

血清 Mucoprotein 含有量 (2)

血清 Mncoprotein 含有量と感作羊赤血球凝集反応

岡山大学温泉研究所 内科 (指導 大島良雄教授)

上 田 良 雄

緒 言

著者¹⁾は先に正常並に病的状態における人血清 Mucoprotein 含有量につき報告したが、その際癌、関節リウマチ等の患者に於て特に屢々その値が高まっていることを認めた。之等の疾患に於ては赤血球の凝集反応を利用した診断法が発表せられているが、Virus による赤血球凝集反応に際しては M. P. の抑制作用が知られている²⁾ので、著者は関節リウマチに使われている Rose 等³⁾の感作羊赤血球凝集反応と血清 M. P. との関係を臨床的並に実験的に二三検索した結果を以下に報告する。

Seibert⁴⁾は結核、癌等組織崩壊を伴う状態で血清多糖類の上昇を認めたが、Shetlar⁵⁾⁶⁾は2度ないし3度の火傷を起させた動物で血

清及リンパ液の M. P. が上昇することを証明し、組織液と血液間を M. P. が自由に移動することを明にした。之等の報告に基き著者は癌、リウマチ、肝疾患患者の血清と共に種々の皮膚刺戟(温泉浴、レ線照射、アルテュス反応)を与えた動物の血清につきその M. P. 含有量と感作羊赤血球凝集反応とを検索し、更に実験的肝障害、自律神経毒、網内系填塞、A. C. T. H. 注射等の影響をも観察した。

実験方法並に実験材料

患者は岡山大学医学部附属病院三朝分院の入院並に外来患者中より選び、実験動物には体重2kg前後の家兔を使用した。

M. P. の測定法は Winzler⁷⁾に従い、感作羊赤血球凝集反応は Rose の原法により、表

第1表 血清 Mucoprotein と感作羊赤血球凝集反応

疾患別	癌		リウマチ			肺結核			肝疾患			
	姓	MP	A	姓	MP	A	姓	MP	A	姓	MP	A
	池上	174	1.5	谷本	123	2.5	山田	167	2.0	山本	143	3.0
	笠見	188	1.0	山根	197	3.0	奥田	143	2.5	河口	143	2.0
	島津	200	2.0	神谷	195	3.0	吉村	158	1.0	山崎	163	1.5
	川原	192	3.0	福井	136	2.0	森田	123	0.5	藤井	177	0.5
	浦木	171	1.5	北	129	4.0	岡崎	125	1.5	小脇	137	1.0
	木島	157	1.5	〃	138	4.5	山崎	141	1.5	河原	165	4.0
	山本	185	0	磯松	109	3.0	山崎	132	2.0	井口	167	1.0
	小椋	118	1.0	〃	135	2.5	山本	119	1.0	菅野	181	2.0
	徳永	106	1.5	猪川	155	5.0	円谷	135	2.0	橋本	157	2.0
	田中	125	4.0	石川	143	3.0	増井	144	2.5	中田	179	2.5
平均		162	1.5		146	3.0		139	1.5		161	2.0

には倍数稀釈系列で、凝集反応を認めた試験管の本数の差（感作赤血球列と非感作赤血球列との）を掲げた。血清総蛋白含有量測定は日立製屈折計による。

実験成績

1) 癌, リウマチ, 肺結核並に肝疾患:(第1表)

胃癌10例につき M. P. 平均 162 mg/dℓ, 凝集反応差平均 1.5 (0.5 は凝集反応土を示す)。関節リウマチ 10例の M. P. は平均 146 mg/dℓ. 凝集反応差平均 3 で此の 4 群中最も強い。肺結核 10例では M. P. 平均 139 mg/dℓ, 凝集反応差平均 1.5, 肝疾患 (主として急性肝炎) 10例の M. P. は平均 161 mg/dℓ, 凝集反応差平均 2, 之等合せて 40例につき M. P. と凝集反応との間に有意の相関関係を証明できなかつた。

2) 動物実験 (第2-8表)

第2表 採血対照 (家兎)

血清総蛋白含有量 (屈折計法)		M. P.	A	
1. 2.6kg	前	5.8%	102	0.5
	30分	5.9	102	1.5
	60分	6.0	104	2.0
	120分	5.4	98	2.0
2. 2.1kg	前	5.6	103	1.5
	2時間	5.8	104	1.5
	4 "	5.4	108	1.5
	6 "	5.7	100	2.0
3. 1.9kg	前	5.8	103	0.5
	翌日	6.0	104	0.5
	1週	5.4	112	1.5
	2週	5.8	110	1.0
4. 2.6kg	前	5.6	108	1.5
	20日	6.0	112	1.5
	21日	5.8	105	1.0
	22日	5.9	109	1.5

i) 採血対照

一回凡そ 5cc の採血を耳静脈から行つた場合に於ける M. P. 乃至凝集反応差の変化は第 2 表の如くで、30分、60分、120 分の短時間反復に際して凝集反応が多少増強する傾向が認められたが、M. P. や血清総蛋白量には著しい変化を来さなかつた。2, 4, 6 時間、又は 1 週間隔程度の採血では凝集反応にも M. P., 総蛋白量にも認むべき変化を証明しなかつた。

ii) 感作並に過敏症性ショック

1%卵白アルブミン水溶液一回体重毎 kg 5cc を以て 3 回、隔日に注射し、3 週後同上溶液体重毎 kg 5cc を静脈内もしくは 0.1cc を皮内に再注射して、ショック又はアルテュス氏現象を起さしめた場合の成績は第 3 表に掲げた如くである。

即ち 4 例共感作により M. P. も凝集反応も著明に亢進するが、再注射後 M. P. も凝集反応も減弱する際 M. P. の減弱の方が急で、一時的には両者の傾向に解離があるかの如くみえる場合があつた。殊にショックに際しては M. P. が再注射後直に低下し始めるのに対し、凝集反応はむしろ増強してから後減弱した。

第3表 卵白アルブミンによる感作

過敏症 ショック						
	E	MP	A	E	MP	A
前	6.5%	113	2.0	6.8%	125	1.0
20日	6.0	266	3.5	6.5	223	3.0
再注後	5.5	176	4.5	5.2	165	4.5
翌日	5.1	192	3.5		死亡	

アルテュス現象						
	E	MP	A	E	MP	A
前	5.8	92	0.5	5.3	98	0.5
20日	6.3	182	2.5	6.5	190	3.5
再注后	6.5	159	2.0	6.0	167	3.0
翌日	6.0	137	1.0	6.2	151	1.0

iii) A. C. T. H. 注射

Shetku⁶⁾ は, A. C. T. H. が皮膚障碍に際しての M. P. 上昇を阻止し得ぬが, α -グロブリン多糖類の上昇は抑制し得る可能性があるとのべている.

A. C. T. H. 体重 1kg あたり 5mg 筋注により, M. P. や血清総蛋白量には認むべき変化を来さなかつたが, 凝集反応は増強する傾向が認められた. (第 4 表) 最高は注射後 4-6 時間にみとめられた.

第 4 表

A. C. T. H. 筋注						
	E	MP	A	E	MP	A
前	6.4	122	0.5	5.7	127	1.0
2 時	6.5	120	1.0	5.0	114	2.5
4 //	6.5	119	3.0	4.7	113	1.0
6 //	6.3	120	2.0	4.5	116	2.0
24 //	5.8	120	2.0	5.4	121	1.0
エピレナミン皮下注						
前	5.6	105	0.5	6.2	118	1.5
30分	6.0	123	1.0	6.3	137	2.0
60 //	6.1	123	3.0	6.5	135	3.5
120 //	5.9	117	2.0	6.3	132	3.0
アトロピン皮下注						
前	4.9	112	0	5.4	102	1.5
30分	4.9	159	4.5	5.6	125	4.5
60 //	5.0	156	5.0	5.2	128	6.0
120 //	4.8	152	4.5	5.3	131	4.0
ピロカルピン皮下注						
前	5.4	96	1.0	5.5	100	0.5
30分	5.6	114	3.0	6.1	128	3.0
60 //	5.1	114	3.5	5.9	122	3.5
120 //	5.3	110	2.5	5.2	126	3.0

iv) エピレナミン注射

アドレナリンが, A. C. T. H. の分泌を亢める事実は Selye 等により明にせられ, 最近その意味付けに関して疑義がおきたとはい

え, Thorn の test として広く応用せられたことは周知の如くである.

1000倍塩酸エピレナミン液, 体重 1kg あたり 0.2cc を皮下に注射した場合には第 4 表に示した如く, 血清総蛋白量, M. P., 凝集反応凡てが増加したが, 増加の程度は凝集反応が最も著しく, 注射後 60 分で最高に達した.

V) ピロカルピン注射

エピレナミンとは対蹠的な作用を自律神経系に及ぼす薬剤として 1% 塩酸ピロカルピン 体重 1kg あたり 0.2cc を皮下注射した場合の成績は第 4 表に示す如くで, その変化はアドレナリンの場合と殆ど同様であり, 注射後 30-60 分を最高として, 血清総蛋白量, M. P. 凝集反応の凡てが増強した.

Vi) アトロピン注射

0.1% 硫酸アトロピン 体重 1kg あたり, 0.5 cc を皮下注射した場合の成績は同じく第 4 表に掲げた如くで, M. P. 凝集反応は共に注射後上昇し, 中でも凝集反応の上昇度は A. C. T. H., アドレナリン, ピロカルピンの何れよりも顕著であり, しかも持長的で, 注射後 2 時間に於ても著しい高値を維持した.

Vii) 温泉浴

三朝温泉の岡大温研泉 (弱食塩泉) 38°C 15 分間一回入浴の影響は第 5 表に示した. 此の際も比較的軽度ではあるが, M. P. 凝集反応共に増強し, その効果は一週間以上も続いてみとめられた.

第 5 表 温泉浴

	E	MP	A	E	MP	A
前	5.8	125	1.5	6.0	113	0.5
1 日	6.1	139	2.5	5.8	131	2.0
1 週	6.0	147	2.5	6.7	145	2.5
2 週	5.6	128	1.5	6.2	133	1.5

Viii) レ線照射

二次電圧 15 0KV, 二次電流 3mA, 濾過板 Cu 0.5mm, Al 1.0mm, 皮膚焦点距離 30cm, 門口 10×10cm の照射条件で家兎の背部に一回に 400r 照射した場合の成績は第 6 表に掲げた如くである。即ち照射後 M. P. も凝集反応も増強したが、殊に凝集反応の増強は著明で、最高は 4-6 時間に認められた。24 時間後凝集反応はやや減弱してくるが、M. P. は更に上昇を続けて居り、今後の追究を必要とする。

第 6 表 レ線照射

	E	MP	A	E	MP	A
前	6.3	109	1.0	6.5	115	1.5
2 時	6.8	125	2.0	6.8	137	4.0
4 時	6.7	128	4.5	6.4	140	4.5
6 時	6.0	123	4.0	6.0	137	5.0
24 時	6.3	140	3.5	6.2	148	3.0

ix) 網内系 填塞

0.4% コンゴール赤水溶液体重毎 kg 1cc を 1 日 1 回 3 日間耳静脈内に注射して網内系の填塞を試みた。その結果は第 7 表に示す如くで、此の程度の填塞によつて M. P. は殆ど変化しないが、ごく軽度の増加を来し、凝集反応は注射翌日より増強、2 週後には減弱して前値に近づく。

X) 肝 障 碍

Greenspan³⁾等は良性肝疾患と悪性肝腫瘍との鑑別に後者に於ける血清 M. P. の上昇を

第 7 表 網内系填塞 (コンゴール赤)

	E	MP	A	E	MP	A
前	5.2	115	1.0	6.8	125	1.0
1 日	5.3	123	2.5	7.1	122	3.5
1 週	5.5	141	2.5	6.0	126	3.0
2 週	6.6	131	1.0	7.0	125	2.5

挙げたが、著者等は先に述べた如く急性肝炎に於てもしばしば血清 M. P. の上昇を認めた。血清蛋白の生成と肝との不可分の関係は Whipple 以来数多くの報告の示す所である。そこで体重 1kg あたり 0.3cc の四塩化炭素経口投与 (胃ゾンデ使用) 並に 0.2cc のクロロフォルム皮下注射による肝障碍の影響を第 8 表に示した。

四塩化炭素投与の場合には翌日から凝集反応の増強が認められ 2 週後に至るも持続している。之に対し M. P. の変化は一定でない。

クロロフォルムの場合には之を皮下に投与したせいか、短時間の中に M. P. も上昇し、凝集反応も顕著な増強を来した。

即ち実験的な肝障碍により感作赤血球凝集反応も、M. P. も (クロロフォルムの場合) 増強したことになる。

総括と考案

著者は血清 M. P. の増強が従来認められているリウマチ、癌、肝疾患、肺結核症合せて 40 例の患者、並に実験的皮膚刺戟 (温泉浴、レ線照射、アルテュス氏現象)、実験的肝障碍、自律神経毒乃至 A. C. T. H. 注射時

第 8 表 肝 障 碍

	四 塩 化 炭 素						ク ロ ロ フ オ ル ム						
	E	MP	A	E	MP	A	E	MP	A	E	MP	A	
前	6.5	126	1.0	5.2	101	0.5	前	5.6	105	0.5	5.6	118	1.5
1 日	6.7	125	2.5	4.9	98	2.5	30分	6.1	123	4.0	5.9	135	5.0
1 週	6.7	119	3.0	5.5	112	3.5	60分	5.9	135	5.0	5.6	130	4.5
2 週	6.4	126	3.0	5.1	105	2.5	120分	5.1	124	4.0	5.2	125	4.0

における家兎の血清につきそのM. P. 含有量と感作羊赤血球凝集反応とを検索して、之等の場合に両者共増強する機会が多いことを認めめたが、殊に感作羊赤血球凝集反応の変化を恒常的に証明することができた。

患者例のM. P. と凝集反応との間には有意な相関が認められなかつたが、動物実験の成績につき検討すると、 $r^2_{yx} = 0.3809$, $F_s = 7.77$ $F^6_{73}(0.01) = 2.51$ で相関比は有意であり、危険率0.05でも直線性を否定できない。相関係数 $r = 0.59$ の正相関が成立する。

感作に際してM. P. と共に凝集反応が著しく増強されて、ショック後も暫く続いた事実は関節リウマチに於ける感作羊赤血球凝集反応の増強の意味づけの上にも興味がある成績である。Hammerstrom等¹⁵は犬でワクチン注射や溶連菌感染後に血清M. P. の上昇を認めている。

Mayer⁹⁾, Seibert^{4) 10)}, Lever¹³⁾, Wuhrmann¹¹⁾, Shetlar⁶⁾ 等によると疾患により障碍により増加する血清多糖類と結合している蛋白質には差があるものの如くである。

従つて動物実験に於て血清M. P. と凝集反応との間に一応の正相関を認めたと、之から著者の測定したM. P. が感作羊赤血球凝集反応に直接の因果関係を有するか否かは当然結論がでない。殊にショック実験における両者の解離や患者の例に於ける両者の不一致は此の直接の因果関係を否定する。唯著者が測定したのはM. P. の蛋白部分のみであつたから、多糖類部分と凝集反応の強さとの関連を再検討する必要があると思われる。

Hobson及びGorill¹⁴⁾によると関節リウマチで赤血球凝集反応の増強している場合には補体の第4成分も増加しているという。しか

もコーチゾンによる臨床像の軽快が之等の値と並行しないという点は興味がある。著者等は先に関節リウマチではしばしば血清M. P. の上昇を認め、臨床像の軽快と共にその値が低下することを証明したが、動物実験もしくは正常人によつてA. C. T. H. の単独の作用をみるとむしろ血清M. P. は上昇する傾向がある。

結 論

著者はWinzlerの方法で血清のMucoprotein含有量を、Roseの方法で感作羊赤血球凝集反応を検索し、両者の関係を臨床的に実験的に追究した。

1) 癌、リウマチ、肺結核、肝疾患等計40例の患者については比較的屢々血清M. P. 乃至感作羊赤血球凝集価の上昇を認めたと、M. P. の上昇は癌に於て、凝集価の上昇はリウマチに於て最も顕著で、全40例を通じると両者の間に有意の相関を認めることができなかった。

2) 家兎に於て感作、アルテュス氏現象、ショック、温泉浴、レ線照射、網内系填塞、肝障碍；A. C. T. H.、アドレナリン、アトロピン、ピロカルピン注射等に際し凡て感作羊赤血球凝集反応の増強を認めた。

此の際血清M. P. も同時に増加したのは感作、温泉浴、レ線照射、クロロフォルム投与、自律神経毒注射等の場合であつて、動物試験の成績全部を通じて、血清M. P. と感作羊赤血球凝集反応との間には有意な直線的関係が成立することを認めた。

しかしショックに際しては再注射直後M. P. は減少し始めるにもかかわらず、凝集反応は猶増強し一過性に両者の間に解離が認められた。

(本論文の要旨は昭和28年4月 第50回日本内科学
会総会に於て発表した。)

終りに臨み懇篤なる御指導と御校閲とを賜つた
恩師大島教授に衷心より謝意を表する。

文 献

- 1) 大島良雄, 上田良雄: 岡大温研報 (8) 1, 1952.
- 2) Burnet, F. M.: *Physiol. Rev.* **31** (2) 131—150, 1951.
- 3) Rose, H. M., Rogan, C. et al.: *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. N. Y.* **68**, 1, 1948.
- 4) Seibert, F. B., Seibert, M. W., Atno, A. J., and Campbell, H. W.: *J. Clin. Invest.* **26**, 90, 1947.
- 5) Shetlar, M. R., Bryan, R. S., Foster, J. V., Shetlar, C. L., and Everett, M. R.: *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* **72**, 294, 1949.
- 6) Knobloch, W. H. Jr., Nagle, P., Shetlar, C. L., and Shetlar, M. R.: *ibid.* **81** (2), 417, 1952.
- 7) Winzler, R. J. etc.: *J. Clin. Invest.* **27** 609—619, 1948.
- 8) Greenspan, E. M. etc.: *Journ. Labor. & Clin. Med.*, **39** (1), 44, 1952.
- 9) Mayer, K.: *Z. Physiol. Chem.* **275**, 16, 1942.
- 10) Seibert, F. B. etc.: *Arch. Biochem.* **18**, 279, 1948.
- 11) Wuhrmann, F. und Wunderly, C.: *Die Bluteiweisskörper des Menschen*, Basel, 1947.
- 12) Beigstermann, H.: *Klin. Wschr.* **30** (17/18), 392, 1952.
- 13) Lever, W. F. etc.: *Journ. Clin. Invest.* **30**, 99, 1951.
- 14) Gorill, R. H. and D. Hobson: *Lancet* (6704), 389, 1952.
- 15) Hammerstrom, R. N., Adams, F. H., Bussmann, J., and Lillebel, C. W.: *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* **79** (3) 527—531, 1952.

STUDIES ON SERUM MUCOPROTEIN (2)

RELATION BETWEEN SERUM MUCOPROTEIN LEVEL AND DIFFERENTIAL AGGLUTINATION TEST FOR RHEUMATOID ARTHRITIS. AN EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDY

Yoshio UEDA

(DIVISION OF INTERNAL MEDICINE, BALNEOLOGICAL
LABORATORY, OKAYAMA UNIVERSITY)

(1) Mucoprotein level in serum and agglutination reaction by Rose for rheumatoid arthritis were measured in 40 cases of rheumatoid arthritis, cancer, pulmonary tuberculosis or liver diseases (mostly acute hepatitis). A raised titer of mucoprotein was often observed in cancer, and a marked rise in agglutination titer was often proved in rheumatoid arthritis. But no significant correlation was proved between the serum mucoprotein level and agglutination test

in patients.

(2) In animal experiment an increased agglutination titer was caused by sensitization with egg albumin, Arthus' s phenomenon, anaphylactic shock, thermal spring bath, X-ray irradiation, blocking of reticuloendothelial system, liver injuries, injection of A. C. T. H., adrenaline, atropin or pilocarpin. A simultaneous rise in serum mucoprotein level was observed after sensitization, thermal bath, X-ray irradiation, administration of chloroform, injection of toxic agents to vegetative nerve system. And a significant positive linear correlation was proved between the serum mucoprotein level and agglutination titer in the animal experiment on the whole. But a dissociation in this relation was observed during anaphylactic shock. Namely serum mucoprotein level tended to fall soon after the reinjection, while the agglutination titer rose higher temporarily and then both showed a tendency to decrease.
