

《ノート》

Prolifigen® RIA キットによる血中 Tissue Polypeptide Antigen (TPA) 濃度の測定：第2編 消化器系悪性腫瘍患者における臨床的検討

Clinical Evaluation of Serum Tissue Polypeptide Antigen (TPA) Concentrations in Patients with Malignancy of the Digestive System Using TPA RIA Kit Prolifigen®

阪原 晴海* 遠藤 啓吾* 中島 言子* 中島 鉄夫*
太田 仁八* 鳥塚 莞爾* 福田 善弘**

Harumi SAKAHARA*, Keigo ENDO*, Kotoko NAKAJIMA*, Tetsuo NAKASHIMA*, Hitoya OHTA*, Kanji TORIZUKA* and Yoshihiro FUKUDA**

*Department of Radiology and Nuclear Medicine

**Second Division, Department of Internal Medicine, Kyoto University School of Medicine

I. はじめに

近年、悪性腫瘍の治療効果の判定や経過観察に carcinoembryonic antigen (CEA) や α -fetoprotein (AFP) など“腫瘍マーカー”の血中濃度の測定が重要な指標として広く利用されている。両者とも癌組織にのみ特異的なものではなく真の癌特異抗原ではないが、癌関連抗原として、臨床的にも“腫瘍マーカー”として十分有用である^{1,2)}。Tissue Polypeptide Antigen (TPA) も1957年 Björklund らによって見いだされた癌関連抗原で³⁾、各種の悪性腫瘍患者において血中、尿中に出現するため、有用な“腫瘍マーカー”となるものと期待されている^{4,5)}。これまで TPA の濃度の測定には赤血球凝集阻止反応が用いられてきたが⁶⁾、

最近、感度・精度に優れた RIA が開発された。今回、各種消化器疾患患者を対象として血中 TPA 濃度測定の臨床的有用性を検討したので報告する。

II. 対象および方法

消化器疾患で本院にて診断の確定した悪性腫瘍症例177例、良性疾患症例138例および健常人83例の合計398例を対象とし、TPA 測定用 RIA キットを用いて血中 TPA 濃度を測定した。内訳は悪性腫瘍患者では胃癌40例、大腸癌30例、食道癌11例、肝細胞癌43例、胆嚢癌5例、胆管癌6例、膵癌42例で、良性疾患患者では胃潰瘍15例、胃炎7例、胃ポリープ3例、激症肝炎2例、急性肝炎8例、慢性肝炎33例、肝硬変38例、胆石症13例、慢性膵炎19例である。一部の症例では手術時、所見に基づき血中 TPA 濃度と病期との関係を検討するとともに、手術後も経時的に TPA 濃度を測定し、臨床経過との関連をみた。病期はそれぞれ

* 京都大学医学部核医学科，放射線部

** 同 第二内科

受付：58年8月15日

最終稿受付：58年11月17日

別刷請求先：京都市左京区聖護院川原町54 (☎606)

京都大学医学部核医学科

阪原 晴海

Key words: tissue polypeptide antigen (TPA), tumor marker, malignancy of the digestive system.

の癌取扱い規約^{7,8)}により分類した。

TPA 測定用 RIA キットは AB Sangtec Medical 社 (Bromma, Sweden) で開発されたものを第一ラジオアイソトープ研究所より提供を受け使用したが、血中 TPA 濃度測定に関する基礎的検討については第 1 編で述べる。

なお、血中 CEA 濃度は固相法による CEA キット「第一」¹⁰⁾を用いて測定した。

III. 結 果

1. 各種消化器系疾患時における血中 TPA 濃度

消化器系悪性腫瘍患者における血中 TPA 濃度を Fig. 1 に示す。83 例の健常人の血中 TPA 濃度の平均値±標準偏差は 52.3±24.4 U/L であり、平均値+2 倍の標準偏差 100 U/L 以下を正常値とすると悪性腫瘍患者における TPA の陽性率はそれぞれ胃癌 53% (21/40)、大腸癌 53% (16/30)、食道癌 64% (7/11)、肝細胞癌 88% (38/43)、胆嚢癌 80% (4/5)、胆管癌 67% (4/6)、膵癌 83% (35/42) であった。

一方、良性疾患の偽陽性率も高く、特に急性肝炎では極期に高い血中 TPA 濃度を示し、偽陽性率も 100% (8/8) であった。このほか、胃潰瘍、慢性肝炎、肝硬変でも血中 TPA 濃度の上昇がみられ、その偽陽性率はそれぞれ 80% (12/15)、61% (20/33)、66% (25/38) であった (Fig. 2)。

2. 病期との関係および治療後の変化

胃癌、大腸癌で手術前に測定した血中 TPA 濃度と手術所見に基づく病期の関係を検討した (Fig. 3, 4)。胃癌、大腸癌とも病期の進行したもののほど血中 TPA 濃度は高く、陽性率も高い。

膵癌において外科的治療前後の血中 TPA 濃度の変動をみたのが Fig. 5 である。術前、血中 TPA 濃度が 100 U/L を越えた 13 症例のうち、11 症例で術後、血中 TPA 濃度は著明に低下した。術後、血中 TPA 濃度の上昇が 2 例で認められたが、1 例は術後、肝障害が出現した例であり、他の 1 例は手術時、主病巣は摘出したもののすでに癌性腹膜炎をきたしていた症例である。

3. CEA との関係

CEA との比較では大腸癌を除く悪性腫瘍にお

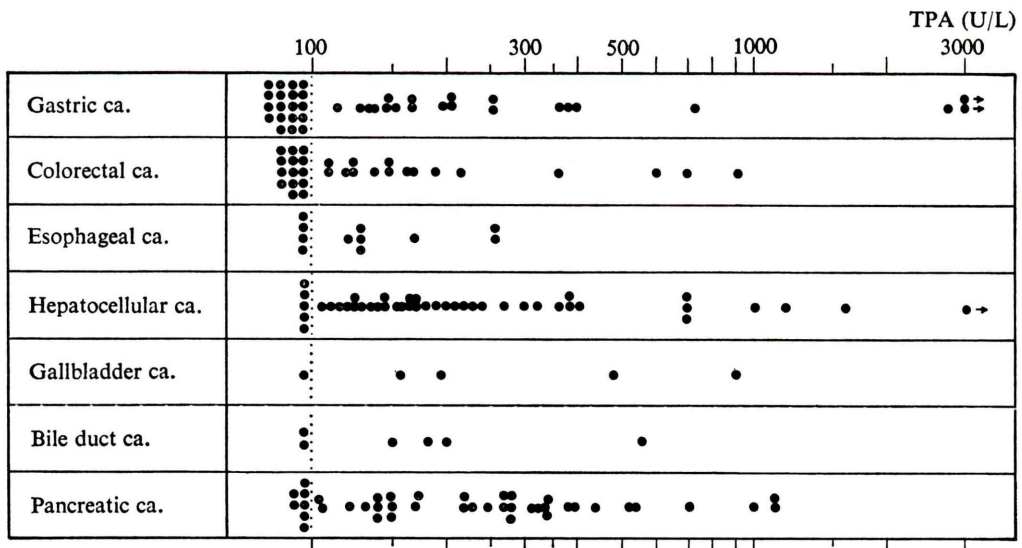


Fig. 1 Serum TPA values in 177 patients with various malignant tumors. Normal range was below 100 U/L.

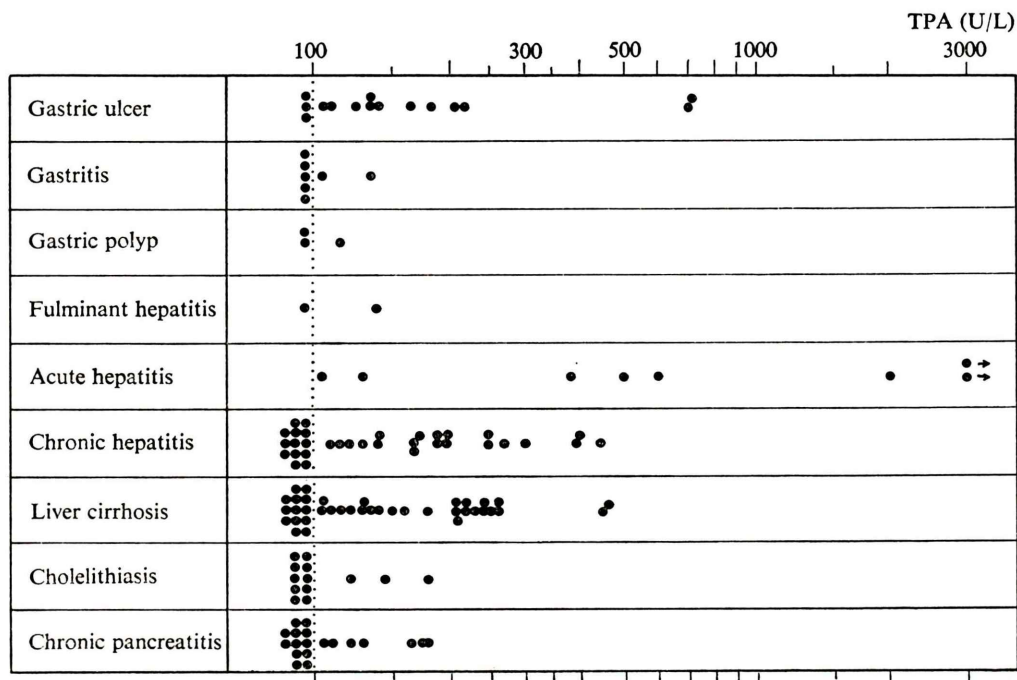


Fig. 2 Serum TPA values in 138 patients with benign diseases.

いて TPA は CEA より高い陽性率を示したが、良性疾患においても TPA の方が陽性率は高かった (Table 1). また、胃癌、大腸癌、膵癌患者における血中の TPA と CEA の濃度は相関係数 0.142 で有意の相関関係は認められなかった (Fig. 6).

4. 症 例

TPA が治療効果の判定、治療後の経過観察に有用であった症例のうち代表的な 1 例を提示する (Fig. 7). 症例は 40 歳の男性。膵頭部癌にて昭和 56 年 9 月に膵全摘術を受けたが、昭和 57 年 3 月に肝転移を発見され、昭和 57 年 8 月死亡した。術前、血中 TPA 濃度は 340 U/L の高値を示したが、術後 1 か月半で 68 U/L と正常域まで低下した。肝転移が認められた頃より血中 TPA 濃度は再度上昇し、死亡 2 か月前には 1,600 U/L となった。これに対し血中 CEA 濃度は初発時には異常が認められなかったが、肝転移時には上昇した。

IV. 考 察

各種消化器系疾患患者を対象として血中 TPA 濃度を測定し、その臨床的意義を検討した。TPA は多種の消化器系悪性腫瘍で陽性となり、病勢および治療効果をよく反映し、いわゆる“腫瘍マーカー”としての条件を備えていた。しかし肝機能障害や胃潰瘍等の良性疾患でも血中 TPA 濃度の上昇がみられ、TPA は癌特異性にやや劣る“腫瘍マーカー”と言える。炎症性疾患で TPA が高値をとることはすでに報告されており^{6,11)}、これは TPA が真の腫瘍特異抗原でなく、増殖が盛んな組織に由来する蛋白質のためと考えられる¹¹⁾。われわれは 3 例の急性肝炎患者の血中 TPA 濃度の推移を追跡し得たが、上昇した TPA は生化学データ、臨床症状の改善とともにすみやかに正常に復した (Fig. 8)。従って血中 TPA 濃度の上昇のみでは良性、悪性の鑑別診断は困難であり、血中 TPA 濃度が高値で炎症性疾患に起因する可能性

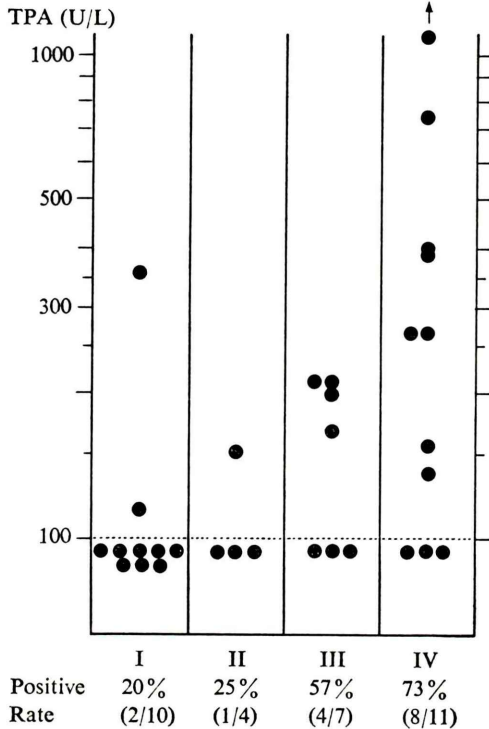


Fig. 3 Relation between preoperative serum TPA values and stage of the disease based on surgical explorations in 32 cases with gastric cancer. The stage of gastric cancer was divided into 4 groups according to the general rules of Japanese research society for gastric cancer.

がある場合、TPA の経過を追うことが重要と考えられた。CEA, AFP でも炎症性疾患で陽性例があることが知られており、これら“腫瘍マーカー”ではいずれも他の臨床成績と併用して診断に役立つ必要がある^{1,2)}。

TPA は CEA との間に免疫学的な交叉反応がなく⁹⁾、また臨床的に両者の間に有意の相関関係は認められなかった。大腸癌を除く他の悪性腫瘍において TPA は CEA より高い陽性率を示し、CEA 陰性 (4 ng/ml 以下) でかつ TPA 陽性のもは胃癌11例、大腸癌2例、食道癌3例、肝細胞癌13例、胆道系悪性腫瘍3例、膵癌15例であり、逆に TPA 陰性、CEA 陽性のもは胃癌5例、大

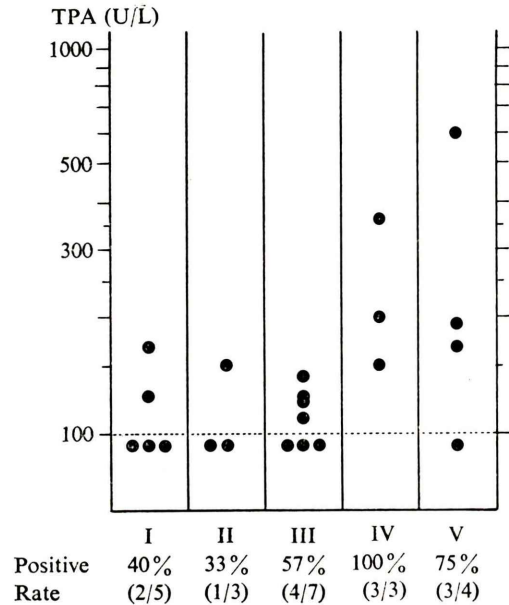


Fig. 4 Relation between preoperative serum TPA values and stage of the disease based on surgical explorations in 22 cases with colorectal cancer. The stage of colorectal cancer was divided into 5 groups according to the general rules of Japanese research society for cancer of colon and rectum.

腸癌4例、食道癌1例、肝細胞癌4例、胆道系悪性腫瘍1例、膵癌4例であった。しかし陽性率は設定されたカットオフ値によって左右されるので単純な比較は困難である。むしろ TPA と他の“腫瘍マーカー”例えば CEA を組み合わせて用いることにより、臨床的により有用な情報が得られるとの報告もある¹²⁾。血中 TPA 濃度の正常範囲は健常人での平均値+2倍の標準偏差すなわち 100 U/L 以下としたが、“腫瘍マーカー”における正常値、カットオフ値の決定は著しく困難である。カットオフ値を高く定めると偽陽性は少なくなるかわりに悪性腫瘍での偽陰性率も増すというジレンマを生じる。仮に TPA のカットオフ値を 150 U/L とすると、胃潰瘍、胆石症、慢性膵炎の偽陽性率はそれぞれ 40%、8%、16%になるが、胃癌、大腸癌、胆道系悪性腫瘍、膵癌における陽性

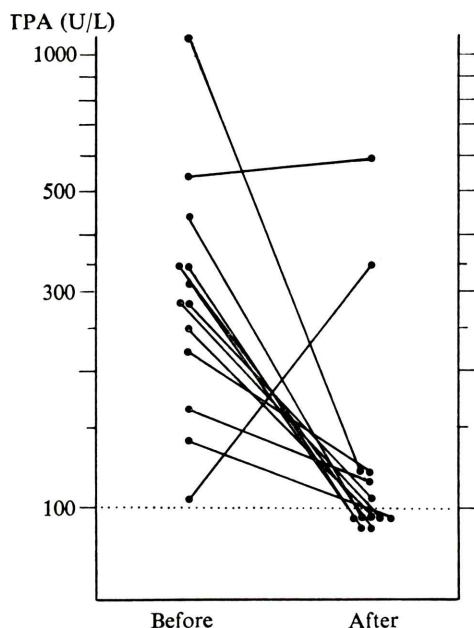


Fig. 5 Serum TPA levels in 13 patients with pancreatic cancer before and after operation.

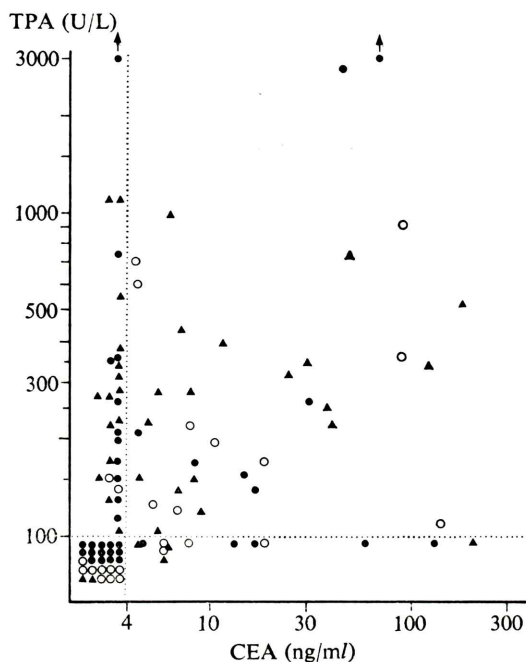


Fig. 6 Serum TPA concentrations plotted against CEA concentrations in 101 patients with gastric (●), colorectal (○) or pancreatic cancer (▲). There was no significant correlation between serum TPA and CEA values ($r=0.142$, $n=101$).

Table 1 Frequency of elevated serum levels of TPA and CEA in patients with various malignant or benign diseases

	TPA (<100 U/L)	CEA (<4 ng/ml)
Malignant disease		
Gastric ca.	21/40 (53) ^{a)}	13/37 (35) ^{b)}
Colorectal ca.	16/30 (53)	14/15 (56)
Esophageal ca.	7/11 (64)	5/10 (50)
Hepatocellular ca.	38/43 (88)	29/43 (67)
Ca. of biliary system	8/11 (73)	6/9 (67)
Pancreatic ca.	35/42 (83)	22/39 (56)
Benign disease		
Gastric ulcer	12/15 (80)	3/10 (30)
Other benign diseases		
of the stomach	3/10 (30)	2/9 (22)
Acute hepatitis	8/8 (100)	—
Chronic hepatitis	20/33 (61)	4/33 (12)
Liver cirrhosis	25/38 (66)	16/34 (47)
Cholelithiasis	3/13 (23)	2/12 (17)
Chronic pancreatitis	7/19 (37)	4/19 (21)

a) percentage of patients above 100 U/L

b) percentage of patients above 4 ng/ml

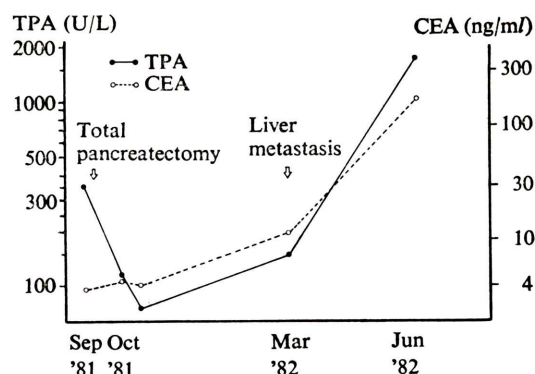


Fig. 7 Serum TPA and CEA levels in a pancreatic cancer patient who had total pancreatectomy and developed liver metastasis.

率もそれぞれ38%, 28%, 64%, 56%と低下する。すなわち TPA の陽性率はほぼ CEA の陽性率と同程度になる。血中 TPA 濃度のカットオフ値は

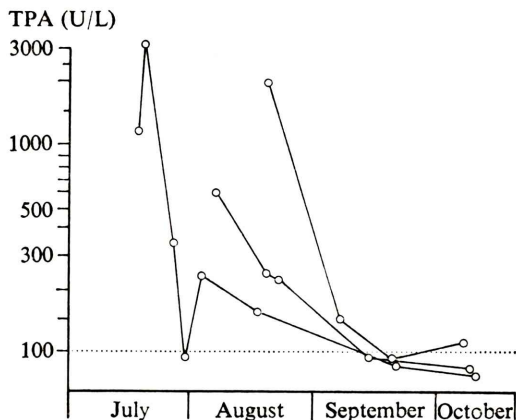


Fig. 8 Serial serum TPA concentrations in 3 patients with acute hepatitis.

今後さらに他の施設のデータも参考にしながら決めねばならないと思われる。

消化器系腫瘍以外にも肺癌¹³⁾、血液疾患¹⁴⁾、泌尿器系腫瘍⁵⁾、婦人科系腫瘍¹⁵⁾、乳癌^{13,16,17)}、甲状腺癌¹⁸⁾などの患者において血中 TPA 濃度の測定は患者の診療に有用であると報告されており、今後これらの悪性腫瘍についても血中 TPA 濃度測定の臨床的意義を検討する予定である。

V. まとめ

TPA 測定用 RIA キットを用いて消化器系疾患における血中 TPA 濃度測定の臨床的意義を検討した。

1) 消化器系悪性腫瘍における TPA の陽性率はそれぞれ胃癌(53% (21/40)), 大腸癌 53% (16/30), 食道癌 64% (7/11), 肝細胞癌 88% (38/43), 胆嚢癌 80% (4/5), 胆管癌 67% (4/6), 膵癌 83% (35/42) であった。

2) 胃癌, 大腸癌では病期とよく相関した。

3) 膵癌では術後, 血中 TPA 濃度は著しく低下し, 臨床経過をよく反映した。

4) 急性肝炎, 胃潰瘍などの良性疾患でも高値を示す症例があり, TPA の測定のみでは良性, 悪性の鑑別診断は困難であった。

5) TPA は CEA とは免疫学的に異なっており,

臨床的にも血中の TPA と CEA の濃度の間には有意の相関関係は認められなかった。

6) TPA は今後, 有用な“腫瘍マーカー”になりうるものと考えられた。

文 献

- 1) 向島 達: 癌胎児抗原 (Carcinoembryonic Antigen, CEA) 日本臨床 34: 2599-2604, 1976
- 2) 石井 勝: α -fetoprotein 日本臨床 34: 2576-2588, 1976
- 3) Björklund B, Björklund V: Antigenicity of pooled human malignant and normal tissues by cyto-immunological technique: Presence of an insoluble, heat-labile tumor antigen. *Int Arch Allergy* 10: 153-184, 1957
- 4) Andrén-Sandberg Å, Isacson S: Tissue polypeptide antigen in colorectal carcinoma. *Excerpta medica international congress series No. 439 Clinical application of carcinoembryonic antigen assay Proceedings of a symposium, Nice, October 7-9, 1977*, Krebs BP, Lalanne CM, Schneider M. eds. *Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford*, 1978, p. 139-143
- 5) Isacson S, Andrén-Sandberg Å: Tissue polypeptide antigen (TPA) and cytology in cancer of the urinary bladder. *Excerpta medica international congress series No. 439 Clinical application of carcinoembryonic antigen assay Proceedings of a symposium, Nice, October 7-9, 1977*, Krebs BP, Lalanne CM, Schneider M. eds. *Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford*, 1978, p. 374-377
- 6) Björklund B, Björklund V, Wiklund B, et al: A human tissue polypeptide related to cancer and placenta: I. Preparation and properties; II. Assay technique; and III. Clinical studies of 1484 individuals with cancer and other conditions. *Immunological Techniques for Detection of Cancer, The Folksam Symposium, Björklund B. ed. Bonniers, Stockholm*, 1973, p. 133-187
- 7) 胃癌研究会編: 胃癌取扱い規約, 改訂第10版, 金原出版社, 東京, 1979, p. 12
- 8) 大腸癌研究会編: 大腸癌取扱い規約, 改訂第2版, 金原出版社, 東京, 1980, p. 32
- 9) 遠藤啓吾, 阪原晴海, 中島言子, 他: Prolifigen® RIA キットによる血中 Tissue Polypeptide Antigen (TPA) 濃度の測定: 第1編, 基礎的検討, 核医学 21: 75-81, 1984
- 10) 松岡雄治, 黒木政秀, 古賀芳子, 他: 血中癌胎児性抗原 (CEA) の新しい測定法の検討, CEA キット「第一」の基礎的検討とその臨床応用. 核医学 19: 1023-1033, 1982

- 11) Lundström R, Björklund B, Eklund G: A tissue-derived polypeptide antigen: Its relation to cancer and its temporary occurrence in certain infectious diseases. *Immunological Techniques for Detection of Cancer, The Folksam Symposium*. Björklund B. ed. Bonniers, Stockholm, 1973, p. 243-247
- 12) Schlegel G, Lüthgens M, Eklund G, et al: Correlation between activity in breast cancer and CEA, TPA and eighteen common laboratory procedures and the improvement by the combined use of CEA and TPA. *TumorDiagnostik* 2: 6-11, 1981
- 13) 櫻井武雄, 横井秀樹, 岡田一男, 他: 肺癌・乳癌症例における新しい腫瘍マーカー, TPA の意義. 近畿外科学会発表 1982
- 14) 大藪 博, 津本清次, 陰山 克: 血液疾患における TPA (Tissue Polypeptide Antigen) 値について. 日本血液学会雑誌 46: 543, 1983
- 15) Skryten A, Unsgaard B, Björklund B, et al: Serum TPA related to activity in a wide spectrum of cancer conditions. *TumorDiagnostik* 2: 117-120, 1981
- 16) Edgington TS, Nakamura RM: Breast cancer markers. *Human cancer markers*, Sell S, Wahren B. eds. Human Press, Clifton, New Jersey, 1982, p. 191-132
- 17) Nemoto T, Constantine R, Chu TM: Human tissue polypeptide antigen in breast cancer. *J Nat Cancer Inst* 63: 1347-1350, 1979
- 18) 伴 良雄, 三村 孝, 真鍋嘉尚, 他: 悪性甲状腺疾患における腫瘍マーカー Tissue polypeptide antigen (TPA) 測定の有用性の検討. 日本内分泌学会雑誌 59: 314, 1983