

ニューロ・オンコロジー

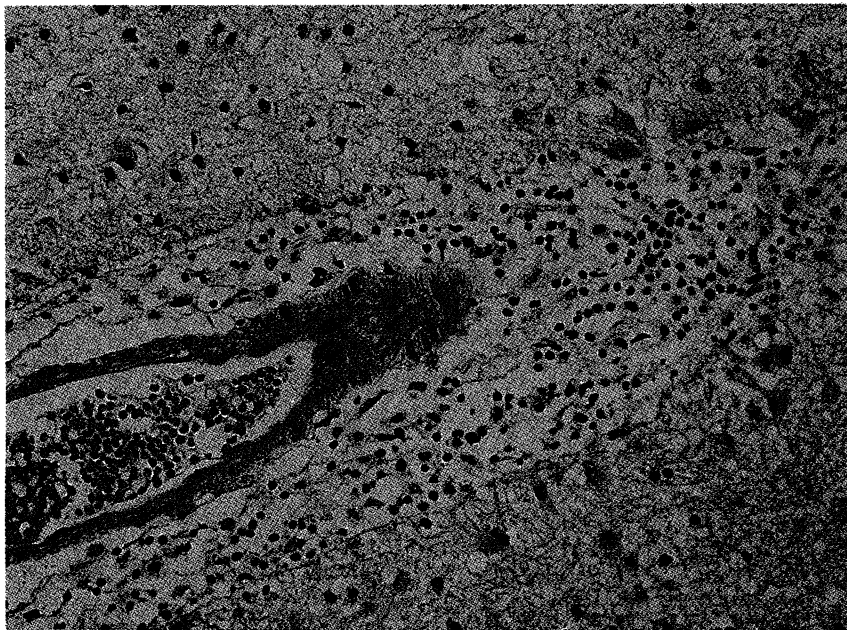
1992 Vo2. No. 1

第三回 ニューロ・オンコロジーの会 抄録集

Abstracts of Neurooncology conference, Tokyo(1992)

主題

“悪性脳腫瘍に対する免疫、
生物療法の現状および展望”



第三回 世話人 佐藤潔 (順天堂大学医学部脳神経外科)

日時 1992-4-11

場所 日本化薬 富士見本社会議室

第3回ニューロ・オンコロジーの会

第3回世話人：順天堂大学 医学部

脳神経外科 佐藤 潔

TEL 03-3813-3111

FAX 03-5689-8343

主題 悪性脳腫瘍に対する免疫、生物療法の現状および展望

1. 日時：平成4年4月11日（土） 2:00pm～6:30pm
2. 場所：東京富士見ビル（九段下） 日本化薬 2階会議室
住所：東京都千代田区富士見1-11-2
TEL：03-3237-5111

3. プログラム

テーマ「悪性脳腫瘍に対する免疫、生物療法の現状及び展望」

I. 一般演題 14:00～

- 1) インターフェロン長期外来投与の症例について
東京大学 成田善孝、長島正、松谷雅生
- 2) 悪性神経膠腫に対するInterferonの使用経験
東京女子医科大学 平沢研一、久保長生、内布英昭、
田鹿安彦、村垣善浩、日山博文
- 3) β -interferon単独療法が有効であった再発悪性グリオーマの1例
日本大学 木戸悟郎、宮上光祐、坪川孝志
- 4) LAK治療を行なった悪性星細胞腫の1例
国立がんセンター 永根基雄、野村和弘
- 5) 悪性神経膠腫に対するLAK療法—治療成績と問題点
都立駒込病院 中村博彦
- 6) 悪性神経膠腫に対する単クローン抗体を用いたミサイル療法
日本医科大学 高橋弘、中澤省三
- 7) 悪性神経膠腫に対するSTT療法の現況
順天堂大学 菱井誠人、江波戸通昌、新田泰三、佐藤潔
- 8) 光化学療法による選択的抗腫瘍効果と血流障害
東京医科歯科大学 玉置正史、長野展久、青柳傑、
大野喜久郎、平川公義
- 9) 悪性神経膠腫に対するBUdRの応用
杏林大学 伊東聡行、前田達浩、星野孝夫

II. 特別講演 16:15～

悪性グリオーマに対するTNF療法の現況

名古屋大学 脳神経外科 吉田 純 先生

【Coffee break】

III. 教育講演 1：17:00～

「悪性グリオーマに対する β -Interferon療法」

獨協医科大学 脳神経外科 教授 永井 政勝 先生

IV. 教育講演 2：17:45～

「癌免疫療法の基礎と臨床—今後の展開」

東北大学 薬学部衛生化学 教授 橋本 嘉幸 先生

目次

巻頭言	世話人 順天堂大学医学部脳神経外科 佐藤 潔	1
特別講演		
	悪性グリオーマに対するTNF療法の現状	2
	名古屋大学脳神経外科 講師 吉田 純	
教育講演		
	悪性グリオーマに対する β -Interferon療法	6
	獨協医科大学・脳神経外科・教授 永井政勝	
	癌免疫療法の基礎と臨床-今後の展開	10
	東北大学薬学部 教授 橋本嘉幸	
一般演題		
	インターフェロン長期外来投与の症例について	16
	東京大学・脳神経外科・成田善幸、長島正、松谷雅生	
	悪性神経膠腫に対するinterferonの使用経験	18
	東京女子医科大学・脳神経外科・平沢研一、久保長生、内布英昭、 田鹿安彦、村垣善浩、日山博文	
	β -interferon 単独療法が有効であった再発悪性グリオーマ一例	22
	日本大学・脳神経外科・木戸悟郎、宮上光祐、坪川孝志	
	LAK療法をおこなった悪性星細胞種の一例	23
	国立がんセンター・脳神経外科・永根基雄、野村和弘	
	悪性神経膠腫に対するLAK療法	25
	都立駒込病院、中村博彦	
	悪性神経膠腫に対する単クローン抗体を用いたミサイル療法	27
	日本医科大・脳神経外科・高橋弘、中沢省三	
	悪性神経膠腫に対するSTT療法の現状	28
	順天堂大学・脳神経外科・菱井誠人、江波戸通昌、新田泰三、佐藤潔	
	光化学療法による選択的抗腫瘍効果と血流障害	34
	東京医科歯科大学、脳神経外科、玉置正史、長野展久、青柳傑、 大野喜久郎、平川公義	
	悪性神経膠腫に対するBUDRの応用	35
	杏林大学・脳神経外科・伊東聡行、前田達浩、星野孝夫	
編集後記	順天堂大学医学部脳神経外科 新田泰三	37

はじめに

第3回ニューロ・オンコロジーの会は平成4年4月11日に行われました。第1回は東大、松谷先生、第2回は東女医大、久保先生のお世話で、悪性脳腫瘍の放射線及び化学療法に関する研究会が行われ、会員一同、臨床上での種々の疑問点の解明に役立ったものでありました。今回、私達は脳腫瘍に対する治療法としては、期待されながらも実験的要素の強い、免疫、生物療法を敢えて取り上げました。正直申し上げまして、第2回の本会でこのことを申し上げた後、果たして十分な演題を皆様から頂けるか、また、基礎的な研究面が強いため会員の方々に敬遠されるのではないかと危惧したものでした。しかし、世話人の先生方を中心に多大なるご協力を頂き、9題もの御発表を得ることができました。演題は、大きく分けまして、 β -interferon を用いた臨床発表3題、LAK 療法2題、単クローン抗体療法2題、光化学療法に関する基礎研究1題、BUdR を用いたグリオーマの成長解析に基づいた研究1題と、極めて多彩で癌治療法のトップレベルの仕事を網羅できたのではないかと自負しております。また、特別療法としまして、名古屋大学脳外科、吉田純講師よりTNF- α を用いた悪性グリオーマに対する局所療法の臨床研究に関する素晴らしい御発表を頂きました。さらに、独協医大、永井政勝教授より β -interferon 療法の歴史と展望、東北大、橋本教授からは癌免疫療法の基礎、及び加療に関する教育講演を頂き、悪性脳腫瘍治療を考える上で極めて有益であったと思われました。わずか半日の会とはいえ、これだけ盛沢山の勉強会をお世話させて頂き、幸せに感じるとともに、講師の先生方、並びに会員の皆様の暖かいご協力に感謝したく存じます。(佐藤 潔)

悪性グリオーマに対するTNF療法の現況

名古屋大学脳神経外科
Department of Neurosurgery
Nagoya University School of Medicine

吉 田 純
Jun Yoshida

1)はじめに

腫瘍壊死因子(Tumor Necrosis Factor α , TNF- α)は1975年 Oldらのグループにより初めて報告された抗腫瘍作用を有する生理活性物質である¹⁾。彼らはBCGに感染したマウスにendotoxin(lipopolysaccharide)を静注し、得られた血清がin vivoにおいてMeth Aなどの腫瘍組織に出血性壊死を引き起こしたり、in vitroにおいてL929細胞などの腫瘍細胞に対して直接的細胞障害作用を有することを明らかにした。その後この物質がmacrophageより産生放出されるcytokineの一種であることが明かにされ²⁾、cDNAのクローニング、一次構造の決定³⁾、次いで遺伝子組換え技術を利用した大量生産が可能となるに至り、基礎的及び臨床的研究が精力的に展開されるようになった。

基礎的研究ではTNFの多面的生理活性作用として、抗腫瘍作用の他血管内皮細胞に対する作用⁴⁾、細胞分化誘導作用⁵⁾、抗ウイルス作用、線維系細胞増殖促進作用、カクチン作用¹⁾などが明かにされている。

2)TNF- α の抗腫瘍作用

TNF- α の抗腫瘍作用の作用機序として、1)細胞内の活性酸素や過酸化脂質の濃度を上昇させたり⁷⁾、リソソーム膜を障害し、リソソーム酸素の流出などにより細胞を死に至らしめる⁸⁾腫瘍細胞に対する直接的細胞障害。2)マクロファージなどの免疫担当細胞を活性化し、抗腫瘍活性を増強する⁹⁾。特に活性化マクロファージの細胞表面に膜結合型TNF α が存在し、これがマクロファージと腫瘍細胞の接触を介する系で有効に働くと報告されている¹⁰⁾。3)腫瘍内血管の血管内皮細胞を障害し、腫瘍細胞を壊死に導く。これにはTNF α がプロスタグランジンの産生を誘導したり、基底膜のフィブロネクチンの減少などの変化を引き起こすことにより血管の透過性を高めることや¹¹⁾、血小板活性化因子(platelet activating factor:PAF)の誘導、plasminogen activatorの抑制、および血管透過性因子¹²⁾などを介した血液凝固系の活性化などの関与が指摘されている。

3)Gliomaに対する抗腫瘍効果

TNF- α のglioma細胞に対する抗腫瘍効果をin vitroにおいて各種glioma細胞株について観察した結果、一部の細胞で強い直接的な細胞障害活性が観察されたものの多くは軽度の増殖抑制効果にとどまった¹³⁾。しかし、直接的な抗腫瘍効果が全く観察されないラット脳腫瘍細胞(T9)を皮下に移植した腫瘍を用いin vivoでのTNF- α の抗腫瘍効果を観察したところ、抗腫瘍性マクロファージの誘導¹⁴⁾、腫瘍内血管へのフィブリン沈着、ついで血栓の形成さらに線維芽細胞の活性化を伴い凝固性壊死が誘導されている。又同じラット脳腫瘍細胞を脳内に移植した実験脳腫瘍モデルにおいてTNF- α を頸動脈より動注し、動物用MRIにより頭部を経時的に撮像したところ、腫瘍の凝固性壊死と腫瘍周辺部の浮腫の軽減が観察されている。

4)臨床治験

1984年とTNF- α の全遺伝子構造が決定され、recombinant TNF- α が大量に生産されるようになり、1985年より臨床例においてphase I studyが1986年よりphase II studyが欧米、本邦ともに精力的に行われた。しかし残念ながらこれまでの静脈内投与では大腸癌で7.7%に有効例が得られたのみで¹⁵⁾あとは散発的に有効症例が報告されているだけである。しかも投与量を増加するに従い発熱、悪寒、戦、全身倦怠感、食欲不振、悪心・嘔吐の他血圧力低下、肝機能障害などの副作用が頻発している¹⁶⁾。

5)悪性glioma患者における臨床成績

20例の悪性脳腫瘍患者に対しearly phase II studyとしてrH-TNF α 動注療法が行われている¹⁷⁾。対象症例が悪性gliomaの増悪進行症例あるいは再発症例であったにもかかわらず、20%に腫瘍縮小効果、47%に臨床症状の改善が観察された。これらの効果に随伴する現象より、TNF- α の抗腫瘍効果は前記した三つの作用機序のうち血管系を介する作用がもっとも重要かつ深く関与しているものと考えられる。この背景にはTNF α の腫瘍血管に対する選択性の他、脳血管の構築が他の部位の血管と異なり、側副血行の乏しい終末血管が多いことも関係しているものと思われる。rH-TNF α 動注後、急性期には腫瘍選択的に血流動態の変動、血管透過性の亢進あるいは修復が生じ、悪急性期より慢性期には徐々に進行する血管閉塞とそれに伴う凝固性壊死が形成されてくるものと思われる。臨床的には、 10×10^4 U/m²の頸動注で十分な抗腫瘍効果が誘導されることから、腫瘍部位において十分な有効濃度が得られているものと考えられ、従来の全身投与に比べ、明かに投与用量を減らすことができた。その結果、副作用発現もrH-TNF α のdose limiting factorである血圧低下と肝機能障害を軽度かつ発生頻度も20%以下と有意に減少させることができ、効果と安全性より考えた場合、 10×10^4 U/m²が悪性脳腫瘍に対する動注療法の至適用量と考えられた。投与間隔と投与回数に関しては、今回7~14日間隔で2~8回行ったが現在のところそれらの間で有意の差は不明であり、今後症例数を増やしさらに解析する必要があると思われる。また、TNF- α が血管透過性を亢進させることや、他のcytokineとの相乗的効果が報告されていることから、将来TNF- α 動注療法に抗癌剤やインターフェロンなどのcytokineを併用することについても検討する必要があると思われる。

文献

- 1) Carswell, E.A., Old, L.J., Kassel, R.L. et al.: An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 72:3666-3670, 1975
- 2) Mannel, D.N., Moore R.N., Mergenhagen, S.E.: Macrophages as a source of tumoricidal activity (tumor neurotizing factor). Infect. Immun. 30:523-530, 1980
- 3) Shirai T., Yamaguchi H., Ito H. et al.: Cloning and expression in Escherichia Coli of the gene for human tumor necrosis factor. Nature 313:803-806, 1985.
- 4) Watanabel N., Niitsu Y., Umeno H. et al.: Toxic effect of tumor necrosis factor on tumor vaculature in mice. Cancer Res. 48:2179-2183, 1988
- 5) Weiner F.R., Shah A., Smith, P.J. et al.: Regulation of collagen gene expression in 3T3-L1 cells. Effects of adipocyte differentiation and tumor necrosis alpha. Biochemistry 28:4094-4099, 1989
- 6) Beutler B. and Cerami A.: Cachectin; more than a tumor necrosis factors. N. Engl. J. Med. 316:379-385, 1987
- 7) Kobayashi Y., Sawada J. and Osawa T.: Activation of membrane phospholipase A by guinea pig lymphotoxin (GLT). J. Immunol. 122:791-714, 1979.
- 8) Kull F. C. Jr., Cuatrecasas P.: Possible requirement of internalization in the mechanism of in vitro. Cancer Res. 41:4885-4890, 1981
- 9) Higuchi M., Mitsuno T., Sugimoto M. et al.: Tumoricidal activity of Lymphotoxin (tumor necrosis factor β) in vivo. J. Biol. Response Mod. 7:619-630, 1988
- 10) Decker T., Kohmann-Matthes M. L., Gifford G.E.: Cell-associated tumor necrosis factor (TNF) as a killing mechanism of activated cytotoxic macrophages. J. Immunol. 138:957-962, 1987
- 11) Dayer J. M. Beutler B. and Cerami A.: Cachectin/tumor necrosis factor stimulates collagenase and prostaglandin E2 production by human synovial cells and dermal fibroblasts. J. Exp. Med. 162:2163-2168, 1985
- 12) Clauss M. Gerlach M. Gerlach H. et al.: Vascular permeability factor: A tumor-derived polypeptide that induces endothelial cell and monocyte procoagulant activity, and promotes monocyte migration. J. Exp. Med. 172: 1535-1545, 1990
- 13) 榎本一巳、吉田 純、景山直樹・他: ヒト悪性神経膠腫細胞株に対する遺伝子組換えヒトTNFの抗腫瘍活性およびHuIFN- β との併用効果
癌と化学療法 13:1953-1961, 1986
- 14) 吉田 純、石山純三、林 豊・他: リポソームに包埋した腫瘍壊死因子 (TNF) の glioma に対する抗腫瘍効果、神経免疫研究 1:174-179, 1988

- 15) Lenk H, Tanneberger St, Muller U, et al: Phase II clinical trial of high-dose recombinant human tumor necrosis factor. *Cancer Chemother. Pharmacol* 24:391-392
- 16) Kimura K., Taguchi T., Urushizaki J. et al.: phase I study of recombinant human tumor necrosis factor. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 20:223-229, 1987
- 17) Yoshida J., Wakabayashi T., Mizuno J., et al: Clinical effect of intraarterial tumor necrosis- α for malignant glioma. *J Neurosurg* in press

脳腫瘍に対するインターフェロン療法の 成果と将来

永井政勝

神経膠腫に対するβインターフェロンの臨床効果は奏効率19.2%であり副作用は少ない。放射線・化学療法との併用で42.2%まで奏効率が上昇する。長期維持療法にも有用である。

キーワード：脳腫瘍，神経膠腫，インターフェロン，遺伝子治療

■脳腫瘍に対するインターフェロン療法の 発展の歴史

癌の特効薬の可能性があるととしてインターフェロン(interferon: IFN)が一躍脚光を浴びた1970年代末、わが国でも厚生省の主導のもとにIFNの臨床応用に関する研究が開始された。1978年、悪性腫瘍に対する臨床的使用を検討する研究班が発足したが、著者はその翌年、脳腫瘍を対象として、この班に参加することとなった¹⁾。

まず著者らの施設において、膠芽腫、髄芽腫の症例で有効例が得られたのをきっかけに、1981年から全国15施設による共同研究が進められた。その結果、膠芽腫57例について8例の有効、有効率14.0%であったが、治験開始後5年という異例の早さで厚生省の認可を得、保険適応が認められるに至った²⁾。このさい、投与経路として静脈内全身投与と局所投与の両方の経路が認められている。

その後、適応拡大を目的とした共同研究がさらに多くの施設の参加のもとに継続され、1990年には神経膠腫(グリオーマ)全体についての保険適応となり現在に至っているのである³⁾。さらに併用療法、維持療法についての共同研究も全国的に参加施設を増やしつつ現在なお進行中である。これらの経過、結果について以下に順次述べていきたい。

■悪性脳腫瘍に対するIFN単独治療の きっかけ

脳腫瘍のなかで悪性神経膠腫(膠芽腫と悪性星細胞

腫を含む)はとくに難治の腫瘍であり、つねに新しい治療法が探し求められている。また小児に多い髄芽腫も悪性は高く、放射線感受性は高いが、再発、髄腔内播種の頻度も高いという難治性をもっている。著者らの最初の症例は6歳男児の髄芽腫であった。入院時全身状態が悪く、とりあえず後頭下減圧開頭、腫瘍部分摘出を行って全身状態の回復を待つ間、IFNを投与することとなった。これが期待以上に腫瘍縮小効果を示したことが、以後の積極的な研究の発端となった。続いて膠芽腫の症例に用いたが、ある程度の効果を示す症例のなかで播種が原因で死亡した例があり、このような経験が局所投与を検討するきっかけとなった⁴⁾。

■IFN治療の対象

上述のように脳腫瘍のなかで神経膠腫が主たる対象となった。髄芽腫も分類上これに含まれることが多い。2nd choiceとして、悪性髄膜腫、悪性リンパ腫、胚芽腫などがある。

対象症例の条件は以下のとおりである。

- ① 組織学的・細胞学的に診断の確定している症例
- ② 測定可能な病変のある症例
- ③ performance status 3以上の症例
- ④ 肝・腎機能、血液検査に異常のない症例
- ⑤ そのほか重篤な合併症のない症例

■IFN治療の具体的方法

1. 使用薬剤

わが国では東レ基礎研究所が早くからヒト天然型線維芽細胞IFN(human fibroblast IFN, β型, 治験番号BM532)の大量生産に成功していたこともあって、これを用いる機会が多く、以下この薬剤についての記述が主体になることをお断りしておく。著者らはα型、γ型についての検討も行い、報告した⁵⁾。α型はβ型と作用のうえで本質的な違いはないが、グリア細胞との親和性においてβ型のほうが優れていると考えられた。γ型は免疫IFNとよばれるように、免疫反応を介しての間接的効果に期待できる面があったが、直接的な腫瘍縮小効果はむしろ劣る結果であった。

2. 投与量、投与期間

1日投与量 2×10^6 IU/m² ($\cong 3 \times 10^6$ IU/body) とし

Results of interferon therapy on brain tumor and its future problems
Masakatsu NAGAI: 獨協医科大学脳神経外科学教室
(〒321-02 栃木県下都賀郡壬生町大字北小林880 Tel. 0282-86-1111)

表 1 神経膠腫に対する human fibroblast interferon の奏効率

投与経路	病理診断	CR	PR	NC (MR)	PD	計	奏効率 (%)
点滴静注	膠芽腫*		3	12 (3)	9	24	12.5
	星細胞腫	1	4	12	6	23	21.7
	髓芽腫	3		14		17	17.6
	その他	2	2	7	4	15	26.7
	計	6	9	45 (3)	19	79	19.0
局所投与	膠芽腫	1	4	18 (3)	10	33	15.2
	星細胞腫		1	1 (1)		2	50.0
	髓芽腫		1	2		3	33.3
	その他		1	2		3	33.3
	計	1	7	23 (4)	10	41	19.5
合計	膠芽腫	1	7	30 (6)	19	57	14.0
	星細胞腫	1	5	13 (1)	6	25	24.0
	髓芽腫	3	1	16		20	20.0
	その他	2	3	9	4	18	27.8
	合計	7	16	68 (7)	29	120	19.2

*: 悪性星細胞腫を含む

(完全に評価可能であった 120 例)

た。投与期間はすくなくとも 4 週間以上、8 週間を目標とした。有効例については長期投与に移行した。小児例では体重に応じて減量した。

3. 投与経路

全身投与としては筋肉内投与では IFN の血中濃度の上昇がみられないため、静脈内投与が必要である。100 ml の生理的食塩水に上記の量を溶解して点滴静注を行う。

局所投与は Ommaya reservoir を経由しての腫瘍内投与では、全身投与におけると同量の薬剤を 2 ml の生理的食塩水に溶解して投与した。脳室内投与と腰椎穿刺による髄腔内投与では IFN を 1/10 量から開始して漸増した。

4. 効果判定

治療開始後 8 週目の時点において、厚生省固形がん化学療法直接効果判定基準 (小山・斎藤班) に従って評価、判定を行った。

■脳腫瘍の IFN 単独療法の有効性

膠芽腫 (悪性星細胞腫を含む) を対象として行われた最初の共同研究と、適応拡大を目的として追加された全国 34 施設による共同研究をあわせて完全評価の可能であった 120 例について、IFN 単独療法の有効率を表 1 に示した。すなわち全体として 19.2% という有効率が示されている。膠芽腫 (悪性星細胞腫を含む) のみについてみると 14.0%、悪性度の低い星細胞腫については 24.0% と当然のことながら明らかな差を認める。髄芽腫では 20.0% と比較的良好。

点滴静注と局所投与との投与経路別の比較では、それぞれ 19.0%、19.5% の有効率で有意差を認めなかった。ただし膠芽腫のみについてみると、局所投与の有

効率がやや高い傾向は認められる。

■ IFN 療法の副作用

IFN β 投与に伴う副作用の主たるものは発熱で、全身投与で約 60%、局所投与で約 40% であり、これに伴う倦怠感、頭痛、悪寒など (flu-like symptoms) がみられるが、解熱剤 (indometacin, acetaminophen など) をあらかじめ投与することによりこれらを軽減することができる。また投与を継続するにつれて発熱の度合いが減少する“馴れの現象”がみられることも多い。

検査値異常としては白血球減少、GOT、GPT の上昇がおもなもので 20~40% にみられるが、これらについても全身投与に比べ局所投与では頻度は約 1/2 と低い。血小板減少の頻度は 10% あまりである。これら骨髄抑制、肝機能異常などが出現した場合は 3 日または 1 週間の休薬で回復することが多く、重篤な障害に至ることはなかった。

■神経膠腫に対する IFN 局所投与の意義

このように投与経路による有効率に有意の差が認められないにもかかわらず、局所投与の意義がなお残っているとすれば以下の点であろう⁶⁾。

① 腫瘍細胞に対する IFN の直接的な増殖抑制作用が基礎的研究において証明されている。

② pharmacokinetics の研究において髄液中の IFN 濃度は局所投与によって全身投与に比べ、はるかに高いレベルに達する。

③ 臨床的な有効率は局所投与例に高い傾向は認められる。また完全寛解例は局所投与例であった。

④ 副作用の頻度が局所投与例の方に低い。

これらの理由から、局所投与の検討はなお続けてい

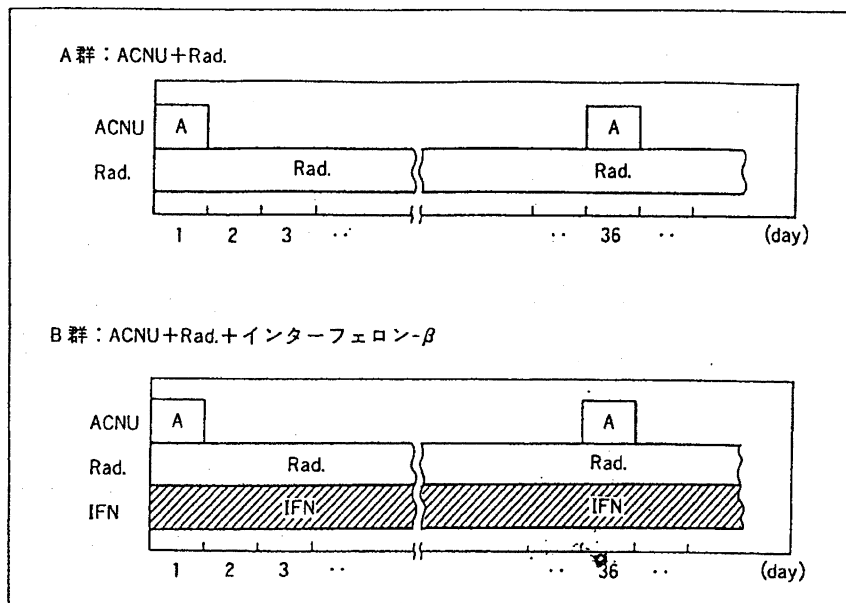


図1 インターフェロン-ACNU-放射線併用療法 (IAR 療法) の実施方法

- ① ACNU を day 1, day 36 に 80 mg/m² 投与する (2クール)。
- ② radiation を day 1 より 5,000~6,000 rad 照射する。
- ③ インターフェロン-β を day 1 より 1週に 5回, 8週間 200万単位/m² を点滴静注する。

表2 悪性神経膠腫に対するインターフェロン併用療法の奏効率の比較 (第III相試験)

治療法	反 応				計	奏効率 CR+PR (%)	χ ² test
	CR	PR	NC	PD			
AR	3	7	26	15	51	19.6%	p < 0.05
IAR	4	17	18	12	51	41.2%	

AR : ACNU+radiation, IAR : interferon+ACNU+radiation

く価値はあるものと考えられる。

■放射線・化学療法との併用

IFN 単独投与による有効率は 19.2% とひとつの限界が明らかになった。これを克服し有効率を上昇させる方法として、いくつかの基礎的研究に基づき放射線治療と ACNU との併用療法が研究され、臨床共同研究まで進展した²⁾。治療スケジュールは図 1 に示すとおりで、ACNU+放射線治療の A 群と、ACNU+放射線+IFN の B 群とを封筒法によって選択して行う第 III 相試験である。

治験の結果は表 2 に示すとおりで、A 群の 51 例中有効 10 例 (有効率 19.6%) に対し、B 群 51 例中 21 例に有効で有効率 41.2% と明らかな有意差を示した。この結果から B 群を IAR 療法と称し、多くの施設で標準的な術後補助療法として採用されるに至っている。図 2, 3 に最近の有効症例を例示する。

■維持療法への応用

手術後、IAR 療法により寛解の導入が得られた場合これを長期に維持する目的にも IFN の使用が有用と考えられる。このための維持療法として 3×10^6 IU の

IFN 投与を 1~2 週間に 1 回の頻度で長期に施行する方法で検討が行われている。維持療法に入った著者らの症例のうち、3 年以上生存中の膠芽腫 2 例、5 年以上生存中の悪性星細胞腫 1 例があり、いずれも社会復帰している。このような長期維持療法についての全国的な規模での治験も現在進行中である。

維持療法中、種々の免疫パラメータの変動と臨床経過との相関を追跡することが重要であり、著者らは CD4/CD8 の比を一応の指標にしているがなお検討の余地がある⁷⁾。

■将来への課題

IFN がこのように広く用いられるようになる一方で、多くのサイトカインが世に現れ臨床応用も進みつつある。さらに広く BRM (biological response modifiers) の概念のもとに種々の薬剤が検討されている。これらのなかで最初に研究の進展した IFN はつねにこれらの代表とみなされ、臨床例ももっとも多いが、今後の課題としてはつぎのような点があげられるであろう。

1. IFN の感受性テスト

腫瘍組織の細胞培養を行い、ISG (interferon stimulated gene) の発現の有無を Northern blot analysis で検出する方法⁹⁾が神経膠腫についても可能になると考えられる。

2. 遺伝子治療

IFN 発現プラスミドを確立し、ベクター DNA を適当なヒト細胞に導入、IFN 分泌細胞を培養した diffusion chamber を皮下に埋め込み、一種の遺伝子治療を行う試みが *in vivo* で進められている⁹⁾。また、IFN 耐

性細胞については IRF-1 (interferon regulatory factor-1) を発現するプラスミド DNA をトランスフェクションさせる方法が考えられる⁹⁾。

また、水野ら⁹⁾は正電荷をもつ特殊なリポソームを用いてヒト・グリオーマ細胞に IFN 遺伝子を導入し培養すると、グリオーマ細胞から内因性 IFN が培養液中に検出され、強い細胞増殖抑制効果を示すという研究を発表している。

このようないくつかのアプローチによって IFN 治療が遺伝子治療と結びつく展望が開けつつあることに

大きな期待を抱きたい。

★ ★

以上、著者らが行ってきた IFN の脳腫瘍に対する臨床応用の結果はつぎのようにまとめられる。

① 神経膠腫に対する IFN 単独治療による有効率は 19.2% である。

② 放射線・化学療法との併用により、有効率を 41.2% にあげることができる。

③ IFN 治療による重篤な副作用は認められない。

④ 長期維持療法にも IFN の有用性を期待する。

このような結果から、現時点における IFN の脳腫瘍に対する臨床的使用は、初期治療としてまず放射線、化学療法との併用療法として高い有効率をあげることもっとも大きな意義が認められる。初期治療の後の維持療法にも IFN の有効性を生かしていく道が残されている。一方で IFN 治療の限界もよく認識し、無効例については強力な化学療法など、ほかの手段へ速やかに移行すべきことはもちろんである。しかし将来は無効例についても、遺伝子治療の手法で IFN 耐性の克服の夢を成功させたい。

文献

- 1) 永井政勝, 新井紀元: 悪性脳腫瘍に対するインターフェロン治療の現状と将来. *脳神経外科*. 10: 463, 1982.
- 2) 永井政勝: 悪性脳腫瘍に対する Human Fibroblast Interferon の臨床的検討. *日本癌治療学会誌*. 18: 60, 1983.
- 3) 永井政勝: 悪性脳腫瘍に対する Human Fibroblast Interferon (BM532) の臨床効果. *日本癌治療学会誌*. 24: 60, 1989.
- 4) Nagai, M. et al.: Local application of interferon to malignant brain tumors. *Texas Rep. Biol. Med.* 41: 693, 1982.
- 5) Nagai, M. and Arai, T.: Clinical effect of interferon in malignant brain tumours. *Neurosurg. Rev.* 7: 55, 1984.
- 6) 永井政勝: 悪性脳腫瘍に対するインターフェロンの局所投与の効果. *Biotherapy*. 5: 1752, 1991.
- 7) Nagai, M. et al.: Treatment of malignant brain tumors with interferon—with special reference to the combination therapy and the maintenance therapy. *In: The Biology of the Interferon System 1988* (ed. by Kawade, Y. and Kobayashi, S.). Kodansha Scientific, Tokyo, 1989, p. 207.
- 8) Asano, S. et al.: Several new approaches to improvement of alpha interferon therapy in chronic myelogenous leukemia. *Eur. J. Cancer*. 27 (Suppl. 4): 521, 1991.
- 9) 水野正明・他: 悪性脳腫瘍に対するインターフェロン遺伝子療法. *神経免疫研究*. 3: 153, 1990.
- 10) Nagai, M. et al.: Clinical application of radiolabeled human x human monoclonal antibody with interferon in the treatment of malignant glioma—preliminary report. *In: Neuro-Oncology* (ed. by Paoletti, et al.). Kluwer Acad. Publ., Netherlands, 1991, p. 153.
- 11) Birchmeier, C. et al.: Expression and rearrangement of the ROS 1 gene in human glioblastoma cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 84: 9270, 1987.

「別冊・医学のあゆみ：サイトカイン—基礎から臨床応用まで」

(医歯薬出版、1992. 7. 30)

癌免疫療法の基礎と臨床—今後の展開

東北大学・薬学部 橋本 嘉幸

1. 癌の免疫療法

癌免疫研究の実際的な目的は癌診断及び治療への応用にあることは言うまでもない。癌の免疫療法はかなり古くから動物実験で検討され、また臨床応用も行なわれてきた。多糖類、細菌、製剤、低分子化学物質などが免疫増強による癌治療に用いられ、また癌細胞による能動免疫も試みられたが期待する効果は得られていない。実際に使用されたの薬剤は生体内投与により各種のサイトカインを誘導しNK細胞活性の増強などを誘起することは証明されているものの、癌組織局所におけるキラー細胞の活性は明確な抗癌効果を発揮するには不十分であることや、癌細胞における対応抗原の質的、量的な不足が臨床における癌の免疫療法を困難にしている原因であろう。

このことは単クローン抗体またはその毒素あるいは抗癌剤との結合物を用いた癌治療についてもいえる。単クローン抗体を利用した癌治療においては、また、癌組織への到達性も問題となり、癌組織への選択的集積以前に肝臓、脾臓、骨髄といった正常臓器への集積が高く、従って全身的投与の場合には効果を発揮しえない。

以下、癌の免疫研究における基礎的な問題点と、今後の免疫療法の方策について考える。

2. 癌免疫研究の推移

癌細胞に正常細胞とは異なる抗原が存在するか、またその抗原を宿主は認識し癌細胞に対する免疫を誘導することにより癌細胞を拒否することができるか、の問に対する答えを出すために多くの動物実験が行なわれてきた。個体間で遺伝的に同一である近交系（いわゆる純系）のマウスやラットを用い、同じ系統の動物に誘導した癌との組み合わせ（syngeneic; 同系）、さらに癌発生個体とその癌との組み合わせ（autochthonous, 自己）での免疫研究が多く行なわれた。その結果、ある種の動物癌細胞（主に線維肉種）の免疫によって宿主には癌拒絶に働く免疫が誘導されること、つまり癌細胞には免疫応答を誘導しうる抗原が存在することが明かとなった。これら実験では宿主の癌に対する免疫の成立を検査するために免疫動物へ癌細胞を移植してその生着の可否が検討されたため、その結果見いだされた癌抗原は癌特異移植抗原（tumor specific transplantation antigen; TSTA）と呼称された。また、化学発癌剤で誘発された癌の場合には同じ発癌剤で誘発された癌でも発生個体の異なるものではTSTAが異なるが、ウイルス癌の場合には同じウイルスで誘導された癌は共通した抗原を表現していることも明かにされた。

上記の1960年代における癌抗原の存在を示す華々しい研究成果は癌の免疫療法への夢を抱かせるものであり、その後動物実験（モルモットBCG）により癌の免疫療法が可能であることも示された。これらの成果に基づき癌免疫療法が臨床的にも施行されたが期待した程の成果は得られなかった。なぜ動物実験での成果が臨床、つまりヒト癌に反映されなかったのか、その原因を考えてみると、1) 動物実験では移植癌が多く使われているが、移植癌は継代のあいだにポピュレーションが均一化し、また抗原性が変化したりして発生時期の癌とは異なる。一方、発生時の癌、特に上皮性の癌では一つの腫瘍内の癌細胞でも抗原表現が不均一の場合が多い。そのため移植癌では免疫による癌細胞拒否、完全治癒が容易である、2) 担癌生体においては免疫抑制因子が産生され、癌免疫誘導され難いし、免疫細胞の働きが抑制される、3) ヒトと動物での癌抗原側および宿主免疫応答の隔たり、などが挙げられる。

癌免疫における上記のような疑問点を解決するためには、1) 癌抗原とはいかなる分子により構成されているか、その支配遺伝子、2) 宿主における癌細胞拒否の機構の解明、および3) 癌に対する免疫応答系を支配する因子の分子・遺伝子の解明が必要である。

3. 癌抗原

癌抗原とは本来、癌細胞には存在するが正常細胞には発現していない抗原を意味する。しかし研究の推移に伴って質的に正常細胞抗原とは全く異なる癌細胞抗原のほかに癌細胞において量的に増加した抗原、正常細胞とは発現部位が異なった抗原、また抗原分子の構成が正常細胞とは異なるもの、さらには胎児期にのみ表現されていた抗原が細胞の癌化に伴って再発現したもの（癌-胎児性抗原）なども含め癌抗原を理解するほうが妥当である。

以上で定義される癌抗原の中には異種の動物への免疫により抗体を誘導するが、癌発生個体や同系動物の体内では抗原として認識されないものもある。つまり抗原の意味の中には1) 物質としての抗原の意味と2) 特定の動物個体で抗原としての働きを示すもの（免疫原：immunogen）の2つの意味が含まれる。たとえばヒトの癌細胞免疫したマウスのリンパ球を用いて種々の単クローン抗体を作成した場合、その一つが癌細胞のみに反応し、正常細胞には反応しなかった場合には対応する抗原は癌抗原（癌特異抗原または癌関連抗原）として定義される。しかしこのようにして検出された癌抗原の中にはその癌が発生したヒトの体内では抗体誘導能を示さず免疫原として機能しないものも多い。また宿主内で免疫原性を発揮する癌抗原でも誘導された抗体や免疫細胞がその癌の拒否（破壊）を行わない場合もある。そのため癌細胞拒否に働く免疫誘導を行う抗原を特に腫瘍拒否抗原（tumor rejection antigen；TRA）と呼称する。

これまでの研究では癌抗原として位置づけられるものとしては、ウイルス癌の場

合のウイルス関連 (*gag* または *env* でコードされた蛋白) 抗原, ある種の熱ショック蛋白, 癌細胞に発現する異常糖鎖, 癌-胎児抗原 (CEA など) がある。

4. 癌免疫に関与する宿主細胞

癌免疫といっても, 癌抗原が自己細胞の変異により発現したものであることの特異性を除けば, 抗体産生やキラー細胞誘導のメカニズムは微生物感染や臓器・組織移植などの外来抗原に対する宿主免疫のメカニズム基本的には同じと考えてよい。従って基本的な免疫メカニズムの解明そのものが癌免疫の解明にもつながることとなる。現在, バイオサイエンス, 特に遺伝子研究の進展に伴って, 免疫のメカニズムも遺伝子, 分子レベルで明かにされ, それらの知見が癌免疫の理論的アプローチにも貢献している。

癌細胞排除に働くキラーT細胞やヘルパーT細胞誘導におけるマクロファージや樹枝状細胞 (dendritic cell) の抗原提示細胞 (antigen presenting cell; APC) としての機能解析とその結果の癌免疫療法への利用, B細胞に由来する骨髄腫 (ミエローマ) や形質細胞腫発生におけるインターロイキンの関与, T細胞受容体のイデオタイプ構造とT細胞機能, などについての研究が進展しつつあり, これらの結果は癌免疫治療研究へ活用されよう。

キラー活性を示す宿主細胞としてはキラーT細胞のほかに活性化マクロファージ, ナチュラルキラー (NK) 細胞, リンフォカイン活性化キラー (LAK) 細胞等がある。LAK細胞とは正常リンパ球をIL-2の存在下培養することにより誘導されるキラー細胞群の総称で, NK細胞型とT細胞型 (細胞表面マーカーにより区別) のものが含まれる。これらのキラー細胞はキラーT細胞と異なり狭義での抗原選択性は示さず, 標的細胞のスペクトラムは広い。キラー細胞に共通しているのはその標的細胞破壊の経過である。第一段階では標的細胞への接着が起こり, 次に接着によるシグナルでキラー細胞からキラー因子が放出され, 標的細胞の破壊が惹起される。現在, キラー細胞側の接着因子としてはキラーT細胞ではT細胞受容体, CD2及びCD8が, またNK細胞やLAK細胞ではLFA-1やある種のインテグリン分子が知られている。キラーT細胞が免疫特異的に標的細胞破壊を行うのはT細胞受容体 (V領域支配遺伝子) の多様性により, またNK細胞やLAK細胞の標的スペクトルが広いのはこれらの細胞の接着分子 (LFA-1など) に対応する標的細胞側の接着分子 (ICAM-1など) が多くの種類の細胞に表現されているためである。キラー因子としてはリンフォトキシン (TNF β), 腫瘍壊死因子 (TNF α), パーフォリン及びセリンエステラーゼ等があるが, それぞれのキラー細胞でこれらのキラー因子がどのように関わっているかについては未だ不明の点もある。

癌細胞破壊における接着分子やキラー因子をそれぞれのキラー細胞系で明らかにすることは, キラー細胞やキラー因子によるより論理的な癌治療法の開発へとつながるであろう。

5. サイトカイン

サイトカイン遺伝子の解明にはわが國の研究が大きく貢献している。即ちインターフェロンをはじめ各種のインターロイキン (IL-1~IL-11) の支配遺伝子がつぎつぎに明かにされ、それらの分子構造が解明された。さらにこれらの遺伝子DNAや組み替え法によるサイトカインの作成により、各々の機能が明かとなった。また、対応する細胞表面受容体の遺伝子及びタンパク構造も解明され、サイトカインと受容体結合による細胞内への情報伝達機構やそれを媒介する細胞内タンパクや因子の研究も進捗している。現在、種々のサイトカイン 遺伝子をリンパ球または LAK 細胞に導入し、体内での永続的なサイトカイン供給を計ることにより、癌細胞の増殖阻害、破壊を促進しようとの試みも行なわれている。

サイトカインとしてはインターフェロンの他、既に赤血球の増化をうながすエリスロポエチンや白血球の分化分裂促進剤としてのコロニー刺激因子 (CSF) などが実用化されている。癌免疫との関連では今後、各種のキラー細胞に対する細胞遊走因子の同定と、その利用により、キラー細胞の癌組織への到達を高める方法を開拓することも大切な研究課題である。

6. ヒト癌と免疫

癌免疫研究の主たる目的の一つは癌の診断と治療にある。したがって実験動物で得られた知見がどこまで、またどのようにしてこの目的に生かすことができるかが問題となる。上記したように移植癌細胞を用いた動物実験での免疫研究の結果は直接ヒト癌、つまり癌が発生した個体の癌に対する免疫には反映されない。ヒトにおける免疫機構そのものは実験動物と大差はなく、基礎免疫研究で得られた結果もそれを物語っている。最も問題になるのが自己癌に対する宿主の免疫応答であり、またヒト癌における癌抗原の発現である。

ヒト癌においても担癌個体が癌に対して免疫応答を行っていることが示されている。癌組織には宿主リンパ系細胞の浸潤があり、その程度が癌の進展と相関すること、癌組織浸潤リンパ球 (tumor infiltrated lymphocyte; TIL) を癌抗原で刺激しながら IL-2 の存在下で培養することにより樹立した T 細胞クローンの中には自己癌細胞特異的な細胞傷害性を示すものがあること、メラノーマなどの癌患者の血清中にその癌細胞に特異的に反応する抗体が検出されることなどがその証拠である。EB ウイルスの関与するパーキットリンパ腫や HTLV-I により誘導される成人 T 細胞白血病 (ATL) などのウイルス癌においては癌細胞膜表面のウイルス関連抗原に対する抗体が血清中から検出される。ATL の場合に観察されているように、抗体保持の患者から採取した ATL 細胞は対応する抗原を細胞表面に発現していない。しかしこの細胞を試験管内で培養すると抗原が発現してくる。細胞表面抗原が対応する抗体と結合することにより細胞内に入り細胞表面から消失する現象を抗原モジュレーションと呼ぶ

が、ATLにおいてはATL細胞が共存する抗体により抗原モジュレーションを起こしていることになる。

抗原モジュレーションは白血病などの治療に当たっても問題となる。投与した単クローン抗体により対応抗原のモジュレーションがおこると、次に投与した同じ単クローン抗体はもはやその白血病とは反応しなくなる。

7. 癌免疫の問題点

発生した癌においては本来、宿主免疫、特に癌細胞拒否に対応する免疫を誘導するような特異な抗原が存在するとの考えとしないという考えがあるが、その考え方の違いは、癌における抗原発現細胞や対応する宿主免疫細胞の数的考慮を行うか行わないかにも係っている。

確かに実験動物を用いた癌免疫モデルでは拒否抗原の存在が示されているが、継代維持した移植癌の癌細胞ポピュレーションは一般的には均一であり、それが不均一の自発癌とは異なる。また継代の間にマイナーな形質（抗原）の変化が起こり、さらに用いた同系動物が癌発生動物個体と全く遺伝子的に同一であるとの証拠はない。このような系で解析される癌免疫は往々にして‘癌関連拒否抗原陽性’の癌を用いたモデルと思われる。ただしこういったモデルでの免疫応答そのものは自発癌でも”もし、自発癌の癌細胞全体が移植癌と同じように癌関連拒否抗原を発現し、担癌宿主の免疫低下が大きくなければ”当てはまるであろう。しかしウイルス癌以外ではその確率は極めて低いものと思われる。

一方癌に対応する宿主の免疫系について考えてみると、癌患者の場合にも確かに癌抗原を認識したリンパ球ポピュレーションは誘導されているらしい。しかし、もしこのようなリンパ球クローンが非常に少ない場合には、例え何らかの免疫刺激によってその数が増しても、実際に宿主の癌に効果を発揮するには至らないであろう。培養によるクローン化で得られるこの種のリンパ球が実際にはどの程度のフリークエンシー（全体のリンパ球クローンに対する率）で存在しているのかを検索することが、その意味づけをする上で大切であろう。担癌による免疫抑制の機構についても未だ分子・遺伝的に未確定であり、この点も癌免疫全体を考える上に大事な点である。

免疫細胞誘導の分子、遺伝子機構やそれに関係するサイトカイン並びにその受容体の分子、支配遺伝子が解明されてきたことによって免疫機構の全貌が逐次明らかになりつつあり、さらに標的細胞破壊に関わる宿主細胞についても細胞の種類、標的細胞への接着分子、対応する標的細胞上の分子、さらにはキラー因子とその支配遺伝子などが解明されつつある。従って、癌免疫の基礎においての残された大きな問題点はやはり‘癌細胞の特殊性’、つまり真の癌抗原とはいかなる分子でどんな支配遺伝子構造なのか、癌細胞の宿主に対する影響による免疫変調機構の解明にあるものと思われる。

8. 癌免疫療法の展開

単クローン抗体の効果については、正常臓器への非特異的な蓄積により癌局所への到達性の阻害が問題となる。抗体そのものの構造修飾などにより正常臓器組織への蓄積を減らすための研究が要望されている。また、LAK細胞とがん細胞抗原の両方に反応部位を持ついわゆるバイスペシフィック抗体を脳腫瘍の局所LAK療法に利用し好成績を得と報告もあるが、現在のところこれも局所投与に限局される。

がん抗原に対する単クローン抗体 (a) を抗原として作成した抗体分子のうちa抗体のV領域を認識しているものをaに対する抗イデオタイプ抗体と呼ぶが、抗イデオタイプ抗体のうちにはa抗体の抗原認識部位の立体構造を認識したのものがある。このような抗イデオタイプ抗体は従ってaの認識抗原と相同の立体構造を持つことになる。このような抗イデオタイプ抗体を用いてがん患者血清中のがん関連抗原を定量したり、またがん抗原の代りに用いてがん免疫を誘導しようとの試みも行なわれている。

さらに遺伝子工学を利用した、例えば毒素蛋白と抗体との融合蛋白の作成と癌治療への利用なども今後発展させるべき研究方向であろう。

最近では癌患者リンパ球をIL-2を主としたサイトカインの存在下培養することにより誘導したLAK細胞を用いた癌治療法が試みられているが、これも癌組織への到達性の低さから、上記のバイスペシフィック抗体利用による局所療法以外には効果が低い。われわれのマウス癌での研究でも静脈注射したLAK細胞が皮下の腫瘍に到達するのは、投与細胞の1~2%に過ぎないことが示されている。この到達性向上のために、血管の透過性を高めるTNF α でマウスを前処置し、次にLAK細胞を投与したところ、その治療効果が上昇した。さらに現在はLAK細胞の中にTNF α やインターフェロンの遺伝子を挿入して効果の増強を計る試みも行なわれている。

また、各種サイトカインの有効な利用法の開発についてもさらに検討する必要がある。さらにこれまで臨床でも広く使用されてきたいわゆる免疫療法剤に関しても、それらの生存期間延長効果を軸にして、化学療法との併用についてより論理的な検討が期待される。

いずれにしても、これからの癌免疫療法は基礎研究の結果を踏まえたより理論的な免疫療法が志向されるべきであり、またその効果判定についても単なる一時的な癌の縮小ではなく、生存期間の延長やいわゆる quality of life (QOL) を条件とした効果判定法も考えて行くべきであろう。

参考文献

- 橋本嘉幸編：'がん免疫'；がんのバイオサイエンス5。東京大学出版会(1991)。
羽室淳爾著：'インターロイキン・ネットワーク'。講談社サイエンティフィック(1992)。

Low Grade Astrocytoma に対する I F N - β
長期外来投与症例の検討

東京大学医学部脳神経外科

成田善孝 田中秀樹 西川亮 喜多村一幸 長島正
松谷雅生 高倉公朋

I F N - β の悪性グリオーマに対する有効性は多数報告されているが、Low Grade Astrocytomaに対する I F N - β の長期投与の安全性・有効性については、定説がない。

今回、Low Grade Astrocytomaと診断され、3年以上 I F N - β の外来投与を続けた症例があるので、これらより I F Nの有効性・安全性について考察してみた。

症例1は43歳女性で、左片麻痺で発症した、Rt.parietal astrocytomaである。術後、60Gyの局所照射と、4カ月目より、現在に至るまで2週間に一度 I F N - β 300万U外来にて点滴静注した。総投与量は70回、209 x 100万Uにおよび、術後46カ月間、再発は見られなかった。投与中、一過性の顆粒球減少が見られたが、それ以外に副作用等はなかった。CT像は、初回治療後、脳室の変形が回復し、現在に至るまで低吸収域の拡大は変化していない。

症例2は50歳男性で、痙攣発作で発症した、Corpus Callosum astrocytomaである。術後、50Gyの局所照射後、3カ月目より、現在に至るまで2週間に一度 I F N - β を300万U外来にて点滴静注した。総投与量は60回、179 x 100万Uにおよび、術後45カ月間、再発は見られなかった。この症例は I F N - β の他に免疫賦活剤としてBCGとPSKを同時に投与した。CT像は、術後腫瘍が残存しているが、放射線治療後、I F N - β 投与を続けるにつれ、腫瘍が縮小し、消失した。

症例3は22歳女性で、腫瘍部分切除後、synchronized chemo-

therapy 施行、その後 I F N - β を投与したが、投与後の悪心がひどく 10 カ月で中止した。総量 53×100 万 U 投与したが、4 年間再発していない。

症例 4 は 46 歳女性で、投与 4 カ月より貧血が見られ、投与 10 カ月、総量 69×100 万 U 投与した所で再発が確認された。顆粒球減少は見られなかったが、投与中 Hb が 6 にまで低下し、I F N - β 投与を中止せざるをえなかった。

症例 5 は 54 歳男性で、投与 6 カ月、総量 23×100 万 U 投与したところで悪心が見られ、I F N - β による副作用の一つと考えられたが、CT 上再発が見られ、頭蓋内圧亢進によるものであった。

最近の報告によると、Astrocytoma の 5 年生存率は 50% 前後で、再発までの期間中央値については触れられていない。症例が少なく、かつ観察期間が短いため、統計処理による判定はできないが、今回提示した症例の中に、I F N - β を投与することによって、46 カ月以上再発を認めない症例が含まれていることは、I F N - β による維持療法が有効であることを示唆するものである。

また、I F N により O K T⁴/O K T³ が上昇し、免疫賦活能が上昇するという報告が多い。全例について調べたわけではないが、われわれの症例の中にも O K T⁴/O K T³ が上昇した例があった。今後、免疫能についても検査して行く必要がある。

I F N - β の副作用として、発熱・悪心・白血球減少など言われるが、我々の症例では重篤な副作用もなく、2 週に一度、3 年半以上も安全に投与されているものもある。

Low Grade Astrocytoma の再発を防止する上で、I F N - β は安全に投与でき、維持療法として有効な可能性がある。顆粒球減少等の副作用の出現を防止する上で、定期的な外来採血は必要であると考えられる。今後、I F N - β をさらに外来で、投与しフォローアップを続けて行く予定である。

悪性神経膠腫に対するInterferonの使用経験

東京女子医科大学 平沢研一、久保長生、内布英昭、
田鹿安彦、村垣善浩、日山博文

悪性脳腫瘍に β I F Nを単独に長期使用した症例を経験したので報告した。

59才男性。平成3年3月頃より構語障害、記銘力障害を認め、5月27日、頭痛も生じたため当科受診。神経学的には構語障害、記銘力障害、左上1/4盲を認めた。来院時のCTにて右の側頭葉内側部と右の後頭葉前部にそれぞれ造影されるmassをみとめmalignant gliomaまたは転移性脳腫瘍を疑い入院となった。MRIではこの2つのmassは連続しているように見える。入院後意識低下したため、6月3日緊急に外減圧術、腫瘍摘出術、また同時に同部に5FUの徐放製剤を60mg留置した。組織診断はglioblastomaであった。手術後、VCR、ACNUと右半球に対する前後対向二門照射による放射線療法(56Gy)を併用した。7月27日、軽度の記銘力障害、軽度の左片麻痺を認めしたが、独歩退院した。8月3日頭痛、嘔吐にて再入院。CTにて特に後頭葉に強く腫瘍の再発、増大を認めた。この時点で β I F Nの単独療法を開始した。投与方法は一回300万単位を週3回投与とした。2700万単位投与後のCTにてmassは明らかに縮小しており、この時点で β I F Nはeffectiveであると判断し、これを継続することとした。一時的に症状は改善したが徐々に意識は傾眠状態となる。

β I F N投与開始6か月後、合計1億9500万単位投与終了時のCT

では後頭葉のmassは著明に増大し、その中心部は壊死によると思われる低吸収域になっている。しかし、側頭葉のmassはよくコントロールされていてほとんど増大は見られていない。この後全身状態悪化のため β IFNを中止した。投与中止後2週間で痙攣発作重積状態となり死亡した。

次に血液検査上の変動を提示します。

IFN投与開始2か月半後、7500万単位ほど投与したところよりまず白血球数の減少がみられやがてpancytopeniaとなった。白血球数3560、血小板数33000、Hb 8.6まで低下している。貧血と血小板数の減少はそれぞれ成分輸血で補正した。白血球数の減少はGCSF製剤を投与することにより補正した。またこれらが十分補正されるまでIFNは中止した。その後IFNを再開したが血球減少症は再発していない。その他の血液検査上の異常は肝機能の軽度の異常を認めたのみである。

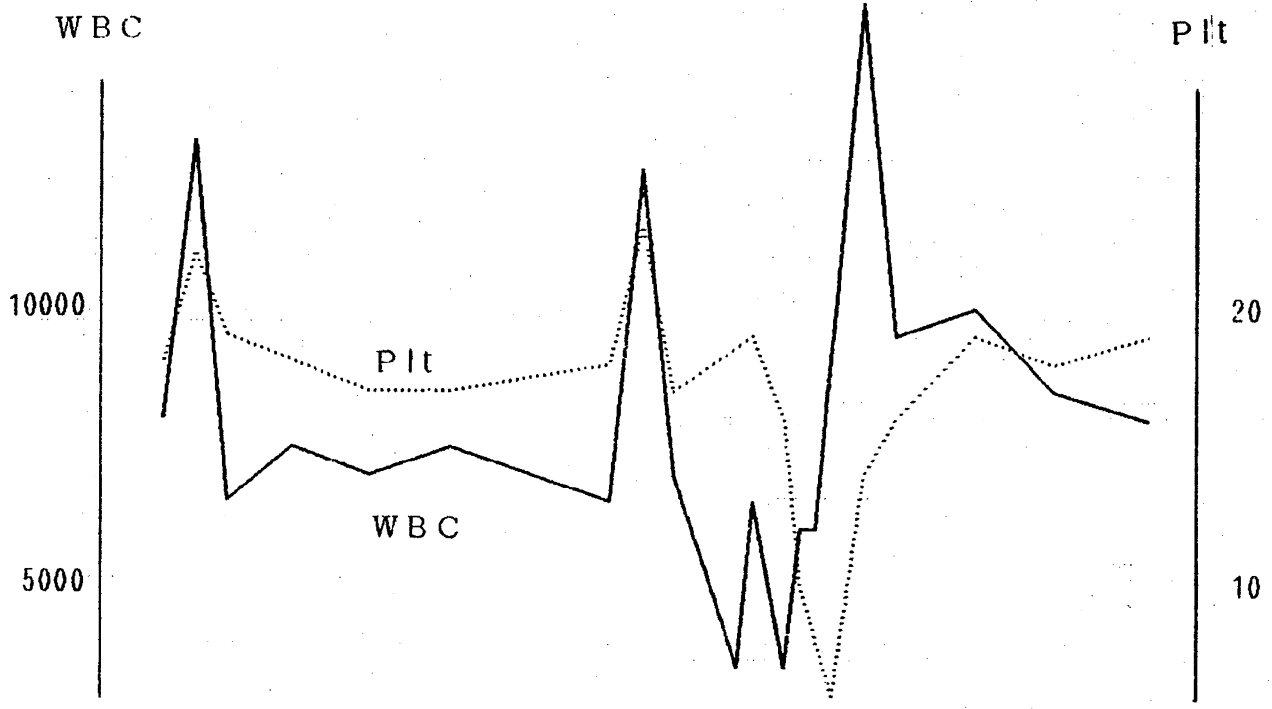
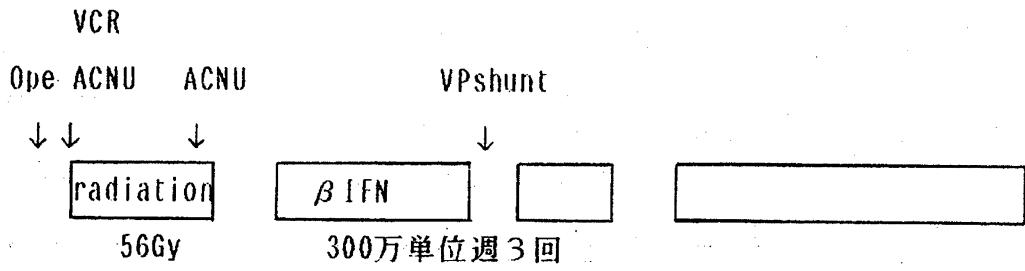
< 考察 >

glioblastomaの再発に対して β IFNの単独療法を試みた症例を報告した。

この症例では腫瘍は側頭葉と後頭葉の2つの部分に別れていたが、うち側頭葉の腫瘍は手術療法、局所化学療法ののちIFNの全身投与

がなされ、腫瘍は I F N 投与期間中その増大は抑制されていた。一方後頭葉の腫瘍は手術療法と局所化学療法が及んでおらず、I F N の投与期間にもその増大は結局抑制され得なかった。この2つの腫瘍は M R I では連続性があると考えられ、実際に同一の組織であるならば I F N は手術および抗癌剤の局所療法が及ばない際その効果が弱いことを示唆すると考えられた。

またこの症例では副作用として β I F N 投与中、約7500万単位の時点で汎血球減少症を招いた。I F N の一時的な中止、成分輸血、G C S F 投与にて補正することができた。文献的には I F N 投与中汎血球減少症を併発し命を落とすにいたったという報告もあり、I F N は骨髄抑制は少ないと言われているが十分な注意を必要とするといえる。



Performance Status

Grade 0 0 1 1 2 3 2 3 4 4 death

β IFN 0 3300 6300 9000 11500 15000 19500

(万单位)

6月 7月 8月 9月 10月 11月 12月 1月 2月

演題名 ; β -インターフェロン単独療法が有効であった再発悪性グリオーマの1例

日本大学 木戸悟郎、宮上光祐、坪川孝志

悪性神経膠腫の術後には、放射線療法、化学療法を中心に、種々のadjuvant therapyによる集学的治療が行われているが、周知のごとくほとんどの例が、早晚再発を来し、不幸な転帰をとることとなる。近年、生体独自の免疫能や、防御機構を賦活し、種々のeffectorを介しての抗腫瘍効果を期待するBRM(Biological Response Modifier)療法が注目され、interferon(以下IFN)は、その代表的なもののひとつとして臨床応用されているが、単独投与での有効例の報告は少ない。今回、IFN- β 単独投与により、一時的に、腫瘍増殖を押さえられた、再発悪性グリオーマの一症例を経験したので報告する。

症例は11歳の男児で1983年12月、9歳時に発症、右前頭側頭葉astrocytomaの診断のもと、1984年1月18日と11月14日の二度にわたり他医において腫瘍摘出術と、術後ACNU 60mgの全身投与が行われた。当科受診後、1985年5月に施行したCTscanで再び腫瘍の増大を認めため、5月15日に3回目の腫瘍摘出術を行った。手術は側頭葉内側面を一部残し、亜全摘を行った。組織学的には、腫瘍は比較的小型の均一な細胞が密に増殖し、血管周囲に偽ロゼットを形成する部分があり、血管内皮細胞の増殖や壊死も認められた。電子顕微鏡像では、腫瘍細胞間にjunctional complexを認め、microvilli様の構造物も存在した。以上よりmalignant ependymomaと診断し、術後ACNU 40mgの全身投与と、総計47.5Gyの放射線照射を7月5日から8月20日まで施行した。その後1985年9月4日から1986年10月22日までの約14カ月間にわたり、IFN- β を総量1億2300万単位、経静脈性に投与した。IFN- β 投与前の免疫能の指標としたT細胞幼若化反応はPHA 164 S. I(正常296以上)、ConA 134 S. I(同221以上)、PWM 122 S. I(同148以上)といずれも低下していた。放射線照射終了1カ月半後のCT scan像で右側頭葉に残存している腫瘍が認められていたが、IFN- β を延べ5300万単位回投与後のCT scan像では、明らかな腫瘍の縮小を認め、画像上PRと診断した。その後、IFN- β を総量1億2300万単位まで投与を継続したが、この間14カ月のあいだ腫瘍の増大は認めなかった。IFN- β 投与中のT細胞幼若化反応はPHA 491 S. I(正常320以上)、ConA 343 S. I(同232以上)、PWM 210 S. I(同201以上)といずれも投与前に比べ増加していた。IFN- β の投与を一時休止したが、4カ月後の1987年2月25日のCT scan像で再び腫瘍の再発を認め、手術療法を施行した。その後、維持療法としてIFN- β の投与を経静脈性のみならず髄腔内にも頻回に行なった。IFN- β を総量6億1700万単位投与した1991年2月のCT scan像では、腫瘍の再発は認められず、1992年4月現在で初発より8年4カ月を経ているが、通常の日常生活をおくっている。

本症例はすでに放射線療法とACNUによる化学療法が施行されていたために、維持療法としてIFN- β の単独投与を施行したわけであるが、一時的にせよ腫瘍の縮小と増殖抑制を認めることができた。IFNによる抗腫瘍作用の機序は、化学療法剤に近い直接作用に加えて、BRMとしての間接作用が考えられているが、いずれも明確でないため、本症例に対するIFNの奏効理由を明らかにすることは困難であるが、髄芽腫のような未分化な腫瘍に奏効率が高いことなどからみて、本症例もIFNの効果がよく発現された可能性が考えられる。

LAK治療を行なった悪性星細胞腫の1例

国立がんセンター 脳神経外科 永根基雄, 小山博史, 渋井壮一郎, 野村和弘

悪性脳腫瘍に対するbiological response modifier (BRM)のひとつにLAK療法があるが、最近我々の施設で再発悪性星細胞腫に対し、腫瘍摘出後LAK局所療法を行なった1例を経験したので報告し、問題点を提起した。

【症例】症例は22歳の女性で、1983年(13歳)、視野障害及び軽度の運動障害にて発症し、同年8月、第1回手術(右後頭開頭、腫瘍全摘)が施行され、astrocytomaと診断された。術後局所放射線療法を45 Gy施行後、同名半盲以外の障害を残さず退院し、以後9年間再発なく経過した。1991年2月(22歳)、腫瘍が再発し、頭痛・嘔気をきたし、4月及び5月に第2回及び第3回手術(右後頭開頭、腫瘍全摘、Ommaya's reservoir設置)が行なわれ、astrocytoma, grade 2と診断された。同年8月には、再び腫瘍内cystの貯留液が増量し、腫瘍の再増大もみられ、同年11月、当科に入院した。

入院時、左同名半盲以外、神経学的異常所見を認めなかった。髄液は血性で、腰椎では細胞数144/3、蛋白1,100 mg/dl、腫瘍内cystでは細胞数93/3、蛋白810と高値を呈したが、ともに細胞診は陰性であった。末梢血リンパ球サブセットのCD4⁺/8⁺値は1.25であった。CT, MRIでは、cystを伴い強く造影される腫瘍が右後頭葉を広範に占めており、また、くも膜下腔が異常に造影された。同月、第4回手術(右後頭開頭、腫瘍全摘、Ommaya's reservoir再設置)を施行した。淡血性のcyst液を伴う黄褐色の腫瘍が右後頭葉を占拠しており、astrocytoma, grade 3と診断された。周囲の硬膜(小脳テント、大脳鎌)表面はくも膜様組織が肥厚浸潤していた。術後経過は良好で、CT上腫瘍腔壁に軽度の造影増強が残存した。

術後補助療法としてLAK局注療法を施行した。同年12月6日(POD17)より1992年2月4日まで、約1週間毎に計8回、Ommaya's reservoirを介して約 3×10^9 個のLAK細胞を腫瘍摘出腔内に局所投与した。投与直後にIL-2によると考えられる軽度の発熱が初期にみられたが、痙攣、感染は生じなかった。初回投与前の腫瘍腔貯留液は、細胞数134/3、蛋白1760 mg/dl、xanthochromicで、細胞診は陰性であった。初回投与後4日目の腫瘍腔内液細胞数は1828/3、蛋白430 mg/dlで細胞数の増加がみられた。LAK 2回投与後のMRIでは、腫瘍腔壁及び硬膜の造影増強領域が術後より比較的厚くなっていた。1992年1月20日、第6回目LAK療法時以降、腫瘍腔内液は慢性硬膜下血腫様の血性を呈すようになり、2月4日の第8回目LAK投与後のMRIで腫瘍再発及び貯留液の増量、intensityの上昇を認め、次第に頭痛・耳鳴が増悪しPDと判断された。出血凝固系は正常域であった。

2月17日、第5回手術(右後頭開頭、腫瘍全摘)を施行した。腫瘍腔には血性の貯留液を認め、Ommaya's tube tip付近にclotの付着が多くみられたが、明らかな出血源は認められなかった。淡黄褐色の腫瘍が後頭葉部を充満し、subependymal layerに沿って深部へ浸潤しており、また、硬膜上へは赤褐色肉芽様の腫瘍が拡がっていた。cyst表面を硬膜上へ拡がった肉芽様組織は硝子化の強い線維性結合組織で、多数のmacrophage及びリンパ球の浸潤を伴い、一部では内部に多数の新生毛細血管がみられるastrocytoma grade

3を呈した。腫瘍部は、cyst側に線維芽細胞の増生からなる線維性結合織があり、好酸球の浸潤がみられ、核異型の高度なastrocytoma grade 3の浸潤を伴っていた。その深部には腫瘍細胞が密に存在し、リンパ球の浸潤は軽度で、線維芽細胞の増生も殆どみられないが、vascularityが高く、endothelial proliferationもみられた。腫瘍内浸潤リンパ球の表面マーカーは、CD3陽性細胞が主体で、CD19、CD20陽性細胞は殆どみられなかった。CD16、CD57も陰性で、CD4、CD8は、ほぼ同数存在した。術後MRIでは、腫瘍腔最深部に僅かな残存腫瘍を認めた。3月より放射線照射50 Gy及び、ACNU + VP-16併用化学療法を施行し、MRI上PRとなり4月に独歩退院した。

【考察】悪性脳腫瘍に対する集学的治療のひとつである免疫療法として、患者の末梢血単核球をrIL-2を用いて刺激培養し、LAK細胞を大量に誘導して腫瘍腔内に投与する養子免疫療法が行なわれてきているが、奏効率は20%程度と未だ十分な治療効果を発揮するには至っていないのが現状である。本症例を含めて、LAK局所療法の無効例の原因として、LAK局所投与後早期から出現する腫瘍摘出腔表面の肉芽形成が指摘されている。今回の症例でもLAK投与後の再手術で摘出された腫瘍組織を調べると、表面は一部腫瘍細胞が露出している部分もみられるものの、多くは線維性結合織で覆われており、その深部にリンパ球の浸潤が少ない密な腫瘍塊が存在し、正常脳に浸潤していた。表面から硬膜上に延びた肉芽様組織内には、リンパ球の浸潤も多くみられることから、LAK療法で誘発形成された肉芽様結合織がbarrierとなり、それ以降のLAK細胞の腫瘍内浸潤を阻害し、より深部の正常脳側への腫瘍の増殖浸潤を阻止しえなかった可能性が高いと考えられる。この肉芽形成は、CTやMRI画像上、腫瘍の再発との鑑別が困難でありLAK局所療法施行中の効果判定の際にも問題となってくる。従って、特に深部への浸潤性の強いglioblastoma等の悪性度の高いgliomaにおいては、肉芽形成に対する予防策の検討はLAK療法の有効性を高める上で重要な課題と言えよう。

本症例で特徴的な点として、LAK療法施行中に腫瘍腔内に出血をきたしてきたことが挙げられる。LAK療法に伴う副作用としては、発熱、感染、大量のIL-2によるvascular leak syndrome等が指摘されているが、過去の報告には本症例のような出血例はみられず、LAK療法に一般的な症候とは考えにくい。しかし、腫瘍表面に形成される肉芽組織は元来新生血管に富む組織であり、また治療対象である悪性gliomaではhypervascularでfragileな血管成分が多い場合があること、更にLAK投与の経路となるOmmaya's tubeのtipが物理的に腫瘍表面を接触刺激することも考えられ、LAK局注に伴う出血の可能性も考慮すべきであろう。本症例は、入院時、LAK療法前から腫瘍腔内及び腰椎ともに軽度の血性髄液を示していたこと、また出血後の再手術の際、Ommaya's tube付近にclotが多かったこと、全身的な出血傾向は認められなかったことなどから、本来易出血性の腫瘍であり物理的刺激が加わって持続的な出血をきたしたものと考えられる。

本症例のLAK投与後の組織では、腫瘍内に浸潤しているリンパ球の殆どがCD3陽性のT cellで、NK活性は認められず、CD4、8間の差はみられなかった。このリンパ球の由来が、浸潤したLAK細胞か、TILであるのか、今回の結果から論ずるのは困難であるが、LAK細胞の腫瘍組織内への浸潤、殺細胞効果、局所での二次的免疫反応等を知る上で今後検討を続ける必要があると考えられる。

悪性神経膠腫に対する LAK 療法 — 治療成績と問題点 —

都立駒込病院 脳神経外科 中村博彦

悪性神経膠腫 23 例に（初発 3 例，再発 20 例）について、腫瘍摘出後 Ommaya reservoir を介して約 $1-2 \times 10^9$ 個の Lymphokine-activated killer (LAK) 細胞と 5 万単位の recombinant interleukin-2 (rIL-2) を数回投与する局所養子免疫療法（LAK 療法）を行った。患者から得られた末梢血単核球は rIL-2 により NK 活性，LAK 活性が誘導され、培養した神経膠腫細胞に対しても E/T ratio は高くなるが殺細胞効果がみられた。治療成績は、CT 上明らかに評価可能な残存腫瘍が存在する 15 例では CR 3 例，MR 3 例，NC 8 例，PD 1 例であり、再発症例 16 例の平均生存率は 16 カ月であった。副作用は投与する rIL-2 の量に相関し、5 万単位では一過性に軽度の頭痛，発熱が出現するのみであった。3 例の LAK 療法後早期に手術で得られた腫瘍組織を検討すると、局所の好酸球の浸潤，毛細血管の新生，浮腫，クマリオ-シスがみられ、LAK 細胞投与腔表面には反応性の肉芽組織（granulation tissue）が存在した。

残存する神経膠腫細胞はこれらの反応性の組織の深部にみられ、一旦このような肉芽組織が形成されるとLAK細胞が腫瘍細胞に接触しないため、投与されたLAK細胞の腫瘍細胞への到達性が本治療法の最大の問題点であると考えられた。LAK療法が無効であった症例を検討すると、いずれの症例もLAK細胞投与腔とは反対の深部の方向へ腫瘍が再発している。LAK療法の治療効果を高めるための基礎研究としては、投与するLAK細胞の殺細胞能を高めることと、神経膠腫細胞のLAK細胞に対する感受性を高めることについて検討した。LAK細胞の誘導については、高濃度のrIL-2で2-3週間培養する方法が最も高い活性が得られ、種々のサイトカインを併用しても増強効果が得られなかった。また、U251細胞にBRM (biological response modifiers), 抗癌剤, 放射線照射, 温熱療法などの前処置を行ってLAK細胞に対する感受性を調べてみると、BRMではTNF- α (Tumor necrosis factor- α), OK432, 抗癌剤ではシスプラチン, VP-16 (イトホシト) が軽度ではあるが増大し、放射線照射, 温熱治療も亢進するためLAK療法との併用療法の可能性が示唆された。インターフェロンは α , β がLAK活性の誘導を抑制し、 α , β , γ ともU251細胞のLAK細胞の感受性を低下させるため、LAK療法時にはインターフェロンの使用は控えるべきである。

悪性神経膠腫に対する単クローン抗体を用いたミサイル療法

日本医科大学 脳神経外科
高橋 弘、中沢省三

目的：悪性神経膠腫に対して単クローン抗体 (mAb) を用いたミサイル療法を実現するために、RIをラベルしたマウス型mAbと抗癌剤をラベルしたヒト型mAbについて基礎的および臨床的検討を加えたのでここに報告する。

方法：(I) 上皮成長因子受容体 (EGF-R) に特異的に結合するマウス mAb 425は、ヒト悪性グリオーマと高率に結合する。そこで、培養ヒト悪性グリオーマ (U-87MG) 細胞を BALB/cヌードマウスの皮下に移植し、この mAb 425を ^{131}I をラベルした形で投与して、この抗体の腫瘍への集積性と抗腫瘍効果を検討した。続いて臨床応用を10人の若年の悪性グリオーマ患者に対して施行した。 ^{131}I をラベルした hot の MAb 425-F(ab')₂ を 1mCi / 1.7m² の割合で投与した。しかし、この内5人の患者には同時に ^{131}I をラベルしない cold の 425-IgG を投与した。mAb投与後、1~5日にわたって γ -camera で全身の撮影を行い各臓器の γ 線量を測定し、併せて予後に対する影響も検討した。(II) ヒト子宮癌リンパ節由来のヒト mAb CLNigG はヒト悪性グリオーマとやはり高率に結合する。この CLNigG に抗癌剤 Epirubicin (Epi) を結合させ、in vitro でヒト悪性グリオーマ U-373MG 細胞に対する殺細胞性を測定した。さらに、in vivo でも抗腫瘍効果を検討した。

結果：(I) 動物；投与後2日の mAb 425 の ^{131}I 活性は、マウス各臓器に比し腫瘍で有意に高く、全身シンチは mAb の腫瘍局在を明瞭に示した。臨床；hot と cold の mAb を混合投与した5人の患者の中2名はシンチで腫瘍の局在が明瞭であったが、予後に関しては有効性は不明であった。(II) in vitro で、Epi-CLNigG は Epi あるいは CLNigG 単独投与群や、Epi、CLN-IgG 同時投与群に比べて顕著な殺細胞性を示した。また、in vivo でも Epi-CLNigG の有用性が示された。

結論：悪性神経膠腫に対する mAb によるミサイル療法の有用性は明らかであるが、予後への影響を増すには mAb に結合させる核種あるいは抗癌剤の種類を選択や、抗体量の検討などさらなる工夫が必要であると考えられる。

悪性グリオーマに対する特異的免疫療法

(Specific Targeting Therapy)

菱井誠人、新田泰三、江波戸通昌、佐藤潔

順天堂大学医学部脳神経外科

はじめに

悪性腫瘍に対する免疫療法として、担癌患者末梢血より分離したリンパ球を組換え型インターロイキン2 (rIL-2)で活性化したいわゆる“LAK”(lymphokine-activated killer)細胞の広範囲な殺細胞効果に基づき、臨床上このLAK細胞を生体に再投与する養子免疫療法が各施設で行われてきている。1987年Rosenbergらは転移性腫瘍157例に対して、LAK細胞+rIL-2, ならびにrIL-2単独で全身投与を行った結果、腎細胞癌、メラノーマ等約20%の症例において有効であったと報告しているが、大量のrIL-2 (18×10^5 U/kg) 投与のため、全例でIL-2の血管内皮の透過性亢進に基づく浮腫、肺水腫、腎機能低下を認めている(Capillary leak syndrome)。またその後の臨床治験でも、十分な治療効果は得られていないのが現状のようである。LAK細胞とは、MHC (主要組織適合性抗原) の拘束をうけず、ナチュラルキラー (NK) 抵抗性腫瘍や新鮮自家腫瘍に対して幅広い傷害活性を有する細胞群を呼称するが、一方で目的とする癌細胞に対する特異性という面で、腫瘍抗原に感作をうけた細胞障害性T細胞 (CTL) には劣っていると言える。一方、このCTLはT細胞受容体 (TCR) ならびにMHCを介して抗原特異的傷害活性を有するが、全ての癌細胞からCTLが誘導されるわけではなく、抗原性の強弱に左右されやすい欠点がある。

またこれらLAK, CTLを用いた養子免疫療法を行う場合、エフェクター1個当りのキラー活性が充分であるか否かといった問題がある。つまり、これまで治療効果を上げるために注入する細胞数 ($1 \times 10^{10} \sim 10^{11}$) を *in vitro* で培養、増加させることが容易でなく、種々の方法が試みられてきた

しかし、脳神経外科領域で、後述する局所投与法を用いて $10^9 \sim 10^{10}$ 個のLAK細胞を注入することで、髄液循環障害をひき起こし、いわゆる水頭症を併発、北原らのデータでは5例中2例で脳室-腹腔短絡術（VPシャント）を余儀なくされている。LAK療法がこのように十分な治療効果を挙げられないために、エフェクター細胞1個当りのキラー活性を高め、かつ標的細胞に対する特異性を向上せしめることが必要と考えられてきた。

I. バイスペシフィック抗体とは

バイスシフィック抗体（BS抗体）はhetero-conjugated antibodyとも呼ばれるが、2つの異なった抗原決定基を認識する、化学的方法または細胞融合（hybrid hybridoma: Quadrroma）によって作製された合成抗体である。1985年Staerzらが、T細胞においてCD3抗原やT細胞抗原（TCR）が細胞障害活性のトリガー分子であることに注目し、抗CD3もしくは抗TCRモノクローナル抗体（mAb）と抗標的細胞mAbとを化学的に結合したBS抗体をT細胞に添加することによりin vitroでの殺細胞効果が増強されることを明かした。

CD3複合体は γ , δ , ϵ 鎖が非有結合したものから構成されており、TCRと緊密な関係にある。つまりCD3は抗CD3mAbと結合することにより、ホスファチジルイノシトールの加水分解に引き続き細胞内遊離 Ca^{2+} 濃度の上昇、ジアシルグリセロールの合成、プロテインキナーゼCの活性化をきたす。次いで二次シグナル（IL-1, 単球など）の存在下で分裂・増殖していくわけである。またCD3抗原がmodulationを受けてIL-2受容体（IL-2R）が出現し、キラー細胞へと分化する。しかし、標的細胞破壊のためには標

的細胞とT細胞とを架橋することが必要であり、腫瘍細胞を特異的に認識するmAbで架橋させるわけである。

II. BS抗体の*in vitro* cytotoxicityに対する効果

バイスペシフィック抗体を用いて特異的免疫療法を行う上での抗体の種類(抗CD3 or 抗CD16)、エフェクターとなるLAKの誘導について基礎的検討を行った。まず、末梢リンパ球よりLAKを誘導する際のIL-2濃度であるが、今まで、LAK活性は100~1000U/mlで最大の活性が得られると考えられてきたが、1000U/mlではむしろ低下し、BS抗体を添加した場合、IL-2濃度に依存していることが判明した。次いで、LAK活性は培養3~7日でピークになりその後は低下すると言われてきた。そこで、5週まで長期培養し、1週毎のLAK活性とバイスペシフィック抗体存在下でのキラー活性を比較検討した。従来の報告通り1週間目で活性は最大となりその後一度低下するも3週以降回復してきた。一般に培養10日目までは*early* LAKと呼ばれ、主にNK細胞がエフェクター細胞と考えられて、一方、培養3週以降は、*late* LAKと呼ばれT細胞(T-LAK)が主体と考えられている。いずれの時期においても、LAK活性に平行して、BS抗体を用いれば、キラー活性を増強し得るが、培養1週目のLAK細胞を用いるのが最も効果的と考えられた。またトリガー分子の違いにより抗CD3mAbと抗CD16mAbとに大きな違いはないようである。

また、一般に担癌患者、特に末期患者末梢血よりLAK活性を誘導するのは、往々にして困難であると報告されてきた。原因として抑制性マクロファージの増加、またある種のサブレッサー因子の増加(TGF β_2)があげられている。実際に担グリオーマ患者の末梢血リンパ球を用いて検索したところ10例のうち

2/3例でLAK活性は健常者より低下していたが、バイスペシフィック抗体(抗CD3mAb×抗グリオーマmAb)を添加するとin vitroでの細胞障害活性は著しく増強しうることが明かとなり大きな期待が持たれた。

III. BS抗体の臨床応用

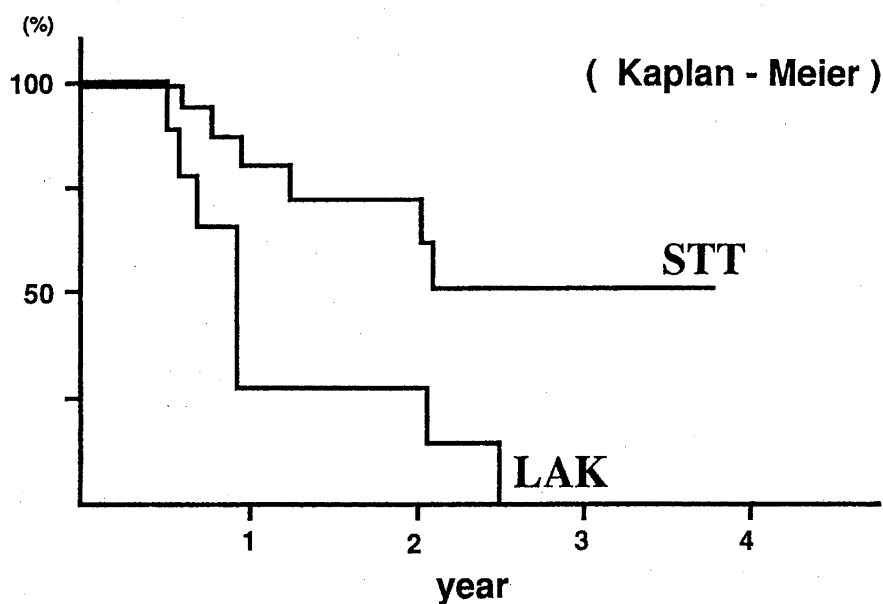
BS抗体の臨床投与に関する報告は、現在のところ、我々の施設を除いてみられない。1990年Seillac (France)でのSpecific Targeting Meetingでも、本邦のほかは、イタリア、オランダで試み始められたばかりのようである。そこで、筆者の所属する順天堂大学医学部脳神経外科教室における、悪性グリオーマ患者に用いられた臨床治験を報告する。悪性グリオーマと組織学的に診断された患者の開頭手術後に、頭皮下に腫瘍腔と交通するオンマヤー管(Ommaya Reservoir)を留置し、患者の術後回復を待って、ベッドサイド23~25Gの翼状針を用いLAK細胞+BS抗体を注入する方法をとっている。投与期間についてはRosenbergらのプロトコルに従うもLAK細胞を1/1000の 1×10^8 個、BS抗体(抗CD3 X抗グリオーマ)100 μ gを1回の注入量とし週2回、3週間を1クールとしている。LAK細胞の誘導には治療1週間前に患者より100mlの末梢血を採取し、その後rIL-2 100U/mlを加えた無血清培血(AIM-V; Gibco)で培養刺激している。脳に発生する悪性グリオーマ、特に多発性膠芽腫glioblastoma multiformeは平均生存率2~3年とされ、大半が手術、化学、放射線療法を行っても発症1年以内に再発を認める。この悪性グリオーマに対してもLAK療法が試みられてきたが、有効な結果は得られていない。我々の施設でも、LAK培養群と非治療群とで有意な差は認めていない。そこで、上記in vitroのデータを踏まえ、我々は、BS抗体を用いた養子免疫療法をSpecific targetin

g therapy (STT)とし、当教室にて手術、治療をした31例の悪性グリオーマ患者に投与を行った。結果は、Table1のように治療後3年が経過したが生存率の著明な延長がみられた。4例に切除断端に腫瘍壊死を示唆する高吸収域の出現をみた。この4例のうち2例では定位脳手術を行って組織鏡見を行ったところ、微小血管閉塞、腫瘍細胞の nucleolysis, 硝子化などの壊死所結果をみると、まず私達は初発例の悪性グリオーマ10例においては、加療後1年以内に1例を除き腫瘍再発を認めなかった。この点は従来のLAK療法単独とは大きく異なるものであった。現在までに31症例にこのSTTを試みたが、約50%に生存を認めており、LAK療法群が10%前後であることよりSTTの有用性が示唆された(Table 2)。

IV. STTの問題点

STTを行った31症例のうち5例に中枢神経系の感染がみとめられた、培養結果より2例で真菌、3例でグラム陰性菌が同定された。これは、RosenbergらのLAK療法に於ても、やはり真菌症を合併した例が報告されており今後の研究が待たれるところである。さらに31症例には5例の再発例が含まれるが、5例中3例がSTTに抵抗性を示しておりSTTの今後の改善、特に腫瘍断端に形成される被膜が養子免疫療法の大きな妨げとなっていることが示唆された。

Survival Curve of Malignant Glioma Patients with LAK or STT



Relative Survival Rate of Malignant Glioma

		1 year	2 year	3 year
Glioblastoma Multiforme	STT	60.5 %	45.3%*	45.1%*
	BTR(J)	45.0%	21.4%	14.7%
Anaplastic Astrocytoma	STT	66.9%	66.9%*	66.9%*
	BTR(J)	60.6%	39.4%	29.3%

STT : Specific Targeting therapy * Significant Value($p < 0.05$)

BTR(J) : Brain Tumor Registry of Japan (1969 - 1983)

光化学療法による選択的抗腫瘍効果と血流障害

東京医科歯科大学脳神経外科

玉置正史、長野展久、青柳 傑、大野喜久郎、平川公義

【はじめに】光化学療法の抗腫瘍効果の機序、特に血流障害の影響を明らかにするために、培養細胞下及び脳腫瘍 rat を用い、検討を行ったので報告する。併せて臨床例についての現状も報告する。【方法】①神経膠腫細胞として、C6, T98G, U373MG, U87MG を、またヒト血管壁細胞として、血管内皮細胞（サイ帯静脈、小動脈、毛細管由来）、血管平滑筋細胞、周細胞を使用した。

hematoporphyrin derivative (HpD) 投与6時間後、argon laser を照射後、殺細胞効果を判定した。② Wistar rat で、担脳腫瘍を作成、また同時に背部皮下腫瘍も作成した。HpD 静注24時間後、argon laser を照射し、24, 48, 72時間後、大動脈よりバリウムを注入し、ソフテックス撮影を行い、腫瘍内血管の形態を観察し、H.E. 光顕標本による腫瘍細胞への効果と対比検討した。④臨床例の検討は、anaplastic astrocytoma 4例、glioblastoma multiforme 2例の6例（再発例4例を含む）に行った。

【結果】①神経膠腫細胞での光化学療法の効果は、laser 出力依存性であった。また神経膠腫細胞間では、殺細胞効果に差はなかった。②血管壁細胞では、殺細胞効果は、同様に laser 出力依存性であったが、血管内皮、平滑筋細胞では、腫瘍細胞に比し、明らかに低感受性であった。③担腫瘍 rat では、早期より照射部位に一致した血管障害が認められた。また HpD 非投与、laser 照射時には、この所見は明らかでなかった。病理組織学的には、腫瘍細胞の変性、壊死、浮腫に加えて、腫瘍血管内の新鮮血栓が認められた。④再発例も含み、光化学療法後、再発あるいは再燃までの期間は、3～7カ月、死亡までは1～19カ月であり、光化学療法の効果で、明かには予後が改善されたとはいえない。合併症、副作用は腫瘍細胞に対する作用と腫瘍血管に対する作用の両者が関与し、腫瘍細胞に比し低感受性であることから、照射後、早期より見られる血流の特異性は、腫瘍におけると考えられた。現在のところ臨床的には、光化学療法により、脳腫瘍の増殖を抑制する効果は得られず、今後、より効果的な光化学療法を開発する方法の研究などが課題とされる。

二重標識法によるグリオーマの成長解析

杏林大学脳神経外科 伊東聡行, 前田達浩, 星野孝夫

【目的】従来, 脳腫瘍の増殖能を表す方法として bromodeoxyuridine による標識率 (LI) が用いられてきたが, 最近われわれは iododeoxyuridine (IUdR) との二重標識によって種々の脳腫瘍の S 期時間 (T_s) と理論的倍化時間 (T_p) の測定を行っている。今回 53 例の glioma (神経膠芽腫 22 例, 悪性星細胞腫 11 例, 星細胞腫 5 例, 混合腫 9 例, その他 6 例) において二重標識を行い, 更に実際の腫瘍倍化時間 (T_d) や細胞喪失率 (CLF: cell loss factor) の算出も行ったので患者の予後との関係と共にその有用性を検討した。【方法】各々の患者の術前に IUdR (400mg) を投与し 2~4 時間後, 腫瘍摘出前に BUdR (400mg) を投与した。摘出標本は免疫組織化学的手法によって BUdR と IUdR に対し二重染色を行った。28 例では MRI より T_d を算定し CLF の計算を行った。

【結果】標識率は < 1% から 12.7% (平均 2.8%) と従来の報告の如く分散していたが, T_s は標識率や組織学的悪性度にかかわらずほぼ一定

の値を示した（ 9.1 ± 1.9 時間）。 T_p は3日から1.5ヶ月と算出され標識率と強い相関を示した。 T_d は7例の術後もひき続き縮小した腫瘍を除くと残りの21例では15日から10ヶ月であり，標識率と相関し

[$T_d(\text{日}) = 117/LI(\%)^{0.63}$]，また T_p とも相関した。 $T_p \geq 20$ 日であった腫瘍21例では14%が再発しそのうち1例が死亡したが， $T_p < 20$ 日であった腫瘍32例ではその72%が再発し16例（50%）が死亡した（追跡期間：約3年）。

CLFは0.69から1.22であり， $CLF < 0.85$ である10例では標識率の値にかかわらず全例9ヶ月以内に再発をおこした。【結論】二重標識法は従来のS-phase fractionのみならず T_p やCLFといった動的なcell kinetics parameterの算定が可能であり，特にCLFは患者の予後判定に有用であった。

編集後記

第3回世話人の佐藤潔教授の巻頭言にもございますように、今回は多くの可能性を秘めつつも基礎研究と臨床応用とのgapを埋めることのできないジレンマに悩まされ続けている免疫、生物療法を主題に取り上げました。予想以上の数の演題が集まり非常にhotなdiscussionがなされ且つどの御演題もレベルが高く日本の脳腫瘍研究が世界の頂点に近づくつつあることが偲ばれました。サイトカイン療法の中で高い腫瘍活性を有していることより近年注目を浴びているTNF- α に関しましては吉田先生に最新の脳局所療法に関するお話があり臨床応用が期待されました。また教育講演の中で悪性グリオーマに対して数年来治療が試みられてきた β -interferonに感受性のある症例が、永井教授のお話では、全体の20%であること、またこの感受性の有無が遺伝子レベルで研究されつつあることは治療を考えるでもまたグリオーマの生物学を考える上でも大変興味あるポイントであると痛感しました。また東北大学橋本教授の御講演は癌に対する単クローン抗体を用いた特異的免疫療法の集大成であり抗腫瘍活性を向上させるために最も重要な点であるターゲッティングのtoolとして単クローン抗体の重要性を再確認致しました。次回は日本大宮上先生のお世話で髄膜腫が取り上げられることになりました。髄膜腫の中にも臨床的に時に悪性腫瘍の如き像を示す症例も散見されるようになり有意義な勉強会になることが期待されます。(新田泰三)

ニューロオンコロジーの会 (Neurooncology conference)

- 1) 本会は脳腫瘍における日常臨床上の問題点を討議し、脳腫瘍症例の治療成績の向上とわが国におけるneuro-oncologyの発展を目的とする。
- 2) 当分は年2回の開催とする。
時期は原則として4月、12月の土曜日の午後とする。
カンファレンスの内容は
 - 1: 症例検討 : 各会毎“テーマ”をきめて討論する。
症例は5-6例で各症例20分程度とする。
 - 2: 教育講演(1-2題)
とする。
 - 3: 会場は原則として日本化薬富士見本社会議室とする。
- 3) 幹事: 数人の幹事を置き、原則として幹事が各回の世話人となる。
- 4) 本会の事務局を東京女子医科大学脳神経センター脳神経外科に置く。
- 5) 幹事

佐藤潔 (順天堂大学)
星野孝夫 (杏林大学)
野村和弘 (国立がんセンター)
松谷雅生 (東京大学)
宮上光祐 (日本大学)
久保長生 (東京女子医科大学)

庶務幹事 久保長生 (東京女子医科大学)

連絡先 : ☎162 新宿区河田町8-1

東京女子医科大学脳神経センター脳神経外科

☎ 3353-8111

FAX 3341-0613

第3回ニューロ・オンコロジーの会の抄録集ができましたので
お届けいたします。

第3回も多数の先生方にご出席していただきまして大変実り
多い会でした。

脳腫瘍に対して多くの先生方の関心が得られ、1日も早く
素晴らしい治療法の開発がなされ、脳腫瘍に病んでいる人達が
救われる事を祈ります。

それと共に、我々が最大の努力をしなければならないことも
痛感いたしております。

次回は平成4年12月12日(土)に行われます。

多数の先生方のご出席をお願い申し上げます。

第三回 ニューロ・オンコロジーの会 抄録集
(Vol. 2, No. 1)

1992年9月1日

発行 : ニューロ・オンコロジーの会

庶務幹事 : 久保長生

事務局 : 東京都新宿区河田町8-1

東京女子医科大学脳神経外科内

☎162 東京都新宿区河田町8-1

03-3353-8111