原 著

諸疾患における血漿プロテアーゼの相関にかんする研究
 ——血液疾患および肝疾患におけるプレカリクレイン,
 エンザイム・インヒビターに関して——

千葉 陽一* 相原 守夫* 石原 弘子* 羽根田やえ子*
 近江 忠尚* 木村あさの* 清野 義郎* 吉田 豊*

Study on correlation of plasma proteases in various diseases
 —Especially on plasma prekallikrein and enzyme inhibitor
 in hematological diseases and liver diseases—

Yoichi CHIBA*, Morio AIHARA*, Hiroko ISHIHARA*,
 Yaeko HANEDA*, Tadahisa OHMI*, Asano KIMURA*,
 Yoshiro SEINO* and Yutaka YOSHIDA*

Key words : plasma prekallikrein, protease inhibitor, liver
 disease, hematological disease

We have investigated plasma kallikrein system in various diseases. This study was undertaken to elucidate the mechanism changing the level of these factors in various disorders.

Factors of plasma kallikrein system were measured with TAME hydrolysis method introduced by R.W. Colman. Factors in fibrinolytic system were measured with plasminogen free fibrin plate. Protease inhibitors (α_1 antitrypsin, α_1 antichymotrypsin C-1 inactivator, Inter α_1 trypsin inhibitor, antithrombin III, α_2 Macroglobulin) were measured by paltigen plates.

In 42 cases of hematological diseases, although the value of prekallikrein and enzyme inhibitor changed according to the patient's condition, only prekallikrein and plasminogen showed high correlation suggestive of the hypothesis that prekallikrein level changed due to the consumptive or degradation process. Enzyme inhibitor paralleled with α_2 macroglobulin but not with C_1 inactivator. This result was differ from in vitro investigation with purified materials.

In 89 cases of liver diseases, the value of prekallikrein showed parallel changes with that of enzyme inhibitor. They showed good correlation with antithrombin III, C_1 inactivator. In 25 cases of liver cirrhosis, it was obvious that prekallikrein and enzyme inhibitor correlated well with TP, A/G, Proth. T, HPT, anti-

* 弘前大学医学部第一内科学教室〔〒036 弘前市在府町5〕, First Department of Internal Medicine, Hirosaki University School of Medicine, Hirosaki, Japan.

thrombin III, C₁ inactivator.

This study clearly defined that in liver diseases, the prekallikrein and enzyme inhibitor changed the value according to the state of synthetic function of the liver, while in hematological diseases, the value changed according to the consumptive mechanism of the factors.

はじめに

われわれは内科諸疾患における血漿カリクレイン系因子を測定し発表してきた¹⁾²⁾³⁾。血液疾患、とくに DIC におけるカリクレイン系因子の変動は主としてその活性化・消費・分解による病態を反映し、一方肝障害時の変動は合成障害によるものと考えられる。かかる見解の妥当性を吟味しようとして、血漿プレカリクレイン、エンザイム・インヒビターおよび諸プロテアーゼ等を血液疾患、肝疾患につき検討したので報告する。

I. 方 法

血漿カリクレイン系因子は R.W. Colman の方法⁴⁾にもとづき測定した。線溶系因子は Plg. free フィブリン平板を用い、Plg. は Partigen 板によっても測定した。諸血漿蛋白分解酵素インヒビターは M-Partigen (Behringwerke) を用いて α_1 AT, α_1 antichymotrypsin (α_1 AX と以下略), Inter α_1 trypsin inhibitor (IaI), C-1 inactivator (C₁INH), AT III および α_2 M を測定した。

検査症例は血液疾患患者計42例で、その内訳は AML 9 例、骨髓増殖性疾患 6、リンパ増殖性疾患 9、多発性骨髓腫 4、骨髓癌 7、諸種貧血患者 7 である。諸肝疾患患者89例でその内訳は結果データーに括弧で示す。

II. 結 果

カリクレイン系因子の正常値は Spontaneous activity (以下Sと略す) $11.4 \pm 3.0 \mu\text{M}/\text{ml} \cdot \text{h}$, プレカリクレイン (K) $112.0 \pm 20.0 \mu\text{M}/\text{ml} \cdot \text{h}$, Enzyme inhibitor (EI) 1.11 ± 0.14 であった。その各疾患における測定値はすでに報告してあるが¹⁾, 線溶系因子との相関を検討すると以下の結果が得られた (*有意確率5%以下, **有意確率1%以下, -は逆相関を示す)。

AML; *K と EI, Plasmin (Pl) と -Anti-plasmin (Apl), Activator (Act) と -Apl, **Apl と -Plasminogen (Plg), リンパ増殖性疾患; **K と Pl, Apl と -Plg, 骨髓癌症; **Act と -Apl, *Pl と Act, Pl と -Apl, Pl と Plg, Act と -Plg, 諸貧血; EI と -Apl, 骨髓増殖性疾患および骨髓腫では有意相関をみた因子の組合せはなかった。表1にこれ

Table 1 Correlation coefficient in hematological diseases

Disorders	Between plasminogen and		Between enzyme inhibitor and	
	prekallikrein	enzyme inhibitor	antiplasmin	plg. activator
AML	0.330	-0.181	-0.415	-0.293
Myeloproliferative disorders	-0.273	0.217	0.244	0.595
Lymphoproliferative disorders	0.342	0.034	0.178	-0.104
Multiple myeloma	-0.019	-0.698	0.586	-0.756
Bone marrow carcinomatosis	*0.853	-0.162	0.201	-0.046
Various anemias	-0.035	0.449	*-0.949	-0.003

* significant value of probability less than 2%

Table 2 Correlation coefficient between prekallikrein, enzyme inhibitor and various protease inhibitors in 89 cases of liver diseases

Protease inhibitors	Prekallikrein	Enzyme inhibitor
Alpha 1 antitrypsin	-0.155	-0.132
Alpha 1 antichymotrypsin	0.014	-0.045
Inter alphasitrypsin inhibitor	**0.516	0.188
CI inactivator	0.154	*0.307
Antithrombin III	**0.423	*0.268
Alpha 2 macroglobulin	-0.026	-0.161

significant ** P<0.01, * P<0.02

Table 3 Correlation coefficient in liver cirrhosis

Each column, upper line showed the value of decompensated state and lower line showed that of compensated state

Parameters	Prekallikrein	Enzyme inhibitor	Antithrombin III
Kallikrein	0.383 -0.133	-0.086 -0.298	**0.684 -0.051
TP, A/G	0.365 **0.780	0.425 **1.000	0.108 0.358
T. Cholesterol Ch. Esterase	0.482 **0.734	**0.727 **1.000	0.591 0.359
Proth. T. (sec)	*-0.717 -0.779	** -0.771 -0.677	*-0.774 0.287
HPT (%)	**0.839 0.003	0.407 -0.306	-0.005 **0.876
ICG (%)	*-0.721 -0.297	-0.310 0.183	-0.506 -0.703
Alpha 1 antitrypsin	0.458 -0.243	-0.003 -0.173	**0.708 -0.156
Alpha 2 antichymotrypsin	0.575 0.543	0.220 0.554	**0.756 **0.798
Inter alpha trypsin inhibitor	*0.678 0.391	0.321 0.511	**0.770 **0.752
CI inactivator	*0.626 0.120	**0.761 0.004	0.317 0.420
Antithrombin III	**0.685 0.488	0.364 0.346	
α_2 Macroglobulin	0.237 -0.006	-0.178 -0.233	0.164 0.077

significant ** P<0.01, * P<0.04

ら血液疾患群での Plg と EI との相関をみた
一部を示した。骨髓癌症の全例とも松田の DIC

基準を満たしておったもので Plg と K は正相
関を示していた。

次に上記症例から EI が 0~0.3, 0.3~0.6, 0.6~1.0, 1.0~1.2, 1.2~1.5unit の各群から 4 例づつ, 計 20 例の血漿サンプルを選び諸蛋白分解酵素インヒビターを測定した. EI とは以下の相関係数が得られた. α_2M 0.318, AT III -0.262, α_1AT -0.290, C_1INH -0.203, Apl 0.116, α_1AX -0.134, K 0.369, Plg 0.291 であり K に対しては α_2M 0.054, AT III 0.435, α_1AT -0.148, C_1INH -0.045, Apl -0.235, α_1AX 0.110, Plg 0.633 で, ここでも K と Plg のみに有意正相関がみられた.

肝疾患全例での K および EI の値は 98.4 ± 37.8 および 0.97 ± 0.41 であった. 各群でみると非代償性肝硬変症 (11 例) 39.6 ± 25.7 , 0.48 ± 0.57 , と激減し, 代償性肝硬変症 (10 例) 87.2 ± 25.7 , 0.84 ± 0.26 , 肝癌 (6 例) 54.3 ± 20.2 , 0.86 ± 0.34 , 持続性肝炎 (9 例) 119.8 ± 35.0 , 1.10 ± 0.34 , 活動性慢性肝炎 (12 例) 83.2 ± 18.7 , 0.87 ± 0.15 , 非活動性慢性肝炎 (8 例) 98.4 ± 20.7 , 1.21 ± 0.24 , 急性肝炎急性期 (9 例) 56.8 ± 16.4 , 0.78 ± 0.89 , 急性肝炎回復期 (11 例) 98.4 ± 37.8 , 0.97 ± 0.41 であった. K と EI は一致した変動を示す傾向があり $r=0.601$, $P<0.01$ の有意相関がみられた. また, 諸蛋白分解酵素インヒビターの間には表 2 に示す相関係数が得られた. すなわち K と AT III, $I\alpha I$, EI と AT III, C_1INH に高い相関を示す.

K および EI の減少を示した肝硬変について検討した. 非代償性肝硬変では K と EI は $r=0.71$, $P<0.01$, 代償性肝硬変では $r=0.74$, $P<0.01$ と高い相関を得た. その蛋白分解酵素インヒビター, 肝機能成績との相関を表 3 に示した. 代償性のものに肝機能成績と平行するものが多く, 非代償性のものに蛋白分解酵素インヒビターと平行をみることが多い.

III. 考 察

以上の結果から血液疾患では K , Plg , AT III が並行して変動することが多く, 凝固線溶とともに血漿カリクレイン系も活性化, 消費される

機序が主として考えられる. 肝疾患では多くの凝固因子低下は合成障害, 異常蛋白構造発現, 蛋白分解の分解障害または蛋白分解酵素インヒビターの低下等による消費分解亢進によるとされている⁵⁾⁶⁾⁷⁾. 代償性肝硬変で K , EI が TP, Choline esterase 等の肝機能とよく並行することから血漿カリクレイン系の変動は主として合成障害によると思われる. しかし非代償性では蛋白分解酵素インヒビターとも並行しており, 消費による機序も加味されると推測される.

文 献

- 1) 千葉陽一, 羽根田やえ子, 瀬川政信, 清野義郎, 岡本勝博, 吉田 豊: 血漿カリクレイン系因子測定の臨床的意義. 臨床血液, 19; 214~220, 1978.
- 2) 千葉陽一, 羽根田やえ子, 瀬川政信, 清野義郎, 岡本勝博, 吉田 豊: カリクレイン系と凝固線溶の関連にかんする研究 (第 2 報) —カリクレイン系と線溶因子の相関について—. 臨床血液, 19; 745, 1968.
- 3) 千葉陽一, 相原守夫, 羽根田やえ子, 石原弘子, 田辺和彦, 瀬川政信, 清野義郎, 吉田豊: カリクレイン系と凝固線溶の関連にかんする研究 (第 3 報) —血中 Protease inhibitor との関係. 日血会誌, 41; 275, 1978.
- 4) Colman, R. W., Girey, G. J. D., Zacest, R. and Talamo, R. C.: The human plasma kallikrein-kinin system, in Progress in Hematology Vol. 7 eds. Brown, E.B., Moore, C.V., Grune and Stratton, New York, 1971, pp. 255~298.
- 5) Laurell, C.B. and Jeppson, J. O.: Protease inhibitors in plasma in The Plasma Protein Vol. 1, ed. Putnam, F.W., Academic press, New York, 2nd ed., 1975, pp. 246~257.
- 6) Ratnoff, O. D.: The hemostatic defects of liver disease in Hemostasis, eds. Ogston, D., Bennett, B., John Wiley and Sons, London, 1977, pp. 446~466.
- 7) 吉村良之介, 佐竹克介: 生理的凝固線溶阻止物質の臨床, 3. 肝, 胆, 脾. 臨床血液, 19; 927~933, 1978.