

消化器癌における tissue polypeptide antigen に関する検討

福島県立医科大学第2外科

野水 整 渡辺 岩雄 中條 明夫 遠藤辰一郎

TISSUE POLYPEPTIDE ANTIGEN IN GASTROINTESTINAL CARCINOMA

Tadashi NOMIZU, Iwao WATANABE, Akio NAKAJO
and Shinichiro ENDO

The Second Department of Surgery, Fukushima Medical School

Tissue Polypeptide Antigen (TPA) の消化器癌における腫瘍マーカーとしての意義を検討した。対象は胃癌48例、大腸癌25例を中心に消化器癌85例、消化器良性疾患26例、健常人15例である。各消化器癌における TPA の平均値および陽性率は対照健常人および良性疾患群に比べ高く、消化器癌のスクリーニングとして有用であった。胃癌では TPA は stage と平行関係を有し癌の進展に関係することが示され、Carcinoembryonic Antigen (CEA)あるいは Immunosuppressive Acidic Protein (IAP)との相関が認められた。また手術前後では術後は明らかに TPA 値の減少を認め、再発進行例では適確にその予後を反映し、治療効果、予後判定のパラメーターとしても有用であった。

索引用語: Tissue Polypeptide Antigen (TPA), 腫瘍マーカー, 胃癌, 大腸癌

I. はじめに

悪性腫瘍の診断および治療効果判定の補助手段として従来 Carcinoembryonic Antigen (以下 CEA と略す), α -Fetoprotein (AFP)などの腫瘍マーカーが用いられてきたが、最近注目されているものに Tissue Polypeptide Antigen (以下 TPA と略す)がある。TPA は Björklund ら¹⁾²⁾によって発見された polypeptide で腫瘍細胞膜に存在するとされ、癌患者血清中に高率に検出される。今回胃癌および大腸癌を中心に各種消化器疾患における TPA を測定する機会を得、その診断的有用性について検討したので報告する。

II. 対象および研究方法

対象は胃癌48例(男性41例, 女性7例, 21~80歳, 平均60.7歳), 大腸癌25例(男性9例, 女性16例, 34~77歳, 平均63.2歳), 食道癌4例(男性2例, 女性2例, 46~75歳, 平均62.3歳), 胆道系および膵頭部癌8例(男性5例, 女性3例, 52~74歳, 平均60.6歳)の消化器癌計85例と、直腸ポリープ2例(男性2例), 51~65歳, 平均58.0歳), 胆石症17例(男性7例, 女性10例, 31~63歳, 平均53.1歳), 閉塞性黄疸をとともなる胆石症

2例(男性1例, 女性1例, 65~68歳, 平均66.5歳), 急性虫垂炎7例(男性3例, 女性4例, 12~30歳, 平均26.1歳)の消化器良性疾患26例である。また対照として健常人15例(男性9例, 女性6例, 24~52歳平均29.8歳)を選んだ。

研究方法は原則として入院時に TPA を測定し、同時に CEA および IAP (Immunosuppressive Acidic Protein)も測定した。癌症例で手術施行例は術後1カ月めに TPA を測定した。

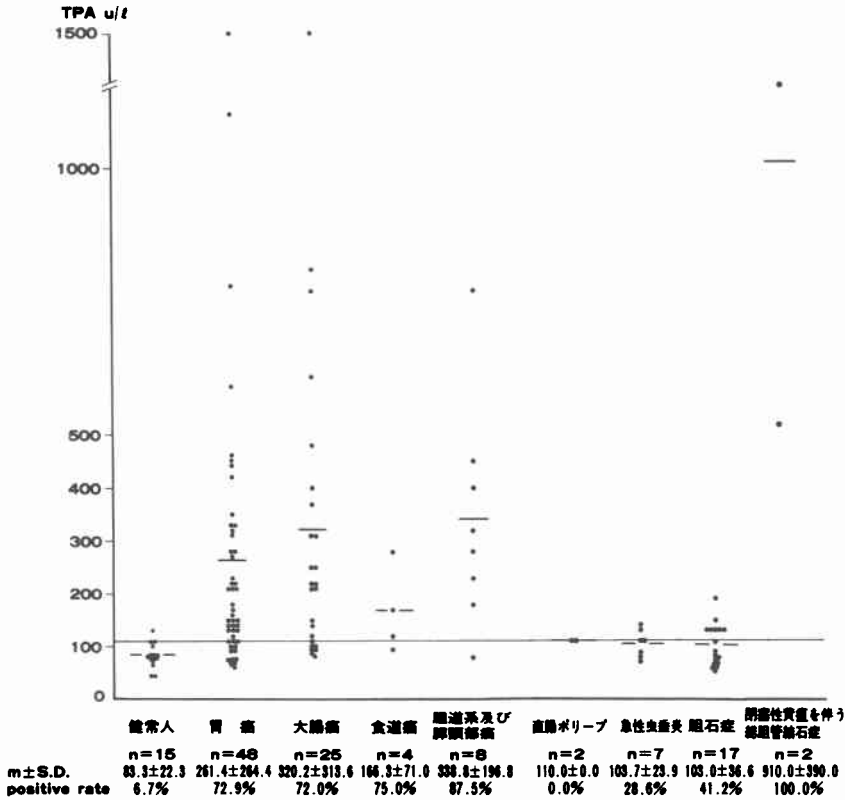
測定は TPA はサンテック社製 RIA キット(二抗体法), CEA はダイナボット社製 RIA キット(サンドイッチ法), IAP は細菌化学研究所製 IAP プレート(一元放射免疫拡散法)にて行った。

III. 結果

1) 各種消化器疾患における TPA (図1)

対照とした健常人の TPA は平均 83.3 ± 22.3 u/l で正常上限を110 u/l とした場合陽性となるのはわずか1例, 6.7%であった。消化器癌での TPA 値は胃癌 261.4 ± 264.4 u/l でその陽性率は72.9%, 大腸癌 320.2 ± 313.6 u/l, 72.0%, 食道癌 166.3 ± 71.0 u/l, 75.0%, 胆道系および膵頭部癌 338.8 ± 196.8 u/l, 87.5%といずれの消化器癌においても有意に高い値と陽性率を示した ($p < 0.01$)。これに対し良性疾患では

図1 各種消化器疾患における TPA



直腸ポリープ110.0±0.0u/l, 0.0%, 急性虫垂炎 103.7±23.9u/l, 28.6%, 胆石症103.0±36.6u/l, 41.2%と癌症例に比較すれば明らかに低値を示し陽性率も低く、対照とは有意の差を認めなかった。

2) 胃癌および大腸癌における TPA
i) TPA と CEA, IAP との関係

胃癌および大腸癌のうち初発例に限ってみると TPA の陽性率はそれぞれ69.0%, 63.2%で CEA, IAP より陽性率が高く、しかも TPA を中心にした CEA または IAP との 2 者あるいは CEA, IAP との 3 者の組合せにより胃癌では81.1%, 大腸癌では88.9%の高い陽性率が得られた(表1)。

表1 胃癌および大腸癌における TPA, CEA, IAP の陽性率(初発例)

	TPA	CEA	IAP	TPA and/or CEA	TPA and/or IAP	CEA and/or IAP	TPA and/or CEA and/or IAP
胃癌	29/42 69.0%	18/41 43.9%	22/38 57.9%	33/41 80.5%	28/38 73.7%	27/37 73.0%	30/37 81.1%
大腸癌	12/19 63.2%	9/19 47.4%	11/18 61.1%	14/19 73.7%	15/18 83.3%	14/18 77.8%	16/18 88.9%

TPA と CEA および IAP の相関関係は、胃癌では TPA と CEA は $r=0.57(p<0.001)$ (図2), TPA と IAP は $r=0.54(p<0.001)$ (図3) の相関が得られ、

図2 胃癌における TPA と CEA の相関

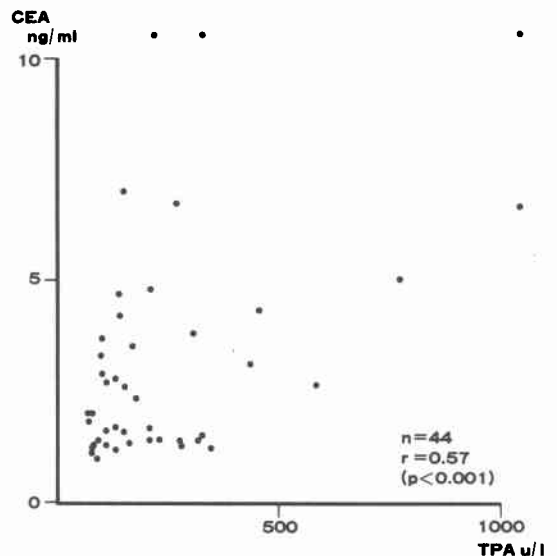


図3 胃癌における TPA と IAP の相関

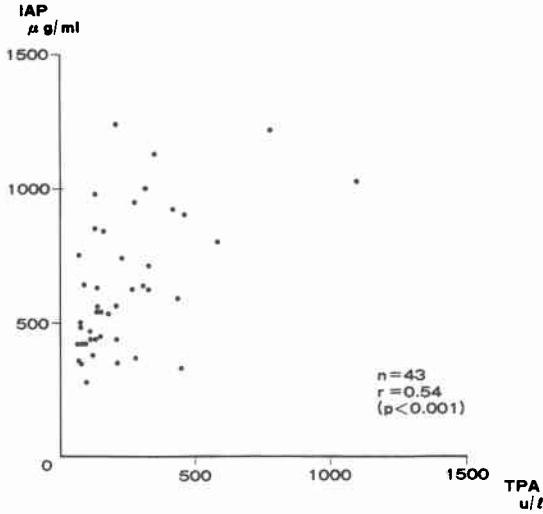
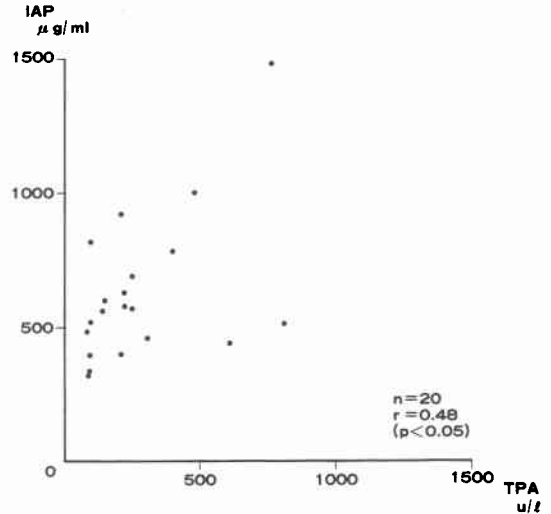


図5 大腸癌における TPA と IAP の相関



大腸癌においても TPA と CEA は $r=0.62$ ($p<0.01$) (図4), TPA と IAP は $r=0.48$ ($p<0.05$) (図5) の相関が得られた。これらの相関は次項で述べるがいずれのマーカーも stage と平行関係を有し癌の進展に関係することを示している。

ii) stage と TPA

stage 別の検討では、胃癌の stage I で TPA は平均 $122.5 \pm 58.2 \text{ u/l}$, 陽性率40.0%, stage II において $190.9 \pm 98.7 \text{ u/l}$, 62.5%, stage III では 189.4 ± 115.0

u/l , 70.0%, そして stage IV で $417.9 \pm 411.5 \text{ u/l}$, 92.9%で stage の進行とともに血中 TPA 値, 陽性率ともに高値を示した(図6)。CEA, IAP でも同様であるが CEA では stage が進行しないと陽性率が高くなる(図7), TPA の方がより顕著な stage との平行関係が認められた。大腸癌では症例数の問題もあるが胃癌のように stage との平行関係は明瞭ではなく, TPA をはじめ CEA, IAP いずれも各 stage に陽性例が認められた(図8, 9)。とくに TPA では stage にかかわらず40.0~100.0%と高い陽性率を示した。再発例では胃癌においても大腸癌においても TPA をはじめ CEA, IAP 各種瘍マーカーにおいて全例陽性を示し, 平均値も高値を示した(図6, 7, 8, 9)。ここでとくに胃癌の各 stage ごとに TPA, CEA, IAP の陽性率をみると(表2), おのおの単独あるいは組合せの陽性率は stage が進むにつれて高率を示すがとくに stage I 胃癌では TPA40.0%で CEA11.1%, IAP11.1%に比べ高率であった。なお TPA に CEA, IAP を組合せると stage I で50.0%の陽性率が得られた。また大腸癌でも同様の傾向がうかがえた(表2)。次に癌の進展度を示す因子として切除例における n 因子(切除不能例ではリンパ節生検による)と ps 因子(切除不能例では S 因子)と TPA の関係を検討した(表3)。胃癌では n (-) 群は TPA の平均は $158.2 \pm 109.9 \text{ u/l}$ でその陽性率46.2%に対し n (+) 群ではそれぞれ $291.0 \pm 317.4 \text{ u/l}$ で79.3%と高く両者の間には有意差が認められた ($p<0.05$)。

図4 大腸癌における TPA と CEA の相関

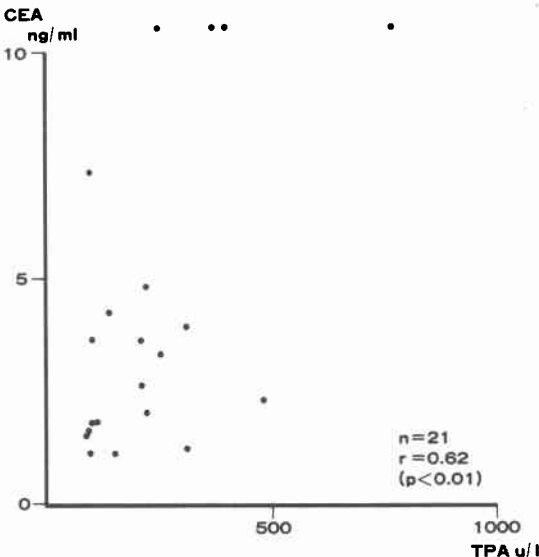


図6 胃癌 Stage 別における TPA

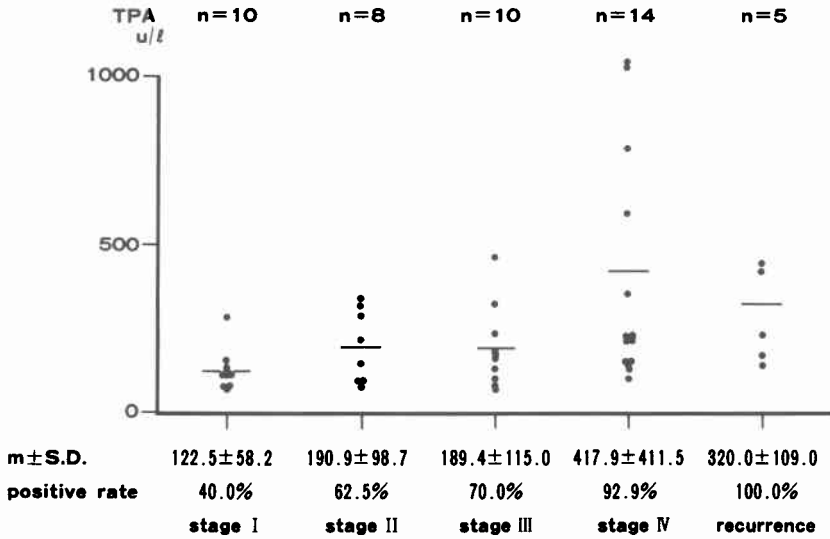


表2 胃癌および大腸癌における stage 別の TPA, CEA, IAP の陽性率

		TPA		CEA		IAP		TPA and/or CEA		TPA and/or IAP		CEA and/or IAP		TPA and/or CEA and/or IAP	
胃 癌	Stage I	4/10	40.0%	1/9	11.1%	1/9	11.1%	4/9	44.4%	4/9	44.4%	2/8	25.0%	4/8	50.0%
	Stage II	5/8	62.5%	3/8	37.5%	4/8	50.0%	6/8	75.0%	5/8	62.5%	5/8	62.5%	6/8	75.0%
	Stage III	7/10	70.0%	4/10	40.0%	7/8	87.5%	8/10	80.0%	7/8	87.5%	7/8	87.5%	7/8	87.5%
	Stage IV	13/14	92.9%	10/14	71.4%	10/13	76.9%	14/14	100.0%	12/13	92.3%	13/13	100.0%	13/13	100.0%
大 腸 癌	Stage I	1/2	50.0%	1/2	50.0%	0/2	0.0%	1/2	50.0%	1/2	50.0%	1/2	50.0%	1/2	50.0%
	Stage II	5/7	71.4%	4/7	57.1%	3/6	50.0%	6/7	85.7%	4/6	66.7%	5/6	83.3%	5/6	83.3%
	Stage III	2/5	40.0%	2/5	40.0%	2/5	40.0%	3/5	60.0%	4/5	80.0%	3/5	60.0%	4/5	80.0%
	Stage IV	1/1	100.0%	0/1	0.0%	1/1	100.0%	1/1	100.0%	1/1	100.0%	1/1	100.0%	1/1	100.0%
	Stage V	3/4	75.0%	3/4	75.0%	4/4	100.0%	4/4	100.0%	4/4	100.0%	4/4	100.0%	4/4	100.0%

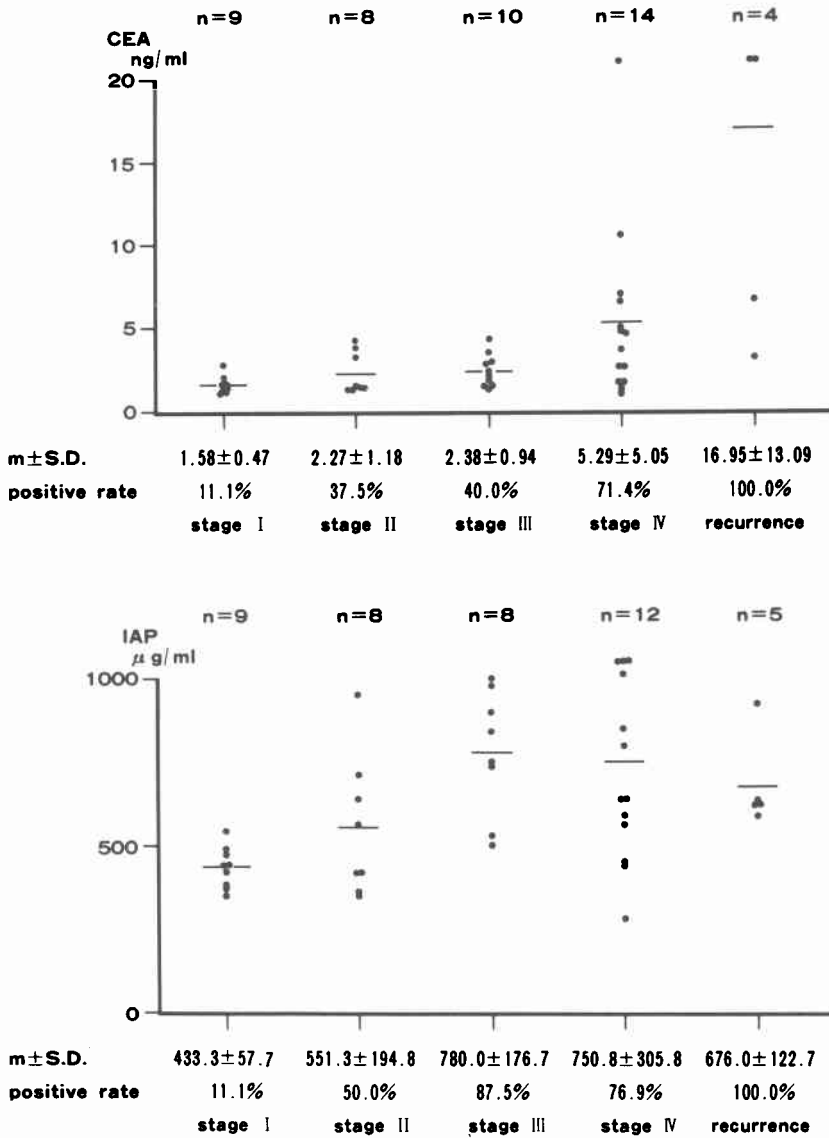
大腸癌では n (-) 群はそれぞれ 232.9 ± 117.0u/l, 77.8%, n (+) 群は 187.8 ± 156.8u/l, 33.3% で有意差は認められなかった。一方胃癌 ps (-) 群は 131.4 ± 58.6u/l, 46.2% であるのに対し ps (+) 群は 303.0 ± 317.7u/l, 79.3% で有意差を認めたが (p < 0.01), 大腸癌では ps (-) 群 220.3 ± 183.7u/l, 33.3% であるのに対し ps (+) 群は 208.3 ± 129.6u/l, 66.7% と有意差を認めなかった (表 3)。すなわち胃癌においては n (+) 群あるいは ps (+) 群に TPA 高値例および高い陽性率を認め、この傾向は CEA, IAP にも同様に認められた。しかし大腸癌では症例数が少ないためか胃癌のようなはっきりした差が表現されなかったものと思

われる。

iii) 組織型と TPA

組織型と TPA の関係についての検討では、胃癌では中分化管状腺癌およびとくに低分化腺癌に陽性例が多かった。しかし統計学的には組織型としての特異性は認められなかった (図 10)。また大腸癌では組織型による一定した傾向は認められなかったが中分化腺癌に高値例が見られた (図 11)。CEA については胃癌では低分化腺癌よりも高分化および中分化管状腺癌に陽性例が多く (図 12-a), 大腸癌でも高分化腺癌に陽性例が多かった (図 12-b)。IAP ではとくに胃癌の低分化腺癌に高値例が多かったが (図 13-a), 大腸癌では明らかでな

図7 胃癌 Stage 別における CEA, IPA



かった (図13-b).

iv) 手術と TPA

次に手術と TPA の関係についての検討を行なった。手術後の推移では病変の良性悪性にかかわらず術後 3 ~ 9 日にピークを持つ一過性の TPA 値の上昇が認められた。それ以後は漸減して 2 週前後で正常に復した (図14)。この TPA の術後推移は IAP のそれと類似したものであった (図15)。以上の知見をもとに治療切除例において術後1カ月めの TPA を測定し術前値と比較しその変動を検討した (図16)。胃癌では術前

168.7 ± 86.8u/l であるのに対し術後においては 92.7 ± 33.6u/l, また大腸癌では術前 259.5 ± 166.5u/l であるのに対し術後では 135.3 ± 72.8u/l とともに有意の減少結果が得られた。

3) 進行癌あるいは再発癌における予後推知パラメーターとしての TPA

進行癌あるいは再発癌症例における TPA の推移を 図17 に示したが、死亡例は全例とも経時的に上昇しており、治療によく反応した例では減少傾向を示した。

図8 大腸癌 Stage 別における TPA

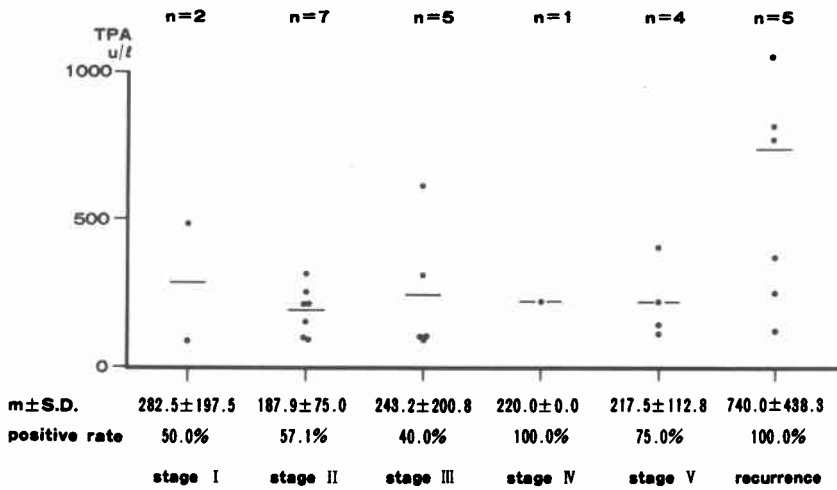


図9 大腸癌 Stage 別における CEA, IAP

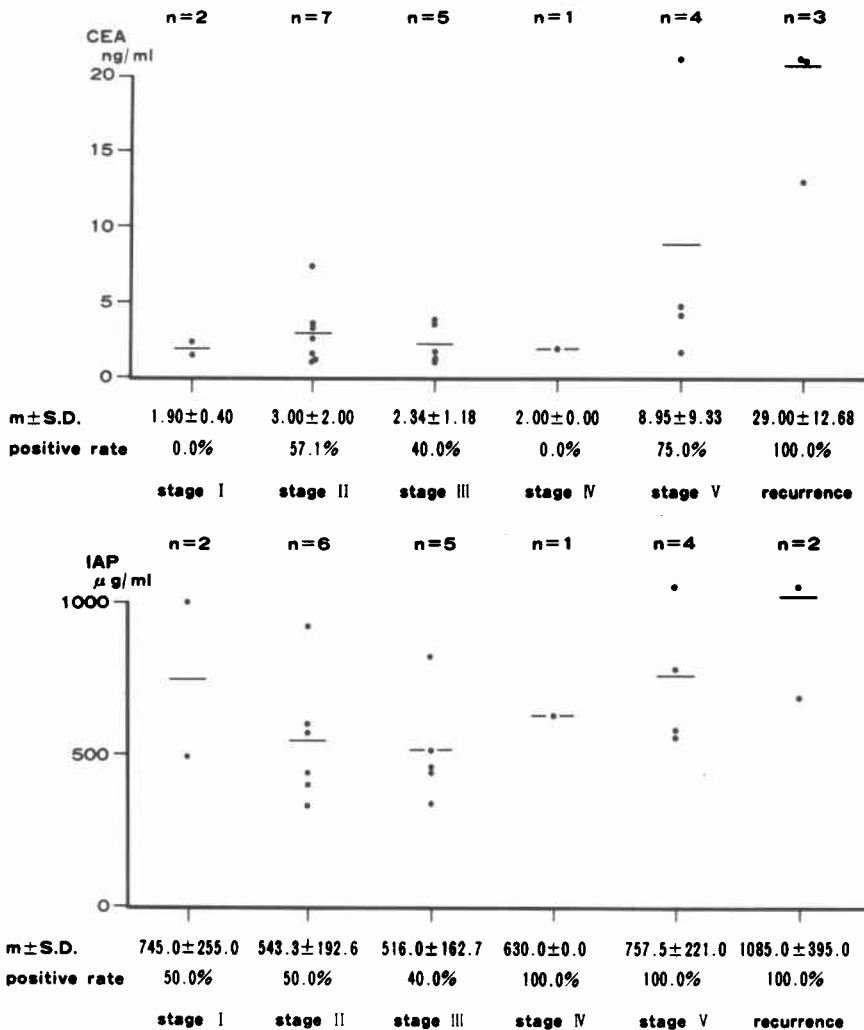


表3 胃癌および大腸癌におけるn因子, ps因子とTPA, CEA, IAP

	胃 癌			大 腸 癌		
	TPA	CEA	IAP	TPA	CEA	IAP
n(-)	158.2±109.9 6/13 46.2%	1.76±0.87 2/12 16.7%	514.2±190.7 3/12 25.0%	232.9±117.0 7/9 77.8%	2.34±1.01 4/9 44.4%	601.3±221.8 4/8 50.0%
n(+)	291.0±317.4 23/29 79.3%	3.76±3.87 16/29 55.2%	697.7±266.7 19/26 73.1%	187.8±156.8 3/9 33.3%	3.10±1.94 4/9 44.4%	600.0±223.9 6/9 66.7%
ps(-)	131.4±58.6 6/13 46.2%	1.77±0.65 2/12 16.7%	433.3±62.2 2/12 16.7%	220.3±183.7 1/3 33.3%	1.63±0.50 0/3 0.0%	610.0±282.5 1/3 33.3%
ps(+)	303.0±317.7 23/29 79.3%	3.76±3.89 16/29 55.2%	735.0±260.9 20/26 76.9%	208.3±129.6 10/15 66.7%	2.94±1.64 8/15 53.3%	598.6±207.8 9/14 64.3%

上段 m±S.D. * P<0.05
下段 陽性率 ** P<0.01

図10 胃癌組織型とTPA

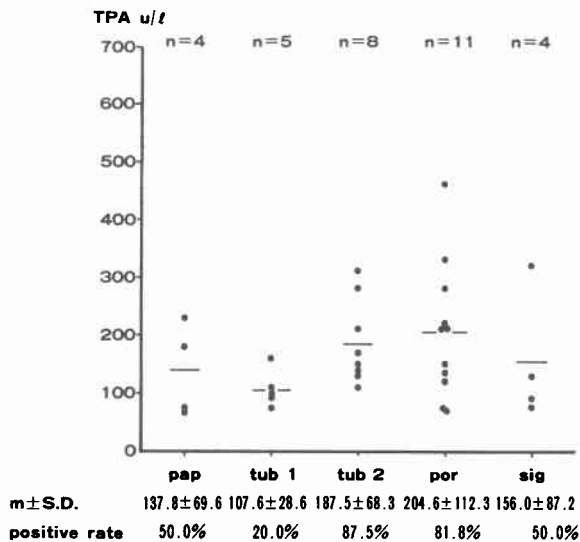
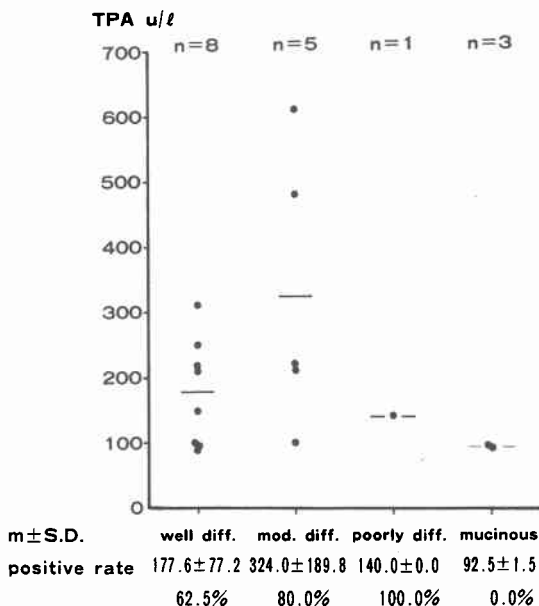


図11 大腸癌組織型とTPA



IV. 考 察

腫瘍関連抗原であるTPAはBjörklundら¹²⁾によって発見された polypeptide で近年腫瘍マーカーとしての評価が高まりつつある。TPAは各種悪性腫瘍においてその陽性率が高くスクリーニングとして有用であり³⁴⁾, また腫瘍進展度をよく表現し⁵⁶⁾治療効果の判定にも有用である^{7)~9)}との知見が報告されている。

今回われわれの消化器癌における検討でも高い陽性率を示し消化器癌診断における一般的スクリーニングとしての有用性をもつことが示唆された。しかし良性疾患のうち閉塞性黄疸をとまらう総胆管結石症では症例数は少ないものの高値を示しており今後検討を要する

図12 胃癌・大腸癌組織型と CEA

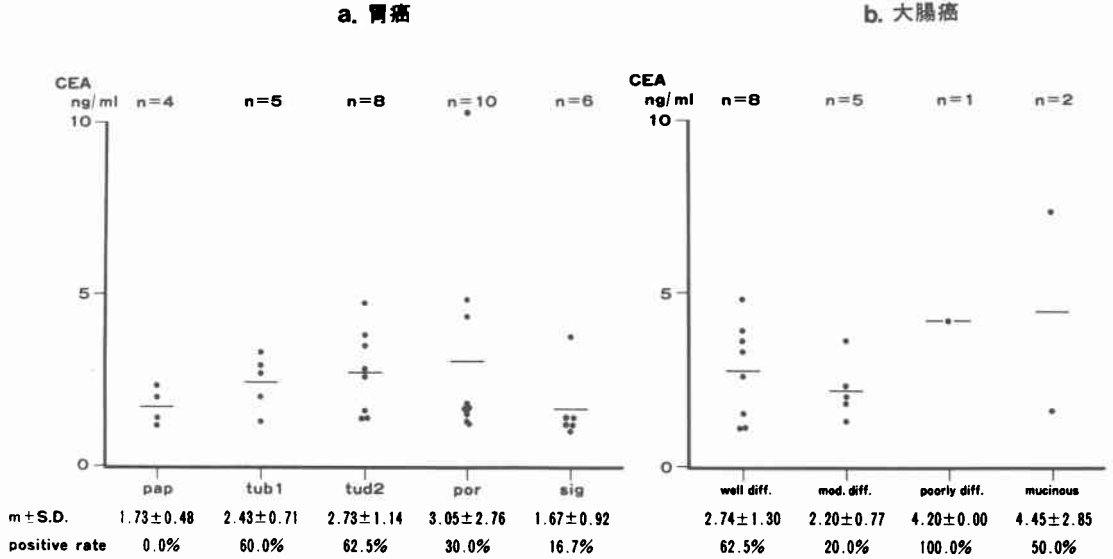
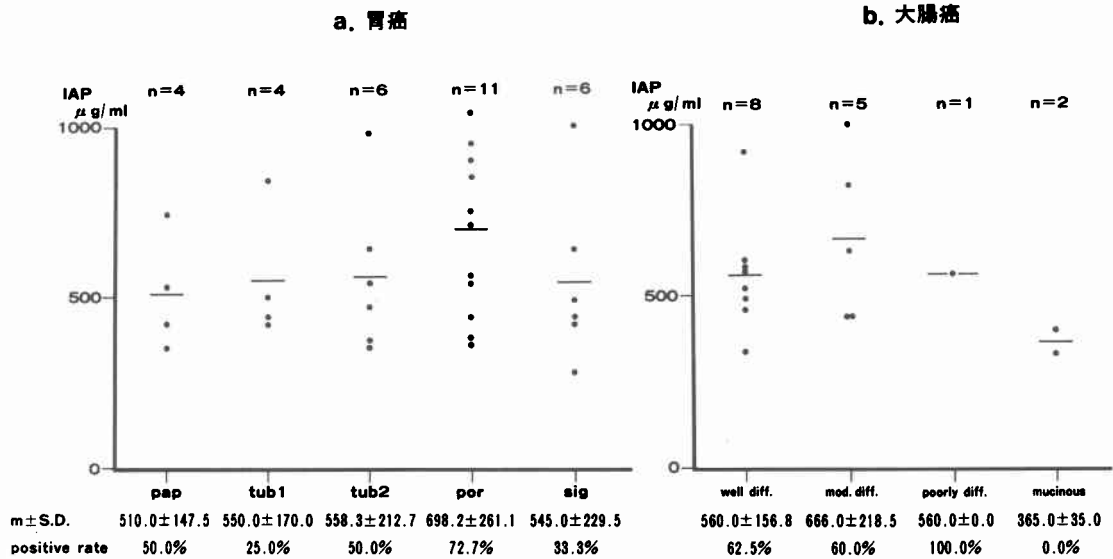


図13 胃癌・大腸癌組織型と IAP



問題である。また TPA 単独でも有用性は高いが CEA などほかの腫瘍マーカーと組合せて用いることにより、さらに診断率が向上することが示されたが、このことは Wagner ら⁶⁾も報告している。さらに胃癌において stage と平行関係を示し、また再発例においても高い平均値と陽性率を示したことから血中 TPA 値は

癌の進展度を表現するものと解釈される。組織型との関係では TPA, CEA, IAP それぞれの腫瘍マーカーにおいてある程度は組織型により陽性例の占める率が多い傾向は見られたが、明らかな組織型特異性を認めるまでは至らなかった。

手術との関係においては、術後一過性の上昇を認め

図14 TPA の術後推移

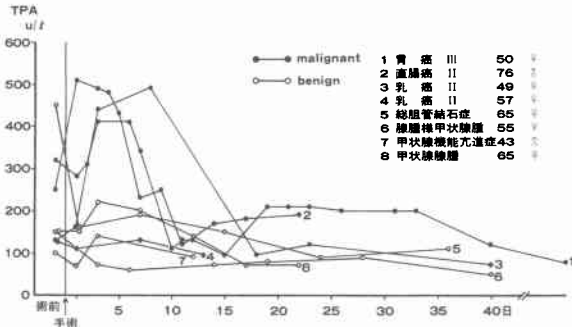


図15 IAP の術後推移

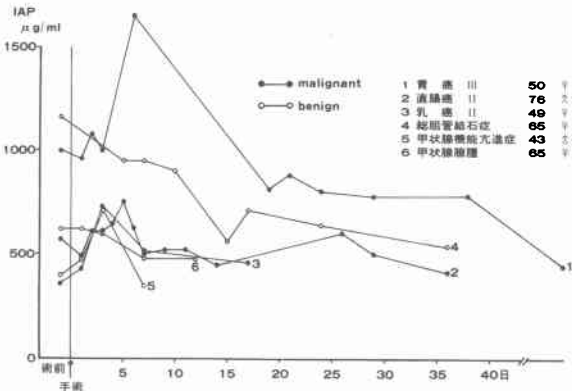
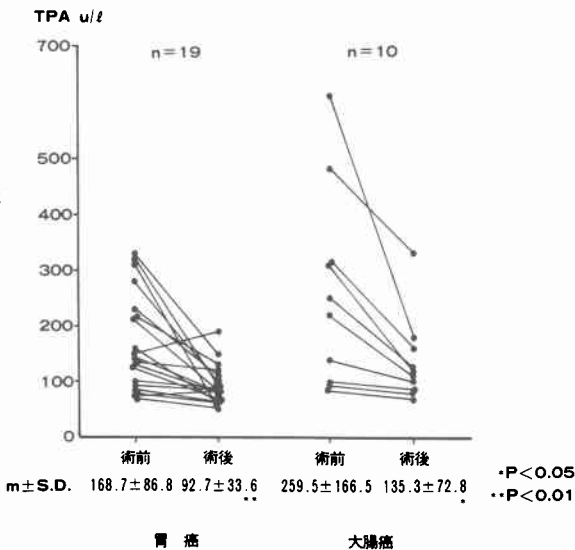
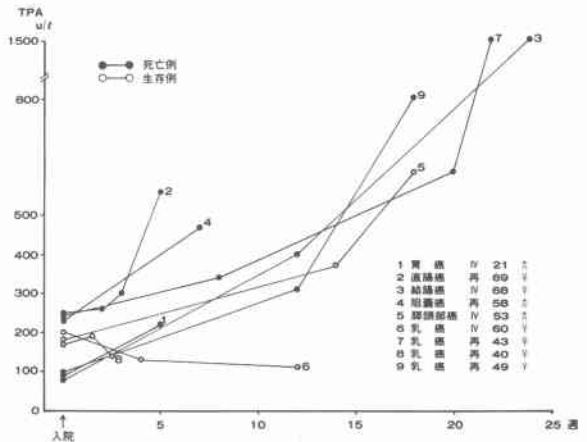


図16 胃癌・大腸癌における術前術後のTPAの変動



2週前後で正常に復することは、術後のTPA値検討時期の問題として留意されるべきである。またIAPの

図17 進行例および再発例におけるTPAの推移



術後推移と類似したものであり acute phase reactant 的な様相を示し、TPAの起源の問題として今後検討されるべきものである。

以上のようにTPAは今後腫瘍マーカーとしての位置づけが期待されるものである。

V. まとめ

- 1) TPAは各種消化器癌において対照より高値かつ高い陽性率を示した。
- 2) TPAは癌の進展度をよく表現していた。
- 3) TPAと組織型のあいだには明らかな特異性は認められなかったが、胃癌では低分化腺癌で、また大腸癌では中分化腺癌で陽性例が多かった。
- 4) 治癒切除例では術前値に比較し術後は有意に減少した。
- 5) 進行例あるいは再発例の予後および治療効果をよく反映した。
- 6) 以上より腫瘍関連抗原であるTPAは補助診断あるいは治療効果、予後判定のパラメーターとして有用であり、消化器癌における腫瘍マーカーとしての位置づけが期待されるものである。

本論文の要旨は第22回日本消化器外科学会総会(1983年7月奈良)において発表した。

文献

- 1) Björklund B: Antigenicity of malignant and normal human tissue by gel diffusion techniques. *Int Arch Allergy* 8: 179-192, 1956
- 2) Björklund B, Graham JB, Graham RM: Effect of anti-human cancer serum on malignant and normal human cells. *Int Arch Allergy* 10: 56-64, 1957

- 3) Björklund B: Tissue polypeptide antigen (TPA): Biology, biochemistry, improved assay methodology, clinical significance in cancer and other conditions, and future outlook. *Antibiotics Chemother* 22 : 16-31, 1978
 - 4) Menendez-Botet CJ, Oettgen HF, Pinsky CM et al: A preliminary evaluation of tissue polypeptide antigen in serum or urine (or both) of patients with cancer or benign neoplasms. *Clin Chem* 24 : 868-872, 1978
 - 5) Andrén-Sandberg Å, Isacson S: Tissue polypeptide antigen in colorectal carcinoma. *Excerpta Medica ICS (Netherlands)* 439 : 139-144, 1978
 - 6) Wagner W, Husemann B, Becker H et al: Tissue polypeptide antigen—A new tumour marker? *Aust N Z J Surg* 52 : 41-43, 1982
 - 7) Kumar S, Costello CB, Glashan RW et al: The clinical significance of tissue polypeptide antigen (TPA) in the urine of bladder cancer patients. *British J Urology* 53 : 578-581, 1981
 - 8) Hagbard L, Sorbe B: Preliminära erfarenheter av TPA (Tissue polypeptide antigen) vid ovarialcancer. *Lakartidningen* 75 : 3433-3435, 1978
 - 9) Björklund B: Review of the immunochemical and clinical significance of TPA. In: *Protides of the Biological Fluids*. Edited by H Peeters. Oxford, Pergamon Press, 1976, p505-512
-