

## 胃癌局所リンパ球浸潤における化学療法剤 UFT および免疫療法剤レンチナン併用の影響

吉田 肇 瀧澤千晶 三坂亮一 川口 実

東京医科大学第 4 内科学教室

(指導: 斉藤利彦 主任教授)

【要旨】 胃癌の術前化学療法は腫瘍の縮小、転移の予防効果をもたらすが、一方で免疫能低下が指摘されている。骨髄抑制の少ないテガフル剤 UFT を用いて免疫賦活剤レンチナン (LNT) 静注投与の作用を切除可能な胃癌 54 例 (対照群 19 例, UFT 単独投与群 16 例, UFT・LNT 併用投与群 19 例) を対象に、癌巣局所、近傍の T リンパ球サブセット、CD57<sup>+</sup> 細胞数を測定、検討し以下の結果を得た。

1) 癌巣局所の T リンパ球, NK 細胞浸潤は対照群と比べ UFT 群では減少したが, LNT 併用投与群には認められなかった。2) UFT 群, LNT 併用群の比較から LNT 併用は CD4<sup>+</sup> 細胞数を維持して癌巣への CD8<sup>+</sup> 細胞浸潤を亢進させた。3) 進行癌の CD57<sup>+</sup> 細胞浸潤は, LNT 併用群が他の 2 群より明らかな増加傾向を示した。4) 以上より, 併用投与は UFT の直接作用に加え, LNT が癌巣へエフェクター細胞浸潤を促す効果が認められる事が示唆された。

### 1. 緒 言

胃癌局所に浸潤するリンパ球は癌に対する生体防御反応と考えられ<sup>1)</sup>, 反応程度と予後との間に相関性がある事が示唆されている<sup>2)</sup>。この事から胃癌局所に対する生体防御反応を増強する目的で、免疫賦活剤による治療が試みられている。免疫賦活剤レンチナン Lentinan (LNT) はシイタケ子実体より抽出された単一多糖体であり、宿主介在性に癌に対する免疫エフェクター機構を賦活する事が知られている<sup>3)</sup>。本施設において胃癌の術前 LNT 全身投与後の癌巣に浸潤したリンパ球および、そのサブセットの細胞数を非投与群と比較した結果、LNT 投与群に有意なリンパ球浸潤の増加を認め、その反応は癌巣近傍よりも局所に強く、単回よりも複数回投与でより著明であった。また癌巣局所のリンパ球浸潤をサブセットごとに組織型、深達度別に検討した結果、LNT 投与群はいずれにおいても有意な増加が認められた<sup>4)5)</sup>。切除術可能な胃癌において術後再発予防の目的として術前、術後に化学療法剤が試みられ、単独投与でも奏効率を認め、副作用の少ない事から

ピリミジン代謝拮抗剤を中心とした治療が行われている。しかし、担癌状態による免疫能低下に加えて、化学療法剤の持つ骨髄抑制作用が生体の抗腫瘍作用を抑え、予後に大きく影響を及ぼす事が示唆される。これに対して、化学療法剤に免疫賦活剤を併用する事で癌に対する直接作用に加えて抗腫瘍性免疫を維持、増強し、さらに高い治療効果が期待される。今回、切除可能な胃癌に対して骨髄抑制の少ないテガフル剤 (UFT) を用い、UFT 単独投与と UFT・LNT 併用投与による胃癌癌巣の免疫能に及ぼす効果をリンパ球および、そのサブセットの細胞浸潤数をパラメーターとして比較検討を行った。

### II. 対 象

本施設において外科的切除術が施行された胃癌 54 症例を対象とした。対象の内訳は UFT 単独投与群 16 例, LNT・UFT 併用投与群 19 例, 非投与である対照群 19 例の 3 群であり、その背景因子を示す (表 1)。なお、組織型<sup>6)</sup> は分化型癌と未分化型癌に分け、深達度<sup>7)</sup> は早期胃癌と進行胃癌に分類した。

1997 年 4 月 11 日受付, 1997 年 4 月 21 日受理

キーワード: 胃癌, リンパ球浸潤, レンチナン, UFT.

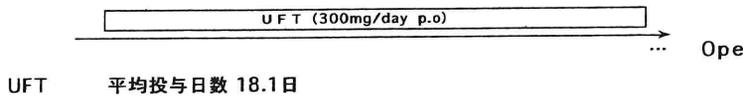
(別刷請求先: 〒160 東京都新宿区西新宿 6-7-1 東京医科大学内科学教室第 4 講座 吉田 肇)

表 1

	Control 群	UFT 単独投与群	UFT・Lentinan 併用投与群
平均年齢 〔年齢分布〕	56.2 歳 〔41~79 歳〕	61.2 歳 〔33~78 歳〕	59.6 歳 〔42~84 歳〕
性別 ♂ (症例数) ♀	12 7	13 3	12 7
組織型 分腺 (症例数) 未腺	7 12	10 6	6 13
深達度 早期 (症例数) 進行	7 12	11 5	9 10
計	19 例	16 例	19 例

**UFT単独投与群：**

UFT(Tegaful量として) 300mg/day(p.o)



**Lentinan・UFT併用投与群：**

{ Lentinan 2mg/week(i.v)  
UFT(Tegaful量として) 300mg/day(p.o)

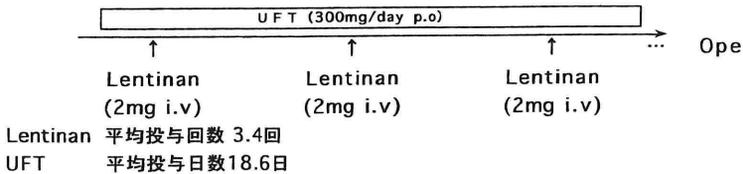


図 1

**III. 方 法**

**1. 投与方法(図1)**

UFT 群: UFT (テガフル量として 300 mg 連日)経口投与し, 術前まで投与を行った. UFT 平均投与日数は 18.1 日であった.

LNT・UFT 併用投与群: LNT 2 mg 静注投与 (週 1 回)開始と同時に, UFT (テガフル量として 300 mg 連日)経口投与を術前まで行った. 平均投与回数は LNT 3.4 回, UFT 18.6 日であった.

**2. 免疫組織学的染色法(表 2)**

組織切片作製: 胃癌新鮮切除標本より正常組織を含め厚さ約 3 mm 切片を作製し, アセトン固定によ

りリンパ球細胞膜表面抗原の保存目的として AMex 法<sup>8)</sup>により包埋固定後, LSAB 法によりヒト-リンパ球の細胞膜表面抗原に対する抗ヒト-モノクローナル抗体: Leu seriesモノクローナル抗体 (Becton-Dickinson 社; USA)を用い, Leu4 (CD3: pan-Tcell), Leu3a (CD4: helper/inducer Tcell), Leu2a (CD8: suppressor/cytotoxic Tcell), Leu7 (CD57: NK/K cell) について染色を行った (染色像・写真 1: 未分化型癌の UFT 群, UFT・LNT 併用群の典型例を示す).

**3. 測定法**

対照群, UFT 群, UFT・LNT 併用群の癌巣局所および近傍のプレパラート標本から 500×500 μm

表 2

1. 組織切片作製	胃癌新鮮切片を、正常組織を含め厚さ 3 mm に切り出す
2. 包埋固定法	AMex法 (Aceton, Methylbenzoate, Xylene) を用いて包埋固定し、パラフィン切片を作製する
3. 染色法 (LSAB法)	
①	3 $\mu$ m 切片作製
②	10% スキムミルクによるブロッキング (30 分間 室温)
③	一次抗体反応 (1 晩 4°C)
④	二次抗体反応 (ビオチン標式) (30 分間 室温)
⑤	三次試薬反応 (ストレプト・アビジン反応) (30 分間 室温)
⑥	DAB 発色 (鏡検しながら)
⑦	流水洗 → 核染 → 封入
4. 測定法	プレパラート標本の癌巣局所において、500×500 $\mu$ m 面積あたりの陽性細胞を 3 カ所測定し、その平均値を測定値とした

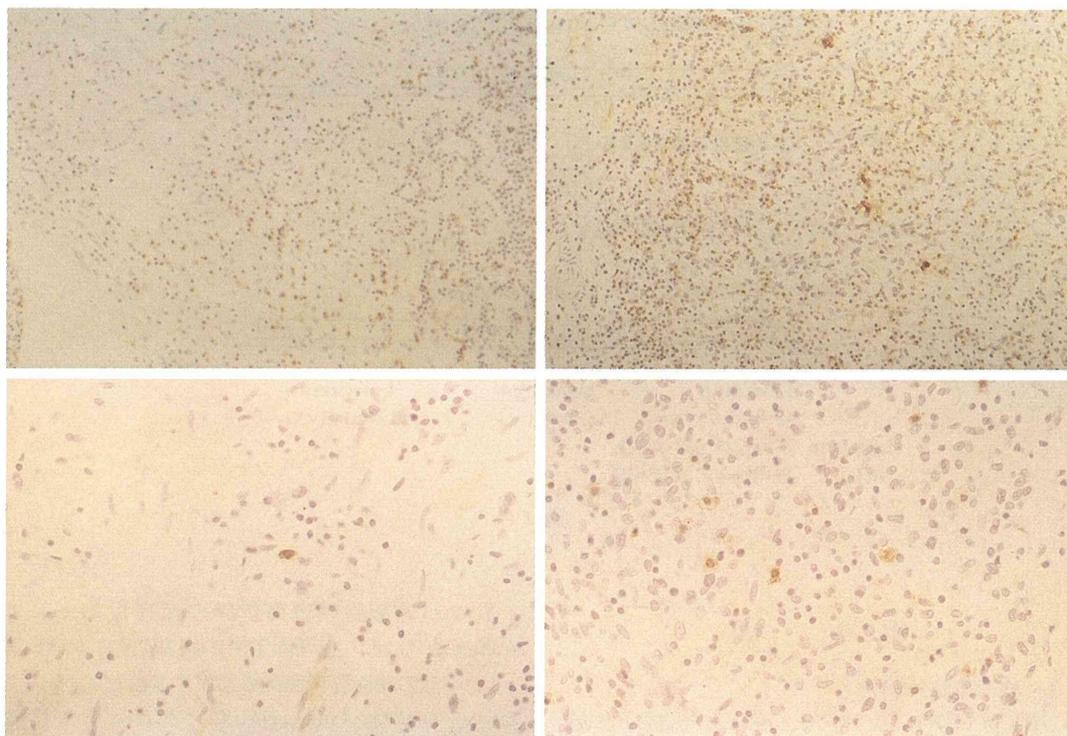


写真 1 免疫組織学的染色像未分化型癌症例  
 上段; CD8 陽性細胞, 下段; CD57 陽性細胞  
 左列; UFT 単独投与例, 右列; UFT・LNT 併用群

面積のリンパ球数を 3 カ所測定し、その平均値を測定値として、3 群間の浸潤細胞数を比較し、t 検定を用い有意差を検討した。

#### IV. 結 果

T リンパ球サブセット, CD 4/8 比, CD 57<sup>+</sup> 細胞数について、癌巣局所および近傍、癌巣局所の組織型別、深達度別に測定した対照群, UFT 群, UFT・

表 3

		CD3	CD4	CD8	CD4/8	CD57
癌巣局所	Control	134.553	73.333	28.200	6.126	9.267
	UFT単独群	92.500	49.250	11.938	8.733	5.875
	UFT-LNT	129.105	62.947	33.895	2.905	12.536
癌巣近傍	Control	94.111	54.778	22.167	6.007	4.944
	UFT単独群	74.375	37.625	9.625	7.442	4.062
	UFT-LNT	87.500	43.500	26.571	1.738	4.786
局所分腺	Control	93.400	50.800	21.800	8.088	3.600
	UFT単独群	100.400	48.300	10.600	8.465	5.600
	UFT-LNT	99.167	41.000	28.833	1.488	5.833
局所未腺	Control	155.100	84.600	31.400	5.145	12.100
	UFT単独群	79.333	50.833	14.167	7.928	6.333
	UFT-LNT	142.923	73.077	36.231	2.693	15.615
局所早期	Control	139.600	82.200	29.600	11.004	13.600
	UFT単独群	81.636	42.455	3.929	10.534	4.727
	UFT-LNT	101.111	62.778	35.500	5.987	11.111
局所進行	Control	140.333	71.222	27.111	4.029	7.444
	UFT単独群	106.500	62.667	29.333	3.395	7.667
	UFT-LNT	154.300	63.100	34.700	2.129	13.800

LNT併用群の平均値を示す(表3)。なお、各症例の測定値にもとづいた3群間の比較、および有意差検定の結果を以下に示す(表4~表8)。

### 1. CD3<sup>+</sup>細胞数 (pan-Tcell)

#### 1). 癌巣におけるCD3<sup>+</sup>細胞の検討(表4-a)

癌巣局所:対照群と比べUFT群は有意( $P < 0.05$ )に減少し、UFT・LNT併用群はUFT群と比べ有意( $P < 0.05$ )な増加を認めた。

癌巣近傍:3群間に明らかな差は認められなかった。

#### 2). 癌巣局所のCD3<sup>+</sup>細胞の組織型別検討(表4-b)

分化型癌:3群間に明らかな差は認められなかった。

未分化型癌:UFT群と比べ対照群( $P < 0.01$ )、LNT併用群( $P < 0.05$ )に有意差を認めた。

#### 3). 癌巣局所のCD3<sup>+</sup>細胞の深達度別検討(表4-c)

早期癌:対照群と比べUFT群は有意( $P < 0.05$ )な減少を認めた。LNT併用群はUFT群と比べ高い値を示した。

進行癌:3群間に有意差は認めないが、UFT群は対照群、LNT併用群と比べ低い値を示した。

### 2. CD4<sup>+</sup>細胞 (helper/inducer Tcell)

#### 1). 癌巣におけるCD4<sup>+</sup>細胞の検討(表5-a)

癌巣局所:UFT群は他の2群に比べ低い値を示した。

癌巣近傍:UFT群は対照群に比べ低い値を示した。

#### 2). 癌巣局所のCD4<sup>+</sup>細胞数の組織型別検討(表5-b)

分化型癌:3群間に明らかな差は認められなかった。

未分化型癌:UFT群は他の2群と比べ低い値を示した。

#### 3). CD4<sup>+</sup>細胞数の深達度別検討(表5-c)

早期癌:対照群と比べUFT群に有意( $P < 0.05$ )な減少を認め、LNT併用群はUFT群に比べて高い値を示した。

進行癌:3群間に明らかな差は認められなかった。

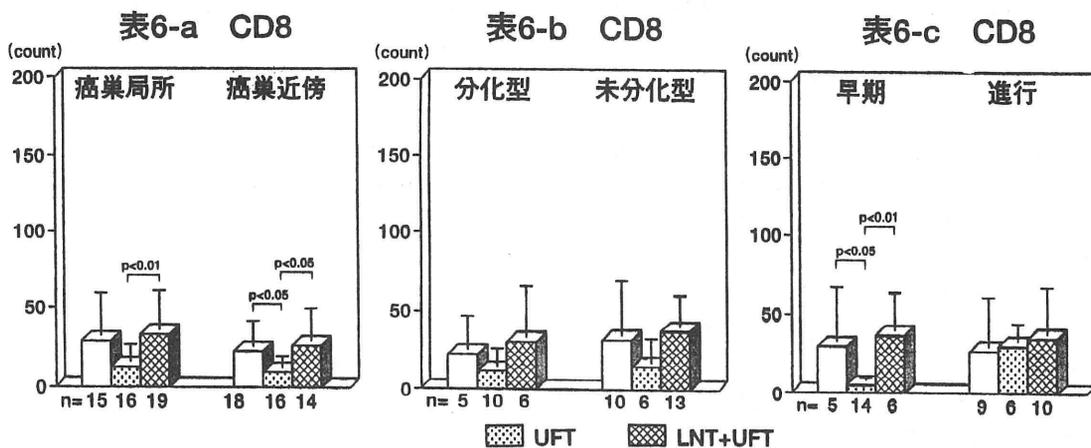
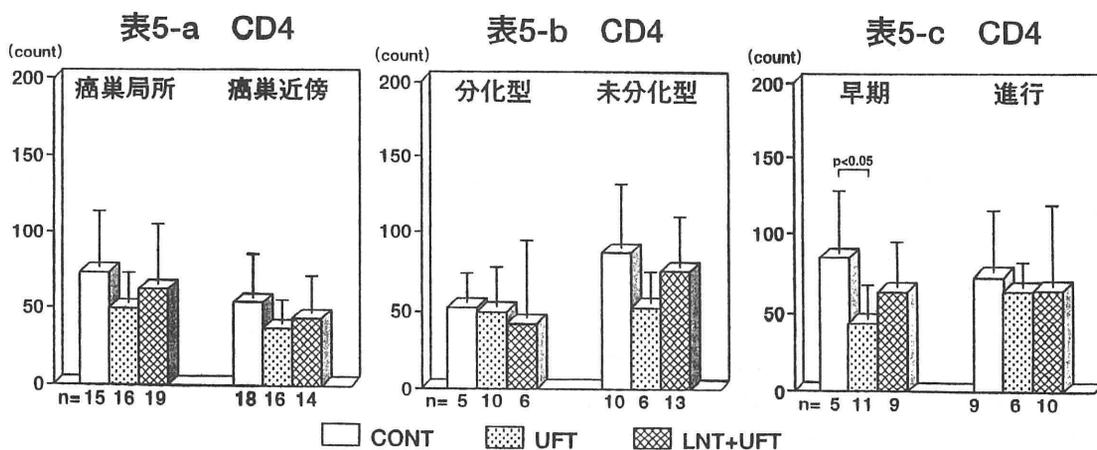
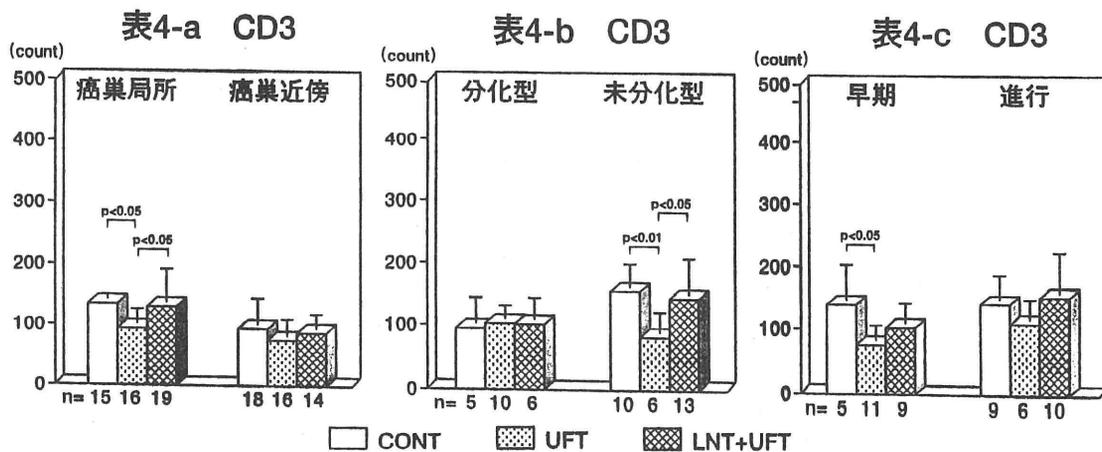
### 3. CD8<sup>+</sup>細胞 (suppressor/cytotoxic Tcell)

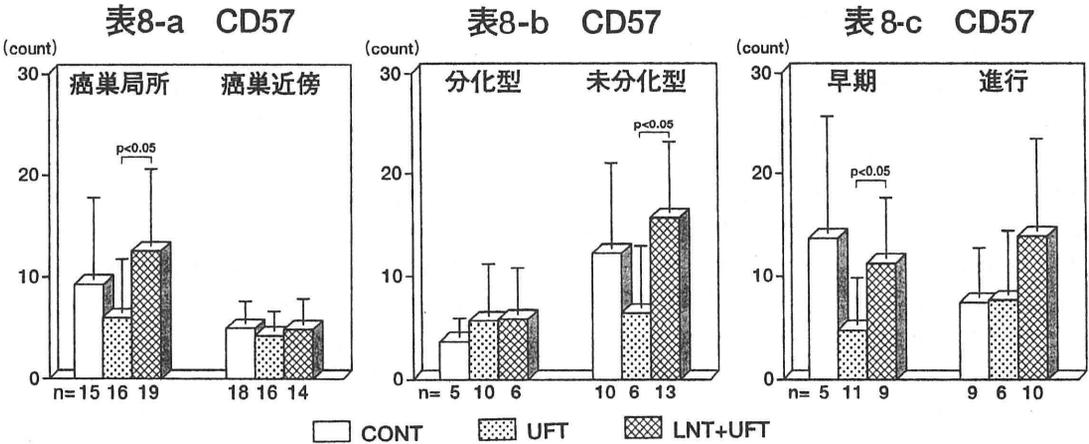
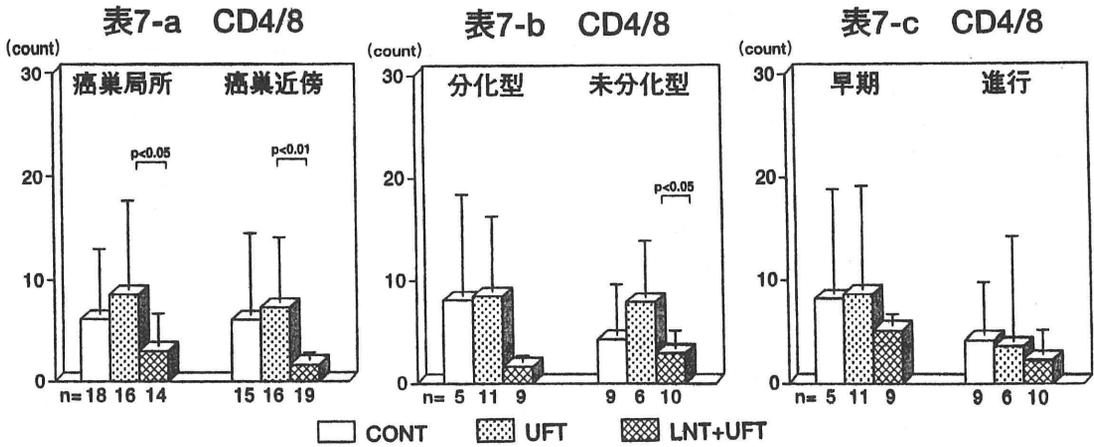
#### 1). 癌巣におけるCD8<sup>+</sup>細胞の検討(表6-a)

癌巣局所:対照群と比べてUFT群に減少が見られ、LNT併用群はUFT群と比べて有意( $P < 0.01$ )な増加が認められた。

癌巣近傍:UFT群と対照群( $P < 0.05$ )、LNT併用群( $P < 0.05$ )との間に有意差が認められた。

2). CD8<sup>+</sup>細胞数の組織型別検討(表6-b) 分化型癌:3群間に有意差は認めないが、UFT群は他の2群に比べ低い値を示した。





未分化型癌: 3群間に有意差は認めないが, UFT群は他の2群と比べ低い値を示した。

3). CD8<sup>+</sup>細胞数の深達度別検討 (表6-c)

早期癌: UFT群と対照群 (P<0.05), LNT併用群 (P<0.01) との間に有意差を認めた。

進行癌: 3群間に明らかな差は認められなかった。

4. CD4/CD8比

1). 癌巣におけるCD4/8比の検討 (表7-a)

癌巣局所: LNT併用群は他の2群よりも低い値を示し, LNT併用群とUFT群の間には有意差 (P<0.05) 認めた。

癌巣近傍: 癌巣局所と同様の変化を示し, LNT群とUFT併用群の間に有意差 (P<0.01) を認めた。

2). CD4/CD8比の組織型別検討 (表7-b)

分化型癌: 3群間に有意差はないが, LNT併用群は他の2群よりも低い値を示した。

未分化型癌: 対照群, LNT併用群はUFT群よりも低い値を示し, LNT併用群とUFT群の間には有意差 (P<0.05) を認めた。

3). CD4/CD8比の深達度別検討 (表7-c)

早期癌: LNT併用群は他の2群と比べて低い値を示した。

進行癌: 3群間に有意差はないが, LNT併用群は他の2群よりも低い値を示した。

5. CD57<sup>+</sup>細胞数 (NK/K cell)

1). 癌巣におけるCD57<sup>+</sup>細胞の検討 (表8-a)

癌巣局所: UFT群は他の2群と比べて減少が見られ, LNT併用群はUFT群と比べ有意 (P<0.05) な増加が認められた。

癌巣近傍: 3群間に明らかな差は認められなかった。

2). CD57<sup>+</sup>陽性細胞の組織型別検討 (表8-b)

分化型癌: 3 群間に明らかな差は認められなかった。

未分化型癌: UFT 群は他の 2 群と比べて減少が見られ, LNT 併用群は UFT 群と比べて有意 ( $P < 0.05$ ) な増加が認められた。

### 3). CD57<sup>+</sup> 陽性細胞数の深達度別検討 (表 8-c)

早期癌: UFT 群は他の 2 群と比べて減少が見られ, LNT 併用群は UFT 群と比べて有意 ( $P < 0.05$ ) な増加が認められた。

進行癌: 3 群間に有意差はないが, LNT 併用群は他の 2 群と比べて明らかな増加傾向を示した。

## V. 考 察

細胞の癌化により腫瘍関連抗原が出現し, 生体の非特異的な免疫監視機構 (NK 細胞, LAK 細胞, マクロファージ) が初期に異物と認識して破壊が行われる。その一方で, 抗原提示細胞は癌を取り込み, MHC 拘束性を獲得して helper T cell ( $T_h$ ) や cytotoxic T cell (CTL) に情報を与えて, リンパ球を中心とした特異的な癌細胞の破壊が行われる。Black<sup>2)</sup> らは胃癌のリンパ球浸潤の程度が予後と相関する事を報告し, 間質へのリンパ球浸潤が著明な lymphoid stroma 症例の予後が良い事から<sup>8)</sup>, 癌局所でリンパ球浸潤を高める事が胃癌の予後にとって望ましい事と考えられている。また, 動物実験から外科的に完全切除しえたと考えられた場合でも X 線照射や<sup>9)10)</sup>, 胸管ドレナージによりリンパ球を除去し免疫能を抑えた状態<sup>10)</sup> では微少転移巣から再発する事が報告されている。この事から, より完全な治療を目指すうえで免疫能の維持は必要不可欠であり, 臨床において生体の免疫能を増強する目的で非特異的免疫療法である免疫賦活剤による治療方法が試みられている<sup>11)</sup>。免疫賦活剤レンチナン (LNT) は, 千原らによってシイタケ子実体より抽出精製された分子量約 50 万ダルトンの単一多糖体で, 活性の本体は 5 つの  $\beta$  (1 → 3) グルカンと考えられ<sup>12)</sup>, 腫瘍に対して直接細胞毒作用はなく, 効果発現には再循環 T リンパ球やマクロファージを介して宿主仲介性に作用する<sup>13)</sup>。そして LNT の抗腫瘍効果の機序は, 直接  $T_h$  に作用するのではなく, エフェクター細胞 (CTL, NK 細胞, LAK 細胞, マクロファージなど) に対して活性化された  $T_h$  の産生するリンホカインに対する応答性を亢進させ, その結果, エフェクター細胞の作用が増強されると考えられてい

る<sup>14)</sup>。また, LNT はリンパ球依存性にマクロファージや好中球に作用して血管透過性物質の産生を亢進させ<sup>15)</sup>, 腫瘍組織の間質反応も増強させてエフェクター細胞の腫瘍内浸潤を亢進させると考えられている<sup>16)</sup>。LNT の胃癌局所でのリンパ球浸潤亢進作用について稲垣<sup>17)</sup> らは内視鏡下に直接 LNT を腫瘍内に局注した群が非局注群に比べて, 癌巣局所に活性化されたリンパ球をより多く観察される事を報告し, 小川<sup>18)</sup> らは抗-レンチナン抗体を用いて腫瘍内に局注した LNT が投与局所および, 所属リンパ節に移行することを確認している。我々も術前 LNT 静注により, 胃癌局所で LNT 投与群が非投与群と比べて組織型, 深達度に関係なく T リンパ球浸潤が有意に増加し, リンパ球サブセット (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD57<sup>+</sup> 細胞) のいずれにおいても有意差が見られる事を報告した<sup>4)5)</sup>。また, LNT 全身投与例に対して抗-レンチナン抗体を用いて検討した結果, 癌巣局所に組織型, 深達度を問わずレンチナンの染色像を確認した<sup>19)</sup>。この事から LNT は局注, 全身投与にかかわらず癌局所に移行してリンパ球浸潤を亢進させる事が示唆された。しかし, 癌細胞の多くは宿主の生体防御反応に対して様々な免疫逃避機構を発現し増殖, 転移し続ける事が知られ, 免疫学的監視機構のみでは完全に癌細胞を排除しえない事が指摘されている<sup>20)</sup>。切除可能な症例においても胃癌を全身疾患として捉え, 原発巣の外科的切除術に加えて, 術前, 術後に転移, 再発の予防として外的に癌細胞に対して選択的毒性の強い化学療法剤の全身投与が試みられている。化学療法最大の利点は癌細胞への直接作用であるが, 胃癌に対する有効な薬剤は少なく, 現時点ではピリミジン代謝拮抗剤を中心に単剤または, 多剤併用投与が試みられている。経口剤 UFT は単独投与において奏効率が 20% 強に認め, その組成はテガフルにウラシルを 1:4 の比で混合する事により 5-FU 代謝を阻害し, 腫瘍内での抗腫瘍活性濃度を選択的に高め, また悪液質において代謝活性が強い pyrimidine nucleoside phosphorylase によって選択的毒性が高まり悪液質改善に有効な薬剤である<sup>21)</sup>。しかし, 胃癌の化学療法は多剤併用の組み合わせにより奏効率の向上が報告されているが, 必ずしも延命効果には結びついていない。その理由として化学療法のみでは一時的な退縮は期待されるが抵抗性を示す腫瘍がすり抜けて再増殖を起こす事や, 抗癌剤の副作用として骨髄抑制による免

疫能低下は易感染性を引き起こし延命効果の妨げとなりうる事があげられる<sup>22)</sup>。ピリミジン代謝拮抗剤は化学療法剤の中では骨髄抑制は軽度な薬剤であるが<sup>23)</sup>、担瘤状態による免疫機能の低下のもとで抗癌剤を使用する事は、さらに免疫機能の低下を惹き起させる事が予期される。

しかし、化学療法剤には生体の抗腫瘍免疫を抑える反面、抗腫瘍作用により間接的に免疫逃避機構を抑える事が指摘され<sup>24)</sup>、免疫賦活剤を併用する事により相互作用からより優れた治療効果が期待される。なお化学療法剤と免疫賦活剤との間に相性があり、LNTはとくに5-FU, 5'DFUR, cyclophosphamideと相性が良い事が指摘され<sup>25)</sup>、臨床においても手術不能および、再発胃癌に対してテガフル、LNTの併用はテガフル単独投与と比べ有意な延命効果、腫瘍縮小効果を認められる事が報告されている<sup>22)</sup>。今回、胃癌手術適応症例に対して術前UFT単独投与および、UFT・LNT併用投与による癌巣の免疫効果を対照群と比較した。

癌巣局所のCD3<sup>+</sup>細胞(pan T cell)浸潤は対照群、UFT・LNT併用投与群と比べてUFT単独投与群に有意な減少が認められた。また、対照群とLNT併用群に明らかな差は見られていない。この事からUFT・LNT併用投与は、癌巣局所に対して細胞性免疫を維持しながら化学療法の直接効果を発揮する事が示唆され、その効果はとくに未分化型癌に強く認められた。さらに癌巣のTリンパ球サブセット(CD4<sup>+</sup>細胞, CD8<sup>+</sup>細胞)ごとに検討すると、CD4<sup>+</sup>細胞(helper/inducer T cell)浸潤では、対照群と比べUFT群は早期癌以外では軽度の減少を示し、LNT併用群との間には明らかな差は見られていない。UFT投与時のLNTによる癌巣CD4<sup>+</sup>細胞に対する作用は、LNTがT<sub>H</sub>細胞に対して直接作用がない事から、間質増加などLNTの間接的な作用に由来すると考えられる。一方、CD8<sup>+</sup>細胞(suppressor/cytotoxic T cell)浸潤を見ると、癌巣局所および近傍で、UFT群は対照群と比べて明らかな減少が見られ、LNT併用群との間には有意な差を認めている。CD4/8比からUFT・LNT併用によるTリンパ球サブセットに及ぼす効果を検討すると、癌巣局所および近傍においてUFT・LNT併用投与群は他の2群よりも低い比率を示し、癌巣局所を組織型別に見ても、未分化型癌ではUFT群との間に有意差を認め、分化型癌も有意差はないがLNT併用群は他

の2群と比べて著明な差が見られている。また、深達度別では早期癌、進行癌ともに有意差はないがLNT併用群は他の2群よりも低い比率を示している。この事からUFT投与下におけるLNTの癌巣Tリンパ球におよぼす作用は、CD4<sup>+</sup>細胞浸潤数を減少させずに、感受性の高まったCD8<sup>+</sup>細胞を癌巣に動員し、癌巣局所では組織型、深達度を問わず癌巣へ浸潤を亢進させる作用が認められた。とくに未分化型癌、早期癌においてその傾向が顕著であった。またLNTがCD8<sup>+</sup>細胞に依存して間質反応を増強する事から<sup>19)</sup>、この間質増強によりさらに他のリンパ球にも癌巣へ浸潤しやすくする事が推測される。また、我々はLNT静注後の切除胃癌組織を抗レンチナン抗体で染色し、CD8<sup>+</sup>細胞浸潤数と比較した結果、LNT単独投与群、UFT・LNT併用投与群ともに癌巣局所へのLNT移行を確認し、また染色の程度とCD8<sup>+</sup>細胞浸潤数が相関する事が示唆された<sup>19)</sup>。稲垣<sup>26)</sup>らは胃癌局所所属リンパ節の二重染色像からCD8<sup>+</sup>細胞のほとんどがCTLである事を報告し、癌巣局所に浸潤したCD8<sup>+</sup>細胞の大部分がCTLである事を指摘している。これらの事からUFT投与時のLNT全身投与は、癌巣局所に対してT<sub>H</sub>浸潤を維持して感受性の高まったCTLを浸潤亢進させる事で免疫学的抗腫瘍効果を増強させると考えられた。

CD57<sup>+</sup>細胞(NK/K cell)浸潤を見ると、癌巣局所でUFT群は対照群と比べて減少を示し、LNT併用群との間に有意差が認められ、その傾向は未分化型癌、早期癌でも有意であった。また、癌巣近傍では3群間に差は見られない。この事からUFT投与時のLNTによるCD57<sup>+</sup>細胞浸潤は癌巣局所に強く見られるのは、LNTによる血管透過性亢進<sup>15)</sup>、CD8<sup>+</sup>細胞浸潤に伴う間質反応の増強<sup>16)</sup>に由来すると推測される。なお、進行癌におけるLNT併用群のCD57<sup>+</sup>細胞浸潤に対する作用は、有意差はないが、他の2群と比べ明らかな増加傾向が見られ、Tリンパ球の反応とは異なった動きを示す事から、MHC拘束性の差が関与すると推測される。CD57<sup>+</sup>細胞は成熟したNK細胞<sup>27)</sup>と、B細胞由来の抗原を介して特異的抗腫瘍効果を発現するK細胞よりなり<sup>11)</sup>、CD57<sup>+</sup>細胞に対するLNTの作用は主にNK細胞に及ぼすと考えられる。NK細胞は骨髄由来で、胸腺を経ずに分化、成熟する第3のリンパ球系と考えられ、その作用は静止期でも抗原の感作なしに感受性

のある腫瘍細胞に対して直接障害作用を示して初期免疫監視機構をつかさどる。しかし、IL-2により活性化されたNK細胞は抵抗性のある腫瘍細胞に対しても障害し、腫瘍障害作用はCTLよりも強く、NK活性と腫瘍の活動性とは相関する事が指摘されている<sup>27)</sup>。また、NK細胞の腫瘍障害作用はMHCクラス1抗原性の強さに反比例する事から、CTLとNK細胞が相補的に癌細胞に障害作用を働かせる事が知られている<sup>28)</sup>。しかし、癌の進行に伴い免疫学的逃避作用の増強により、未治療の末期癌ではNK細胞活性が著しく低下する事が指摘されている<sup>27)</sup>。化学療法剤UFTの投与は、癌に対して直接的な障害作用を示し、その結果、癌由来のエスケープ現象を抑え、さらに免疫賦活剤LNTを併用する事で感受性の亢進したCD8<sup>+</sup>細胞浸潤(CD4/8比の低下)のもとで、MHCクラス1拘束性が低下した癌巣に対してNK細胞の浸潤を亢進せしめると考えられる。癌巣局所、とくに進行癌におけるCD57<sup>+</sup>細胞の浸潤亢進作用は化学療法剤と免疫賦活剤の相互作用に由来すると考えられる。

癌巣局所における組織型別、深達度別検討では、分化型癌は基底膜を形成して増殖し、間質量が少ない事から<sup>29)</sup>、未分化型癌と比べて薬剤によるリンパ球浸潤の変動が少ないと考えられる。しかし今回の検討から、分化型癌のCD4/8比を見るとLNT併用群は他の2群よりも顕著にCD8<sup>+</sup>細胞の比率を増加させ、癌巣へのCTL浸潤亢進による抗腫瘍の増強作用が見られている。なお、分化型癌の早期癌5生率は未分化型癌よりも予後が悪い事が知られ、その原因として浸潤、転移に際し基底膜を破壊して血行性に肝転移を来す事に由来している<sup>29)</sup>。LNTの作用には、基底膜構成成分typeIV collagenの破壊抑制作用が確認され<sup>30)</sup>、分化型癌の浸潤、転移予防としてLNT併用投与は望ましい方法と考えられる。

基底膜を形成せずびまん性に浸潤する未分化型癌は、粘膜下組織で間質を増生して発育する<sup>29)</sup>。間質の多い未分化型癌のTリンパ球、NK細胞浸潤数は分化型癌より高いが、今回の検討からUFTによる影響を受けやすく、LNT併用によりその減少を明らかに抑える効果が認められた。未分化型癌は分化型癌より発育、浸潤速度が速く<sup>29)</sup>、また術前に進行癌を早期癌と診断される例もあり、予後向上には未分化型癌に対して術前より全身的な治療を行う事が望ましいと考えられる。

早期胃癌の5生率はm癌ではほぼ100%であるが、sm癌では85~96%に低下し、sm癌では分化型癌、隆起型、脈管侵襲(+)例が血行性再発の高危険群である<sup>31)</sup>。また、未分化型癌も浸潤、発育の早い事から術前、術後の化学療法は有用であり、LNT併用は組織型を問わずエフェクター細胞の浸潤を改善させる事は意義深い。

進行癌では宿主側、癌細胞癌から様々な免疫学的逃避の要因が強く出現するが、neo-adjuvant療法としての化学療法剤の持つ直接作用は、微小転移巣の阻止効果に加えて、担癌負荷を軽減し、間接的に癌自身が産生する免疫抑制因子を解除する事が指摘されている<sup>24)</sup>。さらに、今回の検討から免疫賦活剤の併用はとくに活性化の亢進したNK細胞を癌巣局所に強く浸潤させ、より強い抗腫瘍効果を発揮する事が期待される。また、術後の継続投与は微小転移巣に対して化学療法剤による直接効果と、LNT全身投与によるメモリー細胞の速やかな効果発揮を促すものと考えられる<sup>19)</sup>。

なお、今回検討した54例の経過(術後3年から4年目)を見ると、術後1か月以内の死亡、他病死を除くと、対照群では肝転移1例、腹膜転移1例、またリンパ節転移の見られた1例に死亡が確認され、UFT群には肝転移1例、リンパ節転移1例を認めましたが、UFT・LNT併用群には転移例は見られなかった。この事から、術前に化学療法剤UFTに免疫賦活剤LNTの併用投与は転移に対する予防効果に寄与する事が示唆された。

胃癌の罹患率は加齢に従い増加し<sup>32)</sup>、免疫能を含め生理機能は低下する。切除可能な胃癌治療においても転移、浸潤を可能な限り防ぐ事が予後向上には重要であり、術前、術後の化学療法に加えた免疫療法併用による集学的な治療は意義深い。

## VI. 結 語

切除可能な胃癌を対象として化学療法剤UFT単独投与と免疫賦活剤レンチナン(LNT)全身投与併用について癌巣局所および近傍の宿主細胞性免疫能に及ぼす効果を、リンパ球をパラメーターとして検討した。対照群およびUFT群、UFT・LNT併用群の3群間について浸潤細胞数を比較し、有意差検定を行い以下の結果を得た。

1) LNT・UFT併用投与はUFT単独投与による癌巣局所のリンパ球(Tリンパ球、NK細胞)浸潤

の減少を改善する作用が見られ、とくにこの傾向は未分化型癌に顕著であった。

2) Tリンパ球サブセット(CD4<sup>+</sup>細胞, CD8<sup>+</sup>細胞浸潤, CD4/8比)の検討から, UFT・LNT併用作用は, 癌巣局所, 近傍においてCD4<sup>+</sup>細胞浸潤を維持しながら, CD8<sup>+</sup>細胞浸潤を亢進させ, とくにこの傾向は組織型を問わず, 早期癌において顕著であった。

3) 以上の事から, 術前UFT・LNT併用投与は癌巣局所に対する化学療法の直接作用に加えて, 免疫賦活剤により組織型, 深達度に関係なくリンパ球浸潤を維持し, とくにエフェクター細胞浸潤を促す効果が認められた。この事から術前UFT・LNT併用

投与は胃癌患者の予後向上に有効な治療法であると考えられた。

謝辞: 稿を終えるにあたり, 御検閲を賜りました東京医科大学内科第4講座齊藤利彦教授に深く感謝いたします。また, 直接御指導を頂きました川口実助教授, 本研究に御協力を頂きました戸田国治氏, ならびに内科第4講座胃研究班の諸先生方に感謝いたします。

本論文の要旨の一部は, 第31回から第34回日本癌治療学会(1993年~1996年)において発表した。

## Effect of a Combination of UFT Chemotherapy with Lentinan Immunotherapy on Regional Lymphocyte Infiltration into a Stomach Cancer

Hajime YOSHIDA<sup>1)</sup>, Chiaki TAKIZAWA<sup>2)</sup>, Ryoichi MISAKA and Minoru KAWAGUCHI<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> The Fourth Department of Internal Medicine, Tokyo Medical College

<sup>2)</sup> Makino Memorial Hospital

(Directed by Prof. Toshihiko SAITOH)

Although preoperative chemotherapy for stomach cancer can diminish tumor size and have preventive effects against metastasis, it may simultaneously decrease immunity. The effect of intravenous administration of the immune activator lentinan (LNT), used in combination with UFT, a tegafur with a minimum suppressive effect on the bone marrow, was investigated in 54 patients with resectable stomach cancer, including 19 treated without UFT or LNT (control group), 16 treated with UFT alone (UFT group), and 19 treated with both UFT and LNT (LNT-combined group), by measuring CD57<sup>+</sup> cells, a subset of T lymphocytes, in cancerous lesions and their surrounding regions. The results obtained are as follows: 1) T lymphocytes and NK cells infiltrating cancerous lesions were decreased in the UFT group, compared with the control group, but such decreases were not observed in the LNT-combined group. 2) The results of the comparison between UFT and LNT-combined groups revealed that the concomitant use of LNT kept the number of CD4<sup>+</sup> cells unchanged and enhanced infiltration of CD8<sup>+</sup> cells into cancerous lesions. 3) Infiltration of CD57<sup>+</sup> cells into advanced cancers was markedly increased in the LNT-combined group, compared with the other 2 groups. 4) These results indicate that this combination regimen can enhance infiltration of effector cells into cancerous lesions through the effect of LNT, in addition to the direct effect of UFT on cancer cells.

---

<Key words> Gastric Cancer, Lymphocyte Infiltration, Lentinan, UFT.

---

# 訂 正

下記について一部誤りがありましたので訂正いたします。

55(3): 324~333, 1997

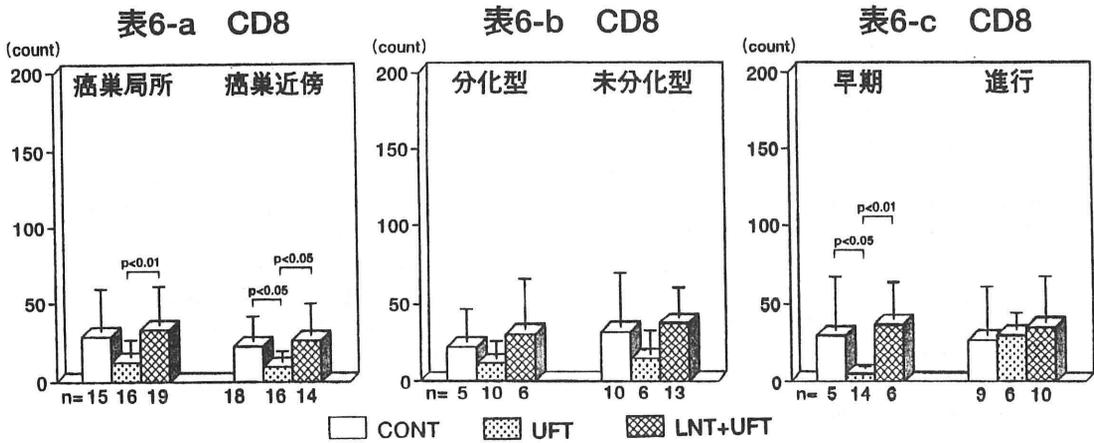
## 胃癌局所リンパ球浸潤における化学療法剤UFT および免疫療法剤レンチナン併用の影響

吉田 肇 瀧澤千晶 三坂亮一 川口 実

東京医科大学第4内科学教室  
(指導: 斉藤利彦 主任教授)

328頁 表6

正: □ CONTを追加する



332頁 右列上から8行目 正: 癌細胞側から  
誤: 癌細胞癌から

333頁 正: 参考文献を追加する

### 文 献

- 1) 三輪如昭: 腫瘍内浸潤リンパ球について. 癌の臨床 30: 735~756, 1984
- 2) Black, MM, Freeman, C and Mork, T: Prognostic significance of microscopic structure of gastric carcinoma and their regional nodes. Cancer 27: 703~711, 1971

- 3) 秋山由紀雄, 羽室淳爾: 多糖の抗腫瘍性発現の機序と免疫学的性状の特徴. 蛋白質・核酸・酵素 26: 208~224, 1981
- 4) 上野正見, 瀧澤千晶, 近 裕, 三坂 亮一, 川口 実, 斉藤利彦: レンチナン静注による胃癌局所Tリンパ球浸潤の亢進. J. Jpn. Soc. Cancer Ther. 26: 2359~2364, 1991
- 5) 瀧澤千晶: 多糖体全身投与による胃癌局所での免疫賦活応答に対する臨床的検討. 東医大誌 49(2): 177~185, 1991
- 6) 中村恭一: 胃癌の構造. 医学書院, 7~30, 1982
- 7) 胃癌研究会編: 胃癌取扱規約. 改訂第12版, 金原出版, 1993
- 8) 佐藤雄一, 向井 清, 広橋説雄: パラフィン切片を使

- 用した免疫組織化学. 病理と臨床, 臨時増刊 6: 67~72, 文光堂, 1988
- 9) MFA Woodruff: New Approaches to the treatment of cancer. J. Roy. Cell. Surgery, Edinburgh, 6: 75~92, 1961
  - 10) SA Eccles and P Alexander: Immunologically-mediated restraint of latent tumor metastases. Nature, 257: 52~53, 1975
  - 11) 佐藤昇志, 菊地浩吉: 医科免疫学. 改訂第4版, 南江堂, 1995
  - 12) Chihara G, Maeda Y, Hamano J, Sasaki T, Fukuoka F: Inhibition of mouse sarcoma 180 by polysaccharides from Lentinan edodes (berg) sing. Nature 222: 687~688, 1969
  - 13) Y Maeda, J Hamuro and G Chihara: The mechanism of action of anti-tumor polysaccharides. I. the effects of antolymphocyte serum on the anti-tumor activity of Lentinan. Int. J. Cancer, 8: 41~46, 1971
  - 14) J Hamuro, M Röllinghoff and H Wagner:  $\beta$  (1 → 3) glucan-mediated augmentation of alloreactive murine cytotoxic T-lymphocyte *in vivo*. Cancer Res., 38: 3080~3085, 1978
  - 15) 羽室淳爾: 新しい癌免疫療法モデル—課題と具体的展開—, Biotherapy 9(2): 206~213,
  - 16) 鈴木 学, 山下 昭, 羽室淳爾: レンチナンと IL-2 併用による抗腫瘍効果発源機構の解析 (II)—腫瘍局所への浸潤するエフェクター細胞の解析—. Biotherapy 6: 409~410, 1992
  - 17) 稲垣貴史, 森瀬公友, 松永勇人: 胃癌症例における内視鏡下レンチナン局注の検討, 癌と化学療法, 15: 319~324, 1988
  - 18) 小川健治, 渡辺俊明, 勝部隆男, 平井雅倫, 若杉慎司, 矢川裕一, 梶原哲郎, 鈴木 学, 須賀哲也, 高月文彦, 羽室淳爾: レンチナンによる微小環境の修飾, Biotherapy 8(2): 226~231, 1994
  - 19) 吉田 肇, 谷 穰, 三治哲哉, 緑川昌子, 半田 豊, 森田重文, 大野博之, 鶴井光治, 三坂亮一, 川口 実, 斉藤利彦: レンチナンによる胃癌局所リンパ球浸潤とレンチナンの局所移行性の関係. 第34回日本癌治療学会記事
  - 20) 細川真澄男: 免疫監視機構の破綻. 日本臨牀(1990年増刊 臨床免疫下巻), 161~165, 1990
  - 21) 石川邦嗣, 漆崎一朗: 癌悪液質と化学療法, 化学療法の領域 10(6): 1075~1083, 1994
  - 22) 江端俊彰, 戸塚守夫, 内野純一: 進行胃癌に対するレンチナンの臨床効果. Biotherapy 5: 721~732, 1991
  - 23) 森下剛久, 斎藤英彦: 化学療法による副作用・免疫不全, 日本臨牀・増刊号, 癌治療学(下). 47: 1025~1030, 1989
  - 24) 細川真澄男: BRM による癌化学療法の増強. 癌治療と宿主 2(3): 53~59,
  - 25) 羽室淳爾: 生体防御と癌—レンチナンと新しい臨床展望—. 140~148, 講談社, 1994
  - 26) 稲垣貴史, 森瀬公友, 森島泰雄, 原 一夫: 胃癌所属リンパ節の免疫組織化学的検討, 日消誌, 840~850, 1987
  - 27) Robertson MJ, Ritz J: Biology and clinical relevance of human natural killer cell. J. Am. Soc. Hemat. 76: 242~243, 1990
  - 28) 押見和夫: NK 細胞—基礎から臨床へ—. 金原出版, 55~65, 1993
  - 29) 中村恭一: 現代病理大系・第12巻 A・胃癌, 飯島宗一編. 中山書店, 309~375, 1984
  - 30) 森田重文, 緑川昌子, 三治哲哉, 山田みちる, 篠原聡, 半田 豊, 大野博之, 斎藤徳彦, 吉田 肇, 鶴井光治, 三坂亮一, 川口 実, 斉藤利彦: 胃癌症例における基底膜構成成分 type IV collagen に対する Lentinan の影響, 医学と薬学, 30: 683~690, 1993
  - 31) 大森幸夫: 胃癌研究会編・日本の胃癌. 金原出版, 690~703, 1996
  - 32) 土井偉誉: 厚生省がん研究助成金; 高齢者の胃がん検診とその効率向上に関する研究. 平成5年度報告書, 246~250, 1994