

胃癌における血清シアリル Tn 抗原測定の意義 —CEA, CA19-9, TPA との比較検討—

千葉大学第2外科

永田 松夫 落合 武徳 鈴木 孝雄 軍司 祥雄
中島 一彰 小出 義雄 磯野 可一

教室で経験した胃癌97例を対象として、血清シアリル Tn 抗原 (STN) 測定の臨床的意義を検討した。カットオフ値を45U/mlとしたときの、全体の陽性率は37.1%であり、組織学的進行度が進むにつれて陽性率も高くなり、stage IVb では72.7%であった。stage IVb のうち、特に腹膜転移陽性例では陰性例に比べ陽性率・平均血清値ともに有意に高かった。それに対し、血清 CEA, CA19-9, TPA では全くその傾向は見られなかった。肝転移の有無で STN に差は見られなかった。また切除例においてリンパ節転移の有無で STN の陽性率を比較するとリンパ節陽性例で有意に高かった。stage IVb では、STN が高値のものほど予後が悪い傾向が見られた。以上より、血清 STN 値は腹膜転移陽性例で特異的に高値をとり、術前の腹膜転移診断に有用であり、また、予後因子となりうることを示された。

Key words: sialyl Tn antigen, gastric cancer, peritoneal dissemination, prognostic factor

はじめに

細胞表面に存在する糖鎖抗原は細胞の癌化により合成不全を起し、さまざまな種類の不全糖鎖を作りそれらのうちいくつかは細胞表面を離れ、血中に分泌されると考えられる。シアリル Tn 抗原 (sialyl Tn antigen: 以下、STN と略記) は癌関連の糖鎖抗原として新しい抗原であり、CA19-9やシアリル SLx などが基幹糖鎖に属するのに対し、STN は母核糖鎖に属するという特徴がある。STN に対するモノクローナル抗体は Takahashi ら¹⁾により作成され、競合阻害 RIA 法により血清中の濃度が測定されるようになり、腫瘍マーカーとしての期待が持たれるようになった。これまで、卵巣癌など婦人科領域の悪性腫瘍、あるいは大腸癌などにおいて高率に陽性となり、また、STN が陽性を示す症例は予後が悪いと報告²⁾³⁾されている。胃癌においても血清 STN の腫瘍マーカーとしての意義に関する報告⁴⁾⁵⁾が最近見られるようになってきたが、まだ十分とはいえない。今回、教室の胃癌症例において術前の血清 STN 値の測定がどのような意義を有するのか、従来用いられてきた CEA, CA19-9, TPA と比較検討してみた。

対象と方法

1. 対象

1991年6月より1993年12月までの2年7か月の間に教室において経験した初発胃癌のうち術前に血清 STN 値を測定した97例を対象とした。年齢は30~89まで平均62.4歳であり、男女比は64:33であった。stage 分類は胃癌取扱い規約、改訂第12版⁶⁾に従って行った。症例の内訳は、stage Ia 30例 (30.9%)、stage Ib 12例 (12.4%)、stage II 15例 (15.5%)、stage IIIa 7例 (7.2%)、stage IIIb 8例 (8.2%)、stage IVa 3例 (3.1%)、stage IVb 22例 (22.7%) であり、stage Ia のうち3例は内視鏡切除を行い、stage IVb のうち15例は非切除症例である。それ以外の症例では原発巣は開腹下に切除された。

2. 血清 STN 値の測定

手術前に患者血清を採取し、-20°Cに保存、7日以内に STN 値を測定した。STN 値は“STN オーツカ”キットを用い、モノクローナル抗 STN 抗体 (TKH-2) による競合阻害 RIA 法を用いて測定した。血清 STN 値のカットオフ値は、井村らによる健常人の測定値の報告⁷⁾をもとに45U/mlとし、それを越えるものを陽性とした。

3. 血清 CEA 値, CA19-9値, TPA 値の測定

STN と同時に血清 CEA, CA19-9, TPA 値を測定し

<1995年3月8日受理>別刷請求先: 永田 松夫
〒260 千葉市中央区亥鼻1-8-1 千葉大学第2
外科

て比較検討した。血清 CEA 値は、1 ステップサンドイッチ RIA 法 (Ab ビーズ CEA, 栄研イムノケミカル) により測定し、そのカットオフ値は 2.5ng/ml とした。同様に、血清 CA19-9 値は RIA 法 (セントコア CA19-9 RIA キット, トーレ・フジバイオニクス社) により測定、カットオフ値 37U/ml、血清 TPA 値は RIA 法 (プロリフィゲン TPA キット“第一”, 第一 RI 研究所) を用い、カットオフ値は 110U/ml とした。

4. 統計学的処理

得られた数値は平均値 (Mean) ± 標準偏差 (standard deviation) で表した。有意差の検定は両群間の平均値比較には unpaired t test を用い、危険率 $p < 0.05$ をもって有意とした。また、各腫瘍マーカーの陽性率の差の検定には、 χ^2 検定を用い、危険率 $p < 0.05$ をもって有意差ありとした。

結 果

組織学的進行度と各腫瘍マーカーの陽性率との関係を見ると (Table 1)、CEA、CA19-9、TPA、STN とともに stage が進むにつれて陽性率が高くなっている。STN の全体での陽性率は 37.1% であり、特に stage IVa では、3 例中 2 例 (66.7%)、stage IVb では 22 例中 16 例 (72.7%) ときわめて高率となっている。STN の陽性率は、CEA、CA19-9 よりも高率であり、TPA の陽性率と類似の傾向を示している。

血清 STN 値と組織学的進行度との関係は (Fig.

Table 1 Histologic stage and positive rate of tumor markers.

stage	CEA	CA19-9	TPA	STN
Ia	2/28 (7.1%)	1/24 (4.2)	5/23 (21.7)	8/30 (26.7)
Ib	1/11 (9.1)	1/11 (9.1)	3/11 (27.3)	3/12 (25.0)
II	4/14 (28.6)	4/14 (28.6)	4/14 (28.6)	4/15 (26.7)
IIIa	0/6 (0)	1/6 (16.7)	3/6 (50.0)	2/7 (28.6)
IIIb	2/7 (28.6)	2/5 (40.0)	2/4 (50.0)	1/8 (12.5)
IVa	1/3 (33.3)	0/3 (0)	2/3 (66.7)	2/3 (66.7)
IVb	9/24 (42.9)	14/20 (70.0)	13/17 (76.5)	16/22 (72.7)
Total	19/90 (21.1)	23/83 (27.7)	32/78 (41.0)	36/97 (37.1)

1), stage II において極めて高値を示したものが 1 例見られるが、全体の傾向としては stage の進行とともに高くなり、特に stage IVb の平均値は stage I の平均値よりも有意に高かった。stage I では 1 例も見られない血清値 100U/ml 以上を示すものを STN 高値例とすると、stage IVb では 22 例中 9 例 (40.9%) が STN 高値例であった。

stage IVb 症例のうち、腹膜転移を有するものと有しないものに分け各腫瘍マーカー値との関係を見ると

Fig. 1 Histologic stage and STN levels.

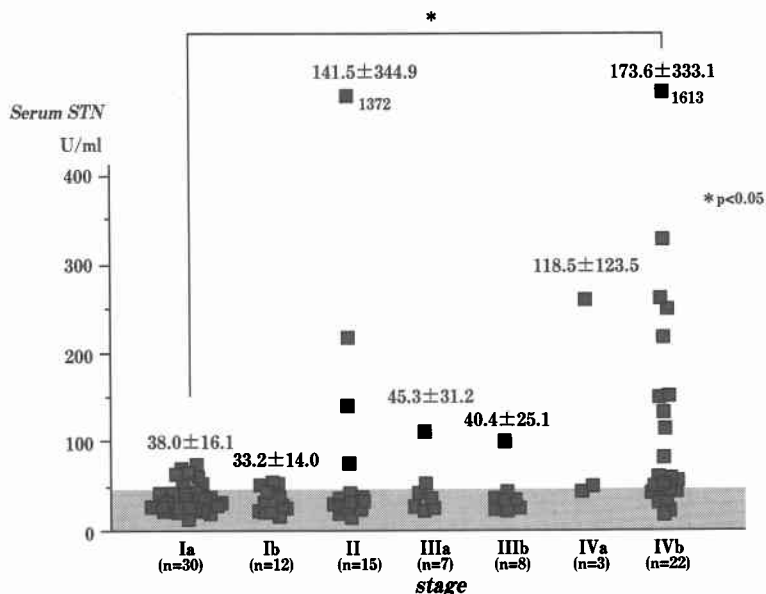
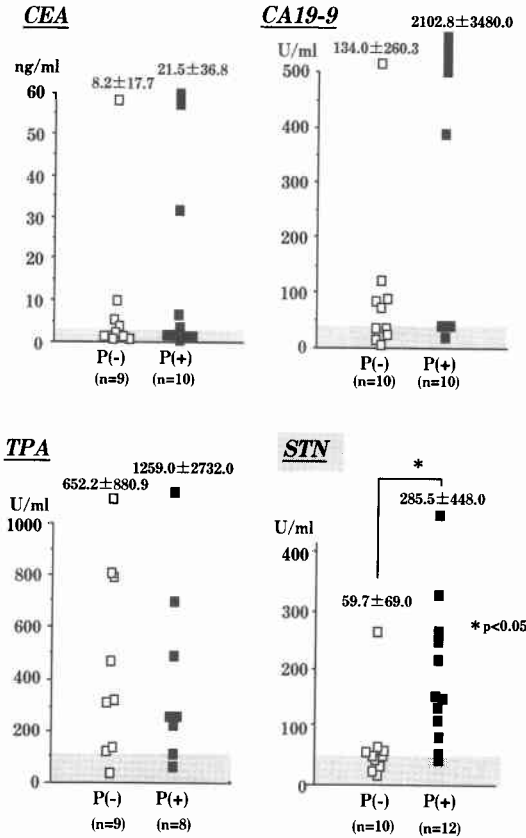


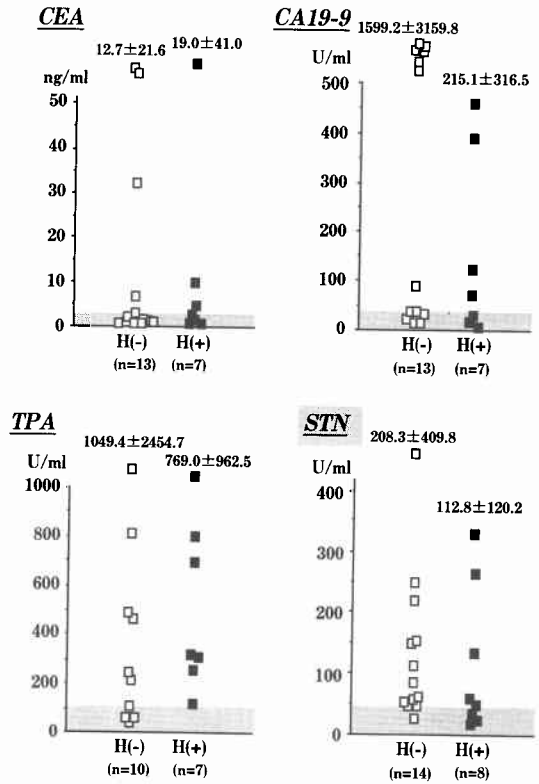
Fig. 2 Tumor marker levels and P factor (peritoneal metastasis) in stage IVb patients.



(Fig. 2), CEA, TPA では腹膜転移の陽性、陰性例の間に全く差は見られなかった。CA19-9では、血清値の平均でばらつきのため差は見られなかったが、腹膜転移陽性10例中8例が高値を示した。STNでは腹膜転移陰性例は11例中5例(45.5%)のみ陽性を示し、うち100U/ml以上の高値を示したものは1例のみであり、平均値も60.8±152.4U/mlであったのに対し、腹膜転移陽性例では、STN陽性を示したものは11例中10例(90.9%)と有意に高く(p<0.05)、100U/ml以上の高値を示すものが8例(72.7%)と高率であった。また、その平均値は248.4±403.1U/mlと、腹膜転移陰性例に較べ高値を示した(p<0.05)。

血清STNと肝転移の関連を見ると(Fig. 3), stage IVbにおける肝転移陰性例のSTN陽性率は15例中11例(73.3%), その平均値は196.2±397.5U/mlであるのに対し、肝転移陽性例では8例中5例(62.5%), 平均値112.8±120.2U/mlであり、陽性率、平均値ともに

Fig. 3 Tumor marker levels and H factor (liver metastasis) in stage IVb patients.



差が見られなかった。その他の腫瘍マーカーのうちでは、CEA, CA19-9でも肝転移との関連は認められず、TPAで肝転移7例中7例(100%)が陽性であり、肝転移陰性例11例中7例(63.6%)よりも高率であったが、有意差は認めなかった。

切除例において血清STNとリンパ節転移との関連は(Fig. 4), リンパ節転移陰性例では39例中9例(23.1%)がSTN陽性であったのに対し、リンパ節転移陽性例では、40例中18例(45.0%)が陽性で、STNはリンパ節転移陽性例で有意に陽性率が高かった(p<0.05)。CEA, CA19-9, TPAではリンパ節転移の有無でその陽性率に有意差は見られなかった。

組織学的深達度と各腫瘍マーカーの陽性率および血清値との関連を切除例について調べると(Fig. 5), STNは、t₁にも陽性を示すものが見られるが、血清値100U/ml以上のSTN高値例はt₂, t₃であり、その他のCEA, CA19-9, TPAに較べ、深達度とともにより明確に陽性例が増加している傾向が見られた。しかし、

Fig. 4 Tumor marker levels and n factor (lymphnode metastasis) in resected cases.

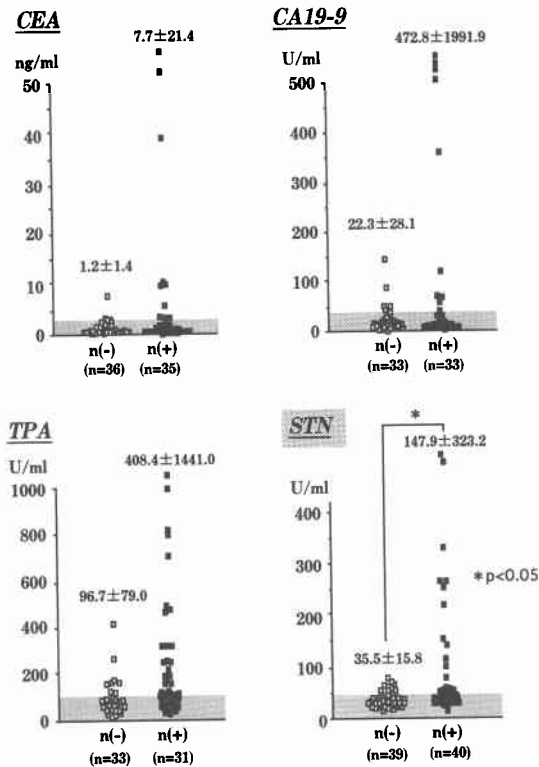
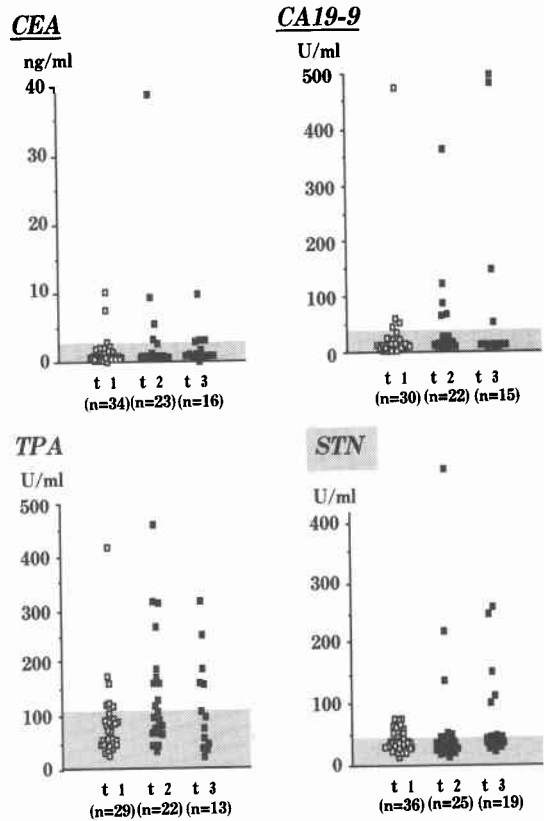


Fig. 5 Tumor marker levels and t factor (depth of tumor) in resected cases.



陽性率，平均血清値ともに有意の差は認めなかった。

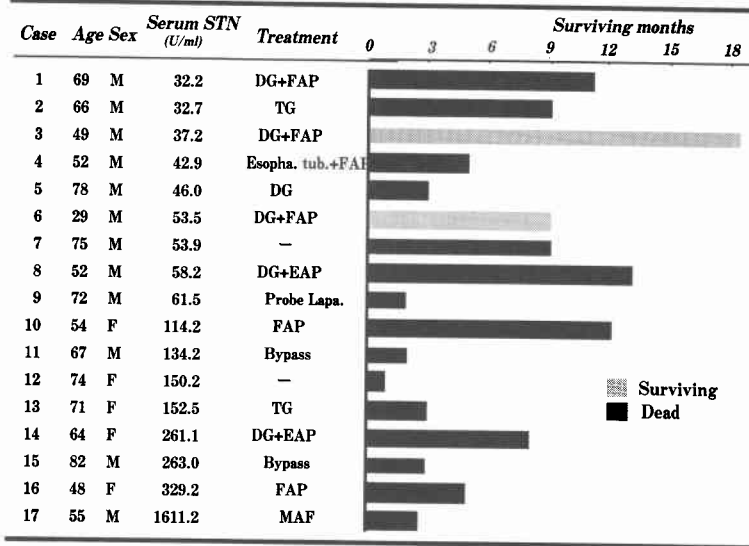
次に，予後の判明している stage IVb 17例を血清 STN 値が低いものから順に並べてみると (Fig. 6)，症例 4，5 のように血清 STN が比較的低値のものの中にも予後が悪い症例もあるが，症例 6，7，8 のように比較生存期間が長いものも見られる。それに対し血清 STN 値が高い症例 11，12，13，15，16，17 で予後が悪くなっている傾向が見られた。

考 察

細胞の癌化に伴い，細胞表面では酵素の欠損などにより糖鎖抗原の前駆物質の蓄積または正常細胞には見られない糖鎖抗原が出現することが知られており⁸⁾，それらは腫瘍マーカーとして期待され，これまでも応用されている。細胞表面の糖鎖抗原の基本的な構造は，蛋白部分に結合する部位に母核構造部分が続き，さらに基幹構造部分・末端部分が結合している⁹⁾。これまで臨床応用されている多くの糖鎖抗原，たとえば CA19-9，CA50，シアリル SSEA-1，シアリル Lex などは基幹構造部分の合成異常を特徴とする糖鎖抗原であ

るのに対し，Tn 抗原，T 抗原，STN 抗原などは基幹構造を持たず，母核のみ有するという糖鎖抗原合成過程のかなり初期段階の合成不全による短い糖鎖であり¹⁾，これまでの糖鎖抗原とは臨床的意義の違ったものとして注目されるようになってきている。ポリペプチドのセリンまたはスレオニンに N アセチルグルコサミンが O-グリコシド結合により結合したものが Tn 抗原で，さらにそこにガラクトースが β 1-3 結合したものが T 抗原であり，この両者が癌関連抗原であること，さらに癌の悪性度と関連性を有することが報告¹⁰⁾されている。STN は，Tn 抗原にシアル酸が β 2-6 結合したものであり，そのため以後の基幹糖鎖の合成を含めて，正常の糖鎖合成が行われなくなり，細胞表面に蓄積すると考えられている¹¹⁾。STN に対するモノクローナル抗体 (TKH-2) が Hakomori らにより作成され¹⁾，卵巣癌，大腸癌などにおいてその局在性が証明され¹²⁾，さらに血清中の濃度の測定が可能となったため，腫瘍マーカーとして注目されるようになった¹³⁾。

Fig. 6 STN levels and prognosis of stage IVb patients.
 DG: distal gastrectomy, TG: total gastrectomy, Esopha. tub.: esophageal tubing for cardia cancer, FAP: 5-FU+Adriamycin+Cisplatin, EAP: Etoposide+Adriamycin+Cisplatin, MAF: Mitomycin C+Adriamycin+5-FU



本研究の結果、胃癌において血清 STN は stage の進行とともに陽性率が高くなることが明らかとなった。リンパ節転移、深達度が進むにつれて陽性率が高くなり、腹膜転移陽性例においては特に高率に陽性となり、しかもその血清値が極めて高値をとることが示された。その他の腫瘍マーカー、CEA, TPA は、腹膜転移の有無により有意な差が見られず、CA19-9は腹膜転移例でやや陽性率が高い傾向を示したが、STN により特徴的に高い陽性率を示した。これまで血清中の腫瘍マーカーの中で、胃癌腹膜転移の補助診断法になりうるようなものの報告はなく、STN は胃癌腹膜転移の補助診断法として極めて有用であると考えられた。腹膜転移以外の stage IVb の因子である肝転移については STN は相関が見られなかったことから、血清 STN は腹膜転移において特異的に上昇すると考えられる。これらの結果は、やはり胃癌患者の血清 STN 値について報告している前田ら⁴⁾の結果と一致している。

腹膜転移症例で血清 STN 値がなぜ高いのか、そのメカニズムについて示した報告は今のところない。Springer らは、in vitro において癌細胞表面の T および Tn 抗原の比率を検討し、Tn 抗原の比率の高いものほど強い浸潤性を示し、また、癌の進行とともに Tn 抗

原の発現が強くなることを報告¹⁰⁾している。癌の転移には、癌細胞上の糖鎖抗原を中心とする接着因子と target cell との関係が重要と考えられているが、胃癌において、癌細胞表面上の STN がとくに漿膜面への強い浸潤を促すような接着の役割をし、腹膜転移をきたしやすくなるという可能性が考えられる。しかしまた、腹膜転移をきたした胃癌が結果的に STN を発現するようになり、血清 STN の異常高値を示すという可能性も考えられ、この解明は今後の課題である。

卵巣癌症例について、同 stage の症例において、STN 陽性例は陰性例に比べて予後が悪いことが報告²¹⁾されている。胃癌においても、予後との関連性が指摘されつつある⁴⁾。本研究の結果でも、stage IVb 症例において、STN の高値のものほど予後が悪い傾向が見られ、さらに症例を重ねた検討が必要である。

大腸癌について調べた Itzkowitz ら¹²⁾の報告によれば、STN の発現は、signet ring cell carcinoma や mucinous adenocarcinoma において強く、また未分化腺癌においても高率に発現し、そのため STN 陽性例では予後が悪いのではないかと推察している。胃癌においても、清水¹¹⁾は TKH-2 による原発巣の STN 染色により、未分化型腺癌で66%の高率に陽性であったことを報告している。しかし胃癌では分化型・未分化型

と予後との関係は必ずしも相関関係にあるとは限らず、このことのみで説明はつかず、STN 陽性と悪性度との関連については今後さらに基礎的な検討を加える必要がある。

早期の胃癌については、血清 STN 値はカットオフ値をわずかに超える陽性例が見られたが、これがどのような意義を有するのかは、組織染色など STN の局在を検討することが必要であると考えられる。早期胃癌の診断という意味においては、他の腫瘍マーカー同様に血清 STN 値の測定の実用性は薄いものと考えられた。また、進行癌でも STN とその他の腫瘍マーカーとの相関性は必ずしもなく、術前には、癌の individuality を考慮して、STN だけでなく、その他の基本構造の異なった複数の血清腫瘍マーカー値を測定することにより診断率を向上させるとともに、症例ごとに最も適当なものを組み合わせ、術後のマーカーとすることが必要であると考えられる。

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 α -N-acetylgalactosaminyl (sialosyl-Tn) epitope. *Cancer Res* 48: 2214—2220, 1988
- 2) 小林 浩, 寺尾俊彦, 川島吉良: 上皮性卵巣癌患者の予後因子としての血清 Sialyl Tn 抗原. *癌と化療* 18: 1651—1655, 1991
- 3) 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
- 4) 前田 清, 鄭 容錫, 加藤保之ほか: 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. *日消外会誌* 26: 32—37, 1993
- 5) 渡辺明彦, 中谷勝紀, 澤田秀智ほか: 胃癌における血清シアリル Tn 抗原の臨床的有効性について. *日消外会誌* 25: 1948—1952, 1992
- 6) 胃癌研究会編: 胃癌取扱い規約. 改訂第12版. 金原出版, 東京, 1993, p2—89
- 7) 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. (1) 正常値及び測定条件の基礎的検討. *癌と化療* 16: 3213—3219, 1989
- 8) 神奈木玲児: ガングリオシドに対するモノクローナル抗体と腫瘍診断. *日医師会誌* 95: 200—208, 1986
- 9) 神奈木玲児: 糖鎖性腫瘍マーカーの生化学と臨床的意義—モノクローナル抗体カクテルによる診断の展望—. *臨病理* 34: 1247—1264, 1986
- 10) Springer GF: T and Tn, general carcinoma autoantigens. *Science* 224: 1198—1206, 1984
- 11) 清水誠一郎: 小胃癌及び周囲胃粘膜における Lewis 血液型関連抗原と sialyl Tn 抗原の発現に関する免疫組織化学的研究. *鹿児島大医誌* 41: 63—80, 1989
- 12) 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
- 13) 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) 各悪性腫瘍および非悪性患者血清の測定結果. *癌と化療* 16: 3221—3230, 1989
- 14) Inoue M, Ogawa H, Nakanishi K et al: Clinical value of sialyl Tn antigen in patients with gynecologic tumors. *Obstet Gynecol* 75: 1032—1036, 1990

Serum Sialyl Tn Antigen in the Patients with Gastric Cancer —Comparison with CEA, CA19-9 and TPA—

Matsuo Nagata, Takenori Ochiai, Takao Suzuki, Yoshio Gunji,
Kazuaki Nakajima, Yoshio Koide and Kaichi Isono
Second Department of Surgery, Chiba University, School of Medicine

The serum sialyl Tn antigen (STN) level was measured in 97 patients with gastric cancer (cutoff value: 45 U/ml) before surgery. The overall positive rate was 37.1%, and it was elevated along with the histological stage of gastric cancer. In the patients with peritoneal dissemination, the positive rate was 72.7%, and the average serum STN level was significantly higher compared with patients in stage IVb without peritoneal dissemination. There were no significant differences in carcinoembryonic antigen (CEA), CA19-9 and tissue polypeptide antigen (TPA) level whether or not the stage IVb patients had peritoneal dissemination. Liver metastasis had no differences on STN levels in stage IVb patients. In the

resected cases, the STN-positive rate was significantly higher in the patients with lymph node metastasis than in those without. The prognosis of patients in stage IV worsened, as the STN level became higher. These results indicate that measurement of the serum STN level is useful for the diagnosis of peritoneal dissemination before surgery, and that it can be a prognostic factor in gastric cancer.

Reprint requests: Matsuo Nagata Second Department of Surgery, Chiba University, School of Medicine
1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba City, 260 JAPAN
