

胃癌における血清糖蛋白成分の変動-1-免疫グロブリン

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 石崎, 武志 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8862

胃癌における血清糖蛋白成分の変動

〔I〕免疫グロブリン

金沢大学医学部第3内科学教室 (指導: 服部絢一教授)

石 崎 武 志

(昭和55年10月9日受付)

癌患者の免疫能に関する研究は枚挙にいとまがない^{1)~5)}。一般に胃癌患者では、遅延型皮膚反応、in vitro リンパ球幼若化能などを用いての細胞性免疫能の障害が認められている。一方、Virus その他の外来性抗原に対する抗体産性能、すなわち、液性免疫能も細胞性免疫能の障害ほどではないが低下することも周知である⁶⁾。さて、発生母組織を胃とする胃癌は組織学的にも多彩であり、トキソホルモン⁷⁾に代表されるように、それ相応に生物学的活性も微妙に異なる^{8)~10)}ことは想像に難くない。逆に、担癌生体自身も胃癌組織に対して物理的あるいは化学的(免疫能も含めて)に拮抗していることも間違いはない^{8)~10)}。このような担癌生体と胃癌組織間の動的状態が血清蛋白成分の変動にも反映されているであろう。著者は胃癌患者において、胃癌の組織型、進行度、または生体の側から年齢、性などの種々の要因と血清蛋白成分との関係を明らかにするため、その一環として免疫グロブリン(IgG, IgA, IgM)について検討した。

対象および方法

1. 対象

正常人コントロール群: 当大学勤務者および石川県内での健康診断時に、発熱なく蛋白尿を認めず、赤血球数 $380 \times 10^4 \sim 500 \times 10^4 / \text{mm}^3$ 、白血球数 $3000 \sim$

$7000 / \text{mm}^3$ で既往歴上腎疾患、肝疾患、糖尿病を認めず、セルロースアセテート膜を用いての電気泳動像で単クローン性 γ グロブリン血症を認めない20代から70代までの平均年齢 47.5 ± 15.4 才の男女各10名以上総計146名(表1に分布を示す)を対象とした。

胃癌患者群: 1976年4月から1977年6月の間に当大病院第2外科へ入院し、外科手術によりStage分類と組織型を決定しえた例のうち、肝疾患、糖尿病、肝疾患および単クローン性 γ グロブリン血症の合併のないもので蛋白尿を認めず、極度のるい瘦、貧血($300 \times 10^4 / \text{mm}^3$ 以下)を呈してしない50例を検討した。なお、検討例はすべて耐術例である。男性35例、女性15例、27才~77才、平均年齢 59.0 ± 11.7 才である。50例の組織型および、stage分類は胃癌研究会¹¹⁾(胃癌組織分類検討委員会、1974年9月改訂版)によった。表2にそれを示した。

2. 方法

血液採取は、正常者の場合健診時空腹時、胃癌患者は化学療法を開始していない手術前2週間以内に行い、室温1時間放置後、3000回転、15分遠心、血清を小試験管に分注し、測定時まで -80°C に保存し、3ヶ月以内に血清免疫グロブリン(IgG, IgA, IgM)の定量を行った。免疫グロブリンの測定は同一ロットのウサギ抗ヒト特異抗血清(Behring研究所)を用いた。

Table 1. Age and sex distribution of normal population studied

Age (y. o.)	20-	30-	40-	50-	60-	70-	Total
Male	11	11	15	12	11	13	73
Female	12	13	16	11	11	10	73
	23	24	31	23	22	23	146

Table 2. Patients with gastric cancer studied and their clinicohistopathological stages

Name	Sex	Age	Histopath.	Involvement	Length	Type
Stage I						
K. S.	M	73y.o.	Pap. adenoca. mod.	H ₀ P ₀ S ₀ n ₀ mm	ly ₀ v ₀ 4 cm	
K. U.	M	51	Signet-ring cell a.	H ₀ P ₀ S ₀ n ₀ sm	ly ₀ v ₀ inf β 2.3	IIc+III
S. H.	M	47	Poorly diff. adenoca.	H ₀ P ₀ S ₀ n ₀ sm	ly ₁ v ₀ inf β 5	
Y. Y.	M	73	Tub. adenoca.	H ₀ P ₀ S ₀ n ₀ sm	ly ₁ v ₀ inf β	IIc
K. K.	M	63	Pap. adenoca. mod.	H ₀ P ₀ S ₀ n ₀ sm	ly ₁ v ₀ inf β 4	IIa+IIb
Y. W.	M	56	Tub. adenoca. mod.	H ₀ P ₀ S ₀ n ₀ mm	1	II
Z. M.	M	61	Tub. adenoca.	H ₀ P ₀ S ₀ n ₀	2.2	IIc
K. M.	F	27	Signet-ring cell ca.	H ₀ P ₀ S ₀ n ₀ mm	ly ₀ v ₀ inf β 1.5	IIc
M. F.	F	59	Pap. adenoca.	H ₀ P ₀ S ₀ n ₀ sm	ly ₀ v ₀ 5	
E. S.	F	41	Poorly diff. adenoca.	H ₀ P ₀ S ₀ n ₀	2.5	II
F. K.	F	58	Poorly diff. adenoca.	H ₀ P ₀ S ₀ n ₀ mm	ly ₀ v ₀ inf β 7.0	I+IIa+IIb
Stage II						
Z. S.	M	61	Pap. adenoca.	H ₀ P ₀ S ₀ n ₁ sm	ly ₀ v ₀ 6.5	Borr I
Y. T.	M	65	Pap. adenoca.	H ₀ P ₀ S ₀ n ₁ ss	ly ₀ v ₀ 9	II
K. K.	M	56	Poorly diff. adenoca.	H ₀ P ₀ S ₀ n ₁ sm	ly ₂ v ₀ 3	*IIc
H. N.	M	62	Poorly diff. adenoca.	H ₀ P ₀ S ₀ n ₂ ss	ly ₃ v ₂ inf γ 3.5	*IIc
S. M.	M	52	Poorly diff. adenoca.	H ₀ P ₀ S ₀ n ₂ ss	ly ₃ v ₂ inf β 3.5	II
Z. A.	M	60	Poorly diff. adenoca.	H ₀ P ₀ S ₁ n ₀ ss	10	II
Y. U.	F	64	Tub. adenoca.	H ₀ P ₀ S ₀ n ₂ pm	2.3	
I. T.	F	54	Pap. adenoca.	H ₀ P ₀ S ₀ n ₁ ss	3.7	Borr III
S. M.	F	38	Poorly diff. adenoca.	H ₀ P ₀ S ₀ n ₁ ss	ly ₁ v ₀ 10	III
Stage III						
Y. S.	M	58	Poorly diff. adenoca. scirrhous	H ₀ P ₀ S ₂ n ₁ sss	ly ₂ v ₀ 7	Borr III
S. K.	M	64	Poorly diff. adenoca. scirrhous	H ₀ P ₀ S ₂ n ₁ ss	ly ₀ v ₀ 6.5	III
Z. H.	M	69	Tub. adenoca. mod.	H ₀ P ₀ S ₂ n ₂ ss	ly ₂ v ₀ 4.5	II
M. A.	M	65	Tub. adenoca. scirrhous	H ₀ P ₀ S ₂ n ₁ ss	ly ₂ v ₀ 5.5	III
T. Y.	M	69	Malignant carcinoid tumor	H ₀ P ₀ S ₂ n ₀	ly ₀ v ₀ 7.5	II
H. K.	M	72	Tub. adenoca.	H ₀ P ₀ S ₂ n ₀ ss β	ly ₂ v ₂ inf β 5	II
H. M.	M	60	Colloid ca.	H ₀ P ₀ S ₂ n ₁ ss	ly ₁ v ₀ 5	II
H. K.	M	65	Poorly diff. adenoca. med.	H ₀ P ₀ S ₂ n ₂ ss β	ly ₃ v ₂ inf β 10	III
G. F.	M	65	Poorly diff. adenoca.	H ₀ P ₀ S ₂ n ₁ ss	ly ₂ v ₀ 6.5	III
K. T.	M	76	Pap. adenoca. well.	H ₀ P ₀ S ₂ n ₃ ss	ly ₁ v ₀ 8	II
K. K.	M	71	Tub. adenoca. well.	H ₀ P ₀ S ₂ n ₂ ss β	inf β 9	II
Y. S.	M	44	Poorly diff. adenoca.	H ₀ P ₀ S ₂ n ₀ pm	ly ₀ v ₀ inf α 5	II
K. D.	F	27	Poorly diff. adenoca. scirrhous	H ₀ P ₀ S ₂ n ₂ pm	ly ₃ v ₂ inf γ 14	IV
K. N.	F	73	Tub. adenoca. well.	H ₀ P ₀ S ₂ n ₁ ss β	ly ₂ v ₁ inf β se 6.5	III
K. T.	F	65	Tub. adenoca. mod. scirrhous	H ₀ P ₀ S ₂ n ₃ ss γ	ly ₃ v ₂ inf γ se 8	IV
Y. H.	F	57	Pap. adenoca.	H ₀ P ₀ S ₂ n ₂ ss	ly ₀ v ₀ 8	II
Stage IV						
K. T.	M	70	Pap. adenoca.	H ₀ P ₀ S ₂ n ₄ ss	ly ₂ v ₀ 7	Borr II
K. O.	M	61	Pap. adenoca. mod.	H ₀ P ₂ S ₂ n ₂ ss	ly ₂ v ₁ 12	III
K. S.	M	62	Pap. adenoca.	H ₀ P ₀ S ₃ n ₁	9	II
Z. T.	M	58	Tub. adenoca. mod.	H ₀ P ₀ S ₃ n ₁ ss β	inf γ 12.7	III
S. G.	M	77	Pap. adenoca.	H ₀ P ₀ S ₂ n ₁ ss β	ly ₁ v ₁ 5	II
S. O.	M	58	Pap. adenoca.	H ₀ P ₀ S ₂ n ₄ ^{over}	6.5	II
S. S.	M	56	Poorly diff. adenoca.	H ₀ P ₀ S ₂ n ₄ ss γ	ly ₃ v ₁ inf γ 7.7	III
M. N.	M	46	Poorly diff. adenoca. scirrhous	H ₀ P ₂ S ₃ n ₄ se	ly ₃ v ₁ inf γ 13.1	IV
K. H.	M	70	Poorly diff. adenoca.	H ₀ P ₃ S ₃ n ₃ ss	ly ₃ v ₀ 6.5	III
Y. M.	M	73	Pap. adenoca. well.	H ₀ P ₀ S ₃ n ₃ ss β	ly ₁ v ₀ inf β 6.6	III
H. S.	F	66	Poorly diff. adenoca. scirrhous	H ₀ P ₀ S ₃ n ₂ ss	ly ₂ v ₁ 11	III
M. M.	F	51	Tub. adenoca. mod.	H ₀ P ₂ S ₃ n ₃	ly ₃ v ₁ 13.5	II
S. K.	F	41	Poorly diff. adenoca.	H ₀ P ₂ S ₃ n ₁	ly ₁ v ₁ 9.5	III
K. O.	F	42	Poorly diff. adenoca. scirrhous	H ₀ P ₀ S ₃ n ₃ ss γ	ly ₃ v ₃ inf γ si 8	III

*IIc; so called IIc progressive type

single radial immunodiffusion¹²⁾法(右田の変法)¹³⁾で行った。すむわち、アガロースA-37(半井化学)を100℃の温槽でペロナールバッファ(RH8.6, μ 0.05)に溶かし、2%アガロース溶液を作製、その5ccを中試験管に分注し、56℃の温槽内に保つ、次にそれぞれの中試験管内に各抗血清(IgG, IgA, IgM)をあらかじめ確かめておいた至適反応状態濃度IgG0.1%, IgAおよびIgM0.04%になるように加え、ピペットでよく混和後、U字フレームを用いた2枚のガラス板間に注ぎ込み、厚さ1mm、巾45mm、長さ90mmの均一な抗体含有寒天平板を作製した。次いで、吸引ポンプを利用したゲルパンチャで直径2mm孔を約15mm間隔に上記寒天平板に開け、0.9%生理食塩水によって適宜希釈した試料血清、またはQS標準血清(ヘキスト)をIgG32倍希釈後、IgA8倍希釈液、IgM2倍希釈液をおのおの0.4 μ l、リピーテングピペッターを装置したマイクロシリンジ(ハミルトン)で注入した。希釈試料血清を注入した寒天ゲルを湿箱内で48時間室温下水準に静置後、生理食塩水中に48時間浸し、脱蛋白し、乾燥させ、コマツシーブルー染色を行なった。染色後、プロフィルプロジェクター(ニコン社、Model 6c)を用い、沈降輪を10倍に拡大し、直径を計測した。測定値は同様操作で求めたQS標準血清(ヘキスト)の値をもとにして作製した標準直線より算定し、標準血清値に対するパーセントで表示した。

3. 統計処理

分布の適合度検定には χ^2 検定を用い、単相関分析にはF検定を用いた。また、検討血清蛋白成分が後述のように必ずしも正規分布型を呈しないので、2群の比較検討にはノンパラメトリック法、すなわち、Mann-Whitney U test、標本数50程度の場合はMedian testを使用し、多項目の検討にはKruskal-Wallis H testを応用した。p < 0.05を有意差ありと判定した。

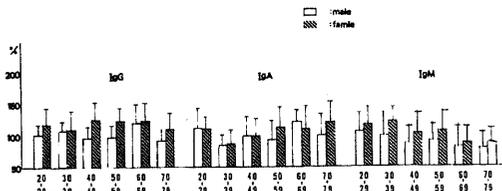


Fig 1. Mean values and standard deviations of immunoglobulins in normal control of different age groups.

Results are shown as percentages to normal pooled reference serum.

なお、正常コントロール値算定のさい、Smirnovの棄却検定法を適用した。

成 績

1. 正常人の性別および年齢別検討

図1に示すようにIgGでは20代から50代までは、女性が男性よりもやや高値を示し、60代以降でその関係が逆転した。男女ともに60代以降やや減少傾向を示した。IgAは20代~40代の男女ほぼ同一値を呈し、50代では女性が男性よりやや高値を、60代では男性が女性よりやや高値を示した。IgAの減少傾向は50代以降の女性、60代以降の男性で認められた。IgMは各年代を通じ女性が高値を示し、男性では加齢とともに低下傾向、女性では20代~40代まではほぼ同一値を、50代以後加齢によって減少傾向を示した。そこで、加齢と免疫グロブリン値の相関を求めると、男性でIgG:0.161, IgA:0.038, 女性でIgG:0.012, IgA:0.153, IgMは男性で負の相関傾向(-0.143)を、女性で有意の負の相関(-0.366, p < 0.01)を示した。

2. 正常人と胃癌患者群の免疫グロブリン値の比較検討

正常人と胃癌患者群の免疫グロブリンの分布の差違を図2に示した。正常人および胃癌患者群ともにIgG, IgA, IgMいずれもほぼ広い分布を示し、胃癌患者群により高値を示す例が多く認められる。両群の分布を χ^2 検定すると、正常群ではIgGが正規分布およ

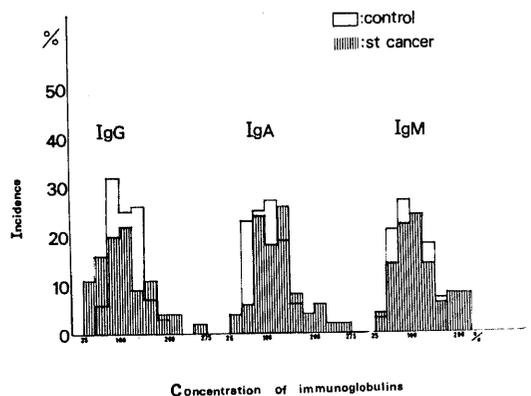


Fig 2. Distribution of immunoglobulins in normal persons and patients with stomach cancer. Abscissa indicates ratio (%) of examined numbers compared to total numbers of corresponding groups and ordinate means concentrations of serum immunoglobulins, as shown by percent appearance to normal pooled reference serum.

び対数正規分布, IgA は対数正規分布を, IgM は一定の傾向を認めなかった. 一方, 胃癌群では IgG が正常群と同様分布を示したが, IgA は正規分布を, IgM は対数正規分布を示した. 加齢と免疫グロブリン値の関係は, 胃癌患者群において男性で IgG:0.043, IgA:0.062, 女性で IgG: - 0.493 ($p < 0.05$), IgA: - 0.052 と女性 IgG は加齢によって有意に減少した. IgM は男性胃癌群で 0.060 と加齢によっても正常人群にみられるような減少傾向をみせず, 女性胃癌群でも - 0.270 と加齢により IgM の減少は正常群よりもより不明瞭となっている. 対象とした正常人群と胃癌患者群の免疫グロブリン値間には有意差を認めなかった.

3. 胃癌の Stage 分類と免疫グロブリン

図3は年令および性をマッチした正常人群(図2に示した各年代の男性, 女性のそれぞれ)の平均値に対する%で胃癌患者の免疫グロブリン値を求めた値の平均±1SDを示す. IgG は Stage I ~ III でほぼ正常値以上の値を示すが, Stage IV で正常人群よりも低値傾向を, IgA は Stage II でもっとも高値を, IgM は Stage I, III で高値を示し, IgG, A と同様に Stage IV で減少傾向を認めた. Stage の進行と免疫グロブリン値の相関は IgG: - 0.083, IgA: - 0.018, IgM: - 0.140 といずれも有意の相関を見なかった.

4. 胃癌の組織型と免疫グロブリン

胃癌の分化度と免疫グロブリンの関係を知るため Carcinoid tumor 1 例, Signet ring cell ca. 3 例をのぞいた 46 胃癌症例を分化型胃癌 (Papillary adeno

ca., Tubular adeno ca. および Adenosquamous cell ca. を含む) 25 例, 平均年令 63 ± 7.0 才, 平均 Stage 2.7 ± 1.2 , 男 / 女 : 18 / 7 と未分化型胃癌 (poorly differentiated adeno ca.) 21 例, 平均年令 53.0 ± 11.3 才, 平均 Stage 2.7 ± 1.1 , 男 / 女 13 / 8 に大別し, 免疫グロブリン値の平均±1SD を図4のように求めた. すなわち, IgG, IgA は未分化型で有意ではないがより高値を示し, IgM は未分化型, 分化型と

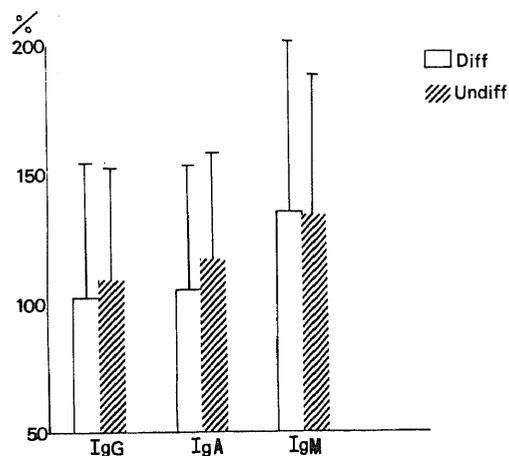


Fig 4. Mean values and standard deviations of immunoglobulins in patients with differentiated-typed stomach cancer. Results are shown as percentages to sex and age matched normal control.

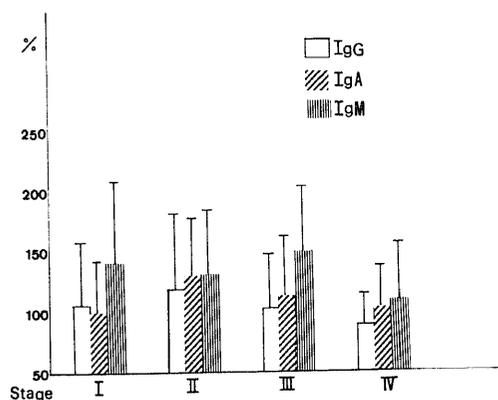


Fig 3. Mean values and standard deviations of immunoglobulins in patients with stomach cancer at different stages. Results are shown as percentages to sex and age matched normal control.

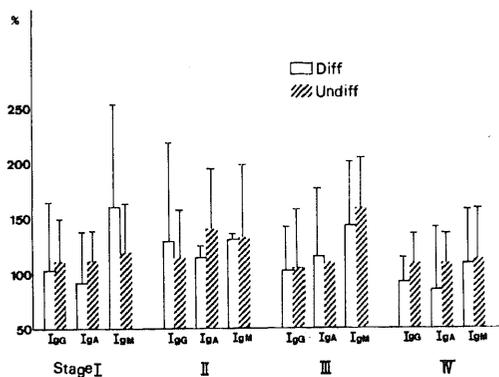


Fig 5. Mean values and standard deviations of immunoglobulins in patients with differentiated-typed stomach cancer and undifferentiated one at different stages. Results are shown as percentages to sex and age matched normal control.

も同様値を示した。そこで、進行胃癌を Stage II, III, IV に分類し、未分化型胃癌と分化型胃癌について免疫グロブリンの変動をみると図 5 のように、IgG は Stage II の分化型胃癌にもっとも高値傾向を示した

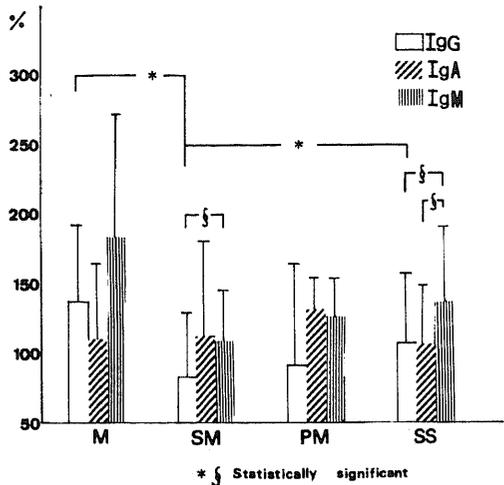


Fig 6. Mean values and standard deviations of immunoglobulins in patients with stomach cancer at different intrawall invasions. Results are shown as percentages to sex and matched normal control.
* and § $p < 0.05$.

が、Stage I, III, IV でいずれも未分化型胃癌よりも高値傾向を示した。IgA は Stage II の未分化型胃癌にもっとも高値傾向を示し、Stage III をのぞき各 Stage いずれにおいても未分化型胃癌が分化型胃癌よりも高値傾向を呈した。IgM は Stage I の分化型と Stage III の未分化型にもっとも高値傾向を示し、Stage I をのぞき各 Stage で未分化型胃癌に高値傾向を認めた。

5. 胃癌の組織学的深達度と免疫グロブリン

胃癌の組織学的深達度 m, sm, pm, ss の 4 種類によって免疫グロブリン値の平均値 \pm 1SD を図 6 のように検討した。深達度の相違によって IgG は sm が m および ss よりも有意に低値を示した ($p < 0.05$ U test)。IgA は pm でやや高値を示した。IgM は m で最も高値を呈した。各深達度内では m, sm, ss で IgM が IgG, IgA より高値傾向を示し、pm では IgA が最も高値を示した。sm では IgM が IgG よりも有意に ($p < 0.05$)、ss では IgM が IgG および IgA よりも有意 ($p < 0.05$) それぞれ高値を示した。

6. 胃癌の組織学的脈管の侵襲度と免疫グロブリン

組織学的な静脈浸潤 (V) とリンパ管浸潤 (ly) の程度と免疫グロブリンの関係を表 3 に示した。静脈浸潤を一定にし、リンパ管浸潤の程度と免疫グロブリンとの関係を検討すると、V₀ 群では ly₁ でいったん IgG, A, M いずれも ly₀ と比べ低値を示すものの、ly₂, ly₃ ではふたたび IgG, A, M いずれも増加した。

Table 3. Mean values and standard deviations of immunoglobulins in patients with stomach cancer at different involvement of venous (v) and lymph (ly) vessels determined by microscopic examination.

		ly ₀	ly ₁	ly ₂	ly ₃
V ₀	IgG	100 \pm 44.4	64 \pm 25.9	104 \pm 44.0	102
	IgA	108 \pm 31.3	73 \pm 45.4	131 \pm 71.5	124
	IgM	136 \pm 42.4 (10)	96 \pm 33.5 (6)	173 \pm 59.4 (6)	198 (1)
V ₁	IgG		114 \pm 53.7	82 \pm 21.3	119 \pm 20.7
	IgA		94 \pm 14.1	91 \pm 52.0	100 \pm 32.9
	IgM		68 \pm 16.3	134 \pm 25.7 (3)	114 \pm 3.1 (3)
V ₂	IgG			70	97 \pm 54.9
	IgA			77	121 \pm 28.4
	IgM			212 (1)	135 \pm 83.0 (5)
V ₃	IgG				84
	IgA				135
	IgM				70 (1)

The levels of serum IgG, IgA and IgM were shown as percentage to normal control (i. e. sex and age matched). Parenthesis means case number examined.

V_0Iy_0 と V_0Iy_1 との間では、後者に IgG および IgA が有意に低値を示した ($p < 0.05$ U test). しかし、静脈浸潤 V_1 に到り Iy_1, Iy_2, Iy_3 となるに従い、IgM はやや増加傾向、IgA はほぼ不変、IgG は Iy_2 でもっとも低値を示した。 V_2 群では、IgG および IgA とともに V_2Iy_2 に最低値を示す U 字型分布を示し、IgM はむしろ高値を示した。

次いで、リンパ管浸潤を一定にして静脈侵襲の程度によって免疫グロブリン値を検討すると、 Iy_0, Iy_1 では静脈侵襲が大になるに従い、IgG, IgM は増加傾向を示すが、 Iy_2, Iy_3 では逆に IgG は減少傾向を示した。IgA の変動は一定の傾向を見なかった。

7. 胃癌の組織学的 (肉眼的) 進行度と免疫グロブリン

Table 4. Mean values and standard deviations of immunoglobulins in patients with stomach cancer at different involvement of liver(H), peritoneum (P), serosa(S) and lymph node(n)

	IgG	IgA	IgM
$H_0P_0S_0n_0$	106 ± 53.4 (11)	100 ± 42.7	141 ± 77.7
n_1	159 ± 80.2 (4)	110 ± 20.8	130 ± 12.9
n_2	99 ± 33.7 (3)	155 ± 77.9	123 ± 50.5
S_1n_0	84 (1)	176	248
S_2n_0	79 ± 19.1 (3)	115 ± 43.9	131 ± 74.9
n_1	114 ± 55.5 (4)	110 ± 53.9	154 ± 57.9
n_2	120 ± 38.4 (6)	117 ± 75.5	127 ± 28.6
n_3	50 ± 7.1 (2)	105 ± 60.8	195 ± 93.3
S_3n_1	108 ± 21.2 (2)	91 ± 19.1	75 ± 12.7
n_2	78 (1)	69	125
$H_0P_2S_2n_1$	152 (1)	104	56
n_2	63 (1)	62	114
S_3n_3	122 (1)	73	117
n_4	97 (1)	137	111
$H_0P_0S_3n_3$	102 (1)	124	198
$H_2P_0S_2n_1$	76 (1)	84	79

H, P, and S are determined by naked-eye view and n by microscopical view Results are shown as percentages to sex and age matched normal control. Number in parenthesis means number of cases examined.

胃癌取り扱い規約の H, P, S n の各因子と免疫グロブリンの関係を表 4 に示した。N - number の増大によって IgA は増加傾向を、IgG はいったん増加するものの減少を呈し、IgM はほぼ不変であった。S - number の進展に伴って、IgG の減少傾向、IgA, IgM のいったん増加傾向を伴う S_2 以降の減少傾向を認めた。N および S - factor の影響を受ける S_2n_1 では S_2n_0 と S_0n_1 との中間値のような免疫グロブリン値を示す。 S_2n_3 では IgG の減少、IgG の増加を認めるが、近接他臓器に直接浸潤している S_3n_1, S_3n_2 では IgG, IgM とともに軽度増加し、IgA はいずれにおいても低下傾向を示した。広汎腹膜播種例 ($H_0P_3S_3n_3$) は IgM の著増を認めた。肝転移例 ($H_2P_3S_2n_1$ 以上) は IgG, IgA, IgM とともに低値を示した。

8. 胃癌 Borrmann 分類と免疫グロブリン

Borrmann 分類した進行胃癌 36 例 (Borr1, 1 例, Borr2, 16 例, Borr3, 16 例, Borr4, 3 例) の免疫グロブリンの変動を図 7 に示した。IgG は Borr1 → 2 → 3 → 4 になるに従い増加傾向を示した。Borrmann4 でやや IgM の低下傾向をみるほか、IgA および IgM はほぼ不変であった。そこで Borrmann 分類に胃癌組織分化度 (分化型, 未分化型) を加味すると、Borrmann3, 4 では未分化型に IgG, IgM の増加を認めた (図省略)。なお、各 Borrmann 型での分化型 / 未分化型、平均年齢および平均 Stage は Borr1: 0/1, 61 才, Stage II, Borr2: 10/6, 63.1 ± 9.2 才, 3.0 ± 0.8, Borr3: 5/11, 59.7 ± 10.7 才, 3.4 ± 0.7, Borr4: 1/2, 46.0 ± 19.0 才, 3.3 ± 0.6 であった。

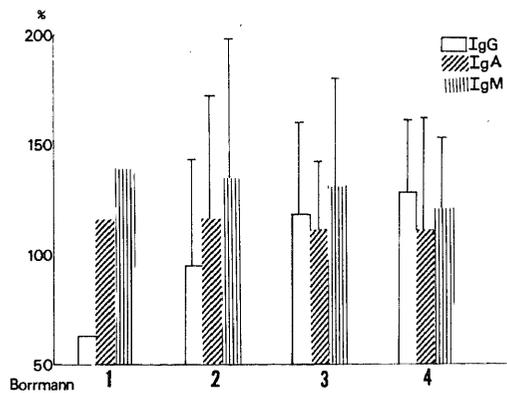


Fig 7. Mean values and standard deviations of immunoglobulins in patients with stomach cancer according to Borrmann's classification.

Results are shown as percentages to sex and age matched normal control.

9. 腫瘍塊の大きさと免疫グロブリン

切除胃癌組織の標本上での最大径を3 cm未満, 3 cm~6 cm未満, 6 cm~9 cm未満, 9 cm以上の5群に分類し, 免疫グロブリン値の平均値±1SDを図8のように求めた. IgGは9 cm未満の胃癌でほぼ正常者群と変わらず9 cm以上の巨大胃癌になり, やや増加傾向を示した. IgAは6 cm未満の胃癌で正常者群とほぼ変わらず, 6

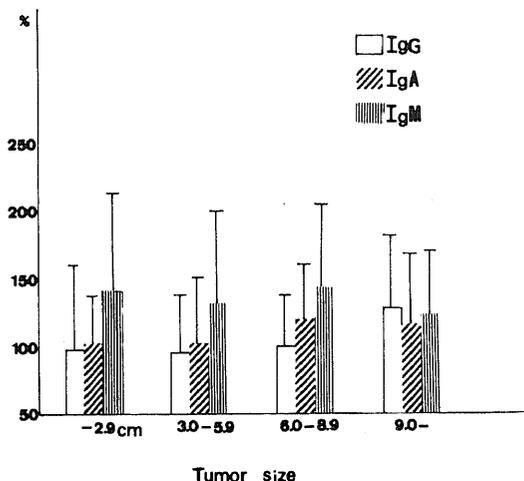


Fig 8. Mean values and standard deviations of immunoglobulins in patients with stomach cancer at different sizes of tumor determined on resected specimen.

Results are shown as percentages to sex and age matched normal control.

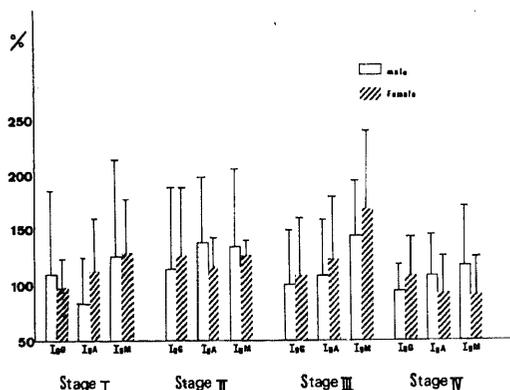


Fig 9. Mean values and standard deviations of immunoglobulins in male and female patients with stomach cancer at different stages.

Results are shown as percentages to sex and age matched normal control.

cm以上の胃癌でやや高値を示した. IgMは全般にIgG, IgAよりも高値を示し, 9 cm以上の巨大胃癌でやや増加度の減少を認めた. なお, 平均 Stageは最大径の大になるに従い, それぞれ 1.2 ± 0.4 , 2.2 ± 0.9 , 3.2 ± 0.8 , 3.3 ± 0.9 と変化して.

10. 胃癌患者の性と免疫グロブリン

生体側の要因としての性を考慮し, 免疫グロブリンの変動を検討した. 平均として各免疫グロブリンの変動には著しい性差の影響をみないが, 図9のように各Stageの男女の免疫グロブリン値の変動を検討すると, IgGはStage Iで男性がやや高値を示す以外Stage II, III, IVでは逆の傾向を認め, 男女ともStage IIでもっとも増加した. IgAおよびIgMは性によって変動パターンがやや異なった. すなわち, IgAではそれぞれStage IIの男性で, Stage IIIの女性で最も高値を示す山型を呈し, Stage Iでは男性が正常値よりも低値を示した. IgMは男女ともStage IIIでもっとも高値で特に女性がより高値を示し, Stage IVでもっとも低値を示した.

考 察

1. 免疫グロブリン測定上の問題点

これまで, 悪性腫瘍での遅延型皮膚反応に代表される細胞性免疫能の低下^{1),3),5)}は周知で癌の進行に従いほぼ平行に低下することも認められている. 一方, 悪性腫瘍患者における免疫グロブリンの変動とその役割, 意義について数多くの報告^{3),4)}がなされているが, 結果は多様でいま一步明確性を欠く. すなわち, 乳癌^{1),15)}および肺癌^{16),17)}でのIgG, IgAの増加, IgMの不変, 皮膚癌¹⁸⁾および肺癌¹⁸⁾でのIgG, IgAの増加, 頭頸部癌¹⁹⁾, 肺癌¹⁹⁾あるいは消化器癌²⁰⁾でのIgAの増加, IgA高値を示し, 長期観察にもかかわらず進行を認めなかった喉頭癌例¹⁹⁾, 鼻咽腔癌²⁰⁾でのIgAの増加, 男性saccoma群でのIgMの増加¹⁸⁾, 脳腫瘍²¹⁾でのIgMの増加, 早期胃癌⁴⁾でのIgGの増加およびIgMの減少, 進行胃癌⁴⁾での著明なIgMの減少など種々雑多である. これらの諸報告は免疫グロブリン変動の解釈を困難ならしめる. しかし, 同時に癌の発生母組織の相違によってあるいは性の相違によって, 免疫グロブリンの変動の異なる可能性を示唆し, これは免疫グロブリンが担癌生体の癌組織に対して種々の程度の抵抗を試みているとも推定される. 多賀ら²²⁾は担癌ラットを用いて, 長期生存例に γ -globulinが正常または増加を示す期間が長くあり, 癌細胞増殖を認めなかったラット群では γ -globulinの増加する機会が多いと報告している.

免疫グロブリン変動の多様性の基礎的原因としては、まず第一に、正常人においても免疫グロブリンは年齢、性によって著明に変動する事実より、同性、同一年代のノーマルコントロールと対比し論じなければならぬこと。第二に、免疫グロブリン測定に現在頻用されている、単純放射状免疫拡散法を応用した市販血清の絶対値が各社によって若干異なること、第三に、肺癌、消化器癌などでは常に感染症の合併を否定出来ないこと。第四にノーマルコントロールと同様に対象となる患者個々の栄養状態、生活環境、人種²⁸⁾などの問題も無視しえないと思われる。第五に対象とする癌の種類、相違、癌の進行の時間的相違なども考慮せねばならない。著者はまず第一の問題であるノーマルコントロールの免疫グロブリンの変動を年齢別、性別に検討した。結果は、Kalff²³⁾ら、Buckley²⁴⁾ら、平松ら²⁵⁾、野村ら²⁶⁾、岸本ら²⁷⁾の成績とほぼ一致した。すなわち、癌好発年齢である40,50,60才代にIgG,IgAの増加傾向とIgMの減少傾向、女性でのIgMの男性より高値傾向を認めた。免疫グロブリン測定上年令と性は無視し得ない要素であり、本編では、胃癌患者の免疫グロブリン値を年代、性をマッチしたコントロール値に対する相対値(%)で求めた。この方法は第二の問題の解決方法ともなり、さらに同一ロットナンバーの抗血清を用いた自家製抗体含有寒天平板による多検体処理を行なうことによって第一の問題についても満足すべく対処したと考えられる。第三の問題である合併症としての感染症は、有熱者や白血球増多症例は除いたが、不顕性感染症の合併は完全には否定し切れない。しかし、これはヒト胃癌を対象とする臨床とする臨床研究に紙始つきまとう問題で限界と言わざるを得ない。第四の問題としては、対象例全例日本人で、現在の日本では極端な生活環境あるいは食生活の相違も考えられず無視しうと思われる。第五の問題としては対象側を胃癌のみに限定し、しかも外科手術前(無治療無勢期)2週間以内に採血するという限定をつけた。

2. 胃癌の組織型と免疫グロブリン

胃癌のStage分類にそって免疫グロブリンの変動をみると、有意ではないがStageと免疫グロブリンの間には関連が認められる。すなわち、Stageの進行に従い、IgMの高値化から正常値化、IgG,IgAの一時的増加のあとの低値化を認める。これを分化型胃癌と未分化型胃癌に大別してみると、後者にIgA,IgMがIgGよりもより変動し、分化型胃癌ではIgGがもっとも変動し、IgM,IgAの順にあまり変動は認められなくなる。

進行胃癌をBorrmann分類により検討した結果で

もBorrmann分類自体ではなくBorrmann分類を分化度別に分類した結果がより傾向を把握しやすく、未分化型胃癌にIgMの高値化を認めている。したがって、胃癌では免疫グロブリン値に影響を与える因子の一つとして胃癌組織型は無視しえないと言えよう。

3. 胃癌の発育と免疫グロブリン

さて、Stage全体を検討すると、Stage IIでIgMをのぞきIgG,IgAの著明な高値化を認める。

Stage Iではなく、Stage IIで3種類の免疫グロブリンの2種類までが高値を示す理由として、癌組織が発育し粘膜筋板を破壊すると、粘膜下層の豊富な脈管組織に遭遇する。その結果として、より頻回に免疫担当細胞群とも接触することになり、免疫グロブリン産生を生体に促すのかも知れない。さらに、胃癌組織の側から免疫グロブリンのStageによる増加度の変動を考えると、胃癌組織が粘膜筋板という垣根を越える過程²⁹⁾⁻³¹⁾で、免疫源性を含む生物学的特性を変化させることを示唆するのかもしれない。村上ら³⁰⁾のS(+)H₂P₀群の予後を決定する因子として胃壁内浸潤の過程で未分化が早期に生じるほど予後不良であるという指摘と考え合わせ興味深い。

Stageを決定する因子としての組織学的な深達度からの検討でも、初期の深達度ではIgM,IgGが増加し、途中よりIgAが増加してくる。また、組織学的な脈管の侵襲度からみても一時的に免疫グロブリンの増加を示す時期が認められる。癌組織の最大径がそのまま深達度が大で、また、腫瘍塊の大きさとほぼ相関する³²⁾とされているが、今回の検討で比較的小の場合IgGの高値を、中等度でIgAの高値化とIgMの低値化を来している。いずれにしても、免疫グロブリンのprofileは癌組織の発育に伴い変化している。ヒト悪性腫瘍細胞の関連(特異)抗原とそれに対する抗体の存在証明がなされつつある現在³⁴⁾⁻³⁶⁾、抗体である免疫グロブリンを宿主側の癌組織に対する防衛因子の一つと考えた場合、胃癌組織の発育に対応して、宿主側でも担当免疫グロブリンをIgG,IgM系からIgA系へと再編制しているのかも知れない。多賀ら³²⁾は腹水肝癌を移植した担癌ラットの免疫グロブリンを経時的に測定し、癌の増殖につれて免疫グロブリンのうち、IgM,IgAのしめる割合が増加することを指摘している。

胃癌組織の他臓器浸潤(転移)すなわち、n(N)、P,S,Hの各factorとの検討では、n-factorにはIgAがより関与しているようである。一般に腹腔腸管リンパ節ではIgA産生細胞が優勢である³⁷⁾とされており、n-factorの進行によって腹腔腸管リンパ節でのIgA産生亢進を示唆しよう。そして、これはリンパ

節転移を来たしやすいた分化型胃癌に IgA の高値化を認めることとよく一致する。担癌生体の局所リンパ節に抗腫瘍活性をもつ細胞性免疫能が存在するとの報告²⁾と考え合わせると、リンパ節内での細胞性・液性免疫能の協同作業を推定させる。肝転移の一例は各免疫グロブリンの低値を示し、S-factor が大となると、IgA, IgM の一時的な増加の後、低値化している。これらは、担癌生体末期の免疫グロブリン低値化³⁹⁾と矛盾しない。

これまで述べた諸現象は、胃癌の進行過程において免疫グロブリンは、胃癌の Stage 分類が適格に胃癌発育史に沿っているものならば、連続的に低値化するものではないことを示唆する。本研究では Stage II で IgG, IgA がもっとも高値を示し、Stage I よりもむしろ免疫グロブリンの反応性は良いと思われる。折田²⁾は胃癌患者群でリンパ球を用いた *in vitro* PHA 反応による細胞性免疫能を検討し、Stage の進展につれ段階的な PHA 反応の低下を報告し、一方、古川³⁹⁾は Stage II でかえって Stage I よりも PHA 反応の高値化を報告してくる。胃癌組織増殖の点からみると Stage II をくぐり抜けることが胃癌組織の生き延びる関門であり、担癌生体にとっては Stage II がまさに胃癌組織撲滅の関門であるのかも知れない。臨床的にも Stage I, II に長期間胃癌組織増殖がとどまる例は予後良好であるとされており、同一例の連続的な経過の追求が必要となってくる。

4. 胃癌患者における免疫グロブリンの意義

IgM は Stage I ~ IV を通じ高値を示し、これは胃癌患者の免疫グロブリンを検討した杉山の報告⁴⁾とも一部一致する。一次免疫反応に関与する IgM は hepatoma cell の移植を受けたウサギ血中に抗腫瘍活性をもつ抗体として出現し、Sarcoma 患者に radiation した患者自身の Sarcoma cell で免疫すると抗 Sarcoma 抗体としてまず、IgM 抗体が出現し⁴⁰⁾、また、ヒト扁平上皮癌細胞表面に IgG, IgA が付着すること⁴¹⁾、あるいは、子宮癌組織に IgG ないしは IgM の沈着を認める⁴²⁾ことなどから、ヒト胃癌患者においても腫瘍抗原を認識し、IgM の高値化を来たしていると推論される。IgM と腫瘍抗原との複合体は能率的に補体を活性化することによって、あるいは、antibody dependent cell mediated cytotoxicity (ADCC)⁴³⁾を介して癌細胞を破壊しうるだろう。古河⁴⁴⁾は女性ホルモンが胃癌発生進展に防御的に働きうることを示唆したが、女性ホルモンの直接的な抗腫瘍効果の他に、IgM を介しての要素も加わっているかも知れない。さて、IgA についても補体系 alternative pathway を活

性化させることによって抗腫瘍性を発揮することが可能である。IgA は肺、口腔、鼻咽腔、消化器癌など内分泌臓器癌で増加すると、しばしば報告されているが、分泌系免疫グロブリンとして血中 IgA と分泌液中の S IgA 濃度とは必ずしも比例しないが) ヒトでの胃粘膜の癌化に関与するであろうウィルス、その他の外来性発癌因子を中和し、あるいは、すでに発生した胃癌組織増殖を抑制しているとも考えられる⁴⁵⁾。実際、Hamaudi⁴⁶⁾らは IgA 欠損の若年女子に腫瘍が多発した例を、Kersey⁴⁷⁾らも IgA 欠如者で胃、肺癌が発生しやすいことを指摘している。

IgG についても動物のレベルで IgG もしくは、IgG Fab が⁴⁸⁾補体との協同作業で癌細胞破壊を来たすことが知られており、補体の活性化を通して、あるいは、ADCC の関与によって生体防衛の一翼をになっているかも知れない。

結 論

胃癌患者 50 名と正常人 146 名を対象とし、免疫グロブリン IgG, IgA, IgM を測定し、以下の結果を得た。

1. 性、年齢をマッチしたコントロールと対比し、IgM は Stage I, III でもっとも高値を示し、Stage IV で増加度を減じた。IgA, IgG は Stage II でもっとも高値を示し、Stage IV でもっとも増加度を減じた。
2. IgG, IgA は未分化型胃癌により高値化傾向を示し、IgM は組織型の如何にかかわらず同様値を示した。
3. 胃癌組織の最大径が大になるに従い、IgG, IgA は増加傾向を、IgM は逆に増加度を減じた。Borrmann 分類番号の大になるに伴い、IgG は増加傾向を IgM は逆に増加度を減じた。
4. 正常人で女性に IgM の高値傾向を認めるが、胃癌患者では IgM の増加度に男女差を認めなかった。

本論文の要旨の一部は第 36 回日本癌学会総会で発表した。

文 献

1. 谷内昭, 今井洗三, 阿部弘: 癌患者の免疫能. 臨床免疫, 6, 1005 - 1013 (1974).
2. 折田薫三: 胃癌と免疫. 臨床免疫, 6, 625 - 631 (1974).
3. Cochran, A. J., Mackie, R. M., Grant, R. M., Ross, C. E., Connell, M. D., Sandilands, G., Whaley, K., Hoyle, D. E. & Jackson, A. M.: An examination of the immunology of cancer patients. Int. J. Cancer, 18, 298 - 309 (1976).

4. 杉山宗平：胃癌患者の血清グロブリン亜分画，特に血清糖蛋白および免疫グロブリンに関する臨床的研究。日消会誌，75，437 - 449 (1978)。
5. 岩永力三，中西昌美，西村昭男，葛西洋一：消化器癌患者の免疫能。癌と化療，6，313 - 323 (1979)。
6. Lee, A. K. Y., Rowley, M. & Mackey, I. R. : Antibody-producing capacity in human cancer. Brit. J. Cancer, 24, 454 - 463 (1970)。
7. Nakahara, W. & Fukuoka, F. : Toxohormone : A characteristic toxic substance produced by cancer tissue. Gann, 40, 45 - 71 (1949)。
8. Monafa, W. W., Krause, G. L. & Medina, J. G. : Carcinoma of the stomach. Arch. Surg., 85, 754 - 763 (1962)。
9. Ohman, U., Wetterfors, J. & Moberg, A. : Histologic grading of gastric cancer. Arch. Chir. Scand., 138, 384 - 399 (1972)。
10. 川俣建二，立川勲，黒沢孝夫，高田万凱，羽生藤吾，益田貞彦：胃癌患者の抵抗性について。外科診療，7，285 - 295 (1972)。
11. 胃癌研究会編：外科病理，胃癌取扱い規約，改訂第9版。東京，金原出版。1974。
12. Mancini, G., Carbonara, O., & Heremans, J. F. : Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. Immunochem., 2, 235 - 254 (1965)。
13. 右田俊介，山本和代，広橋憲，山田哲司：ヒト血清蛋白分画微量分析法の開発。日本免疫学会総会記録，3，122 - 124 (1973)。
14. Dostalova, O., Schon, E., Wagnerova, M., Jelinek, J. & Wagner, V. : Serum immunoglobulin levels in cancer patients. II. Serum immunoglobulins and stage of tumor progress. Neoplasma, 23, 95 - 102 (1976)。
15. Wang, D. Y., Goodwin, P. R., Bulbrook, R. D. & Hayward, J. L. : Plasma immunoglobulin levels in patients with breast cancer. Cancer, 39, 2190 - 2193 (1977)。
16. Krant, M. J., Manskoft, G., Brandrup, C. S. & Madoff, M. A. : Immunologic alterations in bronchogenic cancer. Cancer, 21, 623 - 631 (1968)。
17. Haferkamp, O., Schlettwein-Gsell, D., Schwick, H. G. & Storiko, K. : Serum protein in an aging population with particular reference to evaluation of immunoglobulins and antibodies. Gerontologia, 12, 30 - 38 (1966)。
18. Hughes, N. R. : Serum concentrations of γ G, γ A and γ M immunoglobulin in patients with carcinoma, melanoma, and sarcoma. J. Natl. Cancer Inst., 46, 1015 - 1027 (1971)。
19. Lehane, D. E. & Lane, M. : Immunocompetence in advanced cancer patients prior to chemotherapy. Oncology, 30, 458 - 466 (1974)。
20. Wara, W. M., Wara, D. W., Phillips, T. L. & Ammann, A. J. : Elevated IgA in carcinoma of the nasopharynx. Cancer, 35, 1313 - 1315 (1975)。
21. Tokumaru, T. & Catalano, L. W. : Elevation of serum immunoglobulin M(IgM) level in patients with brain tumors. Surg. Neurol., 4, 17 - 21 (1975)。
22. 多賀弘子，舟川和子，長瀬すみ：担癌ラットの血清蛋白質について。癌と化療，6，311 - 319 (1979)。
23. Kalf, M. W. : A population study on serum immunoglobulins levels. Clin. Chim. Acta, 28, 277 - 289 (1970)。
24. Buckley III, C. E. & Dorsey, F. C. : The effect of aging on human serum immunoglobulin concentrations. J. Immunol., 105, 964 - 972 (1970)。
25. 平松誠一，土居志鶴：免疫グロブリン定量と問題点。臨床病理，22，649 - 656 (1973)。
26. 野村恒：免疫グロブリンの年齢別正常値。臨床病理，22，657 - 660 (1973)。
27. 岸本進：免疫からみた老化。日内会誌，68，263 - 275 (1979)。
28. Rowe, D. S., McGregor, I. A., Smith, S. J., Hall, P. & Williams, K. : Plasma immunoglobulin concentrations in a west african(Gambian) community and in a group of healthy british adults. Clin. Exp. Immunol., 3, 63 - 79 (1968)。
29. 永友知英，村上栄一郎，水野進，藤井和子：胃癌における胃主病巣の形態学的特徴と剖検所見との関連。癌の臨床，21，264 - 272 (1975)。
30. 村上忠重，岩波英雄，宮内博：胃癌の浸潤度 (INF) と組織像ならびに予後との関係。日癌治，3，252 - 258 (1968)。
31. 川井啓市：胃，その形態と機能。203 - 229 頁，東京，医学書院。1975。
32. 栗田英男：早期胃癌と進行胃癌の相互関係に関する臨床疫学的研究。癌の臨床，24，18 - 25 (1978)。

33. 橋武彦, 出井敏雄: 腫瘍抗原. 臨床免疫, 6, 883 - 890 (1974).
34. 湯徳正道: 癌に対する血清抗体. 臨床免疫, 4, 833 - 845 (1972).
35. 珠玖洋, 高橋利忠: ヒトの癌細胞抗原. 代謝, 15, 1523 - 1533 (1978).
36. Moav, N., Hochberg, Y., Cohen, G. & Witz, I. : Binding patterns of immunoglobulins from tumor-bearing mice to the corresponding tumor cells. J. Immunol. Methods, 22, 37-49 (1978).
37. Crabbé, P. A., Carbonara, A. O. & Heremans, J. F. : The normal human intestinal mucosa as a major source of plasma cells containing γ A-immunoglobulin. Lab. Invest., 14, 235 - 248 (1965).
38. Johnson, R. M., Albert, S. & Pinkus, H. : Serum proteins in mice bearing induced and spontaneous mammary gland carcinomas. Cancer Res., 14, 830-836 (1954).
39. 古川謙蔵, 下山正徳, 湊啓輔, 丁宗鉄: 胃癌患者の免疫能-特に免疫学的パラメーターの考察. 癌と治療, 5, 967 - 971 (1978).
40. Eilber, F. R. & Morton, D. L. : Immunologic response to human sarcoma, Relation of antitumor antibody to the clinical course. p951 - 957, In A. Bernard (ed.), Progress in Immunology, vol 1, Academic Press, New York, 1971.
41. Koneval, T., Applebaum, E., Popovic, D., Gill, L., Sisson, G., Wood, G. W. & Anderson, B. : Demonstration of immunoglobulin in tumor and marginal tissue of squamous cell carcinomas of the head and neck. J. Natl. Cancer Inst., 59, 1089-1093 (1977).
42. McCoy, J. P., Hofheinz, D. E., Ng, A. B. P., Nordqvist, S. & Haines, H. G. : Tumor-bound immunoglobulin in human gynecologic cancer. J. Natl. Cancer Inst., 63, 279-283 (1979).
43. Fuson, E. W. & Lamon, E. W. : IgM-induced cell mediated cytotoxicity with antibody and effector cells of human origin. J. Immunol., 118, 1907-1909 (1977).
44. 古河洋, 岩永剛, 寺沢敏夫, 石川治, 谷口春生: 胃癌の発生進展に及ぼす女性ホルモンの影響. 日消会誌, 76, 2376 - 2381 (1979).
45. Levy, M., Petreshock, E. P., Mandell, C., Deysine, M., Katzka, I. & Aufses, A. H. : The response of the local immunoglobulin system to malignant lesions of the stomach. Cancer, 36, 1991-1995 (1975).
46. Hamoudi, A. B., Ertel, I., Newton, W. A., Reiner, C. B. & Clatworthy, H. W. : Multiple neoplasmas in an adolescent child associated with IgA deficiency. Cancer, 33, 1134 - 1144 (1974).
47. Kersey, J. H., Spector, B. D. & Good, R. A. : Immunodeficiency and cancer. Adv. Cancer. Res., 18, 211-230 (1973).
48. Jackson, D. C. & Grant, C. K. : Tumor cell lysis mediated by IgG or Fab antibody fragment and complement. Immunochem., 13, 721 - 724 (1976).

Change in Serum Glycoproteins in Patients with Stomach Cancer. [I] Immunoglobulins.
Takeshi Ishizaki, Department of Internal Medicine (III), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa, 920, Japan. *J. Jusen Med. Soc.*, **89**, 686-697 (1980).

Abstract (1) In 50 patients with stomach cancer of different clinicohistopathological stages and 146 normal subjects, serum immunoglobulins (IgG, IgA and IgM) were measured by the single radial immunodiffusion method.

1. The values of IgM increased most prominently at stage I and III and so did those of IgG and IgA at stage II.
2. The values of IgG and IgA seemed to be higher in the group of undifferentiated stomach cancer than in that of differentiated one, whereas no such trend was seen in the case of IgM.
3. The values of IgG and IgA tended to increase in correlation with the size of stomach cancer. In accordance with the progression of Borrmann's classification the values of IgG tended to be higher and the inverse trend was seen in the case of IgM.
4. The values of IgM tended to be higher in the female control than the male one, whereas no such trend was seen in patients with stomach cancer.

Finally, the significance of these changes in immunoglobulins was discussed from the viewpoints of immunosurveillance.