

子宮頸癌患者における血中 C-reactive Protein (CRP) 及び Properdin の変動について

昭和39年9月12日受付

信州大学医学部産婦人科学教室

(主任: 岩井正二教授)

吉野 英 明

Studies on the Alterations of C-reactive Protein (CRP) and Properdin Levels in Cervix Cancer Patients

Hideaki Yoshino

Departments of Obstetrics and Gynecology,

Faculty of Medicine Shinshu University

(Director: Prof. S. Iwai)

I 緒 論

C-reactive Protein (以下 CRP と略す) は、炎症または組織破壊性変化のある際に非特異的に血中に出現する蛋白質として、病態生理上また臨床的に広く注目されている。1930年 Tillet & Francis^①は、肺炎球菌々体成分の第3分画(多糖体)即ち C-Fraction を分離し、これと急性期の肺炎患者血清との間に沈降物を生じることを認め、その後 Abernethy & Avery (1941)^②は、血清を 65°C に加温するとその特性を失うことから蛋白性物質であろうと考え、この物質は C-reactive Protein と呼ばれるようになった。更に Mc Carty (1947)^③はこれを結晶として取出すことに成功し、Anderson (1950)^④により CRP の家兎抗血清を用いる沈降反応を応用する血清中の CRP 証明法が確立された。また Wood (1954)^⑤によれば本物質は β -Globulin (電気泳動) で、血中では脂質と結合しているという。

CRP は炎症性疾患、心筋梗塞、悪性腫瘍、妊娠などで組織の崩壊のみられる際に血中に証明される^⑥が、Shetler (1955)^⑦は seromuroid (mucoprotein) と関係があり、mucoprotein の上昇をみる場合に陽性にあらわれるとしている。癌に対しては Shetler (1955)^⑦、Roantree (1955)^⑧、Sprunt (1955)^⑨、塩川 (1957)^⑩、Graf (1958)^⑪らの報告があり、その大多数が行っている沈降反応法では75~95%の陽性率が挙げられている。しかし、子宮頸癌だけについて深く検索した成績は未だみられず、子宮頸癌患者における血中 CRP 測定 of 臨床的意義は未知の問題として残されている状態である^⑫。

次に Properdin は、血中において生体の自然抵抗

性としての防禦的役割をもつ^⑬ものとして注目され、更に発展して癌免疫の領域においても新しい面の開拓が期待されている。1954年 Pillemer^⑭が種々の動物血清を 37°C で Zymosan を添加処理すると、補体成分中の C'3 が除去されるだけでなく、いま1つの免疫因子が除去されることに留意し、その因子を Properdin と呼んだ。これは plasma cell 以外で作られ、Cohn の方法による血清分画 III-I に存在する Euglobulin で、一般の特異抗体とは性格の異なる一種の抗体と考えられている。血清中の Properdin が少くなると感染を起しやすく、自然抵抗性の程度はその量に大体平行することが明らかにされ^{⑮~⑰}、自然抵抗性という生物界の現象を追求する新しい動機をかもし出す手がかりが得られた。このことは感染だけに限らず、組織の異種移植や腫瘍の移植の際にみられるいわゆる immunological tolerance とも関連づけられ、感染以外に、悪性腫瘍と Properdin との関係が問題とされるようになった。

組織の多糖体は Properdin 値をたかめると同時に感染に対する抵抗性をもたかめるとされている^⑱が、また腫瘍に対する壊死化作用を示すことも認められている^⑲。これらが Properdin そのものの作用に基づくものであるか否かを判断することは難しい^⑳ことであるが、Southam (1957)^㉑、Bradner (1958)^㉒、折田 (1958)^㉓、石橋 (1959)^㉔らは Properdin は癌細胞の発育増殖に抵抗するとし、Isliker (1956)^㉕、Rottino (1957)^㉖、Southam (1957)^㉗らは癌患者に Properdin 値の低いものが多いことを認めている。一方、Hinz (1956)^㉘、Herbut (1958)^㉙及びその後の Rottino (1958)^㉚、関口 (1962)^㉛らの報告で

は、癌移植に対する自然抵抗性には Properdin は関係せず、癌患者には必ずしも Properdin 値の低いものが多いとは限らぬとしており、Properdin 値の臨床的意義は不明の域を脱していないようである²⁹⁾。

以上の如く、CRP 或は Properdin と癌との関係については未解決であつて、臨床的にこれらがいかなる意義をもつかは不明であるが、CRP 及び Properdin 値の測定は癌の補助診断または予後推定上に応用される可能性も否定し得ず、興味ある問題であると考えられる。著者は子宮頸癌患者における血中 CRP 及び Properdin について検索を行い、いささか知見を得たのでここに報告する。

II CRP

1. 測定方法

CRP の測定には、一般に所謂 CRP-Test が用いられている。本 Test は、肺炎球菌の菌体成分 C 分画で家兎を免疫して作った抗血清に患者血清の等量を加えて混合し、一定時間所定の温度に放置後生ずる沈降物の量により判定するものである。著者は和光純薬の抗 CRP 血清を用い、原法³⁰⁾に従つて次のように実施した。即ち、内径 0.7~1mm の毛細管に抗血清を 25~30mm の高さまで吸い上げ、毛細管外壁に付着せる抗血清をガーゼで拭つたのち患者血清の等量を吸い込んで両血清を充分混和し、毛細管をゴム粘土にさし込み、37°C、2時間放置後氷室に1晩保ち、液底に沈澱した沈降物の高さを読む。一般には沈降物の高さ mm 数に従い +3, +2, +1 と判定するが、著者は 2.5mm 以上を +3, 1.5mm 以上を +2, 0.5mm 以上を +1 とし、0.5mm に達しない場合は +、また沈降物の認められないときは - としてあらわした。佐藤 (1960)³¹⁾は Difco 及び国産の抗血清の何れにも +3 以上になつたものはなかつたと述べている。著者の実験では、沈降物の高さ 3.5~4mm 以上のものもあつたが、これは +3 に包含せしめた。

2. 実験成績

(1) CRP と血沈並びに血清総蛋白との関係

一般に CRP 値と血沈値とは相関関係があり、比較的よく一致するといわれている^{32)~37)}。著者は頸癌患者について両者の関係を知るため先ず頸癌患者 283 例の入院時血沈値 (1 時間値) について検討した。

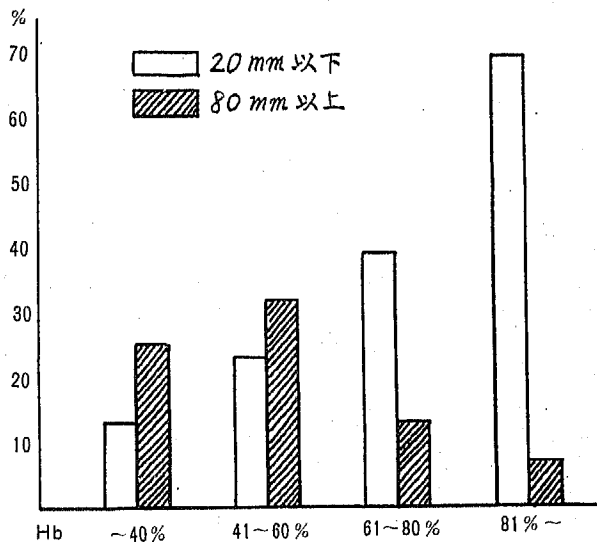
年齢、Hb 値、白血球数・発熱・進行度と血沈との関係は夫々次の図表 (第1表, 第1図, 第2表, 第2図) に示す如く、年齢との間には明らかな相関性はみられなかつたが、高年者に促進しているものが多い傾向があり、血沈値 20mm 以下と 80mm 以上の 2 群について比較すると、Hb 値の高いものでは 20mm 以下の血沈遅延例が多く、白血球数との間には関連性はみられなかつたが、発熱患者の血沈値は促進しているものが多い認められた。また進行度の進むほど血沈 1 時間値は高い値を示し、再発群では最も高かつた。

次に頸癌患者 44 例につき、血沈と CRP 検査とを併せ行つて両者の関係をみた成績は第3表の如くで、血沈

第1表 血沈と年齢との関係

年齢(例数)	30代 (28)	40代 (82)	50代 (115)	60代 (58)
血沈値				
平均値	25.9	32.6	23.7	38.2
~ 20	64.3%	46.3%	49.5%	39.6%
21 ~ 80	35.7%	53.7%	50.5%	60.4%
81 ~	7.7%	18.9%	11.6%	11.8%

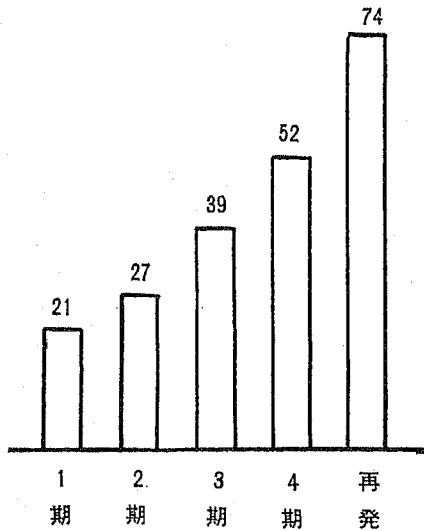
第1図 血沈と Hb 値との関係



第2表 血沈と白血球数・発熱との関係

白血球数	~3000	3001 ~5000	5001 ~7000	7001 ~9000	9001~
血沈値					
20mm以下の% (発熱者%)	100% (0%)	41.2% (2.0%)	46.6% (4.2%)	45.4% (7.8%)	36.4% (18.8%)
80mm以上の% (発熱者%)	0%	7.8% (3.9%)	11.1% (9.0%)	20.8% (16.9%)	33.3% (24.3%)

第2図 血沈と進行度との関係



第3表 血沈値(1時間値)とCRPとの関係

血沈値	例数	CRP 陰性	陽性	陽性区分		
				+/~+1	+2	+3
~10	10	8	2 (20%)	2	0	0
11~20	9	6	3 (33%)	2	1	0
21~30	9	3	6 (66%)	4	1	1
31~50	5	3	2 (40%)	0	0	2
51~	11	2	9 (82%)	3	2	4
平均値	17	44	35	41	59	

平均値においてはCRP陰性のもの(22例)17に対して陽性のもの(22例)44(+/~+1 35, +2 41, +3 59)を示し、全般的にみれば、CRP陽性者は陰性者にくらべて血沈値は高く、また血沈の速進しているものにCRP強陽性のものが比較的多い結果を得たが、血沈とCRPとは必ずしも一致しない。これは両者のGeneseの相異のほか、頸癌患者の全身的变化の複雑性を示すものといえよう。

また炎症その他の合併症を伴わない頸癌患者32例について、CRPと共に日立蛋白計にて血清総蛋白を測定して両者の関係をみたが、第4表に示す成績の如く、血清総蛋白の低値を示すものにCRP陽性をあらわすものがやや多い傾向はみられるが、両者の間に特に相関性は認め難い。

(2) 未処置頸癌患者におけるCRP測定成績

頸癌患者にて未処置のもの46例(進行度I期2例, II期28例, III期14例, IV期2例)と、対照として女子健康者5例につきCRPを測定した成績は第5表の如

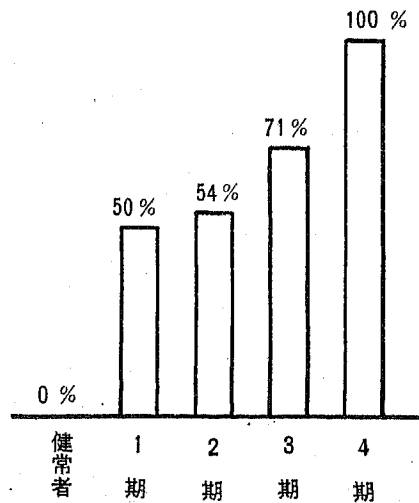
第4表 血清総蛋白との関係

血清総蛋白	例数	CRP 陰性	陽性	陽性区分		
				+/~+1	+2	+3
~7.0	13	5	8 (62%)	4	1	3
7.1~7.5	10	6	4 (40%)	4	0	0
7.6~	9	5	4 (44%)	1	2	1

第5表 未処置頸癌患者における成績

被検者	進行期	例数	CRP				
			-	+/~	+1	+2	+3
頸癌患者	I	2	1	0	1	0	0
	II	28	13	4	8	1	2
	III	14	4	2	1	6	1
	IV	2	0	1	1	0	0
	計	46	18 (39.1%)	7 (15.2%)	11 (23.5%)	7 (15.2%)	3 (6.5%)
健康者		5	5	0	0	0	0

第3図 進行期別陽性率



くである。即ち、健康者ではすべてが陰性で沈降物を認めたものはなかつたが、頸癌患者では46例中18例が陰性、他の28例(60.9%)が陽性を示し、そのうち+/~は39.1%, +1 23.5%, +2 15.2%, +3 6.5%であった。

これらを進行期別にみると、陽性率はI期2例中1例, II期28例中54%, III期14例中71%, IV期2例中2例で、進行度が進むに従つて高い陽性率が得られた(第3図)。

(3) 頸癌手術による CRP の変動

一般に手術後には CRP が速やかに陽性となることは Elster (1954)⁴⁸⁾, Rapport (1957)⁴⁹⁾らにより報告されており, 岸浪 (1962)⁴⁶⁾ は頸癌術後の患者について, CRP は mucoprotein の増加より早く陽性となり, mucoprotein の正常への復帰より早く陰性となると述べている。

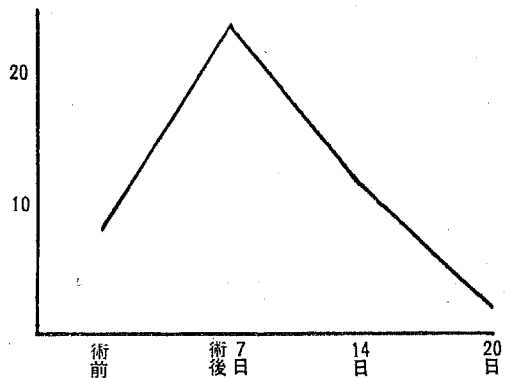
著者は, 信大産婦人科にて入院手術を行った子宮頸癌Ⅰ期2例, Ⅱ期11例, Ⅲ期5例, 計18例について, 術前, 術後7日, 14日, 20日目に CRP を測定し, 手術による変動を追求した。なお手術は広汎性子宮全摘除術に尾骨側ドレーンをおき, その前後を通じ輸血, 輸液が行われている。

成績は第6表及び第4図に示す如く, 術前陰性であったものも術後7日目には陽性となり, 陽性であったものは大多数に陽性度の増強がみられた。14日目になると7日目にくらべて陽性例, 陽性度共に減少し, 20日目には合併症のないかぎり大多数が陰性となる。陰性化は特に進行度Ⅰ期のものに早いようである。このような CRP の変動推移は, 手術による侵襲からの術後の治癒機転を反映し, 病巣の摘除による全身状態の好転によるものと考えられ, 一方 CRP の血中への出現, 消退が極めて急速であることを示すものである。

第6表 頸癌手術による変動

進行度	患者	年齢	CRP				
			術前	術後7日	14日	20日	合併症
Ⅰ期	水山	41	-	+2	-	-	
	山	42	+1	+3	-	-	
Ⅱ期	丸小	58	-	+1	-	-	
	小	53	-	+2	+1	-	
	小	42	-	+2	+1	-	
	戸	42	-	+3	+3	-	
	西	45	+1	+2	+1	-	
	日	52	+1	+2	+2	-	
	大池	58	+1	+3	+1	-	
	池	52	+1	+3	+1	-	
	近柄	48	+1	+3	+2	+1	腎盂炎
阿	40	+3	+2	+1	-		
Ⅲ期	水	55	-	+2	-	-	
	塚	42	-	+3	+2	-	
	登	62	-	+3	+3	+1	
	竹	54	+2	+2	+1	-	
	水	50	+2	+2	+1	+1	尿瘻

第4図 頸癌手術による推移 (陽性度数平均)



(4) 頸癌放射線治療による CRP の変動

当科に入院し放射線治療を受けた頸癌患者Ⅱ期10例, Ⅲ期7例, Ⅳ期2例及び再発癌(再発またはその疑いのある患者)7例, 計26例について照射前, 照射中及び照射終了後に CRP を測定してその変動を観察した。再発癌にはレ線回転照射またはこれとテレコバルト, 体腔管照射の併用が行われたが, その他の頸癌患者には⁶⁰Co直接照射にレ線回転照射またはテレコバルトの照射が行われている。

成績を一括すると第7表の如くであり, その成績から, 照射前と照射後の CRP 値を比較して減弱, 不変, 増強別に例数を示すと第8表の通りである。照射前陰性のものも照射治療経過中に陽性となるものが少くない(62%)が, 再発癌を除き, 治療終了後においては大多数が陰性となつている。全般的に, 照射前にくらべて照射後 CRP 値の増強をみたものは少く(8%), 多くは照射前後共陰性を示す(42%)か, 治療により減弱する(35%)。

なお頸癌根治手術後予防的照射(回転照射またはテレコバルトによる経皮照射)を行った14例の照射による変動は第9表の如くで, 大多数が照射前の CRP は陰性を示し, 3例が+1陽性であったが, 照射後には陽性のものは1例もみられず, 照射中の CRP の出現も純放射線治療患者の場合にくらべて少く且つ軽度であった。これは, 頸癌術後の予防的照射では, 既に癌病巣が摘除され癌組織の崩壊がみられないこと, 及び照射期間中の経過が順調であることによると考えられる。

(5) ⁶⁰Co 直接照射による CRP の出現

CRP が血中に証明される際は, 疾患の極く早期にあらわれ, 回復と共に速やかに消退することは周知の通りである。従つて, ⁶⁰Co 直接照射による頸癌原発病巣の崩壊が急速であることから, 本照射時には,

第7表 放射線療法による変動

進行度	患者	年令	C R P				
			照射前	照 射	中	照射後	
Ⅱ期	宮○	54	-	+1	+	-	
	岩○	57	-	-	-	-	
	桃○	53	-	-	-	-	
	深○	37	-	+1	+1	-	
	降○	65	-	-	+2	+1	+/
	児○	64	-	+2	+2	+2	+1
	宮○	53	+/	+2			-
	水○	42	+/	+2	+2		-
	望○	52	+1	+2	-		-
	田○	52	+2	+3	+3	+/	+/
Ⅲ期	藤○	72	-	-	-	-	
	坂○	58	-	+/	-	-	
	須○	57	-	+1	+1	-	
	南○	64	+/	+2	+2	+1	-
	宮○	54	+/	+2	+2	+2	+1
	百○	55	+1	-	-	+1	+/
Ⅳ期	上○	61	+2	+/	+/		-
	坂○	72	+	+/	+/	+/	-
再発癌	塩○	72	+1	+1	+2	+2	+1
	宮○	60	-	-	-	-	-
再発癌	鈴○	55	-	+1	-		-
	溝○	53	-	+1	-		+2
	田○	51	+2	+2			+2
	松○	61	+3	+3	+3	+3	+2
	松○	61	+3	+3	+3	+3	+2
	後○	49	+3	+1	+1		+3

第8表 照射前後のCRP値変動の比較

CRP	進行期	Ⅱ	Ⅲ~Ⅳ	R	計	
		(10例)	(9例)	(7例)		
減弱		4	3	2	9 (35%)	
不変	陰性	5	4	2	11 (42%)	15 (57%)
	陽性	0	2	2	4 (15%)	
増強		1	0	1	2 (8%)	

CRPは治療の早い時期に血中に出現することが予想される。

著者が子宮頸癌放射線治療患者で直接照射前CRPの-または+/のもの8例につき⁶⁰Co 34.8mch直接原発照射開始後20時間及び40時間にCRPを測定

第9表 頸癌術後照射による変動

患者	年令	進行度	C R P			
			照射前	照 射	中	照射後
山○	42	I	-	-	-	-
水○	41	I	-	-	-	-
高○	42	I	-	+/	+/	-
柄○	40	Ⅱ	-	-	-	-
小○	43	Ⅱ	-	-	-	-
小○	53	Ⅱ	-	-	-	-
阿○	36	Ⅱ	-	-	-	-
折○	64	Ⅱ	-	-	-	-
竹○	47	Ⅱ	-	+1	+/	-
池○	52	Ⅱ	+1	-	-	-
大○	58	Ⅱ	+1	-	-	-
日○	52	Ⅱ	+1	-	-	-
吉○	36	Ⅲ	-	-	-	-
近○	48	Ⅲ	-	-	+1	-

第10表 ⁶⁰Co 直接照射によるCRPの出現

番 号	照 射 前	照 射 時 間	
		20	40
1	-	+1	+2
2	-	+1	+2
3	+/	+1	+2
4	-	+1	+2
5	+/	+1	+2
6	-		+2
7	-	+1	+1
8	-	+2	+2

した結果は第10表の如く、大多数が20時間(694mch)照射で+1となり、40時間後(1392mch)のCRP値は更に増強するのを認めた。このような⁶⁰Co直接照射によるCRPの早期出現は、癌細胞の急速な破壊を示すものであつて、この事実から微量線源を使用することによつて放射線感受性の一端をうかがい知る可能性も考えられる。

(6) 頸癌一次治癒患者における成績

手術または放射線治療後の一次治癒患者42例(Ⅰ期2例, Ⅱ期23例, Ⅲ期14例, Ⅳ期3例)について退院時にCRPを測定した。成績は第11表の通りである。

即ち42例中32例(88.1%)が-で、陽性率は11.9%となる。進行期別の陽性率は、Ⅰ期2例中0、Ⅱ期23例中8.7%、Ⅲ期14例中7.1%、Ⅳ期3例中2例であるが、陽性の80%は+/または+1で、+3の如き強

第11表 一次治療患者における成績

進行期	CRP		-	+/	+1	+2	+3	陽性率
	例数							
I	2	2	0	0	0	0	0	0
II	23	21	1	1	0	0	0	8.7%
III	14	13	1	0	0	0	0	7.1%
IV	3	1	0	1	1	0	0	66.7%
計	42	37 (88.1%)	2 (4.8%)	2 (4.8%)	1 (2.4%)	0	0	11.9%

陽性を示したものはみられなかつた。要するに頸癌患者の一次治療時のCRPは陰性のものが多く、陽性であつてもその程度は一般に弱いといふことができる。

(7) 頸癌治療後経過とCRP

a) 再入院(再発を含む)患者における成績

頸癌治療後再発または再発の懸念があるもの及び腫瘍などで治療のため再入院せしめた患者についてCRPを測定した。その他の検査所見(血沈・Hb・白血球数)及び主要局所所見と共に成績を一括すると第12表の如くである。

第12表 再入院患者における成績

患者	年齢	治療	退院後 月数	血沈 (1時間 値)	Hb (ザ- リー)	白血 球数	CRP	主要局所所見
田○	50	照射	17	10			-	旁結超母指頭大硬結・下肢浮腫
鈴○	55	"	14	18	80%	3700	-	旁結母指頭大硬結
白○	64	"	12		76%	5000	+3	糞瘻
小○	53	"	11		89%	6900	+2	
後○	49	"	9	60	65%	6500	+3	旁結鶏卵大・癌性潰瘍
田○	63	"	6	108	65%	7100	+2	旁結超母指頭大・癌性潰瘍
市○	60	"	6	50	68%	4600	+/	癌性潰瘍
松○	61	"	6	94			+3	"
宮○	68	"	6	10	77%	5200	-	旁結超鶏卵大硬結
田○	51	手術 照射	6	106	90%	5600	+2	断端母指頭大硬結・尿瘻
本○	41	"	4	80	60%	6200	+3	下腹部腫瘍
清○	53	照射 手術	4	26	89%	4500	-	癌性潰瘍
折○	64	手術 照射	4		90%	7900	-	旁結小指頭大硬結
松○	52	照射	3		86%	5900	+2	癌性潰瘍
上○	58	"	2	75	76%	6700	+2	癌性潰瘍・尿瘻
桜○	36	手術 照射	2	40	66%	14900	+3	癌性潰瘍
小○	42	照射	2		88%	5200	-	旁結鶏卵大硬結
桃○	53	"	2	11	75%	2900	+2	陸転移

即ち、18例中陰性6例、陽性12例(+1例、+2 6例、+3 5例)で陽性率66.6%となり、陽性例では強度陽性のものが比較的多く、+3を示したものが全体の27.7%を占めている。

b) 予後追求患者における成績

退院後定期検診受診のため当科を訪れた頸癌治療後の患者についてCRPを測定した。手術患者と放射線治療患者とに分け、何れも退院後3ヵ月以上経過したものについて観察した成績を夫々一括すると第13表及び第14表の如くである。

先ず手術患者では、33例(実数30例)中CRP陽性

のものが2例(+1、+2各1例、6.0%)にみられ、+2を示した患者は術後摘出物検査にてリンパ節転移を認めた尿瘻合併例であり、+1の症例は、骨盤内には特に異常所見はなかつたが右下肢に中等度に浮腫を認めた例であるが、後者は退院後1年目に死亡した。なお左旁結合繊に慢性硬結を触れ、明らかに再発と思われた退院後3年6ヵ月の1例のCRPは陰性であつた。

次に放射線治療患者61例(実数53例)の成績では、陽性は19例(31.1%)あり、+3の強度陽性を示した2例は何れもIV期で、内1例は腫部に被苔潰瘍があり

第13表 予後追求患者(手術)における成績

患者	年令	進行期	退院後期間	Hb (ザ-リー)	白血球 数	CRP	備考
江尾	○ 50	Ⅱ	5年			-	
三武	○ 51	Ⅱ	"			-	
野平	○ 65	Ⅰ	4年11ヵ月	75%	5400	-	
本松	○ 64	Ⅰ	4年7ヵ月	65%	4600	-	
赤久	○ 51	Ⅰ	4年4ヵ月			-	
井阿	○ 52	Ⅰ	4年2ヵ月	70%	3800	-	
水西	○ 60	Ⅱ	"	65%	5000	-	
"	○ 36	Ⅰ	4年	75%	4500	-	
淡	○ 63	Ⅱ	"	70%	5700	-	
"	○ 51	Ⅱ	3年11ヵ月	74%	4100	-	旁結び慢性硬結
前竹	○ 48	Ⅱ	3年6ヵ月			-	
"	○ 34	Ⅱ	2年9ヵ月	64%	5700	-	
川	○ 55	Ⅲ	2年4ヵ月	95%	5300	-	
"	○ 44	Ⅱ	2年			-	
"	"	"	2年1ヵ月	82%	4400	-	
前	○ 33	Ⅰ	1年6ヵ月			-	
"	"	"	2年	80%	5700	-	
川	○ 53	Ⅱ	"			-	
"	○ 47	Ⅱ	1年6ヵ月			-	
"	"	"	2年	80%	5200	-	
水	○ 63	Ⅱ	1年6ヵ月	70%	5200	-	尿 瘻
工	○ 62	Ⅲ	"			+2	
川	○ 54	Ⅲ	1年1ヵ月	80%	5200	-	
中	○ 61	Ⅰ	1年			-	
前	○ 37	Ⅱ	10ヵ月			+1	下肢浮腫
今	○ 52	Ⅰ	9ヵ月	78%	5000	-	
山	○ 54	Ⅲ	8ヵ月	45%	5000	-	旁結び慢性硬結
樋	○ 42	Ⅰ	6ヵ月	75%	6000	-	
池	○ 42	Ⅱ	5ヵ月	75%	3900	-	
飯	○ 52	Ⅱ	4ヵ月	80%	5400	-	断端示指頭大硬結
土	○ 43	Ⅱ	"	82%	7000	-	
寺	○ 40	Ⅰ	3ヵ月	75%	4400	-	
"	○ 52	Ⅱ	"	90%	4500	-	

再入院の上治療を要し、他の1例は先きに尿管腹壁移植を行つている例である。また+2は5例あり、内4例は癌性潰瘍または旁結合織硬結のため再入院を要した例である。+1の3例は何れも直腸出血が強く、+/の9例のうち1例は癌性潰瘍のため再入院し治療が行われた。+/の他の例は退院後1~2年を経過しており局所に異常所見は認められていない。また下肢に浮腫のあつた1例(退院後3年)と、左旁結合織に超鶏卵大の硬結を触れ且つ腔に被苔潰瘍が認められた例(退院後1年6ヵ月)及び糞瘻例(退院後1年)の各1例は何れも再入院の上治療することになつたがCRP

は陰性であつた。

以上予後追求例のうち、同一患者に2回以上追跡検査した症例が11例(手術患者3例、放射線治療患者8例)あり、内8例は2回の検査共に陰性で、何れも異常局所所見はみられなかつた。2回の検査にてCRPに変動のみられた他の3例中1例は、初回(退院後2年)は+/であつたが2年8ヵ月目の検査では-となり、当時特に異常を認めず、残りの2例は2回目検査時陽性化した例で、内1例は退院後9ヵ月の時は+/であつたが、肝肥大の認められた11ヵ月目には+2を示し、他の1例は退院後5ヵ月目には-であつた

第14表 予後追求患者(放射線治療)における成績

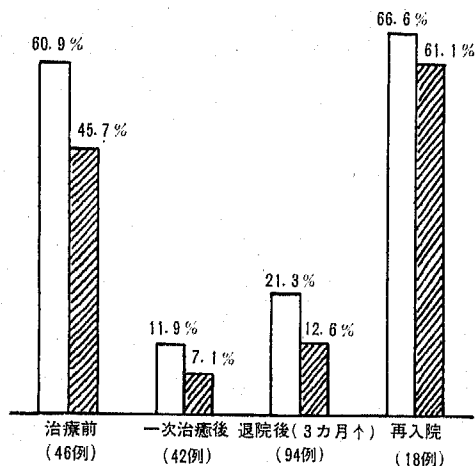
者患	年令	進行期	退院後期間	Hb (ザ-リー)	白血球 数	CRP	備考
藤柳	61	Ⅳ	5年			-	
木大	56	Ⅲ	"	85%	5500	-	
宮田	68	Ⅲ	3年6ヵ月			-	
村坪	60	Ⅱ	3年			-	
村坪	60	Ⅲ	"			-	
"	58	Ⅱ	"			-	下肢浮腫・直腸出血
"	65	Ⅰ	"	62%	4100	-	
"	59	Ⅲ	2年			+'	
"	"	"	2年8ヵ月	72%	5100	-	
水田	41	Ⅱ	2年7ヵ月	70%	4100	-	
上高	60	Ⅱ	2年6ヵ月	60%	3200	+1	下肢浮腫
宮白	61	Ⅲ	2年			+'	
宮白	36	Ⅲ	"	70%	5000	-	直腸出血
"	54	Ⅲ	1年10ヵ月			-	旁結超鶏卵大硬結
"	"	"	2年			-	
白竹	70	Ⅱ	1年10ヵ月	60%	7000	+2	旁結鶏卵大硬結
"	52	Ⅲ	1年			-	
"	"	"	1年6ヵ月	61%	5500	-	
起峯	47	Ⅱ	"			-	下肢浮腫
花中	55	Ⅲ	"	75%	4300	-	
中三	63	Ⅲ	"			-	
白降	32	Ⅱ	1年5ヵ月	82%	5500	-	
"	55	Ⅱ	"	70%	5000	-	
"	64	Ⅲ	1年			-	
"	"	"	1年5ヵ月	84%	4700	-	
三井	57	Ⅱ	8ヵ月			-	
坂小	"	"	1年3ヵ月	60%	4000	-	
小金	54	Ⅱ	1年			-	
小中	54	Ⅲ	"			+'	
"	55	Ⅱ	"			+'	
"	58	Ⅱ	"	60%	4800	-	
"	60	Ⅱ	11ヵ月	75%	4700	-	
"	53	Ⅱ	9ヵ月	84%	4200	+1	
"	"	"	11ヵ月	89%	6900	+2	肝肥大
中市	60	Ⅱ	10ヵ月			-	
小柴	60	Ⅱ	9ヵ月			+1	癌性潰瘍
"	42	Ⅲ	5ヵ月			-	旁結鶏卵大腫瘤
"	"	"	9ヵ月	78%	5200	+2	癌性潰瘍
柴高	57	Ⅲ	"			-	
筒三	42	Ⅰ	8ヵ月			-	
伝田	37	Ⅲ	"			-	
田中	60	Ⅱ	"	80%	6000	+1	旁結母指頭大硬結
"	53	Ⅲ	"	70%	4100	-	
"	42	Ⅱ	7ヵ月	60%	5200	+1	
"	63	Ⅰ	6ヵ月			+2	癌性潰瘍
"	62	Ⅱ	"			-	

池	○	57	Ⅱ	6 カ月			-	
稻	○	58	Ⅱ	〃			-	旁結び慢性硬結
笠	○	66	Ⅲ	5 カ月			+1	
福	○	58	Ⅳ	〃			+3	陰部被苔潰瘍
田	○	54	Ⅱ	〃	67%	4200	+1	直腸出血
金	○	59	Ⅱ	〃			+1	直腸出血
坂	○	55	Ⅲ	4 カ月			-	
宮	○	68	Ⅲ	〃			-	
〃	〃	〃	〃	6 カ月			-	
高	○	45	Ⅱ	4 カ月	75%	6600	-	
百	○	55	Ⅱ	〃	77%	4200	-	
藤	○	55	Ⅱ	〃			-	
小	○	65	Ⅳ	3 カ月	77%	4200	+3	尿管腹壁移植
阿	○	58	Ⅲ	〃	77%	4200	-	
松	○	52	Ⅲ	〃	86%	5900	+2	陰部母指頭大潰瘍

が、9カ月目には+2にて潰瘍がみられ、この2例は何れも予後不良であった。

要するに、頸癌治療後の follow up において CRP が陰性より陽性化した場合、また +1 ~ +3 陽性を示すものは何らかの病的変化の内在を暗示するものとみることができ、このような例で他に認むべき合併症のない場合には特に警戒を要すると考えられる。因みに治療前(46例)、一次治療後(42例)、退院後(3カ月以上94例)及び再入院例(18例)のCRP陽性率は第5図の如くなり、この間の事情を物語っている。

第5図 CRP陽性率(斜線+/除く)



3. 小 括

以上子宮頸癌患者についてCRPを測定して得た成績を要約すると次の通りである。

(1) CRPと血沈との間には、頸癌においても或る程度の相関性がみられるが、必ずしも一致しない。

またCRPと血清総蛋白との間には明らかな関係は見だせなかつた。

(2) 健常者ではCRPは証明されなかつたが、頸癌患者(46例)では60.9%に証明され、進行度が進むに従つて陽性率の増加傾向がみられた。

(4) 頸癌術後のCRPの推移をみると、術前陰性であつたものも術後7日目には陽性となり、また陽性であつたものは陽性度の増強がみられたが、20日目には合併症を伴わない限り大多数が陰性化した。

(4) 放射線治療の場合も、治療経過中一時陽性となるものもあるが、再発癌を除き、治療終了後には陰性となる場合が多く、また照射前より照射終了後にCRPの増強をみた例は少い。

(5) ⁶⁰Co (34.8mch) 直接照射によつてCRPは早期に患者血中に出現し、照射前陰性のものも照射20時間後には陽性となり、40時間照射では陽性度は更に増強する。

(6) 頸癌患者の一次治療時の陽性率は42例中11.9%であつたが、陽性の程度は一般に弱い。これに反し、一次治療後再発その他合併症のため再入院した患者のCRP陽性率は66.6%の高率を示し、強陽性(+3)のものが全体の27.7%にみられた。

(7) 退院後3カ月以上を経過した患者の follow up において、手術患者(33例)の陽性率は6.0%、放射線治療患者(61例)の陽性率は31.1%であつた。同一患者に2回以上経過を追つて検査した場合、途中で陽性化するものは何らかの病的変化の存在が疑われ、再発患者にこのような例をみた。

(8) 以上から、頸癌患者におけるCRPの測定は、特に follow up に際しての補助診断に、血沈その他の検査と併用して或る程度利用し得ると考えられ

る。

III Properdin

1. 測定方法

Properdin の力値測定法には Zymosan Assay Pillemer⁽⁴¹⁾1956), 動物 virus (New Castle Disease virus, NDV) による測定 (Ginsberg⁽⁴²⁾1956), Phage Assay (Barlow⁽⁴³⁾1958) などがあり, 夫々の変法も提唱されているが, まだ決定的な方法がないことが Properdin の研究上の問題となつている。Zymosan Assay は, 一定量の Zymosan を加えた RP (Properdin を除外した血清) 中の補体 C/3 が Properdin の存在のもとでは 37°C, 1時間で完全に不活化されることを利用した測定方法で, 一応の基準術式とはなつているがその操作がはなはだ複雑であり, 再現性に欠けるところがある。NDV による測定は生物学的な方法で, NDV 孵化鶏卵に対する感染力に及ぼす新鮮血清の感染阻止指数を算出するものである。Phage Assay も生物学的測定法であるが, 前二者にくらべれば方法は比較的簡単で, Vunakis⁽⁴⁴⁾によれば, Phage は純粋に分離しやすく, 長期間保存することができ, Zymosan Assay のように RP や R² (補体の C/3 を除外した血清) を必要とせず, 且つ敏感で, 容易にそして正確に測定できる等の利点を挙げてこの方法を推奨している。本法では被検血清の Properdin 値を Phage 中和 50% 単位 (Ph N₅₀ 単位) にてあらわすが, 著者は Phage の中和率 $\left(\frac{\text{使用 Phage 量} - \text{被検血清混合液の Phage 量}}{\text{使用 Phage 量}} \times 100 \right)$ をもつて Properdin 値とし, これを測定した。

〔材料〕

(1) 培地

a) ブイヨン

Peptone 8.0 NaCl 5.0 Aq. dest. 1000.0

b) 寒天 (括弧内は軟寒天)

Agar-agar 10.0 (6.0) Tryptone 13.0 (10.0)
NaCl 8.0 (8.0) Sodium oxalate 2.0 (2.0)
Glucose 1.3 (3.0) Aq. dest. 1000.0 (1000.0)

実験時寒天 20~25ml をシャーレに平板とし, 使用前30~45分間37°C に孵集中におく。軟寒天は 9.0ml を中試験管にいれ, 加熱溶融後 42°C に保つたものを使用する。

(2) Buffer (Barbital buffer pH 7.6)

5-5 diethyl barbituric acid 4.7g
Sodium 5-5 diethyl barbiturate 2.9g
Sodium bicarbonate 2.5g
NaCl 11.0g

Aq. dest. 1200ml

冷後 Aq. dest. を加えて 2000ml とする。

(3) Phage (T₂r+Phage)

5×10¹⁰~5×10¹²/ml に 2°~5°C にてブイヨン中に保存する。実験時に 2×10⁴/ml に稀釈して使用する。

(4) E. coli (E. coli B)

寒天斜面に培養して 1°~5°C に保存し, 1月1回移植培養する。実験に際しては24時間培養したものをブイヨン 10ml に 1白金耳植え, 菌数が 3~4×10⁸ になるまで 37°C に培養する (菌数は比色によつて測定)。

(5) 被検血清

採血後室温に 2時間おき, 1200 rev/min 30分遠心沈澱して得た血清を試験管にとり, 直ちに検査する。被検血清は Barbital buffer にて 1.3 倍に稀釈し, 対照には 56°C, 30分加熱した血清を同様に稀釈したものと, 血清の代りに Buffer を用いたものとの 2つをおいた。

〔実施法〕

Buffer 及び Phage 液を加えて一定濃度にした稀釈血清を 37°C に 1時間作用せしめた後直ちに氷浴槽中の生理食塩水 5.0ml に混じ, この冷懸濁液 1.0ml を予め用意した軟寒天 (9.0ml に E. coli 浮遊液 0.5 ml を混じ, 42°C に保つたもの) に加えて混和し, これの 2.0ml を 37°C に温めた寒天平板上に注ぎ, 室温にて固まらせた後 37°C に 12~18時間培養する。

寒天上にあらわれた斑数により Phage 量を対照の Phage 量と比較して前記の如く Phage 中和率を算出し, これをもつて Properdin 値とした。

2. 実験成績

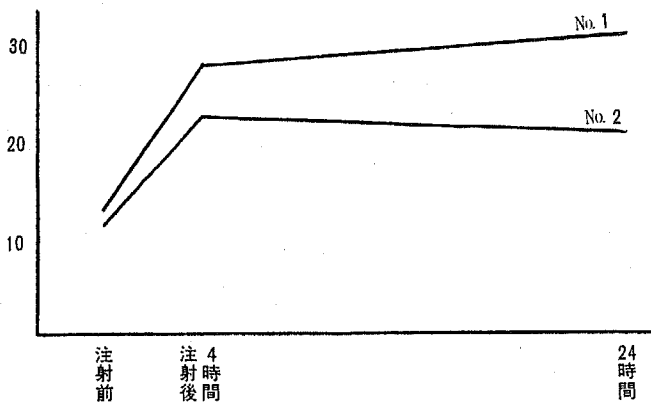
(1) 動物実験

a) オムナジン注射による影響

蛋白・リポイド複合体からなるオムナジンは, 網内系を刺激して防衛力を充めるといわれ, 臨床上感染症に用いられており, これによつて血中 Properdin 値は上昇するとの報告もみられる⁽⁴⁵⁾。著者の Phage 中和率による測定にて同様な結果が得られるか否かをみるため本実験を行つた。

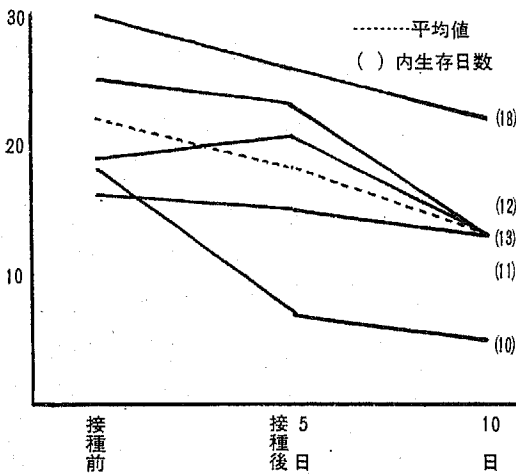
オムナジン 2ml を 2 疋の家兔の腎筋内に注射し, 注射前と注射後 4 時間及び 24 時間に採血, 血清を分離し, 1.6 倍稀釈の上測定した。成績は第 6 図の如く, 注射後 4 時間にて既に注射前より高い値を示し, その後は 24 時間目まで No. 1 家兔では上昇, No. 2 家兔では低下がみられたが, 一応オムナジンによる Properdin 値の増大を認めることができる。

第6図 オムナジン注射による影響 (家兎)

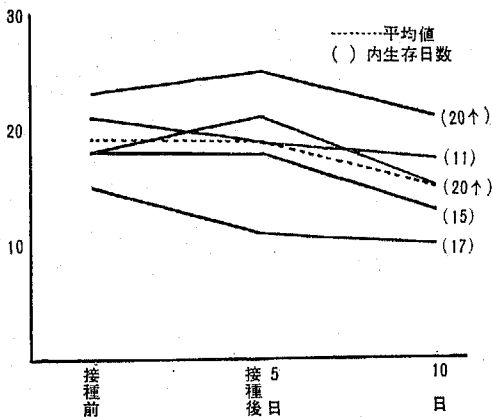


b) 吉田肉腫接種後の推移及びナイトロミンの影響
 Properdin level の低い動物では移植腫瘍の発育が強いといわれ²⁴⁾、また担癌動物の Properdin 値は

第7図 吉田肉腫接種後の推移



第8図 接種後ナイトロミン注射ラツテにおける推移



低く¹⁶⁾、人体でも癌患者は一般に低い値を示すというものが多い²⁴⁾²⁵⁾²⁷⁾。腫瘍移植動物に制癌剤が有効に作用する場合には Properdin もかなり高く維持され、死期の延長がみられるという報告もある²⁵⁾。著者は吉田肉腫接種ラツテについて Properdin の推移を観察すると共に、吉田肉腫に対して効果をあらわすとされる⁴⁰⁾ナイトロミン注射の影響について実験を行った。

体重 120g 前後の雄ラツテ 5 匹を用い、接種前、接種後 5 日目及び 10 日目に採血測定し且つ生存日数をみたが、ナイトロミン注射群の他の 5 匹には、接種後 3 日目から(腫瘍移植確認後)ナイトロミンを 1 日 7.5mg/kg 7 日間腹腔内に注射し、前群同様採血測定し、生存日数を観察した。

両群の成績は夫々第 7 図及び第 8 図に示した如くで、先ず吉田肉腫接種後の推移をみると、一般に腫瘍移植によつて Properdin 値の低下する傾向がみられ、ナイトロミン注射群でも特に接種後 5 日目以後において低下が目立つが、低下の程度は前者にくらべてやや弱く、接種後生存日数の平均値は前者の 12.8 日にくらべて後者は 16.6 日(以上)で比較的長く、ナイトロミンの腫瘍発育抑制作用により一般状態の悪化が遅延するため以上の如き結果が得られたと考えられる。

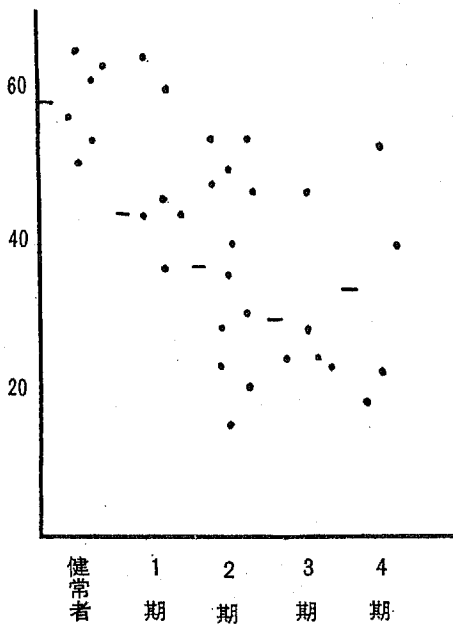
(2) 未処置頸癌患者における成績

頸癌患者にて未処置のもの 28 例(進行度 I 期 7 例, II 期 12 例, III 期 5 例, IV 期 4 例)と、対照として女子健常者 6 例について Properdin 値を測定した。

成績は第 9 図の如く、個人差が大であるが、全般的にみて健常者にくらべて頸癌患者に Properdin 値の低いものが多くみられるといふことができる。進行期別に有意差はないが、平均値をとれば、健常者 58 に対し頸癌患者 I 期 43, II 期 37, III 期 29 と概と概むね進行度に伴う Properdin 値の低下がみられ、推計学的には健常者と進行度 III 期頸癌患者との間に有意差を認めた。

またこれらの患者を全身の所見及び諸検査所見から一般状態の比較的良好なものとなし不良なものに 2 大別して、Properdin 値 35 以上を示す例数と 35 未満を示す例数との比率によつて一般状態との関係を観察すると第 15 表の通りで、一般状態良好なものとの比率は 11:3、不良なものにおける比率は 4:10 を示し、一般状態との間に或る程度の関連性が認められる。

第9図 未処置頸癌患者における成績



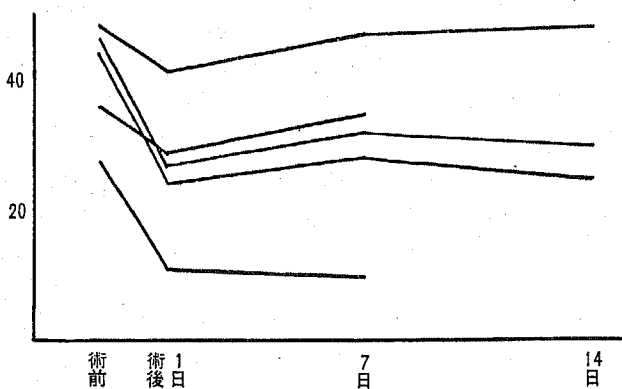
第15表 一般状態との関係

一般状態	P 値	I期	II期	III期	IV期	比率
良	35 以上 未 満	6 0	5 2	0 1	0 0	11 : 3
不良	35 以上 未 満	0 1	2 3	0 4	2 2	4 : 10

(3) 頸癌手術による Properdin 値の変動

血清 Properdin は手術侵襲によつて低下するといわれている (Feldman⁴⁵ 1956, 宮沢⁴⁶ 1962)。宮沢

第10図 頸癌手術による変動



は、胃切除患者について術後3日目の Properdin 値の低下は胃癌患者の方が胃潰瘍患者より強く、これは手術侵襲の程度の差によるものとしている。著者は、婦人科手術のうちで侵襲の最も大きな頸癌根治手術後の Properdin 値の変動について観察した。

5例の患者について、手術前と術後1日目、7日目及び一部は14日目に採血し測定したが、その成績は第10図の如く、術後1日目にはかなり低値を示し、その後の経過は不定であるが7日目にはやや上昇をみるものが多い。

(4) 頸癌放射線治療による Properdin 値の変動

放射線治療患者における Properdin 値の変動を追求した文献はみられないが、ラツテ全身照射においては著しい低下が証明されており、これは Properdin 産生の阻害よりむしろ照射による組織崩壊産物等が Properdin を消費するためであるといわれている⁴⁹。

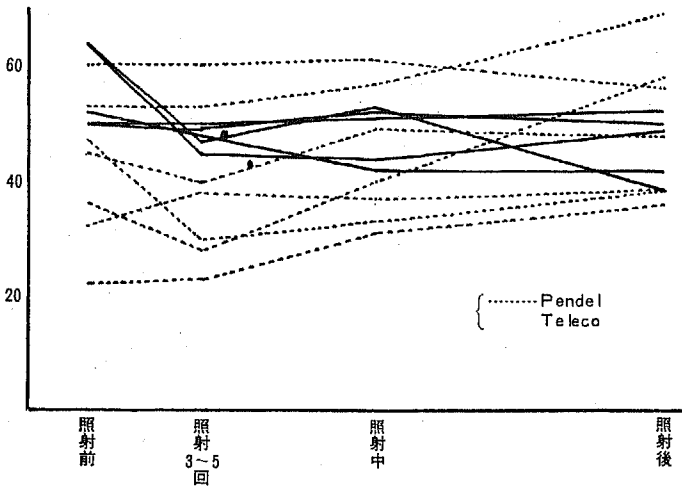
著者が先ず経皮照射 (回転照射 1回病巣量 200r, テレコバルト 1回病巣量 250~380r, 総量 4000~9000r) を行つた頸癌放射線治療患者について照射前、照射3~5回目、照射中間期及び照射治療終了後に測定し変動を観察した成績は第11図の如くである。なお治療途中において感染により高熱を発したものは除外した。これをみると、一般に経皮照射による変動は少く、ただ照射当初においてやや下降するものがあり、照射後に照射前より若干上昇を示すものが多いようである。

以上の如く、経皮照射にて照射当初に Properdin 値にやや下降の傾向がみられるので、組織崩壊のより強い ⁶⁰Co 直接照射時の照射初期の変動を6例の頸癌患者について観察した。成績は第12図の通りで、⁶⁰Co (17.4 mch) 20時間照射後には照射前にくらべて殆んど全例に Properdin 値の低下がみられ、40~60時間照射から照射治療終了時までにはやや回復の傾向が認められる。

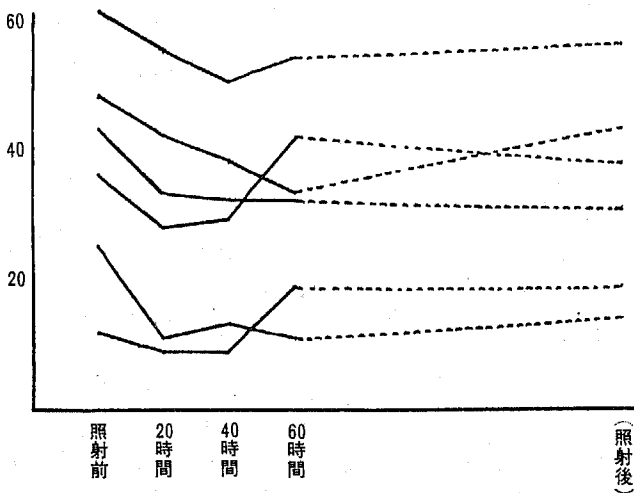
(5) 入院時 Properdin 値と退院後経過との関係

頸癌患者にて入院時測定した Properdin 値と、退院後 (6~24 ヶ月) の健康状態等から治療後の経過との関係について観察した。健康状態良好または局所に特に異常所見を認めないものを経過良とし、健康状態不良または転移、再発等にて予後の悪いことが推測されるもの及び死亡例を経過不良として、入院時 Properdin 値、経過、退

第11図 経皮照射による変動



第12図 ⁶⁰Co 直接照射による変動



院後月数の関係を示すと第13図の如くである。

即ち、27例のうち調査時経過良と判定されたものは20例、不良と判定されたものは7例であるが、経過不良のものはむしろ平均値以上の値を示したものが少なく、入院時 Properdin 値の低いものが必ずしも経過不良であるとは云い得ない。

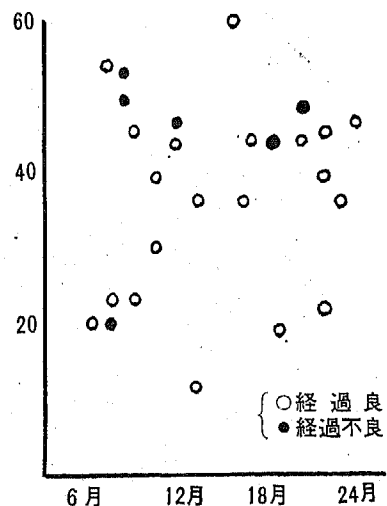
(6) 頸癌治療時の Properdin, CRP 同時測定成績

Properdin は電気泳動分布からみれば β -globulin に属し⁵⁰⁾、CRP は α または β -globulin 分画にある(美甘 1955)といわれているが、最近 Zimmermann (1960)⁵¹⁾ は γ -globulin に属するという。何れも血清中に含まれる蛋白質であるが、この両者の病像に対して

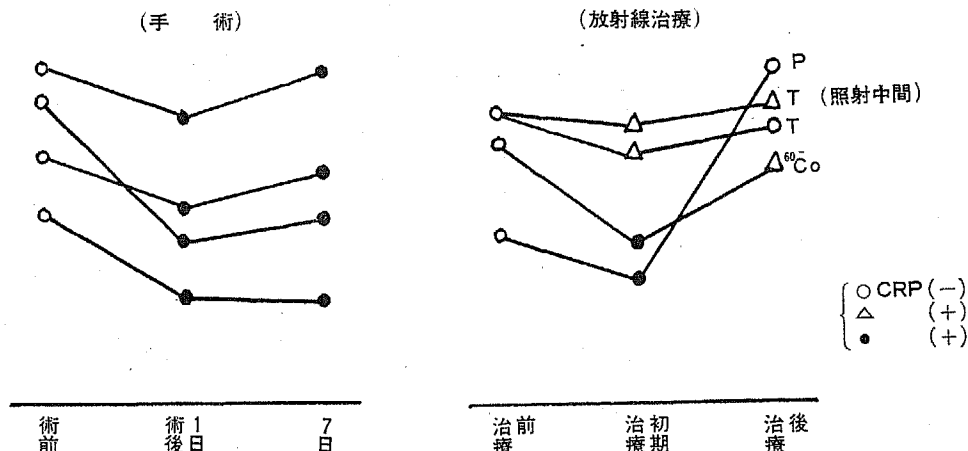
示すパターンは、子宮頸癌における上述の成績からも、一部には何らかの関連性を有するよう考えられる。Brückel (1957)⁵²⁾ は文献的考察によつて生体の病的状態では一般に Properdin 値は低下すると述べ、Rottino (1958)⁵³⁾ は退行性または消耗性の状態で低下すると推測し、Properdin 値の低いものは CRP が陽性にあらわれやすいと述べている。また石橋(1959)⁵⁴⁾ も Properdin と CRP との間には一定の関係があるという。

著者は頸癌患者について根治手術時と放射線治療時に Properdin と CRP とを同時測定し、治療後の推移を観察することによつて両者の関係の一端を探らんとした。経過中 CRP の不変のものは除き、手術または放射線治療による変動は第14図の如く、先ず手術例においては術後第1日に CRP は陽性化しているが、同時に Properdin 値にも低下が認められ、放射線治療例においても治療初期に CRP の陽性化と Properdin 値の低下が同時にみられ、治療後両者は概ね一致して回復の傾向を示す。このように治療による推移を同時測定によつて観察した場合、

第13図 入院時 P 値と退院後経過との関係



第14図 Properdin CRP 同時測定成績



Properdin と CRP の消長には或る程度の相関を認めることができる。

3. 小 括

以上 Properdin に関する成績を要約すると次の通りである。

(1) 著者は Phage 中和率から Properdin を検討したが、オムナジン注射により家兎血中の Properdin が一時的に上昇することを確認した。また吉田肉腫移植によりラット Properdin 値は低下するが、ナイトロミンにより腫瘍発育が抑制され延命効果のあつたものでは低下は比較的緩慢であつた。

(2) 頸癌患者 (28例) では健常者にくらべて低値を示すものが多く、低下の程度は概ね進行度に平行する傾向がみられ、健常者と進行頸癌患者 (Ⅲ期) との間には推計学的にも有意差を認めた。また全身所見及び諸検査所見から一般状態が良好と思われるものの Properdin は比較的高い値を示すものが多く、逆に不良と思われるものでは低い値を示すものが多かつた。

(3) 頸癌手術後の経過をみると、術後1日目には術前にくらべてかなり低値を示し、その後の経過は不定であるが7日目にはやや上昇をみる場合が多い。放射線治療では、一般に経皮照射による変動は少く、ただ照射当初においてやや下降するものがあり、治療後は治療前より若干高い値を示すものが多い。これに対して ⁶⁰Co 直接照射では、20時間後既に殆んど全例が Properdin 値の低下を示し、40~60時間照射から照射治療終了時までにはやや回復の傾向がみられた。

(4) 治療前に Properdin を測定した頸癌患者の退院後 (6ヵ月以上経過27例) の状態を観察した成績

では、経過不良と判定されたものでも平均値以上の値を維持していた例が多く、入院時 Properdin 値と予後との間には関連性は認めがたい。

(5) 頸癌治療 (手術並びに放射線) による Properdin と CRP の推移を同時測定により観察した結果からは、両者の消長には或る程度の相関が認められた。

IV 総括並びに考案

CRPは健常者には血中にあらわれず、炎症、悪性腫瘍等の病的過程により陽性となるが、全身的な変化のない場合は陰性のことがあるとされ、一般にCRP陽性疾患として急性リウマチ熱、細菌性心内膜炎、尿路感染症、盲腸周囲膿瘍、気管支肺炎、感染性単核症、ウィールス肝炎、耳下腺炎、心筋硬塞、癌、リンパ肉腫、ホジキン氏病、肉腫等が挙げられている。従つてCRP-Testが陽性である場合には何らかの病的異常状態の存在することが推測できる。悪性腫瘍で組織の崩壊のみられる場合は当然CRPの血中出現が考えられるが、癌患者のCRPの陽性率を従来成績からみると、Roantree[®]は進行した悪性腫瘍36例における陽性率は95%であつたと云い、Schetlar^⑦は各種癌21例中18例(86%)、塩川^⑩は21例中17例(81%)が陽性であつたとしており、一方Sprunt^⑨は陽性率は80%に達せず、CRPの出現度は癌に伴う炎症の程度に比例するとし、Grat^⑪は補体結合反応を応用して検査した結果、女性性器癌の陽性率は58%であつたと云う。著者が子宮頸癌患者について測定したところでは、進行度の進むに従つて陽性を示すものが多くなる傾向はみられるが、陽性率は未処置患者46例中60.9%でかなり低く、頸癌の診断的根拠とするには価値は

乏しいと考える。

また、従来CRPと血沈とは比較的良く一致するといわれており^{34)~37)}、著者も兩者の間に或る程度の相関を認めたが、CRPと血清総蛋白との間には明らかな関係を見出すことはできなかつた。頸癌患者血中のCRP出現は蛋白代謝異常の発生前にあらわれる現象であると想像される。

子宮頸癌治療によりCRPが如何なる推移を示すかは、治療後の経過及び予後判定の面から興味ある問題と思われる。CRPは一般に手術後早期にあらわれ³⁸⁾³⁹⁾、また頸癌患者において手術によりCRPは mucoprotein より早く陽性となり、陰性化も mucoprotein の正常復帰より早く、放射線治療後一部にCRPの陰性化を認めたという岸浪⁴⁰⁾の報告があるが、治療後の経過について論及したものは少く、最近遠藤(1962)⁶⁵⁾が胃癌患者のCRPは平均1mmの陽性を示すものが多く、癌進展高度なほど陽性率は高いが、術後早期死亡例4例のCRPは1.5mm以上の陽性を示しており、他群と有意の差を認めたとの報告をみるに過ぎない。

著者が頸癌術後のCRPの推移を追求した結果は、術前陰性のものも術後7日目には陽性となり、また術前陽性であつたものは大多数に陽性度の増強がみられたが、合併症を伴わない限り、20日目には多くが陰性化するのを認めた。これは手術による侵襲からの治癒機転を反映し、且つ病巣の摘除によつて全身状態が好転したことを示すものと解される。また頸癌放射線治療の場合も、照射前陰性で治療経過中に一時陽性を示したものが62%にみられたが、再発病を除き治療終了後は大多数が陰性となつていた。また⁶⁰Co直接照射(34.8mch)を行つた患者について20時間及び40時間照射後に測定したところ、照射前陰性のものも20時間後に既に陽性となり、40時間照射では更に陽性度が増強することを認めた。⁶⁰Co直接照射のこのようなCRPの早期血中出現の主な原因が癌細胞の急速な破壊にあるとすれば、原発病巣の放射線感受性を知る1つの方法として用いられると思われるが、今後の問題である。次に手術、放射線療法を含めて頸癌患者の一次治癒時の陽性率は42例中11.9%であり、陽性のものもその強度は一般に低いのであるが、治療後再発その他合併症のため再入院した患者のCRP陽性率は66.6%の比較的高率を示し、しかも全体の約1/3(31%)が強陽性(+3)を示していた。

先きに述べた如く、CRPは本来健常者の血中にはあらわれない、しかも出現消滅の速やかな急速反応物質であり、頸癌患者全般の陽性率は比較的低いとして

も、一次的に治癒したものと再入院患者との間の陽性率にかなりの開きがある点から、これを治療後のfollow upに、補助診断法の1つとして利用し得ることが考えられる。頸癌の治療成績を向上させるため、治療後に再発を生じたものは早期に発見し、またその疑いのあるものに対してはfollow upを厳重にすべきことは論をまたない。しかし適確な癌診断法がない今日では補助診断にたよるほかに、従来この目的に血液所見(白血球・赤血球・Hb)、血沈、血清A/G比、血清酸濁反応、肝機能、基礎代謝測定等の検査が行われているが、CRP-Testもまた予後と関係する補助診断法としてこれらのなかに加えられてよいものと思われる。著者が退院後3ヵ月以上経過した患者のfollow upにおいてCRPを測定した結果は、未だ少数例ではあるが、手術患者では18%、放射線治療患者では27%に陽性者をみた。このなかには合併症のあるものや局所的に何ら異常所見の認められないものも含まれており、すべてを再発と決めることはできないが、CRPの陽性度の強いものは何らかの病的変化の伏在を暗示するものといふことができ、このような例で他に認むべき合併症のない場合は特に警戒を要すると考えられる。以上から、子宮頸癌患者におけるCRPの測定は、特に治療後患者のfollow upに際しての補助診断法として或る程度の価値はあると思ふ。

次にProperdinは、生体の非特異的防禦因子として特に感染症に重要な役割を果していることが明らかにされ、癌についても癌細胞の皮膚移植に際してProperdin値の高いものには移植しにくいことから、これが癌細胞に抵抗し⁴¹⁾、人癌に対する宿主の防禦反応と互いに関係があるとされ、またRottino⁴²⁾、Islika⁴³⁾らは癌患者にはProperdin値の低いものが多いことを認め、近時Properdin systemの癌に対する防禦的作用が注目されるようになった。Properdinの測定法として、代表的なものにPillemer⁴⁴⁾のZymosan Assay, Ginsberg⁴⁵⁾のNDVによる測定、Barlow⁴⁶⁾のPhage Assay等があり、変法も行われている。著者はBarlowの測定法の原理に則りPhage中和率によつて測定したが、Eger(1958)のいふように動物実験で、オムナジン注射によるProperdinの一時的上昇を認めることができた。

さて人体実験で癌細胞の皮膚移植はProperdin値の低いものに可能であるとの実験報告(Southam)⁴⁷⁾があることは前述の通りであるが、石橋⁴⁸⁾はProperdin値の低い動物では移植腫瘍の発育が強いと述べ、折田⁴⁹⁾は制癌剤が有効に作用する場合はPro-

perdin 値はかなり高く維持されており、このような例では延命効果も大であると述べている。著者が吉田肉挿をラツテに移植して実験したところでは、Properdin 値と生存日数との間には必ずしも平行関係はみられなかつたが、移植により Properdin 値は明らかに低下し、ナイトロミンによつて腫瘍の発育が抑制されて延命効果のみられたものではその低下は比較的緩慢であつた。

また癌患者でも、血清の Properdin は低下しているという報告が少なくない^{21,26,27,41,42}。しかしこれを否定しているものもある^{28,41}。そしてこのような報告者による相異は、用いられた測定法の差異によるのであろうとしているものもある⁴⁰。著者が頸癌患者(28例)について測定した成績では、健常者にくらべて低い値を示すものが多く、健常者と比較的進行した患者(Ⅲ期)との間には5%の危険率で有意の差を認めた。また全身の所見及び諸検査所見から一般状態良好と思われる頸癌患者の Properdin 値は比較的高い値を示すものが多く、逆に不良と思われるものでは低い値を示したものが多かつた。Brückel²⁶は生体の病的状態では一般に Properdin 値は低下すると述べ、Rottino²⁷は退行性または消耗性の状態で Properdin 値が低下するのではないかとしているが、著者が行つた上述の動物実験並びに頸癌患者における成績からも、Properdin は全身状態の良否と深い関係があるものように考えられる。

更に頸癌術後の経過をみると、術後1日目には術前よりかなり低い値を示し、その後の経過は不定であるが7日目にはやや上昇をみるものが多い。宮沢⁴⁰も胃癌患者について Properdin 値は一般に術後早期に低下し、14~21日目に大体術前の値にまで回復すると述べており、著者と概ね同様の傾向を認めている。また放射線治療による変動についてはこれまで明らかにされていないが、著者が頸癌照射時の変動を追求したところでは、一般に経皮照射(レ線回転照射・テレコバルト照射)による変動は少く、照射開始初期に一時的にやや下降するものがあり、治療後は治療前より多少高い値を示すものが多くみられた程度であるが、⁶⁰Co 直接照射の際には、照射早期に一時的にかなりの下降がみられ、以後照射治療終了時まで漸次回復の傾向を認めた。以上の如く、頸癌患者の血中 Properdin 値は手術または放射線治療によつても変動をあらわすものである。これら頸癌治療の際の Properdin 値の低下は、生体への侵襲によつてその産生が抑制されることが考えられるほか、Pillemer⁴⁰ が指摘しているように、腫瘍組織の崩壊産物中の多糖類が Properdin

と結合することも影響するのであろう。

Properdin が臨床的に特に注目されるのは、或る種の感染症におけると同様に、癌に対しても非特異的防禦因子として癌生体にて抗癌作用を発揮するのではないかと考えられているからである。しかし現在では、Properdin の直接的な抗癌作用については否定的な見解が強い^{26,41,47}。著者が治療前に Properdin を測定した頸癌患者の退院後の状態を観察した成績では、予後不良の患者の治療前 Properdin 値は必ずしも低くなく、特に Properdin と予後との間には相関性は認められなかつた。著者の乏しい日常の臨床経験でも、生体の抵抗力は必ずしも進行癌に弱いとは思えない。また Properdin 値と頸癌進行期との間に特に有意差は認められないので、Properdin が直ちに抗癌力を示すとは考えがたく、治療前の Properdin 値により予後の推定を下すことは無理であると思われる。ただ血中 Properdin 値は全身状態の良否を示す1指標としては利用できると考えられるので、この点では一応予後判定の参考とはなり得よう。

次に著者は CRP と Properdin とを同時測定し、頸癌治療による消長から両者の関係を追求したが、CRP と Properdin 値との消長には Rottino²⁷、石橋⁴²により一定の関係があることが報告されている通り、著者の実験でも、この場合両者の消長には或る程度の相関を認めることができた。

V 結 論

子宮頸癌患者における血中 CRP 及び Properdin の変動について実験し、これが測定の臨床的意義を検討した結果は次の如くである。

先ず CRP については、

(1) 未処置頸癌患者における陽性率は60.9%であつた。

(2) 根治手術または放射線治療(特に⁶⁰Co 直接照射)により早期に一時陽性化するが、一次治癒時の陽性率は11.9%で、しかも強陽性のものは少い。これに対して再発その他合併症のため再入院した患者の陽性率は66.6%を示し、しかも陽性者の約1/3は強陽性であつた。

(3) 治療を完了し退院後3ヵ月以上経過した患者の follow up から、CRP の陽性度の強いものは重要な病的変化の伏在を暗示するものであることを認めた。

(4) 即ち子宮頸癌患者における CRP の測定は、癌診断法としての価値には欠けるが、follow up に際して補助診断として利用するには価値がある。

次に Properdin については、

(1) 吉田肉種移植ラツテにおいて Properdin と生存日数との間には必ずしも平行関係はみられない。しかし移植により Properdin 値は低下し、ナイトロミンによつて延命効果が認められたものではその低下は比較的緩慢であつた。

(2) 頸癌患者でも、進行期別には有意差はみられないが、健常者にくらべて低い値を示すものが多く、また全身状態が不良と思われる頸癌患者の Properdin 値は低いものが多かつた。

(3) Properdin は根治手術及び放射線治療(特に ^{60}Co 直接照射)により変動を示し、治療早期には低下する。この際CRPを同時に測定した結果、両者の消長には或る程度相関がみられた。

(4) 治療前に Properdin を測定した頸癌患者の follow up では、Properdin と予後との間に相関性を認め得るような結果は得られなかつた。

(5) しかし Properdin 値は全身状態の良否と深い関係があると考えられるから、その指標とするには臨床的意義がある。

稿を終るに臨み終始御懇篤な御指導と御校閲を賜つた岩井正二教授に深謝致しますと共に常に常に御懇篤な御教示御鞭撻をいただきました石井講師に深謝致します。また御援助願いました宮坂学士に厚く御礼申し上げます。

(尚本論文の要旨は第13回日本産婦人科学会総会及び第23回関東連合地方部会において発表した。)

文 献

①Tillet, W. S. & Francis, T.: J. Exper. Med., 52: 561-571, 1930. ②Aberenthy, T. J. & Abery, O. T.; J. Exper. Med., 63: 2, 173-182, 1941. ③Mc Carty, M.; J. Exper. Med., 85: 491-498, 1947. ④Anderson, H. C. & Mc Carty, M., Am. J. Med., 8: 445-455, 1950. ⑤Wood, H., M. Mc Carty & Slater, R. J.; J. Exper. Med., 100: 1, 71-79, 1954. ⑥松橋直: 臨床検査 1: 3 176~178, 1957 ⑦Shetler, M. R., J. A. Bullock, C. L. Shetler & Payne, R. W.; Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 88: 107, 1955. ⑧Roantree, R. J. & Rantz, L. A.; Arch. Internal Med., 96: 674-682, 1955. ⑨Sprunt, D. H., W. M. Hale, F. G. Chang, S. G. Richmond & Erickson, C. C.; Science 122: 3163, 273-274, 1955. ⑩塩川優一・辻恒太・田中武; 臨床病理 5: 4, 288~290, 1957. ⑪Graf, L. & Rapport, M. M.; Cancer 11: 255-258,

1958. ⑫岩井正二・石井次男・吉野英明: 産婦の世界 13: 6 1139~1143, 1961 ⑬Wardlow, A. C., L. Blum & Pillemer, L.; J. Exper. Med. 103: 553-575, 1956. ⑭Pillemer, L., L. Blum, I. H. Lepow, O. A. Ross, E. W. Todd & Wardlow, A. C. Science 120: 279-285, 1954. ⑮Taliaferro, W. H. & Taliaferro, L. G.; J. Immunol., 66: 2, 181-212, 1951. ⑯Miller, C. P., C. W. Hammond & Tompleins, M.; Science 111: 540-541, 1950. ⑰Allen, J. G., P. Moulder & Everson, D. M.: J. A. M. A. 145: 10, 704-711, 1951. ⑱Pillemer, L., M. Landy & Shear, M. J.; J. Exper. Med., 106: 99-110, 1957. ⑲Perrault, A. & Shear, M. J.; Cancer res. 2: 39, 1955. (20)より ⑳進藤宙二: 最新医学 14: 10 2788~2799, 1958 ㉑Southam, C. M. & Pillemer, L.; Proc. Exper Biol. & Med., 96: 596-601, 1957. ㉒Bradner, W. T., D. A. Clark & Ssock, C. C.; Cancer res., 18: 347-351, 1958. ㉓折口薫三: 第2回癌シンポジウム 1958 ㉔石橋幸雄・服部考雄・藤井源七郎・岡田清資・松倉迪雄・関口守正・芦川和高・元谷喜久夫・第18回日本癌学会総会抄録 1959 ㉕折口薫三: 第18回日本癌学会総会抄録 1959 ㉖Isliker, H.; Deutsch. Ges. f. innere Med. 1956, (21) ㉗Rottino, A. & Levey, A. L.; Cancer 10: 877-883, 1957. ㉘Hinz, C. F.; Ann. N. Y. Acad. Sci.: 66: 268, 1956. (21) ㉙Herbut, P. A., W. H. Kraemer, L. Pillemer & Todd, E. W.; Cancer res. 18: 1191-1195, 1958. ㉚Rottino, A., A. L. Levey & Conte, A.; Cancer 11: 351-356, 1958. ㉛関口守正・藤井源七郎・芦川和高・元谷喜久雄・石橋幸雄: 第21回日本癌学会総会抄録 1962 ㉜岩井正二・石井次男・宮坂英男: 産婦の世界 12: 12 1699~1705, 1960 ㉝佐藤乙一・橋本文雄: 日医新報 1905, 33~35, 1960 ㉞入江実・伊藤徳治: 診断と治療 46: 93~99, 1958. ㉟香川修・尾上弘若・森崎新吉・山本繁子: 日医会誌 42: 3, 133~138, 1959 ㊱Tyler, C. W. & Roess, T. J.; Am. J. Obst. & Gynec. 73: 4, 837-842, 1957. ㊲Roantree, R. J. & Lowell, A. B.; Arch. internal Med., 96: 674-682, 1955. ㊳Elsteu, S. K. & Wood, H. F.; J. Clin. Investigation 33: 931, 1954. ㊴Rapport, M. M., A. E. Schwartz & Graf, L.; Ann. Surg., 145: 321-325,

1957. ⑩岸浪菊江子: 日産婦誌 13: 1 67~76
 1962 ⑪Pillemer, L., L. Blum, H. Lepow & Wurz, L.; J. Exper. Med., 103: 1-13, 1956.
 ⑫Ginsberg, H. S.; Ann. N. Y. Acad. Sci., 66: 251-262, 1956. ⑬Barlow, J. L., H. V. Vunakis & Levine, L.; J. Immunol., 80: 349-355, 1958. ⑭Eger, W., H. Jungmidel & Terruhn, C. H.; Medizinische 1958, 週間医事 26, 1950. より ⑮Kunzo Orita; Acta Med. Okayama 15: 1, 39-58, 1960. ⑯吉田富三・中原和郎・癌研究の進歩, 医学書院 1960 ⑰平井秀松: 日本臨床 17: 651~657, 1959 ⑱Feldman, H. & Pillemer, L.; N. Y. Acad. Sci., 1956, (47)
- ⑲宮沢護: 新潟医学誌 76: 11, 896~912: 1962
 ⑳Minophagen Med. Rev. 5: 5, 107-111, 1960.
 ㉑Zimmermann, K. & Zack, J.; Klin. Wschr. 38: 23, 1193-1196, 1960. ㉒Brückel, K. W., H. E. Schultz & Schwick, G.; Dtsch. med. Wschr. 82: 1898-1903, 1957. ㉓遠藤辰一郎・西山耕之助・鈴木典夫・篠木隆男・佐山雅映・埴義郎・島田鼎・兼谷宏: 日本癌学会抄録 44~45, 1962
 ㉔Myerburg, R. J.; Am. J. Clin. Path. 31: 415-418, 1959. ㉕青木忠夫: 生物物理化学 (49) より
 ㉖Pillemer, L.; Science 122: 545-549, 1955.
 ㉗Blattberg, B.; Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 92: 745-748, 1956.