

## 胃癌における血清シアリル Tn 抗原の臨床的有用性について

奈良県立医科大学第1外科

渡辺 明彦 中谷 勝紀 澤田 秀智 山田 行重  
山田 義煇 矢野 友昭 中野 博重

教室において開腹手術を行い、術後経過を観察している胃癌患者における sialyl Tn antigen (STN) の臨床的有用性について検討した。術前の陽性率は STN が 14.9%, carcinoembryonic antigen (CEA) が 15.4%, carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) が 15.4%, sialyl Le<sup>x</sup>-i (SLX) が 6.4%, carbohydrate antigen 72-4 (CA72-4) が 14.0% であった。血清 STN 値は CA19-9 値や CA72-4 値との正の相関を認めしたが、CEA 値や SLX 値とは相関を認めなかった。病期別の検討では stage III, IV で陽性率が高く、腹膜播種性転移や 2 群以上のリンパ節転移、se 以上の深達度などの高度進行例の陽性率が高かった。術前の STN 値に比較し、切除例では術後低下する傾向がみられたのに対し、非切除例では逆に上昇した。術後経過観察中の患者の STN の陽性率は、非再発例：4.9%、再発例：56.3% と再発例の陽性率は有意に高かった。以上より、STN は胃癌において術前の進行度診断や術後再発のモニタリングのマーカーとして有用であると考えられた。

**Key words:** sialyl Tn antigen, gastric cancer

### 1. 緒 言

シアリル Tn 抗原 (sialyl Tn antigen: STN) は箱守らにより作製されたモノクローナル抗体 (TKH-2)<sup>1)</sup> が認識する糖鎖抗原であり、これまで知られている糖鎖性癌関連抗原の carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9), carbohydrate antigen 50 (CA50), sialyl Le<sup>x</sup>-i (SLX), sialyl Le<sup>x</sup> (CSLEX-1) などとは基本骨格が異なり、母核糖鎖に属する抗原である<sup>2)</sup>。本抗原は卵巣癌、子宮頸癌における陽性率が高く<sup>3)</sup>、その臨床的有用性が注目されているが、胃癌に関してはまだ詳細な検討はなされていない。そこで今回、教室において開腹手術を行い術後経過を観察している胃癌患者の血清を用い、STN の臨床的有用性について検討したので報告する。

### 2. 対象と方法

#### 1) 対象

対象は 1990 年 10 月から 1991 年 7 月の間の教室における胃癌手術症例 47 例と、以前に手術を行いこの期間に経過観察している外来患者 138 例である。手術症例に関しては術前および術後に採血し、外来において経過観察している患者に関しては 2~3 か月ごとに採血し

た。これらの血清を用い、血清 STN 値とともに CEA, CA19-9, SLX, CA72-4 値を同時に測定した。

#### 2) 測定方法

STN は STN 「オーツカ」キットを用い、ビーズ固相競合 RIA 法により測定し、cut off 値は 45.0U/ml とした<sup>4)</sup>。CEA はペーリンガー・マンハイム山之内社製 EIA (cut off 値 5.0ng/ml), CA19-9 はトーレフジ社製 RIA (cut off 値 37.0U/ml), SLX は大塚製薬 (株) 大塚アッセイ研究所製 RIA (cut off 値 38.0U/ml), CA72-4 はトーレフジ社製 RIA (cut off 値 4.0U/ml) を用いて測定した。

#### 3) 評価方法

胃癌の臨床病理学的事項に関しては胃癌取扱い規約<sup>5)</sup>に準拠し、組織学的進行程度 (stage), 腹膜播種性転移 (P 因子), 肝転移 (H 因子), リンパ節転移 (n 因子), 深達度, 組織型の各項目別に検討した。術後経過観察患者の STN 値について、複数回の測定を行っている場合には最高値を採用した。また統計学的処理は、陽性率の差の検定には  $\chi^2$  検定を、平均値の差の検定には Student t 検定をそれぞれ用いた。

### 3. 成 績

#### 1) 術前の各腫瘍マーカーの値

術前の各腫瘍マーカーの陽性率は STN : 14.9%, CEA : 15.4%, CA19-9 : 15.4%, SLX : 6.4%, CA72-

4: 14.0%とSLX 以外はほぼ同程度であった (Table 1).

STN と他の腫瘍マーカーとの相関関係は CA19-9 ( $r=0.736$ ) や CA72-4 ( $r=0.615$ ) との有意の相関を認めしたが, CEA ( $r=0.258$ ) や SLX ( $r=0.388$ ) とには相関を認めなかった (Fig. 1~4).

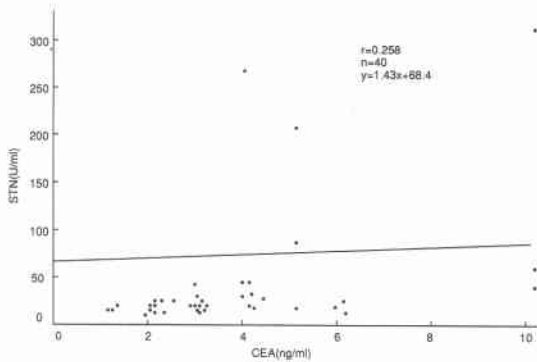
2) 術前 STN 値の臨床病理学的事項別の検討

術前 STN 値を胃癌取扱い規約の各項目別に検討した. stage 別の陽性率は stage I や stage II では陽性例を認めず, stage III で30%(3/10例), stage IV で50%(4/8例)と進行例で陽性率が高く, stage I とのあいだに有意差 ( $p<0.005$ ) を認めた. 平均値は stage III,

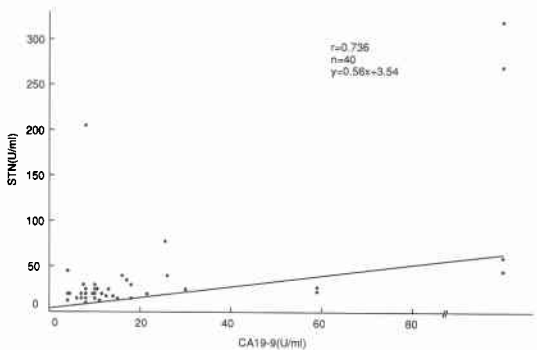
**Table 1** Positive rates of various tumor markers in gastric cancer

	STN	CEA	CA19-9	SLX	CA72-4
Positive Rates(%)	14.9	15.4	15.4	6.4	14.0
No. of Cases	47	39	39	47	45

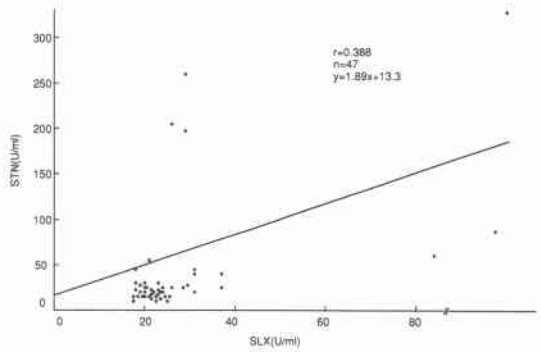
**Fig. 1** Correlation between STN and CEA



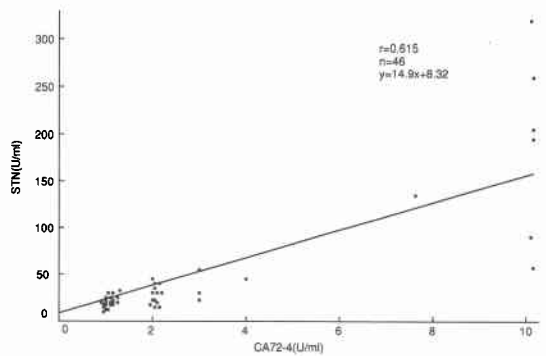
**Fig. 2** Correlation between STN and CA19-9



**Fig. 3** Correction between STN and SLX



**Fig. 4** Correlation between STN and CA72-4



**Fig. 5** Serum STN levels according to histological stage in gastric cancer

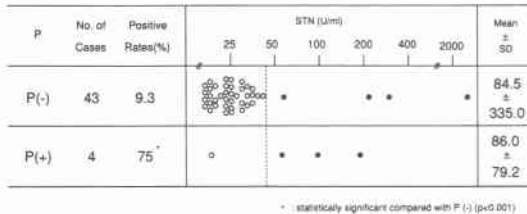
stage	No. of Cases	Positive Rates(%)	STN (U/ml)						Mean $\pm$ SD
			25	50	100	200	400	2000	
I	25	0	○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○						22.7 $\pm$ 8.4
II	4	0	○○○○						18.8 $\pm$ 4.0
III	10	30	○○○○○○○○○○○*						270.0 $\pm$ 685.6
IV	8	50	○○○○○*	○*	●*	●*			79.4 $\pm$ 78.6

\* : statistically significant compared with stage I ( $p<0.005$ )  
 \*\* : statistically significant compared with stage I ( $p<0.001$ )

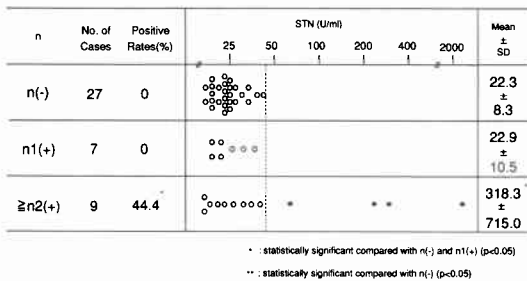
stage IV の値が高く, stage I と stage IV のあいだに有意差 ( $p<0.001$ ) を認めた (Fig. 5).

P 因子別の陽性率は P(-)で9.3%(4/43例), P(+)で75% (3/4例)と腹膜播種性転移陽性例の陽性率が有意に高かった ( $p<0.001$ ). 平均値では P(-)例と P(+)例との差は認めなかった (Fig. 6). H 因子別の検討は肝転移例が1例のみのため, 今回比較できなかった.

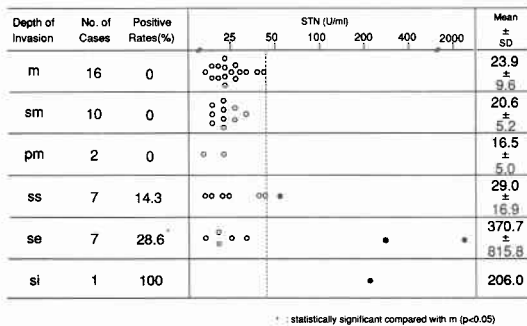
**Fig. 6** Serum STN levels according to peritoneal metastasis in gastric cancer



**Fig. 7** Serum STN levels according to histological lymphnode metastasis in gastric cancer



**Fig. 8** Serum STN levels according to depth of cancer invasion in gastric cancer

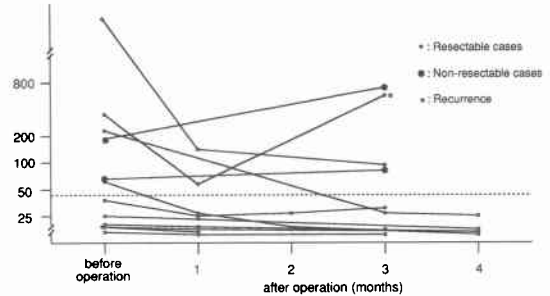


n 因子別の陽性率は n (-) や n1 (+) 例に陽性例はなく、n2 (+) 以上では44.4% (4/9例) と 2 群以上のリンパ節転移例の陽性率が有意に高かった (p<0.05)。平均値でも n (-) 例に比べ n2 (+) 以上の症例の値は有意に高かった (p<0.05) (Fig. 7)。

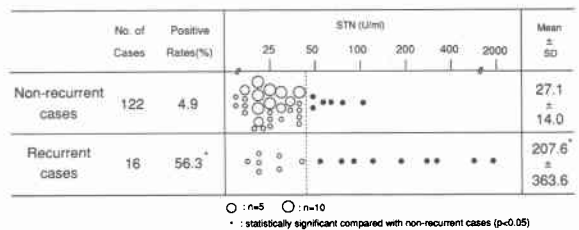
深達度別の陽性率は m, sm や pm に陽性例はなく、ss で14.3% (1/7例)、se で28.6% (2/7例)、si で100% (1/1例) と深達度が進むにつれて陽性率が高くなった。平均値でも se 以上の値が高くなる傾向を認めたが有意差はなかった (Fig. 8)。

なお組織型別の陽性率では、papillary adenocar-

**Fig. 9** Serial changes of serum STN levels in gastric cancer



**Fig. 10** Serum STN levels in outpatients followed up for gastric cancer



cinoma と tubular adenocarcinoma を合わせた分化型の陽性率は9.1% (3/33例) と poorly differentiated adenocarcinoma と signet-ring cell carcinoma を合わせた未分化型の11.1% (2/18例) との間有意差を認めなかった。

3) 手術前後の STN 値の変動

術前および術後の STN 値の変動をみると、切除例に関してはほぼ全例が術後に低下し、術前陽性を示した4例のうち2例が正常域にまで低下した。また正常域に低下しなかった2例のうち1例は術後3か月後に再上昇し、臨床的にも再発を認めた。非切除例の2例は術後上昇する傾向を示した (Fig. 9)。

4) 術後経過観察中の患者の STN 値

術後経過観察中の患者を、今回の研究期間中に理学的所見や画像診断により再発の確認された症例 (再発例) と再発の確認されない症例 (非再発例) に分けて検討した。また再発例に関しては、再発部位についても調査した。これら138例のうち非再発例は122例、再発例は16例で、STN の陽性率は非再発例: 4.9%、再発例: 56.3% と再発例の陽性率は有意に高かった (p<0.05)。また平均値に関しても再発例の値は非再発例にくらべて有意に高かった (p<0.05) (Fig. 10)。

再発部位別の陽性率は腹膜: 54.5%、肝: 50%、リ

**Table 2** Positive rates of STN according to recurrent sites in recurrent gastric cancer

	Peritoneum	Liver	Lymphnode	Bone	Lung
Positive Rates(%)	54.5	50.0	57.1	50.0	0
No. of Cases	11	6	7	2	1

ンパ節：57.1%，骨：50%と、どの部位においても同程度の陽性率を示した (Table 2)。

#### 4. 考 察

癌細胞では細胞表面の糖鎖抗原に異常をきたすことは従来より研究されてきた<sup>6)</sup>が、モノクローナル抗体の技術<sup>7)</sup>の応用により癌の血清診断における糖鎖抗原の臨床的応用が可能となった。糖鎖抗原はその異常のパターンにより CA19-9, CA50などの属する1型糖鎖, SLX, CSLEX-1などの属する2型糖鎖, STN, CA72-4などの属する母核糖鎖に分類される<sup>2)</sup>。

STNは箱守ら<sup>1)</sup>により作製されたモノクローナル抗体 (TKH-2) が認識する糖鎖抗原であり、母核糖鎖の合成不全により蓄積された Tn 抗原<sup>8)</sup>にシアル酸が付加されたものである。本抗原は卵巣癌、子宮頸癌における陽性率が高く<sup>3)</sup>、大腸癌においては予後との関連性が示され<sup>9)</sup>、その臨床的有用性が注目されているが、胃癌に関してはまだ詳細な検討はなされていない。そこで今回、教室において開腹手術を行い経過観察している胃癌患者の血清を用い、STNの臨床的有用性について検討するとともに、最も繁用されている腫瘍マーカーである CEA、1型糖鎖に属する CA19-9、2型糖鎖に属する SLX、STN と同様母核糖鎖に属する CA72-4 と比較検討した。

胃癌患者における各腫瘍マーカーの陽性率は STN 14.9%、CEA 15.4%、CA19-9 15.4%、SLX 6.4%、CA72-4 14.0% と SLX 以外はほぼ同様の値であった。各腫瘍マーカーの胃癌における陽性率を、報告されているものと比較すると、STN は土屋ら<sup>10)</sup>の報告 (18.2%) とほぼ同様の値であったが、他のマーカーは CEA (17.6~42.3%)<sup>11)</sup>、CA19-9 (25.0~67.0%)<sup>11)</sup>、SLX (26%)<sup>12)</sup>、CA72-4 (39%)<sup>13)</sup>、29.2%<sup>14)</sup> と従来の報告に比べ低値であった。この理由として従来の報告例では今回の対象となった患者に比べ病期の進んだものが多い傾向があることが考えられる。

胃癌における STN と他の腫瘍マーカーとの相関関係に関する報告はあまりなく、卵巣癌においては

CA72-4との相関が高いが、CEA や CA19-9, SLX との相関は低いとされている<sup>15)</sup>。CA72-4は STN と同様、母核糖鎖に属する抗原であり、モノクローナル抗体 B72.3 と CC49 により認識される抗原である。そのなかで特に B72.3 は STN を認識する抗体と考えられ<sup>4)</sup>、両者の相関が高いのも当然ではあるが、今回の陽性例を細かく検討すると必ずしも一致せず、今後の基礎的な検討が必要であろう。CA19-9 は STN とは異なり1型糖鎖に属し、基本的構造が大きく異なるのであるが、今回の検討では両者に有意の相関がみられた。この理由については説明しづらい点もあるが、癌細胞の糖鎖異常が同時に異なった部位で生じている可能性もあり、今後症例数を増やして検討する必要があると考えている。

STN の一般的な特徴としては false positive が少なく、比較的進行した癌において陽性率が高いとされている<sup>3)10)15)</sup>。今回の胃癌の病期別の検討においても stage I や stage II では陽性例を認めず、stage III や stage IV の進行例で陽性率が高かった。病期の各因子別の検討では腹膜播種性転移性陽性例や2群以上のリンパ節転移例、se 以上の深達度症例などの高度進行例の陽性率が高かった。すなわち STN は胃癌の早期発見を目的とした腫瘍マーカーとしては適さないが、癌の進行度を予測するのには有用であると考えられる。

手術前後の STN 値の変動に関して、井村ら<sup>9)</sup>は卵巣癌において術前高値であった STN 値は術後低値となり、再発に際し再上昇し、患者の臨床経過を良く反映すると報告している。今回の検討においても、術前値に比べ切除例では術後低下する傾向がみられたのに対し、非切除例では逆に上昇し、再発例では一旦低下した STN 値が再上昇するのが観察されたことより、術前 STN 高値の症例については術後定期的に測定する意義があると考えられる。

土屋ら<sup>10)</sup>は再発胃癌において、STN が80%(4/5例)と高い陽性率を示すことから、STN が再発胃癌の治療や経過観察における指標として期待されると述べている。今回の胃癌術後 follow up 患者においても、再発例の陽性率は56.3%と高く、各再発部位において50%を越える陽性率を示した。しかも臨床的に再発と診断される以前に陽性を示した症例もみられたことから STN の測定は胃癌再発の早期診断に非常に有力な検査であると考えられた。なお今回非再発症例とした中にも STN 陽性例があり、これらの症例については厳重な follow up が必要であると考えている。

## 文 献

- 1) Kjeldsen T, Clausen H, Hirohashi S et al: Preparation and characterization of monoclonal antibodies directed to the tumor-associated O-linked sialosyl-2 → 6 $\alpha$ -N-acetylgalactosaminyl (sialosyl-Tn) epitope. *Cancer Res* 48: 2214—2220, 1988
- 2) 神奈木玲児, 繁田勝美, 平島國美ほか: 糖鎖抗原の癌診断および治療への応用. *癌と化療* 16: 1157—1166, 1989
- 3) 井村裕夫, 森 徹, 大倉久直ほか: 血清中シアリル Tn 抗原の測定の基礎的検討ならびに臨床的有用性 (2) 各種悪性および非悪性患者血清の測定結果. *癌と化療* 16: 3221—3230, 1989
- 4) Itzkowitz SH, Yuan M, Montgomery CK et al: Expression of Tn, sialosyl-Tn, and T antigens in human colon cancer. *Cancer Res* 49: 197—204, 1989
- 5) 胃癌研究会編: 胃癌取扱い規約. 改訂第12版. 金原出版, 東京, 1989
- 6) Hakomori S: Tumor-associated carbohydrate antigens. *Ann Rev Immunol* 2: 103—126, 1984
- 7) Kohler G, Milstein C; Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 256: 495—497, 1975
- 8) Hirohashi S: Blood group glycolipid antigens and their modifications as human cancer antigens. *Am j Clin Pathol* 82: 635—648, 1984
- 9) Itzkowitz SH, Bloom EJ, Kokal WA et al: Sialosyl-Tn. A novel mucin antigen associated with prognosis in colorectal cancer patients. *Cancer* 66: 1960—1966, 1990
- 10) 土屋敦雄, 畠山優一, 菅野浩樹ほか: 胃癌・大腸癌における血清中シアリル Tn 抗原の臨床的検討. *基礎と臨* 24: 8153—8156, 1990
- 11) 岩井裕子: 胃癌患者における4種腫瘍マーカーの combination assay と免疫組織学的検討の意義について. *日消外会誌* 23: 1821—1829, 1990
- 12) 河上浩康, 澤武紀雄, 竹森康弘ほか: 各種消化器癌における血清 SLX (sialyl SSEA-1) 測定の臨床的有用性. *日消病会誌* 86: 1141—1148, 1989
- 13) 大内憲明, 的場直矢, 平 幸雄ほか: 癌患者血清における腫瘍関連抗原 TAG-72 の発現: RIA キット CA72-4 を用いた臨床的検討. *癌と化療* 15: 2767—2771, 1988
- 14) 佐藤幸示, 筒井一哉, 小越和栄ほか: 新しい腫瘍マーカー-CA72-4 の測定の検討. *医と薬学* 20: 103—109, 1988
- 15) 野田起一郎, 塩田 充, 谷澤 修ほか: 産婦人科領域における新しい腫瘍マーカーSTN 抗原測定の臨床的意義. *癌と化療* 18: 1287—1296, 1991

## Clinical Evaluation of Serum Sialyl Tn Antigen in Gastric Cancer

Akihiko Watanabe, Katsunori Nakatani, Hidetomo Sawada, Yukishige Yamada, Yoshiki Yamada,  
Tomoaki Yano and Hiroshige Nakano  
First Department of Surgery, Nara Medical University

Serum sialyl Tn antigen (STN) and several other tumor markers in 47 preoperative patients with gastric cancers and 138 postoperative outpatients followed up for gastric cancers were measured. The preoperative positive rates of serum STN, carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9), sialyl Le<sup>a</sup>-i (SLX) and carbohydrate antigen 72-4 (CA72-4) in the patients with gastric cancers were 14.9%, 15.4%, 15.4%, 6.4% and 14.0%, respectively. Serum STN levels correlated with CA19-9 and CA72-4 but not with CEA and SLX. The preoperative positive rates of STN were higher in advanced stages such as stage III and IV with peritoneal metastases or distant lymph-node metastases. The positive rate of STN in the recurrent cases was significantly higher than that in non-recurrent cases ( $p < 0.01$ ). These results suggest that measurement of STN is useful for prediction of the clinical stage and the diagnosis of the recurrence of gastric cancer.

**Reprint requests:** Akihiko Watanabe First Department of Surgery, Nara Medical University  
840 Shijo-cho, Kashihara, 634 JAPAN