

血清對熱非凝固物質定量による癌診断法 並にその本態的研究

第 1 編

血清對熱非凝固物質定量による癌診断法

岡山大学医学部津田外科教室（主任 津田誠次教授）

助 手 奥 島 団 四 郎

〔昭和 27 年 3 月 10 日受稿〕

目 次

第1章 緒 言	成績
第2章 実験方法	(2) 諸種血清熱凝固反応との関係
第1節 測定法	第2節 早期診断的価値並びに手術的侵襲による術前術後の変動
第2節 濁度の最高値	第3節 血清酸濁反応と、この定量法との関係
第3節 濁度と血清對熱非凝固物質の量的関係	第4節 貧血及び赤血球沈降速度とこの定量法の関係
第3章 測定成績	第5章 考 案
第4章 この定量法の本態的研究	第6章 結 論
第1節 血清熱凝固蛋白増減に関する問題	
(1) 稀釈血清熱凝固時間測定法及び測定	

第 1 章 緒 言

癌の本態がなお明らかでない現在、その治療には早期診断、早期手術が最上の策であることにはかわりわない。最近に於ける外科手術の進歩は身体の如何なる部位の癌も切除することが出来るようになった。併したゞ診断がおくれたために、外科医の手にゆだねられた時には、既に無為に終ることも屢々経験されることであり、Leach & Robbing によつても、又津田外科教室で作成せられたculpabilityの統計をみても、表在性の癌は別として、特に内臓の癌に於て診断遅延の責任が想像以上

に医師にあることは、深く反直しなければならぬ事実である。

恩師津田教授は早くよりこの事に注目され、癌の早期診断に関する研究が続けられて、門下生の業績も少くないが、砂田助教授は昭和23年沈降反応による血清学的癌診断法を発表し、多大の反響を呼び、なお三木によつて酸濁反応が追試され、その本態的研究にも若干の進歩がもたらされたことは共に喜びにたえない。

癌患者、担癌動物に於て、何等かの形でそ

の血液血清が変調を来し、特異物質が生ずるであろうとゆう事は想像にかたくなく、又此の方面でも古くから研究されて来ている。

血清学的癌診断法の歴史を顧みると、血清中に腫瘍毒素の抗原或は抗体の存在を仮定してなされた免疫反応（抗原或は抗体を使用する）、血清の物理化学的変化を応用した反応（抗原抗体を使用しない）、の二方向に大別することが出来る。中でも前者は最も古い歴史を有し、多くの学者により診断法も多種多様であるが、その主なるものをあげれば、Lehmann-Facijs 反応、中川、高杉法、Fuchs 法、引地、吉住改良法、Ascoli の Meistigmin 反応、今村、酸濁反応、次に前述の砂田沈降反応、又直接血清を用いないが松原、皮内注射法等を見ることが出来る。後者に就ては、癌血清の物理化学的変調を応用した、Kahn アルブミン A 反応、Bothelho 反応、Kahn 沈澱濁濁反応、Darani 反応、Kürten 血清煮沸法、七条血清特殊乾膠像、或は Brdicka のポーラログラフ法、Savignac のメチレン青脱色時間測定法、更に 1948 年以降発表された Black 或は Huggins の癌血清に於ける熱凝固性低下を応用した、稀釈血清熱凝固時間測定法、ヨード醋酸指数定量法等をあげることが出来る。

之等各反応を通覧する時、癌組織或は癌血清より特異物質を抽出しようとする免疫反応も著しき進歩を示し、又血清の物理化学的変調も近時漸く明らかとなり、癌血清の非癌血清に比較して増減する或物質の定量的な問題も検討されるようになり、加うるに酵素化学の進歩は、これら種々な問題と相俟つて、必ずや癌診断上にも劃期的な時代を約束するであろうことは我々の等しく注目するところである。

1947 年 Greenstein 等は癌患者或は担癌動物に於いて肝臓カタラーゼが著しく減少する

ことを、殆んど癌に特異であると発表し、世界の注目を浴びた。そして肝臓カタラーゼを減少せしめる物質の探究に努力したが成功せず、動物に於て癌が発育していることが、肝臓カタラーゼを減少せしめる条件であると結論したのである。然るに 1949 年中原等は癌組織より抽出せる物質を幼若マウスに注射して、肝臓カタラーゼの減少を惹起せしめ、その物質を“トキソホルモン”と命名し、1950 年それを銅塩となして、更に強力な標品を作成した。之を現在の優秀な癌診断法である、松原の抗原、或は当教室の沈降反応の抗原に比較する時、多少抽出法に相違はあつても、対熱非凝固、蒸溜水に可溶、アルコールに沈澱するとゆう一貫した性質を持っているのは、そこに何か共通した特殊の要素が含まれていることを暗示するものである。

私はトキソホルモンの作用機転に就て、遙か遠隔の部位に発生した癌が、如何にして肝臓カタラーゼを減少せしめるかとゆう点に思をいたし、もし体液を介してトキソホルモンが運ばれるとするならば、或は血液にも存在するであろうと考え実験中、はからずも癌血清中には非癌血清中に比較して、対熱非凝固、蒸溜水に可溶、アルコールに沈澱する物質が（以後血清対熱非凝固物質と唱える）著しく増量していることがわかり、種々改良の結果 Pulfrich 氏濁濁計を用いて簡単な定量法を考案し、癌診断法として使用しても、相当の価値を認めることが出来た。それが一種定量法であるために、たゞに診断法としてのみならず、病気の経過を観察する時、或は手術後の予後を調べる時、興味あるものと思ひ、今茲にその大要を報告し、大方諸賢の御批判を仰ぐ次第である。

第2章 実験方法

第1節 測定法

条件を一定にするため、早朝空腹時に採血した血液の血清を分離して使用する。血球を混じたもの、或は溶血したものは使用出来ない。器具はすべて化学的に清潔で、必ずクロム硫酸を通し、蒸留水で洗って滅菌しなければ、思わぬ失敗をまねくことになる。

表 1

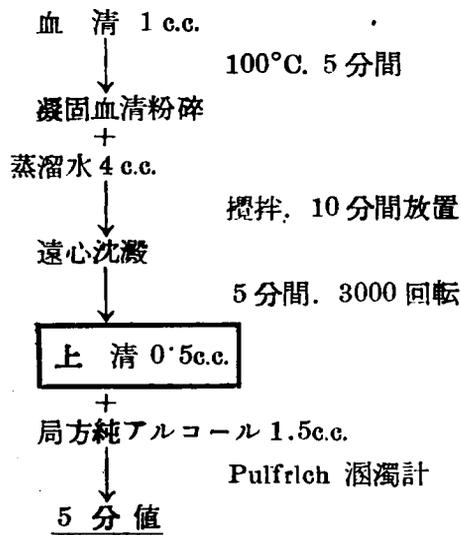


表1の如く、血清 1 c.c. を長さ約 10cm, 直径約 1.5cm の試験管に入れ、100°C 湯中で 5 分間煮沸し、凝固血清をガラス棒で粉碎し、4 c.c. の蒸留水を加え攪拌後、10 分間室温に放置する。次に 5 分間、3000 回転で遠心沈澱を行い、上清を分離し、その 0.5c.c. を試験管にとり、局方純アルコール 1.5c.c. (検液の 3 倍容) を混じ、30 秒振盪混和し、Pulfrich Photometer を使用して、本器附属の内容容 1c.c., 層深 2.5mm の平面液槽に入れ、アルコール混和後 5 分値の相対的濁濁度を採用する。

本反応に於ては、上清とアルコール混和による軽微な濁濁度を判定するため、精巧な機構と鋭敏な感度を有する Pulfrich 氏の Stufenphotometer (Zeiss 製) と本光度計所属の濁濁計を組合せて使用した。

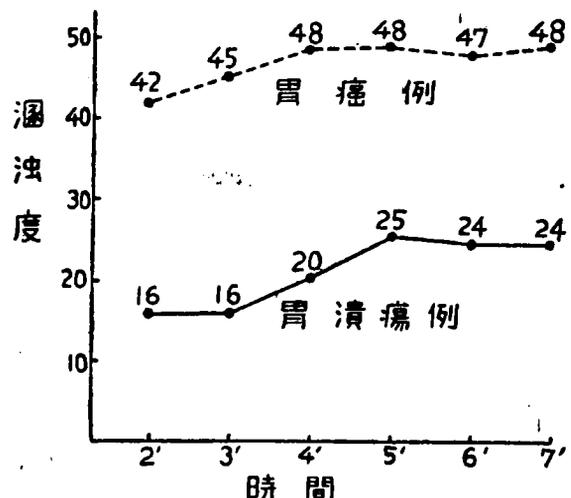
本器の原理、構造、使用法等は Zeiss 発行の「パンフレット」mess 430 1/11 に詳細に記載されているが、使用法の大要をのべる

と、分散光線を供給する照光ランプ附濁濁計と、之の測定器である Pulfrich 氏光度計とを接続し、光度計のフィルター環を廻転して、緑色フィルター (L₂) を光路に置き、他方濁濁計の濃淡 4 様の変化装置を持つ硝子板を廻転して、比較光線として No4 スクリーンを撰定する。之によつて視野は全面緑色を呈し、唯両半円の明るさのみに差異が見出される。この時右側の測定鼓を廻転すると、明るい方の半円に変化を生ずる故、視野の両半円が全く同じ明るさになる迄廻転を続け、測定鼓の目盛を読む。この数字は試料の相対的濁濁度を直接に示すものである。もし試料の濁濁度が比較光線 (相対的濁濁度 1-100) 以上に強度の時には、左側の測定鼓を廻転し、左側の測定鼓の目盛を mess 340 1/11 の表によつて、相対的濁濁度を求める。然し本反応に於て相対的濁濁度 100 以上の数字を示すものは非常に稀である。

アルコール混和前の上清のみの濁濁度は、すべて 5-6 で、対照として問題にする必要はない。又使用する局方純アルコールは勿論清澄でなくてならない。

第2節 濁濁度の最高値

第 1 図



上述した測定法に於て、アルコールを混和してから、1 分毎に濁濁度を測定すると、第 1 図の如く漸次濁濁度を増し、大凡 5 分後に最高の濁濁度を示すようになる。故に 5 分値の相対的濁濁度をその儘採用した。アルコー

ル混和後2分値から5分値迄の濁濁度の増加は5~15で、個体により異なるが、通常は10濁濁度内外である。

第3節 濁濁度と血清対熱非凝固物質の量的関係

濁濁度の増減と、血清対熱非凝固物質の量に如何なる関係があるか調べるため、血清対熱非凝固物質を標品としてとり出した。

すなわち血清 5 c.c. を前述の測定法と殆ど同様に処置して、100°C 湯中で5分間煮沸し、凝固血清を粉碎して4倍容の蒸溜水を加え、充分攪拌し、100°C 湯中で1時間加熱し、遠心沈澱により上清を分離して、更に上清を100°C 湯中で濃縮し、3倍容の局方純アルコールを加え一昼夜氷室に放置すると、白色の沈澱を形成し、遠心沈澱により沈澱物を取り、之をエーテルで乾燥すると、帯黄色半透明の標品を得ることが出来る。

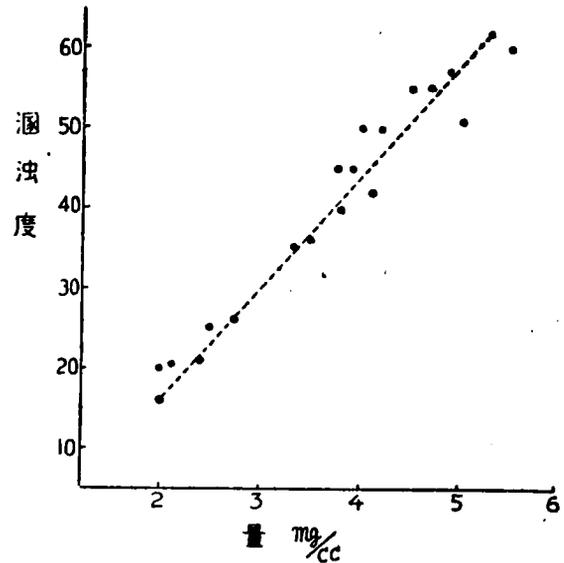
表 2

名 前	疾患別	濁 濁 度	量 (mg/cc)
三 木	健	17.0	2.0
小 見 山	健	20.0	2.0
奥 島	健	20.5	2.1
横 田	健	21.0	2.4
水 内	胆石症	25.0	2.5
福 田	動脈瘤	26.0	2.75
山 名	胃潰瘍	35.0	3.35
加 藤	肺結核	36.0	3.5
鶴 藤	乳 癌	40.0	3.8
片 山	直腸癌	42.0	4.1
土 屋	胃 癌	45.0	3.77
湯 浅	胃 癌	45.0	3.9
長 畑	胃 癌	50.0	4.0
金 田	胃 癌	50.0	4.2
矢 吹	胃 癌	51.0	5.0
占 部	胃 癌	55.0	4.5
佐 伯	大腸癌	55.0	4.7
羽 村	胃 癌	57.0	4.9
藤 原	胃 癌	60.0	5.5
合 田	胃 癌	62.0	5.3

表2に示す如く、測定例20例に就て、その血清1 c.c. 中に含まれている量 (mg) を横軸とし、その血清の濁濁度を縦軸とするグ

ラフを書けば、第2図の如く大凡直線をなして、このグラフを用いて、相対的濁濁度から直接血清1 c.c. 中に含まれている対熱非凝固物質の量を知ることが出来る。故に濁濁度40は対熱非凝固物質約3.7mg/c.c. に相当し、35は3.4mg/c.c. に相当する。

第 2 図

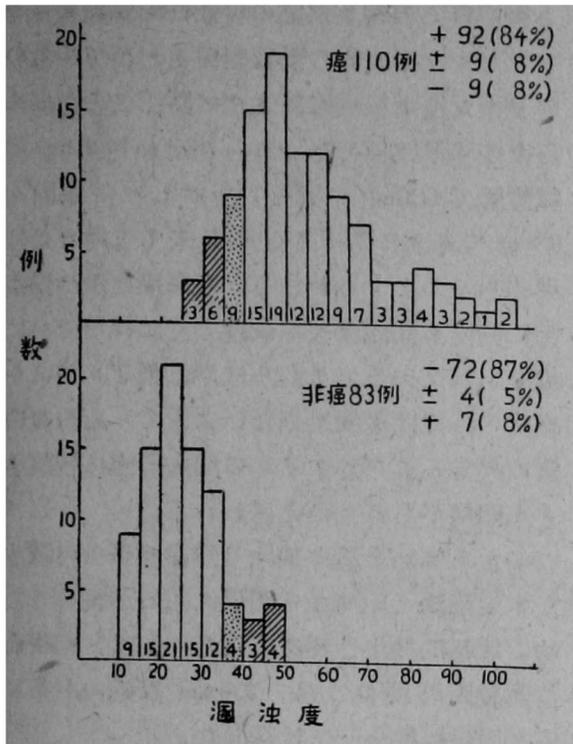


第3章 測定成績

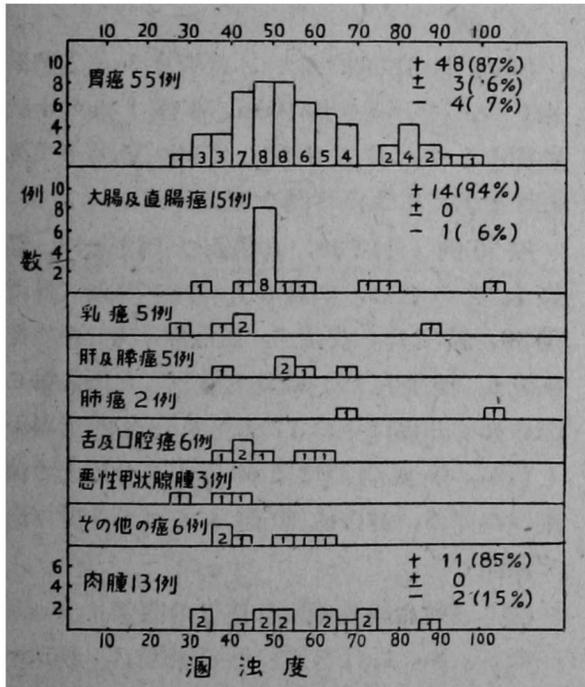
主に津田外科教室に於て入院手術した患者193例の内、癌110例(胃癌55, 大腸及直腸癌15, 乳癌5, 舌及口腔癌6, 肝及膵癌5, 肺癌2, その他の癌6, 悪性甲状腺腫3及び肉腫13), 非癌83例(正常人10, 胃及十二指腸潰瘍32, 結核8, 急性炎症4, 慢性炎症6, 良性腫瘍13, その他疾患10)に就て検査した。いま診断法として、陽性か陰性かを判断するとすれば、その境界を何処に定めるかという点に困難を来すが、癌非癌の濁濁度の入り亂れる点が35~40の位置であるため、濁濁度40(3.7mg/c.c.)以上を陽性、濁濁度35(3.4mg/c.c.)以下を陰性とし、その中間を偽陽性とした。之は濁濁計の視覚による誤差も考慮したためである。

測定結果は第3図の如く、癌110例中、+92(84%), ±9(8%), -9(8%), 非癌83例中、-72(87%), ±4(5%), +7(8%)となり、平均的中率は85%の成績であつた。

第 3 図

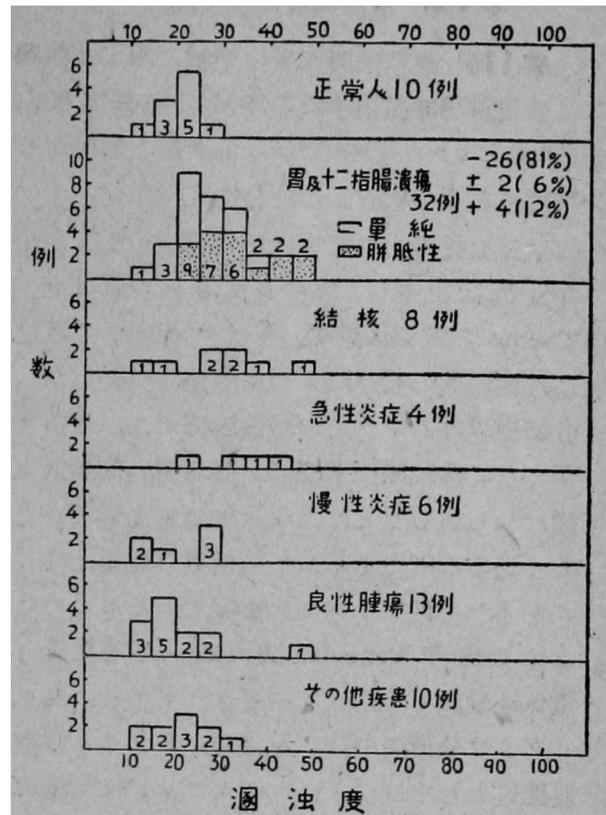


第 4 図



癌を発生部位別に分類し、その濁濁度を測定すると、第4図の如き結果となり、陽性率を比較検討することが出来る。胃癌55例中+48例(87%)、大腸及直腸癌15例中+14例(94%)を示し、消化管の癌は他部の癌に比べ、圧倒的に陽性率が高い。乳癌及び悪性甲状腺腫は他部の癌に比較して、濁濁度が少い

第 5 図



ようで、肉腫は相当に濁濁度が高い。又肺、肝及び脾の癌は高度の濁濁度を持っていた。

非癌を疾患別に分類し、濁濁度の分布をみると第5図の如くなる。胃、十二指腸潰瘍32例中-26(81%)、±2(6%)、+4(12%)であつた。その中で本定量法の陽性の限度以上に濁濁度が増加していた4例は、すべて胼胝性潰瘍で、その内の2例は被覆性穿孔を伴つていた。急性炎症、結核も正常人に比較すればやゝ増加の傾向がある。慢性炎症及び良性腫瘍は正常人と大差ない。たゞ良性腫瘍の中で上顎骨嚢腫に1例濁濁度の増加している例を経験したが、その理由はわからなかつた。その他妊娠もやゝ増加する傾向がある。正常人10例に就て検査したが、いずれも30以上の濁濁度を示したものはない。

非癌全症例を通覧するに、疾患によりやゝ増加するものもあるが、決して癌程濁濁度は増加しない。

第4章 この定量法の本態的研究

第1節 血清熱凝固蛋白増減に関する問題

血清対熱非凝固物質の増減が熱凝固蛋白(アルブミン, グロブリン)の消長と如何なる関係にあるか検討しなければならない。

最近血漿蛋白の研究は医学に於てはなやかな流行を来し、癌の血清蛋白の研究も、Tiselius の電気泳動法、或は Svedberg の超速心沈澱器等の発達によつて急速に発展した。骨髄腫以外のすべての悪性腫瘍では、蛋白量がへり、殊に癌の末期にかなり強い低蛋白血症におちいることは、すべての研究者のひとしく認める所である。この低蛋白血症はほとんどすべて低アルブミン血症である。このことは 1948 年 Peterman & Hogness 等により電気泳動法でくわしく研究されている。又グロブリン分層の中の、 α , β グロブリンは脂質糖質とむすびつき、 γ グロブリンは免疫現象に於ける抗体と関係があることはゆうまでもないが、このグロブリンが癌の場合いくらか増加するようである。然しこのことはアルブミンの減少に比べては比較にならず、総蛋白量としては結局減少する結果になる。これは昭和 25 年 4 月、外科学会共同研究で発表されたすべての論文をみても明かなことで、癌血清では熱凝固蛋白が減少しているという結果になる。そして今迄不明であつた多くの癌反応の原理も漸く認識せられるようになった。即ち Kahn のアルブミン A 反応、Kürten 反応、七条反応等はすべてこの原理によるものと思われ、Saignac (1945) のメチレン青脱色時間測定法も、Black はアルブミン分層の減少による還元力の低下で説明している。又 Black (1948) 等のとないた癌血清の熱凝固性の低下を応用した、稀釈血清熱凝固時間測定も、多分にこのことに関係しているのではないかと思われる。更にくわしく Huggins & Miller (1949) 等はヨード醋酸を用いて、癌血清の熱凝固性の低下を定量的にもたしかめ、Huggins & Cleveland (1950) 等は磷酸緩衝液を用いて、簡単な熱凝固反応を発表して

いる、又 Greenstein 等は別の見方から、核酸と蛋白質との相互反応の可能性を強調するものとして、蛋白質の熱凝固をきわめて少量のデオキシリボ核酸塩によつて防ぐことが出来るという観察をなした、すなわち 1 mg の核酸塩で 600mg の卵白アルブミンの凝固を 98°C で永久に防ぐことが出来るというのは興味あることと思われる。実に癌血清の熱凝固に関する問題はごく最近とくにはなやかに論ぜられている。これらは単に低アルブミン血症のみでは説明出来ないようで、血清蛋白質の異常、 γ グロブリンの増加、或は核酸等とも関係があるものと思われる。

しからば癌血清に於ける熱凝固蛋白の減少が本定量法と如何なる関係にあるか調べるため、比較的簡単な熱凝固反応である、稀釈血清熱凝固時間測定法、Kürten 反応、七条反応を同時に検査して比較した。

(1) 稀釈血清熱凝固時間測定法及び測定成績

Black 等の原理に従い、血清 0.5c.c. と蒸溜水 0.5c.c. を、長さ約 10cm、直径 1 cm の小試験管にとり、良く混和して 100°C 湯中で流動性を欠ぐに至る時間を測定する。

癌 70 例(胃癌 38, 直腸及び大腸癌 13, 乳癌 4, その他 12, 肉腫 3), 非癌 72 例(胃潰瘍 30, 結核 13, 炎症 7, 良性腫瘍 6, その他疾患 6, 健康人 10) に就て検査した所、第 6 図の如く非癌はその 77% が 6 分以内で凝固したが、癌血清の時は 60% が 6 分以上の流動性を保ち、健康人 10 例はすべて 3 分以内で凝固した。

(2) 諸種血清熱凝固反応との関係

表 3, No. 1 は普通の形の癌例で、Kürten 反応、七条反応共に陽性で、稀釈血清熱凝固時間も著明に延長し、且つ本定量法の濁濁度も 57 で、熱凝固蛋白も減少し、濁濁度も増加している例である。しかるに No. 2, 3, 4 はまだ熱凝固蛋白が減少していない癌例であるが、既に濁濁度が増加していることを示すものである。反対に No. 5 は普通の形の非癌例で、熱凝固反応はすべて陰性で、且濁濁

第 6 図

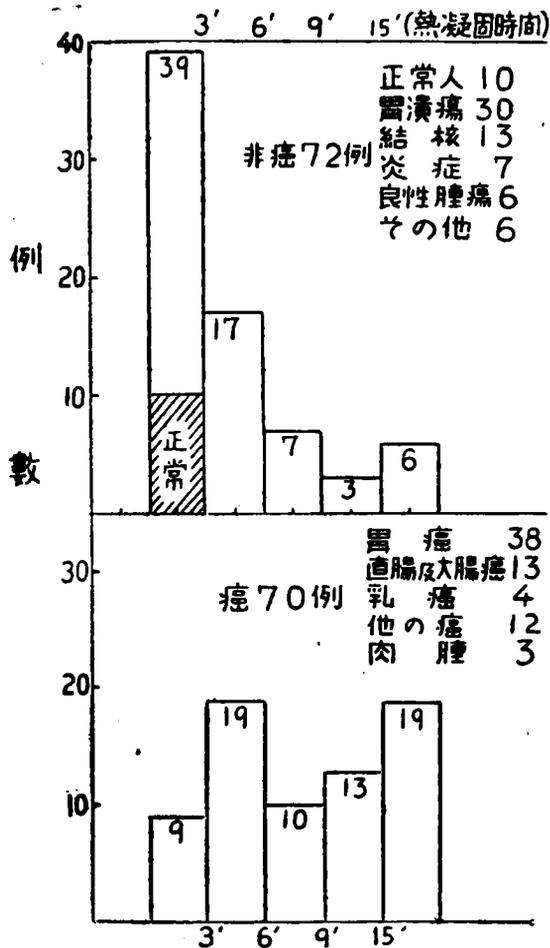


表 3

No	病名	キュルテン	七条	稀釈血清熱凝固時間	濁濁度
1	胃癌	+	+	30'以上	57
2	大腸癌	-	-	6'	45
3	大腸癌	-	-	4'	45
4	乳癌	-	-	2'30"	40
5	胃潰瘍	-	-	3'	28
6	胃潰瘍	+	+	30'以上	25
7	胃潰瘍	+	+	8'	25
8	胃潰瘍	-	+	7'	36

度も少ないが、No. 6, 7, 8 は非癌例でありながら、Kürten 及び七条反応は陽性に現れ、稀釈血清熱凝固時間も延長している。然し濁濁度は増加せず、正常の範囲にある。故に癌血清に於ける対熱非凝固物質の増量は、必しも熱凝固蛋白の減少を伴わないことがわかるもので、なお本定量法がそれら熱凝固反応の陰性の時にも既に陽性に現れることを証明し、

相当鋭敏な反応であるとうことが出来る。

第 2 節 早期診断的価値並びに手術的侵襲による術前術後の変動

凡そ癌反応はそれが早期診断的に価値のあることが最も望まれることで、手術不能の末期に始めて陽性に現れるのでは意味はない。癌になった時日と、本定量法の濁濁度の増加を調べるには、勿論動物実験により、腫瘍発生後何日目に増加したかを検査すべきである。

併しこの事は実際には困難であるため、私は臨床例を以てこれにかえた。凡そ自覚症によつて発病時期を推定する事は、それが内臓の癌であればなお一層困難ではあるが、比較的明瞭な現病歴のみを採用する時は或程度信頼し得るものと思われ、私は悪性腫瘍患者 110 例の内癌 75 例をとり統計的観察を試みた。初発症状より入院に至る期間を、3ヶ月迄、6ヶ月迄、1年迄、1年以上、の4段階に分けて検討する時、その陽性率は表 4 に示すごとく、3ヶ月迄 80%、6ヶ月迄 93%、1年迄 87%、1年以上 65% となり、末期に甚しく低率になるに拘らず、早期に於いては相当な好結果を得ている。又個々の例に於てもごく早期の舌癌、胃潰瘍癌等に強く濁濁度が増加したものもあり、本定量法は癌の末期よりは早期に応用され得るものと考えられる。

表 4

期間	判定	-	±	+	(+)%	計
3ヶ月迄		1	0	4	80%	5
6ヶ月迄		1	1	25	93%	27
1年迄		2	1	20	87%	23
1年以上		4	3	13	65%	20

胃癌 46
大腸、直腸癌 12
身体外部癌 13
その他内臓癌 4 } 合計 75例

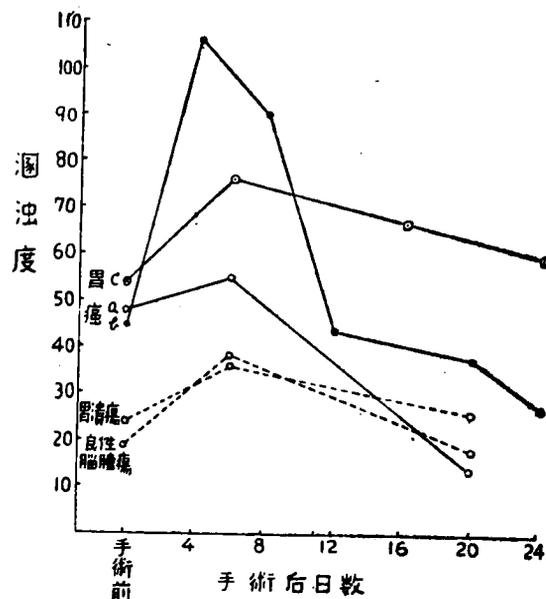
今迄のあらゆる癌反応がそうであるごとく、不幸現在迄に、癌のみに特異であるとう反応は見出されていない。それも殆ど共通して、重症結核、急性炎症、妊娠等に陽性に

現れている。これはそれ等疾患が低アルブミン血症であることにもよるであろうが、その他多くの共通点が見出されて来た。Seibert (1947) は癌は勿論肺結核の末期には α_2 グロブリンの他に血清多糖類濃度がたかまつているのをみている。そしてこの多糖類濃度の上昇は、おそらく癌、結核等にとものう組織崩壊にもとづくものであると結論した。更に Shetlar & Foster (1949) 等はかゝる多糖類濃度の上昇が、手術的侵襲に伴う組織崩壊と如何なる関係にあるかという点を詳細に記載した。彼等によると手術後数日にして、多糖類濃度は急激に上昇するが、約1ヶ月後には殆ど術前値に復し、しかしながら術前病的な上昇を持っていたものは、病巣が根治的切除を施されても、仲々正常値にかえり難いことを報告した。私も又癌による組織崩壊の見地にもとづき、本定量法の術前術後の変動を観察した。第7図に示すごとく、すべて手術後4、6日で最高の濁濁度を示し、段々と減少して術後20日頃には術前値にかえるようであるが、Shetlar 等の実験とは一致するものであるが、血清対熱非凝固物質が癌の場合術前異常に増量しているも、病巣の根治切除が出来たと思える例では、早期に正常値に戻る場合もあり、やゝ多糖類の消長と趣を異にしていると考えられる。或は血清対熱非凝固物質の中に、多糖類含むことも想像し得るが、その他、前述した Petermann & Hogness の報告等をもみても、血漿蛋白質の見地より、手術的侵襲によつてアルブミンは減少するが、窒素平衡が陽転しても、他の蛋白質に比べアルブミンは仲々恢復しない、加うるに手術後数日間は血液中の水分も相当に濃縮されている事実があり、以上の点を考慮する時、手術後4-6日で血清対熱非凝固物質が増加することは、主に手術的侵襲による組織の崩壊にもとづくものと思われるが、血清アルブミンの崩壊或は手術後過度の水分濃縮等も見逃すことは出来ず、手術的侵襲の大小にもよつて、相当の変動を来すものであると考えられる。

次に問題になるのは、癌の根治手術後にこ

の定量法が、早期に陰性化するか否かである。これは手術成績判定の上に外科医の最も関心の深い所であるが、その決定には長年月の観察を必要とするため、困難を伴うことが多い。今迄の癌反応もこの点については、報告も少なく、又満足すべきものも見当らない。先に当教室より発表された沈降反応は、このことに関していさゝか言及し、沈降反応を以てしては、手術後短時日の間に、手術の成否、再発の有無を決定することは困難であると記載している。又三木は酸濁反応を研究して、2-3例をあげ、手術後陰性化に対する価値を述べている。此の点本反応はそれが一種の定量法であるため、非常に興味深いものと思われる。

第 7 図



第7図 a, b, の如く、手術時に全く根治出来たと思える胃癌例では、既に20日で術前値以下に降り、且つ正常範囲の濁濁度を示した。又cの如く、胃癌は切除したが、20日後に於ても術前値にかえらず、勿論正常値にならない例もあり、手術後の経過を観察するに興味ある点であると思う。然し前述した如く、手術後の予後決定は一定期間観察すべきであるため、決して軽々しく論ずることは出来ない。

第3節 血清酸濁反応と、この定量法との関係

今村教授の発表した、血清酸濁反応の原理は、癌組織より抽出した抗原、及び患者血清中の抗体を仮定して、血清蛋白の濁濁が等電点に於て、抗原抗体の共存により或は増し、或は減ずるのではないかと述べられているが、まだ断定的な解決は下されていない。先に当教室の三木は癌血清の酸濁反応に就て報告したが、その際濁濁差を生ぜしめる血清中の物質に就て興味ある実験を行つた。

現在我が津田外科教室では癌の早期診断の研究のもとで、同一血清につき、Kürten 反応、七条反応、今村酸濁反応、砂田沈降反応、及び本定量法の5種類と更に松原皮内注射法も行つて、比較検討しているが、中でも酸濁反応陽性の血清に対熱非凝固物質が比例して増量することが認められ、三木は両者の相關々係を追究すべく、対熱非凝固物質の標品を蒸溜水に溶解し、正常人血清に混合して酸濁反応を行つた所、対照血清に比べ濁濁差が増加するのを認めた。そこで癌、非癌各血清より抽出した対熱非凝固物質を、夫々5mg 対照の正常人血清に加えて検査し、癌血清の対熱非凝固物質が非癌血清のそれよりも濁濁差を増すことを期待したが、両者の間に差がないことを知り、結局血清中に対熱非凝固物質の増量することが、酸濁反応を陽性にならしめる一つの因子であるに違いないと結論した。故にこの点について、本定量法が酸濁反応と若干関係があるものと思われる。

第4節 貧血、及び赤血球沈降速度と、この定量法との関係

癌が或程度進行すると、貧血が現れることは周知の事実であり、古くより研究もされ、その発生原因に対する説も多種多様である。

当教室の原は癌性貧血性因子の研究をなし、癌組織より抽出した物質を動物に投与することにより、貧血を生ぜしめ、その因子は熱により破壊される真性グロブリンの分層にあることを報告した。

私は癌血清に於ける対熱非凝固物質の増加

が、赤血球或は血色素の減少と如何なる関係にあるか知るため、胃痛患者55例に就て、その相關々係を比較検討したところ、表5の如くまだ貧血に至っていない12例に於て、濁濁度はいづれも増加し、癌性貧血は、その血清に於ける対熱非凝固物質の増量と、何等関係ないものであらうと思われた。

表 5

患者名	濁濁度	赤血球数	血色素(ザーリー)
土屋(南)	51	470万	76%
草 地	42	428万	92%
藤 田	40	460万	98%
湯 浅	45	430万	85%
合 田	60	465万	90%
池	66	435万	70%
土屋(和)	96	400万	75%
植 松	38	467万	95%
吉 岡	80	434万	95%
羽 村	57	490万	80%
橋 本	40	412万	78%
小 林	51	400万	87%

赤血球沈降速度促進の原因は、血中フィブリノゲン、グロブリン、ヒョレスチレンの増加と、血中アルブミンの減少、レチチン、血中炭酸ガスの減少、及び粘稠性の上昇等により説明され、癌が進行すれば一般に促進するものであるが、癌であつてまだ正常値の沈降速度を有しているものにも、既に血清対熱非凝固物質は増加し、又結核等で非常に促進しているものでも、濁濁度は正常値にあり、赤血球沈降速度の促進と本定量法とは別に因果関係はないものと思われた。

最後に血清対熱非凝固物質の増量している患者の血液型の分布を調べると、日本人一般の血液型分布と同じく、A>O>B>ABの順序であり、血液型に特別の関係を求めることは出来なかつた。

第5章 考 案

1909年 Bywater は動物の血液を加熱により除蛋白し、アルコールで沈澱する物質を発見し、その性状が Ovamucoid と似ている点

から, Serum mucoid と命名した. その後 Ozaki (1936), C. Rimington (1940) 等はそれぞれ実験動物を用い, Serum mucoid の定性定量に努力し, とくに糖類に就て詳細に記載した.

私は血清中より対熱非凝固, 蒸溜水に可溶で局方純アルコールに沈澱する物質に就て, Pulbrich 氏の潤濁計を用い, 簡単な定量法を報告したが, それが痛患者に著明に増量することを知り, 血清を使用する痛診断法としても, 相当に有効なことを確認した.

1938年 Brdicka はズルフォサリチル酸で処理して沈降する蛋白を除いてみると, 痛血清のポーラログラフの波は正常血清のそれより高いとゆう事実をつきとめた. そしてこれは血清アルブミンが病的に破壊されたためであると唱えた. 又ズルフォサリチル酸や三塩化醋酸などにはとけるが, もつと強い沈降剤である燐タングステン酸などによつて, はじめて沈降する対熱非凝固で非透析性のプロテオーゼ (分子量 10,000-30,000) が血清中に少量存することは, すでに周知のことであつたが, Winzler & Burk (1944) 等は悪性腫瘍をもつ白鼠及び兎を用いて, 痛血清にプロテオーゼが増加することを認め, はなはだしい時には正常の 12 倍にも達することを報告し, 且つ急性炎症でも同様のことをたしかめた. さらに Winzler はこのプロテオーゼはムコプロテインに属することを調べている.

一口にアルコールで沈降するといつても, そのアルコールの濃度により沈澱する物質も異つてくる. 例えばペプトンは殆ど純アルコールで始めて沈澱するものであり, 又アルコールの濃度を夫々変えることにより, 血清蛋白の各分屑も区別することが出来るとゆう観察もある. 私は検液に 3 倍容の局方純アルコールを混じて, 5 分後に生ずる潤濁の強さより, その沈澱物の量を大凡定量出来る方法を採用して診断法に用いたが, この場合沈澱する物質はどの分屑に入つて来るであろうか. 前述した Bywater の謂謂 Serum mucoid の範囲に入ることはほと認められるが, 然し手術

的侵襲によつても増加し, 該物質の増量は必しも熱凝固蛋白の減少を伴わず, 且貧血, 赤血球沈降速度の促進等に特別の関係を認められなかつた性質は, 痛の場合増量する対熱非凝固物質が手術後に増量する該物質と同じものであるとは云い得ず, なお充分な検索が必要であると思われる. 然し痛血清対熱非凝固物質は上記の, Proteose, 多糖類, Mucoprotein 或は Polypeptid 等と密接な関係があることは推測され得る事柄である.

血清の熱に対する作用は微妙なものがあるらしく, とくに最近痛血清の熱凝固に就て, 盛に検討せられている. 故に Brdicka が認めたズルフォサリチル酸を用いて除蛋白した場合と, 加熱によつて凝固血清を除いた場合を比較すれば, その成分の上にも相当相違があることは想像にかたくなく, 又同じ加熱によつて凝固血清を除いたあとの反応をしらべるにしても, 私が局方純アルコールを用いたとゆうことは, 対熱非凝固で蒸溜水に溶け, 且アルコールに沈澱するとゆう性質の中には, 中原のトキソホルモン, 松原の抗原, 当教室沈降反応の抗原等が相似た共通の点を持つているために, そこに何か重要な因子が含まれていると考えられたからである.

我々がこの診断法を用いて, 非痛血清の場合に増量している例に遭遇する時, 例えば膀胱性胃潰瘍に陽性の範囲に現れた時等, 或はその中に悪性変化をおこしているものもあるのではないかと考えられ, 廻盲部結核症等の場合, 例え幾分か潤濁度が増加していても, その腫瘤の大きさからして, もし悪性腫瘍なら, 遙に強い潤濁度を示すであろうことが想像されるわけで, 如何なる非痛の場合でも悪性腫瘍程増加するものはないと云うことが出来る.

併し本定量法も痛に特異であるとは云い得ない, 現行の他の優秀な痛診断法に勝ることも又劣ることもあり得る. 我々が痛の診断にあたる場合, 臨床検査, X線検査等は勿論必要であるが, 現在の優秀な痛診断法を一緒に行い, 一つでも明かに陽性に出れば一応痛に

疑をおき、之に対応する処置をとることも決して不必要ではないと思う。

今迄の癌反応を通覧する時、それ等が陽性に現れる因子はいづれも明確でない。その点本反応は定量法である。そして私は又可能性のあるあらゆる立場より検討してみたつもりである。丁度胃癌に於て胃液酸度が低く、遊離塩酸を欠くことが診断上注意すべき点であるごとく、体のどこかに癌が出来れば、血清中の対熱非凝固物質が病的に増加するものであることを念頭におき、癌診断上の一助ともなれば望外の喜びとする所である。たゞ本定量法は濁濁計を必要とするが、操作が非常に簡単なことゝ、従来癌反応と異り、一種の定量法であることを力説してやまない。

更に我々は癌患者に於て血清対熱非凝固物質が著明に増加する原因に就て探究し、それが血清アルブミンの崩壊産物であるかも知れないと思われるため、先に血清熱凝固蛋白との関係をしらべ、又組織の崩壊産物を仮定して、該物質の手術後の消長を調べたが、或は腫瘍それ自身の分泌物かも知れない。これらのことを解決するにはそれら各々のアミノ酸組織を完全に分析しなければならず、非癌血清と癌血清の成分が同じであるとううことを仮定しないかぎり、血清中の或一つの物質の比較的量を決定するために、窒素やSH基の反応度を測つてみても意味はないと思われる。このことは Greenstein も Protease を例にとり強調している点である。

故に私は癌、非癌患者の血清対熱非凝固物質のアミノ酸組成の相違、及び癌組織の対熱非凝固物質である“トキソホルモン”のアミノ酸組成との比較に就て検討するため、Paper Partition Chromatography を採用した。

更に“トキソホルモン”の作用機点と比較

するために、該物質をマウスに注射して、その肝臓カタラーゼ量をしらべたが、之等は第2、第3編に於いて報告する。

第6章 結 論

(1) 私は血清中には対熱非凝固 蒸溜水に可溶、アルコールに沈澱する物質が存し、悪性腫瘍の場合にはそれが著明に増加することを知つた。我々はその物質を血清対熱非凝固物質と唱え、血清の化学的癌診断法として、その増量を知る方法に、Pulfrich 氏の濁濁計を用い、簡単な定量法を考案し、相当の効果を認めることが出来た。

(2) 癌血清に於ける該物質の増量は必しも血清中の熱凝固蛋白(主にアルブミン)の減少に伴わず、癌性貧血、赤血球沈降速度の促進、及び血液型には特別の関係を認めなかつた。

(3) 該物質は手術的侵襲により増加し、術後4-6日で最高となり、手術後20日位で術前値にかえる。この点は該物質が組織の崩壊産物とみなされ得る。又悪性腫瘍で根治手術後早期に陰性化した例も認めた。

(4) 本反応は悪性腫瘍には殆どすべて陽性の範囲にあらわれ、癌肉腫等を区別することは出来ない。又非癌では、重症結核、急性炎症、肝臓性胃及び十二指腸潰瘍、妊娠等に増量する場合もあるが、全体として決して悪性腫瘍程増量することはない。

(5) 早期診断的価値は相当に認めらるべきであり、本反応が一種の定量法であるため、病気の経過を観察する時、或は予後を決定する上に興味あるものと思う。

(本論文の要旨は第10回日本癌学会総会に於いて報告した。)

(文献は第3編の終りにまとめて報告する。)