The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	癌の放射線治療効果に関与する2,3の宿主側因子
Author(s)	木村, 修治
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1981, 41(6), p. 559-573
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/16969
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

宿題報告

癌の放射線治療効果に関与する2，3の宿主側因子

神戸大学医学部放射線医学教室
木　村　修　治

（昭和56年1月6日受付）

Immunological factors correlated in radiation effect in cancer patients treated by radiotherapy alone or radiotherapy with combined chemotherapy

Shuji Kimura
Department of Radiology, Kobe University School of Medicine

Research Code No.: 600
Key Words: Radiotherapy, Radiation immunology, Tumor-host relationship

Clarifying the influence of irradiation on tumor-host relationship is important to improve the effect of radiotherapy in cancer patients. We have tried to search for the correlation between local as well as systemic immunological factors and radiation effect.

Local immunological factors are thought to be parenchymal reaction of normal and tumor tissues. Those were studied by morphological changes of angiographic findings and histological methods which included photomicroscopic, electromicroscopic and enzymic-histochemical studies. It was demonstrated that the effect of radiotherapy depended on not only local blood supply but also parenchymal reaction of the host. Especially, the parenchymal reaction at 2000 or 3000 rad irradiation was regarded as non-specific tissue repair as well as immunological protective reactions brought about by enhancement of the tumor antigenicity. It was proved that T-cell system played a main role in this parenchymal reaction.

Changes of systemic immunological factors were studied in 17 laryngeal cancer and 80 lung cancer patients treated by radiotherapy alone or radiotherapy with combined chemotherapy. Due to the fact that damages of the host before treatment were not so serious and integral dose given to the patients was a little, in cases of laryngeal cancer immunological parameters such as absolute lymphocyte counts, PHA and PPD skin test activities, lymphocyte blastoid transformation with PHA, PWM and Con A, did not show significant change. However, as for lung cancer treated by large integral dose irradiation combined with chemotherapy, immunological parameters were depressed in inverse proportion to the dose of irradiation and chemotherapeutic agents. Moreover T-cell subsets (early E-rosette forming cells, IgG Fc-receptor positive cells), lymphocyte sub-populations, ADCC activity, serum immunoglobulins, and serum protein were also investigated in cases of lung cancer.

We have evaluated the immunological parameters in relation to the therapeutic effect. As a result, it was suggested that several parameters should be needed to forecast the prognosis.

The influence of immunopotenciator on immunological parameters and prognosis was investigated in lung cancer. The suppression of some immunological parameters was reduced in immunopotenciators administered group compared with non-administered group. Though no statistic significance was

shown, some elongation of survival time was demonstrated in immunopotenciators administered group. As a result, immunopotenciators indicated the tendency to prevent immunocompetence of lymphocytes from suppression.

Secondary immunodeficiency often occurs during radiotherapy with combined chemotherapy. It is valuable to examine some immunological parameters to avoid the immunodeficiency during and after radiotherapy with combined chemotherapy.

I. はじめに

癌の治療に放射線療法は大きい役割を果している．近年，制癌剤療法，最近では免疫療法がこれに加わり，放射線療法単独では治療成績の悪い癌に対して，これらを組合せた治療が行われているのが現況である．

癌治療の研究は，直接癌細胞を排除または破壊する方法を探求するのが本来であるが，近年の免疫療法は宿主側の制癌力を高めようという方法の研究であり，癌が宿主から独立して存在するものではないことを考えると，宿主と癌は不即不離の関係にあり，これに基づいた治療法の誕生は癌制禦の1つの方向となりうる．従来の治療，すなわち放射線治療は宿主側にどのような変化を与えているのであろうか．この解明は癌の放射線治療法改善に役立つ可能性があり，担癌宿主の病態生理に関しては多くの報告があるに反して，放射線治療中の担癌宿主の病態生理の研究はそれほど多いとはいえない．これは，動態変化が多岐にわたり，どれがパラメーターとして適確に病態を把握しているかが分りにくいことが一因であると思われる．この状況のもとで宿主の検討因子を選ぶために，当教室の治療班が経験してきた多くの部位の癌のうち，舌癌（主として密封小線源治療），喉頭癌（主として小照射野による外照射），上顎癌（放射線・制癌剤動注・手術という三者併用療法），肺癌（大照射野による外照射・制癌剤全身投与・免疫療法併用療法）の治療成績を探った．Table 1 に示すように4種類の癌の間には治療成績に良否があり，治療効果に関与する宿主因子をさぐるとき，腫瘍側因子との区別は必ずしも明瞭ではないのであるが，宿主因子を宿主の防御反応と理解し，局所的宿主因子と全身的宿主因子に分けて治療効果との関連を追求することを企てた．

Table 1. Crude survival rates in various cancer patients

Location ＼ Crude survival rate	1 year	3 year	5 year
Laryngeal cancer	90% (224/249)	75% (149/200)	51% (73/142)
Tongue cancer	94 (135/143)	71 (92/129)	64 (66/103)
Maxillar sinus cancer	67 (108/161)	40 (52/129)	33 (23/ 69)
Lung cancer	39 (137/354)	6 (16/288)	4 (9/229)

II. 照射担癌宿主における局所の形態学的因子

宿主の局所的因子という生物学的用語の解釈については決められたものがなく，問題もあると思われるが，腫瘍間質を含めた正常周囲組織反応と理解し検討を加えた．

1） 血管造影による血管形態

最初に，腫瘍が放射線照射された場合，腫瘍関連正常組織の肉眼的病理変化をみるのが当然必要となるが，深在癌ではこれを直接観察することは不可能に近いため，治療経過中の血管形態を観察することにした．その理由は，照射により破壊された腫瘍細胞の処理と，それに続く宿主側からの正常組織細胞の修復が腫瘍消失のためには必要で，血流，ひいては血管保持が効果と関係すると思われたからである．そこで，当教室血管造影班による肺癌放射線治療前後の血管像と治療効果の関連を求めた[1)2)]．

肺癌における大きい腫瘍栄養血管の1つである気管支動脈の径を測り，治療効果との関連をTable 2 に示した．治療後に径の狭小化が軽微であった群は，径が著しく狭小した群に比べて治療効果がよい傾向をみたが，有意差は示さなかっ

Table 2 Caliber change of bronchial artery and therapeutic effect

Caliber change \ Effect	effective	ineffective
Stenosis 8 cases	6 (3)	2
No change 5 cases	4 (0)	1
Dilatation 4 cases	3 (2)	1
Total 17 cases	13 (5)	4

( ): markedly effective

た．ところが治療前に腫瘍内血管が造影剤で濃染される群は，染まりの悪い群に比べて一次効果がよい傾向がみられ（Table 3），強く染まる症例は腫瘍内間質に血流が多いということが推察される．なお，Fig. 1 に示すように BAG-CT 像（気管支動脈造影・CT の同時施行）は腫瘍内部の血管形態により確かな情報を与えると思う．治療前血管造影所見より照射に対する効果の程度をおしはかる可能性が示唆された．

2）組織学的間質反応

a．光学顕微鏡による検討

われわれはかつて喉頭癌の治療前，中および治療後の各試験切除標本を観察し，肉芽反応が強く，これが短い期間で速やかに瘢痕組織に移行する症例の治癒率が高いことを報告した[3]．治療の際，2,000～3,000rad の照射によって間質反応が強くみられる症例は治療効果がよいことはほぼ定説化した段階にあるが[4)5)]，この間質反応で主役とみられる単核細胞群はいかなる細胞が主役を果しているのであろうか．

この解明のために，動物実験から間質反応が最も強くあらわれる照射線量を求め，この時点での単核細胞の判定を試みた．まず，C3H/He マウスに同マウス原発乳癌 MM46を右大腿部筋肉に移植し，1,000～4,000rad までの各線量を照射し，腫瘍細胞の状態と間質細胞浸潤の程度を観察した．Table 4 に示すように，2,000rad は他の線量に比べ，癌細胞の変性と単核細胞浸潤のピークがみられ，著者らが経験した臨床例における線量ともほぼ一致する．宿主にとって有利な拒絶反応の条件は腫瘍細胞の変性破壊と，リンパ球浸潤を中心とした局所間質細胞浸潤が強いことの2つであるといわれ[6]，前述の血行と関連し reactive cell を多く供給できることも宿主側条件の1つとなる．

b．酵素組織化学的検討

上述の腫瘍細胞周囲の単核球を α-naphtyl acetate esterase 染色により検討すると[7)8)]，Fig. 2 に示す如く，T細胞を中心とした細胞群であることが証明できた．よって，この間質細胞浸潤はやはりT細胞系を中心とした細胞性免疫反応が惹起されたものと考えられた．

c．電子顕微鏡による検討

子宮頸部扁平上皮癌を検索材料として，ヘマト

Table 3 Tumor staining of BAG and therapeutic effect in various histological types

Histological type \ Tumor staining	± ～ +		++ ～ +++	
	number of cases	effective (%)	number of cases	effective (%)
Squamous cell ca. (44cases)	10	4 (40)	34	25 (74)
Adenocarcinoma (18cases)	9	3 (33)	9	8 (89)
Large cell ca. (11ccase)	2	1 (50)	9	7 (78)
Small cell ca. (6cases)	1	0 (0)	5	5(100)
Total (79cases)	22	8 (36)	57	45 (79)

± : Tumor staining is hardly visible.
+ : Density of tumor staining is lower than that of vertebral bone.
++ : Tumor staining is as dense as vertebral bone.
+++ : Density of tumor staining is higher than that of vertebral bone.

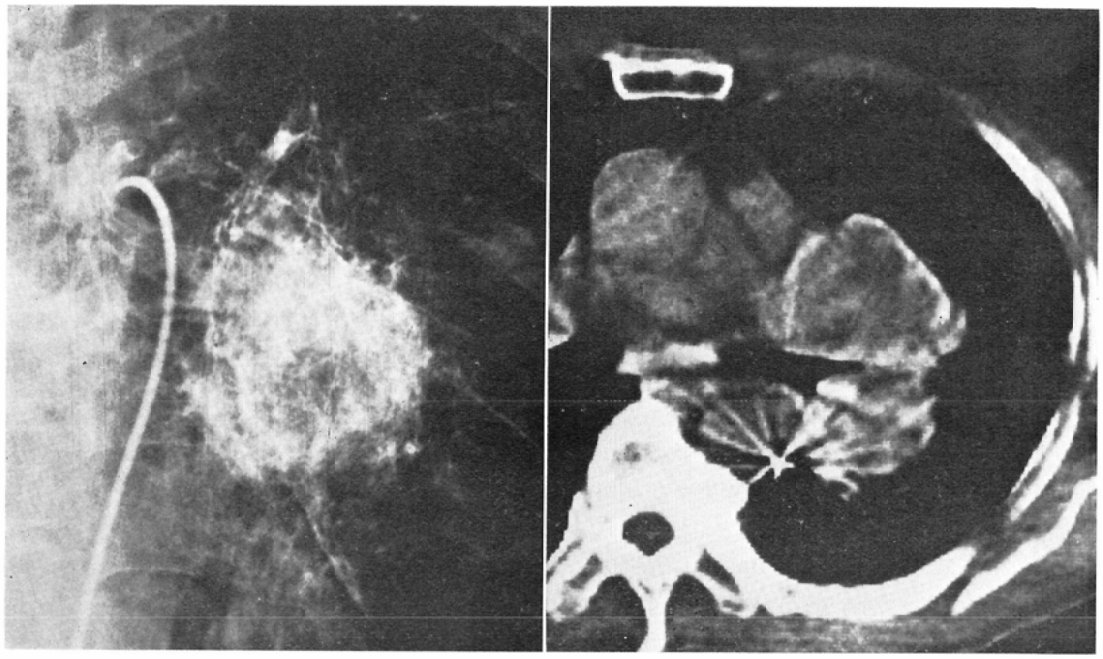

Fig. 1　Squamous cell carcinoma of the lung

a.　Bronchial arteriogram (capillary phase).　The tumor is stained as unhomogeneous geographic pattern.
b.　BAG-CT scan shows marked enhancement around the mass.

Table 4　Differences of tissue reactions 7 days after irradiation among each irradiated dose

	Tumor cell		Normal tissue	Parenchymal reaction		
	necrosis	giant cell, cell detachment	necrosis damage	mononuclear cells	capillary vessels	edema
control	+	−～+	−～+	+～++	−	−
1000rad	++	+～−	+	+～++	−～+	−～+
2000rad	++	+	+～++	+++～+++	++	++
3000rad	+++～++++	++～+++	++	++～+++	+	+
4000red	+++	++～+++	+++	++	++	+

キシリン・エオシン染色で間質反応の強い切片を選び透過型電子顕微鏡で観察した，2,000rad 程度の照射で癌細胞膜の崩壊，細胞内小器官の脱出と，その周囲に主としてリンパ球・形質細胞の浸潤が証明されたほか，その他若干の好中球浸潤も見る．癌細胞が強度に変性している部分ではむしろ好中球が多かった．変性した癌細胞に密着した単核球はT細胞あるいは形質細胞であった（Fig. 3)．このように間質反応にあずかる単核細胞の電子顕微鏡による検討からも，局所では免疫的反応が加わったものと思う．

これらのことから，局所の宿主因子としての血管・血流は治療効果に関与し，また，宿主側の間質反応の程度も治療効果に関与するといえよう．また，2,000～3,000rad の照射でおきる間質反応は，非特異的組織修復の宿主反応に加わるに，癌細胞の抗原性の高まりという免疫反応も加わった生体防禦反応であると考えられる．

III.　治療担癌宿主の病態生理学的因子としての免疫動態

人体は加齢とともに生体防禦機能の一部である免疫能が低下し，担癌宿主はさらにその程度が強

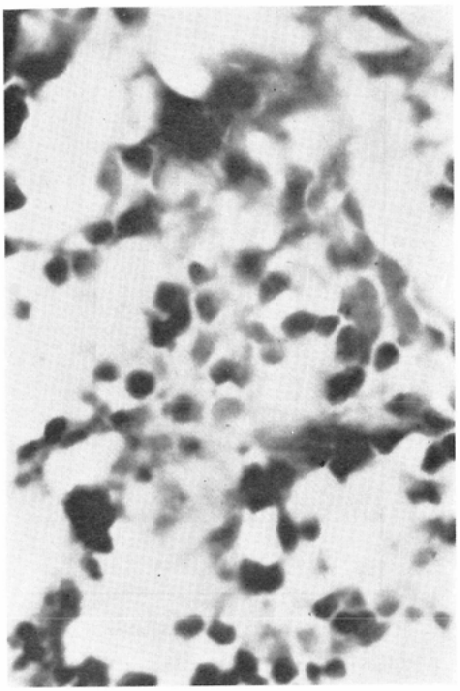

Fig. 2 α-naphtyl acetate esterase staining of infiltrating lymphocytes around innoculated MM46 tumor cells of C3H/He mice (7 days after 2,000 rad irradiation).

α-naphtyl acetate esterase staining reveals granular reaction products in nearly all lymphocytes infiltrating around the tumor cells, which is a specific pattern for T-lymphocyte identification. (Methyl green ×400)

く，また，病期にも比例することがいろいろの免疫パラメーターを使って実証されている[9]．一方，放射線が免疫抑制作用をもつことは古くから知られ[10)~17)]，癌患者に放射線療法を軸とし，強力な制癌化学剤併用を行えば免疫能はさらに抑制されることが予想される．

そこで，放射線単独治療法が行われ，治療に際して照射野が狭く容積線量も少ない喉頭癌と，照射野が広く容積線量が大きく制癌化学剤併用が常である肺癌を対象として宿主の免疫動態を検討した．

1）免疫パラメーター

使用した免疫パラメーターは，末梢血リンパ球絶対数，PHA（Phytohemagglutinin）皮膚反応，

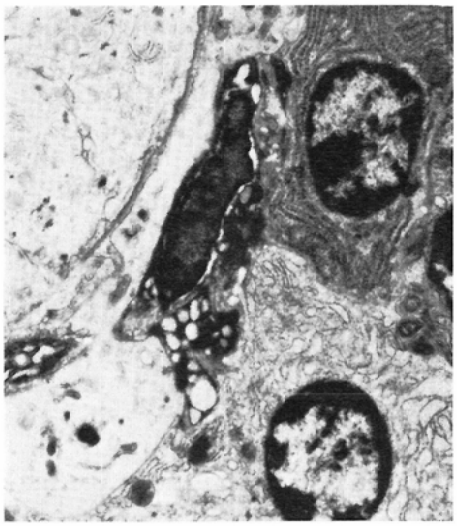

Fig. 3 Electromicroscopic findings of uterine cervix cancer during radiotherapy.

PPD 皮膚反応（ツベルクリン反応）および PHA, Con A (Concanavalin A), PWM (Poke weed mitogen) による末梢血リンパ球幼若化反応等である，肺癌においてはさらに，リンパ球の subpopulation であるT・B細胞数，T細胞の subset（亜群）として early E-rosette 形成細胞，IgG, FcR (Immunoglobulin G Fc receptor) 陽性T細胞および ADCC (Antibody dependent cell-mediated cytotoxicity) 活性を持つK細胞を調べた．また，体液性免疫能を担う血清中の免疫グロブリン IgG, IgM, IgA の定量を行ない，血清蛋白量をもみた．

2）放射線治療喉頭癌宿主の免疫能推移

喉頭癌患者17例について2,000，4,000rad 照射時点のリンパ球数は，治療前値との間に有意の変動はみられず，これを Fig. 4 に示す．PHA 皮膚反応の推移も同様で大きい変動は示さなかった（Fig. 5）．一方，PPD 皮膚反応は照射線量の増加によって腫瘍径が縮少してくるとともに，PPD 反応紅斑径が増す傾向を見た（Fig. 6）．この理由は PPD 反応は，癌に罹患前にすでに抗原記憶された "recall antigen" 反応であるから，腫瘍縮小による抑制がとれ宿主の反応性が回復したため

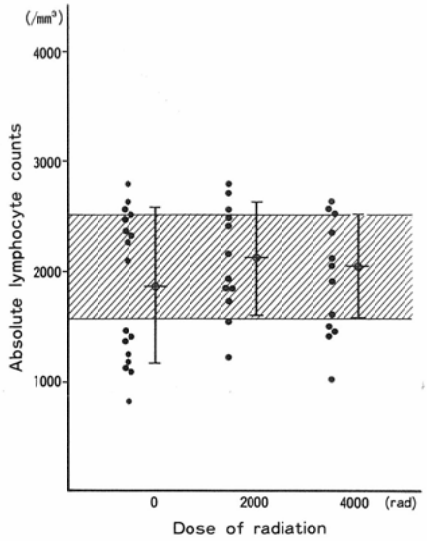

Fig. 4　Change of absolute lymphocyte counts during radiotherapy (Laryngeal cancer patients).

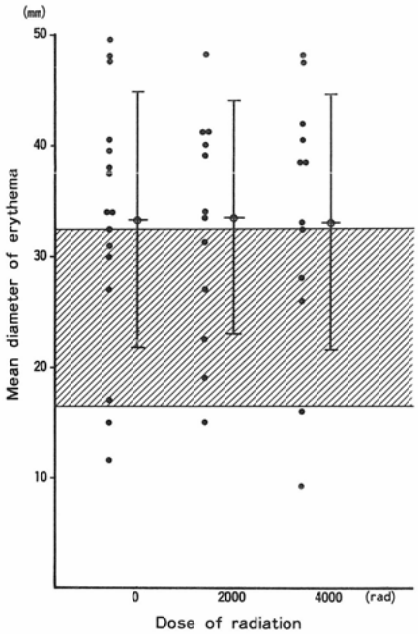

Fig. 5　Change of PHA skin test activity during radiotherapy (Laryngeal cancer patients).

と思われる．つぎに，末梢血リンパ球の PHA・Con A による幼若化反応 (Stimulation Index, S.I.) も治療とともに，有意差はないが高くなる

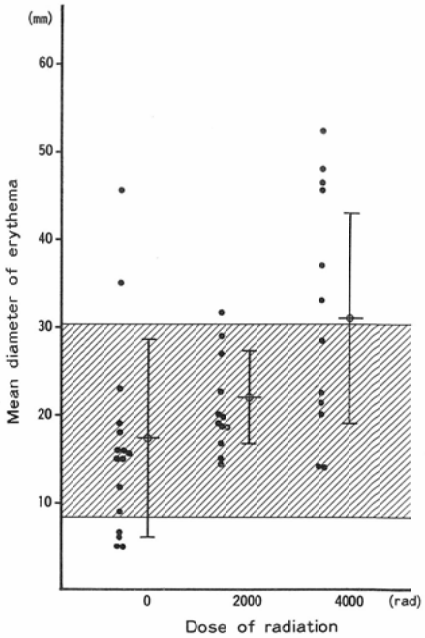

Fig. 6　Change of PPD skin test activity during radiotherapy (Laryngeal cancer patients).

傾向がみられる．これらの傾向は治療に伴う，癌による宿主の免疫抑制の軽度化も考えられるが，免疫能はもともと個人差の幅が大きいことも考慮する必要があると思う．これらの成績を Fig. 7 に示すが，図のシャドー部は正常および良性疾患の幅を画いた．

喉頭癌に対する放射線治療に伴って惹起される宿主の免疫パラメーターの変動は小さな影響にとどまり，4,000rad までの照射期間では腫瘍縮小とともに免疫能の回復傾向を示す症例もみられた．この傾向は，本学耳鼻科の藤谷らによると，悪性リンパ腫では腫瘍効果と免疫能がより明らかに関連性があったと発表している[18]．

宿主因子としてのこの免疫動態は，喉頭癌の放射線治療成績に関連する多くの因子の1つと考える．もともと喉頭癌は，治療開始前腫瘍容積が小さく宿主障害が軽い上に，容積線量も少ないことが，放射線治療による宿主の病態変動が軽い理由として理解される．

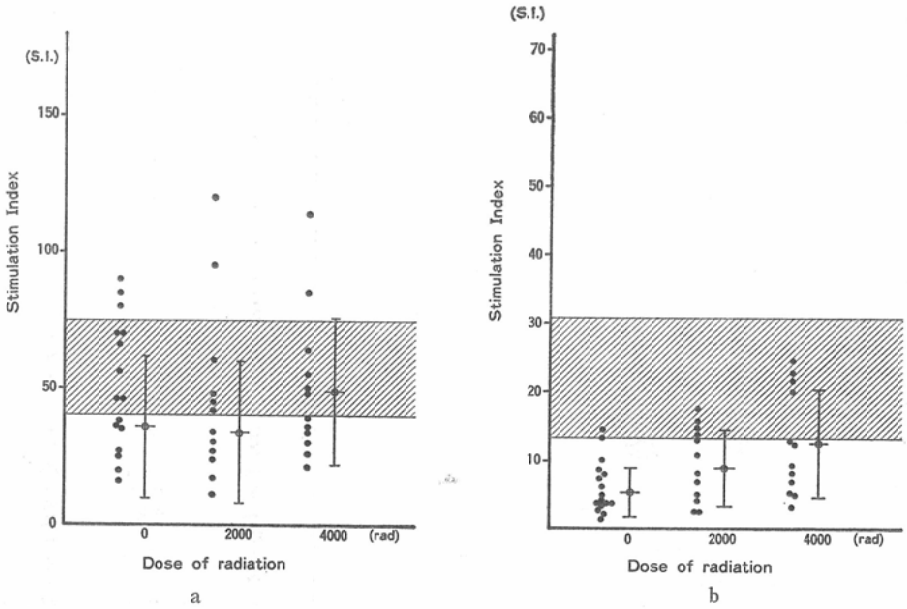

Fig. 7

(a) Change of lymphocyte blastoid transformation with PHA during radiotherapy (Laryngeal cancer patients)

(b) Change of lymphocyte blastoid transformation with Con A during radiotherapy (Laryngeal cancer patients)

3）肺癌における併用療法患者の免疫能推移

喉頭癌の放射線単独治療が宿主の免疫能に影響が少ないことから，引き続き照射容積が大きく，さらに骨髄障害の強い制癌化学剤を併用治療する肺癌について宿主の免疫能推移を検討した[19)~21)] 80例の肺癌患者を対象とし，かつ Table 5 に掲げる治療計画を基本として治療を加えた．そのうち22例は放射線・制癌化学剤の併用群で，他の58例にはさらに免疫賦活剤を投与した群である．すべての症例が，UICC, TNM 分類（1978）に[22)]よるとⅢ・Ⅳ期ばかりで，これらは治療前すでに細胞性免疫能の低下した病態にあった．

末梢リンパ球絶対数は Fig. 8 の如く，2,000rad の照射時点で治療前値より急激に低下し有意差を得た．4,000rad になると下降カーブは2,000rad の時よりなだらかになり，治療前，2,000，4,000 rad それぞれの時点のあいだに連続性をみず，直線を画かない．すなわち，2相性を暗示していた．他の免疫パラメーターいずれの推移も放射線量および制癌化学剤投与量に逆比例して低下した．PHA・PPD 皮膚反応の変動にはともに有意差はなかったが（Fig. 9, 10），PHA・Con A・

Table 5 Method of treatment

1. Cobalt-60 irradiation
   200rad/day×5/week, total 4,000～6,000rad
2. Combined chemotherapy
   Squamous cell ca.:
   BM (BLM 5mg×3/week, MMC 4mg×1/week, for 4 weeks)
   Adenocarcinoma:
   FMC (5-Fu 250mg, MMC 2mg, Cylocide 20mg×2/week, for 3 weeks)
   Small cell ca.:
   MMC+Urokinase (MMC 4mg, Urokinase 1,200U×2/week, for 4～6 weeks)
   Large cell ca.: FMC or BM
   BAI (MMC 10mg)
3. Immumotherapy
   OK-432(2.0KE×3/week) or PSK (3g/day)

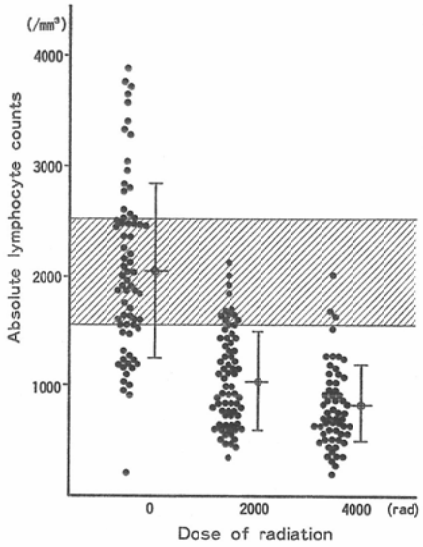

Fig. 8 Change of absolute lymphocyte counts during radiation with combined chemotherapy (Lung cancer patients)

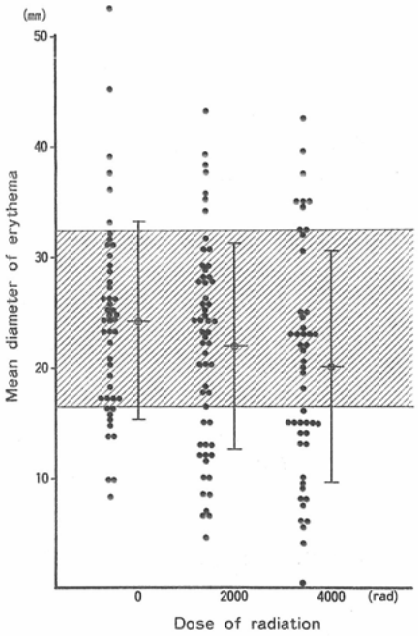

Fig. 9 Change of PHA skin test activity during radiation with combined chemotherapy (Lung cancer patients)

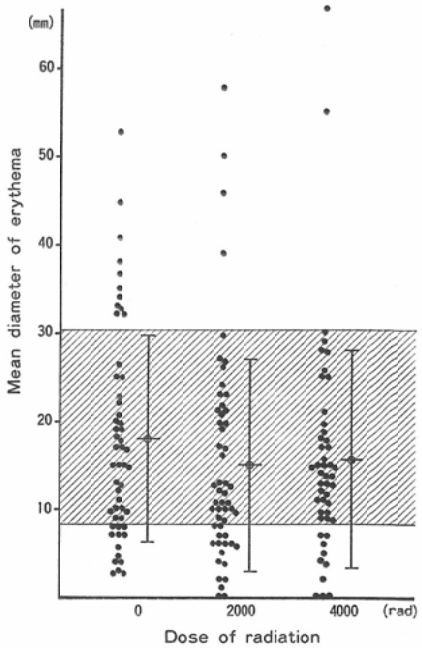

Fig. 10 Change of PPD skin test activity during radiation with combined chemotherapy (Lung cancer patients).

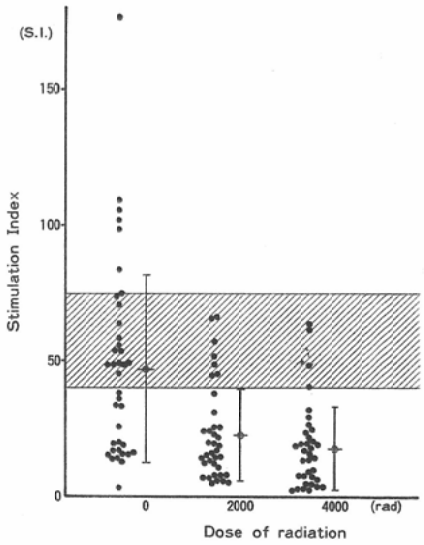

Fig. 11 Change of lymphocyte blastoid transformation with PHA during radiation with combined chemotherapy (Lung cancer patients).

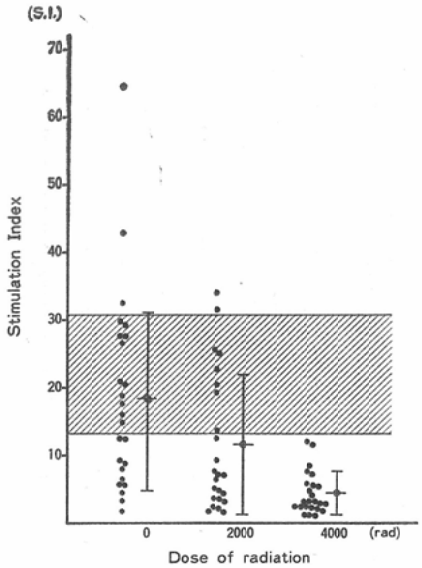

Fig. 12 Change of lymphocyte blastoid transformation with Con A during radiation with combined chemotherapy (Lung cancer patients).

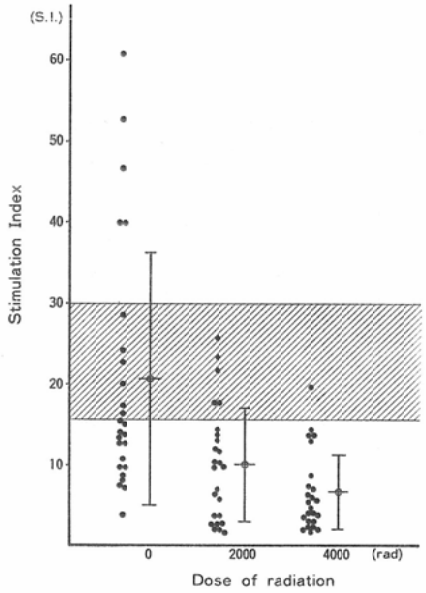

Fig. 13 Change of lymphocyte blastoid transformation with PWM during radiation with combined chemotherapy (Lung cancer patients).

PWM によるリンパ球幼若化反応の S.I. はいずれも低下し，有意差 ($p<0.05$) をみとめた (Fig. 11, 12, 13). これらの免疫パラメーターの低下は，治療による抑制と病期による抑制の2つの因子の重なりの結果であることを，解析に際して念頭におく必要があった.

末梢リンパ球の subpopulation として，細胞性免疫能を担うT細胞，体液性免疫能の中心となるB細胞に分けられている[23]. そこで，治療における肺癌宿主の末梢血T・B細胞絶対数の推移，およびそれぞれの末梢リンパ球数に対する百分率の推移を求めた.

T細胞数は，治療前後を比べると有意に減少したが百分率では低下を示さなかった[21]. B細胞数についても同様であったが，T細胞に比べて減少が軽いという傾向が得られた[21]. このことは，Darum らが実験的データによる報告をしているように[24]，T細胞とB細胞とに放射線感受性の差があるためと思われる. ただ，われわれのデータは，後述の免疫グロブリンの変動が少ないという理由の1つになるとも思われる.

最近の免疫学の進歩とともに，T細胞は前にもふれたようにさらに subset に分けられ，個々の細胞膜上の表面 receptor がそれぞれ異っているため，これらを分別することが可能となっている[25]. 宿主の細胞性免疫能低下が主にT細胞に基づくことから，T細胞 subset の動態をしらべた.

まず，T細胞亜群のうち免疫活性度が高いといわれる early E-rosette 形成細胞の動態をしらべた. 本細胞はT細胞の推移と同様，著明に低下し，より鋭敏な免疫パラメーターと思われた[21].

IgG-FcR 陽性T細胞は PWM 刺激B細胞モデルで suppressor 効果を示す細胞で，suppressor T細胞といわれている[26]. 本細胞は，照射前に高値を示し，2,000rad 照射時には有意に低下した. 本細胞の放射線高感受性を支持するデータとなり，この結果は，前述した2,000～3,000rad 照射時の局所における間質反応のピークとも関係する可能性がある.

さらに，これまで述べたT細胞 subset とは別

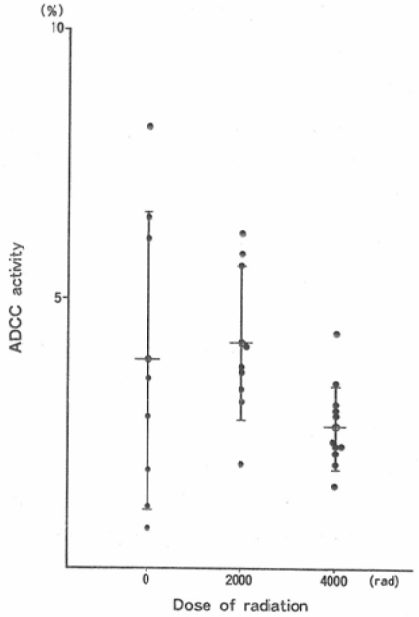

Fig. 14　Change of ADCC activity during radiation with combined chemotherapy (Lung cancer patients).

の細胞であるが，IgG 抗体の Fc 部分に対する receptor を持ち，マクロファージ，好中球と同様に抗原特異性のない，ADCC 活性を持つ細胞[27)29)]（K細胞）の動態をみた（Fig. 14）．ADCC 活性は2,000rad 照射時にはやや上昇し，4,000rad 照射時で著明に低下し，2,000rad と4,000rad 照射時では有意差（$p<0.05$）をみとめた．やや特異的反応に近い ADCC の動態は suppressor T細胞と似たように，局所間質反応ピークの2,000rad 照射時とも関与する可能性がある[30)]．

免疫能抑制という1つの言葉で表わされる，治療による宿主生理機能へのアタックは，T細胞 subset にも変動を生じ，肺癌における併用療法の宿主防御機構への障害の一端を知ることができたと思う．

肺癌治療患者について，宿主の体液性免疫能を担う血清免疫グロブリン値を測定した結果，IgG, IgM, IgA のいずれについても，治療の前後で有意の変動をみとめなかった（Fig. 15, 16, 17）．ただ，IgG はⅣ期で高値を示す傾向にあったが，こ

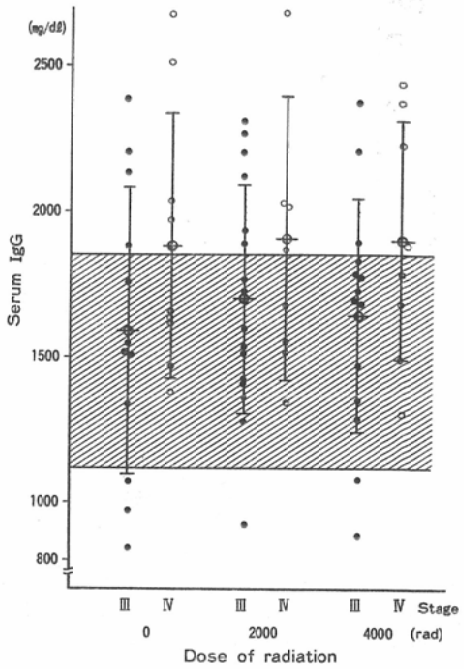

Fig. 15　Change of serum IgG during radiation with combined chemotherapy (Lung cancer patients).

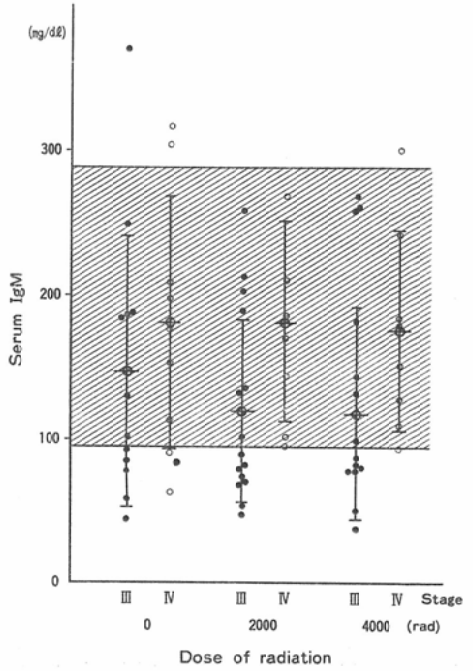

Fig. 16　Change of serum IgM during radiation with combined chemotherapy (Lung cancer patients).

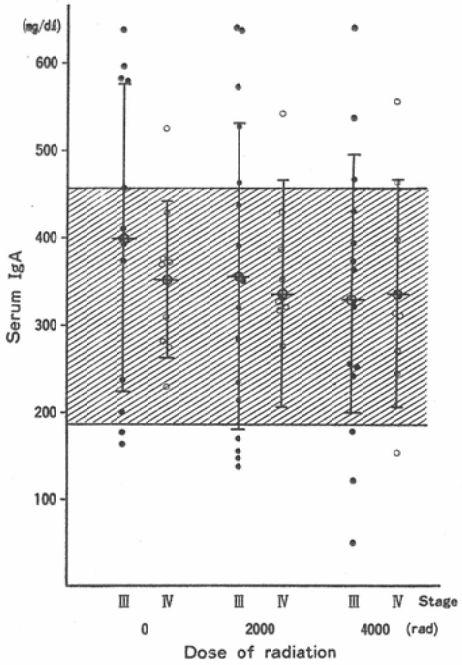

Fig. 17　Change of serum IgA during radiation with combined chemotherapy (Lung cancer patients).

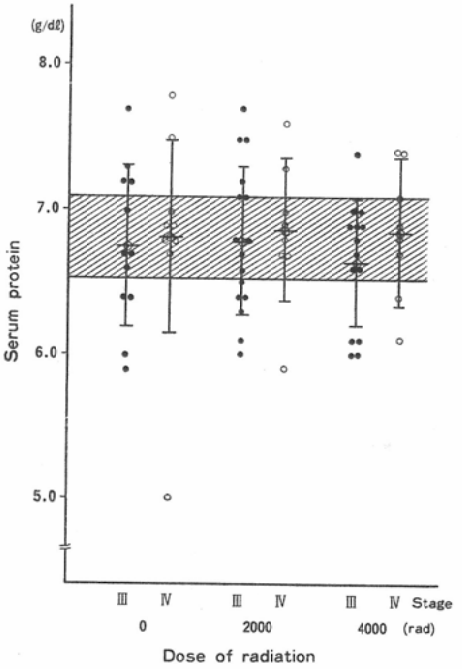

Fig. 18　Change of serum protein during radiation with combined chemotherapy (Lung cancer patients).

の意義についてはわからない.

Fig. 18に血清蛋白量を示すが，治療による変動はみられず，血清蛋白量は安定に保たれる機構が存在するように思われる.

肺癌の併用療法においては，喉頭癌への放射線単独治療と異なり，宿主の免疫能は有意に低下し，リンパ球減少動態のカーブは多相性，少なくとも2相性であることが示唆された．この理由は，これらのT細胞亜群の細胞群の放射線ないしは制癌剤の感受性の差にもとづくものであると考えざるを得ない．宿主の免疫能は，照射容積および線量，さらには前にもふれたように個人差，免疫という生物学的防御機能の調整は本来もっている生体機構の homeostasis が働くことも考慮され，個々の患者の間に広い幅を有しながらも，肺癌では放射線と制癌剤の併用療法は宿主の免疫能抑制の事実を知った.

IV.　癌治療における宿主因子の評価

1）免疫能と治療効果

宿主の免疫能は多くの人体構成細胞個々の機能，およびその相互機能によってあらわされる総合的生物現象であるため，1つの免疫パラメーターのいずれかで表しうるほど単純ではなかった．事実，喉頭癌症例群では治療中の免疫能変動が少なく，効果との関連をみることは不可能であった．免疫能の変動が大きい肺癌について，免疫パラメーターの組合わせと治療効果との関連性をしらべた.

すなわち，末梢リンパ球絶対数が治療前2,000/mm³ 以上，PHA 皮膚反応の平均紅斑径20mm 以上，PPD 皮膚反応陽性および PHA によるリンパ球幼若化反応の S.I. 20以上という総合基準を設定してみた．このうち，末梢リンパ球絶対数と PHA によるリンパ球幼若化反応とは，前述の如く治療の前後に有意差があったものである．これを，観察生存期間が未だ短いが，治療開始後8カ月未満生存，8カ月以上生存例にわけて前記各パラメーターの組合わせ値とを検討すると Fig. 19, Table 6 の如く相関性が得られた．治療前，すべてのパラメーターが良好であった群，すなわち

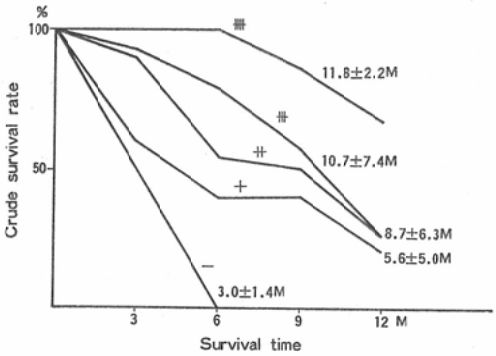

Fig. 19 Correlation between immunological parameters and survival rate in lung cancer patients.

Table 6 Correlation between survival period and immunological parameters (pre-treatment)

Survival period / Parameters	≧8 months		< 8 months	
(卌)	100%	(8/ 8)	0%	(0/ 8)
(卅)	58.3	(7/12)	41.7	(5/12)
(卄)	50	(11/22)	50	(11/22)
(+)	40	(2/ 5)	60	(3/ 5)
(−)	0	(0/ 2)	100	(2/ 2)

(卌) 群では予後がよく，すべてのパラメーターが低値の (−) 群では予後不良であった．

このように，宿主の免疫能と治療効果との関連が得られた．しかし，逆にこのデータから，免疫能はいずれか1つのパラメーターだけでは適確なものはなく，少なくとも末梢リンパ球絶対数に加えるに皮膚反応の一種，およびリンパ球幼若化反応の1つを加えた総合的な判定が，治療効果に及ぼす宿主の免疫能をうかがい得るといえる．

2）免疫賦活剤投与の影響

宿主の免疫能と治療効果との関連性を知り，これに基づき最近の免疫賦活剤が宿主の免疫パラメーターにどのように作用するかをみた．免疫賦活剤の投与肺癌群と非投与群とのパラメーター推移を比較すると，免疫賦活剤は末梢リンパ球数の減少を防ぐ作用はみられなかった (Fig. 20)．しかし，PHA 皮膚反応および PHA によるリンパ球幼若化反応の落ち込みは有意 ($p<0.05$) に軽減された (Fig. 21, 22)．このことから，免疫賦活剤の投与はリンパ球機能面での効果を持っているのではないかと推察された．これが臨床上，肺癌治療の延命成績改善に役立っているかどうかをみるために，予後を比較してみた．Fig. 23に示す

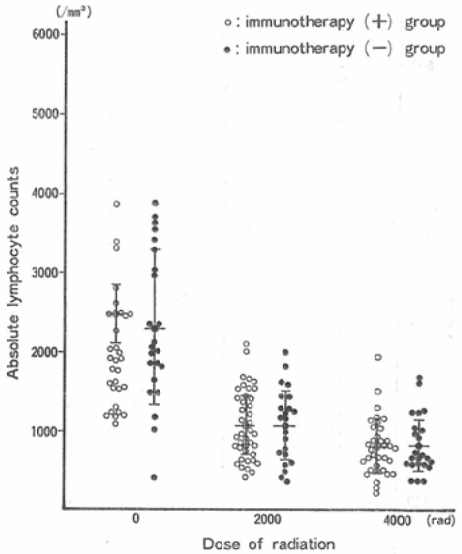

Fig. 20 Changes of absolute lymphocyte counts during radiation with combined chemotherapy, with or without immunotherapy (Lung cancer patients).

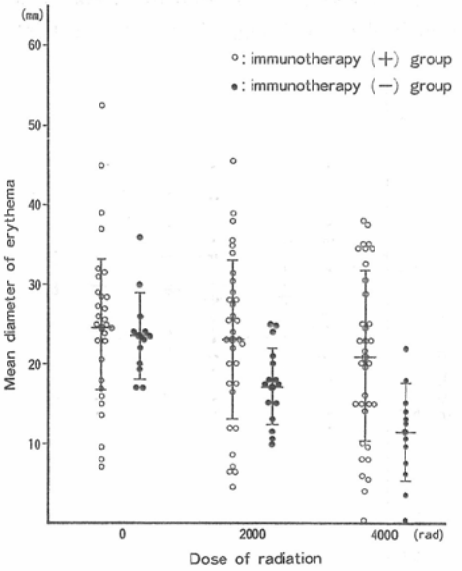

Fig. 21 Changes of PHA skin test activity during radiation with combined chemotherapy, with or without immunotherapy (Lung cancer patients).

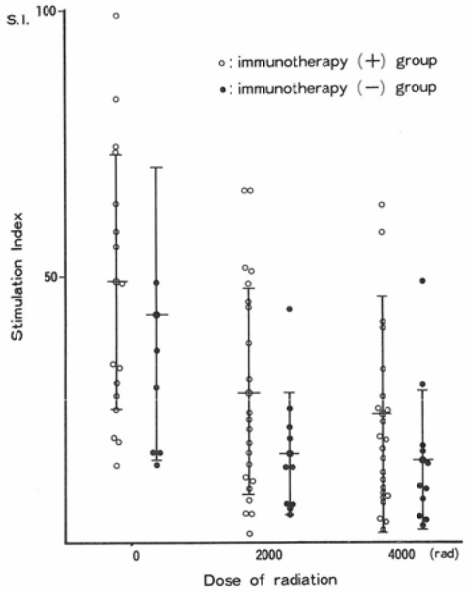

Fig. 22 Changes of lymphocyte blastoid transformation during radiation with combined chemotherapy, with or without immunotherapy (Lung cancer patients).

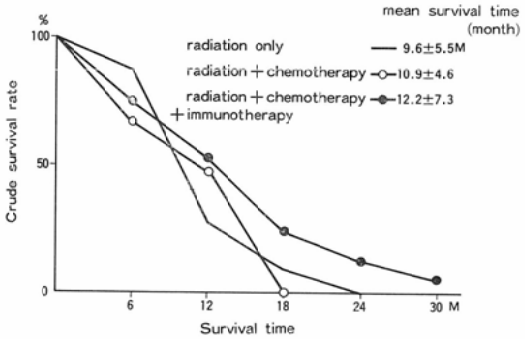

Fig. 23 Crude survival rate in each combined therapy (Lung cancer patients).

ように治療開始後6ヵ月，12ヵ月では投与群と非投与群に生存率の改善はみられず，18ヵ月，24ヵ月で多少の生存期間延長を示した．治療による免疫パラメーター低下を防ぐ事実から，延命率の延長を期待したが，統計的には有効性を確認できなかった．免疫療法の1つである免疫賦活剤の投与は，宿主を介した治療という新しい治療ではあるが，進行肺癌に対してはその効果がうずもれてしまうように思われる．同時に本剤の作用からみて長期間の投与が必要と推察され，個々の宿主免疫能に均一的に作用するとも考えられず，長期間の免疫能の推移をみる必要があり，さら，投与適応の選別も必要になると思う．

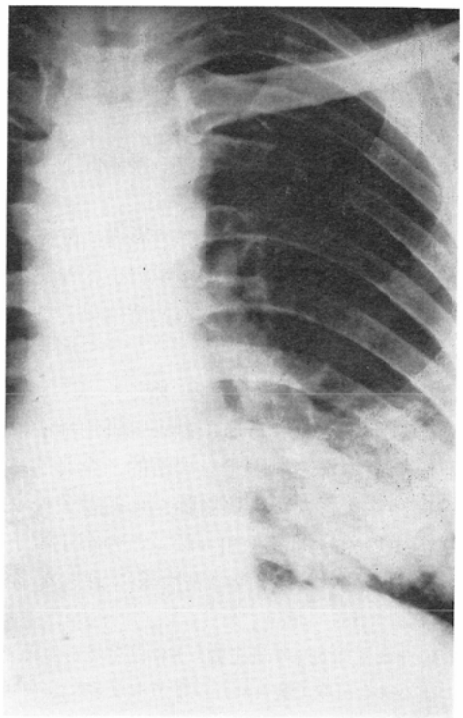

Fig. 24 Chest X-ray film (The case of pulmonary aspergillosis).

3）続発性免疫不全症候群

強力になった制癌化学剤と放射線の併用治療による肺癌宿主免疫能の抑制は，宿主の防禦能低下をきたす危険があるといわれる[31]．肺癌においては，いわゆる“日和見感染症”が続発することがあり，本症により短期間に命を失うことも経験される．本症は単に癌の治療にのみ原因するものではなく，多種抗生剤の投与とも関係するといわれているが，宿主の免疫能低下に原因することは当然考えられる．著者らが経験した1症例を Fig. 24に掲げるが，本症例は未分化小細胞癌の治療における Aspergilus の感染であった．放射線・制癌化学剤治療中・治療後の免疫能低下に注意した

い．

4）小括

a．免疫能は各パラメーターの総合的判定で予後の参考となる．

b．免疫賦活剤はリンパ球の機能低下を防ぐのに役立つ傾向を示した．

c．続発性免疫不全症候群の発症に配慮し，煩雑な免疫パラメーターの測定を行いえない症例にも，末梢血リンパ球絶対数の追跡は欠くことはできない．

V. まとめ

癌の放射線治療ならびに制癌剤併用療法における担癌患者の宿主側因子を局所的，全身的に免疫学的な検索を行ない，照射腫瘍の組織免疫反応および宿主の免疫抑制を知った．この宿主因子は治療効果と関与し，今後の癌治療に課題を提供した．

本研究は文部省科学研究費，また厚生省がん研究助成金による総合研究（重松班）の助成を受けた．宿題報告の機会を与えられた第37回日本医学放射線学会長，徳島大学医学部放射線医学教室河村文夫教授に謝意を表する．

文　献

1) 佐古正雄，河野通雄，坂本一夫，横川修作，足立秀治：肺癌における気管支動脈造影像の検討—特に腫瘍濃染像と組織型について．肺癌，19：49—57，1979
2) 渡辺洋宇，永井　晃，大橋　裕，吉田千尋，黒田　譲，坂東　健：肺癌に対する放射線治療による気管支動脈像の変化—切除不能肺癌症例についての検討—．日胸，32：671—681，1973
3) Tsuboi, Y., Kimura, S., Hosomi, H., Amatsu, M. and Matsui, T.: Kombination von radikaler Bestrahlung und medikamentöser Behandlung bei Kehlkopfkarzinom. Kobe J. Med. Sci., 25: 249—257, 1979
4) 大星章一，下里幸雄，板倉克明，梅垣洋一郎：癌放射線療法の病理（I）癌組織の治癒過程の組織学的追跡．医学のあゆみ，61：618—625，665—671，1967
5) 大星章一，下里幸雄，梅垣洋一郎：癌放射線療法の病理（II）癌組織の治癒過程におけるリンパ球様細胞反応の免疫学的意義．医学のあゆみ，61：725—730，1967
6) 菊地浩吉：癌細胞破壊の免疫学的機序．臨床科学，10：280—289，1978
7) Horwitz, D.A., Allison, A.C., Ward, P. and Nancyhight, H.: Identification of human mononuclear leucocyte populations by esterase staining. Clin. Exp. Immunol., 30: 289—298, 1977
8) 今中一文，木村修治，今城吉成，高島　均，小川恭弘，押谷高志，御勢久平，一柳明弘，宮地千尋，伊東　宏：照射線量と腫瘍局所の単核細胞浸潤の程度について—MM 46 腫瘍移植 C3H/He マウス腫瘍局所の酵素組織化学的検討，日本医放会誌掲載予定
9) 菊地浩吉：癌と免疫．医科免疫学，pp. 242—257，1976，南江堂
10) 服部孝雄：癌の免疫療法の進歩．癌の制圧—最近の治療学，pp. 266—296，1979，南江堂
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，pp. 148—151，1978，篠原出版
18) Stefani, S., Kerman, R. and Abbate, J.: Immune evaluation of lung cancer patients undergoing radiation therapy. Cancer, 37: 2792—2796, 1976
19) 藤谷哲造，服部　浩，小笠原寛，高原哲夫：口蓋扁桃細網肉腫の免疫学的検討．耳鼻臨床，69：1704—1709，1976
20) 木村修治，今城吉成，小川恭弘，押谷高志：放射線療法—免疫・化学療法との併用療法．内

科，45： 265—270，1980
21) 小川恭弘，木村修治：肺癌の放射線化学療法併用治療患者における免疫能パラメーターの評価．日本医放会誌，40： 341—354，1980
22) 押谷高志，木村修治，小川恭弘，今中一文，一柳明弘，今城吉成：宿主免疫能に及ぼす放射線治療の影響．日本医放会誌，投稿中
23) TNM classification of malignant tumors. pp. 41—46, 1978. International union against cancer. Geneva
24) 矢田純一，橘　武彦：ヒトリンパ球 subpopulation の分別，ヒツジ赤血球結合性リンパ球と補体結合性リンパ球の証明法．免疫実験操作法 A，pp. 451—454，1975，日本免疫学会編
25) Darum, S.K. and Gengozian, N.: The comparative radiosensitivity of T and B lymphocytes. Int. J. Radiat. Biol., 34: 1—15, 1978
26) Wybran, T., Levin, A.S., Spitler, L.E. and Fudenberg, H.H.: Rosette forming cells, immunologic deficiency disease and transfer factor. New Engl. J. Med., 288: 710—713, 1973
27) Morretta, L., Webb, S.R., Grossi, C.E., Lydyard, P.M. and Cooper, M.D.: Functional analysis of two human subpopulations: Help and suppression of B cell responses by T cells bearing receptors for IgM (Tμ) or IgG (Tγ). J. Exp. Med., 146: 184—200, 1977
28) McCredie, J.A., MacDonald, H.R. and Wood, S.B.: Effect of operation and radiotherapy on antibody-dependent cellular cytotoxicity. Cancer, 44: 99—105, 1979
29) Ghaffar, A., Calder, E.A. and Irvine, W.J.: K cell cytotoxicity against antibody-coated chicken erythrocytes in tumor-bearing mice: Its development with progressively growing tumor and the effect of immunization against the tumor. J. Immunol., 116: 315—318, 1976
30) Ting, A. and Terasaki, P.I.: Depressed lymphocyte-mediated killing of sensitized targets in cancer patients. Cancer Res., 34: 2694—2698, 1974
31) 一柳明弘，木村修治，今城吉成，押谷高志，小川恭弘，高島　均：放射線治療肺癌患者における ADCC (Antibody dependent cellular cytotoxicity) の動態．日本医放会誌，投稿中
32) 松本脩三：免疫不全症候群．医科免疫学，pp. 343—362，1976，南江堂