



Title	放射線治療による進行癌患者血漿中の非特異的免疫抑制因子の変動について
Author(s)	佐藤, 守男; 高島, 澄夫; 山田, 龍作 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1980, 40(7), p. 716-721
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/15698
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

放射線治療による進行癌患者血漿中の 非特異的免疫抑制因子の変動について

大阪市立大学医学部放射線科

佐藤 守男 高島 澄夫 山田 龍作 小野山靖人

大阪市立大学医学部皮膚科

鈴木 伸典

大阪市立大学医学部第1生化学

森沢 成司

神戸中央市民病院放射線科

宮本 武

(昭和54年12月29日受付)

(昭和55年3月24日最終原稿受付)

Immunosuppressive Factor in Blood Plasma of Cancer Patients and Its Changes during Radiation Therapy

Morio Sato, Sumio Takashima, Ryusaku Yamada and Yasuto Onoyama

Department of Radiology, Osaka City University Medical School

Shinsuke Suzuki

Department of Dermatology, Osaka City University Medical School

Seiji Morisawa

First Department of Biochemistry, Osaka City University Medical School

Takeshi Miyamoto

Department of Radiology, Kobe Municipal Central Hospital

Research Code No.: 600

Key Words: Immunosuppressive factor, Radiation therapy

Blood plasma of cancer patients often inhibits the PHA induced blast-formation of the lymphocyte taken from a healthy person. Degree of inhibitory effect according to stages of the disease and its changes by radiation therapy were studied on 34 patients with various kinds and stages of cancer.

Degree of the inhibition tended to increase with progress of the disease, and a statistically significant difference was encountered between the patients of stage III+IV and those of stage I+II or healthy persons.

According to the degree and the pattern of change during radiation therapy, patients were divided into 3 groups; group I: no inhibitory factor before, during and after irradiation; group II: initially positive in inhibitory factor but negative after therapy; group III: continuously positive both

before and after radiotherapy. For group I, the tumors of 10 patients out of 11 showed a good response to radiation therapy, and 82% of them survived 15 months after treatment. All of 10 patients of group II also respond well, and the survival rate at 15 months was 57%. For group III, tumor regression was observed in only about half of the 10 patients, and the survival rate was 30% at 15 months.

Because of the limited number of the cases, we cannot afford any conclusive statement on the real significance of this type of immunosuppressive factors at present, however our results strongly suggests that the detection of the humoral inhibitory factors in blood plasma of cancer patients to PHA induced blast-formation of normal lymphocytes may be regarded as a useful method to predict the effect of radiation therapy and the prognosis of the cancer patients after the treatment.

はじめに

担癌生体の細胞性免疫能の低下は種々のパラメーターによって示唆されているが、その低下の要因としては、リンパ球およびマクロファージを主たる細胞側の要因と、それらの細胞に影響を及ぼす体液性の要因が考えられている。このうち、細胞側の要因としては折田ら^{1,2)}が末梢管リンパ球のPHA(Phytohemagglutinin)による幼若化反応が胃癌の進行とともに低下することを報告しており、同様な報告は多数見られる。一方、体液性要因に関してはHöllstromら³⁾が担癌マウスの血清中に特異的に癌の増殖を促進する因子が存在することを報告し、それを阻止抗体によるものであろうとして以来、多くの研究者の注目を浴び、ヒトの悪性腫瘍についてはAl-Saraf⁴⁾, Fiedl⁵⁾, Hsu⁶⁾, Lucia-Foca⁷⁾, 漆崎ら⁸⁾が患者血清中

に正常リンパ球のPHA反応を抑制する因子を報告し、その本態の生化学的研究が進められている。

他方、放射線治療によって細胞性免疫能が低下することもよく知られているが、これは細胞側の要因によるものと考えられ、体液性因子の変動については明らかにされていない。

著者らは担癌患者の血漿中に存在するPHA反応抑制因子を癌の進行状況別に検討するとともに、これらの患者に放射線治療を行ない、経時的なPHA反応抑制因子の変動およびこれと放射線治療の効果および予後との相関について検討した。

対象と方法

1. 対象

対象とした患者は大阪市立大学医学部附属病院

Table 1 Material of the study

	Stage I	Stage II	Stage III	Stage IV	others
Uterine cancer	7	2	3	2	
Lung cancer	6		2	3	1
Esophageal cancer	5		5		
Malignant lymphoma	3	1	1	1	
Laryngeal cancer	4	1	1	2	
Breast cancer	3	1			2
Vulvar cancer	2			1	1
Hypopharynx cancer	2	1		1	
Colon cancer	1				1
Brain tumor	1				1
total	34	6	12	10	5

において放射線治療を受けた悪性腫瘍症例で、照射中には制癌剤や免疫賦活剤の投与されなかった34例である(Table 1)。各腫瘍は、原則としてTNM分類(1978)に従って分類したが、悪性リンパ腫については臨床的な判定(clinical stage)によった。

放射線治療は200KV深部治療装置、10MVのリニアックX線で行ない、照射方法としては均等分割照射で1日腫瘍線量200rad、総腫瘍線量4,000~6,000radを照射した。

2. PHA反応抑制因子の判定

担癌患者の血清中に存在するPHA反応抑制因子の測定は漆崎⁹、植田¹⁰らの方法に従って行った。すなわち、同一健康人ヒト静脈からヘパリン加血液を採取し、Ficoll-Conray法でリンパ球分画を分離した後、培養液Eagle MEM(Minimum Essential Medium)で 1×10^7 個/mlの細胞浮遊液を調整した。この細胞浮遊液0.1mlに培養液Eagle MEM 0.7ml、患者血漿0.2mlおよびPHA 0.01ml(10 μ g)(¹⁰Difco Phytohemagglutinin P)を添加し、CO₂細胞培養装置で5%CO₂を含む高湿度の空気を通じながら37°Cで48時間培養した。ついで³H-チミジンを1 μ Ci添加し、さらに24時間培養した後、酸不溶性分画にとりこまれた放射活性を液体シンチレーションカウンターで計測した。対照としては患者血漿のかわりに正常ヒト血漿を添加し、同様に処理した。PHA反応抑制因子の活性は次の計算式からPercent Inhibition(%)を算定して表現した。

$$\text{Percent Inhibition} = \left(1 - \frac{\text{癌患者血漿添加時の PHA 反応 (c.p.m.)}}{\text{正常ヒト血漿添加時の PHA 反応 (c.p.m.)}} \right) \times 100$$

放射線治療によるPHA反応抑制因子の変動を検討するため、採血した癌患者血漿を-20°Cのディープフリーザー中に保存し、測定直前に治療前、治療中、治療後の血漿を室温で融解させ、遠心後、同一健康人分離リンパ球に添加した。

対照の健康ヒト血漿も同様に凍結保存して添加した。

結果

1. 各種癌患者におけるPHA反応抑制因子のStage別検討

放射線治療前の癌患者血漿中に存在する抑制因子を正常ヒトリンパ球のPHA刺激によるDNA合成に対する影響を指標として検討した。各種癌患者をStage別に分けてしらべるとFig. 1に示すように、Percent Inhibitionは、Stage Iで2.2±16.7(n=6)、Stage IIで6.8±20(n=12)、Stage IIIで18.1±10.7(n=10)、Stage IVで24.1±11.5(n=5)であり、各Stageとも患者間にかなりの差が認められた。なお、正常健康人の血漿を分離して、一定の健康人リンパ球のPHA反応に対する影響(正常対照群)をしらべたが、その結果は

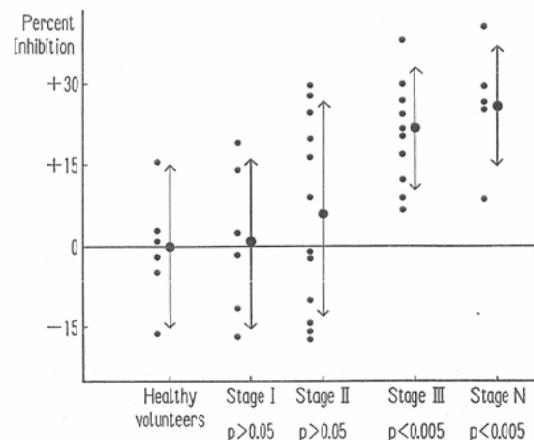


Fig. 1 Effects of cancer patient's plasma on PHA induced blastformation of healthy human lymphocytes

0±15.1(n=8)であった。推計学的には正常とStage IおよびStage IIの間には有意差を認めないが(p>0.05)、Stage IIIとStage IVにおいては前2群に比し、正常リンパ球のPHA反応を有意に抑制することが観察された(p<0.005)。

2. 放射線治療による癌患者血漿中のPHA反応抑制因子の変動

正常対照群のPercent Inhibitionが0±15.1(n=8)であったので、便宜的に15%以上のPHA反応抑制を示すものを抑制因子陽性とし、患者を

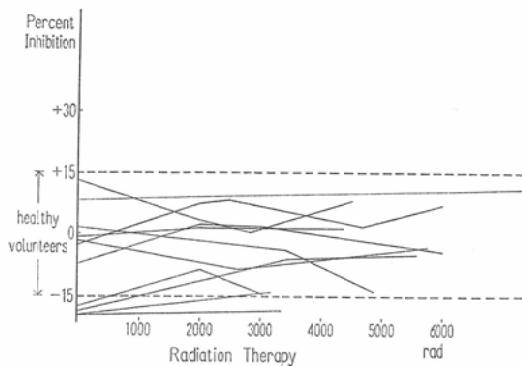


Fig. 2 Change of percent inhibition during radiation therapy (Group I)

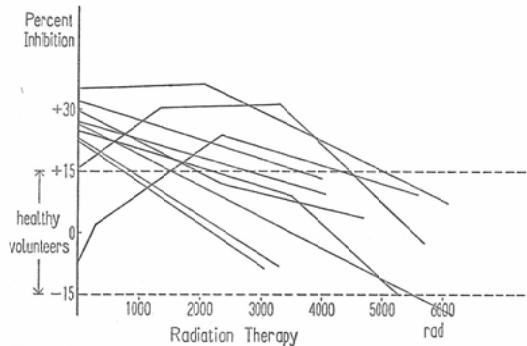


Fig. 3 Change of percent inhibition during radiation therapy (Group II)

3群に分類した。すなわち、第1群は放射線治療前後を通じて血漿中に抑制因子の存在が認められなかった群で総数11例である (Fig. 2)。第2群は、放射線治療前もしくは治療中に抑制因子が陽性であったが、治療後陰性になったものであり、その総数は10例である (Fig. 3)。また、第3群は放射線治療後においても抑制因子が陽性に存在するもので、総数は10例である (Fig. 4)。

第1群に属するものは、stage I 4例（子宮癌2例、悪性リンパ腫1例、下咽頭癌1例）、Stage II 4例（子宮癌2例、喉頭癌1例、肺癌1例）、Stage III 2例（子宮癌1、腔癌1例）、脳腫瘍1例の計11例であった。この群に属する癌患者においては脳腫瘍1例を除く10例に放射線治療によりレ線的ならび理学的に腫瘍の縮小がみられた。第2群はStage I 2例（喉頭癌および乳癌各1例）、

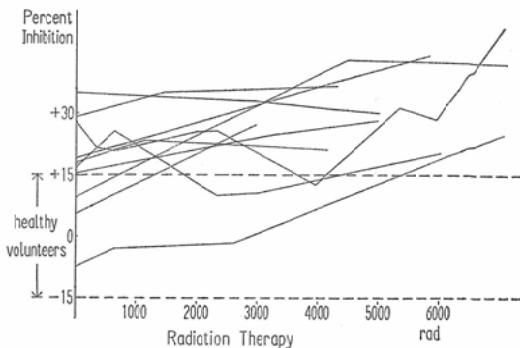


Fig. 4 Change of percent inhibition during radiation therapy (Group III)

Stage II 2例（食道癌、悪性リンパ腫各1例）、Stage III 4例（肺癌3例、下咽頭癌1例）、Stage IV 2例（腔癌1例、乳癌1例）の計10例で、いずれも放射線治療によってレ線像ならびに理学的に腫瘍の縮小がみられた。第3群はStage II 4例（食道癌3例、肺癌1例）、Stage III 4例（喉頭癌2例、悪性リンパ腫および子宮癌各1例）、Stage IV 2例（乳癌および肺癌各1例）の合計10例であり、このうち、5例においては放射線治療によって腫瘍の縮小がレ線的ならびに肉眼的に認められたが、他5例では腫瘍の大きさは不变であるかまたは増大する傾向がみられた。

3. 癌患者血漿中の PHA 反応抑制因子の存在と予後の関係

前項で述べたように、PHA 反応抑制因子の存在から全対象を3群にわけ、放射線治療後は各群の生存率を15カ月にわたって検討した。その結果、これらの群の生存率には Fig. 5 に示すよう

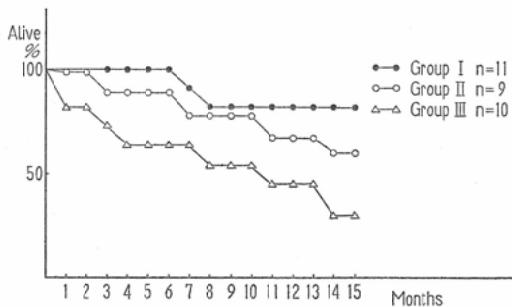


Fig. 5 Survival rates in each group

に明白な差があり、放射線治療後15カ月における生存率は第1群で82%，第2群で56%，第3群で30%であった。

考 察

担癌生体の血漿中にT細胞のPHA刺激に対する応答を抑制する因子が含まれること、および、その抑制因子が癌の進行とともに増加することは広く知られている。このような非特異的抑制因子は肝癌³、卵巣癌⁹、胃癌¹⁰などをはじめとして種々の悪性腫瘍でみられるとされており、とくに肝癌や卵巣癌では、PHA反応抑制因子の発現が早期にみられると報告されている。著者らは、各種癌患者血漿中の抑制因子の存在をPHA刺激による正常ヒトリンパ球の幼若化抑制を指標としてstage別に検討した。抑制因子の出現は、症例によってかなり変動するが、末期癌（Ⅲ、Ⅳ期）患者においては、正常人に比べて有意に高値を示すことを知った。

放射線治療はリンパ系細胞に重大な副作用を与える¹¹⁾¹²⁾。進行癌患者の低下している細胞性免疫をさらに減弱させると考えられる。その上、担癌生体の多くにみられるような抑制因子は宿主の免疫能をさらに低下させる可能性がある。著者らは放射線治療を行なった癌患者の血漿中に存在するPHA反応抑制因子が変動することを明らかにし、さらに治療効果と抑制因子の相関を経時的に検討した。その結果、癌患者を放射線治療の前後を通じて抑制因子がみられないもの（第1群）、放射線治療前または治療中に抑制因子が存在し、治療後にそれが消失するもの（第2群）、および治療後も依然として抑制因子が存在するもの（第3群）に分類することができた。各群において放射線治療の一次効果において差をみとめ、さらに15カ月後までの生存率をしらべると、第1群、第2群、第3群の順に予後が不良であることを示唆する結果を得た。これらの結果は、放射線治療の有効性、患者の予後を予知する上に重要な参考になると考えられる。しかしながら、このような抑制因子の存在は担癌患者にのみみられるのではなく、multiple sclerosis、慢性肝炎、全身性紅斑性狼瘡、

Ataxia teleangiectasiaなどにおいても認められており、その本態についてさらに検討されねばならない。

血漿中に含まれるこのようない抑制因子については種々の研究があるが、Beatonら¹³⁾はでん粉ゲル色素泳動法でラットの血清中に slow α_2 -グロブリンを発見し、担癌動物でそれが増加することを報告し、Burgerら¹⁴⁾はディスク色素泳動によって担癌動物血清中に IRA (immunoregulatory α :globulin) を、Pikovskieら¹⁵⁾は免疫電気泳動により担癌患者血清中に peculiar γ -globulin が出現していることをみい出している。また、Pelmerら¹⁶⁾はポリアクリルアシドスラブグル色素泳動によって担癌動物血清中に TBSP (tumor beared serum protein) を見い出している。石田ら¹⁷⁾¹⁸⁾は担癌患者血清中に等電点平板電気泳動で pH 3.0～3.3に泳動される蛋白質を発見し、その分離精製を行なっている。この蛋白質は免疫抑制作用を有し、実験動物における移植癌の増殖を促進する活性を有することがわかり、免疫抑制酸性蛋白 (immunosuppressive acidic protein : IAP) と名づけられている。ヒト IAP に対する抗血清を作り、担癌患者血清中の含量を調べると、癌の進行度と共に増加し、手術後の経過とよく相関することを示している。

PHA反応抑制因子がこれらの因子といかなる関係にあるのか必ずしも明らかではないが、将来、種々の免疫抑制因子の担癌状態における動態が研究されると、さらにこの方向の研究が進展すると期待される。

稿を終えるにあたり、本研究に御懇切なる御指導を賜わつた大阪市立大学名誉教授（現原爆影響研究所理事長）玉木正男先生に厚く感謝いたします。

本論文の要旨は、第37回日本医学放射線学会総会で発表した。

文 献

- 1) 三輪恕昭、折田薰二、田中早苗：癌進行度とリンパ球幼若化率との相関—消化器癌を中心に、医学のあゆみ、80：634—635、1972
- 2) 折田薰三、林 茂夫、湯村正仁、三輪恕昭、万波徹也、田中早苗：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, XXIX : 9, 949—959, 1975
- 3) Hellström, I. and Hellström, K.E.: Studies on cellular immunity and its serum-mediated inhibition in moloney-virus-induced mouse sarcomas. *Int. J. Cancer*, 4: 587—600, 1969
 - 4) Sarrat, M.A., Sardesai, S. and Vaitkevicius, V.K.: Effect of syngeneic and allogeneic plasma on lymphocytes from cancer patients, patients with non-neoplastic diseases, and normal subjects. *Cancer*, 27: 1426—1432, 1971
 - 5) Field, B.J. and Caspary, E.A.: Lymphocyte sensitization in advanced malignant diseases: A study of serum lymphocyte depressive factor. *Brit. J. Cancer*, 26: 164—173, 1972
 - 6) Hsu, C.S. and Logerfo, P.: Correlation between serum alphaglobulin and plasma inhibitory effect on PHA-stimulated lymphocytes in colon cancer patients. *P.S.E.B.M.*, 139: 575—578, 1972.
 - 7) Suciu-Foca, N., Buda, J., McManus, J., Thiem, T. and Reemtsma, K.: Impaired responsiveness of lymphocytes and serum-inhibitory factors in patients with cancer. *Cancer Res.*, 33: 2373—2377, 1973
 - 8) 漆崎一朗, 石谷邦彦, 長井忠則, 近藤敦, 吉田憲基, 赤沢修吾, 前口邦雄, 奥禎吉, 新津洋司郎: 肝癌患者血清中の非特異的免疫抑制因子にかんする研究。日本消化器病学会雑誌, 74: 910—923, 1977
 - 9) Ueda, K., Toyokawa, M., Nakamori, H., Sako, H., Umesaki, N., Nakade, J., Lee T. and Sugawa, T.: Immunosuppressive effect of serum in patients with ovarian carcinoma. *Obstetrics-Gynecology*, 51: 225—228, 1978
 - 10) Urushizaki, I., Ishitani, K., Nagai, T., Gocho, Y. and Koyama, R.: Immunosuppressive factors in serum of patients with gastric carcinoma. *Gann*, 68: 413—421, 1977
 - 11) 佐藤守男, 玉木正男, 宮本武, 鈴木伸典, 斎沢成司: 進行性癌患者に対する正常ヒト濃厚白血球注入療法の効果—とくにリンパ球のPHA幼若化反応への影響について—。臨床免疫, 10: 453—460, 1978
 - 12) 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: 肺癌放射線治療患者における宿主の免疫動態。日本医学会誌, 39: 390—396, 1979.
 - 13) Beaton, G.H., Selby, A.E., Veen, M.J. and Wright, A.M.: Starch Gel electrophoresis of rat serum proteins. *J. Biol. Chem.*, 236: 2005—2008, 1961
 - 14) Lilley, D.P., Burger, D.R. and Vetto, R.M.: Tumor growth in the guinea pig: Alpha globulin changes associated with lymphocyte suppression. *J. Natl. Cancer Inst.*, 53: 701—707, 1974
 - 15) Pikovski, M.A. and Zifroni-Gallon, Y.: Peculiar gamma G in tumour cells and depletion of antibody forming organs in tumour bearing mice. *Nature*, 218: 1070—1072, 1968
 - 16) Palmer, W.G., Orme, T.W. and Boone, C.W.: Brief communication: A unique serum protein in mice with various tumors. *J. Natl. Cancer Inst.*, 52: 279—281, 1974
 - 17) 松田好史, 本木宏昭, 北目文郎, 石田名香雄: 担癌マウス血清中に見出された免疫抑制活性を示す酸性蛋白。医学のあゆみ, 102: 747—749, 1977
 - 18) 田村啓二, 松田好史, 北目文郎, 石田名香雄: 癌患者血清中の免疫抑制酸性蛋白(IAP)の定量法。医学のあゆみ, 105: 668—670, 1978