The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	上顎癌患者の血漿蛋白分画の変動と予後-放射線治療と化学療法併用例-
Author(s)	鬼塚, 惠一郎; 右田, 俊介; 山田, 浩己 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1996, 56(9), p. 657-663
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18815
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

上顎癌患者の血漿蛋白分画の変動と予後
－放射線治療と化学療法併用例－

鬼塚惠一郎[1)*]　右田　俊介[2)]　山田　浩己[1)]　宇和田　收[1)]　松元　一郎[3)]

1)*宮崎県立宮崎病院放射線科，2)金沢大学癌研究所分子免疫学部，3)宮崎県立宮崎病院耳鼻科，*現　野崎病院

Studies on Serum Protein Fractions of Patients with Maxillary Sinus Cancer Undergoing a Combination of Radiotherapy and Chemotherapy : II-Relationship between changes in serum protein fractions and prognosis

Keiichiro Onizuka[1)*], Shunsuke Migita[2)], Hiroki Yamada[1)], Osamu Uwada[1)] and Ichiro Matsumoto[3)]

We examined the correlations between changes in serum protein fractions and the prognosis of the patients.

The levels of 21 protein components of the sera of 36 patients with maxillary sinus cancer were determined by a single radial immunodiffusion method before and after radiation therapy. The patients with maxillary sinus cancer were treated with combined intra-arterial infusion of bleomycin and external irradiation of 60 Co gamma-rays, and were concurrently treated with 5-fluorouracil at 200 mg/day p.o. The levels of the same protein components were also measured in 34 normal adult as a control. All patients were observed 5 years and 12 years after radiation therapy.

In patients who had survived at least 5 years after radiation therapy, the Alb, Tf, Hx, IgG and IgM levels measured before radiation therapy were elevated significantly compared with those who had died within 5 years. In those who had survived at least 5 years, the Alb, Tf, Hx, IgG, IgM, IgA and IαI levels measured after radiation therapy were elevated significantly compared with those who had died within 5 years, and AT III was reduced. In cases of maxillary sinus cancer following a period of 5 to 12 years after radiation therapy, multiple regression analysis was used to determine whether increased concentrations of serum protein fractions were associated with good prognosis for the original disease. α_2HS, IgM, HX, α_1AT and α_1X before radiation therapy were positively correlated with survival, whereas AT III, Pmg, Cp, IgA, and α_1AG showed negative correlations. After radiation therapy, Pmg, Hx, Cp, C1 inh and Fib were found to be positive factors of survival rate, whereas α_2M, α_2PI, IαI, IgA, α_1AG and C3 were negative factors.

Research Code No. : 603.9

Key words : *Maxillary sinus, Malignant tumor, Radiotherapy, Chemotherapy, Serum protein*

Received March. 2, 1995 ; revision accepted Nov. 15, 1995

1) *Department of Radiology, Miyazaki Prefectural Hospital
2) Cancer Research Institute, Kanazawa University
3) Department of Otorhinolaryngology, Miyazaki Prefectural Hospital
*Nozaki Hospital.

緒　言

上顎癌に対しては，近年，放射線治療と化学療法の併用が行われ，治療成績の向上がみられている．

上顎癌の治療に際しては，患者の状態を知り，治療を行うことが治療を進める上で重要である．

血漿には種々の蛋白が含まれ，これらの蛋白は体内で種々の機能[1),2)]をもって作用している．

これらの血漿蛋白分画の変動は宿主の状態の一面を表していることが考えられる．

悪性腫瘍患者では，種々の血漿蛋白の変動[3)-25)]が知られている．

われわれは上顎癌患者に対して放射線治療と化学療法の併用を行い，治療前後の血漿蛋白分画の変動と予後との関係について検討を行った．

研究対象および方法

1975年1月1日より1981年12月31日までの間に宮崎県立宮崎病院放射線科で上顎癌に対して放射線治療と化学療法を併用した36例に対して血漿蛋白分画の定量を行い，血漿蛋白分画の照射前および照射後の変動と予後との関係を調査した．

組織学的検査では，扁平上皮癌26例(72.2%)，移行上皮癌6例(16.7%)，腺様嚢胞癌2例(5.6%)，未分化癌2例(5.6%)である．

患者は男性22例，女性14例で，年齢は42歳より79歳(平均56.4歳)にわたり，40－49歳11例(30.6%)，50－59歳13例(36.1%)，60－69歳8例(22.2%)，70歳以上4例(11.1%)である．

測定を行った血漿蛋白はprealbumin(Prealbと略)，albumin(Alb)，α_1-acid-glycoprotein(α_1AG)，α_1-antitrypsin(α_1AT)，α_1-antichymotrypsin(α_1X)，haptoglobin(Hp)，α_2HS-glycoprotein(α_2HS)，inter α trypsin inhibitor(IαI)，ceruloplasmin(Cp)，C1 inhibitor (C1 inh)，α_2-macroglobulin(α_2M)，β1C/A globulin (C3)，antithrombin Ⅲ(AT Ⅲ)，α_2-plasmin inhibitor(α_2PI)，transferrin(Tf)，hemopexin(Hx)，plasmino-

gen(Pmg), fibrinogen(Fib), immunoglobulin-G(IgG), immunoglobulin-A(IgA), immunoglobulin-M(IgM)の21種である.

血漿蛋白の定量は一元放射状免疫拡散法[26]で行った. 各抗血清0.3～0.6 %を含む3 %アガロース寒天を作製した. 寒天の厚さは1.5mm, 10×10cm²の寒天板を作製し, 1.5cm間隔に2.5mm φの孔を穿ち, この中に生理的食塩水で, それぞれ適量(×3～×256倍)に希釈した血漿を注入した. 48～72時間室温に放置して生じた沈降輪の直径を測定し, 各血清蛋白に対する濃度既知の標準血漿を注入して得た沈降輪の標準曲線より濃度を算出した. 用いた抗血清および標準血漿はBehringwerke製を用いた. α2PIの抗血清および標準血漿は持田製薬製を用いた.

対照として健康成人28歳より70歳(平均52.2歳)の男性17例, 女性17例計34例についても同様に測定した. 年齢は29歳以下1例(2.9%), 30－39歳4例(11.8%), 40－49歳8例(23.5%), 50－59歳14例(41.2%), 60－69歳6例(17.6%), 70歳以上1例(2.9%)である.

上顎癌症例と健康成人の間には, 性別, 年齢の間に両群の間に推計学的に有意差はなかった.

上顎癌の治療は放射線治療と化学療法の併用を行い, 照射終了後局所の清掃を行った.

放射線治療は^{60}Co γ線照射を行った. 装置は島津製RTGS-2型(7400GBq)を用いた. 皮膚線源間距離は65cm, 照射野は患側上顎洞に対して正中より反対側へ0.5cmの線より患側へ5 cm, 上縁は眉毛の部または眼窩縁までの7×5cm²～5×5cm²の照射野を前面に設けた. また, 前面と同じ高さで, 上顎洞の前縁と後縁にわたる7×7cm²～5×5cm²の照射野を設け, 直交二門照射を行った, 1回の照射量は2Gyで, 1日1門宛照射した. 照射期間は3～6週. 照射総線量は, 40～60Gy(40Gyを標準とした)を照射した.

抗癌剤の投与は動注と経口投与を行った. 抗癌剤の動注は患側の浅側頭動脈にチュービングし, ブレオマイシン5 mgを照射と併用して動注した. 経口投与は5Fu 200mgを同時に経口投与した(総量4000～6000mg). 照射終了後1～2週にColdwell-Lac窓から洞内の壊死巣を清掃した. 照射後2例に上顎全摘が行われ, 1例に上顎の部分切除が行われた.

上顎癌の病期分類は日本頭頸部腫瘍学会[27]の分類を用いた. 原発巣(T)の状態により

T_1：腫瘍が洞内に限局し, 粘膜または外骨膜のみにとどまる.

T_2：腫瘍による洞骨壁の破壊はあるが, 外骨膜は保たれ, 周囲組織は圧迫状態にある.

T_3：腫瘍は外骨膜を破って周囲組織に浸潤する.

T_4：腫瘍は頭蓋底, 鼻咽腔, 反対側に浸潤する.

病期別では, T_2 4例(11.5%), $T_3$23例(63.9%), T_4 9例(25.0%)でT_3, T_4期が88.9%を占めた.

治療を行った上顎癌患者に対し1987年4月現在で予後調査を行った. 観察期間は照射後5年ないし12年である. 経過は全例判明した.

死因は2例が他病死, 25例は原病による死亡である. 遠隔転移は3例(肺転移1例, 脳転移1例, 骨転移1例)である.

有意差検定にはt-testを用いた.

上顎癌患者の治療後の予後に対する血漿蛋白分画の関係を検討するため, 多変量解析の重回帰分析にて解析[28]を行った.

研究結果

1)上顎癌患者の粗生存率

今回の上顎癌患者の粗生存率をFig.1に示す. T_2の4例中3例(75.0%)は5年以上生存した. T_3の23例中6例(26.1%)は5年以上生存した. T_4の9例中1例(11.1%)は5年以上生存した. 全体では36例中10例が5年以上生存し, 5年粗生存例は27.8%であった.

5年以上生存例では, 1例は治療後6年2月で他病死, 1例は再発をみとめ6年で生存中, 8例は再発の所見なく5年以上生存している.

2)上顎癌患者の血漿蛋白分画の定量値

上顎癌患者の血漿蛋白分画の定量値をTable 1に示す. 照射前では上顎癌患者の血漿蛋白分画の定量値は正常例に較べると, Prealb, α2PI, Pmg, α2Mは危険率0.1%以下で有意に値が低く, Alb, α2HSは低値傾向にあった. α1AG, α1X, Hp, Cp, C3, Fibは危険率0.1%以下で有意に値が高

Fig.1 Crude survival rate of patients with cancer of the maxillary sinus

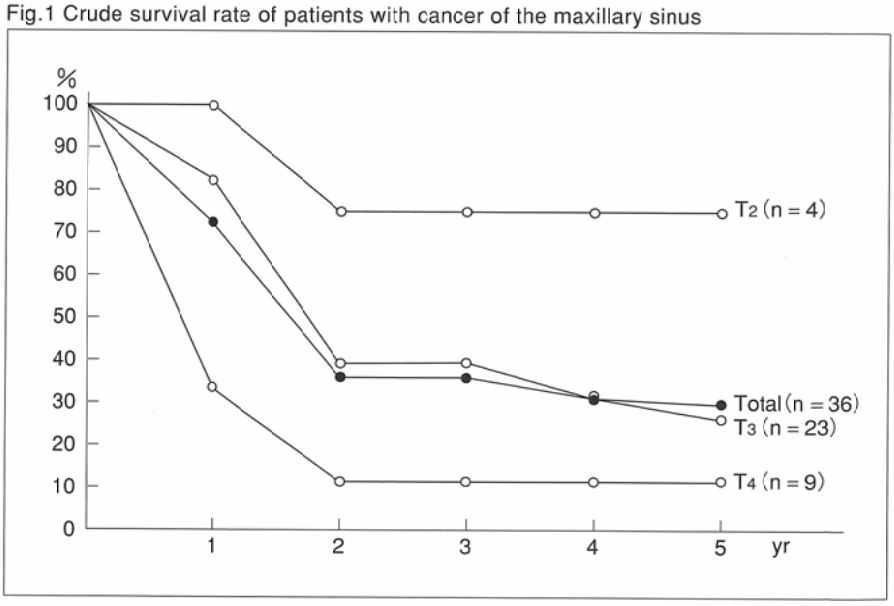

Table 1　Concentrations of serum protein fractions of patients with cancer of the maxillary sinus（mg/100ml）

	Before radiation therapy（n＝36）A	After radiation therapy（n＝29）B	Controls（n＝34）C	P		
				A：C	B：C	B：A
Prealb	10.5 ± 6.9	12.3 ± 7.5	23.5 ± 9.6	p < 0.001	p < 0.001	ns
Alb	3324.9 ± 1348.6	3213.9 ± 1313.6	4088.2 ± 469.3	p < 0.05	p < 0.01	ns
α_1AG	135.4 ± 45.6	141.1 ± 56.2	57.4 ± 13.0	p < 0.001	p < 0.001	ns
α_1AT	343.2 ± 158.3	291.6 ± 110.5	249.2 ± 43.8	p < 0.01	p < 0.05	ns
α_1X	59.6 ± 30.4	59.9 ± 28.7	36.8 ± 7.1	p < 0.001	p < 0.001	ns
Hp	349.0 ± 165.0	395.8 ± 226.4	134.2 ± 49.6	p < 0.001	p < 0.001	ns
α_2HS	47.5 ± 23.5	43.1 ± 23.5	61.5 ± 8.6	p < 0.05	p < 0.001	ns
IαI	62.8 ± 23.9	56.1 ± 23.7	51.5 ± 11.0	p < 0.02	ns	ns
Cp	49.8 ± 20.4	51.4 ± 25.7	36.0 ± 5.3	p < 0.001	p < 0.001	ns
C1 inh	29.5 ± 12.2	30.8 ± 13.4	23.2 ± 5.8	p < 0.005	p < 0.005	ns
α_2M	187.1 ± 76.4	190.6 ± 66.4	261.4 ± 71.0	p < 0.001	p < 0.001	ns
C3	131.9 ± 50.8	138.6 ± 78.8	96.5 ± 17.3	p < 0.001	p < 0.001	ns
ATIII	21.2 ± 4.9	20.1 ± 7.6	23.0 ± 12.6	ns	p < 0.05	ns
α_2PI	4.2 ± 1.6	3.6 ± 0.8	5.6 ± 0.9	p < 0.001	p < 0.001	ns
Tf	247.6 ± 94.9	241.7 ± 79.6	263.5 ± 38.3	ns	ns	ns
Hx	81.4 ± 31.9	83.0 ± 30.7	66.5 ± 25.4	p < 0.05	p < 0.02	ns
Pmg	14.4 ± 4.2	15.3 ± 3.5	19.4 ± 2.0	p < 0.001	p < 0.001	ns
Fib	724.7 ± 351.0	717.7 ± 362.6	275.1 ± 34.8	p < 0.001	p < 0.001	ns
IgG	1602.5 ± 615.7	1720.9 ± 690.1	1445.3 ± 302.0	ns	p < 0.02	ns
IgA	319.1 ± 140.1	334.1 ± 125.4	266.1 ± 156.0	ns	ns	ns
IgM	152.2 ± 91.1	163.1 ± 74.7	176.5 ± 65.0	ns	ns	ns

く，Hx，C1 inh，α_1AT，IαIは高値傾向にあった．

照射後の値は正常例に較べると，Prealb，α_2HS，α_2M，α_2PI，Pmgは危険率0.1％以下で有意に値が低く，Albは低値傾向にあった．α_1AG，α_1X，Hp，Cp，C3，Fibは危険率0.1％以下で有意に値が高く，C1 inh，α_1ATは高値傾向にあった．

照射終了時の値を照射前と較べると，Prealb，α_1AG，Hp，C3，IgG，IgA，IgMは増加傾向，Alb，α_1AT，α_2HS，IαI，α_2PIは減少傾向にあったが，推計学的には有意差はなかった．

3）上顎癌患者の5年以上生存例と5年以内死亡例の血漿蛋白分画の定量値

上顎癌に対し放射線治療と化学療法を併用し，治療後5年以上生存例と5年以内死亡例にわけた血漿蛋白分画の定量値をTable 2に示す．

照射前では5年以上生存例は5年以内死亡例に較べるとHx，Alb，Tf，IgG，IgMは危険率5％以下で有意に高値であった．

照射後は5年以上生存例は5年以内死亡例に較べるとTf，Hx，IgG，IgMは危険率0.1％以下で有意に値が高く，Alb，IαI，IgAは危険率5％以下で有意に高値であった．

前回，上顎悪性腫瘍患者を照射後1年1月以上生存例と1年以内死亡例にわけて血漿蛋白分画定量値を比較した[22]が，今回の上顎癌患者を照射後1年1月以上生存例と1年以内死亡例にわけて血漿蛋白分画定量値を比較すると，1年1月以上生存例は1年以内死亡例に較べると照射前ではα_2HS，Prealbは危険率5％以下で有意に高値であった．他の蛋白には有意差はなかった．照射後は1年1月以上生存例と1年以内死亡例の血漿蛋白分画定量値の間に有意差はなかった．

4）生存日数に影響を及ぼす血漿蛋白分画の多変量解析

生存日数は血漿蛋白測定から死亡あるいは観察の最終月までの月数とした．各分画の定量値は正常値に対する百分率で表現し，多変量解析の重回帰分析[28]として求めた．次で，変数減少法[28]により，相関のない網目（分画）をひとつづつ消していって，誤差Σ1yn-yon1が最小になる時の網目と係数2（Table 3）を選んだ．ynは個々の症例の寿命（月数）であり，yonは選ばれた係数と分画数による期待寿命である．

照射前では増加が生存の延長に相関する分画はα_2HS，IgM，Hx，α_1AT，α_1Xの順であり，一方，増加が生存の延長に負に働く分画はATⅢ，Pmg，Cp，IgA，α_1AGの順であった．

照射後は増加が生存の延長に相関する分画はPmg，Hx，Cp，C1 inh，Fibの順であり，一方，増加が生存の延長に負に相関する分画はα_2M，α_2PI，IαI，IgA，α_1AG，C3の順であった．

考　案

癌治療の予後に影響する因子[29]には，腫瘍の大きさ，進展の程度，肉眼的形態，組織型，*in vitro*での感受性，宿主の免疫能，腫瘍の代謝活性，宿主の年齢，腫瘍マーカーなどがあげられている．宿主側の因子としては宿主の免疫能，癌周辺の間質にみられる炎症反応[29]，年齢などが考えられ

Table 2 Concentrations of serum protein components of patients with cancer of the maxillary sinus (mg/100ml)

	Before radiation therapy			After radiation therapy		
	Alive more than 5 years (n = 10)	Dead within 5 years (n = 26)	P	Alive more than 5 years (n = 7)	Dead within 5 years (n = 22)	P
Prealb	12.8 ± 7.4	9.6 ± 6.4	ns	16.5 ± 4.4	15.0 ± 3.1	ns
Alb	4010.0 ± 1799.9	3039.3 ± 974.3	$p < 0.05$	4297.7 ± 1928.3	2869.0 ± 1848.0	$p < 0.01$
α_1AG	123.3 ± 38.5	140.2 ± 47.3	ns	155.1 ± 61.0	139.1 ± 53.9	ns
α_1AT	372.4 ± 173.1	331.5 ± 150.0	ns	242.8 ± 145.0	307.1 ± 91.6	ns
α_1X	63.1 ± 34.3	58.2 ± 28.0	ns	63.9 ± 29.7	58.7 ± 28.2	ns
Hp	343.8 ± 118.2	351.1 ± 180.3	ns	406.2 ± 237.8	392.3 ± 222.4	ns
α_2HS	54.7 ± 20.1	44.6 ± 24.1	ns	49.2 ± 13.9	41.9 ± 20.7	ns
IαI	71.5 ± 20.8	59.3 ± 24.2	ns	68.6 ± 28.0	52.3 ± 20.8	$p < 0.01$
Cp	51.7 ± 15.1	49.1 ± 22.1	ns	58.4 ± 24.5	49.0 ± 25.7	ns
C1 inh	27.3 ± 8.6	30.4 ± 13.2	ns	31.3 ± 14.9	30.6 ± 12.8	ns
α_2M	193.8 ± 97.2	184.6 ± 66.6	ns	190.4 ± 40.2	188.2 ± 72.5	ns
C3	149.5 ± 50.0	124.8 ± 49.4	ns	154.9 ± 74.8	133.1 ± 79.3	ns
ATIII	19.6 ± 3.8	21.8 ± 5.1	ns	15.3 ± 5.1	21.7 ± 7.7	$p < 0.05$
α_2PI	4.4 ± 2.0	4.1 ± 1.4	ns	3.5 ± 1.2	3.6 ± 0.8	ns
Tf	316.8 ± 116.5	218.8 ± 65.4	$p < 0.05$	325.7 ± 68.0	241.9 ± 62.5	$p < 0.001$
Hx	105.6 ± 41.7	71.7 ± 20.0	$p < 0.005$	117.3 ± 28.1	72.6 ± 22.8	$p < 0.001$
Pmg	15.1 ± 4.6	12.6 ± 2.0	ns	16.5 ± 4.4	15.0 ± 3.1	ns
Fib	757.9 ± 277.1	710.9 ± 377.7	ns	728.6 ± 272.5	714.5 ± 384.8	ns
IgG	1924.0 ± 566.6	1468.5 ± 585.0	$p < 0.05$	2271.4 ± 700.0	1553.4 ± 593.1	$p < 0.001$
IgA	391.2 ± 156.4	306.6 ± 126.7	ns	420.0 ± 126.9	306.8 ± 111.9	$p < 0.05$
IgM	201.6 ± 110.0	132.5 ± 73.6	$p < 0.05$	228.2 ± 100.0	142.4 ± 48.9	$p < 0.001$

る．

手島ら[30]は子宮頚癌に対して放射線治療を行った予後因子として，身体的因子ではHb値，総蛋白量，年齢が予後に関係したと述べている．

血漿蛋白は体内で種々の機能[1),2)]をもって作用しているので，血漿蛋白の変動は宿主の状態の一面を表していることが考えられる．

今回，上顎癌に対し放射線治療とブレオマイシンの動注および5-Fuの経口投与を併用した症例に対し21種の血漿蛋白分画を定量し，血漿蛋白分画の変動と予後との関係を検討した．

血漿蛋白を機能別[1),2)]にわけて，輸送系蛋白をPrealb，Alb，Tfとし，急性相反応蛋白をα_1AG，α_1AT，α_1X，Hp，Cpとした．免疫グロブリンをIgG，IgA，IgMとし，凝固，線溶系をFib，ATⅢ，Pmg，α_2PI，α_2M，α_1AT，α_1X，C1 inh，IαIとした．その他の蛋白をC3，α_2HS，Hxとすると，上顎癌患者では，照射前は輸送系蛋白のPrealb，Albは正常例に較べると有意に低値にあった．急性相反応蛋白は有意に高値を示し，免疫グロブリンには有意の変動はなかった．凝固系ではFibは有意に高値，ATⅢは変動が少く，線溶系ではPmg，α_2PI，α_2Mは有意に低値，α_1Xは有意に高値，α_1AT，C1 inh，IαIは高値傾向にあった．その他の蛋白では，C3，Hxは有意に高値，α_2HSは低値傾向にあった．

これらの血漿蛋白分画の変動は他の悪性腫瘍にもみられ[3)-25)]，上顎癌に特有の所見ではなかった．また，慢性炎症の所見とも区別できなかった[1)]．

照射後の上顎癌患者の血漿蛋白分画定量値は照射前とほぼ同様の変動を示し両群の間に有意差はなかった．

今回の症例は^{60}Co γ線照射とブレオマイシンの動注，5-Fuの経口投与を行い照射終了時に腫瘍の縮少がみられたが，照射終了時には腫瘍とともに照射野の正常組織も照射され，局所の炎症を来し，これらの影響が血漿蛋白分画の変動に加わったことが考えられる．

今回の症例は照射後3年の観察で80%に再発がみられ，照射終了時の腫瘍の残存が血漿蛋白分画の変動に影響を与えていることが考えられる．また，ブレオマイシンの動注は局所の炎症反応を来すとともに，全身的にも間質炎を来す[31)]．5-Fuの投与は放射線の増感効果，相乗効果があり[32)]，局所の炎症が強く出現し，これらの反応が血漿蛋白分画の変動に影響を与えていることが考えられる．放射線照射ではAlbの減少[33),34)]とHp[35)]の増加が知られている．今回の上顎癌患者の照射終了時にAlbの減少傾向，Hpの増加傾向には照射の影響が加わっていることが考えられる．

放射線照射は免疫抑制的に作用[36)]するので，この影響が加わっていることが考えられる．

上顎癌患者では5年以上生存例は5年以内死亡例に較べると，照射前ではAlb，Tf，Hx，IgG，IgMは有意に高値を示し，照射後ではAlb，Tf，Hx，IgG，IgA，IgMは有意に高値を示した．ATⅢは低値にあった．5年以上生存例は5年以内死亡例に較べると血漿蛋白の高値の分画が多く，総蛋白量の高い群が予後が良いように思われた．

前回，上顎悪性腫瘍患者を照射後1年1月以上生存例と

Table 3　Contribution of each serum protein fraction for prognosis in maxillary sinus cancer by multiple regression analysis

	Before radiation therapy			After radiation therapy		
	Correlation	Coefficient 1	Coefficient 2	Correlation	Coefficient 1	Coefficient 2
Prealb	0.29	0.13		0.11	0.20	
Alb	0.34	0.11		0.35	−0.008	
α_1AG	−0.18	−0.14	−0.08	−0.07	−0.07	−0.12
α_1AT	0.10	0.21	0.18	−0.18	0.20	
α_1X	0.04	0.11	0.07	−0.02	0.07	
Hp	−0.04	0.03		−0.10	−0.04	
α_2HS	0.21	0.36	0.35	−0.005	0.27	
IαI	0.35	−0.24		0.05	−0.36	−0.30
Cp	0.07	−0.27	−0.22	0.08	0.30	0.31
C1 inh	−0.11	0.03		−0.03	0.12	0.16
α_2M	0.36	−0.26		−0.10	−0.64	−0.73
C3	0.26	0.32		−0.10	−0.19	−0.12
ATIII	−0.14	−0.36	−0.33	−0.36	−0.04	
α_2PI	−0.01	−0.08		−0.11	−0.71	−0.61
Tf	0.45	−0.22		0.26	−0.13	
Hx	0.49	0.36	0.21	0.58	0.53	0.45
Pmg	−0.28	−0.36	−0.28	0.24	0.78	0.72
Fib	0.07	0.003		0.28	0.12	0.11
IgG	0.38	−0.09		0.31	0.007	
IgA	0.25	−0.21	−0.10	0.23	−0.13	−0.16
IgM	0.46	0.35	0.23	0.40	−0.05	

1年以内死亡例にわけて血漿蛋白分画定量値を比較した[22]が，有意差は少なかった．今回の5年以上生存例と5年以内死亡例の間には有意差がみられた．

今回の症例の生存日数に影響を及ぼす血漿蛋白分画の多変量解析を行ったが，血漿蛋白分画の定量値の増加が生存の延長に相関する分画は，照射前ではα_2HS，IgM，Hx，α_1AT，α_1Xの順であり，増加が生存の延長に負に相関する分画はATⅢ，Pmg，Cp，IgA，α_1AGの順であった．IgM，Hxは5年以上生存例と5年以内死亡例にわけた血漿蛋白分画の変動と同様の結果であった．

照射後の多変量解析では血漿蛋白分画定量値の増加が生存の延長に相関する分画はPmg，Hx，Cp，C1 inh，Fibの順であり，一方，増加が生存の延長に負に相関する分画はα_2M，α_2PI，IαI，IgA，α_1AG，C3の順であった．Hxは5年以上生存例と5年以内死亡例に分けた血漿蛋白定量値の変動と同様の結果であった．

輸送系蛋白のPrealb，Alb，Tfは悪性腫瘍，ストレスで減少する[1]．Tf[37]は鉄の担体で，悪性腫瘍や慢性炎症の貧血では血清鉄とともに減少する．Tfは細胞の増殖因子として知られ[38]，悪性腫瘍の増殖に関係がみられる．悪性腫瘍では腫瘍組織の代謝亢進により，Alb,Tfの異化[39]が増加することが考えられる．このため肝における合成能は増加するが，最終的にはこれらの蛋白は減少することが考えられる．

Alb，Tfは栄養状態の指標[40),41]として用いられている．上顎癌では5年以上例は5年以内死亡例に較べるとAlb,Tfは有意に高値で，Alb，Tfが高値に保たれた例に長期生存例がみられた．

免疫グロブリン，補体は液性免疫の主成分で細胞性免疫とともに生体の防衛反応に関与している．上顎癌患者ではC3は照射前，照射後とも有意に高値を示した．5年以上生存例は5年以内死亡例と較べると照射前，照射後ともIgG，IgMは有意に高値にあった．

動物実験では細胞性免疫と液性免疫との間に逆相関がみられる報告[42),43]がある．上顎癌では照射前，細胞性免疫の低下例が多く[22]，IgG，IgM，C3等の液性免疫が生体の防衛に当っている事が考えられ，5年以上生存例にこの傾向がみられた．多変量解析では照射前のIgMの増加は生存の延長に相関し，IgAの増加は生存の延長に負に相関することが得られた．

悪性腫瘍の転移には凝固，線溶系の関与が知られている[44]．上顎癌は転移の少ない癌で，今回の症例も転移は比較的少なかった．上顎癌患者は正常例に較べるとFibは有為に値が高く，ATⅢは低値傾向にあり凝固亢進が示唆された．

線溶系では上顎癌患者は正常例に較べると照射前，照射後ともPmg，α_2PI，α_2Mは有意に低値，α_1AT，α_1Xは高値，C1 inh，IαIは高値傾向にあった．

α_2PI[45),46]はプラスミンと瞬時に結合してこれを阻害する．α_2PIが消費されるとα_2Mがプラスミンを阻害することが知られている．上顎癌患者ではPmg,α_2PI, α_2Mが有意に低値で線溶系の亢進が示唆された．α_1AT，α_1Xはプラスミンの阻害作用が少なく[46]，上顎癌における濃度の増加は急性相反応蛋白として作用していることが考えられる．C1 inh[46]はプラスミンの阻害作用は弱く，補体のC1s，C1rの阻害及び凝固，線溶系の開始反応に関与するXIIaの阻害に関与している．IαI[47]はトリプシンの抑制物質として働く蛋白で，上顎癌患者ではC1 inh，IαIとも高値傾向にあった．多変量解析では上顎癌患者の照射前ではPmgの増加は生存の延長に負に相関することが得られた．

急性相反応蛋白は急性炎症や組織損傷の際2−3日で血漿中の濃度が急上昇する蛋白で[3),7),48]細菌感染に対する防禦を主とする防禦反応の一つとされている．これらの原因がある時は一斉にmRNAが増加し，血清中の急性相反応蛋白の生合成が亢進する．生合成の亢進はMØより放出されるIL-1，IL-6，TNFαによっておこることが知られている[3),48),51]．

血清中の濃度差はその正常濃度および各蛋白の消費によって血清中の濃度に差が生じるといわれる[3]．

上顎癌患者では急性相反応蛋白のα_1AG，α_1AT，α_1X，Hp，Cpは正常例に較べると有意に高値にあった．多変量解析では照射前のα_1AT,α_1Xの増加は生存の延長に相関し，α_1AG,Cpの増加は生存の延長に負に相関することが得られた．

Cpは急性相反応蛋白の中では比較的変動の少ない蛋白であるが[48]，Cpの高値は予後が悪いことが考えられる．

今回の症例で照射前，照射後に共通した変動は5年以上生存例は5年以内死亡例に較べるとAlb，Tf，Hx，IgG，IgMは有意に高値であった．さらに，重回帰分析[28]や変数減少法[28]による個々の予測値から判断すると，照射前，照射後を通じて生存の延長に相関する分画はHxが意義があることが示された．負の相関をする分画はα_1AGとIgAが示された．

Hx[1),37),40)]はヘムの担体で癌，炎症，糖尿病で増加，溶血性疾患で減少し貧血と関係がみられる．Hxは急性相反応蛋白と同様の変動を示し，生存の延長に正の役割を果たしているように思われる．最近，癌の転移に関係するmetaloproteinaseであるType IV collagenaseの構成成分にHxがあるという報告が[52]がある．

α_1AG[1),3),47)]は急性相反応蛋白の一種で炎症，外傷，悪性腫瘍で増加し，免疫担当細胞の増殖抑制に働く作用がある．α_1AGの高値は担癌宿主にとっては不利な状態にあることが考えられる．

急性炎症や組織損傷では急性相反応蛋白が増加し，同時に輸送系蛋白の減少が知られている[1),53)]．急性相反応蛋白及び輸送系蛋白はいずれもIL-6，IL-1, TNFαが生合成に関与[48),53)]し，両者とも同じ機序で働くことが知られている．

Bowman B.H[53)]は急性炎症や組織損傷の際に増加する急性相反応蛋白をpositiveの急性期蛋白とし，急性炎症や組織損傷の際に減少する輸送系蛋白やα_2HS[53),54)]等をnegativeの急性期蛋白と呼んだ．

今回の症例を5年以上生存例と5年以内死亡例の血漿蛋白分画の平均値での観察と予測値でみた観察では両群に共通した蛋白分画は急性期蛋白で，血漿蛋白の平均値でみた場合はnegativeに反応を示す輸送系蛋白が，予測値でみた場合は，positiveに反応する急性相反応蛋白が予後に関係することが考えられた．

上顎癌に対して放射線治療と化学療法を併用した例ではnegativeの急性期蛋白である輸送系蛋白の減少が少なく，positiveの急性期蛋白である急性相反応蛋白の増加が少ないことが生存の延長に相関することが考えられた．急性期蛋白の変動の少ない例に長期生存がみられた．

上顎癌患者に対して放射線治療と化学療法の併用を行う場合，血漿蛋白分画の観察は治療計画や予後の観察の一助になるものと思われ，これらの蛋白のいくつかは予後のパラメーターとして使用できるかも知れないと思われる．

結　論

上顎癌に対して放射線治療と化学療法の併用を行った36例に対し21種の血漿蛋白を定量し血漿蛋白分画の変動と予後との関係について検討した．

1)上顎癌治療後，5年以上生存例は5年以内死亡例に較べると照射前ではHx，Alb，Tf，IgG，IgMは有意に高値を示した．照射後はTf，Hx，IgG，IgM，Alb，IαI，IgAは有意に高値にあり，AT IIIは低値にあった．

2)生存に関与する血漿蛋白分画を多変量解析にて解析した．照射前では増加して生存の延長に相関する分画はα_2HS，IgM，Hx，α_1AT，α_1Xの順であり，一方，増加が負に相関する分画はAT III，Pmg，Cp，IgA，α_1AGの順であった．

照射後では増加が生存の延長に相関する分画はPmg，Hx，Cp，C1 inh，Fibの順であり，一方，増加が負に相関する分画はα_2M，α_2PI，IαI，IgA，α_1AG，C3の順であった．

文　献

1) 右田俊介：血清蛋白分画測定の意義．臨床化学 2：1-15，1973
2) 河合　忠：血漿蛋白，血清酵素．医学のあゆみ 105：318-327，1978
3) 右田俊介：急性期蛋白質．生物物理化学 30：387-394，1986
4) Werner M : Serum protein changes during the acute phase reaction. Clin Chimica Acta 25 : 299-305, 1965
5) Synder S, Aschwell G: Quantitation of specific serum glycoproteins in malignancy. Clin Chimica Acta 34 : 449-455, 1971
6) 右田俊介：免疫化学的診断法の進歩と展望．第18回日本医学会総会．p.283- 289，1971
7) 大久保英雄，柴田勝紀，河村和矩：急性活動性蛋白．臨床化学 2：56-67，1973
8) 柴田勝紀：急性期反応タンパクの研究　II，諸種疾患における血清α1－酸性糖タンパクおよびhaptoglobinの変動．福岡医誌 65：772-787，1974
9) 野田剛稔：膵疾患における血清糖蛋白に関する研究．日本消化器病学会雑誌 72：1387-1397，1975
10) Miller SP, Sanchez-Avales J, Stefanski T, et al: Coagulation disorder in cancer. 1. Clinical and laboratory studies. Cancer 20: 1452-1465, 1967
11) Davis RB,Theologides A, Kennedy BJ: Comparatives studies of blood coagulation and platelet aggregation in patients with cancer and malignant diseases. Annals of internal Medicine 71: 67-80, 1969
12) 吉本睦男：口腔領域腫瘍における線溶系の動態に関する研究．鹿児島大学医学雑誌 27：533-559，1976
13) Verhaegen H, De Cock W, De Cree J, et al: Increase of serum complement levels in cancer patients with progressing tumors. Cancer 38: 1608-1613, 1976

14) 林 順一：悪性腫瘍疾患における血清糖蛋白値変動の意義に関する臨床的研究．名市立大医誌 28：600-621，1977
15) 林 順一，由良二郎，江崎柳節，他：血清糖蛋白から見た腫瘍の進行と術後再発予知に関する検討．現代の診療 19：1376-1387，1977
16) 近藤猪一郎，塩崎　洋，公平昭男，他：泌尿器系悪性腫瘍患者における血清蛋白異常．第2報　臨床経過と血清蛋白の変動．日泌尿会誌 68：192-203，1977
17) 石崎武志，筑田孝司，服部絢一，他：胃癌の進行度と血清蛋白成分の変動－急性期蛋白および補体蛋白成分の検討－．臨床免疫 11：63-72，1979
18) 石崎武志，筑田孝司，服部絢一，他：胃癌の進行度と血清蛋白成分の変動－輸送系蛋白および線溶凝固系蛋白成分を主としての検討－．臨床免疫 11：704-712，1979
19) Baskies AM, Chretien PB, Weiss JF, et al: Serum glycoprotein in cancer patients. First report of correlation with in vitro and vivio parameters of immunity. Cancer 45: 3050-3060，1980
20) 鬼塚惠一郎，中野太右，壹岐尚生：乳癌放射線治療患者における急性相反応蛋白について．日本医放会誌 42：1056-1064，1982
21) Thomson DK, Haddow JE, Smith DE, et al: Elevated serum acute phase protein levels as predictors of disseminated breast cancer. Cancer 51: 2100-2104, 1983
22) 鬼塚惠一郎，三原桂吉，小玉隆男：上顎悪性腫瘍患者の血清蛋白の変動－放射線治療と化学療法併用例－．日本医放会誌 45：862-876，1985
23) 鬼塚惠一郎，三原桂吉，溝口直樹，他：放射線治療患者における種々の血漿蛋白分画の変動－T分類からみた喉頭癌症例について－．日本医放会誌 46：700-713，1986
24) 鬼塚惠一郎，三原桂吉，月野治明，他：乳癌放射線治療患者における血漿蛋白の変動．日本医放会誌 47：1064-1074，1987
25) 鬼塚惠一郎，右田俊介，山田浩己，他：子宮頸癌放射線治療患者の血漿蛋白分画の変動と予後．日本医放会誌 54：1007-1017，1994
26) Mancini G, Carbonara AO, Hermans JF: Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. Immunochemistry 2: 235-254, 1963
27) 日本頭頸部腫瘍学会編：臨床・病理：頭頸部癌取扱い規約，金原出版株式会社，東京，1982
28) 田中　豊，垂水共之，脇本和昌 編：パソコン統計解析，ハンドブック Ⅱ，多変量解析，共立出版株式会社，東京，1987
29) 増田康治：がん治療効果の先行指標の開発と統合．日本医放会誌 49：841-849，1989
30) 手島昭樹，茶谷正史，井上俊彦：子宮頸癌の遠隔操作式高線量率腟内照射 1．生存率，予後因子，死因と再発形式，及び障害について．日本医放会誌 47：821-828，1987
31) Carter SK, Crooke ST, Umezawa H: Bleomycin:Current status and new developments, Academic Press, New York, San Francico, London, p.279-292，1978
32) 犬山征夫，藤井正人，田中寿一，他：上顎洞がん，－Neo adjuvant chemotherapy を組み入れた新しい集学的治療について－．癌と化学療法 11：1165-1173，1984
33) 平松　博：レ線放射の血液像並びに蛋白濃度に及ぼす影響．日本医事新報 1431：2679，1951
34) Stender HST, Elbert O: Tierexperimentelle Untersuchungen über die Beinflussung des Serumeiweiβbildes durch eine Ganzbestrahlung mit 500 und 1000R. Strahlenther 89: 273, 1953
35) Hayakawa J, Tsuchiya T: Haptoglobin levels in plasma of irradiated mice. Radiation Research 57: 239-245, 1974
36) Slater JM, Ngo E, Lau BHS: Effect of therapeutic irradiation of the immune responses. Am J Roentgenol 126: 313-320, 1976
37) 小鶴三男，井上國昭：トランスフェリンとヘモペキシン．臨床病理 22：632-639，1974
38) 宮本良文，前田　盛，石井　昇，他：Transferrin, L-cysteine,bathocuprvine disulfonateの肺小細胞癌培養株コロニー形成に対する効果．肺癌 31：377-383，1991
39) 河合　忠：血漿蛋白，その基礎と臨床，医学書院，東京，p.463-475，1970
40) 斉藤貴生，膳所憲二，川野克則，他：因子分析による栄養状態の定量的評価－食道癌患者を対象に－．外科と代謝・栄養 21：53-59，1987
41) Bent Emig, Eva Winther, Ib Hessov: Nutritional status of patients with cancer of the bladder before and during radiation therapy,Influence on survival? Radiation therapy and Oncology 5: 277-285, 1986
42) Migita S, Natsume S: Developmental process of plasmacytoma in BALB/C mice: Immune response and onset of tumor. GANN, Monograph on Cancer Research 16: 15-25, 1974
43) Parish CR: Immune response to chemically modified flagellin. Ⅱ. Evidence for a fundamental relationship between humoral and cell-mediated immunity. J Exp Med 134: 21-47, 1971
44) 田中健蔵：がんと線溶．癌と化学療法 2：545-557，1975
45) 高田明和，高田由美子：プラスミノーゲンの構造と機能．Blood & Vessel 19：321-333，1988
46) 青木延雄，岩永貞昭　編：凝固・線溶・キニン．中外医学社，1980
47) 平山千里，右田俊介　編：血漿タンパク質，構造・機能・病態．医歯薬出版株式会社，東京，1979
48) 右田俊介，野中　勝，鬼塚惠一郎：急性期蛋白の生産，放出と意義．臨床病理 38：543-547，1992
49) 右田俊介，山本建一，城尾昌宏：分子進化から見た急性期タンパク．感染・炎症・免疫 14：339-358，1984
50) Geiger T, Andus T, Klapproth J, et al: Induction of rat acute-phase proteins by interleukin 6 *in vivo*. Eur J Immunol 18: 717-721, 1988
51) Andus T, Geiger T, Hirano T, et al: Regulation of synthesis and secretion of majar rat acute-phase proteins by recombinant human interleukin-6 in hepatocyte primary culture. Eur J Biochem 173: 287-293, 1988
52) Sato H, Seiki M: Regulatory mechanism of 92-KD a type Ⅳ collagenase genegene expression which is associated with invasiveness of tumor cells. Oncogene 8: 395-405, 1993
53) Bowman BH: Hepatic Plasma Proteins: Mechanisms of function and regulation. p.1-284, Academic Press NY, 1993
54) Lebreton JP, Joisel F, Raoult JP, et al: Serum concentration of human alpha 2 HS glycoprotein during the inflammatory process. Evidence that alpha 2 HS glycoprotein is a negative acute-phase reactant. J Clin Invest 64: 1118-1129, 1979