

消化器癌患者におけるUrinary Trypsin Inhibitor related antigen (UTIRA) 測定の意義

メタデータ	言語: jpn 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-30 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 西野, 暢彦 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1461

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博論第 184号	学位授与年月日	平成 6年 9月16日
氏名	西野暢彦		
論文題目	消化器癌患者における Urinary Trypsin Inhibitor related antigen (UTIRA)測定の意義		

博士(医学) 西野暢彦

論文題目

消化器癌患者における Urinary Trypsin Inhibitor related antigen (UTIRA) 測定の意義

論文の内容の要旨

【はじめに】 Urinary Trypsin Inhibitor (以下 UTI) は尿中に存在するトリプシン活性阻害物質で、これまでに様々な分子量を示すものが尿から分離されている。UTI 活性は妊娠や炎症、shock、手術侵襲、癌などの種々の生理的、病的状態で上昇することが知られているが、未だその生理作用、起源、癌との関連などに関しては不明な点が多い物質である。これまでに我々は UTI の起源、物理化学的特性などを報告してきたが、今回、癌との関連性に絞り、担癌患者における尿、血漿及び組織中 UTI 抗原量 (以下 UTIRA) を、独自に開発した enzyme immunoassay 法を用いて測定し、担癌生体における UTIRA の変動をもとにその腫瘍マーカーとしての意義などを検討した。

【対象および方法】 健常人、及び術前後の消化器癌患者 (食道、胃、大腸、肝癌) の尿、血漿を、さらに手術により摘出された食道、胃、大腸、肝癌、肝硬変組織及びそれらの周辺健常組織のホモジネートをサンプルとし、これらの UTI 活性及び UTIRA を測定、担癌生体における変動を検討した。

【結果】

1. 尿中 UTI 活性と尿中 UTIRA との間には、 $R=0.67$ ($p<0.01$) の正相関があった。
2. 健常人及び担癌患者の尿中 UTI 活性：担癌患者において尿中 UTI 活性が上昇する傾向にあるも、false positive、false negative が多数認められた。
3. 尿中 UTIRA には性差が認められ、男性で高値を示した。しかし血漿 UTIRA には性差、年齢差は認められなかった。
4. 担癌患者尿中 UTIRA：健常人尿中 UTIRA に性差を認めた為、性別を考慮に入れ検討した。食道、胃、大腸癌症例の尿中 UTIRA はそれぞれの stage に伴い上昇し、総陽性率はそれぞれ、60%、48.7%、55.3%であったしかし肝癌での陽性率は低く12.5%であった。
5. 術前後の変動：治癒切除後の尿中 UTIRA は術前に比して有意に低下していたが非治癒切除後では術前に比して増加する傾向にあった。
6. 大腸癌症例において、尿中 UTIRA と血清 CEA 値とは同程度の陽性率を示したが、両者の間には相関が認められなかった。
7. 担癌患者血漿中 UTIRA：陽性率は食道癌11.1%、胃癌16.7%、大腸癌36.1%、肝癌19.0%と尿中のそれに比して低かった。
8. 各癌組織中 UTIRA は、各健常組織に対し一定傾向を示さず、また肝臓においては正常肝で最も高く、肝硬変組織で最も低く、肝癌組織ではその中間であった。

【考察】 癌患者尿での UTI 活性の上昇は古くから知られている。我々も当初、UTI 活性を検討してみたが、false positive、false negative が多く、腫瘍における意義は少ないと思われた。そこで独自に UTIRA 測定用 enzyme immunoassay 法を開発し消化器癌患者の血漿、尿及び組織中の UTIRA を測定しその変動を検討した。本方法では、従来の UTI 活性に較べて健常人尿中での UTI のばらつきがなくなり、癌患者尿における UTI の上昇もより明瞭となった。既報では主に癌高度進展例でのみ尿中 UTI 活性が高値を示すとされている。本方法では健常者の尿中 UTIRA に性差を認め、これを考慮に入れ検討した処、既報に較べ早期の癌患者でも尿中 UTIRA が陽性となり、さらにその陽性率

及び実測値は癌進行度に比例していた。また術前後の検討では、治癒切除後に有意に低下、非治癒切除後では逆に上昇傾向にあり、これらの結果より尿中 UTIRA は癌の進行度や癌腫の摘出状態を現す指標として意義あるものであると思われた。

【まとめ】組織 UTIRA の検討結果、また大腸癌例 CEA 値とは相関しないことから、担癌生体での UTIRA の上昇は直接的な癌組織からの放出でないが、acute phase reactant の一つとして生体内組織（一つに肝臓）から放出される機序が考えられ、消化器癌患者の癌進行度や癌腫の摘出状態、再発の指標として有用であると考えられた。

論文審査の結果の要旨

Urinary trypsin inhibitor (UTI) は尿中から抽出されたトリプシン阻害物質である。その作用として、トリプシンのみでなく、トロンピン、プラスミン等のセリン酵素を阻害するため血中凝固線溶系酵素を阻害、DIC (disseminated intravascular coagulation) の治療に用いられることが期待される。一方 UTI 活性は妊娠、炎症、ショック、癌などで上昇することが知られていた。申請者は UTI の測定のために従来の活性測定の外に抗原量 (UTIRA) を測定しようと試みた。

まず UTI に家兎血清アルブミンを結合させ、家兎を免疫し抗 UTI 抗体を作製した。この抗体に β -D-galactosidase を結合させ、UTI の抗原量を酵素免疫測定法で測定した。結果であるが、従来の UTI 活性と UTI 抗原量の間には有意の相関があった。この抗体は I α I (Inter α trypsin inhibitor) とは反応せず、また UTI 抗原量と I α I 抗原量の間にも相関はなかった。

癌患者での測定結果は次のようである。1) 健常人に較べ担癌患者の尿中 UTI 活性は上昇していたが、false positive、false negative が多く認められた。これに対し UTI 抗原量 (UTIRA) の上昇は担癌患者で著明であった。2) 尿中 UTIRA は、術前術後の検討では治癒切除群で術後に有意に低下していた。3) 大腸癌症例で尿中 UTIRA と血清 CEA 値は共に同程度の陽性率を呈したが、両者の間には相関は認められなかった。4) 担癌患者の血漿 UTIRA の陽性率は尿中 UTIRA の陽性率に対し低値であった。以上より尿中 UTIRA は消化器癌患者の腫瘍マーカーとして、癌進行度や癌腫の摘出状態、再発の指標として有用であると考えた。

以上の発表時において、この論文の内容について次のような質問が出された。

- 1) UTI と I α I はどのような関係にあるか
- 2) 抗体の作り方はどのようにしたか
- 3) UTIRA 高値例に特長はあるか
- 4) 尿中 UTIRA に性差が存在する理由として考えられるものは何か
- 5) 尿中アルブミンや尿量と尿中 UTIRA 量とは関係があるか
- 6) UTIRA 高値例においてその UTI の分子量は測定したか
- 7) 治癒切除例と非治癒切除例での薬物の影響は存在したか
- 8) 肝の病態と UTI 産生の間に関係はあるか

これらの質問に対し申請者の解答は適切であり、問題点も充分理解しており、博士 (医学) の学位論文にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者 主査 教授 高田 明 和

副査 教授 金子 榮 蔵 副査 教授 寺尾 俊 彦

副査 助教授 小田 敏 明 副査 助教授 中村 達