

## 血清 neopterin 値と消化器担癌患者の performance status との関係についての検討

岡山大学第1外科

岩垣 博巳 日伝 晶夫 田中 紀章 折田 薫三

Neopterin (以下 NP) は今日細胞性免疫能の指標になるとされている。消化器担癌患者の非治癒切除・切除不能症例28症例66検体を対象とし、血清中の NP を測定、performance status (PS) との関係について検討した。対象群は健常成人10症例10検体を用いた。PS3, 4の血清中の NP 値は平均 (Mean±SD) 24.7±4.7pmol/ml, PS1, 2は8.9±1.0pmol/ml であった。対照群である健常成人は3.7±1.2pmol/ml で、PS3, 4の NP 値は PS1, 2, 健常人に比し有意に ( $p < 0.01$ ) 高値であった。また同時測定した carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen (CA19-9), C reactive protein (CRP), immunosuppressive acidic protein (IAP) との間で線回帰分析を行ったところ、CEA との間では相関は認められなかったが、CRP, IAP, CA19-9 との間では有意な ( $p < 0.05$ ) 相関が認められた。今回の検討で血清 NP 値は担癌による重症度を反映する指標として有用であると思われた。

**Key words:** neopterin, performance status, cancer patients

### はじめに

ネオプテリン (以下 Neopterin : NP) は、チロシン、フェニルアラニン、トリプトファンの水酸化酵素の補酵素であるテトラヒドロピオプテリンがグアノシン三リン酸 (GTP) から合成される過程の中間物質であるジヒドロネオプテリン三リン酸の代謝物質である<sup>1)</sup>。一方、これらの水酸化酵素系のない細胞にもテトラヒドロピオプテリンの合成系が存在しており、感染症<sup>2)3)</sup>、肝炎<sup>4)5)</sup>、acquired immune deficiency syndrome (AIDS)<sup>6)~10)</sup>、移植後の拒絶反応<sup>11)~13)</sup>に血清中の NP が上昇することが報告されている。また、活性化 T 細胞から産生される IFN- $\gamma$  の刺激により Macrophage が NP を分泌することが確認され、今日免疫活性化の指標として注目されている<sup>14)~16)</sup>。今回我々は消化器担癌患者の血清中の NP 値を測定し、その臨床的意義、とくに performance status (PS) との関係について検討したので、若干の知見を加えて報告する。

### 対象と方法

当科に入院した消化器担癌患者のうち、非治癒切除、切除不能症例28症例66検体を対象とし、健常人10症例10検体を対照群とした。対象症例は男性14例、女性14

例で、年齢は28歳から88歳まで平均58歳であった。PS は 1, 2, 3, 4 がそれぞれ2例, 6例, 11例, 9例であった。腫瘍は大腸癌、胃癌、肝細胞癌、胆管細胞癌、膵癌がそれぞれ13例, 9例, 4例, 1例, 1例であった。転移病巣については肝、腹膜、大動脈周囲リンパ節、卵巣、骨、肺、皮膚がそれぞれ11例, 9例, 3例, 3例, 2例, 2例, 1例であった。症例はすべて何らかの化学療法を受けていたが、うち4例はサイトカインをはじめとする免疫療法を受けていた (Table 1)。血清 NP 値は HPLC 法 (高速液体クロマトグラフィー) を用いた蛍光分析にて測定した<sup>17)</sup>。CEA, CA19-9 は一般的に用いられている Radioimmunoassay (RIA)・ビーズ固相法にて、また CRP, IAP は免疫比濁法でそれぞれ測定定量した。有意差検定は t 検定を、また相関関係には 1 次線形回帰分析を用いた。

### 結 果

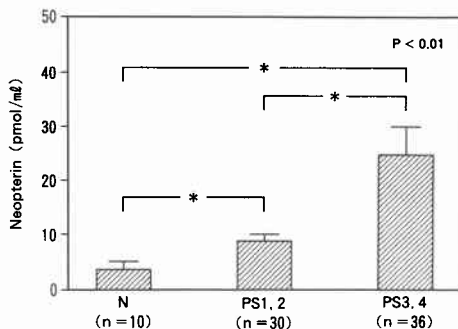
#### 1. 担癌患者 PS 別および健常人の血中 NP 値

健常人の平均値 (Mean±SD) は3.7±1.2pmol/ml であった。これに対し、担癌患者の PS 別血中 NP 値は、PS1, 2が8.9±1.0pmol/ml, PS3, 4は24.7±4.7pmol/ml で、ともに健常人に比べ有意に ( $p < 0.01$ ) に高かった。また PS3, 4の血中 NP 値は PS1, 2に比べ有意に ( $p < 0.01$ ) 高かった (Fig. 1)。

Table 1 Patient characteristics

No. of patients	28
No. of specimens	66
Male: female	14:14
Median age in years (range)	58(28-88)
Performance status	
0	0
1	2
2	6
3	11
4	9
Tumor types	
Colorectal	13
Gastric	9
Hepatocellular	4
Cholangiocellular	1
Pancreatic	1
Dissemination	
Liver	11
Peritoneum	9
Paraortic lymphnode	3
Ovary	3
Bone	2
Lung	2
Skin	1
Therapy	
Chemotherapy	28
Immunotherapy	4

Fig. 1 Dependence of neopterin concentrations on performance status (PS) (N: Normal subjects, PS: Cancer patients)



## 2. 血中 NP 値と CRP, IAP, CEA, CA19-9 との相関

血中 NP 値と CRP, IAP, CEA, CA19-9 との間で 1 次線形回帰分析を行ったところ, CEA との間では相関は認められなかったが, CRP, IAP, CA19-9 との間で有意な ( $p < 0.05$ ) 相関が認められた (Fig. 2).

## 考 察

In vitro の研究によると, 末梢血単核球の培養系において細胞性免疫系を活性化すると培養系中に neopterin (NP) が分泌される。さらに活性化 T 細胞からの可溶性物質によって, ヒト Monocyte/Macrophage 系から NP が分泌されるが, この可溶性物質は IFN- $\gamma$  であることが, 1984 年 Huber らにより同定された<sup>14)~16)</sup>。

その後血中 NP 値は各種感染症, 自己免疫疾患, 臓器移植の拒絶反応などで増加することが報告され, 細胞性免疫能の確かな指標となることが今日確立している。NP に関する最近の最も注目すべき報告は, human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) 感染症の進行度の鋭敏なマーカーとなりうるというものである。松田らの研究によると, 血中 NP 値は HIV-1 抗体陽性群が陰性群に比し有意に高く, また CD4/CD8 リンパ球比が 0.4 以下の HIV-1 陽性群は 0.5 以上の陽性群に比べ, 血中 NP 値は有意に高く, 免疫不全と逆相関を示すという逆説的な関係を示した<sup>6)7)</sup>。

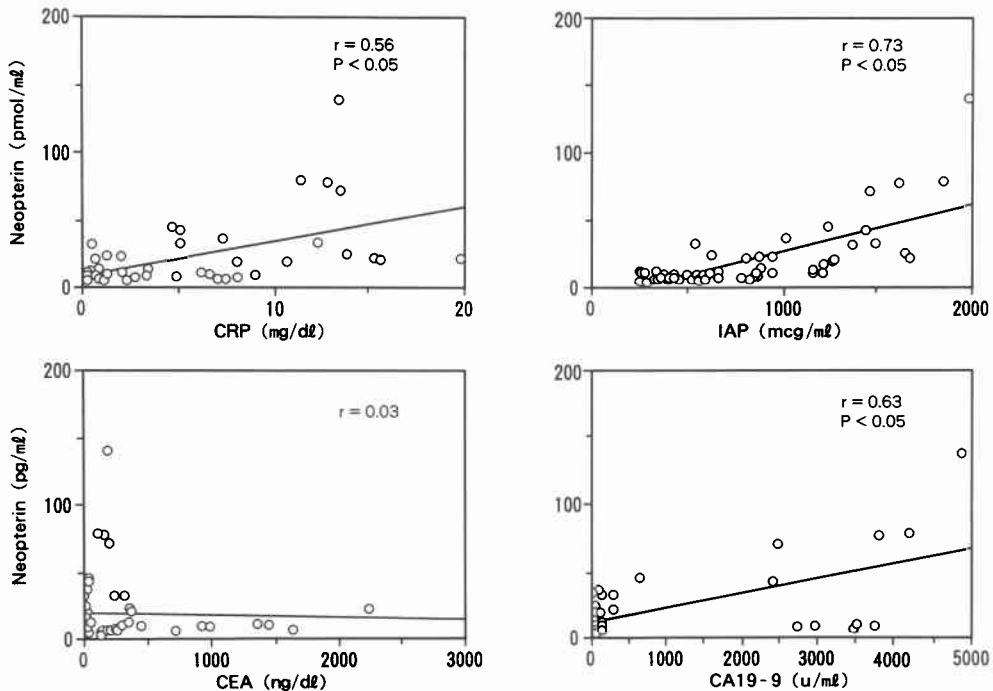
いずれにしても, 活性化 T 細胞の刺激により Monocyte/Macrophage から血中に放出される NP の測定が, HIV-1 感染者の AIDS への進行の予知に有用であるという報告は, 担癌患者の PS を考えるとなかなか興味深いものがある。

HIV-1 に感染した個体は無症候性キャリア (asymptomatic carrier: AC), AIDS 関連症候群 (AIDS related complex: ARC) を経て, 最終的に AIDS, すなわち重篤な細胞性免疫不全による感染症を合併して死に至る。血中 NP 値が AIDS の進行の予知に有用であるということは, AC あるいは ARC の段階では T リンパ球の活性化は存在しても, 軽度であることを意味する。AIDS の段階になると, 感染などにより T リンパ球が刺激を受け再活性化, Monocyte/Macrophage からの NP 産生が増強すると考えられる。T リンパ球の絶対数が少ないにもかかわらず, NP 産生が亢進する理由として 2 つの理由が考えられている。

1 つは活性化 T リンパ球からの Monocyte/Macrophage 系へのシグナル伝達の効率が上昇するというものである。いま 1 つは Monocyte/Macrophage 系の量的, 質的障害である<sup>6)~10)</sup>。

これまで担癌における細胞性免疫能は癌の進展に伴い低下するものと考えられていた。今回の我々の検討で, 担癌 PS3, 4 群の血中 NP 値は PS1, 2 群, 健常者群に比べ有意に高く, 癌の進展と T cell-Monocyte/

**Fig. 2** Correlation between Neopterin Concentrations, C-reactive protein (CRP), Immunosuppressive acidic protein (IAP) levels, Carcinoembryonic antigen (CEA) and Carbohydrate antigen (CA19-9) levels



Macrophage 系の機能は正の相関関係にあることが示唆された。

癌悪液質は癌疾患群の paraneoplastic syndrome の1つとしてとらえられている。悪液質は quality of life (QOL) の低下、化学療法に対するレスポンスの低下とも密接に関係することから、今日臨床上大きな問題となっている。この悪液質を起こす原因に関しては、1つの癌細胞由来の問題、いま1つは癌に対する宿主側の反応が挙げられる。

癌細胞由来の悪液質誘導因子としては、肝カタラーゼ活性を低下させる toxohormone が、cancer-toxin theory として1950年代脚光を浴びている<sup>18)</sup>。近年 cachectin, tumor necrosis factor (TNF)<sup>19)</sup>、あるいは interleukin-6 (IL-6)<sup>20)</sup>が悪液質の成因としてとりあげられてはいるが、最終的には、今日にいたるまで悪液質については明らかとはなっていない。

しかし今回の検討で、癌に対する宿主側の反応、すなわち T cell-Monocyte/Macrophage 系の機能の異常亢進が、担癌患者の PS の不良ないしは癌悪液質の病態形成に関与していることが考えられる。そしてこ

の T cell-Monocyte/Macrophage 系の機能亢進が、AIDS への経過に関与しているという最近の知見と考えあわせると、今後癌悪液質の研究は AIDS 関連の研究と連動するものと考えられる。

各種悪性腫瘍における尿中 NP 値の異常高値の報告はすでになされている<sup>21)</sup>。血液系悪性腫瘍では活動期の異常率85~91%に対し、寛解期では13~15%と著明に減少している<sup>22)</sup>。また肝細胞癌では血清 AFP との間には一定の傾向は認められなかったが、腫瘍径との間には有意の相関が認められたと報告されている<sup>23)</sup>。以上のことから、NP 値は癌の進行に対する宿主側の反応を反映するものであり、いわゆる腫瘍マーカーとは異なるものである。したがって、NP 値は腫瘍に対する宿主側反応から消化器癌の進展や治療効果を判定するのに有用なマーカーであることが示唆される。

今回測定した消化器担癌患者における血中 NP 値は、癌に対する宿主の T cell-Monocyte/Macrophage 系の反応値、内因性 IFN- $\gamma$  の産生量の指標といえる。担癌における PS の不良症例に血中 NP 値が有意に高

いということは、悪液質の病態形成に癌細胞由来の因子のみならず、宿主側の免疫担当細胞、ことに T cell-Monocyte/Macrophage 系の過剰機能亢進が関与していることを示唆する。このことは、今日、多くの免疫賦活剤が開発されているが、癌免疫療法を施行するうえで考慮すべき一知見であると考えられる。

また、今回の検討では血中 NP 値が IAP, CRP と関連した。IAP は癌や炎症などの急性期に増加する alpha 1-acid glycoprotein の一成分であり、マイトジェン反応の抑制、natural killer (NK) 細胞活性の抑制、腫瘍細胞の生着や増殖の促進作用、抑制性マクロファージの誘導などの作用を有する免疫抑制性蛋白質として知られているものである<sup>24)~26)</sup>。CRP も炎症や組織障害時に血中に産生される急性期蛋白 (acute phase protein) であり、IL-6 が肝細胞に作用して誘導されることが判明している<sup>26)27)</sup>。

これらの2つの物質は、炎症、癌の進展に伴い上昇する宿主由来の物質であり、NP 値と相関することは、その産生機構の共通性を示唆する。そしてこのことは T cell-Monocyte/Macrophage 系の機能の異常亢進が免疫抑制と炎症に関連することを示唆する。CRP のみならず IAP も IL-6 が肝細胞に作用して誘導されることが報告されているが、今後血中 NP 値と IL-6 との関係も担癌における PS の状態ならびに悪液質の絡みで検討する必要があると思われる<sup>28)</sup>。

血中 NP 値と腫瘍マーカーとの関係では、CEA とは相関は認められなかったが、CA19-9 との間には正の相関が認められた。血中 NP 値と腫瘍マーカーとの関係については、いくつか報告がある。とくに泌尿器科<sup>29)30)</sup>、婦人科系<sup>31)32)</sup>の悪性腫瘍ではさまざまな腫瘍マーカーとよく相関し、血中 NP 値がもっともよく予後を占う指標であると報告されている。このことは、腫瘍細胞に由来する腫瘍マーカーよりも、宿主に由来する物質がより鋭敏にその予後を表す指標となりうることを示唆する。いずれにしても、T cell-Monocyte/Macrophage 系の細胞性免疫能の活性化の指標が、ある種の腫瘍マーカーと相関するとともに、腫瘍の進展、患者の予後ともよく相関するということは、担癌患者の PS、癌の悪液質改善に向けての治療法の開発に有意義な1つの知見であると考えられる。

#### 文 献

1) Levin RA, Milstein S: The ratio of reduced to oxidized neopterin: Significance to the study of human disease. *Biochem Clin Aspects Pteridine*

- 3: 277-284, 1984
- 2) Balogh D, Lammer H, Kornberger E et al: Neopterin plasma levels in burn patients. *Burns* 18: 185-188, 1992
- 3) Faist E, Storck M, Hultner L et al: Functional analysis of monocyte activity through synthesis patterns of proinflammatory cytokines and neopterin in patients in surgical intensive care. *Surgery* 112: 562-572, 1992
- 4) 富岡弘明, 灘野成人, 恩地森一ほか: 慢性肝疾患患者血中ネオプテリンの測定. *消と免疫* 22: 147-149, 1989
- 5) 大東恭子, 五代和紀, 山田貞子ほか: 各種肝疾患における血清および尿中ネオプテリンの臨床的意義. *医のあゆみ* 156: 141-142, 1991
- 6) 松田重三, 小田島さゆり, 浜渦敏和ほか: HIV 感染者における血清アデノシンデアミナーゼおよびネオプテリン測定の実用性. *日臨免疫不全ウイルス抗体陽性友友病患者の血中ネオプテリン濃度に関する検討*. *臨病理* 39: 743-747, 1991
- 8) Heyes MP, Brew BJ, Saito K et al: Interrelationships between quinolinic acid, neuroactive kynurenines, neopterin and beta 2-microglobulin in cerebrospinal fluid and serum of HIV-1-infected patients. *J Neuroimmunol* 40: 71-80, 1992
- 9) Ellaurie M, Calvelli I, Rubinstein A: Neopterin concentrations in pediatric human immunodeficiency virus infection as predictor of disease activity. *Pediatr Infect Dis J* 11: 286-289, 1992
- 10) Fuchs D, Shearer GM, Boswell RN et al: Negative correlation between blood cell counts and serum neopterin concentration in patients with HIV-1 infection. *AIDS* 5: 209-212, 1991
- 11) Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G et al: Assessment of urinary neopterin in the early diagnosis of human allograft rejection. *Chem Biol Pteridines* 2: 885-890, 1983
- 12) Niederwieser D, Huber C, Gratwohl A et al: Neopterin as a new biochemical marker in the clinical monitoring of bone marrow transplant recipients. *Transplantation* 38: 497-500, 1984
- 13) Reibnegger G, Aichberger C, Fuchs D et al: Posttransplant neopterin excretion in renal allograft recipients: a reliable diagnostic aid for acute rejection and a predictive marker of longterm graft survival. *Transplantation* 52: 58-63, 1991
- 14) Huber C, Batchelor JR, Fuchs D et al: Immune response-associated production of neopterin. *J Exp Med* 160: 310-316, 1984

- 15) Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G et al: Neopterin as a marker for activated cell-mediated immunity: application in HIV infection. *Immunol Today* 9: 150-154, 1988
- 16) Wachter H, Fuchs D, Hausen A et al: Neopterin as marker for activation of cellular immunity: immunologic basis and clinical application. *Adv Clin Chem* 27: 81-141, 1989
- 17) Werner ER, Fuchs D, Hausen A et al: Simultaneous determination of neopterin and creatinine in serum with solidphase extraction and on-line elution liquid chromatography. *Clin Chem* 32: 2028-2033, 1987
- 18) Nakahara W, Fukuoka F: Toxohormone, a characteristic toxic substance produced by cancer tissue. *Gann* 40: 45, 1949
- 19) Mahony SM, Beck SA, Tisdale MJ: Comparison of weight loss induced by recombinant tumour necrosis factor with that produced by a cachexia-inducing tumour. *Br J Cancer* 57: 385-389, 1988
- 20) Strassman G, Fong M, Kenney JS et al: Evidence for the involvement of interleukin 6 in experimental cancer cachexia. *J Clin Invest* 89: 1681-1684, 1992
- 21) 渡部博昭: 各種消化器癌における尿中ネオプテリン排泄量の臨床的意義. *日消病会誌* 84: 1772-1777, 1987
- 22) Davies SV, Carter C, Williams M et al: The significance of neopterin and biopterin concentrations at presentation in hematological malignancies. *Clin Lab Haematol* 14: 41-46, 1992
- 23) Kawasaki H, Watanabe H, Yamada S et al: Prognostic significance of urinary neopterin levels in patients with hepatocellular carcinoma. *Tohoku J Exp Med* 155: 311-318, 1988
- 24) 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
- 25) Shibata Y, Tamura K, Ishida N: In vivo analysis of the suppressive effects of immunosuppressive acidic protein, a type of alpha-1-acid glycoprotein, in connection with its high level in tumor-bearing mice. *Cancer Res* 43: 2889-2896, 1983
- 26) 藤村浩子, 南條正季, 田村敬二ほか: 溶連菌製剤 OK-432 の抗腫瘍効果と血中 immunosuppressive acidic protein の変動. *医のあゆみ* 152: 675-676, 1990
- 27) 志水正敏: IL-6/BSF2 の臨床的意義. *感染・炎症・免疫* 19: 19-26, 1989
- 28) 岩垣博巳, 日伝晶夫, 岡本康久ほか: 担癌患者における血清中 IL-6, Neopterin 値の検討: 悪液質との関連. *BIO THERAPY* 7: 409-410, 1993
- 29) Lewenhaupt A, Ekman P, Eneroth P et al: Tumour markers as prognostic aids in prostatic carcinoma. *Br J Urol* 66: 182-187, 1990
- 30) Ekman P, Lewenhaupt A: Serum tumour markers in human prostatic carcinoma. —The value of a marker panel for prognostic information—. *Acta Oncol* 30: 173-175, 1991
- 31) Fuith LC, Fuchs D, Hausen A et al: Urinary neopterin excretion in patients with uterine sarcomas. *Cancer* 65: 1228-1231, 1989
- 32) Bichler A, Fuchs D, Hausen A et al: Measurement of urinary neopterin in normal pregnant and non-pregnant women and in women with benign and malignant genital tract neoplasms. *Arch Gynecol* 223: 121-130, 1983

### Measurement of Serum Neopterin Levels in Patients with Gastrointestinal Tumors —Correlation with Performance Status Features—

Hiromi Iwagaki, Akio Hizuta, Noriaki Tanaka and Kunzo Orita  
First Department of Surgery, Okayama University School of Medicine

Interferon gamma produced by T cells activates monocyte/macrophages, which in turn release neopterin. Thus, the measurement of serum neopterin (NP) can be considered an indirect evaluation of monocyte/macrophage function. The serum neopterin (NP) levels were determined in 66 specimens of 28 patients with gastrointestinal tumors, and 10 healthy controls. The NP level of healthy controls was  $3.7 \pm 1.2$  pmol/ml (mean  $\pm$  SD). The NP levels of PS (performance status) 1, 2 and 3, 4 patients were  $8.9 \pm 1.0$  pmol/ml and  $24.7 \pm 4.7$  pmol/ml, respectively. The NP level of patients with gastrointestinal tumors was significantly higher ( $p < 0.01$ ) than the control value. These results indicated that serum NP level significantly correlated with disease severity and performance status of cancer patients. Tumor markers including carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen (CA19-9),

C-reactive protein (CRP) and immunosuppressive acidic protein (IAP) were also analyzed in the sera of patients. The NP level was found to be proportional ( $p < 0.05$ ) to the values of CA19-9, CRP and IAP. These results suggested that an increased NP level might be due to activation of T-lymphocytes responding to enhanced tumor cell proliferation.

**Reprint requests:** Hiromi Iwagaki The First Department of Surgery, Okayama University Medical School  
2-5-1 Shikatacho, Okayama-shi, 700 JAPAN

---