原 著

胃癌患者の宿主側要因に関する検討 —BRM 療法スクリーニングの可能性を探って—

東京女子医科大学附属第二病院外科（主任：梶原哲郎教授）

小 川 健 治 勝 部 隆 男 稲 葉 俊 三 小 川 智 子
石 川 信 也 渡 辺 俊 明 島 川 武 成 高 義 彦
大 谷 洋 一 矢 川 裕 一 梶 原 哲 郎

胃癌患者の宿主側要因として細胞性免疫能をとりあげ、術後補助療法として biological response modifier による治療（BRM 療法）がなされた治癒切除胃癌123症例を対象に、その治療成績との関連について検索した。そして、どのような免疫状態の宿主に BRM 療法の効果が期待できるのか検討し、つぎの結論をえた。

1) 術前血清 Immunosuppressive acidic protein (IAP) 陰性例、PPD 皮膚反応陽性例の治療成績は良好で、術前の血清 IAP 値、PPD 皮膚反応から BRM 療法の治療効果を予測しうる。

2) Su-Polysaccharide (Su-PS) 皮膚反応の変動は治療成績を反映し、とくに OK-432 を用いて BRM 療法を行う場合、その治療効果の予測に有用である。

3) 以上より、適切なパラメーターを用いれば、細胞性免疫能による BRM 療法スクリーニングは可能であると考えられる。

索引用語：胃癌，宿主側要因，細胞性免疫能，BRM 療法

結 言

従来、癌治療は手術にしろ補助療法にしろ、進行程度をはじめ腫瘍側要因に重点をおいて行われてきた。しかし、biological response modifier (BRM) による治療の普及¹⁾²⁾に伴い、この BRM 療法のスクリーニングとして宿主側要因も注目されるようになった。すなわち、どのような条件を満たす宿主に BRM 療法の効果が期待できるかという研究が広くなされ始めたのである。宿主側要因を判定するパラメーターは多くあるが、著者らは BRM 療法に関係の深い細胞性免疫能をとりあげた。この癌患者の細胞性免疫能に関する研究は古くからあり、全身状態の消長や癌の進行に伴う低下、術前後の変動など多くの報告がなされている^{3)~13)}。しかし、BRM 療法の治療効果との関連を明らかにしたものではなく、どのような免疫状態の宿主に BRM 療法の効果が期待できるかなどの点については不明である。そこで、本稿では BRM 療法がなされた治癒切除胃癌を対象に、細胞性免疫能と治療成績との

関連を検索した。そして、患者の免疫状態と BRM 療法の効果との関係を分析し、細胞性免疫能による BRM 療法スクリーニングの可能性について検討してみた。

対象と方法

対象は細胞性免疫能を測定しえた治癒切除胃癌で、術後、BRM 療法として OK-432 を皮内投与で用いた 123 症例。その内訳は男性 69 例、女性 54 例、年齢は 28~78 歳、胃癌取扱い規約¹⁴⁾による進行程度は stage I 70 例、stage II 12 例、stage III 36 例、stage IV 5 例である。細胞性免疫能のパラメーターとしては、末梢血リンパ球の T cell subsets のうち CD3+ 比、CD4+ 比、CD8+ 比、CD4+/CD8+、末梢血リンパ球 phytohemagglutinin (PHA) 幼若化反応、血清 Immunosuppressive acidic protein (IAP) 値、PPD および Su-Polysaccharide (Su-PS) 皮膚反応を用いた。対象症例について、T cell subsets は CD3+ 比 70% 以上、CD4+ 比 40% 以上、CD8+ 比 30% 以上、CD4+/CD8+ 2.0 以上を、PHA 幼若化反応は S.I. 値で 200 以上を高値群、血清 IAP 値は 500 μ g/ml 以上、PPD および Su-PS 皮膚

1991年2月15日受付 1991年6月11日採用

反応は10mm 以上を陽性群とし、他方、それら未満を低値群あるいは陰性群として分類した。そして、これら各パラメーター毎に高値群と低値群、陽性群と陰性群の治療成績を比較検討した。また123症例のうち、術後6 カ月目に PPD および Su-PS 皮膚反応を測定しえた64症例については、術前後の皮膚反応の変動と治療成績との関連を検索した。なお、治療成績は Kaplan-Meier 法による累積生存率で求め、生存率の差は generarized wilcoxon test で検定した。

成 績

1. 術前の細胞性免疫能と治療成績

1) 末梢血リンパ球の T cell subsets

CD3+比では高値群の5年生存率は79.9±8.6%, 低値群のそれは71.4±8.1%であった(図1)。CD4+比で

は各76.2±10.1%, 73.8±8.1%であった(図2)。CD8+比では各72.9±9.2%, 77.7±7.0%であった(図3)。CD4+/CD8+では各76.8±7.0%, 73.8±7.0%であった(図4)。

2) 末梢血リンパ球の PHA 幼若化反応

高値群の5年生存率は72.1±6.4%, 低値群のそれは67.8±6.3%であった(図5)。

3) 血清 IAP 値

陽性群の5年生存率は30.7±8.0%, 陰性群のそれは86.1±5.8%であり、陰性群で有意に良好であった($p<0.01$, 図6)。

4) 皮膚反応

PPD 皮膚反応では陽性群の5年生存率は79.4±7.2%, 陰性群のそれは68.5±5.8%であり、陽性群で

図5 末梢血リンパ球 PHA 幼若化反応と治療成績

図8 Su-PS 皮膚反応と治療成績

図6 血清 IAP 値と治療成績

図9 術前術後の変動と治療成績 (PPD 皮膚反応)

図7 PPD 皮膚反応と治療成績

図10 術前術後の変動と治療成績 (Su-PS 皮膚反応)

有意に良好であった ($p < 0.05$, 図7). Su-PS 皮膚反応では各 $73.4 \pm 7.2\%$, $68.1 \pm 5.8\%$ であった (図8).

2. 術前後の皮膚反応の変動と治療成績

1) PPD 皮膚反応

術前後陽性例, 術前陽性から術後陰性化例は良好で, 術前陰性例は不良であった (図9).

2) Su-PS 皮膚反応

術前後陽性例, 術前陰性から術後陽性化例は良好で, 術前後陰性例, 術前陽性から術後陰性化例は不良であった (図10).

考 察

癌患者の宿主側要因は多くあるが, その一つに細胞性免疫能があげられる. 細胞性免疫能に関する研究は古くからあり, 患者の全身状態の消長や癌の進行程度, さらには予後までも反映するとされ, 治療に有用な指標として用いられている³⁾⁻¹³⁾. 一方, 癌に対する免疫療法として, いわゆる BRM 療法が普及してきた. 一般には宿主の細胞性免疫能増強物質である免疫賦活剤が用いられ, 手術後の補助療法としても広く臨床応用されている¹²⁾. 著者らはこの BRM 療法が効果を発揮するには, 宿主側要因として細胞性免疫能が保たれていることが重要と考えている. そこで, 本稿では術後補助療法として BRM 療法がなされた治癒切除胃癌について, 術前に測定した細胞性免疫能の各パラメーター毎に高値群と低値群あるいは陽性群と陰性群に分類し, 両群の治療成績を比較してみた. そして, どのような免疫状態の宿主に BRM 療法の効果が期待できるかについて検討し, 細胞性免疫能による BRM 療法スクリーニングの可能性を探ってみた.

まず, 術前の細胞性免疫能と治療成績との関係をみた. 末梢血リンパ球の T cell subsets は, 癌腫の進行に伴って CD3+比, CD4+比の減少や CD8+比の増加, CD4+/CD8+の低下などがみられるとされ, 担癌患者の免疫状態を知るパラメーターとして有用といわれている³⁾⁻⁵⁾. そこで, これら T cell subsets と治療成績との関係をみると, 有意差はないものの CD3+比, CD4+比, CD4+/CD8+の高値群, CD8+比の低値群で良好であった. 末梢血リンパ球の T cell subsets は, ある程度 BRM 療法の治療成績と関連するよう思われる.

末梢血リンパ球の PHA 幼若化反応も担癌患者の免疫状態を良く反映し, 予後の判定にも有用と報告されている⁶⁾. 治療成績との関係をみると, 高値群でやや良好なものの対象を治癒切除例に限定したためか有意差

は認めなかった. 本反応は細胞性免疫能の代表的なパラメーターであるが, 著者らの成績からは, BRM 療法の治療成績との関連は薄いと考えられよう.

血清 IAP は非特異的免疫抑制因子の一つで, その測定値は進行程度と相関するなど, 癌腫の広がりやの把握に有用といわれている⁷⁾⁸⁾. さらに, 他の免疫学的パラメーターとの関連も深いとされ⁹⁾¹⁵⁾, この血清 IAP 値は近年有望視されているパラメーターである. 坂本ら¹⁶⁾は胃癌治癒切除例について術前血清 IAP 値と予後との関係を検索し, IAP 値 $580 \mu\text{g/ml}$ 以上の高値群の生存率はそれ未満の低値群に比べて有意に良好であったと述べている. 著者らも同じような成績で, とくに血清 IAP 陰性群の治療成績が良好であった. 血清 IAP 陰性の治癒切除胃癌では, BRM 療法の治療効果が期待できるものと思われる.

術前の皮膚反応は, PPD と Su-PS の両者についてみた. PPD 皮膚反応と治療成績との関係については, 癌腫の進行やリンパ節転移の発現に伴ってその陽性率が低下することから, 一般に陽性例では良好, 陰性例では不良といわれている⁶⁾. 著者らも stage III 治癒切除胃癌で非再発例と再発例の術前 PPD 皮膚反応を比較し, 非再発例の陽性率が高いことをすでに報告した¹⁷⁾. 本稿の成績でも陽性例の治療成績は有意に良好で, 術前 PPD 皮膚反応陽性の治癒切除胃癌では, BRM 療法の治療効果が期待できるものと思われる. 他方, Su-PS 皮膚反応も胃癌治癒切除例は非治癒切除例に比べてその陽性率が有意に高いこと, 再発および非切除消化器癌で生存率や生存期間と関連がみられることなどが報告されている¹⁰⁾¹⁸⁾. しかしながら著者らの今回の成績では, 術前の Su-PS 皮膚反応と BRM 療法の治療成績との間に明らかな関連はみられなかった. 後述するが Su-PS 皮膚反応は OK-432 投与と強い関連があり, PPD 皮膚反応とはやや趣きを異にするパラメーターと思われる.

述べてきたごとく, BRM 療法は術後補助療法としても広く用いられているが, 著者らはそれを行う場合, 宿主側要因として術前後の細胞性免疫能の変動を把握することが重要と考えている. 本稿では PPD および Su-PS 皮膚反応の変動について検索した. まず, PPD 皮膚反応についてみた. 治癒切除胃癌で術前後の変動と BRM 療法の治療成績との関係をみた報告は少ないが, 井口ら¹⁹⁾は免疫療法を施行した群の PPD 皮膚反応の陽性率は高くなること, 加えて施行後の反応と予後がある程度相関することなどを明らかにしている.

著者らの成績では術前後陽性例、術前陽性から術後陰性化例が良好であった。PPD 皮膚反応は、主としてその術前値が BRM 療法の治療成績に関連するよう思われた。つぎに Su-PS 皮膚反応であるが、これは生体の OK-432 に対する反応性を特異的に表わす指標とされ、著者らは OK-432 による術後補助療法が施行された胃癌で、本反応が術後 10mm 以上上昇した例の予後は良好であることをすでに報告している^{11)~13)}。また逆に、OK-432 長期投与にもかかわらず陰性のまま経過する例、陽性から陰性化例の予後は不良といわれている²⁰⁾。著者らの今回の成績も同じような傾向で、術前値よりも術前後の変動のほうが治療成績をよく反映した。治癒切除胃癌に対して OK-432 を用いた BRM 療法を行う場合、Su-PS 皮膚反応の術前後の変動を把握することが重要で、陽性のまま経過する例、陰性から陽性化例ではその治療効果が期待できるものと思われる。

以上、胃癌患者の宿主側要因として細胞性免疫能をとりあげ、BRM 療法の治療成績との関係を検討したところ、術前の血清 IAP 値、PPD 皮膚反応、Su-PS 皮膚反応の術前後の変動などに関連がみられた。治癒切除胃癌に対して OK-432 を用いた BRM 療法を術後補助療法として行う場合、これらのパラメーターはその治療効果をよく反映し、予後を予測する指標になりうると思われる。さらにこれらは、細胞性免疫能による BRM 療法スクリーニングの可能性を示唆する成績とも考えられる。

結 語

胃癌患者の宿主側要因として細胞性免疫能をとりあげ、術後補助療法として BRM 療法がなされた治癒切除胃癌の治療成績との関連について検討し、つぎの結論をえた。

1) 術前血清 IAP 陰性例、PPD 皮膚反応陽性例の治療成績は良好で、術前の血清 IAP 値、PPD 皮膚反応から BRM 療法の治療効果を予測しうるように思われた。

2) Su-PS 皮膚反応の変動は治療成績を反映し、とくに OK-432 を用いて BRM 療法を行う場合、その治療効果の予測に有用であった。

本論文の要旨は第 11 回癌免疫外科研究会において報告した。

文 献

- 1) 小川健治、矢川裕一、大谷洋一他：胃癌に対する術後補助療法、とくに OK-432 の併用効果について、

日外科系連会誌 10: 86—88, 1984

- 2) 矢川裕一、小川健治、梶原哲郎他：OK-432 による胃癌術後補助免疫化学療法の検討（第 1 報）、*Biotherapy*, 3: 1403—1406, 1989
- 3) 竹下正昭、大和田進、中村正治他：胃癌患者の免疫能、とくにリンパ球サブセットとインターロイキン 2 からの検討、*日外会誌* 88: 947—953, 1987
- 4) 田中猛夫、古谷正晴、原田武尚：胃癌患者の末梢血リンパ球サブセットの推移の分析、*日外宝* 57: 360—371, 1988
- 5) 江里口直文、内藤寿則、友清 明 明他：胃癌症例におけるリンパ球 Subpopulation の分析、*日消外会誌* 18: 36—42, 1985
- 6) 矢川裕一：消化器癌よりみた担癌生体の細胞性免疫能に関する検討、*東京女医大誌* 50: 842—862, 1980
- 7) 杉崎俊照、中谷勝紀、宮城信行他：胃癌患者の術前および術後の免疫抑制酸性蛋白 (Immunosuppressive acidic protein) 値の変動に関する研究、*日臨外医会誌* 50: 1105—1111, 1989
- 8) 中西幸蔵、峠 哲哉、浜本貞徳他：胃癌患者における IAP 値と各種免疫パラメーターとの関連性について、*癌と化療* 10: 1827—1831, 1982
- 9) 三村一夫、長谷和生、岩佐 博他：胃癌患者の各種皮膚反応についての検討、*基礎と臨* 16: 235—244, 1982
- 10) 大越輝紀、藤石秀三、川田 匠他：胃癌患者の OK-432 免疫療法における Su-PS 皮内反応の臨床的意義、*愛媛医* 4: 12—19, 1985
- 11) 小川智子、小川健治、矢川裕一他：胃癌患者における Su-PS 皮膚反応、Su-PR 皮膚反応について、*日臨外医会誌* 48: 766—770, 1987
- 12) 小川智子、小川健治、矢川裕一他：胃癌術後免疫療法時における Su-PS 皮膚反応の有用性について、*日臨外医会誌* 49: 238—246, 1988
- 13) 矢川裕一、小川智子、小川健治他：胃癌術後免疫療法における Su-PS 皮膚反応の検討、*消化器と免疫* (戸部隆吉 編)、日本医学館、東京、1989, p225—229
- 14) 胃癌研究会編：外科・病理。胃癌取扱い規約、第 11 版、金原出版、1985
- 15) 藤本 茂、南 智仁、石神博昭他：消化器癌症例における免疫抑制酸性蛋白 (IAP) の検討、とくに細胞性免疫学的指標との相関について、*癌の臨* 27: 222—226, 1981
- 16) 坂本純一、中里博昭、加藤健一他：胃癌治癒切除症例における予後からみた術前 IAP カットオフ値

- の探索と BRM の評価, 第 9 回腫瘍マーカー研究会記録, p217—220, 1989
- 17) 勝部隆男, 小川健治, 矢川裕一他: 腫瘍マーカーと細胞性免疫能からみた胃癌の再発について, 外科 48: 175—178, 1986
- 18) 花上 仁, 野本信之助, 吉崎 聡: 癌免疫療法における免疫学的パラメーターと予後について, 日消外会誌 19: 1374—1379, 1983
- 19) 井口 潔, 杉町圭蔵, 奥平恭之他: 食道癌患者における免疫応答(皮膚反応)の研究, 癌の臨 27: 1713—1720, 1981
- 20) 渡辺洋宇, 山田哲司, 小林弘明他: OK-432 による免疫療法に際しての Su ポリサッカライド皮膚反応の意義, 癌と化療 8: 1076—1083, 1981

STUDY ON HOST-RELATED FACTORS AFFECTING GASTRIC CANCERS
—POSSIBILITY OF SCREENING FOR BRM THERAPY—

Kenji OGAWA, Takao KATSUBE, Syunzo INABA, Tomoko OGAWA, Shinya ISHIKAWA,
Toshiaki WATANABE, Takeshi SHIMAKAWA, Yoshihiko NARITAKA, Yoichi OHTANI,
Hirokazu YAGAWA and Tetsurou KAJIWARA

Department of Surgery, Tokyo Women's Medical College Daini Hospital

A study was conducted to investigate cellular immunity as a host-related factor affecting gastric cancer. The relationship between cellular immunity and therapeutic efficacy was examined in patients with gastric cancer treated by curative resection, in order to determine the immunological condition of the hosts for which BRM therapy would be maximally effective. The results of the treatment were favorable in patients who were preoperatively negative for serum LAP and positive for the PPD skin test. Thus the efficacy of BRM therapy seems to be predictable on the basis of these two parameters. Variations in the response to the Su-PS skin test reflected the results of the treatment. Therefore these variations are particularly useful for predicting the efficacy of BRM therapy using OK-432. Thus, screening for BRM therapy on the basis of cellular immunity seems to be possible if appropriate parameters are used.