日消外会誌　14（11）：1559～1562，1981年

胃癌患者の末梢血，癌巣局所血，ならびに脾静脈血の免疫抑制作用の比較

鳥取大学第1外科
前田　迪郎　　泉　明夫　　金山　博友
尾崎　行男　　清水　法男　　古賀　成昌

IMMUNOSUPPRESSIVE SERUM FACTOR OF GASTRIC CANCER PATIENTS IN PERIPHERAL, SPLENIC AND LOCALIZED VENOUS BLOOD FLOW FROM TUMOR

Michio MAETA, Akio IZUMI, Hirotomo KANAYAMA, Yukio OSAKI, Norio SHIMIZU and Shigemasa KOGA
1st Department of Surgery, Tottori University School of Medicine

胃癌患者における免疫抑制血清因子とその局在性を検討するため，22例の胃癌症例（stage Ⅰ 6例，stage Ⅱ 2例，stage Ⅲ 8例，stage Ⅳ 6例）において，各症例ごとに末梢静脈血清，癌巣局所静脈血清，脾静脈血清を採集し，それぞれの血清添加が健康人リンパ球のPHA反応におよぼす影響を検討するとともに，各部位血清中のimmunosuppressiveなα_2-macroglobulin，immunosuppressive acidic protein（IAP）を定量比較した。その結果，健康人リンパ球のPHA反応は，癌患者血清添加により抑制された。その抑制作用は，末梢血清よりも，癌巣局所血清，脾静脈血清に大きかった。α_2-macroglobulin，IAPとも癌巣局所血清に最も高濃度であった。

索引用語：胃癌，免疫抑制血清因子，PHA反応

はじめに

癌患者では一般に細胞性免疫能の低下が知られており，その要因の1つとして，癌患者血清中の種々の免疫抑制因子の関与が知られている[1)2)3)]．これら血清中の抑制因子の中には，癌巣あるいは脾から駆出されるものもあると考えられる．よって，われわれは同一胃癌症例について，末梢静脈血清，胃癌巣領域の局所静脈血清，脾静脈血清をそれぞれ採取し，各血清がPhytohemagglutinin（PHA）刺激による健康人リンパ球の幼若化反応（以下PHA反応と略）におよぼす影響を比較検討するとともに，各部位血清中の若干の蛋白分画についても検討したので報告する．

Ⅰ．対象と方法

胃癌症例の各部位血清が健康人リンパ球のPHA反応におよぼす影響の検討に際して，胃癌症例22例（stage Ⅰ 6例，stage Ⅱ 2例，stage Ⅲ 8例，stage Ⅳ 6例）を対象とした．これら症例について，開腹後ただちに末梢静脈血，癌巣領域の局所静脈血，脾静脈血をそれぞれ5mlづつ採取して血清を分離した．各静脈血は麻酔剤[4)]および輸血液などの影響を考慮して，可及的同時に採血された．PHA反応におけるresponder cellとしては，Ficoll-Conray法で分離された健康人（20—30歳，男性）のリンパ球を用いた．採取した各部位血清について，その濃度が20%になるようRPMI 1640 mediumで調整した液1.0mlに前記リンパ球1×10^6個をそれぞれ浮遊させ，PHAを30μg加えて5%，CO_2培養器中で，37℃，72時間培養した．培養終了後，^{3}H-TdRを1μCiづつ加え，さらに4時間培養後，リンパ球にとりこまれた^{3}H—TdRを液体シンチレーションカウンターにて測定，PHA反応を検討した．対照として，胃癌患者血清の代りにプールされたAB型健康人血清を添加，同様にしてPHA反応をみた．なお，添

加するすべての血清は56℃，30分加温による非働化の後に用いられた．

また，一部の症例においては，各部位の血清について，immunosuppressive な血清蛋白として知られている immunosuppressive acidic protein (IAP)[5]，α_2-macroglobulin をそれぞれ single radial immunodiffusion assay にて定量した．

II．成　績

健康人リンパ球の PHA 反応は，control 血清添加時では平均23,568±15,973cpm であった．これに対し，癌患者の末梢血清，局所血清，脾静脈血清添加の場合には，それぞれ平均18,008±14,755cpm，10,929±9,520cpm，12,251±8,810cpm で，癌患者の各部位の血清添加時には control 血清添加時にくらべ，PHA 反応の抑制が強くみられた．この抑制作用は末梢血清添加時よりも，局所血清あるいは脾静脈血清添加でより強く，これら血清添加時の PHA 反応と control 血清添加時のそれとの間には有意差がみられた（$p<0.05$）．しかし，control 血清と胃癌患者末梢血清，あるいは胃癌患者末梢血清と局所血清，脾静脈血清との抑制作用は，統計学的には有意差はみられなかった（図1）．

胃癌症例を比較的進行度が軽い stage I，IIの症例群（8例）と，より進行した stage III，IVの症例群（14例）に分けて，各部位血清添加時における PHA 反応を比較した．両群とも，末梢血清添加の場合にくらべ，局所血清，脾静脈血清添加の場合には，PHA 反応がより抑制される傾向がみられ，その抑制は stage III，IVの症例群により高度であった．また，stage III，IV群の脾静脈血清添加による PHA 反応抑制は，stage I，II群のそれより有意に大きかった（$p<0.05$）（図2）．

各部位血清について IAP，α_2-macroglobulin を定量した．IAP は末梢血で330±155μg/ml，局所血で442±205ug/ml，脾静脈血で325±141μg/ml であり，α_2-macroglobulin は，末梢血で170±39mg/dl，局所血で196±33mg/dl，脾静脈血で163±49mg/dl であり，両蛋白ともに局所血に最も高値であり，ついで末梢血，脾静脈血であった．しかし，両蛋白ともに部位別濃度に統計的には有意差はみられなかった（表1）．

これら両蛋白の血中濃度と PHA 反応との相関をみたが，いずれの場合にも，逆相関の傾向がみられたが統計学的には有意ではなかった（図3）．

図1　胃癌患者各部位血清が健康人リンパ球の PHA 刺激反応におよぼす影響

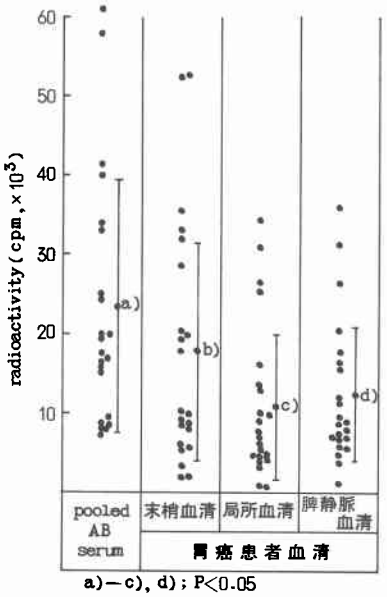


図2　胃癌患者各部位血清が健康人リンパ球の PHA 刺激反応におよぼす影響（stage 別）

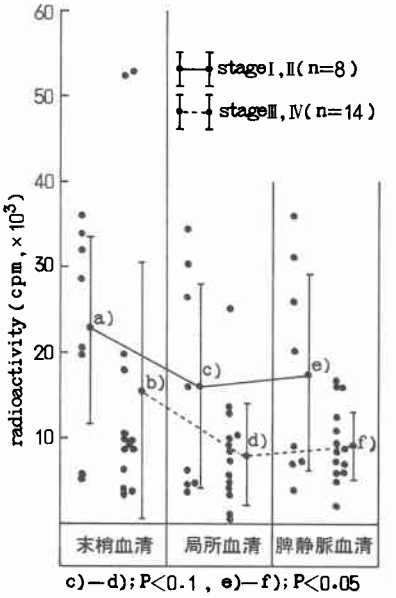
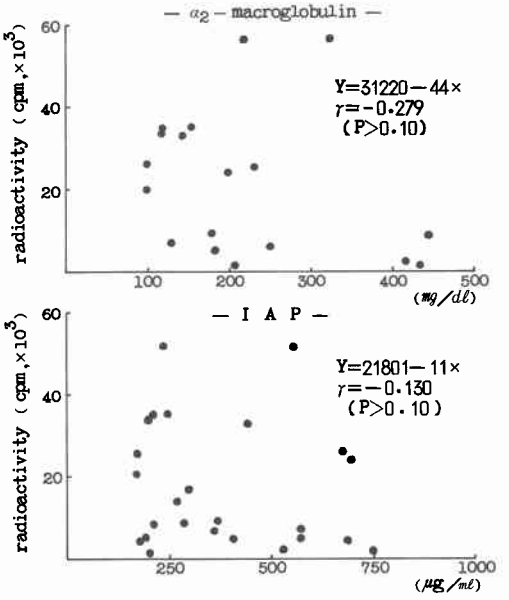


表1　各部位血清中の immunosuppressive protein の比較

血清蛋白	末梢血	局所血	脾静脈血
IAP (μg/ml; n=14)	330 ± 155	442 ± 205	325 ± 141
α2−macroglobulin (mg/dl; n=11)	170 ± 39	196 ± 33	163 ± 49

図3 血清中 α_2-macroglobulin, IAP量と radioactivity



III. 考　察

癌患者のリンパ球機能低下の要因の1つとして，血清中の抑制因子の関与が知られている．これら抑制物質に関して，もし癌巣あるいは脾から駆出される因子があるとすれば，その抑制物質は癌巣領域静脈，すなわち，局所血中や脾静脈血中では，末梢静脈血中にくらべより高濃度であることが推測される．

以前，われわれはリンパ球の PHA 反応におよぼす癌患者の末梢血清と癌局所血清の影響を患者自家リンパ球を responder として検討した[6]．その結果，局所血清添加により強い PHA 反応の抑制がみられた．この場合，stage II に最も強い抑制がみられ，抑制度と癌の進行度とは相関しなかった．これについて，進行癌症例においては，患者リンパ球自体の機能低下がみられ，これを responder として用いることは，血清抑制因子の影響が正確に反映されがたいと考えられた．よって今回，健康人リンパ球を responder として検討した．その結果，局所血清，脾静脈血清の PHA 反応抑制は，stage の進行した症例で増強され，癌巣内あるいは脾内で産生される免疫抑制因子の存在が示唆された．Edward ら[7]も消化器癌患者において，門脈血清添加によるリンパ球幼若化能は末梢血清添加のそれより抑制されることを報告している．上記の結果は，胃癌手術時の reduction surgery や脾の合併切除などが，血清抑制因子の除去に働らくという臨床的な意義を示唆するものであった．すなわち，脾血が PHA 反応を低下させることから，脾は担癌生体に不利な状況を招いていることも考えられる．動物実験でも，担癌動物に対する摘脾が抗腫瘍効果をもたらすことが報告されている[8]．一方，当科における臨床胃癌症例の摘脾の有無による治療成績の比較では，摘脾群の成績が不良であり[9]，今回の検討結果とは一致せず，担癌生体におよぼす脾の役割は血清因子への関与を含めて，極めて多様であるものと考えられる．

各部位血清の α_2-macroglobulin,IAP 濃度の比較では，両者とも局所血に最も高濃度であった．Cooperband ら[1]，漆崎ら[3]は α, β-globulin 分画にリンパ球機能抑制作用のあることを報告し，石谷ら[10]は α_2-globulin 分画中の α_2-macroglobulin に細胞性免疫抑制作用の強いことを報告している．一方，IAP は1976年，松田，石田ら[11]により分離された分子量59,000の酸性蛋白質で，多種の免疫反応の抑制作用[12]を有するとともに，臨床的にも担癌状態をよく反映することが示されている[13][14]．IAP 産生の場として，石田ら[5]，柴田ら[15]は白血球やマクロファージが，佐藤ら[16]は宿主の炎症，あるいは組織障害機転を指摘し，癌細胞そのものの産生については否定的である．今回の検討で，局所血清中に IAP が最も高濃度であった点から，癌病巣そのものの炎症の存在，癌巣内へのリンパ球，白血球，マクロファージなど滲出細胞の関与も示唆されるが，癌細胞そのものの関与も完全には否定しえないと考えている．

α_2-macrogloblin, IAP の濃度と，それらを含む血清を添加した場合の PHA 反応には逆相関はみられなかったが，blocking factor として総称される他の多くの抑制因子がリンパ球の反応に関与しているためと思われる．

IV. まとめ

胃癌患者における免疫抑制血清因子を検討するため，同一症例において，末梢静脈血清，局所静脈血清，脾静脈血清を採取し，それぞれの血清添加が健康人リンパ球の PHA 反応におよぼす影響を検討するとともに，各部位血清中の immunosuppressive な α_2-macroglobulin, IAP を定量比較した．その結果は，

1) 健康人リンパ球の PHA 反応は，癌患者血清添加により抑制された．その抑制作用は，末梢血清よりも，癌巣局所血清，脾静脈血清で大きかった．抑制作用は癌の進行度とともに増強された．

2）各部位血清中のα_2-macroglobulin，IAP濃度は，双方とも局所血清中に最も高濃度であった．

3）リンパ球のPHA反応と添加血清中のα_2-macroglobulinおよびIAP濃度との間には有意な相関はみられず，癌患者の免疫抑制血清因子には多様な因子の関与があるものと推測された．

文　献

1）Cooperband, S. R. et al.: Transformation of human lymphocytes: Inhibition by homologous alpha globulin. Science. 159: 1243—1244, 1968.

2）Whittacker, M. G, et al.: Reduced lymphocyte transformation in breast cancer. The Lancet, I: 892—893, 1971.

3）漆崎一郎ほか：がん血清中のリンパ球のPHA反応抑制因子．最新医学，29：1775—1783，1974．

4）藤田達士ほか：麻酔と免疫．医学のあゆみ，92：109—110，1975．

5）石田名香雄ほか：免疫抑制酸性蛋白の性状と癌患者における検出意義．医学のあゆみ，115：423—433，1980．

6）前田迪郎ほか：PHAに対するリンパ球幼若化におよぼす癌巣局所静脈血清の影響．第36回日本癌学会総会記事，99，1977．

7）Edward, A. J. et al.: Reduction of lymphocyte transformation by a factor produced by gastrointestinal cancer. The Lancet, I: 687—689, 1973.

8）Orita, K. et al.: Effect of splenectomy in tumorbearing mice and gastric cancer patients. GANN, 68: 731—736, 1977.

9）岸本宏之ほか：胃全摘および噴門側胃切除における脾または膵脾合併切除の検討．日消外会誌，12：971—975，1979．

10）石谷邦彦ほか：担癌生体の細胞性免疫調節機構に関する研究．第6報，人癌血清中のPHA反応抑制因子の本態と作用機序．第36回日本癌学会総会記事，73，1977．

11）松田好史ほか：担癌マウス血清中に発見された免疫抑制活性を示す酸性蛋白．医学のあゆみ，102：747—749，1977．

12）松田好史ほか：癌患者血清中に存在する免疫抑制酸性蛋白(IAP)の性状と免疫抑制活性．医学のあゆみ，105：154—157，1978．

13）菊地　秀ほか：癌患者血清中の免疫抑制酸性蛋白(IAP)の癌診断および術後経過観察への応用．癌と化学療法，6：289—294，1979．

14）古江　尚ほか：化学療法ならびに免疫療法での免疫学的パラメーターに関する研究．第3報，IAP (Immunosuppressive acidic protein)．癌と化学療法，7：223—230，1980．

15）柴田芳実ほか：免疫抑制性蛋白質(IAP)の微量定量法とIAP産生細胞の検討．第39回日本癌学会総会記事，116，1980．

16）佐藤　博ほか：ラット腹水肝癌の移殖経過とIAP値の変動．第36回日本癌学会総会記事，117，1980．