

## 肺癌に対する定位放射線治療前後の免疫応答

山梨大学医学部放射線科

前島良康 大西 洋 栗山健吾 青木真一

荒屋正幸 斎藤 亮 荒木 力

要旨：手術や麻酔などの生体侵襲が免疫能を低下させ、残存腫瘍の転移増殖の促進に関与することが知られている。今回われわれは、原発性肺癌に対して定位放射線治療を行った 39 症例について、治療前後での免疫能の変化について検討した。定位放射線治療は患者の免疫能を若干ながら低下させ、その影響は 1 か月以上の長期にわたって遷延する可能性が示唆された。

キーワード：肺癌、定位放射線治療、免疫応答

### はじめに

外科手術や全身麻酔などの生体侵襲が、患者の免疫能を低下させ、残存腫瘍の転移や再増殖の促進に関与することは以前から報告されている<sup>1)2)</sup>。近年、早期肺癌に対する定位放射線治療は、外科手術と遜色ない治療法であることが明らかになりつつある<sup>3)</sup>。そこで、定位放射線治療は、患者の免疫能にどのような影響を及ぼすのか検討した。

### 対象と方法

2009年3月から2010年10月に原発性肺癌の診断で当院に入院し、定位放射線治療を受けた患者で、本研究に関する説明を行い文書で同意が得られた39症例を対象とした。対象の内訳と処方線量は表1のとおりであった。

定位放射線治療開始直前と完遂直後に血液を採取し、総リンパ球数(TLC)、およびCD3、CD4、CD8、CD19、CD56抗原陽性細胞数とNK細胞活性、血中IL-6値を測定した。39症例中10例は治療完遂1週間後、さらに5例は完遂1か月後も検体を採取し経時的な変化を調べた。統計学的解析はpaired-t検定を用いて行い、 $P < 0.05$ を有意差ありとした。

表1. 患者背景

性別	男	25
	女	14
年齢	69-83 (中央値 72)	
処方線量	70Gy/10fr	5
	60Gy/5fr	4
	50Gy/4fr	1
	48Gy/4fr	29

## 結果

TLC、および CD3、CD4、CD8、CD19、CD56 抗原陽性細胞数、NK 細胞活性は、治療前と比較して治療後はいずれも有意な低下をみとめた。一方、血中 IL-6 値は治療前後で有意な変化をみとめなかった(図 1)。

また治療前と比較して治療直後にリンパ球の減少をみとめた 30 症例について、治療完遂 1 週間後の値を検討したところ、TLC、および CD3、CD4、CD8、CD19、CD56 抗原陽性細胞数、NK 細胞活性が、治療前の値まで回復している症例は 1 例もなかった。さらに、完遂 1 か月後の採血を行った 4 例については、それぞれ 3 例以上が治療前値までの回復をみとめなかった(図 2)。

## 考察

外科手術に伴う生体侵襲に対する反応として、リンパ球数は侵襲の程度に応じて減少すると考えられている<sup>4)</sup>。今回、定位放射線治療によって、TLC、および CD3、CD4、CD8、CD19、CD56 抗原陽性細胞数、NK 細胞活性は、いずれも治療前に比べ治療後有意に低下したことから、定位放射線治療は一般に低侵襲治療と言われているものの、患者の免疫能を低下させることが考えられた。

また、外科手術では種々のサイトカインが分泌され、中でも血中 IL-6 の変動

は手術侵襲の大きさと相関することが知られている<sup>5)</sup>。今回われわれの検討では、血中 IL-6 は定位放射線治療の前後で有意な変化をみとめなかったが、一般的に放射線肺臓炎は治療完遂 3 か月後に発症することが多く、検体採取と IL-6 上昇の時期が一致していなかった可能性が考えられた。

さらに、Leaver らは、開胸術群と胸腔鏡補助下手術群を比較したところ、後者の群で CD4 抗原陽性リンパ球減少の程度が有意に低く、さらに両群ともに術後 7 日目には手術前の値以上に回復したことを報告している<sup>6)</sup>。今回のわれわれの検討では、リンパ球に関する全項目において、完遂 1 か月後にも検体を採取した 4 例のうち 3 例以上が、治療完遂から 1 か月経過してもなお治療前の値に回復していなかった。このことから、定位放射線治療における免疫抑制が 1 か月以上の長期にわたって遷延する可能性が示唆された。

## 結語

定位放射線治療によって、患者の免疫能は低下し、1 か月以上の長期にわたって遷延する可能性が考えられた。

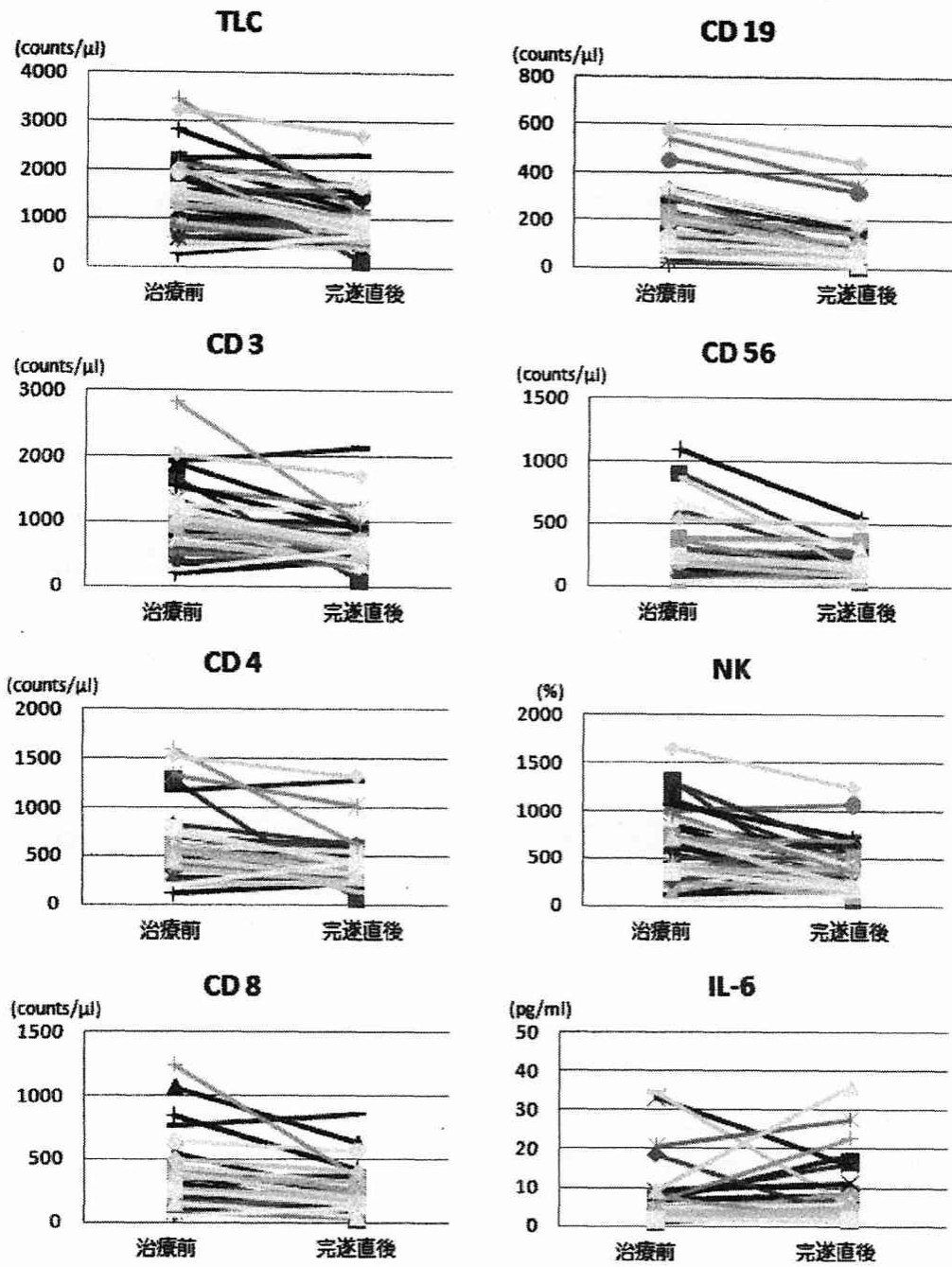


図1. 放射線治療前と治療完遂直後の値

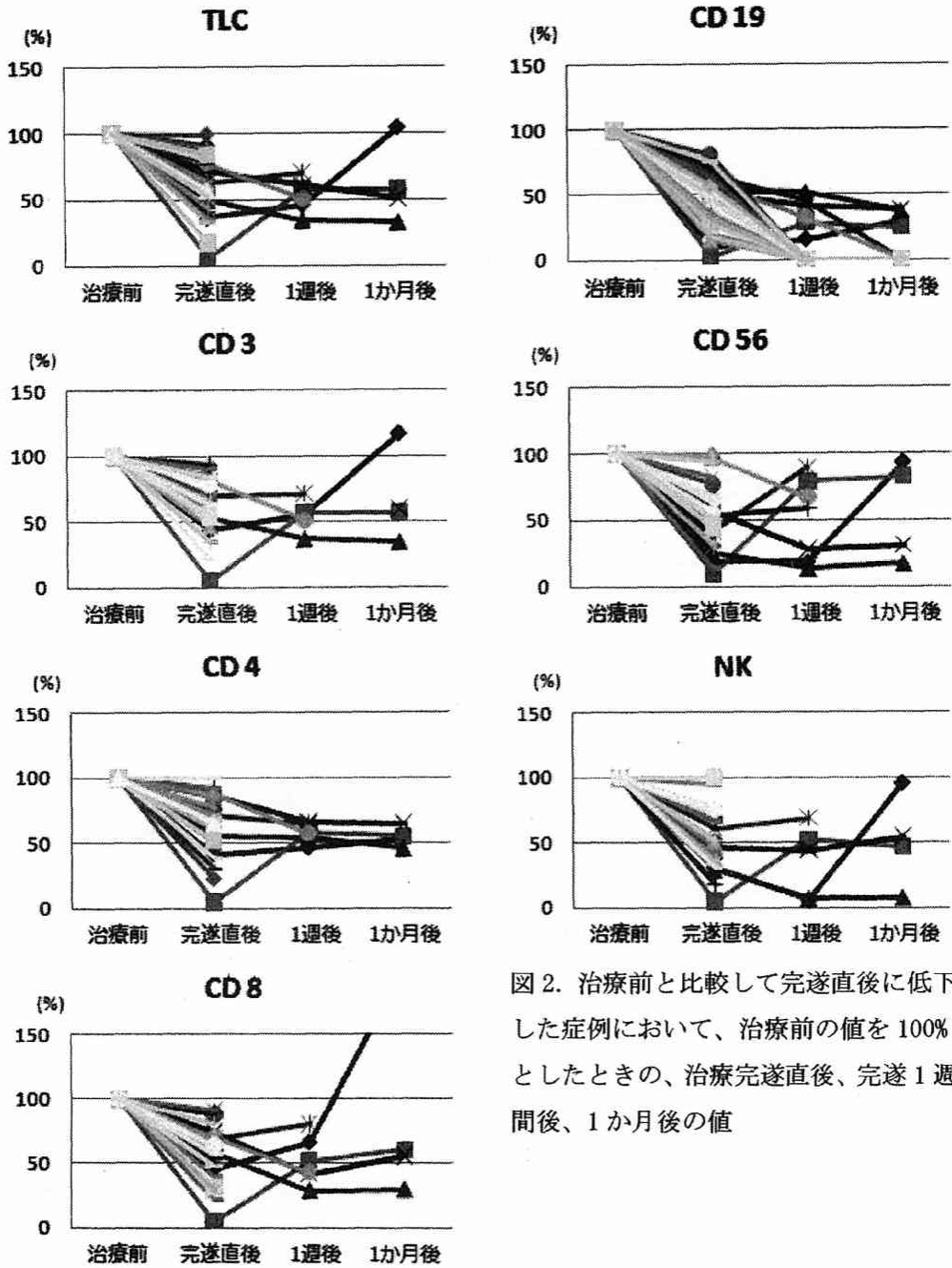


図2. 治療前と比較して完遂直後に低下した症例において、治療前の値を100%としたときの、治療完遂直後、完遂1週間後、1か月後の値

引用文献

- 1) Salo M. Effects of anaesthesia and surgery on the immune response. Acta Anaesthesiol Scand. 1992;36:201-220
- 2) Fujisawa T, Yamaguchi Y. Autologous tumor killing activity as a prognostic factor in primary resected nonsmall cell carcinoma of the lung. Cancer 1997;79(3):474-81
- 3) Onishi H, Araki T, Shirato H, et al. Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I non-small cell lung carcinoma: clinical outcomes in 245 subjects in a Japanese multi-institutional study. Cancer 2004;101(7):1623-31
- 4) Anthony P. C. Yim, Song Wan, Tak Wai Lee, et al. VATS Lobectomy Reduces Cytokine Responses Compared With Conventional Surgery. Ann Thorac Surg 2000;70:243-7
- 5) Sakamoto K, Arakawa H, Mita S, et al. Elevation of circulating interleukin 6 after surgery: factors influencing the serum level. Cytokine. 1994;6(2):181-6
- 6) H. A. Leaver, S. R. Craig, P. L. Yap, et al. Lymphocyte responses following open and minimally invasive thoracic surgery. European Journal of Clinical Investigation (2000);30:230-238