

Title	古きをたずねて新らしきを . . . . .
Author(s)	倉堀, 知弘
Citation	癌と人. 6 p15-p.17
Issue Date	1978-11-01
oaire:version	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/24188">https://hdl.handle.net/11094/24188</a>
DOI	
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

## “古きをたづねて 新らしきを……”

評議員 倉 堀 知 弘\*

近年、基礎免疫学の進歩にともなって腫瘍免疫学の基礎と臨床が科学的な裏付けのもとに目覚ましい躍進を示しつつあり脚光をあびる一つの分野となっている。確かに悪性腫瘍患者の臨床例にて免疫療法を附加して実施した群には対照群に対して治療効果が認められている。勿論、悪性腫瘍の早期発見と手術・放射線・化学療法を実施し、標的となる腫瘍細胞の絶対的少数の場合に極めて有効な手段として免疫療法が考えられるのであるが、反面、方法に差こそあれ免疫療法の限界も知らされている。基礎的には実験動物特にマウスを中心とした免疫学の人間への対比と応用より始まっているのであるが、人間に関する免疫学的パターンの分析に関しての文献は枚挙にいとまのない昨今である。担癌状態そのものが免疫学の立場よりすれば異常な状態であり得る筈であるが、極めて少数細胞の存在する発癌時の host の免疫学的パターンに関しては今後もっと掘り下げて追求しなければならぬ問題である。発癌を許さない免疫学的パターンとはどのようなものか我々臨床医家に知らされる日はあまり遠くないものと信じたい。

現在より20年以上も昔の話、昭和30年頃のこと、当時胃癌にて入院し関節リウマチ様疼痛の強い患者を受持ったことがきっかけとなり、当時の微研内科教授故山口寿先生より命ぜられて、その頃までの免疫学的手法による悪性腫瘍に対する治療をまとめる作業をしたことがある。昭和初年より報告が散見され、特に昭和12～15年頃には現在新しい観点から取組まれている手法と同じことが行なわれていることを知った。特に患者に対して手術を施行し、摘出した腫瘍組織を超音波・X線にて処理して死滅せしめて患者に植込んだり、Homogenizeして注射した

りする今でいう能動免疫を患者に与える作業に近い試みがなされている。交換輸血に近い報告もあったが殆んど全ての試みに対照群をとりにくく、症例報告的なものであり、しかもかなり進行した癌患者を対象としたものであった。細胞性免疫に関与するリンパ球系をとりあげて臨床的治療手段に用いた報告はみられていないが、当時悪性腫瘍患者、白血病患者の血液を全て入れ換えようとする試み等は我々を驚かせたものであった。今日でいう能動免疫に関する基礎的な物の考え方といい臨床医家の諸先輩が何とか工夫をこらした努力が現在の免疫学的手法と考え合せても不思議でない所まで実行されていたことには頭の下る思いがする。40年も以前の諸先輩がその様な治療を実施された考え方の根底には、当時の悪性腫瘍に対する考えについて感染症に対応せしめて臨床的治療手段を立てていた様に思われた。その当時微研にあった大型の血清蛋白分析装置を用いて故山口寿先生に命ぜられて Alpha-globulin area が癌患者にて増量していることを検討していたが、先生にもその様なお考えがあったのではなかろうか。糖尿病患者に易感染性のみられることと糖尿病患者に癌発生頻度が高いか否かを検討する様に言われたが、20年以上経過した今ごろやっと少しずつの data を手にしている現状である。古くして新しい問題である。その時の抄読会の席で結びとして当時動物実験等により実験的に検討していた抗腫瘍薬剤の生物学的作用の一部分は系統的に細菌の蛋白・核酸等の代謝面より解析し得る可能性があるとし申し上げたところその時の医局の先輩諸候より苦笑されたものである。後日山口寿先生が当時の細菌血清部門藤野教授と相談された事を知ったが、その頃微研外科に

\* 大阪大学講師（微生物病研究所附属病院内科長）

在職された伊藤一二先生が早速に研究に着手された事は、現川俣微研所長の御協力もさる事ながら偉いものだと痛感したものである。この様なことは感染症との対応において腫瘍免疫学を考えている自分の一面に気付いたとき、時として想い出すことである。感染と組織の変化および発癌の問題について最近の10年間の肝炎ウイルスおよび肝臓病学の進歩は目覚ましいものがある。B型肝炎ウイルスそのものについての発癌性に関して未だ確実な研究は成されていない。人体のうちで肝臓が炎症と再構築を繰り返し変性過程を通じて癌発生を追跡し得る臓器の1つであると考えている。B型肝炎ウイルスの関与する肝硬変においてT-cell機能の抑制された状態があるといわれ、それが発癌に関係するものと考えられる。しかしこのT-cell・B-cell機能異常が一次的な変化なのか、二次的な変化なのか、明らかでない。臨床的に火傷より皮膚癌を追跡するよりも豊富なdataと患者数が得られると考えて、最近10年間取組んでみたものの、この肝炎の問題は難門百出の場である。まずはじめに多数症例に関与するB型肝炎ウイルスと取組まねばならないし、取組むためには消毒の問題を解決し、院内感染対策という社会的要請に応ずる必要がある。これらは比較的短時日に基本的解決策が得られたものの、最も根本的な純粋に科学的立場より肝炎の病変をとらえる基礎としての試験管内実験、即ち、肝細胞とウイルスあるいは毒物との間の反応をとらえる系を確立し得ないで今日に至っている。以前、故釜洞教授より白血病患者の骨髄細胞を培養し、細胞融合法を応用して白血病—ウイルス検出を行なってみる様に命ぜられたことがあるが培養肝細胞の肝炎ウイルスによる経時的变化を追求することは比較にならぬ困難さを持っている。未だいづれも成功していない。一步後退して実験動物による系を考えても、肝炎・肝硬変・肝癌の個々の変化(病態)をとらえる事が一応可能であっても発癌に至る流れを組み立てる事は不可能に近いものである。食事による因子を考えても我々の腸管内細菌叢をはじめ肝臓の重要な機能血管である門脈血の分析等々、どの様な方法が得られるか暗中模索の状態とって過言でな

い。肝炎・肝硬変・肝癌に至る道程の作業仮説として、液性免疫面からB細胞を介して免疫グロブリン産生ひいては免疫複合物形成促進、つづいて貪食機構を通じて各種のライソゾーム・プロテアーゼ放出、プロテアーゼインヒビターとの反応等の酵素—免疫反応の悪循環、一方細胞性免疫面より活性化T-cell刺激増強効果が二次的に起こり、T—B細胞間の反応からB-cell刺激につづいてMIF, blastogenic Factor, cytotoxic Factor, Chemotactactic FactorなどのLymphokine産生促進より肝における慢性炎症持続があると考えられる。慢性化の結果T-cell系細胞の機能異常を招来し、自己認識の根本的機能低下が起こり、このことが発癌につながると作業仮説をたて得るのである。はじめに述べたごとくにこのことを感染症との対比にて検討すると何が一次的变化でどれが二次変化か判らなくなってくるのである。はたして免疫機能異常は一次的発癌の因子であろうか。一つの発癌、担癌状態のマーカーにすぎぬものであろうか。一般に感染そのものが早期よりT-cell機能を抑制する方向に作動し、ついで全般としてT・B細胞系機能異常を来すとされ、特殊な感染が遷延する場合T-cell機能の一部機能が上昇して慢性化因子となることが知られている。ウイルス感染によると考えられる感冒症候群患者あるいは細菌性又はウイルス性胃腸障碍の感染症患者にて口唇ヘルペスを再燃する理由の1つと考えている。感染初期にT-cell系が抑制をうける現象の裏面にウイルスあるいは細菌とリンパ球又は多核白血球が反応した結果生ずるライソゾーム・プロテアーゼ等生物学的微量活性物質以外にこれらの反応を介して肝にて直ちに生成される急性期反応性蛋白として、 $\alpha_1$ -acid glycoproteinであるOrosomuroidがある。このものは白血球・macrophageの貪食能を抑制し、T-cell系機能を抑制する作用をもつ。可移植性肉腫Sarcoma 180をマウスに移植した場合に直ちにmacrophage貪食能低下が認められ時をおいて次第にT-cell機能低下が起こり、易感染性を招くことはよく知られている腫瘍と免疫能を解析するモデル実験系である。マウス系によりT細胞系の反応が異

なることもあり、我々も腫瘍に関する実験には最初に手がける系であるが Sarcoma 180 を移植した初期直ちに Orosomucoid の上昇つづいて macrophage 貪食能低下つづいて T-cell 機能異常しかも持続した Orosomucoid の増量が易感染性を招くと考えられるのである。事実悪性腫瘍患者では血中 Orosomucoid 量が極めて増量し、しかも半減期は短縮している。また Orosomucoid はじめ  $\alpha_1$  分画の酸性含糖蛋白質には感染による障害細胞又は腫瘍組織に附着結合して host とそれら細胞の免疫学的反応性を抑制する効果をもつ、即ち Symbodies を形成する能力があるとされている。腫瘍細胞あるいは遷延化した感染細胞が natural-killer あるいは killer 細胞の攻撃よりまぬがれる理由の一つとも考えられる。Kupffer 細胞の貪食を刺激する作用をもつ血清 Opsonin 蛋白  $\alpha_2$ -HS-glycoprotein、補体等の問題もあるが、Orosomucoid を中心としても考えても腫瘍免疫学を感染症との対応にて考えることは興味のあることである。肝癌組織におけるプロテアーゼインヒビターの蓄積は何を意味するものだろうか。急性肝炎にては明らかに急性期反応蛋白として Orosomucoid が肝にて生成され血中にて増量するが、慢性肝炎・肝硬変症にては明らかに血中量は低値を示す。しかし肝癌例では著明な増量が見られる。Sialoglycoprotein である  $\alpha_1$ -acid glycoprotein の変化と免疫機構との関係を考えるだけでもその因果関係ははじめつきない興味がある。

臨床医家の我々の前にはいつも悪性腫瘍患者がおり何とかならないものかと苦しむ訳である。このことはあまり今と昔の間に差がない。ただ附加療法としての免疫療法の進歩は著しいものがあり、しかも基礎的な腫瘍に関する学問へのフィードバックにも意味のあることと考えられる。然しながら、免疫療法に関して得られる情報を組み立てて考えてみても癌の存在を許さなくなる免疫パターンを図きにくい。

従来より疫学的に知られた高令者に発癌を許すという免疫学的パターン認識と癌抗原性の認識の程度の低さと癌細胞破壊を誘導しにくいというあきらかに近い認識が患者を前にしてあらためて抱かされるのである。癌患者に対して Sialoglycoprotein 合成を抑制せしめる様な薬剤を投与し、より癌細胞破壊を誘導出来ないものであろうか。悪性腫瘍を良性腫瘍化する事が出来ないものだろうか。レバミゾールの如き化学物質、ピシバニールの如き細菌製剤、レンチオン・PSK の如き含糖蛋白質、山村教授らの BCG-CWS 等々今後ますます新知見をもとに免疫療法は開発されるものと考えられるがそれらの共通点としてインターフェロン治性を高めること、Tヘルパー活性を高めること、最近パラメーターとして検討している遅延型過敏症反応性を高めること等々が報告されている。我々も組織的に癌患者の治療と効果については検討するべく作業中であるが、感染症に対応して Sialoglycoprotein に関する検討も併せて実施しなければならないものと考えている。今回の与えられた文章は癌に関する最近の話題であるが、古きをたずねて新らしきを学ぶことも必要であろうと考えて古きものの一つである Sialoglycoprotein を中心に腫瘍免疫学をふり返って観たものである。今回我々がシステム化を試みようとしている T-cell・B-cell 数、PHA 応答性、皮内抗原反応（ツ反応、Candida、DN CB）および IgMFC、IgG-Fc、抗Tおよび抗B血清等によるB細胞およびNK・K細胞、サプレッサー細胞解析等に加えて Sialoglycoprotein の血液、尿中解析も何とか組み込みたいと考えている次第であるが患者に苦痛と負担を与えずに之等のことが実施出来るかどうか考慮している段階である。

現在の健康保険制度よりはみ出している之等の検査をどの様にすればよいか名案をお持ちの方が居られたら千里の道をいとわず出向く気持でいる。