

第52回総会シンポジウム

II. Mycobacteria の抗腫瘍作用とその免疫学的機序

座長 山村 雄一

大阪大学医学部第3内科

受付 昭和52年7月19日

The 52nd Annual Meeting Symposium

II. ANTITUMOR ACTIVITY OF MYCOBACTERIA
AND ITS IMMUNOLOGICAL BASES

Chairman: Yuichi YAMAMURA*

(Received for publication July 19, 1977)

Recently, the immunotherapy has been paid attention as the new treatment of human cancer. Living BCG cells were the immunotherapeutic agent which was used the most widely both experimentally and clinically. However, serious complications due to living BCG were reported in the treatment of human cancer. The fractions of mycobacteria and synthetic compounds were examined as the immunotherapeutic agent for the treatment of cancer.

In this symposium, we have planned to summarize the antitumor activity of living BCG and BCG cell-wall skeleton in experimental models and their mode of actions, and the clinical trial of BCG cell-wall skeleton in human lung cancer. The results presented here will suggest the possibility and future direction of the cancer immunotherapy with mycobacteria and related materials.

Dr. Tanaka reported the experimental model of cancer immunotherapy with living BCG by using line 10 hepatoma in strain 2 guinea pigs. She suggested that dose, and culture condition of BCG, tumor size and immunological status of host were important for the regression of tumor and the induction of tumor immunity in experimental tumor system using guinea pigs.

Dr. Tokunaga presented the mode of action of living BCG as the immunotherapeutic agent in experimental tumor systems. The adjuvant activity of living BCG on killer T cells and macrophage may play the most important role for the antitumor activity of living BCG in experimental tumor systems.

It was also shown that genetic background of the host affect on the results of immunotherapy of experimental models.

Dr. Azuma reported the purification and immunological property of BCG cell-wall skeleton. BCG cell-wall skeleton was shown to have potent adjuvant and antitumor activities in experimental systems. Dr. Azuma reported that the cell-wall skeleton of *Nocardia rubra* was more advantageous than BCG cell-wall skeleton as an immunotherapeutic agent in human cancer. Dr. Yasumoto and Dr. Morishita applied BCG cell-wall skeleton for the immunotherapy of human lung cancer. The survival periods of lung cancer patients at stage III and IV prolonged by the treatment with BCG cell-wall skeleton in comparison with those of historical control. Intrapleural injection of BCG cell-wall skeleton was especially effective for the treatment of lung cancer with malignant pleurisy.

* From the Medical School, Osaka University, Fukushima-ku, Osaka 553 Japan.

The immunological status of the host was improved by the treatment with BCG cell-wall skeleton. It was also shown that the hematogenous metastasis was prevented and resistance to infection of host was enhanced by the treatment with BCG cell-wall skeleton. Serious complication was not observed during the immunotherapy with BCG cell-wall skeleton.

は し め に

座長 山 村 雄 一

近年免疫療法が癌の治療法として外科療法，放射線療法，化学療法，ホルモン療法に次いで注目されつつあり，実験的に，臨床的に多彩な試みが報告されている。しかし，これらの試みがすべて免疫療法と呼ぶに十分な基礎を有するかはなほ疑問がある。

癌の免疫療法剤として用いられるためには少なくとも次の条件が満たされるべきであろう。

1) 確立された実験腫瘍系，特に同系腫瘍および自家癌の系で明らかな癌の増殖を抑制すること，また免疫学的機作を基礎として癌細胞に対する傷害活性が認められること，更にその薬剤の免疫学的性状が充分明らかにされていること。

2) 更に癌患者についても癌の増殖が抑制され，その機作が免疫学的なものであることを推測できる証明があること。

現在世界的に最も広く用いられている癌免疫療法剤は BCG 生菌であるが，最近では BCG 菌体成分および関連物質を用いる癌免疫療法に研究が向けられつつある。

本シンポジウムでは田中，徳永両氏によつて BCG 生菌の癌免疫剤としての実験的基礎が示された。東氏によつて BCG 生菌から精製し，免疫学的機作が明らかにされた BCG 細胞壁 (CWS) を用いる癌免疫療法の基礎的研究が述べられ，更に類縁細菌の *N. rubra* の細胞壁や，これら細菌細胞壁の活性構造単位の化学合成とそれらの癌免疫療法剤としての可能性についても述べられた。癌免疫療法の臨床応用例として安元，森下両氏によつて上記 BCG 細胞壁の肺癌への応用について最近の成績が報告された。

本シンポジウムでは BCG を材料としながら，癌免疫療法のもつ可能性と問題点が明らかにされた。

1. 同系モルモット，マウスにおける BCG 生菌の抗腫瘍作用

国立がんセンター研究所 田 中 富 子

BCG 生菌による癌の免疫療法は結核の研究分野に生まれた byproduct であり，かつて猛威をふるつた結核に対して Calmette と Guérin が執拗に追求して得た安全なワクチン—BCG が樹立されてからもう 54 年を経過する。まず 1924 年，Lewis と Loomis は，結核感染でモルモットの体液性免疫能が著明に亢進することを見出し，Dienes は遅発型アレルギー反応 (DCH 反応) が増強されることを報告した (1936)。以上の事実に基づいて 1956 年に Freund は，結核菌死菌による免疫強化剤の complete adjuvant をつくつた。そしてその後，結核菌感染によつて抗原性を異にする他の菌の感染が防御されることや，生体の食食能の上昇，同種皮膚移植の拒絶能の亢進，同種移植腫瘍の生着抑制，などの報告が相次いだ。

以上のような知見を基として，1970 年後期に，米国立癌研究所生物部の Rapp, Zbar らによつて BCG による癌の免疫療法のモデル実験が行なわれ，この分野での新しい出発点がつくりだされた。それは同系モルモ

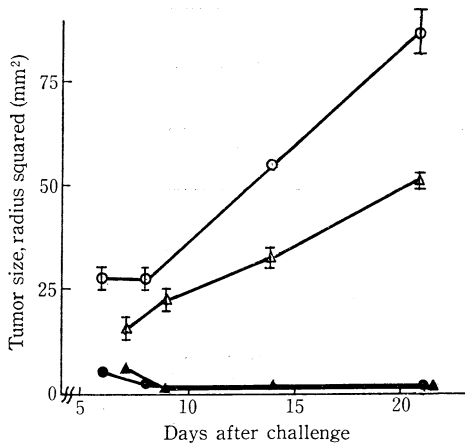
ット，Strain-2 に発癌剤の diethylnitrosamine 水を飲用させて肝癌をつくり (line 10)，この細胞と BCG 生菌を混合して皮内に移植する混合ワクチンの実験と，BCG 生菌の腫瘍内注射による実験である。前者の混合ワクチンの皮内注射によつて腫瘍の生着抑制がみられ，チャレンジに際しては DCH 反応を呈して腫瘍が着かず，特異的な腫瘍免疫の誘導が証明された (図 1)。

次の establish した line 10 腫瘍 (約 100 mg) 内への BCG 直接注射の効果は，表 1 と表 2 に示すように，局所の腫瘍生着阻止と，所属リンパ節への転移の防止，更に免疫誘導をもたらし，局所の腫瘍の外科的剔出によつては転移は全く抑ええず対照群も含めて全員が腫瘍死した。

モルモットで示された以上のような BCG 療法の適用には，その後の基礎研究により次のような必要条件があることが明らかになつた。つまり，

1) 宿主に BCG 抗原に应答する免疫能がなければいけない。

Fig. 1. Intradermal Growth of 10^6 Line 10 Tumor Cells in Guinea Pigs Immunized to Living BCG alone (Δ), to Living Line 1 Tumor Cells alone (\circ), or to Mixtures of Living BCG and Living Line 10 Tumor Cells (\bullet, \blacktriangle).



The results of two experiments are shown. In experiment 1, five guinea pigs were immunized intradermally with BCG alone, and three guinea pigs were immunized with a mixture of BCG and line 10. Each of these eight animals was challenged with line 10 tumor cells 35 days later. In experiment 2, three guinea pigs were immunized intradermally with line 1 tumor cells alone and five guinea pigs were immunized with a mixture of BCG and line 10. Each of these was challenged with line 10 tumor cells 31 days after immunization. The difference at day 21 between tumor nodule size in animals immunized with BCG alone, or immunized with line 1 alone compared to animals immunized with a mixture of BCG and line 10 is significant, at $p < 0.01$, as determined by *t*-test.

2) 担癌者体内の腫瘍量 (tumor burden) が小さいこと。例えば BCG 腫瘍内注射実験で腫瘍量が 500 mg の場合には療法の効果は20%に低下する。このことは BCG 療法が他の療法を補完する療法として意義がある所以である。

3) 使用 BCG 生菌には適量がある。この療法で最も大切な点は腫瘍と BCG が直接コンタクトしていることであり、局所における腫瘍崩壊のメカニズムが、これからの免疫療法の分野で大変重要な研究課題となることを提示している。

私どもはモルモットの実験に引き続いて、同じような BCG 療法の効果が同系マウスではどう発現されるか下記のごとく幾つかの実験を試みたが、同系モルモットで示されたように局所の腫瘍生育抑制および免疫誘導の効果をみる事ができた。

1) (同種または同系腫瘍細胞+BCG) 混合ワクチンの皮内注射。

2) 皮内に establish した同系腫瘍、または皮下に誘発した MCA 原発癌中への BCG の直接注射 (生存日

Table 1. Prevention of Growth of Lymph Node Metastases after Intratumor Injection of BCG

Group	Treatment	Response of guinea pigs to intratumor injection of BCG	
		Intradermal tumor regression*	Palpable lymph node metastases†
1	BCG I.T.	6/8	2/8‡
2	Diluent I.T.	0/8	8/8
3	Excision		8/8

* Ratio of number of animals with intradermal tumor regression to the number of animals tested.

† Ratio of the number of animals with palpable lymph node metastases to the number of animals tested.

‡ The difference in incidence of palpable lymph node metastases in groups 1 and 3 is significant by the Fisher exact test at $p < 0.005$.

I.T., Intratumor Injection.

Table 2. Response of Guinea Pigs to Intratumor Injection of BCG

Experiment	BCG treated	Control
1	8/12	0/4
2	10/15	0/12
3	6/8	0/7
Total	24/35 (69 percent)	0/23 (0 percent)

The results are expressed as the ratio of the number of animals with complete tumor regression to the number of animals tested. The difference between treated and control groups by the Fisher exact test (7) is significant at $p < 0.01$.

数: BCG 注射群 vs. saline 注射群は >249日 vs. >169日)。

3) BCG 療法, 化学療法, 外科療法それぞれの効果の比較(図2)。

4) 腫瘍細胞+BCG の optimal な混合比。

5) 混合ワクチンによる免疫療法のモデル実験(表3)。

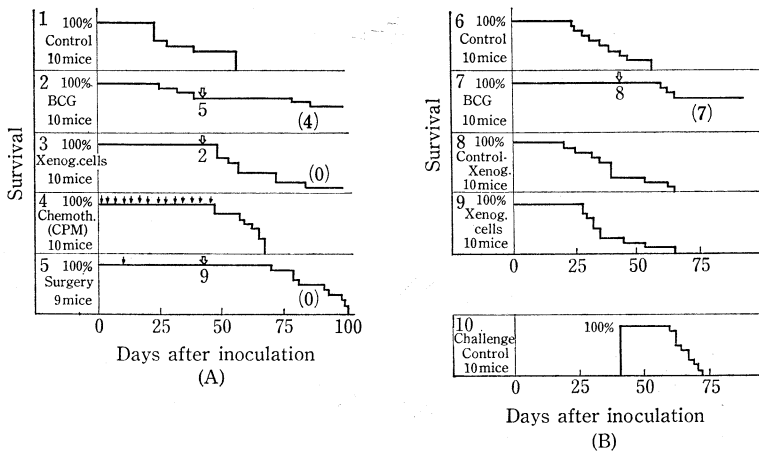
以上、BCG 療法の効果について基礎実験の面より報告し、昨今の著しい免疫学の発展に期待して1日も早く人癌の征服が果たされることを祈りつつ筆をおきます。

文 献

モルモットの実験および総説

- 1) Zbar, B. et al.: Science, 170: 1217, 1970.
- 2) Zbar, B. et al.: J.N.C.I., 46: 831, 1971.
- 3) Zbar, B. and Tanaka, T.: Science, 172: 271, 1971.
- 4) Zbar, B. et al.: J.N.C.I., 49: 119, 1972.
- 5) Rapp, H.J.: Israel J. Med. Sci., 9: 366, 1973.
- 6) Zbar, B. et al.: Cancer Immunol. Immunother., 1: 127, 1976.
- 7) Bast, R.C. et al.: New Engl. J. Med., 290: 1413,

Fig. 2. Cumulative Mortality of the Different Groups of Mice According to their Treatment, and their Effect on Tumor Immunity (Expt. 2)



Presensitized with BCG (6,7) or xenog. cells (8,9)

Animal: Nine- to 14-week-old SWM/Ms males were used, and mice shown in (B) were presensitized with BCG (10^7) or AH-62F (2.8×10^8) intradermally 86 days or 19 days before the tumor inoculation, respectively.

Tumor: 3-Methylcholanthrene-induced primary tumor No.111273.

- No. Treatment
- 1, 6, 8 Tumor cells (2.8×10^6).
 - 2, 7 Tumor cells (2.8×10^6)+BCG (1:10).
 - 3, 9 Tumor cells (2.8×10^6)+AH-62F (1:3).
 - 4 Cyclophosphamide (CPM), 50 mg/kg twice a week for 7 weeks.
 - 5 Established tumor nodules (av.8 mm in diameter) were excised 10 days after the tumor inoculation.
 - 10 Tumor cells (5×10^4 cells, 2nd transplant generation of the same tumor).
 - ↓ Chemotherapy.
 - ↓ Surgical excision of tumor on day 10.
 - ↓ Tumor-free mice (No. is indicated underneath) received tumor challenge (5×10^6 cells, 2nd transplant generation of the same tumor) on day 43.

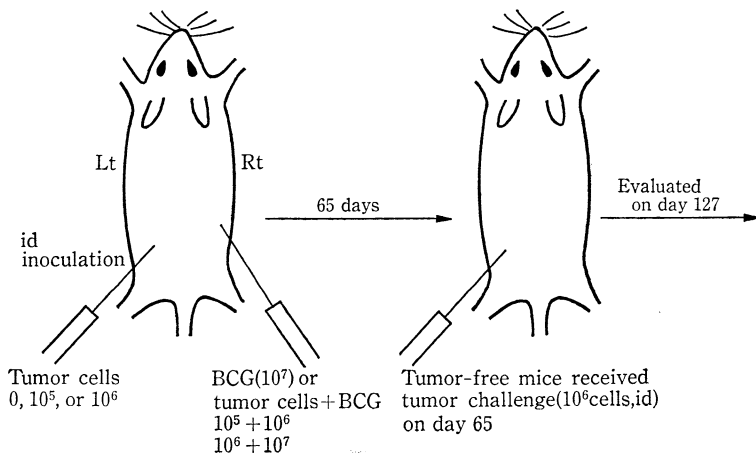
Table 3. Effect of Immunization with Tumor Cell-BCG Vaccine or with BCG on Distant Tumor Deposit in Mice

Group No.	Treatment	Right flank (Rt)	Left flank (Lt)	No. of mice	No. of mice tumor-free on day 65 ^{a)}		No. of mice acquiring tumor immunity On day (93) 127 Lt	
					Rt	Lt		
2-A	Pre-sensitized to BCG (-55)	Tumor(10^6) + BCG(10^7)	Tumor(10^6)	5	4	0	—	—
2-B	"	Tumor(10^6) + BCG(10^7)	Tumor(10^5)	5	5	2	(2)	1
2-C	"	BCG(10^7)	Tumor(10^6)	5	—	0	—	—
2-D	"	BCG(10^7)	Tumor(10^5)	5	—	1	(1)	0
2-E	—	Tumor(10^6) + BCG(10^7)	Tumor(10^6)	8	4	0	—	—
2-F	—	Tumor(10^6) + BCG(10^7)	Tumor(10^5)	8	7	8	(6)	5
2-G	—	BCG(10^7)	Tumor(10^6)	8	—	0	—	—
2-H	—	BCG(10^7)	Tumor(10^5)	8	—	8	(5)	1
2-I	—	Tumor(10^6) + BCG(10^7)	—	8	7	—	(5)	1
2-J	—	Tumor(10^5) + BCG(10^6)	—	8	5	—	(2)	1
	Pre-sensitized to BCG	Tumor(10^6) challenge cont.	—	5	—	—	(0)	0

Animal: Ten- to 13-week-old SWM/Ms male mice. Tumor: 3-Methylcholanthrene-induced primary tumor No.090474.

a) Tumor-free mice received tumor challenge (10^6 cells, first transplant generation of the same tumor) on day 65 in left flank (Lt) intradermally.

Fig.3. System of Experiment (Table 3)



1974.
マウスの実験

- 1) Tanaka, T. and Tokunaga, T.: Gann, 62 : 433, 1971.
- 2) Tanaka, T.: Gann, 65 : 145, 1974.

- 3) Tanaka, T. and Sasaki, N.: Gann, 65 : 395, 1974.
- 4) Tanaka, T. and Saito, T.: Gann, 66 : 631, 1975.

2. BCG 生菌の抗腫瘍作用の機構と宿主の遺伝的背景

国立予防衛生研究所結核部 徳 永 徹

1) 腫瘍に対する生体のエフェクター機構

腫瘍は自己の内部より発生するものではあるが、正常生体はそれを非自己として認識し排除しようとするエフェクター機構を備えていることが、多くの証拠によつて示されるようになった。

このようなエフェクター機構は複雑多様である。その主役は(a)腫瘍抗原に対し特異的なTリンパ球(キラーT細胞)と(b)活性化マクロファージの2者であるが、このほか条件によつては特異的液性抗体と共働して、種々な細胞が腫瘍細胞破壊に働くことが知られており、細胞性免疫のメジエーターも試験管内では細胞傷害的に働く系がある。一方体液性抗体は多くの場合キラーTリンパ球の活性をブロックし、腫瘍増殖を促進することが知られており、また腫瘍増悪に働くサブレッサーT細胞の存在も指摘されるなど、エフェクター機構の制御機構もまた複雑であることが知られるようになった。

2) 腫瘍の局所免疫療法における BCG の作用機構

腫瘍塊の中、あるいはその周辺に BCG を注入する場合に、その部に BCG に対する強い炎症反応が生じ、やがて腫瘍の退縮をみる場合があることが、人や動物の癌

で数多く報告されている。このような療法は局所療法(local immunotherapy)と呼ばれるが、人癌に対する BCG の効果をもつとも明らかに示されているのはこの場合である。

この場合の作用機構は次の3つのステップから成ると考えられる。

A. BCG を局所に注射すると局所に炎症反応が現れ、BCG を盛んに貪食する。その結果、マクロファージが局所的に活性化され、その場に存在する腫瘍細胞に対して破壊的に働く。このステップにはTリンパ球は関与せず、反応は完全に非特異的であつて、少数の癌細胞に対する抑制は強力であるが、腫瘍塊が増大しつつある場合の効力には限界がある。

B. 注射後 BCG はすみやかに所属リンパ節に到達し、T依存領域での BCG 感作Tリンパ球の著明な増生を促す。このリンパ球は体内を循環して腫瘍局所に滞留する BCG に遭遇すると種々のメジエーターを産生放出する。このメジエーターにより活性化されたマクロファージは、周辺の腫瘍細胞を選択的に破壊する。この破壊には、生きた活性化マクロファージが腫瘍細胞表面に粘着することが必要で、前者のライソゾーム酵素が後者の細胞質中に注入されることにより細胞破壊が起こると考え

られている。このステップは、ツベルクリン反応ないしコッホ現象と呼ばれる BCG に特異的な反応による癌細胞の非特異的破壊として捉えられる。

C. こうして破壊された癌細胞の破片は、癌特異膜抗原を含めてマクロファージに貪食され、抗原情報は効率よくプロセスされて、腫瘍特異感作リンパ球が成立し、腫瘍細胞を攻撃すると考えられる。このステップが狭義の癌免疫であり、エフェクターはキラーT細胞であるが、BCG がアジュバントとなつてキラーT細胞が誘導される場合の詳細な機構は明らかでない。

実際には以上の3つのステップが局所で混在して生起するわけであるが、免疫応答能の低下した癌患者では、AよりB、BよりCの反応が生起し難いことが容易に想像される。

3) BCG の全身的效果

BCG 接種後、所属リンパ節中の抗体産生細胞数は polyclonal に増加する。ただし大量静注すると脾の抗体産生細胞数は著しく減少し、マクロファージが抑制性細胞となる可能性が報告されている。

BCG により全身網内系が賦活化され、カーボンクリアランス値などが上昇することは古くから知られている。また BCG 生菌の注射時に成立した他の抗原に対する細胞性免疫は、安定型をとるという Mackness らの報告がある。このメカニズムについては、抗原抗体複合物によるフィードバック抑制、あるいはサブプレッサーT細胞による抑制に対してTリンパ球が抵抗性である可能

性などが考えられているが、明らかではない。またこのような事実が癌に対してどのような影響を与えるかについても不明である。

このほか BCG には、担癌状態で低下した PHA 応答などを回復させる事実が知られており、またリステリアやサルモネラなどの細胞内寄生性細菌の感染に対する非特異的抵抗性を増強することが知られている。このような性状が、癌患者に延命効果などの好影響を与えるであろうことは想像に難くない。

4) 宿主の遺伝的背景

SWM/MS と C3H/He の2系統のマウスにおいて、MCA 発癌による BCG の予防効果が前者では明瞭であるが後者では認められない。これは BCG 免疫後の PPD に対する応答が、前者では高応答、後者では低応答であるためである。この応答性を支配する主要遺伝子はメンデル法則に従つて遺伝し、その形質は優性であることが知られた。

BCG による腫瘍の治療効果は、腫瘍の種類、BCG の投与経路、投与量、タイミング、宿主の免疫状態など、さまざまな要因によつて影響を受けるが、このように遺伝的素因の影響を受けることも明らかと考えられる。今後この遺伝子と組織適合性や発癌性などとの関連、あるいは BCG 低応答性の細胞レベルでの解析など、検討すべき興味ある課題と考えられる。(共同研究者: 片岡哲朗, 中村玲子, 山本三郎, 森川清子)。

3. BCG 細胞壁 (CWS) および関連物質の抗腫瘍活性とその作用機作

大阪大学医学部第3内科 東 市郎

近年 BCG 生菌を用いる癌の免疫療法が臨床的に広く用いられているが、BCG 生菌には副作用、品質管理などの問題が残されている。われわれは BCG 生菌より精製した細胞壁画分 (BCG-CWS) が実験腫瘍系で強い抗腫瘍活性を有することを明らかにし、その作用機作を検討した。BCG-CWS は現在ヒト癌の免疫療法に用いられつつあるが、現在われわれは BCG-CWS の関連細菌細胞壁の精製とその抗腫瘍活性の検討、更にこれら細菌細胞壁の活性構造単位の化学合成を行なっている。

1) BCG-CWS の精製と免疫学的性状

BCG 生菌を物理的な方法で破碎後、遠心分画で得た粗細胞壁を蛋白分解処理、有機溶媒抽出をくり返し BCG-CWS を得る。BCG-CWS はミコール酸、アラビノガラクトン、ムコペプチドの3画分からなり、各画分の生化学的性状についてはすでにわれわれによつて明らかに

Table 1. Antitumor Activity of Oil-attached BCG Cell-wall Skeleton in Experimental Systems

A. Suppression and regression

1. Transplantation tumors in syngeneic guinea pigs and mice, line 10 hepatoma in guinea pigs EL-4 leukemia, melanoma B16, mastocytoma P815-X2, fibrosarcoma in mice
2. Autografts of fibrosarcoma and spontaneous mammary adenocarcinoma in mice
3. Autochthonous fibrosarcoma in mice

B. Prevention of metastasis of cancer (AH 130) in rats

C. Prevention of chemical carcinogenesis

1. lung cancer in rabbits
2. pleural fibrosarcoma in mice
3. hepatoma in rats

D. Improvement of depressed immunological function in tumor-bearing mice

Fig.1. Principal Chemical Structures of BCG-CWS and *N. rubra*-CWS

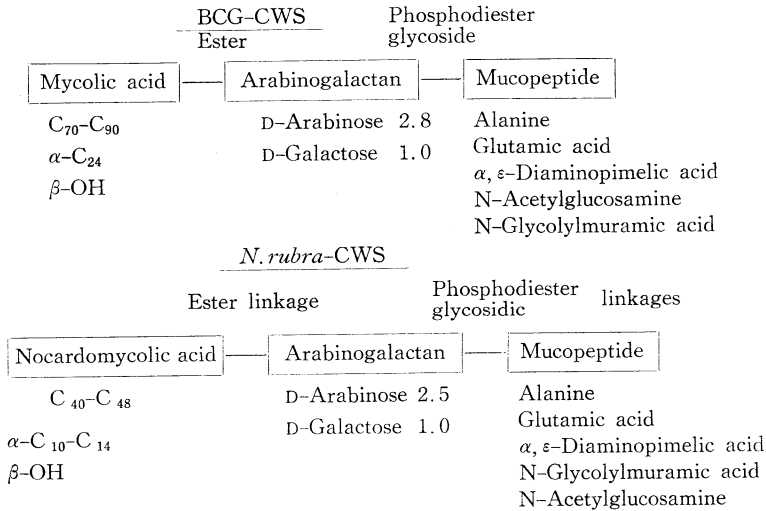
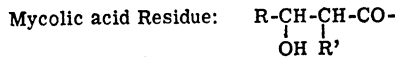
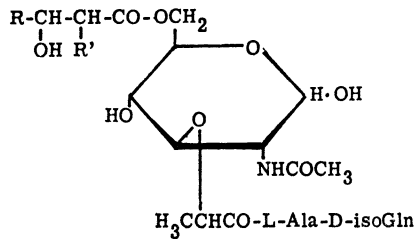


Fig. 2. Chemical Structure of 6-O-“mycoloyl”-N-acetylmuramyldipeptides



Mycolic acid (*M. tuberculosis* Aoyama B) R = C₄₃₋₅₇ R' = C₂₄

Nocardomycolic acid (*N. asteroides* 131) R = C₃₁₋₄₃ R' = C₁₀₋₁₄

Corynomycolic acid (*C. diphtheriae* PW8) R = C₁₁₋₁₅ R' = C₁₀₋₁₄

されている。同様の方法で得られる他の mycobacteria, nocardia, corynebacteria の細胞壁も BCG-CWS と同様の基本構造を有する(図1)。

上記 BCG-CWS はマウス, モルモットにおける血中抗体産生, 遅延型アレルギー産生同系または同種マウスにおける killer T 細胞の産生などに対し, 強いアジュバント活性を有する, マウスTおよびBリンパ球に対して強いマイトジェン活性を示す。

2) BCG-CWS の抗腫瘍活性

表1に要約したように BCG-CWS を可及的少量の鉱物油 (Drakeol 6 VR) で処理し, 0.2% Tween 80 を含む生食水に oil-in-water の形で浮遊させ使用する。上

記鉱物油処理 BCG-CWS は strain 2 モルモットの同系 line 10 ヘパトーマ, マウス移植腫瘍の EL 4, melanoma B 16, mastocytoma P 815, MH 134 などに対し強い腫瘍の生着抑制活性を示し, 同時に全身性, 特異的腫瘍免疫の誘導が認められた。更に担癌マウスにおいてみられる免疫機能(特にT細胞)の低下が BCG-CWS の投与によつて回復させることが可能であることが示された。また化学発癌剤の投与によつて誘発されるウサギ肺癌が BCG-CWS の静注によつて完全に予防される。

現在 BCG-CWS は肺癌, 急性白血病, 悪性黒色腫, 消化器癌などヒトの癌免疫療法に広く用いられており, 特に癌性肋膜炎患者に対し著明な延命効果が認められている。

3) 将来への展望

現在われわれは BCG-CWS と同様の基本構造を有する *Nocardia rubra* の細胞壁が BCG-CWS に比して副作用がより少なく、かつより強い抗腫瘍活性を有することを見出し、ヒト癌免疫療法に応用すべく基礎的な検討を行なっている。更に BCG-CWS をはじめとする細菌細胞壁のアジュバント(免疫増強)活性の最小構造単位で

ある N-acetyl-L-alanyl-D-isoglutamine を化学合成し、結核菌より精製した ミコール酸をエステル結合させた 6-O-mycoloyl-N-acetylmuramyl-L-alanyl-D-isoglutamine (図2) が細胞性免疫反応に対し強いアジュバント活性を示し、マウス同系腫瘍に対し弱いながらも抗腫瘍活性を示す。以上の結果は化学合成により癌免疫療法剤が得られる可能性を示すものである。

4. BCG 細胞壁によるヒト肺癌の免疫療法

国立病院九州がんセンター 安元 公正

腫瘍免疫学の進歩によつて、担癌患者の抗腫瘍抵抗性がある程度知りうるようになった。そのような方法の中で、われわれは肺癌培養細胞を標的細胞とした患者末梢血リンパ球による microcytotoxicity assay を試みてきた¹⁾²⁾。

今回は治療前肺癌患者、肺結核症患者、肺癌と肺結核の合併患者および、BCG-CWS 免疫療法を受けた肺癌患者について、結核菌と抗腫瘍作用という観点から、わ

れわれの成績を述べた。

1) 治療前肺癌患者の抗腫瘍抵抗性

治療前肺癌患者で肺癌培養細胞 (QG-56) に対する細胞障害作用をみると、I期50%、II期46%、III期39%、IV期29%で、病期の進行に伴い抗腫瘍抵抗性は低下した。健康人、良性肺疾患では20~30%の値であつた。

2) 肺結核症患者の抗腫瘍抵抗性

肺結核症患者の細胞障害性は60%と極めて高い値を示

Table 1. Effect of BCG Cell-wall Skeleton on Lymphocyte Cytotoxicity against Cultured Lung Cancer Cells (QG-56)

Stage	Number of cases	Cytotoxicity (%) ^{a)}		P value of augmentation
		Before any treatment	After BCG-CWS ^{b)}	
I	3	50±18	66±10	NS
II	9	46±14	59±16	0.05
III	25	39±12	55±11	0.05
IV	15	29±17	55±16	0.05

a) Average±standard error.

b) These examination were performed at 4th month after the first administration of BCG-CWS.

Table 2. Immunotherapy of Lung Cancer with BCG-CWS

Clinical stages treatment cases	Survival rate at			Median survival (months)	Statistical significance
	12 months	24 months	30 months		
Stage I					
control (16)	88%	79%	79%	—	ns
BCG-CWS (11)	100%	100%	100%	—	
Stage II					
control (26)	67%	43%	35%	21.0	ns
BCG-CWS (16)	92%	55%	42%	25.6	
Stage III					
control (72)	27%	7%	7%*	7.2	<i>p</i> <0.05
BCG-CWS (64)	78%	35%	25%*	18.0	
Stage IV					
control (43)	5%	0	0	3.4	<i>p</i> <0.05
BCG-CWS (37)	51%	2%	0	12.2	

*Survival rate at 27 months.

し、この高い値は肺結核の病型あるいは排菌の有無とは無関係であった。このことから、肺結核患者は強い非特異的抗腫瘍抵抗性をもつていると考えられた。

3) 肺癌と肺結核の合併患者の抗腫瘍抵抗性

5例の肺癌と肺結核合併例では、細胞傷害性が極めて高いものと、比較的低いものがあり、細胞傷害性の高いものでは経過は緩徐で、細胞傷害性の低いものでは経過は急速であった。このことから、肺結核の合併が肺癌の進展に対して抑制的に作用する場合のあることが示唆された。

4) BCG-CWS による肺癌の免疫療法

以上の結果から、結核菌 (BCG 菌)、あるいはその菌体成分による免疫療法が肺癌に有効であることが示唆され、BCG-CWS による免疫療法を行なった。

免疫療法経過中の細胞傷害性の変動をみると、免疫療法開始後4カ月目まではほとんどの症例 (83%) で細胞障害性の上昇を認めた (表1)。また細胞傷害性が強いほど患者の予後は良好であった³⁾。臨床効果を生存期間でみると、I期、II期では30カ月での生存率が対照群ではそれぞれ79%、35%であったが、BCG-CWS 群では100%、42%といずれも対照群よりよい生存率が得られた。III、IV期例について、中間生存期間でみると、対照群ではそれぞれ7.2カ月、3.4カ月であったが、BCG-CWS 群では18.0カ月、12.2カ月となり統計学的にも有意の生存期間延長を認めた (表2)。組織型別の効果をみると、扁平上皮癌、腺癌で効果が著しく、未分化癌ではやや劣った。剖検例からの検討では BCG-CWS による免疫療法によって血行性転移の抑制と同時に感染抵抗性も誘導さ

れていることが示唆された⁴⁾。

5) 考 案

BCG 生菌を主体とした癌の免疫療法が脚光を浴びている中で、結核菌と抗腫瘍作用という観点から臨床例について検討してみた。その結果、肺癌に対する抗腫瘍性を肺癌培養細胞に対する患者リンパ球の細胞障害性でとらえると、結核患者では健康人に比べて著明に抗腫瘍性は高く、また肺癌に肺結核を合併すると、結核によつて亢進させられた抗腫瘍性によつて、肺癌の進展が抑制されることが明らかとなった。この結果をもとに、BCG-CWS による肺癌の免疫療法を行なうと、抗腫瘍性の亢進とともに患者の生存期間が延長されることが明らかとなった。しかし一方では、特にIII、IV期と進展した症例では、BCG-CWS によつて著明な生存期間の延長は認められても、ついには癌で死亡するという事実から、更に効果的な BCG-CWS の投与方法、他の治療法との効果的な合併療法、更に効果的な免疫療法剤の開発などが今後の重要な問題であろう。

文 献

- 1) Yasumoto, K., Ohta, M. and Nomoto, K.: Gann, 67: 505, 1976.
- 2) Manabe, H., Yasumoto, K., Ohta, M., Toyohira, K. and Nomoto, K.: 68: (in press), 1977.
- 3) Yasumoto, K., Manabe, H., Ueno, M., Ohta, M., Ueda, H., Iida, A., Nomoto, K., Azuma, I. and Yamamura, Y.: Gann, 67: 787, 1976.
- 4) Yasumoto, K., Manabe, H., Ohta, M., Nomoto, K., Azuma, I. and Yamamura, Y.: Gann Monogr. on Cancer Res., (in press), 1978.

特別発言: BCG Cell-wall Skeleton による肺癌の治療経験 ——特に胸水貯留例について——

名古屋市立大学医学部第2内科 森下宗彦

近年、癌の治療として免疫療法の有効性が報告され、その試みはかなり広く行なわれるようになった。われわれは東山村らにより抽出された BCG の細胞壁成分 (BCG-CWS) を用いて原発性肺癌の免疫療法を試みたので報告する。

1) 対象および方法

34歳から78歳までの原発性肺癌30例であり、男は18例、女は12例、年齢は30歳代2例、40歳代4例、50歳代5例、60歳代10例、70歳代9例、組織型は腺癌15例、扁平上皮癌11例、小細胞癌2例、大細胞癌2例である。臨床病期 (U. I. C. C.) はI期1例、II期5例、III期24例である。

これらの症例に従来の化学療法、外科療法、および放射線療法に加えて BCG-CWS を投与した。BCG-CWS は oil-in-water の emulsion にし、200 μ g 相当量を毎

週または隔週ごとに皮内注射した。胸水貯留例には胸水排液後 400 μ g 相当量を胸腔内に注入した。更にツベルクリン反応、T-cell 比率、リンパ球芽球化率等の免疫学的検査を行なった。

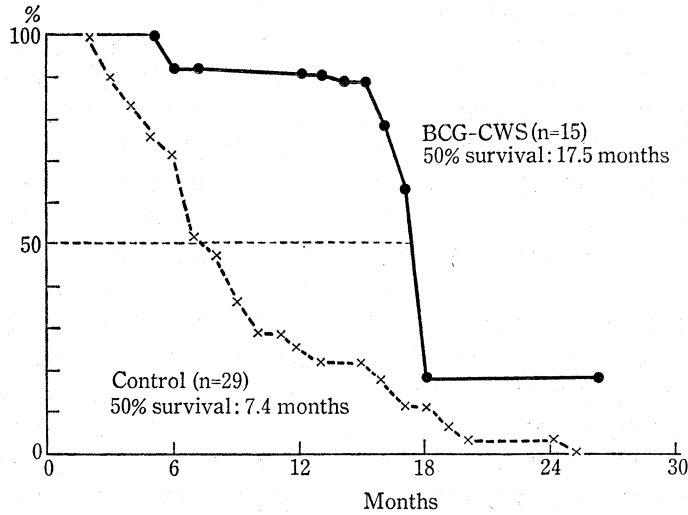
対照として BCG-CWS 治療開始前の5年間の原発性肺癌30例を historical control とした。性別は男18例、女12例、年齢は29歳から85歳にわたり、20歳代1例、40歳代1例、50歳代4例、60歳代6例、70歳代15例、80歳代3例で、組織型は腺癌15例、扁平上皮癌13例、小細胞癌2例である。臨床病期はすべてIII期である。この両群について生存期間を比較した。

2) 成 績

(1) 生存期間

50%生存期間で比較すると、BCG-CWS 投与群は17

Fig.1. Survival Rate of Patients with Lung Cancer (Stage III)



カ月であり、対照群の6.7カ月に比し明らかな延長が認められた。

次に、Ⅲ期で2カ月以上 BCG-CWS 投与を続けることのできた15例について、対照群中2カ月以上生存したⅢ期症例29例と比較した。BCG-CWS 投与群のうちわけは男9例、女6例で、年齢は50歳以上が13例とほとんどを占め、組織型では腺癌7例、扁平上皮癌6例、大細胞癌2例である。一方対照群のうちわけは男18例、女11例、年齢では50歳以上が27例と BCG-CWS 投与群と同様ほとんどを占めた。組織型では腺癌15例、扁平上皮癌12例、小細胞癌2例であった。両群の生存期間は図1に示すごとくで、50%生存期間は対照群の7.4カ月に比べて、BCG-CWS 投与群では17.5カ月と約10カ月の延長がみられた。組織型別に検討したところ、50%生存期間は腺癌では対照群の8.8カ月に比べて、BCG-CWS 群では17.5カ月と約9カ月の延長がみられ、扁平上皮癌では対照群の7カ月に比べて BCG-CWS 群は15カ月であり、約8カ月の延長がみられた。

(2) 胸腔内投与

癌性胸膜炎による胸水貯留例に対する BCG-CWS の胸腔内投与を8例に行なった。そのうちわけは、男5例、女3例、年齢は30歳代1例、50歳代1例、60歳代3例、70歳代3例で、組織型は腺癌5例、扁平上皮癌3例であった。

胸水細胞診は BCG-CWS 胸腔内投与前は全例陽性であったが、投与後は3例(38%)で陰性化した。3例は陽性のままであり、2例は検査できなかった。また4例(50%)において胸水排液量の減少がみられ、有効と考えられた。50%生存期間は対照群の8カ月に比べて BCG-CWS 群では17.5カ月であり、9.5カ月の延長が認められた。更に胸水貯留後の50%生存期間は対照群が

2.7カ月に対して、BCG-CWS 群は8カ月と延長が認められた。BCG-CWS 治療が有効と考えられた2症例を報告した。

(3) 免疫機能

BCG-CWS 投与直前と投与開始1~2カ月後での免疫機能、特に細胞性免疫機能の変化を検討した。PHA 刺激によるリンパ球芽球化率は stimulation index で投与前平均39.0であったが、投与開始後は55.0に上昇し、PWM 刺激による反応は平均12.9から15.4に、PPD 刺激による反応は平均2.8から4.0とそれぞれわずかに上昇した。ツベルクリン反応陽性例は13%から69%に増加した。これらより、細胞性免疫機能の上昇が認められたが、末梢リンパ球数は変化がみられず、T-cell比率は52.1%から40.7%とかえつて低下した。

(4) 副作用

主なものは発熱(57%)、注射部の疼痛(50%)、同潰瘍(37%)であるが、いずれも一過性で一時的中止により改善し、長期投与を妨げなかつた。その他の重篤な副作用は全く認められず、安全性は高いものと考えられた。

以上、原発性肺癌30例における BCG-CWS による免疫療法の成績を報告した。

最後に発表の機会をお与え下さいました会長 五味二郎先生および座長 山村雄一先生に厚くお礼申し上げます。またご指導とご協力いただきました名古屋市立大学第2内科の諸先生に深く感謝いたします。

文 献

- 1) 東市郎他: 医学のあゆみ, 91: 490, 1974.
- 2) Azuma, I. et al.: Gann, 65: 493, 1974.
- 3) Yasumoto, K. et al.: Gann, 67: 787, 1976.