

赤血球電気泳動にかんする研究

第1報 各種疾患に於ける測定

昭和42年11月4日受付

信州大学医学部戸塚内科教室

(指導: 戸塚忠政教授)

松 沢 良 昭

Studies on Electrophoresis of Erythrocyte

Part 1. Measurement of Red Cell Mobility
in Various Diseases

Yoshiaki Matsuzawa

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine

Shinshu University

(Director: Prof. T. Tozuka)

緒 言

近年血液学の進歩及び血漿成分の電気泳動学的分析研究の進歩により、血球及び血漿の物理化学的性状が種々な病的状態と密接な関係にあることが判明してきたが、その全貌は未だ不明な点が多い。細胞電気泳動法は細胞の表面荷電により、細胞を一つの電気的な場に於いて泳動させ、表面荷電の量的測定を可能とし、また血漿の血球に及ぼす影響を知るのに有力な方法である。Abramson に始まり、その後多くの研究者は血球の膜表面荷電の状態から、血球及び血漿の病的状態に於ける特異性を研究し、各種疾患の鑑別診断への応用を試みた。Ruhstroth-Bauer^①~^⑥らは主として造血器疾患に於ける赤血球及び白血球の Hämozytopherogram を画くことにより、また、Rottino^⑦~^⑩らは患者血清が赤血球易動度に及ぼす影響により、悪性疾患を他疾患から区別しようとする努力を重ねた。最近当教室の小松^⑪~^⑬も癌患者血清は健康人O型赤血球の易動度を低下させる作用があり、なかんずく肺癌では診断上有意義であると報告している。著者は如何なる疾患に於いてその患者血清が健康人O型赤血球易動に影響を及ぼすかを知らんとし、諸種疾患203例について測定し、胸部疾患、肝・胆道疾患、造血器疾患、腎疾患並びに糖尿病、脳卒中、動脈硬化症に大別し、各疾患別の赤血球易動度を比較検討し、若干の知見を得たので報告する。

検査対象並びに実験方法

1) 検査対象

過去3年間に戸塚内科に入院した203例の患者を対象とし、年齢は15才から75才、性別は男125例、女78

例である。疾患別内訳は表1に示す如く、肺癌14例、肺の良性腫瘍3例、サルコイドーシス2例、肺化膿症12例、肺結核29例、気管支喘息5例、結核性胸膜炎8例、胃癌10例、胃炎5例、肝癌5例、胆道癌6例、急性肝炎9例、慢性肝炎7例、肝硬変3例、急性白血病2例、慢性骨髄性白血病4例、多発性骨髄腫4例、悪性リンパ腫2例、再生不良性貧血4例、鉄欠乏性貧血2例、脾性貧血2例、溶血性貧血1例、腎炎12例、糖尿病15例、脳卒中8例、動脈硬化症5例、悪急性心内膜炎5例、膠原病3例、脊髄腫瘍2例、クローム親和細胞腫2例、脳腫瘍1例、子宮癌2例、上顎洞癌1例、悪性後腹膜腫瘍1例、背髄炎2例、神経症2例、筋ジストロフィー症1例、甲状腺中毒症1例、骨粗鬆症1例である。

2) 実験方法

健康人O型赤血球を抗凝固剤を用いず、耳朶毛细管より採取し、生理食塩水で洗滌し、15分間800回転で遠心分離して、患者血清と37°C 1時間 incubate した後、再び生理食塩水で洗滌し、pH9のMichaelis等イオン強度緩衝液に浮遊させ、Ruhstroth-Bauerらの用いた泳動装置に2, 3の技術的改良を加えた戸塚らの装置^⑭を用いて赤血球易動度を測定した。患者血清は肘静脈より抗凝固剤を用いず採取し、ほぼ5°Cに約5時間放置した後、遠心分離した。

成 績

各種疾患203例の赤血球易動度は表1に示す如く、最高1.82 μ /sec/volt/cm (以下単位を略す) 最低0.91, 平均1.38で戸塚等による正常値1.52 \pm 0.06に比較して過半数の133例(65.5%)が低値を示した。低値を示

表1 各種疾患赤血球易動度

疾 患 名	症例数	赤血球易動度 (μ /sec/volt/cm)		
		平均値	最大値	最少値
肺 癌	14	1.19	1.36	1.10
肺 良 性 腫 瘍	3	1.45	1.45	1.44
サルコイドーシス	2	1.26	1.29	1.23
肺 化 膿 症	12	1.38	1.50	1.16
肺 結 核	29	1.46	1.76	1.14
結核性胸膜炎	8	1.46	1.60	1.33
気管支喘息	5	1.52	1.71	1.37
胃 癌	10	1.30	1.52	1.02
胃 炎	5	1.52	1.66	1.43
肝 癌	5	1.21	1.45	0.91
胆 道 癌	6	1.31	1.41	1.19
急 性 肝 炎	9	1.26	1.59	1.02
慢 性 肝 炎	7	1.45	1.62	1.32
肝 硬 変	3	1.16	1.26	1.01
白 血 病	6	1.40	1.45	1.25
悪性リンパ腫	2	1.33	1.40	1.26
多発性骨髄腫	4	1.44	1.82	1.21
再生不良性貧血	4	1.35	1.40	1.30
鉄欠乏性貧血	2	1.43	1.46	1.40
脾 性 貧 血	2	1.46	1.52	1.40
溶 血 性 貧 血	1	1.49		
腎 炎	12	1.40	1.68	1.24
糖 尿 病	15	1.47	1.59	1.36
脳 卒 中	8	1.50	1.76	1.30
動脈硬化症	5	1.50	1.64	1.34
亜急性心内膜炎	5	1.42	1.60	1.34
膠 原 病	3	1.39	1.52	1.32
脊 髄 腫 瘍	2	1.41	1.46	1.35
クローム親和細胞腫	2	1.53	1.53	1.52
脳 腫 瘍	1	1.64		
子 宮 癌	2	1.25	1.28	1.22
上 顎 洞 癌	1	1.33		
悪性後腹膜腫瘍	1	0.99		
脊 髄 炎	2	1.36	1.40	1.31
神 経 症	2	1.45	1.48	1.41
筋ジストロフィー症	1	1.82		
甲 状 腫 中 毒 症	1	1.32		
骨 粗 鬆 症	1	1.49		
合 計	203	1.38	1.82	0.91

すものうち1.30未満のものを著しい低値とした。

1) 胸部疾患

肺癌14例の赤血球易動度は最高1.36~最低1.10, 平均1.19 (以下最高, 最低の文字を略す) で表1, 図1に示す如く全例(100.0%)が低値を示し, うち12例

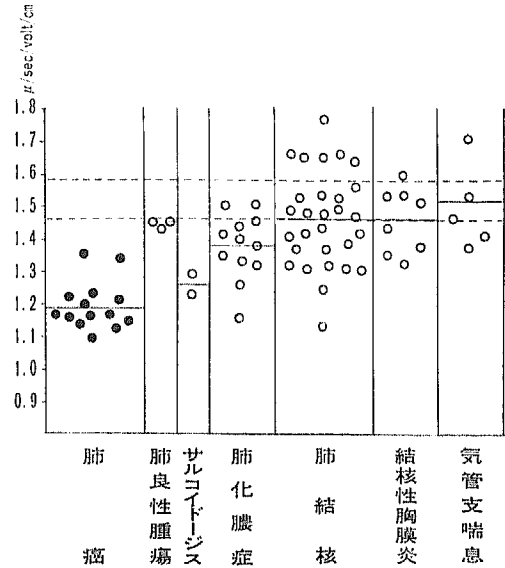


図1 胸部疾患と赤血球易動度

(87.5%)が著しく低下し, ばらつきが比較的小さい。サルコイドーシス2例も著しい低値を示したが, 肺良性腫瘍は3例共ほぼ正常値に近かった。肺化膿症12例では1.50~1.16, 平均1.38で, 10例(83.3%)が低下していたが, 中等度の低値を示すものが多く, 著しく易動度が低下した2例はいずれも可成り重症例であった。肺結核29例では1.76~1.14, 平均1.46で, 14例(48.3%)が低下し, 気管支喘息5例では1.71~1.37, 平均1.52, 3例が低値を示し, 結核性胸膜炎8例では1.60~1.33, 平均1.46でその半数に易動度の低下が認められた。更に胸水の有無と易動度の関係を見ると, 図2に示す如く肺癌で胸水を伴うものと伴わないもの夫々7例の易動度平均値は1.15, 1.24で, 前者は全例に後者は5例に著しい易動度の低下がみられ, 胸水を伴うものの方が稍低下の度合いが強かった。また子宮癌の肺転移で, 胸水出現後易動度が1.32から1.26と低下した1例を経験した。肺化膿症及び肺結核で胸水のあるもの10例, ないもの38例について易動度を比較すると, 低下するもの夫々10例中6例(60.0%), 38例中22例(57.9%)であり, 両群に著しい差異はなかった。

小 括

胸部疾患で易動度の低下傾向が最も強いものは肺癌及びサルコイドーシスであるが, 肺の良性腫瘍はほぼ正常値を示した。結核性胸膜炎は肺結核と殆んど同じで, 肺化膿症に比べると正常値のものが多かった。気管支喘息は易動度の低下するものは比較的少かつ

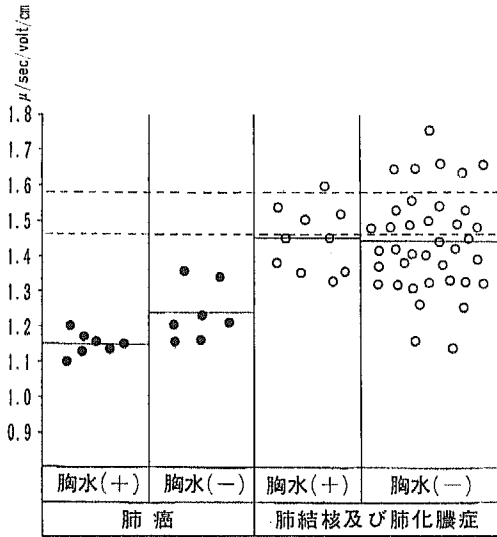


図2 胸水を伴う肺疾患と赤血球易動度

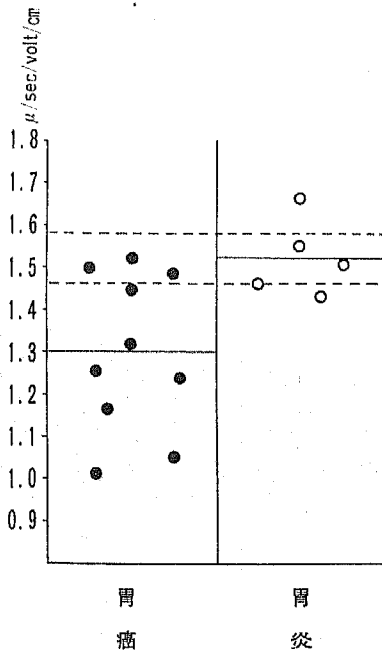


図3 胃疾患の赤血球易動度

た。胸水の有無と易動度との関係は肺化膿症及び肺結核では殆んど差異を認めないが、肺癌では胸水を伴うものの方が赤血球易動度の低下する傾向が認められた。

2) 胃疾患

胃癌10例の易動度は表1、図3の如く、1.52~1.02、平均1.30で、7例(70.0%)が低下し、内著しい低値

を示すものは5例(50.0%)であり、全体としては低値を示すものが多いが、中には正常値のもの、極めて低値を示すものなどがあって肺癌に比べるとかなりばらつきが大きかった。胃炎5例は正常値ないしそれに近い値であった。

3) 肝・胆道疾患

胆道癌6例の易動度は表1、図4の如く、1.41~1.19、平均1.31で全例に易動度の低下を認め、内2例(33.3%)は著しい低値を示し、肝癌では1.45~0.91、平均1.21で4例(80.0%)が著しい低値を示した。急性肝炎9例では1.59~1.01、平均1.26で易動度の低下するもの8例(88.9%)、内著しい低値を示すものが6例(66.7%)であり、慢性肝炎7例では1.62~1.32、平均1.45で易動度は3例(42.9%)が低下したが著しい低値を示すものは認められなかった。肝硬変3例は1.26~1.01、平均1.16で易動度の低下が著明であった。

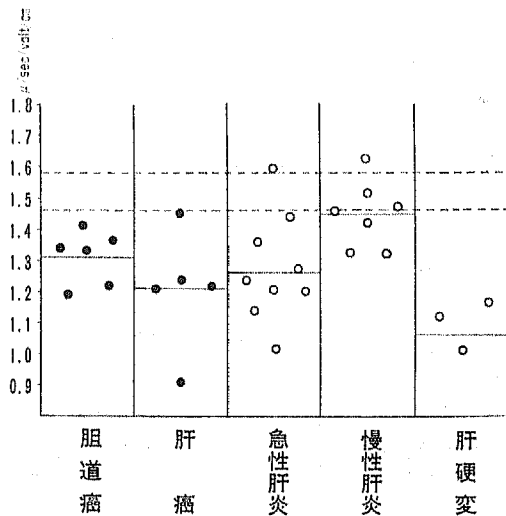


図4 肝・胆道疾患の赤血球易動度

小括

胃癌はばらつきが大きいが低値を示すものが大きく、半数は著しく低下していた。肝癌、胆道癌ではすべて易動度が低下し、その程度は強かった。急性肝炎や肝硬変は癌以外の疾患の中では易動度の低下が著明で、慢性肝炎の大部分が正常値又はそれに近似の値を示すのに比べて明らかな差異が認められた。

4) 造血器疾患

多発性骨髄腫4例の易動度は表1、図5の如く、1.82~1.21、平均1.44で著しく高値を示した1例、軽度

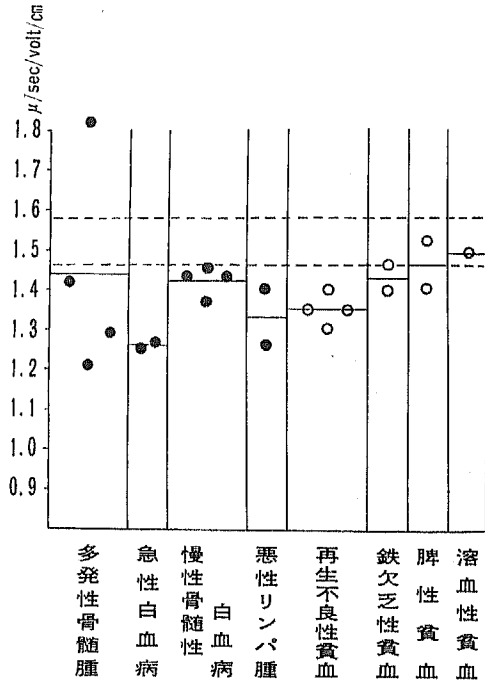


図5 造血器疾患の赤血球易動度

きが大きかった。急性白血病2例はそれぞれ1.25, 1.26と著しい低値を示した。

慢性白血病では易動度が1.45~1.42の範囲にあったが急性増悪期には1.45から1.28と減少した1例を経験した。悪性リンパ腫2例は1.40, 1.26で1例が著明に低下し、再生不良性貧血4例では1.40~1.30, 平均1.35で中等度低下, 鉄欠乏性貧血2例, 脾性貧血2例, 溶血性貧血1例では正常値に近い値を示した。造血器疾患全体からみると急性白血病, 骨髄腫, 悪性リンパ腫が稍低下の度合いが強かった。次いで再生不良性貧血, 慢性白血病, その他の貧血症例の順でこれ等各疾患別には易動度に著しい差異は認められなかった。

5) 腎疾患

表1, 図6の如く尿毒症を併発した重症腎炎5例では易動度はすべて著しい低値で平均1.26であり, 1.20以下のものはなかった。軽症ないし中等度の腎炎7例では1.68~1.37, 平均1.51で僅かに高いもの, 正常値, 又は軽度低下など尿毒症例に比べてばらつきが大きい。糖尿病性腎症では1.49~1.39, 平均1.43でやや低値を示す傾向が認められた。軽度ないし中等度の腎炎と糖尿病性腎症の間には殆んど差異は認められなかった。

6) 糖尿病, 脳卒中及び動脈硬化症

脳卒中8例の易動度は表1, 図8の如く, 1.85~

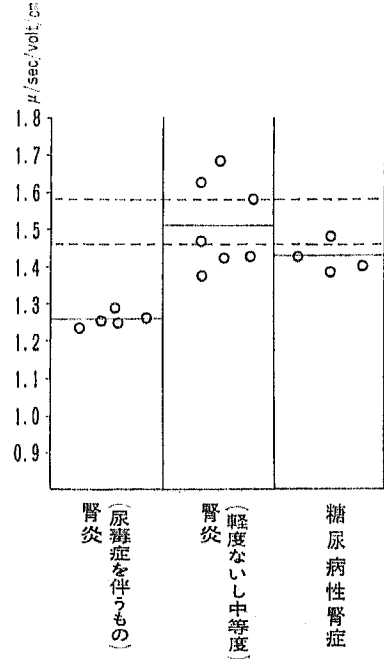


図6 腎疾患の赤血球易動度

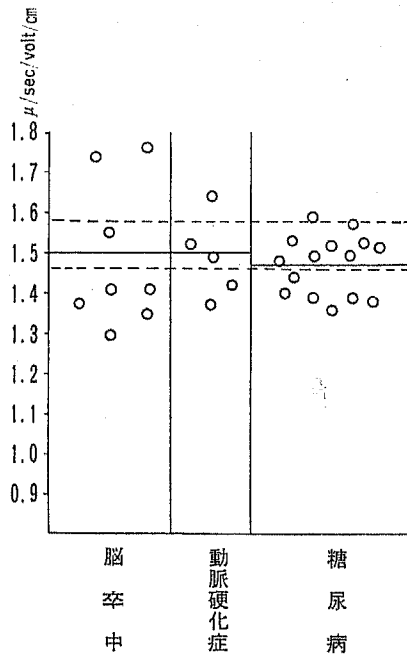


図7 糖尿病, 脳卒中及び動脈硬化症の赤血球易動度

1.30, 平均値1.50で低下するもの5例(62.5%), 動脈硬化症5例では1.64~1.37, 平均1.50, 2例が低下

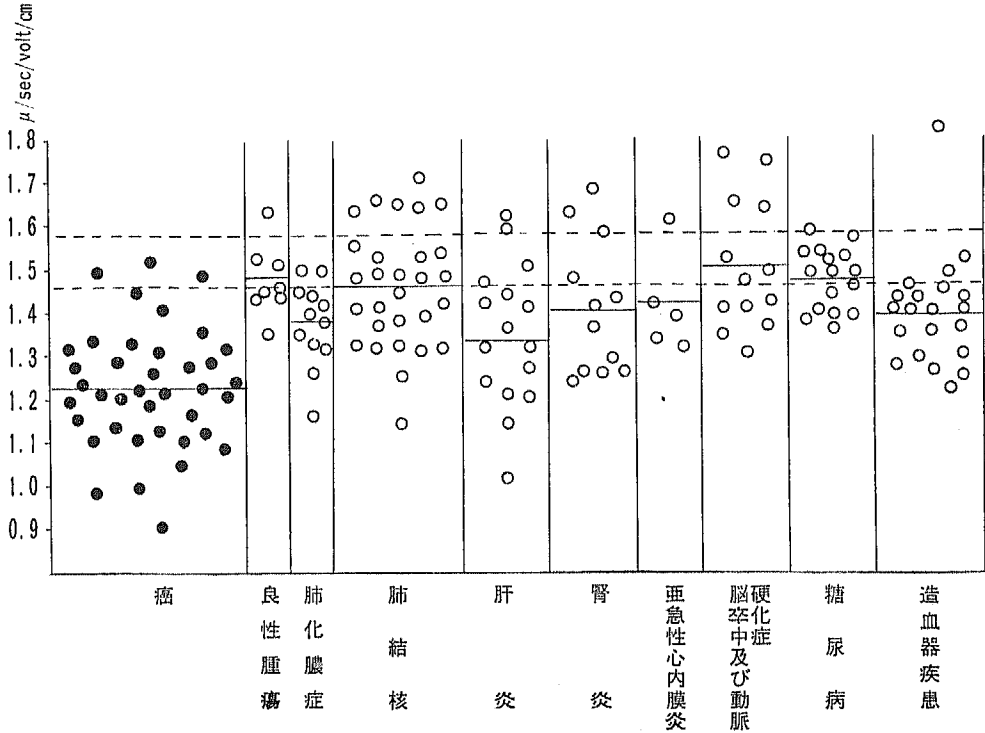


図 8 疾患別赤血球易動度

糖尿病 15 例では 1.59~1.36, 平均 1.47, 15 例中 6 例 (40.0%) に易動度の軽度低下が認められた。脳卒中, 動脈硬化症, 糖尿病の間には易動度の変化に殆んど差異は認められなかったが脳卒中がややばらつきが大きく, その内最も低値を示した 2 例は新しい卒中例であった。

7) 疾患別赤血球易動度

疾患別に赤血球易動度を検査対象全体から眺めてみると, 図 8 の如く, 癌患者 39 例の易動度は 1.52~0.91, 平均 1.23 で 39 例中 36 例 (92.3%) が低値を示し, 内 28 例 (71.8%) が著しい低値を示し, 図 1 に示した諸種疾患中最も易動度が低下する傾向が認められた。これに反して良性腫瘍 8 例では 1.64~1.35, 平均 1.48 で大部分の症例がほぼ正常値を示した。肝炎特に急性肝炎は癌に次いで易動度の低下が著しかった。肝炎 16 例中 12 例 (75.0%) が低下, 6 例 (37.5%) が著しく低下していた。次いで腎炎のうち尿毒症を合併したもの及び肺化膿症が低下度が稍強く, 亜急性心内膜炎 5 例では 1.60~1.34, 平均 1.42 で 4 例 (80.0%) が中等度の低値を示した。造血器疾患 21 例では 1.82~1.21, 平均 1.39 で易動度の低下するもの 17 例 (80.9%), 著しく低値を示すもの 5 例 (23.8%) であり, 癌の如く著しい低値を示すものは少かった。

考 按

各種疾患に於ける患者血清の健康人 O 型赤血球易動度に与える影響を 203 例の患者について測定した。種々の病的状態に於いて赤血球沈降速度が促進することは既に知られているが Ruhenstroth-Bauer^⑩~^⑫らによると沈降促進因子は血漿因子にあり, 赤沈促進例の赤血球を正常血漿に加えても赤沈は促進しないが, 正常赤血球を赤沈促進例の血漿に加えると赤沈は促進すると報告している。湖山^⑬は種々の病的状態に於ける赤沈促進例では正常例に比べて, 血漿中の蛋白成分が赤血球表面に吸着され易く, また洗滌により分離し難い状態にあり, これが赤血球の凝集反応と密接な関係があるとしている。Moring^⑭は赤血球膜表面荷電は赤血球それ自身の性質よりも赤血球周囲の環境の状態により決定されると述べている。これに対し Abramson^⑮らは患者赤血球の磷酸緩衝液中に於ける泳動では赤血球易動度の疾患別差異を認めていない。Rottino^⑯らは患者赤血球を直接 Michaelis 緩衝液中で泳動するよりも健康人 O 型赤血球を患者血清中と incubate した後測定した方が疾患別赤血球易動度の差異がより顕著であると報告している。Rottino らは健康人 O 型赤血球を採取する際に, Ethylen-diamin-tetraacetic acid を使用したが, 戸塚らは耳朶

毛細管より抗凝固剤を用いずに直接採取した。健康人O型赤血球を患者血清と incubate した際に血清が赤血球易動度と与える影響を端的に知るためには、抗凝固剤の影響を受けない戸塚らの方法^④が優れていると思われる。赤血球表面荷電機構に関して磷脂質中の磷酸基^⑩~^⑫及び糖結合性蛋白である Sialic acid の Carboxyl基^⑬~^⑮が考えられているが、赤血球膜表面の荷電基の密度が同一でもその易動度は液相の pH 及びイオン強度^⑯~^⑳により影響されるので、患者血清中で泳動させるよりも一定の pH 及びイオン強度の緩衝液中で泳動させた方が、患者血清の健康人O型赤血球の荷電基と与えた影響をより忠実に反映するものと考えられる。またこの際使用する緩衝液は赤血球を損傷しない限りはアルカリ性である方が荷電基である $H_2PO_4 \rightleftharpoons PO_4^{3-} + 2H^+$ 及び $COOH \rightleftharpoons COO^- + H^+$ の解離が右へ進み、表面荷電はより大となる結果、赤血球易動度も高まる^⑩。従って、患者血清の健康人O型赤血球易動度と与える差異がより顕著となる訳である。小松^⑪は患者血清と incubate した健康人O型赤血球を泳動するにあたって、Michaelis 等イオン緩衝液 pH7 より pH9 を使用した場合の方が疾患による易動度の差異が顕著であると報告しているが、これは上記の理由によるものであろう。著者は小松の方法に従ったが、本法では健康人O型赤血球を血清と incubate することにより、その血清中に存在する蛋白質及びその他の成分は赤血球表面に吸着されたり、或は血清中の酵素様物質が赤血球表面に作用する。この際赤血球表面に吸着された種々の病的蛋白質は正常の血清蛋白質に比べて、湖山が証明した如く、洗滌しても赤血球表面から離脱し難いと考えられる。従って疾患によっては赤血球易動度が変化するものと思われる。

39例の癌患者に於ける赤血球易動度は平均1.25で、内26例(71.8%)が1.30未満の著しい低値を示し、他疾患に比較して、低下が著しかった。特に肺癌ではばらつきが小さく、14例中12例(87.5%)が著明な低値を示し、しかも1.20附近に集まっていた。小松^⑪及び Rottino^⑫らは癌に特有な易動度低下因子の存在を推定しているが、肺疾患では肝疾患などに比較して、代謝産物の関与がより少いと考えれば^⑬この低下因子の影響によって、肺癌と他疾患との赤血球易動度の差異が顕著に現われたものと考えられる。小松^⑪は癌患者の胸水は健康人O型赤血球易動度を上昇させる作用があると報告しているが、著者の成績では胸水を伴う肺癌患者血清は赤血球易動度低下の作用が著明であり、子宮癌肺転移患者は胸水貯溜後易動度が低下した。血清中の赤血球易動度を上昇させるような何らか

の物質が胸水中へ逸出する可能性も考えられるが、概して癌患者が癌性胸水を伴う場合は癌の進展が推測され、癌患者血清中の赤血球易動度を低下さす因子がかかる癌の進展した時期には著明になることも考えられる。これらの点については今後の検討を要する。

肺化膿症、重急性心内膜炎の大部分及び肺結核、結核性胸膜炎の約半数例に於いて、軽度ないし中等度の赤血球易動度の低下を認めた。これらの疾患では、血清中に炎症性産物が増加して incubate した際に赤血球表面に吸着され、易動度何らかの影響を与えることも考えられる。肝・胆道疾患では肝癌、胆道癌、急性肝炎、肝硬変の易動度低下が著明であるが、肝・胆道癌でも低下がそれ程著明でないもの、又癌以外でも著しい低値を示すものなどあり、易動度の変化は他臓器疾患に比べてばらつきが大きい。広畑ら^⑭はコレステロールに赤血球易動度上昇作用があると述べ、又森川^⑮は溶血作用のある Saponin の様な界面活性剤は易動度を低下させると報告しており、又肝臓疾患では種々代謝系の障碍により血漿成分に異常を来たすことが知られている。即ち、血漿蛋白分画の変化、異常アミン類の出現、血中コレステロールの増減、黄疸に伴うコール酸の作用、及びアルカリ性フォスファターゼ、トランスアミナーゼ等の酵素の増加があり、これらの因子及び癌特有の易動度低下因子が複雑に組み合わさり、赤血球易動度に影響を及ぼすためと考えられる。

血清蛋白量、A/G比、黄疸指数、血清総コレステロール値、アルカリ性フォスファターゼ及びトランスアミナーゼ値と易動度の関係は更に、次報で詳細に検討したい。急性肝炎で易動度が著しく低下するのは上記の関連の外に、ウイルスの影響も考慮される。即ち、種々のウイルスが赤血球表面に吸着されると、赤血球は表面荷電が低下して、その際凝集を起すことが知られている^⑯~^㉑。肝炎患者急性期血清は赤毛猿^⑲及び鷄ひな赤血球^㉒を非特異的に凝集させ、New-Castle ウィルス感作人赤血球を凝集^⑳~^㉓させると云う。急性肝炎に観察される易動度低下は患者血清中のウイルスが赤血球表面へ吸着されうることも一つの原因になるかも知れない。Rottino^⑫は肝硬変に於ける易動度低下の原因として、Silent cancer の存在を示唆しているが、このほかに血漿蛋白質の著しい変化も易動度に影響を及ぼしている。造血器の腫瘍性疾患の易動度低下は他の臓器の癌に比較して、著明でなかった。これは造血器腫瘍性疾患がその発生機序が異なり癌特有の易動度低下因子を持たないためか或は副腎皮質ホルモン使用^㉔の影響か、その機序は明らかではない。

軽度ないし中等度の腎炎及び糖尿病性腎症では易動度は著しい低値を示さなかったが、尿毒症を伴う重症腎炎では5例全例が1.20~1.30の低値を示した。

Visscher⁷⁾らは多塩基性電解質 Protamin が赤血球を凝集させ、その表面荷電を低下させると報告しているが、尿毒症の際に多塩基性アミンである Algin 等が増加すること⁸⁾或は血中残余窒素、尿素窒素の増加などによる影響も考えられるが、これについては次報で検討する。糖尿病、脳卒中及び動脈硬化症の赤血球易動度には殆んど差異がないが、新しい脳卒中では中等度の易動度低下が認められた。Davis⁹⁾は冠硬化症及び粥状硬化症では自己血清中の赤血球易動度は低下する傾向があるが、易動度と血清コレステロール値との間には特に関係は見出せなかったと報告している。脳卒中直後の易動度低下は組織崩壊産物の血液への吸収が関与していると考えられる。

赤血球表面は種々の物質を吸着し易く、血漿中の蛋白の他にも重金属イオン¹⁰⁾、ヘモグロビン、Tannin、Digitonin¹¹⁾の如き物質、或は抗体¹²⁾を吸着して、その表面荷電に変化を来たす。又、酵素様物質¹³⁾、溶血性物質、凝固因子¹⁴⁾の作用等により、その表面荷電に変化を来たす。小松及び Rottino の推定する癌特有な易動度低下因子の他にも赤血球易動度に関与する種々の因子が考えられ、肝疾患及び尿毒症の際にも何らかの易動度低下因子の介在が考えられる。

結 語

諸種疾患 203 例につき赤血球電気泳動速度を測定し、癌患者及び諸種疾患の血清に赤血球易動度を変化させる作用のあることを知った。

(1) 癌患者血清は赤血球易動度を著しく低下するものが多く、殊に肺癌ではその傾向が顕著で、胃癌、肝癌、胆道癌に比べて易動度のばらつきが小さい。更に胸水を伴うものは低下が著しい。

(2) これに対して良性腫瘍は易動度が正常かそれに近い値を示した。

(3) サルコイドーシスは易動度が低値を示した。

(4) 肺化膿症の大部分、肺結核及び結核性胸膜炎の約半数例は中等度の易動度の低下を示した。

(5) 胃癌では半数が高度に易動度が低下しているが、中には正常値を示すものもあった。しかし、胃炎は正常値ないしそれに近い値を示した。

(6) 肝癌及び胆道癌のほか急性肝炎、肝硬変に易動度の著明に低下するものが多く、癌との間に易動度の差異は認められなかったが、これに対し慢性肝炎では著しい低値を示すものはなく、肝癌、肝硬変の間

に差異が認められた。

(7) 造血器疾患では急性白血病2例、多発性骨髄腫及び悪性リンパ腫1例を除いて、易動度の著明な低下を示すものは認められなかった。

(8) 腎疾患では5例の尿毒症患者全例に著明な易動度低下を認めたが、軽度ないし中等度の腎炎は易動度の変化が比較的少かった。

(9) 糖尿病、脳卒中、動脈硬化症の赤血球易動度に殆んど差異を認めなかった。

稿を終るに臨み、御懇篤なる御指導御校閲を賜りました恩師戸塚忠政教授に深甚なる謝意を表すと共に、種々御助言御教示頂きました草間昌三助教授に感謝の意を表します。

本論文の要旨は第17回電気泳動学会総会において発表された。

文 献

- ① a) Ruhenstroth-Bauer, G., P. Sachtleben, G. F. Fuhrmann und E. Straub: Klin. Wschr., **39**: 839, 1961 b) Ruhenstroth-Bauer, G., P. Sachtleben, G. F. Fuhrmann und E. Straub: Münch. Med. Wschr., **15**: 794, 1961 ②Ruh-
enstroth-Bauer, G., G. F. Fuhrmann, : Blut, **8**:
464, 1962 ③Ruh-
enstroth-Bauer, G., G. F. Fuhrmann, E. Grenzer, W. Kuhler und F. Rueff :Naturwissenschaften **16**: 363, 1963 ④Ruh-
enstroth-Bauer, G., F. Rueff und G. F. Fuhrmann :Münch. Med. Wschr., **24**: 1942, 1963 ⑤Ruh-
enstroth-Bauer, G., G. F. Fuhrmann und R. Arnold : Dtsch. Med. Wschr., **88**: 620, 1963
⑥Rottino, A. and J. Angers : Cancer Res. **21** : 1445, 1961 ⑦Rottino, A. and J. Angers : Blood. **20** : 750, 1962 ⑧Rottino, A., J. Angers and A. Dool : Proc. Exp. Biol. & Med., **111**: 699, 1962
⑨Rottino, A., W. J. Grace and J. Angers : Amer. Rev. Resp. Dis., **88**: 652, 1963
⑩Rottino, A., W. J. Grace : Ann. Int. Med., **58** : 414, 1963 ⑪小松正裕 : 日内会誌, **53** : 15, 1965
⑫小松正裕 : 信州医誌, **15** : 94, 1966 ⑬戸塚忠政他 : 生物々理化学, **9** : 61, 1963 ⑭Ruh-
enstroth-Bauer, G., G. Br. Hinger, E. Granzer und G. Nass : Path. Med. Wschr., **85** : 1, 1960
⑮Ruh-
enstroth-Bauer, G. : Brit. Med. J. **1** : 1804, 1961 ⑯湖山學道 : 日内会誌, **48** : 188, 1959
⑰Mohring, D. : Blut, **9** : 481, 1963
⑱Abramson, H. A., L. S. Moyerand, M. H.

Goring : New York-Reinhold, 1942

⑩Furchgott, R. F. and E. Ponder : J. Gen. Physiol., **24** : 447, 1941

⑪Winkler, K. C. & H. G. Bungenberg Dejong : Arch. Niel. Physiol., **25** : 431, 1960

⑫Bangham, A. D, B. A. Pethica and G. V. F. Seaman : Biochem. J., **69** : 12, 1958

⑬Erlar, E. H., M. A. Madoff, O. V. Brody and J. L. Oncley : J. Biol. Chem. **237** : 1992, 1962

⑭Seaman, G. V. F. and G. Uhlenbruck : Arch. Biochem. Biophys., **100** : 493, 1963

⑮Ruhensroth-Bauer, G. und W. Piper : Klin. Wschr., **34** : 9, 1961

⑯Heard, D. H., and G. O. F. Seaman : Biochem. et Biophys. Acta., **53** : 36, 1961

⑰服部信 : 医学のあゆみ, **26** : 602, 1958

⑱広畑竜男, 下川八男 : 台湾医誌, **34** : 481, 1935

⑲森川正利, 宮崎都雄 : 日薬理誌, **51** : 155, 1955

⑳Hanig, M. : Proc. Soc. Expl. Biol. Med., **25** : 263, 1950

㉑Ada, G. L., and J. D. Stone : Brit. J. Expl. Pathol., **31** : 263, 1950

㉒Sachtleben, P. and E. Straub : Z. Gesamt. Exp. Med., **131** : 493, 1940

㉓Piper, W. : Acta. Haemat., **18** : 414, 1957

㉔Hoyt, R. E., M. M. Lester and G. L. Milton : J. Lab. & Clin. Med., **58** : 104, 1961

㉕Havens, W. P. Jr. : New Eng. J. Med., **759** : 1202, 1958

㉖Evans, A. S. : J. Immunol., **64** : 411, 1950

㉗Swan, R. H. A. : J. Path & Bact., **78** : 67, 1959

㉘Visscher, M. B. : Med. Thorac., **19** : 142, 1962

㉙黒田嘉一郎他 : 血液化学, P592, 1963, 朝倉書店

㉚Davis, D. F. : Clin. Science, **17** : 563, 1956

㉛Davis, D. F. : Clin. Science, **18** : 263, 1959

㉜Piper, W. und G. Ruhensroth-Bauer : Klin. Wschr., **34** : 11, 1956

㉝Sachtleben, P. : Blut, **8** : 209, 1962

㉞Ponder, E. : Blood, **6** : 350, 1951

㉟関孝雄 : 日大医誌, **13** : 944, 1953