日消外会誌　18（1）：36～42，1985年

胃癌症例におけるリンパ球Subpopulationの分析

久留米大学医学部第2外科
江里口直文　内藤　寿則　友清　明　鍬先清一郎
沢田　勉　中山　陽城　中山　和道　古賀　道弘

ANALYSIS OF LYMPHOCYTIC SUBPOPULATION IN PATIENTS WITH GASTRIC CANCER

Naofumi ERIGUCHI, Hisanori NAITO, Akira TOMOKIYO, Seiichiro KUWASAKI, Tsutomu SAWADA, Yojo NAKAYAMA, Toshimichi NAKAYAMA and Michihiro KOGA
The Second Department of Surgery Kurume University School of Medicine

胃癌症例のリンパ球Subpopulationの測定を行い術前，術後の推移を検討した．特にOKT4/OKT8 ratioについて進行度別，全摘例の脾摘の有無別，OK-432の使用例などについて検討した．早期症例は術前，術後ともに正常に近い値を示したが，進行症例では術前値が低値であり，術後も一時軽度上昇するが，低下傾向にあった．進行症例ではStage Iでは術前，術後ともほぼ正常値をとり，Stage II, IIIは症例が少ないが術前0.6～1.4であった．Stage IVでは術前値は，1.5±0.6で術後一時軽度上昇がみられた．全摘例で脾摘による差は認められなかった．又，OK-432使用例では一時術後に軽度上昇がみられた．現段階ではOKT4/OKT8 ratioと進行度は必ずしも一致をみなかった．

索引用語：リンパ球Subpopulation OKT4 (Helper T cell), OKT8 (Suppressor T cell), OKT4/OKT8 ratio

はじめに

最近の免疫学の進歩は著しく，免疫細胞系の中でも特にT細胞のSubpopulationの研究が盛んに行われている．今回われわれはT細胞，特にHelper T細胞，Suppressor T細胞の動きを知ることにより，担癌患者の状態，つまり予後，免疫化学療法の効果の判定の1つの指標になり得るかも知れないと考えた．そこで1983年5月以降，当教室における胃癌患者に対し術前，術後にHelper, Suppressor T細胞等の測定を行っている．測定方法はFlow CytometerとOKTモノクローナル抗体シリーズ(Ortho社)を使用し，全血法で行った．Helper/inducer T細胞はOKT8を用いた．Total T細胞（E rossette T細胞）はOKT11で測定し，B細胞はB_1抗体を用いている．OKT4，OKT8，OKT11などは，その値がすべてHelper T，及びSuppressor T細胞のみをそれぞれ完全に反映しているのではないが，現在ではこの方法が最も近い値を示しているものであると思われる．又，OKT4/OKT8 ratioが，最近悪性腫瘍において一般に低値をとるとの報告がみられていることに着目し，今回はOKT4/OKT8 ratioの推移について検討を行った．

I．対象症例

早期癌14例，進行癌20例の合計34例である．年齢は22歳から79歳まで，又男子別ではほとんが男性で25名，女性は9名のみである．これらの症例に対し，進行度別，全摘例の脾摘の有無別，免疫賦活剤OK-432投与症例について，検討を行った．

II．正常人末梢血リンパ球分析による値

Flow Cytometerを用いて当大学免疫学教室の松元ら[1]が，1983年第11回日本臨床免疫学会総会にて報告しているが，OKT4についてみると**表1**で示す様に，男性では平均38.8%であるのに女性では37.8～49.0%で平均42.3%と女性の方が高値をとっていた．これに対しOKT8では男性27.8%であるのに対し，女性では23.5%とやや女性が低値を示す傾向にあった．又，

＜1984年10月17日受理＞別刷請求先：江里口直文
〒830　久留米市旭町67　久留米大学医学部第2外科

表1　正常人末梢血のOKT4, OKT8値

	OKT 4						OKT 8						Number		
age	Male		Female		Total		Male		Female		Total		M.	F.	T.
-10	33.7	7.3	35.5	9.2	34.4	7.8	26.7	5.4	21.7	3.4	24.8	5.2	10	6	16
10-19	35.7	4.4	43.2	6.0	40.5	6.5	29.5	7.4	26.2	4.8	27.4	5.9	7	13	20
20-29	38.3	6.2	42.1	7.4	40.2	7.0	29.6	3.0	25.2	6.4	27.4	5.4	11	11	22
30-39	40.5	8.3	41.6	2.2	41.0	6.2	27.5	7.8	24.7	6.6	26.2	7.2	12	10	22
40-49	42.1	7.1	41.3	12.3	41.8	9.5	26.4	7.9	21.1	8.4	24.1	8.4	13	10	23
50-59	45.5	8.0	43.7	6.1	44.7	7.0	26.7	7.8	22.7	4.3	24.8	6.5	10	9	19
60-69	34.5	6.2	49.0	8.5	42.6	10.4	31.8	8.9	19.4	3.8	24.9	9.0	8	10	18
70-	36.5	8.3	37.8	7.7	37.0	7.8	25.8	7.3	25.7	7.7	25.8	7.2	9	7	16
Total	38.8	7.9	42.3	8.2	40.5	8.2	27.8	7.0	23.5	6.1	25.7	6.9	80	76	156
	Mean %	SD	Mean %	SD	Mean %	SD	Mean %	SD	Mean %	SD	Mean %	SD			

表2　正常人におけるOKT4/OKT8 ratio

age	Male		Female		Total		M.	F.	T.
-10	1.34	0.57	1.67	0.54	1.46	0.53	10	6	16
10-19	1.31	0.48	1.71	0.46	1.57	0.49	7	13	20
20-29	1.31	0.27	1.84	0.80	1.58	0.64	11	11	22
30-39	1.63	0.71	1.78	0.46	1.70	0.60	12	10	22
40-49	1.76	0.65	2.25	1.09	1.97	0.88	13	10	23
50-59	1,94	0.57	2.05	0.80	1.99	0.67	10	9	19
60-69	1.22	0.60	2.70	0.64	2.04	0.97	8	10	18
70-	1.56	0.72	1.60	0.68	1.58	0.68	9	7	17
Total	1.53	0.60	1.97	0.76	1.74	0.72	80	76	156
	Mean %	SD	Mean %	SD	Mean %	SD			

OKT4/OKT8 ratioは男性1.2～1.9だが，女性では1.6～2.7と高値となっていた．全体の平均では1.7である(**表2**)．この様に性差，加齢により若干の影響があるが，今回の術前，術後のOKTシリーズの推移を，正常の平均値と比較することとした．

III．早期及び進行胃癌症例のOKT4/OKT8 ratioの推移について

i）早期例におけるOKT4/OKT8 ratio

術前値は0.6から3.3まで，平均では1.9±0.9であり，術後14日目の値は1.0から2.9まで平均1.9±0.7であった．術後1カ月目では平均値は1.7±0.7，2カ月目では1.6±0.6とやや低下してきているが，ほぼ正常者と大差ない様であった(図1)．しかし，術後6カ月目にはほぼ術前値に復していた．OKT4及びOKT8のそれぞれの動きをみてみると，OKT4は術前平均42.2%で，術後は30～40%の値をとり6カ月後はほぼ術前値と同様に40%であった(図2)．又，OKT8の値は6カ月後も術前値と変わりなく平均値は22.8%であった（図3)．

図1　早期胃癌OKT4/OKT8 ratioの推移

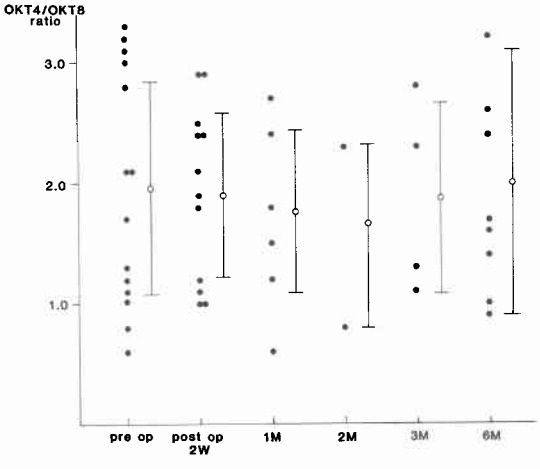


図2　早期胃癌OKT4の推移

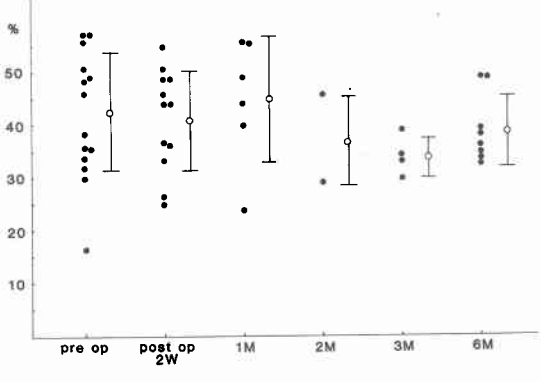
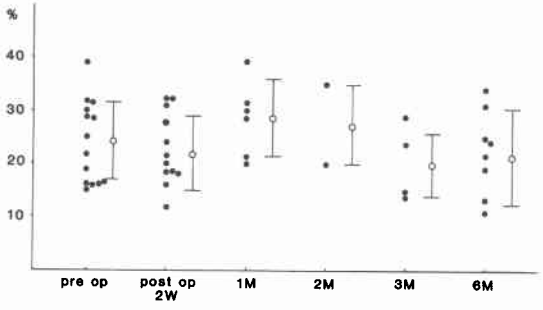


図3　早期胃癌 OKT8の推移



ii）進行例における OKT4/OKT8 ratio

術前値は平均1.3±0.5正常値より軽度低い値をとっていて，術後は次第に低下し6カ月後には全例が1.0以下の値を示した（図4）．OKT4及び OKT8それぞれの動きをみると，OKT4の術前値は平均37.8%で術後2週間目に41.2%と軽度上昇するが，その後徐々に低下して6カ月後には28.5%となった（図5）．OKT8の推移は術前30%で術後は徐々に上昇し，術後6カ月目には37%とやや高値となっていた（図6）．

図4　進行胃癌 OKT4/OKT8 ratio 推移

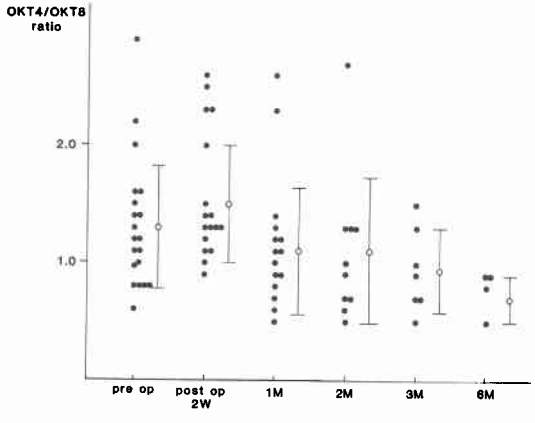
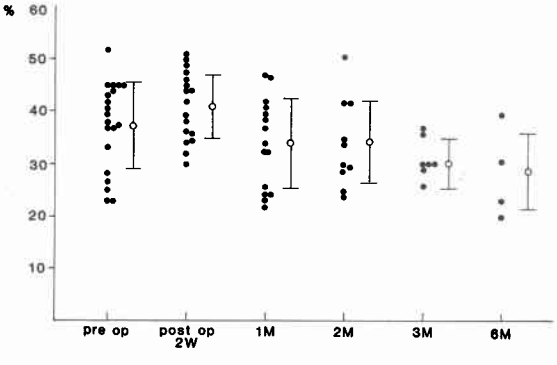


図5　進行胃癌 OKT4の推移



IV．Stage 別にみた OKT4/OKT8 ratio

i）Stage I

Stage I は16例で，平均値は1.8であり，1.0以下の低値を示す症例は4例にすぎなかった．術後も，術前値とあまり大差がなかった（図7）．

ii）Stage II, III

図6　進行胃癌 OKT8の推移

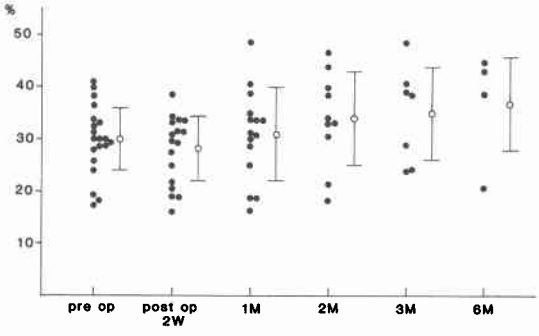


図7　Stage I 症例の OKT4/OKT8 ratio

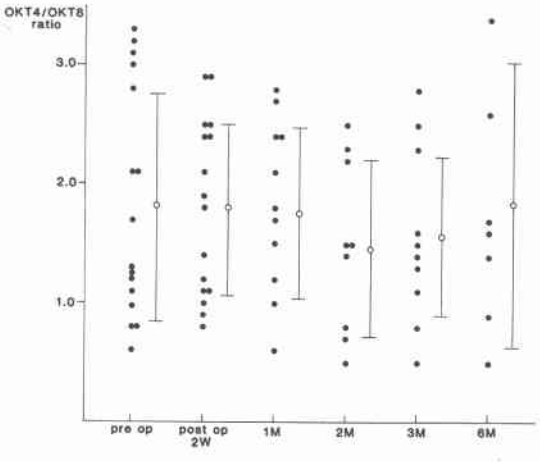
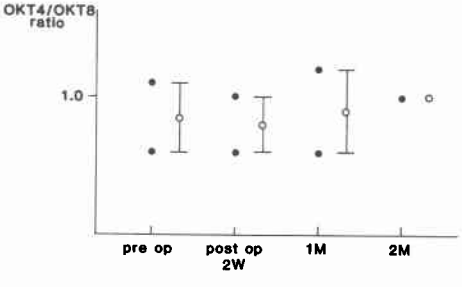


図8　Stage II 症例の OKT4/ OKT8 ratio



Stage II, III は症例が少なく，はっきりしたことは言えないが，双方ともに術前，術後の値は1.0前後で低い値をとっていた（図8，9）.

iii）Stage IV

図9　Stage III 症例の OKT4/OKT8 ratio

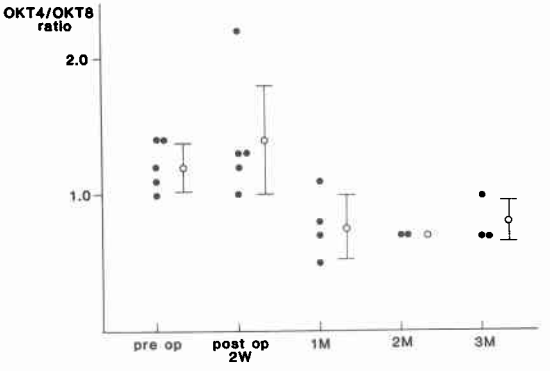


図10　Stage IV 症例の OKT4/OKT8 ratio

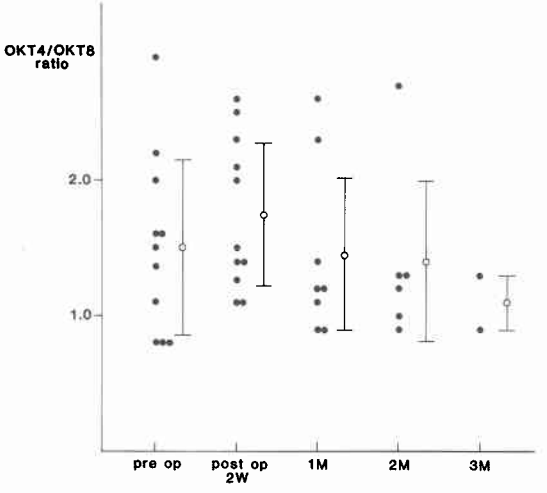
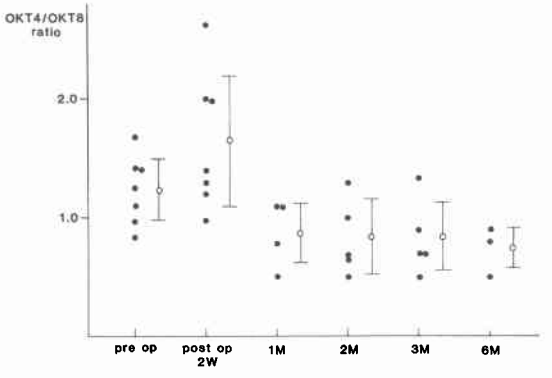


図11　脾摘例の OKT4/OKT8 ratio の推移



Stage IV の症例は単開腹症例を2例含むが，術前値平均が1.5とやや高く，術後2カ月目も平均1.4であった．術後2週間目には全体症例が術前より軽度上昇していた（図10）.

V．胃全摘例，特に脾摘の有無による OKT4/OKT8 ratio の推移

i）脾摘例

脾摘を行った症例は7例で，これらの症例の術前値は0.8～1.6まで平均1.2±0.3であった．術後14日目の

図12　脾摘症例の OKT8の推移

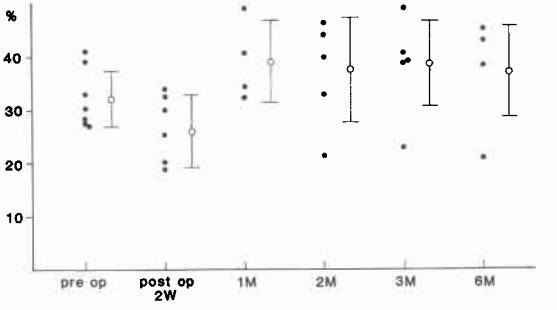


図13　脾摘例 OKT4の推移

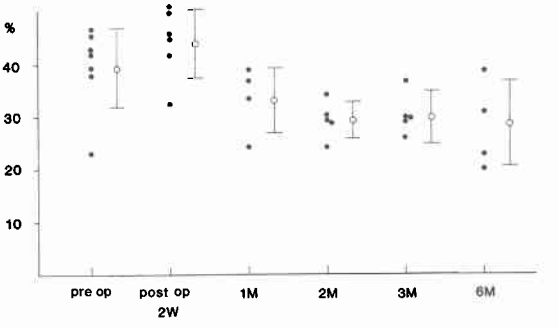
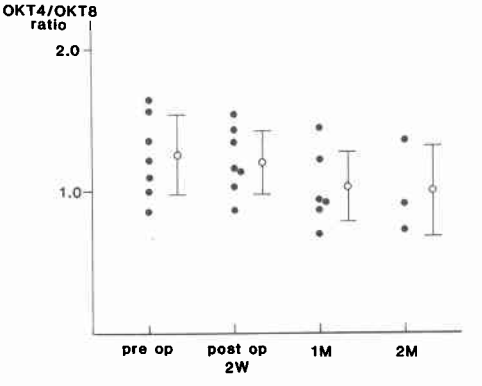


図14　非脾摘例の OKT4/OKT8 ratio



値は術前値より高く1.6±0.6となったが，1カ月後には1.0以下となり術後6カ月目も0.7となっていた（図11）．OKT4, OKT8の動きをみると，OKT8が術後2週間目には一時低下するが，その後40%前後の値をとった（図12）．それに対し，OKT4は術後2週間目に一時軽度上昇するも30%前後となっていた（図13）．

ii）非脾摘例

術後の値は脾摘例と同様で1.2±0.3であるが，術後徐々に低下し，術後2カ月目には1.0とあまり低下は認められなくなった（図14）．又，OKT4の動きは軽度の低下にとどまり，OKT8も明らかな上昇は認められなかった（図15，16）．

VI. OK-432使用例

われわれの教室では，粘膜内癌（m癌）に対しては，免疫化学療法は使用せず，粘膜下層以上へ浸潤している症例に対しては，免疫化学療法を施行することとしている．今回はStage IV 5例にOK-432を使用して術後の経過をみた．使用方法は，出来うれば術日より隔日に0.5KEないし1.0KEより開始して，3.0～5.0KEで退院まで投与する．退院後も外来及び関連病院にてfollowしている．これらの症例で術前値は平均1.2±0.3であるが，術後14日目では1.5±0.2と軽度上昇していた．又，術後1カ月目でも1.2±0.1という値をとっていた（図17）．

図15　非脾摘例のOKT4の推移

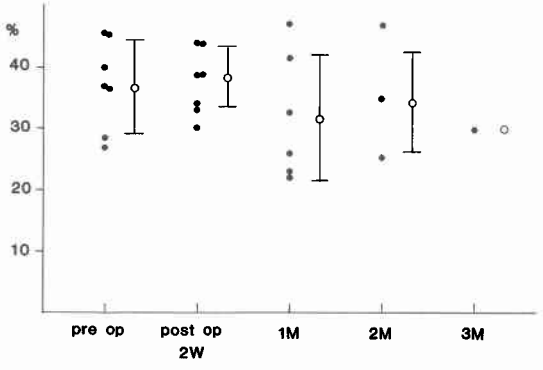


図16　非脾摘例OKT8の推移

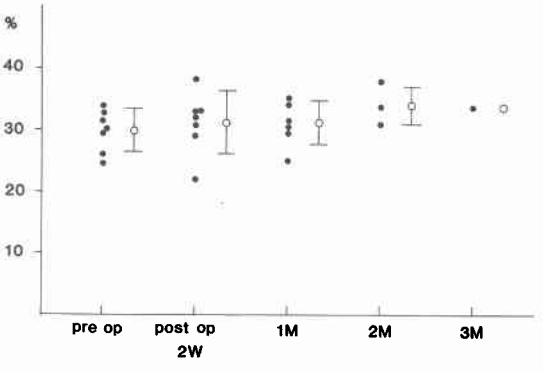


図17　OK-432使用例のOKT4/OKT8 ratio

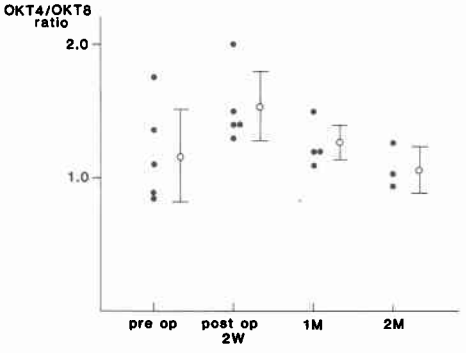
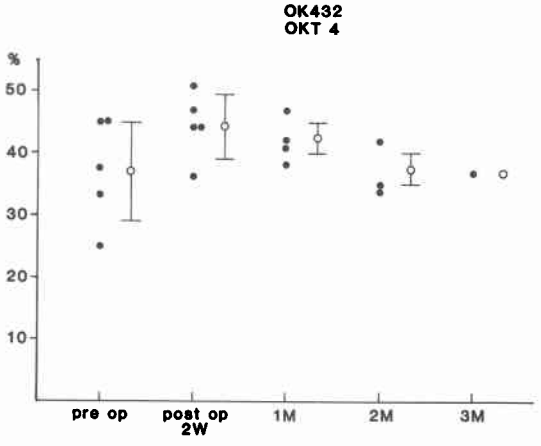
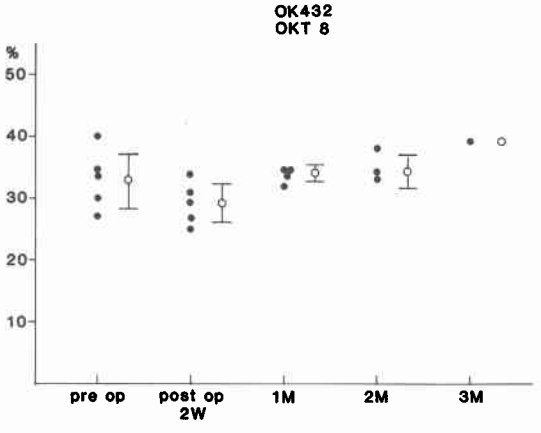


図18　OK-432使用症例のOKT4, OKT8の推移





OKT4及びOKT8の動きをみてみると，OKT4は術前値が37.4±7.7%で，術後は軽度の上昇がみられ，術後2カ月目では37.3±3.3%であった．それに対しOKT8は術前33±4.5%であるが，術後2週間目に軽度低下し，29.4±2.8%となるが術後1カ月，2カ月目には術前とほぼ同じ値をとっていた（図18）．

考　察

免疫学の進歩により，リンパ球上の多くの抗原に対してのモノクローナル抗体が作られる様になり，種々の疾患に対して臨床応用がされつつある．今回われわれが行ったOKT4/OKT8 ratioについては1982年Goldsteinら[2]が，腫瘍，感染症などによりその値が低下ないしは上昇する一般的傾向について述べている．又，最近では青池ら[3]がモノクローナル抗体による胃癌患者リンパ球サブセットの解析で，進行癌症例ではOKT4及びOKT8の低下が早期例に比べて認められ，特にOKT8は有意の低下を認めたと報告している．しかし渡会ら[4]はリンパ球サブセットの測定をFlow Cytometryを用いて行い，手術症例において非治癒群，治癒群に分けてOKT4/OKT8 ratioを検討し，非治癒群が有意に低下していると述べ，このことは進行癌症例においてSuppressor機能が高まっていることが考えられ，そのためにOKT4/OKT8 ratioが低値をとるのであろうと述べている．

今回われわれが検討した症例は，早期，進行症例の合計で34例と少ないが，OKT4/OKT8 ratioを中心にみた場合，早期症例で非常に低値を示すものがみられ，逆に進行症例でもOKT4/OKT8 ratioが高値を示している例がみられる．しかし全体的にみた場合，進行症例が低値であり，早期症例は正常値とほぼ変わりない様である．術前，術後の推移について検討してみると早期症例では，術前，術後を通してみても平均値が正常値に近いのに対して，進行症例ではOKT4/OKOT 8 ratioが1.0前後の値をとるにすぎず，早期症例よりも低値となっている．

それではOKT4，OKT8の個々の値の推移はどうであろうか．OKT8についてみると，早期進行ともに術前とあまり変わらないが，OKT8の動きが進行症例において軽度上昇傾向にある．それに対して早期例では，上昇傾向がみられていない．又，OKT8の値そのものも，進行症例が早期例に対して高値をとっている．このことは，青池ら[3]の報告と相反する結果となっている．

次に，症例が少ないがStage別に調べた結果では，OKT4/OKT8 ratioはStage II, IIIで低値を示していた．Stage IVにおいては，最初低値をほとんどの症例がとるのではないかと考えられたが，このことに反してStage Iよりも値は低いが，正常値に近い値を術前にとっている．しかし術後は徐々に低下傾向になっている．又，Stage Iはほぼ正常の値を示している．Stage IVの術前値がほぼ正常に近い値をとっていることに対しての説明は困難である．今後研究が進むにつれ，他の因子の関与などが考えられ徐々に明らかにされるにちがいない．

全摘例について脾摘症例と非脾摘症例について比較してみると，術前値はほぼ同じであるが，術後は脾摘例のOKT4/OKT8 ratioが1.0以下を示しているのに対して，非脾摘例も徐々に低下し，1.0前後の値をとっている．両者の明らかな差は，術前2週間目に脾摘例では術前値より上昇し，その後は1.0以下となっていることである．このことは脾摘例においてOKT8が脾摘により低下し，そのためにOKT4/OKT8 ratioが上昇する原因となっている．しかしその後は脾摘例の方がOKT4/OKT8 ratioの低下傾向にある様である．この様に脾摘により一時的にOKT8が低下することは，脾がSuppressor機能に重要な関与臓器であることを示唆するものである．

そこで脾摘の意義について考えてみると，峠[5]は1983年の第11回日本臨床免疫学会総会において，脾摘，非脾摘群の生存率を検討し脾摘群に明らかな生存率の延長を認めている．又，Suppressor細胞活性は，脾において上昇し，これは病期の進行に伴うと述べている．そして，リンパ節郭清のことをも考えると積極的に脾を温存する必要はないのではないかと思われる．又，免疫賦活剤のOK-432を5例において使用して経過をみているが，症例中には試験単開腹に終った症例も含まれている．これらの症例のOKT4/OKT8 ratioをみてみると，術後一時上昇し，術後2カ月目の値も術前値と変わらず1.0以上である．OKT4の動きをみてみると，術後2週間目に上昇し，その後徐々に術前値に復している．又，OKT8の推移をみると，術後2週目に一時的に低下し，その後は徐々ではあるが上昇している．しかし進行症例と比較しては良い様である．

以上述べた様にOKT4/OKT8 ratioにて患者の状態，すなわち免疫能の把握をしようと試みた．これは文献的にOKT4/OKT8 ratioが悪性腫瘍の増悪期に低下するということを，基本的な考えとしたものである．しかしOKT4/OKT8 ratioがどこまで免疫系の活

動状態を反映しているかは今後の検討によらねばならない．

今回，われわれが検討した結果は以下のごとくである．

1. 早期症例と進行症例とでは，術前，術後を通じてOKT4/OKT8 ratio にて若干の差があり，進行症例が低値を示す傾向にある．又，OKT8は早期症例の方が低値を示している．

2. 術前，術後の OKT4/OKT8 ratio の推移では早期例はほぼ正常値に近い値を示し，進行症例では1.0に近く，低値となっている．

3. 胃全摘の際に，脾摘群と非脾摘群では脾摘群が術後 2 週間目に OKT4/OKT8 ratio が上昇するが，その後は1.0以下となる例が多い．これに対し，非脾摘群では術後一過性の上昇は見られず，OKT4/OKT8 ratio は1.0以上を保ち，脾摘群より術後値は高い様である．

4. OK-432使用例では，OKT4/OKT8 ratio は術前値より術後に低値を示す例が少なく，ほぼ術前値と変わりなかった．

5. Stage 別では，Stage II, III の症例の OKT4/OKT8 ratio 値が1.0前後で術後も低値を示しているのに比べて，Stage IV では，1.0以下を術前に示す症例は 3 例のみで，術後は1.0前後となり，Stage II, III よりも高値傾向である．Stage I は，ほぼ正常値をとっている．

以上の 5 点が結論だが，現時点では OKT4/OKT8 ratio が胃癌症例の予後と関連が非常に密接とまでは言えないようだが，進行度とは関連があるように思える．又，脾摘，非脾摘に関しては今回のデーターでは，一時的には脾摘症例の OKT4/OKT8 ratio が高値となるが，術後経過をみて行くと脾摘例が低下傾向にあるが大差がなく，リンパ節郭清を考え合わせると，積極的な脾温存の根拠は出しえない．又，予後の推定の参考となるか否かは現時点では経過が短かく言いがたい．

本論文の要旨は，第24回日本消化器外科学会総会にて発表した．

文　献

1) 松元康治，大久保慶二，横山三男：モノクローナル抗体を用いた正常人末梢血リンパ球膜抗原のフローサイトメーターによる分析．日臨免疫会11回講抄　197，1983

2) Goldstein G, Lifter J, Mittler R: Immunoregulatory changes in human disease detected by monoclonal antibodies to T lymphocytes. Monoclonal antibodies in clinical medicine. McMichael, AJ & JW Fabre. London, Academic Press, 1982, p39—70

3) 青池　晟，本井重博，細川友秀ほか：モノクローナル抗体による胃癌患者リンパ球サブセットの解析．日消病会誌　81：1099，1984

4) 渡会伸治，西山　潔，小林俊介ほか：Flow cytometry による胃癌患者の末梢血及び胃所属リンパ節中の T-cell subpopulation．日外会誌　84：259，1984

5) 峠　哲哉：消化器がんの免疫療法，特に外科の立場から．日臨免疫会11回講抄　57，1983