

# 消化器癌患者の免疫パラメーターとしてのK値の臨床的検討

愛媛大学医学部第2外科教室 (指導: 木村 茂教授)

大越 輝 紀

## CLINICAL STUDIES ON IMMUNOLOGICAL K VALUE IN PATIENTS WITH CANCER OF THE DIGESTIVE SYSTEM

Terunori OHKOSHI

Second Department of Surgery, Ehime University School of Medicine

(Director: Prof. Shigeru Kimura)

リンパ球のT.B細胞比率を求めるとき、peroxidase反応より求める補正值Kを消化器癌患者93例について臨床的に検討し、次の結果を得た。1) Kは健常人では $1.25 \pm 0.10$  (n=25)、良性疾患患者では $1.33 \pm 0.18$  (n=26)に対し、消化器癌患者では $1.53 \pm 0.26$ と有意に高値をとった。2) 消化器癌患者ではKは非治癒手術群は治癒手術群に比べ有意に高値をとった。3) 非治癒手術群ではほとんどの症例において術前Kは1.5以上を示し、癌の進行とともに上昇し、死亡1~2カ月前には2.0以上を示すものが多く、治癒手術群では低値で大きな変動はなかった。4) 他の免疫parameterではPPD反応とよく相関した。以上よりKは非特異的免疫parameterとして、癌患者のmonitoringに有用であるものと考えられた。

索引用語: 免疫パラメーター, T.B細胞比, ペルオキシダーゼ陽性細胞, 遅延型皮膚反応

### I. 結 言

担癌生体では癌の進行とともに末梢血中のリンパ球が減少し<sup>1)~3)</sup>、単球が相対的に増加することが知られている<sup>4)</sup>。また進行癌症例ではリンパ球でありながら、T細胞、B細胞のどちらのmarkerも持たないnull cellが増加しているといわれる<sup>5)</sup>。現在全血からリンパ球を分離する方法として、一般的にConray Ficollによる比重遠心法<sup>6)</sup>を用いているが、この方法では純粋にリンパ球だけを分離することは困難で、常にある割合でリンパ球分画に単球や幼若顆粒球が混入している。混入する割合はリンパ球と単球の比と相関し、リンパ球が少なく単球が増加している状態では混入率は高くなる。すなわち癌の進行とともに混入率は高くなると考えることができる。今回、著者はこの混入率とnull cell百分率という2つの要素を含んだ式を考案し、その値をKとよび免疫パラメーターとして用いるか否か検討した。すなわち消化器癌患者を対象に癌の進行度、発生臓器別差異、臨床経過による推移との関

連を、他の免疫学的因子と対比させながら検討した。

### II. 研究対象および方法

対象は昭和55年5月より昭和58年4月までに愛媛大学附属病院第2外科に入院した消化器癌患者93例を対象にした。その内訳は表Iに示している。手術施行例では根治度より、治癒手術群(以下A群)、非治癒手術群(以下B群)の2群に分けた。

K値はT.B細胞比率を求めるとき補正值、すなわちヒツジ血球結合細胞の百分率を①、補体感作ヒツジ赤血球結合細胞の百分率を②、ペルオキシダーゼ陽性細胞の百分率を③とすれば、「みかけのT細胞」の百分率=①、「みかけのB細胞」の百分率=②-③となり、 $K = \frac{\text{①} + \text{②}}{\text{①} + \text{②} - \text{③}}$ の式で表される。これらのK値を術前後で比較検討するとともに健常人25例、良性疾患26例と対比した。

またペルオキシダーゼ陽性細胞を光学顕微鏡および電子顕微鏡で検索した。

### III. 測定方法

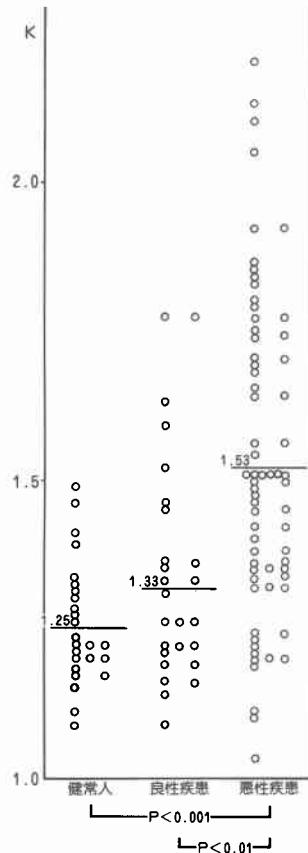
1) ヒト・リンパ球T細胞、B細胞: 日本抗体研究所JIMRO T-2 kitを用いたマイクロテストプレート法

〈1984年2月15日受理〉別刷請求先: 大越 輝紀  
〒799-37 愛媛県北宇和郡吉田町大字北小路甲217  
町立吉田総合病院外科

表1 対象疾患症例

	治癒手術群 A群	非治癒手術群 B群	計
食道癌	3	3	6
胃癌	42	11	53
大腸癌	14	6	20
肝・胆・膵癌	3	11	14
計	62	31	93

図1 健常人・良性疾患におけるK値



で測定した。判定には T-cell および B-cell 判定用プレートを用い、光学顕微鏡400倍率のもとで rosette formation を示した陽性細胞数を count した。ヒツジ赤血球補体感作ヒツジ赤血球が4個以上反応したリンパ球を、rosette formation 陽性細胞とした。

2) ベルオキシダーゼ陽性細胞：光顕判定にはベルオキシダーゼ染色を用い、判定は1孔につき100個の細胞数を数え、陽性細胞数の割合を求めた。また count は1検体につき5孔行い、その平均値を検査結果とした。電顕検査は日本電子社 Type 100B を用いた。

3) 皮内反応：purified protein derivative (以下 PPD)液(日本 BCG 社)0.05 $\mu$ g/0.1ml, phytohemagglutinin (以下 PHA)液(中外製薬社)5 $\mu$ g/0.1ml を前腕屈側皮内に注射し、24時間後に紅斑長径および短径を測定し、両者の平均値(mm)を求め指標とした。なお PPD 反応は10mm, PHA 反応は20mm 以上を陽性とした。なお有意差検定は student's t-test に従い、 $p < 0.05$  をもって有意差ありと判定した。

IV. 結 果

1) 健常人, 良性疾患, 悪性疾患における K 値(図1)  
健常人 $1.25 \pm 0.1$ (以下 $\pm$ SD), 良性疾患 $1.33 \pm 0.18$ , 悪性疾患 $1.53 \pm 0.26$ で健常人と良性疾患の間には有意差は認められないも、悪性疾患は健常人, 良性疾患に比べ有意に高値をとった。(  $p < 0.001$ ,  $p < 0.01$  )。

健常人ではすべて K は1.5以下であり、また良性疾患もほとんど1.5以下であった。K は良性疾患の  $meas + SD$  にはほぼ相当する値1.5を cut off level とし、これ以上を陽性とした。なお良性疾患は胆石症20例, 胃十二指腸潰瘍6例で年齢は平均で58.5歳である。

2) 担癌患者の K 値, T.B 細胞 (図2)  
① K 値：A群 $1.43 \pm 0.20$ , B群 $1.65 \pm 0.28$ で2群間には有意差が認められ( $p < 0.001$ )、A群ではK値は1.5以下(陰性)を示す例が64%をしめ、B群では73%が1.5以上(陽性)を示していた。

② T.B 細胞：T細胞ではA群 $82.2 \pm 11.5$ , B群 $84.0 \pm 11.5\%$ , B細胞ではA群 $16.6 \pm 10.2$ , B群

$17.5 \pm 11.7\%$ で2群間には有意差は認められなかった。

3) 担癌患者2群の皮内反応

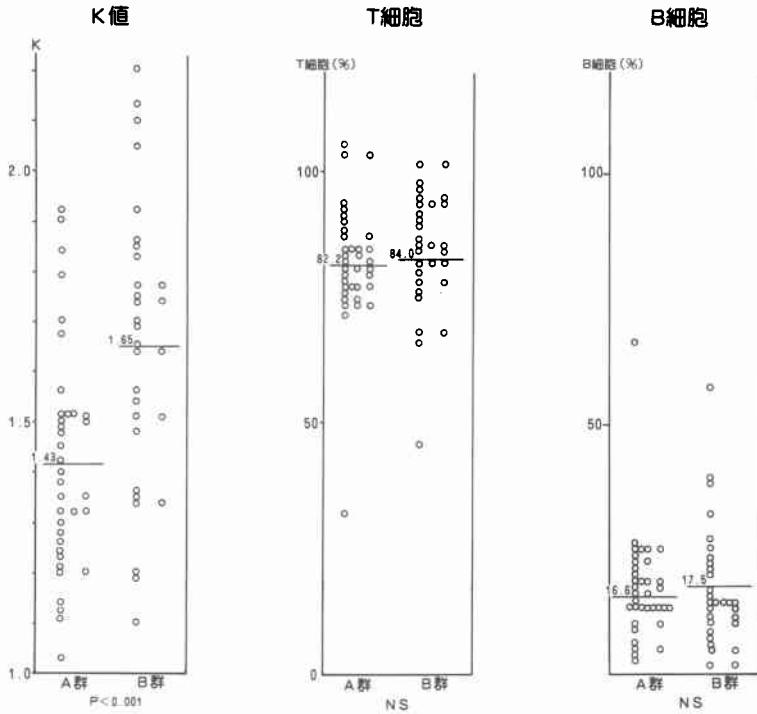
① PPD 皮内反応：術前 PPD 反応を施行した30例(A群21例, B群9例)について検討した、A群 $11.1 \pm 7.0$ , B群 $7.1 \pm 7.9$ mmで有意差は認められなかったが、A群でやや大であった。またA群では21例中13例(62%)が陽性を示し、また、B群では2例を除き7例が陰性を示していた。

② PHA 皮内反応：術前 PHA 反応を施行した29例(A群20例, B群9例)について検討した、A群 $29.7 \pm 12.6$ , B群 $21.6 \pm 11.0$ mmと有意差は認められなかったがA群でやや高値を示した。またA群では20例中18例(90%)が陽性を示し、B群は9例中5例(55%)が陰性であった。

4) 担癌患者2群の末梢血リンパ球数, 単球数

末梢血リンパ球数ではA群 $1729 \pm 131$ , B群 $1493 \pm 104/mm^3$ でA群に多い傾向を示したが、有意差は認め

図2 担癌患者のK値・T.B細胞



られず、また末梢血単球数はA群 $420 \pm 33$ 、B群 $359 \pm 47/\text{mm}^3$ で末梢血リンパ球数と同様、有意差は認められなかった。

5) K値と原発臓器 (図3)

胃癌 $1.45 \pm 0.21$ 、大腸癌 $1.50 \pm 0.20$ 、肝胆膵癌 $1.70 \pm 0.29$ 、食道癌 $1.77 \pm 0.27$ で肝胆膵癌、食道癌は胃癌、大腸癌に比べ有意に高値をとった ( $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$ )。

6) 胃癌患者におけるK値, T.B細胞 (図4)

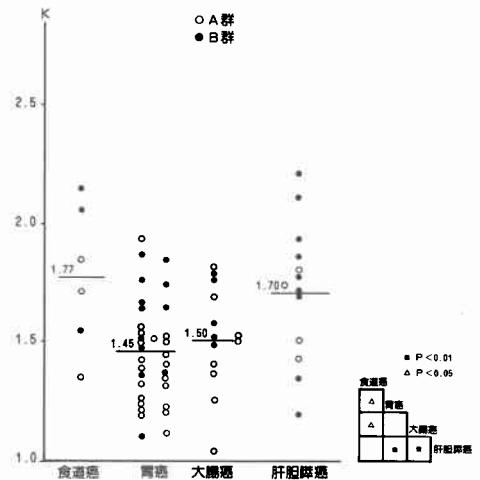
胃癌患者術前34例 (A群21例, B群13例) について検討した。

K値はA群 $1.38 \pm 0.17$ 、B群 $1.55 \pm 0.21$ で有意差が認められるも ( $p < 0.02$ )、T細胞はA群 $80.6 \pm 12.9$ 、B群 $87.8 \pm 8.8\%$ 、B細胞ではA群 $18.1 \pm 12.1$ 、B群 $12.8 \pm 8.1\%$ で有意差は認められなかった。

7) 胃癌患者における術前K値と生存期間 (図5)

対象は表2に示すように術前K値を測定した胃癌患者34例について、K値と生存期間を検討した。なおKを良性疾患のmean+SDに相当する値1.5に分けた。粗生存率は術後3カ月目ではK<1.5の例で94%、K $\geq 1.5$ の例で69%、術後6カ月目ではK<1.5の例で80%、K $\geq 1.5$ の例で50%、術後12カ月目ではK<1.5の

図3 K値と原発臓器



例で64%、K $\geq 1.5$ の例で25%、術後24カ月目ではK<1.5の例で40%、K $\geq 1.5$ の例で25%、術後30カ月目ではK<1.5の例で40%、K $\geq 1.5$ の例では25%で、明らかにK<1.5の場合が生存率は高かった。

8) 術後K値の推移 (図6)

長期 follow up した17例を対象にして検討した。内

図4 胃癌患者のK値, T.B細胞

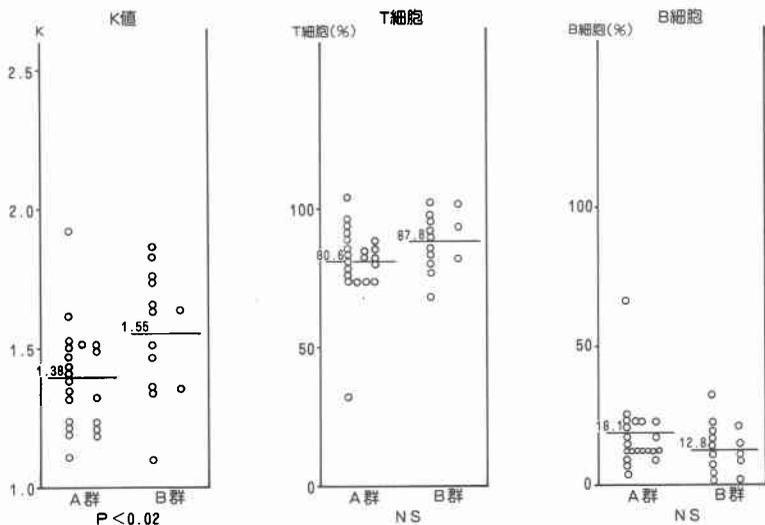
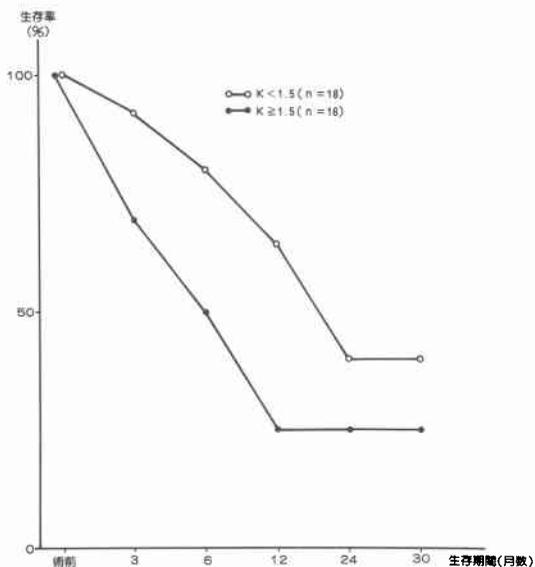


図5 胃癌患者におけるK値と生存期間



訳はA群では非再発5例, 再発5例(うち死亡2例)の10例で, B群は7例(うち死亡5例)である。

治療手術がなされ再発の認められなかった症例では, 全例K値は低値で, なおかつ低下傾向を示していた。治療手術がなされたが再発の認められた症例では, 術後経過とともに上昇傾向を示していた。なお非治療手術群ではほとんどの症例において, 術前K値は1.5以上を示し, 術後の経過とともに上昇傾向にあり, 死亡1~2カ月前にはK値は2.0以上を示すものが多

表2 胃癌患者におけるK値と生存期間

氏名No	Stage	K 値	生存期間(ヶ月)
1	I	1.42	14生
2	I	1.92	32生
3	I	1.22	10生
4	I	1.32	32生
5	I	1.20	36生
6	II	1.38	16生
7	II	1.23	15生
8	III	1.64	10生
9	III	1.52	9生
10	III	1.40	35生
11	III	1.50	6生
12	III	1.51	7生
13	III	1.49	7死
14	III	1.51	33生
15	III	1.47	3生
16	III	1.45	14生
17	III	1.24	4生
18	IV	1.65	2死
19	IV	1.75	6死
20	IV	1.56	36生
21	IV	1.32	34生
22	IV	1.35	3死
23	IV	1.51	5死
24	IV	1.34	5死
25	IV	1.74	4死
26	IV	1.64	2死
27	IV	1.20	2生
28	IV	1.65	2死
29	IV	1.65	3死
30	IV	1.35	14死
31	IV	1.83	2死
32	IV	1.20	4死
33	IV	1.36	2死
34	IV	1.65	1死

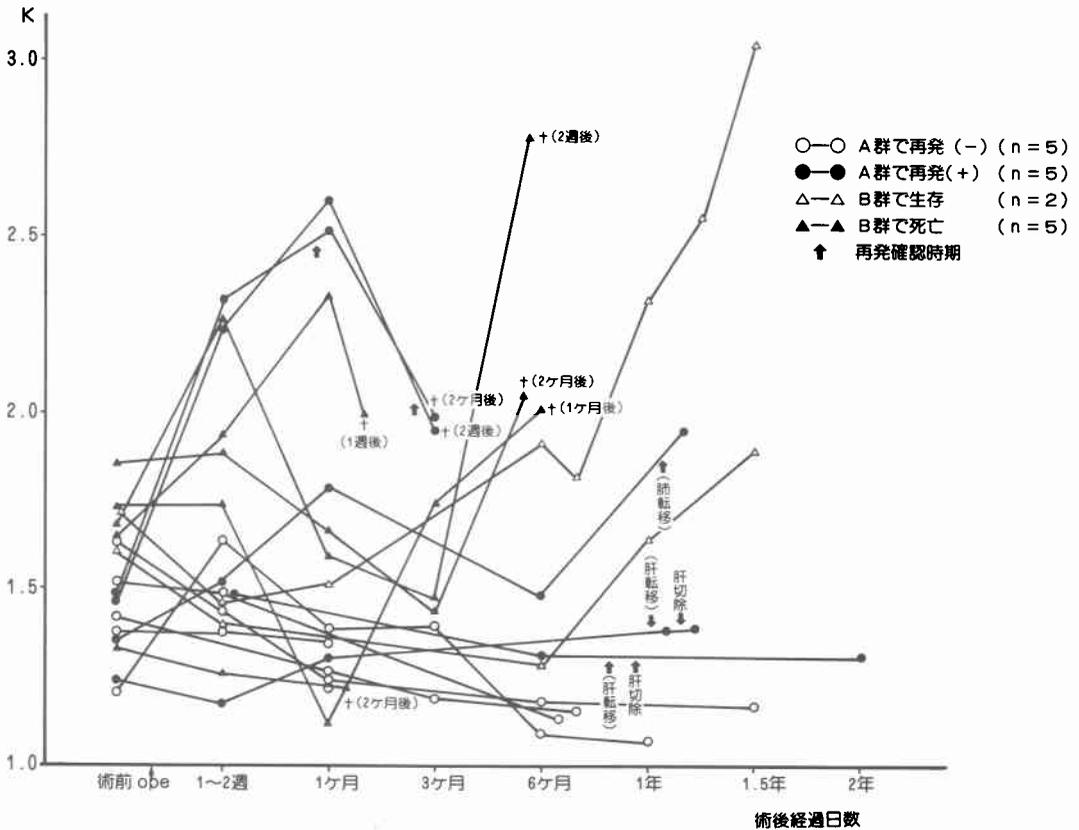
かった。

9) 死亡前のK値の推移(図7)

癌で死亡した14例で検討した結果, ほとんどの症例において経過中K値は上昇傾向にあり, 死亡1~2カ月前には急激に上昇し2.0以上を示した例が多かった。

10) K値と他因子との対比

図6 術後のK値の推移



① PPD皮内反応(図8)：術前同時に測定した28例(A群19例, B群9例)について比較検討した。

K値陽性PPD反応陰性例はA群3例(16%), B群5例(56%)。K値陽性PPD反応陽性例はA群2例(10%), B群1例(11%)。K値陰性PPD反応陰性例はA群4例(44%), B群1例(11%)。K値陰性PPD反応陽性例はA群10例(53%), B群2例(22%)であった。

A群の半数以上はK値1.5以下PPD反応陽性であり、またB群の過半数はK値1.5以上PPD反応陰性を示していた。また負の相関が認められた( $r = -0.45$ ,  $p < 0.01$ )。

② PHA皮内反応(図8)：術前同時に測定した28例(A群19例, B群9例)について比較検討した。K値陽性PHA反応陰性例はA群1例(5%), B群3例(33%)。K値陽性PHA反応陽性例はA群4例(21%), B群3例(33%)。K値陰性PHA陰性例では、A群1例(5%), B群1例(11%)。K値陰性PHA反応陽性例はA群13例(68%), B群2例(22%)であ

た。A群の60%以上はK値1.5以下、PHA反応陽性を示していた。

③ 末梢血リンパ球数：術前同時に測定した41例で比較検討したが、K値とは有意の関係は認められなかった。

④ 末梢血単球数：術前同時に測定した41例で比較検討したが、K値とは有意の関係は認められなかった。

11) 術後6ヵ月以降のK値とPPD反応との対比(図9)

術後6ヵ月以降PPD皮内反応と同時に測定した35例(A群31例うち再発3例, B群4例)について比較検討した。K値陽性PPD反応陰性例はA群4例(13%, 再発2例), B群2例(50%)。K値陽性PPD反応陽性例はA群0, B群1例(25%)。K値陰性PPD反応陰性例はA群7例(23%), B群0。K値陰性PPD反応陽性例はA群20例(64%, 再発1例), B群1例(25%)。治療手術されたものの60%以上はK値1.5以下、PPD反応陽性を示していた。また治療手術された

図7 死亡前のK値の推移

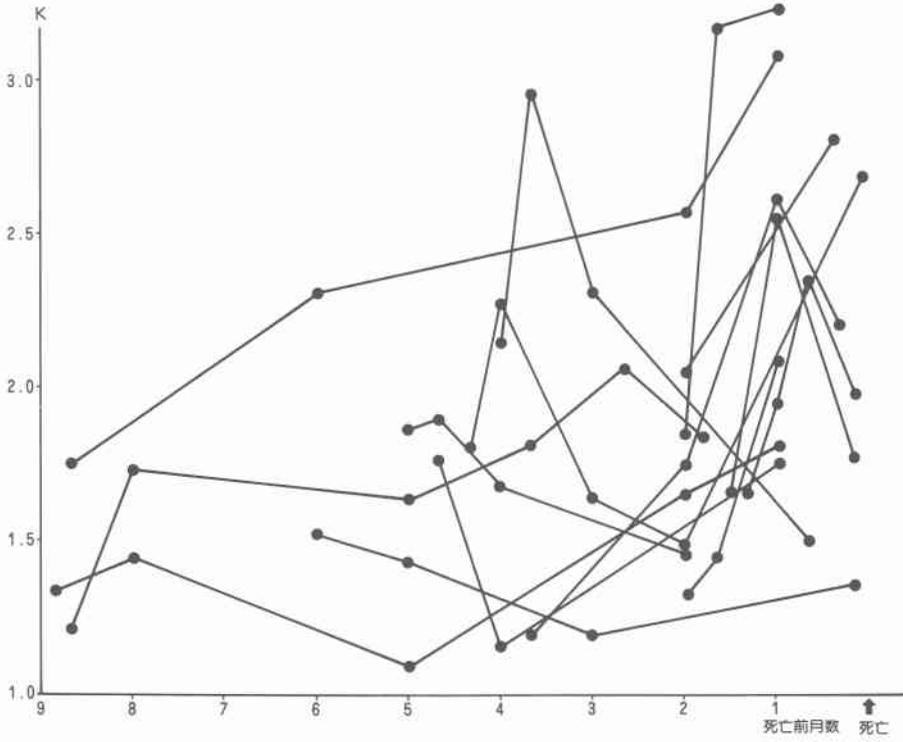


図8 術前K値と皮内反応との対比

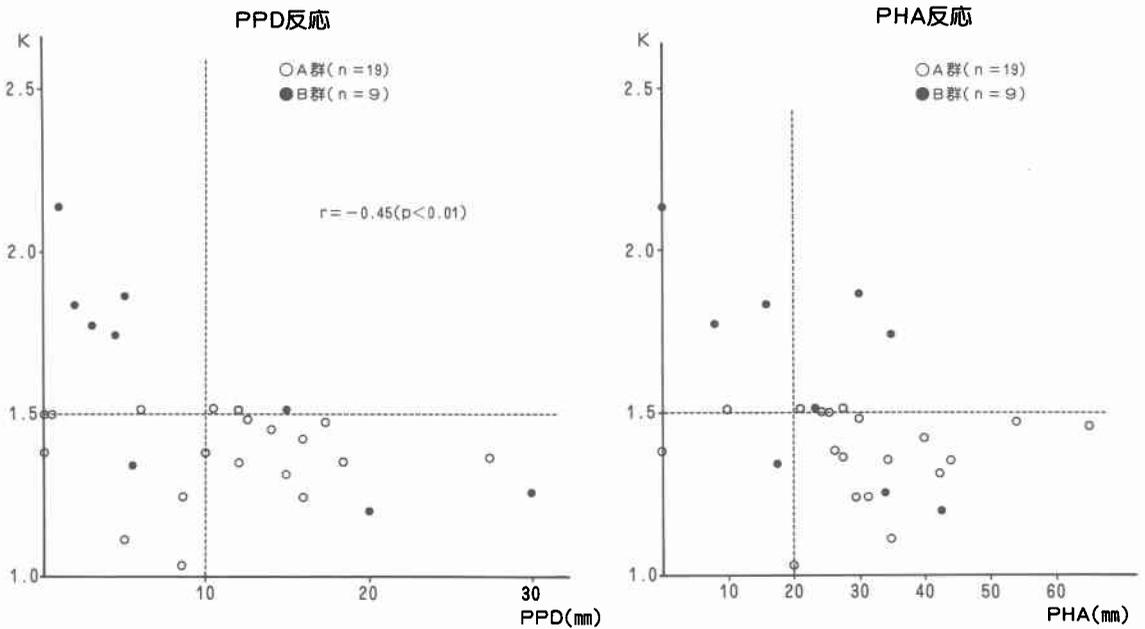


図9 術後6ヵ月以降のK値とPPD反応との対比

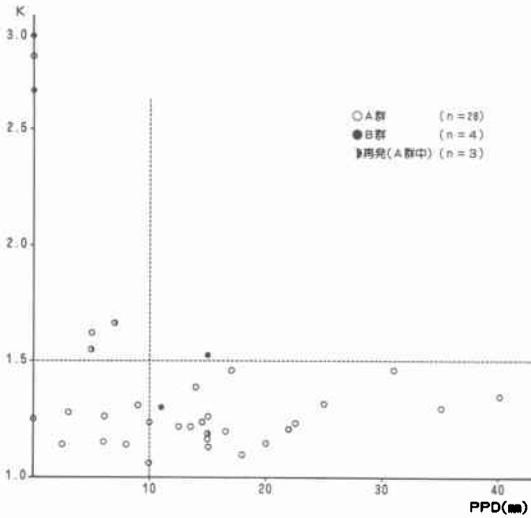
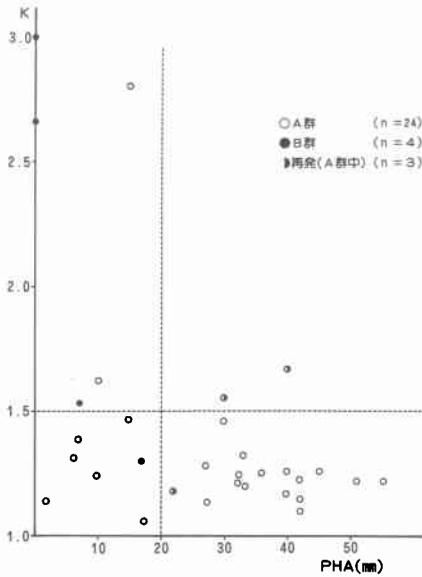


図10 術後6ヵ月以降のK値とPHA反応との対比



うち、再発した2例はK値1.5以上PPD反応陰性であった。

12) 術後6ヵ月以降のK値とPHA反応との対比(図10)

術後6ヵ月以降PHA皮内反応と同時に測定した31例(A群27例うち再発3例,B群4例)について比較検討した。K値陽性PHA反応陰性例はA群2例(7%),B群3例(75%)。K値陽性PHA反応陽性例はA群2例(7%,再発2例),B群0,K値陰性PHA

写真1 ベルオキシダーゼ陽性細胞の光顕像(ベルオキシダーゼ染色)

矢印で示したものがベルオキシダーゼ陽性細胞で、細胞質内に黄褐色に染色された顆粒を有している。

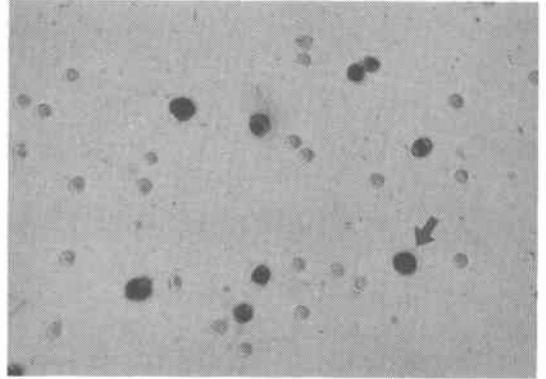
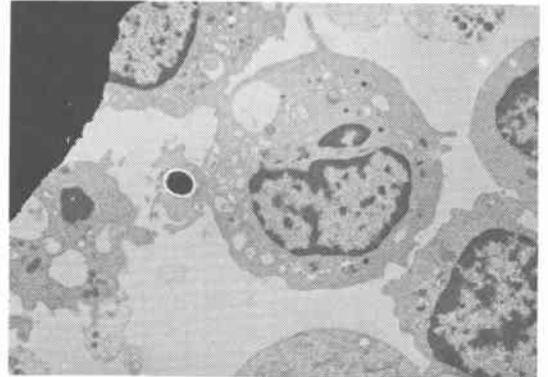


写真2 ベルオキシダーゼ陽性細胞(好中球)の電顕像。ミトコンドリアや粗面小胞体等の小器官に乏しく、これを特徴づけるものは細胞質内に存在する特殊顆粒(直径0.1~0.3μ)である。

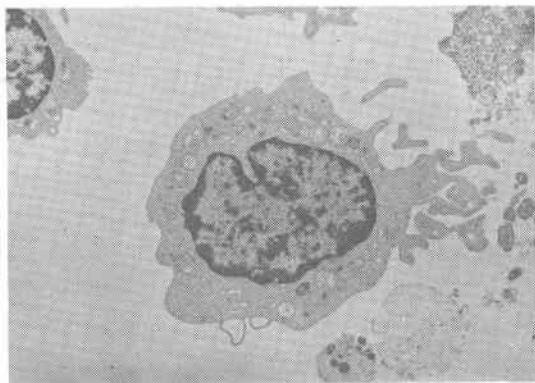


反応陰性例は、A群6例(22%),B群1例(25%)。K値陰性PHA反応陽性例はA群17例(63%,再発1例),B群0で治療手術された症例の60%以上はK値1.5以下PHA反応は陽性を示していた。

13) ベルオキシダーゼ陽性細胞の光顕、電顕像(写真1,2,3)

写真1は光学顕微鏡で検索したものである。矢印で示したものがベルオキシダーゼ陽性細胞で、プレート孔内のほかの細胞(リンパ球)に対し、細胞質内に黄褐色に染色された顆粒を有している。またこの光顕で見る細胞を電子顕微鏡で検索したものが写真2,3であり、写真2は好中球で、ミトコンドリアや粗面小胞

写真3 ペルオキシダーゼ陽性細胞(単球)の電顕像  
ミトコンドリア,小胞体などの小器官に富んでおり,  
好中球の顆粒に似た小顆粒(アズール顆粒に相当する)  
を含んでいる。



体などの小器官に乏しく,これを特徴づけるものは,細胞質内に存在する特殊顆粒(直径 $0.1\sim 0.3\mu$ )である。写真3は単球で,ミトコンドリア,小胞体などの小器官に富んでおり,好中球の顆粒に似た小顆粒(アズール顆粒に相当すると考えられている)を含んでいる。以上の検索より,ペルオキシダーゼ陽性細胞は好中球と単球である可能性がもっとも大である。

## V. 考 察

担癌患者の細胞性免疫能には癌に対する特異的免疫能と,非特異的免疫能があると考えられている。しかし人癌においては癌特異抗原の証明および抽出が困難で,とくに臨床の場で特異的免疫能を知ることは現時点では非常に難しい。そのため非特異的免疫能をふくめた免疫状態を推測することが試みられている。この目的のために各種の parameter が考えられ,末梢血リンパ球数・単球数, T細胞, B細胞, IgGFCR<sup>+</sup>T細胞, リンパ球幼若化反応(PHA, Concanavarin A;以下 Con A, 遅延型皮膚反応などが一般に用いられてきた<sup>7)~10)</sup>。今回,著者は末梢血リンパ球の T細胞, B細胞比率を求めるときにペルオキシダーゼ反応より補正を考え,そのため考案した補正值 K が消化器患者の免疫能を示しうるか否か検討を加えた。

免疫能 parameter としての T.B細胞に関する報告は多いが,一般に T細胞比率と癌の進行度とは相関せず<sup>8)12)13)</sup>,むしろリンパ球の絶対数が有用であるとされている<sup>9)</sup>。Potvinら<sup>14)</sup>は腺癌においては癌の進行度に関して, T細胞比,実数ともに有意差は認められないが,黒色腫,肉腫,扁平上皮癌ではいずれにも有意差

を認めたとしている。Wybranら<sup>15)</sup>は固形癌で,鳥巢ら<sup>5)</sup>は消化器癌で癌の進行度とともに T細胞百分率,絶対数が低下したと報告している。しかし Nemotoら<sup>16)</sup>は乳癌において,癌の進行度と T細胞数との間には相関は見出さず,免疫パラメーターとしては用いにくいとしている。南ら<sup>17)</sup>は胃癌症例において,末梢血 B細胞では百分率,細胞数とも癌の進行度との相関をみだしえなかった。本研究でも補正を行わなかった「みかけの T.B細胞比率」は,癌の進行度とは相関しなかった。そのため T.B細胞測定の際,混入するペルオキシダーゼ陽性細胞に注目し,これより T.B細胞比を求める補正值 K を考えた。

すなわち Conray Ficoll 比重遠心法でリンパ球 T細胞, B細胞を得る時,ある割合でペルオキシダーゼ陽性細胞がリンパ球分画に混入してくるが,健康成人では約15%である<sup>18)19)</sup>。鳥巢ら<sup>5)</sup>は末梢の T.B細胞の比率を測定し,正常人では6:4から7:3の割合でありとし,癌の発育が進行した場合, T細胞の減少と相対的な B細胞の増加が観察され,また T.B細胞のマーカーを持たない null cell も増加したと報告している。癌の進行とともに末梢血リンパ球の減少<sup>1)~3)</sup>と単球の増加あるいは相対的に増加すること<sup>4)</sup>が知られている。全血からリンパ球だけを純粹に分離することは困難で,常にある割合でリンパ球分画に単球や幼若粒球が混入している。混入する割合はリンパ球と単球の比に相関し,リンパ球が少なく単球が増加している状態では混入率は高くなる。従ってパラメーターとして,ペルオキシダーゼ陽性細胞の混入率をみること自体,有意義な事であると考えられる。免疫パラメーター K 値は研究方法の項で述べたように, E rosette forming cell の百分率をⒺ, EAC rosette forming cell の百分率をⒸ, Peroxidase 陽性細胞の百分率をⒻとすれば,

$$K = \frac{\text{Ⓔ} + \text{Ⓒ}}{\text{Ⓔ} + \text{Ⓒ} - \text{Ⓕ}}$$

の式で表わされる。K 値はその式からⒻの増加によって大となり,Ⓔ+Ⓒの減少によっても大となる。癌末期の患者では T.B細胞どちらかのマーカーもを持たない null cell が増加するといわれているが<sup>5)</sup>, null cell の増加によりⒺ+Ⓒは減少し K は大となる。このことに注目し, K が免疫学的パラメーターとして用いえるのではないかと考え検討を行った。

その結果,消化器癌患者は健常人,良性疾患患者に比べ有意に高値を示し,一方,消化器癌患者の治癒手術群と非治癒手術群を術前で比較検討した時,非治癒

手術群が有意に高値をとり、非治癒手術群では過半数(約73%)がK値は1.5以上を示す結果を得た。これを胃癌患者に限って検討してみても、消化器癌患者全体と同様に非治癒手術群が有意に高値をとった。このことよりK値は癌の増大、病期の進行とともに高値をとることがわかり、1.5以上では癌が外科的切除不能なほど、広がっていることが多いことを示している。

K値を術後6カ月以降で検討した時、術前と同様図9に示すごとく、非治癒手術群は治癒手術群に比べ有意に高値をとり、治癒手術群は28例中26例(93%)が1.5以下であった。術後K値の推移をみると、治癒手術がなされ再発の認められない症例ではK値は低値で、なおかつ低下傾向を示した。一方、再発および非治癒手術例では術後の経過ともに、上昇傾向にあり、死亡1~2カ月前にはK値は2.0以上を示すものが多かった。このように治癒手術が行なわれた症例であっても、術後遠隔時K値が上昇するときは再発を有している例が多いことがわかり、術後の予後判定にK値によるモニターは役立つものと考えられた。

近年、各種の免疫学的パラメーターおよび種々の腫瘍マーカーを組み合わせ、癌の術前の程度および経過中の進行について検討している報告が多い。三輪ら<sup>11)</sup>は消化器癌例での治癒切除可能、不可能の適中率は幼若化率をもっとも高く、2,4-Dinitro-1-chlorobenzene(以下DNCB)反応、ツ反応の順となり、幼若化率とDNCB反応を併用すれば、術前に治癒切除可否の判定がほぼ満足できる程度に得られるとし、新津<sup>20)</sup>は膵癌でフェリチンを含む4種のマーカーを組み合わせ、その診断学的有用性を指摘している。また佐藤ら<sup>21)</sup>は消化器癌にて診断学的にはフェリチンとCarcinoembryonic antigen,  $\alpha$ -Fetoproteinを組み合わせ、stagingの意味ではフェリチンと $\alpha_1$ -Antitrypsinおよび末梢血単球と組み合わせることが有用であるとしている。西山<sup>12)</sup>は胃癌、大腸癌で検討し、癌の進行度と有意な相関性を認められたものは、PHA反応とPHAによるリンパ球の芽球化率、PHA反応とCon Aによるリンパ球芽球化率であるとしている。本研究でK値とPPD反応との間には負の相関が認められた。術前K値陰性、PPD反応陽性で治癒切除しえた胃癌、大腸癌の各1例で、術後follow up中にK値陽性、PPD反応陰性となるとともに、1~2カ月後には、それぞれ肺転移、骨盤再発が証明された例がみられた。このように術後においても、PPD反応と組み合わせfollow upすることは、経過中の癌の再発、病勢の判定

に有用であると思われる。

次に癌の進行とともにリンパ球の減少、単球の増加することが知られている<sup>9)</sup>。赤須<sup>22)</sup>は子宮癌において検討、Patatestas and Kark<sup>23)</sup>は乳癌において検討、小島ら<sup>24)</sup>は胃癌において検討し、癌の進行とともに末梢血リンパ球は減少傾向にあり、この担癌患者における末梢血リンパ球数の減少を示す理由として、癌の進行とともにリンパ球やリンパ系組織にdamageを与える物質が出現すること、癌の組織や所属リンパ節中にリンパ球が動員されて末梢リンパ球が減ってくる。宿主の栄養障害、その他種々の因子が考えられているが、詳細は不明であるとしている。一般的に癌進行とともにmonocytosisがみられることは知られている<sup>9)</sup>が、これに関する報告は比較的少ない。Barret<sup>25)</sup>は100人の乳癌と消化器癌患者において21%にmonocytosisがみられたと報告している。またMarvin<sup>26)</sup>は骨盤と胸部の悪性疾患21人に対して放射線療法を行い、末梢血リンパ球の減少、単球、好中球、好酸球が有意に増加したと報告している。Carl<sup>27)</sup>は21名の肺癌および前立腺癌患者において末梢血単球を研究し、単球の絶対数、血清ライゾーム値および単球表面のIgGはすべての病期においてnormalの範囲にあるが、単球のchemotaxisを阻害する物質(CFI)が90%に認められたとしている。また単球には免疫抑制作用を有する<sup>28)</sup>フェリチンが多く含まれる<sup>29)</sup>とされ、今日、いまだその機能の明らかかにはされていない単球と免疫抑制状態、担癌状態には何らかの特別な関係があるように想像される。そこで本研究では単球が間接的に影響を及ぼしているかもしれないとK値について検討してみたが、末梢血単球数とは有意な関係を認めることができなかった。

遅延型皮膚反応を用い、癌患者の免疫状態を検索する試みは数多く行われ、その抗原としてPPD, Mumps Candida, DNCB, dinitrofluorobenzene (DNFB), PHAなどが用いられている。

PPD反応において健常人、非癌患者に比べて癌患者の反応が低いことが報告されている<sup>30,31)</sup>。大屋<sup>32)</sup>は胃癌患者を対象に術前ツ反施行し、陽性である患者は陰性の患者に比べ治癒切除可能性が高いと報告している。本研究でも治癒手術群は非治癒手術群に比べ高値をとり、治癒手術群ではほとんど陽性を示していた。また前述のごとくK値とは負の相関関係にあった。

次にPHA反応に関しては、他の反応と比べ新しく、もっぱら免疫不全の診断用として始まり、癌患者の免

疫能に関する報告は少ない。Sone<sup>33)</sup>は健康人では陽性率96.6%，非癌患者では81.5%であるのに反し，癌患者では治癒手術群49.4%，非治癒手術群35.3%と癌患者の陽性率低下を報告し，大屋<sup>32)</sup>は胃癌患者に対して，stage別，各因子別のPHA反応を検討し，癌進行とともに陰性率が高くなると報告している。螺良<sup>34)</sup>はPHA皮内反応は，いわゆる免疫反応ではないが，癌の進行度とよく相関し，宿主の非特異的免疫能のパラメーターとして有用であるとのべている。今回のこの研究でも治癒手術群は非治癒手術群に比べ高値をとり，癌進行とともにPHA反応の減弱を示し，K値とは負の相関関係を示していた。

以上，担癌状態により増加するペロオキシダーゼ陽性細胞より求めるK値を臨床的に検討し，消化器癌患者において癌の進行度，予後判定，病勢などの判定に有用で，K値は担癌状態による非特異的免疫抑制状態を表す一つの指標となりうる事が明らかとなった。

## VI. 結 語

消化器癌患者93例を進行度により治癒手術群，非治癒手術群に分けて，K値を術前後で比較検討し，PPD，PHA皮内反応，T.B細胞，末梢血リンパ球数・単球数と対比した結果，次のような結論を得た。

1) K値は消化器癌患者では $1.53 \pm 0.26$ で，健康成人 $1.25 \pm 0.10$ ，良性疾患患者 $1.33 \pm 0.18$ に比べ有意に高値をとった。

2) 消化器癌患者では非治癒手術群が，治癒手術群に比べK値は有意に高値をとった。

3) 治癒手術がなされ再発の認められない症例では，K値は低値で低下傾向を示し，再発の認められた症例では，経過とともに上昇傾向を示した。

4) 非治癒手術群ではほとんどの症例において，術前K値は1.5以上を示し，病期の進行とともに上昇し，死亡1～2カ月前には2.0以上を示すものが多かった。

5) 他の免疫パラメーターとはPPD皮内反応と負の相関が認められた。

以上より，消化器癌患者のK値は癌の進行とともに高値をとり，術後予後不良例では上昇することより，非特異的な免疫パラメーターとして，癌患者のmonitoringに有用であると考えられる。

稿を終えるにあたり，御指導ならびに御校閲を賜った木村茂教授に深甚かる謝辞を表します。また御協力をいただいた喜安佳人講師，佐藤元通助手，小野田益子女史に深謝します。なお本論文の要旨は，第42回日本癌学会総会にて発表された。

## 文 献

- 1) 堀井秀夫：胃癌患者末梢血血球数の検討，名市大医誌 14：102—105，1963
- 2) Scott P Aarons： The peripheral lymphocyte count as an aid in the clinical staging of lung cancer. *Ann Surg* 187：248—250，1978
- 3) 白神 峰：胆癌体の末梢血リンパ球数，最新医 24：1664—1671，1969
- 4) Wintrobe MM： *Clinical Hematology*, 7th ed. Lea and Febiger, p. 1288, 1974
- 5) 鳥巢要道，藤原 博，原田素彦：BCG免疫療法における末梢T，B細胞測定の意義，癌の臨 24：935—940，1978
- 6) 橋 武彦，吉田明子：ヒトのT細胞，B細胞の微量測定法，免疫実験操作法A，日本免疫学会編，1975，p455—462
- 7) Papatestas AE： The prognostic significance peripheral lymphocyte counts in patients with breast carcinoma. *Cancer* 37：164—168，1976
- 8) 吉野純爾：胃癌患者の非特異的細胞性免疫能に関する臨床的研究，日外会誌 82：355—367，1981
- 9) 国友一史：胃癌患者におけるT細胞測定の意義に関する研究，四国医誌 37：501—510，1981
- 10) 高橋正人：胃癌進行度とT細胞動態に関する臨床的研究，日臨外医会誌 42：23—37，1981
- 11) 三輪恕昭，福田範三，小川 潔ほか：リンパ球幼若化率，ツベルクリン反応，DNFB反応による癌進行度の判定，外科 36：477—482，1974
- 12) 西山 潔：各種免疫機能検査からみた胃癌，大腸癌のimmune statusに関する研究，日外会誌 80：512—526，1979
- 13) 吉川謙蔵，下山正徳，湊 啓輔ほか：胃癌患者の免疫能—とくに免疫学的パラメーターの考察，癌と化療 5：967—971，1978
- 14) Potvin C, Tarpley JL, Chretien B： Thymus-derived lymphocytes in patients with solid malignancies. *Clin Immunol Immunopathol* 3：476—481，1975
- 15) Wyban J, Fudenberg H： Thymus-derived rosette-forming cells in various human disease states： Cancer, lymphomas, bacterial and viral infections and other diseases. *J Clin Invest* 52：1026—1032，1973
- 16) Nemoto T, Han T, Minowada J et al： Cell mediated immune status of breast cancer patients. Evaluation by skin tests, lymphocyte stimulation and counts of rosette-forming cells *J Natl Cancer Inst* 53：641—645，1974
- 17) 南 智仁，藤本 茂，高橋 誠ほか：胃癌症例の免疫学的検討—免疫学的指標とそのscore化—，日癌治療会誌 16：422—432，1981

- 18) 矢田純一, 中川俊郎: ロゼット形成リンパ球の検出法とその評化. 臨免疫 6: 665-673, 1974
- 19) 橋 武彦, 吉田明子: ヒト T, B リンパ球測定用指示細胞の改良. 医のあゆみ 90: 434-435, 1974
- 20) 新津洋司郎: 悪性腫瘍と血清フェリチン. 臨血 21: 1135-1143, 1980
- 21) 佐藤元通, 清水英範, 喜安佳人ほか: 消化器癌患者の血清フェリチン測定の臨床的意義. 日消外会誌 15: 1379-1386, 1982
- 22) 赤須文男, 岩上 正: 悪性腫瘍患者の網内系機能状態について, とくに流血中のリンパ球数との関連において. 癌の臨 13: 418-423, 1967
- 23) Papatestas AE, Kark AE: Peripheral lymphocyte counts in breast carcinoma. Cancer 34: 2014-2017, 1974
- 24) 小島 治, 王 昭崇, 北川直樹ほか: 胃癌患者における末梢血リンパ球数測定の臨床的意義. 日癌治療会誌 15: 828-833, 1980
- 25) Barret O: Monocytosis in malignant disease. Ann Intern Med 73: 991-992, 1970
- 26) Marvin R, Hudson A, Louis R et al: Monocytosis: A new observation during radiotherapy. Int J Radiation Oncology Biol Phys 2: 117-121, 1977
- 27) Carl RK, Gerald DP: A qualitative and quantitative study of monocytes in patients with malignant solid tumors. Cancer 41: 2236-2241, 1978
- 28) 漆崎一朗: Biological Response Modifiers, 体液性物質. 癌と化療 (Suppl I): 128-139, 1982
- 29) Lipschitz DA, Finch CA: Ferritin in formed blood elements. Proc Soc Exp Biol & Med 148: 358-364, 1975
- 30) Lamb D, Pilney F, Kelly WD et al: A comparative study of the incidence of allergy in patients with carcinoma. Leukemia, Hodgkin's disease and other lymphomas. J Immunol 89: 555-000, 1962
- 31) Solowey AC, Rapaport FT: Immunologic responses in cancer patients. Surg Gynecol Obstet 121: 756-000, 1965
- 32) 大屋正章: 胃がん患者の各種皮膚反応に関する臨床的研究. 日外会誌 79: 394-409, 1978
- 33) Sone S, Taoka S, Yata K et al: Phytohemagglutinin skin test: Diagnostic value for showing immunodeficiency in patients with cancer. Gann 66: 641, 1975
- 34) 蝶良英郎: 癌患者免疫能の診断パラメーター. 癌と化療 4: 733-742, 1977