腫瘍と SH 基並びに尿路腫瘍の診断, 治療効果 及び予後判定としての血清溶在性 SH 基について

名古屋大学医学部泌尿器科教室 瀬 川 昭 夫
(主任: 清水圭三教授)

TUMORS AND SULFHYDRYL GROUPS. SERUM SOLUBLE SULFHYDRYL GROUPS AS DIAGNOSIS, JUDGMENT OF THERAPEUTIC EFFECTS AND PROGNOSIS OF UROGENITAL TUMORS

Akio Segawa

From Department of Urology, School of Medicine, Nagoya University
(Director: Prof. Dr. K. Shimizu)

本論文の内容は, 昭和31年11月, 第7回日本泌尿器科学会中部地方会, 昭和32年11月, 第44回日本泌尿器科学会東海地方会, 日泌会誌, 49巻, 2号, 138頁 (昭和33年2月), 昭和33年11月, 第9回日本泌尿器科学会, 中部連合地方会, 昭和33年10月, 第2回東海癌研究会, 昭和33年9月, 第49回日本泌尿器科学会東海地方会, 昭和34年5月, 第3回東海癌研究会で発表した。

I. 緒 言

Hopkins¹⁾ が1921年に還元グルタチオンを再発見して以来, 極めて多数の研究者により, SH 化合物に関する研究が行われ, その報告は枚挙にいとまが無い程である。最近になって Barron 一派の研究は, 還元グルタチオンを代表とする溶在性 SH 基の研究から, 蛋白質科学の進歩と共に蛋白結合 SH 酵素の探究へと進展しつつある。腫瘍との関係も, 特に SH 酵素を中心に, 溶在性 SH 基の細胞内代謝調節体としての働き等から, 特に重要視され, 癌の診断, 或は原因を究明する一助として研究されている。

私も此の腫瘍と SH 基の関係を観察し, 癌即ち悪性腫瘍の発生, 或は発育に於ける SH 基の役割, 更に, それらの診断及び予後判定として血清溶在性 SH 基の変動等に就て検討した。

II. 文献の考察

Hopkins¹⁾ 1921¹⁾, 還元グルタチンを発見し, 次で Rapkine 1930²⁾ が細胞分裂と生長に於ける SH 化合物の役割を指摘したが, 種々研究されているにもかかわらず, 本質的に把握されていない。勿論, グルタチオン (以下 GSH と略す) を代表とする所謂 “溶在性 SH 基” が恐らく呼吸の調節体として働く事は事実であろう。

最近になって Barron 等^{1945³⁾⁴⁾, 1949⁵⁾⁶⁾, 1951⁷⁾, の蛋白質 SH 基, 所謂 “蛋白結合 SH 基” 及び SH 酵素に関する計画的な研究は, 之が蛋白質 (アポ酵素) と配合族との間に適切な接合点を形成する事を明らかにし, 此の分野の研究が蛋白質科学進展と共に非常に活発となった。彼等は蛋白質 SH 基を3型に分類した, 即ち, 1) 表面 SH 基 2) 内部 SH 基 3) 深部 SH 基で之等の3型は反応型が逐次轉移する。}

更に, SH 酵素は酵素蛋白質分子の側鎖に化学的活性に富む SH 基を有し, しかも, その存在が酵素活性に対して本質的に意義を有する酵素群であると記述している。

Barron & Singer 1945³⁾⁴⁾ が3種類の SH 基反応剤と再賦活剤を使用して実証した主な SH 酵素は, 1) 糖質関係, コハク酸一, α -ケトグルタル酸一, リンゴ酸一, 燐グリセルアルデヒド一脱水素酵素, 焦性ブドウ酸酸化酵素, 焦性ブドウ酸変性及び縮合系, カルボキシルラーゼ, ATP ase, フォスフォグルコムターゼ, フォスフォリラーゼ, ヘキソキナーゼ, アミラーゼ, 2) 脂質関係, ステアリン酸一, オレイン酸一, β -オキシ酪酸一酸化酵素, リパーゼ, コリンエステラーゼ, コリンアセチラーゼ3)蛋白質関係, D-アミノ酸一, モノアミノ一

L-グルタミン酸-酸化酵素, トランスアミナーゼ, ウレアーゼ, カテプシン, パパイン. その他, ヌクレアーゼ, プテロイルグルタミン酸配合酵素, メチオニン賦活酵素, アルカリ性磷酸酵素, ロダナーゼ等も含まれている.

平出^{1954⁶⁾}によれば現在判明している SH 酵素は水解を主とするもの23種, 酸化還元系に関するもの20種, 轉位系 SH 酵素 (ATP 関與) 13種類が列記されている.

酵素 SH 基の役割は 1) 基質ないし金属, ATP 等と蛋白質との間に接合点として働く. (主に酸化還元系の場合.) 即ち酸化還元の間接触媒としての役割 (Barron, 1951⁷⁾) に 2 大別されている.

溶在性 SH 基の代表であるグルタチオン (γ -Glutamyl-Cystenylglycine GSH) は細胞内に限って存在するといわれ, 還元型が大部分である. GSH は細胞内の代謝或は呼吸の調節剤と推定され, その酵素学的役割は Barron 1945³⁾⁴⁾, 1949⁵⁾⁶⁾, 1951⁷⁾によれば, SH 酵素が酵素呼吸の進行と共に酸化的非活性化, 即ち抑制をうけ, 之に対し溶在性 SH 化合物が“連続的再賦活”を可能ならしめると述べている.

即ち, SS 基が GSH により SH 基に轉換せしめられる時, 酵素が再賦活され, 完全な再賦活は抑制が完全でない場合に可能である.

その他, GSH はアスコルビン酸の酸化防止, 或はコエンチームAの酸化防止の働きをしている. Kaplan 1948⁹⁾, Snell 1950¹⁰⁾によれば機能の相当部分が SH 化合物に基いている酵素は, Tricarboxylic acid 環状体の酵素作用に際し, その機能がコエンチームAに基くものであり, コエンチームA自身 SH 基を有する事より之等の酵素も当然 SH 基を必要とする. 即ちかゝる酵素に不可欠なコエンチームAの酸化を防止すると述べている.

Edwards & Westfield 1952¹¹⁾, Grunert & Phillips 1951¹²⁾, 或は Mortensen 1953¹³⁾等の実験結果より, 血液中の GSH は平均寿命 100日をこえる赤血球と同じ運命を辿るのではなく, 甚だ高度の代謝活性をもつて, 恐らく肝あたりて作られ, 迅速に交替して血液に運ばれるものと説明されている⁶⁾. Waelsch, 1952¹⁴⁾によれば成熟鼠の全血中には平均60mg%, Bidmead 1952¹⁵⁾は成人の全血中には平均32mg%の GSH が存在すると述べている.

腎上腺皮質と硫黄代謝の関係に関する新しい興味は全

然関係のない問題, 即ち, アロキサン糖尿病の研究から始まった. Patterson & Lazarow 1950¹⁶⁾は SH 化合物はアロキサン糖尿病を予防する事を報告, Grunert & Phillips 1949¹⁷⁾はかゝる研究でナトリウム欠乏鼠に血液 GSH 濃度の低下を見出し, 彼等はこの知見と Binet & Pautonnet 1943¹⁸⁾のアジソン氏病患者は DOCA 療法により正常迄に回復するが, 血液 GSH は低値との知見を結びつけて, その間に関係のある事に気付いた.

一般に ACTH, Cortisone は SH 基毒といわれ Conn 1948²¹⁾は ACTH は有機体に対する SH 基の有効性を減ずると述べ, Barron 1943²¹⁾は SH 酵素機構を破壊すると報告している. Anderson 1951²⁰⁾は ACTH, Cortisone は血液 SH 基には何等変化を生じないが, 他の SH 基毒と同じく SH から SS への酸化を奮うと述べ, SH 基毒を與えても血中 SH 基に何等変化をみない事は, 血液が細胞中に存在する SH 基の増減を示さない事を暗示すると記述し, 更に SH 酵素系に対する作用を明らかにする爲には, 組織細胞に限局せねばならぬと述べ, ACTH, Cortisone により抑制される酵素系が SH 基の欠乏によるものである事を Hyaluronidase 酵素系の皮膚潰散機試験から結論している. 然し乍ら, Conn 1948²¹⁾, は ACTH, Cortisone 投與では血液 GSH は低下, Sprague 1950²²⁾は ACTH は変化なく, Cortisone では上昇, Hess 等1951²³⁾は Cortisone 不変, ACTH 低下, Levin 1951²⁴⁾は ACTH 低下, Ingbar 1951²⁵⁾は大量の ACTH を投與するも不変と述べている. Goldzieher 等1954²⁶⁾は ACTH 静脈注射は血液 SH 量を減少せしめるが間もなく回復する. 少量の ACTH を鼠に注射して 3 時間後, 腎上腺非蛋白 SH 基濃度の増加を認め, ACTH 注入時の SH 基の減少は一時的である事を示している. Cocucci 等1955²⁷⁾, は Cortisone, Hydrocortisone, Metacortandracin 注射により鼠肝 SH 基が減少する事を示した. 以上の如く ACTH 或は Cortisone の血液 GSH に及ぼす効果は未だ定説がないのが現状である.

腫瘍と血液 SH 基に関しては, 先述する如く1930年に Rapkine²⁾が細胞分裂に SH 基が必要であり, Hammett 1934²⁸⁾, 1938²⁹⁾, 1940³⁰⁾, は成長, 發育, 細胞分裂と SH 基の役割を指摘している. 腫瘍組織に SH 基の多い事は既知の事実であり細胞分裂と SH 基の役割からも理解しうる.

Weissman 1950³¹⁾は血清溶在性 SH 基を測定し, 正

常男子では $53.9\mu\text{M}$ SH/dl, アルブミン $44.9\mu\text{M}$ SH/dl, グロブリン $10.9\mu\text{M}$ SH/dl, 正常女子では夫々, 52.6, 43.9, $10.8\mu\text{M}$ SH/dlと報告, 血清溶在性 SH 基の80%はアルブミン SH 基であると述べ, Goldbrum 1954³²⁾, は, 夫々 1.76 及び $1.76\sim 1.83\text{mg}$ SH/dl と報告, 又, Mádló 1956³³⁾ は正常人血清 SH 基は最高 59.40γ SH/ml, 最低 21.12γ SH/ml, 平均 $34.18\pm 7.3\gamma$ SH/ml と報告している.

Schoenbach 等1950³⁴⁾は正常及び病的血清の溶在性 SH 基を測定した. 血清蛋白の窒素測定及び Biuret 反応により, 何れにも低蛋白症の傾向の無い事を認め, 全正常血清 SH 基の80%がアルブミン分割中に存在, アルブミン SH 基の減少が血清 SH 基を低下せしめるものと考えている. 正常男子血清 SH 量はチステイン量で 6.53 ± 2.4 , 正常女子 6.36 ± 2.5 , 癌 4.28 ± 2.3 , 炎症性疾患 5.03 ± 0.63 , 退行性疾患 4.92 ± 0.95 , 白血病 4.56 ± 0.65 , その他(肝硬変症, 播種性エリテマトーデス, 慢性腎炎等)では $2.70\pm 0.91\text{mg/dl}$ と報告, 血清及びその各要素中の SH 基の変化は, 新生物疾患, 新陳代謝疾患, 炎症性疾患の差を示す程, 特徴的ではなく, 癌の特殊診断テストとは考えないが, 化学療法を行うには参考となると述べている.

Shacter 等1952³⁵⁾は鼠のリンパ肉腫と血漿 SH 基との関連性を調べ, 腫瘍の発育進行期間中は血漿 SH 基の著明な減少を認め, 腫瘍が退行した時は正常に回復した. 実験動物に Cortisone を投与した所, 腫瘍発育進行期を遅らせ更に血漿 SH 量の低下を予防した. 再び腫瘍の発育が進行した時, 血漿 SH 量は従属的に低下した. 腎上腺活性と SH 基及び腫瘍発育との相互関係は考慮に値すると述べ, 更に腎上腺ステロイドと SH 含有物質の拮抗作用に言及し, ACTH, Cortisone は SH 基を減少させ腫瘍発育を抑制, この爲, 組織利用 SH 基が減少, 一方血液 SH 基が増加するが, かゝる作用は1時的で Cortisone 療法後再発が一般に認められ, 血漿 SH 量は減少する. 即ち, 血漿 SH 基 SH の減少は組織による SH 基の増加した利用の爲に反射的に起つた現象であろうと述べている.

更に Shacter 等1952³⁶⁾は開腹術を行った鼠は血漿 SH 基の減少を示し, Cortisone 或は Corticotropin はその低下を防いだ. 即ち, Cortisone 等は創傷治癒に際し組織再生に不可欠な SH 基利用を阻止し, 血漿 SH 基を比較的高く維持する爲, その治癒を遅らせるのであると記載している.

鼠の腫瘍退行を伴う血漿 SH 量の上昇と同様な所見は, 化学療法が奏効した新生腫瘍疾患々者にもみられる様である. Shacter 等1951³⁷⁾は Hodgkin 氏病の2名に Nitrogen mustard を投与後, 血清 SH 量に上昇を認めると共にリンパ節や脾の大きさに縮小を認めた. Schoenbach 等1951²⁸⁾は悪性腫瘍患者を葉酸で治療し臨床的改善と同時に血清蛋白内アルブミン, グロブリン兩分割の SH 量の増加を認め, 再発すると治療前値に再びもどると述べている.

Stricks 等1953³⁹⁾は Brdicka Test としてポーラログラフによる癌試験, 更に血清 SH 基の測定を行い, 正常, 癌及び非癌疾患の差違を報告している. 正常55人, 癌疾患96人, 非癌疾患42人を検査し, RSH がチステイン量で 5.4mg/dl , 及び h_{30} ($8.8\text{micro Amp/m}^2/3t^2/3$) が 30mm 以上のものは癌を示すと述べ, h_{30}/RSH の割合を計算し 3型に分類した. 即ち $h_{30}/\text{RSH} < 0.97$ は正常, $0.97\sim 1.47$ 疑似, 1.47 以上は癌或はその他病的状態を示すと記載している. Kolthoff 等1954⁴⁰⁾は正常18人, 悪性腫瘍17人に就て窒素, SH 基, SS 基, 全血清及び血清分割各値を測定し, アルブミン SH 基は悪性腫瘍では大部分が減少, 一方グロブリン SH 基は正常或は増加を示した. 癌血清の SH 基の低値はアルブミン SH 基が減少する爲であり, 又, グロブリン SH 基は癌診断に利用出来ないと述べている. 又, SS基は SH 基程著明な変動を示さなかつたと報告している.

その他 Balle-Helaers 1956⁴¹⁾も癌診断法としてポーラログラフにより血清 SH 基を測定している. 更に Huggins 1950⁴²⁾は癌血清が熱凝固を起しにくくなり最低凝固濃度の低下をきたす爲に, 凝固阻止に必要なヨード醋酸が正常より少い事を利用して癌血清診断法 (Iodoacetate (IAc) Index 法) に應用している. 之は ICH_2COO^- が SH 基と結合する事を利用したものである.

組織化学的所見は Barrnett 等1953⁴³⁾により, 2,2'-dihydroxy-6,6'-dinaphthyl-disulfide (D.D.D. と略す) 試薬を用いて検討し, 細胞の核よりも細胞質に蛋白結合 SH 基が常によく, 肝, 腎或は脾では細網像をもち細胞全体に分布した鮮明な顆粒よりなる Heterogeneous reaction として現れたと述べ, 鼠の各組織に就て SH 染色を行い, その所見を記載している.

Brandes 等1956⁴⁴⁾は正常, 前立腺肥大症及び癌に就て SH 基の僅かな増加を報告している.

Vorbrodt 等1956⁴⁵⁾は人間乳癌に就て組織化学的に

SH 基及び SS 基を検討し、癌細胞では、SH 基は存在部位も染色性も共に正常と殆んど変らなかつたが、SS 基は正常よりも、はるかに豊富に認められたと記述している。

III. 自家実験

以上の如く SH 基に関する研究は、非常に多方面から検討され、高分子科学或は酵素科学の進歩と共に急速に進展しつつある。腫瘍との関係に就ても特に SH 酵素の役割、或は溶在性 SH 基の代謝調節体としての働き等から特に重要視され、或は癌診断試験の一助とすべく努力されている。私もこの点に関して、果して SH 基が癌診断法として利用しうるか、或は治療効果の判定に役立つかを調べる爲、以下の如き実験を試みた。

(以下、溶在性 SH 基を RSH, 蛋白結合 SH 基を PSH グルタチオンを GSH と略す。)

- 1) 正常及び病的血清 RSH 含有量の測定比較
- 2) 血清蛋白分割による RSH 及び PSH の比較
- 3) 血清 RSH の治療による変動及び予後との関係
- 4) 腫瘍組織の SH 基並びに組織化学的検討
- 5) 吉田腹水肝癌 602 による動物実験。

(以下腹水肝癌を AH 602 と記述す。)

I〕 測定方法

A) SH 基の定量⁴⁶⁾。RSH の定量は従来から非常に沢山の方法が報告されている。

私は一部、1-(4-Chloromercuriphenylazo)-Naphthol-2 を使用する R.S.R. 法を行つたが、主として電流滴定法により SH 基の定量を行つた。

(a) 電流滴定法

GSH は銀や水銀の如き金属イオンと不溶性の Mercaptides の型で定量的に反応する。しかし、すべての SH 化合物が同様の反応をするので GSH に特異的では

ないが、SH 基を含まないアミノ酸及びアスコルビン酸は、この反応系に関與しない。定量法の特異性を種々の測定法で比較すると第 1 表の如くなる。

即ち、電流滴定法では 0.010~0.020mg の GSH が定量しうる。

廻轉白金線を指示電極に用いて電流滴定を簡便にした Kolthoff は之を Mercaptane の定量に應用した。硝酸銀を Mercaptane に滴下すると反応終末点迄電流は 0 であるが、それ以後、溶液中に銀が過剰に存在すれば、銀の擴散電流が檢流計で測定され、この擴散電流は銀イオン濃度に比例するから、檢流計の目盛を縦軸に硝酸銀消費量を横軸にとれば、曲線が急カーブを描く点の硝酸銀量から求める SH 量が得られる。滴定溶媒はアンモニアが用いられ、塩化物は大量でも臭化物は少量の場合のみ反応を妨害しない。但し、SH 基の少量の場合は空気による酸化の影響が大であり、大量の場合は終末点に分り難い。反応は以下の如く行われる。

Kolthoff 1946⁴⁸⁾, 1950⁴⁹⁾, 1953⁵⁰⁾, Weissman 1950³¹⁾, Goldzieher 1953⁷²⁾, 1954²⁶⁾ 等の装置を参考とし、廻轉白金電極及び Hume & Harris, 1943⁶³⁾ の Reference Electrode を組合せ、0.00095 μA の盛度の檢流計を使用した私の滴定装置、試薬、操作法、標準曲線の算出、使用標準 GSH 溶液に就ては、先に報告したものを再び使用した。

全血清 RSH の定量には、非溶血血清 1 cc を使用し、血清蛋白分割は Biuret 法に従い、各々に就て RSH を測定した。PSH の測定には、被験液に 10% Duponol C (Sodium lauryl Sulfate) 溶液を加え、蛋白変性を行わしめて測定した (Flesch 1954⁵¹⁾, 平出 1953⁸⁾)。更

Table 1 各種定量法の特異性⁴⁷⁾

Methods	GSH γ	Cysteine	Cyst. GSH.	GSH. Cyst.	Ergothio.	Ascorbic.
Iodometric	100	+	+	+	+	+
Phosphotungstate	100	+	+	+	+	+
Ferricyanide	1	+	+	+	+	+
Amperometric	10	+	+	+	+	-
Nitroprusside	10	+	+	+	+	-
Microbiological	1	+	+	+	-	-
Chromatography	50	-	-	-	-	-
Naphthoquinone sulfonate	100	+	+	+	-	-
Alloxan "305"	1	-	-	-	-	-
Glyoxalase	3	-	-	-	-	-

に一部では、Flesch 等^{1954⁵¹⁾}による D.D.D. 試薬を用いて PSH の比色定量法を試みた。

次に全血液 SH 基測定には Benesch 等^{1950⁵²⁾}の記述に従い、血液 1 容に 0.01% サポニン液 8 容、25% ズルフォサリチル酸 1 容を加えて充分沈澱せしめ、強く遠心沈澱して、その上清により電流滴定を行う方法を参考とした。除蛋白試薬として、メタリン酸、酸性アルコール或はその他の蛋白沈澱試薬は電流滴定には不適で、ズルフォサリチル酸は使用濃度ではアルコール滴定混合液に完全に溶けるし、又、純グルタチオンに添加してもしなくても同一成績が得られるので電流滴定を阻害しない。

Trichloroacetic acid 及び Tungstic acid は GSH を酸化する傾向をもっているから使用しない方がよい。

組織 RSH. 組織片を速かに秤量し、2.5% ズルフォサリチル酸を 10 倍量加え、総ガラス製の組織磨砕器により 0°C 以下で磨砕し、遠心沈澱後濾液は血液と同様に測定する。

(b) R.S.R. (Red Sulphydryl Reagensts) 法.

Bennett 等^{1948⁵³⁾}は R.S.R. 即ち赤色 SH 試薬として 1-(4-Chloromercuriphenylazo)-Naphthol-2 の合成を報告した。之は遊離 SH 基を含有する化合物と赤色沈澱を作る。即ち次の如く反応する。

私は Flesch 1950⁵⁴⁾の記述に従って定量した。

B) 濾紙電気泳動法による血清蛋白分割並びに各々に於ける PSH の測定

Chromatography 法による SH 基の測定は Gordon 1949⁵⁵⁾, Hanes 1950⁵⁶⁾, Semenza & Lucchelli 1955⁵⁷⁾等が報告している。

濾紙クロマトグラフィーは極めて微量の試料と簡単な装置で実験できる点の特徴であるが、濾紙電気泳動法は、その分析時間を著しく短縮し、蛋白分析に用いられる Tiselius の方法では分析出来ない物質までも取扱う事が出来、デンストメーターの併用は更にその利用価値を高めた(小林, 1956⁵⁸⁾, Tiselius 等 1953⁵⁹⁾)。装置: Grassmann & Hannig 1952⁶⁰⁾の水平法を應用した東洋 C 号濾紙電気泳動器を使用した。

緩衝液: Hoit 1952⁶¹⁾の記述に従った。

Sodium diethyl barbiturate 8.82g

Sodium acetate 4.68g
N/10 Acetic acid 80.8cc
Aq. dest にて 2l とする。
(pH = 8.5 μ = 0.045)

濾紙は東洋濾紙株式会社の No. 51 を使用し、血清は原点到 0.01cc つけた。かくして定電流 3 mA, 電圧 170 Volt にて 8~10 時間泳動し、アルブミンが 8~10 cm 移動した所で枠から濾紙を取外し、速かに乾燥した。

蛋白質の確認には Bromphenol Blue (B.P.B.) を使用し、PSH 染色には Barnett 等^{1952⁶²⁾}の記述に従い D.D.D. 試薬を使用して染色、その後、デンストメーターにより各々を比較検討した。

C) PSH の組織化学的検出法⁴⁶⁾

SH 基の組織化学的検出法も種々な方法が報告されているが、私は先ず Bennett 1948⁵⁴⁾, 1951⁶⁴⁾の記載による R.S.R. 法を試みたが、此の方法は色調が単調で反応終末点が存在せぬ等の欠点を有する、しかるに Barnett, 1952⁶²⁾, 1953⁴³⁾, 1954⁶⁵⁾は D.D.D. 試薬を使用し PSH と試薬との反応生成物を Anicidin でジアゾ結合させ、アゾ色素を生成せしめる方法で SH 基の多少は呈色度で判定している。Behr & Moberger 1954⁶⁶⁾は Methylmercury chloride が SH 基と特異的に反応する事を利用して電子顕微鏡により SH 基を検出している。Tsou, Barnett & Seligman 1955⁶⁷⁾は SH 試薬として N-(1-Naphthyl) Maleimides を調製している。

私は Board 1951⁶⁸⁾による写真乾板に影像せしめる組織内物質が SH 基に基づくという Histochemography 法、更に主として D.D.D. 法を行つた。D.D.D. 法は先に報告した如く Barnett & Seligman 1952⁶²⁾の記述に従い、その反応は次の如く行われる。

色調判定.

Pink & Red → mono-Coupling

reddish Blue → mixed mono-, and di-Coupling

Blue → di-Coupling

私は此の判定を陰性 (一), 弱 (+), 中等度 (卅), 強度 (卅), 更に鮮明なものを最強度 (卅) 陽性或は反応と記述した.

総 SS + SH 基の染色には 0.5 M BAL Aceton 液にて還元してから D.D.D. 染色を行い, 更に SS 基のみを染色する爲には予め SH 基を硫酸銅溶液或はモノヨード醋酸等で結合させてから, SS 基を 0.5M BAL 液で還元して D.D.D. 染色を行った.

Histochemistry 法は Board の記述に従い, 写真用乾板として富士オートラジオグラフ乾板 (コンタクト用) EM. TYPE ET-2E 15 Microns を使用して, 組織片を 2~3 mm の厚さに切り, 乾板に密着させ, 時間的に現像した. 対称として組織片をモノヨード醋酸で処理してから, 同方法を行った.

II 動物実験

1) ステロイドホルモン, SH 化合物等の血液, 腎上腺, 肝 RSH に及ぼす影響.

動物実験として体重 400~500g の正常モルモットに対して GSH 300mg, BAL (2,3-Dimercapto-1-Propanol) 110mg, Mercapto (Mecapto-Acetate) 90mg, Methionin (α -Amino- γ -methylthiol-butyric acid) 300mg, Cystine (Di- $[\beta$ -thio- α -Aminopropionic acid]) 300mg, ACTH 60単位, Cortisone 75mg, Hydrocortisone 75mg, Meticorten 15mg (Predonizone 及び Predonizolone) を 3 日間に投与してから屠殺. 又, X-ray 750r 照射後 3 時間で屠殺して SH 基の測定を行った.

(a) 血清 RSH に及ぼす影響

モルモット対照群 16 例の血清 RSH は最少 1.06, 最高 4.22, 平均 2.18mg SH/dl であった. 上述した処置後の各群血清 RSH を変動率 (%) とあらわすと第 2 表の如くなった.

SH 化合物投与群では, GSH, BAL 共に増加し, 又, Methionine 群も著明に増加している. 一方 ACTH 及び Cortisone 投与群では可成りの減少が認められるが, Hydrocortisone, Meticortene 群では逆に増加している. Cystine, X-ray 群では余り変動していない. X-ray 群では照射量が少い爲であろう.

(b) 腎上腺に及ぼす影響

腎上腺の RSH 量は対照群 3 例では平均 5.98mg/dg で

Table 2 全血清 RSH 価の変動 (モルモット)

	使用量	処置前 RSH mg/dl	処置後 RSH mg/dl	増減率 %
Glutathione	300mg	1.06	2.21	+ 109
BAL	110mg	2.51	5.78	+ 130
Mercapto	90mg	2.77	3.83	+ 39
Methionine	300mg	1.68	3.96	+ 136
Cystine	300mg	2.41	2.05	- 15
ACTH	60U	1.19	0.56	- 53
Cortisone	75mg	2.31	0.48	- 79
Hydrocortisone	75mg	1.42	2.15	+ 51
Meticortene	15mg	1.52	2.71	+ 78
X-ray	750r	3.96	3.30	- 17

あった. 各々の処置群に於て測定した結果は第 1 圖に示した.

SH 化合物中, BAL 投与群では 12.4mg/dg と著明に増加しているが, 一方 GSH 群は 1.0mg/dg と逆に著しく減少している. Mercapto 或は体内で脱メチル化されて Cysteine となる Methionine 群では差程変動を認めない. 他方, ステロイドホルモン関係では, ACTH 群では変動を認めなかったが, Cortisone, Hydrocortisone, 並びに Meticortene 群は夫々, 3.56, 3.10, 2.64 mg/dg と何れも減少している. X-ray 群では差程変動はない.

腎上腺の Histochemogram は 3 時間後に対照群で強陽性に認めたが, 各々の比較は実施しなかった.

(C) 肝に及ぼす影響

肝の RSH 量は対照群 3 例で平均 4.27mg/dg であった. 各々の測定値は第 2 圖に示した.

SH 化合物中, BAL 群では 7.10mg/dg と増加, GSH, Mercapto 群でも僅かに増加を示したが, Methionine, Cystine 群では 1.09, 0.66mg/dg と著明に減少している. ステロイドホルモン関係では Cortisone 群のみ 11.15mg/dg と著明に増加したが, その他では殆んど変動を認めない. X-ray 群の変動も極めて少い.

肝の Histochemogram は 6 時間で対照群に陽性となったが, 腎上腺に比較してその強度は, はるかに低い.

SH 化合物, Methionine, Cystine では対照群と大差を認めなかったが, ステロイドホルモン関係では何れも強度陽性を示した. 即ち, Cortisone→ACTH→Meticortene→Hydrocortisone の順である. 特に Cortisone 及び ACTH 群では著明であった. スルフォサリチル酸処理後の電流滴定法では主に RSH が定量される

Fig. 1 腎上体 R S H 価の変動 (モルモット)

Fig. 2 肝 R S H 価の変動 (モルモット)

のに反し、Histochemographie では PSH が大きな役割を占めて反応するから、その間に差異が生ずるのは当然である。

尚、モノヨード醋酸で処理した肝の Histochemogram は 6 時間後も殆んど影像されなかった。

2) 白鼠腹水肝癌 AH 602 による実験

Azo 系色素により白鼠の肝に原発した癌を腹水系に轉換させた腹水癌 AH 602 (吉田, 1951)⁶⁹⁾ を使用した。

実験方法

白鼠は体重 80 ~ 120g を使用した。

イ) 腹腔内純培養。

ロ) 左心室内注入。神崎 1951⁷⁰⁾、酒井 1958⁷¹⁾ の記述に従い、腹腔内純培養後 6 ~ 10 日の腹水 0.05cc を採取し、生理的食塩水で 5 倍に稀釋して全量を 0.05cc とし、之を白鼠左心室内に直接注入した。即ち、左心室内に腫瘍細胞を注入し、全身諸臓器への轉移を作る方法である。

ハ) 各臓器内直接注入。酒井 1958⁶¹⁾ の記述によりロと同様の 5 倍稀釋液を腎、前立腺、膀胱、睪丸等に 0.1 ~ 0.25cc、を直接注入して腫瘍を發育せしめた。

(a) 各種方法による血液 RSH 價の変動

心穿刺により直接採血した血液に就て測定した。その結果は第 3 圖に示した。

対照群は最少 1.42mg/dl, 最高 1.98mg/dl, 平均 1.73mg/dl であった。腹腔内純培養後、7 ~ 10 日の腹水癌 AH 602 腹腔内に 0.3 ~ 0.5cc 注入した 10 匹に於ては、著しい減少を示し、最少 0.264mg/dl, 最高 0.90mg/dl, 平均 0.58mg/dl であった。この群の白鼠は 4 ~ 16 日間に屠殺又は腫瘍死し、その平均生存期間は 8.6 日であった。左心室内注入群は何れも 8 日で屠殺、平均 1.25mg/dl, 前立腺内直接注入群では平均 0.51mg/dl, を示し 10 ~ 15 日で屠殺或は腫瘍死した。腎内直接注入群では平均 0.45mg/dl と著明に減少し、何れも 4 ~ 6 日で腫瘍死した。腎内注入は何れも偏側に行われたが、腫瘍の發育は前立腺注入群と同様、極めて急速であった。

第 4 圖は、腹腔内注入群で、注入量、生存日数と血液 RSH 價の關係を示した。腫瘍死したものは全例。血液 RSH 價が 0.5mg/dl 以下であった。尚、10 日以内に測定した 7 匹の中、0.5mg/dl 以下の價を示して腫瘍死した 2 匹以外の 5 匹は何れも屠殺した。腹水癌の注入量が生存期間と密接な關係を持つ事は当然である。

次に RSH として GSH (1mg/dl 溶液) 1cc と腹水癌 0.2cc の混合物を腹腔内に注入、対照として GSH 液 1cc、及び腹水のみ 0.4cc を注入し、何れも 8 日後に屠殺した。血液 RSH 價は夫々、0.73mg/dl, 1.82mg/dl, 0.83

Fig. 3 腹水肝癌AH 602注入による血液RSH 価の変動

AH602注入法	例数	平均値 mg/dl	1.0 mgSH/dl
Cont.	10	1.73	●●●●●●●●●●
腹腔内注入	10	0.58	●●●●●●●●●●
左心室内注入	3	1.25	●●●
前立腺内注入	4	0.51	●●●●
腎内注入	3	0.45	●●●

Fig. 4 腹腔内注入群に於ける注入量，生存日数と血液RSH 価

mg/dlを示した。

(b) AH 602の腹腔内注入及び左心室内注入による臓器RSH 価の変動

腹水肝癌 AH 602の腹腔内及び左心室内注入後の各臓

器RSH 価の変動は第5圖に示した如く，腹腔内注入群では，肝，腎，睪丸，前立腺に於て著明に増加した。之は腫瘍の轉移によりRSH 価が増加したと考える。肉眼的にも肝2例，腎2例に轉移像を認めた。脾，肺，心には肉眼的変化もなく，RSH 価も対照群と大差を示していない。左心室内注入群では，肝，腎，脾，肺に於てRSH 価の増加を認め，本注入法により腫瘍轉移の出来やすい臓器とみられ，概して血流豊富な臓器である。左心室内注入は，すべて雌白鼠で施行した爲，睪丸，前立腺RSH 価は測定し得なかつた。

(c) AH 602腎内直接注入実験

腹腔内純培養後7日のAH 602を前記の方法で左腎内へ0.15～0.25cc直接注入を行つた結果を第3表に示した。

AH 602を注入した腎ではRSH 価が著しく増加，更に重量も反対側の1.5倍位に増量している。直接注入した腎の腫瘍発育は極めて迅速で，同時に血液RSH 価も急激に減少し，腫瘍死直後では0.27, 0.50, 0.59mg/dlと低値を示した。生存期間は何れも4, 5, 6日と1週間以内に腫瘍死した。その他の臓器では，肺に於て約2倍の増加を示し，肝で幾分増加している他は対照と大差を

Fig. 5 臓器RSH 価の変動 C：対照群 A：腹腔内注入群 H：左心室内注入群 ○：平均値

	注 法	例 数	平均値 mg/dg	5.0 10.0 mg. SH/dg
肝	C	3	3.28	●●●
	A	7	7.31	●●●●●●●
	H	3	6.08	●●●
脾	C	3	4.61	●●●
	A	6	4.10	●●●●●●
	H	3	3.48	●●●
腎	C	3	1.11	●●●
	A	6	6.11	●●●●●●
	H	3	5.45	●●●
脾	C	3	2.81	●●●
	A	6	2.10	●●●●●●
	H	3	5.32	●●●
肺	C	3	2.06	●●●
	A	6	2.99	●●●●●●
	H	3	4.63	●●●
心	C	3	4.31	●●●
	A	6	5.07	●●●●●●
	H	3	3.55	●●●
睪丸	C	3	2.41	●●●
	A	4	5.08	●●●●
前立腺	C	2	1.78	●●
	A	1	5.60	●

Table 3 腎内直接注入によるRSH価の変動

性	体重 g	注入量 cc	注入腎	生存 日数	血液 mg SH/dg	右 腎		左 腎		肝 mg SH/dg	脾	肺	心	睾丸	前立 腺	腎周 腫瘍
						mg SH/dg	重量 g	mg SH/dg	重量 g							
1 ♀	70	0.25	左	6	0.27	2.35	0.506	7.05	0.846	5.00	3.32	4.00	6.38			1.80
2 ♂	72	0.15	左	5	0.50	2.12	0.485	6.92	0.756	4.10	4.05	4.83	4.52	2.30	2.10	
3 ♂	75	0.15	左	4	0.59	1.83	0.492	5.65	0.654	4.50	3.83	4.25	5.31	2.00	2.00	
対照	80				1.73	1.11	0.500		0.510	3.28	4.61	2.06	4.31	2.41	1.78	

Table 4 前立腺内直接注入によるRSH価の変動

グルー プ No.	治療法 (注入後 10日より)	1回量 (量/日)	回数	総量	投与 法	体重 g	生存日数	血液 mg SH/dl	前 立 腺		肝 mg SH/mg	脾	腎	睾丸	肺	心
									大 小 (mm) 重量 (g)	mg SH/mg						
1	Honvan	25mg	6	150mg	静注	88	32 (殺)	0.51	12×8×7 mm 0.5550 g	1.78	7.11	2.32	0.55	1.77	0.45	1.15
2	Androgen	50mg	2	100	筋注	98	20 (腫瘍死)	0.33	13×8×7 0.8260	6.60	4.56	4.10	3.76	7.92	3.46	4.50
3	Cortisone	25mg	4	100	筋注	110	15 (〃)	0.50	7×6×6 0.4182	5.80	4.74	4.67	4.23	7.71	3.22	8.55
4	Predonine	5mg	3	15	経口	100	14 (〃)	0.48	6×5×4 0.3752	5.20	4.35	4.23	3.82	5.56	2.88	3.50
5	ACTH	4u	5	20u	筋注	90	17 (〃)	0.33	6×5×4 0.2210	3.00	3.65	3.65	7.00	4.55	4.80	1.00
6	Cont.	治療 (一)				92	10 (殺)	0.50	6×5×5 0.2801	3.83	8.9	4.83	2.85	1.11	2.15	1.34
7	Normal					80		1.73	4×4×5 0.110	1.78	3.28	4.61	1.11	2.41	2.06	4.31

認めなかった。第1例では腎腫瘍周囲に増殖組織がみられ、RSH 価は1.80mg/dgであつた。他臓器への轉移は、生存期間が短い爲か、第1例の肺に腫瘍を認めたのみである。尚、3例の腎内注入白鼠で、注入後4日に腫瘍腎の剔出術を行つたが何れも24時間以内に死亡し、成功しなかつた。

(d) AH 602前立腺内直接注入実験。

腹腔内純培養後7日のAH 602を前立腺内へ0.1cc注入した結果は第4表に示した。

AH 602注入後、10日間放置し、完全に前立腺腫瘍を形成してから、Honvan 150mg、Androgen 100mg、Cortisone 100mg、Predonine 15mg、ACTH 20單位の治療を行い、前立腺及びその他臓器のRSH 価、全血RSH 価、生存期間、腫瘍の大きさ等を検討した。

第4表、第8圖に示した様に対照群の10日後に屠殺した白鼠では前立腺重量0.281g、RSH 価3.8mg/dg、血液RSH 価は0.50mg/dlであつた。然るにHonvan群では夫々、0.555g、1.78mg/dg、0.51mg/dlで、生存期間が32日で、10日後の対照に比し、腫瘍の重量は増加し

ているが、RSH 価は約1/2、血液RSH 価の減少も対照と殆んど変り無く、他の治療群と比較して明らかに腫瘍発育が阻止されたと考ええる。

Androgen 群では20日で腫瘍死し、重量0.826g、RSH 価6.6mg/dg、血液RSH 価0.33mg/dlを示し、腫瘍の発育が阻止されたと考えられ、Cortisone 群でも15日で腫瘍死し、夫々0.4182g、5.80mg/dg、0.50mg/dlで血液RSH 価は対照と変り無かつたが14日で腫瘍死し、前立腺RSH 価は5.20mg/dg、一方、ACTH 群では17日で腫瘍死、前2者に比して前立腺重量0.221mg/dg、RSH 価3.00g、と著明な増加を示していないが血液RSH 価は0.33mg/dlと減少、終に腫瘍死した。

肝RSH 価は何れも増加、特に対照群8.90mg/dg、Honvan 群7.11mg/dg、は著明である。全群に肝轉移を認めたが、Honvan 群のみ陰性であつた。

脾RSH 価はHonvan 群では減少しているが、他は何れも正常値に近く、轉移は認めない。

腎RSH 価はHonvan 群が0.55mg/dgと減少しているが、他は何れも増加し、轉移を認めた。

Fig. 6 前立腺直接注入後10日、各種治療による生存期間、血液RSH値、及び治療日数。

睾丸 RSH 値は Androgen, Cortisone, Predonine, ACTH 群では著しく増量しているが、何れにも腫瘍轉移は認められず、之等ホルモンによる發育促進作用の結果と考えられる。一方、女性ホルモンである Honvan 群では睾丸の萎縮を来し、RSH 値は減少した。

肺 RSH 値は Honvan 群が著明な減少を示したが、他は何れも僅かに増加、ACTH 群では著明な増加を認める。しかし乍ら、肺は RSH 値に他臓器、著明な変動を示さなかつたにもかゝらず、全群に腫瘍轉移を認めた。

尚、本実験は各群共に、3～5 匹の白鼠に就て施行したが、各々の平均値に代つて、最も生存期間の長い白鼠を代表として記述した。

(e) 組織化学的所見

イ) 腹水肝癌 AH 602 塗抹標本

塗抹標本をギムザ染色により検討した結果、肝癌細胞はすべて島状になっている。数は 2 ケ位から大集団を形成していた。

SH 染色で、肝癌細胞の核は強陽性、細胞質は弱陽性、SS 染色では、夫々最強度陽性及び弱～中度陽性で SH 染色よりも強く反應している。

電流滴定法により測定した腹水癌液の RSH 値は平均 1.65mg/dl で、血液 RSH 値に略々等しい値を示した。

ロ) 腹腔内注入群及び左心室内注入群。

腹腔内及び左心室内注入群の各臓器への腫瘍轉移の結果は第 5 表に示した。

腹腔内注入群中、腫瘍死した白鼠に就て組織学的検査の結果、肝、肺、脾、腎に腫瘍を認めた。左心室内注入

Table 5 各種注入法による各臓器への腫瘍轉移

	腹腔内注入群	左心室内注入群	前立腺内直接注入群			
			前剔除腺	Honvan	ACTH	Cortison
肝	+	+	+	—	+	+
脾	—	—	—	—	—	—
肺	+	+	+	+	+	+
脾	+	+	+	+	+	+
腎	+	+	+	+	+	+
副腎	—	+	—	—	—	—
前立腺			(+)	(+)	(+)	(+)
睾丸			—	—	—	—
胸部リンパ腺		++~+++				

群では、肝、肺、脾、腎、更に胸部リンパ腺にも腫瘍を認めた。

組織学的所見(臓器腫瘍像)

肝：腫瘍細胞は円形の小型細胞が充実性に増殖し、一部では腺癌様構造を示した。肝細胞は著明に萎縮、变性、壊死を認め、鬱血像も存在している。間質結合組織の増加も一部にみられた。

肺：腫瘍細胞は肺泡内に存在、充実性で核分裂像は極めて少い。気管支枝、気管支周囲にも充実性の結節を認める。又、気管支枝腔内にも腫瘍細胞を認めたが、それ等の壁は殆んど侵されていない。

脾：充実性、結節状の腫瘍細胞を認め、腺細胞は可成り破壊されているが、ランゲルハンス氏島は比較的保存されている。

腎：腫瘍細胞が 1～数個の糸球体にのみ局限して増殖

Table 6 正常組織のSH, SS染色（白鼠）

			SH	SS	Barnett SH				SH	SS	Barnett SH
肝	肝	細胞核	一〜十	+	+	膀胱	移行上皮	核	十	十	
		細胞質	十	十	十			細胞質	十〜十	+	
	クップフェル氏	細胞核	十	十				間質結合組織	十〜十	十	
		細胞質	+	+		睪丸	筋層		十	十	
	内皮	細胞核	+	+	+			セルトリ氏細胞	十〜十	+	
		細胞質	+	+				精組細胞	+	+	
腎	糸絨体		十	十				精母細胞	+	+	
	尿管	核	十	十	十〜十			精子細胞	十	十	
		細胞質	+	十				精子	十	十	
肺	気管支枝	多列線毛上皮	十	十	十	副腎	被膜		十	十	
		粘膜固有層	+	+	+			絨状帯	細胞核	十	十
		平滑筋	十	十	+			細胞質	+	十	十
	細気管支	肺胞上皮	十	十	十			束状帯	細胞核	十	十
		粘膜固有層	+	+				細胞質	+	十	
		肺胞細胞	十	十	十			網状帯	細胞核	+	十
前立腺	腺上皮	核	+	+		腎	髓質	細胞質	+	十	
		細胞質	十〜十	十				細胞核	十	十	一
	間質		+	十				細胞質	+	十	
	平滑筋		十	十							

している像がみられた。左心室内注入群では血管内、糸絨体、更に尿管にも腫瘍細胞を認めた。

副腎：皮質、髄質共に腫瘍細胞が充実に増殖し、副腎の構造は失われている。腫瘍細胞は核分裂像が著明にみられ、一部では出血巣、結合組織の増加を認める。

組織化学的所見（SH 及び SS 染色）

正常組織の SH, SS 染色の結果は第 6 表に示した。

肝細胞では核は殆んど反応しなかったが、核膜及び核小体は SH, SS 染色共に中等度陽性を示したのもあった。細胞質は顆粒状に反応し SH, SS 染色の間に差は認められない。

腎では糸絨体が中等度に SH 反応を示し、SS 染色では更に強く反応した。一方、尿管上皮は核、核膜、核小体共に反応弱く、細胞質も弱陽性、SS 染色では中等度に反応した。

肺では気管支、気管支枝共にその多列線毛上皮細胞は SH, SS 染色とも強度陽性を示し、特に遊離縁は強く反応、核も同様であった。肺胞細胞は中等度に反応、SS 染色では強度陽性を示した。

前立腺の腺上皮細胞核は SH, SS 染色共に、弱陽性、細胞質は SS 染色で僅かに増強した。

膀胱の移行上皮細胞は反応極めて弱く、間質結合組織、筋層は SH, SS 染色共に中等度～強度陽性を呈した。

睪丸では精子以外は弱反応を示している。

副腎は全体に SH, SS 染色共に極めて強く反応、特皮質絨状帯の細胞は核、細胞質共に中等度～強度陽性を示したが、髄質細胞は皮質に比して弱い反応を認める。

次に腫瘍組織に関しては後述するが、肝に於て、SH 染色で肝細胞の核は弱陽性以下の反応を示したが、腎、肺、脾等は何れも正常組織と変らなかつた。しかし乍ら SS 染色では中等度～強度陽性を示し、正常組織より、はるかに強く反応している。SH 602 の塗抹標本と同様に核が強く反応するのが特徴的である。

ハ) 前立腺内直接注入群

此の群では特に SH 基及び治療と関係ある Honvan, ACTH 並びに Cortisone 群に就て記述する。

組織学的所見（前立腺腫瘍像）

i) 前立腺内注入後10日の腫瘍

腫瘍細胞は慢性、充実に浸潤増殖、一部では腫瘍様構造を呈し、核分裂は極めて旺盛である。前立腺構造は完全に失われ、一部では壊死が認められ、結合組織の増殖、被膜の肥厚もみられる。

ii) Honvan 群

腫瘍細胞は慢性、充実に浸潤増殖し、前立腺構造は完全に失われている。核分裂像も僅かに認めるが、その増殖部の中央では廣範囲に壊死に陥り、更にその周囲

には、結合織が著明に増殖被膜もかなり肥厚しているが腫瘍細胞の浸潤は認めない。

iii) Cortisone 群

腫瘍細胞はやはり瀰慢性、充実性に浸潤増殖、前立腺構造は殆んど失われているが、一部に腺上皮を認めるも、腺腔内は腫瘍細胞で充満している。核分裂像もみられ、増殖部の所々には壊死を認め、結合織も増生しているが Honvan 群に比して少い。被膜の肥厚は著明である。

iv) ACTH 群

腫瘍細胞は同様に瀰慢性、充実性に増殖、その間に壊死部が入り混っている。核分裂像は Cortisone 群よりも少く、前立腺構造は殆んど失われ、一部に上皮を認めるも腫瘍細胞が上皮中に浸潤、腺腔内にも充満している。被膜は極めて著明に肥厚している。

腫瘍轉移は第 5 表に示した如く、Honvan 群では、肺、脾、腎、ACTH 群では肝、肺に明瞭な轉移像を認め、更に脾、腎、Cortisone 群では、肝、肺、脾、腎等に夫々認めた。脾の腫瘍轉移は先述した腹腔内及び左心室内注入群と同じく、何れにも認めない事は、臨床的に腫瘍轉移が少い事実よりも興味深い。

前立腺内腫瘍細胞の SH, SS 染色所見。

第 7 表に示した如く、注入後 10 日の前立腺内腫瘍細胞は SH 染色で、核は中等度～弱陽性、細胞質は中等度

に反應している。SS 染色では、共に中等度～強度に反應し、SH 染色よりもはるかに高い陽性を示している。

Honvan 群では SH 染色で、核、細胞質共に弱陽性、SS 染色では共に中等度に反應、Cortisone、ACTH 群では SH 染色で核、細胞質共に弱陽性、SS 染色では何れも中等度に反應した。注入後 10 日の腫瘍細胞に比して、それ等の反應は弱く、後述する様に、或程度の抑制が考えられるが、正常組織と較べると、SS 染色に増加を認める。

壊死部では SH 染色弱陽性、SS 染色も弱陽性であったが、SH 染色よりも反應が弱い。増生結合織は SH、SS 染色共に弱～中等度陽性を示したが、腫瘍細胞の反應に比すれば全般的に弱い。

轉移腫瘍細胞の SH, SS 染色所見。

第 8 表に示した様に、腹腔内或は左心室内注入群に於る各臓器への轉移腫瘍と大差はないが、Honvan 群では幾分反應が弱い様である。全般的に SS 染色の増加がみられ、SH 染色も、各臓器の正常組織に較べれば、或程度の増強を認める。又、各臓器により腫瘍細胞の染色性が異なるのは、恐らく腫瘍轉移を生じ易いか否か、或は臓器構造の差を示すものであろう。

⇒) 腎内直接注入群

組織学的所見 (腎腫瘍)

腎皮質より髓質にわたり瀰慢性、充実性に腫瘍細胞が

Table 7 前立腺内増殖腫瘍細胞 SH, SS 染色

染色		注入後10日		Honvan		Cortisone		ACTH	
		SH	SS	SH	SS	SH	SS	SH	SS
前立腺内	腫瘍細胞核	＋～卅	卅～卅	±～＋	卅	＋	卅	＋	卅
	細胞質	卅	卅～卅	＋	卅	＋	卅	＋	卅

Table 8 各臓器内轉移腫瘍細胞の SH, SS 染色

轉移腫瘍細胞		注入後10日		Honvan		Cortisone		ACTH	
		SH	SS	SH	SS	SH	SS	SH	SS
肝内	核	卅	卅			±	卅	卅	卅
	細胞質	卅	卅			＋	卅	卅	卅
腎内	核	＋	卅	＋	卅	＋	卅	＋	卅
	細胞質	卅	卅	＋	＋	卅	卅	卅	卅
肺内	核	＋	卅	＋～卅	卅	＋	卅	＋	卅
	細胞質	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
脾内	核	＋	卅	＋	卅	＋	卅	＋	卅
	細胞質	卅	卅	＋～±	卅	＋	卅	卅	卅

Table 9 腎内直接注入後のSH, SS染色

染色	糸絨体	細尿管		腫瘍細胞		変性物質	葉間血管	結合織	被膜
		核	細胞質	核	細胞質				
SH	+	±	+	+	+	+	+	+	+
SS	+	+	+	+++	+++	+	+	+	+

浸潤増殖し、糸絨体中にも浸潤しているが、一部では腫瘍細胞増殖部中にあつても、全然侵されていない糸絨体も認める。増殖部の中央附近では糸絨体、曲尿管腔内に廣範囲の変性或は壊死がみられ、曲尿管腔内には変性物質の充満した部もある。所々に出血像も認められる。皮質と髓質との境界部では特に結節状に腫瘍細胞が増生、核分裂像も多数みられる。葉間血管中には島状をなした腫瘍細胞が存在、腎門部にも浸潤している。被膜は殆んど肥厚していない。

腎内腫瘍細胞のSH, SS染色所見。

第9表に示した如く、腫瘍細胞はSH染色で、核が弱陽性、細胞質は中等度に反応した。一方、SS染色では夫々、強度陽性を示し、正常組織との間に明瞭な差異を認めた。変性物質は、SH染色弱陽性、SS染色では中等度に反応している。

本実験では腫瘍細胞の發育増生が極めて盛んで、悪性度が高い爲か、生存期間も短く、又、1例に於て肺に腫瘍轉移を認めた。

ホ) 膀胱壁内直接注入群

組織学的所見。

移行上皮の一部に腫瘍細胞の浸潤がみられたが、主に固有層及び筋層に瀰慢性、一部では充実性結節状に増殖、又、結合織の増生により膀胱壁は著明に肥厚している。腫瘍細胞の核分裂は少く、一部では腺腫様配列もみられるが、壊死部は無く、血管壁にも腫瘍細胞の浸潤を認めた。

膀胱壁内腫瘍細胞のSH, SS染色所見。

腫瘍細胞はSH染色で核が中等度、細胞質は弱～中等度陽性を示した。SS染色では、核、細胞質共に中等度～強度陽性で、正常組織と明瞭な差違が認められた。他臓器への腫瘍轉移はみられなかった。

へ) 睾丸内直接注入群

組織学的所見。

曲精細管中への腫瘍細胞浸潤増殖像は殆んど認められない。僅かに間細胞を中心とした間質結合織の一部に増殖を認めたのみで、本方法によつては腫瘍形成が極めて難かしい組織と考えられる。

睾丸内腫瘍細胞のSH, SS染色所見。

SH染色で腫瘍細胞は弱陽性を示し、SS染色では中等度に反応したが、他臓器に注入した場合に比較すれば、極めて弱い反応しか示さなかつた。

(f) 前立腺内直接注入後、前立腺別出術及び両側除辜術施行、その後興味ある経過を辿つた1例に就て。

第8圖に示した如く、AH 602を前立腺内に直接注入してから15日後、前立腺別出術及び両側除辜術を施行した。別出前立腺は7×6×5mm、重量0.4105g、RSH 價5.23mg/dgで組織学的検査により前立腺腫瘍と診断した。注入前の血液RSH 價は1.52mg/dl、手術時には0.55mg/dlと著しく減少していた。術後4日で手術創は完全治癒し、体重も漸次増加して非常に元氣になり、一應、手術により完治せしめたと考えていたが、術後、15日に再び血液RSH 價を測定した所、0.50mg/dlと更に減少、術後25日には0.33mg/dlと著しく減少した。体重は最初120gであつたが、術後25日では175gと増加、しかし乍ら、この頃より徐々に元氣がなくなつたので、腫瘍の轉移或は再発を疑いつゝ経過を観察した所、術後35日で腫瘍死した。その際の血液RSH 價は0.06mg/dlを示し、開腹の結果、腹腔内に重量15.58g、RSH 價1.14mg/dgの巨大

Fig. 8 前立腺内直接注入後前立腺別出術及び両側除辜術施行例(白鼠)

腫瘍を発見，組織学的には脾及び大網膜にわたる腫瘍である事を確認した．その他に，肝，肺，腎に轉移を認めた．

本例の如く，血液 RSH 價と腫瘍発育との關聯性は臨牀的にも非常に興味深いものである．

3) 四塩化炭素肝障礙⁷¹⁾による実験

本実験は先に文献的考察で述べた如く，若し GSH が肝で作られるならば，肝障礙は血液 RSH 價に如何なる影響を及ぼすか，或は臨牀的に肝疾患のある時，血清 RSH 價に減少を認める．之等の關係を検討する爲，動物実験を行った．

16%四塩化炭素オリブ油を体重 100 g 当り 1.5cc の割合で経口的に直接胃内へ注入，肝障礙の最も強くあらわれる80時間後に採血した．注入前の血液 RSH 價は最少1.45～最高1.72mg/dl，平均1.60mg/dl，注入後80時間では最少 0.9～最高 1.2mg/dl，平均 1.0mg/dlと減少，その後14日では最少1.30～最高1.68mg/dl，平均1.50mg/dlを示し，肝障礙の恢復と共に正常値へ近づいている．

30時間後，屠殺した白鼠肝の組織学的所見は，肝全体に多数の囊腫を形成，到る所に出血巢を認め，小葉構造は著しく破壊されていた．肝細胞は変性，空胞化，或は壊死を認め肝細胞索は配列が亂れ，結合織の増生，所々に小円形細胞の浸潤を認めた．SH 染色は全体に弱く，又，SS 染色も弱陽性を示した．恐らく SH 酵素系の機能減退或は破壊，GSH 産生障礙を示すものかもしれない．

Ⅲ) 臨牀成績

1) 血清 RSH 價

正常人 100名，良性腫瘍患者53名，悪性腫瘍患者75名，非腫瘍患者60名に就て血清 RSH 價を測定した結果は第10表に示した．

Table 10 各種血清 RSH 価

RSH 価 血清	例数	SH mg/dl (平均 値±標準偏差)
正 常 人	100	1.87±0.19
良 性 腫 瘍	53	1.39±0.29
悪 性 腫 瘍	75	1.08±0.23
その他疾患	60	1.61±0.21

(a) 正常血清 RSH 價

男女，夫々50名に就て測定した結果は，男子の平均値 1.89mg/dl，女子1.84mg/dlで僅かに男子の方が高値を示した (第11表)．

Table 11 正常血清 RSH 価

正常	例数	年令 ～才	血清 RSH 価mg/dl		
			最低	最高	平均
男子	50	19～62	1.42	2.33	1.89
女子	50	11～50	1.62	2.28	1.84

男子では年令19才より62才迄の正常人で測定し，最低 1.46mg/dl，最高2.33mg/dl，特に年令の差違は認められなかつた，女子では年令11才から50才，最低1.62mg/dl，最高 2.28mg/dl，年令及び月経等とは直接の關係は認めない．

(b) 良性腫瘍血清 RSH 價．

前立腺肥大症33名，膀胱乳頭腫10名，腎盂乳頭腫 3名，腎囊腫 3名，皮膚乳頭腫 1名に就て治療前，血清 RSH 價を測定した結果は第12表に示した．

Table 12 良性腫瘍血清 RSH 価

腫瘍	例数	血清溶在性 S H 価mg/dl		
		最低	最高	平均
前立腺肥大症	36	0.80	1.90	1.32
膀胱乳頭腫	10	1.17	1.46	1.30
腎 囊 腫	3	1.52	2.02	1.78
腎 盂 乳 頭 腫	3	1.22	1.42	1.31
皮膚乳頭腫	1			1.42

前立腺肥大症では平均値1.32mg/dl，然し乍ら 1.0mg/dl 以下の低値を示した症例は，何れも他に低 RSH 價の原因を認めたが，この点に就ては後述する．膀胱乳頭腫では最低1.17mg/dl，最高1.46mg/dl，平均1.30mg/dlでその差が極めて少い．腎囊腫では平均1.78mg/dlで正常値に近く，腎盂乳頭腫でも1.31mg/dlで著明な減少を認めない．

(c) 悪性腫瘍血清 RSH 價．

グラヴィッツ腎腫瘍 3名，前立腺癌26名，前立腺肉腫 1名，膀胱癌16名，尿道癌 1名，セミノーム 2名，子宮癌 4名，直腸癌 2名，その他10名に就て血清 RSH 價を測定した結果は第13表に示した．

平均値及び最高値共に極めて低値を示している．1.0 mg/dl附近に全例の平均値が集っているが，陰莖癌及び陰部皮膚癌のみは例外で，最高1.92mg/dl，平均1.39mg/dlを示し，前述の良性腫瘍の血清 RSH 價に近い事は，臨牀的にも比較的緩慢な経過を辿る点と考え併せて興味深い．その他の群には悪性メラノーム，4名，最低0.72～最高 1.27mg/dl，平均1.01mg/dl，胃癌 2名，平均1.06mg/dl，肺

Table 13 悪性腫瘍血清RSH価

腫瘍	例数	血清溶在性SH価mg/dl		
		最低	最高	平均
グラヴィツ氏腎腫瘍	3	0.91	1.21	1.03
前立腺癌	26	0.35	1.35	1.05
前立腺肉腫	1			0.10
膀胱癌	16	0.40	1.38	1.02
尿道癌	1			0.90
陰茎癌陰部皮膚癌	9	0.92	1.98	1.39
陰部肉腫	1			0.83
ゼミノーム	2	1.01	1.26	1.14
子宮癌	4	0.89	1.35	1.05
直腸癌	2	1.00	1.24	1.12
その他腫瘍	10	0.72	1.32	0.94

癌1名、1.05mg/dl、肺癌1名、0.99mg/dl、ホジキン氏肉腫1名、1.01mg/dl、後眼窩部腫瘍1名、1.32mg/dlが含まれる。

(d) その他非腫瘍性疾患血清RSH価。

肝障害4名(肝硬変症3名、肝性黄疸1名。)糖尿病5名、腎結核8名、遊走腎14名、尿路結石症9名、慢性前立腺炎2名、辜上体結核5名、膀胱炎7名、尿道炎6名、更に慢性ネフローゼ1名に就て測定した結果は第14表に示した。

炎症、結石等では大体正常値に近い様であるが、両側腎結核末期では1.24mg/dlと比較的低値を示した。一方、慢性ネフローゼでは、0.99mg/dlと著明に減少、肝障害1.12mg/dl、糖尿病1.25mg/dlと何れも低値を示している。之等に就ては、悪性腫瘍と肝轉移、或は機能障害等と密接な関係を示し、意義深いものである。糖尿病で低値を

Table 14 非腫瘍性疾患血清RSH価

非腫瘍	例数	血清溶在性SH価mg/dl		
		最低	最高	平均
腎結核	8	1.24	1.98	1.45
遊走腎	14	1.32	1.88	1.66
尿路結石症	9	1.39	2.18	1.77
膀胱炎	7	1.32	1.89	1.63
慢性前立腺炎	2	1.46	1.50	1.48
辜上体結核	5	1.39	1.82	1.58
尿道炎	6	1.65	2.02	1.75
慢性ネフローゼ	1			0.99
肝障害	4	0.99	1.16	1.12
糖尿病	5	1.00	1.46	1.25

示す事は治療上注意すべきであろう。

以上の他に低値を示した疾患を列記すれば、ペラグラ1.12mg/dl、播種状エリテマトーデス、1.39mg/dl、皮膚萎縮症1.02mg/dl、アルカプトン尿1.19mg/dl、皮膚巨大疣贅状結核1.26mg/dl、等であつた。

2) 血清蛋白分割によるRSH価。

Biuret氏法に従つて行つた血清蛋白分割による各分割に於けるRSH価を測定した、結果は第15表に示した。分割前の全血清RSH価と、分割後のアルブミン(以下Alと略す)RSH価とグロブリン(以下Glと略す)RSH価の和は極めて近い値を示している。

正常では全血清RSH価の79.9%がAl分割に含有されている。腎腫瘍では77.4%、前立腺癌60%、膀胱癌70%、子宮癌68.9%、膀胱乳頭腫68.4%、前立腺肥大症61.5%、肺癌62.9%、悪性メラノーム49.4%、肝障害(肝硬変症)65.2%がAl分割に含有されている。次に正常

Table 15 血清蛋白分割による各分割RSH価

血清	例数	全血清RSH価mg/dl	Al-RSH + Gl-RSH	Al RSH価mg/dl	Gl-RSH価mg/dl			
					α	β	γ	total
正 常	10	1.580	1.452	1.160	0.090	0.101	0.101	0.292
グラヴィツ氏腎腫瘍	1	0.590	0.597	0.462	0.005	0.000	0.130	0.135
前立腺癌	5	0.602	0.693	0.416	0.052	0.094	0.131	0.277
膀胱癌	6	0.534	0.534	0.372	0.018	0.031	0.113	0.162
子宮癌	2	0.795	0.718	0.495	0.095	0.061	0.067	0.223
膀胱乳頭腫	2	1.015	0.994	0.680	0.055	0.081	0.178	0.314
前立腺肥大症	3	1.030	0.943	0.575	0.136	0.073	0.159	0.368
肺 癌	1	0.520	0.629	0.396	0.132	0.034	0.067	0.233
悪性メラノーム	1	0.730	0.674	0.330	0.134	0.080	0.130	0.344
肝 障 害	1	1.100	0.913	0.595	0.066	0.077	0.175	0.318

Fig. 9. 各種血清のペーパークロマトグラム測定曲線（上図：血清P S H曲線 下図：蛋白分割曲線）

Table 16 濾紙電気泳動法による蛋白及び P S H の各々の血清に於ける A1 と G1 の割合 (%)

血清	例数	蛋白結合 S H 基 蛋白分割	A1%	α_1 -G1%	α_2 -G1%	β -G1%	γ -G1%
正 常	5	S H	27.5	4.6	8.4	27.3	32.1
		P	55.4	5.7	9.7	13.1	16.1
膀 胱 癌	3	S H	11.2	2.8	10.7	19.3	55.9
		P	41.6	5.4	8.4	17.1	27.5
前 立 腺 癌	3	S H	14.4	2.9	11.4	26.6	45.3
		P	32.0	5.4	8.2	16.2	38.2
グラヴィツ腎腫瘍	1	S H	10.2	3.8	13.5	39.6	32.9
		P	28.8	8.8	13.8	22.5	27.1
前立腺肥大症	3	S H	19.7	4.6	11.0	30.6	34.1
		P	37.7	4.1	9.1	20.2	28.9
膀胱乳頭腫	3	S H	22.0	6.5	13.1	22.8	35.7
		P	39.0	3.6	11.9	13.8	31.7
子宮 癌	1	S H	9.3	2.1	2.6	19.1	66.9
		P	32.3	3.9	5.1	23.0	35.7
肺 癌	1	S H	6.3	0	4.5	18.2	71.0
		P	44.8	3.4	6.9	10.3	34.6
悪性メラノーム	1	S H	14.4	1.4	10.8	34.7	38.7
		P	34.7	6.3	8.3	17.6	33.1
肝 障 碍	2	S H	45.6	12.3	4.4	5.2	32.6
		P	44.9	10.4	7.3	11.4	26.0

血清 A1 = RSH 價を 100%とした時、各疾患の割合は腎腫瘍40%、前立腺癌35.9%、膀胱癌32.1%、子宮癌42.7%、膀胱乳頭腫58.6%、前立腺肥大症50%、肺癌34.1%、悪性メラノーム28.4%、肝障碍51.3%となり悪性腫瘍ではすべて、50%以下に減少している。即ち全血清 RSH 價の腫瘍血清に於ける減少は A1-RSH 價によるものである。総 G1-RSH 價は著しい減少は無く、むしろ増量の傾向を示している。

膀胱乳頭腫及び前立腺肥大症では γ -G1-RSH 價が著明に増加しているのが特徴的である。

腫瘍血清では A1-RSH 價の減少、G1 分割では γ -G1-RSH 價の増加、 β -G1-RSH 價の減少 α -G1-RSH 價は一部では増加しているが総 G1-RSH 價には A1-RSH 價程、著明な変動は認めない。

3) 濾紙電気泳動法により分割した血清 PSH.

腫瘍血清における RSH 價の変動は A1 分割によるものであつた。一方、血清 PSH は RSH の如き役割をもつものか、その変動を検討した。先づ Biuret 氏法により蛋白分割を行い、Duponol 変性を行つて P S H 價を測定した正常人5名の平均値を次の如く示した。

アルブミン PSH 價……1.79mg/dl,

グロブリン PSH 價……4.96mg/dl,

α グロブリン ……0.95mg/dl,

β グロブリン ……1.85mg/dl,

γ グロブリン ……2.16mg/dl,

前述した PSH 價とは逆に RSH 價は G1 分割に多く、A1 分割 PSH 價の約 2.8 倍の値を示している。蛋白変性剤として Duponol を使用した事には問題となる点もあるが、何れにしても次に述べる濾紙電気泳動法の結果と同様な傾向を示した。

濾紙電気泳動法による血清蛋白分割。

各血清に就て同条件下で同時に 2 枚の濾紙電気泳動を行い、B.P.B. 及び D.D.D. 染色を行い、デンシトメーターで測定してグラフ用紙上に記載、更にプラニメーターによつて比較検討した。各血清は夫々原点に正確に 0.01cc においた故、後に得られるグラフはその儘、各分割の比較に使用した。

正常 5 例、膀胱癌 3 例、前立腺癌 3 例、グラヴィツ氏腎腫瘍 1 例、前立腺肥大症 3 例、膀胱乳頭腫 3 例、子宮癌、肺癌、悪性メラノーム各 1 例、及び肝障碍 2 例に就て、同条件、同量血清による蛋白分割及び PSH のペーパークロマトグラフによるデンシトメーター測定曲線は

Table 17 正常血清 PSH 各分割値を夫々 100%とした場合の各種病的血清の割合 (%)

血 清	例 数	Al%	α_1 -G1%	α_2 -G1%	β -G1%	γ -G1%
正 常	5	100	100	100	100	100
膀 胱 癌	3	32.6	38.4	85.1	38.9	131.3
前 立 腺 癌	3	43.4	33.3	104.1	75.5	108.7
グラヴィツ氏腎腫瘍	1	33.3	53.0	110.0	103.3	72.0
前立腺肥大症	3	79.7	93.7	150.0	122.2	118.7
膀胱乳頭腫	3	61.7	91.1	169.0	98.9	116.5
子宮 癌	1	20.7	23.5	17.2	41.1	130.0
肺 癌	1	20.7	0	44.8	57.8	203.0
悪性メラノーム	1	46.0	23.5	103.4	106.7	107.0
肝 障 碍	2	70.7	82.5	21.0	8.3	47.0

第9圖に示した。次で第16表にはプラニメーターによる各血清の割合を%で示した。第17表は正常血清 PSH 値と病的血清値の比較、即ち正常血清を 100%と假定した場合の病的血清の量を示した。

Al-PSH では、良性腫瘍である前立腺肥大症及び膀胱乳頭腫では夫々79.7%、61.7%と軽度に減少、更に肝障害でも70.7%と減少している。一方、悪性腫瘍群では著しく全例に於て50%以下に減少している。

α_1 -G1-PSH は良性腫瘍及び肝障害では、ごく僅か減少しているに過ぎないが、悪性腫瘍では Al-PSH と同様、著明に減少し、前立腺癌、33.3%、膀胱癌38.4%、グラヴィツ氏腎腫瘍53.0%、子宮癌23.5%、肺癌0、悪性メラノーム23.5%を示した。

α_2 -G1-PSH は良性腫瘍では正常値よりも、高値を示し、悪性腫瘍でも正常値に近い値を示しているが、肝障害21.0%、子宮癌17.2%、肺癌44.8%では減少している。

β -G1-PSH は良性腫瘍、悪性メラノーム、グラヴィツ氏腎腫瘍では殆んど正常と変わりなく、前立腺癌75.5%、肺癌57.8%と軽度に減少、子宮癌41.1%、膀胱癌38.9%、特に肝障害では 8.3%と著明に減少した。

γ -G1-PSH は肝障害で47.0%と減少、更にグラヴィツ氏腎腫瘍で72.0%と軽度減少を示した他は、何れも正常或はそれ以上の値を示している。

血清蛋白分割では Al- に或程度の減少を認めるが Al-PSH 程著明ではない。肺癌及び前立腺癌では α_1 -G1、 α_2 -G1、 β -G1 に減少を認める。 γ -G1 は正常或は極めて増量している。各々の血清に於て A/G 比を算出すると、正常1.24、膀胱癌0.75、前立腺癌0.47、グラヴィツ氏腎腫瘍0.40、前立腺肥大症0.61、膀胱乳頭腫0.64、子宮癌0.48、肺癌0.81、悪性メラノーム0.53、肝障害0.82とな

つた。

次に蛋白 Al 分割と Al-PSH の比、APSH/AP (ペーパークロマトグラフ測定曲線の各分割のプラニメーターによる面積の比) を計算した所、正常0.84、肝障害0.71、次で良性腫瘍では、前立腺肥大症0.89、膀胱乳頭腫1.02、と正常に近い或は大である。一方、悪性腫瘍では、前立腺癌0.48、膀胱癌0.35、グラヴィツ氏腎腫瘍0.63、肺癌0.28、子宮癌0.17、悪性メラノーム0.48と極めて低く、Al-分割に比して、Al-PSH の変動が悪性腫瘍に於て特に著明である事を示している。

4) 各種腫瘍組織に於ける RSH 價。

Benesch 1950⁵²⁾に従い前立腺肥大症10例、前立腺癌8例、グラヴィツ氏腎腫瘍2例、膀胱乳頭腫5例、膀胱

Table 18 各種腫瘍組織 RSH 価

腫 瘍	例数	組織溶在性 SH 価 mg/dg		
		最低	最高	平均
前 立 腺 肥 大 症	10	1.5	5.0	3.37
前 立 腺 癌	5	10.0	18.0	15.08
前立腺癌(ホンバン治療後)	3	4.4	7.0	5.53
グラヴィツ氏腎腫瘍	2	14.0	16.0	15.0
膀 胱 乳 頭 腫	5	4.5	9.3	6.28
膀 胱 癌	5	7.7	16.0	11.82
皮膚癌轉移リンパ腺	5	1.6	5.3	4.24
陰 茎 癌	1			45.54

癌5例、皮膚癌轉移リンパ腺5例、陰茎癌1例に於て測定した結果は第18表に示した。

前立腺肥大症では平均3.37mg/dg、一方、前立腺癌15.08mg/dgと約5倍の増量を認めた。然るに Honvan 治療を強力に行つた後の前立腺癌では5.53mg/dg と

Table 19 各種良性腫瘍のSH, SS染色

増殖細胞	核		核小体		核膜		細胞質	
	SH	SS	SH	SS	SH	SS	SH	SS
腎盂乳頭腫(3)	＋～＋	＋	＋	卅	＋	卅	＋～＋	＋～＋
膀胱乳頭腫(4)	＋～＋	－～＋	＋	＋	＋～＋	＋	＋～＋	＋～＋
膀胱乳頭腫(1)	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋
前立腺肥大症(3)	＋	－～＋	＋	＋	＋	＋	＋～＋	＋～＋
前立腺肥大症(2)	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋～＋

未治療群の約 1/3 の値を示した。組織学的には腫瘍細胞の退行が認められ、更に直腸診でも腫瘍が縮小しており、組織 RSH 値の減少と共に腫瘍の抑制が考えられる。グラヴィッツ氏腎腫瘍では15.0mg/dg で、正常腎組織の5例の平均値3.82mg/dg（最低 1.2～最高 6.3mg/dg）の約5倍量を示した。膀胱乳頭腫では6.28mg/dg、で前立腺肥大症よりも高く、膀胱癌では 11.82mg/dg、一方、膀胱正常粘膜2例の測定値は夫々、2.9、3.8mg/dg であった。皮膚癌轉移よりリンパ腺では4.24mg/dg と他の癌組織に比して少く、陰茎癌の1例では 45.54 mg/dg の高値を示した。

即ち、悪性腫瘍組織では明らかに RSH 値の増量を認め、轉移リンパ腺は原発巣よりも低値を示し、或は發育が緩慢なる事を示すものと考える。

5) 各種腫瘍組織に於ける組織学的並びに組織化学的所見

グラヴィッツ氏腎腫瘍3例、腎盂乳頭腫3例、膀胱癌3例、膀胱乳頭腫5例、前立腺癌6例、前立腺肥大症5例、尿道癌1例、陰部皮膚癌2例、陰部肉腫1例、悪性メラノーム1例に就て組織学的並びに組織化学的にPSH及びSS染色を施行して比較検討した。

a) 良性腫瘍

i) 腎盂乳頭腫

3例とも定型的な腎盂乳頭腫の像を示し、SH、SS染色の結果は第19表に示した如く、増殖細胞の核は兩反應とも極めて弱い。核小体はSS染色で強度陽性、SH染色では核と細胞質の境界が鮮明でない。

ii) 膀胱乳頭腫

5例共に同様な膀胱乳頭腫の像を呈し、SH、SS染色の結果は第19表の如く、全般的に極めて弱い反應を示した。核はSH染色の方が強く反應、SS染色では核よりも細胞質の方が強く反應している。SH染色では兩者の境界が明瞭でない。他の1例ではSH染色で核小体が中等度に反應した。

iii) 前立腺肥大症

3例は腺腫様肥大であり、次の2例は線維性、筋腫様肥大であった（第19表）。

腺腫様肥大ではSH、SS染色の間に殆んど差を認めない。核はSH染色の方が幾分強く反應した。SS染色で腺上皮の一部、特にその遊離縁に強度陽性の部を認める。兩反應共に核と細胞質の境界が明瞭でない。

線維性筋腫様肥大ではSH染色で核は弱陽性、核小体は中等度に反應、核膜は弱陽性、細胞質は中等度陽性、又、増殖結合織も中等度に反應した。一方、SS染色では、核、核小体、核膜共に中等度陽性、細胞質は僅かに弱い反應を示し、増殖結合織は中等度陽性でSH染色とSS染色の間に或程度の差異を認め、SS染色が濃染している。

前立腺肥大症に於ては増殖細胞は腺腫型よりも筋腫型の方が活性度が大きいと考える。

b) 悪性腫瘍。

i) グラヴィッツ氏腎腫瘍（第20表）

3例とも定型的なグラヴィッツ氏腎腫瘍で、所謂、Clear-cell carcinoma of the Kidney の像を示している。

腫瘍細胞のSS染色は3例とも核が中等度～強度陽性、核小体も、核膜も強度陽性を示したが、SH染色では核が弱陽性、核小体は弱～中等度陽性、核膜弱陽性で、SS染色の方が極めて強く反應している。細胞質はSH染色で弱陽性、SS染色では弱～中等度陽性を呈し、その間に著しい差を認めなかった。SH染色では腫瘍細胞の核と細胞質との境界が明瞭でない。壊死部は瀰漫性に弱～中等度の反應が、SH、SS染色共にみられた。結合織中の浸潤細胞はSS染色で中等度～強度陽性を示しSH染色では、弱～中等度に反應した。

ii) 膀胱癌（第20表）

（第1例）組織学的には乳頭状癌（絨毛上皮癌）の像を示し、SS染色では、一部、充実性に増生している部の腫瘍細胞は、核が弱～中等度陽性、核小体及び核膜

Table 20 各種悪性腫瘍のSH、SS染色

腫瘍細胞	核		核小体		核膜		細胞質	
	SH	SS	SH	SS	SH	SS	SH	SS
グラヴィツ腎腫瘍Ⅰ	+	++~+++	+~++	+++	+	+++	+	+
Ⅱ	+	++~+++	+	+++	+	+++	+	+~++
Ⅲ	+	+++	+~++	+++	+	+++	+	+~++
	+	+~++	++	+++	+	+++	+	±~++
膀胱乳頭状~浸潤癌	+	+~+++	+	++	+	++	+~++	+
膀胱浸潤癌(扁平上皮癌)	一~+	++~+++	++	+++	++	+++	+~++	++
前立腺癌(腺癌)	++	+++	++	+++	++	+++	一~+	+
(腺癌)	+	+~++	+	++~+++	+	++	+~++	+
(腺癌及充実性癌)	一~+	++~+++	+~++	+++	+	+++	+~++	+~++
(腺癌及充実性癌)	+	+++	+	+++	+	+++	+~++	一~+
(腺癌)	+	++~+++	+~++	+++	+	++	+~++	+
(腺癌)	+~++	+++	+++	+++	++	+++	+~++	+~++
皮膚癌(扁平上皮癌陰部)	+~++	++~+++	++	+++	+~++	++	一~+	+
(同上)	+	++	+	++	+	++	+	+
尿道癌	一~+	+~++	++~+++	+++	+	+	+	+
悪性メラノーム	+	+++					+	++
皮膚滑平筋肉腫	++	+++	++	+++	++	+++	+	++

に強度陽性を示している。乳頭状増生部では、核は中等度に反応するも充実性部より弱い。細胞質は陰性或いは弱陽性、乳頭状部の一部では中等度に反応していた。

染色では全体的に反応弱く、核小体のみが中等度陽性を示し、核と細胞質の境界は不鮮明である。

(第2例)組織学的に一部は乳頭状癌を示しているが、大部分が浸潤癌(扁平上皮癌)である。SH染色では腫瘍細胞の核は弱~強度陽性と種々に反応している。核小体、核膜は中等度陽性、細胞質の反応は弱い。SH染色では、核細胞質共に弱反応を呈し、その境界は明瞭でない。SS染色の増強を認める。

(第3例)組織学的に浸潤癌で、SS染色では、腫瘍細胞の核は中等度~強度陽性、核小体、核膜は何れも強度陽性を示し、細胞質は中等度に反応した。SH染色では核の一部で陰性を呈しているが、大部分で弱陽性を示した。核小体、核膜は何れも中等度に反応、細胞質は弱~中等度陽性であつた。

以上の他の症例に就ても同様で、一般に乳頭状癌細胞よりも、浸潤性癌細胞の方が核のSS染色がはるかに強く反応している。

iii) 前立腺癌(第20表)

(第1例)大部分が前立腺肥大症の像を呈していた。一部、被膜に近い所に定型的な腺癌の像を認めた。SS

染色で腫瘍細胞の核は強度陽性、核小体、核膜共に強く反応している。細胞質は弱陽性、SH染色では核、核小体、核膜、何れも中等度に反応、細胞質は陰性~弱陽性であつた。

(第2例)組織学的には腺癌で、本例は強力にHonvanを使用した。SS染色では癌細胞の核は弱~中等度陽性、核小体は中等度~強度陽性、被膜中等度陽性で第1例に比して、その反応は弱い。SH染色は何れも極めて弱い反応しか示さなかつた。SS染色性の低下を認めるのは、Honvan治療により癌細胞の活性度が抑制されたと考える。

(第3例)組織学的診断は腺癌及び充実性癌の像を示し、SS染色で癌細胞の核は中等度~強度陽性、核小体、被膜共に強度陽性、細胞質は弱~中等度陽性であつた。SH染色では何れも極めて弱い反応しか示さなかつた。

(第4例)組織学的診断は腺癌及び充実性癌で、癌細胞のSS染色は核、核小体、被膜共に強度陽性、細胞質は陰性~弱陽性を示した。SH染色では細胞質の一部が中等度に反応した他は全般的に弱い反応を認めた。

(第5例)組織学的診断、腺癌。SS染色は上述の例と同じく、強く反応し、SH染色は極めて弱い反応を示した。

(第6例)組織学的診断. 腺癌. 本例は Honvan 約 20g の大量使用後, 手術可能となり, 前立腺剔除術を施行したが, 術後約 4 ヶ月に肋膜轉移を生じた症例である. SS 染色では癌細胞の核, 核小体, 核膜共に強度陽性を呈し, 細胞質は弱~中等度陽性であつた. SH 染色でも他の例に較べて, はるかに増強しており, 核では弱~中等度陽性, 核小体強度陽性, 核膜は中等度陽性, 細胞質も弱~中等度に反應した. 臨床経過と考え併せて, 癌細胞の活性度が極めて高いと考える.

iv) 陰部皮膚癌 (第20表)

第1, 第2例共に定型的な扁平上皮癌であつた. SS 染色では第2例よりも第1例の方が強く反應, SH 染色も同様である.

第1例は発病後約5ヶ月で, 陰核から始まり, 全外陰部, 兩上腿に擴がり, 死後剖検の結果, 腸骨リンパ腺, 鼠蹊リンパ腺, 右肺, 左肺上葉, 更に肺門部リンパ腺に多数の腫瘍轉移像を認めた. 第2例は発病以来, 約3年間に鼠蹊部から外陰部, 兩側上腿, 臀部に擴大した比較的緩慢な経過を辿つた症例である.

v) 尿道癌 (第20表)

本例は比較的稀な原発性尿道癌症例で, SS 染色で癌細胞の核は弱~中等度に反應, 核小体は強度陽性, 核膜弱陽性 SH 染色では核小体が中等度~強度陽性を示した他は極めて弱い反應を認めた. 本例も SS 染色は余り増強していない. 発病以来, 既に2年を経過し, 全身状態良好で, 非常に緩慢な経過を辿っている.

vi) 悪性メラノーム (第20表)

メラノーム細胞はメラニン色素に富む爲, SS 染色の判定に極めて困難を感じたが, SH 染色と比較して, その核は強度陽性, 一方, SH 染色では弱陽性を示した.

核小体, 核膜の染色性は余り明瞭に鑑別し得なかつた.

vii) 皮膚滑平筋肉腫 (第20表)

組織学的所見. 紡錘状の異型細胞が束状配列の傾向を示して増生, 巨細胞も伴っている. 部位により組織が粗となり壊死, 出血が著明である. 滑平筋肉腫と考えられた.

SS 染色で腫瘍細胞の核は最強度陽性, 核小体, 核膜共に同様の反應を示した. 細胞質は中等度に反應, 一方, SH 染色では核, 核小体, 核膜共に中等度陽性, 細胞質は弱陽性を示した.

本例は陰莖根部よりはじまり, 速かに外陰部, 会陰部, 肛門部, 更に下腹部, 兩側鼠蹊部に擴大し, 深部へ深く侵入した極めて悪性の腫瘍であつた.

6) 手術或はその他治療による血清 RSH 價の変動

(a) 手術時に於ける変動

一般に前立腺手術の如き大なるストレスが加えられた場合, 脳下垂体系より副腎皮質へと刺激が傳達され, 副腎皮質より皮質ホルモンの分泌がうながされ, 血清 RSH 基に何等かの變動を生ずるであらう.

之等の關係を検討する爲, 前立腺癌剔除術施行時, 手術の進行に應じて採血し, 血清 RSH 價の測定した結果は第10圖に示した.

入院時, RSH 價は0.65mg/dlで手術前日 100ccの輸血を行つた直前値は0.70mg/dlと僅かに増加, 次でボスミン 0.5cc, 腰椎麻酔にてペルカミン S 2.2cc注入, 更に皮膚切開を臍部から恥骨縫合上迄加え, 漸次各層を剝離し, 前立腺剔除を始める直前では1.75mg/dlと急劇に上昇, 剔除時1.40mg/dl, 終了時1.50mg/dl, 手術終了時には1.30mg/dlを示した. 術後24時間では更に減少し1.05mg/dlとなつた.

Fig. 10. 手術時に於ける血清 RSH 價の変動.
(前立腺癌: 前立腺剔除術: ミリン氏変法)

以上の如く大なるストレスが加わつた時、一時的ではあつたが血清 RSH 價は急劇に上昇、24時間後には再び徐々に減少した。

(b) 手術後、創傷治癒期に於ける血清 RSH 價の変動。

Shacter 等は³⁶⁾創傷治癒に際し組織再生に SH 基が必要であり血清 RSH 價が減少すると述べている。この追試を臨床的に遊走腎10例を対照として、術前血清 RS

Table 21 遊走腎固定術1週間後の血清SH価の変動

R S H 症例	手術前 S H mg/dl	術後1週 間 S H mg/dl	増 減
1	1.65	1.40	—0.25
2	1.34	1.30	—0.04
3	1.60	1.35	—0.25
4	1.32	1.20	—0.12
5	1.65	1.48	—0.17
6	1.71	1.32	—0.39
7	1.42	1.20	—0.22
8	1.59	1.43	—0.16
9	1.85	1.65	—0.20
10	1.88	1.55	—0.33
平 均	1.60	1.39	—0.21

H 價と術後1週間、抜糸時の RSH 價を測定した。

第21表の如く創傷治癒期には全例共 RSH 價の減少を認め、最低0.04mg/dl、最高0.89mg/dl、平均0.21mg/dlの減少を示している。勿論、全例共術後3週間の絶対安静終了後には正常値に恢復している。

(c) 膀胱腫瘍に就て

イ) 膀胱乳頭腫

膀胱乳頭腫10名に就て治療前血清 RSH 價、肝機能、膀胱鏡検査、次で治療後の血清 RSH 價の測定を行った結果は第22表及び第11圖に示した。

治療前血清 RSH 價は先述せる如く最低1.17mg/dl最高1.46mg/dl、平均値は1.30±0.05mg/dlであつた。肝機能検査の結果は全例共に正常範囲内にあり、亦、血清 RSH 價は乳頭腫の数或は大さとは直接の關係は認められないが、何れにしても正常 RSH 價より低く、悪性腫瘍の平均値よりは高い。

治療は経膀胱の腫瘍剔出術、経尿道的腫瘍電気焼灼、Tasker の手術、Co⁶⁰ 照射及び全膀胱剔出術兼尿管直腸吻合術等が行われた。

手術創が完治し退院時測定した血清 RSH 價は最低1.11mg/dl、最高1.65mg/dl、平均値1.35±0.04mg/dlで治療直前直と殆んど変動していない。勿論、症例2の如く殆んど正常範囲内に恢復した例もあるが、一般に膀胱乳頭腫は非常に再発し易く、術後3ヶ月位から認められる。即ち、膀胱粘膜全体が乳頭腫を形成し易い傾向を示すものと考えられる。再発部位は治療した腫瘍部よりも他の新しい粘膜面に寧ろ多い。Co⁶⁰ 照射は強力に3000r 程行つても腫瘍の或程度の扁平化は認められるが、1Cur 終了後、間もなく再発、更に放射線性膀胱炎を起し、屢々大出血を起し易くなる。X線深部治療でも全く同様の結果を生じ、一方、放射線障壁により血清 RSH 價も減少する。私は放射線大量照射後に大出血を來たし、終に全膀胱剔出術を施行した4例を経験している。

Table 22 膀胱乳頭腫の治療による血清RSH価の変動

症例	性	年令	治療前 血清S H 価 mg/dl	肝機能 C.C.F. B.S.P.	腫瘍発生	治 療	治療後 血清S H 価 mg/dl	予 後
1	♂	45	1.17	正 常	単 発	腫瘍剔出術	1.48	全 治
2	♂	28	1.46	正 常	単 発	腫瘍剔出術	1.65	全 治
3	♂	62	1.29	正 常	多 発	Co ⁶⁰ 照 射	1.11	再 発
4	♂	39	1.45	正 常	単 発	腫瘍剔出術	1.38	全 治
5	♂	48	1.28	正 常	単 発	腫瘍剔出術	1.48	全 治
6	♂	78	1.16	正 常	多 発	腫瘍剔出術	1.16	再 発
7	♂	70	1.39	正 常	多 発	経尿道的焼灼	1.48	全 治
8	♂	78	1.35	正 常	多 発	Tasker の手術	1.42	経過良好
9	♂	74	1.38	正 常	多 発	腫瘍剔出術	1.38	再発(焼灼)
10	♂	50	1.28	正 常	多 発	全膀胱剔出術 尿管直腸吻合術	1.30	経過良好
(平均値) 1.30±0.05mg/dl				1.35±0.04mg/dl				

Fig. 11. 膀胱乳頭腫の膀胱鏡所見及び腫瘍の重量

Table 23 膀胱癌患者の治療による血清RSH価の変動

P. C. = 乳頭状癌. I. C. = 浸潤性充実性病.

症例	性	年令	治療前 血清SH価 mg/dl	肝機能	治 療	組織学的 診断	他臓器へ の転移巣	治療後 血清SH価mg/dl	予後
1	♂	56	0.50		対症療法		前立腺癌		死亡
2	♂	45	1.20		試験開腹術 X線深部治療	I. C.	小骨盤内, 肺癌	0.35	死亡
3	♂	65	0.86		対症療法		前立腺癌	0.42	死亡
4	♂	44	1.06	正常	全膀胱剔除術	P. C.		1.02	生存
5	♂	56	0.93	正常	全膀胱剔除術	P C + I C		0.40	死亡
6	♂	58	1.12	正常	試験開腹術	I. C.	直腸癌, 肺癌	0.04	死亡
7	♂	59	1.34	正常	膀胱部分切除	P. C.		1.07	生存
8	♂	64	1.19	軽度 障害	膀胱部分切除	P C + I C	術後1ヵ月 完全再発	0.45	死亡
9	♂	70	0.93	正常	Co ⁶⁰ 照射			1.0	生存
10	♂	55	1.19	正常	膀胱部分切除	P C + I C	前立腺癌	1.35	生存
11	♂	68	0.99	正常	全膀胱剔除術	P C + I C		術後4日 尿毒症にて死亡	死亡
12	♂	72	0.53		Co ⁶⁰ 照射			0.72	生存
13	♂	70	1.38	正常	膀胱部分切除	P. C.		1.20	生存
14	♂	58	0.60		膀胱部分切除	P C + I C			死亡
15	♀	59	0.40	障害	対症療法				死亡
16	♂	56	0.96	正常	膀胱部分切除	P. C.		1.28	生存
(平均値) 1.02±0.23mg/dl					(生存者平均値1.09mg/dl) 平均 0.8mg/dl				

Fig. 12 膀胱鏡検査による膀胱内腫瘍発育状態 (No. は第23表の症例 No.)

P.C. = 乳頭状癌

I.C. = 浸潤性充実癌

以上の如く治療後、血清 RSH 價の恢復が極めて悪い事は、再発の危険が多分にあり以後の経過を充分注意すべき事を示すものと考え、臨床経過と極めてよく一致している。

ロ) 膀胱癌

膀胱癌16名に就て治療前血清 RSH 價、肝機能検査、治療後の血清 RSH 價、或は予後の検討の結果は第23表、次の膀胱鏡検査可能であった11例の膀胱内腫瘍の発育状態は第12圖に示した。

治療前血清 RSH 價は先述した如く、最低0.40mg/dl、最高1.38mg/dl、平均値 1.02 ± 0.23 mg/dlを示し極めて低値である。肝機能検査は11例に行われ、中、2例に障害を認めた。膀胱鏡検査は11例に可能であった。

治療は手術的治療不能例には対症療法或は放射療法を施行、その他の例では腫瘍の発育状態に従つて膀胱部分切除術或は全膀胱剝出術兼尿管直腸吻合術を施行した。

治療後の血清 RSH 價は12例に就て測定し、最低0.04

mg/dl、最高1.35mg/dl、平均値 0.8mg/dlと極めて悪く、16例中、退院時或は退院後間もなく9例が死亡した。生存者7例の治療後血清 RSH は最低0.72mg/dl、最高1.35mg/dl、平均値1.09mg/dlでやはり低く、後述する如く膀胱癌の予後が不良であることを示している。0.5mg/dl以下の値を示した症例では治療により血清 RSH 價が恢復しない限り、すべて3ヶ月以内に死亡している。生存者7例中、乳頭状癌が4例含まれる事は、浸潤性充実性癌に比較して幾分悪性度の少い事を示すものであり、更に乳頭状癌では治療血清 RSH 價が後者に比して一般に高値を示している事にも注目すべきであろう。膀胱癌の悪性度は組織化学的検査の結果からも理解しうる事は既に述べた。

(d) 前立腺腫瘍に就て

前立腺腫瘍と血清 RSH 價及び血清酸フォスファターゼ(酸フォと略す)に就ては既に一部発表した⁷³⁾。今回は総括的に報告する。

前立腫瘍の治療前後の血清 RSH 価を比較すると次の如くだった。

- ① 前立腺肥大症36例 治療前 1.32±0.33mg/dl.
治療後 1.53±0.30mg/dl.
- ② 前立腺癌 26例 治療前 1.05±0.24mg/dl.
治療後 1.06±0.26mg/dl.

前立腺肥大症の予後が極めて良好なるに反し、前立腺癌の予後は不良、即ち、治療による血清 RSH 価は殆んど恢復していない。

イ) 前立腺肥大症
治療血清 RSH 価、酸フォ、肝機能更に治療後の成績に就て検討した。

上述の如く治療前の血清 RSH 価は最低 0.8mg/dl、最高 1.9mg/dl、平均値は1.32±0.33mg/dlで偏差が甚だ大である。治療後の RSH 価は、最低 1.1mg/dl、最高 2.2mg/dl、平均値は1.53±0.30mg/dlで膀胱乳頭癌の平均値1.35mg/dlに比較すれば高値を示しており、治療により良好な予後を示すものと考えられる。

次に治療前後に低 RSH 価を示した7例に就て検討した結果は第24表に示した。

症例1、2及び3は癌を併発していた。症例3は全身状態悪く試験切除により腺腫様肥大症と診断したが手術不能で、剖検により肥大症の他に膀胱癌の発見された症例である。症例4、5、6及び7は何れも肝障害が著明で、症例4では黄疸も認め、一時肝硬変症を疑った。症例6は腎機能も特に悪く、退院後間もなく尿毒症で死亡している。

急性尿閉時、導尿直前に採血した6例では最低 0.8mg/dl、最高1.02mg/dl、平均値0.95mg/dlの低値を示したが、導尿後、対症療法或は少量の女性ホルモン治療により2〜3日後には最低1.20mg/dl、最高1.45mg/dl、平均値1.29mg/dlと増量した。即ち、前立腺腫瘍では急性尿閉時、低 RSH 価を示す場合がある事を考慮する要がある。

酸フォは25例に於て測定、即ち Shinowara-Jones Reinhart 氏法(正常値0〜1.1単位)で最低0単位、最高 1.8単位、平均値0.47単位で正常値の上界 1.1単位を

Table 24 前立腺肥大症として臨床的に取扱った中、治療前後に低 R S H 価を示した症例

症例	年令	前立腺 組織学的診断	血清 S H 価mg/dl		経 過	合 併 症
			治療前	治療後		
1	71	腺腫様肥大	0.80	1.80	術後3週間で退院するも S H 価は再び 1.0mg/dl と減少	胃癌(死亡)
2	63	腺腫様肥大(腺癌)	1.02	1.48	組織学的に再検査して、別の標本の一部に腺癌を発見。	前立腺腺癌
3	74	腺腫様肥大	0.99	1.10	全身状態悪く、退院後2カ月で死亡。S H 価0.65mg/dl	膀胱癌(死亡)
4	61	腺腫様肥大	0.80	1.20	肝機能障害著明。黄疸。	肝硬変症(?)
5	71	腺腫様肥大	1.16	1.25	肝機能障害著明。長年膀胱結石あり。	巨大膀胱結石
6	69	線維性筋腫様肥大	1.00	1.10	入院時より全身状態悪く、肝機能障害、腎機能特に悪し	尿毒症(死亡)
7	65	腺腫様肥大	1.42	1.12	腎機能、肝機能不良 全身状態悪し	

Table 25 前立腺剔除術と女性ホルモン療法併用有無による血清 R S H 価の変動(前立腺肥大症)

治 療	症 例	治療前血清 S H 価mg/dl			治療後血清 S H 価mg/dl		
		最低	最高	平均	最低	最高	平均
前立腺剔除術 女性ホルモン(ロバール)	20	0.80	1.90	1.25	1.10	1.90	1.55
前立腺剔除術のみ	10	0.90	1.90	1.43	1.10	2.20	1.54

越えたのは僅かに3例で、治療により何れも正常値に低下している。

次に前立腺剔除術と女性ホルモン併用療法後の血清 RSH 価の変動は30例に於て検討し、第25表に示した。即ち、治療後の血清 RSH 価は女性ホルモン併用療法の有無にかかわらず大体同様な成績を示している。

私は先に最近の10年間の前立腺腫瘍の統計的観察⁷⁴⁾を行つたが、前立腺肥大症手術60例中死亡したのは僅か4例で、手術療法のみでも極めて良好な予後を示し、勿論、血清 RSH 価の恢復も良好である。尚、女性ホルモンは、主にロバールを最低50mg、最高410mgであるが、100～200mgを使用したものが大多数を占めた。

Table 26 組織学的診断別血清RSH価の変動

組織学的診断	症例	治療前血清SH価mg/dl			治療後血清SH価mg/dl		
		最低	最高	平均	最低	最高	平均
腺腫様肥大症	20	0.80	1.90	1.29	1.10	1.90	1.53
腺腫様筋腫様肥大症	5	0.80	1.60	1.16	1.40	1.80	1.57
線維性筋腫様肥大症	5	1.00	1.85	1.43	1.10	1.70	1.38

Fig. 13. 前立腺肥大症の治療前後に於ける血清RSH価及び酸フォの変動並びに予後。RSH (mg/dl) A (酸フォ) (Shinowara-Jones-Reinhart単位)

組織学的検査を行つた30例に於ては、之を腺腫様肥大症20例、腺腫様筋腫様肥大症5例、線維性筋腫様肥大症5例の3型に分類、治療前後の血清 RSH 価を比較すると、腺腫様、及び腺腫様筋腫様肥大症では夫々、1.29、1.16mg/dlから、1.53、1.57mg/dlと上昇しているが線維性筋腫様肥大症では1.43mg/dlから、1.38mg/dlと僅かに減少している。

次に治療より定型的な経過を辿り、退院時血清 RSH 価の上昇、更に酸フォ値も完全に正常範囲内にあり、極めて良好な予後を示した症例に就て第13圖に示した。但し、1例は交通事故で死亡した。

何れにしても前立腺肥大症の手術療法後の予後は極めて

良好である。

ロ) 前立腺癌

先に示した如く前立腺癌の治療前血清 RSH 価は最低0.35mg/dl、最高1.35mg/dl、平均値1.05mg/dlで極めて低値を示した。一方、血清酸フォは32例に就て Shinowara-Jones-Reinhart 氏法にて測定した所、最低0単位、最高2.5単位、平均値0.83単位 (正常値0～1.1単位) で、正常範囲を越えたのは7例であつた。之によつても、酸フォ測定が前立腺癌の診断として利用する事が極めて不確実であると推定出来る。

肝機能検査は C.C.F. (正常、24時間 (-), 48時間 (-) ~ (+)), B.S.P. (45分 5%以下) 試験及び、一部ではプロトロムビン値を併用した。20例に就て測定し、血清 RSH 価との関係は、血清 RSH 価は更に低下している。治療後も 0.8mg/dl、0.92mg/dlと極めて恢復が悪い。一方酸フォ値は余り変動をうけない様である。

前立腺剔除術、抗男性ホルモン療法等による治療後の血清 RSH 価は最低0.80mg/dl、最高1.50mg/dl、平均値1.06mg/dlでやはり恢復が極めて悪く治療の難かしい事を示している。

予後の明瞭な22例に就て治療前後の血清 RSH 価を比較すると第28表の如くなつた。

死亡例では平均値0.58mg/dlの低値を示しているのに反

Table 27 肝機能と血清RSH価及び血清酸フォ値の変動
(SHmg/dl, 酸フォ.Shinowara-J.-R. 単位)

肝機能障害		血清	治療前測定値			治療後測定値		
			最低	最高	平均	最低	最高	平均
治療前 (一)	例数13	SH	0.60	1.35	0.99	0.50	2.20	1.19
治療後 (一)		酸フォ	0	1.9	0.9	0	1.0	0.52
治療前 (一)	例数2	SH	0.40	0.90	0.65	0.70	1.00	0.85
治療後 (十)		酸フォ	0.5	0.9	0.7	0	0.7	0.35
治療前 (十)	例数5	SH	0.35	1.32	0.83	0.30	1.20	0.92
治療後 (十)		酸フォ	0	1.6	0.7	0.1	1.0	0.53

Table 28 前立腺癌の予後と血清RSH価

予後	症例	治療前血清SH価			治療後血清SH価		
		最低	最高	平均	最低	最高	平均
生存, 全身状態良好	12	0.60	1.22	0.91	1.00	1.50	1.31
生存, 全身状態不良及び再発	5	0.40	1.35	0.98	0.70	1.20	1.02
死亡	5	0.35	1.35	0.86	0.30	0.80	0.58

し、生存例では1.31mg/dlと比較的恢復している。症状再発例では1.02mg/dlで治療前値と殆んど変動していない。

先に報告した前立腺腫瘍の統計的観察中⁷⁴⁾、最近行っている療法を22例に於て比較したが、それによれば Honvan 治療或は之に前立腺剔除術及び除辜術を併用した11例では生存者9例、死亡2例、前立腺剔除術に除辜術、放射治療或は Honvan 以外の女性ホルモン(ロバール)を併用した9例中、生存5例、死亡4例、前立腺

剔除術のみ施行2例では生存及び死亡各1例となつている。

最近、Honvan 治療を行つた前立腺癌患者15例に就て血清RSH 價の変動と予後との関係は第29表の如くであつた。Honvan の使用法は既に報告した。使用量は最低2.5gr から最高50.0gr で、15例中8例に著効、2例に有効、使用を可とするもの3例、無効3例であつた。血清RSH 價は著効例では治療後、何れも増量

Table 29 前立腺癌の Honvan 治療による血清RSH価の変動と予後。

症例	年令	治療前血清SH価 mg/dl	Honvan 使用量 gr	前立腺 剔除術	除辜術	治療後 血清SH 価 mg/dl	全身状態	症状	予後	治療開始後の 生存期間	判定
1	71	0.60	15.0	不能	(十)	1.40	良 好	(一)	生存	2年6ヵ月	著効
2	62	0.80	30.0	(十)	(十)	1.30	良 好	(一)	生存	2年3ヵ月	著効
3	56	0.90	50.0	不能	(十)	1.20	良 好	(一)	生存	2年6ヵ月	著効
4	68	0.90	20.0	(十)	(十)	1.32	好 転	(一)	生存	2年	著効
5	58	1.22	6.25	(十)	(十)	1.49	良 好	(一)	生存	1年	著効
6	72	1.22	5.0	(十)	(十)	1.50	良 好	(一)	生存	10ヵ月	著効
7	85	0.90	10.0	不能	(一)	1.12	良 好	(一)	生存	10ヵ月	著効
8	69	0.79	7.5	不能	(十)	1.10	好 転	(一)	生存	3ヵ月	有効
9	75	1.32	10.0	不能	(一)	1.20	稍々好転	(士)	生存	1年	有効
10	64	0.83	2.5	(十)	(一)	1.12	稍々好転	(十)	生存	10ヵ月	可
11	76	0.40	10.0	(十)	(一)	0.70	稍々好転	(士)	生存	10ヵ月	可
12	69	0.64	5.0	(十)	(十)	1.20	稍々好転	(十)	生存	5ヵ月	可
13	69	0.75	7.5	(十)	(十)	0.50	不 良		死亡	術後1ヵ月	無効
14	56	0.40	2.5	(十)	(十)	0.80	不 良		死亡	2ヵ月	無効
15	63	0.35	2.5	不能	(十)	0.30	不 良		死亡	1ヵ月	無効

Fig. 14 Honvan 治療により興味ある経過を辿った2例

している。無効例では症例13、及び15では 0.5mg/dl, 0.3mg/dlと減少, 症例14では 0.4mg/dlより 0.8mg/dlと増量したが治療開始後2ヶ月で死亡した。

この中、特に興味あるのは、症例3.及び4.である。治療中、共に癌性肋膜炎を起し、その経過は第14圖に示した。

症例3.は第1回 Honvan 治療 (20gr) 後、血清 RSH 1.0mg/dlを示し、その後3ヶ月休止後、肋膜轉移を生じ、再び Honvan 20gr を使用して、好轉し、同時に除率術を併用、その後 Honvan の維持量 (Honvan 250 mg/週) を適当に増減して使用し、除率術後2ヶ月で R-SH 價1.20mg/dlを示し、現在治療開始後2年6ヶ月となるが全身状態良好で生存している。

症例4.も第1回 Honvan 治療 (15gr) 後の血清 SHR は 1.5mg/dlを示し非常に良好であつたが休止後約3ヶ月半で癌性肋膜炎を發し、再び Honvan 5.0gr の使用で好轉、その後4ヶ月半の RSH 價は 1.0mg/dlと再び低値を示したが、治療前に比較して全身状態もよくなり、症状も全く消失、治療開始後2年になるが悪化の傾向は認められず、最近の血清 RSH 價は1.32mg/dlを示した。

尚、血清 RSH 價及び酸フォ値、並びに臨床経過は先に8例を圖及び表により報告したから、本論文では省略する。今回検討した26例中、生存13例、再発或は全身状態不良7例、死亡6例の比較的良好な成績が得られたのは、恐らく Honvan 治療によるものと考え。

ハ) 前癌性変化に就て。

前立腺癌に於ても、他の癌と同じく屢々、前癌性変化

が問題となる。

症例. 64才。主訴は排尿障碍で前立腺直腸内指診は正常、膀胱鏡検査により前立腺部の腫脹を認め、治療前血清 RSH 價は1.30mg/dl、血清酸フォ値、0單位で前立腺肥大症と診断し、前立腺別出術を施行、重量14gr、組織学的検査の結果、腺上皮の増殖が主体となり、一部に腺腔の亂れを認め、所謂、前癌性変化と考えられた。術後の経過は極めて良好で、退院時血清 RSH 價1.48mg/dl、血清酸フォ値 0.2單位であつた。

前癌性変化は血清 RSH 價が前立腺肥大症と同程度を示した。若し前立腺肥大症と診断された症例で治療後の血清 RSH 價の恢復が悪い時は、その原因を究明すべきであり、亦、前癌性変化の存在を考慮すれば早期手術療法が最も安全な治療法と考えられる。

ニ) 前立腺肉腫。

症例. 25才。主訴は排尿障碍、直腸内指診により鶏卵大の前立腺腫瘍を触知、治療前血清 RSH 價は 0.1mg/dl、血清酸フォ値、0單位。直ちに前立腺別出術を施行した。術後1週間の血清 RSH 價は 0.1mg/dlで、既に此の頃より会陰部痛が現われ、入院後2ヶ月で血清 RSH 價 0.1mg/dlを示し、排尿障碍を来たし、発病以来、約5ヶ月で死亡した。

前立腺肉腫は發育が極めて迅速で、血清 RSH 價も低く、悪性度大で、予後は全く悪い。

(e) 腎腫瘍に就て。

腎悪性腫瘍 (グラヴィッツ氏腎腫瘍) 3例の治療前血清 RSH 價は0.91, 0.97, 及び1.21mg/dl平均値は1.03mg/dl

であった。

症例1. 57才。主訴は血尿。腎盂撮影により右腎腫瘍を疑い、その時の血清 RSH 價は、0.97mg/dlで、直ちに右腎剔除術を施行した。組織学的診断はグラヴィツ氏腎盂腫瘍であった。その後、X線深部照射3000Rを行い、退院時血清 RSH 價1.58mg/dlを示し、轉移像は全く認められず、現在、術後2年6ヶ月を経過するも全く健在している。

症例2. 56才。主訴は血尿。腎盂撮影及び Pneumoretroperitoneum により左腎腫瘍と診断。治療剤血清 RSH 價は1.21mg/dlで、その後、左腎剔除術を施行し、組織学的診断はグラヴィツ氏腎腫瘍であった。術後3週間の胸部X線単純撮影により左肺野に鶏卵大、右肺野に鳩卵大の轉移像を4ヶ所に認めた。その時、血清 RSH 價は0.89mg/dl、その後 Co⁶⁰ 照射を行い入院後3ヶ月で退院し、退院時血清 RSH 價は0.90mg/dlと低値を示し、その後約6ヶ月で死亡した。

症例3. 56才。主訴は右側腹部腫瘍。触診により右腎部に小頭大の腫瘍を触知し、可動性は全く無く軟骨様の硬度を有し、呼吸運動によつても動かなかつた。腎盂撮影及び Pneumoretroperitoneum により右腎巨大腫瘍を認めた。治療前血清 RSH 價は0.91mg/dl、直ちに右腎剔除術を施行、組織学的診断はグラヴィツ氏腎腫瘍で、術後 Co⁶⁰ 照射を行つていたが、4ヶ月には血清 RSH 價0.60mg/dlと減少、全身状態も不良となり術後約5ヶ月で死亡した。術後4ヶ月頃より右肩甲部に拇指頭大の腫瘍轉移、又、肺轉移像をも認めた。

以上の如く症例1. は退院時血清 RSH 價の増加を認め、即ち1.58mg/dlを示し予後も又、極めて良効である。一方、症例2. 及び3.は何れも減少して退院後6ヶ月及び術後5ヶ月で死亡した。

(f) その他の興味ある症例に就て。

イ) 腎囊腫(巨大孤立性腎囊胞)

症例. 8, 69才。主訴は左側腹部痛。触診により左腎部に小兒頭大の腫瘍を触知し、軽度の移動性あり。腎盂撮影により左腎盂腎杯の延長及び圧迫像を認め、Pneumoretroperitoneum により左腎腫瘍、全身状態から考えて悪性腫瘍を疑つた。入院時、血清 RSH 價は1.52mg/dlの値を得た。更に1週間後に1.82mg/dlを示し血清 RSH 價は全く正常を示しているのに、悪性腫瘍を否定し、左腎剔除術を施行した所、腎中央部に囊腫を認め、穿刺により600ccの透明黄色液を得た。組織学的にも全く悪性像は無く、その後、全身状態も極めて良好となつて入

院後36日で全治退院し、その際の血清 RSH 價は2.02mg/dlを示した。

腎悪性腫瘍と腎囊腫とを血清 RSH 價測定により鑑別した1例である。

ロ) 右腎囊腫(巨大孤立性腎囊胞)及び左ネフローゼ。

症例. 54才。主訴は右下半身の浮腫。触診により右腎部に巨大腫瘤を触知し、腎盂撮影は右腎盂及び腎杯の上方圧迫像を認め、左腎は軽度の水腫腎像を示した。Pneumoretroperitoneumにより右巨大腎腫瘍を発見した。初診時血清 RSH 價は0.99mg/dlで実に C.C.F. 及び B.S.P. による肝機能は中等度の障碍、又、腎機能障碍も認め、その後右腎剔除術を施行した所、最初は絶対に悪性腫瘍と考えたが、剔除術は透明黄色液を2000ccを含んだ巨大腎囊腫であった。肝障碍及び腎障碍に対しては夫々対症療法を行い、術後の血清 RSH 價の恢復を期待したが、術後2週間後には0.68mg/dlと著しく減少、浮腫が一層著明となつたので内科的検査をうけた結果は残存腎の慢性ネフローゼと診断された。ネフローゼでは蛋白質が常に尿中へ濾出するから、低蛋白症を起し血清 RSH 價の低下も当然考えられる。約6ヶ月のネフローゼ治療後、全治し、血清 RSH 價は1.42mg/dlと恢復した。本症例は第14表の慢性ネフローゼの項に記載した。

ネフローゼにより血清 RSH 價が減少し、悪性腫瘍と診断したが右腎囊腫であった1例である。

ハ) 肝機能障碍。(肝硬変症)

症例. 47才。腎腫瘍の疑いにて入院したが、腎盂撮影及び Pneumoretroperitoneum により両側腎とも正常、その際、血清 RSH 價は、1.16mg/dlで、肝機能検査により C.C.F. 24時間(+), 48時間(++)、B.S.P. 45分15%で肝機能障碍を認め、黄疸系数は Meulengracht で26を示した。残余窒素は46.0mg%, その後、10日で C.C.F. 24時間(++), 48時間(+++), B.S.P. 20%と肝機能は悪化、その際、血清 RSH 價は0.73mg/dlと減少した。内科的或はX線学的に全身の腫瘍検査を行つたが全く認められず、肝硬変症と診断された。一般に著明な肝障碍のある場合、血清 RSH 價が低下する事は先述した所であるが、本症例も明瞭にその経過を示した1例である。

7) 診断 治療効果及び予後判定としての血清 RSH 基の意義。

血清 RSH 價の腫瘍診断的意義を決定する爲、先述した正常人100名、良性腫瘍53名、悪性腫瘍75名、その他非腫瘍性疾患60名の平均値及び標準偏差から診断範囲を決定した。

Table 30 血清 R S H 価の計算値及び実測値

血清 S H 価	mg/dl 平均値± 標準偏差	計 算 値		実 測 値		備 考 (例外)
		最低	最高	最低	最高	
正 常 人	1.87±0.19	1.68	2.06	1.46	2.33	
良性腫瘍	1.39±0.29	1.10	1.68	0.80	2.02	低値は特に前立腺肥大症に多い.
悪性腫瘍	1.08±0.23	0.85	1.31	0.10	1.38	陰茎癌, 皮膚癌
そ の 他	1.61±0.21	1.40	1.82	1.24	2.18	慢性ネフローゼ肝障害, 糖尿病

第30表は平均値及び標準偏差よりの計算値及び実測値との比較を示した。之等の結果から私は腫瘍診断の爲の血清 RSH 価の範囲を次の如く定めた。

- ① 血清 RSH 価 1.6mg/dl以上……………正常
- ② 血清 RSH 価 1.3mg/dl～ 1.6mg/dl……良性腫瘍
- ③ 血清 RSH 価 1.1mg/dl～ 1.3mg/dl……悪性腫瘍の疑い
- ④ 血清 RSH 価 1.1mg/dl以下……………悪性腫瘍
- ⑤ 血清 RSH 価 0.5mg/dl以下……………悪性腫瘍末期

血清 RSR 価 1.6mg/dl以上には正常人は勿論、非腫瘍性疾患、炎症或は臓器下垂等が含まれる。又、良性腫瘍の一部も当然この範囲に入る。

1.3～ 1.6mg/dlの範囲には良性腫瘍の他に、創傷治癒期（第21表）、又、非腫瘍性疾患の計算値からの最低値は1.40mg/dlで一部含まれる。更に第30表で例外とした陰茎癌或は皮膚癌の初期もこの範囲内にある事は、之等が他の癌と比較して緩慢な経過を辿る事を示すものである。

1.1～ 1.3mg/dlの範囲は、最も問題となる点が多く、良性腫瘍の発育旺盛な時期、例えば前立腺肥大症の亜急性尿閉期は之に属し、更に低値を示す事もあるが、治療により速かに恢復を示す。更に悪性腫瘍の一部、肝障害、糖尿病等が属するから最も注意すべき範囲で肝機能検査、血糖並びに尿糖測定等を行い、慎重に血清 RSH 価の変動を観察すべきである。何れにせよ、一先づ悪性腫瘍を疑うべきで、臨床症状等も大に参考にすべきである。

1.1mg/dl以下ならば、先づ悪性腫瘍と考えられる。尚、皮膚癌等はその進行度に應じて徐々に悪性腫瘍の範囲に入ってくる。

0.5mg/dl以下を示した場合は、大体悪性腫瘍の末期で、治療が余程奏効せぬ限り救い難い症例と考える。

以上の結果は臨床成績と参照して推定したのであるが、之を圖示すれば第15圖の如くなり、この間の関係は

一層明瞭となるであろう。即ち、血清 RSH 価 1.1mg/dl以下を示した疾患の中、96%が悪性腫瘍、次に 1.1～1.3 mg/dlの範囲では47%が悪性腫瘍で残りの53%が良性腫瘍の割合を示している。約半数近く悪性腫瘍が存在する事は、先づ悪性腫瘍を疑うべき事を示すものであろう。良性腫瘍中、特に前立腺肥大症が多数この範囲に入っているのは、膀胱乳頭腫に較べて、その発育が進行的で、巨大な前立腺腫瘍を形成する爲と考える。更に前立腺肥大症の5例が 1.1mg/dl以下の値を示し、その中、3例に明らかな癌を併発していた事は注意すべきである。1.3 mg/dl以上を示した腫瘍の中、73%が良性腫瘍で、悪性腫瘍としては前立腺癌3例は何れも早期癌、膀胱癌は所謂第Ⅰ度の乳頭状癌2例、子宮癌の1例も極く初期であつた。陰茎癌及び皮膚癌では血清 RSH 価の高い順に、陰核部癌、陰茎癌初期（アヅキ大）、陰部皮膚癌（大豆大）、陰部皮膚癌（クルミ大）、陰茎癌（亀頭全体）であつた。次に治療効果、或は創傷治癒状態、更に予後判定の爲に、治療前血清 RSH 価、治療後、7～10日（手術例では抜糸前後、）更に臨床的に一應治癒したと考えられる頃（主に退院時）に血清 RSH 価を測定し、特に予後との関係を追求した。以下、各疾患の代表的症例に就て記述する。

（イ） 前立腺腫瘍。

前立腺癌 a) 群は前立腺別出術とロパールを主とした治療で、術後7～10日頃には余り減少していないのは、恐らく血清 RSH 基を大量に必要とした腫瘍組織に比較すれば創傷治癒に必要な SH 基が極めて少い爲かも知れぬ。

退院時1例のみ2.20mg/dlを示し予後極めて良好であつたが、他は何れも不良で、1.10mg/dlを示した例は再発、0.80mg/dlの例は6ヶ月以内に死亡、0.50mg/dlの例を3ヶ月以内、即ち本例では退院時死亡した。（第16圖）b) 群は治療として Honvan 使用群で a) 群に比して極めて良好な成績を示している。

前立腺肥大症（第17圖）では退院時 1.4～ 2.0mg/dlの

Fig. 15 血清溶在性SH値の各種腫瘍に於ける分布と診断との関係

Fig. 16 前立腺癌治療後の血清RSH値変動と予後

Fig. 17 前立腺肥大症の治療後の血清RSH値変動と予後

Fig. 18 膀胱腫瘍治療後の血清RSH値変動と予後

(口) 膀胱腫瘍

範囲にあり予後良好である。

膀胱腫瘍では、乳頭腫は比較的良好な成績を示しているが血清 RSH 値の恢復は、前立腺肥大症に劣り、再発の傾向が多い事を示すものであらう。

膀胱癌では予後全く不良で0.50mg/dl以下を示した症例は何れも3ヶ月以内に死亡している(第22, 23参照)。

腎腫瘍では良性腫瘍に属するものは予後極めて良好で、腎全切除のみで殆んど全治している。一方、グラヴィツ氏腎腫瘍は腎全切除或は放射線療法を行うも肺転移を速かに生じ、経過は前立腺癌或は膀胱癌に比して比較的長いが予後不良である。1例のみ非常に良好な経過を示した。

陰部皮膚癌初期は正常値或は正常に近い値を示しているが腫瘍の擴大進行と共に漸次減少する。陰部肉腫も速かに減少、前立腺肉腫では最初から0.1mg/dlの低値を示し、治療による増加する事なく速かに死の歸轉をとつた。ゼミノーム、尿道癌も極めて徐々に減少し、再発或は轉移を起している。

第21圖は治療後の血清 RSH 値の分布を示し、0.5mg/dl以下では100%死亡、0.5~1.1mg/dlの範囲では死亡50%、再発或は轉移、全身状態の不良を示したもの30%、即ち80%が予後不良で、概ね良好で生存している者は20%に過ぎない。1.1~1.3mg/dlの範囲では死亡6%、再発、轉移或は全身状態不良のもの88%、生存し

Fig. 19 腎腫瘍治療後の血清RSH値変動と予後

Fig. 20 各種悪性腫瘍治療後の血清RSH値変動と予後

(ニ) その他の腫瘍

て大体良好と考えられるもの56%, 即ち44%が予後不良で、この範囲に属するものは、経過を充分観察し、治療を続けねばならぬと考える。1.3~1.6mg/dlの範囲では生存して予後良好なもの94%, 再発等の症例は僅か6%で、死亡例は全く無い。1.6mg/dl以上の値を示したもの

は100%, 予後良好である。この範囲は先述した診断の場合と同じであるが、両者を比較して表示すれば第31表の如くなった。

以上述べた様に、私はこの5段階を規準にして悪性腫瘍と良性腫瘍の鑑別、腫瘍の早期発見、治療効果並びに

Fig. 21 治療後の血清溶在性SH価（RSH価）の分布と予後との関係。

Table 31 診断, 治療効果並びに予後と血清RSH価

血清SH mg/dl	血清SH価の診断への応用					予後判定としての血清SH価				
	悪性腫瘍	良性腫瘍	例数計	判定	症例	予後良好	再発・転移	死亡	例数計	予後
1.60以上	2	10	12	正常	腎嚢腫 前立腺肥大症 初期等	13	0	0	13	全く良好
	17	83	(%)	良性腫瘍 (皮膚癌)		100			(%)	
1.60	10	21	31	良性腫瘍	前立腺肥大症	29	2	0	31	大体良好
1.30	32	68	(%)	悪性腫瘍の初期	膀胱乳頭腫	94	6		(%)	
1.30	15	17	32	良性腫瘍 (発育旺盛)	前立腺, 膀胱 良性腫瘍の急性期	10	7	1	18	経過に注意 SH価の正常化する迄治療を続ける 再発, 転移に注意
1.10	47	53	(%)	悪性腫瘍	経過注意	56	38	6	(%)	
1.10	46	2	48	悪性腫瘍	進行せる皮膚癌	5	7	12	24	大体不良 適当な治療法あれば強力に行う
0.50	96	4	(%)			20	30	50	(%)	
0.50	5	0	5	悪性腫瘍 (末期)		0	0	8	8	1~3ヵ月以内に死亡
以下	100		(%)					100	(%)	

それより推定される予後の判定に利用し, 治療後血清RSH 價の低下を示す症例に RSH 價の恢復を目標に治療

を更に強力に行っている. 正常値或はそれに近い血清SH 價を示す症例の予後は全く良好である. 然るに 0.5

mg/kg以下の値を示した場合は大抵1ヶ月、長くとも3ヶ月以内に死亡している。

IV. 総括並びに考按.

腸癌細胞とSH基、腫瘍の診断並びに予後判定と溶在性SH基との関係を究明する爲に動物実験、更に臨床成績に就て種々の角度より検討した。

(1) 正常動物に対するステロイドホルモン、ACTH、或はSH化合物のSH基に及ぼす影響。

血液RSHに及ぼすステロイドホルモン、ACTH、或はSH化合物の影響を検討する爲に、正常モルモットに対し第2表に示した様な薬剤、或はホルモン投與、更に一部ではX線照射を行った。

Goldzieher 1953⁽⁷²⁾はGSHの経口投與は組織SH基に変化を来たさぬが、L-Gysteineは、肝、腎上腺非蛋白性SH基の蓄積を来たし、腎上腺皮質、肝共にSH化合物代謝に參與するが、使用されたSH化合物により、その反應態度は著しく異ると述べている。

GSH (γ -Glutamyl-Cystenyl-Glycine)は溶在性SH基の代表と考えられ、細胞内の代謝或は呼吸の調節体として重要な働きをすると推定されているが、この投與により血清RSHは増加、腎上腺RSHは減少、更に肝RSHは不変であつた。一方、BAL (2,3-Dimercapto-1-Propanol) 投與群では血清RSH、腎上腺RSH、肝RSH共に著しく増加している。体内で脱メチル化されSH化合物であるCysteineに変わるMethionine (α -Amino- γ -methyl-thiol-butyric acid), Mercapto (Mercapto-Acetate) 等でも血清RSHの増量を認めたが、SS結合を有するCystine (Di- $[\beta$ -thio- α -Aminopropionic acid]) 群では15%の減少を認めた。Cystine群では腎上腺RSH、肝RSH共に著明に減少、Mercaptoでは兩者共、殆んど不変、Methionineでは肝RSHの減少を示した。

以上の如くSH化合物を正常動物に投與した場合、その反應態度は全く一定しないが、血清RSHが増加する事は大体共通している。SH化合物投與によりSH基と反應する毒物の解毒に利用される事は、之等の投與により血清RSHに増加を来す事実と考え併せて意義深いものがある。

ACTHにより血液RSHの低下を認めたとの報告はConn等1948⁽²¹⁾、Hess等1951⁽²³⁾、Levin 1951⁽²⁴⁾等があり、不変或は上昇したとの報告は、Sprague等1950⁽²²⁾、Henneman 1951⁽⁷⁵⁾、Ingbar等1951⁽²⁵⁾がある。Goldzieher 1954⁽²⁶⁾はその減少は一時的であると述べて

いる。

Cortisoneでは、Conn⁽²¹⁾は血液RSHの低下、Sprague⁽²²⁾、Hess等⁽²³⁾は不変或は僅かに上昇したと報告、一方、Binet等1948⁽¹⁹⁾はAdison氏病に於ける血液RSHの低値を報告した。Kass等1950⁽⁷⁶⁾はACTH中止後、血液RSHの上昇を認めている。

私の実験結果では、Cortisone投與群では、血清RSHは79%の減少を示し、腎上腺RSHは軽度の減少、肝RSHの増加は著明であつた。ACTH群では血清RSHは53%減少し、腎RSH、肝RSHには全り変化は認められなかつた。

HistochemogramによりCortisone、ACTH群共に肝に強い反應を認めた。之等の事よりCortisone、投與ではRSHは肝に蓄積され、その結果、血清RSHの減少、ACTH群ではRSHより変形された形で肝に蓄積されると考える。即ち、蛋白結合SH基の形であろう、Edwards等1952⁽¹¹⁾、Grunert等1951⁽¹²⁾、或はMortensen 1953⁽¹³⁾の実験の結果よりGSHが恐らく肝で作られ、血液中に運ばれると推定されているが、一般にSH毒と云われるACTH及びCortisoneはSH基の肝内蓄積を生じ、血清RSHを減少せしめると考える。しかし乍ら、Hydrocortone、Meticorteneでは血清RSHは51%及び78%増加している。腎上腺RSHはCortisoneと同じく減少しているが、肝RSHはACTHと同様不変である。HistochemogramではCortisone、ACTHよりはるかに弱い反應を示した。即ちACTH或はCortisoneとは作用機序が異なるのであろう。同じ副腎皮質ステロイドホルモンであつても構造式、或は精製度等により作用効果が異なるかも知れない。Cocucci等1955⁽²⁷⁾はCortisone、Hydrocortisone、Metacortand-racin注射で鼠肝SH基が減少する事を示した。

臨床的に手術の如く、大なるストレスが働いた場合は、血清RSH基の一時的増加を認めた。即ち、私の実験結果からACTH及びCortisoneの作用機序の一部で肝蓄積が行われるであろうと推定したが、Cortisoneより精製されたMeticortene、或はHydrocortone即ちPredonizone及びPredonizoloneによる成績は全く一定していない。恐らく脳下垂体前葉系或は副腎皮質系ホルモンの微妙な関係によるものであろう。Shacter等1952⁽⁷⁷⁾はX線を鼠に750 γ 照射すると血漿SH基は減じ、腎上腺が組織内SH基の平衡維持に役立つと述べている。私も鼠に750 γ のX線を照射したが血液RSHは約17%減少、腎上腺RSHは僅かに増加し、肝RSH

は軽度に減少した。X線はSH基を必要とする酵素を抑制するとBarron 1949⁵⁾は述べている。後述する腫瘍組織でSH酵素の活性が高まる点より、腫瘍組織の放射線療法の意味も考えられるが、更に血漿SH基の減少を来す事は生体反応の減弱、即ち放射線障害と考慮すべき事を示している。

(II) 腫瘍とSH基に就て

(A) 白鼠腹水肝癌 AH 602による実験

腫瘍の発育とSH基の関係を検討する爲、酒井、1958⁷¹⁾、の記述に従つて腫瘍を発生せしめた。腹腔内純培養は、腹腔内培養後6~10日の腹水AH 602の0.3~0.5ccを無菌的に腹腔内累代移植を行った。腹水は7~10日で発生、注入腹水量にもよるが大体10~16日で腫瘍死した。腫瘍死或は屠殺した白鼠で、腹腔及び胸腔内臓器への轉移状態を組織学的に検索した結果、肝、肺、脾、腎に轉移像を認めたが脾には認めない。

左心室注入群でも轉移は肝、肺、脾、腎、副腎、更に胸部リンパ腺に認めたが、脾にはみられず、酒井が並べている様に、臨床的にも脾轉移が極めて稀である事と一致している。前立腺内直接注入群では、7~10日で前立腺に腫瘍を形成する。組織学的に無構造の充実性癌の像を呈し、一部では腫瘍様構造を示している。更に他の注入法と同様、腹腔内及び胸腔内臓器、肝、肺、脾、腎等に轉移像を認めた。勿論、腹水肝癌を直接、正常組織内へ注入したのであるから、本来の前立腺腫瘍とは異なる事は当然であろうが、組織学的に類似した構造を認め、他臓器への轉移も極めて速な悪性像の要素を多分にもつ腫瘍を形成した。

腎内直接注入群では酒井の記述と同様の組織像を呈し、皮質より髓質にわたり瀰慢性、充実性に肝癌細胞が増殖、酒井は糸絨体は侵されないと述べているが、私の例では糸絨体中にも肝癌細胞の浸潤している像を認めた。腎内直接注入の場合は、その発育が極めて迅速で、生存期間も短く、最長6日で腫瘍死し、肺に著明な轉移像を認めた。組織学的にグラヴィツ氏腫瘍とは全く似ていないが、一般に腎悪性腫瘍では肺に轉移を速かに生ずる事と類似の経過を示している。

膀胱壁内直接注入群でも移行上皮の一部に腫瘍細胞が浸潤し、主に固有層或は筋層に瀰慢性、一部では充実性の増殖を示しているが、人に見られる絨毛上皮癌の様な型は認めない。辜丸内直接注入群ではAH 602は他の腎、前立腺と比較して発育が悪く、間質の一部に認めたのみである。

a) 腫瘍発育と血液RSH價の変動に就て

Shacter 等1952⁵⁵⁾、は鼠のリンパ肉腫と血漿SH基の關聯性を述べているが、私は602を使用してこの間の関係を検討した所、正常鼠では最低1.42mg/dl、平均値1.73mg/dlを示した。腹水肝癌腹腔内注入群では平均0.58mg/dlの低値を示し、16日以内に腫瘍死、注入量と生存期間の關係は第4圖に示した如く、0.5cc注入群では注入後4日で0.558mg/dl、6日で0.595mg/dl、7日で0.380mg/dl及び0.330mg/dlと腹水の増加に比例、即ち、腹水肝癌の増殖と共に血液AH價も急速に減少している。一方、0.3cc注入群では5日後に0.900mg/dl、9日後に0.782mg/dl、12日後には、0.327mg/dlと徐々に減少し、前者程急劇ではない。10日以内に測定した7例の中、腫瘍死した2例は何れも血液RSH價が0.5mg/dl以下であつた事は、極めて興味深い。即ち、腫瘍の発育と共に血液RSH價は急劇に減少し、注入量が多い程、換言すれば腫瘍の増殖が速かである場合は血液RSH價の減少も著明で、生存期間も短く、0.5mg/dl以下になると間もなく腫瘍死した。腫瘍死直後の腹水は4~7cc採取し、そのRSH價は平均1.65mg/dlを示し、正常血液RSH價に略々等しい値を示している事は、腫瘍組織中にかく如き大量にRSH基が含有され、反対に血液RSH基が減少するのであろう。

腹腔内注入時にGSH液を同時に注入した場合は、腫瘍の発育が促進された。この事實は、腫瘍発育増生に如何に溶在性SH基が必要であるかを示し、その補給により腫瘍の発育が極めて急速、進行的に行われ、同時に血液RSHからも、速かにSH基が腫瘍組織中に補給される事を示すものであろう。

心室内注入群の平均値は1.25mg/dlと僅かな減少しか認めなかつたのは、何れも8日で屠殺、且、注入量が極めて小さく、更に腫瘍の形成が、腹腔内或は直接注入群に比して極めて小さく、肉眼的に殆んど腫瘍形成を認めなかつたのは、0.05ccの腹水が生食水で5倍稀釋され、全身に散布された爲であらう。私は組織学的検査を腹腔内及び胸腔内臓器或は腎等に限つて行つたが、酒井は本法より、その他に腦、眼球、心筋、リンパ節、唾液腺、甲状腺、骨格筋、卵管、胸腺、大腸、辜丸卵巢等に組織学的に腫瘍の形成を認め、特に肺、腦、腎、副腎、心筋、リンパ節、肝等は確實な轉移像が認められ、一方、辜丸では24例中、4例に轉移を認めたと述べている。又、吉田1952⁷⁸⁾は腹水肝癌のPair 1ヶ月からも移植増生が可能であると述べている。故に血液により稀釋されても各組織へ極めて少数の組織細胞が到達すれば、轉移像を作る事は

当然であるが、数が少く分散する場合は、集団的に“島”として注入された場合に比して、恐らく発育に時間を要し、血液 RSH 価も急劇に減少しないのであろう。

前立腺内直接注入群では平均値0.51mg/dlを示し、又、組織学的にも肉眼的にも腫瘍の発育は極めて旺盛で、10日目頃は全前立腺が腫瘍組織で置換される様な像を示す。

腎内直接注入群でも平均値0.45mg/dlを示し、発育は前者以上に盛んで、生存期間も非常に短く、短時日の間に0.5mg/dl以下に減少する事は、腫瘍の悪性度が如何に高いかを明瞭に示すものであろう。

以上の如く、Shacter 等はリンパ肉腫で血漿 SH 基の変動を観察しているが、私は腹水肝癌 AH 602を使用し、その発育期には Shacter と同様、血液 RSH 価の急劇な減少、更に生存期間と血液 RSH 価の間にも密接な関係を有する事も併せ観察した。

b) 腹水肝癌の腹腔内注入及び左心室内注入による臓器 SH 基に就て

腫瘍形成臓器では、溶在性 SH 価も極めて増加している。即ち、腫瘍の発育増生が盛んな爲に組織 RSH がその代謝調節の爲、腫瘍組織に集合してくる様に考えられる。腹腔内及び室内に注入した場合は、第5圖に示した如く、腹腔内では肝、腎、に於て著しく RSH 価が増加、肺、心では僅かに増加している。一方、左心室内注入群では、肝、腎、脾、肺に於て著明に増加し、脾では兩者共に正常値に近い値を示している。之等臓器の組織学的所見は、第5表の如く、腹腔内では、肺、肝、腎、脾、更に左心室内では肺、脾、肝、腎、副腎に腫瘍を認めたが、脾では認めなかつた。腫瘍轉移を認めた臓器では腹腔内注入群の脾以外は何れも正常より高 RSH 価を示している。第5圖の脾の1例で9.5mg/dlの高値を示したが、脾被膜に廣汎に癒着した腫瘍塊を剝離するのが困難であつた爲、その儘測定した故に高値を示したと考えられるが、組織学的には脾実質内への腫瘍細胞の浸潤増殖は認められなかつた。尚、腹腔内注入群では辜丸、前立腺の RSH 価も増加していたが、組織学的検査を行わなかつた爲、確認し得なかつた。

左心室内注入群で腫瘍を形成し、高 RSH 価を示した臓器は既して血行豊富なものが多く、腫瘍細胞が大量に送入される結果として当然であらう。

c) 臓器内直接注入実験に就て

前立腺、腎、膀胱壁、辜丸に腹水肝癌 AH 602液を直接注入した結果、辜丸以外の3者では極めて明瞭な腫瘍

を形成をした。酒井も脳、肝、腎、副腎、脾等に直接注入し、何れにも腫瘍の発生を認め、本法が絶対的に不適当と思われる臓器はなかつたと述べているが、私の実験では辜丸に注入した成績は不良であつた。

腎内直接注入により注入腎は重量に於て、第3表に示した如く、約1.5倍の増加、更に組織 RSH 価は対側対照腎の約3倍の増加を示し、正常鼠の平均値1.11mg/dlに比較して、夫々7.05mg/dg, 6.92mg/dg, 5.65mg/dg と5~7倍の値を示した。組織学的にも皮質から髓質にかけての極めて多い事を示した。同時に血清 RSH 価の減少も著明で、他臓器への轉移は1例に於て僅か6日の生存期間中に既に肺へ明瞭な轉移を認め、肺 RSH 価も約2倍に増加、臨床的にも腎腫瘍が肺轉移を起し易い事実と一致した。

前立腺注入群では10日後に重量が約2倍に増加(第4表)一方、RSH 価も3.83mg/dg を示し正常前立腺の約2倍量を示した。轉移は肝、腎では RSH 価の増加と共に認め、肺では RSH 価が僅かに増加したに過ぎないが腫瘍轉移と認めた。即ち、前立腺注入群でも腎内注入群程、経過は急劇ではないが、何れも腫瘍を形成し、又、腫瘍組織 RSH 価の増加と比例して血液 RSH 価に著明な減少を認めた。

d) 組織学的並びに組織化学的所見に就て

腹水肝癌 AH 602による所見は、腹腔内或は胸腔内に液状を認められる腫瘍では腹水肝癌その儘の型をあらわし、小島の離散した状態が認められる。一方臓器内では無構造、充実性に増殖し、ごく一部では類腺癌様構造をも認めた。

前立腺注入群では、人間の前立腺癌即ち、未成癌或は充実性癌を極めて類似した組織像を呈していた。勿論、腫瘍細胞の根源が肝癌である爲、前立腺癌に特異的な性質は、認められないと思うが、細胞の配列状態或は増殖像に類似を認めた。現在、私はこの AH 602を注入した前立腺腫瘍をホモジナイトし、再び次の鼠の前立腺へ注入して、或は前立腺特有の性質をもつ腫瘍が出来ないものか、実験移植中である。

正常各臓器の D.D.D. 試薬による蛋白結合 SH 及び SS 染色の結果は、第6表に示した如く、Barnett⁴³⁾の記載と全く類似した結果が得られた。SH 染色により特に強い反應は、気管支枝多列線毛上皮、細気管支肺胞上皮、精子等であり、その他は弱~中等度以下に反應している。SS 染色で強度陽性を示したのは、腎糸毬体、気管支枝多列線毛上皮、同じく、その平滑筋、肺胞

細胞, 膀胱間質結合組織, 副腎髄状帯細胞核等であった。その他の組織は何れも弱～中等度以下の反応を示している。

正常組織では全体に SH, SS 染色共に弱～中等度に反応し, 腫瘍細胞でみられた様な SH 及び SS 染色との間に著明な差は認められない。即ち, 正常組織では SS 染色が強度反応を示す程, 異常代謝が行われていない事を示すものであろう。SH 酵素が酸化をうけ, SS 酵素となつても組織 RSH により再賦活され, その間の調和が保たれていると考え, 更に血液中の SH 基にも変動がみられないのであろう。

腹水肝癌 AH 602 の塗抹標本による SH 染色では, 肝癌細胞の核は強度陽性を示したが, 細胞質は弱陽性, 一方 SS 染色でも核が最強度陽性, 細胞質は弱～中等度陽性で, 正常組織細胞では, 核よりも細胞質の方がより強く反応する事は第 6 表に示したが, 腫瘍細胞では核の反応が強く, 更に SH 染色よりも SS 染色が強く反応する事は, 一般に細胞分裂, 即ち増殖に際しては核が主役を演ずる事から, 腫瘍細胞では, 如何にその活性大であるかを暗示するものである。組織内へ注入或は轉移した場合は, 母体となる各組織の圧迫, 抑制等により或程度の活性の低下は認められるが, 肝癌細胞の最も自由な環境である腹水では最高の HS 及び SS 染色性を示している。

腹腔内注入, 左心室内法入によつて生じた腫瘍轉移, 更に直接注入法による場合も大体同様の染色態度を示し, 特に腎内及び前立腺内注入により生じた腎腫瘍或は前立腺腫瘍の活性度は極めて大で, 正常組織との境界は極めて明瞭で, SS 染色では, 腫瘍細胞の核は勿論, 細胞質も比較的強く反応している。SH 染色も正常組織細胞に比して強く反応しているが, SH 及び SS 染色の差は核に於て著明である。一方, 轉移腫瘍は原発巣に比較して SH 及び SS 染色の差が少く, 即ち, 活性度が劣っている。之等では細胞質が幾分強く反応している。

Vorbrodt 等¹⁹⁵⁶⁽⁴⁵⁾ は人間乳癌組織による癌細胞の SH 及び SS 染色により, SH 基は存在部位も染色性共に正常と変りないと述べている。私の所見では, 活性の大である腫瘍原発巣と考えられる部位では SH 染色も相当に増強している。

以上の如く, 正常組織では SH 及び SS 染色の間に差が極めて少いが, 腫瘍組織では, その間に劇然たる差が認められると同時に, 組織 RSH 價の増加, 更に血液 RSH 價の減少等を考えると, 真に興味深いものである。

(B) 臨床成績

a) 血清 RSH 價及び血清蛋白分割による SH 基に就て

腫瘍動物で血液 RSH 價が著しく減少する事は Shacter 或は私の成績からも極めて明瞭である。臨床成績に就ては, 文献的考察で紹介した様に, Weissman 1950³¹⁾, Goldbrum 1954³²⁾, 等は正常人血清 RSH 價を, 一方, Shoenbach 等 1950³⁴⁾, 1951³⁸⁾ その他の人々により病的血清 RSH 價が減少すると一様に報告している。私の実験結果も腫瘍の悪性度に應じて血清 RSH 價の減少は, 動物実験の結果と全く同様であつた。

次に血清蛋白分割による RSH 價の変動に就て Weissman 1950³¹⁾ は血清 RSH の 80% が Al-SH 基である事を示し, Schoenbach 等 1950³⁴⁾ も同様に記載している。私の成績でも 79.9% が Al 分割中に認められ, 全く一致した成績を示した。更に Schoenbach は Al-SH 基の減少が血清単位宛 SH 基を低下, Kolthoff 等 1954 は Al-SH 基は悪性腫瘍で大部分が減少したと述べている。私の実験結果でも Al-分割 RSH 價の減少は第 15 表に示した如く, 著明で, 正常 Al-RSH 價を 100% と假定すると, 之に対する割合は, 良性腫瘍である前立腺肥大症 50%, 膀胱乳頭腫 58.6%, 次で悪性腫瘍では, グラヴィツ腫瘍 40%, 前立腺癌 35.9%, 膀胱癌 32.1%, 悪性メラノーム 28.4% で何れも著明に減少している。一方, Gl-分割には著明な変動は認められない。Kotthoff 等が述べている様に Gl-RSH, 或は γ -Gl-RSH と腫瘍とを結びつけて考える事は出来ない。

濾紙電気泳動法により血清蛋白と分割し, D.D.D. 染色により測定した結果, アルブミン結合 SH 基即ち Al-PSH 價を 100% と假定した場合, 各腫瘍血清の割合は, 第 17 表に示した如く, 良性腫瘍では 60% 以上の値を得たが, 悪性腫瘍では, すべて 50% 以下であつた。然るに B.P.B. 染色による Al 値には殆んど著明な変化は 2～3 の症例を除いて見られなかつた。

以上の結果, 一般に溶在性 SH 基の測定に利用される電流滴定法による Al-RSH 價の悪性腫瘍に於ける減少, 及び蛋白結合 SH 基と反応する D.D.D. 染色による Al-PSH 價の悪性腫瘍に於ける減少, Barron 等の説による SH 酵素系と, その溶在性 SH 基による再賦活化は, 主に組織内で起ると記述しているが, Al-分割に於ける私の観察結果に就ては, 次の様に考える。

Al は血漿中で総蛋白の 50% 以上を占め, 血液膠滲圧の主体をなし, 更に Gl と同じく血液中の諸物質と結合

し、之を保持運搬する役目を果し、或は栄養的意義として栄養失調時には先づ AI の減少が起ると云われるが、之等の機轉に就ては不明の点が多く、又、AI は肝で産生されると云われる。先述した如く Edwards 等の実験結果からの SH 化合物が肝で作られるとすれば、同時に産生された AI により保持運搬されると考え、その際、電流滴定法により測定される RSH は、AI との結合が極めて不安定状態に容易に遊離、即ち活性が高く、組織内へ運ばれて直ちに利用される状態にある SH 化合物と考える。一方、AI-PSH として D.D.D. 試薬に反應するものは、その保持運搬に際し結合方法が前者よりも安定しているが、何処かに腫瘍組織、即ち、大量の RSH 基を必要とする場合、前者のみでは供給不十分となつた時のみ遊離し、活性の高い SH 基となつて働くものとする。又、Kolthoff 等の結果と同じく血清中の AI-SS 基の減少は、AI が SH 基の保持運搬を専ら司る事を示すものであろう。若し血清中の RSH が溶液の形で、血清蛋白と何等の関係なく存在するとすれば、分割による測定等は全く無意味となる。我々が一般に血清溶在性 SH 基 (RSH 基) として電流滴定法により測定するのは血清蛋白と不安定な結合をした SH 化合物であろう。此の方法では、AI-PSH 等の如く安定した SH 基は測定されない事は、次に述べる GI-PSH 價が AI-PSH よりも多いにもかかわらず、電流滴定法の結果では、GI-RSH 價は低く、AI-RSH 價との和は、全血清 RSH 價とよく一致している。

血清アルブミン (AP) とアルブミン結合 SH 基 (P-SH) の関係、即ち、アルブミン中に含まれる PSH を各種血清で比較する爲、APSH/AP を計算した所、正常では 0.84 即ち 84% 含有されている。一方良性腫瘍では前立腺肥大症或は膀胱乳頭腫では 80~100% と正常よりも大である。然るに悪性腫瘍では 0.17~0.63 の値が得られた。勿論、之等は濾紙電気泳動法による各曲線の比であつて絶対値による比ではない。悪性腫瘍では RSH 價の減少と共に AI-PSH も減少し、AI との結合から腫瘍組織に利用されていると考える。それと同時に之等の比も腫瘍診断法の 1 つに利用し得ると思う。

α_1 -GI-PSH も良性腫瘍では正常と殆んど変り無く、悪性腫瘍では著明に減少しているのは、 α_1 -GI は AI-分割中に屢々含有され、性質は AI と極めて近いと云われる。

α_2 -GI-PSH は良性腫瘍では正常値よりも高く、悪性腫瘍でも正常に近いものが多い。

β -GI は種々の物質、特に脂質及び類脂質と関係が深いと云われるが、 β -GI-PSH は一般に或程度の減少を認めた。しかし乍ら、AI-PSH 程、著明ではない。

γ -AI は免疫抗体形成に密接な関係を持つが、 γ -GI-PSH は良性、悪性腫瘍共に正常に近いか或はそれ以上の値を示している。

グロブリンは細網内皮系で産生されると云われるが、アルブミンに比して腫瘍と SH 基、或は血清溶在性 SH 基との関聯性は極めて少い様である。

b) 組織溶在性 SH 價及び組織化学的所見に就て

腫瘍組織の RSH 價は第 18 表に示した如く、良性腫瘍では前立腺肥大症 3.37mg/dg、膀胱乳頭腫 6.28mg/dg であつた一方、悪性腫瘍では何れも著明に増加し、動物実験と同様な結果を示した。即ち、悪性腫瘍組織では RSH が著明に増加している。しかるにリンパ腺轉移組織では 4.24mg/dg と、原発巣程増加していない。此の事は先の動物実験の結果も同様であつた。2~3 の正常組織の RSH 價は悪性腫瘍に比して極めて低値を示した。尚、前立腺癌の Honvan 治療群では著しく減少し、良性腫瘍の RSH 量に近い値を示した事は注意すべきである。更に、前立腺肥大症に比して膀胱乳頭腫に於て RSH 價が増量している事も後述する如く、予後に関係をもつものと推定される。

組織化学的所見

良性腫瘍の SH 及び SS 染色の結果は第 19 表に示した様に、核では SH、SS 染色共に弱~中等度陽性で、その間には殆んど差異を認めない。核小体は SS 染色で僅かに増強している。一方、細胞質は SH、SS 染色共に弱~中等度陽性で、核よりは強く反應している。他方、悪性腫瘍細胞では、核、核小体、核膜の SS 染色が著しく強反應し、SH 染色との差は極めて大である。膀胱癌では乳頭状癌、浸潤癌と進行する程、SS 染色は強くなり、SH 染色との差も明瞭となる。前立腺癌では Honvan 治療の奏効した症例では組織 RSH 價の減少と同時に D.D.D. 試薬に対する反應も弱く、SH 及び SS 染色の間に差が少い事は、一應、活性度が抑制、即ち、発育が抑制された状態と考えている。

以上の如く、悪性腫瘍では特に核の SS 染色が強く反應し、SH 染色との間に差異を認める。核内 SH 酵素系の活性に関係をもつと考えられるが、一方、細胞質の反應は弱い。良性腫瘍でも両染色共に反應弱く、先述した動物実験の結果と同一である。

Brandes 等 1956⁽⁴⁴⁾ は正常、前立腺肥大症に就て組織

化学検査を行い、前立腺肥大症で僅かに SH 群の増加を認めたと述べているが、私の成績では SH 群の変化は認められなかつた。むしろ Vorbrodt 等^{1956⁴⁵⁾}の SS 染色の増加の所見に一致していた。

(C) 腫瘍の発生及び発育と SH 基に就て

以上の動物実験及び臨床成績の結果を総合して腫瘍の発生及び発育と SH 基との関係に就ては次の様に考へたい。

Rapkin^{1930²⁾} が細胞分裂に SH 基が必要である事を述べた、Hammett 等^{1934²⁸⁾}、^{1938²⁹⁾}、^{1940³⁰⁾}は成長、発育、細胞分裂 SH 基の役割を指摘しており、腫瘍組織 SH 基の多い事は既知の事実であるが、一方、Barron^{1945³¹⁾}、^{1949³²⁾}、^{1951⁷⁾}の溶在性 SH 基の酵素に対する連続的再賦活の説等と私の実験結果を結びつけ、その結果を第16圖に假想圖を示した。

細胞核内の SH 酵素の酸化系に於て組織溶在性 SH 基により核分裂、即ち細胞分裂、増殖に調和が保たれている間は異常増殖を示さない。若し、SH 酵素の酸化過程に、例えば最近中原假説⁷⁹⁾として発表された反應エネルギー、或はその反應系に関係をもつ何か他の因子により、この間の調和が亂れ、盛んに酸化が行われた場合、即ち細胞の活性度が非常に高くなると、細胞は生存の爲に一層盛んに再賦活を必要とし、細胞分裂が進めば進む程、再賦活の爲の溶在性 SH 基も大量を要する。この必要に應じて組織内への血清アルブミン溶在性 SH 基が送りこまれ、更に溶在性 SH 基即ち、活性 SH 基を必要とする場合には、血清アルブミン結合 SH 基も遊離して活性型となり、組織内溶在性 SH 基を補給、

Fig. 16 腫瘍と SH 基との関係 (假想圖)

かくして1度亂れた調和は、活性の高まつた細胞、即ち、腫瘍細胞が増々発育、増殖して行く爲、一層不調和が甚だしくなり、SH 酵素系の酸化エネルギー、或は何か他の因子の刺激も愈々増大し、活発に腫瘍が形成されるものと考え。組織内へ補給される血清アルブミン溶在性 SH 基は、之を必要とするのは單に腫瘍細胞のみでなく、全身の、総ての細胞に必要であるから、若し肝で產生されるとしても、調和の保たれている時よりも一層大量を必要とするから、血清アルブミン結合 SH 基も遊離して利用されるのであろう。

私の実験成績に示した様に、正常組織では、各細胞の SH 及び SS 反應に著しい差は無く、組織溶在性 SH 基も、悪性腫瘍に比して、はるかに少く、又、血清内 SH 基の変動も少い。悪性腫瘍では SH 及び SS 反應に著しい差、即ち、細胞核内で盛んに酵素 SH 系の酸化が行われている事を示し、更に組織内溶在性 SH 基の著明な増加を認めると共に、血清アルブミン溶在性 SH 基、次で血清アルブミン結合 SH 基の減少を認め、臨床的には血清溶在性 SH 基の減少を認めた。他方、良性腫瘍では SH 及び SS 反應間に悪性腫瘍にみられる程の差は認めない。即ち酵素 SH 系の酸化はそれ程顯著ではない。その爲に再賦活に必要な組織溶在性 SH 基も余り増加を示さなかつた。更に血清アルブミン溶在性 SH 基は或程度減少、又、血清アルブミン結合 SH 基にも悪性腫瘍にみられる程、著明な変動を認めない。

勿論、酵素 SH 系が異常酸化、即ち異常細胞分裂を惹起する動機、或は原因は、反應系のエネルギー、或は反應系に關聯のある他の因子の刺激によるかは不明であるが、SH 基が腫瘍と密接な関係をもち、その代謝等に関與している事は、私の実験成績からも確信し得るのであろう。細胞内 SH 系の異常が最終的には、血清アルブミンと密接な関係をもつと考える。

(II) 腫瘍の診断、治療効果及び予後判定と血清溶在性 SH 基に就て。

(A) 血清 RSH 値による腫瘍の診断。

文献的考察及び自家実験成績より悪性腫瘍に於て、血清 RSH 値が減少する事は事実である。

正常血清 RSH 値は SHmg/dl 單位に換算すると Weissman^{1950³¹⁾} は男子 1.78mg/dl、女子 1.74mg/dl、Schoenbach 等^{1950³⁴⁾} は男子 1.76mg/dl、女子 1.71mg/dl、Goldbrum^{1954³²⁾} は夫々、1.76mg/dl、1.83~1.76mg/dl と報告、一方 Mádló^{1956³³⁾} は 1.13mg/dl と発表し前三者よりも極めて低値を示している。私の測定結果は正常人 100 名の平均値 1.87 ± 0.19 mg/dl、性別では男子 50 名、

1.89mg/dl, 女子50名, 1.84mg/dlを示し, 特に年齢, 性別等による大差は認められない。

Schoenbach 等1950³⁴⁾は血清及び要素中の SH 基の変化は新生物質, 新陳代謝疾患, 炎症性疾患の差を示す程, 特長的ではないと述べているが, 私の実験結果からは, 第10表, 第30表, 第15圖に示した如く, 正常, 良性腫瘍, 悪性腫瘍及び非腫瘍性疾患中, 一部の特殊症例を考慮すれば, 慎重な血清 RSH 價の測定結果は, その間に有意義な差があると確信し, 診断方法の一助としている。

考慮すべき疾患として, 悪性腫瘍では, 皮膚癌初期に対しては試験的切除が容易である爲, 血清 RSH 價のみで判定する事は避けるべきであろう。肝障害に於て血清 RSH 價の低値を示すのは, 血清 SH 基が肝で産生されるとすれば当然であろう。四塩化炭素肝障害による動物実験の結果⁷¹⁾, 肝障害の最も強くあらわれる30時間後で血液 RSH 價は1.60mg/dlより1.00mg/dlに減少したが, 肝機能の恢復と共に1.50mg/dlへと増加した。血液中の溶在性 SH 基は, 細胞分裂, 増殖, 或は發育, 即ち生命現象維持の爲に不可欠な要素であるから, 肝に於ても, その障害が消退すれば SH 基の産生も極めて急速に復活し, 正常 RSH 價に復するものと考ええる。臨床的に肝障害(肝硬変症等)の重症例では平均値, 1.12mg/dlを示したが, 軽度の肝障害では殆んど影響しない。悪性腫瘍を疑う場合には, 一應, 肝機能検査を行う事は, 臨床医の常識とされている。私は肝機能検査として, C.C.F. 試験, B.S.P. 試験を併行して行っているが, その他にプロトロンビン値, アルカリフォスファターゼ, 血清高田反應, 更に血液沈降速度をも大に参考としている。又, 血清総蛋白量, 血清分割, A/G比等も不可欠の検査法である。糖尿病でも平均値1.25mg/dlと比較的低値を示した。この際には, 臨床症状, 或は, 種々臨床検査共に腫瘍の有無を検討すべきであるが, 尿糖定性検査は殆んど常に行われる検査で, 肝機能障害よりも発見し易い。もし糖尿病であれば, 血糖負荷試験或は耐性試験等により, 真性糖尿病と癌性糖尿病の区別も大体可能であり, もし癌が存在すれば血清 RSH 價は更に減少するであろう。慢性ネフローゼの場合は, 尿検査, 浮腫等より腎機能不全が疑われ, P.S.P. 試験, 血液残余窒素により普通の場合は鑑別しうる。その他に, ベラグラ等の栄養障害, エリテマトーデス, 皮膚萎縮症等の膠原症, 皮膚疣贅状結核等で低値を示したが, 夫々, 特有の症状を呈する爲, 容易に鑑別しうる。Schoenbach 等1950³⁴⁾は白血病或は

慢性腎炎でも低 SH 價を示すと報告している。

泌尿器科領域では, 先づ前立腺癌に於ける血清酸フォの反應が非常に不確実であるから, その代りに利用し得られる許りでなく, 前立腺肥大症とは明瞭に鑑別しうる。1.10mg/dlより1.30mg/dlに屬する症例は, 寧ろ悪性腫瘍として取扱えば誤診する事及び治療法の失敗を予防しうる。前癌性変化群も大体, この範囲に屬する。

膀胱腫瘍でも全く同様で, 癌は平均値1.02mg/dlを示しているのに反し, 乳頭腫では1.80mg/dlを示し, 明瞭な差を認める。膀胱腫瘍と診断される場合には, 成可く早く血清 RSH 價を測定し, 全膀胱切除術の可否を決定すべきである。

腎腫瘍に於ても, 補助診断となる事は勿論であるが, 屢々, 腎囊腫等腎腫瘍との鑑別に役立事は先に述べた。

その他, 睾丸腫瘍等でも容易に診断しうる。血清 RSH 價の測定は, 腫瘍診断上極めて有意義と考える。

更に血清蛋白アルブミンとアルブミン結合 SH 基の比 APSH/AP (濾紙電気泳動法による)を計算すれば, 既に述べた如く, 悪性及び良性腫瘍の診断は一層確実である。

(B) 血清 RSH 價の変動による治療効果並びに予後の判定

創傷治癒期に際し組織再生の爲に SH 基が必要である事は Shacter 等も述べているが, この関係を調べる爲, 第21表に示した如く, 遊走腎患者に就て術後1週間の血清 RSH 價の測定を行つた。術前の RSH 價より全例に於て低下がみられ, 最低0.04mg/dlより最高0.39mg/dl, 平均0.21mg/dlの減少を認めた。創傷が完全治癒すれば, 全例共, 血清 RSH 價は正常近く恢復した。術後, 低 RSH 價の原因となる因子が取除かれ, 手術創が治癒すれば RSH 價の恢復がみられ, 速かな恢復は手術創の完全治癒を示すものと考ええる。

先に Shacter 等は鼠のリンパ肉腫の發育或は退行と血漿 SH 價の変動を示し, 更に Shacter & Shimikin 1951³⁷⁾は Hodgkin 氏病に Nitrogenmustard の投與後, 血清 SH 價が上昇したと述べ Schoenbach 等1951³⁸⁾も悪性腫瘍患者を葉酸で治療し臨床的改善と同時に血清蛋白内アルブミン, グロブリン兩分劃の SH 價が増加したと記載, 再発すれば治療前値にもどると述べている。

私は血清 RSH 價の測定を治療前, 治療後及び臨床的に治癒したと考えられる頃, 即ち, 退院直前の3回に分けて比較観察し, 第1回の測定は診断的意義を示し, 第2回は治療効果, 第3回は予後の判定に利用した。若し, 第2回の判定時, 正常 RSH 價に恢復しておれば,

No. 1 AH 602を白鼠前立腺内直接注入
(10日後) Hx-Eo 100×

No. 2 白鼠前立腺内直接注入 (10日後)
S S 染色 400×

No. 3 AH 602を白鼠前立腺内直接注入,
S S 染色 400×

No. 4 同左 S H 染色 400×

No. 5 AH 602と白鼠腎内直接注入
S S 染色 400×

No. 6 同左 S H 染色 400×

No. 7 AH 602を白鼠膀胱壁内直接注入,
S S 染色 400×

No. 8 同左 S H 染色 400×

No. 9 グラヴィツ氏腎腫瘍 S S 染色 400×

No. 10 膀胱癌 S S 染色 400×

No. 11 前立腺癌 S S 染色 400×

No. 12 前立腺癌 (HONVAN治療後)
核の染色性減少. S S 染色 400×

No. 13 尿道癌 S S 染色 400×

No. 14 陰部皮膚癌 S S 染色 400×

No. 15 前立腺肥大症 S S 染色 400×

No. 16 膀胱乳頭腫 S S 染色 400×

治療効果の上つた事を示し、著明に減少している場合は、更に強力に治療を続けた。第3回の測定は大体退院時で、この測定結果は第21圖及び第31表に示した如く、血清 RSH 價1.60mg/dl以上では予後極めて良好、1.30~1.60 mg/dlの範囲内では経過に注意し、可能ならば再び強力に治療する事を示しており、この範囲内の血清 RSH 價を示した症例中44%に死亡或は再発轉移を認めた。1.10~0.50mg/dlの間は予後不良で80%が再発、或は死亡している。0.5mg/dl以下を下す場合は、全例1~3ヶ月以内に死亡している。治療後の血清 RSH 價が1.30mg/dl以下を示す場合、若し適当な治療法、例えば前立腺癌に対する Honvan 療法、或は Co⁶⁰ 照射、出来れば再手術を強力に行い腫瘍の發育を抑制し、血清 RSH 價の恢復を計るべきである。

以上の如く、外観上は何の変化も無く、或は手術創等が完全治癒して、一見完治した如く思われても、若し内部に腫瘍、或は再発轉移等があれば、血清 RSH 價は極めて鋭敏に反應する。

診断、治療効果及び予後判定としての血清 RSH 價の意義に就ては臨床成績の項で詳細に記述した。

次に現在、泌尿器科的腫瘍中、唯一のホルモン療法により好成績をあげている前立腺癌に就て検討したい。

a) 腹水肝癌 AH 602による実験に就て。

腹水肝癌 AH 602を直接前立腺内に注入すれば、約10日後に極めて明瞭な前立腺腫瘍を形成する事を既に述べた。私は之に対し Honvan, Androgen, Cortisone, Predonine, ACTH 或は除癌術と前立腺別出術を行つた。その詳細な成績は動物実験の中で記載したが、先づ生存期間を比較すれば Honvan 使用群では腫瘍注入後32日間生きており屠殺した。一方、Androgen 使用群では20日で腫瘍死 Cortisone では15日、Predonine では14日 ACTH では17日、未治療群では10~15日で死亡している。血液 RSH 價は未治療群の10日後で0.47mg/dl、15日後の腫瘍死直後では0.50mg/dl、然るに Honvan 群では20日後に0.53mg/dl、32日後に0.51mg/dlと血液 RSH 價は治療により非常に緩慢に減少している。一方、Androgen 群では20日後に、0.33mg/dl、Cortisone 群15日で0.50mg/dl、Predonine 群14日で0.48mg/dl、ACTH 群は17日で0.33mg/dlと著明に減少を示して腫瘍死している。

(第4表及び第6圖)、腫瘍死或は屠殺時の前立腺 RSH 價は Honvan 群では1.78mg/dg で正常と全く変り無かつたが、他の群では最低3.00mg/dg、最高6.60mg/dg と何れも増加、剖検後組織学的検索により腫瘍轉移は Ho-

nvan 群では、肺、脾、腎に認めたが、ACTH 群では肝、肺に明瞭な腫瘍を発見、更に脾、腎を認め、Cortisone 群では肝、肺、脾、腎に夫々見られた。(第5表)、たゞし Honvan 群では肝 RSH 價が著しく増加していた爲、或は腫瘍轉移が考えられるが、肉眼的、並びに組織学的発見し得なかつた。辜丸の RSH 價は、女性ホルモンである Honvan 群及び未治療群では正常より減少していたが、他は何れも著明に増加を示したのは、ホルモン関係より当然であろう。腫瘍轉移は認めなかつた。ACTH 群では肺で著明な RSH 價の増加と腫瘍形成を認めたが、他は何れも低値を示したにもかゝらず、全例に腫瘍を認めた。

組織学的所見では、Honvan 群の前立腺腫瘍は腫瘍細胞増殖部の中央が廣範囲に壊死に陥り周邊から結合組織が増殖更に一部では、線維化が認められ、治癒の傾向を示している。一方、Cortisone, ACTH 群では壊死部も前者に比して少く、核分裂像も盛んで悪性度を保持している。組織化学的には未治療群では SH 及び SS 染色の差が甚だしいのに較べて、Honvan, ACTH, Cortisone 群共に反應が低下している。

以上の結果からも、Honvan 治療が他の方法に較べて如何に優秀であるかを示している。勿論、前立腺原発の腫瘍ではなく、外から肝癌を注入したのであるから、問題となる点も多数あると考えるが、何れにしても Honvan の前立腺腫瘍に及ぼす効果は特異的である。Cortisone, ACTH に関しては、之等は SH 毒であると云われ、Barron 1943¹⁹⁾ は SH 酵素機構を破壊すると報告、Conn 1948²¹⁾ は有機体に対する SH 基の有効性を減ずると述べている。Anderson 1951²⁰⁾ も之等 SH から SS への酸化を奪うと述べている。Shacter 等 1952²⁵⁾ は ACTH, Cortisone は腫瘍發育を抑制するが、この作用は一時的で Cortisone 療法後、再発が一般に起ると述べている。私の結果からも Cortisone, Predonine 或は ACTH を使用しても Honvan の如く腫瘍の抑制状態を続ける事は出来なかつた。次に Cortisone 或は ACTH を SH 毒と考えるならば、若し大なるストレスが働いた時、脳下垂体より副腎皮質へ刺激が傳達されて皮質ホルモンが分泌され、血液中の RSH 價に上昇を示すと考えられ、之等の関係は第10圖に示した如く、一時的ではあつたが、手術時には血清 RSH 價の上昇を認め、ストレスが光つてから24時間後には再び減少している。先述した如く正常動物に Cortisone、或は ACTH を使用した場合、その成績が全く不定で、私

の実験では Cortisone, ACTH 群では血清 RSH 價が減少、一方、Hydrocortone, Meticorten 群では逆に増加していた。之等の状態は、一方が腫瘍患者であり他方は正常動物であつた事、及び脳下垂体、副腎皮質系の何かの因子による差ではないかと考えられる。第8圖は動物実験で腫瘍の診断、或は予後との関係を血液 RSH 價から判定したもので誠に興味深い経過を辿っている。

b) 臨床成績に就て

前立腺癌に対する Honvan 治療効果は、現在迄に多くの報告があり、私も先に一部報告した様に、極めて優秀な治療効果を示した。血清 RSH 價の回復も良好であるが、1.30mg/dl以下を示した症例では充分経過を注意し Honvan 治療を続ける必要のある事は第14圖に示した2例よりも明らかである。血清酸フォが治療かにより速かに正常値になり、その後再発しても殆んど上昇を認めない事は、血清 RSH 價の鋭敏な変動に比して測定意義が少い様に思われる。Honvan 使用後の前立腺が減退、組織 RSH 價の減少、更に腫瘍細胞の退行、間質線維の縮小等がみられる事より、現在、前立腺癌治療には Honvan 治療、特に除癌術を併用、更に可能ならば別出術を施行するのが理想的であるが、Honvan 治療のみでも充分効果をあげうる事は、今後、他の悪性腫瘍と比較して、その予後は一層良好となるであろう。

前立腺肥大症が手術療法により治療後血清の RSH 價が極めて順調に回復し、予後も非常に良好であるのに反し、同じ良性腫瘍でも、膀胱乳頭腫では治療後の血清 RSH 價が平均値1.35mg/dlを示している事は、本症が非常に屢々、再発すると考え併せて興味深く感ずる。恐らく膀胱全体の SH 酵素酸化系及び再賦活用の間の調和が亂れている爲に、反応エネルギー或は何かの因子により、速かに再発、しかも新しい粘膜面に起るのであろう。血清 RSH 價からも多分にこの関係を推定し得る。

その他の悪性腫瘍では早期診断、且早期根治療法が重要である事は、何れの場合でも同様であるが、血清 RSH 價の順調な回復は、治療の適切性と、良好後予を示すものである。

以上の如く、血清 RSH 價の測定は、悪性腫瘍の診断、治療効果及び予後判定に極めて有意義であり、その他の臨床諸検査と共に是非行ふべき方法であると考えらる。

V. 結 語

血清溶在性 SH 基、血清蛋白分割による各要素の溶在性 SH 基、及び蛋白結合 SH 基、組織（細胞内）溶

在性 SH 基、更に腫瘍組織の組織化学的検索を、腹永肝癌 AH 602による動物実験及び臨床的に施行して次の如き興味ある知見を得た。

1) 腫瘍と SH 基の関係

細胞内 SH 酵素系の酸化過程で組織（細胞）溶在性 SH 基の再賦活用により調和が保たれている間は細胞の異常増殖、即ち腫瘍は形成されず、又、血清溶在性 SH 基にも変動を生じない。この系列に、酸化還元反応のエネルギー或は何か関連性のある因子の刺激により、核内酸化過程に異常を及ぼすと、細胞は異常増殖、即ち活性度が高まり、再賦活の爲に組織溶在性 SH 基の大量を必要とし、血清アルブミン溶在性 SH 基、更に血清アルブミン結合 SH 基が組織内へ送入され、その結果、血清溶在性 SH 基は著しく減少して、こゝに腫瘍が形成されるものとする。良性腫瘍では血清溶在性 SH 基の変動は少い。

2) 血清溶在性 SH 價の平均値は、正常 100名、 1.87 ± 0.19 SH mg/dl、悪性腫瘍75名 1.08 ± 0.23 SH /dl、良性腫瘍53名 1.39 ± 0.29 SH mg/dl、非腫瘍性疾患 60名 1.61 ± 0.21 SH mg/dlであつた。特に考慮すべき疾患は、皮膚癌、肝障害、糖尿病、ネフローゼ等である。

3) 血清溶在性 SH 價の腫瘍診断法としては、1.60 SH mg/dl以上ならば正常、1.30 HS mg/dl以上の範囲には良性腫瘍群が屬し、1.30~1.10 SH mg/dlでは悪性腫瘍を疑い、1.10 SH mg/dl以下の時は大体悪性腫瘍、更に 0.5 S H mg/dl以下を示す場合は、その末期を示す。濾紙電気泳動法による血清アルブミン量 (AP) とアルブミン結合 SH 基 (APSH) との比、(APSH/AP) を計算すれば悪性腫瘍では 0.5以下を示し、良性腫瘍及び正常では 0.8 ~ 1.0以上の値を示す。

4) 治療効果及び予後の判定法として、血清溶在性 SH 價が、1.60 SH mg/dl以上ならば、予後極めて良好で、治療効果が充分上つた事を示し、1.60~1.30 SH mg/dlの間では予後大体良好、1.30~1.10 SH mg/dlでは再発或は轉移を生じ易く、経過に充分注意すべき事を示し、1.10 SH mg/dl以下の場合は予後不良、更に 0.5 SH mg/dl以下を示す場合は、治療により奏効せぬ限り1~3ヶ月以内に死亡する事を示している。

5) 泌尿器科腫瘍に就ても同様に診断或は予後を血清溶在性 SH 基の測定により判定しうる。この測定により前立腺、膀胱、腎、睾丸等の腫瘍の有無、並びにその良性、悪性の鑑別診断は極めて容易であり、又、確實である。

6) 前立腺腫瘍では肥大症は別出術のみでも、その予後は良好であり血清溶在性 SH 價も極めて速かに恢復する。前立腺癌では酸フォの反應よりも SH 基測定の方が優れており、その予後は Honvan 治療により極めて良好となりつゝあるのを知ることが出来る。

7) 膀胱乳頭腫は治療後も、一般に血清溶在性 SH 價が低く、再発の危険を示し、膀胱癌では血清溶在性 SH 價の測定値からも、その予後は不良である。

8) 腎腫瘍では診断、特に鑑別診断として血清溶在性 SH 基を利用しうるが、腎悪性腫瘍の予後は、余り良好ではない。

9) HS 基毒と云われる ACTH 或は Cortisone との関係は一定しなかつた。脳下垂体及び副腎皮質系の複雑な因子に影響されるためであろう。

10) 本論文の中では特に泌尿器科関係の腫瘍に就て検討したが、SH 基の意義より、他のすべての分野に於ける腫瘍にも應用出来る。即ち臨床的に悪性腫瘍の診断法、並びに治療効果、予後判定法として利用しうるものと確信する。

以上の如き興味ある知見を得た。

終りに臨み、本研究に際し、終始御指導、御校閲を賜った清水教授に謝意を表し、又色々と御指導、御鞭撻を戴いた加納教授、小林助教授、更に直接御懇篤な御指導を賜った三矢英輔助教授に深甚な謝意を表すると共に種々御協力下さった教室員各位に感謝する。

文 献

- Hopkins C.F.: Biochem. J., 15, 286, 1921.
- Rapkin L.: Compt Rend., 191, 871, 1930.
- Barron E.S.G. & Singer T.P.: J.B.C., 157, 221, 1945.
- Barron E.S.G. & Singer T.P.: J.B.C., 157, 241, 1945.
- Barron E.S.G.: J. Gen. Physiol., 32, 537, 1949.
- Barron E.S.G. & Dickman S.G.: J. Gen. Physiol., 32, 595, 1949.
- Barron E.S.G.: "Thiol group of Biological importance" Adv. Enzymol. XI., 30, 201~266, 1951.
- 平出順吉郎: "SH の進歩" 医学書院 (1954).
- Kaplan N.D.: J.B.C., 174, 37, 1948.
- Snell F.E.: J.A.C.S., 72, 5397, 1950.
- Edwards S. & Westerfield W.W.: Proc. Soc. Exp. B. & M., 79, 57, 1952.
- Grunert R.R. & Phillips P.H.: Proc. Soc. Exp. B. & M., 76, 642, 1951.
- Mortensen R.A.: J.B.C., 204, 239, 1953.
- Waelsch H.: Adv. Endo. XII, 237, 1952.
- Bidmead & Watson: J. Chin. Path., 5, 30, 1952.
- Patterson J.W. & Lazarow A.: J.B.C., 186, 141, 1950.
- Grunert R.R. & Phillips P.H.: J.B.C., 181, 821, 1949.
- Binet L. & Pautonnet M.: Ann. Endo., 4, 111, 1943.
- Barron E.S.G. & Singer T.P.: Science., 97, 356, 1943.
- Anderson G.E.: Proc. Soc. Exp. B. & M., 76, 825, 1951.
- Conn J.W., Louis L.H. & Wheeler C.E.: J. Lab. & Clin. Med., 33, 651, 1948.
- Sprague P.G. Power M.H. et al.: Arch. Int. Med., 85, 199, 1950.
- Hess W.C., Kyle L.H. & Doolan P.D.: Proc. Soc. Exp. B. & M., 76, 418, 1951.
- Levin M.H. Adams W.S., et al.: J. Clin. Endo., 11, 375, 1951.
- Ingbar S.H., Otto J., & Kass E.H.: Proc. Soc. Exp. B. & M., 77, 20, 1951.
- Goldzieher J.W., Epstein P.R., Rawls W.B. & Goldzieher M.A.: J. Clin. Endo. & Met., 13, 662, 1954.
- Cocucci M., Garattini S. & Mussini E.: Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 31, 850, 1955. (C.A., 7320 h, 1956).
- Hammett F.S.: Protoplasma., 22, 173, 1934.
- Hammett F.S. & Chapman S.S.: J. Lab. Clin. Med., 24, 293, 1938.
- Hammett F.S. & Walp L.: Growth., 3, 427, 1940.
- Weissman N.: J.B.C., 187, 153, 1950.
- Goldbrum R.W., Piper W.N. & Olson C.J.: J. Invest. Dermat., 23, 463, 1954.
- Mádlo Z. & Souek B.: C.A., 50, 17096 h, 1956.
- Schoenbach E.B., Armistead E.B. & Weissman N.: Proc. Soc. Exp. B. & M., 73, 44, 1950.
- Shacter B., Entenman C., & Shimikini M. B.: J. Natl Cancer Inst., 13, 647, 1952.
- Shacter B. & Entenman C.: Am. J. Physiol., 170, 442, 1952.
- Shacter B. & Shimikini M.B.: U.S. Naval Radiological Defence Laboratory Report A.D.281 (B) San Francisco. (1951).
- Schoenbach E.B., Weissman N. & Armistead E.B.: J. Clin. Investigation., 30, 762,

- 1951.
- 39) Stricks W., Kolthoff I.M., Bush D.G. & Kuroda P.K.: J. Lancet., 73, 328, 1953.
- 40) Kolthoff I.M., Stricks W., Morren L. & Heyndrickx A.: J. Nat. Cancer Inst., 14, 1233, 1954.
- 41) Balle-Helaers E.: Bruxells Med., 36, 339, 402, 1956. (C. A, 50, 10900c, 1956)
- 42) Huggins C.: J.B.C., 185, 411, 1950.
- 43) Barnett R.J.: J. Nat. Cancer Inst., 13, 905, 1953.
- 44) Brandes D. & Bourne G.H.: J. Pathol. Bact., 71, 33, 1956.
- 45) Vorbrodt A. & Godlewski H.G.: C.A., 50, 8862, 1956.
- 46) 瀬川昭夫: 日泌尿会誌, 48, 869, 1957.
- 47) Glutathion, A Symposium: Proceeding of the Symposium held at Ridgefield, Connecticut nov. 1953. (Acad. Press ins. 1954).
- 48) Kolthoff I.M. & Harris W.E.: Ind. & Eng. Chem. Anod. qd., 18, 161, 1946.
- 49) Kolthoff I.M. & Stricks W.: J.A.C.S., 72, 1952, 1950.
- 50) Kolthoff I.M. & et al.: Anal Chem., 25, 1050, 1953.
- 51) Flesch P., Golomb S. & Satanove A.: J. Lab. Clin. Med., 43, 957, 1954.
- 52) Benesch R.E. & Benesch R.: Arch. Biochem., 28, 43, 1950.
- 53) Bennett H.S. & Yphantis D.A.: J.A.C.S., 70, 3522, 1948.
- 54) Flesch P. & Kun E.: Proc. Soc. Exp. B. & M., 74, 249, 1950.
- 55) Gordon A.H.: Biochem. J., 45, 99, 1949.
- 56) Hanes C.S., Hird F.R. & Isherwood F.A.: Nature., 166, 288, 1950.
- 57) Semenza G. & Lucchelli P.: Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 31, 842, 1955 (C.A., 50, 7204c, 1956).
- 58) 小林茂三郎, 森王彦: 濾紙電気泳動法の実際, 南江堂 (1956).
- 59) Tiselius A. & Flodin P.: Adv. Prot. Chem. 8, 461, 1953.
- 60) Grassmann W. & Hannig K.: Z. Physiol. Chem., 290, 1, 1952.
- 61) Hoit C.V. et al.: Biochem. Z., 323, 345, 1952.
- 62) Barrnett R.J. & Seligman A.M.: Science., 116, 323, 1952.
- 63) Hume D.N. & Haris W.E.: Ind. & Eng. Chemist. Anal Ed., 15, 465, 1943.
- 64) Bennett H.S.: Anat Record., 110, 231, 1951.
- 65) Barrnett R.J. & Seligman A.M.: J. Natl. Cancer Inst., 14, 769, 1954.
- 66) Bahr G.F. & Moberger G.: Exptl Cell. Research., 6, 506, 1954.
- 67) Tsou K.C., Barrnett R.J. & Seligman A.M.: J.A.C.S., 77, 4613, 1955.
- 68) Board F.A.: J. Cell Comp Physiol., 38, 377, 1951.
- 69) 吉田富二, 佐藤春郎, 有路智彦: 癌, 43, 128, 1952.
- 70) 神崎一吉: 癌, 43, 278, 1952.
- 71) 酒井逸夫: 名古屋医学, 75, 520, 1958.
- 72) Goldzieher J.W., Rawls W.B. & Goldzieher M.A.: J.B.C., 203, 519, 1953.
- 73) 瀬川昭夫, 前川昭, 鳥居肇: 日泌尿会誌, 49, 138, 1958.
- 74) 清水圭三, 瀬川昭夫: 日医新報, No. 1818, 13, 1959.
- 75) Henneman D.H. & Altschule M.D.: J. Applied Physiol., 3, 411, 1951.
- 76) Kass E.H., Ingbar S.H. & Finland M.: Proc. Soc. Exp. B. & M., 73, 669, 1950.
- 77) Shacter B., Supplee H. & Entenman C.: Am. J. Physiol., 169, 499, 1952.
- 78) 吉田富三, 井坂英彦他 3 名: 日病会誌, 44, 407, 1955.
- 79) 中原和郎: 第15回日本医学総会特別講座, 4月1日, 東京, 1959.