

胃癌患者における血清糖蛋白ならびに CEA

山口大学医学部第1外科

丸本 多 森田耕一郎 中原 泰生
江里 健輔 毛利 平

SERUM GLYCOPROTEIN AND CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN IN PATIENTS WITH GASTRIC CANCER

Masaru MARUMOTO, Koichiro MORITA, Yasuo NAKAHARA,
Kensuke ESATO and Hitoshi MORI

The First Department of Surgery, School of medicine, Yamaguchi University

胃癌101例について術前に6種類の血清糖蛋白値を測定し、胃癌組織学的進展度および術前 carcinoembryonic antigen (CEA) 値との関係を検討した。 α_1 -acid glycoprotein, ceruloplasmin, α_1 -antitrypsin, haptoglobin (Hp) は胃癌が進展するにつれ高値を、逆に α_2 -macroglobulin は低値となったが、 α_2 -HS glycoprotein と進展度との関係は明らかでなかった。血清糖蛋白値と CEA 値との関係は Hp 以外に有意の相関を認めなかった。以上より、術前に血清糖蛋白値を測定することは胃癌進展度の予測を可能にする。また胃癌患者では CEA 値が比較的 low 値であることより、CEA 値に加え血清糖蛋白値を同時に測定することは、胃癌進展度の予測ならびに患者の予後を知る上で、さらに有用となる。

索引用語：血清糖蛋白, CEA, 胃癌組織学的進展度

結 言

悪性腫瘍患者における血清糖蛋白の変動について、今日までその基礎的、臨床的研究が進められ、多数の報告がなされてきた^{1)~4)}。

われわれは、胃癌患者について術前に、6種の血清糖蛋白— α_1 -acid glycoprotein (以下 α_1 -AG), α_2 -HS glycoprotein (以下 α_2 -HS), ceruloplasmin (以下 Cp), α_1 -antitrypsin (以下 α_1 -AT), α_2 -macroglobulin (以下 α_2 -M), haptoglobin (以下 Hp) —を測定し、術後に判明した胃癌の組織学的進展度との関係を検討した。また、術前の carcinoembryonic antigen (以下 CEA) 値と各種血清糖蛋白値との関係を検討した。

対象と方法

対象は、胃癌患者101例で、その内訳は、男性72例、女性29例で、平均年齢は各々58.7歳、60.1歳であった。

症例の胃癌取扱い規約⁵⁾による組織学的進展度は、stage I 26例、stage II 15例、stage III 25例、stage IV 35例であった。

CEA を術前に測定しえた症例は、101例中57例であり、CEA 値により2.5ng/ml 未満のA群、2.5~10ng/ml のB群、10ng/ml 以上のC群に分類した。A群34例、B群14例、C群9例であった。

血清糖蛋白は、Vaermann 変法による免疫一元拡散法により測定した⁶⁾。CEA は、Zゲル法により測定した。

各指標の統計学的検索は、測定値を対数変換したのち、Student's t を用いて行つた。

結 果

I) 胃癌進展度別にみた血清糖蛋白値

1) α_1 -Acid Glycoprotein

α_1 -AG の平均値と95%信頼区間 [以下95% C.I. (~)] は、stage I 74.5 (65.7~84.5) mg/dl, stage II 72.9 (64.4~82.5) mg/dl, stage III 85.2 (70.0~103.6) mg/dl, stage IV 96.5 (81.0~114.9) mg/dl であった。このことより、 α_1 -AG は癌の進展度が進むにつれて高値をとる傾向にあり、統計学的にも

stage I・IIにくらべて stage IVが有意に ($p < 0.05$) 高値を示した (図 1-1).

2) α_2 -HS Glycoprotein

α_2 -HS の平均値と95% C.I. は, stage I 53.6 (46.8~61.5) mg/dl, stage II 49.0 (43.8~54.9) mg/dl, stage III 51.6 (46.0~57.9) mg/dl, stage IV 48.8 (44.6~53.5) mg/dl であった. このことより, α_2 -HS では, 各 stage 間に有意差を認めなかった (図

1-1).

3) Ceruloplasmin

Cp の平均値と95% C.I. は, stage I 29.5 (26.4~33.0) mg/dl, stage II 30.6 (28.3~33.1) mg/dl, stage III 33.9 (30.6~37.5) mg/dl, stage IV 38.8 (35.4~42.6) mg/dl であった. すなわち, stage I・II・IIIの Cp 間には有意差なく, stage I・II・IIIにくらべ stage IVが有意に (それぞれ $p < 0.01, 0.01,$

図 1-1 胃癌進展度と血清糖蛋白値

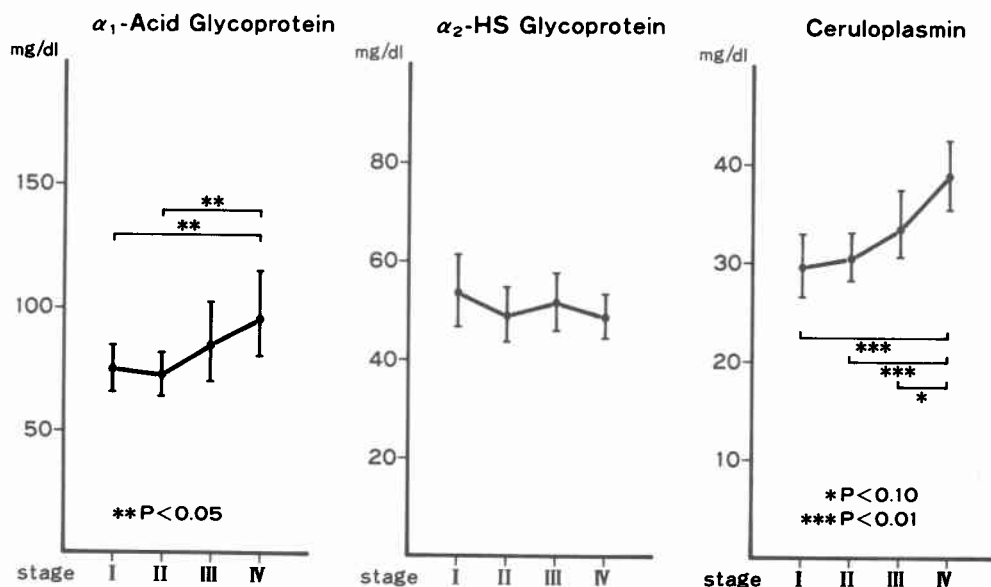
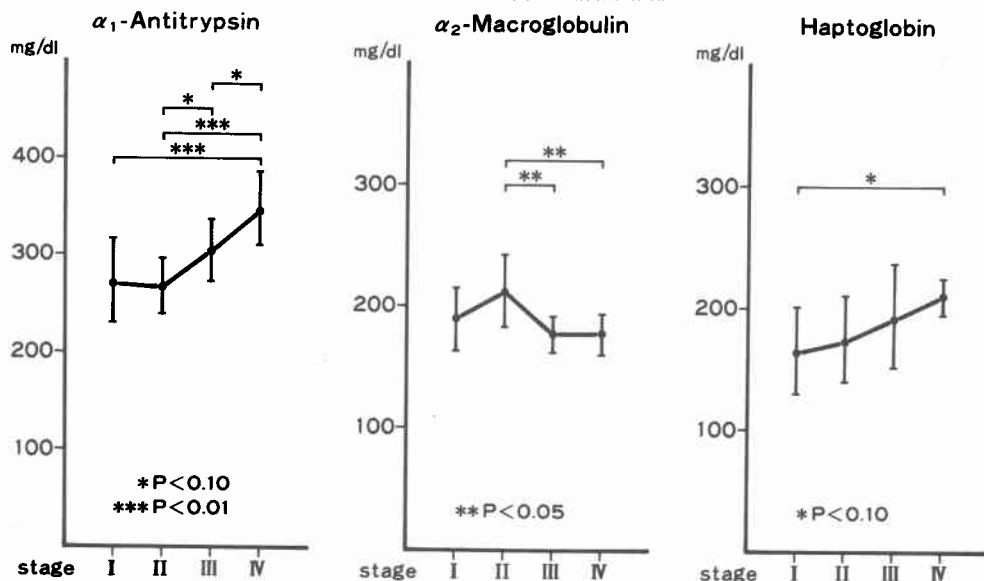


図 1-2 胃癌進展度と血清糖蛋白値



0.10) 高値であった (図 1-1).

4) α_1 -Antitrypsin

α_1 -AT の平均値と95% C.I. は, stage I 272.1 (232.6~318.4) mg/dl, stage II 286.5 (241.9~298.8) mg/dl, stage III 305.9 (276.4~338.4) mg/dl, stage IV 347.9(313.1~386.7)mg/dlであった. このことより, stage I・II・IIIにくらべstage IVが有意に(それぞれ $p < 0.01, 0.01, 0.10$) 高値を示し, また stage IIにくらべ stage IIIが有意に ($p < 0.10$) 高値を示した (図 1-2).

5) α_2 -Macroglobulin

α_2 -M の平均値と95% C.I. は, stage I 191.3 (168.0~217.8) mg/dl, stage II 213.3 (186.1~244.5) mg/dl, stage III 177.9 (163.8~193.2) mg/dl, stage IV 178.4(162.1~196.3)mg/dlであった. このことより, α_2 M は, 進展度が進めば低値をとる傾向にあり, 統計学的には stage IIが stage III・IVにくらべ有意に (ともに $p < 0.05$) 高値であった (図 1-2).

6) Haptoglobin

H_p の平均値と95% C.I. は, stage I 163.6 (131.1~202.9) mg/dl, stage II 174.5 (140.0~217.5) mg/dl, stage III 192.4 (154.4~239.8) mg/dl, stage IV 211.7(197.1~227.4)mg/dlであった. すなわち, stage

Iにくらべて stage IVで有意に ($p < 0.10$) 高値であった (図 1-2).

II) CEA と血清糖蛋白との比較

1) α_1 -Acid Glycoprotein

α_1 -AG の平均値と95% C.I.は, A 群 76.8 (67.2~87.8) mg/dl, B群82.0 (57.7~116.4) mg/dl, C群100.4 (51.0~197.6) mg/dlであった. このことより, C群の α_1 -AG 値はA群にくらべ有意に ($p < 0.10$) 高値であった. (図 2-1).

2) α_2 -HS Glycoprotein

α_2 -HS の平均値と95% C.I.は, A 群 54.7 (50.6~59.2) mg/dl, B群48.0 (40.3~57.3) mg/dl, C群51.8 (45.5~58.8) mg/dlであった. このことより, A群にくらべB群の α_2 -HS 値は有意に ($p < 0.10$) 低値であった (図 2-1).

3) Ceruloplasmin

Cpの平均値と95% C.I.は, A群34.0 (31.5~36.6) mg/dl, B 群35.6 (28.3~44.7) mg/dl, C 群 32.6 (26.2~40.6) mg/dlであった. このことより, A・B・C各群における Cp 間には有意差を認めなかった (図 2-1).

4) α_1 -Antitrypsin

α_1 -AT の平均値と95% C.I.は, A 群 287.1 (265.3~310.6) mg/dl, B 群 304.3 (266.9~346.8) mg/dl, C 群 298.2 (259.7~342.6) mg/dlであった. すなわち各群

図 2-1 CEA 値と血清糖蛋白値

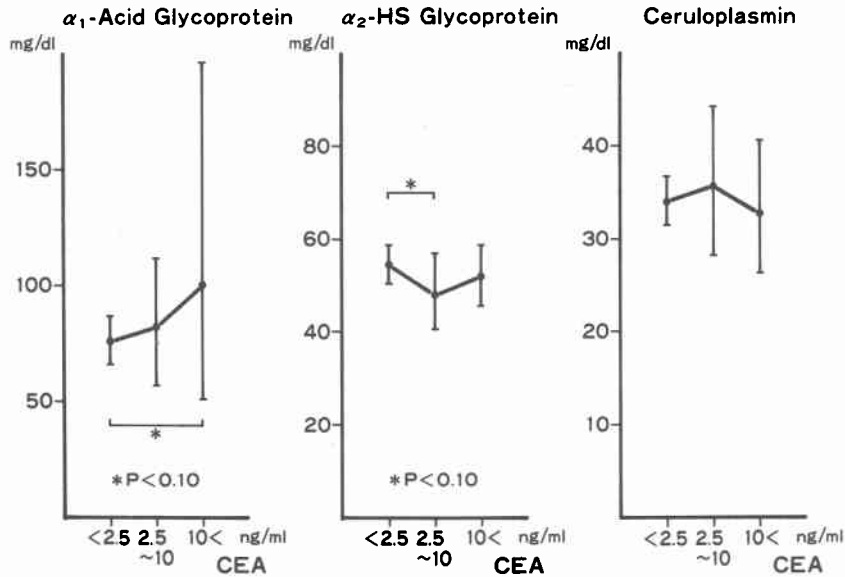
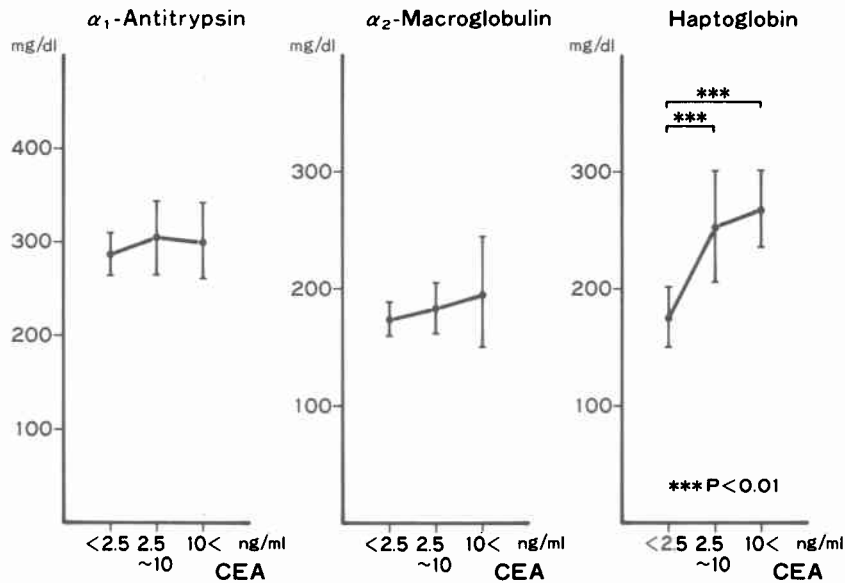


図2-2 CEA値と血清糖蛋白値



の α_1 -AT値に有意差はなかった(図2-2)。

5) α_2 -Macroglobulin

α_2 Mの平均値と95% C.I.は、A群177.0(160.8~194.9)mg/dl, B群182.8(162.1~206.1)mg/dl, C群197.3(151.2~257.5)mg/dlであった。このことより、各群の α_2 -M値に有意差はなかった(図2-2)。

6) Haptoglobin

Hpの平均値と95% C.I.は、A群175.4(153.5~200.4)mg/dl, B群255.7(214.7~304.5)mg/dl, C群268.5(238.6~302.3)mg/dlであった。このことより、BC群のHp値はA群にくらべ有意に($p < 0.01$)高値であった(図2-2)。

考 察

血中や尿中の特異的なtumor markerを見出し癌の診断を行おうとする試みは、古くからなされて来た。tumor markerとして考えられたものに、 α -fetoprotein, CEA, M蛋白などがある⁷⁾。しかしながら現在では、これらの物質は癌特異抗原としての価値より、むしろ悪性腫瘍患者の治療効果の判定基準として利用されるようになった。このことは、血清糖蛋白においても同様で、血清糖蛋白値測定の意義は癌の診断よりもむしろ癌の進展度の推定⁸⁾⁹⁾、癌の治療効果の判定などに応用される方向にある。著者らも、すでに胃癌患者の血清糖蛋白値を測定することにより、その進展度を

ある程度推測できることを報告した⁹⁾。しかし、血清糖蛋白値は悪性腫瘍患者のみに特異的に変動するのではなく、感染、妊娠、肝疾患、出血、手術侵襲、人工透析でも変動することが知られている¹¹⁾。河合⁷⁾は、悪性腫瘍患者における血清蛋白値の変動を、慢性炎症性血清蛋白像と、栄養不足型血清蛋白像に分け、後者は癌末期で悪液質状態の場合に、前者は血清アルブミンの減少、急性相反応物質の増加および免疫グロブリンの多クローン性増加によって惹起される像として特徴づけている。われわれが測定した6種類の血清糖蛋白— α_1 -AG, α_2 -HS, Cp, α_1 -AT, α_2 -M, Hp—は、いずれも急性相反応物質としても知られている¹²⁾。悪性腫瘍患者におけるこれら6種の血清糖蛋白値変動の機序は、現在も明らかではなく、種々の説がある。小西¹¹⁾は、1) 刺激により主として肝での血清糖蛋白産生の促進と、2) 腫瘍組織の崩壊に負うところが大きいとし、林¹⁰⁾や大塚¹³⁾は腫瘍組織から遊離するhumoral factorが糖蛋白合成を促進させると述べている。吉村¹⁴⁾は、担癌ヌードマウス血清中にヒト腫瘍産生糖蛋白を認め、腫瘍による糖蛋白産生を示唆した。一方、血清糖蛋白値の変動について、小西¹¹⁾は転移のない胃癌では血清糖蛋白による診断率が悪く、周囲リンパ節への転移以上の浸潤を来たした胃癌では診断率が良いと報告し、胃癌の進展に伴って血清糖蛋白値の変動が大きくなると述べている。われわれも胃癌において、S・N因子のうちS因子が血清糖蛋白値とより相關関

係があることを認めた⁶⁾。根井¹⁵⁾は、 α_1 -AGが高値をとれば胃癌の進行もより高度であることを明らかにし、血清糖蛋白値が胃癌の進展度および術後の状態のよき指標となりうると述べている。杉山¹⁶⁾は、 α_1 -AG、 α_1 -AT、Hpが胃癌の進展に伴い有意に増加し、 α_2 -M、 α_2 -HSが減少すると報告している。Baskiesら¹⁷⁾も、癌患者において、腫瘍の進展に比例しHp、 α_1 -FG、 α_1 -ATは増加し、 α_2 -HSは逆に減少すると述べている。われわれの今回の検索結果でも、 α_1 -AG、Cp、Hpはstage IVで、 α_1 -ATはstage III・IVで有意に高値を示し、 α_2 -Mはstage III・IVで有意に低値を示した。

1965年Goldら¹⁸⁾のCEA発見以来、今日では、CEAは癌の診断、予後推定および癌治療効果の判定に用いられ、その臨床的意義はほぼ確立されている。しかしCEAには、抗CEA血清と交叉反応を示すCEA関連抗原が正常組織中に発見され¹⁹⁾²⁰⁾²¹⁾、健常者においても喫煙と加齢によってCEA値が上昇するとの報告もある²²⁾。一方、現在の測定法では、正常関連抗原を含めたCEA familyの一部を測定しているにすぎず²³⁾、またこのような抗CEA血清の多様な特異性のために癌のtumor markerとしてのCEAに限界があるとの報告²⁴⁾もある。神前ら²⁵⁾は、Rocheキットで10ng/ml以上の高いCEA値が得られると、胃癌ではstage III以上の進行癌の可能性が高いと述べている。岩松²⁶⁾は、胃癌のStageが進むにつれて平均CEA値が上昇する傾向にあり、とくにStage III・IVでその上昇は著明であると述べている。

Zゲル法によるCEA値が5 ng/ml以上を陽性²⁷⁾²⁸⁾すると、われわれの検査結果によるCEA陽性率は、stage I 7.1%(1/14)、stage II 14.3%(1/7)、stage III 5.3%(1/19)、stage IV 52.9%(9/17)であり、stage IVでCEA陽性率は著明に高かった。stage I・II・IIIにおいてCEA陽性率は低く、stage IVを除いて術前のCEA値のみによって胃癌の進展度を推測することはできない。

Lipsonら²⁹⁾は、癌治療効果の指標としてCEAと α_2 -HSを併せ用い、咲田ら³⁰⁾は、胃癌患者の術前のCEA値とImmunosuppressive acidic protein (IAP)を同時測定することにより、胃癌の進展度を予測しようとして報告している。

われわれの結果では、血清糖蛋白値はCEA 10ng/ml以上のC群で α_1 -AGとHpに、2.5~10ng/mlのB群でHpと α_2 -HSに統計学的有意差を示したが、その他

の血清糖蛋白値に有意差を認めなかった。このように血清糖蛋白値とCEA値との相関はあまりよくなかった。胃癌患者において術前のCEAに高値が得られるとstage IVと考えるとよい。しかし胃癌ではCEA陽性率が比較的²⁷⁾³⁰⁾、高度に進展しなければ陽性率が高くないことより、胃癌患者の進展度と予後を術前に推測するためには、CEA値と血清糖蛋白値を同時に測定することが必用であると思われる。とくにCpと α_1 -ATが有用である。

結 語

1) 胃癌の進展度は、術前に血清糖蛋白— α_1 -AG、Cp、 α_1 -AT、 α_2 M、Cp—を測定することにより予測が可能である。とくに、Cpと α_1 ATが有用である。

2) CEA値に加えて血清糖蛋白値の同時測定は、胃癌の進展度の予測に一層有用であると考えられる。

本論文の一部は、第18回日本消化器外科学会総会および第19回日本癌治療学会において発表した。

文 献

- 1) Winzler, R.J., Devor, A.W., Mehl, J., et al.: Studies on the mucoprotein of human plasma II. Plasma mucoprotein levels in cancer patients. J Clin Investigation 28: 609—616, 1948
- 2) Shetler, M.R., Foster, J.V., Kelly, K.H., et al.: The serum polysaccharide level in malignancy and in other pathological condition. Cancer Reserch 9: 515—519, 1949
- 3) Snyder, S. and Ashwell, G.: Quantitation of specific serum glycoprotein in malignancy. Clin Chim Acta 34: 449—455, 1971
- 4) 渡辺 享: 胃癌における血清糖蛋白に関する臨床的研究. 日大医誌 35: 5—19, 1976
- 5) 胃癌研究会編: 外科. 病理胃癌取扱い規約(改訂第10版). 東京, 金原出版, 1979, p12
- 6) Miyaji, T., Taniguchi, B., Fujii, R., et al.: Statistical analysis of twenty serum globulin components by means of a computer. Bull Yamaguchi Med Scho 23: 185—195, 1976
- 7) 河合 忠: 血漿蛋白・血清酵素. 医のあゆみ 106: 318—327, 1978
- 8) 森田耕一郎, 江里健輔, 守田信義ほか: 胃癌における血清糖蛋白値の臨床的意義. 日消外会誌 13: 186—191, 1980
- 9) 林 順一, 由良二郎, 江崎柳節ほか: 血清糖蛋白から見た腫瘍の進行と術後再発予知に関する研究. 現代の診療 19: 1376—1387, 1977
- 10) 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研究. 名市大医誌 28: 600—620, 1977
- 11) 小西奎子: 血清蛋白の免疫電気泳動像による悪性

- 腫瘍診断の可能性. 臨病理 21 : 697-703, 1972
- 12) 大久保英雄: 急性相反応蛋白. 臨病理 42 : 38-48, 1980
- 13) 大榎泰亮: 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
- 14) 吉村真一, 上村義人, 奏 順一ほか: 日癌会36回総会記, 848, 1977
- 15) 根井 宏: 胃癌患者の血清糖蛋白変動について免疫組織学的研究. 久留米医会誌 39 : 54-65, 1976
- 16) 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 : 437-449, 1978
- 17) Baskies, A.M., Chretien, P.B., Weiss, J.F., et al. : Serum glycoprotein in cancer patients. *Cancer* 45 : 3050-3060, 1980
- 18) Gold, P. and Feedman, S.O. : Demonstration of tumorspecific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. *J Exp Med* 121 : 439-469, 1965
- 19) von Kleist, S., Chavanel, G. and Burtin, P.: Identification of an antigen from normal human tissue that crossreacts with carcinoembryonic antigen. *Proc Nat Acad Sci USA* 69 : 2492-2494, 1972
- 20) Matsuoka, Y., Hara, M., Takatsu, K., et al. : Presence of antigen related to the carcinoembryonic antigen in feces of normal adult. *Gann* 64 : 203-206, 1973
- 21) Svenberg, T. : Carcinoembryonic antigen-like substances of human bile. Isolation and partial characterization. *Int J Cancer* 17 : 588-596, 1976
- 22) 北村元佐, 伊藤寿美子, 飯森糸子ほか: エンザイムイムノアッセイによる血清 CEA の正常値. 医のあゆみ 112 : 519-521, 1980
- 23) 黒木政秀, 松岡雄治: 癌胎児性抗原の免疫学的性状. 代謝 18 : 717-728, 1981
- 24) 渡辺信一郎, 松尾敬志, 相良憲次ほか: Carcinoembryonic antigen (CEA) の最近の進歩とその限界性. 日臨 38 : 87-94, 1980
- 25) 神崎五郎, 森 武貞: CEA—その基礎と臨床. 医のあゆみ 106 : 242-250, 1978
- 26) 岩松正義: 血漿 Carcinoembryonic antigen (CEA) の経時的測定による胃癌再発予知に関する研究. 福岡医誌 71 : 254-271, 1980
- 27) 三輪晃一, 宮崎逸夫, 松木伸夫ほか: 胃癌患者の術前血清 CEA 測定の意味. 日消外会誌 14 : 1563-1570, 1981
- 28) 神前五郎, 森 武貞: CEA—癌診断における最近の進歩. 最新医 34 : 502-506, 1979
- 29) Lipson, S.D., Chretien, P.B., Makuch, M., et al. : Thymosin immunotherapy in patients with small cell carcinoma of the lung. *Cancer* 43 : 863-870, 1979
- 30) 咲田雅一, 春日正己, 山根哲郎ほか: 胃癌術前の IAP および CEA 測定の意味. 日消外会誌 14 : 1287-1293, 1981