

大腸癌における血清 TPA (Tissue Polypeptide Antigen) 値の臨床的検討

和歌山県立医科大学消化器外科 (主任：勝見正治教授)

湯川 裕史, 河野 暢之, 谷口 勝俊, 家田 勝幸, 尾野 光市
山本 真二, 康 権三, 太田 正孝
林堂 元紀, 山口 和哉

〔原稿受付：昭和58年11月1日〕

Clinical Evaluation of Serum Tissue Polypeptide Antigen (TPA) in Patients with Colo-rectal Cancer

HIROFUMI YUKAWA, NOBUJI KONO, KATSUTOSHI TANIGUCHI KATSUYUKI IEDA,
KOICHI ONO, SHINJI YAMAMOTO, KENZO Koh, MASATAKA OHTA,
MOTOKI HAYASHIDO and KAZUYA YAMAGUCHI

Department of Gastroenterological Surgery, Wakayama Medical College
(Director: Prof. Dr. MASAHARU KATSUMI)

From July, 1982 to June, 1983, we have measured serum TPA and CEA in 54 patients with colo-rectal cancer consisting of 24 preoperative and 32 postoperative patients, and 14 controls.

The cut off levels of TPA and CEA were 170 U/L and 5.0 ng/ml, respectively.

The TPA values were elevated in 80.0% of the patients with metastatic and/or recurrent lesions, and the CEA values were also elevated in 93.3%, while they were elevated only in 29.3% and 33.3% of the preoperative patients, respectively.

There was no difference of the mean value of TPA between controls and the preoperative patients, but a significant difference was noted between controls and the patients with metastasis and/or recurrence ($p < 0.05$).

However, with respect to the mean value of CEA, there were significant differences between controls and the both ($p < 0.05$).

Consequently, it may be assumed that TPA is a more valuable tumor marker in diagnosis of metastasis or recurrence rather than in that of primary colo-rectal cancer.

Key Words: Colo-rectal cancer, Serum TPA, Serum CEA, Tumor marker.

索引語：大腸癌, 血清TPA, 血清CEA, 腫瘍マーカー.

Present address: Department of gastroenterological surgery, Wakayama Medical College.

I はじめに

Tissue polypeptide antigen (以下 TPA と略す) は、1957年、Björklund らにより初めて発現された癌胎児性抗原のひとつである¹⁾。現在では、臓器特異性は明らかでないが、新しい悪性腫瘍マーカーとして注目されている。1980年、radio-immunoassay による測定が可能となり²⁾、ますます TPA が実地臨床に応用されつつあるが、その臨床的価値についてはまだまだ不明な点が多い。

われわれは最近、大腸癌患者の血清 TPA を測定し、その臨床的意義について検討した。また、血清 CEA との比較もあわせて行った。

II 対象および方法

1982年7月から1983年6月までの1年間に当科で手術を施行した大腸癌患者のうち、術前、術後に血清 TPA および CEA を測定した56例を対象とした。症例数は、術前患者(術前群)24例、術後患者32例のうち遠隔転移あるいは局所再発のいずれも認められなかったもの(術後転移・再発(-)群)17例、いずれか、または両者とも認められたもの(術後転移・再発(+)群)15例であった。さらに正常例として、健康人14名を対照群として用いた。

血清 TPA と CEA の測定はそれぞれ、RIA 2抗体法(サンテック社)、Z-gel 法(ロッシュ社)を用いた。

なお CEA の正常値は 5.0 ng/ml 以下とした。TPA については、正常側の対照群を、時期をちがえて数回測定し、その M+2SD の 170 U/L を cut off 値とし、正常値は 170 U/L 以下とした。

III 結 果

1. 群別 TPA, CEA 陽性例(陽性率)(表1)

TPA 値と CEA 値の陽性例はそれぞれ、対照群で0例/14例(0%)、0例/14例(0%)、術前群で7例

表1 群別 TPA, CEA 陽性例(陽性率)

群	症例数	TPA 陽性例 (%)	CEA 陽性例 (%)
対 照 群	14	0(0)	0(0)
術 前 群	24	7(29.2)	8(33.3)
術後転移・再発(-)群	17	7(41.2)	3(17.6)
術後転移・再発(+)群	15	12(80.0)	14(93.3)

/24例(29.2%)、8例/24例(33.3%)、術後転移・再発(-)群で7例/17例(41.2%)、3例/17例(17.6%)に比べて、術後転移・再発(+)群では12例/15例(80.0%)、14例/15例(93.3%)であった。

2. 大腸癌の病期(stage)と術前 TPA, CEA 陽性率(表2)

大腸癌取扱い規約による大腸癌病期分類と TPA, CEA 陽性率との関係は、Stage I, II では TPA 陽性率が28.6% (4/14)、CEA 陽性率が35.7% (5/14)、両者とも陽性率が14.3% (2/14)であった。Stage III, IV, V では、TPA 陽性率が14.3% (1/7)、CEA 陽性率が14.3% (1/7)、両者とも陽性率はみられなかった。

3. 群別 TPA, CEA 平均値(表3)

TPA 値と CEA 値の平均を比較すると、対照群の TPA 値 106 U/L、CEA 値 1.6 ng/ml に対して、術前群では、TPA 値は 132.3 U/L ($p>1.0$)であったが、CEA 値は 6.3 ng/ml ($p<0.05$)と有意に高値を

表2 Stage と術前 TPA, CEA 陽性例(陽性率)

Stage	TPA CEA	-		+	
		-	+	-	+
I・II	No (%)	7/14 (50.0)	2/14 (14.3)	3/14 (21.4)	2/14 (14.3)
III・IV・V	No (%)	5/7 (71.4)	1/7 (14.3)	1/7 (14.3)	0/7 (0)

表3 群別 TPA, CEA 平均値

群	症例数	TPA (M±SE U/L)	CEA (M±SE μg/ml)
対 照 群	14	106±8***	1.6±0.2△,△△
術 後 群	24	132.3±14.2*	6.3±1.6△
術後転移・再発(+)群	15	357.7±103.2**	20.6±3.5△△

(*: NS, ** △,△△: いずれも $p<0.05$)

表4 群別の TPA と CEA の陽性例の関連

群	TPA CEA	-		+	
		-	+	-	+
対 照 群	No (%)	14/14 (100.0)	0/14 (0)	0/14 (0)	0/14 (0)
術 前 群	No (%)	13/24 (54.2)	3/24 (12.5)	4/24 (16.7)	4/24 (16.7)
術後転移・No 再発(-)群	No (%)	9/17 (52.9)	5/17 (29.4)	1/17 (5.9)	2/17 (11.8)
術後転移・No 再発(+)群	No (%)	0/15 (0)	1/15 (6.7)	3/15 (20.0)	11/15 (73.3)

示した。術後転移・再発(+)群では、TPA 値は 357.3 U/L, CEA 値は 20.6 ng/ml と、いずれも対照群に比べて有意差を認めた ($p < 0.05$)。

4. 群別の TPA と CEA の陽性例の関連 (表 4)

群別に TPA と CEA の陽性症例をみると、TPA, CEA の両者とも陽性となったものは、術後群で 16.7% (4/24), 術後転移・再発(-)群で 11.8% (2/17) に対して、術後転移・再発(+)群では 73.3% (11/15) と、高い陽性率を示した。

さらに TPA, CEA のいずれかが陽性となった症例は、術前群で 45.8% (11/24), 術後転移・再発(-)群で 47.1% (8/17) に対して、術後転移・再発(+)群では、100% (15/15) であった。

IV 考 察

1957年, Björklund らによって発見された TPA は、生化学的には分子量約 2 万の single chain polypeptide で、癌組織細胞の細胞膜に存在している^{1,3,7,10,13}。種々の悪性疾患患者の血清に高値に認められることが報告されており、特に臓器特異性はなく、Wagner らは胃癌および直腸癌患者で¹³, Nemoto らは乳癌患者で¹⁰; 血清 TPA 高値の傾向のあることを報告している。また、Kumar らは膀胱癌患者の尿中 TPA が高値を示すと報告している⁷。

一方、TPA の radio-immunoassay が可能になったのが最近であるため、正常値は報告者によって異なり、同じ測定キットを用いた報告でもそれぞれ独自の数値を設定している。著者らと同じサンテック社の RIA キットを用いた報告でも、健康人の TPA 値が 56 ± 20 U/L¹¹, 98 ± 18 U/L⁹ となっており、cut off level 値が、120 U/L¹², 89.8 U/L⁴, 110 U/L⁸ とされている。軽度の炎症等でも TPA 値の一過性の上昇が知ら

れており¹³, 著者らの検討でも、cut off level 値が低いと false positive が異常に増加するものと思われる。著者らの正常値の決定には、当教室の医師より測定した TPA 値を用いた。M \pm SD が 106 ± 30 U/L であったので、M \pm 2SD は 166 U/L となり、170 U/L を cut off 値とした。これは他の報告と比べて高い値であるが、著者らの正常例では、時期をちがえて数回測定し、その数値に大きな変動を認めなかったことから、適当な値であると考えられる。

今回著者らが、大腸癌患者について血清 TPA および CEA を測定したところ、陽性率では、術前群および術後転移・再発(-)群に比べて、術後転移・再発(+)群で、TPA 陽性率が 80%, CEA 陽性率が 94% と高い値を示した。CEA はもとより、TPA においても、術後の転移あるいは再発の指標として有用と考えられる。

次に大腸癌の stage と術前の TPA および CEA 陽性率を比較すると、今回の著者らの検討では、いずれも明らかな相関はみられなかった。CEA に関しては、癌の stage と陽性例との間に関連を示す報告は多いが^{5,6,14}。TPA に関しては今後の検討である。

TPA, CEA のそれぞれの群の平均値を比較すると、対照群に対して、CEA は術前群および術後転移・再発(+)群で有意差を認めたが、TPA は、術後転移・再発(+)群のみに有意差を認めた。数値の高低が、転移または再発病変の進行程度やその治療効果を反映するのかどうかは現在のところ不明であるが、異常高値が続く場合は、転移あるいは再発の存在が強く示唆されると考える。

群別に TPA と CEA の陽性例の関連をみると、TPA, CEA 両者とも陽性となった症例は、術後転移・再発(+)群で高率であった。また TPA, CEA のいず

れかが陽性となった症例は、術後転移・再発(+)群では全例を占めていた。TPA, CEA のみならず、複数の腫瘍マーカーの測定は、術後追跡において、転移または再発の指標として有用であると考え、さらには術前の診断能の上昇にも期待を抱かせるところである。

以上、血清 TPA は、陽性率の上でも、平均値の上でも、術後に転移あるいは再発の認められた症例で高値を示し、術前症例では明らかな異常傾向は認められなかった。したがって、血清 TPA は、大腸癌の診断のためのマーカーとしてよりも、術後の転移あるいは再発のマーカーとして有用であると思われる。

V ま と め

1. 正常者14名、大腸癌術前患者24例、術後患者32例について、血清 TPA 値および CEA 値を測定し、臨床的意義について検討した。

2. 陽性率は、TPA, CEA とともに、術後転移・再発(+)群で高い傾向を示した。

3. 術前の TPA 値、CEA 値と大腸癌の病期とは、明らかな関連はなかった。

4. 平均値では、CEA は術前群と術後転移・再発(+)群のいずれも対照群より有意に高値であった ($p < 0.05$) が、TPA は術後転移・再発(+)群で有意に高値を示した ($p < 0.05$)。

5. 術後転移・再発(+)群では、全例に TPA あるいは CEA のいずれかに異常を認め、複数の腫瘍マーカー測定の有用性が示唆された。

6. 血清 TPA は、大腸癌診断のためのマーカーとしてよりも、術後の転移あるいは再発のマーカーとして有用である。

本論文の要旨は、第19回大腸癌研究会にて報告した。稿を終えるにあたり、御高閲いただいた勝見正治教授に感謝します。

文 献

1) Björklund B and Björklund V: Antigenicity of

pooled human malignant and normal tissues by cytoimmunological technique: Presence of an insoluble, heatlabile tumor antigen. *Int Arch Allergy* 10: 153-184, 1957.

2) Björklund B, Wiklund B, et al: Radioimmunoassay of TPA. A laboratory test in cancer. *Tumordiagnostik* 2: 78-84, 1980.

3) Björklund B: On the nature and clinical use of tissue polypeptide antigen (TPA). *Tumordiagnostik* 1: 9-20, 1980.

4) 生越喬二, 金 大栄, ほか: 癌患者血清中の Tissue Polypeptide Antigen (TPA) 濃度について. *日消外会誌* 16: 1163, 1983.

5) 小島 治, 藤田佳宏, ほか: 大腸癌における血清 CEA 上昇因子の分析—組織 CEA 濃度ならびに CEA の局在との関係. *日消外会誌* 16: 911-915, 1983.

6) 近藤秀則, 古本福市, ほか: 大腸癌における血清 CEA の臨床的意義. *臨外* 38: 1211-1216, 1983.

7) Kumar S, Costello CB, et al: The clinical significance of tissue polypeptide antigen (TPA) in the urine of bladder cancer patients. *Br J Uro* 53: 578-581, 1981.

8) 松井淳一, 高見 博, ほか: 消化器癌における Tissue Polypeptide Antigen (TPA) の有用性の検討. *日消外会誌* 16: 1163, 1983.

9) 成高義彦, 大谷洋一, ほか: 胃癌, 大腸癌における血清 TPA の検討. *日消外会誌* 16: 1161, 1983.

10) Nemoto T, Constantine R, et al: Human tissue polypeptide antigen in breast cancer. *JNCI* 63: 1347-1350, 1979.

11) 高橋 弘, 嵐山恭志, ほか: 消化器癌における Tissue Polypeptide Antigen (TPA) の検討. *日消誌* 80: 1655, 1983.

12) 辻仲康伸, 大見良裕, ほか: 大腸癌における新しい腫瘍マーカー, Tissue Polypeptide Antigen (TPA) の診断学的意義. *日消外会誌* 16: 1161, 1983.

13) Wagner W, Husemann B, et al: Tissue polypeptide antigen—a new tumor marker? *Aust N Z J Surg* 52: 41-43, 1982.

14) 山本敏雄, 吉田 淳, ほか: 外科における CEA の意義. *外科診療* 25: 68-72, 1983.