

# 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—

鳥取大学第1外科

尾崎 行男	木村 修	西土井英昭
浜副 隆一	金山 博友	清水 法男
前田 迪郎	古賀 成昌	

### IMMUNOSUPPRESSIVE ACIDIC PROTEIN (IAP) IN SERUM OF GASTRIC CANCER PATIENTS —WITH SPECIAL REFERENCE TO RELATION WITH HISTOPATHOLOGICAL FINDINGS—

Yukio OSAKI, Osamu KIMURA, Hideaki NISHIDOI, Ryuichi HAMAZOE  
Hiroto KANAYAMA, Norio SHIMIZU, Michio MAETA and Shigemasa KOGA  
1st Department of Surgery, Tottori University School of Medicine

胃癌患者107例の血中 IAP 値と切除標本の病理組織学的所見とを対比検討した。胃癌の進行度、壁深達度、リンパ節転移について、静脈侵襲の有無別に IAP 値をみると、いずれの項目についても、v(+) 症例が v(-) 症例に比べて血中 IAP 値は高値を示した。病理組織学的に見た場合、静脈侵襲と血中 IAP 産生との間に密接な関係のあることが、示唆された。v(+) 症例ではリンパ網内系組織が腫瘍関連抗原の刺激を受けやすくなり、IAP の産生が高まると考えられた。

索引用語：免疫抑制酸性蛋白，胃癌静脈侵襲

#### はじめに

癌患者血中に増加する免疫抑制因子として、これまで immunosuppressive  $\alpha$ -globulin (IRA),  $\alpha_2$ -macroglobulin,  $\alpha_1$ -antitrypsin, circulating immune complex (IC), carcinoembryonic antigen (CEA) などが報告されており、それぞれ癌患者の病態を把握する parameter として使用されている<sup>1)</sup>。一方, immunosuppressive acidic protein (IAP) は癌患者血清および癌性腹水より見いだされた分子量59000, 等電点3.0~3.3の酸性糖蛋白で、生物学的性状として、in vitro および in vivo で種々の免疫応答を抑制するとされている<sup>2)</sup>。我々もこれまで胃癌、大腸癌、胆道・膵癌、乳癌などの種々の癌患者血中 IAP を測定し、IAP の推移が癌患者宿主の病態をよく反映していることを確認し、すでに報告した<sup>3)~7)</sup>。今回、胃癌切除例を中心に血中 IAP 値と組織学的所見とを比較し、IAP 産生機序について若干の検討を加えたので報告する。

#### 対象と方法

対象：昭和54年10月から昭和56年10月までの2年間に鳥取大学第1外科で切除を行った胃癌症例のうち、術前に IAP を測定し得た107例を対象とした。

方法：IAP の測定にはアイビープレート（細菌化学研究所，仙台）を用い、single radial immunodiffusion 法にて行った。

胃癌の進行度分類、組織学的所見は胃癌取扱い規約<sup>8)</sup>によった。

#### 成績

##### 1. stage 別にみた術前 IAP 値

胃癌患者の術前 IAP 値を stage 別にみると、表1に示すように、stage I (n=39) が $422 \pm 166 \mu\text{g/ml}$ , stage II (n=11) が $493 \pm 142 \mu\text{g/ml}$ , stage III (n=35) が $619 \pm 326 \mu\text{g/ml}$ , stage IV (n=22) が $571 \pm 260 \mu\text{g/ml}$  と stage が進むに従い、IAP 値は高値を示し、stage III, stage IV は stage I に比べ有意に IAP 値は高値を

表1 stage別にみたIAP値

stage	IAP値 平均値±SD μg/ml	症例数
I	422±166	39
II	493±142	11
III	619±326**	35
IV	571±260***	22

※ stage I に対して P<0.01  
 ※※ stage I に対して P<0.02

示した (stage III : p<0.01, stage IV : p<0.02)

2. 病巣の大きさと術前 IAP 値

癌病巣の長径×短径を病巣の大きさとし、stage 別に術前 IAP 値と病巣の大きさとの間に相関関係があるかどうかを検討した。stage I (n=39) での病巣の大きさと IAP 値の間では相関係数 r = 0.1837, stage II (n=11) では r = 0.0526, stage III (n=35) では r = 0.2081, stage IV (n=22) では r = -0.0932 であり、stage 別にみた術前値と病巣の大きさとの間には相関は認められなかった。

3. 脈管侵襲と血中 IAP 値

リンパ管侵襲度 (ly) と術前血中 IAP 値との関係を見ると、ly<sub>0</sub> (n=51) の血中 IAP 値は 465±197 μg/ml, ly<sub>1</sub> (n=18) では 493±280 μg/ml, ly<sub>2</sub> (n=9) では 662±203 μg/ml, ly<sub>3</sub> (n=29) では 619±318 μg/ml であった。ly<sub>0</sub> 症例に比べ、ly<sub>1</sub> では統計学的有意差は認められなかったが、ly<sub>2</sub>, ly<sub>3</sub> では有意に高値を示した (ly<sub>2</sub> : p<0.01, ly<sub>3</sub> : p<0.02)。さらに stage 別に ly(-) ly(+) に分け、それぞれの IAP 値をみたが、表 2 に示すように、ly(-) と ly(+) との間に差は認められなかった。

静脈侵襲度 (v) と術前血中 IAP 値との関係を見ると、v<sub>0</sub> (n=65) の IAP 値は 440±180 μg/ml, v<sub>1</sub> (n=16) は 599±211 μg/ml, v<sub>2</sub> (n=12) は 729±418 μg/ml, v<sub>3</sub> (n=14) は 656±260 μg/ml であった。v<sub>0</sub> 症例に比べ v<sub>1</sub>, v<sub>2</sub>, v<sub>3</sub> 症例で統計学的に有意に高値を示した (v<sub>1</sub> : p<0.01, v<sub>2</sub>, v<sub>3</sub> : p<0.001) また、ly の場合と同様に stage 別に v(-) と v(+) 症例に分け、IAP 値をみると、表 3 に示すように、各 stage とともに v(+) は v(-) に比べ、IAP 値は高値を示し、stage III では v(-) と v(+) の間に統計学的有意差を認めた (p<0.01)。

4. 壁深達度と術前 IAP 値

組織学的壁深達度と術前 IAP 値とを比較検討する

表2 stage別にみたリンパ管侵襲とIAP値

stage	ly(-) 平均値±SD μg/ml (症例数)	ly(+) 平均値±SD μg/ml (症例数)
I	430±182 (n=35)	355±64 (n=4)
II	503±125 (n=4)	487±152 (n=7)
III	608±238 (n=8)	623±334 (n=27)
IV	482±137 (n=5)	578±281 (n=17)

表3 stage別にみた静脈侵襲とIAP値

stage	v(-) 平均値±SD μg/ml (症例数)	v(+) 平均値±SD μg/ml (症例数)
I	422±166 (n=39)	—
II	450±156 (n=6)	544±101 (n=5)
III	456±170** (n=16)	757±323* (n=19)
IV	540±252 (n=4)	578±262 (n=18)

※ : P<0.01

と、ps(-) 症例 (n=51) の IAP 値は 483±215 μg/ml, ps(+) 症例 (n=56) は 549±287 μg/ml であった。ps(+) は ps(-) に比べ高値を示したが、統計学的有意差はなかった。次に、静脈侵襲の有無に分け、深達度と IAP 値についてみると、表 4 に示すように、ps(-), ps(+) とともに、v(+) 症例が v(-) 症例に比べ IAP 値は高値を示した (P<0.01)

5. リンパ節転移と術前 IAP 値

組織学的リンパ節転移の有無と術前 IAP 値についてみると、n(-) 症例 (n=52) の IAP 値は 462±204 μg/ml, n<sub>1</sub>(+) 症例 (n=21) では 569±184 μg/ml, n<sub>2</sub>(+) 症例 (n=24) では 627±338 μg/ml, n<sub>3</sub>(+) 以上の症例 (n=10) では 559±311 μg/ml であった。n-number が大きくなるに従い、IAP 値は増加しており、n

表4 静脈侵襲の有無よりみた組織学的壁深達度とIAP

深達度	v(-) 平均値±SD μg/ml (症例数)	v(+) 平均値±SD μg/ml (症例数)
ps(-)	448±186** (n=42)	697±257* (n=9)
ps(+)	409±152*** (n=23)	596±284*** (n=33)

※ P<0.01  
 ※※ P<0.01

(-)症例に対して、 $n_1(+)$ ,  $n_2(+)$ では有意に IAP 値は高値を示した ( $n_1(+)$ :  $p < 0.05$ ,  $n_2(+)$ :  $p < 0.02$ ) また、静脈侵襲の有無に分け、リンパ節転移と IAP 値との関係を見ると、表 5 に示すように、 $n(-)$ ,  $n_1$ ,  $n_2$  ともに  $v(+)$  は  $v(-)$  に比べ、IAP 値は高値を示した ( $n(-)$ ,  $n_2(+)$ :  $p < 0.01$ )。また、 $v(-)$  症例の IAP 値は  $n$ -number が大きくなっても増加しなかった。

#### 6. 組織型と血中 IAP 値

組織標本中、最も predominant な組織型と術前血中 IAP 値との関係を見ると、pap. ( $n=12$ ) IAP 値は  $708 \pm 321 \mu\text{g/ml}$ , tub1 ( $n=12$ ) では  $358 \pm 171 \mu\text{g/ml}$ , tub2 ( $n=18$ ) では  $547 \pm 252 \mu\text{g/ml}$ , por. ( $n=60$ ) では  $520 \pm 197 \mu\text{g/ml}$ , muc. ( $n=5$ ) では  $574 \pm 132 \mu\text{g/ml}$  であり、pap. で IAP 値が高値を示した。しかし、各群間の stage のバラツキが一定しておらず、pap. に進行した症例が多くを占めていた。そこで症例数が多く、各組織型が比較的分散してみられる stage III の術前 IAP 値と組織型との関係を見ると、表 6 に示すように、pap. ( $n=6$ ) の IAP 値は  $795 \pm 216 \mu\text{g/ml}$ , tub. ( $n=3$ ) では  $617 \pm 205 \mu\text{g/ml}$ , por. (scirrhous type,  $n=19$ ) では  $471 \pm 213 \mu\text{g/ml}$ , por. (medullary type,  $n=7$ ) では  $667 \pm 216 \mu\text{g/ml}$  であった。por. (scirrhous type) で

は他の組織型より IAP 値は有意に低かった ( $p < 0.05$ )。

#### 考 察

immunosuppressive acidic protein (IAP) には in vitro ではリンパ球芽球化, mixed lymphoid reaction および SRBC に対する抗体産生などの抑制作用, in vivo では遅延型アレルギー反応の抑制, 移植腫瘍増殖の促進などの作用があることが報告されている<sup>2)</sup>。また、臨床的には末梢血リンパ球数, T.B 細胞数, 免疫グロブリン値とは相関しないが, PHA-induced lymphoid blastogenesis, IgGfc+T 細胞数および PHA, PPD skin test と相関を認めたとする報告が多い<sup>9)10)</sup>。このように IAP の生物学的活性は明らかにされてきているが, IAP の産生機序について検討された報告は少ない。我々はこれまでに胃癌患者の末梢血, 病巣局所血ならびに脾静脈血の免疫抑制作用を検討してきたが, それらの抑制作用は癌巣局所血, 脾静脈血に強く, また,  $\alpha_2$ -macroglobulin や IAP 値は癌巣局所血中に高い傾向がみられた<sup>3)</sup>。そこで我々は今回, 胃癌について, 切除標本の病理組織学的所見と術前血中 IAP 値とを比較し, IAP 産生といかなる関係にあるかを検討した。これまで胃癌と血中 IAP についての報告は多数みられるが, 切除標本の組織学的所見との関係について詳細に対比検討したものはほとんどみられない。そこで我々は胃癌の stage, 病巣の大きさ, 壁深達度, リンパ節転移および脈管侵襲について, 血中 IAP 値との関係をみたところ, 各項目ともに程度が進めば進む程, IAP 値は高値を示した。このうち静脈侵襲によるものが最も上昇度が著明であったため, 静脈侵襲の有無により, stage, リンパ節転移, 壁深達度と血中 IAP 値との関係をみたところ, いずれも  $v(+)$  症例が  $v(-)$  症例に比べ, IAP 値は高値を示していた。また, 組織型と血中 IAP 値との関係を見ると, 硬癌での IAP 値は他の組織型に比べ有意に低値を示した。硬癌は浸潤性に増殖し, 静脈侵襲, 肝転移が比較的少ないのが特徴とされている。従って, 硬癌症例の血中 IAP 値が低い原因として, 静脈侵襲度が関係しているのではないかと考えられる。

IAP の産生部位は現在のところ不明であるが, in vitro の検索では柴田ら<sup>14)</sup>によると, carrageenan や immune complex の刺激により, macrophage や好中球から産生されると報告されている。我々は胃癌患者の末梢血, 癌巣局所血ならびに脾静脈血の IAP を測定したところ, 三者間に有意差はなかったが, 若干, 局

表 5 静脈侵襲の有無よりみたリンパ節転移と IAP 値

n-number	v(-)	v(+)
	平均値 $\pm$ SD $\mu\text{g/ml}$ (症例数)	平均値 $\pm$ SD $\mu\text{g/ml}$ (症例数)
n(-)	$422 \pm 167$ (n=45)	$640 \pm 290$ (n=7)
n1	$445 \pm 197$ (n=7)	$605 \pm 149$ (n=14)
n2	$442 \pm 185$ (n=13)	$719 \pm 233$ (n=11)
n3以上	—	$559 \pm 233$ (n=10)

※:  $P < 0.01$  ※※:  $P < 0.01$

表 6 組織型と IAP 値 (stage III)

組織型	IAP 値 平均値 $\pm$ SD $\mu\text{g/ml}$	症例数
1. pap.	$795 \pm 216$ ※	6
2. tub.	$617 \pm 205$	3
3. por. (scirrhous)	$471 \pm 213$	19
4. por. (medullary)	$667 \pm 216$ ※	7

※: por(scirrhous)に対し  $P < 0.05$

所血に高値を示したため、癌病巣での lymphoid infiltration などの間質反応と IAP との間に関連があるのではないかと考え、現在、検索を進めている。一方、今回、病理組織学的に種々の因子について検討を行ったところ、静脈侵襲と血中 IAP 値との間に何らかの関係のあることが示唆された。つまり、静脈侵襲が多ければ多い程、担癌生体は腫瘍関連抗原に感作されやすいと思われる。したがって、v(+) 症例では reticuloendothelial system が刺激を受けやすくなり、IAP の産生が高まるのではないかと考えられる。また、網内系組織のうち、肝は大きなウェイトを占め、肝硬変や肝硬変合併肝癌では血中 IAP が低い<sup>1)</sup>ことを考え合えると、IAP 産生には肝も関与しているのではないと思われる。

#### まとめ

胃癌患者の血中 IAP 値と切除標本の病理組織学的所見とを対比検討したところ、以下の結果を得た。

1. 胃癌患者の血中 IAP 値を stage 別にみると、stage I に比べ、stage III ( $p < 0.01$ )、stage IV ( $p < 0.02$ ) では高値を示した。

2. 病巣の大きさと血中 IAP 値との間には相関は認められなかった。

3. 脈管侵襲と血中 IAP 値との関係をみたところ、ly, v ともに程度が進めば IAP 値は高値を示した。しかし、stage 別に脈管侵襲の有無について IAP 値をみると、ly(-) ly(+ )との間に差は認められなかったが、v(-) に比べ v(+ ) では IAP は高値を示した。

4. 壁深達度と血中 IAP 値との関係をみると、ps(+) は ps(-) に比べ、IAP 値は高値を示したが、統計的に有意差はなかった。v の有無に分けてみると、ps(-)、ps(+ )ともに、v(+ ) は v(-) に比べ IAP 値は高値を示した ( $P < 0.01$ )。

5. リンパ節転移と血中 IAP 値については n-number が大きくなるに従い、IAP 値は増加し、v(+ ) は v(-) より IAP 値は高値を示した ( $n(-), n_2 : p < 0.01$ )。

6. stage III の組織型と血中 IAP 値については、por. (scirrhous type) が他の組織型より有意に IAP 値

は低値を示した ( $P < 0.05$ )。

7. 以上のことより、病理組織学的に見た場合、IAP 産生に静脈侵襲が最も関係が深かった。

#### 文 献

- 1) 漆崎一朗：癌と免疫抑制。臨免疫 11：491—501, 1979
- 2) 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。医のあゆみ 115：423—433, 1980
- 3) 前田迪郎, 泉 明夫, 金山博友ほか：胃癌患者の末梢血, 癌巣局所血, ならびに脾静脈血の免疫抑制作用の比較。日消外会誌 14：1559—1562, 1981
- 4) 清水法男, 泉 明夫, 尾崎行男ほか：胃癌患者血清中の免疫抑制因子。癌の臨 28：125—128, 1982
- 5) 尾崎行男, 前田迪郎, 池口正英ほか：大腸癌患者における免疫抑制酸性タンパク (IAP) と CEA。外科 44：199—203, 1982
- 6) 尾崎行男, 牧野正人, 池口正英ほか：乳腺疾患と免疫抑制酸性蛋白 (IAP)。外科診療 24：194—196, 1982
- 7) 尾崎行男, 牧野正人, 浜副隆一ほか：胆道・脾癌と免疫抑制酸性蛋白。胆と脾 3：1057—1060, 1982
- 8) 胃癌研究会編：胃癌取り扱い規約。金原出版, 1980, 東京
- 9) 菊地 秀, 平山 隆, 館田 朗ほか：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。癌と化療 6：289—294, 1979
- 10) 平山 隆, 菊地 秀, 森 芳生ほか：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。癌と化療 7：1076—1084, 1980
- 11) 藤本 茂, 南 智仁, 石神博昭ほか：消化器癌症例における免疫抑制酸性蛋白 (IAP) の検討。癌の臨 27：222—226, 1981
- 12) 咲田雅一, 春日正己, 山根哲郎ほか：胃癌術前の IAP および CEA 測定の意義。日消外会誌 14：1287—1293, 1981
- 13) 佐藤 真, 山崎忠光, 菊嶋慶昭ほか：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。癌と化療 8：1053—1059, 1981
- 14) 柴田芳実, 田村啓二, 佐藤良実ほか：担癌宿主の血清中に存在する免疫抑制酸性蛋白 (IAP) の性状について。日癌会40回総会記 112, 1981