

胃癌患者における免疫学的指標の検討

久留米大学第2外科

江里口直文 内藤 寿則 鎌先清一郎
 沢田 勉 友清 明 三好 敦生
 中山 陽城 中山 和道 古賀 道弘

STUDIES ON THE IMMUNOLOGICAL PARAMETERS IN GASTRIC CANCER PATIENTS

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

担癌患者の免疫能を知ることは患者の病態の把握、免疫療法の効果判定、予後を知るうえで重要である。今回胃癌患者の術前各種免疫能を測定し、各種免疫能との関連性について検討した。免疫グロブリン、PHA及びCon Aリンパ球幼若化能などは各stageで有意の差を認めなかった。PPD皮内反応はstage Iで陰性例が18%と少なくstage IVでは62%と陰性例が多かった。又、血沈、末梢血T細胞数、IAPなどは各stageで差が認められ、良いパラメーターとなりえると思われた。

索引用語：胃癌患者免疫能、Phytohemagglutinin (PHA), Concanavalin-A (Con-A), Immunosuppressive acid protein (IAP), PPD皮内反応

はじめに

癌発生の1つの因子として細胞性免疫が重要な役割を演じていることが明らかとなり、担癌患者においてはその進行とともに免疫能が低下するとされている。また最近においては癌に対する治療法の1つとして免疫療法が広く行われるようになってきた。従ってこの担癌患者の免疫能を知ることは患者の病態の把握、免疫療法の効果判定、予後を知るうえからも重要であると思われる。そこで著者らは胃癌患者の術前各種免疫能を測定し、癌の進行度との関係、各種免疫能との関連性について検討したので報告する。

検索材料及び方法

久留米大学第2外科に入院した胃癌患者65例を対象とした。これをStage別に分類するとStage I 19例、II 8例、III 21例、非切除9例を含むStage IVは17例となり、これらを各種免疫能と対比した(表1)。PPD

表1 検索対象

stage I	19例
II	8
III	21
IV	17
(含非切除)	
65例	

皮内反応は日本 BCG 製造株式会社的一般診断用(0.5 µg/ml)のものを前腕屈側皮内に0.1ml注射し48時間後に発赤の縦横径を測定してその平均値を求めた。T-cellについてはB-cellとの百分率を調べ、同時に採取した白血球とリンパ球の比からリンパ球の総数を求めT-cellの絶対数を計算した。Phytohemagglutinin (PHA), 及びconcanavalin-A (Con-A)リンパ球幼若化能についてはSpecial Reference Laboratoriesに依頼し放射活性を測定しStimulation indexを計算した。Immunosuppressive acidic protein (IAP)測定にはIAPプレート(細菌化学研究所製)を使用し、一

元放射免疫拡散法にて測定した。

結 果

1) Stage と PPD 皮内反応の関係

PPD 皮内反応を53例に測定し、0-10、11-20、21mm 以上に分類して Stage との関係を見た。Stage I では11-20、21mm 以上がそれぞれ6例、3例と多かった。Stage IV では0-10mm が8例と多く、21mm 以上はわずかに1例であった。又、Su-P 皮内反応と Stage との関係では、Stage I、II、IV では陰性が多く、Stage III で陽性を示す例が23例中13例にみられた (表2)。

2) Stage と免疫グロブリンの関係

60例に測定を行った。IgG においては Stage の進行とともにその値は低下するが有意の差は認めなかった。IgA、IgM においても各 Stage に有意差は認めなかった (図1)。

3) Stage と血沈の関係

52例に測定した。Stage I は13.2±8.4mm、stage II 16.2±11.3mm、Stage III 11.3±12.3mm、Stage IV 55.8±33.7mm であった。Stage IV と stage I、II とは

0.025、IIIとは0.005の危険率で有意の差を認めた (図2-a)。

4) Stage と T 細胞数の関係

48例に測定した。Stage I は1762±64、Stage II は1832±648、Stage III は1383±541、Stage IV は1056±487であった。Stage IV と Stage I とは0.01、II とは0.02の危険率で有意の差をみた (図2-b)。

5) Stage と PHA リンパ球幼若化能の関係

51例に測定できた。Stimulation Index をみると Stage I 143±86S.I.、Stage II 153±79 S.I.、Stage III 159±99 S.I.、Stage IV 125±89S.I.であった。各 Stage には有意の差を認めなかった (図3-a)。

6) Stage と Con A リンパ球幼若化能の関係

51例に測定できた。その Stimulation Index は Stage I では98.5±55.1S.I.、Stage II では92.3±59.7

表 2
PPD皮内反応とstageの関係

	I	II	III	IV	Total
0~10	2 (8)	3 (5)	7 (30)	8 (62)	20
11~20	6	2	11	4	23
21mm~	3	1	5	1	10
Total	11(100)	6(100)	23(100)	13(100)	53

(%)

Su-P皮内反応とstageの関係

	I	II	III	IV	Total
0~10	7 (64)	4 (87)	10 (43)	9 (89)	30
11~20	3	2	9	2	16
21mm~	1	0	4	2	7
Total	11	6	23	13	53

(%)

図1 Stage と免疫グロブリンの関係

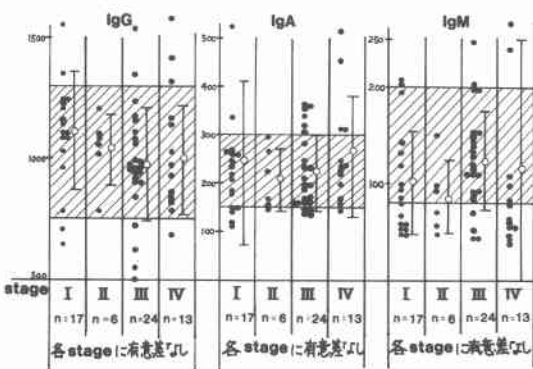


図 2

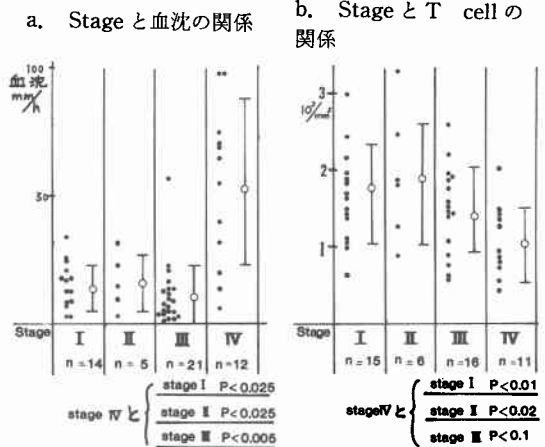
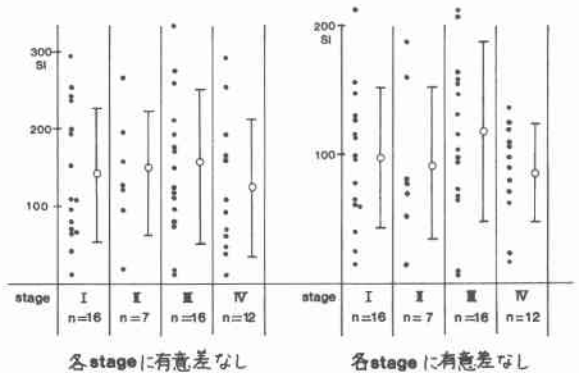


図 3

a. stage と PHA リンパ球幼若化能の関係
b. stage と Con A リンパ球幼若化能の関係



S.I., Stage IIIでは118.7±69.2S.I., Stage IVでは85.3±38.6S.I.であった. 各Stageには有意の差を認めなかった(図3-b).

7) Stage と IAP の関係

55例に測定できた. Stage Iでは446±143μg/ml, Stage II 383±97μg/ml, Stage III 498±235μg/ml, stage IVでは813±243μg/mlであった. stage IVとstage I, II, IIIの間には0.005以下の危険率で有意の差をみた(図4).

8) PPD 皮内反応および Su-P 皮内反応と IAP の関係

44例に検討できた. PPD 反応10mm 以下では595±311μg/ml, 11-20mmでは621±246μg/ml, 21mm以上では425±124μg/mlであった. 両者には有意差は認め

めなかった(図5).

9) T-cell と IAP の関係

39例に検討できた. T-cell 1×10⁸/ml 以下ではIAP 647±322μg/ml, 2×10⁸/ml 以下では513±271μg/ml, 2×10⁸/ml 以上では504±139μg/mlであった. T-cellの増加とともにIAPは減少傾向にあるが有意の差をみなかった(図6-a).

10) 血沈と IAP の関係

39例に検討できた. 血沈10mm 以下ではIAP 452±56μg/ml, 11-20mmでは528±161μg/ml, 21mm以上では663±296μg/mlであった. 血沈10mm 以下と21

図4 stage と IAP の関係

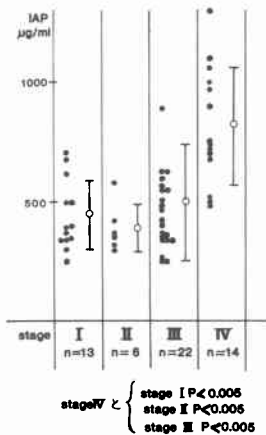
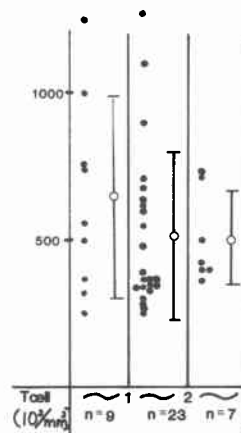


図 6

a. T cell と IAP の関係



b. 血沈と IAP の関係

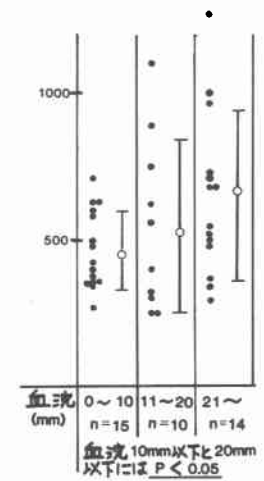
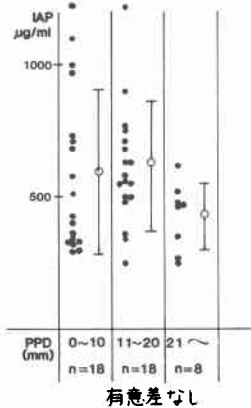


図 5

PPD 皮内反応と IAP の関係



su-P 皮内反応と IAP の関係

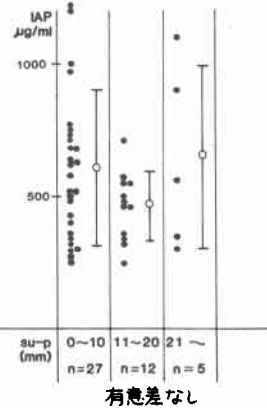
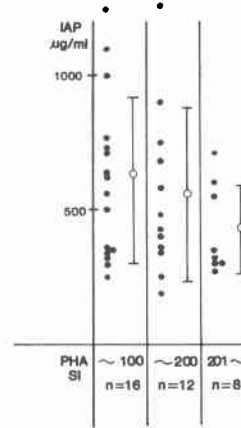
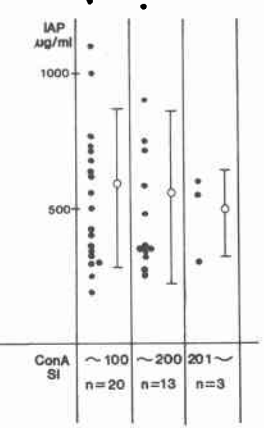


図 7

a. PHA リンパ球幼若化能と IAP の関係



b. Con A リンパ球幼若化能と IAP の関係



mm 以上の間には有意の差を認めた ($p < 0.05$) (図 6-b)。

11) PHA リンパ球幼若化能と IAP の関係

36例に検討できた。PHA 100S.I.以下では、IAP $631 \pm 319 \mu\text{g/ml}$, 100—200S.I.では $557 \pm 308 \mu\text{g/ml}$, 200以上では $431 \pm 164 \mu\text{g/ml}$ であった。両者間に逆相関がみられたが有意の差は認めなかった (図 7-a)。

12) ConA リンパ球幼若化能と IAP の関係

33例に検討できた。Con A 100S.I.以下では IAP $589 \pm 293 \mu\text{g/ml}$, 100—200S.I.では $561 \pm 322 \mu\text{g/ml}$, 200S.I.以上では $497 \pm 162 \mu\text{g/ml}$ であった。両者間に逆相関を認めるものの有意の差は認めなかった (図 7-b)。

考 察

現在までに担癌患者における免疫学的パラメーターは数多く報告されているが、測定手技の複雑な事や担癌患者の免疫能との関連が不明確である。そして現在においても簡単に行え、しかも担癌患者の免疫能を患実に反映する免疫学的パラメーターは確立されていない。PPD 皮内反応は recall antigen による皮内反応に属し、古くから結核菌に対する感作を知る方法として最も広く用いられている。胃癌の stage との関係では stage I で陰性例が 18% と少なく stage IV では 62% にまで上昇していた。この結果は村山¹⁾、三輪²⁾も報告し、古江³⁾は他のいかなる方法よりも正確に患者の臨床経過を予測できるとしている。しかし著者の例では、stage IV でも 38% が陽性を示し、三輪²⁾も Borrman IV 型の胃癌で陽性例が 41% もあり PPD 反応だけで癌の進行度を予測することはできないとしている。PPD は手技も簡単でもあり、ある程度の意味をもっていると思われる。免疫グロブリンと stage の関係では特に有意差を認めなかった。古江³⁾も PPD 皮内反応との関連は否定している。血沈と stage の関係では stage IV において血沈は著しく亢進し、他 stage との間に有意の差をみた。この血沈は古くから結核や心筋梗塞などの病態の把握に好んで用いられていたがこのように担癌患者の進行度とも強く関連していたことは、極めて興味深く意義深い。stage と T-cell の関係では stage IV と stage I, II の間に、有意の差をみた。このことは、担癌患者において末梢血リンパ球数、特に、T 細胞が細胞性免疫と深い関連があり、末期癌患者においては免疫能が低下するという報告と一致している⁴⁾。従って、この結果は意義あるものではあるが、花上⁵⁾は末梢血リンパ球数と T 細胞比、PPD、PHA、Su-P 皮内反応と生存期間を統計的に検討し、末梢血

リンパ球数と T 細胞比においては、免疫学的パラメーターとして予後推定上の指標とはならないとしている。しかし T 細胞に関しては最近モノクローナル抗体を使用して、リンパ球の subpopulation 特に Helper T cell (OKT4), Suppressor T cell (OKT 8) などの検討が行われている。Goldstein ら⁶⁾は、各種疾患で OKT 4/OKT 8 比が上昇ないしは低下すると報告している。又、白水らは第 24 回日本消化器外科学会総会で、OKT 4/OKT 8 比が、PHA 幼若化率と相関し進行度とも関連し、著者らも同様に早期と進行例に差をみている。今後は症例を増やして、各種パラメーターとの相関、予後、再発例、死亡例での十分な検討が必要と思われる。

ま と め

術前各種免疫能と癌の進行との関係及び各種免疫能相互の関連性について述べた。stage と PPD 皮内反応の関係は stage I では陰性例が 18% と少なく、stage IV で陰性が多い、血沈、T 細胞数、IAP は stage により差を認めたが、PHA、Con A リンパ球幼若化能は stage とは、相関を認めることができなかった。又、IAP と他のパラメーターとでは、血沈との相関がみられるもの他のものとは相関がみられなかった。

文 献

- 1) 村山英樹, 若杉 尋, 宮田道夫ほか: 胃癌患者における免疫学的指標の評価。一手術前後における皮膚反応を中心として。癌の臨 26: 1634—1640, 1980
- 2) 三輪怒昭, 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, DNCB 反応による癌進行度の判定。外科 36: 477—482, 1974
- 3) 古江 尚, 込田暉夫, 箱崎美砂子ほか: 癌化学療法, ならびに免疫療法下での免疫学的パラメーターに関する研究, 第 4 報。PPD 反応と他のパラメーターとの相関。癌と化療 7: 1862—1867, 1980
- 4) 菊地浩吉, 内沢公伸: がんと免疫。総合臨 26: 2874—2882, 1977
- 5) 花上 仁, 野本信之助, 吉崎 總: 癌免疫療法における免疫学的パラメーターと予後について。日消外会誌 16: 1374—1379, 1983
- 6) 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