

論文の内容の要旨

頭頸部癌，食道癌，大腸癌などさまざまな消化器系悪性腫瘍において，術後の感染性合併症の発症が癌の長期的予後を悪化させる旨の報告が見られるが，その詳細なメカニズムに関しては知見が乏しく，予後改善への有効な手段は未だ不明である。そこで，感染性合併症の発症が消化器系悪性腫瘍の増殖，進展に与える影響について臨床例での検討に加え，動物実験において宿主の免疫環境からそのメカニズムを追及した。

2 対象並びに方法

(臨床的検討) 胃癌根治切除を施行した 1332 症例を対象として，感染性合併症発症例および非発症例での長期予後を後方視的に検討した。

(実験的検討) ①高肝転移大腸癌細胞株(NL17)をマウスの脾臓に接種した後に cecal ligation puncture(CLP)により腹腔内感染を発症させた「NL17 細胞脾接種+CLP」モデルマウス(CLP 群)を用いて，肝転移の形成状況と生存期間を単開腹マウス(sham 群)と比較検討した。②末梢血中および肝組織中サイトカイン(IL-6, IL-10, IL-12p70)，肝単核球の NL17 に対する抗腫瘍活性，並びにフローサイトメトリーにより natural killer 細胞(NK 細胞)の細胞分画や機能を評価した。

3 成績

(臨床的検討) 胃癌根治切除後の 10.6%に感染性合併症の発症を認め，癌特異生存期間において感染性合併症発症群は非発症群と比較して生存が不良であり，予後規定因子として感染性合併症の発症なかでも特に縫合不全の関与が示された。

(実験的検討) ①CLP 群は sham 群と比べて肝転移が顕著であり生存も不良であった。②CLP 群は sham 群と比べて血中 IL-6 値，IL-10 値および IL-12p70 値が有意に上昇していた。一方で，肝組織中においては IL-12p70 値が有意に低下していた。CLP 群では肝単核球の抗腫瘍活性が有意に低下し，NK 細胞分画の減少とともに実質的な NK 細胞数の減少も認めた。また，NK 細胞中のパーフォリンおよびグランザイム活性も有意に低下した。sham 群において抗アシアロ GM 1 抗体を用いて NK 細胞を失活化させたところ CLP 群と同程度の抗腫瘍活性の低下を認めた。

4 考察

臨床的検討において，特に縫合不全による腹腔内感染が胃癌の増殖や転移に関与している可能性が示唆された。動物実験で用いた「NL17 細胞脾接種+CLP」モデルマウスはそれらの事象をよく反映しており適切なモデルと考えた。抗腫瘍免疫の観点からは，肝内における NK 細胞の実質的減少と機能低下により肝転移に促進的に働く病態であると推察した。これらをかながみると，感染性侵襲が加わった担癌生体には NK 細胞の賦活化などが新たな治療戦略として見出される。

5 結論

胃癌根治切除症例においては，感染性合併症特に縫合不全が癌特異的生存期間を悪化さ

せる因子であった。「NL17 細胞脾接種+CLP」モデルマウスは臨床における事象をよく反映した適切なモデルであった。このモデルでは、肝単核球における NK 細胞の実質的減少や機能異常に起因して抗腫瘍活性が低下していた。以上より、感染により宿主の抗腫瘍免疫が低下することで癌が進展する可能性が示唆された。