癌患者における血清中免疫抑制酸性蛋白の 測定意義について

長谷川 泰久・亀井 秀雄・寺部 啓介・渡辺 正
今泉 宗久*・市橋 秀仁・近藤 達平

Evaluation of serum immunosuppressive acidic protein (IAP) in patients with malignant disease

Yasuhisa Hasegawa, Hideo Kamei, Keisuke Terabe, Tadashi Watanabe,
Munehisa Imaizumi*, Hidehito Ichihashi, Tatsuei Kondo

Second Department of Surgery, Nagoya University School of Medicine

** Department of Thoracic Surgery, Nagoya University School of Medicine*

【Summary】

IAP is one of serum immunosuppressive factors in patients with malignant disease. We evaluated correlation between serum IAP values and other immunological parameters and histopathological findings in patients with malignant disease, especially gastric cancer and lung cancer.

IAP values showed negative correlation with PPD and SU-PS skin tests in patients with gastric cancer and correlated with alpha 1- and alpha 2-globulin in patients with gastric cancer and lung cancer.

IAP values also increased mostly in accordance with advances of the disease in patients with gastric cancer and lung cancer. In patients with gastric cancer, IAP values correlated with size of the tumor and showed significant difference between group with lymphnode metastasis and those without metastasis.

These results suggested that IAP was useful to evaluate immunological state and advance of the disease in patients with malignant disease.

However, IAP is not specific for malignant disease, since it is also closely related to inflammation.

Key words : immunosuppressive acidic protein,
immunological parameters

〔概 要〕

癌患者血清中に存在する液性免疫抑制因子の一つである IAP を、胃癌患者、肺癌患者を中心に測定し、種々の免疫学的指標や病理組織学的因子との相関を検討した。

IAP 値は胃癌患者では細胞性免疫能を表す PPD 皮内反応や SU-PS 皮内反応と逆相関し、また、胃癌患者、肺癌患者では $\alpha 1$ -および $\alpha 2$ -globulin などの液性免疫抑制因子を多く含む蛋白分画と相関することから、癌患者の免疫能を把握することに役立つと思われる。

stage との関係では、胃癌患者、肺癌患者ともに stage の進行にはほぼ一致して IAP 値は増加した。さらに、癌腫瘍の大きさやリンパ節転移の有無により IAP 値に差があり、とくに、胃癌患者ではこれらの因子との関係が有意であった。このように、IAP が癌の進行度をも表現していることがうかがわれた。しかし、IAP は癌患者に特有なものではなく、炎症との関連が深いことにも留意しなければならない。

はじめに

癌患者の治療を行ううえで、その免疫能を把握することが重要である。免疫能の低下には種々の原因があり、その一つに液性免疫抑制因子が考えられている。1977 年、松田らによって報告された免疫抑制酸性蛋白 Immunosuppressive acidic protein (以下 IAP と略す) はヒトでは分子量 50,000、等電点 3.0 の酸性糖蛋白で、*in vivo* および *in vitro* で免疫抑制活性を示すとされている^{1,2,4)}。

われわれは血清 IAP を正常人、良性疾患患者および種々の悪性疾患患者にて測定し、これらの間にて比較検討するとともに、悪性疾患患者にては、術前 IAP 値と免疫学的指標および病理組織学的因子との相関について検討した。

I. 対象と方法

対象症例は昭和 56 年より昭和 58 年までの 2 年間に当教室に入院し、手術をうけた悪性疾患患者 188 例 (胃癌 96 例、大腸癌 37 例、食道癌 17 例、肺癌 38 例) である。対照として、良性疾患患者 (胃・十二指腸潰瘍、胆石症、自然気胸、結核など) 78 例、正常人 20 例についても検索した。

検体は血清に分離後、測定まで -20°C に保存された。

IAP 測定には、IAP プレート (細菌化学研究所、仙台) を用い、single radial immunodiffusion 法にて測定し、 $500\text{ }\mu\text{g/ml}$ 以上を陽性とした。

CEA の測定には、ロッシュ社キット (Z-Gel 法) を用い、AFP の測定にはダイナボット社キット (二抗体法) を用いて行った。

皮内反応として、PPD 反応、PHA 反応、SU-PS 反応を行った。PPD 反応では PPD (日本 BCG K.K. 製) を

$0.05\text{ }\mu\text{g}/0.1\text{ ml}$ 、PHA 反応では PHA (Welcome 社) $2.5\text{ }\mu\text{g}/0.1\text{ ml}$ 、SU-PS 反応では SU-PS (中外製薬より供与) $20\text{ }\mu\text{g}/0.1\text{ ml}$ を前腕に皮内注射し、PPD 反応は 48 時間後、PHA、SU-PS 反応は 24 時間後に紅斑を測定して、 $(\text{横径} + \text{縦径}) \div 2$ による平均直径を反応値とした。紅斑の測定は可能な限り、患者自身に測定してもらった。

悪性疾患の進行度分類および組織学的所見はすべて、各研究会による取扱い規約に従った。

II. 結 果

1. 疾患別にみた IAP 値 (図 1)

正常人 20 人の IAP 値は $277 \pm 172\text{ }\mu\text{g/ml}$ 、良性疾患 78 例の IAP 値は $443 \pm 264\text{ }\mu\text{g/ml}$ で、正常人との間に有意差を認めた。良性疾患での陽性率は 23% (18/78) で、 $1,000\text{ }\mu\text{g/ml}$ 以上の異常高値を示すものが 5% (4/78) あり、クローン病、胸膜炎を伴う肺炎、食道気管支瘻、食道皮膚瘻の症例であった。

悪性疾患全体 188 例の IAP 値は $534 \pm 306\text{ }\mu\text{g/ml}$ で、陽性率 41% (77/188) であった。悪性疾患中、疾患別の IAP 値は胃癌 $444 \pm 274\text{ }\mu\text{g/ml}$ ・陽性率 25% (24/96)、大腸癌 $633 \pm 366\text{ }\mu\text{g/ml}$ ・陽性率 49% (18/37)、食道癌 $629 \pm 255\text{ }\mu\text{g/ml}$ ・陽性率 71% (12/17)、肺癌 $622 \pm 285\text{ }\mu\text{g/ml}$ ・陽性率 61% (23/28) であり、大腸癌・食道癌・肺癌は良性疾患に比し、有意な高値であった。

2. 胃癌・肺癌患者の術前 IAP 値

1) Stage 別にみた胃癌・肺癌患者の術前 IAP 値

図 2 に示すように、胃癌患者の術前 IAP 値は、stage I $375 \pm 230\text{ }\mu\text{g/ml}$ 、stage II $318 \pm 90\text{ }\mu\text{g/ml}$ 、stage III $450 \pm 203\text{ }\mu\text{g/ml}$ 、stage IV $578 \pm 369\text{ }\mu\text{g/ml}$ で、stage とともに上昇する傾向がみられた。肺癌患者においても、図 3 に示すように、stage I $445 \pm 134\text{ }\mu\text{g/ml}$ 、stage

図 1 正常人，良性疾患および各種悪性疾患患者の IAP 値 ($M \pm S.D.$)

図 2 stage 別の胃癌患者の術前 IAP 値 ($M \pm S.D.$)

II $516 \pm 221 \mu\text{g/ml}$, stage III $763 \pm 309 \mu\text{g/ml}$, stage IV $674 \pm 284 \mu\text{g/ml}$ で, stage とともに上昇する傾向がみられた。

2) 腫瘍径と IAP 値との関係

胃癌患者においては, 図 4 に示すように, 腫瘍径 (横

図 3 stage 別の肺癌患者の術前 IAP 値 ($M \pm S.D.$)

径+縦径)÷2) と IAP 値との間に有意の相関がみられた。

肺癌患者では TNM 分類によると, T1 $530 \pm 196 \mu\text{g/ml}$ (N=7), T2 $632 \pm 309 \mu\text{g/ml}$ (N=18), T3 $658 \pm 298 \mu\text{g/ml}$ (N=13) と T の進行とともに IAP 値は上昇した

図4 胃癌患者の術前 IAP 値と腫瘍径の関係

図5 胃癌患者の術前 IAP 値と皮内反応の関係

が、各群間に有意差は認めなかった。

3) 皮内反応と IAP 値との相関

胃癌患者では図5に示すごとく、IAP 値は PPD 皮内反応と SU-PS 皮内反応との間に有意の相関を認めたが、PHA 皮内反応とは相関がみられなかった (N=60, $r = -0.0086$)。

肺癌患者では、いずれの皮内反応とも有意の相関がみられなかった (N=25, PPD : $r = 0.0609$, PHA : $r = -0.2970$, SU-PS : $r = 0.0709$)。

4) 末梢血白血球数と IAP 値との相関 (図6)

白血球数との間には、胃癌患者・肺癌患者ともに有意な正の相関がみられた。

5) CEA 値および AFP 値と IAP 値との相関 (図7)

CEA 値との関係では、胃癌患者は有意の相関を認め

図6 胃癌および肺癌患者の術前 IAP 値と末梢血白血球数の関係

図7 胃癌患者の術前 IAP 値と CEA 値および AFP 値の関係

たが、肺癌患者は相関を認めなかった (N=22, $r = -0.2610$)。

AFP 値との関係では、胃癌患者・肺癌患者 (N=14,

図8 胃癌患者の術前 IAP 値と血清蛋白分画値の関係

図9 肺癌患者の術前 IAP 値と血清蛋白分画値の関係

$r = -0.3302$) ともに有意の相関がみられなかった。

6) 血清蛋白分画値と IAP 値との相関

図8は胃癌患者における $\alpha 1$ -globulin, $\alpha 2$ -globulin, β -globulin と IAP 値との相関をみたものである。 $\alpha 1$ -globulin と $\alpha 2$ -globulin は IAP 値と有意の相関を示したが、 β -globulin とは相関を示さなかった。

肺癌患者の IAP 値は図9に示すごとく、 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 β -globulin 値との間に有意の相関を示した。

7) 病理組織学的因子と IAP 値との関係 (表1)

i) 胃癌患者

Borrmann 分類と IAP 値との関係を見ると、0型 $348 \pm 181 \mu\text{g/ml}$ 、1型 $659 \mu\text{g/ml}$ 、2型 $604 \pm 355 \mu\text{g/ml}$ 、3型 $454 \pm 221 \mu\text{g/ml}$ 、4型 $371 \pm 118 \mu\text{g/ml}$ であり、限局型と浸潤型に分けると、限局型 $609 \pm 337 \mu\text{g/ml}$ 、浸潤型 $424 \pm 192 \mu\text{g/ml}$ で、限局型が浸潤型に比し、有意に高値であった。次に、組織型との関係では、pap 716 ± 560

$\mu\text{g/ml}$ 、tub 1 $413 \pm 224 \mu\text{g/ml}$ 、tub 2 $386 \pm 233 \mu\text{g/ml}$ 、por $455 \pm 215 \mu\text{g/ml}$ 、sig $400 \pm 256 \mu\text{g/ml}$ と pap がやや高値であったが、各群間に有意差を認めなかった。

漿膜の予後因子 (PS) と IAP 値との関係をみると、PS (−) $427 \pm 258 \mu\text{g/ml}$ 、PS (+) $425 \pm 201 \mu\text{g/ml}$ で、両者にはほとんど差を認めなかった。

リンパ節転移の有無により分けると、n (−) $367 \pm 220 \mu\text{g/ml}$ 、n (+) $467 \pm 237 \mu\text{g/ml}$ で、n (+) 症例の IAP 値は n (−) 症例のそれと比し、有意に高値であった。

ii) 肺癌患者

組織型による IAP 値の比較では、扁平上皮癌 $634 \pm 267 \mu\text{g/ml}$ に対し、腺癌 $605 \pm 267 \mu\text{g/ml}$ であり、両者には有意差を認めなかった。

リンパ節転移の有無と IAP 値との検討では、n (−) $446 \pm 134 \mu\text{g/ml}$ 、n (+) $599 \pm 343 \mu\text{g/ml}$ と n (+) が n (−) に比し、高値であったが、有意な差ではなかった。

表 1 胃癌および肺癌患者の術前 IAP 値 ($M \pm S.D.$) と病理組織学的因子の関係

A) 胃 癌			
i) Borrmann 分類と IAP 値			
癌型 (Borrmann)	症 例	IAP ($\mu\text{g/ml}$)	
0	33	348 $\pm$ 181	
1	2	659	609 $\pm$ 337*
2	18	604 $\pm$ 355	
3	21	454 $\pm$ 221	424 $\pm$ 192
4	12	371 $\pm$ 118	
ii) 組織型と IAP 値			
組織型	症 例	IAP ($\mu\text{g/ml}$)	
pap	3	716 $\pm$ 560	
tub 1	13	413 $\pm$ 224	
tub 2	21	386 $\pm$ 233	
por	32	455 $\pm$ 215	
sig	10	400 $\pm$ 256	
iii) 予後的漿膜面因子と IAP 値			
ps	症 例	IAP ($\mu\text{g/ml}$)	
(-)	51	427 $\pm$ 257	
(+)	36	425 $\pm$ 201	
iv) リンパ節転移の有無と IAP 値			
n	症 例	IAP ($\mu\text{g/ml}$)	
(-)	41	367 $\pm$ 220	
(+)	44	467 $\pm$ 237*	
B) 肺 癌			
i) 組織型と IAP 値			
組織型	症 例	IAP ($\mu\text{g/ml}$)	
扁平上皮癌	9	634 $\pm$ 267	
腺 癌	21	605 $\pm$ 267	
ii) リンパ節転移の有無と IAP 値			
n	症 例	IAP ($\mu\text{g/ml}$)	
(-)	10	446 $\pm$ 134	
(+)	13	599 $\pm$ 343	

* $P < 0.05$

III. 考 察

担癌生体における免疫抑制機構については、大きく細胞性因子と体液性因子とに分けて考えられている。細胞性因子には suppressor T cell と suppressor macrophage があげられている。一方、体液性因子については、数多く報告され、IAP もその 1 つとされている³⁾。IAP は“癌患者血清中に証明される糖鎖不全を伴った $\alpha 1$ -acid glycoprotein”と定義され⁴⁾、ヒトリンパ球の各種 mitogen による芽球化や mouse におけるヒツジ赤血球に対する抗体産生能を抑制することが報告されている³⁾。しかし、IAP は必ずしも癌患者に特異的なものではなく、炎症においても増加し、acute phase protein として

の性格を示している。われわれの成績においても、正常人の血清 IAP 値に比し、良性疾患患者の IAP 値は有意に高く、しかも $1,000 \mu\text{g/ml}$ 以上の異常高値を示すものが 5% あり、すべて炎症性疾患であった。Rudman⁵⁾ は $\alpha 1$ -acid glycoprotein (以下 $\alpha 1$ -AG と略す) の研究において、癌患者腹水・胸水の $\alpha 1$ -AG が炎症 $\alpha 1$ -AG との間に糖構造の相違を示すことを報告しており、IAP についても癌性 IAP と炎症 IAP との鑑別が、今後の課題の 1 つと考えられる。

一方、悪性腫瘍患者の術前血清 IAP 値は、多くの癌腫において高くなっており、胃癌患者、肺癌患者で示したごとく、stage の進行にはほぼ一致して高値となり、IAP が癌の進行の把握に有用なものであることを示してい

る⁶⁻¹³⁾。また、胃癌患者、肺癌患者の IAP 値はともに末梢白血球数とよく相関しているが、この点については癌自体以外にそれに伴う炎症の影響を否定できない。

腫瘍径と IAP 値との関係を見ると、胃癌患者においては有意の相関が得られ、IAP が腫瘍の増大を表現し、また、再発時の IAP 値上昇を説明するものと考えられた。しかし、諸家の報告では、必ずしも一定していない^{11,13,14)}。

細胞性免疫の指標の一つである皮内反応と IAP 値の関係を見ると、胃癌患者では PPD, SU-PS 反応ともに負の相関を示し、IAP が細胞性免疫能を推察する意味で有用と思われた。肺癌患者では有意の相関は得られなかったが、例数が少ないことが影響していると思われる。

CEA および AFP と IAP との関係を見ると、胃癌患者において、CEA 値と IAP 値が相関を示す以外、他に相関を認めなかった。IAP と CEA の相関性に関しては多くの報告がなされている。肺癌患者において、近藤¹⁰⁾や宮本¹²⁾らは IAP と CEA の間に相関が認められないと報告している。胃癌患者においては、咲田¹⁵⁾は相関がないと報告しているが、尾崎⁶⁾は CEA 値が 20 ng/ml 以下の症例に限ってみると、IAP と CEA との間に有意な正の相関を認めたと報告している。

血清中の α - および β -globulin 領域には、 α 1-antitrypsin, α 2-macroglobulin, α 1-AG, CRP などの多種類の免疫抑制因子が含まれている。IAP 値は胃癌患者、肺癌患者にて、 α 1-, α 2-, β -globulin とよく相関し、とくに α 1-, α 2-globulin との相関性が高い。血清蛋白分画は現在ほとんどの施設で経常的に行われる検査であり、このような結果は血清蛋白分画の測定意義を高めるものと思われる。

最後に、病理組織学的因子と IAP の関係について考

察する。組織型と IAP 値との関係では、胃癌において pap がやや高値であるが、統計学的には有意でなかった。しかし、胃癌を肉眼型により限局型と浸潤型に分類すると、分化型腺癌が多いとされる限局型の方が、未分化型が多いとされる浸潤型よりも、IAP 値は有意に高値であった。また、尾崎¹⁴⁾は、胃癌の場合 por (scirrhous type) は他の組織型より IAP 値が低いと報告している。肺癌にては、腺癌と扁平上皮癌の間に有意な差を認めなかった。近藤¹⁰⁾は肺癌において IAP 陽性率に関しては、組織型による差はないと報告している。

リンパ節転移に関しては、胃癌、肺癌ともに転移陽性群に IAP 値が高く、胃癌にて有意であったことは術前診断上有用と思われた。

胃癌における壁深達度では、PS(-) と PS(+) に分けた場合、われわれの成績では両者間の IAP 値に差を認めなかった。しかし、平山¹⁶⁾は壁深達度が ss β を越えると IAP 値が高くなると報告している。

ま と め

胃癌患者、肺癌患者を中心に IAP 値と種々の因子との関係を検討した。

- 1) 良性疾病とくに炎症性疾患では IAP 値が正常人に比しやや高値であった。
- 2) 胃癌患者、肺癌患者では IAP 値は stage にほぼ一致して高値となった。
- 3) 胃癌患者にては IAP 値は腫瘍径、白血球数、皮内反応、CEA 値とよく相関し、リンパ節転移陽性群に高値であった。
- 4) 血清蛋白分画値との検討では、胃癌患者、肺癌患者とも α 1- および α 2-globulin とよく相関した。

文 献

- 1) 松田好史・田村啓二・北目文郎・他：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.
- 2) 松田好史・田村啓二・北目文郎・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: 154~157, 1978.
- 3) 漆崎一郎・石谷邦彦：液性免疫抑制因子。臨床免疫, 14: 590~598, 1982.
- 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) Rudman, D., Chawla, R.K., Hendrickson, L.J., et al.: Orosomucoid content of pleural and peritoneal effusion. J. Clin. Inv., 54: 147~155, 1974.
- 6) 尾崎行男・水沢清昭・浜副隆一・他：胃癌患者の免疫抑制酸性蛋白 (IAP) と各種検査値との相関について。外科診療, 25: 716~720, 1983.
- 7) 大嶋一徳・清水敬生・甲田徹三・他：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, 8: 1756~

- 1764, 1981.
- 8) 咲田雅一・山根哲郎・春日正巳・他：血清 IAP 値と IS 物質値の異同についての臨床的検討。癌と化学療法, 10:1755~1764, 1982.
- 9) 中西幸造・峠 哲哉・服部孝雄：Immunosuppressive Acidic Protein (IAP) について。臨床免疫, 15(7):92~99, 1983.
- 10) 近藤秀則・妹尾紀具・松尾俊太郎・他：肺癌患者における免疫抑制酸性蛋白 (IAP) の臨床的意義について。癌と化学療法, 10:2163~2170, 1983.
- 11) 佐藤 真・山崎忠光・菊嶋慶昭・他：胃癌患者における術前術後の免疫抑制酸性蛋白 (IAP) と各種免疫指標の関連について。癌と化学療法, 8:1053~1059, 1981.
- 12) 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 (IAP) 測定の意義について。診療と新薬, 17:2854~2859, 1980.
- 13) 平木陽一郎・能塚隆之・佐野千秋・他：胃癌患者における IAP (Immunosuppressive acidic protein) 測定の意義。臨床免疫, 15(7):100~105, 1983.
- 14) 尾崎行男・木村 修・西土井英昭・他：胃癌における免疫抑制酸性蛋白 (IAP) —特に病理組織学的所見との対比—。日消外会誌, 16:572~575, 1983.
- 15) 咲田雅一・春日正巳・山根哲郎・他：胃癌術前 IAP および CEA 測定の意義。日消外会誌, 14:1287~1293, 1981.
- 16) 平山 隆・菊地 秀・森 芳正・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, 7:1076~1084, 1980.
-