

氏名(本籍)	依田安弘 (長野県)
学位の種類	医学博士
学位記番号	博乙第201号
学位授与年月日	昭和59年5月31日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
審査研究科	医学研究科
学位論文題目	Normalized natural killer (NK) cell activity in long-term remission of acute leukaemia. (急性白血病長期寛解例におけるNK活性の正常化)
主査	筑波大学教授 医学博士 田村 昇
副査	筑波大学教授 医学博士 岩崎 洋治
副査	筑波大学教授 医学博士 小島 瑞
副査	筑波大学教授 医学博士 橋本 達一郎
副査	筑波大学教授 医学博士 浜口 秀夫

論 文 の 要 旨

化学療法剤の進歩により、近年急性白血病が、2年から5年ときにはそれ以上の長期にわたって寛解状態を持続することが、可能になってきた。しかし、長期間の寛解持続を左右する患者側の要因は全く不明である。ある種の実験動物においては、白血病細胞の発育は、natural killer (NK) 活性の低下と密接に関係していると、報告されている。すなわち、NK細胞が発癌防御に関与している可能性が示唆されている。ヒトにおいても同様に、NK活性の低下が発癌に関与していることが考えられる。

著者は、寛解期にある急性白血病患者のNK活性が寛解持続期間や化学療法剤投与と関連するか否かを調べ、急性白血病の再発に患者のNK活性が関与している可能性について検討した。

(1) 観察対象と方法

急性白血病初回寛解例28例を対象とした。寛解導入療法は、アントラサイクリン、シトシンアラビノシド、ヴィンクリスチン、プレドニゾン等よりなる多剤併用療法によった。維持療法は、シトシンアラビノシド、6-メルカプトプリン、サイクロフォスファミド、メトトレキセートおよびレバミゾール等の中から2-3剤を間歇投与することにより行なった。NK活性測定時の寛解持続期間は、2年以下12例(A群)、2-5年9例(B群)、5年以上7例(C群)であった。24才から70才の健常人16例を正常対象群とした。

被検者のヘパリン添加血液から Ficoll - Hypaque を用い型のごとくリンパ球を分離し NK 活性を測定した。活性の測定には⁵¹Cr 標識 K 562 培養株を用い、エフェクター対標的細胞比 20 : 1 で 4 時間培養し上清の⁵¹Cr 放出率から NK 活性を求めた。ヒト白血球インターフェロン 250 単位 / ml で 1 時間処理し賦活化したリンパ球による NK 活性を activated NK cell 活性 (ANK), 未処理細胞の NK 活性を endogenous NK cell 活性 (ENK) とした。各測定毎に健常対照例 2 例の内 1 例を対照例として加えた。その測定値の平均値は, ENK 31.5 ± 8.8%, ANK 59.2 ± 7.5% であった。これらの値は別途に測定した健常対照群の測定値の平均値, すなわち ENK 31.8 ± 12.5%, ANK 58.3 ± 12.9% の範囲にあった。

(2) 結 果

A 群および B 群ではそれぞれ, ENK 7.2 ± 5.7%, 7.1 ± 6.7%, ANK 19.1 ± 15.8%, 16.0 ± 11.5% であり, 対照群に比して有意の低値であった。A 群と B 群を比較すると ENK, ANK ともに有意差を認めなかった。C 群の活性は, ENK, ANK ともに対照群に比して有意差なく, いずれも A 群および B 群に比して有意の高値であった。

A, B 群両群の中で化学療法剤投与終了後 7 日以内に測定した症例は 9 例で, これらの ENK は 2.9 ± 2.1%, ANK は 8.1 ± 6.2% であった。他はいずれも化学療法休止後 7 日以上経過してから測定した症例であり, その ENK は 10.3 ± 6.2%, ANK は 25.0 ± 13.0% であった。これらの値は, 化学療法終了後 7 日以内に測定した症例の ENK 値, ANK 値に比して有意に高かった。

寛解 5 年以上の症例 (C 群) では, 維持療法を受けていた 1 例を除き他の全例が正常 NK (ENK) 活性を示した。

(3) 考 察

寛解持続期間が 5 年未満の急性白血病患者の NK 活性は著しく低下していた。NK 活性の低下の原因としては, 化学療法剤による NK 細胞の障害が第一に考えられるが, 残存白血病細胞が NK 細胞の産出を抑制している可能性, 白血病細胞により NK 細胞が消費された可能性も考えられる。

このように NK 活性の低下を, 白血病状態に続発した結果と考える他に, 著者らが既に報告しているように, 前白血病状態である発作性夜間血色素尿症では NK 活性が著明に低下していること, 低 NK 活性を認める疾患にはリンパ網内系腫瘍が多発すること, などを考慮すると, 低 NK 活性を急性白血病発症の要因の一つとしてとらえることも可能である。ただしこの場合には, 長期寛解例では NK 活性が正常値に戻っていることから, NK 活性の低下が遺伝的素因に基づくとは考え難く, 低 NK 活性をきたす別の原因を考慮に入れる必要がある。

審 査 の 要 旨

NK 細胞は、培養標的細胞に対して細胞障害性を示すリンパ系細胞として *in vitro* の測定系で見出されたものであるが、*in vivo* でも同じような役割を果しているのか否か、とくに腫瘍拒絶に働くのか否かは、まだ明らかでない。実験動物でも、現象的に免疫監視機構におけるNK細胞の意義が推定されているのみで、ヒトにおいては全く不明と云ってよい。その意味で、計28名にも及ぶ急性白血病の寛解例について、NK活性を測定し、白血病の寛解維持ないしはその発症との関係を明らかにしようとした本研究は、最終的な結論を得るまでにはいたらなかったものの、臨床的には貴重であり、十分評価できる。

よって、著者は医学博士の学位を受けるに十分な資格を有するものとみとめる。