口腔領域各種疾患患者における血清 IAP (Immunosuppressive Acidic Protein) 値について

沼田 政志・渡辺 元裕・田代 直也・宮崎 哲朗
後藤 孝博・田中 広一・林 進武

Studies on the serum IAP (Immunosuppressive Acidic Protein) levels of patients with the diseases in oral region

Masashi NUMATA・Motohiro WATANABE・Naoya TASHIRO・Tetsuro MIYAZAKI
Takahiro GOTOH・Koichi TANAKA・Susumu HAYASHI

緒 言

1976年松田らが、動物における担癌状態と正常状態の相違を血清成分の変動に求め、担癌マウス血清を平板等電点電気泳動で分析したところ、担癌状態で著しく増加してくる蛋白質を認め、これを分離した。この蛋白質は等電点 2.9~3.3 の酸性蛋白質で、*in vivo* および *in vitro* で種々の免疫反応において抑制活性を示したので Immunosuppressive Acidic Protein (IAP) と命名した¹⁻⁴⁾。さらにマウス IAP と物理化学的性状の似ている免疫抑制酸性蛋白質が正常ヒト血清中にも微量存在し、癌患者血清中ではこの蛋白質が著しく増加することを見出した。その後、田村ら⁵⁾によってこのヒト IAP の定量法が確立され、現在では IAP をパラメーターとして、癌患者の診断や術後経過観察さらには治療効果判定に応用することが検討されている⁶⁻⁹⁾。

われわれも、口腔癌患者について血清中の IAP 量(以下 IAP 値と略す)を測定し、IAP 値は T 進行度、 α_1 -, α_2 -, β -グロブリン分画、赤血球沈降速度、白血球数と相関し、PHA、PPD 皮内反応、リンパ球数、A/G 比、アルブミン分画とは逆相関することを明らかにした¹⁰⁾。

菊地ら⁶⁾は胃癌患者を中心に IAP 値を測定し、IAP 値は胃癌患者の臨床経過と相関し、PPD 反応陽性率とは逆相関の関係にあり、IAP 値は細胞性免疫能の指標となりうると報告している。

古江ら^{7,8)}も癌患者の IAP 値と他の免疫学的パラメー

ターとの相関について検討し、その結果、IAP 値は T 細胞数および *in vitro* での PHA によるリンパ球増殖率の両者と逆相関を示すことを明らかにした。

しかしながら、他方では IAP 値は赤血球沈降速度や白血球数などの臨床検査値と良く相関し、さらに膠原病や化膿性炎症でも高値を示すこと、また、 α_1 -acid glycoprotein (α_1 -AG) ときわめて類似し、両者が抗原的に一部共通していることが明らかで、最近の石田ら¹¹⁾の報告では IAP は癌患者血清中に見出される糖鎖不全を伴った α_1 -AG と考えられるようになった。

そこで、われわれも IAP を口腔領域各種疾患に応用し、その測定意義を明らかにすることを目的として検索を行ったので報告する。

対 象・方 法

研究対象は昭和54年2月から昭和55年5月までの間に東北大学歯学部第1口腔外科を受診した口腔領域各種疾患患者のうちから任意に選択し、採血し得た血清を用いた。その内訳は、口腔領域悪性腫瘍患者31例、非悪性腫瘍患者188例(唇顎口蓋裂患者40例、良性腫瘍患者18例、嚢胞性疾患患者26例、顎骨骨折患者19例、歯性感染症患者37例、口腔粘膜疾患患者16例、唾液腺疾患患者6例、膠原病患者16例、顎関節症10例)であった。なお、対照として健康正常人90例から同時期に採血し、血清を得た。

IAP の定量は田村ら⁵⁾の方法に従い、既成のアイエプレートを用い、一元放射免疫拡散法 (SRID 法) により行った。アイエプレートとは、癌患者由来の IAP を Freund の complete adjuvant とともにウサギを免疫して得られた特異抗血清を、アガロースをペロナール緩衝液 (pH 8.6) に溶解したものに加え、ガラス板上に厚さ 1 mm のゲル平板にしたものである。この平板に小孔をあけ被検者血清 5.0 μ l を注入し、24 時間反応させ

東北大学歯学部第1口腔外科学教室(主任: 林進武教授)

The First Department of Oral Surgery, Faculty of Dentistry, Tohoku University (Chief: Prof. Susumu Hayashi)

受付日: 昭和56年1月19日

表 1 正常人および唇顎口蓋裂患者の IAP 値と年齢

	症例数	平均 IAP 値 ($\mu\text{g/ml}$)	500 $\mu\text{g/ml}$ 以上の症例	平均年齢 (歳)
正 常 人	90	341 $\pm$ 80	2/90 (2.2%)	28.5 $\pm$ 11.7
唇 顎 口 蓋 裂 患 者	40	378 $\pm$ 107	4/40 (10.0%)	5.4 $\pm$ 4.6
両 群 間 の 比 較		N.S ($p>0.01$)		$p<0.001$

表 2 口腔領域各種疾患の IAP 値

疾 患 群	症例数	平均 IAP 値 ($\mu\text{g/ml}$)	500 $\mu\text{g/ml}$ 以上の症例	正常人群との比較
悪 性 腫 瘍	31	740 $\pm$ 385	21/31 (67.7%)	$p<0.001$
良 性 腫 瘍	18	381 $\pm$ 91	4/18 (22.2%)	N.S
の う 胞	26	455 $\pm$ 152	7/26 (26.9%)	$p<0.001$
(炎症症状(+))	15	524 $\pm$ 160	6/15 (40.0%)	$p<0.001$
(炎症症状(-))	11	362 $\pm$ 69	1/11 (9.1%)	N.S
外 傷	19	545 $\pm$ 193	9/19 (47.4%)	$p<0.001$
歯 性 感 染 症	37	642 $\pm$ 345	18/37 (48.6%)	$p<0.001$
(急性期)	15	925 $\pm$ 365	14/15 (93.3%)	$p<0.001$
(慢性期)	22	450 $\pm$ 135	4/22 (18.2%)	$p<0.001$
口 腔 粘 膜 疾 患	16	506 $\pm$ 206	7/16 (43.8%)	$p<0.001$
唾 液 腺 疾 患	6	406 $\pm$ 117	2/6 (33.3%)	N.S
膠 原 病	16	493 $\pm$ 209	7/16 (43.8%)	$p<0.001$
顎 関 節 症	10	402 $\pm$ 83	1/10 (10%)	N.S

N.S: ($p>0.01$)

図 1 正常人および唇顎口蓋裂患者の IAP 値と年齢

て生じた沈降輪の直径を測定し、標準 IAP (1,000 $\mu\text{g/ml}$ と 250 $\mu\text{g/ml}$) で得られた標準直線から、被検者血清中の IAP 濃度を算定した。

結 果

1) 正常人の IAP 値 (表 1, 図 1)

図 1 に正常人および全身合併症を伴わない術前の唇顎口蓋裂患者の IAP 値を縦軸に、年齢を横軸にプロットし、その関連を示した。表 1 のように、正常人の IAP 値の平均は 341 $\pm$ 80 $\mu\text{g/ml}$ で、正常値の上限とされる 500 $\mu\text{g/ml}$ 以上の例は、90 例中 2 例 (2.2%) のみであった。正常人群と唇顎口蓋裂患者群間において、年齢分布に有意差が認められたが ($p<0.001$), IAP 値に関しては認められなかった ($p>0.01$)。また正常人において IAP 値と年齢の間には相関はみられなかった ($r=0.059$)。

2) 口腔領域各種疾患患者の IAP 値 (表 2, 図 2)

図 2 に口腔領域各種疾患患者の治療前の IAP 値 (ただし、膠原病群では治療中の症例も含む) を各疾患群ごとにプロットし、その平均値を縦線で示した。悪性腫瘍群の IAP 値の平均は 740 $\pm$ 385 $\mu\text{g/ml}$ と高値を示し、500 $\mu\text{g/ml}$ 以上の症例の占める割合は 31 例中 21 例 (67.9%) であった。以下、非悪性腫瘍各種疾患群の平均 IAP 値および 500 $\mu\text{g/ml}$ 以上の症例の占める割合は表 2 に示すとおりである。外傷、歯性感染症、口腔粘膜疾患群

図 2 口腔領域各種疾患の IAP 値

図 3a 歯性感染症と IAP 値

図 3b のう胞性疾患と IAP 値

図 4 外傷性疾患群における受傷後経過日数と IAP 値

ではその平均値が 500 $\mu\text{g/ml}$ 以上であるのに対して、その他の非悪性腫瘍各種疾患群では、平均値が 500 $\mu\text{g/ml}$ 以下であったが、正常人群を対照としての t-検定では良性腫瘍群、唾液腺疾患群、顎関節症群以外では 0.1% 以下の危険率で有意差を認めた。

3) 炎症の有無と IAP 値 (図 3)

歯性感染症群の症例を臨床所見により、急性期と慢性期に分類し、IAP 値をそれぞれプロットし図 3-a に示した。表 2 の歯性感染症の項に示すとおり、慢性期の IAP 値の平均が 450 $\mu\text{g/ml}$ に対して急性期では 2 倍強の 925 $\mu\text{g/ml}$ と増加しており、500 $\mu\text{g/ml}$ 以上の症例は 15 例中 14 例 (93.3%) と高率であった。特に蜂窩織炎などの重症例では、1,000 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高値を示した。しかしながら、切開排膿、抗生物質の投与など消炎処置により臨床症状が改善されるとともに、IAP 値は速やかに減少し、500 $\mu\text{g/ml}$ 以下の正常域に達した。

同様に、嚢胞性疾患群について、臨床的に二次感染による炎症症状を伴う症例と、炎症症状を伴わない症例とに分類し、IAP 値をプロットし図 3-b に示した。炎症症状を伴わない群の平均は 362 $\mu\text{g/ml}$ と正常人群と有意差がみられないのに対して、炎症症状を伴う症例群の平均は 524 $\mu\text{g/ml}$ と高い値であった。

また、歯性感染症群で、急性期群と慢性期群間で 0.1% 以下の危険率で、嚢胞性疾患群では、炎症症状を伴う群と伴わない群間で 1% 以下の危険率で、それぞれ有意差が認められた。

4) 外傷後経過日数と IAP 値 (図 4)

外傷群について図 4 に、受傷後経過日数を横軸に、IAP 値を縦軸にプロットしその関係を示した。外傷 19 例の内訳は顎骨骨折 17 例、歯槽骨骨折 2 例であり、新鮮例 16 例、陳旧例 3 例であった。IAP 値は受傷後まもない時期 (2~8 日) では高く、以後、日数の経過とともに減少傾向にあり、陳旧例 3 例 (受傷後 30 日以上) では

図5 非悪性腫瘍患者の術前・術後の IAP 値の推移

いずれも 500 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。

5) 手術侵襲による IAP 値の変動 (図5)

非悪性腫瘍疾患における手術後の IAP 値を縦軸に、経過日数を横軸にとり、IAP 値の術前・術後の変動を図5に示した。術後7日目までの IAP 値をみると、17例中14例 (82.4%) が術前値に比較して増加しており、減少しているのは3例 (17.6%; 舌良性腫瘍1例, 変位唇裂2例) にすぎなかった。IAP 値の変動は手術侵襲の大きさに左右され、手術侵襲の小さい症例では、より速やかに IAP 値は術前のレベルに減少する。一方、手術侵襲の大きい症例では、IAP の増加も著しく、かつ、その減少にも比較的長期間を要した。図5で、黒丸で示したエナメル上皮腫の症例では広範な顎骨切除を行っているが、IAP 値が 500 $\mu\text{g/ml}$ 以下になるのに34日を要した。

考 案

石田ら¹¹⁾の報告によると IAP (Immunosuppressive Acidic Protein) の物理化学的性状は分子量 50,000, 平板等電点電気泳動法で PI 2.9~3.3 に泳動され、癌患者の IAP は PI 3.0 $\pm$ 0.05 にピークをもち、糖含有量 31.5%とされている。既知の血清成分として α_1 -acid glycoprotein (α_1 -AG) とのみ抗原性を共通するが、 α_1 -AG とは分子量、等電点、糖含有量 (α_1 -AG は分子量 48,000, PI 3.1, 糖含有量 41.5%) の点で相違することから、IAP は癌患者血清中に証明される糖鎖不全を伴った α_1 -AG と定義している。

ヒト癌患者由来 IAP の生物学的性状は、ヒト末梢血リンパ球の PHA 幼若化反応の抑制、マウス脾リンパ球の PHA および Con A 幼若化反応の抑制、マウスにおける SRBC 液性抗体産生の抑制、マウスにおける picryl-chloride 刺激における遅延型アレルギー反応の抑制、マウスにおける発癌促進、および腫瘍増殖促進作用、マウスにおける胸腺萎縮作用、マウスにおけるインターフェロン産生抑制など、諸々の免疫抑制活性が明らかにされ

てきた^{1~9,11)}。

臨床面における IAP の特徴は、従来報告されてきた消化器癌患者血清中によく検出される CEA (Carcinoembryonic Antigen)¹²⁾ や、肝癌患者血清中に高濃度に検出される α -fetoprotein¹³⁾ などのパラメーターと異なり、ほとんどあらゆる悪性腫瘍患者で検出され、その進行度とともに高濃度となり、臨床経過、生存期間とよく関連すること、さらに癌治療効果の判定、予後の判定に免疫学的パラメーターとして有用と考えられる。われわれの口腔癌における検索でも、癌患者の IAP 値は正常人より有意に高く、T 進行度とともに増加する傾向を示している¹⁰⁾。一方、他の免疫学的パラメーターとの関連ではリンパ球数、active T細胞数、T細胞数、PHA や Con A によるリンパ球幼若化率、PHA および PPD 皮内反応、A/G 比、アルブミン分画と逆の相関を示し、白血球数 IgG の Fc receptor 陽性 T細胞数、赤血球沈降速度、 α_1 -、 α_2 -、 β -グロブリン分画と正の相関を示すことが報告されている^{6-8,14)}。また、最近、IAP がマクロファージと白血球で産生されることが判明した¹¹⁾。このことは IAP 値が白血球数と正の相関を示すというわれわれの報告¹⁰⁾を裏づけている。

しかしながら、IAP は膠原病 (リウマチ、SLE) や化膿性炎症でも高値を示すこと、早期の癌患者では IAP 値も比較的低いレベルにとどまること、赤血球沈降速度、白血球数などの臨床検査とよく関連すること、さらに α_1 -AG と抗原的に一部共通することなどから、現在では癌の早期診断には役立たないが、癌治療の効果判定、予後判定におけるモニタリングへの有用性が評価されてきている。

しかし、癌以外の疾患に関する IAP の報告はいまだ少なく、特に口腔領域では皆無である。そこで、IAP の測定意義を明らかにすることを目的として今回の検索を行った。

われわれが調べた正常人の IAP 値は平均 341 $\mu\text{g/ml}$ であり、菊地ら (325 $\mu\text{g/ml}$) および古江ら (347 $\mu\text{g/ml}$) の成績と大差なく、しかも古江らの指摘のように、IAP 値は年齢との間に相関がないことを、健康成人群および全身合併症を伴わない術前の唇顎口蓋裂患者群の年齢分布から裏づけた。

口腔領域各種疾患の IAP 値は平均で、悪性腫瘍群では 740 $\mu\text{g/ml}$ と高く、また非悪性腫瘍各種疾患群でも、歯性感染症群 (642 $\mu\text{g/ml}$)、外傷群 (554 $\mu\text{g/ml}$)、口腔粘膜疾患群 (506 $\mu\text{g/ml}$) では 500 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。膠原病群の IAP 値の平均は 492 $\mu\text{g/ml}$ (500 $\mu\text{g/ml}$ 以上の症例の占める割合は 43.8%) と古江らの成績 (平均 480 $\mu\text{g/ml}$, 500 $\mu\text{g/ml}$ 以上の症例 41.2%) と同様であった。しかしながら良性腫瘍群は平均 381 $\mu\text{g/ml}$ 、また炎症症状を伴わない嚢胞性疾患群の平均は 362 $\mu\text{g/ml}$ と正常人群の平均と大差なかった。

口腔領域各種疾患のうち、歯性感染症群の症例を急性期と慢性期に、嚢胞性疾患を炎症症状を伴う症例とそうでない症例とに分類し、それぞれの群の IAP 値の平均を調べると、慢性期に対して急性期が、炎症症状を伴わない症例に対して炎症症状を伴った症例が著しく高値を示し、また推計学的にも両群間に有意差を認めた。また、外傷群では受傷後まもない新鮮例では IAP 値は高く、以後、日数の経過とともに減少傾向を示し、陳旧例ではいずれも 500 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。手術侵襲による IAP の変動でも、ほとんどの症例で、術後一過性に IAP が増加するが、やがて全例が 500 $\mu\text{g/ml}$ 以下となる。しかも、その減少経過は手術侵襲の大きさに左右された。

以上の成績と、われわれがすでに報告したように¹⁰⁾ IAP が赤血球沈降速度や白血球数とよく相関するということなどから、IAP は血清蛋白のうち急性期活動物質 (acute phase reactant) に相当すると考えられる。事実、IAP が α_1 -AG ときわめて類似し、両者が抗原的に一部共通し、また α_1 -AG が急性期活動物質であるということのほか、臨床的にも IAP と α_1 -AG の両者の変動がよく相関することからも裏づけられる。

口腔領域の各種疾患においては、口腔常在菌による感染の機会が多く、IAP のみによる悪性腫瘍と非悪性腫瘍各種疾患の鑑別は困難であるが、非悪性腫瘍各種疾患の場合、炎症症状は、切開排膿、抗生物質の投与などの消炎処置による臨床症状の改善とともに IAP 値は速やかに減少し、500 $\mu\text{g/ml}$ 以下となる。しかしながら、悪性腫瘍での二次感染は抗生物質の投与によりかえって菌交代現象を引き起こし、炎症症状は継続することが多い。事実、われわれの症例では、術後経過の良好な症例では暫時 IAP 値は減少し 500 $\mu\text{g/ml}$ 以下となるが、腫瘍残存例、再発例では 500 $\mu\text{g/ml}$ 以上で経過することが多い¹⁵⁾。

また、 α_1 -AG は悪性腫瘍患者で増加すると報告されており、その生物学的性状ではリンパ球幼若化反応の抑制効果が認められ¹⁶⁾、臨床的にも癌化学療法や手術療法の効果判定に有用とされている。同様に IAP 値と末梢リンパ球の各種 mitogen に対する幼若化反応との間には逆相関があることが報告され、癌治療における免疫学的パラメーターとして有用であるとされている。このように IAP は急性活動期物質であると考えられるにもかかわらず、口腔癌においても、その経時的な測定が、癌の治療効果判定の有力な手段になると考えられ、現在検討中である。

結 論

口腔領域各種疾患患者の血清 IAP 値を測定して以下の結論を得た。

1) 口腔領域悪性腫瘍患者群の IAP 値は正常人群より有意に高く、その平均は 740 $\mu\text{g/ml}$ と、正常人群の約 2 倍であった。

2) 非悪性腫瘍各種疾患群では、歯性感染症群、外傷群、口腔粘膜疾患群において、その平均が 500 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高値であった。一方良性腫瘍群では正常人群と大差なかった。

3) 歯性感染症群では急性期症例が慢性期症例より有意に高い IAP 値を示した。また嚢胞性疾患群において炎症症状を伴う症例はそうでない症例より有意に高い IAP 値を示した。

4) 非悪性腫瘍患者の術前・術後の IAP 値の変動は、ほとんどの症例で術後一過性に増加し、その後暫減するが、その減少経過は手術侵襲の大小に左右されることを認めた。また外傷群において、新鮮例の症例では IAP 値は高く、経過日数とともに減少し、陳旧例では 500 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。

以上、IAP は必ずしも悪性、非悪性口腔疾患の鑑別には適さないが、癌患者の臨床経過や他の免疫学的パラメーターなどとよく相関することから、これを経時的に追跡していくことは、個々の癌患者の治療におけるモニタリングに有用と考えられ、現在検討中である。

稿を終えるにあたり、本研究の一部で用いた血清について、分与下された本学歯学部第 2 口腔外科学教室手島貞一教授、またアイエブレードを恵与下された本学医学部細菌学教室田村啓二先生に深く謝意を表します。

なお本論文の要旨は第 34 回日本口腔科学会総会で発表した。

引用文献

- 1) 松田好史, 他: 癌患者血清中に見出される酸性蛋白質の分離精製と免疫抑制活性について. 第 35 回日本癌学会総会記事, 1967, 60 頁.
- 2) 松田好史, 他: 拒癌マウス血清中に見出された免疫抑制活性を示す酸性蛋白. 医学のあゆみ 102: 747 1977.
- 3) 松田好史, 他: 癌患者血清中に存在する免疫抑制酸性蛋白 (IAP) の性状と免疫抑制活性. 医学のあゆみ 105: 154 1978.
- 4) 松田好史, 他: 等電点電気泳動法による血清蛋白の分析—癌患者血清中に存在する免疫抑制酸性蛋白 (IAP) の発見とその分離—. 別冊蛋・核・酵 “等電点電気泳動と等速電気泳動”: 71 1978.
- 5) 田村啓二, 他: 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 1978.
- 6) 菊地 秀, 他: 癌患者血清中の免疫抑制酸性蛋白 (IAP) の癌診断および術後経過観察への応

- 用, 癌と化学療法 6: 289 1979.
- 7) 古江 尚, 他: 化学療法ならびに免疫療法での免疫学的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 1980.
- 8) 古江 尚, 他: IAP (Immunosuppressive Acidic Protein), 癌と化学療法 7: 1331 1980.
- 9) 荒木英爾, 他: 悪性腫瘍患者血清中の免疫酸性タンパクに関する研究, 癌の臨床 26: 893 1980.
- 10) 渡辺元裕, 他: 口腔癌患者血清中の免疫抑制酸性蛋白 (IAP) の臨床的意義, 日口外誌 26: 1415 1980.
- 11) 石田名香雄, 他: 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 1980.
- 12) 神前五郎, 他: CEA—その基礎と臨床, 医学のあゆみ 106: 242 1978.
- 13) 谷内 昭: α -fetoprotein の臨床診断的意義, 医学のあゆみ 106: 235 1978.
- 14) 平山 隆, 他: 外科臨床における免疫抑制酸性蛋白 (IAP) および CEA 測定の意義, 癌と化学療法 7: 1076 1980.
- 15) 沼田政志, 他: 口腔癌患者に対する各種療法と血清 IAP 量について, 第25回日本口腔外科学会総会抄録集, 1980, 104頁.
- 16) Chin, K.M.: Interactions of alpha-acid glycoprotein with the immune system, Immunol 32: 997 1977.