胃癌進行度と T 細胞動態に関する臨床的研究

日本医科大学第 2 外科教室（指導：主任教授 庄司 佑）

大学院生 高 橋 正 人

CLINICAL STUDIES ON THE RELATIONSHIPS BETWEEN T CELL VARIATIONS AND STAGING FACTORS OF GASTRIC CANCER

Masato TAKAHASHI

Second Department of Surgery, Nippon Medical School, Tokyo

(Director: Chief Prof. Tasuku SHOJI, M.D.)

胃癌患者の癌進行度と T 細胞動態の関係について検討することは、担癌宿主の非特異的免疫能を知る上に重要であり、しかも癌の集学的治療法に於ける非特異的免疫療法の効果判定のためのパラメータとして大きな意味がある。

著者は胃癌患者 170 例（対照群 20 例を含む）に対して末梢血中白血球数、リンパ球数及び比、T 細胞、B 細胞、IgGFCr⁺T 細胞を測定した。又胃癌患者を癌の進行度として stage 分類と更に S, P, H, N の各因子に分類し各項目の測定値を student study として統計的処理を施行した。その結果、対象の年齢、性に於ては特に有意差はないが、stage 分類、S, P, N 各因子による分類でリンパ球数及びリンパ球比、IgGFCr⁺T 細胞の項目では有意差がみられ、T 細胞、B 細胞、白血球数の項目では有意差が認められなかった。

従って、担癌宿主に於ける診断パラメータとして癌の進行に従って末梢血中リンパ球数及び比は減少傾向がみられ、更に IgGFCr⁺T 細胞は増加するので suppressor T 細胞を反映しているものと思われ、癌患者の補助的診断のために、又治療経過、予後の判定に役立つ有効な指標となると考えた。

I 結 言

癌の治療については、近年多くの進歩、発展があったが、なお不十分の点が多い。10 数年前から、腫瘍学（Oncology）に免疫学（Immunology）がアプローチされ、癌の免疫療法が脚光をあび、基礎的、臨床的に数多くの報告がみられるようになった。

現在、癌免疫の成立から免疫療法の確立のために、より優れた免疫学的パラメータが見い出されることが期待されている。

担癌宿主は自己の癌細胞に対して免疫学的応答をすることが知られているが、癌細胞は自己由来のものであり、非自己抗原である腫瘍特異抗原はきわめて弱いことが多く、測定するにも容易ではない。このため、担癌宿主の免疫能を知るためには、異物排除機能としての免疫

能力の全般的把握に頼らざるをえないのが現状である。

担癌宿主では、非特異的免疫能の低下があり、これが個体に発癌を許すのみならず、増殖をも許す原因となっているのではないかと考えられている。

近年、癌の治療として、従来の手術療法、化学療法、放射線療法に加えて、免疫賦活剤等による非特異的免疫療法が盛んに行われるようになってきた。これらの治療をするうえでの治療効果の判定、又担癌宿主の免疫反応性としての癌に対する抵抗性（癌のタイプにより程度の差はあるが、病期の進行、特に腫瘍の発育、進展と宿主の抗腫瘍性との関係）を知るうえでも、非特異的免疫能の指標として細胞性免疫能を正確に表わすパラメータを探し、測定することが必要となってくる。

ヒト癌に対する免疫反応は、リンパ球を中心に営まわ

れていることがわかってきているが、これらのリンパ球の機能としての T 細胞 subsets が作用しあうことにより、生体の免疫能は保持されている。このことより、担癌宿主の細胞性免疫能の変化として、リンパ球 subpopulation, T 細胞 subsets の変化を検討することは意義あるものとする。本研究においては、胃癌患者における未治療時の末梢血中の白血球数、リンパ球数、リンパ球比、T 細胞、B 細胞及び IgGFCR⁺T 細胞 (T_γ) の測定値を、癌進行度 (手術時の所見としての肉眼的分類及び各因子に分類) により分類、統計的処理することにより、比較検討することから、担癌宿主の免疫パラメータとして、これが意義あるものであるかどうかについて検討することを目的としたものであり、又検討結果から T 細胞動態について論じ考察を加えた。

II 研究対象及び研究方法

1. 研究対象

昭和53年4月より昭和55年5月までに、日本医科大学第一病院外科に入院し、手術的治療を受けた胃癌患者150例と対照群 (健康正常人) 20例の計170例を対象とした。その内訳は、stage 分類¹⁾により stage I 33例 (男性22例, 女性11例), stage II 20例 (男性14例, 女性6例), stage III 29例 (男性21例, 女性8例), stage IV 68例 (男性42例, 女性26例), 対照群20例の総計170例である。

病理組織分類では、分化型81例, 低分化型69例に分類することが出来た (表1)。

表1 検討対象と stage 及び病理組織型

cases stage	症例数	性		病理組織型	
		男	女	分化型	低分化型
I	33	22	11	15	18
II	20	14	6	15	5
III	29	21	8	22	7
IV	68	42	26	29	39
小 計	150	99	51	81	69
対照群	20	10	10	0	0
合 計	170	109	61	81	69

対象の年齢分布は20歳代から80歳代まで広く分布し、20歳代1例, 30歳代12例, 40歳代26例, 50歳代39例, 60歳代45例, 70歳代24例, 80歳代3例となり、やはり癌好発年齢の40歳代から70歳代に多くの症例が集中している。各年齢層と stage 分類については、特別な傾向は認められなかった (表2)。

対象の選択については、熱性疾患、リンパ球数に異常をきたすと判断される疾患や他の合併症を併発したものは省き、歩行入院可能であった症例を、又他の機関に於て全く未治療の症例を選んだ。

2. 研究方法

対象が入院と同時に、ヘパリン加末梢血15ml を採取し、T 細胞、B 細胞、IgGFCR⁺T 細胞測定のための検体とした。又同時に、末梢血 2~3ml を採取し、リンパ球数、リンパ球比、白血球数を測定した。

白血球数、リンパ球数 (比) の測定: まず白血球数を Coulter counter で測定し、同時に採取した血液の塗抹標本を Giemsa 染色し白血球の百分率から 1mm³ 中のリンパ球数を算定した。正常リンパ球数は 1mm³ 中1500~3000とした。

T 細胞、B 細胞、IgGFCR⁺T 細胞測定法の概略: 癌患者よりヘパリン加末梢血15ml を採取し、燐酸緩衝食液 (PBS) で2~3倍に混和希釈し Ficoll-Conray 液上に静かに重層し、1500回転30分間遠心分離。中間に帯状に浮遊するリンパ球、単球層を採取 PBS で2~3回洗浄し以下の検索に使用した。

a) T 細胞測定 (E ロゼット形成法): 5×10^5 個のリンパ球を試験管に入れ、PBS を加え1500r.p.m 5分間遠心後、上清を吸引し FCS 2滴 (0.1ml), 2%羊赤血球 (FCS 浮遊) 2滴 (0.1ml) をよく混和し1500r.p.m 5分間遠心分離し、4℃で一晩放置、上清を捨て、ブリアントクレシルブルー塗布のスライドグラスに一滴とり、細胞200個以上を数え、E ロゼット形成細胞の比率を求める。(基準値70~80%)

b) B 細胞測定 (表面免疫グロブリン法): 1×10^6 個のリンパ球を試験管に入れ、PBS を加えて1500r.p.m 5分間遠心後、上清を吸引し、IgG AM, FITC, 抗ヒト

表2 対象の年齢分布と stage 分類

年齢 (才)	20~				30~				40~				50~				60~				70~				80~			
対象例数	1				12				26				39				45				24				3			
stage	I	II	III	IV	I	II	III	IV	I	II	III	IV	I	II	III	IV	I	II	III	IV	I	II	III	IV	I	II	III	IV
	1	0	0	0	5	3	2	2	7	5	4	10	9	4	8	18	5	4	9	27	6	4	5	9	0	0	1	2

免疫グロブリンを一滴 (0.05ml) 入れよく混和後, 1500 r.p.m 5分間遠心を2回施行後, 上清吸引し, スライドグラスに一滴とり蛍光顕微鏡にて細胞を200個以上数え, SIg 陽性細胞の比率を求める。(基準値15~25%)

c) IgGFCR⁺T 細胞測定 (Double ロゼット法): 5×10^5 個リンパ球浮遊液に1%ウサギ IgG 抗体感作ニワトリ赤血球, PBS 浮遊液 (EA 試薬) をキャピラリーで2滴入れ, 混和後, 冷蔵庫で一晩放置し, EA ロゼットを形成させる。上清除去後, 2%ヒツジ赤血球浮遊液2滴, FCS 2滴入れ混和し, 軽くピペッティングした後700r.p.m 遠心後冷蔵庫で一晩放置し, 上清を半分捨てた後キャピラリーで一滴をブリリアントクレシルブルー塗布のスライド上にて $\times 1000$ 倍で検鏡。Null cell, EA 形成細胞, Double ロゼット形成細胞, EA ロゼット形成細胞の4種を合せて200個以上カウントし,

IgGFCR⁺T 細胞 (%) =

ダブルロゼット形成細胞

E ロゼット形成細胞 + ダブルロゼット形成細胞

と上式の如く算定し, 測定値とした²⁾。(基準値2~8%)

上記に従って末梢血中白血球数, リンパ球数, リンパ球比, T細胞, B細胞, IgGFCR⁺T 細胞 (T_γ) の測定値を次の項目によって分類し, 検討を行った。すなわち, stage 分類 (I II III IV), S 因子 (S₀ S₁ S₂ S₃) ……肉眼的漿膜面浸潤程度 of 分類, P 因子 (P₀ P₁ P₂ P₃) ……肉眼的腹膜播種性程度 of 分類, H 因子 (H₀ H₁ H₂ H₃) ……肉眼的肝転移程度 of 分類, N 因子 (N₀ N₁ N₂ N₃ N₄) ……リンパ節転移程度 of 分類。等の関係について, 年齢的, 性別分類による統計を含めて Student study とし統計処理を行い, まとめた。

III. 研究成績

胃癌患者の対象は, 対照群を含めて170例であり, これらの白血球数, リンパ球数, リンパ球比, T細胞, B細胞及び IgGFCR⁺T 細胞の各測定値を癌進行度, すなわち stage 分類及び S 因子, P 因子, H因子, N 因子に分けてその変動について統計的処理を行った結果について述べる。又統計的処理にあたり, 対照群と癌患者対象群の性, 年齢等の因子には有意差は認められなかった。

1. 各 stage と項目別測定結果の関係

a) 各 stage と末梢血中白血球数測定値の変動 (図1)

白血球数値は対照群 $6371 \pm 1717/\text{mm}^3$, stage I $5724 \pm 1216/\text{mm}^3$, stage II $5715 \pm 1200/\text{mm}^3$, stage III $6031 \pm 1852/\text{mm}^3$, stage IV $6510 \pm 2242/\text{mm}^3$ となり stage I と

図1 各 stage と末梢血白血球数測定値の変動

stage IV の間に有意差 ($p < 0.05$) を認めた。ここでの検討対象は感染症等を基礎疾患に持つと思われる患者は除外したが, stage が進むに従って白血球数の増加とともに, 値にバラツキが多く認められた。特に stage IV においては, 同じ stage IV と規定されていても, 肉眼的分類に際しては, P 因子, H 因子においての範囲が P₁~P₃, H₁~H₃ までと非常に広範囲となるために, 担癌宿主の全身状態において幅が出来ているため, stage 間に一定の傾向が示されず, 担癌宿主に於ける二次感染等による白血球増多を考慮しなければならない点からも, 白血球数測定結果が即ち非特異的免疫能をあらわさないものと考えられた。

b) 各 stage と末梢血中リンパ球数, リンパ球比測定値の変動 (図2) (図3)

リンパ球数, リンパ球比の測定値は, 対照群 $2155 \pm 1168/\text{mm}^3$, $41.5 \pm 12.4\%$, stage I $2213 \pm 720/\text{mm}^3$, $38.7 \pm 9.2\%$, stage II $2150 \pm 598/\text{mm}^3$, $36.9 \pm 12.0\%$, stage III $1950 \pm 1133/\text{mm}^3$, $34.7 \pm 13.6\%$, stage IV $1758 \pm 880/\text{mm}^3$, $29.3 \pm 13.8\%$ とリンパ球数, リンパ球比ともに stage の進行に伴って減少傾向が認められた。又 stage I と stage IV, stage II と stage IV 間にはリンパ球数, リンパ球比の両者とも有意差 ($p < 0.05$) を認めたが, 両者とも他の stage 間には有意差を示す変動は認めなかった。正常人におけるリンパ球数の下限と考えられる $1500/\text{mm}^3$ を境として各 stage のリンパ球数を考えて

図2 各 stage と末梢血リンパ球数測定値の変動

図3 各 stage と末梢血リンパ球比測定値の変動

みると, stage I は5/33例, stage II は2/20例, stage III は12/29例, stage IV は29/66例に1500/mm³ 以下の値をとる症例がみられ, stage III, stage IVになると, 減少例の割合も増加している。これから, 末梢血中リンパ球数, リンパ球比の結果は, 担癌宿主における癌進行度との関係をあらわし, 又その測定値の変動は免疫不全の傾向を

示しており, 各 stage 間の関係が有意に認められると考えられた。

c) 各 stage とT細胞測定値の変動 (図4)

T細胞測定値は, 対照群 83.0±3.9%, stage I 80.6±4.7%, stage II 80.9±7.0%, stage III 77.0±3.8%, stage IV 78.9±10.6%等の結果が得られた。基準値を70~85%と考えると, この基準値以外の値を示す場合の数及び割合を考えると, stage I では4/33例, stage II では11/20例, stage III では5/29例, stage IV では23/66例に認められたが, これら stage 間に測定値の有意差は認められなかった。従ってT細胞の測定値の変動は, 担癌宿主における非特異的免疫能を stage にそって考えると各 stage 間にバラツキがあり, 一定の傾向を示さなかった。

図4 各 stage とT細胞測定値の変動

d) 各 stage とB細胞測定値の変動 (図5)

B細胞測定値は対照群8.70±3.4%, stage I 7.69±4.5%, stage II 7.79±3.9%, stage III 7.59±3.6%, stage IV 7.16±4.2%である。又基準値を15~20%とすると基準値以外の値をとるものが, stage I 9/33例, stage II 4/20例, stage III 7/24例, stage IV 23/66例とみられたが, 各 stage 間には有意差は認められなかった。

e) 各 stage とIgGFCrT細胞測定値の変動 (図6)

IgGFCrT細胞測定値は対照群 6.50±3.40%, stage I 5.76±2.76%, stage II 6.47±3.15%, stage III 9.10±

図5 各 stage と B 細胞測定値の変動

図6 各 stage と IgGFCR+T 細胞測定値の変動

5.19%, stage IV 11.36±6.30%である。基準値を2～8%とすると stage I 3/33例, stage II 6/20例, stage III 15/24例, stage IV 44/66例に基準値以上の値を示すものがみられた。更に stage 間では stage I と stage III, stage I と stage IV, stage II と stage III, stage II と stage

IV, stage III と stage IV 間に有意差 ($p<0.05$) がみられた。即ち, stage I, stage II 間には有意差はみられないが, 他の stage 間では有意差がみられた。又 stage が進行するに従って基準値を上回る値をとるものが stage I 9.0%, stage II 30.0%, stage III 51.7%, stage IV 66.7%と増加している。このように, IgGFCR+T 細胞においては, stage が進むにつれて平均値の上昇がみられるのみならず, 基準値以上の値をとるものが増加し, stage 分類によって有意差がみられた。

小括 (図7): 各 stage と項目別測定結果の関係を総合的にみると, 白血球数, リンパ球数及び比, IgGFCR+T 細胞の各測定値に stage 間の差がみられた。即ち, 胃癌の進行に伴って白血球数は増加し, stage I と stage IV 間に有意差をもち, リンパ球数及び比では進行に従って減少傾向にあり, とともに stage I と stage IV, stage II と stage IV間に有意差がみられた。

図7 各 stage と項目別測定値の総比較図

IgGFCR+T 細胞に関しては, 癌の進行に伴ってその値は上昇し, stage I, stage II 間には有意差はないが, stage I, stage II 群と stage III, stage IV 及び stage III と stage IV間にも有意差を認めたことは, パラメータとして有用なものと考えられる。T細胞, B細胞に関しては, 基準値以外の値をとる割合及び平均値でても, その値自体に非常にバラツキがあり, 各 stage 間の値には, 有意

表 3 S 因子と項目別測定結果の関係

	対照群	S ₀	S ₁	S ₂	S ₃	判定 P<0.05
白血球数 (/mm ³)	6371 ± 1717 (n=17)	5626 ± 1204 (n=39)	6242 ± 1714 (n=19)	6111 ± 2151 (n=35)	6469 ± 2093 (n=55)	S ₀ * S ₃
リンパ球数 (/mm ³)	2155 ± 1168 (n=17)	2170 ± 691 (n=39)	2198 ± 693 (n=19)	1913 ± 1118 (n=35)	1732 ± 878 (n=55)	S ₀ * S ₃ S ₁ * S ₃
リンパ球比 (%)	41.5 ± 12.4 (n=17)	38.6 ± 8.7 (n=39)	35.4 ± 13.1 (n=19)	33.7 ± 11.4 (n=35)	29.0 ± 13.8 (n=55)	S ₀ * S ₃ S ₁ * S ₃
T細胞 (%)	83.0 ± 3.9 (n=19)	80.7 ± 4.7 (n=39)	81.1 ± 6.7 (n=19)	77.5 ± 11.3 (n=35)	78.4 ± 11.2 (n=55)	無
B細胞 (%)	8.7 ± 3.4 (n=19)	7.6 ± 4.2 (n=39)	7.8 ± 3.7 (n=19)	7.2 ± 3.4 (n=35)	7.3 ± 4.5 (n=55)	無
IgGFCr*T細胞 (%)	6.5 ± 3.4 (n=20)	5.7 ± 2.4 (n=39)	6.7 ± 3.8 (n=19)	9.5 ± 4.8 (n=35)	11.8 ± 6.4 (n=55)	S ₀ * S ₂ S ₀ * S ₃ S ₁ * S ₂ S ₁ * S ₃

差が認められなかった。又白血球数の stage の進行に伴う増加は、stage 進行に伴う担癌宿主の免疫抵抗力の低下により、二次的に炎症反応をひきおこして白血球増多を併発する割合が、stageIV になると増加してきているのではないかと考えられた。

2. stage の各因子と項目別測定結果の関係

a) S 因子と項目別測定結果の関係 (表 3) (図 8)

白血球数: S₀ 5626 ± 1204/mm³, S₃ 6469 ± 2093/mm³ の間に有意差 (p<0.05) がみとめられたのみで、他の S 因子間には有意差はなかった。

リンパ球数及び比: S₀ 2170 ± 691/mm³ (38.6 ± 8.7%), S₁ 2198 ± 693/mm³ (35.4 ± 13.1%), S₃ 1732 ± 878/mm³ (29.0 ± 13.8%) の値から S₀ と S₃, S₁ と S₃ 間に共に有意差 (p<0.05) を認めたが、他のものには有意差は認めなかった。

T細胞: 全ての S 因子間に有意差はなかった。

B細胞: 全ての S 因子間に有意差はなかった。

IgGFCr*T細胞: S₀ 5.7 ± 2.4%, S₁ 6.7 ± 3.8%, S₂

図 8 S 因子と項目別測定値の比較図

表 4 P 因子と項目別測定結果の関係

	対照群	P ₀	P ₁	P ₂	P ₃	判定 P<0.05
白血球数 (/mm ³)	6371 ± 1717 (n=17)	6014 ± 1527 (n=113)	6150 ± 2702 (n=10)	5700 ± 1858 (n=8)	7212 ± 3109 (n=18)	無
リンパ球数 (/mm ³)	2155 ± 1168 (n=17)	2007 ± 859 (n=113)	2002 ± 795 (n=10)	2039 ± 1349 (n=8)	1440 ± 850 (n=18)	P ₀ * P ₃
リンパ球比 (%)	41.5 ± 12.4 (n=17)	34.6 ± 12.1 (n=113)	35.4 ± 12.0 (n=10)	34.8 ± 16.3 (n=8)	23.6 ± 16.1 (n=18)	P ₀ * P ₃ P ₁ * P ₃
T細胞 (%)	83.0 ± 3.9 (n=19)	80.0 ± 8.5 (n=113)	80.6 ± 7.4 (n=10)	73.2 ± 12.9 (n=8)	75.5 ± 12.4 (n=18)	無
B細胞 (%)	8.7 ± 3.4 (n=19)	7.3 ± 3.8 (n=113)	9.2 ± 4.8 (n=10)	7.0 ± 4.0 (n=8)	7.3 ± 5.0 (n=18)	無
IgGFCr*T細胞 (%)	6.5 ± 3.4 (n=20)	8.7 ± 5.8 (n=113)	8.8 ± 4.2 (n=10)	10.8 ± 4.2 (n=8)	10.9 ± 4.3 (n=18)	無

9.5±4.8%, S₃ 11.8±6.4%の値から S₀とS₂, S₀とS₃, S₁とS₂, S₁とS₃間に有意差(p<0.05)が認められた。以上S因子と項目別測定結果との関係は stage 分類による場合と多少の差異はあるが、パターンとしてはほぼ一致している。これは stage 分類自体の分類法が stage I~III までは S₀~S₂に一致しているためにS因子分類はほぼ stage 分類と同一と考えられる。

b) P因子と項目別測定結果の関係(表4)(図9)

白血球数:全P因子間に有意差は認めなかった。

図9 P因子と項目別測定値の比較図

リンパ球数(比): P₀ 2007±859/mm³ (34.6±12.1%), P₁ 2002±795/mm³ (35.4±12.0%), P₃ 1440±850/mm³ (23.6±16.1%)の値から、リンパ球数においては

P₀とP₃, リンパ球比に於ては P₀とP₃, P₁とP₃間に有意差(p<0.05)を認めた。

T細胞:全P因子間に有意差は認めなかった。

B細胞:全P因子間に有意差は認めなかった。

IgGfcr+T細胞:全P因子間に有意差は認めなかった。

以上のことからP因子間に有意差をみとめるのは、リンパ球数(比)のみであり、他の測定項目には有意差を認めなかった。

c) H因子と項目別測定結果の関係(表5)(図10)

H因子には白血球数, リンパ球数(比), T細胞, B細胞, IgGfcr+T細胞の測定値に於て有意差は認められなかった。

図10 H因子と項目別測定値の比較図

表5 H因子と項目別測定結果の関係

	対照群	H ₀	H ₁	H ₂	H ₃	判定P<0.05
白血球数 (/mm ³)	6371±1717 (n=17)	5983±1735 (n=125)	7225±1422 (n=4)	7558±2794 (n=12)	6016±1992 (n=6)	無
リンパ球数 (/mm ³)	2155±1168 (n=17)	1955±858 (n=125)	2082±1013 (n=4)	1747±1311 (n=12)	2129±736 (n=6)	無
リンパ球比(%)	41.5±12.4 (n=17)	34.1±12.3 (n=125)	28.5±12.8 (n=4)	26.3±19.8 (n=12)	36.7±11.7 (n=6)	無
T細胞(%)	83.0±3.9 (n=19)	79.8±8.3 (n=125)	79.5±7.8 (n=4)	71.5±16.9 (n=12)	81.5±7.0 (n=6)	無
B細胞(%)	8.7±3.4 (n=19)	7.3±3.8 (n=125)	9.3±6.8 (n=4)	7.2±4.8 (n=12)	9.7±5.1 (n=6)	無
IgGfcr+T細胞 (%)	6.5±3.4 (n=20)	9.0±5.5 (n=125)	8.0±6.1 (n=4)	10.3±5.0 (n=12)	7.0±5.3 (n=6)	無

表 6 N 因子と項目別測定結果の関係

	対照群	N ₀	N ₁	N ₂	N ₃	N ₄	判定 P<0.05
白血球数 (/mm ³)	6371 ± 1717 (n=17)	5834 ± 1280 (n=35)	6215 ± 1946 (n=27)	6049 ± 1634 (n=39)	6043 ± 1637 (n=28)	6043 ± 1637 (n=15)	無
リンパ球数 (/mm ³)	2155 ± 1168 (n=17)	2167 ± 763 (n=35)	1894 ± 761 (n=27)	1937 ± 929 (n=39)	1876 ± 894 (n=28)	1516 ± 686 (n=15)	N ₀ * N ₄
リンパ球比 (%)	41.5 ± 12.4 (n=17)	37.0 ± 11.1 (n=35)	33.1 ± 13.3 (n=27)	34.2 ± 14.4 (n=39)	31.8 ± 13.7 (n=28)	26.1 ± 8.9 (n=15)	N ₀ * N ₁ (p<0.01) N ₁ * N ₄ N ₂ * N ₄
T細胞 (%)	83.0 ± 3.9 (n=19)	80.4 ± 5.1 (n=35)	78.6 ± 10.0 (n=27)	80.1 ± 12.4 (n=39)	78.8 ± 5.8 (n=28)	75.6 ± 13.2 (n=15)	無
B細胞 (%)	8.7 ± 3.4 (n=19)	7.9 ± 4.4 (n=35)	6.7 ± 3.0 (n=27)	6.6 ± 3.5 (n=39)	8.7 ± 4.2 (n=28)	7.8 ± 5.8 (n=15)	N ₁ * N ₃ N ₂ * N ₃
IgGFCr ⁺ T細胞 (%)	6.5 ± 3.4 (n=20)	6.0 ± 3.0 (n=35)	9.4 ± 4.3 (n=27)	9.7 ± 5.9 (n=39)	10.3 ± 4.9 (n=28)	8.8 ± 5.4 (n=15)	N ₀ * N ₁ N ₀ * N ₂ N ₀ * N ₃ (p<0.01)

図11 N 因子と項目別測定値の比較図

d) N 因子と項目別測定結果の関係 (表 6) (図11)

N 因子により白血球数, T細胞を分類するとそれぞれ間に有意差はみられなかったが, B細胞において N₁ 6.7±3.0%, N₂ 6.6±3.5%, N₃ 8.7±4.2% の値から, N₁ と N₃, N₂ と N₃ 間に有意差 (p<0.05) を認めた。リンパ球数及びリンパ球比に於ては N₀ 2167±763/mm³ (37.0±11.1%), N₁ 1894±761/mm³ (33.1±13.3%), N₂ 1937±929/mm³ (34.2±14.4%), N₄ 1516±686/mm³ (26.1±8.9%) の値から, リンパ球数では, N₀ と N₄ 間に有意差 (p<0.05) を認めた。リンパ球比に於ては N₀ と

N₄ に p<0.01 の有意差を, N₁ と N₄, N₂ と N₄ 間に有意差 (p<0.05) を認めた。

IgGFCr⁺T 細胞に於ては N₀ 6.0±3.0%, N₁ 9.4±4.3%, N₂ 9.7±5.9%, N₃ 10.3±4.9%, N₄ 8.8±5.4% の値から p<0.01 の有意差を N₀ と N₁, N₀ と N₂, N₀ と N₃ 間に認めた。

以上のことから, リンパ球数では N₀ と N₄, リンパ球比では N₄ と N₀, N₁, N₂ 間に, IgGFCr⁺T 細胞では N₀ と N₁, N₂, N₃ (N₀ と N₄ 間には有意差は検定出来なかったが, 近似値をとった。) 間に有意差が認められた。B細胞に於ては N₃ と N₁, N₂ 間に有意差があったが, N₃ と N₀ 間に有意差を認めなかったことから, 両者間の差は認めても測定値としては意味がないのではないかと思われた。

小括: stage 分類を規定する S, P, H, N の各因子も stage 分類と同様な結果が得られた。リンパ球数では S 因子の S₀ と S₃, S₁ と S₃, P 因子では P₀ と P₃, N 因子では N₀ と N₄, N₁ と N₄, N₂ と N₄ に有意差がみられ, リンパ球数が癌の進行度に従って減少するのは, S 因子, P 因子, N 因子に関係がみられた。IgGFCr⁺T 細胞では P 因子, H 因子には有意差はないが, S₀ と S₂, S₀ と S₃, S₁ と S₂, S₁ と S₃, N 因子では N₀ と N₁, N₂, N₃ に有意差がみられている。これは IgGFCr⁺T 細胞の増加は S 因子, N 因子により規定されそれを補助するものに P 因子, H 因子が関与しているのではないかと思われた。T細胞, B細胞は S, P, H, N 因子による分類では有意差はなかった。従って, リンパ球数と IgGFCr⁺T 細胞が各因子との間に有意差を認めた結果が得られた。

表 7 IgGFCr⁺T 細胞と各項目別測定値との相関表 (層別化していない.)

	N	相関係数	備 考	判定
白血球数 (/mm ³)	N = 147	R = 0.055259		
リンパ球数 (/mm ³)	N = 147	R = -0.14706		
リンパ球比 (%)	N = 147	R = -0.17466	$Y = -0.0735X + 11.486$	$p < 0.05$
T細胞 (%)	N = 147	R = 0.069021		
B細胞 (%)	N = 147	R = -0.037679		

表 8 IgGFCr⁺T 細胞と各項目別測定値との相関表 (層別化: stage, S 因子, P 因子, H 因子) (相関のあるもののみ) $P < 0.05$

		N	相関係数	備 考
Po	IgGFCr ⁺ T細胞とリンパ球数	N = 113	R = -0.209881	$Y = -0.001439X + 11.544$
	IgGFCr ⁺ T細胞とリンパ球比	N = 113	R = -0.211662	$Y = -0.10173X + 12.174$
Ho	IgGFCr ⁺ T細胞とリンパ球数	N = 113	R = -0.208269	$Y = -0.00137X + 11.719$
	IgGFCr ⁺ T細胞とリンパ球比	N = 113	R = -0.234067	$Y = -0.106003X + 12.6513$

3. IgGFCr⁺T 細胞と各項目別測定値との相関関係

研究成績より, 胃癌患者の非特異的免疫能をよく反映していると考えられた IgGFCr⁺T 細胞の測定値が, stage 間の有意差をよく表わしていることが認められた. ここに於て IgGFCr⁺T 細胞と他の各項目別測定値との相関関係について検討した.

a) 全データ (層別化していない) の IgGFCr⁺T 細胞と各項目の相関 (表 7)

全体的にみると, IgGFCr⁺T 細胞とリンパ球比間に有意の負の相関を認めた ($N=147$, $R=-0.17466$, $p<0.05$) が他の白血球数, リンパ球数, T細胞, B細胞間には有意の相関は認められなかった.

b) 層別化 (stage, S, P, H) の IgGFCr⁺T 細胞と各項目の相関 (表 8)

stage I ~ stage IV, 又 $S_0 \sim S_3$ に於ける IgGFCr⁺T 細胞と他の測定項目の間には有意な相関関係はみられなかった. H_0 及び P_0 に於ける IgGFCr⁺T 細胞とリンパ球数及びリンパ球比間には有意の負の相関がみられる因子があった. すなわち H_0 に於て IgGFCr⁺T 細胞とリンパ球数 ($N=125$, $R=-0.208269$, $p<0.05$) IgGFCr⁺T 細胞とリンパ球比 ($N=125$, $R=-0.234067$, $p<0.05$), P_0 に於て IgGFCr⁺T 細胞とリンパ球数 ($N=113$, $R=-0.209881$, $p<0.05$), IgGFCr⁺T 細胞とリンパ球比 ($N=113$, $R=-0.218629$, $p<0.05$) を認め

たが, その他の因子間には有意の相関を認めなかった.

小括: この項目では逆に各因子に於ける IgGFCr⁺T 細胞と他の項目の測定値間の相関関係を調べてみたが, 各層別に於ては IgGFCr⁺T 細胞と正又は負の相関を示すものはみられなかった. ただ H_0 , P_0 に於いてのみ IgGFCr⁺T 細胞とリンパ球数, リンパ球比の間に有意の負の相関を認めた.

IV 考 按

今日, 癌に対する非特異的免疫療法は, 臨床的にも癌の集学的治療法の一つとして定着しようとしている現状である.

これは Mathé³³⁾ 等 (1969) の急性白血病に対する BCG 療法や Morton³⁵⁾ (1970) の BCG による悪性黒色腫に対する治療法等の報告以来, 世界に於て注目され発展してきたものである.

一方これら免疫療法の出現する理由は, 癌に対する免疫の成立と担癌宿主の病態から, 宿主免疫能の低下が癌に対する自然抵抗性を低下し, 免疫不全に伴う発癌率の上昇や免疫抑制による実験腫瘍の進展の証明等より, 免疫監視機構の低下が癌の促進につながると言われているためである. そしてこれら免疫療法の効果を知らるために, 又担癌宿主の非特異的免疫能を知るためにも診断パラメータが必要である.

癌患者の非特異的免疫能は癌の進行に伴って低下する

ことは多く報告されている⁷⁾⁸⁾。この非特異的免疫能は、これまでの基礎的研究の結果から細胞性免疫能であるとされている。

今日、癌患者の非特異的免疫パラメータとして報告されているものは、末梢血リンパ球数、T細胞、B細胞、IgGFCR⁺T細胞、リンパ球幼若化反応(PHA, Con A, PWM), 遅延型皮フ反応(PPD, DNCB, candida, mumpus等), 又非特異的皮フ反応 PHA 反応等があり、これらが担癌宿主の免疫能の推定として癌の進行度の予測や免疫能の改善を目的とした治療効果の判定及びそれらの総合的なことから予後の予測等に対して役立つと思われる。ここで担癌宿主の非特異的免疫能の低下を細胞性免疫能の低下と考えると、その原因はリンパ球機能自体の低下によるものと、リンパ球細胞膜に結合する血清中の Suppressor substance である免疫抑制因子の存在からの機能低下を示唆する事実が報告されている⁹⁾¹⁰⁾。

リンパ球機能自体の低下を考えるためには、T細胞 subsets が問題となる。矢田等¹¹⁾¹²⁾は、リンパ球の subsets としてつぎの如く分類している。

B細胞	抗体産生
T細胞	
Killer	移植免疫 腫瘍免疫 ウィルス防御
helper	
suppressor	
遅延型アレルギー effector	遅延型アレルギー 細胞内寄生菌防御
helper	
suppressor	
抗体産生の helper	
suppressor	抗体産生の調節
K細胞	移植免疫 腫瘍免疫
NK細胞	腫瘍免疫

担癌生体内に於ては、癌細胞の増殖を抑制する因子としては、直接癌細胞に作用する Killer T細胞の機能が保たれると共に、その Killer T細胞及びB細胞の抗体産生細胞への分化を補助するための helper T細胞、又腫瘍細胞へ直接作用するK細胞の働きを補助する helper T細胞が十分に作用することが重要となってくる。又一方では腫瘍の増殖を助長させる因子としては、上記の Killer T細胞、helper T細胞の機能が低下しているとともに、それらの suppressor T細胞の増強及び Hellstörn 等の blocking substance¹²⁾¹³⁾、免疫抑制物質¹⁴⁾¹⁵⁾等の存

在があると考えられる。この様な諸因子が互いに機能を分担し、相互作用を働かせながらリンパ球の免疫応答がなされている。これらのことから、担癌宿主の免疫能の検索に際しては、T細胞、B細胞の検索のみならず、T細胞 subsets についての検索がより重要となってくる。動物実験などの基礎研究から、それらの subsets の表面性質の研究が進み、マウスで helper は Ly₁ 抗原を suppressor や Killer は Ly₂₃ 抗原を持つと報告されている¹⁶⁾¹⁷⁾。又T細胞の中には、IgM や IgG 分子の Fc に対するリセプターを持つものがみられ、IgM に対するものは helper に、IgG に対するものは suppressor や Killer の一部に相関するのではないかという考えが出ている¹⁸⁾¹⁹⁾²⁰⁾²¹⁾。

新保等²²⁾は未治療の癌患者に於て、麦谷等²³⁾も消化器悪性腫瘍で癌の進行度と IgGFCR⁺T細胞との間に相関関係があることから、IgGFCR⁺T細胞は suppressor T細胞に相当しているのではないかと考えている。

今回著者は、胃癌患者における免疫パラメータの検索において、末梢血中の白血球数、リンパ球数、リンパ球比、T細胞、B細胞、IgGFCR⁺T細胞等を測定し検索した。T細胞、B細胞値と担癌宿主の stage、予後との関係についての検索は数多くみられている。細胞性免疫の代表と考えられているT細胞、体液性免疫の代表B細胞の変動については、長田等²⁴⁾は、これらの変動をみることで担癌宿主の stage の進行、予後を予測する上で有用なパラメータと考え、特に stage が進むとT細胞の減少及びB細胞の上昇傾向がみられるとしている。T細胞については、進行度が進むに従って胃癌に於ては小林²⁵⁾は低下をみたといひ、谷内²⁶⁾は低下をみなかったとしている。又T細胞数では Koperzytch²⁷⁾ は低下をみたとしているが、乳癌において Nemoto²⁸⁾ は低下をみなかったと報告している。腺癌において、Potvin²⁹⁾ はT細胞比、実数ともに有意差を認めないが、黒色腫、肉腫扁平上皮癌ではいずれにも有意差を認めたとしている。小玉等³⁰⁾は胃癌に於て、T細胞数は stage 間に有意差は認めないけれど、比較的進行度を反映する可能性を持つとしている。しかし、中神等³¹⁾³²⁾は stage 別にみても、T細胞、B細胞には一定のパターンがみられず、それらの値にバラツキが多く、有意差を認めなかったとし、免疫パラメータとしては用いにくいと報告している。著者の胃癌患者に於ける結果では stage 別にT細胞、B細胞をみても stage 間に有意差をみることが出来なかった。stage を規定している S, P, H, N 因子別にみると、N因子に

おいてのみ N_1 と N_3 , N_2 と N_3 のB細胞に有意差がみられたが, N_0 方向へ又は N_4 方向への連続性がみられずパラメータとしては有用とはならなかった. 又他の因子 S, P, H においては, T細胞, B細胞共に全く有意差を認めることが出来なかったし, IgGFCr⁺T 細胞との相関性を調べてみても有意の相関性を示さなかった.

従って中神等^{31), 32)}の意見と同じく, T細胞, B細胞は臨床的にパラメータとして不適であると考え.

ここでT細胞の subsets としての suppressor T 細胞に相当すると言われている IgGFCr⁺T 細胞については, 今回の結果では stage 間の関係では, stage I と stage III, stage I と stageIV, stage II と stage III, stage II と stageIV, stage III と stageIV との間に有意差がみられている.

又 stage を規定している各因子別にみると, S 因子と N 因子に於てそれぞれ有意差がみられた. S 因子に於ては, S_0 と S_2 , S_0 と S_3 , S_1 と S_2 , S_1 と S_3 に有意差 ($p < 0.05$) がみられた. N 因子に於ては, N_0 と N_1 , N_0 と N_2 , N_0 と N_3 間に有意差 ($p < 0.01$) がみられた. P 因子, H 因子に於ては因子間の有意差をみることが出来なかった. stage 分類では stage III と stage IV 間に有意差を認めていたが, 他の因子では直接相当する因子間の有意差を示すものはなかった.

矢田³³⁾は, IgGFCr⁺T 細胞が mitogen Con A/PHA の反応性比率と相関して上昇することから, これが suppressor T 細胞ではないかと考えている. 消化器悪性腫瘍患者に於て, 矢田³³⁾, 新保³²⁾, 成木⁴³⁾, 麦谷²³⁾及び尿路器癌患者に対して中神等³¹⁾は, mitogen PHA, Con A, 及び血中 CEA を腫瘍摘出及び治療前後に於て検索し, stage の上昇と共に IgGFCr⁺T 細胞が上昇すると共に, 異常値をとる割合が増加し, 腫瘍摘出後は正常化する傾向を認めている. 又 mitogen ConA/PHA の反応性比率をとってみても, それらの間に正の相関を見出している.

中神等³²⁾は, リンパ球幼若化率について mitogen PHA と Con A の性格のちがいから Con A/PHA の反応性比率で1.0以上の数値を異常とし, 癌の進行度に従って上昇するとし, IgGFCr⁺T 細胞と共に Suppressor T 細胞を反映していると報告しているが, 著者も同意見である.

癌の進行度に於ける比較結果は, stage I, II 群と stage III, stageIV との間に有意の増加が認められるのは, S 因子, N 因子の両因子がその factor として多く作用

しているのではないかと考えられる. しかし, 前述したように, stage III と stageIV 間に有意差がありながら, それと一致する S_2 と S_3 , N_2 と N_3 又は N_2 と N_4 間に有意差を認めていないことから, 逆に N 因子に於ては N_0 と N_1 間に有意差を認めながらも, stage I と stage II 間に有意差を認めなかったことから単に S 因子, N 因子のみが作用するのではなくて, それを補助するものとして P 因子, H 因子も関係しているのではないかと推測される.

著者は, 胃癌患者の stage 分類を規定する S, P, H, N 因子が非特異的免疫パラメータとしての白血球数, リンパ球数, リンパ球比, T細胞, B細胞に及ぼす影響を同時に検討したが, 大屋³⁴⁾はこれら諸因子が, 皮フ反応に及ぼす影響を検討し, 各因子別, stage 別反応値を調べている. (1) ツ反応では stage I と stage III, stage IV 群に有意差を認め, S_0 群と S_3 群間に有意差を認めたが, 他の P, N, H 因子間には有意差を認めない. (2) PHA 反応では stage I と stageIV に有意差を認め, S_0 群と S_2 群, S_3 群間にも有意差を認め, さらに N_0 群と N_{3-4} 群との間に有意差を認めたが, P 因子, H 因子には認めない. (3) DNCB 反応では, stage I と stageIV に有意差を認め, S_0 群と S_3 群, P_0 群と P_3 群, H_0 群と H_{1-3} 群で有意差をみとめた. 以上の結果から, S 因子が最も皮フ反応に及ぼす影響が強いとしている. 岡島等³⁵⁾は, 胃癌の予後を左右する因子としては, やはり S 因子が最も重要であると述べている. 峠³⁶⁾は in vitro のリンパ球反応値に各因子が与える影響を検討し, S 因子, H 因子の進行に伴い, 反応値の抑制があるのに反して, P 因子による影響が少なかったとしている. 著者の結果からも, IgGFCr⁺T 細胞の変動に及ぼす影響は S 因子と N 因子が強く, P 因子, H 因子はその補助的役割を演じているのではないかと考えられた. しかし, H 因子の対象数が非常に大きな差異を示していたことから, H_1 以上の症例の増加をみてから再検討してみる必要があるのではないかと考えられた.

癌患者に於ける細胞性免疫能の指標としての末梢血リンパ球数の測定は, 方法が簡易で最も日常的に行われている検査法である. 末梢血リンパ球数は癌の進行と共に減少傾向にあり, 特に末期の担癌宿主に於ては, その減少傾向が強くなるとされている. 又強度の化学療法に於ても白血球数の減少, 中でもリンパ球数の減少が著明になると言われている. これらリンパ球数と癌進行度との関係は, 小島等³⁷⁾の報告においては, 胃癌の stage I,

Ⅱ群と stageⅢ, Ⅳ 群との間の有意差及びリンパ球数で正常人の下限 $1500/\text{mm}^3$ 以下の症例数においても同様に両者間に有意差が認められたとしている。ニツ木等³⁹⁾も stageⅣ 及び再発胃癌に於て、リンパ球数の有意な低下をあらわすと述べている。Koperzytych²⁷⁾等は総体的にみると末期癌になるとリンパ球数は有意に低下すると述べ、胃癌のみならず子宮癌³⁹⁾、乳癌⁴⁰⁾に於ても同様の結果が得られている。又進行度の関係のみならず、治療経過の follow up としての免疫学的意義や予後の指標のための意義も数多く報告されている⁴¹⁾。胃癌その他に於けるリンパ球数と他の免疫パラメータとの相関性に於ても多くの報告がみられる。リンパ球数と遅延型皮フ反応、mitogen PHA, Con A の幼若化率、免疫グロブリン値などとの関係が検討されるべき項目と考えられるが、細胞性免疫能のパラメータとしては有用であるので検討に値するものであろう。今回の著者の検索結果でも胃癌の進行度及びそれを規定する各因子間の結果をみても、末梢リンパ球数及びリンパ球比は、stage 分類に於て共に stageⅠと stageⅣ, stageⅡと stageⅣとの間に有意の減少がみられている。S 因子では S_0 と S_3 , S_1 と S_3 間に有意差がみられるし、H 因子間には有意差がみられなかった。しかし、P 因子、N 因子に於ては両者に差がみられた。すなわち、P 因子では、リンパ球数の P_0 と P_3 間に有意差があるが、リンパ球比では P_0 と P_3 , P_1 と P_3 間にも有意差が出ている。N 因子においては、リンパ球数の N_0 と N_4 間に有意差が、リンパ球比では N_0 と N_4 , N_1 と N_4 , N_2 と N_4 間に有意差が拡大している。しかし、リンパ球数において、P 因子、N 因子の両者とも有意差検定により、 $p < 0.05$ の範囲には入ることが出来なかったが、それにほぼ近い値が得られたことから、リンパ球数、リンパ球比の両者のパラメータは、ほぼ同じ傾向を示すものと考えられる。堀井⁴²⁾は、胃癌患者において、リンパ球数の減少がみられる時は、すでに広範囲のリンパ節転移を疑うべきであると言っている。リンパ球数の減少する理由については、小島等³⁷⁾の考えによると、癌の進行により、リンパ組織やリンパ球自身にダメージを与える物質の出現（例えばトキソイドホルモン）、癌の組織や所属リンパ節中にリンパ球が動員されることより、末梢リンパ球の減少がおこり、宿主の栄養障害、その他の因子によって減少するのではないかと述べている。

白血球数も免疫パラメータとして検討してみたが、stage 分類では stageⅠと stageⅣ、S 因子では同様に

S_0 と S_3 間に有意の増加がみられている。他の P 因子、H 因子、N 因子では有意差はみられなかった。一般に白血球数は、その中でもリンパ球、単球が癌患者は、非癌患者に比べて少く、又末期になると減少することが知られているので減少傾向にあると思われる。しかし、著者の結果では増多傾向にあった。これは、stageⅣ といっても、これを規定する諸因子 S, P, H, N 間で分類すると S_3 , P_{1-3} , H_{1-3} , N_{3-4} の範囲にあり、しかも、その中で最高の値をとって stageⅣ と規定されることから、担癌宿主内の全身状態、局所状態における幅が非常に広いことによるものと思われる。中でも S_3 , P_3 , H_3 , N_{3-4} など最悪のものをとって考えると、担癌宿主の全身状態は悪化し、全身的に免疫能の低下による感染症及び癌浸潤による二次的感染の結果として生じたものと思われる。又入院直後の検査であるため、栄養状態、手術侵襲、化学療法等の悪化要因を受ける前段階であり、異物排除機序における比較的予備能を持っている時期であるということも考えられる。しかし、白血球数を非特異的免疫パラメータとして考えるよりは、やはり感染を受けた度合のパラメータと考えた方がよいのではないかと考えられた。

リンパ球数、リンパ球比、T 細胞、B 細胞、IgGFCr⁺T 細胞を非特異的免疫パラメータとして検討し、治療前の結果から癌の進行度を予測する際のパラメータとしては、IgGFCr⁺T 細胞の値を中心にして観察し、それを補助するものとしてリンパ球数、リンパ球比を考え合わせることが有用であると思われる。著者は又、IgGFCr⁺T 細胞と、他のパラメータとの相関性について検討したが、層別化していない全体的なものとしてみると、IgGFCr⁺T 細胞とリンパ球比との間に相関性は低い。有意の相関 ($N=147$, $R=-0.17466$, $p < 0.05$) を示した。又リンパ球数との間には、統計的有意差は出なかったが、ほぼ同様の傾向を示している。 ($N=147$, $R=-0.14700$) その他のパラメータとの間には、統計的に有意の相関性を見い出せなかった。これらのことから、細胞性免疫能をあらわすパラメータとしてリンパ球数及びリンパ球比、IgGFCr⁺T 細胞は有用なパラメータと考えられる。次にそれらの相関性を、細く層別化して検討することにより、パラメータ間の相関性が見い出され、それらを応用出来るのではないかと考えたが、stageⅠ～Ⅳ, S_{0-3} , P_{1-3} , H_{1-3} に於ては IgGFCr⁺T 細胞と他のパラメータ間に有意の相関性は見い出せなかった。しかし、 P_0 に於てリンパ球数 ($N=113$, $R=-0.2099$)

リンパ球比 ($N=113$, $R=-0.2117$), H_0 に於てリンパ球数 ($N=125$, $R=-0.2340$), リンパ球比 ($N=125$, $R=-0.2340$) との間に $p<0.05$ の有意な相関性を示した。しかし P_0 , H_0 の因子のみに相関性があっても, P_{1-3} , H_{1-3} の間に相関性がみられないことから, これらのパラメータ相互の関係も stage が上昇すればあまり強い相関性を示さないということになると思われる。

著者の成績や諸家の報告をまとめると, 癌患者の非特異的免疫能を論じる場合, 診断パラメータをT細胞, B細胞だけでは最早意味がなくT細胞 subsets の段階で論じられるべき時期にきているということが言える。T細胞 subpopulation 上では測定値にばらつきがみられるために困惑し, 治療効果の判定に混乱をきたすものとなるであろう。IgG FcR⁺T 細胞は癌の進行度と共にその測定値は上昇し, suppressor T 細胞を反映しているものと考えられ, リンパ球数と共にパラメータとして用いられるべき項目と考えられた。

V 結 語

担癌宿主の非特異的免疫能を細胞性免疫の立場で認識する手段としてリンパ球機能を測定することが知られている。しかし, 実際に臨床面に於てこれらがリンパ球機能検査として応用しうるかどうかにについて疑問が持たれている面もあり, 担癌宿主の非特異的免疫パラメータとして確立, 整理されるべきであり, これらの意義について考察を加えるべきであると考えた。ここに著者は, 非特異的免疫パラメータとして考えられている末梢血中の白血球数, リンパ球数, リンパ球比, T細胞, B細胞, IgGFCR⁺T 細胞等の項目を胃癌患者及び対照群の総計 170例に対して治療開始前に測定し, 癌進行度 (stage 及び S, P, H, N 因子) との関連性について比較し, student study として統計処理を施行し, 次の如き結果を得た。

(1) stage 別分類では, リンパ球数及びリンパ球比に於ては stage I, stage II と stage IV の間に有意差を認めた。IgGFCR⁺T 細胞では, stage I と stage II の間には有意差を認めなかったが, 他の stage 間では有意の増加傾向を認めた。T細胞, B細胞では stage 間にバラツキがみられ, 一定の傾向を示さなかった。

(2) stage 分類を規定する他因子 (S 因子, P 因子, H 因子, N 因子) 分類では, リンパ球数においては S, P, N 因子に有意差, すなわち S_3 と S_0 及び S_1 , P_0 と P_3 , N_0 と N_4 間に有意差を認めたがH因子では有意差は認めなかった。リンパ球比では同様に S, P, N 因子において S_3 と S_0 及び S_1 , P_3 と P_0 及び P_1 , N_4 と N_0 , N_1 及び

N_2 間に有意差を認めたが, H因子では有意差を認めなかった。IgGFCR⁺T 細胞ではS因子, N因子において有意差, S_0 と S_2 , S_3 及び S_1 と S_2 , S_3 又 N_0 と N_1 , N_2 , N_3 間に有意差を認めたのに対して, P, H 因子では有意差を認めなかった。白血球数ではS因子の S_0 と S_3 間に有意差を認め, B細胞ではN因子の N_3 と N_1 , N_2 間に有意差を認めた。T細胞では全ての因子間に有意差を認めなかった。以上のことより, リンパ球数, リンパ球比の stage 間の有意差は主としてS因子, P因子, N因子により規定されると思われた。又, 同様に IgGFCR⁺T 細胞の stage 間の有意差はS因子, N因子が主に関与し, それを補助する意味でP因子, H因子が働いているのではないかと考えた。

(3) IgGFCR⁺T 細胞 と他のパラメータとの相関性については, まず全体的にみると, IgGFCR⁺T 細胞とリンパ球比の間に負の有意の相関がみられたが, 他のパラメータとの間には相関性はみられなかった。しかし層別化してみると, IgGFCR⁺T 細胞とリンパ球数及びリンパ球比との間に P_0 , H_0 の場合にのみ有意の相関性がみられたが, 他の stage, S 因子, P 因子, H 因子に於ては有意の相関を見い出せなかった。

(4) 従って担癌宿主に於ける非特異的免疫能を知るためには, 臨床的にはT細胞, B細胞はあまり意味がなく, 免疫パラメータとしては用いにくいと考えられた。反面, 末梢血中のリンパ球数, 比及び IgGFCR⁺T 細胞の測定は, 癌進行度と関係があり, 免疫パラメータとして試みるべき測定項目と考えた。すなわち, 末梢血中リンパ球数及び比は, 癌進行により担癌宿主は免疫不全の傾向が強まり, その測定値は減少する傾向がみられた。又IgGFCR⁺T 細胞は癌の進行に従ってその測定値は増加し, その傾向は suppressor T 細胞を反映しているためと考えられた。

(5) 末梢血リンパ球数, 比と IgGFCR⁺T 細胞は癌患者の補助的診断, 治療経過, 予後の推定のために有効な指標となると考えた。

稿を終るにあたり御指導, 御校閲を戴いた恩師庄司佑教授に深く感謝の意を表します。又御指導, 御協力を戴きました当外科教室金内秀士助教授及び本学泌尿器科中神義三講師に深く感謝致します。この研究に御協力を賜りました教室諸先生方にもあわせて感謝致します。

尚, 本論文の要旨は, 第16回日本癌治療学会総会 (名古屋), 第13回日本消化器外科学会総会 (熊本), 第27回日本化学療法学会総会 (福岡), 第17回日本癌治療学会総

会（東京）．第80回日本外科学会総会（仙台）．第18回日本癌治療学会総会（東京）．

参考文献

- 1) 胃癌研究会：外科・病理，胃癌取り扱い規約（改訂第9版）金原出版，1976.
- 2) 矢田純一：リンパ球 subpopulation, subset 分離法，日本臨床，1979年夏季増刊，44—46，1979.
- 3) Mathé, G., Amiel, J.L., Schwarzenberg, L., Schneider, M., Cattani, A., Schlumberger, J.R., Hayat, M. and de Vassal, F.: Active immunotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Lancet*, 1: 697—699, 1969.
- 4) Mathé, G., Schwarzenberg, L., de Vassal, F. and Delgado, M.: Immunotherapy for acute lymphoid leukemia. *Lancet*, 17(1): 143—144, 1976.
- 5) Morton, D.L., Eilber, F.R., Malmgren, R.A. and Wood, W.C.: Immunotherapy in malignant melanoma. *Surgery*, 68: 158—164, 1970.
- 6) Morton, D.L., Eilber, F.R., Holmes, E.C., Sparks, F.C. and Ramming, K.P.: Present status of BCG immunotherapy of malignant melanoma. *Cancer. Immunol. Immunother.*, 1: 93—98, 1976.
- 7) Fujimoto, S., Minami, T., Ito, B. et al.: Value of lymphocyte reactivity induced by phytohemagglutinin in the treatment of malignant disease. *Jap. J. Surg.* 7(1): 35—43, 1977.
- 8) Eilber, F.R. and Morton, D.L.: Impaired immunologic reactivity and recurrence following cancer surgery. *Cancer*, 25: 362—367, 1970.
- 9) Glasgow, A.H., Nimberg, R.B., James, D.D.S., et al.: Association of anergy with an immunosuppressive peptide fraction in the serum of patients with cancer. *New Eng. J. Med.*, 291: 1263—1267, 1974.
- 10) 宮崎 勝，藤本 茂，赤尾建夫：消化器癌患者における免疫パラメータとしての血清抑制因子の測定，癌の臨床，25: 1120—1125，1979.
- 11) 矢田純一：リンパ球の種類とその役割，免疫学の最近の進歩—基礎と臨床—，26: 5—10，1977.
- 12) Hellstöm, I., et al.: Studies on cellular immunity to human neuroblastoma cells. *Int. J. Cancer*, 6: 172—188, 1970.
- 13) Hellstöm, I., et al.: Serum factors in tumor-free patients cancelling the blocking of cell-mediated tumor immunity. *Int. J. Cancer*, 8: 185—191, 1971.
- 14) 宮崎 勝，藤本 茂，伊藤健次郎：胃癌患者血清の免疫抑制能に関する研究—抗腫瘍性免疫応答よりの回避機構（Escape mechanism）における役割について—．日外会誌，80（9），763—772，1979.
- 15) 宮崎 勝，藤本 茂，橘川征夫：胃癌と大腸癌のリンパ球反応および血清免疫抑制能の差異，*J. Jap. Soc. Cancer Ther.* 14(5) 825—833，1979.
- 16) Huber, B., Cantor, H., Shen, F.W., et al.: Independent differentiative pathways of Ly_1 and Ly_{23} subclasses of T cells. Experimental production of mice deprived of selected T cells subclasses. *J. Exp. Med.*, 144: 1128—1133, 1976.
- 17) Cantor, H. and Boyse, E.A.: Functional subclasses of T lymphocytes bearing different Ly antigens. II. Cooperation between subclasses of Ly^+ cells in the generation of killer activity. *J. Exp. Med.*, 141: 1390—1399, 1975.
- 18) Cooper, M.D.: Presented at the symposium on immunodeficiency. Its nature and etiological significance in human disease. Tokyo, 1976.
- 19) Herzenberg, L.A., Okumura, K., Cantor, H., et al.: T cell regulation of antibody responses: Demonstration of allotype-specific helper T cells and their specific removal by suppressor T cells. *J. Exp. Med.*, 144: 330—344, 1976.
- 20) Krammer, P.H., Elliot, B.E., and Von Boehmer, H.: Fc-rosetting and nonrosetting T cells

- are killer cells. *Eur. J. Immunol.*, 6: 138—139, 1976.
- 21) Ferrarini, M., Moretta, L., Mingari, M.C., et al.: Human Tcell receptor for IgM: Specificity for the pentameric Fc fragment. *Eur. J. Immunol.*, 6: 520—521, 1976.
- 22) 新保敏和, 矢田純一, 日江井歌子他: 悪性固型腫瘍患者における IgGFc リセプター陽性T細胞の意義について. *臨床免疫*, 9(6): 487—493, 1977.
- 23) 麦谷曜夫, 新保敏和, 矢田純一他: 消化器悪性腫瘍患者の治療におけるT細胞の変動. *J. Jap. Soc. Cancer Ther.* 13(1): 12—19, 1978.
- 24) 長田省一: 悪性疾患患者におけるT細胞の動態—特に胃癌を中心として—. *日臨外会誌*, 39(16): 905—918, 1979.
- 25) 小林良彦, 伊藤賢次郎, 西村ミチコ他: リンパ球の subpopulation と幼若化現象からみた担癌体の自己防衛能について. *臨床免疫*, 6: 487—492, 1974.
- 26) 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.
- 27) Koperzytych, S., Rezkallah, M.T., Miki, S.S., et al.: Cell-mediated immunity in patients with carcinoma. Correlation between clinical stage and immunocompetence. *Cancer*, 38: 1149—1154, 1976.
- 28) Nemoto, T., Han, T., Minowada, J., et al.: Cell-mediated immune status of breast cancer patients: Evaluation by skin test, lymphocyte stimulation and counts of rosette-forming cells. *J. Nat. Cancer Inst.*, 53: 641—645, 1974.
- 29) Potvin, C., Tarpley, J.L., and Chretien, B.: Thymus derived lymphocytes in patients with solid malignancies. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 3: 476—481, 1975.
- 30) 小玉正智, 寺田信国, 田中承男他: 胃癌患者における各種免疫学的パラメータの検討—特に胃癌進行度と非特異的免疫能について—. *臨床免疫*, 10(4): 461—468, 1978.
- 31) Nakagami, Y., Chin, H., Kawai, H.: Adjuvant immunotherapy with antitumor STR. pyogenes preparation in urogenital carcinoma. *Acta Urol. Jap.* 25(5): 133—141, 1979.
- 32) 中神義三, 川井 博: 尿路性器癌患者に対する免疫パラメータと免疫化学療法. *日本外科系連合学会誌*, 5(5) 35—37, 1980.
- 33) 矢田純一: 癌患者の免疫能の把握と免疫賦活剤の作用. 第2回尿路悪性腫瘍研究会記録, 2: 50—67, 1978.
- 34) 大屋正章: 胃癌患者の各種皮フ反応に関する臨床的研究—第1編, 胃癌患者における皮フ反応の治療による推移—. *日外会誌*, 79(5): 394—408, 1978.
- 35) 岡島邦雄他: 胃癌の治療切除度と予後を左右するその他の因子について. *癌の臨床*, 16: 327—339, 1970.
- 36) 峠 哲哉: 担癌宿主の抵抗性に関する基礎的ならびに臨床的研究, 第II編, PHA, PWM に対するリンパ球反応による癌患者免疫能の解析. *広大医誌*, 23: 421—441, 1975.
- 37) 小島 治, 玉 昭崇, 北川直樹他: 胃癌患者における末梢リンパ球測定 of 臨床的意義—細胞性免疫能および胃癌の進行度, 予後との相関—. *J. Jap. Soc. Cancer Ther.* 15(5) 828—833, 1980.
- 38) ニッ木浩一, 嶋田定嘉, 石橋 勇: 胃癌の進行度と免疫能についての検討—特に末梢リンパ球の変動を中心に—. *埼玉県医学会誌*, 15(1): 84—91, 1980.
- 39) 赤須文男, 岩上 正: 悪性腫瘍患者の網内系機能状態について—とくに流血中のリンパ球数との関連において—癌の臨床, 13(6): 418—423, 1967.
- 40) Papatestas, A.E., and Kark, A.E.: Peripheral lymphocyte counts in breast carcinoma. *Cancer* 34: 2014—2017, 1974.
- 41) 折田薫三, 林 茂夫, 湯村正仁他: 末梢血リンパ球の免疫学的活性による癌進行度と予後の判定. *手術*, 29(9): 949—959, 1975.
- 42) 堀井秀夫: 胃癌患者末梢血球数の検討. *名市大医誌*, 14: 102—105, 1963.
- 43) 成木行彦, 麦谷曜夫, 大塚幸雄他: 消化器癌患者の血中 CEA と T細胞の関連について. *J. Jap. Soc. Cancer Ther.* 13(2): 107—117, 1978.