

胃癌における血清糖蛋白値の臨床的意義 —とくに進展度との関係について—

山口大学医学部第1外科

森田 耕一郎 江里 健輔
守田 信義 野間 史仁

RELATIONSHIP BETWEEN SERUM GLYCOPROTEIN AND GASTRIC CANCER WITH SPECIAL REFERENCE TO STAGE

Koichiro MORITA, Kensuke ESATO, Nobuyoshi MORITA and Fumihito NOMA

The Department of Surgery I, Yamaguchi University School of Medicine

胃癌39例について術前に6種の血清糖蛋白を測定し、肉眼的進展度、漿膜浸潤度、リンパ節転移別に検討した。 α_1 AG, Hp, Cp, α_1 ATは胃癌が進展するにつれて高値となったが、 α_2 M, α_2 HSはstage IVになると、むしろ低値であった。漿膜浸潤度が高度になるにつれて、血清糖蛋白は高値となったが、とくにCpが35ml/dl以上になると、癌の漿膜に浸潤していることを示唆した。リンパ節転移の有無による血清糖蛋白値の変動は認められなかった。PPD皮内反応と血清糖蛋白値の間にも相関を認めなかった。以上のことより、血清糖蛋白値を術前および術後経時的に知ることは癌の進展度および予後を知る上に有用である。

索引用語：血清糖蛋白，S因子，N因子，Purified Protein Derivative of Tuberculin (P.P.D.)皮内反応

緒言

悪性腫瘍患者の血清糖蛋白については、現在までに多くの基礎的ならびに臨床的検討がなされ、担癌生体ではこれが増加すると報告されている¹⁾²⁾³⁾⁴⁾。しかしその起源に関しては、多数意見があり、現在では肝で合成されるものと考えられているが、必ずしも明らかでない⁵⁾⁶⁾。

われわれは、胃癌患者について術前に6種の血清糖蛋白、すなわち α_1 -Acidglycoprotein(以下、 α_1 AG)、Haptoglobin(以下、Hp)、Ceruloplasmin(以下、Cp)、 α_1 -Antitrypsin(以下、 α_1 AT)、 α_2 -Macroglobulin(以下、 α_2 M)、 α_2 HS-Glycoprotein(以下、 α_2 HS)をVaermanの変法による免疫一元拡散法により測定し⁷⁾、胃癌進展度ならびに遅延型皮膚反応としてPurified Protein Derivative of Tuberculin(PPD)皮内反応(PPD液は日本BCG株式会社製で、採血2日前0.05 μ g皮内注)との関係を検討した。

対 象

対象は検査時、発熱や白血球増多を認めずかつ開腹時に肉眼的に肝転移を認めなかつた胃癌39例で、その内訳は年齢38歳より77歳、平均57.5歳で、性別では男性26例、女性13例であつた。胃癌取扱い規約による⁸⁾肉眼的進展度別ではStage IおよびIIが、それぞれ9例 Stage III 10例、Stage IV 11例であつた。肉眼的にみた漿膜浸潤度ではS₀ 15例、S₁ 4例、S₂ 11例、S₃ 11例で、所属リンパ節に転移が認められたものは27例であつた。なお、PPD皮内反応を行なつた27例のうち反応径が0~9mmのもの5例、10~19mmのもの14例、20mm以上のもの8例であつた。

対照として、健康な成人7例(21歳~25歳、平均24歳、男性6名、女性1名)を選んだ。

結 果

1. 胃癌進展度と各種血清糖蛋白値

α_1 AG, Hp, Cp, α_1 ATは癌が進展するにつれて高値となった。これらを健康人と比較すると、健康人では

表1 胃癌進展度からみた血清糖蛋白値

血清糖蛋白	血清糖蛋白値 (mg/dl)				
	健常群	胃癌進展度			
		I	II	III	IV
α_1 -Acidglycoprotein	82.8 ± 28.7	81.6 ± 23.3	76.9 ± 18.8	116.2 ± 53.8	119.6 ± 30.6*
Haptoglobin	155.2 ± 29.2	158.3 ± 41.7	167.4 ± 51.8	191.5 ± 71.3	254.1 ± 99.9*
Ceruloplasmin	26.7 ± 3.1	31.3 ± 9.3	30.3 ± 5.3	37.1 ± 5.5*	42.0 ± 8.4*
α_1 -Antitrypsin	257.8 ± 22.0	336.5 ± 140.4	290.3 ± 53.1	332.8 ± 65.6*	418.8 ± 193.2*
α_2 -Macroglobulin	206.3 ± 42.2	215.9 ± 88.3	203.7 ± 33.7	203.3 ± 55.0	198.6 ± 59.9
α_2 -HS-Glycoprotein	54.4 ± 4.8	49.9 ± 11.6	51.3 ± 6.3	55.0 ± 6.7	45.2 ± 8.7

* p<0.05

α_1 AG 82.8±28.7mg/dl, Hp 155.2±29.2mg/dl であつたのに対し, Stage IVではそれぞれ119.6±30.6mg/dl, 254.1±99.9mg/dl と両者の間に明らかな統計的有意差 (p<0.05) を認めた。

また Cp および α_1 AT は Stage III で37.1±5.5mg/dl, 332.8±65.6mg/dl であつたが, Stage IVでそれぞれ 42.0±8.4mg/dl, 418.8±193.2mg/dl と高くなり, Stage III とIVの間に統計的有意差 (p<0.05) を認めた。しかし, α_2 M および α_2 HS は Stage 別による統計的有意差を認めなかつた(表1)。

2. 漿膜浸潤度 (S 因子) および所属リンパ節 (N 因子) と各種血清糖蛋白値

S 因子では α_1 AG 値は健常群82.8±28.7mg/dl, S₀ 群 78.1±22.3mg/dl, S_{1,2} 群113.3±48.4mg/dl, S₃ 群114.7 ±28.8mg/dl で, 癌の浸潤が漿膜に及んでいる S_{1,2} 群, S₃ 群では健常群に比べ高値であつたが, S₀ 群と健常群との間には差を認めなかつた。N 因子では, N (+) 群 106.0±42.7mg/dl, N (-) 群83.0±22.5mg/dl で α_1 AG 値と所属リンパ節転移との間に差を認めなかつた(図1)。

S 因子からみた Hp 値は健常群155.2±29.2mg/dl, S₀ 群163.3±48.0mg/dl, S_{1,2} 群189.9±64.2mg/dl, S₃ 群 260.4±109.4mg/dl で, 癌の漿膜浸潤が高度になるにつれ高値を示し, 健常群と S₃ 群との間に統計的有意差 (p<0.05) を認めた。一方N 因子では, Hp 値は N (+) 群207.2±88.2mg/dl, N (-) 群163.4±42.4mg/dl で, リンパ節転移が認められるものがやや高値を示したが, 統計的有意差は認めなかつた(図2)。

S 因子別により Cp 値は健常群26.7±3.1mg/dl, S₀ 群 30.2±8.1mg/dl, S_{1,2} 群37.6±5.9mg/dl, S₃ 群41.2±

図1 血清 α_1 -Acid glycoprotein 値と S, N 因子

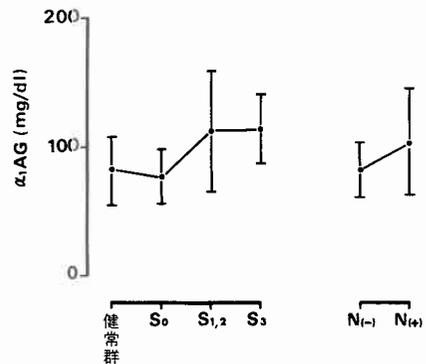
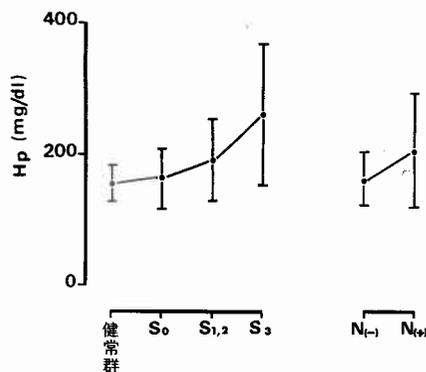
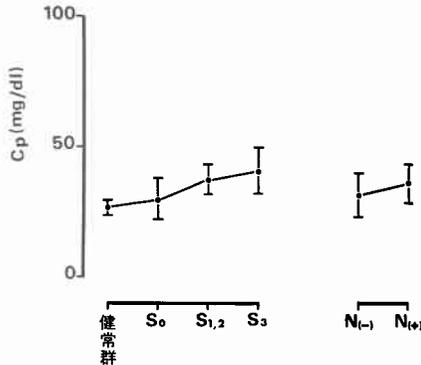


図2 血清 Haptoglobin 値と S, N 因子



9.1mg/dl で, 癌が漿膜に浸潤するにつれて高値を示し, 健常群と S_{1,2} 群および S₃ 群との間に統計的有意差 (p<0.05) を認めた。すなわち, Cp 値が35mg/dl 以上を示す症例では, 癌が漿膜まで浸潤していることを示唆した。また, N 因子別にみた Cp 値は N (+) 群

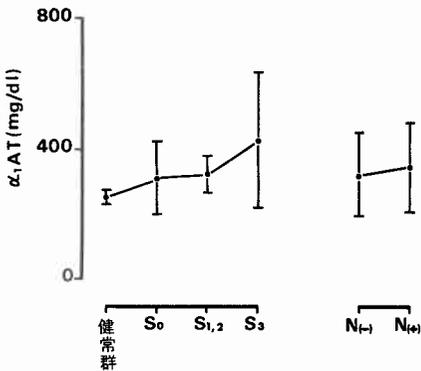
図3 血清 Ceruloplasmin 値と S, N 因子



36.8±8.3mg/dl, N (-) 群163.4±42.4mg/dl で、リンパ節転移が認められるものが、高値を示したが、統計的有意差は認められなかった (図3)。

S 因子別にみた α_1 AT 値は健常群257.8±22.0mg/dl, S₀ 群314.7±117.3mg/dl, S_{1,2} 群330.7±58.9mg/dl, S₃ 群432.8±211.1mg/dl で、癌の漿膜浸潤が高度になるにつれて高値を示し、健常群と S_{1,2} 群の間に統計的有意差 (p<0.05) を認めた。一方、N 因子では α_1 AT 値 N (+) 群352.1±139.7mg/dl, N (-) 群326.7±132.4 mg/dl で、リンパ節転移と N 因子との間に差を認めなかった (図4)。

図4 血清 α_1 -Antitrypsin 値と S, N 因子



α_2 M 値を S 因子別にみると健常群206.3±42.2mg/dl, S₀ 群211.5±72.4mg/dl, S_{1,2} 群210.2±61.1mg/dl, S₃ 群185.3±37.2mg/dl で健常群と S₀ 群, S_{1,2} 群はほぼ同値であったが、S₃ 群は低値を示した。一方、N 因子では α_2 M 値は N (+) 群201.8±52.6mg/dl, N (-) 群214.1±84.0mg/dl で、ほぼ同値であった (図5)。

α_2 HS 値を S 因子別にみると健常群54.4±4.8mg/dl,

図5 血清 α_2 -Macroglobulin 値と S, N 因子

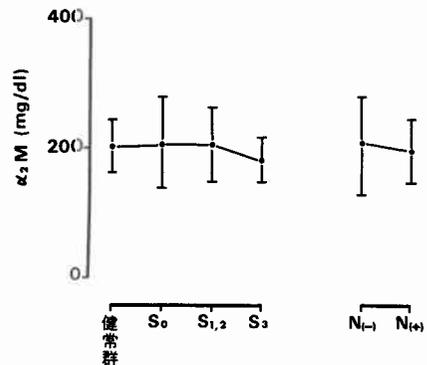
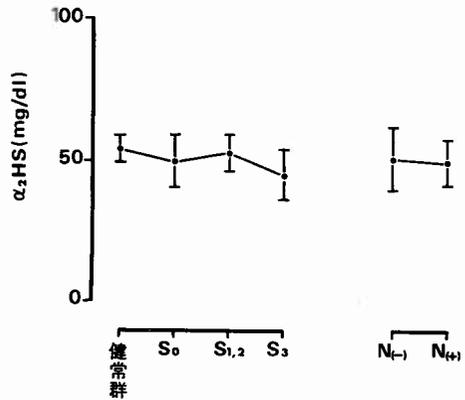


図6 血清 α_2 -HS-Glycoprotein 値と S, N 因子



S₀ 群50.1±10.0mg/dl, S_{1,2} 群53.1±7.0mg/dl, S₃ 群45.5±9.5mg/dl で、健常群, S₀ 群, S_{1,2} 群はいずれもほぼ同値を示したが、S₃ 群は低値を示した。一方 N 因子では α_2 HS 値は N (+) 群49.8±8.3mg/dl, N (-) 群51.2±11.7mg/dl であった (図6)。

3. PPD 皮内反応と各種血清糖蛋白値

各種血清糖蛋白、すなわち α_1 AG, Hp, Cp, α_1 AT, α_2 M, α_2 HS において、PPD 皮内反応径を 0~9mm, 10~19mm, 20mm 以上にわけると、 α_1 AG ではそれぞれ 83.9±16.6mg/dl, 94.9±35.4mg/dl, 96.4±28.6mg/dl, Hp では146.4±47.9mg/dl, 188.2±64.2mg/dl, 214.8±100.7mg/dl, α_1 AT では299.5±51.4mg/dl, 346.0±109.0 mg/dl, 413.7±216.4mg/dl, α_2 M では188.2±61.6mg/dl, 213.6±76.9mg/dl, 231.6±22.2mg/dl, α_2 HS では56.0±4.2mg/dl, 51.2±11.1mg/dl, 51.2±8.2mg/dl で、PPD 皮内反応径と各種血清糖蛋白値との間に相関関係は認められなかった (図7, 8)。

図7 PPD 皮内反応と血清糖蛋白値

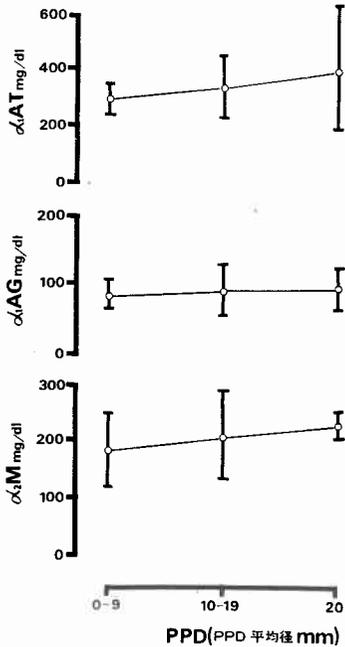
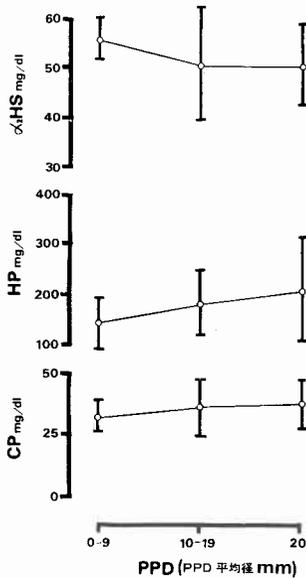


図8 PPD 皮内反応と血清糖蛋白値



考 察

悪性腫瘍患者において、血清糖蛋白が増加することは古くから報告されている。しかしながらその起源は明らかでなく、1) 肝臓における糖蛋白の生成および血中へ

の流出、2) 細胞増殖に伴う糖蛋白の血中への流出、3) 腫瘍発育に伴う周囲結合組織成分の破壊による糖蛋白の血中への流出などの説⁴⁾があり、さらに吉村⁹⁾は、担癌ヌードマウス血清中にヒト腫瘍産生の糖蛋白を認め、腫瘍自身による糖蛋白産生も考慮されるようになった。しかし、最近では、肝臓を中心とした多元的なものとする考え方が重要視され⁵⁾⁶⁾、そのため特異的な糖蛋白としてより、各種治療による血清糖蛋白の推移が注目されるようになった¹⁰⁾。

今回われわれが行った検索の結果では、6種の糖蛋白のうち、α₁AG, Hp, Cp, α₁ATは癌が進展するにつれ高値を示し、かつN因子よりS因子が糖蛋白に一層影響を及ぼした。癌の早期、すなわち組織破壊の著しくない時期よりすでに著明な血中糖蛋白の上昇が認められるとの報告があるが⁴⁾¹¹⁾、大塚⁵⁾は、早期胃癌患者のα₁AG, α₁AT値は胃潰瘍のそれとほぼ同じ値を示したが、胃癌が進むにつれ高値を示したと述べている。また、杉山¹²⁾も、α₁AG, α₁AT, Hpは胃癌が進展するにつれて増量するが、早期胃癌と健康成人の間には差がなくさらにα₂M, α₂HSは癌が進展するとむしろ低下すると報告している。われわれの結果も同様にα₂M, α₂HSはS₀群, Stage Iでは、健常群とほぼ同じ値を示した。

林¹³⁾は、悪性腫瘍の進展に伴いα₁AG, α₁AT, Hp, Cpは増加し、このため腫瘍切除後の病勢判断および再発予知スクリーニングとして有用であると報告している。我々の結果では、癌の進展とともに増量したα₁AG, α₁AT, Hp, CpのうちCpが最もよく癌の進展度を相関し、とくにCpが35mg/dl以上になると、癌の漿膜浸潤を示唆した。

Cpは銅結合糖蛋白で、その分子量は150,000で一般に肝で産生され、その生理機能として、① ferroxidase作用、② 銅の運搬、③ 肝における銅の恒常性維持機構に関与しているといわれ、胆道閉塞をきたす疾患や貧血等の場合に銅が増加するといわれている¹⁴⁾。Ungar-Waron¹⁵⁾らはRabbitにVx-2 carcinomaを接種し、腫瘍の発育に伴いCp増量を認め、腫瘍の退縮に伴いCpの正常化が認められたと述べ、Scanni¹⁶⁾らは胃腫瘍において、血清銅、Cpの増量を認め、これらは腫瘍細胞の特異的代謝異常に由来するものと結論している。われわれの症例は全て肉眼的に肝転移を認めず、Cp測定時血清総ビリルビン値、GOT、GPTはいずれも正常であったにもかかわらず、胃癌が進むにつれてCpが増加したことよりCpは腫瘍そのもの、または腫瘍による組

織崩壊に何らかの関連があるものと考えられる。

最近では血清糖蛋白と免疫との関連が報告されるようになった。

赤井ら¹⁷⁾は癌患者の血漿 α -globulin, γ -globulin に注目し、 α -globulin は癌病巣の拡大につれて増加することから、これには腫瘍増殖因子が存在し、一方 γ -globulin は経過の長い癌、末期癌あるいは根治手術長期生存例に増加することから、これには抗腫瘍因子が存在するのではないかと想定している。Cooperband ら¹⁸⁾は α -globulin より免疫抑制因子を抽出し、これは Immunoregulatory α -globulin (IRA) と名づけている。宮地ら¹⁹⁾は担癌生体について細胞性免疫能、すなわち PHA によるリンパ球幼若化能と PHA 皮内反応を測定したところ、 α_1 AG, α_1 AT と細胞性免疫能との間に推計学的に逆相関があることを立証し、Cooperband らのいう IRA に類似の免疫制御能を血清糖蛋白が有していると報告している。

また、石谷ら²⁰⁾は血清の α_1 AT と正常人末梢リンパ球の PHA 反応抑制率が密に相関し、精製 α_1 AT の PHA 反応ならびに mixed lymphocyte reaction 抑制効果は明らかでなかったことより、担癌生体における α_1 AT の増量は単なる acute phase reactant としての反応性増加のみならず、腫瘍が α_1 AT を産生し、細胞性免疫抑制として働く可能性を示唆するとしている。

一般に癌患者の免疫能、とくに細胞性免疫能を知ることが癌の治療上重要であるが、その検索方法のうち最も簡単なものとして遅延型過敏反応がある²¹⁾²²⁾²³⁾。今回われわれは PPD 皮内反応を行ったが、これと血清糖蛋白の間に相関関係を認めなかつた。今後さらに血清糖蛋白と免疫との関係が検討されるべきと考える。

以上、血清糖蛋白についてはまだ未解決の問題が多く残されているが、血清糖蛋白を経時的に測定することにより悪性腫瘍の進展度を知り、さらに、患者の予後を知る上で有用な指標であることを強調したい。

結 語

1) 血清糖蛋白のうち、 α_1 AG, Hp, Cp, α_1 AT は胃癌が進展するにつれて高値を示したが、 α_2 M, α_2 HS は Stage IV になる むしろ低値を示した。

2) S 因子と血清糖蛋白値の関係では、ほぼ胃癌進展度と同様の変動を示した。とくに Cp が 35mg/dl 以上になると癌が漿膜に浸潤していることを示唆した。

3) N 因子と血清糖蛋白値の関係では、転移の有無による変動は認められなかつた。

4) PPD 皮内反応と血清糖蛋白値の間には相関を認

めなかつた。

5) 血清糖蛋白値を術前および術後経時的に知ることは癌の進展度、および予後を知る上に有用である。

本論文の要旨は第79回日本外科学会（札幌、1979年）で発表した。

参考文献

- 1) Winzler, R.J., et al.: Studies on the mucoproteins of human plasma. II. Plasma mucoprotein levels in cancer patients. *J. Clin. Investigation*, **28**: 609—616, 1948.
- 2) Shetlar, M.R., et al.: The serum polysaccharide level in malignancy and in other pathological conditions. *Cancer Research*, **9**: 515—519, 1949.
- 3) Snyder, S., et al.: Quantitation of specific serum glycoproteins in malignancy. *Clin. Chim. Acta*, **34**: 449—455, 1971.
- 4) 渡辺 亨：胃癌における血清糖蛋白質に関する臨床的研究。日大医誌, **35**: 5—19, 1976.
- 5) 大隈泰亮：悪性腫瘍患者の血清糖蛋白に関する臨床的研究。岡大医誌, **35**: 331—348, 1973.
- 6) 根井 宏：胃癌患者の血清糖蛋白変動についての免疫組織学的研究。久留米医学会雑誌, **39**: 54—65, 1976.
- 7) Miyaji, T., et al.: Statistical analysis of twenty serum globulin components by means of a computer. *Bull. Yamaguchi Med. Scho.*, **23**: 185—195, 1976.
- 8) 胃癌研究会編：外科・病理胃癌取扱い規約（改訂第10版），p. 12, 金原出版，東京，1979.
- 9) 吉村真一他：第36回日本癌学会総会記事，848, 1977.
- 10) 木村郁郎他：悪性腫瘍患者の血清糖蛋白について。癌の臨床, **16**: 809—814, 1970.
- 11) Turumi, K., et al.: Serum sialic acid levels in mice with neoplasms. *Cancer Research*, **18**: 575—577, 1958.
- 12) 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。日消病会誌, **75**: 437—447, 1978.
- 13) 林 順一：悪性腫瘍疾患における血清糖蛋白値変動の意義に関する臨床的研究。名市大医誌, **28**: 600—620, 1977.
- 14) 大谷英樹：血漿蛋白とその臨床。p. 14, 中外医学社，東京，1978.
- 15) Ungar-Waron, H., et al.: Ceruloplasmin as a marker of neoplastic activity in rabbits bearing the VX-2 carcinoma. *Cancer Research*, **38**: 1296—1299, 1978.
- 16) Scanni, A., et al.: Serum copper and ceruloplasmin levels in patients with neoplasias localized in the stomach, large intestine or

- lung. *Tumori*, **63**: 175—180, 1977.
- 17) 赤井貞彦 他：癌患者の血漿蛋白質. 最新医学, **23**: 1709—1718, 1968.
- 18) Cooperband, S.R., et al.: The effect of immunoregulatory α -globulin (IRA) upon lymphocytes invitro. *J. Immunol.*, **109**: 154—163, 1972.
- 19) 宮地洋二：癌手術適応決定のための免疫学的指標に関する研究. 名市大医誌, **28**: 554—584, 1977.
- 20) 石谷邦彦他：癌患者血清 α_1 antitrypsin の細胞性免疫抑制作用について. 医学のあゆみ, **10**: 892—93, 1979.
- 21) Hughes, L.E.: Supression of the tuberculin response in malignant disease. *Brit. Med. J.*, **2**: 1346—1348, 1965.
- 22) Steward, A.M.: Tuberculin reaction in cancer patients "Mantoux release" and lymphosuppressive-stimulatory factors. *J. Nat. Cancer Inst.*, **50**: 625—632, 1973.
- 23) 小林 博 他：癌免疫皮膚反応. 日本医事新報, **2805**: 8—12, 1978.