頭頸部悪性腫瘍における血清 IAP (Immunosuppressive Acidic Protein) 値の臨床的意義

兼 典子・棕代 光夫・嶽 良博・岩橋 大介
垣内 弘・加藤 寛・林 泰弘・九鬼 清典
横田 昌也・田端 敏秀

Clinical Evaluation of IAP (Immunosuppressive Acidic Protein) in the Serum of Patients with Malignant Tumor of the Head and Neck

Noriko Kane, Mitsuo Mukudai, Yoshihiro Dake,
Daisuke Iwahashi, Hiromu Kakiuchi, Yutaka Kato,
Yasuhiro Hayashi, Kiyonori Kuki, Masaya Yokota,
and Toshihide Tabata

(Wakayama Medical College)

Immunosuppressive Acidic Protein (IAP) in the serum of 58 patients with malignant tumor and 13 normal individuals was quantitatively determined by single radial immunodiffusion. The IAP values in 46 epidermoid carcinomas and 12 malignant lymphomas ranged from $697.4 \pm 350.8 \mu\text{g/ml}$ to $829.0 \pm 372.0 \mu\text{g/ml}$, significantly higher than those of normal individuals ($389.2 \pm 93.1 \mu\text{g/ml}$). The upper limit of normal is usually considered to be $500 \mu\text{g/ml}$. The IAP value rises as the clinical stage of the tumor advances.

Actually, the highest value of IAP in stage IV patients was $888.2 \mu\text{g/ml}$, and 81.8 % of the patients had IAP values above $500 \mu\text{g/ml}$. An additional experiment showed that natural killer activity of lymphocytes from the patients with malignant tumors correlated well the IAP levels.

It is concluded that IAP values not only reflect the immune state of tumor patients, but also are very useful in clinical diagnosis.

は じ め に

担癌生体の免疫応答の調節は腫瘍抗原に特異的な液性、細胞性免疫のほか、体液中の種々の非特異的免疫制御物質によってもなされることが、最近注目されている¹⁾。また、これらの反応は癌の進行度と相関し腫瘍の増大は担癌生体の免疫能の低下を反映するが、血清中にみられる種々の非特

異的免疫抑制因子の増加をも看過することはできない。

これらの因子のうち IAP は担癌生体血清や腹水中から単離された, 等電点 3.0, 分子量 50,000 の酸性蛋白であり²⁾³⁾, PHA によるリンパ球幼若化, リンパ球混合反応等の免疫応答を著しく阻害するものと報告されている⁴⁾⁵⁾。その後, 各種癌患者血清中の IAP 値は正常人に比較して有意に高く, 癌の進行度, 治療効果の判定のモニターとして有用であるとの報告が数多い⁶⁾。

頭頸部悪性腫瘍に関しては詳細な報告はなく, 今回我々は患者血清 IAP 値の stage による変動と細胞性免疫のパラメーターである Natural Killer (NK) 活性について若干の知見をえたので報告する。

対象および方法

図1 健常人および頭頸部悪性腫瘍患者血清 IAP 値

頭頸部悪性腫瘍（扁平上皮癌46例，悪性リンパ腫12例）および正常人13例を対象とした。

I A P の測定は，抗 I A P ヤギ抗血清を含んだ寒天平板（科薬抗生物質研究所）の小孔に $5\mu\text{l}$ の患者血清を注入し， 37°C ，湿室中にて48時間反応させる，一元放射免疫拡散法を用いた⁷⁾。同時に I A P 標準液（ $1000\mu\text{g}/\text{ml}$ ， $250\mu\text{g}$

$/\text{ml}$ ）を拡散させ，えられた沈降リングの直径より各血清の I A P 濃度をもとめた。

NK 活性は，標的細胞として ^{51}Cr を標識したヒト上顎癌由来扁平上皮腫瘍細胞を用い，effector: target ratio, 50: 1 にて20時間後の腫瘍細胞の破壊を ^{51}Cr の放出として γ -counter で測定した。

成 績

図2 頭頸部悪性腫瘍患者血清の stage 別 I A P 値

1) 頭頸部悪性腫瘍と血清 I A P 値

正常人13例の I A P 値は 210~540 μ g/ml, 平均 389.2 $\pm$ 93.1 μ g/ml であった. I A P の正常値は石田ら⁴⁾の成績にしたがって, 500 μ g/ml 以下とした. 我々の成績でも正常人では, 501 μ g/ml 以上を示したものはわずか 2 例で, その陽性率は 15.4% であった.

扁平上皮癌 46 例の平均 I A P 値は 697.4 $\pm$

350.8 μ g/ml, 陽性率は 69.6% と高値を示した (図 1). 悪性リンパ腫 12 例は, 平均 829.0 $\pm$ 372.0 μ g/ml, 陽性率は 83.3% とほとんどの患者が 501 μ g/ml 以上の高値を示すことがわかった.

stage 別 (UICC 基準による) 血清 I A P 値を図 2 に示した.

stage I 群では, ほぼ正常範囲であるが, stage II になると陽性率は 60% と増加し, I A P

図 3 頭頸部悪性腫瘍患者血清 I A P 値と NK 活性

平均値は $665.0 \pm 279.6 \mu\text{g/ml}$ と上昇した。さらに stage III 群では $800.0 \pm 339.4 \mu\text{g/ml}$, 陽性率 71.4%, stage IV 群では $888.2 \pm 479.3 \mu\text{g/ml}$, 陽性率 81.8% と高値を示した。stage I と III, stage I と IV の間には, それぞれ $P < 0.01$ において有意差をみとめた。

2) NK 活性と血清 I A P 値

上顎癌由来培養腫瘍細胞 (OKK cell line) に対する頭頸部悪性腫瘍患者リンパ球の NK 活

性は, 病勢の進行と密接な関係があり, また進行癌患者血清によって抑制される傾向を示すことはすでに報告した⁸⁾。

そこで扁平上皮癌, 悪性リンパ腫計 33 例の患者末梢血リンパ球の NK 活性 (E/T ratio, 50 : 1) と同時に測定した血清 I A P 値との関連について検索した。図 3 に示したように, 相関係数 $r = 0.385$ であり, $P < 0.05$ において有意に負の相関関係をみとめた。

考

按

従来, 血清中の免疫抑制因子に関しては, IRA (Immuno-regulatory α -globulin), NIP (Normal immunosuppressive protein), AG (α_1 -acid glycoprotein), AFP (α -Fetoprotein), CEA (Carcinoembryonic protein), CRP (C-reactive protein) 等, 多くの物質が報告されている¹⁾。

I A P は 1977 年石田ら²⁾³⁾によって, 担癌マウスおよび癌患者に発見された免疫抑制性蛋白である。I A P は正常人血清にも存在するが, その濃度は低く, また DEAE-cellulose column chromatography で分離すると癌血清の I A P は等電点 3.0 ± 0.05 のピークをもつが, 正常人では 0.1 ずれた 3.1 にピークを示すという相違点が指摘されている⁴⁾。

また I A P は分子量 50,000, 糖含量 31.5% であり, 血清学的に共通抗原を有するとされる α_1 AG (分子量 48,000, 等電点 3.1, 糖含量 41.5%) とは明らかに違いがあることが示されている⁴⁾。したがって現在では I A P は“癌患者血清中に証明される糖鎖不全を伴った α_1 AG”という定義がなされている。

佐藤ら⁹⁾は, 胃癌患者 73 例の血清 I A P 値と stage との関係について検索し, I A P 値は癌の進行と相関することをみとめている。stage I, II では, $500 \mu\text{g/ml}$ 以下の平均値であるが stage III, IV と腫瘍の進展とともにそれぞれ 676, $696 \mu\text{g/ml}$ と高値を示したと述べている。

北村ら¹⁰⁾は乳癌患者 169 例の stage 進行度に

における I A P 値を測定し, stage I, II, III ではほとんど変化がみられないが, stage IV および再発乳癌で, 各々平均 $485 \mu\text{g/ml}$, $661 \mu\text{g/ml}$ と上昇したと報告している。しかし, この値は他の癌種に比して低いといえよう。

本報告では, 頭頸部悪性腫瘍における扁平上皮癌は平均 I A P 値 $697.4 \mu\text{g/ml}$, 陽性率 69.6%, 悪性リンパ腫でさらに高く, $829.0 \mu\text{g/ml}$, 陽性率 83.3% を示し, これはとくに I A P が高値とされる肺癌¹¹⁾, 大腸癌⁴⁾, 膀胱癌¹²⁾に匹敵する値であった。さらに癌の進行度に関しては, stage I 群では正常値の平均を示したが, stage II 群以降で早くも高値をとる例が多くなり, 平均 I A P 値は stage II 群 665.0, stage III 群 800.0, stage IV 群 $888.2 \mu\text{g/ml}$, 陽性率も各々, 60.0, 71.4, 81.8% と著しく増加した。このように頭頸部悪性腫瘍において血清 I A P 値は癌の進行度をよく表現する指標として有用であることが示唆された。

藤本ら¹³⁾は, 消化器癌症例において, 非特異的細胞性免疫能をあらわす各種指標と I A P との関係について報告している。PHA によるリンパ球幼若化反応は, 術前術後ともに有意に逆相関し, T 細胞数に関しては相関をみとめていないが, IgG $\cdot$ FcR 陽性 T 細胞との間には有意の相関をみとめている。

また, 胃癌患者について佐藤ら⁹⁾は I A P 値とリンパ球百分率, PHA および PPD 皮内反応とに負の相関をみとめたが, T 細胞, IgG $\cdot$

FcR 陽性T細胞百分率との間に有意な相関はなかったとしている。

さらに古江ら¹⁴⁾¹⁵⁾は消化器癌例について多数の免疫学的指標との関係を検討しており, PP D皮内反応, PHA幼若化率, リンパ球数, T細胞, IgG・FcR 陽性T細胞数に関して同様の結果をえている。また, concanavalin A によるリンパ球の幼若化率, 血清中の α_1 -globulin, α_2 -globulin に軽度の逆相関をみとめたが, IgG, IgA, IgM とは相関しないと報告している¹⁵⁾。

小西ら¹⁶⁾はIAPのmitogen によるリンパ球幼若化における抑制活性はマクロファージの存在下で有効であると報告しており, IAPの作用はマクロファージに向けられるものであると考えられる。また, IAP産生部位について

柴田ら¹⁷⁾は微量定量法を確立し, ヒト末梢血中ではマクロファージと多核白血球が産生し, T, B細胞は産生しないとしている。

著者らの成績でIAPとNK活性に負の相関がみられたが, 相互の関係が生体内でどのように反応しているのか, また腫瘍細胞や担癌生体におよぼす影響については現在のところ不明である。おそらく, 腫瘍細胞の存在下においてマクロファージがIAPを産生し, そのIAPがNK細胞抑制性マクロファージを活性化するものと推察している。今後追究したい問題である。いずれにしてもIAPの担癌生体内における oncogeneic な位置づけ, 各種パラメーターとの関連についてはなお多くの疑問を残していることは事実である。

ま と め

1. 頭頸部悪性腫瘍患者のうち扁平上皮癌 46例, 悪性リンパ腫 12例は正常人に比し有意に ($P < 0.01$) 高いIAP値を示した。
2. 扁平上皮癌患者の stage 別IAP値は stage I群は正常域であったが stage II, III, IV各群で著しく上昇した。
3. NK活性と血清IAP値の間には有意 ($P < 0.05$) な負の相関をみとめた。

文 献

- 1) 漆崎一朗: Biological response Modifiers (BRM) 体液性物質. 癌と化学療法 9, Supplement I: 128~139, 1982.
- 2) 松田好史, 本木宏昭, 北目文郎, 石田名香雄: 担癌マウス血清中に発見された免疫抑制活性を示す酸性蛋白. 医学のあゆみ 102: 747~749, 1977.
- 3) 松田好史, 田村啓二, 北目文郎, 石田名香雄: 癌患者血清中に存在する免疫抑制性酸性蛋白 (IAP) の性状と免疫抑制活性. 医学のあゆみ 105: 154~157, 1978.
- 4) 石田名香雄, 田村啓二, 柴田芳実: 免疫抑制酸性蛋白の性状と癌患者における検出意義. 医学のあゆみ 115: 423~433, 1980.
- 5) 松田好史, 佐藤寿雄: 担癌宿主の免疫抑制酸性蛋白 (IAP) と外科手術. 日外会誌 80: 1395~1398, 1976.
- 6) 大嶋一徳, 清水敬生, 甲田徹三, 田口鐵男: 各種悪性腫瘍および肝硬変患者における血清免疫抑制酸性蛋白 (IAP) について. 癌と化学療法 11: 1756~1764, 1981.
- 7) 田村啓二, 松田好史, 北目文郎, 石田名香雄: 癌患者血清中の免疫抑制酸性蛋白 (IAP) の定量法. 医学のあゆみ 105: 668~670, 1978.
- 8) 兼典子, 田端敏秀, 椋代光夫, 嶽良博, 榎本雅夫: 悪性腫瘍の免疫学的アプローチ, 第九報. ^{51}Cr -release cytotoxicity assay を用いた頭頸部悪性腫瘍患者の natural cell-mediated cytotoxicity について. 耳鼻臨床 73: 1295~1300, 1980.
- 9) 佐藤真, 山崎忠光, 菊嶋慶昭, 白沢光太郎, 堀江健司, 鈴木正明, 望月智行, 市川純二, 奥山輝光, 辻本安雄, 城所一功: 胃癌患者における術前

- 術後の免疫抑制酸性蛋白 (I A P) と各種免疫指標の関連について. 癌と化学療法 8:1053~1059, 1981.
- 10) 北村正次, 富永健, 林和雄, 高橋勇, 乳癌患者における血清 I A P 値および血中 C E A 値測定の臨床的評価. 癌と化学療法 11:1765~1769, 1981.
- 11) 宮本宏, 井上勝一, 村尾誠: 肺癌患者における血清中の免疫抑制酸性蛋白 (I A P) 測定の意義について. 診断と新薬 17:2854~2859, 1980.
- 12) 松野正紀, 小針雅男, 松田好史, 佐藤寿雄: 脾癌における免疫抑制性蛋白 (I A P) の測定の意義. 日消病会誌 77:430, 1980.
- 13) 藤本茂, 南智仁, 石神博昭, 宮崎勝, 赤尾建夫, 橘川征夫, 高橋誠, 奥井勝二: 消化器癌症例における免疫抑制酸性蛋白 (I A P) の検討——とくに細胞性免疫学的指標との相関について——. 癌の臨床 27:222~226, 1981.
- 14) 古江尚: IAP (Immunosuppressive Acidic Protein). 癌と化学療法 7:1331~1337, 1980.
- 15) 古江尚, 込田暉夫, 箱崎美砂子, 小林弘行, 本木宏昭, 矢田純一, 新保敏和: 化学療法ならびに免疫療法での免疫パラメーターに関する研究. 第3報 IAP (Immunosuppressive Acidic Protein). 癌と化学療法 7:223~230, 1980.
- 16) 小西一樹, 荒井澄夫, 丹野恭夫, 照喜名重一, 滝島任: ヒトリンパ球のレクチン反応性に対する IAP (Immunosuppressive Acidic Protein) の影響. 日本免疫学会総会記録 9:417, 1979.
- 17) 柴田芳実, 田村啓二, 土屋滋, 石田名香雄: 癌患者血清中に存在する免疫抑制酸性蛋白 (I A P) について. IV. 免疫担当細胞による I A P の産生. 日本免疫学会総会記録 10:431~432, 1980.

原稿到着: 昭和58年3月3日
別刷請求先: 兼 典子
〒640 和歌山市七番丁一
和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科学教室