

消化器癌疾患血清中の抗 DNA 抗体の測定と臨床的意義

久留米大学第1外科学教室

橋本 謙 白水 玄山 平井 裕
梅谷 博史 平木 幹久 藤政 浩志
田中 政治 武田 仁良 掛川 暉夫

CLINICAL EVALUATION OF SERUM ANTI DNA ANTIBODY LEVELS IN PATIENT WITH MALIGNANT GASTROINTESTINAL DISEASE

Ken HASHIMOTO, Genzan SHIROUZU, Yu HIRAI,
Hiroshi UMETANI, Mikiyoshi HIRAKI, Hiroshi FUJIMASA,
Masaharu TANAKA, Jinryo TAKEDA and Teruo KAKEGAWA
First Department of Surgery, Kurume University, School of Medicine

消化器癌患者症例(食道癌6例,胃癌10例,結腸直腸癌10例,胆道および膵癌5例)を対象に抗 ss-DNA 抗体を免疫グロブリンのクラス別に測定し,良性疾患5例,健常人7例と比較検討した。抗 DNA 抗体の術前測定では IgG クラスの抗 ss-DNA 抗体値が消化器癌患者では健常人に比べて有意に高値 ($p < 0.01$) を示した。また,手術前後の推移を治癒切除例4例についてみると,抗 DNA 抗体値,抗 ss-DNA 抗体値のいずれも術後2カ月経過群では低下していた。さらに,抗 ss-DNA・IgG 抗体値と CEA 値との関連性では両者の陰性率は25%,抗 ss-DNA IgG 抗体のみの陽性率は56%,CEA のみの陽性率は44%,また両者のうち1つ以上の陽性率が75%であった。以上,本抗体の測定は癌の診断,予後判定に有用であることが示唆された。

索引用語:自己免疫疾患,抗 DNA 抗体,消化器癌

はじめに

悪性腫瘍の担体では細胞性ならびに体液性免疫機能が低下しており,このことは免疫不全症候群や免疫抑制剤の投与を受けた患者ならびに免疫能の低下した老年に発癌率の高いことと関係がある。ことにT細胞系の機能的な低下が主体の免疫監視機構をアンバランスな状態とし発癌の誘導につながると考えられている。多くの自己免疫疾患,ことに全身性エリテマトーデス(SLE)ではT細胞系の動態が崩れ,サブレッサーT細胞の機能低下によって免疫寛容が破壊され,自己抗体の産生に関与することが知られている。

近年,SLE患者血清中に認められる抗DNA抗体には特異性の異なる多様化した抗体が検出されている。今回,われわれは消化器癌患者を対象に抗DNA抗体

を測定し,ことに抗 ss-DNA 抗体を免疫グロブリンのクラス別に測定したところ,抗 ss-DNA IgG クラスの抗体が癌患者に高率に認められたので,その臨床的意義について検討した。

材料と方法

対象とした被検血清は,健常人7例,食道癌6例(いずれも進行癌),胃癌10例(早期癌2例,進行癌8例),結腸直腸癌10例(早期癌1例,進行癌9例),胆道および膵癌5例(いずれも進行癌),また良性疾患として胆石症2例,胃潰瘍3例,放射性直腸炎1例の計44例であった。

各疾患の診断は,生検または手術材料で病理組織学的に確定したものであった。患者から手術5日前に採血し1時間室温に放置,血清を分離し測定するまで-20℃に保存した。

抗DNA抗体の測定は,¹²⁵I-DNA血清と共に37℃にて1時間 Incubate した後,4℃にて24時間保存した。

ついで硫酸溶液10mlを用い反応液中の抗体と結合したDNAのみを沈降させ、溶液中の未結合DNAを分離し、標準血清から求めた沈降放射能から検体の抗DNA抗体の濃度を求めた。

さらに、ss-DNA抗体のクラス別測定には、シオノギチューブ(固相)にss-DNAを硫酸プロタミンを介して付着させ、これに抗DNA抗体を加え結合させた。つぎにペルオキシダーゼ標識抗IgGまたは抗IgMを加え、抗ss-DNA抗体の免疫グロブリンのクラスを分析した。なお、抗体値はいずれもMean±S.Dにより求めた。

結 果

1. 消化器癌患者の術前抗DNA抗体の測定

健康人血清中の抗DNA抗体値は1.3±1.0単位であった。またIgGおよびIgMクラスの抗ss-DNA抗体値は、それぞれ2.6±1.8単位および3.2±1.5単位であった。一方、悪性腫瘍例では、食道癌で抗DNA抗体値は2.8±1.0単位、IgGおよびIgMクラスの抗ss-DNA抗体値は6.7±3.5単位および6.0±3.8単位であった。胃癌では抗DNA抗体値は2.2±1.0単位、IgGおよびIgMクラスの抗ss-DNA抗体値は6.4±2.6単位、2.9±2.2単位、大腸癌では抗DNA抗体値は4.4±2.0単位、IgGおよびIgMクラスの抗ss-DNA抗体値は、それぞれ9.3±4.5単位および7.8±4.2単位、胆道および膵癌では抗DNA抗体値は6.7±2.0単位、IgGおよびIgMクラスの抗ss-DNA抗体値はそれぞれ7.5±1.3単位、2.3±1.0単位であった(図1)。

以上の結果から抗DNA抗体の術前測定では、IgGクラスの抗ss-DNA抗体の測定値が消化器癌患者では健康人に比べて有意(p<0.01)に高値を示した。また良性疾患群では一般に癌患者に比べその力価は低く、抗DNA抗体値は2.8±2.0単位、IgGおよびIgMクラスの抗ss-DNA抗体値はそれぞれ4.2±1.6単位、2.5±1.0単位であった。

2. トレースマーカーとしての抗DNA抗体値の推移

手術により切除された各種消化器癌の術前後の推移をみると、抗DNA抗体値は非治癒切除となった1例を除き、治癒切除例では全例術後に低下していた。また、抗ss-DNA IgG抗体値は術後2週目の測定では術前に比べやや高い値を示し、術後2カ月経過群では除々に低下していた。また再発症例の2例はいずれも抗ss-DNA IgG抗体値が高かった(図2)。

3. 他の腫瘍マーカーとの関連

図1 各種消化器癌患者血清中、抗ss-DNA IgG抗体値

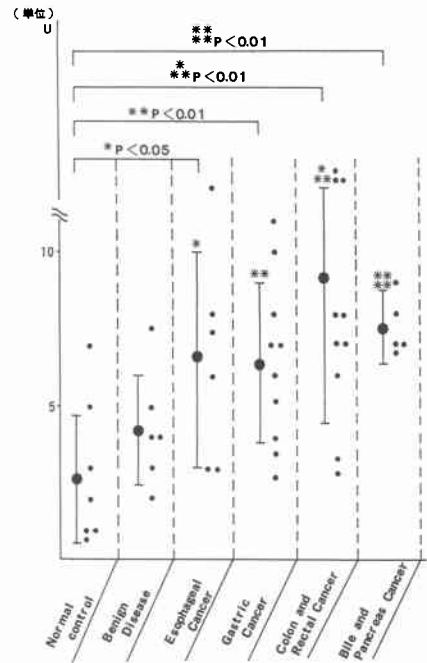
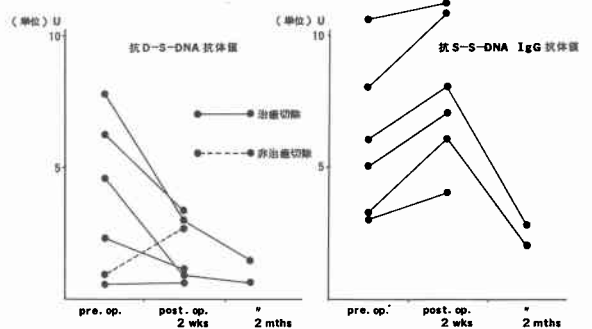


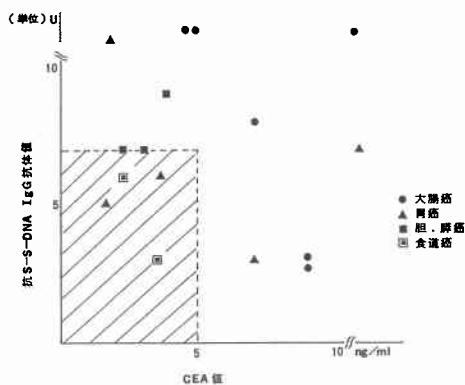
図2 消化器癌患者血清中、抗DNA抗体および抗ss-DNA IgG抗体値の術前後の変動



このような血清中の自己抗体の検索がいかなる診断的価値をもつかについて検討するため、同一患者から採取した血清についてCEA値と比較した。CEAのCut off値を5ng/ml、またIgGクラスの抗ss-DNA抗体値は、今回の測定で健康人が示した最高値7単位までを正常域とした(ただし7単位は陽性とした)。

消化器癌患者では、抗ss-DNA IgG抗体およびCEA両者の陰性率は25%、抗ss-DNA IgG抗体のみの陽性率が56%、CEAのみの陽性率が44%、また両者のうち1つ以上の陽性率が75%であった(図3)。

図3 消化器癌患者血清中、CEA 値と抗 ss-DNA IgG 抗体値



考 察

抗 DNA 抗体は SLE 患者の血清中に高頻度に出現し、疾患の活動性ともよく相関するといわれている。また、ss-DNA に対する抗体は SLE 以外の疾患にも認められるが疾患の活動性との相関は乏しいといわれている。

このような self の体成分に対する自己抗体の産生と人癌との関連性について観察してみると、悪性リンパ腫に自己免疫溶血性貧血が合併した症例では、リンパ球のサブセットにアンバランスな動態が認められており、また皮膚筋炎と癌との合併でもしばしば同じようなパターンが認められている。Gatti ら¹⁾によると原発性免疫不全症患者に悪性新生物の発生する頻度は、同年齢の対象群にくらべて約10,000倍も高率であると述べている。以上のように、自己免疫疾患および免疫不全症には免疫という立場からみて癌の発症と関係があり、人癌の発生や細胞の異常増殖を検討するうえで重要な因子の1つであると考えられる。SLE 患者血清中には高頻度に免疫複合体 (immune complex) が検出されており、この免疫複合体が DNA と抗 DNA の結合体であるともいわれている。近年、Somoyoa ら²⁾はモノクローナルなリウマチ因子を用いた沈降反応により、消化器癌、乳癌、肺癌などの悪性腫瘍146例中42例(29%)に、非腫瘍性疾患42例ではわずか2例(5%)に免疫複合体を検出している。また、Theofilopoulos ら³⁾は、Raji cell assay で悪性腫瘍517例中52%、正常対象19%に免疫複合体を検出している。さらに抗核抗体に関しては吉田⁴⁾が中国人の上咽頭癌患者血清中に40~50%と高率に認めたことを報告している。

このように、免疫複合体の陽性率は悪性腫瘍群に高

く、われわれが検索した抗 ss-DNA IgG 抗体値は7単位以上のものを陽性例とした場合、癌患者では約61%の陽性率となった。しかし、健常人の中でも若い女性では男性に比べて抗 DNA 抗体が高値に認められることから疾患患者群の年齢および性別にみた抗体価の分析が必要と考えられた。

手術前後の免疫複合体の変動については、Hoffkin⁵⁾や Brandes ら⁶⁾が報告しているように、治癒切除の行われた症例では術後、免疫複合体値は低下し、癌遺残のある症例では術後も高値をとるものが多い。われわれの検索では、抗 DNA 抗体値は術後急速に低下しているものの、抗 ss-DNA 抗体値は術後2週目に上昇し、その後、徐々に低下していた。

このように抗 DNA 抗体を含む免疫複合体は健常人でも形成され、生体の防御反応の1つと考えられよう。しかし、健常人に形成された免疫複合体が血清中に検出され難い理由としては、網内系細胞や貪食細胞の正常な機能によって迅速に血中から除去されるためであろう。また、このような DNA の分解には健常人では DNase-1 の媒介が重視されている。しかし、癌患者には強い DNase-1 inhibitor が存在する⁷⁾ともいわれている。

抗 DNA 抗体の測定が臨床的に意義をもつかについては、抗原の変性、測定法の感度など抗体を測定するにあたって数々の問題点を考慮する必要がある。今後、自己抗体と癌との関連性、さらに特異性を明らかにするために測定上の問題を含め追求することが必要である。おわりに、今回の結果から、消化器癌患者の血清中の抗 ss-DNA IgG クラス抗体の測定は、癌の診断および予後判定のモニタリングとして有用であることが示唆された。

結 語

消化器癌患者を対象に抗 ss-DNA 抗体を免疫グロブリンのクラス別に測定し以下の結果を得た。

① 抗 DNA 抗体の術前測定では IgG クラスの抗 ss-DNA 抗体の測定値が消化器癌患者では健常人にくらべ有意 ($p < 0.01$) に高値を示した。

② 手術前後の抗 DNA 抗体値の推移をみると全例 (非治癒切除例を除く) 術前にくらべて術後に低下した。また抗 ss-DNA 抗体値は術後2週目では術前にくらべ高い値を示し、術後2カ月経過群では徐々に低下していた。

③ 消化器癌患者における CEA 値との関連について抗 ss-DNA IgG 抗体のみの陽性率は56%、また両者

のうち1つ以上の陽性率は75%であった。

本抗体の測定は癌の診断および予後判定に有用であることが示唆された。

稿を終わるに臨み御校閲を賜りました、久留米大学免疫学教室、横山三男教授に感謝致します。

文 献

- 1) Gatti RA, Good RA: Occurrence of malignancy in immune deficiency disease. *Cancer* 28: 89-98, 1971
- 2) Somoyoa EA, McDuffie FC, Nelson AM et al: Immunoglobulin complexes in sera of patients with malignancy. *Int J Cancer* 19: 12-17, 1977
- 3) Theofilopoulos AN, Wkison CB, Dixon E Jy: The raji cell radioimmune assay for detecting immune complexes in human sera. *J Chn Invest* 57: 169-182, 1976
- 4) Yoshida T: High incidence of antinuclear antibodies in the sera of nasopharyngeal cancer patients. *Univ of Tokyo Press*, 1971, p443-460
- 5) Hoffkin K, Meredith ID, Robins RA et al: Circulating immune complexes in patients with breast cancer. *Br Med J* 2: 218-226, 1977
- 6) Brandeis WE, Helson L, Wang Y: Circulating immune complexes in sera of children with neuroblastoma. *J Clin Invest* 62: 1201-1209, 1978
- 7) Leon SA, Shapiro B, Servi P: DNA and DNA-binding protein levels in malignant disease. *Eur J Cancer* 17: 533-538, 1981