

## 進行消化器癌における免疫療法 —担癌患者の5年生存例を中心に—

九州大学第1外科

鳥巢 要道 坂田 正毅 岩崎 一教  
宮原 哲郎 豊田 清一 伊藤 英明  
田中 二郎

佐賀医科大学

山 本 裕 士 片 野 光 男

木村外科病院

武 末 昌 治 木 村 豊

産業医科大学

大 里 敬 一 西 村 正 也

### IMMUNOTHERAPY OF ADVANCED STAGE OF GASTROINTESTINAL CANCER

Motomichi TORISU, Masaki SAKATA, Kazunori IWASAKI,  
Tetsuro MIYAHARA, Kiyokazu TOYODA,  
Hideaki ITOH and Jiro TANAKA

First Department of Surgery, Kyushu University School of Medicine

Hiroshi YAMAMOTO and Mitsuo KATANO

Department of Surgery, Saga Medical College

Masaharu TAKESUE and Yutaka KIMURA

Kimura Surgical Hospital

Keiichi OSATO and Masaya NISHIMURA

University of Occupational and Environmental Health, School of Medicine

索引用語：進行消化器癌，免疫療法，BCG生菌

#### はじめに

昭和47年12月，非治癒期待手術を余儀なくされた直腸癌患者の前腕10カ所に合計100mgのBCG生菌を皮内接種したところ，1カ月後に手術創から見える鶏卵大の腫瘤に縮少を認め，さらに3カ月後にはその腫瘤が全く消失してしまった。BCG接種前にこの患者は，食欲不振全身倦怠感を訴え顔色も不良であったが腫瘤の消褪とともに自覚症状も改善され，顔色も良くなってきた。一方，BCG生菌による局所反応として前腕ははれ上がり，10カ所の接種局所には深い潰瘍を形成し

ており，患者は入浴できないという不満を訴えていた。この患者がわれわれが日本で最初に行ったBCG免疫療法の症例である。続いて昭和48年度に98例の各種進行癌患者にBCG免疫療法を施行した。これらの症例に対してツベルクリン皮膚反応，末梢血T，B細胞をはじめとする各種免疫学的パラメーターを測定して，生体の免疫応答能を推し測るとともに，遺残腫瘤発育の状態を観察しながら，いわゆる臨床的な“かん”に頼って1~100mgのBCG生菌を接種するという手探りの状態からわれわれのBCG免疫療法はスタートしたのである。その2，3年後に日本の臨床医の中に癌免疫療法という言葉が定着し，このころより溶連菌製剤(OK-432)，カワラタケから抽出した蛋白多糖体，

\*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

PSK, また阪大, 山村博士グループの BCG-CWS さらには *Nocardia*-CWS などの免疫賦活剤が次々と開発されたことが, 癌免疫療法の発展に拍車をかけたのである。

今回は, われわれが BCG 免疫療法を開始して10年になるので, その一区切として癌免疫療法の実際と, とくに担癌のまま5年以上生存したわずかな症例に焦点をあてて紹介し, 消化器進行癌の免疫療法を論じてみたい。

**研究対象および方法**

(1) 対象症例

10年間の免疫療法を施行した症例の総数は1,835例で, 消化器癌が全症例の78%を占め, とくに胃癌が642例(35.0%), 大腸, 直腸, 肛門部癌が641例(34.9%)となる。これら症例の stage については, 各原発病巣の癌取扱い規約に基づいて決定し, 手術所見および病理組織所見などにより確認している。

(2) BCG 投与方法

20mg の BCG 生菌 (日本 BCG 製造株式会社) を 1 ml の生食水に溶解し, 上腕皮内に 1~2 カ所接種する。投与方法および追加接種用量の定め方などの詳細はすでに発表した文献にゆずる<sup>1)</sup>。

(3) 併用薬剤

BCG 免疫療法を開始して最初の 3 年間の進行癌患者 342 症例には, BCG 生菌以外の制癌剤は一切使用しなかったが, 症例数の増加と BCG 免疫賦活能力の限界をほぼ計算できるようになった 4 年目からは, 症例に応じて溶連菌製剤 (OK-432), 経口免疫賦活剤 (PSK), 5 FU, FH カプセルなどを適宜併用しており, さらに短期間の放射線療法なども組合わせている。

(4) 免疫学的パラメーター

免疫学的パラメーター in vivo および in vitro で測定するものが多種報告されているが, 臨床的に外来または bed side で長期間使用できるパラメーターには色々な制約があり, われわれが行っている測定法は文献<sup>2)~6)</sup>を参照されたい。

(5) 免疫療法の効果判定

現在, 癌免疫療法の主流が非特異的免疫療法であるがゆえに, 効果判定にはよくよく慎重でなければならない。正確な効果判定には, 癌免疫療法の特殊性と臨床的制約, ならびに個々の症例の効果を判定する医師の心構えが必要であり, われわれはその規準にのって判定した<sup>7)~9)</sup>。

**成 績**

(1) 免疫療法施行後の進行担癌患者の予後

非治癒期待手術施行, もしくは手術不能であった進行癌患者に BCG を中心とする免疫療法を施行して, その長期予後を見たものが図 1 である。1,835 症例のうち, 免疫療法施行後 1 年間生存した症例は 924 例 (50.4%) であり, 3 年間生存した症例は 127 例 (9.8%) 5 年間 46 例 (5.0%) にすぎない。しかしながら, 患者の生体免疫応答能の賦活と維持がうまくいった場合, 遺残腫瘍の発育停止, または増殖速度の緩徐化を招来し, 担癌のままでも 5 年生存が可能である。なお, 7 年間生存した症例は 8 例 (1.5%) 10 年間では 2 例 (2.0%) という低値であるが, われわれは経験上, 遺残腫瘍の発育速度は最初の 3 年を過ぎると緩徐になる傾向の症例が長期生存例の中に多くみられることを知っており, 免疫療法開始後 3 年間に, あらゆる制癌手段をきめ細かく駆使して遺残腫瘍の発育防止につとめることが癌免疫療法の成果向上に連なると確信している。

(2) 免疫療法施行後 5 年以上生存した担癌患者

a) 5 年生存担癌症例

免疫療法施行後, 担癌のまま 5 年生存することのできた症例は表 1 に示すように 46 例であり, その内, 肝癌 4, 胃癌 12 例, 大腸直腸癌 16 と消化器癌は対症症例の多さに比例して多い。ただ, 特記すべきことは, これら消化器癌患者でも肝臓癌の 4 例を除き, すべてが

図 1 免疫療法施行後の進行担癌患者の予後

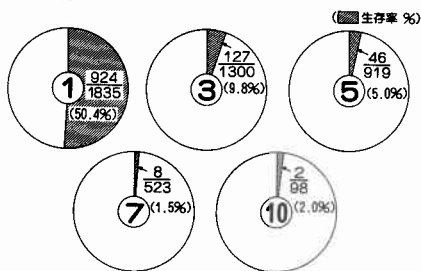


表 1 免疫療法施行後 5 年生存した担癌患者

原発部位	症例数	非 治 癒 手 術		
		III 期	IV 期	IV 期
肝 癌	4	0	0	4
乳 癌	7	0	6	1
胃 癌	12	2	10	0
大腸・直腸癌	16	5	11	0
子 宮 癌	1	0	1	0
悪性黒色腫	6	0	4	2
計	46	7	32	7

表2 免疫療法施行後5年生存担癌患者のパラメーターの推移(46例)

	T細胞	PHA(S.I.)*	皮膚反応陽性例				Koch現象陽性例	白血球運動能陽性例**
			PPD	DNCB	KLH	PHA-P		
免疫療法施行前	47.5±10.1	10.5±12.1	12	10	8	14	N.T.	28
施行後1ヶ月	69.4±6.9	46.8±11.8	46	38	34	38	46	46
施行後5年	64.4±12.5	49.9±13.5	46	44	40	42	46	46

\*PHAに対する末梢リンパ球活性化率 (S.I.=Stimulation Index)  
\*\* Chemotaxisと自発運動能

第4回目の手術として非治癒期待手術を受けており、このことは他に明確な転移をもつ進行癌患者でも、原発病巣を含む可能な限り病巣切除を施行することが5年生存させる上で重要な因子であることを示している。

b) 5年生存担癌患者の免疫学的パラメーター

表2は46例の担癌患者の免疫学的なパラメーターの推移をまとめたものである。免疫療法施行前はこれら46例のすべてに免疫学的パラメーターの低下が認められる。しかし、これら患者にBCGによる免疫賦活を試みると、施行後1カ月以内に免疫応答能が賦活され、各種免疫学的パラメーターの著明な改善がみられる。BCG生菌の場合、他の免疫賦活剤、たとえば溶連菌製剤、BCG-CWS, MER (methanol extraction residue)などに比べて免疫賦活能力が極めて強く、1週間から10日で免疫応答能の著明な改善を認めることが多い。これら46例について、途中で腫瘍再燃のため再手術を施行するなど、色々な臨床経過があったとしても、初回の免疫療法から5年を経過した時期のパラメーターを測定してみると、表の下段にみられるように、担癌状態ではあるが各種免疫学的パラメーターは正常に保たれていることが判る。

(3) 5年以上生存した担癌患者の手術時の病巣進展状態

5年生存することが可能であった46症例の手術時における病巣所見を示したのが表3である。開腹しなかった肝臓癌の2例を除き、リンパ節転移は全例に認めており、肝転移は肝臓癌を除き18例(42.9%)、腹膜転移は12例(26.1%)に存在していた。このデータは、すべて病理組織学的に確認したものである。

(4) 5年生存した担癌患者の死因

免疫療法を施行した症例で死亡した症例は17例であり、このうち消化器癌は13例(76.5%)である。まず目につくことは、主な原因に重症感染症が多いことで

表3 免疫療法施行後5年生存例の手術時病態

原発部位	症例数	転移部位			
		リンパ節	肝臓	腹膜	骨
肝臓癌	4	2*	4	0	0
乳癌	7	7	2	0	4
胃癌	12	12	7	6	0
大腸・直腸癌	16	16	9	5	0
子宮癌	1	1	0	1	0
悪性黒色腫	6	6	0	0	0
計	46	44	22	12	4

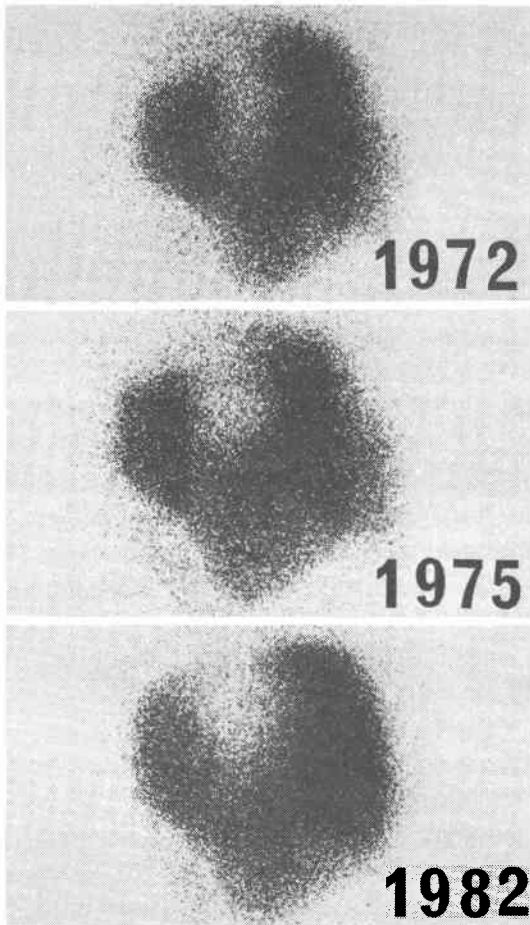
\*他の2例は未確認

ある。生体の感染防禦に主たる役割を果たす白血球の機能が、癌の進行とともに低下してくることが知られているが、この機能低下は癌の発育を助長すると同時に外界より侵入する病原菌、ウイルスなどの微生物に対しても防禦する力が減少していることを示している。これは、白血球本来の力である遊走能、自発運動能、食菌能などすべての機能が低下するために起こる現象であり、一般に癌患者の半数は感染症でその一命を失なうといわれているが、免疫療法施行中の担癌患者においても同様であることをこのデータは示している。また、末期癌患者によくみられる電解質バランスの失調を含めた栄養障害も、生体免疫応答能の低下に大きな影響を与える因子であり、癌の発育を促進し、死期を早めることも忘れてはならない。

(5) 長期生存担癌患者の病巣進展状況

非治癒期待手術を余儀なくされた患者の手術時の遺残腫瘍が長期にわたる経過中、どのように変化するかを客観的に追跡することは、表在性の腫瘍を肉眼的に追跡できる症例を除いて極めて困難なことである。しかしながら、近年の各種臨床検査法の長足の進歩に伴い、各症例に合わせて腫瘍、肝および骨シンチグラム、超音波、CTスキャンニング、消化管透視、血管造影などの放射線学的検査を駆使し、各種免疫学的パラメーターの変動をきめ細かく追跡し、時には再開腹術を施行するなどの方法によってある程度可能になってきている。図2は肝シンチグラムで長期間追跡できた代表的症例の遺残腫瘍発育状況を示したものであるが、遺残腫瘍は緩除ではあるが増大しており、免疫療法による長期生存例においてその予後が安心できないことを示している。長期生存担癌患者は生体の防禦能力と遺残腫瘍の発育抑制がうまく平衡を保つことにより社会生活を営んでいるのがあるが、これら患者にもう一つの病気が重なるとこのバランスは一気に崩れ致命的となることを認識しておかねばならず、われわれも幾人もの担癌患者をこのバランスの崩れにより失なってい

図2 肝シンチグラムによる遺残腫瘍発育の推移



る。

### 考 案

他に有効な治療法が少ない進行消化器癌患者における免疫療法は、その成否は次のような因子により左右される。① 患者の全身状態、② 免疫応答能力、③ 遺残腫瘍の大きさとその転移進展状況、④ 患者および家族の疾患に対する理解度と闘病意欲などであり、またいつの時期より免疫療法を開始するかによっても、当然のことながら大きな差がある。これまでの非特異的免疫療法を主とする消化器癌の免疫療法の成績を通覧してみると、1976年 Falk<sup>9)</sup>が行った手術不能な進行癌に対する BCG 腹腔内投与を主とした免疫化学療法、1977年の Valdivieso<sup>10)</sup>の大腸癌に対する Levamisole と化学療法、本邦ではわれわれ<sup>11)</sup>の行った進行胃癌、大腸直腸癌の BCG による randomized trial、三輪、折田<sup>12)</sup>の進行癌に対する Levamisole と化学療法、われ

われの腹水癌に対する溶連菌製剤の腹腔内投与、神代、井口ら<sup>13)</sup>の免疫化学療法などかなりの有効例がみられる反面、無効例の報告も多く<sup>14)~16)</sup>その結果はまちまちである。このように各施設によりその結果が異なるところに進行癌に立ち向かう医師の苦悩がうかがえるところと同時に、進行癌のきびしさが伝わってくる。

われわれは、昭和47年より1800余例の進行癌患者に免疫療法を施行し、その10年の生存率は2%と少ないが、5年以上担癌のまま46人が生存している。数多くの進行癌に遭遇している内、中には免疫応答能力の賦活と遺残腫瘍の発育停止がうまくかみ合って、今までの医学的知識では信じられないような著効例を何例か経験することができた反面、免疫療法に最後の望みをつないで訪れる多くの患者に何の力も果たすことができなかった例が大半を占める。

癌治療を行うにあたり、“癌の自然治癒”、“非特異的”ということに妨げられ、癌免疫療法は遅々として進まぬ感はまぬがれないが、10年前に比べ医療技術の進歩、免疫学の進歩に支えられ、癌と生体の攻防が臨床の場で、また、研究室の場で少しずつ明らかになってきたように思う。この10年、われわれに命をたくし色々なことを無言のまま教えてくれた数多くの患者の教えを次の10年無駄にしないよう、癌と取り組まなければ癌制圧の道はまだまだ暗いように思う。

稿を終るにあたり、免疫療法の開始当初より多くの患者を御紹介、治療下さった関係関連病院に深甚の謝意を表す。特に九州大学第1外科(主任、中山文夫教授)教室員、諸学兄、原崎弘章博士、広瀬外科病院、広瀬隆之博士、鳥越外科病院、鳥越隆三博士、国立小倉病院、自見雅文博士に謝意を、また、論文の作成に努力された、宮田忠宣、藤村 隆、加藤雅俊、加藤雅人学兄、松井(亀村)佳子、堀江由美、安武加奈子、諸橋(阪田)富美子氏に感謝する。

### 文 献

- 1) 藤原 博, 鳥巢要道: 免疫療法剤, 鳥巢要道編, 癌免疫療法の臨床, 東京, ライフサイエンス, 1980, p17-18
- 2) Tachibana T, Ishikawa M: Quantitation of T and B lymphocyte. Jap J Exp Med 43: 227-230, 1973
- 3) Torisu M, Miyahara T, Yamamoto T et al: Fundamental and practical aspects of BCG immunotherapy in patients with late stage of gastric cancer. Gann Monogr 21: 173-179, 1978
- 4) Boetcher DA, Leonard E: Abnormal monocyte chemotaxis in cancer patients. J Natl Cancer Inst 52: 1091-1099, 1974

- 5) Snyderman R, Mergenhagen SE: In: Chemotaxis of macrophage. "Immunobiology of the Macrophage" Edited by DS Nelson., Academic Press, New York, 1976, p323-348
- 6) Gold P, Freedman SD: Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinoma by immunological tolerance and absorption techniques. *J Exp Med* 121: 439-462, 1965
- 7) 鳥巢要道, 片野光男: 手術と免疫療法, B, 大腸癌. 日本外科学会教育委員会編, 外科卒後教育セミナー14, 癌の手術と併用療法, 東京, 中外医学社, 1981, p158-196
- 8) Ebersen TC, Cole WH: Spontaneous regression of cancer. *Surg* 144: 366-383, 1956
- 9) Karnofsky DA: Meaningful clinical classification of therapeutic responses anticancer drugs. *Clin Pharmacol Ther* 2: 709-712, 1961
- 10) Falk RE, MacGregor AB, Landi S et al: Immunostimulation with intraperitoneally administered Bacillus Calmette Guerin for advanced malignant tumors of the gastro-intestinal tract. *Surg Gynecol Obstet* 142: 363-368, 1976
- 11) Valdivieso M, Bedikian A, Burgess MA et al: Chemoimmunotherapy of metastatic large bowel cancer. Nonspecific stimulation with BCG and Levamisole. *Cancer* 40: 2731-2739, 1977
- 12) Torisu M, Miyahara T, Fujiwara H et al: Immunotherapy of malignant disease. Edited by H Rainer. F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart-New York, 1978, p137
- 13) Miwa H, Orita K: Immunotherapy of gastrointestinal cancer patients with Levamisole. *Acta Med Okayama* 33: 29-42, 1979
- 14) 井口 潔, 神代龍之介: 免疫化学療法-PS-K-, 井口 潔, 服部孝雄編, 癌の免疫化学療法-基礎と臨床, 東京, 南山堂, 1980, p127
- 15) Bedikian AY, Valdivieso M, Mavlight GM et al: Sequential chemoimmunotherapy of colorectal cancer. Evaluation of Methotrexate, Baker's Antifol and Levamisole. *Cancer* 42: 2169-2176, 1978
- 16) Engstrom PR, Paul AR, Catalano RB et al: In: Fluorouracil versus fluorouracil + BCG in colorectal adenocarcinoma. "Immunotherapy of cancer: Present status of trials in man". Edited by WD Terry and Windhorst D Raven Press, New York, 1978, p587-595
- 17) Richards FI, Muss HB, Cooper MR et al: Chemotherapy versus chemoimmunotherapy in advanced adenocarcinoma of the colon and rectum. A prospective randomized study. *Cancer* 43: 91-96, 1979