

腎癌における Immunosuppressive Acidic Protein (IAP) と Immunosuppressive Substance (ISS) の検討

札幌医科大学泌尿器科教室 (主任: 熊本悦明教授)

山崎 清仁, 熊本 悦明, 塚本 泰司, 大村 清隆
宮尾 則臣, 吉岡 琢, 岩沢 晶彦

IMMUNOSUPPRESSIVE ACIDIC PROTEIN (IAP) AND IMMUNOSUPPRESSIVE SUBSTANCE (ISS) IN PATIENTS WITH RENAL CELL CARCINOMA

Kiyohito Yamazaki, Yoshiaki Kumamoto, Taiji Tsukamoto,
Kiyotaka Ohmura, Noriomi Miyao, Migaku Yoshioka
and Akihiko Iwasawa

From the Department of Urology, Sapporo Medical College

To clarify their usefulness as markers for renal cell carcinoma, serum immunosuppressive acidic protein (IAP) and serum immunosuppressive substance (ISS) were evaluated by TIA (turbidometric immunoassay) for IAP and by SRID (single radial immunodiffusion) for ISS.

The mean level of IAP and ISS was beyond each upper normal limit (500, 700 $\mu\text{g/ml}$) in every stage, and especially high in the M_1 group. The levels of IAP and ISS were significantly correlated with each other. The determination of IAP and ISS levels after treatment showed a good correlation to the clinical course of the disease. The positive rates of IAP and ISS increased as the stages progressed, respectively. When the influences of pretreatment IAP and ISS level on survival period were investigated, the low IAP or ISS level group (less than two times of the upper normal limit) tended to have a better prognosis than the high level group (more than two times of the upper normal limit) in the M_1 patients. These findings suggested that IAP and ISS could be used as markers for monitoring a disease and predicting the prognosis in patients with renal cell carcinoma. As for the positive rate in the combination assay for IAP, TPA and ferritin, or ISS, TPA and ferritin, more than 80% of the patients with low stage renal cell carcinoma had at least one positive marker. This suggested that the combination assay of these three markers was clinically valuable as a disease monitor in patients with renal cell carcinoma.

(Acta Urol. Jpn. 37: 467-474, 1991)

Key words: Immunosuppressive acidic protein, Immunosuppressive substance, Renal cell carcinoma

緒 言

腎癌の治療においては、他の尿路性器癌に比べると有効な化学療法剤に乏しく、また放射線療法に対する反応も認められず、外科的療法や免疫療法に頼らざるをえないのが現状である。また初診時約3割の症例がすでに遠隔転移を有していることなどと考え合わせると、腎癌の早期発見、早期再発予知は臨床重要な意味をもつ。

一般に悪性腫瘍の診断、治療経過のモニタリングには癌関連物質、いわゆる腫瘍マーカーが利用されるが、残念ながら腎癌においては鋭敏で特異性の高いマーカーは見出されていない。そのため現在是非特異的なマーカーを用いての検討がなされているにすぎない。著者らも非特異的腫瘍マーカーの中で、immunosuppressive substance (ISS) が腎癌において陽性率が高く、症例の臨床経過ともある程度相関した変動をすることから、他の一般的な腫瘍マーカーよりも

臨床上有用であることを報告している¹⁾。

この ISS と良く類似した物質である immunosuppressive acidic protein (IAP) もすでに腎癌におけるマーカーとしての有用性が発表されており^{2,3)}, また IAP と ISS は非常によく相関するとも報告されている^{4,5)}。

そこで著者らは腎癌症例において IAP と ISS の両者を検討し、腫瘍マーカーとしての有用性について比較検討したので、その所見を報告する。

対象および方法

1) 対象症例

対象は未治療腎癌35例（男子27例，女子8例）について検討した。年齢分布は42歳から78歳までであった。

2) 測定方法

IAP は turbidometric immunoassay (TIA) 法により測定し、これまでの他の報告をもとに正常上限値を 500 $\mu\text{g/ml}$ に設定した。

ISS は single radial immunodiffusion (SRID) 法により測定し、正常上限値をこれまでの著者らの検討から 700 $\mu\text{g/ml}$ に設定した。

TPA および ferritin はいずれも radioimmunoassay (RIA) 法により測定し、その正常上限値はこれまでの著者らの検討からそれぞれ 110 U/L, 220 ng/ml に設定した。

なお、IAP, ISS の測定は治療前および治療後の同一検体を用いて測定した。（ここでの治療とは根治的腎摘除術のことであり、BMR による免疫療法は含まれていない。）

結 果

1) 腎癌症例における IAP 値とその陽性率 (Fig. 1)

IAP 値を腎癌症例の stage 別平均値にまとめてみるとつぎのごとくである。すなわち、pT₁₋₂pN₀pV_{0-1a}M₀ 群（8例）は 639 ± 341 $\mu\text{g/ml}$, pT₃pN₀pV_{0-1a}M₀ 群（9例）は 734 ± 327 $\mu\text{g/ml}$, pT₁₋₃pN₁₋₃ (or pV_{1b-2})M₀ 群（4例）は 596 ± 179 $\mu\text{g/ml}$, M₁ 群（13例）は 969 ± 371 $\mu\text{g/ml}$ であった。いずれも正常上限値を超えており、M₁ 群で特に高値である傾向が認められた。

IAP の正常上限以上の例を所見陽性としてその陽

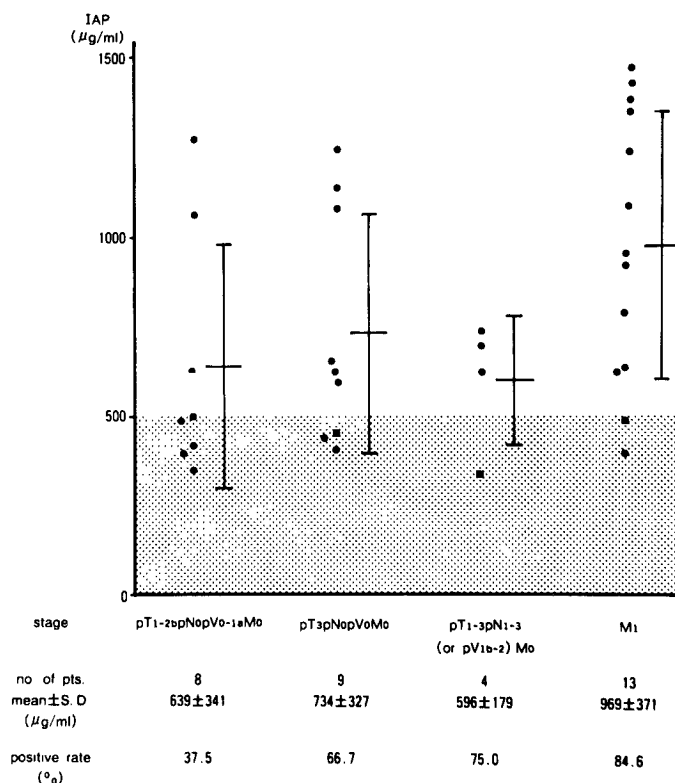


Fig. 1. IAP level in various stages of renal cell carcinoma

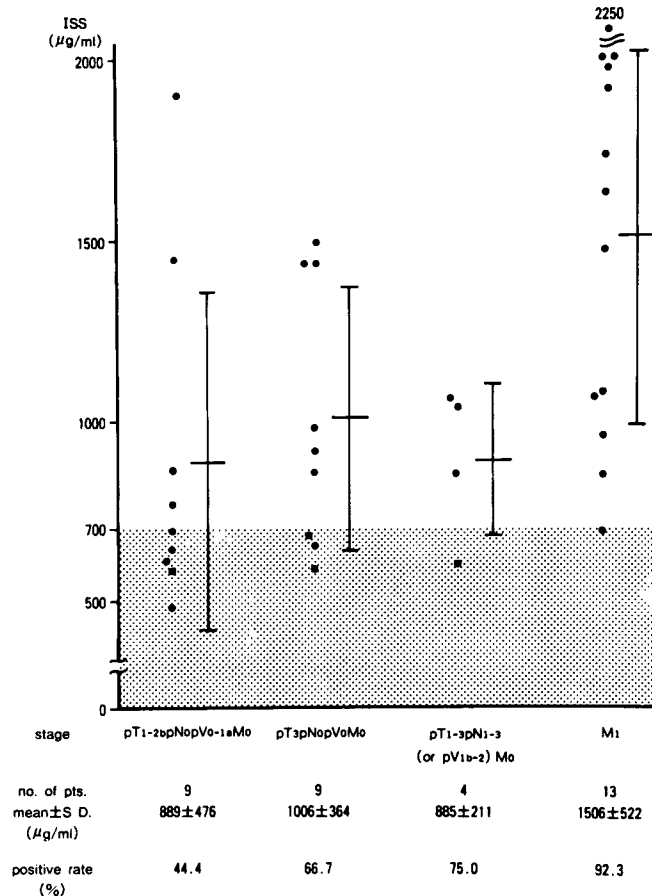


Fig. 2. ISS level in various stages of renal cell carcinoma

性率を出すと、34例全体では67.6%であり、これをstage別にみるとpT1-2b pN0 pV0-1a Mo群は37.5%、pT3 pN0 pV0-1a Mo群66.7%、pT1-3 pN1-3 (or pV1b-2) Mo群75%、M1群84.6%という結果であった。また、pT1-2b pN0 pV0-1a Mo群とM1群の陽性率の間に有意差を認めた ($P < 0.05$)。

2) 腎癌症例におけるISS値とその陽性率 (Fig. 2)

ISS値の腎癌症例におけるstage別の平均値は、pT1-2b pN0 pV0-1a Mo群(9例)は $889 \pm 476 \mu\text{g/ml}$ 、pT3 pN0 pV0-1a Mo群(9例)は $1006 \pm 364 \mu\text{g/ml}$ 、pT1-3 pN1-3 (or pV1b-2) Mo群(4例)は $885 \pm 211 \mu\text{g/ml}$ 、M1群(13例)は $1506 \pm 522 \mu\text{g/ml}$ であった。IAPと同様にいずれも正常上限値を超えており、やはりIAPと同様にM1群で特に高値である傾向が認められた。

ISSの正常上限以上の例を所見陽性としてその陽性率を出すと、35例全体では71.4%とIAPをわずかに上回っていた。そのstage別の陽性率はpT1-2b

pN0 pV0-1a Mo群で44.4%、pT3 pN0 pV0-1a Mo群66.7%、pT1-3 pN1-3 (or pV1b-2) Mo群75%、M1群92.3%という結果であり、先のIAPと同様にpT1-2b pN0 pV0-1a Mo群とM1群の陽性率の間に有意差を認めた ($P < 0.05$)。

このようにIAPの陽性率はISSとはほとんど同じであったが、ISSの方がIAPより若干高いという所見であった。

3) IAP値とISS値の相関性 (Fig. 3)

Fig. 1, 2で示した実測値をもとに、IAP値とISS値の相関性について検討したのがFig. 3である。両者は相関係数0.957と非常に高い相関性を示した。

4) 臨床経過における各値の変化 (Table 1)

治療前に高値を示した症例につき、根治的腎摘除術後の臨床経過とマーカーの値の変化との関連性を、治癒切除されたと考えられる群(pT1-2b pN0 pV0-1a MoとpT3 pN0 pV0-1a Mo)と非治癒切除群(M1)の2群にわけて、手術後1カ月目、3カ月目の時点で検討した。

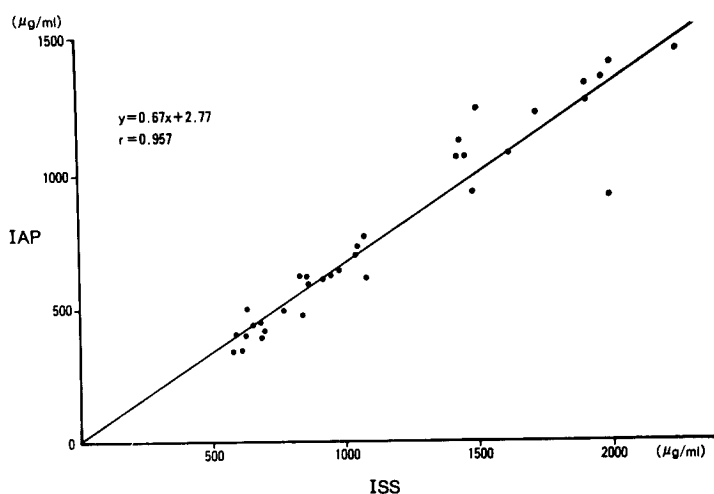


Fig. 3. Correlation between IAP and ISS level

Table 1. Changes of IAP and ISS levels after treatment

stage	変動様式	IAP		ISS	
		治療後1月	治療後3月	治療後1月	治療後3月
pT ₁₋₃ N ₀ V ₀₋₁ M ₀ 群 (腫瘍完全摘出例)	前高値→更に高値	40%(2/5)	25%(1/4)*	67%(4/6)	25%(1/4)*
	前高値→低下	60%(3/5)	—	33%(2/6)	—
	前高値→正常値	—	75%(3/4)	—	75%(3/4)
M ₁ 群 (腫瘍転移残存例)	前高値→更に高値	71%(5/7)	100%(4/4)	100%(3/3)	100%(4/4)
	前高値→低下	29%(2/7)	—	—	—
	前高値→正常値	—	—	—	—

*: 同一症例 (のちに再発)

マーカーの治療後の変化の様式により、便宜上①治療前値以上の高値を持続した群、②治療後低下したが正常上限値以上であった群、③治療後正常値となった群、という3群にわけた。

〔IAP〕治療切除群では治療後1カ月目の時点で5例中3例60%が前値より下降しており、3カ月目の時点では4例中3例75%が正常値まで下降していた。腫瘍転移残存群では下降傾向はほとんど認められず、3カ月目の時点ではすべて治療前値以上の高値を維持していた。

〔ISS〕ほぼIAPと同様の変化を示しており、治療切除群では3カ月目の時点で4例中3例75%が正常値となっており、逆に腫瘍転移残存群では全症例が治療前値以上の高値を維持していた。

なお、治療切除群の中で3カ月目においてもIAP、ISSともに高値を維持していた症例は同一症例であり、その数カ月後に画像診断にて再発を認めた。

以上の結果より、IAP、ISSともに臨床経過とある程度相関して変動することが示された。

5) IAP、ISSの治療前値と生存率との関係 (Fig. 4, 5)

IAP、ISSの治療前値と生存率との関係を、M₁の症例のうちで治療前値が高値を示したものについて検討した。正常上限値の2倍以上の値であった群と2倍以下の群とにわけ、それぞれの生存率をKaplan-Meier法により算出した。

IAPでは2倍以下の値の群での1年生存率は30%であり、2倍以上の値の群ではそれよりも不良であった。また全体の生存率曲線も2倍以下群の方が2倍以上群よりも良好な傾向を示した (Fig. 4)。

ISSにおいてもIAPとほぼ同様で、2倍以下群での1年生存率は53.3%で2倍以上群よりも良好で、全体の生存率曲線も2倍以下群の方が2倍以上群よりも良好な傾向を示し、両群間に有意差 (P<0.05, generalized Wilcoxon法)を認めた (Fig. 5)。

以上のことより、M₁の症例においてはIAP、またはISSの治療前値が正常上限値の2倍以上の高値を示した場合、2倍以下の上昇例に比して予後が不良で

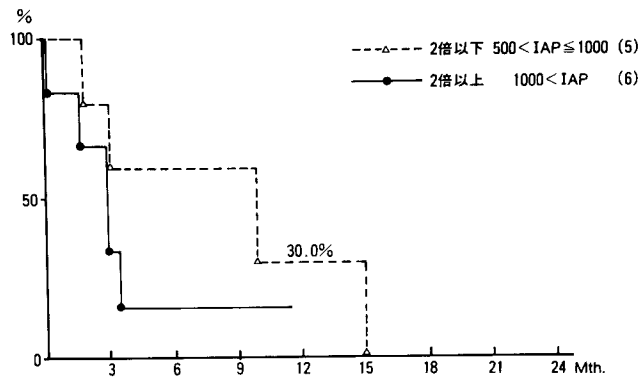


Fig. 4. Comparison of survival rate and pretreatment IAP level in the M_1 patients

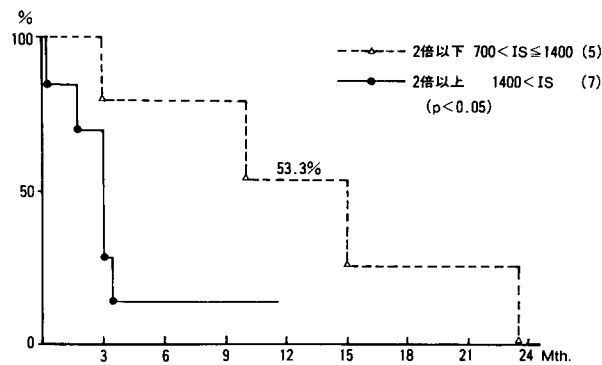


Fig. 5. Comparison of survival rate and pretreatment ISS level in the M_1 patients

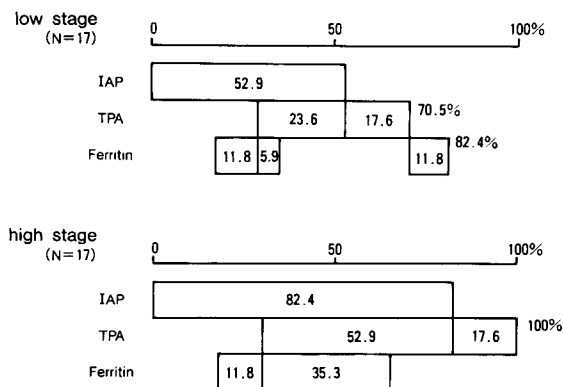


Fig. 6. Positive rate in the combination assay for IAP, TPA and ferritin

あるという傾向が認められた。

6) IAP または ISS と他の腫瘍マーカーとの combination assay の検討 (Fig. 6, 7)

IAP もしくは ISS のどちらか一方と、他の一般

的腫瘍マーカーとされる TPA, ferritin との併用の有用性について検討した。

IAP と TPA, ferritin の三者を併用すると, high stage 群である $pT_{1-3}pN_{1-3}$ (or pV_{1b-2}) M_0 と M_1

においては IAP 単独での陽性率は 82.4% であり, ferritin との併用では陽性率に変化はなかったが, TPA と併用すると陽性率は 100% となった. これに対し, low stage 群である $pT_{1-2}pN_0pV_{0-1a}M_0$ と $pT_{3-4}pN_0pV_{0-1a}M_0$ では, IAP 単独で 52.9% であったのが TPA との併用で 70.5% と上昇し, さらに ferritin を加えると 82.4% にまで上昇した (Fig. 6).

ISS との併用においても IAP の場合とほぼ同様の結果であり, high stage 群では ISS 単独での陽性率 88.2% から TPA の併用で 100% となり, 一方 low stage 群では ISS 単独で 55.6% であったものが三者の併用で 83.3% にまで上昇した (Fig. 7).

以上のことより, IAP もしくは ISS のどちらか

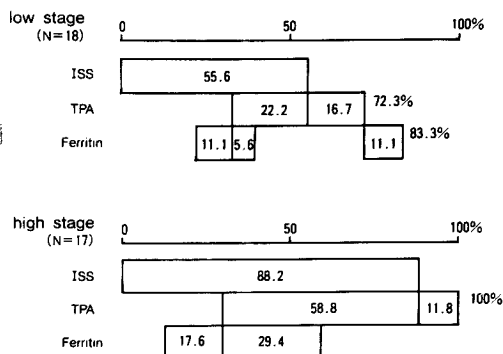


Fig. 7. Positive rate in the combination assay for ISS, TPA and ferritin

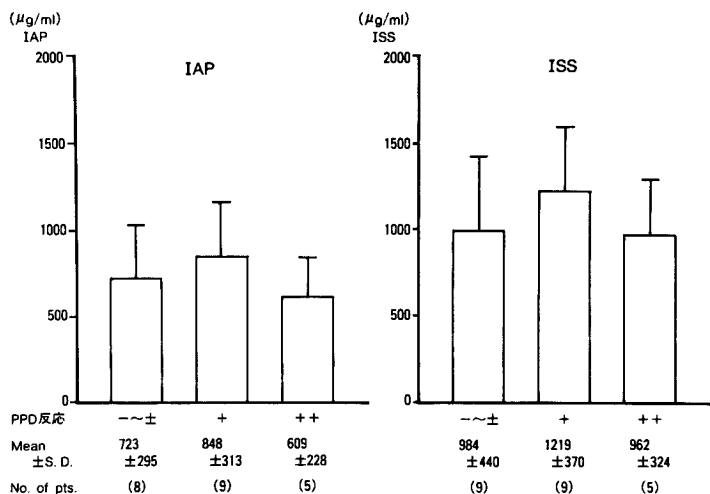


Fig. 8. Correlation between PPD response and IAP or ISS level

一方と, TPA, ferritin の三者における併用はきわめて有意義と考えられた. 特に low stage 群においてこれらのマーカーのうちのいずれかを用いれば陽性率は 80% 台にまで上昇するので, 臨床的に意義があると考ええる.

7) IAP, ISS 値と PPD 反応の関係 (Fig. 8)

IAP, ISS が免疫機序との関連性が高いことから, 患者の免疫能を示す臨床的指標である PPD 反応との関係について検討した. PPD 反応を便宜上—またはは ± の群, + の群, ++ の群と 3 群にわけて検討したところ, 明らかな負の相関は認められなかったが, 両者ともに PPD 反応 ++ の群の平均値がいちばん低い値を示した.

考 察

一般に腫瘍マーカーとは, 正常人においても微量に

存在するが癌化した細胞から異常に産生され, 生化学的に測定可能な物質のことをいう. この意味においては IAP, ISS などはその定義から逸脱している. しかし癌の存在下において生体の二次的な免疫反応により増加してくるこれらの物質も, 最近では広義の腫瘍マーカーとして解釈されることが多い.

IAP と ISS は種々の免疫抑制作用を有している⁶⁻⁸⁾ ことより, 免疫抑制因子として一括されている. 両者の物質性状はよく似ており, IAP の分子量約 50,000, 等電点 3.0, 糖含有率 31.5%⁷⁾ に対し, ISS は分子量 52,000, 等電点 2.7~3.3, 糖含有率 13%⁸⁾ と報告されている.

IAP が高値を示す癌としては, 肺癌⁷⁾, 胃をはじめとする消化器癌^{7,9,10)}, 血液癌⁷⁾, 頭頸部癌^{11,12)} などが報告されている. また, 膀胱癌と前立腺癌の進行例で高値をとり陽性率が高いことが示されている¹³⁾.

腎癌においては high stage 群で高値をとり, high stage 群100% (9例), low stage 群58% (12例中7例) の陽性率であったとの報告²⁾や, high stage 群77.8% (9例中7例), low stage 群7.1% (14例中1例) の陽性率であったという報告³⁾がある。

著者らの結果でも high stage 群の陽性率は82.4% (17例中14例), low stage 群では52.9% (17例中9例)であり, また high stage 群で平均値は高い傾向がみとめられている。この結果は前述した報告とほぼ一致した。また臨床経過との相関性について, Ueda²⁾や星野¹⁴⁾はある程度相関して IAP の値が変化することを示しており, これについても著者らの結果はほぼ同様の傾向であった。

IAP と ISS の著者らの測定結果では, ISS の陽性率が IAP よりも若干高かったが, 両者の陽性率はほとんど一致しており, 一致しなかったのは IAP 陰性で ISS 陽性であった2例のみ (34例中2例)であった。そして IAP, ISS とともに stage の進行に伴って陽性率が上昇していたこと, 臨床経過とある程度相関して変化したことなどより, 両者とも腎癌患者のモニタリングに有用なマーカーとなりうることが示唆された。

このように非常によく似た傾向を示す IAP と ISS であり, 実際その実測値は著者らの検討では両者は相関係数0.957と非常に高い相関性を示した。他の研究報告^{4,5,11)}もほぼ一致した成績となっている。ただ胃癌を対象とした咲田⁴⁾の報告では, stage 別の陽性率で ISS が IAP を上回っていたとしており, その理由として ISS の等電点泳動が IAP のそれより広い pI (等電点) 領域を包含していることによるのではないかと推論している。一方, 生越⁵⁾は同じ胃癌患者において両者とも陽性率はあまり高くなく, その中でも IAP の方が ISS よりもやや上回っていたと報告しており, いまだ検討の余地があるものと考えられた。

また, IAP と ISS の治療前の値が患者の予後と関連するかどうかという検討において, 患者数, 観察期間の点で不十分な検討ではあったが, 正常上限値の2倍以上の高値を示した群で予後が不良である傾向が認められたことは注目される。他の癌では酒井¹⁵⁾が肺癌症例で, また Yamanaka ら¹²⁾が頭頸部癌で予後の悪い症例ほど ISS 値が高いとの報告をしている。このように免疫抑制物質が予後決定因子となりうるものが推測されるが, その裏付けとしてこれら免疫抑制物質が癌患者の免疫能を表す一つの指標であることが示唆されている。咲田⁴⁾や菊地⁹⁾のように PPD 反

応, IAP, ISS の値が負の相関を示したとの報告があり, またわれわれの検討では明らかな負の相関は認められなかったものの, PPD 反応性の群での IAP, ISS の平均値が最も低かったことから免疫能との関係が少なからず推測された。さらに実験的には石田⁷⁾が IAP を担癌マウスに投与することにより癌の増殖が促進されたと報告している。

以上のごとく腎癌における IAP と ISS の腫瘍マーカーとしての有用性は高いといつてよい。つぎにこれらと他のマーカーとの combination assay の意義について考察する。

IAP と ISS は前述したごとく非常に相関性が高いということより, この両者を同時に測定することはほとんど臨床的に意味がないものと考えられる。そこでこれらとは性質が異なり, しかも腎癌においてある程度腫瘍マーカーとしての有用性が示されている TPA¹⁶⁾と ferritin¹⁷⁾に着目し, この二者と IAP もしくは ISS の三者での併用について検討した。low stage 群において, IAP や ISS が陽性とはならない部分を TPA と ferritin によりかなりの率でカバーすることができ, どちらの組合せでも80%を超えるという結果であった。これは, IAP や ISS といった免疫抑制物質と TPA, ferritin という正常組織抗原物質の増産機序の相違によるものと考えられる。

以上の結果より, 腎癌において IAP もしくは ISS と TPA, ferritin の三者を併用することにより, そのいずれかを治療上のモニタリングに活用しうる率をかなり上昇させることができ, 臨床的に有意義であると考えられた。

結 語

腎癌症例において IAP と ISS を測定し, その腫瘍マーカーとしての意義につき検討した。その結果以下のことが判明した。

1) IAP, ISS とともに各 stage 別の平均値は正常上限値を上回り, 特に M₁ 群で高値を示した。また両者の実測値は非常によく相関した。

2) 両者とも stage の進行に伴ってその陽性率は上昇した。

3) 両者とも臨床経過とある程度相関して変動する傾向が認められた。

4) 有転移症例において, 正常上限値の2倍以上の高値群は2倍以下の群に比して予後不良な傾向が両者ともに認められた。

以上のことより, IAP, ISS は腎癌における腫瘍マ

ーカーとして有用であると考えられた。

5) IAP もしくは ISS と TPA, ferritin の三者での combination assay は臨床的に有意義であると考えられた。

文 献

- 1) 山崎清仁, 熊本悦明, 塚本泰司, ほか: 腎癌における腫瘍マーカーの臨床的検討—TPA, Ferritin, IS 物質の三者における比較検討—. 日泌尿会誌 **79**: 28-34, 1988
- 2) Ueda T: Serum immunosuppressive acidic protein in renal cell carcinoma. *Urol Res* **14**: 101-103, 1986
- 3) Iizumi T, Yazaki T, Kanoh S, et al.: Circulating immune complexes and immunosuppressive acidic protein in patients with renal cell carcinoma. *J Urol*. **134**: 1097-1100, 1985
- 4) 咲田雅一, 山根哲郎, 春日正巳, ほか: 血清 IAP 値と IS 物質値の異同についての臨床的検討. 癌と化療 **9**: 1755-1761, 1982
- 5) 生越喬二, 近藤泰理, 中崎久雄, ほか: Immunosuppressive acidic protein (IAP) と Immunosuppressive Substance (IS 物質). 癌の臨床 **29**: 987-990, 1983
- 6) 松田好史, 田村啓二, 北目文郎, 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. 医学のあゆみ **105**: 154-157, 1978
- 7) 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. 医学のあゆみ **115**: 423-433, 1980
- 8) Fujii M, Takahashi N, Hayashi H, et al.: Purification and characterization of immunosuppressive (IS) substance obtained from ascitic fluids of patients with gastrointestinal cancer. *Clin Biochem*, in press
- 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) 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. 癌の臨床 **32**: 1416-1420, 1986
- 11) 斎藤匡人, 嶽 良博, 垣内 弘, ほか: 頭頸部癌における免疫抑制因子 (IAP, IS) の臨床的意義. 日耳鼻会誌 **92**: 588-596, 1989
- 12) Yamanaka N, Harabuchi Y, Himi T, et al.: Immunosuppressive substance in the sera of head and neck cancer patients. *Cancer* **62**: 1293-1298, 1988
- 13) 公文裕巳, 那須保友, 吉本 純, ほか: 尿路性器癌における IAP (Immunosuppressive Acid Protein) の動態. 西日泌尿 **44**: 1409-1413, 1982
- 14) 星野真希夫, 富士幸蔵, 片岡肇一, ほか: 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. 泌尿紀要 **35**: 1647-1652, 1989
- 15) 酒井忠昭, 池田高明, 酒井章次, ほか: 肺癌患者の血中免疫抑制物質 (IS 物質) に関する検討. 第20回日本癌治療学会記事, 1983
- 16) 山崎清仁, 熊本悦明, 塚本泰司, ほか: 血清 Tissue Polypeptide Antigen の尿路性器癌における腫瘍マーカーとしての意義. 泌尿紀要 **33**: 1581-1589, 1987
- 17) 熊本悦明, 塚本泰司: 泌尿器科領域における血清フェリチン 血清フェリチン. 漆崎一朗編, pp. 229-234, 東洋書店, 東京, 1980

(Received on May 16, 1990)
(Accepted on August 2, 1990)