

原 著

胃癌周術期における血中 rapid turnover protein 値の 推移と非特異的免疫学的指標との関連性

東邦大学医学部外科学第1講座

鷲 澤 尚 宏

31例の stage I, II 胃癌患者を対象に、周術期における栄養状態の変動と宿主免疫能の変動の関連性をみる目的で albumin (Alb) と transferrin (Trf), prealbumin (PA), retinol 結合蛋白 (RBP) の 3 種の rapid turnover protein (以下, RTP) を中心とした栄養学的指標とリンパ球サブセットなどの免疫学的指標について比較検討した。術後 2 週目において 3 種の RTP はすべて, CD 11b (+) CD8 dull (+) 細胞比, CD16 (+) CD57 (-) 細胞比と正の相関を示し, NK 細胞および活性化型 NK 細胞との相関が Alb よりも明らかであった。Alb, RTP の変動から検討すると, 術後 3 日目から 7 日目への変動率と術後 2 週目の CD4 (+) CD45RA (-) 細胞比, CD11b (+) CD8dull (+) 細胞比は正の相関傾向を示した。これらより, 周術期において, RTP の変動は宿主免疫能と関連する重要な栄養学的指標と考えられた。

Key words: perioperative patients with gastric cancer, albumin, rapid turnover protein, nonspecific immunological parameters

目 的

周術期には蛋白代謝はその分解が亢進し、血清蛋白値が低下するなどの異常をきたす。蛋白エネルギー低栄養と免疫能に関する過去の研究によると、栄養障害によって細胞性免疫能は障害され、特に末梢血中の T 細胞の減少や null cell の増加が起こり^{1)~4)}、LAK 活性や NK 細胞活性、好中球機能が低下する⁵⁾と報告されている。一方、周術期では経口摂取制限や手術侵襲のために免疫能が悪化するともいわれている^{6)~8)}。

そこで、今回、上部消化管手術を行った際に起こる蛋白代謝と宿主免疫能の関係をみる目的で、担癌の影響の少ない stage Ia から II の胃癌症例を対象に周術期の albumin (以下, Alb と略記) と rapid turnover protein (以下, RTP と略記) に着目し、この推移と非特異的細胞性免疫能を示すパラメーターとの関連性について検討した。

対象および方法

1. 対象症例

当教室にて1992年より1993年までに手術を施行した胃癌症例104例のうち、31例を選択した。担癌の影響が

少ない症例を対象とし、術前に免疫化学療法や輸血を行った症例や ICGR15が15%以上の肝機能障害、糖尿病、痛風など代謝疾患を持つ症例は除外した。胃癌取扱い規約(第12版)⁹⁾に準じた総合的進行度でみると Ia は25例, Ib は3例, II は3例であり、平均年齢は58.8歳で、男性が19例, 女性が12例であった。手術時間は平均200.65時間、出血量は平均178.94mlであった(表1)。術式はすべて根治度 A の胃亜全摘術で、再建方法は Billroth I 法30例, II 法1例であった。術後5~10日に経口摂取を開始したが、合併症などで中止した症例はなく、開始2日目には平均1,228.3kcal の摂取量に達していた。なお、さらに背景因子を統一す

Table 1 Characteristics of 31 cases of stage I ~II gastric cancer

Gender	Male	19 cases
	Female	12 cases
Age	58.8 ± 6.01 years	
stage	Ia	25 cases
	Ib	3 cases
	III	3 cases
operation time	200.65 ± 50.32 min.	
bleeding volume	178.94 ± 147.71 ml	

<1997年4月23日受理>別刷請求先: 鷲澤 尚宏

〒143 東京都大田区大森西6-11-1 東邦大学医学部外科学第1講座

る目的で、測定期間中に静脈栄養による投与エネルギー量が30kcal/kg/day以上の症例は除外した。なお、対象症例が胆癌の影響を受けているか否かを示す目的で、対照群として胆石症5例を設定し、栄養学的指標、免疫学的指標の推移を比較した。この5例はいずれも胆嚢炎の所見を認めず、開腹によって胆嚢摘出術が行われた症例である。

2. 栄養学的パラメーターの測定

術前、術後3日目、1、2週目に、transferrin (以下、Trfと略記)、prealbumin (以下、PAと略記)、retinol結合蛋白 (以下、RBPと略記)の3種のRTPと3-methylhistidineの1日尿中排泄量(以下、3MHと略記)を測定した。また、術前、術後3日目、1週目、2週目、1か月目に血清のAlbとcholine esterase(以下、ChEと略記)を測定、術前、術後1週目、2週目、1か月目に体重を測定した。Alb、Trf、PA、RBPはHoexist Japan株式会社のBeling Nephrometer AnalyserによるNephrometryにて測定した。3MHは日本分光のHPLCsystemとsystem instrumentのintegraterによるHPLC法にて測定した。理想体重比(ideal body weight:以下、%IBWと略記)の標準値は1959年Metropolitan生命保険会社のmedium sizeを用いた。さらに小野寺のprognostic nutrition index(=10 Alb+0.005末梢血リンパ球数:以下、小野寺のPNIと略記)¹⁰も算出し検討に加えた。

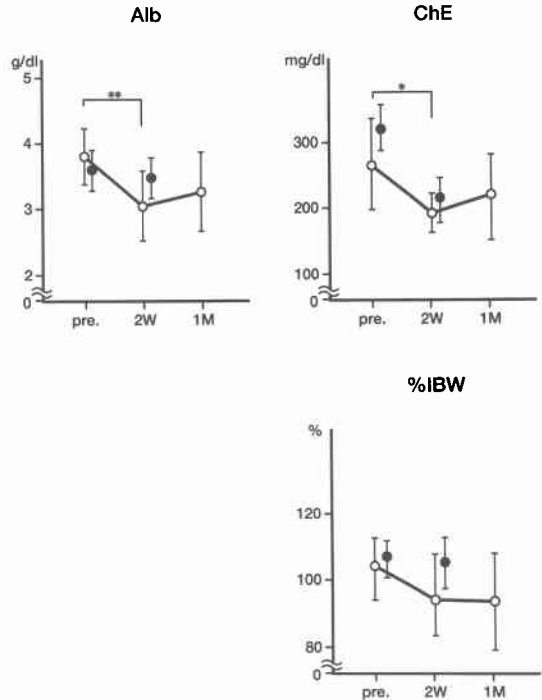
3. 免疫学的パラメーターの測定

術前、術後2週目、1か月目に絞って、末梢血のリンパ球数とリンパ球サブセット、phytohaemagglutinine (以下、PHAと略記)とconcanavalin A (以下、Con-Aと略記)によるリンパ球幼若化反応を測定し、同時期にpurified protein derivative of tuberculin (以下、PPDと略記)皮内反応も測定した。また、術前、術直後、術後3日目、1週目に末梢血中のIL-6濃度とIL-2産生能を測定した。リンパ球サブセットはfluorescein-isothiocyanate (FITC)とphycoerythrin (PE)標識のモノクローナル抗体を用いてtwo color flow cytometryで計測し、全リンパ球に対する細胞比で表現した。使用した抗体はCD4がLeu3a、CD45RAが2H4、CD8がLeu3a、CD11bがOKM1、CD16がLeu11、そしてCD57がLeu7である。陽性を(+)、陰性を(-)としたが、CD8については強く反応したものをbright(+),弱く反応したものをdull(+とした。PHAとConAによるリンパ球幼若化反応はmicroplate法により測定し¹¹⁾¹²⁾, count per minute (以下、

Fig. 1 Changes in nutritional parameters (mean±SD)

Alb: Serum albumin concentration, ChE: Serum cholinesterase concentration, %IBW: Ratio for ideal body weight made by Metropolitan insurance

○: gastrectomy (n=31), ●: cholecystectomy (n=5). *: p<0.05, **: p<0.01

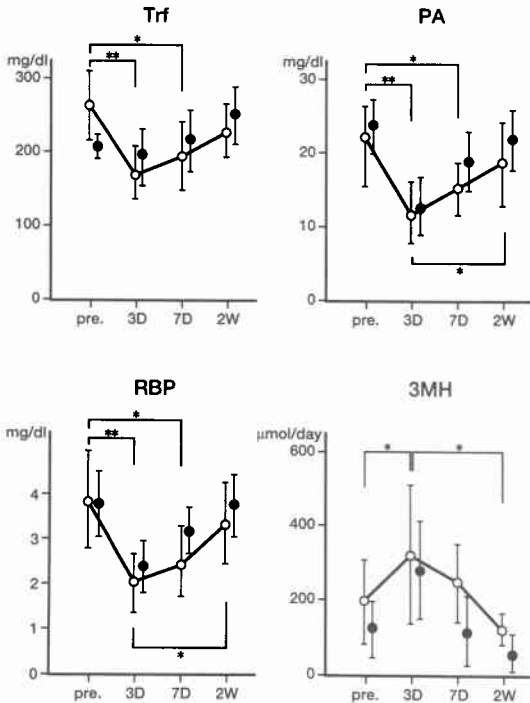


cpmと略記)で表した。PPD皮内反応は一般診断用精製ツベルクリン(0.5ng/ml)を0.1ml前腕皮内に注射し、48時間後に紅斑の縦、横径を計測、その平均値で評価した。IL-6濃度は2step sandwich法で固相抗体として抗ヒトIL-6モノクローナル抗体、2次抗体にはヤギ抗ヒトIL-6モノクローナル抗体を用い、ELISA法にて(SRL社)計測した。IL-2産生能はE.Y. Laboratory社のCon-Aの刺激により活性化されたT細胞から産生されるIL-2をRIA法により定量した¹³⁾。

これら栄養学的パラメーターの推移と宿主免疫能の推移を以下(1)から(7)のように検討した。(1)年齢と栄養学的パラメーター、各免疫パラメーターの関係。(2)術前後の栄養学的パラメーターの推移。(3)術前後の免疫パラメーターの推移。(4)術前、術後2週目、1か月目における%IBW、Alb値、各RTP値と各免疫パラメーターの関係。(5)術後2週目のRTP値

Fig. 2 Changes in rapid turnover proteins (RTPs) and urinary 3-methylhistidine excretion volume (3MH). (mean±SD)

Trf: Serum transferrin concentration, PA: Serum prealbumin concentration, RBP: Serum retinol binding protein concentration, 3MH: Urinary 3-methylhistidine excretion volume
 ○: gastrectomy (n=31), ●: cholecystectomy (n=5). *: p<0.05, **: p<0.01



が術前値にまで回復した群(以下, R群と略記)と回復しなかった群(以下, NR群と略記)でのCD11b(+)CD8bright(+)細胞比の術後推移の比較。(6)術後3日目に低下したAlb, RTP値から術後1週目の値への変動率(以下, %Alb, %RTP, %Trf, %PA, %RBPと略記)と術後2週目, 1か月目の各免疫パラメーターとの関係。(7)術直後, 術後第3病日のIL-6, IL-2産生能とRTP, %RTPの関係。

なお, 平均値の差の検定は等分散検定の後, student T test, Cochran-Cox, Welchの検定を行い, 5%以下を有意水準とした。

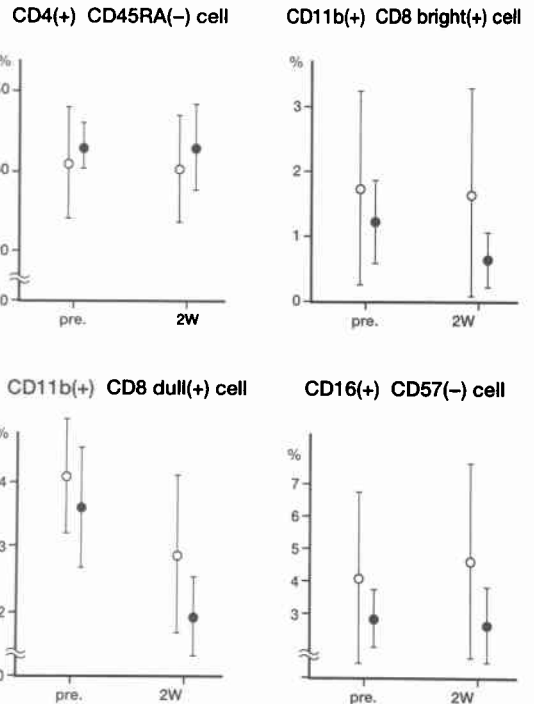
成 績

(1) 年齢と栄養学的パラメーター, 各免疫パラメーターの関係

年齢と術前の%IBW, Alb, Trf, PA, RBP, CD4(+)

Fig. 3 Changes in the propotion of lymphocyte subsets

○: gastrectomy (n=31), ●: cholecystectomy (n=5)



CD45RA (+) 細胞比, CD4 (+) CD45RA (-) 細胞比, CD11b(-)CD8(+)細胞比, CD11b(+)CD8(+)細胞比, CD11b (+) CD8bright (+) 細胞比, CD11b (+) CD8 dull (+) 細胞比, CD16 (+) CD57 (-) 細胞比, PHA および ConA によるリンパ球幼若化反応, PPD 皮内反応の間には有意な相関は認められなかった。

(2) 術前後の栄養学的パラメーターの推移

%IBW は有意な変動を示さなかったが, Alb, ChE は, 術前値と比較し術後2週目に有意に低下した(Fig. 1). 術前の小野寺のPNIは平均49.6と良好であった。また, Trf, PA, RBPは術後3日目に有意に低下し, その後, 術後2週目前後に術前値に回復した。これにともない尿中3MH排泄量は術後3日目に増加し, その後回復を示した(Fig. 2)。Alb, ChE, Trf, PA, RBPは胆摘症例と比較し低く推移し, 3MHは高く推移したが, 有意な差はなかった。

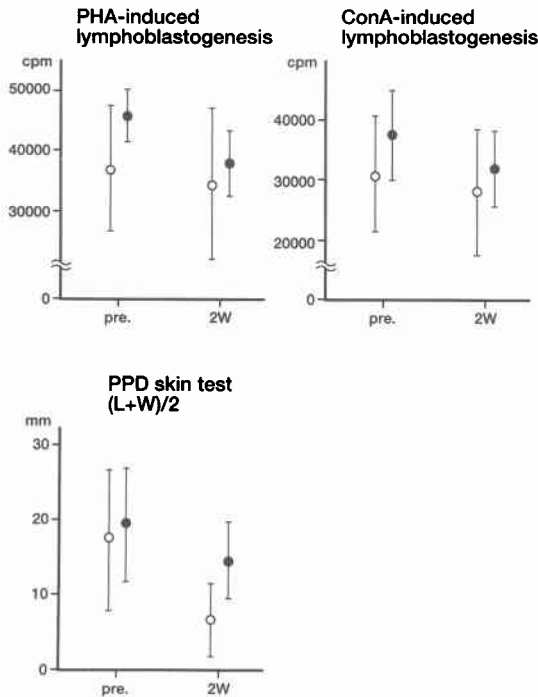
(3) 術前後における免疫パラメーターの推移

CD4 (+) CD45RA (-) 細胞比, CD11b (+) CD8

bright (+) 細胞比, CD11b (+) CD8dull (+) 細胞比, CD16 (+) CD57 (-) 細胞比, PHA, ConA リンパ球幼若化反応, PPD 皮内反応において術前, 術後 2 週目ともに, 対象群は胆摘症例と有意な差を認めなかった (Fig. 3, 4).

Fig. 4 Changes in the PHA, Con A-induced lymphocytogenesis and PPD skin test

○ : gastrectomy (n=31), ● : cholecystectomy (n=5)



ンパ球幼若化反応, PPD 皮内反応において術前, 術後 2 週目ともに, 対象群は胆摘症例と有意な差を認めなかった (Fig. 3, 4).

(4) 術前後における%IBW, Alb 値, 各 RTP 値と各免疫パラメーターの関係

術前において Alb が CD4 (+) CD45RA (-) 細胞比と正の相関を示した以外は, 3 種の RTP, %IBW すべてにおいて, 各免疫パラメーターと相関を認めなかった.

術後 2 週目においては 3 種の RTP はすべて, CD11b (+) CD8dull (+) 細胞比, CD16 (+) CD57 (-) 細胞比と有意な正の相関を示し, Alb も CD11b (+) CD8dull (+) 細胞比と正の相関を示す傾向が認められた. また, 3 種の RTP はすべて, CD4 (+) CD45RA (-) 細胞比と正の相関を示す傾向が認められた. さらに PA は PPD 皮内反応と正の相関を示す傾向が認められた (Table 2). しかし, PHA, ConA リンパ球幼若化反応とは相関を認めなかった.

(5) 術後 2 週目の RTP 値が術前値にまで回復した群 (以下, R 群と略記) と回復しなかった群 (以下, NR 群と略記) の免疫パラメーターの推移の比較

術後 2 週目, 1 か月目の CD11b (+) CD8 bright (+) 細胞比は, NR 群と R 群に有意な差はなかった (Fig. 5). 他の免疫パラメーターにも有意な差はみられなかった.

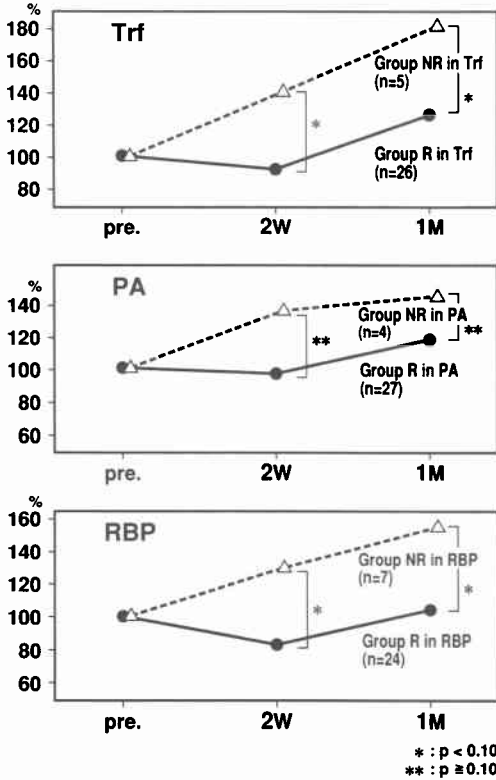
(6) 術後 3 日目に低下した Alb, RTP 値から術後 1

Table 2 Correlation between albumin (Alb), rapid turnover protein (RTP) and nonspecific immunological parameters at the 2 weeks after operation

mean ± SD (n=29)	Alb 3.20 ± 0.43 g/dl	Trf 225.35 ± 42.79 mg/dl	PA 18.85 ± 5.77 mg/dl	RBP 3.39 ± 1.12 mg/dl
CD4 (+) CD45RA (-) cell 30.55 ± 7.95%	r = 0.035	r = 0.417 p < 0.05	r = 0.506 p < 0.05	r = 0.424 p < 0.05
CD11b (+) CD8 (+) bright cell 1.73 ± 1.88%	r = -0.218	r = -0.237	r = -0.283	r = -0.321
CD11b (+) CD8 (+) dull cell 2.87 ± 1.38%	r = 0.440 p < 0.05	r = 0.498 p < 0.01	r = 0.523 p < 0.01	r = 0.603 p < 0.01
CD16 (+) CD57 (-) cell 4.52 ± 3.52%	r = 0.295	r = 0.534 p < 0.01	r = 0.559 p < 0.01	r = 0.580 p < 0.01
PHA-induced lymphoblastogenesis 34,151.60 ± 13,210.46 cpm	r = 0.087	r = 0.237	r = 0.164	r = 0.110
ConA-induced lymphoblastogenesis 28,064.52 ± 10,987.45 cpm	r = 0.069	r = 0.282	r = 0.234	r = 0.158
PPD skin test (L+W)/2 6.64 ± 4.54 mm	r = 0.198	r = 0.311	r = 0.456 p < 0.05	r = 0.373

Fig. 5 Changes in the propotion of CD11b (+) CD8bright(+) cell from the propotion before operation (mean)

●—: Group R: (RTP 2weeks after operation/ before operation) ≥ 1.0 , \triangle --: Group NR: (RTP 2weeks after operation/ before operation) < 1.0



週目の値への変動率 (以下, %Alb, %RTP, %Trf, %PA, %RBP と略記) と術後 2 週目, 1 か月目の各免疫パラメーターとの関係,

%Trf, %PA, %RBP は CD4 (+) CD45RA (-) 細胞比, CD11b (+) CD8dull (+) 細胞比と正の相関を示す傾向が認められ, %Alb は CD11b (+) CD8 bright (+) 細胞比と負の相関を示す傾向が認められた (Table 3, Fig. 6).

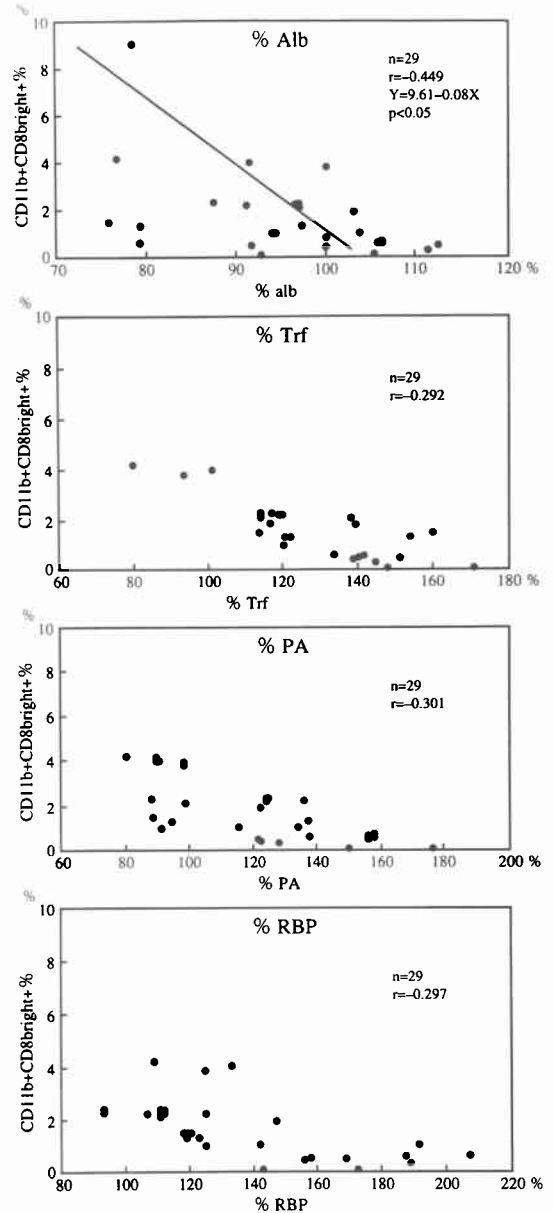
PHA, ConA リンパ球幼若化反応とは相関を認めなかった。

(7) 術後の IL-2産生能, IL-6と %RTP の関係

%RBP と術直後の IL-2産生能の間に正の相関を示した以外には術直後, 術後第 3 病日の IL-6, IL-2産生能と術後の RTP, %RTP に有意な相関は認められなかった (Table 4).

Fig. 6 Correlation between %Alb, %RTP and the propotion of CD11b (+) CD8bright (+) cell at the 2weeks after operation

%RTP = (rapid turnover protein concentration at the 3days after operation/rapid turnover protein concentration at the 7days after operation) $\times 100$
%Alb, %Trf, %PA, %RBP : as above



考 察

周術期において消化器疾患の患者は低 Alb 血症など蛋白代謝に異常をきたしていることが多いため, 栄

Table 3 Correlation between %Alb, %RTP and nonspecific immunological parameters at the 2 weeks after operation

mean±SD (n=29)	%Alb 94.76±10.09%	% Trf 113.04±21.68%	%PA 115.60±28.28% ¹	%RBP 129.87±38.78%
CD4(+) CD45RA(-) cell 30.55±7.95%	r=0.293	r=0.394 p<0.05	r=0.506 p<0.05	r=0.477 p<0.05
CD11b(+) CD8(+) bright cell 1.73±1.88%	r=-0.449 p<0.05	r=-0.192	r=-0.301	r=-0.297
CD11b(+) CD8(+) dull cell 2.87±1.38%	r=0.078	r=0.544 p<0.05	r=0.470 p<0.05	r=0.472 p<0.05
CD16(+) CD57(-) cell 4.52±3.52%	r=0.056	r=0.280	r=0.380	r=0.313
PHA-induced lymphoblastogenesis 34,151.60±13,210.46 cpm	r=0.031	r=-0.001	r=0.074	r=0.096
ConA-induced lymphoblastogenesis 28,064.52±10,987.45 cpm	r=-0.083	r=0.104	r=0.138	r=0.136
PPD skin test (L+W)/2 6.64±4.54 mm	r=0.057	r=0.257	r=0.333	r=0.280

%RTP=(rapid turnover protein concentration at the 3 days after operation/rapid turnover protein concentration at the 7 days after operation)×100

%Alb, %Trf, %PA, %RBP: as above

養管理がきわめて重要である。近年、静脈、経腸栄養の進歩により、その栄養管理は飛躍的に改善されてきた。しかし、そのモニタリングにおいて、動的な評価に関する RTP の重要性は評価されているものの、Alb と比較してどのような特徴を持ったパラメーターかについては詳細が判明しておらず、細かい検討を必要としている。また、手術侵襲そのものは宿主免疫能に抑制的に働くといわれており、多くの報告がなされている^{14)~16)}。一方、栄養状態の低下が細胞性免疫能に与える影響についても多くの研究があり、nutritional immunology としてひとつの研究分野を形成している。栄養障害によって起きた免疫不全状態は nutritionally acquired immune deficiency syndromes (NAIDS) といわれており⁶⁾⁷⁾、蛋白エネルギー低栄養と免疫能に関する報告も多い^{1)~5)17)18)}。

今回の対象症例は stage Ia, Ib, II 胃癌症例で栄養学的パラメーター、免疫パラメーターともに、胆摘症例と有意な差を認めなかったことより胆癌による影響が少ないと考えられる。そこでこの症例を対象に、手術侵襲と蛋白エネルギー低栄養が複雑に影響しあう周術期に着目し、手術に伴う Alb, RTP と免疫学的パラメーターの関連性を検討した。

従来、蛋白エネルギー代謝の簡便な評価方法としては血清の Alb, Trf, PA, RBP などが用いられてきた。

Alb は体内プールが多く、血中半減期が17から23日と比較的長いことから、短期間の栄養状態の変化に対して比較的変動が少ないため静的な評価には非常に適しているといわれている¹⁹⁾。Trf は血清鉄の carrier protein としてヘモグロビンの合成、鉄代謝に重要な役割を果たしている。半減期は7から10日と RTP のなかでは比較的長い^{19)~21)}。PA の血中半減期は1.9日で、その代謝量は10mg/kg/日と Alb に比較し、1/20と少なく、その鋭敏性は Alb をはるかに越えるといわれている¹⁹⁾²²⁾。RBP は retinol の carrier protein であり、半減期は0.4~0.7日ときわめて短い α_2 -グロブリンである。この RBP は PA よりも代謝速度が速く、アルブミン製剤による影響をほとんど受けないので栄養状態の変化に応じて変動する。したがって臓器蛋白量の鋭敏な指標として有用である¹⁹⁾²³⁾。これらの RTP は一般には術後低値をとり、術後約2週間で術前値近くまで回復するため周術期の栄養評価に適している²⁴⁾。しかし、個人差が大きいことから、このような代謝変動期には経過中の推移、ならびに変動値をもって評価するほうがよりよいともいわれている¹⁹⁾。そこで、術後2週目の術前値への回復状態、術後3日目から7日目への変動(%Alb, %RTP)もパラメーターに加えた。これは Alb, RTP は合成の主たる場である肝臓の障害時には減少し、肝細胞破壊による逸脱が生じた場合には高

Table 4 Correlation between IL-6 concentration, IL-2 product function and %RTP

mean±SD (n=11)	IL-6 close after operation 175.46±144.10 pg/ml	IL-2 product function close after operation 2.49±2.30 U/ml	IL-6 3 days after operation 34.09±26.00 pg/ml	IL-2 product function 3 days after operation 4.81±3.97 U/ml
%Trf (3POD →7POD) 93.90±47.53%	r=0.13	r=0.24	r=0.22	r=-0.14
%PA (3POD →7POD) 103.97±42.00%	r=0.05	r=0.50	r=0.37	r=0.26
%RBP (3POD →7POD) 118.68±54.89%	r=0.13	r=0.61 p<0.05	r=0.52	r=0.32

%RTP=(rapid turnover protein concentration at the 3 days after operation/rapid turnover protein concentration at the 7 days after operation)×100

値になるといわれている¹⁹⁾。したがって、今回、ICG・R15が15%以上の肝障害を示した症例は除外した。

非特異的細胞性免疫能の評価法として、リンパ球サブセット、PHAとConAによるリンパ球幼若化反応、PPD皮内反応を用いた。%RTPとリンパ球サブセットとの関連を検討する際には、比較的值が安定する2週目のサブセットを用いた²⁵⁾。PHAとConAを用いたリンパ球幼若化反応においてstimulation indexは非刺激時の測定値のばらつきが大きい場合に評価し得ないため今回はcounts per minute (cpm)で評価した²⁵⁾。IL-6とIL-2産生能の測定時期は手術侵襲が大きく反映される術直後と術後第3病日に設定した。

リンパ球サブセットの分析では、必ずしも1つの細胞系列(CD分類)に限定できるものではないが、CD4(+)CD45RA(-)細胞がhelper T細胞を、CD11b(+)CD8bright(+)細胞がsuppressor T細胞を、CD11b(+)CD8dull(+)細胞がNK細胞を、CD16(+)CD57(-)が活性型NK細胞を認識するものとして評価した^{26)~30)}。

栄養評価の方法は多種にわたり、本来は身体所見、生化学検査など多くのパラメーターをもって行われるべきであるが、今回はその中から生化学的検査としてのAlb, Trf, PA, RBPに着目した。また、宿主免疫能の評価方法も多種にわたり、総合判断は困難であるため、日常診療の中で一般に使用するリンパ球サブセット、PHAとConAによるリンパ球幼若化反応、PPD皮内反応が妥当であると判断し、パラメーターとした。術後の評価としては、Alb, RTPと同じく動的な推移を検討する必要があるが、比較的安定した共通の時期をもって比較する方が妥当と考え、術後2週目、1か月目とした。

術後2週目にこの3種のRTPはすべてCD4(+)CD45RA(-)細胞比、CD11b(+)CD8dull(+)細胞比、CD16(+)CD57(-)細胞比と正の相関を示した。また同時期にAlbとCD11b(+)CD8dull(+)細胞比の間にも正の相関を示す傾向がみられた。よってRTP値が高い症例ほどhelper T-cell, NKcell, 活性型NKcellの割合が多い可能性が示唆された。これらは術前に相関を認めなかったことより、食事摂取のばらつきが術後の禁食で均一化されたことと、手術侵襲がさらに大きい影響を与える因子であることが考えられた。PHA, ConAによるリンパ球幼若化反応はリンパ球の分化を検索するうえで、欠くことのできない方法である¹¹⁾¹²⁾。しかし今回は、術前、術後2週目ともにRTPとリンパ球幼若化反応との間に相関は認められなかった。PPD皮内反応では結核菌により生体があらかじめ感作されている必要があるが、細胞性免疫能の全体像をとらえるためには有用な検査法である。しかし術後2週目にPAとの間に正の相関を認めた以外、有意な相関は認められなかった。

%RTPとhelper T細胞比、NK細胞比には正の相関を示す傾向が認められたが、%Albは相関が認められなかった。これはAlbに比べてRTPの変動がより鋭敏であったことが原因と考えられる。

Trf, PA, RBPは術後3日目に有意に低下し、その後、術後2週目前後に術前値に回復したため、RTPの術後2週目の回復状態を2群に分けて検討した。蛋白エネルギー低栄養と免疫抑制因子など、免疫抑制との関連性についての報告は多いが³¹⁾、suppressor T細胞を反映するCD11b(+)CD8bright(+)細胞比はR群とNR群では有意な差は認められなかった。そこで、よりダイナミックに変動する%Alb, %RTPと術

後2週目のCD11b (+) CD8bright (+) 細胞比について、その相関を検討したが、%Alb と負の相関傾向以外に有意な相関は認められなかった。CD11b (+) CD8bright (+) には、なお Leu7成分が含まれるといわれており、NK 細胞の影響を受けていると考えられる²⁹⁾。%RTP と正の相関傾向を示す NK 細胞比との間で相殺され、負の相関が現れなかった可能性はあるが、Alb, RTP と suppressor T 細胞の関連性は示されなかった。

蛋白エネルギー低栄養と免疫能に関する研究は1972年の Chandra の報告¹⁾から急速に発展し、栄養障害によって細胞性免疫能が障害され、特に末梢血中の T 細胞比率および絶対数の減少、B 細胞の無変化および null cell の増加を認めたと報告している^{2)~4)}。同様に、血清総蛋白量、血清 Alb 値などを栄養指標とした低栄養状態では LAK 活性の低下、NK 細胞活性の低下、好中球機能の低下、リンパ球数の減少があるともいわれている⁵⁾。マウスの実験で、低蛋白食を投与する群で著明な免疫能の低下が認められ、免疫療法の効果も栄養状態に関連するという報告があり¹⁷⁾、低栄養状態ではリンパ球数の減少、好中球遊走機能の低下、T 細胞機能低下、NK 細胞活性の低下が起こるといふ。これらの報告同様、今回の結果からも蛋白代謝と T 細胞機能、NK 細胞の関連が示唆された。Alb, Trf, PA, RBP の基準値より^{19)~23)}今回の対象症例には高度の栄養障害はなかったが、周術期の蛋白代謝における軽度の栄養障害と T 細胞機能、NK 細胞の関連性が示唆された。

手術侵襲と免疫能との関連について、各サブセットの絶対数の減少と PHA リンパ球幼若化反応の低下がみられ、細胞性免疫能とくに T 細胞の機能低下が起こるといふ報告がある¹⁴⁾。小林ら¹⁵⁾、加瀬ら¹⁶⁾は術後2週目にリンパ球数の減少と PHA・ConA リンパ球幼若化反応の低下、PPD 皮内反応の縮小がみられ、1 から 3 か月後に回復すると述べている。今回はリンパ球数、PHA・ConA リンパ球幼若化反応、PPD 皮内反応とは有意な関連性が認められなかったが、2週目の3種の RTP と NK 細胞比、活性型 NK 細胞比、および helper 細胞比との正の相関には手術侵襲の因子が大きく影響していると考えられ、Alb よりもその相関が明らかであった。

今回の研究は宿主が禁食や手術などの影響を受けた結果としてのパラメーター相互の検討である。そこで、これらの相互作用に介在するであろうサイトカインについては、当然検討が必要となる。蛋白エネルギー低

栄養ではマクロファージの IL-1, TNF, IL-6産生能が低下するという報告があり¹⁸⁾³²⁾、栄養障害と NK 細胞活性、IL-2産生能の関連³³⁾や IL-6 と IAP (immunosuppressive acidic protein) の関連も報告されている³¹⁾。そこで、RTP と術直後、術後3日目の IL-6, IL-2産生能について関連を検討した。しかし、有意な相関は認められず、RTP とこれらのサイトカインの因果関係を明らかにすることはできなかった。微量で迅速に反応するサイトカインについては動的な評価も必要であり、さらに詳細な検討が必要である。

広範な領域にわたる nutritional immunology 中の蛋白エネルギー代謝と宿主免疫能に関して、今回は周術期の Alb, RTP と非特異的免疫学的指標について検討した。それぞれの因果関係までは十分な言及ができなかったが、今回の結果により、臨床症状としての障害がなく、生化学的モニタリングでのみ検出される範囲の栄養障害においても、宿主免疫能との潜在的な関連性が示された。Alb は術後、生体反応が比較的安定すると宿主免疫能との関連性が明瞭になり、術後早期には RTP や %RTP の方が栄養パラメーターとして高く評価できると考えられた。Alb や RTP が宿主免疫能を表すパラメーターにはなりえないであろうが、nutritionally acquired immune deficiency syndrome (NAIDS) を改善する方法として、周術期には Alb に加え RTP を積極的に栄養評価の項目に加え、その経時的変動を細かくチェックし、その術後の回復を早めるようにモニタリングすることは有用であると考えられた。

稿を終えるに臨み、ご指導ご校閲をいただいた吉雄敏文教授、柳田謙蔵教授、そして終始直接ご指導いただいた共同研究者の小林一雄助教授に深甚なる謝意をささげます。またご協力をいただいた東邦大学医学部外科学第1講座の各位に感謝いたします。

本論文の要旨は第44回日本消化器外科学会総会において発表した。

文 献

- 1) Chandra RK: Immunocompetence in under-nutrition. *J Pediatr* 81: 1194—1200, 1972
- 2) Chandra RK: Lymphocyte subpopulation in human malnutrition: Cytotoxic and suppressor cells. *Pediatrics* 59: 423—427, 1977
- 3) Chandra RK: Nutrition, immunity and outcome: Past, present and future. *Nutr Res* 8: 225—237, 1988
- 4) Chandra RK: Micronutrients and immune functions. Edited by Bendich A, Chandra RK.

- Ann Sci 587. The New York Academy of Sciences, New York, 1990, p9-16
- 5) 峠 哲哉: 栄養状態と免疫能. 漆崎一郎監修. 癌患者の栄養管理. メディカルレビュー社, 東京, 1994, p32-37
 - 6) Beisel WR: History of nutritional immunology. Introduction and overview. J Nutr 122: 591-596, 1992
 - 7) Beisel WR: The history of nutritional immunology. J Nutr Immunol 1: 5-40, 1992
 - 8) 西 正晴, 高原裕夫, 国友一史ほか: 癌患者における栄養状態と免疫能. 輸液栄養ジャーナル 11: 961-966, 1989
 - 9) 胃癌研究会編: 胃癌取扱い規約. 改訂第12版. 金原出版, 東京, 1993
 - 10) 小野寺時夫: 進行消化器癌に対する抗癌治療と栄養指標. 輸液栄養ジャーナル 8: 167-174, 1986
 - 11) 福島啓太郎, 新保敏和: mitogen 刺激試験 - PHA, ConA, PWM 刺激によるリンパ球芽球化 -. Med Technol 21: 558-565, 1993
 - 12) 笠原 忠, 河合 忠: Mitogens による刺激試験. 日臨 42: 1328-1332, 1984
 - 13) Gillis S, Ferm MM, Ou W et al: T cell growth factor: Parameters of production and a quantitative microassay for activity. J Immunol 120: 2027-2032, 1987
 - 14) 青木克憲, 今野弘之, 西野暢彦ほか: 胃癌切除例における非特異的細胞性免疫能の推移: 外科と代謝・栄 25: 58-68, 1991
 - 15) 小林一雄, 加瀬 肇, 本田亮一ほか: 胃癌手術前後における非特異的免疫学的指標の推移. 日消外会誌 22: 43-52, 1989
 - 16) 加瀬 肇, 小林一雄, 本田亮一ほか: 胃癌患者における手術侵襲の免疫学的影響とその対策. 日消外会誌 24: 1938-1946, 1991
 - 17) 中野達也, 西平哲郎, 森 昌造: 癌免疫療法と栄養管理. 癌治療と宿主 3: 45-52, 1991
 - 18) Bhaskaram P, Sivakumar B: Interleukin-1 in malnutrition. Arch Dis Child 61: 182-185, 1986
 - 19) 西 正晴: 栄養指標としての rapid turnover protein. 漆崎一郎監修. 癌患者の栄養管理. メディカルレビュー社, 東京, 1994, p38-43
 - 20) McFarlane H, Ogbeide MI, Reddy S et al: Biochemical assessment of protein calorie malnutrition. Lancet I: 392-394, 1969
 - 21) Reeds PJ: Serum albumin and transferrin in protein-energy malnutrition; Their use in assessment of marginal undernutrition. Br J Nutr 36: 255-263, 1976
 - 22) Bourry, J, Milano G, Caldani C: Assessment of nutritional proteins during the parenteral nutrition of cancer patients. Ann Clin Lab Sci 12: 158-162, 1982
 - 23) 武藤泰敏: ビタミン A の体内代謝 - とくに結合蛋白の面から. 代謝 18: 299-301, 1981
 - 24) 山中英治, 西 正晴, 日置紘士郎ほか: 栄養評価指標としての血漿蛋白及び身体計測の検討. 栄アセスメント 2: 38-42, 1985
 - 25) 山口佳之, 峠 哲哉: 術後免疫能低下とその制御. Surg Fronti 1: 213-218, 1994
 - 26) 新保敏和: リンパ球表面マーカーと CD 分類. Med Technol 21: 535-549, 1993
 - 27) Clement LT, Grossi CE, Gartland L: Morphologic and phenotypic features of the subpopulation of Leu-2 cells that suppresses B cell differentiation. J Immunol 133: 2461-2468, 1984
 - 28) Landay A, Gartland GL, Clement LT: Characterization of a phenotypically distinct subpopulation of Leu-2 cells that suppresses T cell proliferative responses. J Immunol 131: 2757-2761, 1983
 - 29) 高瀬浩造, 矢田純一: リンパ球亜群分析. 臨免疫 18: 149-162, 1986
 - 30) 矢田純一著: 医系免疫学. 改訂3版, 中外医学社, 東京, 1993, 74-95
 - 31) 佐治重豊, 杉山保幸, 国枝克行: 手術侵襲によるサイトカイン変動. Surg Fronti 1: 299-305, 1994
 - 32) Kauffman CA, Jones PG, Kluger MJ: Fever and malnutrition: Endogenous pyrogen/interleukin-1 in malnourished patients. Am J Clin Nutr 44: 449-452, 1986
 - 33) 平山 亮, 西平哲郎, 森 昌造: 癌患者の栄養状態と免疫能 - 食道癌を中心に. 輸液栄養ジャーナル 11: 947-953, 1989

Clinical Studies on the Relationship between Rapid Turnover Protein and Host Immunity in the Perioperative Patients with Gastric Cancer

Naohiro Washizawa

First Department of Surgery, Toho University School of Medicine

In order to clarify the relationship between the nutritional state and the host nonspecific immunity in the 31 patients who had undergone surgery for stage I_a, I_b, II gastric cancer, we studied the correlations between various nutritional parameters, especially albumin (Alb), the rapid turnover proteins (RTP: transferrin, prealbumin, retinol binding protein), and immunological parameters. At the 2nd postoperative week, there were significant positive correlations between each RTP-concentrations and the proportions of CD11b(+)CD8 dull(+)cells and CD16(+)CD57(-)cells. On the other hand, when the changes in Alb • RTP after gastrectomy were investigated, it was found that, at the first and second weeks after, the recovery of Alb and RTP levels were correlated with CD4(+)CD45RA(-)cell, CD11b(+)CD8 dull(+)cell proportion. These results suggest that the levels of RTPs are useful parameters for the perioperative patients on account of correlating with the immunofunction.

Reprint requests: Naohiro Washizawa First Department of Surgery, Toho University School of Medicine JAPAN
