

## 膀胱癌に対する局所注入療法について

## 第2報：OK-432 局注療法の効果

大阪市立大学医学部泌尿器科学教室（主任：前川正信教授）

西尾正一・井関達男  
仲谷達也・和田誠次  
堀井明範・安本亮二  
前川正信

## TREATMENT OF BLADDER CARCINOMA BY LOCAL INJECTION

## II. EVALUATION OF OK-432 LOCAL INJECTION

Shoichi NISHIO, Tatsuo IZEKI, Tatsuya NAKATANI,  
Seiji WADA, Akinori HORII, Ryoji YASUMOTO  
and Masanobu MAEKAWA*From the Department of Urology, Osaka City University Medical School**(Director: Prof. M. Maekawa, M. D.)*

Nine patients with bladder carcinoma were treated by OK-432 local injection. In 7 out of 9 patients injection was made by transurethral manual and the others were treated by per-cutaneous injection and one was treated by large-dose intra-tumoral injection of OK-432.

After local injection of OK-432, endoscopic findings showed white coating of tumor surface and reduction of tumor size. Histological findings showed necrotic change, exfoliation and degeneration of tumor cells or small round cells infiltration.

Immunological parameters such as PPD or PHA skin reactions, peripheral lymphocytes counts and PHA-induced blastoid transformation of lymphocytes were compared before and after local injection of OK-432. These reactions might be stronger after local injection in many patients. Especially, PHA skin reaction seemed most useful one as a host resistance among these parameters.

As adverse reactions of OK-432 local injection, pyrexia and local pain were shown but these reactions were temporary and well controlled by medication.

We discussed about OK-432 local injection against bladder carcinoma as a non-operative treatment.

## はじめに

膀胱癌の治療は従来、外科的摘除術に重きがおかれ、とくに本邦においては放射線療法や化学療法はあまり併発されない傾向にあったが、最近の制癌剤の開発および投与方法の工夫によって化学療法が効を奏したという報告が多々なされている。これまで私どもは膀胱癌に対して術前の症例には制癌剤の腔内注入、温水化学療法および腫瘍内局所注入療法（以下局注と略

す）を行なってきた<sup>1)</sup>。また術後の再発症例や治癒切除不能例に対しては重選択的動脈内注入療法を行なってきた<sup>2)</sup>。なかでも局注療法は操作が安易であり制癌剤のみならず非特異的免疫療法を目的とした経尿道的BCGの局注を試みている<sup>3)</sup>。今回私どもは制癌作用と免疫賦活効果を併せて持つといわれるOK-432を術前膀胱癌患者に対して経尿道的に局注、術後で遠隔転移を有した症例には転移巣へ局注、または手術不能の進行癌に対しては腫瘍部へ大量局注を試み、局注前

Table 1. Cases of OK-432 local injection.

| case | Age | Sex | Gr. & St.           | Dose of OK-432 | Rroute | Surgery |
|------|-----|-----|---------------------|----------------|--------|---------|
| 1    | 66  | M   | I, A                | 9.7KE          | TU     | TUR     |
| 2    | 41  | M   | II,                 | 5.0KE          | TU     | TUR     |
| 3    | 37  | M   | II, B <sub>1</sub>  | 3.0KE          | TU     | Partial |
| 4    | 67  | M   | II,                 | 3.0KE          | TU     | TUR     |
| 5    | 53  | M   | II,                 | 5.5KE          | TU     | TUR     |
| 6    | 70  | F   | III, B <sub>2</sub> | 5.0KE          | TU     | TUR     |
| 7    | 59  | M   | II, A               | 5.0KE          | TU     | Total   |
| 8    | 73  | M   | III, B <sub>1</sub> | 23.0KE         | PC     | —       |
| 9    | 71  | M   | III, D              | 50×4KE         | PC     | —       |

※ Recurrent bladder ca. no surgery

TU: Transurethral

PC: Per-cutaneous

case 3: Partial cystectomy

case 7: Total cystectomy and ileal conduit

後における組織学的変化ならびに各種免疫学的パラメータの変動を観察しえたのでその結果を報告し若干の考察を加えた。

## 症例および方法

### 1) 症 例

今回対象とした症例は大阪市大病院泌尿器科に入院した膀胱癌患者9例でその内訳は男子8例, 女子1例で平均年齢は59.7歳であった。組織学的所見はすべて移行上皮癌で癌の悪性度は Broders<sup>4)</sup> の分類に従い, また浸潤度は Jewett<sup>5)</sup> および Marshall<sup>6)</sup> の分類に従った。なお内視鏡的所見は大阪膀胱腫瘍研究会の基準に従った<sup>7)</sup>。Table 1 にその一覧表を示すが case 1~7 の7症例は術前に OK-432 を局注したもので, case 8 は術後の遠隔転移果へ局注している。また case 9 は進行癌症例で局所へ大量注入を施行した症例である。

### 2) 方 法

#### a) 経尿道的注入療法

バーガー氏尿管用膀胱鏡を用いて先端に26G注射針を付けた尿管カテーテルを操作して腫瘍基部あるいは腫瘍内へ局注した。OK-432 は添付溶液に溶かしたものを1回量 0.2~5.0 KE 注入した。経尿道的総注入量は 3.0~9.7 KE であった。

#### b) 遠隔転移部への局注

今回経験した遠隔転移例は前胸壁であったため常用注射器を用いて腫瘍部周囲6点より隔日に順次注入した。1回注入量は 0.5 KE または 1.0 KE で総注入量は 23.0 KE であった。

#### c) 腫瘍内大量注入法

ショックに対処するため全身麻酔下で歯科用高压注射器 (control syringe, Luer-Lock) を用いて1回量 50 KE を注入した。今回施行した症例は総量 200 KE 局注した。

#### d) 組織学的検討

局注前の生検組織および注入後の TUR-Bt または摘除術にて得られた標本より検討した。おもな観察点は腫瘍細胞の壊死, 変性, 脱落 および 小円形細胞浸潤, 間質の浮腫などであった。

#### e) 免疫学的パラメータの検討

今回検討した免疫学的パラメータはつぎの通りである。1) 末梢血リンパ球数: 末梢血白血球数にリンパ球画分 (%) を乗じて算出, 2) PPD 皮内反応: 一般診断用精製ツベルクリン液 (PPD, 日本ビーシー製) 0.1 ml (0.5  $\mu$ g/ml) を前腕屈側皮内に注射し48時間後に局所の発赤径を測定した。3) PHA 皮内反応: purified phytohemagglutinin (Wellcome 社製, 以下 PHA と略す) 5  $\mu$ g/0.1 ml を前腕皮内に注射し24時間後の発赤径を測定した。4) PHA 刺激による末梢血リンパの幼若化率 (stimulation index, SI): リンパ球分離培養法を用いて PHA-M (Difco 社製) に対するリンパ球の反応を <sup>3</sup>H-thymidine の DNA への取り込み率より算出した (詳細は既報を参照)<sup>8)</sup>。

なお OK-432 局注前後の各パラメータの変動は paired t-test にて統計処理した。

## 結 果

以下, おのおのの症例について述べる。

Case 1, 66 y.o. male.

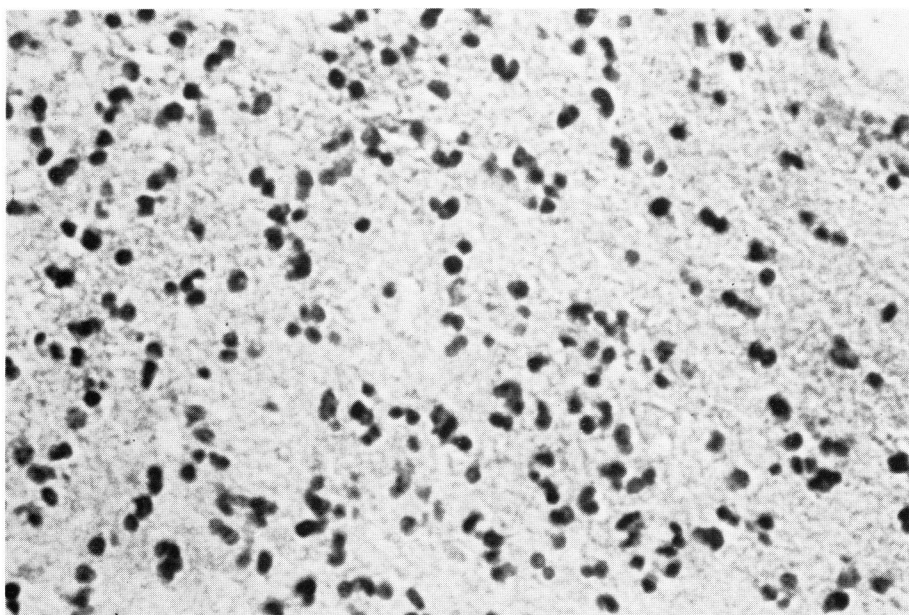


Fig. 1. Case 1, small round cells infiltration and tumor cell necrosis ( $\times 250$ ).

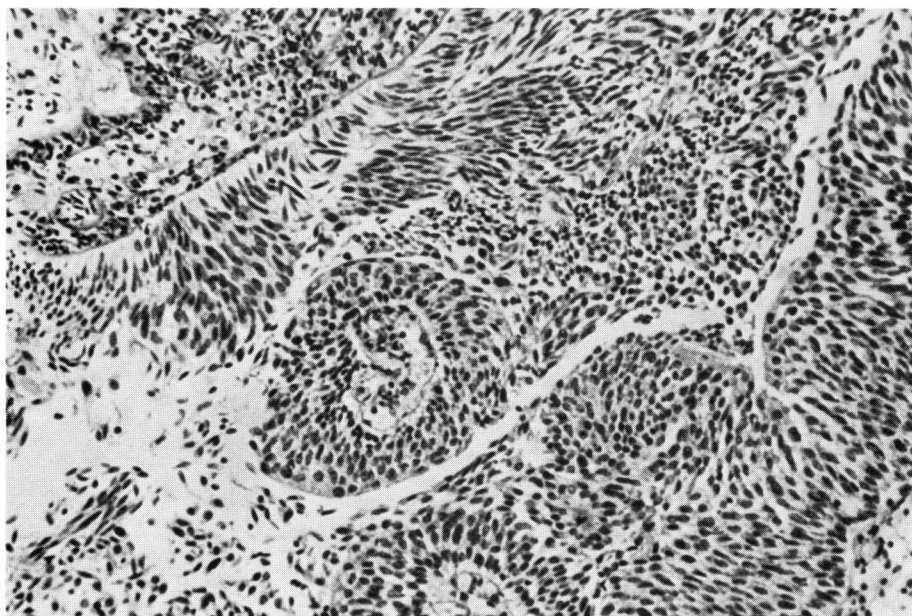


Fig. 2. Case 2, small round cells infiltration ( $\times 100$ ).

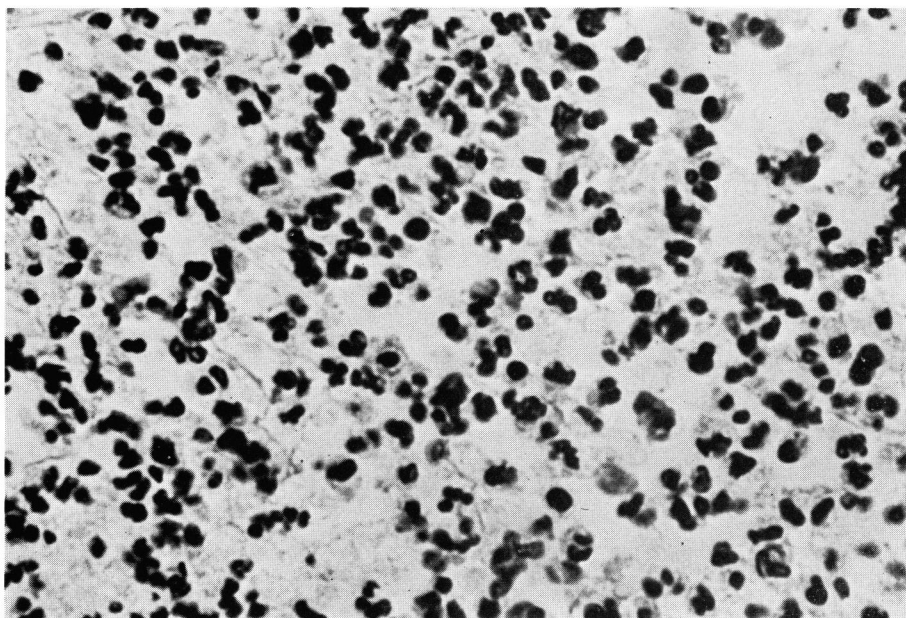


Fig. 3. Case 3, small round cells infiltration ( $\times 250$ ).

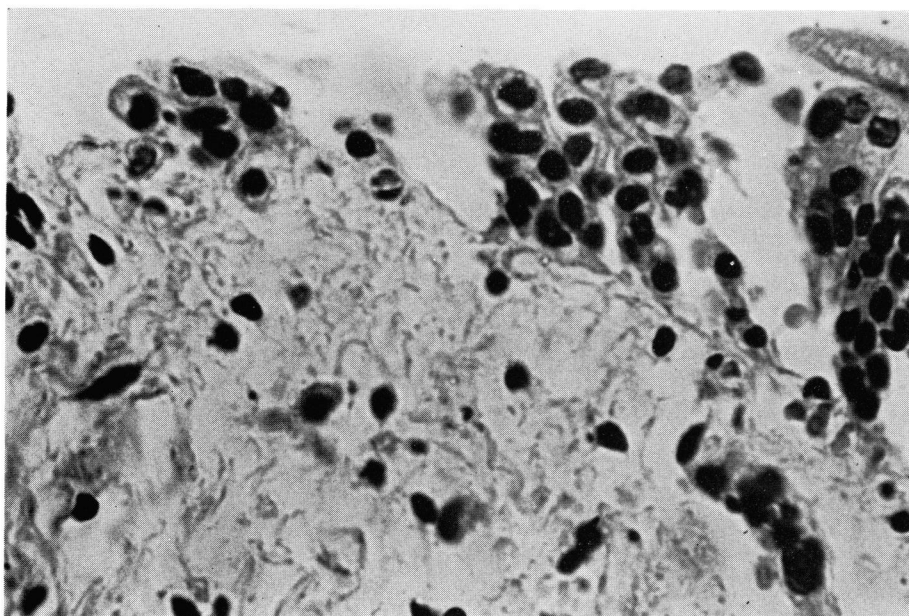


Fig. 4. Case 3, exfoliation, necrosis and degeneration of tumor cells ( $\times 400$ ).

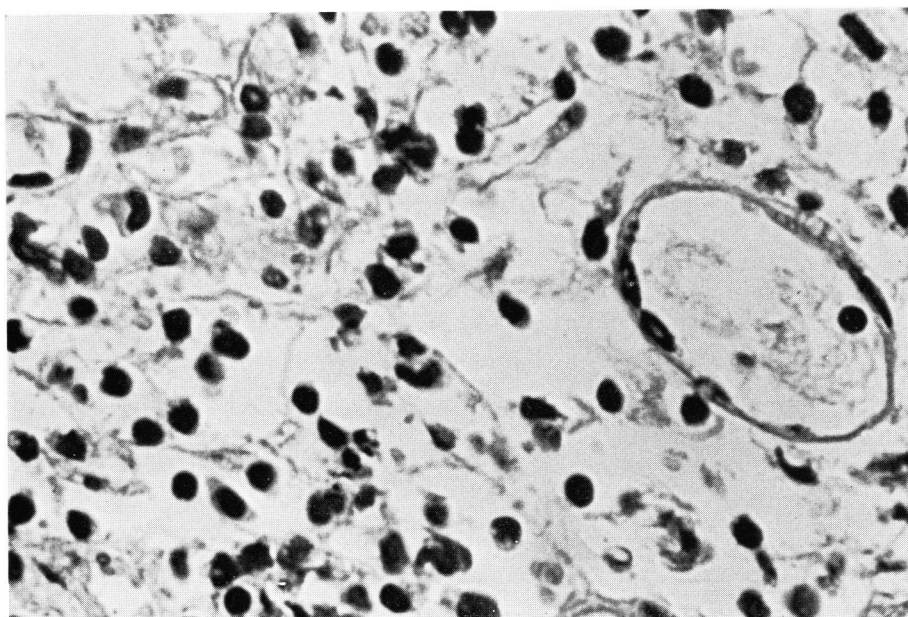


Fig. 5. Case 4, exfoliation of tumor cells, edema of interstitial tissue and small round cells infiltration ( $\times 400$ ).

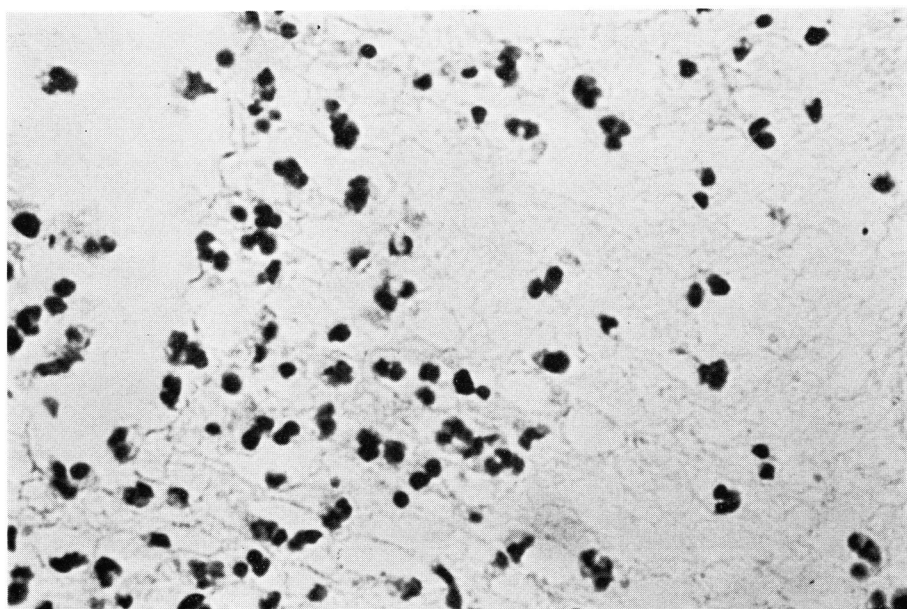


Fig. 6. Case 5, necrosis of tumor cells and small round cells infiltration ( $\times 250$ ).

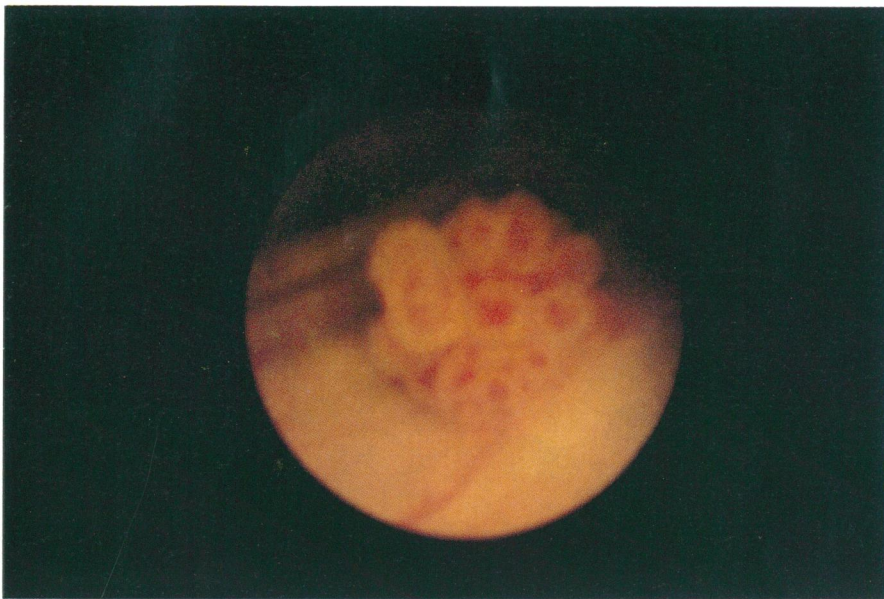


Fig. 7. Case 6, cystoscopic findings before OK-432 local injection.

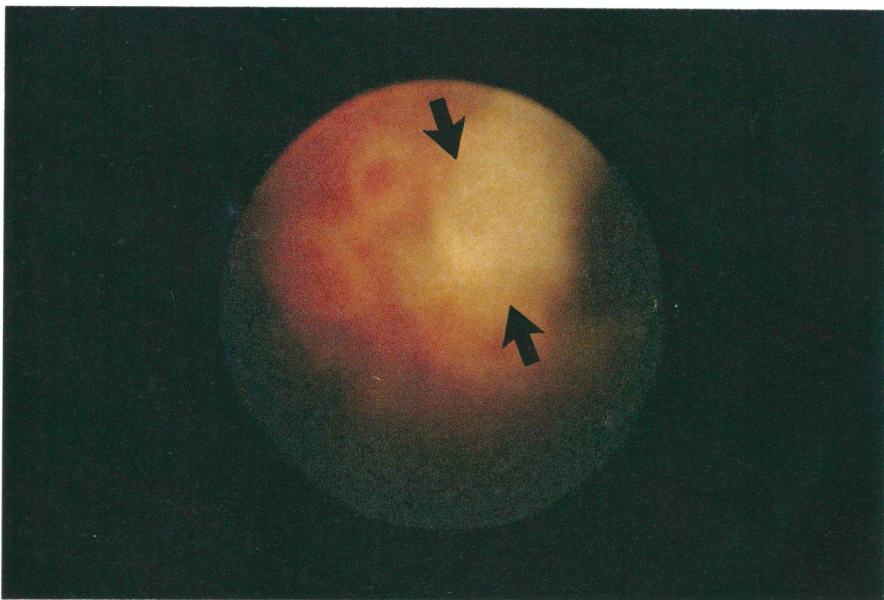


Fig. 8. Case 6, cystoscopic findings after OK-432 local injection, arrows showed degenerative changes.



Fig. 9. Case 7, cystoscopic findings before OK-432 local injection.

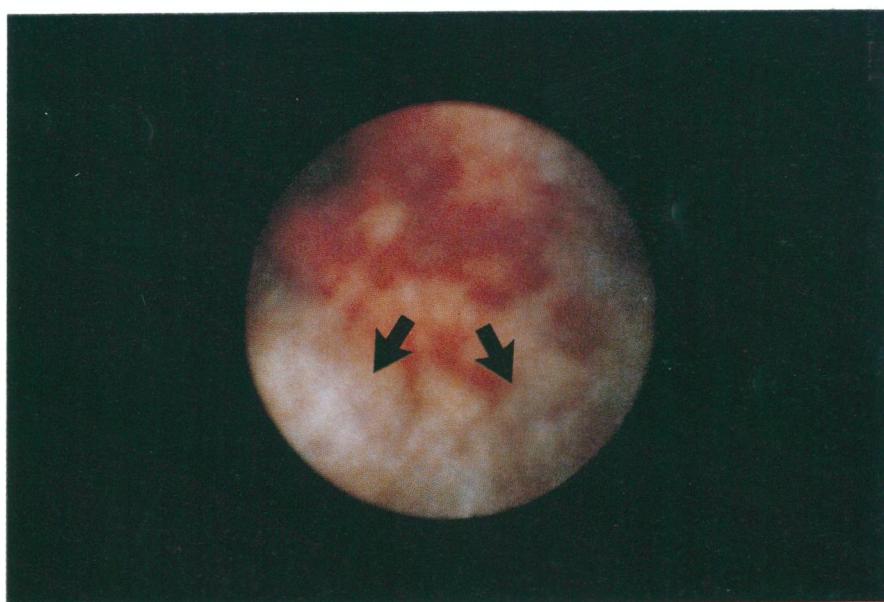


Fig. 10. Case 7, cystoscopic findings show bleeding of tumor surface and degenerative changes.

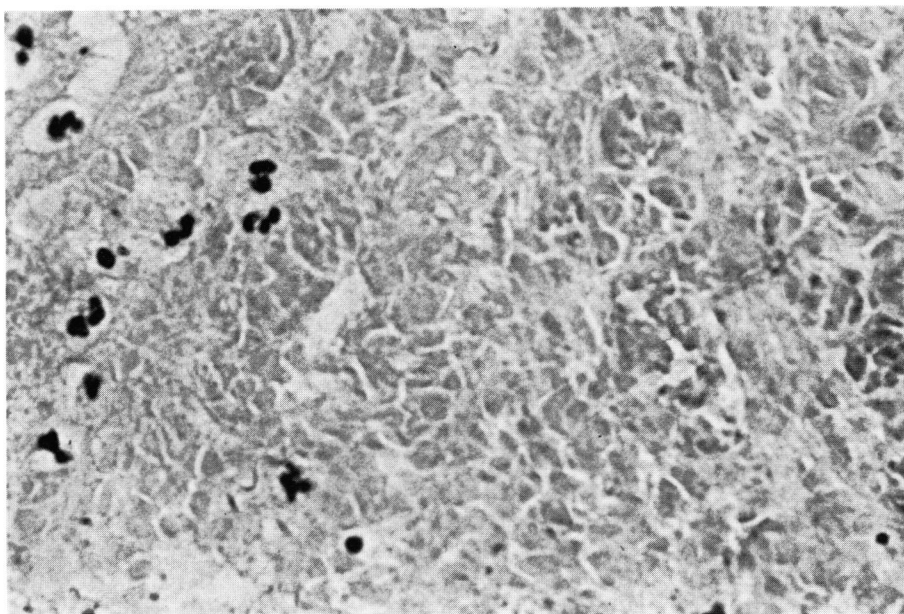


Fig. 11. Case 7, severe necrotic changes of tumor cells ( $\times 250$ ).

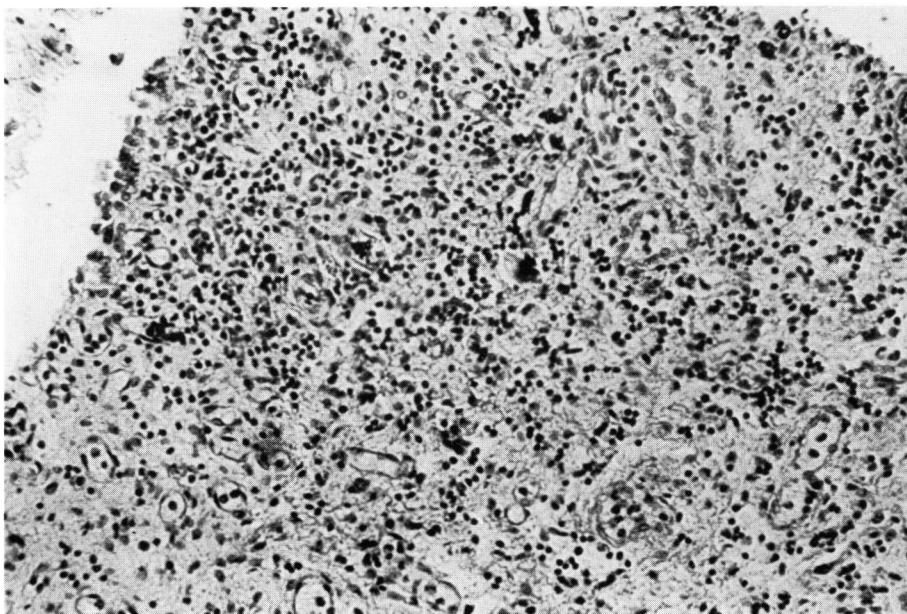


Fig. 12. Case 7, small round cells infiltration ( $\times 100$ ).

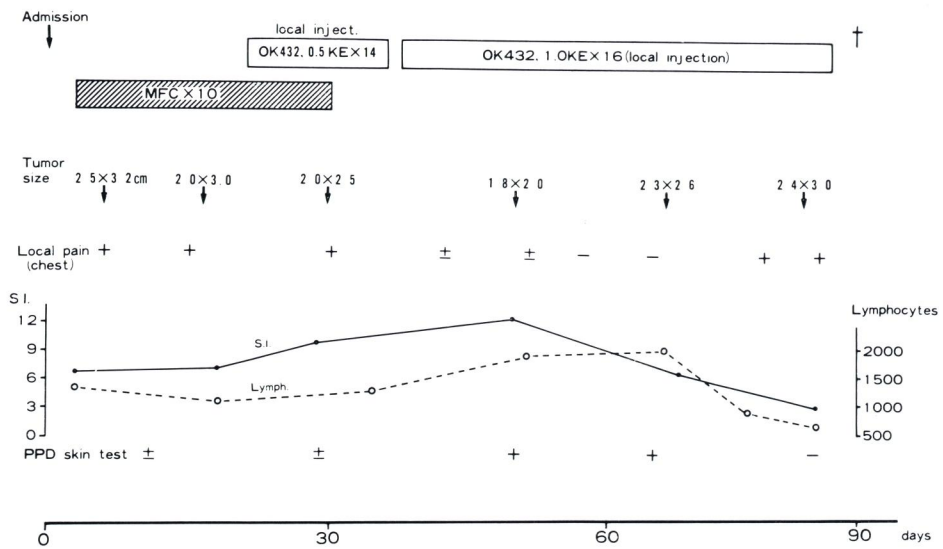


Fig. 13. Clinical course of case 8 after re-admission.



Fig. 14. Case 8, metastatic chest tumor and OK-432 injection points are shown.

1975年10月初めより無症候性血尿を認め同年10月20日に当科を受診した。膀胱鏡所見では右側壁に E-I, villous type の単発性腫瘍を認め10月24日に OK-432 0.2 KE を局注, 1週間後に 0.5 KE を再び局注したが著明な変化を認めず, さらに1週間後に 1.0 KE を局注し以後1週間隔で 2.0 KE ずつ4回, 合計 9.7 KE 局注した。局注後 37.5°C 前後の発熱をみたが約2日間で下熱している。局注後の膀胱鏡所見は腫瘍表面の白苔化および若干の縮小化を示したが, 残存腫瘍に対して12月18日に TUR-Bt を施行した。組織学的所見は grade I, stage A と診断されたが Fig. 1 に示すごとく小円形細胞浸潤および腫瘍細胞の部分的壊死を認めている。現在術後4年6カ月を経過しているが再発は認めていない。

Case 2, 41 y.o. male.

1977年5月下旬に血尿を認め当科を受診した。膀胱鏡所見は左側壁に E-I, villous type の単発性小腫瘍を認め6月17日に OK-432 5.0 KE を経尿道的に局注した。局注時疼痛を認めたが熱発は認めなかった。10日後に TUR-Bt を施行したところ腫瘍表面の血管萎縮, 黒変化を認めた。組織学的所見は grade II, stage unknown で, 著明な円形細胞浸潤を認めた (Fig. 2)。現在術後3年目であるが再発は認めていない。

Case 3, 37 y.o. male.

1977年12月中旬より間歇的血尿を認めていた症例で, 1978年1月に当科を受診した。膀胱鏡所見は左尿管口外側に E-II, nonvillous type で拇指頭大の腫瘍を認めた。1月27日より3日間隔で OK-432 を 1.0 KE ずつ経尿道的に3回合計 3.0 KE 局注した。局注時疼痛は認めず, 熱発は 38.0°C 前後であった。2月2日に膀胱部分切除術および左尿管膀胱吻合術を施行, 摘除標本の肉眼的所見では腫瘍表面全体が白苔化し, 断面では黒変化した部分も認められた。組織学的診断は grade II, stage B<sub>1</sub> であった。また Fig. 3 に示すごとく強い小円形細胞浸潤や Fig. 4 に示す腫瘍細胞の脱落, 壊死変性像を認めた。現在術後2年4カ月を経過するが再発は認めない。

Case 4, 67 y.o. male.

1978年3月に血尿を訴えて来院, 膀胱鏡的に右尿管口外側に E-II, villous type および膀胱頸部12時の位置に E-I, villous type のいずれも小腫瘍を認めた。3月16日より温化学療法 (プレオマイシン 60 mg/2L, 42~43°C) を計8回施行したが効果を得ず, 3月31日より右尿管口部の腫瘍に OK-432 を 1.0 KE ずつ3日間局注した。局注時の疼痛を認めたものの発熱は認めなかった。4月3日 TUR-Bt を施行したとこ

ろ腫瘍局注部位の表面陥凹化および白苔化を認め組織学的診断は grade II, stage unknown であった。また Fig. 5 に示すような腫瘍細胞の脱落, 間質の浮腫, 小円形細胞浸潤を認めた。本症例も術後2年2カ月を経過するが再発は認めていない。

Case 5, 53 y.o. male.

本症例は1976年1月21日に当科にて TUR-Bt (grade II, stage unknown) をうけているが約2年3カ月後 (1978年4月) に再発を認めたものである。膀胱鏡所見は膀胱頸部11~12時の位置に E-II, nonvillous type の腫瘍を認めた。そこで4月22日より OK-432 を初回 0.5 KE, 以後週2回 1.0 KE ずつ局注を施行し計 5.5 KE 局注したのち5月11日に TUR-Bt を施行したところ腫瘍の縮小化を認め組織学的所見は grade II, stage unknown であった。また局注部の組織所見は Fig. 6 に示すとおりの小円形細胞浸潤ならびに腫瘍細胞の壊死を伴っていた。現在術後2年1カ月の follow 中であるが再発の徴候は認めていない。

Case 6, 70 y.o. female.

1979年9月17日に左 papillomatosis の診断の下に左尿管全摘除術および膀胱部分切除術をうけているが1980年3月27日に膀胱鏡的に後壁に5個の小腫瘍 (いずれも E-II, villous type) を認めた。そこで3月28日に OK-432 を各腫瘍に 1.0 KE ずつ局注した。局注後 37.8°C の熱発をみたが下熱剤1回の使用で軽快した。Fig. 7 は局注前の膀胱鏡所見であり, Fig. 8 は局注後1週間目の膀胱鏡所見で腫瘍の縮小化を認める。4月7日に TUR-Bt を施行, 組織学的診断は grade III, stage B<sub>2</sub> であり間質への小円形細胞浸潤を認めた。現在術後2カ月間の経過であるが著変を認めていない。

Case 7, 59 y.o. male.

1980年2月初めに無症候性血尿を訴えて近医を受診し膀胱腫瘍の疑いで当科に紹介された症例である。膀胱鏡的には左尿管口後方に E-II, nonvillous type の単発性, 長円形の腫瘍を認めた。3月21日 OK-432 5.0 KE を腫瘍の4カ所に分注した。その際, 強い疼痛は訴えなかったが 38.0°C の熱発をみている。Fig. 9 は局注前の膀胱鏡所見, Fig. 10 は局注後の所見で腫瘍表面の出血, 周辺部の白苔化を認める。その後, TUR-Bt を試みたが腫瘍深部は切除できず, また血管造影, CT スキャンにて浸潤癌 (stage B<sub>2</sub>-C) と診断されたため4月17日に膀胱全摘除術および回腸導管形成術を施行した。組織学的所見は grade II, stage A と診断された。OK-432 局注部は Fig. 11 に示すごとく著明な壊死巣および Fig. 12 に示す強い円形細胞

胞浸潤を認める。現在 2 カ月間の経過観察中であるが著変は認めていない。

#### Case 8, 73 y.o. male.

本症例は1979年5月22日に膀胱腫瘍の診断(後壁, E-II, nonvillous type)で入院し6月10日に膀胱全摘除術および回腸導管造設術をうけた。組織学的診断は grade III, stage B<sub>1</sub> であった。術後経過は良好で退院したが1977年10月ごろより咳嗽, 血痰を訴え胸部レ線にて右上肺野に径 2.0 cm 大の腫瘍陰影を認め, 右前胸部に 2.5×3.2 cm 大の腫瘤を触知した。また直腸指触診で11~12時に至る硬結を触れたため膀胱癌の遠隔転移ならびに局所再発と診断され11月22日に再入院した。入院後の経過は Fig. 13 のとうりである。すなわち, 再入院後ただちに MFC 療法 (MMC 4 mg, 5FU 500 mg, Ara-C 40 mg を 5%ブドウ糖液 500 ml に溶解し点滴静注) を 3 日間隔で計10回施行(第30病日まで)。これと平行して第21病日より OK-432 0.5 KE ずつを Fig. 14 に示すごとく腫瘤周囲の6点より毎日1カ所ずつ局注, 計14回局注したところ第16病日頃より腫瘤の縮小を認めた。その後2日間の休薬をおき, さらに 1.0 KE ずつ連日局注し, 計16回施行した。第51病日には胸壁腫瘤は 1.8×2.0 cm まで縮小し, その頃より胸痛も消失した。しかし第66病日には 2.3×2.6 cm に増大し胸痛も再び出現, 第89病日に癌性悪液質にて他界された。全経過を通じて微熱(37.0°C 前後)を認めたが下熱剤はとくに必要としなかった。本症例の SI, リンパ球数, PPD 皮内反応は Fig. 13 に示すとおりで, MFC 療法開始後 SI, リン

パ球は若干低下したがその後 OK-432 の投与にていずれも上昇傾向を示している。また PPD 皮内反応は当初疑陽性であったものが OK-432 使用後約60日目に陽転化した。しかし第70病日頃より, SI, リンパ球数とも低下し始め前胸部痛も再び出現した。

#### Case 9, 71 y.o. male.

1978年10月頃より頻尿を訴えていたが放置していた。その後, 11月頃より排尿痛も伴うようになり当科を受診した。IVP, UCG および膀胱鏡検査にて右無機能腎ならびに右側壁から内尿道口に達する巨大な膀胱腫瘍(E-III, nonvillous)を指摘され1979年1月13日に入院した。生検組織所見は grade III, また血管造影による浸潤度は stage D と判定され根治的手術は断念し2月1日膀胱腫瘍の凍結手術および両側尿管皮膚瘻術を施行した。その後2月21日より温水化学療法(プレオマイシン 45 mg, 生食 1,500 ml, 43°C, 3 時間)を5回施行, 全身状態の改善を待って3月4日に退院した。しかし6月中旬より尿道からの出血が出現し, また下腹部正中の発赤, 腫瘤を認めるようになり膀胱腫瘍の腹壁浸潤と判断され, 7月25日再入院した。以後の経過は Fig. 15 に示すとおりである。入院後 5FU の全身投与, 放射線照射(Lineac)を施行する一方下腹部腫瘤に対して全麻下で OK-432 1 回量 50 KE の大量局注を計4回施行した。また第2回局注後より levamisole (LMS) 150 mg/d を3日間のおの投与した。なおその後は OK-432 0.2 KE を週3回皮下注射した。大量局注後は一過性の血圧降下, ショック状態に陥り, 4~5時間後に 39~39.5°C の

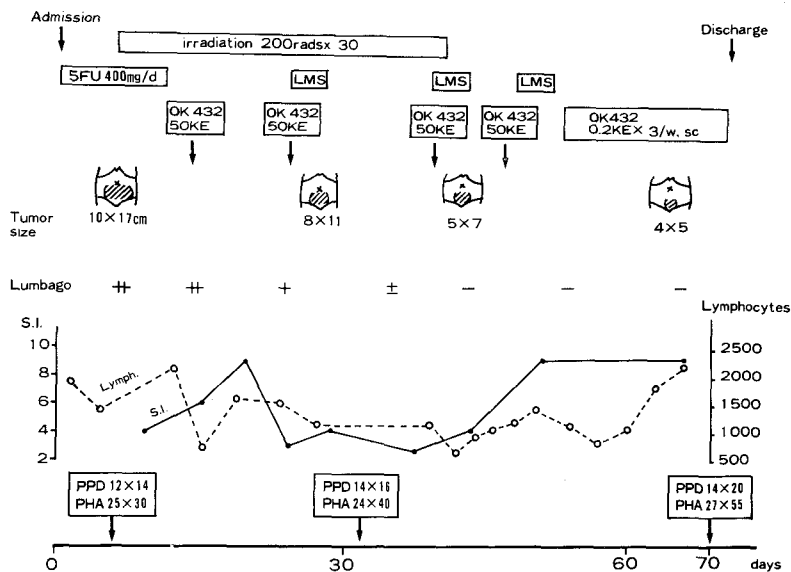


Fig. 15. Clinical course of case 9 after re-admission.

Table 2. Immunological parameters before and after local injection of OK-432.

| case | PPD skin test |       | PHA skin test |       | Lymphocytes |      | SI   |      |
|------|---------------|-------|---------------|-------|-------------|------|------|------|
|      | B             | A     | B             | A     | B           | A    | B    | A    |
| 1    | 14×15         | 12×14 |               |       | 2093        | 3404 | 26.4 | 30.1 |
| 2    | 14×16         | 13×15 |               |       | 3015        | 3110 | 30.0 | 32.0 |
| 3    | 10×11         | 12×14 | 14×20         | 20×28 | 1944        | 2075 | 11.2 | 16.5 |
| 4    | 3×4           | 7×10  | 8×10          | 14×16 | 2349        | 2263 | 16.1 | 19.0 |
| 5    | 12×14         | 21×23 |               |       | 2376        | 3498 | 67.4 | 78.0 |
| 6    | 6×8           | 10×10 | 6×8           | 18×20 | 1155        | 1624 |      |      |
| 7    | 12×12         | 13×14 |               |       | 3240        | 2193 | 15.2 | 13.4 |
| 8    |               |       |               |       | 1035        | 966  | 5.3  | 5.8  |
| 9    | 12×14         | 14×20 | 25×30         | 27×55 | 1905        | 2250 | 4.0  | 9.0  |

B: before

A: after

SI: Stimulation Index (by PHA)

発熱発作を認めたが輸液および下熱剤で対処できた。Fig. 15 に示すごとく第2回局注後、腫瘍径は著明に縮小し、入院時認めた腰痛も軽快、消失した。一方、免疫学的反応をみるとリンパ球数は OK-432 大量局注後毎回一時的に減少する傾向を認めたが、少量間歇的皮下注射になってからは漸次増加した。SI の変動も第1回注射後以外はリンパ球数の変動と類似して

いる。PPD 皮内反応は著明な変化を示さなかったが PHA 皮内反応は局注後著明に増強した。つぎに全症例の OK-432 局注による免疫学的パラメータの変動を検討した。Table 2 は PPD 皮内反応、PHA 皮内反応、末梢血リンパ球数および SI を一括したものである。これをおのおのについて検討すると、まずリンパ球数は Fig. 16 に示すとうり2症例を除いて局注後増加する傾向にあったが局注前後の間には有意の差は得られなかった。PPD 皮内反応は縦径と横径の積の平方根で表現したところ Fig. 17 に示すごとく局注後は上昇傾向にあるが有意差は認められなかった。同様に PHA 皮内反応をみると、症例数は少ないが PPD

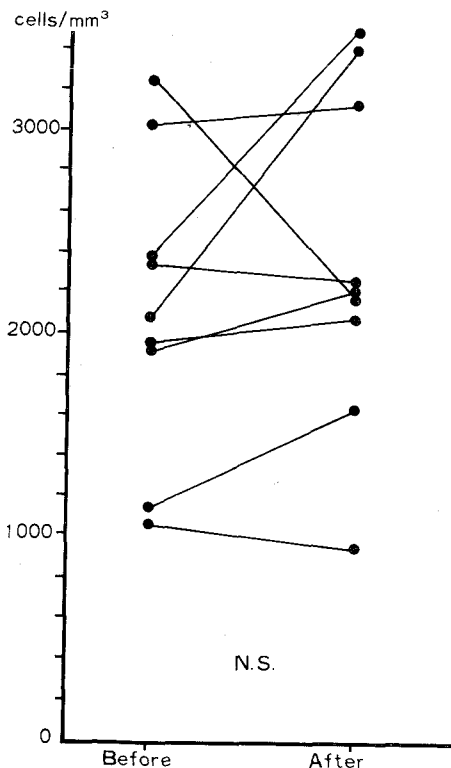


Fig. 16. Lymphocytes count before and after OK-432 local injection.

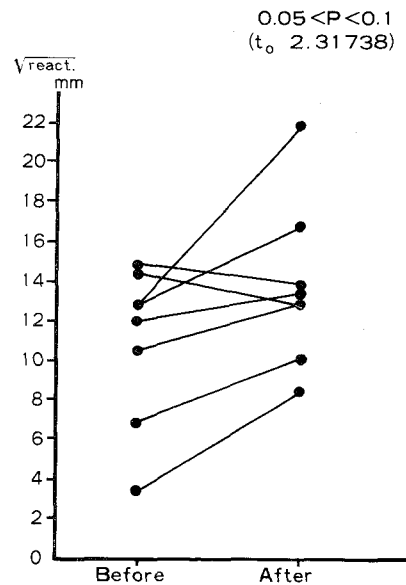


Fig. 17. PPD skin reaction before and after OK-432 local injection.

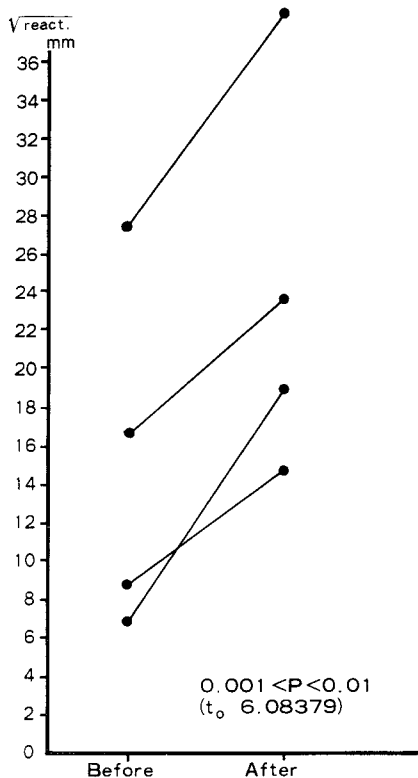


Fig. 18. PHA skin reaction before and after OK-432 local injection.

皮内反応よりも強い ( $0.001 < p < 0.01$ ) 変化が認められた (Fig. 18). さらに SI を比較すると Fig. 19 に示すごとく症例によってばらつきは大きいが paired t-test で検定する限り局注前に比して局注後の方が有意 ( $0.02 < p < 0.05$ ) に上昇することが認められた. すなわち今回調べた免疫学的パラメータでみる範囲では OK-432 局注後はすべての反応性が上昇する傾向にあった.

## 考 察

最近の癌化学療法が進歩によって、一面では手術の成績が向上していると言っても過言ではないと考える. とくに膀胱癌においては内視鏡的操作が他臓器に比して安易であるため経尿道的治療が多方向より試みられている. これまで私どもは BCG の経尿道的腫瘍内局注療法や Adriacin の局注を行ない満足すべき成績を得ているが<sup>2,3)</sup>, 今回は OK-432 の局注療法を試みた. 本剤は癌患者が溶連菌感染に罹患すると癌の自然退縮が認められたとする多くの報告例<sup>9,10)</sup> に基づき岡本ら<sup>11)</sup>が溶連菌の制癌効果に着目して開発された薬剤である. その後, 本剤に関する多くの基礎的ならび

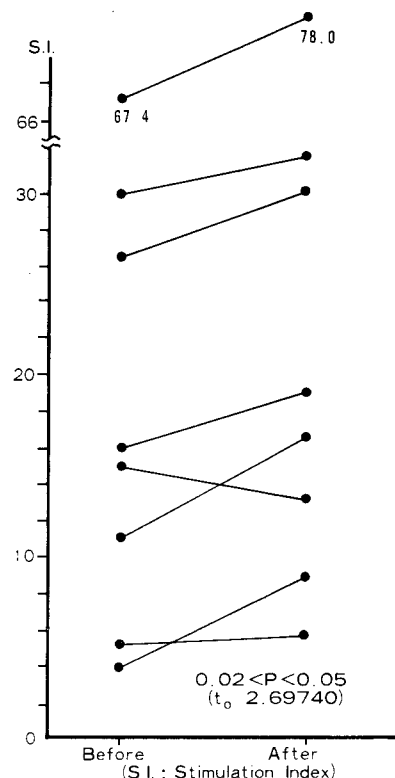


Fig. 19. PHA response of lymphocytes before and after OK-432 local injection.

に臨床的研究がなされた結果, OK-432 は抗腫瘍効果のみならず担癌生体のマクロファージ機能, 宿主リンパ球機能にも好影響を及ぼし宿主免疫能を賦活させる効果も併せて持つことが明らかにされた. そこで私どもは OK-432 を直接腫瘍内に注入することにより直接的抗腫瘍効果および注入局所におけるあるいは全身性の免疫賦活効果を期待して OK-432 の局所注療法を試みた. 以下若干の考察加える.

### 1) 抗腫瘍効果について

腫瘍内注入療法は主として頸頭部悪性腫瘍に対して行なわれ<sup>12)</sup>, 腫瘍縮小効果が報告されている. その他, 胸腹水中に胸水の消失や癌細胞の変性・消失が報告され<sup>13,14)</sup>, OK-432 の有用な投与方法と考えられるようになった. 私どもは case 1~7 に対して経尿道的に本剤を局注し内視鏡的に腫瘍の縮小化や腫瘍表面の変性像を認めたが腫瘍消失例は観察期間中には認めなかった. また全例に局注後に得られた標本より組織学的変化を検討した. Table 3 は case 1~7 において組織学的に認められた主要所見を一括したものであるが, (A) 小円形細胞浸潤は 7 例中 6 例間質の浮腫は 7 例中 6 例 (85.7%), (B) 間質の浮腫は 7 例中 1

Table 3. Effect of OK-432 local injection in histological findings.

| case | A  | B | C | D  | E |
|------|----|---|---|----|---|
| 1    | +  | - | - | +  | - |
| 2    | -  | - | - | +  | - |
| 3    | ++ | - | + | ++ | + |
| 4    | +  | + | + | -  | - |
| 5    | +  | - | - | +  | - |
| 6    | +  | - | + | -  | + |
| 7    | +  | - | - | ++ | - |

① small round cells infiltration

② edema of interstitial tissue

③ exfoliation or degeneration of tumor cells

④ necrosis of tumor cells

⑤ hemorrhage

例 (14.3%), (C) 腫瘍細胞の脱落・変性は7例中3例 (42.8%), (D) 腫瘍細胞の壊死は7例中5例 (71.3%), (E) 出血巣は7例中2例 (28.6%) に認められた。なかでも (A) と (D) が高頻度に認められたことは OK-432 の腫瘍に対する直接的効果ならびに後術する宿主の免疫賦活効果が示唆される。また、これまでに Adriacin の経尿道局注を数例に対し施行し同様な組織学的所見を得ている<sup>1)</sup>。以上のことを考え併せると OK-432 の抗腫瘍効果は比較的強力なものと言える。ここで注意しなければならない点は注入量と組織学的変化は必ずしも相関しないという点である。すなわち腫瘍の大きさ, grade, stage の状態によってその効果は左右されるようである。今回の研究からは症例数が少なく、明らかなことは言えないが low grade な症例は少量でも有効であるという印象をうける。また投与間隔も一定にできなかったため、今後は1回の投与量および投与間隔と効果との関係についても検討したい。一方、経皮的に腫瘍内に注入した case 8, 9 ではいずれも腫瘍縮小効果および疼痛の軽減効果を認め、とくに大量局注を施行した case 9 は著明な縮小効果が得られた。しかし本症例の場合、当初に放射線療法を併用しているため OK-432 単独効果とは言えない面を含んでいる。

## 2) 宿主の免疫活効果について

OK-432 は臨床的に胸腔内あるいは腹腔内に投与された場合、好中球、マクロファージの浸出など投与局所の細胞構成に変化が起るとされている<sup>14)</sup>。このような非特異的炎症性反応が一方では近接する腫瘍細胞の破壊をきたしえることは安易に想像される。また一旦破壊された腫瘍細胞はマクロファージによって処理さ

れたのち弱い特異的抗原性は増幅され、リンパ球を中心とする免疫担当細胞がより認識しやすいものとなる。また同時に反応を開始した細胞からは各種のリンフォカインが遊出され、これにインターフェロンも加わって反応部位における腫瘍特異的免疫防禦機構が作働すると考えられる<sup>3)</sup>。もちろんこのような現象は血清中の抑制因子, suppressor cell などの関与もあるので、あらゆる条件が満たされた場合にのみ進行するものであろう<sup>15, 16)</sup>。実験的にもマウス腹腔内に OK-432 を投与すると OK-432 により活性化されたマクロファージがインターフェロンを産生し、これが natural killer cell の活性を増強させると報告されている<sup>17)</sup>。また放射線療法時に OK-432 を併用することによって放射線照射による細胞性免疫能の低下を防ぎえとされている<sup>18)</sup>。私どもの経験でも腫瘍の OK-432 局注部位に小円形細胞浸潤が大半の症例で認められ、また各種の免疫学的パラメータが全体的に局注後上昇することを認めており、これは OK-432 の免疫賦活効果を示すものと考えられる。同様な成績が膀胱癌、尿管腫瘍、腎癌、前立腺癌などについて報告されている<sup>19, 20)</sup>。今回調べたパラメータの内では PHA 皮内反応と SI が OK-432 局注の効果をよく反映する傾向にあったが、最近では OK-432 により特異的反応を示すとされている溶連菌ポリサッカライド (PS) 皮内反応を試みつつある<sup>21)</sup>。一方 OK-432 大量局注例では局注直後に一過性に末梢血リンパ球数の減少をみているが、この現象は注入局所における反応が非常に強力なため一時的に circulating lymphocytes がその部位に動員された結果、末梢血液像の変化をもたらしたものと考えられる。

## 3) OK-432 局注による再発予防効果について

経尿道的局注を施行した後に TUR-Bt を行なった case 1-6 の6症例は現在までの follow 期間 (4年6カ月~2カ月) では再発を認めていない。これと比較するため TUR-Bt のみを行なった症例の初回再発までの期間を過去5年間 (1974~1978年) の集計でみると43例中1年未満の再発例は13例 (30.2%) で、2年未満の再発例は17例 (39.5%) となっていた。局注症例数が少なく、また観察期間も短かいので明確なことは言えないが OK-432 局注にて再発はある程度予防ないしは延期されるものと考えている。

## 4) 副作用について

経尿道的局注例 (case 1~7) についてみると2例に (28.6%) 局所の痛みを認め、4例 (57.1%) に熱発をみているが、いずれも一時的なもので鎮痛下熱剤で

対処できた。大量局注症例 (case 9) は高熱と血圧の降下が出現したものの輸液, 下熱剤で改善している。その他, 局注前後の肝機能, 腎機能および血小板数なども観察したいがいずれも著明な変化は認めなかった。

## ま と め

1) 膀胱癌患者 9 例に対して OK-432 の局注療法を試みた。うち 7 例は経尿道的に, 2 例は経皮的に行なった。また 1 例には大量局注を施行した。

2) OK-432 局注後の内視鏡的所見では腫瘍表面の白苔化, 黒変化が認められ, 組織学的には腫瘍細胞の壊死, 脱落, 小円形細胞浸潤, 間質の浮腫などが認められた。

3) 局注前後の PPD, PHA 皮内反応, リンパ球数および SI をみるといずれも OK-432 局注後増強する傾向にあったが, なかでも PHA 皮内反応はより強く変化していた。

4) OK-432 局注による腫瘍再発予防的効果が示唆された。

## 文 献

- 1) Nishio, S. et al.: Treatment of bladder carcinoma by intra-arterial and local injection of adriamycin. The first conference on treatment of urinary tract tumors with adriamycin, Tokyo, 1979.
- 2) 早原信行・ほか: 末期膀胱癌患者に対する亜選択的動注の経験. 泌尿紀要, **24**: 569~575, 1978.
- 3) 前川正信・西尾正一: 泌尿器科領域の癌. 癌の臨床, **24**: 555~560, 1978.
- 4) Broders, A. C.: Epithelioma of the Genito Urinary Organs. Ann. Surg., **75**: 574~604, 1922.
- 5) Jewett, H. T. and Strong, G. H.: Infiltrating carcinoma of the bladder: Relation of depth of penetration of the bladder wall to incidence of local extension and metastases. J. Urol., **55**: 366~372, 1946.
- 6) Marshall, V. F.: The choice of surgical therapy for epithelial neoplasms of the urinary bladder. Brit. J. Urol., **29**: 228~231, 1957.
- 7) 大阪膀胱腫瘍研究会: 膀胱腫瘍の臨床的ならびに病理的記載に関する規約, 1978.
- 8) 西尾正一: 膀胱癌患者の細胞性免疫能に関する研究. 第 1 報: PHA 添加培養による患者末梢血リンパ球の幼若化能について. 日泌尿会誌, **67**: 589~600, 1976.
- 9) Bush, W.: Niederrheinische Gesellschaft für Natur und Heilkunde in Bonn. Aus der Sitzung der Medicinischen Section vom 13, November 1867, Berlin Klin. Wschr., **5**: 137~139, 1868.
- 10) Coley, W. B.: Contribution to the knowledge of sarcoma. Ann. Surg., **14**: 199~220, 1891.
- 11) Okamoto, H. et al.: Studies on the anticancer and streptolysin S-forming abilities of hemolytic streptococci. Jap. J. Microbiol., **11**: 323~336, 1967.
- 12) 豊田文一・ほか: 溶連菌製剤 PC-B-45 の頭頸部悪性腫瘍に及ぼす影響. 日耳鼻, **72**: 1332~1338, 1969.
- 13) 太田和雄・ほか: 癌性胸膜炎に対する溶連菌製剤 OK-432 の効果. 癌と化学療法, **2**: 255~265, 1975.
- 14) 前田迪郎・ほか: 腹膜転移に対する OK-432 (Picibanil) の腹腔内投与と一腹水細胞の変化を中心として. 癌と化学療法, **4**: 655~659, 1977.
- 15) Nishio, S. et al.: Studies on the nonspecific cellular immune response in patients with urinary bladder carcinoma. II. Immunodepressive effect of sera from bladder carcinoma. Invest. Urol., **16**: 342~345, 1979.
- 16) 西尾正一・ほか: 膀胱癌患者の細胞性免疫能に関する研究. 第 5 報: LAI test における患者血清の blocking, unclocking 効果について. 泌尿紀要, **25**: 897~904, 1979.
- 17) 押味和夫・ほか: 溶連菌製剤 OK-432 の Natural Killer 細胞活性増強作用. 臨床免疫, **11**: 867~870, 1979.
- 18) 橋本省三・宮本 宏: 免疫療法 (OK-432 を例として) と放射線療法との併用療法. 癌の臨床, **24**: 510~514, 1978.
- 19) Kagawa, S. et al.: Immunological Evaluation of a streptococcal preparation (OK-432) in treatment of bladder carcinoma. J. Urol., **122**: 467~470, 1979.
- 20) Nakagami, Y. et al.: Adjuvant immunotherapy with a S. pyogenes preparation (OK-432) in urological cancer patients. Invest. Urol., **17**: 386~389, 1980.
- 21) 田中猛夫・ほか: 溶連菌ポリサッカライド (PS) の皮内反応の意義. 薬物療法, **13**: 89~95, 1980.

(1980年6月24日受付)