THE OBSERVATION ON IMMUNOLOGICAL PARAMETERS
IN TUMOR-BEARING PATIENTS OF THE HEAD AND NECK
REGIONS FROM THE POSTOPERATIVE COURSE

HIDEO OHTAKE, M. D., ISAMU TAKEYAMA, M. D.,
KIYOTAKA KAWAI, M. D., FUMIHIKO HISHINUMA, M. D.,
SATOSHI KITAHARA, M. D. and YUKIHIRO NAKAJIMA, M. D.

*Department of Oto-rhinolaryngology, St. Marianna University School of
Medicine, Kawasaki
(Director: I. Takeyama, M. D.)*

Immunological responses in 49 cancer patients with head and neck regions were evaluated by the count of blood lymphocyte, T cell and B cell, S. I. value with PHA-mitogen, the complement level (CH_{50}) and the amount of immunoglobulin (IgG, IgA, IgM) before and after operation.

The count of blood lymphocyte and S. I. value in the group with good prognosis increased and complement level (CH_{50}) decreased after operation. In contrast, in the group with poor prognosis, the count of blood lymphocyte and S. I. value decreased and complement level increased after operation. Then, the immunological status of patients with head and neck cancer was classified into four stages according to S. I. value and complement level. Namely, stage I was applicable to the cases in which S. I. value was more than 100 and CH_{50} level was less than 42. Stage II was applicable to those in which S. I. value was more than 100 and CH_{50} level was more than 42. In stage III, S. I. value was less than 100 and CH_{50} level was less than 42. In stage IV, S. I. value was less than 100 and CH_{50} level was more than 42. Stage III was divided into subclass III_a and III_b depending on whether the count of blood lymphocyte was more or less than 1400. The patient with good prognosis after operation belonged to stage I, II and III_a, whereas the patient with poor prognosis belonged to stage III_b and IV. It was observed that the immunological evidence of poor prognosis appeared about 2 months prior to the clinical manifestation of aggravation of the disease.

These results suggest that this immunological classification is useful to follow up the status of the cancer patient after operation.

A82—1486—93361

術後経過よりみた抗癌生体における免疫能の 診断パラメーターに関する考察

聖マリアンナ医科大学耳鼻咽喉科学教室（主任：竹山勇教授）

大竹英夫，竹山 勇，河合清隆，菱沼文彦，北原 哲，中島幸洋

緒 言

われわれ臨床家が癌患者を取り扱い、治療方針を立てる際の課題として、病状や病期のそれぞれ異なる患者の予後をいかにして良好な転帰に導くことが可能であるかという問題が存在する。腫瘍の進展度が軽度かあるいは早期であれば、根治の可能性もあり得るが、病期により必ずしも楽観出来ないところが癌治療の問題点と言えよう。従って、癌の早期発見とその診断および早期に適切な治療方針を確立することの必要性は論を俟たないところであるが、さらに一次治療後における再発。あるいは領域リンパ節ないしは遠隔臓器への転移の早期発見と治療内容が患者の予後を大きく左右するといっても過言ではないであろう。抗癌状態の早期発見ならびにその診断法は、頭頸部領域においても大きな進歩をもたらしてきたが、未だ充分とはいえない面がある。近年、癌患者の早期発見あるいは再発の予知などに対して、免疫能の立場から抗癌生体の病態を把握しようとする研究がたかまり、その方法として大別すると二つの傾向がある。すなわち一つは、癌患者の癌自体より産生される癌マーカー物質を血中、尿中より検出する方法であり、他の一つは、免疫学的診断法である。前者に属するものとして、CEA, α -Fetoprotein, HCGなどを測定する方法があり、その他の方法についても研究されている。また後者については、癌の免疫的基礎研究と平行し、非特異的免疫学的診断法、特異的診断法が主体をなしている。しかし腫瘍免疫といっても、癌自体の抗原は未だ不明の点も多い現状であるので、抗癌生体の癌細胞に対する免疫機構とはいえ、単純には解明出来ない複雑な要素を含んでいるものと考えられている。一般的には、癌に対する生体の防御機構としては、細胞性免疫、体液性免疫が関与しているものとされているが、それには図1に示すように、腫瘍細胞に対して、多くの因子が複雑に作用しているものと思われる¹⁾²⁾。すなわちそれらは、T細胞、B細胞、

マクロファージ、あるいは補体であったりして免疫動態を複雑に修飾していると思われる。しかも、近年においてT細胞においても、多数のsubsetの存在するという知見もあり、それらのうち、現在判明しているものを挙げると、B細胞の抗体産生の過程に共同作用を及ぼす helper T細胞、逆に抗体産生機構に抑制的に働くT細胞(suppressor T)がありまた癌に細胞障害効果を与える killer T細胞などであり²⁾、これらの複雑な機構によって免疫系は調節維持されている³⁾。それらが抗原刺激に対する免疫応答に反応する細胞個有のマーカーを検索するのに、どのような診断パラメーターを使用すれば、抗癌生体の免疫状態を正しく把握できるか、またそれが癌の再発や進展とどのように相関性を有するものかなど、現在多方面における研究から論議のあるところで、まだ明確な結論はみいだされていないのが現状である。そこで今回われわれは抗癌生体における腫瘍の免疫能、あるいは癌患者の免疫状態を、臨床的観点から検討すべく非

図1 腫瘍に対する免疫的因子（人癌と免疫より(2)引用）

特異的パラメーターを使用して、治療後の予後、再発などの点について検討した成績に基づき、担癌生体の免疫能の動態に関する考察を行ってみた。

方法・対象ならびに検査方法

当科で昭和51年4月より昭和53年12月まで入院加療した頭頸部悪性腫瘍患者を対象として、末梢リンパ球数、T細胞、B細胞、PHA リンパ球幼若化率、補体、免疫グロブリンを検索し、各症例の病態と検査成績との関係につき検討を行なった。なおそれぞれの頭頸部悪性腫瘍患者の病巣部位と病期は表1、表2のようである。

(1) 末梢リンパ球のT細胞、B細胞の算定、市販キット（日本抗体工業製）を用いて、橋ら⁴⁾の方法に従い、T細胞、B細胞を測定し、T、B細胞 subpopulation および絶対数を算出した。

(2) PHA リンパ球幼若化率

患者血液の末梢血リンパ球を、PHA-P (DIFCO 製) で反応させ炭酸ガス培養器で時間培養の後、³H-Thymidine を加え、さらに24時間培養後液体シンチレーターにて、³H の活性を求め、リンパ球の幼若化率を測定しS.I. 値を求めた⁵⁾

(3) 血清補体値の測定

表1 症例の疾患別、性別

	♂	♀	Total
上 顎 癌	13 例	2 例	15 例
咽 頭 癌	17 例	2 例	19 例
口 腔 癌	9 例	6 例	15 例
Total	39 例	10 例	49 例

表2 病 期 分 類

			例 数
Stage I	T ₁ N ₀ M ₀	T ₁ N ₀ M ₀	2
	T ₂ N ₀ M ₀		
II	T ₃ N ₀ M ₀	T _x N ₀ M ₀	18
	T ₄ N ₀ M ₀		
	T ₁ N ₁ M ₀		
	T ₂ N ₁ M ₀		
III	T ₃ N ₁ M ₀	T _x N ₁ M ₀	8
	T ₄ N ₁ M ₀		
	T ₁₋₄ N ₂ M ₀	T ₁ N ₂₋₃ M ₀	
	T ₁₋₄ N _x M ₁	T _x N _x M ₁	
IV			21

メイヤーの50% 溶血法により算定した⁶⁾

以上のような測定法に基づいた成績をもとに、各症例の治療経過の推移に合せ、術前および術後に適時上記の検査を行ない、各病期と検査成績との関連を検討した。

なお当科における頭頸部腫瘍患者のうち、今回報告した症例における治療内容は、照射、動注、手術を原則としている。すなわち、放射線療法を先行し、術前照射として3000 rad を目標とし、併せて局所動注(5-Fu, BLM)を用い、さらに手術療法を加え、腫瘍根治の方向に努めているが、今回の研究では、それら免疫抑制因子に関する各パラメーターの分析は行なわず次回への課題とした。また全経過をみると、治療開始後2年以内の症例が多いので、各症例の治療経過から良好例と不良例とを判別し、現時点における経過に至るまで各種検査成績の推移を、臨床症状と合せ経時的に検討してみた。

成 績

各病期別と各種パラメーターの平均数値との関係を検討し、各病期群における成績を表3に示した。これによると、末梢リンパ球数は正常群と比較して低値を示し、同様にT細胞(数、%)も各病期の進展は伴ない低下してきている。しかしB細胞(%)は病期の進展に伴ない上昇しているようである。PHA リンパ球幼若化率については、I、II期の成績が少ないため、正確な傾向は把握し難いが、IV期では著明な減少を示していた。補体値は、病期の進展とともに上昇する傾向がありそうである。次に、この成績を正常群と比較し、有意差の検定を行なった成績を表に示した。これによると、正常群と比較して末梢リンパ球数、T細胞数、B細胞数、PHA リンパ球幼若化率においては、有意差を認めた。しかしT細胞数についてみると、末梢リンパ球数の低値がT細胞数に反映していると考えられ、リンパ球数の推移をみることは担癌生体における病態を評価するのに適していると思われる。しかし病期の進展との相関性はなく、免疫抑制因子の影響も反映していると考えられた。一方、B細胞数については病期の進展に伴ない正常群の値に復しているということ等、不明な点も多く、さらに今後の検討が必要と考えられた。補体値については、病期の進展に伴ない上昇傾向を示したが正常群と有意差はみられなかった。PHA リンパ球幼若化率は、第IV期の群では明らかに有意の低下を示しており、担癌状態の免疫能の評価における有用性が感じられた。

次に手術を行なった患者における検査成績の推移を示

表 3 各病期別にみた各パラメーターの平均値

	末梢リンパ球数	T細胞(%)	T細胞数	B細胞(%)	B細胞数	PHAリンパ球幼若化率	CH ₅₀
正 常	2,080±180	75±4	1,640±15	24±4	500±110	140±9	44±3
Ⅱ	1,520±330	85±12	1,300±140	12±8	220±200		
Ⅲ	1,500±140	77±7	1,000±150	22±7	300±100	130±30	45±5
Ⅳ	1,400±360	74±9	1,100±330	30±8	350±120	73±23	49±5

表 4 正常群と比較した各病期における各パラメーターの変動

	末梢リンパ球数	T細胞(%)	T細胞数	B細胞(%)	B細胞数	PHAリンパ球幼若化率	CH ₅₀
正 常							
Ⅱ	↓		↓		↓		
Ⅲ	↓		↓		↓		
Ⅳ	↓		↓			↓	

表 5 経過良好群と不良群における各パラメーターの術前と術後3カ月目の値

	T細胞(%)	T細胞数	B細胞(%)	B細胞数	PHAリンパ球幼若化率	CH ₅₀	Ig G	Ig M	Ig A	末梢リンパ球数
経過良好群 術前	77±10	990±220	23±9	350±180	130±56	48±7	1,150±170	500±230	135±40	1,340±220
経過良好群 術後3カ月	74±10	1,260±210	25±8	530±230	160±50	43±6	1,280±120	415±70	140±30	1,800±350
経過不良群 術前	80±7	1,070±260	25±8	320±120	120±37	43±4	1,350±290	420±67	100±20	1,460±340
経過不良群 術後3カ月	83±4	1,040±240	21±6	290±100	77±27	48±6	1,330±22	500±150	150±130	1,270±300

表 6 術前、術後の各パラメーターの変動

	T細胞(%)	T細胞数	B細胞(%)	B細胞数	PHAリンパ球幼若化率	CH ₅₀	Ig G	Ig M	Ig A	末梢リンパ球数
良好群と不良群との比較	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S
術前	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S
術後	N. S	(0.05>P>0.01)	(0.05>P>0.01)	(0.01>P)	(0.01>P)	(0.01>P)	N. S	N. S	N. S	(0.05>P>0.01)
術後の良好群と不良群との比較	N. S	(P<0.01)	N. S	N. S	(0.05>P>0.01)	(0.05>P>0.01)	N. S	N. S	N. S	(P<0.01)
術前	N. S	N. S	N. S	N. S	(0.05>P>0.01)	(0.05>P>0.01)	N. S	N. S	N. S	(P<0.01)
術後	N. S	N. S	N. S	N. S	P<0.01	(0.05>P>0.01)	N. S	N. S	N. S	(P<0.01)

すが(表5), この場合治療経過からみて, 術後経過良好群と不良群とに分けて成績を比較してみた. 術後の検査に関しては, 当科における頭頸部悪性腫瘍の対する治療方針の特殊性, すなわち拡大根治手術, D-P flap などによる修復再建術を考慮した内容に伴う手術侵襲に付随す

る要素を除外しながら, 術後の他因子の影響も薄れた時期として術後3カ月目における検査成績を採り上げてみた. 各種検査の平均値と標準誤差を表5に示した. この成績から次の点について検討を加えてみた. すなわち

(1) 術前の免疫学的検査により, 術後の予後まで判

定が可能であろうか。

(2) 術後の各パラメーターの成績から、その症例の予後を判定することが可能か。

(3) 術後経過良好な症例では、経時的にみてどのようなパラメーターの推移を示していたか。また術後再発などを来して予後不良であった症例は、その経過においてどのようなパラメーターの動きを示していたかなどを検討してみた。方法として、(1)については術後経過の良好例、不良例それぞれについて術前の各パラメーターの値から、その後の経過を遡及的に比較検討する。(2)については同様に術後の各パラメーターの推移から術後経過良好群と不良群について比較する。(3)については術後経過良好例、不良例両群において、術前、術後の成績を比較した。それぞれの結果を示すと表6になる。すなわち、術前の成績だけについてみると、良好群と不良例との比較では全て有意差がなく、術前のパラメーターだけからでは、術後の予後までを判定することは困難のように思われた。次に術後の各パラメーターから、同様に良好群、不良群を比較してみると、良好群は、末梢リンパ球数、T細胞数、B細胞%、数、PHAリンパ球幼若化率いずれも有意の上昇を示し、逆に補体は有意の下降を示していた。このことから、術後3カ月の免疫学的検索、なかでも末梢リンパ球数、PHAリンパ球幼若化率、補体の推移を検討することは、病態の良否判定するのに有意義であると思われた。T細胞数についてみると、この増減には末梢リンパ球数の変動が反映している結果のためと思われ、T細胞自体の変動はとらえられずT細胞の数値から予後を判定することは困難であると思われた。

次に、術後良好群、不良群それぞれについて術前、術後の成績をみると、良好群ではPHAリンパ球幼若化率、末梢リンパ球数が増加しており、逆に補体値は、低下していた。これに反し、術後不良群では末梢リンパ球数、リンパ球幼若化率が低下し、補体値の上昇がみられた。これの成績から治療効果の良否を評価するに当たり、PHAリンパ球幼若化率、補体値、末梢リンパ球数の推移をみるにより、治療後の予後判定がある程度可能であると考えられる。今回の成績では、T細胞については%、数ともあまり動き示さなかったため、T細胞の値を予後判定の指標とするには、有用性が低いという成績が得られたが、さらに今後の検討を要する点と思われる。悪性腫瘍の治療を行い、特に手術的に根治を目標としても、術後における局所再発あるいは転移を来すこともあ

り、術後の再発あるいは転移を見い出すことが症例によっては難しく、また再発が認められた時には既に進展度が拡大し、治療効果が及ばない場合もしばしば経験するところである。そこで今回、術後経過の不良であった症例の成績において、PHAリンパ球幼若化率の低下、補体値が有意の上昇を示していたことから、術後再発などの予後判定の上で、担癌生体の免疫能を評価する一つの方法として、PHAリンパ球幼若化率、補体値と組み合わせて病態を判定する方法を試みてみた。すなわち、PHAリンパ球幼若化率を横軸に、補体値を縦軸にとり、二次元に表現して、免疫能を判定する方法を検討してみた。この際術後不良例の検査値を統計的に処理し、PHAリンパ球幼若化率を100以上、100以下で2つの集合群に分け、また補体値も同様の方で42以上と42以下に分け、図に示したごとく4つグループ、すなわちⅠ期、Ⅱ期、Ⅲ期、Ⅳ期に分類した。Ⅰ期はPHAリンパ球幼若化率100以上、 CH_{50} 42以下、Ⅱ期はPHAリンパ球幼若化率100以上、 CH_{50} 42以上、Ⅲ期はPHAリンパ球幼若化率100以下、 CH_{50} 42以下、Ⅳ期はPHAリンパ球幼若化率100以下、 CH_{50} 42以上の値を示したものである。このうちⅢ期については、末梢リンパ球数1400以上、1400以下とで、さらにⅢ_a、Ⅲ_bとに区分してみた。この分類法に従って良好例、不良例の術後経過を検討してみると図2に示したごとく、良好例はⅠ期、Ⅱ期、Ⅲ_a期に属し、不良例はⅢ_b期、Ⅳ期に属し、両者を明確に分類することが出来た。また興味ある点として術後経過観察中で、一時期良好な経過を示していた症例であるが、再発が判明する2カ月前に既にこのパラメーターでみるとⅢ_b期、Ⅳ期に移行していたことがあり、病態の推移を免疫能の面からある程度示すものとして、本法が術後経過観察を行なうに当り有用な尺度になり得ると

図2 PHAリンパ球幼若化率、 CH_{50}
末梢リンパ球数よりみた分類法

表 7 CH₅₀ と PHA リンパ球幼若化率で表現した
良好例, 不良例

	症 例	免疫能の推移
	H. Y (O.K.K)	Ⅳ → Ⅱ → Ⅱ → Ⅰ
	M. S (O.K.K)	Ⅰ → Ⅰ → Ⅰ → Ⅰ
良	O. S (O.K.K)	Ⅰ → Ⅱ → Ⅰ → Ⅰ
	H. M (K.K.K)	Ⅰ → Ⅲ _a → Ⅱ → Ⅰ
好	N. S (K.K.K)	Ⅱ → Ⅱ → Ⅱ → Ⅲ _a
	H. J (K.K.K)	Ⅰ → Ⅰ → Ⅲ _a → Ⅰ
例	Y. S (O.K)	Ⅱ → Ⅱ → Ⅱ
	A. Y (K.K.K)	Ⅰ → Ⅰ → Ⅲ _a → Ⅰ
	K. S (K.K.K)	Ⅱ → Ⅰ → Ⅰ
	S. Y (O.K.K)	Ⅰ → Ⅰ → Ⅰ → Ⅲ _b → Ⅳ
不	K. T (O.K.K)	Ⅱ → Ⅶ → Ⅳ → Ⅱ → Ⅳ
	H. T (O.K.Sa)	Ⅱ → Ⅳ → Ⅳ → Ⅳ
良	I. N (K.K.K)	Ⅳ → Ⅱ → Ⅳ → Ⅳ → Ⅳ
	K. S (Z.K)	Ⅲ _b → Ⅲ _b → Ⅳ → Ⅱ _b
例	M. S (Hypo.P.K)	Ⅰ → Ⅱ → Ⅰ → Ⅲ _b → Ⅲ _b → Ⅳ
	K. M (Hypo.P.K)	Ⅰ → Ⅳ → Ⅳ → Ⅳ → Ⅳ
	Y. I (O.K.K)	Ⅳ → Ⅳ → Ⅳ → Ⅳ → Ⅳ

➡は再発の判明する前に免疫能が低下していた。

思われた。

考 按

近年、腫瘍に対する免疫学的アプローチが高まり、とくに担癌生体の免疫能に関する検査法、免疫担当細胞についての解析、評価あるいは免疫化学療法などに多くの関心が払われ、多岐にわたり研究がなされていることは周知の通りである。その1つとして癌患者の病状の進展に伴う免疫能を判定するのに、適当なパラメーターの使用により病状の進展、予後に関する判断をある程度可能にさせるなどの報告もみられ、臨床的にも応用されている⁷⁹⁻¹¹⁾。それら免疫能の測定方法としては、担癌生体に関する特異的な免疫能診断法、非特異的な免疫能診断法、非特異的な免疫能診断法の2つに大別されるが、免疫能の診断パラメーターとしては、螺旋良は次の原則を基本的条件として考慮しなければならないと指摘している。すなわち

- (1) 癌特異抗原に基づく抗腫瘍性応答力と反映すること
- (2) 非特異的な免疫能であっても、癌の進展に伴な

う宿主の免疫能を正確に反映すること

(3) これら診断パラメーターから、最終的には免疫能と予後とが相関すること

(4) 明らかな宿主免疫能の賦活因子が作用した場合にパラメーターが鋭敏に動くこと、などとしている¹²⁾。しかし、これらの原則をふえるとしても、まだ多くの制約が存在することも事実である。例えば、(1) 人癌の特異的抗原は判明していない。(2) 担癌状態においては、癌に対してどのような免疫学的な作用が生体内で行なわれているのか、(3) 担癌状態という複雑な病態を免疫という一面のみで解析することが妥当かどうか。など種々の問題も考慮され、さらに今後の解明が待たれるところである。

現在行なわれている非特異的免疫学的診断パラメーターには次のようなものが挙げられ、細胞性免疫と体液免疫に大別される。すなわち、

(A) 細胞性免疫能

- (1) 末梢リンパ球とT細胞数、またその各種レセプターによる subset。
- (2) リンパ球幼若化反応：(リンパ球の非特異的 mitogen 刺激による幼若化反応)
PHA, PWM, ConA, etc
- (3) 遅延型過敏皮膚反応：PPD, PHA, DNCB, etc
- (4) 細胞傷害試験
- (5) マクロファージ遊走阻止試験 (M. I. F)

(B) 体液性免疫

- (1) B細胞数
- (2) 血清補体値
- (3) 免疫グロブリン (IgG, IgM, IgA)
- (4) 阻止抗体

などである。われわれ臨床家はこのような非特異な免疫能診断パラメーターを使用し、臨床的な立場から得られた成績を多角的に分析していくことが必要であり、さらには腫瘍に対する様々な問題を取り組むための足掛かりになり得るものと考えている。そこで、今回われわれは細胞性免疫能の診断に、T細胞、PHA リンパ球幼若化率を、液性免疫能の診断に、B細胞、補体、免疫グロブリン (IgG, IgM, IgA) をパラメーターとし、担癌生体におけるそれぞれの病期別、治療内容、治療経過からこれらパラメーターがどのような変動を示すか、さらに担癌状態を正しく把握出来、かつ病態の良否を示し得るパラメーターはないものかなど、いくつかの問題点に検討を加えてみた。

I 各病期と各免疫パラメーターとの変動について

われわれの成績では、各病期と相関性を示していたものはなかったが、担癌状態においては末梢リンパ球数、T細胞数が減少していたことは、これまでの諸家の報告と一致していた。しかし、各病期と相関性を示さなかったことは頭頸部腫瘍の解剖的特殊性によるものかもしれない。例えば、上顎、口腔、咽頭、喉頭のごとく発生部位の異った症例におけるそれぞれの病期を単一に分類することに無理があると思われるし、その予後を考える上でもそれぞれの臓器による独立した stage の分類を行ない、その上で検討した方がよいと思われるが、今回は便宜上頭頸部腫瘍全般として、概略的な病期別として取り扱ってみた。PHA リンパ球幼若化率、補体については、Ⅰ期、Ⅱ期における計測値が少ないため、病期全般に対する統計はとれなかったが、Ⅳ期における PHA リンパ球幼若化率の著明な減少は、担癌生体の免疫能を考慮する上で、注目出来る所見であると考えられた。螺旋によれば、腫瘍免疫の立場からは抽出した腫瘍特異抗原に対するリンパ球の幼若化反応を計るのが特異的免疫能の指標として望ましいが、PHA に対するリンパ球の幼若化率の算定は、分離したリンパ球機能を適確に把握出来て再現性にとも、経時的に病態の経過を判定することが出来る。また血清中の免疫抑制物質の検索に有用であるとしている。また、谷内らの臨床的成績では、担癌生体（胃癌、肺癌、肝癌）において PHA リンパ球幼若化率の著明な減少を示しており¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾、三輪らによるとリンパ球幼若化率は胃癌例では、癌の進行に比例して減少を来し、症例の予後とも相関性が示されたとしている¹¹⁾。私達の成績および諸家の報告からみても、本法が担癌生体の免疫能を評価するに当りかなり有用な手段となり得ることが示唆された。補体値については、担癌生体においては血清補体成分の上昇することが報告されており、その補体は、癌の進行とともに上昇傾向をとり、末期には低下する例が多いとされている¹⁶⁾¹⁷⁾。近藤らは多くの担癌生体の血清補体値の上昇は不明であるが、癌組織よりある刺激が補体系蛋白の産生を促したと説明し¹⁸⁾、また西岡らは血清補体値の上昇は生体防御機構に基き、補体系の変化が上昇してきているものと説明している¹⁹⁾。われわれの統計では、補体値の正常範囲は他施設よりやや高値ではあるが、補体値は PHA リンパ球幼若化率の下降と同時にⅢ期、Ⅳ期とでは有意差こそないが全般的に上昇してきていることから、同時に担癌生体の病期進行に伴ない低下した細胞免疫能を補給するものとして上

昇してきたものと解釈出来る。このように担癌生体では末梢リンパ球、T細胞数、PHA リンパ球幼若化率は低下を示し、補体値は逆に上昇傾向を示していた。このことは担癌状態では、リンパ球の量的、質的な機能低下があり、補体系も免疫能維持に何らかの形で関与していると思われた。

Ⅱ 臨床経過よりみた各免疫パラメーターの動き

今回われわれの成績によると、経過良好群においては末梢リンパ球数、T細胞数、PHA リンパ球幼若化率は術前の値に比していずれも上昇していた。しかし今回の成績は、照射、化学療法など術前治療の完了した手術前における検査値との比較である、術前あるいは治療前の値をとりあげていないので、治療前の成績と対比して論ぜられないが、各パラメーターとも術前に比し術後は上昇している。これは術後免疫能が上昇したと考えるより、むしろ術後良好群では低下した免疫能が正常に復したと考えるべきであろう。その理由としては、リンパ球は先述したように免疫担当細胞として重要な役割を果しており、文献的にみても末梢血リンパ球数やT細胞数は、進展例においては減少しているという報告が多く、また癌の治療、特に照射、化学療法、手術療法により、その減少は著明であるとされている。朝山らによると上咽頭癌に対し照射前後の末梢リンパ球数、PHA リンパ球幼若化率、T細胞を比較した結果、その減少は照射後3～4カ月まで及んでいるとしている。¹⁶⁾²⁰⁾折田らは手術後、T細胞、PHA リンパ球幼若化率の推移について検討し、治癒切除例は術後3～4週後に術前値に復していると論じている²¹⁾。これらの文献的報告と併せて検討すると、術前処置（照射、化学療法）により低下した細胞性免疫能が術後経過3カ月の時期、すなわち手術侵襲に伴う諸因子が解消したと思われる時期から回復傾向を示したものの（術前値より上昇）と解され、この見解を立証する成績として経過良好例においては、一旦低下した免疫能が再び上昇しているのに対し、経過不良例では上昇傾向を示さず、あるいはさらに低下を示していることが判明した。とくにこれら免疫能パラメーターの成績は、癌治療後の経過を考慮する際にもかなり重要な点であり、手術により術後担癌状態から解放されたために免疫能がもとに復したのか、または免疫能が正常に復さないために再発を来したのかという二つの考え方も成り立つであろう。もし後者の理由で再発を来すことも考慮に入れるなら、手術、照射、化学療法という治療内容においても、生体の免疫能低下を招かぬよう必要最小限度に配慮すべ

きであるという考え方も出て来るであろう。しかし、このことに関しては今後臨床的、基礎的研究を積み重ねた上で慎重に結論を出していく必要があると考えている。また、PHA リンパ球幼若化率も同様に経過良好例では、術後3カ月以内の上昇を示し、逆に不良例においては下降を示しており、この術前、術後の変動は他のパラメーターの推移よりも大きな変動を示していたことから、術後経過の良否を判定する指標としてかなり有意義な方法であると考えられた。これに関して、折田らも長期にわたる経過観察例からみて、PHA リンパ球幼若化率は、経過良好例では漸次上昇し、1年を過ぎるころより全例が正常人の値の40%以上を示し、逆に再発例では、再発の確認される2~3カ月前から急速に低下してきているとして術後リンパ球幼若化率が前回の値に比して異常に低い場合には、再発を考慮しなくてはならないとしている²²⁾。補体値についてみると、経過良好例では低下し不良例では上昇しており、先述したように血清補体値の変動は、癌の発育と関連していると思われる。免疫グロブリンについてみると、経過良好例、不良例の両者ともあまり有意差ある変動を示していないが、他の免疫学的検索と関連して解析してゆくべきものと考えられた。

Ⅱ 術後経過の良否を表現できる免疫学的方法の提案

前項で述べたように術後経過の良否を知る方法として、PHA リンパ球幼若化率の推移をみるのが最も簡便であり信頼性を有するものと考えられ、また補体値と末梢リンパ球が経過良好例、不良例との比較において有意差がみられたことから、補体値とPHA リンパ球幼若化率の二つのパラメーターを基準として、さらに末梢リンパ球数も考慮して術後患者の免疫能を二次元的に表現することを試みたのであるが、この方法に従って症例をみると、良好な経過をとっているものと再発を来し不良の経過を示したものとでは、明らかに区分することが出来た。すなわち、Ⅰ期、Ⅱ期免疫状態としては、正常に機能している群であり、Ⅲ期はその末梢リンパ球数よりⅢa、Ⅲbとに細分したが、Ⅲaは一応要注意だがまだ再発を考えなくてもよく、Ⅲbになるとまず再発を考える必要があり、特にⅠ期、Ⅱ期からⅢb期への移行したものおよびⅣ期に属するものでは、担癌状態ならびに再発を考えるべき症例群であることを区分し得た。しかしこの分類法は、術後症例の免疫能と病態に関し、術後経過の良否を判別するのに適しておるが、治療前の担癌状態の診断に対しては必ずしも本法が適応できるとは言えない。その理由は、今回提示した内容が術後という時

期においてそれまでに得られた成績から統計処理を行い、それに基づいて分類しているためであり、治療前のものに対しては今後検討を要すると考えている。本法に関する報告はないが、これに類似した方法として西岡らの提示した補体値とPPD皮内反応から病態を評価した6期分類法がある¹⁹⁾²²⁾。これは本法のPHA リンパ球幼若化率にかわり皮内反応の程度を指標としているわけであるが、癌の悪化と共にPPDの陰性化、補体値の上昇および進展例における低下など、各病期との相関性を示していると報告しているが、PPD皮内反応は一般に高齢者においては陰性化が高いことから、私共は細胞性免疫能の示標としてPHA リンパ球幼若化率を採用し、前述のごとき表現法を試みた。このように各種非特異的免疫能の診断パラメーターを分析してみて、多彩な免疫学的因子を考慮に入れた総合的解釈が必要であると同時に、多面的立場から担癌患者の免疫能をとらえることにより、やがて免疫学的立場から担癌生体の病態を診断することも可能であろうと考察した。今後さらに症例の積み重ねを臨床的な分析と加えながら、問題点の解明を計りたいと考えている。

まとめ

昭和51年4月より昭和53年12月までの間に聖マリアンナ医大耳鼻咽喉科において、入院治療を受けた頭頸部悪性腫瘍患者例について、免疫能の診断パラメーターの推移を検討してみた。すなわち、T細胞、B細胞、PHA リンパ球幼若化率、CH₅₀、免疫グロブリン(IgG IgM, IgA)末梢リンパ球数などについて、各病期別、経過良好例、不良例につき、各種検査成績を統計的に処理し、各免疫学的診断パラメーターの変動と併せ、担癌生体の臨床的観察を行なった。その結果術後の経過を観察する際に免疫能からみた病態の良否を判断する一つの示標とらり得るパラメーターとして、CH₅₀、PHA リンパ球幼若化率、末梢リンパ球数を組合せた一つの方法を提示し、その有用性について考察を加えてみた。

(1) 各病期別から検討し、対照群と有意差を認めた免疫学的診断パラメーターは、末梢リンパ球数、PHA リンパ球幼若化率であり、これらは担癌生体においては対照に比し低下を示していた。

(2) 術後経過良好群においては、末梢リンパ球数、PHA リンパ球幼若化率の上昇、補体値の低下がみられ、逆に術後経過不良群においては、末梢リンパ球数、PHA リンパ球幼若化率の下降、補体値の上昇がみられた。

(3) 補体値と PHA リンパ球幼若化率の組合せ、さらに末梢リンパ球数も考慮し担癌生体の病態を免疫能からみて、Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ_a、Ⅲ_b、Ⅳ期と分類し、それぞれの症例にあてはめてみた。術後経過良好例ではⅠ、Ⅱ、Ⅲ_aに該当し、不良例ではⅢ_b、Ⅳに属していた。また術後経過中に再発を来し不良に至った症例においては、再発の判明した時期より2～3カ月前にはⅢ_bあるいはⅣに移行していたことがわかり、術後経過観察において、免疫能の立場から病態の良否を評価するのに有用な方法であろうと考察した。

文 献

- 1) Currie, G. A.: Cancer and the immunoresponse. Edward Arnold Ltd, London, 1974.
- 2) 藤井源七郎編：人癌と免疫 ライフサイエンス社、東京、1976.
- 3) 橘 武彦：T細胞の subset と細胞マーカー癌と化学療法 4: 199-213, 1977.
- 4) 橘 武彦：ヒトT細胞・B細胞の測定（改良法）. 免疫実験操作法（日本免疫学編）1979.
- 5) 滝口哲夫：“Semi-automatic multiple sample harveste” によるヒトリンパ球幼若化試験. 免疫実験操作法（日本免疫学編）1979.
- 6) 河合 忠編：臨床検査技術全書 4 免疫血清, 医学書院. 東京.
- 7) 菊地浩吉, 井口 進：細胞性免疫異常及び不全と内科疾患. 日本臨床 35: 1002-1010, 1978.
- 8) 小林 博：腫瘍免疫学 朝倉書店, 東京.
- 9) Micheal, J. D. and Stanley, W. C.: Spontaneous rosette formation and rosette inhibition assays in patient with squamous cell ca. of the head and neck.
- 10) Eastham, R. J., Mason, J. M. and Jennings, B. R.: T cell rosette test in squamous cell ca. of the head and neck. Arch. Otolaryngol 102: 171-175, 1976.
- 11) 三輪恕昭, 折田薫三, 田中早苗：癌進行度とリンパ球幼若化率との相関. 医学のあゆみ 80: 634-635, 1972.
- 12) 螺良英郎, 矢田健太郎, 小川紘一 他：癌患者の免疫能の診断パラメーター 癌と化学療法 4: 733-742, 1977.
- 13) Joseph, A. S., Aliza, A., Shlomo, B. E. et al.: Immunocompetence, immunosuppression and human breast cancer. Cancer 38: 1171-1187, 1976.
- 14) Kopersztych, S., Thereza, M. R. and Miki, S.: Cell-mediated immunity in patient with carcinoma. Cancer 38: 1149-1154, 1976.
- 15) 谷内 昭, 今井浩三, 阿部 弘：癌患者の免疫能. 臨床免疫 6: 1005-1013, 1974.
- 16) 近藤正治, 増田正典：癌と補体. 臨床免疫 10: 351-360, 1978.
- 17) McKenzir, D., Jacob, C. and Hetrick, D. L.: Complement reactivity of cancer patients measurements by immuno hemolysis and immuno adherence. Cancer res. 27: 2386-2394, 1967.
- 18) Nishioka, K. et al.: The complement system in tumor immunity. Significance of elevated levels of complement in tumor bearing hosts. Ann. N. Y. Acad. Sci. 276: 303-315, 1976.
- 19) 朝山修造, 西川秀樹, 渡辺武他：リニャック治療を受けた肺癌患者の末梢リンパ球の変動. 臨床免疫 6: 481-485, 1974.
- 20) Hellsteöm, I., Sjögren, H. O., Warner, G. et al.: Blocking of cell-mediated tumor immunity by sera from patients with growing neoplasms. Int. J. Cancer, 7: 226-237, 1971.
- 21) 折田薫三：がん患者におけるリンパ球機能テスト. 総合臨床 22: 2121-2178, 1973.
- 22) 中島康夫：頭頸部悪性腫瘍患者の免疫能に関する臨床的研究. 耳鼻臨床 70: 753-773, 1977.

なお本論文の要旨は、第79回日耳鼻総会において発表した。

(原稿受付 昭和 54. 8. 20日)

別刷請求先 〒213 川崎市高津区菅生 2095

聖マリアンナ医科大学耳鼻咽喉科学教室

大竹 英夫