

Title	放射線治療による悪性腫瘍患者免疫関与細胞の変動について-特にNatural Killer活性について-
Author(s)	根住, 直史; 小西, 淳二; 御前, 隆 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1983, 43(12), p. 1415-1425
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/18158">https://hdl.handle.net/11094/18158</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

# 放射線治療による悪性腫瘍患者免疫関与細胞の変動について

—特に Natural Killer 活性について—

関西電力病院内科

根 住 直 史

京都大学医学部放射線核医学科

小西 淳二 御前 隆 小野 公二  
高橋 正治 阿部 光幸 鳥塚 莞爾

(昭和58年2月25日受付)

(昭和58年4月26日最終原稿受付)

## Effect of Radiotherapy on Immune Competence of Cancer Patients

—Especially on Natural Killer Activity—

Naofumi Nesumi

Department of Internal Medicine, Kansai Denryoku Hospital, 2-1-7 Fukushima, Fukushima, Osaka (553)

Junji Konishi, Takashi Misaki, Koji Ono, Masaharu Takahashi,

Mitsuyuki Abe and Kanji Torizuka

Department of Radiology and Nuclear Medicine, Kyoto University School of Medicine,

54 Shogoin-Kawaramachi, Sakyo, Kyoto (606)

---

Research Code No.: 405.9

---

Key Words: Natural killer activity, Immune competence,  
Radiotherapy

---

We evaluated the immune competence of 91 cancer patients treated by radiation using various immunological parameters, including NK activity.

The patients studied included cases with esophageal, lung, uterine, and breast cancer. Before radiotherapy, <sup>3</sup>H-thymidine uptake of lymphocytes stimulated with PHA in cancer patients was significantly lower than that in normal controls ( $p < 0.001$ ). However, no differences were observed in the percentages of both T and B cells, or NK activity between these two groups.

The number of peripheral blood lymphocytes was reduced by irradiation ( $p < 0.001$ ), but returned to near the pretreatment level 3 to 6 months after the end of radiotherapy.

After the irradiation of over 40 Gy, the percentage of T cells was decreased ( $p < 0.05$ ), and that of B cells was increased ( $p < 0.001$ ).

<sup>3</sup>H-thymidine uptake of lymphocytes stimulated with PHA was further decreased ( $p < 0.01$ ) by the irradiation of over 40 Gy.

Reduction in NK activity by the irradiation of over 40 Gy was demonstrated, not only when peripheral mononuclear cells were used as effector cells ( $p < 0.001$ ) but also when the lymphocyte preparation was used ( $p < 0.01$ ).

Three to 6 months after the end of radiotherapy, both NK activity and the percentage of T cells returned to the pretreatment level, but the suppression of <sup>3</sup>H-thymidine uptake of lymphocytes stimulated with PHA lasted.

Thus, suppressive effects of radiotherapy on these immune parameters varied in degree. However, all of them indicated marked suppression of immune competence around the end of radiotherapy. The reduction in NK activity observed in this period may have clinical significance in relation to recurrence or metastasis considering the assumed preventive role of the activity in tumor growth.

### 緒 言

悪性腫瘍の治療にあたって患者を治癒させ得るかどうかは、腫瘍細胞数を宿主が排除し得るまでに減少させることが可能であるかどうかにかかっていると考えられ、その排除し得る数は宿主によって異なる可能性がある。すなわち、放射線治療においても、局所照射によって減少した残存腫瘍細胞を排除しようとする免疫監視(immunosurveillance)が有効に働くことが、腫瘍再増殖の抑制や治癒への重要な条件となると考えられ<sup>1)</sup>、特に宿主の細胞性免疫能についての関心が高まっている。この細胞性免疫能においてはリンパ球が局所的にも、全身的にも主要な役割を果すことが知られているが、一方放射線治療がリンパ球を含む造血組織に対して障害をもたらすこともよく知られた事実である。したがって、放射線治療が腫瘍細胞の減少を達成する時期(照射終了前後)における宿主側の細胞性免疫能の状態を知ることは、重要な意味があると考えられる。

近年、前感作なしで直接細胞障害性を持つリンパ球である Natural Killer (以下NK)細胞が、マウスやラットなどと同様ヒトにも存在し<sup>2)</sup>、免疫監視におけるその役割が注目されている。今回著者らは放射線治療患者の種々の時期における細

胞性免疫能の状態を知る為に、NK活性およびT細胞、B細胞百分率、Phytohemagglutinin (以下PHA)によるリンパ球幼若化反応を測定してその変化を比較検討した。

### 対 象

京大病院放射線核医学科にて放射線治療を行なった悪性腫瘍患者91例を対象とした。対象例は、NK活性を測定する際の effector 細胞として末梢単核球全体を用いた群〔I〕とリンパ球のみを用いた群〔II〕とに分類し、それぞれ15例および19例の健康人を対照とした。患者の内わけは Table 1 に示す如くで、主として食道癌、肺癌、子宮癌、乳癌患者からなり、その他には膀胱癌、精上皮腫、尿管癌、睪丸横紋筋肉腫などの尿路系腫瘍や直腸癌、仙骨軟骨腫が含まれた。性別および年齢分布は同 Table に示す如くであった。食道癌患者の I 群および II 群の各 1 例は術前照射を目的としたが、その他は手術不能例または術後再発例であり、放射線治療のみを行った(なお、今回の対象からは、照射野の広さや疾患の特殊性より頭頸部腫瘍および悪性リンパ腫は除外した)。放射線治療は、Cobalt-60または Lineac X-ray による外部照射を行ない、子宮癌患者では、腔内照射も併用した。

Table 1 Case material

	Effector cells used for NK activity assay							
	I Peripheral mononuclear cells							
	II Lymphocytes							
	I				II			
	Male	Female	Age		Male	Female	Age	
Esophageal cancer	8	5	3	60-78	10	9	1	58-74
Lung cancer	3	2	1	46-66	9	6	3	52-78
Uterine cancer	5	0	5	46-74	20	0	20	43-82
Breast cancer	8	0	8	42-62	7	0	7	38-66
Miscellaneous	9	7	2	24-68	12	7	5	17-77
Total	33	14	19	24-78	58	22	36	17-82
Normal control	15	9	6	20-48	19	10	9	20-48

## 方 法

1) 免疫能の検査は、照射前、照射中、照射後の種々の時期の患者で行なったが、放射線治療の影響を知る為に、(1) 未照射群、(2) 1,600~2,400 rad 照射中の群、(3) 4,000rad 以上照射中の群、(4) 照射終了後3ヶ月以上6ヶ月未満の群、の4群を選び検討した。したがって各群に含まれる対象例は同一ではなかったが、疾患分布に大きな偏りはなかった。2) 末梢単核球の分離：ヘパリン採血した末梢血より Ficoll-Conray 法にて単核球を分離した。NK 活性測定に際して、II 群では5% Silica (KAC-2, 日本抗体研究所)をヘパリン加末梢血に1/10量加え、37℃にて1時間作用させた後 Ficoll-Conray 法を行なうことにより macrophage を除去した。この処理により macrophage の混入率は2%以下となった。なお、放射線治療中の患者の患者の未処理の末梢単核球中には約5~30%の macrophage が含まれていた。

3) NK 活性の測定法：押味らの方法に準じて行なった<sup>3)</sup>。末梢単核球または、macrophage を除いたリンパ球を10%牛胎児血清添加 RPMI 1640 に  $4 \times 10^6$ /ml 濃度で浮遊させ effector 細胞とした。target 細胞は、赤白血病由来株化細胞 K-562  $1 \times 10^6$  を  $100 \mu\text{Ci}$  の  $\text{Na}^{51}\text{CrO}_4$  (ミドリ十字) で90分標識後3回洗浄し、RPMI 1640 に  $2.5 \times 10^5$ /ml 濃度で浮遊させて調製した。effector 細胞  $100 \mu\text{l}$ 、target 細胞  $40 \mu\text{l}$  を triplicate で microculture plate (Limbro, CAT. No. 76-013-05) の各 well に加えて混和し (E:T=20:1)、5%  $\text{CO}_2$ 、37℃にて3、5時間培養した後、Titertek supernatant collection system にて上清を採取し、 $^{51}\text{Cr}$  放出値をカウントした。%特異的 $^{51}\text{Cr}$  放出値は次式で算出し、これをNK活性とした。

%特異的 $^{51}\text{Cr}$  放出値 =

$$\frac{\text{Experimental } ^{51}\text{Cr release}}{\text{Maximum } ^{51}\text{Cr release}} - \frac{\text{Spontaneous } ^{51}\text{Cr release}}{\text{Spontaneous } ^{51}\text{Cr release}} \times 100 (\%)$$

Experimental  $^{51}\text{Cr}$  release は、effector 細胞と target 細胞を混和して培養した場合の、Spontaneous  $^{51}\text{Cr}$  release は、10%RPMI 1640を

加えた target 細胞単独培養時の Maximum  $^{51}\text{Cr}$  release は、1% sodium dodecyl sulfate を加えた target 細胞培養時の $^{51}\text{Cr}$  放出値を示す。

4) PHA によるリンパ球幼若化反応測定法：末梢単核球を5%牛胎児血清添加 RPMI 1640 に  $1 \times 10^6$ /ml 濃度で浮遊させ、microculture plate に各 well  $200 \mu\text{l}$  ずつ triplicate で分注した。これに100倍希釈した PHAP (Difco) を  $20 \mu\text{l}$  宛添加して、2日間5%  $\text{CO}_2$ 、37℃で培養した後、各 well あたり  $0.25 \mu\text{Ci}$  の  $^3\text{H}$ -thymidine (The Radiochemical Centre,  $5 \text{Ci}/\text{m mol}$ ) を添加しさらに20時間の培養を行なった。培養終了後、multisample cell harvester (和研薬) にて細胞を収獲し液体シンチレーションカウンターにて細胞内に取り込まれた $^3\text{H}$ -thymidine の放射能を測定した。幼若化反応の程度は PHA 無添加群の放射能を減じた net count (cpm) で表わした。

5) T細胞、B細胞百分率の測定：日本抗体研究所製のキットを用いて測定した。末梢単核球を poly-L-lysine を介して microplate 底面に付着させ、これに Neuraminidase 処理ヒツジ赤血球 (E) または、IgM 抗体感作補体結合ヒツジ赤血球 (EAC) を加え遠沈後室温にて30分間反応させた。その後 microplate を洗浄して E-rosette または、EAC-rosette 形成細胞の算定を行なった。末梢単核球に混入した単球および顆粒球は、peroxydase 染色にてその分画を求めた。T細胞およびB細胞の百分率は次式によって算出した。

T細胞百分率 =

$$[\text{E}] \times \frac{[\text{E}] + [\text{EAC}]}{([\text{E}] + ([\text{EAC}] - [\text{P}]])} \times 100 (\%)$$

B細胞百分率 =  $([\text{E}] + [\text{EAC}])$

- T細胞百分率 (%)

[E]、[EAC] は E-rosette および、EAC-rosette 形成細胞の、[P] は peroxydase 陽性細胞の各分画 (%) を示す。

6) 推計学的検討：各種の免疫学的検査によって得られたデータの各群間の差の検定は、Student の t 検定によって行ない、危険率5%以下をもって有意差があると判定した。

結 果

1) NK 活性測定に関する基礎的検討

a) effector 細胞 : target 細胞 (E : T) 比と NK 活性.

NK 活性は effector 細胞の数を増すことにより, E : T = 10 : 1 ~ 40 : 1 の間ではほぼ直線的に上昇することが認められた (Fig. 1). そこで今回の検討では, E : T 比 20 : 1 を用いた.

b) macrophage 混入の影響

放射線治療中の患者では末梢血中のリンパ球に比して macrophage が相対的に増加することが多いため, macrophage の NK 活性測定に及ぼす影響を検討した. Silica によって macrophage を除去したリンパ球を effector 細胞とした場合は, 末梢単核球全体を effector 細胞とした場合に比較して NK 活性の上昇が認められた. 特に放射線治療中の患者で NK 活性の低下している例では, 健康人に比較して macrophage 除去による活性上昇の割合が高度であった (Fig. 2). このような結果は, macrophage の混入のための稀釈効果による部分が大きいと考えられるが, macrophage-monocyte 系による suppressor 効果による<sup>4)</sup>可能性も除外できないと考えられ, 今回の検討の後半では macrophage を除いたリンパ球を effector 細胞として用いた.

c) 同一個人における NK 活性の変動

健康な同一個人における NK 活性の変動を最

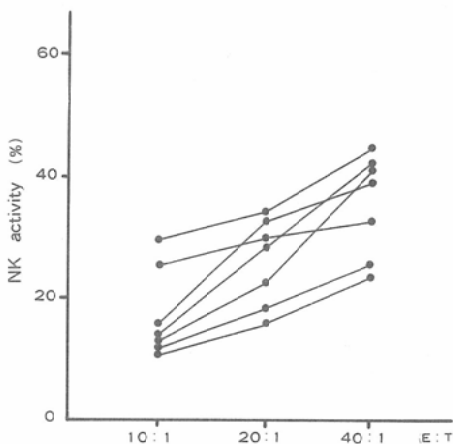


Fig. 1 E : T ratio and NK activity.

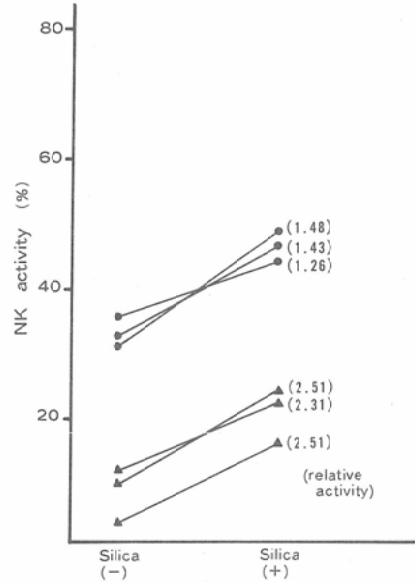


Fig. 2 Effect of silica treatment on NK activity.

- normal controls
- ▲ cancer patients during radiotherapy

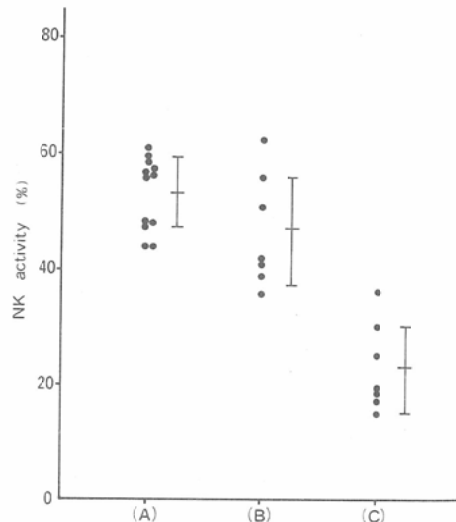


Fig. 3 Variation of NK activity in normal controls.

長 6 ヶ月間にわたって検討した成績を Fig. 3 に示した. リンパ球を effector 細胞とした場合. 3 例における測定値の平均値とその標準偏差はそれぞれ  $53.0 \pm 6.1\%$ ,  $46.6 \pm 9.3\%$ ,  $25.6 \pm 7.3\%$  であり変動係数 12 ~ 29% であった. このような変動の

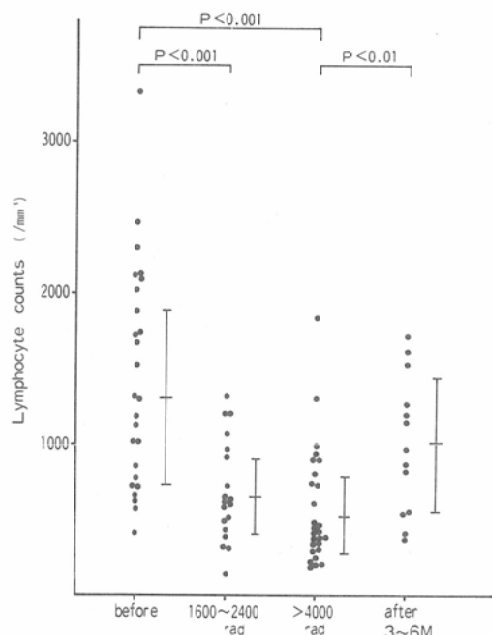


Fig. 4 Change of lymphocyte counts during radiotherapy in patients.

原因としては、操作上の問題、target細胞側の条件、個人の側の条件などが考えられたが特定できなかった。このためNK活性値の測定毎の補正は特に行わなかったが、測定毎に用いたコントロールの健康人のNK活性値が、同一人の許されると考えられる変動範囲を逸脱していた場合は、その当日のデータは棄却した。

2) 末梢血リンパ球絶対数

末梢リンパ球数は、未照射群では $1,301 \pm 582 / \text{mm}^3$  (mean  $\pm$  S.D.)であったが、1,600~2,400 rad照射群では $657 \pm 257 / \text{mm}^3$  ( $p < 0.001$ ), 4,000 rad以上照射群では $574 \pm 385 / \text{mm}^3$  ( $p < 0.001$ )とそれぞれ未照射群に比べて有意に低下していた (Fig. 4)。また照射後3~6ヶ月群では $1,004 \pm 445 / \text{mm}^3$ と4,000rad以上照射群に比して有意に高値を示し ( $p < 0.01$ ) 回復の傾向を示した。

3) PHAによるリンパ球幼若化反応

PHAによるリンパ球幼若化反応は未照射群で $11,033 \pm 5,075 \text{cpm}$ であり、健康人 $18,900 \pm 5,300 \text{cpm}$ に比して有意に低値を示し ( $p < 0.001$ ), 4,000rad以上照射群ではさらに $7,045 \pm 4,479 \text{cpm}$  ( $p < 0.01$ )と未照射群に比較して有意な低下

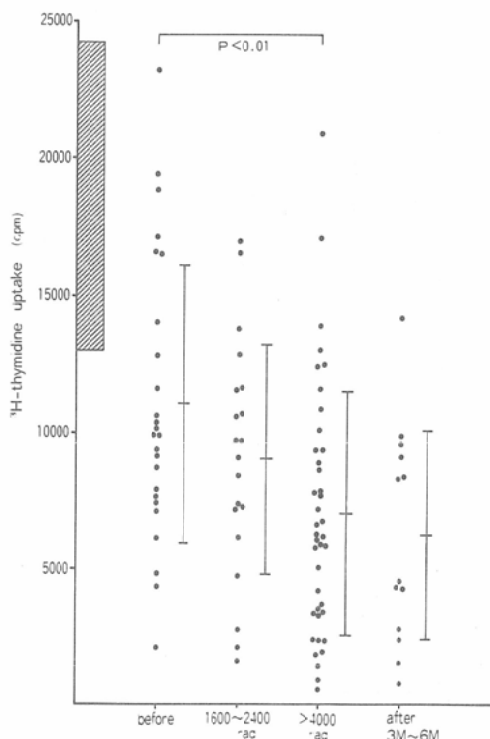


Fig. 5 Change of <sup>3</sup>H-thymidine uptake of lymphocytes stimulated with PHA during radiotherapy in patients. Shaded area represents normal range  $\pm$  1 S.D.

を示した (Fig. 5)。また照射後3~6ヶ月群でも $6,214 \pm 3,884 \text{cpm}$ であり回復の傾向は認められなかった。

4) T細胞百分率およびT細胞絶対数

T細胞百分率は未照射群で $73.4 \pm 12.8\%$ と健康人の $72.8 \pm 6.6\%$ との間に差が認められなかったが、1,600~2,400rad照射群では $62.2 \pm 17.0\%$  ( $p < 0.05$ ), 4,000rad以上照射群では $62.8 \pm 19.0\%$  ( $p < 0.05$ )と何れも未照射群に対して有意な低下を示した (Fig. 6)。また照射後3~6ヶ月群では $70.0 \pm 11.2\%$ と回復の傾向が認められた。T細胞絶対数は未照射群の $1,025 \pm 475 / \text{mm}^3$ に比較し、1,600~2,400rad照射群では $570 \pm 156 / \text{mm}^3$  ( $p < 0.001$ ), 4,000rad以上照射群では $385 \pm 239 / \text{mm}^3$  ( $p < 0.001$ )と有意な減少を示した。また照射後3~6ヶ月群では $770 \pm 416 / \text{mm}^3$ と4,000rad以上照射群に比較して回復の傾向を示した ( $p <$

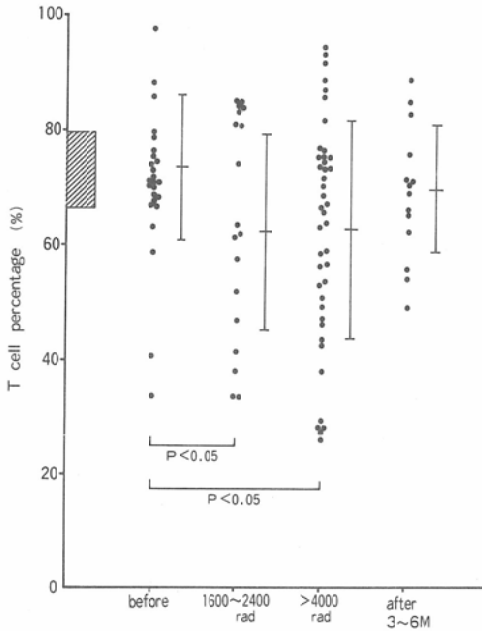


Fig. 6 Change of T cell percentage during radiotherapy in patients.

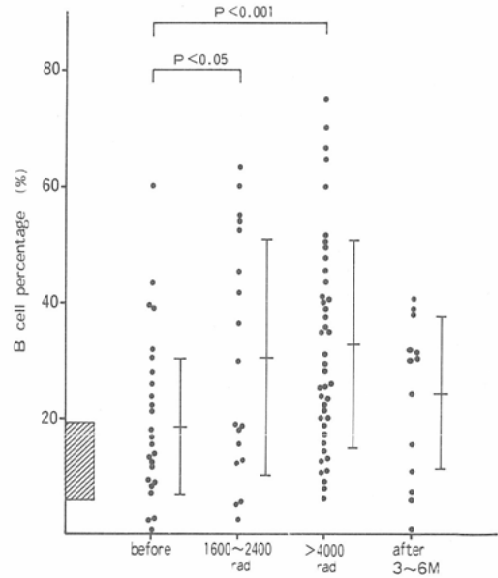


Fig. 7 Change of B cell percentage during radiotherapy in patients.

0.01).

5) B細胞百分率およびB細胞絶対数

B細胞百分率は未照射群で $18.5 \pm 11.8\%$ で健康人の $12.5 \pm 6.9\%$ に比してやや高値を示し、1,600~2,400rad照射群では $30.5 \pm 20.2\%$  ( $p < 0.05$ ), 4,000rad以上照射群では $32.8 \pm 17.9\%$  ( $p < 0.001$ )と未照射群に比して有意な上昇を示した (Fig. 7). 照射後3~6カ月群では $24.4 \pm 13.8\%$ と低下の傾向を示し、T細胞百分率と表裏の関係がうかがわれた。B細胞の絶対数は未照射群の $286 \pm 221/\text{mm}^3$ に比較し、1,600~2,400rad照射群では $132 \pm 101/\text{mm}^3$  ( $p < 0.01$ ), 4,000rad以上照射群では $151 \pm 132/\text{mm}^3$ と低下の傾向を示した。また照射後3~6カ月群では $221 \pm 173/\text{mm}^3$ と回復の傾向を示した。

6) NK活性

effector細胞として末梢単核球を使用した場合 (Fig. 8), 健康人のNK活性は $35.7 \pm 16.5\%$ であった。これに対して未照射群は $33.9 \pm 10.9\%$ と有意な差を認めなかったが、1,600~2,400rad照射群では $22.5 \pm 7.5\%$  ( $p < 0.05$ ), 4,000rad以上照射群では $15.0 \pm 9.9\%$  ( $p < 0.001$ )と著明な低下

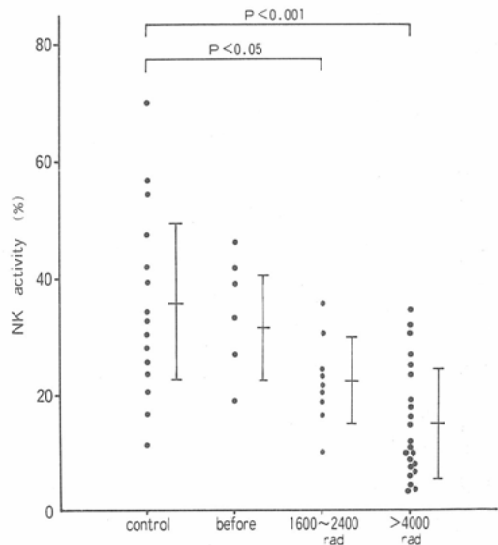


Fig. 8 Change of NK activity in peripheral mononuclear cells during radiotherapy in patients.

を示した。なお、未照射群6例の内、4,000rad以上照射時にもNK活性を測定し得た5例についてpaired t検定を行ったが、照射により有意の低下を示した ( $p < 0.001$ ).

macrophageを除去したリンパ球をeffector細胞

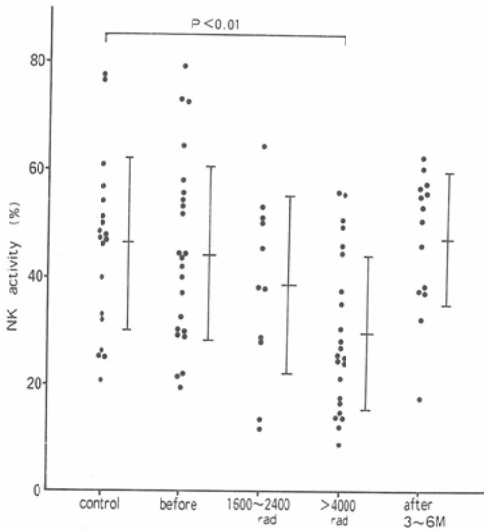


Fig. 9 Change of NK activity in lymphocytes during radiotherapy.

胞とした場合 (Fig. 9), 健康人のNK活性は  $46.1 \pm 16.0\%$  であった。これに対して未照射群では  $44.3 \pm 16.4\%$ , 1,600~2,400rad照射群では  $38.7 \pm 16.4\%$  と有意な差は認めなかったが, 4,000 rad 以上照射群では  $29.7 \pm 14.4\%$  ( $p < 0.01$ ) と有意な低下が認められた。

このようなリンパ球分画を用いた場合, NK活性の変動は, 末梢単核球を用いた場合に比してより軽度ではあったが同一の傾向を示した。また照射後3~6カ月群では  $47.3 \pm 12.4\%$  と健康人のレベルまで回復していた。

7) 同一患者におけるNK活性の放射線治療による変動

経過を追って異なった3つ以上の時期に, 末梢リンパ球を effector 細胞としてNK活性を測定し得た12例における変動は, Fig. 10の如くであった。子宮癌1例, 尿管癌1例を除く食道癌2例, 肺癌2例, 乳癌1例, 子宮癌3例, 睪丸横紋筋肉腫1例, 精上皮腫1例の計10例では, 未照射時または1,600~2,400rad照射時に比較し, 4,000rad以上照射時にNK活性の低下を認めた。また照射終了後3~6ヶ月後に測定し得た7例では, 全例が回復の傾向を示した。これらの結果は, 前述した全症例を対象として検討した結果と一致すると

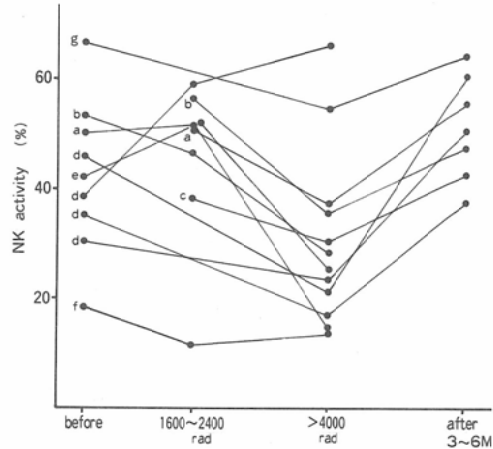


Fig. 10 Serial change of NK activity in lymphocytes during radiotherapy in each patients.

a) esophageal cancer, b) lung cancer, c) breast cancer, d) uterine cancer e) testicular rhabdomyosarcoma, f) ureteral cancer, g) seminoma

考えられた。

考 案

腫瘍免疫における免疫応答には, 多様な段階が含まれ, また数多くの細胞集団や液性因子が複雑に機能し合っていると考えられる。今回著者らは, 食道癌, 肺癌, 子宮癌, 乳癌などの照射野の比較的広い放射線治療患者を対象とし, NK活性を中心として種々の免疫学的パラメーターを用いて放射線治療の細胞性免疫能に対する影響を検討した。

リンパ球絶対数は従来の多くの報告と同様放射線治療により著明な減少を示した。リンパ球数減少における胸腺照射の果す役割は少なく, むしろ照射野中の骨髓, 大血管, 及びリンパ節の多少によるとされており<sup>5)6)</sup>, リンパ球数の減少は照射野内のリンパ球に対する放射線の直接の殺細胞作用によると考えられる。今回の著者らの検討では, 1,600~2,400rad照射群ですでに著明な減少を認め, 照射後3~6カ月群では明らかに回復の傾向を認めたがなお未照射群より低値であり, リンパ球数は低いレベルで長期間遷延すると考えられた。

T細胞百分率では未照射群は健康人とほぼ同様



の値を示し、1,600~2,400rad 照射群及び4,000 rad 以上照射群では軽度であるが有意な低下を示した。また照射後3~6カ月群ではほぼ未照射群のレベルに回復していた。B細胞百分率は未照射群ですでに健康人より高値の傾向を示し、照射によってT細胞百分率と逆の変動を示すようであった。T細胞絶対数は、百分率の減少は軽度であったがリンパ球数の減少を反映し照射により明らかな減少を示し、B細胞絶対数も、百分率の上昇にかかわらず、リンパ球数の減少を反映して減少の傾向を示した。T細胞及びB細胞の放射線感受性については、T細胞の感受性が高いとするもの<sup>7)8)</sup>や、B細胞がより感受性が高いとするもの<sup>9)10)</sup>があるが、最近では両者の感受性に差がみられないとするもの<sup>11)~13)</sup>が多い。これらの結果の相違については、測定の際のリンパ球への単球の混入を原因としている報告もあるが<sup>14)</sup>、主として近年の測定法の改良によるとも考えられる。著者らの検討でもT細胞百分率の変動は軽度であった。しかしT細胞には、機能的役割の異なる亜群(subset)が存在し、各亜群間に放射線感受性の差がみられる<sup>15)16)</sup>。このためT細胞百分率の変動の少ない場合にも、その亜群の構成に相違を生じてT細胞機能に大きな変化をもたらす可能性がある。したがって今後は、モノクローナル抗体<sup>17)</sup>などを用いた亜群についての検討も必要であると考えられる。

PHAによるリンパ球幼若化反応は照射により低下するとの報告が多いが<sup>18)20)</sup>、著者らの検討でも<sup>3</sup>H-thymidineの取り込みは未照射群ですでに健康人より低値を示し、照射線量の増加とともにさらに低下した。また照射後3~6カ月群でも低値を示し回復の傾向は認めなかった。PHAに対する反応性は一般にT細胞の機能を反映するものとされているが、今回の著者らの検討ではT細胞百分率とPHAによるリンパ球幼若化反応の結果には明らかな解離が認められた。この細胞数と機能との解離の原因としては、1) PHAによるリンパ球幼若化反応を阻害するある種の活性、すなわちinhibitory cellsが増加する<sup>21)22)</sup>ことや、2) 前述したTリンパ球の亜群の放射線感受性がそれぞ

れ異なることによる可能性が考えられる。

NK細胞は、ヒト、マウス、ラットなどに存在する、抗原やmitogenの刺激なしに“自然に”異種、同種あるいは同系細胞に対して障害性(cytotoxicity)を有する未感作リンパ球であり、腫瘍に対する初期の防衛に関与していることが推察されている<sup>23)</sup>。特に、Immunosurveillanceの本体を担うと考えられていたT細胞系の欠如したヌードマウスと正常マウスとの間に腫瘍発生率に差がなかった事実<sup>24)25)</sup>を説明するものとして、NK細胞の重要な関与が考えられる。動物実験では、NK活性の高値なものほど移植腫瘍の増殖を抑制することが認められている<sup>26)27)</sup>。ヒト悪性腫瘍患者のNK活性についてのこれまでの成績は必ずしも一定していない。すなわち病初期より低下を認めるもの<sup>28)</sup>、健康人と有意の差がないとするもの<sup>29)</sup>、また病期の進展度による<sup>30)</sup>とするものなど様々である。

今回の著者らの検討では、未照射の悪性腫瘍患者のNK活性は健康人に比較して有意な低下を示さなかったが、放射線治療の進行にともなって有意な低下を示した。また照射終了後は、3~6カ月の比較的早期にPHAによるリンパ球幼若化反応に先行して照射前のレベルに回復した。このNK活性の低下は、macrophageを除かない実験ではより顕著であったがmacrophageを除いたリンパ球でも確かに低下が確認され、macrophageが共存することによる“みかけ上の低下”だけではないと考えられた。

放射線治療によるNK活性の変動についての報告は未だ数少ない。最近Blomgrenら<sup>31)</sup>は乳癌患者において照射終了時にNK活性が低下を示し、3~4カ月後にはリンパ球数に先行して照射前のレベルに回復することを報告している。この成績は著者らの得た結果とよく合致している。このような放射線照射によるNK活性低下の機序としては、effector細胞の数の変化と活性の変化の2つが考えられるがその詳細はなお明らかでない。

in vivo照射によるNK活性の放射線感受性についての動物実験で、Hochmanら<sup>32)</sup>はマウス脾

細胞のNK活性が700radの全身照射後12日目より急速な低下を始める2相性の変動を認めており、mature NK細胞は比較的radioresistantであり、その前駆細胞が radiosensitive であると結論している。これに対し Oehler ら<sup>33)</sup>は、ラット脾細胞を用いて、polyinosinic-polycytidylic acid による賦活作用を受ける pre-NK細胞が mature NK細胞よりも radioresistant であることを示した。これらは互いに相反する成績ではあるが、NK活性の放射線照射による変動を検討する際には、mature NK細胞及び pre-NK細胞両者の間の動態についても考慮する必要があることを示唆している。

以上著者らは、放射線治療患者において末梢リンパ球絶対数、T細胞百分率、B細胞百分率、PHAによるリンパ球幼若化反応、及びNK活性について検討したが、これらはおのおの独自の変動を示した。注目されるのは、T細胞百分率の変動に比しPHAによるリンパ球幼若化反応が長期にわたって著明に抑制されたことと、照射終了前後の時期にNK活性の低下が認められたことである。治療終了の前後は腫瘍細胞の残存が最も少なく免疫機序による細胞障害作用が最も効果的に期待され得る時期といえよう。そのような観点から最近非特異的免疫機能賦活剤として臨床的にもその意義が認められつつある Interferon<sup>34)35)</sup>や OK-432<sup>36)</sup>がNK活性を増強させるとの報告は注目される。この時期におけるこれらの薬剤の使用が放射線治療患者のNK活性については予後にどのような効果をもたらすかは今後の大きな検討課題と考えられた。

### 結 語

- 1) 今回対象とした悪性腫瘍患者のT細胞百分率、B細胞百分率、及びNK活性は放射線治療前には健康人と有意差はなかったが、PHAによるリンパ球幼若化反応は低値であった。
- 2) T細胞百分率は、照射によって有意な低下を示し、B細胞百分率は逆に有意な上昇を示した。
- 3) PHAによるリンパ球幼若化反応は、4,000rad以上の照射群で有意な低下を示し、照射後3～6カ月を経過した群でも回復の傾向が認められ

なかった。

4) NK活性は、4,000rad以上の照射群で有意な低下を示したが、照射後3～6カ月を経過した群では回復していた。

5) 以上の如く、今回検討した免疫学的パラメータは放射線治療によりそれぞれ異なった変動を示したが、4,000rad以上を照射された治療終了前後の時期には一致して細胞性免疫能の低下を示唆した。特に悪性腫瘍に対する初期防衛に関与するとされているNK活性が治療終了前後の時期に低下していたことは注目され、再発及び転移の防止と云う観点からも今後検討すべき重要な臨床的課題と考えられた。

本論文の要旨は、第41回日本医学放射線学会総会において発表した。

### 文 献

- 1) 梅垣洋一郎：腫瘍免疫と放射線治療—その臨床一。癌の臨床別冊，癌・放射線療法：27—34，1978，篠原出版，東京
- 2) Nunn, M.E. and Herberman, R.B.: Natural cytotoxicity of mouse, rat, and human lymphocytes against heterologous target cells. *J. Natl. Cancer Inst.*, 62: 765—771, 1979
- 3) 押味和夫，狩野庄吾：Natural killer細胞活性測定法。日臨免疫，3: 225—230, 1980
- 4) Rinehart, J.J., Orser, M. and Kaplan, M.E.: Human monocyte and macrophage modulation of lymphocyte proliferation. *Cell. Immunol.*, 44: 131—143, 1979
- 5) Groswitz, F.A., Andrews, G.A. and Kniseley, R.M.: Effect of local irradiation (Co<sup>60</sup> teletherapy) on the peripheral blood and bone marrow. *Blood*, 21: 605—619, 1963
- 6) Stratton, J.A., Byfield, P.E., Small, R.C., Benfield, J. and Plich, Y.: A comparison of the acute effects of radiation therapy, including or excluding the thymus, on the lymphocyte subpopulation of the cancer patients. *J. Clin. Invest.*, 56: 88—97, 1975
- 7) Stjernwård, J., Jonadal, M., Vankey, 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: 1351—1356, 1972
- 8) Raben, M., Walach, N., Galili, V. and Schlesinger, M.: The effect of radiation therapy on lymphocyte subpopulation in cancer patients.

- Cancer, 37: 1417—1421, 1976
- 9) Chee, C.A., Ilbery, P.L.T. and Rickinosn, A.B.: Depression of lymphocyte replicating ability in radiotherapy patients. *Br. J. Radiol.*, 47: 37—43, 1974
  - 10) Blomgren, H., Berg, R., Wasserman, J. and Glas, U.: Effect of radiotherapy on blood lymphocyte population in mammary carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1: 177—188, 1976
  - 11) Hoppe, R.T., Fuks, Z.Y., Strober, S. and Kaplan, H.S.: The long term effects of radiation on T and B lymphocytes in the peripheral blood after regional irradiation. *Cancer*, 40: 2071—2078, 1977
  - 12) Nordman, E. and Toivanen, A.: Effects of irradiation on the immune function in patients with mammary, pulmonary or head and neck carcinoma. *Acta Radiol. Oncol. Radiat. Phys. Biol.*, 17: 3—9, 1978
  - 13) Hancock, B.W., Bruce, L., Heath, J., Sugden, P. and Ward, M.: The effect of radiotherapy on immunity in patients with localized carcinoma of the cervix uteri. *Cancer*, 43: 118—123, 1979
  - 14) Blomgren, H., Glas, U., Melén, B. and Wasserman, J.: Blood lymphocytes after radiation therapy of mammary carcinoma. *Acta Radiol. Ther. Phys. Biol.*, 13: 185—200, 1974
  - 15) Gupta, S. and Good, R.A.: Subpopulation of human T lymphocytes II. Effect of thymopietin, corticosteroids, and irradiation. *Cell. Immunol.*, 34: 10—18, 1977
  - 16) 押谷高志: 宿主免疫能に及ばず放射線治療の影響. *日本医放会誌*, 41: 873—886, 1981
  - 17) Reinherz, E.L., Kung, P.C., Goldstein, G. and Schlossman, S.F.: Separation of functional subsets of human T cells by a monoclonal antibody. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 76: 4061—4065, 1979
  - 18) Slater, J.M., Hgo, E. and Lau, B.H.S.: Effect of therapeutic irradiation on the immune responses. *Am. J. Roentgenol.*, 126: 313—320, 1976
  - 19) Ideström, K., Petrini, B., Blomgren, H., Wasserman, J., Wallgren, A. and Baral, E.: Changes of the peripheral lymphocyte population following radiation therapy to extended and limited fields. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 5: 1761—1766, 1979
  - 20) Toivanen, A. and Nordman, E.: Long-term effect of postoperative irradiation on the immune functions in patients with mammary carcinoma. *Acta Radiol. Oncol.*, 20: 119—123, 1981
  - 21) Blomgren, H., Wasserman, J., Baral, E. and Petrini, B.: Evidence for the appearance of non-specific suppressor cells in the blood after local radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 4: 249—253, 1978
  - 22) Quan, P.C. and Burtin, P.: Demonstration of nonspecific suppressor cells in the peripheral lymphocytes of cancer patients. *Cancer Res.*, 38: 288—296, 1978
  - 23) Kiessling, R. and Wigzell, H.: An analysis of the murine NK cells as to structure, function and biological relevance. *Immunol. Rev.*, 44: 165—208, 1979
  - 24) Stutman, O.: Tumor development after 3-methylcholanthrene in immunologically deficient athymic-nude mice. *Science (Wash. D.C.)*, 183: 534—536, 1974
  - 25) Rygaard, J. and Povlsen, C.O.: The nude mouse vs. the hypothesis of immunological surveillance. *Transplant. Rev.*, 28: 43—61, 1976
  - 26) Haller, O., Hanson, M., Kiessling, R. and Wigzell, H.: Role of nonconventional natural killer cells in resistance against syngeneic tumour cells in vivo. *Nature*, 270: 609—611, 1977
  - 27) Kasai, M., LeClerc, J.C., McVay-Boudreau, L., Shen, F.W. and Cantor, H.: Direct evidence that natural killer cells in nonimmune spleen cell populations prevent tumor growth in vivo. *J. Exp. Med.*, 149: 1260—1264, 1979
  - 28) 田中義憲, 青池 晟, 細川友秀, 山口 希, 赤坂裕三, 川井啓市: 胃癌患者における natural killer 活性. *医学のあゆみ*, 111: 438—440, 1979
  - 29) Cannon, G.B., Bonnard, G.D., Djeu, J., West, W. H. and Herberman, R.B.: Relationship of human natural lymphocyte-mediated cytotoxicity to cytotoxicity of breast cancer derived target cells. *Int. J. Cancer*, 19: 487—496, 1977
  - 30) Pross, H.F. and Baines, M.G.: Spontaneous human lymphocyte-mediated cytotoxicity against tumour target cells. I. The effect of malignant disease. *Int. J. Cancer*, 18: 593—604, 1976
  - 31) Blomgren, H., Baral, E., Edmyr, L.E., Petrini, B. and Wasserman, J.: Natural killer activity in peripheral lymphocyte population following local radiation therapy. *Acta Radiol. Oncol.*, 19: 139—143, 1980
  - 32) Hochman, P.S., Cudkovicz, G. and Dausset, J.: Decline of natural killer cell activity in subleth-

- ally irradiated mice. *J. Natl. Cancer Inst.*, 61 : 265—268, 1978
- 33) Oehler, J.R. and Herberman, R.B.: Natural cell-mediated cytotoxicity in rats. III. Effects of immunopharmacologic treatment on natural reactivity and on reactivity augmented by polyinosinic-polycytidylic acid. *Int. J. Cancr*, 21 : 221—229, 1978
- 34) Trinchieri, G. and Santolini, D.: Antiviral activity induced by circulating lymphocytes with tumor-derived or virus-transformed cells. Enhancement of human natural killer cell activity by interferon and antagonistic inhibition of susceptibility of target cell to lysis. *J. Exp. Med.*, 147 : 1314—1333, 1978
- 35) Einhorn, S., Blomgren, H. and Strander, H.: Interferon and spontaneous cytotoxicity in man. II. Studies in patients receiving exogenous leukocyte interferon. *Acta Med. Scand.*, 204 : 477—483, 1978
- 36) 若杉 尋, 宮田道夫, 森岡恭彦, 押味和夫, 中野昌康: 悪性腫瘍患者の Natural killer 活性—手術の影響および OK-432 の増強作用について—, *医学のあゆみ*, 113 : 256—260, 1980
-