

## 乳癌患者における術前術後の癌特異的免疫能の動態と予後

京都大学医学部外科学教室第2講座（主任：日笠頼則教授）

稲本 俊，大垣 和久，日笠 頼則

児玉乳腺クリニック

児 玉 宏

〔原稿受付：昭和59年1月9日〕

## Specific Anti-tumor Immunity in Pre- and Postoperative State and Five Year Survival of Breast Cancer Patients

TAKASHI INAMOTO, KAZUHISA OHGAKI and YORINORI HIKASA

The 2nd Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University  
(Director: Prof. YORINORI HIKASA)

HIROSHI KODAMA

Kodama Breast Clinic

Specific anti-tumor immunity of peripheral blood lymphocytes was assessed with macrophage migration inhibition test against autologous tumor extract in breast cancer patients who received radical mastectomy in this department. In preoperative state, positive rate of macrophage migration inhibition factor (MIF) activity was significantly higher in stage I of tnm classification proposed by Japan Mammary Cancer Society in 1982 than in stage II, III and IV, and no positive cases were seen in stage IV. This positive rate was most significantly correlated with tumor size (t categories). No correlation was found between MIF activity and PPD skin test.

The patients who had positive MIF activity in preoperative state showed similar five year survival rate to those with negative MIF activity in the same stage. However, the patients whose MIF activity was negative in preoperative state and changed positive after operation showed significantly better prognosis in five year survival rate than those whose MIF activity was negative in either pre- or postoperative stage. Moreover, the recovery of this specific anti-tumor activity accompanied with increase of non-specific cellular immunity assessed with lymphoproliferative response of peripheral blood lymphocytes to mitogens such as concanavalin A (Con A). On the contrary, the patients who had increased lymphoproliferative response to Con A after operation

Key words: Breast cancer, Macrophage migration inhibition test, Specific anti-tumor immunity, Non-specific immunity, Five year survival.

索引語：乳癌，マクロファージ遊走阻止試験，癌特異的免疫能，非特異的免疫能，五年生存率。

Present address: The 2nd Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University, 54 Kawara-chu, Shogoin, Sakyo-ku Kyoto, 606, Japan.

without recovery of MIF activity showed significantly poorer prognosis in five year survival rate than those neither with recovery of the specific anti-tumor immunity nor with increase of the non-specific immunity. These results indicate the discrepancy of specific and non-specific immunity in cancer patients. And also it must be emphasized the importance of assay of specific anti-tumor immunity to evaluate the immune status of cancer patients and the necessity of not static but dynamic assessment of cancer patients' immunity.

## 結 言

癌患者の免疫能は液性免疫と細胞性免疫の両面から多くの検討が加えられ、様々の結論が引出されている。特に、血清中の抑制物質<sup>4,22,24,29</sup> やリンパ球中の suppressor population<sup>8,31</sup> の存在が認められ、癌患者の免疫の低下を説明するものとなっている。このように癌患者の免疫状態は明らかになってきてはいるが、これらの多くの検索は主に非特異的免疫能について行なわれており<sup>7,10,20</sup>、それが個々の癌患者が有していると考えられる自己の癌に対する特異的免疫能とどう関連するかということは未だ十分に明らかにされたとはいえない。さらに、その免疫能と予後との関連についての報告は少ない。我々は乳癌患者の自己の癌に対する特異的免疫能をマクロファージ遊走阻止試験を用いて検索し、病期との関連や他の特異的免疫能との比較を行なうとともに、5年生存率との相関について検討し

たので報告する。

## 対象および方法

### 1. 対象症例

1974年7月より1978年11月までの間に当科において乳房切断術を受けた154例の乳癌症例の中で術前にマクロファージ遊走阻止試験により癌特異的免疫能を検索した111例を対象とした。1977年1月までは凍結融解により可溶化した抗原を用いて毛細管法で測定し、それ以後は超音波破砕による可溶性抗原を用いてアガロース滴法で測定した。前期の症例は60例、後期の症例は51例となり、それらの平均年齢や手術、術後補助療法については表1に示した。

### 2. マクロファージ遊走阻止試験

癌に対する特異的免疫能を遅延型過敏反応の *in vitro* の測定法として開発されたマクロファージ遊走阻止試験を用いて測定した。毛細管法は Thor<sup>28</sup> の方法

表1 対象症例と検査方法

	前期 (1974. 7~1977. 1)	後期 (1977. 2~1978. 11)
症例数	60	51 <sup>a)</sup>
平均年齢	50.8±13.0	51.2±9.6
手術		
定型的乳房切断術	21 <sup>b)</sup>	7 <sup>c)</sup>
非定型的乳房切断術	39	44
術後補助療法		
放射線療法	6	12
化学療法	17	14
内分泌療法	2	0
マクロファージ		
遊走阻止試験	毛細管法	アガロース滴法
可溶性抗原作成法	凍結融解	超音波破砕

a) : 男性乳癌1例を含む, b) : 卵巣摘出術を追加した2例を含む,

c) : 鎖骨上窩リンパ節郭清を追加した1例を含む.

に準じた方法<sup>19)</sup>を用い、アガロース滴法は Harrington ら<sup>10)</sup>の方法により行なった。

a) 毛細管法 (前期)

① 一次培養

患者の末梢静脈血より Lymphoprep または Ficoll-Parque (Pharmacia Fine Chemicals) を用いた比重遠心法により単核球を分離し、Hanks' Balanced Salt Solution (和光純薬, 以下 HBSS) で洗浄後, Eagle's MEM (和光純薬, 以下 MEM) に細胞数が  $5 \times 10^6/ml$  となるように浮遊し, リンパ球浮遊液とした。抗原は手術の際に得られた腫瘍塊を細切後, 凍結融解を3回繰返して可溶化し, 3000 rpm で30分間遠心して, その上清を蛋白量がほぼ  $100 \mu g/ml$  となるように MEM により調整し, 使用まで  $-20^\circ C$  に保存した。このリンパ球浮遊液  $1 ml$  と抗原  $1 ml$  とを混ぜて,  $37^\circ C$  で,  $5\% CO_2$  以下に24時間培養した。リンパ球のみを培養し, 培養終了時に抗原を加えたものを対照とした。それぞれ 3000 rpm, 10分間遠心して, その上清を一次培養上清として二次培養まで  $-20^\circ C$  に保存した。

② 二次培養

二次培養の indicator cell はモルモットの腹腔浸出細胞 (マクロファージ) を使用した。モルモットの腹腔に鉱物油である Bayol F (和光純薬) を  $20 \sim 40 ml$  注入し, 3日後に  $1 U/ml$  の Heparin を加えた冷 HBSS にて腹腔を洗浄し, 得られた洗浄液より細胞を遠心分離した。HBSS で洗浄後, MEM に浮遊し, 毛細管に封入, 800 rpm, 5分間遠心して, 細胞層の先端で毛細管を切断し, これをシリコングリースにて Labtec chamber の底に固定した。この chamber 内に一次培養上清に牛胎児血清 (Micro Biomedics, 以下 FCS) を  $10\%$  になるように加えたものを  $0.5 ml$  注入し,  $37^\circ C$  で  $5\% CO_2$  下に24時間培養した。倒立顕微鏡にてマクロファージの毛細管断端からの遊走状態を観察し, 写真撮影を行ない, その遊走面積を測定した。検査は quaduplicate で行ない, 平均を求め, 下記の式により遊走指数 (migration index 以下 MI) を計算した。

$$MI = \frac{\text{検査一次培養上清中の遊走面積}}{\text{対照一次培養上清中の遊走面積}} \times 100$$

MI が 75 以下をマクロファージ遊走阻止因子 (以下 MIF) 活性陽性とした。

b) アガロース滴法 (後期)

① 一次培養

患者末梢血より同様にリンパ球を分離し,  $2 \times 10^6/ml$  となるように浮遊した。抗原は凍結融解の代わりに10分間の超音波破砕により可溶化し, 10,000 rpm, 60分間遠心して上清を得, 蛋白量を MEM にて  $500 \mu g/ml$  となるように調整して, 使用まで  $-20^\circ C$  に保存した。こうして得られたリンパ球浮遊液  $1 ml$  と抗原  $0.1 ml$  を混合して,  $37^\circ C$ ,  $5\% CO_2$  下で24時間培養した。対照は同様にリンパ球のみを培養して, 培養終了時に抗原を加えたものとした。培養終了後, 3000 rpm, 10分間遠心して上清を二次培養まで  $-20^\circ C$  に保存した。

② 二次培養

前期と同様にして得たマクロファージを 800 rpm, 5分間遠心して沈査を得た。それに  $100^\circ C$  にて溶解し,  $37^\circ C$  に保温した  $0.2\%$  アガロースを細胞量の2倍を加えて攪拌し, マイクロディスペンサーにて  $2 \mu l$  の滴を作り, マイクロテストプレートの底に1wellに1個置き,  $4^\circ C$  に15分間放置して硬化させた。一次培養上清に  $10\%$  に FCS を加えたものを各 well に  $0.1 ml$  づつ入れ,  $37^\circ C$ ,  $5\% CO_2$  下で24時間培養した。アガロース滴法ではマクロファージのアガロースの端からの遊走距離を4方向で測定した。検査は quaduplicate で行ない, 平均を求め, MI は下記の式で計算した。本法では85以下を MIF 活性陽性とした。

$$MI = \frac{\text{検査一次培養上清中の遊走距離}}{\text{対照一次培養上清中の遊走距離}} \times 100$$

3. リンパ球幼若化反応

比重遠心法により分離したリンパ球を洗浄後,  $5 \times 10^6/ml$  になるように  $10\%$  FCS 加 MEM に浮遊し, マイクロテストプレートの1wellにその  $0.2 ml$  を入れ, Phytohemagglutinin-P (Difco, 以下 PHA)  $0.025\%$ , または Concanavalin A (和光純薬, 以下 Con A)  $1 \mu g/well$ , または Pokeweed mitogen (Gibco, 以下 PWM)  $1 \mu g/well$  を加えて,  $37^\circ C$ ,  $5\% CO_2$  下で48時間培養した。 $^3H$ -Thymidine (New England Nuclea,  $48 Ci/mmol$ ) を  $0.25 \mu Ci/well$  加えてさらに18時間培養後, セルハーベスター (和研薬, Mark II) にて細胞をグラスファイバーフィルター上に回収した。フィルターを乾燥後, ミニバイアルに入れ, トルエンシンチレーター液を加えて, 液体シンチレーションカウンター (ISOCAP 300, Nuclea Chicago) にてその放射活性を測定した。検査は triplicate で行ない, 平均を求め, リンパ球幼若化反応の程度を下記の式で算定した。

$\Delta\text{cpm} = \text{mitogen 添加時の cpm}$   
 $-\text{mitogen 非添加時の cpm}$

4. PPD 皮内反応

一般診断用 PPD (日本ビーシージー製造) を添附の溶解液で溶解し, その 0.1 ml を前腕皮内に注射し, 48時間後に紅斑の長径と短径を測定し, その和が 9 mm 以下, 10~19 mm, 20 mm 以上の3段階でその程度を表わした.

5. 統計学的解析

リンパ球幼若化反応は t 検定により, その他の結果は  $\chi^2$  検定によりそれらの有意差を解析した.

結 果

1. 術前の MIF 活性と病期

前期の60例と後期の51例について, 乳癌取扱い規約による組織学的病期分類別にその術前の末梢血の MIF 活性の陽性率を見ると, Stage I では 7/28 (25.0%) と 7/31 (22.6%), Stage II では 2/15 (13.3%) と 0/8 (0%), Stage III では 1/8 (12.5%) と 1/7 (14.3%) であった. Stage IV では 0/9 (0%) と 0/5 (0%) といずれの時期も MIF 活性陽性例は見られなかった (表 2). すなわち, 毛細管法とアガロース滴法との方法の違いによる MIF 活性の陽性率の差は無く, いずれの方法にても Stage I で陽性率が高く, Stage が進むと低下した. さらに, 両時期を合せてみると, Stage I の陽性率 14/59 (23.7%) と Stage II 以上の陽性率 4/52 (7.7%) の間には有意の差を認めた ( $p < 0.05$ ).

Stage を決定する t 因子と n 因子のいずれが MIF 活性の陽性率に関与するかを検討すると, 両時期を合せた陽性率は t1 で 12/33 (36.3%), t2 では 6/62 (9.7%), t3 以上では 0/16 (0%) と腫瘍が大きくなるほ

表 2 術前の MIF 活性と病期

方 法	MIF	Stage (tnm 分類)			
		I	II	III	IV
毛 細 管 法	+	7	2	1	0
	-	21	13	7	9
アガロース滴法	+	7	0	1	0
	-	24	8	6	5
計	+	14*	2*	2*	0*
	-	45*	21*	13*	14*

\* I : II + III + IV  $\chi^2 = 4.12$   $p < 0.05$

表 3 術前の MIF 活性と腫瘍の大きさ (t)

方 法	MIF	腫 瘍 の 大 き さ		
		t1	t2	t3 $\leq$
毛 細 管 法	+	7	3	0
	-	11	28	11
アガロース滴法	+	5	3	0
	-	10	28	5
計	+	12*	6*	0*
	-	21*	56*	16*

\* t1: t2+(t3 $\leq$ )  $\chi^2 = 14.03$   $p < 0.001$

ど陽性率は低下し, t1 と t2 以上の間には有意の差を認め ( $p < 0.001$ ), かつ, 毛細管法とアガロース滴法との間で陽性率に差は無かった (表 3). 一方, n 因子でも n0 では 13/57 (22.8%), n1 で 3/29 (10.3%), n2 以上で 2/25 (8.0%) とリンパ節転移が進むほど MIF 活性の陽性率は低下する傾向を示したが, 有意差は得られなかった (表 4). このように, 乳癌患者の末梢血リンパ球の自己癌抗原に対する MIF 活性は病期の進行とともに陽性率が低下し, 特に, 腫瘍の大きさとの関連が認められた.

2. 癌の組織型と MIF 活性

乳癌取扱い規約に従った癌の組織学的分類別に術前の MIF 活性の陽性率を求めると, 非浸潤癌 (AI) では陽性例はなく, 浸潤癌では硬癌 (A II a3) の陽性率が高かった (表 4). また特殊型 (A II b) の中には3例のリンパ球浸潤性髄様癌をが含まれているが, すべて MIF 活性陰性であった. さらに, 9例の良性の乳腺線維腺腫もすべて陰性であった.

3. PPD 皮内反応と MIF 活性

術前に PPD 皮内反応を測定し得た47例について,

表 4 術前の MIF 活性とリンパ節転移度 (n)

方 法	MIF	リンパ節転移度		
		n0	n1	n2 $\leq$
毛 細 管 法	+	6	3	1
	-	20	16	14
アガロース滴法	+	7	0	1
	-	24	10	9
計	+	13	3	2
	-	44	26	23

表5 術前の MIF 活性と腫瘍の組織型

MIF	組織型 (乳癌取扱い規約)					線維腺腫
	A I	A II a 1	A II a 2	A II a 3	A II b	
+	0	3	4	10	1	0
-	4	26	21	24	8	9

その反応の程度を紅斑の大きさ (長径+短径/2) から 9 mm 以下, 10~19 mm, 20 mm 以上の 3 段階に分けて表わし, MIF 活性との相関を検討すると, MIF 活性の陽性率はそれぞれ 3/20 (15.0%), 3/17 (17.6%), 2/10 (20.0%) であり, 差を認めなかった (表 6)。また, PPD 皮内反応の程度と病期との関連を見ても一定の傾向を得られなかった (表 7)。

4. 術前の MIF 活性と 5 年生存率

対象症例はすべて術後 5 年以上経過しているの、予後不明の 1 例と他病死 3 例の計 4 例を除いた 107 例について, 術前の MIF 活性と 5 年生存率 (直接法による推定生存率) を病期別に求めた。Stage I では術前 MIF 陽性例の 5 年生存率は 13/14 (92.9%) で, 陰性例の 39/43 (90.6%) と差は認められず, Stage II 以上では MIF 陽性例が少なく一定の傾向は得られなかった (表 8)。

5. 術前術後の MIF 活性と 5 年生存率

術前の MIF 活性が手術による腫瘍切除によりどう影響されるかをみるために, 術前と術後 5 週までに

表6 群前の MIF 活性と PPD 皮内反応

MIF	PPD 皮内反応 (長径+短径/2)		
	0~9 mm	10~19 mm	20 mm ≤
	+	3	3
-	17	14	8

表7 術前の PPD 皮内反応と病期

PPD	Stage (tnm 分類)			
	I	II	III	IV
20 mm ≤	8	2	2	3
10~19 mm	9	7	4	2
0~9 mm	13	4	5	4

MIF 活性を測定しえた 89 例について検討すると, 術前 MIF 活性陰性を示した 76 例中 14 例 (22.9%) が術後陽性化した, 病期による一定の傾向はなかった。これらの術前術後の MIF 活性の変化がどのように予後と関連するかを同じく推定生存率を求めて検討すると, MIF 活性が術前陰性から術後陽性化した 13 例が全て 5 年生存しているのに対し, 術前術後も陰性であった 60 例は病期の進行にともなって 5 年生存率は低下しており, 前者と後者の間には有意の差が認められた ( $p < 0.05$ ) (表 9)。

この MIF 活性で示される自己の癌に対する特異的免疫能が各種 mitogen に対するリンパ球幼若化反応と如何に関連するかをみるために MIF 活性と PHA, Con A, PWM に対するリンパ球幼若化反応を同時に測定しえた 23 例について検討した (表 10)。術前術後共

表8 術前の MIF 活性と 5 年生存率

MIF	Stage (tnm 分類)			
	I	II	III	IV
+	13/14 (92.9%)	2/2 (100%)	0/2 (0.0%)	-
-	39/43 (90.6%)	18/21 (85.7%)	8/12 (66.7%)	2/13 (14.2%)
計	52/57 (91.2%)	20/23 (87.0%)	8/14 (57.1%)	2/13 (14.2%)

表9 術前術後の MIF 活性と 5 年生存率

MIF		Stage (tnm 分類)			
術前	術後	I	II	III	IV
+	→ +	2/2	-	0/1	-
+	→ -	7/7	2/2	0/1	-
-	→ +*	8/8	1/1	3/3	1/1
-	→ -*	20/23	14/17	4/8	1/12

\* - → + : - → -  $\chi^2 = 5.06$   $p < 0.05$

表10 術前・術後の MIF 活性とリンパ球幼若化反応

症例数	MIF	リンパ球幼若化反応 (dcpm) <sup>a)</sup>		
		PHA	ConA	PWM
4	術前 -	30813±7069	14163±6023 <sup>b)</sup>	17432±5490
	術後 +	29145±6563	21505±7267 <sup>b)</sup>	18719±7615
19	術前 -	37576±13643	17362±10294	16953±10530
	術後 -	27706±11722	14425±8247	15073±7762

a) mean±SD

b)  $p < 0.001$ 

に MIF 活性が陰性であった19例ではいずれの mitogen に対する反応も低下したのに対して、術後陽性化した4例では Con A と PWM に対する反応が増強し、Con A については有意差が認められた ( $p < 0.001$ )。さらに、これらの症例の5年生存率をみると、後者の4例は全て生存していたが、前者の19例の5年生存率は予後不明の1例を除くと12/18 (66.7%)であった。そのなかでも Con A に対する反応が術後に低下した14例では11例が5年生存しているのに対して、反応が増強した5例では5年生存例が1例しかなく、両者の間に有意差が認められた ( $p < 0.001$ )。

## 考 察

癌患者の免疫状態は液性免疫と細胞性免疫の両面から様々の検討がなされてきており、特に、細胞性免疫は癌に対する宿主抵抗性を担うものとして、その担当細胞の分析や抑制機構の解析が行なわれてきた<sup>2,10)</sup>。しかし、癌患者個々の自己の癌に対する特異的免疫能はその検索方法が困難なことからあまり多く行なわれておらず、臨床的なルーチン検査となるには至っていない。Hellström<sup>12,13,14)</sup>らはコロニー阻止試験を用いて検討し、種々の癌において癌患者の末梢血リンパ球は自己の癌に対して特異的な殺細胞性を有しており、癌患者の血清中にはその作用を抑制あるいは賦活するものがあることを明らかにした。このコロニー阻止試験では癌細胞の培養を行なう必要があり、樹立された系を用いる場合は良いが個々の癌において広く行なうには困難がある。Takasugi<sup>ら</sup><sup>27)</sup>による細胞障害試験や Stjernswärd<sup>ら</sup><sup>28)</sup>によるリンパ球-自家腫瘍細胞混合培養反応 (MLTR) も癌の生細胞を必要とする点で同様の問題を有しており、樹立された系を用いる場合はその specificity に問題がある<sup>15)</sup>。

マクロファージ遊走阻止試験は遅延型過敏反応の in vitro の検査法として開発され<sup>15,19)</sup>、癌患者の特異

的細胞性免疫を測る方法としても応用されてきた<sup>3,21, 25)</sup>。本法は可溶性腫瘍抗原を用いる点で反復した測定が可能であり、その点でより臨床応用が容易である。我々<sup>18)</sup>は既にマウス実験系において移植された同系腫瘍に対する担癌脾細胞の腫瘍特異的免疫能をマクロファージ遊走阻止試験にて検索し、それが腫瘍移植後に免疫能を獲得するが、腫瘍増殖にともなって抑制されること、さらに腫瘍切除によりその免疫抑制状態が回復することを報告したが、今回はこれらの実験系で見られる担癌宿主の免疫動態が乳癌患者においてもみられるかどうかを検討した。

マクロファージ遊走阻止試験は初期には毛細管法が用いられており、我々も1974年7月より1977年1月までの前期にはその方法に準じたもの<sup>19)</sup>を用いた。そして1977年2月以降の後期では Harrington<sup>ら</sup><sup>11)</sup>の方法によるアガロース滴法により検索した。後者は前者に比べて一時培養上清も indicator cell も少なく済み、一度に多数の検査が可能なこと、indicator cell の遊走状態が比較的安定していること、手技が簡単であるなどの利点がある。両法により検索したマクロファージ遊走阻止因子 (MIF) 活性の陽性率を病期分類別にみると、いずれも Stage I で20%以上の陽性率を示し、Stage II, III では低下し、Stage IV では陽性例がなかった (表2)。さらに、Stage を決定する因子別にみると t 因子が n 因子よりよく関連しており (表3, 4)、腫瘍量の増加により腫瘍特異的免疫能が低下するというマウスの実験結果<sup>18)</sup>と一致した。

結核菌に対する感作状態をみる PPD 皮内反応は一つの特異的な細胞性免疫能の指標であり、癌の進行とともに低下することが報告されている<sup>17,23)</sup>。今回同時に測定し得た47例の結果では PPD 皮内反応の程度と MIF 活性の陽性率は並行せず、また PPD 皮内反応の病期による差も明らかではなかった (表6, 7)。さらに、最近の症例も含めた検討では、PHA, Con A,

PWM に対する末梢血リンパ球の幼若化反応は乳癌患者では病期とともに低下しないことなどを考え合せると、担癌宿主においては癌に対する特異的免疫能が他の特異的免疫能や非特異的免疫能よりもよく担癌状態を反映しており、臨床における癌特異的免疫能検索の意義が示された。

癌の組織型と MIF 活性の関連をみると良性腫瘍や非浸潤癌では陽性例は無く、浸潤癌のみに陽性例がみられ、中でも硬癌の陽性率が高かった(表5)ことは、一般に考えられる悪性度と合わないようにみえるが、周囲組織への浸潤により始めて全身的な免疫が発動し、その浸潤傾向が強いほどその感作状態が強くなるのではないかと想像される。

このような担癌宿主の免疫状態が予後にどう反映するかということは免疫能検索の意義から重要な問題である。他病死と予後不明例を除いた107例について病期別にみた術前の MIF 活性と5年生存率は、MIF 陽性例のほとんどが予後の良い Stage I であったことから、関連が見出されなかった(表8)。これは本法により測定される MIF 活性が腫瘍増大すると直ぐに陰性になってしまうという本法の限界を示している。

一方、腫瘍切除が担癌宿主の免疫能を回復することは多くの報告<sup>6,30)</sup>に見られるところであり、我々も既にマウス実験系において腫瘍切除により各種 mitogen に対するリンパ球若化反応とともに MIF 活性が回復することを認めている<sup>17)</sup>。術前と術後5週以内に MIF 活性を測定した症例を検討すると、Stage I のみならず Stage II 以上でも術前陰性から術後陽性化する症例がみられた。病期による差はみられなかったものの、それらを合せて5年生存率を比べると、術後陽性化した症例は陰性のままのものより有意に良好な予後を示した(表9)。これらのことから、腫瘍切除による癌に対する特異的免疫能の回復が良好な予後につながることを示されたとともに、免疫能の動的な把握の必要性が示された。さらに、この特異的免疫能の回復は Con A や PWM に対するリンパ球幼若化反応の増強をとまっていたが、逆に、特異的免疫能の回復しなかったものでは Con A に対する反応の増強した症例の予後が低下したもののそれより有意に不良であった(表10)。ここでも担癌患者の免疫状態の把握には非特異的免疫能のみの検索では不十分なことが認められ、癌特異的免疫能測定の意義と、幾つかの免疫パラメーターより総合的な判断の必要性が示唆された。

## ま と め

- 1) 乳癌症例において術前の末梢血リンパ球の自己癌抗原に対する MIF 活性陽性例は早期のものほど多く、特に腫瘍の大きさと逆相関した。
- 2) 術前の MIF 活性と PPD 皮内反応は相関せず、同じ特異的反応でも異なった動態を示した。
- 3) 術前の MIF 活性と5年生存率との間には一定の関係を得られなかったが、術前陰性から術後陽性化したものの予後は有意に良好であった。
- 4) ここで示された癌特異的免疫能の回復は mitogen に対するリンパ球幼若化反応で示される非特異的免疫能の増強をとまっていたが、特異的免疫能の回復がみられずに非特異的免疫能のみ増強した症例の予後は不良であった。

以上のことから、臨床において癌患者の免疫状態を評価するときにはマクロファージ遊走阻止試験のような癌特異的免疫能の検索が必須であり、さらに、それを含めた幾つかの免疫パラメーターからの動的で、かつ、総合的な判断が必要であると結論された。

稿を終るにあたり、御協力を戴いた京都大学医学部外科学教室第17研究室の研究者と技術員の皆様に感謝致します。また、本研究の一部は京都大学放射性同位元素総合センターで行なわれたことを付記し、御指導を戴いた栗原紀夫教授と同センターのスタッフに感謝致します。

## 文 献

- 1) Amos HE and Lachmann PJ: The immunological specificity of a macrophage migration inhibition factor. *Immunology* **18**: 269-278, 1970.
- 2) Bloom ET, Ossorio RC, et al: Cell-mediated cytotoxicity against human bladder cancer. *Int J Cancer* **14**: 326-334, 1974.
- 3) Churchill WH, Zbar B, et al: Detection of cellular immunity to tumor antigens of guinea pig hepatoma by inhibition of macrophage migration. *J Natl Cancer Inst* **48**: 541-549, 1972.
- 4) Cohen AM, Ketcham AS, et al: Specific inhibition of sarcoma-specific cellular immunity by sera from patients with growing sarcomas. *Int J Cancer* **11**: 273-279, 1973.
- 5) David J, Al Askari S, et al: The specificity of inhibition of cell migration by antigens. *J Immunol* **93**: 264, 1964.
- 6) Dellon AE, Potvin C, et al: Thymus-dependent lymphocyte levels in bronchogenic carcinoma: Correlations with histology, clinical stage, and clinical course after surgical treatment. *Cancer* **35**: 687-694, 1975.

- 7) Edwards AJ, Rowland GF, et al: Reduction of lymphocyte transformation by a factor produced by gastrointestinal cancer. *Lancet*: 687-689, 1973.
- 8) Feighery C, Whelan CA, et al: In vitro studies of suppressor cell function in human peripheral blood mononuclear cells. *Clin Exp Immunol* **32**: 459-465, 1978.
- 9) George M and Vaughan JH: In vitro cell migration as a model for delayed hypersensitivity. *Proc Soc Exp Biol Med* **111**: 514, 1962.
- 10) Golub SH, O'Connell TX, et al: Correlation of in vivo and in vitro assays of immunocompetence in cancer patients. *Cancer Res* **34**: 1833-1837, 1974.
- 11) Harrington Jr JT and Stastny P: Macrophage migration from an agarose droplet: Development of a micromethod for assay of delayed hypersensitivity. *J Immunol* **110**: 752-759, 1973.
- 12) Hellström I: A colony inhibition (CI) technique for demonstration of tumor cell destruction by lymphoid cells in vitro. *Int J Cancer* **2**: 65-68, 1967.
- 13) Hellström I, Sjögren HO, et al: Blocking of cell-mediated tumor immunity by sera from patients with growing neoplasms. *Int J Cancer* **7**: 226-237, 1971.
- 14) Hellström I, Hellström KF, et al: Increase of lymphocyte-mediated tumor-cell destruction by certain patient sera. *Int J Cancer* **12**: 348-353, 1973.
- 15) Heppner G, Henry E, et al: Problems in the clinical use of the microcytotoxicity assay for measuring cell-mediated immunity to tumor cells. *Cancer Res* **35**: 1931-1937, 1975.
- 16) Herberman RB: Assessment of cellular immune response to cancer of the breast. *Ann Clin Lab Sci* **9**: 467-473, 1979.
- 17) Hughes LE and Mackay WD: Suppression of the tuberculin response in malignant disease. *Brit Med J* **2**: 1346, 1965.
- 18) Inamoto T, Kan N, et al: Different immunosuppression on specific anti-tumor and non-specific cellular immunity of tumor-bearing mice following tumor growth. *Arch Jpn Chir* **52**: 196-206, 1983.
- 19) 児玉 宏, 大垣和久, 他: 癌所屬リンパ節リンパ球の MIF 活性. *医学のあゆみ* **95**: 191-192, 1975.
- 20) Lee YN, Sparks FC, et al: Delayed cutaneous hypersensitivity and peripheral lymphocyte counts in patients with advanced cancer. *Cancer* **35**: 748-755, 1975.
- 21) McCoy JL, Dean JH, et al: In vitro methods in cell-mediated and tumor immunity. edited by Bloom BR and David JR, Academic Press, New York, 1976, p. 621.
- 22) Nimberg RB, Glasgow AH, et al: Isolation of an immunosuppressive peptide fraction from the serum of cancer patients. *Cancer Res* **35**: 1489-1494, 1975.
- 23) 大屋正章: 胃がん患者における各種皮膚反応に関する臨床的研究 第1編 胃がん患者における皮膚反応の治療による推移. *日外会誌* **79**: 394-409, 1978.
- 24) Pierce GE and DeVald BL: Effects of human sera on reactivity of lymphocytes in microcytotoxicity assays. *Cancer Res* **35**: 2729-2737, 1975.
- 25) Poupon MF and Lespinats G: Cell-mediated immunity directed against a syngeneic plasma cell tumor in the mouse. Detection by macrophage migration inhibition test. *J Natl Cancer Inst* **48**: 1297-1301, 1972.
- 26) Stjernswärd J, et al: Tumor-distinctive cellular immunity to renal carcinoma. *Clin Exp Immunol* **6**: 963, 1970.
- 27) Takasugi M and Klein E: A microassay for cell-mediated immunity. *Transplantation* **9**: 219-227, 1970.
- 28) Thor E: In vitro methods in cell-mediated immunity. Academic Press, New York, 1971, pp. 273-279.
- 29) Vetto RM, Burger DR, et al: Evaluation of immune status in tumor patients. *Arch Surg Surg* **108**: 558-560, 1974.
- 30) Whitney RB, Levy JG, et al: Influence of tumor size and surgical resection on cell-mediated immunity in mice. *J Natl Cancer Inst* **53**: 111-116, 1974.
- 31) Zembala M, Mytar B, et al: Depressed in vitro peripheral blood lymphocyte response to mitogens in cancer patients: The role of suppressor cells. *Int J Cancer* **19**: 605-613, 1977.