

OPPORTUNISTIC FUNGUS INFECTION OF PATIENTS WITH HEAD AND NECK CANCER

Makoto Moriguchi, Masao Sugiyama, Hiromasa Chou, Kazuo Konishi, Haruhiko Masutani, Toshie Sakurai, Hirohumi Okada, Seiji Ohya and Yoshiaki Nakai
Department of Otolaryngology, Osaka City University Medical School

Akinobu Shouji

Department of Dermatology, Osaka City University Medical School

As factors for established opportunistic fungus infections, immunodeficiency of the host, irradiation, and administration of anticancer chemotherapeutic agents, antibiotics, adrenocortical hormones, and others are known. Accordingly, fungus infections are occasionally reported in patients of cancer during treatment at hospital. However, nothing has been reported about fungus infection in patients with head and neck cancer. This point has been studied.

In 66 patients with head and neck cancer undergoing irradiation, medication and surgery, the fungus antibody titer was positive in 33 cases (candida 29 cases, Aspergillus 4 cases). The rate of positive cases was higher as compared with the controls undergoing surgery due to diseases in the field of otorhinolaryngology other than cancer, and in the positive cases, the antibody titer was very high in many cases of patients with head and neck cancer. Among the patients with head and neck cancer, the incidence of infections by Candida was higher in lingual and oral cavity

cancer, as compared with maxillary or laryngeal cancer. Among lingual and oral cavity cancer, the incidence of candidiasis was higher in the cases undergoing reported operations or irradiated with higher doses due to recurrence.

In 25 patients, it was attempted to isolate the fungus from the focus or the surgical wound at the time of measurement of serum antibody, and Candida was isolated in 18 cases. Candida was isolated in all cases which were positive in the serum antibiotics titer and some cases which were negative in the antibody titer.

The antibody titer was measured at an interval of about two months, and in the cases significantly elevated in the second measurement where it was supposed the infection of Candida had been established in this period, lymphocytes decreased, cytotoxic T decreased and suppressor T increased in the subsets of T lymphocytes, and it was considered that the cell mediated immune response was lowered.

頭頸部癌患者の opportunistic fungus infection について

大阪市立大学耳鼻咽喉科

森 口 誠・杉 山 正 夫・長 寛 正・小 西 一 夫
 栞 谷 治 彦・櫻 井 敏 恵・岡 田 博 文・大 屋 清 二
 中 井 義 明

大阪市立大学皮膚科

庄 司 昭 伸

緒 言

Opportunistic Fungus Infectionの成立要因として宿主の基礎疾患，免疫機構の不全，放射線照射，抗生剤，抗癌剤，副腎皮質ホルモン等の投与などが知られており，そのため癌患者の入院治療中に時々，深在性真菌感染がおこることが報告されている。しかし，手術，放射線照射，投薬を受けた頭頸部癌患者についての真菌感染の動態についての報告はない。そこで，これらのことを知る目的でこの研究を試みた。

方 法 と 材 料

1. 患者群

1) 頭頸部癌患者：入院中の頭頸部癌患者で放射線照射，投薬(抗癌剤，抗生剤は全例に投薬，一部症例には副腎皮質ホルモン剤を投薬)，手術を受けた66例

2) 対照：癌以外の耳鼻咽喉科疾患で手術を受けた16例

2. 真菌の抗体価測定

ロッシュ社のAspergillus HA テストとCandida HAテストを用いた。詳細は別紙参照

3. 真菌の分離と同定

滅菌綿棒で術創，再発例では病巣から擦過することで真菌の分離を行った。喉頭癌患者では術後のstoma より分離を試みた。

採取した材料はクロマイ含有サブロー培地，ポテトデキストロースアガー培地，CT培地に植え，27℃で約7ヶ月間培養した。培養した菌のcolonyより検鏡を行った。

4. T細胞のsubsetの測定

FACS 4型(Becton Dickinson 社製)を用いてFicoll Conray 法で集めた末梢血リンパ球を二重染色法で測定した。二重染色に用いた抗体とその組み合わせは以下の如くである。

- 1) Leu 3a とLeu 8
- 2) Leu 2a とLeu 15
- 3) Leu 7 とLeu 11

結 果

1. 癌患者の真菌抗体価

放射線照射，投薬，手術を受けた頭頸部癌患者66例と対照(癌以外の手術を受けた)16例について，Candida とAspergillus の抗体価を測定した(Table 1)。ロッシュ社製キットに従って抗体価がCandida 320倍以上，Aspergillus では，20倍以上を感染症とするなら，対称でも1/3弱が抗体価陽性であった。癌症例では66例中33例，50%が抗体価陽性であった。33例中ほとんどがCandida 陽性で，Aspergillus の単独陽性は3例であった。同じ抗体価陽性例でも対照

に比べ、癌患者では抗体価が1280, 2560と高い症例が多い。次に、癌の部位について見ると、舌癌、口腔癌は喉頭癌、上顎癌に比べて Candida 症になる率が高い。また、舌癌、口腔癌の中でも再発によって手術回数が多い症例、放射線照射の多い症例、手術時期を逸した症例に Candida 症となる率が高いことが判る。

Table 1 癌症例と真菌抗体価

	手術回数	照射量 (Gy)	抗体価 陽性例/測定例		Candida	Aspergillus
			Candida	Aspergillus		
舌癌、口腔癌 (30例)	1	80	2/3		2	1
	1	70	2/4		2	
	1	60	2/2	12/21	2	1
	1	50	1/1		1	1
	1	40	4/8		4	2
	1	30	1/3		1	1
	2~6	50~80	5/6	20/30	5	1
0	40~60	3/3	8/9	2	1	
喉頭癌 (16例)	1	70~110	0/3		2	3
	1	60	3/4		2	1
	1	40	3/4	6/16	2	1
	1	30	0/3			
2	60~70	0/2				
上顎癌 (9例)	1	60	1/2		1	
	1	50	0/2	3/9		
1	40	2/5		2	2	
上咽頭癌 (4例)	0	70	0/1	3/4	3	1
	0	60	3/3		3	1
耳下腺癌 (1例)	1	50	1/2	1/3	1	
	1	0	0/1			
対照			5/16		4	1

() 内の数は Aspergillus の抗体価のみ陽性例。

2. 病巣よりの真菌分離

25症例について抗体価測定用の血液採取時に病巣あるいは術創より真菌の分離を試みた(Table 2)。

Table 2 抗体価測定時に病巣(術創)より真菌の分離を試みた症例

	手術回数	照射量(Gy)	抗体価		菌種		
			Candida	Aspergillus			
舌癌・口腔癌	Case 1	1	70	2560	0	C. albicans(A)	
	2	1	50	2560	320	C. albicans(A)	
	3	0	60	2560	0	C. tropicalis	
	4	1	80	抗	640	160	C. albicans(A)
	5	6	70	性	640	20	C. albicans(A)
	6	1	60	価	640	20	C. albicans(A)
	7	1	40	陽	320	40	C. albicans(A)
	8	1	40	性	320	0	C. albicans(A)
	9	2	70		320	0	C. albicans(A)
	10	0	40		320	40	C. albicans(A)
	11	1	40		40	0	C. tropicalis
	12	1	30	陰	80	0	C. albicans(A)
	13	1	30	性	80	0	培養陰性
	14	1	40		80	0	培養陰性
上顎癌	15	1	40	陽性	2560	80	C. albicans(A)
	16	1	60	陰性	320	0	C. albicans(A)
	17	1	40	陰性	160	10	培養陰性
	18	1	50	陰性	160	0	培養陰性
	19	1	50	陰性	80	0	培養陰性
	20	1	60	陽性	640	20	C. albicans(A)
喉頭癌	21	1	60	陰性	320	20	C. albicans(A)
	22	1	80	陰性	80	0	C. albicans(A)
	23	1	40	陰性	40	0	C. albicans(A)
	24	1	60	陰性	80	0	培養陰性
Malignant lymphoma	25			160	0	培養陰性	

Candida の抗体価 320 以上 陽性
Aspergillus の抗体価 20 以上 陽性

Candida 抗体価陽性例では、全てCandida が分離され、培養陰性例はなかった。分離されたCandida はほとんどが、Candida albicans serotype A で、2例がCandida tropicalis であった。Candida 抗体価陽性例で同時にAspergillus 抗体価陽性例でもCandida のみが分離された。口腔癌では真菌抗体価陰性でCandida が分離された症例があった。上顎癌では抗体価陽性例はCandida が分離されたが、抗体価陰性例では真菌は分離されなかった。

3. 真菌抗体価と末梢血球の変動

約2ヶ月間の間隔で真菌血清抗体価を測定し、その間の末梢血球(白血球, リンパ球, 単球, Tsubset)の変動について測定した。初回の血清抗体価が陰性で、2回目の抗体価が陽性で高い値に変わったCandida 感染症と考えられる4例(Table 3)についてみた。

Table 3 Candida 抗体価が陰性から陽性になった例

	Case 1 上顎癌		Case 2 舌癌		Case 3 舌癌		Case 4 喉頭癌	
	前	後	前	後	前	後	前	後
抗体価	20	320	160	2560	160	640	80	640
白血球(10 ³ /mm ³)	5.2	10.1	11.1	14.0	10.0	9.2	8.2	12.4
桿核球	11	10	11	15	12	16	10	10
分節核球	65	79	77	66	66	62	72	75
単球	1	5	1	7	1	10	3	8
リンパ球	20	5	9	6	22	11	14	3
B細胞		51.1		49.5		52.7		45.0
T細胞		48.9		50.5		47.3		55.0
Helper T		17.7		11.6		7.4		11.6
Inducer T		4.9		9.3		8.6		9.3
Cytotoxic T		16.1		17.2		20.2		17.2
Suppressor T		10.2		12.4		11.1		12.4
Leu 7 ⁺ 11 ⁻		21.0		18.2		19.1		18.2
Leu 7 ⁺ 11 ⁺		1.9		4.1		6.2		4.1
Leu 7 ⁻ 11 ⁺		6.1		2.3		3.7		2.3

抗体価, 白血球数以外の数値は(%)を示す。

この4例は再発例で2回目の抗体価測定時では全身状態が悪化していた。白血球数, 好中球数は正常範囲で感染の前後で、ほとんど差はなかった。単球は全例で感染後、増加していた。リンパ球は強く減少し、リンパ球中のT細胞の比が低下していた。Tsubsetの比ではcytotoxic Tが減少し、suppressor Tが増加していた。真菌感染症とNK活性の関係については不明であるが、

NK活性が強いと考えられるLeu 11⁺細胞の比は他の症例に比べ減少し、NK活性の弱いLeu 7⁺ Leu 11⁻細胞の増加傾向がみられた。

2回測定 of 血清抗体価が共に高く、感染症が成立していると考えられる症例(Table 4)についてみると、白血球数、好中球の比などは正常範囲であるが、1回目の測定から単球の比が比較的高く、リンパ球数は非常に低い症例があって、これらは、Table 3の症例の感染後の状態と同じ傾向である。リンパ球の絶対数は低い、その中のT B比やT subsetの比については、正常の比率であった。2回の抗体価が陰性であった症例(Table 5)についてみると、これらは術後再発例で癌は存在しているが、比較的全身状態が良く、血球の状態はほぼ正常範囲であった。

Table 4 Candida 抗体価陽性例

	Case 1 上顎癌		Case 2 舌癌		Case 3 舌癌		Case 4 喉頭癌	
	前	後	前	後	前	後	前	後
抗体価	1280	2560	640	640	640	640	320	320
白血球(10 ³ /mm ³)	2	4.1	6.9	5.1	6.6	6.3	6.4	7.7
桿核球	15	11	14	7	10	19	14	8
分節核球	48	66	64	74	71	54	38	38
単球	2	1	20	11	9	8	4	4
リンパ球	29	22	1	6	8	12	41	48
B細胞		25.6		34.4		22.4		32
T細胞		74.4		65.6		77.6		68
Helper T		19.8		14.3		20.8		14.3
Inducer T		9.1		5.4		9.1		5.4
Cytotoxic T		37.1		41.4		44.8		41.4
Suppressor T		8.4		4.5		3.3		4.5
Leu 7 ⁺ 11 ⁻		33.7		19.4		37.3		19.4
Leu 7 ⁺ 11 ⁺		12.4		6.8		2.3		6.8
Leu 7 ⁻ 11 ⁺		5.3		14.8		6.8		14.8

抗体価、白血球数以外の数値は(%)を示す。

Table 5 Candida 抗体価陰性例

	Case 1 舌癌		Case 2 喉頭癌		Case 3 喉頭癌		Case 4 ML	
	前	後	前	後	前	後	前	後
抗体価	160	160	80	80	40	40	160	160
白血球(10 ³ /mm ³)	5.3	3.9	6.5	0	6.9	6.4	3.5	2.9
桿核球	14	14	9	16	10	17	10	23
分節核球	60	60	64	57	52	48	70	37
単球	5	7	1	2	1	4	4	14
リンパ球	60	60	21	24	34	24	13	23
B細胞		57.7		26.3		37.8		18.0
T細胞		42.3		73.8		62.2		82.0
Helper T		19.8		20.7		20.6		29.8
Inducer T		9.1		6.5		4.7		16.4
Cytotoxic T		37.1		37.3		27.9		33.0
Suppressor T		8.4		9.4		9.0		2.8
Leu 7 ⁺ 11 ⁻		14.8		18.4		28.7		19.3
Leu 7 ⁺ 11 ⁺		4.3		15.5		11.6		1.9
Leu 7 ⁻ 11 ⁺		15.5		9.1		14.8		5.7

抗体価、白血球数以外の数値は(%)を示す。

考 察

これら頭頸部癌患者が治療中に真菌感染症

になる種々の要因があるが、まず、手術を受けた時に大量の抗生物質が投与される為、菌交代現象が起こる。粘膜上皮表面に常在菌である細菌と真菌がレセプターで粘着しているが抗菌スペクトルの広い抗生物質の大量投与で細菌が減少し、その細菌に代わり粘膜上皮のレセプターを真菌が占領するものと考えられる²⁾。しかし、この状態だけで真菌感染は成立しない。真菌が生体の感染防御機構を超えて侵入した時に感染が成立する。その感染防御機構として種々のことがあるが、大きくは、次の2つのことがある。菌が粘膜を貫いて侵入してきた時の食細胞(顆粒球、単球)の貪食能と侵入した菌の感染を防ぐ免疫系の働きである。食細胞について知るため桿核球、分節核球、単球の数を調べた。治療中に真菌抗体価が陰性から陽性に変化し、感染症が成立したと考えられる症例でも、その間に食細胞の比率には変化がなかった。むしろ、単球はやや増加の傾向を示した。しかし、リンパ球数は強く減少しており、当然、T、B細胞共に強く減少していると考えられるが、T細胞の比がB細胞の比と同程度ないし、以下に減少しており、正常の末梢血の比から見るとT細胞の比が低い。また、T細胞のsubsetを見ると正常者に比べ、suppressor Tが増加し、cytotoxic Tが低下しているこのことは、免疫能の低下、特に細胞性免疫能が低下していることが考えられる。T細胞の数が減少したり、T細胞によるリンホカイン産生が欠如している疾患には真菌感染症が頻発することが報告されており、頭頸部癌患者の場合も放射線照射や抗癌剤投与による細胞性免疫能の低下が真菌感染症を誘発させていると考えられる。治療中に真菌感染症が成立したと考えられる症例でも、感染の前後で食細胞の数には変化がなかった。好中球のsuperoxidase産生能の低下やmyeloperoxidase欠損症が真菌症を起こしやすいことが知られており、食細胞の貧

食能が低下している可能性が考えられる^{3,4)}。また、仮に、貧食能の低下がなくとも、免疫系の低下から考えて、貧食能を発揮させるための補体の活性化が不十分であったり、特異抗体であるImmunoglobulinが減少しており、そのためopsonin 効果が発揮できない状態になることも考えられる。これらのことを考え合わせると、頭頸部癌患者の真菌感染症の成立の原因は他の真菌感染症と同様に種々の要因による免疫系の機能低下であり、食細胞が十分働けない状態であろうと考えられる。今後、食細胞の数だけでなく食細胞のと貧食能を発揮するための全身状態の変化について検討する必要がある。

ま と め

1. 入院治療中の頭頸部癌患者66例中33例に真菌感染症を疑える真菌抗体価の上昇が見られた。

2. 入院治療中に真菌感染症を疑える頭頸部癌患者において細胞性免疫の低下が見られた。

参 考 文 献

- 1) 杉山正夫, 長 寛正, 小西一夫他: 慢性中耳炎病巣より分離された真菌とその薬剤感受性, 日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌 31: 52-56, 1985.
- 2) Pulveren, G. (ed): Chemotherapy and Immunity, Gustav Fisher, New York 1986.
- 3) Meeting report by a Scientific Group on Immunodeficiency, Clinical Immunology and Immunopathology 28, 450-475, 1983.
- 4) 野本亀久雄: 医学のあゆみ, 135, 790 - 1985.

質 疑 応 答

質問 茂木五郎 (大分医大)

- 1) リンパ球サブセットの検索結果からopportunistic fungus infection の良いparameter が得られたか。
- 2) 抗生物質の使用量との関係は?

応答 森口 誠 (大阪市大)

- 1) 抗体価が上昇していた全例について、感染防御能免疫能の低下と思えるData (好中球, 単球, Tcell subset等) は決められなかったが、2回の血清抗体価を測定した明らかな感染が成立していた 4 Case ではリンパ球の明らかな減少とTcell subsetの比のバランスがくずれており免疫能の低下が認められた。
- 2) 抗生物質の長期, 大量投与は、真菌感染成立の要因の1つとなることは充分考えられるが、癌症例では、その他に種々の要因が多く、抗生物質の量だけが、主要因ではないと考える。