

胃癌における血清糖蛋白成分の変動-2-補体成分

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード: 作成者: 石崎, 武志 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8863

胃癌における血清糖蛋白質成分の変動

〔II〕 補 体 成 分

金沢大学医学部第3内科学教室(指導:服部純一教授)

石 崎 武 志

(昭和55年10月9日受付)

補体系は Clq から活性化される classical pathway¹⁾と Clq, C4, C3 の活性化を介さず, factor D, B などによって直接 C3 が活性化される alternative pathway²⁾の両者によって反応し, C9 の活性化をもって終わる. そして, その途中の中間生成物あるいは最終反応によって免疫粘着現象³⁾, 免疫貧食現象⁴⁾, 免疫細胞融解現象⁵⁾, chemotactic 効果⁶⁾, anaphylactic 効果⁷⁾, 凝固線溶系への関与⁸⁾, immune complex⁹⁾の可溶化など複雑多岐な生物学的作用を果たす. この生体防御蛋白質群のうち, C3, C4 は SLE¹⁰⁾や一部の糸球体腎炎¹⁰⁾などにおいて, また, C1s inhibitor は遺伝性血管性浮腫症¹⁰⁾においての(補助)診断的な価値を示す. しかしながら, 多くの急性, 慢性炎症疾患, アレルギー疾患では補体は高値を示すも診断特異的とは言いがたい. 悪性腫瘍においても一般に補体は高値を示すが, 補体系個々の成分の変動と悪性腫瘍の進行, 組織型, 転移, 性, 大きさなどの関係は未だ必ずしも明らかではない. 著者は胃癌患者を対

象とし, 補体成分個々の臨床的意義を把握するため種々の検討を行った.

対象および方法

1. 対象

第一編に述べたと同一の対象

2. 方法

第一編と同様の方法で分離した血清を用い, 血清補体成分 Clq, Cli, C1s, C4, C3, C5, C9, factor B の定量を行った. 補体成分の測定は同一ロットのウサギ抗ヒト特異血清 (Behring 研究) を用いた single radial immunodiffusion 法¹¹⁾(右田の変法¹²⁾で, 第一編で述べたと同様な方法で作製した自家製抗体含有寒天平板を使用した. 表1に抗血清添加量および希釈血清添加量を示した.

3. 統計処理

第一編と同様の方法を用いた

Table 1. Antisera and serum samples used for complement components assay

Antiserum	concentration(%)	Serum sample dilution	Quantity of serum sample (μl)
Clq	1	Undiluted	3.0
Cli	2	1 : 4	0.4
C1s	2	Undiluted	0.4
C3	1	1 : 4	0.4
factor B	2	Undiluted	0.4
C4	0.8	1 : 2	0.4
C5	0.6	Undiluted	0.4
C9	5	Undiluted	0.4

Change in Serum Glycoproteins in Patients with Stomach Cancer [II] Complement Components. Takeshi Ishizaki, Department of Internal Medicine (III).

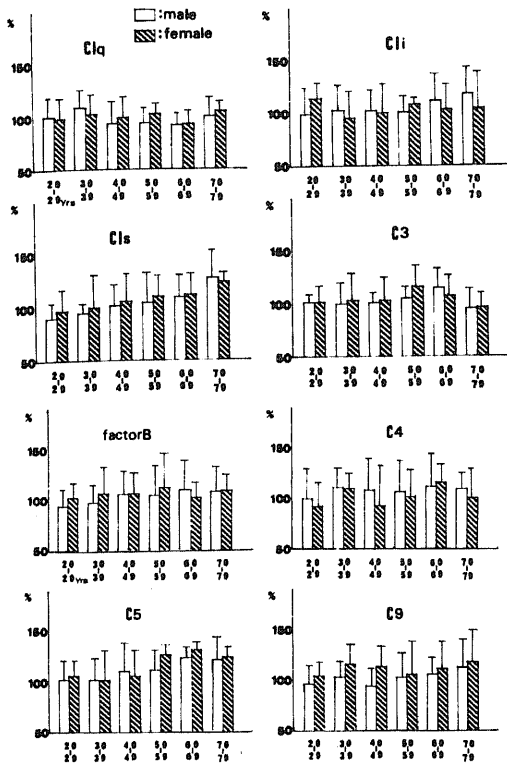


Fig 1. Mean values and standard deviations of 8 complement components in normal control of different age groups. Results are shown as percentages to normal pooled reference serum.

成 績

1. 正常人血清補体成分の変動

胃癌患者群の血清補体成分の変動を的確に把握するために正常人 20 才～70 才の各世代男女 10 名以上、総計 146 名(第一編、表 1 と同一対象)の血清補体成分の分布を検討した。図 1 に各補体成分の年代別、性別平均値±ISD を示した。すなわち、Clq, Cls はともに男女差はなく、Cls は加齢によって男女とも漸増傾向を示す。Cli は男性で加齢とともに増加傾向を示し、女性では加齢によってもほぼ不変で、60 代以後男性が女性よりも高値傾向を示した。C3 は 50～60 代に peak をもつ山型分布を示し、70 代では 20 代以下の低値を示し、60 代では男性がより高値を示した。C4 は 60 代をのぞく各年代を通し、男性がやや女性よりも高値傾向を示し、C3 と同様 peak を 60 代にもつ山型分布を呈するが、70 代では C3 に認められる程の低値化は認められない。C5 は加齢によって 50 代以後の女性および 60 代以後の男性に高値化を認め、男女間では 40 代男性が女性よりも高値化を、逆に 50～60 代では女性により高値化を示した。C9 では加齢の影響は著明ではなく、全般に女性が男性よりも高値傾向を示した。factor B は男性で加齢に伴い、増加傾向を示すも女性ではほぼ不変であった。

各血清補体成分の分布型式を用い検討すると、図 2 のように Clq, C3, C4, C5 および C9 は正規分布を、Cli, factor B は対数正規分布を示した。Cls は対数正規分布類似パターンを示した。

Table 2. Correlation coefficients among each of complement components in normal control (146 subject)

	Clq	Cli	Cls	C3	factor B	C4	C5	C9
Clq								
Cli	0.009							
Cls	-0.019	-0.088						
C3	0.019	0.276**	0.032					
factor B	0.319 ⁺	0.227*	0.117	0.296***				
C4	0.141	0.018	-0.004	0.152	0.187			
C5	-0.164	0.174	0.301**	0.270	0.024	0.299**		
C6	0.114	-0.041	-0.031	-0.037	0.171	0.219*	0.007	

+ p<0.0005
 *** p<0.001
 ** p<0.01
 * p<0.05

Normal Total

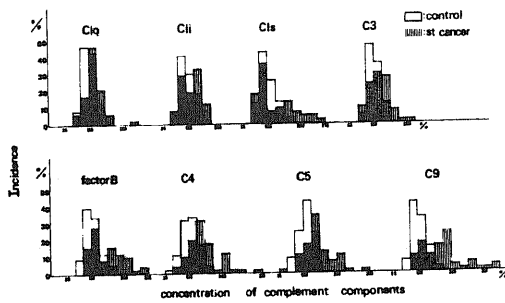


Fig 2. Distribution of 8 complement components in normal persons and patients with stomach cancer.

Abcissa indicates ratio (%) of examined numbers compared to total numbers of corresponding groups and ordinate means concentrations of complement components, as shown by percent appearance to normal pooled reference serum.

各補体成分間の相関は正常人男性で C3 と C5 (0.388, $p < 0.02$), C4 と C9 (0.346, $p < 0.05$) 間にそれぞれ有意の相関を, 正常人女性で Clq と factor B (0.464, $p < 0.001$), Cls と Cli (-0.303, $p < 0.05$), C3 と Cli (0.319, $p < 0.02$), C3 と factor B (0.393, $p < 0.01$) および C3 と C5 (0.332, $p < 0.05$) 間にそれぞれ有意の相関を示した (表略). また, 男女を合わせた検討では, 表 2 に示すように, Clq - factor B, Cli - C3, Cli - factor B, Cls - C5, C3 - factor B, C3 - C5, C4 - C5, C4 - C9 間にそれぞれ有意の相関を認めた.

2. 胃癌患者群の血清補体成分の分布

図 2 に示すように, 各血清補体成分とも正常人の分布と比較し, 高値例にすその長い巾広い分布を示した. C9 は正規分布ないしは対数正規分布にもあてはまらず, このように, 正常人の分布とは Cli, C9, factor B が

Table 3. Correlation coefficients among each of complement components in 50 patients with stomach cancer

	Clq	Cli	Cls	C3	factor B	C4	C5	C9
Clq								
Cli	0.112							
Cls	0.090	0.418*						
C3	0.101	0.456**	-0.019					
factor B	0.243	0.172	0.273	0.145				
C4	-0.140	0.237	0.110	0.062	0.224			
C5	0.068	0.227	0.155	-0.002	0.425*	0.112		
C9	0.313	0.462**	0.211	0.359	0.429*	0.313*	0.0200	

** $p < 0.01$
* $p < 0.05$

Stomach Cancer

Table 4. Analysis of changes in serum complement components in patients with stomach cancer

	Clq	Cli	Cls	C3	factor B	C4	C5	C9
over 3SD	4	12	8	6	14	10	10	23
2SD~3SD*	3 42.5%	7 54.9%	5 38.7%	5 44.1%	8 54.0%	7 64.0%	3 53.3%	9 70.0%
1SD~2SD	13	4	4	11	5	15	11	3
Mean ± 1SD	24	9	17	21	21	16	18	15
-1SD~-2SD	3 6.4%	3	7 22.7%	6 14.0%	2 4.0%	2 4.0%	3 6.7%	
-2SD~-3SD		4 23.7%	3	1				
under -3SD		3						

* between more than 2SD and less than 3SD

The number in this table represents incidence of patients with a given values of each complement components

異った分布を示した。胃癌患者群の各補体成分間の相関は表3に示すように、C1i - C1s, C1i - C9, C3 - C9, C5 - factorB, C9 - factorB および C4 - C9 間にそれぞれ有意の相関を認めた。

3. 胃癌の Stage 分類と血清補体成分

胃癌患者の各血清補体成分の平均値は正常人のそれよりも増加もしくは正常値域にあり、表4のように正常人平均値±nSD別に胃癌患者群の値を分類し、その頻度を検討した。C9は特徴的に正常人平均値-1SD以下は1例も存在せず、全例高値域に分布した。逆に、C1iはC1sとともに正常人平均値-1SDより低値例がもっとも多く、ばらつきも大であった。胃癌患者群と正常人コントロール間ではC1q (p < 0.001 Median test), C1i (p < 0.001), C3 (p < 0.01), C4 (p < 0.001), C5 (p < 0.05) および C9 (p < 0.001) はいずれも有意に胃癌患者群で高値を示した。

胃癌患者群を図3のようにstage I, II, III, IVに

細分し補体成分の変動を対比すると、stageの進行に従いC4, C1i, factorBは漸増ないしは著増し、特にC4の増加はStageの進行と有意に相関した(n = 48, $\gamma = 0.311, p < 0.05$)。C1q, C3はStage IIIにpeakを示す山型パターンを、C5, C1sは全体に高値を示すも、C5はStage IIに、C1sはStage IIIにそれぞれ谷をもつパターンを示した。補体early componentsのなかではC4が、late componentsのなかではC9がもっとも増加し、また、alternative pathwayの成分の一つである、factorBが(factorB/C3 = $1.28 \pm 0.53, n = 50$) C3よりも高値傾向を示した。なお、C1s/C1q = $1.06 \pm 0.52, n = 44$, C3/C1q = $0.90 \pm 0.39, n = 48$, C4/C3 = $1.32 \pm 0.59, n = 50$, C5/C3 = $1.26 \pm 0.57, n = 45$ であった。そこで、胃癌患者群での総血清補体成分の増加度の相違の有無をKruskal-Wallis H testで検討すると有意の差($H = 1722.8 > \chi^2(0.001) = 24.32$)を認めた。そこで各補体成分の増加度順序をMedian testを用い求めるとC9 \geq factorB > C4 = C5 > C1i = C3 = C1s = C1qの順であった。

次に、正常人コントロールと早期胃癌であるStage Iとの補体成分を図4に示すように比較するとC1q (p < 0.01), factorB (p < 0.001)はいずれもStage Iに有意に高値を示した。早期胃癌(Stage I)と進行胃癌(Stage II~IV)間では各補体成分いずれも進行胃癌に高値傾向を示すが、特にC9は有意の高値を示した(p < 0.01)。

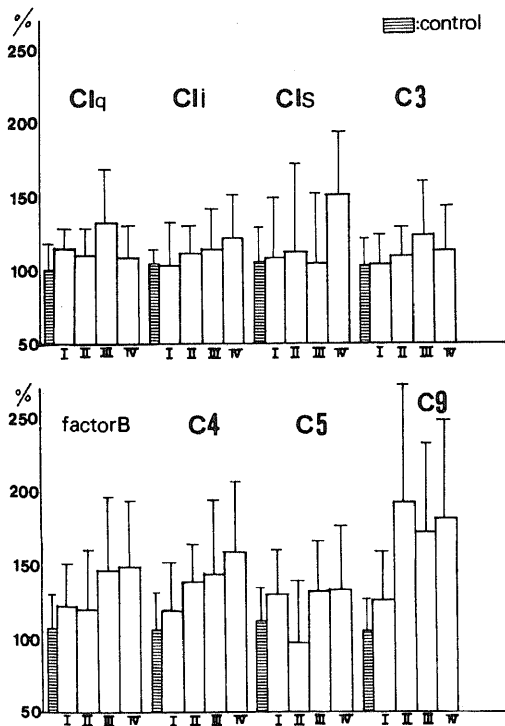


Fig 3. Mean values and standard deviations of 8 complement components in normal subjects and in patients with stomach cancer at different stages. Results are shown as percentages to normal pooled reference serum.

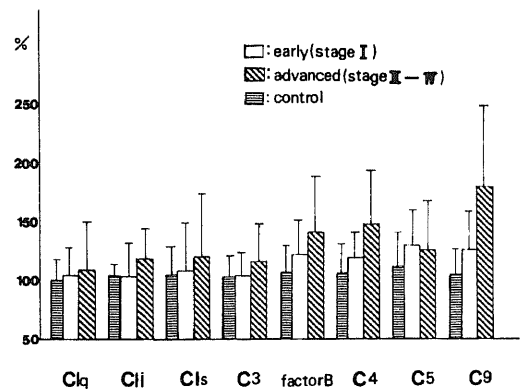


Fig 4. Mean values and standard deviations of 8 complement components in normal subjects and in patients with stomach cancer in early (stage I) and advanced (stage II, III, IV) stages. Results are shown as percentages to normal pooled reference serum.

4. 胃癌の組織型と血清補体成分

胃癌の分化度と血清補体成分の関係を知るため Carcinoid tumor 1例, Signet ring cell ca.3例をのぞいた46例を分化型胃癌 (papillary adeno ca., Tubular adeno ca. および Adenosquamous cell ca. を含む) 25例, 平均年齢 65.3 ± 7.0 才, 平均 Stage 2.7 ± 1.2 , 男/女:18/7 と未分化型胃癌 (poorly differentiated adeno ca.) 21例, 平均年齢 53.0 ± 11.3 才, 平均 Stage 2.7 ± 1.1 , 男/女:13/8 に分別し, 図5のように補体成分の変動を求めた. すなわち, 分化型胃癌で C1s, C4, C5 が未分化型胃癌よりも, 逆に, 未分化型胃癌で C3, C9 が分化型胃癌よりもそれぞれ高値傾向を示した.

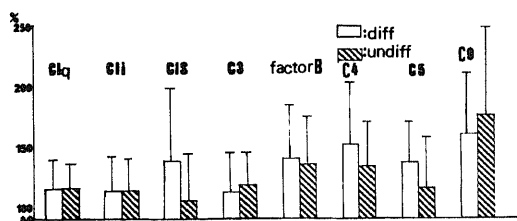


Fig 5. Mean values and standard deviations of 8 complement components in patients with differentiated-typed stomach cancer and undifferentiated one.

Results are shown as per entages to normal pooled reference serum.

5. 胃癌の組織学的深達度 (m, sm, pm, ss) と血清補体成分

胃癌の組織学的深達度別の血清補体成分の変動を図6のように求めた. 深達度が大きくなるに従い C9 は増

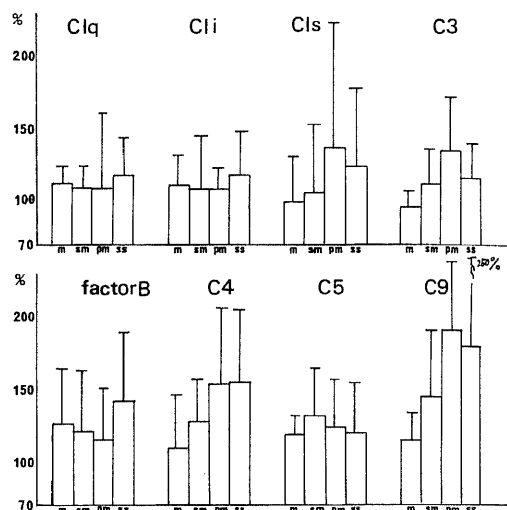


Fig 6. Mean values and standard deviations of 8 complement components in patients with stomach cancer at different intrawall invasions.

Results are shown as percentages to normal pooled reference serum.

Table 5. Mean values and standard deviations of complement components in patients with stomach cancer at different involvement of venous (v) and lymph (ly) vessels determined by microscopic examination

	C1q	C1i	C1s	C3	factor B	C4	C5	C9	
V ₀ ly ₀	124±38.6 (10)	111±31.3	90±21.8	116±28.1	134±53.6	123±33.1	120±10.9	166±64.5	
ly ₁	108±10.7 (6)	113±24.3	113±39.8	109±42.6	107±16.5	134±43.4	125±37.5	116±15.9	
ly ₂	141±17.8 (6)	128±27.7	130±47.9	125±37.0	143±46.9	130±41.9	142±37.3	172±63.1	
ly ₃	71	(1)	97	90	112	96	150	115	95
V ₁ ly ₁	119±12.7 (2)	119±30.4	79 (1)	114±12.7	131±71.4	144±20.5	171±99.0	167±5.7	
ly ₂	98±26.2 (3)	129±14.6	151±43.3	107±14.2	138±18.4	158±45.8	116±5.7	154±10.2	
ly ₃	122±12.4 (3)	114±33.6	155±17.8	121±34.2	144±37.6	139±36.8	103±6.2	228±74.8	
V ₂ ly ₂	108	(1)	138	59	139	171	160	130	147
ly ₃	121±12.6 (5)	97±33.6	90±53.9	117±32.1	130±35.7	185±50.2	100±57.8	230±81.7	
V ₃ ly ₃	118	(1)	ND	160	116	143	140	120	177

Results are shown as percentages to normal pooled reference serum. Number in parenthesis means number of cases examined.

加し, C4 もほぼ比例的に増加した。C3, Cls, C5, Cli, factorB はそれぞれ異った変動を示し, Clq, Cli はほぼ不変であった。

深達度に組織型(分化型と未分化型)を加味し, 検討すると Cls, C5 が深達度の如何にかかわらず分化型胃癌により高値傾向を示した。他の補体成分には著差を認めなかった。

6. 胃癌の組織学的脈管侵襲度(V_{ly})と血清補体成分

組織学的な静脈浸潤(V)とリンパ管浸潤(ly)の程度と血清補体成分の関係を表5に示した。V₀で Cli, C5, Cls がリンパ管浸潤の進行に伴い, いったん増加するも V₁₋₂ ではリンパ管浸潤の進行に伴い漸減した。C4 および C9 は高度の脈管浸潤で著増した。C3 は脈管浸潤の如何によらずほぼ不変であった。factorB は全般的に高値を示すも高度の脈管浸潤によってやや増加度を減じた。しかし, これらの変化は統計的に有意ではなかった。

7. 胃癌の組織学的(肉眼的)進行度と血清補体成分

胃癌取り扱い規約の H, P, S, n の各因子と血清補体成分の関係を表6に示した。H₀P₀S₀n₀₋₂では n-factor の進展に従い Cls, C4, C9 の増加, C5 の減少傾向を認めた。一方, H₀P₀n₀S₀₋₃では S-factor の進展に伴い Cli, C3, factorB, C4, C9 はいったん増加し, S₃に至り Clq, Cli, C3, C9 は下降傾向を示した。近接他臓器に直接浸潤している S₂n₁, S₂n₂では Clq および C3 の減少傾向, Cli, C4, C5, C9 および factorB の増加傾向を認めた。さらに, H₀P₀S₀n₃例では Cli, Cls, C3 の正常値以下の低値を示した。P-factor の関与によって補体成分の変動は複雑化するが, 広汎腹膜播種例(H₀P₃S₃n₃)では, Stage IV の補体成分平均値と比較して, Clq, C9, factorB の著しい減少を認めた。また, 肝転移例(H₂P₀S₂n₁以下)では Stage IV の補体成分平均値と比較して Cli, C3, C5, C9, factorB の相対的な低下を認めた。

Table 6. Mean values and standard deviations of complement components in patients with stomach cancer at different involvement of liver (H), peritoneum (P), serosa (S) and lymph node (n)

	Clq	Cli	Cls	C3	factor B	C4	C5	C9
H ₀ P ₀ S ₀ n ₀	114±13.5(11)	103±29.0	108±40.5	104±20.2	122±28.9	119±31.8	130±29.6	126±33.1
n ₁	103±12.1(4)	101±8.2	96±33.7	89±10.5	100±4.5	119±18.9	114±28.2	123±29.9
n ₂	116±4.5(3)	113±16.0	165±66.7	111±16.4	112±29.2	155±29.6	98±62.5	187±45.8
S ₁ n ₀	84	(1) 114	98	125	149	155	83	246
S ₂ n ₀	152±59.2(3)	138±0	93±26.9	143±6.1	167±43.4	138±21.9	121±9.5	220±82.5
n ₁	137±24.3(4)	118±23.7	118±27.2	119±30.2	170±58.8	144±39.2	135±29.1	158±47.6
n ₂	1128±20.3(6)	112±21.4	121±64.9	136±39.1	139±45.8	134±36.4	95±13.6	164±57.1
n ₃	124±8.5(2)	49(1)	55±13.4	70±7.8	125±14.1	220±41.7	128±50.9	157±12.7
S ₃ n ₁	80±8.5(2)	122±51.6	151±52.3	82±39.6	213±37.5	208±110.3	190±22.6	148±113.8
n ₂	135	(1) 146	153	94	141	135	112	159
n ₃	118	(1) ND	1 153	115	151	137	117	173
H ₀ P ₂ S ₂ n ₁	110	(1) 140	79	123	181	129	241	171
n ₂	86	(1) 125	199	99	160	221	108	160
S ₃ n ₃	129	(1) 118	180	115	174	101	106	175
n ₄	105	(1) 157	145	166	91	189	108	334
H ₀ P ₃ S ₃ n ₃	71	(1) 98	94	111	94	152	121	98
H ₂ P ₀ S ₂ n ₁ over	128	(1) 98	ND	106	79	160	107	167

Results are shown as mean±SD of normal pooled serum.
H, P, and S are determined by naked-eye view and n by microscopical view.
Results are shown as percentages to normal pooled reference serum.

ND: not done

8. 胃癌 Borrmann 分類と血清補体成分

Borrmann 分類した進行胃癌 36 例 (Borr1, 1 例, Borr2, 16 例, Borr3, 16 例, Borr4, 3 例) の血清補体成分の変動を図 7 に示した. 各補体成分は全般的に Borrmann1 から 4 まで高値を示すが, Borr4 で Cls の減少, Borr1 で factorB の減少を認めた. C4 は Borrmann 番号が大になるに従い漸増し, Cli は逆に増加度が鈍った. C9 は全補体成分中最も高値を示し, Borr4 で著増した. Clq は Borr2 に Peak をもつ山型分布を, C3, C5 はそれぞれ Borr3, Borr2 に底をもつ谷型分布を示した. なお, 各 Borrmann 型での分化型胃癌 / 未分化型胃癌比, 平均年齢および平均 Stage は Borr1 0/1 例, 61 才, 2.0, Borr2 10/6 例, 63.1 ± 9.2 才, 3.0 ± 0.8, Borr3 5/11 例, 59.7 ± 10.7 才, 3.4 ± 0.7, Borr4 1/2 例, 46.0 ± 19.0 才, 3.3 ± 0.6 であった.

9. 腫瘍塊の大きさと血清補体成分

切除胃癌組織の病理標本上での最大径を 3 cm 未満, 3 ~ 6 cm 未満, 6 ~ 9 cm 未満, 9 cm 以上の 4 種に分類し, 血清補体成分の平均値を図 8 のように求めた. すなわち, 最大径の大になるに伴い, C9, C4, factorB がほぼ比例的に増加し, C3, Clq はそれぞれ 3 ~ 6 cm 未満群, 6 ~ 9 cm 未満群 peak をもつ山型分布を示した. Cli, Cls および C5 は 3 ~ 6 cm 群に底をもつ谷型分布

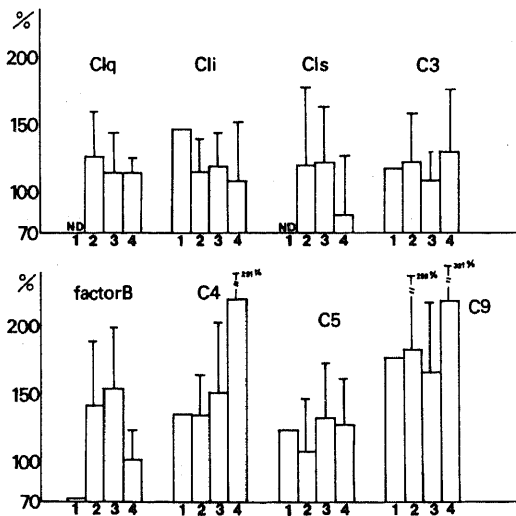


Fig 7. Mean values and standard deviations of 8 complement components in patients with stomach cancer according to Borrmann's classification. Results are shown as percentages to normal pooled reference serum.

を示した, なお, 平均 Stage は最大径の大になるに従い, それぞれ 1.2 ± 0.4, 2.2 ± 0.9, 3.2 ± 0.8, 3.3 ± 0.9 であった.

10. 胃癌患者の性と血清補体成分

胃癌患者群を男性 (35 例, 平均年齢 62.5 ± 8.4 才) と女性 (15 例, 平均年齢 50.9 ± 14.2 才) に大別し, 図 9 のように血清補体成分の変動を検討すると, 男性で Clq, Cli, Cls, C4, C9 および factorB のより高値化を認め, C3, C5 は男女ともほぼ同等値を示した.

考 察

1. 補体成分測定上の問題点

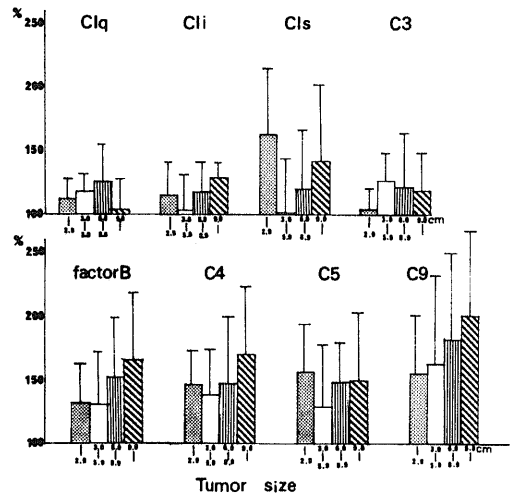


Fig 8. Mean values and standard deviations of 8 complement components in patients with stomach cancer at different sizes of tumor determined on resected specimen. Results are shown as percentages to normal pooled reference serum.

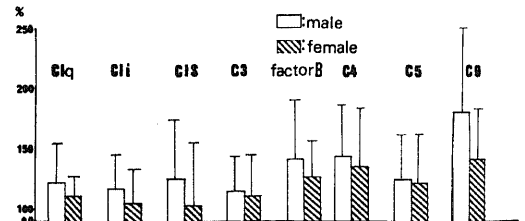


Fig 9. Mean values and standard deviations of 8 complement components in male and female patients with stomach cancer. Results are shown as percentages to normal pooled reference serum.

胃癌患者における補体成分の変動を把握するための前提として、正常人の補体成分の検討は必須である。補体成分のうちC3,C4,C5については比較的検討され、C3,C4,C5いずれも加齢とともに漸増すること¹⁹⁾⁵⁾、C4は男性に女性よりも各年代を通じ、高値傾向を呈すこと¹⁹⁾⁵⁾、C3,C5が正規分布を、C4が対数正規分布をすることなどが報告¹⁴⁾されている。しかしながら、他の補体成分についての加齢、性との関係、分布様式について不明の部分が多い。本論文では対象とする胃癌患者の年齢が27才～77才に幅広く分布するので、正常人男女の20代から70代までの各年代約10名ずつを選び、加齢、性、分布型を検討した。そして、C4は男性に優位を示し、C9は女性優位を示し、Clq,Cl_s,C3,C5,factorBは男女差が認められず、Cl_s,Cl_i(男性において)およびfactorB(男性において)は加齢に伴い漸増するという結果を得た。すなわち、個々の補体成分に与える生理的要因の相違を示唆すると同時に、加齢などの要素を無視して、補体成分の検討は出来ないといえる。また、分布型もClq,C3,C4,C5,C9は正規分布を、一方、Cl_i,factorBは高値側にすその広い対数正規分布を示し、補体系として一括される補体蛋白成分の不均一性を示唆する。正常人20代から50代までのC4値を測定した平松ら¹⁹⁾は、C4の分布が対数正規分布に一致すると報告し、著者の得た結果と異っているが、これは本編の検討例に60代および70代を含んでいるためと思われる。

さて、得られた測定値の標準偏差については、平均値の10%程度にあるCl_iを除き、おおむね20%程度で、かなりの幅を持っている。これは、補体成分個々の値が生理的な、かなりの幅を持っていることを示唆すると同時に、測定に用いたSRID法の測定感度、ないしは技術的な問題を内包している¹⁹⁾¹⁸⁾。したがって、胃癌患者における補体成分の変動を特徴的、ないしは病的と断定する場合、慎重を要す。

2. 胃癌患者と補体成分個々の変動

胃癌患者の各血清補体成分は、正常人の分布に比べ高値側にすその長い分布を示し、平均値も測定した全補体成分が正常値以上の値を示し、悪性腫瘍患者では、補体系が一般に高値を示すことを確認した¹⁹⁾²⁰⁾。

以下、補体成分個々の検討をする。悪性腫瘍で、一般的に高値を示すと報告されているC3,C4については平均値として、いずれも正常値より高値を示した。C4はStage Iですでに正常値よりも有意に高値を取り、Stage I, II, III, IVの進行とC4値は有意に相関した。一方、C3はStage IVでStage IIIよりも減少傾向

を示し、正常人平均値-1SD値より低い例は、C4で4%であるのに比べ、C3で約14%認めた。また、C4/C3 ratioについて見るとStage I :1.18 ± 0.41 (n = 11), Stage II :1.31 ± 0.36 (n = 9), Stage III :1.31 ± 0.82 (n = 16), Stage IV :1.49 ± 0.58 (n = 14)であり、胃癌においては、C3よりC4がより高値域で変動し、Stageの進行に伴いC4/C3 ratioは大となる。Stage IVでのC3の高値化減弱傾向については、200例の癌の末期でC4を除き、C3およびCH₅₀の低下を認めたVerhaegenら²¹⁾、肺癌患者末期にCH₅₀,C3,C4の低下を認めたNishiokaら²⁰⁾の報告などと同様な現象をとらえていると考えられるが、胃癌では癌の進行に伴いC4よりもC3がより早期に増加から減少へと変貌しやすく、急性期蛋白とされる両者が異った機序あるいは異なった生物学的活性(意義)をもっていることを示唆する。

補体初期成分であるClq,Cl_sは生体内でClrと結合し、分子量80万のmacromoleculeを形成している。外科的侵襲前後のClq,Cl_s,C3_{PA},C4,C3およびC5を経時的に追求したSchutte²⁷⁾らは、Cl_s/Clq > 1を認め、これを急性炎症時の特徴的な補体の変動の反映であると同時に、Cl_sとClqが独立して変動すると解釈した。胃癌患者群でCl_s/Clq ratioはStage I :0.97 ± 0.44 (n = 9), Stage II :1.05 ± 0.57 (n = 8), Stage III :0.81 ± 0.32 (n = 16), Stage IV :1.50 ± 0.57 (n = 11)とStage IVをのぞき、Cl_s/Clq ≈ 1ではほぼ同様の機序によって変動していると推定され、急性炎症時の反応パターンとは相異している。しかし、厳密な意味では胃癌患者群でCl_sとClq間に有意の相関をみない。これはStage IVでのCl_sの増加とClqのStage IIIと比べての相対的な減少という現象の反映と思われる。Clqはこれまで急性炎症時にも比較的変動しないとされ、C3,C4などの急性期蛋白としての性格を示す補体系成分と一線を画しており、Clq高値を示す疾患としてcutaneous vasculitis²⁸⁾ RA²⁸⁾²⁹⁾などの抗体産生、異常を呈する疾患が報告されているのみである。胃癌患者群では約43%の高値例を認め、Stage Iですでに正常人コントロール値より有意に高値を呈し、さらに、Clq/C3 ratioがStage I :1.14 ± 0.26 (n = 11), Stage II :1.06 ± 0.25 (n = 8), Stage III :1.19 ± 0.52 (n = 16), Stage IV :1.06 ± 0.43 (n = 12)を示した。上述の抗原抗体反応系の異常を呈す疾患と同じように胃癌でもClq高値を示す点は、奇しくも背景の免疫失調を示唆し、興味深い。

活性化されたCl_sのinhibitorであるCl_iは、これまで悪性腫瘍で高値を示し³⁰⁾、転移を伴う悪性腫瘍で

は、かなり特異的に高値を示すとする報告³¹⁾を見る一方、良性疾患においても Cli は増加する点から悪性腫瘍における Cli の増加は、非特異的であるとする報告³²⁾も認められる。胃癌患者群での Cli の変動は平均値として、Stage の進行に従い漸増傾向を示し、約 54% の高値例を認める反面、約 24% は低値を示し、胃癌では特異的に Cli の高値化を見ることができない。Cli の増加はむしろ肺血栓、感染症、肝胆道系疾患などに高値をみ、生体の組織破壊によって増加し³¹⁾、急性期蛋白の性格を持つとされている点から説明されよう。実際、胃癌患者群で急性期蛋白の一つと考えられる C9^{33,34)}、Cls と Cli がそれぞれ有意に相関している。

さて、alternative pathway の 1 成分である factorB は Stage の進行に伴い漸増し、C3 が Stage IV で Stage III よりも減少する現象と異なる変動を示している。正常人平均値 + 1SD より C3 は 44%、factorB は 54% が高値を示し、factorB/C3 = 1.28 ± 0.53 (n = 50) で胃癌では C3 よりも factorB がより高値域で変動しやすい。

補体 late components C5, C9 のうち、C5 は C3 とアミノ酸配列が類似し³⁵⁾、共通祖先から派生したと考えられているが、正常人での検討でも C3 と有意に相関し、疾病での変動も C3 と類似の変動をすと思われる。しかし、胃癌患者群では C5 は C3 よりも有意に増し (Median test $p < 0.05$)、C5/C3 = 1.26 ± 0.57 (n = 45) と C3 よりもよく反応し、Stage IV にも C3 と異なり、減少傾向を見せず、factorB と有意に相関し変動している。白血病²⁴⁾、Hodgkin 病²⁴⁾、Sarcoma 例²⁴⁾でも C5 の高値例が報告されており、悪性腫瘍では C3 よりも C5 がより変動しやすいようである。C9 は Behcet 病^{33,34)}、慢性蕁麻疹³³⁾、後天性血管性浮腫³⁴⁾などの皮膚疾患で ESR、あるいは α_1 AT と良く相関して変動し、急性期蛋白として知られている。胃癌患者群では検討した血清補体成分中、各 Stage を通じ、最も高値を示し、全例正常人平均値以上を示している。20 例の cervical cancer の補体成分を検討した Velde ら²⁰⁾も C4 と共に C9 がもっとも高値を示すと報告しているが、C9 は胃壁内浸潤、あるいは腫瘍径の増大とほぼ比例的に増加し、胃癌の疾患活動性のもっとも鋭敏な marker の 1 つと言えよう。

3. 胃癌の組織型、浸潤形態、転移、大きさ、性と補体成分

胃癌組織型の検討で分化型胃癌に Cls, C4, C5 が未分化型胃癌よりも高値を、C3, C9 は逆の傾向を示した。分化型胃癌の平均年齢 65.3 ± 7.0 才に比べ、未分化型胃癌のそれは 53.0 ± 11.3 才と約 12 才の年齢差があ

り、正常人でも C4, C5 および C9 は 50 代より 60 代に高値傾向を示している。従って分化型胃癌での C4, C5 の高値化は割引いて考えねばならないが、未分化型胃癌の多い Borrmann 4 で Borrmann 1, 2, 3 よりも C9 の高値化、Cls の相対的な低値化を認める点は、上述の結果と矛盾しない。同様に、男性胃癌患者 (平均年齢 62.5 ± 8.4 才) で Clq, Cli, Cls, C4, C9 および factorB が女性胃癌患者 (平均年齢 50.9 ± 14.2 才) よりも増加傾向を示している点についても加齢および性の生理的条件を考慮する必要がある。しかしながら、正常人で女性優位である C9 が男性胃癌患者に優位である点は、性および年齢要素で説明出来ず、C9 の特殊性を示唆している。

胃癌の組織学的侵襲度、あるいは腫瘍径が大になるに従い、C4 と C9 は有意の相関性を持って高値化し、一方、C3, C5 もしくは C3, Clq は一時的増加を示すも、やがて減少傾向を示している。この現象は n - factor の増加、あるいは S - number の増大によっても認められる。さらに、C4, C9 を除く補体成分は近接臓器への直接浸潤、あるいは遠隔腹膜転移および肝転移例でも当該 Stage の平均値と比較し、相対的な低値を示している。このような観点から、C4, C9 が胃癌患者における腫瘍の進行 (疾患活動性) を最も反映すると言えよう。

4. 胃癌における補体成分測定の臨床的意義

補体の抗腫瘍性を示唆する報告が集積しつつあり^{20,36,38)}、さらに、補体と免疫グロブリンあるいは細胞性免疫系との関係についても明らかにされつつある^{39,40)}。たとえば、classical pathway と alternative pathway の交点にある C3 については、C3b が macrophage ないしは granulocyte 活性を高め、C3a を介し、細胞破壊を招く事実や⁴²⁾、C3b receptor を持つリンパ球と抗原表面に存在するであろう C3b とが反応し、抗体産生をうながす機序も知られている⁴³⁻⁴⁵⁾。これらの諸報告は健全な補体系の発現存続が同時に、抗体産生系、細胞性免疫系の維持に必要なことを示唆すると考えられる。

Stage I, II, III での Clq, C3 の増加は Classical pathway 活性化予備能の増大を示唆するとすれば、末期 (Stage IV) での Clq, C3 の相対的な減少と factorB のますますの増加は classical pathway が alternative pathway よりも担癌生体で破綻しやすいことを示唆しよう。Brai ら²⁰⁾は、事実、腫瘍動物に alternative pathway の強い活性化を認めている。

補体の問題を論ずる場合、産生と消費の両面を無視し得ない。補体系の活性化によって補体成分量は減少

するが、実際に担癌生体では、補体活性亢進、補体成分の増加を認める。この事実は腫瘍細胞に対する免疫反応による破壊に伴う持続的な補体消費の結果に対する二次的な補体産生細胞（組織）の過代償性生産を示すと考えられている²⁰⁾²⁶⁾。この考えは腫瘍抗原と生体側のそれに対する特異抗体との反応が存在するという事実⁴⁶⁾⁴⁹⁾にもとづいている。動物レベルでの実験腫瘍と異なり、ヒト腫瘍の抗原性は弱いとされている点をも考慮すれば、抗原抗体反応で trigger される classical pathway よりも alternative pathway がより有効に作用するであろう。あるいは、腫瘍細胞膜上の polysaccharide が直接 alternative pathway を活性化させる機序⁵⁰⁾も想定される。

以上の諸観点から、胃癌患者において血清補体成分を組み合わせて、経時的に測定することは、胃癌患者の免疫能の動的把握につながり、予後を推定する上にも重要な因子となろう。

結 論

胃癌患者 50 名と正常人 146 名を対象とし、8 種の血清補体成分を測定し、以下の結果を得た。

1. 血清補体成分の変動には、性、年齢の影響を無視しえない。正常人個体差も認められ、正常値巾をかなり広く取る必要があり、異常値の判定には慎重を要する。
2. 胃癌患者で $C9 \geq \text{factorB} > C4 = C5 > \text{Cli} = C3 = \text{Cls} = \text{Clq}$ の順に増加した。factorB は腫瘍の大きさとほぼ比例的に増加し、C4 と同様比較的末期 (Stage IV) まで高値を保ち、一方、Clq, C3 は増加度を減じた。
3. 胃癌患者でも補体成分の変動に正常人と同様男性に Cli, C4, Cls, factorB の高値化傾向を認めたが、C9 は正常人のそれと異なり、男性胃癌例でより高値を示した。
4. 分化型胃癌に Cls, C4, C5 のより高値化傾向を、C3, C9 は逆に未分化型胃癌により高値化傾向を認めた。

本論文の要旨の一部は第 36 回日本癌学会総会で発表した。

文 献

1. Müller-Eberhard, H. J. : Complement. Ann. Rev. Biochem., **44**, 697-724 (1975).
2. Gotze, O. & Muller-Eberhard, H. J. : The C3-activator system : An alternate pathway of complement activation. J. Exp. med., **134**, 90-108 (1971).
3. Stossel, T. P., Field, R. J., Gitlin, J. D., Alper, C. A. & Rosen, F. S. : The opsonic fragment of the third component of human compoement (C3). J. Exp. Med., **141**, 1329-1347 (1975).
4. Gigli, I. & Nelson, R. A. : Complement dependent immune phagocytosis. 1. Requirement for C1, C4, C2, C3. Exp. Cell Res., **51**, 45-67 (1968).
5. Muller-Eberhard, H. J. : Complement Ann. Rev. Biochem., **38**, 389-414 (1969).
6. Waed, P., Cochrane, C. G. & Muller-Eberhard, H. J. : The role of serum complement in chemotaxis of leucocytes in vitro. J. Exp. Med., **122**, 327-346 (1965).
7. Hugli, T. E. & Muller-Eberhard, H. J. : Anaphylatoxins : C3a and C5a. Adv. Immunol., **26**, 1-53 (1978).
8. Polley, M. & Bearn, A. G. : Genetic aspects of diseases of complement : An explosion. Amer. J. Med., **58**, 105-111 (1975).
9. Miller, G. W. & Nussenzweig, V. : A new complement function : Solubilization of antigen-antibody aggregates. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., **72**, 418-422 (1979).
10. Schur, P. H. : Complement testing in the diagnosis of immune and autoimmune diseases. Amer. J. Clin. pathol., **68**, 647-659 (1977).
11. Mancini, G., Carbonara, O. & Heremans, J. F. : Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. Immunochem., **2**, 235-254 (1965).
12. 右田俊介, 山本和代, 広橋憲, 山田哲司 : ヒト血清蛋白分画微量分析法の開発. 日本免疫学会総会記録 **3**, 122-124 (1973).
13. 平松誠一 : 補体蛋白. 生物物理化学, **21**, 83-88 (1977).
14. 平松誠一, 藤田禎三, 土居志鶴, 滝内三枝子, 稲井真弥 : ヒト血清補体第 5 成分の蛋白量測定に関する研究・臨床免疫. **7**, 1253-1260 (1975).
15. 右田俊介 : 血漿タンパク質・構造・機能・病態 (平山千里, 右田俊介編), 第 1 版, 224-238 頁頃東京, 医歯薬出版. 1979.
16. Vladutiu, A. O. & Winiarski, B. M. : Complement C3 in serum & Plasma, as measured

- by radial immunodiffusion with four commercial kits. *Clin. Chem.*, **22**, 267 - 269 (1976).
17. **Thompson, R. A.** : Methods and method standarization, part I. pl-26, In W. Opterkuch., K. Rother. & D. R. Schultz (ed), *Clinical aspects of the complement system*, Georg Thieme Publishers, Stuttgart, 1978.
18. **Cooper, N. R. & Muller-Eberhard, H. I.** : A Comparison of methods for the molecular quantitation of the fourth component of human complement. *Immunochem.*, **5**, 155 - 169 (1968).
19. **Mckenzie, C., Colsky, J. & Hetrick, D. L.** : Complement reactivity of cancer patients : Measurement by immune hemolysis & immune adherence. *Cancer Res.*, **27**, 2386 - 2394 (1967).
20. **Nishioka, K., Kawamura, K., Hirayama, T., Kawashima, T., Shimada, K. & Kogure, M.** : The complement system in tumor immunity : Significance of elevated levels of complement in tumor bearing hosts. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **276**, 303 - 315 (1976).
21. **Verhaegen, H., Cock, W. D., Gree, J. D. & Verbruggen, F.** : Increase of serum complement levels in cancer patients with progressing tumors. *Cancer*, **38**, 1608 - 1613 (1976).
22. 松崎稔, 上田昭夫, 塩田善朗, 有田禎二, 近藤猪一郎, 公平昭男, 田中利彦, 嘉山丈子, 鈴木忠雄, 長谷川温雄, 饗場弘道, 森智恵子 : 悪性腫瘍における血清補体. *癌の臨床*, **23**, 1409 - 1416 (1977).
23. 中尾功, 古川一介, 鑑江隆夫, 原島三郎, 横山正, 大橋泰彦, 金孟和, 成井貴 : 癌化学療法における宿主免疫能の研究 - 補体系の変動を中心に -. *癌と化学療法*, **5** (supply 1), 51 - 55 (1978).
24. **Lichtenfeld, J. L., Wiermik, P. H., Mardiney, M. R. & Zarco, R. M.** : Abnormalities of complement and its components in patients with acute leukemia, hodgkin's disease and sarcoma. *Cancer Res.*, **36**, 3678 - 3680 (1976).
25. **Velde, E. R., Berrens, L., Zegers, B. J. M. & Ballieux, R. E.** : Acute phase reactants and complement components as indicators of recurrence in human cervical cancer. *Eur. J. Cancer*, **15**, 893 - 899 (1979).
26. **Brai, M. & Osler, A. G.** : Cobra Venom-induced hemolysis. Activity levels in sera of patients with neoplastic and oter diseases. *J. Exp. Med.*, **136**, 950 - 955 (1972).
27. **Schutte, M., Dicamelli, R., Murphy, P., Sadove, M. & Gewurz, H.** : Effects of anethesia, surgery and inflammation upon host defense mechanisms. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, **48**, 706 - 720 (1975).
28. **Sano, S., Shinkai, H. & Yonemasu, K.** : Immunological aspects of Clq in sera of patients with cutaneous vasculitis and collagen diseases *Acta Dermatvener (Stockholm)*, **59**, 33 - 38 (1979).
29. **Rosano, C. L., Parhomi, N. & Hurwitz, C.** : Determination of Clq in human sera. *J. Lab. Clin. Med.*, **94**, 593 - 599 (1979).
30. **Bach-Mortensen, N., Osther, K. & Stryer, I.** : Cl-esterase inactivators and C4 in malignant diseases. *Lancet II*, 499 - 500 (1975).
31. **Astrup, J., Colstrup, H. & Frandsen, B.** : Complement Clinactivator in the serum of patients with malignant ditease. *Acta Radiol., Therapy physics Biology*, **16**, 394 - 400 (1977).
32. **Lachmann, P. J. & Wragge-morley, J.** : Cl inhibitor in malignant diseases. *Lancet I*, 703 - 704 (1976).
33. **Kawachi-Takahashi, S., Tanaka, K., Takahashi, M., Kawashima, T. & Shimada, K.** : Determination of serum C9 level by immunodiifusion. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, **48**, 161 - 170 (1975).
34. **Adinolfi, M. & Lehner, T.** : Acute phase proteins and C9 in patients with Bechets syndrome and aphthous ulcers. *Clin. Exp. Immunol.*, **25**, 36 - 39 (1976).
35. **Fernandez, H. N. & Hugli, T. E.** : Chemical evidence for common genetic ancestry of comlement components C3 and C5. *J. Biol. Chem.*, **252**, 1826 - 1828 (1977).
36. **Kassel, R. L., Old, L. J., Carswell, E. A., Fiore, N. C. & Hardy, W. D.** : Serum-mediated leukemia cell destruction in AKR mice. Role of complement in the phenomenon. *J. Exp. Med.*, **138**, 925 - 938 (1973).
37. **Old, L. J.** : Cancer immunolgy. *Sci. Amer.*, **236**, 62 - 79 (1977).

38. 筑田孝司: マウス形質細胞腫における血清免疫グロブリン値の経時的変動—とくに二次的免疫不全について—。十全会誌, **87**, 52 - 69 (1978).
39. Feldmann, M. & Pepys, M. B. : Role of C3 in vitro lymphocyte cooperation. *Nature*, **249**, 159 - 161 (1974).
40. Ruddy, S., Gigli, I. & Austenm, K. F. : The Complement system of man (second of four parts). *New Engl. J. Med.*, **287**, 545 - 549 (1972).
41. Burger, R. & Shevach, E. M. : Evaluation of the role of C4 in the cellular immune response in vitro. *J. Immunol.*, **122**, 2388 - 2394 (1979).
42. Ferluga, J., Schorlemmer, H. U., Baptista, L. C. & Allison, A. C. : Production of the complement cleavage product, C3a, by activated macrophages and its tumorlytic effects. *Clin. Exp. Immunol.*, **31**, 512 - 517 (1978).
43. Bitter-suermann, Dukor, P., Gisler, R. H., Schumann, G., Dierich, M., König, W. & Hadding, U. : C3-dependence of B-cell activation? *J. Immunol.*, **111**, 301 (1973).
44. Pepys, M. B. : Role of complement in induction of antibody production in vivo. Effect of cobra factor and other C3-reactive agents on thymus-dependent and thymus-independent antibody. *J. Exp. Med.*, **140**, 126 - 145 (1974).
45. Pryjma, J., Humphrey, J. H. & Klaus, G. G. B. : C3 activation and T-independent B cell stimulation. *Nature*, **252**, 505 - 506 (1974).
46. Irie, K., Irie, R. F. & Morton, D. L. : Detection of antibody and complement complexed in vivo on membranes of human cancer cells by mixed hemadsorption techniques. *Cancer res.*, **35**, 1244 - 1248 (1975).
47. Koneval, T., Applebaum, E., Popvic, D., Gill, L., Sisson, G., Wood, G. W. & Anderson, B. : Demonstration of immunoglobulin in tumor and marginal tissues of squamous cell carcinomas of the head and neck. *J. Natl. Cancer Inst.*, **59**, 1089 - 4093 (1977).
48. Lee A. K. Y., Rowley, M. & Mackay, I. R. : Antibody-producing capacity in human cancer. *Brit. J. Cancer*, **24**, 454 - 463 (1970).
49. 珠玖浄, 高橋利忠: ヒトの癌細胞抗原, 代謝, **15**, 1523 - 1533 (1978).
50. Okada, H. & Baba, T. : Rosette formation of human erythrocytes on cultured cells of tumor origin and activation of complement by cell membrane. *Nature*, **248**, 521 - 522 (1974).

Change in Serum Glycoproteins in Patients with Stomach Cancer [II] Complement Components. Takeshi Ishizaki, Department of Internal Medicine (III), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920, Japan. *J. Jusen Med. Soc.*, **89**, 698–710 (1980).

Abstract (II) In 50 patients with stomach cancer of different clinicohistopathological stages and 146 normal subjects, serum complement components such as Clq, Cli, Cls, C3, C4, C5, C9 and factor B were measured by the single radial immunodiffusion method.

1. The influence of sex and age on the complement components level could not be neglected. Inter-individual changes in serum complement components were seen among apparently healthy subjects and even those of the same sex and age. Therefore, it might be reasonable to set the normal value at a rather broad range.

2. In patients with stomach cancer C9 and factor B increased most prominently, followed by $C4 > C5 > Cli = Cls = Clq$ in order. C4 value was significantly correlated with staging of stomach cancer ($p < 0.05$) and similarly so did factor B with the size of stomach cancer. Clq and C3 in stage IV were lower than in stage III.

3. The values of Cli, C4, Cls and factor B seemed to be higher in male patients than in female ones as seen in the control. Contrarily, the levels of C9 were much higher in male patients than in female subjects.

4. The values of Cls, C4 and C5 seemed to be higher in the group of differentiated stomach cancer than in that of undifferentiated one, Whereas the inverse trend was seen in the case of C3 and C9.

Finally, the significance of these changes in complement components was discussed from the viewpoints of immunosurveillance.