

大腸癌患者の血清補体

浜松赤十字病院外科

森岡 暁 松本 隆博 菊池 功次
大高 均 飛鋪 修二 松田 宏一
深見 博也 森田 淳 住山 正男

同 内科

森 下 鉄 夫 安 見 敏 彦
同 中央検査室

水 谷 博 掛 井 徹

COMPLEMENT IN THE SERUM OF PATIENTS WITH COLORECTAL CARCINOMA

*Satoru MORIOKA, Takahiro MATSUMOTO, Koji KIKUCHI, Hitoshi OHTAKA,
Shuji HISHIKI, Koichi MATSUDA, Hiroya FUKAMI, Sunao MORITA
and Masao SUMIYAMA

**Tetsuo MORISHITA and Toshihiko YASUMI

***Hiroshi MIZUTANI and Iwao KAKEI

Hamamatsu Red Cross Hospital

*Department of Surgery

**Department of Internal Medicine

***Central Clinical Laboratories

大腸癌患者の血清補体系 (classical および alternative pathway) を検討したところ、正常群より高値を示し、進行度・肝転移の有無・手術根治性および再発の有無に関係する傾向にあった。また補体系と免疫グロブリン・蛋白分画・末梢血リンパ球数・CEA との相関を追求した。死亡前の動態、抗癌剤使用例・凍結手術施行例・免疫療法施行例についても述べ、補体系に影響を与えるであろう結核、肝硬変合併例についても述べた。

索引用語：大腸癌，補体，癌免疫，classical pathway, alternative pathway

I. はじめに

癌患者において細胞性免疫能が低下することは周知の事実であり、癌の免疫療法は新しい癌治療法の1つとして最近関心の急速に高まりつつある分野である。免疫能をうかがう方法として、種々の parameter があるが、癌患者における補体系、とくに最近脚光を浴びている alternative pathway の動態についての報告は比較的少ない。一方、消化器癌のうち、大腸癌はわが国において

男女ともに増加しており、取り扱い規約も1977年に完成し診断技術等の向上が期待される。われわれは担癌患者、主として大腸癌患者において、補体系を中心として免疫学的考察を行い、若干の知見を得たので報告する。

II. 対象

昭和52年4月から53年6月までに、当院外科に入院および外来通院した大腸癌患者51名を対象とした。その内訳は、男29名、女22名であり、年齢は19歳から80歳まで

であった (59.5±13.3歳)

III. 方 法

末梢静脈より採血し、採血後2時間以内に遠沈、血清を-20°C以下に凍結保存した。測定方法・単位・controlを表1に示した。CH₅₀ (感作されたヒツジ赤血球の50%を反応液の中で溶血させるに要する補体の量)はMayer法¹⁾、AP₅₀ (ウサギ赤血球の50%を反応液の中で溶血させるに要する補体の量)はPlatts-Mills-Ishizaka法²⁾、CV₅₀ (被検血清にコブラ毒因子を加え、モルモット

表1 各補体成分の測定法・単位・Control

項目	測定法	単位	Control
CH ₅₀	Mayer氏法	Units Mayer氏法	正常男子混合血清
C ₃	一元平板免疫拡散法	mg/dl	富士製薬
C ₄	"	"	"
C ₅	"	"	Hoechst
C ₉	"	"	"
AP ₅₀	Platts-Mills-石坂法	Units	正常男子混合血清
CV ₅₀	Brai and Oslerの寛法の寛法	Units	"
factor B	一元平板免疫拡散法	mg/dl	Hoechst
factor D	ゲル内溶血反応	% (正常値を100とする)	正常男子混合血清

ト赤血球の50%を反応液の中で溶血させる補体の量)はBrai and Osler³⁾の変法、C₃・C₄・C₅・C₉・Factor Bは免疫拡散法により直接蛋白量を測定した。Factor Dは、Martin⁴⁾の変法によった(D除去血清とモルモット赤血球に被検血清を加え溶血させた)。測定値は、各群毎に平均値・標準偏差を算出し、有意差の検定にはt検定を用いた。測定は、浜松医科大学第二生理学教室(主任 高田明和教授)に御願した⁵⁾。

IV. 成 績

A. 大腸癌患者・胃癌患者・正常者の比較

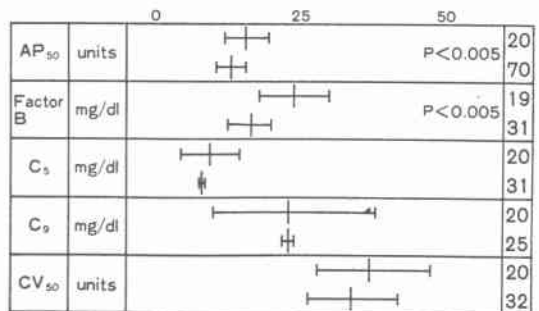
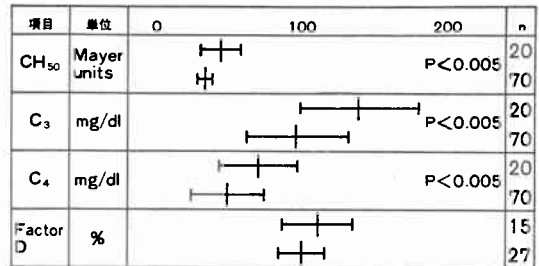
表2のように、CH₅₀、C₃、C₄、AP₅₀において大腸癌・胃癌患者の間に有意差なく、両癌患者とも正常者より高い平均値を示した。CH₅₀ (大腸癌・胃癌とも p<0.005), C₃ (大腸癌 p<0.005, 胃癌 p<0.025), C₄ (大腸癌, 胃癌とも p<0.005)において正常者と比較して有意差を認めた。

表2 大腸癌患者, 胃癌患者, 正常者の比較

検査項目	単 位	大腸癌(n=35)	胃癌(n=33)	Control(n=70)
CH ₅₀	units マイヤー氏法	42.9±11.0	41.2±9.4	33.2±5.3
C ₃	mg/dl	124.2±36.8	117.5±42.3	97±35
C ₄	mg/dl	86.1±32.3	86.6±31.4	49±25
AP ₅₀	units	13.9±3.1	13.8±4.1	13.0±2.4

図1 大腸癌患者と正常者との比較

補体系 (上段 大腸癌患者) (下段 正常者)



B. 大腸癌患者と正常者との比較

C₅, C₉, CV₅₀, Factor B, Factor Dをも測定し得た大腸癌患者を正常者と比較した。図1のように、C₉を除きすべて大腸癌患者が高い平均値を示した。CH₅₀, C₃, C₄, AP₅₀, Factor Bにおいては有意差を認めた。

C. 大腸癌患者における補体系と他の測定項目との関係

各項目間の相関係数およびt値を算出し、有意の相関の有無を検定した。表3のように、C₄とAP₅₀間を除く各補体系間に、免疫グロブリンとの関係はCH₅₀とIgAおよびIgG, C₃とIgM, AP₅₀とIgGとの間に、蛋白分画との関係はC₃とβ分画との間に有意の正の相関を認め、補体系と末梢血リンパ球数との間には有意の相関を認めなかった。

D. 大腸癌患者の進行度・肝転移の有無・根治手術および再発の有無からの検討

分類1 (Dukes分類)

- 1群 Dukes A 群患者の術前値
- 2群 Dukes B およびC群患者の術前値

分類2 (肝転移の有無)

- 1群 肝転移無の患者の術前値

表3 各測定項目間の相関係数

(大腸癌, n=35)

	C ₃	C ₄	AP ₅₀	IgA	IgM	IgG	Lym	α_1	α_2	β	γ	
CH ₅₀	*** 0.652	* 0.370	*** 0.538	* 0.411	0.329	*** 0.578	-0.150	0.248	-0.017	0.270	0.265	
		*** 0.856	*** 0.600	0.178	* 0.337	0.287	0.208	-0.073	-0.056	* 0.412	-0.048	
			0.248	0.003	0.078	0.091	0.076	-0.108	0.067	0.160	-0.199	
				AP ₅₀	0.221	0.413	*** 0.534	0.160	-0.105	-0.070	0.263	0.184
					IgA	0.118	** 0.513	* -0.383	0.244	-0.087	*** 0.832	*** 0.875
						IgM	0.317	0.133	-0.170	-0.010	0.163	0.194
							IgG	-0.242	-0.123	* -0.365	0.255	*** 0.858
								Lym	-0.117	0.129	-0.143	* -0.421
									α_1	*** 0.601	0.278	0.061
										α_2	0.198	-0.143
											β	** 0.468

* P<0.05
** P<0.01
*** P<0.001

2群 肝転移有の患者の術前値

分類3 (根治手術および再発の有無)

1群 根治手術後で再発無の患者の値

2群 非根治手術後または再発有の患者の値

CH₅₀, C₃, C₄, AP₅₀ において, 各分類とも2群が1群より高い平均値を示した(図2, 3, 4, 5). 分類3のCH₅₀, C₃ においては有意差を認めている。また各分類のCH₅₀, 分類3のC₃, 分類1および3のC₄ において, いずれも2群が control 群より有意に高値を示した。

E. 大腸癌患者の血中 CEA (carcinoembryonic antigen)

値と補体との関係

Sandwich 法で測定した CEA 値を前記のように分類すると, 分類2において1群 (n=7) の平均値は0.65 ng/ml, 2群 (n=4) のそれは 14.48ng/ml であり, 分類3において1群 (n=5) の平均値は 0.67ng/ml, 2群 (n=8) のそれは 10.50ng/ml で, おのおの2群が有意に高値を示している(分類2 p<0.025, 分類3 p<0.1). CEA 値と CH₅₀, C₃, C₄, AP₅₀ との間の相関係数を算出すると, CEA 値と C₄ 値との間のみ有意の正の相関を認めた (p<0.005).

F. 大腸癌患者の1年生存の有無における検討

図2 大腸癌患者の CH₅₀

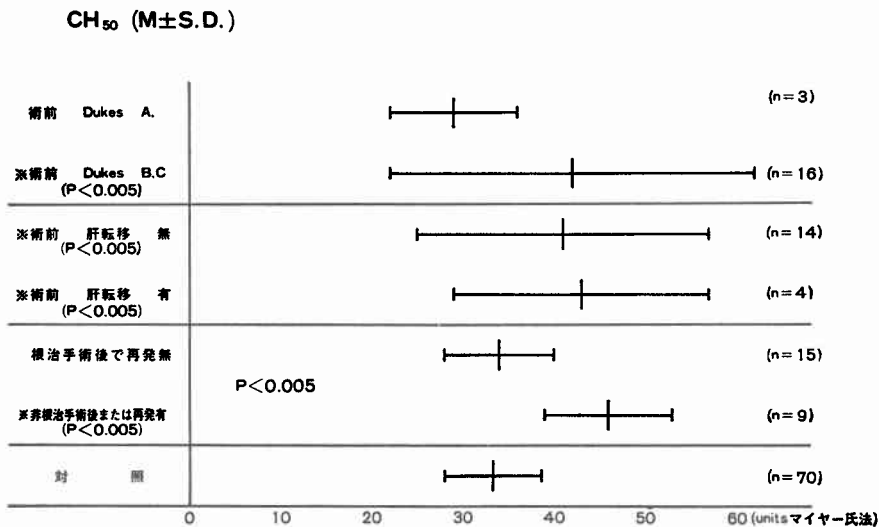


図3 大腸癌患者のC3

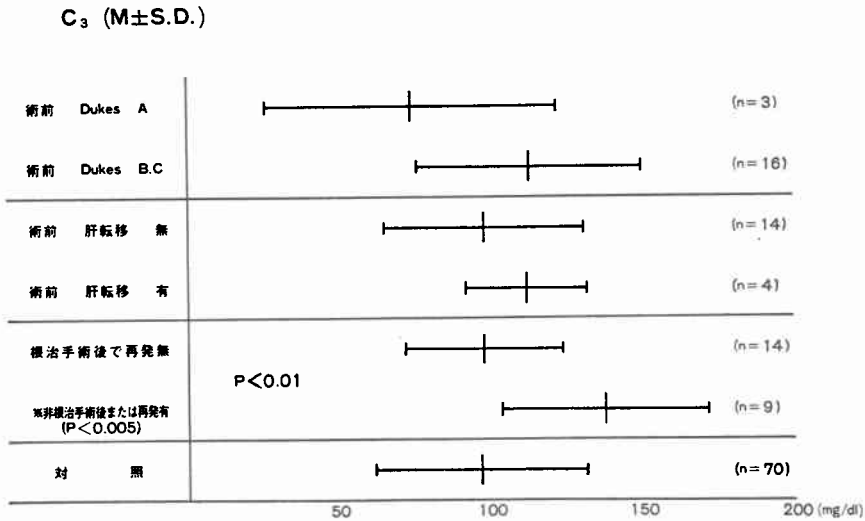
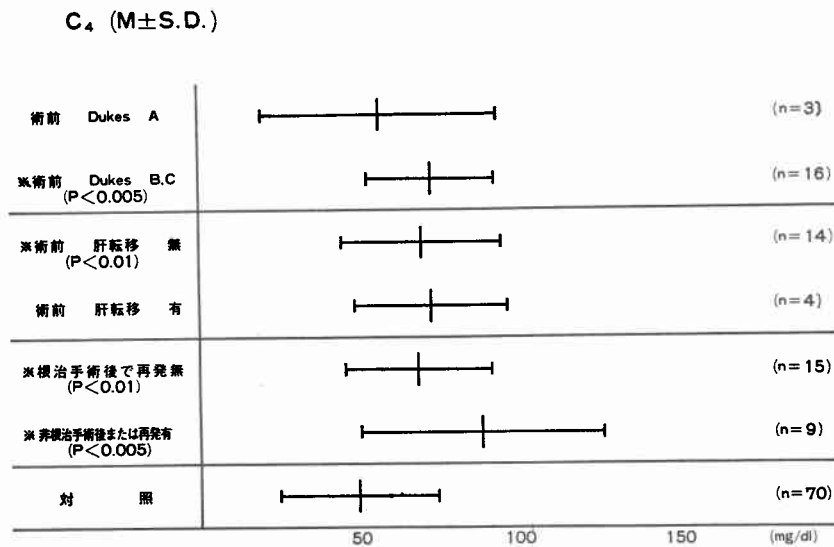


図4 大腸癌患者のC4



1年生存群 (n=4) と1年以内死亡群 (n=5) の各術前補体値の間には、CH₅₀, C3, C4, AP₅₀ において有意差を認めなかった。

G. 大腸癌患者の肝転移の程度との関係

H₁ (n=2) と H₃ (n=5) との間に、CH₅₀, C3, C4, AP₅₀ において有意差を認めなかった。

H. 大腸癌死亡患者の検討

死亡前2カ月から死亡までの期間中の補体系を正常者と比較すると、CH₅₀, C3, C4, AP₅₀ において、有意に前者が高値を示した (図6)。死亡前2~4カ月の値と比較すると有意差は認めないが、CH₅₀, C3, C4, AP₅₀ のすべてにおいて、死亡前0~2カ月群の方が高い平均値を示した。

I. 抗癌剤使用例の補体系の変動

図5 大腸癌患者の AP₅₀

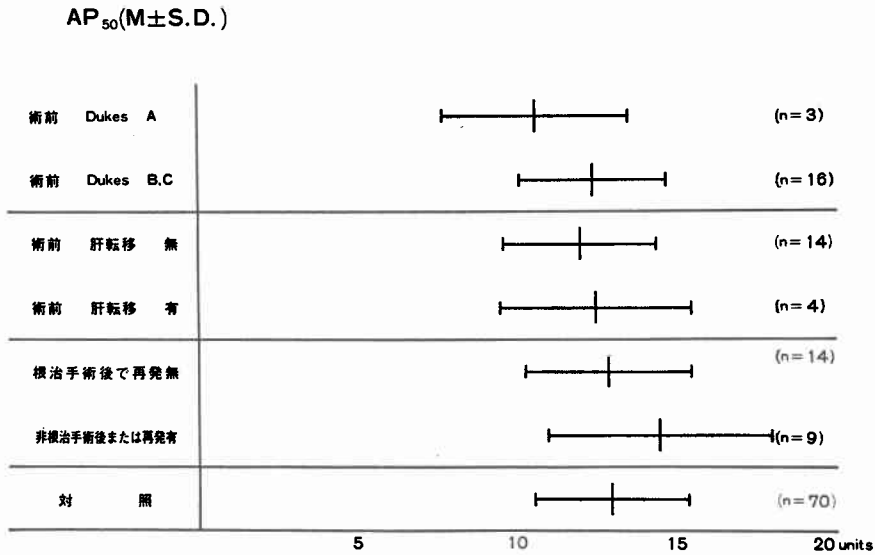


図6 死亡前2ヵ月以内の大腸癌患者と正常者との比較

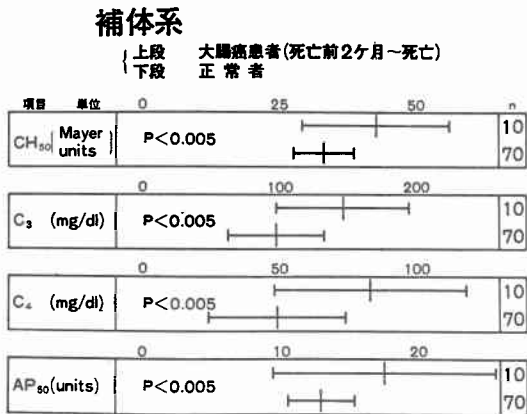
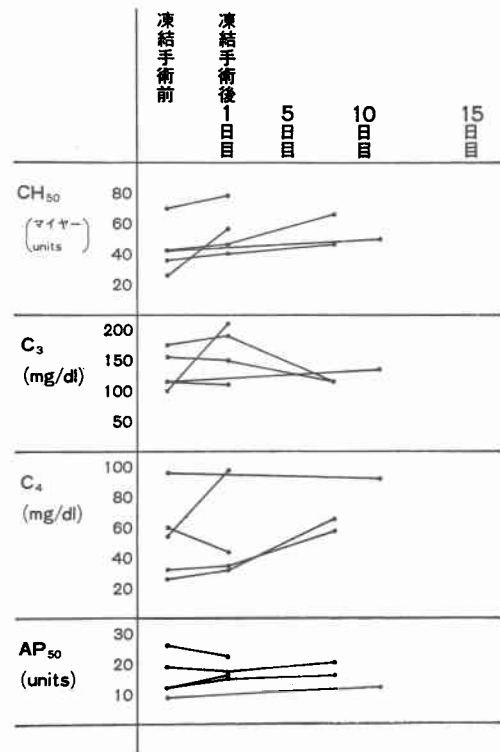


表4 抗癌剤使用前・中・後の比較

	n	CH ₅₀	C ₃	C ₄	AP ₅₀
使用中 使用前	7	1.19±0.28	1.30±0.85	1.21±0.35	1.13±0.20
使用中 使用中	5	0.77±0.30	0.85±0.37	0.91±0.57	0.94±0.19
使用中 使用后	9	0.89±0.32	1.00±0.48	0.98±0.43	0.95±0.32

術後 5-Fu もしくは5-Fu+MMC を使用し軽快退院した患者について検討した。CH₅₀, C₃, C₄, AP₅₀ において、使用前と使用中、使用中と使用后、使用后と使用前

図7 大腸癌に対する凍結手術前後の補体



の比を算出した。抗癌剤使用中は補体系が上昇し、使用後は下降する傾向を示した(表4)。

J. cryosurgery 施行例

腔および肛門に浸潤し、単径リンパ節に転移を認めた下部直腸癌を有する80歳女子、心房細動を合併し、肛門輪より4cmに下端を有する下部直腸癌の80歳女子の2症例に計5回 cryosurgery を施行した。cryosurgery 前後の補体系を比較すると、CH₅₀ はすべて手術後に上昇し

図8 肝硬変患者と正常者との比較

補体系 (上段 肝硬変患者、下段 正常者)

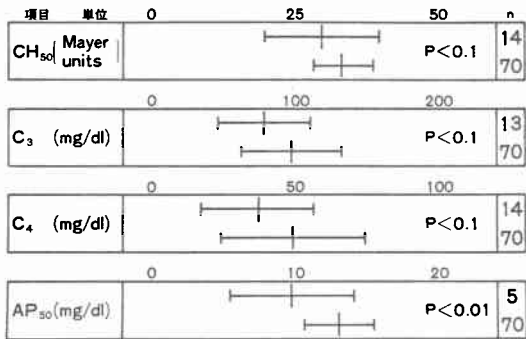
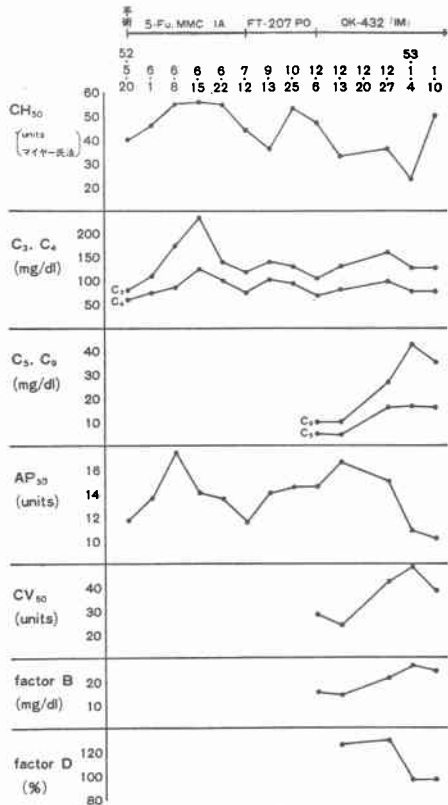


図9 S状結腸癌(66才, 女)



ているが、C₃, C₄, AP₅₀ は一定の傾向を示していない(図7)。

K. 結核合併症例

直腸癌に肺結核を合併したHM例、および右腎結核を合併したZI例のC₃, C₄平均値は、大腸癌単独、結核単独、正常者の各群の平均値よりいずれも高値を示した(表5)。

L. 肝硬変合併症例

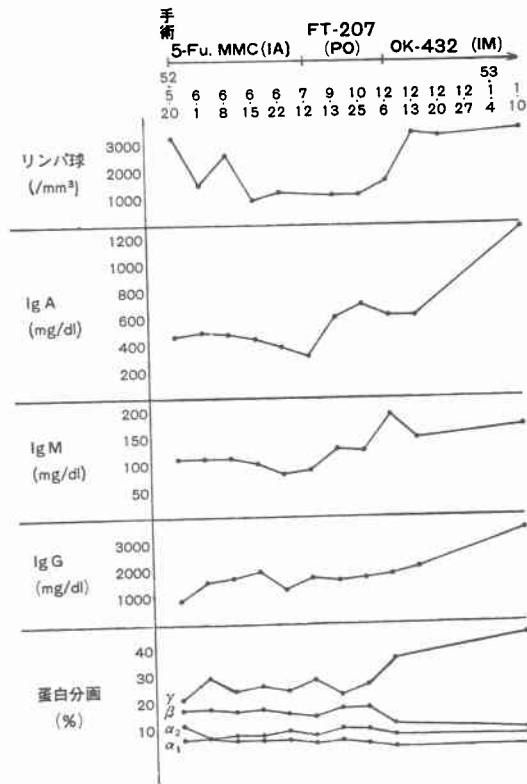
肝硬変患者の補体系は図8のように正常者と比べて有意に低値を示している。

結腸癌再発に肝硬変合併例の補体系を検討してみると、

表5 結核合併大腸癌症例

	HM	ZI	大腸癌	結核	正常
n	3	3	35	34	70
CH ₅₀	41.6±12.8	51.0±18.7	42.9±11.0	55.6±15.8	33.2±5.3
C ₃	134±25	126±22	124±37	99±23	97±35
C ₄	122±26	99±19	86±32	54±17	48±25
AP ₅₀	16.4±4.2	16.3±0.3	13.9±3.1	16.4±5.5	13.0±2.4

図10 S状結腸癌(66才, 女)



CH₅₀ 36.6 Mayer units, C3 99mg/dl, C4 73mg/dl, AP₅₀ 29.7units であり, 前3者は正常範囲内にあった.

M. 抗癌剤投与および免疫療法施行の1症例

66歳の女性で52年5月20日S状結腸癌のため開腹, 進行度はS₂, N(+), H₃, Po であり, S状結腸部分切除術, 肝固有動脈カニューレションを施行した. 5-Fu および MMC の持続動注, FT-207の内服, OK-432 投与等を施行したが, 肝転移巣は増大, 腹水は増量し, 53年2月27日に他界した. 経過中の免疫動態を図9, 10に示した.

V. 考 察

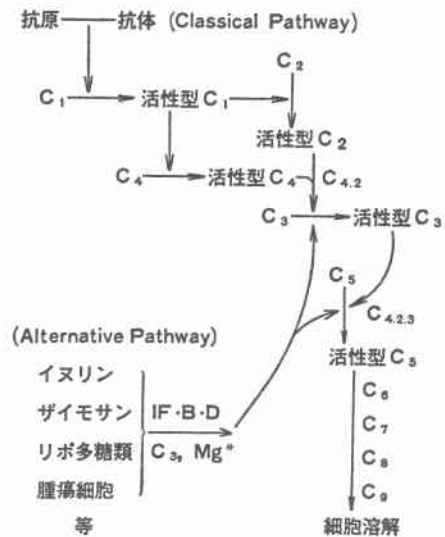
腫瘍細胞を排除しようとする生体の防禦反応については, リンパ球系細胞を中心とする細胞性免疫と, 抗体・補体中心とする体液性免疫とがあり, 最近はともすれば体液性因子を軽視する傾向にあるといわれる⁶⁾⁷⁾.

細菌感染が起きると血中に抗体が産生され, 補体がともに働いて殺菌作用を示すことは, 19世紀にすでに知られていた⁸⁾. 免疫学の進歩とともに, C1, C4, C2 と反応して溶血反応が起きることがわかり, さらに補体成分が分離精製されるようになって, C1q, C1r, C1s から C9 までの補体成分が命名され⁹⁾, 補体の classical pathway が確立された. C1 は recognition unit, C4・C2・C3 は activation unit, C5 から C9 までは membrane attack unit と呼ばれている.

一方, 最近になって C1, C4, C2 を経由しないで C3 以下が活性化される alternative pathway の存在が明らかになった¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾. その各因子として initiating factor (IF), Properdin, B 因子, D 因子などがあり, 各種多糖類, IgA, IgE と反応して, C3 を C3a と C3b とに分解し, classical pathway と共通の経路に入る. 補体 map を図11に示した. このように補体系は2つの経路, すなわち classical pathway および alternative pathway とに分けられる. classical pathway の指標として CH₅₀ が, また alternative pathway の指標として C₃ が用いられてきたが, 高田らはウサギ赤血球を用いて AP₅₀ を alternative pathway の指標とすることを紹介した. classical pathway も alternative pathway も later components (C3-9) を共通の経路として有しているので, AP₅₀ は alternative pathway の early components (IF, Properdin, B and D) ばかりでなく, later components をも反映すると述べている⁵⁾.

抗体と補体との関係について Mayer は次のように述べている. 補体に関する知識が深まるにつれて, 抗体と

図11 補体マップ



補体の関係は最初に考えられていたものと正反対であり, 現在では侵入してくる細胞は, 補体により攻撃を受けるのであって, 抗体の作用は侵入細胞を外来者として認識し, 補体の攻撃を活性化することにある. そして抗原分子を自動車エンジンを点火するキーに, 抗体を鍵穴に, 補体をエンジンに例えている¹³⁾.

免疫グロブリンと補体との関係は, IgM・IgG は classical pathway を, aggregate した IgA および cell-bound IgG は alternative pathway を活性化する¹⁴⁾. またヒトの補体蛋白は, その分子量と電気泳動での移動度および血清中の濃度によって特徴づけられる.

最近になって補体など体液性因子と細胞性因子とが密接な関係にあることが明らかになってきた. 現在両因子が関連し合って免疫機構を維持しているものと考えられている. 免疫遺伝学の進歩により, マウス組織適合遺伝子, 免疫反応遺伝子および補体を支配する遺伝子の3つが, 密接に連鎖して常染色体上の Ss-51p 領域に座し, K-end と D-end との間にあることがわかっている¹⁵⁾. また Pepys は, 抗体産生の誘導にTおよびBリンパ球の協同作用が関与していると述べている. 補体成分 C3 とリンパ球との協同作用および C3 受容体が B-cell の特徴であることなどは C3 がこの過程に役割を果たしている可能性があり, またマウスを, C3 を分解する蛋白(コブラ毒)で処理すると, 胸腺由来の抗体産生を抑制するが, 胸腺非由来のものは抑制しないと述べている¹⁶⁾.

癌患者において血清補体値が上昇することについては数々の報告がある¹⁷⁾¹⁸⁾。腫瘍性疾患における補体系の classical pathway の活性化は、持続的抗体産生を促す抗原性刺激として働く腫瘍の持続的存在によるものとされている。抗原抗体複合体は補体を必要とし、補体は正常レベルを保とうとして産生が増加する、この産生増加は rebound の効果を表わすもので、これによって持続的高補体レベルが作られる¹⁹⁾。Mckenzie¹⁷⁾ は、癌患者における補体価上昇は次のことを示唆すると述べている。① host の抵抗性が損われていない。②腫瘍の存在により抗体産生の constant な刺激があり、それによる rebound の現象が起きる。③補体の性質が変化するため host は補体を作るように刺激される。しかし作られるのはすべて変化した蛋白の形なので、相対的に多量の補体が作られる結果になる。④癌を排除するのに必要な最適の抗原、抗体、補体の量的関係が達せられず、host の抵抗が弱まって癌が進行し補体が余分に作られる。⑤補体の生成の速度が高まる。他方稲井は、ヒト悪性腫瘍由来の培養細胞系のあるものには C4 の産生が認められるので、in vivo においても相当多種の細胞が C4 産生能を持っていることが示唆されると述べている²⁰⁾。

一方 alternative pathway は、特異的な抗体が関与せずに細胞障害をもたらすので、腫瘍の発育抑制、破壊が classical pathway より「自然な」または「非特異的な」かたちで行われる。免疫グロブリン産生能の低下あるいは欠如している場合でも、補体系が完全であれば alternative pathway を経由して生体の防禦機能が保たれるといわれている。悪性腫瘍の患者に転移が出現すると Properdin 値は低下したり²¹⁾、種特異性の腫瘍抑制作用を Properdin が有していたり²²⁾、担癌マウス・ヒトにおいてコブラ毒による溶血の活性 (CVFAH₅₀) が上昇している²³⁾²⁴⁾など、腫瘍免疫における alternative pathway の重要性がうかがえる。Brai によれば、担癌マウスおよびヒトにおいて CVFAH₅₀ が増加しているのは、弱いしかし持続的な体液性もしくは細胞性の反応による消費の結果起きる alternative pathway の補体成分の流出もしくは合成速度の代償的増加を反映している。

一方、ヒト癌の terminal phase においては、補体価の低下を認め、CH₅₀、C3 値は死亡に近づくに従い有意の差をもって低下するという報告がある¹⁹⁾。terminal phase における補体価の低下は、免疫反応系の疲へい (exhaustion) のためとされている。

腫瘍の大きさと補体系との関係に関しては、ラットの

methylcholanthrene 誘導肉腫にて、CIA₅₀、C4、C3 値が control 値より高く肉腫の大きさと関係したという報告²⁵⁾や、ヒト腫瘍型肺癌において腫瘍の増大とともに補体価 (CH₅₀) が増加したという報告²⁶⁾がある。

血中 CEA (carcinoembryonic antigen) 値は、癌とくに大腸癌において screening には適さないが、癌の経過を示す指標となり、また癌の進行程度を推定することができる。

次に各種癌治療と補体との関係であるが、Southam らは、ヒト悪性腫瘍患者に高濃度の nitrogen mustard を投与した時は補体は不活性化されるが、普通臨床的に用いられる濃度では不活性化されないと報告している²⁷⁾。補体による細胞破壊を受けにくいモルモットヘパトーマ L-10細胞を代謝拮抗剤 (抗癌剤) で処理すると細胞障害が容易になるという報告がある²⁸⁾。

BCG、まだ批判中の段階にある丸山ワクチンなど、結核菌と腫瘍免疫及び免疫療法との関連性については多くの報告がある。BCG を動物に接種して抗腫瘍作用を発現する作用機構のひとつとして、腫瘍特異抗原を生体に増幅認識させる「アジュバント効果」が考えられている。

西垣らは、制癌剤として開発された溶菌菌製剤 OK-432 (Picibanil) の補体系に与える影響について述べている。in vitro における OK-432の補体系 alternative pathway の活性化を認めており、直接抗腫瘍作用 (抗 RNA 効果) 以外に一般にいわれている host-mediated immune response に対する作用を持ち、個体の細胞性免疫能ならびに補体系を活性化することにより抗悪性腫瘍効果を発現しているであろうと述べている²⁹⁾。また坂井らも OK-432、BCG がヒト血清の C3 proactivator (B factor) を活性化し、C3 の活性は alternative pathway によるものと報告している³⁰⁾。

補体と各種疾患との関係については、悪性腫瘍以外にも多数報告がある。Pitner らは結核と補体に関して、低 γ -globulin 値を示す結核患者において補体の増加を認めた、と述べている³¹⁾。肝硬変の患者の血清補体値は、正常者より低値を示すことは周知の事実であり、肝が補体成分の産生にあずかる重要な器官であるためとされている。

筆者は以前、大腸癌患者においてツベルクリン反応を主体として細胞性免疫能を測り、それが進行度、生存率などと相関することを報告している³²⁾。河村らは、生体の細胞性免疫現象の低下を補体を中心とした体液性免疫

系が補うのではないかと述べている²⁶⁾。

組織適合遺伝子と補体系遺伝子の連鎖については前述したが、ヒト組織適合抗原 HLA (マウスでは H-2 抗原) の typing が疾患感受性を研究する有力な手段となっており、八木田・筆者らは、大腸癌患者・家族性ポリポーシスの患者および家族の HLA typing を施行し、両疾患における疾患感受性を考察、報告している³³⁾。

また補体系は lysosome 酵素遊離に際し重要な意味を持つ。近藤は補体系活性化の途中で生じる腫瘍細胞からの lysosome 酵素の遊離は、化学療法剤の腫瘍組織内への浸潤を容易ならしめることが期待されると述べている³⁴⁾。筆者は、大腸癌患者において癌細胞の lysosome 系酵素活性を酵素組織学的に観察し、正常細胞と比し活性の低下を認めている³⁵⁾³⁶⁾。また癌組織周囲の酵素の遊離も症例によっては認めている。

癌患者に凝固線溶系の異常が起きることはよく知られているが、補体系はプラスミン系、キニン系、凝固系と関連しており興味深い。

また細胞攻撃以外の補体系活性化による作用の中には、すう化性 (chemotaxis) がある。すう化性因子 (chemotactic agents) が拡散してくる方向へ白血球を移動させるのであるが、これは免疫反応が行われている組織部位における白血球の浸潤を促す。C5a ならびに C5b, 6, 7 複合体にこの作用があるという¹³⁾。そのうえ、C5 の fragment は腫瘍細胞に対するすう化性因子を有するという報告もある³⁷⁾。

われわれの症例において、他の報告にみられるように癌患者 (胃癌・大腸癌) の血清補体系値は正常者と比較し高値を示した。CH₅₀・C3・C4 においては有意に高かった。20名の大腸癌患者においては、classical pathway, alternative pathway 両方の活性を認め、有意差の検定から前者の指標 CH₅₀ の高値は C4, C3 が、後者の指標 AP₅₀ の高値は Factor B, C3 が関与していることが考えられるが、正常者においても CH₅₀ と C3 および AP₅₀ と Factor B とは高い正の相関が認められており⁵⁾、これらの関連性が癌特有のものかどうかははっきりしない。

大腸癌患者における補体系と他の免疫学的 parameter との関係であるが、各補体系間では C4 と AP₅₀ 間に有意の相関を認めていない。これは、C4 が classical pathway の補体系成分、また AP₅₀ が alternative pathway を代表するものであるから当然なのかも知れない。正常者においても AP₅₀ と C4 との相関は低い⁵⁾、IgA は

CH₅₀ とのみ有意の相関を認め、C3・C4・AP₅₀ とは相関を認めていない。IgA は alternative pathway を活性化するということから矛盾した傾向を示しており、さらに症例を重ねて検討したい。蛋白分画に関しては、C3 の電気泳動での移動度はβ分画に存在するので、C3 とβ分画との間に有意の相関を認めるのは当然であると思われる。

大腸癌の進行度・肝転移の有無・根治性および再発の有無に関する血清補体系値の検討では、少なくとも平均値においては、進行度の高い群、肝転移陽性群、非根治手術後または再発を認める群の方が高値を示す傾向にあった。また血清 CEA 値は、肝転移陽性例は陰性例と比べて、また非根治手術後または再発を認める患者は根治手術後で再発を認めない患者より有意に高値を示しており、CEA 値と C4 値が有意の正の相関を示した。これらから、補体系の変動を追跡することによってある程度癌の経過および進行程度を知ることができるとと思われる。

死亡患者の検討では、死亡直前により近い時期の観察をすれば、terminal phase における補体系の低下、あるいは一方の pathway の代償的活性化などが認められる可能性があると思う。

抗癌剤の影響については、われわれは術後ほとんどの症例で、10日間に 5-Fu は 2.5g, MMC は 10mg と常用量と思われる量を使用して、使用前・中より補体系値の低下を認め、Southam らの結果と相反する傾向を示している。この理由として、対象とした悪性腫瘍の種類が異なること、手術侵襲の影響の相違、抗癌剤の相違などが考えられる。cryosurgery 後に CH₅₀ の上昇を認めているが、これは凍結手術により腫瘍が破壊し、腫瘍特異抗原の遊離による腫瘍特異抗体の産生によるものかも知れない。

結核合併大腸癌患者の高補体系値は、結核菌がアジュバントとしての役割を果たしている可能性がある。

われわれの経験した肝硬変症例も、他の報告と同様補体系値低下を認めた。classical pathway の補体系は正常範囲内に留まり、alternative pathway 系が代償的に活性化されていると思われる肝硬変合併大腸癌の 1 例を経験した。肝転移例において、症例が増加すれば、転移の程度によって、補体系値に差のつくことも予想される。

細胞性免疫能を表わすとされている parameter と補体系値との相関についてはいまだ症例数が少なく、これからの課題として追求して行きたい。また、われわれの補体系値の data はすべて血清補体系値であり、血清と血漿補体系

値の解離現象についての報告もあるので、将来研究の余地がある。個々の症例の検討はまだ少なく、補体成分の産生・消費、補体 inhibitor (inactivator) の存在、末梢血からの排泄など種々の観点から検討していかねばならないと考えている。

VI. 結 語

大腸癌患者51人を対象として、血清補体系を他の parameter との相関、進行度、肝転移、根治性、再発、予後、治療、合併症などの面から検討し、若干の文献的考察を加えた。

本研究のために協力して下さった浜松医科大学第二生理学教室に深甚の謝意を表する。

この論文の要旨は、第3回静岡県がん免疫化学療法研究会（昭和53年3月18日、静岡市）、第12回日本消化器外科学総会（昭和53年7月13日、弘前市）に発表した。

この研究の一部は昭和52年度浜松市医療奨励金および昭和53年度静岡県医師研究費補助金によつて行われた。

文 献

- 1) Mayer, M.M., et al.: Experimental Immunochimistry, 2nd ed. Charles C. Thomas Pub. Springfield, Ill. 133—, 1961.
- 2) Platts-Mills, T.A.E. and Ishizaka, K.: Activation of the alternative pathway of human complement by rabbit cells. *J. Immunol.*, **113**: 348—358, 1974.
- 3) Brai, M. and Osler, A.G.: Studies of the C3 shunt activation in cobra venom induced lysis of unsensitized erythrocytes. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **140**: 1116—, 1972.
- 4) Martin, A., et al.: Haemolytic diffusion plate assays for factors B and D of the alternative pathway of complement activation. *Immunochimistry*, **13**: 317—324, 1976.
- 5) Takada, A., et al.: Relationships between hemolytic activities of human complement system and complement components. *Clin. Exp. Imm.* 35, 1979 (in Press)
- 6) 近藤元治ほか：癌と補体，*臨床免疫*，**10**：351—360，1978.
- 7) 西岡久寿弥：体液性免疫と補体，*腫瘍免疫学*，朝倉書店，東京，1974.
- 8) Nuttal, G.: Experimente über die bacterienfeindlichen Einflüsse des thierischen Körpers. *Zeitschr. Hygiene*, **4**: 353—394, 1888.
- 9) WHO Immunology Unit: Nomenclature of complement. *Bull. of W.H.O.*, **39**: 935—938, 1968.
- 10) Pillemer, L., et al.: The properdin system and immunity: I. Demonstration and isolation of a new serum protein, properdin, and its role in immune phenomena. *Science*, **120**: 279—285, 1954.
- 11) Osler, A.G., et al.: The fixation of guinea pig complement by γ_1 - and γ_2 - immunoglobulins. *J. Immunol.*, **102**: 269—271, 1969.
- 12) Sandberg, A.L., et al.: Complement utilization by guinea pig γ_1 - and γ_2 - immunoglobulins through the C3 activator system. *J. Immunol.*, **107**: 920, 1971.
- 13) Mayer, M.M.: The Complement System, A Foreign Cell in the Body is Identified by Antibody, but the Cell is Destroyed by Other Agents. Among them is "Complement" an Intricately Linked Set of Enzymes. *Science*: 54—66, 1973.
- 14) Theofilopoulos, A.N. and Perrin, L.H.: Lysis of human cultured lymphoblastoid cells by cell-induced activation of the properdin pathway. *Science*, **195**: 878—880.
- 15) Demant, P., et al.: The role of the histocompatibility-2-linked Ss-Slp region in the control of mouse complement. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **70**: 863—864, 1973.
- 16) Pepys, B.: Role of complement in induction of antibody production in vivo, effect of cobra factor and other C3-reactive agents on thymus-dependent and thymus-independent antibody responses. *J. Exp. Med.*, **140**: 126—145, 1974.
- 17) McKenzie, D., et al.: Complement reactivity of cancer patients: Measurements by immune hemolysis and immune adherence. *Cancer Res.*, **27**: 2386—2394.
- 18) Zarco, R.M., et al.: Serum complement level in human cancer. *J. Philippine Med. Assoc.*, **40**: 839, 1964.
- 19) Verhaegen, H., et al.: Increase of serum complement levels in cancer patients with progressing tumors. *Cancer*, **38**: 1608—1613, 1976.
- 20) 稲井真弥：ヒト由来株細胞の培養液中のC4活性について，*アレルギー*，**20**：733—734，1971.
- 21) Kubović, M.: Properdin level changes as related to the appearance of metastases. *Progr. Immunobivl. Stand.*, **4**: 483—487, 1970.
- 22) Pfordte, K. and Ponsold, W.: The tumor-inhibiting effect of properdin. *Neoplasma*, **16**: 609—612, 1969.
- 23) Brai, M. and Osler, A.G.: Alternative complement pathway: Elevation of cobra venom-induced hemolytic activity in sera of tumor-bearing mice. *J. Immunol.*, **111**: 1598—1599, 1973.
- 24) Brai, M. and Osler, A.G.: Cobra Venom-

- induced hemolysis, activity levels in sera of patients with neoplastic and other diseases. *J. Exp. Med.*, **136**: 950—955, 1972.
- 25) Sakamoto, M. and Nishioka, K.: Studies on rat complement, I. Complement level in experimental tumor in rats. *Japan. J. Exp. Med.*, **45**: 191—198, 1975.
- 26) 河村一太ほか：補体の臨床。臨床免疫, **7**: 937—944, 1975.
- 27) Southam, C.M. and Goldsmith, Y.: Effect of nitrogen mustard on serum complement in vitro and in patients with neoplastic disease. *Proc. Soc. Exp. Med.*, **76**: 430—432, 1951.
- 28) Segerling, M., et al.: Effect of metabolic inhibitors on the ability of tumor cells to express antigen and bind complement components C4 and C3'. *Cancer Res.*, **35**: 3204—3208, 1975.
- 29) 西垣逸郎ほか：溶連菌製剤 OK-432 の免疫能賦活作用—高令者における PHA skin test と補体系の検討—。癌と化学療法, **3**: 723—728, 1976.
- 30) 坂井俊之助ほか：溶連菌製剤 OK-432 の immunopotentiator としての性状について—補体系の活性化と in vivo における免疫学的効果、日本癌学会第34回総会記事：免疫, **73**, 1975.
- 31) Pitner, G. and Smith, L.C.: Relation between serum complement and plasma electrophoretic fraction level in human tuberculosis. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, **81**: 69—73, 1952.
- 32) 森岡 暁ほか：外科手術患者における栄養と免疫, 術後代謝研究会誌, **11**: 168—172, 1977.
- 33) 八木田旭邦ほか：大腸癌と家族性ポリポーシスの患者の組織適合性抗原—HLA を中心として, 外科診療, **18**: 43—50, 1976.
- 34) 近藤元治：臨床における補体 (complement) 研究の重要性, いずみ, **25** (6): 4—5, 1978.
- 35) 森岡 暁ほか：大腸癌発生母地としてのポリープ及びポリポーシスに関する酵素組織学的研究, 日本大腸肛門病学会雑誌, **30**(1): 66, 1977.
- 36) Morioka, S., et al.: Studies on Alkaline Phosphatase in Colonic Epithelial Cells. The Proceedings of the Third International Symposium on Detection and Prevention of Cancer, Part I, Chapter 40.
- 37) Romualdez, A.G. and Ward, P.A.: A unique complement derived chemotactic factor for tumor cells. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **72**: 4128—4132, 1975.