

健康者及び各種呼吸器疾患患者における，血清 α_1 アンチトリプシン (α_1 AT) に関する研究

京都大学結核胸部疾患研究所内科学第2部門

満安 清孝，大島 駿作

(昭和55年12月31日受付)

1. 緒 言

1963年 Laurell and Eriksson¹⁾により，血中の α_1 グロブリン分画が著減している5例中3例に若年性肺気腫を認めたことが報告されて以来， α_1 グロブリン分画の主成分をなす α_1 AT の欠損が，慢性閉塞性肺疾患（以下 COPD）の発症に深い関連性を持つと考えられるようになった^{2,3)}。 α_1 AT は分子量 45,000～54,000 の炭水化物12%を含む糖蛋白で，生体内における蛋白分解酵素の主要な inhibitor であり，微生物，白血球などから遊離される蛋白分解酵素の活性を阻害し，蛋白分解酵素による生体組織の崩壊を防いでいる⁴⁾。この α_1 AT が欠損すると組織の損傷が起きやすく，COPD を発症しやすいと考えられる。1965年 Eriksson³⁾ は人の血清 α_1 AT 濃度は，正常遺伝子と欠損遺伝子の2種により支配され，この2種がヘテロ接合体をつくれば中間型欠損症，欠損遺伝子のホモ接合体をつくれば高度欠損症となると考えたが，1967年 Fagerhol^{4,5)} らは酸性澱粉ゲル電気泳動法や交叉免疫電気泳動法を用いて α_1 AT が多形質で，色々な表現型があることを明らかにし，これらを支配する遺伝子系を“Pi system”と名付けた。血清を電気泳動した時，その易動度順に，B, C, D, E, F, G, I, L, M, N, P, R, S, V, W, X, Y, Z と呼ばれるバンドが見出され，そのパターンによって Pi 表現型が決定される。この表現型の出現頻度は人種によって，差があることが知られている⁶⁾。著者は今日我が国の健康者につ

いて α_1 AT の表現型と血清濃度を調査し，更に α_1 AT 欠損症と呼吸器疾患との関係についても検討を加えたのでその成績について報告する。

II. 研究対象及び研究方法

1) 対 象

健康診断時に採血した健康者719例，京大胸部研及び関連病院において診療した呼吸器疾患患者212例，計931例を対象とした。呼吸器疾患患者は，肺癌50例，肺結核63例，COPD 99例で，COPD としては，慢性気管支炎12例，肺気腫22例，気管支喘息，成人29例，小児36例であった。対象全員について性別，年齢，喫煙歴を調査した。更に全員から採血後血清を分離し，下記の項目について検査した。

2) 方 法

i) 表現型の決定

マルチフォー等電点電気泳動装置（LKB 社製）を用いて，ポリアクリルアミドゲル⁷⁾上に被検血清 20 μ l を乗せ，10 mA, 600 volt 以下で約 200 分間泳動をした。ゲルは，アンホラインを用いて pH レンジを 3.5～5.0 に調製した。

ii) 血清 α_1 AT 濃度の測定

Behringwerke 社製の M-partigen immuno-diffusion plate を用いて，免疫拡散法により測定した⁸⁾。

III. 成 績

健康者719例の年齢は18才～90才，性別は，

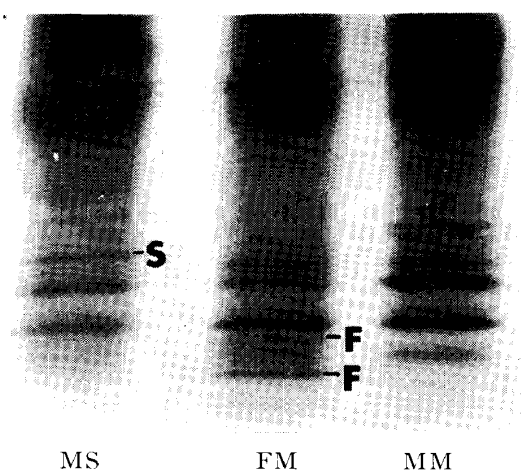


図1 等電点電気泳動におけるMS, FM, MMの泳動パターン

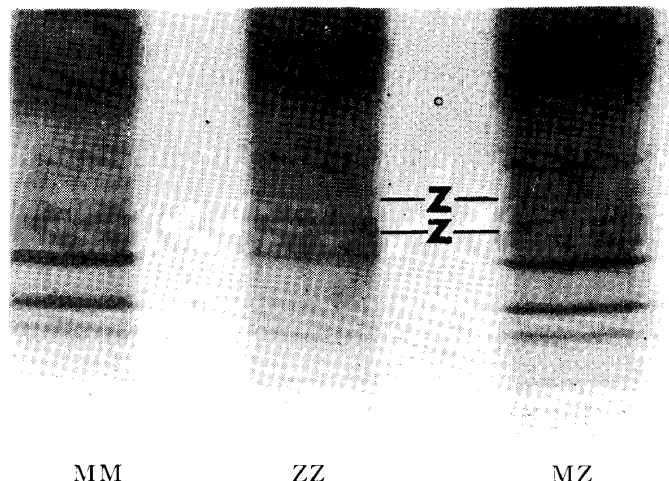


図2 等電点電気泳動におけるMM, MZ, ZZの泳動パターン

表1 健康者, 呼吸器疾患患者における表現型 (Pi phenotype)

群	例数	表現型		
		MM	MS	FM
健康者	719	719	0	0
肺癌	50	49	0	1
肺結核	63	63	0	0
慢性気管支炎	12	12	0	0
慢性閉塞性肺疾患	22	22	0	0
喘息(成人)	29	29	0	0
喘息(小児)	36	35	1	0

男性458例, 女性261例であった。一方呼吸器疾患患者212例の年齢は10才〜82才性別は男性150例, 女性62例であった。

i) 表現型について

健康者719例の表現型は表1のように, すべてMM型であった。一方呼吸器疾患患者の表現型は210例がMM型で他に, MS型1例(喘息) FM型1例(肺癌)を認めた。そのMS型及びFM型の電気泳動パターンを図1に示す。また Dr. Tayler から供与された, 標準血清による, MZ型, ZZ型の泳動パターンを図2に示す。

ii) 血清 α_1 AT 濃度について

a) 健康者の血清 α_1 AT 濃度

MM型健康者719例の血清 α_1 AT 濃度は図3のように分布し, その平均値 $\pm$ SD は, 245 ± 62 mg/dl であった。図にみられるように α_1 AT 濃度 220〜240 mg/dl の者が最も多く128例あり, 症例の大部分 (577例, 80.2%) は 180〜300 mg/dl の範囲内に分布していたが, 120 mg/dl 以下 (平均値 -2 SD) の低値を示した症例が7例認められた。

性差については, 男性健康者458例, 女性健康者261例の血清 α_1 AT 濃度の分布をそれぞれ図4, 図5に示す。それらの平均値 $\pm$ SD は, それぞれ 244 ± 59 mg/dl, 245 ± 60 mg/dl で, 両者間には有意差を認めなかった。

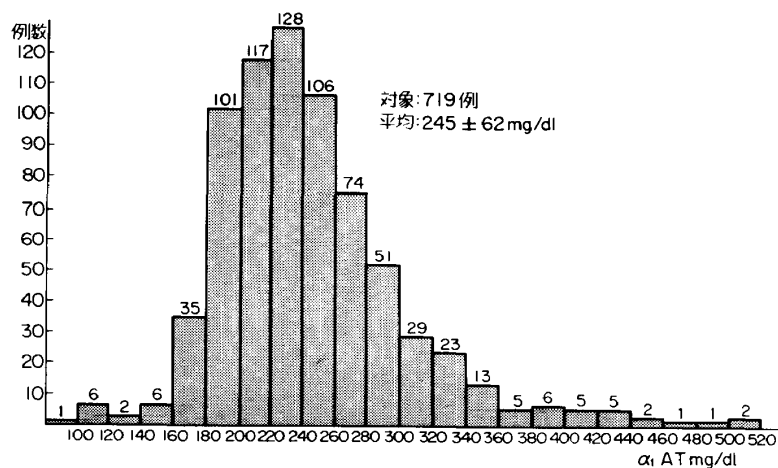


図3 MM型健康者血清の α_1 AT 濃度

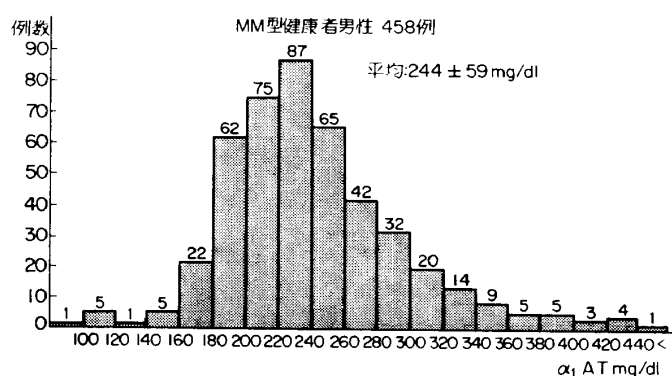
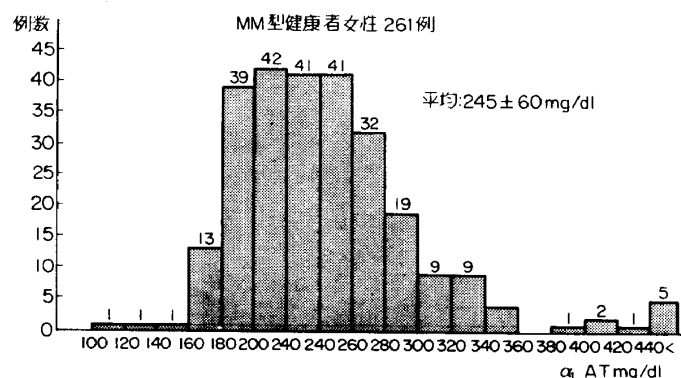
図4 血清 α_1 AT 濃度

図5 MM 型健康者女性261例

表2 年齢と血清 α_1 AT 濃度 (mg/dl)

年齢	25才以下	26才～60才	61才以上
例数	399	273	47
平均 ± SD mg/dl	236 ± 51	248 ± 69	282 ± 58
	—P<0.005—		—P<0.001—

年齢差については健康者を ①25才以下 (399例) ②26才～60才 (73例) ③61才以上 (47例) の3群に分け、各群について、血清 α_1 AT 濃度の平均値±SDを求めると、表2の如く、①236 ± 51 mg/dl < ②248 ± 69 mg/dl < ③282 ± 58 mg/dl で高年齢になるに従って有意 ($p < 0.005$, $p < 0.001$) に高値であった。

喫煙歴との関係について、MM 型健康者を ①喫煙者、②喫煙中止者 (喫煙を止めて6カ月以上経過した者) ③非喫煙者の3群に分けた。各群の血清 α_1 AT 濃度の平均値±SDは、それぞれ①253 ± 66 mg/dl ②227 ± 36 mg/dl ③237 ± 55 mg/dl であった。(表3) 即ち喫煙者群の α_1 AT 平均値は他の2群に比して有意に ($p <$

表3 喫煙と血清 α_1 AT 濃度 (mg/dl)

喫煙歴	喫煙者	中止者	非喫煙者
例数	309	30	380
平均 ± SD mg/dl	253 ± 66	227 ± 36	237 ± 55
	—P<0.0005—		

中止者：喫煙をやめて6カ月以上経過したもの

表4 25才以下の者での α_1 AT 濃度 (mg/dl)

喫煙歴	喫煙者	非喫煙者
例数	150	220
平均 ± SD	250 ± 51	228 ± 52
	—P<0.001—	

中止者29例を除外した

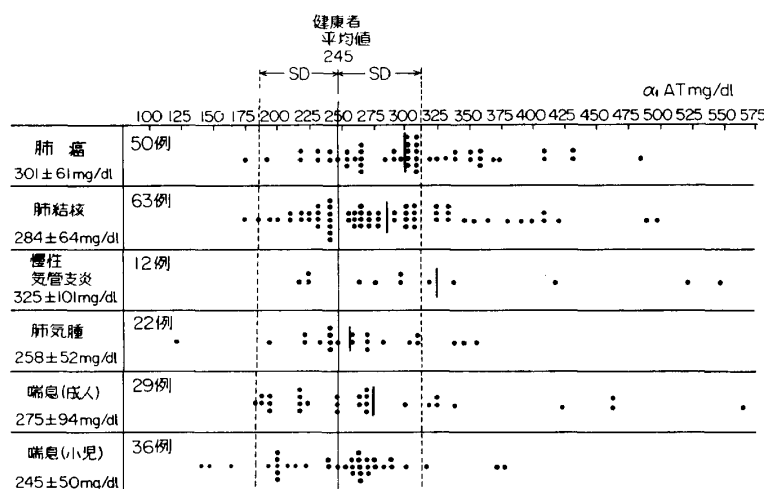
表5 喫煙量と血清 α_1 AT 値 (26才～60才)

	重喫煙者	軽喫煙者
例数	94例	41例
平均値 ± SD	257 ± 59 mg/dl	261 ± 70 mg/dl
P 値	↑	NS

0.0005) 高値であった。さらに年齢の影響を除くため25才以下の健康者 (MM 型) のみを喫煙者と非喫煙者の2群に分けて、それぞれの平均値±SDを求めたところ、喫煙者 250 ± 50 mg/dl, 非喫煙者 228 ± 52 mg/dl であり、やはり喫煙者の方が非喫煙者に比して有意に ($p < 0.001$) 血清 α_1 AT 濃度が高値であった。(表4) 次に Brinkman Index⁹⁾ (B. I) により喫煙者を B. I 400 以上の重喫煙者、400 未満の軽喫煙者に分けた。対象の年齢は26才～60才である。両群の血清 α_1 AT 濃度の平均値±SDは重喫煙者群 257 ± 59 mg/dl, 軽喫煙者群 261 ± 70 mg/dl で両者の間に有意差を認めなかった。即ち血清 α_1 AT 値は喫煙量には影響されないという成績であった。(表5)

b) 各種呼吸器疾患患者の血清 α_1 AT 濃度

呼吸器疾患において血清 α_1 AT 濃度を測定した結果を図6に示す。即ち各群についての平均値±SDは、肺癌 301 ± 61 mg/dl, 肺結核 284 ± 64 mg/dl, 慢性気管支炎 325 ± 101 mg/dl, 肺

図6 呼吸器疾患における血清 α_1 AT 値

気腫 258 ± 52 mg/dl, 喘息, 成人 275 ± 94 mg/dl 小児 245 ± 50 mg/dl であった。即ち肺癌, 慢性気管支炎及び肺結核では血清 α_1 AT 濃度の平均値が健康者の平均値に比し有意に ($p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.01$) に高値であった。

IV. 考 察

血清 α_1 AT に関する表現型としては, すでに現在迄に 20種類以上の存在が知られている⁵⁾。それぞれの表現型を持つ人の血清 α_1 AT 濃度を測定した成績より PiF, PiS, PiW 及び PiZ は, PiM に比し, それぞれ100%, 60%, 70%, 及び10%の血清 α_1 AT 濃度を生ずるとされている¹⁰⁾。そのため表現型ZZ型の人では血清 α_1 AT がきわめて低濃度となる。しかしZZ型の出現頻度は極めて稀で, 比較的頻度の高いといわれる欧米においてすら健康者では0~0.1%に過ぎないと報告されている^{11~14)}。(表6) また中等度の血清 α_1 AT 欠損をきたす MZ 型は比較

表6 COPD, 一般人口における ZZ, MZ タイプの頻度

報 告 者	報 告 地	COPD			一般人口	
		症例数	M Z	Z Z	M Z	Z Z
Talamo ¹¹⁾	Boston	99	4.0	1.0	2.8	0
Mittman ¹²⁾	Los Angeles	240	8.3	2.5	2.9	0.1
Barnett ¹³⁾	Carolina	107	9.3	1.9	2.2	0
Cox ¹⁴⁾	Canada	163	4.9	4.9	1.9	0

的頻度が高く健康者で1.9%~2.9%に見られると報告されている。

一方 COPD 患者については ZZ 型及び MZ 型の出現頻度は健康者に比して遙かに高く, ZZ 型が1.0%~4.9%, MZ 型は, 4.0~9.3%に認められることから, α_1 AT 欠損者は COPD に罹患し易いと考えられるようになった。しかし, PiZ の出現頻度については人種によって, かなり相違があることが知られており, アメリカ, イギリス, スウェーデン, スペイン, ギリシャなどの欧米諸国では白人系の住民に

PiZ の存在が報告されているが, 一方フィンランドやアジア諸国については, 未だ PiZ の存在についての報告が無い^{6,15)}。

また猪熊ら¹⁶⁾ が日本人健康者467例及び呼吸器疾患患者183例について行なった調査成績でも PiZ は発見されていない。著者の調査成績においても719例の健康者及び212例の呼吸器疾患患者中に PiZ が全く検出できなかった事実より, 日本人のほとんど総てが MM 型であり, MS 型や FM 型は少数存在するが, ZZ 型や MZ 型の様な PiZ を有する表現型をもつ人は, ほとんど存在しないものと結論された。しかし健康者群について, 表現型が MM 型であるにも拘らず, 血清 α_1 AT 濃度が 120 mg/dl 以下の低い濃度のものが7例も認められた。

同一例について再測定した結果も初回の測定値と略同様低値であったことから MM 型であっても血清 α_1 AT が低濃度の人が存在することが確かめられた。一方, COPD 患者中にも血清 α_1 AT 欠損者が殆んど認められなかったという著者の成績から考えて我が国においては COPD の病因は, α_1 AT 欠損症以外に求められなければならないように思われる。COPD 発症の原因としては患者の素因の他に大気汚染や喫煙など多くの外因子の関与が考えられる。また生体内に正常レベルの α_1 AT が存在していたとしても, 蛋白分解酵素の活性が α_1 AT によって有効に阻害されないという可能性も考えられ

る。Johnson¹⁷⁾は、オゾン、オキシダントで処理した α_1 AT は血清中の蛋白分解酵素と正常な複合体を形成できないことを報告している。また Martin¹⁸⁾らは、MM 型の COPD 患者血清と白血球エラスターゼを混合してエラスチンプレート上にのせ、電気泳動を行った結果 α_1 AT とエラスターゼの複合体が形成されているはずの場所でも、エラスチンがエラスターゼにより分解された実験成績より COPD 患者の中には、 α_1 AT とエラスターゼが複合体を形成しにくい、あるいは形成しても酵素活性を不活化できないという見解をとっている。

このように α_1 AT の蛋白分解酵素阻害作用については尚多くの未解決の問題が残されているため COPD 発症の原因については今後更に研究が必要と思われた。今回の調査で健康人についても喫煙によって血清 α_1 AT 濃度が一般的に上昇するという成績が得られた。

Elison¹⁹⁾らも喫煙により血清 α_1 AT 濃度が増加することを報告しており、喫煙による気道刺激によって気道に炎症性変化が起こるため血清 α_1 AT 濃度が上昇したと考えられる。

事実著者の調査成績において、肺結核や慢性気管支炎患者では健康者に比して血清 α_1 AT 濃度が高い症例が多数あり、両群の平均値も有意に高かった。Lonkz²⁰⁾らは肺炎時には血清 α_1 AT 濃度が上昇することを報告しているが、著者らの成績では呼吸器の慢性炎症によっても同様に α_1 AT 濃度が上昇することが明らかとなった。また肺癌患者についても健康者に比して血清 α_1 AT 濃度が高値であった。この理由は、今のところ不明であるが、悪性腫瘍の影響によって α_1 AT 産生機構に何んらかの変化が起ったことが推測された。また先に述べた様に、健康者で表現型が MM 型であるにも拘らず高令者では血清 α_1 AT 濃度が高く、一方健康者にも α_1 AT 濃度 120 mg/dl 以下という低値が 7 例に見られた。これらの事実は、 α_1 AT 産生が遺伝子以外の原因によって影響を受ける可能性を示唆するものと考えられ、その原因については将来更に研究が必要と思われた。

V. 要 約

A) 健康者 719 例 (18 才～90 才, 男性 458 例, 女性 261 例) について血清 α_1 AT 濃度の測定と、表現型の検査を行ない、性、年齢、喫煙の影響について調査した結果下記の成績を得た。

- 1) 血清 α_1 AT 濃度の平均値 $\pm$ SD は 245 $\pm$ 62 mg/dl
- 2) 男女差は認めない。
- 3) 年齢の影響は、①25 才以下, ②26 才～60 才, ③61 才以上に分けると、①<②<③となり、加齢とともに上昇する。
- 4) 喫煙者は非喫煙者より有意に高値である。
- 5) 719 例が総て MM 型。

B) 呼吸器疾患患者群 212 例 (肺癌 50 例, 肺結核 63 例, COPD 99 例) について、血清 α_1 AT 濃度と表現型の検査を行なった結果下記の成績を得た。

- 1) 肺癌の平均値 $\pm$ SD は 301 $\pm$ 61 mg/dl
肺結核の平均値 $\pm$ SD は 284 $\pm$ 64 mg/dl
健康者と比べ有意に高値。(p<0.01)
- 2) 慢性気管支炎 (12 例) の平均値 $\pm$ SD は、325 $\pm$ 101 mg/dl
肺気腫 (22 例) は、158 $\pm$ 52 mg/dl
喘息成人 (29 例) は、275 $\pm$ 94 mg/dl
喘息小児 (36 例) は、245 $\pm$ 50 mg/dl
慢性気管支炎では、健康者に比し、有意に高値。(p<0.001)
- 3) 表現型は、210 例が MM 型であり、
1 例 MS 型 (喘息)
1 例 FM 型 (肺癌)
であった。

以上の成績より日本人の有する Pi 表現型はその殆んどが PiM であり、少数例に PiS, PiF の存在を認めたが、我々の調査対象中には PiZ を全く発見することができなかったことより、我が国における COPD の発病原因は Pi system の異常とは無関係であると思われた。

謝 辞

本研究について御協力をいただきました Dr. J. C. Tayler 博士 (City of Hope National

medical Center, Duarte, California, USA) に
深謝致します。

文 献

- 1) Laurell, C.-B. and Eriksson, S.: Scand. J. Clin. Lab. Invest., 15: 132, 1963.
- 2) Litwin, S. D. and Bearn, A. G.: Amer. Rev. Resp. Dis., 100: 886, 1969.
- 3) Eriksson, S.: Acta med. Scand., 177 (Suppl. 432): 1, 1965.
- 4) Fagerhol, M. K. and Laurell, C.-B.: Clin. Chim. Acta, 16: 199, 1967.
- 5) Fagerhol, M. K.: Series Haematologica, 1: 153, 1968.
- 6) Talamo, R. C.: Chest, 72: 421, 1977.
- 7) Pierce, J. A. and Jeppson, J.-O.: Anal. Biochem., 74: 227, 1976.
- 8) 大島駿作 他: 内科, 30, 662, 1972.
- 9) Brinkman, G. L. and Coates, O. E.: Amer. Rev. Resp. Dis., 86: 47, 1962.
- 10) Koppers, F.: Genetic Determinants of Pulmonary Disease. p. 23 ed. by Litwin, S. D., Marcel Dekker Inc. N.Y. and Basel, 1978.
- 11) Talamo, R. C. et al: New Engl. J. Med., 287: 1067, 1972.
- 12) Mittman, C. et al: Amer. Rev. Resp. Dis. 109: 295, 1974.
- 13) Barnett, T. B. et al: Amer. Rev. Resp. Dis. 111: 587, 1975.
- 14) Cox, D. W. et al: Amer. Rev. Resp. Dis. 114: 1077: 1976.
- 15) Roberts, A. et al: Chest, 72: 489, 1977.
- 16) 猪熊茂子他: 日胸疾会誌, 13:150, 1975.
- 17) Johnson, D. A.: Amer. Rev. Resp. Dis., 121: 1031, 1980.
- 18) Martin, W. J. and Taylor, J. C.: Amer. Rev. Resp. Dis., 120: 411, 1979.
- 19) Elson, L. A. et al: Preceedings of 5th International Symposium on the Biological Characterization of Human Tumors. p 151 ed. by Davis W. Excerpta Medica, International Congress Series No. 321, 1973.
- 20) Lonky, S.A. et al: Amer. Rev. Resp. Dis., 121: 685, 1980.

STUDIES ON THE SERUM α_1 ANTITRYPSIN (α_1 AT) IN HEALTHY PEOPLE AND PATIENTS WITH RESPIRATORY DISEASES

Kiyotaka MITSUYASU, M.D. and Shunsaku OSHIMA, M.D.

(The Second Devartment of Medicine, Chest Disease Research Institute, Kyoto University)

Serum α_1 AT concentration was measured by immuno-diffusion plate and Pi phenotypes were determined by isoelectric focusing about 719 healthy cases and 212 cases suffering from respiratory diseases.

The results were summarized as follows;

- A) Healthy cases (Age: 18-90 years old, Sex, male 458 cases, female 261 cases)
 - 1) Mean value of α_1 AT concentration was 245 ± 62 mg/dl (mean $\pm$ SD)
 - 2) Significant difference in the mean value of α_1 AT concentration was not observed between male and female.
 - 3) Healthy group was divided into three groups by their ages.
 - 1) under 26 years old 2) 26-60 year old 3) over 60 years old. The mean values of serum α_1 AT in each group were 236 ± 51 mg/dl, 248 ± 69 mg/dl and 282 ± 58 mg/dl respectively. The value of older group was higher than that of younger group ($3 > 2 > 1$)

- 4) Mean value of α_1 AT concentration in smokers was significantly higher than that of non-smokers.
- 5) Pi phenotypes of all cases were MM.

B) Patients

This group contained 50 cases of lung cancer, 63 cases of pulmonary tuberculosis and 99 cases of chronic obstructive pulmonary diseases (COPD) (Age: 10-82 years old, Sex : male 150 cases, female 62 cases).

- 1) Mean values of α_1 AT concentrations were 301 ± 61 mg/dl in lung cancer, 284 ± 64 mg/dl in pul. tuberculosis respectively. Those values were significantly higher than that of healthy. Those values were significantly higher than of healthy group.
- 2) Mean value of α_1 AT concentration in COPD group was 325 ± 101 mg/dl. Mean values of subgroups in COPD were as follows: ;
 - Chronic bronchitis (12 cases) 325 ± 101 mg/dl
 - Pulmonary emphysema (22 cases) 258 ± 52 mg/dl
 - Bronchial asthma (adult, 29 cases) 275 ± 94 mg/dl
 - Bronchial asthma (child, 36 cases) 245 ± 50 mg/dl

The mean value in chronic bronchitis was significantly higher than that in healthy group.

- 3) Pi phenotypes of 210 cases were MM. One patient with asthma revealed MS and another case with lung cancer revealed FM. It is suggested that abnormality of Pi system was not the major cause of COPD in Japan on the base of the result in which we could not find any cases having Pi Z.