

原 著

## 胃癌患者血清の CTLL-2増殖抑制活性の測定意義に関する検討

岐阜大学医学部第2外科

石原 和浩 杉山 保幸 国枝 克行  
外村 宗一 佐治 重豊

目的：胃癌200例を対象に，術前未治療時血清のマウス由来 IL-2依存性 T 細胞株の増殖に及ぼす影響（T-cell growth suppression assay：TGSA）を検索し，臨床病理学的因子や各種免疫パラメータ，腫瘍マーカーなどとの関連，および予後との関連を比較検討した．結果：胃癌全体の TGSA 値は良性疾患に比べ有意に低値で，総合的進行程度，壁深達度，肝転移程度別では進行に伴って有意に低下した．TGSA カットオフ値を67.0とした場合，低値群は正常値群に比べ有意に末梢血の IAP，CRP，CEA，好中球分画の値が高く，リンパ球分画が低値を示した．予後は低値群が高値群に比べ有意に不良であった．結語：TGSA は胃癌の進行に伴う病態，とりわけ液性免疫機構の状態を鋭敏に反映するパラメータとなる可能性が示唆された．

### はじめに

担癌生体では，腫瘍由来の免疫抑制物質などにより免疫活性が低下するが，とくに消化器癌患者では消化・吸収障害に伴う低栄養状態が併存するため，宿主介在性抗腫瘍免疫機構が荒廃状態に近い．従来から宿主免疫能の評価法として，細胞性免疫機構では purified protein delivertives(以下，PPD)などによる遅延型皮膚過敏反応，末梢血単核球の Natural Killer(以下，NK)活性，phytohemagglutinin(以下，PHA)に対するリンパ球幼若化能，lymphokine activated killer(以下，LAK)活性，サイトカイン産生能やサイトカイン応答能などが，液性免疫機構では血清中の immunosuppressive acidic protein(以下，IAP)やシアル酸などの抑制因子，血清のマウス脾細胞幼若化能抑制率(以下，SI 値)などが用いられてきた．しかし，何れの検索法とも免疫療法の適応症例選択や治療効果の判定基準となる信頼性の高いパラメータになりえていないのが現況である．

一方，Harada ら<sup>1)</sup>によって報告された T-cell growth suppression assay(以下，TGSA)は，マウス由来 IL-2依存性 T 細胞株である CTLL-2の培養系に，担癌生体の血清を添加した場合の増殖に及ぼす影響の程度から算定する免疫抑制活性(immunosuppressive activity)

の新しい検索法として紹介された．本法はマウス実験系で担癌宿主の免疫抑制活性を的確に反映し，かつ非特異的免疫賦活剤である PSK の治療効果とよく相関し，有用な検査法として推奨されている<sup>2)</sup>．

そこで今回，著者らは TGSA のヒト癌患者への応用の可能性を検索する目的で，まず胃癌患者を対象に施行し，臨床病理学的因子や各種免疫パラメータ，腫瘍マーカー，予後などとの関連を比較検討した．

### 対象と方法

#### 1. 対象

対象は1990年1月から1997年12月までの8年間に当科で治療した胃癌383症例の血清保存リストから，胃癌取扱い規約(改訂第13版<sup>3)</sup>)に準拠した総合的進行程度の分布が，全国胃がん登録調査<sup>4)</sup>でのそれに近似するよう無作為に抽出した200例である．内訳は stage I (a + b) が98例，II が24例，III (a + b) が38例，IV が40例であった．なお，肝転移および腹膜播種の程度は胃癌取扱い規約(改訂第12版<sup>5)</sup>)によるものとした．患者血清は術前未治療時に採取した末梢血から遠心分離し，-80℃で分割凍結保存されたファイル中の1本を用いた．また，対照群として同時期に手術した胆石症38例，兎径ヘルニアなど18例，計56例の良性疾患術前血清を用いた．なお，保存血清は入院時に検索目的を十分説明し，了解が得られた患者から採取した．

#### 2. 方法

##### 1) TGSA 活性の測定法

CTLL-2が $1 \times 10^5$ 個/ml, マウス遺伝子組換え IL-2 (Genzyme 製) が10単位/ml となるように調整した RPMI-1640 (GIBCO 製) 100 $\mu$ l を96穴平底マイクロプレート (Falcon 製) に分注後, 被検血清を最終濃度が1.25%となるよう添加し, 5%CO<sub>2</sub>, 37 °C の条件下で48時間培養した. 培養終了4時間前に WST-1試薬 (Cell Counting Kit, 和光純薬製) を添加し, Micro Plate Reader (Bio rad 製) にて吸光度 (450 ~ 630nm) を測定した. 対照として, 各プレートごとに被検血清の代わりに fetal calf serum (以下, FCS, GIBCO 製) を5%の濃度で添加した群を作製し, 次式によって TGSA 値を算出した.

TGSA 値 (%) = (1.25%被検血清添加時の CTLL-2増殖度 / 5% FCS 添加時の CTLL-2増殖度)  $\times$  100

2) 検討項目

①臨床病理学的因子

TGSA 値と総合的進行程度, 組織型, 壁深達度, リンパ節転移, 肝転移, 腹膜播種性転移, リンパ管侵襲, 静脈侵襲の各程度との関連を比較検討した.

②臨床検査値

免疫関連因子として PPD 皮内反応での紅斑最大径, 末梢白血球数とその分画, 血清 IAP, 血清 Creactive protein (以下, CRP), 血清総蛋白とその分画および  $\gamma$  グロブリン分画を, 腫瘍マーカーとして carcinoembryonic antigen (CEA),  $\alpha$ -fetoprotein (AFP), carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9), carbohydrate antigen 125 (CA125) を用い, TGSA 値との関連を比較検討した.

③生存曲線と予後

対象症例のうち, 術後2年以上を経過し, 予後が判明している118例を対象に TGSA 値と予後との関連を生存曲線で比較検討した.

3. 統計学的解析

データは mean  $\pm$  standard deviation (S. D.) で表示し, 統計学的有意差は2群間の比較を Student's t-test で, 多群間の比較を Fisher の Protected Least Significant Difference 法で検定した. また, 各群間での低 TGSA 値症例の頻度はカイ2乗検定を, 相関関係は Pearson の相関係数および Fisher の r の Z 変換を用いて検定した. 生存率は Kaplan-Meier 法で表示し, Wilcoxon 変法にて検定した. なお, 危険率 5%未満を有意差ありと判定した.

結 果

1. 胃癌患者の TGSA 値

胃癌全体の平均値は  $88.2 \pm 34.2$  (% : 以下単位省略) で, 良性疾患の  $109.5 \pm 21.2$  に比べ有意 ( $p < 0.01$ ) の低値を示した. また, 良性疾患56例の mean-2S. D. からカットオフ値を67.0と定めると, 低値となる頻度は胃癌が27.0%, 良性疾患が7.1%で, 前者は後者に比べ有意 ( $p < 0.01$ ) に高かった (Table 1).

2. 臨床病理学的因子との関連

1) 総合的進行程度別検討

stage 別の TGSA 値は, I (a + b) が  $93.5 \pm 31.1$ , II が  $98.4 \pm 28.5$ , III (a + b) が  $83.0 \pm 35.0$ , IV が  $74.0 \pm 39.5$  と, stage IV は I, II に比べ有意の低値を示した. また, 低値となる頻度は IV は I (a + b) に比べ有意に高かった (Table 1).

2) 組織型別検討

TGSA 値は tub1 (n=52) が  $91.4 \pm 34.7$ , tub2 (n=38) が  $90.0 \pm 33.3$ , por (n=63) が  $85.9 \pm 35.0$ , sig (n=32) が  $91.2 \pm 33.6$ , pap (n=9) が  $74.8 \pm 31.1$ , muc (n=3) が  $58.1 \pm 49.1$ , 特殊型 (n=3) が  $96.8 \pm 30.5$  と, 各群間で差はみられなかった. また, 低値となる頻度も tub1 : 23.1%, tub2 : 26.3%, por : 27.0%, sig : 25.0%, pap : 44.4%, muc : 66.7%, 特殊型 : 33.3% で, 同様に差はみられなかった.

Table 1 Relationship between TGSA value and conclusive staging of gastric cancer

	TGSA value	% of TGSA value < 67.0
cholelithiasis, inguinal hernia (n = 56)	109.5 $\pm$ 21.2 <sup>a)</sup>	7.1 <sup>c)</sup>
gastric cancer (n = 200)	88.4 $\pm$ 34.2 <sup>b)</sup>	37.0 <sup>d)</sup>
Stage I (a + b) (n = 98)	93.5 $\pm$ 31.1 <sup>e)</sup>	21.4 <sup>h)</sup>
Stage II (n = 24)	98.4 $\pm$ 28.5 <sup>f)</sup>	16.7
Stage III (a + b) (n = 38)	83.0 $\pm$ 35.0	31.6
Stage IV (n = 40)	74.0 $\pm$ 39.5 <sup>g)</sup>	42.5 <sup>i)</sup>

a) b), c) d), e) g), f) g):  $p < 0.01$

h) i):  $p < 0.05$

## 3) 壁深達度別検討

TGSA 値は壁深達度の進展とともに低下し,SS 群は M 群に比べ,SI 群は M,MP 群に比べとも有意の低値を示した.また,低値となる頻度は SS,SE 群は M 群に比べ,SS,SE,SI 群は MP 群に比べとも有意に高かった (Table 2).

## 4) リンパ節転移

N (+) 例は N (-) 例に比べ低値となる傾向 ( $p < 0.1$ ) を示したが,有意差はみられなかった.転移程度別では,N ナンバーの進行にともなって低下する傾向がみられ,N2は N0に比べ有意の低値を示した.また,低値となる頻度は各群間で明確な関連はみられなかった.

## 5) 肝転移

H (+) 例は H (-) 例に比べ有意の低値で,低値となる頻度も有意に高かった.転移程度別では,H3 例は H0 例に比べ有意に低値で,低値となる頻度も有意に高かった.

## 6) 腹膜播種性転移

P (+) 例と P (-) 例間に有意差はみられなかった.転移程度別では P1 例が最も低値で,P0 例に比べ有意差がみられ,低値となる頻度も高かった.なお,P2,P3 と P (-) 例との間に有意差はみられず,進行に伴う低下も観察されなかった (Table 3).

## 7) 脈管侵襲

ly (+) 例は ly (-) 例に比べ低値となる傾向を示し,低値となる頻度も高くなる傾向が認められた (ともに  $p < 0.1$ ).一方,静脈侵襲については v (+) 例と v (-) 例の間に差はみられなかった (Table 4).

## 3. 臨床検査値との関連

各種臨床検査値と TGSA 値との相関係数絶対値は,何れも 0.3 以下で,直線的な相関関係はみられなかった.しかし,統計学上  $\alpha 1$  -,  $\alpha 2$  -,  $\beta$ -globulin, IgM, CRP, 好中球分画, IAP, CEA との間には逆相関が,リンパ球分画との間には正相関が認められた.なお,PPD 皮内反応の紅斑径と TGSA 値との間に有意の関

Table 2 Relationship between TGSA value and depth of invasion

	TGSA value	% of TGSA value < 67.0
M (n = 50)	98.2 ± 30.9 <sup>a)</sup>	18.0 <sup>e)</sup>
SM (n = 19)	86.9 ± 33.8	26.3
MP (n = 20)	98.5 ± 18.6 <sup>b)</sup>	5.0 <sup>f)</sup>
SS (n = 57)	82.3 ± 37.8 <sup>c)</sup>	33.3 <sup>g)</sup>
SE (n = 44)	85.5 ± 34.5	34.1 <sup>h)</sup>
SI (n = 10)	66.1 ± 39.9 <sup>d)</sup>	50.0 <sup>i)</sup>

a) d):  $p < 0.01$ 

a) c), b) d), e) g), e) h), f) g), f) h),

f) i):  $p < 0.05$ 

Table 3 Relationship between TGSA value and metastasis

	TGSA value	% of TGSA value < 67.0
N (-) (n = 106)	92.1 ± 31.8 <sup>a)</sup>	24.5
N (+) (n = 94)	83.8 ± 36.4 <sup>b)</sup>	29.8
-----		
N <sub>1</sub> (n = 46)	91.0 ± 30.9	21.7
N <sub>2</sub> (n = 31)	78.8 ± 38.4 <sup>c)</sup>	35.5
N <sub>3</sub> or M (n = 17)	73.5 ± 44.3	41.2
-----		
H (-) (n = 188)	89.7 ± 33.5 <sup>d)</sup>	25.5 <sup>g)</sup>
H (+) (n = 12)	65.4 ± 38.4 <sup>e)</sup>	58.3 <sup>h)</sup>
-----		
H <sub>1</sub> (n = 3)	98.8 ± 10.7	0
H <sub>2</sub> (n = 1)	93.5	100
H <sub>3</sub> (n = 8)	55.1 ± 40.6 <sup>f)</sup>	75.0 <sup>i)</sup>
-----		
P (-) (n = 179)	89.2 ± 33.6 <sup>j)</sup>	25.7 <sup>l)</sup>
P (+) (n = 21)	79.5 ± 39.5	38.1
-----		
P <sub>1</sub> (n = 6)	58.7 ± 44.3 <sup>k)</sup>	66.7 <sup>m)</sup>
P <sub>2</sub> (n = 6)	93.2 ± 36.4	16.7
P <sub>3</sub> (n = 9)	84.2 ± 36.8	33.3

a) f), g) i):  $p < 0.01$ a) c), d) e), g) h), j) k), l) m):  $p < 0.05$  a) b):  $p < 0.1$

Table 4 Relationship between TGSA value and either lymphatic invasion or venous invasion

	TGSA value	% of TGSA value < 67.0
ly(-) (n = 90)	93.5 ± 28.9 <sup>a)</sup>	20.0 <sup>c)</sup>
ly(+) (n = 108)	84.7 ± 31.8 <sup>b)</sup>	31.5 <sup>d)</sup>
v(-) (n = 125)	89.9 ± 32.4	24.8
v(+) (n = 73)	86.7 ± 36.7	28.8

a) b), c) d): p < 0.1

Table 5 Coefficient of correlation between TGSA value and laboratory data of gastric cancer patients

	coefficient	p value
α1globulin	- 0.238	0.0025
α2globulin	- 0.161	0.0427
βglobulin	- 0.25	0.0014
IgM	- 0.285	0.0403
CRP	- 0.196	0.0057
neutro%	- 0.200	0.0047
lympho%	0.211	0.0029
IAP	- 0.172	0.0163
CEA	- 0.192	0.0069

There is no significant relationship among TGSA, and total protein, albumin, γglobulin, IgG, IgA, IgE, WBC, eosino%, baso%, mono%, AFP, CA19-9, CA125 and PPD reaction

Table 6 Laboratory data of gastric cancer patients depending on the level of TGSA value

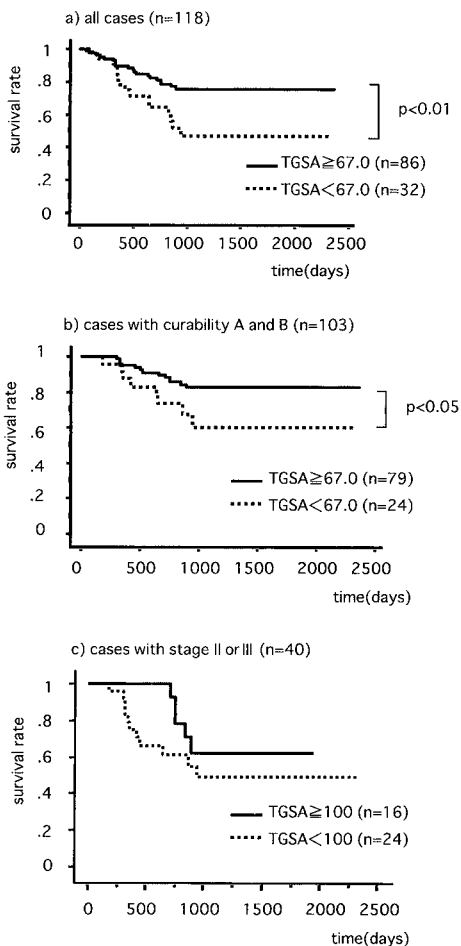
	TGSA ≥ 67.0	TGSA < 67.0	p value
total protein	6.8 ± 0.62	6.7 ± 0.87	N.S.
albumin	3.8 ± 0.48	3.6 ± 0.61	N.S.
α1globulin	0.236 ± 0.055	0.276 ± 0.101	0.0021
CRP	0.66 ± 2.0	2.7 ± 5.7	0.0006
neutro%	56.4 ± 9.3	59.9 ± 11.4	0.0289
lympho%	31.2 ± 8.7	27.5 ± 9.8	0.0092
IAP	429.3 ± 213.0	510.7 ± 273.2	0.0312
CEA	4.0 ± 7.3	43.8 ± 163.2	0.0039

There is no significant relationship among TGSA, and total protein, albumin, α2globulin, βglobulin, γglobulin, IgG, IgA, IgM, IgE, WBC, eosino%, baso%, mono%, AFP, CA19-9, CA125 and PPD reaction

連はみられなかった (Table 5).

TGSA カットオフ値を67.0とし、低値群と正常値群とで臨床検査値を比較すると、低値群ではα1-globulin, CRP, 好中球分画, IAP, CEA が有意の高値

Fig. 1 Post-operative survival rates of gastric cancer patients depending on the level of TGSA value



を、リンパ球分画が有意の低値を示した (Table 6).

#### 4. 予後との関連

低値群の生存曲線は、正常値群に比べ有意に不良であった (Fig. 1a). また、手術根治度 C を除く 103 例での検討では、低値群の予後は正常値群に比べ有意に不良であった (Fig. 1b). なお、低値群の予後を再発形式別に検討したが有意の関連はみられなかった. また、総合的進行程度別に予後との関連を検討したが有意の関連はみられなかった. しかし、ステージ I および IV を除いた II および III の 40 例でカットオフ値を 100 と設定した場合に低値群は高値群に比べ予後不良となる傾向がみられた (Fig. 1c).

## 考 察

教室ではこれまでに胃癌症例を対象として、PPD 皮内反応<sup>6)</sup>、末梢血単核球の PHA に対する幼若化能<sup>7)</sup>、NK 活性<sup>8)</sup>などを詳細に検討し、これらのパラメータが病期の進行に伴って低下することを確認してきた。また、術前未治療時の血清 IAP 値は、免疫状態全般を反映し予後の推測が可能であること<sup>9)</sup>、脾摘施行の是非の決定や術後補助免疫療法の適応症例選択で重要な情報を提供できる可能性などを報告してきた<sup>10)</sup>。

この中で、IAP は進行癌患者の血清や腹水中に存在する酸性蛋白で<sup>11)</sup>、宿主免疫反応を著しく抑制することから、一般的な予後評価法として汎用されている<sup>12)</sup>。しかし、IAP は急性相反応蛋白で、手術侵襲や炎症反応による影響が大きく、担癌状態を必ずしも正確に反映できない点で、新しい検査法の開発が望まれていた。そのため、教室でも PHA リンパ球幼若化能や LAK 細胞活性検査時に患者血清を添加し、その抑制程度から宿主免疫能を推察してきた<sup>13)</sup>。ところが、最近 Harada ら<sup>13)</sup>はマウス由来 IL-2依存性 T 細胞株である CTLL-2の培養系に患者血清を添加し、増殖に及ぼす影響から免疫抑制活性を推察する新しい検査法を開発した。そこで、著者らは本検査法（便宜上、TGSA と呼称）の有用性につき胃癌患者を対象に種々検索し、上記諸結果を得たわけである。

### 胃癌術前未治療時の検討結果について

胃癌患者の TGSA 値は良性疾患に比べ有意に低値で、stage IV は stage II 以下群に比べ有意に低く、従来免疫パラメータの動態とほぼ同様傾向が観察された。しかし、stage I 症例でも良性疾患に比べ低値を示す例が有意に多く、TGSA は従来のパラメーターよりも担癌状態を鋭敏に反映可能な検査法であると推察された。

臨床病理学的所見との関連では、TGSA 値は壁深達度、肝転移の進行に伴って有意に低下し、リンパ節転移陽性例では低値となる傾向を示したが、最も重要な予後規定因子である腹膜播種性転移との間に有意の関連はみられなかった。IAP に関する諸家の報告をみると胃癌症例における血清 IAP 値は肝転移例では有意の高値を呈したが、腹膜播種との関連はみられないとするものが多く<sup>14)~16)</sup>、IAP のとる動態と類似性がみられ、CTLL-2増殖抑制因子を推察する上で興味深い所見と考えている。

一方、予後に関しては、TGSA 低値群は正常値群に

比べ有意に不良であった。この所見は、血清中免疫抑制因子が増加している免疫能低下状態では、一般に予後不良と推測されており<sup>17)</sup>、TGSA が予後規定因子となる可能性が示唆された。

### TGSA の性格について

胃癌症例を用いた上記臨床病理学的所見との関連から、TGSA は IAP に関して従来報告されている結果と類似しており<sup>18)~20)</sup>、血清中免疫抑制因子の作用を反映する一検査法と推察された。予後との関連でも、TGSA 低値群は有意に予後不良で、IAP のそれと酷似していた。今回、進程度別の予後との関連は観察されなかったが、今後症例を集積した上でのカットオフ値の設定が課題と考えている。また、IAP と予後との関連については坂本ら<sup>17)</sup>をはじめ多くの報告があるが、その中には脾摘との関連<sup>21) 22)</sup>や術後補助療法との関連<sup>19) 20)</sup>で、IAP の検索意義が論じられている。今後この方面からも TGSA との関連を検討する必要があると考えている。

次に、TGSA と IAP、CEA、CRP、 $\alpha$ 1-globulin との関連を比較検討した。その結果、TGSA 低値群ではこれらの値が有意に高かったが、各項目間で明らかな相関関係は認められなかった。それゆえ、TGSA は IAP、CEA、CRP、 $\alpha$ 1-globulin とは異なる情報を提供するパラメーターと推察された。一方、細胞性免疫反応との関連を PPD 皮内反応紅斑径との相関から推察したが、有意の関連は認められなかった。また、栄養状態との関連を血清総蛋白とアルブミン値から推察したが、TGSA 低値群でこれらの値が軽度低値を示したが、各項目間で有意差はみられなかった。

今回の検討結果から、TGSA のとる動態は IAP のそれと類似しており、何らかの免疫状態を反映するものと考えられるが、他の免疫パラメーターとは直線的な相関は認められなかった。したがって、TGSA は未知の因子を含む免疫抑制因子を反映できる点と他のパラメーターに比べ stage I の時点で低下し、感受性が優れている点で測定意義があるものと考えられた。また、TGSA は免疫化学療法の適応選択や治療効果判定の新たなマーカーとなる可能性が示唆された。今後、他臓器癌や他の疾患を対象に TGSA 値の測定を行うとともに、サイトカインを含めた種々の因子に関して詳細な検討を進めていく予定である。また、手術侵襲に伴う TGSA 値の変動、化学療法や免疫療法が TGSA 値に及ぼす影響などについても検索予定である。

## 文 献

- 1) Harada M, Matsunaga K, Oguchi Y et al : The involvement of transforming growth factor- $\beta$  in the impaired antitumor T-cell response at the gut-associated lymphoid tissue ( GALT ). *Cancer Res* 55 : 6146-6151, 1995
- 2) Harada M, Matsunaga K, Oguchi Y et al : Oral administration of PSK can improve the impaired anti-tumor CD4<sup>+</sup> T-cell response in gut-associated lymphoid tissue( GALT )of specific-pathogen-free mice. *Int J Cancer* 70 : 362-372, 1997
- 3) 癌研究会編：胃癌取扱い規約．改訂第13版．東京，金原出版，1999, p105
- 4) 胃癌研究会編：全国胃がん登録調査，平成2年度集計結果．東京，金原出版，1993
- 5) 胃癌研究会編：胃癌取扱い規約．改訂第12版．東京，金原出版，1993, p163
- 6) 佐治重豊, 木田 恒, 山本 悟ほか：各種腫瘍症例に於ける遅延型皮膚過敏反応測定の意義．*癌と臨* 26 : 1344-1350, 1980
- 7) 種村廣巳, 竹腰知治, 山本 悟ほか：担癌生体に及ぼす手術侵襲の影響と免疫賦活剤の効果 実験的ならびに臨床的研究．*日外会誌* 83 : 1359-1368, 1982
- 8) 大下裕夫, 佐治重豊, 杉山保幸ほか：胃癌症例における術前NK活性測定の意義と術後NK活性低下に対する非特異的免疫賦活剤術前・後投与の効果について．*日外会誌* 86 : 1417-1425, 1985
- 9) Saji S, Yokoyama Y, Niwa H, et al : Clinical studies on serum immunosuppressive acidic protein ( IAP ) and ferritin in gastric cancer patients : with special reference to preoperative value and influence of surgical stress. *J Surg Oncol* 33 : 215-222, 1986
- 10) 国枝克行, 佐治重豊, 種村廣巳ほか：胃癌術前血清IAP値からみた術後免疫化学療法の適応と脾摘との関連性．*Biother* 5 : 294-298, 1991
- 11) 田村啓二, 松田好史, 石田名香雄ほか：癌患者血清中の免疫抑制酸性蛋白(IAP)の定量法．*医のあゆみ* 105 : 668-670, 1978
- 12) 菊池 秀：がん患者血清中の免疫抑制酸性蛋白(IAP)に関する臨床的研究．*日外会誌* 85 : 283-299, 1984
- 13) 鷹尾博司, 佐治重豊, 杉山保幸ほか：活性化リンパ球(LAK)細胞の細胞傷害活性に対する血清抑制因子の影響に関する検討．*日外会誌* 89 : 992-998, 1988
- 14) 梶原啓司, 石川 啓, 中村 譲ほか：胃癌の腫瘍マーカーとしての血清IAP値の意義 血清CEA値との比較．*日消外会誌* 31 : 15-20, 1998
- 15) 杉崎俊照, 中谷勝紀, 宮城信行ほか：胃癌患者の術前および術後の免疫抑制酸性蛋白(Immunosuppressive acidic protein : IAP)値の変動に関する研究．*日臨外医会誌* 50 : 1105-1111, 1989
- 16) 陰山 克, 大藪 博, 大柴三郎：胃癌患者における免疫抑制酸性蛋白の臨床的検討．*癌の臨* 32 : 1416-1420, 1986
- 17) 坂本純一, 中里博昭, 大橋靖雄ほか：胃癌における術前 immunosuppressive acidic protein 値と予後との関連．*日消外会誌* 24 : 977-984, 1991
- 18) 大加戸彰彦, 櫻原秀一, 神村和仁ほか：胃癌, 大腸癌の病理組織学的進行度および術後経過に対する血清IAP値の意義．*日臨外医会誌* 51 : 1655-1660, 1990
- 19) 小川健治, 渡辺俊明, 勝部隆男ほか：胃癌治療における血清 immunosuppressive acidic protein( IAP ) 値の臨床的意義 宿主側要因を表わす指標として．*日臨外医会誌* 54 : 879-884, 1993
- 20) 木暮道彦：胃癌患者における術前血清免疫抑制酸性蛋白の臨床的検討．*日臨外医会誌* 54 : 1727-1731, 1993
- 21) Saji S, Sakamoto J, Teramukai S et al : Impact of splenectomy and immunochemotherapy on survival following gastrectomy for carcinoma : Covariate interaction with immunosuppressive acidic protein, a serum marker for the host immune system. *Surgery Today* 29 : 504-510, 1999
- 22) 山岸久一, 内藤和世, 前田米造ほか：OK-432免疫療法における脾摘の役割と誘導される effector 細胞の性格解析．*癌と化療* 10 : 1670-1678, 1983

Significance of Measuring CTLL-2 Growth  
Suppressive Activity of the Sera in the Patients with Gastric Cancer

Kazuhiro Ishihara, Yasuyuki Sugiyama, Katsuyuki Kunieda,  
Souichi Tonomura and Shigetoyo Saji  
Second Department of Surgery, Gifu University School of Medicine

The immunological state of sera derived from a total of 200 untreated gastric cancer patients was investigated using a T-cell growth suppression assay ( TGSA ). An interleukin-2 dependent CTLL-2 cell line was cultured with the sera, and its growth inhibitory effect was analysed. The results were then correlated with the clinicopathological features, immunological parameters, and the presence of tumor markers in the serum. The prognosis of the patients were then analysed. The TGSA value of the gastric cancer patients was significantly lower than that of patients with benign diseases, such as cholelithiasis and inguinal hernias. TGSA value decreased significantly in proportion to the grading of gastric cancer stages, the depth of tumor invasion, and the degree of macroscopic liver metastases. When the patients were divided into 2 groups ( group 1 : TGSA < 67.0, group 2 : TGSA ≥ 67.0 ) the levels of IAP, CRP, CEA and the subset of neutrophils in the peripheral blood were significantly higher in group 1 than in group 2, whereas the subset of lymphocytes was significantly lower. The prognosis of the low TGSA group ( group 1 ) was significantly poorer than that of the normal TGSA group ( group 2 ) these findings indicate that TGSA values may reflect the grading of gastric cancers and could possibly be used as a parameter to estimate the humoral immune state of the tumor-bearing host.

Key words : gastric cancer, immunological parameter, T-cell growth suppression assay, CTLL-2

[ Jpn J Gastroenterol Surg 34 : 1561 - 1567, 2001 ]

Reprint requests : Kazuhiro Ishihara Second Department of Surgery, Gifu University School of Medicine  
40 Tsukasamachi Gifu, 500 8705 JAPAN

---