

術後補助療法別にみた食道癌術後免疫能の変動

—積極的栄養療法の意義—

岩手医科大学第1外科

新津 頼一	石田 薫	木村 慶子	岡本 和美
村上 弘治	寺島 雅典	佐藤 信博	池田健一郎
前沢 千早	根本ひろ子	肥田 圭介	斎藤 和好

積極的な栄養管理のもとに、食道癌術後の補助療法を施行し、術後の免疫能の推移を検討した。1984年9月から1989年12月までに、切除術を施行した胸部食道癌151例を対象とした。術後の補助療法は、頸部上縦隔に50Gyを照射した照射群、CDDP 50~75mg/mm²、VDS 3mg/mm²を投与した化療群、頸胸腹部の3領域にわたるリンパ節郭清を行い補助療法は行わない手術単独群、の3群に分け検討した。栄養療法は、経腸栄養を主体に40Kcal/kgの熱量投与を行った。免疫の各パラメータは、手術単独群では、術後4~6週で術前値に回復した。化療群においても、手術単独群と同様の推移がみられた。一方、照射群では、栄養療法の併用にも関わらず免疫能の低下、特に末梢血リンパ球数、T細胞数、B細胞数、helper T cell, cytotoxic T cell, NK細胞数の低下がみられた。しかし重篤な感染症の併発もなく、補助療法の完遂率、開始病日、施行期間においては、満足のいく結果が得られ、栄養療法の意義を認めた。

Key words: esophageal cancer surgery, post-operative adjuvant therapy, helper T-cell, NK cell, enteral nutrition

はじめに

食道癌においては、術前から免疫能の低下が著明である場合が多く、手術および術後補助療法を契機として、免疫能が大きく変動することが推測される。これは、食道癌においては、依然として進行癌が過半数を占めていること、さらにに癌の進行にともなって、末梢血総リンパ球数の低下、免疫抑制酸性蛋白の上昇、がみられること¹⁾より類推される。また、予後の向上のため積極的な手術郭清の拡大化の傾向にあり²⁾、生体の免疫能に対する影響は、いまだ未知の部分が多い。さらに食道癌患者は術前から低栄養状態にあり、これにともなって免疫能の低下も予想される³⁾。

今回、一定の栄養投与下のもとに食道癌術後の補助療法を施行し、補助療法前後の免疫能に及ぼす栄養療法の意義を検討したので報告する。

対象および方法

1984年9月から1989年12月まで、当科にて胸部食道

癌切除術を施行した151例を対象とした。このうち、組織学的に扁平上皮癌と診断され、同時性あるいは異時性重複癌をのぞいた症例を選び、さらに術前補助療法の施行していない、相対的非治癒切除以上の根治度が得られた82例を、今回の検討症例とした。

術後補助療法は、頸部上縦隔に50Gyを照射する照射群 (radiation) と、cisplatin (CDDP) および vindesine (VDS) を経静脈的に投与する化療群 (chemotherapy)、さらに頸胸腹部の3領域にわたるリンパ節郭清を行い術後の補助療法は行わない手術単独群 (surgery alone)、の3群とした。3群の症例数は各々32例、29例、21例であった。症例の背景因子では、3

Table 1 Patient characteristics

	Age (yrs)	Sex		stage				
		M	F	0	I	II	III	IV
Radiation	62±7	29	3	2	3	2	15	10
Chemotherapy	63±7	27	2	5	0	3	11	14
Surgery alone	65±8	19	2	0	1	2	13	5

(1984, 9—1989, 12)

Table 2 Schedule of post-operative adjuvant therapy

	Day of initial treatment (pod)	Duration of therapy (days)	Nutritional Support (kcal/kg)			
			4--6 W		6--8 W	
			Per Os	EN+TPN	Per Os	EN+TPN
Radiation 50 Gy (2 Gy×25 days)	26±12	40±8	12±10	31±8	12±9	27±8
Chemotherapy CDDP 50~75 mg/m ² VDS 3 mg/m ² ×2	31±11	25±7	8±8	27±11	12±7	23±10
Surgery alone	—	—	8±8	30±11	9±7	23±10

群とも年齢、性別には差がなく、また食道癌取扱い規約⁴⁾による stage 分類でも、3群とも stage III, IV の進行癌が、過半数以上を占めていた (Table 1)。

今回の補助療法における治療スケジュールの実際は、Table 2 に示すごとくであり、補助療法開始日は、照射群で術後26±12病日、化療群で31±11病日であった。治療期間は照射群で40±8日間、化療群では2クール目までの期間であるが、25±7日であった。治療期間は照射群で約2週間長かった。

術後の栄養管理は、当科のプロトコル⁵⁾に従い、術後侵襲期は40Kcal/kgのTPNで行い、以後根治手術時に作成した、腸瘻からの経腸栄養へと移行させ、40Kcal/kg以上を目標に投与した。補助療法を開始する術後4週以降も、経口摂取量を合わせて、同量の熱量を投与することを原則とした。Table 2には、術後第4週から第6週、第6週から第8週において各症例毎の平均値をもとに、おのおの経口摂取量、経腸栄養 (enteral nutrition, EN) および高カロリー輸液 (total parenteral nutrition, TPN) による投与熱量、をそれぞれ平均で表わした。照射群における投与熱量は、4~6週で31±8Kcal/kg、6~8週で27±8Kcal/kgであり、経口摂取による熱量を加えると、40Kcal/kg以上となり、予定量の熱量が投与されていた。これにくらべ、他の2群では投与熱量は40Kcal/kgを若干下回る結果であった。

免疫能の評価として、末梢血総リンパ球数 (total lymphocyte count, 以下 TLC)、IgG、IgA、IgM、免疫抑制酸性蛋白 (immunosuppressive acidic protein, 以下 IAP) 末梢血リンパ球サブセット: モノクローナル抗体による蛍光抗体法で OKT3 (pan T cell), OKB7 (pan B cell), OKT4 (inducer/helper T cell), OKT8 (suppressor/cytotoxic T cell), OKT4/8, 一

部症例では、レーザーフローサイトメトリーを用いた二重蛍光染色法で、Leu-2a⁺* Leu 15⁺ (suppressor T cell), Leu-2a⁺* Leu15⁻ (cytotoxic T cell), Leu-3a⁺* Leu8⁻ (helper T cell), Leu-3a⁺* Leu8⁺ (suppressor-inducer T cell), Leu-7⁺* Leu11c⁺, Leu-7⁺* Leu11c⁻, Leu-7⁺* Leu11c⁻ (以上 NK cell) を選び測定した。リンパ球サブセットは、百分率で得られた測定値を、TLC との積に換算して検討した。測定時期は、術前、術後第1, 2, 4, 6, 8, 10週とした。

測定値は平均±標準偏差で表示し、統計学的有意差の検定は Student の t 検定で行った。

結果

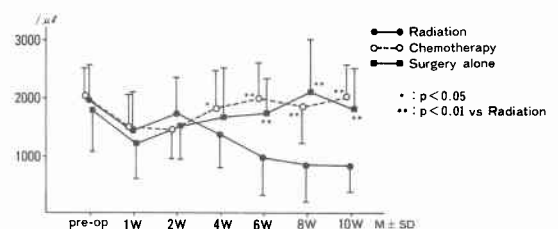
1) TLC

TLC の推移は、手術侵襲の影響で術後1週には術前値よりの低下がみられたが、2週目には回復傾向にあった。しかし、照射群では、照射が開始された4週から低下傾向が著明にみられ、他の2群が、4週以降術前値に回復するのと比べ有意の変動であった (Fig. 1)。

2) OKT3, OKB7

末梢血リンパ球サブセットのうち、Pan T cell を現す OKT3 は、百分率での推移は、3群間で差はみられ

Fig. 1 TLC



なかったが、実数に換算すると、T細胞数は、化療群では術後2週で最低値をとり、以後術前値に回復する傾向がみられた。手術単独群も、2週で最低値をとり、以後回復する傾向であった。一方照射群は、照射の始まる4週以降著明な低下傾向をみせ、他の2群と有意差を認めた。

Fig. 2 T, B-cell

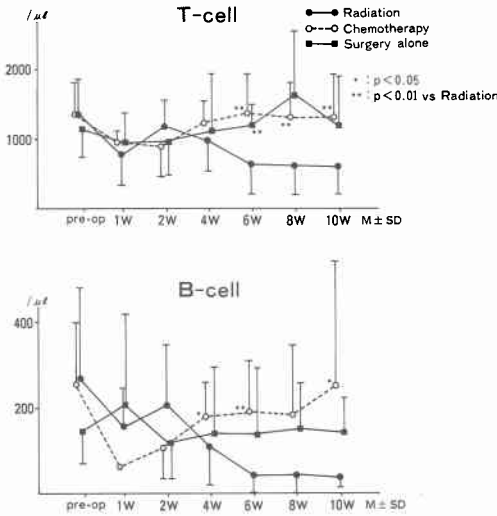
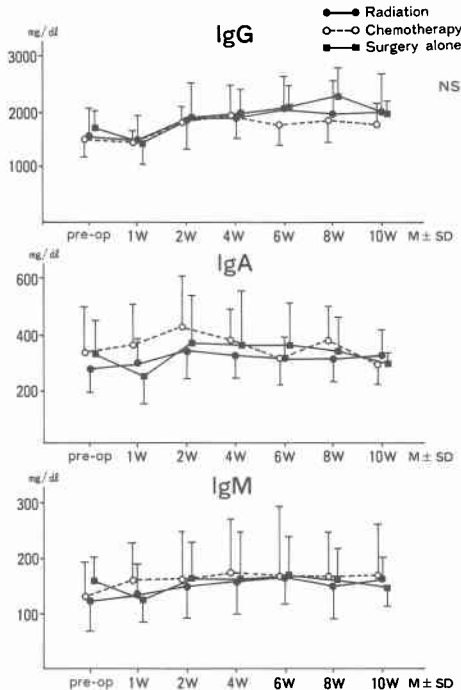


Fig. 3 IgG, IgA, IgM



B細胞数(OKB7)では、3群とも術後1週目に低下し、2週で回復傾向がみられた。補助療法の開始された4週以降では、化療群ではそのまま回復傾向を示したのに比べ、照射群では低下傾向を示し、他の2群と比べ有意差がみられた。この低下は、百分率においてもみられた (Fig. 2).

3) 免疫グロブリン

IgGは、手術侵襲による影響はほとんど受けず、術後2週以降は、術前値より増加する傾向であった。

IgAは、3群とも、手術および術後補助療法の影響を受けず、特定の変動はみられなかった。

IgMは、3群とも術後微増する傾向がみられた。

以上の変動は、B細胞数の変動とは異なり、3群間で有意の変動はみられなかった (Fig. 3).

4) IAP

Fig. 4 IAP

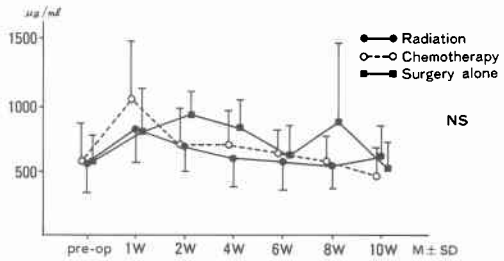


Fig. 5 OKT4, OKT8, 4/8

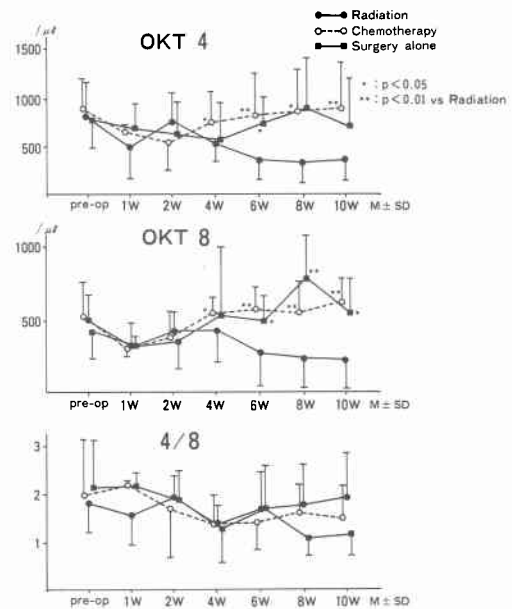
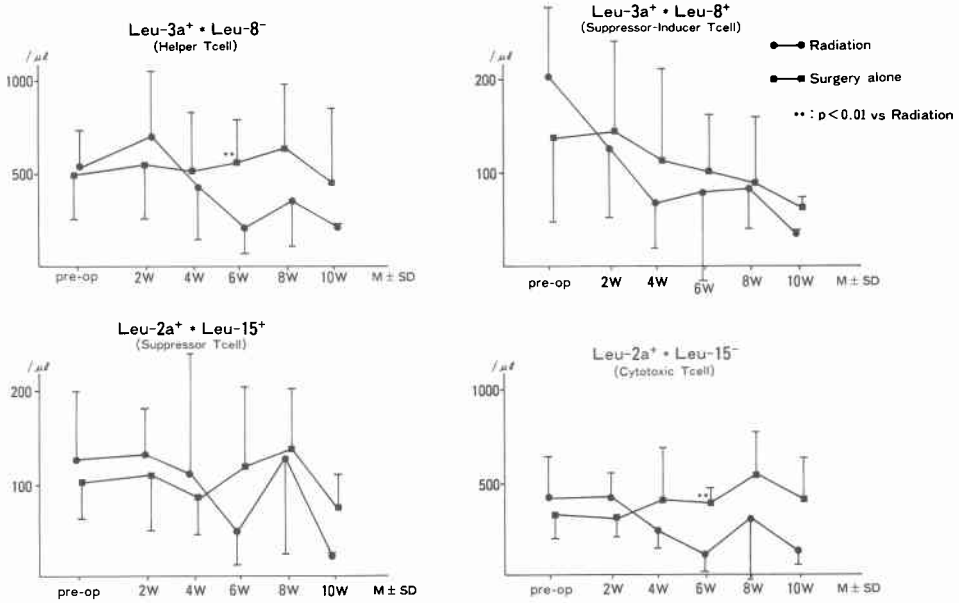


Fig. 6 Lymphocyte subset



IAP は、術後 1 から 2 週に最高値をとり、以後は補助療法の開始にもかかわらず、術前値に回復する傾向であった。3 群間で有意の変動はみられなかった (Fig. 4)。

5) OKT4, OKT8, OKT4/8

OKT4 (inducer/helper T cell) は、化療群では、術後 2 週で最低値をとり、4 週以降術前値に回復する推移を見せた。手術単独群も、4 週で最低値をとり、以後回復傾向を見せた。これに対し照射群では、術後 4 週より低下傾向がみられ有意差を認めた。

OKT8 (suppressor/cytotoxic T cell) も OKT4 と同様の推移で、化療群、手術単独群が、術後 4 週以降術前値に回復するのに対し、照射群では、術後 4 週以降他の 2 群に比べ有意に低下傾向をみせた。

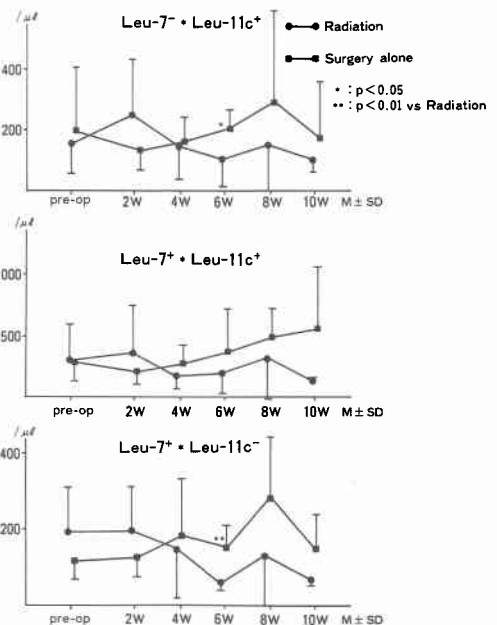
4/8 比では、術後 4 週で最低値をとり、以後術前値に回復する傾向がみられたが、3 群間で有意差はみられなかった (Fig. 5)。

6) 二重染色法によるリンパ球サブセット

以上の推移は、化療群と手術単独群で、ほぼ同じ変動を示したため、一部症例で two-color 解析によるリンパ球サブセットを測定し、手術単独群と照射群とで比較した。

Helper T cell の推移は、手術単独群では、手術侵襲にもかかわらずほぼ一定の値を維持したが、照射群では、4 週以降低下傾向がみられ、6 週の時点で有意差

Fig. 7 NK cell



をみとめた。

Suppressor-inducer T cell は、両群とも、術後低下傾向にあり、同様の推移であった。

Suppressor T cell も、両群間で、有意の変動はみられなかった。

Cytotoxic T cellでは、手術単独群で、術後増加傾向にあったのに対し、照射群では、逆に低下傾向があり、術後6週で有意差を認めた (Fig. 6)。

NK cellでは、照射群において、すべて4週以降低下傾向を示したのに対し、手術単独群では、対照的に上昇傾向を示した。6週の時点において、Leu-7* Leu11c⁺、Leu-7* Leu11c⁻で有意差を認めた (Fig. 7)。

考 察

食道癌の手術成績は、年々向上してきており、これには手術の拡大郭清、術後管理の進歩、周術期の補助療法、などが関与していると思われる。われわれの施設では、術前検査にて、遠隔転移がなく、外膜浸潤がA₂以下、と診断された症例については、可及的に切除術を先行させ、術後に補助療法を施行することを原則としている⁵⁾。また、補助療法の施行に際しては、術後合併症の予防、早期発見、早期治療が重要であり、緻密な術後管理が要求される⁷⁾。さらに、術中に空腸瘻を造設し、術後に経腸栄養を主体に、40Kcal/kg以上の熱量投与をする、積極的な栄養管理を行うことにより、補助療法の開始時期を早め、完遂率を上昇させ、副作用を軽減させている⁹⁾。

担癌生体の免疫状態は、癌の進行度により変動することが知られている。われわれの検討では、癌の進行にともない、食道癌においてはTLCの減少、IAPの上昇がみられ¹⁾、また胃癌でも、PPD、Su-PSによる皮内反応の抑制、IAPの上昇、TLCの減少がみられた⁹⁾。癌の進行度が進むにつれて、遠隔成績が悪くなるのは自明のことであるが、これは免疫能の低下も一因と考えられる。検討症例の一部は、randomizationが行われており、各種補助療法における治療群の、背景因子には差がみられなかった。また、当然、各種免疫賦活剤 (biological response modifier, BRM) による治療も、これら免疫能の推移に大きな影響を及ぼすが、今回の大部分の症例においては、BRMの併用は行っていない。

免疫状態を表わす指標として、今回は、TLC、IAP、免疫グロブリン、のほかにリンパ球サブセット、を用いた検討を行った。従来のOKTシリーズでは、OKT4標識細胞は、helper/inducer T cellを、OKT8標識細胞は、suppressor/cytotoxic T cellを示し、異った作用を行う細胞が、共通抗原を占めるために、個々の詳細な検討については、十不十分な結果しか得られていない。そこで、これら細胞を識別する目的で、two-color

flow cytometryによる測定を加え、helper T cell, suppressor T cell, cytotoxic T cell, の個々の変動をとらえた。また、リンパ球サブセットの表示には、百分率比ではなく、実数表示で行った。これは、TLCの影響を多く受けるが、より実際の活性をみるのには、適していると思われたからである。ちなみに、百分率比では、T細胞、OKT4、OKT8では、3群間で差がみられなかった¹⁰⁾。

補助療法に関しては、術後照射、術後化療、3領域郭清手術単独、の3群に分け検討した。このうち手術単独群は、比較的最近の症例が多く含まれているが、全般的に、化療群と手術単独群は、免疫能に関しては、ほぼ同様の推移を示し、手術の拡大化傾向にも関わらず、一定の栄養投与下においては、手術侵襲からの回復は、良好なことが示唆される。術後の免疫能の推移に関しては、種々の報告がなされている。胃癌、食道癌ともに、手術侵襲の影響で、OKT3、OKT4細胞比の低下がみられており、その低下は3か月あるいはそれ以上継続すると報告されている¹¹⁾¹²⁾。しかしながら、われわれの結果では、ほぼ6週で術前値への回復がみられ、積極的な栄養管理の結果と考えている。手術単独群では、順調に経過すると、術後6週間後で自宅療養可能となり、8週、10週までエンターリーされた症例は、術後合併症併発例なども含まれているため、この期間での照射群との有意差はみられなかったものと推測される。また、今回使用したCDDP、VDSを中心とした、化学療法のプロトコールにおいては、免疫能の抑制はあまり見られなかったことが示唆された。

これに比べ、放射線療法においては、免疫能の推移に、多大な影響がみられた。濱頭ら¹²⁾は、食道癌術前照射において、TLC、OKT4、特にhelper T cellの低下を認め、宿主免疫能にとって、術前照射はマイナスの因子と考えられと結論している。また、斉藤ら¹³⁾も、術前照射によりTLC、B細胞数、PHA幼若化能、PPD皮内反応などが低下することを報告しており、この低下はTPNによりある程度回復が早められる傾向があるが、完全に低下を防止するには至らないと結論づけている。われわれのデータでも、TLC、T細胞数、B細胞数、helper T cell、cytotoxic T cellが照射により影響を受け低下すると結果を得た。Helper T cellに関しては、放射線照射により低下すると報告がなされ¹²⁾¹⁴⁾、われわれの結果を裏づけている。

NK cellに関しては、Leu7、Leu11cの二重染色により、細胞数を測定した。安保は、NK cellは、Leu7* *

Leu11c⁻からLeu7⁺* Leu11c⁺へ、さらにLeu7⁻* Leu11c⁺へと分化をし、活性もその分化に伴い強くなると報告している¹⁵⁾。一方、辻らは栄養療法とNK活性の関連について報告しているが、Leu7陽性細胞数とNK活性とには相関がみられなかったと述べている¹⁶⁾。今回の結果では、NK細胞数の比較であるが、活性の大きい細胞と小さい細胞で、術後6週目に照射群で低下がみられ、活性の面でも影響がみられていると思われる。

B細胞数はやはり照射の影響を受け低下したが、免疫グロブリンは3群間での変動はみられなかった。特にIgGでは3群とも上昇を示したが、これは半減期が平均23日と長く、術後感染の影響と考えられる。IAPは食道癌においては、SCC抗原と同様に治療効果を反映する指標である¹⁷⁾が、今回の治癒切除後の各種補助療法別による変動では、差がみられなかった。

今回のもう一つの目的は、補助療法を一定の栄養投与下で行い、その効果を検討するということであった。実際の熱量投与のデータでは、照射群に多く熱量が投与されているにもかかわらず、免疫能の低下を抑制することはできなかった。このことは高度に低下した免疫能の回復には栄養療法のみでは不十分であり、他にBRMなどの併用を考察する必要があると思われる。しかしながら術後の補助療法の開始日、施行期間、完遂率などが、ほぼ満足いく結果が得られ、また免疫能低下がみられたが、重篤な感染症の合併はほとんどみられなかったことより、十分に栄養療法の併用は有効であると推測される。

本論文の要旨は第37回日本消化器外科学会(1991年2月、名古屋)で発表した。

文 献

- 1) 森 昌造, 岡本和美, 村上弘治ほか: 食道癌患者の全身的要因と手術適応. 臨成人病 13: 745-749, 1983
- 2) 森 昌造, 石田 薫, 村上弘治ほか: 食道癌に対する拡大手術. 外科治療 52: 168-172, 1985
- 3) 大津友見: 食道癌患者の術前術後における栄養状

- 態並びに免疫能の変動に関する研究. 岩手医誌 37: 417-427, 1985
- 4) 食道疾患研究会編: 臨床・病理. 食道癌取り扱い規約. 金原出版, 東京, 1989
 - 5) 森 昌造, 岡本和美: 術前術後の栄養管理—食道癌—. 医のあゆみ 120: 493-498, 1982
 - 6) 石田 薫, 村上弘治: 食道癌治療のプロトコール. 臨外 42: 741-749, 1987
 - 7) 村上弘治, 森 昌造, 鈴木 克: 食道癌術後肺合併症. 手術 37: 1023-1032, 1983
 - 8) 新津頼一, 石田 薫, 岡本和美ほか: 食道癌術後補助療法期間中の栄養管理. 日消外会誌 21: 1919-1923, 1988
 - 9) 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
 - 10) 木村慶子: 食道癌術後の長期にわたる栄養学的・免疫学的指標の変動—特に術後合併療法(放射線照射)を中心に—. 岩手医誌 42: 907-922, 1990
 - 11) 小林一雄, 加瀬 肇, 本田亮一ほか: 胃癌手術前後における非特異的免疫学的指標の推移. 日消外会誌 22: 43-52, 1989
 - 12) 濱頭憲一郎, 山岸久一, 内藤和世ほか: 食道癌術前照射と手術侵襲が宿主免疫能に及ぼす影響—リンパ球, T cell サブセットよりみた検討—. 日消外会誌 22: 2183-2187, 1989
 - 13) 斉藤貴生, 膳所憲二, 桑原亮彦ほか: 食道癌患者の栄養状態および免疫能に及ぼす術前高カロリー輸液の効果についての prospective study. 日消外会誌 18: 1793-1800, 1985
 - 14) 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
 - 15) 安保 徹: モノクローナル抗体を用いたヒトNK細胞の解析. 最新医 39: 51-55, 1984
 - 16) 辻 和男, 阿保七三郎, 工藤 保ほか: 食道癌患者における natural killer 活性値の臨床的意義. 日消外会誌 18: 8-14, 1985
 - 17) 池田健一郎, 寺島雅典, 石田 薫ほか: 食道扁平上皮癌患者における扁平上皮癌関連抗原(SCC抗原)の有用性に関する臨床的検討. 臨胸外 10: 535-539, 1990

**Changes of Immunological Parameters after Esophageal Cancer Operation
According to Post-operative Adjuvant Therapy**

Yorikazu Niitsu, Kaoru Ishida, Keiko Kimura, Kazumi Okamoto, Koji Murakami,
Masanori Terashima, Nobuhiro Sato, Kennichirou Ikeda, Chihaya Maesawa,
Hiroko Nemoto, Keisuke Koeda and Kazuyoshi Saito
First Department of Surgery, School of Medicine, Iwate Medical University

We operated on 151 patients with thoracic esophageal cancer from August 1984 to December 1989, and examined them for post-operative immunological changes under careful nutritional support according to three groups of post-operative adjuvant therapy. One group of patients received radiation on the cervical and upper mediastinal field at 50 Gy, the second group was treated by CDDP 50—75 mg/m² and VDS 3 mg/m² two times each, and the third group received only surgery consisting of lymphadenectomy in three fields. Nutritional support was given mainly by the enteral route and 40 Kcal/kg or more of energy was administered. In the surgery alone group, immunological parameters recovered to the pre-operative values 4—6 weeks after the operation. In the chemotherapy group, similar changes were observed. On the other hand, suppression of immunological parameters, especially total lymphocyte count, T-cell count, B-cell count, helper and cytotoxic T-cell count, and NK-cell count, was observed. But there was no severe sepsis, and performance rates, from the first day and throughout the time adjuvant therapy was given, were satisfactory. Therefore, we emphasize the effectiveness of nutritional support.

Reprint requests: Yorikazu Niitsu First Department of Surgery, School of Medicine, Iwate Medical University
19-1 Uchimaru, Morioka, 020 JAPAN
