

## 腎癌患者における術前・術後の血清蛋白の変動

金沢大学医学部泌尿器科学教室（主任：久住治男教授）

久住 治男・中嶋 和喜

西野 昭夫・三崎 俊光

金沢大学がん研究所分子免疫部（主任：右田俊介教授）

右 田 俊 介

PRE- AND POST-OPERATIVE CHANGES OF SERUM  
PROTEINS IN RENAL CANCER PATIENTSHaruo HISAZUMI, Kazuyoshi NAKAJIMA, Akio NISHINO  
and Toshimitsu MISAKI*From the Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University**(Director: Prof. H. Hisazumi)*

Shunsuke MIGITA

*From the Department of Molecular Immunology, Cancer Research Institute, Kanazawa University**(Director: Prof. S. Migita)*

Using a micro-single radial immunodiffusion method, quantitative studies have been made on the serum proteins of 30 renal cancer patients; 15 patients without metastasis and 15 patients with metastasis, and expressed by percentage of those obtained on 98 normal volunteers regarded as 100%. Of 45 proteins studied, 4 (Pre, Alb,  $\alpha_2$ HS and Tf) significantly decreased and 10 ( $\alpha_1$ AT,  $\alpha_1$ AG,  $\alpha_1$ X, Hp, Cp, C<sub>9</sub>, C<sub>5</sub>,  $\beta_2$ III, C<sub>4</sub> and C<sub>3</sub>PA) significantly increased before nephrectomy in both patient groups. In postoperative follow-up studies of the non-metastasis patient group, Pre, Alb and  $\alpha_2$ HS increased, while  $\alpha_1$ AT,  $\alpha_1$ AG, Hp, C<sub>9</sub>, C<sub>5</sub>,  $\beta_2$ III, C<sub>4</sub> and C<sub>3</sub>PA decreased, and normal levels were attained within 6 months after nephrectomy. In the metastasis patient group, no significant changes of these serum proteins were observed. Serum proteins showing significant difference between the 2 patient groups were more prominent 6 months after nephrectomy, namely, the majority of the dysproteinemia caused by the presence of renal cancer did not disappear even 1 month after extirpation of the tumor.  $\alpha_1$ AT was normalized 1 month after nephrectomy at a highly significant difference,  $P < 0.001$ , and considered one of the promising proteins in terms of clinical course evaluation. As a new finding, renal cancer group with metastasis showed a decrease of FN postoperatively suggesting increase of a fibrin deposition and fibrinogen metabolism in cancer tissue.

**Key words:** Renal tumor, Dysproteinemia,  $\alpha_1$ AT, Fibronectin (FN)

## 緒 言

筆者は、これまでたびたび、泌尿器科領域における各種悪性腫瘍のなかで、腎癌において、もっとも血清

蛋白の変動、異常がいちじるしく、かつその変動は病態の判定、予後、治療との関連から、臨床的に有意義なことを報告してきた<sup>1-3)</sup>。今回は、血清蛋白の変動と病態、予後との関係をさらに的確にとらえるため

に、腎癌症例30例を、術前・術後にわたり、無転移群15例と、有転移群15例に分けて比較検討したので報告する。

### 対象症例

金沢大学医学部附属病院泌尿器科で治療を受けた症例が大部分で、一部、福井赤十字病院および藤田病院泌尿器科より症例の提供を受けた。症例は30例のうち、無転移症例15例の内訳は男性10例、女性5例で、平均年齢61.7歳、いっぽう、有転移症例15例は男性14例、女性1例で、平均年齢は53.9歳であった。病理組織学的には全例が clear cell carcinoma で、血管造影上いずれも hypervascular tumor であった。腫瘍の術前検査は血液生化学的検査のほか、腹部大動脈造影、選択的腎動脈造影、リンパ管造影、骨および肝スキャン、CT スキャンなどによっておこなわれ、摘除腎はすべて病理組織学的に検討された。

### 測定項目および方法

各種血清蛋白分画の測定は、金沢大学がん研究所分子免疫部の右田らにより開発された SRD 法によった<sup>1-3)</sup>。測定項目については、すでに報告したごとく、45種類の血清蛋白につき施行したが<sup>1-3)</sup>、症例によっては全種類測定されなかったものが少数ある。対照としては、株式会社ヤトロン製の QS 血清を用い、この測定値を基準として、分子免疫部で測定した健康成人98名の血清の測定値を百分率であらわし、その平均値と標準偏差を用い、各測定値と比較検討した。これまでに健康成人について得られた30種の血清蛋白値は Table 1 に示すごとくである。各血清蛋白は、無転移および有転移群において、それぞれ術前、術後1カ月および6カ月の値を検討し、それらの値と正常値を Student's t test により比較した。

### 測定成績

有意の増減を示した血清蛋白を Table 2~4 に示した。Table 2 にみられるごとく、有転移群では、術前、術後にわたり、Pre, Alb の顕著な減少、 $\alpha_1$ AT,  $\alpha_1$ AG,  $\alpha_1$ X の著明な増加がみられた。いっぽう、無転移群では、術前に有転移群と類似した変動がみられたが、術後1カ月、および6カ月では、有意の低下がみられた。しかし  $\alpha_1$ X では、なお軽度の高値が持続

Table 1. Normal values of serum proteins

Serum proteins	Mean $\pm$ SD (%)
Pre (prealbumin)	94 $\pm$ 22
Alb (albumin)	100 $\pm$ 15
$\alpha_1$ AT ( $\alpha_1$ -antitrypsin)	111 $\pm$ 25
$\alpha_1$ AG ( $\alpha_1$ -acid glycoprotein)	103 $\pm$ 25
$\alpha_1$ B ( $\alpha_1$ B-glycoprotein)	108 $\pm$ 24
$\alpha_1$ X ( $\alpha_1$ -antichymotrypsin)	97 $\pm$ 26
I $\alpha$ T1 (inter $\alpha$ -trypsin inhibitor)	103 $\pm$ 25
Zn $\alpha$ 2 (Zn $\alpha$ -glycoprotein)	99 $\pm$ 32
$\alpha$ 2HS ( $\alpha$ 2HS-glycoprotein)	104 $\pm$ 24
Hp (haptoglobin)	93 $\pm$ 34
Cp (ceruloplasmin)	105 $\pm$ 20
$\alpha$ 2M ( $\alpha$ 2-macroglobulin)	113 $\pm$ 23
ATIII (antithrombin III)	104 $\pm$ 28
C1si (C1-esterase inhibitor)	108 $\pm$ 28
C9 (C9 component)	102 $\pm$ 34
C5 (C5 component)	101 $\pm$ 23
Hx (hemopexin)	112 $\pm$ 26
$\beta$ 2III ( $\beta$ 2-glycoprotein III)	100 $\pm$ 18
Tf (transferrin)	107 $\pm$ 29
$\beta$ Lipo ( $\beta$ -lipoprotein)	121 $\pm$ 32
C4 (C4 component)	102 $\pm$ 31
Pmg (plasminogen)	103 $\pm$ 22
$\beta$ 2I ( $\beta$ -glycoprotein 1)	100 $\pm$ 25
C3 (C3 component)	108 $\pm$ 25
C3PA (C3 proactivator)	93 $\pm$ 29
IgM	106 $\pm$ 3
IgD	104 $\pm$ 5
IgG3	113 $\pm$ 6
IgG	101 $\pm$ 2
IgA	94 $\pm$ 3

Table 2. Significant changes of serum proteins (1)

	Pts. without metastasis			Pts. with metastasis		
	before	1 mon.	6 mons.	before	1 mon.	6 mons.
Pre	↓ ***	→	↑ *	↓ ***	↓ **	↓ ***
Alb	↓ ***	↓ *	→	↓ ***	↓ ***	↓ ***
$\alpha_1$ AT	↑ **	→	↓ *	↑ ***	↑ ***	↑ ***
$\alpha_1$ AG	↑ ***	↑ *	→	↑ ***	↑ ***	↑ ***
$\alpha_1$ X	↑ ***	↑ *	↑ *	↑ ***	↑ ***	↑ ***

\* : P < 0.05    \*\* : P < 0.01    \*\*\* : P < 0.001

Table 3. Significant changes of serum proteins (2)

	Pts. without metastasis			Pts. with metastasis		
	before	1 mon.	6 mons.	before	1 mon.	6 mons.
Zn $\alpha$ 2	→	→	↑*	↑*	↑***	↑***
$\alpha$ 2HS	↓**	→	→	↓**	↓*	↓***
Hp	↑***	→	→	↑***	↑***	↑***
Cp	↑***	↑**	↑**	↑***	↑***	↑***
ClsI	→	↑*	↑*	↑***	↑***	↑***
C9	↑***	↑*	→	↑***	↑***	↑***
C5	↑**	→	→	↑***	↑***	↑***

\* : P &lt; 0.05 \*\* : P &lt; 0.01 \*\*\* : P &lt; 0.001

Table 4. Significant changes of serum proteins (3)

	Pts. without metastasis			Pts. with metastasis		
	before	1 mon.	6 mons.	before	1 mon.	6 mons.
Hx	→	→	→	↑*	↑**	↑***
$\beta$ 2III	↑***	→	→	↑***	↑***	↑***
Tf	↓***	↓**	↓*	↓***	↓***	↓***
C4	↑*	→	→	↑***	↑***	↑***
C3	→	→	→	↑**	↑***	↑***
C3PA	↑***	→	→	↑***	↑***	↑***

\* : P &lt; 0.05 \*\* : P &lt; 0.01 \*\*\* : P &lt; 0.001

した。

Table 3 では、有転移症例群において、 $\alpha_2$ HS の減少が、腎摘除術後1カ月に一時軽度となっても、6カ月後には再び減少するのが注目された。その他の蛋白分画では、Zn $\alpha$ 2, Hp, Cp, ClsI, C9, C5 は、いずれも腎摘除術に関係なく高値を示した。無転移症例群では、術前  $\alpha_2$ HS の低下、Hp, Cp, C9, C5 の高値が認められたが、腎摘除術後いずれも正常値に、あるいは著明な低下が認められ、術後6カ月には、その傾向がさらに顕著に認められた。

ClsI は正常値ないし軽度高値を示し、進行腎癌に高値を示す点で、注目すべきと考えられた。

Table 4 では、有転移症例群で Tf の高度低下が注目され、Hx,  $\beta_2$ III, C4, C3, C3PA などはいずれも著明な高値を示した。いっぽう、無転移症例群では、術前 Tf の低下は、術後しだいに軽度となり、 $\beta_2$ III, C3PA の術前高値は、術後1カ月には正常化を示し

た。いっぽう、Hx, C3 は無転移群では正常値を示し、有転移群との間に、顕著な差異が認められ、注目すべきと考えられた。

つぎに無転移群を対照として、有転移群の各蛋白分画の変化を検討するため、術前、術後1カ月および6カ月の値をそれぞれ比較した。Table 5 に示したごとく、各血清蛋白はいずれも術前値では、有意差を示さないが、術後1カ月において  $\alpha_1$ AT が有転移症例で、有意の高値を示し、6カ月後では、Pre, Alb,  $\alpha_1$ Lipo,  $\alpha_2$ HS, FN などが有意に低値を示し、その他の  $\alpha_1$ AT,  $\alpha_1$ X, Hp, C9, C3 などが、0.1% 以下の危険率で、有意の高値を示した。

以上のデータを一括すると (Table 6), 両群間の比較において、45種類の血清蛋白中22種類において、有意の変動を示したことになる。Table 6 で、アンダーラインで示したのが、それらである。このうち FN の低値は、今回えられた新しい知見である。

Table 5. Serum proteins showing significant difference between patients with metastasis and those without metastasis.

	before	1 mon.	6 mons.		before	1 mon.	6 mons.
Pre	→	↓ *	↓ ***	Cp	→	↑ *	↑ **
Alb	→	→	↓ ***	C1sI	→	→	↑ **
α Lipo	→	↓ **	↓ ***	C9	→	↑ **	↑ ***
α 1AT	→	↑ ***	↑ ***	C5	→	↑ *	↑ *
α 1AG	→	↑ *	↑ ***	Hx	→	↑ *	↑ **
RBP	→	↓ *	→	β 2III	→	↑ *	↑ **
9.5Sα 1Glycop	→	→	↑ **	C4	→	↑ **	↑ *
α 1X	→	↑ *	↑ ***	FN	→	→	↓ **
α 2HS	→	↓ *	↓ ***	C3	→	↑ **	↑ ***
Hp	→	↑ *	↑ ***	C3PA	→	↑ *	↑ **

\* : P &lt; 0.05 \*\* : P &lt; 0.01 \*\*\* P &lt; 0.001

Table 6. Serum protein fractions studied

<u>Pre</u>	<u>Alb</u>	<u>α Lipo</u>	<u>α 1AT</u>	<u>α 1AG</u>	<u>α 1B</u>	<u>RBP</u>
<u>α feto</u>	<u>9.5Sα 1Glycop</u>	<u>α 1X</u>	<u>α 1T</u>	<u>Znα 2</u>	<u>α 2HS</u>	
<u>Gs</u>	<u>3.8Sα 2Glycop</u>	<u>Hp</u>	<u>Cp</u>	<u>α 2M</u>	<u>ATIII</u>	
<u>C1sI</u>	<u>C9</u>	<u>C5</u>	<u>β 2p1</u>	<u>8Sα 3Glycop</u>	<u>Hx</u>	<u>β 2III</u>
<u>Tf</u>	<u>β Lipo</u>	<u>C4</u>	<u>C6</u>	<u>FN</u>	<u>CRP</u>	<u>Pmg</u>
<u>C3</u>	<u>C3PA</u>	<u>β 2mic</u>	<u>ProP</u>	<u>C1q</u>	<u>IgM</u>	<u>IgD</u>
<u>IgG3</u>	<u>IgG</u>	<u>IgA</u>	<u>IgE</u>			

— : Serum protein showing significant changes

## 考 察

われわれは、すでに泌尿器悪性腫瘍患者の血清蛋白分画を検討し、Alb 減少、α<sub>1</sub>-, α<sub>2</sub>-, β-, γ-globulin の増加、CRP 陽性、さらに血漿 fibrinogen 増加、antiplasmin 増加を認めた。とくに癌進展度の大きいものに、これらの変化が著明で、経過観察上、これらの値に注目すべきことを報告した<sup>1-3)</sup>。

なかでも腎細胞癌は、血清蛋白異常を示しやすい疾患のひとつとして注目され、とくに α<sub>2</sub>-globulin は腫瘍増殖因子とも考えられている。α<sub>2</sub>-globulin の約 1/4 を占める Hp が、もっとも増加頻度が高く、α<sub>2</sub>-globulin よりも病態を鋭敏に反映すると、みなされている。とくに腎被膜をこえた stage の高いものでは、増加が目立ち、転移形成のあるものでは、異常高

値を示すものが多い<sup>4-6)</sup>。今回の Hp についての検討においては、術前には無転移および有転移両群とも高値を示していたが、術後には無転移群は、すみやかに正常値に復するのに対し、有転移群では、ひき続き高値を示した。われわれは、すでに腎細胞癌において、α<sub>1</sub>-globulin に属する α<sub>1</sub>AG, α<sub>1</sub>AT, α<sub>1</sub>X の増加、α<sub>2</sub>-globulin に属する Znα<sub>2</sub>, Cp, Hp の増加、β-globulin では βLipo, Hx, β<sub>2</sub>III の増加、補体系の C<sub>3</sub>PA, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>9</sub> の増加、および γ-globulin では、IgM, IgG の増加が認められることを述べた。今回の検討でも、前回のものとほぼ同様の結果が得られた<sup>1-3)</sup>。

結論として、術前、転移の存在に関連しては、Hx, C<sub>4</sub>, C<sub>3</sub>, Znα<sub>2</sub>, C1sI の増加が目されるべきで、術後経過と病態の進行、再発、転移の存在については、

Table 7. Clinically meaningful serum proteins

<b>Preoperative metastasis suspected</b>
Hx, C4, C3, Zn $\alpha$ 2, ClsI
<b>Postoperative course and tumor recurrence or metastasis</b>
Pre, Alb, $\alpha$ 1At, $\alpha$ 1AG, $\alpha$ 1X, $\alpha$ 2HS, Hp, C9, C5, $\beta$ 2III, C3PA

Pre, Alb の減少,  $\alpha$ 1AT,  $\alpha$ 1AG,  $\alpha$ 1X,  $\alpha$ 2HS, Hp, Cp, C9, C6,  $\beta$ 2III, C3PA の増加に注目すべきと考えられた (Table 7).

FN は無転移群に比し, 有転移群において低値を示したが, この蛋白質は, 細胞の形態, 転移, 発育, 進展などを司る重要な物質と目されている<sup>7-9)</sup>. また fibrin, fibrinogen などと強く結合すること, 腫瘍細胞が形質膜表面に FN を欠くことなどから, plasmin などの protease の関与が推定され, DIC や手術直後に FN の血漿レベルの低下が報告されている<sup>10,11)</sup>, 有転移進行症例に FN の低下を認めたことは, これらの症例における, 癌組織内での, fibrin 沈着の亢進や fibrinogen 代謝の亢進との深い関係が考えられた.

## 結 語

1. 腎癌の有転移, および無転移症例, 各15例, 計30例につき, 術前および術後の血清蛋白の変動を, 45種類の蛋白分画について, SRD 法により測定した.

2. 術前より, Hx, C4, C3, Zn $\alpha$ 2, ClsI の高値を示す症例には, 術後, 高率に遠隔転移が認められた.

3. 有転移症例では, 術後も  $\alpha$ 1AT,  $\alpha$ 1AG,  $\alpha$ 1X,  $\alpha$ 2HS, Hp, Cp, C9, C6,  $\beta$ 2III, C3PA の高値が認められた.

4. 有転移症例では, 術後も Pre, Alb の減少状態が持続した.

5. 有転移症例で, FN の低下が認められたことより, 癌組織内での fibrin 沈着や fibrinogen 代謝の亢進が示唆された.

本論文の要旨は, 第20回日本癌治療学会総会で発表した.

## 文 献

- 1) 久住治男・中嶋和喜・塚原健治・打林忠雄・黒田恭一：泌尿器悪性腫瘍患者における血清蛋白の変動. 泌尿紀要 24：1045～1051, 1978
- 2) 久住治男・中嶋和喜・塚原健治・黒田恭一：膀胱癌患者における血清蛋白の変動. 泌尿紀要 26：265～271, 1980
- 3) 久住治男・中嶋和喜・西野昭夫・内藤克輔・黒田恭一・右田俊介・小西 奎子：腎癌症例における腎動・静脈血の血清蛋白と腫瘍マーカーの検討. 泌尿紀要 27：1185～1193, 1981
- 4) Virckers M: Serum haptoglobin: a pre-operative detector of metastatic renal carcinoma. J Urol 112: 310～312, 1974
- 5) 佐々木忠正・増田富士男・荒井由和・工藤 潔：腎癌患者における haptoglobin の変動. 日泌尿会誌 68：50～58, 1977
- 6) 小野 浩：尿路性器悪性腫瘍患者の免疫能に関する研究 第2編 血清蛋白の異常と免疫能に及ぼす影響. 日泌尿会誌 72：1078～1091, 1981
- 7) 小鶴三男・右田俊介：糖蛋白——構造と機能, 血漿タンパク質. 平山千里・右田俊介編, 第1版, 171, 医歯薬出版, 東京, 1979
- 8) 坂下茂夫・橋本 博・黒田一秀：尿路性器悪性腫瘍における基底膜蛋白 laminin と fibronectin の局在. 日泌尿会誌 74：777～789, 1983
- 9) Stenman S and Vaheri A: Fibronectin in human solid tumors. Int J Cancer 27: 427～435, 1981
- 10) Mosesson MW and Amrani DL: The structure and biologic activities of plasma fibronectin. Blood 56: 145～158, 1980
- 11) Ruoslahti E, Engvall E and Hayman EG: Fibronectin; Current concepts of its structure and function. Cell Res 1: 95～128, 1981

(1985年1月17日受付)