

腎癌に対する OK-432 の選択的動注の経験

岩手医科大学医学部泌尿器科学講座（主任：大堀 勉教授）

藤岡 知昭・丹治 進・小池 博之
熊谷 幸三・鈴木 薫・青木 光
萬谷 嘉明・久保 隆・大堀 勉

EFFECT OF SELECTIVE INTRAARTERIAL INFUSION OF
OK-432 AGAINST RENAL CELL CANCERS

Tomoaki FUJIOKA, Susumu TANJI, Hiroyuki KOIKE,

Kozo KUMAGAI, Kaoru SUZUKI, Hikaru AOKI,

Yoshiaki BANYA, Takashi KUBO and Tsutomu OHHORI

From the Department of Urology, School of Medicine, Iwate Medical University

(Director: Prof. T. Ohhori)

In 8 cases of operable renal cancer, selective intraarterial infusion of the streptococcal preparation, OK-432 was performed and its cytotoxic effects on the surgical specimens, which were removed on the 8th day after infusion, were investigated histopathologically with immunological parameters of the peripheral blood. The histopathological study revealed a high grade of sinus histiocytosis of the renal pedicle lymph nodes, but the anti-tumor effect on renal tumors was not so marked in any of the 8 cases. OK-Ia₁-positive lymphoid cells of peripheral blood were increased significantly and Con-A stimulation index of blastogenesis was lowered without any change in the PHA stimulation index after the OK-432 infusion. No serious complications of the selective intraarterial infusion were experienced except for high fever (<38°C). In conclusion, OK-432 selective intraarterial infusion was an effective method for improving regional and systemic immunoactivity, but the cytotoxic effect against tumor cells could not be confirmed histopathologically.

Key words: OK-432, Renal cancer, Intraarterial infusion

緒 言

乳癌を初めとする種々の進行固型癌や癌性胸腹膜炎に対し、biological response modifier (BRM) である OK-432 (ピシバニール®, 中外製薬) の局所注入療法が行なわれ、その良好な局所効果が報告されている¹⁻⁷⁾。

今回、腎癌8症例に対し、レンサ球菌製剤 OK-432 の腎動脈選択的動注を施行し、手術摘出標本における cytotoxic な効果をその宿主介在性の免疫能の変動とともに検討したので、OK-432 動注の副作用および若干の文献的考察とともに報告する。

対象および方法

対象は男6例、女2例の合計8症例であり年齢分布

は49～64歳である (Table 1)。腎血管造影により腎癌と診断した後、OK-432 5KE を生理食塩水 20 ml に溶解し患側腎動脈に選択的に動注した。動注後8日目に経胸後腹膜式または経腹式に腎全摘除およびリンパ節廓清ないしはその生検を施行した。その摘出腎および腎基リンパ節の組織学的変化を動注前後における末梢白血球数、リンパ球数、リンパ球サブセット、PHA および Con A によるリンパ球幼若化率の変動とともに検討した。

OK-432 動注による局所免疫反応として患側腎基リンパ節の sinus histiocytosis について Black らの方法に準じて⁸⁾検討し、その反応の度をⅠ～Ⅲの4段階に評価した (Fig. 1)。さらにこの反応を OK-432 選択動注非施行腎癌例6例の腎基リンパ節の sinus histiocytosis の程度と比較検討した。

Table 1. 対 象 症 例.

症例	年齢	性別	手 術
OK-432選択的動注例			
1. I. Y.	54	F	経腹式腎全摘+リンパ郭清
2. K. A.	57	F	//
3. F. J.	53	M	//
4. S. M.	51	M	経胸後腹膜式腎全摘+リンパ節生検
5. S. S.	56	M	経胸後腹膜式腎全摘+リンパ郭清
6. Y. S.	63	M	//
7. T. K.	61	M	//
8. T. K.	49	M	//
非動注例 (対照)			
1. H. T.	60	M	経腹式腎全摘+リンパ郭清
2. O. M.	58	M	//
3. A. M.	72	M	//
4. T. S.	68	M	//
5. T. M.	78	M	経腰式腎全摘+リンパ郭清
6. S. Y.	52	F	//

リンパ球サブセットは OKT モノクローナル抗体を用いたレーザーフローサイトメトリーシステム（オーソスペクトラム III）により解析した。またリンパ球の幼若化率は核酸=蛍光プローブ法として DNA 定量による stimulation index (S. I.) として測定した。なお統計は student-t 検定により検討した。

結 果

1. 摘出標本の組織学的変化

動注後の腎摘出標本では 8 例全例で腫瘍細胞の浮腫および変性を認めたがその程度は軽微であり著明な壞

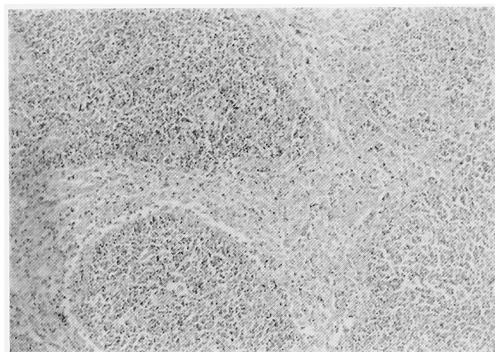


Fig. 1. 腎莖リンパ節 sinus histiocytosis (卅).

Table 2. 術後病理診断と所属リンパ節の sinus histiocytosis.

例	病理診断 (p T N M)	腎莖リンパ節 sinus histiocytosis *
OK-432選択的動注例		
1	p T ₂ b N ₁ M ₀ V ₀	+
2	p T ₂ a N ₀ M ₀ V ₀	++
3	p T ₂ b N ₂ M ₀ V ₀	++
4	p T ₂ b N ₁ M ₁ V ₀	+
5	p T ₃ N ₀ M ₀ V ₀	+++
6	p T ₃ N ₂ M ₀ V ₀	++
7	p T ₂ b N ₀ M ₁ V ₁	+++
8	p T ₃ N ₁ M ₀ V ₁	++
非動注例		
1	p T ₂ b N ₀ M ₀ V ₀	++
2	p T ₂ a N ₂ M ₀ V ₀	+
3	p T ₂ b N ₃ M ₀ V ₀	-
4	p T ₂ b N ₀ M ₀ V ₀	+
5	p T ₃ N ₀ M ₀ V ₁	-
6	p T ₁ N ₀ M ₀ V ₀	-

*Blackらの方法に準じ 4 段階に分類 (- ~ +++)

死像や出血、小円形細胞浸潤などの変化は認められなかった。また腎莖リンパ節の sinus histiocytosis は OK-432 動注群全例で著明であり、卅 2 例、++ 4 例、

+ 2 例であった。一方非動注群においては、++ 1 例、+ 2 例、- 3 例で卅の sinus histiocytosis を認めた症例は無くその反応の程度は動注群に比較し弱いも

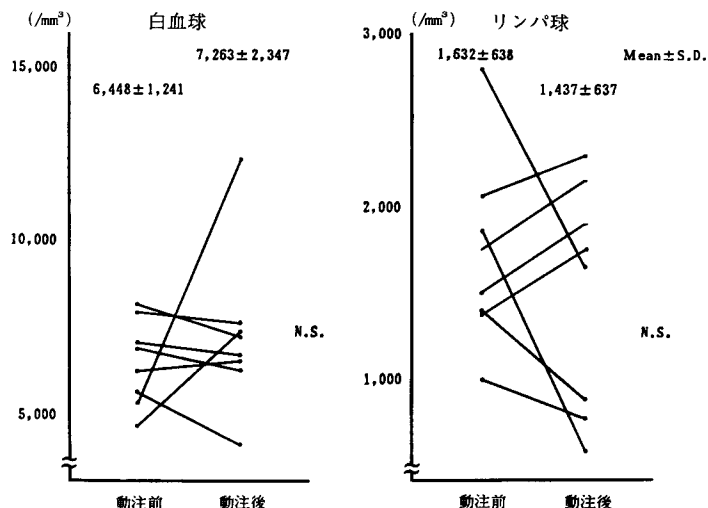


Fig. 2. 白血球および末梢リンパ球の変動.

のと考えられた (Table 2).

II. 末梢血免疫能の変動

1) 白血球数, リンパ球数, リンパ球サブセット

OK-432 腎動脈選択的動注において白血球数およびリンパ球数の著明な変動を認めなかった (Fig. 2). 即ち動注前の白血球数は $6,448 \pm 1,241/\text{mm}^3$ であったものが動注後には $7,237 \pm 2,347/\text{mm}^3$ と増加傾向を示したものの, その変動は推計学上有意ではなかった. 同様にリンパ球数も動注前 $1,632 \pm 638/\text{mm}^3$, 動注後 $1,347 \pm 637/\text{mm}^3$ と有意の差異を認めなかった. 一方リンパ球サブセットにおいて OK-432 動注後に著明な変動を示したのは OK-Ia1 陽性細胞のみで, OKT 3, OKT4, OKT8 および OKT-M1 に関しては有意の変動を認めなかった (Fig. 3). 即ち OK-Ia1 陽性細胞は動注前 $22.2 \pm 8.7\%$ であったものが動注後 8 日目には $27.8 \pm 7.7\%$ と有意な増加を認めた ($p < 0.05$). これらリンパ球サブセットは測定対象としたリンパ球数に対する比率で示したがリンパ球数の変動は有意では無いのでその比率の増加はその絶対数の増加を意味するものと考えられた.

2) リンパ球幼若化率

OK-432 動注前の PHA 幼若化率は 229.0 ± 67.6 (S.I.), Con A 幼若化率 170.5 ± 46.6 (S.I.) であったものが動注後 8 日目には PHA 幼若化率 221.3 ± 61.7 (S.I.), Con A 幼若化率 134.4 ± 30.7 (S.I.) と PHA 反応値は有意な変動を認めないが, Con A によるリンパ球幼若化反応の有意な低下を認めた ($p < 0.05$) (Fig. 4).

なお液性免疫の指標とされる IgG, IgA および IgM の免疫グロブリンは動注前後において有意の変

動を示さなかった (図の表示はない).

III. 副作用

OK-432 動注直後より 8 例全例で 38°C 以上の発熱を, 更にこのうち 7 例で悪寒戦慄が出現したがスルピリンなどの解熱剤の投与により対処した. また嘔気, 嘔吐を 1 例で, $10,000/\text{mm}^3$ 以上の白血球増多を他の 1 例で認めたが, 血圧下降や手術を動注後 8 日以降に延期しなければならないような重篤な合併症は経験しなかった. また手術中, 腫大した後腹膜リンパ節を触知したが, 手術の障害となるような腎周囲の癒着などの変化は認められなかった.

考 察

免疫賦活剤の最も有効な投与法は腫瘍細胞と賦活剤を接触させる方法であると言われている. 既に乳癌, 胃癌, 肺癌および膀胱腫瘍などの各種進行癌に対する OK-432 腫瘍内投与の経験が報告されている^{1-5,9)}. また更に固型癌以外でも癌性胸腹膜炎に対する OK-432 の腔内注入療法の良好な成績も報告されている⁶⁻⁷⁾. 今回著者は腎癌細胞に OK-432 を直接接触させる方法として選択的腎動脈動注法を選択し 8 症例に対し施行した.

OK-432 動注療法に関する研究は未だ少ない. 坂本らは肺癌, 肝癌および胃癌の手術不能進行癌 16 例に対し OK-432 単独ないしはマイトマイシン (MMC) との併用の選択的動注を施行しその有効性を報告している¹⁰⁾. 即ち OK-432 動注群の有効率は 62.5% と MMC 単独動注群の有効率 44.1% と比較し高率であり, また実験的検討としてウサギ大腿部に移殖した Vx2 腫瘍に対する大腿動脈よりの OK-432 動注によ

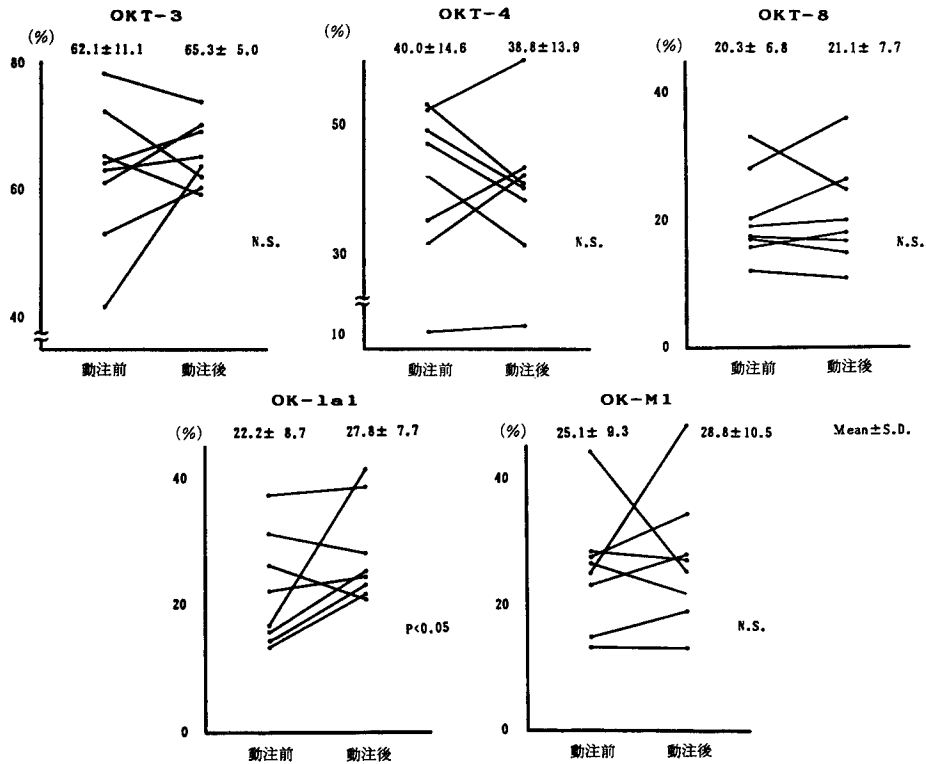


Fig. 3. 末梢リンパ球サブセット変動.

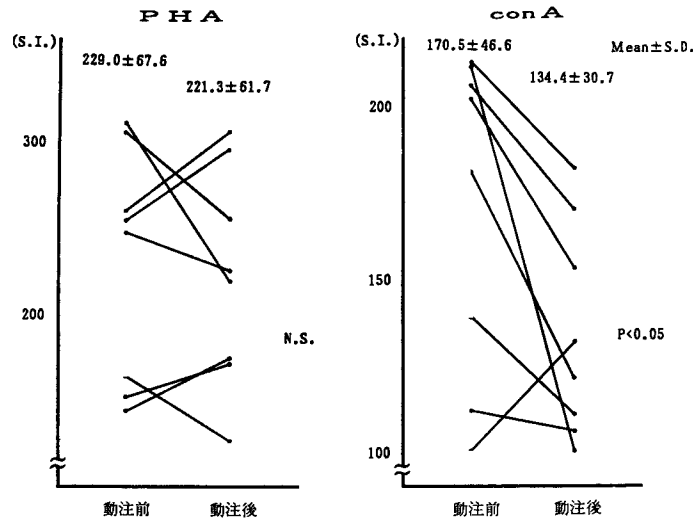


Fig. 4. リンパ球幼若化反応.

り腫瘍局所組織の間質に浮腫と著しい好中球の浸潤を認めたと報告している。今回の症例の摘出標本において腎癌細胞の軽度な変性、浮腫を認めたものの壊死および小円形細胞浸潤などの変化は認められなかった。

一方、乳癌や胃癌に対し OK-432 腫瘍内局注によ

る局所リンパ節の局所免疫能増強に関する研究業績が報告されている¹¹⁻¹²⁾ 即ちリンパ節反応はマクロファージ優位或は T 細胞も関与しているとされる sinus histocytosis, T 細胞優位の反応である paracortical hyperplasia, および B 細胞優位とされる follicular

hyperplasia の3つのパターンに分けられ, sinus histocytosis と paracortical hyperplasia の2つの反応が強い場合には癌宿主にとって好ましい状態であり¹¹⁾, 局所リンパ球はその腫瘍細胞に対し著明な細胞障害を示すとされている^{12,13)}. 大森らは8例の局所進展癌において OK-432 腫瘍内投与により癌細胞の強い変性壊死と著明なリンパ球浸潤とともに局所リンパ節の sinus histocytosis 増強および末梢血のパラメーターの軽度上昇を認めることより OK-432 の腫瘍内投与には癌細胞に対する cytotoxic な直接効果と宿主介在による非特異的免疫能の賦活という間接効果との両面が期待されると述べている²⁾. また折田は胃癌に対する OK-432 腫瘍内注入により広範な所属リンパ節の sinus histocytosis の増強が認められることより, 術前の OK-432 腫瘍内投与により再発を予防する可能性を報告している¹¹⁾. 今回の選択的 OK-432 動注療法により腎茎リンパ節の sinus histocytosis の増強が示唆された.

免疫パラメータの検討において有意な変化を示したものは OK-Ial 陽性細胞の増加と Con A によるリンパ球幼若化率の低下であった. 即ち OK-Ial は B リンパ球 null 細胞および活性化 T リンパ球の表面マーカーを認識するモノクローナル抗体であり, これらリンパ球の増加がみとめられた. 一方リンパ球幼若化反応の mitogen である PHA は OKT4 陽性細胞即ちインデューサー/ヘルパー T リンパ球を, また Con A は OKT4 および OKT8 陽性細胞即ちサブプレッサー/細胞障害性 T リンパ球の両者を賦活する. よって PHA リンパ球幼若化率に変化なく Con A リンパ球幼若化率が減少した今回の症例においては免疫抑制因子の改善の可能性が示唆された.

以上のことより選択的 OK-432 動注による局所抗腫瘍効果は期待したほどの強いものではないが, 所属リンパ節の局所免疫能の賦活に加え末梢免疫能の改善をも可能とするものと考えられた. また近年 OK-432 の重複投与や γ-インターフェロンやレンチナンと OK-432 の併用により内因性腫瘍壊死因子 (TNF) の誘導が可能なが報告されており^{14,15)}, 今後併用薬剤, 投与経路および投与のタイミングの検討により, より強化された抗腫瘍効果が期待できるものと考えている.

ま と め

腎癌8症例に対し選択的 OK-432 動注を, その後8日目に腎全摘除を施行した. この摘出腎およびリンパ節標本を末梢免疫能とともに検討した.

1) 摘出腎に対する抗腫瘍効果は期待に反し軽微であったが, 腎茎リンパ節の sinus histocytosis の増強が認められた.

2) 末梢血において OK-Ial 陽性細胞の有意な増加と PHP リンパ球幼若化率が変動しないにもかかわらず Con A 幼若化率が低下したことより末梢血免疫能改善の可能性が示唆された.

3) OK-432 腎動脈選択的動注施行後, 全例で発熱を認めたが重篤な合併症は経験しなかった.

本論文の要旨は第50回日本泌尿器科学会東部総会で発表した. なお本研究の一部は岩手医科大学圭陵会学術振興会研究助成第24号によった. 付記して謝意を表する.

文 献

- 1) 黒沢元博・田中哲治・木村 徹・長嶺竹明・真下延男・根本俊和・笛木隆三・小林節雄: 肺癌に対する OK-432 の経気管支鏡的腫瘍内注入療法の試み. 癌と化学療法 8: 1091~1097, 1981
- 2) 大森幸夫: 進行癌に対するピンパニールの腫瘍内投与, 癌免疫療法研究会報告集, 中外製薬, 東京, pp. 35~48, 1982
- 3) 朴 採俊・尾崎敏彦・上村幸治・浜辺 豊・西本政雄・芦田博雄・今井直昭・斎藤洋一: 溶連菌製剤 OK-432 を用いた免疫化学療法により腫瘍縮小がみられた胃進行癌の1例. 癌と化学療法 8: 1084~1090, 1981
- 4) 今岡真義・佐々木洋・松井征雄・石川 治・谷口健三・岩永 剛・寺沢敏夫: 肝細胞癌に対する免疫賦活剤 (OK-432) 腫瘍内注入療法. 日癌治 17: 1957~1962, 1982
- 5) 堀田彰一・中川 均・開田博之・近間敏治・石昌事・塚越洋元・八百坂透・須賀俊博・三和公明・村島義男・長谷川厚子・谷黒裕子・吉田雄男: 脾, 胆道癌に対する OK-432 の超音波映像下腫瘍内注入の経験 (第一報). 診療と新薬 18: 1413~1419, 1981
- 6) 坂田正毅・鳥巢要道: 癌性腹膜炎の免疫療法. 消化器外科 6: 1195~1203, 1983
- 7) 小室康男・西島昭吾・本間 威・吉田清一: 癌性胸膜炎に対する局所注入療法. 肺癌 20: 21~30, 1980
- 8) Black MM, Freeman C, Torbjorn M, Harrei S and Cutler S: Prognostic significance of microscopic structure of gastric carcinomas and their regional nodes. Cancer 27: 703~711, 1971
- 9) 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: 膀胱癌に対する局所注入療法について, 第二報: OK-432 局所療法の効果. 泌尿紀要 26: 1485~1499, 1980
- 10) 坂本一夫・大槻修平・長谷川正和・清水雅史・左古正雄・由利秀久・西脇行雄・横川修作: 進行癌に対する OK-432 の選択的動注. 日癌治 20:

- 84~93, 1985
- 11) 折田薫三：リンパ節と生体防御機構；悪性腫瘍手術におけるリンパ節廓清の位置づけ。消化器外科 **6**：145~153, 1983
 - 12) Check, I.J., Cobb, M. and Hunter RL: The relationship between cytotoxicity and prognostically significant histologic changes in lymph nodes from patients with the cancer breast. *Am J Pathol* **98**: 325~338, 1980
 - 13) Pihl E, Nairn RC, Nind AP, Muller K, Hughes ESR, Cuthbertson AM and Rollo AJ: Correlation of regional lymph node in vitro antitumor immunoreactivity histology with colorectal carcinoma. *Cancer Res* **36**: 3665~3671, 1976
 - 14) Yamamoto A, Nagamura M, Usami H, Sugawara Y, Watanabe N, Niitsu Y and Urushizaki I: Production of cytotoxic factor into mouse peritoneal fluid by OK-432, a streptococcal preparation. *Immunology letters* **11**: 83~88, 1985
 - 15) 稲川裕之・佐藤元信・大島治之・水野伝一：市販制癌剤（レンチナンならびに OK-432）の併用による TNF 産生の誘導。医学のあゆみ **138**：783~784, 1986
- （1986年12月24日迅速掲載受付）