

胃癌における血清糖蛋白成分の変動-3-急性期蛋白成分および $\alpha 1B, Zn \alpha 2, \beta 23$

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8864

胃癌における血清糖蛋白成分の変動

〔Ⅲ〕 急性期蛋白成分および α_1 B, $Zn\alpha_2$, β_2 III

金沢大学医学部第3内科学教室 (指導: 服部絢一教授)

石 崎 武 志

(昭和55年10月9日受付)

血清糖蛋白成分¹⁾²⁾のうち、免疫グロブリン、凝固因子、ホルモンなどはその働きがかなり明らかにされつつあるのに比べ、急性期蛋白 (APR)³⁾⁵⁾と総称される血清糖蛋白の働きについては、APR という名自体が象徴的に示唆するように、未だ生体内での意義、役割りに不明の点が少なくない。近年になって α_1 - antitrypsin⁶⁾, α_1 - acidglycoprotein⁷⁾, Ceruloplasmin⁸⁾ などの APR がリンパ球芽球化反応を制御したり、マクロファージの MIF に対する反応性を高める現象⁹⁾¹⁰⁾が明らかになり、免疫制御、変容作用を荷っている可能性が出現した。このような血清糖蛋白質の多面的な生物学的意義を明らかにするためには、正常人および疾患における繊細な変動の把握ないしは、機能既知の成分との比較検討なども一手段と考えられる。本編では正常人および組織学的に分類し得た胃癌患者を対象とし、APR, α_1 - antitrypsin (α_1 AT と略), α_1 -

acidglycoprotein (α_1 AG), α_1 - antichymotrypsin (α_1 X), Ceruloplasmin (Cp), Haptoglobin (Hp) および類似の変動を示す Easily precipitable glycoprotein (α_1 B), Haemopexin (Hx), β_2 - glycoprotein III (β_2 III), $Zn\alpha_2$ glycoprotein ($Zn\alpha_2$) の9種の血清糖蛋白成分を前2編の免疫グロブリンおよび補体成分測定例において検索した。

対象および方法

1 対象

第一、二編に述べたと同じ対象である。

2 方法

第一、二編に述べた要領で採血し、分離した血清を用い、9種の血清糖タンパク成分、 α_1 AT, α_1 AG, α_1 X, α_1 B, Hp, Cp, $Zn\alpha_2$, Hx, β_2 III の定量を single radial immunodiffusion 法¹¹⁾で(右田の変

Table 1. Antisera and serum samples used for serum glycoproteins assay

Antiserum	Concentration(%)	Serum sample dilution	Quantity of serum sample (μ l)
α_1 AT	9	1 : 8	0.4
α_1 AG	1.6	1 : 16	0.4
α_1 X	3	1 : 4	0.4
α_1 B	4	1 : 2	0.4
Hp	1	1 : 16	0.4
Hx	1.6	1 : 4	0.4
Cp	2	1 : 2	0.4
$Zn\alpha_2$	4	Undiluted	0.4
β_2 III	3	1 : 2	0.4

Change in Serum Glycoproteins in Patients with Stomach Cancer [Ⅲ] Acute Phase Reactants and α_1 B, $Zn\alpha_2$, β_2 III. Takeshi Ishizaki, Department of Internal Medicine (Ⅲ).

法)行なった。表1に抗血清添加量および、希釈血清添加量を示した。なお、反応条件、乾燥と染色方法、標準血清も第一、二編と同様である。

3 統計処理

第一編および第二編と同様の方法を用いた

成 績

1 正常人血清糖蛋白成分の変動

胃癌患者群の血清糖蛋白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名の血清糖タンパク成分の年代別、性別

の平均値±1SDを図1に示した。すなわち、加齢に従い α_1B (0.260, $P < 0.002$), Hx (0.305, $P < 0.001$), $Zn\alpha_2$ (0.272, $P < 0.001$), β_2III (女性)(0.248, $P < 0.05$), α_1X (女性)(0.326, $P < 0.005$), Cp (女性)(0.367, $P < 0.002$)は有意に増加したが、 β_2III (男性), Hp (女性)はほぼ不変であった。また、 α_1AT , α_1AG (女性), Hp (男性)はそれぞれ60代、50代、30代にpeakを認める山型分布を示し、 Hx は男女とも60代にpeakをもつ山型分布をした。 α_1X (男性)は60代以降増加し始めた。男女差については、 α_1X が男性でやや高値化傾向を示し、 α_1B においては40代女性が同年代男性よりも有意に高値($P < 0.05$ Mann-Whitney U test)を示した。 Cp は30~50代で女性が男性よりやや高値を示し、特に50代女性は、同年代男性よりも有意に高値を示した($P < 0.05$)。各成分の平均値±1SDを求めると、SDは平均値の±20~30%であったが、 Hp がもっとも大のSD(38%)を示した。各血清成分の分布様式を χ^2 検定を用いて検討すると、図2に示すように α_1AG , β_2III , α_1B は正規分布を、 α_1AT , Hx , Hp は高値例にすその長い対数正規分布を示した。 $Zn\alpha_2$ は正規分

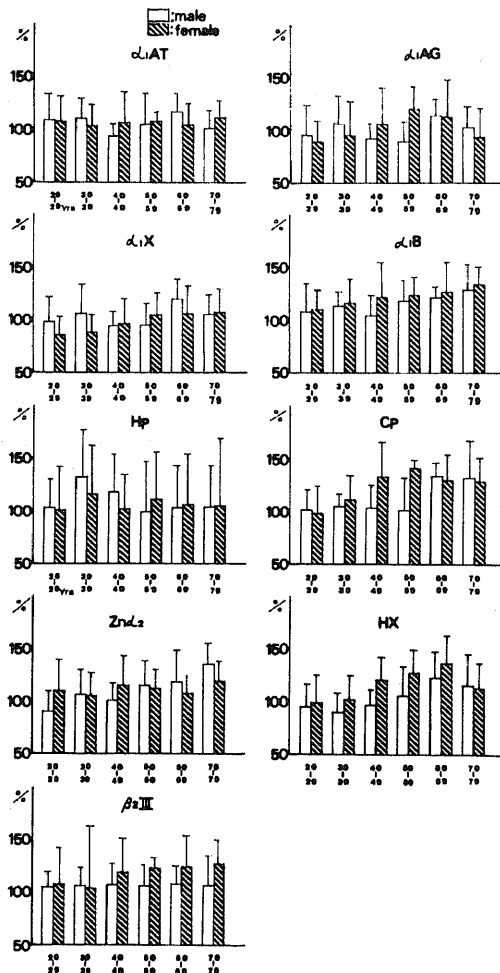


Fig 1. Mean values and standard deviations of serum glycoproteins in normal control of different age groups. Results are shown as percentages to normal pooled reference serum.

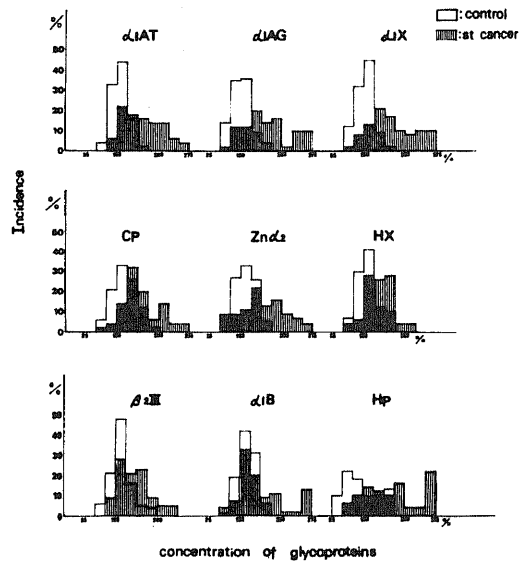


Fig 2. Distribution of serum glycoproteins in normal persons and patients with stomach cancer. Abscissa indicates ratio (%) of examined numbers compared to total numbers of corresponding groups and ordinate means concentrations of serum glycoproteins, as shown by percent appearance to normal pooled reference serum.

布に近い分布を、また、 α_1X, Cp は対数正規分布類似のパターンを示した。男女を含めて各血清成分の相関を検索すると、表2のように $\alpha_1AT - \alpha_1AG - \alpha_1X - Cp - Hx - \alpha_1B - \beta_2III$ 間に交互に有意の相関を示し、また、 $Zn\alpha_2 - Cp - Hx - \alpha_1B$ 間、 $Hp - \alpha_1AG - \alpha_1X - \beta_2III - \alpha_1B$ 間にもそれぞれ交互に有意の相関を認めた。そこで、男女別に同様の検討を行うと、男性では β_2III と各成分間に有意の相関を認めず、 α_1AT

$- Cp, \alpha_1AT - \alpha_1X$ も有意の相関を認めなかった。逆に $Zn\alpha_2 - Cp$ ($0.252, P < 0.05$) は男性のみ有意に相関した。女性では β_2III は各成分と男女合わせての有意性より高い確率で有意に相関し、 $\alpha_1AT - \alpha_1X, \alpha_1AT - Cp$ も有意に相関した。

2 胃癌患者群の血清糖蛋白成分の変動。

図2に示すように、各血清糖蛋白成分いずれも正常人分布と比べ高値例が増加している。分布様式を検討

Table 2. Correlation coefficients among each of serum glycoproteins examined in 146 normal subjects

	α_1AT	α_1AG	α_1X	α_1B	Hp	Cp	$Zn\alpha_2$	Hx	β_2III
α_1AT									
α_1AG	0.369****								
α_1X	0.272**	0.504****							
α_1B	0.232**	0.381***	0.360****						
Hp	0.127	0.326***	0.206*	0.200*					
Cp	0.250*	0.491****	0.424****	0.549****	0.178				
$Zn\alpha_2$	0.076	0.041	0.050	0.200*	0.013	0.170*			
Hx	0.232**	0.390****	0.384****	0.373****	0.064	0.503****	0.281***		
β_2III	0.183*	0.311***	0.288***	0.468****	0.318**	0.347****	0.100	0.322***	

**** $p < 0.0001$
 *** $p < 0.001$
 ** $p < 0.01$
 * $p < 0.05$

Table 3. Correlation coefficients among each serum glycoproteins examined in 50 patients with stomach cancer

	α_1AT	α_1AG	α_1X	α_1B	Hp	Cp	$Zn\alpha_2$	Hx	β_2III
α_1AT									
α_1AG	0.501***								
α_1X	0.407***	0.654**							
α_1B	0.492**	0.240	0.210						
Hp	0.310*	0.464**	0.414**	0.012					
Cp	0.179	0.327*	0.103	0.491**	-0.067				
$Zn\alpha_2$	0.305*	0.309*	0.290	0.385*	0.245	-0.096			
Hx	0.415**	0.332*	0.408**	0.179	0.412**	0.169	0.075		
β_2III	0.409**	0.457**	0.485**	-0.162	0.529***	0.031	0.235	0.415*	

*** $p < 0.001$
 ** $p < 0.01$
 * $p < 0.05$

すると (χ^2 検定), α_1 AT, α_1 B は対数正規分布を示し, Cp は正常人と同様に対数正規分布類似パターンを示した。すなわち, 正常人と胃癌患者群とでは, α_1 AT, α_1 X, Hx, α_1 B, Hp に分布様式にかなりの変化を認めた。

胃癌患者群の各血清糖タンパク成分間の相関を求めると, 表 3 に示すように α_1 AT - α_1 AG - α_1 X - Hx - Cp, α_1 AT - α_1 AG - Zn α_2 , α_1 AT - α_1 AG - β_2 III - Hx, α_1 AT - α_1 B, α_1 B - Cp 間にそれぞれ有意に相関を認めたが, 正常人と異なり, Cp と α_1 AT, α_1 X, Zn α_2 , および Hx 間とは有意の相関を認めず, また, α_1 B と α_1 AT, α_1 X, β_2 III 間にも有意の相関を認めなかった。逆に胃癌患者群では, あらたに Zn α_2 と α_1 AT および, α_1 AG, Hp と α_1 AT 間に有意の相関を認めた。

3 胃癌の Stage 分類と血清糖蛋白成分

表 4 に示すように, 正常人平均 \pm nSD 別に胃癌患者

群の各血清糖蛋白成分値を分類し, 割合を検討すると, 対象胃癌症例の約 90% が各検出成分のノーマルコントロール平均値以上の値を示した。正常値平均 \pm 1SD より大の値の占める割合は, α_1 X が約 79% ともっとも大で, Hx は 40% ともっとも小であった。正常値平均 - 1SD 未満に分布する例は, Zn α_2 で 13%, α_1 B で 11% でその他の血清糖蛋白成分は約 4 ~ 2% 割合を示した。胃癌患者群と正常人間では, 各血清糖蛋白成分はすべて胃癌患者群に有意に高値を示し (Median test), α_1 AT ($\chi^2 = 75,749 > \chi^2_{0.005} = 7.879$) にもっとも差を認め, 以下, α_1 X, α_1 B, α_1 AG, Cp, Hp, Hx, β_2 III, Zn α_2 の順であった。胃癌患者群を Stage I, II, III, IV に細分し, 図 3 のように, 血清糖蛋白成分の変動を対比すると, 検討した 9 成分すべてが胃癌全体としては増加し, 特に α_1 AT (0.374, $P < 0.01$) および Hp (0.319, $P < 0.05$) は Stage の進行と有意に相関し増加した。胃癌患者群での各血清糖蛋白成分の増加度に

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

	α_1 AT	α_1 AG	α_1 X	α_1 B	Hp	Cp	Zn α_2	Hx	β_2 III
Mean values and SDs of normal control									
over 3SD	23	14	20	12	13	9	11	4	6
2SD~3SD*	4 66.6%	12 67.3%	11 79.1%	3 41.2%	9 59.1%	5 52.0%	7 62.2%	4 40.0%	9 53.5%
1SD~2SD	6	7	7	4	7	14	10	17	8
Mean \pm 1SD	15	15	9	22	18	20	11	22	18
-1SD~-2SD	2 4%	1 2%	1 2%	5 10.8%	2 4%	2 4%	6 13.3%	3 6%	2 4.6%

* Between more than 2SD and less than 3SD
The number in this table represents incidence of patients with a given values of each serum glycoproteins.

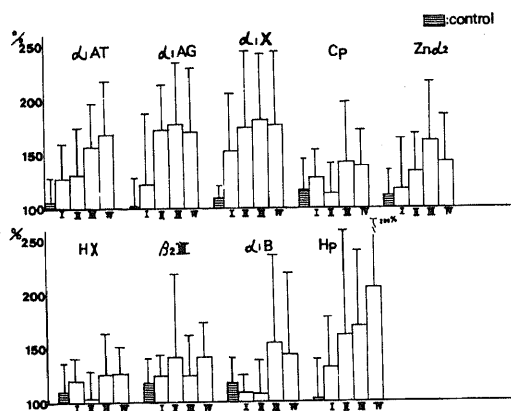


Fig 3. Mean values and standard deviations of serum glycoproteins in normal subjects and in patients with stomach cancer at different stages. Results are shown as percentages to normal pooled reference serum.

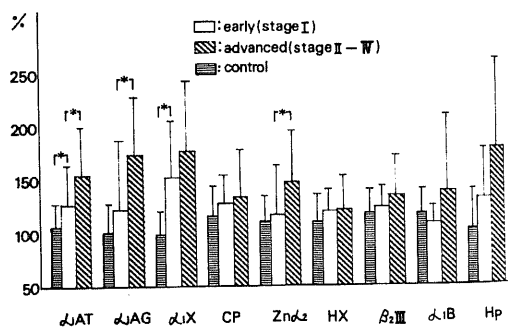


Fig 4. Mean values and standard deviations of serum glycoproteins in normal subjects and in patients with stomach cancer in early (stage I) and advanced (stage II, III, IV) stages. Results are shown as percentages to normal pooled reference serum.

*: $p < 0.05$

有意の相違は認めなかった (Kruskal - Wallis H test).そこで,早期胃癌(Stage I)と進行胃癌(Stage II, III, IV)に大別し検討したところ,図4に示すように,特に α_1AG ($P = 0.0$), α_1AT ($P = 0.017$), $Zn\alpha_2$ ($P = 0.049$)は進行胃癌に有意に高値を認めた(U test).

次に,正常人と早期胃癌間の検討では, α_1X ($P = 0.00023$), α_1AT ($P = 0.0314$)が早期胃癌に有意に高値を認めた.

4 胃癌の組織型と血清糖蛋白成分

胃癌の分化度と血清糖蛋白成分の関係を求めた

め, Carcinoid tumor 1例, Singnet 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 63 ± 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に大別し,図5のように血清糖蛋白成分の変動を求めた.すなわち,分化型胃癌で α_1AT , α_1AG , α_1X , α_1B の高値傾向を認め,さらに,各Stage毎に分化型と未分化型を比較すると(図略) α_1AT , α_1AG , α_1X は,やは

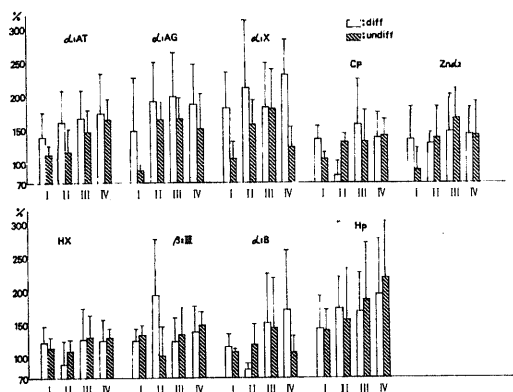


Fig 5. Mean values and standard deviations of serum glycoproteins in patients with differentiated-typed stomach cancer and undifferentiated one. Results are shown as percentages to normal pooled reference serum.

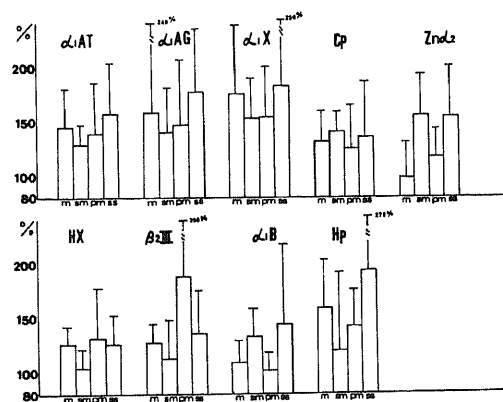


Fig 6. Mean values and standard deviations of serum glycoproteins in patients with stomach cancer at different intrawall invasion. Results are shown as percentages to normal pooled reference serum.

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

	α_1AT	α_1AG	α_1X	α_1B	Hp	Cp	Zn α_2	Hx	β_{2III}
V ₀ ly ₀	138 ± 36.9 (1)	147 ± 63.6	167 ± 70.5	136 ± 80.8	173 ± 83.7	124 ± 33.7	132 ± 61.2	126 ± 15.7	136 ± 37.1
ly ₁	141 ± 34.9 (7)	154 ± 69.2	155 ± 35.3	120 ± 39.4	145 ± 59.6	111 ± 21.5	140 ± 33.6	95 ± 29.4	113 ± 26.7
ly ₂	164 ± 38.9 (6)	156 ± 41.2	180 ± 69.2	143 ± 81.9	175 ± 96.0	128 ± 47.7	178 ± 37.8	125 ± 24.3	129 ± 37.0
ly ₃	176 (1)	131	116	99	95	112	222	144	152
V ₁ ly ₁	134 ± 23.3 (2)	142 ± 60.1	141 (1)	95 ± 4.9	215 ± 72.8	119 ± 0.7	142 ± 33.2	119 ± 9.9	148 (1)
ly ₂	167 ± 25.3 (3)	215 ± 80.9	226 ± 95.5	138 ± 25.2	237 ± 63.1	151 ± 27.4	178 ± 28.7	148 ± 24.6	162 ± 45.5
ly ₃	175 ± 54.8 (3)	200 ± 38.3	139 ± 49.4	139 ± 64.4	298 ± 25.9	149 ± 25.6	120 ± 20.7	148 ± 34.1	138 ± 27.6
V ₂ ly ₂	93 (1)	134	174	170	95	124	135	91	105
ly ₃	133 ± 51.2 (3)	176 ± 31.0	202 ± 64.1	120 ± 19.1	165 ± 60.4	182 ± 68.9	100 ± 54.1	132 ± 40.3	151 ± 45.9
V ₃ ly ₃	211 (1)	142	161	116	140	117	62	145	ND

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

り分化型により高値傾向を認めた。

5 胃癌の組織学的浸達度 (m, sm, pm, ss) と血清糖蛋白成分

胃癌の組織学的浸達度別の血清糖蛋白成分を図6のように求めた。mですでに α_1 AT, α_1 AG, α_1 X, Hpは高値を示し、この4者はsm, pmに到ってやや増加度を減じ、ssで著明な高値を示した。 α_1 B, $Zn\alpha_2$, Cpはsmとssに高値を示す2峰性のパターンを示した。 β_2 IIIはpmでもっとも高値を示し、ssに到りやや増加度を減じた。Hxはsmで正常域に復し、Cpは全般にやや高値を呈した。

6 胃癌の組織学的脈管浸潤度 (V, ly) と血清糖蛋白成分

組織学的な静脈浸潤 (V) とリンパ管浸潤 (ly) の程度と血清糖蛋白成分の関係は表5に示したように、静脈浸潤のほとんどないか軽い V_{0-1} では ly_{1-3} になるに従い α_1 AT, $Zn\alpha_2$ はほぼ比例的に増加し、 α_1 AG, α_1 Xはlyの程度に関係なく、 ly_0 からすでに著増した。Cp, Hx, β_2 III, α_1 Bの増加は比較的軽度であった。 V_2ly_3 になると、 α_1 AT, $Zn\alpha_2$, α_1 B, Hpはやや増加度を減じる。また、Cpはより高値を示した。

7 胃癌の組織学的 (肉眼的) 進行度と血清糖蛋白成分

胃癌取り扱い規約のH.P.S.nの各因子と血清糖蛋白成分の関係を表6に示した。n-factorの進展、すなわち、 $H_0P_0S_0n_{0-2}$ では α_1 AGが n_{1-2} で著増し、 α_1 Xは n_0 からすでに著明に増加した。Cp, $Zn\alpha_2$, Hx, β_2 III, α_1 Bは n_1 でいったん減少傾向を示した。S-factorの進展、すなわち、 $H_0P_0n_1S_{0-3}$ では α_1 AGが S_{1-2} で n_{1-2} の場合よりも増加し、 S_3 で増加度を減じた。 α_1 ATはS-factorの進展に伴い、ほぼ比例的に増加し、Hxおよび α_1 Xもほぼ同様の傾向を、逆にCpは減少傾向を示した。 α_1 B, $Zn\alpha_2$ はいったん増加を示すも S_3 で増加度を減じた。HpはSの進展にもかかわらず、著増を示さないが、Sおよびn-factorが加わると、Hpは著増し、 β_2 IIIは軽度の増加を示した。P-factorが加わると、 $Zn\alpha_2$ は増加度を減じ、正常値と同様な値を示した。

8 胃癌 Borrmann 分類と血清糖蛋白成分

Borrmann分類した進行胃癌36例 (Borr1, 1例, Borr2, 16例, Borr3, 16例, Borr4, 3例) の血清糖蛋白成分の変動を検討した。図7に示すようにBorr1から4まで α_1 AT, α_1 AG, Hxはほぼ不変で前2者の α_1 AT, α_1 AGは高値を示した。Cp, β_2 IIIはBorr4でもっとも高値を示し、逆に、 α_1 X, $Zn\alpha_2$, α_1 BはBorr4でもっとも低値を示した。なお、各Borr型での分化型胃癌

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

	α_1 AT	α_1 AG	α_1 X	α_1 B	Hp	Cp	$Zn\alpha_2$	Hx	β_2 III
$H_0P_0S_0n_0$	127±32.6(11)	122±65.5	153±53.0	109±15.6	132±46.6	128±26.4	117±47.0	123±21.1	125±18.8
n_1	118±43.1(4)	160±68.2	173±103.2	85±8.4	143±121.8	102±37.3	99±21.9	97±24.2	113±58.6
n_2	124±52.7(3)	156±23.6	174±19.8	119±32.1	129±52.9	123±9.7	142±7.0	98±32.7	181±33.5
S_{1n_0}	133 (1)	206	114	161	82	131	187	98	90
S_{2n_0}	139±52.4(3)	182±44.5	189±29.2	187±86.5	126±25.3	125±23.7	201±65.5	115±19.6	109±3.5
n_1	150±19.3(4)	150±57.3	169±79.4	162±88.7	181±81.9	124±44.4	177±31.9	135±24.9	129±41.5
n_2	166±27.4(6)	179±49.8	186±57.2	147±73.8	189±42.9	137±38.0	143±27.8	126±43.9	139±37.2
n_3	137±91.9(2)	295(1)	139±64.3	94(1)	118±94.0	216±123.0	38±(1)	111±57.3	90(1)
S_{3n_1}	186±113.1(2)	167±111.7	233±21.2	143±115.9	120(1)	151±60.8	119±43.8	107±21.9	112±21.2
n_2	167 (1)	105	100	159	198	152	175	115	148
$H_0P_2S_{2n_1}$	150 (1)	99	141	91	266	118	118	126	148
n_2	136 (1)	298	331	102	326	117	215	155	223
S_{3n_3}	244 (1)	180	194	229	276	134	93	194	124
n_4	171 (1)	167	74	82	334	185	143	136	177
$H_0P_3S_{3n_3}$	176 (1)	131	116	99	95	112	222	144	152
$H_2P_0S_{2n_1}$ over	117 (1)	84	ND	98	163	119	165	112	ND

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

/未分化型胃癌化, 平均年令および平均 Stage は, Borr1で0/1,61才,20,Borr2で10/6,63.1±9.2才, 3.0±0.8,Borr3で5/11,59.7±10.7才, 3.4±0.7,Borr4で1/2,46.0±19.0才, 33±0.6であった。

9 腫瘍塊の大きさと血清糖蛋白成分

切除胃癌組織の病理標本上での最大径を3cm未満, 3~6cm未満, 6~9cm未満, 9cm以上の4種類に分類し, 血清糖蛋白成分の変動を検討した。最大径の大になるに従い, 図8に示すようにHp, α_1B , Hxは増加し, α_1AT , α_1AG , α_1X , Cp, $Zn\alpha_2$, β_2III は最大値3.0~5.9cmで, いったん増加度の減少を認めるも, 6.0cm以降で再び増加傾向を示した。なお, 最大径の大になるに従い平均 Stageはそれぞれ1.2±0.4, 2.2±0.9, 3.2±0.8, 3.3±0.9と変化した。

10 胃癌患者の性と血清糖蛋白成分

胃癌患者群を男性(35例, 平均年令62.5±8.4才, 平均 Stage2.7±1.1)と女性(15例, 平均年令50.9±14.2才, 平均 Stage2.6±1.1)に大別し, 血清糖蛋白成分の変動を検討すると, 図9に示すように α_1AG , α_1X , $Zn\alpha_2$, Hx, α_1B , Hpは男性が女性よりもより高値を示し, 逆に, β_2III , Cpは女性がより高値を示した。 α_1AT , Hxは男女ともほぼ同様値を示した。

考 察

1 正常人の血清糖蛋白成分の変動

血清糖蛋白成分の測定はこれまで疾患特異性, すなわち, 診断特異性をめざしてなされてきた。しかし,

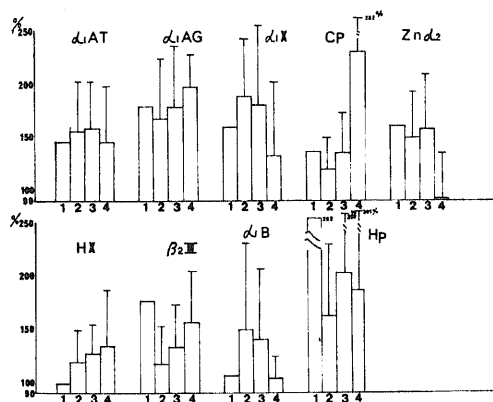


Fig 7. Mean values and standard deviations of serum glycoproteins in patients with stomach cancer according to Borrmann's classification. Results are shown as percentages to normal pooled reference serum.

Wilson病におけるCeruloplasmin¹³⁾, 溶血疾患におけるHaptoglobin¹⁴⁾, Haemopexin¹⁵⁾, あるいは汎小葉性肺気腫の一部に認められるが α_1 antitrypsin欠損

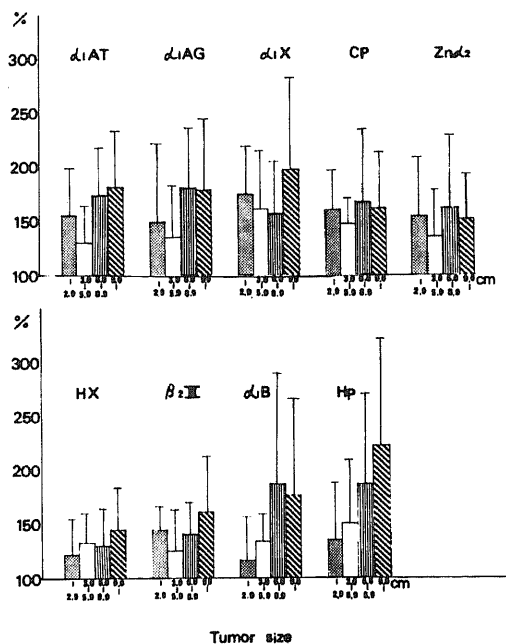


Fig 8. Mean values and standard deviations of serum glycoproteins in patients with stomach cancer at different sizes of tumor determined on resected specimen. Results are shown as percentages to normal pooled reference serum.

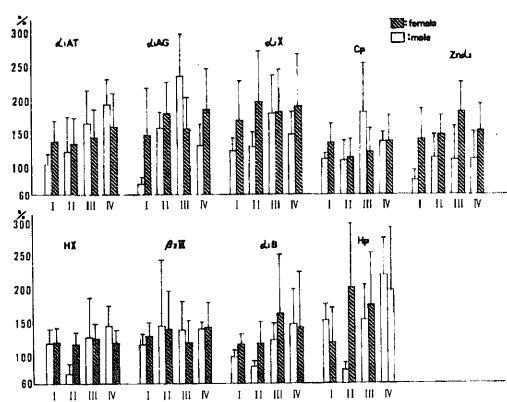


Fig 9. Mean values and standard deviations of serum glycoproteins in male and female patients with stomach cancer. Results are shown as percentages to normal pooled reference serum.

症¹⁰)などで該当血清糖蛋白成分の低値が診断に寄与する以外、多くの血清糖蛋白成分の測定は診断に結びつかない。前二編で取り扱った免疫グロブリン、血清補体成分の生体内での役割りがかなり明らかにされているのに比べ、本編で取り扱った血清糖蛋白成分のうち α_1 AT、 α_1 AG、 α_1 X、Cp、Hp はいわゆる急性期蛋白 (APR) としてまとめられるが、その、詳細な生物学的意義はなお不明と言える。さらに、本編で取り扱った α_1 B¹⁷⁾、 β_2 III¹⁸⁾、 $Zn\alpha_2$ ¹⁹⁾については全く機能が明らかにされていない。現在のところ APR は感染性²⁰⁾、ケイ肺²¹⁾、外傷²²⁾、心筋梗塞²³⁾、肝疾患²⁴⁾、悪性腫瘍^{24)~37)}などの種々の Stress に対し、非特異的に増加する蛋白群として認識され、各種疾患で検討されているが、個々の血清糖蛋白成分の変動について必ずしも一致した解答を得てはいない。この理由として、APR 個々の種々の Stress に対する反応の時間的ずれ、対象疾患によって APR 個々の生物学的活性の発現の相違などの可能性の他に、技術上の問題として年齢、性、人種を考慮した充分量のコントロールを対比させることなどの条件を満足せねばならないなど列挙できよう。

本編では、各報告によって正常値自体の絶対値が若干相違するので、測定値は絶対値表示をさけ、標準プール血清に対する % で求め、各血清糖蛋白成分間の相関を求めた。生体内での生物学的意義不詳の α_1 B、 $Zn\alpha_2$ 、 β_2 III も同時に測定し、胃癌における変動を通し、臨床的にその役割りを追求しようと試みた。

まず、血清糖蛋白成分のノーマルコントロールにおける分布型式からみると、正規分布もしくはそれに近い α_1 AG、 β_2 III、 α_1 B、 $Zn\alpha_2$ と、対数正規分布もしくはそれに近い α_1 AT、Hp、Hx、Cp、 α_1 X の2群に大別される。これら、正常人での血清糖蛋白成分の分布に関しての報告は数少ない。 α_1 AT については Lellouch³⁸⁾、Saris³⁹⁾らが正規分布を認め、Cox⁴⁰⁾は Cp が正規分布するとし、Weeke⁴¹⁾らは α_1 X、Hp、Cp、Hx、 α_1 AG、 α_1 B が対数正規分布すると報告している。以上の α_1 AT、 α_1 AG、Cp、 α_1 B の成績は今回の著者のそれとは一致しない。人種あるいは対象群の年齢構成によって分布型は相違するのかも知れない。ちなみに、日本人を対象とした右田の報告では1才~19才の α_1 AT 値は20代~50代の値よりも高値を呈すが、Weeke らの対象では0~14才で20代以後の α_1 AT 値よりも低値を示し、人種差を示唆する。特に人種によって血清糖蛋白濃度を左右する表現型の発現濃度の相違する α_1 AT、Hp については慎重であらねばならない。本編では分布の比較に意味を求めるため、胃癌患者と正常人同一年代を対象としたが、加齢による血清糖蛋白の影響も無視しえず、

Hx、 α_1 B、 $Zn\alpha_2$ 、 β_2 III (女性)、Cp (女性) の5成分は推計学的に有意に加齢と相関し増加している。Weeke らは α_1 AG、 α_1 AT、 α_1 B、 α_1 X、Hx の加齢に伴う増加傾向を、右田ら⁴²⁾は20代以降の α_1 AT、 α_1 AG、 α_1 X の増加傾向を指摘している。 α_1 B、 β_2 III、 $Zn\alpha_2$ についてはこれまで右田の⁴²⁾報告があるのみで、 $Zn\alpha_2$ の漸増、 α_1 B、 β_2 III の50~60代での一時的増加に伴う70代以降の減少傾向を認めている。本編でも $Zn\alpha_2$ 、 β_2 III については同様の傾向を確認したが、 α_1 B の男性は加齢にもかかわらず、ほぼ一定の値を示し、若干、異った結果を得た。今後の検討がさらに必要である。加齢の問題を複雑化する要素の性についても考慮せねばならないが、妊婦に⁴³⁾あるいは estrogen - progesterone 剤⁴⁴⁾の投与によって α_1 AT、Cp の増加と Hp や α_1 AG の減少が知られており、本編でも女性に α_1 AT、Cp さらに α_1 B、Hx の高値傾向を、男性に Hp さらに $Zn\alpha_2$ 、 α_1 X の高値傾向をそれぞれ認めている。これまで述べてきた諸事情から本編での正常人血清糖蛋白成分値の標準偏差が $\pm 20 \sim 30\%$ とかなりの幅をもつことも止むを得ないと考えられる。さらには採血の日時、季節の相違による生理的変動、あるいは測定方法の感度なども、正常値の設定に大いに関与しており、血清糖蛋白成分の正常値は幅広く考慮せねばならないし、病的値の判定には慎重を要する。検討項目中、標準偏差が38%と最もばらついた Hp は phenotype の相違によって血中濃度が左右されるため、厳密には補正を要するが本編では、これを行わなかった。62名(40~60代)の健康成人の Hp を測定した Ganrot も⁴³⁾43%という大きな標準偏差を報告している。これら年齢、性による影響を受ける血清糖蛋白成分間の関係は単相関分析によって α_1 AT - α_1 AG - α_1 X - Cp - Hx - α_1 X - β_2 - III、 $Zn\alpha_2$ - Cp - Hx - α_1 B、および Hp - α_1 AG - α_1 X - β_2 III - α_1 B の3群に分類され得る。3群それぞれに影響を与える共通要因の存在を疑わせるが、男女別の検討で α_1 AT、Cp、 α_1 X と β_2 III に女性(ホルモン)の影響を、また $Zn\alpha_2$ に男性(ホルモン)の影響を強く感じさせるが、これについては、文献的には全く記載がない。また、 β_2 III、 α_1 B あるいは $Zn\alpha_2$ がこれまで知られている APR の成分と有意に相関しており、正常人では APR と同様の変動をうかがせる。

2 胃癌患者と血清糖蛋白成分

これまで悪性腫瘍で α_1 AT、 α_1 AG、Cp、Hp などの増加を認めることは周知であるが、本編でもそのことを確認し、さらに、 α_1 X、Hx、 β_2 III、 $Zn\alpha_2$ 、 α_1 B の増加も認めた。 α_1 AT、 α_1 X、Hx、 α_1 B、Hp については正常人と異った分布型を呈し、これらの蛋白成分が胃癌患者では分布

型が異なるほどの強い影響を受けていると推察される。そして、これらの血清蛋白成分のうちで、従来、悪性腫瘍の進行と対比して論じられる α_1 AT、あるいは Hp が胃癌で推計学的に有意に Stage の進行と相関し増加しており、これらは Stage の進行を表わす良いマーカーと言えよう。同様のことは neuroblastoma の長期観察で、Gorson ら²⁶⁾が Hp と α_1 AT の連続測定がもっとも癌の進行を反映するとし、Cowen ら³⁷⁾は乳癌症例で Hp 値の Stage I~III と IV 間で有意の差を報告している。本編の胃癌とノーマルコントロール間では、しかし、Hp の正常域が大きいため、 α_1 AT がもっとも感度良く相違している。早期胃癌と進行期胃癌との識別には α_1 AG、 α_1 AT が、またノーマルコントロールと早期胃癌間では α_1 AT、 α_1 X、 β_2 III がそれぞれ有意の差をもって、それぞれ後者に高値を示している。総じて日本人胃癌においては phenotype の相異を考察しなければならない Hp の測定よりも、欧米人ほどには Phenotype にこだわる必要のない α_1 AT の測定^{44,45)}が有用な情報を与えると思われる。 α_1 AT と同様 α_1 分画に属する α_1 AG も悪性腫瘍における変動は多く報告され、樺木野ら⁴⁶⁾は α_1 AG が肺癌、胃癌の進行とともに増加し、癌の進展を最も忠実に反映するとし、一方、木村らは⁴⁷⁾早期癌(固型癌)とノーマルコントロール間には、 α_1 AG 値の有意の差を認めないとした。本編でも α_1 AG は早期胃癌と正常人間に有意差を認めず、Stage II 以後の進行期で著増している。検討項目第 3 番目の α_1 分画成分である α_1 X は Hodgkin 病や悪性リンパ腫や³⁰⁾種々の固型癌³⁶⁾でも高値を示すことが近年明らかにされ、胃癌でも正常人と早期胃癌間に有意の差を認めるなど、早期に増加し、かつ α_1 AT、 α_1 AG と良く相関し検討した血清糖蛋白成分中、正常値 + 1SD より大の値が 79% ともっとも高頻度であった。

α_2 分画の Hp および Cp は Vx₂癌を移植されたネズミでプロスタグラジン E₂ を介し⁴⁸⁾、増加するという共通性が示唆されている。子宮頸部癌²⁹⁾、大腸直腸癌^{27,36)}、卵巣癌³⁴⁾、乳癌³⁷⁾、neuroblastoma²⁶⁾などで腫瘍の進行と相関して Hp は増加し、術後再発によって再増加すること、CEA と同時に測定し、腫瘍の進行をよりの確に把握し得ることなどの報告²⁷⁾をみる。本編でも Hp は Stage 分類の進行と有意に相関して、増加する上に α_1 AT、 α_1 AG と異なり、胃腫瘍組織の大きさとも相関的に増加している点、腫瘍増大の安定なマーカーの一つとなりうるが、検討した血清糖蛋白成分中、胃癌患者でもっとも標準偏差値が大なる点を留意しなければならない。Cp については Pettingalle ら²⁵⁾は乳癌

とその他の乳腺症間で Cp が Hp、Hx、 α_1 AG、 α_1 AT より有意に高値を示すとしたが、Cp は女性ホルモンの影響を受ける点^{13,40)}より、ホルモン依存性組織発生の腫瘍の血清糖蛋白成分の変動は特異であるかも知れず、胃癌においては α_1 AT、 α_1 AG、 α_1 X、Hp ほど高値を示さないし、腫瘍の進行と密接に変動しない。

β 分画に属する Hx^{61,62)}は外科的手術後も増加せず、Muller - Eberhard¹⁵⁾は悪性腫瘍での Hx の増加は正常化の 2 倍以上とならないとし、Cooper⁵¹⁾ら、Koj³⁹⁾ら、Fischer⁴¹⁾らも Hx を APR に含めてはいけない。一方、IgG 骨髄腫で Hx と α_1 AG および Hp が有意に相関し変動すること⁵⁰⁾、正常人でも α_1 AG と Hx が有意に相関すること⁴³⁾や、肺癌や肺炎で有意に高値を呈すること²¹⁾なども報告され、Widermann⁵⁰⁾ら、大久保⁵¹⁾らは Hx を APR としてとらえており、Hx の位置づけは一致していない。本編ではノーマルコントロールで α_1 AT、 α_1 AG、 α_1 X と Hx は有意に相関し、かつ胃癌患者群の Hx 分布は正常人と異なるほどの影響を受け、Hp と有意に相関し変動している。すなわち、胃癌では APR の一要素と考えられる結果であるが、増加度は α_1 AT、Hp などと比較し、軽度であることも事実で生体の Hx 動員能は比較的少と考えられる。

3 胃癌の組織型、浸潤形態、転移、大きさ、性と血清糖蛋白成分

分化型胃癌で α_1 AT、 α_1 AG、 α_1 X、 α_1 B が未分化型胃癌よりも高値傾向を認めた。分化型の平均年齢が未分化型のそれよりも約 10 才年長の 63 才で、ノーマルコントロールでも 60 代に同様の傾向を認める点、単純に分化型に特徴的のパターンとは結論づけられないが、ノーマルコントロールの増加度以上の比率で分化型に増加しており、正常人で 60 代に 50 代よりもより高値化傾向を示す Zn α_2 、Hx、 β_2 III は分化型、未分化型間でほとんど差を認めないなど α_1 AT、 α_1 AG、 α_1 X、 α_1 B の分化型胃癌での高値化には組織型との何らかの関係を想像させる。

胃癌の進行度からの検討で代表的な APR 群で初期より著増する α_1 X、Stage II 以降著増する α_1 AG、Stage と比例的に増加する α_1 AT、Hp と反応パターンの相違をうかがわせる。初期から増加する α_1 X は外傷で CRP とほぼ同じく 6 時間後にすでに増加し始める反応の早いタンパクであり、局所的な mucosal barrier としての働きが知られている点⁵²⁾、胃粘膜に発生増殖する胃癌の早期から高値化を呈するのは興味深い、これらの APR ほど著明な増加を認めない Zn α_2 、 α_1 B は胃癌の比較的進行した時点で増加し、ともに α_1 AT、 α_1 AG などと有意に相関し変動し、

α_1 AT, α_1 AG などの APR の予備軍的印象を受ける。Hashimoto ら⁴⁹⁾は外科手術後の血清糖蛋白の変動のパターン化を試み、6時間前後で増加し始める CRP と次で増加し始める α_1 AT, α_1 AG, α_1 X, Hp さらに遅れて、しかも、軽度増加する $Zn\alpha_2$, α_1 B を報告している。慢性型炎症とも膜される胃癌の増殖に対しても生体は、急性炎症と類似の血清糖蛋白の動員法を発揮しているかも知れない。第一編の免疫グロブリンと胃癌の検討でも早期胃癌に IgM の増加傾向を、進行期に IgA, IgG の増加傾向を認め、急性炎症のパターンと酷似し、生体防御系を考える上で示唆に富むと思われる。

深達度の点から検討すると、いわゆる典型的な APR の α_1 AT, α_1 AG, Hp, α_1 X さらに Hx, β_2 III が sm ないし pm で一様にいったん増加度を減じる。同様な現象は第一編の IgG, IgM や第二編の補体成分のうち、有効な抗腫瘍活性を保持する Alternative pathway 系の factor B にも認められる。腫瘍組織の大きさの検討からも 3 ~ 9 cm の大きさで α_1 AT, α_1 AG, α_1 X, β_2 III, また、補体系の Cli, Cls, C4, C5 が一時的に増加度を減じている。これら各血清糖蛋白成分に認められる現象は単なる偶然とは考えられない。胃粘膜から発生し、深部に浸潤する胃癌の発育史上、粘膜筋板を破壊し、腫瘍性性格をよりあらわにする sm, Pm 期周辺では、胃癌組織が増殖速度、抗原性なども含め、重大な変容をとげているのかも知れないし、生体に対しても血管床の豊富な sm, pm で免疫担当細胞(群)を含んだ生体監視機構が

より頻般に胃癌組織と遭遇すると推定される。一時的にもせよ APR, 免疫グロブリン系, 補体系の低下は胃癌組織に進展の機会を招く一因ともなろう。

4 胃癌患者における血清糖蛋白成分測定の意義

現在までのところ検討した血清糖蛋白成分が補体、あるいは免疫グロブリンなどと同様に腫瘍細胞を直接溶解する証拠は得られていない。 α_1 AT⁶⁾, α_1 AG⁷⁾Cp⁸⁾ のリンパ球の mitogen response あるいは MLC 反応抑制現象から推定すれば、リンパ系の抗腫瘍効果発現に好ましくない働きをするとも考えられる。一方では α_1 AT⁹⁾ がマクロファージの MIF に対する反応性を増すこと、自然界のあるいは合成された protease inhibitor に抗腫瘍性が見いだされること^{50,51)} などから、腫瘍細胞から放出され、腫瘍転移に関与しない抗体を消化すると想定される protease⁵¹⁾ を不活性化する可能性も無視しえない。動物レベルで Sarcoma 組織に α_1 AT が積極的に取り入れられることも知られており⁵⁶⁾、担癌生体で腫瘍増殖抑制に働いているのではないだろうか。表 10 に示すように、補体系とかなり密接に相関し変動することも補体系と表裏一体となり、宿主抵抗性の一翼を荷っていることを示唆する。

結 論

胃癌患者 50 名と正常人 146 名を対象とし、9 種の血清糖蛋白成分を測定し、以下の結果を得た。

1 9 種の血清糖蛋白のうち、正常人で α_1 B, Hx, $Zn\alpha_2$, β_2 III (女性), α_1 X (女性), Cp (女性)

Table 7. Correlation coefficients between complement components and acute phase reactants, etc in patients with stomach cancer

	Clq	Cli	Cls	C3	factor B	C4	C5	C9
α_1 AT	0.089	0.442***	0.365*	0.252	0.408***	0.186	0.258	0.387**
α_1 AG	0.052	0.089	0.126	0.082	0.247	0.528****	-0.013	0.292*
α_1 X	-0.027	0.160	0.192	-0.004	0.308*	0.304*	0.120	0.213
α_1 B	0.418**	0.468**	0.356*	0.476****	0.615****	0.271	0.248	0.406*
HP	-0.014	0.092	0.132	0.085	0.141	0.050	-0.029	0.203
Cp	-0.260	0.053	-0.070	0.020	0.256	0.597****	0.266	0.268
$Zn\alpha_2$	0.316*	0.340*	0.294	0.265	0.299*	0.074	0.157	0.416***
Hx	0.033	0.143	0.043	0.167	0.094	0.176	-0.152	0.085
β_2 III	-0.124	0.117	0.313*	0.127	-0.028	0.280	0.130	0.226

**** p<0.001
 *** p<0.005
 ** p<0.01
 * p<0.05

St Cancer

は加齢と有意に相関し変動する。また、 α_1X は男性に高値傾向を、 C_p は女性に高値傾向を認めた。これらの血清糖蛋白の変動を論ずる場合、加齢、性の影響を無視しえず、また、正常値もかなりの幅をもって設定する必要がある。

2 胃癌患者において $\alpha_1AT > \alpha_1X > \alpha_1B > \alpha_1AG > C_p > H_p > H_x \geq \beta_2III \geq Zn\alpha_2$ の順に増加した。特に α_1AT, H_p は Stage の進行と有意に相関して増加し、 H_p はさらに腫瘍径とも有意に相関した。 α_1X は Stage I より著増し、 α_1AG は Stage II 以降増加した。

3 分化型胃癌で $\alpha_1AT, \alpha_1AG, \alpha_1X, \alpha_1B$ が未分化型胃癌よりも高値傾向を示した。

4 男性胃癌患者で $\alpha_1AG, \alpha_1X, Zn\alpha_2, H_x, \alpha_1B, H_p$ は女性胃癌患者より高値傾向を示し、逆に、 β_2III, C_p は女性胃癌患者でより高値傾向を示した。

5 $\alpha_1B, Zn\alpha_2, \beta_2III$ は正常人および胃癌患者で $\alpha_1AT, \alpha_1AG, \alpha_1X$ などと有意に相関して変動し、 α_1B と $Zn\alpha_2$ は進行胃癌で増加した。

稿を終るにあたり、御指導御校閲を賜りました恩師服部絢一教授、金沢大がん研右田俊介教授に深甚なる謝意を捧げると共に、終始御教示戴いた金沢大第3内科筑田孝司博士、金沢大第2外科宮崎逸夫教授、福井医科大三輪晃一助教授、金沢大第2外科山岸満先生、および、病理組織学的な御教示を戴きました、金沢大検査部松原藤継教授に篤く感謝の意を表します。また、終始研究に助力頂いた北本洋子嬢に深謝いたします。コントロール血清を提供して下さったヤトロン(紡医科研)の広橋憲氏、井上太助氏に深謝します。

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. Spiro, R. G. : Glycoproteins : Their biochemistry, biology and role in human disease. (second of two parts). New Engl. J. Med., **281**, 1043-1056 (1969).
2. Spiro, R. G. : Glycoproteins. Ann. Rev. Biochem., **39**, 599-638 (1970).
3. Koj, A. : Acute-phase reactants, p73-131, In A. C. Allison (ed.), Structure and functions of plasma proteins, Plenum press, London, 1974.
4. Fischer, C. L. & Gill, C. W. : Acute-phase proteins, p331-350. In S. E. Ritzmann(ed.), Serum protein abnormalities, Little Brown, Boston, 1975.
5. Cooper, E. H. & Stone, J. : Acute phase reactant proteins in cancer. Adv. in Cancer Res., **30**, 1-44 (1979).
6. Arora, R. K., Miller, H. C. & Aronson, L. D. : α_1 -antitrypsin is an effector of immunologic stasis. Nature, **274**, 589-590 (1978).
7. Chiu, K. M., Mortensen, R. F., Osmand, A. P. & Gewurz, H. : Interaction of alpha-1 acid glycoprotein with the immune system. I. Purification and effects upon lymphocyte responsiveness. Immunol., **32**, 997-1005 (1977).
8. Larsen, B., Heron, I. & Thorling, E. B. : Elevated serum Cu in Hodgkin's disease and inhibitory effects of ceruloplasmin on lymphocyte response in vitro. Eur. J. Cancer, **16**, 415-421 (1980).
9. Remold, H. G. & Rosenberg, R. D. : Enhancement of migration inhibitory factor activity by plasma esterase inhibitors. J. Biol. Chem., **250**, 6608-6613 (1975).
10. Burden, A. C., Stacey, R. L., Wood, R. F. M. & Bell, P. R. : The effect of protease inhibitors on leucocyte migration inhibition to tuberculin extract (P. P. D.). Immunol., **34**, 217-221 (1978).
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, 山本知代, 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. Sternlieb, I. & Scheinberg, I. H. : Ceruloplasmin in health and disease. Ann. N. Y. Acad. Sci., **94**, 71-76 (1961).
14. Sears, D. A. : Plasma heme-binding in patients with hemolytic disorders. J. Lab. Clin. Med., **71**, 484-494 (1968).
15. Müller-Eberhard, U. : Hemopexin. New Engl. J. Med., **293**, 1090-1094 (1970).
16. Eriksson, S. : Studies in alpha-1 antitrypsin deficiency. Acta Med. Scand., **177** (Suppl 432), 1-85 (1965).
17. Schultze, H. E., Heide, K. & Haupt, H. : Isolation of an easily precipitable α_1 -glycoprotein of human serum. Nature, **200**, 1103 (1963).
18. Schwick, H. C., Haupt, H. & Heide, K. : Isolierung und Charakterisierung von β_2 -

- Glykoprotein III aus Humanserm. *Klin. Wschr.*, **46**, 981-986 (1968).
19. **Burgi, W. & Schmid, K.** : Preparation and properties of Zn- α_2 -glycoprotein of normal human plasma. *J. Biol. Chem.*, **236**, 1066-1074 (1961).
20. **Werner, M.** : Serum protein changes during the acute phase reaction. *Clin. Chim. Acta*, **25**, 299-305 (1969).
21. **Muller, H. E. & Muller-von V.** : Das quantitative - immunologische Serumproteinspektrum bei Lungenkrankheiten. *Dtsch. Med. Wschr.*, **93**, 120-126 (1968).
22. **Crockson, R. A., Payne, C. J., Ratcliff, A. P. & Soothill, J. F.** : Time sequence of acute phase reactive proteins following surgical trauma. *Clin. Chim. Acta*, **14**, 435-441 (1966).
23. **Smith, S. J., Bos, G., Esseveld, M. R., Van Eijk, H.G. & Gerbrandy, J.** : Acute phase proteins from the liver and enzymes from myocardial infarction : A quantitative relationship. *Clin. Chim. Acta*, **81**, 75-85 (1977).
24. **Hiramatu, S., Kojima, J., Okada, T. T., Inai, S. & Ohmori, K.** : The serum protein profile in chronic hepatitis, cirrhosis and liver cancer. *Acta Hepatol. Gastroent.*, **23**, 177-182 (1976).
25. **Pettingale, K. W. & Tee, D. E. H.** : Serum protein changes in breast cancer : A prospective study. *J. Clin. Pathol.*, **30**, 1048-1052 (1977).
26. **Gerson, J., Evans, A. E. & Rosen, F. S.** : The prognostic value of acute phase reactants in patients with neuroblastoma. *Cancer*, **40**, 1655-1658 (1977).
27. **Ward, A. M., Cooper, E. H., Turner, R., Anderson, J. A. & Neville, A. M.** : Acute-phase reactant protein profiles : An aid to monitoring large bowel cancer by CEA and serum enzymes. *Brit. J. Cancer*, **35**, 170-178 (1977).
28. **Roberts, J. G., Keyser, J. W. & Baum, M.** : Serum α_1 -acid glycoprotein as an index of dissemination in breast cancer. *Brit. J. Surg.*, **62**, 816-819 (1975).
29. **Velde, E. R., Berrens, L., Zegers, B. J. M. & Ballieux, R. E.** : Acute phase reactants and complement components as indications of recurrence in human cervical cancer. *Eur. J. Cancer*, **95**, 893-899 (1979).
30. **Child, J. A., Cooper, E. H., Illingworth, S. & worthy, T. S.** : Biochemical markers in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma, p180-189. In G. Mathe, M. Seligmann & M. Tuliana (ed), *Recent results in cancer research*, vol 64. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1978.
31. **Weiss, J. F., Morantz, R. A., Bradley, W. P. & Chretien, P. B.** : Serum acute-phase proteins and immunoglobulins in patients with gliomas. *Cancer Res.*, **39**, 542-544 (1979).
32. 杉山宗平 : 胃癌患者の血清グロブリン亜分画, 特に血清糖蛋白および, 免疫グロブリンに関する臨床的研究. *日消会誌*, **75**, 437-449 (1978).
33. **Mateo, M. C. M., Bustamante, J. B. & Arellano, I. F.** : Serum copper, ceruloplasmin, lactic deshydrogenase and α_2 -globulin in lung cancer. *Biomed.*, **31**, 66-68 (1979).
34. **Mueller, W. K., Handschumacher, R. & Wade, M. E.** : Serum haptoglobin in patients with ovarian malignancies. *Obst. Gynecol.*, **38**, 427-435 (1976).
35. **Cooper, E. H., Turner, R., Geekie, A., Neville, A. M., Goligher, J. C., Graham, N. G., Giles, G. R., Hall, R. & Macadam, W. A. F.** : Alpha-globulin in the surveillance of colorectal cancer. *Biomed.*, **24**, 171-178 (1976).
36. **Kelly, U. L., Cooper, E. H., Alexander, C. & Stone, J.** : The assessment of antichymotrypsin in cancer monitoring. *Biomed.*, **28**, 209-215 (1978).
37. **Cowen, D. M., Searle, F., Ward, A. M., Benson, E. A., Smiddy, F. G., Eaves, G. & Cooper, E. H.** : Multivariate biochemical indicators of breast cancer : An evaluation of their potential in routine practice. *Eur. J. Cancer*, **14**, 885-893 (1978).
38. **Lellouch, J., Claude, J. R. & Therenin, M.** : α_1 -antitrypsin et tabac, une etude de 1296 hommes sains. *Clin. Chem. Acta*, **95**, 337-435 (1979).
39. **Saris, N. E., Nyman, M. A., Varpela, E. & Nevanlinna, H. R.** : Serum alpha 1-antitrypsin

- mass concentrations in a finnish young male population. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, **29**, 249 - 252 (1972).
40. Cox, D. W. : Factors influencing serum ceruloplasmin levels in normal individuals. *J. Lab. Clin. Med.*, **68**, 893-904 (1966).
41. Weeke, B. & Krasilnikoff, P. A. : The concentration of 21 serum proteins in normal children and adults. *Acta Med. Scand.*, **192**, 149 - 155 (1972).
42. 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, 239 - 286頁. 東京, 医歯薬出版. 1979.
43. Ganrot, P. O. : Variation of the concentrations of some plasma proteins in normal adults in pregnant women and in newborns. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, **29** (supple 124), 83-88 (1972).
44. Laurell, C. B., Kullander, S. & Thorell, J. : Effect of administration of a combined estrogen - progestin contraceptive on the level of individual plasma proteins. *Scand. J. Clin. Invest.*, **21**, 337-343 (1968).
45. 猪熊茂子, 橋本明, 浦田哲夫, 山口啓子, 大橋晃, 北田修, 榎本光男: 日本における α_1 -アンチトリプシン欠乏症. *生物物理化学*, **23**, 337 - 341 (1980).
46. 榊木野修郎, 山崎筑後, 根井宏, 川崎宏, 今里勝次郎: 担癌生体における α_1 -acid glycoproteinならびにその蛍光抗体法による検索. *外科*, **36**, 588 - 592 (1974).
47. 木村郁郎, 大熨泰亮, 国政郁哉, 高野純行: 悪性腫瘍患者の血清糖蛋白について. *癌の臨床*, **16**, 809 - 814 (1970).
48. Voelkel, E. F., Levine, L., Alper, C. A. & Tashjian, A. H. : Acute phase reactants ceruloplasmin and haptoglobin and their relationship to plasma prostaglandins in rabbits bearing the VX carcinoma. *J. Exp. Med.*, **147**, 1078-1087 (1978).
49. Hashimoto, S. & Migita, S. : Changes of thirtynine serum protein components following surgical stress. *Acta Haemat. Jap.*, **42**, 667 - 677 (1979).
50. Wiedermann, D., Wiedermann, B., Cidl, K. & Kodouskova, V. : Individual serum proteins and acute phase reactants in monoclonal immunoglobulinopathies. *Neoplasma*, **25**, 189 - 196 (1978).
51. 大久保英雄, 柴田勝紀, 石橋大海, 河野和矩: 急性期反応性タンパクの研究. *最新医学*, **30**, 1240 - 1245 (1975).
52. Ryley, H. C. & Brogan, T. O. : Quantitative immunoelectrophoretic analysis of the plasma proteins in the sol phase of sputum from patients with chronic bronchitis. *J. Clin. Path.*, **26**, 852-856 (1973).
53. Goetz, I. E., Weinstein, C. & Roberts, E. : Effects of protease inhibitors on growth of hamster tumor cells in culture. *Cancer Res.*, **32**, 2469-2474 (1972).
54. Rifkin, D. B. & Crowe, R. M. : Isolation of a protease inhibitor from tissue resistant to tumor invasion. *Hoppe - seyler's Z. Physiol. Chem.*, **358**, 1525-1531 (1977).
55. Dan, K. & Reich, E. : Serine enzymes released by cultured neoplastic cells. *J. Exp. Med.*, **147**, 745-757 (1978).
56. Ishibashi, H., Shibata, K., Okubo, H., Tsuda - Kawamura, K. & Yanase, T. : Distribution of α_1 -antitrypsin in normal, granuloma and tumor tissues in rats. *J. Lab. Clin. Med.*, **91**, 576 - 583 (1978).

Change in Serum Glycoproteins in Patients with Stomach Cancer [III] Acute Phase Reactants and α_1 B, Zn α_2 , β_2 III. Takeshi Ishizaki, Department of Internal Medicine (III), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920, Japan. *J. Jusen Med. Soc.*, **89**, 711–724 (1980).

Abstract (III) In 50 patients with stomach cancer of different clinicohistopathological stages and 146 normal subjects, serum glycoproteins such as α_1 antitrypsin (α_1 AT), α_1 acid glycoprotein (α_1 AG), α_1 antichymotrypsin (α_1 X), ceruloplasmin (Cp), Haptoglobin (Hp), easily-precipitable glycoprotein (α_1 B), haemopexin (Hx), β_2 -glycoprotein III (β_2 III) and Zn α_2 glycoprotein (Zn α_2) were measured by the single radial immunodiffusion method.

1. The levels of α_1 B, Hx and Zn α_2 in normal subjects (146 cases) and those of α_1 X, β_2 III and Cp in normal female ones (73 cases) significantly increased with age ($p < 0.05$). The values of α_1 X tended to be higher in the male control than the female one, but the inverse trend was seen in Cp. Therefore, sex and age factors should be considered in evaluation of changes in the above serum glycoproteins.
2. In patients with stomach cancer α_1 AT increased most prominently, followed by α_1 X $>$ α_1 B $>$ α_1 AG $>$ Cp $>$ Hp $>$ Hx \cong β_2 III $>$ Zn α_2 in order. The values of α_1 AT and Hp were significantly correlated with staging of stomach cancer ($p < 0.05$) and similarly Hp did with the size of stomach cancer.
3. The values of α_1 AG, α_1 X and α_1 B seemed to be higher in the group of differentiated stomach cancer in those of undifferentiated one.
4. The values of α_1 AG, α_1 X, Zn α_2 , Hx, α_1 B and Hp seemed to be higher in male patients than those of female ones, whereas the inverse trend was seen in the case of β_2 III and Cp.
5. The values of α_1 B, Zn α_2 and β_2 III were significantly correlated with those of α_1 AT, α_1 AG and α_1 X in both normal subjects and patients with stomach cancer. The levels of α_1 B and Zn α_2 tended to be higher in patients with stomach cancer of advanced stage than in those of earlier stages.

Finally, the significance of these changes in serum glycoproteins mentioned above was discussed from the viewpoints of immunosurveillance.