

共同研究による SSM(結核菌体抽出物質) の癌免疫療法

服 部 隆 延・込 田 暉 夫

帝京大学第2内科(服部内科)

清 水 洋 三・有 森 茂

東海大学第4内科

松 崎 淳・佐 藤 博

杏雲堂病院外科

山 本 繁

秦野赤十字病院内科

船 坂 元 克・入 交 信 広

幸病院外科

遠 藤 健・上 杉 和 孝

新潟県立十日町病院外科

桑 原 和 則

高知県立中央病院外科

(昭和 54 年 7 月 24 日受付)

人型結核菌体抽出物質であるところの SSM(いわゆる丸山ワクチン) を胃癌, 大腸癌等の末期癌 100 例に投与して検討を加えたので報告する。

SSM 単独投与群と SSM に MMC, 5Fu を併用した群と 2 群に分けた。SSM 単独投与群は 19 例と少なく, 特記すべき所見は得られなかった。併用群において直接腫瘤縮小効果がみられたものは, 胃癌で 21.8% あったが, とくに SSM による相乗効果といえるものではない。

SSM による副作用は 1 例も認められなかった。

SSM による宿主の免疫能に及ぼす影響については以下のとおりであった。末梢リンパ球数の増加, 血清 γ -globulin 値の上昇, PPD 反応, PHA 反応の改善が各々みられた。

また生存率からの検討として, SSM 併用胃癌症例 32 例についてみた。

1年生存率 28.1%, 2年生存率 9.4% と従来の癌化学療法による成績に比べてかなりの生存日数の延長が認められた。

以上, SSM は, MMC, 5Fu を中心とする抗癌剤と併用することによりその有用性が期待される。

はじめに

最近, 癌の治療における免疫療法の評価が高まり, 手術, 放射線, 化学療法について第4の治療法と期待されている。さらにすすんですべての治療法の基盤に免疫療法があるとの考えがある。免疫療法は必ずしも新しい治療法とはいえず, COLEY's Toxin¹⁾ 以来半世紀以上の歴史がある。免疫療法には各種のものがあるが, 数年来 BCG およびその抽出物によるものが大半を占めている。

一方, 丸山等²⁾は人型結核菌体抽出物質であるところ

の「丸山ワクチン」(以後 SSM と称する) を昭和 19 年に皮膚結核症の治療に使用し始め, 最近 10 数年来, 悪性腫瘍の治療に効果ありと報告して以来一般に使用されている。しかしながら丸山等の高い治療成績以外にまとまった報告がなく, 一般の臨床医は患者側の要請によって使用している現状である。また医学分野以外のところからその治療効果が喧伝されていることは好ましいことではない。

そこで, SSM の癌に対する効果を客観的にしかもで

Table 1 Number of patients treated with SSM

Tumor types	Number of patients
Cancer of stomach	47 (9)
large bowel	23 (3)
liver	3
pancreas	3
gall bladder	2
esophagus	3 (3)
breast	4 (1)
lung	3
kidney	2 (1)
uterus	2
ovary	3 (1)
others	6 (1)
Total	100(19)

() SSM alone

きるだけ正確に評価することが急務であると考え、昭和52年1月以来我々は共同研究を行い今日まで100例の末期癌に使用してきた。そこでその治療成績と免疫療法のかなでのSSMの位置、意義について考察を加えてみたい。

対象患者および投与方法

胃癌、大腸癌、肝胆道系癌、肺癌等の末期癌患者100例を対象とした。SSMはAとBがある。Aは青山B株から結核菌体抽出物質を1管2 μ g/ml含有し、Bは同様に0.2 μ g/mlである。原則としてBを使用し、1日1管1日おきに皮下注射を行うこととし、投与期間は4週以上できるだけ長期間投与を継続することとした。制癌剤と併用する場合にはMMC、5Fuを含む多剤併用療法を行うこととした。観察項目として、直接腫瘍効果、生存日数、自覚症状、一般臨床検査および免疫能検査としてPPD反応、PHA反応を経時的に測定した。

臨床成績

投与症例の総数はTable1のとおり100例である。

Table 2 Number of patients treated with SSM alone

Tumor types	Number of patients	Objective improvement	Subjective improvement	Over 1 year survivals
Cancer of stomach	6	0	1	0
large bowel	2	0	0	0
pancreas	2	0	1	0
esophagus	3	0	1	0
breast	1	0	0	0
kidney	1	0	0	0
ovary	1	0	0	0
others	1	1	1	1 (Ca. of tongue)
Total	17	1(5.9%)	4(23.5%)	1

Table 3 Number of patients treated with SSM in combination with anticancer drugs (cases over 2 months after administration)

Tumor types	Number of patients	Objective improvement	Subjective improvement	Over 1 year survivals
Cancer of stomach	32	7(21.9%)	10(31.2%)	9(28.1%)
large bowel	20	3	3	5
liver	3	0	0	1(27m)
pancreas	1	0	0	0
breast	1	1	1	1
lung	3	1	1	0
kidney	1	0	0	0
uterus	2	1	0	0
ovary	2	0	0	1
others	5	0	1	1
Total	69	13(18.8%)	16(23.1%)	18(26.1%)

SSM 単独投与例 19 例, 制癌剤併用例 81 例であった。胃癌 47 例, 大腸癌 23 例, 肝癌 3 例, 膵癌 3 例, 胆道癌 2 例, 食道癌 3 例等消化器系癌が大半を占めている。SSM の投与総数の最大は 280 管, 投与期間の最長は 22 カ月間であった。全ての症例は手術, あるいは生検によって癌と確認した。

SSM 投与後 2 カ月未満に死亡した症例と中止した症例 14 例を除く 86 例について検討した。Table 2 は SSM 単独治療成績の一覧である。単独投与群は 17 例と少なく, 69 才の男性舌癌の症例に頸部リンパ腺転移腫瘍の縮少を認め, 22 カ月現在投与を続けているが, 腫瘍は縮少したままの状態で生存中である。他の胃癌 6 例を含む 16 例には腫瘍効果は認められず, 食思不振, 悪心改善の自覚症状の好転をみた 4 例であった。また 1 年以上の生存例も認められず, 免疫能検査での改善例も得られなかった。腫瘍縮少の判定方法は, 触診, レ線によったが, 一部シンチグラムから判定した。

次に併用例 69 例についてである。Table 3 にその治療成績を示す。胃癌 32 例, 大腸癌 20 例, 肝癌 3 例, 膵癌 1 例, 肺癌 3 例, その他である。腫瘍 25% 以上縮少をみた症例は胃癌 7 例, 大腸癌 3 例, 乳癌, 肺癌, 子宮癌各々 1 例であった。胃癌において 21.8% の他覚改善率が得られたことになる。次に疼痛の軽減, 食思不振の改善等の自覚症状改善例は全体で 23.1% にみられた。後に再び述べるが治療開始後の生存率についてである。胃癌 32 例中 9 例, 28.1% が 1 年以上の生存がみられた。大腸癌は 23 例中 5 例, 21.7% であった。また肝癌の 1 例は腫瘍の縮少が認められないにもかかわらず, MMC 4 mg/日, 週 2 回静注, FT 207 1, 200 mg/日経口投与, SSMB 連日および 1 日おき 30 日間併用したところ 27 日現在ほとんど自覚症状なく家庭生活を送っている(肝生検, 肝シンチグラムによって肝癌と診断した)。

検査所見について

SSM 投与前後に経時的に末梢血リンパ球数の推移を SSM 併用例 69 例について調べたところ 51% に増加を認めた。SSM 単独投与例は 17 例中 8 例, 47% がリンパ球増加を示した。次に血清 γ -グロブリン値についてであるが, 併用例 40 例中 10 例, 25% に血清 γ -グロブリンの増量を認めた。Table 4 はリンパ球数の推移を示したものである。対照として MMC, 5Fu 併用化学療法群, BCG 併用群 (BCG 皮内接種, 多剤化学療法併用) を示した。

次に PPD および PHA 反応についてである。PPD は遅延型皮膚反応, PHA は T-cell に相関する細胞性免疫能を表すものと考えた。PHA 反応は PHA-P (Difco) 0.1 cc 皮内注射し, 発赤の径を測定した。健康

Table 4 Change of peripheral lymphocytes

	SSM combined (64 cases)	MMC and 5Fu (66 cases)	BCG combined (25 cases)
↑	51%	25%	45%
→	9	14	10
↓	40	61	45

Table 5 Change of PPD skin test

	SSM combined (64 cases)	MMC and 5Fu (66 cases)	BCG combined (25 cases)
Positive	39%	10%	20%
No change	52	25	70
Negative	9	65	10

Table 6 Change of PHA skin test

		Improvement ratio
+	11	$\frac{19}{39} = 48.7\%$
±	8	
Number of cases	39	

+ : Variation before and after SSM administration

>10 mm

± :

"

<10 mm

人では 95% に陽性となるとされている。SSM 投与前後の径の差が 10 mm 以上のものを+, 5~9 mm のものを±とした。24 時間後に判定した。

Table 5 は PPD, Table 6 は PHA 反応の推移を示した。PPD が陽転化したものは SSM 併用例 64 例中 39%, 不変 52% であった。不変例は, 投与前陽性であった症例で投与後も同様であった症例で投与後も同様であった症例 21 例, 32.8% も含まれており, これらは免疫能が低下せず経過したという意味で, ある程度の意義が認められるものと考えられる。

次に PHA 反応についてであるが, Table 6 に示すとおり, ±以上の反応の増強, すなわち PHA 反応改善をみたものは, 39 例中 19 例, 48.7% とかなり高率にみられた。

副作用について

SSM 単独症例 19 例, 併用例 81 例について SSM によると思われる副作用は 1 例も認められなかった。

生存率からの検討

癌免疫療法の効果判定を何に求めるかについてはむづかしい問題であり, 議論のあるところである。しかし癌免疫療法によって生存率の延長が, 対照群に比べて期待されるのが臨床的観点から最も望ましいものと考えられる。この点に留意して検討を加えた。SSM 単独投与群では舌癌の 1 例だけが 22 日生存したが, 他の 16 例は

1年未満で全て死亡している。

併用群 69 例についてみると、胃癌 9 例、大腸癌 5 例、肝癌 1 例、乳癌 1 例、転移性骨腫瘍 1 例、卵巣癌 1 例の 18 例が 1 年以上の生存をみた。2 年以上の生存は肝癌の 1 例、胃癌の 3 例であった。また 1 年以上の生存例中 10 例、55.6% に PPD, PHA 反応の両者の改善が認められた。これは長期生存例においては免疫反応の亢進が示唆される。

次に胃癌症例 32 例についての生存曲線の比較を行った。対照として MMC, 5Fu 併用群の胃癌症例 66 例をとった。いずれも胃癌術後再発例が大部分で、一部症例は手術不能の末期癌である。両群をさらに各々 2 群に分けた。すなわち腫瘍縮少をみた群 (25% 以上) と不変群 (一部増大群を含む) とである。SSM 併用群では腫瘍縮少群 7 例、21.9%, 不変群 25 例、78.1% であるのに MMC, 5Fu 併用群においては腫瘍縮少群 14 例、21.2%, 不変群 52 例、78.8% であり両群は全く差が認められなかった。すなわち直接腫瘍効果の点においては SSM の併用効果はみられなかったと推定してよい。次に生存曲線であるが、Fig. 1 に示すとおり、左は SSM 併用群、右は MMC, 5Fu 併用群のそれである。50% 生存率は各々 5.5 月、2.9 月であった。SSM 併用群の 1 年生存率は 28.1% であるのに MMC, 5Fu 併用群ではわずか 1.5% にすぎなかった。さらに 2 年生存率では 9.4% であるのに対照群では 0 であった。すなわち SSM 併用群ではかなりの生存率の延長がみられたことになる。さらに注目すべきことに、SSM 併用群では腫瘍縮少効果のみられない群、すなわち不変群において 15 月以上では腫瘍縮少群を上まわる生存率が得られたことである。対照の MMC, 5Fu 併用群では腫瘍縮少群が不変群を上まわっている。これは従来の化学療法剤投与群に共通した成績である。

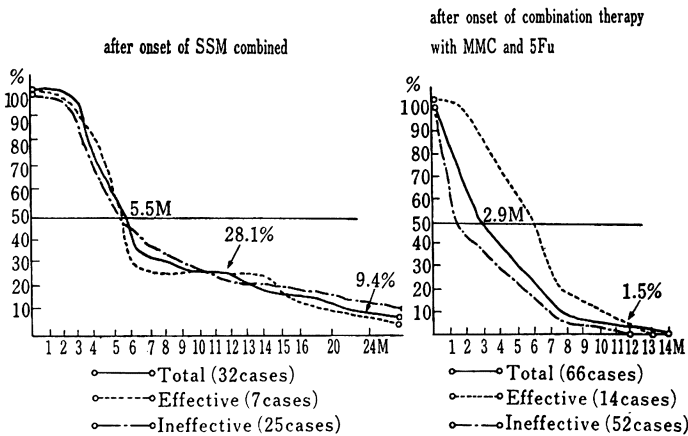
考 案

はじめに述べたとおり、癌免疫療法の最近の隆盛は世界的なものである。その中心は BCG 生菌を中心とする非特異的療法であり、MATHÉ 等³⁾の急性リンパ性白血病に対する BCG 塗布スクラッチ療法、MORTON 等⁴⁾の悪性メラノームにおける BCG の局所注射療法の有効性が報告されている。著者等⁵⁾も 1967 年に末期癌に対して BCG を皮下注射し、制癌剤と併用し、抗腫瘍効果の増大を試みたが、PPD 反応の増強は認められたが効果の点で期待した成果が得られなかった。最近、山村等⁶⁾は BCG 生菌からその細胞壁を精製して BCG-CWS (cell-wall skeleton) を用いての免疫療法を検討している。癌免疫と癌免疫療法は同じでない。C. M. SOUTHAM⁷⁾はこう述べている。今世紀に入って癌免疫の研究の進歩はめざましいものがあるが、これが治療に結びつかない点に問題があるとしている。

一方、丸山等による SSM が癌の臨床に用いられてから 10 数年経過する。昭和 19 年に結核症のワクチン療法についての研究から換算すれば 30 年以上にもなる。SSM は青山 B 株のメタノール不溶性の結核菌体抽出物質で Arabino-Mannose を主とする多糖体である。最近の薄層クロマトグラフィーを用いての分析では以下のとおりである。D-Arabinose 27%, 6-O-Methyl-D-glucose 25.5%, 3-O-Methyl-D-glucose 2.6%, D-Mannose 23.7%, D-galactose 1.1%, D-glucose 18.5% となっている。物質の含有量は SSM-A で 2 ng/ml SSM-B で 0.2 ng/ml と非常に少量である点に特徴がある。この量について水野等⁸⁾はツベルクリン感作マウスによる Ehrlich 癌の抗腫瘍実験から、人の場合 1 回投与量 1 ng 前後が至適量であると推定している。また SSM の分子量は約 15,000 である。

これまでに癌免疫療法として用いられている結核菌体

Fig. 1 Survival curve of advanced gastric cancer patients



物質で SSM に比較的似ているものは WEIRS 等⁹⁾の MER であろう。MER は BCG をフェノール、アセトンで処理し、メタノール不溶性の成分であり、動物実験においては BCG そのものより抗腫瘍性があるとしている。アメリカ¹⁰⁾、イスラエルでは臨床的に消化器癌に用いられている。その量は 1 回 250 ng 前後である。MER 単独で 50% 以上の腫瘍の縮小をみたとの症例も報告されている。BCG 生菌の 1 回投与量も 500 ng、WS は 200 ng 前後であるので、SSM の 1 ng 前後は 100 分の 1 以下と非常に少量である点に特徴がある。

免疫療法成立の条件として次のような点が必要と考えられる。

- 1) 動物実験で抗腫瘍効果が認められること。
- 2) 抗腫瘍効果のメカニズムの背景に免疫学的機序が働いていること。
- 3) できれば物質としての同定がきっちりされること。

これまで SSM には以上の点が欠けており、それが学問的に追試を行うことをためらわせてきた 1 因であったことは否定できない。

最近佐々木研究所の佐藤¹¹⁾はラット腹水肝癌を用いて次のような実験を行った。AH 44, AH 66, AH 41 C の 3 系に癌細胞を静脈内に 10^7 個移植し 3 日後から SSM-A の 1 ml/Rat を 1 日 1 回連続投与したところ、腹腔内投与では全く効果がみられなかったが、皮下投与および筋肉内投与で著しい生存曲線の延長が得られたとしている。腹水肝癌のように非常に増殖の速い実験腫瘍では、直接腹腔内へ SSM を投与しても細胞分裂を止めることができず、皮下、筋肉内への投与によって効果を示したことは、SSM の免疫賦活能を裏付けるものかもしれない。

また越村等¹²⁾は Lewis 肺癌ラットを使っての実験で、Cyclophosphamide と SSM の併用で生存日数の延長を認めている。SSM 単独では効果が得られなかったとしている。以上、AH 44, AH 66, AH 41 C は抗原性の強いラット腹水肝癌であり、Lewis 肺癌は増殖が遅く、人間の癌のモデルとして最近注目されている、いわゆる Slow growing tumor である点が興味深い。

また最近、石田等¹³⁾は BCG 感作マウスにおいて SSM は、血中に Interferon を産出させることを明らかにした。その産生機構は T-cell 由来のものとしている。次に Macrophage¹⁴⁾ との関連についても SSM は Macrophage を活性化させ、それが抗腫瘍作用を付加するのではないかとしている。

SCHULTZ 等¹⁵⁾も PPD 感作の BCG 免疫脾細胞を使っての実験で、産生された Interferon が Macrophage に作用し、それを活性化させることにより、腫瘍細胞に

対してその殺細胞活性を増強させるとしている。

丸山等の SSM による臨床成績はこれまで 1,000 例以上に達している。従来の制癌剤と比較して効果の点でも延命の点においてもはるかに良いとしている。そして SSM の抗癌力を保つためには、制癌剤との併用を避けるべきだとしている。それは制癌剤による担癌体の免疫能の低下を防ぐためであると述べている。免疫療法だけによって癌を完治させることは困難であろう。手術、放射線、制癌剤等で多くの癌細胞を排除、死滅させたのちの残存癌細胞に対して、担癌体の免疫能を亢進させることによりその発育を停止させることが免疫療法の狙いであると考えられる。実験腫瘍の成績から少なくとも癌細胞を 10^6 以下にたたかなければ免疫能を賦活させることが困難であることが示唆される。この点、丸山等の制癌剤との併用を不可とする主張には賛成できない。

我々の臨床成績の多くは、制癌剤との併用である。直接抗腫瘍効果（腫瘍縮小効果）の点に関しては制癌剤のそれを上まわることはなかった。しかしながら生存日数は明らかに延長している。胃癌においての 1 年生存率 28.1%、2 年生存率 9.4% であった。これは対照とした MMC, 5Fu 併用群の 1 年生存率 1.5%、斎藤¹⁶⁾の末期胃癌の化学療法施行群の 1 年生存率 0.6%、村上等¹⁷⁾の同じく 2 年生存率 1.7% に比べ、かなりの延長と考えられる。

癌免疫療法の評価は癌患者の生存期間によらなければならない。SSM による免疫賦活作用が関与していることは、実験的にも臨床的にもこれまでの成績で推察される。

現在までの我々の経験で、この SSM、いわゆる丸山ワクチンに対して丸山等のいう、癌の特効薬的な過大評価はしていない。従来の結核菌体抽出物質の中ではその成分、量において特異的なものであり、非特異的免疫療法剤の 1 つとして一定の役割りを果たしているものと考えたい。

(本研究の要旨は第 27 回日本化学療法学会で発表した。SSM の提供を受けたゼリア新薬株式会社に感謝致します。)

文 献

- 1) 服部隆延：腫瘍免疫を巡る問題点。日本癌治療学会誌 9：381～390, 1974
- 2) 丸山千里：結核菌体抽出物質による悪性腫瘍の治療について。日本医学大学ワクチン療法研究施設：1～10, 1974
- 3) MATHÉ, G. *et al.*: Active immunotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Lancet* 1: 697～699, 1969
- 4) MORTON, D. L. *et al.*: Immunological factors with influence response to immunotherapy

- in malignant melanoma. *Surgery* 68: 158~164, 1970
- 5) 服部隆延, 西 一郎: 担癌生体における網内系の臨床的研究 (第3報)。第26回日本癌学会総会記事 260: 1967
 - 6) 東 市郎, 山村雄一: 癌の免疫療法 (BCG を中心に)。日本医師会医学講座: 444~455, 1976
 - 7) SOUTHAM, C. M.: History and Prospects of Immunotherapy of Cancer. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 277: 1~6, 1977
 - 8) 安部 茂, 水野伝一: ツベルクリンアレルギー感作マウスにおける SSM の Ehrlich 癌増殖抑制効果。医学のあゆみ 108: 407~409, 1977
 - 9) DAVID, W. WEISS, *et al.*: Studies on the heterologous immunogenicity of a methanol-insoluble fraction of attenuated tubercle bacilli. *J. Exp. Med.* 124: 1039~1065, 1966
 - 10) MOERTEL, C. G. *et al.*: Clinical studies of methanol extraction residue fraction of *Bacillus Calmette-Guérin* as an immunostimulant in patients with advanced cancer. *Cancer Res.* 35: 3075~3083, 1975
 - 11) 佐藤 博: ラット腹水肝癌に対する人型結核菌体抽出物質 (丸山ワクチン SSM) の抗腫瘍作用。癌と化学療法 5: 545~548, 1978
 - 12) 越村三郎: 私信
 - 13) 林 芳郎, 鈴木富士夫, 石田名香雄: 人型結核菌体抽出物質のインターフェロン誘起能について。第51回日本細菌学会発表, 1978
 - 14) 林 芳郎, 鈴木富士夫, 石田名香雄: 人型結核菌体抽出物質の抗腫瘍機構に関する研究。第37回日本癌学会発表, 1978
 - 15) SCHULTZ, R. M. *et al.*: Similarities among factors that render macrophages tumoricidal in lymphohine and interferon preparations. *Cancer Res.* 38: 1003~1009, 1978
 - 16) 斎藤達雄: 癌の治療と再発——化学療法の立場から。癌の臨床 19: 285~290, 1973
 - 17) 村上 稔, 他: 癌化学療法による長期生存例の検討。日本癌治療学会誌 10: 159~160, 1975

COOPERATIVE CLINICAL STUDY ON SSM TREATMENT

TAKANOBU HATTORI¹⁾²⁾, TERUO KOMITA¹⁾, YOZO SHIMIZU³⁾,
 SHIGERU ARIMORI³⁾, JUN MATSUZAKI⁴⁾, HIROSHI SATOH⁴⁾,
 SHIGERU YAMAMOTO⁵⁾, MOTOKATSU FUNASAKA⁶⁾,
 NOBUHIRO IRIMAZIRI⁶⁾, TAKESHI ENDO⁷⁾,
 KAZUTAKA UESUGI⁷⁾ and KAZUNORI KUWABARA⁸⁾

- 1) Department of Second Internal Medicine, Teikyo University, School of Medicine
- 2) Hattori Medical Clinic
- 3) Department of Third Internal Medicine, Tokai University, School of Medicine
- 4) Department of Surgery, Kyoundo Hospital
- 5) Department of Internal Medicine, Hatano Red Cross Hospital
- 6) Department of Surgery, Saiwai Hospital
- 7) Department of Surgery, Tokamachi Hospital
- 8) Department of Surgery, Kochi Prefectural Central Hospital

Cooperative clinical study was made on the single administration of SSM and on the combined administration of SSM and anticancer chemotherapy drugs (MMC and 5FU). SSM is an extract from tubercle bacilli of human type, generally called "Maruyama Vaccine" in Japan.

SSM is reported that it has host-mediated activity and unique immunotherapeutic agent.

We have used SSM in the treatment of 100 patients with advanced cancer.

SSM was given by the subcutaneous injection every other day. As to side effect, there were none. Skin testing using PPD and PHA was performed before and during therapy.

Thirty-nine patients were initially Mantoux negative but conversion to Mantoux positive followed SSM therapy.

Rate of 48.7% out of patients was responded to PHA stimulation. In the single administration of SSM, only one out of 17 measurable cases showed tumor regression.

On the other hand, 13 out of 69 measurable cases of combined treatment showed tumor regression. Such favorable response was seen in the cases of gastric cancer, colon cancer, breast cancer, and

others. Life span was examined on 32 gastric cancer patients of combined treatment.

One-year survival rate was 28.1% and 2-year survival was 9.4%.

Prolongation of life span was seen more markedly on gastric cancer patients of SSM combined treatment than conventional anticancer chemotherapy.

This SSM combined with MMC and 5FU treatment seems to be a promising immunochemotherapy.