

## 婦人科領域における Tumor-Marker としての Tissue-Polypeptide-Antigen (TPA) の検討

東京医科大学産婦人科教室 (主任: 藤原幸郎教授)

中島 裕史 平田 貴夫 乗杉 輝彦  
古野 健兒 池畑 信正 宇都宮篤司  
小林 一彦 根岸 能之 秋谷 清

### A Study on Tumor Marker of Tissue-Polypeptide-Antigen (TPA) in Gynecologic Malignancies

Hiroshi NAKAJIMA, Takao HIRATA, Teruhiko NORISUGI,  
Kenji FURUNO, Nobumasa IKEHATA, Atsushi UTSUNOMIYA,  
Kazuhiko KOBAYASHI, Yoshiyuki NEGISHI and Kiyoshi AKIYA

*Department of Obstetrics and Gynecology, Tokyo Medical College Hospital, Tokyo*

**概要** Tissue-Polypeptide-Antigen (TPA) は Björklund et al. によつて報告された腫瘍関連抗原の一つで分子量約22,000~45,000の単鎖ポリペプチドであり, 最近, 各分野で悪性腫瘍の marker として検討が重ねられている. 我々は今回, 婦人科悪性腫瘍血清中の TPA 値を測定し, 又同時に TPA の組織局在を検索した. 対象は子宮頸癌患者63例, 卵巣癌患者26例, 子宮体癌患者12例, その他の癌患者9例, 計110例で, 非癌患者26例, 正常人20例を対照とした. TPA 測定法は  $^{125}\text{I}$  をトレーサーとする2抗体による Radioimmunoassay 法を利用した TPA 測定用 Kit を使用した. 又, 免疫組織学的染色法は抗 TPA 抗体を用い, PAP 法にて染色した.

成績: (1) 正常人血清 TPA 値は本法では, 110u/l 以下で年齢的变化, 性差は特に認められない. (2) 良性腫瘍患者では平均123.9u/l と正常人に比べ, 殆ど上昇は認められない. (3) 子宮頸癌患者血清 TPA 平均値は212u/l と正常人や良性腫瘍患者血清 TPA 平均値に比べ有意に高値を示した ( $p < 0.01$ ). (4) 卵巣癌患者血清 TPA 平均値は414.7u/l と正常人, 良性腫瘍患者に比べ, 子宮頸癌患者よりさらに有意に高値を示した ( $p < 0.001$ ). (5) 治療に伴う変化では経過良好例では血清 TPA 値の明らかな低下傾向, 不良例では明らかな上昇傾向を示した. (6) TPA は婦人科悪性腫瘍患者では CEA, CRP と相関は殆どないが, IAP (Immunosuppressive-Acidic Protein) とは相関が認められる ( $r = 0.617$ ). (7) 組織局在では TPA は癌細胞組織において, 強い局在を示すが, 子宮頸部, 体部の正常組織においては殆ど局在を示さない.

**Synopsis** Tissue polypeptide-antigen (TPA), a tumor-associated antigen reported by Björklund et al., is a single chain polypeptide of approximately 22,000-45,000 molecular weight, which is being studied in various fields as a tumor marker. We determined the serum TPA level and tissue distribution of TPA in patients with gynecologic malignancies and healthy women.

- 1) In healthy women, the serum TPA level was under 110u/l, without any relation to age or sex.
- 2) In benign tumors, the mean serum TPA was 123.9u/l and it is comparable with that in healthy women.
- 3) In cervical cancers, it was 212u/l and significantly higher than those in healthy women and in patients with benign tumors ( $p < 0.01$ ).
- 4) In ovarian cancers, it was 414.7u/l, which showed significantly higher levels of serum TPA in ovarian cancers than those in healthy women and in patients with benign tumor, and it was also significantly higher than that in cervical cancers ( $p < 0.001$ ).
- 5) As for the values after treatment, the serum TPA level clearly tended to fall in patients exhibiting good response, and tended to rise in those showing poor response.
- 6) TPA was markedly localized in the cancer cells, but was almost entirely absent from the normal tissues of the cervix and endometrium.

**Key words:** Gynecologic malignant tumor • TPA (tissue polypeptide-antigen) • Tumor-Marker

## 緒 言

癌胎児性蛋白の出現以来, Tumor-Marker による癌の生化学的, 免疫学的診断が注目され, 多くの報告が行われているが, ごく一部分の癌を除くとまだこれらの診断法には問題が多く, 幾多の課題を抱えている. 悪性腫瘍の診断及び治療効果判定の手段の一つとして, 従来, 癌胎児性蛋白や各種酵素等が用いられているが, 近年, Tissue-Polypeptide-Antigen (TPA) が注目されてきている. 我々は長年にわたり, 婦人科悪性腫瘍の早期診断, 予後の判定, さらに再発予知の為の Tumor-Marker を検索しているが, 今回は, 婦人科悪性腫瘍患者血清中の TPA を測定し, さらに TPA の組織局在を検索して, その臨床応用の価値を検討したので報告する.

## 研究対象及び方法

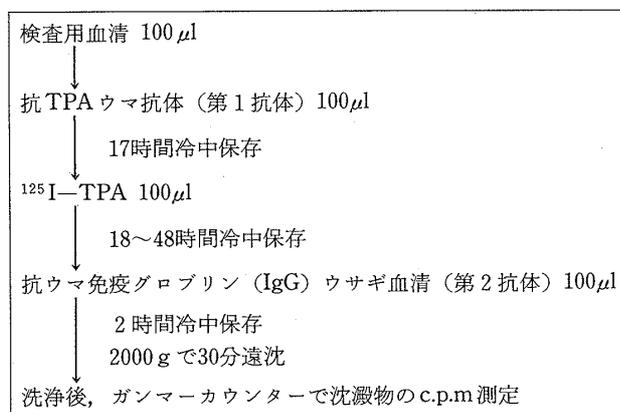
### 1. 対象

子宮頸癌患者63例, 卵巣癌患者26例, 子宮体癌患者12例, その他の癌患者9例, 計110例と非癌患者26例, 正常人20例を対象とした.

### 2. TPA の測定, 組織染色

TPA 測定法は患者血清を用い  $^{125}\text{I}$  をトレーサーとする 2 抗体法による Radioimmunoassay 法を原理とした TPA 測定用 Kit を使用し表 1 の方法に従いカウントした (IU=TPA 純品0.25  $\mu\text{g}$ ). 又, TPA の組織局在は TPA 腫瘍抗原によ

表 1 TPA の測定法



(RIA 2 抗体法)

つて免疫されたウサギより抽出精製した抗 TPA 抗体を100倍に希釈し, 一次抗体は正常ウサギ血清, 二次抗体は抗ウサギ Ig ブタ血清を使用し, PAP 法にて染色した.

## 成 績

### 1. 正常人ならびに良性腫瘍患者血清 TPA 値

正常人20例の平均は64.8u/lであり, 全例上限が110u/lを越えない事から正常値は110u/l以下とした. 年齢分布では20代平均65.2u/l, 30~40代平均63.2u/l, 40~50代平均65.9u/lで年齢的变化は特に認められない. また性別による差も殆どない. 良性腫瘍患者では平均123.9u/lと正常値に比べやや高値を示すが明らかな上昇は認められない(表2参照).

### 2. 子宮頸癌患者血清 TPA 値

子宮頸癌患者は63例について検索し, その平均は212.0u/lで正常人, 良性腫瘍と比べ有意に高値を示した ( $p < 0.01$ ). 進行期別にみると, 0期は4例で平均154.3u/l, I期20例145.4u/l, II期16例平均176.7u/l, III期9例平均155.0u/l, IV期4例平均528.0u/l, 再発10例平均190.4u/lである. 110u/l以上を異常値即ち陽性とする, 0期50%, I期50%, II期87.5%, III期77.8%, IV期

表 2 疾患別血清 TPA 値

		今回治療前	
		n	$\bar{x}$
正 常		20	64.8
良 性 腫 瘍		26	123.9
子 宮 頸 癌	I II	40	179.0
	III IV	13	269.7
	再 発	10	190.4
	計	63	212.0
卵 巣 癌	I II	3	609.7
	III IV	10	591.6
	術後症例	7	213.3
	再 発	6	271.7
	計	26	414.7
子 宮 体 癌		12	196.5
そ の 他 の 癌		9	178.6

100%, 再発70%となり, 進行期が進むにつれて陽性率が増加する(表2, 図1参照).

3. 卵巣癌患者血清 TPA 値

卵巣癌患者26例について検索し, その平均は414.7u/lと子宮頸癌患者よりも高値を示し, 正常人, 良性腫瘍患者と比べると有意に高値を示した(p<0.001). 進行期別にみると, I期3例平均609.6u/l, II期は症例がなく, III期4例平均392.5u/l, IV期6例平均731.7u/l, 再発10例平均271.7u/lである. 子宮頸癌と同様に110u/l以上を陽性とする, I期66.7%, III期100%, IV期100%, 再発100%とI~IV期全般的に陽性率が高い(表

2, 図2参照).

4. その他の癌患者の血清 TPA 値

子宮体癌は12例で平均196.5u/l, 陽性率58.3%, その他の癌(外陰癌や腔癌等)は9例で平均178.6u/l, 陽性率55.5%であった(表2参照).

5. 治療に伴う変化

(1) 子宮頸癌

治療後, TPA 値を予後良好例, 不良例にわけて比較すると予後良好例平均134u/lと正常値に近づくが不良例では平均890u/lと上昇傾向を示し, 両者の間には明らかな相違が認められた(図1参

図1 子宮頸癌患者における血清 TPA 値

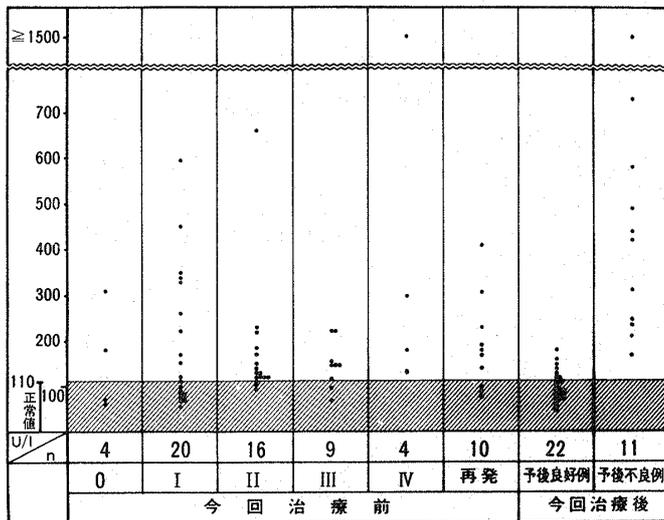


図2 卵巣癌患者における血清 TPA 値

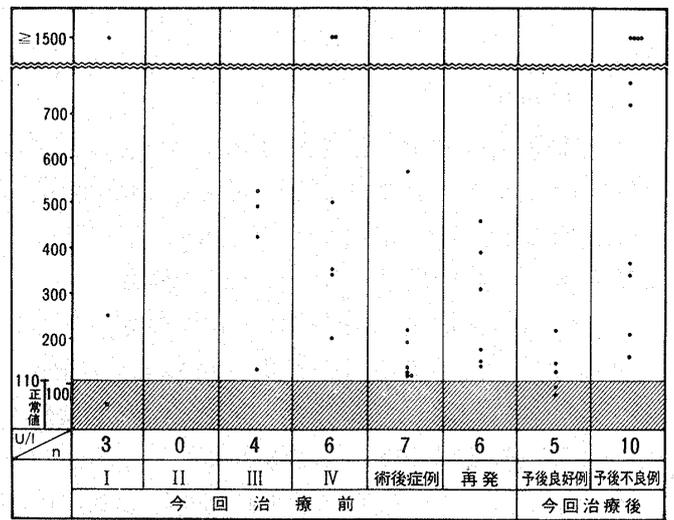


図3 治療に伴う血清 TPA 値の変化<予後良好例>

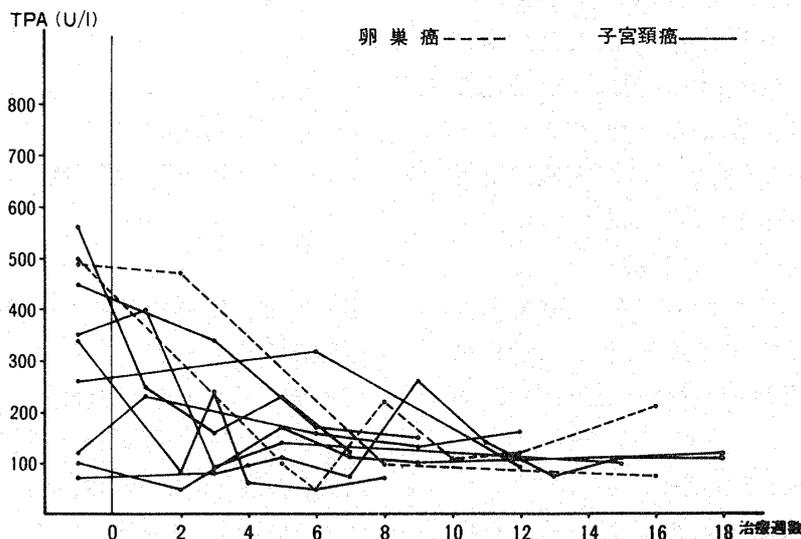
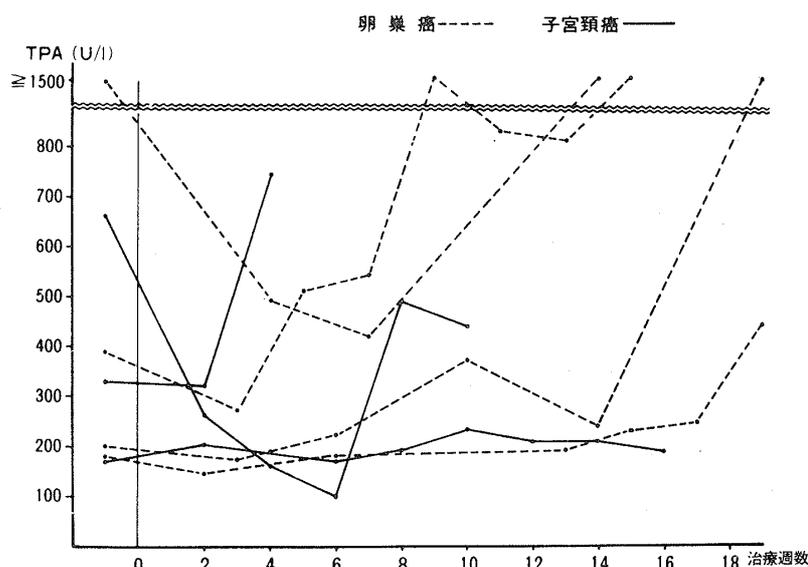


図4 治療に伴う血清 TPA 値の変化&lt;予後不良例&gt;



照)。

## (2) 卵巣癌

子宮頸癌と同様に、治療後 TPA 値を予後良好例、不良例にわけ比較すると予後良好例平均102 u/l とほぼ正常値まで下降し、不良例では平均485 u/l と著しい上昇が認められた(図2参照)。

(3) 図3は治療後、諸検査や診察所見等によって予後良好例と判断された症例8例の血清 TPA 値を経時的に測定したもので、全般的に低下傾向を示した。図4は予後不良例6例について検討したものであるが、一過性に低下傾向を示した症例もあるが、最終的には全例に血清 TPA 値が上昇が認められた。

猶、各疾患について治療法別に検討を加え、手術単独と手術および放射線併用療法、また放射線単独と放射線および化学療法併用例について比較したが予後良好群ではいずれの治療法でも低下し、一方経過不良群では不変または測定値は上昇した。即ち治療法別の差は認められなかった。

## 6. 他の Tumor-Marker との相関

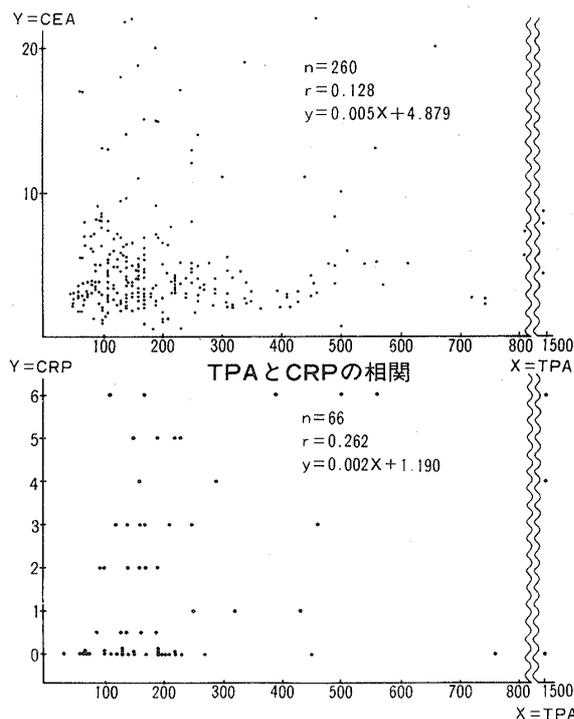
図5, 6の如く CRP とは  $r=0.262$ , CEA とは  $r=0.128$ , IAP とは  $r=0.617$  となり, CRP や CEA との相関は殆ど認められないが IAP とはある程度の相関が認められた。

## 7. 組織における TPA の局在について

TPA の組織局在を検索する為にウサギより抽

図 5

TPAとCEAの相関



出した抗 TPA 抗体を用い PAP 法にて免疫学的組織染色を行った。

写真1は卵巣癌(組織型, ムチン性嚢胞腺癌)の TPA 染色, 写真2は子宮頸癌(組織型, 扁平上皮癌)の TPA 染色で両者とも癌組織に強い TPA の局在が認められる。一方, 良性腫瘍の一部の患

図6 産婦人科悪性腫瘍におけるIAPとTPAの相関

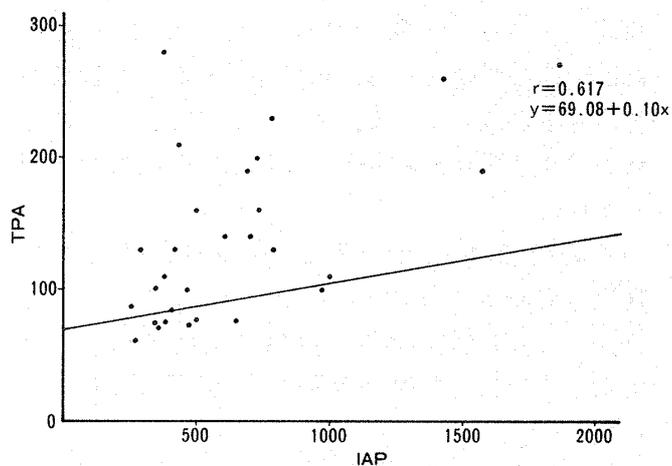


写真1 卵巣癌 (ムチン性囊胞腺癌) PAP法, ×200

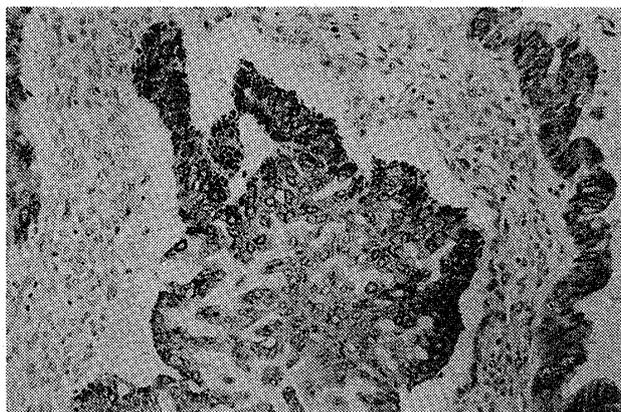
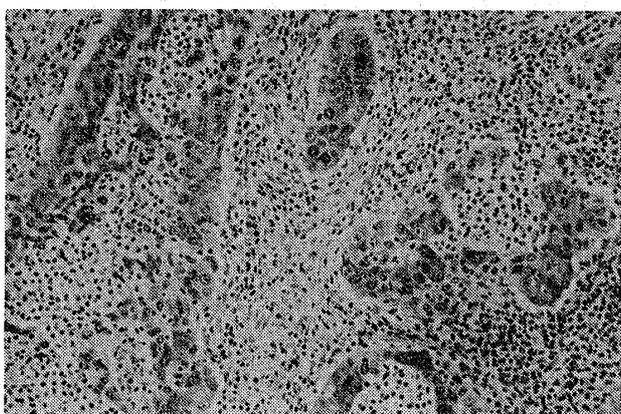


写真2 子宮頸癌 (扁平上皮癌) PAP法, ×100



者に一過性の血清 TPA 値の上昇が認められたので、組織染色を施行したが癌組織に比較するとその局在はごく一部に限られる。例えば、写真3は

写真3 チョコレート囊胞, PAP法, ×100

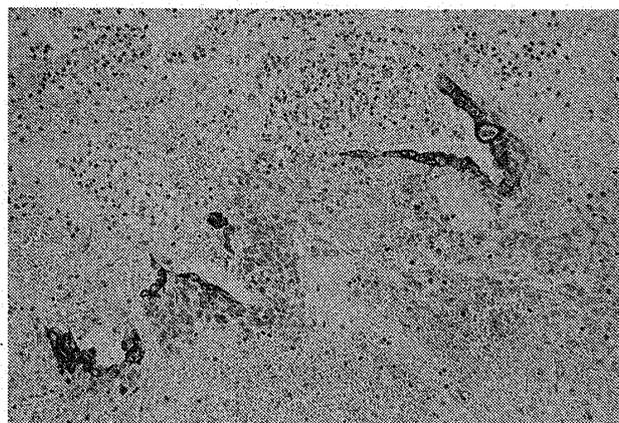


写真4 類皮囊胞腫, PAP法, ×100

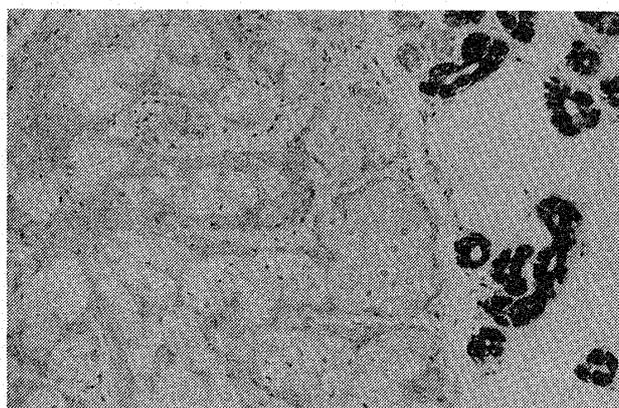
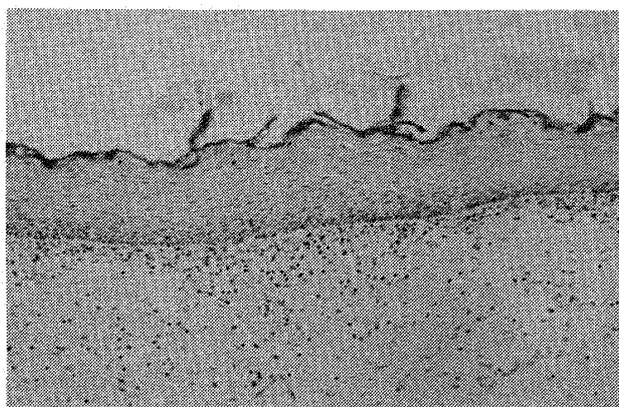


写真5 正常子宮腔部組織 (扁平上皮) PAP法, ×100



子宮内膜症の卵巣組織で上皮性の部分のみ染色されている。又、写真4は類皮囊胞腫組織で汗腺の一部が染色されている。が、正常組織(扁平上皮)では、その局在は殆ど示されない(写真5参照)。

## 考 案

TPAは1957年SwedenのBjörklund et al.によつて報告されたTumor-Markerの1つで全ての腫瘍に共通する抗原を作る為に56種の腫瘍組織より調製されたものである<sup>8)~12)</sup>。現在では部分的に構造も明らかにされ、哺乳類から魚類の組織中に広く存在するが、なかでも腫瘍組織、胎児、胎盤等、分裂の早い細胞に多く認められている。又、感染症においても一過性に上昇が認められるとされている。生物学的性質はいまだ充分には解明されていないが、化学的性質としてはTPAは非結合性の膜蛋白質であり、SDSゲル濾過クロマトグラフィーで分子量20,000~45,000の範囲に免疫学的にTPAとして作用する蛋白質が、いくつか分離されている。TPAは糖質、脂質、側鎖構造を有せず、アミノ酸成分の大部分はグルタミン酸、アスパラギン酸、ロイシン等ではあるといわれている<sup>7)13)~15)</sup>。腫瘍細胞においてはTPAは細胞膜に存在し、血清TPA値は腫瘍の活動性をよく反映するものとされている。

現在、臨床的検索としては肺癌、大腸癌、乳癌等について各研究グループの成績が報告されている。即ち阪原ら<sup>9)</sup>は正常対照84例の血中TPA濃度は $52.3 \pm 24.4 \text{ u/l}$ であり、 $100 \text{ u/l}$ 以上を陽性とし、陽性率は胃癌69% (22/32)、大腸癌58% (15/26)、膵癌100% (7/7)、肝癌92% (12/13)、食道癌89% (8/9)と高率を示し病期の進行とともに陽性率は増し、病期を良く反映したとしている。野水ら<sup>3)</sup>はTPAの陽性率(正常上限 $110 \text{ u/l}$ )は初発乳癌72.7%、再発乳癌83.3%、乳腺良性疾患25.0%で乳癌に高率であり、CEA、IAPと比較しても陽性率はTPAの方が高率であつたと報告している。酒本ら<sup>6)</sup>は胃癌患者の術前TPAの陽性率は59.3% (16/27)、血清TPA値 $267 \pm 247.9 \text{ u/l}$ で進行期別みるとI期36.4% (4/11)、II期80% (4/5)、III期66.7% (4/6)、IV期80% (4/5)と病期が進むにつれ陽性率が高いとしている。

産婦人科領域では、中西、一条ら<sup>2)</sup>は血清TPA値 $110 \text{ u/l}$ 以上を陽性とし、卵巣癌患者において血中TPA値陽性率は92.3%と極めて高い陽性率を示し、I期、II期の症例でもCEAに比べ、陽性率

は高く、早期卵巣癌においてもスクリーニングに有用で治療効果判定や再発の予知等に充分役立つ可能性があることを強調している。又、奏、下平ら<sup>1)</sup>もほぼ同様の成績を示し、組織型の判断にも役立つ可能性を示唆している。又、大野、竹内ら<sup>4)</sup>は絨毛疾患の血清TPA値を検索し興味ある成績を発表している。

本研究ではTPAのTumor-Markerとしての臨床的価値について検索したのであるが、まず正常婦人では諸家の報告と同様で全例 $110 \text{ u/l}$ 以下であり、年齢その他の背景による差異はみられていない。

良性腫瘍では前述の如き成績で、ほとんど正常人との差異は認め難いが、なかに類皮嚢胞腫やエンドメトリオーシス等にやや高値を示す症例があり、これらを詳細に検討すると類皮嚢胞腫では汗腺に、エンドメトリオーシスでは腺組織の一部がTPA染色で陽性を示すので、この組織活性が血中TPA値に反映することが考えられる。

またかような症例は広範囲な炎症を伴う場合が多く、炎症がTPA値上昇に関与するのではないかと推察したが、炎症部位のほとんどはTPA染色が陰性であり組織活性が認められないのでTPAと炎症との直接的な関係は考え難い。

悪性腫瘍では子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌ともに正常および良性腫瘍に比べ明らかな高値を示し、特に卵巣癌では顕著であつた。しかしながら、いずれの症例でも進行期の早いものでは陽性率は低く、この点TPAを早期癌の診断に使用することは、尚、今後の検討を要する。

しかし再発例に対しては確実に判定可能な事、および治療効果の良、不良によつて測定値に明らかな相違が認められる事は今後の治療計画の上で極めて有益な資料を与えることになると思える。

他のTumor-Markerとの関係ではCRP、CEAとの相関は低かつたが、IAPとかなりの相関を認めた。しかしTPAは前述の如く腫瘍細胞の細胞膜に存在し、IAPは主としてマクロファージに由来するとされているので両者の相関に共通する事由は考察し難い。

以上、我々の成績により悪性腫瘍組織における

TPA の局在は正常・良性腫瘍に比較して明らかに強度であることが判明したが、このことから TPA は腫瘍組織から産生され、これが血中に移行する種類の Tumor-Marker と考えられ、今後の臨床応用に大きな期待をかけるものと考えられる。

なお本論文の要旨は第42回日本癌学会総会で発表した。

#### 文 献

1. 秦 和子, 芳野春生, 清水昭造, 下平和夫: 新しい腫瘍マーカー-Tissue-Polypeptide-Antigen (TPA) の臨床的評価, 第66回日本産科婦人科学会関東連合地方部会総会, 昭和58年11月。
2. 中西 彰, 斉藤 滋, 森山郁子, 一条元彦: 各種婦人科癌における TPA 測定の試み, 第7回産婦人科免疫のつどい, 昭和58年11月。
3. 野水 整, 渡辺岩雄, 中条明夫, 遠藤辰一郎: 乳癌における Tissue-polypeptide-Antigen (TPA) の診断的意義, 第21回日本癌治療学会総会, 昭和58年10月。
4. 大野雅弘, 丸橋敏宏, 金沢浩二, 竹内正七: 絨毛性疾患と TPA について, 第7回産婦科免疫のつどい, 昭和58年11月。
5. 阪原晴海, 遠藤啓吾, 中島鉄夫, 太田仁八, 鳥塚莞爾: 血中 Tissue-Polypeptide-Antigen (TPA) 濃度の測定, 第21回日本癌治療学会総会, 昭和58年10月。
6. 酒本和則, 中谷勝紀, 宮城信行, 江崎友通, 白鳥常男: 胃癌における Tissue-Polypeptide-Antigen (TPA) の検討, 第21回日本癌治療学会総会, 昭和58年10月。

7. *Andren-Sandberg, A. and Isacson, S.*: Tissue polypeptide antigen in patients radically operated for cancer. Proc. 3rd Int. Sympos, Detection Prevention Cancer, New York, 617, 1976.
8. *Björklund, B.*: Antigenicity of malignant and normal tissues by gel diffusion techniques. Int. Arch. Allergy, 8: 179, 1956.
9. *Björklund, B. and 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, 1957.
10. *Björklund, B., Lundblad, G. and Björklund, V.*: Antigenicity of pooled human malignant and normal tissues by cytoimmunological technique. II. Nature of tumor antigen. Int. Arch. Allergy, 12: 241, 1958.
11. *Björklund, B. and Paulsson, J.-E.*: Studies of hemagglutination as a means for assay of malignant and normal human tissue antigens. J. Immunol., 89: 759, 1962.
12. *Björklund, B.*: Systemic antigenic change in human carcinoma tissues by hemagglutination techniques. Int. Arch. Allergy, 36: 191, 1969.
13. *Björklund, B.*: Onco-developmental gene expression. Academic Press, New York, 501, 1976.
14. *Luning, B., Redelius, P., Wiklund, B. and Björklund, B.*: Onco-developmental gene expression. Academic Press, New York, 773, 1976.

(特別掲載 No. 5532 昭59・6・15受付)