

進行消化器癌に対する集学的治療, とくに免疫化学療法に ついで臨床および実験的検討

名古屋大学医学部第2外科

寺部 啓介 渡辺 正 今泉 宗久
市橋 秀仁 亀井 秀雄 近藤 達平

CLINICAL AND EXPERIMENTAL STUDY ON THE IMMUNOCHEMOTHERAPY FOR ADVANCED GASTROINTESTINAL MALIGNANCIES

Keisuke TERABE, Tadashi WATANABE, Munehisa IMAIZUMI,
Hidehito ICHIHASHI, Hideo KAMEI and Tatsuhei KONDO

The Second Department of Surgery, Nagoya University School of Medicine

索引用語: 集学的治療, 免疫化学療法, Adverse effect

はじめに

近年, 進行消化器癌に対して手術療法に加え放射線療法, 免疫化学療法等の集学的治療が施行され効果があげている。すなわち多施設より免疫化学療法の成績が報告され, その効果が評価されつつあるが, しかし現在までの成績は充分満足すべきものではない¹⁾²⁾。今回われわれは当教室で経験された進行消化器癌に対する免疫化学療法の成績をまとめ, 免疫化学療法に対する評価および問題点を報告する。また末期進行癌, 再発癌に対しても積極的に集学的治療を施行し, かなりの効果をあげているので, 将来, このような患者にも治療に情熱を傾けるべきであろう。従来あまり問題とされていなかった免疫賦活剤と化学療法剤の併用時期についての実験的検討を加え, その併用時期によっては化学療法剤の Adverse effect を助長する可能性も示唆され, 臨床においても免疫化学療法剤の理にかなった投与方法を行うよう提言したい。今後免疫化学療法の発展により進行消化器癌の治療成績の向上も期待される。

対象および研究方法

胃癌症例は当教室で経験された stage IV 症例である。大腸癌非治癒切除症例は21施設との共同研究(消化器癌の免疫療法研究会)で randomized trial 施行中

である。免疫化学療法は胃癌症例では免疫賦活剤として PSK 6 g を3分割で経口投与し, OK-432は1週3回の筋注として, 0.2KEより始めて2 KEを維持量とした。化学療法は原則として, 術後1週より Mitomycin C 2 mg, 5FU 500mg を同時静注開始, 週2回投与, 計10回の投与を行った。大腸癌のプロトコルは免疫賦活剤として, OK-432を術前から, 0.2KEより始め, 皮内または筋注で5 KEを維持量とした。化学療法は手術後アドリアマイシン20mg 週1回投与, 計60mg を1クールとして, 以後4週休業した後アドリアマイシン60mg 3か月以上投与を原則とした。経口制癌剤として FT 207を600mg~800mg を術後3週より3か月以上の投与を原則とした。非特異的免疫学的パラメーターとして PHA 刺激によるリンパ球幼若化率を施行した。免疫化学療法剤の併用時期に関する実験方法は, ドンリュウラットを使用し, OK-432と5FUの併用では, OK-432, 1KE/rat を筋注, 5FU, 20 mg/kg を腹腔内に投与し, 腫瘍は吉田肉腫を使用した。PSK と Endoxan との併用では PSK, 250mg/kg を腹腔内に Endoxan, 20mg/kg を腹腔内に投与し, 腫瘍として, 吉田肉腫を使用した。投与方法は図5のごとくである。

結 果

stage IV 胃癌の非治癒切除例の術後生存率を調べると表1のごとく, 6か月以上生存率は対照群66.7%, 化学療法群は58.3%, OK-432+化学療法群は69.1%,

*第21回日消外会総会シンポジウム

進行消化器癌に対する集学的治療

表1 進行胃癌 (stage IV) の非治癒切除症例の術後生存率

	6ヶ月以上生存	12ヶ月以上生存	24ヶ月以上生存	50%生存日数
対 照	14/21 66.7%	5/21 23.8%	2/22 9.5%	* 6ヶ月
化学療法	7/12 58.3%	4/12 33.3%	2/12 16.7%	* 6ヶ月
OK-432 +化学療法	16/23 69.6%	7/23 30.4%	3/23 13.0%	** 8ヶ月
PSK	12/17 70.6%	8/17 47.1%	3/17 17.6%	*** 9ヶ月
PSK +化学療法	17/19 89.5%	8/19 42.1%	5/19 26.3%	*** 10ヶ月

有意差 * → ** P=0.1 * → ** P=0.1
 * → *** P=0.05 * → *** P<0.05

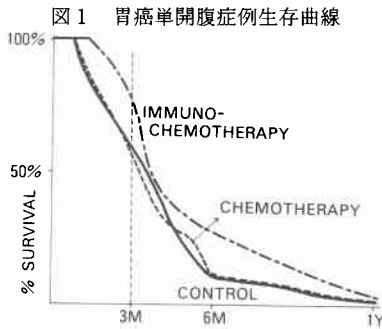
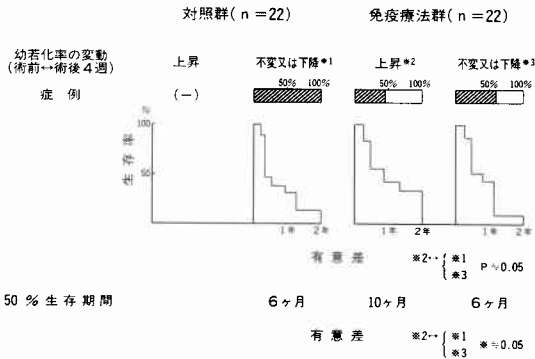


図2 進行胃癌 (stage IV) の幼若化率の変動と生存曲線



PSK+化学療法群は89.5%であり、50%生存日数は対照群は6ヵ月、化学療法群は6ヵ月、OK-432+化学療法群は8ヵ月、PSK+化学療法群は10ヵ月と免疫化学療法群に良好な結果が得られた。stage IV 胃癌単開腹症例の成績を調べると図1のごとく、術後1年迄は推計学的に有意差を認めないが、免疫化学療法群に良好な傾向が認められた。PHA 幼若化率の術前、術後4週の変動と予後を検討すると図2のごとく、術後4週に幼若化率が上昇した免疫化学療法群は、幼若化率不変又は下降した対照群および免疫化学療法群に比べて術

図3 非治癒切除 (除外例を除く) Protocol原則に従う症例 (大腸癌)

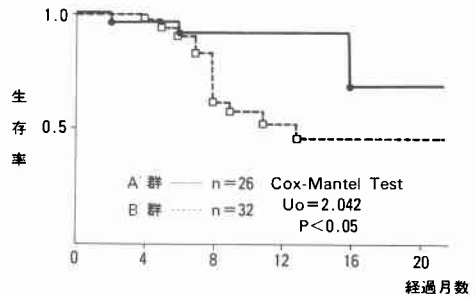


表2 進行癌、再発癌における集学的治療

腹 水	CPA 100 mg~500 mg OK-432 5 KE	腹腔内(1~3回)
* 腹部腫瘍	ADM+免疫賦活剤 MF +免疫賦活剤 その他	
* 直腸腫瘍	放射線療法+免疫賦活剤	}
肛門腫瘍	化学療法+免疫賦活剤	
局所再発	手術+化学療法+免疫賦活剤	
卵巣転移	手 術	
肝 転 移	手 術 化学療法(動注療法)	

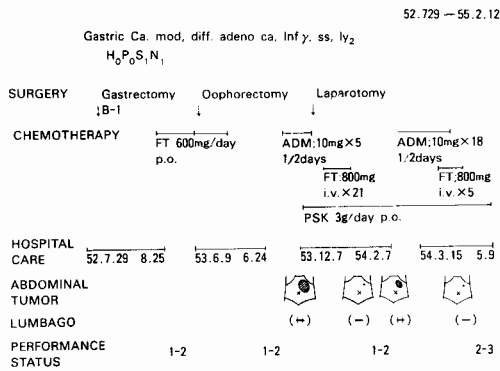
* 腰痛、会陰部痛が治療により改善

後2年までの生存率の向上が得られた。(P<0.05) 50%生存期間においても幼若化率の上昇した免疫化学療法群は10ヵ月、幼若化率が不変または下降した対照群および免疫化学療法群は6ヵ月と幼若化率の上昇した免疫化学療法群に良好であった(P=0.01)。大腸癌の非治癒切除例の成績を検討すると図3のごとく術後20ヵ月において、A群(免疫化学療法群)はB群(化学療法群)に比して有意に生存率の向上が認められた(P<0.05)。進行癌、再発癌に対して、われわれは表2のごとく、手術、放射線療法、免疫化学療法の投与方法の工夫により積極的に治療を行っている。その治療効果を検討すると表3のごとく、癌性腹水は11例中8例(72.7%)腹部腫瘍には18例中9例(50%)、局所再発には8例中3例(37.5%)、卵巣転移には2例中2例(100%)、肝転移には11例中2例(18.2%)の効果を認めている。その代表的1症例を呈示すると図4のごとく、50歳の胃癌の女性で初回手術は partial gas-

表3 治療効果(進行癌, 再発癌)

	胃癌	腸癌	計 (%)
腹水	8/10	0/1	8/11(72.7)
腹部腫瘍	9/14	0/4	9/18(50.0)
局所再発	1/1	2/7	3/8(37.5)
卵巣転移	2/2	0/0	2/2(100)
肝転移	1/3	1/8	2/11(18.2)
計	21/30(70)	3/20(15)	24/50(48.0)

図4 T. GOT. 50years old Female

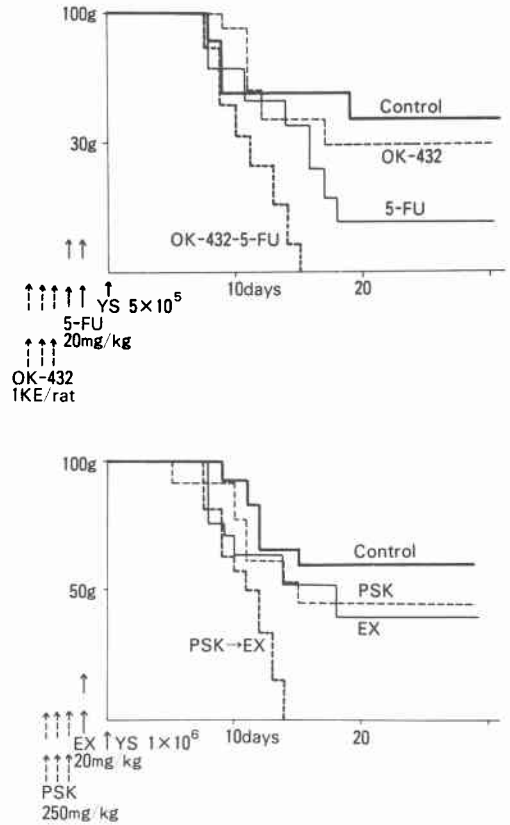


rectomy が施行された。術後1年に腹部腫瘍に気付き手術施行, 卵巣転移(Krukenberg 腫瘍)にて Oophorectomy を施行した。半年後腹部腫瘍が出現したので手術を施行したが, 大動脈周囲のリンパ節が一塊となって摘出不能, したがって以後アドリアマイシン, FT 207, PSK 療法を施行したところ, 約3ヵ月後に腹部腫瘍は消失, 腰痛が消失した。1ヵ月半後再び腹部腫瘍, 腰痛が出現したので再度前述の免疫化学療法を施行し, 腹部腫瘍, 腰痛が消失した。その後9ヵ月後に癌死したが, Oophorectomy, 免疫化学療法が著効を奏した1例であった。次に免疫賦活剤と化学療法剤との併用時期に関する抗腫瘍効果を実験的に検討すると図5のごとくOK-432と5FUの併用ではOK-432投与後5FU投与の生存期間が最も短かく, PSKとEndoxanとの併用ではPSK投与後Endoxan投与の生存期間が最も短かった。

考 察

免疫化学療法が施行され初めてより10年余りにより, その効果として問題点がだされつつある。われわれは当教室で経験された免疫化学療法の成績および免疫化学療法剤の併用時期に関する実験結果より, 現在の免疫化学療法の問題点を述べたい。今回は主として

図5 免疫化学療法後吉田肉腫 腹腔内移植ラットの生存曲線



進行消化器癌における免疫化学療法を検討したが, 胃癌, 大腸癌症例に免疫化学療法の有効性が得られている。しかし問題は術後短期間における生存率の得ることに壁がある点である。免疫賦活剤の投与により食欲増進, 臨床上の訴えが軽減するなど非特異的な免疫増強により, 生命の延長を助長することが考えられ, 必ずしも宿主介在効果による抗腫瘍効果と評価することに問題がある³⁾。その意味においては特異的免疫療法に期待がよせられるが, 大きな成果をあげない現状である⁴⁾。現時点では非特異的免疫療法が主体であることに変わりなく, 今後免疫化学療法を進展させるには, 感受性の高い化学療法剤と免疫賦活剤の併用が最も重要と思われる。当教室で経験された切除不能卵巣癌に対するOK-432, Cisplatin, Adriamycin, Endoxanの併用療法により著効を奏し, 現在1年余り寛解状態にある症例もあり, 他にも同様な報告⁵⁾が見られ希望のもてる時代に入ったともいえる。非特異的免疫療法を施行する際, 免疫学的パラメーターを測定するが, 当

表 4

化学療法剤の Adverse effect を助長する組合せ	
PSK	→ Cell cycle non-specific agent (Cyclophosphamide)
OK-432	→ Cell cycle specific agent (5-Fu)
化学療法剤の Adverse effect を防止する組合せ	
上記薬剤以外の組合せ	
同時併用投与	
化学療法剤 → 免疫賦活剤	

教室で測定した PHA 幼若化率の術前、術後 4 週の変動と予後をみると、幼若化率の上昇した群に生存率の向上が得られており、非特異的免疫療法のもう 1 つの意義を示唆するものと思われる。しかし多くのパラメーターの間に必ずしも相関性がなく、治療効果の判定、経過の予測を知るうえに、より有用なパラメーターの開発が必要と思われる。当教室では進行癌、再発癌に対しても、積極的に治療し、その効果を検討すると、かなりの治療効果が得られることがわかった。ややもすると放置されがちな進行癌、再発癌に対しても積極的な集学的治療により、また前述した免疫化学療法の発達により、その治療成績は今後飛躍するものと思われるが、治療に当っては免疫賦活剤と化学療法剤との併用時期、投与量などについてさらに考慮する必要があると思われる。われわれの実験結果より、immune cell の cell division を高めると考えられる OK-432 と⁶⁾ cell cycle specific な化学療法剤 5 FU との併用時期と抗腫瘍効果との関係をみると、OK-432 投与後 5 FU 投与の抗腫瘍効果が最も悪く、また immune cell の metabolic activity を高めると考えられる PSK⁷⁾ と cell cycle non specific な化学療法剤 Endoxan との併用時期と抗腫瘍効果との関係をみると、PSK 投与後 Endoxan 投与の抗腫瘍効果が最も悪かった。この実験結果は免疫賦活剤と化学療法剤の併用時期によっては、化学療法剤の adverse effect を助長する可能性を示唆するものであり、実験結果より化学療法剤の adverse effect を防止する組合せは表 4 のごとくであり、前記以外の組合せ、同時併用投与、化学療法剤投与後免疫賦活剤投与が考えられる。もちろん、この実験データを臨床にそのままあてはめることは危険であり、また当教室の実験では化学療法剤の投与量により逆の結果が得られている(未発表)。また免疫賦活剤大

量投与によりむしろ免疫能を抑制する実験結果もあり⁸⁾、複雑ではあるが、免疫賦活剤、化学療法剤の併用時期、免疫賦活剤の投与量、投与時期についても考慮する必要があると思われる。

結 語

進行消化器癌に対する免疫化学療法の効果を検討し、免疫化学療法群に良好な結果が得られたが、短期間での生存率の向上にとどまり充分満足すべきものではない。これを改善させるためには感受性の高い化学療法剤の開発と、化学療法剤と免疫賦活剤との併用が期待される。進行癌症例で免疫賦活剤の使用により著しく免疫学的パラメーターの改善を示すものに生存期間の延長がみられた。進行癌、再発癌に対して、積極的な集学的治療により、臨床効果が得られ、今後さらに免疫化学療法の発達により、優れた臨床効果をあげることが可能と思われる。免疫賦活剤と化学療法剤との併用時期によって化学療法剤の adverse effect を助長する可能性を示唆する実験結果が得られ、臨床においても免疫賦活剤と化学療法剤の併用時期にも充分留意することが必要と思われる。

文 献

- 1) 落合武徳, 佐藤 博: 胃癌術後免疫療法の検討, 癌と治療 10: 373-379, 1983
- 2) 田口鐵男: 胃癌, 大腸癌および乳癌の進行例または再発例に対するレンチナンの効果, 癌と治療 10: 387-393, 1983
- 3) 亀井秀雄: 各種パラメーターの相関性, 癌の臨床 24: 948-955, 1978
- 4) 奥野清隆, 浜岡利元: リンフォカイン, 癌と治療 9: 2053-2064, 1983
- 5) 磯野可一, 佐藤裕俊, 小野田昌一ほか: 進行消化器癌に対する集学的治療, 日消外会誌 16: 198, 1983
- 6) 大倉国利, 寺部啓介, 市橋秀仁ほか: PHA induced blastformation に対する in vitro における各種免疫賦活剤の影響—感受性試験への試み—, 最新医 35: 1518-1520, 1980
- 7) 野本 亀久雄, 松尾 憲一: いわゆる immunopotentiator の位置づけと意義, 癌と治療 5: 1135-1141, 1978
- 8) 小島崇司, 市川健次, 伊藤洋一ほか: マウス PFC 産生に及ぼす免疫賦活剤併用による化学療法剤の免疫抑制助長効果, 医のあゆみ 120: 92-94, 1982