

# OK-432 を用いた胃癌の免疫化学療法

## —免疫学的パラメーターと生存率による予後の検討—

岡山大学医学部第一外科 (指導: 折田薫三教授)

守 安 文 明

(昭和58年3月26日受稿)

**Key words:** 胃癌, OK-432, MFC療法,  
免疫学的パラメーター, 予後.

### はじめに

胃癌に対する化学療法としては、多剤併用療法が主流をしめており、中でもMFC療法<sup>1)</sup>が有効であることが多数報告されている<sup>2,3,4)</sup>、さらに、近年免疫学の進歩に伴ない各種免疫療法<sup>5,6,7)</sup>が盛んに行なわれるようになって来ているが、どのような組合わせの免疫化学療法が有効であるかは、今後の研究成果に負うところが大きい。そこで我々は、免疫賦活剤として溶連菌製剤OK-432<sup>8)</sup>を用い、化学療法としてはMFC療法を用いた胃癌の免疫化学療法のプロトコールを作製し胃癌患者を治療して来た<sup>9)</sup>。今回は、胃癌患者をStage別に分け、免疫化学療法を施行した場合の細胞性免疫能に及ぼす影響について、免疫学的パラメーターの変動を調べ、また、生存率より我々のプロトコールの効果を検討した。さらに、免疫学的パラメーターと生存率とを比較することによって、免疫学的パラメーターと胃癌患者の予後との相関を検討した。

### 対象および方法

#### (1)対象

1975年10月から1979年4月までに岡山大学第1外科及び関連病院において胃癌と診断された77例(以下MFC-O群)にMFC療法とOK-432を併用投与した。対照群には、1972年4月から1977年3月までに岡山大学第1外科において胃癌と診断され、一般化学療法を施行した216例(以下Control群)を用いた。両群ともに、胃癌

取扱い規約<sup>10)</sup>によりStage IからStage IVに分類した。対象例の内訳はMFC-O群Stage I 9例, Stage II 4例, Stage III 22例, Stage IV 42例で、Control群は各々35例, 29例, 57例, 95例であった。特にStage IV例では、対象を切除例及び非切除例に細分類した。その内訳は、MFC-O群では、Stage IV切除例18例, 非切除例24例, Control群ではStage IV切除例61例, 非切除例34例であった(表1)。

#### (2)制癌剤及びOK-432の投与方法

MFC-O群の薬剤の投与方法は図1の如くで化学療法としては手術1週間後より、太田らのMFC IV法<sup>2)</sup>に従ってMitomycin C (MMC) 4 mg/50kg・5-Fluorouracil (5-FU)500mg/50kg・Cytosine arabinoside(CA) 40mg/50kgを、はじめの2週間は週2回、以後は週1回、総計10回を1クールとして点滴静注した。MFC療法終了後、5-FU dry syrup 300mg/日または、FT-207 600~800mg/日等を長期経口投与した。免疫賦活剤OK-432は、術直後から0.2 KE/日より漸増して、2~5 KE/日にて、隔日筋注投与を可能な限り長期に継続した(図1)。Control群の化学療法は、MFC療法、MF療法、MMC単独静注、5-FU単独静注、5-FU dry syrupまたは、FT-207経口投与等であった。

#### (3)細胞性免疫能の測定

胃癌患者の細胞性免疫能のパラメーターとして、末梢血リンパ球数、T-cell数<sup>11)</sup>、Phytohemagglutinin(PHA)リンパ球幼若化率<sup>12)</sup>、PPD

皮膚反応を以下の如くにて検索した。

①末梢血リンパ球数

末梢血白血球数に、リンパ球比率を乗じて算出した。

②T-cell 数

ヘパリン加末梢血より Conray-Ficoll 法<sup>13)</sup>にてリンパ球を採取し、橘の microtest plate<sup>11)</sup>によって T-cell%を測定し、同時に測定したリンパ球数を乗じて、T-cell 数を算出した。

③PHA リンパ球幼若化率

ヘパリン加末梢血より Conray-Ficoll 法にて

95%以上純粋な小リンパ球を採取し、20%仔牛血清加 TC-199 2ml 中にリンパ球を  $10^6$  cells/ml 浮遊させ、1%(v/v)PHA-M(Difco)を加え、TD-15中にて72時間静置培養し、その遠心沈渣標本を May-Grünwald-Giemsa 染色のち油芯法にて鏡検し、 $(8\mu)^2$ 以上を幼若化リンパ球として $10^3$ 個中の幼若化率を求めた<sup>12)</sup>。

④PPD 皮膚反応

日本 BCG 社製 PPD 0.1ml を、前腕皮内に注射し、48時間後の反応を測定した。今回は、解析の都合上、下記の式にて値を算出した。

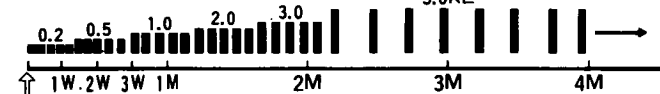
表1 Numbers in each Stage of gastric cancer patients

	MFC-O group			Control group		
	male	female	total	male	female	total
Stage I	5	4	9	23	12	35
Stage II	0	4	4	18	11	29
Stage III	13	9	22	37	20	57
Stage IV resectable	9	9	18	34	27	61
Stage IV non-resectable	13	11	24	19	15	34
Total			77cases			216cases

(1) MFC-O therapy

OK-432

(intra-muscular)



※ MFC therapy (intra-venous)



5-FU dry syrup 300mg/day

or

FT-207 600mg/day

(per-os)



※ MFC therapy

- { Mitomycin C           4mg/50kg
- { 5-Fluorouracil       500mg/50kg
- { Cytosine arabinoside 40mg/50kg

(2) Immunological parameters

- Peripheral blood lymphocyte count
- T-cell count
- PHA blast formation rate
- PPD skin test

We test them once a month after operation

図1 Protocol of the immunochemotherapy for gastric cancer by using OK-432 combined with MFC therapy

表2 Age distribution in each Stage of gastric cancer patients.

		Age					Total
		~40	40~50	50~60	60~70	70~	
Stage I	MFC-O	1(11.1%)	2(22.2%)	2(22.2%)	3(33.4%)	1(11.1%)	9
	Control	3( 8.6 )	5(14.3 )	11(31.4 )	15(42.8 )	1( 2.9 )	35
Stage II	MFC-O	1(25.0 )	1(25.0 )	1(25.0 )	1(25.0 )	0( 0 )	4
	Control	2( 6.9 )	6(20.7 )	6(20.7 )	14(48.3 )	1( 3.4 )	29
Stage III	MFC-O	1( 4.5 )	3(13.6 )	7(31.8 )	8(36.5 )	3(13.6 )	22
	Control	6(10.5 )	8(14.0 )	14(24.6 )	20(35.1 )	9(15.8 )	57
Stage IV resectable	MFC-O	1( 5.6 )	3(16.7 )	6(33.3 )	6(33.3 )	2(11.1 )	18
	Control	7(11.5 )	9(14.8 )	15(24.6 )	22(36.0 )	8(13.1 )	61
Stage IV non-resectable	MFC-O	1( 4.2 )	2( 8.3 )	4(16.7 )	9(37.5 )	8(33.3 )	24
	Control	2( 5.9 )	3( 8.8 )	6(17.6 )	14(41.2 )	9(26.5 )	34

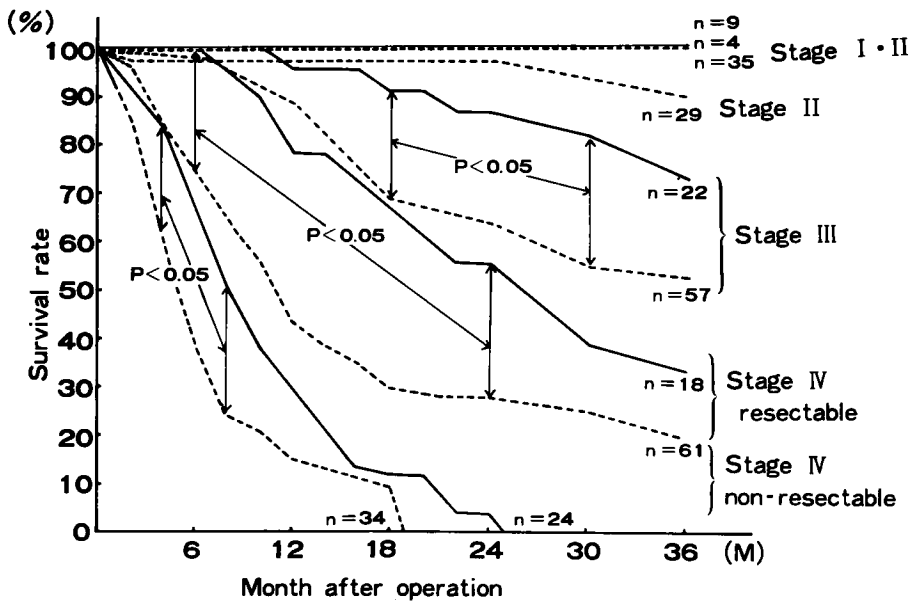


図2 Survival curve in each Stage of gastric cancer patients

$$\text{PPD 皮膚反応} = \frac{\text{長径} + \text{短径}}{2} (\text{mm})$$

### 結 果

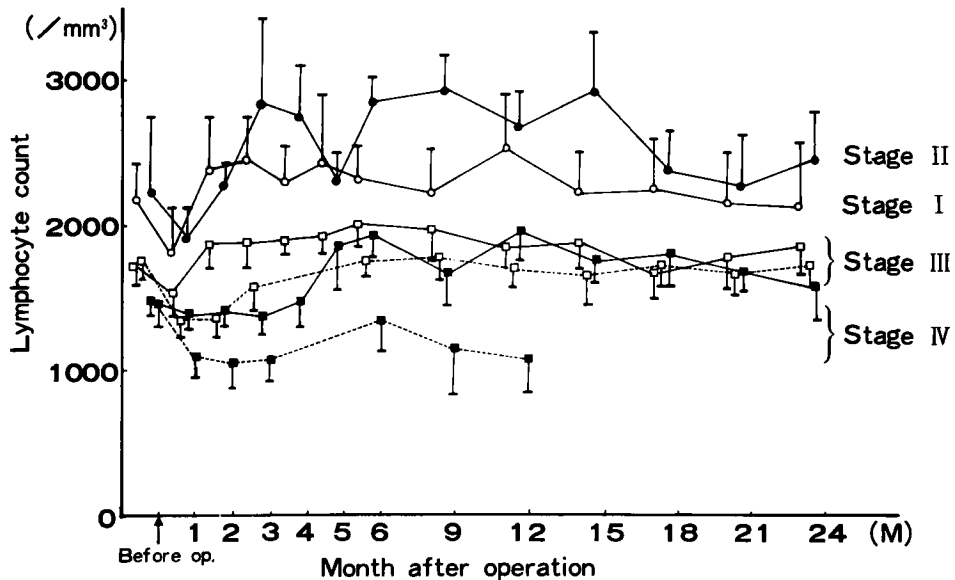
#### (1) 治療前の背景因子の検討

表1・2に示した如く、MFC-O群とControl群における背景因子の分布の偏りを Stage・性別・及び年齢の3項目について検討した。その結果、Stage IV非切除例で、MFC-O群の比率がControl群のそれに比して有意に高いのみで、他のStageでは、両群間に有意な偏りは認められなかった。また、性別・年齢についても両群間に有意な偏りは認められなかった。

#### (2) 生存率

OK-432併用効果を各Stage別の生存率で検討した。但し、術後1ヵ月以内の死亡例(手術死例)は除外した。各Stage別の実測生存率は図2に示した。すなわち、Stage Iでは、MFC-O群、Control群ともに36ヶ月まで生存率は100%であり、両群間に差は認められなかった。Stage IIでは、MFC-O群が36ヶ月まで100%

あり、Control群が24ヶ月で97%、36ヶ月では90%で、これも両群間に有意差はなかった。Stage IIIでは、MFC-O群の12・24・36ヶ月の生存率が各々96%・86%・73%であり、Control群のそれは、各々88%・63%・53%であった。この場合、18ヶ月から30ヶ月の間で両群の生存率の間に推計学的に有意の差を示した。しかし、36ヶ月の時点では両群間での値に有意の差を示さなくなった。Stage IV切除例では、6・12・18・24・36ヶ月の生存率が、MFC-O群で各々100%・78%・67%・56%・33%、Control群で各々74%・43%・30%・28%・20%であり、この場合でも、6ヶ月から24ヶ月の間で両群の生存率の間に有意差を認めたが、24ヶ月を過ぎると両群間に有意差を認めなくなった。Stage IV非切除例では、4・6・8・12・24ヶ月の生存率がMFC-O群で各々83%・67%・50%・29%・4%、Control群で各々58%・38%・24%・14%・0%であり、4ヶ月から8ヶ月の間で両群の生存率の間に有意の差を認めたが、8ヶ月より後では、両群間に有意の差は認めなかった。これ



— : MFC-O group, - - - : Control group  
 MFC-O group : Stage I n=9, Stage II n=4, Stage III n=22,  
 Stage IV n=42, Control group : Stage III n=10, Stage IV n=10

図3 Time-lapse changes of lymphocyte count in each Stage of gastric cancer patients.

らの結果は、MFC-O の免疫化学療法が胃癌の治療に対して、他の一般化学療法よりも Stage III, IV 例で、より効果的であったことを示している。さらに胃癌病巣を手術的に摘出し得たかどうか、予後に重大な影響を及ぼすことを明らかにした。

### (3) 治療による細胞性免疫能の変動

胃癌患者を Stage 別、さらに MFC-O 群と Control 群に分け、その細胞性免疫能の経時的変動を 24 ヶ月間に渡り調べ、Immunopotentiator である OK-432 の各免疫学的パラメーターに及ぼす影響を検討した。Control 群は、はじめ各 Stage 10 例を目標としたが、Stage I・II では追跡不能等で十分な症例数が得られなかった為、今回は図示しなかった。

#### ①末梢血リンパ球数の変動 (図 3)

Stage I・II の MFC-O 群では、術後 1 ヶ月目にリンパ球数が著明に減少していたが、2 ヶ月目には術前値にまで回復し、3 ヶ月以後 12 ヶ月頃までは術前値より高値を維持していた。しかし、12 ヶ月以後には、リンパ球数漸減し術前

値とほぼ同様な値で推移した。Stage III の MFC-O 群でも Stage I・II と同様な推移を示していたが、Stage III の Control 群では、術後のリンパ球数減少の回復が 3 ヶ月以後に遷延しており、MFC-O 群の如きリンパ球数の増加は見られず、24 ヶ月まで術前値とほぼ同様な値で推移していた。Stage IV の MFC-O 群は、術後 4 ヶ月目までは術前値とほぼ同様な値で推移し、5 ヶ月以後には急激にリンパ球数が増加し、12 ヶ月以後次第に減少傾向を示した。これに対し、Stage IV の Control 群では、術後のリンパ球数減少が 2～3 ヶ月目まで続き、6 ヶ月目にやや回復の傾向が見られたが、術前値より低値で推移していた。

#### ②T-cell 数の変動 (図 4)

T-cell 数の経時的変動はリンパ球数の変動とほぼ同様で、Stage I～III の MFC-O 群では、術後 1 ヶ月目に著明に減少し、術後 3～12 ヶ月頃までは増加傾向となり、12 ヶ月以後は再びやや減少傾向を示していた。また、Stage III について見ると、Control 群では、MFC-O 群に比較して術後の T-Cell 数の減少からの回復に長期

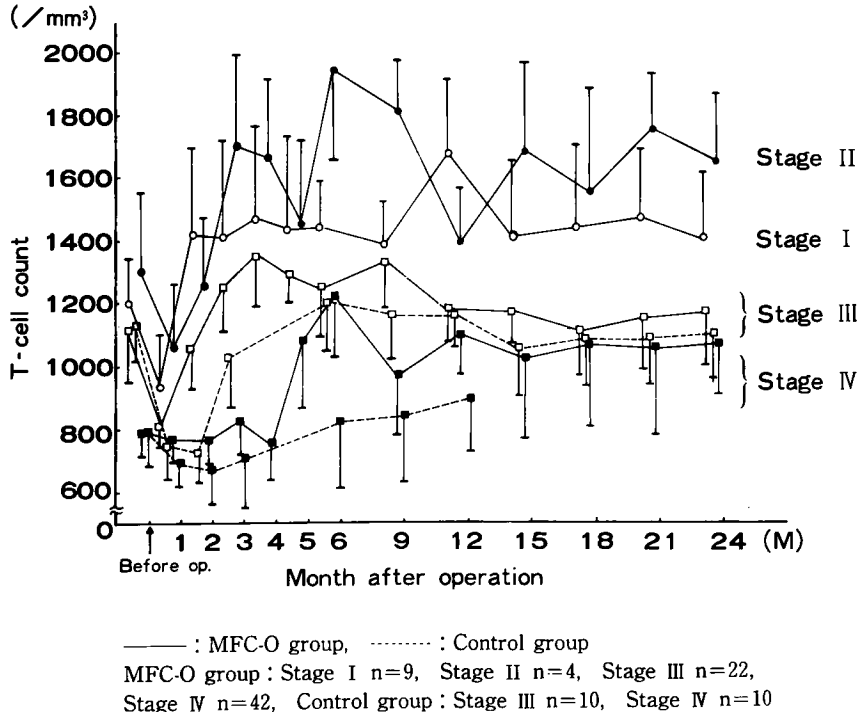


図 4 Time-lapse changes of T-cell count in each Stage of gastric cancer patients

間を要していたが、12ヶ月以後は両群間に差はなくなっていた。Stage IVでの検討では MFC-O群で、T-cell数が術後4ヶ月目までは低値を示していたが、5ヶ月以後著明に増加し、12ヶ月以後は Stage III とあまり差がみられなくなっていた。一方 Control 群では、MFC-O 群に比較して術後の低下が著しく、6ヶ月以後にやっと術前値にまで回復するものの、それ以上の著明な増加は見られなかった。

### ③PHA リンパ球幼若化率の変動 (図5)

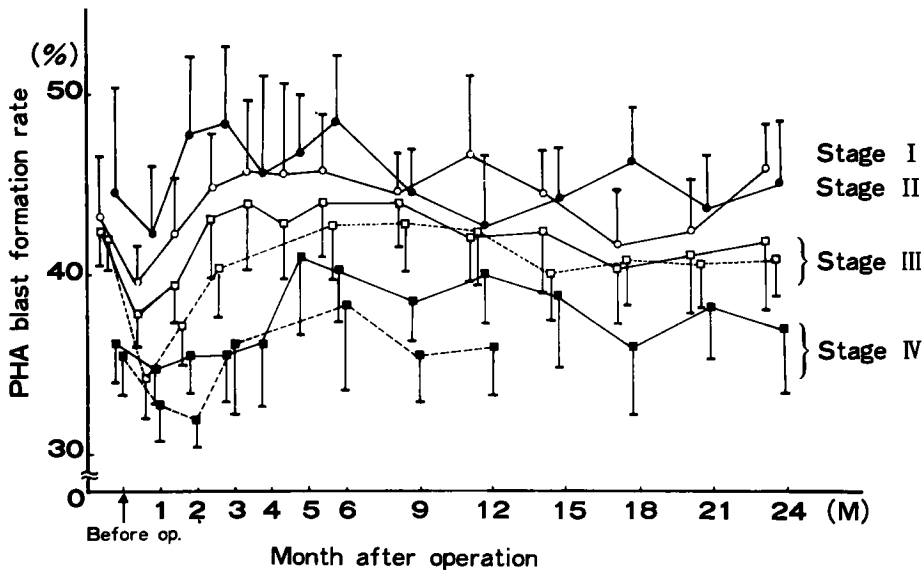
PHA リンパ球幼若化率の経時的変動についても、すでに述べた2つの検査結果とほぼ同様の傾向が認められた。すなわち、OK-432 併用群では、術後の低下が軽度であり術前値への回復までの期間が短く、さらに12ヶ月以内では、OK-432 非併用群より高値で推移していた。

### ④PPD 皮膚反応の変動 (図6)

PPD 皮膚反応における紅斑径は、個体差が大きく、また同一患者における場合でも毎回の測定値にかなりのばらつきが認められた。その

ため標準誤差も大きく、きれいなカーブを描いてはいないが、この場合でも前記3検査値の経時的変動と同様の傾向が見られた。

以上4種の免疫学的パラメーターの経時的変動結果を比較すると、多少の差異は見られるもののほぼ類似の変動を示していることが判明した。すなわち、各Stageともに術後1ヶ月目に細胞性免疫能の著明な低下が見られ、その程度は、OK-432 非併用群に強い傾向が認められた。OK-432 併用群では、2ヶ月目にはほぼ術前値にまで回復し、3ヶ月以後12ヶ月までは術前の免疫能より高い免疫能を示していたが、OK-432 非併用群では術後の免疫能の低下が長期持続し、免疫能が回復しても、術前の免疫能と大差は見られなかった。12ヶ月以後には OK-432 併用群においても、亢進していた免疫能が術前とほぼ類似のレベルに落ち着いて来ていた。また、OK-432 非併用群との差もほとんど認められなかった。しかし、Stage IVでは、特に術後6ヶ月以後で、OK-432 併用群に著明な免疫能亢進



— : MFC-O group, - - - : Control group, MFC-O group : Stage I n=9, Stage II n=4, Stage III n=22, Stage IV n=42, Control group : Stage III n=10, Stage IV n=10

図5 Time-lapse changes of PHA blast formation rate in each Stage of gastric cancer patients

が見られた。

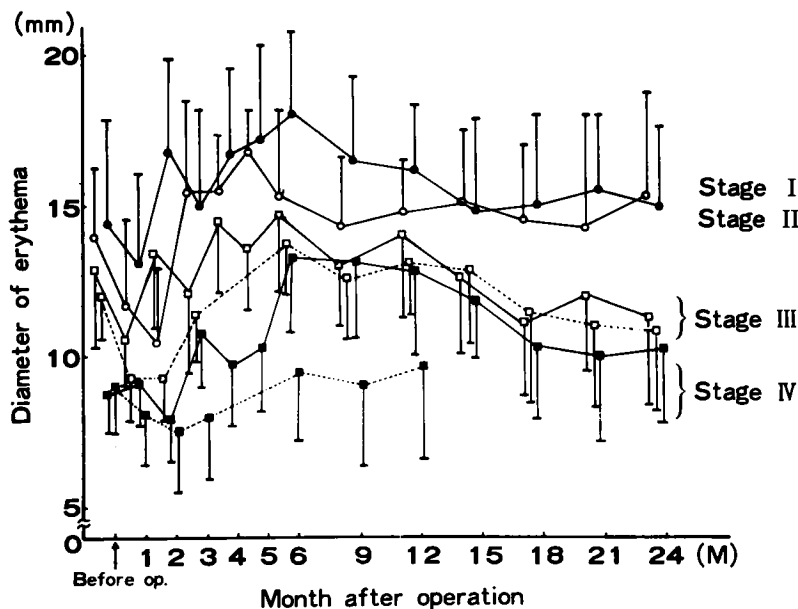
次に各 Stage 間の免疫能の差を見ると、一般的には Stage が進行するにつれて、免疫能が低下していた。しかし、Stage I では、Stage II と比較して、その免疫能がほぼ同じか、あるいはやや低い傾向が認められた。

#### (4) 免疫学的パラメーターと予後との相関

免疫学的パラメーターと予後との相関を検討するために、4種類のパラメーター（末梢血リンパ球数・T-cell 数・PHA リンパ球幼若化率・PPD 皮膚反応）のうちで、術前に陽性と判定されたものがいくつあったかという positive と生存率とを比較し、表3に示した。positive criteria として、末梢血リンパ球数は1700以上を、T-cell 数は1000以上を、PHA リンパ球幼若化率は40%以上を、PPD 皮膚反応は10 mm 以上を陽性とした。術前に陽性を示していたパラメーターが4種類のうち1つもなかった群では2種類以上が陽性の群に比較して、24ヶ月までの生存率が有意に低く30・36ヶ月におい

ては、3種類以上が陽性の群に比較して有意に低い生存率を示していた。また、術前に陽性を示していたパラメーターが1つしかなかった群では、12ヶ月から24ヶ月においては、2種類以上が陽性の群に比較して有意に生存率が低く、30・36ヶ月においては、3種類以上が陽性の群に比較して生存率が有意に低かった。このことから、術前に陽性を示しているパラメーターが多い患者ほど予後が良く、特に4種類中3種類以上が陽性を示す患者では、それ以下のものに比較して有意に良い予後を示すことが判明した。

次に、免疫学的パラメーターの経時的変動と予後との相関を検討するために、術後3ヶ月と6ヶ月の時点において各 Stage 別に免疫学的パラメーターが、術前値と同じかあるいはそれ以上に上昇している群（以下上昇群）と、術前値より低下している群（以下低下群）の2群に分け、各々の生存率を求め表4・5に示した。ここで術後3ヶ月と6ヶ月の2つの時点を選択した理



— : MFC-O group, - - - : Control group, MFC-O group : Stage I n=9, Stage II n=4, Stage III n=22, Stage IV n=42, Control group : Stage III n=10, Stage IV n=10

図6 Time-lapse changes of PPD skin test in each Stage of gastric cancer patients.

由は、術後3ヶ月の時点では、手術の影響及び化学療法の影響がなくなつたと考えられ、術後6ヶ月の時点では、免疫療法により各個体の免疫能が最高に刺激(Stimulate)されていると考えられたためである。また、パラメーターの変動は、先に述べた理由により、4種類のパラメーター値のうち2種類以上の値の変動を各患者の代表とした。術後3ヶ月の値についてみると、各Stageとも、パラメーターの上昇群の方が、低下群に比較して、高い生存率を示したものの有意差はなかった。各Stageを一括して検討すると、1年及び2年生存率が、パラメーター上昇群で各々87%・69%と、パラメーター低下群の各々57%・43%に比して有意に高かったが、3年生存率では有意差を認めなかった。一方術後6ヶ月の値についての検討では、Stage IVで、パラメーター上昇群の1年生存率が88%と、パラメーター低下群の54%に比較して有意に高かったが、他Stageでは有意差を認めなかった。各Stageを一括して検討しても、1年生存率においてのみ両群間に有意差を認めたが、2・3年生存率では有意差を認めなかった。

## (5)副作用

OK-432の投与量と副作用との関係を検討した(表6)。OK-432投与が主たる原因と考えられた副作用の主なものは、発熱及び疼痛、腫脹、硬結等の局所反応であった。発熱は37.7%に、局所反応な31.2%にみられ、OK-432の総投与量の増加に伴って多く出現するようであった。その他、全身倦怠感、四肢シビレ感、皮膚色素沈着、関節痛等の副作用は、頻度は少いが総投与量の多い例に見られた。しかし、はじめ心配していたようなover stimulationによる副作用のために死亡した患者は1例もなかった。

## 考 察

胃癌に対する治療法として最も支持されているのが手術療法であることは、万人の認めるところである。しかし、治癒切除が行なわれた早期胃癌症例においてさえ再発<sup>14,15)</sup>があり、まして進行胃癌症例においては、非治癒切除しか出来なかつたり、切除不能である場合が多いということから、手術療法に続く治療法が胃癌の治療成績を向上させるために重要な意味を持つよう

表3 Comparison between preoperative parameters and survival rate

	Mbnth after operation					
	6	12	18	24	30	36
Positive rate ☆ No.						
0/4	17 10( 59% ) *	6( 35% ) *	4( 24% ) *	3( 18% ) *	3( 18% ) *	2( 12% ) *
1/4	20 19( 95 )	11( 55 )	8( 40 ) *	7( 35 ) **	6( 30 ) *	6( 30 ) *
2/4	14 14(100 )	12( 86 )	12( 86 )	10( 71 )	6( 43 ) **	4( 29 ) *
3/4	16 16(100 )	16(100 )	13( 81 )	13( 81 )	13( 81 )	13( 81 )
4/4	10 10(100 )	10(100 )	10(100 )	10(100 )	10(100 )	10(100 )

## ☆ Positive criteria

lymphocyte count	≥ 1700	※ P < 0.01
T-cell count	≥ 1000	※※ P < 0.05
PHA blast formation rate	≥ 40%	
PPD skin test	≥ 10mm	








になってきた<sup>16)</sup>。近年その代表的な治療法として、免疫化学療法が注目を集めている。化学療法は、作用機序の異った制癌剤を同時に用いることによって強力な抗腫瘍効果が期待でき、その最大の副作用である骨髄抑制による白血球減少を軽減し、長期投与を可能にするために多剤併用療法が主流となっている<sup>17)</sup>。しかし、それでもなおかつ、副作用出現によってやむを得ず投与を中止しなければならない状態になることが少なくない。そこで従来化学療法の副作用を防止する意味をも含めて免疫療法が一般臨床に用いられるようになって来た。

免疫療法は化学療法によって減少、機能を低下させた腫瘍細胞を生体の免疫機能を高めてその増殖を抑制、さらには死滅させようとする概念<sup>18)</sup>に基づくものである。免疫療法には特異的免疫療法と非特異的免疫療法があり、本来は前者が主流であるべきであるが、癌特異抗原が胃癌では明確でなく、効果も不十分であるため、入手が容易で均一な薬剤が得られ、かなりの効果が得られる免疫賦活剤を用いる非特異的免疫療法が盛んに行なわれている。

免疫賦活剤としては、Mathé<sup>19)</sup>らにより、急性リンパ性白血病に対して用いられた BCG が最初であり、以後 OK-432<sup>20)</sup>、PSK<sup>20)</sup>、嫌気性コリネバクテリウム<sup>21)</sup>、BCG-CWS<sup>22)</sup>、レバミゾール<sup>23)</sup>等、多数のものが開発されている。これらは immunopotential を基調とした非特異的作用を期待するものである。本邦においても、非特異的免疫療法と従来の多剤併用化学療法との併用により、制癌効果の向上が計られている<sup>24,25,26)</sup>

今回著者は、胃癌に対して MFC 療法と OK-432 併用療法を行なった。太田らの MFC 療法が胃癌に対して有効であることはすでに認められている<sup>1,2,27)</sup>。OK-432 は、岡本ら<sup>7)</sup>によって開発され、臨床的に使用されるに至った<sup>28,29)</sup>。その作用機序は、直接的抗腫瘍効果と宿主介在性の抗腫瘍効果とがあり、その両方が協調して働き、腫瘍細胞を攻撃し、担癌生体の免疫機能を賦活すると考えられる<sup>30)</sup>。そこで、胃癌に対して有効である MFC 療法と免疫療法剤 OK-432 とを併用し、MFC-O 療法の治療効果を検討した。MFC-O 療法の効果は、近年多数報告され

表 4 Comparison between change of parameters and survival rate

Change of parameters (3 month after operation)	Year after operation		
	1	2	3
Stage I 	8/8 (100%) 1/1 (100)	8/8 (100%) 1/1 (100)	8/8 (100%) 1/1 (100)
Stage II 	2/2 (100) 2/2 (100)	2/2 (100) 2/2 (100)	2/2 (100) 2/2 (100)
Stage III 	15/15(100) 6/7 (86)	13/15(87) 6/7 (86)	11/15(73) 5/7 (71)
Stage IV 	14/20(70) 7/18(39)	8/20(40) 3/18(17)	4/20(20) 2/18(11)
Total 	39/45(87) 16/28(57)	*31/45(69) *12/28(43)	**25/45(56) ***10/28(36)

\* P < 0.01    \*\* P < 0.05






ている。須賀ら<sup>31)</sup>は26例の進行胃癌患者にMFC-O療法を行なった結果、1年生存率が35%、2年生存率が13%とMFC単独療法群に比較して有意に高い結果を報告している。また、東海胃癌術後免疫化学療法共同研究班による集学的検討<sup>32)</sup>によっても、91例の進行胃癌患者にMFC-O療法を行ない、非治癒切除例で延命効果を認めている。

本研究においても、Stage IIIでは、MFC-O群の12・24・36ヶ月の生存率が各々96%・86%・73%であり、Control群と比較して18～30ヶ月の間に、またStage IV切除例では、12・24・36ヶ月の生存率が各々78%・56%・33%であり、6～24ヶ月の間に、またStage IV非切除例では、4・6・8・12・24ヶ月の生存率が各々83%・67%・50%・29%・4%であり、4～8ヶ月の間に、 $p < 0.05$ で有意に高い効果を認めている。OK-432投与により、化学療法施行による生体の免疫能低下を、どの程度防ぎ、免疫能を高く維持出来るかということに注目した。近藤ら<sup>33)</sup>は、癌患者の手術施行後にOK-432を投与して末梢血リンパ球のPHAによる幼若化率が

上昇することを報告した。谷内ら<sup>34)</sup>は、癌患者にOK-432を用いた免疫化学療法を行ない、PPD皮膚反応・T-cell数・リンパ球数・PHAリンパ球幼若化率等の細胞性免疫能が癌の進行につれて低下しており、免疫療法施行群に術後の免疫能低下が少ないと述べている。しかし、新本ら<sup>35)</sup>は末期消化器癌患者にOK-432を腫瘍内に大量投与してパラメーターに及ぼす効果を見ているが、対象が極度の末期癌患者であったため、免疫能を高めるにはいたらなかったと述べている。

今回の結果では、リンパ球数・T-cell数・PHAリンパ球幼若化率・PPD皮膚反応の各パラメーターの変動をMFC-O群とControl群において比較することによって、MFC-O群において手術および化学療法による細胞性免疫能の低下は防ぎきれないものの、OK-432併用により免疫能低下が軽度におさえられ、術前の免疫状態への回復が早められることがわかった。また、MFC-O群では、術後3～12ヶ月では、生体を術前より高い免疫状態に維持出来ており、このことが予後に反映するのではないかと考えられた。しかし、OK-432の継続的長期投与に

表5 Comparison between change of parameters and survival rate

Change of parameters (6 month after operation)	Year after operation		
	1	2	3
Stage I 	6/6 (100%) 3/3 (100)	6/6 (100%) 3/3 (100)	6/6 (100%) 3/3 (100)
Stage II 	3/3 (100) 1/1 (100)	3/3 (100) 1/1 (100)	3/3 (100) 1/1 (100)
Stage III 	13/13(100) 8/9 (89)	12/13(92) 7/9 (78)	10/13(77) 6/9 (67)
Stage IV 	14/16(88)* 7/13(54)*	7/16(44) 4/13(31)	4/16(25) 2/13(15)
Total 	36/38(95)** 19/26(73)**	28/38(74) 15/26(58)	23/38(61) 12/26(46)

\* P < 0.05

\*\* P < 0.02

よっても、12ヶ月を過ぎると免疫能の亢進は認められなくなり、術前の免疫状態に戻ってしまうことがわかった。このことから、2つの解釈が出来ると考えられる。1つは、OK-432 を用いる免疫療法は、生体の免疫監視機構を狂わせるような over stimulation は起こさないで安心して長期使用が出来るということ。もう1つは、単一の免疫賦活剤を用いた免疫療法では、その賦活作用が約1年ぐらしか持続しないのではなからうかということである。だが後者については、この時点において免疫療法剤の変更を行なったデータがないので、将来の研究を待たなければならないであろう。

今回の胃癌例の免疫能を Stage 別で比較すると、細胞性免疫能は癌の進行に連れて低下していたが、Stage I では Stage II とほぼ同様か、あるいはむしろ低下している場合が多く見られた。これは症例が少ないので、はっきりとは言えないが免疫能が低下しているために、癌が起こったとする発癌機構<sup>36)</sup>を支持する結果かもしれない。

免疫療法が行なわれるようになって以来、多

数の研究者たちが免疫療法の効果及び予後判定のよりどころとして、どのパラメーターが最も至適であるかということを検索し続けている。最も広く受け入れられているのが生存率である。しかし、これは、retrospective な効果判定基準であって、まさに目前に癌患者を置いて治療にあたっている時には、その患者の経過や予後を判定するには無力である。そこで、免疫学的パラメーターが病態を判定する基準として広く採用されてきている。それらの中で細胞性免疫能をチェックするパラメーターには、リンパ球数・T-cell 数・PHA リンパ球幼若化率・各種遅延型皮膚反応・T-cell subpopulation・Macrophage migration inhibition test 等数多くのものがある。その内で、どのパラメーターが患者の経過や予後に最もよく相関するかは、各研究者によって様々である<sup>37,38,39)</sup>。現在の時点では、どのパラメーターが最適であるかを決定できず、数多くのパラメーターを求め、それらに点数を得て得点法にて患者を follow-up する方法<sup>40)</sup>等も考えられている。今回の著者の結果では、用いた4種類のパラメーターのうちで3

表6 Side effects according to OK-432 administration

	Total dosage at the appearance of side effect				Total (%)
	~30	30~100	100~300	300~(KE)	
Fever { more than 38°C more than 39°C	7cases 4	16cases 8	3cases 2	3cases 3	29cases (37.7) (22.1)
Pain and induration	4	9	10	1	24 (31.2)
General fatigue	2	3	1	0	6 (7.8)
Numbness of the extremities	0	2	1	1	4 (5.2)
Pigmentation of the skin	0	1	2	1	4 (5.2)
Arthralgia	0	1	1	1	3 (3.9)
Hepatic disorder	0	2	1	0	3 (3.9)
Anemia	0	0	1	1	2 (2.6)
Hypotension	0	0	0	2	2 (2.6)
Gastroenteric disorder	1	0	0	0	1 (1.3)
Renal disorder	0	0	0	1	1 (1.3)
Adrenal disorder	0	1	0	0	1 (1.3)

種類以上のものが示した免疫状態が、その患者の免疫状態を代表しており、予後との有意な相関関係を見い出している(表3)。

次にそう言った各パラメーターを、治療を行なう限り経時的に測定していくことは、困難な場合が多いと考えられる。そこで、術後いかなる時点で、各パラメーターを測定し、患者の予後を判定すればよいかを検討した(表4・5)。術後の手術侵襲や化学療法による免疫能低下から完全に回復したと考えられる術後3ヶ月の時点と、術後の免疫療法によって患者の免疫能が最高に高められていると考えられる術後6ヶ月の時点で、各パラメーターが術前値と比較して不変ないし上昇している群(上昇群)と低下している群(低下群)とに分けて、生存率を比較した。今回免疫化学療法を施行した全患者について調べると、術後3ヶ月の時点では、パラメーター上昇群の1・2年生存率が87%・69%と低下群の57%・43%に比較して有意に高かった。術後6ヶ月の時点では、1年生存率にのみ上昇群95%・低下群57%と有意差を認めたと。よって、術後3ヶ月の時点における手術前後のパラメーターの変化を検討することによって、長期予後がある程度判定できるのではないかと考えられた。

OK-432の長期投与による副作用を検討したのが従来述べられているように<sup>28,41,42,43)</sup>発熱・局所の疼痛硬結が主であり、その他に全身倦怠感・四肢のシビレ感・関節痛・貧血等が総投与量の多い症例に見られた。今回300KEを上回るような多量な長期投与を受けた患者においても、死においやるような重篤な副作用の出現を認めなかったことは、安心して使用できるものと考えられた。

## 結 語

77例の胃癌患者に対して免疫化学療法として

MFCとOK-432の併用療法を施行し、生存率及び免疫学的パラメーターの変動を検索し以下の結果を得た。

1. Stage IIIとStage IVにおいて、OK-432を用いた免疫化学療法が有効であると考えられた。
2. 免疫賦活剤OK-432を併用することによって、手術や化学療法による患者の免疫能低下を軽減させる効果が認められた。
3. 免疫化学療法を行なうことにより、術後3ヶ月から12ヶ月の間では患者の免疫能を術前と比較して高めることができた。しかし、12ヶ月以後においてはその作用の持続は認められなかった。
4. リンパ球数・T-cell数・PHAリンパ球幼若化率・PPD皮膚反応の4種のパラメーターのうち3種類以上のものが示した免疫状態が、患者の免疫状態を代表していると考えられ、予後との有意な相関関係が認められた。
5. 術後3ヶ月の時点における手術前後の免疫学的パラメーターの変化を検討することによって、患者の長期予後がある程度判定できると考えられた。
6. OK-432は、長期投与を行なっても患者の免疫能をover stimulationすることもなく、副作用の少ない比較的安全な免疫賦活剤であると考えられた。

稿を終るにあたり、御指導、御校閲いただいた恩師折田薫三教授、ならびに終始直接御指導いただいた三輪恕昭講師、またこのプロトコールに御協力いただいた関連病院の玉島中央病院院長高越秀明先生、前田外科病院院長故前田彰先生、半田外科病院院長半田裕彦先生に深謝します。

なお、この論文の要旨は第18回日本癌治療学会、The 8th International Congress of Pharmacologyで報告した。

## 文 献

1. 太田和雄：固型癌の多剤併用療法——MFC療法を中心に——。最新医学 28, 881—893, 1973。
2. 太田和雄 栗田宗次 西村 稔 小川一誠 亀井良孝 今井邦之 有吉 寛 片岡邦之 村上 稔 尾上 淳 星野 章 天羽弘行 加藤武俊：悪性腫瘍の化学療法における多剤併用MFC療法。日癌治, 6, 267—276, 1971。

3. 太田和雄, 村上 稔: 固型癌の化学療法による延命効果. 日本臨床, **33**, 1804—1810, 1975.
4. 滝野辰郎, 三沢信一, 門野昭博, 増田正典, 山口 希, 阿部達生, 川井啓市, 親康 庸, 秋田茂夫, 加藤宗明, 神崎光也, 中元俊夫, 和田浩一郎, 酉家 進, 奥田庚三, 大川原康夫, 沢井公和, 児玉 正, 堀井良侑, 渋谷幸雄, 小川大二, 竹林政史, 白木東洋彦: 進行消化器癌に対する MFC 療法. 日癌治, **10**, 215—224, 1975.
5. 服部孝雄 新本 稔 大屋正章 峠 哲哉 山県司政 寺尾 紘 谷 忠憲 原田達司 : 胃癌の免疫化学療法, 癌と化学療法 **2**, 407—415, 1975.
6. 佐藤 博 落合武徳 佐藤裕俊: 消化器癌の免疫療法. 消化器外科 **2**, 69, 1979.
7. 三輪恕昭, 小野二三雄, 小林 努, 井上 徹 折田董三: 免疫化学療法の進行胃癌 Stage III 例への効果, 癌と化学療法 **9**, 1735—1741, 1982.
8. Okamoto, H. Shoin, S. Koshimura S. and Shimizu, R.: Studies on the anti cancer and streptolysin S-forming abilities of hemolytic streptococci, *Jpn. J. Microbiol.* **11**, 323—336, 1967.
9. Moriyasu, F. Miwa, H. and Orita, K.: Immunochemotherapy of gastric cancer patients with OK-432, *Ta. Immunomodulation by Microbial Products and Related Synthetic Compounds*, ed. Y. Yamamura, et al, Excerpta Medica Amsterdam, pp. 442—445, 1982.
10. 胃癌研究会: 外科・病理, 胃癌取扱い規約(改訂第10版), 金原出版, 1980.
11. Tachibana, T. and Ishikawa, M.: A new micro-method for quantitation of human T-and B-lymphocytes: *Jpn. J. Exp. Med.* **43**, 227—230, 1973.
12. Miwa, H. Kojima, K. Ono, F. Kobayashi, T. Tsurumi, T. Hatosaki, A. Iijima, T. and Orita, K.: Effect of Splenectomy and immunotherapy on advanced gastric cancer associated with total gastrectomy: *Jpn. J. Surg.* **13**, 20—24, 1983.
13. 辻 公美(免疫学会編): 比重遠沈法によるリンパ球の分離, Conray 400-Ficoll 法, 免疫実験操作法A, 443—446, 1978.
14. 古賀成昌 岸本広之 井上 淳 田中公晴 川口広樹 宮野陽介 安達秀雄: 早期胃癌の術後成績—相対生存率と術後死亡例の分析—, 外科治療 **36**, 513—517, 1977.
15. 神前五郎 岩永 剛 古河 洋: 早期胃癌の治療と遠隔成績, 外科治療**39**, 674—678, 1978.
16. 中島聡総 高木国夫 梶谷 鑽: 胃癌の手術と補助療法の遠隔成績 最新医学 **34**, 797—801, 1979.
17. 田口鉄男: 癌と化学療法, 臨床医 **3**, 1548—1556, 1977.
18. Moton, D.L.Eilber, F.R.Joseph, W.L.Wood, W.C. and Ketcham A.S.: Immunological factors in human sarcomas and melanomas; A rational basis for immunotherapy, *Ann. Surg.* **172**, 740—747, 1970.
19. Mathé, G.Amiel, J.L.Schwarzenberg, L.Schneider, M.Cattan, A.Schlumberger, J.R.Hayat, M. and de Vassal, F.: Active immunotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Lancet* **1**, 697—699, 1969.
20. 塚越 茂: 多糖類の担癌動物に対する宿主効果特にカワラタケ由来蛋白質 PS-K の作用, 癌と化学療法 **1**, 251—257, 1974.
21. Halpern, B.N.Prévo, A.R.Biozzi, G.Stiffel, C.Mouton, D.Morard, J.C.Bouthillier, Y and Decreusefond, C.: Stimulation de l'activité phagocytaire du système réticuloendothélial provoquée par *Corynebacterium parvum*, *J.Reticuloendothel. Soc.* **1**, 77—96, 1963.
22. 東 市郎 山村雄一: BCG 生菌と菌体成分による癌の免疫療法. 癌と化学療法 **1**, 167—178, 1974.
23. Ranoux.G. and Ranoux, M.: Levamisole inhibits and cures a solid malignant tumor and its pulmonary metastasis in mice, *Nature New Biol.* **240**, 217—218, 1972.
24. 中野陽典 田口鉄男: 抗腫瘍蛋白多糖体 PS-K を使用した癌の免疫化学療法, 癌と化学療法 **2**, 13—20,

1975.

25. 笹尾鉄郎 新本 稔 山県司政 服部孝雄：担癌宿主抵抗性に及ぼす嫌気性コリネバクテリウムの影響，癌と化学療法 2, 35—43, 1975.
26. 三輪恕昭 折田薫三：免疫賦活剤 Levamisole の抗腫瘍効果，臨床免疫 12, 491—501, 1980.
27. 須賀昭二 広田 豊 嶋地崇造 小出昭彦 岩田 卓 中根正雄 児玉三千男 升田隆雄 山本武司 滝田資也 宮城 裕 吉田 喬 相沢尚巳：進行胃癌の化学療法——特に mitomycin C, 5-Fluorouracil, Cytosine arabinoside の併用療法，癌の臨床 18, 209—213, 1972.
28. Kurokawa, T. Hattori, T. and Furue, H.: Clinical experiences with the streptococcal anticancer preparation, OK-432 (NSC-B 116209), *Cancer Chemother. Rep.* 56, 211—220, 1972.
29. Sakurai, Y. Tsukagoshi, S. Sato, H. Akiba, T. Suzuki, S. and Takagaki, Y.: Tumor-inhibitory effect of a streptococcal preparation (NSC-B 116209) *Cancer Chemother. Rep.* 56, 9—17, 1972.
30. 小川一誠 後藤達彦 太田和和雄：ピシバニールの抗腫瘍作用に関しての臨床的研究，癌の臨床 22, 735—739, 1976.
31. 須賀昭二 鷺野正身 恒川 洋 牧野直樹 戸谷有二 北村 司 嶋地 崇 小出昭彦 渡辺芳夫 後藤寿美子 竹内良三 田村 潤：進行胃癌の治療，特に生存率から見た多剤併用 MFC 療法と免疫化学療法 MFC+OK-432 (NSC-B 116209) の効果の比較，癌の臨床 23, 1055—1059, 1977.
32. 東海胃癌術後免疫化学療法共同研究班：進行胃癌の術後免疫化学療法に関する研究，癌と化学療法 3, 715—721, 1976.
33. 近藤達平 亀井秀雄 桃井知良 杉本一好：悪性腫瘍の外科臨床における免疫活動能賦活剤の効果について，癌と化学療法 1, 791—799, 1974.
34. 谷内 昭 今井浩三 阿部 弘 細川幸夫 加藤康夫 和田武雄：溶連菌製剤による免疫化学療法の癌患者の細胞性免疫能に及ぼす影響，癌と化学療法 5, 87—97, 1978.
35. 新本 稔 大屋正章 山県司政 峠 哲哉 寺尾 紘 原田達司 服部孝雄：OK-432 (ピシバニール) の腫瘍内大量投与，癌と化学療法 3, 1017—1028, 1976.
36. Burnet, F.M.: Immunological factors in the process of carcinogenesis. *Br. Med. Bull.* 20, 154—158, 1964.
37. 三輪恕昭 河合知則 柴 康行 日伝晶夫 太田 保 折田薫三：Levamisole による免疫療法——細胞性免疫能賦活効果について——，日臨外会誌 39, 103—108, 1978.
38. 古江 尚 込田暉夫 箱崎美砂子 小林弘行：癌化学療法，ならびに免疫療法下での免疫学的パラメーターに関する研究 第4報 PPD 反応と他のパラメーターとの相関，癌と化学療法 7, 1862—1867, 1980.
39. 藤本 茂 宮崎 勝 南 智仁 橘川征夫 呉 正信 奥井勝二：消化器癌症例に対する長期免疫化学療法の検討，癌と化学療法 8, 1450—1456, 1981.
40. 南 智仁 藤本 茂 高橋 誠 赤尾建夫 橘川征夫 石神博昭 宮崎 勝 奥井勝二：胃癌症例の免疫学的検討—免疫学的指標とその Score 化—，日癌治 16, 422—432, 1981.
41. 古江 尚 込田暉夫 荻野鉄人 松尾 孝 森 伸一 三島陽一 松本 亨 大山祐子：抗癌剤の併用投与に関する研究，第2報 MFC と MFC+OK-432 の比較，癌と化学療法 6, 1017—1020, 1979.
42. 服部孝雄 笹尾哲郎 新本 稔 山県司政 寺尾 紘 谷 忠憲：OK-432 腫瘍内大量投与の臨床経験について，癌と化学療法 1, 985—989, 1975.
43. 杉浦 弘，松浦 昭，春日井達治，伊藤 健：ピシバニールの消化器進行癌に対する化学療法との併用効果について，癌と化学療法 4, 1385—1391, 1977.

## **Immunochemotherapy of Gastric Cancer with OK-432**

### **Discussion of the immunological parameters and survival rate in relation to prognosis**

**Fumiaki MORIYASU**

**The First Department of Surgery, Okayama University Medical School**

**(Director: Prof. K. Orita)**

A Streptococcal preparation, OK-432, has been used for the treatment of cancer patients as a non-specific immunostimulant. According to the reports of many investigators, MFC (Mitomycin C, 5-Fluorouracil, Cytosine arabinoside) chemotherapy was effective in gastric cancer. Therefore, in this study, 77 gastric cancer patients were treated with OK-432 in combination with MFC chemotherapy. Immunological parameters, such as lymphocyte counts, T-cell counts, PHA blastformation rate and the PPD skin test, and the survival rate were examined to determine which was suitable for establishing the prognosis of cancer patients. The immunochemotherapy with OK-432 combined with MFC chemotherapy was effective in Stage III and Stage IV gastric cancer patients. Treatment with OK-432 prevented the depression of cell-mediated immunity induced by surgical intervention and administration anti-cancer agents. The immunochemotherapy with OK-432 enhanced the cell-mediated immunity of gastric cancer patients for 3 to 12 months after operation. However, elevation of the cell-mediated immunity was not detected more than 12 months after operation. It seemed that the immune status indicated by more than 3 out of the 4 immunological parameters reflected the cell-mediated immunity of gastric cancer patients. Moreover there was a statistically significant correlation between prognosis and the immune status of the patients. The long term prognosis of gastric cancer patients could be estimated by the values of the immunological parameters 3 months after operation. Neither over stimulation nor severe side effects were noted after long term administration of OK-432 to gastric cancer patients, and OK-432 seemed to be safe for use.