



私の α -フェトプロテイン小史(7)

香川医科大学 名誉教授 西岡 幹夫

担癌生体の免疫機能

担癌生体ではツベルクリン皮内反応のみならず、その陽性率が低いことが大変古くから知られていた。1970年代半ばになると、その他の麻疹抗原、カンジダ抗原による皮内反応、ならびに DNCB による貼布テストもその陽性率が低下していることが明らかになる。ヒトリンパ球も、T、B 細胞の時代に入り、羊赤血球とのロゼット形成細胞の比率、また、PHA に対する幼弱化細胞などから T 細胞の同定が可能となり、これらは、先の皮内反応とともに、細胞性免疫現象のパラメーターとして、臨床的意義が検討され始めた。

1975年、帰国した私は生体の免疫機能の解析を始め、各種マーカーを用いて細胞性免疫機能について、担癌、特に肝癌患者の病態との関連において検討した。1976年、日本臨床病理学会で「細胞免疫に関する臨床病理」という斬新なシンポジウムが広島で開催され、私にも発表の機会が与えられた。「担癌生体の免疫機能検査について」というタイトルで、生体の免疫機能検査の試案を示し¹⁾、また、3M-KCLにより抽出した肝癌組織、胎児肝、胎児組織の膜成分を抗原とした腫瘍特異細胞性免疫反応についても、その予備実験データを報告した。

解剖学教室、故粟屋和彦教授の指導のもとに、リンパ球の基礎的研究に従事し、また、抗ヒト胸腺抗体や抗免疫グロブリン抗体を作製し、ヒト T、B 細胞を解析し、臨床応用した。その頃、共に一喜一憂して研究に勤しんだ大学院生、菅 大三君は今、地元の医師会長として、また、第一解剖学教室の加藤征治助手は大分医科大学の名誉教授として、今な

お、活躍中である。

AFP の免疫抑制機能に関しては留学前からの私の研究テーマの1つであった。既に述べたように、アメリカでの私の検討では、ラット T 細胞の抗腫瘍性は AFP では抑制できなかった。一方、1975年、Murgita & Tomasi らは AFP によるマウス T 細胞の抑制能について報告した。帰国後、ヒトリンパ球研究の一貫として、AFP による非特異的免疫能の抑制について検討する。ヒト T 細胞の PHA による幼若化現象 (写真 1) ならびに T 細胞の羊赤血球とのロゼット形成能 (写真 2) は、実験系に AFP を添加しても抑制されず、Murgita らの言う AFP の免疫抑制能はマウス特有の現象と考えたものだ。

溶連菌の菌体成分、ピシバニール (OK-432) は腫瘍の直接的増殖抑制のみならず、免疫担当細胞を活性化して、腫瘍増殖を抑制し、胃癌患者等では生存期間の延長が認められ、1975年ごろから、本剤は日常臨床で使用され始めた。また、少し遅れて、かわらたけ菌糸体から得られる多糖体なども開発され、癌に対する非特異的免疫療法が急速に普及した時代であった。

われわれはまた、溶連菌多糖体が遅延型アレルギー反応を惹起することに注目し、その免疫反応の意義を検討した。溶連菌 Su 株由来の各種多糖体による皮内反応を解析したところ、PSE 抗原による皮内反応は健康正常人では、PHA 皮内反応とほぼ同等の陽性率を示した。その陽性率は肝癌患者の化学療法により低下し、また、ピシバニール投与によって本皮内反応は増強し、ピシバニール療法の適応、効果等を判定する指標としての可能性について述べた²⁾。

肝癌治療の著しい進歩

1960年代には、肝細胞癌（肝癌）と診断される症例はいずれも高度進行癌で、積極的な治療法は無く、平均生存日数は4カ月という悲惨な状態であった。

1970年代になると、AFPテストの確立に加え、HBs抗原の発見を契機として、肝癌の臨床研究が始まった。肝癌の早期発見が可能となり、治療の分野にも、いささか希望が持てるようになった。肝癌の化学療法がおこなわれ、5-Fuなどtime-dependentな制癌剤を長期間投与するとともに、マイトマイシンC（MMC）などdose-dependentな薬剤を、肝動脈を介して局所に選択的に注入する療法などが普及した。血清AFP値は肝癌に対する制癌剤の治療効果を判定する1つの指標になることが判明した。

この頃の、肝癌の治療経験（1969 - 1975年間、山口大、第一内科教室³⁾）を日本成人病学会（現日本成人病（生活習慣病）学会）で発表したところ、好評だった。記者団からもインタビューを受け、その治療成績がMedical Tribune紙（1977年2月10日）に、私の顔写真入りで、“原発性肝癌の17%が1年以上生存、AFP追跡による早期診断のMMCの肝動脈注入療法が奏効”と紹介された。この頃は、これらの所見がニュースとなる時代で、また、同記事はアメリカでも報告されたと聞く。

われわれは肝癌患者の免疫療法にも力を注いだ。ピシバニール療法も投与量や方法を変え、また、その肝癌局所注入療法を試行した。著効を示す症例がしばしば認められたが、副作用も強く、ルーテインの治療法とはならなかった。留学先で経験した、HellströmらのBCG治療も肝癌患者に試行したが、メラノーマで認められるような効果はなかった。

1980年代における肝癌治療の進歩は著しい。診断面ではエコー検査など画像診断の普及がある。リアルタイムの探査子を用いて精査され、外来においても小肝癌が診断された。治療面ではTAE療法が肝癌治療に革命をもたらす。また、外科手術法の改良、さらにはエタノール注入療法（PEIT）などが

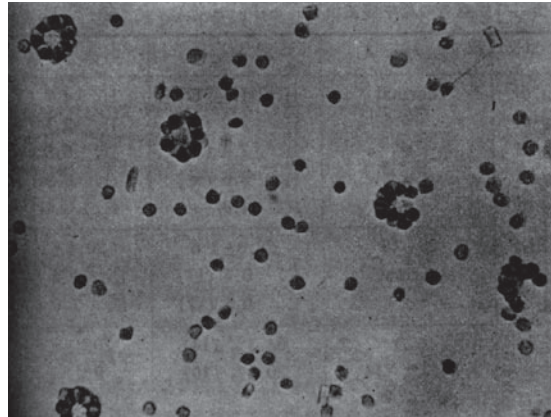


写真1 ヒト末梢血リンパ球のロゼット形成細胞

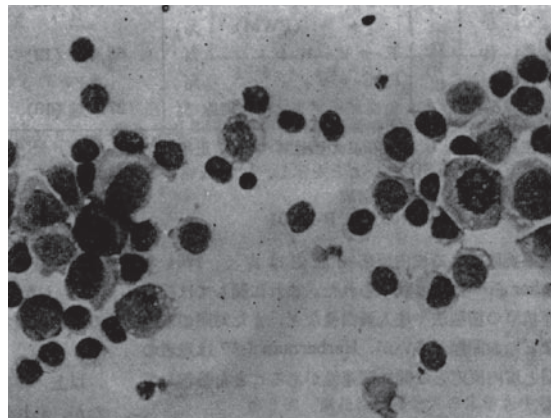


写真2 ヒト末梢血リンパ球のPHA芽球化細胞

開発され、急速に普及し、肝臓病の専門外来では社会復帰した肝癌患者もみられた。なお、第8回全国原発性肝癌追跡調査報告（1978 - 1985）⁴⁾によると、この頃の肝癌の3、5、10年累積生存率は32.7%、9.5%、3.6%で、1970年代の成績に比べ格段の進歩といえよう。

なお、癌の免疫療法も1980年代後半、いろいろ開発され、インターフェロン β 、 γ 、さらに、インターロイキン-2等のサイトカインによる細胞障害性T細胞やNK細胞の活性化、ならびに、LAK細胞の誘導などによる抗腫瘍効果を高める治療を、さらに、われわれはIL2の腫瘍内局注療法を試みたが、いずれも、決定的な治療効果をあげよう方法とはいえなかった。やはり、腫瘍抗原を標的にした特

異的免疫治療の開発がのぞまれるが、現在もなお、その道遠しである。

日進月歩する肝臓の診断、特に治療法についていささか混乱が見られ、その進歩に関する成書が求められた。私は神野健二先生（元国立病院四国がんセンター、肝、胆道腫瘍研究室長）と共著で、肝臓の基礎と臨床、特に、診断法や治療法の選択についてまとめて出版した（肝細胞癌、新興医学出版社、1991年）。また、肝臓治療に関するシンポジウムを編集し、「肝細胞癌－私の治療」（癌と化学療法社、1992年）を紹介した。実地医家の日常診療に役立つ、また、消化器内科の専門医にも、新しい展開への示唆になればと考えた次第である。

1990年代に入ると、C型肝炎ウイルスが明らかとなり、肝臓の臨床研究、また、診療もさらに進歩した。最近では、ラジオ波焼灼療法も登場し、肝臓治療はさらに向上したことは言うまでもなからう。

最近の肝臓の3、5、10年の累積生存率は55.0%、37.9%、16.5%（同報告2004 - 2005）⁴⁾とその治療成績は著しい。

昭和の40、50年時代に肝臓研究や治療に情熱を燃やした先人がこれらの肝臓治療成績を知ることができたら、さぞ、驚くに違いない。

文献

- 1) 西岡幹夫. 担癌生体の免疫機能検査について, 臨床病理25: 532-539, 1977.
- 2) 西岡幹夫ほか. 溶連菌多糖体、PS-E皮内反応のがん患者における臨床応用, 基礎と臨床3: 1405-1408, 1979.
- 3) 西岡幹夫ほか. 長期間生存した原発性肝臓癌患者の臨床的検討, 肝臓18: 548-554, 1977.
- 4) 日本肝臓研究会. 肝臓第18回全国原発性肝臓癌追跡調査報告書, メディア・プランニング, p.125, 2009.

大規模臨床試験 (SBO[#] Study) からの最新エビデンス

累積イベント発生率 (%)

対照群

セプラフィルム群

47% 減少

初回手術後の期間 (年)

リスク比: 0.53
95%CI: 0.28-0.98
P値: 0.044

Fazio VW et al., Dis Colon Rectum 49:11-11 (2006)

sepra/film[®]

高度管理医療機器

保険請求名: セプラフィルム(合成吸収性癒着防止材)
承認番号: 20900BZY00790000

● 一般的な使用方法及び禁忌、使用上の注意等の詳細については製品添付文書をご参照下さい。

製造販売元 ジェンザイム・ジャパン株式会社
東京都港区赤坂5丁目3番1号

発売元 [資料請求先]
科研製薬株式会社
〒113-8650 東京都文京区本駒込2丁目28-8
(2010年10月作成) 843P

癒着性腸閉塞*を47%減少!

SBO: Small Bowel Obstruction * 再手術時に癒着性腸閉塞と確認された症例

癒着防止吸収性バリア

セプラ/フィルム[®]

ヒアルロン酸ナトリウム/カルボキシメチルセルロース癒着防止吸収性バリア