

胃癌手術前後における非特異的免疫学的指標の推移

東邦大学第1外科

小林 一雄 加瀬 肇 本田 亮一 永澤 康滋
柳田 謙蔵 蔵本新太郎 吉雄 敏文

STUDIES ON THE NONSPECIFIC IMMUNOLOGICAL PARAMETERS IN THE PRE-AND THE POST-OPERATIVE PATIENTS WITH GASTRIC CANCER

Kazuo KOBAYASHI, Hajime KASE, Ryoichi HONDA,
Yasushige NAGASAWA, Kenzou YANAGITA, Shintarou KURAMOTO
and Toshifumi YOSHIO

The First Department of Surgery, Toho University School of Medicine

81例の胃癌手術前後に非特異的免疫能を観察し、それぞれの状況下でどの指標が免疫能を反映し、いかに推移するかを検討した。術前に進行の程度を示す指標はリンパ球数と PPD 皮内反応であった。手術侵襲の免疫能への影響と担癌除去後の回復を示す指標は、前者でリンパ球数、PPD 皮内反応、OKT3、4細胞比、OKT4/OKT8比が、後者で Leu7、11細胞比、PHA・ConA リンパ球幼若化反応がそれらを示した。非治癒切除となった症例の術後にはリンパ球数、OKT3細胞比、IgG-FcR(+)T細胞比に、非切除手術例ではリンパ球数、OKT8細胞比、OKT4/OKT8比に免疫能の低下が認められた。以上の指標はそれぞれでの免疫能を示しており、補助療法施行時にも有用となる。

索引用語：胃癌患者の免疫能、非特異的免疫パラメーター、胃癌の進行度

I. はじめに

最近の免疫学の進歩により担癌患者では細胞性免疫、液性免疫、単球機能などの生体防御機構に異常を生じることが明らかとなった¹⁾²⁾。したがってその変動を観察することが治療内容の決定、合理的手術法の選択、予後を推定する上で重要であり、病態に応じた細かい対応が必要である。しかしヒトの消化器癌の抗原性はきわめて弱く、現段階では非特異的な免疫能を把握する以外方法がなく、これを示す指標は生体のさまざまな因子に影響を受けるので、複数の指標を用いて総合的に判断しなければならない。当教室でも1985年より胃癌患者に対し、主に細胞性免疫を示す指標を用いて手術前後の推移を観察している。今回術前の進行度による差、手術侵襲の影響と担癌除去の回復、そして非治癒切除例や非切除手術例の経過にどの指標が反映し、どのように変動するかを検討した。

II. 対象と方法

1) 対象症例

最近の3年間の胃癌手術症例のうち、初回手術例で術前、術後に免疫パラメーターを測定しえた81例を対象とし、術後の組織診断に基づいて進行度別(胃癌取扱い規約³⁾による)に分類し、それぞれの測定値を比較した。検討項目のうち、進行度による差をみるために行った術前値の比較以外、術後の重篤な合併症併発例や術後に強力な免疫療法を施行したものは、指標の推移に強く影響を及ぼすため除外した。

2) 検索方法

胃癌患者の末梢血より表1に示す指標を用い検索した。リンパ球数は白血球数と血液像より算定し、リンパ球サブセットの解析にはOKTモノクローナル抗体シリーズ(Ortho社)とLeu7、Leu11抗体(Becton Dickinson社)を使用し、全血法にてFlow Cytometerで測定した。そしてOKT3細胞、OKT4細胞、OKT8細胞などを比率で表現し、OKT4/OKT8比を加えた。IgG-FcR(+)T細胞も計測したが、T細胞を認識す

表 1

I. 非特異的免疫パラメーター

- 1) リンパ球数
- 2) リンパ球サブセット
 - ① OKT 3 細胞
 - ② OKT 4 細胞
 - ③ OKT 8 細胞
 - ④ OKT4/OKT8 比
 - ⑤ IgG-FcR(+)^T 細胞
 - ⑥ Leu 7 細胞
 - ⑦ Leu11細胞
- 3) PHAおよびConAリンパ球幼若化反応 (S. I. 値)
- 4) 皮内反応(PPD, Su-PS)

II. 測定時期

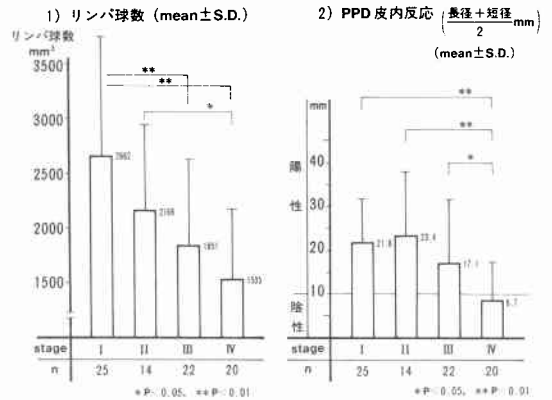
術前, 術後2週, 1, 3, 6, 12か月

る FITC 標識モノクローナル抗体と IgG レセプターを認識する PE 標識抗体をリンパ球に反応させ測定し, 細胞比で表現した.

リンパ球幼若化反応に関しては phytohemagglutinin (PHA) と concavalin A (ConA) を mitogen として, それぞれ培養後液体シンチレーションカウンターで測定し, stimulation index (S.I. 値) で示した. purified protein derivative of tuberculin (PPD) 皮内反応⁴⁾は一般診断用精製ツベルクリン(0.5ng/ml)を 0.1ml 前腕皮内に注射し, 48時間後に紅斑の縦, 横径を計測, その平均値を求め, 1cm 以上を陽性とした. Su-PS 皮内反応⁵⁾ (A 群溶連菌 su 株より得られた多糖体(中外製薬))も行い, 0.1ml 前腕皮内に注射後24時間で PPD と同様の方法で測定した. 以上のパラメーターを用いて, 術前, 術後2週, 1, 3, 6か月, 1年目に計測し観察した.

今回の目的のうち手術侵襲の影響と担癌除去後の回復をみるために, 担癌除去ができた治癒切除例を選択し stage 間で比較, どのような差があるのかを検索した. また非治癒切除例の術後の推移をみる目的から, これらがすべて stage IV であったので担癌容量や栄養状態などの背景因子や術前状態が近似した III+IV の治癒切除例を対照として比較した. そして非切除手術例の術後の変動の特徴を明らかにする目的から stage IV の非治癒切除例を選択し比較検討した. 以上の比較には t 検定を用いそれぞれ有意差を検定した.

図 1 胃癌手術例での組織学的進行度別にみた術前値の比較



III. 結果

1) 組織学的進行度別にみた術前値の比較

対象例を stage 分類にしたがって分けると, stage I: 25例, II: 14, III: 22, IV: 20となった. それぞれの背景因子の比較で年齢は stage I: 59.88±11.72歳, II: 54.14±14.42, III: 55.27±12.87, IV: 58.65±13.39でありそれぞれに有意差はなかった. 早期癌は stage I に20例(80%), IIに1例(7%)存在した. また肝転移は stage IV の4例(20%)(H₁: 2例, H₃: 2)に, P 因子(+)例は12例(60%)(P₁: 4例, P₂: 4, P₃: 4)にみられた.

リンパ球数は stage が進むにつれ減少し, stage III, IV は I に比べ有意に低値を示し, IVはIIに比べても明らかに低下した(図1).

皮内反応のうち PPD 皮内反応の結果も図1に示した. stage III, IV で低下し, IVは他群に比べ有意の差で低下, 陰性化した. Su-PS 皮内反応は stage IV のみ低下し陰性化した, 他群と比べて有意の差には至らなかった.

T 細胞サブセットと PHA・Con A リンパ球幼若化反応 (S.I. 値) の結果を表2に示した. すべての指標で stage 間に有意の差はみられなかった. しかし OKT4/OKT8 比は stage の進行に準じて低下し, stage IV は OKT4細胞比の減少と OKT8細胞比の軽度増加を認めた. Leu7, Leu11細胞比はIVで増加を, IVの Leu7細胞比はIIに比べ明らかに増加する傾向を示した.

PHA・ConA リンパ球幼若化反応は stage III, IV で低下し, IIIの ConA の値は I に比べ明らかな低下傾向

表2 組織学的進行度別にみた術前値の比較—T細胞サブセットと PHA・ConA リンパ球幼若化反応 (S.I.値) —

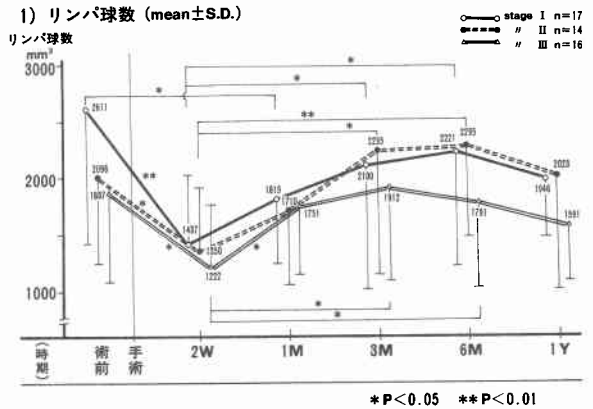
stage	(mean±S.D.)				
	OKT 3 (%)	OKT 4	OKT 8	OKT4/OKT8比	IgG-FcR(+T)
I (n=25)	70.12±6.80	45.60±9.04	25.92±7.00	1.94±0.83	13.20±8.78
II (n=14)	71.00±7.63	43.14±7.99	27.29±6.73	1.76±0.78	9.57±10.61
III (n=22)	70.14±8.50	44.23±6.07	26.82±5.52	1.71±0.50	10.18±5.25
IV (n=20)	71.40±8.01	41.85±9.05	28.25±7.08	1.51±0.57	12.25±10.43
	(N.S.)	(N.S.)	(N.S.)	(N.S.)	(N.S.)

stage	Leu 7 (%)		Leu 11	
	I (n=16)	13.69±6.98	(n=8)	11.88±6.92
II (n=9)	10.56±5.42	(n=5)	7.00±3.41	
III (n=17)	11.82±8.33	(n=7)	10.57±8.09	
IV (n=13)	17.15±9.14	(n=9)	14.33±11.02	
	(N.S.)	(N.S.)		

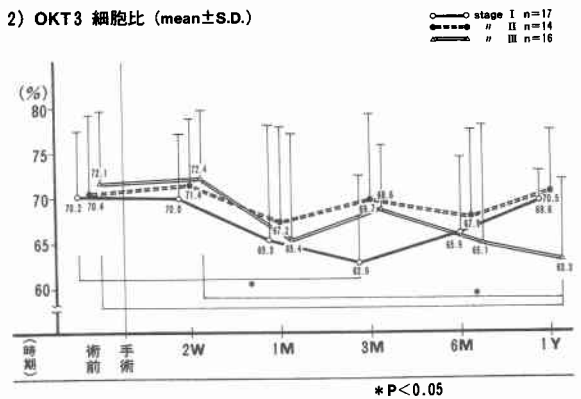
stage	リンパ球幼若化反応 (S.I.)	
	PHA (S.I.)	Con A (S.I.)
I (n=25)	180.96±78.73	159.48±70.57
II (n=14)	194.29±96.80	159.14±65.03
III (n=22)	144.55±78.56	125.50±62.91
IV (n=20)	142.05±108.50	127.25±98.78
	(N.S.)	(N.S.)

(II-IV: p=0.0788) (I-III: p=0.0967)

図2 胃癌治癒切除例における末梢血免疫パラメーターの推移 (I)



2) OKT3 細胞比 (mean±S.D.)



を示した。

2) 治癒切除例における各 stage 間の比較

組織学的治癒切除例のうち術後6か月以上観察ができた症例を対象とした。また少数例であった stage IV を除外し47例で検討した。

各 stage の背景因子のうち年齢や男女比に有意差はみられなかったが、手術内容で stage が進むにつれ胃全摘群が増加し、リンパ節郭清の程度も広範囲となった。早期癌は stage I の17例中13例(76.5%)に、II の14例中1例(7.1%)に存在した。

リンパ球数は各 stage とも術後2週目に有意に低下し、3か月目には明らかに回復した。stage III は3、6か月、1年目に低値を示しているが他群に比べ有意差はなかった。また術後、術前値を上廻る増加は各群に存在しなかった(図2)。

T細胞サブセットのうちOKT3細胞比の推移をみると(図2)、stage I の3か月目の値が術前値に比べ有意に低下している。しかしその後回復し、1年目には術前値に近似した。stage II と III は1か月目にやや低値を示し、さらに III は6か月以降減少傾向となり、1年目で術前値に比べ有意に低下した。OKT4細胞比は術後3者とも1~3か月目に低値を示し、I、III で術前値に比べ有意差が生じた。III では3か月以降も減少し、6か月、1年目で低下している(図3)。

OKT8細胞比は3者の術前値に明らかな差はなく、術後もほぼ同様に推移した。

OKT4/OKT8比では1~3か月目に低値を示し、III は1~3か月目に著明な低下を示した。その後6か月

以降いずれも回復に向った。しかし術前値より明らかに増加した群は存在しなかった(図3)。

IgG-FcR (+) T細胞比は3者とも術後変動なく推移したが、stage III では3か月以降徐々に増加傾向を示した。Leu7細胞比は総じて2週目より増加し、stage II では1、3か月目に、III では1年目に術前値に比べ有意に増加した(図4)。計測症例が少なかった Leu11細胞比でも同様に術後増加し、II では6か月目に、III では3か月と1年目に有意な上昇を示した(図4)。PHA・ConA リンパ球幼若化反応の結果を表3に示す。両者はほぼ同様に推移し、stage I、II は2週目に低下し1か月目に回復、6か月以降はいずれも有意差はないが術前値より高い値を示している。一方侵襲の大きかった III は2週目に著明な低下を示し3、6か月目に明らかに回復した。

PPD 皮内反応は術前いずれも陽性を示し、2週目に低下したが stage II のみに有意差があった。その後 I

図3 胃癌治癒切除例における末梢血免疫パラメータの推移 (II)

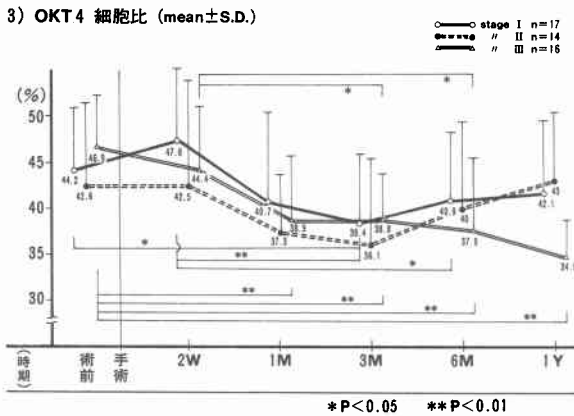
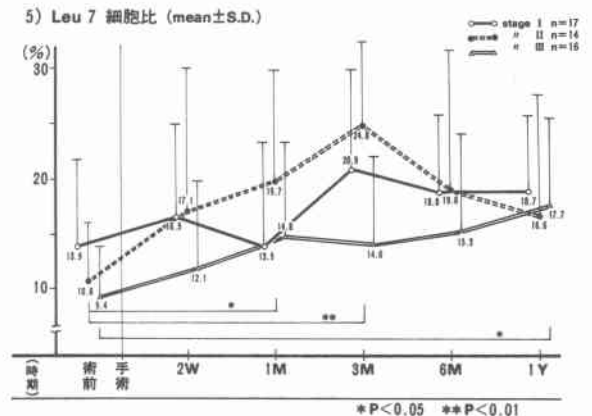
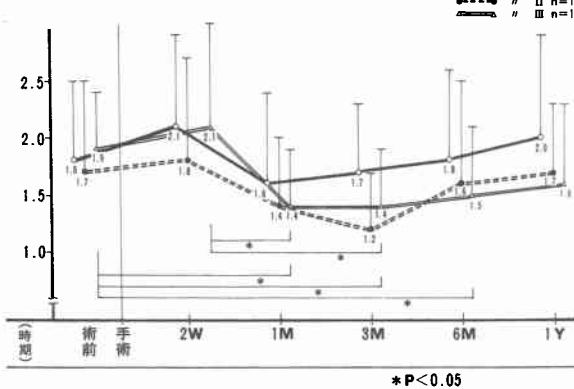


図4 胃癌治癒切除例における末梢血免疫パラメータの推移 (III)



4) OKT4/OKT8 比 (mean±S.D.)



6) Leu 11 細胞比 (mean±S.D.)

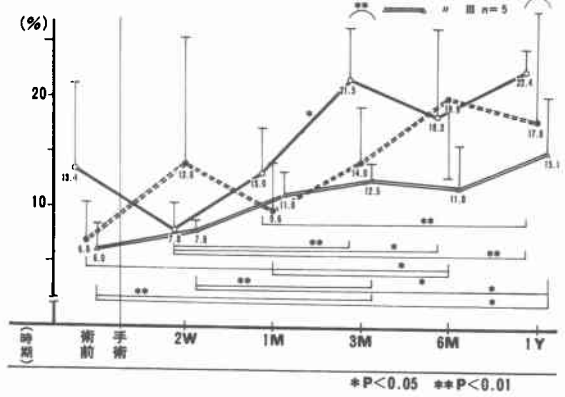


表3 胃癌治癒切除例における末梢血免疫パラメータの推移 (IV)

7) PHAリンパ球幼若化反応 (S.I.値) (mean±S.D.)

時期	術前	2W	1M	3M	6M	12M	
stage I n=17	158.18±93.23	166.73±59.32	186.00±127.72	144.63±90.30	200.21±148.87	219.75±160.91	N.S.
stage II n=14	187.07±101.94	148.85±73.21	174.75±117.54	186.00±93.54	205.07±93.26	207.25±64.93	N.S.
stage III n=14	157.75±83.05	80.85±100.20	150.46±166.83	191.75±94.06	200.85±109.10	157.13±117.61	術前-2W: p=0.043 術前-3M: p=0.030 術前-6M: p=0.100
	N.S.	I-II: p=0.025	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	

8) Con Aリンパ球幼若化反応 (S.I.値) (mean±S.D.)

時期	術前	2W	1M	3M	6M	12M	
stage I n=17	150.19±93.78	136.18±62.01	169.00±126.54	116.00±69.82	187.29±133.82	96.38±161.41	N.S.
stage II n=14	152.00±72.86	134.77±63.24	170.08±131.41	117.15±83.11	171.93±75.75	212.89±67.31	2W-12M: p=0.019
stage III n=14	132.71±58.03	66.09±65.57	120.54±93.77	151.29±78.28	159.85±87.48	141.25±120.46	術前-2W: p=0.047 術前-3M: p=0.030 術前-6M: p=0.010
	N.S.	I-II: p=0.033 II-III: p=0.026	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	

は1か月目に、II, IIIは3か月目に術前値に回復し、6か月、1年とはほぼ同様に推移した。Su-PS 皮内反応

は stage I : 14例, II : 13, III : 12と計測例が少なかった。術後2週目の影響はいずれもほとんど変化なく推移し、stage Iでは3か月目に、IIでは1年目に術前値に比べ有意に上昇した。しかしIIIでは1年目でも術前値とはほぼ同じ値を示した。

3) 非治癒切除例 (stage IV) の推移—stage III+IV の治癒切除例との比較—

11例の非治癒切除例と18例の治癒切除例の指標の推移を比較した。対照とした治癒切除例は stage III : 16例, IV : 2例であり、両者の年齢に有意差はなかった。

非治癒切除例のリンパ球数は6か月目に著明に低下した。一方治癒切除例は術後2週目に低下したが、その後回復している (図5)。

OKT3細胞比は非治癒切除例の1, 6か月目に明らかな減少を示した (図6)。OKT4細胞比も同様に低下し、両者の3, 6か月目で有意な減少を示している (図

図5 stage III+IVの治癒切除例とstage IVの非治癒切除例の免疫パラメーターの推移 (I)

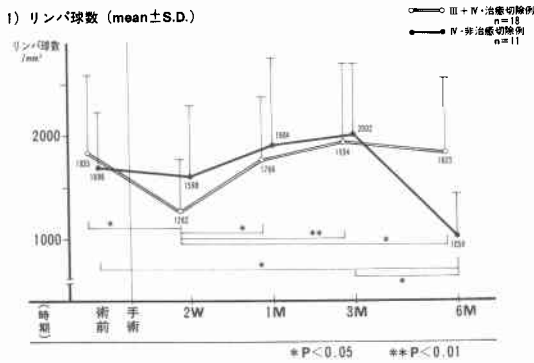
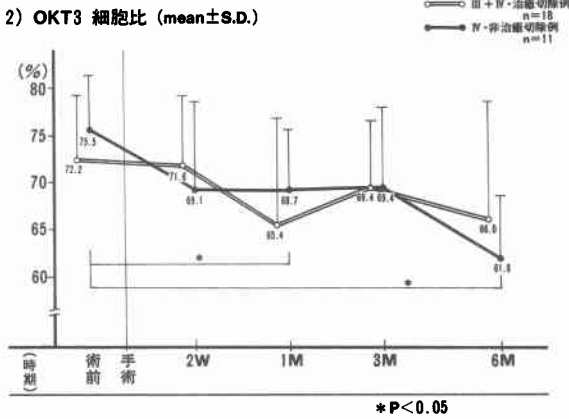
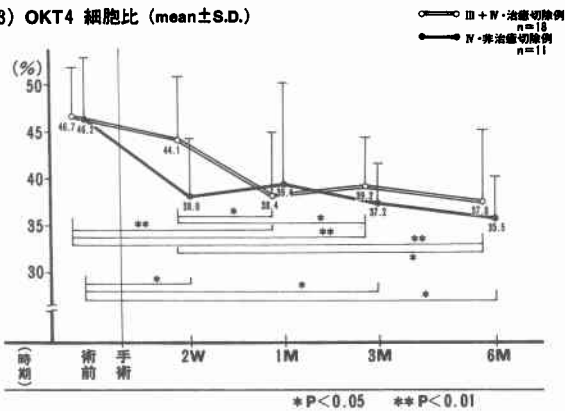


図6 stage III+IVの治癒切除例とstage IVの非治癒切除例の免疫パラメーターの推移 (II)



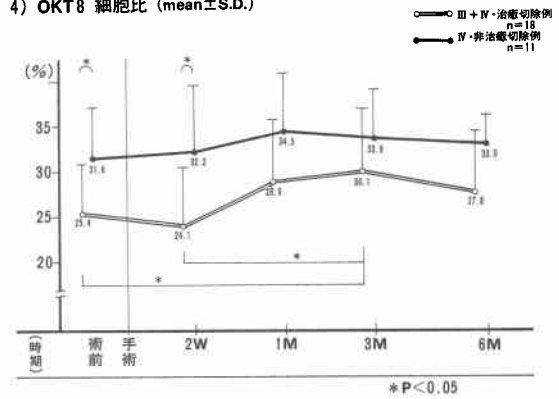
3) OKT4 細胞比 (mean±S.D.)



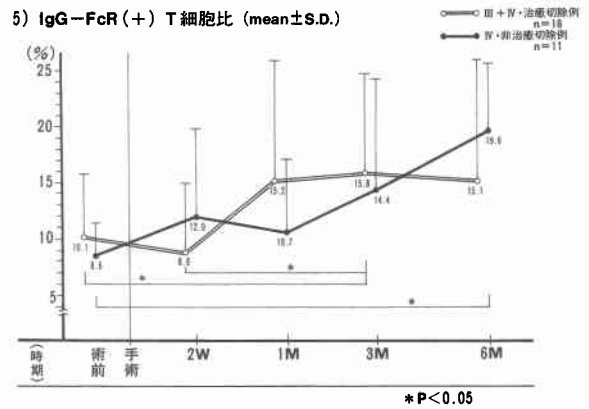
6). OKT8細胞比は術前に非治癒切除例が高値を示し、術後も差を保ちつつ推移した (図7)。

図7 stage III+IVの治癒切除例とstage IVの非治癒切除例の免疫パラメーターの推移 (III)

4) OKT8 細胞比 (mean±S.D.)



5) IgG-FcR (+) T細胞比 (mean±S.D.)



OKT4/OKT8比では術前の非治癒切除例が低値を示し、術後も徐々に低下した。IgG-FcR (+) T細胞比は術後両者で高値を示した。そして非治癒切除例の6か月目には術前値に比ベ有意に増加した (図7)。Leu7細胞比でも非治癒切除例の3か月目まで有意に増加し、両者の差は3、6か月目に明らかとなった (表4)。Leu11細胞比を計測し得た症例は少なかったが、両者とも術後増加し、特に非治癒切除例の6か月目に術前値や同時期の対象例に比べて明らかに増加している (表4)。

PHA・ConA リンパ球幼若化反応の3、6か月目には両者術前値より高い値を維持し、明らかな差は生じなかった。PPD皮内反応では術前の治癒切除例は陽性で、非治癒切除例では陰性を示し、明らかな差を生じた。術後も両者同様の値を維持し推移した。Su-PS皮内反応もPPDと同様に明らかな差が認められた。

表4 stage III+IVの治癒切除例とstage IVの非治癒切除例の免疫パラメーターの推移 (IV)

6) Leu 7 細胞 (%) (mean±S.D.)

時期	術前	2W	1M	3M	6M	
stage III+IV治癒切除例 n=14	10.86±5.85	13.20±8.01	15.50±7.91	15.50±8.87	15.83±8.59	N.S.
IV・非治癒切除例 n=8	16.88±9.39	20.71±6.54	21.38±11.06	30.75±5.76	26.40±7.26	術前-2W: p=0.0323 術前-3M: p=0.0461
	N.S.	N.S.	N.S.	p=0.0074	p=0.0385	

7) Leu 11 細胞 (%) (mean±S.D.)

時期	術前	2W	1M	3M	6M	
III+IV治癒切除例 n=6	8.17±3.72	9.20±3.06	15.40±7.58	13.33±1.70	12.80±3.97	術前-2W: p=0.0175 術前-3M: p=0.0388
IV・非治癒切除例 n=5	10.20±5.56	12.00±5.40	13.40±5.24	20.33±10.87	22.60±5.89	術前-2W: p=0.0155 術前-3M: p=0.0251 術前-6M: p=0.0219
	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	p=0.0246	

表5 stage IV胃癌の非治癒切除例と非切除手術例の免疫パラメーターの推移

1) リンパ球数 (mean±S.D.)

時期	術前	2W	1M	3M	
非治癒切除例 n=11	1696.18±538.90	1598.20±689.13	1904.55±844.47	1002.71±689.81	N.S.
非切除手術例 n=5	1029.60±685.75	1265.00±546.17	1300.80±795.05	1270.00±307.12	N.S.
	(p=0.0698) N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	

2) OKT 3細胞 (%) (mean±S.D.)

時期	術前	2W	1M	3M	
非治癒切除例 n=11	75.45±5.77	69.11±9.43	68.73±6.78	69.43±8.52	術前-2W: p=0.0260
非切除手術例 n=5	64.80±9.37	66.40±6.53	66.25±11.97	78.33±4.78	N.S.
	p=0.0208	N.S.	N.S.	N.S.	

3) OKT 4細胞 (%) (mean±S.D.)

時期	術前	2W	1M	3M	
非治癒切除例 n=10	46.20±6.55	38.00±6.20	39.40±10.67	37.17±4.37	術前-2W: p=0.0210 術前-3M: p=0.0140
非切除手術例 n=5	39.60±1.96	43.60±8.33	41.75±7.79	36.67±1.25	N.S.
	p=0.0174	N.S.	N.S.	N.S.	

4) OKT 8細胞 (%) (mean±S.D.)

時期	術前	2W	1M	3M	
非治癒切除例 n=10	31.55±5.61	32.22±7.48	34.45±6.43	33.86±5.25	N.S.
非切除手術例 n=5	24.60±6.53	24.80±6.52	27.75±9.93	39.33±2.49	術前-3M: p=0.0176 術前-6M: p=0.0185
	(p=0.0611) N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	

5) OKT 4/OKT 8比 (mean±S.D.)

時期	術前	2W	1M	3M	
非治癒切除例 n=10	1.55±0.45	1.28±0.35	1.14±0.35	1.10±0.23	術前-1M: p=0.0435 術前-3M: p=0.0497
非切除手術例 n=5	1.76±0.54	2.04±1.07	1.80±0.96	0.93±0.09	術前-3M: p=0.0408
	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	

4) 非切除手術例(腫瘍非摘出例)(stage IV)の推移—stage IVの非治癒切除例との比較—

5例の非切除手術例を11例の非治癒切除と比較し、その特徴を検索した。非切除例の多くを術後3か月直後に失ったため3か月目までの比較となった。両者の年齢に有意差はなかった(表5)。

術前のリンパ球数は非切除例で低い傾向を示し、その後もほぼ同様に推移した。OKT3細胞比とOKT4細胞比でも術前に差が生じたが、非治癒切除例が術後減少したため、明らかな差は生じなかった。OKT8細胞比

では術前に低値を示してはいるが、術後徐々に増加し、3か月目には有意に増加した。OKT4/OKT8比も非切除例の3か月目の低下が著明である。その他、IgG-FcR(+)T細胞比は術前の非切除例が高値を示したが、術後、非治癒切除例が徐々に増加したため、両者間に差がみられなくなった。Leu7、Leu11細胞比に関しては非切除例の計測例不足のため比較はできなかった。

PHA・ConA リンパ球幼若化反応は術前、術後ほぼ同様に推移し差はみられなかった。PPD、Su-PS皮内反応も両者の術前値は陰性を示し、術後も低値を維持し両者間に差はなかった。

IV. 考 察

腫瘍免疫に関する研究が急速に進みつつあるが、ヒト癌の多くはなお腫瘍特異抗原が見い出されておらず、癌は生体の免疫学的監視機構の網の目を逃れて発生してきている。担癌状態が進むと栄養障害の他に、suppressor T細胞の増加と活性化、blocking factor、さらに血清中に存在する種々の免疫抑制物質により主に細胞性免疫を中心とする非特異的免疫能が抑制されてくる⁶⁾。したがって現在、臨床的にはこれら非特異的免疫能を把握することが重要で、合理的な治療内容の決定や予後を推定する上で、大いに参考になる。

非特異的免疫学的指標に関する研究は、ヒトのリンパ球の膜抗原に対するモノクローナル抗体の出現により、免疫担当細胞の分析が可能となり、免疫機能とも相関する⁷⁾ことから、消化器癌では主に胃癌を中心に多くの施設で行われている。しかしこれらの指標は老化、栄養、感染などの様々な因子に影響を受ける他、ヒト末梢血のTリンパ球サブセットは血中のステロイドホルモンの日内変動に応じて分布が変動したり、T細胞のなかでも helper T細胞の細胞膜上の T_H抗原は環境や薬剤投与によって変動しやすい分子構造と考えられている⁷⁾。したがって複数の指標を用いて、しかもその推移を観察し総合的に判断しなければならないが、長期間、同一症例を追跡した報告⁸⁾⁻¹¹⁾はまだまだ少なく臨床明確な結論を得ていない。当教室でも1985年より、主に細胞性免疫能を示す指標を用いて初回手術例では術後1年までを目標に観察している。

今回は81例の胃癌手術例を対象とし術前の進行度による差の他、術後の観察より手術侵襲の影響と担癌除去後の回復、そして非治癒切除や非切除手術(腫瘍非摘出)後の経過にどう指標が反映し、どのように変動するかを検討した。これら検索には複雑な種々の背景要因をいかにそろえるかが重要であり、指標の特徴を

把握するには比較する対照の選択もポイントとなる。

検索項目は末梢血よりリンパ球数、リンパ球サブセット (OKT3, OKT4, OKT8, IgG-FcR (+) T, Leu7, Leu11細胞比), OKT4/OKT8比, PHA および ConA リンパ球幼若化反応 (S.I. 値), そして PPD と Su-PS 皮内反応である。OKT3細胞は pan T cell maker であり, OKT4細胞は helper/inducer T cell を, OKT8細胞は suppressor/cytotoxic T cell をそれぞれ示している⁷⁾¹²⁾¹³⁾。Leu7細胞は Natural Killer/Killer T cell を標識し¹⁴⁾¹⁵⁾、特に NK 細胞の幼若型と考えられている。その後 NK 細胞は T 細胞抗原を表現してさらにミエロイド抗原を獲得し分化していく。これが Leu11細胞である¹⁶⁾。IgG-FcR (+) T 細胞は ADCC 活性¹⁷⁾、NK 活性に加えて suppressor 活性を示すため suppressor 細胞も含んでいると考えられている¹⁸⁾¹⁹⁾。

以上の指標は Currie ら²⁰⁾がリンパ球幼若化反応の低下は血清中の抑制因子によるものであると報告しているように、直接的、間接的に液性免疫抑制因子にも強く影響を受けている。PPD 皮内反応では結核菌により生体があらかじめ前感作されている必要があるが、前感作の程度には個人差があり、陽性反応を示すことがそのまま正確に免疫能を反映するものではないことを考慮に入れる必要もある⁹⁾。Su-PS 皮内反応については進行に応じて免疫能を良く示すとする報告⁵⁾¹¹⁾²¹⁾があるので行ってみた。またリンパ球サブセットの比較で量的変化を捉えることが重要であるとする報告²²⁾やリンパ球幼若化反応に関し S.I. 値で表現するのは不適當であるという報告⁶⁾もあり、指標の表現法にもなお問題がある。

進行度による免疫能の差をどの指標が示すかをみる目的で81例の胃癌を術後の組織診断に基づいて進行度別に分類し、それぞれの術前測定値を比較した。stage I の80%に早期癌がみられ、stage IV の20%に肝転移が、60%に腹膜播種性転移が存在した。その結果、進行度に応じてリンパ球数の減少がみられ、PPD 皮内反応も stage III, IV で低下し、IV では他群に比べ有意の低下を示し陰性化した。他の指標に明らかな stage 間の差はみられなかったが OKT4/OKT8比が進行に準じて低下し、stage IV で OKT4細胞比の減少、OKT8細胞比の増加、Leu7, 11細胞比の増加、PHA・ConA リンパ球幼若化反応 (S.I. 値) の低下、Su-PS 皮内反応の陰性化などが認められた。すなわち進行度を示す指標としては、リンパ球数と PPD 皮内反応が有

用で OKT4/OKT8比、Leu7細胞比、PHA・ConA リンパ球幼若化反応なども参考になる。進行度と末梢血リンパ球数との関係を検討した報告は多く、指標としての価値は高いが^{5)6)11)23)~27)}、リンパ球比がより勝っているという報告⁶⁾もある。これらリンパ球数減少の理由に癌の進展に伴いリンパ球やリンパ系組織に damage を与える物質の出現や癌組織と所属リンパ節へのリンパ球の動員、宿主の栄養障害などが考えられている²⁷⁾。PPD 皮内反応についても同様に有用な指標であるとの報告が多い¹¹⁾²⁶⁾²⁷⁾。

OKT3細胞比は諸家の報告^{6)24)27)~29)}と同様に差を認めなかったがリンパ球数の変動を考えると進行に準じて絶対数は減少することになり、他のサブセットについても同様である。一般に免疫調節機構の均衡を表わし重要視されている OKT4/OKT8比⁷⁾²²⁾³⁰⁾は進行に応じて低下したが有意の差には至らず、多くの報告⁸⁾¹¹⁾²⁹⁾とはほぼ同じ結果であった。また stage IV で Leu7, Leu11細胞比が増加したが、生体防衛上重要な働きをする NK 細胞を考えると、進行癌でも外科で取扱う手術が可能な症例にはなお腫瘍拒絶反応が強く働いていることが示唆される。しかし PHA・ConA リンパ球幼若化反応は低下しており、リンパ球の機能低下は存在する。これらの指標も参考にすべきであるが、リンパ球幼若化反応は老化が進むと大きく障害を受ける³²⁾³³⁾ので判定する際注意を要する。Su-PS 皮内反応も確かに担癌進行で縮小陰性化する可能性を認めた。今回 IgG-FcR (+) T 細胞比には差を認めなかったが、Reinherz ら³⁴⁾はそのすべてが suppressor 細胞ではないことを証明したにもかかわらず、その後の検討でなお強い suppressor 活性を有するため重要視する報告¹⁸⁾¹⁹⁾も多い。

手術侵襲の影響と担癌除去後の免疫能を示す指標を探す目的で、治癒切除例を選択し、さらに指標の推移に影響を及ぼす術後の合併症併発症や強力な免疫療法施行例を除外して、47例を対象に stage I から III に分けて検討した。

stage I の76.5%は早期癌であり、stage が進むにつれ全摘群が増加しリンパ節郭清の程度も広範囲となった。それぞれに年齢別有意差はなかったが、これら免疫能の変動には術前の担癌容量なども複雑に関与する。

手術侵襲の影響として術後2週目にリンパ球数の有意な減少、PHA・ConA リンパ球幼若化反応の低下、PPD 皮内反応の縮小がみられ、1~3か月目に回復

した。そして少し遅れて1～3か月目にOKT3, OKT4細胞比やOKT4/OKT8比の低下が認められ6か月目に回復した。しかし侵襲の大きかったstage IIIでは上記のいずれの指標も低値を示し回復が遷延した。

一般に手術侵襲による早期の免疫能への影響は液性免疫抑制因子の増加によるもので、その後細胞性免疫の障害へと波及し術後感染や時に早期に思わぬ再発を生ずることもある^{35)~37)}。またT₄リンパ球はステロイドの投与により選択的に骨髄や脾に集積され、末梢血での出現率が減少するという報告⁷⁾を重視すると、Helper T細胞は侵襲によるステロイド分泌や麻酔剤などの各種薬剤により早期から減少する可能性がある。今回術直後の計測をしていないので不明確ではあるが、2週目の指標の低下は主に液性因子に強く影響された結果であり、その後の1～3か月目の低下は障害が細胞性免疫能へと波及した影響が残っているためと考えている。またstage IIIでの低値遷延の原因として術後の栄養不良に加えてMMCなどの強力な化学療法剤併用の影響も考えねばならない。その他、術中・術後の輸血による免疫抑制の問題などもあり、手術侵襲には複雑な要因が関与している。

術前値に比べて明らかに回復した指標は、stage IIとIIIのLeu7とLeu11細胞比であり、それぞれの回復時期は異っていた。PHA・ConAリンパ球幼若化反応も大体6か月目に回復し、これらは担癌除去後の回復を示す指標として有用と思われる。

担癌生体では腫瘍局所から流出する種々のblocking factorはまず所属リンパ節リンパ球の活性低下をきたし、さらに遠位のリンパ節へと波及、やがて全身の免疫能低下をきたす³⁸⁾。そこで非治癒切除例の術後の推移の特徴についても検討した。これら11例のすべてがstage IVであったので担癌容量や栄養状態などの背景因子が近似したIII+IVの治癒切除例を対照とし比較した。その結果術前より差の生じた指標はOKT4/OKT8比, OKT8細胞比, PPD, Su-PS皮内反応であり、その多くが術後も悪化した。初期に近似した値を示し、6か月目に増悪した指標はリンパ球数, OKT3細胞比, IgG-FcR (+) T細胞比であり、これらが特に免疫能低下の推移を示すものと考えられた。しかしLeu7細胞比は術後増加し、3, 6か月目の非治癒切除例で明らかに高値を示し、Leu11細胞比もほぼ同様に推移した。このような現象は癌進行時にNK活性が抑制される³⁹⁾⁴⁰⁾ことを考えると、NK活性低下に対する生体の代償性反応の可能性が推測できる。またこれらの変化

は担癌容量の一時的減量後、再び増大した癌に対する生体防禦反応とも考えられる。

担癌進行時の指標の推移をみるために5例の非切除手術例(腫瘍非摘出)を検討した。その特徴を検索する目的から背景因子などが近似しているstage IVの非治癒切除例と対比した。症例の多くを術後3か月直後に失ったため3か月目までの比較となった。その結果、術前ですでに低下を示した指標はリンパ球数, OKT3, OKT4細胞比であった。術後もリンパ球数は低値を示したが、OKT3, 4細胞比は非治癒切除例で減少したため両者間の差はなくなった。OKT8細胞比とOKT4/OKT8比は術後経過とともに増悪したがPPD, Su-PS皮内反応などは術前、術後両者低値を示し差は認められなかった。以上より症例数が少なく明確ではないが非切除手術例の特徴を示す指標はリンパ球数, OKT8細胞比, OKT4/OKT8比であると思われる。Leu7, Leu11細胞比に関しては残念ながら計測例不足のため判断できなかったが、少なくともOKT8細胞比の増加は腫瘍の増大に伴い血清のsuppressor細胞活性誘導能が上昇する機序¹⁹⁾に基づいているものと推測する。

一般に胃癌に対する手術は原発巣の切除と所属リンパ節を広範に郭清することが原則ではあるが、リンパ節の郭清範囲を拡大したからといって、その遠隔成績は当初期待したほどには必ずしも満足したものではなく⁴¹⁾、最近早期癌に対し合理的手術を選択する施設が多い⁴²⁾⁴³⁾。そこで術後の補助療法として化学療法に加えて免疫能低下に対する免疫療法が重要となるが、その効果は決定的なものでなく、なお非特異的免疫療法が一般的である⁴⁴⁾。またそれぞれの作用機序⁹⁾¹¹⁾⁴⁵⁾も異なるので個々の生体の状態に適切な免疫賦活剤を有効に選択しなければならぬ。そのためには免疫学的指標がどのように推移するかを観察しつつ評価する必要がある。

今回初回手術症例を対象に非特異的免疫能を示す指標について多方向より検討したが、それぞれの状態に応じて少しずつ異っていた。現在当教室でも術前、術後に免疫療法を積極的に行っているが、これらの指標がどう改善するのか興味深い。またT細胞サブセットの検索をTwo color解析に切り換えて測定しており、さらに症例を重ね検討したい。

まとめ

81例の胃癌初回手術例において非特異的免疫学的指標を観察し、それぞれの状況下でどの指標が免疫能を

反映し、いかに推移するのかを検討した。

1) 組織学的進行度別に術前値を比較した結果、進行度に応じてリンパ球数の減少、PPD 皮内反応の縮小がみられた。また OKT4/OKT8比、Leu7細胞比、PHA・ConA リンパ球幼若化反応(S.I. 値)も変動し、進行度に準じて細胞性免疫能の低下が示唆された。

2) 手術侵襲の免疫能への影響と担癌除去後の回復を示す指標を47例の治癒切除例で検索した。術後2週目にリンパ球数とPHA・ConA リンパ球幼若化反応に、少し遅れて1~3か月目にOKT3、4細胞比やOKT4/OKT8比にそれぞれ低下が認められ、手術侵襲による指標の変動と考えられた。術前値に比べ明らかに回復した指標はLeu7、11細胞比であり、進行度によりその時期は異っていた。PHA・ConA リンパ球幼若化反応もおおよそ6か月目に回復し、これらは担癌除去後の回復を示した。

3) 11例の非治癒切除例の術後の推移をstage III+IVの治癒切除例と比較して検討した。

術前よりOKT8細胞比、OKT4/OKT8比、PPD、Su-PS 皮内反応に差がみられた。6か月目に増悪した指標はリンパ球数、OKT3細胞比、IgG-FcR(+)T細胞比であり、癌の再進行に伴う免疫能の低下を示す指標と考えられた。しかしLeu7、11細胞比は高値を示し、生体の代償性反応が示唆された。

4) 5例の非切除手術例(腫瘍非摘出)の術後の推移を非治癒切除例と対比し検討した。

非切除手術例ではリンパ球数、OKT8細胞比、OKT4/OKT8比で免疫能低下を示した。

以上、それぞれの状態で免疫能を示す指標は少しずつ異っており、免疫賦活の必要性を痛感した。また補助療法のうち、特に免疫賦活剤を使用する際これらの指標の推移は効果判定上有用と考える。

文 献

- Robinson JC: Assays of immunocompetence in the staging and prognosis of cancer. *Surg Gynecol Obstet* 153: 909-921, 1981
- Unger SW, Bernhard MI, Pace RC et al: Monocyte dysfunction in human cancer. *Cancer* 51: 669-674, 1983
- 胃癌研究会編: 胃癌取扱い規約改訂第11版。金原出版、東京、1985
- 久野悟郎、會根三郎、大口秀利ほか: 皮膚反応、癌の臨 24: 483-487, 1978
- 小川智子、小川健治、矢川裕一ほか: 胃癌患者におけるSu-PS皮膚反応、Su-PR皮膚反応について。日臨外医学会誌 48: 766-770, 1987
- 小川泰史: 胃癌患者における非特異的免疫能に関する臨床的研究—リンパ球幼若化反応の評価と意義—。日臨外医学会誌 45: 1016-1033, 1984
- 横山三男、大久保慶二: モノクローナル抗体によるリンパ球膜マーカーの検査とその臨床的意義。日臨 43(秋増): 356-366, 1985
- 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
- 野本亀久雄、鶴 純明、栗根康行ほか: 胃癌術後免疫化学療法に伴う血清非特異的抑制因子の推移。癌と化療 13(Part I): 458-463, 1986
- 秀島 輝、神代龍之介、蒲池 寿ほか: 末梢血リンパ球サブセットの変動からみた胃癌手術における脾臓合併切除の生体免疫機能に与える影響。癌と化療 14(Part I): 1268-1273, 1987
- 寺島雅典、貝塚広史、佐藤雅夫ほか: 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。日消外会誌 20: 2305-2312, 1987
- 神保聖一、木原正明、高橋善和ほか: モノクローナル抗体を使用したリンパ球サブセット測定法(フローサイトメトリー)の基礎的検討。免疫と疾患 7: 365-375, 1984
- 藤本秀江、遠藤栄子、安田広康ほか: フローサイトメータ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
- Kung P, Goldstein G, Reinherz EL et al: Monoclonal antibodies defining distinctive human T cell surface antigens. *Science* 206: 347-349, 1979
- Reinherz EL, Schlossman SF: Current concepts in immunology. Regulation of the immune response-Inducer and Suppressor T lymphocyte subsets in human beings. *N Engl J Med* 303: 370-373, 1980
- 安保 徹: モノクローナル抗体を用いたNK細胞の解析。最新医 39: 51-55, 1984
- 林 良夫、西田敏信、吉田秀夫ほか: 頭頸部癌患者からみたT_H細胞の機能。臨免疫 16: 416-425, 1984
- 棚田 稔: がん患者における免疫抑制機序に関する臨床的研究。日外会誌 86: 514-526, 1985
- 板垣衛治: 胃がん患者におけるIgG-Fcレセプター陽性T細胞の意義に関する基礎的並びに臨床的研究。日外会誌 86: 1405-1416, 1985
- Currie GA, Basham C: Serum mediated inhibition of the patient to his own tumor: A possible role for circulating antigen. *Br J Cancer* 26: 427-437, 1972
- 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

- 22) 竹下正昭, 大和田進, 中村正治ほか: 胃癌患者の免疫能—特にリンパ球サブセットとインターロイキン2からの検討—. 日外会誌 88: 947—954, 1987
- 23) Papatestas AE: The prognostic significance of peripheral lymphocyte counts in patients with breast carcinoma. *Cancer* 37: 164—168, 1976
- 24) 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
- 25) 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
- 26) 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
- 27) 平良朝秀: 胃癌患者における各種非特異的免疫学的パラメーターの総合的検討. 日臨外医会誌 45: 689—705, 1984
- 28) 横田美登志, 原田 大, 渡部誠一郎ほか: 胃癌患者末梢血および所属リンパ節リンパ球がはたす抗腫瘍的役割. 臨免疫 18: 953—962, 1986
- 29) 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
- 30) 江里口直文, 内藤寿則, 鎌先清一郎ほか: 胃癌患者における免疫学的指標の検討. 日消外会誌 18: 918—921, 1985
- 31) 渡会伸治, 西山 潔, 国松尚一ほか: 胃癌患者末梢血中の T-cell 亜群. 日臨免疫会誌 8: 329—335, 1985
- 32) Hallgren HM, Buckley III CE, Gilbertsen VA et al: Lymphocyte phytohemagglutinin responsiveness, immunoglobulins and auto-antibodies in aging humans. *J Immunol* 111: 1101—1107, 1973
- 33) Hallgren HM, Kersey JH, Dubey DP et al: Lymphocyte subsets and integrated immune function in aging humans. *Clin Immunol Immunopathol* 10: 65—78, 1978
- 34) Reinherz EL, Moretta L, Roper M et al: Human T lymphocyte subpopulations defined by, Fc receptors and monoclonal antibodies. *J Exp Med* 151: 969—974, 1980
- 35) Constantian MB, Menzoian JO, Nimberg RB et al: Association of a circulating immunosuppressive polypeptide with operative and accidental trauma. *Ann Surg* 185: 73—79, 1977
- 36) 菊地 秀: がん患者血清中の免疫抑制蛋白 (IAP) に関する臨床的研究. 日外会誌 85: 284—299, 1984
- 37) 品川長夫, 由良二郎, 宮池英夫ほか: 手術侵襲による液性および細胞性免疫能の変動と術後感染症. 日外会誌 86: 1096—1098, 1985
- 38) 折田薫三, 合地 明: 腫瘍免疫学的立場からみた胃癌縮小手術の可能性. 消外 11: 177—185, 1988
- 39) 大下裕夫, 佐治重豊, 杉山保幸ほか: 胃癌症例における術前 NK 活性測定の意義と術後 NK 活性低下に対する非特異的免疫賦活剤術前・後投与の効果について. 日外会誌 86: 1824—1830, 1985
- 40) 前之原茂穂, 高尾尊身, 愛甲 孝ほか: 消化器癌患者における natural killer (NK) 活性に関する臨床的研究. 日消外会誌 18: 1824—1830, 1985
- 41) 神前五郎: 根治性からみた治癒手術術式. 外科診療 20: 786—791, 1978
- 42) 上田 博, 磨伊正義, 荻野知己: 早期胃癌のリンパ節転移からみた合理的手術. 日臨外医会誌 48: 1969—1976, 1987
- 43) 榊原 宣, 卜部元道, 劉 星漢: 早期胃癌に対する合理的標準手術. 消外 11: 195—200, 1988
- 44) 今井浩三, 小林壮光, 谷内 昭: 悪性腫瘍の免疫療法. 臨免疫 18: 407—413, 1986
- 45) 木村良子, 土岐博信, 岡部健一ほか: OK-432投与方法別免疫賦活能の検討—リンパ球幼若化反応による比較検討—. 癌と化療 13: 95—100, 1986