原 著

胃癌患者における非特異的免疫能に関する臨床的研究

—リンパ球幼若化反応の評価と意義—

日本医科大学第2外科教室（指導：主任教授：庄司 佑）

小 川 泰 史

CLINICAL STUDY OF NONSPECIFIC IMMUNE RESPONSE IN PATIENTS
WITH GASTRIC CANCER
—EVALUATION AND SIGNIFICANCE OF LYMPHOCYTIC BLASTOGENESIS—

Yasushi OGAWA

Second Department of Surgery, Nippon Medical School, Tokyo

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

術前未治療時における胃癌患者260例と非癌患者112例の非特異的免疫能をリンパ球幼若化反応を中心に、各パラメータの年齢、血清アルブミン値との相関、癌の進行程度との関係、さらに年齢別（60歳以上、未満群）、血清アルブミン値別（4.0g/dl以上、未満群）、および組織学的分化度別（分化型、低分化型）の変動をしらべ、各パラメータの有用性と意義について検討した。

年齢との関係では、ConA>PHA>リンパ球比>リンパ球数の順で負の相関がみられた。2群別の検討では、PHAとConAが60歳以上群で有意の低値を示した。

血清アルブミン値との関係では、ConA>T細胞比>リンパ球比の順で正の相関がみられた。2群別の検討では、リンパ球比のみが4.0g/dl未満群で有意の低値を示した。又、4.0g/dl未満群でPHA、ConA、リンパ球比のstageによる変動が消失し、特に4.0g/dl未満におけるstage Iでの免疫能の低下が示唆された。

癌進行程度との関係で一定の傾向を示したのは、PHA、ConA、ConA/PHA、リンパ球比、リンパ球数であったが、パラメータとしての有用性において優れていたのはPHAとリンパ球比であった。特に、早期癌、進行癌、末期癌の判別や治療切除が可能か否かの判断に有用な指標になると思われた。ConA/PHAは癌の進行と共に漸増傾向を示すが、そのピークは切除可能なstage IVにあると思われた。又、ConA/PHA $\geq$ 1.0を示す症例の71%がstage IVであった。

組織学的分化度別の検討では、PHA、ConAの分化型、低分化型におけるstage別の変動に相違がみられ、共に分化型でより良いパラメータとなると思われた。特にstage III、IVでの両群間の差は大きく、分化型のstage III、IVにおける免疫能の低下が示唆され、免疫賦活剤の適応を考えるうえにも、これらを分けて検討する必要があると思われた。

索引用語：胃癌、リンパ球幼若化反応、胃癌組織学的分化度

I. 緒 言

担癌宿主の免疫能と発癌および癌の進展とのかかわりあいについて、多くの研究がなされ、その実体は次第に解明されつつある。しかし、その多くは試験管内

又は実験動物でなされており、人癌、特に臨床面においてはほとんど解明されていないのが現状である。人癌では自然発生癌の抗原性はあっても極めて弱く、その発生時期をとらえる事は不可能に近い。又、担癌状

態を修飾する種々の背景因子に加え免疫機構の複雑さ
もその解明をより困難なものにしている。

現在、免疫能に関する研究は、特異的免疫能と非特異的免疫能に大別する事が出来る。前者は癌の特異抗原もしくは腫瘍関連抗原に関するものでモノクローナル抗体の導入により、診断、治療面への応用が各方面で研究されている。癌に対する特異的診断、治療への可能性は、まさにこの分野に含まれているのであるが、その研究はようやく緒についたばかりで臨床への応用には、まだかなりの時間を要すると思われる。後者の非特異的免疫能に関する研究は、各種免疫賦活剤の臨床応用をはじめ、診断面においても広く普及してきている。しかし、非特異的免疫能は、その名の示す如く特異性に乏しく生体の様々な因子により影響をうけ正確な担癌状態を反映しているとはいえない。現在用いられている各種パラメータがどのような因子に影響され、その変動がどのような意味をもつのか、統一した結論は出されておらず、これらの数値を正確に評価する事さえ難しいのが現状である。

今回、一般的非特異的免疫能の検査法として評価されている mitogen PHA, ConA, PWM によるリンパ球幼若化反応（以下 PHA, ConA, PWM）と末梢血のリンパ球比、リンパ球数、T 細胞比、B 細胞比について、術前未治療時の胃癌患者260例で測定し、手術所見および組織学的所見と retrospective に比較検討した。さらに背景因子として年齢および血清アルブミン値（以下アルブミン値）との相関、年齢別（60歳以上、未満）、アルブミン値別（4.0g/dl 以上、未満）、組織学的分化度別（分化型、低分化型）の検討を加え、これらパラメータの有用性と評価について文献的考察をも加え報告する。

II. 研究対象および研究方法

1. 研究対象

昭和53年4月より昭和58年4月までにおいて手術をうけた胃癌患者367例のうち、術前未治療時に非特異的免疫能の測定がなされ、かつ術後十分な組織学的検索が行なわれた260例と対照群として非癌症例112例の総計372例を対象とした。

対照群は表1の如く、胃十二指腸潰瘍36例、胆石症11例、良性乳腺疾患16例、その他49例（食道静脈瘤5例、胃ポリープ4例、膵嚢胞4例等々）の112例である。白血球数が10,000以上の症例を除きすべてを対象とした。平均年齢は53.0歳、平均アルブミン値は4.16g/dl、平均白血球数は5,791/mm³であった（表1）。

表1 対照群(非癌症例群) 各疾患別の症例数と背景因子

疾患名	症 例 数	平 均 年 令 (才)	平均血清アル ブミン値(g dl)	平均白血球数 (/mm ³)
胃・十二指 腸潰瘍	36	53.3	3.96	6655
胆 石 症	11	60.9	4.08	5385
良性乳腺疾患	16	45.0	4.72	4887
そ の 他	49	53.6	4.22	5456
計 (平均)	112	53.0	4.16	5791

表2 担癌群 各ステージの症例数と背景因子

stage	症 例 数	平 均 年 令 (才)	平均血清アル ブミン値(g dl)	平均白血球数 (/mm ³)
I	64	56.6	4.29	5370
II	38	63.3	3.86	5430
III	68	58.6	4.12	6140
IV	90	59.6	3.86	6137
計 (平均)	260	59.6	4.03	5845

担癌群の各 stage における症例数と背景因子は表2の如くであり、stage は胃癌取り扱い規約¹⁾の組織学的進行程度に従い分類した。stage I64例、stage II38例、stage III68例、stage IV90例の総計260例で、やはり白血球数10,000以下を基準とした。平均年齢は59.6歳で非癌群より若干高く、平均アルブミン値は4.03g/dl と非癌群よりやや低い傾向がみられた。平均白血球数は5,845/mm³で非癌群と差はみられなかった。stage 間の比較では、stage II に高齢者が多く、アルブミン値も低い特徴がみられた（表2）。

2. 研究方法

③. 検討項目

対象はすべて入院と同時にヘパリン加末梢血15mlを採取し、PHA, ConA, PWM, T 細胞比、B 細胞比を測定し、同時に採取した末梢血5ml にて、白血球数、リンパ球比、アルブミン値を測定した。

⑤ 測定方法

アルブミン値；セルローズアセテート電気泳動法
T 細胞比；E ロゼット形成法
B 細胞比；蛍光抗体法

PHA, ConA, PWM；H³-サイミジン取り込み法

③ 検討方法および目的

① 非癌群における各パラメータと年齢およびアルブミン値との相関、各パラメータ相互の相関をしらべ、各パラメータがどのような因子に影響をうけるか検討した。

② 担癌群においても同様の検索を試み、非癌群と比較する事により、担癌による影響を検討した。

③ 各パラメータと癌の進行程度との関係をしらべ、癌進行程度のパラメータとしての有用性を検討した。非特異的免疫能は局所の微小な変化をとらえるには不適当であると考え、可及的に傾向を判定する分類による検討を試みた。

項目は、H 因子の有無別、P 因子の有無別、n 因子の有無別、ps 因子の有無別、組織学的 stage 分類、予後の著しく異なる早期癌群、進行癌群、切除不能であった末期癌群(以下、早期群、進行群、末期群)、さらに治癒手術群、非治癒手術群、非切除群(以下治癒群、非治癒群、非切除群)にわけて検討した。

④ 最後に、今回の260例という症例数は、その背景因子により2群に分けうる数であると考え、年齢で60歳以上群と60歳未満群に、アルブミン値で4.0g/dl以上群と4.0g/dl未満群に分け、さらに癌の組織学的分化の程度により分化型(well, moderately differentiated tubular adenocarcinoma, papillary adenocarcinoma), 低分化型(poorly diff. adenocarcinoma, mucinous adenocarcinoma, signet-ring cell ca.) とに分け stage 別に検討した。年齢とアルブミン値の境界値の設定は難しいが、症例数の少ないデータの信頼度は低いと考えており、2群に分けるならば、その平均値(年齢では59.6歳、アルブミン値では4.03g/dl)で分けるのが適当であると判断し、その近似的な数値として、年齢60歳、アルブミン値4.0g/dlを一応境界値とした。

III. 研究成績

成績はすべてコンピュータによる統計処理により統計学的に5%以下の危険率で有意性を示したもののみを評価した。

1. 非癌群、担癌群における各パラメータと年齢およびアルブミン値との相関(表3)

① 非癌群

年齢との相関で正の相関を示したパラメータはなく、PHA, ConA, リンパ球比, リンパ球数が負の相関を示した。相関の強さは、ConA>PHA>リンパ球比>リンパ球数の順であった。アルブミン値との相関では、ConA>T細胞比>リンパ球比の順で正の相関がみら

表3 非癌群・担癌群における各パラメータと年齢及び血清アルブミン値との相関〔統計学的に5%以下の危険率で有意の相関を認めたもののみ上段に相関係数(γ)、下段に相関の有意性(p)を示した。〕

	非 癌 群		担 癌 群	
	年 令	血清アルブミン値	年 令	血清アルブミン値
PHA	$\gamma = -0.37$ $p < 0.001$	(-)	$\gamma = -0.171$ $p = 0.006$	(-)
ConA	$\gamma = -0.418$ $p < 0.001$	$\gamma = 0.339$ $p = 0.003$	$\gamma = -0.333$ $p < 0.001$	(-)
PWM	(-)	(-)	(-)	(-)
リンパ球比	$\gamma = -0.314$ $p < 0.001$	$\gamma = 0.193$ $p = 0.045$	(-)	$\gamma = 0.239$ $p = 0.001$
リンパ球数	$\gamma = -0.216$ $p = 0.015$	(-)	(-)	(-)
T細胞比	(-)	$\gamma = 0.251$ $p = 0.012$	(-)	(-)
B細胞比	(-)	(-)	(-)	(-)

れた。

② 担癌群

年齢との相関では、PHA, ConA のみが負の相関を示し、その強さは ConA>PHA であった。アルブミン値との相関では、リンパ球比のみが正の相関を示した。

③ 非癌群、担癌群の比較

統計学的には、症例数の多い担癌群は相関の有意性を示しやすいはずであるが、実際には、年齢、アルブミン値共に担癌群で相関を示すパラメータの数は減少した。又、相関係数も担癌群で減少する傾向がみられた。相関の強さの順序は、年齢では両群間に相違はみられないが、アルブミン値では非癌群で強い相関を示した ConA, T細胞比が担癌群では相関を示さず、両群間で相違がみられた。

2. 非癌群、担癌群におけるパラメータ相互の相関(表4)

① 非癌群

正の相関を示したグループは、PHA-ConA, ConA-PWM, ConA-リンパ球比, リンパ球比-リンパ球数, リンパ球比-T細胞比, リンパ球数-B細胞比であった。負の相関を示したグループは、T細胞比-B細胞比のみであった。

② 担癌群

正の相関を示したグループは、PHA-ConA, PHA-PWM, PHA-リンパ球比, PHA-T細胞比, ConA-PWM, ConA-リンパ球比, ConA-リンパ球数, ConA-T細胞比, PWM-T細胞比, リンパ球比-リンパ球数,

表 4 非癌群 (斜線より右上) と担癌群 (斜線より左下) における各パラメーター相互の相関 [γ : 相関係数, p : 相関の有意性]

	PHA	ConA	PWM	リンパ球比	リンパ球数	T 細胞比	B 細胞比
PHA		$\gamma=0.715$ $p<0.001$	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
ConA	$\gamma=0.699$ $p<0.001$		$\gamma=0.582$ $p<0.001$	$\gamma=0.259$ $p=0.019$	(-)	(-)	(-)
PWM	$\gamma=0.288$ $p=0.001$	$\gamma=0.439$ $p<0.001$		(-)	(-)	(-)	(-)
リンパ球比	$\gamma=0.139$ $p=0.031$	$\gamma=0.193$ $p=0.003$	(-)		$\gamma=0.619$ $p<0.001$	$\gamma=0.287$ $p=0.004$	(-)
リンパ球数	(-)	$\gamma=0.142$ $p=0.03$	(-)	$\gamma=0.728$ $p<0.001$		(-)	$\gamma=0.223$ $p=0.026$
T 細胞比	$\gamma=0.163$ $p=0.011$	$\gamma=0.141$ $p=0.03$	$\gamma=0.234$ $p=0.006$	$\gamma=0.197$ $p=0.003$	(-)		$\gamma=-0.748$ $p<0.001$
B 細胞比	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	$\gamma=-0.268$ $p<0.001$	

〔担 癌 群〕

(非
癌
群)

リンパ球比・T 細胞比であった。負の相関を示したのは、T 細胞比・B 細胞比のみであった。

© 非癌群、担癌群の比較

症例数の多い担癌群においてより多くのグループ間で相関が認められた事は、前述の統計学的性質と矛盾せず、多少、相関係数は担癌群で減少する傾向はあるが、両群間に著しい差はみられないと思われた。大きく異なる点は、非癌群でのみ相関を示したリンパ球数・

B 細胞比と担癌群で著しく相関係数の減少を示した (非癌群 $\gamma=-0.748$, 担癌群 $\gamma=-0.268$) T 細胞比・B 細胞比であった。これらは共に B 細胞比が関与しており、担癌により B 細胞比と他のパラメータとのバランスに乱れが生じる可能性が示唆された。

3. 各パラメータと癌進行程度との関係 (図 1 ~ 図 8)

i) 癌進行程度の各因子におけるパラメータの変動

図 1 PHA と癌進行程度

図 2 ConA と癌進行程度

図 3 ConA/PHA と癌進行程度

と有用性

② PHA (図 1)

PHA は全体として癌の進行に伴い一定した減少傾向を示し、パラメータとしての有用性は高い。有意差

は、ps(-)-(+)間、stage I, stage II と stage IV 間、早期-進行-末期の各群間及び治癒群と非治癒、非切除群との間で認められ比較的進行していない時期と強く進行した時期の判別に有用と思われた。特に、早期

図 4 PWM と癌進行程度

図 5 リンパ球比と癌進行程度

一進行一末期群の判別や治療切除が可能であるか否かの判定に有用な指標となりうる。

⑤ ConA (図 2)

ConA は全体としてみると減少傾向を示すが、その程度は弱く有用なパラメータとは認められなかった。

有意差も早期、進行群と末期群間、治療群と非切除群間でみられたにすぎず、末期に至って有意の減少がみられるのみであった。

⑥ 反応性比率 ConA/PHA (図 3)

ConA/PHA は、癌の進行に伴い弱い増加傾向を示

図 6 リンパ球数と癌進行程度

図 7 T細胞比と癌進行程度

すが、パラメータとしての有用性は少ない。有意差は stage I, stage II と stage IV との間でのみ認められ、stage IV で有意の高値がみられた。又、stage IV に含

まれている非切除群ではむしろ低値を示す傾向がみられ、ConA/PHA は、癌の進行と共に漸増するがそのピークは切除可能な stage IV にあり、末期に至っては

B細胞比

図 8 B細胞比と癌進行程度

むしろ減少するものと思われた。

④ PWM (図 4)

PWM は癌の進行に伴う一定した傾向は示さず、有意差もみられなかった。症例数は他のパラメータより少ないが、有用なパラメータではなかった。

⑤ リンパ球比 (図 5)

リンパ球比は癌の進行に伴い一定した強い減少傾向を示し、有用なパラメータと考えられた。有意差も P(-)-(+), n(-)-(+), ps(-)-(+), stage I, II, III と stage IV, 早期-進行-末期の各群間及び治癒群と非治癒、非切除群との間で認められ、その意義は、前述の PHA と同様であると考えられた。

⑥ リンパ球数 (図 6)

リンパ球数も全体として減少傾向を示したが、stage III で有意の高値が認められ、これが意義のあるものか否かは不明であり今後さらに検討を要すると思われた。stage 別を除くとその変動はリンパ球比と似ており、パラメータとしての有用性はリンパ球比に及ばないが一部異なる変動もみられ、補助的な意味で有用性があると思われた。

⑦ T細胞比 (図 7)

T細胞比は著明なリンパ球の変動にかかわらず一定値をとる傾向がみられた。有意差は H(-)-(+), 間, 早期-末期群間, 治癒-非切除群間でみられ、末

期において、特に肝転移陽性例で有意の低値を示す様であるがパラメータとしての意味は少ないと思われた。

⑧ B細胞比 (図 8)

B細胞比は弱い減少傾向があると思われたが一定しておらず、有意差もないためパラメータとしての有用性は認められなかった。

4. 年齢別、アルブミン値別および組織学的分化度別の検討 (表 5, 図 9 ~ 図 12)

i) 全症例における検討 (表 5)

組織学的分化度別で有意差を示すパラメータはなかった。年齢別では、PHA, ConA が 60 歳以上群で有意の低値を示し、有意差の強さは ConA ($p < 0.001$) > PHA ($p = 0.015$) であった。アルブミン値別で有意差を示したのはリンパ球比のみで、リンパ球比は 4.0g/dl 未満群で有意の低値を示した。この結果は、前述の担癌群における年齢、アルブミン値との相関と同じ結果であった。

ii) stage 別にみた各パラメータの変動

パラメータは癌進行程度に対し一定の傾向を示した PHA, ConA, ConA/PHA, リンパ球比を選び検討した。

⑨ PHA (図 9)

組織学的分化度別でみると、分化型、低分化型共に

表5 各パラメータと2群間検討(組織学的分化度別, 年齢別, 血清アルブミン値別)

	分化型	低分化型	年齢60才以上	年齢60才未満	血清アルブミン値 4.0g/dl以上	血清アルブミン値 4.0g/dl未満
PHA (cpm)	38374±12560	40880±11852	36680±12028	40563±13126	38521±13009	37917±12380
	n.s.		p=0.015		n.s.	
ConA (cpm)	26817±9899	29241±10655	24756±9146	29870±10702	27366±10471	26216±8989
	n.s.		p<0.001		n.s.	
PWM (cpm)	18769±11704	16675±9116	16250±10460	18222±9913	16724±7727	17582±10165
	n.s.		n.s.		n.s.	
リンパ球比 (%)	32.2±11.7	33.3±11.7	30.9±12.4	32.8±11.4	34.4±11.7	29.3±11.2
	n.s.		n.s.		p=0.003	
リンパ球数 (%)	1756±717	1895±805	1732±770	1860±722	1860±759	1772±731
	n.s.		n.s.		n.s.	
T細胞比 (%)	82.8±6.4	82.2±5.0	82.7±6.0	81.7±6.0	82.2±5.1	81.9±6.9
	n.s.		n.s.		n.s.	
B細胞比 (%)	7.30±3.35	7.59±3.54	7.10±3.39	7.34±3.33	7.51±3.31	6.92±3.22
	n.s.		n.s.		n.s.

stageの進行に伴って減少する傾向がみられたが, その傾向は明らかに分化型において強く, PHAは分化型でより良くstageを反映すると思われた. 両群間の同一stageを比較してみると, stage I, IIは両群間で差はみられないが, stage III, IVにおいて分化型で低値を示す傾向がみられた. 有意差は, 分化型ではstage I, IIとstage IVとの間でみられたが, 低分化型ではstage間の有意差はみられなかった. 年齢別では, 両群

共に不完全な減少傾向を示したが, その変動のパターンは異なっていた. 60歳以上群ではstage IIとIIIの間で段差がみられたが, 60歳未満群ではstage IとIIの間で段差がみられ, stage II, III, IVではほとんど差はみられなかった. stage間の比較では, stage I, III, IVは60歳以上群が低値を示したが, stage IIは差が少なくむしろ60歳未満群の方が低値を示す傾向がみられた. 有意差は, 60歳以上群はstage I—IV, II—III, II

図12 リンパ球比：年齢別，血清アルブミン値別，組織学的分化度別の検討

組織学的分化度別において両群の変動のパターンに相違がみられた。分化型では stage の進行に伴い減少傾向を示し全症例でみるより良く stage を反映しているのに対し，低分化型ではほとんど変動を示さなかった。stage I, II は両群間でほとんど差はないが，stage III, IV で分化型が低値を示すのに対し低分化型ではむしろ高値をとる傾向がみられた。有意差は両群共に認められなかった。

年齢別では，60歳以上群は stage II と stage III の間で段差がみられ弱い減少傾向であったが，60歳未満群はほとんど変動を示さなかった。stage 間の比較では，stage I, III, IV で60歳以上群が低値を示し，特に stage III, IV で両群間に有意差が認められた。

アルブミン値別では，両群の変動に類似性はみられず，4.0g/dl 以上群が弱い減少傾向であるのに対し，4.0g/dl 未満群は弱い増加傾向を示している様に思われた。stage 間の比較では，stage I において両群間に差がみられるが，stage II, III, IV では両群間に大きな差はみられなかった。

© ConA/PHA (図11)

ConA/PHA は背景因子による影響が少ないため，各 2 群間の変動に大きな差はみられなかった。有意差は，低分化型の stage I—III, I—IV, 60歳未満群の stage I—IV, 4.0g/dl 以上群の stage I—IV 間でみられ，分化型，60歳以上群，4.0g/dl 未満群では有意差は

認められなかった。

④ リンパ球比 (図12)

組織学的分化度別では，両群共に不完全な減少傾向を示し，stage I, III は両群間で差はないが，stage II で低分化型が低値を，stage IV で分化型が低値を示す傾向がみられた。特に分化型の stage IV の低値は強く，stage I, II, III との間で有意差が認められた。

年齢別では，両群共に不完全な減少傾向がみられた。stage I, II, III は60歳未満群が高値を示す傾向がみられたが，stage IV は逆に低値を示す傾向がみられ，60歳未満群で stage IV と他の stage との間で有意差が認められた。

アルブミン値別では，4.0g/dl 以上群が弱い減少傾向であるのに対し，4.0g/dl 未満群は，stage IV で減少傾向を示すが，ほとんど変動を示さなかった。特に，通常高値である stage I で著しい低値がみられ，stage I で両群間に有意差が認められた。stage II, III, IV における両群間の差は少なかった。stage 別の有意差は，4.0g/dl 以上群では stage I—III, I—IV 間で，4.0g/dl 未満群では stage III—IV 間で認められた。

IV. 考 按

1963年に Burnet²⁾が免疫学的監視機構の概念を唱えて以来，その反応を把握する事により癌の診断，治療が可能となると考えられ種々の研究がなされ現在に至っている。今日までの研究報告によると，一部の悪

性腫瘍には、腫瘍特異抗原が存在し、その抗原に対し宿主は免疫学的に反応する事も確かめられており、その反応と予後との間にも相関が認められるといわれている³⁾。

一方、人癌においても原発巣に円形細胞浸潤の著明なものほど予後が良いという報告もあり⁴⁾、胃癌においても同様の報告がみられる⁵⁾。

しかし、多くの人癌では腫瘍特異抗原は見い出されておらず、癌は生体の免疫学的監視機構の網の目を逃れて発生してきている。その機序としては、発生初期にはNK細胞が関与し、さらに免疫学的監視機構により抗原性の弱い癌への immunoselection が起るといわれている⁶⁾。又、sneaking through や抗原変調などの免疫回避機構も考えられている⁷⁾。宿主側からの要因としては、主に細胞性免疫の障害が考えられている⁸⁾。

一般には、腫瘍免疫の主体は細胞性免疫であるといわれており、胃癌患者でも細胞性免疫が障害されるとする報告は多い⁹⁾。折田らは¹⁰⁾、胃癌の進行程度とリンパ球幼若化率との間には明らかな相関があり、一定値以下では手術的切除が不能であったと報告している。

細胞性免疫能の低下は、加齢、栄養障害の他に、suppressor T cell, blocking factor, さらに癌患者の血清中に存在するといわれている種々の免疫抑制物質によると考えられている。生体内では、これらが複雑に絡み合っている為、担癌宿主における細胞性免疫能の低下は単なるリンパ球機能不全としてとらえる事はできず、担癌による2次的影響が十分に考慮されなければならない。

細胞性免疫能の診断パラメータとしては、末梢血リンパ球比及び数、T細胞比及び数、B細胞比及び数、mitogenによるリンパ球幼若化反応、リンパ球混合培養試験(MLC)、非特異的細胞障害試験(NK活性、ADCC活性)などがある。今回、著者は、臨床上測定が容易で細胞性免疫能の指標として高く評価されているリンパ球幼若化反応を中心に、末梢血リンパ球比、リンパ球数、T細胞比、B細胞比を年齢と栄養状態の指標として血清アルブミン値を加え検討した。

リンパ球幼若化反応は種々の mitogen によりリンパ球が芽球化する反応である。植物由来の mitogen は lectin と呼ばれ、糖蛋白よりなるものでリンパ球分裂促進活性を有し、リンパ球の抗原特異性とは無関係に多数のリンパ球を幼若化させる¹¹⁾。代表的なものとし

ては、PHA (phytohemagglutinin), ConA (concanavalin A), PWM (poke weed mitogen) がある。

一般的には、PHA は helper T cell を幼若化させるが suppressor T cell とは反応しないといわれており、生体の細胞性免疫能の判定に有用であるとされている。又、各種悪性腫瘍の病期の進行と共に低下する事も知られており、子後の判定にも有用であるとする報告も多い¹²⁾¹³⁾。しかし、癌の進行に伴う PHA の反応性の低下がどのような因子によるものであるかは明らかではない。

ConA は、helper T cell と suppressor T cell に反応するといわれている¹⁴⁾。ConA で誘導されたリンパ球が正常リンパ球の各種 mitogen による反応や MLC 反応 (mixed lymphocyte reaction) 及び PFC 反応 (plaque forming cell response) を抑制する事が知られており、ConA は suppressor T cell を良く誘導するとされている¹⁵⁾。

PWM は T 細胞、B 細胞共に刺激し、B 細胞を polyclonal な免疫グロブリン産生細胞へと分化させるが、これには helper T cell が必要であるとされている¹⁶⁾。一方、人においては T 細胞を優位に幼若化させるという報告もみられる¹⁷⁾。

一般に免疫能は加齢により細胞性免疫を中心に低下するといわれている¹⁸⁾¹⁹⁾。リンパ球幼若化反応も老化がすすむと障害されるとする報告が多い²⁰⁾。PHA と年齢との関係について、Pis-Ciotto²¹⁾らは、正常人293例による検討で PHA 値は思春期まで漸増し思春期以後は加齢と共に減少するとしている。中山らは²²⁾健康人174例の検討で PHA は年齢と相関係数 -0.336 , $p < 0.05$ で有意の負の相関を示すとしている。ConA に関する報告は少ないが、Foad²³⁾、岸本²⁴⁾らは加齢と共に低下すると報告している。PWM に関しては低下するもの²⁵⁾と有意差なしとするもの¹⁸⁾があり一定していない。T細胞は機能異常を示すとする文献がみられる²⁶⁾がT細胞数に関しては一定の見解は得られていない²⁷⁾²⁸⁾。老化に伴う免疫能の変化は、リンパ球自体の量的、質的变化、老年者の血清中に存在するといわれている免疫抑制因子²⁹⁾、helper-suppressor balance の乱れなどによると思われるが、これが発癌とどのようにかわりあっているかは明らかでないが、発癌の引き金になる可能性は十分にあると考えられる。

今回の年齢と各パラメータとの検討によると、非癌群では、ConA ($r = -0.418$), PHA ($r = -0.37$), リンパ球比 ($r = -0.314$), リンパ球数 ($r = -0.216$) が

それぞれ年齢と負の相関を示し、相関の強さは ConA>PHA>リンパ球比>リンパ球数の順であった。一方、担癌群で相関を示したのは PHA ($r=-0.171$)、ConA ($r=-0.333$) のみで、リンパ球比、リンパ球数の相関は消失した。PHA、ConA は両群で年齢と負の相関を示し、従来いわれている如く年齢により強い影響をうけ、その程度は ConA>PHA であると思われた。PWM、T 細胞比、B 細胞比は年齢と有意の相関を示さなかった。又、担癌群では非癌群より相関を示すパラメータの数やそれぞれの相関係数が減少する傾向がみられ、年齢と各パラメータとの相関は担癌により攪乱される事が示唆された。相関の強さの順序は両群間で大きな差はみられず、担癌による攪乱の程度は比較的均一であると思われた。対象を特定年齢で 2 群に分けて検討した報告は少ない。岸本ら³⁰⁾は、60 歳以上と未満とに分けて検討し、PHA、リンパ球数が 60 歳以上群で有意の低値を示すとしている。新本ら³¹⁾は、胃癌患者を 70 歳以上と未満に分け、それぞれをさらに stage 別に検討しているが、PHA、PWM に関しては 2 群間に有意差はなかったと報告している。著者の 60 歳以上、未満群に分けての検討では、PHA、ConA のみが 60 歳以上群で有意の低値を示し、他のパラメータは有意差を示さなかった。両群の stage 別の変動を比較してみると、PHA、ConA 共に、60 歳以上群の stage III、IV で低値を示す傾向がみられた。特に ConA では stage III、IV で両群間に有意差がみられ、その傾向はさらに強いようであった。リンパ球比は、stage I~III は 60 歳未満群が高値を示すが、stage IV ではむしろ低値を示す傾向がみられ、60 歳未満群での stage IV の強い低値が相関消失の一因であると思われた。

栄養障害が生体の免疫能に大きな影響を与えるとする報告は多い。低栄養状態にある患者では、液性免疫能、細胞性免疫能共に低下するといわれている³²⁾。蛋白カロリー栄養障害患者においては、T 細胞系の異常が主体で B 細胞系の障害は強くなく、T 細胞減少、B 細胞不変の結果 null 細胞が増加するという³³⁾。又、リンパ球幼若化反応では、PHA、ConA 共に栄養障害によりその反応性は低下するといわれている³⁴⁾。栄養状態の指標としては、理想体重比、通常体重比、上腕筋囲、血清総蛋白値、血清アルブミン値、クレアチニン身長指数、血清トランスフェリン値、血清鉄、亜鉛値などがある。これらのうち最も良く全身の栄養状態を反映するものについて一定の見解はみられないが、著者は血清アルブミン値をもって栄養状態の指標とし、各パ

ラメータとの関連を検討した。佐藤ら³⁵⁾は、胃癌患者と様々な栄養指標との関係を検討しており、アルブミン値は良性 4.1g/dl, stage I 4.2g/dl, stage II 3.7g/dl, stage III 3.7g/dl, stage IV 3.4g/dl であり、免疫パラメータとの相関では、リンパ球比 ($r=0.3$) と PHA SI ($r=0.31$) が $p<0.05$ で正の相関を示したと報告している。今回の結果では、良性 4.16g/dl, stage I 4.2g/dl, stage II 3.86g/dl, stage III 4.12g/dl, stage IV 3.86g/dl であり、佐藤らの報告と比べ、stage III、IV でも比較的良くアルブミン値が保たれている特徴がみられた。相関の検討では、非癌群において ConA ($r=0.339$)、リンパ球比 ($r=0.193$)、T 細胞比 ($r=0.251$) が正の相関を示し、相関の強さは ConA>T 細胞比>リンパ球比の順であった。PHA、リンパ球数、B 細胞比はアルブミン値との相関は示さなかった。一方、担癌群で相関を示したのはリンパ球比 ($r=0.239$) のみであり、非癌群で強い相関を示した ConA、T 細胞比の相関は担癌群ではみられなかった。しかも、リンパ球比の相関係数は担癌群でむしろ増加する様であった。年齢、アルブミン値と免疫パラメータとの相関を、非癌群、担癌群で比較した文献はほとんどみられないが、著者の見解としては、各パラメータは程度の違いはあるが年齢や栄養状態により影響をうけていた。その相関は、担癌あるいは担癌による 2 次的因子により攪乱される。又、攪乱の程度は、年齢との相関では比較的均一であるのに対し、アルブミン値との相関ではパラメータにより異なると思われた。アルブミン値により対象を 2 群に分けて検討した文献はほとんどみられない。今回のアルブミン値 4.0g/dl 以上と未満とに分けての検討で、両群間で有意差を示したのはリンパ球比のみで、リンパ球幼若化反応は有意差を示さなかった。両群の stage 別変動をみると、4.0g/dl 未満群で PHA、ConA、リンパ球比の stage 間の変動が消失する傾向がみられた。特に通常高値を示す stage I での低値傾向が強く、ConA では stage I が他の stage より低値を示し、リンパ球比では、stage I において両群間に有意差が認められた。しかし、stage II、III、IV における低アルブミン状態による影響は明らかでなかった。佐藤らは³⁶⁾、胃癌患者における栄養状態とパラメータとの検討で、栄養状態を一定にするとほとんどの非特異的免疫指標の stage による差はみられなくなったと報告しているが、著者の見解としては、低栄養状態においてのみそのような傾向がみられ、低栄養状態により生体の免疫能は量的、質的にかなり強い障害をうける

が、その障害の程度は担癌状態により異なると思われた。しかし、栄養障害による免疫能の低下は臨床栄養状態の改善により迅速に回復するとされており³⁸⁾、担癌宿主の栄養状態の改善が免疫能にとって極めて重要である事が示唆されるものと考えている。

非特異的免疫パラメータ相互の相関やそれを非癌群、担癌群で比較した文献はほとんどみられない。今回の結果では、担癌群でより多くのパラメータ相互の相関がみられ、非癌群で相関を示したグループは B 細胞比—リンパ球数を除きすべて担癌群でも相関が認められた。これは前述の如く、症例数の多い担癌群の方が非癌群より相関が認められやすいという統計学的性質と矛盾せず、担癌群で多少その相関は乱れるものの、両群間に大きな差はなく、担癌生体内におけるパラメータ間のバランスはさほど乱されないと思われた。例外は、非癌群での相関が担癌群で消失した B 細胞比—リンパ球数と非癌群で $r = -0.748$ と極めて強い相関が担癌群では $r = -0.268$ と著しく相関の減弱がみられた B 細胞比—T 細胞比である。これらは共に B 細胞比が関与しており、担癌により B 細胞系と他のパラメータとのバランスが強く乱される事が示唆された。全体としては両群間に大差はないと考え、パラメータ相互の相関を担癌群でリンパ球幼若化反応に関して検討すると、PHA, ConA, PWM は互いに強い正の相関を示し、その強さは、PHA—ConA > ConA—PWM > PHA—PWM の順であった。又、PHA, ConA, PWM はすべて T 細胞比と正の相関を示したが、相関の強さは PWM > PHA > ConA の順であり、最も T 細胞系と相関しないと考えられた PWM が T 細胞比と最も強い相関を示した。

担癌状態を反映するパラメータが見い出されたならば、癌の進行程度、治療効果や予後の推定、さらに効果的な治療のための指標とする事ができる。そのため多くのパラメータと癌進行程度との関係が検討されている。矢田³⁹⁾は、パラメータの測定意義として、① 癌患者の病期、病巣の進展との相関。② 予後の良否や無症期間の長短との相関。③ 治療効果と平行して変動する。④ 2 次的免疫抑制状態の把握。⑤ 免疫賦活剤因子の投与時期の推定。をあげており、パラメータとして、末梢リンパ球数、PHA 皮内反応、PHA リンパ球幼若化反応が有用であるが、いずれが最も良いかは未だ結論を出していない。今回の著者の検討は、矢田のあげた①と④及びパラメータの意義に主眼をおいたものである。測定しえたパラメータは、PHA, ConA,

PWM 及びそれぞれの S.I. (stimulation index), 末梢血リンパ球比, T 細胞比, B 細胞比及びそれぞれの絶対数と反応性比率 ConA/PHA の 13 項目である。PHA SI がパラメータとして有用であるとの報告もみられる³⁹⁾が、Wybran⁴⁰⁾、佐々木⁴¹⁾らは、B 細胞は DNA 自然合成能を有しており PHA 非添加群の $^3\text{H}\cdot\text{TdR}$ とり込みのカウント数は B 細胞の量的差を反映しているため S.I. の測定は不適當であると述べている。著者のデータでも S.I. 値はばらつきが多く有用なパラメータとは思われなかった。T 細胞数、B 細胞数の変動はリンパ球数と類似し、リンパ球数の変化にまざるものと思われなかった為今回の検討から除外した。結果として、癌進行程度に対し一定の傾向を示したパラメータは、PHA, ConA, リンパ球比, リンパ球数, ConA/PHA であった。これらのうち癌進行程度のパラメータとして有用と思われたのは PHA とリンパ球比であったが単独では十分とはいえず、PHA, リンパ球比を中心に、ConA, ConA/PHA, リンパ球数を加え総合的に判断すべきであると考え。PHA については、Thomas⁴²⁾、木本⁴³⁾らは担癌生体で低下しないと述べているが、パラメータとして有用であるとする報告は多い⁴⁴⁾⁴⁵⁾。折田らは¹³⁾は、胃癌患者を stage I—IV, さらに stage IV を切除群と非切除群とに分け検討し、PHA と癌進行度との間には逆相関があり、一定値以下では切除不能の可能性が高いと報告している。今回の検討では、PHA は癌の進行に伴い明らかな減少傾向を示し、ps(—)(+)間、stage I—IV, II—IV 間、早期—進行—末期の各群間、治癒群と非治癒、非切除群間で有意差が認められ、比較的早期のものとかかなり進行したものとの判別に有用である。特に早期癌、進行癌、末期癌の判別や治癒切除可能か否かの有用な指標となりうるものと考えているが、折田らが述べているほどの有用性は示さなかった。ConA, PWM と癌進行程度との関係を検討した報告は少ない。今回の結果では、ConA は全体として弱い減少傾向を示し、有意差は早期群、進行群と末期群との間及び治癒群と非切除群間で認められ、非切除となるような症例で有意の低値を示すが、パラメータとしての有用性は少ない。PWM は癌進行程度に対し一定の傾向は示さなかった。末梢リンパ球比と癌進行程度との報告も少なく、多くはリンパ球数で検討されている。リンパ球数がパラメータとして有用であるとする報告は多く⁴⁶⁾⁴⁷⁾、堀井らは⁴⁸⁾、リンパ球数の著しい減少は広範なリンパ節転移を疑うとしている。今回の結果では、リンパ球比, リンパ球数

共に, stage II, III を除くと同様の変動を示した。有意差も $P(-)-(+)$, $n(-)-(+)$, 早期—進行—末期, 治癒群と非治癒, 非切除群の各群間で同様に認められたが, $ps(-)-(+)$ 間はリンパ球比のみで認められた。stage 別の変動は異なり, リンパ球比は漸減傾向で stage IV と他の stage との間で有意差がみられたのに対し, リンパ球数は, stage II の低値, stage III の高値がみられ, 有意差も stage I—II, II—III, III—IV, I—IV 間で認められた。パラメータとしての有用性はリンパ球比の方が勝っていると思われた。リンパ球数の stage II の有意の低値, stage III の有意の高値は他の報告ではみられず, その意味については不明である。しかし, 最近, 癌の経過中に免疫動態が変化する可能性を示唆する報告がみられ, 脾臓は担癌時期により免疫能を促進する時期と逆に抑制する時期があるとの報告もあり⁴⁹⁾⁵⁰⁾, 生体の免疫能は担癌の経過中にその応答形式を変える可能性があると考えられるようになってきている。著者も同様の見解を持っているがその現象をとらえる事は極めて難しく, 今後の課題にしたいと考えている。T 細胞比, B 細胞比と癌進行程度との関係は一定した見解は得られていない。今回の結果でも有意の変動はみられず, パラメータとしての有用性は乏しいと考えられた。反応性比率 ConA/PHA は, 同一検体における 2 つのパラメータの比率であり, 背景因子からの影響を除外して評価できる利点がある。中神ら⁵¹⁾は, 癌の進行と共に ConA/PHA は漸増し, ついには逆転, すなわち $\text{ConA/PHA} \geq 1.0$ となる症例がふえてくるとしている。折田ら¹³⁾は, $\text{ConA/PHA} \geq 1.0$ の率は, 健康人 0%, 治癒切除例 20%, 非治癒切除例 75%, 非切除例 90% であったと報告している。今回の結果では, ConA/PHA は一定した弱い増加傾向を示したが, 有意差は stage I, II と stage IV との間でみられたのみであった。又, stage IV は非切除群を含んでいるが, stage IV は非切除群より高値を示す傾向がみられ, ConA/PHA のピークは切除可能な stage IV 群であろうと思われた。これは前述の如く, 非切除群では ConA も強い低値を示す傾向があり ConA/PHA も低値となるのではないかと考えた。表 6 は, 今回の検討症例における $\text{ConA/PHA} \geq 1.0$ の占める割合を表にしたものである。stage I 1.58%, stage II 8.33%, Stage III 4.68%, stage IV 19.31% (切除可能群 23.52%, 切除不能群 13.51%) であった。やはり, 切除可能な stage IV にピークがあり, stage I, III との間に χ^2 検定で有意差が認められた。又, ConA/

表 6 Con A/PHA ≥ 1.0 の占める割合

グループ	ConA/PHA	1.0以上 症例数	%	
stage I		1/63	1.58	
stage II		3/36	8.33	
stage III		3/64	4.68	
stage IV	切除可能	12/51	23.52	* 0.05 > p stage I—切除不能 早期癌—進行癌 早期癌—末期癌
	切除不能	5/37	13.51	
早期癌群		1/51	1.96	0.01 > p
進行癌群		18/163	11.04	0.001 > p stage III—切除可能 stage I—切除可能
末期癌群		5/37	13.51	

PHA ≥ 1.0 を示したのは260例中24例 (9.2%) のみで, 折田らの結果とは異なるが24例中17例 (71%) が stage IV であり術前値で ConA/PHA が1.0以上の症例の予後は良くないといえるであろう (表 6)。

非特異的免疫能と胃癌の組織型との関係を検討した文献はほとんどみられない。胃癌の組織型は, Lauren⁵²⁾が提唱して以来, 発生学的に分化型 (腸上皮型) と未分化型 (びまん型) に分けて考えられる傾向にある。中村ら⁵³⁾の5mm以下の微小癌の検討でも同様の結論を得ており, 分化型 (腺管形成癌, 腸型の癌) は, 腸上皮化生を発生母地とし, 一般的には細胞自由面に小皮縁を有し粘液産生細胞は少ない。一方, 未分化型 (腺管を形成しない癌, 胃型の癌) は胃の固有粘膜を発生母地とし, 細胞質に粘液産生が認められ小皮縁を有さないとしている。これらは, 疫学的にも明らかな差がみられ, 前者は, 高齢者, 男性に多く, 肝転移の頻度は高いが腹膜播種はほとんどみられない。後者は, 若年者, 女性に多く, 肝転移は少ないが腹膜播種が多い特徴がみられる。このように2つの異なるタイプの癌において, その発生初期の免疫応答や発生後の免疫能に与える影響は異なっている可能性がある。特に, 後者は免疫能が比較的良く保たれている若年者に多い事などを考えるとこれらを分けて検討する必要があると思われる。両者は中間型も存在し必ずしも2つに分類する事は容易でないが predominant な組織型で分類せざるをえない。具体的な組織型としては, 前者は, 乳頭状腺癌 (papillary adenoca.), 管状腺癌 (well, moderately diff. tubular adenoca.), 後者は, 粘液細胞性腺癌 (signet ring cell ca.), 硬性腺癌 (poorly diff. adenoca.) と考えて良い。mucinous adenoca. をどちらに入れるかは難しいが, 今回は後者に入れ検討した。

今回の結果では、分化型、低分化型の2群間で有意差を示したパラメータはなかった。両群におけるstage別の変動をみると、PHAは分化型、低分化型共にstageの進行に伴い減少傾向がみられたが、明らかに分化型でその傾向は強く、PHAのパラメータとしての有用性は分化型で高く、低分化型では低くなると思われた。又、両群の同stage間を比較してみるとstage I, IIでの差は少なく、stage III, IVにおいて分化型で低値を示す傾向がみられた。PHAでみる限り分化型のstage III, IVで免疫能の低下が強く、免疫賦活剤の良い適応となつたと思われた。ConAにおける両群の変動の差はさらに強く、分化型ではstageの進行と共に減少傾向を示すのに対し、低分化型ではほとんど変動を示さなかった。ConAはhelper T cell, suppressor T cellという相反する因子を共に誘導するため、その変動は相殺されてしまう可能性があり、有意差はないが全症例でみるより明らかに分化型でパラメータとしての有用性は高まると思われた。又、低分化型で変動がみられなかったのも、T細胞のsubsetsレベルで変化している可能性もあり、ConAの測定意義は決して少なくないと考えられた。ConA/PHAは両群共にstageの進行と共に増加する傾向がみられ、両群間に大きな差はみられなかった。低分化型で多少stageを良く反映する様であり、有意差も分化型ではみられなかったが低分化型ではstage Iとstage III, IVとの間で認められた。ConA/PHAは平均値でみると背景因子にかかわらず一定した増加傾向を示すが、その程度は弱くパラメータとしては補助的な意味合いが強い。しかし、個々の症例におけるPHAとConAの反応性の相違、及びその経時的变化をとらえるのに適しており、前述のConA/PHA $\geq$ 1.0症例の検討も含め、その意義は大きいと思われた。

V. 結 語

今回、著者は、リンパ球幼若化反応を中心に非特異的免疫パラメータの有用性と意義、年齢、栄養状態との関係、組織学的分化度別の変動を検討し、次の如き結果を得た。

1. 年齢と各パラメータとの相関は、ConA>PHA>リンパ球比>リンパ球数の順で有意の負の相関がみられたが、PWM, T細胞比, B細胞比は相関を示さなかった。又、その相関は担癌により攪乱されるが、各パラメータにおける攪乱の程度に大きな差はみられなかった。年齢60歳以上群、未満群の両群間で有意差を示したのはPHAとConAのみであり、共に60歳以上

群で有意の低値を示した。両群のstage別変動では、60歳以上群のstage III, IVにおけるPHA, ConAの低値がみられ、特に、ConAでは両群間で有意差が認められた。

2. アルブミン値と各パラメータとの相関は、非癌群ではConA>T細胞比>リンパ球比の順で正の相関がみられたが、担癌群で相関を示したのはリンパ球比のみであった。その相関は担癌により強い攪乱を受け、攪乱の強さはパラメータにより異なると思われた。アルブミン値4.0g/dl以上、未満の両群間で有意差を示したのはリンパ球比のみで、4.0g/dl未満群で有意の低値がみられた。両群のstage別変動では、4.0g/dl未満群でPHA, ConA, リンパ球比のstageによる変動が消失する傾向がみられ、特に通常高値を示すstage Iの低値傾向が強く、リンパ球比ではstage Iにおいて両群間で有意差が認められた。

3. パラメータ相互の相関は、リンパ球幼若化反応間では、PHA-ConA>ConA-PWM>PHA-PWMの順で正の相関がみられた。PHA, ConA, PWMは共にT細胞比と正の相関を示し、その強さはPWM>PHA>ConAの順であった。非癌群と担癌群との間で大きな差はみられなかったが、T細胞比-B細胞比、B細胞比-リンパ球数間の相関が両群間で特異な差を示し、担癌によりB細胞系と他のパラメータとのバランスに乱れが生じる可能性が示唆された。

4. 癌進行程度を示すパラメータとしての有用性があると思われたのはPHAとリンパ球比であり、共に癌の進行に伴い明らかな減少傾向を示し、早期癌、進行癌、末期癌の判別や治癒切除が可能か否かの判断に対し、有用な指標となりうる。ConA, リンパ球数、ConA/PHAは癌進行程度に伴い一定の傾向を示すが、パラメータとしての有用性は少なく、PHA, リンパ球比を中心にこれらのパラメータの特性を加え、年齢、栄養状態などを考慮に入れて総合的に判断すべきである。ConA/PHAは、癌の進行と共に増加する傾向を示すが、そのピークは切除可能なstage IVにあり、切除不能例ではむしろ減少する傾向がみられた。ConA/PHA $\geq$ 1.0以上を示したのは、24/260と1割弱であったが、そのうち17例(約71%)がstage IVであり、術前ConA/PHAが1.0以上の症例の予後は良くないと思われた。

5. 組織学的分化度別の検討で、分化型と低分化型との間で有意差を示すパラメータはなかった。stage別の変動では、PHAは両群共に減少傾向を示したが、そ

の傾向は明らかに分化型で強く、分化型でより良いパラメータとなつたと思われた。ConA は、分化型では減少傾向を示すのに対し、低分化型ではほとんど変動を示さなかった。PHA, ConA 共に、stage III, IV で両群間の差は大きく、分化型の stage III, IV における免疫能の低下が示唆された。

以上、術前未治療時の胃癌患者260例と非癌患者112例の非特異的免疫能をリンパ球幼若化反応を中心に検討し、各パラメータが、年齢や栄養状態に少なからぬ影響をうけ、その影響が担癌や担癌状態により異なる事、各パラメータの有用性および胃癌患者の免疫能を検討する際、分化型、低分化型に分けて考える必要がある事などを、ある程度示唆する事が出来たと考えた。

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助教授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及び本学数学教室伊藤高司講師に心より感謝致します。

尚、本論文の要旨は、第18回日本消化器外科学会総会、第19回日本癌治療学会総会、第52回日本医科大学医学会例会において発表した。

文 献

- 1) 胃癌研究会：外科・病理、胃癌取扱い規約（改訂第10版）、金原出版、1979。
- 2) Burnet, F.M.: The evolution of bodily defence. *Med. J. Aust.*, 2: 817, 1963.
- 3) Eilber, F.R. and Morton, D.L.: Impaired immunologic reactivity and recurrence following cancer surgery. *Cancer*, 25: 362, 1970.
- 4) 浜崎美景, 沢山 興, 栗矢 勉：胃のリンパ球様浸潤を伴う髓様癌—予後良好な胃癌の組織型—, 細胞核病理誌, 12: 115, 1968.
- 5) Black, M.M., Freeman, C. and Mork, T.: Prognostic significance of microscopic structure of gastric carcinomas and their regional lymph nodes. *Cancer*, 27: 703, 1971.
- 6) 長井忠則：担癌生体の細胞性免疫に関する研究。第2報。胃癌患者リンパ球のPHA反応と血清中の反応抑制因子の本態。札幌医誌, 46(6): 474, 1977.
- 7) Currie, G.A.: Cancer and the immune response. E. Arnold, London, 1974.
- 8) 菊地浩吉：がん免疫の成立と排除機構, 総合臨床, 22: 2146, 1973.
- 9) 金谷 隆：癌患者における細胞性免疫能に関する研究。第1報。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: 48, 1974.
- 10) 折田薫三, 林 茂夫, 湯村正二：末梢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: 949, 1975.
- 11) Nowell, P.C.: Phytohemagglutinin: An initiator of mitosis in cultures of normal human leucocytes. *Cancer*, 20: 462, 1960.
- 12) Eilber, F.R.: Sequential evaluation of general immune competence in cancer patients; correlation with clinical course. *Cancer*, 35: 660, 1975.
- 13) 折田薫三：癌患者の免疫機能, 臨床免疫, 14(7): 580, 1982.
- 14) Moretta, L. and Webb, S.R.: Functional analysis of two human T-cell subpopulation: Help and suppressor of B-cell responses by T-cells bearing receptors for IgM or IgG. *J. Exp. Med.*, 146: 184, 1977.
- 15) Rich, R.R. and Rich, S.S.: Biological expressions of lymphocyte activation. IV. Concanavalin A-activated suppressor cells in mouse mixed lymphocyte reactions. *J. Immunol.*, 114: 112, 1975.
- 16) 矢田純一：ヒトB細胞の免疫グロブリン細胞への分化に対するT細胞の影響について, 臨床免疫, 8: 1129, 1976.
- 17) Sakane, T.: Studies on cell-mediated immune responses by human lymphocytes in vitro, 臨床免疫, 7: 1193, 1975.
- 18) 今井浩三：高齢者の細胞性免疫能に関する研究, 臨床免疫, 8(4): 433, 1976.
- 19) 岸本 進：免疫からみた老化, 日内会誌, 68(3): 263, 1979.
- 20) Hallgren, H.M.: Lymphocyte phytohemagglutinin responsiveness, immunoglobulins and auto-antibodies in aging humans. *J. Immunol.*, 111: 1101, 1973.
- 21) Pis-Ciotto, A.V. and Westring, D.W.: Mitogenic effect of phytohemagglutinin at different ages. *Nature*, 215: 193, 1967.
- 22) 中山志郎, 星野 孝：加齢現象と主に末梢血リンパ球幼若化現象からみた免疫機構の変遷, 臨床免疫, 4(10): 1011, 1972.
- 23) Foad, B.S.I.: Phytomitogen responses of peripheral blood lymphocytes in young and older. *Clin. Exp. Immunol.*, 17: 657, 1974.
- 24) 岸本 進, 富野新八郎：老化に伴うヒトT細胞機能の変化, 最新医学, 33(5): 879, 1978.

- 25) Teasdale, C.: Age dependence of T lymphocytes. *Lancet*, 1: 1410, 1976.
- 26) Callard, R.E.: Immune function in aged mice. 1. T-cell responsiveness using phytohemagglutinin as a functional probe. *Cell Immunol.*, 31: 13, 1977.
- 27) Reddy, M.M. and Goh, K.: B and T lymphocytes in man. IV. Circulating B, T and null lymphocytes in aging population. *J. Geront.*, 34: 5, 1979.
- 28) Weksler, M.E. and Hütteroth, T.H.: Impaired lymphocyte function in aged humans. *J. Clin. Invest.*, 53: 99, 1974.
- 29) 津田忠昭, 辻本真人: 老年者血清の PHA および PWM 刺激リンパ球培養におよぼす抑制作用, 日本老年医学会雑誌, 17(5): 511, 1980.
- 30) Kishimoto, S.: Immune responses in aged mice. Changes of antibody-forming cell precursors and antigen-reactive cells with aging. *Clin. Exp. Immunol.*, 8: 957, 1971.
- 31) 新本 稔, 服部孝雄: 老年者胃癌の治療—免疫療法—, *Geriatric Medicine*, 21(6): 1009, 1983.
- 32) Good, R.A. and Jose, D.: Immunodeficiency secondary to nutritional deprivation. In "Immunodeficiency in man and animals". Sinauer Associat. Sunderland: 219, 1975.
- 33) 松本脩三: 栄養障害と免疫不全, *臨床免疫*, 12(1): 98, 1980.
- 34) WHO Scientific Group on Immunodeficiency: Immunodeficiency diseases. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 13: 296, 1979.
- 35) 佐藤 真: 胃癌患者の栄養評価に関する臨床的研究—術前栄養状態の計量化による術後合併症発生予測指数の作成—, *日外会誌*, 83(1): 66, 1982.
- 36) 佐藤 真: 胃癌患者の術前術後における栄養評価と免疫能, *術後代謝研究会誌*, 14: 209, 1980.
- 37) Neumann, C.G.: Immunologic responses in malnourished children. *Am. J. Clin. Nutr.*, 28: 89, 1975.
- 38) 矢田健太郎, 中山拓郎, 曾根三郎: がん患者の免疫学的パラメーター, *臨床免疫*, 13(3): 41, 1981.
- 39) 小玉正智, 寺田信國, 橋本 勇: 胃癌患者における各種免疫学的パラメーターの検討, *臨床免疫*, 10(4): 461, 1978.
- 40) Wybran, J.: Isolation of normal T cells in chronic lymphatic leukemia. *Lancet*, 1: 126, 1973.
- 41) 佐々木睦男: ヒト T リンパ球におけるロゼット形成能と PHA 反応性の多様性に関する研究. 弘前医学, 27: 721, 1975.
- 42) Thomas, J.W., Coy, P. and Lewis, H.S.: Effect of therapeutic irradiation on lymphocyte transformation in lung cancer. *Cancer*, 27: 1046, 1971.
- 43) 木元元治, 静 雅彦, 山田隆成: 白血病におけるリンパ球の動態に関する研究(第 1 報), *臨床免疫*, 1: 157, 1969.
- 44) Twomey, P.L. and Catalona, W.J.: Cellular immunity in cured cancer patients. *Cancer*, 33: 435, 1974.
- 45) 神代龍之介: リンパ球幼若化能による担癌宿主抵抗性の評価に関する研究. II. 胃癌, 食道癌患者のリンパ球幼若化能について, *福岡医誌*, 67: 339, 1976.
- 46) Koperzytych, S. and Rezkallah, M.T.: Cell-mediated immunity in patients with carcinoma. Correlation between clinical stage and immunocompetence. *Cancer*, 38: 1149, 1976.
- 47) 小林良彦: 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, 1974.
- 48) 堀井秀夫: 胃癌患者末梢血数の検討, *名市大医誌*, 14: 102, 1963.
- 49) 折田薫三: 摘脾の腫瘍免疫学的意義, *消化器外科*, 6(13): 1837, 1983.
- 50) 佐治薫豊, 横山幸夫, 山本 悟: ラット実験腫瘍(MRMT-1)における担癌脾摘時の各種免疫賦活剤の効果, *日癌治療誌*, 17: 1168, 1982.
- 51) 中神義三, 川井 博: 尿路性器患者に対する免疫パラメーターと免疫化学療法, *日本外科系連合学会誌*, 5(5): 35, 1980.
- 52) Lauren, P.: The two histological main types of gastric carcinoma. Diffuse and so-called intestinal type carcinoma. An attempt at a histological classification. *Acta Pathol. et Microbiol. Scand.*, 64: 31, 1965.
- 53) 中村恭一: 胃癌の病理—微小癌と組織発生. 金芳堂(京都), 1972.