

Stage IV 胃癌例に対する主腫瘍摘出（胃切除）と levamisole による免疫療法の効果

岡山大学医学部第1外科

三輪 恕昭 守安 文明 河合 知則
浜崎 啓介 中原 東亜 田中 紀章
折田 薫三

EFFECT OF GASTRECTOMY AND IMMUNOTHERAPY WITH LEVAMISOLE ON GASTRIC CANCER STAGE IV

Hiroaki MIWA, Fumiaki MORIYASU, Tomonori KAWAI, Keisuke HAMASAKI,
Harutsugu NAKAHARA, Noriaki TANAKA and Kunzo ORITA,

Department of Surgery, Okayama University Medical School, Okayama
(Director: Prof. kunzo Orita)

Stage IV胃癌例に対して、可能なかぎり主腫瘍摘出である胃切除を行えば延命が望める。Levamisole による免疫療法の効果は、胃切除例では術後経過にしたがい増強したが、非切除例では術後短期間にとどまった。

Stage IV胃癌例には、積極的な胃切除、化学療法の併用に加えて levamisole を用いる免疫療法を行えば、延命が期待できよう。

索引用語：Stage IV胃癌，主腫瘍摘出，levamisole，免疫療法，生存率

I. はじめに

手術や化学療法の進歩に伴い癌患者の治療成績が向上してきているとはいえ、その主たる対象は治療切除可能な症例に限られるといっても過言ではない。

進行、末期癌患者である Stage IV胃癌例では、主腫瘍切除のみでは生存期間も1年内外^{1)~3)}、主腫瘍摘出ができない例ではたとえ化学療法が有効でも、その生存期間は1年程度にすぎない。

われわれは3年以上前より、免疫能の低下した癌患者にほどより有効に作用し、その免疫能を賦活する levamisole を癌患者に投与し、細胞性免疫能^{5)~7)}、生存率^{8)~10)}の面から種々検討を加え報告してきたが、結論的には、levamisole が進行消化器癌患者、特に胃癌患者では Stage IV症例の生存率上昇に最も効果をもたらした。また一方、Morton¹¹⁾ は最近、外科的に腫瘍摘出することが癌患者の免疫能を回復する免疫療法であると述べ、

腫瘍摘出の意義を強調している。

以上の2つの観点より、進行、末期癌患者である Stage IV胃癌症例を対象とし、主腫瘍切除である胃切除の可否と、それに免疫賦活剤、levamisole 投与が併用されるか否かで、生存率がどのように影響されるかをみた。すなわち、reduction surgery の末期胃癌例に対する効果と、levamisole がどの程度の進行した癌例に投与したら有効かをみた。

II. 研究対象および方法

対象は Stage IV胃癌135例で、免疫療法として levamisole を投与した群は31例、対照群は historical control の104例であった。そのうちわけは主腫瘍摘出（胃切除）のできた例が levamisole 群で25例、対照群で73例、うち絶対非治療切除例が levamisole 群で18例、対照群で39例であり、非切除例は levamisole 群で6例、対照群では31例であった。

Levamisole は主として手術3日前より、1日150mg、連続3日間投与を隔週毎に、1カ月以上可能なかぎり継続投与した。

併用化学療法としては、mitomycin C 4mg を週2回ずつ、総計40mg になるまで継続静注し、さらに、術後1週より FT-207を600~800mg/日で連日経口投与した。

今回取扱った症例はすべて組織学的に癌であることが証明されており、levamisole 群と対照群の間に年齢、手術侵襲、併用化学療法に差がなかった。また、手術死例は両群より除外した。

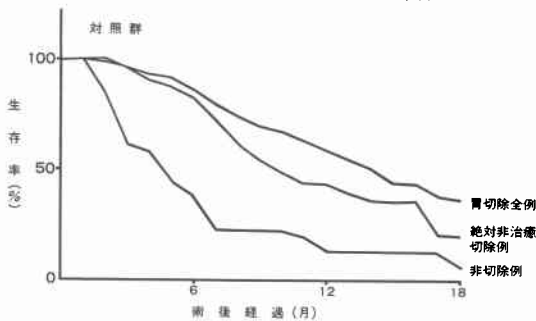
III. 結果

主腫瘍摘出の有無と levamisole による免疫療法の有無について各の生存率の変動をみた。

1) 胃切除の有無と生存率

Stage IV胃癌、対照群で主腫瘍切除ができた例(胃切除例)とできなかった例(非切除例)との生存率の変動を図1に示した。胃切除例全例の生存率の変動は最上段のごとくであり、術後18カ月までなだらかな下降を示

図1. Stage IV胃癌例の術後生存曲線



し、その6、12、18カ月後の生存率はおのおの86.3%、58.9%、36.1%であり、50%生存月数は14.0カ月であった。胃切除例の中でも非切除例に近い絶対非治癒切除例の生存曲線は中段のごとく、胃切除全例よりもやや低い値で、やはりなだらかな下降曲線を示した。また、その6、12、18カ月後の生存率は各82.1%、43.6%、20.5%、50%生存月数は9.8カ月であった。胃切除全例と絶対非治癒切除例の生存率の間には有意な差はみられなかった。それに対して非切除例では、最下段に示すごとく、術後2カ月目より1カ月後にかけて急激な生存率の下降がみられ、その6、12、18カ月後の生存率は各38.7%、12.9%、6.5%、50%生存月数は4.5カ月となった。胃切除例と非切除例の生存率の変動を比較すると、非切

除例での2カ月目より7カ月後までの生存率の急下降が特徴的で($p < 0.001$)、進行程度の近い絶対非治癒切除と比較してもその差は明らかであり($p < 0.01$)、また術後18カ月までの全体の生存率の変動をみても胃切除例での値が非切除例での値より常に高率であり、主腫瘍摘出を可能なかぎり行うことが延命への1つの手段であると思えた。

2) 対照群と levamisole 群の生存率

a) 胃切除例：点線で示した対照群では、術後2カ月目より死亡例がではじめ、その生存率は既述したごとく、18カ月後までなだらかな下降線を示した。Levamisole 群では、対照群に比しやや遅れて術後4カ月目より死亡例がではじめ、7カ月までは対照群との間にほとんど生存率の差がみられなかったが、それ以降は有意差はないが($p < 0.1$)、常に対照群の値を上まわり、術後月数を経るほどにその差が大きくなる傾向を示した。Levamisole 群の6、12、18カ月後の生存率はおのおの90.9%、73.3%、57.1%であり、対照群との各時期毎の生存率の差はおのおの4.6%、14.4%、21.0%であった。

b) 非切除例：対照群では術後2カ月目より死亡例がではじめ、7カ月後にかけて生存率が急激に下った後、ゆっくりした下降を示した。Levamisole 群では、例数が6例と少ないが、術後5カ月では全例生存し、対照群との間に有意な差($p < 0.02$)がみられた。その後死亡例がではじめたが、対照群との生存率の差は術後7カ月が最強で52.4% ($p < 0.01$)であった。しかし、その後の生存率は急低下し、11カ月後には生存例がなくなった。

この結果より、levamisole の非切除に対する生存率上昇効果は10カ月末満のものと思えた。

なお、levamisole の3、6、9カ月後生存率は各100%、75.0%、66.6%、50%生存月数は10カ月で、それぞれの値は対照群より38.7%、25.0%、44.2%、5.5カ月高かった。

3) 絶対非治癒切除例への levamisole の効果

Stage IV胃癌絶対非治癒切除例の対照群、levamisole 群での生存率の変動は図3に示した。対照群と levamisole 群の生存率の変動はほぼ胃切除例と非切除例の間を変動した。levamisole 群の6、12、18カ月後の生存率は各86.7%、63.6%、36.4%、50%生存月数は14.2カ月であり、対照群に較べて各4.6%、20.0%、15.9%、4.4カ月の増強がえられたが両群の間に有意な生存率の差は

図2. Stage IV胃癌例の術後生存曲線

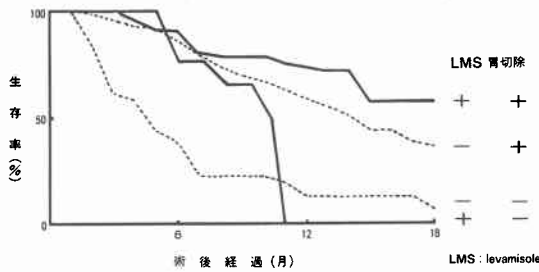
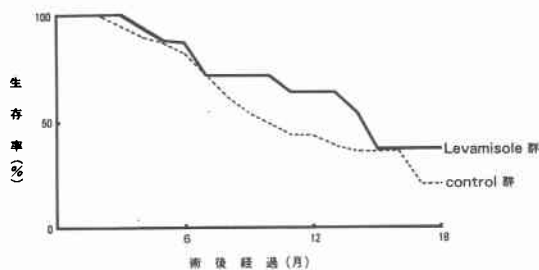


図3. Stage IV胃癌, 絶対非治癒切除例の術後生存曲線



みられなかった ($p > 0.1$).

以上の成績よりみると, levamisole は腫瘍が可能なかぎり摘出できた例に効果が大きく, かつ持続する傾向を有し, 摘出不能であった例には10カ月未満に生存率の差として効果をあらわすが, それ以後には無効であるように思えた.

3) Stage 因子別にみた levamisole の効果

主腫瘍摘出(胃切除)例においては, levamisole 群が対照群より生存率が高く, levamisole の効果が胃切除例でみとめられるが, その効果が Stage 因子のどれと深く関係するのかを検討した. 胃切除例で術後18カ月まで経過が追跡できたのは対照群で69例, levamisole 群で25例であった.

まずH因子についてみると, 対照群では H_0 , H_1 例での平均生存月数は各12.4カ月, 8.3カ月であったが, levamisole 群では各13.6カ月, 10.8カ月となり, H_1 例での levamisole 群の平均生存月数が対照群より2.5カ月延長した. P因子では P_0 例での対照群, levamisole 群の平均生存月数が各12.4カ月, 14.6カ月と levamisole 群の方が2.2カ月延長したが, P_+ 例では前者が11.6カ月, 後者が10.2カ月と後者でむしろ減少した. N因子では, N_{1+2} 例での対照群, levamisole 群の平均生存月数は各12.2カ月, 15.0カ月と levamisole 群で2.8カ月延長

したが, N_3 以上例では前者で12.2カ月, 後者で11.8カ月と近似した. S因子では対照群, levamisole 群の S_2 での均生存月数は, 各13.0カ月, 1.9カ月と前者でわずかに高かったが, S_3 では各12.1カ月, 13.2カ月と後者でわずかに延長した.

このように, levamisole の生存月数延長効果は各因子からの影響を受けたが, H_+ , P_0 , N_{1+2} 例で levamisole 群の平均生存月数が対照群のそれより2カ月以上延長し levamisole の効果をうかがわせた. しかし, これらの結果は H, P, N, S 各因子おのおのの相互関係があることや, 例数が少なく, また均等に配分されていないことなどにもより, おのおのの値の差は有意なものではなかった. 今後例数を増しての検討が必要と思われた.

IV. 考 察

胃癌患者の生存率は手術法, 化学療法の発達により大幅に改善されたとはいえ, 進行, 末期癌である Stage IV 症例の予後はきわめて悪く, 治癒切除を含めてもその1年生存率は15.2%, 2年生存率は5%前後であり¹²⁾, 横山ら¹³⁾によれば主腫瘍摘出のできなかつた例では, たとえ化学療法を行ってもその効果は少なくその生存期間は1年を越えない⁴⁾.

このように見放された状態にある Stage IV胃癌例にいかんにか延命効果をもたらすかも, われわれにとって重大な課題の1つである.

すでに以前より, 進行癌に対して取り残しがあるうとも, 主腫瘍をできるだけ多く摘出すれば延命効果がみられるとされ¹⁾, それに賛同する報告も多い³⁾¹⁴⁾. われわれの今回の成績でも図1のごとく, 胃切除例での生存率は非切除例のそれより常にはるかに高率であり, 18カ月生存率で30%の差があった. 胃切除例は非切除例に較べて当然進行程度が軽いので, 進行程度がやや似通った絶対非治癒切除例と非切除例との間での生存率を比較してみると, 術後6カ月で約44%, 7カ月後で最大の約50%差, 12カ月後で約30%差, 18カ月後で約13%差と, 常に絶対非治癒切除例の生存率の方が非切除例のそれより高値を維持した. もし双方の進行程度が類似のものと考えうれば, 胃切除の効果は術後7カ月を頂点として12カ月後までに及び, この結果は今回の非切除例でみられた, またさきに示した 消化器癌患者非切除例に対する levamisole の生存率に与える効果¹⁰⁾ときわめて似通ったものといえよう. このことは胃切除が免疫療法と同意義の延命効果をもたらすとも考えられる. 少なくとも, 可能なかぎり主腫瘍摘出を行なうことが, 短期間でも進行

癌患者の延命効果に結びつくといえよう。

Levamisole は従来の免疫刺激剤と異なり、ある程度進行した担癌生体に投与した場合に有効であり¹⁵⁾¹⁶⁾、多数の有効な動物実験^{17)~19)}、臨床成績^{20)~22)}が報告されているが異論²³⁾²⁴⁾もある。それは、進行、末期の担癌生体に対してどの程度までに levamisole が有効に働くかを示した報告が2~3を数えるにすぎず²⁵⁾²⁶⁾、levamisole の投与時期、対象の選択がその効果の有無を左右している可能性が大きいからといえよう。levamisole の末期癌例の成績では、Renoux^ら²⁵⁾は有効の、Lichtenfeld²⁶⁾は無効の結果を報告し、進行癌例では乳癌例での検討²⁷⁾で levamisole が最も進行した Stage IV例にのみ有効であったとし、われわれも胃癌例での検討⁹⁾で Stage IV例でのみ有意に生存率が上昇したとしたが、消化器癌全体での検討¹⁰⁾では非切除例への効果は術後18カ月までであろうという一見矛盾したかのような見解を示した。しかし、Stage IV胃癌例でも、今回の検討のごとく、主腫瘍摘出ができた胃切除例と、胃切除例でも絶対非治癒切除例と、胃切除ができなかった非切除例とに分けてみると、levamisole は前者には有効であるが後者には12カ月後ではもはや有効でないという消化器癌全体での成績と類似した結果となった。以上の結果は動物実験での最近のわれわれの成績や¹⁶⁾、Doller²⁷⁾らの成績にきわめて類似するものであり、levamisole をどのような進行程度の癌症例に投与すべきかとの大きな目安となろう。すなわち、levamisole は腫瘍が充分摘出された症例に最も効果をもたらすであろう。

V. 結 語

Stage IV胃癌例に対して主腫瘍摘出である胃切除の有無と levamisole による、免疫療法の有無の生存率に及ぼす影響をみた。

Stage IV胃癌例に対しては、たとえそれが絶対非治癒切除なろうとも、胃切除を行えば延命効果がみられた。Levamisole を用いる免疫療法は、やはり胃切除ができた例により有効であり、胃切除ができなかった例への延命効果は10カ月にとどまった。

Stage IV胃癌例には積極的に胃切除を行い、化学療法に加えて levamisole を用いる免疫療法を行えば、延命効果が期待できよう。

参考文献

- 加藤哲男：胃癌患者に対する姑息的手術の予後について。癌の臨床, **9**: 256—259, 1963.
- 東 弘：最近における胃癌の治療方法とその成績の検討。診断と治療, **40**: 1953—1957, 1972.
- 村上忠重, 他：胃癌。外科治療, **30**: 528—537, 1974.
- 横山正和, 他：延命効果からみた末期胃癌の化学療法の評価。癌と化学療法, **2**: 367—375, 1975.
- 三輪恕昭, 他：Levamisole による癌患者細胞性免疫能の賦活。医学のあゆみ, **100**: 749—751, 1977.
- 三輪恕昭, 他：Levamisole による癌患者細胞性免疫能の賦活効果。日外消会誌, **10**: 436—442, 1977.
- 三輪恕昭, 他：Levamisole による癌免疫療法—細胞性免疫能賦活効果について。日臨外会誌, **39**: 103—108, 1978.
- 三輪恕昭, 他：Levamisole による消化器癌免疫療法。癌と化学療法, **5**: 377—385, 1978.
- 三輪恕昭, 他：Levamisole による胃癌免疫療法。医学のあゆみ, **105**: 1059—1061, 1978.
- 三輪恕昭, 他：消化器癌免疫療法—Levamisole による細胞性免疫能賦活と抗腫瘍効果。外科, **40**: 881—888, 1978.
- Morton, D.L.: Changing concept of cancer surgery. Surgery as immunotherapy. Am. J. Surg., **135**: 367—371, 1974.
- 神前五郎, 他：胃癌。外科治療, **13**: 59—63, 1974.
- 吉川謙蔵：胃癌非治癒切除例、切除不能例の Survival よりみた化学療法の評価。癌と化学療法, **3**: 479—483, 1976.
- 大久保孝, 他：Stage VI 胃癌に対する術後化学療法の検討。癌と化学療法, **5**: 1041—1045, 1978.
- 折田薫三, 他：Levamisole による自然発生乳癌マウスおよび MH-134 肝癌細胞移植マウスに対する抗腫瘍効果。医学のあゆみ, **101**: 597—598, 1977.
- 折田薫三, 他：Levamisole による免疫療法。癌の臨床, **24**: 469—476, 1978.
- Renoux, G., et al.: Levamisole inhibits and cures a solid malignant tumor and its pulmonary metastasis in mice. Nature New Biol., **240**: 217, 1972.
- Chirigos, M.A., et al.: Augmentation of chemotherapeutically induced remission of a murine leukemia by a chemical immunoadjuvant. Cancer Res., **33**: 2615—2618, 1973.
- Fidler, I.J., et al.: Effects of levamisole on in vitro and in vivo murine host response to syngeneic transplantable tumor. J. Natl. Cancer Inst., **55**: 1107—1112, 1975.
- Rojas, A.F., et al.: Levamisole in advanced

- human breast cancer. *Lancet*, **1**: 211—215, 1976.
- 21) Amery, W.K.: Double-blind placebo-controlled clinical trial of levamisole in resectable bronchogenic carcinoma. In: *Control of neoplasia by modulation of the immune system*, ed by M.A. Chirigos, Raven Press, Vol. 2*, New York, p. 197—204, 1977.
- 22) Debois, J.M.: Preliminary experience with levamisole in cancer patients, and particularly in breast cancer. In: *Raven Press, Vol. 2**, p. 175—182, 1977.
- 23) Johnson, P.K., et al.: Effect of levamisole (NSC-177023) and tetramisole (NSC-102063) in experimental tumor system. *Cancer Chemother. Rep.*, **59**: 697—705, 1975.
- 24) Spitler, L.E., et al.: A randomized double-blind trial of adjuvant therapy with levamisole versus placebo in patients with malignant melanoma. In: *Immunotherapy of cancer, present status of trials in man*, ed. by W.D. Terry and D. Windhorst, Raven Press, Vol. 6, New York, p. 73—79, 1978.
- 25) Renoux, G., et al.: Levamisole therapy in advanced cancer patients. A prognostic test? In: *Raven Press, Vol. 2**, p. 235—237, 1977.
- 26) Lichtenfeld, J.L., et al.: Phase I trial of levamisole in patients with nonresectable bronchogenic carcinoma. In: *Raven Press, Vol 2**, p. 135—145, 1977.
- 27) Doller, E.W., et al.: Effect of levamisole on metastasis by hypervirus-transformed cells. In: *Raven Press, Vol. 2**, p. 97—106, 1977.