

# 癌と免疫

新潟大学医学部  
産科婦人科教授  
田中 憲一

新潟大学医学部  
産科婦人科教室員  
五十嵐 裕一

## はじめに

一旦、癌の発生と発育を許した個体が、その癌に対して免疫応答を十分しうるかという問題は、現在でもなお解明されたとはいえない。しかしながら、一部の癌に限られるとはいえ、明らかに癌細胞に反応する免疫細胞が担癌生体内に存在すること、あるいは分子生物学的に腫瘍抗原が同定されつつあること、さらには臨床的にも子宮頸癌照射予後良好症例では腫瘍内にリンパ球の浸潤が観察されることなどから、癌細胞も完全に生体のコントロールを逸脱した存在ではないと思われる。そして、手段を選べば、これら生体の免疫応答を利用した癌免疫療法による癌細胞の total kill も不可能ではなく、今後一層の基礎臨床研究が望まれる。ここでは現在行われている臨床的な癌免疫療法について述べる。

## 癌免疫療法の分類

癌免疫療法を、能動的か受動的か、癌細胞に対する反応が特異的か非特異的かにより分類した(表1)。現在広く行われている免疫療法には、非特異的免疫療法、いわゆる免疫賦活剤を用いたものが多く認められる。近年の概念では、これら免疫賦活剤は BRM の一つとして分類される(表2)。

(表1) 癌免疫療法の分類

能動的	非特異的 抵抗の増強	BCG OK-432 N-CWSなどの細菌製剤, PSK シンフィラン レンチナンなどの植物多糖, レバミゾール ベスタチンなどの合成製剤, その他
能動的	特異免疫の増強	癌関連抗原(不活化癌細胞, 癌抽出物, 異物化癌細胞など), 各種アジュバントと併用
受動的	サイトカインの移入	IL-2 TNF IFNなどのサイトカインの移入 LAK療法 骨髄の移入など
受動的	癌細胞の移入	TIL療法, 免疫リンパ球 特異抗体の移入など

種 類	例
免疫増強剤	BCG, C.parvum, MER, PSK, lentinan, glucan, destatin, muramyl dipeptide, trehalose mycolate
免疫調節療法	特殊な抗癌物質, cimetidine (H <sub>2</sub> 受容体または抑制細胞), indomethacin (suppression機構による系でprostaglandinを阻止する)
免疫回復剤	levamisole
生体応答誘起剤	インターフェロン誘導剤: a) poly I-C, b) pyran copolymer, c) double-stranded RNA, d) polynucleotide duplexes
インターフェロン類	ヒト白血球, 線維芽細胞, リンパ芽球性インターフェロン, 腫瘍壊死因子
サイトカイン(リンフォカイン)	腫瘍壊死因子
胸腺ホルモン因子ヒト腫瘍抗原	サイモシン第5分画, サイモシナルファ分画
腫瘍細胞表面修飾物質	neuraminidase処理白血病細胞
抗腫瘍性抗体	
腫瘍抑制剤	retinoids
成熟(maturation)-拡散(diffusion) 因子	分化誘導物質

(表2) 米国国立研究所における BRM の分類

BRM (Biological Response Modifier)

“腫瘍細胞に対する宿主の生物学的応答を修飾することにより、治療効果を招来せしめる物質または方法”

—米国BRM小委員会の定義—

BRMの種類を示したが、実際的には菌体成分、多糖体、ポリペプチド等の、生物学的物質や合成化合物で、非特異的な免疫療法剤という概念のもとで使用されているようである。

## 免疫賦活剤による非特異的免疫療法

担癌宿主の一部の免疫能を非特異的に活性化すると同時に、腫瘍に対する防御力の増強をはかる方法であり、悪性黒色腫瘍内に BCG を投与して、腫瘍の縮小を観察したモートンの報告を嚆矢に、その後種々の菌体成分等が用いられている。野田ら<sup>2)</sup>は子宮頸癌症例のうち放射線療法の対象となる群に OK432 を併用して、再発率の減少、延命を観察し、OK432 併用症例の有効例を報告している。現在本邦で使用されている主なものを表 3 に示した。婦人科領域の適応疾患についてはシソフィランの子宮頸癌放射線療法との併用例があげられている。

(表 3) 現在使用されている免疫賦活剤<sup>2)</sup>

一般名(商品名)	成分	用法	副作用
OK-432 (ピシバニール <sup>®</sup> )	細菌製剤 (A群溶連菌乾燥菌体)	sc, im, iv 初回0.2~0.5KE 維持1~5KE 局注、漿膜腔注入 5~10KE	発熱・局所反応(注射部位の発赤、疼痛)・全身倦怠感・食欲不振・頭痛・悪心・まれにショック
PSK (クレスチン <sup>®</sup> )	蛋白多糖体 (カワラタケ)	po 3g/日	時に軽度の胃腸障害
レンチナン	多糖体 (シイタケ)	iv 1mg/回 1~2回/週	胸部圧迫感・悪心・嘔吐・発疹・まれにショック
シソフィラン (ソニフィラン <sup>®</sup> )	多糖体 (スエヒロタケ)	im 20mg/回 1~2回/週	発疹・注射部位の発赤・疼痛・悪心・まれにショック
ベスタチン	ジペプチド MW308 (放線菌の培養濾液中)	po 30mg/日	発疹・掻痒感・悪心
レバミゾール	合成化学物質 MW241 (イミダゾール化合物)	po 150mg/日 3日投薬11日 休薬が1クール	白血球減少・発疹

## サイトカインによる免疫療法

各種免疫関連細胞が産生し、生体防御作用を調節している生理活性物質。遺伝子工学の進歩によりサイトカインが大量に産生され、各種疾患の治療に応用されているが、このうち IFN, IL-2 および TNF は癌免疫療法に用いられている。

### 1. インターフェロン (IFN)

hairy cell leukemia に対する奏効率が85%以上であるのをはじめ急性白血病、悪性リンパ腫など造血器腫瘍に高い有効性を認める。転移性腎癌(奏効率22~31%)、悪性黒色腫にも有効例が報告されている。

### 2. インターロイキン-2 (IL-2)

IL-2 単独投与では、腎癌、転移性悪性黒色腫に対し5~31%の奏効率。現在では患者末梢血リンパ球を IL-2 の存在下で培養、増殖させた後、患者に移入する養子免疫療法に応用されている。

### 3. Tumor Necrosis Factor (TNF)

腫瘍内局所投与で多くの有効例が報告されている。皮膚癌に対し奏効率46%の報告があるほか、膵臓癌、肝癌、乳癌に対しても、超音波誘導下の腫瘍内投与で有効例が認められている。

## 養子免疫療法

近年試みられている免疫療法の一つとして養子免疫療法がある。これは、腫瘍抗原あるいはリンフォカインにより、体外で活性化増殖したリンパ球を自己あるいは同種の抗癌宿主に移入し、抗腫瘍効果を期待するものである。

### 1. LAK 細胞による養子免疫療法

ヒト末梢血中リンパ球を高濃度の IL - 2 の存在下で短期間、培養すると、種々の癌細胞に対して障害性を示す LAK 細胞 (lymphokine activated killer cell) が誘導されることを、米国立癌研究所の Rosenberg et al が報告し、現在臨床治験が進められている。1987年 Rosenberg et al.<sup>9)</sup>の報告では、前治療無効の腎癌、悪性黒色腫、大腸癌患者等で、かつ評価可能病変を有する106例に対し、LAK 療法を行い、CR が 8 例、PR が 15 例認められ、奏効率は 21.6% であった。しかし、LAK 療法には IL - 2 の大量投与が必須であり、それによる腹水貯留、発熱、嘔吐、肺水腫、意識障害等、重篤な副作用が報告されている。

### 2. TIL による養子免疫療法

1986年、Rosenberg et al.により、腫瘍内浸潤リンパ球 (TIL: Tumor infiltrating Lymphocyte) が特異的抗腫瘍性を示すことが報告され、米国および当教室<sup>3)</sup>においても臨床投与が試みられている。TIL と LAK とはその抗腫瘍性等において異なるリンパ

(表 4) TIL 単独療法を施行した 7 症例の反応

患者	培養期間 (日)	投与細胞数 ( $\times 10^{10}$ )	細胞表面抗原 CD3/CD4/CD8	病変部位	奏効度	奏効期間 (月)
1	29,48	1.5	92/8/89	卵巢	PR	2
2	43,51	4.1	83/26/73	卵巢	PR	3
3	30,42	2.1	72/13/62	卵巢	PD	
4	28,37	3.3	79/14/74	肝転移巣	CR	5
5	27,36,44	1.4	77/7/77	肺転移巣	PR	5
6	38,64	2.1	84/12/86	卵巢	NC	8
7	36,43	1.8	69/19/68	リンパ節	PR	3



(図 1) 症例 4 (表 4) の肝転移巣と考えられる low density area (右図) が TIL 投与により消失している (左図)。

球に属するものと思われる。当科で卵巣癌症例に対して行った TIL 単独療法の結果を示す(表4, 図1)と, 7例中5例に腫瘍の縮小が認められたが, その効果の持続性は約3~8カ月であり, 延命につながるには今後更なる検討が必要と思われる。

## 終わりに

小児白血病に対し, BCGを長期間皮内接種して寛解期間が著明に延長したという Mathè の報告以来, 免疫賦活剤を中心とした免疫療法が行われているが, その効果については十分満足するものではなく, 臨床応用については疑問が残るのは否めない。しかし, 現在少なくとも以下3点においては合意が得られている。

- 1) 癌の根治には宿主の免疫能が必要であるが, その力は大きいものではない。
- 2) 免疫能の低下した進行癌患者において, 腫瘍の縮小および免疫療法により免疫能が回復する症例では予後がよい。
- 3) ある種の癌(特に悪性黒色腫)では, 腫瘍内への腫瘍抗原あるいは BRM の直接投与により腫瘍の縮小が観察される。

化学療法あるいは放射線療法が生体に対し, 一種の毒物として作用するのに反し, 腫瘍細胞に対して生体が保持する自然の反応力(抵抗性)を利用する免疫療法は道理に叶った治療法といえよう。過去の動物モデルあるいは臨床研究の結果より免疫応答は局所で行われること, さらに免疫を利用した異物(腫瘍細胞)排除には限度があることより, 臨床的に問題となる進行癌, 再発癌に対しては従来の化学療法などとの併用が効果的であると期待される。化学療法終了後, 抗癌剤に対して抵抗性を示す残存細胞を免疫療法で除外する, 抗癌化学療法と免疫療法の適切な併用条件の確立が今後急がれよう。

### 《参考文献》

- 1)加納英男, 他: 婦人科悪性腫瘍における維持化学療法と免疫療法. 産婦治療, 59: 432, 1989.
- 2)野田起一郎: 子宮頸癌に対する溶連菌製剤 OK - 432の再発抑制効果, 溶連菌製剤 OK - 432. Excerpta Medica, 123, 1986.
- 3)Aoki, Y. et al.: Use of adoptive transfer of TIL alone or in combination with cisplatin-containing chemotherapy in patients with epithelial ovarian cancer. Cancer Research, 51: 1934, 1991.
- 4)Ernest, C. et al.: Lymphokines and cytokines as cancer treatment. Cancer, 65: 800, 1990.
- 5)Rosenberg, S.A. et al.: A progress report on the treatment of 157 patients with advanced cancer using lymphokine-activated killer cells and IL-2 or high dose IL-2 alone. N. Engl. J. Med., 316: 889, 1987.