原 著

レバミゾールを用いた胃癌免疫化学療法の効果

—術後4年生存率について—

岡山大学医学部第1外科

三 輪 恕 昭

胃癌例84例にレバミゾール(LMS)を150mg/日連続3日間で隔週毎に手術3日前より投与開始し、136例の historical control 群の生存率と比較した。尚、両群共に MF 化学療法を併用した。その結果、LMS は対照群に比して胃癌全例に有意な延命をもたらした、特に stage III 例の、治癒切除のできた、腫瘍の大きさが $4.0\text{cm} \leq < 8.0\text{cm}$ の、リンパ節転移が n_1 、深達度が se で、 v_0 , ly_1 の症例に有意な延命をもたらした。

索引用語: levamisole, gastric cancer

はじめに

非特異的免疫賦活剤を用いる免疫療法はすでに一般化され、host-mediated な免疫能増強が抗腫瘍、延命につながることは明らかとなりつつある。

最近 biological response modifier (BRM) の概念がとり入れられ、免疫療法剤の範囲が大巾に広げられ、レバミゾール¹⁾(LMS)を含む従来の免疫賦活剤の評価もすでに確立されたものになりつつある。しかし、一般的には免疫賦活剤への評価はまだ一定したものでなく、免疫賦活剤の投与方法、投与量、投与期間、抗癌剤との併用の問題等、まだまだ検討されるべき項目は多い²⁾。

我々は数年来 LMS の基礎的、臨床的検討を行ってきたが³⁾⁻⁵⁾、今回胃癌例についての術後4年生存率が分かったので、その延命効果について報告したい。

対象と方法

昭和50年4月より55年3月までに、岡大第1外科に入院して手術をうけた症例のうち82例に LMS を投与した。対象は historical control で昭和46年4月より50年3月までに同じく当科に入院、手術をうけた136例であった(表1)。これらのうち stage III 例では対照群、LMS 群の背景因子の間に差はみられなかった(表2)。LMS は1日150mg の分3投与を3日間連続して11日休薬するという投与方法(3投11休)を手術3日前より開始し、目標を2年間として可能な限り内服させた。併用化学療法は mitomycin C (MMC) を術後1週目より $4\text{mg} \times 2/\text{週}$ で計 40mg まで、FT-207 は $600 \sim 800\text{mg}/\text{日}$ を、これも可能な限り継続内服させた。

表1 対象胃癌例

胃癌 stage		対 照 群	LMS 群	計
stage	I	35	26	61例
	II	17	7	24
	III	32	32	64
	IV	52	19	71
計		136	84	220

LMS: levamisole

表2 背景因子(胃癌 stage III)

項 目		対照群	LMS 群	t 検定
例 数		32	32	
切 除 度	治癒切除	28	26	
	非治癒切除	4	6	
腫瘍の大きさ	$< 4.0\text{cm}$	4	7	
	$4 < 8.0\text{cm}$	13	18	
	$\geq 8.0\text{cm}$	15	7	
源 達 度	ssp	3	2	
	se	23	28	
リンパ節転移	n_0	6	8	有意差なし
	n_1	10	13	
	n_2	16	11	
	v_0	23	19	
静脈侵襲	v_1	5	11	
	v_2	4	1	
リンパ管侵襲	不明	0	1	
	ly_0	7	7	
	ly_1	6	10	
	ly_2	15	9	
	ly_3	4	5	
不明		0	1	

LMS: levamisole

また両群の治療法の間にはほとんど差がなかった。胃癌進行度等に関しては胃癌取り扱い規約によった⁶⁾。

尚、生存率は累積生存率で表わし、有意差検定は Student t-test, Cox-Mantel 法によった。

成 績

1. 胃癌全例での成績

対象群、LMS 群全例の術後 4 年までの成績は図 1 に示した。LMS 群の生存率は常に対照群より高く、その差は有意であった ($p < 0.05$)。

これらを stage 別に stage I から IV までに分けて表わしたのが図 2 である。stage I 例では LMS 群の生存率是对照群よりむしろ低く、stage II 例では LMS 群の生存率の方が高かったが症例数が少なく、stage IV 例では対照群と LMS 群の生存率に差はなく、ともに LMS の生存率上昇効果はなかったが、stage III 例では LMS 群の生存率が対照群のそれより有意に高く ($p < 0.05$)、LMS の延命効果がみられた。

2. 胃癌 stage III 例での成績

すでに記した如く、stage III 例では対照群と LMS 群の背景因子の間に差がなかった。また、この stage III 例でのみ LMS による生存率上昇効果がみられた。そこで更に stage III 例のうちで種々の項目について対照群と LMS 群の生存率について検討した。

a. 切除度と生存率

胃癌 stage III 例を治癒切除例と非治癒切除例に分けて LMS の効果をみた。

図 1 胃癌例に対する levamisole の延命効果(全例)

図 2 胃癌例の stage 別生存率

図 3 切除度と生存率 (stage III)

図4 腫瘍径と生存率 (stage III)

図5 リンパ節転移と生存率 (stage III)

図3左の如く、治癒切除例ではLMS群の生存率は有意に対照群の生存率より高かった。しかし非治癒切除例では、LMS群の生存率はむしろ対照群の生存率より低かった。

b. 腫瘍の大きさと生存率

次に胃癌の大きさ別にLMSの効果を見た。胃癌の大きさ区分は三輪ら⁷⁾の方法により、4.0cm, 8.0cmを境とした。

対照群とLMS群の生存率の差は胃癌の大きさが中等度の大きさの4.0cm ≤ <8.0cmの例にみられた(p<0.05) (図4)。

c. リンパ節転移と生存率

LMSの延命効果をリンパ節転移度別にみた。n₀の症例ではむしろ対照群の生存率の方が高く、n₂例では

LMS群の生存率の方が高かったが有意差はなく、n₁例でのみLMS群の生存率の方が対照群の生存率より有意に高く(p<0.01)、LMSによる延命がみられた(図5)。

d. 深達度と生存率

胃癌の壁深達度とLMSの延命効果については図6に示した。ほとんどの症例がse例で占められており、そのse例ではLMS群の生存率が対照群のそれより有意に高かった(p<0.05) (図6)。

e. 脈管侵襲と生存率

脈管侵襲は静脈侵襲とリンパ管侵襲についてLMSの効果を見た。

静脈侵襲別ではLMSの生存率はv₀例で有意に対照群の生存率より高く(p<0.01) (図7)、リンパ管侵

図6 壁深達度と生存率

襲別ではLMSは1y₁例に延命効果をもたらした(図8)。

考 案

免疫賦活剤等を含むBRMを用いる免疫療法が多く用いられている。

LMSは免疫賦活剤の中でも化学合成品であり、非細菌製剤に属するhost-mediatedに作用する薬剤である。LMSの薬効の特徴は、担癌になって細胞性免疫能が低下した時に、その下った細胞性免疫能を正常に戻そうと働くことであり、正常以上に増強しない。LMSのこのような作用はパラメーターを追跡してゆくこと

で容易に証明でき、レクチンを用いたリンパ球幼若化反応、T細胞、active-T細胞、IgG FcR⁺ T細胞、NK活性、ADCC活性等が低下した癌にLMSを投与するとそれらを正常に戻すように働く⁸⁾。また逆にサプレッサー活性が増強した例には、それを低下、正常化するように働く⁸⁾。このような機序でLMSは担癌生体の免疫能を高め、抗腫瘍効果を導き、延命をもたらす⁴⁾。

LMSの抗腫瘍効果はhost-mediatedで癌細胞を強力にやっつけていく程のものではないので、化学療法、放射線療法や手術等と併用して用いる効果が著しくなる。一般的には腫瘍をできるだけ少なくした上で、残った微量の癌細胞を消失させるためにこの薬剤は効果をもたらすのであり、今回の如き治癒切除の後に化学療法剤と併用したことが良好な結果を招いたといえる。

LMSの投与量は動物実験⁹⁾、臨床例での検討¹⁰⁾より3~10mg/kg、150mg/day/人/dayが至適で、人では150mg/day、連続3日間投与を隔週毎に行っており、それ以上では副作用が強く、少ないと効果がない。投与開始時期は手術後に細胞性免疫能の低下が生じるのをLMSを術前より投与しておくとその低下を防止できるため¹¹⁾¹²⁾、手術前より投与開始している。今回の検討でも投与開始は手術3日前より行っている。一方、免疫賦活剤の投与は何時まで続けるべきかは定説がない。これまでは術後2年までが生存率の差が大きく、薬剤効果を見易いことより、術後2年までの検討例が多かったが、生存率がプラトーになるのが術後3年であり、胃癌も10年生存率が問題とされる時期になっているので、今後は術後3年位まで薬剤投与を続

図7 静脈侵襲と生存率 (stage III)

図8 リンパ管侵襲と生存率 (stage III)

けるのがよい¹³⁾。

LMSの延命効果を得るための治療対象は、今回の検討では胃癌 stage III 例であった。LMSをはじめ、BRMを用いての免疫療法の効果が期待できる治療対象には、今回の如く、手術のみでほとんど十分な効果が得られる stage I, stage II や、遺残腫瘍が多い stage IV の症例は入らない。即ち、免疫療法のみで治療できる癌腫は、その癌細胞数が 10^6 個以下¹⁴⁾のものである。よって進行癌で、ある程度腫瘍が大きくしても治療切除でき、第1群リンパ節に転移があろうとも通常のリンパ節郭清でとり切れ、seと癌細胞が週辺臓器や腹腔内に拡がっておらず、 v_0 , ly_1 と遠隔転移の確率の少ない症例がLMSを投与すると最も効果のみられる治療対象となるという今回の結論となった。

これまでのLMSによる臨床成績は口腔癌でも、肺癌でも、大腸癌でも、腫瘍が充分切除しきれる癌例で良好であった⁴⁾が、中には乳癌例で切除不能な症例に

LMSが有意な症例をもたらすとの報告¹⁵⁾もある。先に述べた如く、host-mediatedな作用で働く免疫賦活剤の効果は、主腫瘍を治してしまうほど強力なものではなく、わずかに残った微小な癌細胞が転移や局所再発を来すのを防ぐ程度のもと考えてよいと思われる。LMS等の最も効果が期待できる症例は、大きな腫瘍ではあるが、浸潤の強いものではなく、ほとんど完全に摘出できる癌例¹⁶⁾である。

主腫瘍が摘出できないような末期癌例には、むしろ腫瘍細胞に cytotoxic に働く BCG¹⁷⁾や OK-432¹⁸⁾等の免疫賦活剤を局所投与を主体に用いるのが良い。

結 論

レバミゾールは、癌腫が中等度の大きさで、リンパ節転移が n_1 と著しくなく、深達度が se と、治療切除のできた胃癌例に延命をもたらした。

文 献

- 1) Reymaekers, A.H.M., Allewijn, F.T.N. and Vandenberk, J.: Nobel broad spectrum anthelmintics and related derivatives of 6-aryl imidazo [2,1-b] thiazole. J. Memd. Chem., 9: 545—551, 1966.
- 2) 三輪恕昭: 胃癌の免疫化学療法。癌治療のストラテジー—固形癌の補助化学療法—梶谷 鑑監修, 新興医学出版社, p. 105—184, 1984.
- 3) 三輪恕昭, 小野二三雄, 小林 努他: 免疫化学療法の進行胃癌 stage III 例への効果, 癌と治療, 9: 1735—1741, 1982.
- 4) 三輪恕昭, 折田薫三: 免疫賦活剤 Levamisole の抗腫瘍効果, 臨免疫, 12: 491—501, 1980.
- 5) 三輪恕昭, 折田薫三: 免疫賦活剤 Levamisole の細胞性免疫能賦活効果, 日癌治療会誌, 16: 1231—1238, 1901.
- 6) 胃癌研究会編: 外科・病理。胃癌取扱規約, 金原出版, 東京, 1979.
- 7) 三輪 潔: 進行胃癌の予後について, 内科 Mook, No. 8, 金原出版, 東京, p. 312—317, 1979.
- 8) 野上浩美, 三輪恕昭, 日伝晶夫他: MLC suppressor cell に対する levamisole の効果, 医のあゆみ, 118: 29—31, 1981.
- 9) Chirigos, M.A. and Amery, W.K.: Combined levamisole therapy: An overview of its protective effects. Immunotherapy of Human Cancer. The University of Texas Cancer System Center, M.D. Anderson Hospital and Tumor Institute. Reven Press, New York, p. 181

- 195, 1978.
- 10) Amery, W.K.: Final results of multicenter placebocontrolled levamisole study of resectable lung cancer. *Cancer Treatment Rep.*, 62: 1677—1684, 1978.
 - 11) Miwa, H., Kawai, T., Nakahara, H., et al.: Decrease in cell-mediated immunity by surgical intervention and its prevention by levamisole. *int. J. Immunopharmac*, 2: 31—36, 1980.
 - 12) 南 智仁, 藤本 茂, 赤尾建夫他: 胃癌治療切除症例の免疫能と免疫賦活剤の影響, 癌と治療, 7: 1057—1061, 1980.
 - 13) 三輪恕昭, 折田薫三: 胃癌手術例への補助免疫化学療法の適応と方法, 第46回日臨外医会発表, p. 137, 1984.
 - 14) Mathé, G., Florentin, I., Olsson, L., et al.: Pharmacological factors and manipulation of immunity. Systemic adjuvants in cancer therapy. *Cancer Treatment Reports*. 62: 1613—1621, 1983.
 - 15) Debois, J.M.: Preliminary experience with levamisole in cancer patients, and particularly in breast cancer. *Control of Neoplasia by Modulation of the Immune System*. ed. Chirigos, M.A., Raven Press, New York, p. 175—182, 1977.
 - 16) Study Group for Bronchogenic Carcinoma: Immunopotential with levamisole in resectable bronchogenic carcinoma: A double blind controlled trial. *Brit. Med. J.*, 23: 461—464, 1975.
 - 17) Holmes, E.C., Ramming, K.P., Golub, S.H., et al.: Intralesional BCG in pulmonary tumors. *Immunotherapy of Human Cancer*, ed. Terry, W.D. and Rosenberg, S.A., Elsevier, North Holland, p. 81—86, 1982.
 - 18) 三輪恕昭, 合地 明, 松三 彰他: 免疫賦活剤胃癌内投与による胃癌組織内リンパ球浸潤とリンパ節反応, 癌と研, 61: 2219—2224, 1984.

EFFECT OF IMMUNOCHEMOTHERAPY WITH LEVAMISOLE ON GASTRIC CANCER PATIENTS

Hiroaki MIWA

The 1st Department of Surgery, Okayama University Medical School

To 84 gastric cancer patients levamisole (LMS) was given starting three days before gastrectomy, at a doses of 150 mg/day for three consecutive days every other week for as long as possible. And the survival rates of LMS group were compared with those of the historical control group. In the stage III gastric cancer patients the background factors of the both groups were matched as closely as possible. Both groups were concomitantly treated with mitomycin C and 5-FU.

The survival rate of the LMS group was significantly higher than that of the control group ($p < 0.05$). In the stage III gastric cancer patients the survival rates of the LMS group were significantly higher than those of the control group ($p < 0.05$) when curative resection was performed, the tumor had a diameter of 4.0—8.0 cm, there were metastases within the regional lymph nodes (n_1), cancer cells infiltrated to the gastric serosa (se), cancer cells were not involved in the venous channels (V_0) and they were slightly involved in the lymphatic channels (ly_1).