

## 食道癌術後の免疫能変化に対する Lentinan 投与の効果について

神戸大学医学部第2外科

林 悟 松森 正之 岡田 昌義

食道癌手術患者では、生体防御能は術前よりの担癌、低栄養に加え、外科的侵襲によって障害され術後の易感染性の原因となり、また癌再発に対して不利に働くと考えられる。食道癌症例33例に対して術前後の免疫能の推移について検討した。うち18例にはレンチナンを術前より投与し、その術後免疫能に対する効果についても検討した。術後、レンチナン非投与群ではリンパ球数、IgG、IgA、CH<sub>50</sub>、Leu. 3a/Leu. 2a、ADCC、NK細胞活性などが低下した。細胞性免疫能の指標である、Leu. 3a/Leu. 2a、ADCC、NK細胞活性は、手術侵襲による障害が顕著で遷延する傾向を示した。レンチナン投与群では、リンパ球数、Leu. 3a/Leu. 2a、ADCC、NK細胞活性の低下および白血球増多症発生頻度が抑制され、術後の免疫能低下を予防する効果が認められた。

**Key words:** esophageal cancer, immunological change, cellular immunity, biological response modifier, Lentinan

### はじめに

現在、食道癌に対する治療の第1選択は外科的切除術であるということは周知の事実である。しかし、開胸、開腹といった過大な侵襲を伴う食道癌手術は術前よりの担癌、低栄養状態などの諸因子とともに、免疫能の著しい低下が起り、術後の易感染性の原因につながるものと考えられている<sup>1)2)</sup>。さらに、手術侵襲はその物理的操作により癌細胞の転移を促進するともいわれており、免疫能の低下とあいまって癌再発の誘因ともなりえる<sup>3)</sup>。したがって、手術に際してはとくに術後の免疫能の維持に留意することが重要な課題となる。

今回、われわれは食道癌手術症例を対象として、その手術侵襲が免疫能に与える影響を、主に細胞性免疫能の観点から検討した。また、biological response modifiers (以下 BRM) 製剤の1つである Lentinan を術前より投与し、その免疫能低下に対する予防効果について検討し、若干の知見を得たので報告する。

### 1. 対象と方法

#### 1) 対象

1988年1月より1989年6月までの1年6か月間に当教室で手術した食道癌33症例を対象とした。これらの症例を無作為に Lentinan 投与例18例と非投与例15例

に分類し比較した。

#### 2) Lentinan の投与方法と検討項目

免疫パラメーターとして白血球数、リンパ球数、免疫グロブリン、補体(CH<sub>50</sub>)、抗体依存性細胞障害性反応 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, 以下 ADCC)、natural killer (以下 NK) 細胞活性、リンパ球表面マーカーの Leu. 4、Leu. 3a、Leu. 2a、Leu. 7、Leu. 11などについて手術2週間前、1週間前、手術翌日、術後1週間、2週間、4週間、8週間と経時的に測定した。ADCC、NK細胞活性は、<sup>51</sup>Cr 遊離法<sup>4)</sup>にて、Leu. 4、Leu. 3a、Leu. 2a、Leu. 7、Leu. 11については laser flow cytometry<sup>5)</sup>にて測定した。統計学的検定は t 検定、 $\chi^2$ 検定を用い、危険率0.05以下を有意と判定した。なお、Lentinan は1週間ごと2mg を経静脈的に投与した。

### 2. 研究成績

Lentinan 投与群、非投与群の間には対象とした症例の年齢、性別、術前アルブミン値、リンパ球数、prognostic nutritional index (Onodera 以下 PNI)<sup>6)</sup>、進行度などについて、有意差は認められなかった (Table 1)。

#### 1) 白血球数の変動

Lentinan 投与群、非投与群ともに白血球数は術前値に対して、手術直後より有意 ( $p < 0.0001 \sim 0.05$ ) に上昇し、4週間以上にわたって  $10,000/\text{mm}^3$  以上の高値が持続した (Fig. 1)。

#### 2) リンパ球数の変動

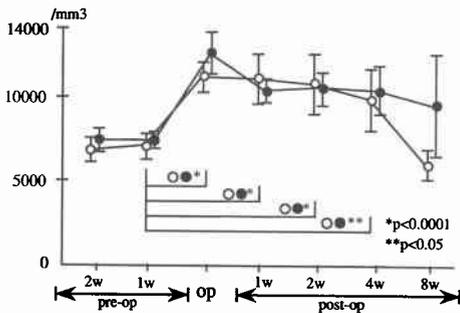
**Table 1** Background factors in group with and without Lentinan-administration

	Group with Lentinan-administration (n=18)	Group without Lentinan-administration (n=15)	Significance
Age (year)	64±7.0	65±8.0	n.s.
Sex	male 15 female 3	male 13 female 2	n.s.
Preoperative serum albumin levels (g/dl)	3.48±0.29	3.46±0.35	n.s.
Preoperative blood lymphocytes counts (/mm <sup>3</sup> )	2326±855	2362±874	n.s.
*P.N.I.	47.0±5.8	46.2±5.5	n.s.
Pathological stage	st0 2 st1 1 st2 2 st3 4 st4 9	st.0 0 st.1 2 st.2 0 st.3 5 st.4 8	n.s.

\*P.N.I.=serum albumin level×10+blood lymphocytes count×0.005

**Fig. 1** Postoperative changes in blood leukocyte counts

○ group with Lentinan-administration, ● group without Lentinan-administration



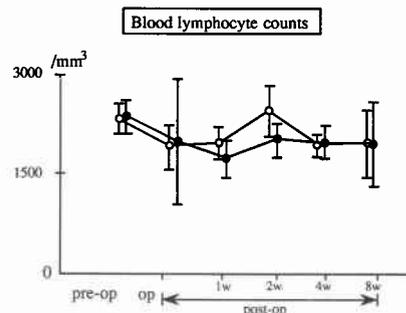
リンパ球数は手術直後にはやや減少したが、術後2週間目にはほぼ術前の値に回復した。絶対数ではLentinan投与群、非投与群の間に差は認められなかったが、手術1週間前の値を100%としたときのリンパ球数の変動をみると、術後1週間目、2週間目では、Lentinan投与群ではそれぞれ91%、110%と良好に維持される傾向が認められ、一方、Lentinan非投与群では66%、68%と低下した (Fig. 2)。

3) 免疫グロブリンおよび血清補体価の変動

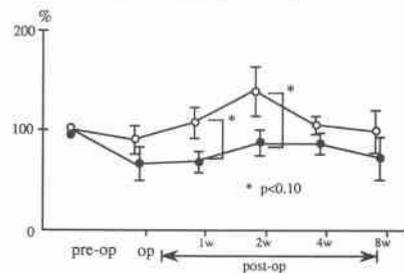
Lentinan非投与群では免疫グロブリン、血清補体価(CH<sub>50</sub>)を測定した。免疫グロブリンではIgG、IgAが手術1週間前の値1,467mg/dl、335mg/dlから、術直後

**Fig. 2** Postoperative changes in blood lymphocyte counts and rates

○ group with Lentinan-administration, ● group without Lentinan-administration



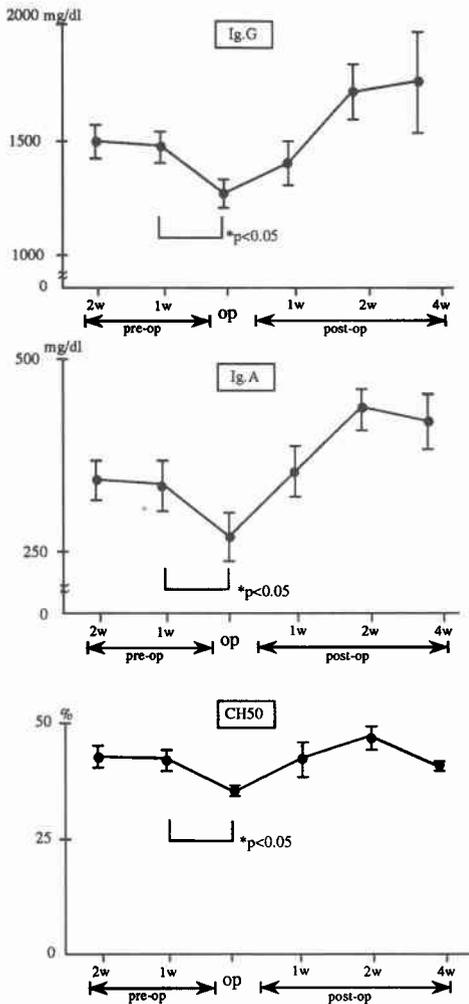
Blood lymphocyte rates



Blood lymphocytes rates(%)=Blood lymphocyte counts/preoperative blood lymphocyte counts ×100

には1,260mg/dl、268mg/dlへと有意(p<0.05)に低下したが、術後1週間目には1,383mg/dl、331mg/dl、

**Fig. 3** Postoperative changes in IgG, IgA and CH<sub>50</sub>



IgG:immunoglobulin G, IgA:immunoglobulin A

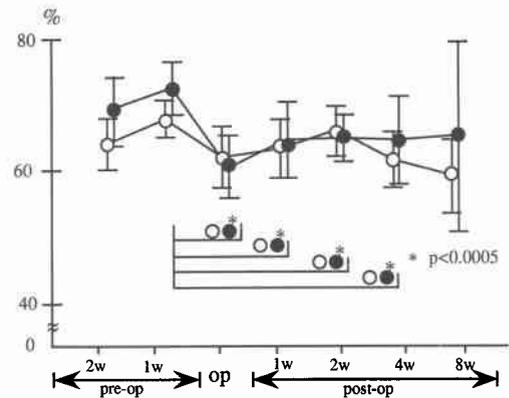
2週間目には1,738mg/dl, 449mg/dl, 4週間目には1,747mg/dl, 419mg/dlへと回復した。

血清補体価 (CH<sub>50</sub>) は術直後には手術1週間前の42%より35%へと有意 (p<0.05) に低下したが、手術1週間目, 2週間目, 4週間目にはそれぞれ42%, 47%, 41%とほぼ術前状態が維持された (Fig. 3)。

4) Leu. 4について

Lentinan 投与群, 非投与群ともに, 術前の68%, 73%から術直後より4週間以上にわたって65%以下を推移し, 有意 (p<0.0005) な低下を示した。術後8週間までの期間において, 両群間には有意差は認められな

**Fig. 4** Postoperative changes in Leu. 4  
○ group with Lentinan-administration, ● group without Lentinan-administration



かった (Fig. 4)。

5) Leu. 3aについて

Leu. 3aはLentinan 投与群では術後有意な変化を示さなかったのに対して, 非投与群では術前の45%より術後4週間以上にわたって36~42%へと有意 (p<0.05~0.0005) に低下した。

6) Leu. 2aについて

Leu. 2aは術前後を通じて特徴的な変化はみられず, また両群間にも差異は認めなかった。

7) Leu. 3a/Leu. 2aについて

Leu. 3a/Leu. 2aは非投与群では術前の1.7より, 術後は1.1~1.4へと術後4週間以上にわたって, 有意 (p<0.05) に低下し, 術後2週間目にはLentinan 投与群1.9に対して非投与群1.1と, 両群の間で有意差 (p<0.05) を認めた (Fig. 5)。術後4週間目, 8週間目では有意差は認められなかった。

8) Leu. 7について

術前後を通じて20~27%と大きな変動はみられず, また両群間に差異は認められなかった (Fig. 6)。

9) Leu. 11について

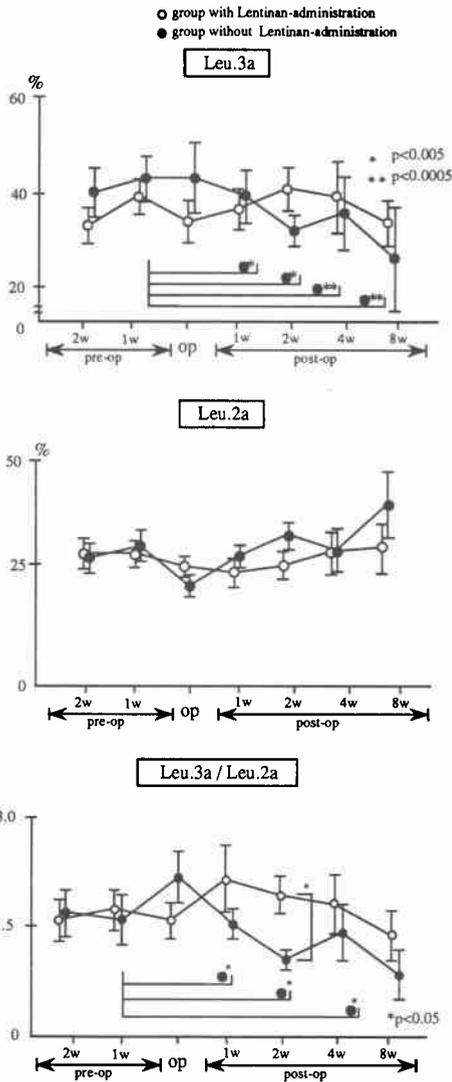
術後8週間目を除いては術前後を通じて17~26%と大きな変動はみられなかった。術後8週間目にはLentinan 投与群で30%, 非投与群では26%と上昇したが, 有意差は認められなかった。また, 両群間に差異はみられなかった (Fig. 6)。

10) NK細胞活性について

手術1週間前の値を100%としたときの変動で比較すると, Lentinan 投与群では, 術後2週間目には140%と上昇し, また平均して95%以上という高い活性値が

**Fig. 5** Postoperative changes in Leu. 3a, Leu. 2a and Leu. 3a/Leu. 2a

○ group with Lentinan-administration, ● group without Lentinan-administration.



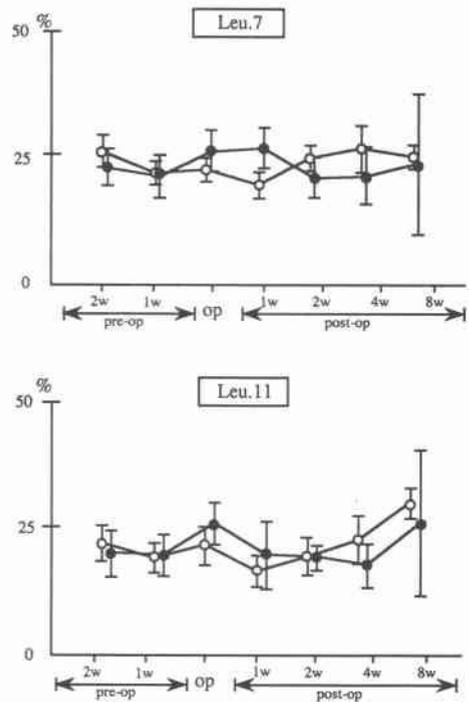
維持されたのに対して、非投与群では術後1週目で48%、4週目で35%へと有意(p<0.05)に低下し、術後4週目には両群間に有意差(p<0.05)が認められた(Fig. 7).

11) ADCC の推移について

手術1週間前の値を100%としたときの変動で比較すると、Lentinan 投与群では術後4週間目を除き術後100%以上の活性値が維持されたが、非投与群では100%以下に低下し術後4週間目に89%と低値を示し

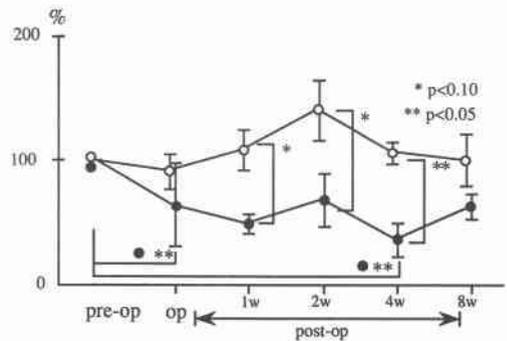
**Fig. 6** Postoperative changes in Leu. 7 and Leu. 11

○ group with Lentinan-administration, ● group without Lentinan-administration.



**Fig. 7** Postoperative changes in NK activity

○ group with Lentinan-administration, ● group without Lentinan-administration.



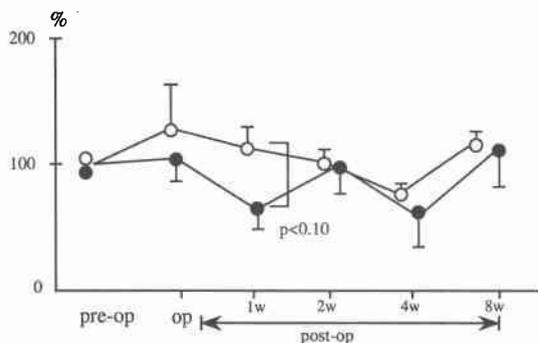
た。しかし両群間に有意差は認められなかった(Fig. 8).

12) 術後白血球増多症の発生頻度について

術後2週間目の白血球数: 10,000/mm<sup>3</sup>以上の白血球数の増加を認めた症例は33例中17例(52%)であったが、臨床的に肺合併症が認められた症例はすべてこ

Fig. 8 Postoperative changes in ADCC

○ group with Lentinan-administration, ● group without Lentinan-administration.



の中に含まれていた。17症例の内訳は Lentinan 投与群18例中の 6 例 (33%) と、非投与群15例中の11例 (73%) であり、白血球増多症は非投与群で有意 ( $p < 0.05$ ) に多くみられた (Table 2)。

### 3. 考 察

#### 1) 食道癌術後の免疫能の推移について

従来、上部消化器癌患者においては、生体免疫能の障害が著しいと考えられてきた<sup>7)8)</sup>。この原因としては、担癌ならびに栄養障害の存在が大きく関与しているものと考えられる<sup>9)</sup>。このうち栄養障害は上部消化器癌患者の病態生理上、特徴的なものであり、Singh<sup>10)</sup>は上部消化器進行癌患者の約80%が栄養学的に障害されていたと報告している。また、中島ら<sup>11)</sup>によると、癌末期においても栄養障害の生じにくい乳癌症例と対比して、消化器癌症例の免疫能の障害は高度であったと述べている。とくに食道癌手術症例では早期より経口摂取の障害をきたしやすく、術前より免疫能の障害されている症例の頻度が非常に高いと考えられる<sup>12)~14)</sup>。また開胸、開腹といった過大な手術侵襲が加わるため術後生体免疫能が著しく低下することが予想される。齊藤ら<sup>14)</sup>は入院時の食道癌患者の細胞性免疫

能の低下が、年齢、進行度、摂食障害とよく相関を示しており、また、術後細胞性免疫能の低下は胃癌、胆石症患者と対比してきわめて高度であったと報告している。

今回のわれわれの食道癌症例の検討では Lentinan 非投与群において、術後白血球数が4週間以上にわたり  $10,000/\text{mm}^3$  以上に増加したが、リンパ球数は術直後より減少した。免疫グロブリンでは IgG, IgA が術前値の  $1,467\text{mg/dl}$ ,  $335\text{mg/dl}$  から、術直後には  $1,260\text{mg/dl}$ ,  $268\text{mg/dl}$  へと有意 ( $p < 0.05$ ) に低下したが、術後1週間目には術前のレベルに回復した。血清補体価 (CH50) も術前値の42%より術直後には、35%へと有意 ( $p < 0.05$ ) に低下した。一方、成熟 T 細胞の指標である Leu. 4は術前値の73%が、術後65%以下へと有意 ( $p < 0.05$ ) に低下し、4週間以上経過しても術前のレベルには回復しえなかった。また、helper/inducer T 細胞の指標である Leu. 3a は術前値の45%から、術後4週間以上にわたって36~42%へと有意 ( $p < 0.05 \sim 0.0005$ ) に低下した。NK 細胞活性は手術1週間前の値を100%としたときの変動と比較すると、術後1週目で48%、および4週目で35%と有意の低下 ( $p < 0.05$ ) を認めた。体液性免疫に関与すると考えられる免疫グロブリン、血清補体価が、比較的早期に術前のレベルには回復するのに対して、細胞性免疫に関与する因子はより長期間にわたって低下する傾向が認められた。

手術侵襲が液性および、細胞性免疫能の障害因子であるという報告は多くみられる<sup>15)~18)</sup>。Meakins<sup>19)</sup>は外科手術後には抗体反応、好中球の走化性が低下し、遅延型アレルギー反応の低下、免疫抑制物質の増加、Fibronectin の低下、血清 Opsonin 活性の低下、Interleukin 2の効力の低下が生じ、これらの変化は生体防御能のあらゆる面で生じると論じている。また、細胞性免疫能の低下について、Gupta<sup>15)</sup>は術後の血中 T リンパ球の低下は、コルチコステロイドが T リンパ球を血中

Table 2 Comparison of frequency in postoperative leukocytosis between two groups (WBC  $> 10,000/\text{mm}^3$  at 14days after operation)

	Group with Lentinan-administration (n=18)	Group without Lentinan-administration (n=15)
Frequency of postoperative leukocytosis	6/18(33%)	11/15(73%)
$*p < 0.05 (\chi^2)$		

よりリンパ組織に移動させるためであり、遅延型皮膚反応の低下は T リンパ球の低下と白血球遊走阻止因子の産生低下によるものとしている。

一般的に侵襲の大きい手術ほど免疫能、とくに細胞性免疫能に与える影響が大きいと考えられている。森ら<sup>20)</sup>は開胸術は開腹術に比べ T 細胞率、PHA 幼若化率、NK 活性、LAK 細胞活性などの細胞性因子が体液性因子と比較して著明に低下すると報告している。本研究では術後の液性因子よりも細胞性因子の低下が著しく、かつ遷延化した事実がみられたが、これは諸家らの見解と一致する所見であった<sup>14)16)20)</sup>。

T 細胞の subsets に関するわれわれの検討では、術後 helper/inducer T 細胞の指標である Leu. 3a が顕著に低下したが、suppressor/cytotoxic T 細胞の指標である Leu. 2a には低下がみられなかった。このような事実により術後の helper/suppressor 比には低下がみられた。Gupta<sup>15)</sup>、森<sup>20)</sup>、小林<sup>21)</sup>、竹下<sup>22)</sup>、池内ら<sup>23)</sup>もわれわれの成績と同様の報告をしている。

また、killer 細胞、NK 細胞などの指標である Leu. 7、Leu. 11 には、Leu. 2a と同様術後には低下はみられなかった。helper T 細胞は suppressor T 細胞や細胞障害性の T 細胞に比べ、手術侵襲による影響が大きいものと考えられた。helper T 細胞は、NK 細胞、LAK 細胞などの細胞障害性を活性化するだけでなく、B 細胞を抗原情報を介して活性化するものである<sup>24)</sup>。細胞障害性の低下は、癌再発の誘因となりうる。一方、液性免疫能の低下は、易感染性に関係する指標として重要な所見であると考えられた。

また、4 週間以上にわたって、NK 細胞活性の低下がみられたが、NK 細胞が有する細胞を障害させる性質は、癌の増殖、転移の防止に対して重要な役割を果たしているものと考えられている<sup>25)~27)</sup>。したがって、NK 細胞活性の低下が長期間にわたり遷延することは、患者の予後に対して悪影響を及ぼしているものと推測された。

2) 術後免疫能維持に対する Lentinan の効果について

食道癌術後の生体免疫能の低下には、著しいものがある。

手術に際して術後の生体免疫能を維持することは重要な課題であり、この目的のために Cole ら<sup>28)</sup>は免疫賦活剤の投与を推奨している。

今回われわれは“宿主仲介性制癌剤”である Lentinan を術前より投与し、術後の免疫能に対する効

果について検討した。

Lentinan は、シイタケ熱水抽出分画よりえられた高分子多糖類であり、直接的な細胞毒性を持たず、生体の免疫能の賦活化を介して抗腫瘍効果を発現する biological response modifiers (以下 BRM) の一つである<sup>29)30)</sup>。本研究では Lentinan を手術 2 週間前より 1 週間ごとに 2mg を静注した。経静脈的に投与された Lentinan は、投与後 3~8 週間後には、血中濃度 (Through-level) が急上昇し、2mg/week の投与により、谷ら<sup>31)</sup>の報告によれば in vitro での至適濃度 0.5  $\mu\text{g/ml}$  に近い濃度が維持されるということが明らかにされている<sup>32)</sup>。このような事実から、われわれも 2 mg/week の投与を行った。われわれの Lentinan 投与群では、術後リンパ球数の減少、Leu. 3a/Leu. 2a、NK 活性の低下が抑制され、非投与群との間に明らかな有意差が認められた。

a) Leu. 3a/Leu. 2a について

Lentinan 投与群では、Leu. 3a が良好に維持されたのに対して、非投与群では術後有意に低下したため、術後 2 週間目にはこの比は Lentinan 投与群の 1.93 に対して非投与群では 1.13 となり、両群間に有意差 ( $p < 0.05$ ) が認められた。

この事実は Lentinan が macrophage の活性化に引き続き helper T 細胞を活性化することによって抗腫瘍効果が発現するという所見に一致するものと考えられた<sup>30)</sup>。また、Leu. 2a は両群ともに術前後を通して有意な変化はみられなかった。Lentinan は免疫抑制的に働く suppressor T 細胞に対しては活性化を示すことはなかった。高橋<sup>33)</sup>、三原ら<sup>34)</sup>もわれわれの成績と同様の報告を行っている。

b) NK 活性、ADCC について

Lentinan 投与群では NK 活性は術後低下は認められなかったが、非投与群では術後 4 週間以上にわたり低下する傾向を示した。一方、術前値に対する変化率では術後 4 週間目に、Lentinan 投与群で 100% 以上を示したのに対し、非投与群では 35% と低く、両群間に有意差 ( $p < 0.05$ ) が認められた。また NK 細胞の指標であると考えられる Leu. 7、Leu. 11 は術前後を通じて大きな変動はみられず、両群間に差異は認められなかった。

Lentinan による NK 活性の賦活化は臨床的にも胃癌、大腸癌症例で報告されているが、NK 細胞の IL-2 に対する感受性の亢進によるものと考えられている<sup>29)35)36)</sup>。われわれの食道癌手術症例に対する検討に

においても、NK 活性の賦活化が確認されたが、その効果はNK 細胞数の増加ではなく感受性の亢進による活性化であることが示唆された。

ADCC についても Lentinan 投与群で術後良好に維持されている傾向が呈示された。

#### c) 術後白血球増多症の発生頻度について

術後2週間目に白血球数 $10,000/\text{mm}^3$ 以上の白血球増多症を示した症例は、Lentinan 投与群18例中6例、33%に対して、Lentinan 非投与群では15例中11例、73%と有意 ( $p < 0.05$ ) に多発した。

術後の細胞性免疫能の低下は体液性免疫能の低下にもつながり、易感染性の原因になると考えられる。なかでも、helper T 細胞は cytokines (IL-4, IL-5, IL-6など) の産生を介して、B 細胞の抗体産生細胞 (plasma cell) への分化を促進する。このため、helper T 細胞の機能低下は抗体産生の低下を招来し、液性免疫能が低下することになる。

Lentinan は macrophage, helper T 細胞の活性化を介して、また Interleukin 3 (IL-3), Interleukin 6 (IL-6) などの cytokines を介して、液性免疫能を増強するものと考えられている<sup>29)30)</sup>。これらの機序により Lentinan は in vitro で多くの細菌、ウイルス、寄生虫感染に対して、感染防御の効果を発揮するものと報告されている<sup>37)38)</sup>。術後感染予防に対しての Lentinan の効果が示唆された。

食道癌の術後管理において、肺炎をはじめとする感染症の併発は今日なお重大な問題とされている。担癌、手術侵襲などによる免疫能低下に対して、非特異的な免疫賦活剤である Lentinan が有効な感染防御効果を発揮すれば、臨床的にみて非常に有意義であると考えられた。

#### 文 献

- 1) Advani SH, Kutty PM, Gopal R: Immunity in esophageal carcinoma. *J Surg Oncol* 24: 268-273, 1983
- 2) Haffejee AA, Angorn IB: Nutritional status and the nonspecific cellular and humoral immune response in oesophageal carcinoma. *Ann Surg* 189: 475-479, 1978
- 3) Pollock RE, Lotzova E: Surgical-stress-related suppression of natural killer cell activity: a possible role in tumor metastasis. *Nat. Immune. Cell Growth Regul* 6: 269-278, 1987
- 4) 後藤 真: NK 細胞活性. 和田 攻, 大久保昭行, 永田直一ほか編. 臨床検査ガイド. 分光堂, 東京, 1991, p762-764
- 5) 中原一彦: T, B 細胞サブセット. 和田 攻, 大久保昭行, 永田直一ほか編. 臨床検査ガイド. 分光堂, 東京, 1991, p747-754
- 6) 小野寺時夫: 進行消化器癌に対する抗癌療法と栄養指標. *輸液栄養ジャーナル* 21: 167-174, 1986
- 7) 江里口直文, 内藤寿則, 友瀬 明ほか: 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
- 8) 大和田進: 胃癌患者の免疫能に関する臨床的研究—特に末梢血リンパ球の T-cell subset, Interleukin-2 について. *日外会誌* 91: 52-62, 1990
- 9) 西平哲郎, 秋元 実, 森 昌造: BRM の臨床評価と宿主栄養状態との関係. *癌と化療* 15: 1615-1620, 1988
- 10) Singh G, Khanna NN: Nutritional status in advanced upper gastrointestinal cancers. *J Surg Oncol* 29: 269-272, 1985
- 11) 中島芳道, 秋元 実, 岩崎秀康: 乳癌および消化器癌末期患者の末梢血リンパ球分画の検討. *癌の臨* 32: 1925-1928, 1986
- 12) 大津友美: 食道癌患者の術前術後における栄養状態並びに免疫能の変動に関する研究. *岩手医誌* 37: 417-427, 1985
- 13) 辻 和男, 阿保七三郎, 工藤 保ほか: 食道癌患者における natural killer 活性値の臨床的意義. *日消外会誌* 18: 8-14, 1985
- 14) 斎藤貴生, 膳所憲二, 桑原亮彦ほか: 食道癌患者における細胞性免疫低下の要因. *日臨外医会誌* 47: 1-7, 1985
- 15) Gupta S: Immune response following surgical trauma. *Crit Care Clin* 3: 405-415, 1987
- 16) Lennard TWJ, Shenton BK, Borzotta A: The influence of surgical operation of the human immune system. *Br J Surg* 72: 771-776, 1985
- 17) Roth JA, Golub SH, Grimm BA et al: Effect of operation on immune response in cancer patients: Sequential evaluation of in vitro lymphocyte function. *Surgery* 79: 46-51, 1979
- 18) Slade MS, Simmons RL, Yunis E et al: Immunodepression after major surgery in normal patients. *Surgery* 78: 363-372, 1975
- 19) Meakins JL: Host defence mechanisms in surgical patients. Effect of surgery and trauma. *Acta Chir Scand [Suppl]* 550: 43-53, 1988
- 20) 森 隆, 沢村献児, 河原正明ほか: 手術侵襲の免疫機能におよぼす影響に関する研究. 国立機関原子力試験研果年度報 27: 841-844, 1988
- 21) 小林一雄, 加瀬 肇, 本田亮一ほか: 胃癌手術前後における非特異的免疫学的指標の推移. *日消外会誌* 22: 43-52, 1969
- 22) 竹下正昭, 大和田進, 中村正治ほか: 胃癌患者の免

- 疫能—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。日外会誌 88:947-954, 1987
- 23) 池内駿之, 有森正樹, 奥田 誠ほか: 食道癌患者の生態防御よりみた検討—免疫能と術後肺合併症, 長期遠隔成績。日外会誌 86:1100-1103, 1985
- 24) 藤原大美, 緒方正人: T細胞の免疫応答。藤原大美編, T細胞系の免疫学。中外医学社, 東京, 1990, p106-121
- 25) Hanna N, Fidler IJ: Role of natural killer cells in the destruction of circulating tumor emboli. *J Natl Cancer Inst* 65:801-809, 1980
- 26) Goelik E, Witroun RH, Okumura K et al: Role of NK cells in the control of metastatic spread and growth of tumor cells in mice. *Int J Cancer* 30:107-112, 1982
- 27) Herberman RB: Natural killer cells and their positive roles in host resistance against tumors. *Trans Proc* 16:476-478, 1984
- 28) Cole WH, Humphrey L: Need of immunologic stimulators during immunosuppression produced by major cancer surgery. *Ann Surg* 202:9-20, 1985
- 29) 鈴木 学, 羽室淳爾: レンチナンに関する基礎的研究。Biotherapy 4:1114-1126, 1990
- 30) 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・核・酵 26:208-224, 1981
- 31) 谷 真至, 谷村 弘, 山上裕機ほか: Lentinanの *in vitro* 感作による胃癌患者脾細胞からの細胞障害性マクロファージの透導について。Biotherapy 3:430-433, 1989
- 32) 矢島義昭, 佐藤 譲: レンチナンの血中濃度の推移。Biotherapy 4:1133-1141, 1990
- 33) 高橋 誠, 高井 満, 小川正憲ほか: 胃癌患者リンパ球サブセットとLentinan投与の影響。Biotherapy 2:403-408, 1988
- 34) 三原英嗣, 加藤芳郎, 山本雅俊ほか: 進行胃癌におけるレンチナン投与によるLAK前駆細胞誘導能の検討。Biotherapy 4:117-122, 1990
- 35) 高橋哲也, 石井 健, 酒井憲孝: 手術侵襲による胃癌, 大腸癌術後免疫能の低下と術前, 術後レンチナン投与の及ぼす効果。日消外会誌 22:53-59, 1989
- 36) 西山 潔, 小尾芳郎, 高橋正純ほか: 大腸癌に対する免疫化学療法の現況とレンチナン。Biotherapy 4:1148-1157, 1990
- 37) 河村 勉, 沼崎洋三, 矢野邦一郎: リステリア感染抵抗性におよぼすレンチナンの影響について。基礎と臨床 20:1031-1036, 1986
- 38) 陳 豪勇, 金田 暁, 三上 囊ほか: カンジダ感染に対するBRMの防御効果。真菌と真菌症 28:306-315, 1987

## The Effect of Lentinan on the Immunological Changes after Operation for Esophageal Cancer

Satoru Hayashi, Masayuki Matsumori and Masayoshi Okada

Department of Surgery Division II, Kobe University, School of Medicine

The host defense mechanism in patients with esophageal cancer is markedly suppressed by surgical intervention in the presence of malignant tumor and malnutrition. It has been shown to cause a higher incidence of postoperative infection, and damages the tolerance for recurrence of the tumor. The immunological changes before and after surgery in 33 patients who underwent surgery for esophageal cancer was studied. Parameters such as blood leukocyte count (WBC), blood lymphocyte count, immunoglobulins (IgG, IgA), subsets of lymphocytes (Leu. 4, Leu. 3a, Leu. 2a, Leu. 7, Leu. 11), antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC), and natural killer (NK) activity were routinely measured. The effect of Lentinan on the immune response of patients after surgery was also evaluated. Lentinan was intravenously administered at 2 mg every week to 18 of 33 patients from two weeks before the operation. Parameters such as total lymphocytes, IgG, IgA,  $CH_{50}$ , Leu. 4, Leu. 3a/Leu. 2a, ADCC and NK activity were suppressed after surgery. Cell-mediated immunity (Leu. 3a/Leu. 2a, ADCC and NK activity) was further depressed and it remained so longer. The suppression of total lymphocytes, Leu. 3a/Leu. 2a, ADCC, NK activity and incidence of postoperative leukocytosis were less in the Lentinan-administrated group. The use of Lentinan was suggested to be feasible for immunity after esophageal surgery.

**Reprint requests:** Satoru Hayashi Department of Surgery Division II, Kobe University, School of Medicine  
7-5-2 Kusunokichiyo, Chuoku, Kobe, 650 JAPAN