

泌尿器科悪性腫瘍患者における免疫能の検討

担癌患者の PHA 皮内反応

近畿大学医学部泌尿器科学教室（主任：栗田 孝教授）

松	浦	健
郡	健	二 郎
井	口	正 典
秋	山	隆 弘
栗	田	孝

PHYTOHEMAGGLUTININ (PHA) SKIN TEST
FOR THE EVALUATION OF CELL-MEDIATED
IMMUNITY IN PATIENTS WITH UROGENITAL
MALIGNANT DISEASE

Takeshi MATSUURA, Kenjiro KOHRI, Masanori IGUCHI,
Takahiro AKIYAMA and Takashi KURITA

Department of Urology, Kinki University, School of Medicine
(Director: Prof. T. Kurita, M.D.)

In this study, forty-five patients with malignant disease and as a control group seventy-one with benign disease and four normal adult volunteers were selected.

PHA was administered intradermally and the mean diameter was read at 24 hours.

There was a close correlation between PHA and PPD skin test reactivity. Reactivity to PHA was not reduced even in the old patients of the control group, therefore PHA skin test reactivity was considered not to be influenced with age.

PHA skin reactivity was significantly reduced in patients with high-stage cancer as compared to patients of the control group and those of low-stage cancer.

We conclude that, as one of the indicators of cell-mediated immunity, PHA skin testing may provide useful information in evaluating the stage of patients with malignant disease.

腫瘍免疫学の発展により、細胞性免疫が癌の進展と関連していることが示され、また、癌患者は診断後ただちに治療を始める必要から、的確かつ敏速に宿主免疫能を把握せねばならない。また、治療効果および予後を推定する目的から反復施行できる検査法を要する。これらの意味から、免疫学的パラメーターとして *in vitro* での T-cell mitogen である PHA (phytohemagglutinin) を用いての皮内反応および PPD (purified protein derivative) 皮内反応は手技が簡単で、前感作を要せず、副作用が少ない、繰り返し施行

できるなどの長所を備え、特に PHA 皮内反応は加齢の影響が少ないことから、高齢の患者が多い泌尿器科領域では優れた検査法といえる。われわれは、これらの皮内反応を施行し、若干の知見を得たので報告する。

対象および方法

1977年7月より1年間に当科へ入院した悪性腫瘍患者45例、うち膀胱腫瘍25例、前立腺癌7例、その他13例、対照群として良性疾患患者71例、健常人4例の計120例を対象とした。悪性腫瘍患者は男子34例、

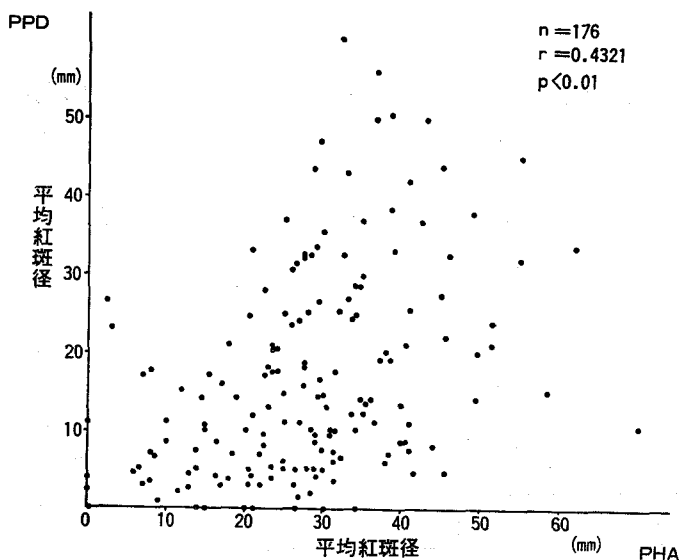


Fig. 1. Correlation of PHA and PPD skin test.

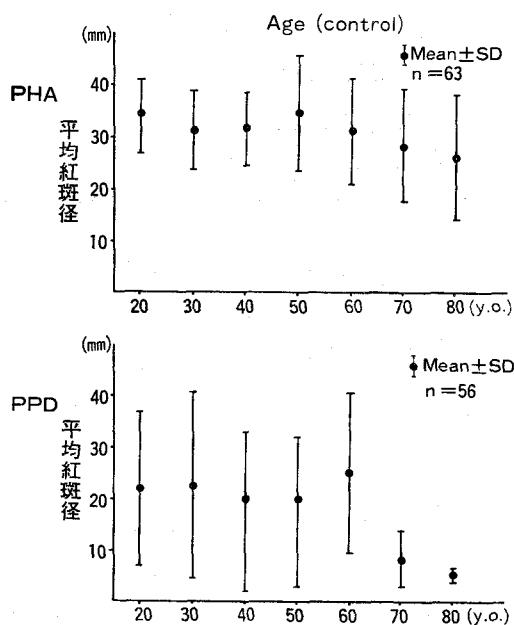


Fig. 2. PHA and PPD skin reactivity in different age group.

女子11例, 平均年齢64.2歳, 対照群は男子48例, 女子27例, 平均年齢51.1歳であった。

PHA 皮内反応は Wellcome 社製 purified PHA $5\mu\text{g}$ を前腕屈側皮内に注射し, 24時間後の平均紅斑径測定により行なった。PPD 皮内反応は日本 BCG 診断用 PPD $0.05\mu\text{g}$ を同様に注射し, 48時間後の平均

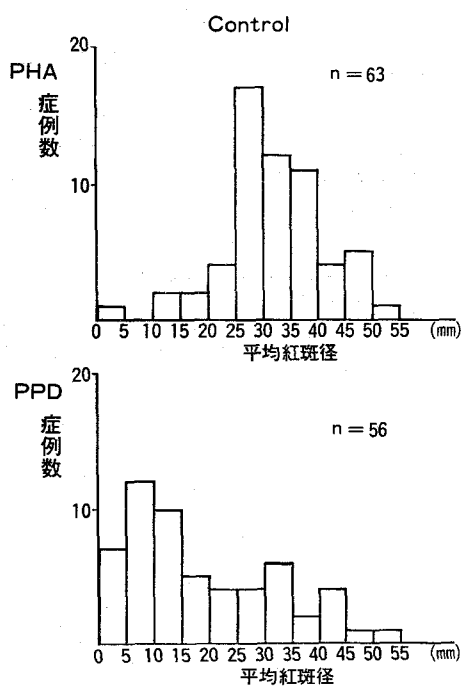


Fig. 3. Distribution of PHA and PPD skin reactivity.

紅斑径測定により行なった。

結 果

- 1) PHA および PPD 皮内反応の相関 (Fig. 1)

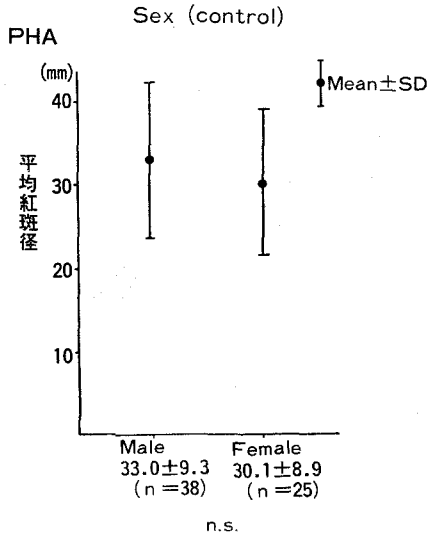


Fig. 4. PHA skin reactivity of male and female in the control group.

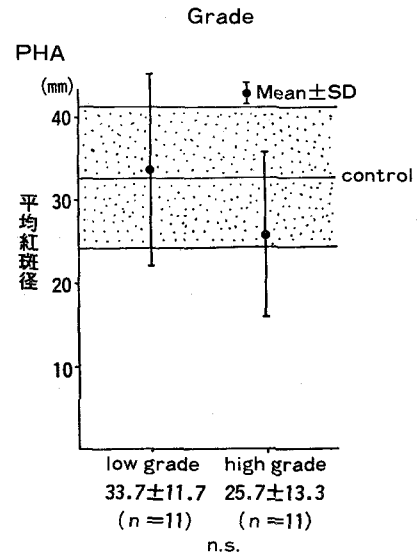


Fig. 6. PHA skin reactivity of the patients with low grade and high grade cancer.

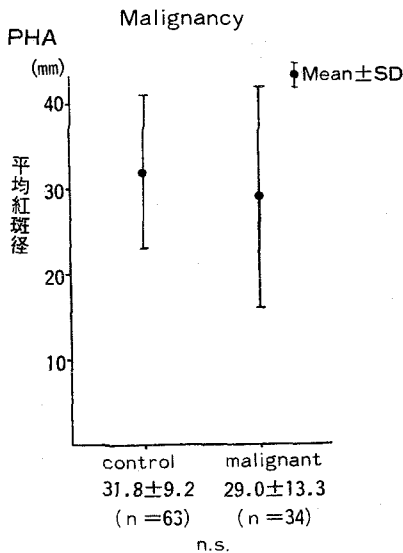


Fig. 5. PHA skin reactivity of cancer patient

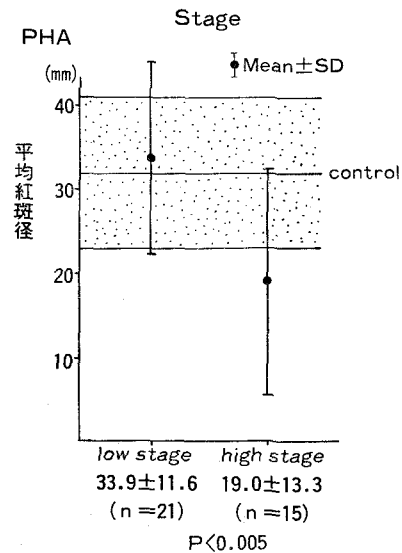


Fig. 7. PHA skin reactivity of the patient with low stage and high stage cancer.

悪性腫瘍患者群および対照群で同時に施行した 176 回の PHA および PPD 皮内反応値を比較すると、両反応値に相関が認められた ($r=0.4321$, $p<0.01$).

2) 加齢による影響 (Fig. 2)

対照群で両皮内反応値を年齢別にみると、PHA 皮内反応は各年代別に有意差なく、加齢による影響を認めなかった。PPD 皮内反応は 70 歳以上で有意に反応が低下していた ($p<0.05$).

3) 皮内反応値の分布 (Fig. 3)

対照群で平均紅斑径を 5 mm 間隔で測定すると、PHA 皮内反応は 25~30 mm に反応値のピークがあり、症例数が増加すると正規分布に近づくと思われた。PPD 皮内反応値は個人差が大きかった。

4) 性差 (Fig. 4)

対照群での PHA 皮内反応値は、男子 33.0 ± 9.3

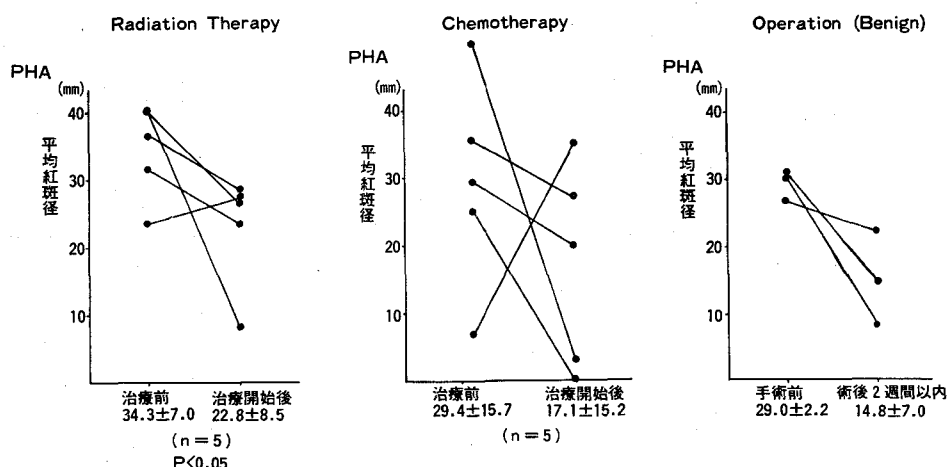


Fig. 8. Effect of irradiation, chemotherapy and operation on PHA skin reactivity.

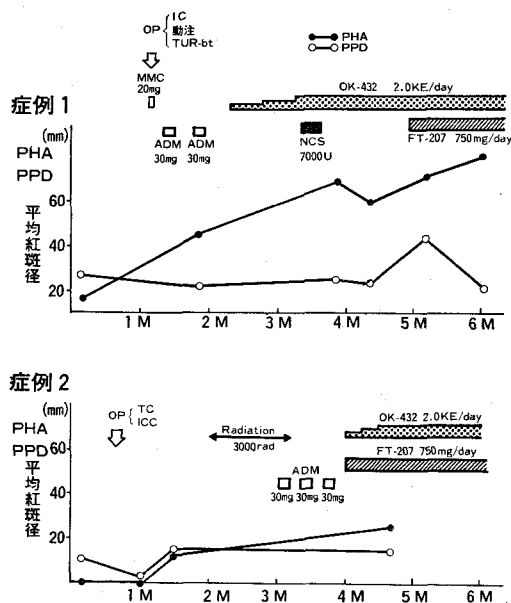


Fig. 9. Changes of the PHA skin reactivity in the clinical course of two patients with malignant disease.

mm (mean ± S.D.), 女子 30.1 ± 8.9 mm で性差は認められなかった。

5) 悪性腫瘍患者の PHA 皮内反応値 (Fig. 5)

治療開始前の悪性腫瘍患者群と対照群の PHA 皮内反応値を比較すると、それぞれ 29.0 ± 13.3 mm および 31.8 ± 9.2 mm で、両群間に有意差を認めなかった。

6) Grade 別 PHA 皮内反応値 (Fig. 6)

治療開始前の悪性腫瘍患者のうち、low grade 群は 33.7 ± 11.7 mm, high grade 群は 25.7 ± 13.3 mm で、high grade 群は低下する傾向がみられたが、対照群、low grade 群および high grade 群間に有意差を認めなかった。

7) Stage 別 PHA 皮内反応値 (Fig. 7)

治療開始前の悪性腫瘍患者のうち、low stage 群は 33.9 ± 11.6 mm, high stage 群は 19.0 ± 13.3 mm で、対照群と low stage 群間には有意差を認めなかったが、high stage 群は、対照群および low stage 群に比較し、有意に反応が低下していた ($p < 0.001$, $p < 0.005$)。

8) 放射線療法・化学療法・手術の PHA 皮内反応におよぼす影響 (Fig. 8)

悪性腫瘍患者で放射線療法、化学療法を施行した症例では、治療開始後において PHA 皮内反応は低下する傾向がみられた。

手術のみの影響をみる目的で、良性疾患患者の手術前後の PHA 皮内反応値を比較すると術後2週間以内に低下する傾向がみられた。

9) 症例 (Fig. 9)

膀胱腫瘍患者2例について、治療開始前後の皮内反応の経過を供覧する。

症例 1. M.Y. (006-1-487-7) 60歳男性

膀胱腫瘍と診断のもとに、1978年1月13日回腸導管造設術、TUR-bt、内腸骨動脈挿管を施行し、抗癌剤を動注した。病理診断は、Grade 4, Stage C の移行上皮癌であった。以後 OK-432, NCS, FT-207 を併用したところより、PHA 皮内反応は著明に増大した。

種々の治療によっても腫瘍の明らかな縮小傾向はみられないが、現在まで遠隔転移は証明されておらず、全身状態も良好で経過は順調と考えられる。本症例では、PHA 皮内反応の増大が治療効果および予後と平行していると思われた。

症例2. T.T. (005-4-015-9) 63歳男性

入院時の PHA 皮内反応は陰性であったが、全身状態良好で、諸検査の結果 low stage と判断し、1977年9月21日膀胱全摘除術、回盲部導管造設術を施行した。病理診断は Grade 3 の移行上皮癌で、腸骨動脈リンパ節への転移が証明され、また、右大腿骨への転移も発見され、Stage D であることが判明した。術後、放射線療法、ADM, OK-432, FT-207 を併用したが、PHA 皮内反応の増大は著明でなく、現在骨転移は増大傾向にあり、肺転移も出現した。この症例においては、PHA 皮内反応は術前の病期診断に有益な情報を与えると思われた。

10) PHA による副作用

局所の発赤、痒痒感以外著明なものは認めなかった。

11) われわれは DNCB (dinitrochlorobenzene) 反応も施行したが、局所の発赤、痒痒が強く、ひどい場合は潰瘍を形成する症例もあったため、20例で中止した。

考 察

腫瘍免疫学の発展により、T-cell を主体とした細胞性免疫が、癌の進展や抑制と関連していることが示され、種々の細胞性免疫能パラメーターが検討されている^{1,2)}。現在よく用いられている細胞性免疫能パラメーターは、in vivo では recall antigen や DNCB に対する遅延型過敏症反応、in vitro では末梢血リンパ球数および T-cell 数、各種 mitogen によるリンパ球幼若化反応などがある。また、最近では癌特異的免疫能診断パラメーターも検討されている。しかし、現在のところ癌患者の免疫能診断の決定的なパラメーターはなく、また、パラメーターの免疫学的意義についても不明な点が多い。今回、われわれは、泌尿器科悪性腫瘍患者の免疫能を調べるため、in vitro での T-cell mitogen である PHA を用いて皮内反応を施行した。PHA 皮内反応は、ツベルクリン型過敏症反応と類似の組織像を呈し、乳児期よりすでに反応が認められるため³⁾、細胞性免疫能を評価するパラメーターとして先天性免疫不全症診断に用いられていた⁴⁾。各科領域で悪性腫瘍患者の免疫能診断に PHA 皮内反応を用いた報告は多くみられ、その有用性が示されている⁵⁻⁸⁾。長所として、手技が簡単で前感作を必要とせず、反復

施行できる点があげられる。また、従来用いられている免疫能パラメーターと相関すると言われており、われわれの結果でも PPD 皮内反応と有意に相関した。さらに、高齢者の多い泌尿器科領域においても加齢の影響をうけないことが示された。

癌患者は免疫不全状態にあるとされており、一般に細胞性免疫の抑制が顕著であるが、体液性免疫はリンパ球系腫瘍以外は抑制されないのが普通である^{9,10)}。細胞性免疫が抑制されている機序として、第1に癌の進展と宿主抵抗力低下の関連性、すなわち癌の存在が宿主の免疫能を低下させること、第2に発癌過程における免疫機能の低下が引き続き存在していることが考えられている⁹⁾。しかしながら、われわれの成績では high stage 群の PHA 皮内反応は有意に低下しており、一方 low stage 群では反応の低下はみられないことから、発癌における免疫不全の意義より、癌の進展と宿主抵抗力低下の関連性をその機序として考えた。

癌患者の予後と PHA 皮内反応の相関を調べた報告をみると、一般に反応性低下の強いものほど予後不良であり、長期生存例では反応性は良く保たれている^{5,6,11,12)}。良好な経過をとった症例1でも PHA 皮内反応の増大がみられ、PHA 皮内反応で経過を追跡することにより、予後推定に有用な情報を得られることが示唆された。

結 語

今回のわれわれの検討から、PHA 皮内反応は多くの長所を有し、癌の病期・経過に応じて変動し、悪性腫瘍患者の免疫能パラメーターの1つとして、特に病期判定・予後推定に有益な情報を与えると思われた。

本論文の要旨は、第84回日本泌尿器科学会関西地方会で発表した。

文 献

- 1) 河合 忠・河野均也：免疫機能検査法。日本臨床、31: 3375, 1973。
- 2) 螺良英郎・ほか：癌患者免疫能の診断パラメーター。癌と化学療法、4: 733, 1977。
- 3) Bonforte, R. J. et al.: Phytohemagglutinin skin test: A possible in vivo measure of cell-mediated immunity. J. Pediatr. 81: 775, 1972。
- 4) Blaese, R. M. et al.: Phytohemagglutinin as a skin test for the evaluation of cellular immune competence in man. J. Lab. Clin. Med., 81: 538, 1973。

- 5) Zuckerman, K. S. and LoBuglio A. F.: Phytohemagglutinin skin test in cancer patients. *Cancer*, **39**: 2355, 1977.
- 6) 西山 潔・ほか：浸化器癌と遅延型皮膚反応一とくに PHA skin test の有用性一, *臨床免疫*, **8**: 1027, 1976.
- 7) 皮膚反応検討会記録, 癌と化学療法, **5** Suppl. I: 193, 1978.
- 8) 曾根三郎・ほか：PHA 皮膚反応, 癌の臨床, **24**: 979, 1978.
- 9) 北川正保：担癌生体の免疫機能. *臨床科学*, **8**: 488, 1972.
- 10) Southam, C. M.: Areas of relationship between immunology and clinical oncology. *Am. J. Clin. Path.*, **62**: 224, 1974.
- 11) 曾根三郎・ほか：Phytohemmagglutinin (PHA) 皮膚反応と癌患者との関連性について. *医学のあゆみ*, **101**: 715, 1977.
- 12) Jedrzejczak, W. W.: Phytohemmagglutinin (PHA) skin test in predicting prognosis in cancer patients. *Int. Archs. Allergy. Appl. Immun.*, **51**: 574, 1976.

(1979年1月5日受付)