

胃癌の補助免疫化学療法

岡山大学医学部第1外科

三輪 恕昭

ADJUVANT IMMUNOCHEMOTHERAPY FOR GASTRIC CANCER

Hiroaki MIWA

The 1st Department of Surgery, Okayama University Medical School

胃癌例への免疫賦活剤(N-CWS, OK-432, PSK)術前経内視鏡的胃癌内投与は、局所に予後良好因子であるリンパ球浸潤をもたらし、所属リンパ節の免疫活性を高めた。このリンパ球はTリンパ球で、OKT 8⁺, Leu 7⁺が多かった。全身免疫療法としてのレバミゾールの術前よりの3投11体投与は、手術侵襲による細胞性免疫能低下の防止と、stage III胃癌例の、治癒切除のできた、癌腫が中等度の大きさの、n₁(+)、se例に有意な延命を与えた。上中部胃癌全摘例への摘脾はstage II, IV例に著しい延命をもたらし、stage III例では脾温存の上、stage IV例では摘脾の上での免疫療法が有効だった。またOK-432 20~30KEの閉腹前腹腔内投与は腹膜播種防止を期待させた。

索引用語：胃癌，免疫化学療法，リンパ球浸潤，摘脾，腹膜播種

はじめに

胃癌の治療の主役は手術であるが、進行、末期胃癌にあっては、手術で充分癌巣が摘出できた例でも、転移・再発が短期日の後にくることが少なくない。ここに補助療法としての化学療法・免疫療法の必要が生じてくる。しかし、化学療法、免疫療法の効果はそれほど強大ではなく、癌細胞が10⁶個から10⁷個以下の時に有効性を発揮できるのみで、その意味からいっても補助療法の効果は手術時に癌病巣を充分摘出しきった後に用いて初めてもたらされるものといえよう。ちなみに癌細胞10⁹個は癌病巣の大きさ1cm³に相当する。

癌に対する免疫療法は、本来癌に特異的に働く特異的免疫療法が用いられるべきであるが、癌特異抗体を得るのが容易でないことより、均一で充分な薬剤が得られ、かなりな効果が期待できる。免疫賦活剤を用いる非特異的免疫療法が現在では主として用いられている¹⁾。

癌の非特異的免疫療法はMathéら²⁾の急性リンパ性白血病に対するBacillus Calmette Guérin (BCG)の著効報告以来急激に、広汎に行われはじめ、数多く

のすばらしい成績も報告されている。また最近は従来の免疫賦活剤の域を越えて、免疫療法に用いる薬剤を総括してbiological response modifier (BRM)と呼称されるようになり、免疫療法に対する考え方も大きく広がっている。

胃癌に対する免疫療法の成績は本邦での成果に負うところが多く、その実施の基本は、手術で腫瘍量を最小限にしておいた上で用いることや、化学療法を併用するのが原則である。

われわれは数年来胃癌の免疫療法について検討してきたが、その基本は局所免疫療法と全身免疫療法、免疫活性の増強と免疫抑制の除去を上手に組合せてゆくことにある。ここではわれわれが胃癌の免疫療法として取組んでいる4つの方法とその成果を述べ、実際にはそれらをどのように用いてゆくべきかを記したい。

I. 術前免疫療法

1. 術前局所免疫療法

癌局所組織にリンパ球や形質細胞の浸潤が著しい例では予後が良いことが、以前よりの多くの臓器で報告されている。またこの際にはその所属リンパ節の免疫活性も増強されており、その面からも予後良好の一因となっている³⁾⁴⁾。そこでまず、癌組織へのリンパ球浸潤と予後の関係、ついでリンパ球浸潤を免疫賦活剤腫

※第25回日消外会総会

<1985年6月19日受理>別刷請求先：三輪 恕昭

〒652 神戸市兵庫区菊水町5丁目 由井病院

瘍内投与で作ることができるか、その浸潤リンパ球のT細胞サブセットのモノクローナル抗体による解析、末梢血中のT細胞サブセットとの対比・所属リンパ節におけるリンパ節の免疫活性等について検討した。

1) 胃癌組織リンパ球浸潤と予後

岡山大学第1外科で手術を受けた胃癌498例を、癌組織中にリンパ球浸潤を伴う症例と伴わない症例に分けて5年までの生存率を比較検討した。リンパ球浸潤の有無はBlackら⁵⁾の分類に準じ、生存率は累積生存率、有意差検定はStudent t検定によった。

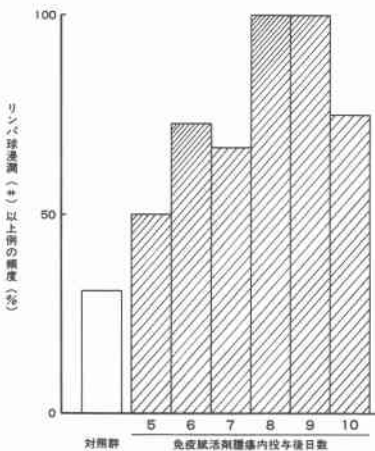
その結果、リンパ球浸潤陰性例の1, 3, 5年生存率が各84.0%, 63.0%, 51.5%であるのに、陽性例の生存率は各92.3%, 85.6%, 69.0%と、有意にリンパ球浸潤陽性例の予後が良かった (p<0.05)。

2) 免疫賦活剤腫瘍内投与とリンパ球浸潤

腫瘍内の癌細胞に直接作用する免疫賦活剤を腫瘍内に投与すると、腫瘍内にリンパ球浸潤がみられる¹⁾⁶⁾。そこで nocardia rubra cell wall skeleton (N-CWS) やOK-432、最近は作用機序が少し異るとされているPSKを腫瘍内に投与し、局所のリンパ球浸潤の程度をみた。免疫賦活剤の腫瘍内投与量はN-CWSで500μg, OK-432で5-10KE, PSKでは250mgとした。投与方法は手術前にオリンパス内視鏡および専用注射針を用いて、各々の2~5mlを腫瘍内の4~5カ所に分散投与した。

腫瘍内へのリンパ球浸潤が手術時に最も著しいのが理想的なので、免疫賦活剤投与から手術までの日数と、腫瘍内浸潤リンパ球の陽性頻度との関係のみたが、図1のごとく術前7~10日前に薬剤投与しておくべきと

図1 免疫賦活剤胃癌内投与後日数と腫瘍内リンパ球浸潤



考えられた。また、各免疫賦活剤別の腫瘍内リンパ球浸潤中等度(++)以上の陽性頻度はほぼ等しく、平均74.0%であり、対照群の39.0%の2倍近い頻度となった。腫瘍内へのリンパ球浸潤の程度を-~+, ++, +++の各段階別に分けてみると、対照群では-~+が61%と多く、免疫賦活剤投与群では+++が35.4%と圧倒的に多かった(図2)。

3) 腫瘍内浸潤リンパ球および末梢血中のT細胞サブセット

モノクローナル抗体を用いるT細胞サブセット分類はここ数年特に広く研究されてきており、組織中や流血中でのT細胞動態を検討するのに用いられている。今回の検討は、胃癌組織中の、また胃癌組織より採り出したリンパ球の免疫賦活剤投与と別でのT細胞サブセット分類について行った。胃癌組織中でのリンパ球T細胞サブセット検索法は、免疫賦活剤腫瘍内投与例の、または非投与対照群の胃癌組織をモノクローナル抗体OKTシリーズ, Leuシリーズを用いて酵素抗体法で染色し行った。また胃癌組織中より細切、比重遠心法で採り出したリンパ球の、また癌患者末梢血より得たリンパ球は同じくモノクローナル抗体OKTシリーズ, Leuシリーズを用いるフローサイトメトリー法で各々リンパ球サブセット分類を行った^{6)~8)}。

図2 胃癌例に対する免疫賦活剤腫瘍内投与と腫瘍内リンパ球浸潤

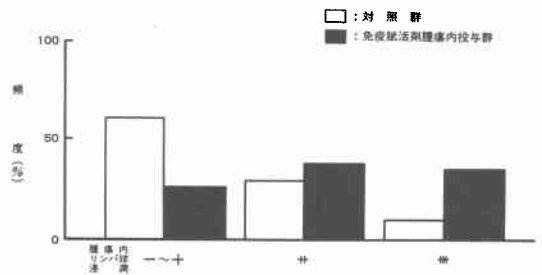
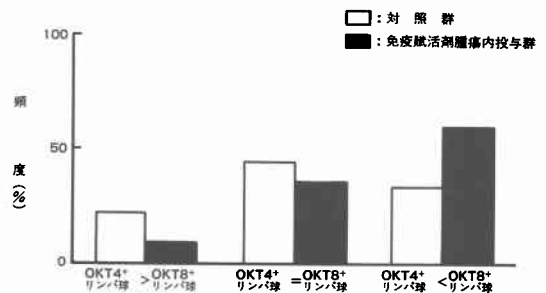


図3 腫瘍内浸潤リンパ球T細胞サブセット



a) 胃癌組織中リンパ球のT細胞サブセット

モノクローナル抗体 OKT シリーズを用いた検討で OKT 4⁺リンパ球と OKT 8⁺リンパ球の癌組織内へ浸潤しているリンパ球のどちらが優位かをみた。OKT 4⁺リンパ球>OKT 8⁺リンパ球は対照群でその頻度が多く、OKT 4⁺リンパ球<OKT 8⁺リンパ球のみられる頻度は免疫賦活剤腫瘍内投与例で著しく多くなった(図3)。この結果は、免疫賦活剤腫瘍内投与例では予後良好因子である腫瘍内へのリンパ球浸潤が著しいことと合すると、OKT 8⁺リンパ球が腫瘍細胞に cytotoxic に働くキラー-Tリンパ球であろうと推定された。

b) 癌組織内浸潤リンパ球のT細胞サブセット

癌組織中より採り出したリンパ球をフローサイトメトリー法でリンパ球サブセットに分類した。OKT 4⁺リンパ球/OKT 8⁺リンパ球の比をみると、OK-432腫瘍内投与群では1.69で対照群の2.00より値が低下したが、PSK 腫瘍内投与群では2.24と逆に対照群での値より高くなった。Leu 7⁺リンパ球/OKT 3⁺リンパ球の比では、OK-432腫瘍内投与群では0.76と対照群での0.37に較べて2倍位に値が増加したのに、PSK 腫瘍内投与群では0.17と対照群での1/2と減少した。

以上の結果から、OK-432腫瘍内投与は癌組織中へ OKT 8⁺リンパ球と Leu 7⁺リンパ球を誘導し、PSK 腫瘍内投与は OKT 4⁺リンパ球を誘導したことになる。

c) 末梢血リンパ球のT細胞サブセット

PSK 腫瘍内投与群での PSK 投与前後の末梢血リンパ球のT細胞サブセット比の増減についてみた。増減率はモノクローナル抗体 OKT 4⁺/OKT 8⁺値と Leu 7⁺/OKT 3⁺値について PSK 投与7~10日後の値が投与前値に較べて増減しているかをみた。増減率>1.0は投与後に値が増加したことを示す。

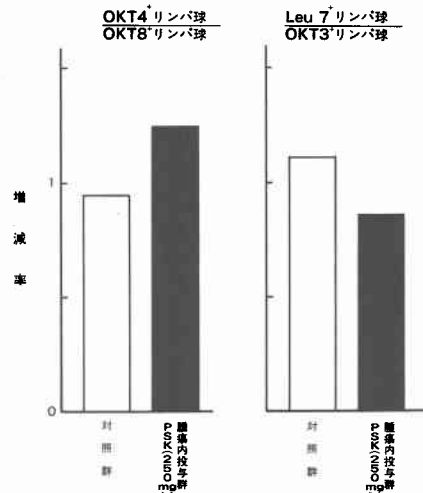
OKT 4⁺/OKT 8⁺は対照群で0.94とやや低下したが、PSK 腫瘍内投与群では1.25と増加した。また Leu 7⁺/OKT 3⁺は対照群で1.11とわずかに増加したが、PSK 腫瘍内投与群では0.86と低下した(図4)。この変動は腫瘍組織内より採り出したリンパ球の対照群と PSK 腫瘍内投与群でのT細胞サブセット比の値の動きと類似した。

4) 免疫賦活剤腫瘍内投与と所属リンパ節の活性

所属リンパ節の活性も癌患者の予後と相関するといわれている。今回の検討では sinus histiocytosis (SH), lymphoid reaction (LR), follicular hyperplasia (FH) についてみたが、LR が最も予後と相関

図4 胃癌例での免疫賦活剤腫瘍内投与後の末梢血リンパ球のT細胞サブセット比の増減

$$\text{増減率} = \frac{\text{PSK 腫瘍内投与前でのT細胞サブセット比}}{\text{PSK 腫瘍内投与後でのT細胞サブセット比}}$$



するといわれている⁷⁾。OK-432, PSK 腫瘍内投与群では、第1群, 第2群リンパ節のLRの陽性頻度は対照群での値と変らなかったが、第3群リンパ節での陽性頻度はOK-432, PSK 腫瘍内投与群、特に前者で高かった。LRはリンパ節のT細胞機能を表わすとされているので、これら免疫賦活剤腫瘍内投与で第3群リンパ節のT細胞機能を増強させたといえよう。この結果から、胃癌のリンパ節郭清はR₂に止めて免疫活性の高い第3群リンパ節に温存しようという縮小手術につながる可能性が期待される。

以上の成績から、術前7~10日前にN-CWS, OK-432, PSK等の免疫賦活剤を腫瘍内投与して腫瘍内、所属リンパ節の免疫活性を高め、術後に同じ免疫賦活剤を全身投与する免疫療法が免疫療法の治療効果をより高めるであろうと期待された。また、腫瘍内浸潤リンパ球を術後採り出し、インターロイキン-2 (IL-2)でさらに活性の増強と数の増加をさせて癌患者自身に戻してやる免疫療法の効果も期待される。

2. 術前免疫療法開始

手術や麻酔によって術後一過性に細胞性免疫能が低下することが分っている⁹⁾。その細胞性免疫能低下時は丁度手術操作で癌細胞が腹腔内や血中へ大量に撒布されている時に相当し、それら癌細胞の転移・着床を容易にし¹⁰⁾、再発の頻度を高くしやすい。そこで免疫療法を手術前より開始して、術後の細胞性免疫能の動態をみた。

レバミゾール(LMS)を手術3日前より、150mg/日、連続3日間、隔週ごとに投与開始し、術後の PHA, Con A, PWM などの mitogen に対する幼若化反応や T-cell, active T-cell 頻度の術後の推移を術後4週まで、対照群での値と比較検討した。その結果、対照群では術後1~2週に生ずる細胞性免疫能の低下がLMS投与群では防止された ($p < 0.05$)。

II. 免疫賦活剤を用いる胃癌免疫化学療法

1. LMSを用いる胃癌免疫化学療法

昭和50年より胃癌例にLMS¹¹¹²⁾を投与開始し、その細胞性免疫能賦活効果、延命効果を検討してきた。対象は当科に入院して手術を受けた胃癌220例で、組織学的 stage 分類別に stage I, II, III, IV に分けると、対照群では各35例, 17例, 32例, 52例, LMS群では各26例, 7例, 32例, 19例であった。なほ、対照群は昭和44年より50年までの症例を用いた historical control であり、LMS群は昭和50年より53年までの症例を用いた。両群間の手術方法、手術侵襲、高カロリー栄養使用の有無等には差がなかった。特に stage III 例では、対照群とLMS群の症例数は同じであり、切除度、腫瘍径、リンパ節転移、深達度、脈管侵襲等21項目の背景因子での検討で差がなかった。LMSは150mg/日、連続3日間投与を隔週毎に、手術3日前より投与開始し、術後2年までを目標に投与した。化学療法は mitomycin C (MMC) を術後より4mg×2/週で合計40mgまで、Tegafurは600~800mg/日を術後2週目より可能な限り継続投与した。生存率は累積生存率で計算し、有意差検定はCox Mantel, generalized Wilcoxon法によった。

1) LMSの細胞性免疫能増強効果

LMSの手術侵襲による細胞性免疫能低下防止については前記したが、術後長期間の検討でも、LMSは細胞性免疫能の低下した非治癒切除症例のリンパ球幼若化率を治癒切除症例の程度にまで上昇させた。LMSがどの程度の細胞性免疫能の例に有効に働いているかの証明として、細胞性免疫能が低下していないリンパ球幼若化率40%以上例での場合と、細胞性免疫能が低下しているリンパ球幼若化率40%未満例についてLMSの延命に与える効果についてみたところ、LMSはリンパ球幼若化率40%未満例により延命をもたらした。

2) LMSの延命効果

a) 胃癌全症例での検討

今回の historical control 群との比較での成績は対

照群、LMS群での生存率の差が有意であったが、果してこの結果がLMSによるものなのかまたは他の因子によるものかを比較するため、今回での全例での結果を後記の randomized trial でのLMS群、対照群での値と比較した。その結果、randomized trial でのLMS群対照群での生存率の差は今回の検討結果と類似した。この成績は、今回の historical な対照群との比較結果が妥当なことを表わしていると考えられた。

6) stage別生存率

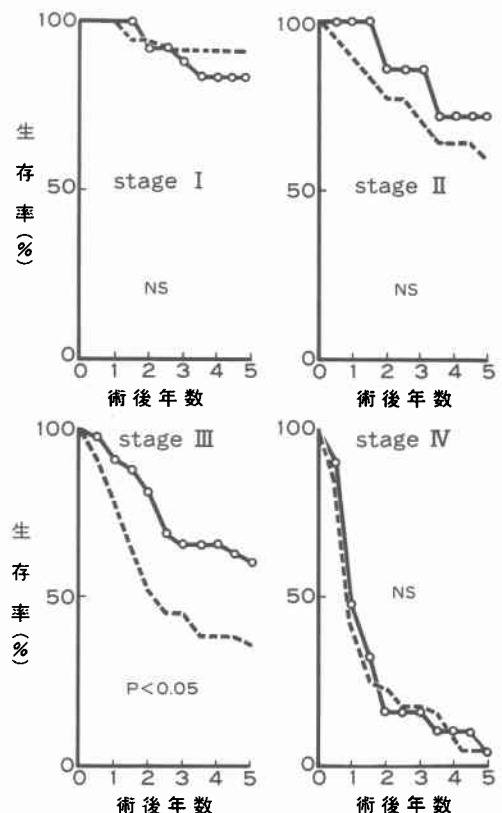
胃癌 stage 別に対照群とLMS群の生存率を比較すると、手術で充分治療目的の果せる stage I, stage II 例と非治癒手術例がほとんどである stage IV 例にはLMSの延命効果はみられなかった。進行癌で治癒手術のできる stage III 例にのみLMSの有意な延命がみられた ($p < 0.05$) (図5)。

c) stage III 例におけるLMSの延命効果

切除度と生存率：治癒切除例、非治癒切除例に分けてLMSの延命効果をみると、LMSは治癒切除例に有

図5 胃癌例の stage 別生存率

-----; 対照群, ○—○; LMS 群



意な延命をもたらした ($p < 0.05$)。非治療切除例では LMS 群の方がむしろ生存率が低かった (図 6)。

腫瘍径と生存率：腫瘍の大きさを4.0cm, 8.0cmを境にして3つに分け, おのおのでの LMS の延命効果をみた。LMS は中等度の大きさの $4.0\text{cm} \leq < 8.0\text{cm}$ の例に有意な延命をもたらした ($p < 0.05$)。

リンパ節転移と生存率：リンパ節転移が $n(-)$, n_1 , n_2 の各々の例に分け, それぞれでの LMS の延命効果をみた。リンパ節転移がない $n(-)$ 例や第 2 群リンパ節にまで転移のある症例では LMS の延命効果はみられなかったが, 軽度のリンパ節転移のある $n_1(+)$ 例では LMS 群の生存率は対照群の生存率より有意に高かった ($p < 0.05$) (図 7)。

深達度と生存率：症例のほとんどが深達度 se 例であったので se 例のみの結果となった。LMS は se 例に有意な延命をもたらした。

脈管侵襲別に検討してみると, リンパ管侵襲 ly_0 か

ら ly_3 別では ly_1 例に, 静脈侵襲 v_0 から v_2 まででみると v_0 例に LMS の延命効果がみられた ($p < 0.05$)。

2. 4 種類の免疫賦活剤を用いる胃癌例への randomized trial での成績

昭和53年4月より55年3月までの2年間に当科で手術を受けた108例を対象とした。症例を stage 別に stage I, II, III, IV に分けると, 対照群では各 3, 10, 7, 15例, 治療群では各 17, 12, 20, 24例であった。治療群のうち LMS 群は 23例, N-CWS 群は 28例, OK-432群は 12例, PSK 群は 10例であった。免疫賦活剤の投与方法は, LMS は先に記した 3 投 11 休で, N-CWS は術後 1 カ月まで週 1 回, その後月 1 回, また Koch 現象が消失した時に $200\mu\text{g}$ を皮内投与した。OK-432は 0.2KE より漸増法で $2.0\text{KE} \times 3/\text{週}$ を入院中に, 退院後は $5\text{KE}/\text{週}$ で維持した。また PSK は術後 2 週目より $3.0\text{g}/\text{日}$ を経口投与した。各薬剤投与は術後 2 年までを目標とした¹⁾。化学療法は, 両群に MMC を手術当日に 20mg , 手術翌日 10mg を静注, 術後 2 週目より Tegafur $600 \sim 800\text{mg}/\text{日}$ を 2 年間継続投与した。生存率は, 各薬剤別では例数少なく, 進行度に片寄りがあるので, 一括して累積生存率で算出し, 対照群の値と比較した。

その結果, 対照群の術後 1, 2, 3, 4, 5 年の生存率は各 48.6% , 45.7% , 42.6% , 42.6% , 11.0% であるのに対し, 免疫化学療法群では各 68.5% , 54.8% , 51.9% , 51.9% , 47.9% と, 免疫療法による延命がみられた。

III. 摘脾と胃癌免疫療法

担癌生体脾臓の機能は担癌初期と末期には免疫抑制的に働き, 担癌中期には免疫増強的に働くことをわれわれは動物実験で証明している^{1)13)~15)}。すなわち, $C_3\text{H}/\text{He}$ マウス背部皮下に MH-134 腫瘍 5×10^5 cells を移植し, その 3 日目, 7 日目, 14 日目, 21 日目に摘脾する群と, 開腹し脾臓を腹腔外に出した後元に戻して閉腹する偽手術群とを各々もうけ, 摘脾群の平均生存日数を偽手術群の平均生存日数で除して生存日数比として表わした。その結果, 移植 3, 7, 14, 21 日後の生存日数比は各 1.35 , 1.05 , 0.84 , 1.24 と, 担癌 3 日目, 21 日目の摘脾が延命を, 担癌 14 日目の摘脾が短命をもたらした。また, それらの結果は細胞性免疫能の結果とも相関した。

胃癌例での検討：臨床的には, 昭和40年4月から59年3月までの当科で手術した上中部胃癌胃全摘例 202 例を対象とした。それらの stage I~IV までの症例数は, 非摘脾群で各 18, 11, 38, 21 例, 摘脾群で各 7, 8,

図 6 切除度と生存率 (stage III)

-----; 対照群, ○—; LMS 群

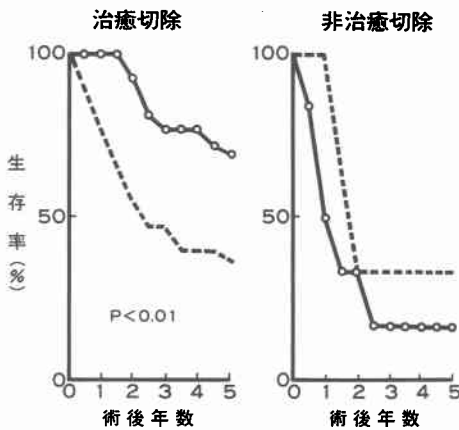
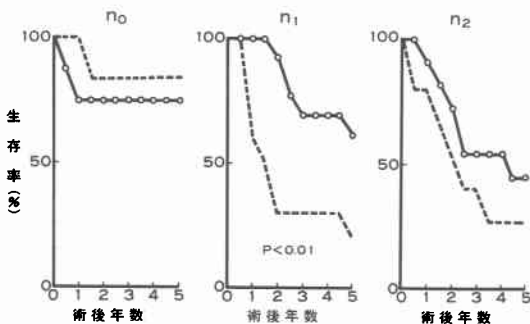


図 7 リンパ節転移と生存率 (stage III)

-----; 対照群, ○—; LMS 群



52, 47例であった。また stage III, IV 例では免疫療法と摘脾の有無でも検討を加えた。すなわち, stage III 例では非摘脾群のうち非免疫療法例は26例, 免疫療法例は12例であり, 摘脾群では各33例, 19例であり, stage IV, 非摘脾群では各14例, 7例, 摘脾群では各27例, 20例であった。摘脾の有無での背景因子を16項目についてみた結果では, stage III 例に化学療法, 免疫療法例がやや多く, stage IV 例では摘脾群に深達度 si, sei 例の多い傾向がみられた。また stage III, IV 例での結果ではあるが, No. 10脾門部リンパ節の転移率は非摘脾群で5.6%, 摘脾群で32.5%と後者で多く, 摘脾によって No. 10リンパ節の郭清が充分で来たと思われた。No. 11脾動脈リンパ節の転移率は両群で差がなかった。

1) 摘脾の有無と生存率

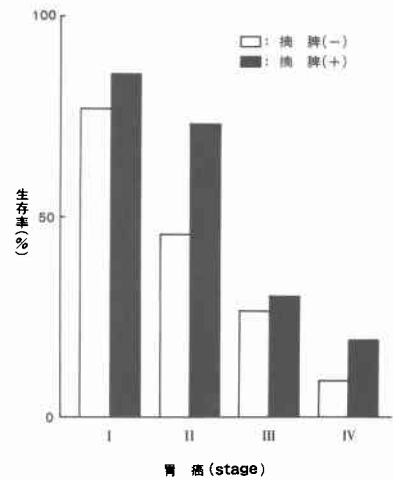
stage 別の非摘脾群と摘脾群の生存率を術後 1, 2, 3, 4, 5 年で検討した。stage I 例の非摘脾群の生存率は各94.4%, 88.8%, 88.8%, 77.0%, 77.0%, 摘脾群では術後 1 年から 5 年まで85.7%であり, stage II 例の非摘脾群の生存率は各90.9%, 72.7%, 63.6%, 63.6%, 52.9%, 摘脾群では各100.0%, 87.5%, 72.9%, 72.9%, 72.9%であった。すなわち stage I 例ではわずかに摘脾群の方が延命があり, stage II 例では摘脾による生存率の差が術後 5 年で20.0%の大差となった。また進行癌 stage III 例の非摘脾群の生存率は各80.3%, 58.7%, 39.2%, 29.8%, 26.5%, 摘脾群では各70.8%, 46.7%, 34.2%, 30.2%, 30.2%と, 両群間であまり差がなかった。それに対して末期癌 stage IV 例では, 非摘脾群の生存率は各38.5%, 25.7%, 25.7%, 17.1%, 8.6%, 摘脾群では各56.1%, 33.0%, 33.0%, 22.6%, 18.8%と, 摘脾群での生存率が高かった。すなわち, 摘脾は進行癌 stage III 例に影響をもたらさなかったが, 末期癌 stage IV 例には延命をもたらした (図 8)。

2) 摘脾, 免疫療法の有無と生存率。

stage III, IV 例では免疫療法例もかなり含まれたので, 摘脾の有無とも併せてその延命効果をみた。免疫療法のほとんどは先に記した LMS を用いるものであった。

stage III 例の非摘脾群についてみると, 非免疫療法例の術後 1~5 年の生存率は各76.5%, 52.3%, 32.2%, 24.2%, 20.2%, 免疫療法例では各90.0%, 77.1%, 64.2%, 49.9%, 49.9%と, 摘脾をせずに免疫療法を行うと延命がみられた。摘脾群についてみる

図 8 胃癌例に対する摘脾の有無と生存率



と, 非免疫療法例の生存率は各68.4%, 43.1%, 30.8%, 30.8%, 30.8%, 免疫療法例では各73.0%, 50.5%, 37.9%, 27.1%, 27.1%と両群間の値に差はなかった。

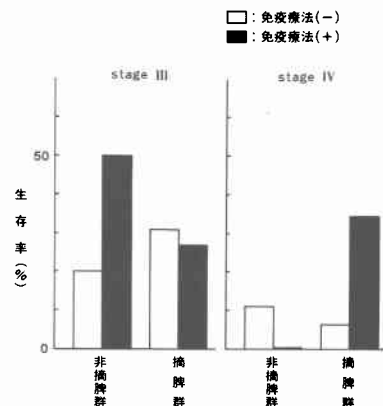
stage IV 例では, 非摘脾群の生存率は非免疫療法例で各44.0%, 22.0%, 22.0%, 11.0%, 11.0%, 免疫療法例で各28.6%, 28.6%, 28.6%, 28.6%, 0%と, 免疫療法の有無で差がなかった。また摘脾群についてみると, 非免疫療法例の生存率は各56.5%, 31.4%, 31.4%, 12.6%, 6.3%, 免疫療法例では各55.6%, 34.8%, 34.8%, 34.8%, 34.8%と, 摘脾をした上で免疫療法を行うと延命がみられた (図 9)。

3) 摘脾と免疫能

a) 細胞性免疫能

摘脾による細胞性免疫能¹⁰⁾の変動をみるため, 摘脾の有無別の細胞性免疫能の変動を術前値と術後 1 カ

図 9 胃癌例に対する摘脾, 免疫療法の有無と 5 年生存率



月目で検討した。末梢血リンパ球数の摘脾による影響についてみると、何れの例においても摘脾後に末梢血リンパ球数は増加した。また血小板数も同じ傾向であった。T細胞百分率はstage III, IV例で摘脾後に増加した。末梢血リンパ球のPHAに対する幼若化率もstage III例では非摘脾群で、stage IV例では摘脾群で術後に増加したが、さらに詳しくみると、stage III例では摘脾をせずに免疫療法を行った例に、stage IV例では摘脾した上で免疫療法を行った例に術後に増加した。またPPD皮内反応は、stage IV例の摘脾群、免疫療法例での術後の増強が目立った。PHA皮内反応はいずれの場合も術後に低下した。

6) 血清免疫グロブリン

血清免疫グロブリン値の術前値に対する術後1カ月値の比を検討した。IgGでは非摘脾群での値は1.18であるのに対し、摘脾群では1.59と、摘脾により増加した。IgAでも前者が0.98に対し後者では1.56と増加した。最も特徴的なのがIgMで、非摘脾群で1.34であったのに対し摘脾群では0.60と摘脾で著減した。

c) その他

摘脾後に血清 α_2 グロブリン値は軽度増加したが、 α_1 アンチトブシンや血清補体価に変動はなかった。

4) 摘脾と術後合併症

脾臓は抗体産生のもちであり、摘脾後にはIgMの著減がみられ、術後合併症の増加がいわれている¹⁷⁾。われわれの検討では、非摘脾群で52例中15例(28.8%)に、摘脾群で86例中26例(30.2%)に術後合併症がみられ、全体では頻度に差がなかったが、症例別では摘脾群に肺合併症と肺炎が多かった。またstage IV例だけで見ると、免疫療法を行わない時に摘脾群での術後合併症が多かった。

5) 放射線照射、薬剤投与による脾の免疫抑制機能の除去

摘脾は術後合併症を増加させる不利益をもたらす。摘脾を行わずに脾の免疫抑制機能のみを除去できればこの上ない。

免疫抑制Tリンパ球は放射線照射に弱い¹⁸⁾といわれている。そこでBALB/cマウスにMeth-A腫瘍 50×10^4 cellsを背部皮下に移植し、その7日後に全身または脾臓のみに400RのX線照射を行い、腫瘍増殖の程度をみた。また脾臓にX線照射した2時間以内に正常マウス脾細胞 2×10^7 cellsを静注し、同じく腫瘍増殖の程度をみた。

その結果、対照群に比べて脾臓へのX線照射群で

は、全身照射群と同程度に腫瘍増殖抑制がみられた。また、脾臓へのX線照射後の脾細胞静注はX線照射の効果を消失させた。すなわち、担癌7日目と早期の脾臓にはX線照射に弱いサプレッサーTリンパ球が充満しているといえよう。

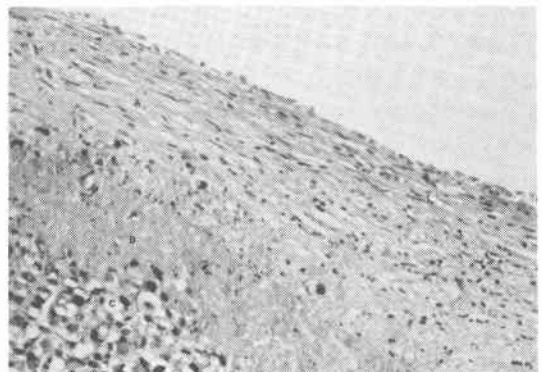
また C_3H/He マウスにMH-134腫瘍 50×10^4 cellsを背部皮下に移植し、その3, 7, 14, 21日目にcyclophosphamide (CY) 100mg/kgまたはindomethacine (INDO) 0.2mg/mouseを腹腔内投与すると、3日目CY投与群と、21日目INDO投与群に著しい延命がみられた。まだ未解決な面も多いが、CYやINDO投与で脾臓内の免疫抑制Tリンパ球やマクロファージが除去できたと思えた。

IV. 免疫療法による胃癌腹膜播種防止

まだ動物実験での成績のみにすぎないが、癌腹膜播種防止に免疫賦活剤腹腔内投与が有効である。すなわち、 C_3H/He マウス腹壁を胃壁とみなし、そこにMH-134腫瘍 2×10^6 cellsを皮下移植し、その前後にOK-432 1KE/mouseを隔日3回腹腔内投与し、腫瘍細胞の深達度と腹膜播種の起る度合をみた。その結果、移植後3, 5, 7日目にOK-432を投与した群に壁深達が最も抑制され、腹膜播種が少なかった。またその時点での組織標本所見では、対照群で腫瘍細胞がまったく低抗を受けずに腹腔側に到達しているのに対し、OK-432投与群では腫瘍細胞に対峙する面に壊死層と、その腹腔層に厚いコラーゲン線維層が形成されており、これが腫瘍が腹膜播種に到るのを防止したのであろうと思われた(写真1)。このコラーゲン線維層の形成は抗リン

写真1 腫瘍移植後OK-432腹腔内投与群の腹壁HE染色標本(×33)

癌先進部(C)に対峙する部に、生体の抵抗を示す壊死層(B)と、その腹腔側に著しいコラーゲン線維層(A)の増生がみられる。



バ球血清や抗マクロファージ製剤アシアロ GM₁で阻止されるので、腹膜播種防止機転にはリンパ球やマクロファージの関与があると想定された¹¹⁹⁾。

臨床的には胃癌で深達度 se 以上の症例に閉腹前に OK-432 20~30KE を腹腔内投与して、その成果を集めつつある。

また臨床的には、胃癌の成績の向上のため、既に記した I から IV までの補助免疫療法を上手に組合せて用いている。

考 察

癌の免疫化学療法は 10^7 cells 以下の癌細胞に有効かどうか位であるから、その治療効果は少くとも腫瘍が手術でほぼ完全に摘出されることが必須条件になる。すなわち、癌免疫化学療法の効果は治癒切除の行われた例にこそ期待できるといえよう。そのような条件を満足させても転移・再発を防ぎえないのが現状であるので、更に高い治療効果をあげるためには、種々の治療法を組合せて用いることが必要となる。

癌の免疫反応は癌局所で最も強く²⁰⁾、特徴的であり、免疫療法はまず癌局所の免疫活性を増強させることから始められるべきであろう。癌組織内にリンパ球や組織球の浸潤が著しい例では予後の良いことが19世紀初めよりすでに言われ始めており、検索疾患も乳癌、子宮癌、胃癌³⁾、最近では食道癌などにも至っている。胃癌に関しては Black ら⁵⁾によって多く検討されており、リンパ球浸潤の程度と予後との相関の強いことが言われている。これら癌組織内に浸潤してくるリンパ球は蛍光抗体法で抗 T リンパ球血清に染まる T リンパ球であり²¹⁾、非癌組織には B リンパ球があるのみである²⁰⁾ことから癌特有の所見といえよう。このような予後良好因子である T リンパ球を癌組織局所に予め誘導できればこの上ない。腫瘍内に癌細胞に直接 cytotoxic に働く薬剤、特に BCG を投与すると腫瘍内にリンパ球浸潤が著しくみられ、これを巻き込み現象²²⁾という。腫瘍内に BCG のみならず N-CWS, OK-432 などを投与してやると腫瘍内にリンパ球浸潤がみられ、それが予後良好へ導く可能性が強く、BCG-CWS でわれわれは 1 部そのような結果を得ている²³⁾。N-CWS, OK-432 腫瘍内投与で腫瘍内にもたらされるリンパ球の T 細胞サブセットについてみると、モノクローナル抗体 OKT シリーズ、Leu シリーズを用いての検索では、OK-432 腫瘍内投与で腫瘍内浸潤リンパ球も著増し、それらのリンパ球が OKT 8⁺リンパ球が優位であることより、cytotoxic/suppressor である OKT 8⁺リンパ球

が癌の進展に大きく対応しているものと推測できたが、異論もある。またこれらの成績は PSK では異ったが、癌組織より採った遊離リンパ球でも同様なことが証明でき、そのリンパ球を in vitro で IL-2 を加えて培養し自己の癌細胞に混ぜてやると autocyotoxic に働くことより、IL-2 活性化腫瘍内浸潤リンパ球を用いる免疫療法の将来性も大きい。

免疫賦活剤腫瘍内投与は腫瘍局所だけでなく所属リンパ節の免疫活性をも高める。リンパ節の T 細胞機能を代表する lymphoid reaction は N-CWS, OK-432, PSK の腫瘍内投与で、第 3 群リンパ節の免疫活性が増強された。この結果は良好な予後に結びつくだけでなく、R₂の手術で終り第 3 群リンパ節は温存しようという縮小手術への道を導くものかもしれない。

術前免疫療法としての免疫賦活剤術前投与開始による術後一過性の細胞性免疫能低下の防止は、LMS のみならず OK-432 や特異的免疫療法でもみられる²⁴⁾。

LMS を用いる胃癌の補助免疫化学療法の延命効果は、進行癌 stage III 例、治癒切除例で、腫瘍の大きさが 4.0cm から 8.0cm と中等度で、n₁(+) と 1 群リンパ節に転移のある、深達度 se で、ly₁, v₀ 例にみられた。この結果は上記の症例こそが腫瘍を充分摘出できて、わづかな腫瘍細胞が転移を来すのを LMS が防止できたために延命をもたらしたものと見えようし、類似の報告もある²⁵⁾。

LMS の胃癌例への延命効果は、同じく 3 投 11 休で、MF 化学療法と併用した成績などでもみられている。その他、LMS は頭頸部癌、乳癌、肺癌、大腸癌などにも延命をもたらしているが、それらはやはり腫瘍が充分とりきれた症例に対してであり、非切除例への効果は少ない¹¹⁾。LMS の効果は化学療法との併用で一層顕著となることが動物実験で示され²⁶⁾、臨床的にもそのように用いられている。

LMS の免疫能増強効果は細胞性免疫能の低下した例に著しいのは既述の通りである。

担癌生体脾臓の免疫能に関する見解は一定していない。われわれの動物実験成績では、担癌前期と末期の脾臓は免疫抑制的に働き、担癌中期の脾臓は免疫増強的に働くことを、抗腫瘍、延命効果、細胞性免疫能への効果より得ている²⁷⁾。また脾臓が相反二面性に働くという別な動物実験成績²⁸⁾もある。今回の臨床成績は正にその通りで、胃癌 stage II と stage IV の前期と末期の胃癌で摘脾が延命をもたらした。前期の胃癌ではリンパ節転移や漿膜浸潤の程度が摘脾の是非や延命に

かわらないので、動物実験成績でみられた如く、前期の癌では脾にサプレッサー活性が強いと考えてよい。胃癌 stage III は担癌中期に相当し、脾臓が最も免疫増強的に働くので、免疫療法を行う時に脾臓は必要である。stage IV, 担癌末期では、脾臓が免疫抑制的に働いているために、摘脾をした上で免疫療法を行うべきとなるが、異論もある。進行胃癌の場合は脾門部リンパ節への転移の問題も入ってくるので難しいが、胃癌治療切除例をリンパ節郭清の面よりの検討した結果でも、脾門部リンパ節の予防的郭清を目的とした摘脾は生存率を向上させないとの報告もあり、問題を一層難しくしている。一方、脾臓を免疫抑制活性より検討した成績からみると、脾細胞は何れの担癌時期でも免疫抑制活性が強く、また脾静脈、門脈中の細胞や血清中の免疫抑制因子の検討でも、脾臓が免疫抑制的に働いており、それらの結果はすべての担癌時期での摘脾を是としている。また、われわれと同様な担癌脾臓が相反二面性の機能を有することは山岸ら²⁹⁾も報告しており、彼らは免疫抑制活性をもたらすことはマクロファージといい、その物質の抽出も行っている。

以上のような担癌生体脾臓の免疫活性の不統一性をなくし明確にするため、本年3月より「がんの集学的治療財団」で胃癌例への摘脾の是非についての研究が始まっているのでその結果を期待したい。

胃癌腹膜播種の成因は漿膜面への癌細胞の露出、続いてその腹腔内へ遊離、着床による。この治療法として抗癌剤、主として MMC による腹腔内洗浄、さらにそれに温熱療法を加えるなどが行われて良好な成績も得られている³⁰⁾。しかし、いったん腹膜播種を来してしまうとその治療には難渋する。今回の成績は動物実験成績ではあるが、胃壁とみなした腹壁よりの腹腔内への癌の深達は、腹腔内に色疫賦活剤を投与しておく癌先進部に壊死層とコラーゲン線維層を形成して阻止された。その結果腹膜播種が少なく、延命が導かれている。このコラーゲン線維の形成が生体側の反応結果としてできたことは事実であるが、血行性転移に関与している血管内皮細胞での type IV コラーゲンとの関連についてもなお検討してゆかねばならない。臨床胃癌例の深達度 se 以上例に閉腹時に OK-432 20~30KE を投与した後の腹膜再発の減少がみられればと期待される。

以上、胃癌例に対して術前局所免疫療法、免疫賦活剤を術前投与開始し、化学療法とともに術後長期間継続投与する免疫化学療法、免疫抑制時期にある脾臓の

摘出、腹膜播種防止のための免疫賦活剤閉腹前投与などを上手に組合せて用いれば、胃癌治療成績の向上が得られよう。

文 献

- 1) 三輪恕昭：胃癌の免疫化学療法；癌治療のストラテジー；固型癌の補助化学療法、梶谷 銀監修、新興医学出版社、1984、p165—184
- 2) Mathé G, Amiel JL, Schwarzenberg L et al: Active immunotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Lancet* 1: 697—699, 1969
- 3) Haskill S: Some historical perspectives on the relationship between survival and mononuclear cell infiltration. In: *Tumor Immunity in Prognosis*. Edited by S Haskill, Marcel Dekker Inc, 1982, 1—10
- 4) Miwa H, Gohchi A, Moriyasu F et al: Increase in T-cell infiltration in carcinoma tissue and regional lymph node reaction to gastric cancer after local injection of immunomodulators before gastrectomy. In: *Manipulation of Host Defence Mechanisms*. Edited by T Aoki, E Tsubura, I Urshizaki. *Excerpta Medica*, Amsterdam, 1984, p13—22
- 5) Black MM, Opler SR, Speer FD: Microscopic structure of gastric carcinomas and their regional lymph nodes in relation to survival. *Surg Gynecol Obstet* 98: 725—734, 1954
- 6) 三輪恕昭：腫瘍内浸潤リンパ球について—その分類と予後への影響を中心に—。癌の臨 30: 753—756, 1984
- 7) 合地 明, 三輪恕昭, 松三 彰ほか：胃癌巣内免疫賦活剤注入時の局所組織所見ならびに全身的非特異的免疫反応。消と免疫 12: 77—81, 1984
- 8) 三輪恕昭, 合地 明, 松三 彰ほか：免疫賦活剤胃癌組織内リンパ球浸潤とリンパ節反応。臨と研 61: 2219—2224, 1984
- 9) Miwa H, Kawai T, Nakahara H et al: Decrease in cell-mediated immunity by surgical intervention and its prevention by levamisole. *Int J Immunopharmac* 2: 31—36, 1980
- 10) Miwa H, Hashimoto O, Hatosaki A et al: Effects of surgical intervention and immunopotentiators on metastatic tumor proliferation and its cell-mediated immunity. In: *Basic Mechanisms and Clinical Treatment of Tumor Metastasis*. Edited by M Torisu, T Yoshida. Academic Press, Orlando, 1985, p239—253
- 11) 三輪恕昭, 折田薫三：免疫賦活剤 Levamisole の細胞性免疫能賦活効果。日癌治療会誌 16: 1231—1238, 1981
- 12) 三輪恕昭, 折田薫三：免疫賦活剤 Levamisole の

- 抗腫瘍効果。臨免疫 12:491-501, 1980
- 13) 折田薫三, 三輪恕昭: 進行胃癌における周囲臓器の合併切除-摘脾。消化器外科セミナー10, へるす出版, 1983, p69-88
- 14) 三輪恕昭, 折田薫三: 癌治療における摘脾-とくに胃癌手術時の合併摘脾について。臨と研 60: 2913-2921, 1983
- 15) 三輪恕昭, 小島啓明, 小林 努ほか: 癌治療における摘脾の腫瘍免疫学的意義。日外会誌 84: 970-973, 1983
- 16) 三輪恕昭, 竹東正二郎, 遠迫克昭ほか: 胃癌術後免疫療法に対する摘脾の併用効果。消と免疫 13: 236-239, 1984
- 17) 三輪恕昭, 竹東正二郎, 守屋直人ほか: 進行胃癌に対する合併摘脾と免疫療法の子後への効果。日癌治療会誌 18: 1815-1820, 1983
- 18) Enker WE, Jacobitz JL: In vivo splenic irradiation eradicates suppressor T-cells causing the regression and inhibition of established tumor. *Int J Cancer* 25: 819-825, 1980
- 19) 飯島崇史, 三輪恕昭, 角南昌隆ほか: 腹膜播種実験モデルに対する OK-432 の漿膜浸潤予防効果。消と免疫 13: 206-210, 1984
- 20) 菊地浩吉: 癌組織におけるリンパ球浸潤の臨床的意義。日臨外医会誌 40: 1-6, 1979
- 21) Hosokawara I, Imamura M, Yamanaka N et al: Identification of lymphocyte subpopulations in human breast cancer tissue and its significance. *Cancer* 49: 1456-1464, 1982
- 22) 徳永 徹: BCG の抗腫瘍作用のメカニズム。最新医 33: 1513-1520, 1978
- 23) 三輪恕昭, 守山 稔, 小野二三雄: 術前 BCG-CWS 腫瘍内投与を併用した消化器癌免疫療法。日消外会誌 13: 1168-1173, 1980
- 24) 亀井秀雄, 桃井知良, 殿村邦彦ほか: OK-432 の術前投与開始に関する臨床例における検討。癌と化療 5: 407-412, 1978
- 25) 服部孝雄: Levamisole を用いた胃がん術後の免疫化学療法。癌と化療 10: 380-386, 1983
- 26) Chirigos MA, Amery WK: Combined levamisole therapy: An overview of its prostatic effects. *Immunotherapy of Human Cancer*, The University of Texas System Cancer Center, MD, Anderson Hospital and Tumor Institute, Raven Press, New York, 1980, p181-195
- 27) 三輪恕昭, 小島啓明, 小林 努ほか: 癌治療における摘脾の腫瘍免疫学的意義。日外会誌 84: 970-973, 1983
- 28) Yu S, Lannin DR, Tsui-Collins AL et al: Effect of cyclophosphamide on mice bearing methylcholanthrene-induced fibrosarcoma. *Cancer Res* 40: 2756-2761, 1982
- 29) Yamagishi H, Oka T, Hashimoto I et al: The role of the spleen in tumor bearing host: II. The influence of splenectomy in mice. *Jpn J Surg* 14: 72-77, 1984
- 30) 飯島崇史, 三輪恕昭, 折田薫三: 胃癌の腹膜播種について。日臨外医会誌 44: 854-861, 1983