

腎細胞癌のマーカーとしての Immunosuppressive Acidic Protein (IAP) の有用性について

昭和大学泌尿器科学教室 (主任: 今村一男教授)

星野眞希夫, 富士 幸蔵, 片岡 肇一

井上 克己, 檜垣 昌夫, 今村 一男

STUDY ON SERUM LEVELS OF IMMUNOSUPPRESSIVE ACIDIC PROTEIN (IAP) AS A MARKER OF RENAL CELL CARCINOMA

Makio HOSHINO, Kohzo FUJI, Keiichi KATAOKA,

Katsuki INOUE, Yoshio HIGAKI and Kazuo IMAMURA

From the Department of Urology, School of Medicine, Showa University

Immunosuppressive acidic protein (IAP) exhibits various types of immunosuppressive activity and is said to increase in cancer hosts. Based on measurements of IAP levels in normal subjects, cases of renal cysts and 46 cases of renal cell carcinoma we reached the following conclusions: The IAP levels in normal subjects ranged from 250~530 $\mu\text{g/ml}$, with a mean \pm S.D. of 362.5 ± 68.9 $\mu\text{g/ml}$, which was comparable to the values in renal cyst cases (250~470 $\mu\text{g/ml}$, mean \pm S.D. : 353 ± 70 $\mu\text{g/ml}$). 475 $\mu\text{g/ml}$ was taken as the upper limit of the normal range. The pretreatment IAP values for cases of renal cell carcinoma ranged from 330~1,780 $\mu\text{g/ml}$, with a mean \pm S.D. of 820 ± 820 and 73% were considered positive (i.e. beyond the 475 $\mu\text{g/ml}$ limit). There was a statistical significance of $p < 0.01$ between normal subjects and renal cell carcinoma cases and also between renal cyst cases and renal cell carcinoma cases. When the cases of renal cell carcinoma were divided into those with a pretreatment IAP level of 475 $\mu\text{g/ml}$ or less and those with more than 475 $\mu\text{g/ml}$, the 3-year survival of the former was 90%, whereas that of the latter group was 39%, showing a statistically significant difference with $p < 0.05$. Comparison of the IAP levels in the group of total nephrectomy cases that did not develop recurrence and those in which recurrence was recognized, revealed significantly higher IAP levels in the latter ($p < 0.05$). The group of cases which did not develop metastasis postoperatively showed a transient postoperative elevation in the IAP, but thereafter levels dropped and stabilized below 475 $\mu\text{g/ml}$. In cancer hosts in which the IAP value stayed at approximately 475 $\mu\text{g/ml}$ relatively long-term survival was obtained, but in cases in which the values increased after a transient decrease, the prognosis was poor. From the above it was recognized that IAP can be useful as a marker in renal cell carcinoma.

(Acta Urol. Jpn. 35: 1647-1652, 1989)

Key words: Renal cell carcinoma, Immunosuppressive acidic protein

緒 言

現在、腎細胞癌の診断・治療において、有用なマーカーの存在は知られておらず、診断・治療効果の判定・予後や再発の予測に適切なマーカーの導入が切望されている¹⁾。

Immunosuppressive acidic protein (以下 IAP と略す) は種々の免疫抑制活性を示し²⁻⁴⁾、担癌宿主では、増加するといわれている。また、消化器癌⁵⁾・

肺癌⁶⁾・卵巣癌⁷⁾においてはその病勢をよく反映し、診断・治療および予後の予測に有用な指標になりえることが報告されている。

今回われわれは、腎細胞癌患者の各検査データの中で、初診時・治療経過中および再発時のそれぞれに、IAP 値がその状態を最もよく反映したと考えられるので、腎癌の腫瘍マーカーとしての IAP 測定の有効性について検討したので報告する。

対 象

対象は、1970年から1987年末までに、昭和大学病院泌尿器科を受診し、諸検査にて腎細胞癌と診断された46例（男性31例、女性15例、年齢35歳より83歳、平均60.1歳）である。腎機能、肝機能の低下していた症例は除いた。

同時に対象症例として健常者36例（男性15例、女性21例、年齢21歳～73歳、平均44.6歳）および腎嚢胞症患者10例（男性6名、女性4例、年齢25歳～96歳、平均61.7歳）の IAP 値を測定した。

測 定 方 法

腎細胞癌症例について、胸部X線検査、CT、シンチグラフィなどの諸検査を定期的に施行し、その経過を観察するとともに、治療前、ならびに治療経過中、定期的に IAP 値を測定した。

血清 IAP 値の測定は、IAP プレートを用いた single radial immunodiffusion 法にて行った。

腎細胞癌の stage 分類は Robson 分類、有意差の検定は Wilcoxon-Whitney-Mann の検定、生存率は Kaplan-Meier 法、生存率の差の検定は Cox-Mantel test に従った。

結 果

1) 健常者および腎嚢胞症例の IAP 値

健常者36例の IAP 値は 250～530 $\mu\text{g/ml}$ の範囲内にあり、 $\text{mean} \pm \text{SD} = 362.5 \pm 68.9 \mu\text{g/ml}$ であった。男性では平均 $386 \pm 70.4 \mu\text{g/ml}$ 、女性では平均 $345 \pm 64.4 \mu\text{g/ml}$ で男女両群に差はなかった。

一方腎嚢胞症例の IAP 値は 250～470 $\mu\text{g/ml}$ の範囲内にあり、 $\text{mean} \pm \text{SD}$ は $353 \pm 70 \mu\text{g/ml}$ で健常者と同じ範囲内にあった。

2) 腎細胞癌患者の IAP 値

(1) 治療前 IAP 値について

① 健常者および腎嚢胞症例の IAP 値と腎細胞癌患者の IAP 値の比較

腎細胞癌患者の治療前の IAP 値を測定しえたのは30例で、330～1,780 $\mu\text{g/ml}$ 、 $\text{mean} \pm \text{SD}$ は $820 \pm 420 \mu\text{g/ml}$ であった。健常者例と腎細胞癌症例、腎嚢胞症例と腎細胞癌症例との間には、おのおの1%の危険率で有意に差があった (Fig. 1)。

② Stage I・II 群と stage III・IV 群の治療前 IAP 値の比較

Fig.2 に stage I・II 群と stage III・IV 群の治療前 IAP 値を示した。stage I・II 群は16例で、

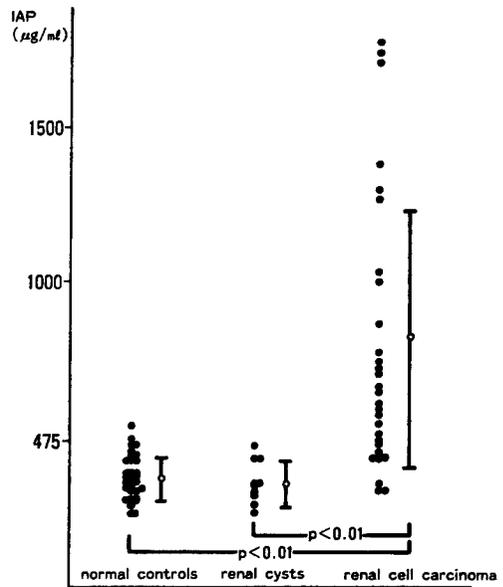


Fig. 1. Pretreatment IAP levels in normal controls, cases of renal cysts and renal cell carcinoma

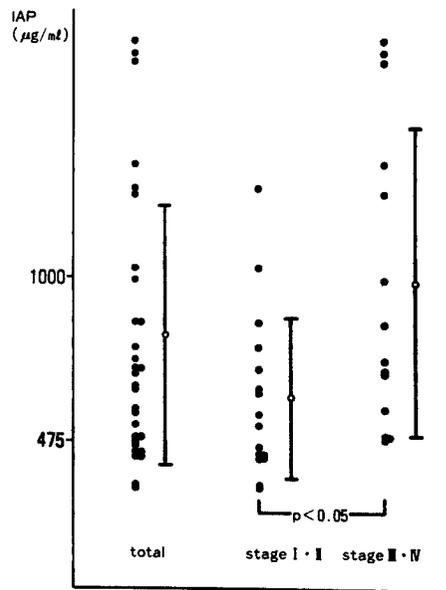


Fig. 2. Comparison of IAP levels of stage I, II cases vs. stage II, IV cases

$\text{mean} \pm \text{SD}$ は $621.9 \pm 267 \mu\text{g/ml}$ 、stage III・IV 群は、14例で、 $\text{mean} \pm \text{SD}$ は $990 \pm 510 \mu\text{g/ml}$ で、両群には、5%の危険率で有意に差があった。

③ 治療前 IAP 値と生存率の関連について

治療前の IAP 値において、475 $\mu\text{g/ml}$ 以下の群

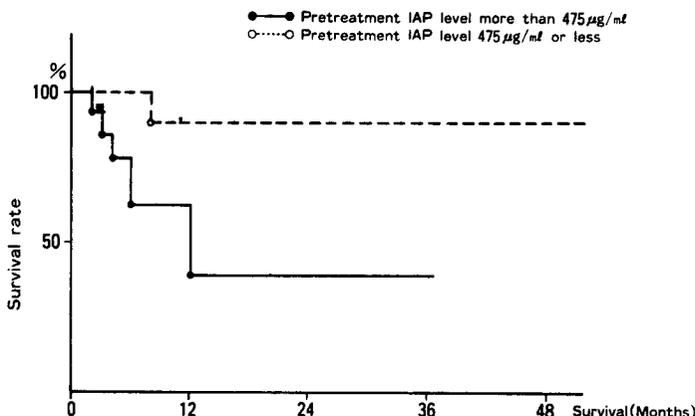


Fig. 3. Survival according to the pretreatment level of IAP

(8例)と475 µg/ml以上の群(22例)に分けて, おのおの群の生存率をKaplan-Meier法により算出し, Fig. 3に示した.

3年生存率は, 475 µg/ml以下の群は90%であるが, 475 µg/ml以上の群は39%で, 両群間には5%の危険率で有意に差があった.

(2) 治療開始後のIAP値について

①術後浸潤や転移のみられなかった症例の腎全摘除術後のIAP値

(i) 術後, 再発・転移を生じていない症例と, 再発あるいは転移を生じた症例のIAP値の比較

腎全摘除術後, 再発・転移のない症例と再発あるいは転移を生じた症例の術後のIAP値をFig. 4に示した. 再発・転移を生じていない症例(12例)ではmean±SDは330±70 µg/mlで, 全例475 µg/ml以下であったが, 再発あるいは転移を生じた症例(7例)では, 7例中4例は475 µg/mlをこえており7例のmean±SDは540±140 µg/mlで両群間においては5%の危険率で, 再発あるいは転移を生じている群のIAP値が有意に高かった.

(ii) 再発・転移のない(経過の良い)症例群のIAP値の推移

腎全摘除術施行後, 再発・転移がなく, 経過良好な症例(9例)のIAP値の推移をFig. 5に示した.

IAP値は手術の影響で一過性に上昇するが, その後下降し, 以後475 µg/ml以下に安定している.

②加療前すでに転移のみられた症例の, 治療によるIAP値の推移

治療開始前すでに転移の存在した症例に, 腎全摘除術を含む治療を加えた症例(14例)のIAP値の推移

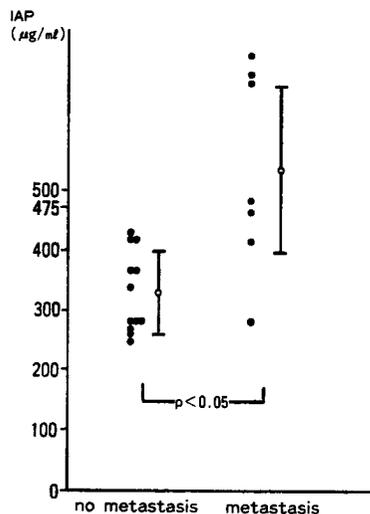


Fig. 4. Comparison of postoperative IAP levels in cases with or without metastasis following nephrectomy

をFig. 6に示した.

加療後IAP値が低下し, 475 µg/ml前後の値で推移している症例は比較的長期間生存しているが, 加療後も下降しなかったり, 下降しても早期に上昇を始める症例では, 全身状態が急速に悪化し, 一年以内にそのほとんどが死亡している.

考 察

1) IAPについて

1977年, 石田らは, Ehrlich 癌移植マウス血清より, アンフォライトプレート(平板電点電気泳動)を用いて, 未知の酸性免疫抑制タンパクを見出し, これ

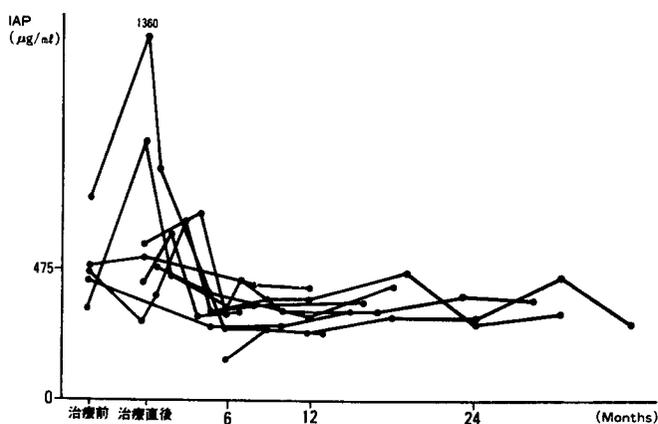


Fig. 5. Changes of IAP levels in cases with no metastasis following total nephrectomy

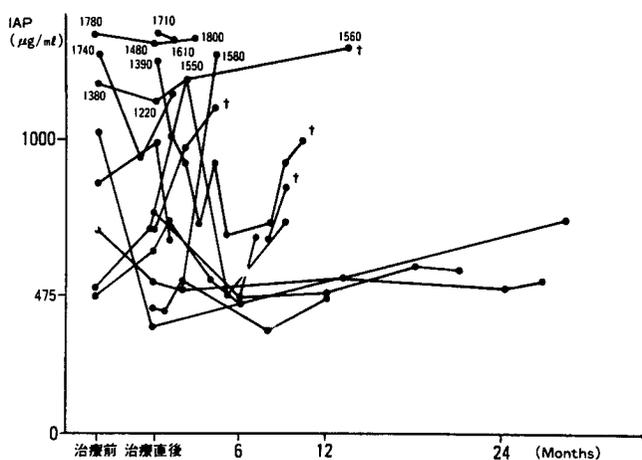


Fig. 6. Changes in IAP levels of cancer hosts

を IAP と名付けた²⁾。IAP は、分子量 5 万、等電点 3.0、糖として heose・hexosamin・fucose・シアル酸等を分子量の 31.5% 含有する免疫抑制作用を有する糖タンパクである³⁾。また、IAP はおもにマクロファージより産生されているが、その産生機序や役割などの詳細は明らかでなく、解明が待たれる³⁾。

一方、ヒトの正常血漿中に、免疫抑制活性のない α 1-acid glycoprotein (以下 α 1-AG と略す)(分子量 4 万、等電点 3.1、糖含量 41.5%) が存在するが、IAP と同一の抗原性を有し、両者は免疫学的に区別できない³⁾。

今回この IAP が、腎細胞癌の腫瘍マーカーとして有用であるかどうかを検討した。

2) 診断効率と境界値

今回われわれが測定した健常者と腎細胞癌患者の IAP 値より診断効率を求めてみると Table 1 の如くなる。これで見ると境界値を 475 μ g/ml とすると診断効率は最も高い値を示した。

IAP 値の境界値を 475 μ g/ml とすると、腎嚢胞症例は全例 475 μ g/ml 以下(陰性)であり、腎細胞癌の 73% が 475 μ g/ml より高値(陽性)を示した。すなわち、腎細胞癌において陰性例はあるものの、IAP 値は腎嚢胞と腎細胞癌との鑑別の補助手段の一つとして有用と思われる。

腎細胞癌の治療前の IAP 値は柴山らは陽性率 84%⁹⁾、公文らは 88%¹⁰⁾、上田らは 75%¹¹⁾ と報告してお

Table 1 Efficiency of IAP in different upper limits of normal range

Upper limit ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	400	450	475	500	525	550
Sensitivity (%)	90	77	73	67	63	60
(Positive rate of RCs)	(27/30)	(23/30)	(22/30)	(20/30)	(19/30)	(18/30)
Specicity (%)	72	89	94	97	97	100
(negative rate of normal)	(26/36)	(32/36)	(34/36)	(35/36)	(35/36)	(36/36)
Efficiency (%)	65	68	69	65	61	60

り, また上田らは stage I・II 群の陽性率は, 58.3%と報告している¹¹⁾. 今回のわれわれの検索では, 全症例の陽性率73%, stage I・II 群の陽性率56%であり, 他の報告に較べると全体の陽性率は多少低いが, stage I・II 群における陽性率はほぼ同じであった.

3) 治療前 IAP 値と生存率

腎細胞癌の治療前 IAP 値と生存率との関係を Fig. 3 に示した. 475 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下のもの (8例) と, 以上のもの (22例) とに分けてみると, 3年生存率は 475 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下の群で90%, 以上の群で39%であった. IAP 値の高い症例では high stage のものが多いが, 予後も悪かった. すなわち, 加療前の IAP 値は予後の判定に有用であると思われる.

4) 治療による経過と IAP 値の推移

術前浸潤や転移がなく, 術後も経過のよい症例の IAP 値の推移を Fig. 5 に示し, 治療開始前すでに転移のみられた症例の治療による IAP 値の推移を Fig. 6 に示してある. これらについてみると, 手術症例で, 術後一過性に IAP 値は上昇するが, その後下降し, そのまま 475 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 前後あるいはそれ以下の値を持続する症例の予後はよく, 加療しても IAP 値が下降しない症例や, 下降しても短期日の間に高値となるような症例の予後は悪い傾向を示した. すなわち治療前の IAP 値だけでなく, 治療経過を追って IAP 値を測定することにより, その予後をよりよく予測することができると思われる.

5) 考察とまとめ

以上, IAP 値を測定することにより, 腎嚢胞と腎細胞癌との鑑別の補助手段として有用であること, 腎細胞癌症例の加療前 IAP 値は予後の判定に有用であること, また治療経過を追って IAP 値を測定することができることをみてきた. ただ IAP は一つには非特異的であるため, スクリーニング検査としては不適當であり, 一方, IAP 単独では, 早期癌の発見には有用ではないと思われた. しかし今後, 抗原性を同じくする α_1 -AGを除いた IAP 値が測定されることに

より, その有用性が増すものと推測される.

また IAP は acute phase reactant protein の一つであり, 慢性あるいは持続的炎症が広範囲に存在する場合に高値となることがあり腫瘍マーカーとして用いる場合に注意しなければならない.

ま と め

1) 健常者の IAP 値は, 250~530 $\mu\text{g}/\text{ml}$, mean \pm SD は 362.5 \pm 68.9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり, 腎嚢胞患者の IAP 値は 250~470 $\mu\text{g}/\text{ml}$, mean \pm SD は 353 \pm 70 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった.

2) 腎細胞癌患者の IAP 値は 330~1,780 $\mu\text{g}/\text{ml}$, mean \pm SD は820 \pm 420 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった.

3) IAP の正常上限値は 475 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった.

4) IAP 値を測定することにより, 腎嚢胞と腎細胞癌との鑑別の補助手段として有用である.

5) 腎細胞癌症例の加療前 IAP 値は予後の判定に有用である.

6) 治療経過を追って IAP 値を測定することにより, その予後をさらによりよく予測することができる.

結 語

以上より, IAP はその特性をふまえて用いることにより, 腎細胞癌の腫瘍マーカーとして有用であると思われる.

文 献

- 1) 栗山 学: 腎・泌尿器系の癌. 内科 60:748-750, 1987
- 2) 松田好史, 本木宏昭, 田村啓三, 北田文郎, 石田名香雄: 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
- 3) 石田名香雄, 田村啓三, 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

- 4) 古江 尚: IAP (Immunosuppressive Acid Protein). 癌と化療 **8**: 1331-1337, 1980
- 5) 藤本 茂, 南智 仁, 石神博昭, 宮崎 勝, 赤尾 建夫, 橋川征夫, 高橋 誠, 奥井勝二: 消化器癌症例における免疫抑制酸性蛋白 (IAP) の検討. 癌の臨床 **27**: 222-226, 1981
- 6) 近藤秀則, 妹尾紀具, 松尾俊太郎, 大田垣純, 松木孝之, 島山哲郎: 肺癌患者における免疫抑制酸性蛋白 (IAP) 測定 of 臨床的意義について. 癌と化療 **10**: 2163-2170, 1983
- 7) 鈴木宏志, 三好得司, 佐々木秀敏, 吉田 威: 婦人科癌患者血清中の Immunosuppressive acidic protein (IAP) について. 日産婦会誌 **33**: 513-518, 1981
- 8) Tamura K, Shibata Y, Matsuda Y, Ishida N: Isolation and characterization of an immunosuppressive acidic protein from ascites fluid of cancer patients. Cancer Res **41**: 3244-3252, 1981
- 9) 柴山太郎, 中藺昌明, 小山雄三, 出口修宏, 馬場志郎, 実川正道, 村井 勝, 田崎宏志: 腎細胞癌における血清免疫抑制酸性蛋白 (IAP) の検討. 癌の臨床 **30**: 481-486, 1984
- 10) 公文裕巳, 大橋輝久: 泌尿器悪性腫瘍における IAP の意義. 西日泌尿 **45**: 304-305, 1983
- 11) Ueda T: Serum immunosuppressive acidic protein in renal cell carcinoma. Urol Res **14**: 101-103, 1986

(1989年2月13日受付)