悪性腫瘍の免疫学的アプローチ

第五報 MIT (migration inhibition test) の臨床的意義に関する知見

きたしやうじ のおひろ たばた としひで えのもと ただお まつ い かず お
北庄司 信裕*・田端 敏秀**・榎本 雅夫***・松井 和夫***

緒 言

著者らは、さきに MIT (migration inhibition test) を行い、担癌患者の末梢血リンパ球は、in vitro で、自己腫瘍粗抗原に感作されることにより、lymphokine factor の一種である migration inhibition factor (MIF) を産生すること、また、この方法が担癌生体の immunological surveillance を反映するものとして、臨床的に利用する価値があるのではないかと述べた。今回著者らは頭頸部悪性腫瘍患者について、MIF を治療の経過と共に追跡することが出来たので報告し、その臨床的意義について一知見をのべたいと考える。

材料および方法

昭和50年5月から昭和51年3月までの9カ月間に、和歌山日赤病院耳鼻咽喉科において、加療した頭頸部悪性腫瘍患者42名のうち、MIFを経日的に追跡しえた7名についてのべる。上顎癌5例、咽頭癌2例である。

MIFの測定¹⁾：さきに報告したとおり、担癌患者末梢血リンパ球を分離し、自家腫瘍粗抗原を、in vitro で感作、その培養液を毛細管にパックしたモルモットマクロファージと共に培養

し、24時間後のマクロファージの遊走率を測定した(間接法)。なお遊走率は%で表わした。遊走面積が対照と変らないもの、いいかえれば、MIF産生がみられないものは遊走率(M.I)は100%となる。

PPD, DNCB 皮内反応：細胞性免疫の成立を意味するとされている両者の反応を行った。

末梢血リンパ球数の算出：上記の反応と、ほぼ同一時期に算出した。

成 績

マクロファージ遊走率の経日的変動は表(1)に示したとおりであるが、各症例毎に腫瘍の状態、さらには、測定時期が異なるため、症例毎に、臨床症状を説明するのが便利であると考え

た。

症例1, 上顎癌, 男, 62才。

初診日：昭和50年5月12日。

ブレオマイシン (BLM), 動注 ⁶⁰Co 照射後,

Immunological Aspects of Malignant Tumors in Humans. V: Clinical evaluation of the migration inhibition test.

Nobuhiro Kitashoji*, Toshihide Tabata**, Tadao Enomoto*** and Kazuo Matsui***.

*和歌山医科大学応用医学研究所

**和歌山医科大学応用医学研究所教授、和歌山日赤耳鼻咽喉科部長(兼)

***和歌山日赤耳鼻咽喉科

表Ⅰ 頭頸部悪性腫瘍におけるマクロファージ遊走率の経日的変動

症例	年齢	性	病 名	M. I (%) と検査時期								
				昭50. 7月	8	9	10	11	12	昭51. 1	2	3
1	62	男	上顎癌	11.4		109.0					17.4	94.4
2	64	男	咽頭癌			59.0					119.0	
3	73	女	上顎癌							48.9	103.9	
4	46	女	咽頭癌				35.0	73.1				
5	53	女	上顎癌				77.7					
6	40	男	上顎癌			82.0	87.9					
7	42	男	上顎癌			81.2	160.5					

7月11日上顎部分切除術を施行した。7月28日すなわち術後17日目に M. I は、11.4 %と強いマクロファージの遊走阻止現象を示した。その後、M. I は、109.0%と回復したが、眼窩下壁に、腫瘍の再発残存をみたので、necrotomyを行った。局所の腫瘍の再発は、頻回の necrotomy によって一応消失をみたが頭蓋内侵潤の徴候をみたので再び マイト マイ シン (MMC)、エンドキサン (Ex) にピシバニール (OK432) の三者併用を開始した。その結果、末梢血リンパ球数は、徐々に上昇し、M. I は約1カ月後に17.4%となったが、さらに1カ月後には94.4%と変動した。

症例2，咽頭癌（上，中下咽頭に及ぶもの）男，64才。
初診：昭和50年9月。
本人が手術を拒否したので、専ら Chemotherapy (5-Fu) と⁶⁰Co の二者による治療を行った。当時 M. I は59.0%で約2カ月の治療によって、腫瘍は略々消失したが、なお、しばらく治療を続行する必要があった。しかし、本人の意志により、約2カ月間中止した。再入院時腫瘍は再び増大し、全身状態も悪く、再度 ⁶⁰Co, 5-Fu, ピシバニールの併用療法を行った。食思増進と共に腫瘍もやや大きさを減じたが、次第に悪液質傾向を強くし M. I は 119.0% であった。

症例3，上顎癌，女，73才。
初診：昭和51年1月。
Chemotherapy を主体に治療を開始した (5-Fu, BLM, Ex)。口腔内にまで突出していた腫瘍は、著しく縮少した。治療開始時の M. I は48.9%であった。PPD, DNCB は共に反応が陽性であった。しかし、鼻腔内、上顎洞内の腫瘍は残存していた。約1カ月後、末梢血リンパ球が著しく減少したので、ピシバニールを使用した。当時 M. I は103.9%であった。ピシバニール投与後約1カ月にして末梢血リンパ球の上昇と腫瘍は再び縮少傾向を示した。PPD, DNCB は陰性であった。

症例4，咽頭癌（中，上咽頭）女，46才。
初診：昭和50年9月。
Chemotherapy (5-Fu, MMC, Ex) と⁶⁰Co の併用療法を行った。当時 M. I は 35.0%であったが約2カ月後、腫瘍は頸部転移をふくめて著明に縮少した。M. I は73.1%と回復し、その後約1カ月にして、完全に腫瘍は消失し退院した。現在なお再発をみない。

症例5，上顎癌，女，53才。
初診：昭和50年9月。
BLM（動注）5-Fu, ⁶⁰Co 照射を行った。治療開始後約1.5カ月で腫瘍の縮少をみた。M. I は 77.7% であった。治療開始より2カ月後に上顎部分摘出術を行った。現在まで再発をみな

い。

症例 6, 上顎癌, 男, 40才。

BLM (動注), 5-Fu, ^{60}Co を使用した。

BLM 動注後, 上顎部分切除術を行った。当時, M. I は 82.0%であり, 術後経過もよく約 1 カ月後退院した。退院時, M. I は 87.9%であった。

考

著者らは, さきに, 頭頸部悪性腫瘍について, 末梢血 T, B cell²⁾, PPD, DNCB 皮内反応³⁾, MIT の手技などについて報告してきた。今回は, MIT によるマクロファージ遊走率 (M. I) の経日的変動と, その意義について考察を加えてみたいと考える。マクロファージ遊走阻止因子は, 担癌患者における effector cell (抗原感作リンパ球) が, 抗原に再度感作されることによって放出される lymphokine factor の一つであり, モルモットマクロファージの遊走を阻止することは, すでに多くの報告がある^{4)~10)}。したがって, 担癌患者のリンパ球を用いて, マクロファージの遊走阻止がみられることは, 癌抗原に感作されていることを意味する。また, 逆に, 腫瘍の存在を知るパラメーターともいえる。症例 1 では, 術後約 2 週間で強い遊走率の低下がみられ, 2 カ月後には腫瘍の残存再発をみたにかかわらず 109.0%と上昇し, その後再び 17.4%となったが, 全身状態の低下と共に 94.4%と変動した。これらの変動は, PPD, DNCB, 末梢リンパ球数などから考えて, M. I 高値の時期には, 無反応状態すなわち, Anergy の状態であると解釈している。症例 2 においては, 初期には, 59.0%と低値を示し Chemotherapy, irradiation により, 腫瘍は一応消失したが, 再発をみ, ピシバニールの併用を行った。全身状態は次第に悪化

症例 7, 上顎癌, 男, 42才。

初診: 昭和 50 年 8 月。

BLM 動注, 5-Fu, ^{60}Co 療法を行った。終了時に M. I は 81.2%で腫瘍の縮少をみたが, 部分摘出術を行った。術後経過も良好で, 約 1 カ月後退院した。退院時 M. I は 160.5%であった。PPD, DNCB は陽性であった。

按

し, PPD, DNCB 陰性, M. I のみ 119.0%であった。この場合も M. I の上昇は腫瘍の完全消失, いいかえれば腫瘍抗原の消失を意味するのではなく, むしろ, Anergy であろう。症例 3 においても, 治療初期, すなわち, 腫瘍の著しい縮少時期には, M. I は 48.9%と強い細胞性免疫能を示したが, 腫瘍残存にかかわらず, 再び M. I は 103.9%となり, この状態も症例 1, 2 と同様と考えている。他の 5 例は, いずれも治療によって, 腫瘍の消失をみたもので, M. I 値も次第に上昇し, 略々正常の値に回復する傾向がみられた。即ち, 腫瘍が完全に消失すると, M. I 値は正常に回復し, 遊走阻止がみられない。しかし担癌生体の状態が悪化すると, 腫瘍が残存していても, M. I 値は正常か, むしろ上昇する傾向を示し, これは, 一種の無反応 Anergy と考えられる。また, 末梢血リンパ球数とは, 無関係であり, むしろ, リンパ球の機能に意義があらう。症例によっては, 使用した OK432 は, 遊走阻止因子の産生には, 影響を与えないが, 末梢血リンパ球数を増加せしめることは, 明らかであり, Chemotherapy との併用による腫瘍への効果を期待することが出来よう。これらの薬剤のメカニズムは, 腫瘍側, 宿主側の両面から今後, 解明されねばならないと考えている。

結 語

頭頸部悪性腫瘍7例について、M. I の経日的変動を検索した。その結果、M. I は、腫瘍の残存、消失と略々一致して変動をすることが判った。しかし宿主の全身状態が著しく悪化すると、M. I は、むしろ正常値を示す様になる。このことは、担癌生体リンパ球の **Anergy** を考えさせる現象ではなかろうかと推察した。

参 考 文 献

- 1) 北庄司信裕, 田端敏秀, 榎本雅夫, 松井和夫: 悪性腫瘍の免疫学的アプローチ(第二報) **Macrophage Migration Inhibition test (MIT)** の応用, 耳鼻臨床 68: 1471—1475, 1975.
- 2) 榎本雅夫, 松井和夫, 田端敏秀, 北庄司信裕, 山本順子: 悪性腫瘍の免疫学的アプローチ(第一報) 担癌患者の **T, B cell** の動態と **PPD** 皮内反応を中心として. 耳鼻臨床 68: 1147—1156, 1975.
- 3) 松井和夫, 榎本雅夫, 田端敏秀: 悪性腫瘍の免疫学的アプローチ(第三報) 担癌患者の **PPD** 皮内反応と **DNCB** 皮内反応について. 耳鼻臨床 69: 249—253, 1975.
- 4) 丁宗鉄, 岡田秀親: 細胞性免疫とその **mediator system**. 臨床免疫 6: 973—983, 1974.
- 5) 漆崎一郎: 腫瘍抗原に対する体液性および細胞性免疫. 臨床免疫 6: 903—912, 1974.
- 6) 菊地浩吉, 石井良文: 抗腫瘍抵抗性と細胞性免疫. 臨床免疫 6: 913—925, 1974.
- 7) 湯村正仁, 内田善夫, 国米欣明, 折田薫三, 田中早苗: **MIF** 活性測定法, 担癌生体リンパ球の **M. I. F.** 活性の測定法を中心として. 臨床免疫 5: 643—648, 1973.
- 8) 大村敏郎: マクロファージ遊走阻止試験を応用した腫瘍の細胞性免疫に関する実験的臨床的研究, 日本外科学会誌 73: 555—565, 1972.
- 9) 秋吉毅, 秦彰良, 辻秀男: マクロファージ遊走阻止試験による腫瘍の細胞性免疫検索の試み. 日本癌学会総会記事第31回 223, 1972.
- 10) 秋山武久, 山浦昇: マクロファージ遊走阻止試験を加療癌患者の予後判定に応用する. 日本癌学会総会記事第31回 209, 1972.

原稿到着: 昭和51年4月22日
別刷請求先: 田端敏秀
〒640 和歌山市9番丁9
和歌山県立医科大学応用医学研究所