

放射線照射の細胞性免疫に及ぼす影響の研究 (I)

乳癌術後照射症例における検討

京都大学医学部外科学教室第2講座 (指導: 日笠頼則教授)

木 下 誠 一

〔原稿受付: 昭和54年4月12日〕

A Study on Non-specific Immunity of Breast Cancer Patients with Postoperative Irradiation

SEIICHI KINOSHITA

Second Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University
(Director: Prof. Dr. YORINORI HIKASA)

The influences of postoperative irradiation on the immune capacity of patients with breast cancer were estimated by some immunological methods.

The patients were examined before, during and after irradiation by means of peripheral blood leucocyte, lymphocyte and T-cell counts and lymphoproliferative responses to Phytohemagglutinin (PHA), Concanavalin A (Con A) and Pogweed mitogen (PWM).

- 1) Leucocyte, Lymphocyte and T-cell counts diminished gradually during irradiation. This decrease persisted 3 weeks after end of radiotherapy.
- 2) The grade of reduction of lymphocyte was more remarked than of leucocyte.
- 3) Decrease of T-cell count was almost in parallel with lymphocyte, indicating the ratio of T-cell seemed to be not affected by radiotherapy.
- 4) In general, lymphoproliferative response to PHA decreased in progress with radiotherapy, although in some cases this response temporally rised after start of irradiation. This decrease did not recover 3 weeks after end of radiotherapy.
- 5) Response to Con A was variant during and after radiotherapy, indicating a difference in radiosensitivity between lymphocytes stimulated by PHA and Con A.
- 6) Response to PWM was hardly affected by radiotherapy.
- 7) PS-K administered during and after radiotherapy was slightly effective on recovery of lymphocyte and T-cell counts as well as lymphocyte response to PHA.

Key Words: Breast cancer, Postoperative Irradiation, Immunosuppression, T-cell count, Mitogenic response.

索引語: 乳癌, 術後照射, 免疫抑制, T細胞数, リンパ球幼若化反応

Present address: Second Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University, Sakyo-ku, Kyoto, 606, Japan.

はじめに

放射線照射により末梢血白血球、ことにリンパ球が減少することは、これまで多くの研究の一致した結論である。一方最近の免疫学の進歩により、抗腫瘍免疫能の主役がリンパ球であることが明らかとなった。治療の目的をもって行われる放射線療法が、リンパ球の減少をもたらすことにより、抗腫瘍免疫を低下させる結果となる危惧があるわけで、このことが放射線の持つ強力な制癌効果が現実にも必ずしも十分に発揮しえない理由の1つであろうと考えられている。そこで放射線療法による免疫抑制の動態を検討するために、乳癌術後照射療法の免疫能に及ぼす影響を各種の免疫学的検索法により経時的に観察した。さらに最近 immuno-potentiator として臨床例にも用いられるようになってきたカワラタケ抽出糖蛋白 PS-K の併用が、放射線照射による免疫抑制にどのような影響を及ぼすかについても併せて検討した。

Ⅰ 対照及び方法

対照 教室における乳癌の初回手術例でリンパ節の組織学的検索による n1β 以上の症例20例に対し、手術野と腋窩を除いた患側鎖骨上窩および胸骨旁リンパ節を目標に β-tron による 10MeV 電子線 5,000rad を5週間に分割照射した。照射療法は乳房切断術後3週以上経過したのち開始した(図1)。PS-K は1日量3gを照射開始とともに経口投与し、照射終了後も、継続してその効果を照射単独群と比較検討した。その適応は無作為に行った(表1)。

方法

- ① 末梢血白血球数
- ② 末梢血リンパ球数
- ③ 末梢血T細胞数

ヘパリン採血後、Ficoll-Paque (Pharmacia Fine Chemicals) による比重遠沈法⁷⁾によりリンパ球を分離、橘らのマイクロテストプレート法⁶⁰⁾により、ヒジ赤血球とのロゼット形成細胞の占める率をもってT細胞率とし、上記リンパ球数との積をT細胞数とした。

- ④ mitogen 刺激に対するリンパ球幼若化反応
- 上記と同様に分離した末梢血リンパ球を、10%の牛

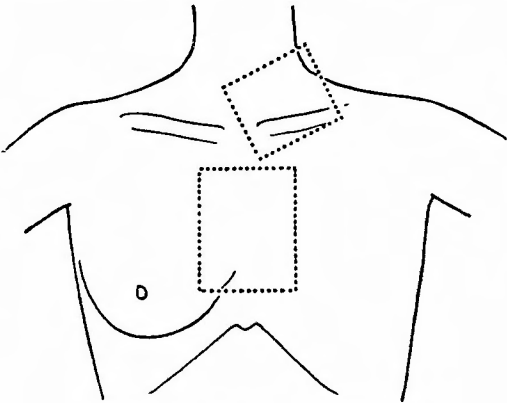


図1 β-tron による Electron 照射
1回線量 200 rad. 週5回
総線量 5,000 rad.

表 1

照射単独群									照射+PSK 併用群								
NAME	age	T	N	M	Stage	t	n	Stage	NAME	age	T	N	M	Stage	t	n	Stage
T. N	57	2b	3	0	Ⅲ	2	3	Ⅳ	T. T	25	2a	2	0	Ⅲ	1	2	Ⅲ
S. Y	55	2	3	0	Ⅲ	3	3	Ⅳ	K. K	63	4b	3	0	Ⅲ	3	3	Ⅳ
T. O	54	4	2	0	Ⅲ	3	1β	Ⅲ	T. F	65	3	2	0	Ⅲ	3	1β	Ⅲ
N. Y	59	4	2	0	Ⅲ	3	2	Ⅲ	T. Y	40	2a	1b	0	Ⅱ	2	1β	Ⅱ
T. O	60	2	2	0	Ⅲ	2	2	Ⅲ	A. T	57	2	1a	0	Ⅱ	2	2	Ⅲ
T. K	51	2	2	0	Ⅲ	2	2	Ⅲ	Y. N	44	2	1a	0	Ⅱ	2	2	Ⅲ
A. I	59	4b	2	0	Ⅲ	3	2	Ⅲ	S. H	47	2a	1b	0	Ⅱ	2	1β	Ⅱ
Y. Y	60	2a	2	0	Ⅲ	2	1β	Ⅱ	K. M	46	2a	0	0	Ⅱ	2	2	Ⅲ
K. K	67	4b	2	0	Ⅲ	3	2	Ⅲ	S. S	45	2a	1b	0	Ⅱ	2	2	Ⅲ
Y. N	32	2a	2	0	Ⅲ	2	2	Ⅲ	A. N	51	4b	2	0	Ⅲ	3	2	Ⅲ

胎児血清を加えた Eagle's MEM に浮遊させ、マイクロテストプレート (Falcon #3040) の各 well に 2×10^5 づつ入れ、mitogen として、PHA-P (Difco) $3 \mu\text{l}/\text{well}$, Con A (和光純薬) $1 \mu\text{l}/\text{well}$, PWM (Gibco) $2 \mu\text{l}/\text{well}$ を添加し、mitogen 非添加対照群とともに、 37°C , 5% CO_2 下に48時間培養後、各 well に ^3H -thymidine, $0.25 \mu\text{Ci}$ ($48 \text{Ci}/\text{mmol}$) を加え、さらに18時間培養したのち、multiple cell harvester (和研薬製 Mark II) にて ガラスファイバー・フィルター上に細胞を集めた。フィルターを乾燥後、シンチミールに入れ、トルエンシンチレーター液 (トルエン 1 ℓ 中に DPO 4g, POPOP 0.1g を含む) を 3 ml 加え、液体シンチレーションカウンター (Isocap 300, Nuclear Chicago Co.) にて 放射活性を測定した。

すべての検索を triplicate で行い、単純平均により各種 mitogen に対する幼若化反応を算定し、成績は mitogen 添加群と非添加対照群との差を cpm で表現した。

II 結 果

① 末梢血白血球数 (図2)

一般的に照射開始とともに、漸減する傾向がみられるが、鎖骨上窩および胸骨旁に照射野を限定したためか、従来行っていた腋窩、胸壁にも併せて照射する方法の場合 (図3) に比して、白血球減少の程度は比較的軽微である。照射開始とともに PS-K 内服を併用した群 (○—○) と照射単独群 (●—●) との間に明らかな差は認められない。

② 末梢血リンパ球数 (図4)

末梢血リンパ球数は照射開始とともに、徐々に減少していく傾向が認められ白血球全体の減少傾向よりも著明である。照射期間中は、照射単独群と PS-K 併用群の間にはっきりした差はみられないが、照射終了後の回復は、PS-K 併用群の方が早い傾向がうかがわれる。

③ 末梢血T細胞数 (図5)

末梢血中のT細胞数 (リンパ球数 $\times$ T細胞率) の推移もリンパ球数の場合と同様で、照射開始とともに減少する傾向が明らかであるが、PS-K 併用群では減少傾向を示さないものや、照射終了後比較的早く回復傾向を示すものがあることが注目される。

④ リンパ球の PHA に対する幼若化反応 (図6)

末梢血リンパ球の PHA に対する反応性は、照射開始後一部の症例で反応性の亢進を示すものも認められ

るが、多くの症例では、反応性は次第に低下し、照射終了後も容易に回復しない。PS-K 併用群では、照射単独群に比し反応性の抑制は軽微で、照射終了後比較的回復の早いことが注目される。

⑤ リンパ球の Con A に対する幼若化反応 (図7)

Con A に対する反応性の推移は PHA の場合に比し、個々の症例における変動性が大であり、一般的傾向は認められない。照射単独群と PS-K 併用群との間に顕著な違いはみられない。

⑥ リンパ球の PWM に対する幼若化反応 (図8)

PWM に対する反応性は、PHA, Con A, に比し照射による影響は軽度であるが、照射単独群では、反応性はわずかながら漸減の傾向にある。PS-K 併用群では、照射による反応性の変化は殆んどみられない。

III 考 察

乳癌に対する放射線治療の歴史は旧く、ことに術後の予防的照射が広く行われてきた。しかしながら、1960年、米国 Health Department⁶⁵⁾ は 37,000 人の乳癌術後患者につき retrospective な生存率調査を行い、術後照射群に比し、手術単独群の 5 年生存率は、I 期では 10%、II 期では 7% 高かったと報告し、乳癌術後の予防的照射療法の有効性について疑問が出された。ついで Hamlin²⁵⁾, Crile¹⁴⁾, Cutler¹⁵⁾ らも術後照射は長期生存率にマイナスの影響を及ぼすと述べた。ただこれらの報告はすべて retrospective study であり、治療上の立場からは、より進行例に術後照射が行われてきた可能性を否定できず、必ずしも正当な評価とはいえない面がある。

prospective controlled study では、Easson²⁰⁾ は手術単独群と術後照射併用群の 10 年生存率に差はないと述べ、Kaae³⁵⁾, Brinkley⁹⁾, らも同様の成績を発表し、術後照射療法が、長期生存率に少なくともマイナスの影響を及ぼさないことを示した。

Stjernswärd⁵⁸⁾ は照射後長期間続くリンパ球減少を指摘し、照射療法は悪性腫瘍の存在によってすでに抑制されている免疫監視機構をさらに低下させる危険性のあることを示唆した。このように乳癌術後照射療法が、乳癌治療の遠隔成績の向上に充分寄与していない理由の 1 つとして放射線による免疫抑制が考えられている。

図9は教室の乳癌初回治療症例 808 例についての組

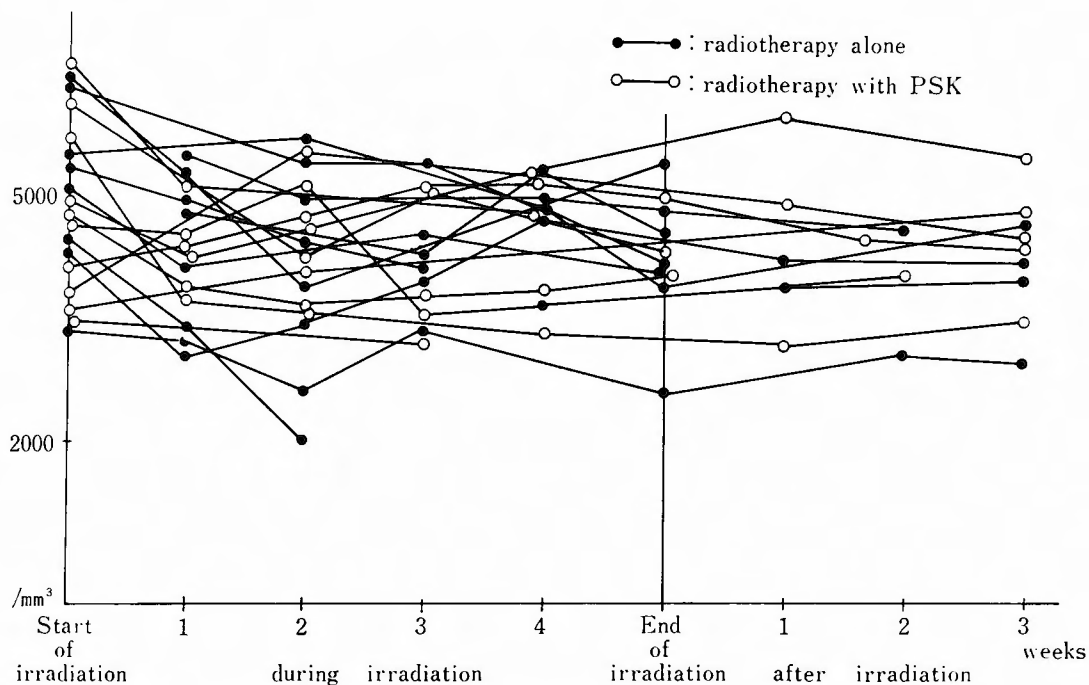


図2 Leucocyte count during postoperative radiotherapy for breast cancer

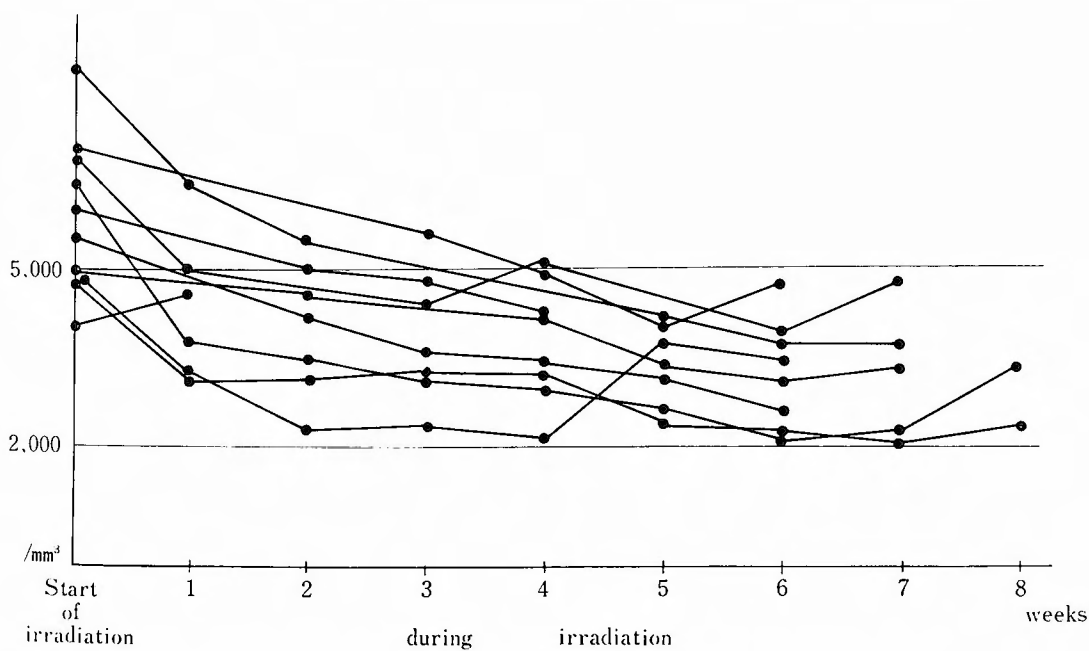


図3 Leucocyte count during postoperative radiotherapy for breast cancer

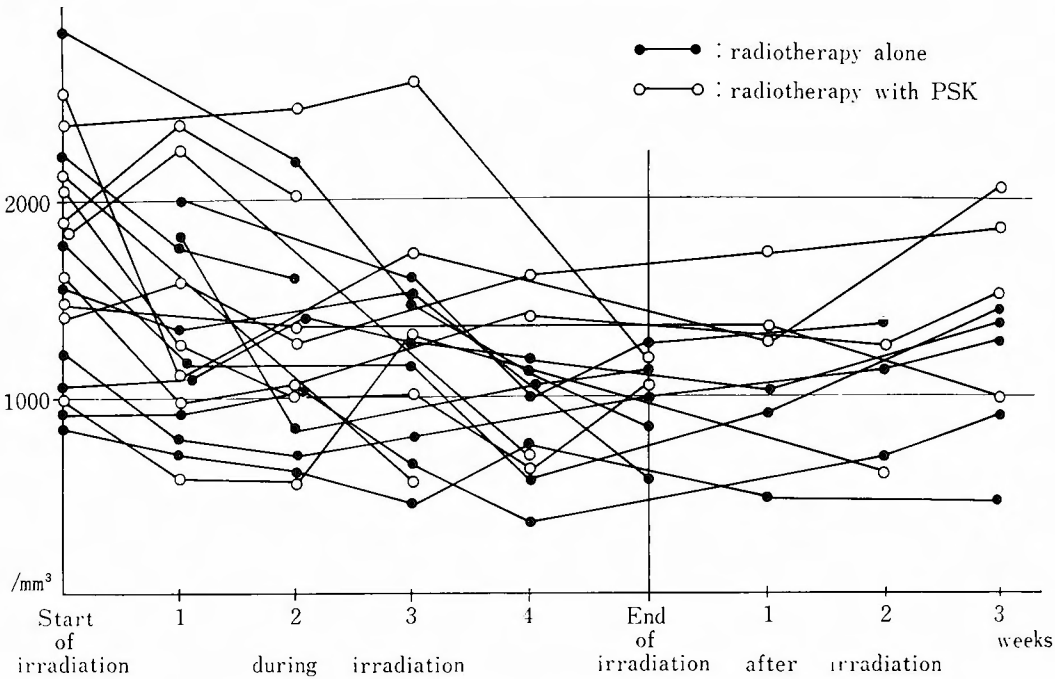


図4 Lymphocyte count during postoperative radiotherapy for breast cancer

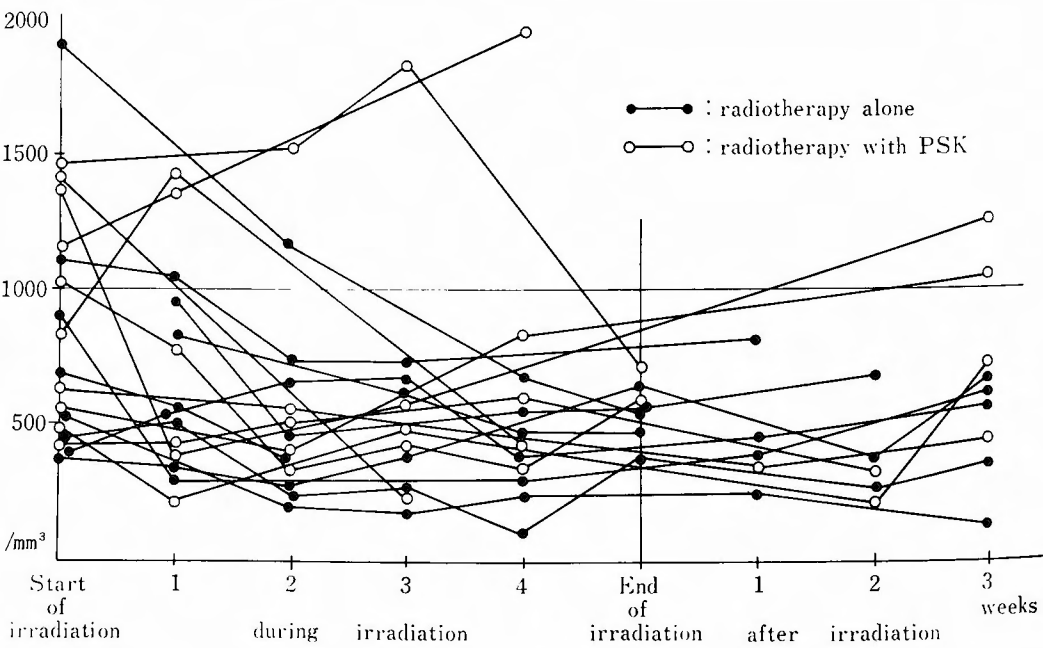


図5 T-cell count in peripheral blood during postoperative radiotherapy for breast cancer

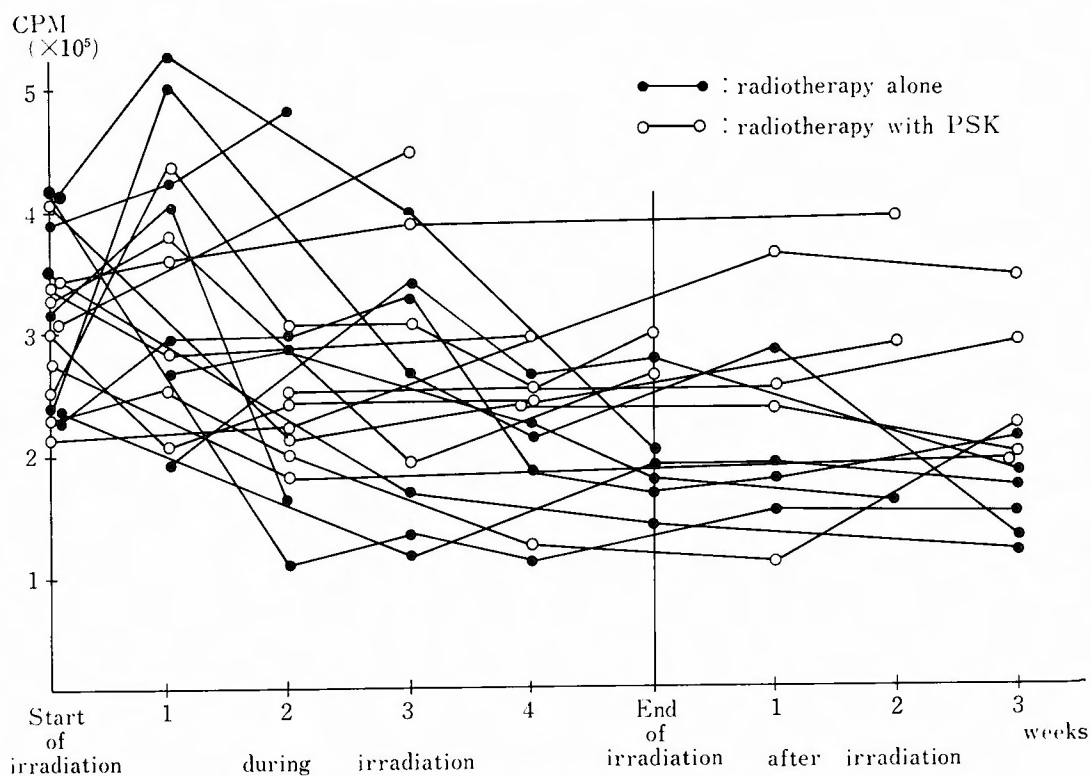


図6 PHA response of lymphocytes during postoperative radiotherapy for breast cancer

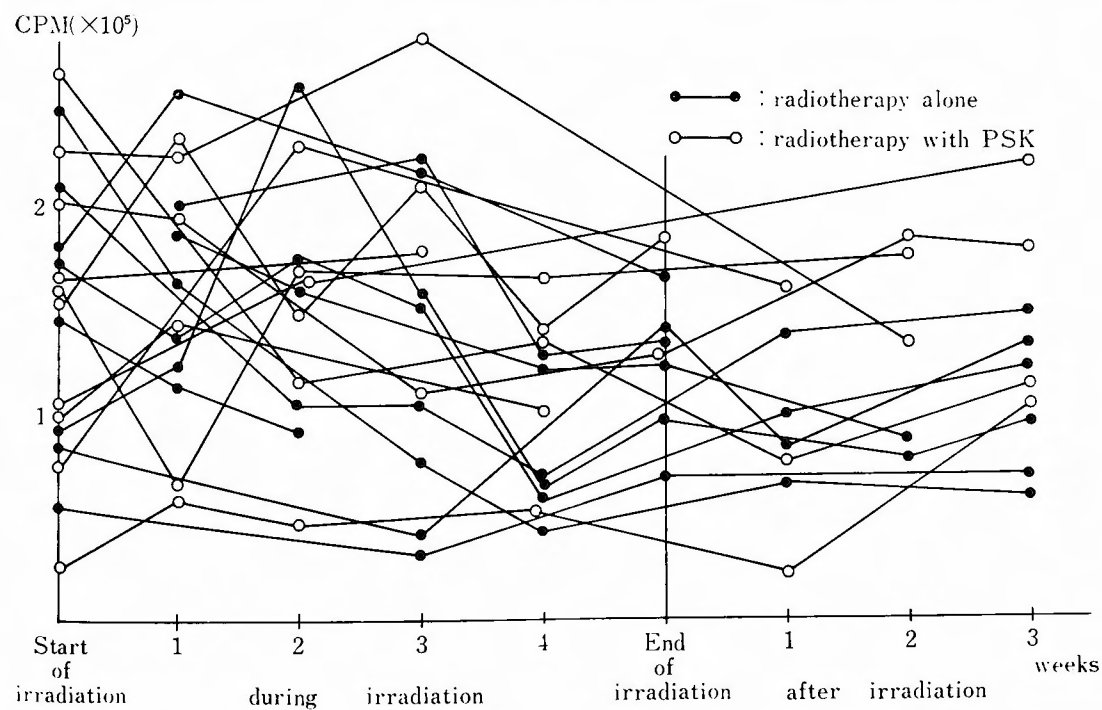


図7 Con A response of lymphocytes during postoperative radiotherapy for breast cancer

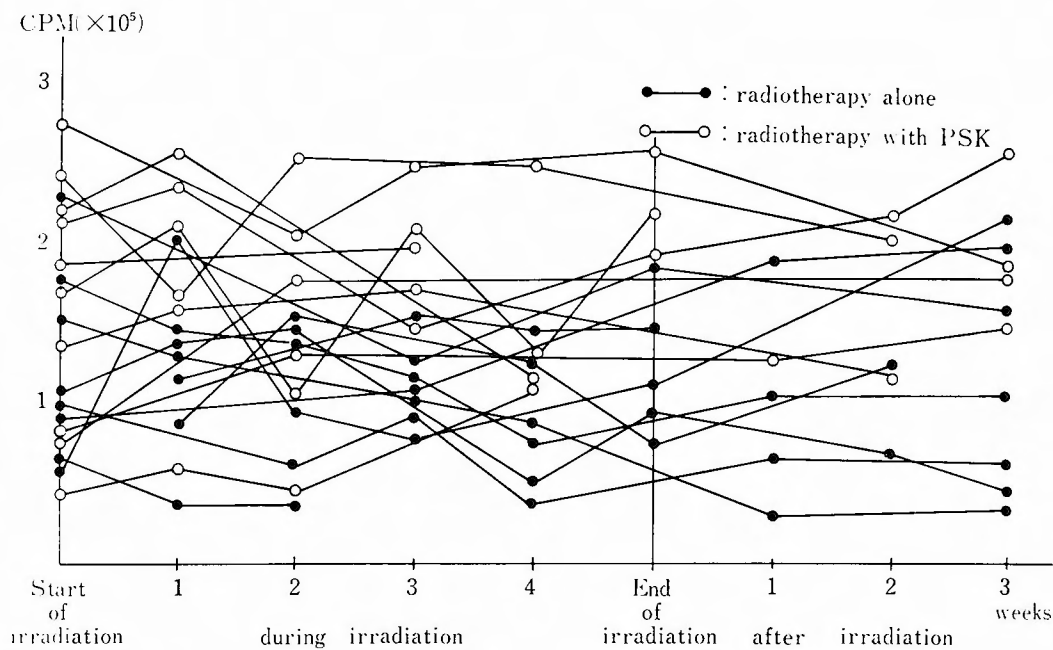


図8 PWM response of lymphocytes during postoperative radiotherapy for breast cancer

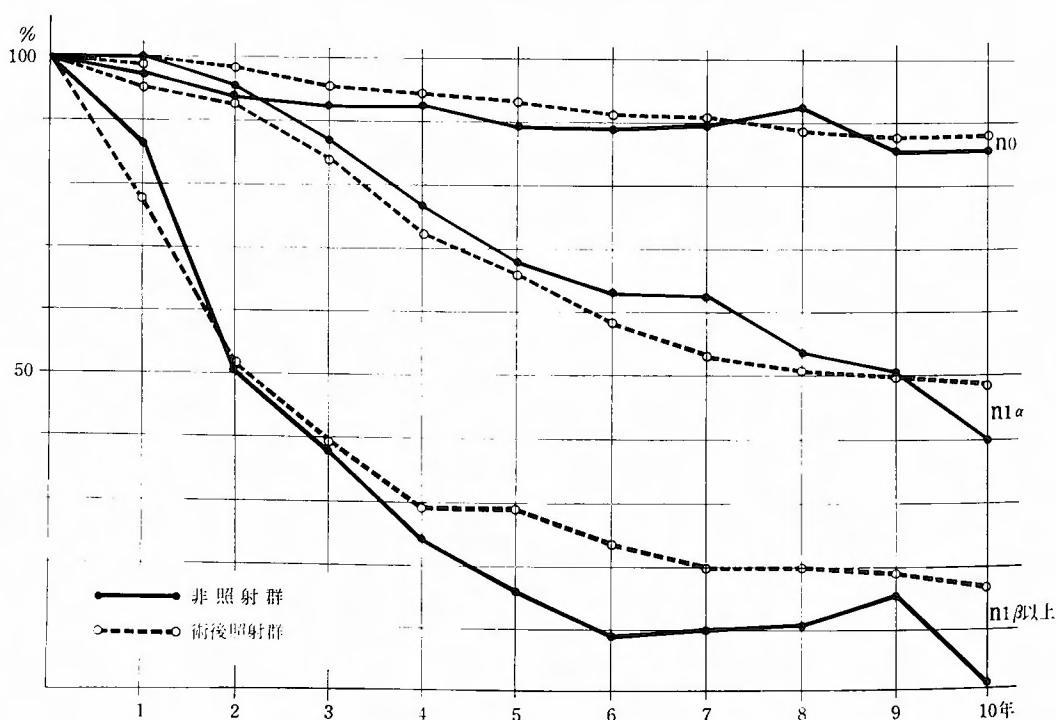


図9 リンパ節転移別生存率(術後照射群と非照射群の比較) 化学療法群を除く

組織学的リンパ節転移別の10年累積生存曲線である。腋窩リンパ節にまったく転移のないもの (no), または転移リンパ節が3個以内のもの (n1α) では、手術単独群と術後照射併用群との間の生存率にはほとんど差は認められないが、4個以上の腋窩リンパ節あるいはより遠位のリンパ節に転移の認められたもの (n1β以上) では、照射併用群の方が手術単独群に比し、わずかながら生存率が向上していることがわかる。従って乳癌術後照射療法は、その方法と適応を十分に考慮すれば、なお有用な補助的併用療法であろうと思われる。

Goswitz²⁴⁾, Millard⁴⁶⁾, Ilbery²⁹⁾, Thomas⁶²⁾, Braeman⁸⁾, Glas²²⁾, Blomgren⁴⁾, Heier²⁶⁾, Yamagata⁷²⁾ 槇殿⁴²⁾らは各種の癌の放射線療法において、Meyer⁴⁵⁾, McCredie⁴³⁾, Stjernswärd⁵⁷⁾ Jenkins³³⁾, らは乳癌術後照射症例において、一様に末梢血白血球数、リンパ球数の減少を指摘した。槇殿⁴²⁾は末梢血リンパ球数は照射開始とともに経時的に減少し、照射終了に近い時期に最低値に達したと報告している。リンパ球数が正常に復するのに、Goswitz²⁴⁾は照射終了後3~6ヶ月が必要であるとし、Meyer⁴⁵⁾は2年以上、McCredie⁴³⁾, Yamagata⁷²⁾, Rand⁵³⁾らは5年以上の期間が必要であろうとしている。

このように照射療法が、末梢血白血球数、リンパ球数の低下をもたらすことは諸家の報告で一致しているが、今回われわれが行った検討によれば、リンパ球数の減少に比し、白血球数の減少が軽微であったことが注目され、リンパ球の放射線感受性が、白血球より高いことがうかがわれた。

癌特異抗原に感作されて癌細胞を直接障害するものはリンパ球であり、このうち胸腺由来の、いわゆるT細胞がその主役を担っているものと考えられている¹⁰⁾。

ヒト末梢血リンパ球中のT細胞はヒツジ赤血球と特異的にロゼットを形成する³⁴⁾⁷⁰⁾ので測定が容易であり、種々の癌患者について検討されており、癌の進行とともに末梢血リンパ球中のT細胞率が減少するとの報告がある⁷¹⁾。

照射療法がT細胞率に及ぼす影響については、Wood⁶⁹⁾, Wara⁶⁶⁾ Raben⁵⁴⁾, Lamelin⁴⁰⁾らは各種の癌患者における照射療法によるT細胞率の減少を述べ、Stjernswärd⁵⁷⁾は乳癌術後照射症例でT細胞率の減少とB細胞率の相対的増加を報告している。逆に Blo-

mgren⁴⁾⁵⁾⁶⁾, Heier²⁶⁾, Peterini⁵¹⁾らは、照射によるT細胞率の増加とB細胞率の相対的減少を述べた。一方 Anderson¹⁾¹¹⁾らは照射により、T細胞もB細胞も類似の減少を示すと報告、Stratton⁵⁹⁾は、T細胞もB細胞も減少するが、T細胞の方がB細胞に比して、より放射線感受性が高いとしている。さらに Dellon¹⁷⁾はT細胞率とリンパ球数よりT細胞の絶対数を算出し、照射療法によるこのT細胞総数の推移と臨床経過とが相関々係にあることを示し、非特異的細胞性免疫能の一指標として、T細胞率を測定することが有効であり、照射療法により、T細胞総数の減少が著しい場合には、照射療法を中止して、その他の治療法に変更することが必要であろうと述べた。

われわれの検討では、照射開始とともに、T細胞総数は漸減の傾向を示しており、これはリンパ球数の推移とはほぼ同様であり、照射によりT細胞率そのものは大きな影響を受けないことがわかる。

最近T細胞表面のマーカーが目されるようになり、機能面からも、effector T, suppressor T, helper TなどのT-subsetsに分類されるようになってきている⁷³⁾。照射による影響についても、これら各subsetについての検討が今後の課題として胎されている。

1960年 Nowell⁴⁹⁾は従来から最終成熟細胞であると考えられていたリンパ球がインゲン豆からの抽出液 Phytohemagglutinin (PHA) との培養により、形態学的に幼若化し、ついに細胞分裂にいたることを見出した。その後 Pearmain⁵⁰⁾はツ反陽性患者のリンパ球を PPD とともに培養すると、PHA による幼若化と同じ現象がみられることを報告し、リンパ球の幼若化反応が免疫と深く関係していることが示された。幼若化細胞は、核におけるDNA合成の盛んなことが明らかとなり、³H etc でラベルされた thymidine のリンパ球核内への取り込みにより、DNA合成の程度が計測⁴¹⁾⁴⁴⁾され、PHA に対するリンパ球の反応性 (以下PHA反応) を量的に表現することが可能になった¹⁹⁾ ⁶³⁾。幼若化反応を起こす、非特異的因子として、その後多くのものが発見されたが、現在臨床上よく用いられているものは、PHAのほか、Concanavalin A (Con A) と、Pogweed mitogen (PWM) である。PHA と Con A はT細胞を、PWM はT細胞とB細胞を刺激して幼若化反応を生ぜしめると考えられている³¹⁾³²⁾。

一方非特異的細胞性免疫能の in vivo の指標の1

つと考えられているツベルクリンによる遅延型皮膚反応と、癌の進行との相関が指摘²⁸⁾³⁰⁾³⁷⁾⁵²⁾されるとともに、ツベルクリン反応とリンパ球の PHA に対する反応性との相関が指摘³⁶⁾されたことより、PHA 反応は *in vitro* における非特異的細胞性免疫能の指標として広く用いられるようになってきている。

Garrioch²¹⁾, Thomas⁶²⁾, Ducos¹⁸⁾, らは肺癌患者の、Whittaker⁶⁸⁾ は乳癌患者の PHA 反応が健康人に比して低下していることを報告、ついで三輪⁴⁷⁾金谷³⁶⁾らは胃癌患者の検討から、PHA 反応は胃癌の進行とともに低下し、予後と密接に関連していると報告した。Watkins⁶⁷⁾ は治癒切除可能であった患者では術後著明に PHA 反応が回復することを観察、Chretien¹³⁾ は術前の PHA 反応が高い程予後が良好で、低い例では再発が多いと述べた。このように PHA 反応は、現在最も臨床的に信頼されている非特異的細胞性免疫能の指標である。

Millard⁴⁶⁾ は睾丸の癌患者に、大線量の照射療法を行うと、PHA 反応が、しばらくの間低下することを示し、照射療法の PHA 反応に及ぼす影響について初めて報告し、注目を集めた。

Ilbery²⁹⁾ は正常人リンパ球の *in vitro* の照射により PHA 反応は照射線量に比例して低下することを示すとともに、放射線照射を受けた患者の PHA 反応も低下していることを報告した。ついで Thomas⁶²⁾, Stjernsward⁵⁷⁾, Braeman⁸⁾, Chee¹²⁾, Torpley⁶¹⁾, Wara⁶⁶⁾, Reddy⁵⁵⁾, Yamagata⁷²⁾, Slater⁵⁶⁾, Lamelin⁴⁰⁾, らも種々の癌患者に対する照射療法により、PHA 反応は低下したと報告している。

一方 Mc Credie⁴³⁾ は、乳癌の術後照射によって PHA 反応が亢進することを観察し、癌に対する細胞性免疫能は局所放射線療法により、そこなわれなとしている。

われわれの症例では、照射開始1週間後に、一部の例で PHA 反応の亢進するもののみられることが注目されるが、多数の例では、照射とともに PHA 反応は次第に低下し、照射終了後3週間の時点でも回復していない。こうした PHA 反応の低下は、末梢血リンパ球数、T細胞数の減少に比して著明であり、照射はT細胞の数よりむしろ機能により一層の影響を与えるものと考えられる。

最近の知見によれば、T-subset のうち suppressor T は放射線感受性が高いとされており²⁷⁾、われわれの

症例における照射開始後の PHA 反応の一過性の亢進は、T-subset 間の放射線感受性の差による現象を示しているものかもしれないが、PHA がいかなる T-subset を主として刺激しているのが不明の現在、その解析は今後の課題であろう。

Con A 反応については、Bice³⁾, Dean¹⁶⁾, らは種々の癌患者において、PHA 反応と同様、健康人より低下していると報告している。Slater⁵⁶⁾ は、癌患者に対する照射療法により、Con A 反応は PHA 反応と同様に低下し、照射終了後2ヶ月続くが、6ヶ月後には回復することを観察している。

われわれの症例では、照射による Con A 反応の推移は、PHA 反応のそれに比し多様であるが全般としてはやはり低下の傾向が認められる。PHA と Con A に反応するT細胞の subset は一部の重複はあるが異なっているとされており³¹⁾³²⁾、PHA 反応と Con A 反応の推移の相違はその表現であろうと考えられる。このことは PHA に反応するT細胞の方が Con A に反応するT細胞よりも放射線感受性が高いことを示唆する。

PWM 反応についても、Bice³⁾, Dean¹⁶⁾, らは癌患者は健康人に比し、低下しているとしているが、Braeman⁸⁾ は気管支癌に対する照射療法において、PWM 反応は影響を受けなかったと述べ、照射療法により影響を受けるのはB細胞よりもT細胞であろうとしている。一方、Slater⁵⁶⁾ は癌患者に対する照射療法により、PWM 反応は低下するとし、Braeman とは異なり、T細胞よりもB細胞の方が放射線感受性が高いと述べ、動物実験の結果²³⁾と一致したとしている。

われわれの症例では、照射による PWM 反応の変動は軽微であり、われわれのマウスの全身照射実験の結果と一致して、T細胞の方がB細胞よりも、その機能面で放射線感受性の高いことが推察された。

担癌宿主の低下した免疫能を高めることは、癌の治療に役立つと考えられており、2～3の免疫賦活剤が単独使用でも、腫瘍に対して臨床に多少の効果がみられている²⁾。照射療法による免疫抑制に対して、免疫賦活剤がどのような効果をもつかを PS-K をとりあげて検討してみた。

PS-K は、カワラタケ由来の蛋白結合多糖体で、Sarcoma-180⁶⁴⁾、ラット肝癌 AH-13⁶⁴⁾、エールリッ

ヒ腫瘍⁴⁸⁾に対し強い抑制効果を示すこと、これらの腫瘍の移植後、担癌状態の進行とともに抗体産出能力は低下するが、PS-K 投与により正常レベルまで回復すること⁴⁸⁾、担癌状態の進行とともに第2の腫瘍に対する抵抗性も低下するが、PS-K 投与によりその能力が回復すること⁷⁴⁾、制癌剤やX線全身照射により低下させられた免疫能に対して、PS-K は直接的な回復効果を示さないこと⁷⁵⁾、すでに増殖した腫瘍に対してのX線局所照射と PS-K の併用により、腫瘍の完全消滅が得られたこと⁷⁶⁾などより、PS-K は担癌状態において最も有効で、腫瘍により惹起された免疫抑制に宿主を介して拮抗的に働くことが示唆されている⁷⁶⁾。

笠松³⁸⁾は子宮頸癌の放射線療法における PS-K の併用効果について検討し、PS-K の投与は照射による末梢血リンパ球数の減少に対しては効果はないが、組織学的観察により、その放射線増感作用の存在を指摘し、癌および放射線照射を受けた癌に対する宿主の抵抗性が、PS-K により増強されると述べている。

木村³⁹⁾は、肺癌の放射線制癌剤併用療法における PS-K の投与について検討、臨床的な抗腫瘍効果に差をみいだせなかったが、宿主免疫能の低下が軽度で防護効果を示したと述べた。

われわれの乳癌術後照射症例における PS-K の併用効果は、照射単独群に比し、末梢白血球数の推移に特に差はみられなかったが、リンパ球数、T細胞数では、照射終了後の回復が早い傾向がみられた。また PHA 反応においては、PS-K 併用群では、照射単独群に比し、反応性の抑制が軽微で、照射終了後比較的早い時期に回復の傾向が認められた。このように PS-K を併用することは、照射療法によるリンパ球数の減少および機能の低下をわずかではあるが軽減させると考えられる。

Con A 反応、PWM 反応においては、PS-K 併用群と照射単独群に著しい差はみられなかった。

ま と め

乳癌術後照射症例における非特異的細胞性免疫能の推移を、末梢白血球数、リンパ球数、T細胞数、PHA、Con A、PWM に対するリンパ球幼若化反応によって観察し、PS-K 併用療法の照射におよぼす影響についても、併せて検討した。

① 照射療法により、白血球数、リンパ球数、T細胞数はほとんどの症例で漸減し、照射終了3週間まで回復傾向はみられなかった。

② リンパ球数の減少は、白血球数のそれに比し著明であった。

③ T細胞総数の減少は、リンパ球数の減少とほぼ平行しており、T細胞率には大きな影響はみられなかった。

④ PHA 反応は、一部の症例で照射開始直後亢進を示すものもみられたが、多くの例では次第に低下し、照射終了3週の時点まででは、回復はみられなかった。この PHA 反応の低下は、リンパ球数およびT細胞数の減少に比して著明であった。

⑤ Con A 反応の推移は多様であり、Con A に反応する細胞と、PHA に反応する細胞との間に放射線感受性の差が存在することが示唆される。

⑥ PWM 反応は照射による変化はほとんどみられなかった。

⑦ PS-K 併用群では、リンパ球およびT細胞数の回復の傾向が照射終了後にみられ、PHA 反応においても、照射による抑制が軽減され、照射終了後比較的早い時期に回復する傾向がみられた。

本研究の要旨は、第16回癌治療学会(1978. 9. 名古屋)にて報告した。

稿を終るに当り、御指導、御校閲を賜った日笠頼則、戸部隆吉両教授に深謝するとともに、一方ならぬ協力と助言を頂いた京都大学放射線医学教室阿部光幸教授ならびに京都大学第2外科癌免疫グループの諸氏に感謝する。

文 献

- 1) Anderson JM, Campbell JB, et al: Lymphocyte subpopulations in mammary cancer after radiotherapy. Clin Oncol 1 : 201-206, 1975.
- 2) 東 一郎, 山村雄一 : BCG-CWS による癌の免疫療法. 癌の臨床 24 : 413-420, 1978.
- 3) Bice CE, Heins G, et al : Lymphocyte stimulation and plasma inhibition in patients with malignant neoplasms. Int Arch Allergy Appl. Immunol 50 : 613-624, 1976.
- 4) Blomgren H, Glas U, et al: Blood lymphocytes after radiation therapy of mammary carcinoma. Acta Radiol 13 : 185-200, 1974. (a).
- 5) Blomgren H, Wasserman J, et al : Blood lymphocytes after radiation therapy of carcinoma of prostate gland and urinary bladder. Acta Radiol 13 : 357-367, 1974 (b).
- 6) Blomgren H. : Effect of radiotherapy on blood lymphocyte population in mammary carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1 : 177-186, 1976.
- 7) Böyum A. : Separation of leucocytes from blood and bone marrow. Scand J Clin & Lab Invest 21 : 77-89, 1968.

- 8) Braeman : Lymphocyte response after radiotherapy. *Lancet* **2** : 683, 1973.
- 9) Brinkley D and Haybittle JL : Treatment of Stage II carcinoma of the female breast. *Lancet* **2** : 1086-1087, 1971.
- 10) Brunner KT and Cerottini JC : Cytotoxic lymphocytes as effector cells of cell-mediated immunity. *Prog Immunol* **1** : 385-391, 1971.
- 11) Campbell AC, Wiernik G, et al : Characteristics of the lymphopenia induced by radiotherapy. *Clin Exp Immunol* **23** : 200-208, 1976.
- 12) Chee CA, Ilbery PLT, et al : Depression of lymphocyte replicating ability in radiotherapy patients. *Brit J Radiol* **47** : 37-43, 1974.
- 13) Chretien PB, Crowder WL, et al : Correlation of preoperative lymphocyte reactivity with the clinical course of cancer patients. *Surg Gynec Obstet* **136** : 380-384, 1973.
- 14) Crile G : Results of simple mastectomy without irradiation in the treatment of operative Stage I cancer of the breast. *Annals of Surgery* **168** : 330-336, 1968.
- 15) Cutler SG and Connelly RR : Mammary cancer trends. *Cancer* **23** : 767-771, 1969.
- 16) Dean JH, Conner R, et al : The relative proliferation index as a more sensitive parameter for evaluating lymphoproliferative responses of cancer patients to mitogens and alloantigens. *Int J Cancer* **20** : 359-370, 1977.
- 17) Dellon AL, Potvin C, et al : Thymus-dependent lymphocyte levels during radiation therapy for bronchogenic and esophageal carcinoma ; Correlations with clinical course in responders and nonresponders. *Am J Roentgenol* **123** : 500-511, 1975.
- 18) Ducos J, Miguères J, et al : Lymphocyte response to PHA in patients with lung cancer. *Lancet* **1** : 1111-1112, 1970.
- 19) Dutton RW and Eady JD : An in vitro system for the study of the mechanism of antigenic stimulation in the secondary response. *Immunol* **7** : 40-53, 1964.
- 20) Easson EC : Postoperative radiotherapy in breast cancer. In *Prognostic Factors in Breast Cancer*. P. 118-127, edited by Edinburgh E and Livingstone S Ltd 1968.
- 21) Garrioch DB, Good RA, et al : Lymphocyte response to PHA in patients with non-lymphoid tumors. *Lancet* **1** : 618, 1970.
- 22) Glas U and Wasserman J : Effect of radiation treatment on cell-mediated immune response in carcinoma of the breast. *Acta Radiol* **13** : 83-94, 1974.
- 23) Good RA : Structure-function relations in lymphoid system. *Clin Immunobiol* **1** : 1-28, 1972.
- 24) Goswitz FA, Andrews GA et al : Effect of local irradiation (^{60}Co teletherapy) on the peripheral blood and bone marrow. *Blood* **21** : 605-619, 1963.
- 25) Hamlin IME : Possible host resistance in carcinoma of the breast. *Brit J Cancer* **22** : 383-401, 1968.
- 26) Heier HI, Christensen I, et al : Early and late effects of radiation for seminoma testis on the number of blood lymphocytes and their B- and T-subpopulations. *Lymphology* **8** : 69-74, 1975.
- 27) Hellström KE, Hellström I, et al : Regression and inhibition of sarcoma growth by interference with a radiosensitive T-cell population. *J Exp Med* **147** : 799-804, 1978.
- 28) Hughes LE and Mackay WD : Suppression of the tuberculin response in malignant disease. *Brit Med J* **2** : 1346-1348, 1965.
- 29) Ilbery PLT, Rickinson AB, et al : Blood lymphocyte replicating ability as a measurement of radiation dosage. *Brit J Radiol* **44** : 834-840, 1971.
- 30) 岩森茂, 石井毅, 他 : 癌患者における「ツベルクリン反応」推移. *臨床免疫* **1** : 705-714, 1970.
- 31) Janossy G and Greaves MF : Lymphocyte activation I Response of T and B Lymphocytes to phytomitogens. *Clin Exp Immunol* **9** : 483-498, 1971.
- 32) Janossy G and Greaves MF : Lymphocyte activation II Discriminating stimulation of lymphocyte subpopulations by phytomitogens and heterologous antilymphocyte sera. *Clin Exp Immunol* **10** : 525-536, 1972.
- 33) Jenkins UK : Effect of therapeutic radiation on peripheral blood lymphocytes in patients with carcinoma of the breast. *Acta Radiol* **14** : 385-395, 1975.
- 34) Jondal M, Holm G, et al : Surface markers on human T and B Lymphocytes, I, A large population of lymphocyte forming nonimmune rosettes with sheep red blood cells. *J Exp Med* **136** : 207-215, 1972.
- 35) Kaae S and Johansen H : Simple versus radical mastectomy in primary breast cancer. In *Prognostic Factors in Breast Cancer*, p. 93-102, edited by Edinburgh E. and Livingstone S. Ltd, 1968.
- 36) 金谷 隆 : 癌患者における細胞性免疫能に関する研究, 第1編 癌患者末梢リンパ球の PHA による幼若化現象について. *札幌医誌* **43** : 48-59, 1974.
- 37) 神原武志 : 担癌生体における遅延型アレルギーの研究, 第1編 癌患者のツベルクリンアレルギー

- とその passive transfer について. 岡山医学会誌 **79** : 425-433, 1967.
- 38) 笠松達弘, 近江和夫, 他 : 子宮頸癌放射線療法における PS-K の併用効果. 医学のあゆみ **91** : 516-518, 1974.
 - 39) 木村修治 : 肺癌の放射線制ガン剤併用療法における免疫療法の検討. 癌の臨床 **24** : 979-984, 1978.
 - 40) Lamelin JP, Ellouz R, et al : Lymphocyte subpopulations and mitogenic responses in nasopharyngeal carcinoma, prior to and after radiotherapy. Int J Cancer **20** : 723-728, 1977.
 - 41) MacKinney AA, Stohlman F, et al : The kinetics of cell proliferation in culture of human peripheral blood. Blood **19** : 349-358, 1962.
 - 42) 槇殿玲子, 松浦啓一, 他 : 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. 日本医学放射線学会誌 **37** : 1153-1167, 1977.
 - 43) Mc Credie JA, Inch WR, et al : Effect of postoperative radiotherapy on peripheral blood lymphocytes in patients with carcinoma of the breast. Cancer **29** : 349-356, 1972.
 - 44) McIntyre OR and Ebaugh FG : The effect of phytohemagglutinin on leucocyte cultures as measured by P^{32} incorporation in the DNA, RNA and acid soluble fractions. Blood **19** : 443-453, 1962.
 - 45) Meyer KK : Radiation induced lymphocyte immune deficiency. Arch Surg **101** : 114-121, 1970.
 - 46) Millard RE : Effect of previous irradiation on the transformation of blood leucocytes. J Clin Pathol **18** : 783-785, 1965.
 - 47) 三輪恕照, 折田薫三, 他 : 癌進行度とリンパ球幼若化率との相関——消化器癌を中心に. 医学のあゆみ **80** : 634-635, 1972.
 - 48) Nomoto K, Yoshikumi C, et al : Restoration of antibody-forming capacities by PS-K in tumor-bearing mice. Gann **66** : 365-374, 1975.
 - 49) Nowell PC : Phytohemagglutinin : An initiator of mitosis in cultures of normal human leucocytes. Cancer Res **20** : 462-466, 1960.
 - 50) Pearmain G, Lycette RR, et al : Tuberculin-induced mitosis in peripheral blood leucocyte. Lancet **1** : 637-638, 1963.
 - 51) Peterini B, Wasserman J, et al : Blood lymphocyte subpopulations in breast cancer patients following radiotherapy. Clin Exp Immunol **29** : 36-42, 1977.
 - 52) Pinsky CM, Outgen HF : Delayed hypersensitivity reactions in patients with cancer. Proc Am Assoc Cancer Res **12** : 399, 1971.
 - 53) Rand RJ, Jenkins DM, et al : T-and B-lymphocyte subpopulations following radiotherapy for invasive squamous cell carcinoma of the uterine cervix. Clin Exp Immunol **33** : 159-165, 1978.
 - 54) Raben M, Walach N, et al : The effect of radiation therapy on lymphocyte subpopulations in cancer patients. Cancer **37** : 1417-1421, 1976.
 - 55) Reddy MM, Goh KO, et al : Mitogenic stimulation of lymphocytes in cancer patients. Oncology **32** : 47-51, 1975.
 - 56) Slater JM, Ngo E, et al : Effect of therapeutic irradiation of the immune response. Am J Roentgenol **126** : 313-320, 1976.
 - 57) Stjernsward J, Jondal M, et al : 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.
 - 58) Stejernsward J : Decreased survival related to irradiation postoperatively in early operative breast cancer. Lancet **2** : 1285-1286, 1974.
 - 59) Stratton JA, Byfield PE, et al : A comparison of the acute effect of radiation therapy, including or excluding the thymus, on the lymphocyte subpopulations of cancer patients. J Clin Invest **56** : 88-97, 1975.
 - 60) 橘 武彦, 吉田明子 : ヒトの T 細胞, B 細胞の測定 (改良法) 免疫実験操作法, 907-914, 1974.
 - 61) Tarpley JL, Potvin C, et al : Prolonged depression of cellular immunity in cured laryngopharyngeal cancer patients treated with radiation therapy. Cancer **35** : 638-644, 1975.
 - 62) Thomas J W, Coy P, et al : Effect of therapeutic irradiation on lymphocyte transformation in lung cancer. Cancer **27** : 1046-1050, 1971.
 - 63) Tormey DC and Mueller GC : An assay for the mitogenic activity of Phytohemagglutinin preparations. Blood **26** : 569-578, 1965.
 - 64) Tsukagoshi S and Ohashi F : Protein-bound polysaccharide preparation, PS-K, effective against mouse sarcoma-180 and rat ascites hepatoma AH-13 by oral use. Gann **65** : 557-558, 1974.
 - 65) United States Department of Health, Education and Welfare : Survival experience of patients with malignant neoplasms. Public Health Service Publication. No. 789, 1960.
 - 66) Wara WM, Phillips TL, et al : Immunosuppression following radiation therapy for carcinoma of the nasopharynx. Am J Roentgenol **123** : 482-485, 1975.
 - 67) Watkins SM : The effects of surgery on lymphocyte transformation in patients with cancer.

- Clin Exp Immunol **14** : 69-76, 1973.
- 68) Whittaker MG, Rees K, et al. Reduced lymphocyte transformation in breast cancer. Lancet **1** : 892-893, 1971.
- 69) Wood SE, Campbell JB, et al. Lymphocyte response after radiotherapy. Lancet **1** : 863, 1974.
- 70) Wybran J, Carr MC, et al. Human rosette-forming cell as a marker of a population of thymus-derived cells. J Clin Invest **51** : 2537-2543, 1972.
- 71) Wybran J and Fudenberg HH : Thymus-derived rosette-forming cells in various human disease states ; cancer, lymphoma, bacterial and viral infections and other diseases. J Clin Invest **52** : 1026-1032, 1973.
- 72) Yamagata S and Green GH : Radiation-induced immune changes in patients with cancer of the cervix. Brit J Obstet Gynaec **83** : 400-408, 1976.
- 73) 矢田純一 : T cell の形質と機能の分化. 日本臨床 **34** : 3400-3405, 1976.
- 74) Yoshikumi C, Nomoto K, et al : Mouse strain difference in the expression of antitumor activity of PSK. Gann, **66** : 649-654, 1975.
- 75) 吉波親雄, 野本亀久雄, 他 : 制癌剤投与およびX線照射による免疫抑制と PS-K の回復効果. 癌と化学療法 **2** : 853-858, 1975.
- 76) 吉波親雄, 松永謙一, 他 : X線局所照射の抗腫瘍効果の PS-K 投与による増強. 癌と化学療法 **2** : 1063-1066, 1975.