

DL-20-01 食道癌患者における癌組織および血中の TGF- β 発現の臨床的意義

福地 稔, 宮崎達也, 深井康幸, 中島政信, 増田典弘, 宗田 真, 萬田緑平, 塚田勝彦, 加藤広行, 桑野博行
(群馬大学第1外科)

【背景と目的】TGF- β は様々な細胞に対して増殖抑制作用を示すが, 癌細胞では TGF- β の増殖抑制作用に対して抵抗性を示す。結果的に TGF- β の発現は反応性に亢進して細胞外マトリックス増生, 血管新生および免疫抑制等を促進し, 癌の浸潤・転移を容易にする環境を創り出す。今回, われわれは食道癌手術患者の癌自体の TGF- β 発現および術前に末梢静脈と術中開胸時に奇静脈から採取・測定した血漿 TGF- β 値と臨床病理学的因子との相関を検討した。【対象と方法】1: 1988年~2000年の術前未治療の食道癌切除標本80例を対象に TGF- β の免疫染色を行なった。2: 1999年~2002年の食道癌手術患者57例から末梢静脈および奇静脈中の血漿 TGF- β 濃度を ELISA キット (R&D) を用いて測定した。免疫組織学的な TGF- β 発現と血漿 TGF- β 値は正常と比較し2群に分け, 臨床病理学的因子や予後との関連を検討した。【結果】1: 食道癌の TGF- β の免疫組織学的検討では高発現群29例(36.3%), 正常群51例(63.7%)であった。高発現群で壁深達度 ($p=0.0335$) が有意に進行しているが, その他の臨床病理学的因子や予後との相関はなかった。2: 食道癌患者の末梢静脈血と奇静脈血の TGF- β 平均値はそれぞれ $7.5 \pm 0.9 \text{ ng/mL}$ と $5.1 \pm 0.5 \text{ ng/mL}$ であった。癌患者の末梢静脈血 TGF- β 平均値は健康人の末梢静脈血 TGF- β 平均値 4.6 ng/mL より有意に上昇していた ($p=0.0185$)。癌患者の末梢静脈血 TGF- β 値と臨床病理学的因子や予後との相関はなかった。癌患者の奇静脈血 TGF- β 平均値と健康人の TGF- β 平均値の間には有意な差は認めなかったが, 遠隔リンパ節転移を有する癌患者の奇静脈血 TGF- β 値は $7.5 \pm 1.3 \text{ ng/mL}$ ($p=0.0396$) と有意に上昇していた。さらに, 奇静脈血 TGF- β 高値群では有意に予後不良 ($p=0.0317$) であり, 単独の予後因子マーカー ($p=0.0474$) であった。癌自体の TGF- β 発現と末梢静脈血および奇静脈血 TGF- β 値の間にはそれぞれ明らかな相関はなかった。【考察】食道の遠流静脈とされる奇静脈から測定した TGF- β 値は癌自体の TGF- β 発現や末梢静脈血 TGF- β 値よりも食道癌の進展を反映し, 有用な予後因子マーカーとなり得ることが示唆された。奇静脈血 TGF- β 高値群の癌患者では細胞外マトリックス増生, 血管新生および免疫抑制等が促進され, 癌の浸潤・転移が助長されやすい状態であることが予想される。

DL-20-02 早期胃癌診断における血清 p53 抗体の意義

岡田了祐¹⁾, 葦沢龍人¹⁾, 松田大助¹⁾, 久田将之¹⁾, 鈴木芳明¹⁾, 高木真人¹⁾, 山崎達之¹⁾, 寿美哲生²⁾, 青木利明²⁾, 青木達哉²⁾
(東京医科大学八王子医療センター消化器外科¹⁾, 東京医科大学第3外科²⁾)

【目的】各種消化器癌において p53 遺伝子の変異に伴う p53 蛋白の過剰発現が認められ, 癌患者血清中に抗 p53 抗体の出現することが多数報告されている。近年, 多施設共同研究により腫瘍マーカーとしての血清 p53 抗体の有用性について検討されている。本研究では胃癌症例を対象として, 早期癌診断における血清 p53 抗体の臨床的意義について明らかにする。【方法】胃癌40症例(早期癌20例(M:11例, SM:9例), 進行癌20例(MP:4例, SS:9例, SE:7例))を対象とした。内訳は平均年齢63.4歳(33~85歳), 男性34例, 女性6例であった。血清 p53 抗体の測定は術前に採血し, ANTI-P53 ELISA 2 (PHARMACELL, FRANCE) を使用し ELISA 法にて行った。カットオフ値は 1.3 U/ml (p53 抗体研究会) に設定し, それ以上を陽性とした。検討方法は, 1) 早期癌と進行癌における陽性率の比較, 2) 早期癌における p53 抗体陽性例と陰性例の臨床病理学的所見(年齢, 性, 組織学的所見)の比較, 3) 早期癌における p53 抗体と CEA, CA19-9 の陽性率の比較を行った。【結果】1) 早期癌20例中5例(25%)が p53 抗体陽性であった。一方, 進行癌20例中2例(10%)が陽性であり, 両者間の陽性率に有意差は認められなかった。2) 早期癌の p53 抗体陽性例(5例)と陰性例(15例)の間に, 平均年齢, 男女比, 組織学的所見(組織型, リンパ管侵襲, 静脈侵襲, リンパ節転移)の有意差は認められなかった。3) p53 抗体は5例(25%), CEA は2例(10%)が陽性であり互いに重複例はなかった。一方, CA19-9 の陽性例はみられなかった。【結論】早期胃癌診断における血清 p53 抗体は, CEA との併用により組織学的診断に対する補助診断としての有用性が期待される。

DL-20-03 胃癌患者における癌存在診断諸手法の検討

市川大輔, 小池浩志, 生駒久視, 北村和也, 上田祐二, 大辻英吾, 糸井啓純, 園山輝久, 萩原明於, 山岸久一
(京都府立医科大学消化器外科)

【目的】微量 DNA や RNA を PCR 法により検出する癌細胞存在診断は, 画期的な方法であり, 近年その有用性が示唆されている。今回我々は胃癌患者において, 従来の血清腫瘍マーカーとこれら RT-PCR 法を用いた末梢血液中微量癌細胞検出及び血清遊離 DNA 断片を用いた MS-PCR 法による解析の比較検討を行った。【方法】胃癌患者60例を対象に, 術前末梢血清の遊離 DNA 断片を抽出し, p16, E-cadherin, RAR β 遺伝子の promoter hypermethylation を MS-PCR 法による解析を試みた。また, そのうち41例には RT-PCR 法による血中微量遊離癌細胞の検出解析も試み, それらの結果と, 術前 CEA 及び CA19-9 などの腫瘍マーカー検査の結果とを比較検討し, また臨床病理学的因子との関連についても検討を加えた。【結果】MS-PCR 法による解析では, p16 遺伝子18例(30%), E-cadherin 遺伝子18例(30%), RAR β 遺伝子13例(22%)で promoter hypermethylation が検出され, 計36例(60%)にいずれかの異常を検出した。血清解析で DNA hypermethylation が検出された患者では, 全例原発腫瘍における同 hypermethylation も確認された。RT-PCR 法による解析では, 11例(27%)で血中遊離癌細胞が検出された。一方, 対照として行なった健康者の血清による解析ではこれら異常は認めなかった。腫瘍マーカーで, どちらか一方でも異常値を示した症例は21例(35%)であった。分子生物学的手法による両解析ともに静脈浸潤との間に相関を認めたが, 早期の症例の陽性率は MS-PCR 法が RT-PCR 法に比較して検出率が高率であったが, 組織型などの臨床病理学的因子との明らかな相関は認めなかった。【総括】これらの手法は, 従来の腫瘍マーカーと相補的な癌存在診断の一手法として応用できる可能性が示唆された。

DL-20-04 大腸癌患者における soluble E-Cadherin の意義

小西尚巳, 三木智雄, 毛利靖彦, 井上靖浩, 間山裕二, 廣純一郎, 楠 正人
(三重大学第2外科)

背景: Soluble E-Cadherin は, 癌の転移, 浸潤に関与する接着分子 cellular E-Cadherin の代謝産物であり, 癌患者の血漿では高値を示し, 臨床病理学的因子や予後と相関することが報告されている。大腸癌患者での soluble E-Cadherin の意義について検討した。対象と方法: 1998年~2001年までに当科で手術を行った大腸癌患者62例を対象とした。術前の患者血漿中の soluble E-Cadherin 値を ELISA 法にて測定し, cutoff 値を 5000 ng/ml に設定し, 臨床病理学的因子および予後との関連を検討した。結果: 平均年齢 64 ± 10 歳, 男性41例, 女性21例, pTNM 分類では, Stage I 14例, Stage II 11例, Stage III 19例, Stage IV 18例であり, 平均観察期間は35ヶ月であった。血漿 soluble E-Cadherin 値は, 70歳以上の高齢者では有意に高値を示したが, その他の臨床病理学的因子, すなわち性別, 肉眼型, 最大径, 組織型, 深達度, リンパ管侵襲, 脈管侵襲, リンパ節転移, 肝転移, 腹膜播種および pTNM 分類と有意な相関はなかった。術前 CEA 値との有意な相関はなかった。Kaplan-Meier 法による生存分析では, 累積5年生存率は血漿 soluble E-Cadherin 値が 5000 ng/ml 以上の群では79.4%であるのに対し, 血漿 soluble E-Cadherin 値が 5000 ng/ml 未満の群では56.9%であり, 統計学的に有意であった ($p=0.0363$, Logrank 検定)。単変量解析では, 他に予後に影響を及ぼす因子は, 肝転移の有無 ($p<0.0001$), 腹膜播種の有無 ($p=0.0007$), 漿膜浸潤の有無 ($p=0.0314$), 脈管侵襲 ($p=0.04468$) であった。ステップワイズ変数選択法により, 予後因子として肝転移, 腹膜播種, 血漿 soluble E-Cadherin 値が共変量として採択され, 比例ハザードモデルによる多変量解析では, ハザード比(95%信頼区間)および p 値は, 肝転移では $15.4 (4.85-48.7)$, $p<0.0001$, 腹膜播種では $16.4 (3.8-70.9)$, $p=0.0002$, 血漿 soluble E-Cadherin 値では, $4.78 (1.43-16.0)$, $p=0.0112$ であった。結論: 大腸癌患者の血漿 soluble E-Cadherin 値は, 独立した予後因子となりうることを示唆された。