

Chemoimmunotherapy with BCG and FT 207 (II)

RYUZO SHIODA

Surgical Department of the Japan Baptist Hospital

Received for Publication Feb. 28, 1978

It is a general rule to apply cancer non-specific immunotherapy with BCG (CNIcBCG) to patients with cancer after radical resection of their lesions. However, the majority of patients with rectal cancer visiting the hospital were so advanced that performance of surgical resection was impossible. Although not ignoring the principle, I have treated patients with advanced rectal cancer by supplementing postoperative immunotherapy with the systemic administration of BCG by a multiple puncture tine technique to palliative surgery plus chemotherapy. One of them showed a marked regression of the main tumor after the commencement of CNIcBCG. This encouraged me to apply CNIcBCG to patients with colorectal cancer of the class 'C' in Dukes' classification

Whenever a new therapy is applied to a clinical trial, the applicability of the therapy must be determined in the first place. For this, plural parameters are chosen usually in multidimensional human subjects. It is always a pains-taking work to establish some appropriate parameters since the difference in susceptibility and reactivity among patients as well as their cancers is assumed. If the selected parameters would be equivalent in reliability, simple parameters other than those requiring a great expense, specialized techniques and equipment, and consuming time for determination should be preferentially used. When the applicability was established, the effectiveness of the therapy should be evaluated. In general, KARNOFSKY's classification is used for this but it seems unsatisfactory. In addition to this therefore, the effectiveness of the therapy was evaluated by referring to the alterations in these parameters before, during and after CNIcBCG. Once the effectiveness of the new therapy is known, it would be desirable to estimate to some extent what effect the therapy might provide on the prognosis of patients by referring to the changes of those parameters before waiting for their chronological survival times. In a clinical trial we have been in the habit of making comparative studies with statistical treatment against the controls by dividing the objective patients into groups under the intended items. In the present paper, however, the changes of the parameters, such as skin test with PPD, skin reaction to BCG inoculation, RBC, hemoglobin, WBC, per centage of polymorphonuclear leukocytes (%P), basophilic leukocytes (%B), eosinophiles (%E), monocytes (%M), lymphocytes (%L), E-rosette forming cells (%E-RFC), non-E-rosette

Key words : Chemoimmunotherapy, CNIcBCG, FT 207, Colorectal cancer, Per centage of lymphocytes (%L)

Present address : Department of Surgery, the Japan Baptist Hospital, 47, Yamanomoto-cho, Kitashirakawa, Sakyo-ku, Kyoto, 606, Japan.

Case No.13 I. K. ♂71 y.o. Tubular adenocarcinoma of transverse colon, S₂ Po Ho No Mo Table 1

	M	D	IgA	IgG	IgM	RBC	Hb	WBC	%P	%B	%E	%M	%L	L	%ERFC	%NERFC
	11	20				385	7.8	5400	65	0	4	0	31			
	1	22	374	990	76	401	12.6	6000	73	0	0	0	27			
	1	29						5700	73	0	1	0	26	1482	50	50
	2	5						4400	69	0	1	0	30	1340	57	43
C N I c B C G	2	19	237	1230	62	397	12.4	6400	70	0	0	0	30	1920	57	43
	3	18	460	1450	108	386	12.6	4200	65	0	0	0	35	1470	70	30
	4	15	155	1400	161	325	12.6	4700	64	0	0	0	36			
	5	13	320	1740	135	335	13.7	4300	64	0	2	1	33	1419	71	29
	6	10	300	1488	108	413	12.4	5100	67	0	0	0	33	1683	56	44
	7	8	325	1500	176	432	12.6	5700	67	0	0	0	33			
	8	5	280	1490	113	410	13.0	4900	62	0	0	0	38			
	8	19						4600	63	0	3	1	33	1518	56	44
	9	17	285	1300	108	383	12.7	5000	63	0	0	0	37			

Case No.19 M.I. ♂74 y.o. Tubulopapillary adenocarcinoma of transverse colon, S₂ Po Ho No Mo

	M	D	IgA	IgG	IgM	RBC	Hb	WBC	%P	%B	%E	%M	%L	L	%ERFC	%NERFC
	8	25				478	14.3	10400	88	0	0	0	12			
	8	26	214	1100	59	463	15.3	9300	95	0	0	0	5			
	9	27	374	2100	139	405	13.0	8600	65	0	0	1	34			
	10	14	355	2140	152	340	10.7	8700	51	1	2	0	46	2898	67	33
	11	11	310	1980	120	291	10.4	6000	68	0	3	1	28	1680	56	44
	12	16	395	2060	180	365	12.4	6000	62	0	0	0	38	2280	77	23
	1	13	470	2260	172	390	14.0	6300	60	1	1	1	37	2331	63	37
	2	10	406	1950	144	385	13.0	4000	42	2	0	0	56			
	3	10	428	1770	114	334	12.4	4700	55	0	0	0	45	2115	67	33
	4	21	420	1760	94	312	12.4	5200	48	1	0	0	51	2652	72	28
	5	19	484	1640	103	312	11.7	6000	69	2	0	0	29	1740	67	33
	6	2				295	11.7	5800	72	0	0	0	28			
	6	16	440	2100	76	306	11.4	5500	67	1	0	1	31	1705	72	28
	7	14	460	1810	82	314	11.0	5500	67	0	0	2	31			
	8	25	440	1970	96	351	12.4	5100	76	0	0	2	22			
	9	16	434	1770	104	326	12.0	4800	78	0	1	0	21			

forming cells (%N-E-RFC), lymphocyte count (L), T-cell count (T), IgA, IgG, IgM, total serum protein (TSP), albumin (Alb), serum protein fractions, CRP, alkaline phosphatase (ALK), GOT, GPT, LDH, etc., in individual cases are listed in tables for the convenience of free discussion.

In the previous studies retrospective controls are used because of a difficult randomized selection of the controls. Fortunately, I have had an opportunity to test the effectiveness of BCG immunotherapy in two patients who were quite similar in the items, such as onset, age, sex, macro- and microscopic findings of cancer, radicality of the surgical

Table 1

T	% Rec	CF	ALK	GOT	GPT	LDH	CRP	TSP	Alb	α_1	α_2	β	γ	A/G	FT207	Recur
			3.6	28	19	150	(-)	7.0	65.6	2.8	9.3	9.3	13.0	1.91	800mg	
			12.8		23	60	2(+)	7.0	63.3	3.1	11.5	7.6	14.5	1.72		(-)
741	43.2	(-)														(-)
764	43.9	(-)														(-)
826	30.2	(-)	7.6		14		(-)	7.8	69.6	1.9	9.5	6.3	12.7	2.29		(-)
1029	27.3	(-)					(-)	7.8	66.9	1.9	8.1	7.5	15.6	2.02		(-)
			6.1		12		(-)	7.6	72.7	1.2	6.1	5.5	14.5	2.66		(-)
1007	45.1	(-)	5.4		13		(-)	7.8	78.2	0.7	3.5	4.2	13.4	3.59		(-)
942	24.9	(-)	5.1		10		(-)	7.1	67.5	2.5	7.9	5.4	16.7	2.08		(-)
			5.0		16		(-)	7.8	70.7	2.0	5.1	12.1	10.1	2.42		(-)
			3.4		16		(-)	7.7	67.6	2.4	8.4	6.1	15.0	2.09		(-)
850	32.9	(-)														(-)
			5.0		13		(-)	7.2	66.1	1.9	8.8	6.9	16.3	1.95		(-)

T	% Rec	CF	ALK	GOT	GPT	LDH	CRP	TSP	Alb	α_1	α_2	β	γ	A/G	FT207	Recur
			4.2	25	13	115		8.8	63.5	3.4	8.1	6.8	18.2	1.74	800mg	(-)
			2.8		13	80	8(+)	5.5	60.8	5.2	7.0	9.6	17.4	1.55		(-)
			5.4		11	115	(-)	7.6	52.5	4.3	8.0	8.0	27.2	1.11		(-)
1941	24.2	(-)	3.8		8	140	3(+)	7.4	56.2	3.8	8.1	8.8	23.1	1.28		(-)
941	30.9	(-)					(-)	7.4	57.4	3.0	6.0	8.0	25.6	1.35		(-)
1756	16.7	(-)	4.6		14		(-)	8.0	58.4	3.0	5.1	8.5	25.0	1.40		(-)
1469	14.6	(-)	4.2		9		(-)	8.2	56.7	2.9	6.1	8.6	25.7	1.31		(-)
			4.6		11		(-)	7.6	61.9	0.5	3.8	7.6	26.2	1.62		(-)
1417	23.6	(-)	4.8		12		(-)	7.4	70.3	0.6	2.2	5.6	21.3	2.37		(-)
1709	12.0	(-)	4.7		9		(-)	7.2	59.7	3.3	6.8	9.2	20.7	1.48		(-)
1166	16.1	(-)	5.1		10		(+)	7.4	55.8	4.8	6.2	12.0	21.0	1.26		(-)
1228	19.9	(-)	4.6	7.5	7.5	170	(-)	7.2	61.5	4.4	5.2	6.5	22.1	1.60		(-)
			4.7	17	21	180	(-)	7.0	51.5	4.4	7.7	11.2	25.0	1.06		(-)
			4.0	15	11	190	(-)	7.4	56.4	4.5	6.3	9.2	23.3	1.29		(+)
			9.1	59	32	270	4(+)	7.0	53.7	5.4	7.2	9.4	24.0	1.16		(++)

operation performed, distribution of metastases in the regional or remote lymph nodes, postoperative chemotherapy, etc. In one patient who was not treated with CNiBCG, IgA and IgG showed higher values than the normals while IgM stayed in the normal range. As the postoperative months advanced, anemia progressed gradually, lymphocyte and T-cell counts decreased simultaneously with a sudden decrease in %L which occurred about three months before confirmation of a subcutaneous metastatic tumor near the colostomy. Clot formation (CF) was not observed in separating lymphocytes but a positive CRP was found, total serum protein and albumin tended to decrease while liver chemistry studies

N.M. ♀ 59y.o. Tubular adenocarcinoma S₂ Ho Po N₁ (+)

Table 2

	M	D	IgA	IgG	IgM	RBC	Hb	WBC	%P	%B	%E	%M	%L	L	%ERFC	%NERFC
	10	26	140	1020	80	301	8.5	7100	65	0	1	1	33			
	11	11	175	1160	92	440	12.6	5500	47	0	2	1	50	2750	60	40
C B N C I G c	11	27														
	12	3	150	1160	80	360	10.1	4800	55	1	1	0	43			
	12	9	145	1200	94	370	9.1	6500	62	1	1	0	36	2340	60	40
	1	20	195	1350	136	269	9.1	5400	74	0	1	1	24	1296	56	44
	2	17	202	1400	150	332	10.7	3600	37	0	5	0	58	2088	58	42
	3	17	142	1320	144	327	11.4	4000	45	0	2	0	53	2120	73	27
	4	14	162	1460	156	355	11.7	4700	44	1	3	0	52	2444	57	43
	5	12	148	1390	172	322	11.4	4300	54	1	0	0	45	1935	77	23
	6	16	154	1620	148	330	12.0	3800	41	0	0	0	59	2242	76	24
	8	18	154	1350	152	326	11.4	3800	56	0	2	2	40			

T.K. ♂ 70y.o. papillotubular adenocarcinoma of rectosigmoid colon S₃P₁HoN₁Mo

Table 3

	M	D	IgA	IsG	IgM	RBC	Hb	WBC	%P	%B	%E	%M	%L
	2	20	300	1980	146	465	14.7	8000	61	0	1	0	38
C B N C I G c	4	3	460	1720	72	446	14.7	5500	64	0	0	0	36
	5	1	470	1800	108	445	14.3	6100	66	0	0	0	34
	6	12	400	1050	64	395	12.0	6200	68	0	0	0	32
	7	10	360	1600	41	432	14.0	5700	67	0	1	0	32
	9	18	420	1220	44	440	14.7	5800	65	0	1	0	34
	11	13	405	1340	62	447	15.0	6200	53	0	1	0	46
	12	11											
	1	8	445	1500	66	426	14.3	7100	63	0	1	0	36
	4	1	520	1500	66	443	13.0	7100	67	0	0	0	33
	6	10	375	1940	94	423	13.3	8500	71	0	0	0	29
	7	16				390	11.7	10400	70	0	0	0	30
	8	9	380	1530	134	304	9.4	10600	82	0	1	0	17
	9	7	576	1970	192	320	10.1	15400	89	0	0	0	11

remained within the normal range until the patient's death. He died of peritonitis carcinomatosa on the 14th postoperative month, though FT 207 had been administered during the postoperative course, as shown in the bottom of Table 1. In the second patient receiving CNIcBCG, the three immunoglobulins remained in the normal ranges, RBC, hemoglobin, %L, lymphocyte and T-cell counts, total serum protein and albumin tended to increase during and after the immunotherapy. A positive CRP was found before BCG inoculation but it disappeared after the therapy. Liver chemistry studies were normal. He is doing well at two years after surgery, as shown in the top of Table 1.

MAVLIGIT reported that patients with colorectal cancer of DUKES' class C who were

Table 2

T	ϕ Rec	CF	ALK	GOT	GPT	LDH	CRP	TSP	Alb	α_1	α_2	β	γ	A	G	FT207	Recur
1650	22.5	(-)	5.6	17	11	230	(-)	6.8	65.5	3.1	11.3	8.8	11.3	1.90			
			6.6		20		(-)	6.2	73.4	1.4	6.3	3.5	15.4	2.76		800mg	
1404	23.0	(-)	4.1	61	74	170		6.0	71.6	1.3	5.7	5.7	15.7	2.52			
			4.6		70	120	(-)	5.8	74.4	0.8	6.0	5.3	13.5	2.91			(-)
			5.6		27		(-)	5.8	72.4	1.3	7.2	5.3	13.8	2.62			(-)
726	46.2	(-)	6.0		50		(-)	5.8	68.7	0.6	6.6	4.8	19.3	2.19			(-)
1211	31.6	(-)	23.9		650	280	(-)	7.2	64.2	2.6	6.7	7.8	18.7	1.79			(-)
1548	12.3	(-)	9.3		27		(-)	6.8	70.2	1.8	6.7	6.1	15.2	2.36			(-)
1393	21.3	(-)	7.6		33		(+)	6.8	71.1	1.0	6.7	5.8	15.4	2.46			(-)
1490	15.5	(-)	8.4		33		(-)	7.0	64.4	0	9.3	9.3	16.7	1.80			(-)
1704	22.3	(-)	8.2	20	19.5	225	(-)	7.4	63.1	2.1	6.3	8.8	19.5	1.71			(-)
			7.4	19	16	280	(-)	7.4	58.2	3.3	9.7	9.1	19.4	1.39			(-)

Table 3

ALK	GOT	GPT	LDH	CRP	TSP	Alb	α^1	α^2	β	γ	A	G	FT207	Recur
4.8		19		(-)	8.2	55.0	2.8	7.2	14.4	20.2	1.22		800mg	(-)
4.0		19	180	(-)	7.2	61.4	2.4	4.8	13.2	18.0	1.59			(-)
3.3		26			8.2	69.2	1.5	3.9	8.8	16.6	2.25			(-)
3.2		28		(-)	7.6	71.6	1.3	5.8	6.5	14.8	2.52			(-)
4.0		24	210	(-)	7.8	75.5	1.4	4.2	5.6	13.3	3.08			(-)
3.6		18	190	(-)	7.4	72.5	2.2	5.5	5.5	14.3	2.64			(-)
5.6		16		(-)	7.8	72.8	2.0	5.3	6.7	13.2	2.68			(-)
4.2	27	13	210											(-)
4.8		18		(-)	7.8	69.8	1.9	7.7	5.8	14.8	2.31			(-)
11.9		17		3(+)	7.8	61.9	1.3	10.6	8.1	18.1	1.62			(±)
19.9		13		6(+)	7.7	58.5	4.8	11.4	6.0	19.3	1.41			(+)
17.0		24	1700		6.8	55.1	4.1	11.6	6.8	22.4	1.23			(+)
11.9		26	1660	5(+)	5.7	46.4	5.5	10.0	4.5	33.6	0.87			(+)
12.0	68	20	1520		6.0	45.4	4.6	8.3	6.5	35.2	0.83			(+)

treated with BCG alone or BCG plus 5-Fu survived longer than the controls, demonstrating changes of CEA in relation to BCG immunotherapy. However, he neither mentioned the mechanism of BCG therapy nor parameters other than CEA. Comparison between the two cases, as shown in Table 1., denotes evidently that ϕ L showed the most delicate response to the alteration in the host cellular immunity.

It is well known that the common side effect of FT 207 is impairment of appetite. In the case of severely impaired appetite, a striking decrease occurs in ϕ L, lymphocyte and T-cell counts, total serum protein, etc., resulting in serious damage to the host cellular immune defense function. In the case of Table 2, the situation appears to be rather

Table 4

No.		IgA	IgG	IgM	RBC	Hb	WBC	% P	% B	% E	% M	% L	L	% ERFC	% NERFC
1	* B	370	1543	76	394	9.7	5500	67	0	1	0	32	960	58	42
	D	273	1098	83	335	10.3	4757	57	0	1	1	41	1978	56	44
	A	282	1323	71	345	11.4	7833	70	0	2	0	28	1932	68	32
2	B	193	1258	109	452	13.2	5540	58	0	4	0	37	1680	54	46
	D	187	1254	94	433	14.4	5517	52	1	9	0	39	2175	73	27
	A	220	1440	90	431	14.4	5000	45	1	7	0	47	2350	62	38
3	B	374	990	76	393	10.2	5375	70	0	2	0	29	1411	54	47
	D	294	1462	115	371	12.7	4940	66	0	0	0	33	1623	64	37
	A	297	1430	132	408	12.8	5050	64	0	1	0	35	1518	56	44
4	B	352	1360	100	420	12.7	9400	67	0	0	0	33	3102	54	46
	D	253	1112	118	412	12.5	5720	62	0	1	0	37	2008	56	44
	A	262	1043	136	390	12.6	5633	57	1	4	0	37	2068	48	52
5	B	217	1283	236	366	10.8	6333	48	0	3	0	49	2253	58	43
	D	231	1508	328	325	11.5	4360	59	0	2	0	39	1655	67	33
	A	261	1500	305	302	11.0	5050	62	0	2	1	36	1554	53	47
6	B	275	1755	147	298	10.5	6166	66	0	5	0	29	1566	42	58
	D	245	1890	144	306	9.9	7917	70	0	5	0	25	2216	47	53
	A	240	2110	228	215	7.2	9133	73	0	4	1	22	852	52	49
7	B	210	1400	125	383	10.7	4900	68	0	1	0	32	1537	49	51
	D	164	1616	195	365	11.2	5420	60	0	2	0	38	1712	59	41
	A	250	1680	231	333	11.0	3000	45	1	7	1	46			

* B : Before CNIcBCG

D : During CNIcBCG

A : After CNIcBCG

complicated because CNIcBCG was performed at the same time. The above-mentioned changes in the parameters are supposed to be due to malnutrition caused by the side effect of FT 207, not due to that of BCG inoculation since the patient could neither stand oral nor parenteral administration of FT 207. She recovered her appetite quickly and returned to her preoperative nutritive state after the cessation of the chemotherapy.

A patient with advanced colon cancer who was treated with the present chemoinmunotherapy complained of slight impairment of appetite while taking FT 207. As his postoperative course seemed uneventful, FT 207 was discontinued. The liver and local metastasis appeared, however, within four months after the discontinuation of the drug, as shown in Table 3. No matter how hurriedly the chemotherapeutic agent was administered again, it was not as effective as it was before in retreating the resistant growth of cancer. This emphasized that FT 207 should be given to patients with cancer of the gastrointestinal tract without intermittent discontinuation.

Changes in the mean values of parameters before, during and after chemoinmunotherapy in three patients with rectal cancer and four with colon cancer (Case 1, 5 and 6 died)

Table 4

T	% Rec	CF	ALK	GOT	GPT	LDH	CRP	TSP	Alb	α^1	α^2	β	γ	A/G	Type	prgnosis
557	29.0	(-)	5.3	11.0	8.3	55	(+)	7.5	60.3	3.1	11.2	9.8	15.7	1.57	III	dead
1121	34.7	(+)	5.2		13.0	277	(-)	6.6	68.7	2.3	7.6	7.1	14.4	2.21		
1344	27.0	(-)	6.0	13	9.0	130	(+)	7.3	66.0	2.1	7.9	8.1	15.9	1.96		
907	17.8	(-)	8.3	27	33	148	(+)	7.2	67.0	3.3	8.6	7.8	13.3	2.02	Ic	alive
1590	17.9	(-)	6.6	23	21	210	(-)	7.5	66.6	4.2	6.7	8.4	13.9	2.00		
1457	18.7	(-)	7.6	30	23	210	(-)	7.9	68.2	4.3	6.4	8.6	12.2	2.15		
753	43.6	(-)	8.2	28	21	105	(+)	7.0	64.5	3.0	10.4	8.5	13.8	1.82	Ic	alive
951	31.9	(-)	6.1		12		(-)	7.6	71.0	1.6	7.0	5.8	14.6	2.53		
850	32.9	(-)	4.5		15		(-)	7.6	68.1	2.1	7.4	8.5	13.8	2.15		
1675	52.2	(-)	18.0		50	150	(-)	7.4	57.6	3.0	12.9	9.8	16.7	1.36	Ib	alive
1116	52.3	(-)	11.2		14		(-)	6.7	68.0	2.3	8.0	7.9	13.8	2.16		
984	64.1	(+)	8.5		13		(-)	6.5	69.0	2.2	6.7	6.7	15.4	2.27		
1248	15.9	(-)	5.8	18	19	223	(-)	6.7	65.3	1.8	8.7	7.5	16.7	1.93	IVc	dead
1093	21.4	(-)	6.4		19	195	(±)	7.3	67.8	1.7	6.2	7.4	17.2	1.97		
845	44.9	(+)	6.6	14	14	315	(+)	7.3	60.4	4.3	8.0	7.7	19.4	1.53		
658	42.0	(-)	9.6	35	17.5	165	(+)	6.1	57.5	3.3	4.6	5.1	29.5	1.41	IVc	dead
1028	35.9	(+)	9.5	88	30	108	(+)	6.5	55.7	3.7	5.9	5.9	28.9	1.28		
1171	43.5	(-)	9.0		13	190	(+)	6.2	62.4	1.4	3.6	2.9	29.7	1.66		
753		(-)	4.2	10	7	280	(-)	7.4	62.2	2.2	9.4	7.2	19.0	1.65	Ic	alive
1003	38.5	(+)	8.4	56		195	(+)	7.5	62.1	3.1	8.5	8.2	17.9	1.67		
			7.0				(-)	7.2	70.5	1.7	3.6	5.2	19.0	2.44		

are summarized in Table 4. Before discussing the details it should be kept in mind that there are four types and subtypes in the changes of %L in relation to CNICBCG; i.e. type I and II increase in means of the %L during and after the therapy and never decrease below the pretreatment level, whereas type III and IV decrease and hardly return to the previous level during and after the therapy. This suggests the possibility that the variable type of %L can be used as the most reliable and appropriate one among the various parameters listed in order to predict the prognosis of individual patients with cancer. According to this preliminary classification of %L, case 2, 3 and 7 belonged to type Ic and case 4 to type Ib and they are doing well. Case 1 was type III and case 5 and 6 belonged to type IVc. They died, as shown in Table 4. Other parameters such as skin reaction to BCG inoculation CRP, etc. seem to be less appropriate than %L in predicting the prognosis of patients receiving CNICBCG. The most important thing is to know an increase or a decrease in %L before the next BCG inoculation. When a decrease in %L is less than 10 per cent, the therapy can be continued since this extent of change occurs often under physiological conditions. When the %L decreases more than 10 per cent, BCG should be discontinued regardless of changes in parameters other than %L. It is interesting to note that the alteration of %L in patients whose cancer was resected belonged to types I or II but that of patients with advanced non resectable cancer to type III or IV.

和文抄録

BCG と FT-207 による免疫化学療法 (Ⅱ)

日本バプテスト病院外科

塩 田 隆 三

要 旨

消化器癌のうち結腸、直腸癌に対し BCG と FT-207 による免疫化学療法をおこない各種パラメーターの療法前中後の変動を追跡し、本法の適応決定、効果判定、該当担癌体の予後の推定を試みたところすでに報告⁵⁾した胃癌患者に応用した本免疫化学療法の結果によく類似した成績を得たので若干の考察を加え報告する。

は じ め に

本免疫化学療法は担癌体より癌病巣を可及的に除去した後におこなう事を原則とするが、直腸癌では切除不能例が多く、原則を無視したわけではないが、姑息手術と化学療法に新たに異所性全身的 BCG 生菌多刺法投与による術後免疫療法を試みたところ、被免疫療法患者のうち原発巣の著明な退縮を認める事が出来た。これに勇気づけられ、Dukes¹⁾²⁾の分類上 B と C に属する患者を対象にえらび、本法をおこなった。或る新しい療法を試みる場合その療法の適応決定がなされなければならず、多次元の生物体である人間を対象にすると複数のパラメーターがこのために選ばれる。人癌では癌そのものの性質に差があるばかりでなく宿主間にもかなりの個体差があり、パラメーターの設定に苦慮するものである。また同時にパラメーターの選定にさいし、その測定に複雑な手技や熟練、長時間を要し、経済的に高い費用がかかるものは信頼度が同じであれば他の簡便なものを優先すべきである。次に適応が決定されれば、はたして新療法が有効であるか否か知らされねばならない。癌治療の場合、一般にカルノフスキーの記載法が多く使用されているが、隔靴搔痒の感がある。そこでこれに加え特別に選択されたパラメーターの療法前中後の変動を加味し総合的に判断し判定することにした。かくして効果が判定出来れば該当担癌体の予後にいかなる影響をおよぼすかが推定される事が望まれる。暦法上の生存日数をまつ前

に予後の推定がある程度可能なものでなければならない。或る療法をおこなう場合、担癌体を項目別に分類し集団化し対照をもうけ比較検討し統計処理をするのが習慣となっているが、個々の症例を詳細に検討するために、各パラメーターの変動を具体的に表に示し、考察を加えることにした。

方法と対象患者

本免疫化学療法では、多刺法による BCG 生菌の皮内投与と FT-207 の併用投与をおこなった。方法は報告⁴⁾済みであるので割愛する。対象患者は結腸、直腸癌患者で、病期は主にⅢからⅣのものをえらんだ。病期Ⅲの患者は殆んど治癒切除をおこなったが病期Ⅳでは全例姑息手術に終わったものである。

パラメーター

1) PPD による療法前皮内テスト

2) BCG 生菌接種に対する皮膚反応

3) 末梢血液の赤血球数、血色素量、白血球数、多核白血球百分率(%P)、好塩基球百分率(%B)、好酸球百分率(%E)、単球百分率(%M)、リンパ球百分率(%L)、リンパ球絶対数(L)、E-rosette 形成細胞百分率(%E-RFC)、E-rosette 非形成細胞百分率(%N-E-RFC)、T細胞絶対数(T)

4) 免疫グロブリンの IgA, IgG, IgM

5) 血清蛋白分画および総蛋白量、

6) CRP

7) アルカリフォスファターゼ、GOT, GPT, LDH、

以上の検査を療法前中後を通じ月1回の割合でおこなった。

成績と考察

今迄の BCG 免疫療法には完全な対照がえられず、retrospective なものであったが、今回は初発症状、年齢、性別、癌の肉眼的進行度、原発病巣の摘出手術の根治性、所属リンパ節転移ならびに遠隔転移の有無、術中、術後化学療法等の諸項目が全く酷似した2症例

をえらび、BCG 免疫療法をためす機会を得たので以下表 1 を参考に検討したい。対照例についてみると免疫グロブリンのうち IgA と IgG は高値を示したが IgM には著変はみられない。術後月数が進むにつれてしだいに貧血が生じ、%L は人工肛門周囲の皮下に転移巣が出現する約 3ヶ月前より急激な減少傾向を示し、リンパ球絶対数、T 細胞数も減少している。リンパ球分離層の clot 形成 (CF) はおこらなかったが、CRP が陽転している。肝機能には死亡直前まで見るべき異常がなく、血清では総蛋白量とアルブミンの減少がおこり、術後 14ヶ月目に死亡した。FT 207 は術直後より死直前まで連続投与した。これに反し BCG 免疫療法をうけた症例では免疫グロブリンの変動はすべて正常範囲内にとどまり、赤血球、血色素量、%L, L, T 細胞数は増加し、血清では、総蛋白量、アルブミンともに増加傾向を示しているが、CRP は療法前に陽性反応を示した加療後は陰性化し、肝機能も正常で、術後満 2 年経過した現在も健在である。Mavligit³⁾ 等は BCG 免疫療法のみ又は BCG と 5Fu 経口投与を受けた Dukes の分類上 C に属する結腸、直腸癌患者は免疫療法を受けなかった対照群より有意に延命したと報告しているが、CEA の変動について言及しているのみで、何が延命をもたらしたか、CEA 以外のパラメーターの変動については何も記載していない。本論文に示した完全対照例から明白な如く、末梢血中のリンパ球の変動が本免疫化学療法においては重要なパラメーターになる事がよくわかる。FT-207 の副作用として食欲不振と色素沈着が極くまれであるが認められる事がある。特に FT207 が著しく食思を阻害する場合は表 2 に示す如く、%L, L, T, 血清総蛋白量の減少を招来し術後癌体の細胞性免疫能に重大な悪影響をおよぼす事がある。表 2 の症例には BCG 免疫療法も同時におこなったためいずれの影響とも判断出来ないと思われるかも知れないが、本例では非経口的、経口的、経肛的に FT-207 の投与方法をかえても投与直後に悪心、胃部不快感、食思消失をうったえ、FT-207 の投与を断念せざるを得なかったため、BCG の作用よりも食欲不振による栄養状態の悪化が原因であったと思われる。そこで本免疫化学療法を中断したところ、食欲も出て栄養状態も改善され、表の如く、%L, L, T が増加し、術前の健康を回復した。然しながら我慢出来る程度の食欲不振は何んとか克服し、FT207 を連続服用するように指導すべきである。若し患者の我慢をゆるし休業したり投与量を半減したりする事は厳にさける

べきである。表 3 に示す如く、術後経過が良好なため、FT-207 による軽微な副作用のため休業したところ、4ヶ月たらずで、肝転移、局所再発が認められた。再発後あわてて FT207 を再投与しても効果は以前に比較し弱く、癌の猛威を防止する手段をうしなう事になる。この事は、FT207 を使用しての消化器癌の術後化学療法において最も留意しなければならない点である。次に直腸癌 3 例、結腸癌 4 例の合計 7 例について本免疫化学療法前中後の各パラメーターの変化を平均値でとらえまとめて表 4 に示した。実際には Case 1, 5, 6 はすでに死亡した症例である。これらの結腸、直腸癌術後患者の各パラメーターの BCG 免疫療法前中後の平均変動値のうちで、個々の癌体の予後を正確に推測しえたものは %L の変動タイプである事がわかる。Case 1 は本法開始後 %L, L, T は増大し、原発病巣の退縮を認めたが、免疫療法の途中より %L のみが減少傾向を示し、療法 1 クール終了後には療法前値よりもかなり低い値を示した症例で、%L のタイプはⅢに属し、やがて退縮した原発巣の増大と動脈の損傷よりの大量出血をおこし死亡した。Case 2, 3, 7 は %L タイプが Ic に属する変化を示した症例である。療法終了後も健在である。Case 4 はタイプ Ib を示したものであり、療法後健在である。Case 5, 6 はタイプⅣc を示しいずれも死亡した症例である。その他のパラメーターでは %L の BCG 免疫療法前中後の変動パターンほど正確に予後を示したものはなく、BCG 接種に対する皮膚反応も、CRP の加療陽転も %L のタイプに比較すれば、予後推定の適確性においておとる事がなかった。本免疫化学療法をおこない %L が療法前値よりも減少する場合は、他のパラメーターの変動のいかんにかかわらず要注意である。換言すれば、BCG 接種に対する皮膚反応が陽性であっても、CRP が陰性であっても、%L の変化を次の免疫療法直前に測定し、前回よりもさらに減少している時は一時療法を中止すべきである。%L の減少率が 10% 以内であれば、生理的変動範囲の可能性もあるので接種を継続してもよいが、10% をこえた急激な減少が認められた時は躊躇なく中断すべきである。反面、本法中 %L が増加し、1 クール終了後も高い値を維持する場合、即ち %L のタイプがⅠ又はⅡに属する変化を示す症例の多くは良好な予後が期待される事が胃癌の場合と同様に認められた。これに反し %L タイプがⅢ又はⅣに属するものでは姑息手術しか受けなかった症例に多く、予後は不良であった。

結 論

1. 病期Ⅲおよびそれ以上の結腸、直腸癌患者に BCG と FT-207 による免疫化学療法をおこなったところ、胃癌の場合と同様、延命効果が認められた。
2. FT-207単独よりも BCG 免疫療法を併用した方が延命効果があった。
3. 術後担癌体の栄養障害は細胞性免疫能を著しく阻害する可能性がある。
4. 軽度の食思不振による FT-207 の休業、減量は危険であり、可及的長期投与が必要である。
5. 本免疫化学療法実施にさいしては療法前中後の %L の変動タイプに細心の注意を払う必要がある。

文 献

- 1) Dukes CE : Histological grading of rectal cancer. Proc R Soc Med **30**: 26-30, 1936.
- 2) Dukes CE et al: The surgical pathology of rectal cancer. Proc R Soc Med **37**: 131-144, 1944.
- 3) Mavligit GM et al: Prolongation of postoperative disease-free interval and survival in human colorectal cancer by BCG plus 5-fluorouracil. Lancet No. 7965 **1**: 871-876, 1976.
- 4) Shioda R et al: Cancer immunotherapy with BCG for patients with stomach cancers. Arch Jap Chir **45**: 356-368, 1976.
- 5) 塩田隆三, 他 : BCG と FT 207 による免疫化学療法. Arch Jap Chir **46**: 748-756, 1977.