

子宮頸癌の生化学的診断法

第2編 Malignolipin 反応

昭和34年11月30日 受付

信州大学医学部産科婦人科学教室(主任:岩井正二教授)

相 沢 英 三

Biochemical Diagnosis of Uterine Cervix Cancer

Part 2. Malignolipin-reaktion

Eizo Aizawa

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Shinshu University
(Director : Prof. S. Iwai)

緒 言

子宮頸癌の診断は視診, 触診, 細胞診に重点がおかれ, 終局は組織学的検査によつて確認されるが, その原発部位が容易に視, かつ触れることができ, 組織材料を採取しやすい子宮腔部であることが多いため, 子宮頸癌が疑われる場合に, 早期に診断を確立することは, 消化器癌のような, 体表面以外の他の癌にくらべて決して困難ではない。一方, 治療後の follow up において再発を早期に発見し, また治療の成功如何を識ることは, 臨床上甚だ重要なことではあるが, この場合は深在癌を早期に診断する場合と同様きわめて困難であつて, 腫瘍が相当の大きさに達しない限り診断は難しい。これは癌の認知が主として腫瘍の形態的特徴に依存しており, 癌の本質に立脚するものでないからである。すなわち, 癌の生物学的な全身的診断法の必要性が強調される所以である。

悪性腫瘍の生物学的診断法に関しては古くから研究され, 現在までにこれに関する多数の研究発表^①がみられる。従来, 主な癌反応として^②, 尿をもつてする Davis 反応 (1913)^③, Beard 反応 (1947)^④, 血液をもつてする Fuchs 反応 (1926)^⑤, Lehman-Facius 反応 (1932)^⑥, 酸濁反応 (1937)^⑦, Black 反応 (1947)^⑧, Huggins 反応 (1949)^⑨, 胃液をもつてする KIK 反応 (1939)^⑩, その他松原氏皮内反応 (1946)^⑪ 等があり, またわが国で創始された主なものには, 松原氏皮内反応のほか, 松原らの癌血清反応 (補体結合反応・赤血球凝集反応 1951)^⑫, 血清スベルミン反応 (徳岡1950)^⑬, 免疫学的反応 (真柄1951)^⑭, 及び尿中癌毒素の証明法 (中川 1951)^⑮, などがあつたが, これらの癌反応の多くは, 癌によつて変化する特徴的な生物学的現象を把握することによつて, 間接に癌の存在を推定する方法であるから, 癌に完全な特異性をもつ理想的な結果を得難いことはむしろ当然

であらう。しかるに最近神前 (1958)^⑯は, 悪性腫瘍にのみ認められ, 正常人や悪性腫瘍以外の疾病の際にはみられない新しい物質 Malignolipin を発見し, さらに本物質を血液等から化学的に証明する方法を考案して癌診断への応用を試みている。神前によれば, 悪性腫瘍組織には他の組織と異り主として腫瘍細胞の外 (少量は腫瘍細胞内) に著しいポルフィリン親和性を示す小体が多数認められるが, この物質は磷酸, スベルミン, コリン及び脂酸より成る従来記載されていない新しい磷脂質であるとして神前はこれを Malignolipin と名付けた。Malignolipin は悪性腫瘍の増殖を促進する作用があり, 腫瘍細胞においてその代謝の結果作られて細胞外へ放出されるものと考えられており, 悪性腫瘍組織のみならず, 悪性腫瘍患者の血液及び腹水中に常に証明されるという。神前は, 臨床検査によつてはつきりしないような極めて早期から, これが証明されると云い, 癌, 非癌共に 100% の適中という注目すべき成績を発表している。しかし, その後の追試者 (松原^⑰, 田崎・古江^⑱, 黒川・中沢^⑲, 佐藤・山田^⑳, 白崎・山本^㉑) の成績をみると必ずしも創始者のような極めて優れた成績は得られていないようであるが, Malignolipin がこれまで多くの先人の努力にもかかわらず成攻しなかつた悪性腫瘍に特異な物質であるといわれるだけに, 血液中の Malignolipin を証明する本反応は極めて興味のもたれるところである。以上より著者は, Malignolipin 反応の子宮頸癌診療における臨床的意義を検索する一方, 動物腫瘍を使用して実験的研究をも行つたのでその成績について報告する。

第1章 Malignolipin 検出法

Malignolipin の検出には, 神前の原法^㉒~^㉔をできるだけ忠実に踏襲して実験した。神前の血液中からの Malignolipin 検出方法を要約すると, 血液を熱エ

タノールで抽出し、冷エタノール不溶性物質を冷却濾過で除いたあと抽出液を乾固して水を除き、更に熱エタノールで抽出の後、冷エタノールで不溶分を冷却濾過で除き去つた濾液から Malignolipin だけをアセトンで洗滌させる。次いでアセトン可溶のものを遠心洗滌で除去し、クロロホルム溶液を濾紙クロマトにかけニンヒドリンで発色、銅で固定する。この際試薬の吟味と慎重な操作が要請されるが、そのほか相当熟練を必要とし、著者も当初数十例について検出法を習熟後 はじめて安定した成績が得られるようになった。したがつてそれ以前の成績はすべて本実験成績から除外することとした。

第2章 非癌及び悪性腫瘍患者における Malignolipin 反応の成績

第1節 Malignolipin 反応の所見と判定

神前によれば Malignolipin は濾紙クロマトの Rf. 0.38 にきれいなスポットとしてあらわれ、これがあれば陽性で、これのないものは陰性であるとし、エールリツヒ癌腹水では毎常、癌患者血液では多くの場合 Rf. 0.51 のところにもスポットがあらわれるが、これはスベルミンによるもので Malignolipin とは無関係のものであるとしている。吾々の成績でも Malignolipin 陽性の場合には Rf. 0.38 のスポットのほかに、殆んど毎常 0.51 のところにもスポットがみられた。(図、左健常者、右癌患者)。神前は操作が原法通り正確に行われれば定型像が得られるというが、その後の追試者の発表をみても、中山ら²⁶⁾は血液の被検量である 1.0ml では定型スポットは得難いと述べている。吾々の経験でも、Rf. 3.8 のところに1個だけ赤

色の定型スポットを得ることはほとんどなく、大部分の陽性例には比較的淡い赤色のスポットが Rf. 3.8 と Rf. 5 近辺の2個所にあらわれる。陰性例ではスポットは全く現れないが、そのほか発色が極めてうすく限局性を欠き判定に苦しむ場合もある。そこで吾々は、多少 tail したとしても Rf. 3.8 のところに円形のスポットが明らかに認められるものを陽性とし、スポットの全く認められぬものを陰性、スポットが淡くてやや限局性を欠き判定困難なものを疑陽性として扱つた。tailing の強いものは再検したが、疑陽性は再検しても同所見を呈することが多い。

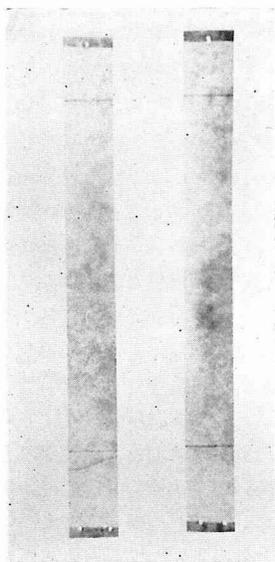
第2節 非癌例

健常者 20 例、非癌患者 67 例及び妊婦 35 例について本反応を行つた。その成績は表1にみるごとく、健常者 20 例ではすべて陰性(陰性率 100%)、非癌患者 67 例では 13 例が陽性(陽性率 19.4%)、12 例が疑陽性、42 例が陰性(陰性率 62.7%)で、陽性例中には卵巣機能不全 1 例のほかに子宮筋腫が 12 例含まれており、子宮筋腫では 27 例中 12 例陽性、4 例疑陽性、11 例陰性の成績で、陽性を示すものが約半数に及んでいる。

表1 健常者及び非癌患者における成績

被 検 対 象	被検数	陽 性	疑陽性	陰 性
健 常 者	20例	0	0	20例 (100%)
非 癌 患 者	67例	13例 (19.4%)	12例	42例 (62.7%)
子 宮 筋 腫	27例	12例 (44.4%)	4例	11例 (40.7%)
機 能 性 出 血	13例	0	3例	10例
卵 巢 機 能 不 全	5例	1例	1例	3例
陰 部 ビ ラ ン	16例	0	3例	13例
子 宮 後 屈	1例	0	1例	0
子 宮 発 育 不 全	1例	0	0	1例
ト リ コ モ ナ ス 陰 炎	1例	0	0	1例
老 人 性 陰 炎	1例	0	0	1例
更 年 期 障 害	1例	0	0	1例
卵 巢 囊 腫	1例	0	0	1例
合 計	87例	13例 (14.9%)	12例	62例 (71.3%)

図 濾紙クロマト像 (左健常者、右癌患者)



次に、非癌患者のうち子宮筋腫にて陽性及び疑陽性を示した9例の全身の状態並びに一部その後反応を検した成績を表示すると表2の通りで、特に共通した全身の状態の異常は認められず、また子宮筋腫術後に反応陽性が疑陽性及び陰性に転化した例もあるところからこれらは子宮筋腫による非特異的な反応と解され

表 2 反応陽性子宮筋腫例とその後の経過

番号	姓	年齢	体温	合併症	全身状態	Hb	W	R	血 蛋 白	成績	備 考	
1	塩 ○	51	36.5	貧 血	可 良	36%	205万	3400	7.0	+	入 院 時 術 前 術 後 11 日	
			36.6			(-)	80%	385万	5000	7.4		+
			36.7			(-)	82%	412万	8200	7.4		±
2	原	45	36.5		良 良	73%	377万	4800	8.2	+	入 院 時 術 前 13 日 術 後 40 日	
			36.7			(-)	75%	356万	6200	7.8		+
			36.2			(-)				8.4		-
3	湯 ○	44	36.8		良 良	75%	312万	6200	8.4	+	入 院 時 術 後 14 日	
			36.5			(-)	82%	368万	7100	8.2		-
4	山 ○	36	36.4	フェルテイ症候群	可 可	72%	453万	6200	8.8	±	術 直 前 術 後 35 日	
			36.6			//	82%	405万	8800	8.6		±
5	西 ○	46	36.2	(-)	良	80%	415万	6800	7.4	+	入 院 時	
6	竹 ○	39	36.8	貧 血	可	48%	204万	6000	7.0	+	入 術 時	
7	若 ○	40	37.0	(-)	良	70%	405万	8600	8.0	+	入 院 時	
8	金 ○	39	36.5	(-)	良	88%	430万	8000	8.2	±	入 院 時	
9	種 ○	42	36.9	(-)	良	57%	325万	5400	7.7	±	入 院 時	

表 3 妊婦における成績

妊娠月数	被検数	陽 性	疑陽性	陰 性	備 考
妊 2	2 例	0	0	2 例	16例 陽性率 0 陰性率93.7%
妊 3	4 例	0	1 例	3 例	
妊 4	4 例	0	0	4 例	
妊 5	6 例	0	0	6 例	
妊 6	4 例	1 例	0	3 例	
妊 7	3 例	2 例	0	1 例	19例 陽性率36.8% 陰性率52.6%
妊 8	2 例	1 例	0	1 例	
妊 9	3 例	1 例	1 例	1 例	
妊 10	7 例	2 例	1 例	4 例	
合計	35例	7 例 (20.0%)	3 例	25例 (71.4%)	

る。

妊婦における成績は表3のごとく、妊娠3ヶ月に疑陽性が1例あるが妊娠前半期16例には陽性を示したものはなく、妊娠5ヶ月以後のものに陽性を呈するものがあらわれてくる。即ち、妊娠前半期(16例)の陽性率0、陰性率93.7%に対して妊娠後半期(19例)の陽性率は36.8%、陰性率52.6%となり、妊娠後半期、殊に末期には陽性を示すものが出てくるのではないかと考えられるが、今後多数例について検討を要するところである。全般的にみると、妊婦35例中陽性7例(陽性率20.0%)疑陽性3例、陰性25例(陰性率71.4%)となる。

要するに、健常者は全部陰性であつたが、非癌患者及び妊婦では陽性のものもあり、特に子宮筋腫と妊娠末期婦人に非特異的に本反応があらわれやすいのでは

ないかと想像される。

第3節 子宮頸癌及びその他悪性腫瘍例

子宮頸癌(未処置)28例及び子宮頸癌以外の悪性腫瘍10例について本反応を実施した。

第1項 子宮頸癌

子宮頸癌0期1例、I期2例、II期14例、III期8例、IV期3例の成績は表4の如くである。II期1例、III期2例計3例に疑陽性を認めたほかはすべて陽性、従つて陽性率89.3%陰性率0となり、しかも疑陽性を示した1例はその後に検して陽性となつており、かなりの的中率を示すものといふことが出来る。

第2項 子宮頸癌以外の悪性腫瘍

卵巣癌、子宮体癌、肺癌、外陰癌、絨毛上皮腫等子宮頸癌以外の悪性腫瘍10例における成績は表5のごとくで、子宮体癌のうち2例が疑陽性であつたが他は陽性で10例中8例陽性(陽性率80.0%)、陰性0(陰性率0)となる。また、卵巣癌のうち1例は術前卵巣腫瘍の診断で開腹し肉眼的には皮様囊腫であつたが、本反応は陽性であり、剔出腫瘍の組織学的検査で続発癌であることが明かにされたものである。

第3項 子宮頸癌治療後の反応の消長

子宮頸癌患者に対する癌反応の応用は、治癒の完否の判断と再発の早期発見に資する点に重要な意義があることは前にも述べた通りである。Malignolipin反応が未処置子宮頸癌にかなりの頻度に陽性にあらわれ、且つ著者の成績では子宮筋腫、妊娠後半期を除けば非癌例における陽性率は比較的低いと思われるので、頸癌治療後の反応の消長に興味と期待がもたれる。しかし、同一患者について反応の経過を観察するには長期間を必要とするので、一部には同一患者につ

表 4 子宮頸癌患者 (未処置) における成績

進行 度	姓	年齢	発 育	体 温	合併症	全身 状態	Hb	R	W	血清 蛋白	成績	備 考
0 期	中 ○	36	ピラン	36.0	(-)	良				7.0	+	
I 期	山 ○	65	ピラン	36.6	(-)	良	68%	315万	5400	7.8	+	
	若 ○	48	腫瘍状	36.5	(-)	良	75%	382万	6800	7.8	+	
II 期	小 ○	59	花菜状	36.5	(-)	良	91%	386万	5100	7.4	+	4日後再検+
	小 ○	48	花菜状	36.9	(-)	良	105%	461万	6800	7.4	+	9日後再検+
	河 ○	47	花菜状	36.4	(-)	良	70%	312万	5000	8.2	+	5日後再検+
	望 ○	44	花菜状	36.5	(-)	良	90%	460万	6200		+	
	上 ○	32	腫瘍状	36.2	(-)	良	80%	480万	7900	8.0	±	
	倉 ○	66	花菜状	37.0	高血圧	可	74%	430万	5800	8.8	+	
	松 ○	38	ピラン	37.4	(-)	良	75%	270万	5800	7.4	+	
	北○原	53	花菜状	36.6	緑内障	良	78%	330万	7500	8.0	+	
	田 ○	34	ピラン	36.5	(-)	良	92%	401万	7000	8.0	+	
	池 ○	56	潰瘍状	36.9	(-)	良	85%	331万	9100	7.6	+	
	浦 ○	43	花菜状	36.7	(-)	良	73%	334万	7300	7.8	+	
	大 ○	56	花菜状	36.5	(-)	良	90%	380万	4200	8.0	+	
III 期	松 ○	52	腫瘍状	36.2	(-)	良	81%	401万	6100	7.4	+	
	豊 ○	51	腫瘍状	36.7	(-)	良	78%	363万	7000	7.2	+	
	宮 ○	57	噴火口状	36.3	(-)	良	78%	378万	3900	8.2	±	11日後再検+
	久○田	65	潰瘍状	36.5	(-)	良	75%	353万	4800	8.0	+	
	田 ○	50	花菜状	36.9	(-)	良	60%	462万	6800	7.4	+	5日後再検+
	遠 ○	58	花菜状	36.5	(-)	良	80%	382万	6200	7.0	+	
	宮 ○	55	花菜状	37.0	尿管閉塞	不良	75%	360万	4200	7.2	±	
IV 期	河 ○	42	花菜状	37.2	(-)	可	80%	310万	10800	6.8	+	
	降 ○	67	噴火口状	36.5	(-)	良	80%	253万	6000	7.6	+	
IV 期	坂 ○	34	花菜状	36.8	(-)	良	63%	239万	7300	8.0	+	
	紫 ○	65	潰瘍状	37.1	(-)	不良	72%	330万	4800	7.2	+	
	三 ○	59	噴火口状	37.4	(-)	良	82%	320万	6600	7.4	+	
伝 ○	56	噴火口状	36.5	(-)	良	64%	289万	15800	8.0	+		

陽 性 率 89.3% 陰 性 率 0

表 5 子宮頸癌以外の悪性腫瘍患者における成績

疾 患	被検数	陽 性	疑陽性	陰 性
卵 巢 癌	3 例	3 例	0	0
子 宮 体 癌	3 例	1 例	2 例	0
膣 癌	1 例	1 例	0	0
外 陰 癌	1 例	1 例	0	0
絨 毛 上 皮 腫	2 例	2 例	0	0

いて推移を観察したが、大多数は、主として治療退院後定期診察に来院した患者について反応を検し、本反応の消長を知る資料とした。根治手術後の消長は表6, 7の如く、また非手術患者の放射線治療後の消長は表8に示すごとくである。すなわち、同一患者の追究に

て、術前陽性であつたものが10日目頃には陰性または疑陽性と化したものもあるが、完全に治療が行われても陰性となるまでに相当長期間を要する場合が多いと考えられる。

第4節 小 括

以上の成績を小括すると次の如くである。

(1) 健常者では20例全部が陰性であつたが、非癌患者67例中には陽性成績を示したものもあり、殊に子宮筋腫では陽性にあらわれやすいようである(子宮筋腫27例中陽性率44.4%)。妊婦35例の陽性率は妊娠前半期0、妊娠後半期36.8%で後半期に陽性かなりみられる。

(2) 未処置子宮頸癌28例では、陰性のものはなく、陽性25例(陽性率89.3%)疑陽性3例でかなりの的

表 6 子宮頸癌患者における反応の術後の消長

番号	姓	年齢	進行度	節転移	合併症	術日	術後数	成績
1	望 ○	44	Ⅱ	(+)	(-) 尿瘻	術前10日	術後20日	++
2	小 ○	48	Ⅱ	(+)	(-)	術前10日	術後2ヶ月半	+-
3	河 ○	47	Ⅱ	(-)	(-)	術前10日	術後1ヶ月半	++
4	上 ○	32	Ⅱ	(-)	(-)	術前11日	術前	++
5	田 ○	50	Ⅲ	(-)	(-)	術前18日	術前	++
6	小 ○	59	Ⅰ	(-)	(-)	術前15日	術前	++
7	松 ○	38	Ⅱ	(-)	(-)	術前20日	術前	++

表 7 子宮頸癌患者術後の陰性率

術後年数	総数	陰性率
1年以内	29	38%
3年以内	68	28%
5年以内	81	27%

中率を示すといふことができる。子宮頸癌以外の悪性腫瘍でもほぼ同様の成績が得られた。

(3) 同一患者の追究で、根治手術後10日ですでに陰性化した例もあるが、治療後陰性化までには相当長期間を要する場合が多いようである。

(4) すなわち、本反応は非癌患者にも非特異反応を示す場合があるが、子宮頸癌及びその他の悪性腫瘍に対する陰性率は極めて少いので、これらの補助診断または予後判定に或程度役立つと考えられる。

第3章 血清β-Glucuronidase 値と Malignolipin 反応との成績比較

第1編で述べた如く血清β-Glucuronidase (以下β-G と略記) 値には個人差が強く、一般的には癌患者と非癌患者との間に差異はほとんど認められないが、Malignolipin 反応の陽性、疑陽性、陰性別のβ-G 値を比較して両者の相関性の有無を観察した。

第1節 材料及び実験方法

癌、非癌合せて54例について血清β-G 値と Malignolipin 反応とを同一血液から同時に検査し観察した。なお血清β-G は第1編第1章記載の方法によつて測定した。

表 8 子宮頸癌における反応の放射線治療後の消長

番号	姓	年齢	進行度	合併症	治療後日数	成績
1	宮 ○	55	Ⅲ	尿瘻	治療前時	++
2	久○田	65	Ⅲ	(-)	治療前時	++
3	犬 ○	59	Ⅱ	(-)	治療中時	++
4	山 ○	43	Ⅰ	(-)	治療中時	++
5	遠 ○	58	Ⅲ	(-)	治療中時	-+
6	高 ○	48	Ⅲ	(-)	治療中時	++
7	平 ○	50	Ⅲ	(-)	治療中時	++
8	中 ○	60	Ⅱ	(-)	治療中時	++
9	藤 ○	77	Ⅲ	(-)	1ヶ月	++
10	望 ○	55	Ⅲ	(-)	2ヶ月	++
11	小 ○	55	Ⅲ	(-)	2ヶ月半	±
12	丸 ○	52	Ⅱ	(-)	3ヶ月	++
13	滝 ○	71	Ⅲ	(-)	3ヶ月半	±
14	吉 ○	58	Ⅱ	(-)	5ヶ月	±
15	小 ○	45	Ⅲ	(-)	6ヶ月	±
16	三 ○	57	Ⅲ	(-)	7ヶ月	++
17	北 ○	51	Ⅲ	(-)	1年4ヶ月	++
18	広 ○	48	Ⅲ	(-)	4年3ヶ月	-

第2節 実験成績

成績は表9の如く反応別に、血清β-G 値に特に差異を認めず、両者間に相関性はないと考えられる。

表 9 反応別血清β-G 値 (妊婦を含む)

Malignolipin 反応	例数	血清β-G 値
陽性	27例	84~160 (平均101.3)
疑陽性	8例	84~153 (平均104.1)
陰性	19例	88~194 (平均139.6)

第3節 小 括

Malignolipin 反応の陽性、疑陽性、陰性別に血清β-G 値を観察して血清β-G 値と Malignolipin 反応とを比較した結果、両者の間には特に関係はないと思われる。

第4章 吉田肉腫による動物実験

吉田肉腫の腹腔内移植率は、ラットの種類及び年齢によつて多少異なるが80gr前後の雑種系ラットでは98%といわれ、その生存期間は通常8~24日、平均12

日で大多数が平均日数に近いとされる。神前^⑩によれば吉田肉腫腹水は著明に Malignolipin 反応を呈するといひ、蜂下・山口 (1959)^⑪ は非担癌動物血液ではスポットはあらわれないが、担癌動物では全例に2個のスポット (Rf. 0.38~0.43 及び 0.48~0.53) があらわれ、ラッテ腫瘍では一般に早く移植後すでに1.5~2日、マウス腫瘍では3~5日で出現するといひ、更に化学療法剤で治癒した時は Malignolipin は消失するという。そこで吾々も吉田肉腫を使用して、腹水接種後及びこれに Nitromin を投与した場合の血中 Malignolipin の消長について以下のごとく実験を行つた。

第1節 腹腔内移植後における血中 Malignolipin の消長

第1項 実験方法

吉田肉腫移植後6日目の腹水 0.05ml を夫々6匹のラッテ腹腔内へ移植した。移植後は2匹は連日、2匹は奇数日、2匹は偶数日に心臓穿刺によつて1ml を採血し、腹水は移植後3日迄は採取不能であるので、その後において採取し確実に罹患していることを確めた。

表10 吉田肉腫・腹腔内移植後における血中 Malignolipin の消長

番号	性別	体重	血中 Malignolipin 反応				生存日数
			移植前	1日	2日	3日	
1	♂	142	-	-	+	+	8日
2	♂	129	-	-	+	+	8日
3	♂	142	-	-		+	8日
4	♂	143	-	+		+	7日
5	♂	133	-		+	+	6日
6	♀	146	-		+	+	8日

対照 4匹 生存日数 7日, 9日, 10日, 11日

第2項 実験成績

成績は表10のごとく、移植後1~3日で全例が陽性となり、移植後極めて早期に血中に Malignolipin が出現することが確認された。

第2節 Nitromin 投与による血中 Malignolipin の変動

吉田^⑫によれば、Nitromin 10mg/kg を連日注射した場合、移植直後より注射を開始すれば40%が完全治癒するという。吾々は前節の実験にて Malignolipin は移植後1~3日に血中に出現することを知つたので、本節においては Nitromin を投与した場合の血

中 Malignolipin の変動について実験を行つた。

第1項 実験方法

移植後3日より連日 Nitromin を10mg/kg ずつ腹腔内に注射し、心臓穿刺によつて得た血液について Malignolipin 反応を行い、移植後の反応の消長を観察した。

第2項 実験成績

成績は表11の如く、概むね移植後2~4日で陽性となり Nitromin により多少の延命効果はみられたが

表11 Nitromin 連日注射による血中 Malignolipin の消長

番号	性別	体重	血中 Malignolipin 反応					生存日数	
			移植前	2日	4日	6日	8日		9日
1	♀	132	-	+	+	+	+	+	10日
2	♀	133	-	+	-				死 9日
3	♂	133	-	+	-	+	+		11日
4	♂	128	-	+	+	+			10日
5	♂	165	-	-	+	+			13日
6	♀	172	-	+	死				4日
7	♀	140	-	-	+	+			14日
8	♂	198	-	-	+	+			15日

治癒例なく、2匹 (No. 2, 3) に一時的に陰性化を認めただけで持続性に陰性経過を辿つたものは認められなかつた。

第3節 小括

以上吉田肉腫を用いた実験成績を小括すると次の如くである。

(1) 血液中の Malignolipin は腹腔内移植後1~3日で既に出現し、極めて早期に反応は陽性化する。

(2) 移植後3日目から Nitromin 10mg/kg を連日注射したが治癒例はなく持続性に陰性経過を辿つたものはなかつたが、移植後6日目に一時的に陰性となつた例を認めた。

第5章 総括並に考按

Malignolipin は悪性腫瘍組織の主として腫瘍細胞外に存する一種の磷脂質で、悪性腫瘍の増殖を促進する作用があり、その他の組織や良性腫瘍にはみられないものであるとされている (神前)。また本物質は腫瘍細胞の代謝の結果作られて細胞外へ放出されるものと考えられており、極めて早期から悪性腫瘍患者の血液及び腹水中に常に証明されるという。神前^⑬は血液中からの Malignolipin 証明方法を完成し、それによる結果を次の如く発表している。すなわち ④ 癌患者

129例(子宮癌23例, 絨毛上皮腫2例を含む)の血液ではすべて陽性, ㊦健康人31例, 妊婦19例, 癌以外の疾患94例はすべて陰性, ㊧癌で完全に剔出され子後の良好なもの18例ではすべて陰性, ㊨また手術の結果完全に剔出できた時には陰性となるし, 完全に剔出できなかつた時には陽性のままである。㊩レ線治療等で腫瘍の増殖が多少抑えられると陽性の程度は減じ, 治療を休むと再び陽性が見えはつきりしてくる。このように癌, 非癌ともに100%の的中率が示されていることは注目すべき成績といわねばならない。しかしその後の追試成績は表12の如く区々で, 必ずしも神前らのいう通りにはいかぬようである。中山[㊪]は神前の原法に忠実に則り操作したが定型スポットを得るこ

表12 追試者の Malignolipin 反応成績

追試者	癌			非癌		
	例数	陽性	陽性率	例数	陽性	陽性率
松原	18	13	72%	22	6	27%
田崎・古江	35	25	72%	35	15	43%
黒川・中沢	79	79	100%	50	12	24%
佐藤・山田	52	38	73%	25	9	36%
白崎・山本	12	12	100%	32	17	53%
計	196	167	85%	164	59	36%

とはできなかつたと云い, 古江は抽出過程の最後の段階にニンヒドリン呈色物質は証明できなかつたという。いずれにしても本法の実施には極めて厳格な抽出操作と試薬の選択を必要とし, また Malignolipin が単に量的差異で正常人を含めたあらゆる症例に非特異的に分布しており, 一定の厳密さをもつた操作で癌にのみ抽出されるのではないか, 或は Malignolipinase と呼ばれるような物質の量的差異, 活性度の差異, または Co-factor の質的量的差異等その活性にまつわる諸条件の相対的差異によつて陽性率に差が生じてくるのではないか等の問題点を指摘するものもある[㊫]。吾々の経験によれば, 疑陽性すなわち陽性とすべきか陰性とすべきかの判断に迷う場合の少くないことも陽性率に変化を生じてくる一因となるのではないかと考えられる。

吾々の成績では健康者20例全部が陰性(陽性率0%)であつたが, 非癌患者67例中には陽性を示したものがあつた, 殊に子宮筋腫に陽性を示しやすいようである(子宮筋腫27例中陽性12例, 子宮筋腫を除いたそれは2.5%)。妊婦35例中でも妊娠前半期に陽性を示

したものはなかつたが, 後半期に陽性を示すものが認められた(後半期19例中7例陽性, 妊婦全体の陽性率20.0%)。未処置子宮頸癌28例では陰性のものはなく, 陽性25例(陽性率89.3%), 疑陽性3例で子宮頸癌に対してはかなりの的中率を示すものといふことができる。また子宮頸癌以外の悪性腫瘍(陽性率80.0%)でもほぼ同様の結果が得られた。頸癌患者の follow up における追試は5年治療の成績をみた上でないと判断できないが, 吾々が少数例についての結果では治療により早期に陰性化する場合もあるが, 退院後異常所見のないものでもなお陽性のものがかなりみられ, 治療後陰性化までには相当日数を要する場合が多いのではないかと考えられるが, これについては今後の研究に俟たねばならない。要するに本反応は非癌患者にも非特異反応を示す場合があるが, 子宮頸癌及びその他の悪性腫瘍に対する陰性率は極めて低いので, これらの補助診断または予後判定に或程度役立つと考えられる。

なお血清 β -G の測定と Malignolipin 反応との間には特別な関係は認められなかつた。

次に担癌動物における血中 Malignolipin の消長に関しては, 前に述べたように峰下らの報告があるが, 吾々が吉田肉腫腹水腫瘍について血液中の Malignolipin の証明及びこれに Nitromin を投与した場合の本反応の変動について観察したところでは, 移植後1~3日の極めて早期に陽性化が認められた。また Nitromin による本反応の消長については明らかな成績は得られなかつたが, 一時的に陰性化した例がみられ, 動物では治療経過に速やかに反応するように推測されるが, 患者の場合と共に治療後の本反応の推移に関しては今後の研究に俟ちたい。

結 論

1, Malignolipin 反応は子宮頸癌28例中25例陽性(陽性率89.3%)で明らかに陰性のものはなく, これに反し健康者20例はすべて陰性であつた。非癌患者では, 子宮筋腫に陽性のものがかなりあつた(27例中12例)が, これをも含めて67例中陽性13例(陽性率19.4%), 疑陽性12例, 陰性42例(陰性率62.7%)で, また妊娠では妊娠後半期のものに陽性を示すものがかなりみられた(妊婦35例中陽性率20.0%, 陰性率71.4%)。

2, 子宮頸癌患者の根治手術後すでに10日で反応が陰性化したものがあるが, 治療後陰性化までには相当日数を要するものが多いと考えられる。しかし, これについては今後の検討に俟たねばならない。

3, 吉田肉腫腹水腫瘍における実験では, 移植後きわめて早期(1~3日)にあられ, Nitromin 治療により一時的に陰性化した例を経験した。

4, Malignolipin 反応は試薬の吟味と厳密な操作が必要で, また陽性か陰性かの判定の困難な場合が少なくないが, 子宮筋腫, 妊娠殊に後半期を除けば一般に悪性腫瘍にかなり特異的に反応を示し, 子宮頸癌の補助診断法及び予後の判定に有望であると考えられる。

5, 血清中 β -G 値と Malignolipin 反応との間には特に関係は認められなかつた。

欄筆するに当り, 御懇篤なる御指導と御校閲を賜わつた恩師岩井教授に衷心より感謝の意を表すると共に御助言下さつた石井講師及び生化学教室桜井講師に深甚なる謝意を表します。

(本論文の要旨は第10回長野県医学会において発表した。)

文 献

- ①中川 論: 癌の臨床(内科から), 診断と治療 43 : 4, 338, 1955 (昭30) ③三沢敬義他: 臨床検査の実際 749, 医学書院, 1956 (昭31) ④Davis : Zit. n. Jolkwer u. Matschan : Arch. f. Rein. Chirurgie 286, 1931. ④Beard, H. H., Halperin, B. and Libest, S. A. : Science 105 : 475, 1947 ⑤Fuchs : Bioch. Z. 170 : 76, 1926, 175 : 186, 1926. ⑥Lehman-Facijs : Kl. Wschr. 15 : 1591, 1936. ⑦今村・伊藤: 癌, 31 : 315, 1937 (昭12), 32 : 312, 1938 (昭13) ⑧M. M. Black : Cancer Research 7 : 321, 1947, Science 108 : 540, 1948. ⑨C. Huggins, Cleveland, M. S. & E. V. Gensen : J. A. M. A. 143 : 1, 1950. ⑩小沢・岩鶴: 日本医事新報 774 : 2500, 1936 (昭11) ⑪松原: 日本医事新報 1202号, 1937 (昭12) ⑫松原: 臨床医学 35 : 3, 1950 (昭25) ⑬徳岡: 最新医学 9 : 7, 889~899, 1954 (昭29) ⑭真柄: 日医大誌 18 : 17, 1951 (昭26) ⑮中川: 日本内科学会雑誌 40 : 61, 1951 (昭26) ⑯神前: 癌の臨床 4 : 6, 432, 1958 (昭33) ⑰松原: 日本医事新報 1820号, 29, 1959 (昭34) ⑱田崎・古江・塚田: 癌 49 : 302, 1959 (昭34) ⑲黒川・中沢: 第15回日本医学会総会講演 1959 (昭34) ⑳佐藤・山田: 第1回癌シンポジウム 1959 (昭34) ㉑白崎・山本: 日本医事新報 1833号, 46, 1959 (昭34) ㉒神前他: Science 127 : 1176, 128 : 485, 1958. ㉓神前: 臨床病理 8 : 193, 1958. ㉔神前: 日本臨床 17 : 1, 44, 1959. ㉕神前: 日本医事新報 1825号, 37, 1959 (昭34) ㉖中山: 日本医事新報 1833号, 45, 1959 (昭34) ㉗峠下・山口: 癌, 49 : 122, 1959 (昭34) ㉘吉田: 癌の化学療法 28, 医歯薬出版, 1957