

胃癌切除症例の各種免疫学的指標の推移および免疫療法による変動

岩手医科大学第1外科

寺島 雅典 貝塚 広史 佐藤 雅夫

天野 一之 小高庸一郎

東北大学第2外科

森 昌 造

CHANGES OF SEVERAL IMMUNOLOGICAL PARAMETERS IN BEFORE AND AFTER GASTRECTOMY AND IMMUNOTHERAPY IN PATIENTS WITH GASTRIC CANCER

Masanori TERASHIMA, Hiroshi KAIZUKA, Masao SATOH,
Kazuyuki AMANO and Yoichiro ODAKA

1st. Department of Surgery, Iwate Medical University

Shozo MORI

2nd. Department of Surgery, Tohoku University, School of Medicine

胃癌切除症例55例に対し、リンパ球サブセットを含む各種免疫パラメーターを測定し、進行度別、術前・中・後の推移、PSK投与の有無により比較検討した。進行度別ではPPD, SuPS, IAP, リンパ球数は進行度を反映したが、リンパ球サブセットには一定の傾向が認められなかった。術前・中・後の推移では、術中にOKT4, 4/8比の低下が認められ、手術侵襲により、ごく早期からリンパ球サブセットの変動が認められた。PSK投与群では、非投与群に比べ術後3ヵ月ころよりOKT4, 4/8比が上昇し、術後の免疫能の改善にPSKが促進的に作用しているものと思われた。また、T細胞サブセットの解析は免疫療法の効果判定の1つの指標として有用であると思われた。

索引用語：胃癌患者の免疫能、胃癌のリンパ球サブセット、胃癌術後免疫療法

はじめに

胃癌患者の免疫能を推測する目的で、従来からさまざまな検索がなされている¹⁾。特に癌細胞に対して重要な役割をなす細胞性免疫能の指標としては、PPD, PHA などによる遅延型皮膚反応、リンパ球数、T細胞・B細胞百分率、リンパ球幼若化能、IgG FcR+ T細胞百分率などが検索され、おのおの指標が進行度や予後を良く反映しているとされている。

近年、T細胞の表面抗原に対するモノクローナル抗体の開発により、T細胞のサブセットがフローサイトメーターを用いて容易に測定できるようになり、胃癌患者に対してもさまざまな報告がある^{2)~4)}。

今回われわれは胃癌患者に対する免疫学的指標として、PPD, SuPSによる皮膚反応、リンパ球数、IAPとともに、リンパ球サブセットを測定し、その臨床的意義について検討した。

対象と方法

1) 対象：対象とした症例は表1に示すように昭和60年1月から昭和61年2月までに当科で切除した胃癌患者55例である。その内訳はstage I 17例、stage II 8例、stage III 9例、stage IV 21例であった。治癒切除例は37例で、非治癒切除例は18例であった。術後の免疫化学療法として、当科ではフッ化ピリミジン系制癌剤を主体とした化学療法と、免疫療法として主としてPSKを術後2週ごろより3.0g/日を連日経口投与しているが、化学療法単独群と、PSK投与群の間には、 χ^2 検定にてstageや、治癒切除・非治癒切除のかたよりは

表1 対象症例

(昭和60年1月～昭和61年2月)

		免疫療法の内訳		
		無	PSK 投与例	OK432 投与例
stage I	17例	12例	5例	
stage II	8例	5例	3例	
stage III	9例	7例	2例	
stage IV	21例	14例 (非治癒切除12例)	4例 (非治癒切除3例)	3例 (非治癒切除3例)
計	55例	38例	14例	3例

認められなかった。また、stage IV 症例のうち3例に対してはOK432を入院中2.0KEを隔日、退院後は5.0KEを1週に1回皮下投与した。これらの症例に対してリンパ球サブセットを術前、術中、術後1カ月、3カ月、6カ月に可能な限り測定した。なお、術中の採血は開腹後2～3時間で採取した。さらにPPD, SuPS, IAP, リンパ球数も術前、術後1カ月、3カ月、6カ月に測定し検討した。

2) 測定方法：モノクローナル抗体はOrtho社製 Orthomune(OKT3, OKT4, OKT8, OKB7), Becton-Dickinson社製 Leu-series (Leu11a)を使用した。フローサイトメーターはOrtho社 Spectrum IIIを用いて本学中央臨床検査室で測定した⁵⁾。PPDは一般診断用精製ツベルクリン0.5 μ g/mlを0.1ml皮内接種し48時間後に、SuPSはA群溶連菌Su株の細胞膜より抽出したSuPS溶液(中外製薬)を0.1ml皮内接種し24時間後に、おのおの長径と短径を測定しその平均値を算出した。IAPは、IAPプレート(三光純薬)を用いて一元免疫拡散法にて測定した。なお、各モノクローナル抗体は、OKT3陽性細胞はT細胞を、OKT4陽性細胞は helper/inducer T細胞を、OKT8陽性細胞は suppressor/cytotoxic T細胞を、OKB7陽性細胞はB細胞を、leu11a陽性細胞は natural killer (NK)/killer (K)細胞を反映しているものとした。

結果

1) stage別にみた各種免疫学的指標の検討

遅延型皮膚反応ではPPDはstageの進行とともに低値をとる傾向を示し、SuPSはstage I, Stage IIに対し、stage III, stage IVで低値をとる傾向を示した(図1)。

リンパ球数はstageの進行とともに低値をとる傾向を示した(図2)。

IAPはstage I, II, IIIでは全例正常範囲内の値で

図1 進行度別 PPD, SuPS の比較

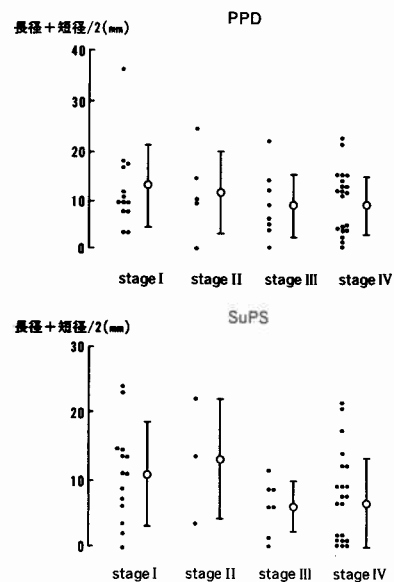
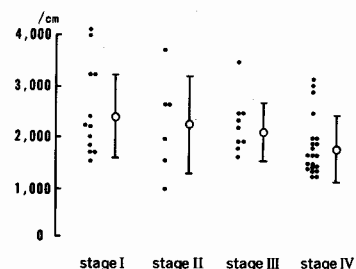


図2 進行度別リンパ球数の比較



あったが、stage IVでは過半数で正常範囲を越える高値を示し、stage I, II, IIIに対して有意な差を認めた(図3)。

各T細胞サブセットについてみると、OKT3, OKT4, OKT8陽性細胞比率、およびOKT4/OKT8比

図3 進行度別 IAP の比較

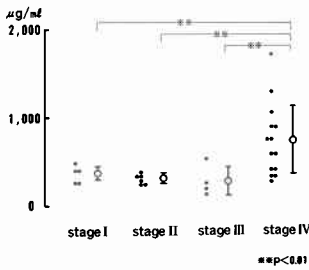


図7 進行度別4/8比の比較

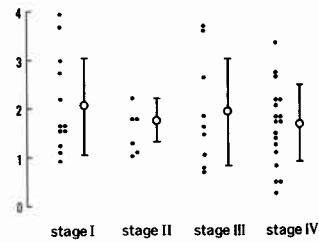


図4 進行度別 OKT3 の比較

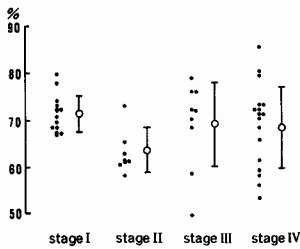


図8 進行度別 OKB7 の比較

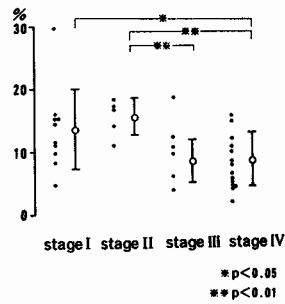


図5 進行度別 OKT4 の比較

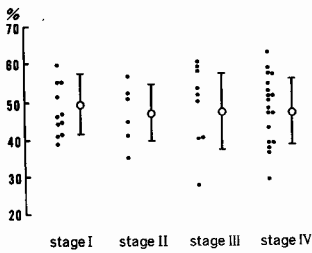


図9 進行度別 Len11a の比較

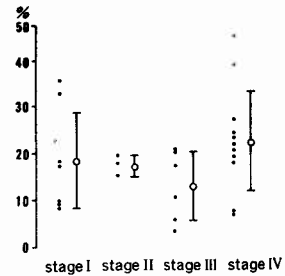
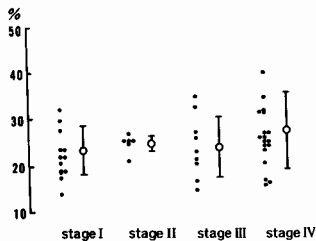


図6 進行度別 OKT8 の比較



のどれに関しても各 stage 間には一定の傾向は認められなかった (図4, 5, 6, 7)。

OKB7陽性細胞比率では stage I, II に対して stage III, IV で有意な低値を示した (図8)。

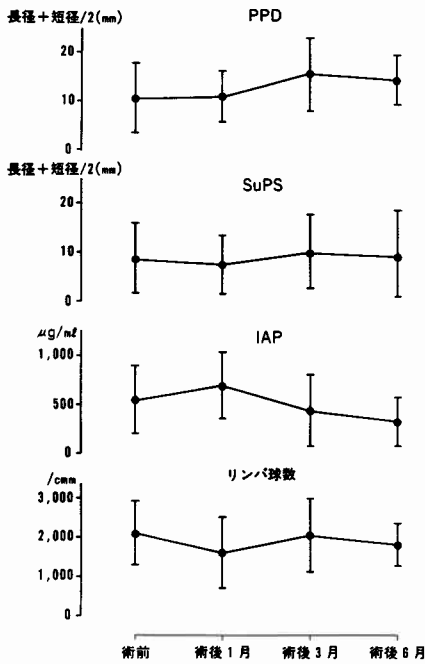
Leu11a 陽性細胞比率に関しては, stage IV でやや高値をとるものの特に有意な差を認めなかった (図9)。

2) 各免疫学的指標の推移

次に, 術前・術中・術後のこれらの指標の推移について検討してみると, PPD, SuPS は術後1カ月では術前とほぼ同様の値をとったが, 術後3カ月で術前より高値をとり, 術後6カ月まで持続する傾向がみられた。IAP は術後1カ月に正常範囲を越える高値をとり, 以後徐々に低下し, 術後3カ月, 術後6カ月では術前値より低値で推移した。リンパ球数は術後1カ月で低値をとり, 術後3カ月で術前値まで回復し, 術後6カ月で再び低下する傾向がみられた (図10)。

OKT3, OKT4は術中に低値をとり, 術後1カ月で術前値まで回復し, 以後徐々に低下した。OKT4はOKT3とほぼ同様に推移したが, OKT3に比べ術中の低下が著しく, 術前値に対して有意な差を認めた。OKT8は術中に高値をとり術後3カ月まで同様な値で推移した

図10 PPD, SuPS, IAP, リンパ球数の推移



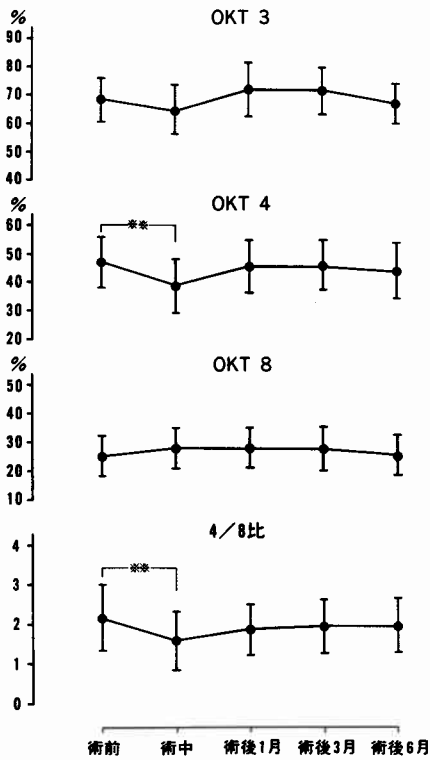
が、術後6カ月にやや低下し、ほぼ術前値に復した。4/8比は術中に低値をとり以後徐々に上昇していく傾向が認められた(図11)。

OKB7は術中、術後1カ月にやや低値をとるものの特に大きな変動もなく推移した。Leu11aでは術中に高値をとり術後1カ月にやや低下するが、術後3カ月には術前値とほぼ同様な値に回復した(図12)。

3) 治癒切除・非治癒切除による比較

さらにこれらの指標を治癒切除例と非治癒切除例に

図11 OKT3, OKT4, OKT8, 4/8比の推移



**p<0.01

図12 OKB7, Leu 11a の推移

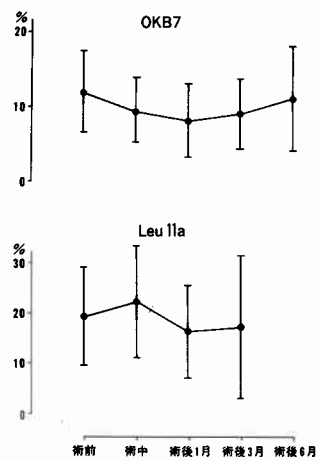
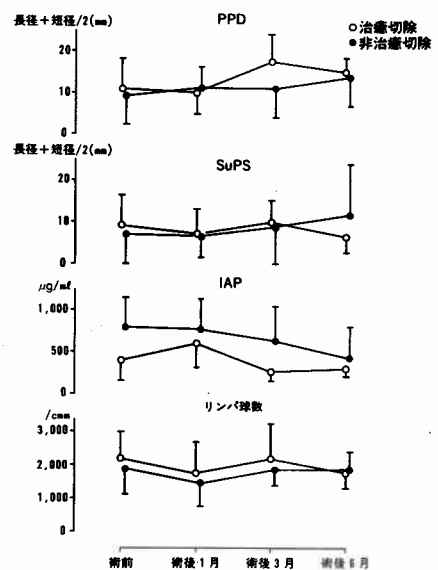


図13 治癒切除例・非治癒切除例の PPD, SuPS, IAP, リンパ球数の推移



分けて検討してみた。PPD, SuPS では非治癒切除例で術後徐々に上昇する傾向がみられた。IAP では、治癒切除例が、術後1カ月に一過性に正常範囲を越える高値をとり、以後低値で推移したのに対し、非治癒切除例では、術前に正常範囲を越える高値を示していたのが、術後徐々に低下し術後6カ月では治癒切除例とほぼ同等の値を示した。リンパ球数には一定の傾向が見られなかった(図13)。

リンパ球サブセットについてみるとOKT3ではこれら2群間に特に差は認められないものの、OKT4と4/8比では非治癒切除例が治癒切除例に対して術後高値をとる傾向を示した。また、OKT8では非治癒切除例が治癒切除例に対して術後低値をとる傾向が認められた(図14)。

OKB7では非治癒切除例に対して治癒切除例で術後高値をとる傾向を示した。Leu11aでは術前、術中、術後1カ月を通して非治癒切除例が治癒切除例に対して高値を示した(図15)。

4) PSK 投与の有無による検討

PSK 投与群と、PSK 非投与群に関してこれらの指標の変動について検討してみた。PPD, IAP, リンパ球数では特に2群間に差は認められなかったが、SuPS

図14 治癒切除例・非治癒切除例のOKT3, OKT4, OKT8, 4/8比の推移

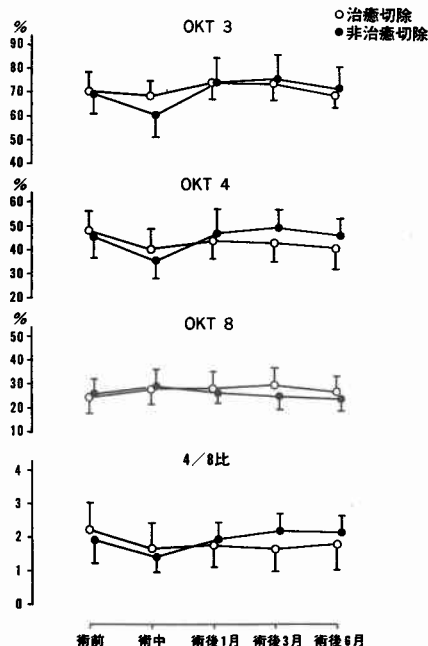


図15 治癒切除例・非治癒切除例のOKB7, Leu 11aの推移

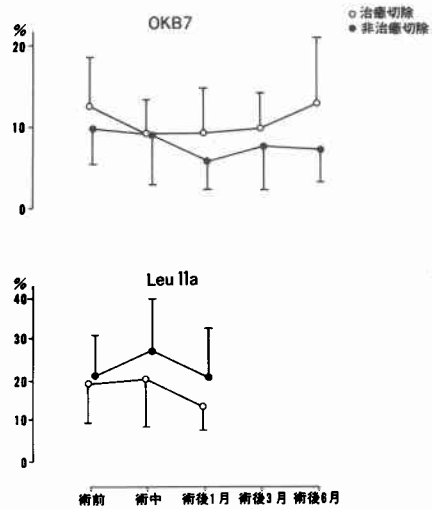
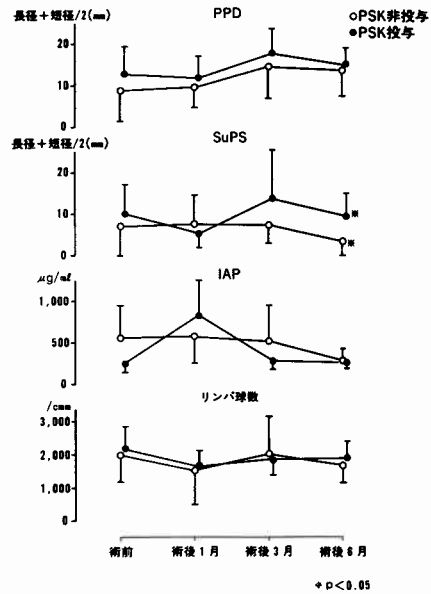


図16 PSK 投与の有無による PPD, SuPS, IAP, リンパ球数の推移



ではPSK 投与群が非投与群に対し術後6カ月で、有意な高値を示した(図16)。

リンパ球サブセットに関しては、PSK 投与群がPSK 非投与群に対して術後6カ月でOKT3とOKT4が、術後3カ月と術後6カ月で4/8比が有意の高値を示した。また、同様にPSK 投与群で術後3カ月と術後6カ月で、OKT8が、PSK 非投与群に対して有意の低値

図17 PSK 投与の有無による OKT3, OKT4, OKT8, 4/8の推移

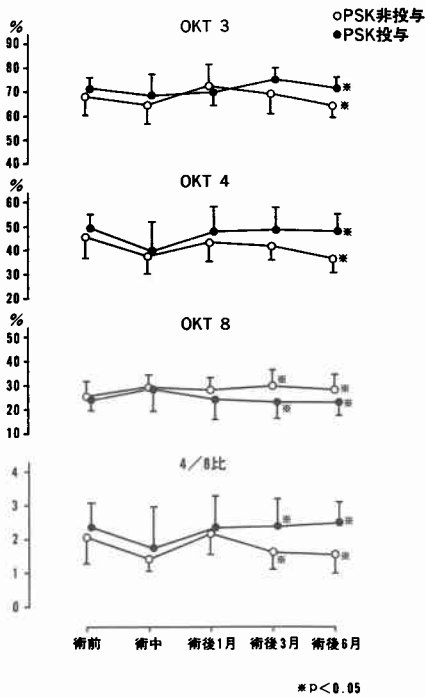
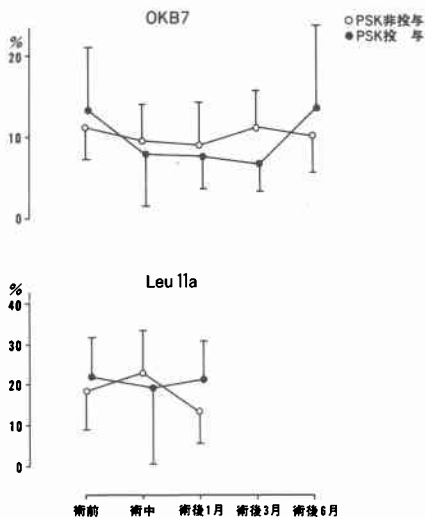


図18 PSK 投与の有無による OKB7, Leu 11a の推移



を示した (図17)。

OKB7ではこれら2群間に差は認められなかったが、Leu11aでは術後1カ月でPSK投与群がPSK非投与群に対して高値を示した(図18)。OK432投与群に関しては症例数が少なく、また全例がstage IVの非治

癒切除例であったため、今回の検討には加えなかった。

考 察

胃癌患者の非特異的免疫能を測定する目的でさまざまなパラメーターを用いた多くの成績が報告され、癌の進行度や予後との相関について検討されている^{1)6)~8)}。このような非特異的免疫能は、患者の全身状態、とりわけ栄養状態や年齢などに影響されるため、単一の指標で評価することは困難である。

今回、胃癌患者に対して、リンパ球サブセットを含めた多種類のパラメーターを測定し、進行度別、手術前・中・後の推移、PSK投与の有無による変動について検討した。

進行度別の比較では、従来からの報告⁹⁾にも多く見られるように、PPD、リンパ球数はstageの進行とともに低値を示した。SuPSについては、小川ら⁷⁾が胃癌において進行度を良く反映すると報告しているが、今回のわれわれの検討でも、stage I, IIに比べ、stage III, IVで低値を示し、免疫能の指標として有用であると思われる。

IAP⁸⁾は、胃癌患者でstageの進行とともに上昇することが報告されている⁹⁾が、われわれの検討では、stage II, IIIの症例数が少なかったためか、stage IVのみで高値を示した。

リンパ球サブセットは近年のモノクローナル抗体を用いたフローサイトメトリー的手法により比較的容易に測定されるようになり¹⁰⁾、胃癌患者に関しても多くの報告^{2)~4)}がある。T細胞のサブセットに関しては従来進行胃癌でIgG FcR⁺T細胞の増加が認められ、進行胃癌患者では、supressor機能が高まっていると推測されてきた¹¹⁾。しかし、モノクローナル抗体を用いたT細胞サブセットの検討³⁾⁴⁾では、OKT3, OKT4, OKT8は進行度と相関がみられないとの報告があり、今回のわれわれの検討でも同様であった。また、自己免疫疾患などで上昇し¹²⁾、他の悪性腫瘍患者では低下が認められている¹³⁾4/8比についてもstage IVでわずかに低下するものの、統計学的に有意な差は認められなかった。

B細胞のマーカーとしては、当施設で最も陽性率の高かったOKB7を用いたが、stage I, IIに比べ、stage III, IVで有意に低下しており、進行胃癌患者で抗体産生細胞の減少が示唆された。

NK/K細胞のマーカーとして有用であるとされているLeu11aに関しては、stage IVでわずかに高値を示すものの、有意な差は認められなかった。

進行癌患者で OKT8 が低下しなかった理由としては、OKT8 が suppressor T 細胞と cytotoxic T 細胞の両方を標識しているため、必ずしも suppressor T 細胞の減少を反映していないものと思われる。

同様に進行癌患者で NK 活性の低下が報告されている¹⁴⁾のに対し、Leulla が低下しなかったのは、Leulla により標識される細胞が活性化された NK/K 細胞ばかりではないためであると思われる。現在、two-color 解析によるリンパ球サブセットの測定がおこなわれており、suppressor T 細胞は Leu2⁺、Leu15⁺ 細胞で¹⁵⁾、活性化 NK/K 細胞は Leu11⁺、Leu7⁺ 細胞で¹⁶⁾現わされると報告されている。今後胃癌患者に対するリンパ球サブセットの解析にも応用されるものと思われる。

術前・後の各指標の推移をみると、PPD、SuPS は術後上昇傾向を示し、IAP は術後低下傾向を示し、手術による腫瘍の摘出が免疫能に良好な影響を及ぼしたものと思われた。術後1カ月に IAP が上昇し、リンパ球数が低下したのは、麻酔や輸血などを含めた手術侵襲によるものと思われた。

T 細胞サブセットの推移をみると、OKT3、OKT4、4/8比が術中に一時的に大きく低下しており、こうした helper/inducer T 細胞の減少は、輸血などの影響は考えにくく、主に麻酔を含めた手術侵襲によるものと思われた。これらの変動は開腹後2～3時間という比較的早期に認められたものであり、ごく短時間の侵襲でもリンパ球サブセットは変動することが解った。

治癒切除・非治癒切除による比較では、治癒切除例に対し、非治癒切除例において術後良好な免疫能を示す傾向が認められた。一般的には担癌状態では免疫能が低下するはずであるが、この原因が、腫瘍の reduction による効果なのか、あるいは残存した腫瘍による抗原刺激によるものかは不明である。

PSK の主たる作用機序は、血清中の免疫抑制因子に対する拮抗作用であるとされている¹⁷⁾が、T 細胞に及ぼす影響についても検討されており、PSK 投与により、T 細胞数の増加、active T 細胞数の増加¹⁸⁾、IgG FcR⁺ T 細胞の減少¹⁹⁾などが報告されている。T 細胞サブセット関する今回の検討でも、PSK 非投与群では術後3カ月ごろから T 細胞、helper/inducer T 細胞が低下し、suppressor/cytotoxic T 細胞が増加するのに対し、PSK 投与群では術後1カ月には術前値まで回復し、さらに長期間にわたり良好な値で推移した。PSK 投与は手術により低下した免疫能の回復に促進的に作

用しているものと思われた。また、PPD、IAP、リンパ球数では PSK 投与の有無による差異は認められず、免疫療法の効果判定の一つの指標として、リンパ球サブセットを応用できる可能性が示唆された。

結 語

胃癌患者切除例55例に対し、種々の免疫学的指標を測定し、以下の結論を得た。

1. 術前の進行度別での各免疫学的指標の検討では、PPD、SuPS、IAP、リンパ球数は進行度を反映したが、各リンパ球サブセットには一定の傾向が認められなかった。
2. 術前、術中、術後の免疫能の推移では、術後1カ月に IAP が高値を、リンパ球数が低値を示したが、術後3カ月には術前値まで回復した。リンパ球サブセットでは OKT3、OKT4、4/8比が術中に低値を示したが術後1カ月には回復した。
3. 治癒切除・非治癒切除による比較では、非治癒切除例では治癒切除例に対して、術後 OKT3、OKT4、4/8比は高値をとり、OKT8は低値をとる傾向を示した。
4. PSK 投与群では、非投与群に対し、術後6カ月で OKT3、OKT4が、術後3カ月、術後6カ月で4/8比が高値を示し、術後3カ月、術後6カ月で OKT8が低値を示した。

文 献

- 1) 亀井秀雄：各種パラメーターの相関性。癌の臨 24：948—955, 1978
- 2) 江里口直文、内藤寿則、友清 明ほか：胃癌症例におけるリンパ球 Subpopulation の分析。日消外会誌 18：36—42, 1985
- 3) 佐藤元通、酒井 堅、青野幸治ほか：胃癌患者のリンパ球 subsets の検討。日消外会誌 18：1645—1649, 1985
- 4) 渡辺伸治、西山 潔、困松尚一ほか：胃癌患者末梢血の T-cell 亜群。日臨免疫会誌 8：829—835, 1985
- 5) 藤本秀江、金沢裕子、伊藤忠一ほか：フローサイトメトリーによる健康人リンパ球サブポピュレーションの検討。臨病理 33：1377—1385, 1985
- 6) 竹下正明：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 84：679—691, 1983
- 7) 小川智子、矢川裕一、小川健治ほか：胃癌患者における Su-PS 皮膚反応の有用性について。癌と化療 11：2221—2226, 1984
- 8) 石田名香雄、田村啓二、柴田芳実ほか：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

- 9) 佐藤 真, 山崎忠光, 菊嶋慶明ほか: 胃癌患者における術前術後の免疫抑制酸性蛋白 (IAP) と各種免疫指標の関連について. 癌と化療 8: 1053-1059, 1981
 - 10) Hoffman RA, Kung PC, Hansen WP et al: Simple and rapid measurement of human T lymphocytes and their subclass in peripheral blood. Proc Natl Acad Sci USA 77: 4914-4917, 1980
 - 11) 麦谷哩夫, 成木行彦, 大塚幸雄ほか: 消化器悪性腫瘍患者の治療における T 細胞の変動. 日癌治療会誌 13: 12-19, 1980
 - 12) 松本康治, 大久保慶二, 町 淳二ほか: モノクロナール抗体とフローサイトメトリーを用いた各種疾患の末梢リンパ球膜抗原の分析. 臨免疫 16: 1657-1066, 1984
 - 13) 林 良夫, 佐藤光信, 古本奈奈代ほか: 頭頸部癌患者末梢血リンパ球サブセットの異常. 医のあゆみ 128: 507-508, 1984
 - 14) 大下裕夫, 佐治董豊, 杉山保幸ほか: 胃癌症例における術前 NK 活性の測定意義と術後 NK 活性低下に対する非特異的免疫賦括剤の術前, 術後投与の効果について. 日外会誌 86: 1417-1425, 1984
 - 15) Nicholas CZ, Pedro G, Julie YD et al: Circulating activated suppressor T lymphocytes in aplastic anemia. N Engl J Med 312: 257-265, 1985
 - 16) 工藤 肇, 中野京子: Two-color フローサイトメトリー分析の臨床的応用. 臨病理 33: 1367-1376, 1985
 - 17) 野本亀久雄: クレスチン. 日臨 42(Cancer Therapy Manual): 598-601, 1984
 - 18) 宮本幸男, 東郷庸史, 竹下正昭ほか: 胃癌患者の術前免疫療法. 癌と化療 8: 449-453, 1984
 - 19) 麦谷哩夫, 成木行彦, 松尾賢二ほか: 蛋白多糖体, PSK の臨床的ならびに基礎的研究. 日癌治療会誌 14: 812-818, 1979
-