日消外会誌 13（8）：981～985，1980年

原　著

胃癌と α_2-AP glycoprotein

札幌医科大学第1外科
江端俊彰　浅石和昭
戸塚守夫　早坂　滉
札幌厚生病院消化器科
村島義男
白石臨床検査研究所
窪田憲也　近藤　光

GASTRIC CANCER AND α_2-AP GLYCOPROTEIN

Toshiaki EBATA, Kazuaki ASAISHI, Morio TOTSUKA and Hiroshi HAYASAKA
First Department of Surgery, Sapporo Medical College
Yoshio MURASHIMA
Sapporo Kohsei Hospital
Kenya KUBOTA and Mitsuru KONDO
Shiroishi Medical Laboratory

妊娠に伴う妊婦血清中に認められる特異な蛋白として，胎児由来のものは臨床的に広く応用されているが，母体側の蛋白として α_2-AP glycoprotein が報告されるようになった．われわれは胃癌患者38例について，α_2-APG 値の血清レベルについて，病期，肉眼的分類，組織学的分類について検索した．さらに乳腺疾患患者46例について α_2-APG を測定し，胃癌と比較検討した．その結果，胃癌では対照群と比較して α_2-APG 値は高値を示し，Ⅰ期（早期癌）ではⅡ～Ⅳ期と比較して有意差が認められた．しかし，肉眼的分類では差異は認められなかった．組織学的分類では por. が高値を呈した．

α_2-APG 値は今後，種々の癌について，スクリーニング，術後の予後追求，再発癌の治療効果の判定に検討されるべきものと考える．

索引用語：胃癌，α_2-Ap glycoprotein，乳癌

はじめに

妊娠に伴う妊婦血清中に認められる特異な蛋白として胎児由来の α-fetoprotein や carcino-embryonic antigen はよく知られているが，これとは別に母体側の蛋白として α_2-AP glycoprotein（以下 α_2-APG と略す）が報告されるようになった．われわれは Laurell の定量的免疫電気泳動法によって，胃癌患者の血清 α_2-APG 値を測定し，さらに良性乳腺疾患，乳癌患者と比較して，その臨床的応用価値について検討したので報告する．

Ⅰ　対象および方法

1．対象

1）健康成人

18歳から23歳までの健康な未婚の非妊女子20名と18歳から46歳までの健康な男子20名の計40名を対照とした．

2）胃癌患者

胃癌患者については昭和53年10月より昭和54年5月までの8カ月間で当科および札幌厚生病院で入院手術を施行した48歳から76歳までの男子31例と女子7例の計38例

である．

3）乳腺疾患患者

乳腺疾患患者については，昭和53年4月から10月までの7カ月間で当科外来を受診または入院手術を施行した乳腺疾患患者46名を対象とした．良性乳腺疾患としては線維腺腫7例，乳腺症12例で，年齢は23歳から66歳である．乳癌患者は30歳から64歳までの女子26例と54歳の男子1例の計27例である．

2．方法

α_2-APG の定量は Laurell の定量免疫電気泳動法により行った．AgaroseID-1 0.64g を沸騰水中で veronal buffer（pH 8.6, μ=0.05）80ml に溶解した．60℃前後に保った 0.8% Agarose 液 15ml に anti α_2-AP ウサギ血清（Behring-Werke）を混じ，よくまぜあわせた．この Agarose 抗血清の混合液をガラス板に流して固め，Agarose が固ったら 2.5mm の孔をあけた．コントロール血清は妊娠8カ月，10カ月の妊婦より採取した血清をプールし，これを10倍，20倍，40倍に希釈した．検体は原液の血清をそのまま使用し，コントロール血清と同時に泳動した．泳動条件は300V，2時間30分とし，この寒天板を乾燥後，コマシーブリリアントブルーにて染色した．各コントロール血清の免疫沈降線のピークの高さを測定し，10倍希釈を100%，20倍希釈を50%，40倍希釈を25%として計量線を作製して，各検体の α_2-APG 値をもとめた．なお電気泳動装置は Pharmacia 社製の electrophoresis power supply 550/400を使用した．

II 結　果

1．健康成人

成人男子および非妊成人女子各20例について，その最高と最低値を除去した各18例について検討し，男子は4.27±2.34%，女子は22.94±4.32%であった（**表1**）．

2．胃癌患者

男子胃癌の31例と女子胃癌の7例の計38例の α_2-APG の測定値は**表2**のごとくである．男子18.74%，女子45.29%と，ともに高値を示した．

胃癌取扱い規約により病期別にみると男子ではI期

表1　男女成人健康者群における α_2-Ap glycoprotein

	男子	女子
α_2-Ap glycoprotein (%)	4.27±2.34 (n=18)	22.94±4.32 (n=18)

Mean ±S. E.

表2　胃癌患者における α_2-Ap glycoprotein

症例	年齢	性別	病期	測定値（%）
K. I.	55	男	I	4
Y. T.	72	男	I	5
K. C.	76	男	I	6
F. G.	60	男	I	6
T. S.	50	男	I	8
Y. S.	62	男	I	10
N. K.	69	男	I	10
H. M.	69	男	I	12
I. S.	60	男	I	12
T. T.	50	男	I	12
S. K.	74	女	I	13
Y. Y.	48	男	I	13
A. K.	50	男	I	14
M. C.	71	女	I	25
O. M.	70	女	I	32
M. C.	57	女	I	32
T. K.	47	男	I	40
S. Y.	61	男	II	6
T. Y.	54	男	II	6
A. M.	75	男	II	27
S. K.	66	男	II	55
S. N.	94	女	II	94
N. T.	43	女	III	25
H. S.	76	男	IV	4
K. J.	58	男	IV	6
T. T.	49	男	IV	10
K. Y.	73	男	IV	10
E. K.	63	男	IV	12
T. T.	45	男	IV	16
M. S.	67	男	IV	19
K. S.	74	男	IV	22
K. Y.	52	男	IV	22
T. H.	78	男	IV	27
Y. S.	75	男	IV	27
I. S.	76	男	IV	35
F. Y.	61	男	IV	60
I. T.	65	男	IV	65
N. N.	67	女	IV	96

表3　胃癌の各病期における α_2-Ap glycoprotein（%）

	I 期	II 期	III 期	IV 期
男 子	11.69±2.52 (n=13)	23.50±11.61 (n=4)		23.93±4.96 (n=14)
女 子	25.50±4.48 (n= 4)	94 (n=1)	25 (n=1)	96 (n= 1)

Mean±S.E.

表4　胃癌の Borrmann 分類と α_2-Ap glycoprotein（%）

	1 型	2 型	3 型	4 型
男 子	22 (n=1)	12 (n=1)	27.62± 5.76 (n=13)	12.00±5.29 (n=3)
女 子		94 (n=1)	60.50±35.50 (n= 2)	

Mean±S.E.

表5　胃癌の組織分類と α_2-Ap glycoprotein（%）

	pap	tub_1	tub_2	por	sig	as
男子	13.00±9.00 (n=2)	16.00±5.98 (n=5)	13.78±3.52 (n=9)	24.11±7.19 (n=9)	13.33±4.37 (n=3)	60 (n=1)
女子		13 (n=1)	28.50±3.40 (n=2)	59.50±3.45 (n=2)	32 (n=1)	

Mean±S.E.

表6　乳腺疾患における α_2-Ap glycoprotein

	線維腺腫	乳腺症	乳 癌
α_2-Ap glycoprotein (%)	27.57±6.17 (n=7)	36.08±4.86 (n=12)	47.00±5.24 (n=27)

Mean±S.E.

11.69±2.53%，II期23.50±11.61%，IV期23.93±4.96%とI期ではII・IV期と比較して有意差（$p<0.01$）が，認められた．女子では症例数が少なく検索不能であった（**表3**）．

Borrman 分類では1型22%，2型12%，3型27.62±5.76%，4型12.00±5.29%で，Borrman 分類と α_2-APG の間にも差異は認められなかった（**表4**）．

胃癌の組織分類では pap. 13.00±9.00%，tubl. 16.60±5.98%，tub_2. 13.78±3.42%，por. 24.11±7.19%，sig. 13.33±4.37%，as. 60%であり，por. は他の組織と比較して高値を示した（**表5**）．

3．乳腺疾患患者

乳腺疾患による α_2-APG 値は，線維腺腫27.57±6.17%，乳腺症36.08±4.86%，乳癌47.00±5.24%であり，乳癌では良性乳腺疾患より高値であった（**表6**）．乳癌のうち乳癌取扱い規約により病期別にみると，I期45.18±7.37%，II期45.37±6.59%，III期47.00±16.74%とI期からIII期までほぼ同値であり，α_2-APG 値と病期との間には何ら差異が認められなかった．しかし肺転移の認められたIV期の1例は105%と高値を示した（**表7**）．

III 考　察

総蛋白含量の主要部分を占めている血清蛋白のうち，健康成人の正常血清中には痕跡程度または全く検出され

表7　乳癌の各病期における α_2-Ap glycoprotei

	I 期	II 期	III 期	IV 期
α_2-Ap glycoprotein (%)	45.18±7.37 (n=12)	45.37±6.59 (n=8)	47.00±16.74 (n=6)	105 (n=1)

Mean±S.E.

ない数種の蛋白が，妊娠時には著しく高い濃度で認められている．妊婦の血清中に高濃度に含まれる蛋白のうち，α-fetoprotein は胎児の肝臓で合成され，妊娠12～16週に胎児血清中で高濃度に達する．また脊椎破裂，水頭症，無脳症といった中枢神経系の遺伝性奇形のときにも，羊水中の α-fetoprotein が高くなることが知られている．

ヒト胎盤ラクトゲン（hPL）は胎盤によって形成され，妊娠が進むにつれて，母親の血清中で恒常的に濃度が上昇するのが認められている．妊娠早期の hPL の測定は切迫流産に関する示唆を与えてくれ，妊娠後期では胎盤機能を示す鋭敏な指標とみなし得る．したがって hPL の測定は危険な妊娠を診断し，監視するために産科領域で重要性を増している．

β_1 SP1-glycoprotein (SP1) は hPL と同様に胎盤によって合成されるもので，妊婦の血清にのみ検出可能である．しかし SP1 の生物的意義はまだ明らかにされていないのが現状である．

ステロイド結合 β-globulin (SP2) と α_2-AP glycoprotein (SP3) は，どの正常血清中でも痕跡程度にわずかに検出される．極度に高い値は妊娠を示し，また経口避妊薬を服用している婦人の血清中でも高濃度のものが検出される[1]．このうち SP3 すなわち α_2-APG は，絨毛癌[2]，種々の悪性腫瘍，とくに転移性癌[3]，乳癌[4]，さらに慢性関節リウマチなどで増加すると報告されている[5]．

α_2-APG を定量的に測定する方法は，いまだ確立されていないが，われわれは Laurell の免疫電気泳動法により測定した．一般成人における α_2-APG は，男子4.27±2.34%，女子22.94±4.32%と諸家の報告[6]と比較してとくに女子で高値を示した．α_2-APG がエストロゲン療法や経口避妊薬の摂取により増加することが知られているが，対照群のホルモン剤や経口避妊薬摂取の有無は不明である．

胃癌と α_2-APG の関係は，乳癌，その他の悪性腫瘍に比べて報告はあまりみられないが，進行癌では高値を示すものと考えられる．胃癌取扱い規約による病期別ではⅠ期（早期癌）でも 11.67±2.53%と対照群と比較して有意な上昇が認められた．進行癌のⅡ～Ⅳ期でも有意な高値を示す．早期癌と進行癌との間には有意差（$p<0.01$）が認められた．胃癌の Borrmann 分類と α_2-APG の関係では，1，2，3，4型の間には有意差はなく，胃癌の肉眼所見と α_2-APG 値は関係が認められなかった．また組織学的に分類し，α_2-APG 値を比較すると，pap. tub_1. tub_2. sig. の間には差はないが，por. では24.11±19%と他の組織と比較して高値であった．as. では60%と高値を示したが，as. はまれな組織像であり，症例も少なく，検索不能であった．

乳腺疾患では α_2-APG 値は，線維腺腫＜乳腺症＜乳癌の順で高値を示し，とくに乳癌では 47.00±5.24%と高値を示した．次に病期別にみると，Ⅰ期 45.18±7.37%，Ⅱ期45.37±6.59，Ⅲ期47.00±16.74%とⅠ期からⅢ期まではほぼ同値であり，α_2-APG と病期の間には何ら差異が認められなかった．肺転移の認められたⅣ期の1例は105%と高値を示した．

α_2-APG については，従来乳癌その他で高値を呈するとされていたが，今回，われわれは胃癌について α_2-APG を測定し，α_2-APG の上昇を認めた．したがって α_2-APG の上昇は乳癌に特異的なものではなく，他の臓器癌についても上昇するものと思われる．妊娠にともない妊婦血清中に認められる特異な蛋白として，胎児由来の α-fetoprotein や carcinoembryonic antigen は臨床的に広く応用されているが，母体側の蛋白としての α_2-APG については，今後，種々の癌についてもそのスクリーニング，術後の予後の追求，あるいは再発癌の治療効果の判定について，おおいに検討されるべきものと考えられる．

おわりに

われわれは胃癌患者，男子31例と女子7例の計38例について，α_2-APG の血清レベルについて，病期，肉眼的分類，組織学的分類について検索した．さらに，乳腺疾患患者46例（線維腺腫7例，乳腺症12例，乳癌27例）について α_2-APG 値を測定し，胃癌と比較検討した．その結果，胃癌では対照群と比較し α_2-APG 値は高値を示し，Ⅰ期（早期癌）ではⅡ～Ⅳ期と比較して有意差が認められた．しかし，肉眼的分類では差異が認められなかった．組織学的分類では por. が高値を呈した．また乳腺疾患では，線維腺腫＜乳腺症＜乳癌の順で高値を示し，乳癌ではとくに高値を呈したが，乳癌の病期では差異は認められなかった．

文　献

1) Bohn, H. and Becker, W.: Schwangerschaftsassoziierte Proteine und ihre diagnostische Bedeutung. Laborblätter, **26**: 19—24, 1976.
2) Berne, B.H.: Alpha-2 pregnoglobulin (pregnancy zone protein)—An estrogen-dependent

macroglobulin elevated in pregnancy and oral contraception. Clinical Chemistry, **19**: 657, 1973.

3) Horne, C.H.W., Briggs, J.D., Howie, P.W. and Kennedy, A.C.: Serum α-macroglobulins in renal disease and preeclampsia. J. Clin. Path., **25**: 590—593, 1972.

4) Kasukawa, R., Yoshida, H. and Yoshida, T.: An inherited and pregnancy-associated α--globulin in Japanese sera. Int. Arch. Allergy, **44**: 302—308, 1973.

5) 大原守弘，粕川礼司，吉田　浩，吉田赳夫：慢性関節リウマチ患者血清中の PAG (pregnancy-associated α_2-glycoprotein), 医学のあゆみ, 99: 553—554, 1976.

6) 山本国太郎，江上哲弘，上村邦紀，内田満国，横山育三：乳癌診断における妊娠関連タンパク (α_2-AP glycoprotein) の臨床的意義. 外科, 40: 150—153, 1978.