日消外会誌　13（7）：868～873，1980年

Levamisoleを用いる免疫化学療法の大腸癌例への効果

岡山大学医学部第1外科
三輪　恕昭　　小野二三雄　　折田　薫三

ANTITUMOR EFFECT OF IMMUNOCHEMOTHERAPY WITH LEVAMISOLE FOR COLORECTAL CANCER PATIENTS

Hiroaki MIWA, M.D., Fumio ONO and Kunzo ORITA, M.D.
1st Department of Surgery, Okayama University Medical School, Okayama 700

大腸癌例に levamisole（LMS）を1日150mg，連続3日間投与，後11日休薬のスケジュールを手術3日前より1カ月以上可能な限り継続し，術後6カ月以上の経過の判明した44例の生存率を，対照群90例の値と比較検討した．LMS の生存率上昇効果は Stage Ⅰ～Ⅳ例でみられず，最も進行した Stage Ⅴ例でみられた．またその効果は，腫瘍占居部位が腹膜翻転部より口側の大腸である時，腫瘍の拡がりが大腸管周の1/2未満である時，腫瘍の深達度が漿膜面に及ばない時にみられた．LMS の大腸癌例への抗腫瘍効果をみた報告は，本報告が2例目であり，他臓器癌例への LMS の効果と関連づけて若干の文献的考案を行った．

索引用語：Levamisole，大腸癌，免疫化学療法，抗腫瘍効果，24カ月生存率

I. はじめに

癌患者に対する治療法として，手術，化学療法に加えて免疫療法を併用しようとする動きは，欧米のみならず本邦においてもすでに一般的なものとなりつつある．癌の免疫療法は BCG を用いた acute lymphoblastic leukemia の好成績[1]を端緒とし，わずかこの10年余の間にめざましい進歩をとげている．癌免疫療法としては，臨床応用が比較的簡単な免疫賦活剤を用いる方法が主体となり，その免疫賦活剤の種類も本邦で検討されているものだけでも10種に余る．我々は，それらの中でも世界中で bacille Calmette Guérin, Corynebacterium parvum に次ぎ多く検討されている levamisole（LMS）を用いて，主として胃癌例について検討してきた[2)3)4)5)]．その結果，LMS は進行胃癌の治癒切除例に最も高い抗腫瘍効果をもたらすこと，主腫瘍摘出ができなかった例への LMS の効果は術後短期間に終ることなどを報告してきた．このような胃癌例への LMS の効果をみた報告は，われわれのもの以外になく，大腸癌例での報告も Verhaegen らの報告[6]をみるにすぎない．今回われわれは，大腸癌例に LMS を併用する免疫化学療法を行い興味ある結果をえたので報告する．

II. 検索対象および方法

対象は，岡大第1外科に入院，手術を受け，術後6カ月以上を経過した大腸癌患者134例で，非免疫療法群（対照群）は90例，LMS による免疫療法群（LMS）は44例であった．大腸癌取扱い規約にしたがって，対照群，LMS 群を分類すると，Stage Ⅰでは前者が8例，後者が2例，Stage Ⅱでは各8例，6例，Stage Ⅲは各26例，12例，Stage Ⅳは各30例，15例，Stage Ⅴは各18例，9例であった．また，癌腫の占居部位別に分類すると，結腸癌は対照群で29例，LMS 群で17例，直腸癌の Rs では各8例，1例，Ra では各15例，7例，Rb では各30例，18例，P では各5例，2例であった．

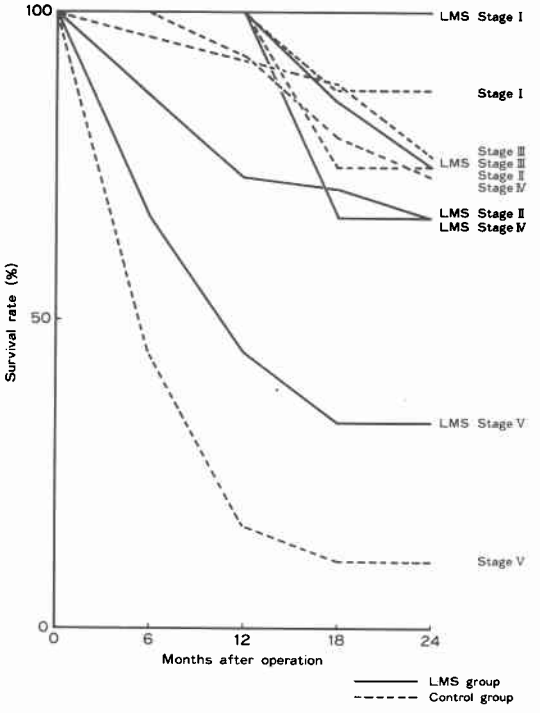
対照群，LMS 群には術後7日目よりの mitomycin C 4mg/日，週2回投与を合計40mg までと，FT-207，600～800mg/日の可能なかぎり経口投与を行った．LMS 群には，LMS 150mg を毎食後3回分服投与で3日間継続し，その後，11日間休薬する schedule（3投11休）を1カ月以上可能なかぎり行った．

III. 検索結果

1. Stage 別生存率

Stage ⅠからⅤまでの対照群, LMS 群の生存率は図1に示した. Stage ⅠからⅣまでの生存率をみると, 術後12カ月, 24カ月いずれにおいても対照群, LMS 群に大きな差がみとめられず, LMS の効果はみられなかった. しかし, Stage Ⅴでは, 対照群と LMS 群の12カ月生存率は前者で3/18 (16.6%) なのに対し, 後者では4/9 (44.0%), 24カ月生存率は前者で2/18 (11.1%), 後者で3/9 (33.3%) と, LMS による約20%の生存率上昇がみられた. しかし, 例数が少ないため有意な差とはならなかった (図1).

図1 24-month survival rates of colorectal cancer in different stages. Among them effect of levamisole was seen only in Stage V.



2. 癌腫占居部位と生存率

癌腫占居部位別にみた対照群, LMS 群の生存率は表1に示した. 対照群のうちの3例は, 占居部位が不明確なため除外した.

24カ月生存率では, Rs 直腸癌, 肛門癌で LMS 群の値が対照群の値より高かったが, 例数が少なく, その他の部位別では LMS 群の値の方が対照群の値より低い傾向を示した.

結腸癌と直腸癌に分けてみると, 結腸癌では LMS 群の方がやや低い生存率となったが, 対照群の値との間に差はなかった. 直腸癌でもその傾向は変わらず, 対照群と LMS 群の生存率は12カ月後で各49/58 (84.5%), 23/27 (85.2%), 24カ月生存率で各38/58 (65.5%), 11/18 (61.1%) と大差なかった. 解剖学的に結腸と直腸を分けてみた場合でも同様であった. 見方を変えて腹膜翻転部より口側の大腸癌と, それより肛側の大腸癌に分けて, その生存率を対照群, LMS 群についてみると, 腹膜翻転部より口側の大腸癌の12カ月生存率では, 前者が41/52(78.8%), 後者が16/23(69.6%), 24カ月生存率は, 前者が35/52(67.3%), 後者が10/19(52.6%)と対照群での値が高いのに, 腹膜翻転部より肛側では, 12カ月生存率が前者が28/35 (80.0%), 後者が17/19 (89.5%), 24カ月生存率が前者で20/35 (57.1%), 後者が7/11 (63.6%) と LMS 群での生存率が高かった.

3. 癌腫の大きさと生存率

癌腫の長径を5.0cm 未満と以上とに分けて検討してみた. 癌腫の長径が5.0cm 未満でも5.0cm 以上でも24

図2 24-month survival rates of colorectal cancer in tumor size

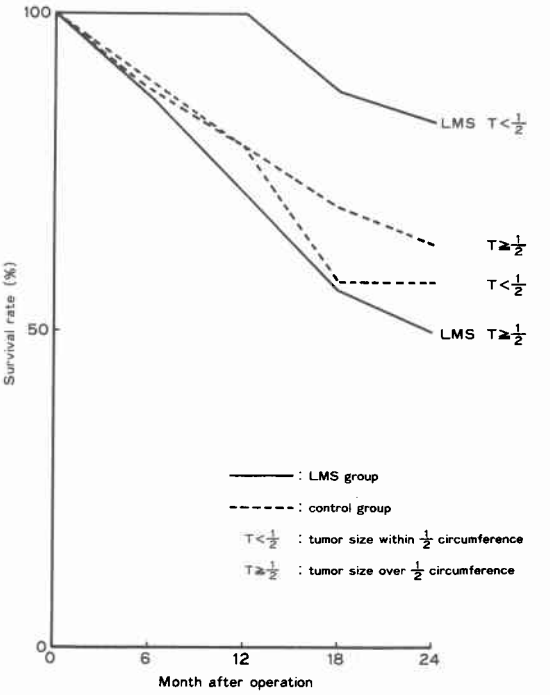


表1　12-and 24-month survival rates of colorectal cancer in different sites

Site of cancer		12-month survival				24-month survival			
		Control group		LMS group		Control group		LMS group	
		Pt.	%	Pt.	%	Pt.	%	Pt.	%
Colon cancer		20/29	68.9	10/15	66.7	17/29	58.6	6/12	50.0
Rectal cancer	Rs	7/8	87.5	1/1	100.0	7/8	87.5	1/1	100.0
	Ra	14/15	93.3	5/7	71.4	11/15	73.3	3/6	50.0
	Rb	25/30	83.3	15/17	88.2	18/30	60.0	5/9	55.5
	P	3/5	60.0	2/2	100.0	2/5	40.0	2/2	100.0

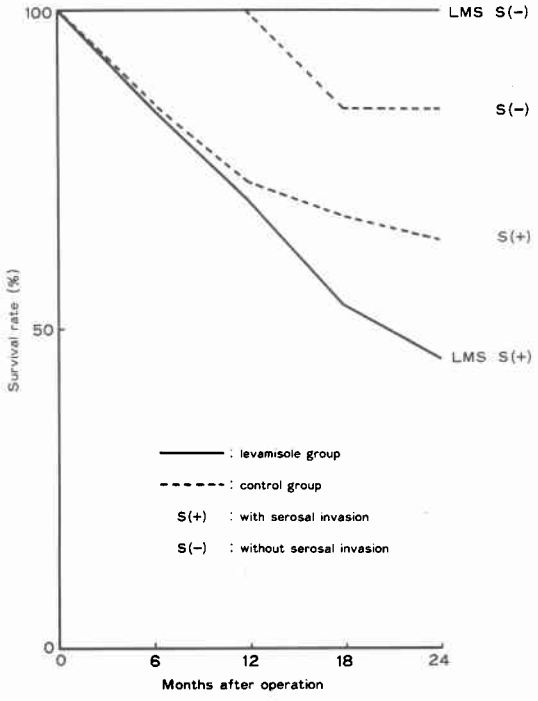
LMS：levamisole

カ月までの生存率はともに対照群の値の方が約10%高かった．しかし，癌腫が腸管の半周未満に止まるか，半周以上を占めるかでみた場合，半周未満に止まった例でLMS群の24カ月生存率が対照群のそれよりかなり高かった（**図2**）．

4．S因子，N因子と生存率

LMSの効果をStage決定因子別にみた．まずS因子についてみると**図3**のようになった．手術時漿膜面に浸潤のなかったS（−）例では，術後18カ月，24カ月生存率においてLMS群の値が対照群より高いのに対して，漿膜面に浸潤のあるS（＋）例では，逆に対照群の生存率がLMS群の生存率を上まわった．それに対して，リンパ節転移の有無についてみた場合は，N（−）例では，対照群とLMS群の生存率はほぼ同じで移行し差がなかった．N（＋）例では，18カ月，24カ月生存率でLMS群の生存率が著しく低かったが，LMS群の例数が3例と極めて少なかったため，はっきりとは結論を下し難かった．

図3　24-month survival rates of colorectal cancer with or without serosal invasion



5．リンパ管侵襲，静脈侵襲と生存率

癌腫組織内のリンパ管侵襲の有無についてみると，ly（−）では，対照群，LMS群の24カ月生存率は前者で8/10（80.0%），後者で9/12（75.0%）と差がなかったが，ly（＋）では，前者で15/24（62.5%），後者で6/13（46.1%）とLMS群の値の方が低かった（**図4**）．

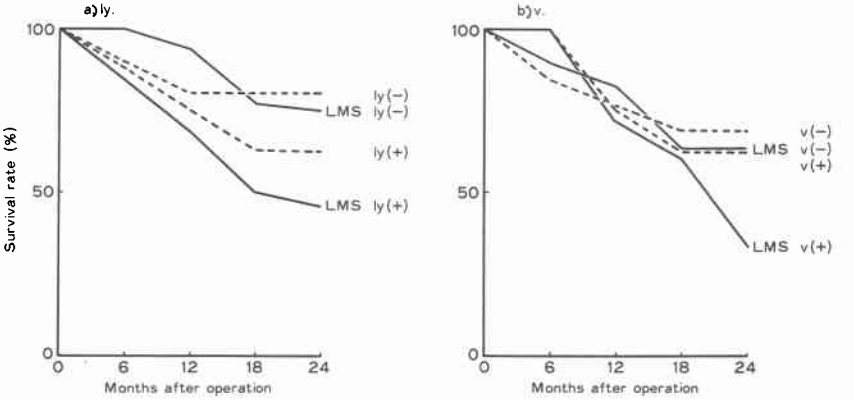
静脈侵襲の有無について同様にみると，v（＋）では24カ月生存率で対照群，LMS群の生存率が各5/8（62.5%），1/3（33.3%）と一見LMS群で低かったが，LMS群の例数が極めて少ないため今後の検討が必要と思えた．v（−）では両群の間に差はなかった（**図5**）．

以上の結果をみると，LMSの効果が必ずしも全般的にでていないようにも思われる．LMSの生存率上昇効果がStage Vについてのみ，みられることより，Stage I～V全例についての細目の検討結果で常にLMS群で高い生存率がえられないのも当然かもしれない．LMSの効果がみられ，たStage V症例をさらに増やしての検討が必要と思われた．

IV．考　察

LMSが免疫賦活作用を有する薬剤であることは，in

図4 24-month survivalrates of colorectal cancer with or without lymphatic and venous involvement



——— : levamisole group. - - - - - : control group. ly(−) : without lymphatic involvement, ly(+) : with lymphatic involvement. v(−) :without venous involvement. v(+) : with venous involvement

vitro でも in vivo でもかなり明確にされており[7)8)9)]，われわれもそれを立証してきた[10)11)12)]．とくに本剤は，免疫能が低下した例に投与した時にはじめてその免疫能を賦活，正常化して効果をもたらす[13)14)]薬剤であり，正常例に投与しても何ら効果をもたらさない．

LMS の癌患者に対する抗腫瘍効果の報告は，Amery を班長とする気管支癌グループ[15)]によるものが最初であり，その後，脳腫瘍，頭頸部癌，乳癌，肺癌，胃癌，大腸癌，膀胱癌や白血病，悪性黒色腫，悪性リンパ腫などが，かなりの分野にわたって検討されている[16)]．1979年9月の Compendium of Tumor Immunotherapy Protocol では，われわれの Protocol[17)] を含めて78の LMS を用いる Protocol が紹介されている．

LMS は免疫能の低下した担癌生体に有効に作用するものだが，in vitro においては cyclic GMP[18)]，末梢血リンパ球数[19)]，リンパ球 PHA 幼若化反応[20)]，E-rosette forming cell や PPD 反応，DNCB 反応等の遅延型皮膚反応[22)]の検索で，LMS はそれらの免疫能が低下している例に働き，賦活効果をもたらしている．また，別の観点より，Verhaegen ら[6)]は大腸癌症例で，LMS 内服開始前の末梢血リンパ球数が全症例での平均値より上であった例と，平均値以下であった例での生存率を，LMS 群と対照群についてみたところ，平均値以上であった例では，両群の生存率に差がなかったが，平均値以下であった例では，LMS 群の生存率が placebo 群のそれより術後30～33カ月で有意に（$p<0.05$）高かったことを示しており，Mussche[23)] らも喉頭癌例の LMS 群，placebo 群の21カ月までの検討で，リンパ球数が全例の平均値以下の症例のみに，LMS 群の生存率が placebo 群より6カ月以降において有意に（$p<0.05$）高いことを示しており，LMS が免疫能低下例に有効に働くという傍証をしている．

一方，癌の進行度別に LMS の効果のほどをみると，胃癌例でのわれわれの成績では，術後12カ月前後を頂点として最も進行した Stage Ⅳ，中でも非切除例に LMS の生存率上昇効果をみたが，その効果は，術後18カ月までに止まり，長続きするものではなく，やはり主腫瘍摘出が LMS の効果発現に必須であることがわかり，それに大腸癌例を含んだ消化器癌全体でも，同様傾向なることを報告してきた[24)]．しかし，今回の結果の如く，大腸癌例のみをとりあげて検討してみると，LMS の生存率延長効果は，最も進行した Stage Ⅴでのみみられた．同様の報告は，同じく大腸癌例での Verhaegen[6)] らのものである．彼らは，大腸癌60例を術後，退院時に LMS 群30例と対照群30例に分け，LMS 群には LMS を3投11休で投与して両群の生存率を Dukes 分類でみているが，LMS 群の術後36～39カ月後の生存率は，対照群より，進行した B_2+C 群で有意に（$p<0.05$）高値を示すことを報告している．Renoux[25)] らもあらゆる治療が無効となった消化器癌例に LMS を投与してかなりの延命効果を報告している．一方大腸癌と同じく slow growing tumor と思われる乳癌例でも Debois は，放射線療法後に LMS 群と対照群に分け，Stage 別に生存率を追求したところ，最も進行した Stage Ⅴ例でのみ LMS の生

存率上昇効果がみられたとしている．しかし，LMS が末期，再発気管支癌に無効であったとする報告[27]や，口腔癌で Stage Ⅲより Stage Ⅱに有効であったとする報告[28]もある．

大腸癌における LMS の占居部位別の有効性に関した，Verhaegen[6] らは結腸癌についてのみ，LMS の生存率上昇効果がみられ，直腸癌ではその効果がみられなかったとしている．われわれの成績では，結腸癌ではむしろ対照群での生存率の方が高く，変則的な見方での腹膜翻転部より口側の大腸癌で，LMS 群の生存率が対照群のそれより著しく高い結果がえられた．

腫瘍の大きさと LMS の効果についてみると，Amery[15] らは気管支癌切除例に手術3日前より，LMS を3投11休で投与開始して placebo 群との生存率を比較しているが，摘出腫瘍の大きさが大きいほど LMS の延命効果が高いという興味ある結果を報告している．われわれの成績では，癌腫の大きさを 3cm，5cm，10cm を境にして，また 5cm 未満と 5cm 以上とに分けて，対照群と LMS 群の生存率の差をみたが，LMS の効果は何らみられなかった．しかし，癌腫が大腸管周1/2以上かそれ未満かで分けてみると，癌腫の大きさが管周の1/2未満の例で，LMS 群の生存率が対照群のそれより著しく高かった．

Stage 決定因子であるN因子，S因子についてみると，N因子ではN（＋）例では，対照群，LMS 群の24カ月までの生存率に差がなかったが，N（－）例では，術後18カ月，24カ月で LMS 群の値が極端に低かった．しかし，その時点での LMS 群の例数がわずか3例であるため，結論は下しえない．S因子の検討では，S（－）例で，LMS 群の生存率が，S（＋）例で，対照群の生存率が高く，癌の深達度が漿膜面に出ていない例に LMS の効果がみられたといえよう．これら漿膜侵襲，腫瘍の大きさでみられた結果と Stage 別でみられた結果とが一部異なるのは，Stage 別での検討で，LMS の効果のみられなかった Stage Ⅰ～Ⅳを含めた全例での検討によったからであろう．Stage Ⅳ胃癌例で Stage 決定因子別に検討した結果では，LMS の効果を Stage 決定因子と明確に結びつけることはできなかった．

癌組織検査でのリンパ管侵襲の有無，静脈侵襲の有無との検討では，v（＋）例で LMS 群の値が著しく対照群のそれより低値を示したが，例数が3例と極めて少ないため結論を下すには早急である．一般的には，LMS は primary tumor によりも secondary tumor に，より抗腫瘍性に働くとされる[8]．すなわち，血行性，リンパ行性に癌細胞が他臓器に転移，増殖するのを防止することに LMS の大きな役割があるとされ，それを立証する[9)29)30]報告が多い．

将来症例数を増しての検討を行なえば，大腸癌においても，胃癌でみられた如くに，LMS による有意な生存率上昇効果がみられ，やはり腫瘍をできるだけ充分摘出できた例にその効果が大きいといえるであろう．

参考文献

1) Mathé, G., et al.: Active immunotherapy for acute lymphoblastic leukemia. Lancet, **1:** 697—699, 1969.
2) 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.
3) 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.
4) 三輪恕昭，他：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．日消外会誌，12：303—307，1979.
5) 三輪恕昭他：Levamisole を用いる胃癌免疫化学療法．癌と化学療法，6：1363—1374，1979.
6) Verhaegen, H.: Postoperative levamisole in colorectal cancer. Immunotherapy of Malignant Diseases, edited by H. Rainer, H. Borberg, J.M. Mishler and U. Schäfer, F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart-New York, p. 94—101, 1978.
7) Symoens, J., et al.: Levamisole in the modulation of the immune response: The current experimental and clinical state. Journal of the Reticuloendotherial Society, **21:** 176—221, 1977.
8) Amery, W.K., et al.: Adjuvant treatment with levamisole in cancer. A review of experimental and clinical data. Cancer Treatment Reviews, **4:** 167—194, 1977.
9) Chirigos, M.A., et al.: Immunotherapy of Human Cancer, The University of Texas System Cancer Center, M.D. Anderson Hospital and Tumor Institute, Raven Press, New York, p. 181—195, 1978.
10) 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.
11) 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.
12) 三輪恕昭，他：手術侵襲による細胞性免疫能の低下と Levamisole によるその防止．臨床免疫 11：121—127，1979.
13) Ramot, B., et al.: Effect of levamisole on E-rosette forming cells in vivo and in vitro in

Hodgkin's disease. N. Engl. J. Med., **294**: 809—811, 1976.

14) 野上浩実，他：MLC suppressor cell に対する Levamisole の効果．第42回日本血液学会発表 1980，東京．

15) Study Group for Bronchogenic Carcinoma: Immunopotentiation with levamisole in resectable bronchogenic carcinoma. A double blind controlled trial. Br. Med. J., **3**: 461—464, 1975.

16) 三輪恕昭，他：免疫賦活剤 levamisole の抗腫瘍効果，投稿中．

17) Miwa, H., et al.: International Registry of Tumor Immunotherapy Protocols, No. 7, International Cancer Research Data Bank-NIH, Besethda, p. 316, 1979.

18) Hadden, J.W., et al.: Effects of levamisole and imidazole on lymphocyte proliferation and cyclic nucleotide levels. Cell. Immunol., **20**: 98—103, 1975.

19) Rojas, A.F., et al.: Levamisole in advanced human breast cancer. Lancet, **1**: 211—215, 1976

20) 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.

21) Biniaminov, M., et al.: In vitro restoration by levamisole of thymus-derived lymphocyte function in Hodgkin's disease. Lancet, **1**: 464, 1975.

22) Verhaegen, H., et al.: Levamisole and the immune response. N. Engl. J. Med., **289**: 1148—1149, 1973.

23) Mussche, R.A., et al.: In; Amery, W.K.: Overview of other controlled clinical data; An attempt at defining the future position of levamisole in cancer therapy. Immunotherapy of Malignant Diseases, edited by H. Rainer, H. Borberg, J.M. Mishler and U. Schäfer, F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart-New York, p. 112—129, 1978.

24) Miwa, H., et al.: Immunotherapy of gastrointestinal cancer patients with levamisole. Acta Med. Okayama, **33**: 29—42, 1979.

25) Renoux, G., et al.: Levamisole in advanced cancer patients. A prognostic test? Control of Neoplasia by Modulation of the Immune System, Progress in Cancer Research and Therapy, Raven Press New York, p. 235—237, 1977.

26) Debois, J.M.: Preliminary experience with levamisole in cancer patients, and particulary in breast cancer. Control of Neoplasia by Modulation of the Immune System, Progress in Cancer Research and Therapy, edited by M.A. Chirigos, Raven Press, New York, p. 175—182, 1977.

27) Lichtenfeld, J.L., et al.: Phase 1 trial of levamisole in patients with nonresectable bronchogenic carcinoma. Control of Neoplasia by Modulation of the Immune System, Progress in Cancer Research and Therapy, edited by M.A. Chirigos, Raven Press, New York, p. 135—145, 1977.

28) Wanebo, H.J., et al.: Randomized trial of levamisole in patients with squamous cancer of the head and neck: A preliminary report. Cancer Treatment Reports, **62**: 1663—1675, 1978.

29) Renoux, G., et al.: Levamisole inhibits and cures a solid malignant tumor and its pulmonary metastasis. Nature New Biol., **240**: 217—218, 1972.

30) Amery, W.K.: Overview of levamisole effectiveness experimental and clinical cancer studies. Immune Modulation and Control of Neoplasia by Adjuvant Therapy, edited by M.A. Chirigos, Raven Press, New York, p. 93—106, 1978.