

## 結核化学療法と血漿蛋白電気泳動像

## 第1報 肺結核蛋白像と臨床像との関係

洞 沢 茂

信州大学医学部戸塚内科 (主任 戸塚忠政教授)

受付 昭和35年7月25日

## 緒 言

Luetcher<sup>1</sup> が慢性活動性結核の血漿蛋白電気泳動像においてアルブミン峰が低下し、 $\alpha$ -グロブリン、 $\gamma$ -グロブリン、フィブリノーゲン峰の増大することを観察して以来諸家の研究によつて蛋白像は結核患者の経過、治療の効果、患者の予後を知るうえに重要な役割を有することが認められるにいたつた。ことに最近の化学療法の著しい進歩によつて、従来きわめて慢性の経過をとつた結核症が自覚的にも他覚的にも急速に軽快しうらうようになったが、そのさい血漿蛋白分層の変動にも著明な変化をきたすことが注目せられる。最近結核症の病像、経過と血漿蛋白分層変動との関係について多くの研究業績が発表されている。しかし結核症の病像、経過が個体によりそれぞれ相違がある通り血漿蛋白分層変動も異なっていることは当然であり、その変動の様相と病像、経過、治療の効果、予後等との間に密接な関係があるが、これについて詳細に検討した報告は少ない。私は肺結核患者の血漿蛋白像について分層変動の様相と臨床像との関係を追求して興味ある一定の関係を認めたのでその結果を報告する。

## 実験方法

肺結核患者 67 例の血漿蛋白電気泳動分層を測定した。

血漿蛋白の測定：血漿蛋白濃度は採血量 10 cc に対して 15% 蔴酸カリ液 0.1 cc 宛混じて凝固を防止し日立蛋白計を用いて測定し、電気泳動分層は日立 HT-A 型泳動装置で電気泳動会規定の方法（緩衝液：M/20  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  : M/20  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 = 1:16$ ）により測定した。測定値は下降脚からプラニメーター法で算出した。

## 成 績

〔A〕 全症例の分層変動

## (1) 分層変動

67 例の治療前蛋白分層変動を総括した成績を表 1 に、健康成人 21 例の成績を表 2 に示す。

肺結核患者は正常健康人に比して総蛋白量平均値や低く、分層百分率はアルブミン（以下 AI と略）平均値低

表 1 肺結核患者血漿蛋白分層 (%) (67 例)

	総蛋白濃度	AI	$\alpha$ -GI	$\beta$ -GI	$\phi$	$\gamma$ -GI
最 小	4.7	31.0	5.4	9.0	3.8	10.4
最 大	8.0	61.2	19.9	18.0	16.1	32.2
平均値	6.73	44.90	11.20	12.52	10.31	20.99
標準偏差	0.62	6.44	2.95	1.85	2.65	4.86

表 2 健康成人血漿蛋白分層 (%) (21 例)

	総蛋白濃度	AI	$\alpha$ -GI	$\beta$ -GI	$\phi$	$\gamma$ -GI
最 小	6.0	47.4	4.3	8.2	4.9	13.1
最 大	8.1	66.0	12.7	12.4	10.0	20.5
平均値	7.27	57.44	8.17	10.58	6.92	16.92
標準偏差	0.62	3.30	2.34	1.22	1.12	2.02

く、 $\alpha$ -グロブリン（以下  $\alpha$ -GI と略）、フィブリノーゲン（以下  $\phi$  と略）、 $\gamma$ -グロブリン（以下  $\gamma$ -GI と略）平均値高く、 $\beta$ -グロブリン（以下  $\beta$ -GI と略）平均値はわずかに高値を示す。標準偏差は健康人に比して AI,  $\phi$ ,  $\gamma$ -GI は著明に高く、 $\alpha$ -GI,  $\beta$ -GI も高く健康人に比し各分層の動揺が烈しいことを示しており諸家の成績とおおむね一致する成績である。

## (2) 分層相関係数

次に治療前分層について分層間相関係数を算出すると表 3 に示す通りである。AI と  $\alpha$ -GI,  $\phi$ ,  $\gamma$ -GI はそれぞれ  $\ominus 0.518$ ,  $\ominus 0.546$ ,  $\ominus 0.652$  で大きい負値を示

表 3 分層相関係数

	AI	$\alpha$ -GI	$\beta$ -GI	$\phi$	$\gamma$ -GI
AI		$-0.518$	$-0.120$	$-0.546$	$-0.652$
$\alpha$ -GI			$0.036$	$0.380$	$-0.053$
$\beta$ -GI				$-0.069$	$-0.224$
$\phi$					$0.012$

しており、 $\alpha$ -G1 と  $\rho$  の相関係数は 0.380 で前者につぐ正の相関値を示す。 $\beta$ -G1 と  $\gamma$ -G1 の相関係数は  $\ominus$  0.224 で低い負の相関値を示す。 $\alpha$ -G1,  $\rho$ ,  $\gamma$ -G1 はともに平均値が上昇する分層であり、 $\alpha$ -G1 と  $\rho$  の相関係数は比較的高値を示すにかかわらず、 $\gamma$ -G1 と  $\alpha$ -G1,  $\gamma$ -G1 と  $\rho$  の相関係数が低くほとんど相関が認められないのは注目すべきことと思われる。

(3) 蛋白像の症例別観察 (蛋白像の型分類)

治療前分層値を症例別に観察する。各分層百分率の変動幅は表1から AI がもつとも大きく、 $\gamma$ -G1,  $\alpha$ -G1,  $\rho$ ,  $\beta$ -G1 の順に小さく、変動幅は分層によつて差異があることが認められるので各症例の分層変動の程度を判断するには変動幅を考慮して行わなければならない。治療前分層平均値を基線とし、分層標準偏差をもつて目盛つたグラフ上に各分層測定値をプロットすると各分層変動の程度、ならびに分層変動の様相が一目瞭然となる。以上の様式に従つて全症例の治療前値をプロットして、前項で観察したように  $\alpha$ -G1 と  $\rho$  は比較的高い相関を示し、 $\gamma$ -G1 と  $\alpha$ -G1,  $\gamma$ -G1 と  $\rho$  の相関はほとんど認められない事実を考察して比較観察すると、蛋白像の変動はグラフ上の分層変動の程度からおおよ次のように分類できた。

1. 分層変動正常ないし軽度症例〔I型〕
2. 分層変動中等ないし高度症例〔II型〕
3. 分層変動が平行して変動せず特異な型をなす症例〔III型〕
  - a)  $\alpha$ -G1,  $\rho$  の変動著明で, AI,  $\gamma$ -G1 の変動少ない症例〔IIIa型〕
  - b) 分層変動きわめて高度で,  $\rho$  変動度最高の症例〔IIIb型〕
  - c)  $\gamma$ -G1, AI 変動大きく,  $\alpha$ -G1,  $\rho$  変動少ない症例〔IIIc型〕

各型の分層測定値をグラフ上にプロットしてみると図1のごとくである。

図1 肺結核の血漿蛋白像の型分類

	I 型	II 型	III a 型 $\alpha$ -G1 $\Delta$	III b 型 $\rho$ $\blacktriangle$ AI $\circ$	III c 型 $\gamma$ -G1 $\oplus$
$+\sigma$			$\rho$ $\blacktriangle$		AI $\circ$
患者平均値		$\phi$ $\blacktriangle$ AI $\blacktriangle$ $\alpha$ -G1 $\Delta$ $\gamma$ -G1 $\oplus$	AI $\circ$	$\alpha$ -G1 $\Delta$ $\gamma$ -G1 $\oplus$	$\rho$ $\blacktriangle$
$-\sigma$			$\gamma$ -G1 $\oplus$		$\alpha$ -G1 $\Delta$

ただし AI は正負逆にプロットしてある

観察症例 67 例を分類した結果は I 型 15 例 (22.4%) (症例 1~15), II 型 21 例 (31.3%) (症例 16~36), IIIa 型 18 例 (26.9%) (症例 37~54), IIIb 型 3 例

(4.5%) (症例 55~57), IIIc 型 10 例 (14.9%) (症例 58~67) となつた。

[B] 蛋白像と臨床像との関係

(1) 蛋白像とレ線像との関係

病巣の主体が滲出性なるものを滲出型、増殖性なるものを増殖型、病巣中に滲出、増殖、硬化機転が複雑に混在するものを混合型とした。病巣の広さをおおよそ区域、葉として記し、2カ所以上に浸潤が存在し、その浸潤の性質が等しい場合は合計の広さを記した。蛋白像とレ線像との関係を表4に示す。I型は15例中滲出型7例で

表4 蛋白像とレ線像との関係

レ線像 蛋白像	滲出型	増殖型	2カ所以上異性質病巣			混合型	血行播種	孤立空洞	結核性膿胸	合計
			滲出増殖型	滲出混合型	増殖硬化型					
I 型	7	3	2		1		1	1		15
II 型	11	2		2	2	3	1			21
IIIa 型	11	4				1	1		1	18
IIIb 型	1			2						3
IIIc 型		2	1			6	1			10
合計	30	11	3	4	3	10	4	1	1	67

約半数を占めているが、病巣の広さは1区4例、2区5例で2区以下の狭い病巣例が過半数を占めており、多区以上にわたる広汎病巣例は4例で少ない。その他に血行播種、孤立空洞各1例を認めた。II型は21例中滲出型11例でI型同様に滲出型が多いが、病巣の広さは1区1例、多区6例、1葉3例、多葉4例、全葉2例、多区滲多区混2例、多区増多区硬2例、血行播種1例でI型と異なり本型は多区以上の広汎な病巣を有する症例が大部分を占めていることは注目し値する。IIIa型は $\gamma$ -G1の軽度変動のみられるもの7例、変動のほとんどないもの11例であり、AIと $\gamma$ -G1との関係をみると $\gamma$ -G1の上昇のある症例はAIは減少しており、 $\gamma$ -G1の上昇のない症例ではAIの減少がなくかつ両者はよく逆に平行して変動することが認められているが、レ線上滲出型が11例で前2型同様滲出性傾向を有するものが多い。病巣の広さは2区5例、多区5例、多葉6例、血行播種、結核性膿胸各1例であり広汎病巣を有するものが多いことは第II型に等しい。また結核性膿胸が本型の蛋白像を示していたことは興味深い。IIIb型は全葉にわたる滲出型1例、全葉滲出混合型1例、多葉混合多区滲出型1例でともに広汎濃厚な有空洞陰影を有す。IIIc型は10例中混合型6例で過半数を占め他型と異なり滲出傾向少なく広汎混合型病巣

を有する定型的肺癆例が多い。病巣の広さは多区2例、多葉1例、全葉5例、多区滲多区増1例、血行播種1例で広汎病巣例が多い。

(2) 蛋白像と体温との関係

蛋白像と体温との関係を表5に示す。

表5 蛋白像と体温との関係

蛋白像		体温			合計
		平熱	微熱	高熱	
I	型	4	10		14
II	型	2	15	4	21
III a	型	4	10	4	18
III b	型			3	3
III c	型	1	5	4	10

I型は14例の観察では体温低く微熱症例が多い。II型、III a型は前型に比し発熱患者が多い。III b型は全例高熱を発し、III c型は重症例の多い割合に高熱者はあまり多くない。

(3) 蛋白像と赤沈との関係

蛋白像と赤沈との関係を表6に示す。

表6 蛋白像と赤沈との関係

蛋白像		赤沈 (mm)				合計
		~10	11~20	21~50	51~	
I	型	1	5	5	3	14
II	型	2	4	4	11	21
III a	型	2	3	5	8	18
III b	型				3	3
III c	型			2	8	10

表7 蛋白像と喀痰結核菌との関係

蛋白像		喀痰結核菌			合計
		ガフキ-陽性	培養陽性	培養陰性	
I	型	11	2	2	15
II	型	18	1	2	21
III a	型	15	1	2	18
III b	型	3			3
III c	型	10			10

I型は1時間値21~50 mm以下の値を示す症例が多く、II型、III a型は21~50 mm以上の値を示す者が多い。III b型は61 mm 1例、100 mm以上2例で極度に促進する。III c型は高度促進者が多いがとくに混合型6例は51 mm以上5例、40 mm 1例で著明の促

進を示している。

(4) 蛋白像と喀痰結核菌との関係

蛋白像と喀痰結核菌との関係を表7に示す。I型、II型では大部分に排菌がみられた。III a型では陽性例が多くかつガフキ-陽数の多い症例が多く認められ、III b型では全例排菌量が多く、III c型では全例菌陽性で、混合型6例は5例がガフキ-IV号以上の大量排菌を認めた。

総括ならびに考案

長期化学療法患者67例の治療前の血漿蛋白像を検索した。治療前値は健康者に比して総蛋白量平均ほぼ等しく、A1平均低く、 $\alpha$ -G1、 $\phi$ 、 $\gamma$ -G1平均高く、 $\beta$ -G1はほぼ等しく諸家と一致する成績を得た。分層相関係数はA1は $\alpha$ -G1、 $\phi$ 、 $\gamma$ -G1と高い負の相関を示し、グロブリン分層では $\alpha$ -G1と $\phi$ が比較的高い正の相関を示すが、 $\alpha$ -G1と $\gamma$ -G1、 $\phi$ と $\gamma$ -G1は相関がなく、 $\beta$ -G1は $\gamma$ -G1と低い負の相関を示すがその他の分層とは相関がほとんど認められない。A1、 $\alpha$ -G1、 $\beta$ -G1、 $\phi$ 、 $\gamma$ -G1はそれぞれ異なる病態生理的意義をもつが、そのうち $\alpha$ -G1と $\phi$ はある程度共通した意義をもつであろうことが推定せられる。またA1と $\alpha$ -G1、 $\phi$ 、 $\gamma$ -G1との相関値が高く、1分層に止まらず結核において変動するほとんど全部の分層と高い相関を示すことから、結核におけるA1の変動は独自の生理的意義をもつものでなく、 $\alpha$ -G1、 $\phi$ 、 $\gamma$ -G1の変動に対する補償的意義を有するものではないかと考えられる。分層変動を治療前結核患者について症例別に観察しておよそ5型に分類できたがこれと臨床症状との関係を検討すると、分層変動の少ないI型は滲出型多くかつ軽症者が多い。また体温は低く微熱症例が多く赤沈も21~50 mm以下の症例が多い。II型はI型と同様滲出型が多いが病巣の広い症例が多く体温、赤沈等においても前型より重い症例が多い。 $\alpha$ -G1、 $\phi$ の変動が著明でA1、 $\gamma$ -G1の変動の少ないIII a型は病巣の性質、広さ、体温、赤沈、喀痰結核菌等の点においてII型とほぼ同様の臨床像を示した。III b型3例は分層変動極度の重症例で広汎濃厚な有空洞陰影を有し、体温、赤沈、一般状態は重篤であった。III c型は $\gamma$ -G1、A1の変動が大きく、 $\alpha$ -G1、 $\phi$ の変動の少ないかあるいはないもので混合型が過半数を占め、他は増殖型で滲出型が1例もなかつた。すなわち定型的肺癆型が大部分を占め、広汎病巣例多く重症例が多いがIII b型より着意した臨床像を示している。

Klee<sup>2)</sup>らは肺結核の蛋白像の分類を試み、 $\alpha$ -G1の著明増大があるが他グロブリン分層の増大のほとんどない初期滲出性肋膜炎が頂点に位置する滲出型蛋白像と、増殖期にある慢性活動性結核にみられ、BoeckのSarcoidにもつとも純粋にみられる $\gamma$ -G1増加型蛋白像とを両極とし、その中間に大抵の活動性結核が位するとした。な

お特殊型として低蛋白血症,  $\alpha$ -G1 著明増加の中毒性アネルギー型, 乾酪空洞性症例の  $\gamma$ -G1 極度増加型,  $\alpha$ -G1,  $\beta$ -G1 著明増加の Amyloide-Nephrose 型をあげている。蛋白像と病像より私の分類をこれと比較すると III a と Klee の滲出型, III c と Klee の  $\gamma$ -G1 増加型が相当し, 他型は両極の中間に位するものと考えられる。Wuhrmann<sup>5)</sup> は炎症時の分層変動に関係ある知見として,  $\alpha$ -G1,  $\gamma$ -G1 の同時増加が急性感染症の特徴であるとし, Winzler は急性炎症時増量するムコプロテインを  $\alpha$ -G1 中に見出し, Bauer<sup>4)</sup> らは Tillet らの肺炎菌体多糖類 C-Polysaccharid と非特異性沈澱反応を行い, 急性炎症血清中に存する Acute-Phase-Protein が  $\alpha$ -G1 に属し, その増減は  $\alpha$ -G1 総量と平行することを観察している。小関<sup>5)</sup> らも活動性肺結核に  $\alpha$ -G1 の増量を認め, Fritzhartmann<sup>6)</sup> も急性期における  $\alpha$ -G1 増加を認め, Otto Felder<sup>7)</sup>, Hans Bernd<sup>8)</sup> らも滲出傾向を有する場合に  $\alpha$ -G1 の増量を認め, 私もまたこれらとほぼ一致した成績を得た。以上の知見から結核における  $\alpha$ -G1 の増加がある場合は急性期蛋白像とみなすことができる。H. Brodhage<sup>9)</sup> によると滲出性活動性で予後悪いものは A1 著明減少,  $\alpha$ -G1  $\cdot$   $\gamma$ -G1 著明増加のものであり,  $\alpha$ -G1 分層が  $\gamma$ -G1 分層を凌駕すると予後不良であるとし, 小関<sup>5)</sup> は症状進むにつれて  $\phi$  は増加しているがこれは私の分類では III b 型に類似するものと思われる。 $\gamma$ -G1 については土屋<sup>10)</sup> らは重症になるにつれて  $\gamma$ -G1 の増加が著明になることを認め, また  $\alpha$ -G1 も同時に増加するが, ときとしてとくに重症の場合  $\alpha$ -G1 の正常値付近に止まることを報告している。また小関の同じ報告もあるがこれらは III c 型に相当するようになるに似て A1 著明減少,  $\gamma$ -G1 著明増加がみられるとしたが私の分類からみると混合型が大部分を占めている III c 型がもつとも著明であつた。 $\alpha$ -G1 については私と同様滲出型に著明増加がみられるとしている。Bruno W. Volk<sup>12)</sup> らも病気の進行とともに  $\gamma$ -G1 は増加することを認め, その他石田<sup>13)</sup>, Abraham Saifer<sup>14)</sup>, Baldwin<sup>15)</sup> らの同じような報告がある。しかし一方松田<sup>16)</sup> らのように軽症, 中等症, 重症の間に  $\gamma$ -G1 の差を認めないとするものもあるがやはり重症になるにつれて増量する傾向が認められるが病期のいかにによりそれにも差があるものと考えられる。

以上私は肺結核患者治療前の蛋白像を追求しその分類を試みたが, ほぼ前記5型に分類できこれらと臨床像との間に一定の関係を認めえた。今後治療経過を追つて蛋白像および臨床像の推移を追求し各型の蛋白像の意義について検討を加えたいと思う。

## 結 論

長期化学療法施行肺結核患者 67 例の治療前血漿蛋白電気泳動像を測定して次の結果を得た。

- 1) 治療前値は健康者に比し総蛋白量平均やや低く, A1 分層平均著明に低く,  $\gamma$ -G1,  $\alpha$ -G1,  $\phi$  平均高く,  $\beta$ -G1 はわずかに高値を示した。
- 2) 治療前分層相関係数を算出すると, A1 は  $\alpha$ -G1,  $\phi$ ,  $\gamma$ -G1 と高い負の相関があり,  $\alpha$ -G1,  $\phi$  が比較的高い正の相関を示し,  $\beta$ -G1 と  $\gamma$ -G1 が低い負の相関を示すほかに相関がみられない。

- 3) 血漿蛋白像を分層変動の程度によりおよそ次の5型に分類することができた。

- (1) 分層変動正常ないし軽度症例 15 例 (22.4%)
- (2) 分層変動中等ないし高度症例 21 例 (31.3%)
- (3) (a)  $\alpha$ -G1,  $\phi$  分層の変動があるが, A1,  $\gamma$ -G1 の変動の少ない症例 18 例 (26.9%)  
(b) 全分層変動はなほた高度で  $\phi$  変動最高度のもの 3 例 (4.5%)  
(c)  $\gamma$ -G1, A1 変動大きく,  $\alpha$ -G1,  $\phi$  の変動少ない症例 10 例 (14.9%)

- 4) 蛋白像と  $\vee$  線像との関係: I 型は滲出型, 軽症例が多く, II 型も滲出型多いが病巣の広い症例が多い。III a 型は滲出型多く病巣は II 型とほぼ同等である。III b 型は広汎有空洞濃厚陰影を有し最重症例である。III c 型は過半数が混合型であり, 広汎病巣を有する。

- 5) 蛋白像と体温との関係: I 型は微熱症例多く, II 型, III a 型は発熱者多く, III b 型は全例高熱を発し, III c 型は高熱者はあまり多くない。

- 6) 蛋白像と赤沈との関係: I 型は 1 時間値 21~50 mm 以下の症例多く, II 型は 21~50 mm 以上の者が多い。III a 型も II 型とほぼ等しい。III b 型は 100 mm 以上の者が多く最高度であり, III c 型も 51 mm 以上の高度促進者が多い。

- 7) 蛋白像と喀痰結核菌との関係: I 型, II 型とも大部分に排菌がみられ, III a 型も陽性例多くかつ多量排菌者が多い。III b 型は全例排菌量多く, III c 型は全例陽性で混合型は大部分に大量排菌を認めた。

稿を終るに当り終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜つた恩師戸塚忠政教授, ならびに種々御協力下さいました松岡正俊助教授に深甚なる謝意を表します。

## 文 献

- 1) Luetcher, T.A.: J. clin. invest., 20: 99, 1941.
- 2) a) Klee, P., Hörlein, H. und Jahnke, K.: Deutsch. med. Wschr., 77: 525, 1952.  
b) K. Jahnke und W. Scholtan: Beitr. Klin. Tbk., 104: 249, 1951.
- 3) Wuhrmann, F. und Wunderly, C.H.: Die

- Eiweiss Körper des Menschen. Beuno Schwabe, 1947.
- 4) Helmut Bauer und Dieter Seitz : Klin. Wschr., 31 : 323, 1953.
  - 5) 小関・渡辺 他 : 結核, 26 (9.10.11) : 511, 昭26.
  - 6) von Fritzhartmann : Deutsch. med. Wschr., 77 (4) : 97, 1952.
  - 7) Otto Felder : Tbk. Arzt, 6 (10) : 591, 1952.
  - 8) Hans-Bernd, Obladen : Beitr. Klin. Tbk., 112 (6) : 495, 1954.
  - 9) H. Brodhage : Beitr. Klin. Tbk., 107 (6) : 497, 1952.
  - 10) 沖中・土屋 他 : 結核, 27 (9・10・11) : 554, 昭27.
  - 11) 土屋・原沢 : 生物物理化学, 1 (3) : 161, 昭28.
  - 12) 金上 : 生物物理化学, 1 (3) : 171, 昭28.
  - 13) Bruno W. Volk, Abraham Saifer, Linden E. Johnson & Irwin Oreskes : Am. Rev. Tbc., 67 (3) : 299, 1953.
  - 14) 石田・五味 他 : 日内会誌, 41 (5) : 212, 昭27.
  - 15) Abraham Saifer, Irwin Oreskes & Bruno W. Volk : Am. Rev. Tbc., 70 (2) : 334, 1954.
  - 16) R.W. Baldwin et al. : Am. Rev. Tbc., 68 (3) : 372, 1953.
  - 17) 松田・富田 : 結核, 24 (9・10) : 329, 昭24.