

総 説

BCG による 癌 免疫 療法

—臨床編—

小 倉 剛

大阪大学医学部第3内科

受付 昭和55年3月14日

CANCER IMMUNOTHERAPY WITH BCG AND ITS DERIVATIVES

—Clinical Trials—

Takeshi OGURA*

(Received for publication March 14, 1980)

Immunotherapy has been evaluated as a significant adjuvant therapy in addition to the conventional therapies such as surgery, radiotherapy and chemotherapy. In particular, living BCG is still most widely employed for various kinds of malignant diseases with apparent clinical effect on prolonging survival period and disease-free intervals of the patients. In general these effects are apparent when BCG are administered intratumorally. However, serious side effects including hepatic granuloma were also reported by many investigators. Moreover, the activity of living BCG differs according to strain, and some problems due to living bacteria remain unsolved. In order to establish the immunotherapy with nonviable bacterial adjuvant, some efforts have been continued. Methanol extraction residue (MER) has an advantages of nonviability and precise dose. However, it is a partial purification product and still contains protein component. Previous experimnts have been shown that cell-wall skeleton (CWS), having a principal structure of mycolic acid-arabinogalactan-mucopeptide complex, is a biologically active component in immunopotentialiation. Further studies with BCG-CWS revealed a potent immunotherapeutic activity for human tumors as well as syngeneic tumors in mice and rats. In clinical trials for large numbers of cancer patients, no serious side effect were experienced. Thus, it can be concluded that adjuvant immunotherapy with BCG-CWS is a useful therapeutic modality for cancer patients.

はじめに

BCG を用いる癌の免疫療法は、世界各国で盛んに行なわれており、臨床成績が次々と発表されているが、有効性ありとする報告とともに無効に終わったとする報告もまた多数みられるのが現状である。1973年にアメリカ国立癌研究所から国際免疫登録集の第1版が発行されているが、すでに7年が経過したにもかかわらず、未だ BCG 免疫療法の有効性に対する決定的な結論が得られぬままに臨床治験が続けられているのは、基礎編で紹介された

ような余りにも見事な実験癌での治療効果が得られているためであり、他は、これまでの治療法の限界を破ろうとする努力の顕われであるとも言える。

癌に対する生体の免疫機構は、癌免疫療法がスタートした1970年代初めからの精力的な研究によつて次第に解明されるにつれ、当初考えられていたよりもはるかに複雑な調節機構のうえに成り立っていることが明らかになりつつある。しかしながら、臨床面ではこれらの問題はまだまだ解明が進んでおらず、試行錯誤的に臨床研究が行なわれている傾向もある。本項では、したがつて、臨

* From the third department of Internal Medicine, Osaka University Medical School, Fukushima-ku, Osaka 553 Japan.

床成績に重点をおいて BCG 免疫療法の現状と問題点について簡単に紹介するとともに、これまで、山村総長を中心に進めて来た BCG-CWS による免疫療法についても紹介させて頂きたい。

1. 免疫療法に占める BCG の位置

癌に対する免疫療法は、特異的免疫療法と非特異的療法とに分けられるが、後者では、免疫賦活剤を用いる免疫賦活療法が大部分を占めている。前者においても、生細胞や抽出抗原が活動免疫抗原として用いられているが、それ単独では効果が期待できないため免疫賦活剤が併用されている。したがって、現在行なわれている免疫療法はほとんどすべては、免疫賦活剤の効果が鍵となつていると言つても過言ではない。ところで、免疫賦活剤と総称されているものは、BCG や *Corynebacterium parvum*、溶連菌などのような全菌体や、菌体成分、植物多糖体、レバミゾールやポリヌクレオチドなどの合成製剤、胸腺抽出物サイモンなど非常に多岐にわたっているが、図に示すごとく、すべての種類の癌で今なお BCG 生菌が最も広く用いられている。

2. BCG 免疫療法

(a) BCG の投与方法と投与量

一部の腫瘍を除き、手術不能の患者においては、BCG 療法は化学療法や放射線療法に併用されるが、すでに基礎編で示されたように BCG の免疫療法効果は、腫瘍内注入など腫瘍に関連した投与方法が最も効果的とされている。

そこで、臨床でも腫瘍が存在している部位に対応して様々な投与方法が工夫されており、メラノーマ、頭頸部癌では直接腫瘍内へ、食道、消化管癌、気管支癌などではファイバースコープ直視下に腫瘍内注入が行なわれる。その他、肺癌では胸腔内注入、吸入、消化管癌では内服も試みられている。しかし大部分の症例では上腕や肩部の皮内注入や乱刺が行なわれ、特に手術療法で治癒的切除が行なわれた場合には、全身的な免疫賦活作用を誘導して再発の防止を期するため皮内投与が行なわれる。投与量は、生菌数か、乾燥重量で表示されるが、用いられる菌株の毒力、副作用、投与方法などで報告者により大幅に異なっている (表 1)。

表 1 BCG の投与経路と投与量

Strain	Route	Weight	Organisms
Connaught	id	40 mg	$1 \times 10^6, 1 \times 10^8$
	orally	120 mg	6×10^8
	it	120 mg	
Glaxo	id	50 mg	$1 \times 10^6, 1 \times 10^9$
Pasteur	id	75, 150 mg	$5 \times 10^6, 3 \times 10^8, 6 \times 10^8$
	inhalation		$1 \times 10^7, 6 \times 10^8$
Tice	id		$2 \times 10^6, 2 \times 10^7, 2 \times 10^8$
	ipl		1×10^7
	inhalation		2×10^7
Trudeau	id		1×10^5
NCI	id		$2-8 \times 10^8$

International immunotherapy protocol 集より。

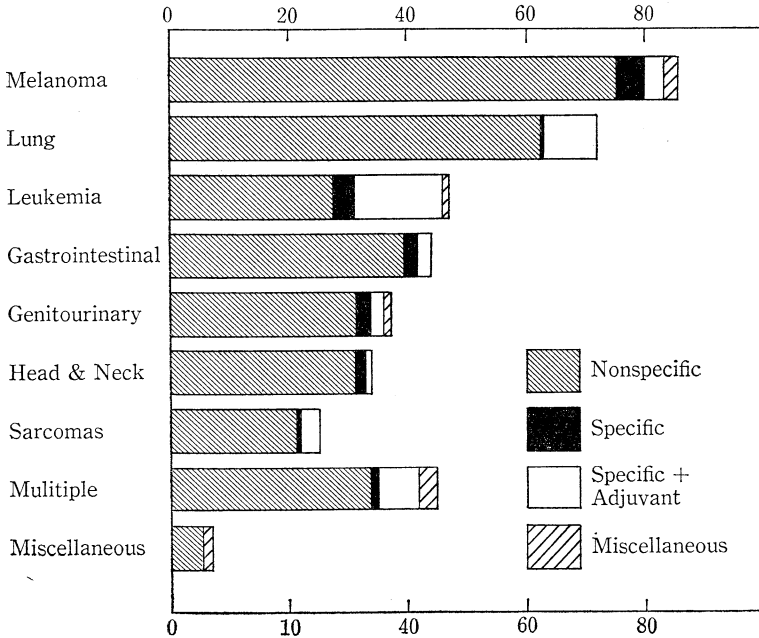


図 1 癌免疫療法の現状 (国際癌免疫療法登録プロトコル集 -1979年版-より)

(b) BCG 免疫療法の臨床成績

BCG 免疫療法は、あらゆる種類の癌のすべての臨床病期で試みられているが、免疫療法効果の判定には、患者の生存期間、50%生存期間、再発までの寛快期間、再発率など主として生存と再発に対する効果をもって評価されている。比較の対照としては、当初は歴史的な対照群が用いられていたが、歴史的対照群そのものの成績が年々向上してきているため、近年、特に米国では randomized 方式による比較が主体となっており、本邦でもこの方式による臨床研究が進められつつある。

腫瘍別にみると、最も早くから多数の症例で検討が行われてきたのはメラノームである。1970年、Morton は BCG の腫瘍内注入によつて、注入を受けなかつた他の部位のメラノーム腫瘍にも退縮がみられたことを報告したが¹¹⁾、同様の治療効果は Sparks からも確認しており¹²⁾、腫瘍内 BCG 注入による systemic な抗腫瘍効果が誘導されている可能性を示唆している。メラノーマに次いで免疫療法の対象とされているのは白血病である。特に急性白血病は化学療法によつて寛快に導入できる率が高いので、いつたん寛快導入してから BCG 療法と維持化学療法が併用される。Powles らの成績では、骨髄性白血病で BCG 10⁶ を 10⁹ の他家白血病細胞と共に週1回注入することにより、生存期間中央値が延長することを報告した¹³⁾。白血病は他の臓器癌に比べて腫瘍細胞を比較的容易に調節できるので BCG をアジュバントとした特異的能動免疫療法が行なわれることが多い。肺癌非切除例に対しても BCG 療法が行なわれているが、有効であるとする報告と無効とするものがある。I 期の切除例に対し、術後 BCG を術側胸腔内に注入したところ、再発防止と生命延長に対して有効であつたとの McKneally らの報告は¹⁴⁾、図2に示すように、対照群の成績(歴史的対照群, randomized control 共に)が、他の報告者の成績に比較して悪いため、最近批判を浴びている。本邦では、国立癌センターで術後の BCG 免疫療法が randomized trial で行なわれている¹⁵⁾。その他、乳癌¹⁶⁾、直腸癌¹⁷⁾ で Gutterman らが化学療法との併用での有効例を報告している。しかしながら、これらとは反対に BCG が無効であつた報告も多く、最近では進展期患者で過量の BCG を用いた場合にはサブレッサーが誘導される可能性も論じられている。

ところで、実験腫瘍系では免疫療法が抗腫瘍免疫療法に与える影響が詳細に解明されつつあるが、臨床ではこれらを解析することは容易ではない。そのため一般には、BCG 免疫療法後の免疫能をみるため、患者末梢血リンパ球、T細胞数¹⁸⁾、PHA などに対する反応性¹⁹⁾、種々の皮膚反応¹⁰⁾などのいわゆる免疫学的パラメーターと総称される検査値の変動が調べられており、治療後の検査値の改善と患者の予後の関連性を認めた報告もあるが、こ

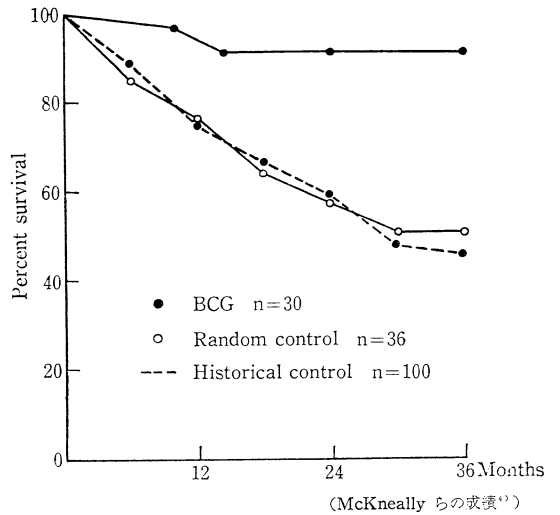


図2 I期肺癌切除例に対する BCG 免疫療法の効果

表2 BCG 免疫療法の副作用

	Scarification (277 cases)	iv injection (10)	it injection (10)
Marked malaise	0%	50%	100%
High fever (39°)	5	90	60
Chillness, Sweating	8	80	50
Pruritus	70		
Skin rush	3.4		
Choroiditis	0.4		
Adenopathy	21		
Splenomegaly	16		
Hepatic dysfunction	7		20
Hepatic granuloma	25 (2/8)	20 (2/10)	
Hypotention			40

Schwarzenberg らの報告¹²⁾

れらも患者の自己の癌に対する抗腫瘍性を示したのではない。臨床例ではエフェクター機構のうちキラーT細胞についての知見は皆無といつてよく、マクロファージについては BCG 療法後に末梢血単球由来の *in vitro* での腫瘍細胞増殖に対する cytostasis 活性の増加が報告されている程度である¹¹⁾。免疫療法の有効性を証明する手段として、今後この方面での研究の進展が望まれる。

(c) BCG 免疫療法の副作用

BCG 療法には生菌が用いられるため、投与後種々の副作用が報告されている。自覚症状としては、悪寒、発熱、穿刺部皮膚病変(潰瘍)が頻度が多く、腫瘍内投与では発熱や肝肉芽腫など副作用の発現が多くなる¹²⁾¹³⁾。時に、散布性感染が報告されており¹⁴⁾、菌の生体内増殖を防ぐため INH が投与される⁴⁾。

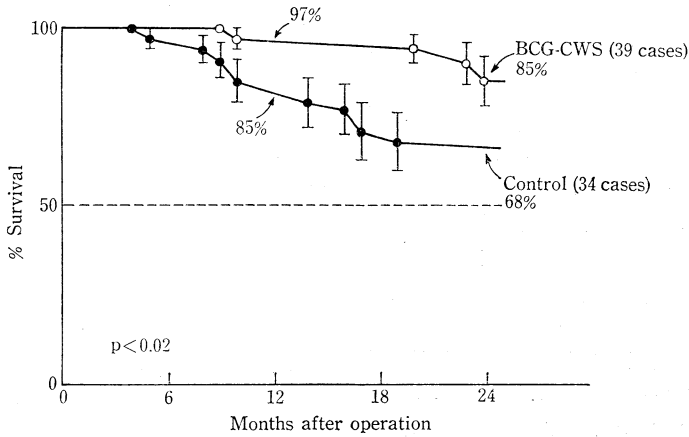
(山村らの報告²⁰⁾)

図3 I期肺癌切除例に対する BCG-CWS 免疫療法の効果

3. BCG 菌体成分による免疫療法

(a) BCG-MER

BCG 生菌投与による治療上の欠点を補う試みの一つとして、菌体成分を分画して免疫学的な抗腫瘍活性を持つ画分を用いて免疫療法を行なおうとする試みが行なわれつつある。物理的に分画されたものとして細胞壁成分が、化学的に分画されたものとしては、ロウ D 画分、水溶性アジュバント、コードファクター、メタノール抽出残渣 (MER) があるが、このうち臨床応用にまで進んでいるのは、Weiss らが分離したメタノール抽出残渣 (BCG-MER) である¹⁵⁾。同系、自家腫瘍系での抗腫瘍作用の報告に基づき、種々のグループが、胃癌¹⁶⁾、急性骨髄性白血病¹⁷⁾、肺癌¹⁸⁾、神経芽細胞腫¹⁹⁾などで臨床治験を行なっているが、無効とする報告もあり、未だ結論を得るには至っていない。その他、コードファクターも後に述べる細胞壁骨格成分に補助的に用いられている。

(b) BCG-CWS

BCG-MER は蛋白を含む未だ夾雑物を多く含む画分であるのに対し、東らによつて分離された CWS (cell-wall skeleton) は菌体を物理的に破砕して得た細胞壁成分を更に蛋白分解酵素処理、有機溶媒抽出を行なつて精製したミコール酸-アラビノガラクトサン-ムコペプチド画分で、細胞壁の生化学的、免疫学的基本構造をなすものである²⁰⁾。種々の免疫賦活作用について、マウス、ラットの腹水、固型腫瘍での腫瘍退縮効果、転移阻止効果の解析と併行して²¹⁾⁻²⁴⁾、メラノームの患者で初めて臨床治験が行なわれ、腫瘍内注入による腫瘍退縮効果、遅延型皮膚反応の改善などの臨床効果が認められた²⁵⁾。その後、肺癌、白血病を中心に追加免疫療法が行なわれ、臨床効果が認められている。肺癌においては、初期治療として病期や組織型に応じてまず十分に手術療法、化学

療法、放射線療法を充分に行なつた後、原則として、200 μ g の CWS を週 1 回、皮内もしくは腫瘍内に、1 ~ 2 週間隔で、計 2 ~ 4 回投与し、導入療法とした。続いて、維持療法として 100 ~ 200 μ g の CWS を 1 月回、上腕部の皮内に注入を繰り返した。1974 年から 1976 年まで 11 施設で 455 例の患者が組み込まれたが、その生存期間を、1971 年から 1974 年まで同一の施設で治療を受けた患者の生存期間を歴史的対照群として比較したところ、全症例のみならず、I ~ III 期小細胞癌、I ~ III 期大細胞癌、I + II 期扁平上皮癌、III 期扁平上皮癌、III 期腺癌などに区分しても、それぞれで 50% 生存期間の延長が認められた²⁶⁾。特に I 期の切除例の成績では、歴史的対照群の生存率が McKneally の対照群を上回る成績であつたが、これに対してもなお推計学的有意差をもつて優れた免疫療法効果がみられた (図 3)。癌性胸膜炎では局所的化学療法の終了後、CWS の胸腔内注入を追加したところ、癌性胸水の貯留阻止、胸水中からの悪性細胞の消失などの優れた臨床的効果がみられたばかりでなく、患者生存期間の有意の延長が認められた。この免疫学的な機序の詳細は明らかではないが、実験腫瘍系では BCG-CWS を腹腔内注入すると、マクロファージの活性化を介して抗腫瘍性がみられるところから²²⁾²³⁾、臨床例でも同様に活性化マクロファージが重要な役割を果たしている可能性が大きい²⁷⁾。

肺癌以外でも、白血病で BCG-CWS を用いる追加免疫療法の効果が検討されている。現在までのところ、免疫療法を加えることによつて、患者生存期間の延長が認められているが、寛快持続期間の延長は認められていない²⁸⁾²⁹⁾。

BCG 免疫療法では、激しい副作用がしばしば問題とされ、投与量をコントロールする上での困難性が指摘されてきた。BCG-CWS の副作用も BCG のそれと類似し

ているが、皮膚潰瘍、発熱などはより軽微で、肝機能検査における S-CPT, S-GOT 値の上昇も一過性である。いずれにしても、投与量、間隔を調節することで治療を続行することができる³⁰⁾。

おわりに

BCG 生菌は優れた抗腫瘍作用を持った反面、生菌で投与する必要から投与量の調節が容易でなく、副作用に関しても、大部分の日本人が BCG に対して感作状態にあるため副作用も強く現れる。しかし、実験的には、BCG に前感作されていても、されていない場合に比較して BCG 投与による抗腫瘍活性は決して強化されないことも報告されている。

このような問題点を考慮して、我々はすでに山村総長の指導のもとに新しく、BCG とは類縁菌で同様な基本構造を示すが交叉反応性を示さない *Nocardia rubra* の CWS を用い、実験腫瘍での免疫療法効果の解析、Phase 1 study を終え、臨床試験を進めつつある。

更に、CWS の最小活性単位を解析し、免疫賦活作用を有する合成製剤の抗腫瘍効果も検討されている。今後これらの研究が進展していくにつれ、免疫療法効果を誘導する免疫機構の詳細な解析がより容易になるものと期待される。

参考文献

- 1) Morton, D. L. et al.: *Surgery*, 68 : 158, 1970.
- 2) Sparks, F. C. et al.: *N. Engl. J. Med.*, 289 : 827, 1973.
- 3) Powles, R. L.: *Natl. Cancer Inst. Monogr.*, 39 : 243, 1973.
- 4) McKneally, M. F. et al.: in *Lung Cancer: Progress in Therapeutic Research* (eds. Muggia, F. and Rozenzweig, M.) Raven Press, N. Y. 1979.
- 5) 宮沢直人他: *最新医学*, 33 : 1548, 1978.
- 6) Hortofagyi, G. N. et al.: *Cancer*, 43 : 1225, 1979.
- 7) Mavligit, G. M. et al.: 40 : 2726, 1977.
- 8) Mankieuricz, E. et al.: *Cancer Immunol. Immunother.*, 2 : 27, 1977.
- 9) Gross, N. J. and Eddie-Quartey: *Cancer*, 37 : 2183, 1976.
- 10) Sokal, J. E. et al.: *Int. J. Cancer*, 12 : 242, 1973.
- 11) Jerrells, T. R. et al.: *Int. J. Cancer*, 23 : 768, 1979.
- 12) Schwarzenberg, L. et al.: *Cancer Immunol. Immunother.*, 1 : 69, 1976.
- 13) Norton, J. A. et al.: *Cancer*, 41 : 820, 1978.
- 14) Ritch, P. S. et al.: *Cancer*, 42 : 167, 1978.
- 15) Weiss, D. W.: *Natl. Cancer Inst. Monogr.*, 35 : 157, 1972.
- 16) O'Connell, M. J. et al.: *Cancer Res.*, 39 : 3720, 1979.
- 17) Weiss, D. W. et al.: *Transplant. Proc.*, 7 (Suppl): 545, 1975.
- 18) Robinson, E. R. et al.: *Cancer*, 40 : 1052, 1977.
- 19) Necheles, T. F. et al.: *Cancer*, 41 : 1282, 1978.
- 20) Azuma, I. et al.: *J. Natl. Cancer Inst.*, 52 : 95, 1974.
- 21) Azuma, I. et al.: *Gann Monogr. Cancer Res.*, 21 : 73, 1978.
- 22) Namba, M. et al.: *Gann*, 69 : 831, 1978.
- 23) Ogura, T. et al.: *Cell. Molecul. Biol.*, 25 : 7, 1979.
- 24) Yoshimoto, T. et al.: *Gann*, 67 : 737, 1976.
- 25) Yamamura, Y. et al.: *Gann*, 66 : 355, 1975.
- 26) Yamamura, Y. et al.: *Cancer*, 43 : 1314, 1979.
- 27) Ogura, T. et al.: *Gann Monogr. Cancer Res.*, 21 : 143, 1978.
- 28) Kishimoto, S. et al.: *Gann Monogr. Cancer Res.*, 21 : 189, 1978.
- 29) Yamada, K. et al.: *Gann Monogr. Cancer Res.*, 21 : 199, 1978.
- 30) Yasumoto, K. et al.: *Cancer Res.*, 39 : 3262, 1979.