



Title	悪性腫瘍の擴散因子に関する知見補遺
Author(s)	遠藤, 英武
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1955, 15(1), p. 55-65
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/19783
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

悪性腫瘍の擴散因子に関する知見補遺

岩手醫科大學放射線醫學教室(主任 足澤三之介教授)

助手 遠 藤 英 武

(本論文の要旨は第9, 10, 11回日本醫學放射線學會總會に於て發表した)

(昭和29年12月15日受付)

第 1 編

悪性腫瘍組織エキス, 悪性腫瘍患者分泌液並びに 悪性腫瘍患者血清の結合組織透過性に及ぼす影響

I 緒 言

擴散因子¹⁾²⁾³⁾とは組織の細胞間結合組織を占めるヒアルuron酸なるムチン様多糖類を加水分解或いはdepolymerisationする酵素であり, 擴散効果はこの酵素作用に基づくことがChain & Duthieによつて明らかにされて居る. この擴散因子はHyaluronidaseともいわれ, (Chain & Duthie)その酵素作用を受けるヒアルuron酸は皮膚, 筋膜, 臍, 皮下の結合組織或は胎生組織等動物體に廣く分布されていることが見出されている. 尙擴散因子は中胚葉からとれるヒアルuron酸, 若しくはその硫酸エステル以外のムチン, 例へば唾液, 胃液及び十二指腸液のムチンは作用しないといわれている.⁵⁾⁶⁾擴散因子は辜丸以外にも色々の組織, 菌にも含有されて居る事が明らかとされ, 脾, 皮膚(哺乳動物), 肺炎菌, 連鎖状菌, 葡萄状菌, 更らには蛇毒, 昆蟲毒にも證明されて居る.

近來悪性腫瘍の浸襲性は悪性腫瘍中に含まれている擴散因子と密接な關係があるものとして注目されている. 悪性腫瘍の擴散因子に関してはDuran-Reynals & Stewart⁷⁾, Boyland & Mc Clean⁸⁾, Mc Cutcheon & Coman⁹⁾, 尾崎¹⁰⁾等の報告があつて, Duran-Reynalsによると人體の癌のあるものはこれを有しているが肉腫の抽出液には擴散効果はないといひ, 又Boyland & Mc Clean⁶⁾はマウスの肉腫に擴散因子を證し得たという.

私も悪性腫瘍の急速な増大や轉移がそのもつ擴散因子と何等かの關係があるのではないかと考え, 以下の如き實驗を行つた. 先ず本編に於ては悪性腫瘍組織エキス, 同患者分泌液(尿, 喀痰等), 並びに同血清等を用いてこれが結合組織の透過性に及ぼす影響を検索して擴散因子の有無を吟味し, 併せて症狀経過との關係, 加熱による變化, 或いはレ線照射のこれに及ぼす影響を検討してみた.

II 實驗材料並びに實驗方法

1) 實驗動物

體重 2.0kg以上の白色家兎を使用

2) 實驗材料

A. 悪性腫瘍及び正常臓器エキス

胃癌, 子宮癌, 乳癌, 淋巴肉腫各組織及び正常人胃壁エキスをを用う。(原液をそのまま使用)之等エキスの作製方法は概ね先人業績と大差はないが, 抽出には専ら蒸溜水を用いた.

B. 悪性腫瘍患者及び健康人分泌液

胃癌患者胃液, 子宮癌患者尿, 子宮癌患者腹水, 肺臓癌患者喀痰, 對照として肺結核患者喀痰(ガフキー5號), 健康人尿, 健康人喀痰及びスプレーゼ(牛辜丸より抽出せる擴散因子—持田製藥)を用う.

胃液, 尿, 腹水は原液をそのまま使用, 喀痰はアセトンで抽出¹¹⁾, スプレーゼは2mg(5,000單位)を5ccの蒸溜水に溶解之を原液として使用し

た。

C. 惡性腫瘍患者血清及び正常人血清

胃癌、子宮癌、肺臓癌、乳癌、食道癌、直腸癌、耳癌、腎臓腫瘍、惡性脈絡膜上皮腫、骨肉腫、淋巴肉腫各患者血清及び正常人血清。

之等血清の作製は採血した血液を溶血を起さぬ様に注意して、型の如く血清を分離その澄明なものを選び使用した。

3) 擴散因子の測定

専ら墨汁法²⁾³⁾⁸⁾を用いた。即ち墨汁は滅菌蒸溜水を加えて良墨をすり後遠心沈澱して沈渣を除き、大體 Pelican 墨汁 5 倍稀釋濃度とする (乾量 0.01gr/cc)。次に被檢液と墨汁を等量混ぜてその 0.4cc 宛を豫め剃毛せる家兎の腹部或は脊部脊柱兩側皮内に注射し、對照は生理的食鹽水と墨汁の混合液とする。注射數は剃毛部位の廣さ及び被檢液の數に應じ加減するも被檢液、對照液共に 3—5 個とし 1 度に注射する。注射後 2 時間目にその擴散面積をセロファン紙に寫しとり Planimeter で面積を測つた。而して被檢液の面積を對照液の面積で割つた値を擴散比率とした。

4) 擴散効果判定

擴散比率が 1.20cm^{20} 以上の場合を陽性としたが、人血清の場合は家兎に對して異種蛋白であることを考慮し 1.20cm^2 に満たないものを陰性、 $1.20—1.39\text{cm}^2$ を疑陽性、 1.40cm^2 以上を陽性とした。尙組織エキスの場合も同様に判定した。

III 實驗成績

I) 惡性腫瘍及び正常臟器エキスを、並びに惡性腫瘍患者及び健康人分泌液の皮内擴散狀況 (第 1 表)

惡性腫瘍中に擴散因子が存在するや否やを窺知するべく、先ず癌組織エキス (胃癌、子宮癌、乳癌) と、墨汁の等量混合液を家兎の皮内に 1 カ所 0.4cc 宛數カ所注射し、2 時間後に擴散面積を測定しその平均を求め、同様に求めた對照の生理的食鹽水と墨汁の混合液の平均面積を以て之を除し擴散比率を求めて各々の擴散効果を検討してみた。

先ず胃癌組織エキスの擴散効果をみるに 5 例中

1 例が疑陽性である他、4 例は可成り高い擴散比率を示して擴散効果が陽性である。子宮癌エキスの場合は 5 例中 3 例が疑陽性、2 例が陽性であるが疑陽性の場合でも殆ど陽性に近い擴散効果を示している。乳癌エキスの場合は検査例が 1 例であるが陽性の擴散効果を示して居つた。今之等 3 種の癌組織エキスの擴散面積を加算して平均値を求め、生理的食鹽水の加算平均面積を以て除せば 1.55 という擴散比率が得られその擴散効果は陽性を示して居る。即ち胃癌、乳癌、子宮癌はその組織中に結合組織の透過性を亢進する因子即ち擴散因子が含存されることが窺われる。然し同じ惡性腫瘍である淋巴肉腫組織エキスの場合は 2 例ではあつたが 2 例共擴散効果は陰性であつた。又對照例として正常人胃壁エキスを以て檢したる處擴散効果は陰性であつた。

次に患者分泌液を以てした検査では、胃癌患者胃液は陰性を示し、子宮癌患者尿の場合は擴散効果陽性、子宮癌患者腹水では陰性であつた。又喀痰の場合では肺臓癌患者喀痰が陽性の擴散効果を示したが、肺結核患者喀痰では陰性であつた。尙健康者尿及び喀痰の場合は勿論兩者共擴散効果陰性であるし、スプレーゼの場合のその擴散作用は著明であつた。

II) 惡性腫瘍患者血清の皮内擴散狀況 (第 2 表)

癌腫組織中には擴散因子が存在する事は前述の如く窺知出來たが、然らば同じ患者の血清中には如何であろうか。之を検すべく各種癌患者血清並びに肉腫患者血清に就き前と同様の方法を以て檢索した。

先ず胃癌患者血清の場合は 6 例中 3 例が陽性の擴散効果を示し、3 例は疑陽性であるが何れも殆んど陽性に近い効果を示している。子宮癌患者血清では 5 例中 3 例が陽性、2 例は疑陽性であるが疑陽性的の場合もその擴散効果は略々陽性に近い。肺臓癌患者血清の場合は検査例 3 例乍ら擴散効果は陽性である。乳癌患者血清、食道癌患者血清では各 2 例中何れも 1 例が陽性、1 例は疑陽性的の効果を示した。直腸癌、耳癌患者血清各 1 例の擴散効果は何れも疑陽性であつた。即ち以上の各種癌

患者血清の擴散効果は陽性又は疑陽性であつて、その加算平均面積の擴散比率は1.46で陽性の擴散効果を示しており、之等の癌患者血清中にも擴散因子の存在することが知られた。

次に腎臓腫瘍（病理學的所見不明）患者血清の場合は2例中1例が疑陽性、1例は陰性、悪性脈絡膜上皮腫患者血清の場合は検査例が1例であるが疑陽性、骨肉腫患者血清1例の擴散効果は陽性、淋巴肉腫患者血清の場合は何れもその擴散効果は陰性であつて、その加算平均面積の擴散比率は1.24で擴散効果は疑陽性である。

尚健康者血清の擴散状況をみるに6例中1例は疑陽性であつたが、他の5例は總て陰性の擴散効果を示しその加算平均面積の擴散比率は0.99で擴散効果は陰性である。

第1表 各種組織エキスを、同分泌液及びスブラーゼの皮内擴散状況

實驗材料		擴散面積 cm^2		擴散比率	擴散效果
		被檢液 (平均)	對照 (平均)		
胃癌組織エキス	(1)	6.30	2.93	2.15	+
"	(2)	6.84	4.45	1.54	+
"	(3)	5.63	4.45	1.27	±
"	(4)	9.20	5.27	1.75	+
"	(5)	8.70	3.70	2.35	+
子宮癌組織エキス	(1)	5.05	3.70	1.36	±
"	(2)	5.53	4.10	1.35	±
"	(3)	8.18	5.80	1.41	+
"	(4)	10.60	7.45	1.42	+
"	(5)	9.10	6.53	1.39	±
乳癌組織エキス	(1)	5.30	3.60	1.47	+
(加算平均)		(7.31)	(4.73)	(1.55)	+
子宮癌患者尿	(1)	3.42	1.98	1.73	+
"	(2)	5.23	3.28	1.59	+
肺臓癌患者喀痰	(1)	3.35	2.08	1.61	+
"	(2)	5.60	3.70	1.51	+
スブラーゼ	(1)	7.70	3.45	2.23	+
"	(2)	6.65	3.70	1.80	+
"	(3)	9.01	4.51	1.99	+
"	(4)	13.23	5.27	2.51	+
淋巴肉腫組織エキス	(1)	3.50	3.42	1.02	-
"	(2)	4.30	4.25	1.01	-
胃癌患者胃液		2.25	2.73	0.82	-
子宮癌患者腹水		3.88	4.40	0.88	-
結核患者喀痰(ガフキー5號)		4.40	4.10	1.07	-
正常人胃壁エキス		3.00	3.28	0.91	-
健康人尿		4.31	4.33	0.99	-
健康人喀痰		3.80	4.40	0.86	-

小 括

各種癌組織エキス、同患者分泌液、同血清と等

第2表 各種血清の皮内擴散状況

實驗材料		擴散面積 cm^2		擴散比率	擴散效果
		被檢液 (平均)	對照 (平均)		
胃癌患者血清	(1)	4.68	2.73	1.71	+
"	(2)	4.00	2.93	1.37	±
"	(3)	4.65	3.42	1.35	±
"	(4)	5.20	3.65	1.42	+
"	(5)	7.48	5.27	1.40	+
"	(6)	4.65	3.42	1.36	±
子宮癌患者血清	(1)	4.67	2.25	2.06	+
"	(2)	6.20	3.70	1.68	+
"	(3)	4.22	2.00	2.11	+
"	(4)	4.97	3.59	1.38	±
"	(5)	5.83	4.30	1.36	±
肺臓癌患者血清	(1)	6.60	4.17	1.58	+
"	(2)	4.65	3.28	1.41	+
"	(3)	6.13	3.65	1.68	+
乳癌患者血清	(1)	7.40	5.10	1.45	+
"	(2)	4.50	3.60	1.25	±
食道癌患者血清	(1)	6.47	5.10	1.24	±
"	(2)	7.48	5.10	1.47	+
直腸癌患者血清		5.60	4.30	1.30	±
耳癌患者血清		5.40	4.30	1.26	±
(加算平均)		(5.53)	(3.79)	(1.46)	+
腎臓腫瘍患者血清	(1)	4.85	3.97	1.22	±
"	(2)	4.13	4.08	1.01	-
悪性脈絡膜上皮腫患者血清		7.23	5.27	1.37	±
骨肉腫患者血清		7.73	5.27	1.47	+
淋巴肉腫患者血清	(1)	2.95	2.73	1.09	-
"	(2)	4.07	3.59	1.13	-
(加算平均)		(5.16)	(4.15)	(1.24)	±
正常人血清	(1)	3.70	4.17	0.88	-
"	(2)	3.26	3.77	0.86	-
"	(3)	3.97	3.77	1.05	-
"	(4)	3.45	3.77	0.91	-
"	(5)	1.45	1.30	1.11	-
"	(6)	3.16	2.40	1.32	±
(加算平均)		(3.17)	(3.20)	(0.99)	-

量の墨汁とを混じてその一定量を家兎皮内に注射し、2時間後に Planimeter を以て擴散面積を測定してその擴散作用の状況を檢したところ、胃癌、子宮癌、乳癌各組織エキスは結合組織の透過性を亢進せしめるが、同じ悪性腫瘍でも淋巴肉腫組織エキスにはこの様な作用は認められない。又同患者の分泌液では子宮癌患者尿、肺臓癌患者喀痰にこの様な作用がみられたが胃癌患者胃液、子宮癌患者腹水、結核患者喀痰、健康人尿、同喀痰等ではこの様な作用はみられなかつた。尙牛睾丸抽出物質であるスブラーゼの擴散作用は著明であるのは當然であろう。次に患者血清の場合は、胃癌、子宮癌、肺臓癌、乳癌、食道癌患者の各血清で

は明らかに擴散作用の増強が認められたが、直腸癌、胃癌患者血清の擴散効果は著明でなかつた。癌腫以外の血清では悪性脈絡膜上皮腫患者血清が陽性に近い効果を、又骨肉腫患者血清は陽性の擴散効果を示しているが淋巴肉腫患者血清の場合は組織エキスの場合と同様その擴散作用は認められない。尙正常人血清の場合はむしろ對照の生理的食鹽水の擴散面積より小さいものもあり擴散作用は認められない。以上の事實からして悪性腫瘍中癌腫の或ものには結合組織の透過性を亢進せしめる因子即ち擴散因子の存在することが知られた。

III) 加熱の擴散因子に及ぼす影響 (第3表)

温度の擴散因子に及ぼす影響として低温の場合は左程影響はないが、高温の場合は可成りの影響を及ぼすものといわれている。Madinaveitia¹³⁾によれば擴散因子の水溶液は37°C 24時間放置しても著しい変化はないが100°C 5分間で完全に、60°C 5分間で99%、15分間で99.5%破壊され活性度を失うという。私は明らかに擴散効果をもつ胃

第3表 加熱の悪性腫瘍の擴散因子に及ぼす影響
58°C~59°C 30分加熱

實驗材料	擴散面積 cm ²		擴散比率	擴散效果
	被檢液 (平均)	對照 (平均)		
胃癌組織エキス	3.30 (6.30)	2.93	1.12 (2.15)	— (+)
胃癌患者血清	2.97 (4.73)	2.73	1.09 (1.73)	— (+)
子宮癌患者血清 (1)	3.27 (6.20)	3.70	0.88 (1.68)	— (+)
〃 (2)	4.55 (4.55)	3.77	1.21 (1.21)	± (±)
肺臓癌患者血清	3.47 (6.60)	4.10	0.85 (1.16)	— (+)
子宮癌患者尿	3.55 (5.23)	3.28	1.08 (1.59)	— (+)
肺臓癌患者喀痰	1.55 (3.35)	2.08	0.74 (1.61)	— (+)

表中 () は加熱前の成績を示す

癌組織エキス、胃癌患者血清、子宮癌患者血清、肺臓癌患者血清、子宮癌患者尿、肺臓癌患者喀痰等に熱を加え、前と同様墨汁法によつてその擴散作用を調べ加熱の之等擴散因子に及ぼす影響を検索してみたが、58°C—59°C 30分間の加熱によつて既に7例中6例にその擴散作用が破壊され活性度を失うのが認められた。尙これ位の温度では蛋白凝固沈澱、絮狀沈澱等の出現はみられない。

又レ線を4,800 r 照射した子宮癌患者の血清は (第3表子宮癌患者血清の2) 加熱前にうけたレ線照射により既に擴散作用が或程度その活性度を減退して居つたが爲に加熱による影響を殆んど受けなかつたものと思われる。

小 括

加熱の擴散因子に對する影響を調べたところ明らかに擴散効果をもつ癌組織エキス、癌患者血清、同尿、同喀痰では58°C—59°C 30分間の加熱で殆んどが (7例中6例) その擴散作用を破壊され活性度が失われるのがみられた。これにより擴散因子は熱に弱いということを実證し得た。

IV) 悪性腫瘍の擴散因子と症狀経過との關係及び治療の之に及ぼす影響 (第4表)

福田¹²⁾は實驗的大葉性肺炎家兎血清、大葉性肺炎患者血清、肺壞疽患者血清、同患者喀痰中には擴散因子の存在することを認め、それ等は疾病の経過と平行して増減し、又妊婦の血清中にも擴散因子の存在を認めてそれは出産後消失すると報告しているが、私は癌腫中の擴散因子はその症狀経過と如何なる關係にあるか、或いはレ線、ラヂウム照射とか、腫瘍剔除等の治療によりこれが如何に消長するかを胃癌、子宮癌、肺臓癌各患者血清を用いて検索してみた。

胃癌患者血清の第1例の場合はレ線照射治療前は陽性の擴散効果を示していたものが2,200 r 照射によりその擴散作用は認められなくなり、一方

第4表 悪性腫瘍の擴散因子と症狀経過との關係及び治療の之に及ぼす影響

治療	被檢液		後	
	前	後		
胃癌患者血清 (1)	1.71 +	0.95 (2.200r照射)	—	
〃 (2)	1.35 ±	1.28 (剔除16日後)	±	
子宮癌患者血清 (1)	2.11 +	0.91 (4.800r Ra2, 100mg時 照射)	—	
〃 (2)	2.06 +	1.22 (4.800r照射)	±	
上記患者血清		1.36 (照射2ヵ月後悪化)	±	
肺臓癌患者血清	1.42 +	1.24 (8.270r照射)	±	

r=レントゲン, Ra=ラヂウム

一時的ではあるが症状も軽快した例である。第2例も同じく胃癌患者血清であるが剔出前は陽性に近い擴散効果を示していたものが、剔出後は血清の擴散効果が若干減弱の傾向にあるのがみられた。子宮癌患者血清では先ず第1例の場合は可成り強い擴散作用を有していたものがレ線4,800 r, ラヂウム2,100 mg時照射治療により血清の擴散効果は陰轉化し、一方子宮鏡による局所所見の好轉、腰痛、帶下等の自覺症状も消失した例である。同じく第2例ではレ線照射前は可成り強い擴散作用を示したものが4,800 r 照射治療により擴散効果は陰性に近い迄に減弱している。然るにレ線照射後2カ月にして症状再び増悪したのでその際の血清について検査した所、擴散作用が再び増強する傾向にあるのがみられた。肺臓癌患者血清の例ではレ線照射前陽性であつた擴散効果が8,270 r 照射治療によりこれが弱轉するのが見られ、一方胸痛の減弱、喀痰量の減少等臨床症状の輕快もみられた。

小 括

今同の検査例数が少いので斷言は出来ないが、癌腫患者に對してレ線、ラヂウムの照射、或いは

腫瘍剔出等の治療が加えられ症状が好轉すれば癌腫患者血清の示す擴散作用は減弱し、之に反して症状増悪或いは再發すればその擴散作用は再び増強する傾向にある様に見受けられる。

V) 擴散因子の結合組織透過性に及ぼすレ線の影響

第4項で検査した如く、レ線照射治療をうけた癌腫患者血清の示す擴散効果は減弱する事を知つたが、更らに觀點を違えた次の如き實驗を試みた。即ち被レ線照射結合組織の擴散因子に對する透過性が如何に變化するか就いて擴散作用の著明な癌腫組織エキス（胃癌、子宮癌）及びスブラーゼを用いてレ線照射家兎の皮内擴散狀況を検索してみた。

實驗方法としては第5表の如き條件を以てレ線照射せる家兎の皮内に第1回目は照射24時間後、第2回目は48時間後の2回、前述の實驗の場合と同様の條件を以て胃癌、子宮癌組織エキス及びスブラーゼを注射し、各々注射2時間後に擴散面積を測定して擴散比率を求め、照射前の擴散比率と比較してレ線照射の影響を調べる。

實驗成績（第5表）

先ず50r 照射せる4頭の家兎の中、19號（Filt-

第5表 擴散因子の被レ線照射家兎皮内擴散狀況

被 検 液	家兎番號	19號	20號	23號	24號	25號	26號
	擴散效果						
胃 癌 エ キ ス	照 射 前		.43(+)		1.49(+)	1.57(+)	1.40(+)
	照射24時間後		2.50(+)		2.27(+)	1.29(±)	1.36(±)
	" 48 "		1.23(±)		1.42(+)	3.21(+)	1.58(+)
子 宮 癌 エ キ ス	照 射 前	1.42(+)		1.41(+)			
	照射24時間後	1.68(+)		2.07(+)			
	" 48 "	1.04(-)		1.30(±)			
ス ブ ラ ー ゼ	照 射 前	1.78(+)	2.05(+)	1.97(+)	1.55(+)	1.70(+)	1.59(+)
	照射24時間後	2.41(+)	2.96(+)	2.26(+)	1.58(+)	1.52(+)	1.20(±)
	" 48 "	1.25(±)	1.48(+)	1.70(+)	1.23(±)	2.21(+)	1.38(±)
レ 線 照 射 條 件	照 射 部 位	全身 (脊位)	"	"	"	"	"
	照 射 量	50r (1回照射)	"	"	"	500r (1回照射)	"
	装 置	マツダKXC15型 深部治療發生裝置	"	"	"	"	"
	管 球	STO200~3型	"	"	"	"	"
	管 球 電 壓	130KV	"	"	"	160KV	"
	二 次 電 流	3mA	"	"	"	3 mA	"
	Filter	—	—	0.3mm Cu 0.5mm Al	0.3mm Cu 0.5mm Al	—	—
	焦點皮膚間距離	40cm	"	"	"	"	"

er除去)及び23號(0.3mmCu, 0.5mmAl)には子宮癌エキスとスブラーゼを、20號(Filter 除去)

及び24號(0.3mmCu, 0.5mmAl)には胃癌エキスとスブラーゼを照射24時間後、48時間後の2回注

射して各々注射2時間後に擴散面積を測定して擴散比率を求め夫々照射前と比較するに、Filterの有無に關りなく4頭共照射前に比して第1回目(24時間後)の注射の場合の擴散比率はやゝ増大するが、第2回目(48時間後)の注射では逆に減少するものが多い。次に500r 1回照射せる25號及び26號(Filter除去)にも同じ被檢液を注射して前と同様その擴散狀況をみるに、2頭共照射前の値に比して第1回目の注射の場合その値は減少し、第2回目注射の場合は再び増大している。

小 括

生體にレ線照射すれば、弱照射の場合は被照射局所の結合組織の示す擴散因子に對する透過性は最初一時的に亢進し後低下する。然し強照射の場合は逆に最初一時低下するが、續いて増強する傾向にあるのがみられた。之はレ線照射により細胞間結合組織を占めるヒyaluron酸の理化學的性狀、例えば粘稠度の如きものに變化を來たし、ひいては結合組織の透過性にも影響を及ぼすためと思われる。

第 2 編

癌腫組織エキスイ免疫家兎に於ける Arthus 現象と擴散因子との關係

I 緒 言

Arthus 現象は抗原抗体反應の組織表現である事は周知の事實であり、その基本現象はRössle¹⁴⁾によれば血管結締組織系統の循環障害に基く滲出性過程であるといわれている。又 Arthus 現象に於ては抗原自體のみならず共に處置された色素も局所循環障害の結果その擴散作用が抑制される事は既に茂貫¹⁵⁾により報告されているが、一方片山¹⁶⁾は抗原(馬血清)皮内注射直前又は直後に擴散因子含有液(牛睾丸エキスイ及びスプレーゼ)を抗原注射箇所皮内に注射すれば Arthus 現象は殆ど完全に抑制される事を報告し、この抑制効果は除感作によるものではなく擴散因子の酵素作用並びに網内系機能亢進作用によるものと推定している。然らば抗原性を有する擴散因子含有液を以て動物を免疫し免疫抗体產生後、該抗原を再接種した場合に出現する Arthus 現象にいかなる變動がみられるものであろうか。茲に於て私は擴散作用を有する種々癌腫組織エキスイを以て免疫した家兎に就き Arthus 現象と擴散因子との關係を検索してみた。

II 實驗材料並びに實驗方法

1) 實驗材料

實驗動物は成熟白色家兎を使用 免疫抗原は乳癌、胃癌各組織水エキスイを用い、その他の被檢抗

原としては乳癌、子宮癌、胃癌、直腸癌、上顎癌、口唇癌各患者血清、直腸癌水エキスイ、スプレーゼ水溶液を使用した。

2) 實驗方法

上記各抗原を以て免疫して抗体產生(沈降反應で2,000×16以上)せる家兎皮内に第1編同様墨汁法を実施し、抗原皮内注射2時間後に擴散面積を測定し、更らに24時間後に反應の結果を次の規準¹⁷⁾に従つて判定した。

IV 壊死を伴ない暗紫色になつているもの、強い時は中央が靭皮様になつている。

III 出血のあるもの。

II 充血を伴なつているもの。

I 水腫から發赤を示すものまで。

一何等の變化をも起さないもの。

中間の強さはI', II', III', IV', 等を使う。

III 實驗成績(第6表)

A. 乳癌組織エキスイ免疫家兎(主反應いずれも2,000×32)

31號に乳癌エキスイ、同患者血清、32號には乳癌エキスイ、33及び34號には子宮癌患者血清を注射して経過を觀察するに、何れも注射した抗原の擴散作用は阻止抑制され、一方著明な Arthus 現象を惹起するのがみられた。之は家兎の體内に抗体ひ

第6表 癌腫組織エキスを免疫家兎に於ける Arthus 現象と擴散因子との關係

A 乳癌組織エキスを免疫家兎

家兎番號	抗原種類	反應	擴散面積	擴散比率	擴散效果
31	乳癌エキス	IV	1.30	0.38	—
	〃 患者血清	IV	3.30	0.96	—
	生理的食鹽水	—	3.45		
32	乳癌エキス	IV	5.25	1.04	—
	生理的食鹽水	—	5.05		
33	子宮癌患者血清	IV	5.80	1.23	±
	生理的食鹽水	—	4.70		
34	子宮癌患者血清	IV	4.35	1.09	—
	生理的食鹽水	—	4.00		

B 胃癌組織エキスを免疫家兎

家兎番號	抗原種類	反應	擴散面積	擴散比率	擴散效果
37	胃癌エキス	II	8.55	1.97	+
	〃 患者血清	II	5.45	1.25	±
	子宮癌エキス	—	5.75	1.32	±
	〃 患者血清	—	8.10	1.86	+
	乳癌エキス	—	5.80	1.33	±
	〃 患者血清	I	8.50	1.95	+
	スブラーゼ	—	6.30	1.42	+
	生理的食鹽水	—	4.35		
39	胃癌エキス	IV	4.40	1.17	—
	〃 患者血清	II	3.75	1.10	—
	直腸癌エキス	II	3.15	0.84	—
	〃 患者血清	IV	2.70	0.72	—
	子宮癌エキス	IV	3.85	1.03	—
	〃 患者血清	IV	1.60	0.43	—
	乳癌患者血清	IV	4.00	1.07	—
	上顎癌 〃	IV	3.50	0.93	—
	口唇癌 〃	IV	4.10	1.09	—
	スブラーゼ	I	4.96	1.34	±
	生理的食鹽水	—	3.70		

いては抗擴散因子とも見るべきものが比較的強く產生されたため注射抗原中の擴散因子はその擴散効果が弱く、一方では Arthus 現象の發現を抑制して逆擴散するだけの能力が阻止抑制されて居つたものと思われる。

B 胃癌組織エキスを免疫家兎（主反應37號2,000 × 16, 39號2,000 × 32）

37號には胃癌、子宮癌、乳癌各組織エキスを、同患者血清及びスブラーゼを、39號には胃癌、直腸癌、子宮癌各組織エキスを、同患者血清、乳癌、上顎癌、口唇癌各患者血清、及びスブラーゼを注射してその反應をみるに、37號では胃癌エキス及び子宮癌、乳癌患者血清、スブラーゼは強い擴散作用を示し、その他の抗原も或る程度の擴散作用を

示している。之に反し Arthus 現象は胃癌エキス、同患者血清の注射部位に充血、乳癌患者血清の注射部位に發赤を呈したのみで他は何れも反應を示さない。即ち Arthus 現象は或程度抑制され、一方擴散効果はあまり減弱して居らない。然るに同じ胃癌エキスを免疫した39號の場合は37號とは違い、スブラーゼを除いては何れも擴散作用は阻止抑制され、その Arthus 現象はスブラーゼの注射部位の軽い發赤を除いて何れも強い反應を示し殆んど抑制されない。

37號と39號家兎は、その示す擴散効果と Arthus 現象とに著明な差異が認められて居るが、產生された抗體價の高い39號家兎では擴散作用が阻止抑制され、Arthus 現象はあまり抑制されないのに反して、抗體價が稍と低い37號家兎ではこれと逆の現象が見られて居る。

之等の相違する現象の説明はしかく容易ではないが、その產生されたる抗體價の高低も、何等かの關係を持つて居るのではあるまいか。

小 括

擴散因子含有癌組織エキスを免疫家兎を免疫し Arthus 現象と擴散因子との關係をみるに、或る家兎では擴散作用が阻止抑制されて著明なる Arthus 現象の發現がみられるが、或る家兎では擴散作用が抑制されず反對に Arthus 現象の發現が阻止抑制されるのがみられた。

尙 Arthus 現象の發現に際しては主抗原と他の抗原との間にあまり著しい差は認められなかつた。前者の場合は生体内に抗體產生によつて反應惹起能力が強く準備されて居るため注射抗原は局所に抑留され、一方では免疫抗體の擴散抑制作用によつて擴散因子の擴散作用が阻止抑制されて終い從つて Arthus 現象が著明に發現し、後者の場合は免疫抗體の擴散抑制作用が弱い抗體價がやや低いのと、抗原中の擴散因子の擴散作用の強力なために擴散効果が現われ Arthus 現象も抑制されて了うものと思われる。然し乍ら、睾丸抽出液で免疫した家兎の皮膚では擴散作用の抑制が見られないという Duran-Reynals の實驗もあるし、單なる試験管内での抗血清との中和現象と

違つて、抗體産生個體の皮膚、皮下組織を用いての検索でもあり、又使用したものは比較的純なる辜丸抽出液とは違い癌腫の粗エキスであるし、

組織内の抗原抗體反應とそれに對する擴散因子の結び方とか更らには組織抗體の問題も介入するのでその解釋は容易なものとは思われない。

第 3 編

抗癌免疫血清及び正常血清の悪性腫瘍の擴散因子に及ぼす影響 (抗擴散因子に就いて)

I 緒 言

悪性腫瘍の擴散因子に關連して興味ある問題は本酵素に拮抗する抗擴散因子 (Antihyaluronidase) が個體に自然發生する事實である。Duran-Reynals¹⁸⁾は辜丸抽出液の感染増強力は同抽出液を抗原として得た免疫血清により *in vitro* で特異的に中和したといい、Mc Clean は鼠、兎、羊の血清は同種の及び異種の動物の辜丸からとつた擴散因子の作用を阻止する事を發見した。又 Leonard 及び Kurzrok²⁰⁾ は、正常家兎血清は牛辜丸からとつた擴散因子を阻止する作用があるが、100倍に稀釋した血清ではその作用はなくなる。然るに一方、免疫鼠の血清はこの稀釋度に於ても猶且阻止作用を有し之は血液中の擴散因子の量の多寡に依るものであるとなしている。最近で

は正常人、或は家兎血清中にも非特異的抗擴散因子の存在が認められ、悪性腫瘍や種々の疾病の侵襲に對して個體保護に役立つものと考えられている。茲に於て私は抗癌エキス免疫家兎血清、正常家兎血清、正常人血清を以てこの問題を探つてみた。

II 實驗材料並びに實驗方法

1) 抗癌エキス免疫家兎血清

イ) 抗乳癌エキス免疫家兎血清

乳癌エキスを以て家兎を免疫して得たる血清、抗乳癌免疫血清と略 (主反應 $2,000 \times 32$ 及び $2,000 \times 16$ の2種)

ロ) 抗子宮癌エキス免疫家兎血清

子宮癌エキスを以て家兎を免疫して得たる血清、抗子宮癌免疫血清と略 (主反應 $2,000 \times 16$)

第7表 抗癌免疫血清及び正常血清の擴散因子に及ぼす影響

血清種類	乳癌組織エキス		子宮癌組織エキス		胃癌組織エキス		子宮癌患者血清		スプレーゼ	
	單獨	血清附加	單獨	血清附加	單獨	血清附加	單獨	血清附加	單獨	血清附加
抗乳癌免疫血清 (1)	1.61(+)	1.18(-)					1.91(+)	1.02(-)		
" (2)	1.47(+)	0.96(-)	1.41(+)	1.31(±)	1.47(+)	1.16(-)			1.51(+)	0.91(-)
同上血清 100倍稀釋	"	1.16(-)								
抗子宮癌免疫血清			1.41(+)	1.09(-)	1.47(+)	1.09(-)			1.51(+)	1.32(±)
抗胃癌免疫血清 (1)					1.47(+)	1.24(±)			1.51(+)	0.96(-)
" (2)			1.41(+)	0.98(-)	"	1.13(-)			"	1.35(±)
正常家兎血清 (1)	1.61(+)	1.13(-)					1.91(+)	0.91(-)		
" (2)					2.59(+)	1.37(±)			2.30(+)	1.26(±)
" (3)	1.47(+)	1.25(±)							"	1.24(±)
同上血清 100倍稀釋	"	1.51(+)								
正常人血清 (1)	1.61(+)	1.14(-)					1.91(+)	0.85(-)		
" (2)	1.47(+)	0.98(-)							1.51(+)	1.03(±)
同上血清 100倍稀釋	"	1.06(-)								

註 抗血清の主反應 抗乳癌免疫血清 (1) $2,000 \times 32$ (2) $2,000 \times 16$

抗子宮癌 " $2,000 \times 16$

抗胃癌 " (1) $5,000 \times 16$ (2) $2,000 \times 16$

表中數字は擴散比率, () は擴散效果を示す。

ハ) 抗胃癌エキスを免疫家兎血清

胃癌エキスを以て家兎を免疫して得たる血清、抗胃癌免疫血清と略(主反応 $5,000 \times 16$ 及び $2,000 \times 16$ の2種)

2) 正常家兎血清

3) 正常人血清

4) 擴散因子含有液としては乳癌、子宮癌、胃癌、各組織エキス、子宮癌患者血清及びスプレーゼを用う。

5) 實驗方法としては剃毛せる家兎皮内に擴散因子含有液と墨汁の等量混合液、及びそれに血清を加えた等量混合液、及びそれに血清を加えた等量混合液を夫々1カ所 0.4cc宛注射し2時間後に擴散面積を測定し、對照の生理的食鹽水の面積を以て除して擴散比率を求める

III 實驗成績(第7表)

先ず抗乳癌免疫血清、正常家兎、同人血清を以て乳癌組織エキスの擴散作用に及ぼす影響をみるに、抗乳癌免疫血清を附加した場合は、エキス單獨の場合に比してその擴散面積は縮小し、擴散効果が陰轉化しているのが見られる。之は即ち明らかに擴散作用が阻止された事を示すものである。更に抗血清を100倍に稀釋してみるに尙擴散作用を阻止する力のある事が知られた。次に正常家兎血清を附加してみるに、(1)の場合は完全に擴散作用を阻止し、(3)の場合もその作用を可成り抑制している。今(3)の血清を100倍に稀釋してみるにこの稀釋度ではもはや擴散作用を阻止する力が見られない。かかる作用は正常人血清の場合にもみられ、完全に擴散作用は阻止され、更に100倍稀釋程度でも尙その擴散作用を阻止する力のあることが知られた。

次に抗乳癌、同子宮癌、同胃癌各免疫血清を附加した場合の子宮癌組織エキスの擴散作用を検するに、抗乳癌免疫血清は著明ではないが或る程度

擴散作用を抑制し、抗子宮癌、同胃癌免疫血清はその作用を完全に阻止している。尙この子宮癌組織エキスの擴散作用に對して之等3種の免疫血清相互間には特異的に著明な差はみられない。

次に抗乳癌、同子宮癌、同胃癌各免疫血清並びに正常家兎血清の胃癌組織エキスの擴散作用に及ぼす影響をみるに、何れもその作用を阻止或いは抑制するのがみられたが、この場合も前と同様胃癌組織エキスに對して抗胃癌免疫血清のみが特異的に影響を及ぼすという様な事實は認められなかつた。

次に抗乳癌免疫血清、正常家兎、同人血清を以て子宮癌患者血清の擴散作用に對する影響をみるに何れも完全にその作用を阻止するのがみられた。

次に最後に抗乳癌、同子宮癌、同胃癌各免疫血清、正常家兎、同人血清が牛睪丸より抽出せる擴散因子スプレーゼの擴散作用に對して如何なる影響を及ぼすかを検するに、この場合も各種抗癌免疫血清及び正常家兎及び人血清はスプレーゼの擴散作用を阻止或いは抑制する事が知られた。

小 括

以上の實驗成績よりして、抗癌免疫血清及び正常家兎、同人血清中には癌種のもつ擴散因子に拮抗する物質即ち抗擴散因子が存在し、この抗擴散因子によつて癌腫のもつ擴散因子の擴散作用が阻止或いは抑制される事が知られた。即ち、癌腫のもつ擴散因子の生体内抗原性を認めた。尙抗癌免疫血清及び正常人血清中の抗擴散因子は血清を100倍程度に稀釋しても尙擴散作用を阻止し得るが、正常家兎血清の場合は100倍に稀釋すればかかる現象は消失する。細菌の間の抗擴散因子には種特異性があると云われるが、各種抗癌免疫血清間にはその示す抗擴散因子に特異的な差異は認められなかつた。尙この事はスプレーゼに對しても同様である。

第 4 編

總 括 並 び に 考 按

私は惡性腫瘍の擴散因子に就いて皮膚擴散性を利用した墨汁法を以て二、三の觀點から檢索して

みた。

第1編に於て先ず惡性腫組織エキス、同患者分

泌液、同血清中の擴張因子を検索し、各種の癌組織、同患者尿、同喀痰、同血清中には擴散因子が存在することを證明し、次いで之等癌腫の擴散因子は58~59°C30分加熱によつてその活性度が破壊されることを實證し、更に癌患者血清中の擴散因子の消長と症狀経過との關係、治療の之に及ぼす影響等を検討して、症狀が悪化或いは再發した際は同患者血清中の擴散因子の擴散作用は亢進し、レ線或いはラジウム照射、腫瘍剔除等の治療により症狀が輕快すれば同作用は抑制されるという知見を得た。これはその擴散因子がレ線により破壊されると見るよりもレ線照射により惡性腫瘍が縮小輕快した爲と解されよう。Claude¹¹⁾等は擴散因子はレ線により非活性化されないと云う。又擴散因子はレ線により非活性化されないと云う。又擴散因子はレ線照射を受けた生體に對して如何なる擴散作用を示すものであるかをレ線照射した家兎に就いて調べたところ、弱照射の場合その擴散作用は最初は一時的に亢進するが後に減弱するのに對し、強照射の場合は最初は一時抑制されるが後亢進する如き所見を得た。

次に第2編に於て癌組織エキスを免疫家兎に就き Arthus 現象と擴散因子との關係をみるに、或る家兎では擴散因子の擴散作用が阻止抑制されて著明な Arthus 現象がみられ、或る家兎では擴散作用が亢進し反對に Arthus 現象が阻止抑制されるのが認められた。この兩者の相違はその生體內に產生された抗體價の差にも若干關係するとも思われるが、更に複雑な因子の介入が推察される。

最後に第3編に於て抗癌組織エキスを免疫家兎血清、正常家兎及び正常人血清中の抗擴散因子に就いて検討してみた。即ち擴散因子(癌組織エキス、癌患者血清、スブラーゼに)前記各種血清を混入して家兎皮内に注射すればその擴散作用は阻止抑制される。このことからして抗癌免疫血清、正常家兎並びに正常人血清中には擴散因子の擴散作用を抑制する抗擴散因子存在する事が確認された。

以上の觀點よりすると或種の癌腫組織中には擴散因子が存在し、その酵素作用によつて細胞間結合組織を占めるヒyaluron 酸は加水分解或いは

解重合されて粘稠度が減少して組織の透過性を亢進するに至り、癌腫の急速なる増大或いは轉移を容易ならしめる一つの要因になるものと思考される。而して癌患者の血清或いは分泌液中の擴散因子を検索することにより癌の診斷或いは豫後判斷の一助になるのではないかと考えられる。又一方抗癌免疫血清中には抗擴散因子の存在が認められたが、この點からすれば癌腫の或る時期には流血中にかかる物質も出現して何等かの防禦作用を營んで居ることも考えられ、癌腫の経過消長の複雑性を思推させる。尙正常血清中にもこの防禦物質とも視られる抗擴散因子の存在が明らかにされ、この抗擴散因子が癌腫の侵襲に對して或る程度個體保護に役立つているものとも思われる。この意味からして從來一部に於いて行われた癌患者に對する正常人血液の供給(輸血)は或る程度有意義なものと思われる。

結 論

惡性腫瘍中の擴散因子を皮膚擴散性を利用せる墨汁法を以て検索し次の如き結論を得た。

- 1) 惡性腫瘍中或る種癌組織には擴散因子が存在し、一方同患者の血液及び分泌液中に出現し得る。
- 2) この擴散因子は熱によつて比較的容易に破壊される。
- 3) この擴散因子は概ね疾病の経過及び治療効果と平行して増減する。
- 4) この擴散因子に對してレ線照射を受けた生體結合組織の透過性は弱照射では一時的に抑制され後亢進する。
- 5) この擴散因子を以て免疫せる家兎の Arthus 現象に對して同因子は或る場合にはその發現を増強し、或る場合にはこれを阻止抑制する。
- 6) 抗癌免疫家兎血清、正常家兎及び正常人血清中には抗擴散因子が存在し、擴散因子の擴散作用を阻止抑制する作用を持つ。

撰筆するに當り御指導御校閲の勞を忝うせる恩師足澤教授に深甚なる謝意を表し、終始御指導と御鞭撻を戴いた内科小野助教授に心から感謝の意を表す。

文 献

- 1) Duran-Reynals: J. Exp. Med. 50, 327—340, 1929. —2) McClean: J. Path. & Bact. 33, 1045—1070, 1930: 34, 459—470, 1931. —3) Hoffmann and Duran-Reynals: J. Exp. Med., 53, 387—398, 1930. —4) Meyer and Palmer: J. Biol. Chem., 107, 629—634, 1934: 114, 689—703, 1936. —5) Chain and Duthie: Brit. J. Exp. Path., 21, 324—338, 1940. —6) Mc Clean and Hale: Biochem. J., 36, 159—183, 1941. —7) Duran-Reynals & Stewart: Am. J. Cancer, 15, 2790, 1931. —8) Boyland & Mc Clean: J. Path. & Bact., 41, 560, 1935. —9) McCutcheon & Coman: Cancer Res. 7, 379, 1947. —10) 尾崎正臣: 癌, 42巻, 2, 3, 4 號, 昭26, 12. —11) Claude and Duran-Reynals: J. Exp. Med., 65, 661—670, 1937. —12) 福田良平: 北海道醫學雜誌, 24巻, 5 號, 昭24, 5. —13) Madinaveitia: Biochem. J. 32, 1806, 1938. —14) Rössle: 武田勝男: アレルギー序説, 昭24版より引用. —15) 茂貫利次: 東京醫學會雜誌, 昭13.3. —16) 片山清: 慶應醫學, 29巻, 9—10號, 昭27. 10. —17) 緒方富雄: 血清學實驗法, 昭22版. —18) Duran-Reynals: J. Exp. Med. 55, 703—712, 1932. —19) McClean: J. Path. & Bact., 54, 284, 1942. —20) Leonard, S: Endocrinology. 37, 171, 1945.

Supplement on the Study of the Spreading Factor of Malignant Tumor

Hidetake Endo

Assistant with X-ray Course, Iwate Medical College.

(Chief: Prof. Sannosuke Tarusawa)

Examination of the spreading factor malignant tumor by the utilization of those in the skin has given the following results.

(1) The spreading factor is found in a certain cancerous tissue of the malignant tumor, which appears in the blood and secreted fluids of the same patient.

(2) This spreading factor can easily be destroyed by heat.

(3) This spreading factor generally increases or decreases in parallel with the procedure of diseases and the therapeutic effects.

(4) The permeability of connecting tissue in the living body which is irradiated by the X-ray, is accentuated temporarily by the weak irradiation and then decreased. On the contrary, in the case of the strong irradiation, it is first decreased and then accentuated.

(5) Against the Arthus Phenomenon of a rabbit immunized with this spreading factor, the same factor augments its appearance in one instance and prevents its appearance in the other instance.

(6) Antispreading factor is found in the serum of a rabbit immunized with cancer, and also in the serum of not immunized rabbits or human bodies, which prevents the action of the spreading factor.