

《原 著》

胃癌におけるペプシノーゲン I, II 測定の意義

木村 良子* 藤井 崇* 濱本 研* 宮川 直子*
津田 孝治* 棚田 修二* 飯尾 篤*

要旨 胃液中に分泌される蛋白消化酵素ペプシンの2種の不活性前駆体ペプシノーゲン (以下 PG-I, PG-II) の血清測定の, 胃癌における臨床的検討を行った. 正常人において95%の人は, PG-Iは26.5 ng/ml以上に, PG-IIは4.3 ng/ml以上に, PG-I/PG-IIは2.1以上に分布したが, 胃癌患者においては, PG-IとPG-I/PG-II比の低下傾向が見られ, 36.8%がPG-I<26.5 ng/mlであり, 25.5%がPG-I/PG-II<2.1であった. さらに, PG-IとPG-I/PG-II比の組み合わせにより, 胃癌患者の約55%を検出し得るものと考えられた. しかし, 40歳以上の正常人の陽性率も高く, 胃癌全体としては有用性に劣ると考えられた. また, X線間接撮影において見逃しやすい硬癌や胃体上部の癌に比較的高い陽性率を認め, 胃癌発見の補助的手段となりうることを示唆された. また, 一部の症例では, 再発の発見に有用となる可能性が示唆された.

I. 緒 言

免疫学的手法による悪性腫瘍診断の試みは, 様々なモノクローナル抗体の開発をうながし, 臨床的にも数々の腫瘍マーカーが応用されている. しかし, 胃癌に関しては今のところ有効なマーカーがないといえる. 一方, 胃癌患者における, ペプシノーゲン産生の低下が報告され, 胃癌の血清学的診断の可能性が示唆されている^{1,2)}. ペプシノーゲンは, 免疫学的にはペプシノーゲンIおよびII (以下 PG-I, PG-II) に分類され, PG-Iは胃底腺領域のみに, PG-IIは, 胃底腺, 幽門腺, 十二指腸腺にも存在する. 胃腺細胞により産生されたPGの一部が血液中にも出現する. Samloffらは, 種々の胃粘膜病変で, 血清PG-I, PG-IIの特徴的な変化が見られ, PG-IとPG-I/PG-II比 (以下PG-I/II) の組み合わせが, 診断に有用であると報告している³⁾. われわれは, 胃癌患者の血中PG-

I, PG-IIを同時に測定し, PGの胃癌における有用性の検討を行った.

II. 対象と方法

1) PG-I, PG-II, CEAの測定: PG-I, PG-IIの測定は, one step IRMA法キットPG-I/II RIABEAD (ダイナボット)にて測定した. CEA測定は, one step IRMA法キットCEAキット第一II (第一ラジオアイソトープ)により行った. CEAの当院での正常値は, 3.5 ng/ml以下である.

2) 正常対象: 187名の当院および関連施設の職員血清を正常者対照とした. 消化器症状を有するものは除外したが, その他の精査は施行しなかった. 対象者は男性101名, 女性86名, 年齢分布は22~71歳, 年齢中央値33歳であった.

3) 胃癌患者: 当院中央放射線部RI検査室に1982年3月より1988年3月までの間にストックされていた血清より, 胃癌症例を抽出し検討に供した. 症例の臨床像をTable 1に示す.

III. 結 果

1. 正常人における血中PG-I, PG-II値

正常人のPG-Iは, 19.1~115.2 ng/mlに分布し

* 愛媛大学医学部放射線科

受付: 元年3月6日

最終稿受付: 元年5月31日

別刷請求先: 愛媛県温泉郡重信町大字志津川

(☎ 791-02)

愛媛大学医学部放射線科

木村 良子

Table 1 Characterization of patients with gastric cancer

Untreated cases		106
Stage		
1		37
2		9
3		22
4		36
unknown		2
Early cancer		35
Advanced cancer		71
Histology*		
SIG		10
POR		31
TUB2		26
TUB1		31
others		8
Treated patients		28
Total gastrectomy		10
Subtotal gastrectomy		18
Total		134

* The abbreviations of the histology are: SIG; signet ringed cell type gastric cancer, POR; poorly differentiated adenocarcinoma, TUB2; moderately differentiated adenocarcinoma, TUB1; well differentiated adenocarcinoma

(mean±SD, 55.6±26.3 ng/ml), 95% が 26.5 ng/ml 以上, 90% が 29.2 ng/ml 以上であった。PG-II は, 2.7~46.6 ng/ml に分布し (14.8±11.5), 95% が 4.3 ng/ml 以上, 90% が 4.9 ng/ml 以上であった。PG-I/II は, 1.2~10.8 に分布し (4.8±2.3), 95% が 2.1 以上, 90% が 2.3 以上であった (Fig. 1)。正常人における PG-I, PG-II は年齢とともに上昇, PG-I/II は年齢とともに低下する傾向にあった⁴⁾。

2. 胃癌患者における血中 PG-I, PG-II 値

胃癌症例における血中 PG-I, PG-II および PG-I/II の分布を未治療病期別および再発時に分けて Fig. 1 に示す。それぞれの群の平均値を, 正常人のそれと比較すると, 病期 1 において PG-I/II が (p<0.001), 病期 3 において PG-I (p<0.05), PG-I/II (p<0.001) が, 病期 4 において PG-I (p<0.05) が有意に低かった。未治療例全例では, PG-II (p<0.05) が有意に高く, PG-I/II (p<0.001) が有意に低かった。しかし, PG-I, PG-II 値は正規分

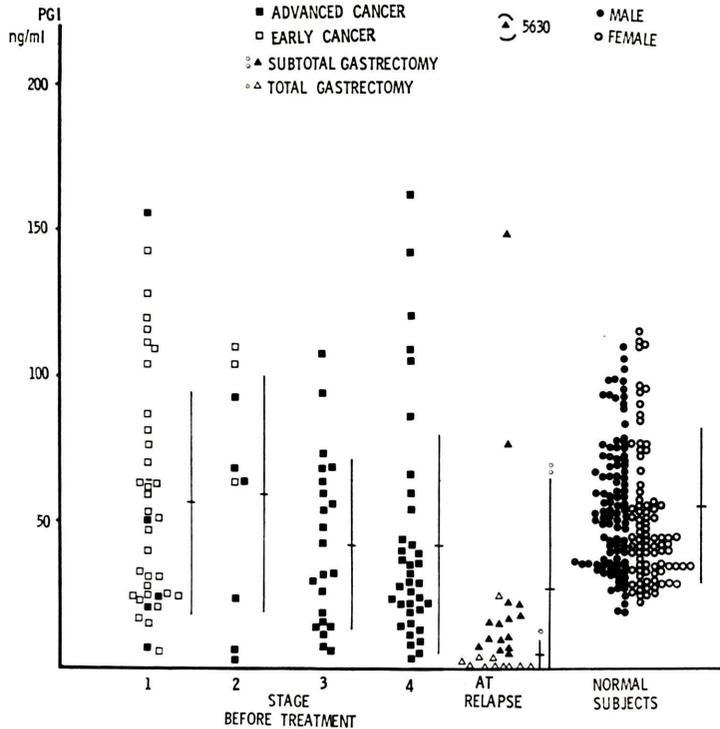


Fig. 1a PG-I

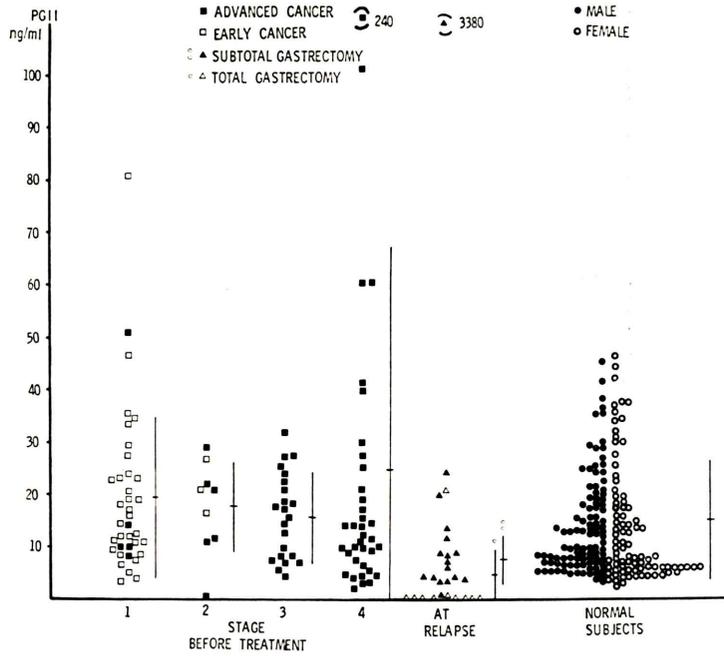


Fig. 1b PG-II

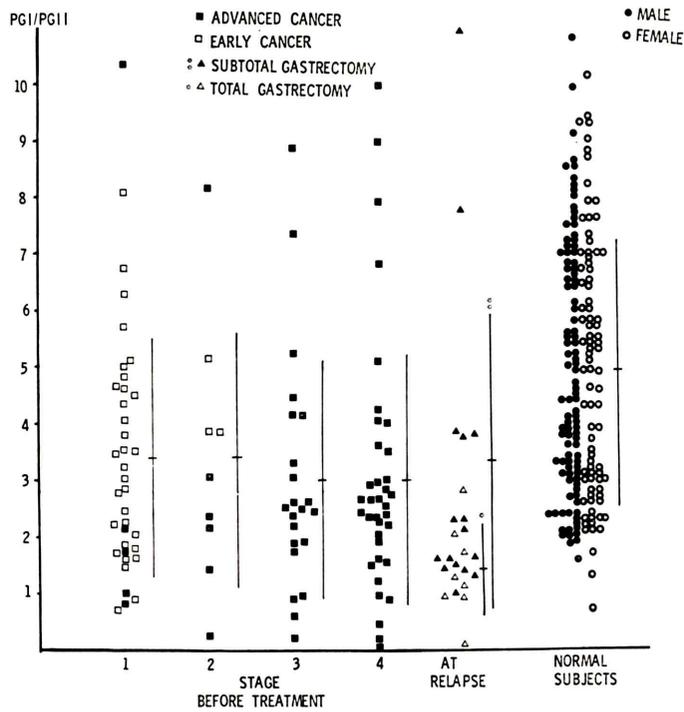


Fig. 1c PG-I/PG-II

Fig. 1 Serum pepsinogens of patients with gastric cancer. Vertical lines indicate mean \pm standard deviation.

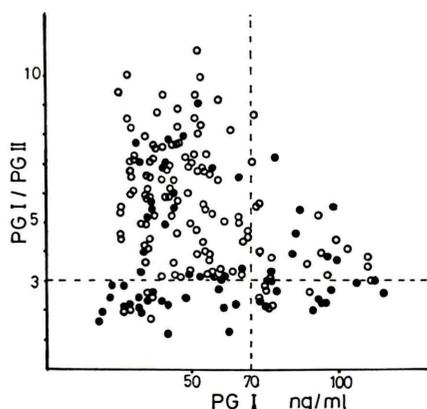


Fig. 2a Normal subjects

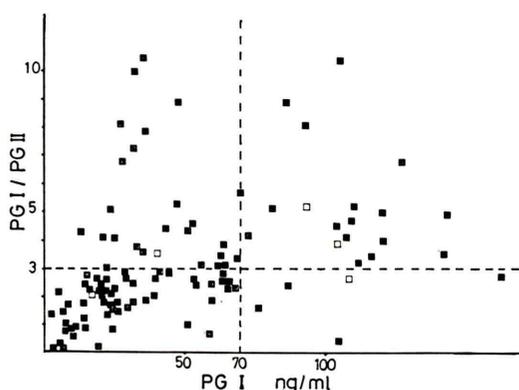


Fig. 2b Patients with gastric cancer

Fig. 2 Relationship between PG-I and PG-I/PG-II of normal subjects and untreated patients with gastric cancer.

Open symbols indicate cases below 40 years old and closed symbols indicate cases more than 40 years old.

布をとっていないため、 $\text{mean} \pm 2 \text{SD}$ で正常上限、下限を設定すると PG-I, PG-II は下限を設定できない。そこで、PG-I, PG-I/II の正常下限、および、PG-II の正常上限を、正常人の 5% で設定すると、これをはずれる胃癌症例は、PG-I 36.8%, PG-II 8.5%, PG-I/II 25.5%, 正常上下限を 10% で設定するとこれをはずれる胃癌症例は、それぞれ 42.2%, 12.3%, 37.7% となり、PG-I, PG-I/II で正常人との間に有意差を認めた ($p < 0.01$) (Table 3). PG-II は正常人との間に有意差を認めなかった。

Table 2 Detectability of gastric cancers by the combination of PG-I and PG-I/PG-II

Stage	PG positive* rate (%)				
	Classified according to Histology**		Site***		
1	43.2	SIG	40.0	A	35.3
2	44.4	POR	48.4	M	30.8
3	63.6	TUB2	61.5	C	66.7
4	61.6	TUB1	51.6	AM	62.5
		(SCIR	70.6)	CM	100.0
				AMC	77.8
Total			54.7		

* PG positive: PG-I < 70 ng/ml and PG-I/PG-II < 3.0

** The abbreviations of the histology are same as Table 1. SCIR; scirrhus type or Borrmann 4 type cancer

*** Tumor tissues were located in A; anal-side one-third portion, M; middle one-third portion, or C; oral-side one-third portion of the stomach

正常人の PG-I を横軸に、PG-I/II を縦軸にプロットすると (Fig. 2a), 約 90% は、PG-I 70 ng/ml 以上、もしくは PG-I/II 3.0 以上に分布する。そこで、PG-I < 70 ng/ml、かつ PG-I/II < 3.0 を異常として判定すると (以下 PG 陽性)、胃癌症例の 54.7% が陽性となり (Fig. 2b), 10% で設定した PG-I, PG-I/II 単独検出率よりすぐれていた ($p < 0.001$)。病期別でみると、1~2 期で 43~44%, 3~4 期で 61~64%, 組織別に見ると、硬癌で 70.6%, 部位別に見ると胃体上部の癌で 77~100% の陽性率であった (Table 2)。

3. 年齢の PG 陽性率に与える影響

正常人においても年齢が高くなるほど PG 陽性率は、高くなったため (Table 3), 各年代ごとの検討を行った。10 歳ごとに区切って χ^2 検定を行うと、各年代における正常者群と、癌患者の間に有意差を認めなかったが、40 歳以下では、正常者群 4.9%, 胃癌群 16.6% ($p < 0.01$), 40 歳以上では、正常者群 31.7%, 胃癌群 57.0% ($p < 0.05$) の PG 陽性率となり、有意差を認めた。

4. CEA と PG-I, PG-II の比較

CEA を検索し得た 88 例について、PG-I, PG-II と比較検討した。PG-I と CEA との間には有意

Table 3 Positive rate of pepsinogens according to the age in normal subjects and cancer patients

Age	n (n*)	PG-I <29.2 ng/ml	PG-I/PG-II <2.3	Combination** (n*)	
				Number	Percent
Cancer	106 (17)	43 (42.2%)	30 (37.7%)	58 (13)	54.7 (70.6)
30-	6 (1)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (0)	16.6 (0.0)
40-	10 (1)	1 (10.0)	2 (20.0)	4 (0)	40.0 (0.0)
50-	22 (4)	8 (36.4)***	8 (36.4)	12 (3)	54.5 (75.0)
60-	40 (5)	18 (45.0)	18 (45.0)	23 (5)	57.5 (100)
70-	28 (6)	15 (53.6)	11 (39.3)	18 (5)	64.3 (83.3)
Normal	187	18 (9.6)	19 (10.2)	20	10.7
20-	71	8 (11.3)	1 (1.4)	1	1.4
30-	52	4 (7.7)	5 (9.6)	5	9.6
40-	27	3 (11.1)	4 (14.8)	4	25.9
50-	31	3 (9.7)***	9 (29.0)	9	38.7
60-	5	0 (0.0)	0 (0.0)	1	20.0
70-	1	0 (0.0)	0 (0.0)	0	0.0

*cases with scirrhus type gastric cancer **PG-I<70 ng/ml and PG-I/PG-II<3.0
 ***normal vs. cancer; p<0.05
 Over 40 years old; normal vs. cancer PG-I p<0.01, PG-I/PG-II p<0.05, PG(+) p<0.01
 Below 40 years old; normal vs. cancer PG-I no significance, PG-I/PG-II and PG(+) p<0.01

Table 4 Detectability of gastric cancer by CEA and pepsinogens

	PG (+)*	PG (-)	Total
CEA (+)	19	9	28 (31.8%)
Stage 1, 2	2	4	6
3, 4	17	5	22
CEA (-)	29	31	60 (68.2%)
Stage 1, 2	13	16	29
3, 4	16	15	31
Total	48 (54.5%)	40 (45.5%)	88 (100%)

* PG (+): PG-I<70 ng/ml and PG-I/PG-II<3.0
 positive rate of CEA vs. PG
 total cases p<0.01 stage 1, 2, p<0.05
 stage 3, 4, p<0.05

な相関は見られなかった。胃癌患者の検出能は、CEA では 31.8%、PG では 54.5% であった (p<0.01) (Table 4).

5. 再発と PG-I, PG-II

胃全摘術をうけた症例では、再発時の PG-I, PG-II は、測定感度以下にとどまるものが多かった (Fig. 1). 部分切除術をうけた症例では、手術後では、PG 陽性症例は、31.7% であったのに対し、再発時には 62.5% が陽性となった (p<0.05) (Table 5).

Table 5 Serum pepsinogen levels in patients with gastric cancer at post operation and at relapse

	Post operation	At relapse
Subtotal gastrectomy		
n	41	15***
PG-I (ng/ml)	27.2±32.8	26.4±38.2
PG-II (ng/ml)	7.3±9.6	7.3±4.9
PG-I/PG-II	4.3±2.4	3.3±2.6 (p<0.05)
PG(+)*	13 (31.7%)	10 (62.5%) (p<0.025)
Total gastrectomy		
n	31	11
PG-I (ng/ml)	3.6±3.4	4.1±5.0
PG-II (ng/ml)	0.8±2.1**	4.4±5.0** (p<0.01)

* PG-I<70 ng/ml and PG-I/PG-II<3.0
 ** PG-II levels of most samples were below minimum level
 *** excluded one sample which showed extremely high serum PG-I, PG-II levels

IV. 考 察

本邦において、胃癌は減少の傾向があるとはいえ、訂正罹患率 45.4/100,000 と悪性新生物の主要な疾患であり、5 年生存率は全症例では 26.5% と、予後は必ずしも良くない。しかし、限局した症例での 5 年生存率は 78.8% であり、早期の発見が

重要であることを示している⁵⁾。本邦では、胃癌早期発見のためにX線による胃集検が普及している。1980年に胃集検を受けた人は3,830,260人であったが、要精査となったのは、全体の15.4%、胃癌の発見率は、全体の0.1%であった。久道らによれば、精検不要とされた症例が1年以内に胃癌と診断されたものを偽陰性とする⁶⁾とすると9.9%であったという⁶⁾。また、三木らは、間接撮影により、内視鏡検査に回され、胃癌が発見された症例中、X線写真上の異常箇所と内視鏡で発見された胃癌病変部位の一致していたのは50%であったと報告している⁷⁾。さらに、X線集検や、内視鏡集検の物理的、要員の制約は、無視できないものであり、マスキングとしての血清学的検査の開発が望まれる。

血清学的には、胃癌に対する感度の良い腫瘍マーカーはなく、CEAも進行例の約1/3で上昇が見られるのみである。Nomuraらが、胃癌患者においては、血清PG-Iの低下のあることを報告しており⁸⁾、三木らもPG-I、PG-I/II比のスクリーニングとしての可能性を示唆している⁹⁾。胃癌患者においては、PG-IIは、ほとんどの症例が正常域に分布していたが、PG-I、PG-I/IIは、低下する症例が少なからず認められた。しかし、PG-I、もしくは、PG-I/II単独での胃癌検出率は、正常人10%を陽性とする域でそれぞれ42.2%、37.7%であり、必ずしも良好とは言えない。そこで、PG-I、PG-I/IIの組み合わせによる胃癌検出率の向上を図った。PG-I<70、PG-I/II<3.0により検出率は、53.8%にまで上昇した。この陽性率は、病期の進行例にやや高い傾向が見られるが、早期のものでも40%以上の陽性率となり、CEAが17%の陽性率しか得られなかったのと対照的であった。進行癌においても、CEA陽性率は41.5%、PG陽性率は62.3%と、PGのほうが検出率に優れていた。

今回の検討対象が、正常人においては年齢中央値が33歳であったのに対し、胃癌症例の年齢中央値は63歳であり、年齢別による検討を行った。正常人においても年齢が高くなるほどPG陽性率は

高くなり、40歳以上では、約1/3が陽性となった(Table 3)。一方、胃癌症例においては、40歳以上において約3/5で陽性となった。40歳以下では、正常人4.9%に対し胃癌症例16.6%の陽性率であった。これは、スクリーニングとしては、効率が良くないと言えるが、注目すべきは、硬癌において、また胃体上部の癌において陽性率の高くなっている点であろう。胃癌の約15%を占める硬癌は、X線検査において見逃す危険性の高いタイプであり、また、体上部の病変もしばしば見つけにくいものである。このような症例においてPGの測定が早期発見の補助手段となる可能性は十分あり、prospectiveな検討が待たれる。

治療後の再発の発見に関しては、部分切除例において、PG陽性率が62.5%と有意に上昇し有用と考えられるが、全摘例では、PG-IIがほとんどの例で測定感度以下となり、PG-I/IIの値自体が意味のないものであった。一部でPG-I、PG-IIが、きわめて高値になった症例があり(Fig. 1a: PG-I 5,630 ng/ml)、このようなPG産生胃癌例と考えられる症例ではPG-I、PG-IIの異常高値により再発が検出される可能性がある。

V. 結 語

胃癌患者においては、血清PG-I、PG-I/IIは低下しており、これらのパラメータの組み合わせにより、53.8%の症例で異常値を示すが、40歳以上の正常人においても、約30%異常値を示すため、胃癌全体のスクリーニングとしては効率が悪いが、硬癌、胃体上部の癌において70%~100%の陽性率を認め、X線集検で見逃し易い硬癌や胃体上部の癌の検出に有用と考えられた。

部分切除例においては、約1/3の症例において再発を検出しうると考えられる。

文 献

- 1) Nomura AMY, Stemmermann GN, Samloff IM: Serum pepsinogen I as a predictor of stomach cancer. *Ann Int Med* 93: 537-540, 1980
- 2) Miki K, Ichinose M, Shimizu A, et al: Serum pepsinogen as a screening test of extensive chronic

- gastritis. *Gastroenterologia Japonica* **22**: 133-141, 1987
- 3) Samloff IM, Varis K, Ihamaki T, et al: Relationships among serum pepsinogen I, serum pepsinogen II, and gastric mucosal histology. A study in relatives of patients with pernicious anemia. *Gastroenterology* **83**: 204-209, 1982
- 4) 木村良子, 阿多まり子, 宮川直子, 他: IRMA 法によるペプシノーゲン I, II ペアキットの基礎的検討. *核医学* **26**: 1217-1221, 1989
- 5) 長谷川敏彦: わが国における癌対策の歴史. *医学のあゆみ* **146**: 694-700, 1988
- 6) 久道 茂, 菅原伸之, 淵上在弥, 他: 胃癌集検における偽陰性率の推計. *癌の臨床* **24**: 189-194, 1978
- 7) 三木一正: RIA 法と ELISA 法による血清ペプシノーゲンの臨床的意義. 第 6 回東海胃・ペプシン研究会抄録: 24-66, 1987

Summary

Evaluation of Serum Pepsinogen I and II of Patients with Gastric Cancer

Yoshiko KIMURA, Takashi FUJII, Ken HAMAMOTO, Naoko MIYAGAWA,
Kohji TSUDA, Shuji TANADA and Atsushi IIO

Department of Radiology, Ehime University Medical School

Serum pepsinogen levels were examined by immunoradiometric assay method for evaluating its clinical usefulness in gastric cancer. In patients with gastric cancer, serum PG-I tended to decrease but PG-II stayed normal level, resulting in low PG-I/PG-II ratio. Combination of PG-I and PG-II discriminated 53.7% of gastric cancer, 70.6% of scirrhus type gastric cancer, and 66.7-100% of those arisen in the upper portion of the stomach, but 13.7% of normal subjects.

As the aged normal subjects tended to show de-

creased PG-I/PG-II ratio (about 30% of the normal subjects aged over 40 years were discriminated as abnormal), the usefulness for detection of gastric cancer seems to be limited, but some types of gastric cancer such as scirrhus type or one arisen in the upper portion may be discriminated by this method. It is also suggested that this method may detect the recurrence of the cancer in some patients.

Key words: IRMA, Pepsinogen, Gastric cancer, Diagnosis.