泌尿器系悪性腫瘍患者における血清蛋白異常

第2報 臨床経過と血清蛋白の変動

	近	藤	猪	一	郎 ^{*1}
	塩		崎		洋 ^{*1}
	公	平	昭	男 ^{*1}	
	村	山	鉄	郎 ^{*1}	
神奈川県立成人病センター	田	中	利	彦 ^{*2}	
	松	崎		稔 ^{*3}	
	塩	田	善	朗 ^{*3}	
	有	田	禎	二 ^{*3}	
	饗	場	弘	道 ^{*4}	

DYSPROTEINEMIA IN MALIGNANT TUMORS OF THE UROGENITAL SYSTEM

II. SERUM PROTEIN CHANGES AND CLINICAL COURSE

Iichiro Kondo*, Hiroshi Shiozaki*, Akio Kodaira*, Tetsuro Murayama*,
Toshihiko Tanaka**, Minoru Matsuzaki***, Yoshiro Shioda***,
Teiji Arita*** and Hiromichi Aiba****

Department of Urology*, Radiology**, Internal Medicine*** and Clinical Laboratory****,
Kanagawa Prefectural Hospital Center for the Adults

In our previous report, we demonstrated that there were significant changes in several serum proteins in patients with malignant tumors of the urogenital system and suggested that measurement of these proteins would be helpful for evaluation of the clinical stage in these patients.

In this report, we analyzed the changes of the serum proteins such as prealbumin (Pre), α_1 -acid glycoprotein (α_1 -AG), α_1 -antitrypsin (α_1 -AT), α_2 -HS glycoprotein (α_2 -HS), ceruloplasmin (Cp), haptoglobin (Hp) and transferrin (Tf), by the quantitative measurement by the use of Behringwerke Partigens, particularly along with the clinical course of 81 cases of malignant tumors of the urogenital system.

Our findings were summarized as follows.

1) In improved group, all of measured serum proteins returned to the normal range as the illness improved.

2) In aggravated group, changes of the serum proteins became more pronounced as the illness progressed. It was significantly noted that α_1 -AG, α_1 -AT, Cp and Hp increased and Pre, α_2 -HS and Tf decreased in cancer of the bladder, α_1 -AG increased and Pre and Tf decreased in cancer of the prostate, Hp increased and Pre and Tf decreased in the tumors of the testicle, and α_1 -AG, α_1 -AT and Hp increased and α_2 -HS and Tf decreased in tumors of other organs.

3) Surgical operation and irradiation therapy resulted in increases of α_1 -AG, α_1 -AT, Cp and Hp of various degree for about two months.

*1 泌尿器科   *2 放射線科   *3 内科

*4 検査科

- 4) Estrogen administration into cancer of the prostate yielded a decrease of α_1 -AG and an increase of Cp. Estrogen produced more pronounced changes than tumor itself and infection.
- 5) α_1 -AG, α_1 -AT, Cp and Hp showed moderate changes in the presence of infection. In aggravated group, however, tumor itself produced more pronounced changes on these proteins than infection.
- 6) Decreases of Pre, α_1 -AG and Hp and an increase of Cp were observed in cases with hepatic dysfunction.

It is concluded that changes of these serum proteins reflected clinical course fairly well, that is, whether patients with malignant tumors of the urogenital system improved or aggravated, and that the follow-up of the serum protein changes may be clinically helpful for evaluation of prognosis of the patients with malignancy.

緒 言

第1報¹⁾において、悪性腫瘍患者の治療前における7種の血清蛋白の変動を報告した。その際、病期が進むにつれてこれらの蛋白異常が著しくなることを示したが、このことは当然患者の病状経過との関連を思わせる。そこで、今回は泌尿器系悪性腫瘍患者の経過に伴うこれらの血清蛋白の変動をとりあげて検討を試みた。

対象症例

Table 1に示すごとく総計81例を対象とした。

測定項目および方法

測定項目: prealbumin (Pre*), α_1 -acid glycoprotein (α_1 -AG*), α_1 -antitrypsin (α_1 -AT*), α_2 -HS glycoprotein (α_2 -HS*), ceruloplasmin (Cp*), haptoglobin (Hp*), および transferrin (Tf) の7種である。(以下*印を附した略称を用いる)。

測定方法: Single radial immunodiffusion method²⁾ (Behringwerke M-Partigen)。

観察方法: 症例を軽快群 (improved group) と悪化群 (aggravated group) に分けて比較検討した。ここに軽快とは、腫瘍摘除後3カ月以上経過し臨床的に腫瘍の再発・転移を認めぬ場合であり、悪化は腫瘍の増大・転移或いは再発を認めるものを意味している。前立腺癌の場合は、いずれも骨に転移が認められる症例であり、全例に抗男性ホルモン療法を行なっているが、原発巣に対して効果が認められたとしても軽快とは云い難いため、転移の発展がなく一応安定した状態にある群 (不変群, unchanged group) と悪化群を比較した。また、腎・腎盂・尿管・陰茎癌及びS状腸癌の膀胱浸潤例は、症例が少ないためその他の腫瘍としてまとめて、同様の検討を行なつた。

両群間の有意差検定のためには、各群における測定

値の平均値を算出し、最初に分散比を求め (F分布)、両群間の母分散が等しいか否かの検定を行なつた後、Student's t-test により検定を行なつた。

なお、本論文の図表における縦軸は、すべての蛋白を同一目盛でみられるように、実測値ではなく、正常値**に対する変化率、すなわち、 $\frac{\text{実測値}-\text{正常値}}{\text{正常値}} \times 100(\%)$ で表わしている。

結 果

(1) 治療前値と軽快或いは悪化時値との比較。

7種の蛋白の各々について、治療前値と軽快或いは悪化した際の値を Fig. 1, 2に示す。軽快例では、各蛋白はほぼ正常範囲内にあるようになるが、悪化例では変動が著明となる。

(2) 軽快 (または不変) 群と悪化群の比較。

Table 2に示すごとく、膀胱癌では7種の蛋白のすべてにおいて両群間に有意差が認められた。前立腺癌では Pre, α_1 -AG, 及び Tf が、睪丸腫瘍では Pre, Hp, 及び Tf, その他の腫瘍では α_1 -AG, α_1 -AT, α_2 -HS, Hp, 及び Tf が有意であつた。一方、蛋白側からみると、Pre, α_1 -AG, Hp, 及び Tf などが変動しやすいようである。 α_1 -AG は、前立腺癌において女性ホルモンを投与することによって正常値以下に低下するが、悪化するとそれなりに増加してくる (後述)。正常値に対する比較で、軽快例において有意の変化を示すものがあるが、臨床的判定に過ぎず、癌の潜在は否定しえぬので、そのための変化とも考えられる。

(3) 個々の患者における蛋白変動。

各々の患者について、病状の変化に伴う蛋白の変動を追求してみたが、そのうちの典型的な例を Fig. 3, 4, 5に示す。Table 2より得られた結果とはほぼ同じ変動傾向が認められる。このことは、これらの蛋白の測定が経過判定上有用な指標となり得ることを示している。

(4) 蛋白変動に影響を及ぼす腫瘍以外の因子。

** 我々の病院における正常値 (第1報参照一日泌尿会誌. Vol. 67, p. 92, 1976)

Fig. 1 Serum Protein Changes of 18 Improved Cases

これらの蛋白変動を修飾すると思われる臨床的因子について検討を行なった。

i) 手術および放射線照射。

Fig. 6, 7に示すように、治療開始後約2カ月目までは各蛋白の変動がみられ、特に α_1 -AG, α_1 -AT, Cp, 及び Hp に著明である。

ii) 女性ホルモン投与。

前立腺癌に対する抗男性ホルモン療法として、Diethylstilbesterol-diphosphate (Honvan) を投与すると、 α_1 -AG の低下と Cp の上昇がみられる (Fig. 8)。これ

は病状の経過とは関係なく、ホルモン投与による直接効果と思われる。 α_1 -AT も上昇傾向がみられるが、前2者ほどの変化ではない。Medroxyprogesterone acetate (Provera) 投与中に測定したのが1回あり、 α_1 -AG においては Honvan と同様の低下がみられるが、Cp では上昇を示さない。

iii) 感染。

膀胱及び前立腺癌患者における検体のすべてを用いて、末梢血白血球数9,000以上或いは膿尿の存在が認められる場合を感染⊕として、感染⊖群との間の比較検討

Fig. 2 Serum Protein Changes of 19 Aggravated Cases

を、軽快（または不変）群と悪化群別に行なった（Table 3, 4）。膀胱癌では感染により α_1 -AG 及び α_1 -AT が軽快群においてのみ有意の増加がみられ、また Cp が両群とも有意に増加している。前立腺癌では、不変群における α_1 -AT、悪化群における α_2 -HS 及び両群の Hp に有意差がみられる。

iv) 肝機能障害.

臨床的に治癒したと思われる膀胱癌患者から得られた検体について、各蛋白と S-GOT 及び S-GPT との相関

を調べてみた（Table 5）。Pre, α_1 -AG, 及び Hp の逆相関が有意であり、Cp は逆に順相関、すなわち肝機能障害と並行して増加を示してくる。膀胱癌術後血清肝炎を併発した1例を Fig. 9 に示す。Cp の上昇及び Hp の減少が著明にみられ、Pre, α_1 -AG に減少傾向が認められている。

考 按

悪性腫瘍患者の病状経過に伴う血清蛋白質の変動を推計学的に検討するためには、本来ならば対応のある場

Table 1 Cases

Carcinoma of the bladder	44
Carcinoma of the prostate	13
Tumor of the testis	14
Carcinoma of the renal parenchyma	3
Carcinoma of the renal pelvis and ureter	5
Carcinoma of the penis	1
Secondary tumor of the bladder	1
Total	81

Fig. 3 Serum Protein Changes of a Improved Case
Case No. 70496 T.S. 75yrs male, carcinoma of
the bladder

Fig. 4 Serum Protein Changes of an Aggravated Case
Case No. 79208 F.T. 55yrs. female, carcinoma of
the bladder

Table 2. Comparison of Serum Protein Changes between Improved (or Unchanged) Group and Aggravated Group
Numbers represent nmean $\pm$ S.D. (mg/dl) ( ): Number of measured materials

Proteins	Carcinoma of the bladder			Carcinoma of the prostate			Tumor of the testis			Other tumors		
	Improved	Aggravated	t-Value	Unchanged	Aggravated	t-Value	Improved	Aggravated	t-Value	Improved	Aggravated	t-Value
Pre	29 $\pm$ 7 (53)	20 $\pm$ 7 (24) ****	5.23 ****	24 $\pm$ 8 (20)	16 $\pm$ 8 (12) ****	2.72 **	36 $\pm$ 9 (19) ****	22 $\pm$ 3 (5) ***	5.69 ****	23 $\pm$ 7 (11)	21 $\pm$ 7 (8) *	0.61
α_1 -AG	74 $\pm$ 23 (55) ***	140 $\pm$ 56 (26) ****	5.78 ****	32 $\pm$ 12 (21) ****	78 $\pm$ 64 (13) ****	2.55 **	72 $\pm$ 20 (19) ****	112 $\pm$ 42 (5) ****	2.07	62 $\pm$ 24 (12)	119 $\pm$ 65 (8) **	2.37 #
α_1 -AT	251 $\pm$ 64 (55)	389 $\pm$ 74 (26) ****	8.17 ****	394 $\pm$ 83 (19) ****	470 $\pm$ 119 (12) ****	1.93	254 $\pm$ 56 (19)	323 $\pm$ 79 (5) ****	1.84	251 $\pm$ 76 (12)	390 $\pm$ 162 (8) **	2.27 #
α_2 -HS	49 $\pm$ 15 (53) ***	37 $\pm$ 12 (23)	3.70 ****	42 $\pm$ 18 (19)	34 $\pm$ 11 (10)	1.47	48 $\pm$ 11 (17) *	55 $\pm$ 7 (3) ****	1.44	50 $\pm$ 13 (11)	36 $\pm$ 13 (8) ***	2.31 #
Cp	24 $\pm$ 9 (55) **	33 $\pm$ 9 (26) ****	4.20 ****	51 $\pm$ 13 (21) ****	51 $\pm$ 18 (13) ****	0.00	23 $\pm$ 7 (19)	30 $\pm$ 8 (5) ****	1.78	25 $\pm$ 7 (12) *	33 $\pm$ 11 (8) ****	1.83
Hp	226 $\pm$ 105 (55) ****	394 $\pm$ 224 (24) ****	3.51 ****	155 $\pm$ 80 (20)	286 $\pm$ 224 (13) ****	2.03	169 $\pm$ 66 (19)	387 $\pm$ 151 (5) ****	3.15 ****	160 $\pm$ 61 (12)	327 $\pm$ 133 (8) ****	3.33 ****
Tf	263 $\pm$ 79 (53)	188 $\pm$ 65 (25) ***	4.43 ****	237 $\pm$ 96 (20)	167 $\pm$ 53 (12) ****	2.66 ****	278 $\pm$ 83 (19)	216 $\pm$ 36 (5)	2.49 #	218 $\pm$ 69 (11)	158 $\pm$ 36 (8) ****	2.46 #

Difference between both groups ... ****: $p < 0.001$, ***: $p < 0.01$, **: $0.01 < p < 0.02$, #: $0.02 < p < 0.05$
Difference from the normal group ... ****: $p < 0.001$, ***: $p < 0.01$, **: $0.01 < p < 0.02$, #: $0.02 < p < 0.05$

Fig. 5 Serum Protein Changes of a Case in Which Metastases Developed.
Case No. 76886 S.U. 71 yrs. male, carcinoma of the bladder

Table 3 Influence of Infection upon Serum Protein Changes in 44 Cases of Carcinoma of the Bladder

Proteins	Group	Infection	Mean (mg/dl)	S. D. (mg/dl)	n.	t-value		
Pre	Improved	—	30	7	36	1.940		
		+	26	8	17			
	Aggravated	—	17	5	10	1.169		
		+	20	7	12			
α_1 -AG	Improved	—	67	18	38	2.688	$p<0.05$	
		+	88	28	16			
	Aggravated	—	146	67	10	0.118		
		+	143	46	14			
α_1 -AT	Improved	—	238	65	38	2.405	$p<0.05$	
		+	278	53	17			
	Aggravated	—	407	80	10	0.893		
		+	379	69	14			
α_2 -HS	Improved	—	47	15	35	0.988		
		+	51	13	17			
	Aggravated	—	40	13	10	0.806		
		+	36	10	13			
Cp	Improved	—	21	9	38	3.295	$p<0.01$	
		+	29	8	17			
	Aggravated	—	28	6	10	2.938		$p<0.01$
		+	37	9	14			
Hp	Improved	—	217	116	38	1.181		
		+	247	67	17			
	Aggravated	—	363	238	10	0.563		
		+	416	211	14			
Tf	Improved	—	260	79	36	0.430		
		+	270	79	17			
	Aggravated	—	191	61	10	0.801		
		+	171	57	13			

Fig. 6 Influence of Operation Upon Serum Protein Changes
Carcinoma of the Bladder (9 cases)

合の計算をせねばならぬところだが、各患者の正常状態における蛋白値を知り得ぬため、便法として軽快（または不変）群と悪化群における各平均値間の有意差を検討した。従つて、この結果をもつて直ちに腫瘍の進展に伴う変化と云う訳にはいかないが、大体の傾向は掴み得る。特に、個々の患者において経過を追つて測定した結果、ほぼ同じ傾向を認めたことはその傍証となろう。

悪化に伴ない上昇を示す α_1 -AG, α_1 -AT, Cp 及び Hp は、いずれも所謂 acute phase reactants (以後 APR と略す) に属している。Koj (1974)³⁾によれば、人では α_1 -AG, α_1 -AT, Cp, Hp, fibrinogen 及び C-reactive protein が含まれており、その共通の性質として、① 殆んどすべてが carbohydrate を多量に含んでいる。② すべて肝の実質細胞で合成される、を挙げている。この分子中に糖質含量の多いことは、これらの物質が糖質の carrier protein として働いていることを予想させる。これら

の蛋白質は、局所性炎症、熱傷又は外傷、大手術、細菌性感染又は endotoxin infection、或いは悪性腫瘍の際に上昇すると云われる。悪性腫瘍の際の増加の原因として、刺戟による肝での産生促進と腫瘍組織の崩壊が考えられるが、組織崩壊産物（又はトキシホルモン）が fibrinogen の産生刺戟となるという報告もあり⁴⁾、腫瘍組織が崩壊して APR が血清中に増える⁵⁾というよりも、刺戟となつて肝での生成を促進させると考えたい。ラッテを用いた肝の灌流実験⁶⁾、或いは予め肝部分切除を行なつた後炎症を起させる実験⁷⁾などで、肝の合成促進が証明されている。

悪性腫瘍も含めて種々の刺戟に対する個々の APR の反応のパターンはかなり異なつてくるので、一括して論ずることには多少の無理がある。これは、APR という言葉が個々の蛋白の生物学的作用に基づいたものではないからで、例えば、Hp は悪性腫瘍で上昇するが、溶血

Fig. 7 Influence of Irradiation Upon Serum Protein Changes.
Carcinoma of the Bladder (10 cases)

状態を合併していれば（この場合は減少する）、両者の相殺した結果として正常範囲内にとどまることがある³⁾。また、proteinase inhibitor の一つである α_1 -AT は、fibrinogen 増加及び線溶系の低下或いは補体の作用などと共に論ずべきものであろう。これらの蛋白が腫瘍組織内で利用されているであろうことは、組織培養或いは glucosamin-1- ^{14} C を標識した APR を用いた in vivo の実験などで示唆されているが⁹⁾、それが腫瘍に抑制的に働いているのが促進的なのかは判っていない。

手術後の上昇のパターンは各蛋白によつて異なっている。 α_1 -AT は速く術後1～4日目には最高値に達する。Hp が3～4日でこれに次ぎ、 α_1 -AG は最もおそく4～9日で最高値を示すという。Cp の変化は少なく発現もおそい。これらの時間的ずれは半減期とも関連するという⁹⁾。正常値への復帰にも個々に違ったパターンをとると云われる。Hp と α_1 -AT のもとり方は速く、

fibrinogen 及び α_1 -AG は、合併症がないにも拘らず長く血中にとどまる。この差は、各蛋白の turnover rate に関係していると云う³⁾。全体としてみた場合、手術侵襲による血清蛋白への影響は術後2～3週間で消失すると云われる⁹⁾。しかしながら、我々の調べたところでは、特に α_1 -AG 及び Hp の変化が著しく、正常への復帰もほぼ2カ月かかっている。また、Werner & Cohnen (1969)¹⁰⁾は、胃切除術、ヘルニア手術、虫垂切除術及び甲状腺摘出術の際の血清蛋白の変化をしらべ、反応の程度と手術侵襲の程度及び種類との間には何んらの関係もなかつたと報告している。

放射線治療後の変化の報告は、われわれの調べた限りでは少ないようである。小西 (1973)¹¹⁾は、6例について調べて悪性腫瘍型と逆の動き、すなわち α_1 -AG 減少、 α_2 -HS 増加、 α_1 -AT 軽度増加がみられたと云うが、治療前後の比較ではなく、また治療後どのくらいの期間

Fig. 8 Influence of Anti-Androgenic Therapy Upon Serum Protein Changes
Carcinoma of the Prostate (6 cases)

で検査したか不明である。また, Nyman (1959)¹²⁾によると, 放射線治療は Hp 値に影響しないが, ラジウムによる組織内照射は Hp の上昇を伴うと云う。しかし, われわれの調査結果は, 上述の報告とかなり異なっている。すなわち, 照射開始後より約2カ月間, α_1 -AG, α_1 -AT, Cp 及び Hp の変動が著明であつた。

女性ホルモンによる影響について, 今迄報告されてきたことは次のごとくである。すなわち, estrogen 投与で上昇を示すものに Cp¹³⁾, α_1 -AT¹⁴⁾, 及び Tf¹⁵⁾がある。妊娠時には Cp 及び α_1 -AT は上昇し, Cp は出産後急速に正常化する⁹⁾。Cp の平均値は, 女性の方が男性よりも高く, 悪性腫瘍の際にも同じ傾向を示す¹³⁾。また, Cp は testosterone 投与でも上昇する⁹⁾。減少するものとしては, Hp が挙げられる¹⁴⁾。Nyman¹²⁾は, 健康な婦人において, Hp は estrogen curve の mirror であると述べている(排卵時に最低, 月経時に最高値を示す)。

妊娠時にも Hp の減少がみられるという¹¹⁾。われわれの成績では, Cp の増加と α_1 -AG の減少が著明で, α_1 -AT も上昇傾向は示すが前2者ほどはつきりしなかつた。この α_1 -AG に関しては文献上今まで全く述べられていない。ただ妊娠時に減少がみられるという報告¹¹⁾があるのみである。progesterone を投与した際にも, α_1 -AG は同様に減少を示すが, Cp では上昇を示さない。一例だけであるので, 一般的な傾向とは云えないが, 興味ある所見である。

感染により, これらの蛋白の増加がみられることは当然だが, われわれの成績で α_1 -AG (膀胱癌) 及び α_1 -AT (膀胱・前立腺癌) が軽快群のみ有意の増加を示しているのは, 悪化群では癌による影響がより強いと思われる。また, 前立腺癌において α_1 -AG の変動がみられぬのは, 上述のホルモンによる影響が優つていることを示している。

Table 4 Influence of Infection upon Serum Protein Changes in 13 Cases of Carcinoma of the Prostate

Proteins	Group	Infection	Mean (mg/dl)	S. D (mg/dl)	n.	t. value	
Pre	Unchanged	—	25	4	7	0.301	
		+	24	10	13		
	Aggravated	—	18	8	3	0.543	
		+	15	8	7		
α_1 · AG	Unchanged	—	28	7	7	1.602	
		+	35	13	14		
	Aggravated	—	50	19	3	0.589	
		+	43	12	7		
α_1 · AT	Unchanged	—	319	58	7	4.177	$p < 0.001$
		+	438	63	12		
	Aggravated	—	468	155	3	0.158	
		+	484	115	7		
α_2 · HS	Unchanged	—	37	11	7	1.088	
		+	45	21	12		
	Aggravated	—	46	3	3	4.878	$p < 0.01$
		+	29	8	7		
Cp	Unchanged	—	44	14	7	1.854	
		+	55	10	14		
	Aggravated	—	47	16	3	1.066	
		+	59	17	7		
Hp	Unchanged	—	84	45	7	4.325	$p < 0.001$
		+	193	67	13		
	Aggravated	—	61	12	3	2.642	$p < 0.05$
		+	186	114	7		
Tf	Unchanged	—	223	47	7	0.554	
		+	244	113	13		
	Aggravated	—	208	31	3	1.695	
		+	161	56	7		

Table 5 Coefficient of Correlation (Between Proteins and GOT·GPT of the Serum)

	GOT (32)	GPT (33)
Pre	-0.568**	-0.491**
α_1 -AG	-0.409*	-0.352*
α_1 -AT	0.204	-0.054
α_2 -HS	0.283	0.285
Cp	0.421*	0.410*
Hp	-0.547*	-0.538**
Tf	-0.023	-0.054

( ) : Number of measured materials.

** : $p < 0.01$

* : $p < 0.05$

γ -globulin 以外の血清蛋白は、殆んどが肝で生成されるので、肝機能障害時には一般に減少を示すものが多い。しかし、Cp 及び α_1 -AT は逆に肝疾患で増加すると云われる⁸⁾¹⁴⁾¹⁶⁾。また、Tf は急性肝炎で増加、肝硬

Fig. 9 Serum Protein Changes in a Case in Which Serum Hepatitis Developed Following Surgery for Carcinoma of the Bladder
Case No. 67779 G.K. 51yrs, male

変症では減少を示すという¹⁷⁾。われわれの例でも、 α_1 -AT 以外は同じ傾向を示した。

α_2 -HS に関しては、APR にいる人もあり⁸⁾¹⁴⁾、いれないものもあつて⁹⁾一定していない。悪性腫瘍の際には一般に低下すると云われている。われわれの成績では、一般に癌の悪化に伴ない減少する傾向がみられ、膀胱癌及びその他の腫瘍群では有意の変動を示した。正常値に対して、膀胱癌(軽快群)及び睾丸腫瘍で有意の上昇がみられたが、その意味は不明である。

Pre 及び Tf は悪性腫瘍で低下すると云われる。低下の原因としては、catabolism の増加或いは生成の減少

Table 6 Correlative Analysis of Proteins in Urogenital Tumors
(Numbers are correlation coefficient)

	Carcinoma of the bladder	Carcinoma of the prostate	Tumor of the testis	Other tumors
Pre and Tp	0.348**	0.461**	0.455**	0.171
Pre and Alb	0.508**	0.367*	0.340*	0.548**
Tf and Tp	0.317**	0.452**	0.247	0.454*
Tf and Alb	0.371**	0.398**	0.245	0.288

** : $p < 0.01$
* : $0.01 < p < 0.05$

Table 7 Comparison of Pre/Tp-, Pre/Alb-, Tf/Tp-, Tf/Alb- Ratio Between Improved
(or Unchanged) Group and Aggravated Group

( ) : Number of measured materials
(Tp : Total protein, Alb : Albumin)

(×1000)	Carcinoma of the bladder			Carcinoma of the prostate			Tumor of the testis			Other tumors		
	Improved	Aggravated	t-value	Unchanged	Aggravated	t-value	Improved	Aggravated	t-value	Improved	Aggravated	t-value
Pre/Tp	3.81 ± 0.90 (50)	2.71 ± 0.86 (22)	4.93***	3.52 ± 1.08 (20)	2.53 ± 1.26 (9)	2.04	4.60 ± 0.79 (15)	2.95 ± 0.53 (5)	5.28***	3.15 ± 1.00 (11)	3.15 ± 1.09 (8)	0.00
Pre/Alb	6.47 ± 1.60 (50)	5.18 ± 1.55 (22)	3.22**	6.25 ± 2.01 (20)	4.45 ± 2.32 (9)	2.01	7.73 ± 1.53 (15)	5.28 ± 1.25 (5)	3.59**	5.39 ± 1.39 (11)	5.41 ± 1.71 (8)	0.03
Tf/Tp	33.67 ± 10.79 (50)	25.93 ± 8.95 (22)	3.21**	34.25 ± 13.11 (20)	27.34 ± 7.17 (9)	1.83	36.90 ± 10.42 (15)	29.16 ± 3.80 (5)	2.43*	29.17 ± 8.87 (11)	28.35 ± 12.80 (8)	0.16
Tf/Alb	58.63 ± 16.68 (50)	51.12 ± 19.03 (22)	1.60	61.07 ± 25.34 (20)	47.26 ± 11.72 (9)	2.01	62.17 ± 18.83 (15)	52.08 ± 9.53 (5)	1.56	50.61 ± 13.70 (11)	48.02 ± 14.66 (8)	0.39

*** : $p < 0.001$, ** : $p < 0.01$, * : $0.02 < p < 0.05$

が考えられようが、未だはつきりしない。Pre は非常に早く代謝される蛋白であり、半減期は1.9日と云われる。Tf は、栄養不良の小児ではその栄養状態とよく相関し、また種々の部位の癌で男女とも hemoglobin と相関関係がみとめられると云われる¹³⁾。われわれも膀胱癌で、Tf と hemoglobin との関係を検討してみたが、軽快群 ($r=0.589$, $p<0.01$), 悪化群 ($r=0.482$, $p<0.05$) と有意の相関を示した。また、腫瘍の主たる栄養源は血清蛋白であり、そのため腫瘍が発育するにつれて低蛋白血症となることが多い。従つて、Pre 及び Tf の低下が腫瘍の発育によつて独自に生じるのではなくて、低蛋白血症の一部分として生じているという可能性も考えられる。そこで以下のごとき検討を試みた。すなわち、まず total protein 及び albumin と Pre 及び Tf との相関を調べ (Table 6 ……正の相関を示すものが多い)、次いで Pre と total protein 及び albumin, Tf と total protein 及び albumin の比をとつて、夫々軽快 (または不変) 及び悪化群別の平均値を算出し、両群間の有意差を検定してみた (Table 7)。これらの結果から、Pre は

total protein・albumin の低下に伴なつて低下する場合だけでなく、腫瘍の進展による影響も多いと思われ、一方、Tf は腫瘍の進展に伴なう低下も否定出来ぬが、albumin と共に低下する傾向が強いと考えられる。

結 論

膀胱・前立腺癌などの泌尿器系悪性腫瘍81例を対象とし、臨床経過との関聯において Pre, α_1 -AG, α_1 -AT, α_2 -HS, Cp, Hp, 及び Tf の7種の血清蛋白を、single radial immunodiffusion 法により測定し、次の結果を得た。

1. 軽快例では7種の蛋白はほぼ正常範囲内にもどる。
2. 悪化例では各蛋白の変動が著明となる。有意の変動を示すものは、膀胱癌では7種の蛋白全部、すなわち、 α_1 -AG, α_1 -AT, Cp, Hp の上昇及び Pre, α_2 -HS, Tf の減少であり、前立腺癌では α_1 -AG の増加及び Pre, Tf の減少、辜丸腫瘍では Hp の増加及び Pre, Tf の減少、その他の腫瘍では α_1 -AG, α_1 -AT, Hp の増加及び α_2 -HS, Tf の減少であつた。
3. 手術及び放射線照射は、開始後約2カ月にわたつ

て α_1 -AG, α_1 -AT, Cp 及び Hp の種々の程度の増加を来たす。

4. 前立腺癌に対する女性ホルモン投与は, α_1 -AG の低下及び Cp の上昇を来たす。 α_1 -AG に対する影響は, 腫瘍或いは感染によるそれよりも強い。

5. 感染も α_1 -AG, α_1 -AT, Cp 及び Hp などの蛋白に影響を及ぼすが, 悪化群では腫瘍による影響の方が強く表われやすい。

6. 肝機能障害は, Pre, α_1 -AG, 及び Hp の減少, 及び Cp の増加を来たす。

以上, 7種の蛋白は臨床経過を比較的良好に反映している。しかし, 腫瘍に特異的なものではないため, 手術・感染などの種々の影響が加わり複雑なパターンを示すが, いずれにしろ患者にとつては, 腫瘍とともに他の合併症からも解放されてこそ完全に治癒したと云えるので, これらの蛋白の変動を追跡することは, 予後判定上有意義と思われる。

(本論文の要旨は第62回日本泌尿器科学会総会において発表した。)

文 献

- 1) 近藤猪一郎, 塩崎 洋, 村山鉄郎, 田中利彦, 松崎 稔, 塩田善朗, 有田禎二, 饗場弘道: 日泌尿会誌, 67, 91, 1976.

- 2) Mancini, G., Carbonara, A.O. and Heremans, J.F.: *Immunochemistry*, **2**, 235, 1965.
  - 3) Koj, A.: *Structure and Function of Plasma Proteins*, p. 73, Plenum Press, London and New York, 1974.
  - 4) 藤田道夫: 千葉医会誌, 46, 579, 1971.
  - 5) Worowski, K. and Farbiszewski, R.: *Polish Medical J.*, **11**, 502, 1972.
  - 6) John, D.W. and Miller, L.L.: *J. Biol. Chem.*, **244**, 6134, 1969.
  - 7) Chandler, A.M. and Neuhaus, O.W.: *Am. J. Physiol.*, **206**, 169, 1964.
  - 8) 大久保英雄, 柴田勝紀, 河村和矩: 臨床化学, **2**, 56, 1973.
  - 9) 久住治男, 打林忠雄, 内藤克輔, 三崎俊光: 日泌尿会誌, 65, 488, 1974.
  - 10) Werner, M. and Cohnen, G.: *Clin. Sci.*, **36**, 173, 1969.
  - 11) 小西奎子: 臨床病理, **21**, 697, 1973.
  - 12) Nyman, M.: *Scand. J. Clin. and Lab. Invest.*, **11**, suppl., 1959.
  - 13) Hughes, N.R.: *Aust. J. exp. Biol. med. Sci.*, **50**, 97, 1972.
  - 14) 寺野田剛: 化学の領域, 105, Suppl., 1, 1974.
  - 15) Horne, C.H.W., Howie, P.W., Weir, R.J. and Coudie, R.B.: *Lancet*, **1**, 49, 1970.
  - 16) Werner, M.: *Clin. Chim. Acta*, **25**, 299, 1969.
  - 17) 小鶴三男, 井上国昭: 臨床病理, **22**, 632, 1974.
- (1976年7月4日受付)