

# 岡山医学会雑誌

第98巻 9, 10合併号 (第1102, 1103号)

昭和61年10月31日発行

## 綜 説

### 腫瘍免疫と予後並びに東西医学併用治療との関係について

河北医学院病理学教研室附属四院病理科 (中華人民共和国)

洗 美 生

(昭和61年8月28日受稿)

Key words : Chinese-Western Medicine  
Tumor-host relationship  
Combined therapy  
Prognosis

## 序 論

腫瘍の発生には環境因子, 即ち外因が非常に複雑に関与しているばかりでなく, 発癌物質に対する人の遺伝生物学的因子の反応性の著しい個体差が関係している<sup>1-2)</sup>. 従って, 腫瘍の発生と進展を追究するに当っては, 外因と共に内環境, 即ち内因の研究を疎かにしてはならない.

近年, 免疫学は急速な進歩をとげ, 特にその方法論と技術の向上により腫瘍免疫学はすでに腫瘍の発生と進展を考える上で不可欠の科学分野となりつつあり, この方向から腫瘍と宿主生体との相互関係に対する認識が深められてきた<sup>3-10)</sup>. 国の内外を問わず, 免疫学の理論と方法は腫瘍の早期診断及び治療の研究に応用され, 成果を上げており, 悪性腫瘍の問題点解決を免疫学に期待している人が増えている<sup>3-5, 8, 11, 14-16)</sup>.

以下主に病理学的立場から腫瘍免疫と予後並

びに東洋医学的, 並びに西洋医学的治療の関係についていささか私見を述べ, 大方のご批判を乞いたい.

## 本 論

### I. 腫瘍の免疫性

人類の腫瘍に対する認識は, 文字が現れる以前に遡ることが出来るが, 歴史的条件により医学全体の発展が阻害された環境では, 腫瘍学の発展も長期間にわたって抑止された. 腫瘍にはそれを構成する腫瘍細胞と発生母組織の違いによって多数の類型があることが見出されて以来, 腫瘍形態学は飛躍的に進展をとげたが, 当然のなりゆきとはいえ, 形態学が偏重された. 即ち, Virchow細胞病理学では腫瘍は局所の疾病であるという見解を基盤に, 長い間研究は局所病変の観察に限られ, その病変の発生・進展過程の生体反応についてはほとんど顧られなかった.

現在尚、病理学教科書には腫瘍とは「自律性」発育をとげる細胞集団であると定義され、あたかも腫瘍の発育は腫瘍細胞自体のみに律せられ、生体の内環境と全く無関係であるかの如き記述が見受けられる。我々の思考は、長い間このような偏向的な考えと方法論に束縛されて来たが、然し、癌の発生・進展・制御については生体の側からの作用を十分に把握することが必要なことは言うまでもない。

過去、臨床、病理、及び実験研究で、腫瘍には免疫現象が存在するという結果が報告されて来たが、上述の偏見にとらわれるあまり事実を目をそむけ、常にその存在は疑問視されるか或は又否定され、為に腫瘍免疫に関する研究は遅々として進まず長期間停滞した。然し、Gross (1941) と Foley (1953) がそれぞれ純系の動物を用いて腫瘍細胞に腫瘍特異抗原 (TSA) が存在することを証明するに至って、腫瘍免疫はようやく人々に注目されるようになった<sup>4)</sup>。その後1960年代から動物及びヒト腫瘍の免疫性に関して数多くの文献が集積されるにいたり、腫瘍免疫の理論はますます充実され、現在では腫瘍の早期診断及び治療に広く応用されるようになっていくことは周知の如くである<sup>4-16)</sup>。

中国古代医学 (漢方医学) では、腫瘍の発生は主に「気血の瘀滞」、「毒邪の患い」、「臟腑の虚損」により「症瘕」と「積聚」(しこり)が生じると見なし<sup>17,18)</sup>、その病根は主として「正気」の不足と「邪」の侵入を起因とし、これにより「気滞、血瘀」が誘致され、「滞」と「凝」が相互に「膠結」、「蘊郁」した結果であると見なししている。即ち、「積」(しこり)の成り立ち「正気の不足のために邪気が踞る」とか、「邪の湊する所はその氣必ず虚なり」と記述している如く内因を強調している<sup>17)</sup>。腫瘍の治療においても「解毒祛邪」、「清熱解毒」、「活血化瘀」、「軟堅散結」を原則とするが、これ以外には特に「扶正培本」を重視し「正気存内、邪不可干」とやはり内因、即ち生体の内在性抗病能力の重要性を強調している<sup>18)</sup>。中医学の書籍には「免疫」のことばがないが、古来中医は疾病の発生と免疫現象とは関係が深いことを確かに認識しており、この「正気」という中医学の概念は体内の免疫

機序を含めた抗疾病能力と理解してもよいと思う。それ故、腫瘍を含めた疾病に対する中国古代医学の認識は、近年西医でも重要視されてきた腫瘍の発生・進展・抑制が「内環境」、特に免疫状態 (Immunological status) の変動<sup>6-8,20)</sup>と密接に関連しているとする認識とは「殊途同帰」とも言えよう。

腫瘍性疾病に免疫性があることは下記の事実からも説明できるであろう。即ち、

1) 同じ部位に発生した同じ種類の癌で、而も進行期に大差がない患者について、同一の治療内容でも患者によっては屢々全く違う治療効果が見られる。このことは、臨床家がよく経験するところである。例えば、同一類型・同一病機の患者に同一手術を施した場合、術後長期間生存する人も、術後間もなく癌の再発と転移で死亡する人もいる。その予後の差異についての解釈は必ずしも容易ではないが、現在では担癌宿主の「内在環境」の差異、殊に免疫因子が大きく関与しているであろうと考えられるようになった。又、病理組織学的に癌と診断されて後、殆んど治療を受けずに無症状のままかなり長期間元気に過していた患者が癌の急速な進展の結果、突然に消耗、衰弱し死亡する例がある。このような症例では、当初強固であった体内の抗癌免疫活性がある時点で著しく低下し、腫瘍の進展を抑制できず、やがては「免疫麻痺」(Immunologic paralysis) の状態<sup>8-12)</sup>に陥った結果として理解できる。

術後の再発及び転移の原因については色々な角度から検討されて来た。例えば、手術中に採取した末梢血液 (peripheral blood)、ないしは局所から流出する静脈血 (locally drained blood) に「陣雨」(「Shower」) と言っても良い程多数の癌細胞が検出・証明されたにも拘わらず、大多数の患者では術後転移を認めなかったという報告もある<sup>20)</sup>。この事実は、体内血液中を循環している癌細胞 (Circulating cancer cell) がある種の体内因子によって死滅させられたと考える以外に道はないであろう。このような事例は、宿主の腫瘍に対する免疫作用と考えられる一つの有力な証拠である。Engell は、癌患者ではその60%に循環血中に癌細胞を証明できた

とし、またこれら患者の約半数は5-9年間生存したと報告している<sup>13)</sup>。Nashら<sup>21)</sup>は、術後局所周囲への癌細胞の侵入・定着(implantation)と再発との関係を知る目的で手術創の洗滌液中の癌細胞の有無を調べた結果、癌細胞のimplantationが陽性であった患者でも手術創における腫瘍再発はわずかであったと報告している。

乳癌根治術後10-20年を経過して局所に癌が生じ、生検の結果元の癌と同じ組織像を示し、第二の原発癌ではなく切除不完全によるものであると指摘された報告がある。これは、手術中周囲組織に侵入・定着した癌細胞が担癌宿主の免疫反応により長い間静止(quiescent)状態に止っていたことを示しており、“再発”は、その間作動していた宿主の免疫反応が何等かの原因で低下したために癌細胞が再び分裂・増殖を始めたと考えるのが最も妥当であろう。甲状腺乳頭状腺癌でも切除後20-25年経ってからの局所再発があり<sup>20)</sup>、ルチン剖検で前立腺、甲状腺組織内に顕微鏡的微小癌巢(occult cancer)が証明されることはさほど稀ではなく、生前に患者は、何らの自覚症状もなければ他覚的にも癌の成長の徴もなかったという報告がある。これは、担癌宿主の「内在因子」がこれら微小癌巢、即ち occult cancer を「静止」状態に制御せしめていたものであろうと考えてよい。Coleら<sup>20)</sup>は若し治療後2年以上経過してから再発する場合、その再発した癌細胞は原発癌細胞の活力をもった状態で連続的に増殖したのではなく、その活力はあくまでも不連続的であると見なし、また6-8年以後の再発については、長期間静止状態を保っていた癌細胞がある時期を境に増殖し始めたか、あるいは間歇的且つ緩慢な発育をたどったものであろうと指摘した。これらの事例はいずれも内在因子(免疫)の存在を示唆するものである。

2) 腫瘍の自然退縮現象(Spontaneous regression)は極めて稀ではあるが存在することは確かである。このことも癌に対する宿主の抵抗性を示す証拠である。文献的には1000余例もの報告があるが、Everson(1966)<sup>22)</sup>は厳密な規準を定め176例もの悪性腫瘍の自然退縮例について記載している。彼によると、自然退縮が最も

多く見られるのは神経芽細胞腫、腎癌、悪性絨毛上皮腫、及び悪性黒色腫であった。自然退縮の原因を解析した結果では色々な要因、例えば感染、不徹底的治療、内分泌異常、年齢等との関連が考えられたが<sup>22)</sup>、本質的には内環境の変動(免疫反応)が腫瘍の発育に抑制的な作用を及ぼしたものと理解された<sup>23)</sup>。Rosenberg(1972)は、肝転移を持つ胃癌患者で全く治療を受けないうまま2年も生存した症例を報告した<sup>10)</sup>。又、Sumnerら(1960)は、自然退縮した黒色腫患者の血液を他の悪性黒色腫患者に輸血したところ、後者の腫瘍も退縮した例を報告している。輸血後退縮した腫瘍では、組織学的には残存していた腫瘍組織に退行性変化と線維化が見られ、このことは前者患者体内に抗腫瘍要素が存在していたこと、またこの血中要素は後者患者の腫瘍に抑制的に作用したことを如実に示している<sup>22)</sup>。

悪性腫瘍の自然退縮については色々な説がある。術中あるいは術前に血中に侵入しないし迷入した癌細胞が抗体の形成を惹起し、その抗体が一定の濃度に達した後、癌細胞が殺滅されるとする説がある<sup>23)</sup>。大多数の学者は腫瘍の部分的切除によって生体の抗癌免疫機序が増強されるために、長期間残存腫瘍の発育は抑制されると見なしている<sup>6, 23)</sup>。

体内の非特異性免疫の増強でも腫瘍が自然退縮することは良く知られている。例えば、発熱、細菌感染、BCG注射、ウイルス感染、植物多糖体等の刺激により生体の非特異的免疫能が増強(RESの機能亢進)するが、これに伴って抗癌能も増強するものと考えられる<sup>6, 22-24)</sup>。即ち、BCG注射では生体内に結核菌に対する抗体が生じ、局所では喰細胞が増え、リンパ球様細胞が大量集積し、いわゆる遅延型過敏反応が起るが同時に腫瘍の発育も抑制される。又、PHAはリンパ細胞の芽球化(Blastogenesis)を誘発し、同時に抗癌作用も増強される<sup>24)</sup>。これらはいずれも非特異的抗癌免疫能の賦活を示唆するものである。実例として、Coleyらは早くから局所切除後何回も再発し、もはや手術不可能となった頸部肉腫が丹毒菌感染により縮小消失した例を見ており、Huth(1952)も33例の癌と26例の肉腫患者で丹毒菌感染後腫瘍が自然退縮したことを報告している<sup>23)</sup>。かくし

て「Coley's toxin」による非特異性免疫に基づく治療法が開発されたものである。わが国、中国でも末期癌の癌性胸・腹水に非特異性免疫療法(ウイルス、BCG等)を施してある程度の効果が見られている<sup>13)</sup>。文献的には1970年、及び1971年における肺癌と食道癌の術後5年の生存率は54-57%で、これら長期生存例の多くは術後発熱の既往があり、中には膿胸を起した症例もかなり含まれている<sup>13)</sup>。上述の国内・外の事例に見る如く、腫瘍の自然退縮は抗原あるいは病原体の種類とは関係がなく病原微生物、又はその分解産物がRESを刺激して生ずる非特異的免疫増強の結果であると考えられる。免疫の他にある種の癌、例えば前立腺癌や乳癌の自然退縮には内分泌因子が密接に関係していることが知られている。例えば、妊娠により乳癌の進展は促進するし、閉経により乳癌の退縮が17年も継続した例をSmithersらは報告している<sup>22)</sup>。

近年、正常細胞の癌化過程に「脱癌」現象が見られることが報告されている。即ち、異常分化と異常増殖を示す癌細胞の特殊性格が、一定の条件下で逆回転してその悪性性状を失うというのである<sup>9)</sup>。例えばC-AMPは*in vitro*で培養されたある種の腫瘍細胞の増殖を抑制し、同時に正常細胞にまで分化させる。生きている腫瘍細胞で動物を免疫する場合と同様、C-AMPも宿主の抗腫瘍移植性を増強させることができる。殊に両者を併用した場合には効果は相乗的である。これらの事実も腫瘍の「自然退縮」が体内の内環境変化と関係あることを物語るものであり、なかなづく免疫因子との深い関係を示唆するものである。

3) 逆に生体の免疫機能が抑制された場合には、免疫能低下により腫瘍の発生率が上昇し、すでに発生した腫瘍はその発育及び転移が促進される<sup>9)</sup>。免疫抑制剤の投与を受けた腎移植の患者では、腫瘍の発生率は正常人の20倍以上といわれている。動物実験では、新生児期(即ち免疫未熟期)に胸腺を摘出して、リンパ組織の発育が阻害された場合、或は又、放射線照射、Corticosteroid投与等でリンパ組織の発育が抑制された状態では発癌物質による癌発生率が明

らかに増加し、その発癌に至る潜伏期も短縮され転移も早期に起こることはよく知られている事実である。このような動物ではウイルスによる発癌実験でも同様の結果となる。これに対して胸腺を摘出した廿日鼠の新生仔に胸腺の再移植あるいはリンパ球を輸入すれば、腫瘍の発生率が低下する。普通、化学療法剤には人体の免疫機序に対する抑制作用があるので、不適当な使用を行えば腫瘍発育の抑制が得られないばかりか、逆にその発育と転移を促進する結果になりかねない。最近ではこの点に注意が向けられ、化学療法による「反作用」及び免疫抑制作用が検討されており<sup>25, 26)</sup>、腫瘍の治療、特に化学療法に際し生体の免疫問題を疎かにしてはならないことを示唆している。

4) 免疫学的理論から見ても、すでに動物腫瘍、ひいては一部のヒト腫瘍において特異性抗原(TSA)の存在が証明されている<sup>6-11, 13, 15)</sup>。これは疑いもなく腫瘍免疫存在の直接的証拠であり、更には発癌物質とウイルスによって作られた腫瘍には夫々異なる腫瘍細胞表面抗原が存在することも移植実験で証明されている<sup>7, 9, 13, 16)</sup>。ヒトの大腸癌、上咽頭癌、神経芽細胞腫、悪性黒色腫等には夫々に特異なTSAが証明され<sup>7, 9, 13, 16, 27)</sup>、これらは細胞毒試験、免疫蛍光法、及び細胞集落抑制試験等で観察出来るので、人体には腫瘍に対し感染性疾病と類似する免疫反応があることがわかる。一般に、生物には「自己」でないものを認識し排斥する能力があり、対象により特異性と非特異性反応に大別され得るが、腫瘍に対する免疫反応機序は一般の感染性疾患に比しはるかに複雑であり、なお解明されていない点が多い。上述のように腫瘍細胞は宿主の細胞とは異なる抗原を獲得しているが、どうして生体はこの特異性抗原を非自己成分として完全に排斥出来ないのか、癌細胞は特異抗原をもちながら何故宿主の防衛機構からエスケープして分裂、増殖し続け、ひいては転移を起し宿主を死に至らしめるのか、これらの疑問点については現在研究が進められているところである<sup>24)</sup>。癌細胞は腫瘍免疫抑制因子を出すことが既に証明され、これらが血液中に放出されて生体の免疫監視(Immunological surveillance)を麻痺

させ、そのために腫瘍細胞が免疫反応の攻撃を免れてその生命を維持することが明らかにされた<sup>5,8,12,28</sup>。その他、宿主の血清中には可溶性の遮断因子 (blocking factor) が証明され、このものは *in vivo* の実験で腫瘍の成長を促進し *in vitro* の細胞傷害性試験では細胞傷害を抑制する効果があることが明らかにされたが、一方ではこの物質に対する抗遮断因子 (de-blocking factor) も見い出されている<sup>6,11</sup>。従って腫瘍の攻撃性と宿主抵抗性の間には複雑な相互関係があり、なお免疫学的解明を必要とする不明の点が多く残されている。

5) 病理形態学的にも宿主が腫瘍の発育に抵抗する免疫反応を組織の上に見ることができる。従来の病理形態学では主に腫瘍の人体に対する破壊作用 (浸潤、転移等) について詳しい検索がなされて来たが、宿主側の腫瘍に対する抵抗の表現、例えば間質反応については長い間注目されることなく、少数の報告がみられるに過ぎない<sup>30-34</sup>。而もその意義については懐疑的態度をとる学者も少なくない<sup>35</sup>。われわれは1960年代の初期から Tumor-host relationship の観点から子宮頸癌、食道癌、陰茎癌、口腔癌、乳癌の病理形態学研究を行って来た<sup>36-41,43-46</sup>。その結果、腫瘍の発育様式 (growth pattern) と間質反応との間には一定の規則性があることを見出し、宿主は確かに癌の侵襲 (invasiveness) に対し抵抗していることの証拠を把握することができた<sup>38-41,44,46</sup>。以下癌組織と周囲間質の関係について述べる。(1) リンパ球の反応 (Lymphoid cell response) に関しては MacCarty (1921)<sup>30</sup> が乳癌について、又、Takahashi (1961) が食道癌についてリンパ球浸潤と予後との間に深い関係があることを報告したが<sup>40</sup>、学会の注目を惹くに至らなかった。多くの学者は、これを癌組織の壊死あるいは二次感染に対する炎症性細胞浸潤と考えていたからである。われわれは癌の周辺部にしばしば見られるリンパ球と形質細胞主体の「炎性」細胞浸潤について検討し、これらは癌の発育様式と関係があることを見出した。即ち、生長速度の速い細索状、ないしびまん性浸潤様式を示す腫瘍には反応が弱く、進展の緩慢な団塊状、粗大な条索状、

あるいは網状の発育形成をとるものでは反応は顕著で、腫瘍周辺部にしばしば長堤状のリンパ球様細胞の「包囲」が見られることを報告した<sup>38,39</sup>。しかも反応の強弱は予後の長短と一致する結果が得られ<sup>40</sup>、又、最近の研究で、たとえリンパ節転移を起した症例でも原発病巣に強烈な炎症反応を示す患者では、その生存期間が長いことを証明することが出来た<sup>41</sup>。近年、免疫学的研究によりリンパ球様細胞浸潤は癌の増殖発育に対する active な防御反応であることが証明され、決して感染や壊死に対する二次的反應ではないことが明らかにされている<sup>7-9</sup>。早期癌 (子宮頸癌、食道癌) あるいは CIS (粘膜内癌) の癌近接上皮の異型増生にもこの反応が見られるので、癌の発育初期からすでに宿主の抵抗 (免疫性排除機構) が始まっていることは明らかである<sup>39</sup>。(2) 線維性間質と癌の発育との関係については、伝統的な病理形態学の概念ではただ癌組織の栄養供給のフレイムと見なされて来たが、癌の発育様式と線維性間質 (膠原線維、好銀線維) の形態表現の間にも一定の規則性があることが証明された<sup>38-40</sup>。即ち、相対的に発育速度の遅い粗大な条索状、ないし団塊状発育を示す癌では主に緻密な線維反応が見られ、癌組織の「包囲」が見られるが、発育速度の速い細索状、びまん性発育様式のものでは癌細胞がばらばらに膠原線維の中に浸潤し好銀線維も支離破碎の状態になる<sup>38</sup>。全割大切片で観察すると「包囲」と「突破」の様子が所々に見られ、両者の間には恰も激烈な陣地争奪戦が行われているように見える。癌は決して「自主的」に自由に発育しているのではなく、発育中にある程度宿主の抵抗を受けているのである<sup>38-40</sup>。膠原線維反応は、内環境、殊に Steroid 代謝と深く関係し corticosteroid により抑制されることはすでに明らかにされている<sup>42</sup>。生長速度が速い細索状、あるいはびまん性発育を示す癌組織の周辺には未熟な血管が線維芽細胞と共に増殖し、恰かも肉芽組織の観を示すことは既に1960年代初期に著者が指摘した所である<sup>38</sup>。Folkman (1972)<sup>42</sup> は、癌組織が TAF (tumor angiogenic factor) を放出し静止状態にある血管内皮細胞を活性化し、毛細管の新生を促し、こ

れによって癌組織の浸潤が促進されることを証明した。この結果はわれわれの人体癌に於ける形態学的観察の所見とよく一致する。食道癌、及び子宮頸癌で、粗大な条索状発育様式を示す症例にしばしば年齢に不相応な動脈管壁の肥厚、閉塞が観察される<sup>39,40)</sup>。その発生機序は上記の線維性間質の増生と同じであろうと考えられるが、それにより癌組織の栄養供給が減少し、その結果発育速度も緩慢になるのであろう。以上の観察結果に基づいて、著者は癌の侵襲と宿主の抵抗との関係について下記の病理形態学的癌進展期概念を提唱した<sup>39-41)</sup>。

a. 緩慢進展期 (Steady progressive stage) : 癌周辺部の発育は主として団塊状、ないし粗大な条索状で著明なリンパ球様細胞反応と線維増生反応を伴う。癌と正常組織との境界は比較的鮮明で膨張性発育 pushing or expanding growth の像を呈し癌発育先端には退行変性が強く、脈管(血管, リンパ管)には癌栓子が見られず、リンパ節にも転移がないか、あっても少数に限られる。

b. 抵抗性急激進展期 (Resistant accelerative stage) : 癌周辺には限局性の細索状発育が見られるが、リンパ球様細胞反応と線維反応がなお明らかに認められる。

c. 無抵抗性急激進展期 (Non-resistant accelerative stage) : 癌周辺部が全部あるいは大部分細索状発育を示し、リンパ球様細胞反応はほとんどないか、あっても極く軽微である。脈管内に癌栓子が存在し、リンパ節転移も多く見られる。癌組織の発育が表面部から深部まで、みな細索状発育を示す場合もこの範疇に属する。

以上、われわれが提唱した病理形態学的癌進展期分類を近年の免疫学理論と対比してみれば、下記ようになるであろう。

- a. 緩慢進展期 : 相対的免疫安定期 (平衡期)。
- b. 抵抗性急激進展期 : 免疫衰退期。癌の侵襲が優勢であるが、宿主はなお一定の免疫能力を保持している。
- c. 無抵抗性急激進展期 : 免疫麻痺期。即ち、宿主はすでに免疫麻痺段階に達している。

以上の概念からすれば、われわれの考えでは癌の形態学的表現を広くかつ詳細に観察分析

すれば、宿主と癌との間に存在する複雑な抗争関係を察知することが出来ると同時に癌の進展状態をダイナミックに把握できる。この知見は患者の予後判定、術後の処置決定に形態学的所見が大きく貢献しうることを示すものであり、形態学を単なる悪性度指標のものさし的存在に止めてはならないと思われる。

## II. 所属リンパ節の免疫形態学的表現

所属リンパ節の腫大は癌転移によるとは限らない。このことは臨床家や病理学者には早くから知られていたが、腫大の原因は二次的感染、あるいは癌の壊死に対する反応と考えられてきた。しかし Black ら (1953)<sup>45)</sup> が乳癌の所属リンパ節に「Sinus histiocytosis」といわれる反応があれば予後が良いことを指摘して以来、癌に対する抵抗反応の表現とも考えられるようになった<sup>45,47)</sup>。多くの研究者がこの考えに賛同しているが反対の意見も今だに後を絶たない。例えば、Berg (1971)<sup>35)</sup> は彼のレビューの中でこの考えに懐疑的な態度を示している。然し、Black らの系列的研究<sup>45-47)</sup>、更に他の学者の報告にもリンパ節の SH 反応が強い程生存率が高いことが示されている。又、われわれが術後生存期間を異にした乳癌患者について、短期及び長期生存例を比較検討した結果からも同じ結論が導かれた<sup>46)</sup>。したがって、局所リンパ節の所見は予後判定に役立つと言える。近年 Black ら<sup>47)</sup> は、免疫学的方法を用いてこの組織表現が RES の抗癌免疫反応の一つの様式であることを確認した。胚中心増生 (GH) も宿主の抗癌能力を反映する形態的表現と理解され、胃癌等について予後と関係があることが示された。われわれも食道癌について GH 反応と予後との関係を追及した結果同じ結論に達している<sup>41)</sup>。又、傍皮質増生 (PH) も予後と関係があることが噴門癌で立証された。故に、癌の摘出標本を検査する際には、リンパ節への転移の有無の外に上述のリンパ節の免疫形態学的表現を些細に検討すべきであると思う。

## III. 腫瘍免疫と東西医学併用治療との関係 (表 1-4)

以上述べたように生体には腫瘍に対する活発な免疫性があることは、臨床、病理形態学並

びに動物実験を含めた研究で十分裏付けられている。即ち、癌は発生当初から進行期に至る間に始終宿主生体の抵抗を受けており、もし抗腫瘍免疫が増強され、且つ適切な治療が行なわれれば癌を制圧することが出来るが、合理性を缺く治療により抗腫瘍免疫が破壊されれば癌の急速な発育を促し遂には不治となることが理解されたと思う。従って、癌の治療に際しては如何に抗癌免疫反応を増強するかが予後を改善し、治療効果を向上させる重要な要素であると思われる。

現在の治療方法として手術、放射線、化学療法があるが、いずれにも長所と短所がある。例えば、手術は腫瘍を根治的に摘出できるが適応の範囲に制限があり、且つ術後の再発、転移等も少なくはない。癌の「multicentric origin」及び「Field cancerization」の理論により、手術の範囲及び術後の再発と転移について再考の必要が生じて来た。放射線治療は Sensitive tumor に対する効果は認められているが、やはり局部療法であるゆえ適応の範囲も制限されると同時に正常組織の傷害及び免疫の抑制に問題がある。化学療法の進歩は白血病や悪性リンパ腫等の治療にすばらしい効果をもたらしているが、現在のところ大多数の固形癌 (Solid carcinoma) に対しては化学制癌剤の選択性が低いため、ある程度の緩解 (remission) しか期待できない状態である。その上、使用法を誤れば免疫が抑制され癌の発育と転移がかえって促進される恐れがある<sup>25)</sup>。これらの方法はいずれも

癌細胞の除去を目的とするもので、漢方医の「祛邪」に相当する。漢方医学では祛邪と共に「扶正」(正をたすける)に着眼しており、悪い原因を除くと同時に生体の防御能力を促進させることに注目する。すでに中期、末期進行癌の段階に達した症例でも効果的な漢方薬の治療のみで症状の緩解、生命の延長乃至臨床的治癒が見られた例が各地で報告されている<sup>48-53)</sup>。これらの事実は、悪性腫瘍に対して漢方薬が治療効果をもつことの証拠である。そこでわれわれは最近 154 例の食道癌患者に漢方薬 (山豆根、断腸草、喜樹のアルカロイド, Sodium Cantharidate (斑蝥酸塩)) を一定期間投与した後に癌組織の切除標本を作製し、未投薬の食道癌 100 例を対照として形態学的変化について比較検討した (表 1-4)<sup>54)</sup>。観察結果では癌組織の退行性変化 (表 1)、癌周辺組織におけるリンパ球様細胞の浸潤 (表 2)、リンパ節の SH 反応、及び GH 反応に有意差が認められた (表 3-4)。これらの所見は漢方薬の癌に対する治療作用は直接的な「祛邪」ではなく、間接的に生体の免疫機序を増強して癌の発育を抑制することにあることを示すものである。即ち、いわゆる「扶正祛邪」の中国医学の腫瘍治療原則は病理形態学的にも正しいことが証明されたわけである。

表 1-4 に示したデータから漢方薬 (中草薬)、殊に山豆根 (Menispermum) と断腸草 (Chelidonium majus L.)、喜樹碱 (Camptothecin) は担癌宿主のリンパ球様細胞反応とリンパ節の GH, SH 反応の増強をもたらす効果があるが、化学

Table 1 Grade of parenchymatous degeneration

Group	Degeneration %				
	None	Slight	Moderate	Severe	Total
Menispermum	9 (18)	22 (44)	14 (28)	5 (10)	50 (100)
Chelidonium majus L.	5 (16.7)	9 (30)	13 (43.3)	3 (10)	30 (100)
Camptothecin	4 (22.2)	7 (38.8)	5 (27.7)	2 (11.1)	18 (100)
Cantharidate	7 (21.2)	12 (36.3)	11 (33.3)	3 (9.1)	33 (100)
Chelidonium +Endoxan	3 (13)	8 (34.8)	9 (39.1)	3 (13)	23 (100)
Camptothecin +Endoxan	9 (36)	8 (32)	6 (24)	2 (8)	25 (100)
Controls	50 (50)	35 (35)	12 (12)	3 (3)	100 (100)

Table 2 Lymphoid cell response in peripheral portion of cancer

Group	Lymphoid Cell Response %				
	non	Minimal	Moderate	Marked	Total
Menispermum	0(0)	15(30)	19(38)	16(32)	50(100)
Chelidonium majus L.	0(0)	12(40)	11(36.7)	7(23.3)	30(100)
Camptothecin	1(5.6)	8(44.4)	7(38.8)	2(11.1)	18(100)
Cantharidate	7(21.2)	15(45.5)	9(27.3)	2(6)	33(100)
Chelidonium +Endoxan	2(8.7)	7(30.4)	13(56.3)	1(4.3)	23(100)
Camptothecin +Endoxan	4(16)	9(36)	12(48)	0(0)	25(100)
Controls	12(12)	51(51)	30(30)	12(12)	100(100)

Table 3 Comparison of LN metastatic rate

Group	LN Metastatic Rate		
	Total cases	Cases with LNM	(%)
Menispermum	50	12/34	35.3
Chelidonium Majus L.	30	5/16	31.3
Camptothecin	18	3/12	25
Cantharidate	33	7/26	26.9
Chelidonium +Endoxan	23	2/17	11.8
Camptothecin +Endoxan	25	8/20	40
Controls	100	28/70	40

Table 4 Comparison of SH and GH of LN

Group	LN Response		
	Total cases	GH(+, + %)	SH(+, + %)
Menispermum	50	24/34(70.6)	7/34(20.6)
Chelidonium Majus L.	30	13/16(81.3)	4/10(25)
Camptothecin	18	8/12(66.7)	2/12(16.7)
Cantharidate	33	15/26(57.7)	2/26(7.7)
Chelidonium +Endoxan	23	14/17(82.4)	2/17(11.8)
Camptothecin +Endoxan	25	5/20(25)	0/20(0)
Controls	100	37/70(52.9)	10/70(14.3)

制癌剤エンドキサンと併用した場合にはこれらの反応は抑制される傾向を示し、リンパ節転移も対照群と同率であった(表: Camptothecin+

Endoxan). 免疫増強効果の顕著な断腸草とエンドキサン併用の場合には転移率が対照群より低く、漢方薬の併用により制癌剤の免疫抑制



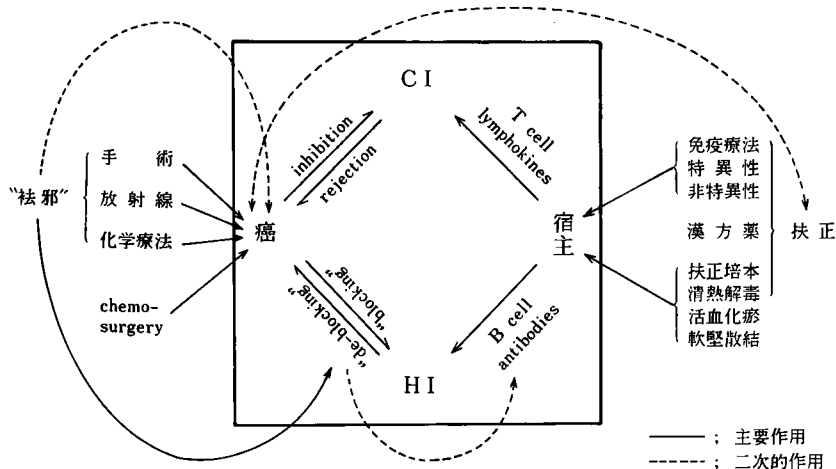


図1 中西医併用治療と腫瘍免疫

作用が打消されたのではないかと考えられる結果が得られた(表:Chelidonium+Endoxan). 喜樹碱とエンドキサン併用の場合リンパ球様細胞反応, GH, SH 反応は全て対照群より弱く転移率も対照群と同じであることからすれば, この漢方薬のアルカロイド成分には制癌剤と類似した免疫抑制作用があるのかも知れない.

植物多糖体の免疫増強作用については, 千原具郎氏<sup>24)</sup>は「癌と免疫増強」特論の中で実験研究及び理論的解説を詳述し, Sakai<sup>55)</sup>, 鈴木<sup>56)</sup>らが「笹」(ささ)について, 新田ら<sup>57)</sup>は山豆根について動物実験と臨床観察の結果を報告し, これらの物質が免疫増強作用により腫瘍の縮小を起し宿主動物の生存期間を延長させると記載している. これらの結果は, われわれの人体癌の病理形態学的観察とよく一致するものである.

以上述べたように癌治療に当っては各種の治療法を合理的に併用することが最も望ましく, 決して単一療法にのみ過度にたよるべきではないと思われる. われわれは腫瘍の病理類型, 生物学的性格, 進行状況, 及び患者の全身状態(免疫状態を含む)に従って合理的な東西医学併用治療を使用すれば, おおのの長所が發揮され短所を減らすことができるので, 癌の治療効果をより一層向上させることが出来ると信ずる. 上記の所見と思索の結論を模式に示すと次のように表現されるかもしれない.(図1)

### 結 論

悪性腫瘍の発生, 進展と生体の抗腫瘍免疫反応との間に密接な関係があることを臨床, 病理, 実験研究, 及び免疫学的理論の面から論証し過去の病理学的研究にいささかの私見を加えた. 今までの腫瘍細胞の破壊のみを目的とする治療方法は, たとえ最もすぐれた現代の集学的治療であってもそれだけで完全とはいえないことは確かである. 宿主の免疫増強(immunopotential)をもたらす, 免疫抑制作用のない漢方薬(中草药)を開発して腫瘍の集学的治療の一環として使用することによって癌治療効果は一段と上がるのではないと思われる.

### 謝 辞

この度, 小坂二度見教授, 粟井通泰教授の招聘により岡山大学医学部に於て講演できたことを心から感謝いたします. 拙稿は中日友好・河北医学院と岡山大学医学部との学术交流の一端となることを願ひ, 本学での講演の一部を含めて執筆したものです.

最後に, 本稿の和文について御校閲の労を惜しまれなかつた岡山大学医学部名誉教授, 妹尾左知丸先生に深謝いたします.

## 文 献

1. 俞孝庭：腫瘍病因学について。安徽医学院蚌埠分院，医学資料集，1，1-12，1973（中文）。
2. 王衛文：腫瘍病因学研究概况，講座資料，中華医学会上海分会，pp. 1-8，1973（中文）。
3. 姚曾序：腫瘍ウイルス病因の研究概要。中華医学会上海分会，pp. 9-16，1973（中文）。
4. 首都病院，基礎組：实用免疫学基礎。科学出版社，1976（中文）。
5. 朱立平：腫瘍細胞免疫。医学参考資料，5，194-201，1975（中文）。
6. 黄永安：腫瘍免疫。腫瘍防治研究，1，46-56，1976（中文）。
7. 盧偉成，高魁雄，張菊明，王祖忒，訳著：腫瘍と免疫。人民衛生出版社，1974（中文）。
8. 小林 博，橘 武彦：腫瘍免疫学。朝倉書店，東京，1974。
9. 趙修竹：腫瘍免疫に関する新知見（文献綜説），医学訳文，武漢医学院，3，1-26，1973（中文）。
10. 張宗梁：腫瘍宿主の免疫状態。医学参考資料，1，1-11，1976（中文）。
11. 田園才：腫瘍免疫学進展に関する若干の問題について。内医通説，2，49-55，1973（中文）。
12. 樂俊民：腫瘍の免疫抑制因子。医学参考資料，8，310-346，1975（中文）。
13. 北京医学院，腫瘍研究組：悪性腫瘍免疫治療の進展（綜説）。北京腫瘍通説，増刊，2，1-29，1972（中文）。
14. 北京医学院，腫瘍研究組：悪性腫瘍免疫総合治療の初歩的分析。腫瘍工作簡報 16，22-27，1972（中文）。
15. 辺路章，張菊明：腫瘍の免疫診断，免疫治療研究動向。浙江腫瘍通説 6，46-61，1973（中文）。
16. 重慶医学院，病理・放射線医学教室：肝癌免疫診断研究の進展。重慶医薬 1，1-13，1976（中文）。
17. 顏京松，盛季良：祖国医学文献の腫瘍に関する記述。青海腫瘍防治動態 2，23-42，1973（中文）。
18. 北京市中医医院：祖国医学の腫瘍に対する認識及び治療方法。腫瘍工作簡報 18，30-34，1972（中文）。
19. 中医研究院 廣安門医院 基礎實驗室：中医“扶正培本”治則の実験研究。北京市腫瘍防治研究資料 2，10-14，1978（中文）。
20. Cole, W.H., McDonald, G.O., Robert, S.S. and Southwich, H.W. : *Dissemination of Cancer, Prevention and Therapy*. Appleton Century Crofts, Ins., 1961.
21. Nash, S.C., Malmgren, R.A., Hume, R. and Smith, R.R. : Tumor cells in postoperative wound drainage. *Cancer* 15, 221-226, 1962.
22. Everson, T.C. and Cole, W.H. : *Spontaneous Regression of Cancer*. W.B. Saunders Co. Philadelphia, 1966.
23. 陳文焜摘訳：悪性腫瘍の自然退縮について。BOTTP, OHKOA. 12, 103-109, 1966.
24. 千原具郎：癌と免疫増強。講談社サイエンティフィック，1980。
25. 近藤遠平，市橋秀仁，山田久義，桃井能正，志津有一：制癌剤の adverse effect の発生機転。癌の臨床 9，241-247，1963。
26. Mitchell, M.S. and De Conti, R.C. : Immunosuppression by 5-Fluorouracil. *Cancer* 26, 884-889, 1970.
27. Piessens, W.F. : Evidence for human cancer immunity. *Cancer* 26, 1212-1220, 1970.
28. Burnett, M. : *Immunological Surveillance*. Pergamon Press. Oxford, London, 1970.
29. 畔柳武雄 編集：免疫不全症候群 第六章 悪性腫瘍と免疫。医学書院，東京，1971。
30. MaCarty, W.C., Mahle, A.E. and Minn, R. : Relation of differentiation and lymphocytic infiltration to postoperative longevity in gastric carcinoma. *J. Lab. Clin. Med.* 6, 473-480, 1921.
31. Powell, L.D. : The relationship of cellular differentiation, fibrosis, hyalinization, and lymphocytic infiltration to postoperative longevity of patients with squamous-cell epithelioma of the skin and lip. *J. Cancer Res.* 7, 371-378, 1922.
32. Hueper, W.C. : The relation of the histological structure to the prognosis of the carcinomata of

- the uterine cervix. *Surg. Gynecol. Obstet.* **47**, 502-511, 1928.
33. Bloom, H.J. : Prognosis in Carcinoma of the Breast. *Br. J. Cancer* **4**, 259-288, 1950.
  34. Moore, O.S.Jr. and Foote, F.W.Jr. : The relatively favorable prognosis of medullary carcinoma of the breast. *Cancer* **2**, 635-642, 1949.
  35. Berg, J.W. : Morphological evidence for immune response to breast cancer. An historical review. *Cancer* **28**, 1453-1456, 1971.
  36. 洗美生 : 1000例子宮頸扁平上皮癌の悪性度分級と分型の研究. 中華病理学雑誌 **7**, 13-18, 1963 (中文).
  37. 洗美生 : 扁平上皮癌の生長様式と間質反応との関係について. 中華病理学雑誌 増刊号 pp. 452-457, 1965 (中文).
  38. 洗美生, 呉国祥, 陳秀鑑 : 子宮頸癌病理分型の再検討. 中華病理学雑誌 増刊号 pp. 320-324, 1965 (中文).
  39. 洗美生, 陳秀鑑, 呉国祥 : 食道癌の病理形態学的研究. I. 食道癌の病理分型と病理進展期について. 天津医業雑誌 腫瘍学附刊 **2**, 311-316, 1964 (中文).
  40. 洗美生, 高国陳, 陳秀鑑, 張秉中, 呉来, 張毓德, 杜喜群, 嚴嘉順 : 食道癌の病理形態学的研究. II. 食道癌の病理分型・病理進展期と術後転帰との関係について. 天津医学雑誌 腫瘍学附刊 **2**, 317-320, 1964 (中文).
  41. 段惠軍, 洗美生 : 食道癌の免疫形態学反応と予後, 並びに進展との関係について. 臨床と実験病理学雑誌 **1**, 4-18, 1985 (中文).
  42. Васильев Ю. М. Соединительная ткань и опухоль евый рост В Эксперименте Медги<sup>3</sup>. Москва, 1961.
  43. Folkman, J. : Tumor angiogenesis. *Adv. Cancer Res.* **10**, 331-357, 1974.
  44. 洗美生, 呉国祥, 陳秀鑑, 唐焯 : パラフィン全割切片による癌の形態学研究に関する経験. 腫瘍防治研究 **2**, 12-18, 1973 (中文).
  45. Black, M.M., Kerpe, S. and Speer, F.D. : Lymph node structure in patients with cancer of the breast. *Am. J. Pathol.* **29**, 505-521, 1953.
  46. 洗美生, 徐蓮英, 王三錫 : 乳癌根治術後の転帰に影響する形態学的要素の研究. 癌の臨床 **27**, 701-710, 1981.
  47. Black, M.M. and Leis, H.P.Jr. : Cellular responses to autologous breast cancer tissue. *Cancer* **28**, 263-273, 1971.
  48. 全国中西医结合食道癌防治經驗交流學習班資料選集 pp. 259-315, 1972 (中文).
  49. 上海医学院附属曙光医院腫瘍研究組 : 中西医结合治療による進行期癌三年以上生存 122例について. 医学情况交流 **9**, 31-33, 1974 (中文).
  50. 中山医学院附属腫瘍病院 産婦人科 : 中西医结合治療で治癒された悪性腫瘍14例. 廣東腫瘍防治資料 **2**, 35-36, 1974 (中文).
  51. 旅大市腫瘍防治研究協力組 : 子宮頸癌根治治療80例の臨床觀察. 腫瘍工作簡報 **17**, 8-12, 1972 (中文).
  52. 北京市腫瘍防治研究所細胞室 : 夏方竜蛇羊泉湯の制癌作用の初歩的觀察. 北京市腫瘍防治研究資料 **1**, 16-26, 1976 (中文).
  53. 福州市第一病院腫瘍科 : 悪性腫瘍の中西医结合治療の経験. 福建医業衛生 **4**, 26-30, 1976 (中文).
  54. 洗美生 : 中草薬治療後切除された食道癌噴門癌187例の病理形態学的分析. 天津医業雑誌 **4**, 175-179, 1978 (中文).
  55. Sakai, S., Saito, G., Sugayama, J., Kamasuka, T., Takano, T. and Takada, S. : Anticancer effect of polysaccharide fraction prepared from Bamboo grass. *Gann* **55**, 197-203, 1964.
  56. 鈴木茂生, 斎藤 健, 廿日岩久典, 砂山裕義, 鈴木益子, 鈴木敏子, 内山 充, 北條博史, 福岡文子, 中西 京, 秋谷七郎 : 屋久島産ササ, 及び酵母水溶性多糖のマウス移植腫に対する増殖阻止作用. 日本臨床

27, 1753-1758, 1969.

57. 新田五一：山豆根の悪性腫瘍抑制に関する研究。東洋医学会誌 10, 41-47, 1959.