

OK-432の局所投与と Mitomycin C を併用した 胃癌に対する術前療法の研究

千葉大学第2外科教室 (指導: 佐藤博教授)

向 井 稔

STUDIES OF PREOPERATIVE THERAPY FOR GASTRIC CANCER COMBINED PERIFOCAL ADMINISTRATION OF OK-432 WITH MITOMYCIN C

Minoru MUKAI

Second Department of Surgery, Chiba University

(Director: Prof. Hiroshi Satoh)

OK-432の局所投与と MMC の併用が、エールリッヒ腹水癌細胞を用いた動物実験にて有効であることを確認し、胃癌に対する新しい術前免疫化学療法として、OK-432の内視鏡的局注と MMC の one shot 静注を併用した治療法を考案し、40例の胃癌患者に応用した。そして、術前約2週間における、この治療による肉眼的効果を判定するために、術前療の肉眼的効果判定基準を作成した。その結果、腫瘍の50%以上の縮小、または治療前の肉眼所見と明らかに異なり、早期癌様に変化した“有効”が35.5%に、“やや有効”が59.5%に認められた。“無効”は5%であった。この治療法による効果は、組織型による特徴は認められなかった。

要引用語: 胃癌の術前免疫化学療法, 内視鏡的免疫賦活剤局注, 肉眼的効果判定基準

はじめに

胃癌に対する術前療法の目的は、術前に癌腫の進行を抑制し、手術侵襲時の癌の転移を予防することにある。今までに各施設において、Mitomycin C (以下 MMC と略す)や、5-Fluorouracil 剤などを使用した術前療法が行われて、その組織学的効果について検討した報告は^{1)~4)}認めるが、客観的、つまり肉眼的効果はほとんど認められなかった。

われわれは、溶血連鎖球菌製剤である OK-432 の宿主介在作用⁵⁾のみならず、直接作用⁶⁾にも注目して、OK-432 を癌細胞と接触させ、MMC を併用することにより、相乗の効果が得られることを実験的に確かめて、胃癌に対する新しい術前療法として、OK-432 の経内視鏡的癌巣周辺投与に、MMC を併用して臨床に応用し、今までに報告をみない肉眼的効果について検討した。

基礎実験

実験1, DDN マウス, 4週齢, ♂を用い、エールリッヒ腹水癌細胞 1×10^5 を腹腔内に移植し、その生存日数について検討した(表1)。薬剤は腫瘍細胞の移植と同時に腹腔内へ投与した。control 群では生存日数が、 26 ± 4.34 日, MMC 0.6mg/kg の単独投与群では 26 ± 3.84 日, OK-432 0.2KE/kg の単独投与群では 26 ± 2.85 日で、この3群間では有意の差が認められなかったが、OK-432 と MMC の併用投与群では、生存日数が 32 ± 4.79 日で、control 群に比べ0.01以下の危険率で、有意の差をもって延命効果が認められた。

実験2, DDN マウス, 4週齢, ♂を用い、OK-432 の投与量による生存日数について検討した(表2)。エールリッヒ腹水癌細胞 1×10^5 を、薬剤と同時に腹腔内へ移植し、MMC は0.6mg/kg と一定にし、生存日数の観察期間は50日とした。control 群では 24 ± 1.0 日, OK-432 0.2KE/kg 群では 34 ± 8.7 日, OK-432 0.4KE/kg 群では 38.8 ± 8.4 日, OK-432 1KE/kg 群では、 40.2 ± 8.5 日, OK-432 2KE/kg 群では 48.6 ± 2.8 日で、OK-432

表1 エールリッヒ腹水癌細胞, 腹腔内移植後の生存日数の検討

DDNマウス 4週令 ♂
エールリッヒ腹水癌細胞 1×10⁶
n=10

		平均生存日数 (日数±S.D)
1. Control		26±4.34
2. MMC 0.6mg/kg	i.p	26±3.84
3. OK-442 0.2KE/kg	i.p	26±2.85
4. MMC 0.6mg/kg OK-432 0.2KE/kg	i.p	32±4.79

(i.p 腹腔内投与)

表2 OK-432の投与量による生存日数の検討

DDNマウス 4週令 ♂
エールリッヒ腹水癌細胞 1×10⁶
n=6

		生存日数±S.D
1. control		24±1.0
2. OK-432 0.2KE/kg	MMC 0.6mg/kg	34±8.7
3. OK-432 0.4KE/kg		38.8±8.4
4. OK-432 1KE/kg		40.2±8.5
5. OK-432 2KE/kg		48.6±2.8

(観察期間 50日)

投与群では全群が control 群に対して, 危険率0.01以下で, 有意の差をもって生存日数の延長が認められ, かつOK-432には Dose Dependent な傾向が認められた。

実験3. DDN マウス, 4週齢, ♂の腹部皮下にエールリッヒ腹水癌細胞 1×10⁶を移植し, 腫瘍におよぼす影響について検討した(表3). 治療は腫瘍長径が約6mmの時点で開始した. 第2群のOK-432 2KE/kgおよびMMC 0.6mg/kgの腹腔内投与群では, 一過性の

表3 移植腫瘍におよぼす影響

DDNマウス 4週令 ♂
エールリッヒ腹水癌細胞 1×10⁶

	腫瘍の消失	腫瘍の消失	
		数	頻度(%)
1 control		0/10	0
2 OK-432 2KE/kg MMC 0.6mg/kg	i.p	0/10	0
3 OK-432 2KE/kg (局注) MMC 0.6mg/kg (i.p)		4/13	30.8

(i.p 腹腔内投与)

腫瘍増殖抑制を認めたが, control 群との間に有意差を認めなかった. 第3群のOK-432 2KE/kgの腫瘍局所投与と, MMC 0.6mg/kgの腹腔内投与群では腫瘍の増殖抑制のみならず, 約31%に腫瘍の消失を認めた。

以上の実験データより, OK-432を癌細胞と接触させることにより, MMC との併用で相乗的効果を認め, かつOK-432には, Dose Dependent な傾向が認められた. これらを, 胃癌に対する術前療法として臨床に応用した。

臨床症例および施行方法

臨床症例は表4に示す40例である. 性別では男性23例, 女性17例(うち多発癌2例を含む)で, 年齢分布は最低が33歳, 最高が86歳で, 男女ともに70代が多く, 平均年齢は66歳であった. 組織学的 stage 分類では(表5), stage I が15例, stage II が3例, stage III が14例(以上治ゆ切除例), stage IV が8例(非治癒切除例)であった。

施行方法を表6に示す. OK-432は原則として10KEとし, 生食5mlに溶解, 0.5mlずつ経内視鏡的に, 内視

表4 臨床症例の肉眼分類および肉眼的効果

No.	姓名	年齢・性別	肉眼型	治療名のX線及び内視鏡所見	肉眼的効果
1	T. H	68 男	Ic advanced	良性潰瘍を思わせる早期癌様に変化	有効
2	H. I	62 男	Bor. 4	周境の平低化, 潰瘍底の平坦化	やや有効
3	G. H	54 男	Bor. 2	潰瘍底の平坦化, 辺縁平滑化	やや有効
4	E. I	76 男	Bor. 2	癌腫の著明な縮小(74%)	有効
5	F. I	72 男	Bor. 2	癌腫の著明な縮小(85%)	有効
6	T. T	72 男	Bor. 2	癌腫の著明な縮小(85%)	有効
7	H. K	52 男	Bor. 3	周境の平低化, 辺縁の平滑化	やや有効
8	S. H	37 男	Bor. 3	変化なし	無効
9	S. I	42 男	Bor. 2	癌性潰瘍の著明な平坦化, 癌腫の縮小(69%)	有効
10	Y. T	76 男	Bor. 3	周境の平低化, 潰瘍底の平坦化	やや有効
11	M. H	79 男	Bor. 2	早期癌様に変化	有効
12	E. I	76 男	Bor. 2	癌腫の縮小(63%), 早期癌様に変化	有効
13	G. T	77 男	Bor. 3	周境の平低化と境界の明瞭化	やや有効
14	T. N	74 男	Bor. 1	癌腫の縮小(26%), 辺縁平滑化	やや有効
15	U. Y	53 男	Bor. 4	壁の伸展性の改善, 癌腫の平低化	やや有効
16	I. I	66 男	Bor. 3	癌腫の縮小(67%), 早期癌様に変化	有効
17	S. O	62 男	Bor. 3	癌腫の辺縁明瞭下(腹部腫瘍の消失)	有効
18	S. O	71 男	Bor. 2	周境の平低化, 潰瘍底の平坦化	やや有効
19	K. O	56 男	Bor. 3	周境の平低化	やや有効
20	T. I	72 男	Bor. 2	周境の平低化, 潰瘍底の平坦化	やや有効
21	T. A	72 男	Bor. 2	周境の平低化, 早期癌様に変化	有効
22	T. A	68 男	Bor. 2	癌腫の縮小(53%), 壁の伸展性の改善	有効
23	T. T	56 男	Bor. 2	周境の平低化, 潰瘍底の平坦化	やや有効
24	S. K	76 男	Bor. 2	周境の平低化, 潰瘍底の平坦化	やや有効
25	T. S	44 男	Bor. 3	潰瘍底の著明な平坦化, 縮小(74%)	有効
26	H. G	64 男	Bor. 3	壁の平滑化, 周境の明瞭下	やや有効
27	M. F	35 男	Bor. 3	癌腫の縮小(40%), 潰瘍底の平坦化	やや有効
28	O. O	73 男	Bor. 4	辺縁の平滑化, 癌腫の平低化	やや有効
29	T. K	72 男	Bor. 3	壁の平滑化, 周境の平低化	やや有効
30	T. Y	80 男	Bor. 2	壁の伸展性の改善, 壁の平滑化	やや有効
31	M. I	60 男	Bor. 2	癌腫の縮小(81%), 平低化	有効
32	K. I	71 男	Bor. 2	癌腫の縮小(21%, 一方向), 平低化	やや有効
33	K. K	75 男	Bor. 1	癌腫の縮小(16%), 平低化	やや有効
34	N. T	86 男	Bor. 2	癌腫の縮小(26%), 平低化	やや有効
35	K. T	78 男	Bor. 1	癌腫の平低化	やや有効
36	S. Y	70 男	Bor. 3	癌腫の縮小(67%), 平低化	有効
37	H. S	68 男	Bor. 2	癌腫の平低化, 潰瘍底の平坦化	やや有効
38	S. T	59 男	Bor. 2	癌腫の平低化, 辺縁の平滑化	やや有効
39	T. Y	54 男	Bor. 2	癌腫の平低化, 潰瘍底の平坦化	やや有効
40	Y. N	65 男	Bor. 4	不安	無効

表5 組織学的 stage 分類

Stage I	15例
Stage II	3例
Stage III	14例 (以上curative)
Stage IV	8例 (non-curative)

表6 治療方法

- OK-432を原則として10KE, 経内視鏡的に, 生食5mlに溶解, 0.5mlづつ癌巣周辺部へ分注。
- MMCを体重50kg以上の症例では20mg, 50kg未満の症例では10mgのone shot静注。

鏡専用注射針オリンパス NM3K を用い, 癌巣周辺部へできるだけ全周に投与した。MMC は, 体重50kg 以上の症例では20mg, 50kg 未満の症例では10mg の one shot 静注とした。MMC は OK-432の経内視鏡的投与後, 同日に投与した。

なお, 手術は治療開始後, 約2週間の間隔をおいて, R₂の手術を施行した。

肉眼的効果判定基準

現在, 胃癌に対する術前療法の肉眼的効果を判定するための判定基準は作成されていない。治療開始後, 約2週間の時点で, その効果を判定するためには, 既存の判定基準では判定できない。そこで, 栗原ら⁷⁾の固形癌に対する判定基準案を参考に, 術前療法の肉眼的効果判定基準(表7)を作成した。腫瘍の大きさはX線フィルム上で, 2方向測定可能なものは長径×短径で, 1方向のみ測定可能なものは30%の縮小率で, 2方向測定可能病変の50%の縮小率と同等とみなした。肉眼的効果“著効”は, X線および内視鏡検査にて, 癌巣の消失と判定したもの。“有効”は癌巣の縮小が50%以上, または治療前の肉眼所見と明らかに異なり, 早期癌様に変化したもの。“やや有効”は癌巣の縮小, 周堤隆起の平低化, 辺縁の平滑化, 壁の伸展性など客観的改善は明らかだが, “有効”までにはいたらないも。

表7 肉眼的効果の判定基準

- “著効” : X線及び内視鏡検査にて癌巣の消失と判定したもの。
- “有効” : 癌巣の縮小が50%以上, または治療前の肉眼的所見と明らかに異なり, 早期癌様に変化したもの。
- “やや有効” : 癌巣の縮小, 周堤隆起の平低下, 辺縁の平滑化, 壁の伸展性の改善等, 客観的改善は明らかだが, “有効”までにはいたらないもの。
- “無効” : 癌巣に, ほとんど変化の認められないもの, または悪化しているもの。

“無効”は癌巣にほとんど変化の認められないもの, または悪化しているものとした。

結 果

上記の判定基準に従い, 40例, 42病変について検討した(表8)。“著効”は認められなかったが, 癌巣の50%以上の縮小, または早期癌様に変化した“有効”が15病変(35.5%)に認められた。“やや有効”は, 25病変(59.5%)に, ほとんど変化の認められなかった“無効”は2病変(5%)であった。この2病変は, stage IV の非治切切除例のうちの2例であった。

組織型別に肉眼的効果を検討すると(表9), 高分化型腺癌では, 15病変中, “有効”が5病変(33.3%), “やや有効”が10病変(66.7%)で, “無効”は認められなかった。中分化型腺癌では7病変中, “有効”が4病変(57.1%), “やや有効”が2病変(28.6%), “無効”が1病変であった。低分化型腺癌では, 17病変中, “有効”が5病変(29.4%), “やや有効”が11病変(64.7%), “無効”が1病変であった。膠様腺癌では, 3病変中, “有効”が1病変(33.3%), “やや有効”が2病変(66.7%)であった。この治療法による肉眼的効果は, 組織型による特徴は認められなかった。

症 例

症例1. 76歳, 男性, 表4のNo. 4の症例である。来院時の胃X線像(写真1左)では, 胃角部より幽門部にいたる全周性の陰影欠損像を認める。癌腫の口側は周堤にて境界明瞭で, 大きなクラウテルを認める。治療後15日目の胃X線像(写真1右)では, 癌腫は幽門

表8 肉眼的効果

	病変数	頻度(%)
著効		
有効	15	35.5
やや有効	25	59.5
無効	2	5.0

表9 組織型よりみた肉眼的効果

	例数	著効	有効	やや有効	無効
高分化型	15		5	10	
中分化型	7		4	2	1
低分化型	17		5	11	1
膠様腺癌	3		1	2	
計	42		15	25	2

写真1 左は治療前、右は治療後15日目の胃X線像。

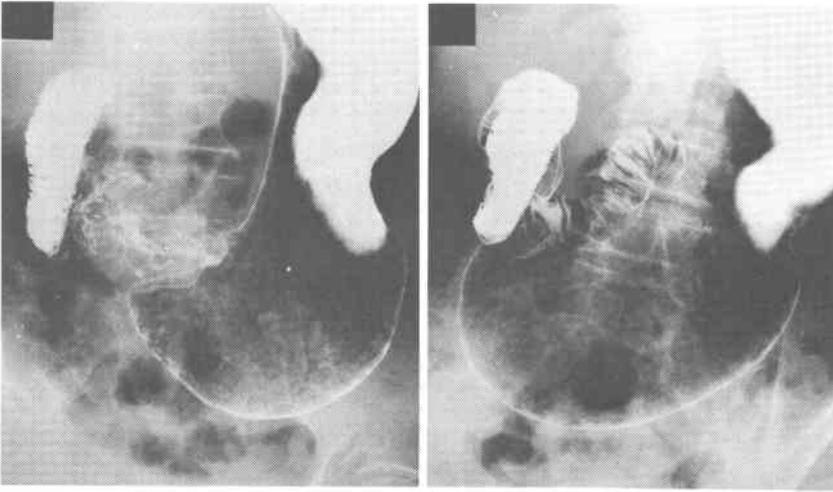
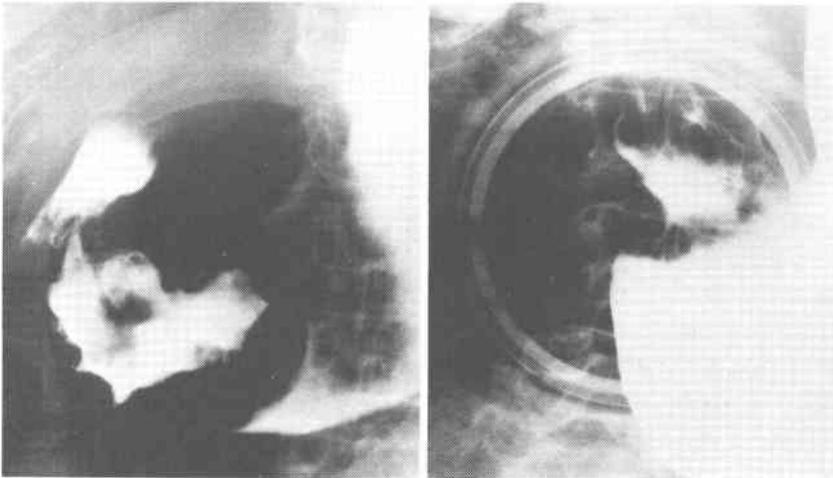


写真2 左は治療前、右は治療後14日目の胃X線像。



前部、小弯側に限局する癌腫となっている。この症例は、来院時触診しえた腹部腫瘤が治療後2週間で消失していた。組織学的深達度はpmで、リンパ節転移も(-)で、stageはIであった。

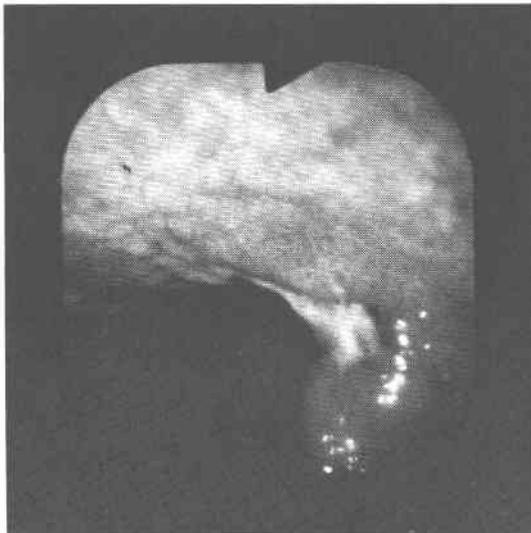
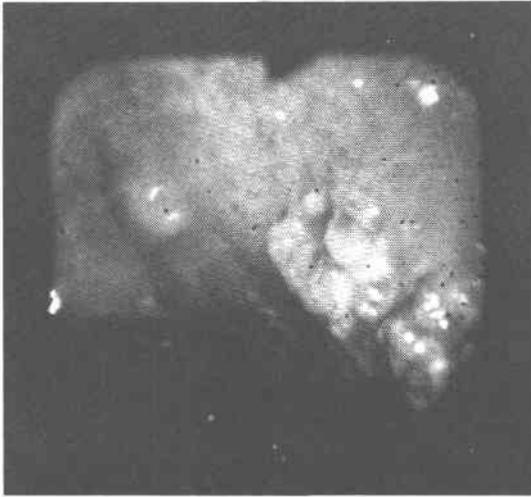
症例2. 76歳、女性、表4のNo. 5の症例である。来院時の胃X線像(写真2左)では前庭部を中心に高い周堤と巨大なクラーテルを認める。治療後14日目の胃X線像(写真2右)では、周堤の平低化とともに、クラーテルも著明に縮小、平坦化している。この時点で、術前触知しえた腹部腫瘤は消失していた。組織学的深達度はpmであった。

症例3. 72歳、女性、表4のNo. 6の症例である。来

院時の内視鏡像(写真3上)では、胃体部前壁に不規則な周堤をもつBorrmann 2型の癌腫を認める。その左側には、1型の早期癌を認める。治療後15日目の内視鏡像(写真3下)では、癌腫は一見良性潰瘍を思わせる所見を呈している。同時に左側の1型の癌腫も著明な縮小を呈している。

症例4. 68歳、男性、表4のNo. 22の症例である。来院時の胃X線像(写真4左)では、胃体部より幽門部にいたる小弯側に陰影欠損像を認め、その中央に大きなクラーテルを認める。治療後20日目の胃X線像(写真4右)では、癌腫の平低化と共に著明な縮小を認める。組織学的深達度はpmであった。

写真3 上は治療前、下は治療後15日目の内視鏡像である。



症例5. 60歳, 男性, 表4のNo. 31の症例である。来院時の胃X線像(写真5右)では, 胃角部より幽門部にいたる高い周堤を有するクラーテルを認める。幽門狭窄のため胃内に食物残渣を認める。治療後40日目の胃X線像(写真5右)では, 癌腫の周堤は平低し, クラーテルも縮小, 平坦化している。この症例は, 治療後2週間の時点では, ほとんど変化が認められなかったが, 40日目の時点で, かかる効果の認められた症例であった。

考 察

OK-432は岡本ら⁹⁾によって開発された抗腫瘍効果のある細菌性製剤であり, その作用は, 癌細胞のRNAに

対する直接作用⁹⁾と, 宿主介在性の作用⁹⁾のあることが, 実験的に報告されている。われわれの実験でも, OK-432を癌細胞と接触させることにより, MMCとの併用で相乗的效果が認められ, かつOK-432は, Dose dependentな傾向が認められた。

現在, 臨床ではOK-432は術後の補助療法として, 皮内, 皮下, 筋肉内投与が行われている。腫瘍局所に投与する方法は服部ら⁹⁾を始めとして, 非切除症例に50~100KEという腫瘍内へ大量のOK-432を投与した報告^{10)~12)}が認められるが, 著者らの方法は, 経内視鏡的に癌巣周辺部へ投与することにより, 癌腫とOK-432を十分接触させることができる点と, 容易に, かつ確実にOK-432を注入できる点で, その直接効果とともに, 局所に生体の防御機構を発現させることにより, 癌腫への有効度を増すことができたと考えている。さらに, 化学療法剤を併用することにより, OK-432の量も大量投与に比較して, 少ない量になっているのも特色である。

その結果, 今までに報告をみない肉眼的効果が, 治療開始後, 約2週間の時点で認められた。現在, まだ術前療法による肉眼的効果判定基準は作成されていない。そこで, 栗原ら⁷⁾の固形癌に対する判定基準案を参考に, 術前療法の肉眼的効果判定基準を作成した。約2週間の時点で判定するには, かなりきびしい判定基準であるが, 将来, 治療法の改善にともない, 癌腫の消失する症例もでてくることを期待して作成した。そして, 腫瘍の50%以上の縮小, または早期癌様に変化した“有効”が, 15病変(35.5%)に認められた。全く変化の認められなかった“無効”は, stage IVのnon-curative症例の中に2例認められたのみであった。そして, その効果は組織型による差は認められず, OK-432がMMCと併用することで, non-specificに強く作用していると考えている。

そして, 癌腫の肉眼分類別にそれぞれの変化を見るとBorrmann 1型の癌腫では全体に縮小傾向が認められ, Borrmann 2型癌腫では潰瘍底の平坦化, 周堤の平低化が癌腫の縮小にともない認められ, Borrmann 3型癌腫ではBorrmann 2型の場合と同様の所見の他に, 癌腫と正常部の境界が明瞭になる傾向が認められた。Borrmann 4型の癌腫では, 凹凸不整のびらんや潰瘍が平板状になり, 漿膜面は白色の光沢のあるベラークになっているのが興味深い所見であった。Borrmann 1型よりBorrmann 3型までの変化は, まるで癌腫の状態を以前状態に逆行させたごとく

写真4 左は治療前、右は治療後20日目の胃X線像。

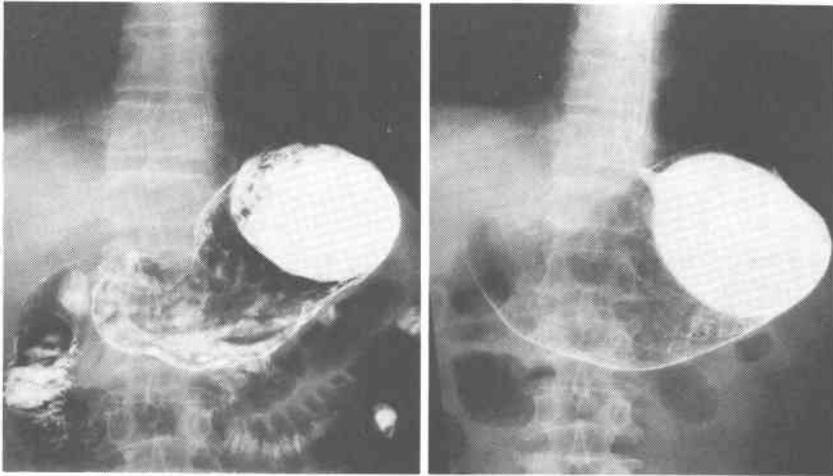
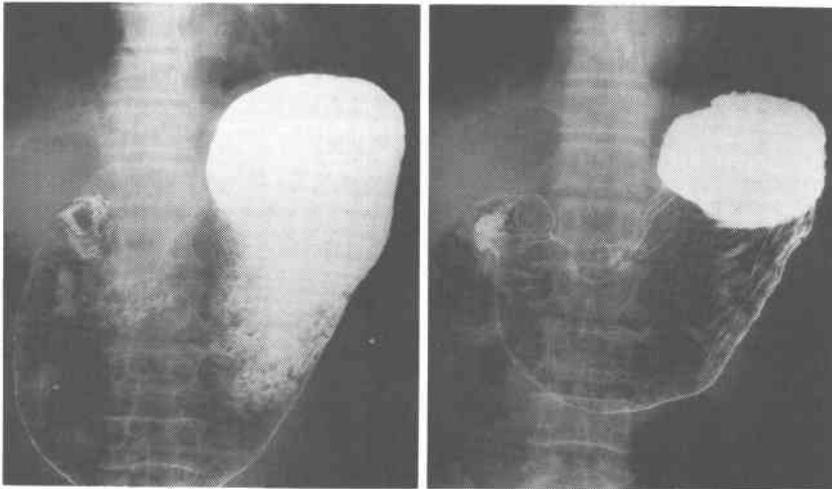


写真5 左は治療前、右は治療後40日目の胃X線像。



感じられた。

この治療法の副作用はOK-432による発熱が、約60%の症例に認められたが、いずれも一過性のもので、下熱剤の投与でおさまっている。どちらかというところ、この治療法は、術前の自覚症状を改善する傾向であった。

また、この治療による原発巣に対する組織学的効果も、肉眼的効果の認められた症例には認められる傾向があり¹³⁾¹⁴⁾、転移陽性リンパ節に対する効果も認められている¹⁴⁾。

そして、原発巣に対する効果が、約2週間の時点ではほとんど認められなくても、40日後に効果の認められた症例もあり、この治療法による効果は、すくなくと

も40日以上は癌腫を十分にコントロールできるものと考えている。

この治療法による効果を総合的にみても、OK-432の局所投与が、MMCとの併用で、直接の癌細胞に対する殺細胞効果とあいまって、生体の防御機構を癌腫の周辺に活用させて、よりすぐれた治療効果が得られたものと考えている。

まとめ

1. OK-432を、癌細胞と接触させることにより、MMCとの併用で、強い効果が動物実験にて認められた。
2. 胃癌に対する新しい術前療法として、OK-432の経内視鏡的癌巣周辺投与とMMCを併用した治療法

を考案し、臨床例、40例(多発癌2例を含む)、42病変に施行し、肉眼的効果“有効”が15病変、35.5%に、“やや有効”が25病変、59.5%に認められた。“無効”は2病変、5%であった。

3. この合併療法は術前に癌腫のコントロールのみならず、癌巣の縮小、平低化により、stageの変化も期待できる、すぐれた術前療法といえる。

稿を終るにあたり、御指導ならびに御校閲をいただきました佐藤博教授に深甚なる謝辞を表します。また終始御言ならびに御厚性をいただきました第1病理学教室長尾孝一講師はじめ、教室の竜崇正助手および研究室の諸先生に深謝します。

なお本論文の要旨は第17回日本消化器外科学会総会、第19回癌治療学会にて報告した。

文 献

- 1) 高橋俊雄, 河野研一, 山口俊晴ほか: 胃に対する5-Fuемulsion 術前経口投与療法. 日外会誌 79: 1089—1093, 1978
- 2) 草島康雄, 北出文男, 本多平八郎ほか: 胃癌に対する術前化学療法の研究—特に5-FUDSの組織学的効果について—. 日臨外医会誌 38: 493—498, 1977
- 3) 岡田勝彦, 北出文男, 関本 巖ほか: 胃癌に対する術前化学療法の研究, 特にFD-1術前投与症例の組織学的効果について. 癌と化療 6(Supple III): 165—170, 1979
- 4) 加藤元一, 福田 健, 武藤文隆ほか: 胃癌術前化学療法としてのMMCの超選択的one shot動注に関する検討. 癌と化療 7: 1620—1625, 1980
- 5) 木村郁郎: 溶連菌剤OK-432と癌の免疫化学療法の可能性. 癌と化療 1: 21—33, 1975
- 6) Sahurai Y, Tsukagoshi S, Satoh H, et al: Tumor-inhibitory effect of a streptococcal preparation: Cancer Chemother Rep (part I) 56: 9—16, 1972
- 7) 栗原 稔, 泉 嗣彦: 胃癌—効果判定をめぐって—, 癌の臨 26: 652—658, 1980
- 8) Okamoto H, Minami M, Shin S: Experimental anticancer studies. part XXXI. On the streptococcal preparation having potent anticancer activity Jpn J Exp Med 36: 175—186, 1966
- 9) 服部孝雄, 新本 稔, 大屋正章ほか: OK-432腫瘍内大量投与の臨床経験について. 癌と化療 1: 985—989, 1974
- 10) 新本 稔, 大屋正章, 山県司政ほか: OK-432(ピシバニール)の腫瘍内大量投与. 癌と化療 3: 227—238, 1976
- 11) 矢田貝凱, 土江健嗣, 大内啓司ほか: 溶連菌製癌剤の腫瘍内大量投与の臨床経験. 癌と化療 4: 143—148, 1977
- 12) 坂本純一, 亀井秀雄, 市橋秀仁ほか: 消化管悪性腫瘍に対する溶連菌制癌剤OK-432 50KEの局注療法. 癌と化療 6: 201—210, 1979
- 13) 向井 稔, 日浦利明, 山崎義和ほか: 胃癌術前OMF療法, 一肉眼的効果と組織学的効果の比較検討—. 癌と化療 9: 1801—1807, 1982
- 14) 向井 稔, 山崎義和, 長尾孝一ほか: OK-432の局所投与に化学療法剤を併用した胃癌の術前免疫化学療法. 癌と化療 11: 1071—1077, 1984