

# 大腸癌における血清 $\alpha_1$ acid glycoprotein, prealbumin 比の 意義に関する臨床的研究

帯広厚生病院外科

藤 森 勝

一元放射状免疫拡散法により大腸癌120例の血清  $\alpha_1$  acid glycoprotein, prealbumin 比 (cancer serum index, 以下 CSI) を測定し, carcinoembryonic antigen (以下 CEA) と対比しつつその臨床的意義を検討した。CSI は stage の進行とともに上昇し, 2.20 をカットオフ値とすると大腸癌の陽性率は77.5%であったが, 炎症性消化器疾患でも86.1%と高値であった。CSI は腫瘍径と正の相関をもち,  $s(a), n$  因子との関連が大きかった。一方 CEA は腫瘍径と有意の相関をもたず, H 因子との関連が大きかった。CSI, CEA ともに非治癒手術群が治癒手術群に対して有意に高値であったが, 非治癒手術群の22.7%は CEA 正常例であった。術後再発例ではいずれも CEA の上昇が先行していた。以上から CSI は大腸癌のスクリーニングまたは再発のモニターとして用いるには不適當であるが, CEA との combination assay により進行度の評価ならびに治癒手術可能性の判定に有用であることが示された。

**Key words:** cancer serum index, single radial immunodiffusion, colorectal cancer, carcinoembryonic antigen, combination assay

## I. 緒 言

Cancer serum index (以下 CSI) は血清中の  $\alpha_1$  acid glycoprotein (以下  $\alpha_1$ AG) と prealbumin (以下 PA) の比として示される指数であり, 1977年 Hollinshead<sup>1)</sup>によってはじめて報告され, 種々の悪性疾患において上昇することが知られている。CSI はこれまで主として泌尿器科領域においてその臨床的有用性が指摘されているが, 大腸癌に関してはいまだ十分に解明されていない。著者は大腸癌における CSI の臨床的意義を明らかにする目的で, carcinoembryonic antigen (以下 CEA) と対比しつつ特に大腸癌の進行度評価, 治癒手術可能性の判定などの点から検討し若干の知見を得たので報告する。

## II. 対象および方法

### (1) 対象

1986年8月から1988年11月までの2年3か月間における当科の大腸癌手術症例のうち, 癌によるイレウスまたは穿孔の症例と肝機能異常の症例を除く120例を対象として CSI を測定した。これらの症例は男性55

例, 女性65例で平均年齢は  $61.7 \pm 9.4$  歳 (mean  $\pm$  SD) であった。大腸癌取扱い規約<sup>2)</sup>による組織学的進行度は stage I : 15例, II : 32例, III : 29例, IV : 23例, V : 21例であった。対照として健康成人68例および同期間の入院患者のうち, 良性消化器疾患64例(胆石症28例, 消化性潰瘍15例, 大腸ポリープ10例, その他11例), 炎症性消化器疾患36例(急性虫垂炎20例, 急性胆嚢炎9例, 潰瘍性大腸炎およびクローン病5例, その他2例)について CSI を測定した。健康成人は男性37例, 女性31例で平均年齢は  $57.8 \pm 9.7$  歳, 良性消化器疾患は男性33例, 女性31例で平均年齢は  $56.8 \pm 11.1$  歳, 炎症性消化器疾患は男性23例, 女性13例で平均年齢は  $48.5 \pm 15.0$  歳であった。

### (2) 方法

入院時, 各疾患患者の末梢血5ml を採取して血清を分離し  $-20^\circ\text{C}$  で凍結保存した。これらの血清は2週間以内に溶解し, パルチゲンプレート (ヘキストジャパン社, 東京) を用いた一元放射状免疫拡散法 (以下 SRID 法)<sup>3)4)</sup> により  $\alpha_1$ AG, PA を測定した。すなわち2倍希釈した血清  $5\mu\text{l}$  をそれぞれ NOR パルチゲンプレート, M パルチゲンプレートに加え, 湿潤箱中で室温48時間の反応ののち生じた沈降輪の直径を精密ルー

べで計測し、標準血清により作成した検量線から  $\alpha_1$  AG 値、PA 値を求め、 $\alpha_1$ AG/PA として CSI を算出した。湿潤箱中の平均温度は  $20.6 \pm 2.3^\circ\text{C}$  であった。大腸癌患者については術後も CSI を測定し、病理学的事項との関連ならびに術後の推移について検討した。測定値は  $\text{mean} \pm \text{SE}$  であらわし、健康成人の  $\text{mean} \pm 2\text{SD}$  をカットオフ値とした。有意差検定は Mann-Whitney の検定または Jonckheere-Terpstra の検定<sup>5)</sup>を用い、危険率 5%以下を有意とした。病理学的諸因子との関連については林<sup>6)</sup>の数量化 I 類による多変量解析を行った。なお大腸癌120例のうち非切除13例については、術前の画像診断を参考とし術中肉眼所見およびリンパ節のサンプリングバイオプシーにより stage を決定した。

### III. 成績

(1) 健康成人および各疾患患者の  $\alpha_1$ AG, PA, CSI と CSI 陽性率 (Table 1).

① 健康成人：健康成人の  $\alpha_1$ AG は男性  $54.5 \pm 1.8$  mg/dl, 女性  $49.7 \pm 1.8$  mg/dl, 全体で  $52.3 \pm 1.3$  mg/dl であり, PA は男性  $35.6 \pm 1.1$  mg/dl, 女性  $30.6 \pm 0.8$  mg/dl, 全体で  $33.3 \pm 0.8$  mg/dl であった。 $\alpha_1$ AG, PA より算出した CSI は男性  $1.56 \pm 0.04$ , 女性  $1.63 \pm 0.04$ , 全体で  $1.59 \pm 0.03$  であり男女間に有意差を認めなかった。健康成人全体の  $\text{mean} \pm \text{SD}$  は  $1.59 \pm 0.26$  であり,

mean  $\pm 2\text{SD}$  より 2.20 をカットオフ値とし, 2.21 以上を CSI 陽性とする, 健康成人の陽性率は 0% であった。

② 良性消化器疾患：良性消化器疾患の  $\alpha_1$ AG は  $63.8 \pm 2.0$  mg/dl, PA は  $31.4 \pm 0.8$  mg/dl であり, CSI は  $2.07 \pm 0.06$  で健康成人に対して有意差 ( $p < 0.01$ ) を認めた。CSI 陽性率は 23.4% であった。良性消化器疾患のうち大腸ポリープの CSI は  $1.77 \pm 0.12$  で陽性率は 10.0% であった。

③ 炎症性消化器疾患：炎症性消化器疾患の  $\alpha_1$ AG は  $115.6 \pm 6.5$  mg/dl, PA は  $24.9 \pm 1.5$  mg/dl であり, CSI は  $5.51 \pm 0.54$  で健康成人, 良性消化器疾患に対して有意差 ( $p < 0.01$ ) を認めた。CSI 陽性率は 86.1% であった。炎症性消化器疾患のうち潰瘍性大腸炎およびクローン病の CSI は  $5.57 \pm 0.76$  で陽性率は 100% であった。

④ 大腸癌：大腸癌全体の  $\alpha_1$ AG は  $101.3 \pm 4.6$  mg/dl, PA は  $24.0 \pm 0.7$  mg/dl であり, CSI は  $5.39 \pm 0.50$  で健康成人, 良性消化器疾患に対して有意差 ( $p < 0.01$ ) を認めたが, 炎症性消化器疾患に対して有意差を認めなかった。CSI 陽性率は 77.5% であった。stage I の CSI は健康成人に対して, II ~ V の CSI は健康成人, 良性消化器疾患に対して有意差 ( $p < 0.01$ ) を認めた。CSI 陽性率は stage I : 20.0%, II : 78.1%, III :

**Table 1**  $\alpha_1$ AG, PA, CSI and CSI positivity in healthy individuals, colorectal cancer and other gastrointestinal disease

		$\alpha_1$ AG (mg/dl)	PA (mg/dl)	CSI
healthy individuals	males (n=37)	54.5±1.8	35.6±1.1	1.56±0.04
	females (n=31)	49.7±1.8	30.6±0.8	1.63±0.04
	total (n=68)	52.3±1.3	33.3±0.8	1.59±0.03
benign gastrointestinal disease (n=64)		63.8±2.0 <sup>a)</sup>	31.4±0.8	2.07±0.06 <sup>a)</sup>
inflammatory gastrointestinal disease (n=36)		115.6±6.5 <sup>b)</sup>	24.9±1.5 <sup>b)</sup>	5.51±0.54 <sup>b)</sup>
colorectal cancer	stage I (n=15)	63.9±3.4 <sup>a)</sup>	30.2±1.7	2.21±0.20 <sup>a)</sup>
	II (n=32)	76.4±3.1 <sup>b)</sup>	26.7±1.0 <sup>b)</sup>	2.97±0.14 <sup>b)</sup>
	III (n=29)	84.9±5.2 <sup>b)</sup>	26.1±1.1 <sup>b)</sup>	3.53±0.34 <sup>b)</sup>
	IV (n=23)	116.9±7.0 <sup>b)</sup>	21.7±1.1 <sup>b)</sup>	5.17±0.48 <sup>b)</sup>
	V (n=21)	171.6±14.4 <sup>b)</sup>	15.3±1.2 <sup>b)</sup>	13.54±1.90 <sup>b)</sup>
	total (n=120)	101.3±4.6 <sup>b)</sup>	24.0±0.7 <sup>b)</sup>	5.39±0.50 <sup>b)</sup>

$\alpha_1$ AG :  $\alpha_1$  acid glycoprotein PA : prealbumin CSI : cancer serum index (mean  $\pm$  SE)

a) :  $P < 0.01$  vs. healthy individuals

b) :  $P < 0.01$  vs. healthy individuals and benign gastrointestinal disease

CSI positivity (CSI > 2.20) : healthy individuals 0%

gastrointestinal disease 24.3% (benign), 86.1% (inflammatory)

colorectal cancer stage I 20.0%, stage II 78.1%, stage III 72.4%, stage IV 100%

stage V 100%, total 77.5%

72.4%, IV, V : 100%であった。

(2) 大腸癌各 stage の CSI

stage の進行に伴う CSI の変化の傾向を検討した。各 stage の CSI は stage I :  $2.21 \pm 0.20$ , II :  $2.97 \pm 0.14$ , III :  $3.53 \pm 0.34$ , IV :  $5.71 \pm 0.48$ , V :  $13.54 \pm 1.90$  で stage の進行とともに CSI も高値となることが示された ( $p < 0.01$ )。また stage II~III 間を除く各 stage 間に有意差 ( $p < 0.01$ ) を認めた (Fig. 1)。

(3) 大腸癌における血中 CEA と CEA 陽性率

入院時、大腸癌患者の血中 CEA を RIA Bead キット (ダイナボット社, 東京) を用いた固相法で測定し、カットオフ値を  $2.5 \text{ ng/ml}$  としてその陽性率を CSI と比較した。CSI が全体として 77.5% であったの対

して、CEA は stage V で 81.0% と高値を示したが全体として 35.8% と低値にとどまった (Table 2)。

(4) 大腸癌各 stage の血中 CEA

stage の進行に伴う血中 CEA の変化の傾向を検討した。各 stage の CEA は stage I :  $1.3 \pm 0.2 \text{ ng/ml}$ , II :  $2.9 \pm 0.6 \text{ ng/ml}$ , III :  $2.8 \pm 0.5 \text{ ng/ml}$ , IV :  $3.0 \pm 0.7 \text{ ng/ml}$ , V :  $106.6 \pm 40.1 \text{ ng/ml}$  で stage の進行とともに CEA も高値となることが示された ( $p < 0.01$ )。また stage I に対して II~V に、stage I~IV に対して V に有意差 ( $p < 0.05$ ) を認めたが、stage II~IV 相互間には有意差を認めなかった (Fig. 2)。

(5) CSI と病理学的事項との関連

大腸癌の病理学的事項のうち、腫瘍最大径および stage 決定因子である s(a), n, P, H の各因子について CSI との関連を検討し、血中 CEA と比較した。

① 腫瘍最大径との関連：切除 107 例につき固定標本上の腫瘍最大径を計測し、これを  $3.0 \text{ cm}$  以下の群 (22 例),  $3.1 \sim 6.0 \text{ cm}$  の群 (58 例),  $6.1 \text{ cm}$  以上の群 (27 例) において腫瘍径の増大に伴う CSI の変化の傾向を検討した。 $3.0 \text{ cm}$  以下の群の CSI は  $2.21 \pm 0.12$ ,  $3.1 \sim 6.0 \text{ cm}$  の群は  $4.01 \pm 0.37$ ,  $6.1 \text{ cm}$  以上の群は  $5.40 \pm 0.44$  であり、腫瘍径の増大とともに CSI も高値となることが示された ( $p < 0.01$ ) (Fig. 3)。また腫瘍

Fig. 1 CSI in each stage of colorectal cancer

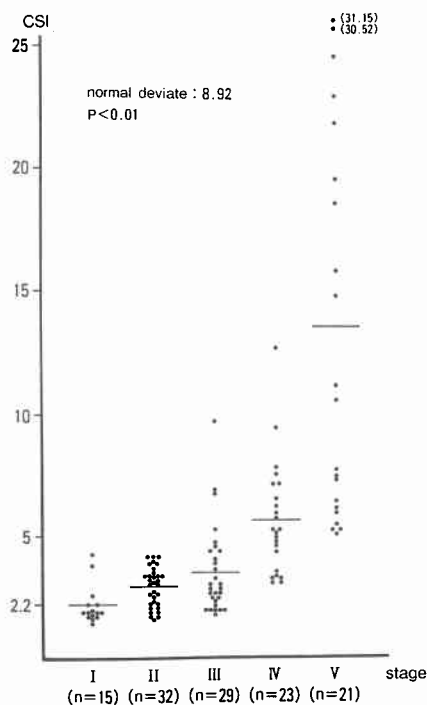
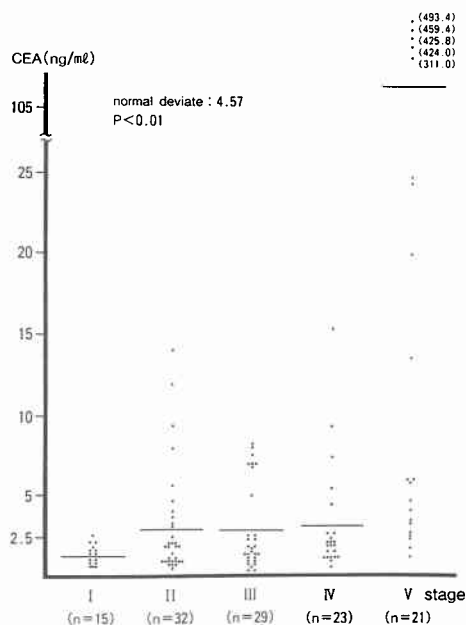


Table 2 Serum CEA and CEA positivity in colorectal cancer

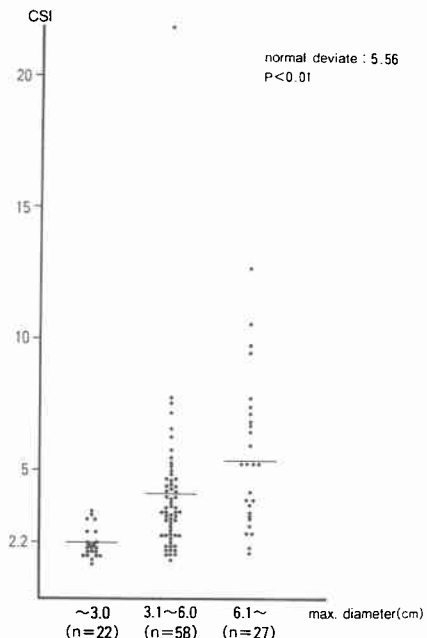
	CEA (ng/ml)	CEA positivity (%)
stage I (n=15)	$1.3 \pm 0.2$	6.7
II (n=32)	$2.9 \pm 0.6$	31.3
III (n=29)	$2.8 \pm 0.5$	27.6
IV (n=23)	$3.0 \pm 0.7$	30.4
V (n=21)	$106.6 \pm 40.1$	81.0
total (n=120)	$20.9 \pm 7.8$	35.8

(mean ± SE)

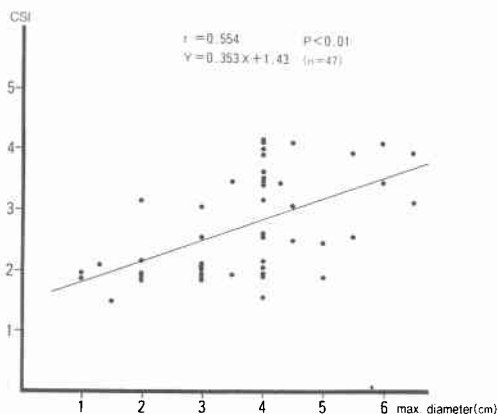
Fig. 2 Serum CEA in each stage of colorectal cancer



**Fig. 3** The relationship between CSI and maximum diameter of the tumor (resected cases)

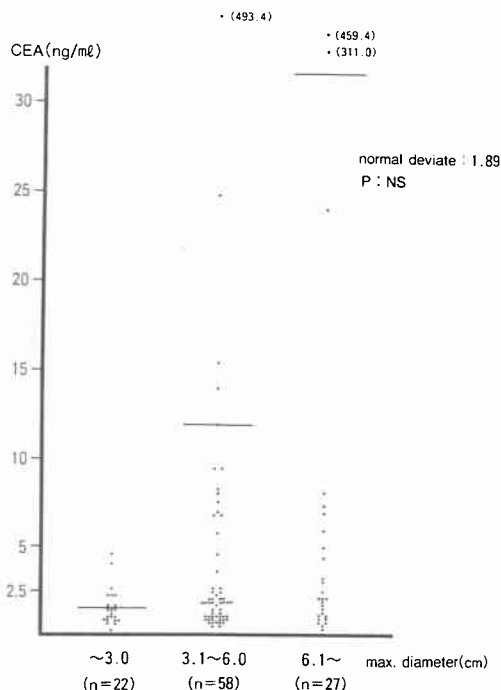


**Fig. 4** The correlation between CSI and maximum diameter of the tumor (stage I, II)



が原発部位以外に進展していないもの、すなわち stage I, II の症例について腫瘍最大径と CSI の相関を検討すると両者に正の相関 ( $r=0.554$ ,  $p<0.01$ ) が認められた (Fig. 4)。同様にして腫瘍径の増大に伴う CEA の変化の傾向を検討した。3.0cm 以下の群の CEA は  $1.5\pm 0.1$  ng/ml, 3.1~6.0cm の群は  $12.0\pm 1.1$  ng/ml, 6.1cm 以上の群は  $31.7\pm 3.8$  ng/ml であり、腫瘍径が増大しても CEA はそれに伴って上昇しないこ

**Fig. 5** The relationship between serum CEA and maximum diameter of the tumor (resected cases)



とが示された。また stage I, II の症例において腫瘍最大径と CEA の相関を検討したが、両者に有意の相関を認めなかった ( $r=0.252$ ,  $p$ : NS) (Fig. 5)。

② stage 決定因子との関連: stage を決定する  $s$  (a),  $n$ ,  $P$ ,  $H$  の各因子が CSI の上昇に關与する程度を明らかにするため、数量化 I 類による多変量解析を行った。すなわち  $s$ (a) 因子を  $m$ ,  $sm$ ,  $pm$  群 (20 例),  $ss$ ,  $s(a_{1,2})$  群 (78 例),  $si(ai)$  群 (22 例) に、 $n$  因子を  $n_0$  群 (51 例),  $n_{1,2}$  群 (46 例),  $n_{3,4}$  群 (23 例) に、 $P$  因子を  $P_{(-)}$  群 (111 例),  $P_{(+)}$  群 (9 例) に、 $H$  因子を  $H_{(-)}$  群 (108 例),  $H_{(+)}$  群 (12 例) にそれぞれカテゴリー化して数量化し、CSI を従属変数、 $s$ (a),  $n$ ,  $P$ ,  $H$  の各因子を独立変数として解析を行った。CSI の上昇には  $s$ (a) 因子、 $n$  因子の關与が特に大きく、次いで  $P$  因子、 $H$  因子の順に關与が認められ、いずれの因子においてもその増大と CSI の上昇が並行していた (Fig. 6)。同様の解析を CEA について行った。CEA の上昇には他の因子に比べて  $H$  因子の關与が特に大きく、 $P$  因子の關与はほとんど認められなかった。また  $s$ (a) 因子においてはその増大と CEA の上昇が並行しなかった (Fig. 7)。

**Fig. 6** The participation of pathological factors in elevation of CSI

Factor	Category	CSI											Partial correlation coefficient	
		-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	+4	+5		
s (a)	m, sm, pm													0.393163
	ss, s (a <sub>1,2</sub> )													
	si (ai)													
n	n <sub>0</sub>													0.329693
	n <sub>1,2</sub>													
	n <sub>3,4</sub>													
P	P (-)													0.121472
	P (+)													
H	H (-)													0.114234
	H (+)													

**Fig. 7** The participation of pathological factors in elevation of serum CEA

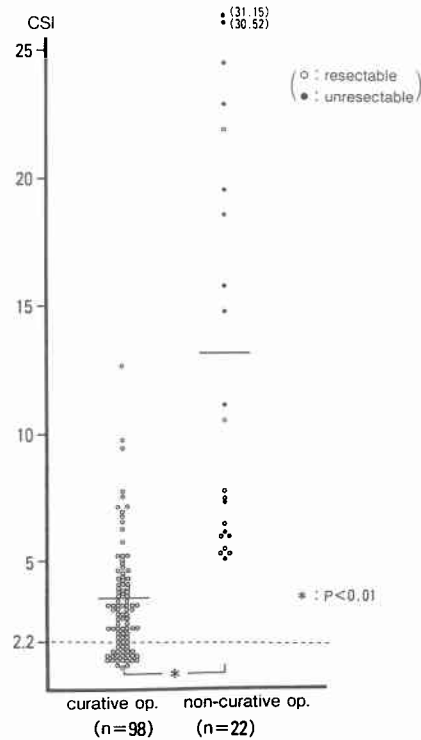
Factor	Category	CEA (ng/ml)							Partial correlation coefficient
		-150	-100	-50	0	+50	+100	+150	
s (a)	m, sm, pm								0.271667
	ss, s (a <sub>1,2</sub> )								
	si (ai)								
n	n <sub>0</sub>								0.301771
	n <sub>1,2</sub>								
	n <sub>3,4</sub>								
P	P (-)								0.016699
	P (+)								
H	H (-)								0.625942
	H (+)								

(6) CSI と手術根治性の関連

大腸癌手術症例120例のうち治癒手術例は98例, 非治癒手術例は22例 (非治癒切除9例, バイパスまたは人工肛門造設などの非切除 (13例) であった。治癒手術群のCSIは $36.3 \pm 0.14$ , 非治癒手術群は $13.20 \pm 1.84$ であり, 両群間に有意差 ( $p < 0.01$ ) を認めた。CSIが5.00以下で非治癒手術となった症例はなく, si(ai)の程度が小さいため非治癒的であっても腫瘍の切除が可能であった症例のCSIは比較的低値にとどまる傾向がみられた (Fig. 8)。また血中CEAと手術根治性の関連をみると, 治癒手術群のCEAは $2.6 \pm 0.3 \text{ ng/ml}$ , 非治癒手術群は $102.0 \pm 38.5 \text{ ng/ml}$ であり, 両群間に有意差 ( $p < 0.05$ ) を認めた。肝転移陽性例のCEAは高値を示す傾向がみられた (Fig. 9)。なお非治癒手術群にCEA正常値の症例5例 (22.7%) を認めたが, これらの症例のCSIは $12.80 \pm 1.55$ と高値であった。

(7) 治癒手術後のCSIの推移

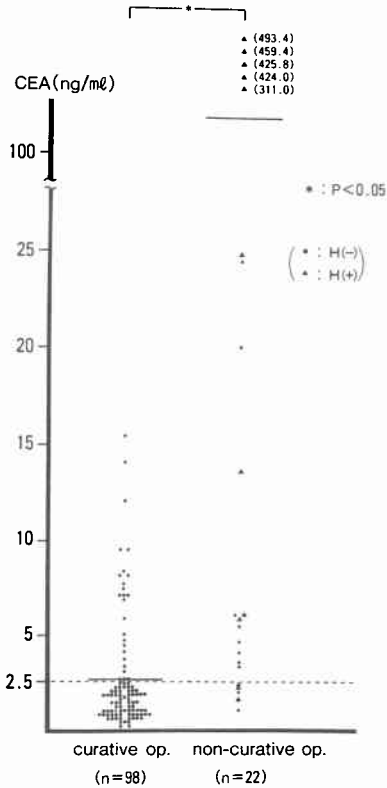
**Fig. 8** The relationship between CSI and operative curability



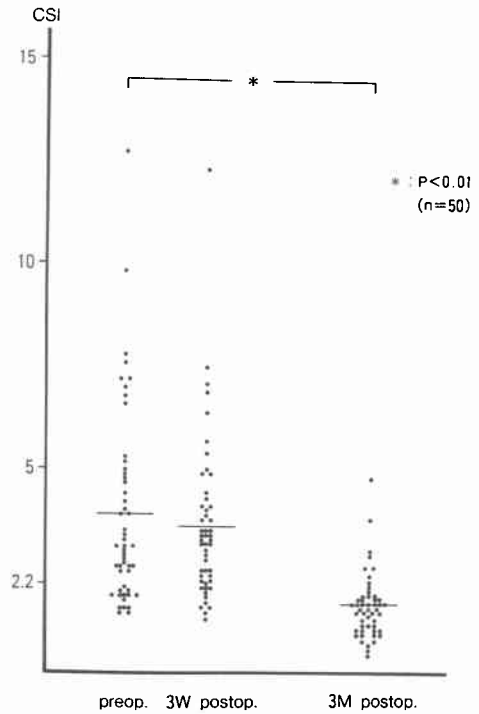
治癒手術例98例のうち, イレウス, 創感染などの術後合併症をみた11例と転医その他によりCSI測定が不可能となった37例を除く50例について術後のCSIの推移を検討した (Fig. 10)。術前術後を通じて正常範囲内の変動を示した6例を除くと, 術後3週ではCSIが上昇した症例と下降した症例がそれぞれ22例で同数であったが, 術後3か月では44例全例にCSIの下降がみられた。術前のCSIは $3.89 \pm 0.34$ , 術後3週では $3.61 \pm 0.27$ , 術後3か月では $1.66 \pm 0.11$ であり, 術後3か月のCSIは術前に比べ有意に低値 ( $p < 0.01$ ) であった。これに対し術前にCEAが高値であった症例は9例であったが, 術後3週で9例全例が術前より下降していた。他の41例は術前術後を通じて正常範囲内の変動を示した。術前の血中CEAは $2.7 \pm 0.5 \text{ ng/ml}$ , 術後3週では $1.1 \pm 0.1 \text{ ng/ml}$ であり, 術後3週のCEAは術前に比べ有意に低値 ( $p < 0.01$ ) であった。なお術後3か月のCEAはすべて正常値であった (Fig. 11)。

治癒手術例のうち追跡不能の37例を除く61例において, 最長2年6か月までの追跡期間内に再発を認めた症例は7例 (肝転移2例, 肺転移2例, 局所再発3例)

**Fig. 9** The relationship between serum CEA and operative curability



**Fig. 10** Time course of CSI after curative operation

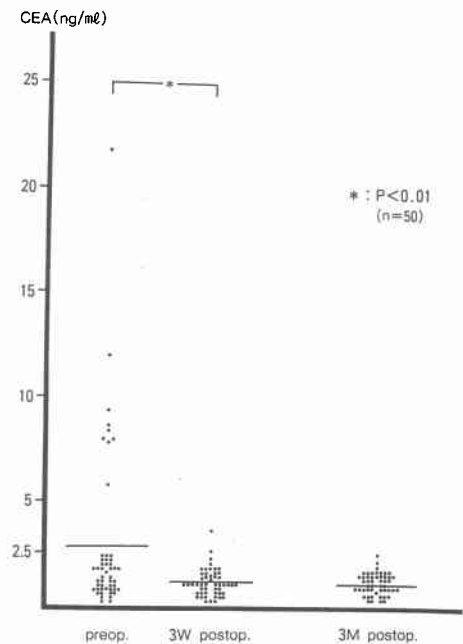


であった。いずれの症例も CEA の上昇を契機として再発が発見されたものであり、CEA 上昇時の CSI はすべて正常値であった。この時点における血中 CEA は  $5.8 \pm 1.0 \text{ ng/ml}$ 、CSI は  $1.61 \pm 0.20$  で CEA 上昇までの平均期間は  $11.4 \pm 5.7$  か月 (mean  $\pm$  SD) であった。これらの症例のうち局所再発の 1 例は CEA 上昇時に再発部位が判明せず、3 か月後の再検査で骨盤腔再発であることが確認されたが、この間に CEA が  $7.7 \text{ ng/ml}$  から  $30.4 \text{ ng/ml}$  と上昇したのに対し CSI は  $2.00$  から  $2.69$  と CEA より遅れて上昇していた。

**IV. 考 察**

悪性疾患においては血清蛋白に種々の変動が生ずることが知られており、臨床的にそれらを診断、治療の指標として用いる試みが数多くなされている。Hollinshead ら<sup>11)</sup>は gradient polyacrylamide gel electrophoresis (以下 PAGE 法) により悪性疾患患者の血清蛋白分析を行い、albumin よりも陽極側に現われる PA および  $\alpha_1 \text{AG}$  の 2 分画に注目し、悪性疾患において PA は減少、 $\alpha_1 \text{AG}$  は増加することから両者の比  $\alpha_1$

**Fig. 11** Time course of serum CEA after curative operation



AG/PA を cancer serum index としてその意義を検討した。彼らは少数例の分析ではあるが、肺癌、乳癌、大腸癌、膀胱癌、前立腺癌、悪性黒色腫などの患者の CSI は高値であること、同一疾患では stage が進むほど高値となること、また手術によって腫瘍が除去されれば低値にもどることを示した。また Kundin ら<sup>9)10)</sup>も PAGE 法によって前立腺癌患者の CSI を測定し、prostatic acid phosphatase との combination assay が癌のスクリーニングおよび進行度の評価に有用であるとのべている。一方 Robey ら<sup>11)</sup>は SRID 法によって前立腺癌患者の CSI を測定し、術後再発をみた患者の CSI は再発のない患者に対して有意に高値で、再発を検知する指標として有用であるとのべている。また Caldani ら<sup>12)</sup>は SRID 法によって頭頸部癌患者の  $\alpha_1$ AG, PA を測定し、 $\alpha_1$ AG/PA を orosomucoid: prealbumin ratio(以下 OPR)として報告しているが、stage の進んだ症例ほど OPR は高値で予後の判定にも有用であったとのべている。

このように CSI はこれまで主として泌尿器科領域の悪性疾患に関してその臨床的意義が報告されているが、大腸癌に関する詳細な報告はいまだなされていない。CSI の測定法としては PAGE 法によるものと SRID 法によるものが報告されており、Hollinshead らは両者の比較を行った結果 PAGE 法の方がより鋭敏であり、ことに健常者と良性疾患との差が明瞭となるとのべている。しかし例えば早期の肺癌と末期の肺癌とを比較した場合、いずれの測定法においても CSI に約2倍の差がみられたとのべている。Kundin らは PAGE 法によって densitometry を行う際、 $\alpha_1$ AG に比べ PA がより濃く染色されるため SRID 法よりも PA が高値、したがって CSI が低値となる傾向があるが、CSI は比率として取扱うものであり測定値の見かけ上の差を問題とする必要はないとのべている。本研究においては血清蛋白定量法として広く用いられている SRID 法によって  $\alpha_1$ AG, PA を測定し CSI を算出した。

$\alpha_1$ AG は acute phase reactant protein の一種で、その大部分は肝で、一部はリンパ球、単球、好中球でも合成される<sup>13)</sup>といわれている。 $\alpha_1$ AG は外傷、炎症、悪性疾患など細胞の破壊、浸潤、増殖に関係する疾患において増加し、生体の初期防禦の役割を果たす<sup>14)</sup>といわれているが、一方で障害細胞の免疫反応性あるいは抗原性発現を抑制する<sup>15)</sup>といわれている。 $\alpha_1$ AG の正常値は年齢による変動が大きく、その比較にあつ

ては年齢層を考慮すべきである<sup>16)</sup>といわれている。本研究において対照とした健康成人の  $\alpha_1$ AG 値は  $52.3 \pm 10.6 \text{ mg/dl}$  (mean  $\pm$  SD) で、年齢を考慮に入れた諸家の報告<sup>16)~19)</sup>に比べやや低い値が得られた。

PA は rapid turnover transport protein の一種で、肝で合成され retinol binding protein や thyroxin と結合すること<sup>20)</sup>が知られている。PA は肝実質障害、低栄養、悪性疾患などにおいて減少するが、その半減期の短いこと<sup>21)</sup>、および肝における蛋白合成に特異的な役割を果たす tryptophan の含量が多いこと<sup>22)23)</sup>から、生体の栄養状態を反映する良好な指標とされている<sup>24)25)</sup>。本研究において対照とした健康成人の PA 値は  $33.3 \pm 6.3 \text{ mg/dl}$  (mean  $\pm$  SD) で、諸家の報告<sup>18)25)~27)</sup>とはほぼ一致する値が得られた。

悪性疾患において増加する  $\alpha_1$ AG と悪性疾患に伴う低栄養状態により低下する PA の比である CSI はいわゆる腫瘍マーカーとはやや異なり、Hollinshead ら、Caldani らがのべているごとく host-tumor responses あるいは host-tumor relationship を表現する指標と考えられる。SRID 法による CSI の正常値は  $1.41 \pm 0.49 \sim 3.97 \pm 2.08$  (mean  $\pm$  SD)<sup>8)9)11)12)</sup>と報告者によって異なるが、これは症例数や年齢層などの差によるものと考えられる。本研究における健康成人の CSI は  $1.59 \pm 0.26$  (mean  $\pm$  SD) であり、mean  $\pm$  2SD より 2.20 をカットオフ値とした。

大腸癌の CSI は  $5.39 \pm 0.50$  で健康成人、良性消化器疾患に対して有意に高値であったが、炎症性消化器疾患に対して有意差を認めなかった。CSI は stage の進行に伴って上昇しその陽性率は stage II から 78.1% と高値を示し、stage IV, V ではともに 100% で大腸癌全体としての陽性率は 77.5% であった。しかし良性消化器疾患、特に炎症性消化器疾患でも陽性率が高く、良性あるいは炎症性大腸疾患についてみても同様の傾向があることから、大腸癌のスクリーニングとして用いるには不相当と考えられた。炎症性疾患時には代謝が亢進することが知られているが、炎症に伴う発熱、疼痛あるいは通過障害などの症状のためこれに対応すべき栄養の摂取が不十分となることが少なくなく、相対的に低栄養状態に陥り PA が減少するのに対し、炎症に対する生体の反応として  $\alpha_1$ AG が増加する結果、CSI が高値となるものと考えられる。

大腸癌における血中 CEA の陽性率はおよそ 50~60% 程度<sup>30)</sup>といわれているが、本研究では stage V で 81.0% と高値を示したものの全体として 35.8%

と低値にとどまった。CSIは腫瘍径の増大に伴って上昇し、stage I, IIの症例についてみると腫瘍径とCSIに正の相関が認められたが、CEAと腫瘍径には有意の相関を認めなかった。stageを決定する病理学的因子のうちCSIの上昇に対して関与の大きい因子はs(a)因子、n因子であり、これらの因子の増大と並行してCSIも上昇した。Hollinsheadらも膀胱癌において壁深達度の高度な症例ほどCSIが高値となることを示している。一方CEAの上昇に対してはH因子の関与が特に大きく、P因子はほとんど関与しなかった。松本<sup>31)</sup>も大腸癌の血中CEAと病理学的因子の関連を解析し、ほぼ同様の結果を報告している。これらの結果から、腫瘍径と正の相関をもちs(a)、n因子の関与が大きいCSIと、腫瘍径と有意の相関をもたず主としてH因子が関与する血中CEAとのcombination assayは大腸癌の進行度を評価するにあたって有用であると考えられた。

CSI、CEAと手術根治性の関連をみると、いずれも治癒手術群に比べ非治癒手術群が有意に高値であった。しかし詳細にみると非治癒手術群にはCEAが正常値の症例5例(22.7%)が含まれるのに対してCSIが5.00以下の症例は含まれず、またCEA正常の症例のCSIはすべて高値であった。常見ら<sup>32)</sup>も姑息手術となった症例に血中CEAが正常の症例を認め、CEAのみによって手術根治性を論ずることの危険性を指摘している。CSIは主としてs(a)、n因子の面から、CEAは主としてH因子の面から手術の根治性に関与するものと考えられ、両者のcombination assayは治癒手術可能性の判定においても有用であると考えられた。

治癒手術後のCSIは術後3か月には有意に下降していたが、CEAはこれより早く術後3週で有意に下降しており、術後3か月では全例正常値を示した。また治癒手術後再発を認めた症例ではいずれもCEAの上昇が先行しており、CEAに比べ再発のモニターとしてのCSIの意義は低いものと考えられた。

以上の結果から、CSIは大腸癌のスクリーニングまたは術後再発のモニターとして用いるには不相当と考えられたが、比較的容易に測定でき血中CEAとのcombination assayとすることにより進行度の評価ならびに治癒手術可能性の判定に有用であり、この点において広義の腫瘍マーカーとしての意義をもつことが示された。

稿を終るにあたり、御校閲を賜りました北大第2外科田邊達三教授に深甚なる謝意を捧げますとともに、終始あ

たたかい御助言を頂きました帯広厚生病院黒島振重郎院長に感謝いたします。

本論文の要旨は第36回日本消化器外科学会総会(1990年7月5日、東京)において発表した。本研究は北海道厚生連臨床医学研究費助成基準に基づいて行われた。

#### 文 献

- Hollinshead AC, Chuang C, Cooper EH et al: Interrelationship of prealbumin and  $\alpha_1$  acid glycoprotein in cancer patient sera. *Cancer* 40: 2993-2998, 1977
- 大腸癌研究会編: 臨床・病理. 大腸癌取扱い規約. 改訂第4版. 金原出版, 東京, 1985
- Mancini G, Carbonara AO, Heremans JF: Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *Immunochemistry* 2: 235-254, 1965
- 右田俊介: 一元放射状免疫拡散法の実施. *臨検* 20: 259-271, 1976
- 鍋谷清治, 刈屋武昭, 三浦良造 訳: ノンパラメトリックス順位にもとづく統計的方法. 森北出版, 東京, 1978
- Hayashi C: On the prediction of phenomena from qualitative data and quantification of qualitative data from the mathematico-statistical point of view. *Ann Inst Statist Math* 3: 69-98, 1952
- 鈴木輝雄, 村井光幸, 佐藤秀明ほか: 消化器疾患におけるCEA(RIA Bead)測定の臨床的検討. *医と薬* 11: 1359-1365, 1984
- Hollinshead AC, Chuang C: Evaluation of the relationship of prealbumin components in sera of patients with cancer. *Natl Cancer Inst Monogr* 49: 187-192, 1978
- Kundin WD, Mechali P, Hollinshead AC et al: Cancer serum index: A useful nonspecific test as a parameter in multimodality screening and assessment of patient with cancer of the prostate. *Prostate* 2: 207-217, 1981
- Kundin WD, Hollinshead AC, Mechali P et al: Cancer serum index: Evaluation of a nonspecific test using sera from prostatic cancer and control patients and normal individuals. *J Exp Clin Cancer Res* 1: 11-20, 1982
- Robey EL, Shellhammer PF, Wright GL et al: Cancer serum index and prostatic acid phosphatase for detection of progressive prostatic cancer. *J Urol* 134: 787-790, 1985
- Caldani C, Thyss A, Schneider, M et al: Orosomuroid: Prealbumin ratio a marker of the host-tumor relationship in head and neck cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 24: 653-657,



- 1988
- 13) 田岡賢雄: 急性相蛋白の肝外生合成. 日臨 45 : 1048—1057, 1987
  - 14) 和合治久: 急性相蛋白とは. 日臨 45 : 1002—1009, 1987
  - 15) Apffel CA, Peters JH: Tumors and serum glycoproteins. The 'Synbodies'. Prog Exp Tumor Res 12 : 1—54, 1969
  - 16) 倉堀知弘, 甲田徹三, 市川幹郎ほか: 血清 alpha-1 acid glycoprotein (orosomuroid) に関する臨床的研究. 各種疾患, とくに肝硬変症・肝癌患者血清 orosomuroid 量. 臨免 10 : 1059—1066, 1978
  - 17) Ward AM, Cooper EH, Turner R et al: Acute phase reactant protein profiles: An aid to monitoring large bowel cancer by CEA and serum enzymes. Br J Cancer 35 : 170—178, 1977
  - 18) 根本一蔵: 血漿たん白24種の健常値の検討. 第1報. albumin および  $\alpha_1$  分画に属するたん白. 衛検 28 : 1406—1413, 1979
  - 19) Milman N, Graudal N, Andersen HC: Acute phase reactants in the elderly. Clin Chim Acta 176 : 59—62, 1988
  - 20) 平山千里, 右田俊介: 血漿タンパク質, 構造・機能・病態. 医歯薬出版, 東京, 1979, p146—147
  - 21) Oppenheimer JH, Surks MI, Bernstin G et al: Metabolism of iodine-131-labeled thyroxine-binding prealbumin in man. Science 149 : 748—751, 1965
  - 22) Rothschild MA, Oratz M, Mongelli J et al: Amino acid regulation of albumin synthesis. Nutrition 98 : 395—403, 1969
  - 23) Ingenbleek Y, Van Den Schriek H-G, De Nayer P et al: Albumin, transferrin and the thyroxine-binding prealbumin/retinol-binding protein (TBPA-RBP) complex in assessment of malnutrition. Clin Chim Acta 63 : 61—67, 1975
  - 24) Shetty PS, Watrasiewicz KE, Jung RT et al: Rapid-turnover transport proteins: An index of subclinical proteinenergy malnutrition. Lancet 2 : 230—232, 1979
  - 25) Cavarocchi NC, Au FC, Dalal FR et al: Rapid turnover proteins as nutritional indicators. World J Surg 10 : 468—473, 1986
  - 26) Milano G, Cooper EH, Goligher JC et al: Serum prealbumin, retino-binding protein, transferrin and albumin levels in patients with large bowel cancer. J Natl Cancer Inst 61 : 687—691, 1978
  - 27) Benvegna S, Bartalena L, Antorelli A et al: Radioimmunoassay for human thyroxine-binding prealbumin. Ann Clin Lab Sci 16 : 231—240, 1986
  - 28) Szalay S, Tatra G, Janisch H: Erste Erfahrungen mit den «Cancer serum index» bei gynäkologischen Malignomen. Gynäk Rdsch 20 : 142—143, 1980
  - 29) Tošner J, Krejsek J, Louda B: Serum prealbumin, transferrin and alpha-1-acid glycoprotein in patients with gynecological carcinomas. Neoplasma 35 : 403—411, 1988
  - 30) 黒木政秀, 松岡雄治: Cartinoembryonic antigen, 漆崎一郎, 服部 信編. 腫瘍マーカー生化学的・免疫学的研究と臨床応用. 医学書院, 東京, 1985, p15—25
  - 31) 松本収生: 血中 Immunosuppressive substance の大腸癌腫瘍マーカーとしての意義に関する臨床的研究. 日外会誌 89 : 192—199, 1988
  - 32) 常見修平, 小島 治, 栗本貴志ほか: 大腸癌における血清 CEA の臨床的意義. 日消外会誌 15 : 831—836, 1982

## Clinical Significance of Cancer Serum Index in Colorectal Cancer

Masaru Fujimori

Department of Surgery, Obihiro Kohsei Hospital

The cancer serum index (CSI) was determined by single radial immunodiffusion in 120 patients with colorectal cancer and compared with serum carcinoembryonic antigen (CEA) in order to investigate its clinical significance. The CSI increased with advance of the clinical stage of the cancer. When 2.20 was defined as the cut-off value for a positive CSI, the index was positive in 77.5% of the patients with the cancer, but also positive in 86.1% of patients with inflammatory gastrointestinal disease. The CSI correlated with the maximum diameter of the tumor, serosal invasion or extensive nodal metastasis. On the other hand, CEA was not correlated with the maximum diameter of the tumor, but it was closely correlated with liver metastasis. Both CSI and CEA were significantly higher in patients who received a non-curative operation than in those given a curative operation. However, 22.7% of the non-curative operation group showed normal CEA values. CEA was positive earlier than the CSI in all the patients with recurrence after a curative operation. Therefore it is concluded that the CSI is not suitable for a screening test

for colorectal cancer nor a monitoring test for detection of recurrence after surgery, but that a combination assay of both CSI and CEA is useful for evaluation of the clinical stage and for forecasting operative curability in colorectal cancer.

**Reprint requests:** Masaru Fujimori Department of Surgery, Obihiro Kohsei Hospital  
South-8, West-6, Obihiro, 080 JAPAN

---