

胃癌患者の末梢血リンパ球サブセットの推移の分析

福井赤十字病院外科

田中 猛夫, 古谷 正晴, 原田 武尚

〔原稿受付：昭和63年 5 月30日〕

Serial Analysis of Peripheral Lymphocyte Subsets in Patients with Gastric Cancer

TAKEO TANAKA, MASAHARU FURUTANI and TAKEHISA HARADA

Department of Surgery, Fukui Red Cross Hospital

Abstract

We studied serial changing patterns of peripheral blood lymphocyte (PBL) counts and their subsets using monoclonal antibodies of OKT- and Leu- series in 76 patients with gastric cancer, before, one month after, and 3 month after operation.

Before operation, there was no difference among PBL counts of stage I, II & III. However, in stage IV, it tended to become low. As to lymphocyte subset; marked changes were noted on OKT-4⁺ & -8⁺ cells. The rate of OKT-4⁺ cells became smaller and that of OKT-8⁺ cells became higher, then, OKT-4⁺/-8⁺ ratio became lower as the disease advanced, in stage I, II & III. On the contrary, in stage IV, pattern of the distribution of the subsets was rather similar with stage I and the number & rate of OKT-8⁺ cell were smaller, and then OKT-4⁺/-8⁺ ratio was higher than other stages. These changes showed discontinuity in this extremely advanced stage.

Postoperative changes of these subsets in stage I-III were not so marked, but seemed to show that the depressions were induced in OKT-3⁺, -4⁺, Leu-7⁺, -IIa⁺ cells by the treatments, if present, one month after surgery. On the other hand, 3 months after operation, the above mentioned subsets mainly increased, particularly in earlier stage. But OKT-8⁺ cells increased in stage II & III and OKT-4⁺/-8⁺ ratio decreased gradually. In stage IV; the changes in the rates and the numbers were small, and the decrease or its tendency were noted in OKT-3⁺ and OKT-8⁺ cells only after 3 months, respectively. Then, discontinuity was noted between stage I, II, III and stage IV postoperatively, too.

With respect to operative mode, in patients who underwent splenectomy, PBL counts

Key words: Gastric cancer, Peripheral blood lymphocyte count, Peripheral lymphocyte subsets, Gastrectomy, Splenectomy.

索引語：胃癌患者，末梢血リンパ球数，末梢血リンパ球サブセット，胃切除術，脾摘術。

Present address: Department of Surgery, Fukui Red Cross Hospital, 2-4-1, Tsukimi, Fukui 910, Japan.

increased remarkably and each subset increased in number, particularly OKT-8⁺, OKIa I⁺ and Leu-IIa⁺ cells. In spite of these changes, the rate of OKT-4⁺ cells tended to decrease, and then OKT-4⁺/8⁺ ratio decreased remarkably and became significantly lower than not-splenectomized group.

We discussed about serial changes of PBL counts and subsets pre- and postoperatively in each stage, especially discontinuous changes in stage IV, and the specific changes of them in splenectomized patients.

緒 言

1978年に Schlossman らがリンパ球に対するモノクローナル抗体を開発して以来、これらを利用して末梢血リンパ球サブセットの T 細胞系・B 細胞系および NK 細胞系などの構成の形態的研究が広く行われている。

担癌生体では普遍的に免疫能が低下していてとくに細胞性免疫能の低下が著しいとされている。また麻酔・手術・化療に伴う免疫能の低下がある¹¹⁾。一方昨今の免疫賦活剤の登場は担癌体の免疫能を広く術前や各加療段階でより適確に把握する方策が求められている。

胃癌患者の末梢血リンパ球サブセットについても多くの報告があり病期と関連した変化^{3,5,9,10,15,17)}、加療に伴う変動^{13,7,9)}の検討がみられる。これらの報告も測定方法、分析方法に差があり、その結果は必ずしも一致していない。われわれも胃癌患者について末梢血リンパ球サブセットを OKT, Leu シリーズを用い形態的に分布・構成にどのような変動があるか、さらに各サブセットの機能面などの追求に際しての何らかの焦点を示唆しうる所見が得られるかどうかを検討することを目的として術前・術後に亘り追跡した。

対 象・方 法

昭和61年4月より昭和62年1月までの連続した胃癌患者76例を対象とした。男38例、女38例で年齢分布は30歳より83歳である。胃癌取扱い規約⁶⁾による stage 分類では stage I 37例, stage II 15例, stage III 9例, stage IV 15例である(表1)。各症例につき術前、術後1・3カ月の3回モノクローナル抗体 OKT-3, -4, -8, OKIa I, Leu-7, -IIa により、末梢血リンパ球サブセットを測定した(大塚アッセイ研究所担当)。採血は午前10時を目標とした。またこの間、PPD 皮内反応、血中 Tissue Polypeptide Antigen, Immunosuppressive

物質、 α_2 -globulin 値を併せ測定しこれらとの比較を試みた¹³⁾。加療の原則はマイトマイシンC 10 mg を術中・術後第1病日に静注、FT-207 E (600~800mg/日)、もしくは UFT (400~600 mg/日) および PSK (3 g/日) を2週後より連日経口投与した。

結 果

〔背景因子〕

背景因子としての性別、年齢構成、術式別に各 stage 間の差はみられない。血清アルブミン値は stage の進行とともに減少ないし減少の傾向がみられた(表1)。

〔術前値〕

I. 各因子間の相関関係

末梢血リンパ球数(以降 PBL と略)対各リンパ球サブセット、PBL 対血清アルブミン値、血清アルブミン値対各リンパ球サブセットはいずれの対比でも相関関係はみられていない(表2)。

II. stage ごとの PBL, リンパ球サブセット

1. PBL: stage I, II, III 間には差がない。stage IV は他 stage に比して低値傾向である(表3)。

2. 末梢血リンパ球サブセット(表3, 4): PBL が stage I, II, III と stage IV で差があるためにこれらを分けて分析すると:

① stage I, II, III

OKT-3⁺ 細胞(以下、細胞を省略)比率・実数ともに差がない。OKT-4⁺ の比率は stage 進行とともに低下ないしその傾向(実数では差がない)。OKT-8⁺ の比率は stage 進行とともに増加ないしその傾向(実数には差がない)。その結果 OKT-4⁺/8⁺ 比は stage の進行につれて低下している。OKIa I⁺ は比率・実数ともに stage III で増加ないしその傾向。Leu-7⁺ は比率・実数ともに stage 進行とともに増加ないしその傾向。Leu-IIa⁺ は全般的に差がない。

② stage IV と stage I, II, III, とくに stage III と

表1 stage 別の背景因子 (術前値)

		stage I (n=37)	stage II (n=15)	stage III (n=9)	stage IV (n=15)	検 定
性	男	19	8	2	9	χ^2 - N.S.
	女	18	7	7	6	
年 齢		63.1±11.4	62.7±11.0	67.9±8.5	66.8±13.3	unpaired T- N.S.
術式	部分切除	25	8	4	4	χ^2 - N.S.
	全 摘	7	5	1	2	
	全摘+脾摘	4	2	4	1	
血清アルブミン値 g/dl		4.33±0.42	4.06±0.56	3.73±0.51	3.75±0.52	unpaired T-

† p<0.1
* <0.05 (略号は以下同様)
** <0.02
*** <0.01

表2 末梢血リンパ球数 (以降 PBL と省略)・血清アルブミン値と
各リンパ球サブセット比率との相関関係

リンパ球サブセット	OKT-3+	OKT-4+	OKT-8+	OKIa I+	Leu-7+	Leu-IIa+
PBL	0.09	0.11	0.04	0.06	-0.05	0.01
血清アルブミン	-0.05	0.09	-0.18	0.08	-0.23	-0.08

PBL 対血清アルブミン $\gamma=0.19$

表3 術前値, stage 別の PBL および末梢血リンパ球各サブセットの比率の平均値と標準偏差
(検定は各 stage 間)

	stage I	stage II	stage III	stage IV	unpaired T 検定
PBL(/mm ³)	1774.1 ±638.7	2004.9 ±877.7	2127.1 ±916.1	1488.2 ±439.3	II-IV†, III-IV†
OKT-3(%)	62.7 ± 7.44	58.7 ± 13.73	62.5 ± 9.68	60.8 ± 6.76	N.S.
OKT-4+(%)	41.8 ± 7.63	36.7 ± 9.51	36.8 ± 7.70	45.8 ± 8.27	I-II*, I-III† II-IV***, III-IV*
OKT-8+(%)	25.6 ± 6.85	25.4 ± 9.12	30.8 ± 7.03	22.1 ± 9.02	I-III*, III-IV*
OKT-4+/OKT-8+	1.77± 0.81	1.66± 0.84	1.26± 0.39	2.56± 1.53	I-III*, I-IV† II-IV†, III-IV***
OKIa7+(%)	23.7 ± 8.59	18.0 ± 6.82	30.7 ± 16.75	22.7 ± 9.10	I-II*, II-III†
Leu-7+(%)	16.7 ± 8.75	23.9 ± 11.31	23.8 ± 11.64	19.5 ± 10.69	I-II**, I-III*
Leu-IIa+(%)	15.3 ± 6.89	22.0 ± 14.42	16.4 ± 4.10	18.3 ± 8.16	N.S.

の比較

OKT-3+ の比率に差はないが、実数は低値傾向。
OKT-4+ の比率は stage II, III より増加 (実数では差なし)。OKT-8+ の比率は stage III より減少、実数は各 stage より減少。その結果 OKT-4+/-8+ 比は各

stage より高値ないしその傾向となった。OKIa I+ の実数は stage III に比して減少傾向 (比率は差なし)。Leu-7+, Leu-IIa+ の比率に差はないが、実数では stage IV は一部減少ないしその傾向 (表3・4)。

——術前値の小括——

表4 術前値, stage 別の末梢血リンパ球サブセットの実数の平均値と標準偏差 (検定は各 stage 間)

	stage I	stage II	stage III	stage IV	unpaired T 検定
OKT-3 ⁺ (/mm ³)	1114.2±450.3	1181.2±556.4	1351.6±656.9	910.1±324.8	III-IV†
OKT-4 ⁺ (mm ³)	751.8±345.0	760.5±394.6	804.7±381.2	685.9±277.5	N.S.
OKT-8 ⁺ (mm ³)	454.2±211.8	513.5±294.8	661.8±352.1	314.0±118.4	I-IV***, II-IV* III-IV*
OKIa1 ⁺ (/mm ³)	425.9±232.7	375.3±281.1	638.4±443.7	334.2±161.0	II-III†, III-IV†
Leu-7 ⁺ (mm ³)	293.1±192.6	457.1±269.1	508.0±337.4	280.5±159.6	I-II*, I-III† II-IV*, III-IV†
Leu-11a ⁺ (/mm ³)	269.8±176.9	439.8±359.4	357.7±182.0	262.9±134.6	I-II†, II-IV†

表5 術前値での PPD 皮内反応, 血清 TPA 値, 血清 IS 物質値と末梢血リンパ球サブセット比率との相関関係 (上段). 有意な相関を示したサブセット間の相関係数 (下段).

	OKT-4 ⁺	-8 ⁺	-4 ⁺ /-8 ⁺	Leu-7 ⁺
PPD	-.042	-.051	-.057	-.168
TPA	.164	-.367**	.401**	.011
IS	.060	.110	.039	.243*
OKT-4 ⁺ vs OKT-8 ⁺				-.435**
Leu-7 ⁺ vs OKT-4 ⁺ /-8 ⁺				-.382**

stage III までは PBL も病期による差はなく, OKT-3⁺, OKIa 1⁺, Leu-7⁺, Leu-11a⁺ の比率の stage 間の差は少ない. 特徴的なことは OKT-4⁺ 減率・OKT-8⁺ 増率で, これは病期の進行とともに進み OKT-4⁺/8⁺ 比も低下してゆく. stage IV では PBL が他 stage よりも減少しているがサブセット構成比率はむしろ変動少なく, OKT-4⁺ 増率・OKT-8⁺ 減率・OKT-4⁺/8⁺ 比の上昇以外はとくに差がみられていない. Stage III までの病期進行に伴う変動と stage IV のサブセット構成との間には不連続性が認められ注目される.

Ⅲ. PPD 皮内反応, 血清 Tissue Polypeptide Antigen (TPA), 血清 Immuno-suppressive 物質 (IS) とリンパ球サブセットとの相関関係

全例の術前値で各対比を試みた. 低い相関ではあったが TPA が増すと OKT-8⁺ が減少し OKT-4⁺/8⁺ 比が増した. IS は殆んど相関関係を有しなかった. ちなみに OKT-4⁺ 対 OKT-8⁺ は負の相関 ($r = -0.435$) を, OKT-4⁺/8⁺ 比対 Leu-7⁺ も同様に負の相関関係 ($r = -0.382$) を示した. これらの対比は全症例で行われているため stage IV の不連続的動向

をも考慮し解釈されなくてはならない¹³⁾(表5).

〔術後の変動〕

追跡例とは, 胃切除術が実施され, 術後 1・3 カ月に測定し得た例で, 術後に合併症なくこの間に再発していないものである.

I. stage ごとの変動

1. PBL は stage I, II, III では 1 カ月には平衡ないし減少, 3 カ月には増加ないし復旧の変動を示す. stage IV は 1 カ月で平衡, 3 カ月でむしろ減少して術前値と同様に他 stage に比して少ない (表6).

2. 末梢血リンパ球サブセットの変動: PBL の動向に合せてまず stage I, II, III での推移をみると, 1 カ月値の比率は OKT-3⁺, -4⁺, Leu-7⁺, -11a⁺ に有意な変動なく stage II でのみ OKT-8⁺, OKIa 1⁺ が増率した. この stage II の変率は PBL がこの stage でのみ減数傾向を示していたことと関連付けられる. 即ち加療の影響によって他サブセットが有意差なくとも抑制されるが, OKT-8⁺, OKIa 1⁺ はこの影響を受けにくい全体の中での比率が増したものである. 事実この 2 サブセットの実数は変化していない. 一方実数で検討すると PBL の変動と同様に各サブセットとも有意には変数していない. 3 カ月値では OKT-3⁺, -4⁺, Leu-11a⁺ の比率は術前と変らない. stage II, III で OKT-8⁺, OKIa 1⁺ が, stage I, II で Leu-7⁺ が増率している. そのため OKT-4⁺/8⁺ 比は stage I では変化していないが, stage II, III では 1・3 カ月とさらに低下し, かつ stage III < stage II < stage I の群間差もみられることは注目される. 実数の検討では PBL 変動が顕著であった stage I で OKT-3⁺, -4⁺, -8⁺, Leu-7⁺ の増数が特徴的であり, 同様の動向は stage II, III にもみられるが早い stage ほど明確である.

表6 stage 別 PBL の平均値 (mm³)・標準偏差の推移 (以降, 術後変動の検定はそれぞれ術前値との比較: paired T test)

stage (n=)	術 前	1 カ 月	3 カ 月
I (25)	1707.9±660.0	1859.2±822.0	2075.4±843.7**
II (12)	2071.4±961.8	1543.8±525.9†	2308.8±799.2
III (9)	2127.1±916.1	2017.9±941.1	2010.4±905.0
IV (5)	1472.2±488.4	1470.8±447.7	1238.6±446.3
stage 間の比較	N.S.	N.S.	I-II* II-IV**

stage I, II, III では1カ月に平衡ないし減数傾向で3カ月に増加し, その動向は早い stage ほど明確である. stage IV は1カ月値は平衡であるが3カ月はむしろ減少していて他 stage に比しても低値である.

表7 stage 別 OKT-3+ 細胞の比率・実数の平均値の推移

比率 (%)				実数 (/mm ³)		
stage	術 前	1 カ 月	3 カ 月	術 前	1 カ 月	3 カ 月
I	63.2±7.09	65.8±9.13†	64.4±9.74	1080.0±452.7	1276.6±699.6†	1362.6±635.2**
II	60.2±14.42	65.1±14.24	61.9±15.63	1241.5±591.1	1004.8±427.9	1340.1±336.6
III	62.5±9.68	64.1±12.09	66.0±9.64	1351.6±656.9	1339.8±740.3	1357.7±749.0
IV	62.0±9.88	67.4±8.82	59.8±7.78	922.8±411.1	1001.2±381.0	761.4±379.1*
stage 間の比較	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	I-IV† II-IV***

比率には有意の変動はないが, 実数では stage I, II, III が平衡状態 (1カ月) より増数 (3カ月) してゆき, この動向は早い stage で明確である. しかし stage IV は3カ月後にはむしろ減数しており, かつ他 stage に比して少数である.

表8 stage 別 OKT-4+ 細胞の比率・実数の平均値の推移

比率 (%)				実数 (/mm ³)		
stage	術 前	1 カ 月	3 カ 月	術 前	1 カ 月	3 カ 月
I	42.0±7.40	43.7±8.28	42.4±10.68	732.1±364.1	851.0±510.9†	853.5±436.3†
II	37.8±9.46	39.5±11.30	36.3±11.77	803.8±415.9	612.3±304.3	795.5±278.7
III	36.8±7.70	37.7±10.41	35.1±9.77	804.7±381.2	802.8±474.8	705.1±319.9
IV	44.6±10.74	49.4±13.49	42.6±16.71	660.8±325.2	713.6±275.7	581.0±439.7
stage 間の比較	I-III†	I-III† III-IV†	I-III†	N.S.	N.S.	N.S.

比率には有意の変動はない. 実数では stage I は術後増数傾向を示すが他 stage は有意の変化はない.

stage IV の比率は1・3カ月ともに変化していないが、実数は1カ月で変化なく3カ月の OKT-3⁺ 減数、OKT-8⁺ 減数傾向を示したのみである。OKT-4⁺/8⁺ 比も有意な変動はしていないが依然高値で他 stage と明確な差がみられる。

このように stage を考慮しての術後推移をみると1カ月では実数でのサブセット分布に変動は少ない。しかし PBL に減少をもたらすような場合には OKT-3⁺, -4⁺, Leu-7⁺, IIa⁺ が減少してゆく比率変化を示したといえる。3カ月では加療による抑制が排除される時期

表9 stage 別 OKT-8⁺ 細胞の比率・実数の平均値の推移

stage	比率 (%)			実数 (/mm ³)		
	術 前	1 カ 月	3 カ 月	術 前	1 カ 月	3 カ 月
I	25.3±7.09	27.0±7.07	27.7±9.07	427.8±214.0	489.6±219.3	571.5±288.9*
II	26.1±9.91	29.7±9.58*	29.5±7.75*	543.8±319.8	453.0±191.7	627.5±182.6
III	30.8±7.03	30.5±5.78	37.5±10.65*	661.8±352.1	618.1±347.7	788.2±559.1
IV	25.5±10.44	23.9±13.00	28.6±15.12	366.8±143.8	381.6±287.6	314.6±102.3†
stage 間の比較	I-III†	N.S.	I-III** II-III†	I-III†	N.S.	I-IV† II-IV*** III-IV*

比率は stage II, III で術後増率, stage I, IV は変化していない。実数では stage I, II, III で3カ月値増加するが, stage IV は逆に減数傾向で他 stage に比しても少なくなっている。

表10 stage 別 OKT-4⁺/OKT-8⁺ 比の平均値の推移

stage	術 前	1 カ 月	3 カ 月
I	1.78±0.77	1.79±0.90	1.75±1.03
II	1.68±0.88	1.48±0.75**	1.28±0.51***
III	1.26±0.39	1.30±0.44	1.06±0.55†
IV	2.18±1.40	2.62±1.38	2.26±1.82
stage 間の比較	I-III†	I-IV* II-IV* I-III*	I-II† I-III†

stage I は変動なく, stage II, III はとくに3カ月値で低下している。stage IV は平衡状態であるが依然高値である。

表11 stage 別 OKIa I⁺ 細胞の比率・実数の平均値の推移

stage	比率 (%)			実数 (/mm ³)		
	術 前	1 カ 月	3 カ 月	術 前	1 カ 月	3 カ 月
I	23.8±9.19	25.4±10.27	25.3±7.73	411.6±240.5	494.8±316.3	503.6±224.1
II	18.8±7.04	26.1±11.57***	25.8±8.34**	407.6±305.4	407.0±241.9	598.1±295.5*
III	30.7±16.75	30.9±16.47	36.4±13.26	638.4±443.7	618.2±457.8	736.0±435.7
IV	19.7±2.65	23.5±9.59	24.6±9.66	293.6±88.4	349.2±185.7	284.8±102.4
stage 間の比較	I-IV† II-III† III-IV†	N.S.	I-III* II-III*	III-IV†	N.S.	I-IV* II-IV* III-IV**

比率は stage II が増加したが他の stage は平衡状態である。実数では stage II が3カ月値で増数となっている。注目されることは stage IV の3カ月値は他のいずれの stage よりも有意に少数である。

であり、担瘤によりもたらされた抑制も stage の早いほどより回復していることが予想される。そのことはより早い stage でより明確な OKT-3⁺, -4⁺, Leu-7⁺ の変化として表現されている。stage IV では依然とし

て回復動向を呈していなく術前値と同様に stage I, II, III との間に不連続性がみられている。(表7~13) II. 術式別の変動 (表14~21) 摘脾を伴わない A・B 群の 1 カ月値では全サブセッ

表12 stage 別 Leu-7⁺ 細胞の比率・実数の平均値の推移

比率 (%)				実数 (/mm ³)		
stage	術 前	1 カ 月	3 カ 月	術 前	1 カ 月	3 カ 月
I	16.1± 6.05	16.2± 8.64	19.9±10.00†	268.3±131.6	289.8±157.3	447.8±317.8***
II	24.9±12.36	25.0±16.48	32.1±17.16*	481.9±290.7	386.8±288.4	830.1±591.8*
III	23.8±11.64	21.4±11.36	28.7±10.83	508.0±337.4	452.8±425.8	558.0±284.2
IV	23.3± 9.97	15.0±12.36	23.0±12.28	334.6±154.2	214.4±196.7	245.8±107.5
stage 間の比較	I-II* I-III† I-IV*	N.S.	I-II* I-III*	I-II* I-III†	N.S.	I-II† II-IV*** III-IV*

比率・実数ともに 1 カ月は平衡ないし低下, 3 カ月には増加. この変動はとくに早い stage で明確である。stage IV の 3 カ月値が他の stage に比して低数なのが目立つ。

表13 stage 別 Leu-11a⁺ 細胞の比率・実数の平均値の推移

比率 (%)				実数 (/mm ³)		
stage	術 前	1 カ 月	3 カ 月	術 前	1 カ 月	3 カ 月
I	14.9± 7.37	15.1± 7.44	16.3±10.08	255.5±197.8	271.2±151.6	349.4±314.8
II	21.1±15.71	19.5±14.39	24.6±19.78	445.2±405.1	314.1±250.6	675.0±727.4
III	16.4±4.10	15.1± 5.94	20.9± 7.61	357.7±182.0	305.7±204.6	408.4±189.9
IV	19.2±5.68	17.6±12.13	21.5±13.3	278.0±108.0	242.2±180.2	232.8±133.7
stage 間の比較	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	II-IV† III-IV†

各 stage とともに比率・実数に有意な変動はみられない。実数で stage I, II, III では 3 カ月で増加しているのに対して, stage IV では減少していて他の stage に比して少数なのが目立つ。

表14 術式別 PBL の平均値 (mm³)・標準偏差の推移

術式 (n=)	術 前	1 カ 月	3 カ 月
A. 部分切除 (29)	1890.4±774.9	1704.5± 567.7	1780.8± 550.4
B. 全摘 (12)	1826.6±823.2	1632.1± 550.0	2049.1± 696.5
C. 全摘+脾摘 (10)	1731.9±838.9	2150.6±1282.7†	2764.5±1271.9***
術式間の比較	N.S.	N.S.	A-C*

胃部分切除 (A) 群, 胃全摘 (B) 群は 1 カ月に減少, 3 カ月に増加するが有意の変動ではない。脾摘 (C) 群は 1 カ月増加傾向, 3 カ月増加と漸増している。3 カ月値では C 群は他群に比して有意に多い。

トの比率・実数に変化はないが、摘脾したC群は1カ月で比率は OKT-3⁺, -8⁺, OKIa 1⁺ の増率ないしその傾向、実数では Leu-7⁺, -IIa⁺ 以外は総て増数ないしその傾向である。しかしA・B群対C群の群間比較

で比率・実数ともに差がある程ではない。3カ月値になるとC群の PBL は激増し各サブセットの実数は増加している。なかでも OKT-3⁺, -4⁺ 以外は他群（とくにA群）よりも有意に多い。しかし比率によってそ

表15 術式別 OKT-3⁺ 細胞の比率・実数の平均値の推移

術式	術前	比率 (%)		術前	実数 (/mm ³)	
		1カ月	3カ月		1カ月	3カ月
A. 部分切除	64.7±7.73	66.6±10.34	65.4±8.42	1234.0±555.0	1137.7±470.4	1172.9±409.1
B. 全摘	60.9±11.99	64.8±8.44	62.6±14.02	1084.3±436.9	1141.2±487.4	1298.5±444.0†
C. 全摘+脾摘	56.8±10.32	63.3±14.48†	59.7±13.85	987.6±526.3	1434.7±1064.1†	1657.6±998.1***
術式間の比較	A-C**	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

各群の比率に大きな変動差はない。群間比較でC群は術前低率であるが、術後は他群と差がなくなっている。実数はC群が特徴的に漸増している。

表16 術式別 OKT-4⁺ 細胞の比率・実数の平均値の推移

術式	術前	比率 (%)		術前	実数 (/mm ³)	
		1カ月	3カ月		1カ月	3カ月
A. 部分切除	43.3±8.11	44.6±10.31	43.7±11.61	826.5±384.3	771.8±376.2	772.1±300.4
B. 全摘	36.7±7.18	39.0±8.29	36.5±8.77	660.2±286.8	660.5±291.3	702.7±271.1
C. 全摘+脾摘	36.4±8.19	39.1±11.06	31.9±9.93†	660.3±393.3	910.8±718.0†	931.1±646.7*
術式間の比較	A-B** A-C*	A-B†	A-B† A-C***	N.S.	N.S.	N.S.

比率の変動ではC群が3カ月後に低率傾向を示し、群間比較でA群がいずれの時期も高率である。実数の推移はPBLと同様漸増するが他サブセットと比較してさほど顕著でないのが注目される。

表17 術式別 OKT-8⁺ 細胞の比率・実数の平均値の推移

術式	術前	比率 (%)		術前	実数 (/mm ³)	
		1カ月	3カ月		1カ月	3カ月
A. 部分切除	25.7±7.97	26.7±7.95	28.6±10.22†	487.4±281.3	451.2±186.5	505.3±260.6
B. 全摘	29.2±9.37	30.7±9.17	31.4±10.10	542.3±297.1	502.0±215.2	607.5±245.9
C. 全摘+脾摘	25.6±7.20	28.3±7.57*	32.1±10.28***	436.7±241.1	603.6±397.4*	851.8±498.2***
術式間の比較	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	A-C†

比率ではC群の漸増が目立つ。とくに実数ではその変動はより著しく3カ月にはC群はA群よりも多い傾向を呈する。

の内容をみると OKT-8⁺, OKIa 1⁺ 次いで Leu-IIa⁺ の増加がより目立っている。一方 OKT-4⁺ は反対に減率していて、その結果 OKT-4⁺/8⁺ 比は3カ月には有意に低下していてA群と比較しても有意に低値とな

った。
このように摘脾術の併用は PBL 増加をもたらすがその内容は決して一様ではなかった。

表18 術式別 OKT-4⁺OKT-8⁺ 比の平均値の推移

術 式	術 前	1 カ 月	3 カ 月
A. 部分切除	1.87±0.88	1.91±1.02	1.84±1.11
B. 全 摘	1.47±0.87	1.41±0.73	1.28±0.86*
C. 全摘+脾摘	1.52±0.55	1.49±0.63	1.11±0.54***
術式間の比較	N.S.	N.S.	A-C**

A群は変動なく、3カ月にB群は軽度低下、C群は大きく低下していてA群と有意の差を生じた。

表19 術式別 OKIa 1⁺ 細胞の比率・実数の平均値の推移

比率 (%)				実数 (/mm ³)		
術 式	術 前	1 カ 月	3 カ 月	術 前	1 カ 月	3 カ 月
A. 部分切除	22.0± 9.01	24.3±10.49	24.4± 7.15	432.5±301.3	423.0±250.9	448.7±234.8
B. 全 摘	25.7±10.02	27.6±10.88	28.7± 8.36	497.8±368.2	482.8±273.5	577.8±245.1
C. 全摘+脾摘	24.8±15.38	30.6±15.22*	34.1±14.73*	387.9±214.2	650.4±496.3*	787.2±393.9***
術 式 間 の 比 較	N.S.	N.S.	A-C†	N.S.	N.S.	A-C*

A・B群は変動なく、C群は1、3カ月に軽度増率し、実数推移ではC群は PBL と同様の典型的な漸増をなす。3カ月後には比率・実数ともにC群は有意に高値である。

表20 術式別 Leu-7⁺ 細胞の比率・実数の平均値の推移

…… (%)				実数 (/mm ³)		
術 式	術 前	1 カ 月	3 カ 月	術 前	1 カ 月	3 カ 月
A. 部分切除	17.2± 7.78	16.9± 9.16	20.0±10.16†	319.2±207.6	283.3±164.4	381.7±247.3
B. 全 摘	22.0± 6.87	19.9±10.18	27.2±12.79	418.7±271.2	329.2±212.0	583.6±401.9
C. 全摘+脾摘	26.6±14.80	24.4±19.08	35.0±15.32	445.5±291.0	486.6±451.7	933.5±561.7**
術 式 間 の 比 較	A-B† A-C†	N.S.	A-C†	N.S.	N.S.	A-C**

比率では各群3カ月値は増率しているが有意な変動ではない。群間比較で胃全摘施行のB・C群は術前高率傾向、3カ月でC群の高率傾向が注目されている。実数ではC群が3カ月で著しく増数しているのが目立つ。

表21 術式別 Leu-IIa⁺ 細胞の比率・実数の平均値の推移

術 式	比率 (%)			実数 (/mm ³)		
	術 前	1 カ 月	3 カ 月	術 前	1 カ 月	3 カ 月
A. 部分切除	15.7± 7.75	15.3± 7.40	16.6± 9.89	296.5±245.7	253.3±151.2	291.1±199.4
B. 全摘	15.2± 8.97	16.6± 8.93	18.6± 9.72	298.0±260.2	283.1±162.3	389.5±266.3*
C. 全摘+脾摘	23.2±13.25	19.2±15.39	29.5±19.71*	416.5±301.6	376.9±277.2	855.9±771.3†
術式間の比較	N.S.	N.S.	A-C†	N.S.	N.S.	A-C* B-C†

A・B群の比率は変動していない。C群は3カ月で増率し、群間対比でもA群よりも高率傾向である。実数ではB・C群は増数ないしその傾向を呈し、群間対比でもA群よりも多い。

考 察

胃癌患者の高度進行例ではPBLが減少している¹⁰⁾。自験例ではstage I, II, IIIは差がなくstage IVになって初めて低値となっている。末梢血リンパ球サブセットの分布も病期進行につれて変化する報告があり、とくにOKT-4⁺減率、OKT-8⁺増率とされ従ってOKT-4⁺/8⁺比も病期の進行とともに低値となるといわれる¹²⁾。しかしこれらサブセットと進行度との相関がみられないとの報告¹⁴⁾や進行癌でOKT-8⁺が減少しているとの逆の報告¹⁾、Stage I, II, IIIで変化なくStage IVになりT細胞・Leu-3a⁺減率、Leu-3a⁺/2a⁺が低下する¹⁷⁾と各報告により差がみられる。サブセット活性の研究でも峠ら¹⁵⁾は胃癌進行に伴ない末梢血にサプレッサー前駆細胞が増加しさらに成熟細胞に分化するとしている。自験例ではstage I, II, IIIは同様にOKT-4⁺/8⁺比が低下してゆく分布を呈したが他のサブセット比率には大きなstage差はなかった。一方stage IVでみると単にPBL実数の低値のみでなくサブセット構成の比率もstage IIIとは大きく差がみられstage IIIとstage IVでは病期進行に伴う末梢血リンパ球構成に不連続が存在した。似通った報告はStage IVではOKT-4⁺/8⁺比はむしろ高値であったとの江里口ら³⁾の結果があるがこのように明確な差の報告には接していない。このstage IIIまでは病期進行に伴う一連の変化があるのにstage IVではPBLは少なくなるがOKT-3⁺、OKIa⁺、Leu-7⁺、-IIa⁺の比率の動向はむしろstage Iに近い。このことは極度に進行した段階ではリンパ球の末梢血への出現に際して成熟・分化の前段階での抑制や癌病巣への免疫細胞

の移動などさらに別の因子の関与が想定された。一方stage I, II, IIIでOKT-4⁺減率・OKT-8⁺増率がみられてゆくことは腫瘍増殖による骨髓以降での変化と解されるが、stage IVでの不連続性(OKT-4⁺/8⁺比上昇)は単なる腫瘍量の増加による変化とは理解し難く高度担癌となり感染やその他の2次因子の関与が考えられる。このことがstage I, II, IIIではstageとともにOKT-4⁺/8⁺比が低下してゆくのかかわらずstage IVでむしろ異常高値となった原因と仮定した。

麻酔・胃切除術・化療によって免疫能は抑制されPBL絶対数やT細胞は減少する¹¹⁾。その影響は1カ月値にもいまだ観察されている。3カ月には回復と判断される変動を示している。stage間の比較をみると術前と同様stage IVはいまだ不連続さを有している。stage I, II, IIIでは術前みられたstage間の比率の差は少なくなってゆき、実数の変動をみてもstageの早いほど免疫能の回復がより早いことを意味している。このうちOKT-8⁺の変動は興味深くstage II, IIIと進行するにつれて3カ月値がより高率となってゆくことである。OKT-8⁺がcytotoxic cellと考えれば担癌よりの解除によって免疫能が回復しつつある可能性もある。ところがstage IVはOKT-3⁺、-4⁺が減率・減率気味ないし平衡の動向、OKT-8⁺が増率気味ではあるがOKT-4⁺/8⁺比は変化していない。stage I, II, IIIの変動と比較すると極度の進行症例では担癌体の免疫能はすでに疲弊していて手術など加療に基づく影響よりの脱出も遅く、腫瘍除去によっても免疫能回復が得にくいものと解される。

脾摘に伴うサブセットの術後早期の変動の報告は見

見される^{7,9)}が、自験例のような中期的観察は少ない。胃癌症例の免疫能に及ぼす脾摘の役割は二相性があり抑制化や活性化の病期があるという^{4,8,9,18)}。そこで胃癌手術に際して免疫能からの見地でも脾摘合併の可否が論ぜられ結論も出にくい^{9,15,18)}。われわれの症例では術式は胃部分切除術・胃全摘術・胃全摘術+脾尾脾合併切除術の3種類がとられたため術式ごとの分析を試みた。顕著な変動は脾摘群にみられた。脾摘症例では術後早期よりPBLは増加してゆく^{7,9)}、一方長期観察では非脾摘よりも減少してゆく⁷⁾との報告がある。われわれのサブセットを含めての検討は3カ月たてであったがPBLは3カ月で著しく増加している。OKT-3⁺の比率は変化していないがOKT-4⁺比率減少・OKT-8⁺比率が激増しOKT-4⁺/8⁺比低下している。OKIa 1⁺、Leu-IIa⁺もそれぞれ比率が増している。他2術式とくに全摘術のみの症例と比較しても脾摘群の変化は腫瘍よりの解除・加療の影響よりもDürigら²⁾の外傷による脾摘症例の分析ともよく似ていて脾臓欠落に基づく変化が主と考えられる。秀島ら⁵⁾はこのOKT-4⁺減少・OKT-8⁺増加をヘルパー機能の低下・サプレッサー機能の亢進を示唆すると考えているが、このPBL実数の増加がはたして細胞性免疫能の活性化に寄与するものかどうかはOKT-8⁺増率を主とするT細胞の変動についてサプレッサー機能などの検討を待たねばならない。

本論文では昨今のtwo color analysisの利用やin vitroでの各サブセット活性の検討がなされていない。そこで末梢血中のリンパ球数は体内全リンパ球の2%にすぎないといわれているが^{16より)}、極度進行症例のPBL減少とサブセット比率の特徴的な分布の分析、比較的変動を示したサブセットとくにOKT-4⁺、-8⁺、なかでも各時期のOKT-8⁺がsuppressorかcytotoxicかの問題が興味深い。

結 論

胃癌患者76例の末梢血リンパ球サブセットをOKT、Leuシリーズにより検討した。術前のstage別分析では末梢血リンパ球数はstage IVのみ有意に少ない。サブセット分布の著明な所見はOKT-4⁺低率・OKT-8⁺高率であり、この傾向はstage IIIまでは病期進行とともに著しくなりその結果OKT-4⁺/8⁺比は低下する。stage IVのサブセット比率はむしろstage Iに類似しているがOKT-8⁺が少なくOKT-4⁺/8⁺比は異常高値であった。そこでstage I, II, IIIとstage

IVの間に不連続性がみられた。

術後の変動は1カ月では加療の影響の残存所見もあったがその程度は小さい。加療による抑制はOKT-3⁺、-4⁺、Leu-7⁺、-IIa⁺にみられた。3カ月後にはその影響もとれ、これらサブセットを主として増加し、早いstageほどより顕著で腫瘍排除による効果と判断された。OKT-8⁺はstage II, IIIで術後3カ月さらに増率しOKT-4⁺/8⁺比も減少した。一方stage IVは比率・実数ともに変動は少なく3カ月値でもOKT-3⁺減数・OKT-8⁺減数傾向でOKT-4⁺/8⁺比も不変であった。術前同様に他stageと不連続の動向である。術式別の比較では脾摘合併群は1・3カ月で他群よりも末梢血リンパ球数は著しく増加した。比率では各サブセットともに増したがOKT-4⁺のみはむしろ減率傾向を示した。PBLの変動をサブセット分布よりみた内容は一様ではなかった。

stage別の術前・術後の変動、とくにstage IVの不連続性変動、術式別には脾摘群の特異な変動につき討論した。(本論文の要旨は、6・福井県腫瘍の免疫化学療法懇話会、25・京大癌研究会にて発表された)

引 用 文 献

- 1) 青池 晟, 本井重博, 細川友秀: モノクローナル抗体による胃癌患者リンパ球サブセットの解析. 日消誌 81: 1099, 1984.
- 2) Dürig M, Landmann RMA, Harder F: Lymphocyte subsets in human peripheral blood after splenectomy and autotransplantation of splenic tissue. J Lab Clin Med 104: 110-115, 1984.
- 3) 江里口直文, 内藤寿則, 支清 明, 他: 胃癌症例におけるリンパ球 Subpopulation の分析. 日消外会誌 18: 36-42, 1985.
- 4) 神代龍之介, 杉町圭蔵, 白石守男, 他: 脾摘術の担癌宿主抵抗性に及ぼす影響—とくにその相反効果について—. 日外会誌 84: 978-981, 1983.
- 5) 秀島 輝, 神代龍之介, 蒲池 寿, 他: 末梢血リンパ球サブセットの変動からみた胃癌手術における脾臓合併切除の生体免疫機能に与える影響. 癌と化学療法 14: 1268-1273, 1987.
- 6) 胃癌研究会: 外科, 病理胃癌取扱い規約. 東京, 金原出版 1979.
- 7) Lersch C, Schreiner J, Demmel N, et al: Monitoring immunocompetent cells in the peripheral blood of stomach cancer patients after splenectomy and gastrectomy. J Cancer Res Oncol 110: 225-229, 1985.
- 8) 三輪恕昭, 小島啓明, 小林 努: 癌治療における摘脾の腫瘍免疫学的意義. 日外会誌 84: 970-

- 973, 1983.
- 9) 内藤和世, 田中承男, 山岸久一. 他: 胃癌手術における脾摘の免疫学的意義とその問題点. 日消外会誌 **17**: 2156-2162, 1984.
- 10) 佐藤元通, 酒井 堅, 青野幸治: 胃癌患者のリンパ球 subsets の検討. 日消外会誌 **18**: 1645-1649, 1985.
- 11) 白倉良太, 山崎芳郎, 門田康正: 手術侵襲と免疫機能. I. 術後の一過性免疫機能低下. 臨床免疫 **14**: 331-340, 1982.
- 12) 竹下正昭, 大和田進, 中村正治: 胃癌患者の免疫能一特にリンパ球サブセットとインターロイキン 2 からの検討一. 日外会誌 **88**: 947-954, 1987.
- 13) 田中猛夫, 原田武尚, 三瀬圭一: 胃癌患者での血中 Tissue Polypeptide Antigen (TPA) Immunosuppressive 物質 (IS), $\alpha 2$ -globulin の評価と各指標間の相関関係. Biotherapy **2**: 409-416, 1988.
- 14) 寺島雅典, 貝塚広史, 佐藤雅夫: 胃癌切除症例の各種免疫学的指標の推移および免疫療法による変動. 日消外会誌 **20**: 2305-2312, 1987.
- 15) 峠 哲哉, 浜本貞徳, 板垣衛治. 脾におけるサブレッサー細胞活性の動態とがん治療における脾摘の意義. 日外会誌 **84**: 961-964, 1983.
- 16) Reinnecke G, Pabst R: Subsets of blood, spleen and recirculating lymphocytes in man. Clin exp Immunol **53**: 672-678, 1983.
- 17) Watanabe T, Nakauchi H, Kitaoka H, et al: T-cell subsets in patients with gastric cancer. Oncology **42**: 89-91, 1985.
- 18) 山岸久一, 内藤和世, 前田米造: 摘脾の免疫学的意義に関する実験的検討. 日外会誌 **84**: 987-991, 1983.