

# 食道癌患者の非特異的細胞性免疫能に関する臨床的研究

## —術前照射と手術侵襲の影響について—

杏林大学医学部第2外科学教室 (指導: 鍋谷欣市教授)

中 田 芳 孝

### CLINICAL STUDY OF NON-SPECIFIC CELL MEDIATED IMMUNITY IN THE PATIENTS WITH ESOPHAGEAL CANCER —INFLUENCE OF PREOPERATIVE IRRADIATION AND SURGICAL INTERVENTION—

Yoshitaka NAKATA

Second Department of Surgery, Kyorin University School of Medicine

(Director: Prof. Kin-ich Nabeya)

食道癌治療において、術前照射と手術という一連の侵襲が非特異的細胞性免疫能に与える影響はいまだ十分検討されていない。食道癌患者108例を対象として、未治療時、照射後、術後に *in vitro*, *in vivo* で非特異的細胞性免疫能検査を行い、以下の結果を得た。(1) 術前照射群では非照射群に比べて、特に術後1カ月の免疫能低下が顕著となったが、2カ月後にはほぼ同水準となった。(2) Concanavalin A/Phytohemagglutinin (ConA/PHA) 比は、術後1カ月において、照射群に有意な上昇 ( $p < 0.01$ ) がみられたが、2カ月後には両群ともほぼ同水準となった。(3) 術後2カ月までは、治癒切除、非治癒切除間の免疫能の変動差に一定の傾向がみられなかった。

索引用語: 食道癌非特異的細胞性免疫能, 食道癌術前照射

#### I. はじめに

担癌生体の細胞性免疫能は、腫瘍自身による免疫抑制や栄養状態不良などと相まって低下しており、放射線治療や手術、あるいは化学療法が宿主の免疫能をさらに抑制する。

食道癌の治療は手術療法が最も効果的な方法として主要な位置を占めている。また術前の放射線治療は合併療法としてすでに確立された方法であり、食道癌の遠隔成績の向上に貢献している<sup>1)2)</sup>。一方、術前に放射線治療を行った場合、これによる免疫抑制に加え、食道癌の一次的な切除再建術は開胸、開腹、頸部切開という過大な侵襲がさらに加えられることとなる。

放射線治療または外科的侵襲が生体の細胞性免疫能に与える影響については、すでに多くの報告がなされているが<sup>3)~9)</sup>、術前照射、外科治療という一連の侵襲が

生体に与える経時的变化に関する検討はまだ十分になされていない。かかる観点より術前照射と外科治療が食道癌患者の非特異的細胞性免疫能に与える影響を把握するため、術前照射群 (以後、照射群) と術前非照射群 (以後、非照射群) に分け、照射後、術後の各種免疫指標の経時的变化を比較し、検討した。

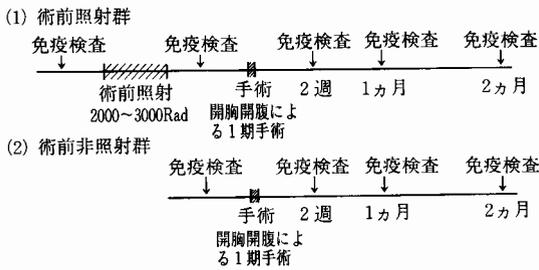
#### II. 研究対象とその方法

昭和53年1月より59年12月までの7年間に開胸開腹、胸部食道切除、一次的再建術が行われ、かつ免疫能検査を経時的に行った食道癌患者108例を対象とした。その内訳は、照射群40例 (61.3±6.5歳)、非照射群68例 (65.6±9.1歳) である。

検査時期は入院未処置時に全例において検査を行った。術前照射症例では、照射前後、術後2週、1カ月、2カ月に、術前非照射症例では、術前、術後2週、1カ月、2カ月にを行った。術後重症の合併症をおこした場合は症例外とした。なお2カ月後の検索対象は、術後照射、術後免疫療法を行っていない症例のみとした。

<1986年10月15日受理> 別刷請求先: 中田 芳孝  
〒181 三鷹市新川6-20-2 杏林大学医学部第2外科

表1 研究対象とその方法



ただし、術後2ヵ月より1週間程度早期に術後合併療法を行った症例では、合併療法前に検査を行い症例に加えた。また、治癒切除、非治癒切除の判定は食道癌取り扱い規約<sup>10)</sup>に基づいて行った。

術前放射線治療は主に<sup>60</sup>Coを使用し、6門固定照射で2,000~3,000Radを約3週間かけて照射し、終了後1週~10日後に手術を行った(表1)。

癌患者の非特異的細胞性免疫能をみるためには、多くの指標より総合的に判断することが必要と考え、以下の検査を行った。in vitroの検査としてPHA幼若化反応、ConA幼若化反応、ConA/PHA比、in vivoの検査として末梢血単球数、リンパ球数、T細胞比、PHA皮膚反応、purified protein derivatives (PPD)皮膚反応を同時に行い、栄養状態の指標として血清アルブミン値を測定した。

術前の化学療法としてBleomycin, Pepleomycinが使用されている症例を含むが、骨髄抑制作用が少いことが知られており<sup>11)</sup>、統計上考慮しなかった。また術前免疫療法を強力に行った症例は除外した。

III. 検査方法

1) 末梢血単球数(/mm<sup>3</sup>)、2) リンパ球数(/mm<sup>3</sup>)：末梢血中の白血球数とその血液像より算定した。

3) T細胞比(%)：heparin添加末梢血を比重遠心分離法によりリンパ球を分離し、リン酸緩衝生理食塩水(phosphate buffered saline: PBS)にてcell濃度を5×10<sup>6</sup>個/mlに調整し、ヒツジ赤血球ロゼット法にて測定した。

4) PHA皮膚反応(mm)：Welcome社製purified phytohemagglutinin, 5μg/0.1mlを前腕中央部に皮内注射し、24時間後の紅斑の長軸と短軸の和を2で除した平均紅斑径(mm)をもとめた。

5) PPD皮膚反応(mm)：PPD 0.05μg/0.1mlを前腕中央部に皮内注射し、48時間後の紅斑の長軸と短軸の和を2で除して、平均紅斑径(mm)を求めた。

6) PHAリンパ球幼若化反応(counts per minute: cpm)、7) ConAリンパ球幼若化反応(cpm)：3)と同様にリンパ球を分離し、PBSにてcell濃度を5×10<sup>6</sup>個/mlに調整し、<sup>3</sup>H-thymidine取り込み法にて測定した。

8) ConA/PHA比：ConAリンパ球幼若化反応(cpm)をPHAリンパ球幼若化反応(cpm)で除した。

9) 血清アルブミン(g/dl)：bromocresol purple (BCP)法により求めた。

以上1)~9)の検査値についての統計処理は統計学的に5%以下の危険率で有意性を示した場合のみ評価した。

治療による変化は、未治療時の実測値を100%とした場合の変動率としてあらわした。

IV. 研究成績

1) 単球数の未治療時の測定値(/mm<sup>3</sup>)と治療による変動率(%)。

照射非治癒切除の実測値は406±158(/mm<sup>3</sup>)で照射治癒切除273±140(/mm<sup>3</sup>)に比べてp<0.05で有意の増加を示したが、非照射群では有意差がなかった。治療による変動では術後2週、1ヵ月に照射群、非照射群とも増加傾向を示したが、治癒切除、非治癒切除の差はなかった。術後2ヵ月では各群ともほぼ未治療時の値に回復した(図1)。

なお、単球比もほぼ同様の変動を示した。

2) リンパ球数の未治療時の測定値(/mm<sup>3</sup>)と治療による変動率(%)。

未治療時、実測値は非照射治癒切除1,920±560(/mm<sup>3</sup>)で非照射非治癒切除の1,642±576(/mm<sup>3</sup>)よりも高値であったが有意差はなかった。前照射による変動率は65.6±31.4(%)であった。術後2週では照射治癒69.9±30.0(%)、照射非治癒56.1±30.7(%)と非治癒切除の低下がみられたが有意差はなかった。術後2週、1ヵ月と照射群は非照射群に比べて低下傾向がみられたが有意ではなかった。術後2ヵ月では照射群、非照射群ともほぼ未治療時に復帰しており、かつ治癒切除、非治癒切除間の有意差がなかった(図2)。

3) T細胞比の未治療時の測定値(%)と治療による変動率(%)。

未治療時、実測値は、照射治癒切除76.6±8.1(%)、非治癒切除82.8±5.9(%)で有意差があった(p<0.05)。非照射治癒82.4±4.9(%)、非治癒83.4±4.9(%)で有意差はなかった。照射後、術後2週、1ヵ月、2ヵ月とも変動は少なく、治療による有意な上

図1 単球数の未治療時の測定値 (/mm<sup>3</sup>) と治療による変動率 (%). 上段左は実測値を, 右は変動率の推移を示す. 下段左は術前照射群 (治癒切除+非治癒切除) と術前非照射群 (治癒切除+非治癒切除) の実測値を, 右は変動率の推移を示す. 以下, 図2~図9も同様とする.

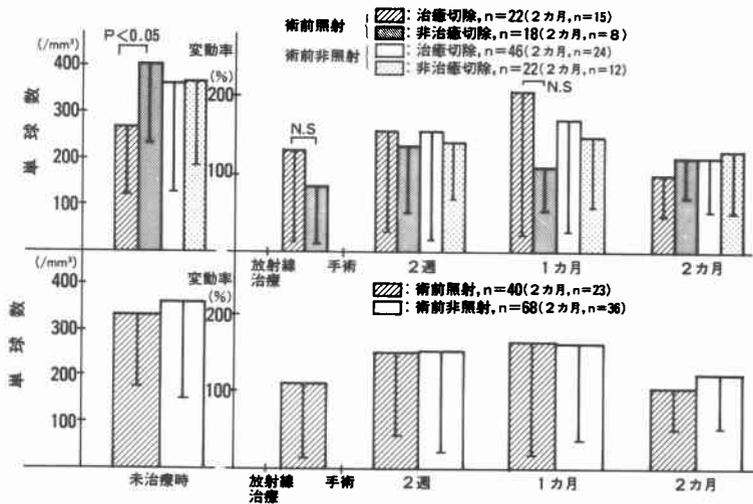
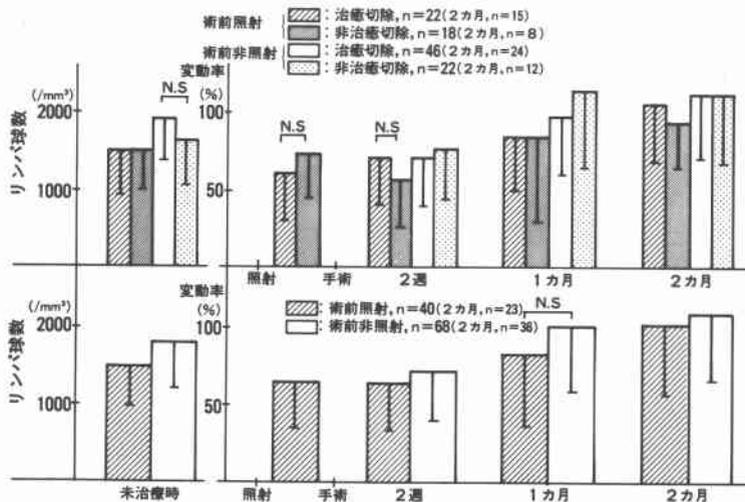


図2 リンパ球数の未治療時の測定値 (/mm<sup>3</sup>) と治療による変動率 (%)



昇, 低下ともみられなかった. また治癒切除, 非治癒切除症例の変動に一定の傾向がなかった (図3).

4) PHA 皮膚反応の未治療時測定値 (mm) と治療による変動率 (%).

未治療時の測定値は, 照射治癒切除34.8±9.1 (mm), 非治癒切除33.8±8.6 (mm), 非照射治癒切除36.1±7.2 (mm), 非治癒切除30.8±8.9 (mm) であり, 治癒切除の反応性が高い傾向を示したが, 有意差はなかった. 治癒切除と非治癒切除間の変動率に

は一定の傾向がなかった. 照射群, 非照射群の変動では, 術後1か月において, 照射群68.4±12.7 (%) は非照射群84.7±16.3 (%) より有意の低下 (p<0.01) を示したが2か月後では両群間の有意差がなかった. しかし両群とも未治療時に回復しなかった (図4).

5) PPD 皮膚反応の未治療時測定値 (mm) と治療による変動率 (%).

未治療時の測定値は照射治癒切除17.0±6.8 (mm), 非治癒切除16.8±7.0 (mm) で有意差がなかったが,

図3 T細胞比の未治療時の測定値(%)と治療による変動率(%)

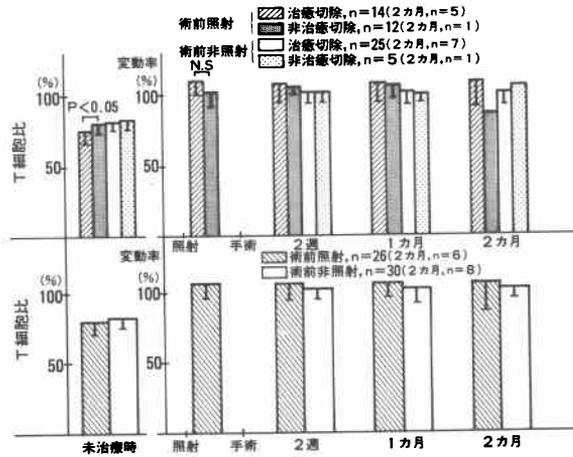


図4 PHA皮膚反応の未治療時測定値(mm)と治療による変動率(%)

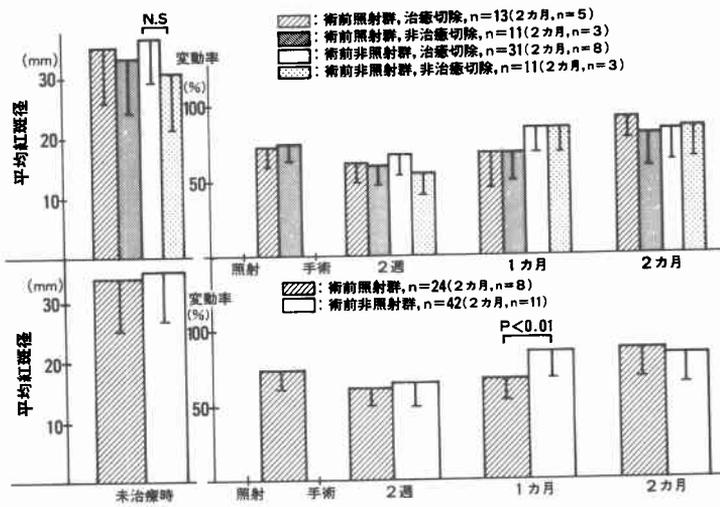
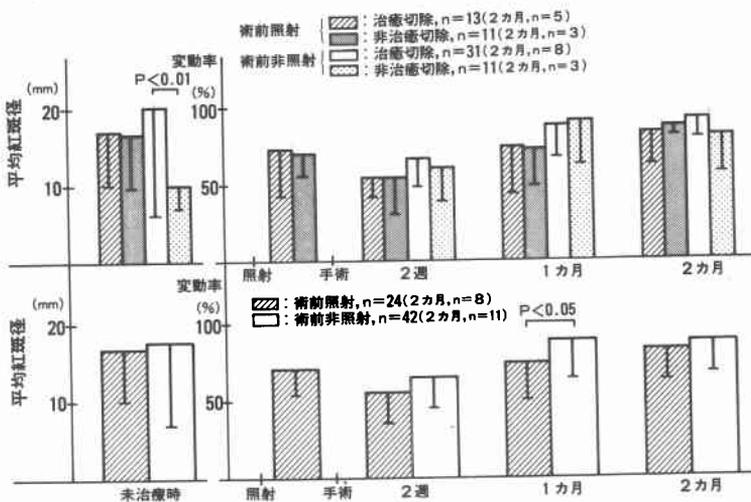


図5 PPD皮膚反応の未治療時測定値(mm)と治療による変動率(%)



非照射治癒切除 $20.4 \pm 11.9$  (mm), 非治癒切除 $10.3 \pm 3.2$  (mm) で非治癒切除が有意の低下 ( $p < 0.01$ ) を示した。治癒切除と非治癒切除の間の変動に一定の傾向がみられなかった。照射群, 非照射群の変動では術後1カ月において照射群 $73.7 \pm 24.8$  (%), 非照射群 $88.2 \pm 23.7$  (mm) で照射群に有意の低下 ( $p < 0.05$ ) を示したが, 2カ月後は両群間の有意差がなかった。しかし両群とも未治療時に回復していなかった (図5)。

6) PHA 幼若化反応の未治療時測定値 (cpm) と治療による変動率 (%)。

未治療時の測定値は照射治癒切除 $38,545 \pm 11,238$  (cpm), 非治癒切除 $31,295 \pm 15,019$  (cpm), 非照射治癒切除 $42,720 \pm 14,066$  (cpm), 非治癒切除 $37,079 \pm 12,856$  (cpm) で治癒切除が高い傾向にあったが, 有意差はなかった。術後1カ月の照射治癒切除 $37.5 \pm 15.1$  (%), 非治癒切除 $63.1 \pm 36.6$  (%) で有意差 ( $p < 0.05$ ) がみられたが, 全体的にみて治癒切除, 非治癒切除間の照射後, 術後の変動率は一定の傾向はみられなかった。照射群, 非照射群の変動では術後1カ月において照射群 $47.4 \pm 28.6$  (%), 非照射群 $87.0 \pm 37.2$  (%) で照射群に有意の低下 ( $p < 0.01$ ) を示したが, 2カ月後では両群間の有意差がなかった。しかし両群とも未治療時に回復していなかった (図6)。

7) ConA 幼若化反応の未治療時測定値 (cpm) と治療による変動率 (%)

未治療時の測定値は, 照射治癒切除 $3,1766 \pm 5,990$  (cpm), 非治癒切除 $25,130 \pm 8,201$  (cpm) で有意差 ( $p < 0.05$ ) をとめた。非照射治癒切除 $33,715 \pm 12,395$  (cpm), 非治癒切除 $33,747 \pm 9,016$  (cpm) で有意差はなかった。1カ月後, 照射非治癒切除に有意の上昇 ( $p < 0.05$ ) があったが, 全体的にみて治癒切除, 非治癒切除間の照射後, 術後の変動には一定の傾向はみられなかった。照射群, 非照射群の変動では, 術後1カ月で非照射群の回復傾向がやや良好であった。2カ月後になっても両群とも未治療時に回復しなかった (図7)。

8) ConA/PHA 比の未治療時測定値と治療による変動率 (%)。

未治療時測定値は照射治癒切除 $0.87 \pm 0.34$ , 非治癒切除 $1.20 \pm 1.03$ , 非照射治癒切除 $0.84 \pm 0.24$ , 非治癒切除 $1.06 \pm 0.55$ であり, 非治癒切除で高値となる傾向があった。術後2週では照射治癒切除が非治癒切除より  $p < 0.05$  の有意差で高値であったが, 全体的にみて

図6 PHA 幼若化反応の未治療時測定値 (cpm) と治療による変動率 (%)

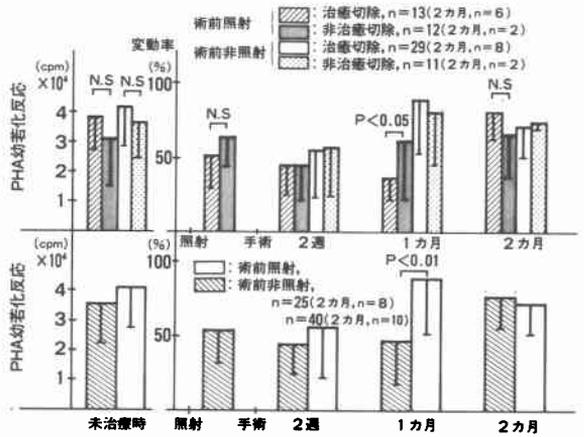


図7 Con A 幼若化反応の未治療時測定値 (cpm) と治療による変動率 (%)

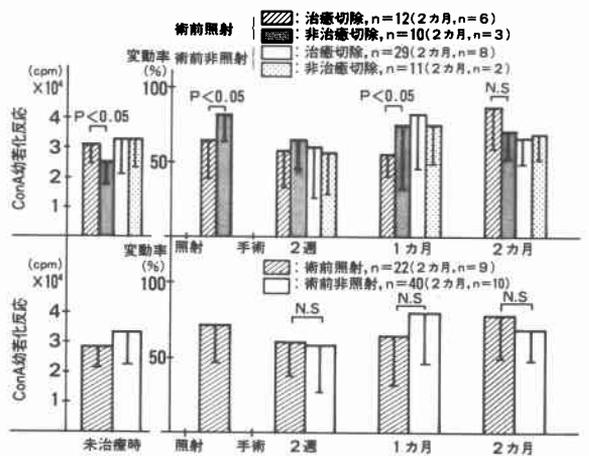


図8 ConA/PHA 比の未治療時測定値と治療による変動率 (%)

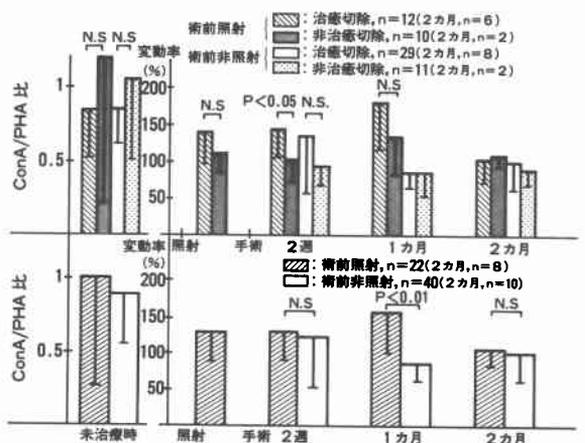
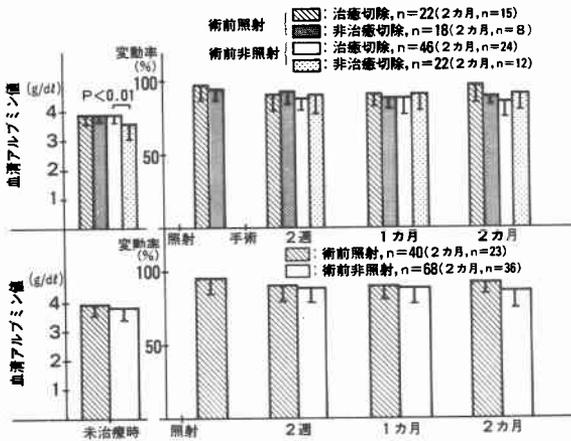


図9 血清アルブミンの未治療時測定値(g/dl)と治療による変動率(%)



治癒切除, 非治癒切除間の照射後, 術後の変動率は一定の傾向はみられなかった。照射群, 非照射群の変動では術後1ヵ月において照射群 $158.6 \pm 61.6$  (%), 非照射群 $80.9 \pm 17.8$  (%)であり有意差 ( $p < 0.01$ ) をみとめた。術後2ヵ月では各群間の差はほとんどなく, 未治療時に復帰した(図8)。

9) 血清アルブミンの未治療時測定値 (g/dl) と治療による変動率 (%)。

未治療時の測定値は照射治癒切除 $3.94 \pm 0.30$  (g/dl), 非治癒切除 $3.95 \pm 0.31$  (g/dl) で差がなかったが, 非照射治癒切除 $3.95 \pm 0.31$  (g/dl), 非治癒切除 $3.59 \pm 0.48$  (g/dl) で, 非治癒切除が有意な低下 ( $p < 0.01$ ) を示した。治癒切除, 非治癒切除間の照射後, 術後の変動率には一定の傾向はみられなかった。照射群, 非照射群の変動率は, 照射, 手術により低下し, 術後2ヵ月となっても未治療時に回復しなかった(図9)。

V. 考 察

骨髄の幹細胞 (stem cell) は単芽球 (monoblast) を経て前単球 (promonocyte), さらに単球 (monocyte) となりマクロファージ (macrophage) へと分化するとされており<sup>12)</sup>, マクロファージは大型の単核細胞で食作用の盛んなものであり, 一般には付着性がつよい性質がある。その局在する部でさまざまな名称で呼ばれ(腹腔マクロファージ, 肺胞マクロファージ, 肝 Kupper 細胞など), 流血中のもは単球である。単球ならびに組織マクロファージはともに貪食能をもち, 異物や代謝産物の処理にあたりとされている<sup>13)</sup>。これより流血中のマクロファージ (単球) は細胞性免疫能の担い手として重要な働きをしていると考えられ

る。

癌患者の単球数に関して, Barrett<sup>14)</sup>は乳癌と消化器癌における単球数の増加を報告している。吉野<sup>15)</sup>によれば, 胃癌患者において進行度があがるに従って単球百分率は高値を示し, 術後は術前値より高値となり, また臨床的再発, 増悪に一致して単球百分率が上昇するとしている。なお本研究では, 非治癒切除において, 残存癌による影響が単球数を増加させる可能性があると考えられたが, 術後2ヵ月までの経過において, 治癒切除, 非治癒切除間に特に差がみられなかった。残存癌の成育はこの期間中においては特に影響をもたらすにいたらなかったと考えられる。術後2週, 1ヵ月の単球数の増加は手術により破壊された組織や異常な代謝産物などの処理のため増加するものと考えられ, 2ヵ月後にはこれらが処理され, 生体の回復につれて術前値に復帰したものであろう。また単球は prostaglandin を放出し, これは suppressor T 細胞を誘導するという報告<sup>16)</sup>や免疫抑制作用を有する ferritin を多く含むという報告もある<sup>17)18)</sup>。術後2週, 1ヵ月後の単球数の増加に対して, 遅延型皮膚反応や幼若化反応の低下はこれらの物質が一因をなすものであろう。

マクロファージは放射線抵抗性の細胞であるとされている<sup>19)</sup>。本研究においても, 照射群と非照射群における術後の変動に有意の差がみられなかった。

リンパ球数は術後2週, 1ヵ月と照射群の方が低下傾向を示すが, 2ヵ月後には両群はほぼ同水準となっており, 術後照射による影響より回復している。

しかし, リンパ球数は感染などの影響により変動しやすく, リンパ球の絶対数だけでは細胞性免疫能の実態を把握することは不十分であり, リンパ球の subpopulation などを検索することが必要である<sup>20)</sup>。

吉野<sup>15)</sup>は胃癌の進展あるいは手術侵襲によりT細胞比は変化せず, 健康成人群にはほぼ等しい値であったとしている。本研究においては開腹に加えて, 開胸, さらに術前照射という強い侵襲を受けることとなるが, T細胞比の変動は照射後, 術後にみられなかった。また照射群, 非照射群の両者における変動においても有意な差がみられなかった。

これより侵襲により免疫能の低下はT細胞機能またはT細胞 subset の変化によるものと考えられる。折田<sup>21)</sup>は同一癌患者のリンパ球を2分して, 一方ではT細胞比率, 他方で PHA 幼若化反応を測定してみると, 両者間に相関性がみられないという事実より, T細胞比よりむしろTリンパ球の機能が低下している

もの、と結論している。

なお、T細胞の絶対数はリンパ球数より算定できるが、これはリンパ球数の変動と類似することとなるため、今回の検討より除外した。

手術侵襲や放射線照射は遅延型皮膚反応を減弱させる<sup>5)</sup>。本研究ではPHA皮膚反応とPPD皮膚反応の変動を検討した。PHA皮膚反応はBurgio<sup>22)</sup>により臨床的有用性を、Bonforte<sup>23)</sup>により組織学的検討が行われている。一方PPD皮膚反応は結核菌に対する感作球がPPD抗原、いわゆるrecall antigenと反応しておこるものであり、PHA皮膚反応との相関性も認められている<sup>24)</sup>。

両皮膚反応の変動をみると、照射により70~75%と低下し、術後2週にも低下が続くが術後1カ月において、PHA皮膚反応は危険率1%以下で、PPD皮膚反応は危険率5%以下で照射群は非照射群より有意の低下を示すが、術後2カ月では両群はほぼ同水準となる。これより前照射による影響は術後2カ月には回復していると考えられる。しかし、両群とも術前値に回復しなかった。なお、治癒切除、非治癒切除間の変動では一定の傾向がなかった。

リンパ球幼若化のmitogenとして通常用いられるのはPHA、ConA、PWM(Poke weed mitogen)である。本研究ではPHAとConAによる幼若化を反応を検討した。T細胞subsetにおけるPHAとConAの反応性の相違はStobo<sup>25)</sup>により報告されている。また、Reinherz<sup>26)</sup>はhelper/inducer T細胞とされるmonoclonal抗体OKT4<sup>+</sup>細胞はPHAと反応性があるが、cytotoxic/suppressor T細胞とされるmonoclonal抗体OKT5<sup>+</sup>細胞とは反応性が弱いとしている。一方ConAはmonoclonal抗体OKT4<sup>+</sup>細胞とOKT5<sup>+</sup>細胞の両方を反応させるといふ。またConAによりリンパ球を刺激するとsuppressor T細胞が誘導される<sup>27)</sup>という報告もみられる。Stout<sup>28)</sup>によればsuppressor T細胞はPHAよりConAによる幼若化反応が強いとしており、suppressor T細胞の機能が亢進した担癌体ではPHA幼若化反応が低下、ConA幼若化反応が亢進しており、細胞性免疫能の低下が推定される<sup>29)</sup>。

PHA幼若化反応において、前照射群の変動をみると、術後1カ月では非照射群に比べて危険率1%以下の有意差で依然として低下を示している。一方ConA幼若化反応は、非照射群よりも低下傾向があるものの有意差はみられない。これより前照射群では術後1カ月後も非照射群に比べてsuppressor T細胞機能の亢進

があると考えられる。両反応とも術後2カ月には照射、非照射群はほぼ同様の水準となっている。

すなわちこのhelper-suppressor balanceをより明らかとするためConA/PHA比の変動を検討した。照射群では1カ月後で有意に高く、2カ月後には未治療時に回復している。これより、helper-suppressor balanceは、非照射群では術後1カ月で未治療時に回復するが、照射群は回復までに2カ月を要することを示している。

なお、PHA、ConAの反応性はmitogen添加のリンパ球幼若化能(cpm)をmitogen非添加のリンパ球幼若化能(cpm)で除したSI(stimulation index)であらわされ、これを指標とする報告がみられるが、佐々木<sup>30)</sup>によればB細胞はPHAによる反応性はみられないが、B細胞のPHA非添加群において<sup>3</sup>H-thymidineの取り込みが多い。これはB細胞がDNAの自然合成能を有していることを示し、これはPHA非添加DNA自然合成能のカウント数は、B細胞の量的な差を反映しているため、PHA反応性の指標としてSIを用いることは適当でない、としており本研究ではcpmを指標とした。

放射線による影響に関して、helper T細胞はradioresistantであるが、suppressor T細胞は比較的radiosensitiveであるとされている<sup>19)</sup>。また放射線治療中においてmonoclonal抗体OKT8<sup>+</sup>リンパ球比率はOKT4<sup>+</sup>リンパ球比率より低値を示したという報告もある<sup>31)</sup>。

前照射によりPHA、ConA幼若化反応はともに低下するが、PHAの低下がやや多く、ConA/PHA比は照射後上昇傾向を示す。術後1カ月ではPHAの低下率はConAよりもさらに多くなるため、ConA/PHA比は上昇するが、2カ月後にはほぼ未治療時に復帰する。suppressor T細胞の方がradiosensitiveであるという報告とは反するように思われるが、これは前照射によるsuppressor T細胞の減少によるhelper-suppressor balanceを補正するための反動が一因であろう。すなわちこれは照射後よりおこり、術後1カ月に最も大きく、2カ月後にはほぼ回復している。

蛋白カロリー栄養障害(protein calorie malnutrition: PCM)が統病性免疫不全症候群のなかで最も多くを占めるといわれ<sup>32)</sup>、低栄養状態では細胞性免疫能が低下する<sup>33)</sup>。PCMの患者において、in vivoではPHA、DNCB、PPDなどの遅延型皮膚反応は大部分の症例で抑制され、この抑制度はPCMの程度と比例す

る<sup>32)</sup>、*in vitro*ではPHA, ConA リンパ球幼若化能はともに栄養障害により反応性が低下するといわれる<sup>34)</sup>。

担癌体の免疫不全に関して、上尾<sup>35)</sup>は、家兎食道癌の実験において、食道癌のリンパ球幼若化能の低下は、担癌と食物摂取不能による低栄養という2つの因子の相加の結果であるとしている。

栄養状態の指標としては、血清アルブミン値の変動を検討した。PHA, PPD皮膚反応, PHA, ConA 幼若化能は術後2カ月となっても未治療時に回復していない。2カ月後の血清アルブミン値が未治療時に復帰していないことを考慮すれば、栄養状態の低下が細胞性免疫能を低下させる要因の1つであるといえる。逆に単球数, T細胞比はアルブミン値との関連性がなかった。またConA/PHA比は2カ月後は未治療時に復帰していることより、栄養状態はリンパ球の helper-suppressor balance に影響を与えないものと考えられた。

ところで、食道癌患者では術前より経口摂取が不十分なため、栄養状態が低下している場合が多く、術後は経口食開始の遅れや食量の減少などにより慢性の低栄養状態となりうる。このため食道癌患者は術前後を通じて十分な栄養管理が必要であり、これは免疫能改善の手段として重要な一要素である。

各種細胞性免疫能検査のうちT細胞機能を示す指標の術後の変動は、非照射群において、1カ月後にかなりの回復がみられるが、照射群では1カ月後も依然として低下が著しく、2カ月後には非照射群と同程度に回復する。腫瘍の存在自体が免疫能低下の主因であり、腫瘍の除去自体が最も大切な一種の免疫療法といえる<sup>21)</sup>が、手術侵襲による術後免疫能の低下は癌細胞の転移形成に絶好の機会を与えるものであり、予後に影響を与える可能性が大きい<sup>36)</sup>。折田<sup>21)</sup>は術後早期の転移形成、遺残腫瘍組織の増悪の防止の面から、手術前からの非特異的免疫療法が癌の進行度とは無関係に必要であるとしている。本研究において、とくに、照射群では、非照射群に比べて術後免疫能低下が著しく、しかも長期間におよぶ。このため術前よりの免疫療法に加え、術後できるだけ早期より免疫療法を開始することが必要であろう。

前照射群と非照射群をそれぞれ治癒切除と非治癒切除に分けて検討したところ、術後2カ月までの変動は全般的にみて、治癒切除、非治癒切除の間に一定の傾向はみられなかった。吉野<sup>15)</sup>は胃癌患者の術後早期の

細胞性免疫能の低下およびその回復過程は、主として手術侵襲により変動し、担癌の有無に関与しない。術後2カ月をすぎると手術侵襲の影響は消失し、担癌状態の進展により細胞性免疫能は低下する、と報告している。食道癌の治療では開腹に加え、術前照射は、開胸という侵襲が生体にもたらされることとなるが、術後2カ月までは、治癒切除と非治癒切除の間の担癌状態の差がおのおのの細胞性免疫能に大きな影響を与えなかったものと考えられる。

## VI. 結 語

食道癌108例を対象として、術前照射群と非照射群に分け、術後の経時的な非特異的細胞性免疫能を検討し、以下の結果を得た。

- (1) 術前照射群は非照射群に比べて術後1カ月の免疫能低下が顕著となったが、2カ月後にはほぼ同水準となった。しかし両群とも未治療時に回復しなかった。
- (2) ConA/PHA比は、術後1カ月において、照射群に有意な上昇がみられたが、2カ月後にはほぼ同水準となり、かつ未治療時に回復した。
- (3) 術後2カ月までは、治癒切除と非治癒切除間の免疫能と変動差に一定の傾向がみられなかった。
- (4) 術後の集学的治療は、免疫学的検査を参考とすることが合理的であると考えられた。

稿を終るにあたり、御指導と御校閲を賜りました本学第2外科学教室、鍋谷欣市教授に深甚なる感謝の意を表します。また御助言を賜りました花岡建夫教授、御協力をいただきました第2外科教室員各位に感謝いたします。本論文の要旨は、1983年第21回癌治療学会総会、1985年、第26回日本消化器外科学会総会にて発表した。

## 文 献

- 1) 鍋谷欣市：食道癌の術前術後照射。外科診療 12：1195—1202, 1970
- 2) 磯野可一, 佐藤 博, 鍋谷欣市ほか：予後からみた食道癌術前照射。外科治療 30：245—249, 1974
- 3) Clement JA, Kramer S: Immunocompetence in patients with solid tumors undergoing cobalt 60 irradiation. *Cancer* 34：193—196, 1974
- 4) Riddle PR, Berenbaum MC: Postoperative depression of lymphocyte response to phytohemagglutinin. *Lancet* 1：746—748, 1967
- 5) Slade MS, Simmons RL, Yunis E et al: Immunodepression after major surgery in normal patients. *Surgery* 78：363—372, 1975
- 6) 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
- 7) Chee CA, Ilbery PLT, Ricken AB: Depression

- of lymphocyte replicating ability in radiotherapy patients. *Br J Radiol* 47 : 37-43, 1974
- 8) 山田恭暉, 池田柁一, 上平 憲ほか: 放射線治療照射の末梢血リンパ球に与える影響について—照射後2年間の検討—. *臨免疫* 12 : 549-557, 1980
  - 9) 種村廣己, 竹腰知治, 山本 悟ほか: 担癌生体に及ぼす手術侵襲の影響と免疫賦活剤の効果—実験的ならびに臨床的研究—. *日外会誌* 83 : 1359-1368, 1982
  - 10) 食道癌研究会編: 臨床・病理. 食道癌取扱規約, 第5版, 東京, 金原出版, 1976
  - 11) 横山正和, 佐藤和郎, 涌井 昭ほか: Bleomycin誘導体NK-5033, NK-631のPhase IおよびPhase II study. *癌と化療* 6 : 749-758, 1979
  - 12) Van Furth R: Classification of mononuclear phagocytes. In: *Activation of macrophages*. Edited by WH Wanger and Hahn, Amsterdam, Excerpta Medica Vol. 2, 1974, p73-76
  - 13) 矢田純一: 免疫担当細胞とその機能. *日皮会誌* 88 : 607-613, 1978
  - 14) Barrett O: Monocytosis in malignant disease. *Ann Intern Med* 73 : 991-992, 1970
  - 15) 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—特に手術後の変動について—. *日外会誌* 82 : 355-367, 1981
  - 16) Fulton AM, Levy JG: The induction of nonspecific T suppressor lymphocytes by prostaglandin E<sub>2</sub>. *Cell Immunol* 59 : 54-60, 1981
  - 17) 漆崎一郎: Biological Response Modifiers (BRM)体液性物質. *癌と化療* 9 : 128-139, 1982
  - 18) Lipschitz DA, Cook JD, Finch CA: Ferritin in formed blood elements (38539). *Proc Soc Exp Biol Med* 148 : 358-364, 1975
  - 19) Lotzová E: Experimental radiation and immune defence interactions. Edited by Prasad N. *Radiotherapy and Cancer Immunology*. Florida, CRC Press, 1981, p1-20
  - 20) 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
  - 21) 折田薫三: 術前術後の免疫療法を必要とする理論的根拠. *日外会誌* 80 : 1390-1394, 1979
  - 22) Burgio GR, Rizzoni G, Marni E: Age and skin reactivity. *Lancet* 2 : 411, 1968
  - 23) Bonforte RJ, Toplisky M, Siltz LE et al: Phytohemagglutinin skin test. A possible in vivo measure of cell-mediated immunity. *J Pediatr* 81 : 775-780, 1972
  - 24) Sone S, Yata S, Yata K et al: Phytohemagglutinin skin test. Diagnostic value for showing immunodeficiency in patients with cancer. *Gann* 66 : 641-648, 1975
  - 25) Stobo JB, Paul WE: Functional heterogeneity of murine lymphoid cells. III. Differential responsiveness of T cells to phytohemagglutinin and concanavalin A as a probe for T cell subsets. *J Immunol* 110 : 362-375, 1973
  - 26) Reinherz EL, Schlossman SF: Regulation of the immune response-Inducer and suppressor T-lymphocyte subsets in human being. *N Engl J Med* 303 : 370-373, 1980
  - 27) Shou L, Schwartz SA, Good RA: Suppressor cell activity after concanavalin A. Treatment of lymphocytes from normal donors. *J Exp Med* 143 : 1100-1110, 1976
  - 28) Stout RD, Herzenberz LA: The Fc receptor on thymus-derived lymphocytes. II mitogen responsiveness of T-lymphocytes bearing the Fc receptor. *J Exp Med* 142 : 1041-1051, 1975
  - 29) 金子 等: 胃癌, 大腸癌患者血清中のリンパ球Fc Receptorへの感作赤血球(EA)付着阻止因子(EA resette形成阻止因子). *日外会誌* 84 : 1259-1268, 1983
  - 30) 佐々木睦男: ヒトTリンパ球におけるロゼット形成能とPHA反応性の多様性に関する研究. *弘前医* 27 : 721-731, 1975
  - 31) 小川恭弘, 前田知穂, 小川由紀子ほか: 癌の放射線治療におけるリンパ球サブセットの検討. 第4報, OKT8<sup>+</sup>リンパ球について. *日癌治会誌* 19 : 1041-1048, 1984
  - 32) 今野金裕, 鈴木 仁: 疾患における免疫不全発現機序. *栄養障害*. *臨免疫* 13 : 999-1006, 1981
  - 33) Law DK, Dudrick SJ, Abdou NI: The effect of dietary protein depletion on immunocompetence. The importance of nutritional repletion prior to immunologic induction. *Ann Surg* 179 : 168-173, 1974
  - 34) WHO scientific group of immunodeficiency: Immunodeficiency disease. *Clin Immunol Immunopathol* 13 : 296-359, 1979
  - 35) 上尾裕昭, 夏目康則, 滝沢秀憲ほか: 担癌ならびに低栄養状態のリンパ球幼若化能におよぼす影響についての実験的検討. *癌と化療* 6 : 299-303, 1979
  - 36) 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による防止. *臨免疫* 11 : 121-127, 1979