頭頸部悪性腫瘍患者の免疫能に関する 臨床的研究

—古典経路と第2経路における血清補体価および
補体成分を中心として—

小 津 雷 助

A Clinical Study of Immunity in Patients with Malignant Tumor of the Head and Neck

—With special reference to the serum complement
level and complement components in the classical
and alternative pathways—

Raisuke Ozu

(Keio University)

In 274 patients with cancer of the head and neck, the serum complement levels (CH_{50} , AP_{50}) and complement proteins (Clq, C4, C3c, C3PA, C5 and C9) in the classical and alternative pathways were determined.

The assay procedure used was Mayer's 50% hemolysis method for CH_{50} , and Takada's method utilizing rabbit erythrocytes for AP_{50} . Complement proteins were determined using the partigen plate, with QS serum for Clq, C5 and C9, protein-standard plasma for C4, C3c and C3PA.

The results show that the CH_{50} value was higher in patients with cancer of the head and neck than in healthy persons, and more markedly elevated in patients with advanced cancer than in those with early cancer.

CH_{50} was related to the clinical course in such a manner that it was elevated in a cancer-bearing state, i.e., in untreated patients and those with recurrence or metastasis, and normal or nearly normal in patients in a state of remission or 5-year cure. It tended to be elevated after irradiation or operation, while being variable in patients with terminal cancer.

The AP_{50} value was higher in patients with cancer of the head and neck than in healthy persons, and varied in correspondence to the clinical course as CH_{50} was. It was slightly lowered but variable in patients with terminal cancer.

The complement proteins C4, C3c, C3PA, C5 and C9 were significantly higher in patients with cancer of the head and neck than in healthy persons.

The above findings suggest that, in cancer-bearing hosts with reduced cellular

immunity, humoral immunity mainly residing in the complement system is called upon to compensate for the fall in cellular immunity to maintain the immune system of the host with the resulting "complement response". The present data further suggest that not only the classical but also the alternative pathway was involved in the complement response.

緒 言

人における免疫監視機構は、大別すると、4つの免疫系からなることが知られている。即ち細胞性免疫、免疫グロブリン系、補体系の classical pathway(古典経路)および補体系の alternative pathway(第2経路)である¹⁾。これら4つの系は系統発生的にもまた免疫遺伝学的にもきわめて近い関係にある事が知られている²⁾。しかしながら従来腫瘍免疫学はやや細胞性免疫を偏重する傾向にある^{3)~5)}。そこで、当教室においては昭和46年7月より体液性免疫としての補体系をとりあげ担癌生体における血清補体価(CH₅₀)の変動を追求してきた^{6)~8)}。その結果、治療前、治療中、再発転移群など担癌状態ではCH₅₀は高値を示し、治療後、寛解、5年治癒群など非担癌状態ではCH₅₀は正常あるいは正常に近い値を示すことを知った。一方、CH₅₀の測定と平行して細胞性免疫の面からはツベルクリン反応の測定をおこない、西岡らの提唱した「ツ反応と補体による6期分類」¹⁾⁹⁾について臨床面から検討をおこなった。その結果「細胞性免疫機構の低下をきたした生体の免疫現象は補体を中心とした体液性免疫が相補的に補償して生体の免疫監視機構を維持する」という西岡らの作業仮説^{1)2)9)~11)}を臨床的にある程度裏付ける成績を得た。このように担癌生体におけるCH₅₀の測定並びに「ツ反応と補体による6期分類は、患者の免疫状態の把握、臨床経過の推移、さらには予後判定へのアプローチとなり得るのみならず、それぞれの患者の免疫反応性に基づく病期に応じた治療対策をおこなう上でもきわめて意義があると考えられる。

そこで本研究においては、ひきつづき担癌生体の補体のうち classical pathway における CH₅₀の変動を追求すると共に、さらに一歩進んで alternative pathway の活性(以下 AP₅₀と略す)及び補体成分蛋白量の内 C1q, C4, C3c, C3proactivator (factor B で以下 C3PAと略す), C5, C9 の測定もおこない頭頸部癌と補体系との関係につきより詳細に検討をおこなったので報告する。

対 象

昭和49年7月より昭和55年1月までの5年6ヶ月の間に、慶応義塾大学病院耳鼻咽喉科に入院又は腫瘍外来にて治療をおこなった頭頸部悪性腫瘍患者274例を対象とした。

その内訳を腫瘍発生部位別に示すと表1の如くで、鼻副鼻腔が85例で最も多く、次いで口腔52例、以下中咽頭44例、上咽頭39例、喉頭27例、耳下腺8例、下咽頭6例、頸部5例、甲状腺3例、食道2例、前頭部、下顎、聴器各1例の順であった。

性比では表2に示すように男性204例(74.5%)、女性70例(25.5%)で男女比はほぼ3 :

1である。

年齢別では最年少8才、最年長84才で、年代別では50才代が75例(27.4%)で最も多く、次いで60才代が70例(25.5%)、以下40才代47例(17.2%)、70才代37例(13.5%)、30才代20例(7.3%)、20才代以下は18例(6.5%)、80才以上は7例(2.6%)であった。

病理組織学的に分類したものが表3で、上皮性腫瘍では、扁平上皮癌が最も多く207例(78.4%)で全体の¾以上をしめた。次いで腺癌の8例(3.0%)、以下腺様嚢胞癌7例(2.5%)、皮脂腺癌1例(0.4%)の順であった。

表1 腫瘍発生部位

鼻・副鼻腔	85 (62)例
口腔	52 (41)
中咽頭	44 (31)
上咽頭	39 (29)
喉頭	27 (25)
耳下腺	8 (4)
下咽頭	6 (3)
頸部	5 (5)
甲状腺	3 (0)
食道	2 (2)
前頭部	1 (0)
下顎	1 (1)
聴器	1 (1)

計 274 (204)

()内は男性数を示す。

非上皮性腫瘍では悪性リンパ腫が最も多く26例(9.5%)、その他の肉腫が19例(6.9%)、悪性黒色腫2例(0.7%)、嗅神経芽細胞腫1例(0.4%)悪性混合腫瘍1例(0.4%)の順であった。

測定をおこなった症例数は表4の如くで、CH₅₀は274例全例に、AP₅₀は105例に測定した。また血清中補体成分蛋白量は、C1q, C4, C3c, C3PA, C5は55例に、C9 34例に測定をおこなった。各々の内訳は表4に示す通りである。なお、血清中補体成分蛋白量は健康な20代

表2 年令分布及び性別

年 令	男 性	女 性
0～9才	1人	
10～19	3	
20～29	9	5人
30～39	10	10
40～49	41	6
50～59	59	16
60～69	51	19
70～79	29	8
80～	1	6
計	204人	70人

表3 組織型の内訳

上皮性腫瘍		非上皮性腫瘍	
扁平上皮癌	207例(78.4%)	悪性リンパ腫*	26例(9.5%)
腺癌*	8 (3.0%)	その他の肉腫	19例(6.9%)
腺様嚢胞癌	7 (2.5%)	悪性黒色腫	2例(0.7%)
皮脂腺癌	1 (0.4%)	嗅神経芽細胞腫	1例(0.4%)
		悪性混合腫瘍	1例(0.4%)
*乳頭状腺癌4例を含む		*histiocytic	13例
		lymphocytic	2例
		不 明	11例

の男性13人、女性5人の計18人についても測定し、健康人の価とした。また臨床的には腫瘍と炎症の中間的性格をもつのではないかと推察されている進行性鼻壊疽患者・男5例、女3例の計8例についても測定した。8例の年令分布は

表4 測定症例数

	全 例	治療前	照射中	照射後	手術後	寛 解	5年治癒	再発転移	末 期
CH50	274	114	38	21	32	95	21	46	16
AP50	105	29	3	1	3	30	2	15	10

	全 例	頭 頸 部 癌 患 者		そ の 他	
		担 癌	寛 解	健 康 人	鼻壊疽患者
C1q	55	37	18	18	8
C4	55	37	18	18	8
C3c	55	37	18	18	8
C3PA	55	37	18	18	8
C5	55	37	18	18	8
C9	34	24	10	18	6

最年少29才，最年長79才である．なお病理組織学的分類は，ウェゲナー肉芽腫1例，悪性リン

パ腫の疑3例，悪性リンパ腫4例である．

検 査 方 法

1. 血清補体価 (CH₅₀)

CH₅₀の測定はMayerの50%溶血法¹²⁾により測定をおこなった．その正常値は，西岡ら¹⁾と同じ30~45units/mlとした．

2. alternative pathwayの活性 (AP₅₀)

AP₅₀の測定はウサギ赤血球を用いる高田の方法¹³⁾により測定した．その正常値は高田らと同じ10~15units/mlとした．

3. 血清中補体成分蛋白量

血清中の補体成分蛋白量の測定は，一元免疫拡散法 (single radial immunodiffusion) によって測定した¹⁴⁾．C1q, C5, C9は20才から59才までの男女30人の正常人血清を集めた pooled human serum を標準血清とし，抗血

清寒天板への拡散度を100%とした．またC4, C3c, C3PAは市販されているBehring社の免疫拡散定量板を用い測定した．

C4, C3c, C3PAの正常範囲は20才から59才までの男女30人の値を測定し，各々最小の値から最大の値までを正常範囲とした．測定結果よりC4の正常範囲は17~51mg/dl, C3cは47~116mg/dl, C3PAは12~34mg/dlとなり，正常者に於てもかなりのばらつきが認められた．

被検血清は午前9時から11時の間に患者の肘静脈より採血し，30分間4℃にて保存し，遠沈にて血清を分離した後，-70℃にて保存し，検査に供した．

検 査 成 績

1) 頭頸部悪性腫瘍患者における臨床経過とCH₅₀の推移

頭頸部悪性腫瘍患者の臨床経過を治療前，照射中，照射後，手術後，寛解，5年治癒，再発転移，末期の8群に分け，それらにおけるCH₅₀の推移を検討し，健康者と比較した．

健康人：我々の研究グループである小暮ら¹⁵⁾の値 $n=612$, $M \pm S D = 42.9 \pm 7.0$ を引用した．ちなみに，著者が今回の研究で測定した値は $n=9$, $M \pm S D = 42.7 \pm 9.6$ であった．

治療前群：原則としてななら治療がなされていない初診時に測定したもの．なお，初診時における腫瘍の進展の程度により早期群 (Stage I, II) と進行群 (Stage III, IV) に別けて検討も加えた．

照射中群：放射線を照射している期間中に測定したもの．

照射後群：放射線治療終了後1ヶ月以内に測定したもの．

手術後群：原則として根治術を施行した後1

ヶ月以内に測定したもの．

寛解群：一次治療後3ヶ月以上経過しているもので，5年治癒には達していないが，臨床的には経過良好と考えられるもの．

5年治癒群：いわゆる悪性腫瘍の治癒年限と考えられる5年以上経過し，再発も転移も認められないもの．

再発転移群：治療後の経過観察において，局所に再発を認めたり，転移を認めたもの．

末期群：再発や転移のため死亡したもので，死亡前20日以内に測定したもの．

検査結果

CH₅₀の測定は274例全例におこなった．臨床経過別に検討した結果は表5および図Iに示す如くである．同じ患者について同一の群として2回以上検査をおこなった場合は，その各々の値の平均値をとり，その患者の値とした．

また，各群間の有意差計算をした結果が表6である．

(1)健康人：われわれの研究グループの小暮

ら¹⁵⁾の値を引用した。10才から94才にわたる男240例、女372例の合計612例について本研究と同じMayerの50%溶血法で測定しており、CH₅₀の平均は42.9±7.0である。

(2)治療前群：114例の平均値は49.9±9.6で、正常域をこえるものが70%にみとめられた。

表5 頭頸部悪性腫瘍における臨床経過とCH₅₀の推移

臨床経過	例数	M±S.D. (units/ml)
健康人 ¹⁵⁾	612	42.9±7.0
治療前*	114	49.9±9.6
照射中	38	52.6±8.1
照射後	21	56.8±10.2
手術後	32	59.2±8.2
寛解	95	43.8±6.2
5年治癒	21	44.1±5.0
再発・転移	46	58.3±9.1
末期	16	45.3±10.3

*治療前群の内、初診時StageがI, IIのものn=50, 47.2±7.6,
初診時StageがIII, IVのもの
n=35, 55.0±11.7であった。

なお早期群(Stage I, II)の患者50例の平均値は47.2±7.6であったが、50例中18例(36%)はCH₅₀の値が30 units/ml~45 units/mlの正常範囲内にあった。これに対し、進行群(Stage III, IV)の患者35例の平均値は55.0±11.7であり、正常範囲内の値を示したものは7例(20%)にすぎなかった。そしてStage I, IIとStage III, IVのそれぞれの平均値の間に

表6 各群におけるCH₅₀の有意差

	健康人 ¹⁵⁾	治療前	照射中	照射後	手術後	寛解	5年治癒	再発・転移
治療前	***							
照射中	***	N.S.						
照射後	***	**	N.S.					
手術後	***	***	**	N.S.				
寛解	N.S.	***	***	***	***			
5年治癒	N.S.	**	***	***	***	N.S.		
再発・転移	***	***	**	N.S.	N.S.	***	***	
末期	N.S.	N.S.	**	**	***	N.S.	N.S.	***

***: P<0.001
** : P<0.01
* : P<0.05
N.S.: 有意差なし

図1 頭頸部がんにおける臨床経過と血清中CH₅₀の推移

は危険率0.1%以下で有意の差を認めた。

治療前群 114例全例についての平均値と他の群のそれとの比較では、健康人、手術後群、寛解群および再発転移群との間に危険率 0.1%以下で有意の差を認めた。また照射後群、5年治癒群とは危険率1%以下で有意の差を認めたが、照射中群、末期群とは有意の差を認めなかった。

(3)照射中群：38例について測定をおこなった。平均値は 52.6 ± 8.1 で治療前群より高値を示した。

他の群との比較では、健康人、寛解群、5年治癒群とは危険率 0.1%以下で有意の差を認めた。また手術後群、再発転移群および末期群とは危険率1%以下で有意の差を認めたが、照射後群とは有意の差を認めなかった。

(4)照射後群：21例について測定した。平均値は 56.8 ± 10.2 で前2群より高値を示した。

他の群との比較では、健康人、寛解群、5年治癒群との間に危険率0.1%以下で有意の差を認めた。また末期群とは危険率1%以下で有意の差を認めたが、手術後群および再発転移群とは有意の差を認めなかった。

(5)手術後群：32例について測定した。平均値は 59.2 ± 8.2 で全群の中で最も高い値を示し、32例中90%が正常域をこえていた。

他の群との比較では、健康人、寛解群、5年治癒群および末期群とは危険率 0.1%以下で有意の差を認めたが、再発転移群との間には有意の差を認めなかった。

(6)寛解群：95例について測定をおこなった。平均値は 43.8 ± 6.2 で、正常域内に留まっている。

他の群との比較では再発転移群とは危険率0.1%以下で有意の差を認めたが、健康人、5年治癒群および末期群とは有意の差を認めなかった。

(7)5年治癒群：21例について測定した。平均値は 44.1 ± 5.0 で寛解群と同様に正常域に入っている。

他の群との比較では再発転移群とは危険率0.1%以下で有意の差を認めたが、健康人、末期群とは有意の差を認めなかった。

(8)再発転移群：46例について測定をおこなった。平均値は 58.3 ± 9.1 で手術群に次いで高い値を示した。

他の群との比較では、健康人、末期群と危険率0.1%以下で有意の差を認めた。

(9)末期群：16例について測定をおこなった。平均値は 45.3 ± 10.3 で健康人、治療前群、寛解群および5年治癒群との間に有意の差を認めなかった。しかし個々の症例についてみると、 CH_{50} が高値で死亡する例と、 CH_{50} が正常域内で死亡するものと大別できる。また下咽頭癌の一例では偶然に死亡前日に CH_{50} の測定をおこなったが 28 units/ml と低下していた。本例は死亡時著明な悪液質状態にあった。

2) 頭頸部悪性腫瘍患者における臨床経過と AP_{50} の推移

CH_{50} と同様に AP_{50} についても臨床経過別に比較検討した。

照射後群は1例のみに、5年治癒群は2例のみにしか測定できなかったため除外した。健康人を含む7群に分け、比較検討した結果を表7および図IIに示す。また各群間の有意差計算をしたものが表8である。

(1)健康人：我々の研究グループの高田が健康人32人について、本研究と同じ方法で AP_{50} を測定しているので、その値を用いた。 $n=32$, $M \pm S D$ は 13.0 ± 0.4 である。

(2)治療群：29例について測定をおこなった。平均値は 17.7 ± 5.1 で健康人の 13.0 ± 0.4 より明らかに高値を示した。

他の群との比較では、健康人、末期群とは危険率 0.1%以下で有意の差を認めたが、他の群とは有意の差は認められなかった。

(3)照射中群：3例について測定した。平均値は 20.0 ± 2.8 と7群中最も高い値を示した。

他の群との比較では健康人と危険率 0.1%以下で、末期群とは危険率1%以下で、寛解群と

は危険率 0.5%以下で、それぞれ有意の差を認めたが、手術後群および再発転移群とは有意の差を認めなかった。

(4)手術後群: 3例について測定した。平均値は 18.1 ± 4.1 で CH_{50} の場合と同様に高値を示した。

他の群との比較では、健康人と危険率 0.1%

以下で有意の差を、末期群とは危険率 0.5%以下でそれぞれ有意の差を認めたが、他の群とは有意の差は認められなかった。

(5)寛解群: 30例について測定した。平均値は 15.8 ± 3.2 で正常範囲よりわずかに高値を示した。

他の群との比較では、健康人と末期群との間には、各々 0.1%以下で有意の差を認めたが、

表7 頭頸部悪性腫瘍における臨床経過と AP_{50} の推移

臨床経過	例数	$M \pm S.D.$ (units/ml)
健康人*	32	13.0 ± 0.4
治療前	29	17.7 ± 5.1
照射中	3	20.0 ± 2.8
手術後	3	18.1 ± 4.1
寛解	30	15.8 ± 3.2
再発・転移	15	18.3 ± 5.6
末期	10	10.8 ± 4.5

*高田による。

表8 各群における AP_{50} の有意差

	健康人	治療前	照射中	手術後	寛解	再発・転移
治療前	***					
照射中	***	N.S.				
手術後	***	N.S.	N.S.			
寛解	***	N.S.	*	N.S.		
再発・転移	***	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	
末期	N.S.	***	**	*	***	**

***: $P < 0.001$

** : $P < 0.01$

* : $P < 0.05$

N.S.: 有意差なし

*高田による。

*高田による

図II 頭頸部がんにおける臨床経過と血清中 AP_{50} の推移

他の群とは有意の差は認められなかった。

(6)再発転移群: 15例について測定をおこなった。平均値は 18.3 ± 5.6 でかなり高値を示した。

他の群との比較では健康人と危険率 0.1%以下で、末期群とは危険率 1%以下でそれぞれ有意の差を示したが、他の群とは有意の差は認められなかった。

(7)末期群: 10例について測定した。平均値は 10.8 ± 4.5 で CH_{50} の場合と同様にばらつきがあった。正常値の下限の 10 units/ml より低い値を示したものが 6 例 (60%)、また上限の 15 units/ml より高い値を示したものが 2 例 (20%) 認められた。

なお照射後群は 1 例にのみ測定し、その値は 15.5 と正常範囲よりやや高い値を示した。また、5 年治癒群は 2 例について測定し各々の値は 12.9, 14.5 で、2 例共正常範囲内の値を示した。これら 2 群については症例数が少ないため、他の群との比較はおこなわなかった。

3) CH_{50} と AP_{50} との関係について

CH_{50} と AP_{50} との相関をみるため、両者を測定した頭頸部悪性腫瘍患者の 105 例について検

討をおこなった。

図Ⅲに示すごとく各例について縦軸に CH_{50} を、横軸に AP_{50} をとり各値をプロットした。これを最小自乗法により算出すると $y = 0.97x + 35.72$ という直線が得られ、相関係数 $r = 0.42$ 、危険率 0.1%以下で正の相関がみとめられた。しかしながら一方では CH_{50} と AP_{50} との間には多くの deviation もみとめられた。即ち (1) AP_{50} が正常範囲にあっても CH_{50} が高値を示すことがある。(2) AP_{50} が正常範囲または高値を示す時、 CH_{50} が正常より低い値を示すことはない。(3) AP_{50} が正常値以下の時、 CH_{50} が正常値か高値を示すことがあるなどである。

次に CH_{50} と AP_{50} との関係を各群別について検討すると、治療前群では CH_{50} , AP_{50} ともに高値を示すものが多いが、 AP_{50} は正常域でありながら CH_{50} が上昇している例を 6 例 (16%) にみとめた。寛解群においては CH_{50} はすでに正常域に入っているのに AP_{50} がなお高値を示すものを 6 例 (19.3%) にみとめた。また末期群の 10 例中 2 例は CH_{50} , AP_{50} 共に高値

図Ⅲ 頭頸部がんにおける CH_{50} と AP_{50} との相関

を, 5 例は CH_{50} が正常または高値であるにもかかわらず AP_{50} は低値を, また 1 例では CH_{50} , AP_{50} 共低値を示した。

4) 補体成分蛋白量について

次に, 補体成分蛋白量の内 $C1q$, $C4$, $C3c$, $C3PA$, $C5$, $C9$ の 6 成分について, 正常者, 進行性鼻壊疽患者 (以下, 鼻壊疽群と略す), 頭頸部悪性腫瘍患者のうち担癌状態にある者 (以下, 頭頸部癌群と略す) およびその寛解状態にある者 (以下, 寛解群と略す) の 4 群に別けて比較検討した。

(1) $C1q$.

正常者 18 例, 鼻壊疽群 8 例, 頭頸部癌群 37 例, 寛解群 18 例について比較検討した (図 IV, 表 9)。また各群別の有意差は表 10 に示す如くである。

正常者は平均値が $87.4 \pm 21.0\%$ であり, 他の群との比較では鼻壊疽群との間に危険率 5% 以下で有意の差を認めたが, 他の 2 群とは有意の差が認められなかった。

鼻壊疽群は平均値が $114.7 \pm 30.3\%$ で 4 群中最も高い値を示し, 他の 3 群全てと危険率 5% 以下で有意の差を認めた。

図 IV 各群の $C1q$ の平均値

頭頸部癌群は平均値が $93.6 \pm 24.5\%$ で鼻壊疽群とのみ危険率 5% 以下で有意の差を認めた。

寛解群は平均値が $95.3 \pm 22.9\%$ で担癌状態にある群と似た値を示した。

(2) $C4$.

$C4$ の正常範囲を $17 \sim 51 \text{mg/dl}$ とし, 4 群に別けて比較検討した (図 V, 表 11) また各群別の有意差を表 12 に示す。

いずれの群も平均値は正常範囲内にあったが, 各群間の比較をおこなうと, 正常者 18 例の平均値 $24.6 \pm 5.7 \text{mg/dl}$ は鼻壊疽群と危険率 0.1% 以下で有意の差を認めたのに対し, 寛解群との間には有意の差は認められなかった。

鼻壊疽群は 8 例で平均値は $46.2 \pm 11.5 \text{mg/dl}$ で 4 群中最も高い値を示した。他の群との比較では, 他の 3 群すべてと危険率 0.1% 以下で有意の差を示した。

頭頸部癌群は 37 例で平均値は $36.4 \pm 13.6 \text{mg/dl}$ であり, 鼻壊疽群について高い値を示した。他の群との比較では寛解群との間に危険率 5% 以下で有意の差を示した。

寛解群は 18 例で, 平均値 $27.3 \pm 7.3 \text{mg/dl}$ であり, 正常者に近い値を示した。

表 9 $C1q$ についての各疾患別値

疾患別	例数	$M \pm S.D.$ (%)
正常者	18 例	87.4 ± 21.0
鼻壊疽	8	114.7 ± 30.3
頭頸部癌	37	93.6 ± 24.5
寛解	18	95.3 ± 22.9

表 10 $C1q$ についての各群間の有意差

	正常者	鼻壊疽	頭頸部癌
鼻壊疽	*		
頭頸部癌	N.S.	*	
寛解	N.S.	*	N.S.

N.S.: 有意差なし

*: $P < 0.05$

**: $P < 0.01$

***: $P < 0.001$

図 V 各群の C4 の平均値

(3) C3c.

C3c の正常値は 47~116mg/dl とした. 各群別比較を図 VI および表 13 に示す. また各群間の有意差を表 14 に示した.

C3c の場合も C4 同様平均値は正常範囲内に

図 VI 各群の C3c の平均値

表 11 C4 についての各疾患別値

疾患別	例 数	M±S.D. (mg/dl)
正 常 者	18 例	24.6± 5.7
鼻 壊 疽	8	46.2± 11.5
頭頸部癌	37	36.4± 13.6
寛 解	18	27.3± 7.3

表 12 C4 についての各群間の有意差

	正 常 者	鼻 壊 疽	頭 頸 部 癌
鼻 壊 疽	***		
頭 頸 部 癌	**	***	
寛 解	N.S.	***	*

N.S.: 有意差なし
*: P<0.05
**: P<0.01
***: P<0.001

あるものが多いが, 正常者群の値のみがむしろやや低い結果を得た. 正常者は18例で平均値は 42.4±9.4mg/dl で4群中最低の値を示した. 他の群との比較では鼻壊疽群と頭頸部癌群の間には危険率 0.1%以下で有意の差を示したが, 寛解群との間には有意の差が認められなかった.

表 13 C3c についての各疾患別値

疾患別	例 数	M±S.D. (mg/dl)
正 常 者	18 例	42.4± 9.4
鼻 壊 疽	8	77.5± 15.1
頭頸部癌	37	61.6± 18.3
寛 解	18	49.0± 11.6

表 14 C3c についての各群間の有意差

	正 常 者	鼻 壊 疽	頭 頸 部 癌
鼻 壊 疽	***		
頭 頸 部 癌	***	*	
寛 解	N.S.	***	*

N.S.: 有意差なし
*: P<0.05
**: P<0.01
***: P<0.001

鼻壊疽群は8例で平均値は $77.5 \pm 15.1 \text{ mg/dl}$ で、4群中最高の値を示した。他の群との比較では頭頸部癌群との間に危険率5%以下で有意の差を示した。また寛解群との間にも危険率0.1%以下で有意の差を示した。

頭頸部癌群は37例で平均値は $61.6 \pm 18.3 \text{ mg/dl}$ であり、鼻壊疽群に次ぎ高い値を示した。他の群との比較では寛解群との間に危険率5%以下で有意の差を示した。

寛解群は18例で、平均値は $49.0 \pm 11.6 \text{ mg/dl}$ で正常者に次ぎ低い値を示した。

(4) C3PA.

C3PA の正常値は $12 \sim 34 \text{ mg/dl}$ とした。各群別比較は図Ⅶおよび表15に示す如くである。また各群別有意差を表16に示す。

正常者は18例で平均値は $11.1 \pm 7.6 \text{ mg/dl}$ であった。他の群との比較では鼻壊疽群および頭頸部癌群との間に危険率0.1%以下で有意の差を示した。寛解群との間には有意の差が認められなかった。

鼻壊疽群は8例で平均値は $23.4 \pm 7.1 \text{ mg/dl}$ で4群中最も高い値を示した。他の群との比較

図Ⅶ 各群の C3PA の平均値

では頭頸部癌群との間には有意の差が認められなかったが、寛解群との間に危険率1%以下で有意の差を示した。

頭頸部癌群は37例で、平均値は $18.8 \pm 7.9 \text{ mg/dl}$ であった。他の群との比較では寛解群との間に危険率5%以下で有意の差を示した。

寛解群は18例で、平均値は $13.8 \pm 6.5 \text{ mg/dl}$ で正常者に次ぎ低い値を示した。

(5) C5.

C5 の値は4群とも正常値100%より高い値を示した。各群別比較を図Ⅷおよび表17に示す。また各群別有意差を表18に示す。

正常者は18例で平均値が $108.2 \pm 17.4\%$ で4群の中では最も100%に近い値を示した。他の群との比較では鼻壊疽群との間には危険率1%以下で有意の差を示した。また頭頸部癌群および寛解群との間には危険率0.1%以下で有意の差を示した。

鼻壊疽群は8例で、平均値は $144.5 \pm 32.4\%$ で頭頸部癌群に次いで高い値を示した。他の群との比較では頭頸部癌群および寛解群との間に有意の差は認められなかった。

頭頸部癌群は37例で、平均値は $161.2 \pm 30.4\%$ であり、4群中最も高い値を示した。他の群

表15 C3PA についての各疾患別値

疾患別	例数	M ± S.D. (mg/dl)
正常者	18例	11.1 ± 7.6
鼻壊疽	8	23.4 ± 7.1
頭頸部癌	37	18.8 ± 7.9
寛解	18	13.8 ± 6.5

表16 C3PA についての各群間の有意差

	正常者	鼻壊疽	頭頸部癌
鼻壊疽	***		
頭頸部癌	***	N.S.	
寛解	N.S.	**	*

N.S. : 有意差なし
 * : $P < 0.05$
 ** : $P < 0.01$
 *** : $P < 0.001$

図Ⅷ 各群の C5 の平均値

との比較では、寛解群との間に危険率 0.1%以下で有意の差を認めた。

寛解群は18例で、平均値は131.2±17.9%で、寛解状態にあるにもかかわらず正常者に比べ高

図Ⅸ 各群の C9 の平均値

表17 C5 についての各疾患別値

疾患別	例 数	M±S.D. (%)
正 常 者	18 例	108.2±17.4
鼻 壊 疽	8	144.5±32.4
頭頸部癌	37	161.2±30.4
寛 解	18	131.2±17.9

表18 C5 についての各群間の有意差

	正 常 者	鼻 壊 疽	頭 頸 部 癌
鼻 壊 疽	**		
頭 頸 部 癌	***	N.S.	
寛 解	***	N.S.	***

N.S.: 有意差なし
*: P<0.05
**: P<0.01
***: P<0.001

い値を示した。

(6) C9.

C9 についての各群別比較は図Ⅸ および表19に示す如くである。また各群別有意差を表20に示す。

正常者は18例で、平均値は68.4±27.7%で、正常値 100%よりかなり低い値を示した。他の

表19 C9 についての各疾患別値

疾患別	例 数	M±S.D. (%)
正 常 者	18 例	68.4±27.7
鼻 壊 疽	6	170.0±50.9
頭頸部癌	24	134.8±52.8
寛 解	10	126.0±46.0

表20 C9 についての各群間の有意差

	正 常 者	鼻 壊 疽	頭 頸 部 癌
鼻 壊 疽	***		
頭 頸 部 癌	***	N.S.	
寛 解	***	N.S.	N.S.

N.S.: 有意差なし
*: P<0.05
**: P<0.01
***: P<0.001

群との比較では他の3群全てとの間に危険率0.1%以下で有意の差を認めた。

鼻壊疽群は6例で、平均値が $170.0 \pm 50.9\%$ と4群中最も高い値を示した。他の群との比較では頭頸部癌群及び寛解群との間に有意の差を認めなかった。

頭頸部癌群は24例で、平均値は $134.8 \pm 52.8\%$ で、鼻壊疽群に次いで高い値を示した。他の群との比較では寛解群との間に有意の差を認めなかった。

寛解群は10例で平均値は $126.0 \pm 46.0\%$ で正常者群よりかなり高い値を示した。

5) CH_{50} と C4 との関係

classical pathway のみに関与している C4 と CH_{50} との相関をみたものが図 X である。例数は両者を測定した55例で、臨床経過とは関係なく検討をくわえた。 CH_{50} は正常値を 30~45 units/ml とし、C4 は 20~50 mg/dl を正常値とした。

CH_{50} と C4 との相関は最小自乗法により $y = 0.44x + 29.95$ という直線が得られ、相関係数は $r = 0.344$ 、危険率 5% 以下で正の相関がみ

とめられた。しかし、一方では C4 が正常値を示すにもかかわらず CH_{50} が高値を示すものが 24例 (43.6%) にみとめられた。また CH_{50} と C4 が共に正常範囲内にあったものは 20例 (36.4%) であり、 CH_{50} 及び C4 共に高値を示したものは 5例 (9.1%) であった。 CH_{50} と C4 が共に正常範囲以下であった症例は認められなかった。

6) CH_{50} と C3c との関係

classical pathway および alternative pathway の両者に関与する C3c と CH_{50} との関係をみたものが図 Y である。

C4 と同様に 55例について、検討を加えた。なお C3c の正常値は 55~120 mg/dl とした。

CH_{50} と C3c との間には $y = 0.42x + 21.48$ で示される正の相関がみとめられた ($p < 0.01$)。

C4 の場合と同様に C3 が正常値を示すにもかかわらず CH_{50} が高値を示すものや、C3c が低値であるにもかかわらず CH_{50} が高値を示すものも可成りみとめられた。また CH_{50} と C3c が共に正常範囲内にあった症例は 7例 (12.7%) と少なく、 CH_{50} 及び C3c 共に高値を示した症

図 X 頭頸部がんにおける CH_{50} と C4 との相関

図 Y 頭頸部がんにおける CH_{50} と C3c との相関

図Ⅻ 頭頸部がんにおける AP_{50} と $C3c$ との相関

例は認められなかった。また共に正常範囲以下を示した症例は 1 例に認めた。

7) AP_{50} と $C3c$ との関係

AP_{50} と $C3c$ との関係を両者を測定した 12 例について検討した (図Ⅻ)。 AP_{50} の正常値を 10～15 units/ml とした。

その結果、 AP_{50} と $C3c$ との間には $y = 0.086x + 11.96$ で示される正の相関がみとめられた ($p < 0.01$)。

$C3c$ が正常範囲内にあるにもかかわらず AP_{50} が高値を示したものが 6 例 (50%) であり、 AP_{50} 及び $C3c$ 共に正常範囲内にあるものが 3 例 (25%) であった。また $C3c$ が低値を示すにもかかわらず AP_{50} が 34 とかなりの高値を示

図ⅫⅢ 頭頸部がんにおける AP_{50} と $C3PA$ との相関

した症例が 1 例に認められた。

8) AP_{50} と $C3PA$ との関係

AP_{50} と $C3PA$ との関係は図ⅫⅢに示すごとくである。なお $C3PA$ の正常値は 12～30 mg/dl とした。

AP_{50} と $C3PA$ との間には $y = 0.98x - 1.98$ で表わされる正の相関がみとめられた ($p < 0.01$)。

AP_{50} が 34 と高値を示した症例は $C3PA$ においては 8.5 mg/dl とかなり低い値を示した。 $C3PA$ が正常範囲内で、 AP_{50} が高値を示したものは 7 例 (58.3%) と半数以上に認められ、また $C3PA$ 及び AP_{50} ともに正常範囲内にあったものは 4 例 (33.3%) であった。

考

1) 血清補体価 (CH_{50}) について

一般に担癌生体では CH_{50} が上昇することが知られている。増田ら¹⁶⁾は胃癌患者において Borrmann 分類の I, II 型から III, IV 型に至る順に CH_{50} が上昇すると報告しており、河村ら¹⁷⁾は肺癌においては、I, II, III 期と病期の

按

進行につれて CH_{50} が上昇し、転移の生じた末期ではやや低下すると報告している。

頭頸部癌についての今回の研究でも、担癌患者の CH_{50} の値は末期群を除いて健康人に比べ有意 ($p < 0.001$) に高値を示した。また病期との関係についても、初診時腫瘍の大きさが比

較的小さかった Stage I, II の早期群では、健康人に比べて軽度の上昇を認めたのに対し、Stage III, IV の進行群では著明な上昇を認めた。なお前記早期群 (Stage I, II) と進行群 (Stage III, IV) との間にも $p < 0.001$ で有意の差が認められた。

松崎ら¹⁸⁾も 120 例の癌患者を 44 例の early cases (A 群) と 76 例の advanced cases (B 群) に別け、 CH_{50} を測定し、健康人に比べ A 群は $p < 0.05$ の、B 群では $p < 0.001$ の有意の差を以て CH_{50} が上昇していたと述べている。このように著者の成績や諸家の報告をみても病期の進展につれて CH_{50} 値が上昇することが観察され、この事は腫瘍の大きさと CH_{50} 値とがある程度パラレルであることを示している。

一方、臨床経過と CH_{50} との関係については、教室の中島⁸⁾は治療前、治療中、再発転移など担癌状態では CH_{50} は高値を示し、治療後、寛解、5 年治癒など非担癌状態では CH_{50} は正常に近い値を示すことを報告した。今回著者はさらに症例を加えてこの点を検討した結果、ほぼ同様の結論を得た。このような臨床経過と CH_{50} との関係については Carli ら¹⁹⁾は Neuroblastoma の患者を活動の状態にある者 (I 群) と寛解の状態にある者 (II 群) に別け、各々 20 例の CH_{50} 値を健康者 (20 例) のそれと比較し、I 群では健康人に比し CH_{50} は著しく上昇し、II 群では CH_{50} の値は I 群に比べかなり低下しているものの健康人との比較ではなお高値を示していると述べている。Mc Kenzie ら²⁰⁾は 10 種の悪性腫瘍を増悪期と寛解期に分けて CH_{50} を測定し、どの腫瘍をとっても、 CH_{50} は寛解期に正常ないしは正常に近い値を示すと報告している。また渡辺ら²¹⁾は小児急性白血病において、 CH_{50} は寛解と共に正常範囲内にもどる傾向にあったとしており、今井ら²²⁾は急性と慢性の白血病 2 症例について CH_{50} を測定した結果、両者とも寛解期では増悪期に比べ、正常範囲に入る傾向があったと述べている。

一方、同じ担癌状態であっても末期例では

CH_{50} は低下するという報告が多い。Carli¹⁹⁾らも前述の Neuroblastoma 患者の末期において CH_{50} の低下傾向を認めている。河村ら¹⁷⁾は肺癌においては比較的末期まで正常値に近い CH_{50} が保持されているとしながらも、IV 期には減少する傾向があると述べている。これに対して著者の症例では末期群の CH_{50} は高値のもの、正常範囲のもの、低値のものなどがありばらつきがみとめられた。これは頭頸部癌では頸動脈破裂など出血が死因であることも少なくなく、このような症例では CH_{50} がなお高値のまま死亡することが多く、これに対していわゆる癌悪液質となり衰弱して死亡する例では CH_{50} が正常範囲ないしは低下していることが多いと思われる。

次に治療の CH_{50} に及ぼす影響をみると著者らの結果では照射または手術により明らかに CH_{50} の上昇がみとめられた。その成因は不明であるが、照射や手術による著明な炎症性変化も一因であると思われる。この点については、五条堀ら²³⁾も子宮頸癌患者において手術や放射線治療により CH_{50} の上昇が観察されたと述べている。これに対し坂口ら²⁴⁾は頭頸部悪性腫瘍患者の免疫能の変化を照射前後、手術前後で比較検討した結果、照射前後では CH_{50} に差をみとめなかったが、手術前後の比較では手術後に有意 ($p < 0.001$) に CH_{50} が高かったと述べている。

以上の様に治療前、治療中、再発転移など担癌状態にある時は CH_{50} 値は高値を示し、寛解や 5 年治療など非担癌状態では CH_{50} は正常ないしはそれに近い値を示すことが再確認された。しかし同じ担癌状態であっても末期例では CH_{50} が高値を示すものから低値を示すものまでややばらつきが認められた。この様に担癌生体における CH_{50} 値は臨床経過を示すパラメーターとして意義あるものと考える。

2) Alternative pathway の活性値 (AP_{50}) について

Alternative pathway の活性値が測定でき

るようになったのはまだ最近のことである。

1974年 Platts-Mills 及び石坂²⁵⁾はウサギ赤血球が直接ヒトの **alternative pathway** を活性化することを報告した。高田ら¹³⁾はこの事実に着目し、**alternative pathway** の定量化に成功した。即ち Mayer 法¹²⁾による CH_{50} 測定と同様に、 $y/1-y$ (y は% hemolysis) と補体の稀釈との関係を **log scale** で表わし、 $y/1-y$ と補体稀釈度との間に得られる直線から $y/1-y=1$ の際の血清の稀釈を AP_{50} とした。著者は高田の方法に従って AP_{50} を測定した。その結果、頭頸部癌患者では健康人に比べて明らかに AP_{50} は高値を示した。また臨床経過と AP_{50} との関係については治療前、照射中、手術後、再発転移群では AP_{50} は高値を示し、寛解、5年治癒群では正常ないし正常に近い値を、末期群では正常ないしは低値を示すなど CH_{50} の場合とほぼ同様の傾向をみとめた。そこで CH_{50} と AP_{50} との関係をみると両者の間には正の相関がみとめられた ($r=0.42$, $p<0.001$)。

この点については高田ら¹³⁾も悪性腫瘍をはじめ、腎疾患、肝疾患、肺疾患患者の CH_{50} と AP_{50} を測定し、健康人と比較をおこなった結果、 CH_{50} 、 AP_{50} 共に上昇傾向を示し、両者の間に正の相関がみとめられたと報告している。一方、近藤ら²⁶⁾は原発性肝癌患者において **alternative pathway** の活性値 (ACH_{50}) を測定し、健康人との比較では有意の上昇はなかったが、一部の症例で著明な上昇をみとめたと述べている。

この様な AP_{50} と CH_{50} との関係について他の疾患での報告をみると、天野ら²⁷⁾は SLE の患者について AP_{50} と CH_{50} を測定し、急性期では CH_{50} は著明に低下するが、 AP_{50} は残存して生体防御能を保持する傾向がみられたとし、山崎ら²⁸⁾は急性扁桃炎、扁桃手術時などにおける AP_{50} と CH_{50} の経時的变化を観察した結果両者はほぼ平行することが判明したと述べ、これは生体が **classical pathway** のみならず、**alternative pathway** をも動員して、自己を

防御しようとする表われであろうと推測している。

著者の得た成績や上記諸報告から、頭頸部癌患者における AP_{50} の値の上昇は、 CH_{50} の場合と同様、細胞性免疫機構の低下をきたした生体においては補体系を中心とする体液性免疫機構が相補的に補償して、生体の免疫監視機構を維持しようとする現象であろうと推論できる。

3) 補体成分蛋白量について

頭頸部癌患者では CH_{50} 、 AP_{50} 共に健康人に比して上昇しており、補体系における **classical pathway**、**alternative pathway** ともに影響をうけていることをすでに述べたが、これらの点をさらに検討する目的で補体成分蛋白量の測定をおこなった。著者は健康人、進行性鼻壊疽、頭頸部癌のうち担癌状態にある者、および寛解状態にある者を対象として、 Clq 、 C4 、 C3c 、 C3PA 、 C5 、 C9 の測定をおこなった。

先づ Clq では頭頸部癌群は健康人より若干高値を示したが、有意の差はみとめなかった。これに対し、鼻壊疽群のみが健康人に比して有意の上昇を示した。なお、松崎ら²⁸⁾は呼吸器、消化器、泌尿器の悪性腫瘍 120例を早期群と進行群に分けて CH_{50} 、 Clq 、 Clc 、 C4 、 C3 、 C5 、 C9 、 C3a 、 C3PA 、 Ci-INH の測定をおこない、この内 Clq は悪性腫瘍群が健康者に比べて有意の差をもって高値を示し、しかも早期群の方が高値を示したと述べており、また近藤ら²⁶⁾は原発性肝癌15例について CH_{50} 、 ACH_{50} 、 Clq 、 C4 、 C3 、 C5 、 C9 、 C3a 、 Ci-INH の測定をおこない Clq は肝癌患者が健康者に比して有意に高値を示したと述べている。

C4 についてみると著者の症例では頭頸部癌群と鼻壊疽群が健康者に比し有意に高値を示した。また頭頸部癌群と寛解群との比較では前者が有意 ($p<0.05$) に高値を示した。松崎ら¹⁸⁾は、著者の成績と同様、悪性腫瘍群が健康者に比し $p<0.001$ を以て有意に高値を示したとし、五条堀ら²³⁾も子宮頸癌患者において健康人に比し有意に高値を示したとしている。また、

河村ら¹⁷⁾は腫瘍型肺癌において腫瘍の直径が4 cm未満では静的な状態を維持しているが、それ以上に発育すると C4 値の増加は著明にみとめられたとしている。

西岡ら²⁹⁾はラットに methylcholanthrene-induced sarcoma を作成し、その増殖度と CIA₅₀ (immune adherence activity), C4, C3 の関係を観察し、最も相関がみとめられたのは CIA₅₀ で、肉腫が2 g まで増殖すると3000, 4000, 4500と20 g までは高値を示すが、30 g 以上では低値を示すとし、これと全く平行して C4 も変動し、30 g 以上、すなわち末期になると低値を示すことを報告した。

これらの報告に対し、近藤ら²⁶⁾は肝癌患者における C3 値は健康者との間に有意の差をみとめなかったと述べている。そこで著者は classical pathway のみに関与している C4 と CH₅₀ との相関をみたところ、 $r=0.344$, $p<0.05$ で正の相関がみとめられた。

次に C3c では頭頸部癌群、鼻壊疽群とともに健康者に比べて $p<0.001$ を以て有意に高値を示し、頭頸部癌群では寛解群に比し有意に高値を示した。五条堀ら²³⁾も子宮頸癌患者における測定で、C3 値の高値を報告している。

これに対し、松崎ら¹⁸⁾、近藤ら²⁶⁾は悪性腫瘍群が健康者に比して高値を示したものの有意の差をみとめなかったと述べている。

また、河村ら¹⁷⁾の報告でも C3 値の分布は肺癌にやや高値を示す傾向にあったが、ばらつきが多く他の疾患に比べ有意の変動はみとめられなかったとしている。そこで著者の症例について CH₅₀ と C3c, AP₅₀ と C3c との関係について検討を加えてみた。その結果、両者ともに正の相関がみとめられ、当然のことながら C3c が classical pathway および alternative pathway の両者に関与しているという結果が示された。

高田ら¹³⁾も AP₅₀ と C3 との相関を検討し、両者の間には正の相関がみとめられるが、C3 の変化が classical pathway の活性 (CH₅₀)

には大きな変化を及ぼすのに対し、AP₅₀ に対しては小さな変化をもたらすにすぎないと述べており、著者の結果も全くこれに一致していた。

次に alternative pathway の C3PA についてみると頭頸部癌群、鼻壊疽群共に健康人に比して有意に高値を示した。松崎ら¹⁸⁾も悪性腫瘍患者では健康人に比して有意に高値を示したとし、とくに進行群においてその傾向が著明であったと述べている。また、近藤ら²⁶⁾も肝癌においては健康人に比して有意に高値を示したと報告している。以上のことより頭頸部癌を含め、各癌において alternative pathway が影響をうけていることが示唆された。

C5 では頭頸部癌群、鼻壊疽群共に健康人に比して高値を示したが、頭頸部癌群においてより著明であった。また寛解群においても健康者との間に有意の差を以て高値を示した。この点に関しては松崎ら¹⁸⁾の肺癌、胃癌、近藤ら²⁶⁾の肝癌における結果でも全く同様で、癌患者では C5 が著明に上昇することがみとめられた。

そこで C5 上昇の意義について考えてみると、C5 はこれを分解して生じる C5a が C3a と同様、anaphylatoxin あるいは chemotactic factor としての生物学的活性をもち、また細胞内ライソゾーム酵素の遊離に働くことが知られている。このような炎症惹起因子は時に健常周囲組織に影響を及ぼして炎症を増悪させ、またライソゾーム酵素が癌の浸潤を容易にさせるなど生体にとって不利に働くことが十分考えられる。しかし、一方では Kassel³⁰⁾ らによると、遺伝的に C5 を欠損している AKR マウスでは白血病が自然発生することが知られているが、この白血病マウスに C5 の持続注入をおこなうと白血病細胞の急激な溶解が起り腫瘍が縮小したとの報告があり、in vivo における補体依存性の腫瘍細胞破壊が明確にとらえられており、補体が生体に対して功罪相半ばすることが考えられる。

さて補体の terminal component である C9 についてみると頭頸部癌群、寛解群、鼻壊疽群

共に健康者に比べて有意に高値を示した。松崎ら¹⁸⁾も悪性腫瘍群、とりわけ進行群において著明な高値を示したとし、近藤ら²⁶⁾も肝癌においては健康者に比して有意の上昇をみとめたとしている。

その他の補体成分の測定に関しては、松崎ら¹⁸⁾は補体系の inhibitor として Ci-INH の測定をおこない悪性腫瘍患者では健康者に比して、有意に高値を示し、ことに進行群において著明であったと報告している。近藤ら²⁶⁾も肝癌患者において同様の結果を観察しており、Ci-INH の増加は inhibitor による消費の抑制を示唆するものであると述べている。

最後に担癌生体においては、何故補体系が高値を示したそれがどのような意味をもつかを考えてみると近藤ら²⁶⁾は補体価上昇の原因として、1) 補体蛋白産生の亢進、2) inhibitors による消費の抑制、3) 補体蛋白の catabolism の低下、4) 腫瘍細胞における補体蛋白産生などをあげ、Ci-INH の増加は inhibitors による消費の抑制を示唆するものであるし、原発性肝癌では腫瘍細胞における補体蛋白の産生も否定できないとしている。松崎ら¹⁷⁾は生体における補体の作用は複雑で多くの因子が関与し、まだ解明されない点も多いとしながらも、担癌生体では消費抑制因子が存在する可能性を指摘している。また、五条堀ら²³⁾は免疫複合体による補体の活性化及びマクロファージによる補体産生が考えられると述べている。一方、教室の中

島⁸⁾は西岡らの「細胞性免疫機構の低下をきたした生体の免疫現象は補体を中心とした体液性免疫が相補的に補償して生体の免疫監視機構を維持する」という作業仮説を臨床的に裏付ける成績を示した。今回著者は頭頸部癌患者について CH₅₀ のみならず、AP₅₀ さらに補体成分として C1q, C4, C3c, C3PA, C5, C9 の測定をおこなった。その結果 CH₅₀, AP₅₀, C4, C3c, C3PA, C5, C9 において頭頸部癌患者では健康人に比して有意に高値を示した。また臨床経過との関連においても治療前、治療中、治療後、再発転移群では高値を示し、寛解群や5年治癒群では正常ないし正常に近い値を示した。これに対して末期群では CH₅₀ は高値を示すものから、正常ないし低値を示すものまで、ばらつきがあるが、AP₅₀ でも多少低下の傾向があるもののやはりばらつきをみとめた。これらの結果を教室の中島⁸⁾の成績を考慮に入れて考察すると、細胞性免疫機構の低下をきたした担癌生体においては、補体系を中心とした体液性免疫がこれを補償して宿主全体の免疫機構を維持しようとして、complement response を示すものと考えられた。しかも補体系については classical pathway のみならず、alternative pathway の関与が示唆された。しかしながら癌末期状態になると細胞性免疫の低下は勿論、補体系においても低下傾向がみられ、宿主全体の免疫機構が低下するものと考えられた。

結 語

頭頸部癌患者について血清中補体の classical pathway における補体価 (CH₅₀)、alternative pathway の活性値 (AP₅₀)、および補体成分蛋白量 (C1q, C4, C3c, C3PA, C5, C9) を測定し下記の結果を得た。

1. 頭頸部癌患者の CH₅₀ 値は健康人に比して高値を示し、しかも進行群では早期群に比し CH₅₀ の上昇はより著明であった。

2. 臨床経過と CH₅₀ 値の関係をみると治療前群、再発転移群などの担癌状態では CH₅₀ は高値を、寛解群や5年治癒群では正常ないし正常に近い値を示すことを再確認した。これに対して末期群では CH₅₀ のばらつきをみとめた。

3. 癌治療の CH₅₀ 値に及ぼす影響をみると、放射線照射後や手術後には CH₅₀ は上昇する傾向

をまとめた。

4. 頭頸部癌患者の AP_{50} 値は健康人に比して高値を示した, また臨床経過と AP_{50} との関係についてみると, CH_{50} の場合と同様, 治療前, 手術後, 再発転移の各群では CH_{50} は高値を示し, 寛解, 5年治癒群では正常ないし正常に近い値を示した. また末期群ではやや低下傾向を示すもののばらつきがみとめられた.

5. CH_{50} 値と AP_{50} 値との関係をみると, $r=0.42$, $p<0.001$ で正の相関をまとめた.

6. 補体成分蛋白量では C4, C3c, C3PA, C5, C9 において頭頸部癌患者では健康人に比して有意に高値を示した.

7. 以上の結果より細胞性免疫の低下をきたした担癌生体においては補体系を中心とした体液性免疫がこれを補償して, 宿主全体の免疫機構を維持しようと complement response を示すものと考えられた. しかも補体系については classical pathway のみならず alternative pathway の関与が示唆された.

稿を終るに臨み, 御指導, 御校閲を賜った斉藤成司教授ならびに御校閲, 御助言をいただいた当大学微生物学教室斉藤和久教授に深謝致します. また終始, 直接, 親身なる御指導と御教示を賜った犬山征夫講師に謝意を表します. さらに本研究に御協力をいただいた当教室頭頸部腫瘍研究班の諸兄に感謝いたします. また補体に関して御教示と御鞭撻を賜った東京都臨床医学総合研究所西岡久寿弥博士, 浜松医科大学生理学教室高田明和教授, 当教室山崎嘉司講師, 小川浩司講師ならびに東京女子医大眼科助教授小暮美津子博士に感謝致します. また血清補体価および蛋白量の測定につき御教示御援助下さった都立大久保病院研究室小町礼子氏, 三須明美氏に厚く御礼申し上げます.

なお, 本論文の要旨は第81回日本耳鼻咽喉科学会総会(昭和55年5月)において発表した.

参 考 文 献

- 1) Nishioka, K. et al.: The complement system in tumor immunity. Significance of elevated level of complement in tumor bearing host. Annals New York Academy of Sciences. 276: 303~315, 1976.
- 2) 西岡久寿弥: 感染症と補体. 感染・炎症・免疫 5: 55~62, 1975.
- 3) 秋山武久: 免疫からみた腫瘍. 臨床免疫学叢書 10. 医学書院, 1975.
- 4) 菊地浩吉: 医科免疫学. 西江堂, 1975.
- 5) 東市郎: ガンの免疫. からだの科学増刊12, 日本評論社. 1981.
- 6) 中島康夫, 他: 頭頸部悪性腫瘍における免疫学的検討. 耳鼻臨床 69: 963~971, 1976.
- 7) 犬山征夫, 他: 頭頸部悪性腫瘍と血清補体価. 日癌治 11: 711~719, 1976.
- 8) 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—血清補体価およびツベルクリン皮膚反応を中心として—. 耳鼻臨床 70: 8: 753~774, 1977.
- 9) 西岡久寿弥: 補体の基礎と臨床. 日本臨床 37: 5: 919~922, 1979.
- 10) 西岡久寿弥: 補体の構造と機能に関する最近の進歩. 代謝 12: 189~193, 1975.
- 11) 河村一太, 他: 補体の臨床. 臨床免疫 7: 937~944, 1975.
- 12) Mayer, M. M.: Experimental immunology. 2nd edition. Charles C, Thomas, Springfield, Illinois, p. 133~240, 1961.
- 13) 高田明和, 他: classical pathway と alternative pathway の活性測定における溶血反応と補体成分蛋白量との関連について. 第14回補体シンポジウム講演集; 55~58. 1977.
- 14) 近藤元治: 補体学入門. 南江堂, 1980.
- 15) 小暮美津子, 他: 加齢にともなう血清補体価とツベルクリン反応の推移. アレルギー 26: 832~837, 1977.
- 16) 増田信生, 他: 胃癌患者の血清補体価—特に癌進展度との関連について—. アレルギー 16: 807, 1967.

- 17) 河村一太, 他: 肺疾患と補体. 臨床免疫 3 : 576 ~ 581, 1971.
- 18) 松崎稔, 他: 悪性腫瘍における血清補体. 癌の臨床 23 : 1409 ~ 1416, 1977.
- 19) Carli, M. et al. : Fluctuation of Serum Complement Levels in Children with Neuroblastoma, Cancer 43 : 2399 ~ 2404, 1979.
- 20) McKenzie, D. et al. : Complement Reactivity of Cancer Patients : Measurements by Immune Hemolysis and Immune Adherence, Cancer Research 27 : 2386 ~ 2394, 1967.
- 21) 渡辺信夫, 他: 健康小児の血清補体価の正常値 (第一報) および小児急性白血病に於ける血清補体価の検討, アレルギー 16 : 806, 1967.
- 22) 今井邦之, 他: 白血病症例における血清補体価. アレルギー 16 : 806 ~ 807, 1967.
- 23) 五条堀まり子, 他: 私信.
- 24) 坂口幸, 他: 頭頸部悪性腫瘍患者の免疫能. 第4報—手術と照射に伴う免疫能の変動—. 日耳鼻 84 : 129 ~ 138, 1981.
- 25) Platts-Mills, T.A.E. and Ishizaka, K. Activation of the Alternative Pathway of Human Complement by Rabbit Cells, J. Immunol 113 : 348 ~ 358, 1974.
- 26) 近藤元治, 他: 私信.
- 27) 天野哲基, 他: SLE の Alternative Pathway. 臨床免疫 8 : 289 ~ 297, 1976.
- 28) 山崎嘉司, 他: 扁桃と血清補体価—CH₅₀とAP₅₀の相関性を中心として—. 日扁桃誌 18 : 110 ~ 116, 1979.
- 29) Nishioka, K. et al. : Studies on Rat Complement. Japan J. Exp. Med. 45 : 191 ~ 198, 1975.
- 30) Kassel, R.L. et al. : Serum-mediated leukemia cell destruction in AKR mice. Role of Complement in the Phenomenon. the J. of Exp. Med. 138 : 925 ~ 938, 1973.

原稿到着: 昭和57年4月2日 急載
別刷請求先: 小津雷助
〒420 静岡市追手町 8-2
静岡赤十字病院耳鼻咽喉科