

癌患者の細胞外液相量に関する研究

第 1 編

岡山大学医学部津田外科教室 (主任：津田誠次教授)

助 手 中 邑 哲 郎

〔昭和 29 年 10 月 22 日受稿〕

緒 言

癌に依つて引き起される二次的な生体内の諸変化に関しては、既に幾多の貴重な業績が、各国に於て次々と発表されている。癌竝に慢性感染症に於ける細胞外液相量に関する最近の研究では、循環血液量の減少と細胞間液 (Interstitial fluid¹⁾) の増加を報告している。およそ生体内の水分の全量は体重の約 80% をしめ、これら液相は細胞内区と細胞外区に分たれ、この内 50% は細胞内に、30% は細胞外に存在し、且細胞内外の各水分はその化学成分を異にし、細胞内液相 (I. F.) は主として Kalium 及び Phosphor を、細胞外液相 (E. F.) は Natrium 及び Chlor の各電解質を含み、両液相の間に滲透圧平衡が保たれ、互に或程度の独立性を有するものといわれている、(Gamble²⁾, Darrow, & Yannet³⁾。従つて細胞外液に分布し細胞内域に入らず、Na. や Cl. の分布域に等しい分布域をもつた物質を注射し、その体内での稀釈され方をしらぶれば細胞外液相量を知ることが出来るのである。近年はロタンソーダ法が広く用いられている。血漿も広い意味では細胞外液相に含まれるものであるが、血管内循環系に属し、特別の意義をもっているから、細胞外液相の他の部分とは別に取扱つた方が便利である。循環血漿 (清) 量は色素法 (Evans Blue 法, Trypanred 法) 其他の方法で求めることが出来るから、細胞外液相量との差を出せば、血管外の細胞外液相量が得られる。私は人体に於ける正常な細胞外液相量が癌の影響によつて如何なる病的変動を来すかを追求する目的で、津田外科教室に入院した 50 例の癌患者、

竝に 40 例の胃・十二指腸潰瘍患者の細胞外液相量を測定し、10 例の健康人の細胞外液相量を基礎として比較検討し、その結果をここに発表せんとするものである。

〔測定方法〕

本研究の対象となる癌患者竝に潰瘍患者はいづれも手術及び輸血或は輸液其他の影響を出来るだけ避けるために、入院直後手術前の全く未処置の状態に於て測定を行つたものである。

A. 循環血液量及び血漿 (清) 量。

〔試薬〕

1. Evans Blue 注射液 (0.3%) 5cc
2. 生理的食塩水
3. 標準液及びその吸光度

作り方。注射液 1cc を 500cc のメスコルペンにとり目盛迄水を加え、この 1:500 溶液 2cc と生理的食塩水 3cc を混じ、水を Blank として 100% の目盛に合わせこの呈色液の吸光度 (E₀) を読み、これを K とする。Filter 620 m μ で光電比色計⁴⁾ (Klett-Summerson) を使用した。

〔実施〕

早朝空腹時に安静を保ち、一側の肘静脈より血液 5cc を採取し、凝固防止剤 (二重碳酸塩) 0.25cc を加えて、ヘマトクリット管で遠心後ヘマトクリット値を測定し、一方血漿を分離する。直ちに注射液 5cc を徐々に (30~60 秒を要す) 静脈内に注射し、出来得れば 2~3 回吸血して注射器内の色素を全量正確に注入する。注入終了後正確に 10 分後に他側の肘静脈より 5cc の採血をなし、血漿を分離する。2 本の試験管を用意し、1 本には色素注入前の血漿 2cc を、(Blank とする)。他方には色

素注入後の血漿 2cc を入れ、更に各々に 3cc 宛生理的食塩水を加えて混和後、前記 Blank を 100% の目盛に合わせて被検液の吸光度 (E_{10}) を読みこれを D とする。Filter 620m μ 。

〔計算〕

循環血漿 (清) 量 (P. V.) cc

$$= \frac{K}{D} \times 500 \times 5$$

循環血液量 (B. V.) cc

$$= \frac{P. V. \text{ cc}}{100 - H. t. \%} \times 100$$

循環血球量 (C. M.) cc

$$= \frac{B. V. \text{ cc} \times H. t. \%}{100}$$

なお 0.3% の代りに 0.5% の色素注射液を注入し、上記の如く実施する場合は血漿 2cc に食塩水 3cc を加える代りに血漿 1cc に食塩水 4cc を加えれば、血漿が少量ですむ点便利である。

B. 細胞外液相量

〔試薬〕

1. 5% ロダンソーダ (NaSCN) 注射液 20cc (Sodium Thiocyanate Ampoule)

2. Crandall 試薬

Fe (NO₃)₃ · 9H₂O 5g.

HNO₃ 2.5g.

両者を水に溶して全量 100cc としたものを。

3. 20% トリクロール醋酸溶液

4. 標準液

ロダンナトリウム 10mg. を水で溶して全量 100cc とする。

5. 標準グラフの作り方

上記標準液を 1, 2, 4, 6, 8, 10, cc 宛 6 本の試験管にとり、各々が 10cc 宛となるように水を加える。この各液に 10cc 宛の Crandall 試薬を加え混和後、水と Crandall 試薬を等量宛混じたものを Blank として各液の透過率を求める。これらは、それぞれ 0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0mg/dl の濃度に相当するものである。Filter 420m μ 光電比色計 (Klett-Summerson) を使用した。

〔実施〕

前記 Evans Blue を用いる循環血漿量測定と同時に実施する。即ち 5% のロダンソーダ

液 20cc を Evans Blue 注射液と同時に注射して、正確に 1 時間後に血液 6cc を他側肘静脈より採血し、血清を分離する。なお循環血漿量は前述の如く 10 分後に測定して置く。一方注射直後より採血時迄 (注入後 1 時間目) の全尿を採取する。血清 2cc に等量のトリクロール醋酸を加え遠心後、その濾液と等量の Crandall 試薬を混ざる。トリクロール醋酸と Crandall 試薬の等量宛の混合液を Blank として、被検呈色 (褐色) 血清の透過率を求め、グラフより得た値に 4 をかけたものが被検血清含有ロダン量 (mg/dl) となるのである。次に尿中排泄量は先づ、全尿量を測定し、この 10cc と Crandall 試薬 10cc を混じ、水と Crandall 試薬の等量混合液を Blank として 100% に合わせ、被検尿の透過率を求め、グラフより得た量 (mg/dl) より次式により算出する。即ち

$$(\text{mg/dl}) \times 2 \times \frac{\text{全尿量}}{100} = \text{尿中排泄量}$$

細胞外液相量 (E. F.) の計算

$$E. F. = \frac{\text{注射 SCN 量} - \text{尿中 SCN 量} - \text{血漿 SCN 濃度} \times P. V.}{100/110 \times \text{血漿 SCN 濃度 (mg/dl)}} + P. V.$$

ここで E. F. は細胞外液相量で、P. V. は循環血漿量であつて、SCN の血漿内濃度と血管外細胞外液相中の濃度との比が 110 : 100 であると仮定されているのである。そして臨牀的にはこれを更に簡明にして次式が提案され、普通我々はこれを使用しているのである。

$$E. F. = \frac{\text{NaSCN 注射量} - \text{尿中 NaSCN 排泄量}}{\text{血漿 NaSCN 濃度 (mg/dl)}}$$

以上測定法の大要を述べたが、このロダン法も完全なものではなく色々な缺点がある。

Rosenbaum & Lavietes⁵⁾ (1939) 等は、ロダンソーダが血液成分に結合することを警告し、近くは Scheinberg & Kowalski⁶⁾ (1950) 等は、SCN は血清蛋白に結合することが可成り大であつて、従つて血漿と血管外 E. F. との濃度差は 10% をはるかに超えることを指摘して、ロダン法による E. F. 測定には重大な疑義を表明している。又ロダンソーダの一部は細胞膜を通過して細胞内にも生理的に分布するといわれているが、他の硫酸塩⁷⁾、蔗

糖⁸⁾、等に比して分布完了に要する時間も遙かに速かで且排泄され難く、測定に要する血液の量も少くてすむ利点を持つている。

元来細胞外液相という考えは、電解質殊に Na, Cl, の分布を基礎として発展したものであるから、放射性 Na²⁴(Na²⁴) を使用する方がより合理的であろうと思われるが、内外の文献をみても現在 SCN¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾法による報告が圧倒的に多く、私もこの方法により測定を行ったのである。

なお本法を実施し、人体に及ぼす危険或は不愉快な副作用は一例も経験しなかつた。

〔測定成績〕

A. 健康人。男女各5例。(表I参照)

1. 細胞外液相量。(Extracellular fluid)
健康人10例の E. F. は最高 16.3%, 最低 10.5% で、平均 12.8% である。これを体表面積 1 平方メートルに就き表せば 8.67% で、体重 1kg 毎に換算すれば 240cc となり、体重に対する% であらわすと 24.0% である。(此の場合推計学上の標準偏差は 11.74cc である)。男女の別に分けると、男 24.9% 女 23.8% である。E. F. の正常値に関しては、諸家の報告¹³⁾¹⁴⁾により多少の差があり、最近の米国の文献では体表面積毎平方メートルで表してあるが、Hay & Jonkins¹⁵⁾ (1950) 等は 12 例の測定成績の結果平均 8.15/sq. m. s. a. であつた旨を報告している。又日本人に於ては、砂原氏¹⁶⁾の広範

且詳細な報告があり、体重に対する% で表してあるが、それによると男 26.6%, 女 24.4% で、男に比し女の方が少いのは体内の脂肪量が多いからだと説明している。私の測定による平均値は Hay & Jonkins より僅かに多く、砂原氏より少いようである。又正確なる比較は体表面積に基き計算されたものが最も勝れていると考えられる。なお Interstitial fluid とは細胞外液相量から循環血漿量を引いたものである。

2. 循環血漿量 (Circulatory Plasma Volume) P. V. の最高は 2835cc で最低は 1932cc で平均 2371cc である。これは体表面積 1 平方メートル毎 1658cc となり、又体重 1kg 44.1cc に当る。(推計学上の標準偏差は 1.49cc である)。

3. 循環血液量 (Circulatory Blood Volume) B. V. は最高 5154cc 最低 3345cc で平均 4171cc である。体表面積 1 平方メートル毎 2916cc となり、又体重 1kg 77.8cc に当る。(推計学上の標準偏差は 4.63cc である)。

4. 循環血球量 (Circulatory Cell mass) C. M. は最高 2319cc で最低 1371cc, 平均 1800cc である。体表面積 1 平方メートル毎 1258cc となり、又体重 1kg 33.5cc に当る。(推計学上の標準偏差は 3.52cc である)。

以上健康人の各平均値は諸家の正常値と比較して大差はない。

B. 潰瘍患者(胃潰瘍 31, 十二指腸潰瘍: 9,) 計40例。(表2参照)

1. 細胞外液相量。
E. F. は最高 16.4%, 最低 9.7%, 平均 13.2%, 体表面積 1 平方メートル毎 10.0% 体重に対する% は 30.6% である。(標準偏差は 38.87cc)。

2. 循環血漿量
P. V. は最高 2806cc, 最低 1785cc, 平均 2206cc, 体表面積 1 平方メートル毎 1671cc 体重 1kg 毎 50.8cc である。(標準偏差は 4.60cc)。

3. 循環血液量
B. V. 最高 4165cc, 最低 2742cc, 平均 3377cc

表 1. 健康人 (10例)

	性	体重 kg	H. t.	循環 血漿量 cc	循環 血液量 cc	循環 血球量 cc	細胞外 液相量 %
1	♂	50	46	2250	4166	1916	12.5
2	♂	52	42	2392	4124	1732	12.4
3	♂	63	45	2835	5154	2319	16.3
4	♂	55	43	2365	4149	1784	13.7
5	♂	57	42	2622	4520	1898	14.2
6	♀	47	41	1974	3345	1371	11.2
7	♀	62	39	2666	4374	1708	14.2
8	♀	46	44	1932	3451	1519	10.5
9	♀	54	43	2376	4168	1792	11.8
10	♀	50	46	2300	4259	1959	11.5
平均値 cc/kg				44.1	77.8	33.5	240
標準偏差 cc/kg				1.49	4.63	3.52	11.74

表 2. 潰瘍患者 (40例)

姓	病名	性	年令	体重	循環血漿量	循環血液量	循環血球量	細胞外液相量	
				kg	cc	cc	cc	l	
1	角○	指腸潰瘍	♀	25	36	1911	3033	1122	12.6
2	武○	〃	♂	59	58	2272	4165	1893	14.6
3	矢○	〃	♂	53	50	2420	3464	1044	12.4
4	谷○	〃	♂	40	40	2166	3483	1317	12.6
5	森○	〃	♂	43	46	2380	3458	1178	13.8
6	野○	〃	♂	44	43	2196	3326	1130	13.8
7	小○	〃	♂	63	51	2806	3570	765	16.4
8	中○	〃	♂	32	44	2412	3328	916	14.6
9	前○	〃	♂	50	40	1842	2928	1086	12.7
10	丸○	胃潰瘍	♂	66	42	2240	3807	1567	12.8
11	平○	〃	♂	22	49	2030	3500	1470	10.8
12	川○	〃	♂	30	42	2120	3580	1460	11.8
13	下○	〃	♂	47	45	1785	2842	1057	12.2
14	松○	〃	♂	47	49	2725	3680	955	13.3
15	多○	〃	♀	42	38	1940	3445	1505	11.7
16	水○	〃	♀	48	47	1970	3790	1820	10.3
17	田○	〃	♂	47	43	2240	3140	900	12.7
18	西○	〃	♂	46	40	2000	3140	1140	12.4
19	石○	〃	♂	51	40	2200	3245	1045	9.7
20	岸○	〃	♂	38	43	1860	3172	1312	11.0
21	中○	〃	♂	26	50	2560	3424	864	14.8
22	渡○	〃	♂	45	42	2448	3240	792	12.5
23	藤○	〃	♀	50	38	2000	2852	852	10.2
24	由○	〃	♂	34	42	2040	3260	1220	14.9
25	岡○	〃	♂	40	44	2346	3560	1214	15.4
26	木○	〃	♀	57	36	1890	2742	852	14.6
27	高○	〃	♀	39	46	2320	3632	1312	14.2
28	宮○	〃	♂	60	40	2026	3548	1522	12.6
29	中○	〃	♂	52	44	2292	3616	1324	13.8
30	平○	〃	♂	31	51	2462	4028	1566	15.2
31	神○	〃	♂	54	40	2118	3160	1042	12.2
32	今○	〃	♂	19	41	2140	3282	1142	12.6
33	筒○	〃	♂	44	46	2236	3696	1460	13.4
34	土○	〃	♂	43	48	2326	3742	1416	15.6
35	逢○	〃	♂	36	42	2263	3294	1031	14.3
36	松○	〃	♂	49	42	2440	3328	888	15.2
37	唐○	〃	♀	69	36	1960	2856	896	13.6
38	尾○	〃	♂	34	46	2470	3395	925	14.8
39	荒○	〃	♂	42	42	1960	2970	1010	13.8
40	吉○	〃	♂	42	45	2468	3324	856	13.5
平均値				cc/kg	50.8	77.6	26.9	306	
標準偏差				cc/kg	4.60	5.55	5.93	38.87	

体表面積 1 平方米毎 2558cc

体重 1kg 毎 77.6cc である、(標準偏差は 5.55cc).

4. 循環血球量

C. M. は最高 1893cc, 最低 765cc, 平均 1172cc, 体表面積 1 平方米毎 887cc

体重 1kg 毎 26.9cc である、(標準偏差は 5.93cc).

C. 癌患者 (胃癌 44, 直腸癌 2, 結腸癌 2, 乳癌 2.) 計 50 例 (表 3 参照)

1. 細胞外液相量

E. F. は最高 26.6%, 最低 12.3%, 平均 18.1% 体表面積 1 平方米毎 13.9l

体重に対し 43.9% である、(標準偏差は 67.50cc).

2. 循環血漿量

P. V. は最高 2954cc, 最低 2023cc, 平均 2407cc, 体表面積 1 平方米毎 1697cc

体重 1kg 毎 58.2cc である、(標準偏差は 6.82cc).

3. 循環血液量

B. V. は最高 3829cc, 最低 2767cc, 平均 3258cc, 体表面積 1 平方米毎 2529cc

体重 1kg 毎 78.6cc である、(標準偏差は 7.49cc).

4. 循環血球量

C. M. は最高 1518cc, 最低 586cc, 平均 882cc

体表面積 1 平方米毎 678cc

体重 1kg 毎 21.2cc である、(標準偏差は 4.51cc).

これらの各平均値を比較すれば、即ち

1. 循環血漿量に就て。(図 1 参照)

体表面積 1 平方米毎に比較するに、健康人 1658cc に対し潰瘍患者 1671cc, 癌患者 1697cc で又体重 1kg 毎に比較すれば健康人 44.1cc に対し潰瘍患者は 50.8cc で、(此の比較に伴う推計学上の危険率 0.1%)。癌患者は 58.2cc で、(健康人に対する比較危険率 1% 以下)。いづれも健康人に対し増加を示し、殊に癌患者は著明に増加して居り、この差異は推計学上有意である。

2. 循環血液量に就て。(図 2 参照)

健康人 2916cc に対し潰瘍患者 2558cc, 癌患者 2529cc で健康人に比し多少減少している様

表 3. 癌患者 (50例)

姓	病名	性	年齢	体重	循環 血漿量	循環 血液量	循環 血球量	細胞外 液相量
1小○	胃癌	♂	56	43	2708	3820	1112	19.5
2池○	〃	♂	42	35	2432	3250	818	18.2
3瀬○	〃	♂	56	45	2023	3160	1137	16.8
4木○	〃	♂	40	39	2123	3110	987	19.2
5三○	〃	♂	39	46	2671	3452	781	16.6
6太○	〃	♀	44	38	2720	3470	750	18.8
7宗○	〃	♀	44	30	2120	2959	839	14.6
8船○	〃	♀	54	38	2136	3049	913	18.3
9難○	〃	♂	49	41	2123	3058	935	18.3
10安○	〃	♂	43	45	2388	3041	753	15.2
11高○	〃	♂	47	35	2097	2767	670	16.4
12伊○	〃	♂	35	44	2652	3238	586	19.9
13宮○	〃	♂	48	49	2762	3680	918	21.2
14橋○	〃	♂	54	54	2843	3829	986	26.6
15神○	〃	♀	45	46	2954	3544	590	18.1
16友○	〃	♂	60	42	2681	3333	619	16.7
17多○	〃	♀	42	38	2250	3445	1195	18.2
18難○	〃	♂	61	38	2110	3000	890	16.2
19木○	〃	♂	43	44	2500	3410	910	19.8
20藤○	〃	♂	60	43	2415	3100	685	20.6
21粉○	〃	♀	29	44	2231	3229	998	18.1
22小○	〃	♀	40	42	2500	3125	625	18.2
23木○	〃	♂	38	34	2600	3270	670	19.5
24石○	〃	♂	62	40	2100	2890	790	15.4
25鷹○	〃	♀	32	38	2047	2825	778	17.6
26太○	〃	♂	48	44	2820	3690	870	17.2
27植○	〃	♀	59	39	2405	3155	750	18.2
28秋○	〃	♀	41	40	2285	3050	765	14.0
29片○	〃	♂	50	48	2400	3597	1197	25.3
30大○	〃	♂	50	43	2860	3640	780	17.5
31浅○	〃	♀	44	42	2440	3194	754	16.2
32恵○	〃	♂	67	40	2400	3037	637	16.8
33坂○	〃	♂	56	45	2300	3194	894	15.8
34亀○	〃	♀	39	42	2540	3628	1088	18.8
35児○	〃	♀	43	36	2143	3047	904	18.8
36淵○	〃	♀	39	46	2620	3582	962	18.2
37森○	〃	♂	54	38	2030	3112	1082	19.5
38世○	〃	♂	60	53	2744	3563	819	25.4
39竹○	〃	♂	70	42	2262	3145	883	19.8
40沢○	〃	♂	59	43	2280	3240	960	15.6
41佐○	〃	♂	59	42	2138	3216	1078	14.5
42和○	〃	♂	45	40	2326	3306	980	18.1
43立○	〃	♂	59	46	2538	3432	894	19.6
44山○	〃	♂	42	43	2564	3318	754	21.2
45平○	直腸癌	♀	44	38	2640	3320	680	17.7
46織○	〃	♀	37	34	2036	3013	977	17.3
47今○	結腸癌	♂	75	39	2243	3190	947	19.3

48南○	結腸癌	♂	50	40	2412	3326	914	12.3
49竹○	乳癌	♂	46	46	2134	3652	1518	14.4
50大○	〃	♀	56	55	2600	3720	1120	18.8
平均値 cc/kg					58.2	78.6	21.2	439
標準偏差 cc/kg					6.82	7.49	4.51	67.50

図 1 循環血漿量

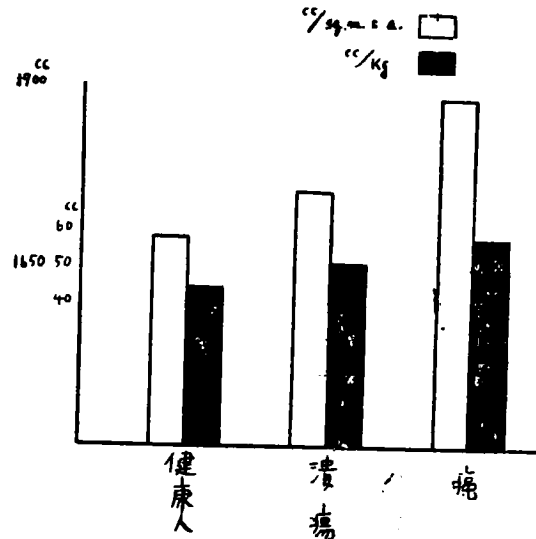
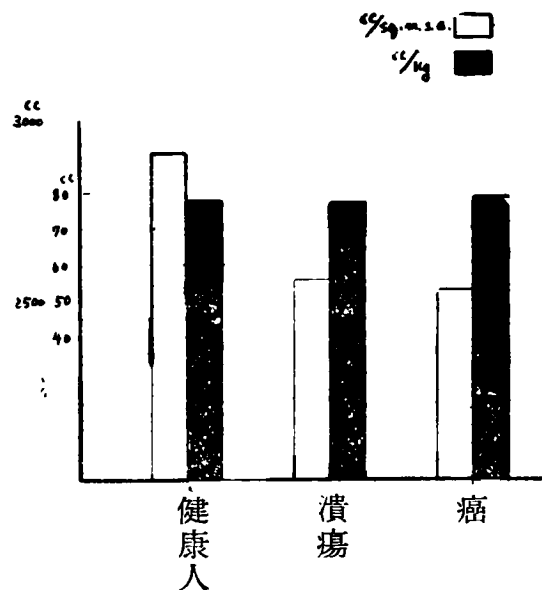


図 2 循環血液量



であるが体重 1kg 毎の比較に於ては健康人 77.8cc に対し潰瘍患者は 77.6cc で、(危険率 90%以上)。癌患者は 78.6cc で、(危険率 80%以上)。殆んど差異なく、いづれも危険率高くしたがつて推計学的にもこの差は無意味である。

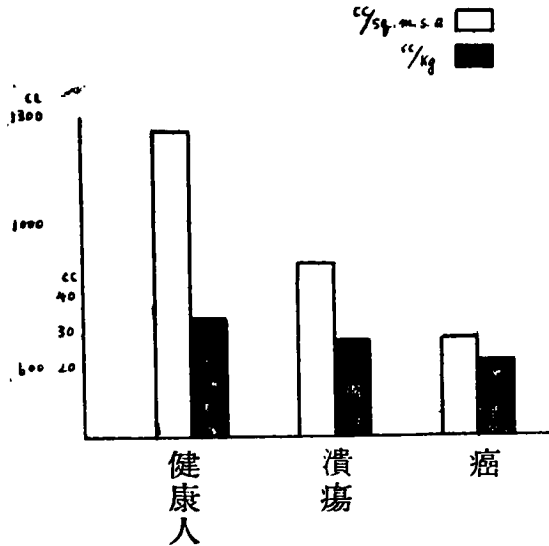
3. 循環血球量に就て。(図 3 参照)

健康人 1258cc に対し潰瘍患者 887cc 癌患者

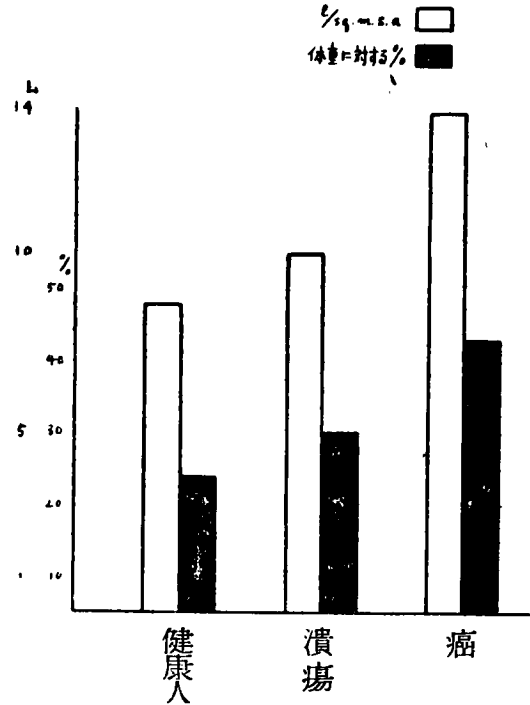
679cc で、又体重 1kg 毎の比較に於ても健康人 33.5cc に対し潰瘍患者は 26.9cc で、(危険率 2%以下). 癌患者は 21.2cc で、(危険率 0.1%以下). いづれも明かなる減少を示し、この差異は推計学的に有意である.

人 240cc に対し潰瘍患者は 306cc で、(危険率 1%以下). 癌患者は 439cc で、(危険率 1%以下). いづれも著明に増加し、殊に癌患者は高度なる増加を示して居り、この比較の差異は推計学的にも有意である.

図 3 循環血球量



4 図 細胞外液相量



4. 細胞外液相量に就て。(図 4 参照)

健康人 8.67% に対し潰瘍患者 10.0% 癌患者 13.9% で、又体重 1kg 毎の比較に於ても健康

表 4. 輸血前後の循環血液、血漿量其の他の変化

病名	性	年齢	体重	輸血量	時期	循環血液量	循環血漿量	循環血球量	細胞外液相量	H. t.	総ヘモグロビン量	総蛋白量
1 肺壊疽	♂	42	55kg	900	前	2910(cc)	2125(cc)	785(cc)	14.7(l)	27	349.2	157.04
					後	3814	2327	1487	13.4	39	587.36	172.19
2 胃癌	♂	62	41	900	前	3560	2777	783	16.2	22	462.8	163.84
					後	3870	2400	1470	14.8	38	340.8	146.40
3 肺癌	♂	53	51	800	前	3475	2224	1241	14.8	36	423.95	152.34
					後	3533	2120	1413	14.2	40	480.49	161.12
4 胃癌	♂	65	45	1000	前	2912	1660	1252	18.4	43	428.06	88.83
					後	3245	1858	1395	16.1	43	489.99	107.76
5 胆嚢炎	♀	54	35	400	前	2027	1338	688	7.2	34	287.83	77.60
					後	2570	1671	899	7.6	35	377.79	106.94
6 直腸癌	♂	65	43	400	前	2823	1666	1157	15.2	41	389.57	88.13
					後	3146	1763	1384	14.1	44	459.32	107.54
7 結腸癌	♂	50	45	500	前	4464	2500	1964	15.7	44	633.88	161.25
					後	4727	2600	2127	13.4	45	699.59	171.60
8 直腸癌(術中)	♂	63	41	200	前	4385	2500	1885	16.2	43	631.44	190.00
					後	4149	2614	1535	15.6	37	589.06	203.89
9 胃癌	♂	44	47	800	前	4210	2400	1810	17.2	43	656.76	156.00
					後	4464	2500	1964	15.0	44	709.78	181.50
10 左大腿肉腫	♂	23	50	200	前	3692	2400	1292	16.7	35	564.88	153.60
					後	3650	2300	1350	15.3	37	569.4	156.40
11 脾腫	♀	35	37	3400	前	2721	2232	489	8.2	18	87.07	178.56
					後	3648	2600	1048	7.8	26	445.06	198.38
12 直腸癌	♀	59	不明	700	前	3810	2173	1637	15.2	43	575.31	152.11
					後	4000	2400	1600	14.4	40	576.00	154.80
13 腸閉塞	♀	31	不明	1000	前	2419	1500	919	11.8	38	314.47	84.75
					後	2655	1620	1035	12.1	39	313.74	100.44
14 胃癌	♀	51	41	3000	前	3747	2700	1049	16.8	28	442.15	156.60
					後	3714	2600	1114	15.2	30	435.68	158.60

次に私は輸血が細胞外液相量に与える影響を検査するために、(表4)に示す如く輸血前後の E. F. 其の他の測定を試みた。その結果は表の如く、循環血液量並血球量、Ht, 総ヘモグロビン量、総蛋白量、等は大体に於て著明なる増加を示したが、細胞外液相量は著しい変化を示さなかつた。もつとも 3000cc 以上の大量輸血は10日間以上に亙り施行されたもので、測定前後に相当の時日を経ている。しかし E. F. は短期間では大した変動を示さないようである。

勿論私の測定成績は完全なものではなく、同一の操作、条件、方法によつてもなお或る程度の測定誤差は避け難く、ロダンナトリウムの分布域にも多少の個体差はあるが、しかしこれらの平均値の比較に於ては、結果的に明かに一定の差を認めるものである。

総括並に考按

以上の測定成績の結果を検討するに、循環血液量は癌患者に於ても余り大した減少を示していないが、血球容積にはかなりの著しい不足が見られるのである。即ち量的には充分ではないがどうか必要最少量を保ちつつも、質的には血漿と血球の比が生理的配分を遙かに逸脱した状態にあり、絶対量は血漿の増加により補われている如く思われるのである。

癌患者の細胞外液相量は異常にしかもかけはなれて増加している。又これら癌患者の中で、健康時に比し体重が 12kg 以上減少した比較的一般状態のよくない患者10例の E. F. の平均は 16.6l/sq. m. s. a. で、体重に対し実に54.3%という驚くべき増加を示している。又かゝる患者は循環血球量の減少も他の癌患者に比べて高度である。私の実験に於ては癌患者の E. F. は水分の経口的摂取量或は吸収能力等には殆んど大して影響されていないようである。即ち癌発生により幽門狭窄を起し胃の通過障碍の高度な患者に於てもなおかつ細胞外液相量の増加が著しい場合がしばしば認められるのである。腹水を有する患者は明かに E. F. の増加を証明し得た。一見して皮

膚の乾燥、弛緩を示し明かに水分缺乏を思わせる衰弱高度のこれら癌患者に於て細胞外液相量の増加をみることは、従来の我々の考え 方以外に特別な説明を要するようである。

生体は化学解剖学的な意味から、大体細胞内区 (intracellular compartment) と細胞外区 (extracellular compartment) とに二分することが出来る。前者は細胞内の原形質に相当する部分で、後者は細胞と細胞との間に存在する細胞外液に相当する部分と考えられる。この二つの部分は、化学的成分をみても明確な差異があつて、細胞内区に於ける溶質は蛋白質、カリウム、磷酸が主たるもので、細胞外区に於ては食塩 (ナトリウム及びクロール) が主たる溶質である。元来細胞内液相にあつては、多数の個々の細胞相互間に、直接の物質の交流は行われず、常に細胞外液相を介してこれらの交流が行われるものと見做されている。これに反して細胞外液相は一つの連続相をなしていて、溶質はその中を身体全般にわたつて移動し得るものと考えられている。血漿は組織液と蛋白質濃度の点に於て異なるのみで、その他の点では同一成分をもち、これらの溶質は蛋白質を除き自由に血管内外に移動し得るので、細胞外区の一部とみなすべきであるが、これを特別に分離して考える人達は、それぞれその占める場所から血管内区 (intravascular compartment) 及び組織間区 (intrastitial compartment) と呼んでいる。細胞外液は組織間液、血漿其の他の腔内液よりなるのであるが、いわば代謝物質のプール (metabolic pool) の状態で、外界から持ちこまれた物質、細胞に出入する物質、外界に排泄される物質等は一応こゝを通過するものである。Claude Bernard の言葉を借りれば、組織液はいわゆる内部環境 (milieu interieur) をなしているものである。単細胞生物にあつては直接外部環境のはげしい変化にさらされているわけであるが、高等な多細胞動物に於ては、その生体を構成する細胞は複雑ながらも一定の機序によつて維持され、恒定した条件のもとに、即ち恒定した内部環境のもとに

生活機能をいとなむものと考えられる。したがって或る部分にひきおこされた組織液の変化は、直ちに血漿の循環による物質の移動で、生理的状态が維持されるものと思われる。それゆえにどこかの器管の機能障害が起ると、それは直ちに血漿に波及するものであるから、血漿の生化学的变化は臨牀上重大な意義をもつわけである。癌患者の循環血球量の著しい減少に対し、循環血液量の不可欠な量的維持のために、血球量の不足を病的な細胞外液相量の体内偏在の一環として、血管内区血漿が代償するために増加の現象を示すことは一応理解出来る。しかし細胞外液相量の甚しい増加をものがるにはなお言葉が足りないようである。

生体内の脱水或は水分缺乏状態は、水分摂取量が水分排泄量に不足する時、すなわち負出納が高度に起るか、又は継続することにより脱水がおこるのであるが、これには純然たる水の涸渇する場合と、塩分喪失による場合との二つがある。これは従来明確に区別されていなかったのであるが、Kerpel Fronius¹⁶⁾、McCance¹⁷⁾等の研究で明かにされたものである。勿論両者の混合型もあり、いずれも脱水という点では共通しているが、その発生機序が異なるものである。Nadal¹⁹⁾は前者を単純脱水、後者を細胞外脱水といふ、Marriotti²⁰⁾はこれを一次性、二次性と呼んでいるが、しかしその成因によつて水分缺乏、塩分缺乏というべきであろう。塩分喪失のない純粋な水分缺乏の場合は不断に水が失われるから細胞外液は、間もなく高張とならざるを得ない。細胞外液が高張となると、滲透圧差によつて水分が細胞内から外へ出て行くが、その時原形質の性質の変化によつて水の滲出は可成り多いので、細胞外液の脱水はそれ程著しいものではなく、むしろ細胞内区の水の喪失が大きくなつて来る。反対に純粋な塩分缺乏の場合には細胞外液は低張となり、その結果として細胞外区の容積は縮小される、しかし細胞内の水は減少せず、むしろ周囲の低張なる時は膨化する傾向さえ見られるといわれている。

実際に臨牀的には後者の場合が多く見られるようである。癌患者に於ても当然かゝる状態が引き起されていると考えられるのであるが、私の測定では細胞外区の容積が増大しているのである。又教室の村川²¹⁾は癌患者の電解質(Na, Cl.)の定量を行つたが、正常値に比し大した変化は見られなかつた旨を報告している。しからば水分缺乏による脱出で細胞外液に余り影響ない場合であらうか、しかしその増加が多過ぎるようである。血液の電解質濃度を測定し、それによつて生体の電解質代謝の異常を正確に見出すことは困難である。例えば Na が失われても、それと同時に細胞外液相の水分が失われれば血中の Na の濃度は変わらないはずである。しかし癌患者の如く細胞外液相量の増加にもかかわらず血中の Na 濃度が正常値と変わらない場合には、益々その性格が複雑となつてくる。

細胞内外の溶質構成にいちじるしい差異があることは既に述べたが、尿素とか葡萄糖の如く細胞の内外に平等に分布するものもある。しかし量的には、はるかに重要なイオンはいづれも著しい偏在を示している。この様なイオンの分布の偏在に対して、古くは細胞膜がそれを通さない故であるとされていたが、細胞内外の物質のさかんな交流の事実から、結局これらイオンの偏在に対しては、各細胞の機能によるという以外には、説明出来ない現状である。又血漿と組織液とは血管壁でへだてられているが、毛細血管の部分では膜が非常に薄いので、蛋白質以外の水分及び晶質性溶質は何れもこれを通過するといわれている。つまり毛細血管壁という半透膜を隔て、蛋白質に富む血漿と、蛋白質に乏しい組織液とが接しているわけで、そこには当然蛋白質分子による滲透圧が在在し、液は組織の方から血管内に一定の圧を以て滲入しようとする傾向がある。したがって両者がつりあう一定の血漿容積に変化が起れば当然血漿と組織液との間の交流が開始されるわけである。いうまでもなく血漿は細胞外液相の一部であるが、一般の細胞外液相とは異つた特殊な機能をもつ

ている。Gregersen²²⁾は細胞外液相と循環血漿量との間に平行関係があることを強調し、一方砂原氏¹²⁾は判然とした平行関係は認めていないようである。私の測定に於ても明かなる平行関係は認め得なかつた。しかし全く無関係ではなく、健康人に於ては多少その傾向が見られるが、絶対的なものではない。殊に癌患者に於ては体表面積或は体重によることなく、これらの相互関係は全くばらばらである。癌患者では全身状態の衰弱が甚しい者程細胞外液相量の増加が著明であつた。Gregersen²²⁾等は50%の蔗糖液を犬の静脈に注射した結果、血漿量の減少は13.7%で、細胞外液相量の減少は13.4%であるから、血漿の減少を細胞外液相で補償することはないといつているが、私は血漿量が他の体液、おそらく細胞外液相の犠牲によつて保護されているものと考え、病的な細胞外液相量の増加の場合に循環血漿量の独立性が最もはつきり現れて来るものである。癌患者並に潰瘍患者90例の私の測定成績はいつれも E. F. と P. V. を同時に測定したものであつて、細胞外液相量のきわめて高度なる増加にかゝらず循環血漿量の増加は図に示す如く E. F. に比してそんなに大きな変化は見られないのである。もちろん循環血漿も細胞外液相の一部であるから、或る条件下でしかもある範囲内に於て相伴つて増減したとしても、それは当然である。しかし E. F. と P. V. の増減の程度は同一ではない。表4の輸血による各項の変化を見ても、細胞外液相量の移動は少いのである。もちろんこれは病的な場合であつて、生理的な生体内のことではないが、少くとも循環血液量を、生命の危険から防ぐためにその必要最低線以上に保持すべく、細胞外液相が循環血漿量の容積緩衝として働き自らの犠牲に於て循環血漿量の減少を保護することは考え難いことではない。もちろんこれには一定の限度はある。私は穿孔性腹膜炎並に腸閉塞症等の急性疾患々者4例の測定に於て、循環血漿量が著明に減少し血液は濃縮され、細胞外液相量も共に減少しているものを経験したが、要するに血漿量は

細胞外液相の一部として変化しながらも、循環機関としての独自の位置を保っているのである。たゞ癌患者の場合の細胞外液相量の著しい増加が問題である。Stewart & Rourke²³⁾も胸廓成形術、子宮摘出術等の手術に於て、循環血漿量は減少するが、細胞外液相量は術前よりも術後却つて増加していたことを述べ、手術により体液を失つたにもかかわらず E. F. が増加するという矛盾を報告している。

血漿は細胞外液中特異な位置を占めてはいるが、なおかつ細胞外液相としての性格ももつているのであつて、Abott²⁴⁾は血漿量は、

1. 血漿蛋白質、2. 細胞外電解質と細胞外液相量、3. 組織液の滲透圧、4. 血液の濾過圧と組織圧の差、以上4者によつて規定されると述べている。

我々が体内水分の変化を考える時、血管内水分、間組織或は組織間隙の水分、細胞内水分、の三つの区域を一応別々に考える必要がある。この三つの区域間の水分は必ずしも平行的に増減せず、この3区間相互の水分移動が各々生体機能に重要な意味をもつて行われているのである。Na, Cl を細胞外区に位置づけ、K を細胞内区に位置づけることは、原則的には客認されているのであるが、個々の組織の細胞について検討すると Na 及び Cl の細胞内存在を是認しなければならない場合²⁵⁾²⁶⁾が少くないようである。従つて Na 又は Cl つまりロダンソーダの分布から算出した所謂細胞外液相は、生体内に於ける解剖学的な細胞外液相と必ずしも一致しないものと考えざるを得ない。以前はこれについて二つの仮説が唱えられていた。第一に、細胞膜は Na 及び K に対し殆んど不透過性であるということ。第二に、輸液は細胞外液にのみ影響を与えるということ。しかし過去15年間の動物組織の分析及び患者の水分並に電解質平衡の測定研究の結果細胞内液の組成は速かに変動し、これが細胞外液の酸塩基平衡に深甚の変化を与えることが諸家²⁷⁾²⁸⁾²⁹⁾³⁰⁾³¹⁾により明かにされたのである。

生体内物質の移動と、水、固形物、ガスの

体外との交換は、尿管区の成分の速かな移動によつて達成されている。体液の変化は尿管区の容積と物質濃度とに反映し、それが腎臓による取捨及び血液循環に対する配分の調整に関与している。水及び拡散性のイオンや分子の動きは、毛細血管内圧と尿管周囲の液の膠質滲透圧によつて助けられている。尿管区の液量は、第一段階に於ては循環の再分配によつて調整されるが、終局的には血漿及び細胞外液容積の変化によつて調整されるものと考えられる。

高張性脱水症は、水の喪失が電解質の喪失に比べて一層少い時に発生し、血清中電解質の増加を来すのである。比較的純粋な細胞外電解質の増加は細胞外液自身の増加と細胞の脱水をまねくもので、この場合は低張性脱水症に比べて循環障害は余り著しくないものである。慢性消耗性疾患の多くは此の型によるもので、癌患者も一応これに近いものと思われる。

電解質の問題であるが、Darrow²⁵⁾²⁶⁾によると、全 Na 量の $\frac{1}{6}$ 迄が細胞内に存在することを報告し、これが細胞膜を通して動くことにより滲透圧平衡、酸塩基平衡の維持に役立つというのである。逆に細胞内 K が減少すると、細胞外から Na が細胞内に入り実際的には筋の細胞内 K の半分迄が Na で置きかえられることがあるといつている。このような事実が存在すれば、Na, Cl, SCN 等の細胞外電解質の分布域を動かし難い固定的なものと考えすることは不可能となつて来るのである。殊に細胞機能の生理的乃至病的な変化にもなつて、電解質の分布状態が変化することは³²⁾³³⁾³⁴⁾既に多くの学者によつて、細胞内、細胞外電解質説が確立される以前から氣附かれていたのである。

既に述べ来たつた如く要するに、正常状態に於ては Na, Cl, SCN 等の分布域は比較的一定しているが、潰瘍或は癌等の組織障害が加わると、その分布が拡大するのである。正常分布域といえども解剖学的な細胞外液相と一致しないことがある³⁶⁾といわれるが病的状態

では、細胞外液相それ自身の拡大のほかに、特に細胞外電解質の細胞内への侵入³⁶⁾³⁷⁾³⁸⁾³⁹⁾を想定しなければならないようである。又これを広い意味での細胞透過性の亢進と名付けても大きな誤ではあるまい。

砂原氏⁴⁰⁾の報告を見ても、浮腫性疾患の SCN 分布域を測定すると、浮腫消退し体重も常態に帰つた後も、なお極めて高い値を示していることが多いと述べているが、これは単純に、細胞外液相の拡大の持続と考えるわけには行かないから透過性の異常に帰すべきであろう。又手術の後かえつて SCN 域が拡大しているとしたら、これも組織の透過性を以てしなければ説明出来ないようである。

個体としての生物も、個体を形成する各細胞も環境によつてきびしく限定されながらも、自らの構造と機能の独立性を保っている。これが保たれているかぎりには、生理的状态にあるということが出来る。ところが生物或は細胞が死亡すると、自らの独立性を失い、環境の中に没し去る。この生理的状态から死亡迄の間に各種の病的状態が排列され、組織細胞の透過性も段階的に変化するものと考えられる。

組織細胞の透過性は血球、血管、皮膚等の場合と異なり、直接これを測定する臨牀的な方法がないのであるが、SCN による細胞外液相量測定法は間接的ではあるが一つの方法といえる。

細胞外液相量はいうまでもなく Thiocyanate Space であつて、これを以て直ちに細胞外水分量と断ずることは出来ない、従つて癌患者に対して、輸血又血漿或は血漿アルブミンの輸注、又ナトリウム、カリウム、クロール、硫酸塩等の溶液を与え電解質の不均衡を補い、又 5~10% の葡萄糖液にて細胞外液相水分の保持に努むべきは当然のことである。

癌患者に於てかくの如く細胞外液相の著明なる拡大を見ることは、癌患者の体内水分の一部偏在を意味すると同時に、癌毒素中に含まれる何等かの因子によつて組織間隙或は細胞膜の透過性が高められた状態にあるものと

考えざるを得ないのである。

結 論

癌患者竝に潰瘍患者の細胞外液相量をロダン法によつて測定し健康人のそれと比較検討を行つた。癌患者竝に潰瘍患者は健康人に比較して、細胞外液相量及び循環血漿量の増加と、循環血球量の減少を認め、癌患者に於てはその変化が特に著明であつた。癌患者の細胞外液相量は胃の通過障碍に影響されることは殆んどない。又体重 12kg 以上の減少を来したものは殊にその増加が高度であつた。循環血漿量と細胞外液相量の間特別な平行関

係を確認することは出来なかつたが一部に於ては関連性を有する。輸血による細胞外液相量の変化は少く、短時日の型播は認められない。細胞外液相の性格は非常に複雑で癌患者に於ける著しい増加を究明することは困難であるが、ロダン分布域の拡大は組織或は細胞膜の透過性の亢進を意味するものと考えらる。

本論文は文部省科学研究費の補助を受けた、茲に記して感謝の意を表わす。

稿を終るに臨み終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜つた恩師津田教授に深甚なる感謝の誠を捧ぐ。

なお本論文の要旨は第 465 回岡山医学会通常例会に於て発表した。

参 考 文 献

- 1) James Walker . Surg. clinics of North America, Decem, 1949.
- 2) Gamble, G. M., S. R. Ross & F. F. Tisdal . J. of Bio. Chem. 57, 1938.
- 3) Darrow, D. C. & H. Yannet : J. of Cl. Invest. 14, 1935 , 15, 1936.
- 4) 斎藤 : 光電比色計による臨床化学検査. 1950.
- 5) Rosenbaum, J. & Lavietes, P. H. . J. Bio. Chem. 131, 1939.
- 6) Scheinberg, I. B. & Kowalski, H. J. . J. Clin. Invest. 29, 1950.
- 7) Lavietes, P. G. & H. A. Harrison. : J. Clin. Invest. 14, 1935.
- 8) McCance, R. A. Lancet, March, 21-28, 1938.
- 9) Manery, J. & W. Bale Am. J. of Phys. 132, 1941.
- 10) Crandall, L. A. & M. Anderson Am. J. of Digestive Disease & Nutrition 110, 1934.
- 11) Lavietes, P. H. & K. A. Klinghoffer J. of Clin. Invest. 15, 1936.
- 12) 砂原 : 東京医学会雑誌. 56巻, 昭17.
- 13) Von Hevesy, G. & Hofer, E. Nature, 134, 1934.
- 14) Steele, J. M., Berger, E. Y., Dunning, M. F. & Brodie, B. B. : Am. J. Physiol. 162, 1950.
- 15) Hay, R. & E. Jonkins . J. of Thoracic Surg. 21, (1) 1951 .
- 16) 砂原 : 診断と治療. 29巻, 昭17.
- 17) McCance J. Physiol. 92, 208, 1938.
- 18) Kerpel-Fronius . Z. Kinderheilk. 57, 489, 1935.
- 19) Nadal, Pederson & Maddock . J. Cl. Inv. 20, 691, 1941.
- 20) Marriott . British med. J. 1, 245, 285, 328, 1947.
- 21) 村川 岡山医学会雑誌. 65巻, 5号, 昭28.
- 22) Gregersen, M. I. & J. D. Stewart . Am. J. of Phys. 125, 1939.
- 23) Stewart, J. D. & Rourke, M. J. Clin. Invest. 17, 1938.
- 24) Abbot, W. E. Am. J. of Med. Sci. 211, 1943.
- 25) Darrow, D. C. . New England J. Med. 233, 1950.
- 26) Darrow, D. C. Schweiz Med. Wochensch. 80, 1950.
- 27) Lands, A. M. Cutting, R. A. & Larson, P. S. Am. J. Physiol. 130, 1940.
- 28) Darrow, D. C. & Yannet, H. . J. Biol. Chem. 134, 1940.
- 29) Keller, R. Med. Klin. 1934.
- 30) Keller, R. . Klin. Wochensch. 17, 1938.
- 31) Müller, L. R. Klin. Wochensch. 18, 1939.
- 32) Heppel, L. A. . Am. J. Physiol. 129, 1939.
- 33) Greeberg, D. M. & Campbell, W. W. & Murayama, M. : J. Biol. Chem. 136, 1940.

- 34) Manery, J. F. & Bale, W. F. : Am. J. Physiol. **132**, 1941.
- 35) Humoller, F. L., Griswold, B. & Mc Intyre, A. R. J. General Physiol. **33**, 1950.
- 36) Chabanier, H., Lobo-onell, C. : Bull. Societ. Chem. Biol. **17**, 1935.
- 37) Tipron, S. R. Am. J. Physiol. **124**, 1938.
- 38) Heppel, L. A. . Am. J. Physiol. **128**, 1940.
- 39) Wood, E. H., Collins, D. A. & Moe, G. K. . Am. J. Physiol. **128**, 1940.
- 40) 砂原 : 最新医学. **5** 卷, 12 号, 昭 25.

Department of Surgery, Okayama University Medical School.
(Director Prof. Dr. S. Tsuda)

1. Studies on extracellular fluid in cancer patients.

By

Tetsuro Nakamura.

The recent studies on the extracellular fluid in cancer patients have demonstrated a reduced blood volume and an increased interstitial fluid volume. By measurements of the extracellular fluid in patients with gastric cancer and gastric ulcer. I could compare them with the fluid in healthy persons and the following results were obtained :

1. On the extracellular fluid, each of cancer and ulcer patients has an increased volume more than that of healthy persons and the remarkable increase was observed in especially the former and the patients in such poor condition that lost the body weight as much as 12 kg. or more than that, but the influence of passage disturbance of the pylorus was not recognized upon the extracellular fluid of gastric cancer.

2. The circulatory plasma volume was also recognized its increase more than the volume of healthy adults. The parallel relation between the plasma volume and the extracellular fluid was not confirmed on the whole except a few cases.

3. On the circulatory blood volume, there was no special difference among them.

4. The cell mass was reduced more in cancer and ulcer patients either than in healthy persons and in cancer patients the reduction was remarkable.

5. The alteration on the extracellular fluid which caused by blood transfusion was very little in a short term.

The character of extracellular fluid is very complicated and is very difficult to explain about it, but I can assume that the remarkable increase in cancer patients is caused by the spread of the thiocyanate space.
