫, 12 : 384~392, 1980.
- 9) Mathé, D., et al. : Active immunotherapy for the acute lymphoblastic leukemia. Lancet, 1 : 697~700, 1969.
- 10) Busch, W. : Niederrheinische Gesellschaft für Naturund Heilkunde in Bonn. Berlin Klin. Wschr., 5 : 137~138, 1968.
- 11) Okamoto, H., et al. : Studies on the anticancer and streptolysins-forming abilities of hemolytic streptococci. Japan J. Microbio, 11 : 323~336, 1967.
- 12) Hojo, H., et al. : Cytotoxic cells induced in tumor-bearing rats by a streptococcus preparation (OK-432). Gann, 72 : 692~699, 1981.
- 13) Michael, A., et al. : The immunomodulatory activity of picibanil (OK-432). Excerpta Medica : 22~33, 1983.
- 14) 海老名卓三郎 : 新インターフェロン誘起剤, 蛋白質, 核酸, 酵素, 別冊 No. 25, 86~96, 1979.
- 15) Ichimura, O., et al. : Lymphokins induction by streptococcal preparation OK-432 (Picibanil) in mice. Excerpta Medica : 50~72, 1983.
- 16) 芳野純治・他 3 名 : 胃癌の内視鏡的局所療法に関する研究. 日本消化器内視鏡学会誌, 26 : 201~211, 1984.
- 17) 幾世橋篤・他 4 名 : 消化管悪性腫瘍に対する溶連菌製剤 OK-432 の経内視鏡的頻回局注療法. 日本消化器内視鏡学会誌, 23 : 1761~1770, 1981.
- 18) 白土雅美 : 胃癌組織浸潤リンパ球とマクロファージの細胞障害活性に関する研究. 日本消化器病学会誌, 82 : 1655~1674, 1985.
- 19) 谷内 昭・他 5 名 : 溶連菌製剤による免疫化学療法の癌患者の細胞性免疫能に及ぼす影響と癌化学療法. 5 : 87~97, 1978.
- 20) Takasugi, M., et al. : Decline of natural nonselective cell-mediated cytotoxicity in patients with tumor progression. Cancer Res., 37 : 413~418, 1977.
- 21) 橋本俊明 : 消化器癌患者末梢血細胞の NK 活性と ADCC 活性の検討. 日本外科学会誌, 82 : 860~880, 1981.
- 22) 大原守弘・他 5 名 : 癌患者リンパ球の NK 活性と ADCC 活性. 消化器と免疫, 7 : 106~110, 1981.
- 23) Stratton, M., et al. : Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in treated and non-treated cancer patients. Cancer, 40 : 1045~1050, 1977.
- 24) 三輪恕昭 : 腫瘍内浸潤リンパ球について. 癌の臨床, 30 : 753~756, 1984.
- 25) 中野英樹・他 2 名 : 溶連菌製剤 OK-432 の担癌生体における吸収, 分布, 代謝, 排泄機構. 第 3 回薬物代謝と薬物毒性シンポジウム, 47~50.
- 26) Werner, D., et al. : Release and specificity of inhibitors from micromolecular synthesis from various tumor strains. Eur. J. Cancer, 11 : 521~522, 1975.
- 27) 大原守弘・他 6 名 : 胃癌培養細胞とホルマリン処理リンパ球の混合培養上清中に認められる細胞障害の発現, 増強および抑制因子. 消化器と免疫, 11 : 192~194, 1983.
- 28) 斉藤元男・他 5 名 : OK-432 の抗腫瘍効果. 癌と化学療法, 9 : 2031~2037, 1982.

- 29) Wakasugi, H., et al. : *In vitro* potentiation of human natural killer cell activity by a streptococcal preparation, OK-432. J. Natl. Cancer Inst. 69 : 807~812, 1982.
-