1. 癌患者の血漿蛋白分画像*

赤 井 貞 彦**

われわれが対象とした症例は 1950 年末から今日までの約 20 年間に新潟大学外科第 1 講座および新潟ガンセンター外科で診療した 1,000 例余りの癌患者であるが、その約 70% が胃癌患者で占められている。

これら症例の血漿または血清を日立製作所製 Tiselius 装置 HT-A 型、B 型および D 型を用い、電気泳動学会の標準操作法に従って泳動、測定したが、ここに述べる成績はすべて燐酸緩衝液によるもののみである。したがってここで言う α -グロブリンとは α_2 -グロブリンのことであり、アルブミンはアルブミン+ α_1 -グロブリンということになる。またここで報告する成績の泳動実験はそのほとんどすべてが吉田鉄郎博士、十見定雄博士、吉田奎介博士および赤井の 4 名によって行なわれたものである。

I. 癌患者の血漿蛋白分画像

まずすべての癌患者の血漿蛋白分画値を良性腫瘍例のそれとくらべてみると、後者が各分画ともにほぼ正常値範囲内にあるのに対し、癌ではどの分画にも大変広い変動がおこっており、一定の傾向あるいは特徴といえるものは全くみられない (Fig. 1)。たしかに Wuhrmann も述べている様に癌の蛋白像は「Variations-möglichkeit が大きい」ためにこれを分類整理しようにも手のつけようがない程雑然としている。それは癌というものはその発生部位や拡がり方が千差万別である上に癌に随伴する二次病変——組織の壊死、出血、感染、腹水、胸水、栄養不足などの様

Fig. 1. Plasma protein fractions in neoplastic diseases.

* Plasma proteins in cancer.

** Sadahiko Akai, 新潟ガンセンター外科

な蛋白代謝障害要因——がさくそうして加わって来るのであるから本症の分画値が不定の変動をするのも当然であろうと解釈されていた。

II. 癌発生部位による差異

しかし乍らわれわれの成績を整理してみるとこれらの癌の泳動像, 分画組成は必ずしもとらえどころのないものではなく, まず発生臓器別にみればかなり特徴のあるパターンを示すものがあることがわかった。それは肺癌, 胆道癌, 肝癌の三者であって, これらはいずれもアルブミン低下が著しいが, グロブリンも著明に増加しているため, 結局総蛋白濃度は食道, 胃, 腸などの消化管癌腫の様に低下することではなく, 正常値あるいは増加傾向を示す^{2,6)}。

1. 肺癌: 本症ではアルブミン低下が目立つ一方 α -, γ -グロブリンおよびフィブリノーゲン peak (ψ) の増加が一般の癌腫よりも著明である。これは肺癌には無気肺, 壊死, 化膿, 肺炎などの二次感染, 炎症反応が他の癌腫よりも広範囲に強くおこるためと考えられる (Fig. 2)。

Fig. 2. Lung cancer, 57 y female, plasma, T. P. 7.3 g/dl, alb 42.1 (%)
 α 9.0, β 12.0, ψ 15.8, γ 21.1.

2. 肝癌: この場合は肝細胞癌 Liver cell carcinoma 即ち, ヘパトームのことであるが, 本症の泳動像は 1955 年以来しばしば発表してきた様に大変特徴的である。つまりアルブミンの著しい減少と共に γ -グロブリンが β - γ 間に存在する γ' -グロブリンと共に著しく増加する。 α -グロブリンも増加している。一方ヘパトームの原因疾患である liver cirrhosis はアルブミン減少, γ' -と γ -グロブリンの著増, α -グロブリンのやや減少というパターンを持っているが, この γ' -グロブリンと γ -グロブリン両者の特徴的な増加はその後紙泳動法が臨牀検査法として普及してから再認識されその独特の泳動図形は β - γ -bridging とか ski-jump sloap などとよばれ, 肝硬変症臨牀診断のポイントとなっていることは周知の通りである。要するにヘパトームの泳動像は肝硬変症のパターンに α -グロブリンの増加が加わったものと言ってよいと考える (Fig. 3)。

Fig. 3. Left: Liver cirrhosis, 63 y male, serum, T. P. 7.4 g/dl, alb 39.8 (%), α 2.4, β 8.4, γ' 7.2, γ 42.2. Right: Hepatoma, 53 y male, serum, T. P. 8.3 g/dl, alb 41.8 (%), α 7.5, β 11.9, γ' 5.2, γ 33.6.

3. 胆道癌: この疾患の主な病態は癌腫による胆道閉塞に起因する閉塞性黄疸による肝障害の影響が強く前面におし出されて来る。すなわちアルブミンのつよい低下とともに α -および β -グロブリンそれに ψ が著明に増加する。この様なつよい蛋白異常も癌と直接結びついたものではない証拠に開腹術を行なって, たといその癌腫が切除不能であっても intrahepatic cholangio-

jejunostomy (Longmire) あるいは cholecysto-enterostomy などの姑息手術によって胆汁の腸内排出に成功すると癌腫がそのまま残存しているにもかかわらず黄疸の消失、全身状態の恢復にともなって泳動像も殆ど正常近くにもどる (Fig. 4).

Fig. 4. Carcinoma of the common bile duct, 63 y male, plasma, Left: pre-op., T. P. 7.2 g/dl, alb 42.6 (%), α 7.4, β 8.3, ϕ 20.4, γ 21.3, icteric index 200, Right: post-op. Longmire's op., T. P. 7.0 g/dl, alb 56.8(%), α 6.0, β 7.5, ϕ 6.7, γ 25.0, icteric index 5.

III. 胃癌患者の泳動像、とくに癌病巣の拡がりとの関係

癌の中には前述の3種の癌の様に比較的特徴のある個性の強い蛋白像をそなえているものもあるが、他の大部分の癌腫とくにわれわれがテーマとしている胃癌となるとその変動は大きく、非個性的であり、その成立機序をときあかすことはむづかしくなる。

われわれも当初は胃癌に伴う二次病変の中で蛋白代謝を障害する程度がつよいと思われるものを逐次とりあげて検討した。その成績はすでに13年間に亘って報告してある²⁾。ここでは紙数の関係もあるので詳細は省略するが、これを要約すると癌腫による幽門狭窄症のための食餌通過障碍、壊死、感染、出血などの病変はいずれもそれ単独では分画組成に大きな影響を与えてはいないという結論を得た。

そこで胃癌蛋白像の成立機序の究明はしばらくおいて胃癌の進展度と泳動像との関係を検討することにした。そのためには各々の症例を未処置のまま初期から末期まで連続的に測定すればいいわけであるが、その様なことは実際には不可能であるから臨牀研究の定石に従って多数の胃癌症例の術前測定を行なうことになる。この際組織型、進展型式がさまざまな多数の症例をどう分類するかが問題となる。現在わが国では胃癌研究会の「胃癌取扱い規約」というものがあり、いろいろの肉眼的あるいは組織学的所見から、とくに切除後の5年生存率を考慮に入れてIからIVまでの病期分類を規定しているが、われわれがこの仕事を行なった1956年当時にはまだこの様

Fig. 5. Plasma protein fractions in relation to stages of gastric cancer.

な分類法はなかったので私は開腹時の肉眼的所見にもとづいて胃癌の進展拡大の状態を下の様に4群に大別した²⁾。これは病期 (stage) というよりはむしろ型 (type) というべきであろうと思う。

- I 腫瘍限局し転移のないもの
- II 胃周囲リンパ節に転移あるもの
- III 高度のリンパ節転移および/または腹膜播種あるもの
- IV 遠隔臓器に転移あるもの

今になって、この成績をふりかえてみると早期胃癌が殆どないこと、III型、IV型などの切除不能例が多いこと、即ち切除率が低いことが目立つ。つまり現在にくらべて進行癌の症例が多いわ

けである (Fig. 5).

このデータによると総蛋白濃度は一般に低く、癌がひろがると一層低下する傾向がある。アルブミン値はさらに癌のひろがりを忠実に反映して低下する。 α -グロブリンは転移がおこっているⅡ型以後に増加があらかになる。 β -グロブリンには著変はない。 ϕ は腫瘍が限局している時期からすでに増加しており、Ⅲ、Ⅳ型では殆ど正常範囲をこえている。 γ -グロブリンは癌の進展に伴って増加する傾向を示すが、4型を通じて正常範囲内に止るものが多い。しかしⅢ、Ⅳ型には γ -グロブリン著増を来すものもある (Fig. 5).

以上のべた多数例の観察とこれに併行して行なった術後再発例の経過観察の結果とからわれわれは胃癌における分画変動発現を次の様に推定した (Fig. 6). 即ちまず最初に ϕ が増加し、つい

Fig. 6. Schematic representation of types of plasma protein fraction changes in cancer.

でアルブミン減少さらに α -グロブリン増加が加わり、最後に症例により γ -グロブリンも増加し、ときにはこれが高度に達するものもある¹⁾。結局胃癌泳動像を支配するもっとも大きな要因は癌病巣の拡がりの程度であると考えられるが、この様な変動順序はおそらく殆どすべての癌に共通しておこっている基本的変化であると推測している。ただヘパトームと胆道癌とは特異のパターンを持っているため一応区別しておくべきであろう。

IV. 癌患者のフィブリノーゲン

ここまでやって来てわれわれは胃癌の血漿蛋白質の5個の major components の中で mobility の遅い2分画 ϕ と γ とに特に注意をむけることにした。それは癌研究の分野においてアルブミンの代謝や α 位の subfraction などは早くから脚光を浴び、華々しい話題が豊富に提供されてきたが、昔から癌における増加が目立って来たフィブリノーゲンと癌における態度がまことにあいまいである γ -グロブリンについては余りふりかえられなかったためである。

まず胃癌血漿泳動による ϕ peak は進行癌のみならず早期癌でも明らかに増加しており、これはまた胃癌根治切除後の再発に際してもいちやく増加するので癌再発々見に役立つ^{1,7,8)}。

周知の様に Tiselius 法による血漿の ϕ -peak はフィブリノーゲンと γ_1 -グロブリンとから成立っているが、胃癌患者血清泳動では γ_1 -グロブリンの増加はなく、また同じく胃癌では Folin-Wu のチロジン法によるフィブリノーゲン値と ϕ 値との間に強い相関がみとめられるので胃癌患者の ϕ の変動はフィブリノーゲンの動きをそのままあらわしているといつてよいと考える。すなわち、フィブリノーゲン値 (チロジン法) は全癌および胃癌では著明に増加し、胃癌では根治手術を行なうとフィブリノーゲン値は急速に低下し、術後4週間ではほぼ正常値にもどる。しか

し癌再発をおこすと再び増加する⁸⁾ (Fig. 7).

フィブリノーゲンが癌患者で増加することは1925年頃からあきらかにされたことであり、1947年にToenniesが文献的にみて癌患者に共通した蛋白変化はフィブリノーゲンとグロブリンの増加であると述べていることからわかる様に決して目新しいことではないが、最近フィブリノーゲンが癌細胞の発育転移に促進的に働くという考えから癌の進展転移抑制にヘパリン、

Fig. 7. Postoperative changes of fibrinogen level in gastric cancer.

プラスミンまたはデキストラン硫酸エステルといった anti-coagulant を使用する、或はこれに制癌剤を併用するという試みがあることは周知である。癌におけるフィブリノーゲン増加の機序についてはこれをトキソホルモンの作用であるとした田崎らの業績があるが、まだ臨牀的には小さな癌腫であってもすでに本蛋白質の増加がおこっている事実をみるとその増加機序にはまだまだ未知の部分が多い様に思われる。

V. 癌患者の γ -グロブリン

癌の蛋白分画の中では ϕ またはフィブリノーゲンの増加、 α -グロブリンの増加それにアルブミンの減少については大方の意見は一致しているが、 γ -グロブリンに関しては報告者によってその増減の結論が大変まちまちになっている。癌患者の γ -グロブリン値について主な文献をひろいあげてみると、泳動法、癌の種類、病期などは種々であるが増加するという報告が過半数を占めている。ところが臨牀のこの様な成績に対して実験腫瘍になると移植、自然発生たるを問わず担癌動物の γ -グロブリンは減少するものが圧倒的に多くなる⁷⁾。その1例として Winkler の成績をみても移植腫瘍が take され増殖するにつれて γ -グロブリン値は明らかに低下して行く。

この人間と動物との成績のくいちがいを平井教授から指摘されたのがわれわれの以後の研究の動機の一つになったのであるが、6年前から癌患者の γ -グロブリン値について再検討を開始した。

胃癌の進展と分画値との関係についてはすでに第 III 項で述べたが、その成績は当時の診断水準を反映して進行癌や切除不能癌が多いため最近の例で再検討した (Fig. 8)。すると早期癌においてもやはり ϕ の増加、アルブミン軽度減少、 α -グロブリン軽度増加といった癌の蛋白像がみられるが、 γ -グロブリン値は進行癌よりも明らかに低下しており、全例正常平均値以下にある。また根治度別に γ -グロブリン値を計算すると健康人 (20 例) $14.6 \pm 1.0\%$, curative resection

(38 例) 12.4 ± 0.7 , less curative resection (25 例) 14.6 ± 0.8 , palliative resection and non-resectable cases (56 例) 14.2 ± 1.1 となり、腫瘍限局し根治切除が可能であった群では γ -グロブリンは低値を示している。

Fig. 8. Plasma protein fractions in gastric cancer patients (resectable cases).

Fig. 9. Plasma protein changes in gastric cancer.

すなわち、癌患者は比較的初期の間はその γ -はむしろ低下しているものと考えられる。従って前に示した癌の分画変動のシェーマも変更を要する。即ち、胃の初期には ψ 増加と共に、あるいはさらにこれに先行して γ -グロブリンの低下がおこるものと推測される (Fig. 9)。

次に手術前の各分画値が切除後の生存期間と関係があるかどうかという問題であるが、2 年以内早期死亡群と 5 年以上長期生存群との間に全く有意差はない。しかし術前値と生存年数とでプロットしてみるとアルブミンと γ -グロブリンについては多少の傾向がある様に思われる。すなわち、術前アルブミン値正常範囲例/正常値以下例は早期死亡群では 28/38, 長期生存群では

Fig. 10. Relationship between preoperative γ -globulin level in gastric cancer and postoperative survival period.

14/31, 術前 γ -グロブリン値増加例/減少例は早期死亡群では 24/40, 長期生存群では 24/21 となり, 術前にアルブミン減少, γ -グロブリン増加傾向にあるものが予後良好であることを示している様であるが, 胃癌の手術予後を支配する因子がすべて血漿蛋白の変動として表現されるわけではないので, この問題は癌の病態, 治療に関する他の因子も考慮に入れてさらに検討する必要がある (Fig. 10).

次にたまたま胃癌根治手術後の長期生存例を検査したところ再発の徴候もなく健康にすごしている症例にアルブミン減少と ϕ および γ -グロブリンの増加しているものの多いことがわかった.

Fig. 11. Plasma protein fractions in longsurvivors after gastrectomy.

Fig. 12. Postoperative changes of γ -globulin level in gastric cancer.

ただしこの場合の ϕ 増加は軽度であり, 主変化は γ -グロブリン増加であってアルブミン減少はこれに伴う相対的の所見と考えられる. そこで早速胃潰瘍で胃癌根治手術と同等の手術を行なって5年以上経過した症例をしらべたところ, こちらは全分画ともに正常値範囲を殆どはずれていなかった. 推計学的には消化性潰瘍(19例)はアルブミン $59.5 \pm 1.8\%$ (健康人 61.8 ± 1.3), ϕ 7.7

± 0.8 (6.1 ± 0.5), γ -グロブリン 14.8 ± 1.0 (14.6 ± 1.0), 胃癌 (104 例) はアルブミン 56.4 ± 0.9 , ϕ 7.7 ± 0.4 , γ -グロブリン 18.1 ± 0.8 であり, 癌の長期生存例における γ -グロブリンの増加は明瞭である (Fig. 11).

この場合に癌術後の異常蛋白像の原因としてまず考えられるのは再発である. 検査時に再発の有無を厳密にチェックすることは困難であるが, この調査を術後長期生存者 104 例について行なってからすでに 4 年以上経過しているが, 調査後 1 年以内に 7 例, 2 年以上へて 8 例, 計 15 例の再発死亡があった. しかし, これではこの分画異常を再発に帰するのは無理であり, その上再発にしては α -グロブリンの増加がない.

次に考えられるのは臓器切除の影響である. 多少とも進行した胃癌は少くとも 4/5 胃切除が普通であり, より拡大すると胃全別を行なうが, この際リンパ節廓清を充分に行なうため脾尾側 1/3~1/2 を脾臓と共に合併切除し, さらに大腸や肝左葉の一部をも含めることもある. こうして消化機能, 免疫機構, 血液代謝に関与している諸臓器を広汎にとりのぞくわけであるから当然蛋白代謝や蛋白分画組成にも異常がおこることが予想される. 昭和 25 年に九大の友田教授らは胃全別後には低蛋白血症, 低アルブミン血症がおこるとし, 最近では脾・脾などの合併切除を行なった胃切除後長期生存例には dysproteinemia が強いとする報告もある. そこで胃癌長期生存例を単純亜全別と胃全別+合併切除とにわけると両群ともに γ -グロブリン増加があり差異はない. 次に消化性潰瘍術後 5 年以上経過例をも亜全別と胃全別+合併切除とにわけて比較してみるとこちらは両群ともに殆ど正常値範囲を示す. こうして見ると胃癌で胃切除をうけた長期生存例にみられる γ -グロブリン増加とアルブミン減少は胃切除や合併切除のためではなく, また再発のためとも考えにくいのである. また ϕ の術後増加については術後長期生存非再発例にはフィブリノーゲン増加はみられないところからすると γ -グロブリン増加によるものと推測される.

ではこの様な術後の γ -グロブリン増加がいつからおこってくるかというと, 術後の経過年月

Fig. 13. Preoperative and five years postoperative change of plasma protein fractions in gastric cancer.

の異なる 175 例の非再発生存者を測定してみると γ -グロブリンの増加は術後 1 年目からはじまり年をおって増加の程度が強まって行く (Fig. 12). また 5 年以上健存術後胃癌 22 症例について術前値と術後 5 年以上経た現在の値をくらべると他の分画が正常化しているのに γ -グロブリンのみが増加しているのが明らかにされる (Fig. 13). この変化は泳動像を直接見ただけでもよくわ

かる. Fig. 14 の左の術前のパターンが右の γ -グロブリンのみの増加を示す別のタイプのパターンに変貌しているのがよみとれる⁹⁾.

Fig. 14. Gastric ca. 45y. female, plasma. Left: pre-op., T. P. 5.7 g/dl, Right: 8 years post-op., T. P. 8.0 g/dl.

なおわれわれがこの研究を続けてきた 20 年の間に日本人の正常 γ -グロブリン値も変化した. われわれが 1950 年に測定した 21 例の正常値は $17.4 \pm 0.8\%$ であったが 1955 年の 21 例では 15.5 ± 1.2 となり, 1966 年の 20 例では 14.6 ± 1.0 と漸減している. ところが一方癌患者の術前 γ -グロブリン値を多数例が測定すると 30-39 才の患者 (45 例) では $15.2 \pm 0.5\%$ であるのに 70 才以上 (18 例) では 17.4 ± 1.8 と加齢に従って増加している. この様に胃癌術後長期生存者にも生活環境や食生活の変化による γ -グロブリン低下因子と加齢による γ -グロブリン増加因子とが同時に作用していることも考慮に入れなければならないが, 潰瘍患者との比較検討からも明白の様に胃癌術後に γ -グロブリンが漸増することは確かな事実である.

また結腸癌術後 5 年以上長期生存例においても胃癌と同様な γ -グロブリン増加 (22 例, $17.8 \pm 1.2\%$) がみられるが, 乳癌術後例には γ -グロブリンの増加は殆どおこらない様にみえる (25 例, $16.0 \pm 0.8\%$). この様な臓器別の差異については今後の検討を必要とする.

前にも述べた様に進行末期癌症例に時折 γ -グロブリン増加を来すことがあるが, この増加 γ -グロブリンと術後長期生存例に増加した γ -グロブリンとの間にどのような質的相異があるのか,あるいはこれらの癌の術前術後の γ -グロブリン増加がなぜおこるのが疑問になる.

まずこれらの血清を超遠心分析を行なうと術後長期生存者の γ -グロブリン増加例では 7 S と同時に 19 S 成分の増加がみられるが, 術前進行癌の γ -グロブリン増加例では 7 S の増加のみで 19 S は増えていない. また免疫グロブリンを測定すると術後長期生存例では Ig-M と Ig-G の増加がみられるが, 術前の胃癌症例では Ig-M はやや減少 Ig-G はほぼ正常を示した. 以上の成績からすると胃癌術後の γ -グロブリン増加は何らかの抗体成分の増量によるものと解釈される.

γ -グロブリンおよび Ig-G, Ig-M の増加が潰瘍胃切除後にはおこらず癌胃切除後にのみあらわれるということは抗癌血中抗体の存在を示唆している様に思われる. 臨牀的には癌周辺の間質反応がつよいもの, 癌組織のリンパ球浸潤のつよいもの, 癌病巣周囲リンパ節の sinus histiocytosis のつよいもの或は脾重量の大きいものなどがいずれも根治手術の予後がよいことが指摘されており, 癌に対する細胞性抗体の多寡がその予後をある程度支配していると想定させる成績があるが, 血中抗体に関してはこのような成績はすくない様に思われる. ただ 1960 年に Sieberth が治療を行っている癌患者の経過中に α -グロブリンが不変か減少して γ -グロブリンが増加するものは予後良好であり, α, γ 共に減少または増加するのは予後不良であり, α が増加して γ が減少して行くのは末期像であると発表しているが, この成績はわれわれの成績と似かよった点が多いと考える⁹⁾. 現在ではなお癌患者の γ -グロブリン, ことに胃癌術後の γ -グロブリン増加の病理学的意義, 免疫学的特性は不明である. γ -グロブリン増加を来した長期生存例の中にもその後ポツリポツリと再発死亡例が出てくるのをみても, この様な γ -グロブリンや免疫グロブリンの増加には抗癌抗体の増量, 抗癌能力の上昇といった積極面があったとしてもごく微力であって, この現象はただ長期生存に随伴した結果であり道しるべにすぎないのかもしれない.

む す び

以上で癌患者の血漿蛋白像に関するわれわれの成績の中から主なもの、とくに ϕ と γ -グロブリンに関して述べたが、この成績の中で同一例の術前術後を5年から10年にわたって追跡測定したり、あるいは20年近くにおよぶ長期間の多数例を一括処理したデータが重要な役割を果たしている。このような操作が可能であったのはデータの保存が半永久的であり、しかも再現性のよいすぐれた泳動法である Tiselius 法を用いたためであることをとくに附言したい。

参 考 文 献

- 1) 赤井貞彦：新潟医学会誌，**69**, 74 (1955)
- 2) 赤井貞彦，吉田鉄郎：癌の臨牀，**2**, 470 (1956)
- 3) 赤井貞彦：生物物理化学，**5**, 83 (1958)
- 4) 吉田鉄郎：日外会誌，**61**, 340 (1960)
- 5) 赤井貞彦：日本臨牀，**21**, 2578 (1963)
- 6) 赤井貞彦：生物物理化学，**9**, 19 (1963)
- 7) 吉田奎介：新潟医学会誌，**81**, 357 (1967)
- 8) 吉田奎介：新潟医学会誌，**81**, 396 (1967)
- 9) 赤井貞彦，吉田奎介：最新医学，**23**, 1709 (1968)