

術前 BCG-CWS 腫瘍内投与を併用した消化器癌免疫療法

岡山大学医学部第1外科

三輪 恕昭 守山 稔 小野二三雄
橋本 修 小林 努 岡 哲秀
北川 堯之 中村 憲治 万波 徹也
小長 英二 折田 薫三

IMMUNOTHERAPY FOR GASTROINTESTINAL CANCER PATIENTS WITH BCG-CWS ADMINISTERED INTRATUMORALLY BEFORE OPERATION

Hiroaki MIWA, Minoru MORIYAMA, Fumio ONO, Osamu HASHIMOTO,
Tsutomu KOBAYASHI, Tetsuhide OKA, Takashi KITAGAWA, Kenji NAKAMURA,
Tetsuya MANNAMI, Eiji KONAGA and Kunzo ORITA

Department of Surgery, Okayama University Medical School, Okayama

胃癌9例, 直腸癌6例を含む17例の癌例に, 手術7~10日前に内視鏡下に BCG-CWS 200~500 γ を腫瘍内投与し, 術後は BCG-CWS の皮内投与を継続して, 免疫学的パラメーターと予後について検討した. 17例の術後1カ月目のリンパ球 PHA 幼若化率, Tリンパ球頻度, PPD 皮膚反応の値は術前値より増加した. 術後長期の follow up の結果では, BCG-CWS による幼若化率の上昇効果は術後3カ月が最高であった. BCG-CWS を用いる免疫療法は, 非治癒切除消化器癌例の2年生存率を高めた.

索引用語: BCG-CWS, 術前腫瘍内投与, 消化器癌, 免疫学的パラメーター, 2年生存率

1. はじめに

癌の免疫療法が多くは進行癌例を対象として広く行われるようになり, その成果もあがりつつある. 現在の免疫療法の多くが非特異的な免疫賦活剤を用いる非特異的免疫療法であり, 製剤の入手が容易なこと, 実施法が簡単なことよりますます多くの施設で検討されている.

この非特異的免疫療法で用いられる非特異的免疫賦活剤の大半は bacille Calmette-Guérin (BCG) およびそれよりの糖製剤であり, 本邦では大阪大学山村教授らによって開発された BCG-CWS (cell wall skeleton)¹⁾ が数多くの施設で用いられている.

BCG や BCG-CWS を用いる癌免疫法の効果は, 化学療法と併用することによりその効果をさらに高めつつあることは衆目の認めるところである. その実施法としては従来からの皮内投与方法から, 最近の経口投与方法まで種々みられる²⁾が, その中でも腫瘍内投与方法が最も効果があるといわれている³⁾.

従来 BCG は癌細胞に接すると巻き込み現象をもたらすといわれ, 悪性黒色腫に対しては腫瘍内注射が行われており, 注射された腫瘍だけでなく近傍の腫瘍にも効果をもたらすといわれている⁴⁾. このような BCG の効果は腫瘍内注射という方法だけでなく, 肺癌切除後に胸腔内に BCG を投与したり⁵⁾, 癌性胸膜炎に対して胸腔内投与したり⁶⁾, 進行消化器癌開腹時に腹腔内に投与⁷⁾しても, 同様に著しい効果をもたらすことが報告されている. われわれは, 一部はすでに報告した⁸⁾が, 主として消化器癌患者に内視鏡下に BCG-CWS を腫瘍内注射し, をの後 BCG-CWS 皮内投与を継続する投与方法で, 非治癒切除消化器例にかなりの生存率上昇効果をみたので報告する.

2. 研究対象および方法

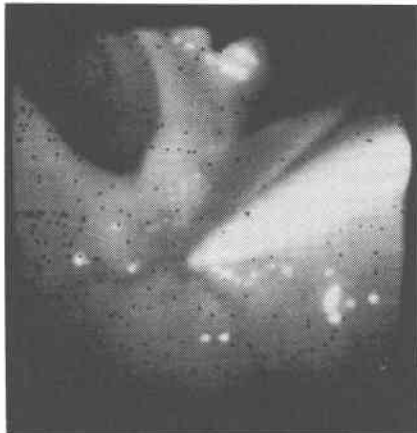
1) 対象

岡大第1外科に入院し, 手術をうけた主として消化器癌17例を対象とした. 消化器癌例のうちわけは胃癌9

表1 BCG-CWS 腫瘍内注射症例

症例	年齢	性	疾病	進行度	切除程度
1) S.G.	74	♂	胃癌	Stage III (N ₂)	治癒切除
2) K.N.	58	♂	胃癌	Stage IV (H ₂ P ₂)	非治癒切除
3) I.R.	67	♂	胃癌	Stage IV (H ₂ P ₂ N ₂ S ₂)	非治癒切除
4) S.T.	50	♂	胃癌	Stage IV (S ₂)	非治癒切除
5) M.S.	72	♂	胃癌	Stage IV (N ₂ S ₂)	非治癒切除
6) O.Y.	51	♂	胃癌	Stage IV (N ₂)	非治癒切除
7) N.A.	73	♀	胃癌	Stage IV (S ₂)	非治癒切除
8) O.Y.	19	♂	胃癌	Stage IV (P ₂ N ₂ S ₂)	非切除
9) T.H.	31	♂	胃癌	Stage IV (P ₂ S ₂)	非切除
10) Y.M.	44	♂	直腸癌	Stage I (H ₂ P ₂ N ₂ A ₂)	治癒切除
11) A.T.	71	♂	直腸癌	Stage IV (H ₂ P ₂ N ₂ A ₂)	治癒切除
12) N.T.	35	♂	直腸癌	Stage I (H ₂ P ₂ N ₂ A ₂)	治癒切除
13) Y.Y.	68	♂	直腸癌	Stage III (H ₂ P ₂ N ₂ A ₂)	治癒切除
14) K.S.	32	♂	直腸癌	Stage IV (H ₂ P ₂ N ₂ A ₂)	非治癒切除
15) Y.T.	74	♂	直腸癌	Stage IV (H ₂ P ₂ N ₂ A ₂)	非治癒切除
16) O.T.	74	♂	食道癌 肺癌		非切除
17) O.A.	40	♀	乳癌再発		非切除

写真1 BCG-CWS を内視鏡下に腫瘍内注射しているところ



例, 直腸癌 6 例で, 胃癌 9 例中 6 例は非治癒切除例であった(表1)。

2) 方法

i) BCG-CWS 腫瘍内注射法: 手術 7~10 日前に, 胃癌の全例と直腸癌の多くに内視鏡下に専用注射針(オリンパス社製)(写真1)を用いて腫瘍内 4-5 カ所に分散して注射した。BCG-CWS の 1 回注射量は 500 γ ~ 200 γ で, 通常 500 γ を用いた。腫瘍内注射の回数は腫瘍

切除が行われた場合は 1 回のみ, 非切除例では第 8 例のごとく計 3 回行った。術後は 1 週後より 4 週後までは週 1 回, その後 3 カ月まで月 1 回, その後は Koch 現象消失時に BCG-CWS 200 γ を肩部皮内に注射することを原則とした。

ii) 免疫学的検査

免疫学的検査としては末梢血リンパ球の phytohemagglutinin (PHA) に対する幼若化率, T リンパ球頻度, リンパ球数を検索した。

幼若化率はすでに報告した形態学的な方法⁹⁾により算定し, T リンパ球頻度は橋の microplate 法¹⁰⁾にしたがった。

3. 研究結果

1) 術前免疫学的検査成績

17 例の手術前の免疫学的検査成績は表 2 に示した。PHA 幼若化率が癌病態をよく反映する検査法であることはすでに度々報告しており, 術前幼若化率 40% 以上であれば治癒切除の可能性が強く, 40% 未満であれば治癒切除の可能性が少ないとわれわれは判断してきた⁹⁾。本症例中で胃癌非治癒切除 6 例中 5 例の術前幼若化率は 40% 未満であったが, 直腸癌例では治癒切除例をも含めて全体に幼若化率が何故か低かった。

表 2 手術前検査成績

	PHA幼若化率	Tリンパ球頻度	MIF	PPD	DNCB
(胃癌)					
1) 治切	33.2%	20.3%	(%)	+	++
2) 非治切	56.3	58.6	114.0	-	++
3) 非治切	25.3			±	-
4) 非治切	30.6			++	++
5) 非治切	21.2	47.3	96.8	+	
6) 非治切	8.8	76.3	167.1	++	-
7) 非治切	34.6	27.6		-	
8) 非切	34.6	33.5		++	++
9) 非切	65.3				-
(直腸癌)					
10) 治切	14.0		102.0	-	
11) 治切	32.3	24.2	40.5	+	
12) 治切	28.0	14.0	77.6	-	
13) 治切	64.5	64.1		±	
14) 非治切	24.8	44.9	105.7	±	
15) 非治切	24.8	36.9		-	
(その他の癌)					
16) 非切	28.8	49.3		±	
17) 非切	62.8	25.6		-	

Tリンパ球頻度は幼若化率とはほぼ同様な傾向を示した。

PPD 反応施行16例中陽性例はわずか6例、37.5%と低く、対象例全般の術前の細胞性免疫反応は著しく障害されていた。

2) 手術前後の免疫検査値の変動

手術前と術後1カ月の免疫的検査値の変動を表3に示した。幼若化率、Tリンパ球頻度は40%以上を⊕、40%未満を⊖とし、MIF 活性は80%未満を⊕、80%以上を⊖とした。

表3 手術後検査成績の変動

	PHA幼若化率 術前後	Tリンパ球頻度 術前後	PPD反応 術前後	MIF 術前後
治癒切除	1+7⊕5	0+7⊕3	1+7⊕2	2+7⊕3
	4-7⊖	3-7⊖	1-7⊖	1-7⊖
	0-→⊖0	0+→⊖1	1+→⊖3	0+→⊖0
非治癒切除	0+7⊕4	3+7⊕4	1+7⊕4	2+7⊕1
	4-7⊖	1-7⊖	3-7⊖	1-7⊖
	1+→⊖3	1+→⊖2	0+→⊖0	0+→⊖2
非切除	2+7⊕3	0+7⊕2	0+7⊕2	0+7⊕1
	1-7⊖	2-7⊖	2-7⊖	1-7⊖
	0+→⊖1	1+→⊖1	1+→⊖1	0+→⊖1

幼若化率では、すべての群で術前陰性例の陽転化がみられ、Tリンパ球頻度も幼若化率とよく似た変化を示した。

また、PPD 反応では非治癒切除、非切除群で術前陰性例の術後陽転化が多くみられた。

3) 免疫検査値の術後 follow up

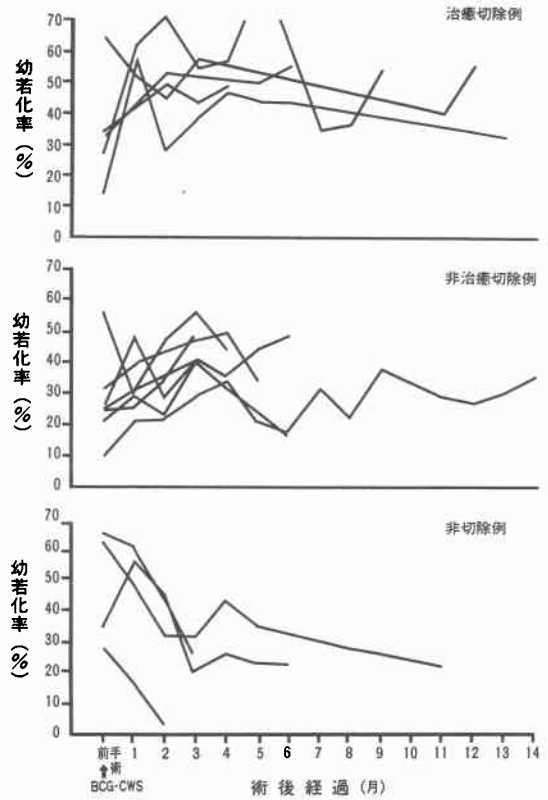
i) 切除度と幼若化率

図1は腫瘍切除度別に術後の幼若化率の変動をみたものである。治癒切除、非治癒切除例では、術後5~6カ月までは BCG-CWS 療法により著しい幼若化率の上昇がみられたが、非切除例ではその効果はなく、術後経過とともに幼若化率は低下した。

ii) 胃癌 Stage IV非治癒切除例の幼若化率

図2は胃癌 Stage IV非治癒切除例での BCG-CWS 腫瘍内注射群と手術単独群の幼若化率の変化をみたものである。実線の BCG-CWS 腫瘍内注射群での幼若化率が点線で示した手術単独群より術後3カ月を頂点として高くなっているが、術後6カ月ではその差が全くなっている。6カ月後の幼若化率の低下は残存腫瘍の増大を示すのか、BCG-CWS そのものの薬理作用なのであろうか断定できていない。

図1 術後幼若化率の変動



iii) 切除度とTリンパ球頻度

幼若化率でみたと同様に、治癒、非治癒、非切除別に術後のTリンパ球頻度の変動をみたのが図3である。Tリンパ球の変動は幼若化率の変動と類似した。

4) 予後

治癒切除例についてみると、胃癌の1例は2年9カ月で生存中であり、直腸癌では1例は3年5カ月で生存中、1例は2年8カ月で心不全死、2例は各2年6カ月、1年1カ月で癌死した。非治癒切除例では、8例中1例が5カ月で心不全死し、その他では7例中3例(42.9%)が2年以上生存した。それらの生存率は術後18カ月、24カ月で各42.9%であり、対照群の各30.5%(18/59), 22.0%(13/59)と較べて高値を示したが例数が少ないためもあり有意なものではなかった(表4, 図4)。

4. 考 察

癌の免疫療法が脚光をあげ、世界中の多くの施設で多方面からの検討がなされている。現在の癌免疫療法の方

図2 Stage IV胃癌非治癒手術例の幼若化率の変動

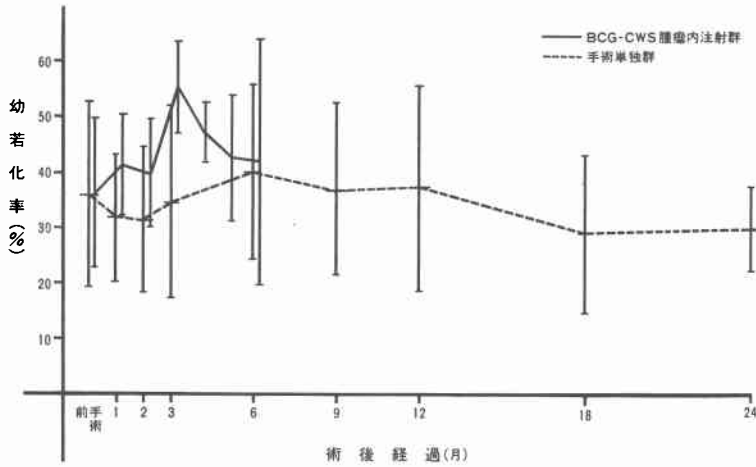


図3 術後Tリンパ球の変動 (BCG-CWS 腫瘍内注射)

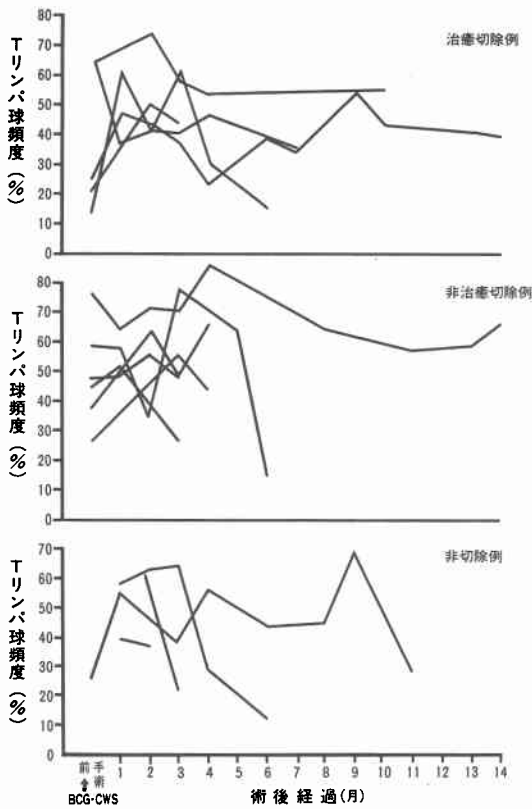


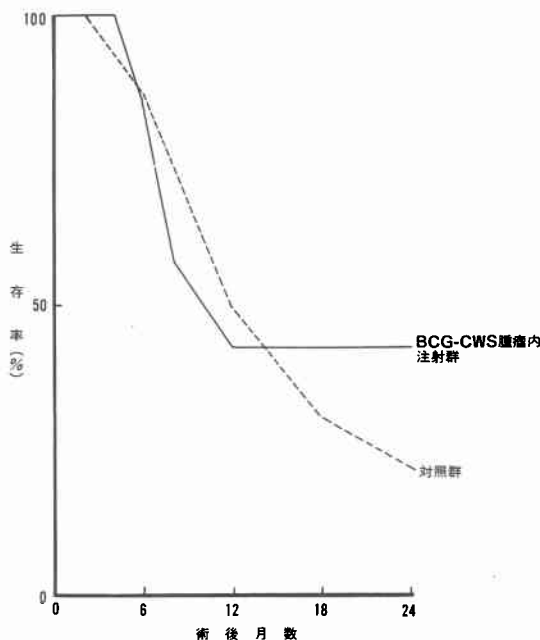
表4 予後

症例	転帰
(胃癌)	
1) 治癒切除	2年9ヶ月 生存
2) 非治癒切除	6ヶ月 死亡
3) 非治癒切除	7ヶ月 死亡
4) 非治癒切除	2年0ヶ月 生存
5) 非治癒切除	5ヶ月 他病死
6) 非治癒切除	3年8ヶ月 生存
7) 非治癒切除	5ヶ月 死亡
8) 非切除	7ヶ月 死亡
9) 非切除	3ヶ月 死亡
(直腸癌)	
10) 治癒切除	3年5ヶ月 生存
11) 治癒切除	2年8ヶ月 他病死
12) 治癒切除	2年6ヶ月 死亡
13) 治癒切除	1年1ヶ月 死亡
14) 非治癒切除	10ヶ月 死亡
15) 非治癒切除	2年3ヶ月 生存
(その他の癌)	
16) 非切除	4ヶ月 死亡
17) 非切除	2年11ヶ月 死亡

向は、担癌生体の免疫能をたかめて2次的に抗腫瘍効果をもたらそうとする非特異的免疫療法にある。その理由としては、非特異的免疫賦活剤が容易に入手出来ること

や、実施法そのものも容易であることがあげられよう。非特異的免疫賦活剤は大きく2種類に分けられ、癌細胞に直接接触してその効果を発揮する薬剤と、担癌宿主の主として細胞性免疫能を増強させて2次的効果をねらう薬剤とがある。BCG-CWSは前者に相当する免疫賦活剤であり、BCGが製剤として不均一なこと、BCG注射で結核を併発することの難点を取り除いて、大阪大学山村雄一教授により開発された薬剤である。BCG-CWSの投与方法には皮膚乱切法、皮内注射法、腫瘍内注射法、胸腹腔内投与法等があるが、巻き込み効果をねらって後2者

図4 消化器癌非治癒切除例の生存率



の投与方法が行われ、またこれらの投与方法が最も効果的の投与方法であるとされている¹¹⁾。

BCG-CWS 腫瘍内注射による細胞性免疫能の増強効果をみると、PHA 幼若化率では治癒切除、非治癒切除例において増強効果が著しく、Tリンパ球頻度では治癒切除例での上昇が目立ち levamisole 投与時の効果とは異なった¹²⁾。また PPD 反応では非治癒切除、非切除での陰性例の陽転化が多くみられたが、MIF 活性での傾向は例数が少ないため定かではなかった。このような BCG-CWS 腫瘍内注射による術後早期の細胞性免疫能上昇効果は、BCG や BCG-CWS 皮内投与方法でみられる上昇効果と何ら差がないように思われたが、BCG-CWS と作用機序を異にする免疫賦活剤 levamisole とは異なり、とくに進行癌にほどその効果が著しいとは思えなかった。

術後長期の細胞性免疫能の変動についてみると、BCG-CWS 腫瘍内注射により、治癒切除、非治癒切除例の幼若化率は術後2~3カ月にかけて上昇する傾向があったが、非切除例には何らの効果も示さず、やはり levamisole のもたらす効果とは趣を異にした¹³⁾。BCG-CWS による PHA 幼若化率の増強効果は術後3カ月を頂点とし、以後対照群と差がなくなってしまったが(図2)。その理由を Mathé ら¹⁴⁾は細菌製剤を長期に用いたための抗体産生による suppressor activity の増強によるとして

いる。このような現象は同じ細菌製剤である OK-432等生物体由来の製剤でもみられる可能性があり、ために免疫賦活剤の交代使用¹⁵⁾などもいわれはじめている。純粋な化学製剤である levamisole を使用する場合は suppressor activity は生じにくい。Tリンパ球の変動についても同様のことがいえる。

非特異的免疫賦活剤による癌患者の免疫療法の成果は BCG を用いた Mathé ら¹⁶⁾による acute lymphoblastic leukemia での成績が初めてであり、Bast ら¹⁷⁾による成績に続いて多くの臨床報告がなされている。BCG を用いる癌免疫療法による検討は、外科系疾患に限っても肺癌、乳癌、頭頸部癌等で多い。BCG の消化器例への応用は Falk ら⁷⁾、Gutterman ら¹⁸⁾、鳥巢ら¹⁹⁾や我々²⁰⁾の報告がある。Falk らは胃癌手術時に BCG 2mg を i.p. し、その後に、120mg の BCG を p.o. 投与し、加えて 5-FU の i.v. 投与をも行っている。生存率をみると BCG+5-FU 群の方が 5-FU 単独群より高くなっている。Gutterman らは BCG 6×10^8 を乱切法で3カ月後まで毎週、その後は隔週で Dukes'C 大腸癌例に投与し、5-FU 投与をも併用して、disease-free interval と生存率を手術単独群と比較し、BCG を用いる免疫化学療法の効果が Dukes'C 大腸癌に著しいとしている。本邦においては、多数の各種進行、末期消化器患者に対する BCG 免疫療法の効果が鳥巢ら¹⁹⁾によって報告されている。彼らは皮内注射で BCG を 1~20mg、Koch 現象の消失毎に投与してかなりの効果を得ている。BCG-CWS を用いた検討では、われわれの以前の報告²⁰⁾以外にも、落合ら²¹⁾の胃癌に対する BCG-CWS の皮内投与、癌腫近傍投与による成果が報告されており、皮内投与方法での成績にも期待がもてそうである。

BCG, BCG-CWS の投与方法は従来皮内注射法中心であったが、先にのべた如くに腫瘍に直接接して巻き込み効果を期待することより、腫瘍内注射、胸、腹腔内撒布と皮内投与方法を併用する報告が多くなりつつある。いずれにしても、腫瘍が残存してはまたはその可能性があて、局所に薬剤の投与が可能であれば、BCG, BCG-CWS を腫瘍に直接接するように投与する方法を併用すれば良好な成績の得られる可能性が高い。動物実験で BCG の腫瘍内投与が有効であるという報告も多く、教室の国定ら²²⁾も C₃H マウス背部皮下に MH-134肝癌細胞 10^6 個を移植し、その10日目に BCG 4mg を腫瘍内注射し、さらに7日後に腫瘍を摘出する群と、BCG 接種のみ、腫瘍摘出のみ、無処置の群との50%生存日数の比

較を行ったところ、BCG 腫瘍内注射後腫瘍摘出群で成績が最も良かったことをみている。

BCG, BCG-CWS 腫瘍内注射とそれにひき続く皮内注射の継続により、癌患者の免疫療法のさらに高い効果が期待できよう。

(BCG-CUS を提供下さった大阪大学山村雄一総長に深謝します)

参考文献

- 1) Yamamura, Y.: Immunotherapy of lung cancer with oil-attached cell wall skeleton of BCG. *Immunotherapy of Cancer: Present Status of Trials in Man*, edited by W.D. Terry and D. Windhorst, Raven Press, New York, p. 173—179, 1978.
- 2) 石原和之, 他: 悪性黒色腫に対する BCG 療法. *最新医学*, 33: 1528—1536, 1978.
- 3) 徳永 徹: BCG の抗腫瘍作用のメカニズム. *最新医学*, 33: 1513—1520, 1978.
- 4) Morton, D.L., et al.: Present status of BCG immunotherapy of malignant melanoma. *Cancer Immunol. Immunother.*, 1: 93—98, 1976.
- 5) McKneally, M.F., et al.: Regional immunotherapy of lung cancer using postoperative intrapleural BCG. *Immunotherapy of Cancer: Present Status of Trials in Man*, edited by W.D. Terry and D. Windhorst, Raven Press, New York, p. 161—171, 1978.
- 6) 東 市郎: BCG 細胞壁骨格及び関連物質を用いるがんの免疫療法, 第20回日本医学会総会誌, p. 133—138, 1979.
- 7) Falk, R.E., et al.: Immunostimulation with intraperitoneally administered bacille Calmette Guérin for advanced malignant tumors of the gastrointestinal tract. *S.G.O.*, 142: 363—368, 1976.
- 8) 三輪恕昭, 他: BCG-CWS 内視鏡下注射による癌免疫療法—予報—. *日臨外医会誌*, 39: 109—111, 1978.
- 9) 三輪恕昭, 他: リンパ球幼若化率による消化器癌患者の長期検索. *臨床外科*, 32: 891—896, 1977.
- 10) 橋 武彦, 他: ヒト T 細胞, B 細胞の微量測定法, 免疫実験操作法 A. *日本免疫学会*, p. 455—462, 1976.
- 11) Bast, R.C., et al.: Critical review of previously reported animal studies of tumor immunotherapy with nonspecific immunostimulants. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 277: 60—93, 1976.
- 12) 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.
- 13) 三輪恕昭, 他: 免疫化学療法の胃癌例への効果. *日癌治会誌*, 15, 858—863, 1980.
- 14) Mathé, G., et al.: Pharmacologic factors and manipulation of immunity systemic adjuvants in cancer therapy. *Cancer Treatment Reports*, 62: 1613—1621, 1978.
- 15) Jerry, L.M., et al.: Combination immunotherapy with levamisole, BCG and tumor vaccines: Toward a rationale. *Immune Modulation and Control of Neoplasia by Adjuvant Therapy*, edited by M.A. Chirigos, Raven Press, New York, p. 147—156, 1978.
- 16) Mathé, G., et al.: Active immunotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Lancet*, 1: 697—699, 1969.
- 17) Bast, R.C., et al.: BCG and cancer. *N. Engl. J. Med.*, 290: 1458—1469, 1974.
- 18) Gutterman, J.U., et al.: BCG immunotherapy of disseminated breast cancer and colorectal cancer: Prolongation of remission and survival. *BCG in Cancer Immunotherapy*, edited by Lamoureux, G., Turcotte, R. and Portelance, V., Grune and Stratton, New York, p. 227—238, 1976.
- 19) 鳥巢要道, 他: 進行消化器癌における BCG 免疫療法. *最新医学*, 33: 1555—1560, 1978.
- 20) Orita, K., et al.: Immunotherapy for advanced gastric cancer and colo-rectal cancer using BCG cell-wall skeleton. *GANN Monograph on Cancer Research*, 21: 163—171, 1978.
- 21) 落合武徳, 他: 消化器癌における BCG-CWS による免疫療法の検討—第Ⅲ報—. *日癌治会誌*, 14: 278, 1979.
- 22) 国定謙作, 他: 癌細胞に対する細胞性抗体(第22報)術前 BCG, CWS 腫瘍内注射と腫瘍摘出, 摘脾合併療法の腫瘍増殖, 免疫応答に対する効果, 第35回日本癌学会総会記事, p. 82, 1976.