

## 胃癌の腫瘍マーカーとしての血清 IAP 値の意義

### —血清 CEA 値との比較—

佐世保市立総合病院外科

梶原 啓司 石川 啓 中村 讓  
窪田 芙佐雄 南 寛行 西田 卓弘  
糸柳 則昭 赤間 史隆 成松 政治

胃癌切除症例360例について、血清 Immunosuppressive acidic protein (IAP) 値の臨床的意義について、血清 carcinoembryonic antigen (CEA) 値と比較検討した。①全体の陽性率は IAP 18.6%、CEA 14.7%で、早期胃癌を除く174例では IAP 30.5%、CEA 19.0%であった。② stage 分類、リンパ管侵襲、リンパ節転移、肝転移の各因子では、IAP と CEA の両方で相関を示した。③壁深達度、静脈侵襲に関しては、血清 IAP 値だけが相関を示し、血清 CEA 値では相関を認めなかった。④肝転移例の9例中8例が IAP 陽性で、sensitivity は88.9%と血清 CEA 値の44.4%と比較して有意に高く ( $p < 0.05$ )、negative predictive value も99.7%と高値を示した。

以上より、術前の血清 IAP 値は胃癌の進行度を評価する指標として、血清 CEA 値以上に有用な腫瘍マーカーと考えられた。

**Key words:** serum IAP value, serum CEA value, tumor marker of gastric cancer

#### はじめに

Immunosuppressive acidic protein (IAP) は、1977年松田ら<sup>1)</sup>により担癌マウスの血清中に見いだされた分子量59,000、等電点3.0~3.3の酸性糖蛋白である。in vivo, in vitro で種々の免疫反応を抑制する<sup>2,3)</sup>ことから、癌患者の免疫不全状態を示す指標として注目されるようになり、近年、胃癌症例の予後とよく相関することが報告されている<sup>4~7)</sup>。本稿では、胃癌の病理学的進行度に対する血清 IAP 値測定の意味について、血清 carcinoembryonic antigen (CEA) 値と比較検討し報告する。

#### 対象と方法

対象は、1985年6月から1991年3月までの約5年9か月間に当科で切除した多発癌・残胃癌を除く胃癌切除症例の中で、血清 IAP 値と血清 CEA 値の両者を測定した360例である。360例の内訳は早期癌が185例、進行癌が175例であった。

IAP 値の測定は、1988年までは IAP プレートを用いた一元放射免疫拡散 (SRID) 法で、その後は BNA (分

析機) による免疫比濁法で行っている。IAP 値の cut off 値は、500 $\mu$ g/ml とした。CEA 値は以前の RIA 法によるものは2倍し、5.0ng/ml を cut off 値とした。

統計学的処理は、平均値は generalized wilcoxon test、陽性率はカイ2乗検定、群間の相関は Pearson の相関係数を用い、危険率  $p < 0.05$  を有意とした。

胃癌に関する記述は胃癌取扱い規約<sup>8)</sup>に従った。

#### 結 果

IAP 値と CEA 値の平均値と陽性率を各臨床病理学的所見で比較した。胃癌症例全体の陽性率は、IAP が18.6%、CEA が14.7%で、早期胃癌を除く174例では IAP 30.5%、CEA 19.0%であった。

##### 1) 肉眼型

IAP は平均値と陽性率で、胃癌取扱い規約の肉眼分類の0型と1型から4型の各型との間で有意差を認めしたが、1型から4型の各型の間には差を認めなかった。CEA は平均値で0型と4型、3型と4型の間、陽性率で0型と3型の間だけに有意差を認めた (Table 1)。

##### 2) 壁深達度

組織学的深達度 (t) で比較した。IAP は  $t_2$ 、 $t_3$  の2群ではそれぞれ30.6%、30.4%と高い陽性率を示し、

<1997年10月1日受理> 別刷請求先: 梶原 啓司  
〒805 北九州市八幡東区西本町4-18-1 北九州  
市立八幡病院外科

**Table 1** Serum values of IAP and CEA related to gross appearance

	Serum IAP value		Serum CEA value	
	Mean±SD (μg/ml)	Positive rate (%)	Mean±SD (μg/ml)	Positive rate (%)
0 (n=181)	358.1±121.8	7.7	2.7± 2.1	9.4
1 (n=7)	518.4±157.4	42.9	3.1± 2.2	28.6
2 (n=39)	446.2±179.4	30.8	4.9± 7.3	20.5
3 (n=75)	504.2±412.8	36.0	70.0±523.5	25.3
4 (n=28)	432.5±186.8	25.0	8.3± 32.2	14.3
5 (n=10)	476.3±307.9	20.0	1.5± 0.8	0

\* : p<0.05 \*\* : p<0.01 \*\*\* : p<0.001 \*\*\*\* : p<0.0001

**Table 2** Serum values of IAP and CEA related to depth of invasion

	Serum IAP value		Serum CEA value	
	Mean±SD (μg/ml)	Positive rate (%)	Mean±SD (μg/ml)	Positive rate (%)
t <sub>1</sub> (n=186)	355.6±121.5	7.5	2.9±2.6	11.3
t <sub>2</sub> (n=124)	469.1±331.6	30.6	43.5±407.4	19.4
t <sub>3</sub> (n=46)	478.7±236.3	30.4	6.9±25.4	15.2
t <sub>4</sub> (n=4)	421.0±55.8	25.0	5.5±5.2	25.0
	R=0.2141 p<0.0001	R=0.2546 p<0.0001	R=0.0331 N.S.	R=0.0783 N.S.

**Table 3** Serum values of IAP and CEA related to lymph node metastasis

	Serum IAP value		Serum CEA value	
	Mean±SD (μg/ml)	Positive rate (%)	Mean±SD (μg/ml)	Positive rate (%)
n(-) (222)	367.2±125.3	9.9	3.2±7.8	10.4
n(+) (138)	481.9±336.4	32.8	40.6±387.7	21.9

\* : p<0.05 \*\* : p<0.0001

	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Positive Predictive Value (%)	Negative Predictive Value (%)	Efficacy (%)
IAP	32.8	90.1	67.2	68.3	63.8
CEA	21.9	89.6	56.6	64.8	68.2

t<sub>1</sub> と t<sub>2</sub>, t<sub>1</sub> と t<sub>3</sub> の間で、平均値 (p<0.0001, p<0.0001), 陽性率 (p<0.0001, p<0.005) ともに有意差を認めた。CEA は各群間で差を認めなかった。4 群間の相関度も、IAP は平均値 (p<0.0001), 陽性率 (p<0.0001) ともに有意の相関を示したが、CEA はいずれも相関を示さなかった (Table 2)。

3) 分化度

tub<sub>1</sub>, tub<sub>2</sub>, pap, muc を分化型 (208例), por, sig を未分化型 (151例) として分化度で比較した。IAP の

平均値と陽性率は分化型 423.9±284.7μg/ml, 19.7%, 未分化型 394.4±143.9μg/ml, 17.2%, CEA は分化型 27.2±314.7ng/ml, 15.3%, 未分化型 4.1±14.2ng/ml, 13.9% であった。IAP, CEA ともに分化度との相関は認めなかった。

4) リンパ節転移

IAP 陽性率は n<sub>0</sub> 9.9%, n<sub>1</sub> 32.8%, n<sub>2</sub> 28.6%, n<sub>3</sub> 以上 50.0%, CEA 陽性率は n<sub>0</sub> 10.4%, n<sub>1</sub> 17.9%, n<sub>2</sub> 23.2%, n<sub>3</sub> 以上 35.7% であった。IAP は n(+) の 32.8%

**Table 4** Serum values of IAP and CEA related to histological staging

	Serum IAP value		Serum CEA value	
	Mean±SD (μg/ml)	Positive rate (%)	Mean±SD (μg/ml)	Positive rate (%)
stage I a (n=170)	356.6±122.2	7.1	2.8±2.3	10.0
stage I b (n=51)	393.4±134.7	17.6	5.1±15.8	15.7
stage II (n=41)	416.5±143.2	29.3	3.8±7.0	17.1
stage III a (n=45)	456.9±200.8	28.9	9.3±34.1	13.3
stage III b (n=12)	511.0±264.1	33.3	5.1±5.8	25.0
stage IV a (n=11)	472.3±140.9	36.4	6.0±8.7	27.3
stage IV b (n=29)	616.8±626.2	44.8	166.9±840.9	31.0
	R=0.2921 p<0.0001	R=0.3025 p<0.0001	R=0.1181 p<0.05	R=0.1484 p<0.005

**Table 5** Serum values of IAP and CEA related to lymphatic duct invasion

	Serum IAP value		Serum CEA value	
	Mean±SD (μg/ml)	Positive rate (%)	Mean±SD (μg/ml)	Positive rate (%)
ly(-) (n=206)	364.8±120.7	10.2	3.0±3.6	10.7
ly(+)(n=153)	474.8±323.4	30.1	37.0±367.0	20.3

\* : p<0.005 \*\* : p<0.0001

	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Positive Predictive Value (%)	Negative Predictive Value (%)	Efficacy (%)
IAP	30.1	89.8	68.7	63.4	64.3
CEA	20.3	89.3	58.5	60.1	59.9

が陽性で、平均値と陽性率とともに有意差を認めた。CEA も陽性率において有意差を認めた。IAP の positive predictive value は67.2%と高値であった (Table 3)。

5) stage 分類

stage の進行とともに、IAP、CEA の陽性率は増加傾向を示した。stage との相関は、IAP は平均値 R=0.2921, p<0.0001, 陽性率 R=0.3025, p<0.0001, CEA も平均値 R=0.1181, p<0.05, 陽性率 R=0.1484, p<0.005で、両者共に有意の相関を示した (Table 4)。

6) リンパ管侵襲

リンパ管侵襲陽性例では、IAP は平均値 (p<0.0001), 陽性率 (p<0.0001) で、CEA も陽性率 (p<0.005) で有意に高値を示した。IAP の positive predictive value は68.7%と高値であった (Table 5)。

7) 静脈侵襲

静脈侵襲陽性例では、IAP は平均値 (p<0.001), 陽性率 (p<0.0005) とともに有意に高値を示したが、CEA は v (-) 14.6%, v (+) 16.3%と陽性率にほとんど差を認めなかった (Table 6)。

8) 肝転移

肝転移陽性の9例では、IAP、CEA ともに、平均値 (p<0.0001, p<0.05), 陽性率 (p<0.0001, p<0.05) で有意に高値を示した。IAP の sensitivity は88.9%と高く、CEA の44.4%との間にも有意差 (p<0.05) を認めた。肝転移例でIAP陰性は1例だけで、IAP の negative predictive value は99.7%と高値であった (Table 7)。

9) 腹膜播種

IAP の平均値では有意差 (p<0.01) を認めたが、IAP の陽性率やCEA では相関を認めなかった (Table 8)。

**Table 6** Serum values of IAP and CEA related to venous invasion

	Serum IAP value		Serum CEA value	
	Mean±SD ( $\mu\text{g/ml}$ )	Positive rate (%)	Mean±SD ( $\mu\text{g/ml}$ )	Positive rate (%)
v(-) (n=316)	386.4±136.1	15.8	3.9±8.6	14.6
v(+) (n=43)	597.4±544.0	39.5	117.3±691.2	16.3

\* : p<0.0005 \*\* : p<0.0001

	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Positive Predictive Value(%)	Negative Predictive Value(%)	Efficacy (%)
IAP	39.5	84.2	25.4	91.1	78.8
CEA	16.3	85.4	13.2	88.2	77.2

**Table 7** Serum values of IAP and CEA related to hepatic metastasis

	Serum IAP value		Serum CEA value	
	Mean±SD ( $\mu\text{g/ml}$ )	Positive rate (%)	Mean±SD ( $\mu\text{g/ml}$ )	Positive rate (%)
H(-) (n=351)	397.5± 160.8	16.8	4.6±15.8	14.0
H(+) (n=9)	944.4±1,018.9	88.9	519.9±1,506.5	44.4

\* : p<0.05 \*\* : p<0.0001

	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Positive Predictive Value(%)	Negative Predictive Value(%)	Efficacy (%)
IAP	88.9	83.2	11.9	99.7	83.3
CEA	44.4	86.0	7.5	98.4	85.0

**Table 8** Serum values of IAP and CEA related to peritoneal dissemination

	Serum IAP value		Serum CEA value	
	Mean±SD ( $\mu\text{g/ml}$ )	Positive rate (%)	Mean±SD ( $\mu\text{g/ml}$ )	Positive rate (%)
P(-) (n=334)	406.3±238.6	17.7	18.0±248.4	14.1
P(+) (n=26)	473.1±191.8	30.8	10.6±33.8	23.1

\* : p<0.01

	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Positive Predictive Value(%)	Negative Predictive Value(%)	Efficacy (%)
IAP	30.8	82.3	11.9	93.4	78.6
CEA	23.1	85.9	11.3	93.5	81.4

### 考 察

CEA は、1965年 Gold ら<sup>9)</sup>によって大腸癌に特異的な抗原として発表されて以来、種々の癌で最も汎用されている腫瘍マーカーで、胃癌でも17.6~42.3%<sup>10)</sup>の陽性率を報告されている。CEA は、その代謝が主に肝

臓で行われるために、肝や肺等の遠隔転移では上昇するが、癌が局所で進展増大する場合には、そこで産生された CEA は門脈中に流出し肝臓で代謝されるため、末梢血では反映されにくい。

これに対し、IAP は腫瘍自体ではなく宿主側が産生

する免疫抑制物質で、癌患者の免疫不全状態を反映することより、癌の進行度を知る指標として評価されている。その産生機序については、TNF- $\alpha$  や interleukin-1などのサイトカインの刺激により、主として好中球やマクロファージから産生されると考えられている<sup>2)</sup>。

胃癌のIAP陽性率(cut off 値500 $\mu$ g/ml)は、報告例では32.7%~68.9%(平均42.7%)<sup>10)12)~17)</sup>である。古川ら<sup>12)</sup>、矢野ら<sup>13)</sup>は、CEAを含む他の腫瘍マーカーと比較検討し、胃癌の診断治療におけるIAPの有用性を報告している。自験例のIAP陽性率は、全体で18.6%、早期胃癌を除いても30.5%と報告例よりやや低値であったが、壁深達度やstageの進行とともに陽性率は上昇し、リンパ節転移例や肝転移例では有意に高値を示し、胃癌の進行度と良く相関していた。

臨床病理学的各因子について、IAPとCEAを比較検討した。stage分類、リンパ節転移、リンパ管侵襲、肝転移に関しては、両者ともに有意の相関を示したが、IAPはsensitivity, predictive valueなどで、いずれもCEAを上回っており、これらの因子でもIAPはCEAと同等以上の診断的価値を認めた。肝転移陽性例では、9例中8例がIAP陽性で、sensitivityは88.9%と極めて高い値を示し、CEAの44.4%との間にも有意の差を認めた。またIAPのnegative predictive valueは99.7%で、IAP陰性例では肝転移をほぼ否定できる。杉崎ら<sup>14)</sup>陰山ら<sup>15)</sup>も、肝転移例ではIAPが高値を示すと報告しており、術前検査で肝転移の有無を確診できない症例では、IAP値は補助的診断として有用である。リンパ節転移例とリンパ管侵襲陽性例では、IAP陽性率のpredictive valueがそれぞれ67.2%、68.7%と高く、IAP陽性例ではリンパ節転移、リンパ管侵襲が強く疑われる。IAP陽性例は重点的なリンパ節郭清の適応と考える。壁深達度については、 $t_1$ 症例は症例数が少ないため評価が難しいが、IAPだけが有意の相関を示した。また、静脈侵襲に関しても、CEAは $v(+)$ 例と $v(-)$ 例の陽性率にほとんど差を認めなかったが、IAPは有意の相関を示し、IAPは静脈侵襲の指標としても有用であった。尾崎ら<sup>16)</sup>も、 $v(+)$ 例ではリンパ網内系細胞が腫瘍関連抗原に刺激を受けやすくなりIAPの産生が高まるとして、静脈侵襲とIAPの関与を示唆している。胃癌の最も重要な予後規定因子である腹膜播種に関しては、IAP、CEAともに有用な指標とはなりえなかった。

今回の検討で、CEAがIAP以上に胃癌の進行度を

知る指標として有用と考えられる因子は認めず、壁深達度、静脈侵襲の指標としてはIAPがCEAに勝り、stage分類、リンパ管侵襲、リンパ節転移、肝転移の各因子についても、IAPはCEAと同等以上の診断的価値を示した。血清IAP値は胃癌患者の宿主要因を表す指標として、CEA以上に有用な腫瘍マーカーと考えられた。しかし、IAPは肺炎、胆石症などでの擬陽性率も高く<sup>12)</sup>、肝硬変症などの慢性肝疾患では健康成人に比べ有意に低値を示す<sup>20)</sup>ことより、その評価には注意が必要である。

## 文 献

- 1) 松田好史, 本木広昭, 北目文郷ほか: 胆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。医のあゆみ 102: 747-749, 1977
- 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: 432-43, 1980
- 3) 松田好史, 本木広昭, 北目文郷ほか: 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。医のあゆみ 105: 154-157, 1978
- 4) 坂本純一, 中里博昭, 大橋靖雄ほか: 胃癌における術前 immunosuppressive acidic protein 値と予後の関連。日消外会誌 24: 977-984, 1991
- 5) 小川健治, 渡辺俊明, 勝部隆雄ほか: 胃癌治療における血清 immunosuppressive acidic protein (IAP) 値の臨床的意義—宿主側要因を表す指標として—。日臨外医会誌 54: 879-884, 1993
- 6) 木暮道彦: 胃癌患者における術前血清免疫抑制酸性蛋白の臨床的検討。日臨外医会誌 54: 1727-1731, 1993
- 7) 国枝克行, 佐治重豊, 種村廣行ほか: 胃癌術前血清 IAP 値からみた術後免疫化学療法の適応と摘脾との関連性。Biotherapy 5: 294-297, 1991
- 8) 胃癌研究会編: 胃癌取扱い規約。第12版。金原出版, 東京, 1993
- 9) Gold P, Freedman SO: Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. J Exp Med 121: 439-462, 1965
- 10) 岩井裕子: 胃癌患者における4種腫瘍マーカー combination assay と免疫組織学的検討の意義について。日消外会誌 23: 1821-1829, 1990
- 11) Shimizu N, Yamane T, Karino T et al: Immunosuppressive Acidic Protein (IAP) in Gastric Cancer Patients. Jpn J Surg 13: 312-316, 1983
- 12) 古川 信, 小坂 進, 樋引 健ほか: 新しい消化器癌関連抗原(CA19-9)の検討—CEA・IAPとの対比—。癌の臨 30: 357-362, 1984
- 13) 矢野友昭, 中谷勝紀, 渡辺明彦ほか: 胃癌の術前進

- 行度診断における腫瘍マーカー測定の有用性。日  
外会誌 94:977-987, 1993
- 14) 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蛋白(Immunosup-  
pressive acidic protein)値の変動に関する研究。日  
臨外医会誌 50:1105-1111, 1989
- 15) 横山幸夫, 佐治薫豊, 丹羽彦夫ほか: 胃癌患者にお  
ける血清中免疫抑制因子一とくに術前値と手術侵  
襲による影響, IAP について。癌の臨 31:1275  
-1280, 1985
- 16) 大加戸彰彦, 櫻原秀一, 神村和仁ほか: 胃癌, 大腸  
癌の病理組織学的進行度及び術後経過に対する血  
清 IAP 値の意義。日臨外医会誌 51:1655-  
1660, 1990
- 17) 渡辺明彦, 中谷勝紀, 澤田秀智ほか: 胃癌手術症例  
における血中シアル酸値測定の臨床的意義—  
IAP, CEA 値との比較を中心に—。日臨外医会誌  
51:251-255, 1990
- 18) 陰山 克, 大藪 博, 大柴三郎: 胃癌患者における  
血清免疫抑制酸性蛋白の臨床的検討。癌の臨  
32:1416-1420, 1986
- 19) 尾崎行雄, 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)一特に病理免疫組織学  
的所見との対比—。日消外会誌 16:572-575,  
1983
- 20) 川上広育, 川本広夫, 松浦寿二郎ほか: 各種肝疾患  
における免疫抑制酸性蛋白(Immunosuppressive  
acidic protein)に関する臨床的検討。肝臓 25:  
47-53, 1984

### The Significance of Serum IAP Value as a Tumor Marker of Gastric Cancer —Comparative Study with Serum CEA Value—

Keiji Kajihara, Hiroshi Ishikawa, Yuzuru Nakamura, Husao Kubota,  
Hiroyuki Minami, Takuhiro Nishida, Noriaki Itoyanagi,  
Humitaka Akama and Masaharu Narimatsu  
Department of Surgery, Sasebo City General Hospital

In 360 resected cases of gastric cancer, the clinical significance of serum immunosuppressive acidic protein (IAP) values for gastric cancer was evaluated in comparison with that of serum carcinoembryonic antigen (CEA) values. (1) The positive rates of IAP and CEA were 18.6% and 14.7%, respectively. In 174 cases without early gastric cancer, those were 30.5% and 19.0%, respectively. (2) Both the serum IAP and CEA values showed a correlation with histological staging, lymphatic invasion, lymphnodal metastasis and liver metastasis. (3) The depth of invasion and venous invasion showed a significant correlation with serum IAP values, but not with serum CEA values. (4) Serum IAP values were positive in eight of nine values, but not with serum CEA values. (5) Serum IAP values were positive in eight of nine cases with liver metastasis, and that sensitivity and negative predictive value of IAP were very high, 88.9% and 99.7%, respectively. These results indicate that the serum IAP values is a useful tumor marker more than the serum CEA values for preoperative evaluation of the cancer stage of gastric cancer.

**Reprint requests:** Keiji Kajihara Department of Surgery, Kitakyushu City Yahata Hospital  
4-18-1 Nishihonmachi, Yahatahigashi-ku, Kitakyushu, 805 JAPAN