

悪性腫瘍患者の血清糖蛋白に関する臨床的研究

第 1 編

悪性腫瘍の進展度と血清 α_1 -Acid glycoprotein 及び α_1 -Antitrypsin 値について

岡山大学医学部 平木内科 (指導: 平木 潔教授)

助 手 大 熨 泰 亮

[昭和48年 8月 1日受稿]

内 容 目 次

第1章 緒 言	対 比
第2章 実験対象並びに実験方法	第1項 α_1 -AG と α_1 -AT の関係
第1節 対 象	第2項 α_1 -AG 及び α_1 -AT と seromucoid, PBH との関係
第2節 実験方法	第3項 α_1 -AG 及び α_1 -AT と血漿 fibrinogen 量, 血沈値及び LDH 活性との関係
第3章 実験成績	第7節 各種疾患別 (悪性腫瘍) の血清 α_1 -AG 及び α_1 -AT
第1節 α_1 -Acid glycoprotein (α_1 -AG) 及び α_1 -Antitrypsin (α_1 -AT) の測定精度	第1項 肺 癌
第2節 血清保存条件による測定値の変動	第2項 胃 癌
第3節 健康人の血清 α_1 -AG 及び α_1 -AT 値	第3項 原発性肝癌及び転移性肝癌
第4節 非悪性腫瘍患者の血清 α_1 -AG 及び α_1 - AT 値	第4項 悪性リンパ腫
第5節 各種悪性腫瘍患者の血清 α_1 -AG 及び α_1 -AT 値	第4章 総括並びに考察
第6節 α_1 -AG 及び α_1 -AT と各種検査成績との	第5章 結 論

第1章 緒 言

悪性腫瘍患者の血清中に糖質を含んだ複合蛋白, すなわち糖蛋白が増加することは古くより多くの研究者の注目を集めており, これに関する業績は枚挙にいとまない.¹⁾⁻⁴⁾ 中でも Winzler⁵⁾⁻⁸⁾ らによって0.6M過塩素酸可溶で, しかも燐タングステン酸によって沈澱する画分である seromucoid が種々の病態に最もよく反応すると報告されて以来, 本画分について特に多数の検討がなされて来た.⁷⁾⁻¹²⁾ 一方近年に至り蛋白質化学の進歩とあいまって各種蛋白質の免

疫化学的定量法が確立され, 今日では seromucoid の主成分とされている α_1 -Acid glycoprotein (以下 α_1 -AG) や α_1 -Antitrypsin (以下 α_1 -AT) が容易に測定できるようになってきた.

しかしかかる現象を担癌による宿主内部環境の変化として捉え, 腫瘍病変の進展度, 治療効果さらには予後との関連について言及した報告は必ずしも豊富でなく, 特に α_1 -AG, α_1 -AT についてかかる点を追求した成績にはほとんど接することはできない. 従って本編では多数の悪性腫瘍患者について血清 α_1 -AG と α_1 -AT を測定した成績から, これらと肺

癌を初めとする各種悪性腫瘍患者の腫瘍病変の拡がりとの関係についての知見を中心に述べ、第2編では各種制癌療法の効果との関係、さらに予後との関連性を検討した成績を報告する。

第2章 実験対象並びに実験方法

第1節 実験対象

健康人対照例は本学職員及び学生で、採血時になんら疾患を有しない者30名を選んだ。その内訳は20才台16名(男10, 女6), 30才台14名(男9, 女5)である。各種疾患例はすべて我々の内科で入院あるいは外来治療を行なった症例である。検討の対象となった悪性腫瘍の内訳は原発性肺癌85例, 転移性肺癌7例, 胃癌49例, 原発性肝癌10例, 転移性肝癌14例, 各種悪性リンパ腫35例, 白血病26例, その他23例の計249例である。なお α_1 -ATについては転移性肺癌, 白血病その他に一部測定し得なかった症例があり、計230例についての成績を検討した。

また非悪性腫瘍群として慢性肝炎4例, 肝硬変症6例, 胃潰瘍17例, 肺結核症30例の計57例について α_1 -AG及び α_1 -ATの測定を行ない悪性腫瘍群の対照とした。

胃潰瘍, 肺結核症を除いた各種疾患の大多数については、手術あるいは生検による組織診, 穿刺あるいは擦過による細胞診, または剖検によって確診がなされている。

なお以下に示される悪性腫瘍患者の α_1 -AG, α_1 -AT, seromucoidなどの測定値は悪性リンパ腫, 白血病の一部を除きすべて化学療法ないしは放射線療法が開始される前に採血されたものであり、1症例1検体についての成績である。

第2節 実験方法

α_1 -AG及び α_1 -ATはMancini¹³⁾のsingle radial immunodiffusion法に従い、Partigen (Behringwerke)を用い測定した。採血は原則として早朝空腹時に行ない、血清は分離後測定までの期間-20℃で凍結保存した。測定にあたっては既知量の両蛋白を含有する3段階濃度の標準血清を用意し、融解した被検血清は0.85%濃度の食塩水で、 α_1 -AGの場合は4倍に、 α_1 -ATの場合は10倍に希釈し、それぞれを10 μ l容量のマイクロシリンジを用いて2 μ lあて抗体寒天板の小孔に注入し、室温下で水平に静置した。48時間後沈降輪の直径を0.1mmの精度で計測し、各濃度の標準血清より得られた値から標準曲線を作製し、各被検血清の蛋白濃度を算出した。

seromucoidはwinzler¹⁴⁾らの分画法に従いphenol-硫酸法¹⁵⁾で定量したhexose量をもって表わした。またprotein-bound hexose(以下PBH)はWeimer-Moshin¹⁶⁾の方法に従って定量した。

悪性腫瘍病巣の進展度は肺癌については日本肺癌学会による肺癌臨床病期分類¹⁷⁾とUICCのTNM分類委員会によるTNM分類¹⁸⁾により、胃癌も同じくTNM分類¹⁹⁾により、Hodgkin病はRye conferenceによる病期分類²⁰⁾に従って設定した。

第3章 実験成績

第1節 α_1 -AG及び α_1 -ATの測定精度

α_1 -AGの標準曲線は先に述べた測定方法によると62.5mg/dlまで、 α_1 -ATは53.3mg/dlまでは直線関係が示された。4症例(いずれも肺癌)の α_1 -AGと α_1 -ATをそれぞれ別個の抗体寒天板を用いて5回測定しその精度を検討したところ、標準曲線が直線関係を示す範囲内では表-1の如く、その変異係数は α_1 -AGについては2.70—5.58, α_1 -ATについては

表-1 Single radial immunodiffusion 法による α_1 -AG及び α_1 -ATの測定精度の検討
 α_1 -Acid glycoprotein α_1 -Antitrypsin

case	1	2	3	4	1	2	3	4
Plate 1	172	154	100	102	355	300	285	190
2	158	146	102	94	345	295	275	180
3	158	150	92	96	360	305	270	190
4	168	144	108	96	365	270	280	170
5	163	144	104	94	325	285	250	175
6	154	150	106	104	355	270	265	170
mean	162	148	102	98	351	288	271	179
SD	6.8	4.0	5.7	4.3	14.3	15.1	14.4	9.2
coefficient of variation	4.21	2.70	5.58	4.37	4.07	5.24	5.32	5.12

表-2 血清の保存条件と α_1 -AG及び α_1 -ATの測定値

保 存 条 件	α_1 -AG		α_1 -AT	
	症 例 1	症 例 2	症 例 1	症 例 2
① 採血直後	58	186	230	435
② +4℃, 5日間	56	188	245	450
③ -20℃, 5日間	54	192	245	450
④ " 凍結融解5回	56	192	235	450
⑤ -20℃, 30日間	60	182	225	430

(②, ③, ④は同一プレートにて測定)

4.07~5.32であった。

第2節 血清の保存条件による測定値の変動

表-2に示す如く、採血して測定を行なうまで種々の条件で血清を保存し測定値に及ぼす影響を観察したが、今回設定した条件では α_1 -AG, α_1 -ATともに測定誤差を越えるような変動は認められなかった。

第3節 健康人の血清 α_1 -AG及び α_1 -AT値

健康人30名の α_1 -AG及び α_1 -ATの測定を行なった結果、 α_1 -AGは $71.3 \pm 9.0 \text{ mg/dl}$ 、 α_1 -ATは $234.2 \pm 29.0 \text{ mg/dl}$ ($\pm$: SD)であり、正常範囲を平均値 ± 2 標準偏差とすれば α_1 -AGの正常値は $53.3 \sim 89.3 \text{ mg/dl}$ 、 α_1 -ATのそれは $176.2 \sim 292.2 \text{ mg/dl}$ となるが、今回は便宜上それぞれ $53 \sim 90$, $175 \sim 295 \text{ mg/dl}$ を正常値に設定した。

第4節 非悪性腫瘍患者の血清 α_1 -AG及び α_1 -AT

慢性肝炎、肝硬変症、胃潰瘍及び治療中の肺結核症患者の血清 α_1 -AG, α_1 -ATの成績は図-1, 2に示す如くである。すなわち慢性肝炎・肝硬変症群で

は半数以上が α_1 -AGの減少を呈したが、 α_1 -ATは全例がおおよそ正常範囲内にとどまった。胃潰瘍患者では α_1 -AG, α_1 -ATともに全例正常範囲にあったが α_1 -ATがやや低値を示す傾向にあり、治療中の肺結核症患者では30例中8例の α_1 -AGが高値をとり、約半数の α_1 -ATが高値を示した。なお α_1 -AG高値の8例ではいずれも α_1 -ATは高値を示した。 α_1 -AGと α_1 -ATの相関度を肺結核症について検討したところ $r=0.757$ と比較的密な相関が観察された。

第5節 各種悪性腫瘍患者の血清 α_1 -AG及び α_1 -AT

図-1, 2の如く各種悪性腫瘍患者の血清 α_1 -AGと α_1 -ATは多くの症例で高値を示したが、これらはすべて進展期の症例であり、病巣が小さく、かつ限局した症例では正常値を呈する傾向が認められた。すなわち α_1 -AGが正常範囲にある症例は検索された各種悪性腫瘍の $1/4$ を占め、また約 $1/5$ の症例の α_1 -ATが正常値を示したが、そのほとんどは自覚症状を伴わない初期の症例であった。また5例の

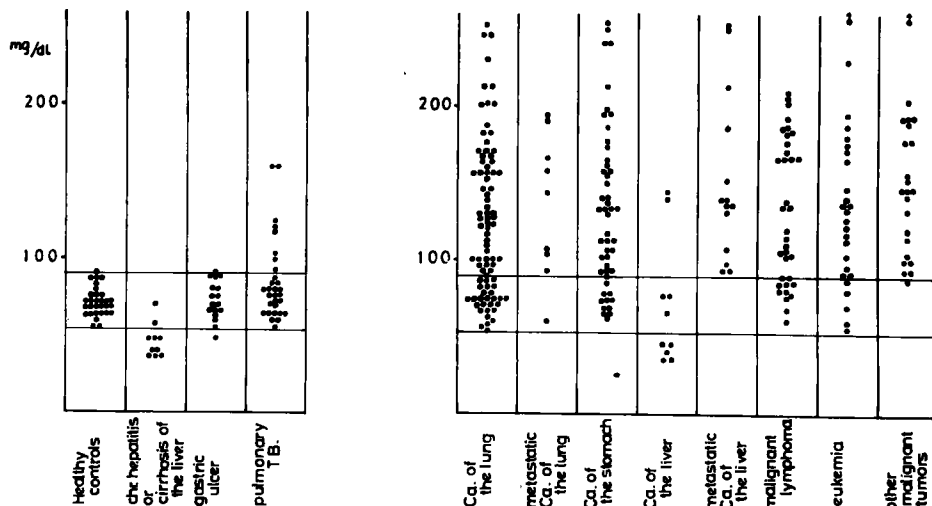
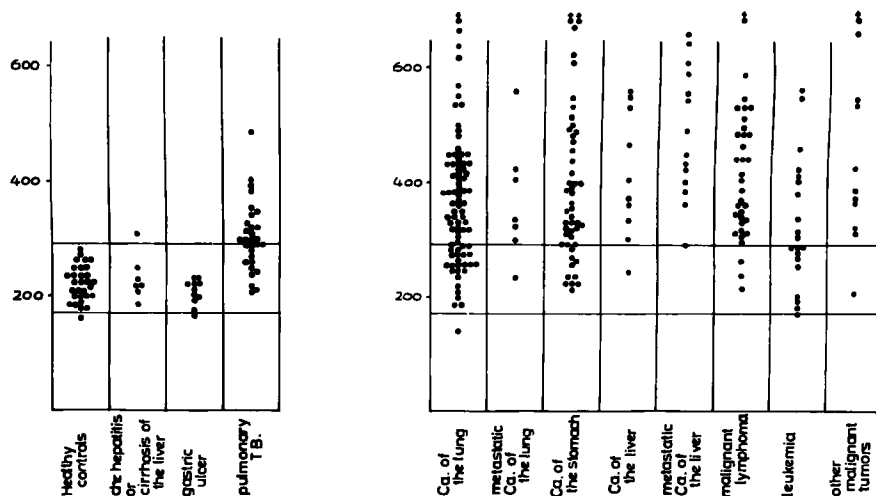
図1. 健康人及び各種疾患々者の血清 α_1 -AG値

図2. 健康人及び各種疾患患者の血清 α_1 -AT値

α_1 -AGが例外的に正常値以下の値を呈したが、これらはすべて原発性肝癌症例であり、その α_1 -AT とは著しい解離を示した。

なお α_1 -AG の最高値は全身性の転移巣を有する Grawitz 腫瘍の 360mg/dl であり、 α_1 -AT も同症例の 900mg/dl が最高値であった。逆に α_1 -AG の最低値は原発性肝癌症例の 32mg/dl であり、 α_1 -AT の最低値は肺癌症例の 140mg/dl であった。

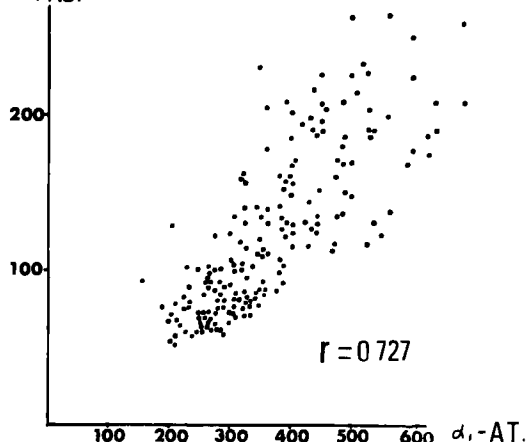
第6節 α_1 -AG 及び α_1 -AT と各種検査成績の対比

原発性肝癌症例では先に述べた如く α_1 -AG と α_1 -AT が解離した成績を示すので、ここでは肝癌を除外した未治療の悪性腫瘍を対象とした。

第1項 α_1 -AG と α_1 -AT の関係

図-3の如く血清 α_1 -AG と α_1 -AT には $r=0.727$

図3. 血清 α_1 -AGと α_1 -ATの関係
 α_1 -AG.



なる順相関が得られたが、この関係は各種疾患別に検討しておりその成績は後に述べることにする。

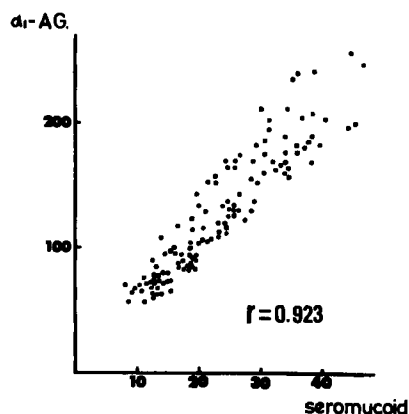
第2項 α_1 -AG 及び α_1 -AT と seromucoid, PBH の関係

seromucoid と α_1 -AG には $r=0.923$ とほぼ完全相関に等しい関係が成立したが、seromucoid と α_1 -AT の相関は $r=0.775$ と前者に比してやや疎であった(図-4)。

血清中に存在するすべての糖蛋白質量の指標として測定された PBH と α_1 -AG には $r=0.809$, α_1 -AT と PBH には $r=0.682$ とそれぞれ有意の順相関が成立したが(図-5), 図からも知れる如く PBH の増加に比べて α_1 -AG 及び α_1 -AT の増加がより著明で、正常範囲にある症例の α_1 -AG/PBH, α_1 -AT/PBH が概ね 0.7, 2.1 であるのに対し、増加の著しい症例

図4.

1) 血清 α_1 -AGとseromucoidの関係



2) 血清 α_1 -ATとseromucoidの関係

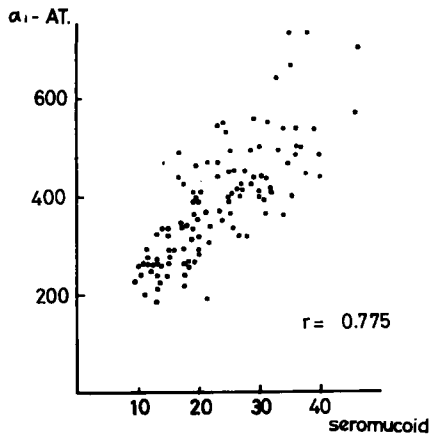
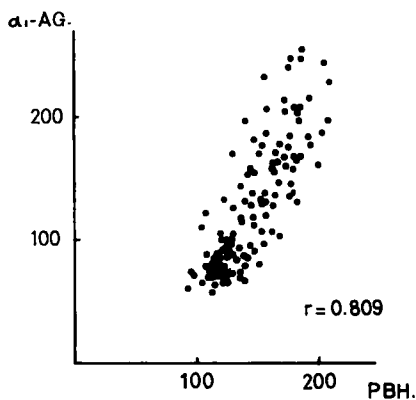
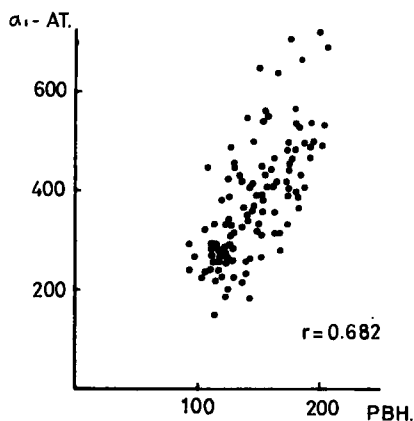


図 5 .

1) 血清 α_1 -AGとPBHの関係



2) 血清 α_1 -ATとPBHの関係



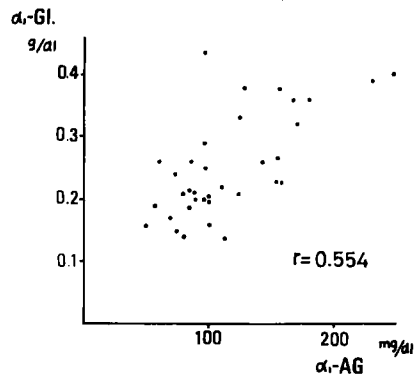
ではこの比がそれぞれ1.0, 3.0 以上となり, α_1 -AG 及び α_1 -AT は PBH に比べて病期の進展により敏感に反応することを示唆する成績を得た。

また α_1 -AG と α_1 -AT は電氣的易動度から α_1 -Glo-

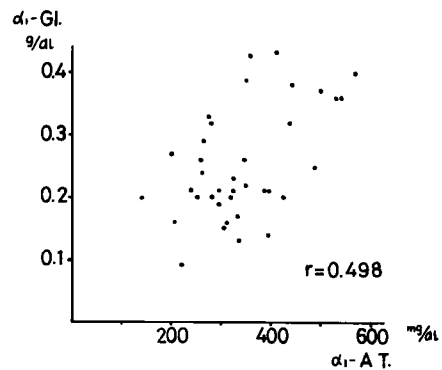
bulin に含まれるが, これらと cellulose acetate 膜電気泳動から densitometric に算出した α_1 -Globulin 量との相関を肺癌患者について検討したところ (図-6), これらの間には有意の順相関が成立したが, 特に密な関係を得るに至らなかった。

図 6 .

1) 血清 α_1 -AGと α_1 -Globulinとの関係



2) 血清 α_1 -ATと α_1 -Globulinとの関係



第3項 α_1 -AG 及び α_1 -AT と血漿 Fibrinogen 量, 血沈値及び血清 LDH 活性との関係

肺癌症例についてこれらの関係を検討したところ, α_1 -AG, α_1 -AT と Fibrinogen の間には図-7 に示す如く, それぞれ $r=0.720$, $r=0.746$ とかなり密な順相関が存在し, 血沈値の間にもそれぞれ $r=0.505$ (図-8), $r=0.512$ と順相関の傾向が示された。しかし血清 LDH 活性の間には有意の相関は示されなかった (図-9)。

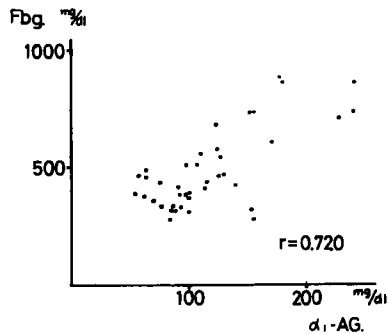
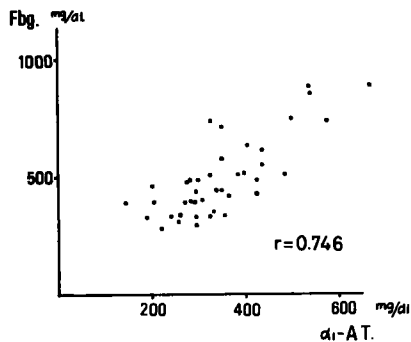
第7節 各種疾患別 (悪性腫瘍) の血清

α_1 -AG 及び α_1 -AT

以下疾患別に肺癌, 胃癌, 肝癌, 悪性リンパ腫などの進展度との関連を検討した成績について述べる。

第1項 肺 癌

図 7.

1) 血清 α_1 -AG と Fibrinogen との関係2) 血清 α_1 -AT と Fibrinogen との関係

原発性肺癌症例 85 例を臨床病期別に分類し、 α_1 -AG と α_1 -AT については全例、seromucoid と PBH はその内の 76 例について検討した。その成績を表-3 に示すが病巣が肺内に限局する stage I の α_1 -AG, α_1 -AT, seromucoid 及び PBH はいずれも健康人と有意差は認められなかった。臨床的に肺門リンパ節転移が証明される stage II 症例の α_1 -AG

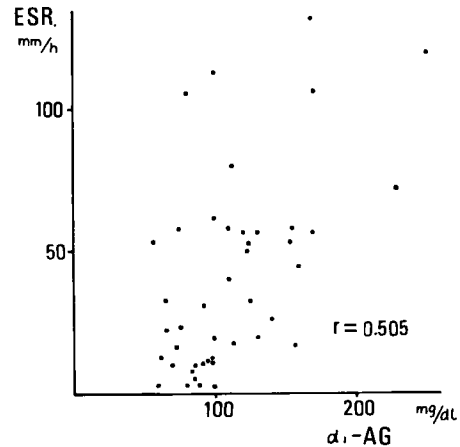
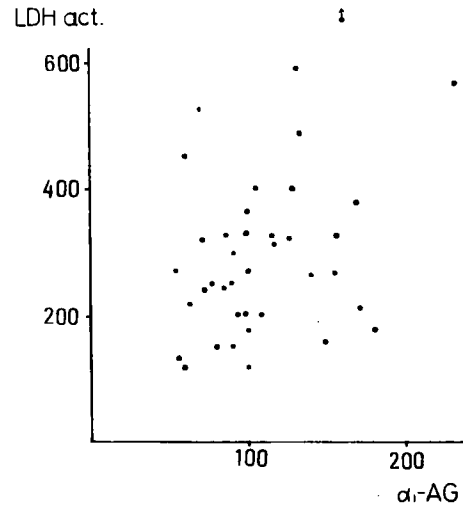
図 8. 血清 α_1 -AG と血沈値の関係図 9. 血清 α_1 -AG と LDH 活性の関係

表-3 肺癌, 臨床病期別の血清 α_1 -Acid glycoprotein, α_1 -Antitrypsin, seromucoid, protein-bound hexose 量

	No. of cases	α_1 -AG	α_1 -AT	No. of cases	seromucoid	PBH
healthy control	30	71.3 $\pm$ 9.0	234.2 $\pm$ 29.0	20	12.2 $\pm$ 1.3	114.1 $\pm$ 7.7
Stage I	22	78.2 $\pm$ 23.0	280.5 $\pm$ 60.7	18	14.4 $\pm$ 3.6	121.5 $\pm$ 12.9
II	26	123.9 $\pm$ 42.7	350.1 $\pm$ 90.8	20	22.3 $\pm$ 6.5	142.1 $\pm$ 24.9
III	16	155.8 $\pm$ 33.1	447.2 $\pm$ 114.3	12	28.8 $\pm$ 5.4	157.8 $\pm$ 12.5
IV	21	149.6 $\pm$ 54.0	407.9 $\pm$ 114.9	16	25.3 $\pm$ 6.1	149.7 $\pm$ 19.4

(mg/ α l)

* determined as hexose

t-value		α_1 -AG	α_1 -AT	seromucoid	PBH
control	$\longleftrightarrow$ stage I	1.426 (n.s)	1.663 (n.s)	1.404 (n.s)	1.511 (n.s)
Stage I	$\longleftrightarrow$ stage II	4.482 ($p < 0.001$)	2.955 ($p < 0.01$)	4.469 ($p < 0.001$)	2.995 ($p < 0.01$)
stage II	$\longleftrightarrow$ stage III	2.548 ($p < 0.02$)	3.048 ($p < 0.005$)	2.642 ($p < 0.02$)	1.362 (n.s)

は stage I に比べて明らかに高値であり ($P < 0.001$) stage II と stage III の α_1 -AG にも 5 % 以下の危険率で有意差が示されたが, stage IV は stage III に比べむしろ低値の傾向が示された. α_1 -AT と seromucoid についても stage I と II, stage II と III の間に有意差がみられたが, PBH は II と III で差を認めなかった.

各 stage 間の t-value を下段に示すが, α_1 -AG と seromucoid はよく類似し stage I と II の間に大きな値が得られたが, α_1 -AT の場合は若干異なり, stage II と III の間により明瞭な差を示す数値が得られた.

以上の如く臨床病期分類による stage I と II の α_1 -AG 及び α_1 -AT には推計学的に有意の差が認められたが, 手術を行なった 17 例の stage I 症例 (X 線検査を含む種々の臨床検査の結果, 肺門リンパ節転移が否定されたもの) のうち, 手術時に得られた肺門部リンパ節の病理組織検査で転移が確認された症例が 5 例存在し, α_1 -AG 及び α_1 -AT についてこれら 5 例と転移陰性の 12 例を比較したところ, ほとんど差を認めることはできなかった (図-10).

図10. Stage I 症例の手術所見と術前血清 α_1 -AG α_1 -AT

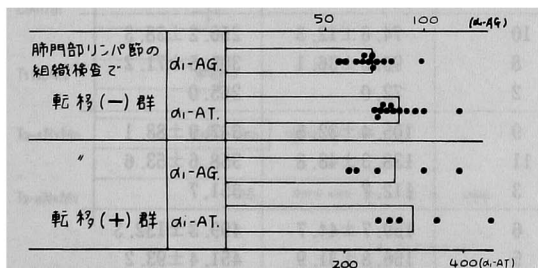
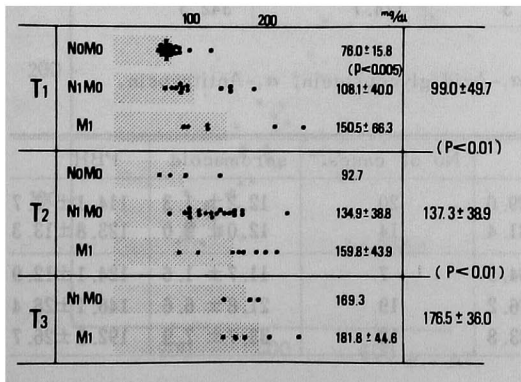


図11. 肺癌TNM分類による病巣の拡がり と血清 α_1 -AG.



次に TNM 分類可能な 75 例について各々の α_1 -AG を集計したところ (図-11), T_1 と T_2 , T_2 と T_3 の間にはそれぞれ 1 % 以下の危険率で有意差が認められ, 肺癌の血清 α_1 -AG は原発腫瘍の大きさに相関 ($r=0.58$) する成績が得られた. また T_1 に属する症例で, 肺門部リンパ節転移の認められない症例 (N_0) と肺門部リンパ節転移陽性の症例 (N_1) の α_1 -AG を比較したところ, N_1 症例が明らかに高値であり ($P < 0.005$), 遠隔転移を有する症例 (M_1) ではさらに高値をとる傾向が認められた.

図-12 に TNM に従って分類された各群の α_1 -AT についての成績を示す. α_1 -AG の場合と同様に T_1 と T_2 , T_2 と T_3 の α_1 -AT はそれぞれ 1 % 以下の危険率をもって有意差があり, 腫瘍の大きさと血清 α_1 -AT に相関傾向が示された ($r=0.51$).

なお, 一般に M_1 症例では α_1 -AG, α_1 -AT とともに高値を呈するが, その傾向は Pancoast 症候群及び

図12. 肺癌TNM分類による病巣の拡がり と血清 α_1 -AT.

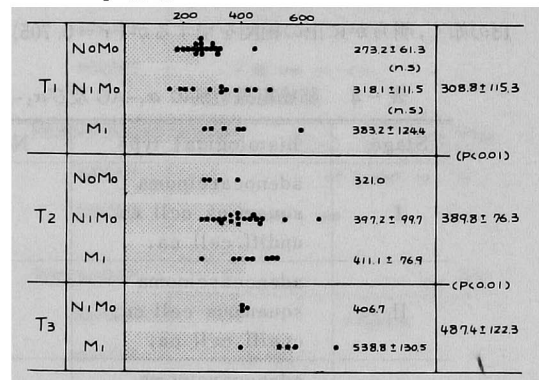
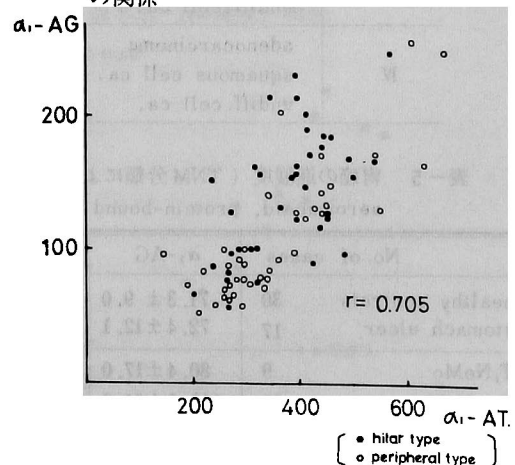


図13. 肺癌患者における血清 α_1 -AG と α_1 -AT の関係



肝転移群に著しく、逆に原発腫瘍が小さく鎖骨上窩リンパ節転移 (M_{10}) を有する症例では比較的低値が認められた。また肝硬変症を合併した原発性肺癌においては α_1 -AG は全経過を通じ正常範囲内にとどまった。

原発性肺癌における α_1 -AG の最低値は $T_1N_0M_0$ の 51mg/dl 、最高値は T_1M_{1c} (肝転移) 252mg/dl であり、 α_1 -AT の最低値は $T_1N_1M_0$ 症例の 140mg/dl 、最高値は T_3M_{1a} (Pancoast 症候群) の 702mg/dl であった。これら肺癌症例で、 α_1 -AG が正常値 ($53\sim 90\text{mg/dl}$) を示す症例は T_1 36例中22例の61% ($N_0: 16/18$, $N_1: 6/12$, $M_1: 0/6$)、 T_2 31例中4例の13% ($N_0: 2/4$, $N_1: 1/19$, $M_1: 1/8$) に見られたが、 T_3 には正常値を示す症例は存在しなかった。 α_1 -AT については T_1 36例中半数の18例 ($N_0: 12/18$, $N_1: 4/12$, $M_1: 2/6$)、 T_2 31例中5例の16% ($N_0: 2/4$, $N_1: 3/19$) が正常値を示したが、 T_3 には α_1 -AG と同様正常値を示す症例は認められなかった。

肺癌患者における α_1 -AG と α_1 -AT の関係は図—13の如く、明らかに正の相関を呈するが ($r=0.705$)

後に述べる胃癌や悪性リンパ腫ほどには密な相関々係は示されなかった。すなわち図からも知れる如く末梢型肺癌では $r=0.848$ と α_1 -AG と α_1 -AT は密に相関するが、中心型肺癌では α_1 -AT に比べて α_1 -AG の増加が著明な症例が多いためばらつきが大きくなり、従って両者の相関は $r=0.559$ と著しく疎であった。

肺癌組織型別の血清 α_1 -AG 及び α_1 -AT は表—4の如くであり stage III を除けば α_1 -AG、 α_1 -AT とともに扁平上皮癌に高値の傾向が見られたがその差は著しいものではなかった。

第2項 胃 癌

49例の胃癌及びその対照として17例の胃潰瘍患者について検討した成績を表5に示す。胃潰瘍のうち7例はやや陳旧化した症例であったが、これらと新鮮例の α_1 -AG、 α_1 -AT には差は認められなかった。なお、ここにあげた $T_1N_0M_0$ 症例9例のうち7例は病巣が粘膜内に限局しており、いわゆる早期胃癌に相当する症例であることが手術の結果確認された。

胃潰瘍症例の α_1 -AT は健康人に比べてやや低値であり、胃癌 $T_1N_0M_0$ 症例の α_1 -AT は胃潰瘍症例

表—4 肺癌組織型別の α_1 -AG 及び α_1 -AT

Stage	histological type	No. cases	α_1 -AG	α_1 -AT
I	adenocarcinoma	10	74.6 ± 12.3	256.2 ± 38.3
	squamous cell ca.	8	90.3 ± 36.1	305.5 ± 71.2
	undiff. cell ca.	2	72.0	265.0
II	adenocarcinoma	9	105.4 ± 32.5	347.9 ± 88.1
	squamous cell ca.	11	138.3 ± 48.8	358.6 ± 53.6
	unaiff. cell ca.	3	112.7	351.7
III	adenocarcinoma	6	159.7 ± 44.7	499.3 ± 132.3
	squamous cell ca.	5	156.8 ± 31.9	451.4 ± 93.2
	undiff. cell ca.	3	139.3	372.3
IV	adenocarcinoma	7	134.3 ± 52.8	343.2 ± 74.4
	squamous cell ca.	8	152.1 ± 51.6	396.5 ± 69.4
	undiff. cell ca.	3	124.7	342.3

表—5 胃癌の進展度 (TNM 分類による) と血清 α_1 -Acid glycoprotein, α_1 -Antitrypsin, seromucoid, protein-bound hexose 量

No of cases	α_1 -AG	α_1 -AT	No of cases.	seromucoid	PBH
healthy controls	30	71.3 ± 9.0	20	12.2 ± 1.3	114.1 ± 7.7
stomach ulcer	17	72.4 ± 12.1	14	12.0 ± 2.0	123.8 ± 13.3
$T_1N_0M_0$	9	80.4 ± 17.0	7	11.7 ± 1.6	124.1 ± 12.9
$T_2-N_1M_0$	21	115.3 ± 34.2	19	21.8 ± 6.6	146.1 ± 28.4
M_1	19	176.8 ± 47.5	12	33.7 ± 7.9	192.5 ± 26.7

より若干高値を示したが ($P < 0.05$), α_1 -AG, seromucoid, PBH には差は認められなかった. 拡大した病巣を有する T_2 - M_0 症例の α_1 -AG, α_1 -AT 及び seromucoid は $T_1N_0M_0$ 症例に比較して著明な高値を呈したが, PBH には有意差を認め得なかった. t-value は seromucoid で最も大きく ($t = 3.964$), 次いで α_1 -AT, α_1 -AG の順であり, 胃癌の場合は seromucoid が最もよく反応した. 遠隔転移を示す症例 (M_1) の α_1 -AG, α_1 -AT, seromucoid 及び PBH は遠隔転移のない症例 (T_2 - M_0) より明らかに高値であった ($P < 0.001$). 各症例の α_1 -AG 値を図-14に示すが, $T_1N_0M_0$ で最も高い値を示した症例は手術の結果筋層に達する浸潤が認められた. また M_1 症例の中でも, 癌性腹膜炎を合併する症例の血清 α_1 -AG 及び α_1 -AT はそれぞれ 209.8 ± 37.2 mg/dl, 559.4 ± 124.1 mg/dl であり, 肺癌の癌性胸膜炎合併症例 (α_1 -AG: 156.6 ± 24.9 , α_1 -AT: 455.9 ± 110.0 mg/dl) に比べ明らかに高値であった.

本疾患の α_1 -AG と α_1 -AT の関係は図-15の如く

図14. 胃癌TNM分類による病巣の拡がりとお α_1 -Acid glycoprotein

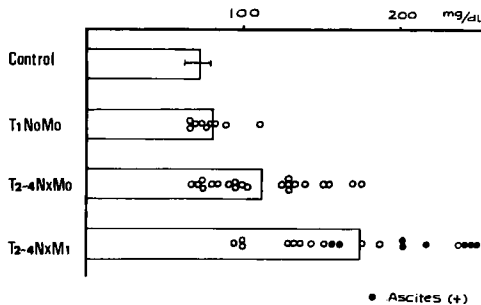
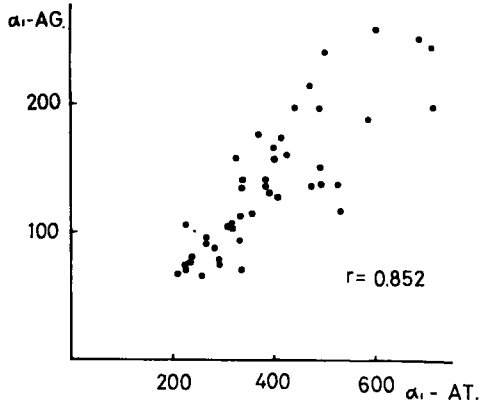


図15. 胃癌患者における血清 α_1 -AGと α_1 -ATの関係



であり, 肺癌の場合よりも両者には密な相関々係が認められ ($r = 0.852$), 進展期においては α_1 -AT の増加が α_1 -AG に優先する傾向が示された. なお胃癌における α_1 -AG の最高値は M_1 症例 (癌性腹膜炎) の 256 mg/dl, 最低値は $T_1N_0M_0$ 症例の 64 mg/dl であり, α_1 -AT の最高値は同じ M_1 症例の 730 mg/dl, 最低値は $T_1N_0M_0$ 症例の 215 mg/dl であった. また $T_1N_0M_0$ のうち, いわゆる早期胃癌に属する症例の α_1 -AG 及び α_1 -AT はすべて正常範囲内にとどまった.

癌性腹膜炎を合併する胃癌において血清 α_1 -AG をはじめ α_1 -AT, seromucoid, PBH が高値を示すことは既に述べたが, これらを含む12例の癌性腹

図16. 癌性腹膜炎症例における血清と腹水の糖蛋白レベルの対比

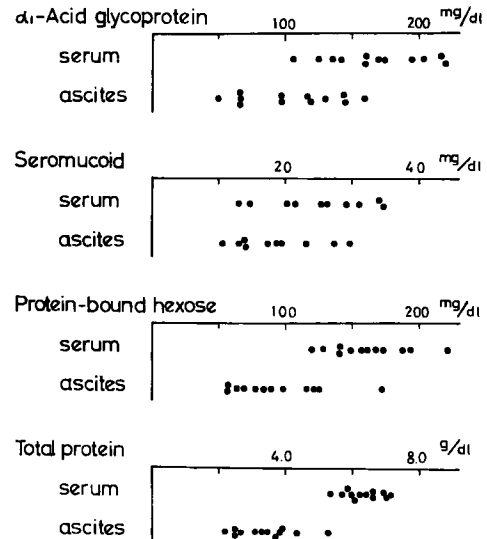
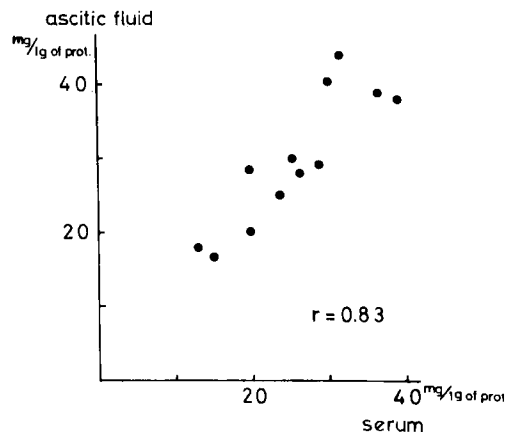


図17. 癌性腹膜炎症例における血清 α_1 -AG濃度と腹水 α_1 -AG濃度の関係

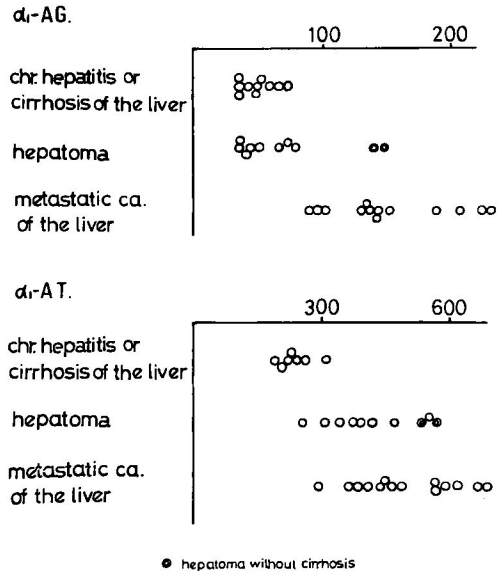


水について α_1 -AG, sromucoid, PBH の測定を行い血清レベルとの対比を試みた。その成績は図-16の如く単位容積あたりでは α_1 -AG, seromucoid, PBH, 総蛋白のいずれも血清値の方が高く、個々の症例で比較してもこれらの腹水レベルが血清レベルを越えた症例は存在しなかった。しかし図-17に示す如く個々の症例で血清と腹水の α_1 -AG を蛋白1gあたりに換算して対比してみると、これらには明らかな相関 ($r=0.832$) が認められ、しかも蛋白1gあたりでは α_1 -AG が腹水中により高濃度に存在することが明らかとなった。

第3項 原発性肝癌及び転移性肝癌

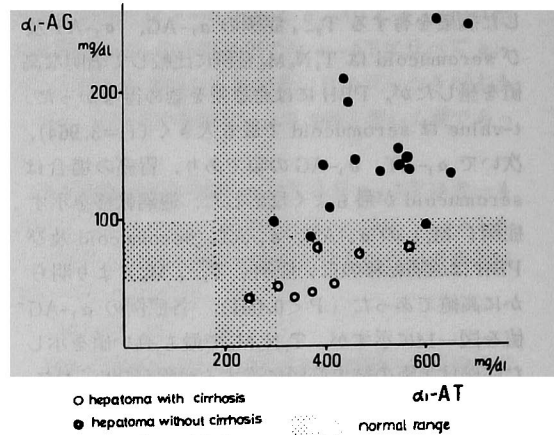
原発性肝癌10例、転移性肝癌13例、対照として慢性肝炎・肝硬変症10例(それぞれ4例と6例)の α_1 -AG と α_1 -AT について検討した成績を図-18に示す。

図18. 各種肝疾患々者の血清 α_1 -AG 及び α_1 -AT 値



慢性肝炎・肝硬変症の α_1 -AG は $32 \sim 72 \text{ mg/dl}$ 、平均 $48.3 \pm 10.9 \text{ mg/dl}$ と健康人より明らかに低値であったが ($P < 0.005$)、 α_1 -AT は $231.4 \pm 40.6 \text{ mg/dl}$ と全くの正常値を示した。原発性肝癌例の α_1 -AG は $36 \sim 146 \text{ mg/dl}$ の範囲にあり、平均 $68.7 \pm 41.2 \text{ mg/dl}$ と著しく大きな分散を示したが、並はずれた高値を呈する肝硬変症を合併しない2例の原発性肝癌を除外すると、平均 $50.1 \pm 14.6 \text{ mg/dl}$ となり、この値は慢性肝炎・肝硬変症群とほとんど差がなく、健康人と比較すると明らかに低値であった。一方原発性肝癌

図19. 原発性肝癌及び転移性肝癌における血清 α_1 -AG と α_1 -AT の関係

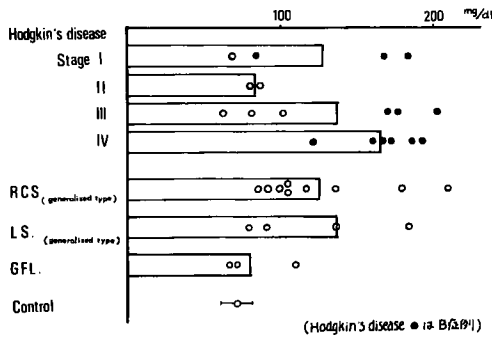
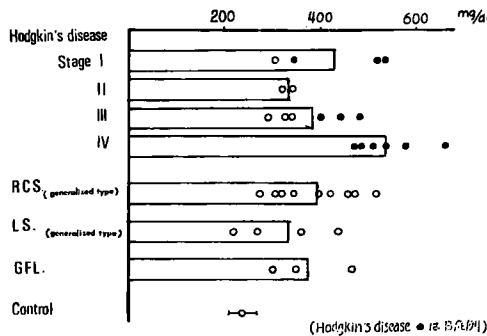
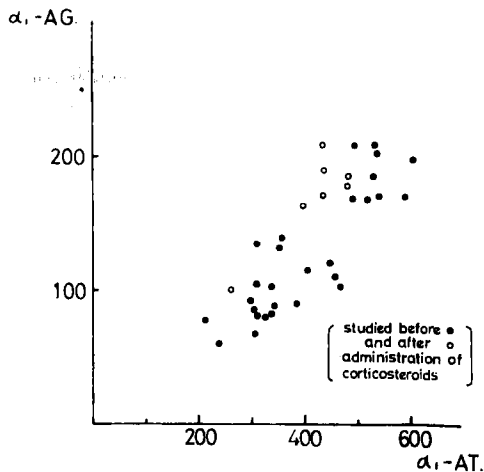


の α_1 -AT は $246 \sim 560 \text{ mg/dl}$ 、平均 $413.0 \pm 110.3 \text{ mg/dl}$ であり、健康人及び慢性肝炎・肝硬変症群に比べ著しく高値を呈した ($P < 0.001$)。転移性肝癌では α_1 -AG と α_1 -AT はともに著しく高値であり、全例が正常値以上の値を示した。

次に原発性肝癌と転移性肝癌における血清 α_1 -AG と α_1 -AT の関係を図-19に示す。原発性肝癌では、 α_1 -AG は全例正常ないしは正常値以下でありながらその α_1 -AT はほとんどの症例で増加しており、転移性肝癌では大多数の症例において α_1 -AG と α_1 -AT が増加するが、増加の程度には平行性が見られず、ためにこれらの疾患群における α_1 -AG と α_1 -AT の相関は著しく疎であった。

第4項 悪性リンパ腫

Hodgkin 病18例、細網肉腫症9例、リンパ肉腫症4例、巨大濾胞性リンパ腫3例の計34例の悪性リンパ腫について測定された α_1 -AG と α_1 -AT の成績を図-20, 21に示す。これらの中には当科を受診する前に、他院で corticosteroid を含むいくつかの薬剤が既に投与されている症例がかなり含まれている (Hodgkin 病4例、細網肉腫症3例)。悪性リンパ腫の α_1 -AG は正常値から異常高値まで広い分散を示し(34例中11例が正常値)、各タイプの悪性リンパ腫間にも明瞭な差が見られず、Hodgkin 病においても各 stage の間に明らかな差異は認められなかった。一方 α_1 -AT は α_1 -AG に比べて分散がやや小さく、正常値を呈する症例は3例のみで、異常高値を示す症例も少数にとどまったが、 α_1 -AG 同様各タイプによる差及び Hodgkin 病の stage による差は明瞭には示されなかった。

図20. 各種悪性リンパ腫患者の α_1 -Acid glycoprotein値図21. 各種悪性リンパ腫患者の α_1 -Antitrypsin値図22. 悪性リンパ腫患者における血清 α_1 -AGと α_1 -ATの関係

しかし Hodgkin 病において発熱、痒疹などを伴う B 症例では A 症例に比べて α_1 -AG, α_1 -AT とともに明らかな高値が認められた ($P < 0.001$).

悪性リンパ腫症例における α_1 -AG と α_1 -AT の関

係は図-22の如く既に述べた各種悪性腫瘍の場合と同様比較的密な相関が見られたが ($r = 0.749$), 測定時既に corticosteroids を含む各種薬剤が投与されている症例では α_1 -AT が低値をとる傾向が示された.

第4章 総括並びに考案

担癌宿主で血清糖蛋白レベルが上昇することは、各種の悪性腫瘍患者や実験腫瘍を移植された動物についての多数の成績からみても疑いない実事であるが、この現象が担癌宿主にとって特異的かという点を決してそうではなく、診断的価値にしても必ずしも有意義とはいえないようである。 α_1 -Fetoprotein は別として、かつて異常蛋白ないしは特異的ともいふべき糖蛋白が報告されたこともあったが^{21)~23)}多くはその後否定されている^{24)~27)}

血清糖蛋白増加の原因として、傷害または炎症を生じた局所あるいは盛んな増殖を行なっている細胞から生じた糖蛋白の血中への直接流入²⁸⁾炎症ないしは腫瘍組織における非、あるいは低含糖蛋白の消費の亢進による糖蛋白の相対的増加²⁹⁾などが想定されたが、¹⁴C-Glucosamine や ¹⁴C-Galactose などを利用した実験や^{30)~32)}剔出肝の灌流実験の成績³³⁾から、血清糖蛋白の生合成部位はおそらく肝に間違いあるまいとされており、腫瘍組織とか炎症局所から遊離する未知の humoral factor が直接あるいは間接に糖蛋白合成の主要臓器である肝に作用して、糖蛋白合成を促進せしめることによると推論されている。

以上の如く悪性腫瘍患者における血清糖蛋白の増加は、現象としては非特異的とされながらも興味を持たれているのは糖蛋白増加を来す詳細な mechanism について、さらにはこれらの生体内での機能について未だ多くの未解決の問題が残されているからに外ならない。最近 Apffel³⁴⁾は肝で合成され、かつ sialic acid, hexosamine, hexoseなどを比較的多量含有する十数個の糖蛋白、すなわち α_1 -Acid glycoprotein, α_1 -Antitrypsin, Haptoglobinなどをあげ、Antibody に対応するものとして Symbody なる概念を展開し、腫瘍細胞と糖蛋白の物理化学的な干渉により腫瘍細胞の antigenic expression が抑制されるのみならず、免疫担当細胞の活性をも減弱せしめ、担癌宿主を免疫寛容状態に導くといった興味深い見解を述べているが、さらに実験的、臨床的なうらづけが必要と思われる。

古くは血清糖蛋白の指標として種々の蛋白結合糖

(hexose, hexosamine, sialic acid, fucose) が測定され、続いて seromucoid 分画の定量とか濾紙電気泳動法による血清蛋白結合糖の分画別定量^{35), 36)}が行われ、次第に α_1 -位の糖蛋白が注目されるようになって来た。近年 Mantini¹³⁾により免疫化学的方法による微量蛋白の定量法が確立され、免疫グロブリンを初めとする種々の蛋白質が容易に分別定量で

きるようになった。血清の過塩素酸可溶性画分を種々の方法でさらに分画した成績^{37) - 39)}では α_1 -AGがその主成分をなし、他に α_1 -AT、少量の変性した Haptoglobin や Albumin が同定されており、seromucoid の主たる構成成分は α_1 -AGと α_1 -ATと考えられている。

α_1 -AG 及び α_1 -AT は表 6⁴⁰⁾の如く比較的大量の

表-6 α_1 -AG 及び α_1 -AT の物理化学的性状

Names	Synonyms	Molecular weight	Sedim. co-efficient	Iso-electric point	Total carbohydrate %	Sialic acid %
α_1 -Acid glycoprotein	orosomucoid α_1 -seromucoid MP-1	44, 100	3. 11	2. 7	41. 4	12. 1
α_1 -Antitrypsin	α_1 -glycoprotein α_1 -3. 5-glycoprotein α_1 -globulin, PS-2 C α_1 -trypsin inhibitor.	45, 000	3. 41	4. 0	12. 4	3. 6

糖質を含み、分子量はそれぞれ44, 100, 45, 000と小型の蛋白に属し、いずれも電気的には α_1 -Globulin 位に易動度を有する糖蛋白である。これらについては既に acute phase reactant としてリウマチ様関節炎、⁴¹⁾手術操作、⁴²⁾骨折、⁴³⁾心筋梗塞、⁴⁴⁾潰瘍性大腸炎⁴⁵⁾などについての成績が報告されており、疾患の重症度との関連、薬剤による治療効果との関係や経時的変動などが論議されている。しかし悪性腫瘍に関してはこれら α_1 -AGや α_1 -ATについての知見は必ずしも豊富ではなく、^{46) - 48)}未だ多数の症例について検討された成績にはほとんど接することはできない。

著者は腫瘍-宿主相関の観点から、かかる点を留意しつつ約250例の悪性腫瘍患者の血清 α_1 -AGと α_1 -ATを測定した。まず Mancini ら¹³⁾によって確立された免疫化学定量法の精度であるが、彼自身の詳細にわたる検討の結果、定量法として十分満足できる成績が示されている。また谷内ら⁴⁹⁾は Partigen を用いた成績から、同一プレート内での変異係数は α_1 -AG 3.6, α -AT 3.1と報告しており、同じく Partigen を用いた著者の成績からも定量法として一応批判に耐え得るものと考えられる。また Störiko⁵⁰⁾は凍結乾燥を行なった場合 α_1 -AGは安定であるが、 α_1 -AT分子は比較的容易に凝集し拡散能が低下するため、実測値が低値を示すことがあると述べている。著者の検討では採血から測定まで-20℃1ヶ月の保存とか、数回の凍結融解操作が測定値に影響を及ぼす所見は認められなかった。

著者は、20才台から30才台までの健康人血清から α_1 -AGと α_1 -ATの正常値を算出したが、 α_1 -AGは Störiko⁵⁰⁾及び Augener⁵¹⁾の報告値に比べて低く、谷内ら⁴⁹⁾の成績に一致し、 α_1 -ATは Augener⁵¹⁾谷内ら⁴⁹⁾の示す値にはほぼ一致した。谷内ら⁴⁹⁾は本邦人の正常値を年齢別に算出し、 α_1 -AG及び α_1 -ATは加齢とともに次第に低値をとるが、 α_1 -ATの場合特に女性に著しい年齢差が生ずると報告している。従って有患者を対象とする場合にも年齢の要素を考慮してデータ処理を行う必要があると考えられるが解析の上で種々の制約が生じるため今回は年齢の因子は一応除外して検討を行なった。

この様な条件の設定で各種疾患の α_1 -AG及び α_1 -ATの測定成績を眺めてみると、各種悪性腫瘍患者ではこれらの糖蛋白は一般に高値を呈するが、病巣が限局した症例では正常範囲にとどまる症例も多数存在し、逆に活動性の結核症のような炎症性疾患では増加が見られるところから診断的価値は必ずしも高くはない。しかし癌が存在することによる担癌宿主の内部環境の変化に対応するものとして血清糖蛋白の増加と言う現象を捉え、宿主内での腫瘍の発生部位、その進展度あるいは組織所見と対比するといくつかの興味深い所見が示される。

すなわち肺癌では臨床病期I期で α_1 -AG、 α_1 -ATが異常値を呈する症例は稀で、II期の肺門リンパ節転移を来すに至って初めて高値が示されており、さらに TNM 分類を適用し原発腫瘍の大きさ、肺門リ

ンパ節転移、遠隔転移などの各因子を加味して検討した成績から、原発腫瘍の大きさや転移巣の拡がりの程度が血清中のこれら糖蛋白レベルに比較的忠実に反映されていることが明らかになった。しかし著者らが各種臨床検査の結果 stage I とした症例の中には手術時得られた肺門リンパ節の病理組織検査で転移が証明された症例が含まれており、組織レベルで転移陰性であった症例に比べて、これらの α_1 -AG 及び α_1 -AT はやや高値の傾向にあったものの推計学的有意差はなく、血清 α_1 -AG 及び α_1 -AT 値からかかる微細な組織レベルの変化を類推することはできなかった。

一方著者ら⁵²⁾は肺癌について、これら血清糖蛋白の成績に、Fibrinogen, LDH, Cholinesterase などの成績を加味した病態生理学的 staging を試み臨床病期分類を対比した結果、病態生理学的に excellent に属する症例は概ね根治手術可能例であり、また非手術例の生存期間はむしろこの病態生理学的 stage によく平行する成績を得ている。従って肺癌症例については従来の基準によって病期を設定するとともに、病態生理学的背景因子たるこれら血清糖蛋白の成績を加味すれば、さらに正確な進展度の把握が可能となり、治療法の選択や予後の推定にも資するところが大きくなるであろう。

胃癌についてはその進展度と seromucoid の関係が石山⁵³⁾有賀⁵⁴⁾齊藤ら⁵⁵⁾によって詳細に検討され、血清 seromucoid 値と stage 別にみた胃癌の進展度が平行する成績が示されているが、さらに有賀⁵⁴⁾らは stage のみならず CAT, SAT, INF についての進行度とも平行すると述べている。著者の集計は未だ 49 例と少数であり、しかも非手術例が多数をしめたため、TNM 分類によって大まかに病巣の拡がりを表現するにとどまったが、胃潰瘍、早期胃癌に比べ進行癌の α_1 -AG 及び α_1 -AT は明らかに高く、特に癌性腹膜炎のそれは著しく高値であった。しかし肺癌で癌性胸膜炎を合併した症例ではかかる α_1 -AG, α_1 -AT の高値は認められず同じ漿膜炎でありながら門脈支配領域の漿膜反応において著明な高値が見られたことは、これら糖蛋白の生合成機構を考える上に興味深い所見である。

なお個々の症例の腹水中の α_1 -AG と血清中のそれを蛋白比で表わした場合、これは明らかな相関を示し、また蛋白あたりの α_1 -AG が腹水中で高いことは糖蛋白の生合成が炎症ないしは腫瘍組織で行なわれるとした Catchpole⁵⁶⁾の仮説を支持する如く見

えるが、これを α_1 -AG と他の蛋白の分子量の差による血管透過性の相違や、腹水と血清での turnover rate の差によるものと考えれば肝を糖蛋白の生合成部位としても何等矛盾するものではないと思われる。

なお胃潰瘍症例の血清 α_1 -AT は著者の成績では健康人よりやや低値であり、年令の要素を加味すれば早期胃癌症例と比較してかなりの低値となるのでさらに多数の症例についてその診断的意義を検討中である。

悪性リンパ腫であっても Hodgkin 病は明確な criteria によって staging が行なわれたが、予想に反してそれぞれの stage の α_1 -AG 及び α_1 -AT にはほとんど差が認められなかった。これは stage のいかに問わず、発熱あるいは痒疹などの全身症状を伴う B 症例に著明な高値が見られたことに起因するが、Teillet ら⁵⁵⁾も B 症例においては血沈、血清鉄、Fibrinogen, α_2 -Globulin などが異常値を呈する頻度が高く、病態生理学的にかかる偏位を示す症例は予後不良であるとし、さらに寛解例においてはこれらの推移が再発の指標となることを強調している。古く Rothman⁵⁸⁾は悪性腫瘍患者に出現する痒疹などの種々の皮膚症状は腫瘍病巣由来の nicht korpuskular な因子によって惹起されるという見解を示しているが、著者が Hodgkin 病 B 症例で観察した α_1 -AG 及び α_1 -AT 高値とか、Teillet ら⁵⁵⁾が示した高 Fibrinogen 血症や高 α_2 -Globulin 血症も、肝におけるこれらの生合成機構にかかる因子が関与した結果であるとも想像される。

原発性肝癌の診断には現在では、 α -Fetoprotein という強力な手段が存在し、特に最近では radio-immunoassay 法が応用され優れた成績が報告されつつある。⁵⁷⁾血清 α_1 -AG と α_1 -AT は既に述べた如く診断的応用には必ずしも有用とはいえないが、ある種の肝疾患においてはこれらが鑑別診断的価値を有する成績が示された。すなわち著者らの成績によると、 α_1 -AG は肝硬変症及びそれを合併する原発性肝癌では低値であり、 α_1 -AT は前者で正常、後者においては有意の増加が示され、さらに転移性肝癌では α_1 -AG, α_1 -AT 両者の著明な高値が観察されており α_1 -AG と α_1 -AT の測定成績から原発性肝癌と転移性肝癌は比較的明確に鑑別し得た。既に Greenspan ら⁵⁹⁾は seromucoid が黄疸ないしは肝腫の鑑別に有用であることを報告しているが、原発性肝癌については触れてはおらず、谷内ら⁴⁹⁾も若干の原発性

肝癌で著者と同様の所見を観察しているが転移性肝癌については言及していない。糖蛋白のうち多くのものが hepatic origin であるとすれば、肝硬変症あるいはそれを基礎とした原発性肝癌症例において α_1 -AG が低値であることに矛盾はないが、肝硬変症において α_1 -AT は減少せず、原発性肝癌においては明らかな増加が見られることは α_1 -AT の合成部位が肝以外にも存在することを示唆する成績である。

以上の如く肝疾患では α_1 -AG と α_1 -AT が著しく解離した成績を示すが他の悪性腫瘍においては概ね明瞭な相関が認められている。しかし肺癌症例における α_1 -AG と α_1 -AT の相関度は、胃癌や悪性リンパ腫に比べやや疎であり、これは肺門型症例において α_1 -AT が少しく低値の傾向を示したことによるが、低 α_1 -AT あるいは無 α_1 -AT 血症と慢性肺気腫との関連も種々論議されており、その生合成とか、貯蔵あるいは消費に肺が何らかの関与を有するのではないかと考えられる。

また悪性リンパ腫において corticosteroid を含んだ化学療法が既に施されている症例では谷内⁴⁴⁾が膠原病患者で観察した如く α_1 -AT は低値を示したが、本剤ないしは他の化学療剤が α_1 -AT の生合成を直接阻害する作用を有するのか、腫瘍由来の humoral factor の不活性化に関与するのか明らかではないが、corticosteroid を含む化学療法と α_1 -AT の関係は経時的追跡によって検討を加えており、この成績は続編において詳述する予定である。

なお本稿においては seromucoid と PBH については一部の成績を述べるにとどめたが、seromucoid と α_1 -AG は肝疾患を含む各種疾患群においてほぼ完全相関に近い関係が認められ、血清中では量的に優位を占める α_1 -AT は seromucoid との相関においてはむしろ疎であり、その相関係数は α_1 -AG と α_1 -AT の間に存在する相関係数とほぼ等しいところから、Biserte ら³⁷⁾の成績をも考慮に入れば α_1 -AG が seromucoid の主成分であり、seromucoid の量的変動は主に α_1 -AG に依存し、 α_1 -AT の関与は比較的乏しいものと考えられた。従って seromucoid と α_1 -AG の測定意義はほぼ等しいものと考えられるが、seromucoid について Winzler⁴⁾は、優れた再現性を得るためにはきわめて厳密な測定条件の設定が要求されることを指摘しており、かかる点からは明らかに α_1 -AG が簡便であり、測定条件の設定にも繁雑な制約を必要としなかった。また、seromucoid は元来 heterogeneous は蛋白画分で

あるが故に、種々の疾患における特徴的 pattern の存在が種々の方法論を用いて検討されているが、一致した成績は必ずしも得られておらず、homogeneous な形で測されたかかる糖蛋白についての成績との対比からも検討される必要があるものと考えられる。

血清蛋白中のすべての糖蛋白量の指標たる PBH は α_1 -AG、seromucoid 及び α_1 -AT の成績とほぼ平行したが、悪性腫瘍の種々の病態に対する反応は Winzler が指摘した如く、 α_1 -Globulin 位の糖蛋白たる α_1 -AG や α_1 -AT に比べて明らかに鈍く、著者が試みたかかる病態生理学的検討の指標としては不適当であった。

第 5 章 結 論

悪性腫瘍患者の血清糖蛋白については既に多数の報告があるが、 α_1 -AG 及び α_1 -AT については未だ臨床的には詳細な検討はなされていない。著者は約 250 例の各種悪性腫瘍患者について血清 α_1 -AG 及び α_1 -AT の測定を行ない、悪性腫瘍病巣の進展度との関係を中心に種々の検討を試み、以下の諸点を明らかにした。

1) 血清 α_1 -AG と α_1 -AT は各種疾患において有意の正の相関を示した。しかし中心型肺癌において、あるいは corticosteroid を含む化学療法が行なわれた悪性リンパ腫症例において両者が解離する傾向があり、肝硬変症及び原発性肝癌では明瞭な解離が認められることから、これらの疾患の病態の把握には両者を測定する必要性がある。

2) seromucoid は α_1 -AG と著しく密な相関を呈するところから、seromucoid の主成分は α_1 -AG と考えられるが、 α_1 -AG は定量操作の簡便性において優れており、また heterogeneous なものにかわり homogeneous な形で蛋白を測定できる利点を有している。

3) α_1 位に存在するこれらの糖蛋白は PBH に比べて悪性腫瘍病巣の拡がりないしは進展度に対してより敏感に反応する。

4) 原発性肝癌を除く各種悪性腫瘍において血清 α_1 -AG 及び α_1 -AT は一般に高値を呈するが、病巣が限局した症例、すなわち早期胃癌とか小型肺癌症例の大多数は正常値を示すためその診断的応用は有用性に乏しい。

5) 肺癌及び胃癌においてこれらの糖蛋白は進展度と明らかな相関を示した。特に肺癌症例においては

原発腫瘍の大きさのみならず、転移巣の拡がりをも反映する成績を得、これら糖蛋白の血清レベルから病巣の拡がりを類推できる可能性が示された。しかし Hodgkin 病においては病期との関係は明らかでなく、A 症例と B 症例の間に著明な差が認められた。

6) 肝硬変症、原発性肝癌及び転移性肝癌においては α_1 -AG と α_1 -AT がそれぞれ特徴的な値を示し、ことに原発性肝癌と転移性肝癌の鑑別に有用と考えられる成績を得た。

7) 胃癌症例を中心に癌性腹水と血清の α_1 -AG を比較したところ、腹水と血清の α_1 -AG 値には明ら

かな相関が示された。また癌性腹膜炎症例における血清 α_1 -AG 及び α_1 -AT は癌性胸膜炎症例に比べて有意の高値を示した。

拙筆に臨み御指導、御校閲をいただいた恩師平木潔教授に深謝するとともに、終始懇切な御指導と助言をいただいた木村郁郎講師に感謝の意を表する。

なお本論文の要旨は第7回及び第10回日本癌治療学会総会（昭和44年新潟、昭和47年東京）ならびに第20回日本化学療法学会総会（昭和47年大阪）において発表した。

参 考 文 献

- 1) Seibert, F.B., Seibert, M.V., Atono, A.J. and Campbell, H.W. : Variations in protein and Polysaccharide content of sera in chronic disease, tuberculosis, sarcoidosis and carcinoma. *J. Clin. Invest.*, **26** : 90—102, 1947.
- 2) Shetler, M.R., Foster, J.V., Kelley, K.H., Shetler, C.L., Bryan, S.S. and Everett, M.R. : The serum polysaccharide level in malignancy and other pathological conditions. *Cancer Res.*, **9** : 515—519, 1949.
- 3) Weisbrod, F.G. : Serum polysaccharides in cancer. *J. Lab. Clin. Med.*, **35** : 408—410, 1950.
- 4) Winzler, R.J. and Bekesi, J.G. : Glycoproteins in relation to cancer. in "Methods in cancer Research" (ed. H. Bush) Vol. II, 159—202, Academic Press, New York & London, 1967.
- 5) Winzler, R.J., Devor, A.W., Mehl, J.W. and Smyth, I.M. : Studies on the mucoproteins of human plasma. I. Determination and Isolation. *J. Clin. Invest.*, **27** : 609—616, 1948.
- 6) 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.
- 7) Macbeth, R.A.L. and Bekesi, J.G. : The effect of transplantable tumors on the seromucoid fraction of rat serum. *Cancer Res.*, **24** : 2044—2051, 1964.
- 8) Harshman, S. and Bryant, G. : Serum mucoid levels in rats bearing Walker carcinoma 256 and the effect of surgical extirpation of the malignancy. *ibid*, **24** : 1625—1629, 1964.
- 9) Bacchas, H. : Serum seromucoid and mucopolysaccharide in malignant neoplastic diseases. *Cancer*, **18** : 1285—1291, 1965.
- 10) Harshman, S., Paticas, P.T., Dayani, K. and Reynolds, V.H. : Serum mucoid levels in patients with cancer and the effect of surgical treatment. *Cancer Res.*, **27** : 1286—1295, 1967.
- 11) 塩川優一, 浪久利彦, 田中武, 江里川義夫, 小川良之, 宮本薫, 鈴木隆 : 悪性腫瘍と血清および尿ムコ蛋白, とくに抗悪性腫瘍物質の影響について. *内科*, **3** : 165—172, 1959.
- 12) 斉藤達雄, 涌井昭, 横山正和, 林義人 : 悪性腫瘍における seromucoid の臨床的観察. *癌の臨床*, **17** : 189—195, 1971.
- 13) Mancini, G., Carbonara, A.O. and Heremans, J.F. : Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *Immunochemistry*, **2** : 235—254, 1965.
- 14) Winzler, R.J. : Determination of serum glycoproteins. in "Methods of Biochemical Analysis" (ed. D. Glick) Vol. II, 279—311, Interscience Publishers, New York & London, 1955.
- 15) 佐藤敏子 : フェノール硫酸法による血清ムコ蛋白 (seromucoid 分画) 中の総ヘキサース微量定量法, *生化学*, **34** : 635—640, 1962.

- 16) Weimer, H.E. and Moshin, J.R. : serum glycoprotein concentration in experimental tuberculosis of guinea pigs. *Am. Rev. Tuberculosis*, **68** : 594—602, 1954.
- 17) 日本肺癌学会分類委員会：肺癌患者の記録と分類. 癌の臨床, **14** : 890—903, 1968.
- 18) 石川七郎：TNM分類・肺癌. 癌の臨床, **13** : 323—327, 1967. より引用
- 19) 村上忠重：TNM分類・胃癌. 同誌, **13** : 333—335, 1967. より引用
- 20) 天木一太：Hodgkin 病における最近の進歩. 医学のあゆみ, **64** : 281—286, 1968. より引用
- 21) Darcy, D.A. : Immunological demonstration of a substance in rat blood associated with tissue growth. *Brit. J. Cancer*, **11** : 137—147, 1957.
- 22) Bernfeld, P. and Miller, E.E. : Tumor and strain specificity of abnormal plasma protein in mice. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, **3** : 209, 1961.
- 23) Bernfeld, P. and Wan, J. : The abnormal plasma protein in tumor-bearing mice. *ibid.*, **5** : 5, 1964.
- 24) Darcy, D.A. : A quantitative study of a serum protein associated with tumor growth. Values found in tumor-bearing rats. *Brit. J. Cancer*, **14** : 534—546, 1960.
- 25) Bogden, A.E., Nevielle, G.A., Woodward, W.E. and Gray, M. : Immuno-electrophoretic characterization of a rat serum glycoprotein mediated by the adrenals. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, **5** : 6, 1964.
- 26) Heim, W.G. and Lane, P.H. : Appearance of slow α_2 -Globulin during the inflammatory response of the rat. *Nature*, **203** : 1077—1078, 1964.
- 27) Boffa, G.A., Nadal, C., Zajdela, F. and Fine, J.M. : Slow α_2 -Globulin of rat serum. *ibid.*, **203** : 1182—1184, 1964.
- 28) Catchpole, H.R. : Serum and tissue glycoproteins in mice bearing transplantable tumors. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, **75** : 221—223, 1950.
- 29) Weimer, H.E., Quinn, F.A., Moshin, J.R. and Nishihara, H. : Effect of tumor growth on serum glycoprotein concentrations in the rat. *J. Natl. Cancer Inst.*, **19** : 409—417, 1957.
- 30) Sarcione, E.J. : The initial subcellular site of incorporation of hexoses into liver protein. *J. Biol. Chem.*, **239** : 1686—1689, 1964.
- 31) Athineos, E., Kukral, J.C. and Winzler, R.J. : Biosynthesis of glycoproteins II. The site of Glucosamine incorporation into canine plasma α_1 -acid glycoprotein. *Arch. Biochem. Biophys.*, **106** : 338—342, 1964.
- 32) Robinson, G.B., Molner, J. and Winzler, R.J. : Biosynthesis of glycoprotein I. Incorporation of Glucosamine- ^{14}C into liver and plasma proteins of the rat. *J. Biol. Chem.*, **239** : 1134—1141, 1964.
- 33) Burston, D. and Apsey, M.E. : Glycoprotein synthesis by perfused livers from normal and tumorbearing rats. *Brit. J. Cancer*, **21** : 801—810, 1967.
- 34) Apffel, C.A. and Peters, J.H. : Tumors and glycoproteins. 'The Symbodyes' in *Progress of Experimental Tumor Research*. (ed. F. Homburger) vol. **12**, 1—54, Karger, Basel, New York, 1969
- 35) 長瀬すみ, 佐藤博：担癌動物の病態生化学—動物癌を臨床に生かすために—(その9) 血清糖蛋白分画について. 日本臨床, **28** : 417—424, 1970.
- 36) 糸賀敬, 岡孫呉：白血病, 悪性腫瘍における血清糖蛋白ならびにムコ蛋白の病態生理. 臨床病理, **18** : 169—174, 1970.
- 37) Biserte, G., Havez, R. and Hayem-Levy, A. : Etude des seromucoides perchlorosolubles du sérum sanguin en électrophorese de zones. Identification immunologiques des constituants. *Cl-in. Chim. Acta.*, **5** : 272—278, 1960.

- 38) Goa, J. : Quantitative determination of four seromucoid subfractions of human serum. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, **14** : 387—391, 1962.
- 39) 大谷英樹 : 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.
- 40) 34)より引用
- 41) Rau, R. : Cyclophosphamid-Behandlung der progredient-chronischen Polyarthrit. *Deutsche Med. Wschr.*, **23** : 992—1001, 1971.
- 42) Werner, M. and Odenthal, D. : Serum protein changes after gastrectomy as a model of acute phase reaction. *J. Lab. Clin. Med.*, **70** : 302—310, 1967.
- 43) Herzberg, M., Oberman, Z., Weissmann, S.L. and Herold, H.Z. : Dynamic changes of different serum glycoproteins after bone fracture. *Clin. Chem.*, **13** : 1065—1070, 1967.
- 44) Agostini, A., Bergani, C., Stabilini, R., Marasini, B., Arcidiacono, R., Sbaffi, A. and Binaghi, P.C. : Immunochemical quantitation of acute phase reactive proteins in myocardial infarction. *Am. Heart J.* **80** : 313—318, 1970.
- 45) Dearing, W.H., McGuchin, W.F. and Elvebach, L.R. : Serum α_1 -acid glycoprotein in chronic ulcerative colitis. *Gastroenterology*, **56** : 295—303, 1969.
- 46) Cleve, H. and Strohmeyer, G. : Quantitative Variationen von Serumglycoproteinen bei pathologischen Prozessen ; Bestimmung von saurem α_1 -Glycoprotein, Gc. und α_2 -Makroglobulin mit der radialen Immunodiffusion. *Klin. Wschr.*, **45** : 1051—1054, 1967.
- 47) 石上重之, 甲田徹三, 田辺鎮雄, 古尾尹良, 伊藤ふみえ, 平井敏子 : 血清 orosomucoid に関する研究, 定量法並びに諸種疾患患者血清の orosomucoid 量. *臨床病理*, **19** : 143—144, 1971.
- 48) 山崎筑後, 樺木野修郎, 脇坂順一, 春田皓之 : 胃癌患者における糖蛋白の研究.. 一糖蛋白の術後推移及び α_1 -Acid glycoprotein と α_1 -Globulin の関係. *日本癌治療学会誌*, **8** : 156, 1973.
- 49) 谷内昭, 阿部弘, 和田武雄 : acute phase reactants としての血清 orosomucoid および α_1 -Antitrypsin の免疫化学的定量知見. *臨床免疫*, **2** : 585—591, 1970.
- 50) Störiko, K. : Normal value for 23 different human plasma proteins determined by single radial immunodiffusion. *Blut*, **16** : 200—208, 1968.
- 51) Augener, W. : Immunanalyse von Glycoproteinen, in "Protides of Biological Fluids" in 12th Colloquium, 363—371, Elsevier, Amsterdam, 1968.
- 52) 木村郁郎, 守谷欣明, 大榎泰亮, 高野純行, 林久智, 大沢汎, 上田暢男, 安原尚蔵, 渡部達夫, 杉山元治 : 肺癌における宿主の要因. *肺癌*, **12** : 245, 1972.
- 53) 石山俊次, 坂部孝, 汐沙都也, 山形省吾, 船橋渡, 伊藤正堯, 小池敏雄, 矢口修, 坂本敏雄, 塩坂雅司, 片倉富芳 : 胃癌切除術後の血清蛋白およびムコ蛋白の変動とマイトマイシンC併用療法の影響. *日本癌治療学会誌*, **1** : 43—44, 1966.
- 54) 有賀槐三, 金田春雄, 渡辺享, 小林康彦, 高橋勇夫 : 胃癌と糖蛋白に関する臨床的研究. *同誌*, **4** : 349—350, 1969.
- 55) Teillet, F., Boiron, M. and Bernard, J. : A reappraisal of clinical and biological signs in staging of Hodgkihs disease. *Cancer Res.*, **31** : 1723—1729, 1971.
- 56) Rothman, S. : Über Hauterscheinungen bei bösartigen Geschwülsten innerer Organe. *Arch. Dermat. Syph.* **149** : 99—123, 1925.
- 57) 小坂淳夫, 湯本泰弘 : ラジオインムノアッセイ法の肝癌診断法への応用. *癌の臨床*, **19** : 157—164, 1973.
- 58) Greenspan, E.M., Lehman, I., Graff, M.M. and Schoenbach, E.B. : A comparative study of the surum glycoproteins in patients with parenchymatous hepatic disease or metastatic neoplasia. *Cancer*, **4** : 972—983, 1951.
- 59) Eriksson, S. : Pulmonary emphysema and Alpha₁-Antitrypsin Deficiency. *Acta Med. Scand.*, **175** : 197—205, 1964.

Clinical Studies on Serum Glycoproteins in
Patients with Malignant Neoplasm

Part I. Relationship between degree of progression of the diseases
and serum α_1 -acid glycoprotein and α_1 -antitrypsin

by

Taisuke Onoshi

Department of Internal Medicine, Okayama University
Medical School (Director : Prof. Kiyoshi Hiraki)

Serum α_1 -acid glycoprotein (α_1 -AG) and α_1 -antitrypsin (α_1 -AT) levels were measured in 30 controls, 57 patients with nonmalignant disease and 249 patients with malignant neoplasm of various sites and stages. An almost parallel increase of these glycoproteins was observed in patients with advanced cancer except hepatoma, but in cases with localized lesion these serum levels remained normal.

In 85 patients with lung cancer and 49 with stomach cancer, considerable relationship was observed between the serum levels of these glycoproteins and degree of progression of cancerous lesions. Therefore, it seems that these glycoprotein levels are a reliable index for staging malignant diseases. In Hodgkin's disease, however, there was no relationship between these serum levels and its clinical stage, but these glycoprotein levels in B cases of Hodgkin's disease were significantly elevated than in A cases.

Evaluation of these glycoproteins would serve as a diagnostic means in patients with hepatomegaly and/or jaundice, since in patients with hepatoma α_1 -AG levels are decreased and α_1 -AT levels are elevated, in patients with metastatic liver cancer both of them are significantly elevated and in cirrhosis of the liver α_1 -AG levels are clearly decreased and α_1 -AT levels remain normal.