

原 著

## 肺結核症における血清および胸水 SCC 抗原値の検討

鈴 木 清

市立島田市民病院臨床検査科

鈴 木 隆

静岡県立大学薬学部生化学教室

秋 山 仁一郎・高 嶋 義 光・山 田 孝  
川 島 正 裕・佐 藤 雅 樹・里 博 文

市立島田市民病院呼吸器科

乾 健 二・和 田 洋 巳・人 見 滋 樹

京都大学胸部疾患研究所胸部外科部門

受付 平成5年3月8日

SERUM AND PLEURAL SCC-ANTIGEN LEVELS IN PATIENTS  
WITH PULMONARY TUBERCULOSISKiyoshi SUZUKI\*, Takashi SUZUKI, Jinichiro AKIYAMA, Yoshimitsu TAKASHIMA,  
Takashi YAMADA, Masahiro KAWASHIMA, Masaki SATO,  
Hirofumi SATO, Kenji INUI, Hiromi WADA  
and Shigeki HITOMI

(Received for publication March 8, 1993)

We measured the serum and pleural levels of squamous cell carcinoma related antigen (SCC-Ag) in patients with active pulmonary tuberculosis and studied the relationship between SCC-Ag and tuberculosis. Serum levels of SCC-Ag in 63 patients with newly diagnosed untreated tuberculosis were  $1.76 \pm 2.16$  ng/ml, significantly higher than in 118 healthy controls ( $0.67 \pm 0.52$  ng/ml) or in 11 patients with old tuberculosis ( $0.92 \pm 0.38$  ng/ml;  $p < 0.01$ ). Pleural effusion levels of SCC-Ag in 41 patients with tuberculosis pleurisy were  $4.5 \pm 3.4$  ng/ml, significantly higher than in 54 patients with non-malignant, non-tuberculous, pleurisy ( $2.3 \pm 1.7$  ng/ml;  $p < 0.05$ ). In patients who responded well to anti-tuberculous chemotherapy, serum levels of SCC-Ag decreased to the normal range (1.6 ng/ml) with clinical improvement, while in nonresponders they did not decrease. Isoelectric focusing electrophoresis showed serum SCC-Ag to be composed of a neutral fraction as a

\* From the Departments of Clinical Laboratory and of Chest Disease, Shimada Municipal Hospital, 1200-5 Noda Shimada City, Shizuoka 427 Japan.

single peak, which was corresponded to that of squamous cell carcinoma of the lung. The tuberculous lesions were stained with anti-SCC-Ag antibody in one case and weak SCC-Ag positive findings were observed in the intercellular spaces of the epidermoid cells in the area without necrosis. These results raise the possibility that SCC-Ag is produced in or released from not only squamous cell carcinoma of the lung but also pulmonary tuberculous lesions.

**Key words :** SCC-antigen, Pulmonary tuberculosis, Tuberculous pleurisy, Anti-tuberculous chemotherapy, Isoelectric focusing electrophoresis

**キーワード :** SCC 抗原, 肺結核, 結核性胸膜炎胸水, 抗結核化学療法, 等電点電気泳動

肺癌の血清学的鑑別診断において, ある種の腫瘍関連物質が偽陽性を示す場合がしばしば認められる。

今回, 活動性肺結核症例における血清・胸水中の扁平上皮癌関連抗原(以下 SCC 抗原)が高値を示す頻度の高いことを見だし, 本疾患について抗結核療法施行時の SCC 抗原を測定するとともに, 等電点電気泳動法および免疫組織染色法を用いて行った臨床検査成績について併せて検討を加えた。

## 1. 対象および方法

本院呼吸器科入院の良性呼吸器疾患患者 391 例を抽出した。この中には, 活動性肺結核患者 63 例および陳旧性肺結核患者 11 例が含まれている。対照として健常者 118 名(男性 52 名, 女性 66 名)を選んだ。

また, 抗結核薬治療経過については, 上記活動性結核患者の中から 3 剤併用療法により排菌の陰性化を認めた経過良好 18 例および 3 カ月以上にわたって排菌が陽性でかつ日本結核病学会分類による病巣の拡がり が 3 以上の経過不良例 6 例を抽出して観察した。採血は治療前より 7 日ごとに 1 回, 5 カ月間継続的に肘静脈より行った。

また, 胸水中 SCC 抗原については, 肺癌 38 例(胸水細胞診陽性), 結核性胸膜炎 42 例, 膿胸 11 例, その他の胸膜炎 54 例を追加の上, さらに検討を加えた。

血清 SCC 抗原測定については, Dainabot micro-particle IMx enzyme immunoassay 法(M-EIA)<sup>1)2)</sup> と同社 immunoradiometric assay 法(IRMA)<sup>3)</sup> を用いて同時測定した。

さらに, 肺病変部を抗 SCC ポリクローナル抗体(ATR-15)<sup>4)</sup> を用いて免疫組織染色を施行した。免疫組織標本の検体は, 剖検時に採取した。ホルマリン固定後にパラフィン包埋し, 使用時まで保存した。血清 SCC 抗原の等電点電気泳動についてはロトフォア装置(Nippon Bio-Rad 社, Tokyo, Japan)を用いた。また, 統計学的処理には student-t test を用いた。

## II. 成 績

1) 健常者および良性呼吸器疾患患者の血清 SCC 抗原値の比較

M-EIA 法での健常者の血清 SCC 抗原値は, 0.2~2.8 ng/ml に分布し, 平均値±SD は 0.67±0.52 ng/ml であり, IRMA 法では 0.10~2.73 ng/ml に分布し, 平均値±SD は 0.77±0.43 ng/ml であった。また, 両測定法間には有意差は認められなかった。

次に, 健常者における性別, 加齢および喫煙の影響も検討した(表 1)。両法における喫煙者と非喫煙者および M-EIA 法による 40~65 歳と 66~93 歳のグループ間における SCC 抗原値には危険率 5%以下で有意差が認められた。

健常者および後述する良性呼吸器疾患の測定値を参考にして, 肺癌の鑑別としての SCC 抗原の cut off 値を両法共通に 1.6 ng/ml に設定した。この場合, 健常者の陽性率は M-EIA では 5.0%, IRMA では 6.7% であった。

良性疾患における初診時の血清 SCC 抗原値および陽性率は M-EIA 法では 1.48±2.53 ng/ml, 20.7%, IRMA 法では 1.61±2.56 ng/ml, 28.1% であり, それぞれの測定法における健常者の値に比し有意に高値を示した(P<0.01)。また, 両法の測定値間には有意差は認められなかった。表 2 に各種疾患における SCC 抗原値および陽性率を示した。肺炎および活動性肺結核に 10 ng/ml 以上の値を示す症例が認められ, 平均値の検討においても, 両法ともに活動性肺結核は, 高値を示す症例を多く認めた。さらに, 活動性肺結核群は陳旧性肺結核群に対して有意の高値を示した(P<0.01)。

2) 抗結核薬治療時の血清 SCC 抗原値

抗結核薬治療奏効症例についての M-EIA 法による血清 SCC 抗原の推移を図 1 に示した。SCC 抗原値は, 一過性の上昇が見られた症例もあったが, 症状の改善に

表 1 健常者における SCC 抗原の性別, 加齢および喫煙の影響

| Category<br>(cases) |               | Mean±SD (ng/ml) |           |
|---------------------|---------------|-----------------|-----------|
|                     |               | M-EIA 法         | IRMA 法    |
| Sex                 | Male (n=52)   | 0.83±0.35       | 0.74±0.52 |
|                     | Female (n=66) | 0.72±0.47       | 0.61±0.51 |
| Age                 | 23~39 (n=28)  | 0.79±0.35       | 0.70±0.42 |
|                     | 40~65 (n=52)  | 0.67±0.38       | 0.59±0.49 |
|                     | 66~93 (n=38)  | 0.89±0.51       | 0.74±0.60 |
| Smoker (n=33)       |               | 0.90±0.40       | 0.86±0.59 |
| Non-smoker (n=85)   |               | 0.72±0.43       | 0.59±0.46 |
| Total (n=118)       |               | 0.67±0.52       | 0.77±0.43 |

\* : P<0.01, \*\* : P<0.05

表 2 良性呼吸器疾患における血清 SCC 抗原値

| 疾 患 名<br>(例数) |         | M-EIA 法            |            | IRMA 法             |            |
|---------------|---------|--------------------|------------|--------------------|------------|
|               |         | Mean±SD<br>(ng/ml) | 陽性率<br>(%) | Mean±SD<br>(ng/ml) | 陽性率<br>(%) |
| 活動性肺結核        | (n=63)  | 1.76±2.16          | 31.7       | 1.88±2.38          | 36.5       |
| 陳旧性肺結核        | (n=11)  | 0.92±0.38          | 0          | 0.90±0.43          | 0          |
| 自然気胸          | (n=21)  | 0.80±0.61          | 14.3       | 0.92±0.64          | 9.5        |
| マイコプラズマ肺炎     | (n=6)   | 1.80±0.97          | 66.7       | 1.89±1.04          | 50.0       |
| 肺炎            | (n=129) | 1.80±3.84          | 18.6       | 2.00±3.78          | 24.8       |
| 急性気管支炎        | (n=12)  | 0.91±0.43          | 8.3        | 1.00±0.48          | 16.7       |
| 膿胸            | (n=4)   | 0.70±0.40          | 0          | 0.71±0.25          | 0          |
| 胸膜炎           | (n=14)  | 1.05±0.69          | 14.3       | 1.09±0.75          | 7.1        |
| 真菌症           | (n=15)  | 1.76±1.05          | 40.0       | 2.03±1.39          | 40.0       |
| 肺膿瘍           | (n=6)   | 1.08±0.55          | 16.7       | 0.93±0.54          | 16.7       |
| 非定型抗酸菌症       | (n=9)   | 1.07±0.58          | 11.1       | 0.85±0.76          | 11.1       |
| 喘息            | (n=43)  | 1.04±0.84          | 18.6       | 1.18±0.94          | 20.9       |
| 慢性気管支炎        | (n=7)   | 1.74±2.41          | 28.6       | 1.80±2.49          | 28.6       |
| 細気管支炎         | (n=4)   | 0.63±0.48          | 0          | 0.62±0.26          | 0          |
| 気管支拡張症        | (n=11)  | 1.41±1.29          | 18.2       | 1.56±1.24          | 18.2       |
| 肺気腫           | (n=18)  | 1.20±0.85          | 16.7       | 1.28±1.05          | 22.2       |
| 間質性肺炎         | (n=6)   | 1.67±1.67          | 33.3       | 1.88±1.56          | 50.0       |
| サルコイドーシス      | (n=3)   | 1.43±1.21          | 33.3       | 1.37±1.20          | 33.3       |
| 塵肺            | (n=4)   | 0.83±0.51          | 25.0       | 1.32±1.46          | 25.0       |
| 肺塞栓           | (n=2)   | 1.35±0.07          | 0          | 1.66±0.18          | 50.0       |
| その他           | (n=3)   | 4.03±3.82          | 66.6       | 4.28±3.82          | 66.6       |
| Total         | (n=391) | 1.48±2.53          | 20.7       | 1.61±2.56          | 28.1       |

注) カット・オフ値を 1.6 ng/ml に設定した \* P<0.01

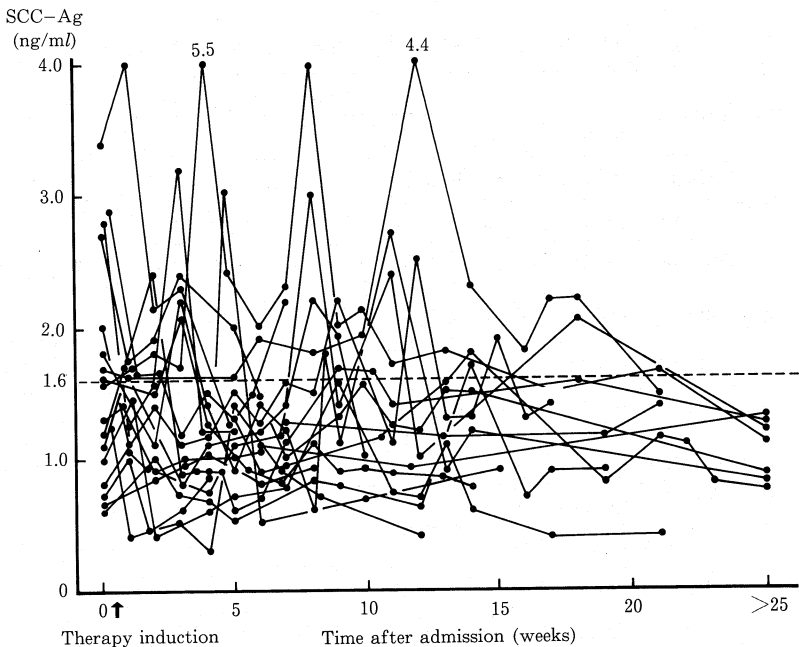


図1 抗結核療奏効例における血清 SCC 抗原値の推移

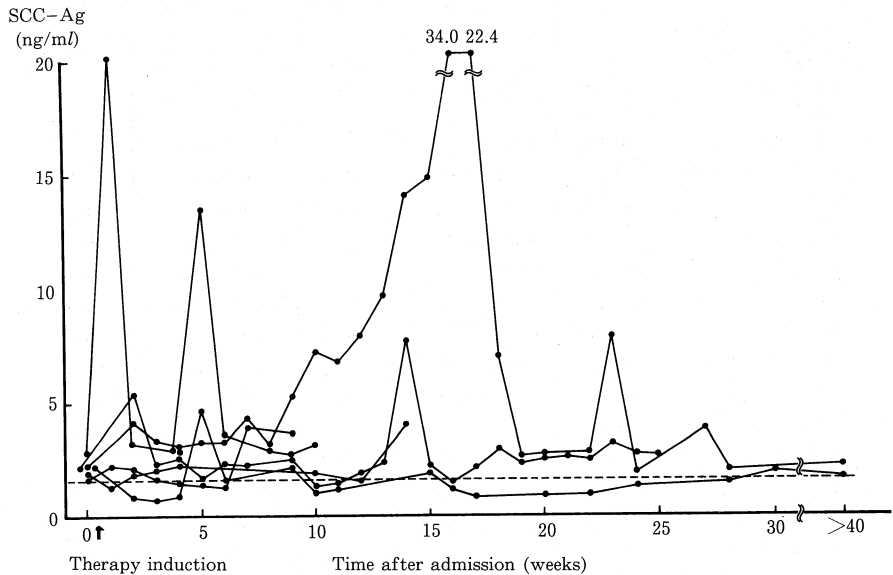


図2 抗結核療法非奏効例における血清 SCC 抗原値

に伴い低下傾向を示し、25週以降は cut off 値として設定した 1.6 ng/ml 以下となった。一方、非奏効例（慢性長期排菌例）については、SCC 抗原値は低下しないか、顕著な減少は認められず、排菌が陰性化した時点においても、SCC 抗原の推移には一定の動態は認められなかった（図2）。

3) 血清 SCC 抗原の等電点電気泳動

慢性長期排菌の1症例（68歳女性、血清 SCC 抗原：9.1 ng/ml）および肺扁平上皮癌の1症例（75歳男性 T2N2M1、血清 SCC 抗原 54.3 ng/ml）について等電点電気泳動を施行し、各 pH 画分における SCC 抗原の値を図3に示した。両者ともに SCC 抗原活性は、pH

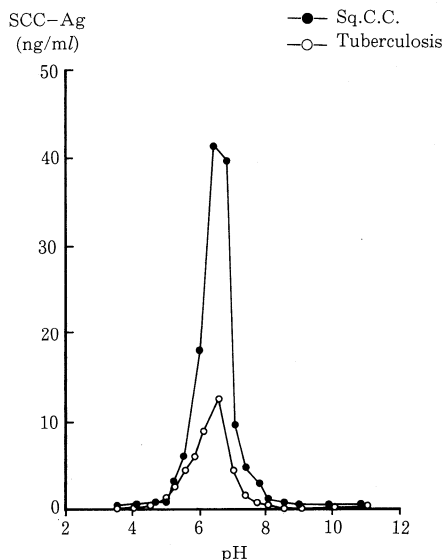


図3 血清 SCC 抗原の等電点電気泳動

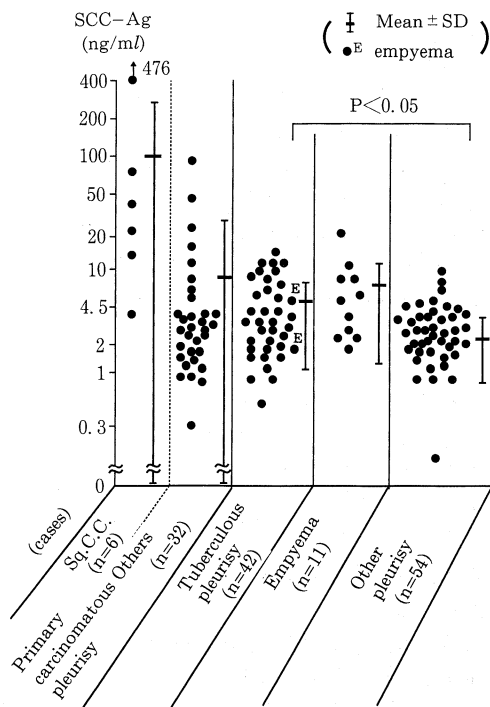


図4 各種胸膜炎胸水における SCC 抗原値

6.25~7.00 画分, すなわち中性画分に single peak として認められた。

#### 4) 抗 SCC 抗原による免疫組織染色

症例は 64 歳男性。喀痰抗酸菌陽性。粟粒結核。血清 SCC 抗原値 1.7 ng/ml。

ATR-15 を用いた免疫組織染色の検討では、比較的大きな気管支の多列線毛上皮の核に陽性細胞が認められた (20~30%)。結核性病変部位では、肉芽腫中心の壊死部分には陽性所見は認められなかったが、壊死のない部分の類上皮細胞間に弱い陽性所見が認められた。

#### 5) 結核性胸膜炎における胸水 SCC 抗原

各種胸膜炎の M-EIA 法による胸水中の SCC 抗原値を図 4 に示した。それぞれの値は、肺癌による癌性胸膜炎については、扁平上皮癌 6 例,  $103.1 \pm 164.8$  ng/ml, 非扁平上皮癌 32 例  $8.0 \pm 16.9$  ng/ml, 結核性胸膜炎 42 例,  $4.5 \pm 3.4$  ng/ml, 膿胸 11 例,  $6.3 \pm 5.1$  ng/ml, その他の渗出性胸水 54 例  $2.3 \pm 1.7$  ng/ml であった。結核性胸水の SCC 抗原値は、その他の渗出性胸水の値に対して有意に高値を示した ( $P < 0.05$ )。血清・胸水の SCC 抗原値の相関の検討では、結核性胸膜炎については相関係数 0.48 と、弱い正の相関が認められた。一方、膿胸およびその他の胸膜炎については、明らかな相関は認められなかった。

### III. 考 案

SCC 抗原は、Kato ら<sup>5)</sup> が子宮頸部扁平上皮癌関連抗原として抽出した tumor antigen-4 (TA-4) を基礎として開発された腫瘍マーカーである。この TA-4 には、等電点電気泳動を用いた分析により数種の亜分画が存在することが報告されており、SCC 抗原はこの亜分画のうち、分子量 45000 前後よりなる 14 個の分画の総称である<sup>6)</sup>。

血清 SCC 抗原は、当初供給されたポリクローナル抗体<sup>7)</sup> にかわってモノクローナル抗体を使用した IRMA 法<sup>3)</sup>、次いで最近では M-EIA 法<sup>8)</sup> が普及して以来、その腫瘍マーカーとしての臨床的価値がさらに重視されるようになってきている。

SCC 抗原の血中への出現機序や代謝経路など、その生物学的性質については、いまだ不明の点が多い。石井は、SCC 抗原を分解・排泄する臓器として、肝臓・腎臓を考えている<sup>9)</sup>。健常者における M-EIA 法による 40~65 歳と 66~93 歳のグループ間の SCC 抗原値に有意差が認められた。このことは、加齢による腎機能の低下<sup>10)</sup> に伴う SCC 抗原処理能の低下がおり、その結果、血中 SCC 抗原値が上昇しているのではないかと考えている。また、喫煙者と非喫煙者との間にも有意差が認められた。喫煙が血清 SCC 抗原値に影響を与える可能性を示唆しており、測定値の解釈に考慮すべき要因と思われる。

SCC 抗原は、扁平上皮癌組織のみならず、正常扁平上皮組織中にも少量であるが局在する。しかし *in vitro* における組織培養の検討では、腫瘍組織からは SCC 抗原が放出されるのに対し、正常組織からの放出は認めら

れず、正常扁平上皮と扁平上皮癌では SCC 抗原の産生能や放出能に差異が認められるといわれている<sup>11)</sup>。

良性呼吸器疾患において SCC 抗原が高値を示した報告には、森田らの慢性閉塞性肺疾患の1症例<sup>12)</sup>、および迎らの劇症間質性肺炎の1症例<sup>13)</sup>の2つの症例報告がある。学会報告として、仲らは、良性疾患433例中、血中 SCC 抗原が2.0 ng/mlを超えるものは78例で、うち肺結核は55%と、約半数を占めたと報告している<sup>14)</sup>。

自験例においても、肺結核症の SCC 抗原の平均値±SDは、 $1.76 \pm 2.16$  ng/mlであり、cut off 値として設定した1.6 ng/mlを超す高値を示し、陽性率も32%と他の良性疾患と比較して高率であった。また、胸水中の SCC 抗原についても、結核性胸膜炎患者の値は、良性非結核性胸膜炎患者の値に対して有意に高値であった。抗結核薬投与時における SCC 抗原の推移の検討では、奏効群では、症状の改善とともに正常化した。

肺結核において SCC 抗原が上昇する機序として以下のことが考えられる。肺の結核病巣においては、単球・マクロファージ (Mφ) 系とリンパ球系免疫担当細胞が感染の成立および局所の免疫応答に重要な役割を果たしている<sup>15)</sup>。また、各種の免疫機能の調節を主として演じているサイトカイン、殊にインターロイキン (IL-1) と tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF) はこれらの免疫細胞から分泌され、免疫グロブリンや急性相反応蛋白の産生を誘導するとされている<sup>15)16)</sup>。中村らは、TNF が TA-4 産生培養細胞 (SKG-III a 細胞) 培養液における SCC 抗原産生を増加させたことを報告している<sup>17)</sup>。肺結核において SCC 抗原が高値を示す原因の1つとして、Mφ より分泌された TNF により SCC 抗原の産生が誘導された可能性も考えられた。

野澤らは、正常子宮頸部扁平上皮でも SCC 抗原の局在は、中・表皮細胞に認められるので、SCC 抗原は扁平上皮としての分化度の高い細胞に含まれる可能性の高いことを報告している<sup>18)</sup>。一方、自験例では、肺扁平化成分の著明な染色は認められなかった。

加藤らは、正常組織中には中性分画 SCC 抗原成分から構成される微量の SCC 抗原が存在しており、これが組織崩壊などによって血液中に遊出する可能性があることを推測している<sup>19)</sup>。自験例の肺結核および肺扁平上皮癌患者血清の等電点電気泳動による検討では、両患者血清中の SCC 抗原はこの中性分画領域の同一の pH 画分に single peak として観察され、森田らの報告と一致した<sup>12)</sup>。一方、子宮頸部扁平上皮癌患者の流血中には、中性 SCC 抗原の他に酸性 SCC 抗原が出現することが報告されている<sup>6)</sup>。よって婦人科および胸部疾患の間には、血中 SCC 抗原そのものに heterogeneity の存在する可能性のあることが示唆され、興味深く今後の研究課題としたい。

## 謝 辞

稿を終るにあたり、抗 SCC 抗体の供与ならびに組織染色法についてご指導をいただいた山口大学医学部加藤 紘教授、沼 文隆先生、武田 理先生に深く感謝いたします。

〔本論文の主旨は、第66回日本結核病学会総会(1991年4月、京都)にて発表した。〕

## 文 献

- 1) Flore M, Mitchell J, Doan T, et al. : The Abbott Automated benchtop immunoassay analyzer system. Clin. Chem. 1989 ; 34 : 1726-1732.
- 2) 藤井厚男, 奥田 清 : EIA 完全自動機器 (IMX) による血清 SCC 抗原の測定, 機器・試薬. 1989 ; 12 : 1081-1087.
- 3) 美濃直子, 飯尾 篤, 阿多まり子, 他 : モノクローナル抗体を用いた Immunoradiometric Assay による扁平上皮癌のスクリーニング, 癌の臨床. 1988 ; 34 : 321-325.
- 4) 野澤志朗, 岡田みどり, 蔡 篤仁, 他 : 細胞診における酵素抗体法 (直接法) の基礎的検討, 日本臨床細胞学会誌. 1986 ; 25 : 402-411.
- 5) Kato H, Torigoe T : Radioimmunoassay for tumor antigen of human cervical squamous cell carcinoma. Cancer. 1977 ; 40 : 1621-1628.
- 6) Kato H, Nagata T, Torigoe T : Heterogeneity of a tumor antigen TA-4 of squamous cell carcinoma in relation to its appearance in the circulation. Gann. 1984 ; 75 : 433-435.
- 7) 鈴木 清, カレド・レシャード, 乾 健二, 他 : 原発性肺癌における腫瘍関連抗原, SCC 抗原の臨床的意義, 第5回腫瘍マーカー研究会記録. 1985 ; 1 : 135-137.
- 8) 鈴木 清, 高嶋義光, 秋山仁一郎, 他 : 肺癌に対する SCC 抗原の検討, 診断と新薬. 1990 ; 27 : 2141-2150.
- 9) 石井 勝 : 血清 SCC 抗原値の一過性上昇, 日本医事新報. 1998 : 3316, 138.
- 10) 太田邦男 : クレアチニン・クリアランス : 断面調査と経年観察の比較. 「老年指標データブック」, 朝倉書店, 東京. 1988, 249.
- 11) Aramaki S, Kato H, Morioka H, et al. : In vitro release of a tumor antigen (TA-4) by human cervical squamous cell carcinoma. Asia-Oceania J. Obstet. Gynaecol. 1981 ; 7 : 245-249.

- 12) 森田 博, 福井 博, 加藤 紘, 他: SCC 抗原が異常高値を呈した慢性閉塞性肺疾患の 1 例, 日胸. 1991; 50: 919-923.
- 13) 迎 寛, 岩本雅典, 田川秀樹, 他: 血清腫瘍マーカーが経過とともに上昇を示したいわゆる劇症型間質性肺炎の 1 例, 臨床と研究. 1989; 66: 3859-3863.
- 14) 仲 哲治, 中川 勝, 山本晃義, 他: 良性呼吸器疾患における腫瘍マーカーの検討, 日胸疾会誌 (補冊), 1992; 30: 424.
- 15) 塚田勝彦, 米田尚弘, 吉川雅則, 他: 活動性肺結核患者における末梢血単球の Interleukin-1 (IL-1) および Tumor necrosis factor (TNF) 産生能と栄養障害との関連性, 結核. 1992; 67: 303-311.
- 16) 鈴木 清, 高嶋義光, 秋山仁一郎, 他: 肺結核化学療法経過観察時における血清急性相反応物質の量的変動, 結核. 1992; 67: 303-311.
- 17) 中村 薫, 武田 理, 津山重夫, 他: 扁平上皮癌細胞の SCC 抗原産生放出能に対する TNF の影響, 第 9 回腫瘍マーカー研究会記録. 1989; 5: 32-34.
- 18) 野澤志朗, 小島雅彦, 蔡 篤仁, 他: 子宮頸部扁平上皮癌の *in vivo* および *in vitro* における TA-4 産生能, 臨産婦. 1985; 39: 599-604.
- 19) 加藤 紘, 中村 薫, 武田 理, 他: SCC 抗原の最近の知見, Oncol. Chemother. 1989; 5: 330-335.