

胃癌における術前 immunosuppressive acidic protein 値と予後との関連

癌免疫外科研究会宿主要因検討委員会免疫抑制部門

坂本 純一¹⁾ 中里 博昭¹⁾ 大橋 靖雄²⁾ 手良向 聡³⁾
佐治 重豊⁴⁾ 種村 廣巳⁴⁾ 峠 哲哉⁵⁾ 黒須 康彦⁶⁾
森田 建⁶⁾ 貝原 信明⁷⁾ 清水 法男⁷⁾ 鯉江 久昭⁸⁾
折田 薫三⁹⁾ 井口 潔¹⁰⁾

- 1) 愛知県がんセンター消化器外科, 2) 東京大学医学部保健学科疫学教室, 3) 東京大学病院中央医療情報部,
4) 岐阜大学第2外科, 5) 広島大学原医研外科, 6) 日本大学第1外科, 7) 鳥取大学第1外科
8) 弘前大学第1外科, 9) 岡山大学第1外科, 10) 佐賀県立病院好生館

Immunosuppressive acidic protein (IAP) は腫瘍そのものからではなく、担癌宿主の免疫担当細胞により生産され宿主免疫能と深い関連をもつ腫瘍マーカーである。胃癌切除症例に対する多施設共同比較対照試験において予後との関連より検索された術前 IAP cut off 値580 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の再現性を検証するため、免疫外科研究会宿主要因検討委員会の調査により4施設における胃癌手術症例558例につき、術前 IAP 値と予後の関連を多変量解析法により検討した。その結果580 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を cut off 値とした場合、IAP 低値群の予後が高値群に対し有意 ($p < 0.001$) に良好であった。また s と n の組み合わせを共変量とした比例ハザードモデルにより補正を行い、IAP 高値群と低値群の推定ハザード比を検討したところ、全症例では1.30 ($p = 0.088$)、治癒切除例では1.49 ($p = 0.089$) となり580 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を術前 IAP の cut off 値とすることの妥当性が再確認された。

Key words: preoperative immunosuppressive acidic protein, gastric cancer, Cox's proportional hazard model

目 的

Immunosuppressive acidic protein (IAP) は担癌患者の腹水中より抽出生成された糖蛋白で¹⁾、mixed lymphocytic culture (MLC) によるプラスト化の抑制や、サブレッサーマクロファージの誘導など、細胞性および液性の免疫反応を抑制することが報告²⁾されており、担癌生体における悪液質および免疫能低下に大きな関連を持つ物質である³⁾。血清 IAP 値はこうした宿主免疫能低下を示す指標と考えられ、消化器癌、ことに胃癌の腫瘍マーカーとして、予後の判定に有用と考えられている⁴⁾。IAP をはじめとする腫瘍マーカーの検査値のごとく、連続的な数値をとる変数については、健常者と非健常者との鑑別を容易にするため通常 cut off 値が設定され、その値は健常者の95%信頼区間

をもとに算出され IAP では500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ が主に用いられている。腫瘍により直接産生されるマーカーである carcinoembryonic antigen (CEA) や carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) などの場合、95%信頼区間をもとに設定されたこれら cut off 値は、腫瘍の増大や、薬剤その他による腫瘍抑制効果を比較的良好に反映し、腫瘍再発の判断や、薬剤の効果判定に有用とされている。IAP はこれら他のマーカーとはやや異なり、単球マクロファージ系の免疫担当細胞により作られることが明らかになっており tumor necrosis factor- α (TNF- α) や fibronectin (FN) など種々のサイトカインとの相互作用により刺激され産生されるといわれている⁵⁾。著者の1人中里らは以前より IAP 値は腫瘍そのものの増大、縮小でなく、担癌宿主側の免疫担当細胞相互の複雑な反応を反映しており、単純にデータ分布上の95%信頼区間のみをもとにして算出された cut off 値500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ では予後の予測に最適でないと考え

<1990年11月19日受理> 別刷請求先: 坂本 純一

〒464 名古屋市千種区鹿子殿1-1 愛知県がんセンター消化器外科

Table 1 Median and range of IAP values in 4 institutions

Institution	All cases (n=534)			Curative gastrectomy (n=398)			Non-curative gastrectomy (n=136)			Cut off point ($\mu\text{g/ml}$)
	No of cases	Median	Range	No of cases	Median	Range	No of cases	Median	Range	
Hiroshima Univ.	238	500	125-1790	172	470	125-1790	66	655	250-1580	500
Tottori Univ.	70	395	230-1300	53	380	230-1100	17	600	310-1300	500
Gifu Univ.	137	410	190-1280	120	390	190-1280	17	590	260-1250	500
Nippon Univ.	89	435	69-1320	53	345	69-1048	36	638	100-1320	500

ていた⁶⁾。そこで、補助免疫化学療法の多施設共同臨床試験の215例における術前 IAP 値を、Cox の層別比例ハザードモデルにより解析し、予後との関連からみた場合の cut off 値は $580\mu\text{g/ml}$ が最も妥当であることを報告している⁶⁾。この結果の再現性を検証するため、今回は前回の比較対照試験とほぼ同時期に、異なった4施設において行われた胃癌切除例における術前 IAP 値と予後との関係に関する調査を行い、この結果をもとにして生物学的統計学的見地から考えた IAP cut off 値の意義につき検討を行った。

II. 対象と方法

1. 対象

対象とした症例は胃癌手術患者に routine に術前 IAP 値を測定している広島大学原医研外科、鳥取大学第1外科、岐阜大学第2外科、日本大学第1外科にて、1979年5月より1987年12月まで、胃癌に対して開腹手術が施行された558例である。このうち非切除例17例、記載不備にて解析不能な9例の計24例(4.3%)を除いた534例を解析対象症例とした。症例の内訳は胃癌取扱い規約に従い⁷⁾絶対治癒切除と相対治癒切除をあわせた治癒切除例398例、絶対非治癒切除と相対非治癒切除を合計した非治癒切除例136例であり、中央値は治癒切除例で $410\mu\text{g/ml}$ 、非治癒切除例で $615\mu\text{g/ml}$ 、全例では $450\mu\text{g/ml}$ であった(**Table 1**)。IAP 値の測定は各施設とも一元放射免疫拡散法(single radial immunodiffusion; SRID法)にて施行した⁸⁾。いずれの施設においても $500\mu\text{g/ml}$ 以下を正常値としている。

2. 解析方法

① 術前 IAP 値と組織学的ステージ、組織学的リンパ節転移、組織学的深達度、組織分類、間質量との関連を Kruskal-Wallis test にて、全症例、治癒切除症例、非治癒切除症例のそれぞれについて検討した。また、全症例、非治癒切除症例については肝転移度、腹膜転移度に関しても Kruskal-Wallis test を行い関連を検証した。

② 前回提起した IAP 値 $580\mu\text{g/ml}$ を cut off 値と

Table 2 Number of cases of each prognostic variables

1. All cases

n (Lymph node metastasis)	Serosal invasion				Total
	m, sm	pm, $ss\alpha\cdot\beta$	$ss\gamma$, se	si, sei	
n_0	162	50	39	4	255
n_1	9	29	52	8	98
n_2	6	24	82	14	126
$n_{3,4}$	3	7	36	9	55
Total	180	110	209	35	534

2. Curative gastrectomy

n (Lymph node metastasis)	Serosal invasion			Total
	m, sm	pm, $ss\alpha\cdot\beta$	$ss\gamma$, se si, sei	
n_0	162	48	37	247
n_1	8	24	42	74
$n_{2,3,4}$	5	19	53	77
Total	175	91	132	398

3. Non-curative gastrectomy

n (Lymph node metastasis)	Serosal invasion			Total
	m, sm, pm $ss\alpha\cdot\beta$	$ss\gamma$, se	si, sei	
$n_{0,1}$	8	18	6	32
n_2	6	31	13	50
$n_{3,4}$	10	35	9	54
Total	24	84	28	136

し、高値群と低値群の生存率を全症例、治癒切除症例および非治癒切除症例のそれぞれにつき Kaplan-Meier 法にて推定した。生存曲線の比較には logrank test を用いた。術後30日以内の死亡は手術死亡とみなしセンサードケースとした。

③ 各施設を層別要因、s と n の組み合わせ、組織分類、治癒程度、H、P を共変量として層別比例ハザードモデル⁹⁾を用いてこれら交絡要因を補正し、 $580\mu\text{g/ml}$ を cut off 値とした術前 IAP 高値群と低値群の比較を行った。リスク比の検討において共変量とした組織学

的 s と n については全症例、治癒切除例、のそれぞれについて、症例数などを勘案し最も合理的と考えられる組み合わせを設定し検討を行った (Table 2).

III. 結 果

① 術前 IAP 値と他要因との関連

術前 IAP 値と組織学的深達度、組織学的リンパ節転移、組織学的ステージとの間には、全例および治癒切除症例においては有意な相関 (p=0.001) がみられ、stage が上昇するにつれ術前 IAP が高値を示すことが明らかになった。非治癒切除例ではほとんどの症例が、stage IV であることもあり関連は認められなかった。組織型と術前 IAP 値との間には特記すべき関連はなかったが、非治癒切除症例における低分化腺癌において間質量が多いほど術前 IAP 値が高値になる傾向がみられた (p=0.006) (Table 3).

② 580 μ g/ml を cut off 値とした場合、全症例にお

ける、IAP 低値群の 5 年生存率は 65%、高値群は 36% で、低値群が高値群に比べ、有意に良好な成績であった (p<0.001) (Fig. 1)。治癒切除手術症例 338 例においても 5 年生存率は低値群 77% 高値群 61% でやはり低値群が高値群より有意に高い生存率を示した (p=0.003) (Fig. 2)。これに対して、非治癒切除例においては両群間の差は認められなかった (p=0.548) (Fig. 3)。

③ 層別比例ハザードモデルによる検討

組織深達度 (s) と組織リンパ節転移 (n) の組み合わせ (Table 2-1)、組織分類、治癒度、H、P を共変量とした層別比例ハザードモデルを用いて全症例における高値群と低値群の比較を行った (Table 4)。IAP 高値群の低値群に対する推定ハザード比は 1.30 (95%信頼区間 0.96~1.77) であった。治癒切除例においては s と n との組み合わせと組織分類を共変量として推定

Table 3 Correlation between preoperative IAP and other prognostic factors (Kruskal-Wallis Test)

	All cases (n=534)				Curative gastrectomy (n=398)				Non-curative gastrectomy (n=136)			
	No of cases	Median	Range	P value	No of cases	Median	Range	P value	No of cases	Median	Range	P value
1. Histological staging												
I	211	370	69-1100		211	370	69-1100		0			
II	65	450	73-1645		63	440	73-1645		2	643	635-650	
III	123	455	180-1790		111	450	180-1790		12	600	270-1380	
IV	135	600	100-1740	0.001	13	480	170-1740	0.001	122	620	100-1580	0.988
2. Histological lymph node metastasis												
n ₀	255	390	69-1120		247	380	69-1100		8	760	241-1120	
n ₁	98	505	73-1740		74	450	73-1740		24	623	110-1070	
n ₂	126	510	100-1790		76	459	190-1790		50	580	100-1580	
n ₃ , n ₄	56	620	150-1320	0.001	1	1100		0.001	54	610	150-1320	0.445
3. Histological invasiveness												
m, sm	180	373	69-1160		175	370	69-1100		5	500	350-1160	
pm, ss α β	110	495	230-1720		91	430	230-1720		19	670	488-1250	
ss γ , se	209	490	73-1790		125	450	73-1790		84	583	110-1580	
si, sei	35	570	100-1740	0.001	7	480	170-1740	0.001	28	600	100-1300	0.235
4. Histology of cancer												
pap, tub ₁ , tub ₂	261	450	69-1740		208	410	69-1740		53	677	110-1580	
por, sig	253	450	100-1790		180	405	180-1790		73	580	100-1380	
muc, and others	20	490	320-1420	0.197	10	580	320-1420	0.171	10	470	370-1230	0.087
5. Amount of interstitial tissue (in poorly and signet ring ca)												
med	69	450	190-1790		51	400	190-1790		18	685	330-1380	
int	77	450	220-1280		55	370	220-1280		22	585	270-1280	
sci	93	468	100-1645	0.917	62	455	180-1645	0.336	31	490	100-1220	0.006
7. Hepatic metastasis												
0	498	435	69-1790						100	588	100-1380	
1, 2, 3	36	705	110-1580	0.001					36	705	110-1580	0.127
8. Peritoneal dissemination												
0	465	430	69-1790						73	635	150-1380	
1, 2, 3	69	600	100-1720	0.001					63	600	100-1580	0.922

Fig. 1 Comparison of survival curves between high IAP and low IAP groups in all cases ($p < 0.001$ logrank test).

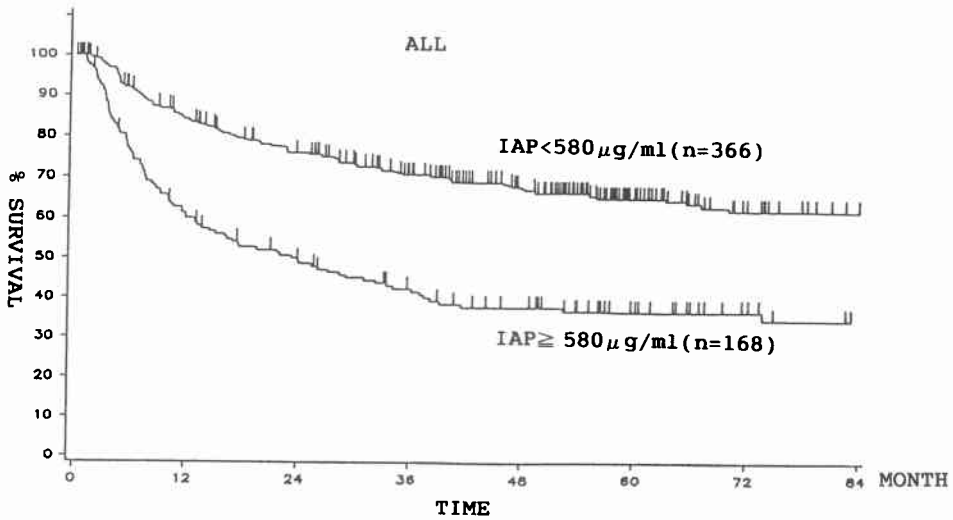
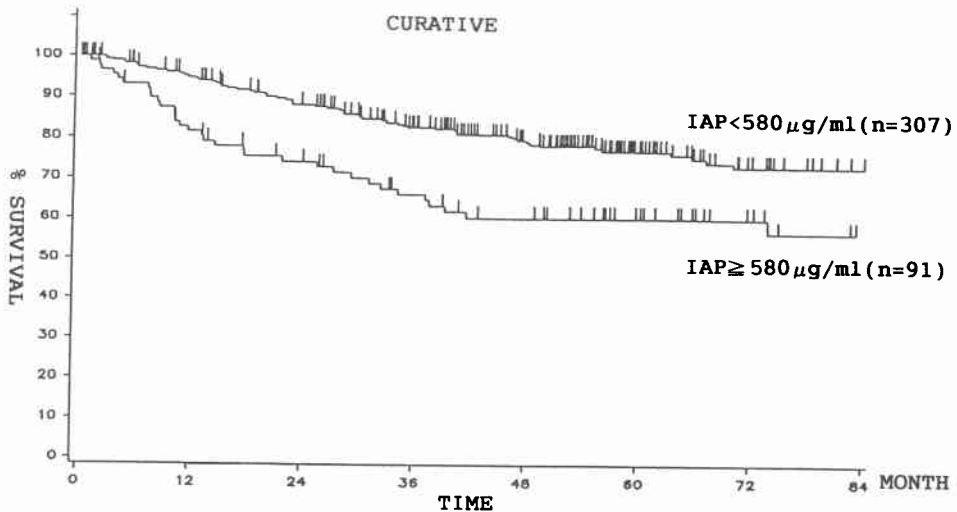


Fig. 2 Comparison of survival curves between high IAP and low IAP groups in patients with curative gastric resection ($p < 0.003$ logrank test).



したハザード比は1.49(95%信頼区間0.94~2.34, $p = 0.08$)で、補正を行った後も IAP 高値群が低値群に対し約1.5倍の死亡リスクを持っていることが明らかになった (Table 5). 非治癒切除例では IAP 高値群と低値群の差は認められなかった (Table 6).

考 察

担癌生体はその腫瘍の進展とともにしばしば悪液質となり、免疫担当細胞に対して抑制作用が発現され、

その結果さらに腫瘍の増殖促進をもたらすという悪循環に陥る。

この免疫不全状態を最もよく反映するものの1つといわれているのが血清 IAP であり、IAP 値の上昇が担癌患者の免疫抑制の状態をよく表すことから¹⁰⁾、予後の予測にも有用であると考えられている。IAP は担癌患者血清および腹水中より分離抽出された分子量 59,000、等電点電気泳動法で PI は 3.0~3.3、 α -acid

Fig. 3 Comparison of survival curves between high IAP and low IAP groups in patients with non-curative gastrectomy

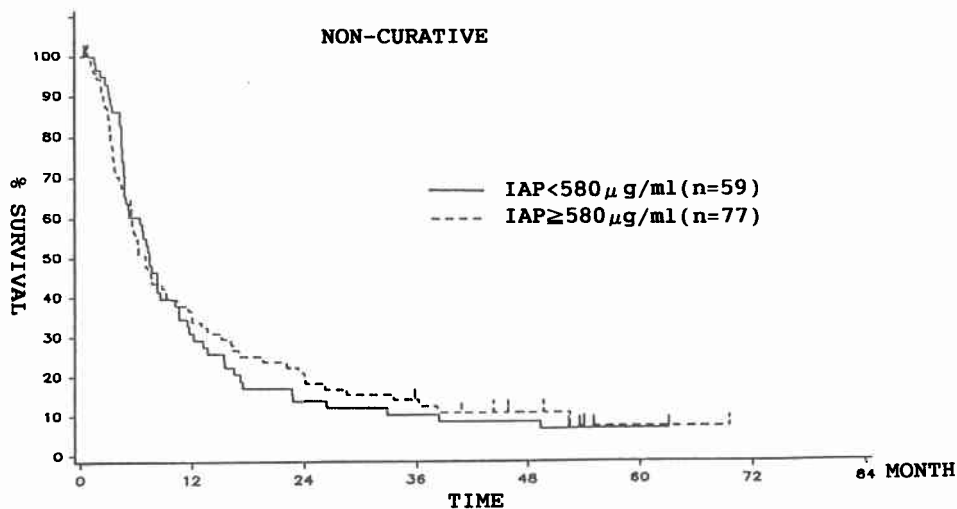


Table 4 Results of the Cox regression analysis in all cases (214 cancer deaths among 534 cases)

Variable	Category	Regression coefficient	P value
IAP s×n*	low (<580 µg/ml) vs high (≥580 µg/ml)	0.265**	0.0808
	T1N0 vs T1N1	1.821	0.0008
	vs T1N2	2.005	0.0002
	vs T1N3	3.615	0.0001
	vs T2N0	1.703	0.0440
	vs T2N1	2.054	0.0003
	vs T2N2	3.021	0.0001
	vs T2N3	3.527	0.0001
	vs T3N0	2.275	0.0071
	vs T3N1	2.905	0.0001
	vs T3N2	3.347	0.0001
	vs T3N3	3.308	0.0001
	vs T4N0	2.238	0.0105
	vs T4N1	2.475	0.0006
vs T4N2	3.229	0.0001	
vs T4N3	3.349	0.0001	
Histology	pap, tub ₁ , tub ₂ vs por, sig	0.167	0.3047
	por, sig vs muc, others	-0.869	0.0112
Gastrectomy	curative vs non-curative	1.188	0.0001
H	H ₀ vs H ₁ , H ₂ , H ₃	1.074	0.0001
P	P ₀ vs P ₁ , P ₂ , P ₃	0.122	0.5353

* T1; m, sm T2; pm, ssa*β T3; ssγ, se T4; si, sei
N0; n₀ N1; n₁ N2; n₂ N3; n₃, n₄

** Estimated hazard ratio 1.30 (95% confidence interval 0.96-1.77)

glycoprotein に類似した酸性蛋白で, in vivo, in vitro において, 種々の免疫反応を抑制することが知られて

いる¹¹⁾. IAP が他の腫瘍マーカーと著しく異っているのは, それが腫瘍自体によって産生されるのではなく,

Table 5 Results of the Cox regression analysis in cases with curative gastrectomy (96 cancer deaths among 398 cases)

Variable	Category	Regression coefficient	P value
IAP s×n*	low (<580 μg/ml) vs high (≥580 μg/ml)	0.397**	0.0809
	T1N0 vs T1N1	1.829	0.0011
	vs T1N2, T1N3	2.121	0.0002
	vs T2N0	1.226	0.2666
	vs T2N1	1.943	0.0022
	vs T2N2, T2N3	2.847	0.0001
	vs T3N0, T4N0	2.764	0.0010
	vs T3N1, T4N1	2.705	0.0001
	vs T3N2, T3N3 T4N2, T4N3	3.593	0.0001
Histology	pap, tub1, tub2 vs por, sig	-0.080	0.7200
	por, sig vs muc, others	-0.245	0.6861
P	P ₀ vs P ₁ , P ₂ , P ₃	0.013	0.9834

* T1; m, sm T2; pm, ssα•β T3; ssγ•se T4; si, sei
N0; n₀ N1; n₁ N2; n₂ N3; n₃, n₄

** Estimated hazard ratio 1.49 (95% confidence interval 0.94—2.34)

Table 6 Results of the Cox regression analysis in cases with non-curative gastrectomy (118 cancer deaths among 136 cases)

Variable	Category	Regression coefficient	P value
IAP s×n*	low (<580 μg/ml) vs high (≥580 μg/ml)	0.094**	0.6696
	T1N0, T1N1 vs T1N2, T2N2	0.912	0.0796
	T2N0, T2N1 vs T1N3, T2N3	1.524	0.0221
	vs T3N0, T3N1	0.610	0.3462
	vs T3N2	0.869	0.0931
	vs T3N3	0.830	0.1486
	vs T4N0, T4N1	0.178	0.8012
	vs T4N2	0.998	0.0371
	vs T4N3	0.999	0.0918
	Histology	pap, tub1, tub2 vs por, sig	0.280
por, sig vs muc, others		0.888	0.0386
H	H ₀ vs H ₁ , H ₂ , H ₃	1.031	0.0001
P	P ₀ vs P ₁ , P ₂ , P ₃	0.203	0.3690

* T1; m, sm T2; pm, ssα•β T3; ssγ•se T4; si, sei
N0; n₀ N1; n₁ N2; n₂ N3; n₃, n₄

** Estimated hazard ratio 1.10 (95% confidence interval 0.71—1.70)

担癌生体における免疫担当細胞の反応によって生成される点である。近年、分子生物学の発展に伴い、腫瘍壊死因子として知られる TNF-α が単球-マクロファージ系細胞を活性化し、その刺激により IAP が産生されることが明らかになった¹²⁾¹³⁾。また、IAP の産生には TNF-α の他にも interleukin 1-β (IL-1β) に代表されるサイトカインや細胞間相互の接触によるメカ

ニズムなども報告されており¹⁴⁾、単球の活性化やマクロファージ機能の変化など、複雑な機序が関与していることが示唆されている。腫瘍マーカーのひとつといわれている IAP 値はこのような担癌生体の免疫力低下の一パラメーターであり、PPD 反応などの他の免疫学的パラメーターとの相関も研究されてはいる¹⁵⁾¹⁶⁾が、明解な結論を得るには至っていない。

著者のうち坂本, 中里らは健常人の平均値325~400 $\mu\text{g/ml}$ に標準偏差の2倍, いわゆる2SDを加えた500 $\mu\text{g/ml}$ が通常, IAPの cut off 値として予後判定の指標にひろく用いられてきていることに関し, 臨床における生存データと食い違いが認められることに注目し, 予後に最も影響を与える TNM ステージを層別因子とした層別比例ハザードモデルを用いて術前 IAP 値と予後との関連を検索した⁶⁾. これをここに記述すると, まず予後を予測する指標となる最も妥当な cut off 値を見出すため, biological response modifier (BRM) の有効性を検討した比較対照試験 (SIP) において術前 IAP 値300 $\mu\text{g/ml}$ より700 $\mu\text{g/ml}$ まで10 $\mu\text{g/ml}$ 間隔で cut off 値を設定し, cut off 値以上の高値群と, それ未満の低値群に分け, 両群の無症候期間 (Disease Free Survival: DFS) を比較している. この結果, IAP 値570 $\mu\text{g/ml}$ ~640 $\mu\text{g/ml}$ の領域で IAP 高値群が有意に予後不良であり¹⁾, 特に580 $\mu\text{g/ml}$ において最大の差が検出され, 低値群に対する高値群の推定再発ハザード比は2.27 (95%信頼区間1.15~4.46) であると報告した⁶⁾.

この結果の再現性を検証するため, 免疫外科研究会の宿主要因検討委員会 IAP グループの協同研究によって, 異なった4施設からデータを集積し, 術前 IAP 値と予後との関係を検討した. 施設, 組織学的, s, n 因子, 組織分類, 転移度などの prognostic factor の影響を除いた上で IAP 580 $\mu\text{g/ml}$ を cut off 値とした高値群と低値群を比較したところ全例で推定ハザード比1.30 ($p=0.0808$), 治癒切除例でも推定ハザード比1.401 ($p=0.0809$) というきわめて再現性の高い結果を得た. 対象とした症例は前回の報告のような比較対照試験に entry した症例ではなく後ろ向きに集積した症例ではあるが, 500 $\mu\text{g/ml}$ でなく, 580 $\mu\text{g/ml}$ の cut off 値が予後判定にもっとも適切であるという結果が再び得られたことは注目すべきであると考えられる. 術前 IAP 値と胃癌患者の予後について検討した論文はいくつか見られるが¹⁷⁾¹⁸⁾, 交絡要因について調整を行い, 予後との関連を検討したものはわれわれの研究がはじめての試みである. このようにして得られた cut off 値は, 生物統計学的な意義のみならず, 担癌生体における免疫のメカニズムの解明にも有用と考えられる. 事実, 佐治らは IAP の cut off 値が580 $\mu\text{g/ml}$ 以上か未満かで脾摘の適応条件が異なってくることを報告しており (投稿中), この cut off 値が臨床的にみて大きな意義を持っていることを示唆している.

われわれが提起している予後からみた IAP の cut off 値580 $\mu\text{g/ml}$ は, 脾摘との関連や胃切除術後の IAP 値の術後変動との関連などの検討からみると, マクロファージの作用や TNF 産生, また遅延型皮膚反応などによって代表される宿主の免疫状態が, 生体によって正の方向に働かず負の作用をもたらしてしまうようになる境界点となっている可能性があると考えられる. 他の腫瘍マーカーとは異なった機序により産生される免疫抑制蛋白 IAP に関しては, 今後さらに多方面からのアプローチを行っていく必要があるものと考えられる.

文 献

- 1) Tamura K, Shibata Y, Matsuda Y et al: Isolation and characterization of an immunosuppressive acidic protein from ascitic fluids of cancer patients. *Cancer Res* 41: 3244-3252, 1981
- 2) Shibata Y, Tamura K, Ishida N: In vivo analysis of the suppressive effects of immunosuppressive acidic protein, a type of α_1 -acid glycoprotein, in connection with its high level in tumore-bearing mice. *Cancer Res* 43: 2889-2896, 1983
- 3) Beutler B, Cerami A: Cachectin and tumor necrosis factor as two side of the same biological coin. *Nature* 320: 584-588, 1986
- 4) 杉崎俊照, 中谷勝紀, 宮城信行ほか: 胃癌患者の術前および術後の免疫抑制酸性蛋白 (Immunosuppressive acidic protein: IAP) 値の変動に関する研究. *日臨外医会誌* 50: 1105-1111, 1989
- 5) Niitsu Y, Watanabe S, Sone H et al: Mechanism of the cytotoxic effect of tumor necrosis factor. *Jpn J Cancer Res* 76: 1189, 1985
- 6) 坂本純一, 加藤健一, 種村廣己ほか: 胃癌治癒切除症例における予後からみた術前 IAP カットオフ値の探索と BRM 評価. *腫瘍マーカー研究会記録* 5: 217-220, 1990
- 7) 胃癌研究会編: 胃癌取扱い規約. 第11版, 金原出版, 1985
- 8) 田村啓二, 松田好史, 北目文郎: 癌患者血清中の免疫抑制酸性蛋白 (IAP) の定量法. *医のあゆみ* 105: 668-670, 1978
- 9) Kalbfleisch JD, Prentice RL: The statistical analysis of failure time data. John Wiley & Son, New York, 1980, p70-118
- 10) Katsuyuki A, Takafuzi U, Mashiro A et al: Immunohistochemical determination of immunosuppressive acidic protein in reactive and neoplastic diseases of macrophage. *Cancer* 60: 2424-2427, 1987
- 11) Shibata Y, Tamura K, Ishida N: In vivo

- analysis of the suppressive effect of immunosuppressive acidic protein, a type of α_1 acid glycoprotein, in connection with its high level in tumor bearing mice. *Cancer Res* 43: 2889—2896, 1983
- 12) Urban JL, Shepard HM, Rothstein JL et al: Tumor necrosis factor: A potent effector molecule for tumor cell killing by activated macrophages. *Proc Natl Acad Sci USA* 83: 5233—5237, 1986
- 13) 尾崎行男, 木村 修, 西土井英昭ほか: 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
- 14) Rothlein R, Dustin ML, Warlin SD et al: A human intercellular adhesion molecule (ICAM-
- 1) distinct from LFA-1. *J Immunol* 137: 1270—1274, 1986
- 15) 前田 浩, 田村啓二: α_1 酸性糖蛋白質といわゆる IAP, 特に悪性疾患との関連. *日臨* 47: 1079—1086, 1989
- 16) 尾崎行男, 水沢清昭, 浜副隆一ほか: 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* 56: 716—720, 1983
- 17) 菊地 秀, 平山 隆, 館田 郎ほか: 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過観察への応用. *癌と化療* 6: 289—294, 1979
- 18) 尾崎行男, 水沢清昭, 浜副隆一ほか: 胃癌患者の血中免疫抑制因子と予後. *外科* 47: 1089—1091, 1985

Preoperative Serum Immunosuppressive Acidic Protein Level in the Prognosis of Gastric Cancer

Junichi Sakamoto¹⁾, Hiroaki Makazato¹⁾, Yasuo Ohashi²⁾, Satoshi Teramukai³⁾, Shigetoyo Sazi⁴⁾,
Hiromi Tanemura⁴⁾, Tetsuya Toge⁵⁾, Yasuhiko Kurosu⁶⁾, Ken Morita⁶⁾,
Nobuaki Kaibara⁷⁾, Norio Shimizu⁷⁾, Hisaaki Koie⁸⁾,
Kunzo Orita⁹⁾ and Kiyoshi Inokuchi¹⁰⁾

1) Department of Gastroenterological Surgery Aichi Cancer Center, 2) Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Health Science, Faculty of Medicine, University of Tokyo, 3) University Hospital Computer Center, University of Tokyo Hospital, 4) Second Department of Surgery, Gifu University, 5) Department of Surgery, Research Institute for Nuclear Medicine and Biology, Hiroshima University, 6) First Department of Surgery, Nihon University, 7) First Department of Surgery, Tottori University, 8) First Department of Surgery, Hirosaki University, 9) First Department of Surgery, Okayama University and 10) Department of Surgery, Saga Prefectural Kohseikan Hospital

To confirm the suggested Immunosuppressive Acidic Protein cut off level (580 $\mu\text{g}/\text{ml}$) that segregates the prognosis of gastric cancer on the basis of a multiinstitutional study, preoperative serum IAP and prognosis of 558 cases from 4 university hospitals were analyzed by using Cox's proportional hazard model. Five-year survivals of these gastric cancer patients were 65% in the low IAP group ($<580 \mu\text{g}/\text{ml}$) and 36% in the high IAP group ($\geq 580 \mu\text{g}/\text{ml}$) and a significant difference was detected by the longrank test ($P < 0.001$). After adjusting for confounding factors such as histological invasiveness (s) and lymph node metastasis (n) by Cox's proportional hazard model, the relative risk for the high IAP group was 1.30 ($P = 0.088$) in the total cases and was 1.49 ($P = 0.089$) in curative resections, as compared with the low IAP group.

Reprint requests: Junichi Sakamoto Department of Gastroenterological Surgery, Aichi Cancer Center
1-1 Kanokoden, Chikusa-ku, Nagoya, 464 JAPAN