

いわゆる細胞性免疫能賦活剤を投与した 膀胱腫瘍症例の検討

名古屋市立大学医学部泌尿器科学教室（主任：大田黒和生教授）

辻村 俊策・加藤 次朗

上田 公介・大田黒和生

TREATMENT OF TUMORS OF THE URINARY BLADDER WITH SO-CALLED IMMUNOPOTENTIATORS

Shunsaku TSUJIMURA, Jiro KATO, Kosuke UEDA and Kazuo OHTAGURO

From the Department of Urology, Nagoya City University Medical School

(Director: Prof. K. Ohtaguro)

Eighty-eight cases of urinary bladder tumor were treated in our Department from 1976 to 1978. The effect of so-called immunopotentiators (OK-432, Levamisole and PSK) was studied in 23 patients. The following results were obtained.

Pretreatment intracutaneous response to PHA was significantly lower in the high stage and high grade group than in the low stage and low grade group ($P < 0.025$). However, there was no correlation between the effect of immunotherapy and PHA skin reaction.

Of the immunoglobulins, only IgM was significantly lower in the high grade group than in the low grade group ($P < 0.025$).

The one-year survival rate for the patients in the high stage group was higher in the patients receiving immunotherapy than those not treated.

This suggests that immunotherapy may be useful for prolonging the survival time of patients with advanced bladder carcinoma.

Key words: Bladder tumor, Immunotherapy, PHA skin reaction, Immunoglobulin, Survival rate

緒 言

担癌患者の非特異的免疫能を賦活させて癌細胞を抑制しようとするいわゆる免疫療法は、従来おこなわれてきた手術療法、化学療法、放射線療法などの補助療法として近年さかんにとりいれられるようになった。われわれの施設においても、尿路悪性腫瘍に対していわゆる免疫療法を施行する症例が増加している。しかし免疫療法そのものの科学的根拠はいまだ十分に確立されているとはいいがたく、さらにその効果判定に関しても検討すべき多くの問題点が含まれている。今回いわゆる細胞性免疫能賦活剤といわれる OK-432, Levamisole, PSK を投与して3年以上経過を観察し

えた膀胱腫瘍症例につき、主としてその予後を中心に非投与例との比較検討を試みた。今後の問題点も含めて、いわゆる免疫療法に関する若干の文献的考察も加えて報告する。

症例および方法

1976年10月より1978年12月までに名古屋市立大学病院泌尿器科を受診した膀胱腫瘍症例は88例である。そのうちいわゆる細胞性免疫能賦活剤を投与し、3年以上経過を観察しえた症例は23例であった。OK-432 投与例は8例、Levamisole 投与例8例、その両者を投与した症例が4例、PSK 投与例が3例である。

1 性および年齢

投与例23例のうち、男子は16例、女子は7例で、その平均年齢は64歳である。非投与例は男子50例、女子15例であり、その平均年齢は59歳であった。

2 浸潤度および悪性度

腫瘍の浸潤度、悪性度は膀胱癌取扱い規約¹⁾により判定した。投与例の浸潤度をみると Ta ならびに T1 が11例、T2: 4例、T3: 2例、T4: 6例であった。組織型では全例が移行上皮癌 (TCC) であり、G1 が2例、G2: 14例、G3: 7例である。非投与例の浸潤度は Ta, T1 が45例、T2: 9例、T3: 9例、T4: 2例であり、組織型は乳頭腫6例、移行上皮癌55例 (G1: 25例、G2: 14例、G3: 16例)、扁平上皮癌 (SCC) 2例、腺癌 (AC) 2例であった。なお浸潤度において Ta, T1, T2 の症例を low stage 群、T3, T4 を high stage 群とし、また悪性度において乳頭腫、移行上皮癌 G1, G2 を low grade 群、移行上皮癌 G3、扁平上皮癌、腺癌を high grade 群と分類した (Table 1, 2)。

3 いわゆる細胞性免疫能賦活剤の投与方法

免疫能賦活剤はなんらかの外科的療法との併用を原則とした。投与例、非投与例において主となった治療法を Table 3 に示す。OK-432 は0.2 KE より順次増量し、1.0 KE~2.0 KE の隔日投与 (筋注法) を維持量とした。Levamisole は最初 150 mg/日の隔日内服

投与を施行していたが、あとの2例は3日連続投与後に11日間休薬をするいわゆる3投11休法に変更した。

PSK は 3g/日の連日内服投与とした。総投与量は OK-432 が 3.4 KE~83.6 KE, Levamisole が4.5g~30.6g, PSK が 135g~720g であった。

4 PHA 皮内反応および免疫グロブリン値

膀胱腫瘍患者の免疫能を判定する指標として PHA 皮内反応および免疫グロブリン値を測定し、腫瘍の浸潤度ならびに悪性度との関連について検討した。PHA 皮内反応は Wellcome 社製 purified PHA 5 μg/0.1 ml を患者の前腕屈側皮内に注射し、24時間後にその紅斑の長径、短径を測定してその積の根を求めて測定値とした。

免疫グロブリンの測定には Hoechst 社製の Immunoplate による single radial immunodiffusion 法を用いた。なお有意差検定は t 検定でおこなった。

5 生存率の算定

投与例、非投与例の初診日よりの実測生存率をやはり浸潤度、悪性度別に求め、さらに相対生存率を算定して免疫療法の効果を比較検討した。有意差判定は X² 検定によった。

結 果

1 PHA 皮内反応

Fig. 1 に PHA 皮内反応の結果を示す。浸潤度で見ると low stage 群が 28.84±2.26 (S.E.)cm, high stage 群が 21.18±1.75 cm と high stage で PHA 皮内反応の有意の低下がみられた (P<0.025)。悪性度に関しても low grade 群 28.39±2.39, high grade

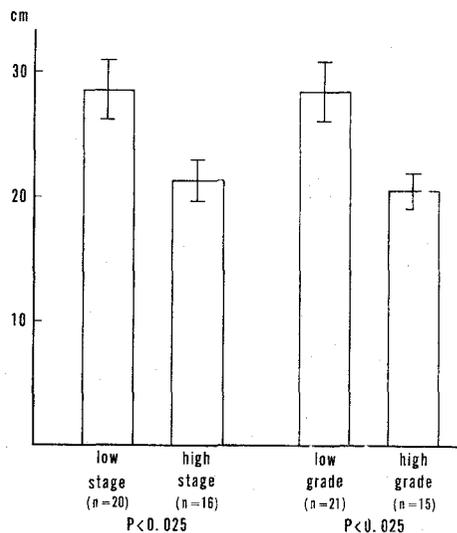


Fig. 1. PHA skin reaction of bladder cancer patients

Table 1. Stage of bladder tumors

	TaT1	T2	T3	T4	計
投与例	11	4	2	6	23
非投与例	45	9	9	2	65

Table 2. Histology of bladder tumors

	papilloma	TCC			AC	SCC	計
		G1	G2	G3			
投与例	0	2	14	7	0	0	23
非投与例	6	25	14	16	2	2	65

Table 3. Treatments

	投与例	非投与例	計
TUC-TUR	7	39	46
膀胱部分切除術	8	9	17
膀胱全摘除術	2	9	11
非手術的療法	6	8	14

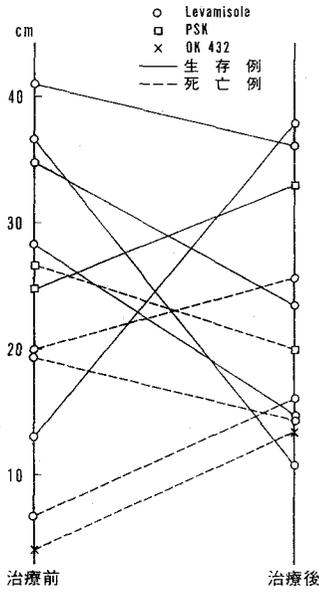


Fig. 2. Changes of PHA skin reaction in pre- and post-immunotherapy

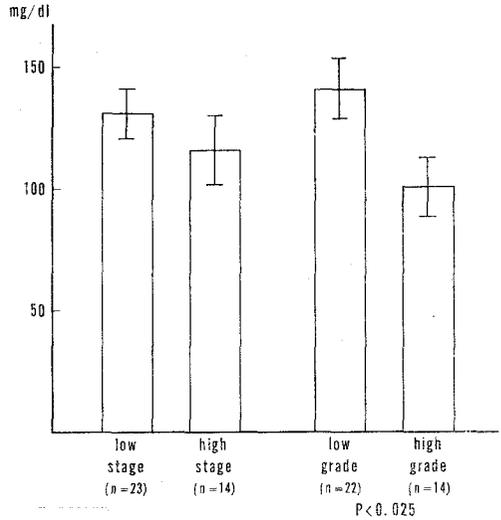


Fig. 4. IgM

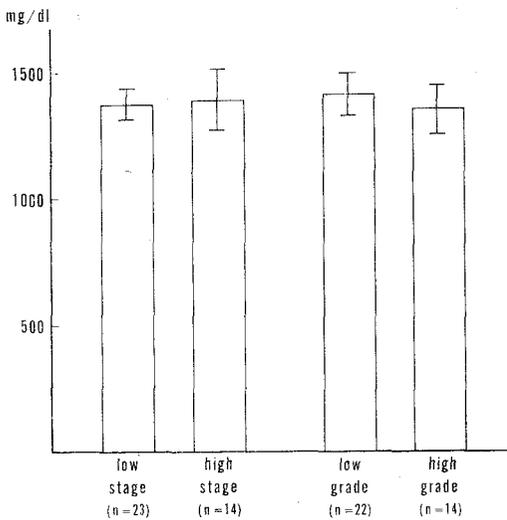


Fig. 3. IgG

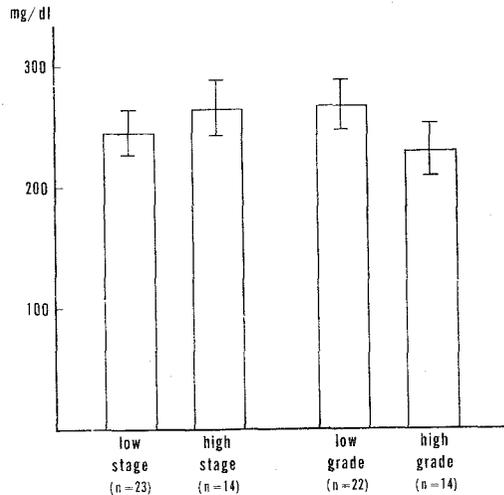


Fig. 5. IgA

群 20.59 ± 1.51 と high grade 群でやはり有意の低下が認められた ($P < 0.025$).

免疫賦活剤投与例において投与前後における PHA 皮内反応の推移を検討したが、一定の関係を見出すことはできなかった (Fig. 2).

2 免疫グロブリン値

やはり浸潤度、悪性度別に免疫グロブリン値を比較した。low stage 群の免疫グロブリン値は IgG: 1371 ± 68.5 (S.E.) mg/dl, IgM: 131.7 ± 10.8 , IgA:

244.9 ± 18.2 であり、high stage 群では IgG: 1381 ± 156.0 , IgM: 116 ± 17.7 , IgA: 263.6 ± 37.6 と両者の間に有意の差は認められなかった。low grade 群の IgG は 1404 ± 93.8 , IgM: 142.2 ± 11.7 , IgA: 266 ± 22.2 , high grade 群では IgG: 1351 ± 99.2 , IgM: 101.6 ± 12.0 , IgA: 229 ± 24.6 であった。high grade 群の IgM だけが low grade 群に比べて有意の低下をみることが示された ($P < 0.025$) (Fig. 3~5).

3 生存率の検討

浸潤度、悪性度別にみた相対生存率をそれぞれ Fig. 6, Fig. 7 に示す。まず low stage 群の3年相対生存率は投与例で109.5%, 非投与例で98.0%であ

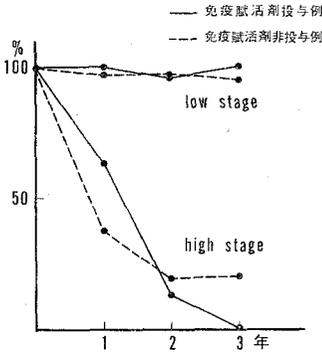


Fig. 6. Survival rates according to tumor stage

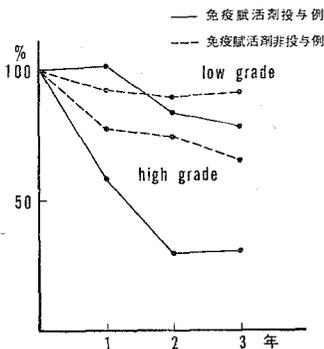


Fig. 7. Survival rates according to grade of malignancy

り, high stage 群では投与例0%, 非投与例20.5%であった。いずれも投与例と非投与例の間に有意の差を認めることはできなかった。悪性度別にみても投与例, 非投与例の3年相対生存率に有意の差は認められなかった。ただ high stage 群における投与例の1年生存率は63.6%, 非投与例の1年生存率は37.7%であり, 投与例の生存率が非投与例に比べて高い傾向がうかがわれた。反対に high grade 群では投与例に生存率の低い傾向がみられた。

副作用については Levamisole 投与の1例に著明な全身皮疹の出現をみたが, 投与中止により軽快した。OK-432, PSK 使用例ではとくに副作用を認めなかった。

考 察

癌の免疫療法は能動的免疫療法, 受動的免疫療法, 非特異的免疫療法に分類される。能動的免疫療法は腫瘍特異抗原あるいは腫瘍関連抗原で宿主を免疫することにより Killer T細胞を感作し, 腫瘍細胞に対する免疫応答の増強をはかる方法であり, 受動的免疫療法

は腫瘍抗原で免疫して得られる抗血清や感作リンパ球, 免疫 RNA, transfer factor などを受動的に移入する方法である。理想的免疫療法が特異的な能動または受動免疫療法であることはいうまでもないが, その臨床的应用にはほど遠い現状である。そこでいわゆる免疫賦活剤を担癌患者に投与し, 担癌患者の免疫機能を非特異的に刺激することにより, 結果として腫瘍に対する抵抗性を高めようとする非特異的免疫療法が広く臨床の場でおこなわれるようになった²⁾。現在までに検討されている免疫賦活剤を要約すると Table 4³⁾のようになる。その作用機序に関してたとえば BCG を例にとると, BCG を腫瘍内に注射するとまずリンパ網内系の活性化がおり生体が感作され, 腫瘍細胞に対してではなく BCG に対するT細胞が誘導される。このT細胞は BCG と特異的に反応してさまざまな lymphokine を産生し, さらにマクロファージを非特異的に活性化することになる。このマクロファージが癌細胞をまきこんで非特異的に組織を崩壊し, 癌細胞はこのマクロファージにとりこまれてその processing を受ける。このような間に癌の特異抗原に特異的に反応するT細胞が誘導されて癌細胞を破壊するにいたるとい⁴⁾。しかしすべての免疫賦活剤の作用機序はまだ完全には解明されてはいない。

今回われわれは OK-432, Levamisole, PSK を23例の膀胱腫瘍患者に投与し, その臨床的意義を検討した。OK-432 は Okamoto ら⁵⁾ が溶連菌の制癌作用

Table 4. Immunopotentiators

I 細菌とその菌体成分

- 1 Mycobacteria
 - BCG, MER (methanol extracted residue)
 - Wax D, CWS, 他
- 2 グラム陰性菌
 - Salmonella, Shigera, E. coli, Serratia,
 - B. pertussis, Brucella, 内毒素
- 3 グラム陽性菌
 - Staphylococcus, Streptococcus,
 - Corynebacterium parvum, 他

II 非細菌性物質

- 1 核酸, Polynucleotides (Poly AU, Poly IC), 胸腺抽出物
- 2 Vitamin A, Qなどの脂溶性ビタミン
- 3 植物やカビの多糖体 (Lentinan, PSKなど)
- 4 DNCB, PPD
- 5 Lysolecithine, Levamisole, Diketocoriolin B, Secalonic acid

に着目して開発された薬剤である。現在の製剤はA群溶連菌中の弱毒株である *Streptococcus hemolyticus* Su株の生菌であるが、生体内での増殖力がない特異的な製剤である。その作用機序はさききのべた BCG とほぼ同様の機序で抗腫瘍効果を発現すると考えられている。副作用は注射局所の硬結と発熱以外は認められず、発熱も筋注法、皮下注法および順次増量法によりほとんどみられなくなった⁹⁾。

Levamisole は合成駆虫剤 Tetramisole の同族体であり、Reunox^らにより細胞性免疫増強作用のあることが見出された。副作用としては消化器症状がもっとも多く、そのほかに神経過敏、味覚、嗅覚異常などの中樞神経作用、皮疹、一過性の顆粒球減少が知られている⁹⁾。われわれも1例に全身皮疹の発現をみたが、休業により軽快した。

PSK は担子菌かわらたけの1系統である CM-101株の培養菌子体より抽出した分子量約10万の蛋白多糖体である。作用機序は BCG、OK-432 などとはまったく異なり、担癌によって免疫抑制された個体の免疫能を正常に戻す作用があるといわれている⁹⁾。臨床的には長期投与が可能であり、副作用はほとんどみられない¹⁰⁾。

さて免疫賦活剤を投与する場合には、その患者の免疫能がどのくらい保たれているのかを知ることが重要である。そこでいわゆる免疫パラメーターの測定が必要となる。従来臨床で検討されてきた免疫パラメーターには 1)皮内反応 (DNCB, PPD, PHA など)、2)リンパ球の subpopulation 3)リンパ球の幼若化現象 (PHA, Con A, PWM など) 4)赤血球に対する ADCC、5)マクロファージ遊走阻止テスト、貧食能、6)顆粒球の食菌、貧食能などがあげられる。しかしこれらはいずれも癌とは直接関係のない非特異的免疫能で、宿主の腫瘍に向けられた免疫能を反映するかどうかは疑問とされている⁹⁾。

PHA 皮内反応はその長所として前感作が不要、反覆施行が可能、加齢による影響が少ないことなどがあげられ¹¹⁾、広く応用されてきた。膀胱腫瘍症例に関しては沼沢^ら¹²⁾が low stage 群と high stage 群との比較において high stage 群に有意の反応性の低下を認めたと報告し、また藤原^ら¹³⁾も膀胱癌患者の PHA 皮内反応は stage の進行とともに陰性化する傾向を認めている。われわれの結果でも high stage 群、high grade 群において low stage 群、low grade 群に比べて有意の反応性の低下を認めた。これらの成績にみられるように、PHA 皮内反応は膀胱癌患者の癌の進行度の判定には有用な免疫パラメーターである

と考えられる。しかしいっぽう、免疫賦活剤投与例で皮内反応の推移を検討したところ、投与前後で一定の傾向を見出すことはできなかった。症例数のすくないことと、Levamisole の投与方法に問題のあった可能性もあり結論を出すには早計であるが、PHA 皮内反応は予後決定因子 (prognostic factor) としての意義は認められるものの、免疫療法の効果を判定する因子としては検討の余地があると考えられる。今後は腫瘍に対する免疫監視機構の一員である Killer T細胞、K細胞、NK細胞、マクロファージなどによる抗癌免疫能を測定することにより、免疫療法の効果を判定していくことも必要であろう⁹⁾。

PHA 皮内反応と平行して、われわれは液性免疫能のひとつである免疫グロブリンを測定してその動向を検討した。IgG と IgA は low stage 群と high stage 群、low grade 群と high grade 群との間でその値に有意差は認められなかった。ただ IgM だけは high grade 群で low grade 群と比べて有意の低下が認められた。膀胱癌患者と免疫グロブリン値に関する報告はすくないが、Merin^ら¹⁴⁾は膀胱癌患者の免疫グロブリン値に異常は認められなかったと報告している。いっぽう森永¹⁵⁾はわれわれと同様に膀胱腫瘍症例を浸潤度、悪性度別に分類してそれぞれの免疫グロブリン値を検討しているが、その結果腫瘍の悪性度の高いものほど IgM が高値を示すとした。われわれの成績とは相反する結果であるが、いずれにせよ IgM と膀胱腫瘍の悪性度との間にはなんらかの関連がある可能性もあり、興味深い問題と考えられる。

最後に膀胱腫瘍に対する免疫療法の治療成績についてみると、Kagawa^ら¹⁶⁾は膀胱腫瘍組織内に OK-432 を局所注射すると多量のリンパ球が浸潤してくることを認め、宿主を介在した OK-432 の抗腫瘍効果の可能性を報告し、また Nakagami^ら¹⁷⁾は OK-432 の皮内注射により膀胱腫瘍患者の免疫パラメーターが改善をみることで、OK-432 の延命効果を推測した。進行膀胱癌症例に OK-432 を投与した報告としては、北島^ら¹⁸⁾の MFC (Mitomycin C, 5-Fluorouracil, Cytosine Arabinoside) 療法との併用、藤原^ら¹⁹⁾の FT-207 坐剤との併用などがあり、いずれもなんらかの治療効果をみたと報告している。Levamisole については、Lamm^ら²⁰⁾が C3H mice を用いた実験膀胱腫瘍で腫瘍生着率の減少と生存率の延長を認め、臨床的には Smith^ら²¹⁾が膀胱腫瘍患者の延命効果と腫瘍再発率の減少を期待している。われわれの成績では浸潤度、悪性度別にみても免疫賦活剤投与例と非投与例の3年相対生存率に有意の差を認めることはできな

った。ただ high stage 群において投与例の1年生存率は63.6%, 非投与例では37.7%と投与例の生存率に高い傾向がうかがわれた。ちなみに歴史的対照群との比較ではあるが, 当施設における1960年から1974年までの膀胱癌184例の検討では, high stage 群の1年生存率は34.5%であった²²⁾。今回は症例数がすくないため詳細な分析は不可能であったが, 膀胱癌の化学療法に有効な薬剤のみあたらない現状において²³⁾, 免疫療法は進行膀胱癌患者の延命に有用な治療法である可能性が示唆された。免疫療法の臨床効果判定は同時期に無作為にふり分けられた対照群に対する生存期間の延長によって評価されなければならない (randomized control study)。今後は症例数をふやすことにより治療内容をも含めた厳密な検討をすすめていく予定である。しかし免疫療法に関しては, 免疫賦活剤のもっとも有効な投与時期はいつなのか, どの位投与したらよいのかなど解決すべき多くの問題点が残されている。

結 果

- 1 88例の膀胱腫瘍患者のうち23例にいわゆる細胞性免疫賦活剤 (OK-432, Levamisole, PSK) を投与し, その臨床効果について比較検討した。
- 2 免疫パラメーターである PHA 皮内反応は, high stage 群, high grade 群で low stage 群, low grade 群と比べてそれぞれ有意の低下が認められた。しかし免疫賦活剤投与前後における PHA 皮内反応では, その値に一定の傾向を認めることができなかった。
- 3 免疫グロブリン値の測定では IgM だけが high grade 群で low grade 群に比べ有意の低下を認めた。
- 4 High stage 群における免疫賦活剤投与例と非投与例の1年相対生存率をみると, 投与例は63.6%, 非投与例は37.7%であり, 進行膀胱癌における免疫療法の延命効果が推測された。

本論文の要旨は, 第70回日本泌尿器科学会総会において発表した。

文 献

- 1) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編: 泌尿器科・病理膀胱癌取扱い規約, 第1版, 金原出版, 東京, 1980
- 2) 西條長宏: 癌の免疫療法. 臨泌 36: 303~314, 1982
- 3) 漆崎一朗: 腫瘍と免疫(9)悪性腫瘍の免疫療法. 臨泌 34: 837~842, 1980
- 4) 菊地浩吉: 癌免疫療法の基礎—その問題点. 癌と化学療法 5: 21~26, 1978
- 5) Okamoto H, Shoin S, Koshimura S and Shimizu R: Studies on the anticancer and streptolysin S-forming abilities of hemolytic streptococci. Jap J Microbiol 11: 323~336, 1967
- 6) 大田和雄: OK-432 について. 癌と化学療法 6: 7~12, 1979
- 7) Renoux G and Renoux M: Effect immunostimulant d'un Imidothiazole dans l'immunisation des souris contre l'infection par Brucella abortus. C R Acad Sc 272: 349~350, 1971
- 8) Symoens J and Rosenthal M: Levamisole in the modulation of the immune response: The current experimental and clinical state. Journal of the Reticuloendothelial Society 21: 175~221, 1977
- 9) 野本亀久雄: いわゆる immunopotentiator の位置づけと意義. 癌と化学療法 5: 37~43, 1978
- 10) 伊藤一二・酒井忠明・森 武生: PSK (クレスタチン) について. 癌と化学療法 6: 13~20, 1979
- 11) 曾根三郎・久野悟郎・螺良英郎: PHA 皮膚反応. 癌の臨床 24: 979~986, 1978
- 12) 沼沢和夫・平野和彦・政木貴則・高見沢昭彦・平野順治・川村俊三・鈴木麒一: 膀胱癌患者における Phytohemagglutinin (PHA) 皮内反応の検討. 臨泌 36: 253~258, 1982
- 13) 藤原光文・三品輝男・都田慶一・荒木博孝・小林徳朗・前川幹雄: 泌尿器悪性腫瘍に対する免疫療法 第4報: 膀胱癌患者における PPD および PHA 皮内反応と PHA によるリンパ球幼若化率について. 西日泌尿 43: 437~441, 1981
- 14) Claude Merin and Tim Han: Immune response in bladder cancer. J Urol 111: 170~172, 1974
- 15) 森永 修: 膀胱腫瘍患者の免疫能 第1報液性免疫, 特に免疫グロブリンについて. 日泌尿会誌 69: 188~196, 1978
- 16) Kagawa S, Ogura K, Kurokawa K and Uyama K: Immunological evaluation of a streptococcal preparation (OK-432) in treat-

- ment of bladder carcinoma. *J Urol* **122**: 467~470, 1979
- 17) Nakagami Y, Chin H, Tannowa K, Matsu-
moto K and Kawai H: Adjuvant im-
munotherapy with a *S. pyogenes* prepara-
tion (OK-432) in urogenital cancer patients.
Invest Urol **17**: 386~389, 1980
- 18) 北島清彰・権 兼震・清滝修二・岡田清己・岸本
孝：転移性尿路上皮癌に対する MFC と OK-
432 の併用療法. *西日泌尿* **42**: 733~736, 1980
- 19) 藤原光文・三品輝男・都田慶一・荒木博孝・小林
徳郎・前川幹雄：泌尿器悪性腫瘍に対する免疫療
法 第3報進行膀胱癌に対する免疫化学療法. *西
日泌尿* **43**: 73~78, 1981
- 20) Lamm DL, Yee GN, Reichert DF and
Radwin HH: Levamisole immunotherapy
of experimental transitional cell carcinoma.
Invest Urol **16**: 286~288, 1979
- 21) Smith RB, Dekernion J, Baron B, Skinner
DG and Kaufman JJ: Levamisole in the
treatment of non-invasive and invasive bla-
dder cancer: A preliminary report. *J Urol*
119: 347~349, 1978
- 22) 鈴木茂章：膀胱癌の治療法の評価を主体とした臨
床的研究. *名市大医誌* **26**: 515~540, 1976
- 23) 鈴木茂章・辻村俊策：当教室における進行膀胱癌
の化学療法. *泌尿紀要* **24**: 529~533, 1978
(1982年8月23日受付)