

胃癌免疫化学療法の効果の検討

—術後2年間の経過追及—

岡山大学医学部第1外科

三輪 恕昭	小野二三雄	守山 稔
小林 努	橋本 修	岡 哲秀
小島 啓明	井上 徹	湊 宏司
中村 憲治	鶴身 孝文	鳩崎 明一
守安 文明	折田 薫三	

STUDY ON THE EFFECT OF IMMUNOCHEMOTHERAPY ON GASTRIC CANCER PATIENTS —FOLLOW UP FOR POSTOPERATIVE 2 YEARS—

Hiroaki MIWA, Fumio ONO, Minoru MORIYAMA, Tsutomu KOBAYASHI,
Osamu HASHIMOTO, Tetsuhide OKA, Keimei KOJIMA, Tohru INOUE,
Hiroshi MINATO, Kenji NAKAMURA, Takafumi TSURUMI,
Akikazu HATOSAKI, Fumiaki MORIYASU and Kunzo ORITA
1st Department of Surgery, Okayama University Medical School Okayama

胃癌162例に levamisole (LMS) を投与し, historical な対照群209例との生存率について手術時の肉眼的分類と組織学的分類双方より, 比較検討した。

LMS の胃癌例に対する効果は Stage III にあり, その2年生存率は対照群で32/53, LMS 群で29/36であった。また LMS は切除度別では進行癌 Stage III, IVの治癒切除例に延命効果をもたらした。これらの結果は組織学的な検討結果でも同様であった。LMS の効果を胃癌の拡がりで見ると, 癌腫が4.0—8.0cmの大きさで, 壁深達度が ss, se の例に LMS の生存率上昇効果がみられた。

索引用語: 胃癌, levamisole, 免疫化学療法

I はじめに

免疫賦活剤を用いる非特異的免疫療法が, 現在ではその実施の容易さと特異的免疫療法に劣らぬ効果より, 多くの施設で検討されている。

Levamisole (LMS)¹⁾ は非特異的免疫賦活剤の中でも化学的に合成された製剤の1つであり, Renoux らが免疫刺激²⁾ および抗腫瘍効果³⁾ を動物実験で見出したのが初めてである。その後この薬剤が低下した細胞性免疫能を有する担癌例に特徴的に効果をもたらし, その主たる作用は cytotoxic T cell(Tc) 活性⁴⁾, delayed hypersen-

sitivity に関連する Td活性の増強⁵⁾であり, 続いて suppressor T cell (Ts) 活性の抑制⁶⁾, natural killer (NK) cell, K cell 機能の増強⁸⁾や Mφ 機能の増強⁷⁾が認められており, それらが合さって抗腫瘍効果をもたらすものと考えられている。

われわれはすでに, LMS の細胞性免疫能増強効果⁹⁾¹⁰⁾や抗腫瘍効果を, 消化器癌, なかでも胃癌例について検討してきた¹¹⁾¹²⁾。今回はその効果を組織学的レベルについても検討したので併せ報告する。

表1 Number of gastric cancer patients in levamisole and control groups.

Gastric cancer Stage	Curative resection		Noncurative resection		No resection		Total	
	Control	LMS	Control	LMS	Control	LMS	Control	LMS
I	34	35	0	0	0	0	34	35
II	16	17	0	0	0	0	16	17
III	45	34	8	10	0	0	53	44
IV	24	13	51	42	31	11	106	66
Total	119	99	59	52	31	11	209	162

LMS : levamisole

II 対象および方法

岡大第1外科に入院し、手術を受けた胃癌371例を対象とした。うちLMSを投与した群は162例、対照群は209例でhistorical control群であり、それらを胃癌取り扱い規約¹³⁾に従い、進行度別、切除度別に分類し図1に示した。うち術後2年まで経過が追跡できたのは対照群で207例、control群で139例であった。LMS群にはLMSを150mg/日、連続3日間、隔週毎に少なくとも1カ月以上継続投与した。併用化学療法はmitomycin C, FT-207を用いた。

III 結果

1. 胃癌進行度とLMSの効果

手術時の肉眼的進行度別の2年までの生存率をみたのが図1である。対照群とLMS群の術後2年の生存率はStage Iで各32/32(100%), 27/27(100%), Stage IIで各16/16(100%), 13/14(92.9%), Stage IIIで各32/53(60.4%), 29/36(80.6%), (p<0.05), Stage IVで各23/106(21.7%), 17/62(27.4%), (p>0.5)と進行胃癌Stage IIIでLMSの生存率上昇効果がみられた。

手術後組織学的検索がなされた症例の術後2年までの生存率を対照群、LMS群についてみたのが図2である。stage IV例中には、H, P因子のみでstageが決定された症例をも含んだ。それらの術後2年の対照群とLMS群の生存率は、stage Iで各78/81(96.3%), 23/23(100%)(p>0.5), stage IIで各19/23(82.6%), 4/4(100%)(N.S.), stage IIIで各21/41(51.2%), 22/30(73.3%)(p<0.1), stage IVで各13/87(14.9%), 3/13(23.1%)(p>0.5)と肉眼的なStage分類でみられたと同じく、進行胃癌stage IIIでLMSの生存率上昇効果がかなりの程度にみられた。

2. 切除可能度とLMSの効果

手術時の肉眼的所見による切除可能度別に治癒切除、非治癒切除、非切除と分け、それぞれについてのLMSの生存率に及ぼす効果をみた。肉眼的所見による分類で

図1 Survival rates of gastric cancer in different Stage.

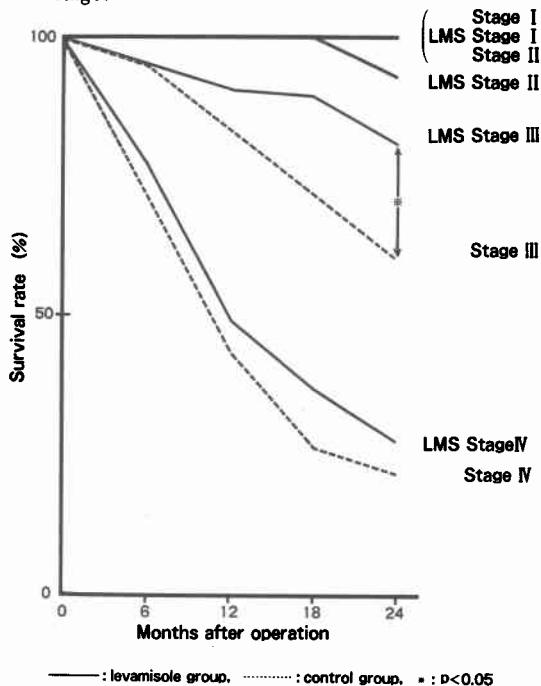


図2 Survival rates of gastric cancer in different stages.

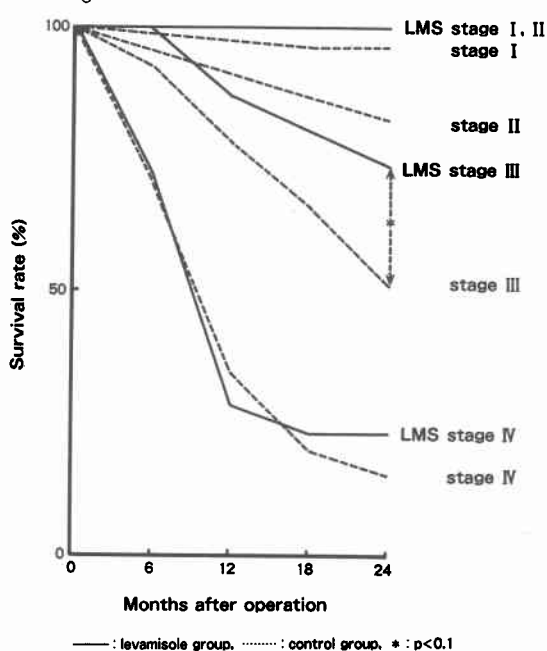


図3 Survival rates of gastric cancer in curability for operation (Stage III,IV).

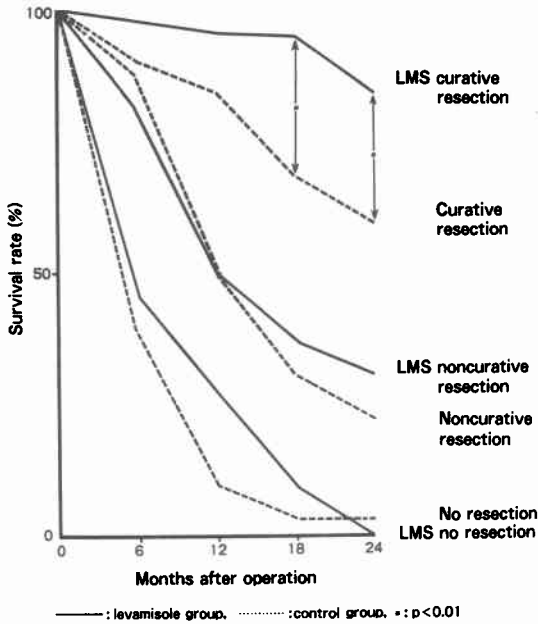
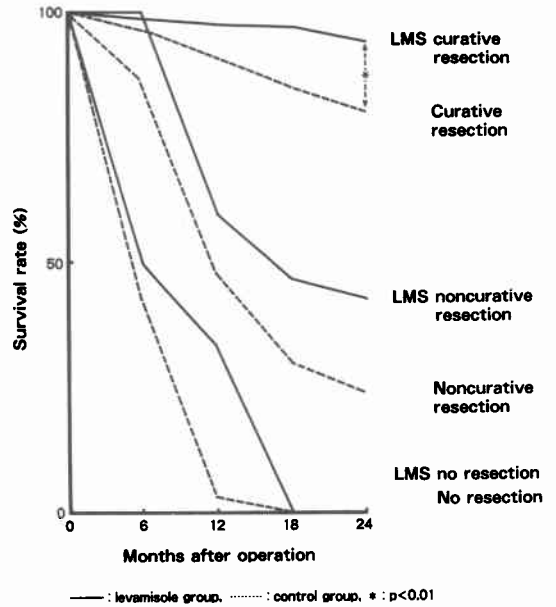


図4 Survival rates of gastric cancer in curability for operation (stage I-IV).

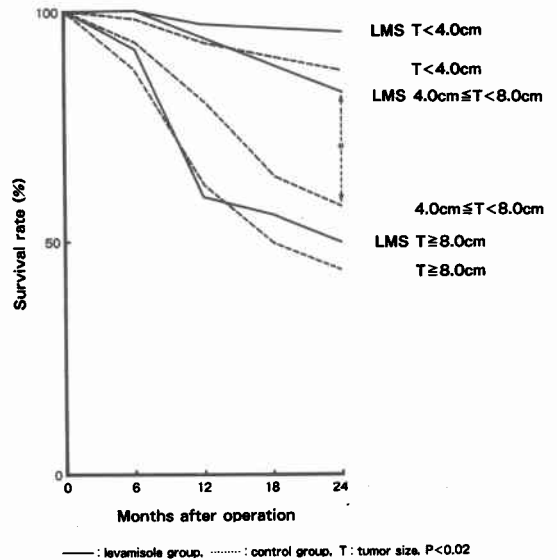


はStage III, IV例についてみ、図3にその結果を示した。治癒切除例での対照群, LMS 群の生存率は、術後18カ月で各47/69 (68.1%), 38/40 (95.0%) ($p < 0.01$), 術後24カ月で各41/69 (59.4%), 32/38 (84.2%) ($F < 0.01$)と有意に LMS 群の生存率が対照群のそれより高かった。しかし非治癒切除例, 非切除例での対照群, LMS 群の生存率は、前者で各13/59 (22.0%), 15/49 (30.6%) ($p < 0.5$), 後者で各0/11 (0%), 1/31 (3.2%)と、LMS による有意な生存率上昇効果はみられなかった。

組織学的検索がなされた stage I—IV症例での切除可能度別生存率は図4に示した。治癒切除例, 非治癒切除例での LMS 群の生存率は術後12カ月以降, 次第に対照群のそれとの差を拡げており, 術後2年の対照群, LMS 群の生存率は治癒切除例で各117/146 (80.1%), 63/67 (94.0%) ($p < 0.01$), 非治癒切除例で各12/50 (24.0%), 6/14 (42.9%) ($p < 0.2$)と、非治癒切除例にもLMS の生存率上昇効果の傾向がみられた。非切除例では、術後12カ月より15カ月の対照群, LMS 群の生存率が各1/33 (3.0%), 2/6 (33.3%) ($p < 0.02$)と後者で高かったが、術後18カ月では全例死亡し、LMS の効果は短期間のものであった。

3. 癌の拡がり と LMS の効果

図5 Survival rates of gastric cancer in tumor size.



1) 癌腫の大きさと LMS の効果

図5に示した如く、癌腫が4.0cm 未満であっても、8.0cm 以上の大きなものであっても、対照群と LMS 群の生存率の間に大きな差がみられなかったが、癌腫が

4.0cm 以上, 8.0cm 未満の例では, 対照群, LMS 群の2年生存率は各54/93 (58.1%), 24/29 (82.8%) ($p < 0.02$) と, LMS による有意な生存率上昇効果がみられた(図5)。

2) リンパ節転移と LMS の効果

肉眼的なリンパ節転移と LMS の効果をみると, N_1 では対照群, LMS 群の24カ月までの生存率に差がなかった。 N_2 では18カ月後の対照群, LMS 群の生存率は各24/34 (70.6%), 23/25 (92.0%) ($p < 0.2$) と LMS 群で生存率が高く, 24カ月後でも同傾向であった。

組織学的なリンパ節転移と LMS の効果をみると, n_0 ではむしろ対照群の生存率が LMS 群のそれを上まわったが, n_1 では18カ月後の対照群, LMS 群の生存率は各23/43 (53.5%), 20/23 (87.0%) ($p < 0.01$) と LMS 群で高く, 24カ月後でも同様であった。 n_2 では LMS 群の方が生存率が高かったが有意差はなかった。

3) 漿膜面浸潤, 壁深達度と LMS の効果

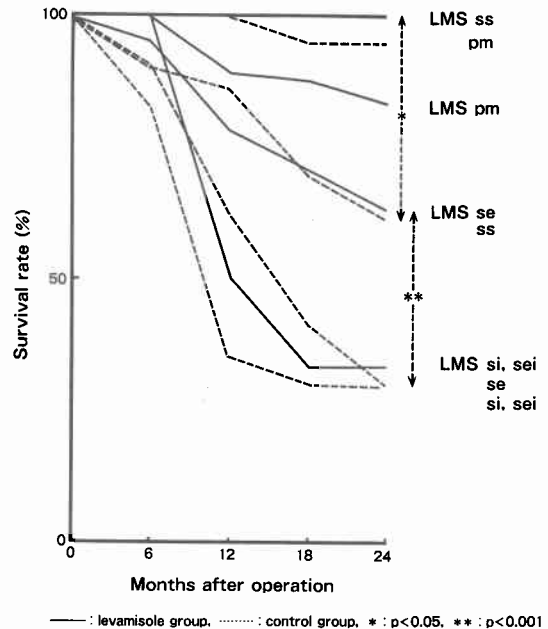
肉眼的漿膜面浸潤と LMS の効果をみると, S_0, S_1 では両群ともに症例数少なく, 死亡例少ないため差がみられなかった。 S_2 では, 対照群, LMS 群の12カ月後までの生存率はほぼ等しかったが, 18カ月後では前者が27/39 (69.2%), 28/32 (87.5%) ($p < 0.1$) であり, 24カ月後もほぼ同様な値であった。

また, 組織学的深達度からみた LMS の生存率に及ぼす効果は図6に示した。壁深達度が pm の症例では2年までの生存率はむしろ対照群の方が高く, また, 癌浸潤が漿膜面にでた si, sei の症例でも LMS の生存率上昇効果はみられなかった。しかし, 壁深達度が漿膜下組織にある ss の症例の対照群, LMS 群の2年生存率は各30/49 (61.2%), 8/8 (100%) ($p < 0.05$) と LMS 群で高く, また癌浸潤が漿膜面表層に直接接しているか, またはこれを破って遊離腹腔に露出している場合の se 例での対照群, LMS 群の2年生存率は各18/61 (29.5%), 24/38 (63.2%) ($p < 0.001$) と, LMS の更に高い生存率上昇効果がみられた(図6)。

IV 考 察

癌免疫化学療法の効果は, 腫瘍量を最少限にしないともらされないとされている。すなわち, 腫瘍細胞数を 10^5 cells 以下にもってゆくことが, 免疫化学療法に必須とされている¹⁴⁾。われわれもすでに以前より, LMS の生存率上昇効果が腫瘍が充分摘出できた胃癌 Stage III に, また, 進行癌で治癒切除のできた例に最も著しい効果をもたらすことを示してきた¹⁵⁾。今回症例数を増して

図6 Survival rates of gastric cancer in different depth of invasion.



162例の LMS 投与群で, 139例の術後2年までの追跡例でみた場合でも, これまでの結果と同様に, 進行胃癌 Stage III 例に LMS の生存率上昇効果がみられた。この結果は, Doller¹⁶⁾ やわれわれの動物実験成績¹⁷⁾, すなわち, LMS はある程度進行した癌に最も有効であるという結果と一致する。また, これまでの肉眼的な Stage 分類による解析に加えて, 組織学的な stage 分類を行い, それによって LMS の生存率の上昇効果のみたところ, 肉眼的な分類と同様に進行癌 stage III で有意差をもってみられた。このような結果は Debois¹⁸⁾, Renoux¹⁹⁾ らが示したような LMS が最も進行した癌に効果があるという結果と異なった。

癌腫の切除可能度と LMS の効果の関係をみると, これも生存率に差のでくる Stage III, IV 例を対象としてみると, 従来の結果と同じく腫瘍が完全に摘出できた治癒切除例に, LMS の生存率上昇効果が有意差をもってみられた。Stage IV だけで検討してもその傾向は同様で, LMS 群治癒切除例の術後18カ月, 24カ月生存率は対照群のそれより $p < 0.1$ で高く, LMS の生存率上昇効果がみられた。一方組織学的な分類では stage I から IV 全例について切除可能度別に検討した結果であるが, やはり治癒切除例に有意差をもって LMS の生存率上昇

効果がみられた。非治癒切除例では例数が少ないため LMS の効果は有意とならなかったが、その差は治癒切除例より大きく、非切除例では術後12カ月より15カ月に LMS による生存率上昇効果がみられた。LMS の効果は組織学的な stage 分類でみる方が肉眼的な分類でみた時より、より顕著にみられた。いずれにしても、LMS の効果は、免疫化学療法の基本の如く、腫瘍量をできる限り縮小できた例に最も著しかった。

癌腫の拡がりや LMS の効果との関係をみると、LMS の生存率上昇効果は癌腫の大きさが 4.0cm より大きく 8.0cm より小さい中間の大きさの例にみられた。この結果は Amery らが気管支癌で報告した LMS の効果が摘出した腫瘍の大きさが大きかった程著しかったという報告²⁰⁾とは少し異なる結果となったが、いずれにせよ腫瘍が摘出できることが LMS の効果発現の必須条件であろう。

V 結 語

胃癌162例に LMS を 150mg/日、3投11休で継続投与し、手術時の肉眼的進行度や切除可能度に加えて組織学的分類により、その効果を historical な209例の対照群と生存率との対比で検討し、以下の結果をえた。

1) LMS の効果を胃癌の進行度よりみると、肉眼的な Stage 分類では LMS の生存率上昇効果は Stage III にみられた。組織学的な stage 分類においてもその結果は同様で、同じく stage III に LMS の効果がみられた。

2) 進行胃癌 Stage III, IV例を治癒切除、非治癒切除、非切除に分け、切除度別に LMS の効果をみると、LMS は腫瘍が完全に摘出できた治癒切除例に生存率上昇効果をもたらした。組織学的検討でも同様な傾向を示したが、非治癒切除例にも LMS の効果がある程度認められた。

3) 癌腫の拡がりや LMS の効果について検討してみると、LMS の生存率上昇効果は癌腫の大きさが 4.0~8.0cm で、壁深達度が ss や se の例に有意にみられた。また、進行度別よりみると LMS の効果が Stage III 例にあるので、その要因をみるため Stage III 例を N (n) S 因子別に分けて検討したという、LMS の生存率上昇効果は n_1 、18カ月後に有意 ($p < 0.01$) にみられ、 S_2 でもその傾向がみられた ($p < 0.1$)。

以上より、LMS の胃癌例に対する生存率上昇効果は、進行癌で、主腫瘍を含めて腫瘍が完全に摘出できた例にあると思えた。

参考文献

- 1) Raeymaekers, A.H.M., et al.: Nobel broad spectrum anthelmintics of 6-arylimidazo [2, 1-b] thiazole. *J. Med. Chem.*, **9**: 545—551, 1966.
- 2) Renoux, G., et al.: Effect immunostimulant d'un Imidothiazole dans l'immunisation des souris contre l'infection par *Brucella abortus*. *C.R. Acad. Sc. Paris*, **272**: 349—350, 1971.
- 3) Renoux, G., et al.: Levamisole inhibits and cures a solid malignant tumor and its pulmonary metastasis in mice. *Nature New Biol.*, **240**: 217—218, 1972.
- 4) 折田薫三, 三輪恕昭: Levamisole による癌の免疫化学療法. 癌の免疫化学療法—基礎と臨床—, 井口 潔, 服部孝雄編, 南山堂, p. 103—117, 1980.
- 5) Tripodi, D., et al.: Drug-induced restoration of cutaneous delayed hypersensitivity in anergic patients with cancer. *N. Engl. J. Med.*, **289**: 354—357, 1973.
- 6) 野上浩美: MLC suppressor cell に対するレドシゾールの効果. 岡山医学会誌, **92**: 393—405, 1980.
- 7) 小野 稔, 他: 担癌マウスの免疫応答におよぼす Levamisole (LMS) の影響. 癌と化学療法, **7**: 1988—1997, 1980.
- 8) Schulze, H.J., et al.: Steigerung der Aktivität von Peritonealmakrophagen der Maus durch Levamisole. *Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med.*, **79**: 622—623, 1973.
- 9) 三輪恕昭, 他: 免疫化学療法の胃癌例への効果. 日癌学会誌, **15**: 858—863, 1980.
- 10) Miwa, H., et al.: Decrease in cell-mediated immunity by surgical intervention and its prevention by levamisole. *Int. J. Immunopharmac.*, **2**: 31—36, 1980.
- 11) 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.
- 12) 三輪恕昭, 他: 免疫賦活剤 levamisole の抗腫瘍効果. 臨床免疫, **12**: 491—501, 1980.
- 13) 胃癌研究会: 外科, 病理. 胃癌取扱い規約, 金原出版, 東京, 1978.
- 14) Mathé, G., et al.: Pharmacologic factors and manipulation of immunity systemic adjuvants in cancer therapy. *Cancer Treat. Rep.*, **62**: 1613—1621, 1978.
- 15) Miwa, H., et al.: Immunotherapy of gastric cancer with levamisole. *Acta Med. Okayama*, **34**: 275—281, 1980.
- 16) Doller, E.W., et al.: Effect of levamisole on metastases by herpesvirus-transformed cells. Control of Neoplasia by Modulation of the

Immune System, edited by M.A. Chirigos, Raven Press, New York, p. 97—106, 1977.

- 17) 折田薫三, 他: Levamisole の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.
- 18) Debois, J.M.: Preliminary experience with levamisole in cancer patients, and particularly in breast cancer. Control of Neoplasia by Modulation of the Immune System, edited by M.A. Chirigos, Raven Press, New York, p. 175—182, 1977.
- 19) Renoux, G., et al.: Levamisole therapy in advanced cancer patients, a prognostic test? Control of Neoplasia by Modulation of the Immune System, edited by M.A. Chirigos, Raven Press, New York, p. 235—237, 1977.
- 20) Study Group for Bronchogenic Carcinoma: Immunopotential with levamisole in resectable bronchogenic carcinoma, a double-blind control. Br. Med. J. 23: 461—464, 1975.