

婦人性器癌患者に対する OK-432 単独および併用治療の影響について

婦人性器癌に対する OK-432 の検討

秋谷 清・根岸能之・中尾愷仁・紅露 純
 富久尾 信・三谷 一・五味秀樹・清水孝順
 東京医科大学産婦人科

(昭和 53 年 7 月 4 日受付)

はじめに

近年、各種の悪性腫瘍に対して様々な免疫療法が試みられるようになってきた。婦人性器癌に対しても、種々の免疫療法剤の併用が行われ、報告されているが^{1,2)}、現段階では必ずしもそれら免疫療法剤の適応が明確にされているとはいえず、試みがつみ重ねられている段階と考えられる。我々は婦人性器癌患者治療研究³⁻⁵⁾の一環として昭和 50 年以来、非特異的免疫賦活剤、OK-432 を取り入れ、一部の患者に単独療法を行ない、多くの患者には化学療法剤あるいは放射線療法との組み合わせ治療を行ってきた⁶⁾。そこで今回は、今まで行ってきた OK-432 使用症例を治療法別にまとめ、宿主に対する影響、腫瘍局所に対する影響について調べると共に、これらの免疫療法についてふり返ってみることにした。

対象患者と治療方法

対象患者は、Table 3~7 に示されているように、卵巣癌 24 例、子宮頸癌Ⅱ期およびⅢ期 23 例、子宮体部癌 3 例の計 50 例で、年齢は 30 才~72 才におよんでいる。いずれも外科的治療を行なえなかった進行癌症例であった。

OK-432 の投与方法は、原則として筋肉内注射とし、まず 0.2 KE を隔日 5 回、次いで 0.5 KE に増量して隔日 5 回、1.0 KE を隔日 5 回投与し、患者の一般状態

および副作用を見ながら 2.0 KE に増量し、これを総量とした。

治療方法は Table 1 に示した 5 方式を行なった。OK-432 単独療法を行なったのは子宮頸癌Ⅱ期 1 例と卵巣癌 4 例の計 5 例である。

放射線療法との併用は子宮頸癌Ⅱ期 11 例、Ⅲ期 2 例、子宮体癌 2 例、卵巣癌 5 例の計 20 例に対して行なった。放射線照射は原則として Linac 1 日 200 rads、総量 3,000~5,000 rads を照射した。

この放射線療法と Bleomycin 持続動注 (総量 270~300 mg) に OK-432 投与を組み合わせた治療は、子宮頸癌Ⅱ期 7 例、Ⅲ期 2 例と再発症例 1 例の計 10 例に対して行なった。

他に卵巣癌 10 例に OK-432 とエスキノン (総量 300 mg)、5 例に FT 207 (総量 2,700 mg) との併用を行なった。

治療効果検討法

外陰癌を除く婦人性器癌の治療にあたって我々が重視するのはその効果をいかにして判定するかということである。もちろん、最終的には 5 年治療率をもって判定すべきではあるが、その前に 1 次効果の良悪が臨床医にとっては極めて必要となる。従来、我々も癌化学療法療判定基準を用いて検討しているが、骨盤内臓器の特長があり、とくに卵巣癌、子宮癌の場合、同判定法では

Table 1 Method of therapy

Group	Cases	Method of therapy
OK-432	5	0.2 KE×1/2 days×5 2.0 KE×1/2 days 0.5 KE×1/2 days×5 1.0 KE×1/2 days×5
OK-432+Linac	20	OK-432+200 rads/day; total 3,000~5,000 rads
OK-432+Linac+B. L. M.	10	continuous intra-arterial OK-432+Linac+ infusion; total 300 mg
OK-432+C. Q.	10	OK-432+C. Q.; total 30 mg
OK-432+F. T. 207	5	OK-432+F. T. 207; total 2,700 mg

OK-432: Picibanil, B. L. M.: Bleomycin,
 CQ: Esquinon, F. T. 207: Futraful

Table 2 Study method of therapeutic effect

- (I) Clinical examination
 i) Local finding
 Largeness }
 Extention } good or poor
 Metastasis }
 ascites }
 ii) Blood; R. W. L.
 iii) Liver, Kidney function
 (II) Immunological examination
 T-cell
 Blastformation
 (III) Enzymatic examination
 Lactic dehydrogenase isozyme
 M. H-subunit

Table 3 OK-432 alone

No.	Name	Age	Diagnosis	Micro findings	Exam. findings						Local findings
					R	W	L	T-cell (%)	PHA (%)	M/H	
1	Y. Y.	53	Ca. port II nd	Squamous cell ca.	before 435 after 400	7,800 9,100	2,652 1,911	52 58	62 78	0.39 0.35	Poor
2	S. S.	51	Ovarian ca.	Adeno ca.	before 207 after 273	6,700 8,190	3,350 1,215	37 52	33 76	0.54 0.50	Poor
3	T. N.	72	"	"	before 330 after 345	186,00 12,200	4,092 3,250	35 50	36 47	0.45 0.44	Good
4	K. A.	49	"	"	before 450 after 347	18,100 7,000	1,991 3,500	33 49	35 41	0.60 0.58	Poor
5	F. I.	62	"	"	before 366 after 327	7,400 7,100	1,850 2,300	46 71	52 36	0.43 0.49	Poor
Mean					before 357.6 after 338.4	11,720 8,700	2787.0 2435.2	40.6 56.0	43.6 55.6	0.482 0.472	

効果を把握しにくく、比較検討を行ない難い。その数年來我々は、同判定法の基準にそって、しかも婦科の検査法をとり入れた判定基準を考案し、検討してゐる。すなわち、子宮頸癌では、局所の所見を colposcopy にて観察し、腫瘍表面が改善されたもの、また、合診、直腸診にて癌浸潤の改善されたもの等を良好とした。

卵巣癌では腫瘍の縮小傾向、腹水の減少および細胞診の改善したものを良好とした。

宿主検査として血液検査、肝機能検査の他に、免疫学検査として、T-cell%, リンパ球 PHA 幼若化率を全について検討し、また酵素学的に血清 lactic dehydrogenase (L. D. H) アイソザイムを検索した (Table 2)。

リンパ球 PHA 幼若化率

癌患者からヘパリン加末梢血 10 ml を採血し、FICOLL-NRAY 法により重層遠沈分離後、RPMI 1640 にてリンパ球を $1.25 \times 10^6/ml$ に調整した。PHA ($1 \mu l = 15 \mu g$) 添加し、48 時間培養後、 $^3H-T_dR$ (0.5 ci) を加え、さらに 12 時間培養し、10% TCA (トリクロル酢酸) で細胞固定を行ない、液体シンチレーションカウンターを用いて RI の放射活性からリンパ球幼若化 (blastoid cell transformation) を ^3G-TdR 摂取量 cpm で表示する mimicro method で行なつた。

リンパ球の subpopulation (T cell%)

T, B 細胞頻度は microplate method による RFC により行なつた。

血清 LDH アイソザイム測定法

吉田氏による寒天電気泳動法により行ない、各分画を定し、M 型 LDH と H 型 LDH の比を算出し、比較検

討した。

臨床成績

OK-432 単独治療を行なつた 5 例の結果は Table 3 に示した。治療前後の諸検査成績を見ると、治療前値の 10% 以上の変化を有意としてリンパ球数の増加は 2 例であったが、T-cell 比は全例増加、PHA の幼若化率は 4 例に上昇が見られた。T-cell 比、PHA 幼若化率は平均値でも明らかに上昇していた。しかし、腫瘍局所所見は、投与前後で改善の見られたものはわずかに 1 例で、他は不変であった。

放射線療法と OK-432 を併用した症例の臨床成績を Table 4 に示した。リンパ球数上昇 12 例、下降 6 例、T-cell 比上昇 7 例、下降 10 例、幼若化率上昇 6 例、下降 5 例であり、平均的にも治療前後で著しい変化はみられなかった。OK-432 は放射線療法と併用することによって、治療前値に比べて積極的に宿主機能を賦活することはなかったが、逆に、放射線治療による宿主機能の低下はほとんど抑制していると考えられた。この治療による腫瘍局所所見では、有効 12 例 (60%)、不変 8 例であった。

次に、放射線療法 + Bleomycin と OK-432 を併用した症例を Table 5 に示した。リンパ球数の増加 5 例、減少 5 例、T-cell 比上昇 2 例、下降 4 例、PHA 幼若化率上昇 2 例、下降 5 例で、平均的にも不変あるいは軽度減少気味であった。腫瘍局所所見は良好 7 例、不変 3 例であった。

Table 6 はエスキノンとの併用例の臨床成績である。リンパ球数増加 3 例、減少 3 例、T-cell 比上昇 6 例、下降 3 例、PHA 幼若化率上昇 4 例、下降 3 例で平均値

Table 4 OK-432+Linac

No.	Name	Age	Diagnosis	Micro findings	Exam. findings						Local findings
					R	W	L	T-cell (%)	PHA (%)	M/H	
1	Y. H.	54	Ca. port. II nd	Squamous cell ca.	before 320 after 425	2,700 4,800	860 1,050	53 33	50 48	0.48 0.47	Good
2	T. S.	55	"	"	before 440 after 415	4,800 3,750	970 850	62 54	67 59	0.55 0.69	Good
3	K. O.	72	"	"	before 385 after 310	5,800 3,600	650 1,350	58 52	75 78	0.58 0.49	Good
4	H. I.	53	"	"	before 270 after 375	2,900 4,500	850 630	38 54	51 60	0.45 0.43	Good
5	N. T.	49	"	"	before 226 after 392	6,000 5,900	1,800 720	49 51	78 72	0.52 0.49	Poor
6	A. K.	66	Ca. port. III rd	"	before 345 after 374	5,900 4,600	1,180 1,560	44 52	69 66	0.44 0.46	Poor
7	Y. S.	48	"	"	before 340 after 373	9,800 7,600	1,050 1,560	53 46	68 59	0.52 0.51	Poor
8	A. I.	38	Ovarian ca.	Adeno ca.	before 375 after 415	4,500 5,750	970 1,150	52 61	60 65	0.55 0.56	Good
9	S. Y.	45	"	"	before 295 after 380	3,300 5,300	550 970	51 42	62 56	0.44 0.46	Good
10	A. T.	34	"	"	before 393 after 403	6,000 5,500	1,480 2,040	52 63	68 71	0.41 0.38	Poor
11	M. T.	64	Ca. port. II nd	Squamous cell ca.	before 380 after 341	4,400 7,800	2,024 5,460	58 34	86 86	0.35 0.36	Good
12	A. N.	48	"	"	before 379 after 374	7,100 8,100	1,491 891	29 40	42 52	0.39 0.38	Poor
13	M. S.	64	"	"	before 309 after 348	7,300 4,300	989 963	62 54	23 30	0.41 0.41	Good
14	N. I.	65	"	"	before 390 after 320	8,200 10,400	2,280 1,364	45 55	30 24	0.39 0.40	Poor
15	R. Y.	57	"	"	before 349 after 395	8,900 6,200	1,230 1,334	40 60	27 46	0.45 0.45	Poor
16	K. T.	58	"	"	before 430 after 315	3,700 2,800	1,220 1,450	39 23	49 38	0.39 0.41	Good
17	S. M.	52	Ut. body ca.	Adeno ca.	before 403 after 395	2,200 5,400	779 1,370	56 43	35 42	0.33 0.32	Good
18	C. F.	67	"	"	before 403 after 425	15,100 7,400	4,329 3,408	61 56	28 35	0.42 0.45	Good
19	M. K.	60	Ovarian ca.	"	before 430 after 415	8,300 5,500	1,328 1,100	48 51	34 25	0.42 0.46	Good
20	C. T.	40	"	"	before 335 after 320	7,500 8,300	750 960	58 52	72 68	0.45 0.47	Poor
Mean					before 364.4 after 375.5	6,230 5,880	1339.8 1581.0	50.4 48.8	53.7 54.0	0.452 0.453	

Table 5 OK-432+Linac+B. L. M.

No.	Name	Age	Diagnosis	Micro findings	Exam. findings						Local findings
					R	W	L	T-cell (%)	PHA	M/H	
1	M. M.	63	Ca. port. II nd	Squamous cell ca.	before 277	4,600	1,104	39	47	0.60	Good
					after 378	7,300	1,533	56	65	0.58	
2	M. O.	65	Ca. port. III rd	"	before 461	10,500	985	36	38	0.47	Poor
					after 441	4,900	833	33	20	0.44	
3	Y. K.	42	Ca. port. II nd	"	before 254	17,800	3,788	55	54	0.52	Good
					after 388	6,900	1,242	40	58	0.53	
4	H. S.	70	"	"	before 313	7,900	8,869	50	28	0.46	Good
					after 356	13,200	1,584	39	23	0.45	
5	H. T.	68	"	"	before 399	15,500	2,480	42	25	0.46	Poor
					after 263	13,300	10,650	41	17	0.41	
6	H. T.	67	Relaps ut.	"	before 419	6,200	3,400	50	76	0.50	Good
					after 373	5,000	5,600	42	52	0.48	
7	M. O.	68	Ca. port. II nd	"	before 415	5,500	1,350	30	67	0.56	Good
					after 410	7,700	2,300	44	75	0.57	
8	A. S.	55	"	"	before 401	7,200	1,050	45	60	0.43	Poor
					after 367	4,600	860	46	63	0.41	
9	K. I.	60	Ca. port. III rd	"	before 462	4,700	950	54	60	0.44	Good
					after 369	2,100	1,860	57	58	0.43	
10	K. K.	54	Ca. port. II nd	"	before 456	7,400	1,950	56	42	0.42	Good
					after 419	3,200	1,650	32	31	0.45	
Mean					before 385.7	8730.0	2949.6	45.7	49.7	0.486	
					after 376.4	6820.0	2811.2	43.0	46.2	0.475	

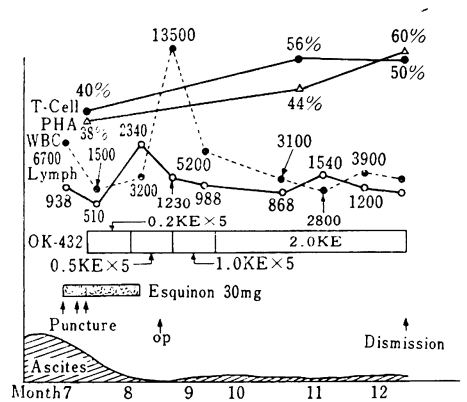
もこれら検査値はやや増加傾向を示していた。局所所は良好5例，不変5例であった。

FT-207 との併用による臨床成績を Table 7 に示し。リンパ球数は4例に，T-cell 比は2例に増加上昇みられ，減少下降例はみられなかった。リンパ球幼若率は1例上昇，他は下降であった。腫瘍局所所見は2に良好が得られ，3例は不変であった。

治療成績を一括して Table 8 に示した。OK-432 単治療では，5例中腫瘍局所所見で1例の良好例が得られたが，4例は不変のうち2例は死亡した。Linac 治療用例では，20例中腫瘍局所良好例12例，うち寛解6が得られ，死亡は7例であった。Linac. Bleomycin の3者併用では10例中7例の良好例が得られたが，寛解1例，死亡2例であった。エスキノンとの併用では1例中良好5例，寛解3例，死亡2例で，FT-207 併用は5例中良好2例，寛解1例，死亡2例であった。

これらの中で短期的にエスキノン併用し，寛解が得られた卵巣癌の特徴的な1症例を示すと次のとおりであ

Fig. 1 Clinical record. M. T. 50 yr. (ovarian cancer)



る。

症例 51才女，卵巣癌 (Fig. 1)

腹部膨満，腹痛を主訴として他院から紹介された。入

Table 6 OK-432+CQ

No.	Name	Age	Diagnosis	Micro findings	Exam. findings						Local findings
					R	W	L	T-cell (%)	PHA	M/H	
1	M. T.	50	Ovarian ca.	Papillary adeno ca.	before 467 after 413	6,700 5,200	938 988	40 50	38 44	0.48 0.50	Good
2	F. I.	62	"	Cyst adeno ca.	before 307 after 286	3,900 8,200	875 918	65 31	23 18	0.36 0.47	Poor
3	M. K.	48	"	"	before 448 after 268	4,600 4,400	736 1,232	32 40	41 50	0.45 0.50	Poor
4	T. A.	52	"	Adeno ca.	before 425 after 314	3,700 5,300	1,100 480	24 41	33 35	0.68 0.72	Poor
5	H. I.	48	"	"	before 425 after 354	5,500 2,300	880 1,358	35 40	37 38	0.49 0.51	Good
6	H. E.	53	"	"	before 399 after 281	5,100 3,800	1,250 1,960	51 42	43 58	0.39 0.50	Poor
7	F. S.	51	"	"	before 343 after 327	7,100 5,500	1,420 1,340	43 52	68 55	0.39 0.37	Good
8	F. T.	48	"	"	before 320 after 375	5,300 3,800	1,590 1,650	58 50	43 48	0.44 0.38	Good
9	F. B.	48	"	"	before 436 after 293	4,800 4,300	960 750	52 56	46 49	0.39 0.41	Good
10	K. S.	51	"	"	before 368 after 362	4,900 3,100	1,250 1,100	52 72	43 38	0.38 0.35	Poor
Mean					before 393.8 after 327.3	5,160 4,590	1099.9 1178.6	45.2 47.4	41.5 43.3	0.445 0.471	

Table 7 OK-432+FT 207

No.	Name	Age	Diagnosis	Micro findings	Exam. findings						Local findings
					R	W	L	T-cell (%)	PHA (%)	M/H	
1	S. F.	57	Ovarian ca.	Papillary adeno ca.	before 335 after 286	3,900 8,200	858 984	47 47	42 49	0.75 0.81	Good
2	Y. O.	54	"	Adeno ca.	before 342 after 352	4,900 5,100	590 1,050	52 72	43 38	0.38 0.35	Poor
3	K. S.	45	"	"	before 399 after 342	4,000 3,500	960 1,520	43 52	48 39	0.38 0.37	Good
4	T. I.	70	"	"	before 320 after 375	7,200 6,800	870 890	52 56	46 39	0.39 0.36	Poor
5	J. O.	30	"	"	before 370 after 320	7,500 5,500	650 1,230	48 51	45 39	0.38 0.35	Poor
Mean					before 353.2 after 335.0	5500.0 5820.0	785.6 1134.8	48.4 55.6	44.8 40.8	0.456 0.448	

Table 8 Results of treatment

考案および結語

Treatment	Total No. of case	Prognosis		
		Good	Remission	Died
432	5	1	1	2
432+Linac	20	12	6	7
432+Linac+M.	10	7	1	2
432+C. Q.	10	5	3	2
432+F. T.	5	2	1	2

得られた成績は以上のとおりであり、我々の成績からは子宮頸癌では放射線、放射線+Bleomycin との併用で、卵巣癌では他制癌剤との併用で、1次効果および治療後の臨床経過から見て優れた効果が得られた。OK-432 単独でも1例に良好な局所効果がみられたが、やはり全般的には単独では1次効果は不十分と考えられた。一方、宿主機能検査の面で見ると、OK-432 単独治療および mild な制癌剤である FT 207 との併用で機能増強がみられた。しかし、放射線治療あるいはエスキノンとの併用群においても、宿主機能の低下が見られぬことから言って、それら併用治療がもたらすこれら機能低下をよく防いでいると考えられた。

進行癌、ことに二期、三期の卵巣癌の治癒率が低迷を続けている現在、本剤は放射線ならびに他制癌剤と選択的に併用することにより十分な効果が得られることが期待され、今後さらに検討を続ける所存である。

(本論文の主旨は第25回日本化学療法学会(1977年、岐阜)において発表した。)

検査：白血球数 6,700, リンパ球数 938, T-cell 40 PHA 幼若化率 38% であった。腹水穿刺による細で明らかな癌細胞を認めた。腹腔内にエスキノン 6 を注入したが、白血球数 1,500, リンパ球数 510 とした減少を認めたので中止した。9月4日開腹手術を。開腹所見において両側付属器は境界不鮮明な腫瘍成し大網、腸管等に転移が著明なため radical な operation は不能で、腫瘍をできるだけ摘出し、腹腔内 OK-432 を注入し手術を終了した。術後も OK-432 投与を継続したところ、腹水の貯留はほとんどみられ腫瘍の縮小も認められ、外診により触知不能となった。T-cell および幼若化率は OK-432 の投与量に伴って増加した。白血球数、リンパ球数ともに増加した。症例は退院後も OK-432 投与を行っており、現治療後1年を経過したが、全身状態は極めて良好である。

文 献

- 1) 竹内正七, 他：絨毛癌の化学療法, 免疫療法の併用。癌と化学療法 3(5) : 857, 1976
- 2) 関谷宗英, 他：“High risk” 絨毛性腫瘍に対する多剤併用化学療法および OK-432(ビシバニール) 併用例。産婦人科治療 33(3) : 348, 1976
- 3) 秋谷清, 他：卵巣癌に対する新制癌剤エスキノンの臨床成績。癌と化学療法 3(2) : 97, 1976
- 4) 秋谷清, 他：進行癌における放射線抗癌剤の同時併用療法。癌と化学療法 3(5) : 17, 1976
- 5) 秋谷清, 他：卵巣悪性腫瘍の化学療法。産科と婦人科 45(3) : 123, 1978
- 6) 秋谷清, 他：卵巣癌に対する化学療法, エスキノン, ビシバニールの併用療法について。新薬と臨床 25(12) : 2075, 1976

副 作 用

副作用については症例 50 例中 2 例に注射局所の疼痛、発熱、2 例に局所疼痛と発熱が認められたが、軽微なもので治療を中止するほどではなかった。

EFFECTS OF OK-432 USED ALONE AND IN COMBINATION WITH OTHER ANTICANCER DRUGS IN PATIENTS WITH CANCER OF FEMALE GENITAL ORGANS

An Assessment of Efficacy of OK-432 in Cancer of Female Genital Organs

KIYOSHI AKIYA, YOSHIYUKI NEGISHI, KENJI NAKAO, JUN KOHRO, SHIN FUKUO, HAJIME MITANI, HIDEKI GOMI and KOHJUN SHIMIZU
Department of Obstetrics and Gynecology, Tokyo Medical College

We tried to evaluate the efficacy of an immunostimulator, OK-432, against advanced cancers of female sex organs. The patients selected were 24 cases with ovarian cancer, 23 cases with uterine

cervix cancer and 3 cases with uterine corpus cancer. OK-432 was used alone, or in combination with radiation, or with radiation plus bleomycin, carbazilquinone or FT 207. The effects of OK-432 were examined with respect to leukocyte counts, lymphocyte counts, T lymphocyte population ratio and lymphocyte blastogenesis induced by PHA, M/H subunit ratio of lactic dehydrogenase as well as local findings against tumor. The decrease in tumor size or in peritoneal fluid was judged as a local sign of good response to therapy.

In 5 cases treated with OK-432 alone, one case was judged as a good responder locally. There were two cases in which the peripheral lymphocyte count was elevated over 110% of the initial value after therapy. Without exception, all cases had elevated T lymphocyte population ratios and enhanced responses of their lymphocytes to PHA.

OK-432 in combination with radiation therapy, 12 cases responded well in the immunologic function tests and judged as good. Out of 20 cases treated with OK-432 in combination with radiation therapy, 12 cases responded well in the immunologic function tests and judged good in the local findings. In this treatment group, about a half showed increases of the host reactions and the other half showed decreases of less degree than usual, indicating a preventive effect of OK-432 against treatment-induced suppression of immune functions.

There were 7 good responders locally in 10 cases treated with a combination of OK-432, radiation and bleomycin with a tendency of decreased host reactions.

In 10 cases treated with OK-432 and carbazilquinone, 5 cases were judged as good. Host functions were elevated in half of these cases.

In 5 cases treated with OK-432 and FT 207, there were 2 cases judged as good. Peripheral lymphocyte count and T lymphocyte population ratio were increased in most cases, but the values of PHA-induced lymphocyte blastogenesis were rather decreased in 4 cases.

Although there was one good responder locally out of the 5 cases treated with OK-432 alone, the local antitumor effect was judged in sufficient when this preparation was used alone. Prevention of treatment-induced immune suppression by OK-432 can be expected in combination therapy.