

Title	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
Author(s)	小川, 恭弘; 木村, 修治
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1980, 40(4), p. 341-354
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/20146
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

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

神戸大学医学部放射線医学教室（主任：木村修治教授）

小川 恭弘 木村 修治

（昭和54年11月19日受付）

（昭和54年12月10日最終原稿受付）

Evaluation of immunological parameters during irradiation with combined chemotherapy in primary lung cancer

Yasuhiro Ogawa and Shuji Kimura,

Department of Radiology, Kobe University School of Medicine

(Director: Prof. Shuji Kimura)

Research Code No.: 604

Key Words: Immunological parameters, Lung cancer, Radiotherapy

Changes of several immunological parameters in 52 cases of primary lung cancer treated with radiation combined chemotherapy were studied in the present paper. During the treatment, decreasing of absolute lymphocyte counts, PHA skin test reactivity and lymphocyte blastoid transformation with PHA were recognized. The decreasing of immunological capacities tested in the present investigation did not depend on among clinical stages or histologic types. But irradiation to mediastinum affected to immunological abilities.

The values in some immunological parameter tested at pre-treatment or at post-treatment suggested the correlation with tumor regression, namely in the cases showed high values in absolute lymphocyte counts and PPD skin test reactivity at the time of pre-treatment and in the cases showed high reactivity in PHA skin test at post-treatment, tumor regression was significantly demonstrated compared with the other cases.

The patients showed high values in absolute lymphocyte counts and PHA skin test at pre-treatment time or showed high values in lymphocyte blastoid transformation with PHA at post-treatment demonstrated longer survival time.

As a result, the test of immunological abilities obtained at pre-treatment time was reliable to forecast tumor regression and survival time.

目次

- I. 緒言
- II. 対象症例
- III. 研究方法
- 1) 免疫能パラメーターと検査時期
 - 2) 免疫能パラメーターの検査手技
 - 3) 腫瘍縮小効果の判定
 - 4) 予後の評価
- IV. 結果
- 1) 治療による免疫能パラメーターの変動
 - 2) 病期と免疫能パラメーターの変動
 - 3) 組織型と免疫能パラメーターの変動
 - 4) 縦隔照射の有無と免疫能パラメーターの変動
 - 5) 免疫能パラメーターと腫瘍縮小効果
 - 6) 免疫能パラメーターと予後
 - 7) 免疫能パラメーターの組合せによる腫瘍縮小効果との関連
 - 8) 免疫能パラメーターの組合せによる予後との関連
- V. 総括・考案
- VI. 結語
- 文献

I. 緒言

進行肺癌患者の放射線治療における免疫能低下についてはすでに報告したが¹⁾、低下の度合いには症例によって差異がみられ、腫瘍縮小効果および予後との関連を検討することによって、各免疫能パラメーターの有用性を評価し得る。さらには、放射線治療によるこのような免疫能低下が治療効果にもたらす影響に関しても推察することが可能であると思われる²⁾。

今回、我々は末梢リンパ球絶対数、PHA(Phytohemagglutinin)皮膚反応、PPD皮膚反応(ツベルクリン反応)およびPHAによる末梢リンパ球幼

若化反応を免疫能パラメーターとして用い、治療によるこれらのパラメーターの変動と病期や組織型、縦隔照射の有無との関連について検討した。さらに、放射線治療前および治療終了時のそれぞれの時点におけるこれらのパラメーターの成績と腫瘍縮小効果や予後がいかなる関連を有するかについて解析した。

II. 対象症例

当科において入院加療を行った進行肺癌患者52例を対象とした。UICC, TNM分類(1978)³⁾によれば、52例中33例がStage III, 19例がStage IVであった。平均年齢は62.1歳(44歳~79歳)で、男性43例、女性9例であった。組織型別では扁平上皮癌28例、腺癌14例、小細胞癌6例、大細胞癌1例、組織型不明3例であった(Table 1)。なお、慢性肺炎を主とする良性疾患14例をも比較検討に用いた。

III. 研究方法

1) 免疫能パラメーターと検査時期

Table 2にかかげた放射線化学療法剤併用スケジュールに基づいて治療を行い、コバルト60による照射前および主病巣に対する病巣線量2000rad, 4000rad照射時点(6000rad照射群では6000rad照射時も含む)における末梢リンパ球絶対数、PHA皮膚反応、PPD皮膚反応およびPHAによる末梢リンパ球幼若化反応について検索した。なお、放射線療法、化学療法、免疫療法は原則として同時併用した。また、良性疾患例に対しては、肺癌例と同一間隔になるように、入院第1日目、第15日目および第29日目において上記の検査を施行した。

2) 免疫能パラメーターの検査手技と判定

Table 1 Histologic type and stage

Histol. / Stage	Squamous cell ca.	Adenocarcinoma	Small cell ca.	Large cell ca.	Unknown	Total
III	21	9	3	0	0	33
IV	7	5	3	1	3	19
Total	28	14	6	1	3	52 cases

Table 2 Method of treatment

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

Table 4 Correlation between histologic type and survival time

Survival time Histol.	3 Months	6 Months
	Squamous cell ca.	78.6% ($\frac{22}{28}$)
Adenocarcinoma	78.6% ($\frac{11}{14}$)	42.9% ($\frac{6}{14}$)
Small cell ca.	83.3% ($\frac{5}{6}$)	16.7% ($\frac{1}{6}$)

4) 予後の評価

対象症例の50%生存率は治療後ほぼ6カ月であり (Table 3, 4), 治療後6カ月以上生存群と6カ月未満の生存群において評価した。

IV. 結果

1) 治療による免疫能パラメーターの変動

末梢リンパ球絶対数は, 治療前には2000/mm³以上の症例が48.8% (43例中21例), 1500/mm³以上では72.1% (43例中31例)であったが, 治療終了時には1500/mm³以上の症例が8.9% (45例中4例), 1000/mm³以上では31.1% (45例中14例)となり, 著明な減少をきたした (Fig. 1). PHA皮膚反応は, 治療前には平均紅斑径20mm以上の症例が67.5% (40例中27例)であったが, 治療終了時には27.0% (37例中10例)に減少した (Fig. 2). PPD皮膚反応では陽性以上の症例は, 治療前には71.1% (38例中27例), 治療終了時には61.1% (36例中22例)と大きな変動はみられなかった (Fig. 3). PHAによる末梢リンパ球

PHA皮膚反応, PPD皮膚反応およびPHAによる末梢リンパ球幼若化反応の検査手技についてはすでに報告した¹⁾. 免疫能パラメーターの判定は, 末梢リンパ球絶対数では2000/mm³, PHA皮膚反応では平均紅斑径20mm, PPD皮膚反応では陽性 (紅斑の長径10mm), PHAによる末梢リンパ球幼若化反応では S.I. (Stimulation Index) 20を基準とし, それ以上とそれ未満にわけた. なお, 治療終了時にはリンパ球数は著明に減少したので1000/mm³を基準とした.

3) 腫瘍縮小効果の判定

腫瘍に対する効果は, 従来から当科で行っている方法⁴⁾, すなわち照射前のX線フィルム上の腫瘍影を100%とし, 長短径の和の1/2を求め, これが50%以上短くなったものを著効, 25~50%の短縮を有効, 0~25%の短縮をやや有効, 不変あるいは増大を無効と判定した. 又, 無気肺を伴った症例ではその消失をもって有効と判定した.

Table 3 Correlation between stage and survival time

Survival time Stage	3 Months	6 Months
	III	75.8% ($\frac{25}{33}$)
IV	66.7% ($\frac{12}{18}$)	44.4% ($\frac{8}{18}$)

Therapy status Lymphocytes (mm ³)	Pre-treatment	During treatment	Post-treatment
≥ 2000	●●●●●●●●	○○	
1500 ~ 1999	●○○○○○	●●●●●●	●●●●○
1000 ~ 1499	●●●●●●	●●●●●●	●●●●●●
500 ~ 999	●	●●●●●●	●●●●●●
< 500	●	●●	●●●●●●

● Stage III, ○ Stage IV

Fig. 1 Absolute lymphocyte counts

Therapy status Diameter of erythema (mm)	Pre-treatment	During treatment	Post-treatment
≥ 30	• • • • •	•	• •
20 ~ 29	• • • • • • • • • • • • • • •	• • • • • • • • • • • • • • •	• • • • • • • • • •
10 ~ 19	• • • • • • • • • •	• • • • • • • • • •	• • • • • • • • • • • • • • •
< 10	•	• • • •	• • • • • • • • • •

• Stage III, ○ Stage IV

Fig. 2 PHA skin test

Therapy status S.I.	Pre-treatment	During treatment	Post-treatment
≥ 40	• • • • •	•	• •
30 ~ 39	• • • • •		
20 ~ 29	• • •	• •	• • •
10 ~ 19	• • • • •	• • • • •	• • • • • • • • • •
< 10	• • •	• • • • •	• • • • • • • • • •

• Stage III, ○ Stage IV

Fig. 4 Lymphocyte blastoid transformation

Therapy status Reaction	Pre-treatment	During treatment	Post-treatment
≥ +	• • • • • • • • • • • • • • •	• • • • • • • • • • • • • • •	• • • • • • • • • • • • • • •
±	• • • • • • • • • •	• • • • • • • • • •	• • • • • • • • • •
-	•	• • •	• • • • • •

• Stage III, ○ Stage IV

Fig. 3 PPD skin test

幼若化反応においては、S.I. が20以上の症例は、治療前には65.0% (20例中13例)であったが、治療終了時には20.0% (25例中5例)と著明に減少

した (Fig. 4).

2) 病期と免疫能パラメーターの変動 (Table 5)

Stage IVでは、末梢リンパ球絶対数は治療前から、Stage IIIに比べて少ない傾向を示し、治療終了時にも同様な傾向がみられた。PHA 皮膚反応は、治療前の時点では Stage IVの方が Stage IIIより有意 ($p < 0.01$) に高かったが、治療の進行とともに両期とも同様な低下を示した。PPD 皮膚反応は、治療前、治療中および治療終了時のすべてにおいて Stage IVの方が Stage IIIより高い傾向を示したが、各症例毎のバラツキが大きく、有意差はみとめなかった。PHA による末梢リンパ球幼若化反応では全経過を通じて病期間で差をみとめなかった。

Table 5 Comparison between stage and immunological parameters

Parameter	Stage	III	IV	Control group
	Status			
Number of lymphocytes (/mm ³)	pre.	2106.6±802.2 n=28	1738.8±686.4 n=17	2155.2±803.5 n=14
	during	1050.3±385.9 n=30	1198.7±442.0 n=18	2184.6±429.6 n=14
	post.	900.6±411.8 n=29	744.4±330.6 n=16	2370.4±366.9 n=14
PHA skin test (mm)	pre.	21.4±5.8 n=26	28.6±8.6 n=13	26.0±7.7 n=14
	during	19.2±7.3 n=25	19.0±7.6 n=12	24.0±7.8 n=14
	post.	15.2±8.6 n=25	15.3±6.4 n=12	26.5±6.1 n=14
PPD skin test (mm)	pre.	15.7±8.0 n=25	16.6±9.0 n=13	18.2±9.2 n=14
	during	12.4±8.1 n=25	17.5±11.1 n=12	16.2±8.1 n=14
	post.	10.9±7.6 n=24	14.5±6.5 n=12	19.1±7.6 n=14
Lymphocyte blastoid transformation (S.I.)	pre.	31.9±18.3 n=13	29.1±13.3 n=7	43.8±8.8 n=14
	during	13.4±11.2 n=13	13.0±7.5 n=5	41.3±8.2 n=14
	post.	13.3±11.2 n=16	11.7±6.2 n=6	42.5±11.3 n=14

Table 6 Comparison between histologic type and immunological parameters

Parameter	Histol.	Squamous cell ca.	Adenocarcinoma
	Status		
Number of lymphocytes (/mm ³)	pre.	1879.7±819.6 n=23	2411.3±708.0 n=12
	during	1082.0±440.3 n=27	1189.6±384.5 n=12
	post.	873.2±423.6 n=25	934.3±326.2 n=11
PHA skin test (mm)	pre.	22.5±6.2 n=19	23.0±6.3 n=12
	during	18.4±7.7 n=19	18.3±7.1 n=11
	post.	15.1±6.7 n=19	15.0±8.8 n=11
PPD skin test (mm)	pre.	17.0±9.2 n=18	15.5±7.2 n=12
	during	12.4±7.8 n=19	15.8±12.6 n=11
	post.	10.8±7.1 n=18	12.4±6.8 n=11
Lymphocyte blastoid transformation (S.I.)	pre.	30.6±18.2 n=10	41.0±7.7 n=5
	during	12.3±4.6 n=10	17.0±16.1 n=5
	post.	13.7±12.3 n=11	13.1±7.1 n=8

以上の如く、これらのパラメーターの変動は、Stage IIIとIVの間では明らかな差をみとめないという結果を得た。

3) 組織型と免疫能パラメーターの変動

対象症例のうち小細胞癌と大細胞癌の症例は、それぞれ6例、1例と少数であったので除き、扁平上皮癌と腺癌についてのみ比較検討した (Table 6)

末梢リンパ球絶対数では、腺癌の治療前値は扁平上皮癌より有意 ($p < 0.05$) に多かったが、治療の進行とともに両者とも同様な減少を示した。PHA 皮膚反応は、扁平上皮癌、腺癌ともに全経

過を通じて一様な低下を示し、PPD 皮膚反応もその変動は両群の間で明らかな差をみとめなかった。PHA による末梢リンパ球幼若化反応は、治療前に腺癌が扁平上皮癌より高い傾向にあったが、治療終了時にはほぼ同じ値にまで低下した。

以上の如く、これらのパラメーターの変動には、扁平上皮癌と腺癌の間で明らかな差をみとめなかった。

4) 縦隔照射の有無と免疫能パラメーターの変動 (Table 7)

コバルト60による照射野に縦隔の一部ないし全部を含むものを縦隔照射 (+) 群とし、含まな

Table 7 Effect of irradiation to mediastinum on immunological parameters

Parameter	to mediastinum	(+) group	(-) group
	Status		
Number of lymphocytes (/mm ³)	pre.	2009.3±770.4 n=24	1953.7±795.2 n=20
	during	1055.0±416.6 n=29	1210.3±391.8 n=18
	post.	903.0±412.8 n=27	765.3±349.4 n=17
PHA skin test (mm)	pre.	24.4±7.3 n=25	21.0±6.3 n=12
	during	20.4±7.4 n=24	16.8±6.9 n=12
	post.	15.9±8.6 n=24	14.5±6.3 n=12
PPD skin test (mm)	pre.	17.4±8.0 n=24	13.3±8.8 n=12
	during	16.1±10.3 n=24	9.7±5.9 n=12
	post.	13.7±8.0 n=23	9.3±5.6 n=12
Lymphocyte blastoid transformation (S.I.)	pre.	30.4±15.0 n=13	31.2±11.8 n=5
	during	10.1±4.7 n=12	25.1±15.1 n=4
	post.	13.5±8.3 n=15	17.3±13.5 n=8

Table 8 Correlation between primary efficacy and immunological parameters (pre-treatment)

Parameter	Effect	Remarkably effective or effective	Slightly effective or no effect
Number of lymphocytes* (/mm ³)	≥2000	90.5% ($\frac{19}{21}$)	9.5% ($\frac{2}{21}$)
	<2000	45.5% ($\frac{10}{22}$)	54.5% ($\frac{12}{22}$)
PHA skin test (mm)	≥20	75.0% ($\frac{18}{24}$)	25.0% ($\frac{6}{24}$)
	<20	75.0% ($\frac{9}{12}$)	25.0% ($\frac{3}{12}$)
PPD skin test* (mm)	≥10	87.5% ($\frac{21}{24}$)	12.5% ($\frac{3}{24}$)
	<10	45.5% ($\frac{5}{11}$)	54.5% ($\frac{6}{11}$)
Lymphocyte blastoid transformation (S.I.)	≥20	90.9% ($\frac{10}{11}$)	9.1% ($\frac{1}{11}$)
	<20	100.0% ($\frac{6}{6}$)	0.0% ($\frac{0}{6}$)

* p<0.01

いものを縦隔照射(−)群として比較検討した。なお、縦隔照射(+)群の照射野は、皮膚面上において $86.3 \pm 29.7 \text{cm}^2$ (mean \pm S.D.)であり、縦隔照射(−)群では $63.5 \pm 31.0 \text{cm}^2$ であった。

末梢リンパ球絶対数の変動には、両者の間で明らかな差をみとめなかったが、PHA皮膚反応およびPPD皮膚反応は、ともに全経過を通じて縦隔照射(+)群の方が反応性が強い傾向を示した。とくに、PPD皮膚反応の治療中および治療終了時では有意差(それぞれ $p < 0.01$, $p < 0.05$)がみとめられた。また、PHAによる末梢リンパ球幼若化反応では、治療中および治療終了時に、縦隔照射(−)群の方が高い傾向を示し、とくに治療中では有意差($p < 0.05$)がみとめられた。

以上の如く、両群の間では、末梢リンパ球絶対数の変動には差がなかったが、PHA皮膚反応およびPPD皮膚反応は縦隔照射(+)群の方が高い傾向にあった。一方、PHAによる末梢リンパ球幼若化反応は縦隔照射(−)群の方が高い傾向にあり、各パラメーター間での解離を示した。

5) 免疫能パラメーターと腫瘍縮小効果

治療前の検討(Table 8)では、末梢リンパ球絶対数が $2000/\text{mm}^3$ 以上の症例の90.5%(21例中19例)が著効あるいは有効を示したのに対し、 $2000/\text{mm}^3$ 未満の症例の54.5%(22例中12例)はやや有効あるいは無効であり、カイ2乗検定において両者の間に有意差($p < 0.01$)をみとめた。また、PPD皮膚反応でも、反応陽性以上の症例の87.5%(24例中21例)が著効あるいは有効を示したのに対し、疑陽性あるいは陰性例の54.5%(11例中6例)はやや有効あるいは無効であり、有意差($p < 0.01$)をみとめた。

治療終了時の検討(Table 9)では、PHA皮膚反応の平均紅斑径 20mm 以上の症例の100%(9例全例)が著効あるいは有効を示したのに対し 20mm 未満の症例の34.6%(26例中9例)はやや有効あるいは無効であり、有意差($p < 0.05$)をみとめた。

6) 免疫能パラメーターと予後

治療前の検討(Table 10)では、末梢リンパ球絶対数が $2000/\text{mm}^3$ 以上の症例の75.0%(20例中15例)が治療後6カ月以上生存したのに対し、

Table 9 Correlation between primary efficacy and immunological parameters (post-treatment)

Parameter	Effect	Remarkably effective or effective	Slightly effective or no effect
Number of lymphocytes (/mm ³)	≥2000	76.9% ($\frac{10}{13}$)	23.1% ($\frac{3}{13}$)
	<2000	67.7% ($\frac{21}{31}$)	32.3% ($\frac{10}{31}$)
PHA skin test* (mm)	≥20	100.0% ($\frac{9}{9}$)	0.0% ($\frac{0}{9}$)
	<20	65.4% ($\frac{17}{26}$)	34.6% ($\frac{9}{26}$)
PPD skin test (mm)	≥10	81.0% ($\frac{17}{21}$)	19.0% ($\frac{4}{21}$)
	<10	61.5% ($\frac{8}{13}$)	38.5% ($\frac{5}{13}$)
Lymphocyte blastoid transformation (S.I.)	≥20	100.0% ($\frac{3}{3}$)	0.0% ($\frac{0}{3}$)
	<20	83.3% ($\frac{15}{18}$)	16.7% ($\frac{3}{18}$)

* p<0.05

Table 10 Correlation between survival time and immunological parameters (pre-treatment)

Parameter	Survival time	≥ 6 Months	< 6 Months
Number of lymphocytes* (/mm ³)	≥2000	75.0% ($\frac{15}{20}$)	25.0% ($\frac{5}{20}$)
	<2000	36.4% ($\frac{8}{22}$)	63.6% ($\frac{14}{22}$)
PHA skin test**(mm)	≥20	65.4% ($\frac{17}{26}$)	34.6% ($\frac{9}{26}$)
	<20	33.3% ($\frac{4}{12}$)	66.7% ($\frac{8}{12}$)
PPD skin test (mm)	≥10	59.3% ($\frac{16}{27}$)	40.7% ($\frac{11}{27}$)
	<10	45.5% ($\frac{5}{11}$)	54.5% ($\frac{6}{11}$)
Lymphocyte blastoid transformation (S.I.)	≥20	58.3% ($\frac{7}{12}$)	41.7% ($\frac{5}{12}$)
	<20	37.5% ($\frac{3}{8}$)	62.5% ($\frac{5}{8}$)

* p<0.05, ** p<0.1

Table 11 Correlation between survival time and immunological parameters (post-treatment)

Parameter	Survival time	≥ 6 Months	< 6 Months
	Number of lymphocytes (/mm ³)	≥1000	66.7% ($\frac{8}{12}$)
<1000		53.1% ($\frac{17}{32}$)	46.9% ($\frac{15}{32}$)
PHA skin test (mm)	≥20	70.0% ($\frac{7}{10}$)	30.0% ($\frac{3}{10}$)
	<20	48.0% ($\frac{12}{25}$)	52.0% ($\frac{13}{25}$)
PPD skin test (mm)	≥10	59.1% ($\frac{13}{22}$)	40.9% ($\frac{9}{22}$)
	<10	50.0% ($\frac{7}{14}$)	50.0% ($\frac{7}{14}$)
Lymphocyte blastoid transformation* (S.I.)	≥20	100.0% ($\frac{4}{4}$)	0.0% ($\frac{0}{4}$)
	<20	42.9% ($\frac{9}{21}$)	57.1% ($\frac{12}{21}$)

* p<0.05

2000/mm³ 未満の症例では63.6% (22例中14例) が6ヵ月未満で死亡し、両者の間に有意差 (p<0.05) をみとめた。また、PHA 皮膚反応では、平均紅斑径20mm 以上の症例の65.4% (26例中17例) が6ヵ月以上生存したのに対し、20mm 未満では66.7% (12例中8例) が6ヵ月未満で死亡し、両者の間に有意差 (p<0.1) をみとめた。

治療終了時の検討 (Table 11) では、PHA による末梢リンパ球幼若化反応の S.I. が20以上の症例の全て (4例全例) が6ヵ月以上生存したのに対し、S.I. 20未満では57.1% (21例中12例) が6ヵ月未満で死亡し、両者の間に有意差 (p<0.05) をみとめた。

7) 免疫能パラメーターの組合せによる腫瘍縮小効果との関連

末梢リンパ球絶対数では治療前に2000/mm³ 以上、治療終了時では1000/mm³ 以上、PHA 皮膚反応の平均紅斑径20mm 以上、PPD 皮膚反応陽性以上という基準を設定し、これらのうちの全てを満たすものを (卅)、2つでは (廿)、1つでは (+)、すべてを満たさないものを (-) として

Table 12 Correlation between primary efficacy and immunological parameters (pre-treatment)

Effect Parameter	Remarkably effective or effective	Slightly effective or no effect
(卅)	100.0% ($\frac{5}{5}$)	0.0% ($\frac{0}{5}$)
(廿)	90.0% ($\frac{18}{20}$)	10.0% ($\frac{2}{20}$)
(+)	50.0% ($\frac{3}{6}$)	50.0% ($\frac{3}{6}$)
(-)	0.0% ($\frac{0}{3}$)	100.0% ($\frac{3}{3}$)

腫瘍縮小効果との関連性を評価した。

治療前の検討 (Table 12) では、(卅) の症例の全て (5例全例) が著効あるいは有効を示し、(廿) では90.0% (20例中18例)、(+) では50.0% (6例中3例) が著効あるいは有効で、(-) では全ての症例 (3例全例) がやや有効あるいは無効であった。

治療終了時の検討 (Table 13) では、(卅) の症例の全て (2例全例) が著効あるいは有効を示

Table 13 Correlation between primary efficacy and immunological parameters(post-treatment)

Effect Parameter	Remarkably effective or effective	Slightly effective or no effect
(卅)	100.0% ($\frac{2}{2}$)	0.0% ($\frac{0}{2}$)
(卅)	88.9% ($\frac{8}{9}$)	11.1% ($\frac{1}{9}$)
(+)	80.0% ($\frac{8}{10}$)	20.0% ($\frac{2}{10}$)
(-)	50.0% ($\frac{5}{10}$)	50.0% ($\frac{5}{10}$)

Table 14 Correlation between survival time and immunological parameters (pre-treatment)

Survival time Parameter	≥ 6 Months	< 6 Months
(卅)	100.0% ($\frac{5}{5}$)	0.0% ($\frac{0}{5}$)
(卅)	75.0% ($\frac{15}{20}$)	25.0% ($\frac{5}{20}$)
(+)	16.7% ($\frac{1}{6}$)	83.3% ($\frac{5}{6}$)
(-)	0.0% ($\frac{0}{3}$)	100.0% ($\frac{3}{3}$)

Table 15 Correlation between survival time and immunological parameters (post-treatment)

Survival time Parameter	≥ 6 Months	< 6 Months
(卅)	100.0% ($\frac{2}{2}$)	0.0% ($\frac{0}{2}$)
(卅)	66.7% ($\frac{6}{9}$)	33.3% ($\frac{3}{9}$)
(+)	60.0% ($\frac{6}{10}$)	40.0% ($\frac{4}{10}$)
(-)	60.0% ($\frac{6}{10}$)	40.0% ($\frac{4}{10}$)

し、(卅)では88.9% (9例中8例)、(+)では80.0% (10例中8例)が著効あるいは有効で、(-)では50.0% (10例中5例)がやや有効あるいは無効であった。

8) 免疫能パラメーターの組合せによる予後との関連

治療前の検討 (Table 14) では、(卅)の症例の全て (5例全例) が治療後6ヵ月以上生存し、(卅)では75.0% (20例中15例)であり、(+)では16.7% (6例中1例)、(-)では6ヵ月以上の生存はなかった。このように、免疫能パラメーターを組合せて評価することにより、治療前のデータで予後の推定がある程度可能であることが示された。

治療終了時の検討 (Table 15) では、(卅)の症例の全て (2例全例) が6ヵ月以上生存し、(卅)では66.7% (9例中6例)、(+)あるいは(-)では60.0% (それぞれ10例中6例) が6ヵ月以上生存した。このように、治療によって変動した免疫能パラメーターは、治療前のデータほど予後と関連しないものと推察される。

V. 総括・考案

わが国における進行肺癌の放射線治療は、放射線単独治療と放射線化学療法併用をあわせると、その半数近くの症例に対して行われていると報告されており⁹⁾、進行肺癌の治療において放射線治療の果す役割は非常に大きい。しかしながら、その治療成績は非常に惨めなもので、5年生存率では、報告により多少の差はあるが10%に満たないものが多い。このような治療成績の改善のため、現在種々の化学療法剤の多剤併用や、宿主を介した作用を有する BCG-CWS⁶⁾⁷⁾、OK-432⁸⁾⁹⁾、PSK¹⁰⁾¹¹⁾等の非特異的免疫賦活剤の併用が試みられている。

一方、放射線治療が宿主の免疫能抑制的作用を有することはかなり古くから知られており、担癌によってすでに低下をきたしている宿主の免疫能は^{12)~16)}、放射線治療によってさらに障害される事実が確認されている。また、併用される化学療法剤の投与も、多くの場合免疫抑制的に働く。治療によってもたらされる免疫能の低下が担癌宿主の治療効果に悪影響をもたらす事は容易に想像され、免疫能の低下が腫瘍の増殖、転移を促進するとの報告もみられる¹⁷⁾。

担癌宿主の免疫能の評価にあたって、現在種々の免疫能パラメーターが開発され^{18)~20)}、広く臨床の場で応用されている。しかしながら、その多くは非特異的免疫能パラメーターであり、どれだけ宿主の癌に対する抵抗性を反映しているか疑問であり、最近では非特異的免疫能パラメーターは宿主の一般的な抵抗性を示しているとの見解もとられている。一方、特異的免疫能パラメーターのいくつかも臨床で使用されているが^{21)~22)}、手技の煩雑さに加えて実際に癌特異的なものであるか等、残された問題も多くその解決にはなお時間を要するものと思われる。

著者らは、1977年9月より肺癌患者の放射線治療にあたって、その治療経過中の免疫能の変動を、白血球数、末梢リンパ球絶対数、PHA 皮膚反応、PPD 皮膚反応、PHA による末梢リンパ球幼若化反応および血清免疫グロブリン (IgG, IgA, IgM) をパラメーターとして検索してきた。現在では、ConA (Concanavalin A) および PWM (Poak weed mitogen) による末梢リンパ球幼若化反応、末梢リンパ球の Subpopulation (T-cell, B-cell), T-cell の subset (T γ , T μ) をもパラメーターに加えて検討しているが、今回はこれまでに検討症例がかなり集積した末梢リンパ球絶対数、PHA 皮膚反応、PPD 皮膚反応およびPHA による末梢リンパ球幼若化反応のデータを解析しその意義を推察した。

末梢リンパ球絶対数は最も簡便なパラメーターであり、予後との関連についても報告されている²³⁾。治療前には2000/mm³以上の症例が48.8% (43例中21例)、1500/mm³以上では72.1% (43例中31例)であったが、治療終了時には1500/mm³以上の症例が8.9% (45例中4例)、1000/mm³以上では31.1% (45例中14例)となり著明な減少をきたした。病期について比較すると、治療前に Stage IVでは Stage IIIに比べて少ない傾向を示し、治療終了時にも同様な傾向がみられた。また、扁平上皮癌と腺癌の間ではリンパ球数の減少に差はなかった。なお、リンパ球数の変動には、縦隔照射の有無による差はみとめられなかつ

た。このようにリンパ球数の著明な減少は、リンパ球が放射線に対して最も感受性の強い細胞の一つであることによると思われる。

PHA 皮膚反応は、従来より小児の免疫不全症においてその診断的価値がみとめられていたが^{24)~26)}、近年、癌患者の免疫能パラメーターとして注目されつつある^{27)~29)}。また、PHA 皮膚反応は末梢リンパ球絶対数や PPD 皮膚反応およびPHA による末梢リンパ球幼若化反応とある程度の相関を示すという報告もある^{30)~31)}。今回の検討では、治療前には平均紅斑径20mm以上の症例が67.5% (40例中27例)であったが、治療終了時には27.0% (37例中10例)に減少した。なお、治療経過中における反応性の低下には病期間、組織型間で差をみとめなかった。また、縦隔照射の有無では縦隔照射 (+) 群の方が反応性が高く推移する傾向を示した。PHA は非特異的 mitogen としてはたらくので、皮膚反応の施行にあたって前感作の必要がなく簡単であるが、そのため本反応は免疫応答の認識過程を評価するには役立たない。しかし、本反応の成立には、PHA 皮内注射により一連の免疫応答を始動できるリンパ球の population と皮膚反応部位に浸潤しうる単核球の population の存在が必要であり、細胞性免疫応答の機能的コンポーネントをあらわしていると考えられる³⁰⁾。

PPD 皮膚反応は古くから用いられており、その意義を評価する報告もみられる^{32)~33)}。本反応は recall antigen による皮膚反応であり、免疫記憶がよく保持されて短期間では変動が少ないといわれている^{34)~36)}。今回の検討でも、治療前に陽性以上の症例は71.1% (38例中27例)、治療終了時には61.1% (36例中22例)と大きな変動はみられなかった。病期間で比較すると、治療の経過を通じて Stage IVの方が Stage IIIより高い傾向を示したが、各症例間のバラツキが大きく有意差はみとめなかった。組織型間では差をみとめなかったが、縦隔照射の有無では縦隔照射 (+) 群の方が高く推移し、治療中と治療終了時のそれぞれで有意差があった。

PHA によるリンパ球幼若化反応は、良性疾患

例と比較すると、肺癌例では治療前の時点ですでに有意 ($p < 0.05$) な低下を示し⁴¹⁾、治療により著明に低下した。病期間の差はみとめなかった。組織型間でも、その反応性の低下に差はなかったが、縦隔照射の有無では、治療中および治療終了時に、縦隔照射(－)群の方が高い傾向を示し、とくに治療中では有意差がみられた。本反応は、PHA 刺激によってリンパ球の DNA 合成能が賦活された度合いを示すものであり、治療によるリンパ球機能の低下を推察させる。癌生体におけるリンパ球幼若化反応の低下は、癌患者血清中の免疫抑制因子によるとの報告もみられ³⁹⁾、その本態はある種のコレステロール誘導体であるともいわれている³⁹⁾。また、患者血から分離したリンパ球を頻回に洗浄することにより反応性が回復することも示されている。このように、担癌生体におけるリンパ球機能の低下を血清因子すなわちリンパ球外部からの抑制としてとらえる一方では、リンパ球内部での障害も考慮に入れる必要がある。現在、担癌生体リンパ球の ADA (adenosine deaminase) および PNP (purine nucleoside phosphorylase) についての報告がなされている⁴⁰⁾。我々も従来からリンパ球活性化機構に関する研究を続けている。PHA や Con A などの mitogen によるリンパ球幼若化には Ca^{2+} が必須であり、細胞内に Ca^{2+} を特異的に流入させる作用を有する薬剤である Ca^{2+} ionophore A 23187は、これらの mitogen の非存在下にリンパ球を幼若化させることができる⁴¹⁾。一方、PHA や Con A などの mitogen の刺激により、リンパ球中の Ca^{2+} は急激に上昇し⁴²⁾、またリンパ球膜のリン脂質の急速な代謝回転の上昇がみられる⁴³⁾⁴⁴⁾。西塚らによって見出され⁴⁵⁾、我々がヒト末梢血リンパ球におけるその測定法を確立した Ca^{2+} ・生体膜リン脂質依存性プロテインキナーゼ⁴⁶⁾⁴⁷⁾は、 Ca^{2+} と生体膜のリン脂質によって活性化される特異な酵素系で、リンパ球幼若化において大きな意義を有するものと推定され、担癌生体リンパ球におけるその動向、放射線照射の影響など研究の進展による知見を期待している。

次に、我々の使用した免疫能パラメーターと腫

瘍縮小効果および予後との関連を、治療前のデータと治療終了時のデータのそれぞれについて検討を加えたい。

免疫能パラメーターと腫瘍縮小効果については、治療前の末梢リンパ球絶対数および PPD 皮膚反応が有意に腫瘍縮小効果との関連性を示した。治療終了時の検討では、PHA 皮膚反応が有意に腫瘍縮小効果との関連を示した。すなわち、治療前ではリンパ球数や PPD 皮膚反応により、腫瘍縮小効果がある程度予測できるといえる。

免疫能パラメーターと予後については、治療前の末梢リンパ球絶対数および PHA 皮膚反応、治療終了時の PHA による末梢リンパ球幼若化反応が有意に予後との関連を示した。このように、各パラメーターの評価によって、腫瘍縮小効果や予後の予測がある程度は可能であるとの結果を得た。さらに、パラメーターを組合せて評価することにより、より正確に腫瘍縮小効果や予後との関連を見出せるかどうか検討を加えた。その結果、治療終了時より治療前のデータの方が腫瘍縮小効果や予後をより正確に反映することが示された。

我々の使用した非特異的免疫能パラメーターは腫瘍縮小効果や予後とある程度の関連を示したが、どの症例にもあてはまる正確な検査法であるとはいえず、さらに精度の高い免疫能パラメーターの開発が必要であると思われる。また、肺癌の放射線治療において、著しい免疫能低下がみとめられ、免疫能低下が腫瘍縮小効果や予後に悪影響をもたらすことから、宿主機能を常に念頭に置いた治療が望まれる。最近、放射線治療の領域でもさらに詳細な免疫学的解析が必要であるとの提言が多田⁴⁸⁾によってなされ、我々放射線科医も放射線治療と免疫についてさらに深い認識を持つ事が必要となる時期であると思われる。

VI. 結 語

1) 進行肺癌の放射線化学療法併用治療によって、末梢リンパ球絶対数の著明な減少および PHA 皮膚反応、PHA によるリンパ球幼若化反応の低下がみとめられた。

2) 以上の免疫能パラメーターの変動には、病

期(Stage IIIとIVの間)や組織型(扁平上皮癌と腺癌の間)による差異をみとめなかった。しかし、縦隔照射の有無によって検討すると、縦隔照射(+)群の方がPHA皮膚反応およびPPD皮膚反応は良好に推移し、とくにPPD皮膚反応では治療中および治療終了時に有意(それぞれ $p < 0.01$, $p < 0.05$)に反応性が強かった。反対に、PHAによる末梢リンパ球幼若化反応では縦隔照射(-)群の方が良好に推移し、とくに治療中には有意($p < 0.05$)に高かった。このように縦隔照射の有無での検討においては、パラメーターの変動に解離がみられた。

3) 免疫能パラメーターと腫瘍縮小効果との関連について検討すると、治療前のデータでは、末梢リンパ球絶対数およびPPD皮膚反応が有意(それぞれ $p < 0.01$)に腫瘍縮小効果との関連を示した。治療終了時のデータでは、PHA皮膚反応が有意($p < 0.05$)に腫瘍縮小効果との関連を示した。

4) 免疫能パラメーターと予後との関連について検討すると、治療前のデータでは末梢リンパ球絶対数およびPHA皮膚反応が有意(それぞれ $p < 0.05$, $p < 0.1$)に予後との関連を示した。治療終了時のデータではPHAによる末梢リンパ球幼若化反応が有意($p < 0.05$)に予後との関連を示した。

5) 免疫能パラメーターを組合せて評価することにより腫瘍縮小効果や予後との関連がより明らかになるという結果を得た。とくに、治療前のデータの組合せにより、予後の推定がある程度可能であることが示された。また、治療終了時より治療前のデータの方が、腫瘍縮小効果や予後との関連が大きかった。

本論文の要旨は、第37回および第38回日本医学放射線学会総会(1978年・徳島、1979年・東京)において口述発表した。また、本研究の一部は文部省科学研究費からの補助金によって行われたことを付記する。

文 献

- 1) 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. 日本医放会誌, 39: 390—396, 1979
- 2) 小川恭弘, 押谷高志, 末松 徹, 御勢久平, 高島 均, 今城吉成, 高田佳木, 木村修治: 肺癌患者の放射線治療による免疫能パラメーターの変動と一次効果及び予後との関係. 第38回日本医放会総会抄録集, 1979
- 3) Harmer, M.H.: TNM classification of malignant tumors. pp. 41—45, 1978, International Union Against Cancer, Geneva
- 4) 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
- 5) 吉村克俊, 山下延男, 石川七郎: 全国集計(昭和47, 48, 49年次)よりみた肺癌の放射線治療の実態. 臨床放射線, 24: 669—675, 1979
- 6) Nishikawa, H., Yasaki, S., Yoshimoto, T., Sakatani, M., Itoh, M., Masuno, T., Namba, M., Ogura, T., Hirao, F., 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
- 7) 東 市郎, 山村雄一: BCG-CWSによる癌の免疫療法. 癌の臨床, 24: 413—420, 1978
- 8) 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
- 9) 小川恭弘, 木村修治, 今城吉成, 高島 均, 内田常夫, 杉村和朗, 松尾導昌, 押谷高志, 末松徹, 広田省三, 高田佳木: 放射線化学療法併用治療中の肺癌患者の免疫応答能の低下とOK-432の影響. 癌と化学療法, 6(Supplement I): 393—399, 1979
- 10) 吉岡達夫, 土器屋卓志, 伊東久夫, 宮本 宏, 橋本省三: 放射線治療患者に対する免疫療法併用による効果について. 第38回日本医放会総会抄録集, 1979
- 11) 服部孝雄: 免疫療法の実験. medicina, 14: 1126—1128, 1977
- 12) Krant, M.J., Manskopf, G., Brandrup, C.S. and Madoff, M.A.: Immunologic alterations in bronchogenic cancer. Cancer, 21: 623—631, 1966
- 13) Rees, J.C., Rossio, J.L., Wilson, H.E., Minton, J.P. and Dodd, M.C.: Cellular immunity in neoplasia, antigen and mitogen responses in patients with bronchogenic carcinoma. Cancer, 36: 2010—2015, 1975
- 14) Barnes, E.W., Farmer, A., Penhale, W.J., Irvine, W.J., Roscoe, P. and Horne, N.W.: Phytohemagglutinin-induced lymphocyte transformation in newly presenting patients

- 1) 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

- with primary carcinoma of the lung. *Cancer*, 36: 187—193, 1975
- 15) 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
 - 16) Stefani, S., Kerman, R. and Abbate, J.: Immune evaluation of lung cancer patients undergoing radiation therapy. *Cancer*, 37: 2792—2796, 1976
 - 17) Reiner, J. and Southam, C.M.: Increased growth of tumor isografts after immunosuppression of the recipient mice by methotrexate or 5 Fluoro-2'-Deoxyuridine. *J. Natl. Cancer Inst.*, 38: 753—759, 1967
 - 18) 漆崎一朗: 癌患者の免疫能. 癌の臨床, 24: 378—385, 1978
 - 19) 小川一誠, 井上雄弘: In vitro のパラメーター. 癌の臨床, 24: 477—482, 1978
 - 20) 螺良英郎, 小川絃一, 佐々木春夫, 中山拓郎: 癌患者の免疫診断パラメーター. 診断と治療, 67: 610—614, 1979
 - 21) 宮崎 勝, 藤本 茂, 高橋 誠, 石神博昭, 南智仁, 伊藤雄次郎: 可溶性 Tumor-associated antigen による消化器癌患者の特異的免疫能の評価. 癌の臨床, 25: 290—294, 1979
 - 22) Toyohira, K., Yasumoto, K., Manabe, H., Ohta, M., Terashima, H., Takayama, K., Shinohara, S. and Nomoto, K.: Effect of radiotherapy on lymphocyte cytotoxicity against allogeneic lung cancer cells in patients with bronchogenic carcinoma. *Gann*, 70: 9—14, 1979
 - 23) 榎殿玲子, 松浦啓一, 榎殿 敦: 放射線による免疫リンパ系細胞の障害と白血球増多剤の回復促進作用. 日本医放会誌, 37: 1153—1167, 1977
 - 24) Bonforte, R.J., Topilsky, M., Siltzbach, L.E. and Glede, P.R.: Phytohemagglutinin skin test: A possible in vivo measure of cell-mediated immunity. *J. Pediatr.*, 81: 775—780, 1972
 - 25) Oppenheim, J.J., Blease, R.M. and Waldman, T.: Defective lymphocyte transformation and delayed hypersensitivity in Wiskott-Aldrich syndrome. *J. Immunol.*, 104: 835—844, 1970
 - 26) Lawlor, G.L., Stiehm, E.R., Kaplan, M.S., Sengar, D.P.S. and Terasaki, P.I.: Phytohemagglutinin (PHA) skin test in the diagnosis of cellular immunodeficiency. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 52: 31—37, 1973
 - 27) Zuckermann, K.S. and Lobuglio, A.F.: Phytohemagglutinin skin tests in cancer patients. *Cancer*, 39: 2355—2361, 1977
 - 28) PHA 皮膚反応検討会記録. 癌と化学療法, 5 (Supplement I): 193—208, 1978
 - 29) Airo, R., Mikalescu, E., Astalki, G. and Meardi, G.: Skin reactions to phytohemagglutinin. *Lancet*, 1: 899—900, 1967
 - 30) 螺良英郎, 矢田健太郎, 小川絃一, 久野梧郎, 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
 - 31) 小川恭弘, 木村修治, 今中一文, 押谷高志, 高島 均, 今城吉成, 松尾導昌: 肺癌の放射線化学療法剤併用治療における PHA 皮膚反応の意義. 臨床放射線, 掲載予定
 - 32) Hughes, L.E. and Mackay, W.D.: Suppression of the tuberculin response in malignant disease. *Brit. Med. J.*, 2: 1346—1348, 1965
 - 33) Aisenberg, A.C.: Studies on delayed hypersensitivity in Hodgkin's disease. *J. Clin. Invest.*, 41: 1964—1970, 1962
 - 34) 漆崎一朗, 長井忠則, 石谷邦彦, 近藤 敦, 吉田憲基, 後町洋一: 肺癌患者の細胞性免疫能にかんする研究—血清の非特異的免疫抑制作用について—肺結核との対比. 肺癌, 17: 199—210, 1977.
 - 35) Eilber, F.R., Nizze, J.A. and Morton, D.L.: Sequential evaluation of general immune competence in cancer patients: Correlation with clinical course. *Cancer*, 35: 660—665, 1975
 - 36) Wardorf, D.S.: Impaired delayed hypersensitivity in patients with lepromatous leprosy. *Lancet*, 2: 773—777, 1966
 - 37) 漆崎一朗, 後町洋一, 長井忠則, 西条 登, 小山隆三, 福田守道: がん血清中のリンパ球の PHA 反応抑制因子. 最新医学, 29: 1775—1783, 1974
 - 38) 石田名香雄, 黒川 忠, 斉藤 博: ヒト血清中を流れる非特異的免疫抑制物質 (IRA) について—個体の反応低下の一元的解釈—. 臨床とウイルス, 2: 421—436, 1974.
 - 39) 漆崎一朗, 後町洋一, 長井忠則: 宿主抵抗と血清因子—humoral immunoregulation について—. 医学のあゆみ, 91: 418—425, 1974
 - 40) Ogawa, K., Tominaga, K., Taoka, S., Yata, K. and Tsubura, E.: Adenosine deaminase and purine nucleoside phosphorylase activities in lymphocytes from patients with lung cancer. *Gann*, 69: 471—475, 1978
 - 41) Whitney, R.B. and Sutherland, R.M.: Requirement for calcium ions in lymphocyte transformation stimulated by phytohemagglutinin. *J. Cell. Physiol.*, 80: 329—338, 1973

- 42) Luckasen, J.R., White, J.G. and Kersey, J.H.: Mitogenic properties of a calcium ionophore A23187. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 71: 5088—5095, 1974
- 43) Allwood, G., Asherson, G.L., Davey, M.J. and Goodford, P.J.: The early uptake of radioactive calcium by human lymphocytes treated with phytohemagglutinin. *Immunology*, 21: 509—516, 1971
- 44) Maino, V.C., Hayman, M.J. and Crumpton, M.J.: Relationship between enhanced turnover of phosphatidylinositol and lymphocyte activation by mitogens. *Biochem. J.*, 146: 247—252, 1975
- 45) Takai, Y., Kishimoto, A., Iwasa, Y., Kawahara, Y., Mori, T. and Nishizuka, Y.: Calcium-dependent activation of a multifunctional protein kinase by membrane phospholipids. *J. Biol. Chem.*, 254: 3692—3695, 1979
- 46) 小川恭弘, 木村修治, 川原康洋, 高井義美: ヒト末梢血リンパ球中の Ca^{*} ・生体膜リン脂質依存性プロテインキナーゼの測定法と調製法. 免疫実験操作法 VIII. pp. 2561—2570, 1979, 日本免疫学会編
- 47) Ogawa, Y., Takai, Y., Kawahara, Y., Kimura, S. and Nishizuka, Y.: A new protein kinase system activated by calcium and membrane phospholipids in human peripheral lymphocytes. submitted to *J. Immunol.*
- 48) 多田富雄: 放射線療法と免疫. 癌の臨床, 25: 1261, 1979