OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	肺癌放射線治療患者における宿主の免疫動態
Author(s)	小川, 恭弘; 木村, 修治; 今城, 吉成 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1979, 39(4), p. 390-396
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/15164
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

肺癌放射線治療患者における宿主の免疫動態

神戸大学医学部放射線医学教室（主任：木村修治教授）
小川　恭弘　木村　修治　今城　吉成　高島　均
日吉　幸雄　松尾　導昌　高田　佳木

（昭和53年9月19日受付）
（昭和54年1月8日最終原稿受付）

Immune status during irradiation with combined chemotherapy in primary lung cancer

Yasuhiro. Ogawa, Shuji Kimura, Yosinari Imajyo, Hitoshi Takashima, Yukio Hiyoshi, Michimasa Matsuo and Yoshiki Takada
Department of Radiology, Kobe University School of Medicine
(Director: Prof. Shuji Kimura)

Research Code No.: *604*
Key Words: *Immune status, Lung cancer, Radiotherapy*

This study was designed to determine the extent of changes in the general immune responses of patients with lung cancer receiving therapeutic irradiation with combined chemotherapy. 22 patients with primary lung cancer (stage III, UICC 1974) undergoing this therapy were employed.

In vitro lymphocyte transformation test with PHA and quantitative assays of IgG, IgA and IgM were performed on blood obtained from each patient before and during therapy (at 2000 rad and 4000 rad). At these same testing intervals, skin tests with PHA and PPD were performed. During irradiation, lymphocyte transformation test was depressed to 47.1 percent (at 2000 rad) and 25.2 percent (at 4000 rad) of pretreatment baseline. A decrease in PHA skin test was noted. And the mean absolute lymphocyte count significantly falled out 60.1 percent (at 2000 rad), and 41.7 percent (at 4000 rad) of pretreatment baseline. Radiation effected no significant changes in the mean values of IgG, IgA and IgM.

The responsiveness of the cell-mediated immunity in patients with lung cancer was more depressed by therapeutic irradiation with combined chemotherapy. An impaired cellular immunity may affect the clinical response and prognosis of cancer patients. It will be necessary to maintain the cellular immunity in host defense mechanisms.

I. 緒　言

近年，癌に対して免疫学的研究が盛んに行なわれるようになり，癌の治療面では免疫療法が第4の治療法として位置付けされる現況にある．しかし放射線，制癌剤の併用治療とは全く意義が異なり，免疫療法剤の作用機序は担癌宿主の病態改善が主となる．この為，免疫療法剤併用の意義が理論的に納得できる為には放射線治療患者の免疫動

態を把握する事が求められる．今回，我々は原発性肺癌患者に対して放射線化学療法剤併用治療を施行し治療中の免疫動態について検索した．

II. 対象症例

当科において入院加療を行なつたUICC, TNM分類（1974）に基づくStage IIIの原発性肺癌患者22例を対象とした．平均年齢は62.9歳で（44歳～79歳），男性18例，女性4例であつた．尚，組織型別では扁平上皮癌14例，腺癌5例，大細胞癌1例，小細胞癌2例であつた．尚，慢性肺炎を主とする良性疾患14例をも比較検討に用いた．

III. 研究方法

Table 1にかかげた放射線化学療法剤併用スケジュールのもとでコバルト60による照射前，および主病巣に対する病巣線量2,000rad, 4,000rad照射時点における白血球数，末梢リンパ球絶対数，PHA皮膚反応，PPD皮膚反応，PHAによる末梢リンパ球幼若化反応および血清免疫グロブリン（IgA, IgG, IgM）について検索した．尚，照射野は皮膚面上において62.3±20.1cm^2（mean±S.D.）であつた．又，良性疾患例に対しては肺癌例と同一間隔になるように入院第1日目，第15日目，第29日目において上記の検査を施行し比較検討した．

Table 1　Method of treatment

1. 放射線治療（コバルト60）
   初回治療として200 rad×5/week total 4000～5000 rad
   注）○縦隔照射は明らかにX-Pなどで転移が縦隔に認められるものに対して行なう．
   ○初回治療において4000 rad照射時に無効であつた場合は適当に6000 rad迄線量を増すこともある．
   ○初回治療終了後3ヵ月及び6ヵ月後にそれぞれ同様に2000 rad追加照射し総計10000 radとする．
2. 併用化学療法
   腺癌：FMC
   扁平上皮癌：BM
   大細胞癌：FMCあるいはBM
   小細胞癌：MMC＋Urokinase
   尚，全例にBAI（MMC 10 mg）を試みる．

1）PHA（Phytohemagglutinin）皮膚反応

PHA皮膚反応はWellcome社のpurified PHAを使用し，その5μg/0.1ml salineを右前腕掌側に皮内注射し24時間後の平均紅斑径を指標とした．

2）PPD皮膚反応（ツベルクリン反応）

一般診断用PPD(日本ビーシージー)，0.05μg/0.1mlを左前腕掌側に皮内注射し48時間後の平均紅斑径を指標とした．

3）PHAによる末梢リンパ球幼若化反応

溝口らのPHA添加微量全血培養法[1]に基づいて施行した．すなわち，あらかじめ0.95mlのRPMI 1640培養液を入れた4本の培養管に被検者より採血したヘパリン加血をそれぞれ0.05mlずつ注入し，うち2本にそれぞれ10μg, 15μgのPHA-P (Difco)を添加して混和，他の2本にはPHAを添加せずPHA非刺激群とし，5% CO_2 incubator内で37℃，48時間培養後それぞれに1μCiの^{3}H-thymidineを添加しさらに24時間培養する．培養後1mlの蒸留水を加えて振盪し赤血球を溶血させ，ミリポアフィルター上に注ぎ吸引し10mlの氷冷生理的食塩水及び10mlの氷冷5% TCA (trichloro acetic acid)によつて洗浄し酸可溶性の^{3}H-thymidineを除く，次いでミリポアフィルターを充分乾燥させ，counting vialに入れpopop-ppo-toluene溶液5mlを加えて液体シンチレーションカウンターにて，酸不溶性分画中にとり込まれた^{3}H-thymidineの放射活性を測定した．結果の判定はPHA刺激群のC.P.M. (count per minute)と非刺激群のC.P.M.の比をもつてStimulation Index (S.I.)とした．これはPHA刺激によつてリンパ球のDNA合成能が賦活された度合いを示すものであるといわれている．

IV. 結　果

1）白血球数の変動

肺癌例においては2,000rad照射時点で治療前（6,970±1,734/mm^3, mean±S.D., 以下同様）の85.8%（5,980±2,140/mm^3）に減少し，さらに，4,000rad照射時には67.3%（4,694±2,096/mm^3）となつた（Fig. 1）．尚，治療前と2,000rad照射

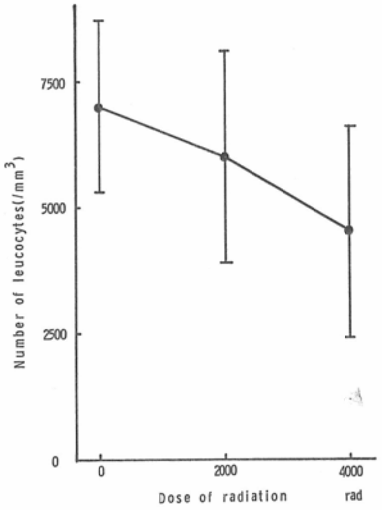

Fig. 1　Counts of leucocytes (lung cancer)

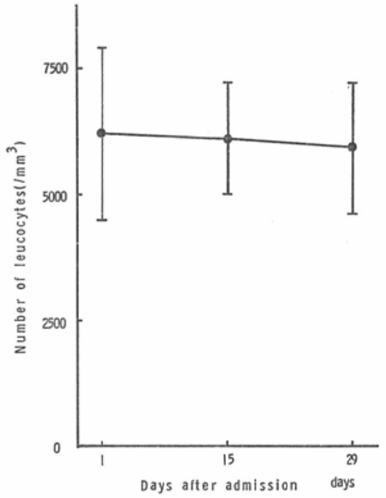

Fig. 2　Counts of leucocytes (benign diseases)

時の間，2,000rad 照射時と4,000rad 照射時の間及び治療前と4,000rad 照射時の間で有意差 ($p<0.05$) がみられた．

良性疾患例では入院第1日目には6,192±1,668/mm^3，第15日目には6,050±1,137/mm^3 第29日目には5,920±417/mm^3 と有意な変動はみられなかつた (Fig. 2)．

2）末梢リンパ球絶対数の変動

肺癌例においては2,000rad 照射時には，治療前(1,881±703/mm^3) の60.1% (1,130±467/mm^3) に減少し，4,000rad 照射時では治療前の41.7% (784±363/mm^3) となつた (Fig. 3)．尚，治療前と2,000rad 照射時の間及び治療前と4,000rad 照射時の間では $p<0.01$の有意差が，又，2,000rad 照射時と4,000rad 照射時の間では $p<0.05$の有意差がみられた．

良性疾患例では入院第1日目には2,155±803/mm^3，第15日目には2,184±429/mm$_3$，第29日目には2,370±366/mm^3 と有意な変動はみられなかつた (Fig. 4)．

尚，肺癌剤の治療前の時点ですでに良性疾患例

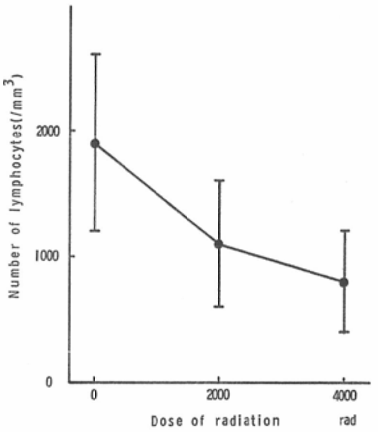

Fig. 3　Absolute lymphocyte counts (lung cancer)

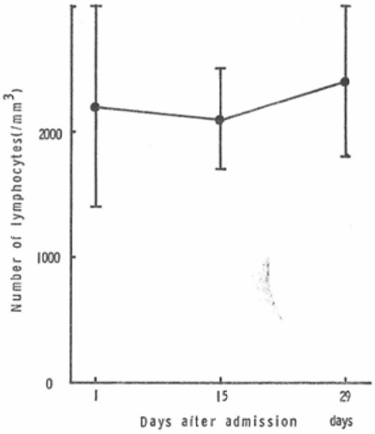

Fig. 4　Absolute lymphocyte counts (benign diseases)

と比較して末梢リンパ球絶対数の有意（$p<0.05$）な減少がみられた．

3）PHA 皮膚反応の変動

肺癌例では治療前に22.3±7.3mm であつた平均紅斑径は2,000rad 照射時には14.7±3.8mm と有意（$p<0.05$）に低下し，4,000rad 照射時には10.9±4.5mm と2,000rad 照射時と比較しても有意（$p<0.05$）に低下した（Fig. 5）.

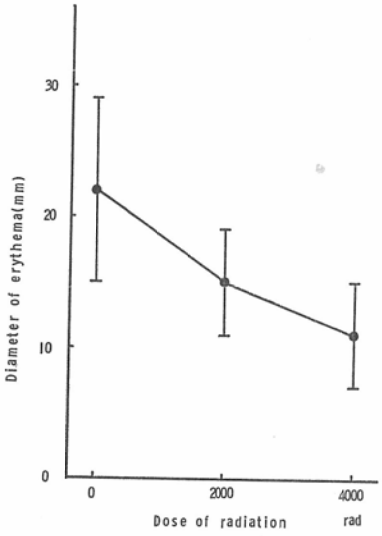

Fig. 5　PHA skin test (lung cancer)

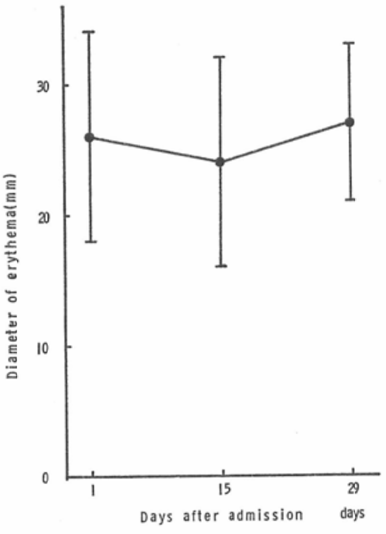

Fig. 6　PHA skin test (benign diseases)

良性疾患例では平均紅斑径は入院第１日目には26.0±7.7mm，第15日目には24.0±7.8mm，第29日目には26.5±6.1mm と有意な変動はみられなかつた（Fig. 6）．すなわち，PHA 皮膚反応は２週間毎に施行しても反復による反応性の増強はみられないものと考えられた．尚，肺癌例の治療前の時点ですでに良性疾患例と比較して有意（$p<0.05$）な反応性の低下がみられた．

4）PPD 皮膚反応の変動

肺癌例では平均紅斑径は治療前には14.1±7.7 mm，2,000rad 照射時には12.5±5.3mm，4,000 rad 照射時には11.4±4.1mm と有意な変動はみられなかつた（Fig. 7）.

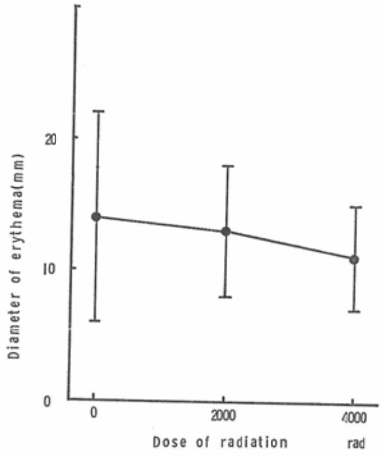

Fig. 7　PPD skin test (lung cancer)

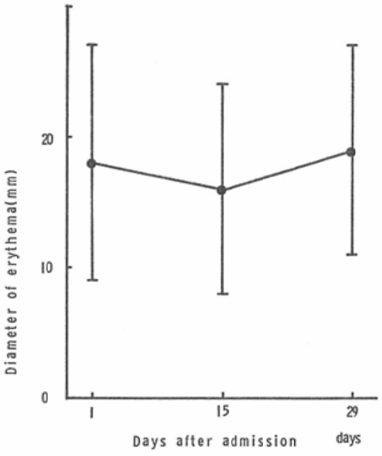

Fig. 8　PPD skin test (benign diseases)

良性疾患例では平均紅斑径は入院第1日目には18.2±9.2mm, 第15日目には16.2±8.1mm, 第29日目には19.1±7.6mm, と有意な変動はみられなかつた (Fig. 8). この事から, PPD 皮膚反応においても2週間毎の施行では反復による反応性の増強はみられないものと考えられる. 尚, 肺癌例ではすでに治療前の時点で良性疾患例と比較して反応性は有意 ($p<0.05$) に低下していた.

5) PHA によるリンパ球幼若化反応の変動

肺癌例では治療前に30.6±7.7であつた Stimulation Index (S.I.) は2,000rad 照射時には14.4±4.8と有意 ($p<0.01$) に低下し, 4,000rad 照射時には7.7±3.2と2,000rad 照射時と比較しても有意 ($p<0.05$) に低下した (Fig. 9).

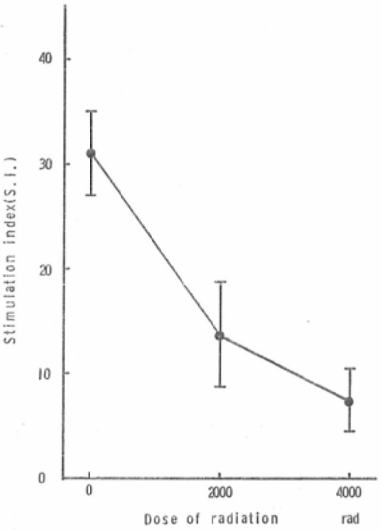

Fig. 9 Lymphocyte transformation test (lung cancer)

良性疾患例では S.I. は入院第1日目には43.8±8.8, 第15日目には41.3±8.2, 第29日目には42.5±11.3と有意な変動はみられなかつた (Fig. 10). 尚, 肺癌例ではすでに治療前の時点で良性疾患例と比較して S.I. の有意 ($p<0.01$) な低下がみられた.

6) 血清免疫グロブリン (IgA, IgG, IgM) の変動

肺癌例では治療中, 明らかな変動はみられなかつた. 良性疾患例は慢性炎症例を主とした為に異常値を示すものが多く, 経過中その変動も症例によつて種々であつた.

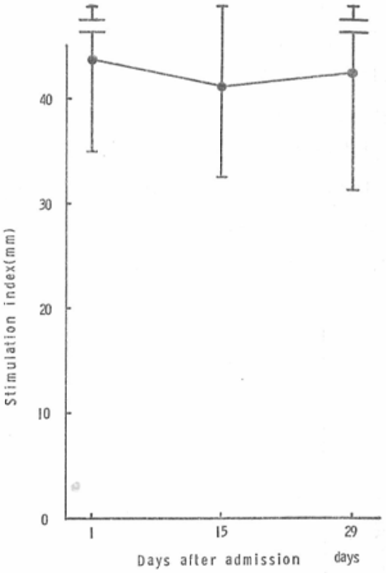

Fig. 10 Lymphocyte transformation test (benign diseases)

V. 考 案

今回, 免疫能のパラメーターとして白血球数, 末梢リンパ球絶対数, PHA 皮膚反応, PPD 皮膚反応, PHA によるリンパ球幼若化反応, 血清免疫グロブリン (IgA, IgG, IgM) を用いて検討したが, 末梢リンパ球絶対数の検討の必要性は周知の如くであり, PHA 皮膚反応も又, 免疫能のパラメーターとしてその有用性については数多く報告されており[2)~6)], 今回の検討でも PPD 皮膚反応と比較して鋭敏に反応し免疫能パラメーターとしてすぐれたものである事が確認された. 又, 良性疾患における PHA 皮膚反応の検討では2週間毎に施行しても反復による反応性の増強は認められず, 短期間の免疫能の変動を追跡する上でも簡便で有用な検査法であるといえる. 一方, PPD 皮膚反応は recall antigen による皮膚反応であり免疫記憶がよく保持されて短期間では変動が少ないといわれている[7)~9)]. 又, PHA によるリンパ球幼若化反応として今回用いた微量全血法は, 分

離したリンパ球を使用する従来の方法と比較して手技が簡単であり，いわゆる癌患者血清中の免疫抑制因子[10]の影響も加味され担癌生体の全体的な免疫能を把握する上で都合がよいと思われる．

第Ⅲ期肺癌の放射線化学療法剤併用治療においてこれらを検索したところ，治療中の白血球数，末梢リンパ球絶対数の著明な減少及び PHA 皮膚反応，PHA によるリンパ球幼若化反応の有意な低下が認められた．又，肺癌例では治療前より，末梢リンパ球絶対数，PHA 皮膚反応，PPD 皮膚反応，PHA によるリンパ球幼若化反応は良性疾患例と比較して有意に低下していた．すなわち肺癌例の細胞性免疫能は治療によつて，より低下した病態にあることがわかる．担癌宿主の癌の進行に比例した免疫能低下については既に多くの報告がみられ，放射線治療も免疫抑制的作用を持つ事が最近の細胞性免疫パラメーターの開発によつて数値的に表現され客観的に認容されるに至つている[11)~17)]．又，制癌剤の投与も多くの場合免疫抑制的に働く．この様に治療によつて惹き起こされる免疫能の低下は担癌宿主の治療効果や予後に対して悪影響をもたらす事が考えられ，免疫能の低下が腫瘍の増殖，転移を促進するとの報告[18)]もみられる．しかし，放射線治療の領域でも，放射線治療成績の悪い臓器部位の腫瘍には制癌剤の併用治療が常に行なわれている現状であり，この放射線化学療法剤併用療法が宿主病態の1つである免疫応答能にどの様な著しい変化を惹起しているかの検討が求められ，今回我々は第Ⅲ期肺癌を対象として検索した．放射線化学療法剤併用治療中のこの様な免疫能の低下を防ぐ為には放射線照射法の検討，併用化学療法剤の選択，白血球増多剤の併用[19)20)]，免疫療法の併用[21)22)]，治療中における白血球或いはリンパ球輸注[23)24)]等が試みられているが現在のところ決定的なものはなく今後の開発が期待される．

VI. 結　論

1) 第Ⅲ期肺癌の放射線化学療法剤併用治療中，白血球数，末梢リンパ球絶対数の有意な減少及び PHA 皮膚反応，PHA によるリンパ球幼若化反応の有意な低下が認められた．

2) 肺癌例ではすでに治療前において良性疾患例と比較して末梢リンパ球数の有意な減少及び PHA 皮膚反応，PPD 皮膚反応，PHA によるリンパ球幼若化反応の有意な低下が認められた．

3) PHA 皮膚反応は良性疾患例において2週間毎の施行によつても反復による反応性の増強は認められず，又，肺癌例において末梢リンパ球数や PHA によるリンパ球幼若化反応ともよく相関して変動する事から短期間の免疫能の推移をみる上では PPD 皮膚反応より有用であると考えられる．

本論文の要旨は第37回日本医学放射線学会総会（1978年，徳島）において発表した．

文　献

1) 溝口靖紘，山田　尚，森沢成司：微量の末梢血全血を用いる blastoid transformation および MIF 産生試験．免疫実験操作法 A，P 688—691，1975，日本免疫学会
2) Zuckerman, K.S. and Lobuglio, A.F.: Phytohemagglutinin skin tests in cancer patients. Cancer, 39: 2355—2361, 1977
3) Airo, R., Mikailescu, E., Astalki, G. and Meardi, G.: Skin reactions to phytohemagglutinin. Lancet, 1: 899—900, 1967
4) Bonforte, R.J., Topilsky, M., Siltzbach, L.F. and Glede, P.R.: Phytohemagglutinin skin test: A possible in vivo measure of cell-mediated immunity. J. Pediatr., 81: 775—780, 1972
5) PHA 皮膚反応検討会記録，癌と化学療法，5：(Supplement) 193—208，1978
6) 螺良英郎，矢田健太郎，小川紘一，久野梧郎，佐々木春夫，富永憲治，曽根三郎，田岡清三郎：癌患者免疫能の診断パラメーター．癌と化学療法，4：733—742，1977
7) Wardorf, D.S.: Impaired delayed hypersensitivity in patients with lepromatous leprosy. Lancet, 2: 773—777, 1966
9) Eilber, F.R., Nizze, J.A. and Morton, D.L.: Sequential evaluation of general immune competence in cancer patients: Correlation with clinical course. Cancer, 35: 660—665, 1975
9) 漆崎一朗，長井忠則，石谷邦彦，近藤　敦，吉田憲基，後町洋一：肺癌患者の細胞性免疫能にかんする研究—血清の非特異的免疫抑制作用について—肺結核との対比．肺癌，17：199—

210，1977
10) 谷内　昭：免疫応答調節と α-Globulin, 臨床科学，13：1011—1019，1977
11) Slater, J.M., Ngo, E. and Lau, B.H.S.: Effect of therapeutic irradiation on the immune responses. Am. J. Roentgenol., 126: 313—320, 1976
12) Braeman, J. and Deeley, T.J.: Radiotherapy and immune response in cancer of lung. Brit. J. Radiol., 46: 446—449, 1973
13) Clement, J.A. and Kramer, S.: Immunocompetence in patients with solid tumors undergoing cobalt 60 irradiation. Cancer, 34: 193—196, 1974
14) Gross, L., Manfredi, O.L. and Protos, A.A.: Effect of cobalt-60 irradiation upon cell mediated immunity. Radiology, 106: 653—655, 1973
15) Stjernswärd, J., Jondal, M., Vanky, F. and Seely, R.: Lymphopenia and change in distribution of human B and T lymphocytes in peripheral blood induced by irradiation for mammary carcinoma. Lancet, 1: 1352—1356, 1972
16) Thomas, J.W., Coy, P., Lewis, H.S. and Yuen, A.: Effect of therapeutic irradiation on lymphocyte transformation in lung cancer. Cancer, 27: 1046—1050, 1971
17) 木村修治，今城吉成：放射線治療患者の全身的な管理．癌・放射線療法，p. 148—151，1978，篠原出版
18) Reiner, J. and Southam, C.M.: Increased growth of tumor isotransplants after immunosuppression of the recipient mice by methotrexate or 5 Fluoro-2′-Deoxyuridine. J. Natl. Cancer Inst., 38: 753—759, 1967
19) 榎殿玲子，松浦啓一，榎殿　敦：放射線による免疫リンパ系細胞の障害と白血球増多剤の回復促進作用．日本医放会誌，37：1153—1167，1977
20) 野本亀久雄，榎殿玲子，武谷健二：制癌剤投与後および X 線照射後の免疫リンパ系機能の回復に対する Cepharanthin の促進効果．日本臨床，31：3548—3551，1973
21) 橋本省三，宮本　宏：免疫療法（OK-432 を例として）と放射線療法との併用療法．癌の臨床，24：510—514，1978
22) 木村修治，小川恭弘，高島　均，高田佳木：肺癌の放射線制癌剤併用療法における免疫療法の経験，癌の臨床，24：979—984，1978
23) 佐藤守男，小林伸行，伊丹道真，梅川智三郎，山田竜作，越智宏暢，武内徹一，玉木正男，宮本　武：癌の放射線治療及び濃厚白血球注入療法による PHA リンパ球幼若化率並びに PHA 反応抑制因子の変動について．第16回日本癌治療学会総会抄録集，1978
24) 三好武美，川名正直，有水　昇：進行癌，末期癌に対する放射線療法と併用した生体防禦機構刺激療法の検討．第37回日本医放会学術発表会抄録集，1978