

膀胱癌における免疫学的パラメータの変動の検討

奈良県立医科大学泌尿器科学教室

趙 順規, 大園 誠一郎, 吉井 将人, 妻谷 憲一
二見 孝, 岩井 哲郎, 百瀬 均, 吉田 克法
三馬 省二, 平尾 佳彦, 岡島 英五郎

CHANGES OF IMMUNOLOGICAL PARAMETERS IN CASES OF BLADDER CANCER

MASAKI CHO, SEIICHIRO OZONO, MASATO YOSHII,
KENICHI TSUMATANI, TAKASHI FUTAMI, AKIO IWAI,
HITOSHI MOMOSE, KATSUNORI YOSHIDA, SHOJI SAMMA,
YOSHIHIKO HIRAO and EIGORO OKAJIMA

Department of Urology, Nara Medical University

Received February 16, 1994

Abstract: The present investigation was conducted to examine the relationship between immunological parameters and prognosis in cases of invasive bladder cancer. A total of 48 patients were entered into this study. They underwent invasive treatment which may greatly affect host immunity (e.g. radical surgery, radiation therapy and cisplatin based combination chemotherapy). Immunological parameters include peripheral lymphocyte count, IgG, IgA, IgM, C3, C4, IgG-FcR(+)T cell, OKT4/8 ratio and Su-PS skin test; these were examined before and 1, 3 and 6 months after treatment. Peripheral lymphocyte count in the BRM untreated group showed a significant difference between before and after chemotherapy or surgery. Su-PS skin reaction in the BRM untreated group also showed a significant difference between before and after surgery. There were significant differences in OKT 4/8 ratios between cancer death group and no evidence of disease group. These results suggest that OKT4/8 ratio may reflect the prognosis of patients with invasive bladder cancer. In addition, lymphocyte count and Su-PS skin reaction may be parameters of indication for BRM treatment.

Index Terms

immunological parameter, OKT 4/8 ratio, invasive bladder cancer, biological response modifiers

緒 言

集学的治療ともなう免疫能の低下を反映し、予後を推定し得る指標が見出せれば、癌治療における免疫療法の必要性および治療効果の判定に有用と考えられる。そこで、浸潤性膀胱癌症例を対象に、宿主の免疫能に著し

く影響を及ぼすと考えられる侵襲的な治療(cisplatinをベースとした多剤併用化学療法、放射線療法、膀胱全摘除術など侵襲の大きな手術療法)前後の各種免疫学的パラメータの推移ならびに予後との相関につき検討した。

方 法

対象は、奈良医大泌尿器科で1982年4月より1991年5月の間に治療した浸潤性膀胱癌48例で、内訳は男性41例、女性7例、平均年齢63.1(38~82)歳である(Table 1).

治療前臨床病期を膀胱癌取扱い規約に準じて分類すると、T分類ではTis 4例、T1(G3) 5例、T2 5例、T3 25例、T4 9例で、N分類ではN0 37例、N1 3例、N2 7例、N3 0例、N4 1例で、M分類ではM0 45例、M1 3例で、発育様式による分類では乳頭状腫瘍が5例、非乳頭状腫瘍が43例あった。また、生検による病理組織診断は、全例移行上皮癌で、Gradeは、G2 13例、G3 34例、判定不能1例であった。

治療内容につき群別すると、手術のみ6例、手術+化学療法13例、手術+化学療法+放射線療法26例、化学療法のみ3例であった。また、Biological Response Modifiers(BRM)剤投与例は33例であった。なお、放射線療法は全例neoadjuvant療法として化学療法と同時併用で施行しているため、解析に際して化学療法+放射線療法例は化学療法群に含めた。

免疫学的パラメータとして、リンパ球数、蛋白分画、IgG、IgA、IgM、C3、C4、PHA 幼若化反応、IgG-FcR(+) T細胞、OKT4/8比、Su-PS皮内反応を用い、Su-PS皮

内反応は長径と短径の平均を測定値とした。これらのパラメータにつき各治療前後および最終治療終了後1、3、6カ月の時点で測定した。各治療後の検査は、免疫能がもっとも低下していると推察される時期とし、化学療法、放射線療法では2週後に手術では術後1-3日の間に施行した。

なお、免疫学的パラメータの各群間比較はt-検定にて行った。また、予後については、Kaplan-Meier法にて実測生存率を求め、有意差検定はGeneralized Wilcoxon testにて行った。

Table 1. Patient characteristics

Total No. Pts.	48
Age(y.o.)	38~82(mean 63.1)
Sex M	41
F	7
T Category	
Tis*	4
T1(G3)*	5
T2	5
T3	25
T4	9

* Those cases with superficial bladder cancer were treated with chemoradiotherapy and operation according to Nara Urooncological Research Group (NUORG) protocol for invasive bladder cancer.

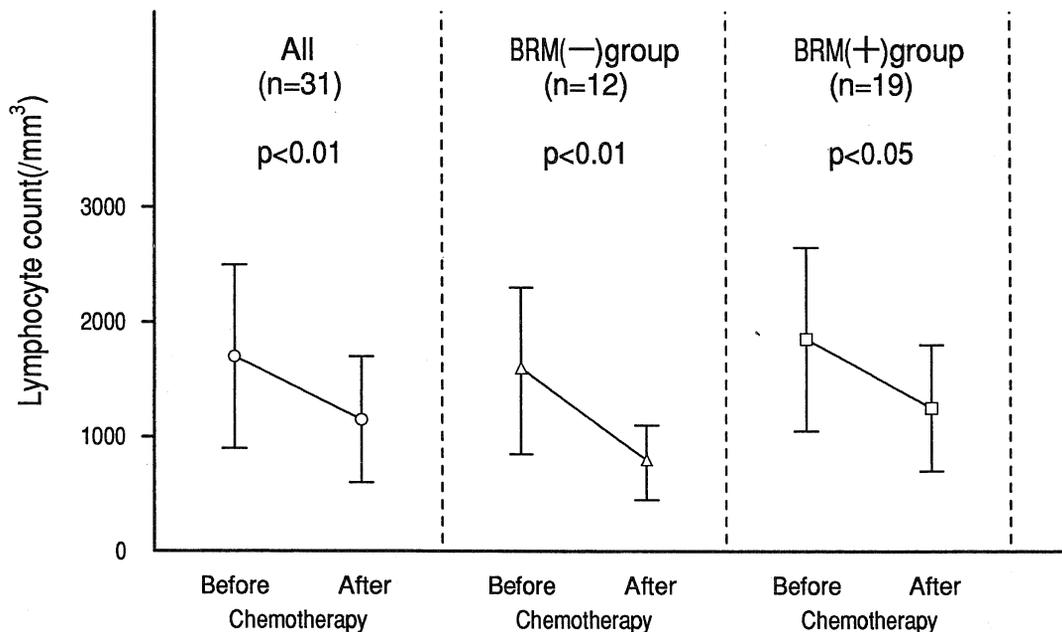


Fig. 1. Changes of lymphocyte count between before and after chemotherapy.

結 果

1)各治療前後での免疫学的パラメータの推移

化学療法の前後における各免疫パラメータの平均値の推移をみると、BRMの併用、非併用にかかわらずリンパ

球数のみ有意に低下がみられたが(Fig. 1)、その他のパラメータには差はみられなかった。同様に、手術の前後では、BRM非併用群と全症例群においてリンパ球数およびSu-PS皮内反応の有意な低下がみられたが(Fig. 2, 3)、その他のパラメータには差はみられなかった。

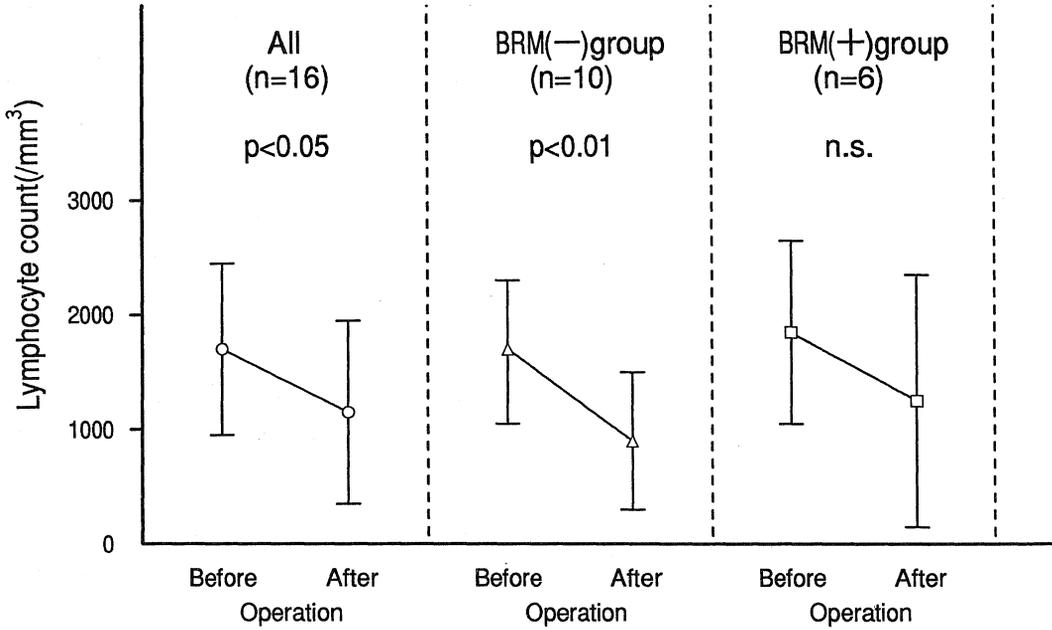


Fig. 2. Changes of lymphocyte count between before and after operation.

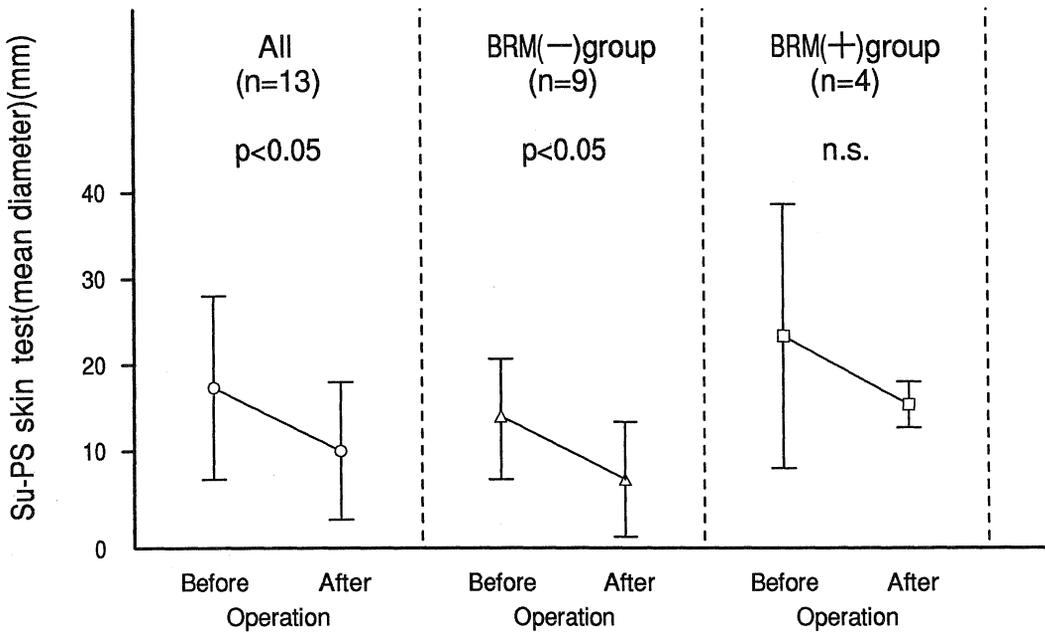


Fig. 3. Changes of Su-PS skin test between before and after operation.

2) 最終治療終了後の免疫学的パラメータの推移

治療前および最終治療終了後の各免疫パラメータの推移を癌なし生存群と癌死群の2群で比較したところ、OKT4/8比のみ治療前において2群間に有意差(P<0.05)が認められた。また、癌なし生存群では3カ月目に

治療前と比べ有意な低下がみられたが(P<0.05)、6カ月目に治療前値に復する傾向がみられた。癌死群では各時期を通じて有意な変動はみられなかった(Fig. 4)。

その他のパラメータでは各群間および群内において差はみられなかった。

3) 予後との相関

治療前における各免疫学的パラメータの平均値未満群と平均値以上群の2群に分け、両群間で生存率の差を比較した。その結果、OKT4/8比で平均値1.9以上群が1.9未満群よりも有意に生存率は高かったが(P<0.05)(Fig. 5)、その他のパラメータについては差はみられなかった。

考 察

生体の免疫系は、麻酔や侵襲の大きな手術、抗癌剤による全身化学療法により抑制されることが知られている^{1,2)}。今回のわれわれの浸潤性膀胱癌を対象とした治療前後での各免疫学的パラメータの推移による宿主の免疫能の検討では、化学療法前後でリンパ球数に、手術前後でリンパ球数とSu-PS皮内反応に有意な低下がみられた。しかし、手術前後ではBRM剤を併用することにより、リンパ球数とSu-PS皮内反応の低下が抑制された。この事実より、BRM剤の併用投与の可否について、リンパ球数、Su-PS皮内反応の変動の有用性が示唆された。

われわれは、過去にBRM剤の1つであるBestatin(Ubenimex)投与による泌尿器悪性腫瘍に対する免疫学

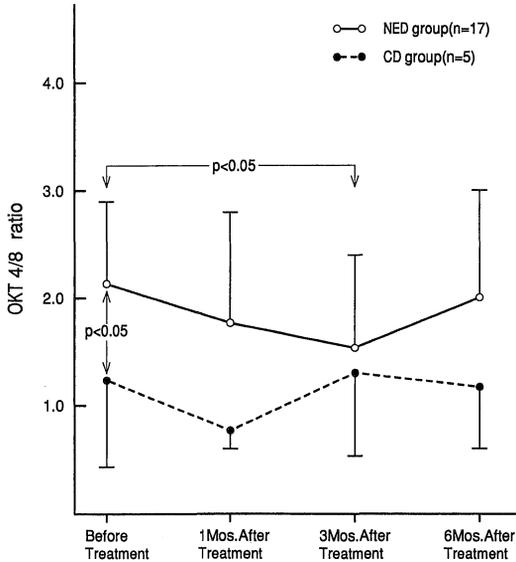


Fig. 4. Changes of OKT 4/8 ratios of cases in no evidence of disease (NED) group and cancer death (CD) group.

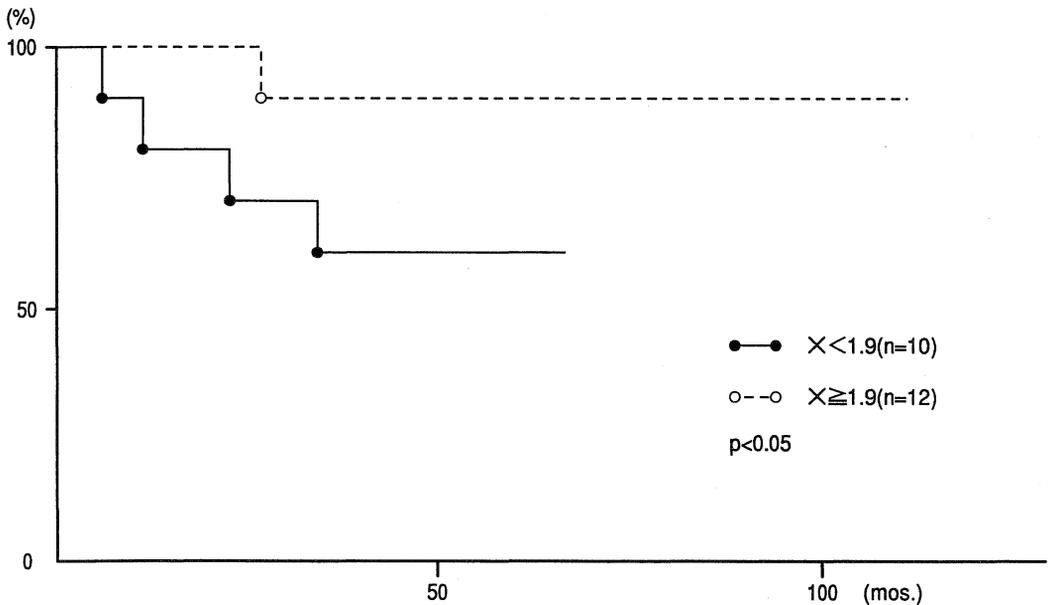


Fig. 5. Survival rates according to OKT 4/8 ratio.

的効果を、やはり種々の免疫学的パラメータの変動で検討した。その結果、治療内容が宿主の免疫能に著しく影響する invasive treatment 群で、リンパ球数と PPD 皮内反応の変化において Bestatin 投与群と非投与群の間に有意差がみられた。一方、宿主の免疫能にはほとんど影響しない non-invasive treatment 群では、リンパ球数と OKT 4/8 比の変化において Bestatin 投与群と非投与群の間に有意差がみられた⁹⁾。したがって、今回の検討の対象は浸潤性膀胱癌であることから、治療体系は Bestatin の研究での invasive treatment 群に相当し、両研究から同様の結果が得られた。

さらに、上述の Bestatin の研究⁹⁾において、Bestatin 投与群で、治療後のリンパ球数が治療前の値を維持できたか、あるいは上昇を示した群と、治療前の値より下降した群の 2 群で予後をみると、前者が有意に高い生存率を示した。言い換えればリンパ球数は BRM 剤投与の可否を決定するパラメータになるとともに、その推移をみることで予後の推定にもつながることが示唆された。

しかし、今回の最終治療終了後のパラメータの推移の検討ならびに予後との相関の検討では、OKT4/8 比にのみ有意な変動がみられた。すなわち未治療時点で癌なし生存群は癌死群より OKT4/8 比が有意に高値を示し、癌なし生存群は 3 カ月目に治療前と比べ有意な低下がみられたが 6 カ月目には治療前に復する傾向がみられた。一方、癌死群では治療前から低値で推移し、どの時期でも癌なし生存群より低値を示した。また、OKT4/8 比の平均値 1.9 以上群が 1.9 未満群より有意に生存率が高い結果が得られた。

OKT4/8 比は、一般に、喫煙や免疫系の関係した種々の疾患で変動するといわれており⁹⁾、悪性腫瘍においても変動が報告されている。膀胱癌に関係したものでは、Morita et al.⁹⁾は control 群、low stage 群、high stage 群の順に OKT4/8 比が有意に低下したと報告しており、松田ら⁹⁾は膀胱癌の進行にともない OKT4/8 比は低下すると述べている。Kaver et al.⁷⁾は浸潤性膀胱癌患者の 50% 以上で OKT4/8 比が低下したと報告している。そこで、われわれの症例を T4 またはリンパ節転移陽性または遠隔転移陽性の進行癌症例群とそれ以外の症例群の 2 群に分けて OKT4/8 比を検討したところ、後者の方が有意に高値を示した (Fig. 6)。このことから high stage 群内でも、癌の進行にともない OKT4/8 比は低下すると考えられた。今回の結果から OKT4/8 比は予後を判定する一つの指標として有用と考える。

なお、OKT4/8 比は helper/inducer T cells と suppressor/cytotoxic T cells の比率を表わしており、今回

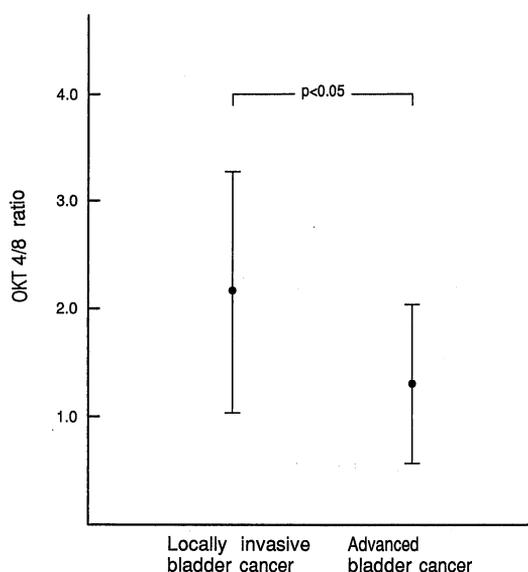


Fig. 6. Comparison of OKT 4/8 ratios between locally invasive bladder cancer group (T ≤ 3NOMO) versus advanced bladder cancer group (T4 and/or N+ and/or M1).

われわれは 4 種のリンパ球サブセットの変動については検討していない。今後は、Two color analysis を用いてリンパ球サブセットの変動と OKT4/8 比の変動を対比させながら検討を加える必要がある。

今回の検討では、その他の免疫学的パラメータとして蛋白分画、IgG、IgA、IgM、C3、C4、PHA 幼若化反応、IgG-FcR(+) T 細胞などには有意な変動はみられず、前述したリンパ球数、Su-PS 皮内反応および OKT4/8 比においてのみ有意な変動がみられたにすぎなかった。しかし、藤原⁹⁾は、膀胱癌症例 50 例における IgG-FcR(+) T 細胞について検討したところ、浸潤性膀胱癌症例群 (n=30) ならびに高異型度症例群 (n=23) で IgG-FcR(+) T 細胞が有意に高く存在することを報告している。われわれの検討は、浸潤性癌症例のみ 48 例で比較したため、表在性癌との比較は行っていないが、この種の解析には宿主に及ぼす他の背景因子についても詳細に吟味する必要があり、今後さらに多数症例での解析を行うことにより他のあらたな知見も得られることが推察される。

結 語

浸潤性膀胱癌において OKT4/8 比は予後を反映する指標として有用と考えられた。また、BRM 剤の併用投与の可否について、リンパ球数、Su-PS 皮内反応の変動が有用と考えられた。

本研究の一部は文部省科学研究費一般研究(C)および厚生省がん研究助成金「難治がんの総合的な対策に関する研究」の援助を受けた。

文 献

- 1) **Park, S. K., Brody, J. I., Wallace, H. A. and Blakemore, W. S.** : Immunosuppressive effect of surgery. *Lancet* **1** : 53-55, 1971.
- 2) **Saló, M.** : Effect of anaesthesia and surgery on the number of and mitogen-induced transformation of T- and B-lymphocytes. *Ann. Clin. Res.* **10** : 1-13, 1978.
- 3) 大園誠一郎, 岩井哲郎, 平尾佳彦, 岡島英五郎 : 泌尿器悪性腫瘍患者の免疫能に対する Bestatin の効果. *BIO THERAPY* **4** : 801-805, 1990.
- 4) 助川鶴平, 辻 公美 : 抗リンパ球モノクローナル抗体の臨床的応用. *日本臨牀* **42** : 1158-1165, 1984.
- 5) **Morita, T., Yonese, Y. and Minato, N.** : Evaluation of lymphocyte subpopulations in patients with bladder cancer: A study with monoclonal antibodies. *Acta Urol. Jpn.* **33** : 838-843, 1987.
- 6) 松田久雄, 中西 淳, 石原 浩, 上島成也, 辻橋宏典, 秋山隆弘, 栗田 孝 : 膀胱腫瘍患者の末梢血リンパ球サブセットについての検討. *泌尿紀要*. **35** : 1129-1134, 1989.
- 7) **Kaver, I., Pecht, M., Trainin, N., Greenstein, A. and Braf, Z.** : T lymphocyte subsets and function in the peripheral blood of patients with urological cancer. *Oncology* **49** : 108-113, 1992.
- 8) 藤原光文 : 膀胱癌患者における IgG-Fc レセプター陽性 T 細胞の動向. *日泌尿会誌*. **80** : 1154-1161, 1989.