

種々の抗原に対する皮膚反応よりみた絨毛上皮腫患者の 細胞性免疫能と予後との相関

新潟大学医学部産科婦人科学教室 (主任: 竹内正七教授)

大野 雅弘 金沢 浩二 梶原 俊彦
森 平 仁 川崎 汎 竹内 正七

On a Correlation between Immune Status Evaluated by Various Immunologic Skin Tests and Prognosis in the Patients of Choriocarcinoma

Masahiro OHNO, Koji KANAZAWA, Toshihiko KAJIWARA, Hitoshi MORIDAIRA,
Hiroshi KAWASAKI and Shoshichi TAKEUCHI

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Niigata University, Niigata

概要 絨毛上皮腫患者の細胞性免疫能について免疫的皮膚反応を応用して解析した。すなわち、PHA, SL-O, DNCB, PPD, SK-SD の5種を刺激抗原とした皮膚反応を施行し、得られた成績とその患者の臨床経過および予後との間に何らかの相関が認められるか否かを検討した。

1) 予後良好群 (10例) は不良群 (5例) に比して各種皮膚反応の陽性率が高く、ことに、PHA, PPD, SK-SD 反応に著明であつた。

2) 5種の皮膚反応結果を4段階に分け、各々0～3点として score をつけて比較すると、良好群では全例が8点以上であるのに対して、不良群では2例が8点、他の3例は7点以下であつた。

3) 不良群でもとくに腫瘍死した2例の score は3点と5点と、低く、ことに PPD, DNCB 反応が陰性であることが注目された。

4) とくに、PHA 反応について抗癌剤投与の影響をみると、良好群ではその反応度は抗癌剤投与に影響されにくく、たとえ減弱化しても間もなく回復してくるのに対して、不良群では減弱化することが多く、その回復傾向はおそかつた。

以上のことにより、絨毛上皮腫患者について治療開始時にこれら免疫的皮膚反応を施行してその結果を把握しておくことは、以後の臨床経過や予後を予測する上に有効であると考えられる。

Synopsis A delayed-type hypersensitivity in 15 patients of choriocarcinoma was evaluated by the skin tests using PPD, Streptokinase-streptodornase (SK-SD), Streptolysin-O (SL-O), PHA and DNCB. The patients were divided into the following two groups, Group 1 included 10 cases in remission and Group 2 included 3 dead cases and 2 cases in poor risk.

A positive rate of the cutaneous tests was reduced in Group 2 compared with Group 1, i.e., PHA-positive 80% in Group 1 and 25% in Group 2; SL-O 100% in Group 1 and 80% in Group 2; SK-SD 90% in Group 1 and 40% in Group 2; PPD 70% in Group 1 and 40% in Group 2; DNCB 90% in Group 1 and 60% in Group 2. A cutaneous response to PHA was influenced under a administration of anti-cancer agents, especially in the patients of Group 2. Two patients in Group 2 who showed the negative skin reaction to PPD and DNCB died of tumor.

Therefore, it is suggested that an immune status determined by such various skin tests is effective to foresee a prognosis of choriocarcinoma patient.

緒 言

絨毛上皮腫 (以下、絨腫と略す) は、絨毛細胞の癌化に始まる悪性腫瘍である。同じ絨腫であつ

ても、あるものはあらゆる治療に抵抗を示して不幸な死への転帰をたどり、また、あるものは良性腫瘍の如く緩慢な経過をたどり、まれに自然治癒

する例も報告されている．このように絨腫の臨床経過は多彩であり，その予後を左右する因子としては数多くのものが想定されている．

とくに，絨腫が胎児性組織に由来する腫瘍であることから悪性腫瘍としての腫瘍特異抗原 (tumor specific antigens, TSA) と胎児由来の移植抗原 (transplantation antigens) を合わせもつた同種移植腫瘍 (allogeneic grafted tumor) としてとらえられる．したがって，一般のヒト癌以上に宿主—腫瘍間の免疫的相関関係がその臨床経過や予後に一層強く関与していると推測される．

このような観点に立つて，今回，絨腫患者についてその細胞性免疫能を解析するために，in vivo assay system としての種々の抗原を用いた免疫的皮膚反応試験を施行し，得られた成績とその患者の臨床経過や予後との間になんらかの相関があるか否かについて retrospective に分析し，今後，絨腫患者の治療，管理に有意義な示唆を与えるか否かを検討した．

研究対象

新潟大学産科婦人科にて入院加療を行なった絨腫15例（組織確認13例，石塚の絨腫スコアによるもの2例）を対象とし，これらを予後良好群として寛解後外来で follow-up 中の8例および入院加療中で現在ほぼ寛解状態にある2例の合計10例と，予後不良群として死亡した4例と，入院加療

中であるが予後不良と推測される1例の合計5例に分けて分析した．さらに，対照群として胎状奇胎（以下，奇胎と略す）25例，および婦人科良性疾患25例についても同様の皮膚試験を施行し，比較，検討を加えた．

研究方法

現在一般に施行されている免疫機能検査法は表1に示す如くであり，この中でも皮膚反応はその抗原さえあれば容易に実施できる検査法である．

（表1）

1) 非特異抗原による皮膚反応

イ) PHA (phytohemagglutinin) 皮膚反応 purified PHA (Wellcome) を用いて1 μ g/ 0.1ml を前腕皮内に注射

ロ) SL-O (streptolysin-O) 皮膚反応 streptolysin-O 1号（栄研）を用い，0.2単位/ 0.1ml を前腕皮内に注射

判定法……24時間後判定

発赤径

≤ 4 mm	陰性	(一)
5 ~ 9 mm	疑陽性	(±)
10mm $\leq$	陽性	(+)
10mm $\leq$ +硬結	強陽性	(++)

2) 特異抗原による皮膚反応

イ) DNCB 皮膚反応 (patch 法)，1次細胞性免疫

表1 免疫検査法

		体 液 性 免 疫	細胞性免疫
非特異的検査		血清 γ -グロブリン，免疫グロブリン量測定 末梢リンパ球数の測定 B リンパ球数の測定 B Mitogen (Endotoxin など) による Transformation Test	T リンパ球数の測定 T Mitogen (PHA, Con-A など) による Transformation Test • SLO 皮内反応 • PHA 皮内反応 • T Mitogen による皮内反応
	既感作状態を調べる	同種血球凝集素 ASLO 測定 百日咳ワクチン，ジフテリアトキソイド，破傷風菌ワクチン，チフス，ワクチン投与後の抗体価（一次反応および二次反応）測定 ヘモシアニン抗体	• ツベルクリン反応検査 (PPD 反応) • Mumps Virus, Candida, Trichophyton, Histoplasmin, Coccidioidin, SK-SD による皮内反応
特異的検査	感作テスト		• DNCB, DNFB 感作テスト • ヘモシアニン皮内反応 • カラゲニン皮内反応 (?)

- i) 感作試験: 1,000 μ g DNCB/0.1ml acetone ≤ 4 mm 陰性 (一)
 皮膚貼付 (48時間) 5 ~ 9 mm 疑陽性 (±)
 ii) 誘発試験: 100 μ g DNCB/0.1ml acetone $10\text{mm} \leq$ 陽性 (+)
 皮膚貼付 (48時間), 感作より14日後に施行す $10\text{mm} + \text{硬結}$ 強陽性 (++)

研究成績

判定法……誘発試験にて判定する.

発赤又は変色; 腫張; 小水疱を各々1点とし,

大水疱を3点とする.

0点 陰性 (一)

1点 疑陽性 (±)

2点 陽性 (+)

3点 強陽性 (++)

ロ) PPD 皮膚反応, 2次細胞性免疫

PPD (日本 BCG) 一般診断用を用い, 0.05 μ g/
0.1mlを前腕皮内に注射

ハ) SK-SD 皮膚反応, 2次細胞性免疫

Varidase (レダリー) 局所注射用を用い, 10単位
SK 2.5単位 SD/ 0.1ml を前腕皮内に注射

判定法……48時間後判定

発赤径

1) 各疾患と皮膚反応 (表2)

表2 各種皮膚反応陽性率

	絨 腫	良性疾患	奇 胎
PHA	67%(10/15)	88%(22/25)	84%(21/25)
SL-O	93%(14/15)	93%(14/15)	94%(15/16)
DNCB	80%(12/15)	81%(17/21)	95%(21/22)
PPD	60%(9/15)	76%(13/17)	74%(17/23)
SK-SD	73%(11/15)	88%(14/16)	87%(13/15)

絨腫およびその対照として婦人科良性疾患群, 奇胎群の各種皮膚反応の陽性率を表2に示した. 絨腫群の陽性率は対照群に比して低く, ことにPHA反応, PPD反応, SK-SD反応の陽性率が低かった.

2) 絨腫と皮膚反応 (表3. 4. 5. 6)

絨腫について予後良好群10例, 予後不良群5例

表3 予後良好群

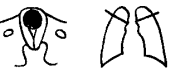
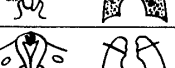
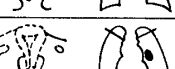
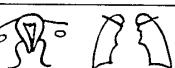
No.	症例	年齢	先行妊娠	入院時病巣	入院時 尿中hCG (IU/L)	備 考
1	林	50	自然流産		3,070,000	
2	本田	30	自然流産		768,000	
3	寺尾	31	満期産		3,000	
4	長谷川	42	人工中絶		192,000	他医にて子宮全摘 右卵管絨腫⊕
5	小柳	24	奇 胎		512,000	
6	倉石	28	自然流産		19,200	
7	渡辺	36	破 奇		3,200	他医にて奇胎にて 子宮全摘
8	細川	28	人工中絶		320	スコアによる絨腫
9	伊藤	28	人工中絶		102,400	
10	米山	53	奇 胎		3,200	

表 4 予後不良群

No.	症 例	年 齢	先行妊娠	入院時病巣	入院時 尿中hCG (IU/L)	備 考
1	板橋	31	満期産		8,000	
2	谷川	47	破 奇		102,400	当科で破奇にて子宮全摘 スコアによる絨腫⊕
3	坪谷	51	自然流産		3,200	他医にて子宮全摘絨腫⊕
4	稲田	53	満期産		153,600	他医にて子宮全摘絨腫⊕
5	曾我	30	満期産		3,200	他医にて子宮全摘絨腫⊕ 肺動脈血栓症にて死亡

表 5 各種皮膚反応陽性率

皮膚反応	良 好 群	不 良 群
PHA	80%(8/10)	40%(2/5)
SL-O	100%(10/10)	80%(4/5)
DNCB	90%(9/10)	60%(3/5)
PPD	70%(7/10)	40%(2/5)
SK-SD	90%(9/10)	40%(2/5)

表 6 皮膚反応と予後との関係

皮膚 反応		例数	良 好 群	不 良 群
PHA	陰 性 (－)～(±)	5例	2/5 (40%)	3/5 (60%)
	陽 性 (＋)～(＋)	10例	8/10(80%)	2/10(20%)
SL-O	陰 性 (－)～(±)	1例	0/1 (0%)	1/1(100%)
	陽 性 (＋)～(＋)	14例	9/14(64%)	5/14(36%)
DNCB	陰 性 (－)～(±)	3例	1/3 (33%)	2/3 (67%)
	陽 性 (＋)～(＋)	12例	9/12(75%)	3/12(25%)
PPD	陰 性 (－)～(±)	6例	3/6 (50%)	3/6 (50%)
	陽 性 (＋)～(＋)	9例	7/9 (78%)	2/9 (22%)
SK-SD	陰 性 (－)～(±)	4例	1/4 (25%)	3/4 (75%)
	陽 性 (＋)～(＋)	11例	9/11(82%)	2/11(18%)

に分けて各種皮膚反応の結果を分析し、入院時の病巣存在部位、尿中 hCG 値、先行妊娠などについて表 3, 4 に示した。

各種皮膚反応の結果は表 5 に示すように良好群は不良群に比較して陽性率が高く、PHA 80%、PPD 70%、SK-SD 90%、DNCB 90%、SL-O 100%であつたのに対して、不良群の陽性率は PHA 40%、SL-O 80%、DNCB 60%、PPD 40%、SK-SD 40%と低値であつた。

各皮膚反応陽性より予後良好群、および不良群をみてみると、表 6 に示したように PHA 陽性は絨腫15例中10例あり、その10例の中での良好群は 8 例で80%、不良群は 2 例で20%であつた。同様に、SL-O 反応陽性では良好群は 9 例 (64%)、不良群は 5 例 (36%)、DNCB 反応陽性では良好群は 9 例 (75%)、不良群は 3 例 (25%)、PPD 陽性では良好群は 7 例 (78%)、不良群は 2 例 (22%)、SK-SD 陽性では良好群は 9 例 (82%)、不良群は 2 例 (18%) であつた。

3) 皮膚反応の score と予後との関係 (表 7, 8)

各種皮膚反応の結果について表 7 の如く score をつけ、予後との関係を表 8 に示した。良好群では score 8～11点の中に 7 例、12～15点の中に 3

表 7 皮膚反応と Scoring

陰 性 (－)	0 点
疑 陽 性 (±)	1 点
陽 性 (＋)	2 点
強 陽 性 (＋)	3 点

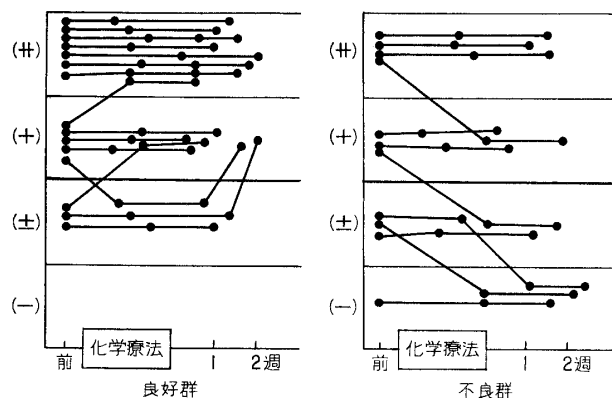
表 8 治療開始時のスコアと予後との関係

ス コ ア	良 好 群	不 良 群	計
0 ～ 3	0	1	1
4 ～ 7	0	2	2
8 ～ 11	7	2	9
12 ～ 15	3	0	3
	10	5	15

例あり，全例8点以上であつたのに対して，不良群では0～3点の中に1例，4～7点の中に2例，8～11点の中に2例あり，すべて8点以下であつた．score上，予後良好群と予後不良群との間に著明な差異を認めた．

4) PHA 反応に対する抗癌剤投与の影響 (表9)

表9 化学療法と PHA 皮膚反応の推移



抗癌剤投与に際し，前，中，後に分けて PHA 反応を施行した．その結果，一般に，良好群では PHA 反応の反応度は抗癌剤によつて影響されにくく，たとえ減弱化しても休薬中にまもなく回復する傾向にあり，一方，不良群では減弱化することが多く，しかも回復がおそい傾向にあつた．

症 例

症例1：(図1)

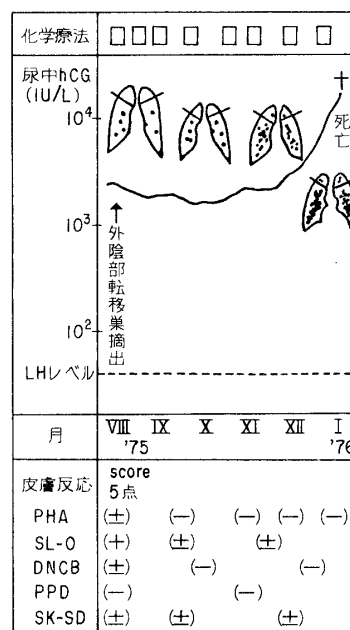
患者名：○谷○ミ 51歳 5妊3産

家族歴および既往歴に特記すべきことなく，最終妊娠すなわち，先行妊娠は19年前の自然流産であつた．

昭和50年6月，下腹痛と少量不正性器出血を認め，某医を受診し，子宮筋腫の診断のもとで子宮摘出を受け，組織学的に子宮絨腫が確認された．術後，MTX 1クール（100mg）施行後，昭和50年8月当科に入院した．

入院時，各皮膚反応は陰性または疑陽性であり，皮膚 score は5点で，免疫能の低下が推測され，臨床的には両側肺野に転移巣があり，さらに外陰部に転移巣が認められた．MTX, ACTD とともに，免疫賦活剤（OK-432）の投与を開始し

図1 坪谷 52才 5妊3産
他医にて子宮全摘（絨腫⊕）

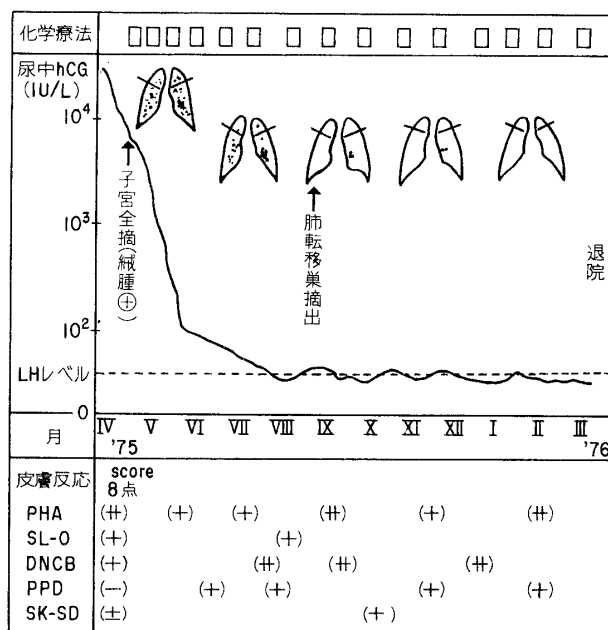


たが尿中 hCG 値は低下傾向を示さず，また，肺転移巣は縮小することなく，かえつて増大し，入院中各皮膚反応も陽転化することなく，入院後約6カ月して広汎な肺腫瘍病巣のために呼吸不全をおこし死亡した．

症例2：(図2)

患者名：小○○志子 24歳 3妊1産

図2 小柳 28才 3妊1産



家族歴および既往歴に特記すべきことなく、先行妊娠は1年前の胞状奇胎であり、その後十分な予後管理がなされていなかった。

昭和50年1月ころより不正性器出血とつわり症状が強くなり、昭和50年4月、某医にて胞状奇胎の疑いで子宮内容除去術を受けたが、大量出血でショック状態となり、当科に緊急入院した。

入院時、内診上子宮および旁結合織におよぶ腫瘍組織があり、臨床的にはきわめて予後不良と推測された。しかし、各種皮膚反応はSK-SD PPD反応以外はすべて陽性であり、皮膚scoreは8点であつた。出血、疼痛など局所症状がきわめて強いため、やむなく開腹し、子宮を含めて病巣を可能な限り摘出した。術後組織学的に子宮絨腫が確認された。術後7日目より、ACTD投与を開始したところ、きわめてよく反応し、尿中hCG値は急激に低下し、まもなくLHレベルに入り、局所の残存腫瘍は消失し、また、一部残つた病巣の摘出を行なつた。細胞学的には、痕組織のみであつた。各種皮膚反応は陽性を維持、PPD反応もやがて陽転した。現在寛解状態にあり、外来でfollow-up中である。

考案および総括

絨腫は腫瘍特異抗原の他に、胎児組織由来の移植抗原をも合わせもつている可能性が強く、宿主—腫瘍間の免疫的相関関係がその発生増殖過程に強く影響すると推測される。たとえば、絨腫の自然治癒例が1905年にDungerの報告にはじまり、その後、Hörmann以来、数多く報告されているが、このような症例では宿主としての患者からの腫瘍に対する免疫は攻撃が強力であつたと推測される。また、周知のように、絨腫に対する治療法としてリンパ球輸血や皮膚移植が試みられ、有効例が報告されている。このような事実から絨腫の臨床経過や予後を左右する因子の一つとして、患者の免疫能、ことに細胞性免疫能は重大な役割を果たしていると推測される。

in vitroでの免疫学的研究成績をみると、夫馬(1975)、竹内ら(1972)は絨腫患者ではリンパ球のPHAに対する反応性が奇胎患者や破奇患者に

比して低下していることをみている。

藤盛ら(1974)はリンパ球Subpopulationを検索し、絨腫の予後不良患者ではT-cellの減少があることを認めている。Nelson(1967)および相馬ら(1973)は絨腫患者の末梢血リンパ球数について検討を加え、予後良好例では治療にともなつてリンパ球数は増加し、不良例では逆に減少することを報告し、予後判定に一つの指標になるとしている。また、見常ら(1973)は、マクロファージ遊走阻止試験を用いて絨腫患者のリンパ球が腫瘍抽出抗原の刺激によりMIFを産生することを観察し、細胞性免疫の成立していることを示唆しており、著者らも同様の検索を行ない、絨腫では予後良好例の方が不良例に比してMIF産生の頻度が高い傾向にあることをみとめている。

このように、in vitroの面からみると、絨腫患者では免疫能は大なり小なり障害された状態にあること、また、自己のガンに対して免疫的応答を示していることが示されており、このような免疫的動態がその臨床経過や予後に強く影響していることが推測されるところである。

一方、in vivoでの免疫学的研究成績は少ないところである。川崎ら(1975)は絨毛性腫瘍患者のDNCB皮膚反応を検討し、絨腫患者では奇胎患者や破奇患者に比して陽性率が低く、ことに、予後不良例ではこのことが顕著であり、PPD反応についてもこの傾向があることをみとめている。また、相馬(1973)は肺転移をともなつた絨腫8例について遅延型アレルギー反応状態の有無をみるためにPPD反応を施行し、うち4例は陰性であり、また、そのうち1例は症状の改善とともに陽転化していることをみておりPPD反応がその臨床経過を追跡する上に重要であると報告している。

今回、著者らはPPD、DNCB皮膚反応をふくめて5つの抗原を用いて多方面より免疫的皮膚反応を行なつた。その結果PPD反応のように予後良好群においても陽性率が70%とやや低く、SL-O反応においては、予後不良群でも80%と陽性率が高く、その1つ1つの反応結果よりみると、必ず

しも予後を反映していると思われないが、それぞれの反応を総合してみると予後とに相関関係の存在が推定された。そこで、各種抗原に対する皮膚反応の結果をそれぞれ4段階に分け scoring の試みを行なつたところ、治療開始時点での score が8点以下のものが予後不良群5例（全例）が入つたのに対して、予後良好群10例すべてが8点以上であつた。

このため、この治療開始時の score はその患者の予後と密接な関係があり、低 score で免疫能の低下が疑われ、予後不良を推測されるものについては強力な化学療法とともに免疫賦活剤などの併用がその予後改善に必要と思われる。

また、絨腫の予後を左右する因子は患者の免疫能の他にも数多く報告されている。すなわち、治療開始時の尿中 hCG 値、また、石塚らによる病変のひろがりによる分類、竹内らの予後 Index, Elston の病巣の細胞浸潤程度といろいろあるが、最近 Bagshawe はそれらを総合した予後指数を発表し、臨床経過、および予後と密接な関係にあることを報告している。

今後、in vivo の免疫能の指標としての皮膚反応とともに、in vitro の免疫能を合わせ検討することにより、より一層患者の予後を反映するものと思われる。

なお、本論文の要旨は第28回日産婦総会において発表した。

文 献

石塚直隆 (1967) : 日産婦誌, 19, 839.

- 石塚直隆 (1968) : 産婦人科の世界, 20, 37.
 岡本六蔵 (1971) : 日産婦誌, 23, 309.
 大野雅弘 : 未発表.
 大野雅弘, 金沢浩二 (1975) : 新潟地方部会誌, 6, 28.
 金沢浩二 : 未発表.
 川崎 汎 : 未発表.
 川崎 汎, 半藤 保 (1974) : 新潟地方部会誌, 5, 20.
 見常多喜子, 鈴木健治, 田村昭蔵 (1973) : 臨床婦人科産科, 27, 1017.
 相馬広明, 豊田 泰 (1973) : 臨床婦人科産科, 27, 1037.
 相馬広明, 赤枝恒雄, 又吉国雄 (1975) : 産婦人科治療, 30, 202.
 竹内正七, 金沢浩二 (1972) : 産科と婦人科, 39, 1149.
 竹内正七, 半藤 保 (1974) : 産科と婦人科, 41, 937.
 竹内正七, 半藤 保 (1974) : 日産婦誌, 26, 749.
 藤盛亮寿 : 未発表.
 夫馬昌一 (1971) : 日産婦誌, 27, 1263.
 福島 務 (1973) : 日産婦誌, 25, 1327.
 Bagshawe, K.D. (1973) : Bri. J. Cancer, 28, 250.
 Bagshawe, K.D. (1969) : Choriocarcinoma, William Clowers & Sons Ltd., London.
 Currie, G.A. (1967) : J. Obstet. Gyneac. Brith. Cwlth, 27, 841.
 Dunger (1905) : Beitr. Path. Anat. Allg. Path., 37, 279.
 Elston, C.W. and Bagshawe, K.D. (1973) : Bri. J. Cancer, 24, 245.
 Hormann (1905) : Zentb. Gyn., 29, 466.
 Nelson, J.H. (1967) : Choriocarcinoma, Springer-Verlag., 19.
 Takeuchi, S. and Kanazawa, K. (1972) : Acta Obst. et Gyn. Jap., 19, 59.
 (No. 4030 昭51・8・12受付)