原 著

悪性腫瘍患者における血清 Acid Soluble Glycoprotein 測定の臨床的意義

福島県立医科大学第2外科（主任：遠藤辰一郎教授）

大 森 勝 寿 三 川 正 秀 加 藤 政 男
星 野 正 美 渡 辺 岩 雄

CLINICAL EVALUATION OF PLASMA ACID SOLUBLE GLYCOPROTEIN IN PATIENTS WITH MALIGNANT NEOPLASM.

Kutsuji OHMORI, Masahide MIKAWA, Masao KATO,
Masami HOSHINO and Iwao WATANABE.

Second Department of Surgery, Fukushima Medical College, Fukushima.

(Director : Prof. Shinichiro ENDO)

担癌生体では、血清中に糖蛋白が増加するといわれている。

我々は胃癌、大腸癌、肝胆道系癌、乳癌、甲状腺癌などの悪性腫瘍患者を主とした157例の血中過塩素酸可溶性糖蛋白（Acid Soluble Glycoproteins : ASP）を、ASPRO-GP Kitを用いて測定し、病態との関連から臨床における意義を検討した。

健康成人の血清 ASP 値は 108.6 ± 24.4 mg/dl であるが、胃癌では 155.9 ± 67.0 mg/dl、大腸癌 137.1 ± 34.1 mg/dl、肝胆道系癌 220.3 ± 101.7 mg/dl、乳癌 125.2 ± 42.7 mg/dl、甲状腺癌 123.5 ± 35.5 mg/dl と、いずれも高値をとっており、160mg/dl 以上の症例は全体の32%を占めていた。最高値を示したのは、肝癌の症例であった。

Stage 別にみると、進行するにしたがって血清 ASP 値も上昇する傾向があり、胃癌では、Stage IV の75%が200mg/dl 以上であったが、このような高値例は手術不能の経過をとった。

甲状腺の疾患別検討では、亜急性甲状腺炎に癌腫例より高い値を示す例がある。

治療前後の変動は、治療効果がうかがわれる症例では、明らかに前値より減少する傾向がみられ、全体として概略10%の減少が得られたが、試験開腹に終わった例では増加していった。

各種検査と血清 ASP の関係は、 α_1 -globulin との相関が推測されたが、CEA, AFP や T cell, IgG FcR+ T cell などとの関連は見出し難なかった。

以上より、血清 ASP の変動は、担癌生体の病態をある程度反映すると思われるが、これのみで判断することは困難であり、他の Parameter と対比して検討するなら、悪性腫瘍患者の経過観察に際し、有用な指標となり得ると考えられた。

I. はじめに

1948年 Winzler ら¹⁾²⁾により、血清糖蛋白測定法が確立され、諸種疾患ことに悪性腫瘍患者血清に増量することが報告されて以来、その臨床的意義に関し、諸家によって広く検討がすすめられてきた^{3)~10)}。しかし、癌患者の病態は複雑であり、血清糖蛋白の量的、

質的動態と担癌宿主との関係については、免疫学的見地との関連などより臨床研究の段階にとどまっている。

我々は、血中の過塩素酸可溶性糖蛋白（Acid Soluble Glycoproteins : ASP）の測定を、ASPRO-GP Kitを用いて各種疾患、特に悪性腫瘍患者に施行し、病態と

の関連などを追求するとともに、本法の臨床における有用性を検討したので報告する。

II. 対象および方法

対象は胃癌、大腸癌、肝胆道系癌、乳癌、甲状腺癌などの悪性腫瘍81例と、甲状腺の良性疾患61例および健康成人15例の総数157例である。

実験方法は、手術や癌化学療法などの治療開始前と、治療後1ヵ月以上を経過し炎症所見がみられない時期に、早期空腹時肘静脈より3 ml 採血後、直ちに血清を分離して -30°C に凍結保存し測定時に融解した。

血清 ASP の測定は、図1のような ASPRO 法によったが、得られた結果を各疾患別に比較検討するとともに、胃癌、大腸癌では Stage 間の差異、治療前後の変動などを観察し、同時に各種検査成績との関連などについても検討を試みた。

III. 成 績

健康成人15例の血清 ASP 値測定の結果、平均値(M)および標準偏差(S.D.)は、それぞれ108.6、24.4 mg/dl で、 $M \pm S.D.$ を正常域とみると84.2~133.0 mg/dl となる。

$M + 2S.D.$ は、157.4mg/dl であるので、160mg/dl 以上を異常高値とみなした。

A. 疾患別血清 ASP 値

図1 ASP の測定操作 (ASPRO 法)

治療前の各疾患別血清 ASP 値の $M \pm S.D.$ は図2に示すごとく、胃癌155.9 $\pm$ 67.0mg/dl、大腸癌137.1 $\pm$ 34.1mg/dl、肝胆道系癌220.3 $\pm$ 101.7mg/dl、乳癌125.2 $\pm$ 42.7mg/dl、甲状腺癌123.5 $\pm$ 35.5mg/dl と健康成人に比較し、いずれも高値をとっている。

160mg/dl 以上の異常高値例は、胃癌12例、大腸癌4例、肝胆道系癌5例、乳癌1例、甲状腺癌4例の計26症例で、全体の32%を占めていた。最高値を示したのは肝胆道系癌で、8例中5例(62.5%)が異常高値であった。

B. stage 別血清 ASP 値

病期進行度と血清 ASP 値の関連をみると、胃癌では(図3) stage I は107.7 $\pm$ 13.0mg/dl と健康成人のそれとまったく変りないが、進行するにしたがって、130.7、153.2、249.2mg/dl と明らかに上昇傾向をとった。

異常高値例は stage II が25%、III が40%、IV は100%認められた。特に stage IV では8例中6例75%が200mg/dl 以上であったが、これらの半数は手術不能の経過をとっている。

症例数は少ないが大腸癌も、取扱い規約¹¹⁾にもとづき stage 別に分類して検討すると、図4のごとく胃癌と同様、stage 進行とともに血清 ASP 値は上昇する

図2 疾患別血清 ASP 値

図3 胃癌 stage 別血清 ASP 値

図 4 大腸癌 stage 別血清 ASP 値

傾向がみられたが、stage V ではそれほど高値を呈するものではなく、平均123mg/dlである。これは、stage V と判断されたのは肝転移陽性によるもので、原発巣はいずれも摘出し得る Borrmann II 型の限局潰瘍型で、全身状態も比較的良く保たれている症例であったためと思われる。

C. 甲状腺の疾患別血清 ASP 値

同一臓器における各種病態での血清 ASP 値変動の有無を、甲状腺より検討した（図 5）。

今回検索した症例は、thyroid adenoma や adenomatous goiter の腺腫群25例、バセドウ病を含む機能亢進症群20例、亜急性甲状腺炎や慢性甲状腺炎を同一にした炎症群16例と甲状腺癌である。

それぞれの M ± S.D. は腺腫群113.5 ± 24.2mg/dl、機能亢進症群112.1 ± 32.6mg/dl、炎症性疾患群が153.2 ± 97.7mg/dl と、前二者はほぼ同一平均値をとり癌腫群より低値であるが、炎症群では癌腫群よりも高値で、250mg/dl 以上の高い値を示した症例が3例いた。これは、いずれも亜急性甲状腺炎で未治療のものであり、慢性甲状腺炎ではそれほど高値の症例はみられなかった。なお、亜急性甲状腺炎では治療の経過とともに漸減していった。

D. 治療前後における血清 ASP 値の変動

治療前後における変動は、肝胆道系の癌を除き、治療後は血清 ASP 値が減少する傾向が多くみられた

図 5 甲状腺の疾患別血清 ASP 値

図 6 治療前後における血清 ASP 値の変動

（図 6）。特に術前高値であった症例は、腫瘍摘除後の減少率は大きく、概略術前値の10%程度の減少率が得られた。

肝胆道系癌の治療後 ASP 増加については、切除例が1例のみで、他はすべて試験開腹に終わった例や、最初から手術適応外で抗癌剤投与を施行したが、治療効果が望めず症状増悪し ASP 値が増加していったものと推測される。

E. 各種検査と血清 ASP との関係

1) α_1 -globulin と血清 ASP 値

両者間の相関をみるべくプロットしたのが図 7 であるが、ASP 高値例は α_1 -globulin も高い値を示すような分布状態で、相関係数は $r = 0.66$ と正の相関がうかがわれた。

2) α_2 -globulin と血清 ASP 値

図 8 の α_2 -globulin 分画では、一見 ASP 低値例では α_2 -globulin が高値をとるような負の相関を感じさせるが、相関係数 $r = -0.18$ である。

3) CEA と血清 ASP 値

血清 CEA 2.5ng/ml 以上を高値とみなすと、胃癌4例、大腸癌5例、肝胆道系癌1例、乳癌3例の計13例

図 7 α_1 -globulin と血清 ASP の相関

図 8 α_2 -globulin と血清 ASP の相関

おる。このうち、血清 ASP 値も異常高値を呈したのは 5 例 (38%) であり、図 9 のプロットでも相関性はほとんどみられず $r = -0.09$ であった。

4) Alpha-Fetoprotein (AFP) と血清 ASP 値

AFP の異常高値例は、原発性肝癌と乳癌症例であるが、前者の血清 ASP 値は高かったが後者は正常範囲にあった。相関係数は $r = 0.09$ で、異常例を除外しても関連性はみられない (図 10)。

図 9 CEA と血清 ASP の相関

図 10 AFP と血清 ASP の相関

図 11 末梢リンパ球 T cell 比率と血清 ASP の相関

図 12 IgG FcR⁺ T cell (T γ) 比率と血清 ASP の相関

5) 末梢リンパ球 T cell 比率と血清 ASP 値

細胞性免疫の主体をなすリンパ球の T cell との関係プロットすると、図 11 のごとく ASP 高値例でも T cell 比率は比較的良く保たれており、逆に正常域の中にある症例に T cell 比率低下例が存在した。相関係数は $r = 0.01$ であった。

6) IgG の Fc receptor 陽性 T cell (T γ) 比率と血清 ASP 値

T subset である T γ と血清 ASP 値との関連では、ASP 増量にしたがって T γ 比率が減少するような、一見負の相関がうかがわれるが、 $r = -0.17$ であった (図 12)。

IV. 考 察

各種疾患における病態と Dysproteinemia との関係については、1937 年 Tiselius が電気泳動法を完成させて以来、多くの研究者^{1)~10)} により検討されてきている。

一般に Dysproteinemia は悪性腫瘍において著明に認められているが、Winzler ら¹¹⁾²⁾ が肝癌生体の血清中に糖蛋白が増加することを報告してより、Seromucoid

(あるいは Mucoprotein) の研究が盛んになってきた。

さらに 1953 年, Graber および Williams は免疫電気泳動法をその測定法に取り入れることにより, また Mancini らは Single Radial Immuno Diffusion 法 (SRID 法) を開発することにより血清の各蛋白成分を定量し, その変動を追求することを可能にした。

その結果, Seromucoid と呼ばれるものの種類は多岐にわたることが判明し, 急性感染症, 外傷, 心筋梗塞, アレルギー性疾患などでも急性相反応物質 (Acute phase reactants) として, これらが増量することがわかった¹²⁾¹³⁾。

したがって, 担癌生体で Seromucoid が上昇することは, 病態との関連において必ずしも特異的現象とはいわれない。しかし, 臨床的には Harshman ら⁴⁾ を初め多くの研究者^{5)~10)} による報告のように, 腫瘍の再発に伴って密接な関連をもって Seromucoid は変動し, また不完全な腫瘍摘出では Seromucoid は高値を示した事実⁴⁾ や, 斉藤ら⁸⁾ の制癌剤投与後有効症例では Seromucoid が低下する症例が多かったという報告などより, 癌性由来の Seromucoid もあながち否定できず, 現在もなお検討の余地が残されている。

Seromucoid の測定は従来 Winzler¹²⁾ 法でおこなわれていたが, その手法は必ずしも容易でなく, 精度も劣り, 測定の際の標準物質が一定していないなどから, ASPRO 法¹⁴⁾¹⁵⁾ が開発された。

本法により測定される ASP は, SRID 法で検討すると α_1 -Acid glycoprotein が 50~60% を占め, その他に α_1 -Antitrypsin や α_2 -HS glycoprotein などが少量含まれている糖蛋白の複合体であり¹⁶⁾, Seromucoid と同義と考えられることから, 悪性腫瘍患者を主とした症例で, 臨床における本検査法の有用性や意義を検討した。

疾患別の血清 ASP をみると, 胃癌をはじめとした消化器系癌に高値例が多く, 乳癌や甲状腺癌では正常範囲にとどまっている症例が大部分であった。これは後者に末期例が少いためと思われる。

一般に胃癌などでは切除不能や再発症例が異常高値を示しており, この傾向は Stage 別の検討からも明確にうかがわれる。すなわち, 血清 ASP 値は病状が進行するにしたがって, 換言すれば癌病巣が拡大するにしたがって増量する傾向があり, 死亡直前にはほとんどの症例が ASP の著明な上昇を示した。この事実は, Harshman⁴⁾ や木村⁷⁾, 斉藤⁸⁾, 江原¹⁰⁾ などの報告と一致する。また, 腫瘍がある程度以上の大きさにならな

いと, Seromucoid は血中に増加してこないことも同様であった。このことから本法の臨床応用に際しては診断的価値には限界があるが, 臨床経過観察の際にはある程度有用な一手段となり得ると思われる。

同一臓器における各種病態時の血清 ASP の変動を検討した報告はみられないが, 我々が甲状腺で検索したところ, 良性疾患および機能亢進症ではまったく正常値をとっていた。

しかし, 亜急性甲状腺炎など炎症性疾患では, 癌腫の血中 ASP 値よりはるかに高い値を示す場合があり, Acute phase reactants の一面をあらわしており, 本物質が担癌生体において非特異的であると推測される所以である。このことから, ASP 測定に際しては, 炎症の有無をよく確かめて検討する必要がある。なお甲状腺腫の診断時, ASP の測定は良性と炎症または悪性との鑑別検査の一法となり得る。

血清蛋白の大部分は, 肝で合成されると考えられており, 肝硬変などは α_1 -AG の減少があるといわれ, 続発性肝癌に比較し原発性肝癌では Seromucoid の上昇は軽度とされているが¹⁷⁾¹⁸⁾, 我々の症例では 2 例とも ASP 値の異常高値がみられた。これは, 腫瘍組織の崩壊により糖蛋白が遊離された結果とも考えられるが, 最近担癌患者における Opportunistic infection が問題にされていることにより, 潜在性に感染があったかどうかは否定できない。

ASP と α_1 および α_2 -globulin との関係では, α_1 -globulin に相関が大であることから, ASP は α_1 -globulin を多く含んでいると判断される。

癌胎児蛋白の CEA, AFP との関係では, 両者間にも相関はみられなかったが, 両者がともに高値例では治療効果が出ると両方ともに減量し, 効果がない場合はバラレルに増加する傾向がみられたことは, CEA, AFP と同程度に臨床病態を反映すると思われる。

血清蛋白には免疫抑制効果を示す分画があることが Kamrin¹⁹⁾ により指摘されて以来, その方面の研究も盛んになっているが, Cooperband²⁰⁾ はこのような α -globulin 分画を生体の細胞性免疫の調節機構として Immuno Regulatory Globulin (IRA) なる名称を用いている。

このような IRA の概念のもとに末梢リンパ球の T cell との関連や IgG の Fc receptor 陽性 T cell (T_γ) との関連を検討したが, 両者間に明確な関係は見出せなかった。しかし, 症例によっては T_γ と ASP

にある程度の相関を考えさせる変動をみた。

ASP には、リンパ球の PHA 幼若化を抑制する作用が認められ、血清 ASP 値の上昇と細胞性免疫の低下との間に密接な関係を有するといわれる²¹⁾ことや、 α_2 -globulin と免疫皮膚反応の研究より予後との関連を追求している報告²²⁾に接する時、免疫学的事項に関しては更に症例をかさねて検討する必要がある。

V. む す び

ASPRO-GP Kit を用いて各種疾患、特に悪性腫瘍患者の血清 ASP 値を測定し、その臨床における有用性を検討した。その結果

1) 担癌生体では ASP が上昇する例が多く、特にその傾向は癌病巣が拡大するにしたがって著明であった。

2) 経日的な変動を治療前後で検討したが、治療効果のあるものは明らかに減少し、正常域に達する傾向が強いが、悪化すると再び増量していった。

3) 同一臓器の疾患別検討では、炎症性疾患でも著明に増量することがうかがわれたが良性腫瘍ではまったく増加がみられない。

4) ASP と α_1 -globulin との相関が推測された。

5) 血清 ASP の変動は担癌生体の病態を反映するように思われるが、これのみで判断することは困難であり、他の Parameter などと対比して検討するなら、悪性腫瘍患者の follow up に際し、有用な一指標となり得る。

文 献

- 1) Winzler, R.J., Devor, A.W., Mehl, J.W. and Smyth, I.M., et al.: Studies on the mucoproteins of human plasma. I. Determination and isolation. *J. Clin. Invest.*, 27: 609—616, 1948.
- 2) Winzler, R.J. and Smyth, I.M.: Studies on the mucoproteins of human plasma. II. Plasma mucoprotein levels in cancer patients. *J. Clin. Invest.*, 27: 617—619, 1948.
- 3) Greenspan, E.M.: Survey of clinical significance of serum mucoprotein level. *Arch. Int. Med.*, 93: 863—374, 1954.
- 4) Harshman, S., Patikas, P.T., Dayani, K., et al.: Serum mucoid levels in patients with cancer and the effect of surgical treatment. *Cancer Res.*, 27: 1286—1295, 1967.
- 5) Snyder, S. and Ashwell, G.: Quantitation of specific serum glycoproteins in malignancy. *Clin. Chim. Acta*, 34: 449—455, 1971.

- 6) 大井英樹: Seromucoid の病態別変動とその不均一性に関する研究, 札幌医誌, 26: 25—40, 1964.
- 7) 木村郁郎, 大熨亮, 国政郁哉他: 癌化学療法における体液因子の変動(第2報)—血清 Seromucoid および Proteinbound Hexose を中心に一, 日癌治, 5: 212, 1970.
- 8) 斉藤達雄, 涌井 昭, 横山正和他: 悪性腫瘍における Seromucoid の臨床的観察, 癌の臨床, 17: 189—195, 1971.
- 9) 林 順一: 悪性腫瘍疾患における血清糖蛋白値変動の意義に関する臨床的研究, 名市大医誌, 28: 600—621, 1977.
- 10) 江原一彦: 悪性腫瘍患者における血清 Seromucoid の臨床的観察—原発性肺癌及び治療との関係について, 岡山医誌, 90: 195—208, 1978.
- 11) 大腸癌研究会編: 臨床, 病理, 大腸癌取り扱い規約, 金原出版, 東京, 1977.
- 12) Heiskel, C.L., Carpenter, C.M., Weimer, H.E., et al.: Serum glycoproteins in infectious and inflammatory disease. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 94: 183—209, 1961.
- 13) 河合 忠: 急性相反応型血漿蛋白像, 血漿蛋白, 463—475, 医学書院, 東京, 1969.
- 14) 中嶋克行, 小平 司, 市岡 豊他: 酸可溶性糖蛋白の新しい測定法, 臨床病理, 29 (Suppl.): 345, 1981.
- 15) 近清裕一, 仁木 寛, 小浜貴良他: 血清ムコ蛋白 (Seromucoid) の簡易迅速定量法について, 衛生検査, 30: 339, 1981.
- 16) 大谷英樹, 市川恵子, 西川 隆他: Acid Soluble Glycoproteins の免疫化学的検討, 臨床病理, 29 (Suppl.): 345, 1981.
- 17) Kurosaka, T., Urasawa, K., Ibayashi, J., et al.: Clinical studies on changes of serum glycoprotein in disease of the liver. *Sapporo Med. J.*, 18: 333—343, 1960.
- 18) 脇坂行一, 山口延男: 肝疾患における血清糖蛋白の変化, 診断と治療, 51: 1089—1103, 1963.
- 19) Kamrin, B.B.: Successful skin homografts in mature non-littermate rats treated with fractions containing alpha-globulins. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 100: 58—60, 1959.
- 20) Cooperband, S.R., Badger, A.M., Davis, R.C., et al.: The effect of immunoregulatory α -globulin (IRA) upon lymphocyte in vitro. *J. Immunol.* 109: 154—163, 1972.

21) 石原俊樹, 中山拓郎, 三井真木子他: 癌患者血清中の免疫抑制因子の解析—Sermucoid との関連について—. 第 9 回日本臨床免疫学会総会講演抄録集, 228, 東京, 1981.

22) 酒井忠昭: 悪性腫瘍患者における血清 α_2 グロブリン値の変動に関する研究—免疫皮膚反応, 予後との関連を中心として—, 日外会誌, 82: 1295—1306, 1981.