血清ceruloplasminの臨床的ならびに実験的研究

第1編 各種疾患の血清ceruloplasmin値

新潟大学松岡内科教室（指導 - 松岡松三教授）

山 田 克 浩

CLINICAL AND EXPERIMENTAL STUDIES OF SERUM CERULOPLASMIN

I. SERUM CERULOPLASMIN IN VARIOUS DISEASES

Katsuhiro YAMADA

The First Department of Internal Medicine, Niigata University School of Medicine

(Director: Prof. Matsuzo Matsuoka)

概要 最近銅代謝の過程が解明され、血清銅の大部分は ceruloplasmin として存在することが知られた。著者は p-phenyldiamin hydrochloride の酸化能を利用する Ravin の方法に若干の修正を加えて正常人および各種疾患時の ceruloplasmin を測定した。正常成人36例の平均は 38.3 ± 4.6 mg/100 ml で女が男に比しやや高値をとつた。食事により1~2時間後に10%位増加するが4時間以内に前値に、戻つた。悪性腫瘍、肝硬変症、重症筋無力症、感染症では著明に増加していた。とくに胃癌では増加の程度が著しかった。Wilson 病では著明に減少し、ポルフィリン症でも大部分は減少していた。

I. 緒 言

ヒトの血清中に銅の存在することは1895年に Lehrmanにより初めて確認され、その後Rost (1919), Keilholz(1921)により確認されている。銅の微量定量測定法がBraun-Scheffer, Heilmeyerにより考案され、感染症、貧血、中毒、妊娠、肝障害時に血清銅が変化する事実が明らかにされ、銅の病態生理や診断的価値が重要視されるようになった。しかし銅の血清中の存在様式については長い間不明とされていた。1948年 Holmberg, Laurell¹⁾により血清銅の大部分はceruloplasmin (以下CPと略す) という青色の銅蛋白体を形成していることが明らかにされ、ブタの血清中より分離することに成功した。CPは α_2 -globulinに属し、分子量約15000、銅の含有量0.34%で血清銅の88~98%を占めているといわれている。

CPの生理作用については不明の点が多いが

n vivoでdiamin oxidaseの作用があり、血清中に存在する唯一の酸化酵素活性を有するものとされている。基質として普通に用いられるものはp-phenyldiamine, n-n dimethyl phenyldiamin, p-aminophenol, n-methyl-p-phenyldiamine, triaminobenzene, m-phenyldiamineであり、その中でp-phenyldiamineがもつとも酸化作用が強いとされている。その他hydroquinine, pyrogallol, dopa, adrenalin, ascorbic acid等に対しても弱い酸化作用を有している。しかしin vivoでもこれと同じ作用を有するかは不明である。

Wilson 病において臓器内に銅の沈着があり、尿中銅の排泄量が増していることがHourowitz²⁾により報告されてから、Wilson病における銅代謝が注目され、Scheinberg³⁾らが血清中のCPの低下をみ出し、本疾患はCPの先天的欠損によるものとした。これ以後銅代謝と肝および脳との関係が注目されるに到つた。

本論文の要旨は第5回日本神経学会で発表した。

各種疾患の血清銅値については多くの報告があるが、血清CP値についてはMarkowitz⁴⁾, Houchin⁵⁾, O'Reilly⁶⁾, 勝木⁷⁾らのわずかの報告をみるのみである。

著者は各種疾患とくに神経疾患、肝疾患を中心として血清CPを測定、若干の知見を得たので報告する。

II. 血清CPの測定方法

基質としてp-phenylenediamine hydrochlorideを用いて酸化能を測定するRavin⁸⁾の方法に、若干の修正を加えて用いた。なお使用血清は溶血または混濁のないものを用いた。

使用試薬

1. 0.5%p-phenylenediamine hydrochloride
2. 0.4%醋酸緩衝液 (pH 5.5)
3. 0.5%窒化ソーダ

基質のp-phenylenediamine hydrochlorideは関東化学製のものを温めた再蒸留水に溶解し、その溶液を獸炭末で脱色し、濾過後再結晶し、乾燥後デシケータ中に保存。測定直前に0.5%溶液とする。0.4%醋酸緩衝液は原則として測定直前に調製するか、氷室中に-20℃に凍結して保存したものを溶解して使用した。0.5%窒化ソーダは予め調製し4℃に保存し10日目毎に新たに調製した。

使用するガラス器具はすべてクロム硫酸中に1週間浸け、その後蒸留水、再蒸留水で洗滌後乾燥し、シリコンで内壁を処理した。

試薬はすべて特級を用いた。

操作

血清 0.1mlずつを2本の 共栓付試験管内に取り、1本は対照として0.5%窒化ソーダを加える。両方の試験管に0.5%醋酸緩衝液を8ccを加えよく振盪する。つぎに0.5%p-phenylenediamine hydrochloride 1ccを加えて振盪後直ちに37℃にincubateする。1時間後温浴より取出し、対照を除く試験管に0.5%窒化ソーダを加えて酸化反応を中絶せしめ、日立分光光度計でフィルター530m μ を用いて対照の吸光度を0としてそれぞれの吸光度を読みとつた。

標準曲線として東京田辺製薬より提供を受けたCPを再蒸留水に溶解し610m μ における吸光度から清水⁹⁾の計算式を用いて溶液濃度を計算し、その溶液を適当に稀釋して、その0.1ccを血の代りに用いて、血清の時と同様の操作により吸光度を求めて標準曲線を作製した。

p-phenylenediamine hydrochlorideの溶液を測定の度ごとに作製するので、標準曲線も測定の度ごとに作製した。

測定条件の基礎的吟味

1) incubateする時間と吸光度との関係

37℃の温浴中にincubateする時間と吸光度との関係は、第1図の如くほぼ直線となる。

2) 使用血清濃度と吸光度との関係

使用する血清濃度と吸光度との関係は第2図の如く直線となる。incubateする時間は1時間である。

3) pHと吸光度との関係

醋酸緩衝液のpHと吸光度との関係は第3図の如く、pH 5.5～5.6で最大吸光度を示した。

第1図. Incubation 時間と吸光度との関係

第2図. 血清濃度と吸光度との関係

第3図. pHと吸光度の関係

第4図. 日数とCP量との関係

4) 血清の採取後の期間と吸光度との関係

採取後1時間で血清を分離し、 -20°C に凍結した血清は第4図の如く20日後でもほぼ同じ吸光度を示した。

III. 実験成績

〔1〕健康成人の血清ceruloplasmin値

(1) 早朝空腹時

健康なる男子20例, 女子16例, 計36例について早朝空腹時に採血測定を行なった(第1表). 男46.5~29.8mg/dl平均37.6mg/dl, 女49.9~30.1mg/dl平均39.2mg/dl, 男女平均 $38.3 \pm 4.6\text{mg/dl}$ で女が男に比して少し高い。

(2) 食事と関係

血清CPが食事によつて受ける影響をみるために健康男子3名女子2名計5名で食事前, 食事後30分, 1時間, 2時間, 3時間, 4時間について変化を追求した(第2表). 4例で食事後30分よりわずかに増加し, 1時間または2時間後に最高になり, 4時間後にはほぼ食事前の値に戻った. 1例は30分後に一時的な減少を示したが, 1時間後より増加し, 4時間後には食事前の値に戻った. 増加率は2例で10%, 3例で5%以下であつた。

従つて測定は早朝空腹時に採血した血清を用いることを原則とした。

第1表. 正常人の血清CP値

	性別	年齢	血清CP mg/dl		性別	年齢	血清CP mg/dl
No.1	♂	54	41.9	No.21	♀	39	39.9
2	♂	60	37.6	22	♀	23	43.3
3	♂	29	43.3	23	♀	25	43.4
4	♂	28	39.5	24	♀	30	38.9
5	♂	18	36.8	25	♀	58	37.7
6	♂	17	35.4	26	♀	20	35.9
7	♂	21	46.5	27	♀	32	42.0
8	♂	40	44.3	28	♀	35	39.3
9	♂	20	42.0	29	♀	24	38.5
10	♂	52	42.2	30	♀	23	42.8
11	♂	29	38.4	31	♀	41	49.9
12	♂	30	37.5	32	♀	36	30.1
13	♂	21	31.7	33	♀	40	37.7
14	♂	23	35.4	34	♀	21	35.7
15	♂	34	33.3	35	♀	41	31.5
16	♂	32	33.3	36	♀	21	40.4
17	♂	43	34.1				
18	♂	40	36.8				
19	♂	19	33.7				
20	♂	21	29.8				

平均 ± 標準偏差

男 $37.6 \pm 4.8\text{ mg/dl}$ 女 $39.2 \pm 4.8\text{ mg/dl}$

第2表. 血清CPの食事による影響

症例	年齢	性別	前値	30分後	1時間後	2時間後	3時間後	4時間後
No.1	29	♂	44.4	45.3	46.5	46.5	45.7	45.7
2	22	♀	38.5	39.8	37.2	37.2	38.8	
3	22	♀	38.2	35.0	40.7	43.0	42.5	40.0
4	25	♂	36.5	36.7	37.6	37.8	37.4	36.0
5	43	♂	33.2	35.5	38.4	38.5	38.5	34.5

(3) 日内変動について

健康男子4名について1日の時間的変動をみるために午前6時, 10時, 午後2時, 6時, 9時, 12時(1例のみ午前6時, 12時, 午後3時, 6時, 8時, 12時)の6回に亘つて測定した(第3表)。

血清CPは午後3時から6時にかけて増加し, 午後6時に最高値を示した. 増加量は6.3~3.5mg/dlで, 増加率は17.0~8.0%であつた。

(4) 日々変動について

第3表. 血清CPの日内変動

症例	性別	年齢	午前6時	10時	12時	午後2時	3時	6時	8時	9時	12時
No.1	♂	22	43.8		43.8		46.0	47.3	41.8		38.6
2	♂	23	40.0	41.2		41.3		44.5		42.8	38.0
3	♂	29	38.7	39.0		41.0		45.0		42.0	37.0
4	♂	30	37.7	38.0		39.0		42.6		40.0	37.4

健康成人男女各2例について10~14日間に亘って血清CPの変動を追求した(第4表). 日によって多少の変動を認めるが, 変動量は3.0mg/dl以下で有意の変化とは認め難かつた.

〔2〕 各種疾患における血清ceruloplasmin値

(1) 肝脳疾患

Wilson病4例, 肝性昏睡3例の合計7例およびWilson病患者の家族5名について測定した(第5表).

Wilson病の4例はいずれも正常値より著明に低く, 平均7.8mg/dlであつた. 症例1の家族3人, 症例2の家族2人の血清CPはいずれも正常であつた. 肝性昏睡3例中2例は肝硬変症であり1例は肝癌で, いずれも末期には昏睡になつた. 昏睡におちいらぬ時期では3例ともに正常よりも高く, 肝性昏睡になつてから2例はほとんど変りがないが1例は著明に低下し正常値以下となつた.

(2) 精神分裂病

精神分裂病男子10例女子8例の計18例では, 8例が正常値の範囲内にあり, 7例が正常より高く

第4表. 血清CPの日々変動

症例	性別	年齢	1日	2日	3日	4日	5日	6日	7日	8日	9日	10日	11日	12日	13日	14日
No.1	♀	22	42.0	40.6	40.4	42.4	40.0	40.8	41.2	40.8	41.2	40.8	40.0	40.0	41.4	40.0
2	♀	22	40.8	41.1	39.8	40.0	42.0	40.0	40.0	41.7	40.6	42.0				
3	♂	29	38.2	39.0	39.4	38.0	39.2	38.3	39.0	38.0	37.4	38.2	37.6	38.8	38.0	38.0
4	♂	45	37.5	37.9	40.0	40.6	38.0	37.0	39.0	38.0	36.8	39.2	38.0	38.0	39.0	37.4

第5表. Wilson 病の血清CP値

症 例	年齢	性別	
No. 1	17	♂	7.4
母	45	♀	38.2
弟	15	♂	42.3
妹	12	♀	36.6
No. 2	12	♀	10.1
母	46	♀	49.4
兄	20	♂	38.9
No. 3	7	♀	3.0
No. 4	6	♂	9.8

1例は84.0mg/dlと著明に増加し, 3例は正常より低値を示した(第6表).

(3) 脳腫瘍

5例について測定した. 1例のみ正常値を示し4例は増加を示した. 増加していたものは視床部腫瘍1例, 脳底部神経膠腫1例, 下垂体腺腫2例であつた(第6表).

(4) 脳血管障害

脳軟化症5例, 脳出血7例の計12例について測定した. 脳軟化症, 脳出血のいずれも正常より増

第6表. 各種疾患の血清CP値(その1)

	10	20	30	40	50	60	70	80	mg/dl		10	20	30	40	50	60	70	80	mg/dl
正 常										急 性									
Wilson氏病	...									筋無力症									
肝性昏睡										進行性									
脳腫瘍										筋硬化症									
脳出血										貧血不眠症									
脳軟化症										肺 結 核									
真性ひび										肺 炎									
ヒステリー										副鼻腔炎									
精神分裂病										Basedow氏病									
小脳萎縮										粘液水腫									
Parkinson氏病										單純性									
多動性症										甲状腺腫									
Possible										Addison氏病									
腎 臓 炎										アルブミン症									
										末端肥大症									

加しているが脳出血は増加の程度は著しく、とくに出血後の新鮮な時期に高値になる傾向が認められた。脳幹部に起こった出血では著明に上昇し82.7mg/dlであつた。陳旧性のものは正常値に近い値を示した(第6表)。

(5) てんかん

発作間歇期の測定であるが真性てんかん6例中3例は正常、3例は正常より上昇し、うち1例は83.1mg/dlと著明に増加していた(第6表)。

(6) その他の神経疾患

Parkinson病5例中1例のみが正常よりわずかに増加。多発性硬化症(possible)4例中1例のみ増加。脊髄小脳変性症、神経症、ヒステリーの各1例はいずれも正常。脊髄炎4例中2例低下、2例正常であつた(第6表)。

(7) 肺結核

8例中5例が増加し3例が正常。増加した5例はいずれも活動性病巣があり、赤沈値は著明に促進していた。正常のものは病巣が落着き赤沈も正常を示した(第6表)。

(8) 急性感染症

急性肺炎2例、副鼻腔炎1例の3例中急性肺炎の2例は増加した(第6表)。

(9) 内分泌疾患

Basedow病では正常値の範囲内のもの3例、増加したもの3例であつたが基礎代謝量、 ^{131}I 摂取

率との間には相関は認められない。単純性甲状腺腫では正常3例、増加4例。粘液性腫はいずれも正常よりわずかに増加し、末端肥大症、Addison病、原発性アルドステロン症、卵巣機能不全症の各1例はいずれも正常範囲内にあつた(第6表)。

(10) 代謝性疾患

糖尿病の3例はいずれも正常、ポルフィリン症4例中1例のみ正常、3例は低下していた(第7表)。

(11) 筋疾患

重症筋無力症3例中全例増加。うち2例は著明な増加、進行性筋ジストロフィー症5例全例正常範囲内にあつた(第6表)。

(12) 悪性腫瘍

胃癌5例、肝癌2例、肺癌1例、肺癌1例の合計9例で測定した。全例著明に増加し、とくに胃癌では著明な増加がみられた。腫瘍の組織像または臓器と血清C Pとの間には関係は認められなかつた(第7表)。

(13) 消化器疾患(肝・胆道疾患を除く)

胃炎は胃カメラで確認したものだけに限つた。胃炎6例中正常2例、増加4例であつた。胃潰瘍4例中3例が増加し、十二指腸潰瘍の1例は著明に増加していた(第7表)。

(14) 肝・胆道疾患

急性肝炎7例中正常3例で、増加3例、1例は

第7表. 各種疾患の血清C P値(その2)

	10	20	30	40	50	60	70	80	mg/dl		10	20	30	40	50	60	70	80	mg/dl
糖尿病				• • •						閉塞性黄疸									• •
ポルフィリン症	• •	•	•							本態性高血圧症				• • •	•	• • •			
卵巣機能不全症										心臓弁膜症			• • •			•			•
胃癌							• • • • •			狭心症									
肝癌						• •				大動脈瘤						•			
肺癌										梅毒性動脈炎									•
脾癌										腎炎				• • •					
肺癌						•				ネフローゼ			• • •	•					
胃炎			• • •	•				•		膠原病			• • • •				• •	•	
胃潰瘍			•			• •	•			気管支喘息									
十二指腸潰瘍										鉄欠乏性貧血				•	•				
肝炎			• • •	•		• •				急性白血球病									
肝硬変症						• •	• • •			骨髄腫									
胆嚢炎			• • •				•												

正常以下であつた。肝機能と血清C Pとの間には相関関係を認められなかつた。肝硬変症6例中全例正常より増加し、うち1例は83.0mg/dlとかなり高値を示した。

胆嚢炎4例中1例のみ75.6mg/dlと増加を示したが、他の3例は正常であつた。閉塞性黄疸2例中83.2mg/dlと高値を示していた1例は胆細管性肝炎を疑われ長期に亘り黄疸が持続していた。他の1例は胆石症である(第7表)。

(15) 循環器疾患

本態性高血圧症中正常値よりも高いもの6例で他の5例は正常範囲内にあつた。心臓弁膜症6例中2例増加、87.0mg/dlと著明に増加していた症例は全身の浮腫が著明で、うつ血肝もみとめられた。狭心症1例、梅毒性動脈炎1例は増加し、とくに後者は87.5mg/dlと著明に増加していた(第7表)。

(16) 腎疾患

腎炎3例ともに正常範囲、ネフローゼ4例中1例のみ正常以下であつたが他は正常範囲内にあつた。ネフローゼの血清蛋白は1例を除いて正常の下限界にあり、1例は4.4mg/dlと低下した(第7表)。

(17) 膠原病(関節リウマチを含む)

関節リウマチ4例中3例増加。増加例はA S L O値の増加とC R P値の上昇がみられた(第7表)。

(18) 血液疾患

鉄欠乏性貧血の3例、巨赤芽球性貧血の1例いずれも正常。急性骨髄性白血病2例、緑色腫1例では著明な増加が認められた(第7表)。

IV. 考 案

血清中のC P量について絶対量で示した報告はRavin⁸⁾と清水⁹⁾のみである。これはC Pの純粋な結晶を作成することが困難で、不純物の混入により酸化され易いためと思われる。Ravin⁸⁾は100例の正常血清で調べた結果血清C P量は 32.3 ± 4.9 mg/dlであり、清水⁹⁾は15~19mg/dlを正常範囲としている。著者の測定結果は両者の測定値より高め

に出ているが、Ravinとは標準として用いたC Pが異り、清水らとは測定方法に若干の相違があるためと思われる。

性別の差異については報告はないが、estrogenの投与により血清C Pが増加し、妊娠時に血清銅の増加とともに血清C Pが増加するといわれているので、C Pは性ホルモンと密接な関係があり、男女両性間に多少の相違のあることを思わせる。血清銅については女が男より高いとする人が多く¹⁰⁾、性周期とともに多少の変動をするという。著者の測定結果では女が男より多少高くなっている。

食事によつて血清中のC P量はどのような変化を示すかという報告はみ当たらないが、銅を経口的に負荷しても変らないといわれている。5例による食事の前後の変化を追求した結果、全例に食後に多少の増加を認めるが著明な変化がないことを確かめた。

血清銅はCartrightらによると朝が最も低く以後増加して午後3~6時頃に最高となるといつているが、著者の測定したC Pは夜間の12時に最低を示し、午後から増加して午後6時に最高に達している。従つて血清銅の変化とはほぼ平行して変動することを示している。

日々の変動を10~14日に亘つて追求した結果では有意の変動を認めなかつたが、Cartright、青沼²⁰⁾らは血清銅について二週間に亘つて追求したところ変化がなかつたとしている。

Wilson病で血清C Pが減少していることがScheinberg³⁾らによつて報告されて以来、Ravin¹¹⁾、Bearn¹²⁾、O'Reilly⁶⁾、Markowitz⁴⁾らの多くの人々によつて認められている。著者も4例のWilson病の全例に血清C Pの低下を認めた。

Wilson病における血清C Pの低下の原因としてScheinbergは肝における銅からC Pに合成される過程で先天的な欠損があると考えているが、症状の軽重とC P量との間には相関関係は認められず、発症していない親にC Pの低いものが認められ、まれに正常C P値を示すWilson病が存在することはScheinbergがいうように先天的欠損

とすることが出来ないようである。

Broman¹³⁾は血清C Pをカラムクロマトグラフィーで二分画に分けることに成功している。この分画を人工産物とする説と、遺伝的に決まるvariantであるという考え方があるが、Richterlich¹⁴⁾はWilson病とネフローゼの血清C Pをカラムクロマトグラフィーで二分画に分け、C P-CとC P-Dとし、それぞれの酵素活性を調べ、Wilson病ではC P-Cの活性値が著明に低下しているのに反しC P-Dの活性値はわずかにしか低下しておらず、ネフローゼではC P-CとC P-Dの活性値は同程度に低下していることをつきとめた。このことからつぎの如く説明している。血漿中から銅が肝細胞にとり込まれてC P-Dになり、その後D-C kinaseの作用によりC P-Cとなる。Wilson病ではD-C kinaseの欠如または活性が低下しているためにC P-DはC P-Cにならない。一方ネフローゼでは血清蛋白の減少からC P-CとC P-Dがともに低下する。

Walsch¹⁵⁾はWilson病の血清中にC Pの酵素活性を阻害する物質があるとし、その物質をapo-ceruloplasminと推定している。

著者の症例1は末期に肝機能不全となり肝性昏睡に落ち入つて死亡したが、症例2, 3, 4に比しC Pの低下は著明でなく、病状とC Pとは平行していなかった。

精神分裂病の血清C Pの態度についてAkerfeldt¹⁶⁾, Richterlich¹⁴⁾, は酵素活性が増加しているとし、Markowitz⁴⁾, Horwitt⁷⁾, O'Reilly⁶⁾らは酵素活性に変化はないとしている。勝木⁷⁾らは11例中5例が軽度増加、2例は低下、残り4例は正常であつたとしている。Scheinberg¹⁸⁾は20例の分裂病と21例の健康人の血清C Pを測定し、平均では分裂病は少し高いが分布範囲が重なり合つていて、C Pのみから正常人と分裂病を区別することは出来ないといつている。C Pがadrenalinやserotoninに対してin vitroで酸化作用を有していることから、C Pが脳内の物質代謝に関係があると推定している人もあるが、著者の成績では正常範囲内にあるものがかなり存在することからみて慎重を要するものと思われる。

脳腫瘍のC P値については勝木⁷⁾, O'Reilly⁶⁾が若干の報告をしているにすぎない。いずれも正常範囲内または軽度の上昇を示すとしている。勝木は脳底より発生し中脳を圧迫していた1例でC Pの増加したことを認めている。著者の症例で増加したものはいずれも脳底から脳幹部になんらかの変化を有するものであり、C Pがなんらかの中脳の支配を受けているものを示唆するかもしれない。

Marcowitz⁴⁾はParkinson病4例中3例で増加、勝木⁷⁾は3例いずれも増加を認めている。著者の症例では1例のみ増加していたが減少した例はない。同じ様に大脳基底核に病変を有するParkinson病とWilson病でC P値が異つた態度をとすることは、両者の間に銅代謝を含めて代謝に相違のあることを示して興味あることである。

てんかんの発作後に血清銅が増加するといわれている¹⁰⁾。発作間歇期に増加しているものと正常のものがあるといわれている。一方Houchin⁵⁾は血清中のC Pは発作間歇期に5例中1例のみ増加他は正常と報告している。

脳血管障害時の血清C P値は、出血の新鮮な時期に増加するという。出血部位とC P値との関係は不明であるが、脳幹部に出血した著者の1例では著明に増加していた。

てんかんでも脳出血でも発作直後に血清C P値が増加することは、生体防禦反応の一つのあらわれとも思われる。

ポルフィリン症4例中3例に低下をみているが、ポルフィリン症では電解質、重金属、ホルモン代謝に異常があるといわれ、月経や妊娠で発症または増悪することはよく知られている。重金属では亜鉛の尿中排泄量が増加し、血中の亜鉛量も増加しているといわれる¹⁹⁾。増加した亜鉛が酵素反応を阻害し種々の症状を呈するものと推定される。同様に銅代謝の異常も存在するものと考えられ、そのあらわれが低C P値をとるものと考えられる。estrogenと血清C Pとの間に密接な関係のあることは既述したが、ポルフィリン症でC P値の減少の原因をestrogen代謝の異常によるとも推定される。

甲状腺機能亢進症では基礎代謝量と平行して血

清銅の増加するもの²⁰⁾と、増加はするが基礎代謝量とは関係がないというものがある。甲状腺の摘出により血清銅は低下し、甲状腺薬の投与により血清銅は増加することも知られている。このように銅代謝と甲状腺機能の間に関係のあることは推定できるが、CPと甲状腺機能の関係についてはほとんど知られていない。著者の成績では甲状腺機能亢進症で増加したものと正常のものが半々であり、粘液水腫でも増加してものがある。基礎代謝量との間にも一定の関係を見出せなかつた。

悪性腫瘍では血清銅は持続的に増加し、とくに肝癌には著明に増加するといわれている。血清CP値も増加するといわれている⁹⁾。著者の成績では全例に増加していた。増加の原因については種々の考え方があるが、その一つとしてtoxinに対する特異性抗体の産生に関係するともいわれ、悪性腫瘍による代謝過程の変化により増加するとも考えられている。

感染症でCP値が増加しているが、感染の時期により増加の程度に差異がみられる。肺結核で赤沈が促進し活動性の時期ではCPが増加しているが、赤沈が正常化し非活動性の時期になるとCP値は正常値になってくる。CPの増加の原因は不明であるが、hypergischの状態で血清CPが増加することから抗原抗体反応に対する防禦反応とも考えられている。

清水⁹⁾らは肝炎で血清CP値は正常、勝木⁷⁾らは肝硬変で増加し、肝硬変症から肝性昏睡になつても血清CP値は変動しないという。著者の成績では肝炎では増加するものと正常のものは半々であり、肝硬変症では全例に増加している。肝硬変症の1例で肝性昏睡になつてから血清CP値が著明に低下したが、本例は羽ばたき様振顫を伴い、数回の意識喪失をくり返していた興味ある1例である。肝硬変症で血清CP値の増加する原因としては、estrogenの不活性化が阻害されると考えられている。同じ肝硬変を伴うWilson病でCP値がまったく逆なのは面白い現象である。

腎疾患では腎炎で正常、ネフローゼでは低下するという。ネフローゼで低下する原因は血清蛋白が尿中に失われ、CPも同時に尿中に排泄されるためとされる。O'Reilly²⁰⁾はネフローゼの尿

中CP活性の増加を認めている。Richterlich¹⁴⁾はネフローゼではCP-CとCP-Dが等しく低下し、Wilson病とは異なることを指摘している。著者の成績では、ネフローゼで低下したものは1例のみで他の3例は正常であつた。これは血清蛋白量が低下していないためと思われる。

重症筋無力症の3例はいずれも増加していたが、Markowitz⁴⁾は1例で減少していることを報告している。著者の成績とまったく逆であるが、この点今後症例を集めて検討する必要があると思われる。

V. 結 論

Ravinの方法に若干の修正を加えて、血清中のCP値を測定し、つぎの結果を得た。

- 1) 健康成人では男子20名、女子16名の平均は 38.3 ± 4.6 mg/dlで女が男より若干高くなっている。
- 2) 1日では午後から増加し、午後6時に最高となり午後12時に最低値となる。日々変動はほとんど認めない。
- 3) Wilson病では全例低下、ボルフィリン症では大部分が正常より低下していた。
- 4) 悪性腫瘍、感染症、肝硬変症、重症筋無力症では全例増加していた。
- 5) 精神分裂病では一定の傾向は認められなかつた。

文 献

- 1) Holmberg, C.G.: Acta chem. scand., 1: 944, 1947. —2) Hourowitz, F.: Z. physiol. chem., 190: 72, 1930. —3) Scheinberg, I.: Science, 116: 484, 1952. —4) Markowitz, H.: J. clin. Invest., 34: 1948, 1955. —5) Houchin, O.B.: Clin. Chem., 4: 519, 1958. —6) O'Reilly, S.: Neurology, 11: 259, 1961. —7) 勝木: 神経研究の進歩, 3: 277, 1959. —8) Ravin, H.A.: J. Lab. clin. Med., 58: 161, 1961. —9) 清水: 最新医学, 16: 122, 1961. —10) 青沼: 医学研究, 25: 153, 1955. —11) Ravin, H.A.: Lancet, 1: 726, 1953. —12) Bearn: Amer. J. Med., 15: 442, 1953. —13) Broman, L.: Nature, 4650: 1655, 1958. —14) Richterlich, R.: Helv. paediat. Acta, 5: 424, 1960. —15) Walsch, J.M.: J. clin. Invest., 42: 1048, 1963. —16) Akerfeldt, S.: Science, 125: 117, 1958. —17) Horwitt, M.K.: Arch. Neurol. Psychiat. (Chic), 78: 275, 1957. —18) Scheinberg, I.H.: Science, 126: 925, 1957. —19) Peter, H.A.: Anal. int. Med., 47: 889, 1957. —20) O'Reilly, S.: Neurology, 12: 460, 1962.