

# 悪性胸膜中皮腫に対する局所免疫療法，特に活性化自己リンパ球移入療法

Locoregional Immunotherapy With Activated Autologous Lymphocytes for Malignant Mesothelioma

山下芳典・山口佳之・宮原栄治・清水克彦・平井敏弘・峠 哲哉

**要旨：**悪性胸膜中皮腫は手術，化学療法，放射線療法，等の治療に抵抗性で，予後不良である．再発または手術不可と判定された8症例（平均59.6歳，男/女：6/2，epithelial 5，sarcomatous 2，biphasic 1）に対し，局所免疫療法，特に活性化自己リンパ球移入療法を施行した．4例の胸水，2例の腹水の貯留は，OK-432，Interleukin-2（IL-2），lymphokine-activated killer（LAK），tumor infiltrating killer（TIL）の胸腔内または腹腔内投与によりコントロールが可能であった．48歳女性は腫瘍内局注により腫瘍は一時縮小し，社会復帰しつつ4年を超える余命を得た．右胸膜肺摘除術，横隔膜合併切除後に腹膜播種性再発した60歳男性はイレウス症状が改善し，他病死するまでの10カ月の間外来通院した．61歳男性はIL-2の腫瘍内局注後に胸腔内出血から呼吸不全をきたし，本療法の問題点を提起した．悪性胸膜中皮腫に対し，活性化自己リンパ球移入療法により予後の延長は確認できなかったが，腔水症はほぼ完全にコントロールされた．本療法は quality of life（QOL）を維持しつつ治療が可能であり有用な治療法となりうることが期待される．

〔肺癌 41（2）：117～122，2001，JJLC 41：117～122，2001〕

**Key words：** Malignant mesothelioma, Adoptive immunotherapy, Interleukin-2（IL-2）Activated lymphocyte

## はじめに

悪性胸膜中皮腫の悪性度は高く，手術，抗癌剤，放射線の何れによっても長期生存は困難であるのが現状である．しかもこれらの治療により患者に与える侵襲は大きく，しばしば治療後の患者の生活を大きく制限することとなる．そこで，当科で従来より悪性胸腹水に対して行っている活性化自己リンパ球移入療法を悪性胸膜中皮腫に応用した<sup>1)~4)</sup>．根治性は現在のところ十分には期待できないが，低侵襲下にQOLを重視した治療が可能と考え施行したので報告する．

## 対象と方法

表1に今回対象となった悪性胸膜中皮腫の8例の背景因子をTable1に示す．平均年齢は59.6歳で，女性2名が含まれた．epithelial typeが5例と多く，sarcomatous typeが2例である．何れもInternational Mesothelioma Interest Groupによる新しいinternational staging systemによるStageはIII以上で，他施設で切除が断念された症

例や再発例がほとんどである<sup>5)</sup>．

活性化自己リンパ球の培養についてはすでに報告してきた方法によった<sup>1)~4)</sup>．OK-432を局所に投与することにより数日以内に好中球やマクロファージが動員され，約5日後にリンパ球が有意となる．したがってOK-432の腔内投与から免疫担当細胞が誘導される第5，7日目にT細胞分化増殖因子であるIL-2を投与し，LAK，TILの培養が整う第11，13，15日目に活性化リンパ球を胸腔内，腹腔内，腫瘍内へ投与できるというスケジュールである（Fig. 1）．

本療法施行にあたっては，治療の目的と方法，予想される効果と副作用，他の治療法についての説明を行い，文書による同意を本人から得た．

## 結 果

8例の治療成績をTable 2に示す．症例6，8に対しては胸水は少量であったため腫瘍内投与のみが行われた．他の6例のうち，4例の胸水と2例の腹水に対して，OK-432，IL-2，LAK，TILの投与により全ての症例で腔水症のコントロールが可能であった．

症例1は3回入院を繰り返した．初診時には右胸腔は血性胸水で満たされており，CT上，原発部位は右前縦隔の壁側胸膜と考えられた（Fig. 2A）．Fig. 2Bのごとく，OK-432，IL-2の胸腔内投与により完全にコントロールされたが，右外側胸壁に新たな腫瘍を形成した．この腫瘍

広島大学原爆放射能医学研究所腫瘍外科

別刷請求先：山下芳典 広島大学原医研腫瘍外科

〒734-8553 広島市南区霞 1-2-3

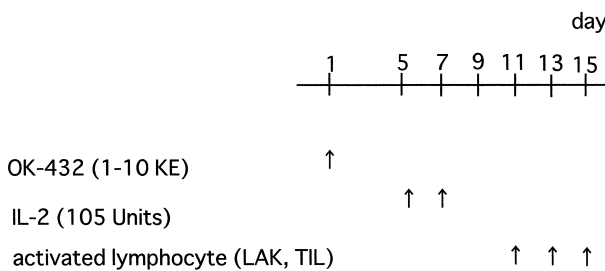
TEL：082-257-5866

FAX：082-256-77169

E-mail：yosy@hiroshima-u.ac.jp

**Table 1.** Clinical findings of eight patients with malignant mesothelioma

case No. (age, sex)	asbest exposure	hyaluronic acid	histology	Stage <sup>6)</sup>	effusion	pretreatment, etc.
1 (48・F)	-		epithelial	III	rt. pleural	none
2 (60・M)	-	-	epithelial	IV	ascites	panpleuropneumo- nectomy
3 (74・M)	+	-	sarcomatous	IV	rt. pleural	exploratory thoracotomy
4 (60・M)	+		epithelial	III	lt. pleural	none
5 (58・M)	-		biphasic	IV	lt. pleural ascites	skin metastasis
6 (61・M)	+	-	sarcomatous	III	rt. pleural	anemia
7 (50・M)	-		epithelial	III	rt. pleural	pleurodesis
8 (66・F)	-	-	epithelial	III	rt. pleural	resection

**Fig. 1.** Method of local immunotherapy with activated autologous lymphocyte for malignant mesothelioma. After initial administration of OK-432, IL-2 and/or activated lymphocyte is supplemented into the cavity.

に対して OK-432 IL-2 LAK の腫瘍内投与した際に 22% の腫瘍の縮小を認めた (Fig. 2C). 治療期間中約 4 年間にわたり就労が可能であった. 胸水の再貯留はなかったが, 右胸腔内の腫瘍は増大し対側胸腔内, 腹腔内へ進展し, 治療開始後 52 カ月で腫瘍死した.

症例 2 は, 右胸膜肺全摘術, 横隔膜合併切除による根治術が施行された後の再発症例である. その約半年後, 切除された横隔膜の部分からと思われる腹膜播種性転移によって, 腹水が貯留し腹部膨満感, 食欲不振で発症した. 図 3 に腹部単純 X 線写真と腹部 CT の写真を示すが, 治療前には CT では両側の腎臓の前面には多量の腹水が貯留しており, 腹部単純 X 線写真にてガス像を多く認めている (Fig. 3A, 3B). OK-432 IL-2 LAK, TIL を腹腔内投与し所見は改善し症状は消失した (Fig. 3C, 3D). 腹水はほぼ完全にコントロールされていたが, 気管支瘻による膿胸が発生し治療開始後 10 カ月で他病死し残念な転帰となった.

症例 7 は胸水は完全にコントロールされ再貯留もな

く, 腫瘍内投与を継続しながら職場復帰し生存中である.

症例 6 は sarcomatous type であり, 胸水は少量で腫瘍内投与のみが行われた. 右側胸壁の腫瘍に対 IL-2 10 万単位を腫瘍内投与したところ, 胸腔内出血を合併した. 輸血, ドレナージがこころみられたが, 救命できなかった. 入院時より Hb 7.8 と貧血があり, 易出血性の腫瘍と思われるが, 腫瘍を穿刺した際に腫瘍血管を損傷したことが疑われ, 反省させられる 1 例であった.

症例 1 は長期生存が得られ, 症例 7 は 10 カ月を経て生存中の症例であるが, 全症例の中間生存期間は現在のところ 6 カ月と十分とはいえない. 症例 6 の 1 例を除いて, 発熱以外に重篤な合併症を見られず, 何れも外来通院にて治療を続行し, 職場復帰も可能であった.

## 考 察

胸膜癒着療法に関しては, 従来から主としてテトラサイクリン系抗生物質<sup>9)</sup>やタルク<sup>7)</sup>が用いられてきたが, 奏効率そのものは局所免疫療法による本療法と遜色はないといえる. しかしこれらには抗腫瘍効果はなく, そのためブレオマイシンを中心に抗癌剤の投与の報告がみられるが, 奏効率の低さや, 抗癌剤特有の副作用の点に問題があると考えられる<sup>8)</sup>.

OK-432 の投与により腔内滲出細胞は好中球からマクロファージ, リンパ球へと連続的に移行し, IL-2 はリンパ球分画を増加させる<sup>1)-4)</sup>. そして IL-2 は最も強力な T 細胞分化増殖因子であり, 局所に集積されたエフェクター細胞, 特にリンパ球の抗腫瘍活性の増強に働き, 癌性胸腹水に対する局所投与はよい適応とされる<sup>10)</sup>. 胸水, 腹水などの腔水貯留のメカニズムに関しては産生と吸収のバランスの崩壊とされているが, 本療法では腫瘍細胞を減少することにより産生を抑制し, また吸収に際して

**Table 2.** Treatment and efficacy of local immunotherapy

	immunotherapy	site	effect for effusion* <sup>1</sup>	outcome ( months )
1	OK-432, IL-2, LAK, TIL	rt. pleural, intratumor	CR	52 died
2	OK-432, IL-2, LAK, TIL	peritoneal	CR	10 died* <sup>2</sup>
3	OK-432, IL-2, LAK, TIL	rt. pleural	CR	7 died
4	OK-432, IL-2, LAK, TIL	lt. pleural	CR	6 died
5	OK-432, IL-2, LAK, TIL	lt. pleural, peritoneal	PR, CR	1 died
6	OK-432, IL-2	intratumor	NC	1 died* <sup>3</sup>
7	OK-432, IL-2, LAK	rt. pleural, intratumor	CR	10 alive
8	LAK	intratumor	NC	6 died

\*<sup>1</sup> : evaluation according to the Japan Society of Clinical Oncology\*<sup>2</sup> : due to broncheal fistula\*<sup>3</sup> : due to massive bleeding**Fig. 2.** Clinical course of case1. Chest X-ray film revealed disappearance of right pleural effusion by intrapleural administration and slight shrinkage by intratumoral administration.

A ) before treatment

B )14 months after intrapleural administration of OK-432( 10 KE )and IL-2( 10<sup>5</sup> Unit )C )two months after intratumoral administration of OK-432( 10 KE ), IL-2( 80 × 10<sup>5</sup> Unit ) and LAK ( 4 × 10<sup>8</sup> )

A )

B )

C )

はドレナージされるリンパ流の腫瘍細胞による閉塞を改善するものと考えられるが、さらに IL-2 によって局所に動員される他のサイトカインの作用によってもドレナージは改善するものと推測される<sup>11)</sup>。当科では従来から消化器癌を中心とする固形癌の腔水症に対し活性化自己リンパ球移入療法を施行しており、高率にコントロールが可能であることを報告してきた<sup>2,3)</sup>。

今回の報告では悪性胸膜中皮腫の 6 例に対し活性化自己リンパ球移入療法を局所投与し腔水症はほぼ完全にコントロールされた。特に症例 1 は腫瘍の縮小効果を認め長期生存を得ており、単に悪性腔水症のコントロールという意味だけでなく、縮小効果やさらに延命効果の可能性も示唆していると思われる。副作用は発熱だけであり、従来の方法に比べ明らかに低侵襲であり、患者の QOL

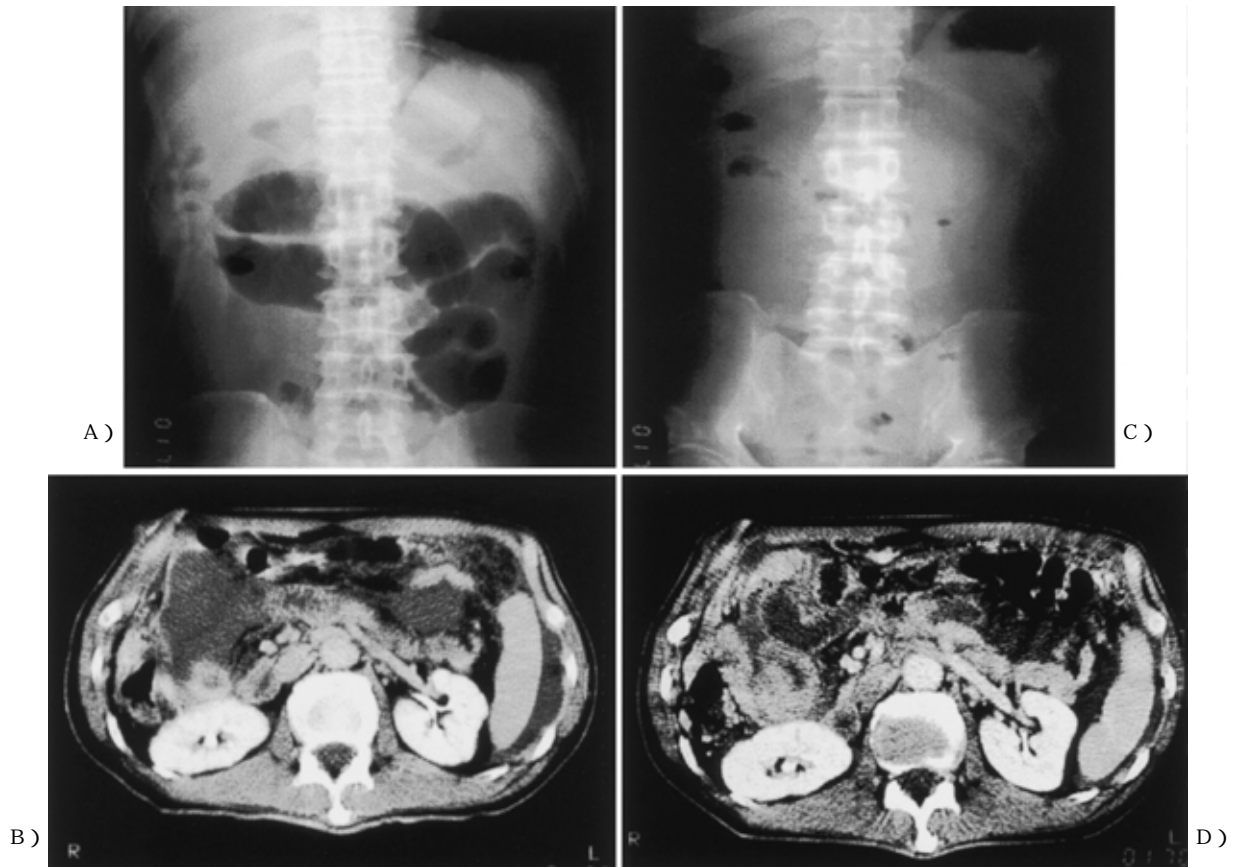
を維持しつつ施行可能で有用な治療法である。しかし、治療歴を有する進行した症例を対象としたとはいえ、生存期間は十分といえず、また腫瘍内投与によると思われる出血も経験し、今後は腫瘍内投与に関しては慎重にすべきと考えている。

悪性胸膜中皮腫に対して集学的治療が有効だったとする報告は散見されるが、一般に放射線療法や化学療法による長期生存はないとされている<sup>5)</sup>。外科的には Branscheid らは、胸膜肺全摘術と胸膜剥皮術との間に予後の差はなく、若年で epithelial type のものには予後が期待できるとしている<sup>12)</sup>。根治を目指す外科的な胸膜肺全摘術の効果も prospective study によっても disease free interval の延長はみられたが、延命に寄与することは確認することはできなかった<sup>5)3)</sup>。

**Fig. 3.** Clinical course of case 2. Ascites, caused by peritoneal dissemination, was controlled by intraperitoneal administration completely.

A ) B ) before treatment

C ) D ) after intraperitoneal administration of OK-432 ( 6 KE ) IL-2 (  $10 \times 10^4$  Units ) LAK (  $2.7 \times 10^9$  ) and TIL (  $1.2 \times 10^9$  )



**Table 3.** Immunotherapy for malignant mesothelioma in the literature

author ( the year )	cases ( age, sex, case no. )	immunotherapy	efficacy	outcome ( months )	reference
Sone( '78 )	54, M	BCG-CWS i.th.	CR	24 alive	14 )
Furuse( '81 )	52, F	N-CWS i.th.	CR	14 died	15 )
Nakamura( '82 )	65, M	Krestin p.o.	NC	1 died	16 )
Wada( '83 )	2	OK-432 i.d., i.th	PR	13, 4 died	17 )
Yanagawa( '89 )	2	IL-2 + LAK i.th.	CR 1, PR 1	mean 11.5	18 )
P. Lisson( '92 )	5	IL-2 i.th.	CR 1, PR 3		19 )
P. Astou( '93 )	15	IL-2 i.th.	CR 1, PR 6		20 )
J.W. Upham( '93 )	25	IFN $\alpha$ 2a i.d.	PR 16%	MST 11	21 )
C. Boutin( '94 )	89	IFN $\gamma$ i.th.	CR 1, PR 11	mean 14.0	22 )
H.W. Pas( '95 )	36	IFN $\alpha$ i.d.	PR 19%	MST 8.7	23 )
S. Soulie( '96 )	26	IFN $\alpha$ 2a i.d.	PR 10	MST 12	24 )
S. Brett( '98 )	21	IL-2 i.d.	PR 1	MST 10	25 )
P. Astou( '98 )	22	IL-2 i.th.	CR 1, PR 4	MST 18	26 )
A. Purohit( '98 )	13	IFN $\alpha$ 2a i.d.	CR 1, PR 4	MST 16	27 )
E.M. O'Reilly( '99 )	15	IFN $\alpha$ 2a i.d.	PR 1	MST 25 wks	28 )

そういった背景の中で副作用の少ない免疫療法が悪性胸膜中皮腫の治療法として注目されてきた。免疫療法がなされた悪性胸膜中皮腫の報告例を Table 3 に示す。転帰は短命に終わった症例が多いが、一般的に胸腔内投与により悪性胸水はよくコントロールされている。胸膜中皮腫に対する免疫療法の歴史は大きく 3 期に分かれ変遷してきた。1980 年前後には症例報告が中心で古典的な免疫療法剤が胸腔内へ投与されていた<sup>14)-17)</sup>。使用薬剤は主として OK-432 であり、大量投与が中心であり 100 K. E. が投与された報告もある<sup>17)</sup>。1990 年代前半には IL-2 の胸腔内投与による治療が試みられ、悪性胸水は良好にコントロールされるようになった<sup>18)-20) 26)</sup>。Astoul らは IL-2 の responder の方が nonresponder に比べ予後は良好であったと報告している<sup>26)</sup>。Boutin らはインターフェロン  $\gamma$  の胸腔内投与を Stage I, II の 89 例の比較的早期の症例を中心に施行し、epithelial type の早期の症例の予後が良かったと報告している<sup>22)</sup>。1990 年代後半になると

抗癌剤、主にシスプラチンと併用したインターフェロン  $\alpha$  の皮内投与による Phase II study が施行されるようになり、良好な奏効率が報告されている<sup>21) 23) 24) 27) 28)</sup>。その中でも Pass らはインターフェロン  $\alpha$  を皮内投与しシスプラチンと併用し adjuvant therapy として用いているが<sup>24)</sup>、奏効率が低く悲観的な報告も見られる<sup>25) 28)</sup>。インターフェロン  $\alpha$  の全身投与により縮小がみられたことが、非常に悪性度の高い悪性黒色腫と並んで免疫療法が奏効する特異的な腫瘍であることが示唆される。

本療法においては悪性胸膜中皮腫の腔水症のコントロールによる症状の改善は確実であり、局所免疫療法による侵襲は他の治療法に比べ格段に小さいと考えられる。最近ではサイトカインの研究が脚光を浴び、遺伝子工学の進歩に伴い悪性胸膜中皮腫に関わる免疫機構の基礎的研究もなされており、更なる免疫療法における工夫、開発が期待される<sup>29) 30)</sup>。

## 文 献

- 1) 山口佳之, 佐藤幸雄, 高島郁博, 他: 癌性胸水に対する OK-432/IL-2 併用局所療法. *Biotherapy* 7: 29-33, 1993.
- 2) 山口佳之, 峠 哲哉: 癌局所療法. *日臨学会誌* 16: 249-254, 1993.
- 3) Yamaguchi Y, Satoh Y, Miyahara E, et al: Locoregional immunotherapy of malignant ascites by intraperitoneal administration of OK-432 plus IL-2 in gastric cancer patients. *Anticancer Res* 15: 2201-2206, 1995.
- 4) 山口佳之, 大田耕司, 峠 哲哉, 他: 癌に対する活性化自己リンパ球移入療法. *Biotherapy* 13: 766-770, 1999.
- 5) Rusch VW, Venkatraman E: The importance of surgical staging in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 111: 815-826, 1996.
- 6) Zaloznik AJ, Oswald SG, Langin M: Intrapleural tetracycline in malignant pleural effusion. *Cancer* 51: 752-755, 1983.
- 7) Kennedy L, Sahn SA: Talc pleurodesis for the treatment of pneumothorax and pleural effusion. *Chest* 106: 1215-1222, 1994.
- 8) Ostrowski MJ: An assessment of the long-term results of controlling the reaccumulation of malignant effusions using intracavitary bleomycin. *Cancer* 57: 721-727, 1986.
- 9) Ruckdeschel JC, Moores D, Lee JY, et al: Intrapleural therapy for malignant pleural effusions, a comparison of bleomycin and tetracycline. *Chest* 100: 1528-1535, 1991.
- 10) 木村秀樹, 山口 豊, 岩井直路, 他: 癌性胸水に対する Recombinant IL-2 の胸腔内投与. *日癌治療会誌* 23: 1580-1584, 1988.
- 11) Ikubo A, Morisaki T, Katano M, et al: A possible role of TGF- $\beta$  in the formation of malignant effusions. *Clin Immunol Immunopathol* 77: 27-32, 1995.
- 12) Branscheid D, Krysa S, Bauer E, et al: Diagnostic and therapeutic strategy in malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardio Thorac Surg* 5: 466-473, 1991.
- 13) Rusch VW, Piantadosi S, Holmes EC: The role of extra-pleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma, a Lung Cancer Study Group trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 102: 1-9, 1991.
- 14) 曾根三郎, 熊谷久治郎, 久野梧郎, 他: び慢性胸膜中皮腫, 免疫化学療法によって寛解を得られた一症例. *肺癌* 18: 285-291, 1978.
- 15) 古瀬清行, 瀬良好登, 川原正明: メソテリオーム. *癌と化学療法* 8: 1536-1547, 1981.
- 16) 中村 博, 後藤敏夫, 田中 昇: LDH の異常値を呈した悪性びまん性胸膜中皮腫の 1 剖検例と LDH に関する一考察. *日胸臨* 41: 345-349, 1982.
- 17) 和田洋己, 千原幸司, 伊藤元彦, 他: 本邦における胸膜中皮腫. *日胸臨* 42: 1020-1030, 1983.
- 18) Yanagawa H, Sone S, Fukuta K, et al: Local adoptive immunotherapy using lymphokine-activated killer cells and interleukin-2 against pleural mesothelioma, report of two cases. *Jpn J Oncol* 21: 377-383, 1991.
- 19) Lissoni P, Barni S, Ardizzone A, et al: Intracavitary administration of interleukin-2 as palliative therapy for neoplastic effusions. *Tumori* 78: 118-120, 1992.
- 20) Astoul P, Vialat JR, Laurent JC, et al: Intrapleural recombinant IL-2 in passive immunotherapy or malignant pleural effusion. *Chest* 103: 209-213, 1993.
- 21) Upham JW, Musk AW, van Hazel G, et al: Interferon alpha and doxorubicin in malignant mesothelioma, a phase II study. *Aust NZ J Med* 23: 683-687, 1993.
- 22) Boutin C, Nussbaum E, Monnet I, et al: Intrapleural treatment with recombinant gamma-interferon in early stage malignant pleural mesothelioma. *Cancer* 74: 2460-2467, 1994.
- 23) Pass HW, Temeck BK, Kranda K, et al: A phase II trial investigating primary immunotherapy for malignant pleural mesothelioma and the feasibility of adjuvant immunotherapy after maximal cytoreduction. *Annals Surg Oncol* 2: 214-220, 1995.

- 24) Soulie P, Ruffie P, Trandafir L, et al : Combined systemic chemoimmunotherapy in advanced diffuse malignant mesothelioma, report of a phase I-II study of weekly cisplatin/interferon alfa-2a. *J Clin Oncol* 14 : 878-885, 1996.
- 25) Bretti S, Berruti A, Dogliotti L, et al : Combined epirubicin and Interleukin-2 regimen in the treatment of malignant mesothelioma, a multicenter phase II study of the Italian Group on rare tumors. *Tumori* 84 : 558-561, 1998.
- 26) Purohit A, Moreau L, Dieteman A, et al : Weekly systemic combination of cisplatin and interferon  $\alpha$ 2a in diffuse malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 22 : 119-125, 1998.
- 27) O'Reilly EM, Ilson DH, Saltz LB, et al : A phase II trial of Interferon alpha-2a and carboplatin in patients with advanced malignant mesothelioma. *Cancer Invest* 17 : 195-200, 1999.
- 28) Astoul P, Picat-Jooseen D, Viallat J-R, et al : Intrapleural administration of Interleukin-2 for the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma, a phase II study. *Cancer* 83 : 2099-2104, 1998.
- 29) Bielefeldt-Ohmann H, Fitzpatrick DR, Marzo AL, et al : Patho- and immunobiology of malignant mesothelioma, characterisation of tumour infiltrating leucocytes and cytokine production in a murine model. *Cancer Immunol Immunother* 39 : 347-359, 1994.
- 30) Porta C, Danova M, Orengo AM, et al : Interleukin-2 induces cell cycle perturbations leading to cell growth inhibition and death in malignant mesothelioma cells in vivo. *J Cell Physiol* 185 : 126-134, 2000.

(原稿受付 2000年10月16日/採択 2001年2月14日)

### Locoregional Immunotherapy With Activated Autologous Lymphocytes for Malignant Mesothelioma

*Yoshinori Yamashita, Eiji Miyahara, Yoshiyuki Yamaguchi,  
Katsuhiko Shimizu, Toshihiro Hirai and Tetsuya Toge*

Department of Surgical Oncology, Research Institute for Radiation Biology and Medicine, Hiroshima University

**Purpose** : Prognosis of malignant mesothelioma is extremely poor despite various treatments. In order to improve quality of life for malignant mesothelioma, we attempted to control malignant effusion by local immunotherapy with activated autologous lymphocytes.

**Patients** : Eight patients with malignant mesothelioma who had malignant effusion were studied. Their characteristics were as follows : mean age 59.6, male/female 6/2, and epithelial/sarcomatous/biphasic 5/2/1.

**Results** : Four cases with pleural effusion and two cases with peritoneal effusion were completely controlled by infusion of OK-432, Interleukin-2 ( IL-2 ) lymphocyte activated killer ( LAK ) and tumor-infiltrating lymphocyte ( TIL ) to the pleural or peritoneal cavity. A 48 year-old woman revealed shrinkage of the chest wall tumor by intratumoral injection of LAK. She could keep working while receiving treatment in the outpatient clinic until she died of respiratory insufficiency 52 months after initial treatment. A 60-year-old man who had previously received panpleuro-pneumonectomy combined with resection of diaphragm revealed symptoms of ileus and niveau on abdominal X-P which disappeared by intraperitoneal injection. However, he died of bronchial fistula after rehabilitation during 10 months. Another 61-year-old man had massive bleeding in the thoracic cavity after infusion of IL-2, which may be major problem.

**Conclusion** : Local immunotherapy with activated autologous lymphocyte contributed to the excellent control of malignant effusion and better QOL for malignant mesothelioma.

[ JJLC 41 : 117 ~ 122, 2001 ]