

話 題

BCG 癌 免 疫 療 法

塩 田 隆 三

BCG (Bacillus Calmett et Guérin) は網内系 (Reticuloendothelial system) の potent non-specific stimulator である事は以前から知られていた。1960年代の後半から欧米では白血病や悪性黒色腫に対し BCG が奏効すると Mathé や Morton が相次いで報告した。当時私は従来¹の外科手術を主体としこれを補助する目的で化学療法や放射線治療に終始していたが、癌治療の成果は10年前と殆んど変らなかつた。したがって、何んとか機会があれば、BCG を臨床に応用したいと考えていた。然しながら本邦では BCG を使用した癌免疫療法の臨床応用、特に消化器癌に対する BCG 癌免疫療法 (Cancer immunotherapy with BCG) の報告はなかつた。また当時医薬ミスが大きく話題になっていたので、実際に BCG を臨床に導入する事に躊躇せざるを得なかつたのである。1973年に Morton が BCG 疫非特異的免疫療法 (Cancer non-specific immunotherapy with BCG; abbrev. CNICBCG) の副作用に関する報告をしてから、BCG 免疫療法は比較的安全におこなえるとの確信を得て、1973年の終りから実際に BCG の臨床応用を開始した。

Mitchison にはじまり、Winn, Klein 等によりほぼ完成された研究において、正常組織移植片の拒絶反応はリンパ球により惹起されると同様に腫瘍特異抗原 (Tumor specific antigens; abbrev. TSA) を持つ腫瘍はリンパ球の攻撃を受けて殺害される事がわかつた。然しながら、多くの研究者は TSA の実証のみに努力し、TSA に対する免疫学的反応および臨床研究者にとって最大の関心事であるその応用に就いては何も報告してくれなかつた。移植免疫研究者の多くは、組織適合性抗原の研究に力を入れ、移植を成功させるために、リンパ球介在免疫反応 (lymphocyte-mediated immune reaction) を抑制する事にのみ努力していた。然しながら、此等の研究から興味ある報告が出はじめた。即ち、免疫抑制を受けた recipient に癌が多発したのである。この事は Buvnet の提唱した immunological surveillance、つまり生体にはその体内で絶えず発生してはリンパ球の作用を受け抑圧される癌を未然に防ぐ監視機構があると仮定した説を実証した事にもなると思われる。

他方担癌生体側の癌に対する免疫的变化を追究した研究者の多くは担癌生体の癌に対する免疫学的寛容状態が癌の発生を助長するのみならず癌の再発や増殖を惹起すると指摘した。しかし細胞性免疫 (CMI)、リンパ球活性因子 (LAF) 等の低下がその原因と考えられるが、液性抗体の影響も存在し、寛容状態成立をより複雑なものにしているのは事実である。その代表的なものに immunological enhancement (IE) がある。

BCG を皮内接種すると delayed cutaneous hypersensitivity reaction が起るが、この反応に参加するものは主に T細胞系のリンパ球と Mφ であるといわれる。BCG 投与により接種局所の

みならず、その刺激作用はリンパ系に広く伝播され癌組織周辺の浸潤細胞にもそれらが出現する可能性が想像される。しかし、一番問題になるものは、BCGにも非特異的にB細胞系リンパ群を刺激し、体液性抗体の産生を増大する可能性がある事である。この液性抗体の中にはIEをおこす危険性のある blocking antibodies が含まれる事が当然予想されるからである。そこで私は CNI \bar{c} BCG 開始当時、この最大の副作用であるIEを未然に check する方策を構ずる必要にせまられた。このため不完全であるが、IEの傾向を発見するために Immunoglobulins の IgA, IgG, IgM, 血清グロブリンの α_1 , α_2 および γ -glb を CNI \bar{c} BCG 前中後と定期的に測定し比較検討する事にした。それと同時に末梢血リンパ球百分率およびこれとよく相関する T-細胞の測定を加えた。今迄の BCG 免疫療法を通じて感じた事は CNI \bar{c} BCG を開始した時又は開始期間中に癌が増悪し肝転移をおこした例では、著明な IgG, α_2 -, γ -glb. の増加とリンパ球百分率およびT細胞の減少が同時に認められたが、BCG 投与により IE がおこったために上述の如き変化がおこったとはっきり断定出来る症例は経験していない。Morton も1974年の全米外科学会に於て Monaco の BCG による IE に関する質問を受けているが、この答えの中に、動物実験系に認められる状態とことなり人癌の場合は癌との共存期間があり、当該担癌生体にはすでに On going immune response against the tumor antigens が成立しているため IE はおこりにくいと述べている。最近我が国でも BCG 等を使用した cancer non-specific immunotherapy が盛んになって来ているが、誰れもがその IE を否定している。私は IE を否定しないで、可能性として認め、これを check する方法を CNI \bar{c} BCG の必須検査項目の一つにしている。消化器癌の中でも特に胃癌は TSA に乏しく BCG は無効であるとされているが、私の3年間の臨床経験によれば、Sparks 等の報告と同様に外科的に癌病巣を切除した後に CNI \bar{c} BCG をおこなえば、生存率の延長のみならず再発防止に極めて有効であると思われる。これらの結果を今年度の第10回国際消化器病学会に報告する予定である。CNI \bar{c} BCG はその作用機序はまだ完全に解明されていないが、host cellular immune defence system なるものが若し実在するならば、これを賦活し担癌生体の癌に対する低抗力を増大し癌を撲滅するかまた癌の増殖を抑制し癌との共存状態を達成する事になり担癌生体の治癒・延命・再発防止に有効であると思われる。結論として、BCG と FT207 の併用療法は胃癌、結腸癌、直腸癌、乳癌に極めて有効であり、癌治療に携わる実地医家におすすめ出来る第4の癌補助療法の代表的なものと思います。