

Title	宿主免疫能に及ぼす放射線治療の影響
Author(s)	押谷, 高志
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1981, 41(9), p. 873-886
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/19946
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

宿主免疫能に及ぼす放射線治療の影響

神戸大学医学部放射線医学教室 (指導・木村修治教授)

押谷高志

(昭和56年1月26日受付)

(昭和56年2月20日最終原稿受付)

Effect of Radiotherapy on the Immunocompetence in Patients with Bronchogenic Carcinoma and Laryngeal Cancer

Takashi Oshitani

Department of Radiology, Kobe University School of Medicine

(Director: Prof. Shuji Kimura)

Research Code No.: 405.9

Key Words: *Suppressor T cell, Immunocompetence, Lung cancer, Laryngeal cancer, Radiotherapy*

We evaluated the immunocompetence of 80 patients with bronchogenic carcinoma and 17 patients with laryngeal cancer undergoing radiotherapy, using collectively many types of immunological parameters.

In patients with bronchogenic carcinoma, no significant difference was seen with PHA and PPD skin tests, but the reactivity of PHA skin tests gradually decreased in the course of treatment. It was assumed that radiotherapy might not interfere with the recognition of antigen.

Lymphocyte blastoid transformations with PHA, ConA and PWM were all inhibited significantly. Since these three mitogens can stimulate the different groups of lymphocyte, the inhibition to the proliferative function of lymphocyte due to radiotherapy would seem to cover a wide area, including T and B lymphocyte.

Concerning the comparative radiosensitivity of T and B lymphocyte, no significant result was obtained. However, in the dose of 20Gy the percentage of T lymphocyte decreased, while the percentage of B lymphocyte increased.

The percentage of early rosetts, one subset of T cell, decreased more sensitively than that of T cell, but there was no significant difference.

The percentage of IgGFcR(+)T cell, considered a part of cytotoxic T cell or suppressor T cell, decreased significantly in the dose of 20Gy, but returned to a high value in the dose of 40Gy. As the helper T cell can be considered radioresistant, it has been suggested that radiotherapy might give the host an immunological enhancement against tumor if a certain suitable method is used.

Immunocompetence of cases in stage III, which was significantly high before treatment, decreased to the same level as those in stage IV according to the treatment.

In patients with laryngeal cancer, lymphocyte counts and reactivity of PHA skin tests were not influenced by radiotherapy, and then reactivity of PPD skin tests and lymphocyte blastoid transformations with PHA and ConA tended to increase instead. Those results seemed to come mainly from the removal of inhibition to the immune system due to tumor, so we hope the estimate of immunocompetence can bring us influential information for judgement of the time of recurrence.

I. 緒 言

癌治療の理想は宿主より癌細胞をすべて除去することで、手術・放射線治療・化学療法などの集約治療によってこの目的を達成せんとしているのが現況である。しかし、癌は宿主から独立しているものではなく、これらの治療が担癌宿主にさまざまな影響をもたらすことは想像に難くなく、古くから放射線治療による造血組織への障害はよく知られ、さらに近年癌に対する免疫の概念が確立されるに及んで、放射線治療が担癌宿主の免疫能にも影響を与えることが示されている。その1つとして、著者らは宿主側の治療条件を探るため、放射線治療中の肺癌宿主免疫動態を報告してきたが¹⁾、今回さらに新しくパラメーターを加え放射線治療が単独で施行され予後良好な喉頭癌宿主の免疫動態とも比較検討し、宿主免疫能に及ぼす放射線治療の影響を解析した。

II. 対象症例

当科にて入院加療を行なった原発性肺癌80例、および兵庫県立病院がんセンターにて外来照射した喉頭癌17例とが対象であるが、これらは全例組織診または細胞診にて確診された。原発性肺癌80例中49例は UICC, TNM 分類 (1978)²⁾ではⅢ期に分類され、残る31例は初診時に転移を認めたⅣ期である。各々の年齢分布・性別・組織型は

Table 1 Age, sex and histological distribution of patients with bronchogenic carcinoma in each cases of stage Ⅲ and stage Ⅳ

	Ⅲ	Ⅳ
Age	63.8±8.9y.o. (Mean±S.D.)	62.3±9.0y.o. (")
Sex		
male	39 cases	24 cases
female	10 "	7 "
Histology		
squamous.	27 cases	11 cases
adeno.	12 "	10 "
small.	4 "	5 "
large.	0 "	1 "
undiff.	6 "	4 "
Total	49 cases	31 cases

Table 2 Method of treatment

1. Cobalt-60 irradiation
200rad/day×5/week, total 4000~6000rad
2. Combined chemotherapy
Squamous cell ca.:
BM (BLM 5 mg×3/week, MMC 4 mg×1/week, for 4 weeks)
Adenocarcinoma:
FMC (5-Fu 250mg, MMC 2 mg, Cycloide 20 mg×2/week, for 3 weeks)
Small cell ca.:
MMC+Urokinase (MMC 4 mg, Urokinase 1200U×2/week, for 4~6 weeks)
Large cell ca: FMC or BM
BAI (MMC 10mg)
3. Immunotherapy
OK-432 (2.0KE×3/week) or PSK (3g/day)

Table 3 Distribution of age, sex and stage in patients with laryngeal cancer

Age	65.0±11.3 y.o. (Mean±S.D.)
Sex	
male	17 cases
female	0 "
Stage	
I	5 cases
II	10 "
III	2 "
IV	0 "
Total	17 cases

Table 1 の如くである。肺癌の治療方法は当科にて試行している原発性肺癌治療計画 (Table 2) に基づき、放射線治療を軸とし病理組織型別に化学療法の組み合わせを変えて同時併用した。照射野は皮膚面上において75.5±25.6cm² (Mean±S.D.) 範囲であった。一方喉頭癌17例の年齢分布・性別・病期は Table 3 に示す通りで、治療方法は放射線治療単独とし、6MeV LineacXrayにて200rad/day×5/W, total 6000rad 照射した。照射野は16.5±3.9cm² であった。なお胃潰瘍を主とする良性疾患20例をも比較検討に用いた。

III. 研究方法

照射前および主病巣に対する病巣線量2000rad・4000rad 照射時に、末梢血リンパ球数、Phyto-

hemagglutinin (以下 PHA)・PPD 皮膚反応, PHA・ConcanavarinA (以下 ConA)・Pokeweed mitogen (以下 PWM) によるリンパ球幼若化反応, T cell・B cell subpopulation, Early rosetts, IgGFCr 陽性 T cell, および血清免疫グロブリン (IgA・IgG・IgM) のそれぞれを検索した。

PHA 皮膚反応は purified PHA (Wellcome) 5 μ g/0.1ml を, PPD 皮膚反応は一般診断用 PPD (日本ビーシージー) 0.05 μ g/0.1ml を左右前腕掌側に皮内注射し, それぞれ24時間後・48時間後の平均紅斑径を指標とした。

PHA・ConA・PWM によるリンパ球幼若化反応は微量全血培養法に従い³⁾, PHA-P (Difco) は 10 μ g・15 μ g 添加後48時間, ConA (Miles-Yeda) は 30 μ g・50 μ g 添加後72時間, PWM (Gibco) は 15 μ g・30 μ g 添加後72時間, 37°C 5% CO₂ incubator 内で培養し ³H-thymidine を 1 μ Ci 加えてさらに24時間培養した。ミリポアフィルターにて洗浄後, 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こまれた ³H-thymidine の放射活性を測定し, その刺激率を Stimulation Index (以下 S.I.) で表わした。

リンパ球の分離は Böyum の方法に従って比重遠心法で行ない⁴⁾, trypanblue dye exclusion test にて viability を確認した。T cell の同定は矢田・橘の方法に従い⁵⁾, Neuraminidase 処理ヒツジ赤血球 (以下 SRBC) を牛胎児血清 (以下 FCS) 存在下で, リンパ球浮遊液と混和し37°C15分作用後 200G 5分間遠心した。4°Cにて overnight 後再浮遊し, SRBC が3個以上結合したものを T cell と判定し200個以上数えて百分率を求めた。B cell の同定は Jondal らの方法に従い⁶⁾, リンパ球浮遊液と fluorescein isothiocyanate (FITC) 蛍光標識抗ヒトグロブリン抗体 (Hoechst) を混和し37°C15分作用させ洗浄後, 蛍光顕微鏡 (Nicon SF 型) 下で観察した。Patchy pattern を呈する Ig-bearing lymphocyte を B cell とし, 100個以上数えて百分率を求めた。

Early rosetts は Wybran の方法に従い⁸⁾, リンパ球浮遊液を37°C30分間 incubate 後 SRBC と混

和し200G 5分間遠心した。遠心後ただちにしかも静かに再浮遊させ, 3個以上 SRBC の付着したリンパ球をロゼット陽性として算定した。IgG FC receptor 陽性 T cell は新保・矢田らの方法に従い⁹⁾, double rosette method により検出した。IgG 抗体感作ニワトリ赤血球 (以下 CRBC) とリンパ球浮遊液を混和し4°Cにて24時間静置した。上清を除去し, FCS に浮遊した SRBC を加え静かに再浮遊して混和, 200G 5分間遠心4°Cにて overnight し, CRBC が2個以上, SRBC が3個以上結合したものを double rosette 形成細胞として算定した。

IV. 結果

1) 肺癌宿主の免疫動態

末梢血リンパ球絶対数は照射前2049.1 \pm 792.7/mm³ (Mean \pm S.D.) であったが, 2000rad 照射時には1057.3 \pm 439.5/mm³, 4000rad 照射時には814.1 \pm 354.4/mm³ となり有意 (p<0.01) に減少した (Fig. 1)。有意差は Student の t 検定より求め, また Fig. 1 の斜線部は良性疾患における平均値を示している。

PHA 皮膚反応では照射前24.4 \pm 9.1mm であった平均紅斑径が, 2000rad 照射時には21.9 \pm 9.3mm, 4000rad 照射時には20.1 \pm 10.5mm と低

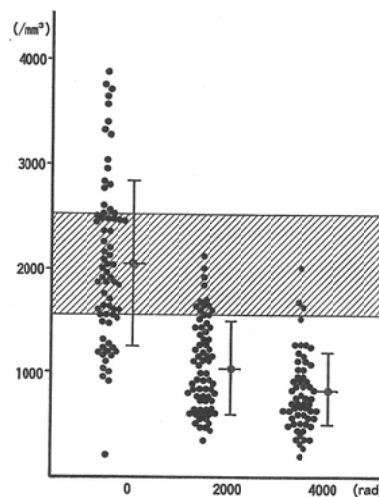


Fig. 1 Serial change of lymphocyte counts during radiotherapy in patients with bronchogenic carcinoma.

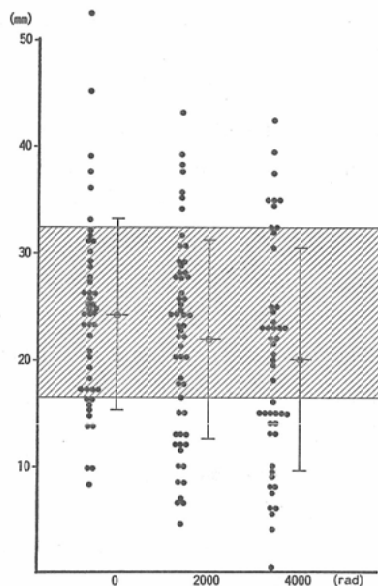


Fig. 2 Serial change of PHA skin test during radiotherapy in patients with bronchogenic carcinoma.

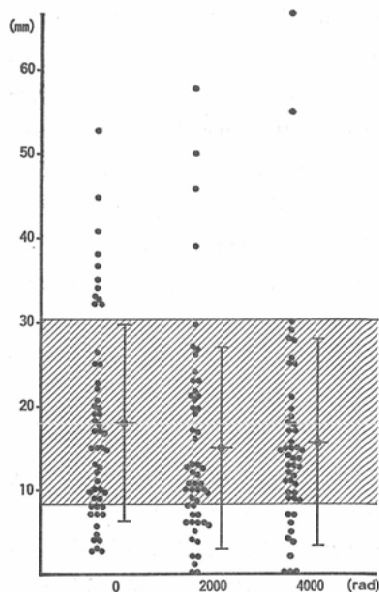


Fig. 3 Serial change of PPD skin test during radiotherapy in patients with bronchogenic carcinoma.

下したが有意差はなかった (Fig. 2). PPD 皮膚反応では照射前 17.9 ± 11.9 mmであった平均紅斑径が、2000rad 照射時には 15.0 ± 12.1 mm, 4000 rad 照射時には 15.5 ± 12.3 mmと推移したが、症例間のばらつきが大きく有意差はなかった (Fig. 3). 免疫応答を全体として表現する皮膚反応では有意差が得られていない。

PHAによるリンパ球幼若化反応では照射前のS.I.は 46.9 ± 34.3 を示し、2000rad 照射時に 22.5 ± 16.9 , 4000rad 照射時に 17.7 ± 15.2 となり有意 ($p < 0.05$) な低下をみた (Fig. 4). ConAによる反応では照射前 18.5 ± 13.9 あったS.I.が、2000rad 照射時には 11.4 ± 10.2 , 4000rad 照射時には 4.3 ± 3.1 となり有意 ($p < 0.05$) な低下を示した (Fig. 5). PWMによる反応でも照射前 20.5 ± 15.6 であったS.I.が、2000rad 照射時には 10.0 ± 7.1 , 4000rad 照射時には 6.5 ± 4.8 となり有意 ($p < 0.05$) な低下を示した (Fig. 6). PHA・ConA・PWMの3種mitogenによるリンパ球幼若化反応はいずれも照射によって抑制を受けたが、PHAによる反応では照射前と2000rad照射

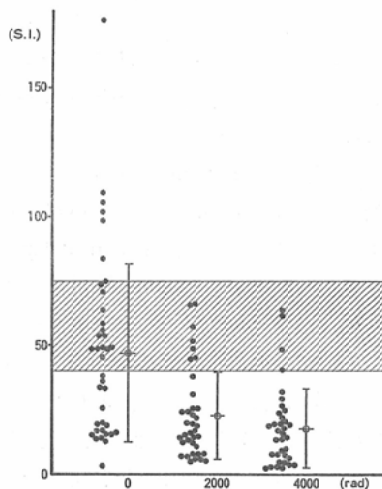


Fig. 4 Serial change of lymphocyte blastoid transformation with PHA during radiotherapy in patients with bronchogenic carcinoma.

時の間は急激に反応性が低下するのに比して、2000rad照射時から4000rad照射時にかけてはゆるやかに低下するという二相性がうかがえる推移を示した。

リンパ球幼若化反応の低下はリンパ球個々の機能低下を表わすが、mitogenによって刺激するリ

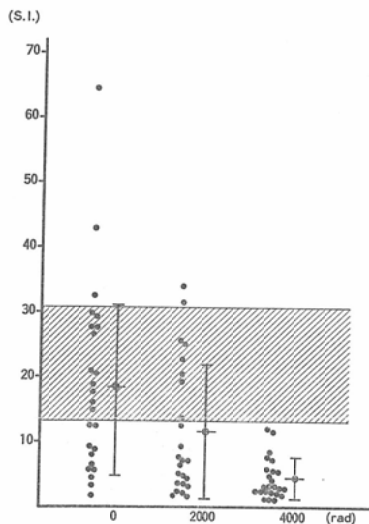


Fig. 5 Serial change of lymphocyte blastoid transformation with ConA during radiotherapy in patients with bronchogenic carcinoma.

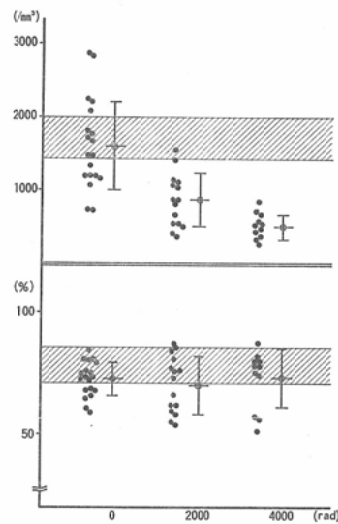


Fig. 7 Serial change of absolute counts and percentage of T cell in patients with bronchogenic carcinoma.

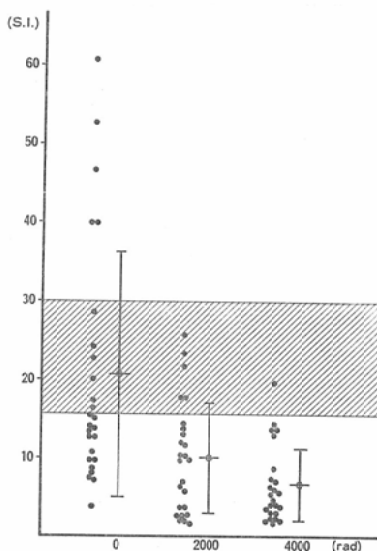


Fig. 6 Serial change of lymphocyte blastoid transformation with PWM during radiotherapy in patients with bronchogenic carcinoma.

ンパ球集団が異なる。これらのリンパ球は膜表面の性質によって、T cell と B cell に大別できることが知られている。そこで放射線治療中の T cell の百分率をみると、照射前 $72.3 \pm 7.1\%$ で良性疾患群の $78.2 \pm 7.1\%$ に比して有意 ($p < 0.05$)

に低値であり、2000rad 照射時には $70.3 \pm 11.5\%$ とさらに低下したが、4000rad 照射時には $72.5 \pm 12.1\%$ と回復を示した。しかし T cell の絶対数はリンパ球数の減少を反映して有意 ($p < 0.01$) に低下した (Fig. 7)。一方 B cell の百分率は照射前 $18.5 \pm 5.6\%$ で、2000rad 照射時には $20.1 \pm 6.5\%$ と上昇し、4000rad 照射時には $18.6 \pm 6.9\%$ となった。B cell の絶対数もリンパ球数の減少を反映して有意 ($p < 0.01$) に低下した (Fig. 8)。

抗腫瘍免疫の主体は T cell であり、しかも免疫反応を調節するいくつかの機能的亜群に分けられている。そこで放射線治療による細胞性免疫能低下のメカニズムを探るため、early rosetts と IgG FcR 陽性 T cell の推移をみると、early rosetts は照射前 $32.6 \pm 11.6\%$ で、2000rad 照射時には $28.5 \pm 11.7\%$ 、4000rad 照射時には $28.4 \pm 9.3\%$ と低下するが有意差はなかった (Fig. 9)。IgG FcR 陽性 T cell は照射前全 T cell 数の $9.1 \pm 6.2\%$ と良性疾患群に比し高値で、2000rad 照射時には $6.6 \pm 5.3\%$ と低下 ($p < 0.10$) したが、4000rad 照射時には $8.0 \pm 4.5\%$ と再び高値を示した。絶対数はともにリンパ球数の減少を反映して低下した (Fig. 10)。

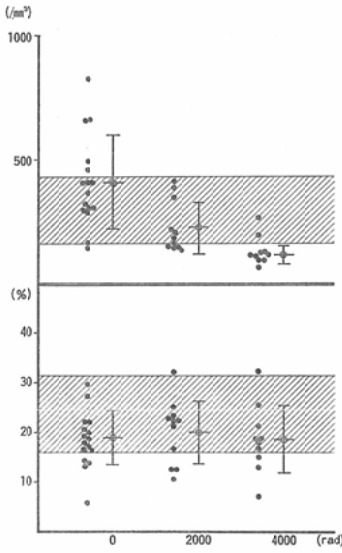


Fig. 8 Serial change of absolute counts and percentage of B cell in patients with bronchogenic carcinoma.

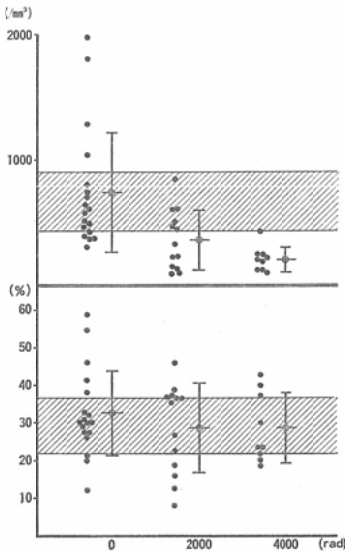


Fig. 9 Serial change of absolute counts and percentage of early rosetts in patients with bronchogenic carcinoma.

2) 喉頭癌宿主の免疫動態

リンパ球絶対数は照射前 $1868.0 \pm 722.0/\text{mm}^3$ で、2000rad 照射時には $2125.8 \pm 521.7/\text{mm}^3$ 、4000 rad 照射時には $2042.4 \pm 486.4/\text{mm}^3$ と放射線治療による明らかな変動を認めなかった (Fig. 11).

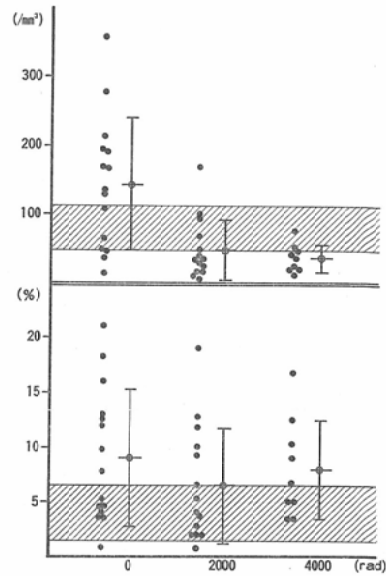


Fig. 10 Serial change of absolute counts and percentage of IgGFcR (+) T cell in patients with bronchogenic carcinoma.

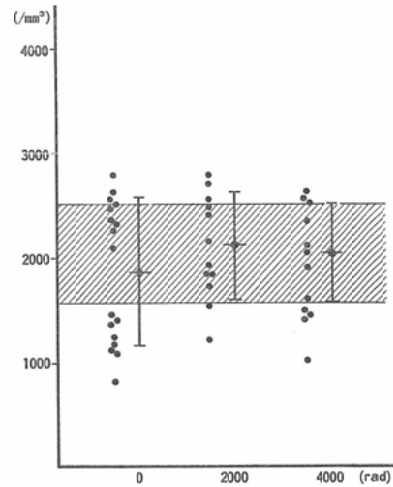


Fig. 11 Serial change of lymphocyte counts during radiotherapy in patients with laryngeal cancer.

PHA 皮膚反応では照射前 $33.2 \pm 11.4\text{mm}$ と高値を示した平均紅斑径が、2000rad 照射時・4000rad 照射時にもほとんど変動しなかった (Fig. 12). PPD 皮膚反応では照射前 $17.3 \pm 11.4\text{mm}$ であった平均紅斑径が2000rad 照射時には $22.1 \pm 5.3\text{mm}$ と上昇し、4000rad 照射時には $31.3 \pm 15.2\text{mm}$ と

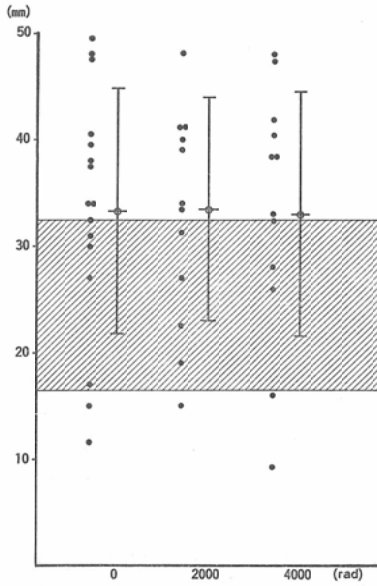


Fig. 12 Serial change of PHA skin test during radiotherapy in patients with laryngeal cancer.

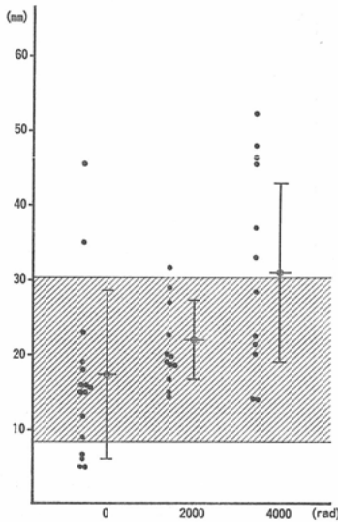


Fig. 13 Serial change of PPD skin test during radiotherapy in patients with laryngeal cancer.

なり有意 ($p < 0.05$) に反応性の増強を示した (Fig. 13). PHA・ConA によるリンパ球幼若化反応では、照射前低値であった S.I. が照射に従って上昇する傾向がみられたが有意差はえられなかった (Fig. 14, 15).

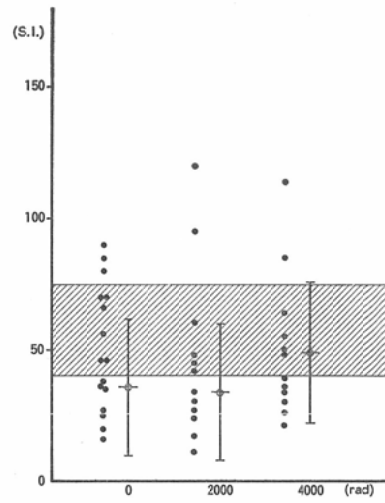


Fig. 14 Serial change of lymphocyte blastoid transformation with PHA during radiotherapy in patients with laryngeal cancer.

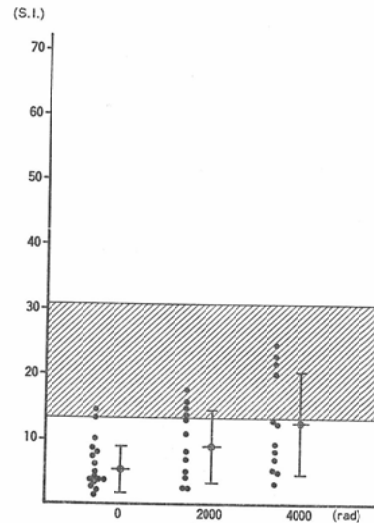


Fig. 15 Serial change of lymphocyte blastoid transformation with ConA during radiotherapy in patients with laryngeal cancer.

3) 免疫能の病期別検討

症例数も多く宿主免疫動態の変化も強かった肺癌宿主について、皮膚反応とリンパ球幼若化反応をⅢ・Ⅳ期別すなわち転移の有無との関係についてみると、PHA 皮膚反応は照射期間中を通じてⅢ・Ⅳ期間に有意差はなく (Fig. 16), PPD 皮膚反応では照射前Ⅲ期群の反応値が高かった ($p <$

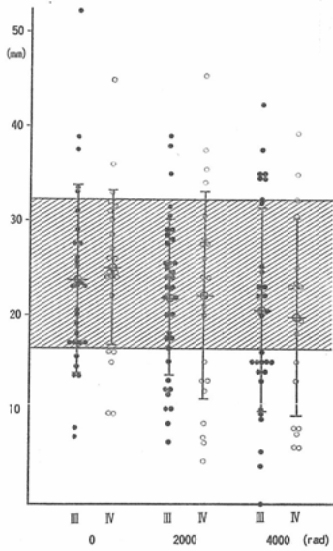


Fig. 16 Comparison of PHA skin test between stage III (● closed circle) and stage IV (○ open circle).

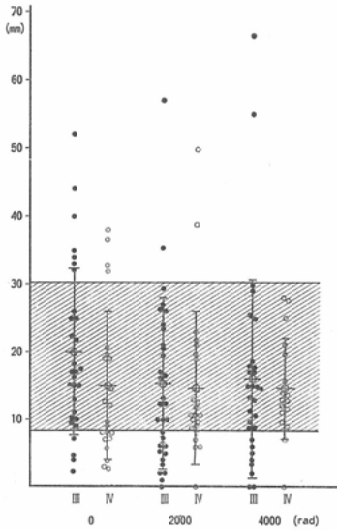


Fig. 17 Comparison of PPD skin test between stage III (● closed circle) and stage IV (○ open circle).

0.10) が、照射に従いIV期群と同レベルまで低下した(Fig. 17). PHA と Con A によるリンパ球幼若化反応は、照射前III期群の反応値が高い傾向を認めたが、照射に従ってIV期群と同レベルまで低下した (Fig. 18, 19). PWM によるリンパ球

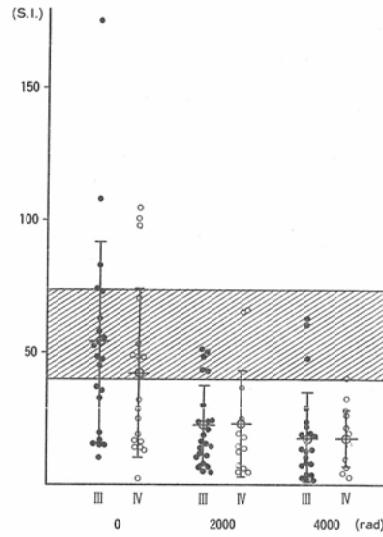


Fig. 18 Comparison of lymphocyte blastoid transformation with PHA between stage III (● closed circle) and stage IV (○ open circle).

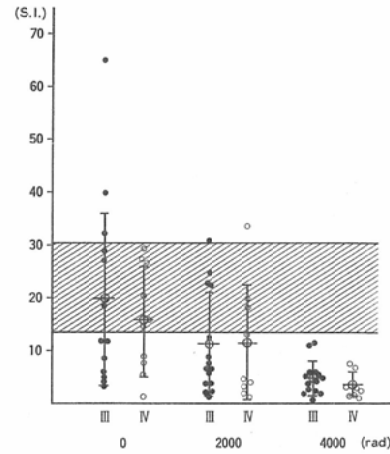


Fig. 19 Comparison of lymphocyte blastoid transformation with ConA between stage III (● closed circle) and stage IV (○ open circle).

幼若化反応でも照射前有意 ($p < 0.05$) にIII期群の反応値が高く照射線量増加にともないIV期群と同レベルまで低下した (Fig. 20). 免疫グロブリンについては、IgG・IgM・IgA いずれも照射による変動はほとんど認めず、IgGのみが照射期間を通じて、IV期群の方が有意 ($p < 0.05$) に高

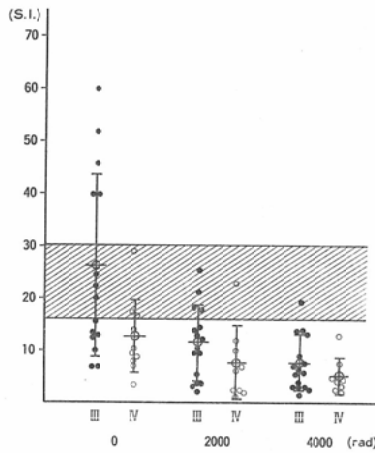


Fig. 20 Comparison of lymphocyte blastoid transformation with PWM between stage III (● closed circle) and stage IV (○ open circle).

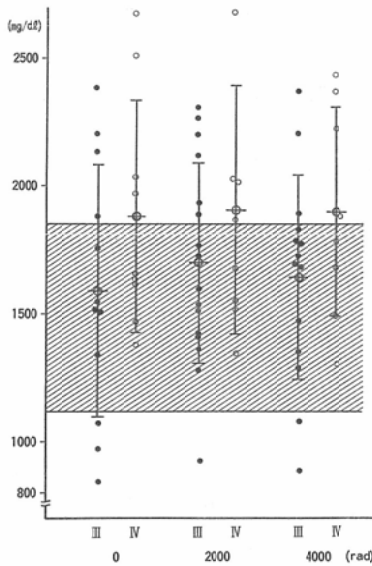


Fig. 21

値を示した (Fig. 21).

V. 考 案

ある種の癌細胞には特異抗原が存在し宿主の defense mechanism として immunological surveillance が働いていることが明らかとなり¹⁰⁾¹¹⁾, 強力な局所療法である放射線治療をより効果的に

するためには腫瘍宿主関係を考慮する必要がある^{12~14)}. また最近では進行癌に対する放射線治療にいくつかの非特異的免疫能賦活剤が臨床的に併用されるようになり¹⁵⁾¹⁶⁾, 放射線治療が宿主免疫能にどのような影響を及ぼすかを知ることが求められている. しかし放射線治療が宿主に及ぼす影響は複雑で, 局所においては癌の抗原性を高めるような positive な反応をひき起こす一方¹⁷⁾¹⁸⁾, 全身的な免疫能を低下させる¹⁹⁾²⁰⁾. 腫瘍の種類と使用された免疫パラメーターによっては反対に T cell 機能が高まるという意見²¹⁾²²⁾, またほとんど影響されないという結果も示されている²³⁾²⁴⁾. もともと免疫応答は認識・調節・反応などいくつかの機能的ユニットによる生体防御機構であるため, ひとつひとつの免疫パラメーターはその一部を表現しているにすぎず, 使用されたパラメーターによって異なった結果が得られることは当然と思われ, 多種のパラメーターを同時に用い総合的に評価することが極めて大切で免疫能の解析にはこのことを配慮する必要があると思う. また対象となる腫瘍により照射部位・照射容積が異なり, 治療の腫瘍効果も違ってくるのも事実である. これらのことを考え, 一次効果・予後の不良な肺癌宿主と良好な喉頭癌宿主を対象とし, 現在測定しうる非特異的免疫能パラメーターを総合的に用いて, 放射線治療が宿主に及ぼす影響を比較検討した.

肺癌宿主では多くの報告と同様, リンパ球絶対数が有意に減少した. リンパ球は他の血液成分と異なり細胞分裂を経ないで低線量照射で急速な細胞死に至ることが知られており, 照射された骨髓容積が小さく, また縦隔照射の有無によっても大きな変動がないことから²⁵⁾²⁶⁾, その主因は照射野内の血管を流れているリンパ球が直接破壊されたためと推察したい.

認識過程を除いて免疫応答の始動から発現までを非特異的に表わし²⁷⁾, 癌患者の免疫能パラメーターとして有用性の認められている PHA 皮膚反応では治療により平均紅斑径の低下を認めた²⁸⁾²⁹⁾. 一方 PPD 皮膚反応は主として recall antigen による認識過程を示し古くから高く評価

されているが³⁰⁾³¹⁾、放射線治療中にはほとんど変動を示さなかった。これらの皮膚反応は免疫応答全体を反映する性質上個人差が大きくまた他因子の影響を受けやすい。そのため両反応とも有意差を得られず、肺癌患者では免疫応答の afferent limb の障害が軽度であることを考えると³²⁾³³⁾、放射線治療は認識過程には大きな障害を与えずそれ以後の反応系を抑制するものと推察される。

リンパ球幼若化反応は mitogen が特異的な抗原と同じくリンパ球表面の細胞膜リセプターと結合することによって反応が始まり、リンパ球ひとつひとつの機能を表現し、しかも用いられた mitogen によって刺激されるリンパ球集団が異なる³⁴⁾³⁵⁾。PHA は helper T cell を含む T cell の 50~70% を刺激するが、suppressor T cell の反応性は悪いとされている³⁶⁾³⁷⁾。一方 ConA は T cell に作用するが helper T cell と suppressor T cell への反応性は等しく³⁷⁾、正常リンパ球から suppressor T cell を誘導することができる³⁸⁾³⁹⁾。このような PHA・ConA によるリンパ球幼若化反応は、放射線治療により有意に抑制を受けた。PHA による反応が抑制を受けることは報告されているが、ConA についてはあまり知られていない⁴⁰⁾⁴¹⁾。肺癌の放射線治療中には ConA 反応も抑制を受け、T cell の増殖過程における機能低下が suppressor T cell をも含めて広範囲に起こっていることを知った。また PHA 反応ではその低下様式が二相性を暗示し、in vitro の照射データとも一致する。これは radiosensitive なリンパ球と radioresistant なリンパ球が存在することを示唆している⁴²⁾。PWM は主として B cell を刺激するが、放射線治療による変動については低下させるとする意見⁴¹⁾⁴³⁾と影響されないとする報告があるが⁴⁴⁾、著者の成績では PWM による反応も有意に抑制を受け、B cell 増殖機能の低下をうかがわせた。しかし B cell 絶対数の低下にもかかわらず、治療中免疫グロブリンは一定に保たれており、免疫グロブリン産生細胞への分化機能はむしろ増強していると思われる。この反応は T cell 依存性であることを思うと⁴⁵⁾、

homeostasis をつかさどる何らかの機構が生体にはあるためと考えたい。

T cell・B cell の放射線感受性について、古くは動物実験で B cell の方が感受性が高いとされたが⁴⁶⁾⁴⁷⁾、最近放射感受性の高い T cell の存在が示され⁴⁸⁾、T cell はその亜群ごとに感受性が異なると考えられている⁴⁹⁾。一方放射線治療を受けている宿主の末梢血では、T cell の割合が低下するとされてきたが⁵⁰⁾、測定方法が確立され T cell の陽性率が高まるとともに有意な変動がみられなくなっている⁵¹⁾⁵²⁾。著者の検討では 2000rad 照射時点で T cell の割合が低下し、対照的に B cell の割合が上昇しており、本線量レベルでは T cell の方が感受性が高いとの印象を受けたが有意差は得られなかった。進行癌患者では腫瘍特異抗原や抗原抗体複合物によって T cell 表面リセプターが mask され、T cell の割合が低下するのではないかという報告もみられることを考えると⁵³⁾、測定方法が鋭敏なためにむしろ有意差が得られなかったのかもしれない。

T cell の割合に変化がなくても、免疫不全症では T cell 亜群 (subsets) の変動が認められ⁵⁴⁾、また T cell 亜群によって放射線感受性が異なるため、2つの亜群を選び放射線治療中の変動を検討した。Early rosetts は免疫不全患者とくに細胞性免疫機構に欠損を示す場合に低下を示し⁵⁵⁾、悪性腫瘍患者の臨床症状や宿主の細胞性免疫能をよく反映し⁵⁵⁾、PHA によるリンパ球幼若化反応との間には相関関係も認められている⁵⁶⁾。治療中、有意差はないが T cell よりも鋭敏に低下し、宿主の免疫能低下状態をより反映していると思われる。IgG FcR 陽性 T cell は IgG の Fc 部分に対するリセプターを細胞膜表面にもった T cell 亜群で Tr と呼ばれ、PWM 刺激による B 細胞分化モデルで suppressor 効果を示し⁵⁷⁾、悪性腫瘍患者ではリンパ球機能の低下と相関して増加していることが知られ⁵⁸⁾、cytotoxic T cell の一部または suppressor T cell に相当するのではないかと考えられている。肺癌患者では治療前 Tr が増加するといわれ、化学療法施行後低下したとの報

告もみられる⁵⁹⁾。著者の検討によると照射前高値を示した Tr は、2000rad 照射時には低下し放射線感受性が高いことが示唆された。in vitro における照射データでも、Tr は感受性が高いことが示され⁶⁰⁾、本細胞が suppressor T cell とすれば、helper T cell の感受性が低いことを利用して、放射線照射による抗体産生の enhancement 効果を抗腫瘍免疫においても果たしうる可能性がある⁴⁸⁾⁶¹⁾。しかし4000rad 照射時には再上昇をみることから、宿主の免疫学的抵抗力を利用した放射線治療法の改善には複雑な問題が多い。

癌の進展度と宿主免疫能をみると、転移を有するⅣ期症例では照射前 PPD 皮膚反応・PWM によるリンパ球幼若化反応において有意に反応値の低下が認められ、PHA・ConA によるリンパ球幼若化反応も有意差はないが低値を示した。しかし2000rad 照射時には照射前高かったⅢ期症例の免疫能はⅣ期症例と同レベルまで低下し、4000rad 照射の時点ではⅢ・Ⅳ期症例ともさらに低下した。免疫能の低下が腫瘍の増殖・転移を促進するとの報告も多く⁶²⁾、放射線化学療法併用時におけるⅢ期症例の免疫能低下を最小限にする治療法の工夫が問題として浮ぶ。

喉頭癌宿主では放射線治療中リンパ球絶対数は変動を示さず、リンパ球数の減少が血管内を流れるリンパ球の直接障害の結果と考えれば、肺癌宿主では照射野内に胸部大血管が含まれるのに対し喉頭癌では照射野が小さくそれに含まれる血管床が狭いことが原因と考えられた。PHA 皮膚反応は照射によって抑制を受けず、また照射前低値であった PPD 皮膚反応は照射に従って有意に反応性が増強した。大部分の症例で4000rad 照射時には肉眼的に腫瘍が消失することから、腫瘍の存在によって認識過程にかかっていた抑制が解除された結果と思う。頭頸部癌の放射線治療に際して PPD のような recall antigen による皮膚反応が DNCB 反応よりも予後と密接な相関を示すとされており⁶³⁾、著者のデータも照射の影響より腫瘍自体因子が大きいいためか PHA 皮膚反応は変

動せず PPD 皮膚反応の方に変動が得られた。PHA・ConA によるリンパ球幼若化反応も照射前低かった反応値が照射に従って上昇を示した。放射線治療中の喉頭癌宿主免疫動態は現在まで報告がなく、今回対象とした喉頭癌はリンパ節転移をもたないⅠ・Ⅱ期が多く、照射中に腫瘍が消失したことが免疫能の回復を示したものと思う。同じ傾向は早期の膀胱癌・子宮癌に放射線治療を行なう際にもみられ⁶⁴⁾、免疫能が腫瘍変化をよく反映することから、治療後の再発の判断に有力な情報をもたらすのではないかと期待される。

VI・結 語

1) 放射線化学療法併用治療に当って肺癌宿主では、PHA 皮膚反応の低下がみられるが PPD 皮膚反応は変動せず、免疫応答の認識過程には大きな障害を与えないと考えられた。

2) PHA・ConA・PWM によるリンパ球幼若化反応は治療によって全て抑制を受け、リンパ球の機能低下が広範囲に起こっていることが示された。

3) T細胞は2000rad 照射時に低下し、一方B細胞は上昇を示し、本線量レベルではT細胞の方が放射線感受性が高いとの印象を受けた。

4) Early rosetts はT細胞よりも鋭敏に低下を示したが有意差はなかった。suppressor T cell と考えられる IgG FcR 陽性 T cell は、2000rad 照射時に低下を示した。

5) 転移を伴う肺癌Ⅳ期症例は、照射前 PPD 皮膚反応、PHA・ConA・PWM によるリンパ球幼若化反応においてⅢ期症例よりも低値であったが、照射に従ってⅢ期症例の免疫能もⅣ期症例と同レベルまで低下した。

6) 喉頭癌宿主では放射線治療によって、末梢リンパ球数・PHA 皮膚反応は影響を受けず、PPD 皮膚反応、PHA・ConA によるリンパ球幼若化反応は照射による腫瘍縮小、消失に従って反応性が増強した。

稿を終るにあたり御指導、御校閲を賜りました木村修二教授ならびに研究方法について御指導戴いた今城吉成先生、小川恭弘先生、兵庫県立病院がんセンター、

坪井慶孝先生に深甚なる謝意を表します、更に本研究に御協力戴いた今中一文先生、一柳明弘先生、金村貞子氏および教室員各位に感謝します。

なお本研究は文部省科学研究費からの補助を受けた。

文 献

- 1) 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
- 2) Harmer, M.H.: TNM classification of malignant tumors. pp. 41—45, 1978, International Union Against Cancer, Gdneva
- 3) 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, pp. 681—691, 1975 (日本免疫学会編)
- 4) Böyum, A.: Isolation of mononuclear cells and granulocytes from human blood. Scand. J. Clin. Lab. Invest., 21: 77—89, 1967
- 5) 矢田純一, 橋 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)
- 6) Jondal, M., Hôlm, G. and Wigzell, H.: Surface markers on human T and B lymphocytes. J. Exp. Med., 136: 207—215, 1972
- 7) 吉田孝人: Membrane Immunofluorescence 法. 免疫実験操作法 A, pp. 311—315, 1975 (日本免疫学会編)
- 8) Wybran, J., Levin, A.S., Spitler, L.E. and Fudenberg, H.H.: Rosette-forming cells, immunologic deficiency disease and transfer factor. New Eng. J. Med., 288: 710—713, 1973
- 9) 新保敏和, 矢田純一, 中川俊郎, 漆畑 修, 松元 正: ヒト IgG-Fc receptor 陽性 Tリンパ球の検出法と各種疾患における変動. 臨床免疫, 9: 141—145, 1977
- 10) Burnet, F.M.: The concept of immunological surveillance. Progr. exp. Tumor Res., 13: 1—27, 1970
- 11) Kelly, B.S. and Levy, J.G.: Purification of a protein associated with human bronchogenic squamous cell carcinoma. Br. J. Cancer, 39: 224—233, 1979
- 12) 梅垣洋一郎, 松沢大樹: 腫瘍宿主関係を考慮に入れた放射線治療. 癌の臨床, 20: 76, 1974
- 13) 榎殿玲子: 腫瘍免疫を考慮に入れた放射線治療. 癌の臨床, 20: 90—95, 1974
- 14) 多田富雄: 放射線療法と免疫. 癌の臨床, 25: 1261, 1979
- 15) 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
- 16) 押谷高志, 木村修治, 小川恭弘, 今中一文, 高島 均, 松尾導昌, 高田佳木, 今城吉成: 原発性肺癌に対する PSK による放射線免疫化学療法. 癌と化学療法, 7: 153—157, 1980
- 17) 大星章一: 放射線治療によるヒト癌組織の治癒過程—宿主反応の立場から—. 癌の臨床, 16: 651—657, 1970
- 18) 木村修治, 小川恭弘, 高島 均, 高田佳木: 肺癌の放射線・制ガン剤併用療法における免疫療法の経験. 癌の臨床, 24: 979—984, 1978
- 19) Braeman, J. and Peeley, T.J.: Radiotherapy and the immune response in cancer of the lung. Br. J. Radiol., 46: 446—449, 1973
- 20) 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
- 21) McCredie, J.A., Inch, W.R. and Sutherland, R.M.: Effect of postoperative radiotherapy on peripheral blood lymphocyte in patients with carcinoma of the breast. Cancer, 29: 349—356, 1971
- 22) 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
- 23) Gross, L., Momfredi, O.L. and Protos, A.A.: Effect of Cobalt-60 irradiation upon cell-mediated immunity. Radiology, 106: 653—655, 1973
- 24) Clement, J.A. and Kramer, S.: Immunocompetence in patients with solid tumors undergoing Cobalt 60 irradiation. Cancer, 34: 193—196, 1974
- 25) Chee, C.A., Illbery, P.L.T. and Rickinson, A. B.: Depression of lymphocyte replicating ability in radiotherapy patients. Br. J. Radiol., 47: 37—43, 1974
- 26) O'Toole, C., Perlmann, P., Unsgaard, B., Moberger, G. and Edsmyr, F.: Cellular immunity to human bladder carcinoma. I. Correlation to clinical stage and radiotherapy. Int. J. Cancer, 10: 77—91, 1972
- 27) 螺良英郎, 矢田健太郎, 小川紘一, 久野悟郎, 佐々木春夫, 富永憲治, 曾根三郎, 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
- 28) Airo, R., Mikailescu, E., Astalki, G. and Meardi, G.: Skin reactions to phytohemagglutinin. Lancet, 1: 899—900, 1967
- 29) Zuckermann, K.S. and Lobuglio, A.F.: Phytohemagglutinin skin tests in cancer patients. Cancer, 39: 2355—2361, 1977
- 30) Aisenberg, A.C.: Studies on delayed hyper-

- sensitivity in Hodgkin's disease. *J. Clin. Invest.*, 41 : 1964—1970, 1962
- 31) Hughes, N.E. and Mackay, W.D.: Suppression of the tuberculin response in malignant disease. *Brit. Med. J.*, 2 : 1346—1348, 1965
- 32) 漆崎一郎, 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—肺結核との比較. *肺癌*, 17 : 199—210, 1977
- 33) Wardorf, D.S.: Impaired delayed hypersensitivity in patients with lepromatous leprosy. *Lancet*, 2 : 773—777, 1966
- 34) Stobo, J.D. and Paul, W.E.: Functional heterogeneity of murine lymphoid cells. III, Differential responsiveness of T cells to phytohemagglutinin and concanavarin A as probe for T cell subsets. *J. Immunol.*, 110 : 362—375, 1973
- 35) Diamond, B., Knight, S.C. and Lano, E.M.: Some observations on the in vitro reactivity of lymphoid subpopulations. *Cell. Immunol.*, 11 : 239—246, 1974
- 36) Newsome, J.: In-vitro production of antibody lymphocytes *Lancet*, 2 : 91—92, 1963
- 37) Moretta, L., Ferrarini, M., Mingari, C.M., Moretta, A. and Webb, S.R.: Subpopulations of human T cells identified by receptors for immunoglobulins and mitogen responsiveness. *J. Immunol.*, 117 : 2171—2174, 1976
- 38) Rich, R.R. and Rich, S.S.: Biological expressions of lymphocyte activation. IV. Concanavarin A-activated suppressor cells in mouse mixed lymphocyte reactions. *J. Immunol.*, 114 : 1112—1115, 1975
- 39) Hubert, C., Delespesse, G. and Govaearts, A.: Concanavarin A-activated suppressor cells in normal human peripheral blood lymphocytes. *Clin. Exp. Immunol.*, 26 : 95—98, 1976
- 40) 窪田宜夫, 朝倉浩一, 大竹英二, 小野 慈, 松井謙吾: 非ホジキンリンパ腫患者の細胞性免疫能に対する放射線治療の影響と回復. *日本医放会誌*, 39 : 645—652, 1979
- 41) 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
- 42) Baral, E., Blomgren, H. and Juhlin, I.: The effect of in vitro irradiation on mitogenic responsiveness of peripheral blood lymphocytes from untreated patients with Hodgkin's disease. *Cancer*, 44 : 1241—1246, 1979
- 43) Nishikawa, H., Yasaki, S., Yoshimoto, T., Sakatani, M., Itoh, H., Masuno, T., Namba, M., Ogura, T., Hirao, E., Azuma, I. and Yamamura, Y.: Effect of BCG cell-wall skeleton immunotherapy on the peripheral blood lymphocytes in patients with lung cancer after radiotherapy. *GANN*, 69 : 819—824, 1978
- 44) Braeman, J. and Deeley, T.J.: Radiotherapy and immune response in cancer of lung. *Br. J. Radiol.*, 46 : 446—449, 1973
- 45) Keightley, R.G., Cooper, M.D. and Lawton, A.R.: The T cell dependence of B cell differentiation induced by pokeweed mitogen. *J. Immunol.*, 117 : 1538—1544, 1976
- 46) Durum, S.K. and Gengozian, N.: The comparative radiosensitivity of T and B lymphocytes. *INT. J. Radiat. Biol.*, 34 : 1—15, 1978
- 47) Kataoka, Y. and Sado, T.: The radiosensitivity of T and B lymphocytes in mice. *J. Immunol.*, 29 : 121—130, 1975
- 48) 谷口 克: IgE 抗体産生とその抑制. *臨床免疫*, 7 : 253—260, 1975
- 49) Kwan, D.K. and Norman, A.: Radiosensitivity of human lymphocytes and thymocytes. *Radiat. Res.*, 69 : 143—151, 1977
- 50) 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
- 51) Hoppe, R.T., Fuks, Z.Y., Strober, S. and Kaplan, H.S.: The long term effect of radiation on T and B lymphocytes in the peripheral blood after regional irradiation. *Cancer*, 40 : 2071—2078, 1977
- 52) Nordman, E. and Toivanen, A.: Effect of irradiation on the immune function in patients with mammary, pulmonary or head and neck carcinoma. *Acta Radiol. Ther. Phys. Biol.*, 17 : 3—9, 1978
- 53) Gross, R.L., Latty, A., William, E.A. and Newberne, P.M.: Abnormal spontaneous rosette formation and rosette inhibition in lung carcinoma. *New Eng. J. Med.*, 292 : 439—443, 1975
- 54) Waldmann, T.A., Durm, M., Broder, S., Blackman, M., Blaese, R.M., Strober, W.: Role of suppressor T cells in pathogenesis of common variable hypogammaglobulinemia. *Lancet*, 2 : 609—613, 1974
- 55) Quan, P.C., and Burtin, P.: E-rosette-forming cells at 29°C: An assay for the evaluation of the immune status of cancer patients.

- Br. J. Cancer, 38: 606—611, 1978
- 56) Sasaki, M., Sekizawa, T., Takahashi, H., Abo, T. and Kumagai, K.: Heterogeneity of human T lymphocytes to bind sheep erythrocytes and mitogenic responses of their subpopulations. *J. Immunol.*, 115: 1509—1514, 1975
- 57) 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 (T_H) or IgG (T_G). *J. Exp. Med.*, 146: 184—200, 1977
- 58) 新保敏和, 矢田純一, 日江井歌子, 菅原真知子, 齊藤祺一, 谷村 修: 悪性固型腫瘍患者における IgG-Fc リセプター 陽性 T細胞の意義について. *臨床免疫*, 9: 487—493, 1977
- 59) 中山拓郎, 中井美智代, 清水英治, 仁井昌彦, 田井正和, 佐々木春夫, 久野悟郎, 小川紘一, 蝶良英郎: 各種疾患における T_G 細胞の変動および治療の影響. *癌と化学療法*, Supp II, 小豆島シンポジウム 特集号, 231—237, 1979
- 60) Gupta, S. and Good, R.A.: Subpopulation of human T lymphocytes II. Effect of thymopoietin, corticosteroids and irradiation. *Cell. Immunol.*, 34: 10—18, 1977
- 61) Dixon, F.J. and McConahey, P.J.: Enhancement of antibody formation by whole body X-radiation. *J. Exp. Med.*, 117: 833—849, 1963
- 62) Lundy, J., Lovett, E.J., Wolinsky, S.M. and Conran, P.: Immune impairment and metastatic tumor growth. *Cancer*, 43: 945—951, 1979
- 63) Stefani, S., Kerman, R. and Abbate, J.: Serial studies of immunocompetence in Head and Neck cancer patients undergoing radiation therapy. *Am. J. Roentgenol.*, 126: 880—886, 1976
- 64) Raffla, S., Yang, S.J., Meleka, F.: Changes in cell-mediated immunity in patients undergoing radiotherapy. *Cancer*, 41: 1076—1086, 1978