

## PS-K の併用を行った播種性神経芽細胞腫 の2小児例

原 敏 博 川 合 博 塚 田 昌 滋  
小 宮 山 淳 赤 羽 太 郎  
信州大学医学部小児科学教室

### Two Children with Disseminated Neuroblastoma Treated with Therapy Including PS-K

Toshihiro HARA, Hiroshi KAWAI, Masashige TSUKADA,  
Atsushi KOMIYAMA and Taro AKABANE  
*Department of Pediatrics, Shinshu University School of Medicine*

PS-K, a protein-bound polysaccharide preparation, is known to be an immunopotentiator. We report two children with disseminated neuroblastoma who were given PS-K in combination with cytotoxic agents.

A 22-month-old boy (neuroblastoma of stage IV-B) and an 8-month-old girl (stage IV-B) were put on chemotherapy after partial resection of the tumor, and were subsequently administered PS-K. Before addition of PS-K they had had anorexia, pallor, hair-loss, leukopenia and accelerated erythrocyte sedimentation. After addition of the regimen, such signs, symptoms and abnormal laboratory findings either improved or disappeared. Serum immunoglobulin levels were not increased in the two patients, but natural killer cell activity was markedly enhanced in one of them after the treatment. No relapse of neuroblastoma was noted during treatment for more than 12 months. *Shinshu Med. J.*, 31: 240-244, 1983

(Received for publication February 14, 1983)

**Key words** : neuroblastoma, PS-K, immunotherapy for cancer

神経芽細胞腫, PS-K, 癌免疫療法

#### はじめに

神経芽細胞腫 (neuroblastoma) は小児期の悪性固形腫瘍のなかで最も頻度が高く、その治療は手術療法、放射線療法、抗腫瘍剤による化学療法などが行われているが、予後の改善は十分とはいえない<sup>1)2)</sup>。本腫瘍はほかの悪性腫瘍と比較し、自然退縮、良性腫瘍への分化成熟、“in situ 神経芽細胞腫”の概念、発症年齢と予後との関連など種々の特徴がみられる<sup>3)</sup>。このことから、本腫瘍では腫瘍細胞の免疫原性と患者の免疫

能との関連が注目されており、免疫療法の効果が期待される腫瘍の1つと考えられている。

われわれは、播種性神経芽細胞腫の2小児例の化学療法中に、担子類サルノコシカケ科に属するカワラタケ菌糸体より抽出された糖蛋白質体であるPS-Kを併用し、一般状態を観察するとともに2~3の血液、免疫学的所見につき検討した。

#### 症 例

##### I 症例 - 1

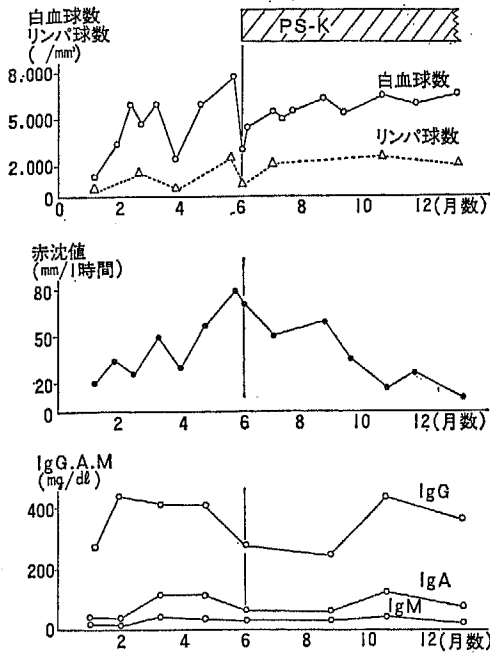


図1 症例-1における末梢血白血球数, リンパ球数, 赤沈値ならびに免疫グロブリン値の推移

表1 症例-1におけるPS-K併用前後の臨床症状

臨床症状	併用前6カ月	併用後6カ月
感染症(発熱)	2回	2回
抗腫瘍剤の投与中断	2回	0回
脱毛	著明	回復
食欲	不振	良好
顔色	不良	良好
活動性	不良	良好

1才10カ月男児, 腫瘍は右腹部交感神経幹に原発, 正中をこえ後腹膜全般に浸潤し, 骨髄浸潤も高度に認められ, 臨床病期はIV-B期であった。組織診断は神経芽細胞腫(円形細胞型)であった。手術療法としては部分摘除にあり, 放射線療法と化学療法を行った。化学療法は vincristine sulphate (VCR) 1.5 mg/M<sup>2</sup>, cyclophosphamide (CTX) 150 mg/M<sup>2</sup> を第1, 8, 15日に静脈内投与し, adriamycin (ADR) 15 mg/M<sup>2</sup> を第1, 2, 3日に静脈内投与し, これを1クールとした。この治療3クールで腫瘍の消失をみ

たので, 以後の化学療法はVCR, CTX各週交替療法 (James療法)<sup>4)</sup>で行った。化学療法開始後から白血球数は1,500~8,000/mm<sup>3</sup>のあいだで大きく変動し, 赤沈値はしだいに亢進するようになった(図1)。James療法開始6カ月後よりPS-K併用療法(2g/M<sup>2</sup>分2, 連日経口投与)を開始した。経過中の一般状態は, 表1に示すように, PS-K併用前後を比較してみると, 発熱回数はともに2回であったが, 併用後にみられた発熱は重篤化せず, 抗腫瘍剤の投与中断の必要は生ぜず, 治療を継続することができた。また併用前にみられた著明な脱毛は, PS-K併用開始1~2カ月後から発毛しはじめ, しだいに回復した。そのほか食欲, 顔色, 活動性などが併用後から回復し, 一般状態を良好に保つことができた。検査所見では, 白血球数はPS-K併用前にはしばしば5,000/mm<sup>3</sup>以下となったが, 併用後間もなく5,000/mm<sup>3</sup>以下に減少することはなくなった。末梢血リンパ球百分率は, PS-K併用前後とも30~40%を維持しており, リンパ球は増加傾向がみられた。亢進していた赤沈値は, PS-K併用後からしだいに改善されてきた。免疫グロブリン値は, PS-K併用前後ともIgG300~450mg/dl, IgA20~140mg/dl, IgM30~50mg/dlであり明らかな変動はみられなかった。K-562を標的細胞とする<sup>51</sup>Cr release assayによるnatural killer (NK)細胞活性は, PS-K併用後6カ月の時点では, 同時に測定した正常値の98.8%と正常であった。遅延型過敏反応(DTH)は, カンジダ, streptokinase-streptodornase, 精製ツベルクリン, phytohemagglutininなどを用いて検索したが, James療法開始時すでに陽性であった。発症より2年経過した時点で治療を終了し, 3年8カ月現在再発はみられていない。

## II 症例-2

8カ月女児。腫瘍は左副腎原発, 正中を越えて後腹膜全般に浸潤し, 骨髄浸潤も著明であり, IV-B期であった。組織診断は神経芽細胞腫(円形細胞型)であった。手術療法としては部分摘除であったが, 放射線療法, 化学療法(VCR, CTX, ADR)3クールにより腫瘍の消失をみた。その後James療法を行っていたが, 経過中にLDHの高値ならびに変動, 赤沈値の亢進などがみられた。原疾患に対してより強力な治療が必要と考え, 白血球数は2,000/mm<sup>3</sup>以下に著減していたが, 2カ月目からJames療法に加えてADR15mg/M<sup>2</sup>3日連日静脈内投与を行うとともに, PS-Kを併用した。治療法を変更してからの一般状態

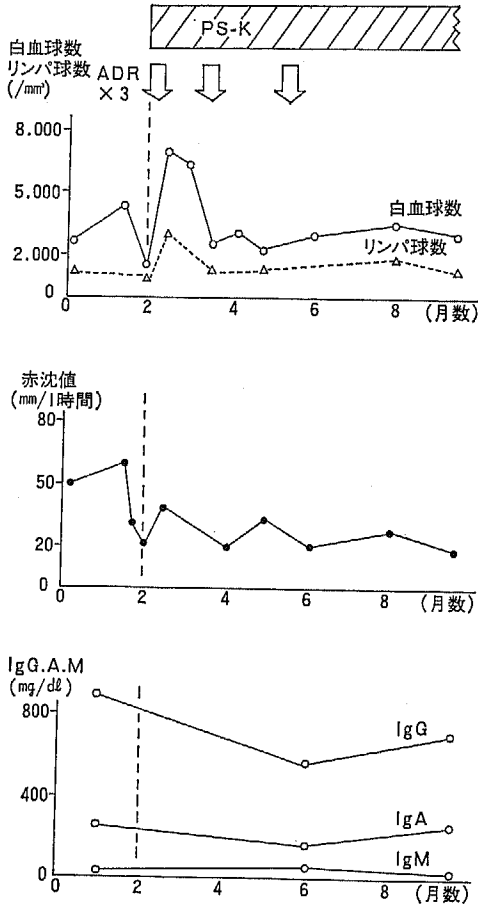


図2 症例-2における末梢血白血球数, リンパ球数, 赤沈値ならびに免疫グロブリン値の推移

は ADR を加えた強力な化学療法にもかかわらず感染症罹患回数は少なく, 感染を合併してもその回復はすみやかであり, 全般的に良好に経過した。PS-K 併用前には著明な脱毛があったが, 併用開始 1~2 カ月頃から発毛がみられ 6 カ月程でほぼ発病前の程度にまで回復した。検査所見では (図 2), 強力な化学療法にもかかわらず, 2,000/mm<sup>3</sup> 以下の著明な白血球減少はなくなり, 赤沈値の亢進もみられなくなった。免疫グロブリン値は IgG, IgA, IgM のいずれも有意の変動は示さなかった。NK 細胞活性は, James 療法のみ行っていた時 (1 カ月目) には正常値の 28.5% と著明に低下していたが, PS-K 併用後 4 カ月では 61.6%, 6 カ月後では 110.0% としだいに上昇してきた。DTH は James 療法開始時すでに陽性であった。

発症から 1 年経過し, 再発はみられていない。

## 考 察

神経芽細胞腫は小児期の悪性固型腫瘍のなかで最も多いものであるが, 近年の進歩した治療によっても本腫瘍の治療成績の改善は乏しい。2 年生存率をみると, Beslow と McCann<sup>1)</sup> の報告では 32% である。国内の報告<sup>2)</sup>では 29% であり, これを病期別にみると I 期では 87%, II 期では 70% と良いが, III 期では 31%, IV 期では 6% と進行したものは著しく予後が悪い。また本腫瘍は診断時すでに進行したものが多いため, 症状は原発巣による症状のみならず, 腫瘍の進展あるいは転移による症状もみられ多彩である<sup>3)5)6)</sup>。

神経芽細胞腫の治療としては, 1965 年 James ら<sup>4)</sup>の考案した VCR (1.5mg/M<sup>2</sup> 静脈内投与) および CTX (300mg/M<sup>2</sup> 静脈内投与) の各週交替療法が “James 療法” として長い間本腫瘍治療の基本とされてきた。近年は VCR, CTX に加えて ADR, VM-26, dimethyl-1- triazeno- imidazole-4- carboxamide (DTIC) その他の抗腫瘍剤を用いた治療法が開発されてきているが<sup>7)-10)</sup>, それぞれの治療効果には著差はみられず, さらに治療面での研究が望まれている。

神経芽細胞腫には, 腫瘍の自然消滅や良性腫瘍への分化成熟などの自然治癒が 1~2% に認められるといわれている<sup>11)</sup>。Beckwith と Perrin<sup>12)</sup> は, 本腫瘍以外の原因で死亡した乳児を剖検し, 250 例に 1 例 (10,000 例あたり 40 例となる) の割合で副腎に本腫瘍の組織像を認め, これは臨床的に発見される頻度 (10,000 人に 1 例) にくらべて 40 倍以上も高頻度であることをみいだした。このことから彼らは, 本腫瘍の多くは自然消失すると考え “in situ 神経芽細胞腫” の概念を提唱している。この自然治癒と関連して, *in vitro* での神経芽細胞腫の培養細胞が分化機能をもつとの報告<sup>13)</sup>が注目され, また宿主の免疫能の関与も推測されている<sup>14)</sup>。この点から, 神経芽細胞腫は免疫療法が効果のある腫瘍と考えられ, MER (methanol extractable residue of BCG), BCG, Corynebacterium parvum, BCG-CWS など非特異的免疫療法を加えた治療法が試みられているが, 期待される成績は得られていない<sup>15)16)</sup>。

免疫強化剤としての PS-K は成人の胃癌, 肺癌, 直腸癌, 肝癌などに投与されているが, 小児期の悪性腫瘍に投与した報告は少ない<sup>17)18)</sup>。われわれは播種性の神経芽細胞腫 2 例の化学療法中に PS-K を併用した。

その2例では食欲の増進、顔色の改善、活動性の増加など一般状態の改善が認められた。また感染症罹患回数が減少した。2例のいずれにおいても発毛が促進されたが、これは一般状態の改善によるものと思われる。検査所見では白血球減少の消失、赤沈値亢進の軽減などが認められたが、免疫グロブリン値には明らかな変化はみられなかった。白血球減少の消失は、感染症罹患回数の減少と関連し注目される。

PS-Kはリンパ球数の増加作用があるといわれているが、われわれの症例では1例においては増加傾向がみられたが、他の1例においては不変であった。本剤の免疫増強作用の1つとしてDTHの改善が指摘されている。われわれの2例では、PS-K併用前からDTHは正常であり、本剤による増強作用の検討はできなかった。

近年、抗腫瘍作用を有するNK細胞の担癌生体内での役割が注目されている。そこでわれわれはNK細胞活性を測定したところ、1例においてPS-K併用6カ月後にNK細胞活性の著明な上昇をみた。PS-KがNK細胞におよぼす影響についてはいまだ不明な点

多く、本例におけるNK細胞活性増強の機序については今後の検討に待ちたい。

抗腫瘍剤は一般に細胞毒性が強く、神経芽細胞腫の治療中にも骨髄抑制、白血球減少がおり、そのために易感染性、消化器症状の発現、一般状態の悪化がみられ、その対策に苦慮することが少なくない。またこれらの合併症により治療中断を余儀なくされることもしばしば経験される。PS-Kの抗腫瘍効果については症例数が少なく結論は得られないが、本剤には忌むべき副作用はなく、一般状態ならびに検査所見の改善がみられたことは臨床上興味深く思われ、今後多数例での検討が待たれる。

### ま と め

播種性神経芽細胞腫の2小児例の化学療法中にPS-Kを併用したところ食欲、顔色、活動性などの一般状態の改善がみられ、感染症罹患回数が減少した。検査上白血球減少の消失と赤沈値の改善が認められた。血清免疫グロブリン値の増加はみられなかったが、1例でnatural killer細胞活性が著明に上昇した。

### 文 献

- 1) Beslow, N. and McCann, B. : Statistical estimation of prognosis for children with neuroblastoma. *Cancer Res*, 31 : 2098-2103, 1971
- 2) 沢口重徳, 菅沼 靖, 渡辺 至, 土田嘉昭, 岡部郁夫, 沢田 淳, 田口信行, 高橋英世, 網巻 宏, 伊勢 泰, 角田昭夫, 角岡秀彦, 植田 隆, 幸田博夫 : 神経芽細胞腫の特性に関する研究 (第一部) 一年令, 病期別にみた予後の検討一. *日小外誌*, 15 : 1119-1128, 1979
- 3) 伊勢 泰 : 神経芽細胞腫の症状と診断. *小児内科*, 14 : 1131-1146, 1982
- 4) James, D.H., Hustu, O., Wrenn, E.L. and Pinkel, D. : Combination chemotherapy of childhood neuroblastoma. *JAMA*, 194 : 123-126, 1965
- 5) 原 敏博, 小宮山淳 : 骨髄線維化の顕著であった神経芽細胞腫の1例. *小臨*, 30 : 1590-1593, 1977
- 6) 小宮山淳, 赤羽太郎 : 診断へのアプローチ. 一腹部腫瘍一. 馬場一雄, 小林 登, 沢田 淳 (編), 小児期の腫瘍一固形腫瘍一, *小児科MOOK*. 26, pp. 55-68, 金原出版, 東京, 1982
- 7) Bleyer, W.A., Krivit, W., Chard, R.L. and Hammond, D. : Phase II study of VM-26 in acute leukemia, neuroblastoma and other refractory childhood malignancies : A report from the Children's Cancer Study Group : *Cancer Treat Rep*, 63 : 977-981, 1979
- 8) Pinkel, D., Pratt, C., Holton, C., James, D., Wrenn, E. and Hustu, H.O. : Survival of children with neuroblastoma treated with combination chemotherapy.
- 9) Hay, F.A., Green, A.A. and Mauer, A.M. : Correlation of cell kinetic and clinical response to chemotherapy in disseminated neuroblastoma. *Cancer Res*, 37 : 3766-3770, 1977
- 10) Leikin, S., Evans, A., Heyn, R. and Newton, W. : The impact of chemotherapy on advanced neuroblastoma. Survival of patients diagnosed in 1956, 1962 and 1966-68 in Children's Cancer Study Group A. *J Pediatr*, 84 : 131-134 1974
- 11) Gross, R.E., Farber, S. and Martin, L.W. : Neuroblastoma sympatheticum. A study and report of 217 cases. *Pediatrics*, 23 : 1179-1191, 1959
- 12) Beckwith, J.B. and Perrin, E.V. : In situ neuroblastomas : A contribution to the natural

history of neural crest tumors. Am J Pathol, 43 : 1089-1104, 1963

- 13) 今宿晋作 : 神経芽細胞腫の *in vivo* における分化誘導に関する最近の知見. 小児外科, 11 : 1251-1260, 1979
- 14) 沢田 淳, 杉本 徹, 戸沢陸彦, 木戸脇卓郎 : 神経芽細胞腫における免疫能. 小児外科, 11 : 1207-1216, 1979
- 15) Necheles, T.F., Rausen, A.R., Kung, F.H. and Pochdly, C. : Immunochemotherapy in advanced neuroblastoma. Cancer, 41 : 1282-1288, 1978
- 16) 沢田 淳, 杉本 徹, 戸沢陸彦, 木戸脇卓郎, 井上文夫 : 神経芽細胞腫に対する免疫化学療法の可能性. — 腫瘍細胞の 3M KCL 抽出物投与の試み—. 日小外誌, 16 : 97-101, 1980
- 17) 新川正治, 高松哲郎, 林田京子, 杉本 徹, 今宿晋作, 沢田 淳 : 進展性 Wilms 腫瘍の治療経験. 小児科, 17 : 837-841, 1976
- 18) 三間屋純一, 麦島秀雄, 上瀬英彦, 山田忠正, 大塚 昇, 大沢良男 : 小児急性白血病における PS-K 併用療法の検討. 小臨, 34 : 653-656, 1981

(58. 2. 14 受稿)