日消外会誌　22（9）：2183～2187，1989年

食道癌術前照射と手術侵襲が宿主免疫能におよぼす影響
—リンパ球，T cellサブセットよりみた検討—

京都府立医科大学第2外科
濱頭憲一郎　山岸　久一　内藤　和世　鴻巣　寛
塚本　賢治　糸井　啓純　松田　明　岡　隆宏

INFLUENCE OF PRE-OPERATIVE IRRADIATION AND SURGICAL INTERVENTION FOR IMMUNITY OF ESOPHAGEAL CANCER PATIENTS
—A STUDY OF LYMPHOCYTES AND T CELL SUBSETS—

Kenichiro HAMAGASHIRA, Hisakazu YAMAGISHI, Kazuyo NAITO, Hiroshi KOHNOSU, Kenji TUKAMOTO, Hirozumi ITOI, Akira MATUDA and Takahiro OKA
Department of Surgery, Kyoto Prefectural University of Medicine

食道癌に対する術前照射が宿主の免疫能，とくに外科手術後の免疫能に与える影響を解析し，術前照射を併用する場合の問題点を明らかにした．1期的に切除しえた食道癌15例を対象とし，照射前後，手術前後にin vitroで細胞性免疫能の検査を行った．術前照射群は，照射によって総リンパ球数は1,000/mm³以下となり，この低下は手術後30日を経過しても改善されなかった．T cellサブセットでは，OKT4の低下が著明で，この低下はhelper T cellに起因しており，手術後30日を経過しても改善されておらず，手術単独群と比べて有意に低下していた（$p<0.001$）．
宿主免疫能の立場からは，食道癌に対する術前照射はマイナスの因子と考えられた．

索引用語：食道癌術前照射，食道癌患者免疫能

緒　言

食道癌の遠隔成績は，5年生存率が25～30%と，向上はみられるものの，他の消化器癌に比べて決して満足できるものではない[1)~3)]．

手術術式がほぼ確立した現在，治療成績向上のために，補助療法による集学的治療の効果が期待されている[3)~6)]．

1960年，中山ら[7)]により導入された術前照射は今日まで広く行われ，補助療法として確立され，治療成績の向上に一役をかってきた[8)9)]．しかし，食道癌は進行癌，低栄養状態の患者が多く，入院時より免疫能は低下しており，放射線照射，手術侵襲により免疫能は一層低下することが考えられる．今後さらに治療成績の向上を期待するには，術前照射から手術後にわたる経過の中で，宿主の免疫能がうける影響を検討し，その問題点を明らかにすることが必要であるが，その報告例は少ない[10)]．

われわれは，術前照射群(以下照射群)，手術単独群(以下非照射群)に分け，照射前後，手術前後の免疫能の経時的変化を比較，検討した．

対象・方法

教室で1期的に切除しえた食道癌15例を対象とし，照射群（6例）と，非照射群（9例）を無作為的に分けた．両群間の背景因子では年齢に差はなく，男女比では照射群の方が男性に多く，ステージも照射群が高い傾向がみられた．照射量は30Gy（1回2Gy，週5回）であり，照射終了後14～21日後に手術を行った．

照射群は照射前後，手術前，手術後7日目，30日目に，非照射群は手術前，手術後7日目，30日目に末梢血を採取し，総リンパ球数，モノクロナール抗体単染色によるOKT3陽性リンパ球，OKT4陽性リンパ球，

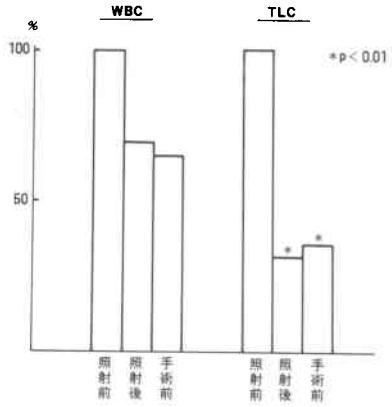
＜1989年5月8日受理＞別刷請求先：濱頭憲一郎
〒602　京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465
京都府立医科大学第2外科

表1　照射前における白血球数，総リンパ球数の比較

	WBC	TLC
照射群	7300±2857	1654±498
非照射群	7156±1899	1524±462

/mm³, x̄±SD

図1　照射による白血球数，総リンパ球数の減少率



OKT8陽性リンパ球(以下OKT3，OKT4，OKT8とする)，モノクロナール抗体二重染色によるT細胞のサブセット，すなわちhelper T cell（CD4⁺ 2H4⁻）suppressor T cell（Leu2a⁺ Leu15⁺）の変動をflow cytometryで比較検討した．

なお，得られた測定値はすべて平均値（mean)±標準偏差(SD)で表示し，統計学的有意差検定はStudentのt検定により行った．

結　果

1）照射前の両群の白血球数，総リンパ球数の比較

照射前においては両群間に，白血球数，総リンパ球数に差を認めなかった（**表1**）．

2）照射群の照射前後，手術前における白血球，総リンパ球数の減少率

照射により白血球数，総リンパ球数は減少し，特に総リンパ球数は30%まで低下し，手術までの間に回復傾向はなかった（**図1**）．

3）手術前の両群の総リンパ球数，T cellサブセットの比較

総リンパ球数は照射群が584±233/mm³，非照射群が1,524±462であり，照射群が有意に低下していた．

OKT3は照射群が433±185/mm³，非照射群が1,019±368，OKT4は照射群が260±162，非照射群が703±239，OKT8は照射群が161±83，非照射群が399±155であった．照射群は非照射群に比べて各サブセットが有意に低下していた（**図2**）．

図2　手術前の総リンパ球，T cellサブセットの比較

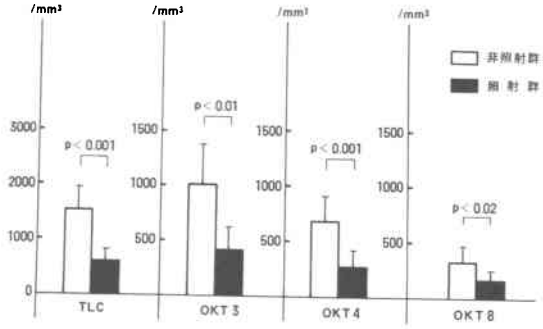
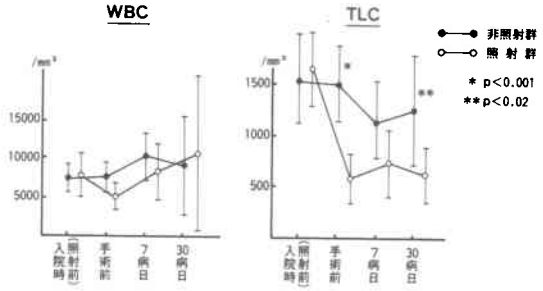


図3　白血球数，総リンパ球数の経時的変動



4）手術後の白血球数，総リンパ球数の比較

白血球数は両群に差はなかった．一方，総リンパ球数は，照射群が術後経過において，1,000/mm³以下の場合が多く，手術後30日目においても回復傾向はなく，非照射群に比べて有意に低下していた（**図3**）．

5）手術後のT cellサブセットの比較

OKT3, OKT4は照射群は低下しており，特にOKT4は，非照射群が手術前，術後7日目，30日目にそれぞれ，703±239/mm³，522±177，515±251であるのに対し，照射群は260±162，183±85，142±53と手術経過を通じて有意に低下していた（**図4**）．

6）二重染色によるT cellサブセットの比較

Helper T cellは照射群が，手術前，手術7日目，30日目にそれぞれ150±94/mm³，115±42，104±49であり，非照射群の487±214，330±135，346±187に比べて，各時期ともに有意に低下し，回復傾向は認められなかった．一方，suppressor T cellは両群ともに差は認められなかった（**図5**）．

図4　T cellサブセットの経時的変動

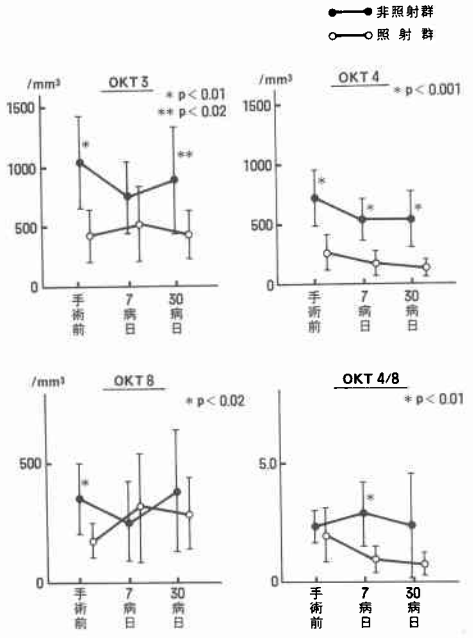
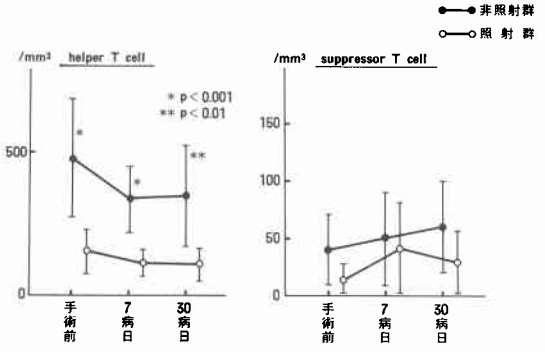


図5　二重染色によるT cellサブセットの経時的変動



考　察

食道癌に対する術前照射は腫瘍病巣の縮小による切除率の向上，ならびに転移，播種の予防による予後の向上を目的としている．しかし，切除率の向上には有効であるが，予後の向上に関しては一定の見解はなく，むしろ否定的な意見もある[11)~13)]．元来，放射線治療は全身の免疫能を低下させるといわれており[14)]，宿主免疫能の立場からみれば，術前照射はマイナスの要因となりうる．

一般に細胞性免疫能は高齢者になるほど低下し，また，他の消化器癌に比べて食道癌の場合，免疫能の低下は著しく，ステージの進行によってその低下は一層助長されるといわれている[15)16)]．このことは，従来，術前照射の適応となるステージ3・4の進行食道癌にとっては，きわめて不利である．加えて，食道癌手術は，侵襲が大きく，手術による免疫能低下の影響も大である．したがって，癌の進行度，高齢，手術侵襲と宿主免疫能低下にかかわる諸因子を有する食道癌患者に術前照射をすることは，宿主免疫能にとってますます不利になるものと考えられる．そこで，術前照射の宿主免疫能に対する影響を明らかにするため，放射線照射，手術前後のTリンパ球サブセットの変化を検討した．

総リンパ球数の変化では，非照射群が手術後の免疫能低下より早期に回復していくのに対し，照射群は，術前照射により1,000/mm³以下になったリンパ球数は，手術後30日目においても，回復傾向がなく，免疫能低下が長期に続くことが示唆された．この総リンパ球数の低下は，2年以上長期におよぶとの報告[17)]もあり，食道癌という予後不良の癌腫に対し，術前照射は手術侵襲による免疫能低下とあわせて，きわめて不利な影響をおよぼしている．

Tリンパ球のサブセットの変化では，総リンパ球数の低下と並行して，OKT3は，手術後7日目，30日目においても低下しており，汎Tリンパ球が術前照射と手術侵襲により長期間抑制されるのがわかる．OKT4はこの低下が著明で，手術後も漸次低下しており，回復傾向は全くみとめられなかった．これに対して，OKT8は絶対数の変動の幅が大きいものの，照射群，非照射群の間に差はなく，照射の影響が少ないことが示唆された．

このOKT4とOKT8の動態は二重染色による解析でも明らかである．Helper T cellは照射群の方が，非照射群に比べて，手術後の低下が著しく，回復傾向もないのに比べて，suppressor T cellは両群の間に差はなく，むしろ個々の値の変動の幅が大きかった．

放射線により，リンパ球が受ける影響ではhelper T cellが放射線抵抗性でsuppressor T cellは放射線感受性であるといわれており[18)]，また，照射中のTリンパ球のサブセットの変化では，OKT8の低下の率はOKT4の低下の率よりも大きいという報告がある[19)]．われわれの得たOKT4，helper T cellが照射によって強く抑制された結果と逆の現象であるが，われわれは，このhelper T cellの抑制は，生体内ではつねに恒常性が働いており，hlper T cellとsuppressor T cellの比

を正常に保とうとする働きが作用すること，また，suppressor T cell は helper T cell に比べて，早期に照射の影響から脱却するためではないかと考えている．すなわち，OKT4は流血中には前駆体の方が多く存在し，OKT8は mature cell の方が多く存在し[20]，放射線は immature cell にむしろ積極的に作用するために，OKT4の回復が遅れるのではないかと考えている．中田[10]は，術前照射の免疫能に与える影響を Con A/PHA 比の変動より検討を加えている．一般に Con A 幼若化反応は suppressor T cell 優位であり，PHA 幼若化反応は helper T cell 優位と言われている[21]が，彼は前照射により Con A/PHA 比が上昇し，術後30日目ではさらにこの比が上昇すると報告している．この結果は helper T cell が放射線抵抗性であり，suppressor T cell が放射線感受性であるとする報告と反し，われわれの得た現象と同じ動態を示しているが，helper-suppressor balance を補正するための反動が一因であろうと想定している．

以上のごとく，術前照射は，総リンパ球数，なかでも OKT4，helper T cell に強く抑制的に働きかけ，宿主の免疫能を低下させ，手術侵襲による免疫能低下と合わせて，手術後長期にわたりその影響をおよぼすことがわかった．このことは，手術後の転移，播種の予防という面からは非常に不利な状況であり，予後向上を期待するには，何らかの対策が必要となる．

手術侵襲と免疫能の研究から，術前術後の免疫療法が手術侵襲による免疫能低下に有効であるとの報告[22)23]，あるいは，術前照射と免化療法との併用で，免疫能低下の予防，予後の向上をみたとの報告[15)24]もあり，免疫療法がひとつの有効な手段であることは間違いない．しかし，いまだ確立した免疫療法のプロトコールはなく，各施設が手さぐりの状態で施行しているのが現状であり，早期の免疫療法の確立が望まれるところである．

結　語

食道癌患者を術前照射群と非照射群の2群に分け，照射の免疫能に与える影響を比較検討した．照射群は，総リンパ球数が，照射によって1,000/mm³以下となり，手術後もこの低下は持続し回復傾向は認められなかった．

T cell サブセットでは OKT4，helper T cell の低下が著明であったが，OKT8，suppressor T cell は，照射の影響は少なかった．

食道癌に対する術前照射は，宿主の免疫能の立場からは，マイナスの因子と考えられた．

文　献

1) 飯塚紀文，加藤抱一：5年生存率の解析からみた食道癌治療上の問題点．日消外会誌　18：562—566，1985
2) 秋山　洋，鶴丸昌彦，川村　武ほか：食道癌外科治療上の問題点と対策．日外会誌　83：869—873，1982
3) 井手博子，羽生富士夫，村田洋子ほか：術前進行度診断に基づいた食道癌の集学的治療．外科治療　60：47—54，1989
4) 西平哲郎，平山　克，大森典夫ほか：リンパ節転移度による胸部食道癌術後合併療法—その反省と新しい試み—．日消外会誌　18：594—598，1985
5) 杉町圭蔵，桑野博行：進行胸部食道癌に対する術前高温・化学・照射療法．消外　12：171—177，1989
6) 飯塚紀文，加藤抱一：食道癌に対する補助化学療法．消外　9：435—441，1986
7) 中山恒明，柳沢文憲，加藤貞治ほか：食道癌の術前照射について．外科　22：325—328，1960
8) 鍋谷欣市：食道癌の術前術後照射．外科診療　12：1195—1202，1970
9) 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
10) 中田芳孝：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—．日消外会誌　20：1144—1152，1987
11) 後藤忠司：食道癌術前照射に関する臨床的並びに病理組織学的研究．日外会誌　67：2094—2111，1966
12) 岡崎　篤，松浦正名，斉藤　光ほか：食道癌手術症例における放射線治療の役割に関する検討．日癌治療会誌　23：665—672，1988
13) Iizuka T, Ide H, Kakegawa T et al: Preoperative radioactive therapy for esophageal carcinoma randomized evaluation trial eight institutions. Chest 90：1054—1058，1988
14) Milton R, Natalio W, Uri G et al: The effect of radiation therapy on lymphocyte subpopulations in cancer patients. Cancer 37：1417—1421，1976
15) 小玉正智，柴田純祐，久保雄治ほか：免疫能よりみた食道癌治療の問題点．日消外会誌　13：382—388，1980
16) 斉藤貴生：食道癌外科治療における生体防御の障害とその対策．日消外会誌　19：1856—1864，1986
17) 山田恭暉，池田柊一，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
18) Lotzova E: Experimental radiation and immune defence interactions. Edited by Prarad

N. Radiotherapy and Cancer Immunology. CRC Press, Florida, 1981, p1—20
19) 小川恭弘, 前田知穂, 小川由紀子ほか：癌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+リンパ球について．日癌治療会誌 19：1041—1048，1984
20) Ferguson RM, Simmons RL: Differential cyclophosphamide sensitivity of suppressor and cytotoxic precursors. Transplantation 25：36—38，1978
21) Stout RD, Herzenberz LA: The Fc recepter on thymus derived lymphocytes. II. Mitogen responsiveress of T lymphocytes bearings the Fc recepter. J Exp Med 142：1041—1051，1975
22) 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
23) 山岸久一, 内藤和世, 浜頭憲一郎ほか：手術侵襲による免疫抑制とその術前予防．Biotherapy 3：381—384，1989
24) 西平哲郎，葛西森夫：食道癌における術後合併療法．日癌治療会誌 18：829—831，1983