

網膜芽細胞腫における IAP（免疫抑制酸性蛋白）の測定

高橋 玲子, 山口 克宏, 玉井 信

東北大学医学部眼科学教室

要 約

免疫抑制酸性蛋白 (IAP) は、多くの悪性腫瘍において臨床経過、治療効果、予後を判定するうえで有用なマーカーである。今回は20人の網膜芽細胞腫患者の血清 IAP を測定した。6例は術前術後測定し、14例は術後のみ測定した。6例中2例において術前500 μ g/ml以上のIAP値であったが、術後はいずれも正常範囲の値となった。術前1～2週、術後1～2週、術後1カ月のIAP平均値は、 $422 \pm 225.1 \mu\text{g/ml}$ 、 $221 \pm 62.6 \mu\text{g/ml}$ 、 $297 \pm 89.8 \mu\text{g/ml}$ であり、術後にIAPは低下する傾向にあった。術後のみ測定された14例の平均は $314.5 \pm 91.6 \mu\text{g/ml}$ であった。術前値が856 μ g/mlであった症例は視神経、眼窩脂肪組織への腫瘍浸潤があり、そのため高値をとったものと思われる。今回の結果から、血液網膜柵内の腫瘍でも免疫系に変化が生ずることが示唆された。(日眼会誌 94: 593-596, 1990)

キーワード：免疫抑制酸性蛋白 (IAP), 網膜芽細胞腫

Quantitative Measurement of IAP (Immunosuppressive acidic protein) in Patients with Retinoblastoma.

Reiko Takahashi, Katsuhiko Yamaguchi and Makoto Tamai

Department of Ophthalmology, Tohoku University School of Medicine

Abstract

Immunosuppressive acidic protein (IAP) is a useful tumor marker for evaluating clinical course, therapeutic effectiveness, and prognosis of patients with various malignant tumors. In this report, we examined the serum IAP levels in 20 patients with retinoblastomas. In 6 cases, both preoperative and postoperative IAP values were examined, and in 14 cases the levels of this protein were postoperatively followed. Although 2 of 6 cases had higher levels of IAP than 500 μ g/ml preoperatively, they had decreased within the normal range (less than 500 μ g/ml) postoperatively. The mean IAP levels at 1-2 weeks before, 1-2 weeks after and 1 month after surgery were $422 \pm 225.1 \mu\text{g/ml}$, $221 \pm 62.6 \mu\text{g/ml}$, and $297 \pm 89.8 \mu\text{g/ml}$, respectively, that means IAP decreased after enucleation. In 14 cases in which this protein was examined only postoperatively the value was $314.5 \pm 91.6 \mu\text{g/ml}$. In one case with a level of 856 μ g/ml of IAP before enucleation, pathological examination revealed invasion of retinoblastoma cells to the optic nerve and orbital fat. The high level of IAP might be related to the extraocular invasion. Since the level of serum IAP decreased after enucleation, these results suggested that immunological activities might change, even though tumor cells grew within the blood retinal barrier. (Acta Soc Ophthalmol of Jpn 92: 593-596, 1990)

Key Words: Immunosuppressive acidic protein (IAP), Retinoblastoma

別刷請求先: 980 仙台市青葉区星陵町1-1 東北大学医学部眼科学教室 高橋 玲子

(平成元年6月22日受付, 平成元年11月24日改訂受理)

Reprint requests to: Reiko Takahashi, M.D. Dept. of Ophthalmol., Tohoku Univ. School of Med.
1-1 Seiryomachi, Sendai 980, Japan

(Received June 22, 1989 and accepted in revised form November 24, 1989)

I 緒 言

腫瘍免疫、血清中の免疫抑制因子に関しては漆崎らの総説¹⁾²⁾に詳しいが、最近多くのものが報告されている。進行癌患者において免疫抑制因子が産生されているのだが、それには、①免疫担当細胞が産生するもの、②癌細胞に由来するもの、③宿主主体液中に存在する抑制因子などの報告がある³⁾。最近各科領域で注目されているのが IAP (免疫抑制酸性蛋白) で、その値の変動は癌患者における治療効果判定、予後判定する上で重要なパラメーターとなっている^{4)~6)}。IAP は分子量 50,000、等電点 3.0、糖含量 31.5% の酸性蛋白で、石田³⁾、田村ら⁷⁾により癌患者血清、および腹水中から単離精製されて以来研究が進んでおり、産生場所、各種悪性腫瘍患者血清中の値、糖鎖の異なる α -1 acid-glycoprotein との違いなどが多くの報告で明らかにされてきている。悪性腫瘍マーカーとしては CEA, α -FP, カテコールアミン代謝産物, LDH, NSE, CA19-9 等が知られており⁸⁾、これらとともに IAP は有用なマーカーであるが、CEA⁹⁾, LDH⁹⁾ と異なった変動様式をとることも明らかにされている。免疫能パラメーターとの比較では IAP と α_2 -グロブリンとの間に正の相関がある一方、 γ -グロブリンや末梢リンパ球との間に相関がないこと、IAP 高値のものに PPD, DNCB 陰性例が多いことも知られており¹⁰⁾、また非腫瘍性疾患では、血沈、CRP の動きとよく一致し、IAP が acute phase reactance の一種であることも示唆されている。眼科領域ではペーチェット病で高値を示し、発作時にさらに上昇すること、また網膜芽細胞腫 3 例において術前に比べ術後に値の低下をみることを当教室山

口らが報告している¹⁰⁾¹³⁾。今回さらに 3 例を加え 6 例の網膜芽細胞腫における血清 IAP 値の術前術後の比較、手術後長期に経過観察中の症例における測定を行ったので報告する。

II 対象および方法

対象は、(1) 治療(手術)前後で IAP 測定を行なった症例(昭和62年後半以降当科初診の症例)が 6 例、(2) 治療後の測定のみを行なった症例が 14 例、計 20 例である。表 1 に術前術後測定例 6 例の臨床所見を示す。男児 4 例、女児 2 例、発見時年齢は 2 カ月から 7 歳 4 カ月であり、片眼性 5 例両眼性 1 例である。ここで進行例である症例 1 を以下に示す。

〈症例 1 Y.K. 1 歳 8 カ月、男〉

当科初診：昭和62年 5 月 21 日。

初診時所見：左眼は網膜全剝離を伴った腫瘍が硝子体腔を占める。同時に角膜径の増大、眼圧上昇を認める。

治療：昭和62年 6 月 8 日左眼眼球摘出術を施行、同年 6 月 19 日～7 月 18 日放射線照射、同年 8 月より現在に至るまで化学療法継続中である。

病理：ロゼット形成の著明な分化型、石灰化著明。視神経浸潤あり、切除断端にも腫瘍細胞(+)、さらに強膜に破壊浸潤はないが脈絡膜各層に腫瘍細胞(+)、毛細血管内にも腫瘍浸潤(+)。

術後のみ測定を行なった 14 例に各例 1 眼の眼球摘出術が施行されており、1 例は保存療法のみが施行されている。治療後測定までの経過年数は 2～33 年である。測定は細菌化学研究所で作成された抗ヒト IAP ヤギ血清を用いた免疫比濁法¹⁴⁾で行い、測定は、手術前 1～2 週、手術後 1～2 週、手術後 1 カ月の各時点で行っ

表 1 術前・術後測定例の臨床

症 例 (発症年齢、性別)	発 症 眼 (両眼か片眼か)	手術以外の治療	pTNM 分類	染色体分析
1. Y. K. (1 歳 8 カ月、男)	片眼性	放射線療法 化学療法	pT4bN0M0	46, XY
2. J. S. (2 歳 5 カ月、男)	片眼性	—	pT3aN0M0	46, XY
3. K. T. (8 カ月、男)	片眼性	放射線療法	pT3bN0M0	46, XY
4. E. S. (10 カ月、女)	両眼性	—	pT2 N0M0	46, XX
5. W. I. (2 カ月、男)	片眼性	放射線療法	pT3aN0M0	46, XY
6. E. H. (7 歳 4 カ月、女)	片眼性	—	pT3aN0M0	46, XX

た、採血は午前 9 時～12 時の間に行い、2cc 普通採血し随時当院検査室に提出した。

III 結 果

表 2 に術前 IAP を、図 1 にそのグラフを示した。小児 IAP の正常値に関しては中條らがソケイヘルニア

表 2 治療（手術）前後における IAP
($\mu\text{g/ml}$)

症例	手術前 (1～2 週前)	手術後 (1) (1～2 週後)	手術後 (2) (1 カ月後)
1	856	197	—
2	502	123	289
3	413	254	168
4	380	197	—
5	202	329	311
6	179	226	421
平均	422	221	297

患児における IAP 測定から、小児各年齢層の正常上限を $500\mu\text{g/ml}$ と報告しており⁸⁾、我々もこれに従い値を判断した。術前値では 6 例中 2 例が $500\mu\text{g/ml}$ 以上であり、最高値をとったのは先に提示した表 1 における症例 1 である。術後は 6 例中 4 例において値が低下し、すべてが正常範囲となった。術前 1～2 週の平均が $422\mu\text{g/ml}$ 、術後 1～2 週の平均が $221\mu\text{g/ml}$ 、術後 1 カ月における平均値は $297\mu\text{g/ml}$ であり、手術後 1～2 週で IAP は低下し、1 カ月後には再び上昇をみた。表 1、症例 5、6 では術前値より術後の方が高い値であるが、 $500\mu\text{g/ml}$ を越えての変動はなかった。表 3、図 2 に長期経過観察例における術後測定のための結果を示した。3 表、症例 14 は眼球摘出せず、保存療法のみで経過をみている症例である。14 例の平均は $314.5\mu\text{g/ml}$ であった。

IV 考 按

今回我々は網膜芽細胞腫 6 例における IAP 値を検

表 3 治療後長期経過症例の IAP
($\mu\text{g/ml}$)

症例	IAP	症例	IAP
1	368	8	228
2	259	9	182
3	509	10	298
4	445	11	362
5	393	12	203
6	222	13	291
7	347	14	296
		平均	314.5

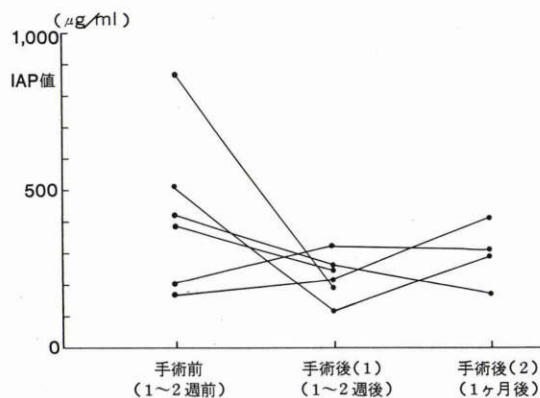


図 1 治療（手術）前後における IAP

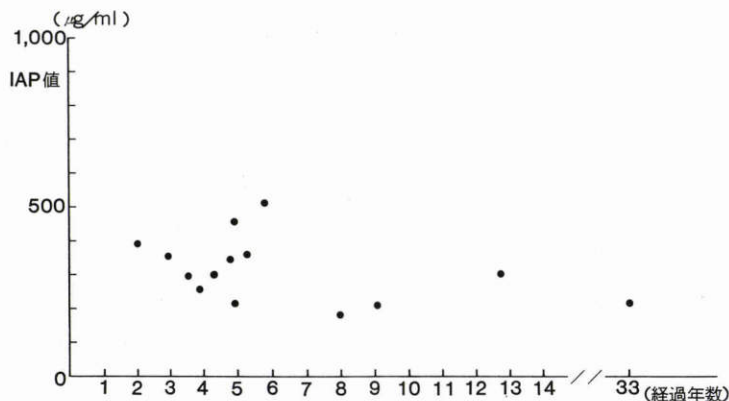


図 2 治療後長期経過症例の IAP

討した。特に進行例においては術前に高値をとり、手術により IAP 値が低下する傾向にあるという結果を得た。術前値において小児の正常とされる $500\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の例が 2 例で、術前術後ともに正常範囲のものが多かったのは、悪性腫瘍でも眼球内という発生部位の特殊性のためと考えられる。ただし手術前後で平均値は約半分の値に低下し、すべてが正常範囲の値となり、術前の腫瘍の存在のため高値をとったり、正常範囲の症例でも症例本来の値を上るせされた値になっていることが考えられる。胃癌など他科悪性腫瘍における値より、値の変動こそ小さいが何らかの免疫系の変化を想定することができる。中でも術前値 $856\mu\text{g}/\text{ml}$ と高値を示した症例 1 は、視神経、眼科脂肪織へと眼球外腫瘍浸潤のみとめられた進行例であり、そのために特に高値であったものと考えられる。逆にこのことは、網膜芽細胞腫において術前 IAP が $500\mu\text{g}/\text{ml}$ を越えて高値を示すときは眼球外への腫瘍浸潤をつよく疑わせると考えられる。ただし、今回他の 5 例においてはみられなかったが、眼球内に腫瘍がとどまっても著明なぶどう膜浸潤、隅角部への圧迫浸潤等ある場合では同様に高い IAP 値をとり得ると考えられる。尚、麻酔、手術も一時的に IAP 値を変動させることが考えられるが、菊地らは術後 1～2 週に上昇しさらに 5 週目にはほぼ一定の値におちつくと報告している⁹⁾。今回は術後 1～2 週ですでに低値のものが多く、さらに 1 カ月後の値においてはこれらの影響を考えなくともよいと思われる。IAP はマクロファージ、多核白血球、肝細胞で産生されることが明らかになっており¹⁾、また石田らによると IAP の作用のうちでも特に、in vivo における腫瘍増殖促進効果、in vitro におけるリンパ球幼若化反応抑制などは suppressor マクロファージの誘導に起因するとされている。今回の結果で興味深いのは、血液一網膜柵内に発生増殖する腫瘍が存在する場合、眼球外浸潤がないと考えられる場合でも IAP に変動を与えることである。腫瘍が増殖する際出てくる免疫複合体により、マクロファージ刺激から IAP 産生がおこり IAP による suppressor マクロファージの誘導から結果的に免疫抑制状態へと、一連の変化が進んでゆくものと考えられる。今回の結果は当教室竹田ら¹⁰⁾が現在行っている眼内液中の IAP 測定結果と合わせて今後眼球内外の suppressor マクロファージの動向を考えるうえで重要な手がかりになると考えられる。さらに診断技術の進んだ今日でも、PHPV、コー

ッ病、未熟児網膜症、先天性白内障など白色瞳孔を呈する疾患と網膜芽細胞腫との鑑別は困難な例があり¹⁷⁾、眼球摘出にいたる例もあるのが現状である。そのような臨床診断の面でも術前 IAP 値は有用なマーカーとなる可能性が考えられる。

文 献

- 1) 漆崎一郎：血清中の免疫抑制因子 Minophagen, Medical Review 22: 260—270, 1977.
- 2) 漆崎一郎, 石谷邦彦：腫瘍免疫と抑制因子, 癌と化学療法 7: 1096—1104, 1980.
- 3) 田村啓二, 柴田芳実, 石田名香雄：免疫抑制酸性蛋白, 第 5 回阿蘇シンポジウム, 癌と免疫, 57—71, 南山堂, 東京, 1982.
- 4) 丹野恭夫, 荒井澄夫, 滝島 任：各種疾患における血中 Immunosuppressive acidic protein (IAP) の測定とその意義, 日本臨床免疫学会誌 161—167, 1981.
- 5) 菊地 秀, 平山 隆, 館田 朗, 他：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, 癌と化学療法 2: 289—294, 1979.
- 6) 渡辺元裕, 沼田政志, 田代直也：口腔癌患者血清中の免疫抑制酸性蛋白 (IAP) の臨床的意義, 日口外会誌 26: 1415—1421, 1980.
- 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測定意義, 医学のあゆみ 115: 423—433, 1980.
- 8) 中條俊夫, 橋都浩平, 牧野駿一郎, 他：IAP (Immunosuppressive acidic protein) と小児癌, 小児外科 18: 41—48, 1986.
- 9) 荒木英爾, 秋田ちえみ, 山口美枝子他：悪性腫瘍患者血清中の免疫抑制酸性蛋白に関する研究, 癌の臨床 26: 893—895, 1980.
- 10) 山口克宏, 横山尚彦, 菅野陳一郎, 他：ぶどう膜炎患者の血清免疫抑制酸性蛋白, 眼臨 82: 1135—1137, 1988.
- 11) 山口克宏, 横山尚彦, 菅野陳一郎, 他：ぶどう膜炎患者の血清免疫抑制酸性蛋白, 眼紀 38: 1829—1832, 1987.
- 12) 山口克宏, 高橋玲子, 玉井 信：網膜芽細胞腫における血清免疫抑制酸性蛋白, 眼紀 39: 2334—2336, 1988.
- 13) Yamaguchi K, Yokoyama T, Kanno C, et al: Immunosuppressive acidic protein in Behçet's disease. Am J Ophthalmol 105: 213—214, 1988.
- 14) 三浦利彦, 寺崎 茂, 大内栄悦：免疫比濁法による血清 IAP 定量について, 臨床病理 33: 1155—1159, 1985.
- 15) 菊地 秀：がん患者血清中の免疫抑制酸性蛋白 (IAP) に関する臨床的研究, 日本外科学会誌第 85 回 4: 283—299, 1984.
- 16) 竹田洋介, 山口克宏, 石黒誠一, 他：眼内における免疫抑制酸性蛋白の存在とその量的意義, 日眼会誌増刊号 93: 265, 1989.
- 17) 高橋玲子, 玉井 信：白色瞳孔における IAP, 準備中, 1989.