

胃癌患者の腫瘍の進行度と補体 (C₃およびC₄) の関連について

京都大学医学部第1外科
医仁会武田病院

大塩 学而 真辺 忠夫 野中 敦
土谷 利晴* 藤堂徹一郎* 戸部 隆吉

RELATIONSHIP BETWEEN THE EXTENT OF THE GASTRIC CARCINOMA AND COMPLEMENT COMPONENTS (C₃, C₄)

Gakuji OHSHIO, Tadao MANABE, Atsushi NONAKA
Toshiharu TSUCHITANI*, Tetsuichiro TOHDO* and Takayoshi TOBE

Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University
Ijinkai Takeda Hospital

胃癌患者60例において血漿補体値(C₃およびC₄)を一元免疫拡散法で測定した。胃癌患者ではC₃値(94±30mg/dl), C₄値(41±21mg/dl)ともに健常人(C₃: 86±26mg/dl, C₄: 35±11mg/dl)に比べ軽度の上昇を認めた。C₃値はstage III, IVと癌の進行に伴って上昇した。また、肝転移(124±37mg/dl)および腹膜播種(107±37mg/dl)を認める群において、有意の上昇を認めた。C₄値も同様の傾向を示したが、C₃値に比べ、相関の程度は低かった。リンパ節転移の有無および組織型はC₃, C₄値に大きな影響をあたえなかった。胃癌患者においては補体値、特にC₃値が腫瘍の進行度と関連しており、今後の臨床応用が期待される。

索引用語: 胃癌リンパ節転移, 胃癌肝転移, 胃癌腹膜播種, 補体 (C₃), 補体 (C₄)

はじめに

悪性疾患においては、種々の免疫異常を伴うことがよく知られている。特に補体は、悪性疾患において多くの例で上昇を認め、腫瘍の進行度、特にstageと血清C₃, C₄, C₁-inactivator (C₁-INH)量などとの間に相関が認められるという報告もされている^{1)~5)}。しかし、これらの報告では、症例が種々の悪性疾患に及んでいたり、腫瘍のどのような進行度(例えば、リンパ節転移の有無など)が大きな要因となっているかなど不明な点も多い。

今回われわれは未治療胃癌患者の血漿の補体量(C₃およびC₄)を測定し、腫瘍との関連について検討を行った。

対象および方法

京都大学医学部附属病院および関連病院で治療を受
<1987年7月8日受理>別刷請求先: 真辺 忠夫
〒606 京都市左京区聖護院川原町54 京都大学医学
部第1外科

けた胃癌患者60例を対象とした。他疾患を合併症に持つものは対象から除外した。未治療時の胃癌患者および46例の健常人より血漿を採取し、測定まで-70℃で保存した。組織学的分類およびstage分類は胃癌取扱規約⁶⁾により、切除標本において施行した。

補体量(C₃およびC₄)の測定: Manciniら⁷⁾の方法に準じ、一元免疫拡散法によりタンパク量を測定した。抗体はヤギ抗ヒトC₃およびヤギ抗ヒトC₄(Cappel, USA)を使用した。コントロール血清としてBehringwerke社(FRG)のコントロール血清を用いた。

統計処理: 結果は平均値±標準偏差(Mean±SD)で表示した。有意差はStudent's t-testを用いて検定した。

結 果

全胃癌症例ではC₃: 94±30mg/dl, C₄: 41±21mg/dlと健常人群(C₃: 86±26mg/dl, C₄: 35±11mg/dl)に比べ軽度の上昇を認めた。

stage分類との関連: C₃値は図1に示すごとく、

図1 胃癌患者における stage と血漿 C₃ 値との関連
*stage IV>control, p<0.01, stage IV>stage I, p<0.01, stage IV>stage II, p<0.01

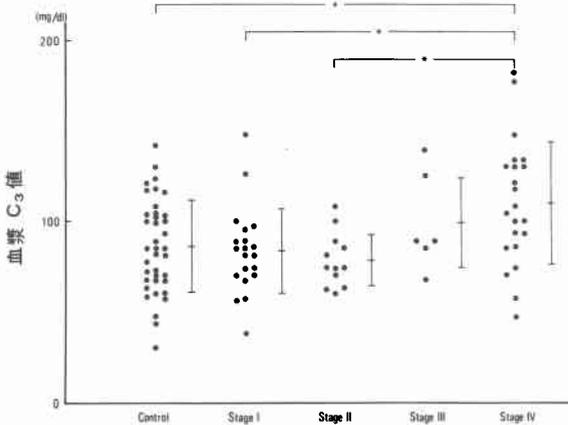
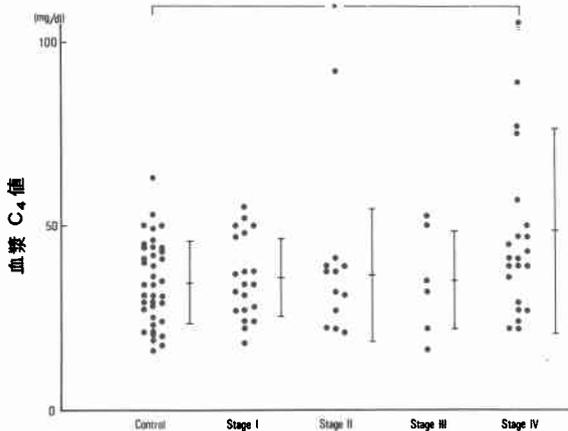


図2 胃癌患者における stage と血漿 C₄ 値との関連
*stage IV>control, p<0.01



stage III, IV と癌の進行に伴って上昇し, stage IV では健常者群および stage I, II 群に比べ有意の上昇(p<0.01)を認めた。C₄値は stage IV 群で健常者群に比べ有意の上昇を認めたが(p<0.01), stage I に比べると軽度上昇 (0.05<p<0.1)にとどまった(図2)。

肝転移との関連: 肝転移(+)群 (n=6) では C₃ 値は 124±37mg/dl と肝転移(-)群 (n=54, 90±28mg/dl) に比べ有意の上昇 (p<0.01) を認めた。C₄ 値は肝転移(+)群 (56±47mg/dl) で肝転移(-)群 (39±16mg/dl) に比べて軽度の上昇 (0.05<p<0.01) にとどまった(表1)。

腹膜播種との関連: 肝転移(-)群 (n=54) において腹膜播種の影響を見ると, 腹膜播種(+)群 (n=9)

表1 肝転移, 腹膜播種, リンパ節転移の有無と C₃, C₄ 値 (mg/dl) との関連

	転移 (+) 群		転移 (-) 群	
	C ₃	C ₄	C ₃	C ₄
肝 転 移	124±37*	56±47**	90±28	39±16
腹 膜 播 種	107±37***	45±14	87±25	38±17
リンパ節転移	91±27	39±18	84±23	37±15

平均値±標準偏差

*肝転移(+)群>肝転移(-)群, p<0.05

**肝転移(+)群>肝転移(-)群, 0.05<p<0.1

***腹膜播種(+)群>腹膜播種(-)群, p<0.05

表2 組織学的深達度と C₃, C₄ 値との関連

深達度	症例数	C ₃ (mg/dl)	C ₄ (mg/dl)
m	9	74±19*	35±9
sm	10	96±23	40±11
pm	8	77±14	31±8
ss	11	87±25	37±20
se 以上	7	102±27*	48±24

平均値±標準偏差

*se 以上>m, p<0.05

では, C₃ 値は 107±37mg/dl と腹膜播種(-)群 (n=45, 87±25mg/dl) に比べ有意の上昇 (p<0.05) を認めたが, C₄ 値は腹膜播種(+)群 (45±14mg/dl) と腹膜播種(-)群 (38±17mg/dl) 間に有意差を認めなかった(表1)。

深達度との関連: 肝転移および腹膜播種(-)群 (n=45) において, 癌細胞の深達度との関連を見ると, se 以上の群で他群に比べ, C₃, C₄ 値ともに高値を示し, C₃ 値では m 群に比べ有意の上昇 (p<0.05) を認めた(表2)。

リンパ節転移との関連: 肝転移および腹膜播種(-)群 (n=45) において, リンパ節転移の有無との関連を見ると, リンパ節転移(-)群 (n=26) では C₃: 84±23mg/dl, C₄: 37±15mg/dl で, リンパ節転移(+)群 (n=19, C₃: 91±27mg/dl, C₄: 39±18mg/dl) との間に有意差は認めなかった(表1)。

組織型との関連: 胃癌60例のうち, 切除標本により組織型が決められた54例について見ると, signet ring cell carcinoma および poorly differentiated adenocarcinoma 群で C₃ がやや低値を示したが, 各組織型間において有意差は認めなかった(表3)。

表3 組織型とC₃, C₄値との関連

組織型	症例数	C ₃ (mg/dl)	C ₄ (mg/dl)
Papillary adenocarcinoma	3	99±6	39±9
Tubular adenocarcinoma			
well differentiated type	11	100±41	47±36
moderately differentiated type	14	90±24	39±16
Poorly differentiated adenocarcinoma	19	84±26	40±19
Mucinous adenocarcinoma	3	128±6	54±16
Signet-ring cell carcinoma	4	69±21	30±9

平均値±標準偏差

考 察

悪性疾患患者では、補体量が上昇することが報告されているが^{11)~5)}、補体量のみでなく、補体価(CH₅₀)の上昇も報告されている¹³⁾。一般に悪性疾患患者における補体量の原因としては、腫瘍および周囲の炎症機転による産生増加などが考えられているが⁸⁾、その詳細は不明である。われわれの結果によれば、C₃の上昇とstageの進行との間に相関を認めた。特に肝転移および腹膜播種がC₃上昇の大きな要因であり、リンパ節転移の有無は有意差を認めなかった。C₄も全体としてはC₃と同じ傾向であったが、C₃に比べ相関の程度は低かった。組織型とC₃, C₄値とは有意の相関を認めなかった。

Verhaegen³⁾は、悪性疾患患者においてはC₃, C₄, CH₅₀などが上昇し、特に転移の認められる症例に上昇が著明であると報告している。胃癌患者においても肝転移、腹膜播種の症例で高く、同じ傾向を示した。

C₃およびC₄は肝、macrophageなどで広く産生されている⁸⁾。肝疾患においては、補体量、補体価ともに変動することが知られているが^{9)~13)}、原疾患および報告者によって上昇あるいは低下するとしており、一定の見解が得られていない。胃癌患者においては肝転移例においてC₃の上昇が著明であり、肝における変化がC₃上昇の一つの原因と考えられる。また、悪性疾患患者において変動する免疫学的parameterとしては補体のみでなく、免疫グロブリンにおいても変動が見られる^{5)14)~17)}。Janssen⁵⁾は胃癌患者においてIgAの上昇およびIgGの低下を認めており、またDeture¹⁷⁾は前立腺癌の患者において、腫瘍が被膜を越え周囲に浸潤あるいは転移を認める症例にIgAの上昇を認めている。補体値の測定は単に腫瘍の進行度のみでなく、予後とも関係するとされている。Janssen¹⁷⁾は胃癌患者のstage I, II, III(pTNM分類による)の症

例で治癒切除の施行された症例において、術後再発の見られた症例では、再発を認めなかった症例に比べ、C₄およびC₁-INHの上昇を報告している。胃癌患者におけるC₃およびC₄の測定は腫瘍の進行度の診断のみでなく、予後と関連する可能性を持っており、今後の臨床応用が期待される。

結 語

1) 胃癌患者血漿C₃およびC₄値を測定した結果、健康人と比べ軽度の上昇を認めた。

2) C₃値はstage III, IVと癌の進行に伴って上昇した。C₄値はstage IVで軽度の上昇を認めた。

3) C₃値は肝転移、腹膜播種を認める症例で有意に上昇した。C₄値は軽度上昇を認めた。

4) リンパ節転移の有無および胃癌の組織型とC₃, C₄値との間には有意の相関を認めなかった。

文 献

- 1) Mckenzie D, Colsky J, Hetrick DL: Complement reactivity of cancer patients: Measurements by immune hemolysis and immune adherence. *Cancer Res* 27: 2386-2389, 1967
- 2) Bach-Mortensen N, Osther K, Strøyer I: Cl-esterase inactivators and C4 in malignant disease. *Lancet* ii: 499-500, 1975
- 3) Verhaegen HV, Cook WD, Cree JD et al: Increase of serum complement levels in cancer patients with progressing tumors. *Cancer* 38: 1608-1614, 1976
- 4) Heier HE, Carpentier NA, Lambert PH et al: Quantitation of serum complement components and plasma C3d in patients with malignant lymphoma: relation to the stage of the tumor and circulating immune complexes. *Int J Cancer* 21: 695-699, 1978
- 5) Janssen CW, Tönder O, Matre R: Stage-related correlations between immunoglobulins and complement components in preoperative sera from patients with gastric carcinoma. *Eur J Cancer Oncol* 19: 1601-1605, 1983
- 6) 胃癌研究会編: 胃癌取扱い規約。改定第11版。東京、金原出版, 1985
- 7) Mancini G, Carbonara AOC, Heremans JF: Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *Immunochem* 2: 235-254, 1965
- 8) Colten HR: Biosynthesis of complement. *Adv Immunol* 22: 67-118, 1976
- 9) Fox RA, Dudley FJ, Sherlock AS: The serum concentration of the third component of complement β_{1c}/β_{1A} in liver disease. *Gut* 12: 574

- 578, 1971
- 10) Finlayson NDC, Krohn K, Fauconnet MH et al : Significance of serum complement levels in chronic liver disease. *Gastroenterology* 63 : 653—659, 1972
 - 11) Thompson RA, Carter R, Stokes RP et al : Serum immunoglobulins, complement component levels and autoantibodies in liver disease. *Clin Exp Immunol* 14 : 335—346, 1973
 - 12) Potter BJ, Angela M, Trueman AM et al : Serum complement in liver disease. *Gut* 14 : 451—456, 1973
 - 13) Ohshio G, Furukawa F, Manabe T et al : Relationship between secretory IgA, IgA-containing (C3-fixing) circulating immune complexes and complement components (C3,C4) in patients with obstructive jaundice. *Scand J Gastroenterol* 21 : 151—157, 1986
 - 14) Moertel CG, Ritts RE Jr, O'Connell MJ et al : Nonspecific immune determinants in the patient with unresectable gastrointestinal carcinoma. *Cancer* 43 : 1483—1492, 1979
 - 15) Cochran AJ, Mackie RM, Grant RM et al : An examination of the immunology of cancer patients. *Int J Cancer* 18 : 298—309, 1976
 - 16) Pettingale KW, Merrett TG, Tee DEH : Prognostic value of serum levels of immunoglobulins (IgG, IgA, IgM and IgE) in breast cancer : a preliminary study. *Br J Cancer* 36 : 550—557, 1977
 - 17) Deture FA, Deardourff SL, Kaufman HE et al : A comparison of serum immunoglobulins from patients with non-neoplastic prostates and prostatic carcinoma. *J Urol* 120 : 435—437, 1978
 - 18) Janssen CW, Tønder O, Matre R et al : The prognostic value of postoperative serum immunoglobulin and complement component concentrations following gastric resection for carcinoma. *Acta Chir Scand* 151 : 63—67, 1985
-