

皮膚反応と IAP, IS 値の経時的推移よりみた胃・大腸癌患者の 細胞性免疫動態について

京都府立医科大学第1外科

蔭山 典男 咲田 雅一 春日 正己
玉井 政材 今城 茂良 鈴木 源一
間島 進

ASSESSMENT OF CELL-MEDIATED IMMUNITY OF PATIENTS WITH GASTRIC OR COLON CANCER BASED ON THE RESULTS OF SERIAL MEASUREMENT OF SKIN TESTS AND SERUM IAP · IS LEVEL

Norio KAGEYAMA, Masakazu SAKITA, Masami KASUGA
Masaki TAMAI, Shigera IMAKI, Genichi SUZUKI
and Susumu MAJIMA

The First Department of Surgery, Kyoto Prefectural University of Medicine

胃・大腸癌手術症例71例につき術前術後の細胞性免疫能の推移を PPD・PHA・SU-PS の三種の遅延型皮膚反応と血清中の免疫抑制酸性蛋白である IAP・IS 値を経時的に測定し検討した。血清 IAP・IS 値は病期の進行にともない上昇し、stage I・II・III 症例では術後一過性の上昇をしその後漸次低下し正常域に下降した。一方、stage IV 治癒切除症例では術前の高い IAP・IS 値は腫瘍切除により急激に下降して正常域内に復し、非切除症例では術後上昇を続けた。

三種の遅延型皮膚反応の中で、PPD 反応は最も術後の免疫能の推移を反映していると思われる、また IAP・IS 値と PPD 反応は密に逆相関し、癌患者の PPD 反応性に血清中の IAP・IS 物質が大きく関与している可能性が示唆された。

索引用語：PPD 皮膚反応，PHA 皮膚反応，SU-PS 皮膚反応，Immunosuppressive Acidic Protein, IS Substance

はじめに

癌の治療を行ううえで、宿主免疫能を把握しておくことは重要である。癌の進行にともない宿主免疫能は低下し、また治癒切除例といえども手術侵襲により術後一定期間は患者の細胞性免疫能は低下することが指摘されている¹⁾²⁾。

今回われわれは胃・大腸癌手術症例71例につき術前術後の細胞性免疫能の推移を Purified protein derivatives (PPD), Phytohemagglutinin (PHA), SU-Polysaccharide (SU-PS) の三種の遅延型皮膚反応で

検討し同時に血清中の免疫抑制酸性蛋白である Immunosuppressive Acidic Protein (IAP), Immunosuppressive Substance (IS) 値を測定し、細胞性免疫能との相関関係を検討した。また、補助免疫療法のおよぼす免疫学的パラメーターへの影響についても検討を加えて2, 3の知見を得たので報告する。

対象および方法

1982年4月より1983年3月までに京都府立医科大学第1外科に入院して手術を施行された消化器癌患者71症例(胃癌49症例, 大腸癌22症例)を検索対象とした。胃癌49症例における胃癌取扱い規約に基づいた進行度分類では、stage I 16例, stage II 9例, stage III 16例, stage IV 8例(切除不能例4例)であった。また、大腸

癌22症例の大腸癌取扱い規約に基づいた進行度分類では, stage I 2例, stage II 10例, stage III 5例, stage IV 1例, stage V 4例であった。

術前, 術後2週, 術後4週, 術後8週の4回にわたり各皮膚反応の測定と血清 IAP 値・IS 値の測定が行われた。

IAP 値はアイエプレート(科学抗生物質研究所より提供)を用いた single radial immunodiffusion 法にて, 被検血清 5 μl と反応させて測定した。また IS 値は, 抗 IS 家兎血清(呉羽化学工業)を用いた single radial immunodiffusion 法により測定された。

PPD 反応は精製ツベルクリン(日本 BCG 製造 K. K.) 0.05 μg/0.1ml を前腕皮内注射48時間後の紅斑を測定し, PHA 反応は wellcome 社の purified PHA10 μg/0.1ml を前腕皮内注射24時間後の紅斑を測定, SU-PS 反応は SU-ポリサッカライド(中外製薬)20 μg/0.1 ml を前腕皮内注射後24時間の紅斑を測定した。紅斑の(横径+縦径)÷2 による平均直径をその反応値とした。また PHA 反応では25mm 以下を陰性, 25mm 以上を陽性とし, PPD 反応・SU-PS 反応では10mm 以下を陰性, 10mm 以上を陽性とした。

検索成績

1. stage 別の胃癌・大腸癌症例術前の遅延型皮膚反

応および IAP・IS 値

胃・大腸癌症例術前の病期別にみた PPD, PHA・SU-PS 皮膚反応は図1のようであり, 三種の皮膚反応ともに病期の進行にともないその反応性・陽性率は低下した。とくに stage IV・V での低下が顕著であった。一方, IAP・IS 値を術前病期別にみると図2のようであり, IAP・IS 両値ともに stage II・III で軽度上昇し, Stage IV・V になると著明に上昇した。

2. 胃・大腸癌症例 stage 別の術後皮膚反応の推移

胃・大腸癌症例を stage I の18例, stage II の19例, stage III の21例, stage IV のうち治癒切除された5例, stage IV・V のうちの切除不能の8例の5群に分け, それぞれの術後皮膚反応の推移をみた。胃・大腸癌 stage I・II・III 群の各皮膚反応の術前後の推移を図3に, stage IV 症例の治癒切除群と stage IV・V 症例の切除不能群の各皮膚反応の術前後の推移を図4に示した。

stage I・II・III 症例では, PPD 反応は術後2週より4週へと低下し, 8週以降になり術前の反応性に回復した。一方, PHA 反応は術後低下傾向を続け8週以降でも反応性の回復は認められなかった。また, SU-PS 反応は術後4週より反応性の上昇を示し, 8週以降で最も高い反応性が認められた。

次に, 図4に示した stage IV・V 症例の皮膚反応の

図1 胃・大腸癌症例術前の病期別にみた各遅延型皮膚反応

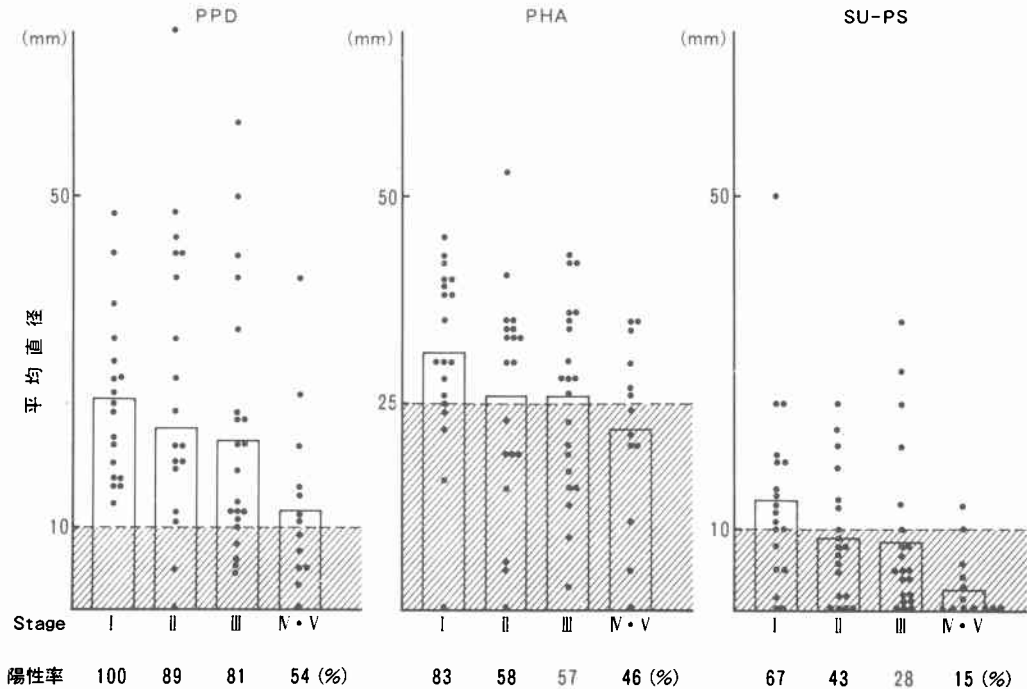


図2 胃・大腸癌症例術前の IAP, IS 値

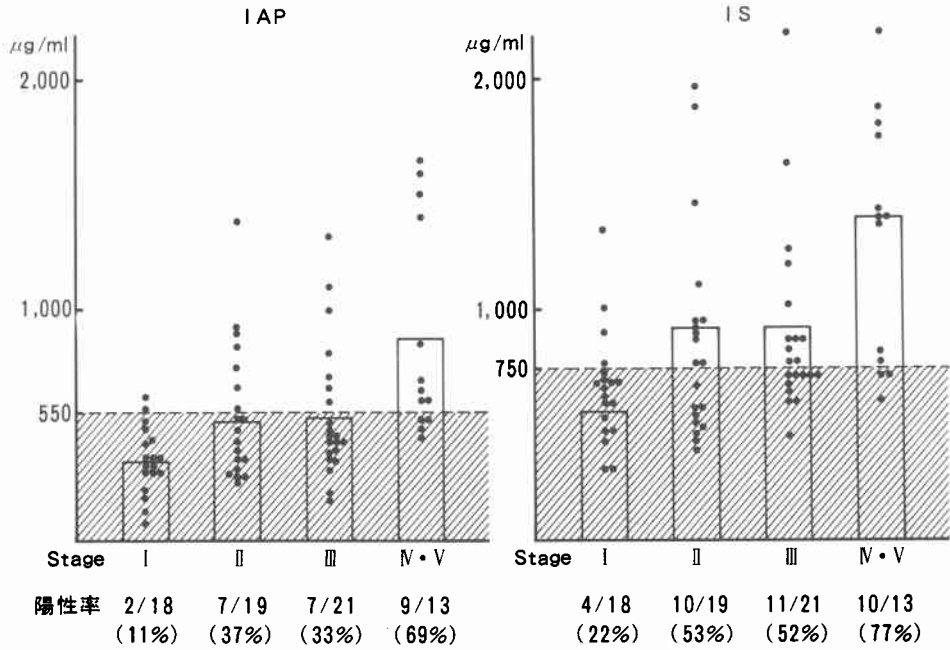


図3 胃・大腸癌 stage I・II・III治癒切除症例の各遅延型皮膚反応の経時的推移

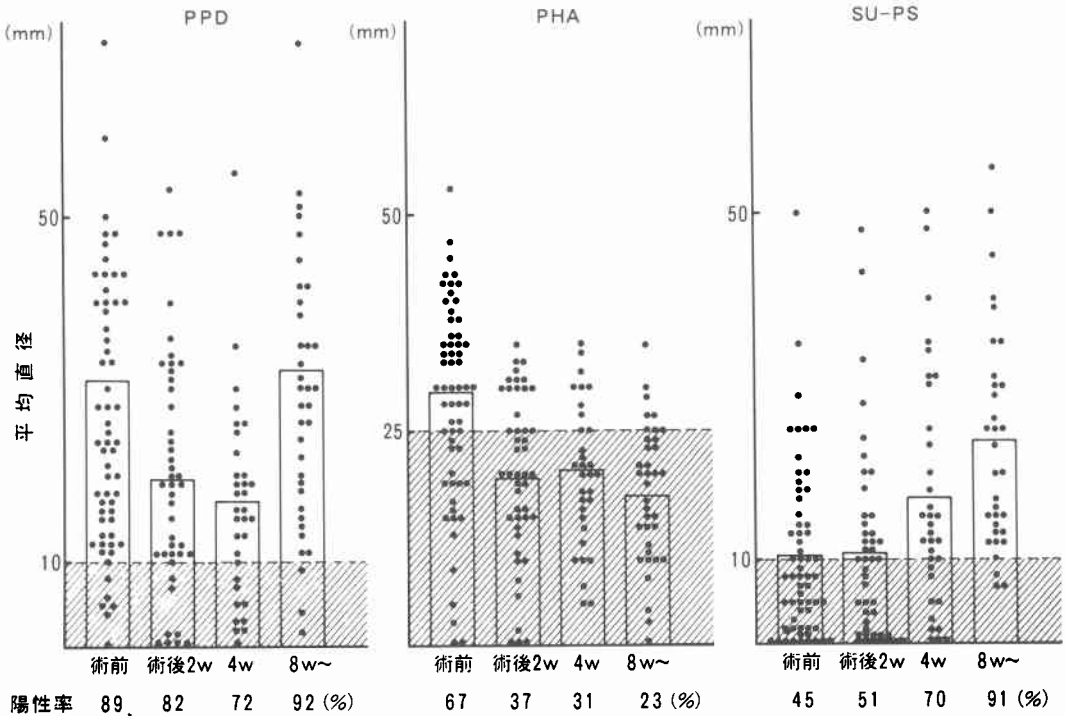


図4 stage IV治癒切除症例・非切除症例別の各遅延型皮膚反応の推移

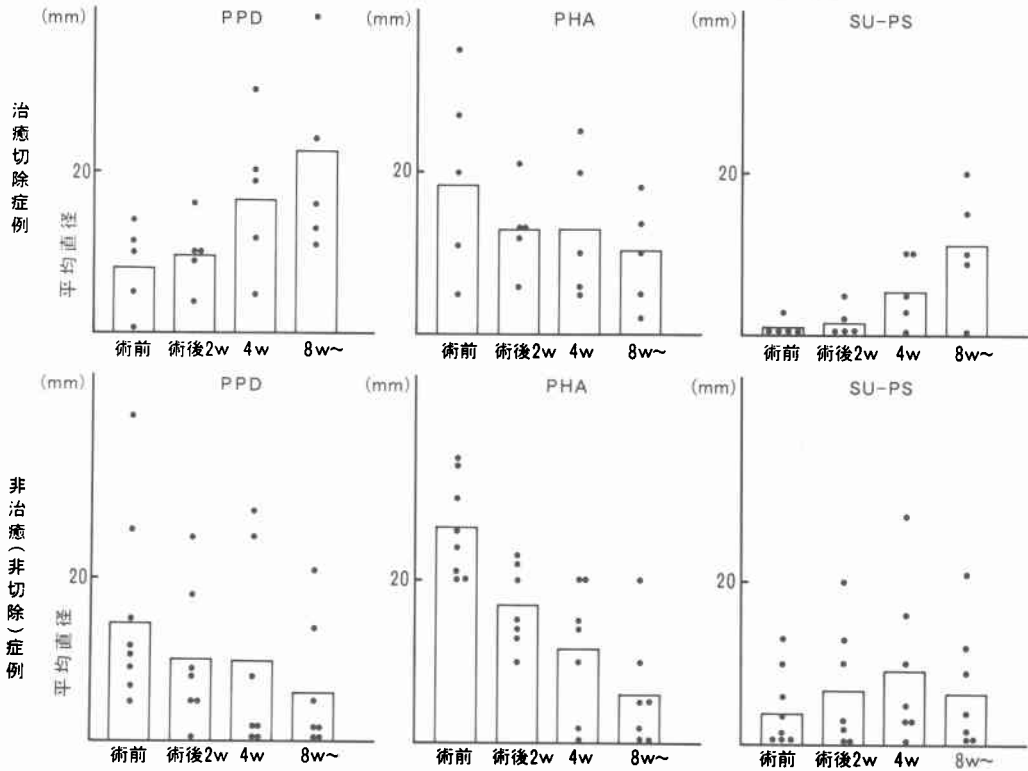
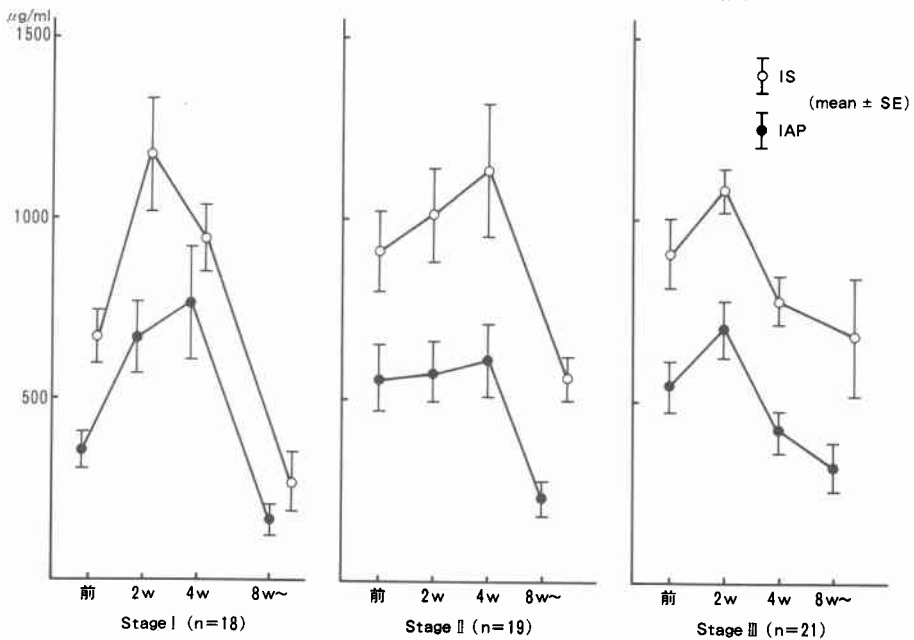


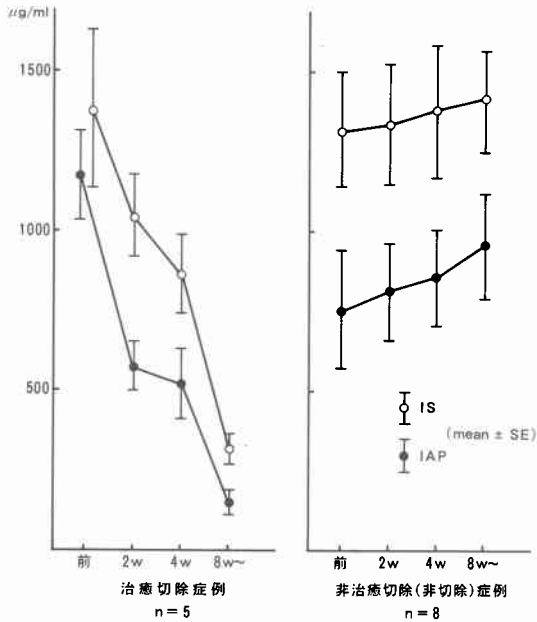
図5 stage I・II・III治癒切除症例の IAP・IS 値の経時的推移



推移をみると、PPD 反応は治癒切除症例では経時的に反応性が回復し、切除不能群では漸次反応性が低下するのが観察された。一方、PHA 反応は両群ともに術後反応性の低下が著しく、8週以降での回復も両群とも認められなかった。SU-PS 反応は治癒切除群では stage I・II・IIIの場合と同様に経日的に反応性の増強が認められたが、切除不能群では術後一時的に反応性の増強がみられるが、8週以降では反応性が低下した。

3. 胃・大腸癌症例における stage 別の術後 IAP・IS 値の推移

図6 stage IV症例の治癒切除症例・非切除症例別の IAP・IS 値の経時的推移



stage I・II・III症例の術後 IAP・IS 値の推移を図5に、stage IV・V症例の推移を図6に示す。stage I・II群では術後2～4週まで IAP・IS 値は上昇し、術後8週以降では術前値より低下するのが認められた。また、stage III群では術後2週で軽度の上昇が認められたが、4週より8週以降にかけて術前値より低下するのが観察された。一方、stage IV症例のうち治癒切除された群では、術前の高い IAP・IS 値は腫瘍切除によって経時的に低下を続け、8週以降で正常値に回復したのに対し、切除不能群では、術後も IAP・IS 値は漸次上昇した。なお、IAP・IS 値ともにその動きはよく平行関係にあり、両物質のパラメーターとしての意義はほぼ同等であると考えられた。

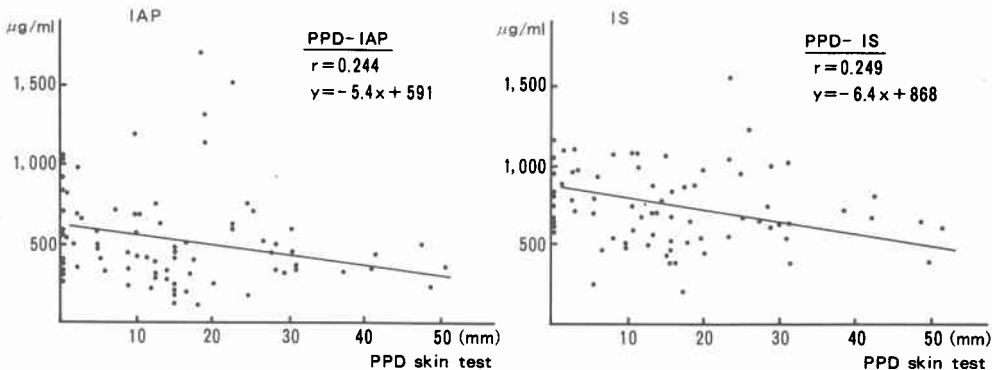
4. 各皮膚反応と IAP・IS 値の相関関係

各皮膚反応と IAP・IS 値の相関関係を検討し、PHA 反応・SU-PS 反応と IAP・IS 値間の相関係数はそれぞれ、PHA-IAP : 0.138, PHA-IS : 0.123, SU-PS-IAP : 0.146, SU-PS-IS : 0.162で、これらの間には相関関係は認められなかった。しかし、PPD 反応と IAP・IS 値は各々相関係数0.244, 0.249で、有意の負の相関が認められた。

考 察

癌の治療を行ううえで、宿主免疫能を把握することは重要であり、宿主の免疫能を示す種々のパラメーターの中で、臨床的には比較的簡便で再現性のある遅延型皮膚反応が広く用いられている。また、癌の進行度・手術侵襲や腫瘍別出、あるいは補助免疫化学療法の及ぼす免疫能への影響などの指標として遅延型皮膚反応が有用であることについては多く報告されている³⁾⁴⁾。一方、近年血清中の免疫抑制蛋白として IAP・IS 物質が報告されて⁵⁾多く臨床的検討が行われ^{6)~12)}、

図7 PPD 反応と IAP, IS 値の相関関係



癌の進行度と血中 IAP・IS 量が相関すること、血清 IAP・IS 値が遅延型皮膚反応性やリンパ球芽球化率とある程度逆相関すること⁹⁾、再発とともに血清 IAP・IS 値が高値を示し、これらの測定値からある程度予後推測が可能であること¹¹⁾などから、その臨床応用への価値が高まりつつある。

IAP と IS 物質はきわめて類似した糖蛋白であり両者ともに宿主の免疫抑制状態の指標として有用である。咲田ら¹²⁾は、胃癌110例を対象に血清 IAP 値と IS 物質値の異同について検討しているが、異常値の出現率はやや高く、また IAP より早い stage から異常を呈してくる傾向を指摘している。今回の検索でも同様の傾向であり、常に IAP・IS 値は平行した推移を示し、免疫学的パラメーターとしては、ほぼ同等のものと考えられる。

血清 IAP 値は腫瘍体積の増大とともに増加し、マウスを用いた動物実験では腫瘍を切除すると翌日から IAP 値は減少し、完全切除群ではその後増加はみられず、部分切除群では残存腫瘍の増大に一致して再び増加することが報告されている⁵⁾¹⁷⁾。また、実験腫瘍を移植したマウスに IAP を投与すると非投与群に比べて腫瘍増大が著しくなることや、メチルコラシレン肉腫の発癌促進作用¹⁷⁾、あるいは suppressor T cell の誘導などが明らかにされ⁹⁾、血清 IAP が腫瘍増殖の免疫学的機序と大きな相関を有していることが示唆されている。

一方、手術侵襲によって術後一定期間は細胞性免疫能が低下することが多くの研究者によって指摘されている¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾。三輪ら¹⁵⁾は、手術侵襲による細胞性免疫能の低下をリンパ球幼若化率、リンパ球の³H-thymidine 摂取能、T-cell 百分率、PPD 反応と4つのパラメーターで検討し、治癒切除例といえどもすべてのパラメーターが術後2、3週まで一過性に低下し、4週以降術前値に回復したとし、この時期の免疫能低下が癌細胞の転移巣形成に絶好の機会を与えるものであることを警告している。また、著者らの検討で手術後血清 IAP・IS 値は術後2～4週まで一過性に上昇し、その後術前値に回復したが、これは PPD 反応などの非特異的な免疫能が低下する時期とよく一致していた。この術後 IAP 値の一過性上昇については、清水ら¹⁰⁾、南ら⁸⁾、菊地ら¹¹⁾も同様の報告をしており、藤本ら⁹⁾は、術後の感染症がその一端を担っていると推定している。

以上のように血清 IAP・IS 値の術後経時的推移は、

2つの因子つまり腫瘍自体の因子および手術侵襲の影響による因子が働いて変動するものと考えられる。stage I・II・III群のような比較的 tumor burden が小さいと思われる症例では術前の IAP・IS 値が左程上昇しておらず、術後早期の手術侵襲による IAP・IS 値の上昇とそれにとまらぬ細胞性免疫能の低下が顕著である。三輪ら¹⁵⁾、亀井ら¹⁶⁾は、この時期に適応した術前からの免疫賦活剤投与によって、可及的に細胞性免疫能低下を防止する必要があると述べている。著者らのここに示した症例の大半は、術後2週目より免疫療法として OK-432 が投与され、SU-PS 反応の結果がその効果を反映していると思われるが、8週以降に回復してくる PPD 反応性に OK-432 の効果が加味されているか否かは今回の検討だけではわからない。しかし、術後2～4週の早期の免疫能低下に対処するためには、上述の三輪らの指摘するような術前からの積極的な免疫療法がとくにこのグループの癌治療には必要かもしれない。一方、tumor burden が大きいと思われる stage IV 症例においては、術前既に、IAP・IS 値は著明に上昇しており、皮膚反応からみても手術以前に既に細胞性免疫能は低下していると考えられる。このような症例のうち、腫瘍が切除された群では術後早期より術前高値であった IAP・IS 値の低下が認められ、手術侵襲の影響よりも腫瘍切除の因子がより強く現れ、術後 PPD 反応等の細胞性免疫能の回復も認められた。逆に、切除不能に終わった症例では IAP・IS 値は術後も高値を続け、細胞性免疫能も低下していくのが観察された。すなわち、このような大きな tumor burden を持った症例では腫瘍切除自体が免疫能の回復に有効な手段であろうと考えられる。また、今回の検討より明らかなように、術後の免疫能低下に術直後より一過性に上昇してくる IAP・IS 物質などの免疫抑制因子が大きく関与していることが示唆された。

まとめ

1. 胃・大腸癌症例術前・術後の IAP・IS 値の推移は、stage I・II・III 症例では術後一過性の上昇をし、その後漸次低下して正常域内に下降した。一方、stage IV 治癒切除症例では術前の高い IAP・IS 値は腫瘍切除により急激に下降して正常域内に復し、非切除症例では術後上昇の一途を続けた。

2. 遅延型皮膚反応の中で、PPD 反応は PHA 反応・SU-PS 反応に比べて最も術後の免疫能の推移を反映していると思われ、また IAP・IS 値と PPD 反応とは密に逆相関し、癌患者の PPD 反応性に血清中の IAP・

IS物質が大きく関与している可能性が示唆された。
本内容は第22回日本消化器外科学会において発表した。

文 献

- 1) Riddle PR, Berenbaum MC: Postoperative depression of the lymphocyte response to phytohemagglutinin. *Lancet* 1: 746, 1967
- 2) Park SK, Brody JI: Immunosuppressive effect of surgery. *Lancet* 1: 53, 1971
- 3) 鳥巢要道: 癌免疫療法の臨床, 東京, ライフサイエンス, 1980, p90-96
- 4) 曾根三郎, 矢田健太郎, 螺良英郎: Phytohemagglutinin (PHA) 皮膚反応と癌患者の予後との関連性について. *医のあゆみ* 101: 715-717, 1977
- 5) 松田好史, 本木宏昭, 北目文郎ほか: 担癌マウス血清に見出された免疫抑制活性を示す酸性蛋白. *医のあゆみ* 102: 747-749, 1977
- 6) 松田好史, 田村啓二, 北目文郎ほか: 癌患者血清中に存在する免疫抑制酸性蛋白 (LAP) の性状と免疫抑制活性. *医のあゆみ* 105: 154-157, 1978
- 7) 田村啓二, 松田好史, 北目文郎ほか: 癌患者血清中の免疫抑制酸性蛋白 (IAP) の定量法. *医のあゆみ* 105: 668-670, 1978
- 8) 南 智仁, 藤本 茂, 石神博昭ほか: 消化器癌患者の Immunosuppressive Acidic Protein (IAP) に関する検討. *癌の臨* 26: 1560-1565, 1980
- 9) 藤本 茂, 南 智仁, 石神博昭ほか: 消化器癌症例における免疫抑制酸性蛋白 (IAP) の検討. *癌の臨* 27: 222-226, 1981
- 10) 清水法男, 泉 明夫, 尾崎行男ほか: 胃癌患者血清中の免疫抑制因子—とくに IAP (immunosuppressive acidic protein) について—. *癌の臨* 28: 125-128, 1982
- 11) 菊地 秀, 平山 隆, 館田 朗ほか: 癌患者血清中の免疫抑制酸性蛋白 (IAP) の癌診断および術後過観察への応用. *癌と化療* 6: 289-294, 1979
- 12) 咲田雅一, 山根哲郎, 春日正己ほか: 血清 IAP 値と IS 物質値の異同についての臨床的検討. *癌と化療* 9: 1755-1764, 1982
- 13) Cooper AJ, Irvine JM, Turnbull AR: Depression of immunological responses due to surgery. *J Immunol* 27: 393-399, 1974
- 14) 服部孝雄, 浜井雄一郎, 原田達司ほか: がん外科における手術侵襲の免疫学的解析. *日外会誌* 80: 1385-1389, 1979
- 15) 三輪恕昭, 河合知則, 中原東亜ほか: 手術侵襲による細胞性免疫能の低下と Levamisole によるその防止. *臨免疫* 11: 121-127, 1979
- 16) 亀井秀雄, 桃井知良, 殿村邦彦ほか: OK-432の術前投与開始に関する臨床例における検討. *癌と化療* 5: 407-412, 1978
- 17) 石田名香雄, 田村啓二, 柴田芳実: 免疫抑制酸性蛋白の性状と癌患者における検出意義. *医のあゆみ* 115: 423-433, 1980