口腔癌患者の細胞性免疫反応に関する研究 ——第5報 治療後経過と PHA リンパ球幼若化反応——

藤林孝司・佐藤 修・藤村長久・宇津宮幸正
宮内重幸・紺 龍彦・伊藤秀夫

Studies on cell-mediated immune responses in oral cancer patients

V. PHA-induced lymphocyte transformation in clinical courses after treatments

Takashi FUJIBAYASHI・Osamu SATO・Nagahisa FUJIMURA・Yukimasa UTSUNOMIYA
Shigeyuki MIYAUCHI・Tatsuhiko KON・Hideo ITOH

緒 言

担癌状態における宿主の癌に対する免疫反応の重要性が近年明らかにされ、癌患者においても患者の有する細胞性免疫能が病期や予後と関連することがしばしば報告されている。癌患者の細胞性免疫能の評価法としては種々の方法があるが、PHA による患者末梢血のリンパ球幼若化反応は非特異的な一般的な細胞性免疫能の評価の目的で、*in vitro* の方法としては最もよく用いられている。口腔癌患者について、すでにわたくしたちは、PHA によるリンパ球幼若化反応の結果が stage と関連することを報告している¹⁾。

今回は、同反応と口腔癌患者の治療経過との関係を、治療後の期間、治療後の腫瘍の有無による臨床状態、治療方法、死亡例での生存期間などの諸点を中心に検討を行った。

方 法

1. 対象症例

研究対象とした症例は1975年より1978年までの4年間に、東京医科歯科大学歯学部附属病院第2口腔外科で診察した口腔悪性腫瘍患者のうちから任意に選択した80名(男55名、女25名)で、平均年齢は52.3±14.2歳であった。腫瘍の組織学的分類は、扁平上皮癌が62例(77.5%)、腺様嚢胞癌が4例、悪性黒色腫が3例、粘表皮癌、未分化癌、悪性リンパ腫が各2例、そのほかには骨肉腫、横

紋筋肉腫、悪性線維性組織球腫、悪性多形性腺腫が各1例であった。初診時の腫瘍の臨床的進行度を1973年、UICC 提案の口腔癌の stage 分類²⁾にしたがって、Stage I より Stage IV まで4期に分類した。この stage 分類は癌腫のみ適用されるので、悪性黒色腫、悪性リンパ腫、悪性線維組織球腫、および肉腫の計8例はこの分類より除外し、残りの72例の癌腫について分類した結果は、Stage I 6例、Stage II 18例、Stage III 44例、および Stage IV 4例であった。

治療は80例の全例に行われ、外科的手術、放射線治療、化学療法およびその組み合わせが行われた。外科的手術は腫瘍摘出術程度より、より広範に周囲組織を完全に含めた全切除手術、さらに根本的頸部廓清術を併用するものなど種々な程度のものであるが、これらを外科的手術として一括した。このなかには腫瘍の試験切除術は含まれないが、上顎癌の場合の腫瘍の減量を目的とした上顎洞開放術は、このなかを含めて分類した。放射線治療はテレコバルト、ベータトロンによる外部照射をはじめ、Au-grain、ラドンシード、ラジウム針、コバルト針などの小線源治療が行われたが、所定の腫瘍線量照射されたもののみでなく、術前または術後照射の形で外科的手術の補助療法として行われた場合も、1,000 rad 以上照射されたものについては放射線治療は行われたものとして分類した。化学療法としては種々の薬物が用いられ、抗腫瘍抗生物質をはじめ Picibanil, Levamisole, PS-K など免疫賦活剤の範疇に入るものも一応化学療法とした。またその使用量も種々であったが、ごく少量がごく短期間に投与されたが、なんらかの理由で中止された場合は除外し、一定量以上がある程度の期間継続的に使用されたものを化学療法が行われたものと判断した。このような一応の基準で分類すると、外科的手術単独群(S)は9例、放射線治療単独群(R)は7例、化学療法単独群(C)は1例、外科的手術と放射線治療の併用群(S+R)は4例、外科的手術と化学療法の併用群

東京医科歯科大学歯学部第2口腔外科学教室(主任：伊藤秀夫教授)

The Second Department of Oral Surgery, Dental Faculty, Tokyo Medical and Dental University (Chief: Prof. Hideo Itoh)

受付日：昭和54年8月16日

表 1 時期別にみた PHA によるリンパ球幼若化反応

	治療前	治療中	治療後					
			2 W以内	1 M以内	3 M以内	6 M以内	12M以内	12M以上
症 例 数	48	45	46	33	26	19	22	10
SR 平 均 値	42.3	22.9**	26.3*	33.7	32.9	41.6	36.9	38.1
標 準 偏 差	29.1	21.2	24.4	24.6	30.4	51.2	26.2	21.6

** 治療前に比較して SR 平均値の低下は有意である (p<0.001)

* 治療前に比較して SR 平均値の低下は有意である (P<0.01)

(S+C) は16例, 放射線治療と化学療法との併用群 (R+C) は21例, 三者併用群 (S+R+C) は22例であった。

リンパ球幼若化反応の検索時期は, 治療開始前, 治療期間中, 治療終了後など種々の時期に行ったが, 今回は時間的要因に注目するところから, 治療前, 治療中, 治療後2週間以内, 1か月以内, 3か月以内, 6か月以内, 12か月以内, 12か月以上の8時期に分類した。治療前, 中, 後を通じた通算検索回数は延べ249例であった。

2. リンパ球の分離と培養

具体的な方法は既報¹⁾と同様であるが, その概要は次のようである。

被検者の末梢静脈血を少量のヘパリン(1000 unit/ml)を入れた注射器で採取し, Conray-Ficoll 比重遠心法によりリンパ球を分離し, 細胞数を算定した。培養液は RPMI 1640 液(日水製薬)に penicillin(100 unit/ml), streptomycin (100 µg/ml), および glutamin (2 mM)を加え, さらに 56°C にて30分非働化した仔牛胎児血清 Fetal Calf Serum (GIBCO) を最終濃度で10%になるように加えたものを用いた。リンパ球はこの培養液にて 1×10^6 /ml の濃度に調整して, 内径 12.5 mm, 深さ 35 mm の平底 screw vial(日電理化硝子, S-1)に 1 ml ずつ分注した。mitogen として Phytohemagglutinin-P (Difco, No. 3110-56, 以下 PHA と略す)を Dulbecco's Phosphate Buffered Saline with Ca²⁺, Mg²⁺ (以下 PBS と略す)にて 250 µg/ml の濃度とし, リンパ球浮遊液 1 ml に対して 100 µl (PHA 25 µg)を加えた。対照として PBS を 100 µl 加えたものを用いた。培養は原則として PHA 添加群, PBS 対照群ともに triplicate で行い, 37°C にて 5% CO₂, 95% air の気相の条件下で 72時間行った。

3. 幼若化反応の測定

72時間の培養終了4時間前に ³H-Thymidine (³H-TdR と略す, New England Nuclear, NET-355)を10 µCi/ml に調整したものを 100 µl (1 µCi)加えて, さらに4時間培養した。培養終了後 filter 法 (Millipore filter, HAWP 02500 を使用)で収獲し, リンパ球中に取り込まれた ³H-TdR の活性を liquid scintillation

図 1 治療前後の検索時期別にみた PHA によるリンパ球幼若化反応
各点は個々の測定値 (SR の値) を示し, 横棒は各時期の平均値を示す。

counter (Packard Model 3385) にて測定した。測定結果は count per minute (cpm) で表されるが, リンパ球幼若化反応の程度は, PHA 添加培養の cpm の triplicate culture の平均値を, PBS 対照による background の cpm の平均値で除算した商で Stimulation Ratio (SR) として表現した。

結 果

1. 時期別にみた検討

検索した 249 例を検索時期別に 8 時期に分類した場合の PHA によるリンパ球幼若化反応の結果は, 図 1 におおのの反応値をプロットして図示した。また各群における症例数, 反応の平均値および標準偏差は表 1 に表示し, 平均値は図 1 のなかにも横棒で示した。治療前後

の各時期を通じて SR の値は比較的幅広い分布を示し、症例により反応値は多様性があることを示していたが、図から明らかのように治療中および治療後 2 週間以内では、比較的反応低値を示すものが多く、SR の平均値でも治療前が 42.3 であるのに対して、治療中 22.9、2 週間以内 26.3 と低かった。平均値の差を検定すると、治療中 ($p < 0.001$)、2 週間以内 ($p < 0.01$) とともに治療前に比較して平均値の低下は有意であった。1 か月以内、3 か月以内でも SR の平均値はそれぞれ 33.7、32.9 と治療前に比較すると低下傾向は認められたが、平均値の差は有意ではなかった ($p > 0.05$)。3 か月以降は 6 か月以内、12 か月以内、12 か月以上とともに SR の平均値はほぼ治療前と同様のレベルを示していた。

以上の結果から、治療内容や治療後の臨床状態などを考慮しないで検索した全症例について考えると、治療前の反応平均値に比較して、治療中は明らかに低下し、治療後 2 週間以内でも低下は有意であるが、2 週間以後は次第に反応性は回復し、3 か月以降ではほぼ治療前のレベルになることが全般的な傾向であった。

2. 治療後の臨床状態による検討

治療後の臨床状態を臨床的にみた腫瘍の有無に注目して、従来よりわたくしたちが報告しているように³⁾、Ao, Ax, Ac に分類した。すなわち、治療により腫瘍が消失して肉眼的に腫瘍が認められないものを Ao、治療後も腫瘍が明らかに残存していたり、あるいは再発が確認されたものを Ac、検索の時点でそのいずれとも明らかでないものを Ax とした。

この分類によれば、治療後 1 か月以内では治療の効果がいまだ明確でないことが多く、Ax と分類されるものが多かったが、1 か月をすぎると次第に腫瘍の残存の有無が明らかになって来るので、Ao あるいは Ac と判定されることが多くなった。また、一般に外科的治療では手術後比較的短期日のうちに腫瘍の残存の有無が明らかになることが多いが、放射線治療や化学療法では治療終了後も直ちには腫瘍の有無が明らかでないことが多く、しばしば 1 か月以上や時には 3 か月以上を経ても Ax と判断されることがあった。治療後 2 週間以内より 12 か月以上まで全期間を通じて検索例をこの分類でまとめた、Ao, Ax, Ac の各群別にリンパ球幼若化反応の SR の値をプロットしたものが図 2 である。

全般的にみると、Ao では高く、Ac では低く、Ax はその中間的な分布の傾向であった。各群の SR の平均値および標準偏差は横棒で図中に示したが、Ao が 42.4 ± 30.0 、Ax 28.4 ± 25.5 、Ac 18.0 ± 16.7 であった。各群間で平均値の差の検定を行うと、Ao の平均値の高値は Ax との比較でも ($p < 0.01$)、Ac との比較でも ($p < 0.0005$) 有意であり、また Ac の低値は Ax との比較でも有意であった ($p < 0.05$)。つまりこれら 3 群間にはいずれの間にも有意差が認められた。この結果は、

図 2 治療後の腫瘍の有無でみた臨床状態別の PHA によるリンパ球幼若化反応 (治療後の全期間)

Ao: 治療後臨床的に腫瘍が認められないもの。Ac: 治療後明らかに腫瘍が残存あるいは再発しているもの。Ax: 検索の時点で Ao とも Ac とも明らかでないもの。

わたくしたちがすでに報告³⁾している結果と同様のものである。

さらに、これを治療後の各時期別に検討すると、2 週間以内では、検索症例数は Ao 2 例、Ax 29 例、Ac 3 例で、SR の平均値はそれぞれ 37.3 ± 3.4 、 26.1 ± 24.8 、 7.8 ± 10.0 であり、以下同様に Ao, Ax, Ac の順に記載すると、1 か月以内では、例数 2, 21, 3、平均値は 44.7 ± 1.8 、 33.7 ± 28.6 、 28.4 ± 19.7 、3 か月以内では例数 4, 8, 10、平均値は 60.9 ± 62.9 、 21.0 ± 12.4 、 25.7 ± 16.6 、6 か月以内では、例数は 8, 3, 5、平均値は 46.1 ± 50.3 、 14.6 ± 7.5 、 19.3 ± 12.3 であった。12 か月以内では、Ax はなく、Ao は 10 例で 48.7 ± 26.8 であり、Ac は 8 例で 17.6 ± 18.4 であった。さらに、12 か月以上はすべて Ao で、症例数 10 例で、SR の平均値は 38.1 ± 21.6 であった。各検索例の SR の値を図示すると複雑になるので、図 3 では、各時期における Ao, Ax, Ac それぞれの平均値をプロットし、検索時期によ

図3 治療後の各時期における腫瘍の有無による臨床状態別にみた反応平均値

る変化を折線グラフで示した。

平均値の差を検定すると、2週間以内のAoとAcの間 ($p < 0.05$)、および12か月以内のAoとAcの間 ($p < 0.01$) には有意差が認められたが、その他の間では、平均値の差は有意でなかった。このように分類すると、各時期における各群の症例数が比較的小さくなるので、平均値の差を検定しても有意差が出にくくなるものと考えられる。したがって、図にみられる折線グラフの変化も例数の少ないところもあり、確定的なことはいい難いが、全体的な傾向としては、治療後の早期よりAoでは、すでにSRは比較的高く、Acでは2週間以内で極めて低値を示しており、2週間以後1か月以内で治療手技によるリンパ球反応性への直接の影響がうすらいで来るためか、3群ともにSR値は上昇しているが、その後、AxおよびAc群ではいずれも順次低下傾向を示した。

3. 治療法による検討

治療法によって、治療中および治療後のリンパ球幼若化反応がどのように左右されるか検討した。治療法別に治療中および治療後の反応値をすべてまとめた結果は図4に示した。各治療法別の検索例数、SRの平均値および標準偏差は、それぞれSが39例、 30.9 ± 18.4 、Rが45例、 31.6 ± 29.8 、Cが34例、 23.7 ± 23.3 、S+Rが2例、 23.3 ± 26.9 、S+Cが30例、 31.7 ± 36.4 、R+Cが37例、 32.9 ± 30.3 、およびS+R+Cが11例、 $43.6 \pm$

図4 治療法別にみた治療後のPHAによるリンパ球幼若化反応（治療中および治療後の全期間のまとめ）

S：外科的手術、R：放射線治療、C：化学療法、横棒は各群の反応平均値。

図5 治療法別の治療後期間による反応平均値の推移

38.4であった。S+Rは例数が2例で、他は10例以上の検索例があったが、全般的な所見としては治療法別にみたSRの平均値にはあまり大きな差はみられず、平均値の差の検定では、CがS+R+Cと比較すると反応の低下が有意 ($p < 0.05$) であったが、そのほかにはどの

図6 外科的手術主体群と放射線治療主体群でみた治療後の PHA によるリンパ球幼若化反応 (治療後全期間)

横棒は反応平均値および標準偏差を示す。

群の間にも有意差はみられなかった。

次に、これを各時期別に分けて、各治療群の SR の平均値の推移をみたものが図5である。外科的手術は1日で完了するので、Sを含む治療群では治療中に検索されたものはない。各時期における検索例が治療法により細分されるので、各群における症例数は少なくなっている。各群で1例しかないものは図から除外し、12か月以後も症例がSに片寄るので除いた。全体的にみると各治療群とも時期によりかなりの変動を示し、一定の傾向を示さなかった。図の各時期での各群の症例数は最も多いもので18例、少ないもので2例で、例数の関係で有意差を検定するにはあまり意味をもたないかとも思われるが、平均値の差の検定を一応行くと、図の中で5%の有意水準で差が認められたのは1か月以内のR+CとS+R+Cの間、12か月以内のR+CとS+R+C、S、Rとの間の合計4群の間のみで、そのほかにはいずれも有意差はみられなかった。S+R+Cでは治療後2週間以内、1か月以内ではSRは低く、3か月以後は高くなる傾向を示したので、1か月以内は三者併用療法による治療の影響がリンパ球反応性に抑制的に作用し、3か月以後は治療による直接の影響がなくなり、臨床状態は全例Aoであったので、リンパ球反応性が回復し、高い反応を示したと解釈することも一応可能であると思われる。しかし、この群の各時期とも症例数は2～3例ずつ

図7 死亡例での死亡までの生存期間と PHA によるリンパ球幼若化反応との相関関係

なので、この結果のみから上述の解釈を確定することができないように思われる。次いで、各時期における測定値をS、R、Cの単独治療群と、S+R、S+C、R+C、S+R+Cの併用治療群に分けて、両者の間に差があるかを検定したが、いずれの時期においても、両群の間に有意差を認めることはできなかった ($p > 0.05$)。

さらに、外科的手術と放射線治療とを比較する意味から、SおよびS+Cを外科的手術 (surgery) 主体群、RおよびR+Cを放射線治療 (radiation) 主体群とに分けて検討した。その結果は各時期とも両群の間には有意差は認められず ($p > 0.05$)、治療後の各時期をすべてとめても図6のごとくで、外科的手術主体群が症例数69、SRの平均値 31.2 ± 27.5 に対して、放射線治療主体群が症例数45、SRの平均値 31.6 ± 29.8 と両群の間には、ほとんどまったく差がみられなかった。

以上の結果を総合すると、治療中および治療後のリンパ球幼若化反応は治療法の種類にはあまり関係を示す傾向はなかったといえる。

4. 死亡例での生存期間とリンパ球反応性の関係

死亡した症例について、治療後のリンパ球反応性を検索時から死亡時までの生存期間との関係で分析した。対象としたのは死亡例中治療後2回以上検索した12患者で、延べ検索数は44例であった。組織型は扁平上皮癌9例、悪性黒色腫2例、未分化癌1例であり、このうち癌腫10例の治療前のstage分類は、Stage II 2例、Stage III 5例、Stage IV 3例であった。その結果は図7に示したが、各患者の死亡時よりさかのぼって検査時より死亡時までの生存期間を月数で横軸にとり、PHA反応性をSRの値で縦軸にとり、同一患者の各時期の反応性を点線でつないでその経過を示した。症例により多少の変動はみられるが、全体的にみると死亡時期が近づくにしたがって、反応性は次第に低下しており、死亡までの生存

月数 X と、SR で示した PHA 反応性 Y との間の相関分析を行うと、回帰式は図の太い実線で示したごとく、 $Y=3.28X+4.90$ となり、単回帰分析の結果回帰式は有意水準1%で成立した。また相関係数 r は0.50で、検定の結果相関係数は有意であった($p<0.001$)。

すなわち、死亡までの生存期間と PHA によるリンパ球反応性は正の相関を示し、死亡時期が近づくにしたがって、PHA 反応性は低下することを示していた。

考 察

口腔癌患者末梢血リンパ球の PHA 反応性について、すでにわたくしたちは、その反応性が治療前の癌の臨床的進行度と相関していることを認め、また治療後の反応性についても臨床経過と関連を有することを認め、その一部を報告している⁷⁾。今回は、さらに治療後の時間的要素を加味しつつ、治療後の腫瘍の有無でみた臨床状態のみならず、治療方法による影響についても検索し、さらに死亡例については死亡までの個々の症例の PHA 反応性の推移を検討した。

癌患者の治療後の PHA に対するリンパ球反応性についてはいくつかの報告があり、これを治療後の時間でみると、外科的治療後2週間で治療前よりわずかに反応性が増加するとの報告⁸⁾もあるが、頭頸部癌で放射線治療終了の時点で治療前の約50%程度に低下⁹⁾、外科的治療で術後2週間までは低下⁷⁾、肺癌の放射線治療で治療中低下し、終了後4週間でも低下⁷⁾、放射線治療後1か月で低下、2～4か月でやや回復するが、5～10か月後でも治療前より低下している⁹⁾など、治療後ある程度の時期は治療前より低下するとの報告が多い。今回のわたくしたちの検索でも、反応の平均値は治療中および治療終了後2週間以内は治療前に比較して有意に低下しており、1か月以内および3か月以内でも低下傾向があったが、3か月以後はほぼ治療前の反応レベルまで回復を示した。

治療後の腫瘍の有無でみた臨床状態と PHA 反応性との関係では、Watkins⁸⁾ は、種々の癌患者36例について、外科的手術の前と術後6週間での PHA 反応性を検討し、手術により完全に腫瘍が切除された症例の術後の反応性は治療前より上昇し、健康人対照群と同程度まで回復するが、腫瘍が残存した症例では治療前の低値が回復せず、対照群より有意に低く、治癒切除群に比しても有意に低下していたと報告している。折田⁹⁾も外科的手術後いったん低下した反応性が徐々に回復するが、再発例では臨床的に再発が確認される2～3か月前にそれまで回復上昇してきた反応性が低下すると述べている。今回のわたくしたちの結果でも、治療後の全期間をまとめると、反応平均値は Ao で高く、Ac では低く、Ax ではその中間で3群の差は有意であった。各時期別にみる

と、症例数が少なくなり、各時期で必ずしも有意差はみられなかったが、Ao では治療後の初期より高い傾向であった。Lamelin ら¹⁰⁾も、18例の鼻咽頭癌の放射線治療後2年以上の長期生存例では、1例を除き健康人対照群の上限なみの良好な反応性を示したと報告している。このような治療後のリンパ球の PHA 反応性は、一般に臨床状態を比較的良好に反映していると考えられる。ところが、Chretien らの NIH グループは、リンパ球の PHA 反応性が癌の組織型によって左右されることを主張し、特に扁平上皮癌については、治療前より stage にあまり関係なく低下しているが^{10,11)}、治療後数年間腫瘍をまったく認めず、“治療した”と思われる状態で肉腫、悪性黒色腫あるいは腺癌では健康人程度か、それ以上に回復することが多い¹²⁾が、扁平上皮癌では低下したまま続いている症例が多い^{12,13)}という。この点でわたくしたちの検索では、扁平上皮癌以外の他の組織型の悪性腫瘍は例数が十分でなく、組織型別の検討は行わなかったが、今後さらに組織型別の検索や口腔以外の他部位の悪性腫瘍患者を含めた検討が望ましいと思われる。

治療方法の種類が治療後の患者末梢血リンパ球の PHA 反応性に与える影響について、今回の検索では外科的手術、放射線治療、化学療法およびそれらの組み合わせに分類して検討したが、治療方法による明らかな差異は認めることができなかった。今回の検索は retrospective に行ったもので、治療の当初より治療方法による差異をみるため各群の対象がなるべく均一な条件になるように振り分けたものではないので、必ずしも同一条件で比較することはできないと思われる。しかし、当然のことながら、各症例の治療に際しては腫瘍の進行度や組織型、年齢や合併症の有無などの全身状態、患者や家族の希望や治療に対する承諾など、種々の条件を考慮して最良と思われる治療法が選択されるので、各治療法の群において種々の条件を均一にすることは実際上困難である。放射線治療は免疫機能の低下をきたすことが一般に考えられる。肺癌の放射線治療後 PHA 反応性が低下することが報告⁷⁾され、頭頸部癌についても Jenkins ら⁹⁾によれば、放射線治療直後に mitogen に対するリンパ球反応性は低下しており、1か月後ではさらに低下し、2～4か月後にやや回復傾向を示すが、8～10か月後でも治療前より低下していると報告し、Tarpley ら¹⁴⁾も喉頭咽頭癌で鎖骨より上部の頭頸部に照射された場合でも、治療後4～15年、平均9年後の検索で、PHA 反応性は低下していることから、胸腺や主要な骨髄など主要免疫臓器に直接照射されたような場合以外でも、長期の免疫抑制作用があるのではないかと述べている。さらに Chan ら¹⁵⁾は鼻咽頭癌で9か月から9年前に放射線治療を受けた患者で、現在腫瘍のない症例でも、治療前と同程度まで低下しているという。ところが同じ鼻咽頭癌の放射線治療について、治療後2年以内は PHA 反応性は低下

するが、2年以上経過した長期生存群では健康人対照の上限なみの強い反応を示すという相反する報告¹¹⁾もみられる。McCredie ら¹²⁾も乳癌の手術後放射線治療を併用した場合には、手術単独群に比べて PHA 反応性が約 50%程度上昇することから、局所の放射線治療が必ずしも個体の細胞性免疫能を低下させるとはいえないと主張している。

外科的手術群と放射線治療群を比較すると、健康人対照に比し外科的手術群では有意差がないが、放射線治療では外科的手術群に対しても、また対照群に比しても低下しているとの報告¹⁴⁾もみられるが、Silverman ら¹⁵⁾は両群の間に平均値で差がないと報告しており、わたくしたちの今回の結果も各時期に分けても明らかな差の一定傾向はみられず、治療後の全検索例をまとめても両群の反応平均値はほとんど等しく、有意差がみられなかった。また単独治療群と併用治療群に分けても有意差はなかった。

以上より、今回の検討の結果からは、治療後の末梢血リンパ球の PHA に対する反応性は用いられた治療法の種類にはあまり関係せず、治療後の時間的要因や腫瘍の有無による臨床状態の方がより大きく関与していると思われる。

死亡例におけるリンパ球幼若化反応の検討から、死亡までの生存月数と SR で表したリンパ球反応性との間には有意の相関が認められ、一般に死亡時期が近づくにしたがって、リンパ球反応性は低下を示した。菊地¹⁷⁾も、症例数は少ないが、術後生存月数(x)とリンパ球幼若化の百分率(y)との間に $y = 0.61x + 3.2$ の回帰式が成立し、相関係数 r は 0.61 で、x と y の間に有意の相関 ($p < 0.01$) があることを示している。今回のわたくしたちの検索例は、12患者の44例で、症例によりばらつきも認められるが、今後不幸にして死の転帰をとる症例をさらに検索すれば、回帰式はより確かなものになると思われる。治療後のリンパ球反応性を検索することにより、個々の症例の予後の予想や生存期間の推測にも応用することがある程度可能になるかもしれないと考えられる。

結 論

口腔癌患者 80 名の末梢血リンパ球の PHA による幼若化反応を延べ 249 例について検索し、その反応性と治療後経過との関係を、治療後の期間、治療後の腫瘍の有無による臨床状態 (Ao, Ax, Ac), 治療方法, 死亡例での生存期間などの諸点を中心に分析した結果、次のごとき結論が得られた。

1) 治療後の期間でみた反応の平均値は、治療中および治療後 2 週間以内は治療前より有意に低下するが、治療後 1 か月以内および 3 か月以内では治療前より低下傾

向を示すもののやや回復し、3 か月以降はほぼ治療前のレベルまで回復を示した。

2) 治療後の腫瘍の有無でみた臨床状態では、治療後の全期間をまとめると、反応平均値は Ao で高く、Ac では低く、Ax ではその中間で、3 群の間に有意差が認められた。

3) 治療法の種類による治療後のリンパ球反応性への影響をみるため、外科的手術、放射線治療、化学療法およびそれらの組み合わせに分類して検討したが、治療法による明らかな差はみられなかった。外科的手術主体群と放射線治療主体群に分けても両者の間に有意差はみられず、単独療法と併用療法とを比較しても有意差はなかった。

4) 死亡例について死亡までの生存月数とリンパ球反応性とは相関があり、死亡時期が近づくにしたがって、反応性は低下することを示していた。

以上の結果から、口腔癌患者の治療後の PHA によるリンパ球幼若化反応でみた一般的細胞性免疫能は、治療法の種類にはあまり関係なく、主として治療後の時間的要因や腫瘍の有無でみた臨床状態によって左右されるものと考えられた。

本論文の要旨は、1979年4月、第33回日本口腔科学会総会において発表した。また、本研究の一部は文部省科学研究費および特定研究費の助成によったことを付記し、謝意を表する。

引用文献

- 1) 藤林孝司, 佐藤 修, 宇津宮幸正, 他: 口腔癌患者の細胞性免疫反応に関する研究——第2報 PHA によるリンパ球幼若化反応. 日口外誌 23: 227 1977.
- 2) UICC International Union Against Cancer: TNM Classification of malignant tumours. ed 2, UICC, Geneva, 1974, p 27.
- 3) 藤林孝司, 宮沢晋次, 高橋雄三, 他: 口腔癌患者の細胞性免疫反応に関する研究——第1報 DNCB 反応および PPD 反応について. 日口外誌 22: 624 1976.
- 4) 金谷 隆: 癌患者における細胞性免疫能に関する研究——第1編 癌患者末梢リンパ球の PHA による幼若化現象について. 札幌医誌 43: 481 1974.
- 5) Jenkins, V., Ray, P., Ellis, H., et al.: Lymphocyte response in patients with head and neck cancer. Arch Otolaryngol 102: 596 1976.
- 6) 折田薫三: 癌の手術と免疫療法. 外科治療 35: 379 1976.
- 7) Thomas, J., Coy, P., Lewis, H., et al.: Effect of therapeutic irradiation on lymphocyte trans-

- formation in lung cancer. *Cancer* 27: 1046 1971.
- 8) Watkins, S.: The effects of surgery on lymphocyte transformation in patients with cancer. *Clin exp Immunol* 14: 69 1973.
- 9) Lamelin, J., Ellouz, R., De-Thé, G., et al.: Lymphocyte subpopulations and mitogenic responses in nasopharyngeal carcinoma: Prior to and after radiotherapy. *Int J Cancer* 20: 723 1977.
- 10) Chretien, P. & Ketcham, A.: Seventh national cancer conference proceedings. Lippincott Co, Philadelphia, 1973, p 187.
- 11) Catalona, W., Sample, W. & Chretien, P.: Lymphocyte reactivity in cancer patients, correlation with tumor histology and clinical stage. *Cancer* 31: 65 1973.
- 12) Twomey, P., Catalona, W. & Chretien, P.: Cellular immunity in cured cancer patients. *Cancer* 33: 435 1974.
- 13) Silverman, N., Alexander, J., Hollinshead, A., et al.: Correlation of tumor burden with *in vitro* lymphocyte reactivity and antibodies to herpesvirus tumor-associated antigens in head and neck squamous carcinoma. *Cancer* 37: 135 1976.
- 14) Tarpley, J., Potvin, C. & Chretien, P.: Prolonged depression of cellular immunity in cured laryngopharyngeal cancer patients with radiation therapy. *Cancer* 35: 638 1975. treated
- 15) Chan, S., Chew, T., Goh, E., et al.: Impaired general cell-mediated immune functions *in vivo* and *in vitro* in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Int J Cancer* 18: 139 1976.
- 16) McCredie, J., Inch, W. & Sutherland, R.: Effect of postoperative radiotherapy on peripheral blood lymphocytes in patients with carcinoma of the breast. *Cancer* 29: 349 1972.
- 17) 菊地浩吉: 腫瘍免疫. *Modern Medicine* 4: 35 1975.