

速 報

婦人科悪性腫瘍患者のNK細胞活性に対する化学療法とG-CSFによる影響

東北大学医学部産婦人科学教室

今野 良 佐藤 信二 矢嶋 聡

Influence of Chemotherapy and G-CSF on Natural Killer Cell Activity in Patients with Gynecologic Malignancies

Ryo KONNO, Shinji SATO and Akira YAJIMA

Department of Obstetrics and Gynecology, Tohoku University School of Medicine, Sendai

Key words: Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) • Natural killer (NK) cell activity • Chemotherapy

緒 言

NK(Natural Killer)細胞は自己腫瘍細胞障害活性をもち、癌の発生、増殖、転移の制御に密接に関与している¹⁾。また、悪性腫瘍患者では健常人に比較してNK細胞活性が低く、NK細胞活性のより低下した患者は予後が悪いとされている²⁾。近年、婦人科悪性腫瘍に対しては、G-CSFを併用し、dose-intensityと安全性を高めた化学療法が行われ、高い臨床効果が得られるようになった³⁾。

抗癌剤⁴⁾やG-CSF⁵⁾投与によるNK細胞活性への影響は不明であり、悪性腫瘍治療を進めるうえで、この問題は重要と思われるので検討を行った。

研究方法

対象は術後にG-CSFを併用するプラチナ製剤主体の化学療法(CDDP 60~120mg, CBDCA 300~600mg)を施行した婦人科悪性腫瘍患者9例で、内訳は卵巣癌5例(Ic期1例, IIIb期1例, IIIc期3例), 子宮体癌(IIb期)2例, 子宮体部肉腫(Ic

期)1例, 子宮頸癌(IIb期)1例であった。また、G-CSFを併用しない化学療法のみ施行群2例(卵巣癌IIIb期2例)を対照群とした。

化学療法における抗癌剤とG-CSF(ナルトグラスチム, ノイアップTM, 協和発酵)の投与および末梢血NK細胞活性の測定スケジュールを図1に示す。NK細胞活性(%:エフェクター細胞/標的細胞比)は標的細胞K562の⁵¹Cr放出試験により測定した⁶⁾。統計解析はStudentのt-testにより行った。

研究成績

臨床進行期別にみた治療前のNK細胞活性は病期が進行するに従って有意に低下した(図2)。化学療法におけるNK細胞活性はG-CSF併用、

	化学療法 ↓	G-CSF 1 μ g/kg sc x 7d ↓↓↓↓↓↓↓		
	D 1	7 8	14	21
NK細胞活性 *	↑	↑↑	↑	↑

* ⁵¹Cr放出試験法により測定

図1 試験方法

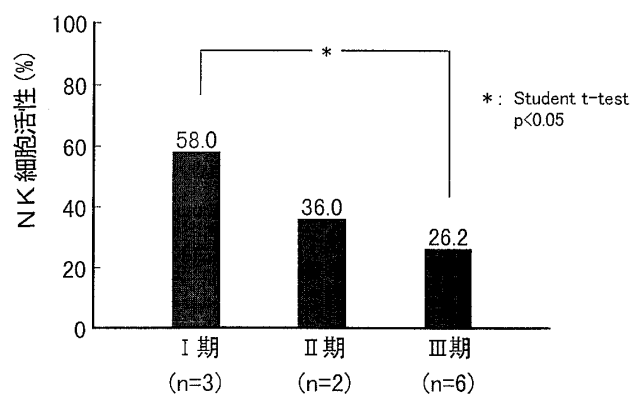


図2 臨床進行期別におけるNK細胞活性

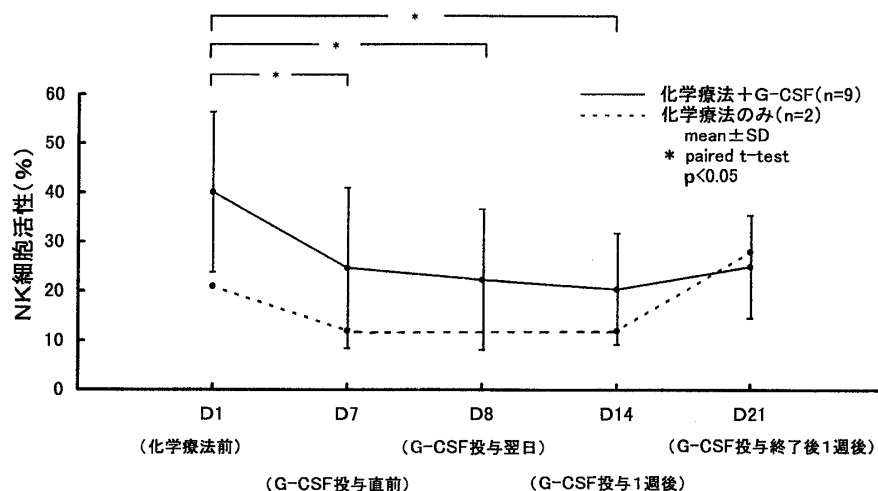


図3 婦人科悪性腫瘍化学療法における NK 細胞活性の推移

非併用群ともに抗癌剤投与 1 週間後(D7)から有意に低下し, そのまま 1 週間経過した後(D14), 3 週間後(D21)にほぼ回復した(図3). G-CSF 投与前後においては変化は認められなかった.

また, 白血球数と NK 細胞活性の間には相関が認められなかった($r=0.0470$, $p=0.7592$).

考 案

NK 細胞は MHC 抗原非拘束性に腫瘍細胞を排除するエフェクター細胞として存在し, 免疫機構に重要な役割を担っている⁷⁾. 婦人科悪性腫瘍の化学療法では NK 細胞活性が低下するという報告⁴⁾と変わらないという報告⁸⁾がある. 一方, NK 細胞活性は種々のサイトカインによって影響を受けるが, G-CSF による影響は不明で, とくに悪性腫瘍治療患者に用いた G-CSF に関する報告はわずかである⁹⁾. 今回の検討では NK 細胞活性は化学療法開始 1 週間後から低下するものの, G-CSF 投与前後では変化せず, 抗癌剤投与によって低下することが示唆された.

文 献

1. Robertson MJ, Ritz J. Biology and clinical relevance of human natural killer cells. *Blood* 1990; 76: 2421—2438
2. Garzetti GG, Cignitti M, Marchegiani F, Ciavattini A, Tranquilli AL, Fabris N, Romanini C. Natural killer cell activity in patients with gynecologic malignancies: Correlation with histologic grading and stage of

disease. *Gynecol Obstet Invest* 1992; 34: 49—51

3. 今野 良, 永瀬 智, 矢嶋 聡. 卵巣悪性腫瘍に対する CBDCA (パラプラチン®), G-CSF (グラン®), 5-HT₃受容体拮抗剤(カイトリル®)を併用した外来化学療法. *産科と婦人科* 1994; 61: 1177—1182
4. Garzetti GG, Clavatini A, Provinciali M, Valensise H, Romanini C, Fabris N. Influence of neoadjuvant polychemotherapy on natural killer cell activity in patients with locally advanced cervical squamous carcinoma. *Gynecol Oncol* 1994; 52: 39—43
5. Taga T, Kariya Y, Shimada M, Uchida A. Suppression of natural killer cell activity by granulocytes in patients with aplastic anemia: Role of granulocyte colony-stimulating factor. *Immunol Letters* 1994; 39: 65—70
6. 押味和夫. リンパ球キラー活性の測定法. *検査と技術* 1990; 18: 1049
7. Trinchieri G, Perussia B. Human natural killer cells: Biologic and pathologic aspects. *Lab Invest* 1984; 30: 489—513
8. Tsuda H, Kitahashi S, Umesaki A, Kanaoka Y, Kawabata M, Ogita S. Abrogation of suppressor cells activity by *cis*-diamminedichloroplatinum (CDDP) treatment using therapeutic doses in ovarian cancer patients. *Gynecol Oncol* 1994; 52: 218—221
9. 佃 守, 吉田豊一, 古川 滋, 矢野間俊介, 澤木修二. 遺伝子組換え型 G-CSF (rG-CSF 注) の免疫能に及ぼす影響. *Biotherapy* 1990; 4: 232—235

(No. 7843 平9・3・17受付)