日消外会誌　26（1）：32～37，1993年

血中ムチン関連抗原値と胃癌の進行度との関係についての研究

大阪市立大学第1外科
前田　清　鄭　容錫　加藤　保之　乾　嗣昌
金　光司　小野田尚佳　金銅　康之　新田　敦範
久保　俊彰　曽和　融生

胃癌患者170例および健常人120例を対象とし術前で未治療時の血清中シアリルTn抗原値（Sialyl Tn antigen；以下STN）を測定し，胃癌の進行度，予後との関係について検討した．胃癌患者170例の血清中STNの陽性率は20%，平均（Mean±SD）51.6±143.3U/ml，健常人ではそれぞれ，7.5%，31.1±12.1U/mlであった．stage別陽性率ではstage I 7.6%，II 4.8%，III 14.3%，IV 43.5%と組織学的進行度が進むにつれて，陽性率も高くなり，臨床病理学的諸因子別にみてもリンパ節転移，脈管侵襲，壁深達度が高度になるほど有意に陽性率は高かった．また，血清STN値と予後との関係ではmedian survivalでみるとstage III症例においてSTN陽性群では11か月，陰性群では46か月であり，陽性群は陰性群に比べて有意差はないが，予後不良の傾向がみられた．今回の検討にて血清STNの測定は胃癌患者の予後の指標として有用であると思われた．

Key words: sialyl Tn antigen, serum tumor marker, carcinoma of stomach

はじめに

近年，腫瘍マーカーとしての糖鎖性抗原は重要な位置を占めているが，よく用いられている糖鎖性腫瘍マーカーであるcarbohydrate antigen 19-9(CA19-9)，carbohydorate antigen 50（CA50），sialyl Lewis^{x1}（SLX），KMO1，NCC-ST-439などは基幹糖鎖を抗原としたものである．これに対し最近，母核糖鎖を認識するモノクローナル抗体TKH-2を応用した新しい腫瘍マーカー，シアリルTn抗原（Sialyl Tn antigen；以下STN）が開発された．STNは母核糖鎖に属する抗原であり，母核にN-acetylgalactosamineとシアル酸という2つの糖が結合しただけの不全糖鎖で，NeuAcα2→6GalNAcα 1-O-Ser/Thrという分子構造をもつ．

現在までに婦人科疾患とくに卵巣癌を中心に検討されているが[1)2)]，今回，われわれは胃癌患者の血清STN値を測定し，その臨床的意義，とくに臨床病理学的諸因子と予後との関係について検討した．文中の記号，略語は胃癌取扱い規約[3)]に従ったものを用いた．

対象と方法

昭和56年から昭和62年にかけて当院に入院した胃癌患者のうち，治療前の血清STN値を測定しえた170例を対象とし，健常人120例を対照群とした．対象症例は男性122例，女性48例で，年齢は33歳から83歳まで平均59.3歳であった．stage別に分類するとstage I 53例，II 21例，III 49例，IV 46例，不明1例であった（**Table 1**）．

Table 1　170 patients with gastric cancer

Sex　♂：♀＝122：48

Age	33～83 years old (Mean 59.3)	
Stage	I	53
	II	21
	III	49
	IV	46
	unknown	1

血中STN値の測定は，未治療の手術前に早朝空腹時に採血して，測定まで－80℃にて凍結保存した後，これらの血清を＜STNオーツカ＞キット（Otsuka Assay Laboratory, Tokushima, Japan）にて測定した．cut off値は井村ら[2)]の報告に従い，45U/mlとした．

有意差検定はt検定およびχ^2検定を，また，治療後の生存率の検定にはKaplan-Meier法を用いた．

結　果

1．胃癌患者stage別および健常人の血中STN値

＜1992年9月9日受理＞別刷請求先：前田　清
〒554　大阪市阿倍野区旭町1－5－7　大阪市立大学医学部第1外科

Fig. 1 Serum sialyl Tn antigen levels in gastric cancer patients and healthy controls.

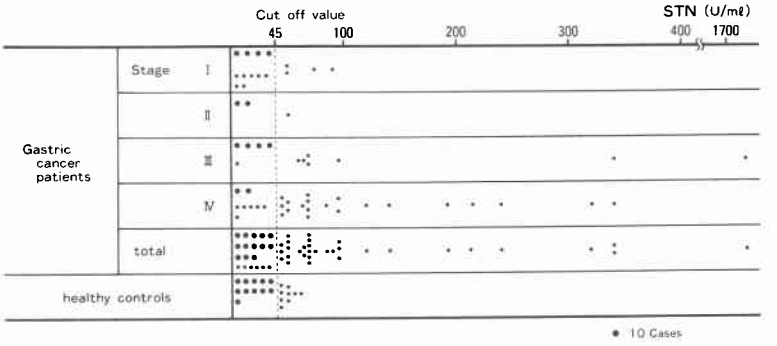


Table 2 Positive rate and mean value of STN in gastric cancer patients and healthy controls

Subjects		Positive rate	(Positive/Total)	Mean±SD(U/ml)
Gastric cancer patients	stage I	7.6%	(4/ 53)	24.5±12.5 (62.2±12.3)*
	II	4.8	(1/ 21)	21.6±10.5 (53.0)*
	III	14.3	(7/ 49)	70.6±252.3 (352.3±624.2)*
	IV	43.5	(20/ 46)	68.7±79.8 (124.5±95.8)*
	total	20.0	(34/170)	51.6±143.3 (168.2±295.6)*
healthy controls		7.5	(9/120)	31.1±12.1

* Mean STN level (±SD) in positive cases

健常人の平均値（Mean±SD）は31.1±12.1U/ml, 120例中血清STN値が陽性を示したものはわずか9例，7.5%であった．これに対し，胃癌患者170例の平均血清STN値（Mean±SD）は51.6±143.3U/mlで，陽性率は170例中34例，20.0%であった(**Fig. 1, Table 2**).

組織学的進行度別にみるとstageが進むにつれ陽性率も高くなる傾向がみられ，stage Iでは7.6%であったのに対し，stage IIIでは14.3%，stage IVでは43.5%であった．また，平均STN値も進行度とともに高値を示した．

2．臨床病理学的因子別の陽性率

臨床病理学的因子別にSTNの陽性率を検討した．

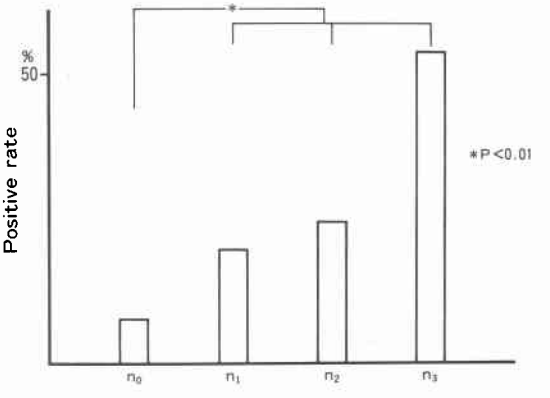
1）リンパ節転移

STNの陽性率はn_0では7.0%にすぎなかったが，n_1；19.2%，n_2；24.1%，n_3；55.6%と，n因子陽性群は陰性群に比べて有意にSTN陽性率が高かった（$p<0.05$, **Fig. 2**).

2）脈管侵襲（ly，v）

リンパ管侵襲との関係ではly_0で陽性率11.7%，ly_1

Fig. 2 Positive rate according to the lymph node metastasis.



では10%と低かった．ly_2，ly_3では陽性率はそれぞれ，27.3%，26.7%とly_0，ly_1に比較して有意に陽性率が高かった（$p<0.01$）．

静脈侵襲でも同様の傾向がみられ，静脈侵襲が高度になるにつれ，平均STN値，陽性率ともに高値を示した（**Fig. 3**）．

3）組織学的壁深達度

壁深達度がm，sm，pm，ssの症例では陽性率は0～11%と低値であったが，seおよびseiでは陽性率26.9%と漿膜浸潤が認められた症例は有意に高値を示した（$p<0.01$，**Fig. 4**）．

4）肉眼型

癌腫の肉眼型別に陽性率を比較するとBorrmann IV型では陽性率41.7%と高値を示したが，他群に比べて有意差は認めなかった（**Fig. 5**）．

5）組織型

組織型別に陽性率をみると例数は少ないが，mucinous typeが50%（2/4例）と他の組織型より高値を示したが，いずれも有意差は認めなかった（**Fig. 6**）．

6）腹膜播種（P）と肝転移（H）

170例中腹膜播種が認められたのは25例であったが，

Fig. 3　Positive rate according to the degree of invasion into lymph vessels (ly) and the veins (v).
ly_0 : no invasion, ly_1 ; minimal invasion, ly_2 ; intermediate invasion, ly_3 ; severe invasion, v_0 ; no invasion, v_1 ; minimal invasion, v_2 ; intermediate invasion, v_3 : severe invasion

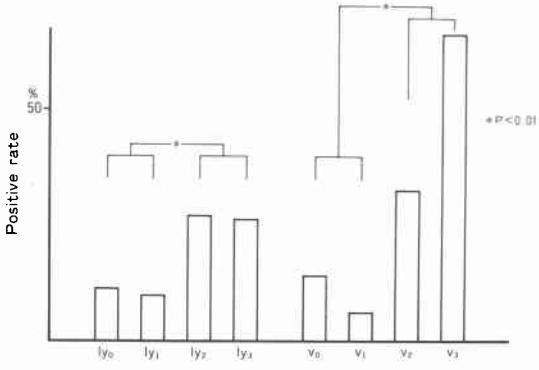


Fig. 4　Positive rate according to the depth of invasion.
m : Tunica mucosa. sm ; Tela submucosa. pm ; Tunica muscularis propria. ss ; Tela subserosa. se ; Cancer cells present on the serosal surface. and exposed to the peritoneal cavity. sei ; The coexistence of se and si. (si : Cancer cells infiltrating the neighboring tissue.)

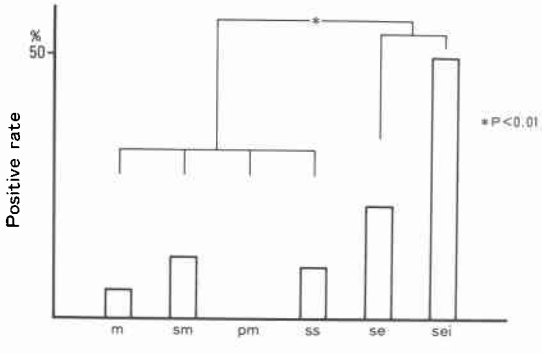


Fig. 5　Positive rate according to the histological type.
por : poorly differenciated adenocarcinoma. pap ; papillary adenocarcinoma. tb_1 ; well differenciated tubular adenocarcinoma. tb_2 ; moderately differenciated tubular adenocarcinoma. sig ; signet ring cell carcinoma. muc ; mucinous adenocarcinoma

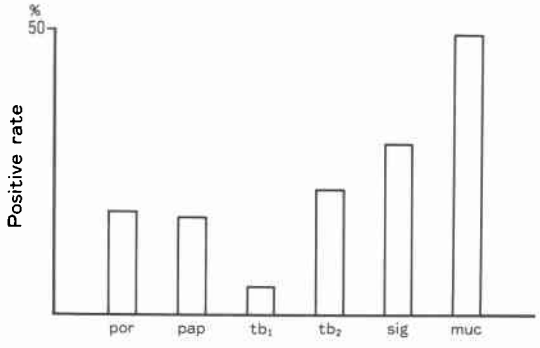
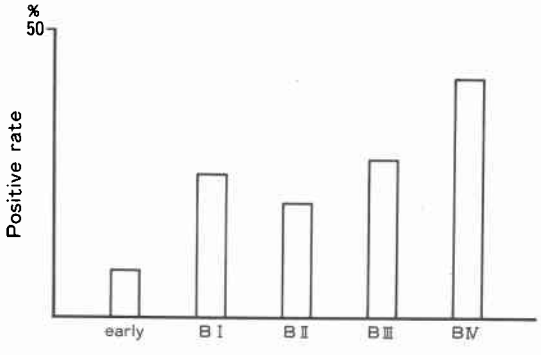


Fig. 6　Positive rate according to the macroscopic type. early : early gastric cancer. BI ; Borrmann I. BII : Borrmann II. BIII ; Borrmann III. BIV ; Borrmann IV



これらの平均値（Mean±SD）は87.9±88.0U/ml，陽性率44.0%と高値を示した．これに対し，P0症例では平均値(Mean±SD)44.6±140.0U/ml，陽性率14.6%であり，P因子（+）の症例では有意にSTNが高かった（$p<0.01$，**Fig. 7**）．肝転移例は7例であり，平均STN値(Mean±SD)33.0±15.7U/ml，陽性率14.3%であった．これに対し，肝転移陰性例は平均値(Mean±SD)40.1±120.8U/ml，陽性率19.1%であり，両者の間には有意差は認められなかった．

3．STNと予後

血清STN値と予後との関係を全症例で検討すると**Table 3**のごとく，血清STN値陽性群はmedian survival 8か月であるのに対し，陰性群では48か月であり，陽性群は陰性群に比べて有意に予後不良であった（$p<0.001$）．

組織学的進行度別にみるとstage I, IIでは陽性群がきわめて少なかったため，陰性群との間には差は認められなかった．しかし，stage III, IVでは血清STN値陽性群は陰性群に比べて有意差はないが，予後不良の傾向がみられ，stage III症例では血清STN値陰性群の46か月に対し陽性群では11か月とmedian survivalの短縮がみられた．stage IVにおいても同様の結果で，陰性群の13か月に対し陽性群では7か月と短かった．さらにKaplan-Meier法を用いてstage別に予後を比較検討したが，やはり，stage III, IVの進進行した症例では有意差はみられないものの，STN陽性群のほうが予後不良の傾向がみられた．

Fig. 7 Positive rate according to the liver metastasis (H) and peritoneal dissemination (P).

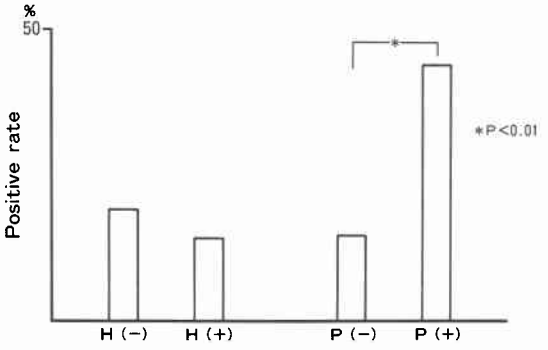


Table 3 Median survival according to the histological stages

Stage	STN (+)	STN (−)
I	42*	56*
II	—	48
III	11	46
IV	7	13
Total	8	48

* : months

考　察

ムチン型の糖鎖に属するT抗原，Tn抗原は，Springerら[4)5)]によって癌関連性抗原としての意義を持つことが報告されている．シアリルTn抗原（STN）はTn抗原にシアリル酸が2→6結合したもので，母核糖鎖に属し，その構造も従来腫瘍マーカーとして用いられてきたCA19-9，SPan-1抗原，SLXなどの基幹糖鎖抗原とは大きく異なっている．これらの基幹糖鎖抗原は癌患者に高率に陽性を示すが，偽陽性を示す率も疾患によって高い．これに対しSTNは，Kjeldsenら[6)]によると精巣のLeydig細胞，大腸のgoblet細胞，胃の壁細胞以外の正常細胞には発現を認めなかったとし，癌特異性が高いことを報告している．

STNは最近卵巣癌の新しい腫瘍マーカーとして注目されているが，消化器癌においてはSTNの陽性率は20～30%であったという報告が多く[7)~12)]，決して高くはない．今回の検討でも胃癌全体で20%とほぼ従来の報告と変わらないものであり，その診断的意義は高くないと考えられた．一方，STNのcut off valueは一般に45U/mlとした報告が多く[1)2)10)~14)]井村ら[14)]も健常者のSTNの分布からcut off valueを45U/mlとしているが，Motooら[15)]はcut off値を39U/mlとした結果，胃癌患者では34～37%の高い陽性率を示し，腫瘍マーカーとして有用であったと報告している．

井村ら[2)]は卵巣癌においてstage別に検討した結果，stageが進むにつれ，平均STN値，陽性率ともに高くなる傾向がみられたと報告しており，われわれの検討でも同様の結果であった．

病理学的諸因子別にみるとリンパ節転移，脈管侵襲がすすむにつれ，STNの陽性率，平均値ともに高くなる傾向がみられ，壁深達度がse以上の症例ではss以下の症例よりも有意に陽性率が高かった．Griffithら[16)]も大腸癌症例でリンパ節転移陽性例では陰性例よりSTN陽性率が高値であったと報告している．

組織型別では，他の組織型に比べてmucinous carcinomaで陽性率が高い傾向が認められたが，Itzkowitz[7)8)]やThorら[17)]も大腸癌でSTNの陽性率を検討し，mucinous carcinomaで高い陽性率を示し

たと報告しており，本組織型とSTN産生との関連が示唆された．

また，腹膜播種陽性例では陰性例よりも有意にSTN陽性率が高かったが，肝転移についてみると肝転移陽性例と陰性例との間には有意差はみられなかった．したがって，従来，腹膜播種性胃癌の腫瘍マーカーとして適切なものがなかったが，今回の検討では血清STNの測定は腹膜播種の指標として有用であることが示唆された．

予後とシアリルTn抗原との関係についてはItzkowitzら[7)8)]は128例の大腸癌症例に対し，免疫組織学的検討を加えた結果，STN抗原発現陽性例は陰性例に比べて，予後不良で，stage別でもDukes B，Dukes Cの症例ではSTN陽性群は陰性群と比較して有意に予後が悪くSTNの発現と予後の関係を報告している．一方，胃癌患者の予後について免疫組織学的検討ならびに血清STN値との関連について報告したものは現在までないが，われわれの今回の検討では血清STN陽性例は陰性例よりも予後不良で，このことはとくにstage III症例で顕著であった．同一stageの癌患者においてSTN陽性例と陰性例ではなぜ，予後が異なるかについては興味深いところであるが，いまだ不明であり，免疫組織染色もあわせて検討したいと考えている．

以上，今回の検討では血清STN値は胃癌の診断的意義は少ないと思われたが，予後の指標の1つとして有用であることが示唆された．

文　献

1) 野田起一郎，塩田　充，谷沢　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
2) 井村裕夫，森　徹，大倉久直ほか：血清中シリアルTn抗原の測定の基礎的検討ならびに臨床的有効性（1）正常値及び測定の基礎的検討．癌と化療　19：3221—3229，1989
3) 胃癌研究会編：胃癌取扱い規約．改訂11版，東京，金原出版，1989
4) Spinger GF, Desai PR, Bawatwala I: Blood group MN specific substances and Precursors in normal and malignant human breast tiddue. Naturwissenschaften 61：457—458，1974
5) Spriger GF: T and Tn, general carcinoma autoantigens. Science 224：1198—1206，1984
6) Kjeldsen T, Clausen H, Hirohashi S et al: Preparation and characterization of monoclonal antibodies directed to the tumor-associated O-linked sialosyl-2-6-N-acetyl gatactosaminyl epitope. Cancer Res 48：2214—2220，1988
7) 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
8) Itzkowitz SH, Bloom EJ, Kokal WA et al: A novel mucin antigen associated with prognosisi in colorectal cancer patients. Cancer 66：1960—1966，1990
9) Nakasaki H, Mitomi T, Noto T et al: Mosaicism in the expression of Tumorassociated carbohydrate antigens in human colonic and gastric cancers. Cancer Res 49：3662—3669，1989
10) 神奈木玲児：癌抗原と腫瘍マーカー．臨病理（臨増）　82：52—86，1989
11) 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　24：409—412，1990
12) 鄭　容錫，前田　清，乾　嗣昌ほか：胃癌患者における血中sialyl-Tn抗原値の検討．基礎と臨　25：197—199，1991
13) 有馬新哉：膵頭十二指腸領域癌におけるLewis血液型の物質関連抗原とシリアルTn抗原発現に関する免疫組織学的検討．日消病会誌　88：1221—1230，1991
14) 井村裕夫，森　徹，大倉久直ほか：血清中シリアルTn抗原の測定の基礎的検討ならびに臨床的有効性（2）各種悪性および非悪性患者血清の測定．癌と化療　16：3221—3230，1989
15) Motoo Y, Kawakami H, Watanabe H et al: Serum sialyl-Tn antigen levels in patients with digestive cancers. Oncology 48：321—326，1991
16) Griffiths J, Reynold S: Plasma sialyl Transferase total and isoenzyme activity in the diagnosis of cancer of the colon. Clin Biochem 15：46—48，1982
17) Thor A, Ohuchi W, Szpak CA: Distribution of oncological antigen tumor-associated glycoprotein-72 defined by monoclonal antibody B72.3. Cancer Res 46：3118—3124，1986

Clinical Significance of Serum Mucin Associated Antigen Levels in Gastric Cancer Patients with Progression

Kiyoshi Maeda, Yong-Suk Chung, Yasuyuki Katoh, Akimasa Inui, Kwang Sa Kim, Naoyoshi Onoda, Yasuyuki Kondoh, Atsunori Niita, Toshiaki Kubo and Michio Sowa
First Department of Surgery, Osaka City University, Medical School

Serum sialyl Tn antigen (STN) levels in 170 gastric cancer patients and 120 healthy controls were measured. The mean STN level (± SD) in cancer patients was 51.6 ± 143.3 U/ml and the positive rate was 20%. In the healthy controls, the mean STN level was 31.5 ± 12.1 U/ml and the positive rate was only 7.5%. The positive rate of STN rose in accordance with increased in the histological stage, lymph node metastasis, lymphatic permeation and depth of invasion. A significant difference in outcome was observed between the STN-positive group and the negative group, and the survival rate for the negative group was higher than that for the positive group. These results suggest that serum levels of STN may be a good prognostic indicator for gastric cancer.

Reprint requests: Kiyoshi Maeda First Department of Surgery, Osaka City University, Medical
1-5-7 Asahi-sadi, Abeno-ku, Osaka, 554, JAPAN