〔原 著〕

悪性腫瘍における Proteinase inhibitors の変動*

近藤猪一郎・公平 昭男・松崎 稔・塩田 善朗・有田 禎二
田中 利彦・嘉山 丈子・長谷川温雄・響場 弘道・森 智恵子**

Summary

Serum proteinase inhibitors such as C₁S-inhibitor (C₁S-INH), α_1 -antitrypsin (α_1 -AT), antithrombin III (AT-III) and α_2 -macroglobulin (α_2 -M) were measured in 156 patients with malignant tumors of various organs.

Results ;

1. Generalized findings in all patients examined : C₁S-INH and α_1 -AT increased and AT-III decreased as the stage of tumors progressed. A significant increase of α_2 -M was found exclusively in the male patients, but changes became unremarkable following the progression of illness.

2. Changes in each patient group with tumors of different organs : (a) α_2 -M significantly increased also in the female patients in advanced stage of cancer of the lungs. (b) AT-III rather increased in cancer of the cervix uteri. (c) α_2 -M significantly increased even in earlier stage of cancer of the urinary bladder. (d) AT-III remarkably decreased in cancer of the prostate.

These changes of serum proteinase inhibitors are assumed to contribute beneficial environment for the growth of tumors.

Key words : cancer, proteinase inhibitor.

I. 緒 言

悪性腫瘍の悪性である所以は、担癌生体の代謝機構を腫瘍自身の増殖に有利なように変化せしめる点にある。これらの変化に主役を演じるのは種々の酵素であり、全身を循環する血清蛋白上に、それらの変化が鋭敏に反映してくる。従って、この血清蛋白を調べることは、悪性腫瘍の病態生理学的背景を探るために有意義と考え、我々は数年来検討を行なってきた¹⁻³⁾。今回は、4種の proteinase inhibitor について報告する。

II. 対象症例

正常者27例及び悪性腫瘍患者156例を対象とした。悪性腫瘍においては、根治手術の可能か否かにより、early group と advanced group に分けて観察した (Table 1)。この分類の基準を主な腫瘍であげると、肺癌Ⅰ期、子宮頸癌Ⅰ・Ⅱ期、胃癌Ⅰ・Ⅱ期、膀胱癌 O・A・B₁ 期を

early group として、その他の stage のものを advanced group とした。

III. 測定項目・方法及び我々の病院における正常値 (Table 2)

正常例で、 α_2 -macroglobulin (α_2 -M) は男性の方が女性よりも低値を示した。他の3種の蛋白には性差は認められなかった (以後、表中の () 内の略号を用いる)。

AT-III は、血漿で測るのが理想であるが、他の蛋白と同時に測定のため、今回は血清で行なった。Biggs et al.⁴⁾ によれば、血清中の濃度は、血漿中のそれより約20%程度低値を示すというが、病的状態においても同じ態度を示すか否かについては不明である。

IV. 結 果

1. 悪性腫瘍全体の傾向 : C₁S-INH 及び α_1 -AT は癌の進行に伴い増加し、AT-III は低下を示した。 α_2 -M

* Changes of proteinase inhibitors in malignant diseases.

** Iichiro Kondo, Teruo Kodaira, Minoru Matsuzaki, Yoshiro Shioda, Teiji Arita, Toshihiko Tanaka, Joko Kayama, Haruo Hasegawa, Hiromichi Aiba, Chieko Mori, 神奈川県立成人病センター・泌尿器科, 呼吸器科, 内科, 放射線科, 婦人科, 検査科。
(受付 1977年11月1日)

Table 1. Cases.

Normal controls : Male 17 cases
Female 10 cases

Malignancies :

	Early group	Advanced group	Total
	cases	cases	cases
Cancer of the lung	11	46	57
Cancer of the cervix uteri	18	14	32
Cancer of the stomach	6	15	21
Cancer of the urinary bladder	11	7	18
Cancer of the prostate	0	7	7
Cancer of the kidney	1	5	6
Cancer of the colon & rectum	2	4	6
Other tumor (Cancer of the esophagus, renal pelvis, breast, tumor of the testicle, lymphosarcoma, acute myeloblastic leukemia and amelanotic melanoma)	3	6	9
Total	52	104	156

Table 2. Measured items, method and normal values in our hospital.

Items	Normal mean $\pm$ S. D.
C ₁ S-Inhibitor (C ₁ S-INH)	34.8 $\pm$ 6.1 (mg/dl) (25)
Antithrombin III (AT-III)	26.2 $\pm$ 5.0 (mg/dl) (27)
α_1 -Antitrypsin (α_1 -AT)	232 $\pm$ 39 (mg/dl) (26)
α_2 -Macroglobulin (α_2 -M)	
Male	179 $\pm$ 40 (mg/dl) (17)
Female	247 $\pm$ 46 (mg/dl) (10)

() : Number of cases.

Method : Single radial immunodiffusion method (Partigen of Behring Institute were used).

Table 3. Cancer of the lung (mean $\pm$ S. D.).

	Early group	Advanced group
C ₁ S-INH	$\uparrow$ 36.9 $\pm$ 7.0 mg/dl (11)	$\uparrow$ 41.1 $\pm$ 7.7 mg/dl (45)
	t = 1.748	
AT-III	$\downarrow$ 23.4 $\pm$ 3.9 (11)	$\downarrow$ 20.2 $\pm$ 4.4 (46)
	t = 2.383 (p < 0.05)	
α_1 -AT	$\uparrow$ 272 $\pm$ 79 (11)	$\uparrow$ 377 $\pm$ 98 (46)
	t = 3.805 (p < 0.001)	
α_2 -M { Male	$\uparrow$ 294 $\pm$ 143 (7)	$\uparrow$ 273 $\pm$ 54 (37)
	t = 0.383	
Female	$\uparrow$ 272 $\pm$ 74 (4)	$\uparrow$ 303 $\pm$ 64 (9)
	t = 0.726	

() : Number of cases.

Difference from the normal controls: $\uparrow\downarrow$ p < 0.001

$\uparrow$ p < 0.05

$\uparrow\downarrow$ p > 0.05

Mean $\pm$ S.D.

Fig. 1. Changes of proteinase inhibitors in all malignancies.

は、男性のみ正常値に対し有意の増加を示すが、early group と advanced group の間には差を認めなかった (Fig. 1). 各蛋白相互間の関係を見ると、C₁S-INH と α_1 -AT ($r=0.5525$, $p<0.01$) 及び α_1 -AT と AT-III 間 ($r=-0.2385$, $p<0.01$) にのみ有意の相関がみられた。

2. 臓器癌別の変動：主な腫瘍について、悪性腫瘍全体の傾向と異なる点についてのみ述べる。

1) 肺癌……I 期 (early group) では、4 種の蛋白すべてが正常値と有意差を認めなかった。Advanced group では、 α_2 -M が女性においても有意の増加を示した (Table 3)。

2) 子宮頸癌……early group のみならず advanced group においても、AT-III は減少せず、むしろ増加傾向を示した。

3) 胃癌……両 group ともに、C₁S-INH に有意差が認められなかった。

4) 膀胱癌……early group で C₁S-INH が逆に有意の減少を示したが、advanced group では有意の増加を示した。また、男性においては、 α_2 -M が early group に

おいてさえも有意の増加を示した (Table 4)。

5) 前立腺癌……AT-III の低下が著明であった。

V. 考 案

蛋白分解酵素は、食餌性の蛋白の分解、中間代謝系の要求に応じての組織蛋白の動員、細胞の生理的な摩耗や種々の外傷などで生ずる蛋白の分解などに働き、最近では、キニン・カリクレイン系、線溶・凝固系、或いは免疫反応においても重要な役割を演じていることが判ってきた。そして、“蛋白分解酵素あるところに inhibitor あり”で、常にこの inhibitor が 1 種の監視機構として働き、生体の homeostasis を維持している。現在、ヒト血漿中にみられる proteinase inhibitor としては、C₁S-INH、 α_1 -AT、 α_2 -M、AT-III の他に、 α_1 -antichymotrypsin、inter α -trypsininhibitor 及び α_2 -plasmin inhibitor の 7 種が知られており、⁵⁾ 我々はこの中の 4 種について測定検討した。

C₁S-INH は、キニン・カリクレイン系、線溶系にも働くが、その主な作用は補体系にあり、C₁ と stoichiometrical に結合してその活性化を阻害する⁶⁾ そこで、

Table 4. Cancer of the urinary bladder (mean $\pm$ S.D.).

	Early group	Advanced group
$C_{1S} - INH$	$\Downarrow$ 30.9 $\pm$ 3.4 (11)	$\Uparrow$ 44.1 $\pm$ 8.3 (7)
	$t = 3.713 (p < 0.01)$	
AT - III	$\Downarrow$ 22.4 $\pm$ 4.0 (11)	$\Downarrow$ 19.2 $\pm$ 6.2 (7)
	$t = 1.214$	
$\alpha_1 - AT$	$\Downarrow$ 220 $\pm$ 35 (11)	$\Uparrow$ 416 $\pm$ 84 (7)
	$t = 5.444 (p < 0.001)$	
$\alpha_2 - M$ { Male	$\Uparrow$ 275 $\pm$ 54 (7)	$\Uparrow$ 238 $\pm$ 31 (6)
	$t = 1.541$	
Female	$\Uparrow$ 258 $\pm$ 40 (4)	$\Uparrow$ 260 (1)

(): Number of cases.

Difference from the normal controls:

$\Uparrow$ $\Downarrow$ $\Downarrow$ $\Downarrow$ $\Uparrow$ $\Downarrow$
 $p < 0.001$
 $p < 0.01$
 $p < 0.02$
 $p < 0.05$
 $p > 0.05$

同時に測定した補体系の early component である C_4 との相関をみてみると (Fig. 2), 有意の順相関が認められた. このことは, $C_{1S}-INH$ が増加するにつれて C_4 も増加する——消費されない——ことを示し, 癌の悪化に伴う $C_{1S}-INH$ の増加が, 補体系の働きを阻害していることを示唆している. Bach-Mortensen et al.⁷⁾ は, 悪性腫瘍 100 例と非悪性疾患及び正常者夫々 100 例について, $C_{1S}-INH$ と C_4 を測定比較し, 殆んど例外なしに, 悪性腫瘍では $C_{1S}-INH$ 及び C_4 が増加し, この増加程度は疾患の activity を反映しているように思われると述べている. しかし, 一方では, Lachman and Wragge-Morley⁸⁾ は, 悪性腫瘍 17 例では正常値の 100~149 % の増加しか示さず, 200 % 以上の増加を示したものは, angio-oedema, glomerulonephritis, urticaria などの非悪性疾患であったと報告している. 我々の症例中, 膀胱癌の early group で $C_{1S}-INH$ が逆に有意の減少を示した (この際には補体系の増加は認められなかった) が, この事実が意味のあることか否かについては, 今後の検討に待たねばならぬ. 悪性腫瘍全体としても, early group の平均値はむしろ正常値よりも低く, 癌が進行するに従い増加してくるものと思われる.

α_1-AT は α_2-M とともに抗プラスミン活性を示す蛋白であり, 所謂 acute phase reactants に属するもので, 癌の進行に伴う変動が最も著明にみられる.^{1,9,10)} 一般に, 悪性腫瘍では線溶低下・凝固亢進がみられ, 特に癌塊周囲の fibrin 沈着は癌にとって 1 種の防護壁 (fibrin barrier) をなし, 抗癌剤の使用に際し, これを除去する試みがなされている.¹¹⁾ この fibrin barrier は, 補体系の免疫細胞障害に対しても妨害していると考えられる. この細胞障害を完成させるために必要な, 補体系の terminal component である C_9 は, 悪性腫瘍では著明な増加を示す.^{2,3)} そこで, この C_9 と α_1-AT との関係をみてみると (Fig. 3), 高度の順相関を示した. この関係の解釈としては, C_9 の増加と α_1-AT の増加が相互に全く無関係で, たまたま同時に生じているとも考えられる. しかし, α_1-AT は, その生物学的機能として, trypsin の阻害作用の他に, plasmin 活性を抑制し fibrin 溶解系の調節に与るといわれる. それ故, fibrinogen の増加などと共に, この蛋白の増加が間接的に fibrin barrier の形成に関与していると考えられ, その結果, 補体系の働きを阻害しているという如き, C_9 と α_1-AT の間に因果関係をもたせる解釈も出来よう. また, trypsin は,

Fig. 2. Correlation between C₁S-INH and C₄.

他の proteolytic enzyme とともに、消化管内において食餌性の蛋白をアミノ酸に変換し、小腸において吸収させる作用を有する。¹²⁾ α_1 -AT の増加が、このような trypsin の作用にも影響を及ぼし、癌患者の病態を益々複雑化させているのではなかろうか。いずれにしても、 α_1 -AT の変動特にその増加を来す状態についての臨床的意義は未だ不明であり、今後の研究に待たねばならない。

AT-III は、thrombin 以外にも、plasmin、凝固因子 Xa, IXa, XIa, XIIa などの凝固・線溶系の protease とも反応する。⁵⁾ 凝固系亢進状態或いは血管内凝固を伴った症例では、著明に低下する。また、逆に、AT-III の低下は、血栓形成の傾向を生じ（先天的に AT-III 欠乏を示す家系の報告¹³⁾）、AT-III の増加は出血傾向を助長する（先天的に AT-III 増加を示す家系或いは症例の報告¹⁴⁾）と考えられている。¹⁵⁾ 一方、この蛋白は estrogen と関係があるといわれる。Drill¹⁶⁾ は、経口避妊薬服用中の婦人に、静脈血栓、肺梗塞、脳血栓などが多発することに注目、この原因として AT-III の低下をあげている。また、青木ら¹⁷⁾ は、生理的に estrogen の増加する状態（妊娠後期、産褥初期）に血清 AT-III の減少を認めている。この女性ホルモンとの関係という点から我々の悪性腫瘍例を検討してみると（Fig. 4）、前立腺癌で著明な低下を示し、子宮頸癌で正常値とほぼ変わらないことが注目される。前立腺癌では、女性ホルモンにより影響されるといわれる血清尿酸、クレアチニン値、及び血清蛋白中の α_1 -acid glycoprotein, ceruloplasmin を調べると、女性ホルモン優位環境の存在が考えられる。¹⁸⁾ これに対し、子宮頸癌では、平均年齢57歳、殆んどが閉経期以後の患者で、進行期癌においてさえも、AT-III は低下を示さなかった。子宮頸癌患者を個々に調べると、20~30歳代のものが少数あるが、それらの患

Fig. 3. Correlation between α_1 -AT and C₉.

者では AT-III は低値を示した。以上の結果から AT-III は癌の進展により影響を受けるが、それよりも女性ホルモンの影響の方が強く現われるように思われる。しかし、原因が何んであろうとも、血漿中 AT-III が低下すれば、それが原因となって、血管内凝固、血栓形成等の結果を生じること注目せねばならない。

α_2 -M も女性ホルモンの影響を受ける——estrogen が α_2 -M を増加させる——といわれる。¹²⁾ 我々の正常例でも、男女間に著明な性差を示した。それ故、悪性腫瘍患者において、この蛋白のみ男女別に比較したところ、男性では著明な増加が認められたが、女性では有意の変動はみられなかった。この理由の1つとして、正常者と腫瘍患者における年齢の差が考えられる。即ち、正常者の

Fig. 4. Changes of AT-III in the normal controls and advanced cancers.

平均年齢は男46.2歳, 女42.6歳であるのに対し, 腫瘍患者では男62.8歳, 女56.6歳となっており, 男性では正常者に比し, 腫瘍患者は男性ホルモン作用の低下(女性ホルモンとの比率が変化する)が考えられ, 他方, 女性では正常者の閉経期前に対し, 腫瘍患者の平均年齢は閉経期後(女性ホルモン低下状態)である。従って, 男性では高値を示す可能性が強く, 逆に, 女性ではむしろ低くなる傾向が考えられる。絶対値においても (Fig. 1), 男性の方が女性よりやや高くなっている。従来より, estrogen が発癌と関係があるといわれるが, AT-III 或いは α_2 -M のような血清蛋白にも estrogen の影響がみられることは興味深い。

一般に, α_2 -M は, 成長と関連する状態(妊娠・小児期), 再生増殖, 或いは増殖の強い腫瘍などで増加するといわれる。¹⁰⁾ しかしながら, 特に増殖性強いと思われない。そして, 血清蛋白の変動がむしろ著明でない膀胱癌で, しかも early group においても, α_2 -M の増加が認められた。この group 中には, 女性4例が含まれているが, その中2例は女性正常値(mean $\pm$ S.D.)を超えた値を示した。数が少ないのではっきりせぬが, 膀胱癌における α_2 -M の増加は特徴的であるといえそうであ

る。しかし, その意義は全く判らず, 今後の検討に俟たねばならない。

血漿中の proteinase inhibitor は, α_1 -antichymotrypsin を除いて, 殆んどが polyspecific な作用を有しており, 凝固・線溶系, キニン系或いは補体系に働いている。例えば, 血液凝固の制御作用において, 最も重要な働きをするのは AT-III であるが, α_2 -M も thrombin を阻害するし, C1s-INH にも弱いながら thrombin を不活性化作用がある。また, C1s-INH と α_2 -M は, plasmin と直接結合し, そして α_1 -AT が plasmin に極めて遅延的に反応して, これを不活化するといわれる。¹⁹⁾ 我々の観察で, C1s-INH と α_1 -AT 及び α_1 -AT と AT-III の間に夫々有意の相関を認めたが, このことは, 同一人に同時にこれらの蛋白の変動の生じる頻度が高いことを示唆しており, 病態をより複雑化させていると考えられる。

VI. 結 語

悪性腫瘍患者 156 例について, 4 種の proteinase inhibitor (C1s-INH, α_1 -AT, AT-III 及び α_2 -M) の変動を観察し, 次の如き結果を得た。

1. 腫瘍全体の傾向としては, C1s-INH 及び α_1 -AT

は腫瘍の進展に伴い増加し、AT-III は減少した。 α_2 -M は男性のみ有意の増加を示したが、腫瘍の進展とは関係なかった。

2. 臓器癌別の観察で興味ある所見は、

1) 肺癌 (advanced group) では、女性においても α_2 -M の有意の増加がみられた。

2) 子宮頸癌では、AT-III がむしろ増加傾向を示した。

3) 膀胱癌では、early group においてさえも α_2 -M が有意の増加を示した。

4) 前立腺癌では、AT-III が著明な低下を示した。などである。

以上の事実について、若干の文献的考察を行なったが、AT-III 或いは α_2 -M においては女性ホルモンの影響が考えられ、発癌との関連においても興味深い問題である。また、このような proteinase inhibitor の変動は、腫瘍自身にとって有利な環境を形成していると考えられ、これを治療上如何に役立たせるべきか今後の課題であらう。

本論文の要旨は、第28回電気泳動学会総会において発表した。

参 考 文 献

- 1) 塩田善朗他：癌の臨床, **20** : 1029, 1974.
- 2) 松崎 稔他：第14回日本癌治療学会総会にて発

表 (1976), 癌の臨床 (投稿中).

- 3) 近藤猪一郎他：第15回日本癌治療学会総会にて発表 (1977), 日癌治 (投稿中).
- 4) Biggs, R. et al. : Brit. J. Haemat., **19** : 283, 1970.
- 5) 青木延雄, 諸井将明 : 代謝, **14** : 1099, 1977.
- 6) 永本和義, 臨床免疫, **8** : 635, 1975.
- 7) Bach-Mortensen, N. et al. : Lancet, **ii** : 499, 1975.
- 8) Lachman, P.J. and Wragge-Morley, J. : Lancet, **i** : 703, 1976.
- 9) 近藤猪一郎他：日泌尿会誌, **67** : 91, 1976.
- 10) 近藤猪一郎他：日泌尿会誌, **68** : 192, 1977.
- 11) 山本政勝：癌と化学療法, **2** : 575, 1975.
- 12) Daniels, J.C. : Serum Protein Abnormalities. Diagnostic and Clinical Aspects., Little, Brown and Company, Boston, 1975, p. 243.
- 13) Cavalho, A. and Ellman, L. : Amer. J. Med., **61** : 179, 1976.
- 14) Malcom B.G. et al. : Blood, **21** : 298, 1963.
- 15) 藤巻道男, 長沢 洋 : 日本臨床, **32** : 942, 1974.
- 16) Drill, V.A. : J.A.M.A., **219** : 583, 1972.
- 17) 青木延雄, 五十嵐紀子 : 日血会誌, **36** : 472, 1972.
- 18) 近藤猪一郎, 公平昭男 : 第2回尿酸研究会 (大阪, 1977) にて発表, 「尿酸」第2号に掲載予定.
- 19) Schwick, H.G. et al. : Proteinase Inhibitors of Human Plasma (講演), 東京, 1973.