

高齢者の固形癌の生存期間延長のための戦略、 特に最も難治性の膵癌について

広島中央保健生活協同組合 生協さえき病院内科
岡 田 浩 佑

要約 高齢者の固形癌，特に膵癌の生存期間の改善に，副作用の無い化学療法や免疫療法に関して，日本初の有用な製剤を再評価する必要があることを指摘したい。

免疫療法について，ヒト型結核菌青山株の熱水抽出物 SSM (Specific substance MARUYAMA) は，70歳男性のホジキン病Ⅱ期に14年以上治療した経験，および純系 Wistar/Furth (W/Fu) ラットの全身型白血病モデルを使用した治療実験で効果を認めた。放線菌由来の Ubenimex は66歳男性の濾胞性リンパ腫Ⅳ期Aの治療に著効を示した。RNA 合成阻害作用を有する Aclarubicin (ACR, 放線菌由来) による急性非リンパ性白血病に対する効果から，固形癌へ応用可能と考えた。抗寄生虫薬 Ivermectin について，腫瘍幹細胞に対する作用に注目した。

SSM, Ubenimex, および ACR は，多くの臨床腫瘍医に注目されていない。安価で副作用のない SSM の作用は，高額な免疫チェックポイント阻害薬と同様の獲得免疫の原理の CD8陽性Tリンパ球の働きに依存するが，自然免疫の働きを併用する必要がある。ACR は作用機序から使用法を考える必要がある。Ivermectin は人体に無害なポリマーとの結合体を開発する必要がある。

高齢者固形癌には DNA 合成阻害を中心とする抗癌化学療法のあとに ACR の使用を考え，また，血清 $\alpha 1$ 酸性糖蛋白低値に誘導後，SSM と Ubenimex の併用療法を試行したい。膵癌の治療は難治性の理由が，間質に存在する腫瘍免疫抑制細胞の存在が大きな要因と考えて，その対策を考える必要がある。

キーワード：高齢者，膵癌，免疫抑制細胞，SSM (丸山ワクチン)，ubenimex (ベスタチン)

I 序論

高齢化が進むにつれて癌患者が増加する¹⁾。高齢者に必要なのは，副作用のない化学療法や免疫療法の開発であろう。我が国には，DDS (Drug delivery system) 研究者の前田 浩の「副作用の無い抗癌剤の誕生」(2016年)²⁾ や，医学者の海老名卓三郎の研究・診療の集大成，「がんと共生して長生きする最新免疫治療，BAK 療法」(2019年)³⁾ の貴重な記録がある。血液癌の治療成績が向上するのに比べると，難治性固形癌の代表格である膵癌の5年生存率は米国でも15%以下である。医師の花田敬士らが尾道市医師会会員の協力で，膵癌のハイリスクのある人たち，すなわち，喫煙，アルコール，糖尿病や身内に膵癌がいる人たちの検診時に，上部消化管の超音波内視鏡ほかの検査法駆使による早期発見法 (花田方式)⁴⁾ を行なった。しかし，手術不能の進行した膵癌が多いために，世界で最高の5年生存率20%にとどまっている。

今回，Geriatric Oncology^{1,5-7)} の視点で，現在の膵癌を中心に癌治療成績の向上を図るための対策について論じてみたい。

連絡先：岡田 浩佑

〒731-0235 広島市安佐北区可部町勝木1248-66

E-mail : kosookada@gmail.com

II 膀胱癌の治療成績向上を考える契機について

膀胱癌の治療ガイドライン⁸⁻⁹⁾に、フランスのセルヴィエ社が抗癌剤 CPT-11（塩酸イリノテカン塩酸塩水和物）をリポソームに封入して開発したオニバイド¹⁰⁾がただ膀胱癌一つだけ医療保険適応と記されている。その抗癌剤はヤクルト中央研究所の横倉輝男らが開発した抗癌植物アルカロイドのカンプトテシン（CPT）誘導体¹¹⁾である。米国のマウス腹水型白血病モデルを用いた CPT 誘導体の抗癌剤開発研究は、臨床治験で血尿の副作用のため成功せず、日本で抗癌剤開発に成功し、フランスの製薬会社の DDS を意図した製剤である。

CPT-11 は Prodrug であり肝臓で酵素により SN38 という活性体に変換されて抗癌効果を発揮する¹¹⁾。CPT-11 を封入したリポソームを膀胱組織のマクロファージ（Mφ）に貪食させて、Mφ が CPT-11 を活性体に変換する酵素を有することを利用している。免疫不全の SCID マウスにヒト膀胱癌細胞を移植する Xenograft の系で試験¹⁰⁾しその効果が確認された。また、膀胱癌患者治験¹²⁻¹⁵⁾でも効果を認められ医療保険適応となった。

筆者は米国癌部門留学から帰国後に、純系 Wistar Furth (W/Fu) ラットの白血病モデルを作成した（図1）¹⁶⁻¹⁸⁾。その RG (Rapid Growing) と SG (Slow Growing) の系で抗癌化学療法および免疫療法に関する SSM (Specific Substance Mycobacterium or Maruyama, いわゆる丸山ワクチン) の研究を行なった。継代中に派生したラットの全身型白血病モデルを使用してヤクルトと共同研究を始めた結果、CPT-11 は著効を示した（図2）¹⁹⁾。その細胞内標的究明のために、ヒト T 細胞性白血病培養株を用いて本剤に対する高度耐性株を樹立した。DNA topoisomerase という酵素には、DNA の 1 本鎖を切断・再結合する I 型酵素（トポ I）と DNA 2 本鎖を切断・再結合する II 型酵素（トポ II）がある。明治薬科大学衛生化学の安藤俊夫とわれわれの共同研究で、感受性親株と高度耐性株の比較で、トポ I が細胞内標的であることを認めた²⁰⁻²¹⁾。また、高度耐性が推測したとおりこの酵素の DNA の塩基配列の one point mutation によることを解明できた²²⁻²³⁾。

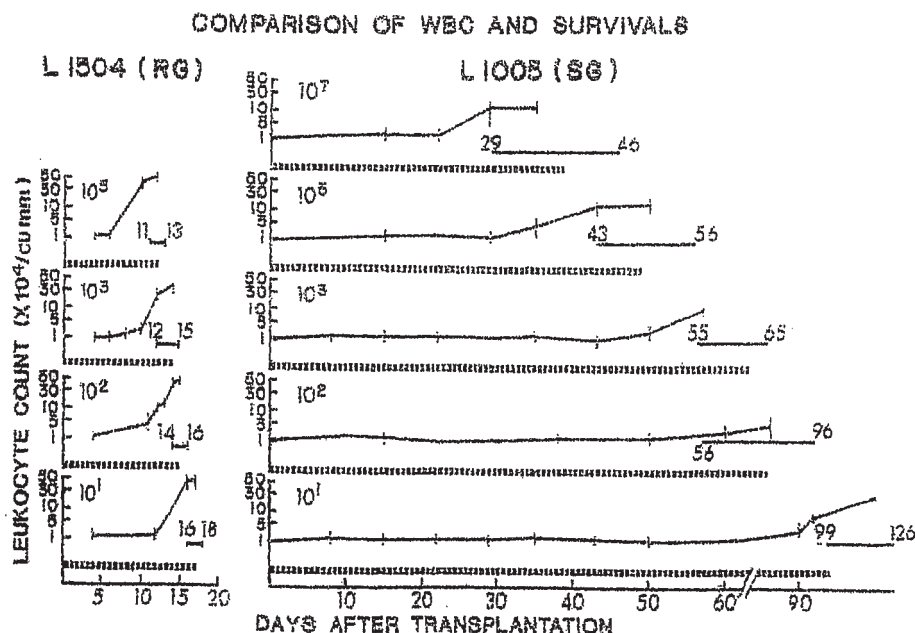


図1 純系 W/Fu ラットの全身型白血病モデル

化学発癌物質で誘発したラット白血病の継代移植で、Rapid Growing (RG) L1504と Slow Growing (SG) L1005の $10^1 \sim 10^5$ (10^7)個、腹部大動脈から白血病細胞を採取、尾静脈から移植後の経時的白血球数の変動と生存期間（文献16から）

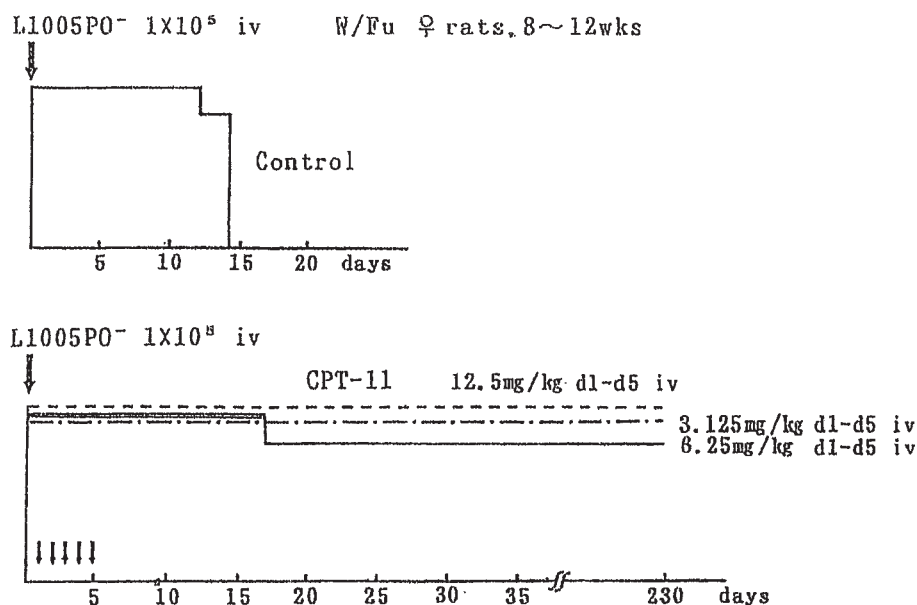


図2 W/Fu ラット白血病 L1005P0⁻に対する CPT-11 の効果
シンポジウムの記録（文献19から抜粋）

CPT-11は、小児癌を含む11種類の悪性腫瘍の保険適応が認められている。当時、細胞毒性抗癌剤のカテゴリーには、①アルキル化剤、②代謝拮抗薬、③抗癌性抗生物質、④微小管阻害薬、⑤白金製剤の5つがあったが、それに⑥ DNA topoisomerase 阻害薬が付け加わる契機となった²⁴⁾。

Ⅲ 癌診療の現在の動向と、難治性固形癌の代表格である膀胱癌の難治性の理由

現在、癌診療に関する研究は、①腫瘍マーカーに代わる超早期発見のためのバイオマーカーの開発²⁵⁻²⁶⁾、②がんゲノム医療・個別化医療の推進²⁷⁾、③免疫チェックポイント阻害薬をはじめとする各種の癌免疫療法²⁸⁻³³⁾、④免疫療法の中でも、特にキメラ抗原受容体発現 T 細胞、Chimeric antigen receptor-T cell 療法 (CAR-T)³⁴⁾、⑤腫瘍微小環境、特に免疫抑制細胞対策³⁵⁻³⁷⁾、⑥腫瘍幹細胞対策³⁸⁾ などがあり、橋渡し研究が盛んに進展している³⁹⁻⁴⁴⁾。

膀胱癌が難治性の理由は、①早期発見が困難⁴⁵⁾、②浸潤・転移が早い⁴⁶⁾、③癌組織に間質が豊富⁴⁷⁾、④癌組織にリンパ球免疫細胞が少ない⁴⁷⁾、⑤がんゲノム医療時代にまだその恩恵に浴さない⁴⁸⁾、⑥膀胱癌の多様性⁴⁵⁾、⑦免疫抑制細胞の存在などが論じられている。固形癌は早期発見・手術的除去が王道である。膀胱癌の難治性の理由の相当大きい部分を占める免疫抑制細胞対策は遅れている。

2011年 Schreiber らによって「癌免疫編集説」(cancer immunoediting)⁴⁹⁾ が提唱された。この概念によれば、発癌における免疫系と癌の関わりは、「排除相」「平衡相」「逃避相」の3相に分けられる。

Ⅳ 免疫編集説の逃避相対策としての獲得免疫の原理と自然免疫の原理

癌細胞が逃避できる仕組みがいくつかある中で、免疫チェックポイント阻害薬は、PD-1, PD-L1, CTLA4に対するモノクローナル抗体 (MoAb) の使用で、CD8陽性の Killer T 細胞が癌細胞を攻撃する原理によるが、効果が見られない約7割の固形癌が取り残される。免疫チェックポイント阻害薬の耐性獲得の機序の一つに、獲得免疫のCD8陽性 Killer T 細胞が癌細胞を攻撃するのに必要な Human leukocyte antigen (HLA) 関係の問題⁵⁰⁾ が報告されている。固形癌の逃避相の仕組みの中で、免疫チェックポイント関与の有無の比重よりも、HLAの Class I の Down regulation の比重が大きい³⁾。

癌免疫療法に関して CAR-T をめぐる研究の進展に大きな期待がかけられている。CAR-T が、急性リ

リンパ性白血病や骨髄腫などの血液癌では効果があるのに比較して、固形癌では効果が乏しい。山口大学医学部免疫学の玉田耕治は悪性腫瘍の中で血液癌は7%, 固形癌は93%という状況から、固形癌の細胞治療が大事と考え、CAR-T が固形癌に効かないのは血液癌と違い、固形癌細胞への接触不良が原因と考えた。そのため、リンパ節のT細胞の分布に関与するサイトカインのIL-7とケモカインCCL19が働くことから、これら産生するPRIME-CAR-T療法⁵¹⁾を考案された。PRIMEとはProliferation inducing and migration enhancingの略である。マウスの皮下腫瘍のモデルで効果を確認した後に、臨床治験を開始された。注目すべきは移植した癌細胞周辺にRecipient側のT細胞や樹状細胞が集合していることである。しかし、CAR-Tの問題点は、固形癌はCAR-Tの標的となる抗原の同定、腫瘍細胞の抗原の多くが正常細胞にも存在することなどであり、解決を必要とする現状と将来展望が盛んに論じられている³⁴⁾。

宮城県立がんセンター免疫学部の海老名卓三郎は16年間約1000例の固形癌の進行癌に細胞治療を行った。癌患者から20ml採血して白血球表面マーカーのCD56（自然免疫で働くNatural killer細胞と $\gamma\delta$ T細胞を含む）陽性細胞を通常の細胞治療の10億個よりも多い100億個に無血清培地で増やし、 α -Interferonと15分間接触させることで活性を高めるなど、Biological response modifier activated killer cell療法(BAK)^{3) 52)}と称した。この細胞治療の副作用が無いことは、CD185の分子の存在によるという³⁾。BAKの約1000例の治療成績は免疫チェックポイント阻害薬の治療による成績を超えている³⁾。また、免疫抑制細胞対策が膵癌以外はそれほど比重が大きいとは言えない³⁾。

悪性黒色腫の延命効果は96ヶ月（8年）、腎臓癌もそれに近く、固形癌の平均が65ヶ月（5年余）の延命効果と記録されている。ただし、膵癌は20ヶ月と極端に短い³⁾。これが膵癌の間質に多い免疫抑制細胞、悪玉M ϕ の存在が問題ならば、その免疫抑制細胞対策とBAKの複合免疫療法を試行する必要がある。

海老名卓三郎は癌患者の肝臓から産生される α 1 acid glycoproteinの量が56mg/dl以上では効果が無く、56mg/dl以下で効果があるという。血清中の物質の測定でBAKの有効か無効か分かれるという記述である^{3) 53)}。これは、他の免疫療法でも参考になり、免疫療法の開始前に抗癌化学療法そのほかによりこの酸性糖タンパク量の値を低くしておくのが望ましい。また、BAKが腫瘍幹細胞にも効果があると記述された³⁾。

V 国際的な免疫抑制細胞対策の研究の現状

腫瘍微小環境が問題となり、膵癌の長期生存例では免疫抑制細胞が少なく、免疫抑制細胞が多い例では生存期間が短いという報告が有る⁵⁴⁾。各種固形癌の免疫抑制細胞対策⁵⁵⁻⁶⁰⁾に併用する複合免疫療法に関して、驚くことに免疫チェックポイント阻害薬の併用や、抗癌剤との併用はあるが、副作用の無いBAKのごとき細胞治療との併用を検討するものが少ない。

膵癌で免疫チェックポイント阻害薬に対する2種類のMoAbと、骨髄由来性免疫抑制細胞に対するMoAbの3種類のMoAbの使用で、膵癌に対する効果を認めたという論文もある⁶¹⁾。その骨髄由来性免疫抑制細胞は残念ながら好中球系抑制細胞であり、M ϕ 系抑制細胞ではない。

VI NKT細胞標的治療について

1986年に、千葉大学医学部免疫学教授を務めた谷口 克は、NK細胞の表面マーカーがあり、T細胞受容体をもつNKT細胞(NKT)を発見された⁶²⁾。NKTは自然免疫と獲得免疫の働きをする細胞を生み出すもととなるという。癌患者のInduced pluripotent stem細胞(iPS)からNKTを作り癌免疫療法に利用する治療法が開発され、次に癌患者の体内でNKTが働き出すNKT細胞標的治療が開発された。株式会社理研免疫再生医学が実施しているNKT細胞標的治療を医師の伊東信久が解説されている⁶³⁾。NKTの癌に対する働きの中で、長期の免疫記憶作用があるというのに注目した。癌患者から 2×10^7 個の単球を集めるのに連続血液成分分離装置を用いて4～5時間の体外循環を実施するという。集めた単球から樹状細胞を得て、成熟樹状細胞にして、 α -galactosyl-ceramide(α -GalCer)というLipopolysac-

charide を Ligand として樹状細胞の CD1d 受容体に結合させて、樹状細胞が抗原提示できるようにして、凍結保存して、2週に1回、計4回2ヶ月間に癌患者にもどし、NKT が α -GalCer と結合するという癌免疫療法を開発された。2ヶ月間の治療で済ませることができるとは、一旦体内で NKT が活動を始めることができたなら、獲得免疫・自然免疫の原理が動き出すという理由によるという。

VII 安価な SSM と高額な免疫チェックポイント阻害薬について

Solomon Garb⁶⁴⁾ は William B. Coley が丹毒に感染した患者の肉腫が退縮した記録から、1891年に開始した Mixed Toxin Therapy という細菌や細菌抽出物による免疫療法について、詳細に記述している。

フランスの血液内科医の George Mathe⁶⁵⁾ が、1969年に急性リンパ性白血病患者の皮膚に、ウシ型結核菌の BCG を使用したら効果があることを認めた報告をした。

大阪大学医学部の山村雄一は BCG Cell Wall Skeleton の有効成分が Muramyl Dipeptide であると説明された⁶⁶⁾。皮下注射で副作用のため免疫療法薬にならなかった。また、丸山ワクチンのような有償治療薬にもならなかった。

日本医科大学皮膚科学の丸山千里⁶⁷⁻⁶⁹⁾ は、1944年から皮膚結核の治療のためヒト型結核菌青山株の抽出物を患者に皮下注射することを研究され、タンパクが原因となることからタンパクを含まない熱水抽出物を開発され、SSM と称した。1964年から癌患者に皮下注射を開始しており、癌免疫療法薬としては承認されず、有償治療薬となっている。副作用がなく3年継続できる患者が20～30%になる固形癌もあるが、肺癌は6%と効果が低い⁷⁰⁾ のは、免疫抑制細胞の存在によるのであろう。

1962年広島大学原爆放射能医学研究所に被曝内科ができて診療を開始した時の初代教授は長崎大学出身の朝長正允だったが、55歳の時に悪性リンパ腫のホジキン病により逝去された。筆者は米国癌部門留学から帰国後に広島悪性リンパ腫研究会を立ちあげて会長を務めたが、その時期に70歳のホジキン病の病期ⅡBの患者の診療を行なった。Cyclophosphamide (CPA, 薬品名エンドキサン) を含む3者併用化学療法で頸部のリンパ腫は退縮したが、CPAの副作用による血尿が出現し、SSMの皮下注射を始めた。副作用がなく14年間書道家として普通の社会活動を継続できた。SSMは当時40日分が5000円、現在は9000円で1年間8.1万円と安価なのがよい。

丸山千里はRGのマウス動物腫瘍モデルでは、免疫療法の効果が得られないので、人体に投与することを始められた。筆者は国内外にないSGのラット白血病モデルを作成していたので、SSMの効果を調べる実験をした。W/Fuラットの全身型白血病モデルでRG、SGと関係なくSSMは効果がなかったが、L1005と比べて染色体異常の加わったL1005MではSSM群で生存期間の延長が認められた(図3)。しかし、その効果は 10^2 の移植では効果があったが、 10^3 の移植では効果がなかった(未発表データ)。SSMには弱いながらも有効物質が含まれているという初歩的実験結果を得て丸山千里に感謝された。

日本医科大学のワクチン研究施設の顧問をしている免疫学教室の高橋秀実のグループは、SSMはリポアラビノマンナンというリポグリカンと樹状細胞の受容体 Dectin-2との結合と共に、脂肪酸であるミコール酸が、樹状細胞の共刺激分子であるCD80/86を活性化させることにより、免疫抑制型樹状細胞を免疫活性型に変換し、CD8陽性T細胞が腫瘍細胞を攻撃できるようになると報告された。SSMはNKTには関与しないという⁷¹⁻⁷³⁾。

SSMは3年継続出来る固形癌患者が20～30%とあまり期待できず、免疫チェックポイント阻害薬と同様に獲得免疫の原理では弱点がある。ただし、同じ攻撃細胞が働くのに、なぜ、免疫チェックポイント阻害薬では有害事象があり⁷⁴⁾、SSMには副作用がないことをどのように理解すれば良いか。非特異的癌免疫療法と異なり、免疫編集説の逃避相の機序の一つを克服するため免疫チェックポイント阻害薬の開発が進展して、手術、抗癌剤、放射線照射療法に癌免疫療法が癌治療のパラダイムシフトをもたらすものとみなされるようになった。PD-1あるいはPD-L1の標的に対するモノクローナル抗体により、癌細胞に対する攻撃を妨げるブレーキが解除され、CD8陽性のT細胞による攻撃により著効例を見るようになったが、一方、癌と宿主間のバランスが急激に変化するためか、Paraneoplastic Syndrome (腫瘍随伴症候群) の一種と思われる10数種類の自己免疫的疾患が有害事象として報告されるようになった。これ

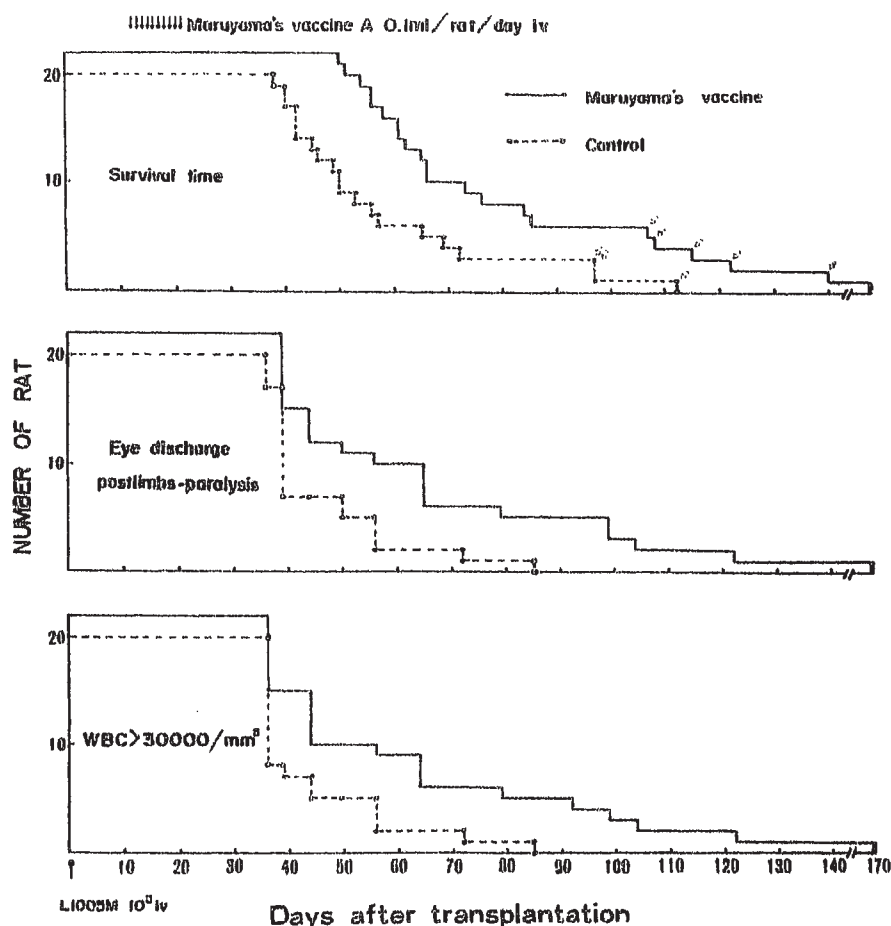


図3 W/Fuラット白血病L1005Mに対する丸山ワクチンの効果

尾静脈から 10^2 個移植後の、生存期間、症状（眼脂、後肢麻痺）の出現、白血球数 $30000/\mu\text{l}$ 以上到達日を表示（未発表データ）

には Oncocognitive Autoimmunity という語を用いることができるかもしれない。免疫チェックポイント阻害薬のモノクローナル抗体 nivolumab（薬品名オプジーボ）を2週ごとに月2回使用するの、1ヶ月80万円と高額になる。高橋秀実氏はSSMをベースにして、免疫チェックポイント阻害薬の10分の1の量を併用すれば、免疫チェックポイント阻害薬の有害事象回避の可能性を指摘している。

VIII 内服薬の免疫療法薬 Ubenimex（薬品名ベスタチン）の活用について

Nauts Helen Coley らの Coley's Mixed Toxin Therapy の長期追跡調査によると、骨肉腫、悪性黒色腫などとともに悪性リンパ腫も有効例が多かった腫瘍に属する⁷⁵⁾。

金沢大学の岡本 肇、越村二郎両名の開発した溶血性連鎖球菌をペニシリン処理した製剤、OK432（薬品名ピシバニール）の治験段階であった時に、広島大学病院血液内科に悪性リンパ腫の中の低悪性度群に属する濾胞性リンパ腫の病期IV Aの66歳の男性が入院してきた。筆者らはこの患者の左側頸部の皮膚の腫瘍にOK432の注射を連日、その後筋肉注射を週2回継続した。OK432投与で2年4ヶ月経過し、その後茸のカワラタケから抽出されたPSK（呉羽化学開発、薬品名はクレスチン、現在、原料不足のため製造販売中止）という内服薬を3年間継続した。5年半部分寛解の状態が続いた⁷⁵⁾。

微生物化学研究所の梅沢浜夫に会って、放線菌から開発された二つの薬剤を供与された。その一つ目がUbenimex⁷⁶⁻⁸⁰⁾であり、この内服を行なったところ、1ヶ月で表在性リンパ腫は全て退縮した。その後なんら医療を必要としない状態が続いた。このUbenimexは急性非リンパ性白血病に抗白血病剤と併用の条件付きで承認されたがほとんど使用されない。Ubenimexのインタビューフォーム⁸⁰⁾にNK活性化があり、NKTに対する作用の記載が無い。内服薬のUbenimexが体内のNKTに作用があるのかどう

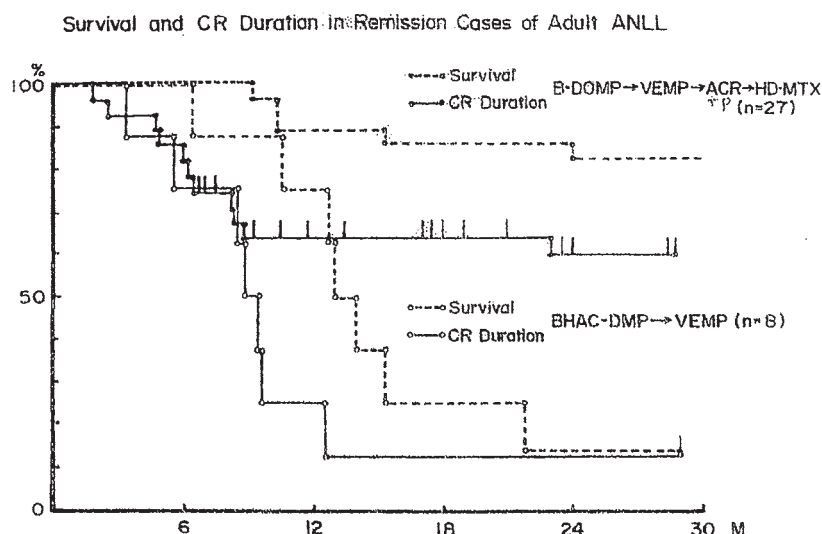


図5 急性非リンパ性白血病の治療成績
生存期間と完全寛解持続期間
(講演記録 文献85から抜粋)

1997年 Bonnet と Dick により白血病の幹細胞が発見された⁹²⁾。造血幹細胞と同様に自己複製能がありかつ細胞分化の能力も有する。現在、固形癌の再発の原因となる治療標的としての癌幹細胞に対する研究が盛んに推進されている³⁸⁾。

放線菌から抗寄生虫薬の Ivermectin が開発された⁹³⁾ が、多彩な細胞内標的に作用する。この薬剤の抗癌作用に関して、Wnt/ β -catenin シグナル経路の阻害剤であり⁹⁴⁾、この経路に癌幹細胞自己複製が依

表1 主要な固形癌の標準的治療に使用される細胞毒性抗癌剤

カテゴリー	略語	一般名	代表的商品名
1) アルキル化薬	CPA	シクロフォスファミド	エンドキサン
2) 代謝拮抗薬			
ピリミジン代謝拮抗薬	GEM	ゲムシタビン	ジェムザール
	5-Fu	フルオロウラシル	5-Fu
	S-1	テガフル・ギメラシル・ オテラシルカリウム配合	ティーエスワン
	Cape	カペシタビン	ゼローダ
3) 白金製剤	L-OHP	オキサリプラチン	エルプラット
	CDDP	シスプラチン	ランダほか
	CBDCA	カルボプラチン	バラプラチン
4) 微小管阻害薬	PTX	パクリタキセル	タキソール
	DTX	ドセタキセル	タキソテールほか
5) 抗癌性抗生物質 (トポII阻害薬)	DXR	ドキソルビシン	アドリアシンほか
	EPI	エピルビシン	ファルモルビシン
6) トポII阻害薬	VP-16	エトポシド	ラストットほか
7) トポI阻害薬	CPT-11	イリノテカン	カンプトほか

(文献省略した各種固形癌の診療ガイドラインと文献91から作成)

表2 主要な固形癌別の細胞毒性抗癌剤の使用状況

固形癌	細胞毒性抗癌剤	薬剤名
1) 膀胱癌	ピリミジン代謝拮抗薬	GEM, 5-Fu, S-1
	白金製剤	L-OHP
	微小管阻害薬	PTX
	トポⅠ阻害薬	CPT-11
2) 食道癌	ピリミジン代謝拮抗薬	5-Fu
	白金製剤	CDDP
	微小管阻害薬	DTX
3) 胃癌	ピリミジン代謝拮抗薬	Cape, S-1
	白金製剤	L-OHP
	微小管阻害薬	PTX, DTX
4) 大腸癌	ピリミジン代謝拮抗薬	5-Fu, Cape, S-1
	白金製剤	L-OHP
	トポⅠ阻害薬	CPT-11
5) 小細胞肺癌	白金製剤	CDDP
	トポⅠ阻害薬	CPT-11
	トポⅡ阻害薬	VP-16
6) 非小細胞肺癌	ピリミジン代謝拮抗薬	GEM
	白金製剤	CBDCA, CDDP
	微小管阻害薬	PTX
7) 乳癌	アルキル化薬	CPA
	ピリミジン代謝拮抗薬	5-Fu
	微小管阻害薬	DTX
	抗癌性抗生物質	DXR, EPI
	(トポⅡ阻害薬)	

(表1と同様)

存しているという⁹⁵⁾。また、膀胱癌に対する効果の可能性について報告があり、ミトコンドリアの機能不全をもたらすという⁹⁶⁾。Ubenimex と癌細胞死についてミトコンドリアの関与の有無⁹⁷⁾を調べたい。Ubenimex は Caspase3 活性化による Apoptosis 誘導の報告も有る⁸⁰⁾。

DDS 研究者の前田 浩はチェコの研究グループとの共同で、コンタクトレンズの材料の人体に無害なポリマーに、細胞毒性抗癌剤の Pirarubicin (THP, 薬品名テラルビシン) を結合させた、p-THP の点滴静脈注射の製剤を開発された^{2) 98)}。THP に替えて北里大学の大村 智により放線菌由来の抗生物質で畜産業の寄生虫に有効な Ivermectin トポリマーの結合体 p-Ivermectin の作製を考えたが、残念なことに我が国には人体に無害であることの検討済みのポリマーがない。

考察

すでに看護学統合研究の交流欄に前田 浩，海老名卓三郎両名のことは記してあり⁹⁹⁾，丸山千里，梅沢浜夫両名のことも免疫療法¹⁰⁰⁾や化学療法¹⁰¹⁾に関して記したが，交流欄に投稿したために，肝心の記録に遺したかった図表は省略したため，改めて高齢者の副作用のない，かつ安価な治療法，特に固形癌の膀胱癌を対象にその治療戦略に役立つことがないか，キーワードを挙げて資料として記述し，同じ志を有する研究者の目にとまることを願っている。

高齢になるに従い担癌患者が増加する。ようやく皆「癌と共生」を唱えだした。有償治験薬扱いで副作用のないSSMに関して、自己皮下注射を許可して、交通費・訪問看護の負担軽減を考えない厚生労働省や有識者たちは、なぜ弱者に対する惻隱の情をもてないのだろうか。

広島は原爆のために白血病の罹患者が日本の全国平均の約10倍あり、成人の急性白血病患者は1年以内に全例死亡する状態が続いた。内野治人の指示で、血液癌の治療担当のため、1970～1971年に米国の癌部門に留学した。米国の恩師は Thomas C. Hall で、Boston 市の Harvard 大学附属の Children's Cancer Research Foundation (葉酸代謝拮抗薬の Methotrexate を開発した医師の Sydney Farber が所長) から、New York 州 Rochester 市の Rochester 大学医学部 Division of Oncology に移動して、東部からカナダにかけての20医療機関で構成される臨床研究グループ ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) の Chairman を務めていた。マウス腹水型白血病モデルの L1210, P388, L5178Y などを用いる抗癌剤の開発、特に漢方薬由来の抗癌物質に関心があり、Camptothecin 誘導体の研究を推進していた。これらが、後に筆者らの癌化学療法領域で細胞毒性抗癌剤 CPT-11 とその細胞内標的の I 型 DNA Topoisomerase の研究に生きるようになった。

米国で固形癌診療の修練を受けて帰国後に、内野治人から二つの課題を与えられた。一つは、マウス腹水型白血病モデルではなく、国内外にないラットの全身型白血病モデルを作成し癌治療の基礎研究により国際貢献すること、二つ目は当時3年以内にほとんど死亡していた成人急性白血病の5年生存率を50%以上にすることであった。この課題は二つとも短期間で実現出来た。ラット白血病モデルは研究所の病理部門の研究者が、米国留学時の病理学の恩師の Furth が作成した純系 W/Fu 系ラットを用いて、化学発癌物質で白血病や乳癌の誘発実験を実施していたからである。その白血病細胞を頂いて腹部大動脈から白血病細胞を採取し、尾静脈から移植して継代する国内外にない Rapid Growing (RG) と Slow Growing (SG) の全身型白血病モデルを作成した。

二つ目の急性白血病の生存期間延長の課題は、東京の微生物化学研究所の梅沢浜夫に1対1で3時間も直接抗癌剤開発に関する指導を受けて、当時国内外にない抗癌物質を放線菌から開発されていた2種類の製剤を供与されたことで実現の道筋が見えた。梅沢浜夫に抗癌剤の開発には細胞内標的、分子標的をみつけることが大事であると教えられた。後にヤクルト中央研究所の開発した新しい Camptothecin 誘導体の CPT-11 が純系ラットの白血病モデルで著効を示すことが判明し、ヒト T 細胞性白血病培養株の RPMI8402 の高度耐性細胞を樹立して、当時明治薬大学の安藤俊のグループとの共同研究により、その細胞内標的が、核内の House Keeping Gene の一つによる酵素、I 型 DNA Topoisomerase であることを解明でき、運が良いことに1986年の米国 Cold Spring Harbor Laboratory で開催された国際的な最初の DNA topology, Topoisomerase に関するシンポジウムにおいて、4日間約80の演題の中、日本からのわずか3演題の一つの報告となり、同年まだ DNA Topoisomerase という酵素の働きがあまり知られていなかった時期に、日本癌学会で報告した。そのため、1987年の抗癌化学療法に関する日米科学者会議の日本側代表7人の一人に選ばれた。会議に参加した14名の報告の中で、実際に癌治療に役に立ったのはヤクルトの開発した CPT-11 だけである。明治薬科大学田無分校の衛生化学教室から愛知県がんセンター生化学部門に異動していた、安藤俊夫が会長で、名古屋市で1991年に International Symposium on Topoisomerase を開催することができた。その時の、International Advisory Board の一人に、デンマークの共同研究者の Westegaard, O が加わっていた。

従来細胞毒性抗癌剤のカテゴリーに、Topoisomerase 阻害薬を付け加える国際貢献が出来たのは、偶然の機会が重なったおかげであった。CPT-11 に始まる筆者らの研究のきっかけは身近の一人の48歳で胃癌の切除術を受けて、54歳の時癌性腹膜炎で再発した例である。無尿の状態が出現し、ループ利尿薬も効果が無い状態に対して、家族が諦めきれず源氏に追われた平家の残党が当時の和漢薬を隠れ持ち、和漢薬の中で利尿効果があるといわれていた大根草を煎じて服用させた。1日6リットルの利尿効果を認めたために、腎機能には異常がなく尿路が癌組織で圧迫されていたための排尿障害が、大根草に含まれる抗癌物質の作用により圧迫が解除されたためではないかと疑った。日本癌学会で植物由来の抗癌剤の研究を探していて、ヤクルトの開発した、米国留学時に恩師が抗癌剤開発研究で手がけていた Camptothecin 誘導体に関する研究を見つけたことによる。

梅沢浜夫から供与された ACR は、交差耐性のない新しい抗癌剤と思い、最初の試みで27例の急性非リンパ性白血病患者の完全寛解導入後の維持強化療法に挿入したところ、当時5年生存率が10%の時期に、5年生存率が50%以上になると予測される結果を得た。この抗癌剤の作用に関しては、日本国内よりもデンマークの Topoisomerase 研究者らにより良く研究された。毎年南江堂が発行し臨床医が日常的に参照する「今日の治療薬 解説と便覧」には、ACR がⅡ型 DNA Topoisomerase のカテゴリーに並べて記述されている。しかし、Westergaard の研究グループから ACR に関する次のような解説がある。すなわち、この抗癌剤は Anthracycline 系抗癌剤の Daunorubicin, Doxoubicin あるいは Epipodpphyllotoxin 系の Etoposide (VP-16) など通常のⅡ型 DNA Topoisomerase の Antagonist である。従って、別に RNA Polymerase 阻害薬の項を設けてそこに置くべき抗癌剤である。われわれがデザインした使用法は理にかなっており、その後30年以上血液内科の同門の医師は、広島原爆・日本赤十字病院の血液腫瘍治療センターで非常に多数の患者に使用を継続して、その効果を実証している。

ACR は造血器悪性腫瘍の急性白血病、悪性リンパ腫のほかに固形癌の胃癌、肺癌、乳癌、卵巣癌に医療保険適応の承認をえているが、臨床腫瘍学会が3年ごとに編集する「新臨床腫瘍学には1行の解説もなく、完全に無視されており、固形癌の診療ガイドラインにも記述が皆無という状況である。全国成人急性白血病治療グループの JALSG (Japan Adult Leukemia Study Group) でも、Anthracycline 系抗癌剤の中で心毒性が強くないという理由により、高齢者の白血病に観察研究として使用することがあるが、この抗癌剤の特性を理解してわれわれがデザインしたような使用を考慮する医療機関はほとんどない。残念なことは、1983年の「第13回悪性リンパ腫の免疫不全と治療法に関する研究会」というクローズドな悪性リンパ腫の診療に従事する臨床医と網内系研究の病理学者の会で、当時、広島悪性リンパ腫研究会を立ちあげて会長をしていた時期に、会を代表して「広島地域に於ける悪性リンパ腫とその類縁疾患の治療」の題名の中で報告した⁸⁵⁾だけで、引用文献もつけず、限られた参加者のみに研究会記録が配布され、同門の医師も原著論文として治療成績を残さずじまいになっている。

梅沢浜夫から供与されたもう一つの製剤は、放線菌から開発された癌の非特異免疫療法剤で、Ubenimex (薬品名ベスタチン) である。この製剤により優れた効果を発揮した患者を経験した。1970年米国ヒューストン市で開催された国際癌学会に出席する機会があり、そのとき、300名入る抗癌化学療法法のホールには約50名が寂しく参加しているだけであったが、免疫療法のホールは座席がないような状況を経験した。当時臨床的に癌免疫療法の始祖とされる米国の医師 William B. Coley (1862-1936) が1891年皮膚感染症の丹毒により肉腫の退縮を認めたことが契機となって始めた癌治療のリバイバルともいえる細菌または細菌抽出物を用いる非特異的癌免疫療法に関する研究に多くの関心と期待が持たれていたからである。それは、フランスの Georges Mathe (1922-2010) という有名な血液内科医で、骨髓移植なども早くから試みたことのある医師が、ウシ型結核菌 BCG を急性リンパ性白血病患者の皮膚に投与を試みて有効であったということを、Lancet に1969年に報告したからである。日本でも中外製薬が OK432 (薬品名ピシバニール) という、金沢大学の岡本 肇、越村二郎両名の開発した、溶血性連鎖球菌をペニシリン処理した製剤の医療保険適応の申請のための臨床試験が始まっていた。

日本のがん研究者にはほとんど知られていない Solomon Garb の“Cure for Cancer A National Goal”という1968年の本がある⁶⁴⁾。米国が宇宙船で月への着陸に成功したのは1969年であった。Garb は癌対策も同様の国家プロジェクトで進めるべきであると主張した。彼は、従来までの癌研究のあり方を点検し、可能性のある癌治療の研究課題をいくつか述べた。家兎の眼底網膜の血管を利用した血管新生因子の阻害薬の研究、弱毒ウイルスを利用する抗癌効果の研究などと並んで、Bacteria と Bacterial Products による癌治療、特に William B. Coley の業績を詳細に記述した。英国の Arthur Fleming によるペニシリンの発見は1929年であるから、抗菌薬の開発のない状況下では、皮膚感染症の一種、丹毒は恐ろしい疾患であったと思われる。この丹毒に罹患した患者の肉腫が退縮した記録から、Coley's Mixed Toxin Therapy という非特異的癌免疫療法が始まり、1891年から1936年までに16種類の製剤を試している。彼の娘の Nauts Helen Coley らが、治療を受けた各種の癌患者のその後の転帰を長期間追跡した文献もあり、東京の国立癌センターの図書館に所蔵されていた。骨肉腫、悪性黒色腫などとともに悪性リンパ腫も有効例の多かった腫瘍に属する。

この中で悪性リンパ腫に関する内容を詳細に読んでいたため、低悪性度群に属する濾胞性リンパ腫の病期ⅣAの66歳男性が紹介入院したとき OK432の投与を考えた。この患者のリンパ腫が約5年の経過で、全身性リンパ節腫脹、皮膚のかなりの大きさの2箇所の腫瘤形成、骨髓、末梢血が多数のリンパ腫細胞で占められる状態となり、全身状態は発熱そのほかの大きな異常を伴っていなかったからである。左側頸部の腫瘤に OK432の注射を連日行い、しばらくして腫瘤の縮小が始まり、注射をしない左側頭部の腫瘤や表在性リンパ節の腫脹も縮小し始めた。左側頸部と左側頭部の腫瘤は退縮してしまい、その後筋肉注射で2年4ヶ月経過し、その後茸のカワラタケから抽出された PSK という癌研化学療法センターの塚越 茂らが前臨床試験で協力した多糖類の内服を3年間継続した。この期間内にリンパ腫は部分寛解状態のまま増悪しなかった。ここまでは、1978年に日本で最初の癌免疫療法薬として承認された OK432を扱う中外製薬の後援で始まった「悪性リンパ腫の免疫不全とその治療に関する研究会」の第3回目に報告し、その記録は第3集に記録されている⁷⁵⁾。この後、この患者に梅沢浜夫が開発された Ubenimex（現在、日本化薬扱い、薬品名ベスタチン）の1日30mg内服を行なったところ、1ヶ月で残存リンパ腫は全て退縮、その後の治療を必要としない状態となった。

この Ubenimex は当時血液癌の治療で主導的立場にあった名古屋大学の山田一正の呼びかけで、急性非リンパ性白血病の抗白血病剤単独と Ubenimex 併用群の比較対照試験に参加したが、それほど効果があるとは思われなかった。しかし、急性非リンパ性白血病の寛解維持療法で抗白血病剤との併用という条件付きで、現在この1疾患にのみ免疫療法薬として医療保険適応となっている。William B. Coley が Mixed Toxin Therapy で一定の有効例をえたために、最初のレントゲン照射装置を入手できた。Coley の Mixed Toxin Therapy と4000rad以下の併用療法では効果を認めているが、一般に全身のリンパ球など免疫担当細胞の細胞分裂を阻害する抗癌剤との併用は、免疫療法では行なうべきではないと考えるのに、なぜ寛解維持のための併用の方が非併用例に比べて効果を認めたのか調べてみた。Ubenimex のインタビューフォームを読むと、NK細胞活性化などと共に、Caspase3の活性化により Apoptosis を誘導するという記述がある。癌免疫療法を目的とする製剤で腫瘍細胞の自滅を誘導することも出来ることは望ましい。このような製剤は、中国で王振国が40年余の研究で14種類の生薬による天仙液という漢方治療剤¹⁰²⁾が、免疫療法効果と同時に腫瘍の自滅作用も有するという記録があることに注目した。

免疫チェックポイント阻害薬の効果を発揮できない残りの固形腫瘍が7割もあり、SSM 単独使用も同様の限界がある。それは、両者ともに獲得免疫のCD8陽性細胞の働きだけでは限界があるからで、自然免疫のNK細胞と $\gamma\delta$ T細胞の働きに依存するBAKが2004年から海老名卓三郎医師により自由診療で実施され、HLAクラスIをDown Regulationすることにより攻撃を免れて逃避相にとどまる固形癌を克服する道が見えてきた。安価なSSMに自然免疫の力を活用できる梅沢教授の開発されたUbenimex（ベスタチン）の内服を併用すれば、自費負担でも半額で済む。

現在、NK細胞治療やNK細胞標的細胞治療が自由診療として動いている。また、HLAに無関係の遺伝子組み替え技術を用いるCAR-TがCD19陽性急性リンパ性白血病や骨髓腫に医療保険適応となっている。1回の投与で3000万円の非常に高額な免疫療法であるが、厚生労働省の癌診療に関する有識者会議¹⁰³⁾では期待され、現在フリーセルの血液癌と違い、固形癌に対してもPRIME-CAR-Tの研究が進展することに期待が持たれている。

特に難治性の膵癌では、がんゲノム医療の考え方で、遺伝子変異のビッグ4のうち3つの癌抑制遺伝子ではなく、癌遺伝子のKRASに基づく治療が試みられたが、全生存期間がこれまでの標準的治療と差が無く、早期発見、手術と術後の化学療法による生存期間延長を図るしかないという解説がある。膵癌の抗癌化学療法の効果や免疫チェックポイント阻害薬、丸山ワクチン、BAKなどの免疫療法の効果も低く、がんゲノム医療の効果も低いことが、膵癌の豊富な間質に存在する免疫抑制性細胞が関係しているならば、その対策を行なう必要がある。

固形癌の生存期間延長の為に、血液癌とは異なり早期発見し手術による除去が王道である。広島県地域保健対策協議会（略称、地対協）は、尾道総合病院の花田敬士の医師会会員の協力の元に、膵癌のハイリスク患者の紹介と画像診断、内視鏡検査を活用した早期発見の行動を起こすことを決めた。これに少量の血液を用いる、microRNAの次世代シーケンサーのデータと従来の腫瘍マーカー、CA19-9を

組み合わせた京都大学消化器内科学グループの最新の報告結果¹⁰⁴⁾を活用すれば、膵癌の早期発見が進み生存期間延長が可能となる。さらに、手術不可能の進行癌の対策が加われば、膵癌の生存期間全体の延長に希望がもてると考える。この小論を作成中に、2024年度のノーベル生理学・医学賞の受賞者にmicroRNAの研究が選ばれたという報道があった。

膵癌の研究で重要なことは、間質内の免疫抑制細胞が少ないものは長期生存、多いものは短期生存という報告であり、国外で免疫抑制細胞対策の研究が盛んであるのに、我が国では免疫抑制細胞対策が不足していることである。膵癌の抗癌化学療法、癌免疫療法、癌ゲノム医療の効果が見られない理由に、免疫抑制細胞の存在が関与している可能性が大きいので、膵癌には特にこの領域の研究を進める必要がある。CPT-11をリボソームに封入した製剤について調べていて、膵癌は固形癌の中でも特殊な癌であることを認識できた。

現在、癌細胞を攻撃可能な薬剤は使用されているが、再発の原因となる癌の幹細胞に対する良い薬剤の良い報告がなく、膵癌関係でIvermectinの報告が目にとまった。抗癌化学療法ではなく癌免疫療法のなかではBAKについての報告や、中国の天仙液のような生薬の混合物が腫瘍幹細胞に障害作用を及ぼす報告がある。Ubenimexの自験例も参考になる。やはり、免疫編集説の排除相にあるように、癌の幹細胞の排除には最後は生体の免疫の力に依存することになると考える。

今回、追記すべきこととしては、膵癌のリスク要因の中の喫煙、飲酒、糖尿病などに関して、筆者の看護学部で最終講義で述べたごとく、我が国の一般女性の喫煙率に比べて看護職者の喫煙率が高く、入学時の看護学生に比べて4年生の喫煙率が25%に達していることから、禁煙教育の重要性を強調した。現在、喫煙対策は進んできたが、がんは脳卒中、心臓病ほかと同様に生活習慣病対策が大事であり、特に喫煙と同等のリスク要因である食生活に関する米国のような国民運動的取り組みが我が国では乏しいと考えている。今後、がんの基礎的研究や、診断・治療の研究と同時に、がんの一次予防、特に若年者の食生活の西洋化に対して注目する必要があると考える。

結論

有償治験薬のSSMは、既述のように高橋秀実らのグループより、リポアラビノマンナンとミコール酸により免疫抑制型樹状細胞を免疫活性型に変換し、CD8陽性T細胞が癌細胞を攻撃できるようにすると報告された。自己免疫反応のような有害事象が無い理由は完全には解明されていない。免疫チェックポイント阻害薬は癌の逃避を解除する機序によりCD8陽性T細胞が癌細胞攻撃するが、限界がある。自然免疫の原理を活用するNK細胞、 $\gamma\delta$ T細胞による細胞治療が有効であるとする報告が有り、また、NK細胞治療、NK細胞標的治療が自由診療として実施されている。現在、遺伝子組み替え技術を用いる抗原受容体発現T細胞(CAR-T)療法の研究が進展しつつある。高齢者の固形癌には標準的抗癌剤を減量し、ACRやp-Ivermectinなどで、 α 1酸性糖タンパクを低値に誘導して、副作用のないSSMとUbenimexの併用が有効か今後研究する必要があると考える。膵癌には免疫抑制細胞対策を加える必要がある。

謝 辞

直接面談の機会を与えて頂いた、故人になられた丸山千里、梅沢浜夫、前田 浩の3先生に感謝するとともに、日本初の癌治療法を開発された故海老名卓三郎先生に敬意を表します。

本論文に関して、明示すべき利益相反状態は存在しない。

文 献

- 1) 松岡 歩：老年腫瘍学 日本臨床腫瘍学会編 新臨床腫瘍学 改訂第7版，南江堂，東京，2024 p231-236.
- 2) 奥野修司：「副作用のない癌治療革命 抗がん剤」の誕生，文藝春秋，東京，2016.
- 3) 海老名卓三郎：がんと共に生きて長生きする最新免疫治療 現代書林，東京201.
- 4) 花田敬士，清水晃典，南智之：膵癌早期発見への取り組み—地域医療連携システムの構築—，消化器病学会雑誌，115(4)：327-333，2018.
- 5) 日本臨床腫瘍学会，日本癌治療学会編：高齢者のがん薬物療法ガイドライン南江堂，東京，2019.
- 6) 日本がんサポーターブケア学会編：高齢者のがん医療 Q&A 臓器別編金原出版株式会社，東京，2020.
- 7) 滝口裕一，磯部 威，津端由加里：高齢者の癌治療 エビデンス&プラクティス，南江堂，東京，2021.
- 8) 日本膵臓学会，膵癌診療ガイドライン委員会編：膵癌診療ガイドライン 2019年版，金原出版株式会社，東京，2019.
- 9) 日本膵臓学会，膵癌診療ガイドライン改定委員会編：膵癌診療ガイドライン 2022年版，金原出版株式会社，東京，2022.
- 10) 医薬品インタビューフォーム，抗悪性腫瘍剤オニバイド，日本標準商品分類番号87424，8月改定版（第3版），日本セルヴィエ社，2020.
- 11) Nitta K, Yokokura T, Sawada S, et al: Antitumor activity of anew derivative of camptothecin. In Ishigami J. (ed) Recent Advances in Chemotherapy, Anticancer Section I, Proceedings of the 14th International Congress of Chemotherapy, Univ.of Tokyo Press, Tokyo, 1985, p.28-30.
- 12) Yasuoka H, Naganuma A, Kurihara E, et al: Efficacy and safety of the combination of nanoliposomal irinotecan and 5-Fluorouracil/L-Leucovorin in unresectable advanced pancreatic cancer: A real world study. Oncology 2022; 100:449-459. DOI:10.1159/000525742.
- 13) Mie T, Sasaki T, Okamoto T, et al:Treatment outcomes of nanoliposomal irinotecan as second-line chemotherapy after gemcitabine and nab-paclitaxel in metastatic and recurrent pancreatic cancer. Jap J. Clinical Oncology. 2022. 52 (12): 1399-1407. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyac145.t>
- 14) Miki M, Fujimori N, Ueda K, et al: Treatment effect and safety of nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folic acid after gemcitabine -based therapy in patients with advanced pancreatic cancer: A multicenter, prospective observational study. J Clinival Medicine. 2022.11.5084. <https://doi.org/10.3390/jcm11175084>.
- 15) 小林 智，上野 誠：膵癌 3) 切除不能膵がんに対する二次薬物療法：ナノリポソーマルイリノテカン登場後どう変わったか？ 腫瘍内科，29(3)：334-339，2022.
- 16) Okada K, Teratani M, Takahashi A, et al.: A rat myeloid leukemia model of a human disease. Hematological Characteristics of N-Nitrosobutylurea -induced W/Fu rat myeloid leukemia L1504 and L1005. Acta Haematol. Jap. 40: 72-86, 1977.
- 17) Okada K, Teratani M, Takahashi A, et al: Variability in differentiation stages observed in a rat myeloid leukemia and its relation to human myeloid leukemia. Acta Haematol. Jap. 40: 87-106, 1977.
- 18) Okada K, Teratani M, Takahashi A, et al.: Chemotherapy of N-Nitrosobutylurea -induced W/Fu rat myeloid leukemia. Acta Haematol. Jap. 40: 107-1118, 1977.
- 19) Okada K, Mizutani A, Kusunoki Y, et al.: Antileukemic effects of CPT-11 (a new derivative of camptothecin) on rat leukemias and the isolation of resistant human leukemic cells.

- Kimura K, Ota K, Carter SK, Pinedo HM Ed: Cancer Chemotherapy, Challenges for Future, Vol. 4. International Congress Series. Excerpta Medica, Tokyo, 1989, p312-316.
- 20) Andoh T, Ishii K, Suzuki Y, et al: Characterization of a mammalian mutant with a camptothecin resistant DNA topoisomerase I. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 84: 5565-5569, 1987.
 - 21) Kjeldsen E, Bonven BJ, Andoh T, et al: Characterization of a Camptothecin -resistant human DNA topoisomerase I. J. of Biol. Chem. 263, 3912-3916, 1988.
 - 22) Tamura H, Kohchi C, Yamada R, et al: Molecular cloning of a cDNA of a camptothecin—resistant human DNA topoisomerase I and identification of mutation sites. Nucleic Acids Res. 19: 69-75, 1990.
 - 23) Andoh T, Tamura H, Kohchi C, et al : Mechanism of a camptothecin resistance in mammalian cells: Mutation in topoisomerase I gene and its implication in enzymatic function. In Andoh T, Ikeda H, Oguro M Ed: Molecular Biology of DNA Topoisomerases and its Application to Chemotherapy. CRC Press, Inc. Tokyo, 1993, p229-235.
 - 24) 安藤俊夫, 岡田浩佑, 小黒昌夫: DNAトポイソメラーゼの生物機能とその化学療法に於ける意義。癌と化学療法. 15: 1-14, 1988.
 - 25) 落谷孝広:「がん」は止められる。指令物質をコントロールする医療革命。KAWADE 夢新書, 河出書房新社, 東京, 2020.
 - 26) 石渡俊行: なぜ膀胱がんは難治性なのか? 膀胱がんの早期発見にむけた研究, 膀胱がんの浸潤転移を抑制するための研究, 膀胱がんの多様性の解明と新規治療法開発. 地方独立行政法人, 東京都健康長寿医療センター研究所老年病理学研究チーム, プレスリリース 研究成果, 2022.
 - 27) 小川誠司企画: 特集: がんゲノム医療 網羅的解析からの知見と臨床応用の展望. 医学のあゆみ, 275(5): 医歯薬出版株式会社, 東京. 2020,
 - 28) 河上 裕編: がん免疫療法 腫瘍免疫学の最新知見から治療法のアップデートまで. 実験医学増刊, 34(12): 羊土社, 東京, 2016.
 - 29) 柴田龍弘企画: がん免疫療法×ゲノミクスで変わるがん治療! 実験医学, 35(4): 2017.
 - 30) 室 圭編: がん免疫療法の躍進 医学のあゆみ別冊. 医歯薬出版株式会社, 東京, 2018.
 - 31) 河上 裕編: がん免疫療法の個別化を支える新・腫瘍免疫学. 実験医学増刊, 37(15): 2019.
 - 32) 和田 尚企画: 腫瘍免疫 免疫ネットワークから考える基礎と臨床 医学のあゆみ 281(5): 免疫チェックポイント阻害薬の成功から続く展望. 医歯薬出版株式会社, 東京, 2022, p452-508,
 - 33) 西川博嘉編: これからの免疫治療—腫瘍免疫学を理解して, 正しくつかう. 日本医事新報社, 東京, 2024.
 - 34) 特集 CAR-T 細胞療法の最前線—現状と残された課題 医学のあゆみ 288(3): 医歯薬出版株式会社, 東京, 2024.
 - 35) 大植祥弘: がん免疫における制御性 T 細胞の役割 坂口志文, 堀 昌平企画: 制御性 T 細胞研究の現在 医学のあゆみ 268(13), 1246-1252, 2019.
 - 36) 大植祥弘: 薬剤抵抗性を標的とした革新的複合治療戦略の開発 医学のあゆみ 271(9), 888-894, 2019.
 - 37) 和田 尚企画: 腫瘍免疫 免疫ネットワークから考える基礎と臨床 医学のあゆみ 281(5): がん微小環境 TME 内の免疫ネットワーク解明の研究手段, 医歯薬出版株式会社, 東京, 2022, p415-433,
 - 38) 伊藤貴浩編集: 治療標的としてのがん幹細胞 医学のあゆみ別冊 医歯薬出版株式会社, 東京, 2021.
 - 39) 小谷 浩, 矢野聖二: ゲノム解析による免疫チェックポイント阻害療法の耐性機序の解明. 柴田龍弘企画: がん免疫療法×ゲノミクスで変わるがん治療! 実験医学, 35(4): 2017, p567-571.
 - 40) 早川芳弘: 腫瘍免疫応答の正負の調節機構: NK 細胞, NKT 細胞, $\gamma \delta$ T 細胞の腫瘍免疫応答における役割. 河上 裕編: がん免疫療法の個別化を支える新・腫瘍免疫学 実験医学増刊. 37(15):

- 2019, p2437-2442.
- 41) 菰原義弘, 塚本博丈: 腫瘍免疫応答の正負の調節機構: がん免疫におけるマクロファージの役割—病態形成における存在意義と標的細胞としての可能性. 河上 裕編: がん免疫療法の個別化を支える新・腫瘍免疫学 実験医学増刊37(15):2019. p2443-2451.
- 42) 前田優香, 西川博嘉: 腫瘍免疫応答の正負の調節機構: 制御性 T 細胞—これまでとこれから. 河上 裕編: がん免疫療法の個別化を支える新・腫瘍免疫学 実験医学増刊. 37(15):2019. p2452-2455.
- 43) 安達貴志, 玉田耕治: 腫瘍免疫応答の制御法: 複合免疫療法のあり方. 河上 裕編: がん免疫療法の個別化を支える新・腫瘍免疫学 実験医学増刊. 37(15):2019, p2501-2507.
- 44) 谷口智恵, 河上 裕: Killer T と immune editing. 腫瘍内科, 24(2):176-182, 2019.
- 45) Ⅲ章 腫瘍性疾患. 中沼安二, 古川 徹, 福村由紀編集: 膵臓を診る医師のための膵臓病理テキスト. 南江堂, 東京, 2020, p103-227.
- 46) 佐藤靖史: 進行がん患者さんにも希望を. がんの「発育・転移の制御」を目指して, 研究の継続へ. 東北大学未来科学技術共同開発研究センター. クラウドファンディング 実施概要. 2022.
- 47) 伊地知秀明: 膵癌モデルからの考察, 中沼安二, 古川 徹, 福村由紀編集: 膵臓を診る医師のための膵臓病理テキスト. 南江堂, 東京, 2020, p157-163.
- 48) 谷内田真一: 膵臓がんのゲノム異常とそれに基づく治療戦略. 小川誠司企画: 特集: がんゲノム医療 網羅的解析からの知見と臨床応用の展望. 医学のあゆみ, 275(5): 医歯薬出版株式会社, 東京, 2020, p484-487.
- 49) Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ: Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. Science, 331:1565-1570, 2011.
- 50) 片岡圭亮, 小川誠治: がんドライバー遺伝子としての PD-L1 の再発見 柴田龍弘企画: がん免疫療法×ゲノミクスで変わるがん治療! 実験医学, 35(4):541-545, 2017.
- 51) Adachi T, Karino Y, Nagai T, et al.: IL-7 and CCL19 expression in CAR-T cells improves immune cell infiltration and CAR-T cell survival in the tumor. Nature Biotechnology. DOI 10.1038/nbt.4086, 2018.
- 52) Ebina T: Biological response modifier activated killer immune-cell therapy leads to paradigm shift in cancer therapy: From “differentiation” to “integration” Prog. Med. 233: 2715-2720, 2013.
- 53) Ebina T: Interventional study of immune cell BAK (BRM-activated killer) therapy based on serum α 1 acid glycoprotein (a1AG) levels in patients with highly advanced cancer. Prog. Med.31:2007-2012, 2011.
- 54) Sadosal H, Acharjee A, Eppenberger-Castori S, et al: Distinct stromal and immune features collectively contribute to long-term survival in pancreatic cancer. Frontiers in Immunology. Vol.12: Article 643529, 2021.
- 55) Veglia F, Perego M, Gabrilovich D: Myeloid derived suppressor cells coming of age. Nat. Immunol. 19 (2): 108-119, 2018. Doi:10.1038/s41590-017-0032-x.
- 56) Cassetta L, Pollard JW: Targeting macrophages: therapeutic approaches in cancer. 17: 887-904, 2018.
- 57) Pittet MJ, Michielin O, Migliorini D: Clinical relevance of tumor-associated macrophages. Nature Reviews Clinical Oncology.19:402-421.2022.
- 58) Mantovani A, Allavena P, Marche F, et al. : Macrophages as tools and targets in cancer therapy. Nature Reviews Drug Discovery 21: 799-820. 2022.
- 59) Barry S, Gabrilovich DI, Scampbell AD, et al. : Therapeutic targeting of tumour myeloid cells. Nature Reviews Cancer. 23: 216-237, 2023.
- 60) Cassetta L, Pollard JW: A timeline of tumour-associated macrophage biology. Nature Reviews Cancer. 23: 238-257, 2023.
- 61) Gulhati P, Schalck A, Jiang S, et.al: Targeting T cell checkpoints 41BB and LAG3 and myeloid cell

- CXCR1/CXCR2 results in antitumor immunity and durable response in pancreatic cancer. *Nature Cancer* 2022, Doi. 10.1038/s43018-022-00500-z.
- 62) Taniguchi M, Harada M, Dashtsoodol N, et al.: Discovery of NKT cells and development on NKT-cell-targeted anti-tumor immunotherapy. *Proc. Jpn. Acad., Ser. B* 91: 292-304. 2015.
 - 63) 伊東信久：がんと闘う NKT 細胞標的治療. 幻冬舎，東京，2021.
 - 64) Solomon Garb: Treatment with bacteria and bacterial products. *Cure for Cancer A National Goal*. New York, Springer Publishing Company, Inc. 1968. p229-247.
 - 65) Mathe G, Amiel JL, Schwarzenberg L, et al: Active immunotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Lancet*. i: 697-699, 1969.
 - 66) 東 市郎，山村雄一：癌の免疫療法（BCG を中心に）日本医師会医学講座：444-455，1976.
 - 67) 丸山千里：結核ワクチン（結核菌体抽出物）による皮膚結核症の治療に関する研究.
日皮会誌，74: 139-180, 1964.
 - 68) 丸山千里：結核菌体抽出物質による悪性腫瘍の治療について. 日皮会誌，76：399-404，1966.
Maruyama C: On the treatment of malignant tumors with an extract from tubercle bacilli. *Jpn. J. Dermatology*. 76: 399-404, 1966.
 - 69) Maruyama C: On the treatment of malignant tumors with an extract from tubercle bacilli (Maruyama Vaccine) with the summary and some illustrations of the clinical results in 1965-1971. *Research Institute of Vaccine Therapy for Tumors and Infectious Diseases*, Tokyo, Nippon Medical School, 1973, p1-68.
 - 70) https://www.nms.ac.jp/sh/vaccine/general/contents/cont01_01.html.
日本医科大学ワクチン療法研究施設のホームページ.
丸山ワクチンオフィシャル WEB サイト：<https://www.nms.ac.jp>
 - 71) 高橋秀実：特集 I 腫瘍免疫と癌免疫療法. α -ガラクトシルセラミドにより活性化された樹状細胞を介して誘導された CD8 陽性キラー T 細胞による腫瘍制御. *臨床免疫・アレルギー科*，68(6)：607-611, 2017.
 - 72) Tomita Y, Watanabe E, Shimizu M, et al.: Induction of tumor specific CD8 + cytotoxic T lymphocytes from naïve human T cells using Mycobacterium-derived mycolic acid and lipoarabinomannan-stimulated dendritic cells. *Cancer Immunology, Immunotherapy*.
DOI 10.1007/s00262-019-02396-8, Sept 11, 2019. Springer.
 - 73) Ishii K, Shimizu M, Kogo H, et al.: A combination of check-point blockade and α -galactosylceramide elicits long-lasting suppressive effects on murine hepatoma cell growth in vivo. *Immunobiology*, 225: 1-9, 2020.
 - 74) 特集 次世代免疫療法と免疫チェックポイント阻害薬の副作用マネジメント
腫瘍内科 CLINICAL ONCOLOGY 22 (2) : 142-167, 2018, 科学評論社
 - 75) 岡田浩佑：悪性リンパ腫の寛解維持療法. 悪性リンパ腫の免疫不全と治療法に関する研究会，第3集，48-84, 1979.
 - 76) Umezawa H, Aoyagi T, Suda H, et al. : Bestatin, an inhibitor of aminopeptidase B, produced by *Actinomycetes*. *J. Antibiotics*, 29(1): 97-99, 1976.
 - 77) 石塚雅章：シンポジウムⅢ 表面抗原のあり方とその制癌への応用.
細胞表面酵素阻害物質の免疫応答への影響およびその制癌への応用.
癌と化学療法. 第37回日本癌学会総会特集号. 6 (Supplement I) : 165-174, 1979.
 - 78) 梅沢浜夫 滝田智久：ベスタチン類の合成と生理活性. *有機合成化学*. 38(11) : 1077-1083, 1980.
 - 79) 畠 清彦：非特異的抗悪性腫瘍剤—その後の展開—ベスタチン. *Biotherapy*. 14(9) : 887-895, 2000.
 - 80) 医薬品インタビューフォーム，抗悪性腫瘍剤ベスタチンカプセル10mg，30mg
日本標準商品分類番号874299，10月作成（第7版）. 日本化薬株式会社，2020.

- 81) Oki T, Matsuzawa Y, Yoshimoto A, et al: New antitumor antibiotics , aclacinomycin A and B. J. Antibiotica, 28; 830-834, 1975.
- 82) Ogawa M, Inagaki J, Hirokoshi N, et al: Clinical study of Aclacinomycin A. Cancer Treatment Reports6, 63(5): 931-934, 1979.
- 83) 石引久弥, 榎本耕治, 熊井浩一郎ほか: Aclacinomycin A の臨床成績 新薬と臨床 29(1) :2-18, 1980.
- 84) 川合眞一他編集: 今日の治療薬 解説と便覧 南江堂, 東京, 2023, p 225.
- 85) 岡田浩佑: 広島地区における悪性リンパ腫および類縁疾患の治療. 悪性リンパ腫の免疫不全と治療法に関する研究会, 第13集, 61-103, 1984.
- 86) Yaffe N, Frei E, Traggis D, et al: Adjuvant methotrexate and citrovorum-factor treatment of osteogenic sarcoma. New Engl. J. Med. 291: 994-997, 1974.
- 87) Jensen PB, Sorensen BS, Demant EJF, et al: Antagonistic effect of aclarubicin on the cytotoxicity of etoposide and 4'-(9-acridinyl-4-amino) methanesulfon-m-aniside in human small cell lung cancer lines and topoisomerase II-mediated DNA cleavage. Cancer Res. 50: 3311-3316, 1990.
- 88) Jensen PB, Jensen PS, Demant EJF, et al : Antagonistic effect of aclarubicin on daunorubicin-induced cytotoxicity in human small cell lung cancer cells: relationship to DNA integrity and topoisomerase II. Cancer Res. 51: 5093-5099, 1991.
- 89) Sorensen BS, Sinding J, Andersen AH et al: Mode of action of topoisomerase II -targeting agents at a specific DNA sequence uncoupling the DNA binding, cleavage and religation events. J. Mol. Biol. 228: 778-786, 1992.
- 90) 日本臨床腫瘍学会編集: 新臨床腫瘍学, 改訂第6版, 南江堂, 東京. 2021.
- 91) 日本臨床腫瘍学会編集: 新臨床腫瘍学, 改訂第7版, 南江堂, 東京. 2024.
- 92) Bonnet D, Dick JE: Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. Nature Medicine 3(7): 730-737, 1997.
- 93) 大村 智編著, 大村 智, 八木澤守正, 花木秀明ほか: 「イベルメクチン 新型コロナ治療の救世主になる得るか」河出新書, 東京, 2021.
- 94) Yonezawa H, Ikeda A, Takahashi R, et al : Ivermectin represses Wnt/ β -catenin signaling by binding to TELO2, A regulator of phosphatidylinositol 3 kinase-related kinases.iScience. 2022 Mar 7; 25(3): 103912. Doi: 10.1016/j.isci.2022, 103912. Ecollection 2022 Mar 18.
- 95) 菊池 章: Wnt シグナル研究の歴史と展望～その足跡と未来～ Jap J Biochemical Soc. 92(4): 498-516, 2020. Doi:10.14952/SEIKAGAKU.2020.920498.
- 96) Lee DE, Kang HW, Kim SY, et al : Ivermectin and gemcitabine combination treatment induces apoptosis of pancreatic cancer cells *via* mitochondrial dysfunction.Front.Pharmacol.26 August 2022 Sec. Pharmacology on Anti-Cancer Drugs. Volume 13: 2022.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2022.934746>.
- 97) Mansell E, Sigurdsson V, Deltcheva E, et al. : Mitochondrial potentiation ameliorates age-related heterogeneity in hematopoietic stem cell function. Cell Stem Cell 28: 241-256, 2021.
<https://doi.org/10.1016/j.stem.2020.09.018>.
- 98) Nakamura H, Etrych T, Chytil P, et al : Two step mechanisms of tumor selective delivery of N-(2-hydroxypropyl) methacrylamide copolymer conjugated with pirarubicin via an acid-cleavable linkage. J. Controlled Release. 174 (2014): 81-87,
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2013.11.011>.
- 99) 岡田浩佑: 癌診療に関して, 2020年までに会いたかった研究者の二人ー前田 浩先生と海老名卓三郎先生. 看護学統合研究. 25(1) : 21-24, 2023.
- 100) 岡田浩佑, 許 泰一, 土肥博雄, 麻奥英毅, 岩戸康治, 鎌田七男: 膀胱癌治療の改善に関する一考, 特に急性非リンパ性白血病の固形癌治療への応用の見地から. 看護学統合研究, 25(2) : 1-13,

2024.

- 101) 岡田浩佑：膵癌に対する癌免疫療法の可能性について．看護学統合研究, 25(2)：14-25, 2024.
- 102) 王振國：がんを治す新漢方療法．クリピュア新書．2023.
- 103) 厚生労働省：今後のがん研究のあり方に関する有識者会議報告書．2023. 10.
- 104) Kawai M, Fukuda A, Otomo R et al.: Early detection of pancreatic cancer by comprehensive serum miRNA sequencing with automated machine learning. Brit. J. Cancer. 131(7): 1158-1168, 2024. Doi:10.1038/s41416-024-02794-5.Epub.2024 Aug 28.

英文抄録

Strategy for the prolongation of life in older adults with solid tumors, with special focus on the most incurable pancreatic cancer

Kosuke OKADA

Department of Internal Medicine, COOP Saeki Hospital, Hiroshima, Japan.

To improve the survival time of older adults with solid tumors, especially pancreatic cancer, useful agents originally developed in Japan for cancer chemotherapy and immunotherapy need to be reevaluated.

In cancer immunotherapy, specific substance MARUYAMA (SSM), which is hot-water extract of human type *Mycobacterium tuberculosis*, was relatively effective in a male patient who suffered from Hodgkin's disease for more than 14 years, and in the W/Fu rat leukemia model. The immunotherapeutic activity of SSM and immune checkpoint blockade depend on CD8-positive T cells. SSM is not expensive nor associated with adverse events, but its effect is limited. Another immunotherapeutic drug is Ubenimex, which is derived from *Streptomyces*, and has activity of natural immunity, was relatively effective in a male patient who suffered from follicular lymphoma. Ubenimex led to complete remission from his partial remission status.

Regarding cancer chemotherapy, the effectiveness of aclarubicin (ACR), which is a potent inhibitor of RNA synthesis derived from *Streptomyces*, was effective for treating acute non-lymphocytic leukemia. ACR could use for treating solid tumors, considering its mechanism. Ivermectin, which is derived from *Streptomyces* (anti-parasitic drug), has potent inhibitory action on tumor stem cells. Ivermectin conjugated with harmless polymers can also be used.

The principles of acquired and natural immunity are important to improve therapeutic achievement. Physicians should induce $\alpha 1$ acid glycoprotein in the serum to low value, then try treatment with the combination of SSM and ubenimex. To treat pancreatic cancer, an additional therapeutic approach of immune-inhibiting cells in the tissue of pancreatic cancer is required.

Key words: older adults, pancreatic cancer, immune-inhibiting cells, specific substance Maruyama, ubenimex