乳腺疾患における妊娠関連蛋白 (α_2 -PAG) の臨床的検討

高知市立市民病院外科・*同検査

伊 藤 末 喜 小 柴 康 梅 本 淳
篠 藤 満 亮 *森 本 和 夫

CLINICAL EXAMINATION OF PREGNANCY-ASSOCIATED α_2 -GLYCOPROTEIN IN PATIENTS OF THE BREAST

Sueyosi ITOH, Yasushi KOSIBA, Jun UMEMOTO, Mitsuaki SINOTOH,
and *Kazuo MORIMOTO

Department of Surgery and *Medical Laboratory, Kochi City Hospital

昭和53年11月から昭和54年12月までに当院乳腺外来で取り扱った慢性乳腺症70例, 原発性乳癌56例, 乳癌再発27例と当院職員の健康男性53例, 健康非妊女性123例の計329例について妊娠関連蛋白 (α_2 -PAG) の測定を行ない検討した. 測定方法は Laurell の rocket 免疫電気泳動法であり, anti α_2 -PAG 血清および標準血清はヘキストベーリンガ社製のものを使用し, mg/dl で計測表示した.

健康男性の α_2 -PAG 検出率は28.3%であり, 測定値は1例を除き0.1mg/dl 以下であった. 健康非妊女性の検出率は82.1%であり, 測定平均値および標準偏差値は 0.437 ± 0.716 mg/dl であった. また, 若年者に比較して高齢者が高く, 10歳代と40歳代および50歳代の間, 30歳代と50歳代の間に有意差がみられた ($P < 0.05$).

慢性乳腺症では 0.883 ± 0.706 mg/dl, 原発性乳癌では 1.221 ± 0.899 mg/dl, 乳癌再発例では 1.678 ± 1.171 mg/dl であり, 各疾患間に有意差がみられ, また, 年代を40歳代に限っての検討でも同様の結果であった.

原発性乳癌における病期別比較では差異がなく, 手術前に比較して手術後1ヵ月計測で0.5~1.0mg/dl 上昇する症例が多くみられた.

乳癌再発例のうちでは骨転移例が他の再発例に比較して低値のものが多く, また, 全体的に治療効果に比例して減少がみられ, 治療効果判定尺度としても有用であるものと思われた.

I. はじめに

近年, 癌に対する免疫学的治療法と共にいろいろな血清学的診断法が目されるようになってきた. 原発性肝癌に対する α -fetoprotein や下部消化器癌に対する carcinoembryonic antigen (CEA) などすでに臨床的に使用され, 広く知られるところである. これら胎児由来の蛋白とは別に, 母体側蛋白として見出された pregnancy associated α_2 -glycoprotein (以下 α_2 -PAG) は, 妊婦のみならず非妊婦人や健康男性にも種々の程度に見出され

る他, 乳癌などの悪性腫瘍や慢性炎症性疾患でも増加するとの報告がみられる. これら従来の報告では α_2 -PAG 標準血清が作製, 販売されていなかったため, 各検者がまちまちに7~9ヵ月妊婦血清を10倍, 20倍, 40倍と希釈し, これらの泳動より得た測定値をそれぞれ100%, 50%および25%として検量線を作製し, これに対して被検血清の測定値を比較してパーセント表示を行なっている. かかる方法では各疾患の測定値を相対的に比較するには充分であっても, 検者間の検査感度や測定値の比較

などの点で問題がある。ところがこの度ヘキストペーリンガ社から α_2 -PAG 標準血清が製造・販売されるようになったので、これを機に私どもは健康人および各種乳腺疾患について α_2 -PAG の測定を行ない若干の知見を得たので報告する。

II. 対象および方法

対象症例は、昭和53年11月から54年12月末までの間に当院乳腺外来を受診した2,530例のうち、良性疾病として著明な慢性乳腺症のみられた70例、原発性乳癌56例、同期間内に取り扱った乳癌再発27例と当院職員の健康男性53例、健康非妊女性123例の計329例である。また、これら対象症例を選ぶにあたり、他の疾患を合わせ持っていないものに限るよう十分に注意した。

測定方法は Laurell の rocket 免疫電気泳動法に準じて行なった。agarose を barbital buffer (pH 8.6) に1%の濃度に溶解し、10×10cm のガラス板に1.5cmの厚さに流して固めた。平板の端より1.5cm の所に直径0.25cm の試料孔を0.5cm 間隔に上下16個あけ、4孔を検量線用、12孔を試験用を使用した。被検血清 5 μ l を試料孔に注入し、水冷式電気泳動装置 (ヘキスト社製) により、20v/cm で3時間泳動した。終了後、生理食塩水、蒸留水にて洗浄、乾燥後 coomassie brilliant blue R-250にて染色した。rocket 沈降線像の高さを計測し、同一板上に泳動した標準血清 (ヘキスト社製) より検量線を作製し、 α_2 -PAG 値 (mg/dl) を決定した。

III. 結 果

1. 健康男性

53例中15例に α_2 -PAG が検出され、検出率は28.3%であった。全体例の mean および standard deviation (以下 S.D.) は 0.056 ± 0.268 mg/dl であり、40歳で2.1 mg/dl の1例を除くと他は0.1 mg/dl 以下であった。年代別測定値は表1の通りで、前述の1例を除外すると年齢による差異は認められなかった。

2. 健康非妊女性

健康女性123例中101例に α_2 -PAG が検出され、検出率は82.1%であった。全体例の mean $\pm$ S.D. は 0.437 ± 0.716 mg/dl であり、かなりばらつきがみられた。年代別測定結果は表2の通りで、10歳代、30歳代で低値、20歳代、40歳代、50歳代で高値を示した。有意差検定では10歳代と40歳代および50歳代の間、30歳代と50歳代の間に有意差がみられた ($p < 0.05$)。

3. 乳腺疾患

表1 健康男性と α_2 -PAG 測定値

年代	N.	MEAN	S. D.
20才代	17例	0.012mg/dl	0.022mg/dl
30才代	12	0.021	0.033
40才代	18	0.133	0.492
50才代	6	0.017	0.026
計	53	0.056	0.268

表2 健康女性と α_2 -PAG 測定値

年代	N.	MEAN	S. D.
10才代	40例	0.232mg/dl	0.462mg/dl
20才代	18	0.653	1.126
30才代	37	0.337	0.573
40才代	18	0.709	0.849
50才代	10	0.800	0.632
計	123	0.437	0.716

表3 乳腺疾患と α_2 -PAG 測定値

疾患		30~39	40~49	50~59	60~69	Total
慢性 乳腺症	MEAN	0.760	0.957	0.800	0.0	0.883
	S. D.	0.417	0.777	0.907	0.0	0.706
	N	20	42	8	0	70
原発性 乳癌	MEAN	0.925	1.236	1.333	1.150	1.221
	S. D.	0.591	0.807	1.189	0.819	0.899
	N	4	25	15	12	56
乳癌 再発例	MEAN	0.350	1.780	1.214	2.037	1.678
	S. D.	1.061	1.433	0.626	1.243	1.171
	N	2	10	7	8	27

乳腺疾患に対する測定結果は表3の通りであり、慢性乳腺症、原発性乳癌および乳癌再発例の mean $\pm$ S.D. はそれぞれ 0.883 ± 0.706 mg/dl, 1.221 ± 0.899 mg/dl, 1.678 ± 1.171 mg/dl であった。また、慢性乳腺症および原発性乳癌では年代による差異はほとんどみられなかったが、乳癌再発例では60歳代で他に比較して高値を示していた。表4、図1は全症例および症例数の多い40歳代について各疾患間の差異と比較したものである。全症例では variance および mean 共に慢性乳腺症と原発性乳癌および乳癌再発例の間に有意差がみられたが、40歳代では差異がみられたのは variance のみであった。

表 4 Test of homogeneity in variance and in mean

全症例 Index Group no.	Test of Homogeneity in Variance			Test of Homogeneity in Mean		
	Fo	D. F.	Result	To	D. F.	Result
1 ((1)-(2))	1.6215	(55.69)	(*)	2.3023	(102.73)	(*)
1 ((1)-(3))	2.7511	(26.69)	(*)	3.3037	(33.55)	(**)
1 ((2)-(3))	1.6967	(26.55)	()	1.9614	(81.00)	()
40-49						
1 ((1)-(2))	1.0787	(24.41)	()	1.4013	(65.00)	()
1 ((1)-(3))	3.4013	(9.41)	(*)	1.7557	(10.29)	()
1 ((2)-(3))	3.1532	(9.24)	(*)	1.1309	(11.36)	()

(1) 慢性乳腺症, (2) 原発性乳癌, (3) 乳癌再発例

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$

図 1 健康群と各疾患群 (慢性乳腺症, 原発性乳癌, 乳癌再発例) の比較 (Dunnett の方法)

4. 乳癌根治術と α_2 -PAG の関係

図 2 は原発性乳癌について病期別に術前と術後 1 カ月の α_2 -PAG 値を比較したものである。少数例ではあるが、病期と術前の α_2 -PAG の間に差異はみられなかった。また、術前値に比較して術後に 0.5~1.0mg/dl 増加する症例が多くみられたが、逆に I 期の 19 例中 7 例、II 期の 18 例中 3 例および III 期の 6 例中 3 例では減少していた。

5. 乳癌再発例と α_2 -PAG の関係

図 3, 4, 5 は再発部位別に治療と α_2 -PAG との関係を見たものである。総じて、局所、肺、胸膜転移群では高値であり、骨転移群は低値であったが、全体として加療により徐々に α_2 -PAG の減少がみられる症例が多

く、治療効果とはほぼ相関しているように思われた。しかし、局所再発で抗アンドロゲン製剤 (honvan) を投与した 3 例ではすべて α_2 -PAG の増加がみられた。また、胸膜転移で胸水が貯留し 4.7mg/dl と高値を示した 1 例では胸腔内持続吸引と adriamycin の胸腔内注入で症状の改善がみられたにもかかわらず α_2 -PAG は高値のままであった。これら 19 例中図中に記入した 4 例以外はすべて 3~14 カ月後の現在生存中である。

IV. 考 察

ヒト血清中の妊娠関連蛋白は 1959 年 pregnancy zone として Smithies¹⁾ が報告して以来、Bohn²⁾、粕川³⁾ によって体系づけられてきたが、これらのうち α_2 -PAG は悪性腫瘍の 60~70% でも増量するとの報告がみられ

図2 原発性乳癌根治術と α_2 -PAG 値の関係 図4 肺、胸膜転移と α_2 -PAG 値の推移 図3 局所再発例と α_2 -PAG 値の推移 図5 骨転移と α_2 -PAG 値の推移

る⁹⁾¹⁰⁾。乳癌については1975年 Stimson が、乳癌術後の再発、転移が明らかになる1～4ヵ月以前に α_2 -PAG の上昇がみられると述べ、また、抗癌剤の治療効果判定上からも有用であると報告している。更に、山本ら⁷⁾は乳腺良性疾患との比較検討から、乳癌の早期発見の手段として期待されると述べている。これに対して山岸ら⁸⁾は α_2 -PAG の変動は年齢による変動が大きく、年齢別推移の観点からみると、悪性腫瘍患者と健康人との間に有意差がみられなかったと報告している。これらの点より、私どもも年齢を考慮に入れて検討した。

健康男性では検出量も微量であり、年齢による差異もみられなかったが、女性ではばらつきがみられた。これらの差異は α_2 -PAG を上昇させるような疾患が隠されていることによるのか、あるいは、年齢その他の個人差によるものかなど更に綿密な検討が必要である。乳腺疾患についての比較検討において、全症例群と40歳代のみの群との間で若干の差はあったものの、ほぼ同様の傾向がみられた。これらの検討から、 α_2 -PAG の値は年齢によって差異がみられるほか、個人差が大きく、かかる変動幅に対して、妊娠を除くと各疾患によって起こる変動幅が比較的小さいものであるものと思われる。また、本蛋白が免疫抑制作用¹¹⁾¹²⁾があるという点などから考え合わせ、 α_2 -PAG は術後の follow up や抗癌剤等の再発例に対する治療効果判定の尺度として最も有用であるといえよう。

健康人における α_2 -PAG には性別による差異があり、経口避妊薬服用者やエストロゲン治療を受けた患者では増量することなどから女性ホルモンとの関係が強く示唆されるが、健康女性における性周期とは無関係であった。また、原発性乳癌56例について調べた17KS, 17OHCS 及びエストロゲンなどの定量と α_2 -PAG の間に相関関係はみられなかった。更に、骨転移例が他の転移・再発例に比較して低値であることや、関節リウマチなどでも上昇すること¹³⁾から考えて、 α_2 -PAG の産生、増量は慢性炎症性所見の生体病理と何らかの関係があるものと思われる。また、腫瘍を取り残すことなく乳房切断術が行われたとき、腫瘍により上昇していた α_2 -PAG 値は個々の正常域まで徐々に減少するものと思われるが、手術後1ヵ月の計測では逆に増加した症例が多いことも、手術創の治癒過程における組織反応を考慮することにより説明されよう。すでに α_2 -PAG の産生がリンパ球において認められたとの報告¹²⁾もあり、免疫抑制作用の評価と共に今後の研究が待たれるところであ

る。

α_2 -PAG の定量的な測定は簡便な ouchterlony 法や検出感度が鋭敏な rocket 法などによって行なわれるが、いずれも手技が比較的簡単であり容易に測定することができる。良性または悪性のどのような疾患で α_2 -PAG の上昇がみられるかを究明することにより、悪性疾患のスクリーニングの手段としての道が開かれるであろう。また、再発症例を早期に発見すると共に治療効果判定の尺度としても役立つものと思われる。

V. ま と め

昭和53年11月から54年12月末までに取り扱った乳腺疾患および健康人について rocket による α_2 -PAG の測定を行ない以下の結論を得た。

1. 健康男性では α_2 -PAG の検出率28.3%であり、測定値も微量であった。
2. 健康女性では検出率82.1%であり、測定値は0.437 $\pm$ 0.716mg/dl で、10歳代、30歳代で低く、40歳代、50歳代で高値であり、年代による有意差がみられた。
3. 乳腺疾患については、慢性乳腺症、原発性乳癌、乳癌再発例の間に有意差がみられ、年代を40歳代に限っても各疾患間に差異がみられた。
4. 原発性乳癌における病期別比較では差異がなく、手術前に比較して手術1ヵ月後の計測で上昇する症例が多くみられた。
5. 乳癌再発例では、骨転移例が他の再発例に比較して低値のものが多く、また、全体的に治療効果に比例して減少がみられ、治療効果判定の尺度としても有用であると思われる。

文 献

- 1) Smithies, O.: Zone electrophoresis in starch gels and its application to studies of serum proteins. *Advances in protein Chemistry*, 14: 65, 1959.
- 2) Bohn, H.: Nachweis und Charakterisierung von Schwangerschaftsprotein in der menschlichen placenta sowie ihre quantitative immologische Bestimmung in Serum schwangerer Frauen. *Arch. Gynaek.*, 210: 440, 1971.
- 3) 粕川礼司, 大原守弘, 渡辺克己 他: 癌関連蛋白とその免疫抑制作用, 臨床免疫, 10: 911, 1978.
- 4) Bohn, H.: Detection, characterization and diagnostic significance of human pregnancy

- associated glycoproteins. Blut., 26: 205, 1973.
- 5) Than, G.N., Csabe, I.F., Szabo, D.G., et al.: Quantitative serum level of pregnancy associated α -globulin in patients with benign and malignant tumours. Arch. Gynec., 218: 125, 1975.
- 6) Bauer, H.W.: Alpha-2 schwangerchafts-assoziiertes Glykoprotein Bestimmung und Verlaufskontrolle des Bronchialkarzinoms., ur 25: 139, 1977.
- 7) 山本国太郎, 江上哲弘, 上村邦紀他: 乳癌診断における妊娠関連タンパク (α_2 -AP Glycoprotein) の臨床的意義, 外科, 40: 150, 1978.
- 8) 山岸安子, 伊藤喜久, 金衡 仁他: 血清中の妊娠関連蛋白に関する研究, 第 2 報, 悪性腫瘍患者における α_2 -PAG の動態, 臨床病理, 27: 830, 1979.
- 9) Schoultz, B., Stigbrand, T. and Tarnvik, A.: Inhibition of PHA induced lymphocyte stimulation by pregnancy zone protein. FEBS Lett., 38: 23, 1973.
- 10) Than, G.N., Csaba, I.F., Karg, N.J., et al.: Immunosuppressive effect of pregnancy associated alpha-2 glycoprotein. Lancet., 2: 515, 1975.
- 11) Kasukawa, R., Ohara, M., Yoshida, H., et al.: Pregnancy associated glycoprotein in rheumatoid arthritis. Int. Archs. Allergy Appl. Immun., 58: 67, 1979.
- 12) Stimson, W.H.: Synthesis of a pregnancy associated α -macroglobulin by human leucocytes. Experientia, 31: 371, 1975.