日消外会誌　20（7）：1690～1696，1987年

胃癌，大腸癌における tissue polypeptide antigen の臨床的意義について

金沢大学第1外科
山田　哲司　中島　久幸　大平　政樹　九沢　豊
疋島　寛　川浦　幸光　岩　喬

CLINICAL EVALUATION OF TISSUE POLYPEPTIDE ANTIGEN IN GASTRIC AND GOLORECTAL CANCER

Tetsuji YAMADA, Hisayuki NAKAJIMA, Masaki OHIRA, Yutaka KUZAWA, Hiroshi HIKISHIMA, Yukimitsu KAWAURA and Takashi IWA
Department of Surgery (1), School of Medicine, Kanazawa University

Tissue polypeptide antigen（TPA）の胃癌，大腸癌における腫瘍マーカーとしての臨床的意義に検討を加えた．対象は胃癌32例，大腸癌24例計56例である．両疾患とも取扱い規約による III, IV 期症例では，対照健康成人に比べ有意に高い血清 PTA 値を示したが，I 期症例においては有意はなかった．また血清 TPA 値は，壁深達度，リンパ節転移，脈管侵襲の有無，肝転移の有無などと相関が認められた．

以上より血清 TPA 値測定は，他の検査法と併用することにより癌のスクリーニングや，病勢診断に役立つと思われた．

索引用語：tissue polypeptide antigen，腫瘍マーカー，胃癌，大腸癌

I. はじめに

腫瘍マーカーの目的は，悪性腫瘍の存在を可能な限り早期かつ簡便に探知することにある．腫瘍マーカーとして代表的な carcino embryonic antigen（以上 CEA と略す）[1]や，α_1-fetoprotein[2]などはその診断能力に限界はあるとはいうものの，数少ない癌の血清学的診断法としての意義は依存として失っておらず，日常臨床で繁用されている．しかし臓器特異性の高い腫瘍マーカーは現在のところ発見されておらず，数種の腫瘍マーカーを同時測定することにより診断率の向上をめざしているのが現状である．

Björklund らにより発見された tissue polypeptide antigen（以下 TPA と略す）[3]は胎児性蛋白の一種で radioimmuno assay（以下 RIA と略す）法による微量測定が可能になるにつれ，各種悪性腫瘍の腫瘍マーカーとして有用であるとの報告が散見されるようになってきた．

今回われわれは当科で入院治療を行った胃癌，大腸癌患者を対象として血清 TPA 値を測定し，その臨床的意義について検討を加えたので報告する．

II. 対象と方法

対象は1978年1月から1980年7月までの19カ月間に当科および関連施設で入院治療を行った胃癌32例，大腸癌24例の計56例である．男性22例，女性31例，平均年齢62.5歳であった．また対照として健康成人15例（男性10例，女性5例，平均年齢42.6歳）および良性疾患11例（肝胆道疾患6例，胃十二指腸潰瘍5例，男性8例，女性3例，平均年齢52.7歳）を用いた．対象の年齢分布は胃癌37歳～84歳，大腸癌52歳～85歳，良性疾患31歳～62歳，健康成人29歳～54歳であった．胃癌および大腸癌患者は，胃癌ならびに大腸癌取扱い規約[4)5)]に従い進行程度分類を行ったところ，胃癌では stage I 12例，stage II 4例，stage III 10例 tage IV 11

＜1986年10月15日受理＞別刷請求先：山田　哲司
〒920　金沢市宝町13－1　金沢大学医学部第1外科

表1　対象症例

		胃癌	大腸癌
性別	男	18	10
	女	14	14
年令分布		37 ～ 84	52 ～ 85
臨床病期	I	12	8
	II	4	5
	III	10	6
	IV	11	5

例であり，大腸癌ではstage I 8例，stage II 5例，stage III 6例，stage IV 5例であった（表1）．

検体は早朝空腹時採血，血清分離後－20℃にて凍結保存した．

TPAの測定はSangtec社製キット（Stockholm, Sweden）を用いたRIA法により行った．

統計処理はcochran-coxのt-test検定を行いMean±S.D.（以下M±S.D.と略す）で表した．

III. 結　果

1. 胃癌，大腸癌および対照患者の血清TPA

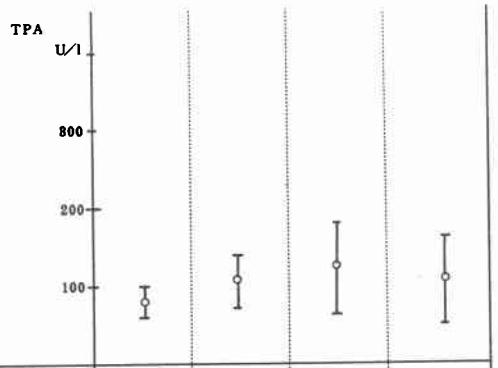
血清TPA値測定の結果は，健康成人で79.2±20.4 U/l（Mean±S.D. 以下略す）でcut off値を110U/lとした場合陽性となる症例はなかった．胃癌患者での血清TPA値は121±62U/lであり，その陽性率は56%（18/32）であった．大腸癌患者での血清TPA値は106±53U/lであり，その陽性率は50%(12/24)であった．癌患者における陽性率は健康成人に比べ有意に高かった($p<0.01$)．一方良性疾患における血清TPA値は105±37U/lであり，陽性率は28%（3/11）であり，健康成人との有意差を認めなかった（図1）．

2. 病態による血清TPA値の変動

a）進行程度と血清TPA値の関係：進行程度と血清TPA値との関係をみると胃癌においてはstage Iで78±16U/l，stage IIで120±41U/l，stage IIIで181±101U/l，stage IVで202±99U/lであり血清TPA値は胃癌の進行にしたがい上昇することが判明した．Stage III, IVはstage Iに比べると有意な高値を示した($p<0.01$)．大腸癌においては，stage Iで81±21U/l，stage IIで99±32U/l，stage IIIで160±63U/l，stage IVで182±34U/lであり，胃癌患者と同様にstage III, IVはstage Iに比べると有意な高値を示した（$p<0.01$）（図2）．

6）組織学的深達度と血清TPA値の関係：組織学的深達度と血清TPA値との関係をみると，胃癌においては粘膜内癌（m）で76±15U/l，粘膜下組織層癌（sm）で101±10U/l，固有筋層癌（pm）で103±25U/l，漿膜下組織層癌（ss）で122±18U/l，漿膜面に露出もしくは他臓器まで浸潤した癌（se, sei）で178±45U/lであった．大腸癌においては粘膜内癌（m）で72U/l，粘膜下組織層癌（sm）で81±9U/l，固有筋層癌（pm）で107±45U/l，漿膜下組織層癌（ss）で122±41U/l，漿膜面に露出もしくは他臓器まで浸潤した癌（se, sei）で186±61U/lであった．血清TPA値および陽性率は深達度がすすむにしたがい上昇する傾向を示した（図3）．

図1　疾患による血清TPA値

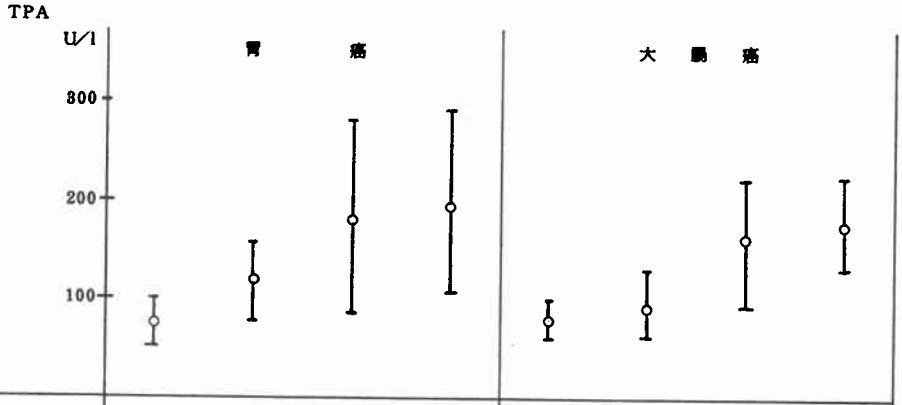


疾患	健康成人	良性疾患	胃癌	大腸癌
症例数	15	11	32	24
M.±S.D.	79±20	105±37	121±62	106±58
陽性率(%)	0	28	56	50

c）組織学的リンパ節転移度と血清TPA値との関係：胃癌においてはn(0)で82±9U/l，n_1（＋）で107±16U/l，n_2（＋）で148±72U/l，n_3（＋）で181±41U/lであった．大腸癌においてはn（0）で83±19U/l，n_1（＋）で103±44U/l，n_2（＋）で152±21U/l，n_3（＋）で201±54U/lであった．血清TPA値はリンパ節転移をみとめるもので上昇する傾向を示した．n（－）とn（＋）とに区別してみると血清TPA値はn（＋）群において有意に上昇を示した（$p<0.01$）（図4）．

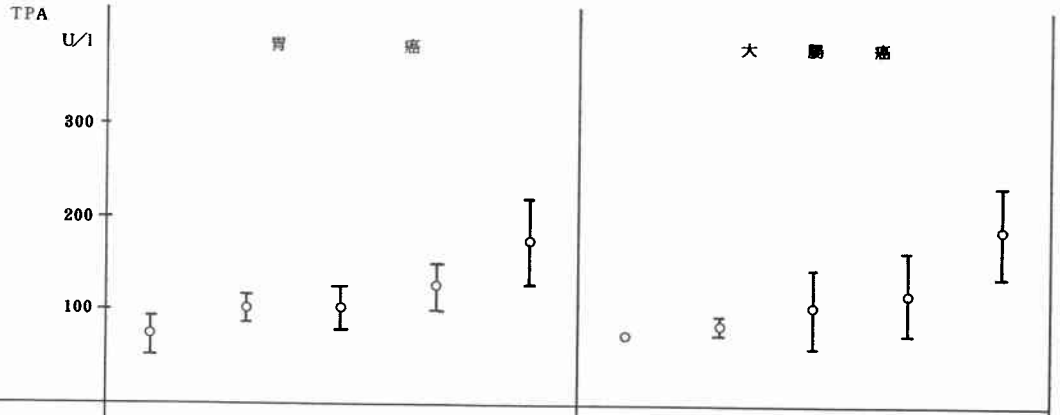
d）静脈浸襲の程度と血清TPA値との関係：胃癌においてはv_0で105±34U/l，v_1で131±45U/l，v_2で162±51U/l，v_3で259±42U/lであった．大腸癌においてはv_0で104±27U/l，v_1で125±31U/l，v_2で116±45U/l，v_3で195±78U/lであった．v（－）とv（＋）に分けてみると，血清TPA値はv（＋）群において有意

図2　臨床病期と血清TPA値の関係



臨床病期	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ
症例数	12	4	10	11	8	5	6	5
M.± S.D.	78±16	120±41	181±101	202±99	81±21	99±82	160±68	182±84
陽性率(%)	9	50	60	82	25	40	50	100

図3　組織学的深達度と血清TPA値との関係



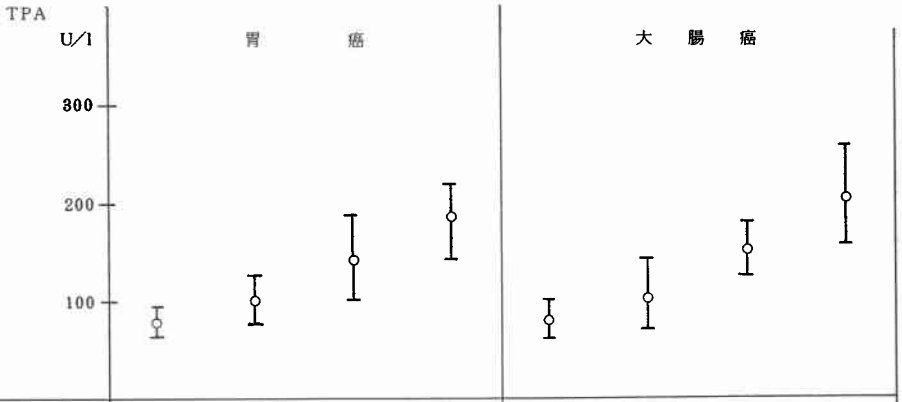
組織学的深達度	m	sm	pm	ss	se sei	m	sm	pm	ss.s A_1A_2	si Ai
症例数	3	6	4	4	15	1	2	5	12	4
M.± S.D.	76±15	101±10	103±25	122±18	178±45	72	81±9	107±45	122±41	186±61
陽性率(%)	0	17	25	75	87	0	0	40	50	100

に上昇を示した（$p<0.01$）（図5）.

e）リンパ管侵襲の程度と血清TPA値との関係：胃癌においてはly_0で98±27U/l，ly_1で162±89U/l，ly_2で178±45U/l，ly_3で157±96U/lであった．大腸癌においてはly_0で116±33U/l，ly_1で120±51U/l，ly_2で162±72U/l，ly_2で205±72U/lであった．ly（−）とly（＋）に分けてみると血清TPA値はly（＋）群において有意に上昇を示した「$p<0.01$）（図6）.

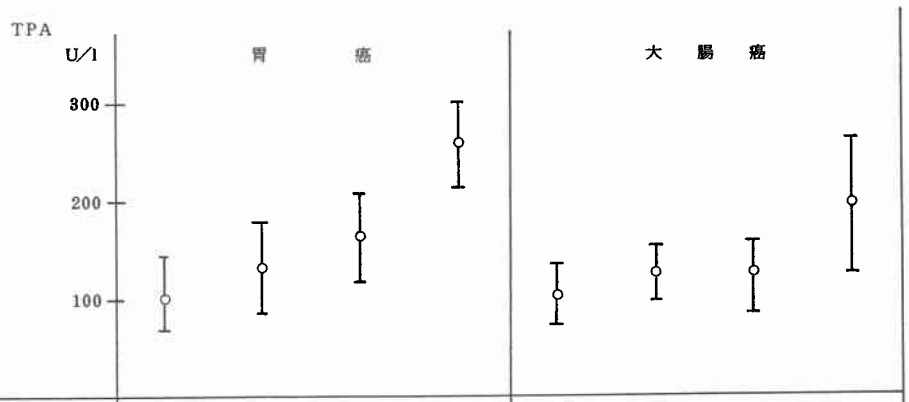
f）組織型と血清TPA値との関係：胃癌においては乳頭腺癌（pap.）で103±47U/l，高分化型管状腺癌（tub. 1）で127±51U/l，中分化型管状腺癌（tub. 2）で113±39U/l，低分化腺癌（por.）で142±42U/l，印

図4　組織学的リンパ節転移と血清 TPA 値の関係



組織学的リンパ節転移	n_0	n_1	n_2	n_3	n_0	n_1	n_2	n_3
症　例　数	5	5	12	10	12	7	3	2
M. ± S.D.	82±9	107±16	148±72	181±41	83±19	103±44	152±21	201±54
陽　性　率（%）	0	40	50	100	9	85	100	100

図5　静脈侵襲と血清 TPA 値の関係

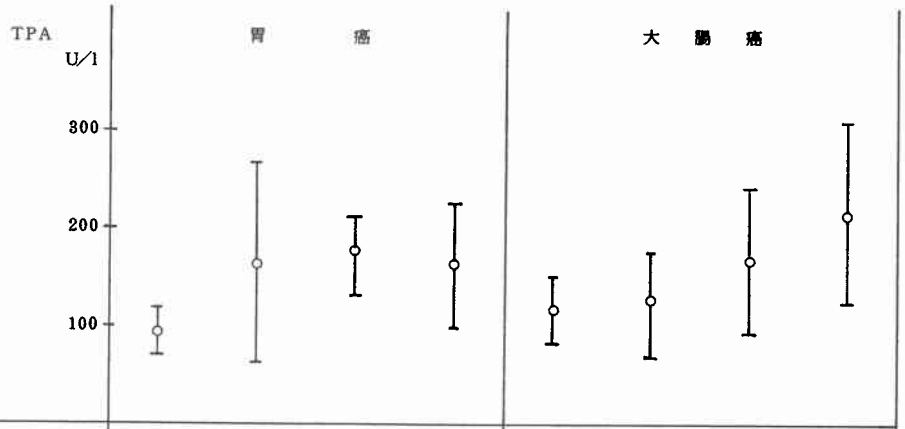


静　脈　侵　襲	v_0	v_1	v_2	v_3	v_0	v_1	v_2	v_3
症　例　数	17	10	2	3	15	6	2	3
M. ± S.D.	105±34	131±45	162±51	259±42	104±27	125±31	116±45	195±78
陽　性　率（%）	18	70	100	100	27	67	50	100

環細胞癌（sig.）で128±21U/lであった．大腸癌においては高分化腺癌（well. diff.）で119±51U/l，中分化腺癌（mod. diff.）で107±64U/l，粘液癌（muc.）で121±71U/lであった．いずれの癌においても組織型において有意差は認めなかった（図7）．

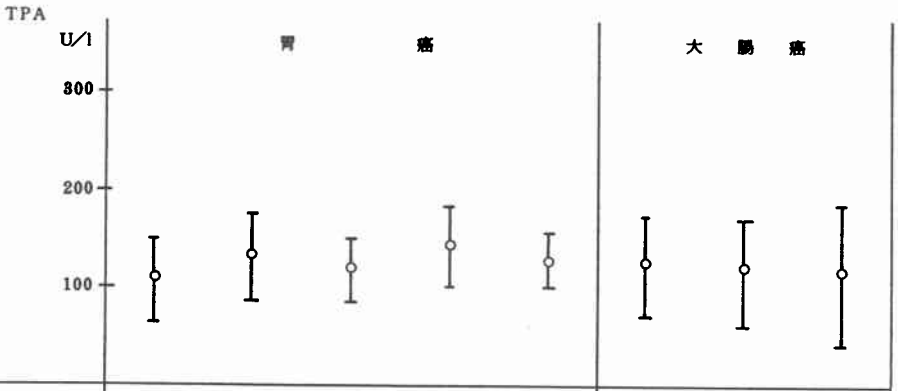
g）肝転移と血清 TPA 値との関係：胃癌においては肝転移陰性（H（−）と表す）で152±56U/l，肝転移陽性（H（+）と表す）で247±59U/lであった．大腸癌においてはH（−）で123±52U/l，H（+）で253±62U/lであった．いずれの疾患においてもH（+）群はH（−）群に比べて有意に高値であった（図8）．

図6　リンパ管侵襲と血清TPA値の関係



リンパ管侵襲	ly_0	ly_1	ly_2	ly_3	ly_0	ly_1	ly_2	ly_3
症例数	13	5	11	8	7	5	10	2
M.±S.D.	98±27	162±89	178±45	159±96	116±38	120±51	162±72	205±72
陽性率(%)	15	80	100	67	29	40	60	100

図7　組織型と血清TPA値の関係



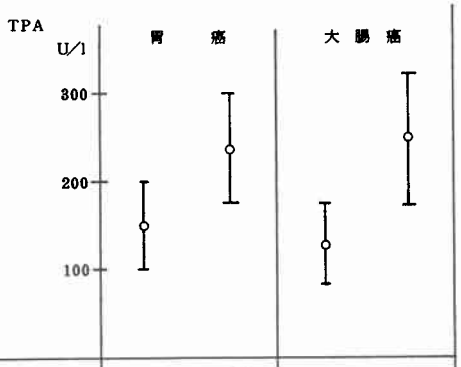
組織型	pap	tab_1	tab_2	por	sig	well diff	mod diff	muc.
症例数	8	4	5	11	4	15	6	3
M.±S.D.	108±47	127±51	118±39	142±42	128±21	119±51	107±64	121±71
陽性率(%)	50	50	60	54	75	53	33	66

IV. 考　察

消化器癌の診断および治療の指標となりうる血中物質の検索は古くから行われ，immunosuppresive acid protein[6], immune complex[7]をはじめとする種々の血中抑制因子[8], CEA[1], α_1-fetoprotein[2]などのoncofetal antigen, 種々の酵素が広義の腫瘍マーカーとして測定され，臨床的意義について広く検討されてきた．しかしこれらの物質はいずれも患者の病態をある程度反映するとはいうものの，現在ではいずれも単独では診断的価値を有する腫瘍マーカーとはなりえないと考えられている．

TPAは1959年Björklundに発見されたinsoluble

図8　肝転移と血清TPA値の関係



肝転移	H(−)	H(+)	H(−)	H(+)
症例数	21	11	24	5
M.±S.D.	152±56	247±59	123±52	258±62
陽性率(%)	5	91	50	100

heat labile tumor antigen[3]で異なる分子量の3つのsubunitから構成され，分子量が20,000～45,000ダルトンの単鎖ポリペプチドであるとされる[9]．発見当初は赤血球凝集抑制法により測定が行われていたが，RIA法による微量測定が可能になるにつれ脚光を浴び，欧米を中心に新たな腫瘍マーカーとしての検討が活発となってきた．

今回われわれの胃癌，大腸癌における検討においても50%以上と高い陽性率を示し，胃癌，大腸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持っていることが示唆された．またstage I患者に比べ，stage III, IV患者の血清TPA値は有意に高値をとっていることより胃癌，大腸癌においては臨床病期推定の指標となりうるものと考えられた．野水[10]，成高ら[11]は胃癌において，Wagner[12]，Anderen-Sandberg[13]，上原ら[14]は大腸癌においてわれわれと同様な報告している．

血清TPA値と腫瘍の大きさとは有意な正の相関を認めるといわれる．われわれの成績では癌の進行に伴う血清TPA値の増加は，壁深達度，リンパ節転移の有無，脈管侵襲の有無，肝転移の有無などに相関することが判明した．この結果は野水，成高らの報告と同様であり，癌の進行に伴う腫瘍細胞の増加のためと考えられた．

Lungingらによれば[15]，TPAは17種類の悪性腫瘍のプールより描出，分離精製され，免疫組織学的染色法（indirect peroxidase technique）によれば腫瘍細胞のplasma membranceやendoplastic reticulumに存在し臓器特異性はないとされる[16][17]．胃癌，大腸癌においてはどの組織型においても血清TPA値は有意差がないことより，組織特異性をも有していないと推定された．

TPAは臓器特異性のないことより各種悪性腫瘍で高値をとり，Björklundによれば悪性リンパ腫，結腸直腸癌，肺癌，膵臓癌，子宮癌，膀胱癌，胃癌，乳癌の順に陽性率が高いとされている[18]．文献的には大腸癌で50～62%[13][14]，肺癌では80～50%[19]，胃癌では77～68%[10][11]，乳癌では88～66%[19][20]の陽性率があり，CEAと同様に今後腫瘍マーカーとして広く臨床で使用される可能性を有している．しかしながらTPAは今後解決されねばならぬ大きな問題点を有している．TPAはCEAと同様に胆児性蛋白の一種であり，健康人血清中にも微量ながら検出されるために正常値の設定範囲により陽性率が大きく異なってくることである．われわれは20～34歳（平均27歳）の健康成人72人から決定された基準値に従って[21]陽性率の算定を行ったが，西川らは68人の健康成人の血清TPA値を測定し，正常値を37.9～154U/lと設定している[22]．金内らは非腫瘍疾患169例での測定を行い，消化性潰瘍活動期で37%，急性肝炎で87%，慢性肝炎で28%の陽性率であったと報告している[21]．同様な基準値を用いたわれわれの成績では28%の陽性率で低かった．細胞膜や細胞質中に存在するTPAが，広範な炎症性組織破壊を伴う肝炎では血中に逸脱することは類推されるが，消化性潰瘍活動期にみられるTPA値の異常には病変が微少であることより，局所の炎症性機序のみに由来するか否かは問題であり正常値再検討の必要性を述べている．金内らは悪性腫瘍のスクリーニングとしてはcut off値を200U/l以下とした方が良いと報告している[21]が，われわれの結果をこの基準値に従えば，胃癌のstage Iで0%（0/12），stage IIで0%（0/4），stage IIIで40%（4/10），stage IVで55%（6/11）となり，大腸癌ではstage Iで0%（0/8，stage IIで0%（0/5），stage IIIで50%（3/6），stage IVで80%（5/4）とその陽性率はきわめて低くなる．したがって現在のところ血清TPA値の臨床的意義としては，癌の血清診断には無理があると考えられた．

今回は種々の治療による血清TPA値の変動の検討を行うことはできなかったが，Björklund[18]や清水ら[23]は乳癌，卵巣癌において病巣の摘出，症状の軽快などに伴い血清TPA値は減少すると報告しており，診断が明らかになった癌疾患症例の転移の有無の評価な

病期の評価に適した腫瘍マーカーであると思われる．

以上TPAは各種疾患，各種病態により複雑な動きを示すことは否めないが，その動態を熟知し，あわせて既存の腫瘍マーカーとの複合的診断を行えば臨床的に十分役立つものと考えられた．

V．おわりに

胃癌32例，大腸癌21例の血清TPA値を測定し次のような結論をえた．

1）胃癌，大腸癌の血清TPA値は121±62U/l，106±53U/l，であり健康成人に比べ有意に高値を示し，陽性率も56%，50%と高かった．

2）胃癌，大腸癌とも癌の進行に伴ない．血清TPA値および陽性率は上昇した．とりわけstage III, IV症例では50%以上の陽性率を示した．

3）血清TPA値は，腫瘍の壁深達度，リンパ節転移の有無，脈管侵襲の有無，肝転移の有無などと相関関係が認められた．

4）血清TPA値は，腫瘍の組織型に差を認めず，TPAは組織特異性を有していなかった．

文　献

1) Gold P, Freedman SO: Specific carcinoembryonic antigen of the human digestive system. J Exp Med 122：467—481, 1965
2) Abelev GI, Perova SD, Khamkova NI et al: Production of embryonal α-globulin by transplantable mouse hepatoma. Transplantation 1：174—180, 1963
3) Björklund B, Blöklund V: Antigenecity of pooled human malignant and normal tissues by cytoimmunological technique. Presence of an insoluble heat-labile tumor antigen. Int Arch Allergy Appl Immunology 10：153—184, 1957
4) 胃癌研究会：胃癌取扱い規約．改訂第11版，金原出版，1985
5) 大腸癌研究会：大腸癌取扱い規約．東京，金原出版，1986
6) Tamura K, Shibata Y, Ishida N: Isolation and characterization of an immkunosuppressive acid protein uIAP) from ascitic fluids of cancer patients. Cancer Res 41：3244—3252, 1981
7) Jose D, Sedhdri R: Circulating immkune complexes in human neuroblastoma. Direct assay and role in blocking specific cellular immunity. int J Cancer 13：824—833, 1974
8) 山田哲司，尾敷初郎，村上真也ほか：肺癌患者における血中免疫複合体の検討．肺癌　25：535—541, 1985
9) Pedelius P, lumig B, Blöllund B: Chemical studies of tissue polypeptide antigen (TPA). II. Partial amino acid sequences of cyanogen bromide fragments of TPA subunit BI. Acta Scand 34：265—273, 1980
10) 野水　整，渡辺岩雄，中條明夫ほか：消化器癌における tissue polypeptide antigen に関する検討．日消外会誌　17：719—728, 1984
11) 成高義彦：胃癌患者の血清 Tissue polypeptide antigen に関する臨床的研究．日臨外医会誌 45：1229—1243, 1984
12) Wagner W, hasemann B, Becker H et al: Tissue polypeptide antigen—A new tumor marker?. Aust N J Surg 52：41—43, 1982
13) Anderen-Sandberg A, Isacsan S: Tissue polypeptide antigen in colorectal carcinoma. Except Med ICS 439：139—144, 1978
14) 上原泰夫，小島　治，間島　孝ほか：大腸癌における Tissue polypeptide antigen の腫瘍マーカーとしての臨床的意義．日消病会誌　81：1767—1772, 1984
15) Lunig B, Wiklund B, Redelius P: Biochemical properties of tissue polypeptide antigen. Biochem Biophys Acta 624：90—101, 1980
16) Björklund V, Blörklund B: Locarixatio:n of synthesis of TPA in normal and malignant human tissue by immunohistological technique. Oxford, Pergman Press 1979, 229—232
17) Björklund V, Blörklund B, Whitekind C et al: Immunohistological localization f tissue polypeptide antigen (TPA) and carcino-embyronic antigen (CEA) in breast cancer. Acta Pathol Microbiol Immunol Scand Section (Suppl.) 90：471—476, 1982
18) Blörklund B: On the nature and clinical use of tissue polypeptide antigen (TPA). Tumor Diagn 1：9—20, 1980
19) Menendez-Botet CJ, Oettgen HF: A preliminary eveluation of tissue polypeptide antigen in serum or urine (or both) of patients with cancer or benign neoplasms. Clin Chem 24：868—872, 1978
20) Nemoto T, Constantine R, Chu TM: Human tissue polypeptide antigen in breast cancer. JNCI 63：1347—1350, 1979
21) 金丸雅夫，澤井冬樹，平山俊英ほか：Tissue polypeptide antigen（TPA）に関する臨床的研究—腫瘍マーカーとしての特性．癌の臨　30：265—271, 1984
22) 西川彰治，末廣美津子，石村順治ほか：Tissue polypeptide antigen（TPA）のラジオイムノアッセイに関する基礎的ならびに臨床的検討．核医 21：91—100, 1984
23) 清水昭造，泰　和子，芳野春生ほか：新らしい腫瘍マーカーTissue polypeptide antigen（TPA）の臨床的評価．産婦の実際　32：1683—1687, 1983