日消外会誌　23（6）：1220～1231，1990年

# 大腸癌肝転移からみた原発巣における局所免疫能とプロスタグランジン$E_2$との関係に関する研究

東京大学第1外科（指導：森岡恭彦教授）
洲　之　内　広　紀

大腸癌の肝転移と原発巣局所の免疫能に対する$PGE_2$の役割を大腸癌46例（非肝転移32例：Gruop A；肝転移14例：Group B）を対象に検索した．腫瘍灌流静脈血（V），動脈血（A），末梢血（PB）を採取し，血中$PGE_2$値をRIA法にて測定した．その結果V中$PGE_2$値（119.1pg/ml）はA（15.4pg/ml）およびPB（13.4pg/ml）に比較して明らかに高値を示した．$PGE_2$ V/A比（灌流静脈血$PGE_2$値/動脈血$PGE_2$値）を算出すると，Group A（13.3±2.4）ではGroup B（5.6±0.6）に比較して，有意に高値を示した．次に病理組織学的（炎症細胞浸潤の程度），免疫組織学的（T-cell subsets），生化学的（$PGE_2$局所不活化率）に局所免疫と$PGE_2$との関係を検討した．肝転移群では細胞浸潤の程度，IL-2 receptor陽性細胞数，$PGE_2$不活化率いずれも低い値を示した．以上より$PGE_2$が局所免疫を低下させることにより，肝転移の成立しやすい原発巣局所の環境が作られていると考えられた．

**Key words**: prostaglandin $E_2$ ($PGE_2$), liver metastasis of colorectal cancer, local immunity of colorectal cancer, inactivation of $PGE_2$ in colorectal cancer tissue, immunosuppression

## 緒　言

近年本邦において大腸癌が増加している．診断技術の進歩，治療法の開発，工夫など治療成績向上への努力がなされているが，肝転移，肺転移などにより死亡する例も少なくない[1)2)]．したがって肝転移の予防と治療は大腸癌患者の予後向上のために極めて重要な問題と言える．一方，画像診断および外科技術の進歩により肝切除術が比較的安全に施行されるようになってきた．大腸癌の肝転移巣に対しても積極的な肝切除術が施行されるようになり，肝転移症例の予後が向上するようになってきた[3)4)]．また予防的肝動注などの治療により大腸癌肝転移の予防が試みられている[5)6)]．こうした時代的背景の中で，大腸癌の肝転移の予防や治療のためにも，肝転移機構の解明と肝転移のハイリスク因子の検索は極めて重要な今日的課題となってきた．しかし従来から原発巣の病理組織学的諸因子と肝転移との関係は盛んに検討されてきたが，臨床的に十分役立つものとは言い難かった[7)~10)]現在ではこの大腸癌肝転移機序の解明には病理組織学的検討に加えて，細胞生物学的あるいは宿主側の因子からの検討が必要とされている．

最近，腫瘍に対する生体の防御機構，特に癌組織間質や癌増殖先進部における炎症性細胞浸潤が注目され，癌組織において細胞浸潤の程度が強いほどその宿主の予後はよいと報告されている[11)12)]．特に癌と担癌生体との接点である原発巣増殖局所における癌に対する免疫，いわゆる“局所免疫”は癌増殖先進部における細胞浸潤の程度と関係し，肝転移をはじめとする転移に対する第1段階の防御機構として極めて重要であることが明らかにされつつある．すなわち大腸癌患者においても局所免疫能が低下すれば肝転移が起こりやすくなるものと推察される．

一方，プロスタグランジン$E_2$（以下$PGE_2$と略す）はこうした免疫抑制機構に関与する物質として以前より免疫薬理学的に注目されていたが[13)14)]，担癌生体の局所免疫能に対してその$PGE_2$がどのような作用をもっているかはこれまで明らかにされていなかった．そこで筆者は大腸癌患者において，肝転移とそれに対する生体の第1段階の防御機構である局所免疫能の関係を解明する目的で，$PGE_2$に注目し，$PGE_2$と局所免疫能との関係について検討を加え，興味ある知見を得たので報告する．

＜1990年3月7日受理＞別刷請求先：洲之内広紀
〒113　文京区本郷7－3－1　東京大学医学部第1外科

## 対象と方法

1. 対象

対象は大腸進行癌患者46例とコントロール群としての非担癌の胆石症患者8例の計54例である．大腸癌患者の内訳は手術時に肝転移のみられなかった非肝転移群32例（男21例女11例，平均年齢62.2±2.2歳），手術時肝転移の認められた肝転移群14例（男10例女4例，平均年齢58.7±3.6歳）であった．コントロール群8例は，男6例女2例，平均年齢57.3±2.7歳であった．各群の間に性差年齢差は認められなかった．

部位別では（非肝転移例 vs 肝転移例）それぞれ盲腸癌1例（1 vs0），上行結腸癌3例（0 vs 3）横行結腸癌1例（1 vs 0），下行結腸癌4例（4 vs 0），S状結腸癌13例（8 vs 5）直腸癌24例（18 vs 6）であった．非肝転移32例のDukes分類ではDukes A 4例，Dukes B 19例，Dukes C 9例であった．

2. 方法

1）末梢血，腫瘍流入動脈血，および腫瘍灌流静脈血の採取法

血中$PGE_2$濃度およびCEA値を測定するために術中に腫瘍流入動脈血，灌流静脈血および末梢血を以下の手順にて採取した．すなわち癌巣から流出する最も近傍の主幹静脈から採血するために，癌巣が盲腸では回結腸静脈，上行結腸では右結腸静脈，横行結腸では中結腸静脈，下行結腸では左結腸静脈，S状結腸，直腸では下腸間膜静脈から採血を行った．腫瘍灌流静脈血に続いて腫瘍流入動脈血を採取した．いずれも主幹静脈切離直前に切離端腫瘍側主幹動静脈および外頸静脈をテルモ21G翼状針で穿刺し，10mlデスポシリンジで採血し，それぞれ腫瘍流入動脈血，腫瘍灌流静脈血および末梢血として採取した．コントロール群では採血手技に関係する血腫，腸管の循環障害などの合併症を最小限に抑えるため，腸管の動脈血は採取せず，また結腸静脈の代りとして小腸静脈血を末梢血とともに採取した．採取した血液は$PGE_2$，CEA測定，および単核球の培養のために直ちに以下のように3種類の採血管にわけた．すなわち一つは$PGE_2$の血中濃度測定のために採血後直ちにEDTA，Indomethacin$10^{-4}$Mを含むガラス採血管に入れ，冷却遠沈後の上清を−80℃にて凍結保存した．一方CEA値測定のために血液を常温にて遠沈し，その血清を採取し，測定まで−20℃にて保存した．また単核球培養のためには採取した血液をヘパリン加採血管にいれ，分離まで常温にて保存した．

2）腫瘍灌流静脈血と末梢血中の単核球の$PGE_2$産生能力の比較

腫瘍灌流静脈血と末梢血中の単核球の$PGE_2$産生能力を比較検討するために，上記のようにして採取した腫瘍灌流静脈血と末梢血中の単核球培養上清中$PGE_2$濃度を測定した．単核球はFicoll遠心分離法を用いて$1\times10^6$個/ml分離し，10%子牛血清（GIBCO）加RPMI1640（GIBCO）溶液中で48時間，37℃，5%$CO_2$中で培養，その上清中の$PGE_2$濃度を測定した．測定はtriplicateで行い，測定値の近い2つの値の平均を上清中$PGE_2$濃度とした．

3）癌増殖局所における病理組織学的検討と炎症性細胞浸潤の検討

Hematoxylin-Eosin染色標本において癌腫の中心切片とそれに平行した辺縁2切片の計3切片を観察し，病理組織学的に検討した．すなわち腫瘍の大きさ，深達度，リンパ管侵襲，静脈侵襲などの因子について各部位における血中$PGE_2$濃度との比較検討を行った．また癌増殖先進部における細胞浸潤の程度をJassら[12]の分類に準じて，細胞浸潤のほとんど見られないものをG1，強い細胞浸潤の見られるものをG3とし，その中間のものをG2と3段階に分類した．G1からG3までのそれぞれの細胞浸潤の程度と血中$PGE_2$濃度との比較検討を行った．

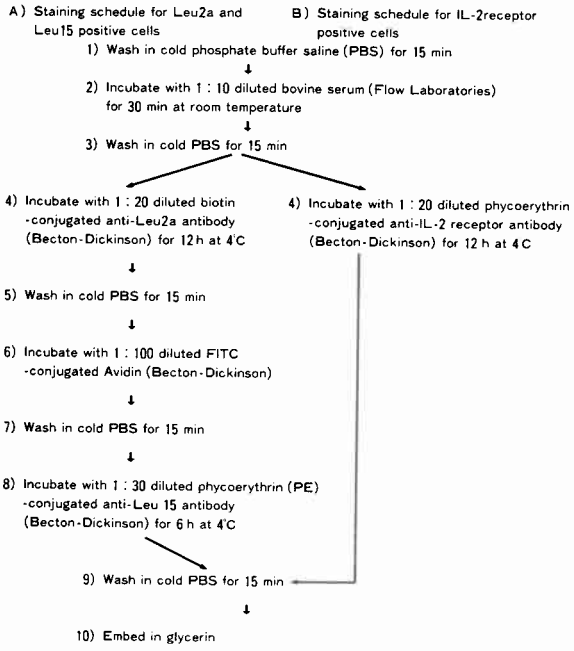
4）癌増殖局所における浸潤細胞の免疫組織学的同定

さらに新鮮凍結生標本を用いた免疫組織学的な蛍光二重染色法によって浸潤細胞のサブセットを明らかにすることにより，$PGE_2$と浸潤細胞との関係を検討した．凍結生標本は切除標本を切除後直ちにOCT-compoundで包埋，アセトンードライアイスで急速凍結させた後，−80℃にて凍結保存した．この組織をクリオスタットで6$\mu$に薄切し，アルブミンスライドグラスにて貼付し，風乾した．この組織片を**Fig. 1**に示すような酵素抗体間接法によって染色した．染色標本はオリンパス落射型顕微鏡（AH-2）で観察した．400倍視野下にて3箇所において増殖先進部の陽性浸潤細胞数を算定し，その平均を陽性浸潤細胞数とした．

5）大腸癌組織および非癌部粘膜の$PGE_2$不活化率の検討

大腸癌患者19例うち肝転移例6例，非肝転移例13例において，大腸癌組織および非癌部大腸粘膜の$PGE_2$不活化率を検討した．このうち同一症例で腫瘍灌流静脈血と流入動脈血の$PGE_2$濃度も測定した症例は11例

**Fig. 1** Method for immunohistochemical staining




であり，他の8例は組織の $PGE_2$ 不活化率のみを測定した．

すなわち，その方法はまず標本切除後直ちに切除標本の癌増殖先進部および癌巣から10cm離れた非癌部大腸粘膜を採取した．これを眼科用鋏で5分間細切し，6cmの円形プラスチック容器上で正確に $5.00\times10^2$mg秤量した．これにストレプトマイシン20単位/mlおよびペニシリン20単位/mlを含むRPMI1640(Gibco社)を3ml加え，37℃ 5％$CO_2$の条件下で1時間インキュベーションした．その上清中の $PGE_2$ と $PGE_2$ の不活化代謝産物量を測定した．そして組織における $PGE_2$ の不活化率（R）をR（％）＝100×cyclo $PGE_2$/（cyclo $PGE_2$＋$PGE_2$）の計算式で算出した．

6）$PGE_2$，$PGE_2$ の不活化代謝物およびCEA濃度の測定

$PGE_2$ の測定はNew England Nuclear社の $PGE_2$〔$^{125}$I〕測定キットにて行った．$PGE_2$ の不活化代謝物であるケトジヒドロプロスタグランジン $E_2$（$KH_2PGE_2$）は不安定なため37℃24時間pH 10.4でインキュベーションし，安定なcyclo $PGE_2$ に変換後，cyclo $PGE_2$ を測定し，その総量を $PGE_2$ の不活化代謝物量として表した．cyclo $PGE_2$ の測定はAmersham社のcyclo $PGE_2$〔$^3$H〕RIA測定キットで行った．Carcinoembryonic antigen（以下CEA）の測定はDAINABOT社のRIAキットで行った．$PGE_2$ の測定上のCV値（coefficient of variation）の平均は11.2％であった．

7）統計学的処理

測定数値は平均値±標準誤差（Mean±SEM）で表した．統計学的な有意差検定はStudentのt検定で行い，$p<0.05$以下を有意差ありと判定した．また統計学的な相関関係はsimple regression analysisにて行った．

## 結　果

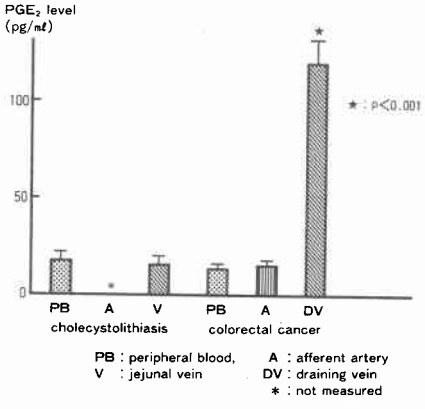
1）腫瘍灌流静脈血，流入動脈血および末梢血中の $PGE_2$ 濃度

非担癌の胆石症患者8例（コントロール群）の末梢血 $PGE_2$ 濃度は17.1±4.9pg/ml，小腸静脈血のそれは14.8±5.2pg/mlであった．大腸癌患者46例における末梢血中 $PGE_2$ 濃度は13.4±1.9pg/mlであり，コントロールのそれと比較して差が認められなかった．一方，大腸癌患者における灌流静脈血中 $PGE_2$ 濃度は119.1±14.3pg/mlであり，末梢血13.4±1.9pg/mlおよび灌流動脈血中 $PGE_2$ 濃度15.4±2.3pg/mlに比較して明らかに上昇していた（$p<0.001$）（**Fig. 2**）．

各血中 $PGE_2$ 濃度を肝転移群と非肝転移群とで比較すると末梢血においては肝転移群vs非肝転移群それぞれ13.5±2.4pg/ml vs 13.5±2.8pg/ml，流入動脈血においては11.1±2.1pg/ml vs 17.8±3.3pg/ml，腫瘍灌流静脈血では143.4±25.6pg/ml vs 110.4±17.4pg/mlであった．肝転移群と非肝転移群の間にはいずれの血液にも統計学的な有意差は認められなかった．

ところが $PGE_2$ の灌流静脈血/動脈血比（以下 $PGE_2$ V/A比と表す）は肝転移例では13.3±2.4と非肝転移

**Fig. 2** $PGE_2$ levels in patients with colorectal cancer and with cholecystolithiasis.



例5.6±0.8に比較して平均値で2.3倍と高い値を示した($p<0.001$)(**Fig. 3**). そして肝転移群では $PGE_2$ V/A 比が10.0以上の症例が14例中12例（86%）もあるのに対し，非肝転移群では32例中7例（22%）にすぎなかった.

14例の同時性肝転移例においてこの $PGE_2$ V/A 比と肝転移巣の数や大きさとを比較検討した. 症例1)2)4)5)に見るごとく肝転移巣が2.0cm 以下の症例でも $PGE_2$ V/A 比は全例高値を示していた. 術前の computed tomography(以下 CT), 超音波検査で発見しえず. 術中に発見されるような微小肝転移の症例1)2)において特に $PGE_2$ の V/A 比は20倍以上と高値であった（**Table 1**). また非肝転移群の中で経過観察中に3例（治癒切除32例中3例—10%）が, 術後6か月から9か月に肝転移をきたした. これらの症例の原発巣手術時の $PGE_2$ V/A 比は11.2, 8.2, 12.9とやはり高い値であり, **Fig. 3** に白丸で示す症例であった.

同様に肝転移症例における末梢血と灌流静脈血中の CEA 値と肝転移巣の数や大きさとの比較検討を行った. **Table 1** において症例1)2)4)5)のような2.0cm 以下の肝転移巣において末梢血と灌流静脈血の CEA 値との間にほとんど差が認められなかった. 末梢血と灌流静脈血の CEA 値の間に差が認められたのは14例中症例5)6)9)13)の4例（29%）であるが, いずれも $H_2$ ないし $H_3$ 症例であった. また3例の術後肝転移症例では **Table 1** 下段にみるように原発巣手術時の末梢血 CEA 値と灌流静脈血 CEA 値はほぼ同じ値であった.

2) 腫瘍灌流静脈血と末梢血中の単核球の $PGE_2$ 産生能力の比較

**Fig. 3** $PGE_2$ V/A Ratio in colorectal cancer patients with or without liver metastasis.

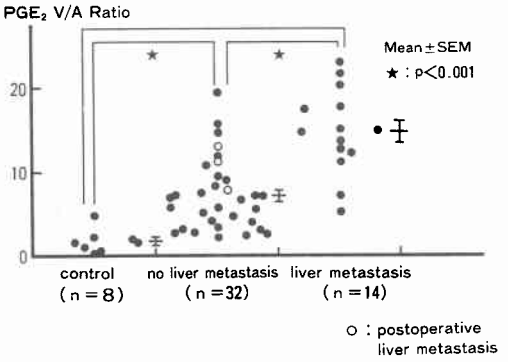
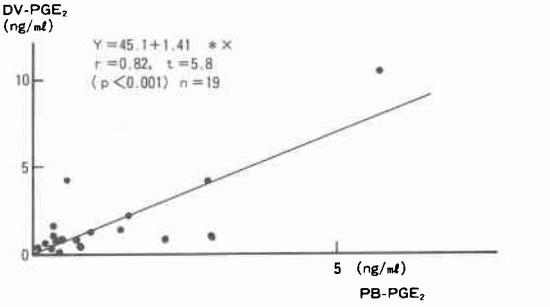



**Table 1** CEA levels and $PGE_2$ levels in colorectal cancer patients

| Age・Sex | Site | Hn | Liver metastasis Size (cm) | Liver metastasis Diagnosis | CEA (ng/ml) PB | CEA (ng/ml) DV | $PGE_2$ (pg/ml) A | $PGE_2$ (pg/ml) DV | $PGE_2$ (pg/ml) V/A Ratio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1) 51 M | S | H1 | 0.8 | intra | 3.3 | 4.0 | 5 | 105 | 21 |
| 2) 59 M | Rb | H1 | 1.0 | intra | 3.5 | 3.7 | 7 | 152 | 22 |
| 3) 71 M | Rs | H1 | 3.0 | pre | 3.9 | 3.9 | 17 | 122 | 7 |
| 4) 57 M | C | H1 | 2.0 | pre | * | * | 9 | 134 | 15 |
| 5) 74 M | A | H1 | 1.2 | pre | 9.9 | 17.3 | 16 | 236 | 15 |
| 6) 75 M | S | H2 | 8.0 | pre | 1340.6 | 1423 | 13 | 159 | 12 |
| 7) 62 M | Rs | H2 | 3.5 | pre | 1.6 | 2.2 | 17 | 161 | 23 |
| 8) 52 F | S | H3 | 3.0 | pre | 4.0 | 3.8 | 5 | 27 | 5 |
| 9) 29 F | S | H3 | 2.0 | pre | 1012.2 | 1049.2 | 8 | 140 | 18 |
| 10) 41 F | Rb | H3 | 5.0 | pre | 22.9 | 22.6 | 6 | 106 | 18 |
| 11) 60 M | S | H3 | 6.0 | pre | 402.7 | 402.8 | 10 | 150 | 15 |
| 12) 65 M | Rb | H2 | 1.5 | pre | 2.2 | 2.4 | 35 | 445 | 13 |
| 13) 73 M | A | H2 | 8.0 | pre | 3426 | 3450 | 5 | 68 | 14 |
| 14) 48 F | Rb | H2 | 8.0 | pre | 6.0 | 5.8 | 8 | 119 | 15 |
| 1) 74 M | Rb | H1 | 1.0 | post | 1.8 | 2.5 | 14 | 157 | 11 |
| 2) 58 F | D | H1 | 2.0 | post | 7.7 | 8.2 | 28 | 219 | 8 |
| 3) 65 M | S | H3 | 6.0 | post | 9.3 | 9.2 | 11 | 142 | 13 |

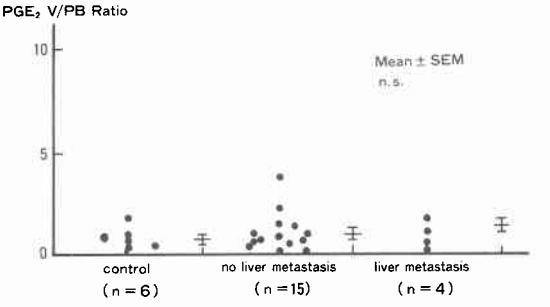
PB : peripheral blood, A : afferent artery, DV : draining vein
M : male, F : female, * : not measured
intra : intraoperative, pre : preoperative, post : postoperative

**Fig. 4** Correlationship between $PGE_2$ levels in the supernatant of cultured medium of mononuclear cells in the peripheral blood and in the draining vein.




PB-$PGE_2$ : $PGE_2$ level in the supernatant of cultured medium of mononuclear cells in the peripheral blood.
DV-$PGE_2$ : $PGE_2$ level in the supernatant of cultured medium of mononuclear cells in the draining vein.

**Fig. 5** $PGE_2$ V/PB Ratio in colorectal cancer patients with or without liver metastasis




$$PGE_2\ V/PB\ Ratio = \frac{PGE_2 \text{ level in the supernatant of cultured mononuclear cells in draining vein}}{PGE_2 \text{ level in the supernatant of cultured mononuclear cells in the peripheral blood}}$$

腫瘍灌流静脈血と末梢血中の単核球の $PGE_2$ 産生能力を比較するために腫瘍灌流静脈血と末梢血から得られた単核球を培養し，その上清中 $PGE_2$ 濃度を測定したが，両者の間には **Fig. 4** にみられるように正の相関が認められた．しかし肝転移群と非肝転移群とで検討すると，灌流静脈血と末梢血における単核球の $PGE_2$ 産生能力には大きな差はみられなかった（**Fig. 5**）．

3）癌増殖局所における病理組織学的検討と炎症性細胞浸潤の検討

$PGE_2$ V/A 比と腫瘍の大きさ，深達度，リンパ管侵襲（ly 因子），静脈侵襲（V 因子）などの病理組織学的因子との間には統計学的に有意な差は認められなかった（**Table 2**）．

しかし癌増殖局所における炎症性細胞浸潤の程度と $PGE_2$ V/A 比とを検討すると $PGE_2$ V/A 比は G3では7.8±1.3，G2では8.9±1.4，G1では12.2±1.4と細胞浸潤の程度が高度（G3）から軽度（G1）と小さくなるにつれて上昇し，G3と G1との間には統計学的に有意差が認められた（**Table 2**）．また腫瘍の浸潤様式との関連を検討すると inf $\alpha$ を示す群の $PGE_2$ V/A 比6.4±0.9は inf $\gamma$ を示す群15.6±3.6，および inf $\beta$ を示す群10.3±1.1に比較して統計学的に有意に低値であった．

4）癌増殖局所における浸潤細胞の免疫組織学的同定

Leu2a 陽性細胞は緑色に，Leu15陽性細胞は赤色に発色した．このため Leu2a 陽性 Leu15陽性細胞（$Leu2a^+Leu15^+$）は黄色に発色した（**Fig. 11**）．$Leu2a^+$ $Leu15^+$，すなわちサプレッサーT 細胞数と $PGE_2$ V/A 比との間には統計学的に有意な相関関係は認められなかった（**Fig. 6**）．またインターロイキン2リセプター（以下 IL-2リセプター）陽性細胞は赤色に発色した（**Fig. 12**）．IL-2リセプター陽性細胞数は $PGE_2$ V/A 比が大きくなるにつれて減少し，両者の間には統計学的に負の相関関係が認められた（**Fig. 7**）．

5）大腸癌組織及び非癌部粘膜の $PGE_2$ 不活化率の検討

大腸癌組織から遊離される $PGE_2$ 量は19例の平均で397.6±107.2ng/g wet tissue であるのに対し，非癌部粘膜では101.0±14.4ng/g.w.t.であり，両者の間には統計学的有意差が認められた（$p<0.05$）（**Table 3a**）．一方 $PGE_2$ の不活化代謝物の検討では癌組織においては341.0±135.7ng/g.w.t.，非癌部粘膜では186.0±22.9ng/g.w.t.であり，癌組織における不活化代謝物は非癌部粘膜に比較して多い傾向がみられたが，統計学的有意差は認められなかった（**Table 3b**）．ところが $PGE_2$ の不活化率（R)%を R＝100×cyclo $PGE_2$/(cyclo $PGE_2$＋$PGE_2$）で表すと，癌組織における平均の不活化率43.2±4.0%は非癌部粘膜の65.2±3.0%よ

**Table 2** $PGE_2$ V/A Ratio and histopathological variables

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Size | 1) <10cm | (n＝10) | 7.9±1.8 | |
| | 2) 10cm≦ <30cm | (n＝25) | 9.7±1.0 | N.S. |
| | 3) 30cm≦ | (n＝11) | 8.0±1.3 | |
| Depth of invasion | 1) ≦ pm | (n＝ 9) | 6.7±1.0 | |
| | 2) ss, a1 | (n＝19) | 10.0±1.4 | N.S. |
| | 3) s2, a2 | (n＝18) | 9.7±1.4 | |
| ly | 1) ly(−) | (n＝36) | 8.4±0.9 | N.S. |
| | 2) ly(＋) | (n＝10) | 11.5±1.6 | |
| V | 1) v (−) | (n＝37) | 9.1±0.9 | N.S. |
| | 2) v (＋) | (n＝ 9) | 9.8±2.0 | |
| Growth pattern | 1) inf $\alpha$ | (n＝16) | 6.4±0.9 | * & |
| | 2) inf $\beta$ | (n＝27) | 10.3±1.1 | |
| | 3) inf $\gamma$ | (n＝ 3) | 15.9±3.6 | |
| Round cell infiltration | 1) Little or None($G_1$) | (n＝19) | 12.2±1.4 | * |
| | 2) Moderate($G_2$) | (n＝15) | 8.9±1.4 | |
| | 3) Marked($G_3$) | (n＝12) | 7.8±1.3 | |

* : $p<0.05$, & : $p<0.01$

**Fig. 6** $PGE_2$ V/A Ratio and the number of tumor-infiltrating Leu2a and Leu15 positive cells.

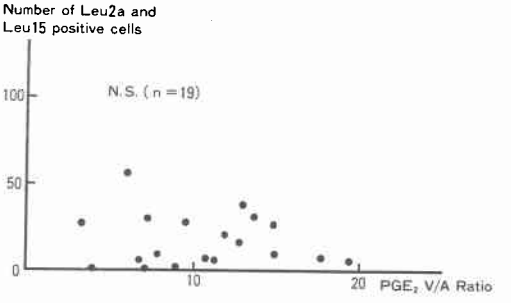



**Fig. 7** Correlationship between $PGE_2$ V/A Ratio and the the number of tumor-infiltrating IL-2 receptor positive cells.

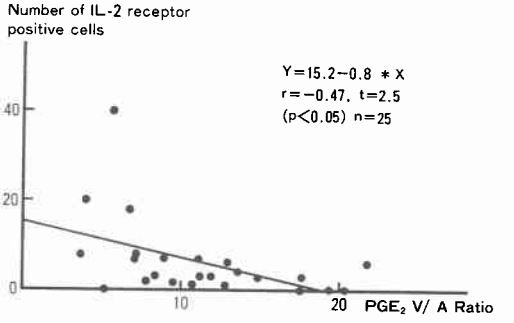


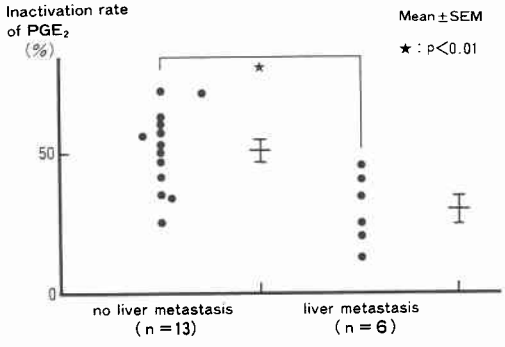
**Table 3** Levels of $PGE_2$ and its metabolites in the cultured tissue of colorectal cancer and normal colonic mucosa.

| case# | Age·Sex | Site | Cancer tissue | | | normal mucosa | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | $PGE_2$ ng/g·wt | cyclo $PGE_2$ ng/g·wt | Ratio (%) | $PGE_2$ ng/g·wt | cyclo $PGE_2$ ng/g·wt | Ratio (%) |
| 1) | 76 M | A | 282.6 | 95.9 | 25.3 | 146.2 | 240.4 | 62.2 |
| 2) | 74 M | Rb | 45.4 | 58.8 | 56.4 | 36.9 | 202.7 | 84.6 |
| 3) | 65 F | C | 60.4 | 68.0 | 53.0 | 104.8 | 172.4 | 62.2 |
| 4) | 64 M | Rs | 70.6 | 185.8 | 72.4 | 7.7 | 65.4 | 89.0 |
| 5) | 54 M | A | 25.9 | 46.1 | 62.6 | 66.5 | 248.0 | 78.9 |
| 6) | 53 M | A | 138.2 | 250.0 | 57.7 | 66.1 | 240.6 | 78.5 |
| 7) | 57 M | D | 118.4 | 299.5 | 71.6 | * | * | * |
| 8) | 54 M | S | 408.6 | 417.6 | 50.5 | 139.8 | 300.6 | 68.3 |
| 9) | 68 F | R | 165.8 | 111.4 | 41.1 | * | * | * |
| 10) | 74 M | R | 1646.3 | 2545.1 | 60.7 | 147.7 | 411.0 | 73.6 |
| 11) | 55 M | S | 361.4 | 186.6 | 34.0 | 99.8 | 97.3 | 49.4 |
| 12) | 74 M | Rb | 386.6 | 211.8 | 35.4 | 41.5 | 90.8 | 68.6 |
| 13) | 72 M | S | 310.9 | 270.0 | 46.5 | 115.8 | 256.5 | 68.9 |
| 14) | 49 F | Rb | 222.1 | 37.9 | 12.9 | 280.0 | 185.2 | 39.8 |
| 15) | 65 M | R | 1440.0 | 762.6 | 34.6 | 121.4 | 279.1 | 69.7 |
| 16) | 29 F | S | 199.2 | 167.1 | 45.6 | 106.4 | 161.6 | 60.3 |
| 17) | 41 F | Rb | 751.2 | 254.8 | 25.8 | 56.3 | 79.2 | 58.5 |
| 18) | 73 M | A | 446.0 | 114.0 | 20.4 | 102.2 | 134.4 | 56.8 |
| 19) | 76 M | R | 243.7 | 166.5 | 40.6 | 134.1 | 159.0 | 54.3 |
| | | | 397.6 ±107.2 ⓐ | 341.0 ±135.7 ⓑ | 43.2 ±4.0 ⓒ | 101.0 ±14.4 ⓐ | 186.0 ±22.9 ⓑ | 65.2 ±3.0 ⓒ |

ⓐ: $p<0.05$ ⓑ: N.S. ⓒ: $p<0.001$ *: not measured

$$\text{Ratio (\%)} = \frac{(\text{cyclo } PGE_2)}{(PGE_2)+(\text{cyclo } PGE_2)} \times 100$$

**Fig. 8** The inactivation rate of $PGE_2$ in the primary colorectal cancer tissue with or without liver metastasis.




り低値であり，また個々の症例においても前者はすべて低い値を示していた．両者の間には統計学的に有意差が認められた（$p<0.001$）（**Table 3c**）．

さらに同時性肝転移例の原発大腸癌組織における不活化率29.9±5.1%は非肝転移例の51.3±4.0%に比較して明らかに低値であった($p<0.01$)（**Fig. 8**）．また非癌部大腸粘膜における $PGE_2$ の不活化率は同時性肝転移例では56.6±4.0%，非肝転移例では69.4±3.1%と前者が低値であり，統計学的にも有意差が認められた（$p<0.05$）（**Fig. 9**）．

6）$PGE_2$ V/A 比と大腸癌組織 $PGE_2$ 不活化率の相関

**Fig. 9** The inactivation rate of $PGE_2$ in the cultured tissue of colorectal cancer and normal colonic mucosa.

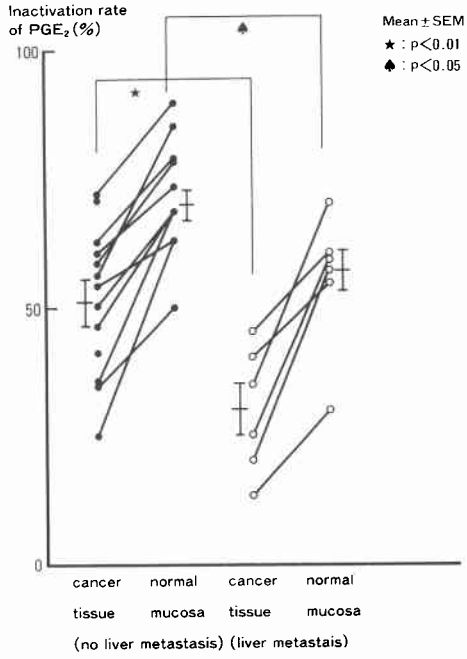
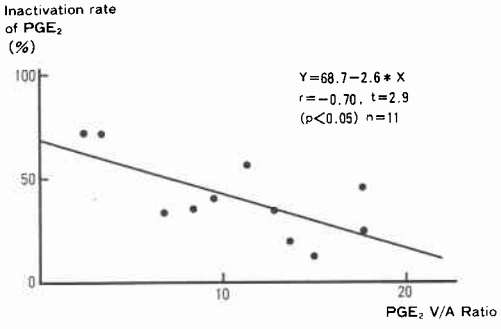



**Fig. 10** Correlationship between $PGE_2$ V/A Ratio and the inactivation rate of $PGE_2$ in the cultured tissue of colorectal cancer.




大腸癌組織 $PGE_2$ 不活化率の低い症例ほど $PGE_2$ V/A が高くなっており，両者の間には統計学的に負の相関関係が認められた（**Fig. 10**）．$PGE_2$ V/A 比は大腸癌組織や非癌部粘膜からの $PGE_2$ 遊離量とは有意な相関は認められなかった．

## 考　察

癌に免疫応答があるとすれば，それは癌と担癌生体の接点である癌増殖先進部に最も強く現れるはずである．腫瘍に対する生体の防御機構は細胞性免疫がつか

**Fig. 11**　A double arrow indicates a Leu2a$^+$Leu15$^+$cell(yellow); suppressor T cell. A single arrow indicates a Leu2a$^+$Leu15$^-$ cell(green); Cytotoxic-killer T cell. Right; increased number of tumor-infiltrating Leu2a$^+$Leu15$^+$ cells. Left; decreased number of tumor-infiltrating Leu2a$^+$Leu15$^+$ cells

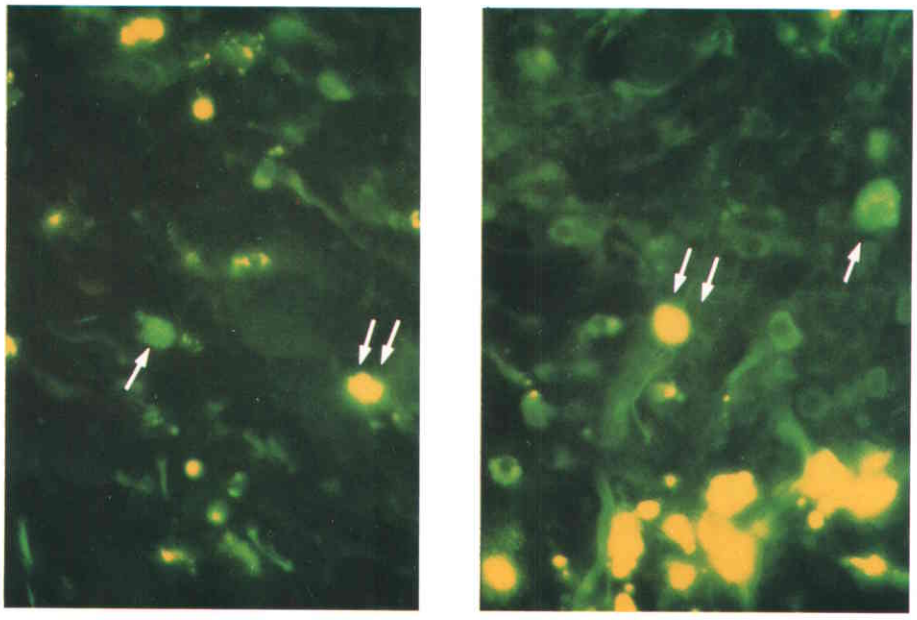
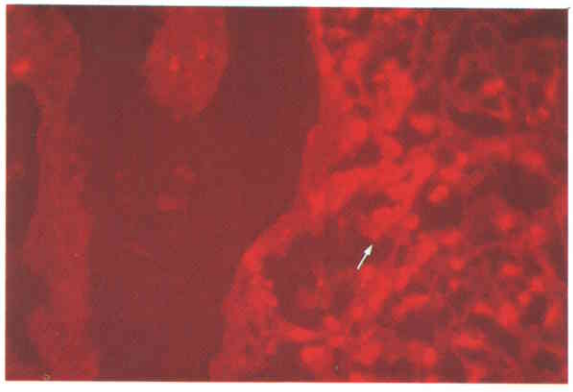


**Fig. 12**　An arrow indicates an IL-2 receptor positive cell (red).



さどるといわれている．菊池ら[15]は胃癌において非癌粘膜はB-cellの浸潤が大部分であるのに対し，癌組織ではリンパ球反応のある場合にT-cellが圧倒的に多く，しかも初期粘膜内癌で既にT-cellがB-cellに優越していたと報告した．また久保田ら[18]は，大腸癌においても癌増殖先進部に集る細胞浸潤のほとんどがT-cellであると報告した．さらに彼らは大腸腺腫，大腸早期癌，進行癌を比較検討し，大腸癌患者における癌増殖局所における局所免疫能は炎症性細胞浸潤の程度を指標とすれば早期癌で最も強く，癌の進行度特に転移とともに低下することを報告した．すなわち癌と生体との接点における局所免疫は肝転移をはじめ転移に対する第1段階の防御機構と考えられ，局所免疫能が低下すれば転移が成立しやすくなるものと推察される．

局所免疫はT-cellを主体とする細胞性免疫により担われているが，一方でその細胞性免疫は$PGE_2$によって抑制されることが知られている[13)14)17)18)]．担癌マウスの免疫不全状態[19]やHodgkin病患者のアネルギー状態[20]がプロスタグランジンの合成阻害剤であるインドメサシンで改善をみたという報告は$PGE_2$が担癌生体の免疫不全に重要な係わり合いを持つことを示唆している．

しかし$PGE_2$が大腸癌原発巣における局所免疫能や肝転移とどのような関係を有するかについてはこれまでのところ報告がみられていない．そこで筆者はまず局所循環の観点から腫瘍の影響を最も強く受けていると考えられる腫瘍灌流静脈血(V)中$PGE_2$濃度と腫瘍流入動脈(A)中$PGE_2$濃度を測定した．その結果腫瘍灌流静脈血中$PGE_2$濃度は流入動脈中$PGE_2$濃度に比較して明らかに高値であった．腫瘍灌流静脈血中

$PGE_2$高値については筆者が検索した範囲では大腸癌ばかりか他のいかなる腫瘍においても今までに報告をみない．

一般に固形悪性腫瘍組織では$PGE_2$を多く産生するとの報告は，Bennet[21]が1977年乳癌で報告して以来子宮癌[22]，大腸癌[23]，肺癌[24]などでみられている．しかし$PGE_2$は1回の肺循環でそのほとんどが代謝されるため，末梢血で$PGE_2$の上昇をみることは少ない[25]．今回測定した大腸癌患者での採血部位のうち腫瘍灌流静脈血だけ$PGE_2$濃度が上昇していたのはこの理由によると考えられる．Vergoteら[26]も乳腺の悪性腫瘍組織の$PGE_2$濃度は良性腫瘍のそれに比較して有意に高いが，末梢血中濃度は必ずしも高くなったと報告しており，同様の機序によるものと考えられる．

一方，肝転移群と非肝転移群の末梢血，動脈血，および灌流静脈血の$PGE_2$値を比較検討したが，その絶対値ではほとんど差は認められなかった．しかし$PGE_2$は局所で産生され，その局所で一部代謝される[17][41]．このような物質では個々の血中の絶対値をみるよりは，クリアランスをとることが適切と考えられる．通常局所のクリアランスは（V−A)/Aで表される．これを変形すると(V/A−1)となり，この結果V/A比はクリアランスを表す一つの指標と考えられる．

そこで$PGE_2$ V/A比をとり，検討すると，V/A比は肝転移群では非肝転移群に比較して有意に高値を示していた．特にその直径が2.0cm以下の小肝転移症例では$PGE_2$ V/A比は高い値を示していた．また，術後経過観察中（最長3年，最短1年6か月）に3例（治癒切除32例中3例；10%）が，術後6か月から9か月に肝転移をきたした．これらの症例の$PGE_2$ V/A比はそれぞれ13.2, 11.2, 8.2で，**Fig. 3**における白丸の症例にあたり，手術時肝転移の発見されなかった症例(非肝転移群)中でも$PGE_2$ V/A比が高値をしめす症例であった．一方$PGE_2$ V/A比が8以下の低値を示した症例では少なくとも経過観察中（最長3年，最短1年6か月）には術後肝転移再発が認められていない．以上の事実から$PGE_2$ V/A比と肝転移の発症とは密接な関係があり，$PGE_2$ V/A比は術中の微小肝転移巣の存在により起こると考えられている治癒切除後肝転移のハイリスク群選別の指標として有用と考えられる．

臨床的に肝転移検索のための指標としてCEA値が頻用されており，灌流静脈血のCEA値を測定した論文も散見される[27]．多淵ら[27]は肝転移例における灌流静脈血中のCEA値は末梢血に比較して全例陽性を示し，その測定は肝転移の予知に有用であると報告した．今回検索した14例の肝転移例において灌流静脈血のCEA値を検討した．**Table 1**において症例1)2)4)5)のような2.0cm以下の肝転移巣においては末梢血と灌流静脈血のCEA値の間にほとんど差が認められなかった．末梢血と灌流静脈血のCEA値の間に明らかな差が認められたのは14例中症例5)6)9)13)の4例（29%）であったが，6)9)13)の3例は末梢血濃度が極めて高いため肝転移の存在は臨床上ほぼ間違いないと推察され，（実際$H_2$, $H_3$症例であった）術後肝転移予測における灌流静脈血のCEA値測定の意義は少ないと考えられる．したがって今回の検討から臨床上重要な微小肝転移巣の検索および治癒切除後肝転移のハイリスク群の選別のためには$PGE_2$ V/A比のほうがCEAよりも遙かに優れた指標であると考えられる．

灌流静脈血中の$PGE_2$濃度の上昇機序については2つの可能性が考えられる．すなわち血中因子と腫瘍局所の因子である．血中因子には単核球の$PGE_2$産生[28]のほかに採血手技に伴う赤血球，血漿板，血管内皮損傷などがあげられるが[29]，今回の採血では各症例とも同一の採血手技で行ったため，測定値の比較の際に手技に伴う因子を除外して考えてよい．したがって血中$PGE_2$上昇における血中の主要因子としては単核球の$PGE_2$産生を主に考えればよい．

単核球にはマクロファージとリンパ球とが含まれているが，$PGE_2$を産生するのは主としてマクロファージとされ，また$PGE_2$産生マクロファージのほとんどが免疫抑制性（サプレッサー）マクロファージであるともいわれている[30]．Balchら[31]は健常人と大腸癌患者の末梢血の単核球の培養を行い，大腸癌患者の方が統計学的に有意に$PGE_2$の産生量が多いことを報告した．

これらを考慮すると灌流静脈血中の$PGE_2$濃度の上昇機序については，1）灌流静脈血中単核球の$PGE_2$産生亢進，2）腫瘍局所の因子の2つを検討する必要があると考えられる．そこで筆者は先ず，1）灌流静脈血中単核球の$PGE_2$の産生が亢進しているか否かを検索するために，末梢血と腫瘍灌流静脈血の単核球の$PGE_2$産生能の差異を検討した．このように末梢血と腫瘍灌流静脈血の単核球培養を行い，比較検討した報告はこれまでのところみられていない．その結果，腫瘍灌流静脈血単核球の48時間培養上清中の$PGE_2$量は末梢血のそれよりもやや上昇していたが，今回の検討で得られた腫瘍灌流静脈血中の$PGE_2$上昇を説明できうるほ

ど，腫瘍灌流血中単核球の$PGE_2$産生能が亢進しているとはいえなかった．

ところで今回の検討では流入動脈血の単核球$PGE_2$産生能力の測定を行わなかった．しかし，流入動脈血と末梢血の$PGE_2$濃度がほぼ同じであったことから，流入動脈血の単核球$PGE_2$産生能力は末梢血とほぼ同じであると考えれば，腫瘍灌流血中単核球の$PGE_2$産生能が際立って亢進していなかった事実から，$PGE_2$ V/A比の上昇を血中単核球由来であると説明するには無理がある．したがって$PGE_2$ V/A比の上昇は灌流静脈血中単核球の$PGE_2$産生能亢進によるものではなく，むしろ腫瘍局所そのものに由来しているものと考えられた．

そこで筆者は腫瘍局所における病理組織学的な諸因子と$PGE_2$ V/A比との関係について検討した．$PGE_2$ V/A比と腫瘍の大きさ，深達度，ly, v因子などとは相関関係は認められなかった．しかし，炎症性細胞浸潤の程度が高度（G3）から軽度（G1）と小さくなるにつれて，$PGE_2$ V/A比が増大する傾向がみられ，G3とG1の間には統計学的に有意差が認められた．また腫瘍の浸潤形態と$PGE_2$ V/A比との比較ではinf $\beta$群および inf $\gamma$群の$PGE_2$ V/A比はinf $\alpha$群のそれに比べて高く，いずれも統計学的有意差が認められた（**Table 2**）．したがって$PGE_2$ V/A比には腫瘍局所因子としての炎症性細胞浸潤の程度および腫瘍の浸潤形態が大きく関与していると考えられた．

そこで$PGE_2$ V/A比に炎症性細胞浸潤の程度が関与していることから，その詳細を検討するため免疫組織化学的手法を用いて浸潤細胞のT細胞サブセットを検討した．その結果，$PGE_2$ V/A比の上昇とともに腫瘍増殖局所にIL-2リセプター陽性細胞数の減少が認められた．

$PGE_2$にはその免疫薬理作用として細胞性免疫の抑制[17)18)]とサプレッサー細胞の誘導[32)33)]がみられるとされている．免疫反応は一般にHelper/Inducer T細胞とSuppressor/Cytotoxic T細胞相互のバランスにより営まれている．この中で，サプレッサーT細胞は一般に免疫反応を進ませないように規制する役割を果たしているとされ[34)]，腫瘍免疫に関してはcytotoxic killer T細胞やnatural killer細胞などの抗腫瘍効果を持つ細胞の機能を抑えることにより，正の免疫応答を負の方向に向ける役割を果たしている[35)]．またサプレッサー細胞は腫瘍免疫の抑制のみならず腫瘍細胞が生体の免疫監視機構からくぐりぬける逃避現象に重要な働きをもつものとしても注目されている[36)]．今回の検討では$PGE_2$ V/A比とともにLeu2a$^+$ Leu15$^+$，すなわちサプレッサーT細胞数の増加は認められなかった．しかし，$PGE_2$ V/A比の増加とともに炎症性細胞浸潤が明らかに減少しているにもかかわらず，細胞浸潤の一つのサブセットであるサプレッサーT細胞数が少なくとも減少していないということは癌増殖局所において細胞浸潤の中におけるサプレッサーT細胞の割合が増加していると推察することも可能である．しかし，この問題はさらに検討しなければならない．

一方，IL-2リセプター抗体はUchiyamaら[37)]が発見したTac抗原（T-activated antigen）に対する抗体として作られたもので，その陽性細胞は活性化リンパ球を表すとされている．この意味で真のインターロイキン2リセプターとは多少意味合いが異なるが[38)]，$PGE_2$ V/A比の増加とともに活性化リンパ球自体の数が減少していることは，細胞性免疫の抑制がみられると考えることができよう．以上の免疫組織学的な検討から$PGE_2$ V/A比が増加するにつれ，局所免疫能が低下し，一種の局所免疫不全状態に陥っていることが推察された．したがって$PGE_2$ V/A比は局所免疫不全を表す一つの指標である可能性が示唆された．

さらに$PGE_2$ V/A比と腫瘍の浸潤形態が深い関連を持っていることが判明したため，筆者は腫瘍組織と$PGE_2$の関係を検討してみた．Langeら[39)]はクローン病の大腸粘膜と大腸癌組織を比較し，大腸癌組織において$PGE_2$不活化酵素の活性が低いことを報告した．筆者も局所において$PGE_2$が不活化されていることに注目し，$PGE_2$の不活化率を上記の計算式で算出した．その結果，大腸癌組織の$PGE_2$不活化率は個々の症例においてすべて非癌部粘膜に比較して明らかに低かった．この事実は癌組織内における$PGE_2$不活化酵素の活性が非癌粘膜に比較して明らかに低いことを示唆しており，Langeらと同様の結果が得られた．しかし彼らの報告では，クローン病の病期による違いや大腸癌の病理組織学的な因子と$PGE_2$の不活化率との比較検討がなされていなかった．本検討では自験例19例（肝転移例6例，非肝転移例13例）で，大腸癌組織の$PGE_2$不活化率と病理組織学的諸因子との比較検討を行ったが，統計学的に有意差の認められた因子は肝転移の有無のみであった．すなわち，肝転移例における大腸癌組織の$PGE_2$不活化率は非肝転移例に比較して明らかに低値を示した．このことは同時性肝転移例の原発腫瘍組織内$PGE_2$不活化酵素活性が非肝転移例に比較し

て低いことを示唆している．特に$PGE_2$不活化率が12.8%と最も低い症例14)は著明な静脈侵襲とリンパ管侵襲を伴った同時性肝転移症例であった．この症例は$PGE_2$の組織不活化率が肝転移や脈管侵襲に深く関与している可能性を示唆していると考えられ，今後症例数を増加させることにより，その関連性をより詳細に検討してゆきたいと考えている．

次に大腸癌組織の$PGE_2$不活化率と局所免疫不全の指標と考えられる$PGE_2$ V/A比がともに肝転移の有無と深い関係を有していることから両者の関連を比較検討した結果，癌組織$PGE_2$不活化率の低い症例ほど$PGE_2$ V/A比が高くなっていることが明らかとなった．前述のように$PGE_2$ V/A比は$PGE_2$の癌増殖局所におけるクリアランスを表しているが，一般にこの比は産生と喪失のバランスにより変化し，この比の上昇する機序は組織における$PGE_2$産生の亢進および喪失の低下などが考えられる．今回の検討で$PGE_2$ V/A比は大腸癌組織からの$PGE_2$産生量ではなく，癌組織$PGE_2$不活化率の低下と有意な相関が認められたことから，$PBE_2$ V/A比上昇は$PGE_2$喪失の低下すなわち癌組織における$PGE_2$不活化率の低下に起因すると考えられる．言い換えれば局所における$PGE_2$不活化酵素活性の低下こそが局所免疫不全の主要因であると考えられる．

さらに興味深いことに同時性肝転移例の非癌部大腸粘膜の$PGE_2$不活化率は手術時肝転移のみられなかった症例の非癌部大腸粘膜の$PGE_2$不活化率に比較して有意に低い値を示していた．すなわちこのことは肝転移を有する症例では大腸癌組織のみならず非癌部粘膜においても$PGE_2$の不活化酵素活性が低いことを示唆している．しかし，このことを証明するためには，さらに数多くの検討が必要である．

また，今回の検討で癌組織からの$PGE_2$の遊離が非癌部粘膜に比較して多かった事実は一体何に由来するのであろうか．癌組織中で$PGE_2$を産生する可能性のあるものは，腫瘍細胞自身とマクロファージや白血球など炎症性浸潤細胞の2種類が考えられるが，そのいずれかについては未だ結論をえるまでには至っていない．Fultonら[40]のマウス乳癌細胞株における報告にみるように$PGE_2$を産生する腫瘍細胞が存在することも事実である．彼らは転移能の高い細胞ほど$PGE_2$の含有量が高いと報告している．筆者は以下の理由で，癌組織中の$PGE_2$の由来を炎症性細胞よりも腫瘍細胞の因子のほうに求めたい．仮に癌組織中の$PGE_2$の由来が炎症性細胞に大きく関与しているとすれば，$PGE_2$ V/A比が大きくなるにつれて炎症性細胞浸潤の程度は大きくなるはずである．しかし筆者の検討では$PGE_2$ V/A比が大きくなるにつれて炎症性細胞浸潤の程度は小さくなっていた．このことから癌組織中の$PGE_2$上昇に炎症性細胞浸潤が関与する割合は少ないと考えられる．また今回の検討で，腫瘍の浸潤形態がinf $\alpha$からinf $\gamma$と圧排性から浸潤性になるにつれ，$PGE_2$ V/A比が上昇していた結果からも，癌組織中の$PGE_2$は腫瘍細胞に由来すると考えるほうが無理がない．

以上，大腸癌の増殖局所における免疫不全状態を$PGE_2$の観点から解析し，肝転移との関連を検討した．その結果，大腸癌増殖局所における$PGE_2$不活化率の低下により$PGE_2$が局所に蓄積し，その$PGE_2$が局所免疫能を抑制し，このため肝転移が起こりやすい環境が作られていると考えられた．したがって，例えばシクロキシゲナーゼ合成阻害剤であるインドメサシン投与により$PGE_2$産生を抑制したり，$PGE_2$の組織不活化率をなんらかの方法で上昇させるなど，癌増殖局所における$PGE_2$を蓄積させないような治療上の工夫が行えれば，それは大腸癌肝転移の予防や予後向上に繋がるものと推察された．今後大腸癌肝転移の発生機序に関してアラキドン酸カスケードとの関連でさらに多くの研究がなされ，その機序が解明され，臨床応用されることを期待する．

稿を終えるにあたり，御指導，御校閲を賜りました森岡恭彦教授に深甚なる謝意を捧げますとともに，終始御指導，御助言を賜りました武藤徹一郎助教授，沢田俊夫博士，斎藤英昭博士，久保田芳郎先生，および医局諸兄姉に心より御礼を申上げます．

本論文の要旨は第88回外科学会総会（1988．4新潟）および第32回消化器外科学会（1988．7金沢）において発表した．また本研究の一部は文部省科学研究費63480299及び厚生省がん研究助成金62-21の補助を受けた．

## 文　献

1) 森岡恭彦，小西文雄，武藤徹一郎：大腸癌患者治療のプロトコール．臨外　42：802—809，1987
2) 武藤徹一郎，上谷潤二郎，沢田俊夫ほか：大腸診断学の歩みと外科．胃と腸　20：273—281，1985
3) Fortner JG, Silva JS, Golby RB et al: Multivariate analysis of personal series of 247 consecutive patients liver metastasis from colo-rectal cancer: Treatment by hepatic resection. Ann Surg 199：306—316，1984
4) 洲之内広紀，武藤徹一郎，長島郁雄ほか：肝転移を

伴う大腸癌の手術. 外科診療　30：931—938, 1988
5) 三浦　健, 出月康夫, 和田達雄：体内埋めこみ式動注ポンプ Infusaid と Infuse-A-Port. 癌と化療 12：1949—1961, 1985
6) 土屋周二：機能保持及び肝転移の予防を指向した直腸癌治療の研究. 厚生省特別助成土屋班, 昭和62年度業績集
7) Burnes FJ, Praff J: Vascular invasion in carcinoma of the colon and rectum. Am J Surg 92：704—709, 1956
8) Talbot IC, Ritchie S, Leighton MH et al: The clinical significance of invasion of veins by rectal cancer. Br J Surg 67：439—442, 1980
9) 進藤勝久, 神前五郎, 森　武貞ほか：直腸癌術後の予後に関する病理組織学的研究. 日外会誌　81：527—535, 1979
10) 小西文雄：大腸癌の静脈侵襲に関する臨床病理学的研究. 日消病会誌　80：1599—1609, 1983
11) Black MM, Freeman C, Mork T et al: Prognostic significance of microscopic structures of gastric carcinoma and their regional lymphnodes. Cancer 27：703—711, 1971
12) Jass JR, Atkin WS, Cuzick J et al: The grading of rectal cancer: Historical perspectives and a multivariate analysis of 447 cases. Histopathology 10：437—459, 1986
13) Leung KH, Mihich E: Prostaglandin modulation of development of cell-mediated immunity in culture. Nature 288：597—600, 1980
14) Backer PE, Fahey JV, Munck A: Prostaglandin inhibition of T-cell proliferation is mediated at two levels. Cell Immunol 61：52—61, 1981
15) 菊池浩吉：癌免疫をめぐる話題—胃, 腸癌と局所免疫. 消外　4：133, 1981
16) 久保田芳郎, 武藤徹一郎, 沢田俊夫ほか：大腸癌組織発生, 増殖, 進展の過程における局所浸潤リンパ球サブセットの免疫組織学的検討. 消と免疫 16：41—46, 1986
17) 片山茂裕, 川上正舒：プロスタグランジン—臨床医のためのマニュアル. 医典社, 東京, 1985, p39—41
18) 加藤幸太郎, 室田誠逸：生体防御の機能発現とプロスタグランジン. 生体防御　2：81—97, 1985
19) Rosenstein MM, Pelus LM, Strausser HR: Host mediated immune-suppression in tumor-bearing mice: In vitro reversal by indomethacine of removal of adherent cells. Fed Proc 37：1451, 1978
20) Goodwin JS, Messner RP, Bunkhurst AD et al: Prostaglandin producing suppressor cells in Hodgkin disease. N Engl J Med 297：963—968, 1977
21) Bennett A, Tacca D, Stamford IF et al: Prostaglandins from tumors of human large bowel. Br J Cancer 35：881—884, 1977
22) Sanders RR, Lee WH, Kon L et al: Plasma prostaglandin F levels and malignant tumors of the female genital tract. Br J Obstet Gynecol 87：139—142, 1980
23) Karmali RA: Prostaglandins and cancer. PGs Med 5：11—28, 1980
24) Malachi T, Chaimoff CH, Feller N et al: Prostaglandin E2 and cyclic AMP in tumor and plasma of breast cancer patients. J Cancer Res Clin Oncol 102：71—79, 1981
25) Honn KV, Bockman RS, Marnell LJ: Prostaglandins and cancer; a review of tumor initiation through tumor metastasis. Prostaglandins 21：833—864, 1981
26) Vergote I, Keersmaekers G, Uyttenbroeck F et al: PGF2 alpha levels in breast cancer tissue. PGs LTs Med 16：249, 1984
27) 多淵芳樹, 出口浩之, 今西　毅ほか：大腸癌における血中 CEA 上昇関連因子に関する臨床病理学的研究—門脈血ならびに末梢血中 CEA 測定結果からの検討. 日外会誌　87：1540—1547, 1987
28) Goodwin JS, Bankhurst AD, Messner RP: Suppression of human T-cell mitogenesis by prostaglandin: Existence of a prostaglandin producing suppressor cell. J Exp Med 146：1719—1734, 1977
29) 鹿取　信, 山本尚三：プロスタグランジン研究法. 現代化学　6(増)：57—61, 1986
30) Balch CM: Immune responses to tumor antigens and their clinical applications. Surgery 100：562—571, 1986
31) Balch CM, Dougherty PA, Cloud GA et al: Prostaglandin E2-mediated suppression of cellular immunity in colon cancer patients. Surgery 95：71—77, 1984
32) Rogers TJ, Nowowiejski I, Webb DR: Partial characterization of a prostaglandin-induced suppressor factor. Cell Immunol 50：82—93, 1980
33) Fisher A, Durandy A, Griscelli C: Role of prostaglandin E2 in the induction of non-specific T lymphcyte suppressor activity. J Immunol 126：1452—1455, 1981
34) Roite IM: Essential Immunology. Blackwell, Oxford, 1984, p101—105
35) Waldmann TA, Blaese RM, Broder S et al: Disorders of suppressor immunoregulatory cell in the pathogenesis of immunodeficiency and autoimmunity. Ann Intern Med 88：226—238,

1978
36) Fujimoto S, Green MZ, Sehon AH: Regulation of the immune response to tumor antigens. Immuno-suppressor cell in tumor bearing hosts. J Immunol 116: 791—806, 1976
37) Uchiyama T, Broder S, Waldmann TA: A monoclonal anti-body (anti-tac) reactive with activated and functionally mature human T cells. J Immunol 126: 1393—1403, 1981
38) 羽室淳爾：リコンビナントIL-2を用いた免疫応答の解析．代謝 22(臨増)：33—42, 1985
39) Lange K, Simmet T, Peskar BM et al: Determination of 15-keto-13,14-dihydroprostaglandin E2 and prostaglandin D2 in human colonic tissue using a chemilumine scence enzyme immuno-assay with catalase as labeling enzyme. In Advances Prostaglandin, Thromboxane and Leukotriene Research 15: 35—38, 1985
40) Fulton AM, Heppner GH: Relationships of prostaglandin E and natural killer sensitivity to metastatic potential in murine mammary adenocarcinomas. Cancer Res 45: 4779—4784, 1985
41) Samuelsson B: Biosynthesis of prostaglandins. Fed Proc 31: 1442—1450, 1972

## The Role of Prostaglandin $E_2$ on Liver Metastasis of Colorectal Carcinoma

Koki Sunouchi
First Department of Surgery, University of Tokyo

The role of prostablandin $E_2$ ($PGE_2$) both on hepatic metastasis of colorectal carcinoma and on the local immunity at the primary site was investigated. Forty six patients with colorectal carcinoma were divided into two groups; 14 with liver metastasis (group A) and 32 without liver metastasis (group B). Samples were obtained from the draining vein, from the afferent artery, and from the peripheral vein. The level of $PGE_2$ was measured by RIA assay for each sample. The mean level of $PGE_2$ from the draining vein was higher than those from both the feeding artery and the peripheral vein. These differences were statistically significant. The V/A ratio of $PGE_2$ ($PGE_2$ level of the draining vein/$PGE_2$ level of the afferent artery) was also calculated. The V/A ratio of group A was significantly higher than that of group B. Histological (inflammatory cell infiltration), immunohistochemical (T cell subsets) and biochemical (inactivation of $PGE_2$) examinations were performed to determine the local immunity in about half of the patients. In patients with liver metastasis, inflammatory cell infiltration, IL-2 receptor positive cells infiltration and the inactivation of $PGE_2$ were decreased. We conclude that $PGE_2$ could play a role in suppressing local immunity and have adverse effect on liver metastasis.

Reprint requests: Koki Sunouchi First Department of Surgery, University of Tokyo
7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo, 113 JAPAN