

再発消化器癌症例の免疫能の検討

千葉大学第1外科

藤本 茂 橋川 征夫 石神 博昭
呉 正信 雨宮 邦彦 大山 欣昭
遠藤 文夫 奥井 勝二

FURTHER INVESTIGATIONS ON IMMUNOLOGIC STATUS OF PATIENTS WITH RECURRENT GASTROINTESTINAL CANCER

Shigeru FUJIMOTO, Yukio KITSUKAWA, Hiroaki ISHIGAMI, Masanobu KURE,
Kunihiko AMEMIYA, Yoshiaki OHYAMA, Fumio ENDOH and Katsuji OKUI

The First Department of Surgery, School of Medicine, Chiba University

再発消化器癌症例の非特異的免疫能を、多(遠隔)臓器再発、切除不能腹腔内再発、切除可能腹腔内再発に分けて検討した。Tリンパ球は遠隔再発で減少し、PHAとCon Aによるリンパ球幼若化反応も病勢の進行に伴い漸減した。一方、IgG-Fc R⁺ T細胞は腹腔内再発では著増したが、遠隔転移の場合は逆に著減したことが注目された。さらに、末梢血中の単球は腹腔内再発では正常範囲であるのに対し、遠隔転移では著しく増加した。 α -FPは胃癌大腸癌の再発の指標としては不適當であるが、CEAは大腸癌の再発の際の良い指標となる。血清中抑制因子の1つである immunosuppressive acidic protein は担癌体の重症度とほぼ平行して上昇した。

索引用語：再発消化器癌，非特異的免疫能，IgG-Fc R⁺ T細胞，Immunosuppressive acidic protein

緒 言

担癌体の免疫能が健常人より低下していることは良く知られており、その多くの免疫学的指標を score 化することによって免疫能をより適確に把握し得ることを先に報告した¹⁾。さらに、消化器癌術後再発症例の特異的・非特異的免疫能あるいは血清中の免疫抑制因子などを術後経時的に追跡し、その変動の開離などについて検討した²⁾。しかし、われわれ臨床医の扱う術後再発症例は、病態生理学的立場より見て——特に消化器癌の場合——大きな差異を有していることが多いので、再発症例を1つの範疇に包含することは、免疫学上の検索結果に矛盾を見出すことが少なくない。以上より、本報においては消化器癌再発症例を細分し——(1) 腹腔内臓器に転移を有すると共に遠隔転移を認めた症例、(2) 再発が腹腔内に限定しているにも拘らずその再発形式より見て手術適応が認められず、制癌剤の全身投与以外に治療方法のない症例、(3) reductive surgery など何らかの手術

適応が認められる腹腔内再発症例——これら各症例の非特異的免疫能を主に検討した。

対象症例ならびに検索方法

対象は消化器癌17例(胃癌12例、大腸癌4例、膵癌1例)であり、年齢は58.6±12.2歳(平均値±標準偏差)である。遠隔(多臓器)転移あるいは再発を有する6症例(胃癌3例、大腸癌2例、膵癌1例)の平均年齢は54.7±13.3歳であり、切除不能再発5症例(胃癌4例、大腸癌1例)のそれは62.3±6.5歳、切除可能再発6症例(胃癌5例、大腸癌1例)は60.8±12.4歳であるので、これら3群間の年齢構成に有意差は認められない。対照は健常人24名(平均年齢46.9±13.3歳)である。

遠隔転移群の6例は全例死亡しており、その検索期日は死亡の8~10週間前である。切除不能再発群の5例中4例は死亡している。切除可能再発群6例は全例姑息的に再手術を施行し得た3~5週間前の成績であり、現在6例全例生存中である。

検索項目は末梢Tリンパ球, IgG-Fc R⁺ T細胞, monocyte, 血清 CEA, 血清 α -fetoprotein (以後 α -FP), PHA による末梢リンパ球幼若化 (PHA-induced lymphoproliferative—PHA-LP—) 反応, Con A-LP 反応と Immunosuppressive acidic protein (IAP と略) である. Tリンパ球は矢田・橋の方法³⁾により測定し, IgG-Fc R⁺ T細胞は新保・矢田ら⁴⁾の変法により測定した. 略記すれば末梢リンパ球100 μ l (5 \times 10⁶/ml) に, 家兎 IgG 抗体感作ニワトリ赤血球液100 μ l (1 \times 10⁸/ml) を加え, 4 $^{\circ}$ C, overnight 静置後上清を除去する. 次いで, 胎児牛血清に浮遊せしめたヒツジ赤血球100 μ l (1 \times 10⁷) を加えて 4 $^{\circ}$ C, 6時間静置した後, double-rosette forming cell (IgG-Fc R⁺ T細胞) を鏡検により測定し, 末梢リンパ球とTリンパ球数より算定した. また, 末梢血中 monocyte は同一検者による末梢血液像より算定した. 血清中の CEA と α -FP は同時に採血した血液より, それぞれ two-step sandwich 法と二抗体法による RIA により測定した.

PHA-LP と Con A-LP 反応はすでに報告した方法⁵⁾である. PHA と Con A はそれぞれ Difco Laboratories と Sigma Chemical Co. のものを10 μ g/ml の最終濃度として15% AB 血清加 RPMI-1640 培地と Falcon あるいは Nunc microtest 用 plate (flat bottom) を用いて, 5 \times 10⁴/well のリンパ球濃度に調整した. 72時間培養し harvest 8時間前に ³H-TdR 0.5 μ Ci/well を添加, Wellac 1215 Rack Beta liquid scintillation counter により ³H-TdR 放射活性を測定した. IAP の測定は田村らの方法⁶⁾に準じた一元放射免疫拡散法により前報⁷⁾のように行った. 成績の比較検討は Student's t 検定を用いた.

成 績

1. Tリンパ球

図1は対象とした3群のTリンパ球数であり, 遠隔転移群は $t=4.541$, $p<0.001$ をもって正常値より有意に低下している. 一方, 切除不能再発群, 切除可能再発群と正常値の間の差はそれぞれ $p<0.4$, $p<0.9$ であり, 差を有していない.

2. IgG-Fc R⁺ T細胞

IgG-Fc R⁺ T細胞は図2のようであり, 切除不能再発群は $p<0.005$ ($t=3.623$) をもって異常高値を示し, 切除可能再発群も同様に ($t=3.077$, $p<0.005$) 異常高値を示したのに対し, 遠隔転移群は逆に $t=2.111$, $p<0.05$ をもって正常群より有意低値を示した. さらに, 切

図1 再発消化器癌症例のTリンパ球数
図中の各コラムと縦線は平均値と標準偏差を, 点の範囲は対照群の平均値土標準偏差を示す.

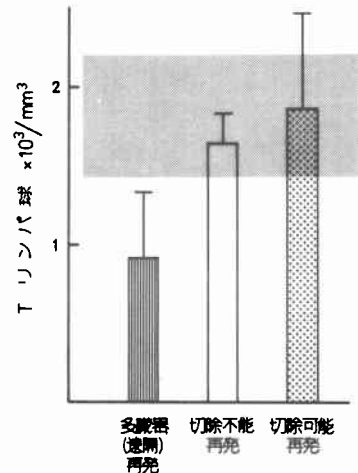
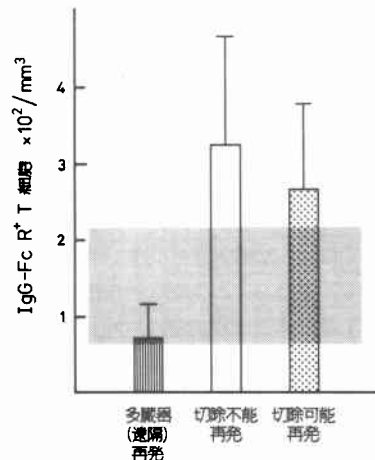


図2 再発消化器癌症例の IgG-Fc R⁺ T細胞数
図中の各コラムと縦線は平均値と標準偏差を, 点の範囲は対照群の平均値土標準偏差を示す.



除可能再発群あるいは切除不能再発群と遠隔転移群間には, 共に $p<0.01$ において遠隔転移群が有意低値を示した.

3. 単球

図3は monocyte の比較であるが, 遠隔転移群は $p<0.001$ ($t=4.757$) をもって正常値より有意高値を示し, また, 切除不能再発群と切除可能再発群に対してもそれぞれ $p<0.005$, $p<0.001$ をもって高値を示した. 一方, 切除不能再発群と切除可能再発群は正常値と有意差は認

図3 再発消化器癌症例の末梢血中単球数
 図中の各コラムと縦線は平均値と標準偏差を、点
 の範囲は対照群の平均値±標準偏差を示す。

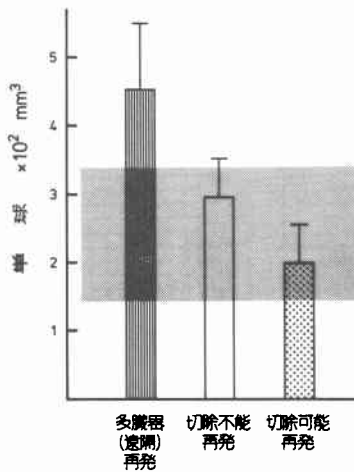
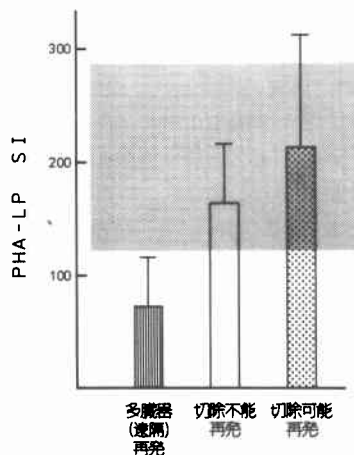


図4 再発消化器癌症例の PHA によるリンパ球幼
 若化反応

図中の各コラムと縦線は平均値と標準偏差を、点
 の範囲は対照群の平均値±標準偏差を示す。



めなかった。

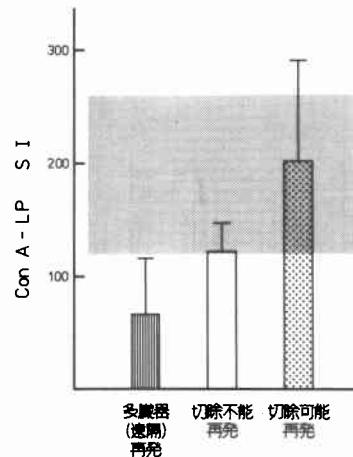
4. PHA-LP 反応

切除可能再発群と切除不能再発群は共に正常値と差
 を示さない(図4)。遠隔転移群は正常値に較べて $p < 0.005$ ($t=3.745$) において有意減を示し、さらに切除
 可能再発群と切除不能再発群に対しても、それぞれ $p < 0.02$ ($t=2.979$), $p < 0.05$ ($t=2.613$) にて有意に減少
 している。

5. Concanavalin A-LP 反応

図5 再発消化器癌症例の Concanavalin A による
 リンパ球幼若化反応

図中の各コラムと縦線は平均値と標準偏差を、点
 の範囲は対照群の平均値±標準偏差を示す。



Con A-LP 反応の比較は図5のようである。正常値
 に対して切除可能再発群 ($p < 0.6$) と切除不能再発群
 ($p < 0.2$) は差を有さないが、遠隔転移群は正常値に比
 べて $p < 0.005$ をもって低値を示し、また、切除不能再
 発群と比べても $p = 0.10$ において低値を示した。

6. CEA と α -FP

対象17症例中大腸癌症例は4例であり、全例 15.4~
 55.7ng/ml の CEA 値を示している。一方、胃癌症例中
 切除不能再発群と切除可能再発群に入る9例は図6のよ
 うに全例正常範囲内であるが、遠隔転移を有する胃癌
 3例中2例に異常高値 (13.4ng/ml, 23.5ng/ml) を示し
 した。これら2例は共に肝転移巣を有していたが、検索時
 期における GOT, GPT, AIP, bilirubin 値などは正常範
 囲内であった。膵癌の1例の血清 CEA は58.7ng/ml で
 あり、GOT, GPT, AIP は正常値であるが、total bilirubin
 は0.9mg/dl であり direct bilirubin は0.4mg/dl で
 あった。また α -FP は正常値を示した。

α -FP は図7のように切除可能再発群と切除不能再
 発群では全て正常値であるが、遠隔転移群中 CEA 高値を
 示した胃癌2例が、38.5ng/ml, 31.2ng/ml と軽度の上昇
 を示した。

7. IAP

対象とした3群の IAP 値は図8のようであり、正常
 値に比べて遠隔転移群 ($p < 0.0001$, $t=14.270$), 切除不
 能再発群 ($p < 0.001$, $t=7.435$), 切除可能再発群 ($p <$

図6 再発消化器癌症例の血中 CEA 値

図中の各コラムと縦線は平均値と標準偏差を、点の範囲は対照群の平均値±標準偏差を示す。*は1例の測定値であり、多臓器再発群中の大腸癌は大腸癌2例と肺癌1例のそれらである。

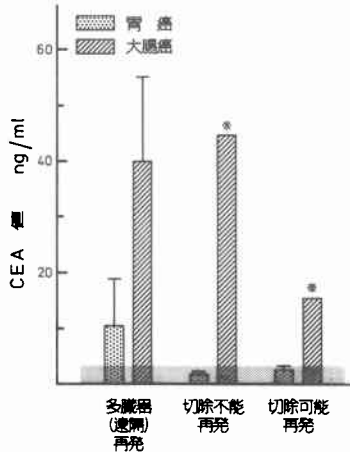
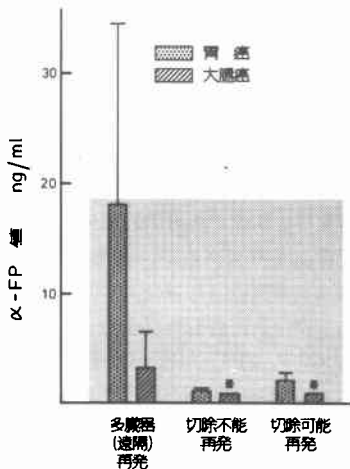


図7 再発消化器癌症例の血中 α -FP 値
図中の詳細は図6に同じ。



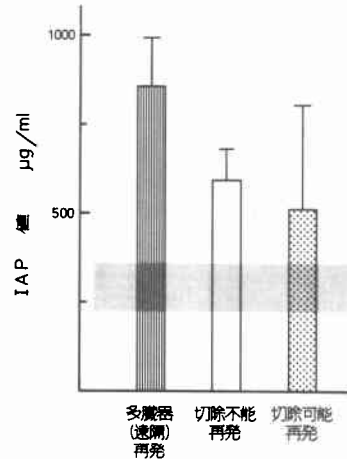
0.005, $t=3.145$) 共に有意高値を示している。さらに遠隔転移群は切除不能再発群と切除可能再発群に対して、それぞれ $p<0.02$ ($t=3.110$), $p<0.05$ ($t=2.532$) をもって有意に高い値を示した。しかし、切除不能と可能的再発群間には有意差を認めなかった ($p<0.7$)。

考 察

著者ら⁹⁾が先に消化器癌再発症例の免疫学的指標を検討した際、IgG-Fc R⁺ T細胞の変動がTリンパ球のそれ

図8 再発消化器癌症例の immunosuppressive acidic protein 値

図中の各コラムと縦線は平均値と標準偏差を、点の範囲は対照群の平均値±標準偏差を示す。



に比べて症例間での開離が大きく、また plant mitogen によるリンパ球 LP 反応の消長もさらに検討すべき多くの問題を有していることが判明した。その原因の1つとしては冒頭に述べたように、消化器癌の場合臨床再発として把握している症例は、他の造血臓器を含めた悪性腫瘍に較べて特に胃癌では tumor behavior が多彩である⁹⁾ため、その再発形式も種々であり、病態生理学的に解析がより複雑である場合が多いためであろうと思われる。以上より本報においては17例の再発症例を、(1) 腹腔内臓器への転移と共に腹腔外への再発・転移を有する症例、(2) 再発は腹腔内に留まっているがその再発形式より再手術が不可能であった症例、(3) 再発巣を姑息的に切除し得た症例に分類した。遠隔転移群6例は全例肝転移を有すると共に5例は肺転移を認め、また、剖検し得た2例中1例はリンパ節の遠隔転移を有し、他の1例は全身への転移を有していた。切除不能再発群5例中部検例はない。

本論文の遠隔転移群6例中正常範囲のTリンパ球数を示した症例は1例のみであるのに対し、切除可能再発群中正常範囲以下のTリンパ球数は1例のみである。また、南¹⁾は初回手術の消化器癌症例を臨床病期分類に従って分けた際、Tリンパ球は stage I, II, III, IVでは対照群と有意差を有せず、切除不能症例の場合に初めて対照群、stage I, IIより有意に低下したことを報告しており、今回の成績と一致していると言える。

これに対して IgG-Fc R⁺ T 細胞は図2のような変動を示しており、遠隔転移を有する症例全例の有意低値を認め、一方、他の2群は正常値より有意に高値を示した。前報を含めた「担癌体の免疫能」の解析において、重症癌患者の IgG-Fc R⁺ T 細胞は増加しており¹⁾²⁾⁴⁾¹⁰⁾、その異常高値は恐らく suppressor T 細胞の増加と推定して来た。しかし、そのような範疇に入る症例は消化器癌では図2のように、病変が腹腔内に限局している場合であって、腹腔外に及んだ場合は却って IgG-Fc R⁺ T 細胞は著明に減少しており、これは T リンパ球数、PHA あるいは Con A による LP 反応が、より重症になるにつれて漸減していることと異っている。

PHA と Con A は T リンパ球の多くの subset の幼若化反応を惹起するので、これらの消長が図1、4、5のように T リンパ球の増減に平行するのは当然と考えられる。一方、IgG-Fc R⁺ T 細胞は suppressor と killer T 細胞であると言われているので、切除不能と可能再発症例の異常高値の理由の1つは suppressor T 細胞の増加と推定される。南¹¹⁾は消化器癌の根治手術後に IgG-Fc R⁺ T 細胞の低下を認め、これが suppressor T 細胞の低下のためと報告しており、この推定を裏付けたものと言える。また、本稿における切除可能再発例6例は再発巣の姑息切除後に IgG-Fc R⁺ T 細胞の減少を見ているので、前記の推定は略々間違い無いと思われる。一方、遠隔転移群の IgG-Fc R⁺ T 細胞の著減の原因は以下のように考えている。宮崎¹²⁾¹³⁾らは消化器癌組織より抽出した tumor-associated antigen (TAA と略) による amplifier T 細胞の幼若化反応が特異的免疫能の反映したものであることを確認し、それに関して屢々報告したが、切除可能の進行癌とは逆に切除不能進行癌症例では早期癌症例と同様その幼若化反応が見られなかった。この原因としては TAA の血中抗原量が多過ぎるため、リンパ球そのものが TAA に対して tolerance の状態になってしまうことと、進行癌症例では非特異的な免疫能が低下するために癌特異的免疫能も共に低下する故と推定した。この進行癌症例リンパ球の TAA に対する無反応化即ち amplifier T 細胞の低あるいは無反応性は killer T 細胞、suppressor T 細胞への分化を抑制するので、IgG-Fc R⁺ T 細胞の減少として表出され、これは進行癌に特有の一般的免疫能の低下と相俟ってその減少を一層助長したものと推定している。以上の推察と図2、4、5より消化器癌再発症例において、IgG-Fc R⁺ T 細胞が正常値あるいはそれ以上であり PHA-LP と Con A-LP が正

常範囲内にある場合癌組織はまだ腹腔内にあり、再手術し得る可能性の高いものと考えられた。

単球は血中にある macrophage であるが、van Furth¹⁴⁾ は骨髄の幹細胞より Monoblast→Promonocyte→Monocyte→Macrophage への分化を示している。macrophage は組織中血中を問わず共に貪食能を持ち、その相手としては抗原、ウィルス、細菌、化学物質、破壊された組織あるいは細胞の他、代謝産物としての鉄、lipid、蛋白質など非常に多岐に亘っている。そのため、悪性腫瘍などの抗原情報により幼若化を起し、これを攻撃する T リンパ球にとって不可欠のものであり、この内の1つとして lymphocyte-activating factor が挙げられている。さらに、macrophage 自身は T リンパ球を介さないで腫瘍細胞に対する cytotoxicity をも持っている。以上より、一般的に細胞性免疫能と単球数は平行関係にあると考えられる。図1、2、4、5より消化器癌末期において細胞性免疫能の低下は明らかであるが、単球はこれに反して図3のように遠隔転移群で著増しており逆の関係を見せている。Fernbach, Herberman ら¹⁵⁾は murine sarcoma virus 由来の腫瘍を移植した C57Bl/6 mouse の脾 macrophage はリンパ球混合反応 (MLR) を著明に阻害し、またその担癌マウスの血清も MLR を阻害しており、また、同一実験系マウスの脾 macrophage が PHA-induced LP 反応 (killer T 細胞) の suppressor 細胞と同一のものであると報告している。さらに、Veit & Feldman¹⁶⁾ は担癌ラットの脾 macrophage が MLR, mixed lymphocyte-tumor cell reaction を阻害したことを観察している。以上より、担癌末期における macrophage は非担癌体の場合とその作用を異にするのかもしれないが、macrophage そのものの検討が T リンパ球程為されていないので、あるいは macrophage にも T リンパ球のように種々の機能をもつ幾つかの subset があり、それが宿主の状態と関連を保ちつつ、宿主の免疫状態に応じた subset が機能を営んでいると言う推測も可能かも知れない。いずれにせよ、担癌末期において血中の macrophage は増加をしており、これは細胞免疫学的に宿主に負に働いている可能性が大きい。さらに、増大した腫瘍組織により破壊された正常組織あるいは癌末期に登場するであろう異常な代謝産物などの処理に当たっているのかもしれない。

大腸癌組織内 CEA 量あるいはその全 CEA 量と血中 CEA 値が相関を有することを先に著者ら¹⁹⁾は報告したが、一方、宮崎ら²⁰⁾は胃癌組織内 CEA 量あるいはその

全 CEA 量と血中 CEA 量とは相関のないことを認めている。胃癌組織と健常胃粘膜組織との CEA 含量が略 3 : 1²⁰⁾であるのに対し、大腸癌の場合は 30 : 1¹⁹⁾であり、さらに胃癌と大腸癌組織内 CEA 量は後者の方が多し。以上より、胃癌の場合は癌組織内全 CEA がそれ程多くないので、健常小腸・大腸粘膜組織内に存在する全 CEA 量をそれ程凌駕することが出来ないため、胃癌の場合前記の結果になったものと推測している。本報の成績でも再発大腸癌では図 6 のように 4 例が血中 CEA の異常高値を示しており、また大腸癌に次いで組織内 CEA の高いと言われている膵癌の 1 例も約 60ng/ml の血中 CEA 値を有していることは、悪性腫瘍内全 CEA 量の如何が——血中 CEA の分解は肝で行われるため肝機能障害のある場合はより高値をとる可能性がある——血中 CEA 値を左右するものと解される。本報の対象胃癌 12 例中血中 CEA の高値を示した 2 例は 31.2ng/ml, 38.5ng/ml の α -FP 値であり、正常値上限の約 2 倍の測定値である。2 例は共に死後剖検と手術時に採取した癌組織内 α -FP の定量を行っていないので、胃癌組織内の α -FP が血中へ遊出したものか、消化器癌の肝転移時に時として見られる血中 α -FP の上昇であるのか決定は難しい。

IAP は 1977 年の松田ら²¹⁾以来多くの報告があるが、著者ら⁷⁾も IAP が消化器癌症例の術後の monitoring として役立つことを報告しており、本報においても IAP が血清中の免疫抑制因子として担癌体が重症になるに比例して増加することが確認された。

結 語

再発消化器癌 17 例の検討により

1. T リンパ球数は多臓器遠隔転移を有する再発症例では著減する。
2. IgG-Fc R⁺ T 細胞は腹腔内に再発が留っている場合は著増するが、多臓器遠隔再発例では著明に減少した。
3. 単球は逆に多臓器再発症例で著増したが、
4. PHA によるリンパ球幼若化反応は再発の重症度に比例して低下し、Con A の場合も同じ消長を見た。
5. CEA と α -FP は胃癌の場合再発の指標としては不適であるが、大腸癌では CEA は再発の良い指標となり得る。
6. IAP は胃癌と大腸癌の再発の指標として適している。

文 献

- 1) 南 智仁, 藤本 茂, 高橋 誠ほか: 胃癌症例の免疫学的検討—免疫学的指標とその Score 化—。日癌治会誌 16: 422—432, 1981.
- 2) 藤本 茂, 石神博昭, 南 智仁ほか: 免疫学的指標より見た消化器癌再発症例の検討。癌と化学療法 8: 936—943, 1981.
- 3) 矢田純一, 橋 武彦: ヒトリンパ球 subpopulation の分別, ヒツジ赤血球結合性リンパ球と補体結合性リンパ球の証明法。免疫実験操作法 A, 金沢, 日本免疫学会, 1975, p. 451—454.
- 4) 新保敏和, 矢田純一, 中川俊郎ほか: ヒト IgG-Fc receptor 陽性 T リンパ球の検出法と各種疾患における変動。臨床免疫 9: 141—145, 1977.
- 5) 石神博昭, 藤本 茂: 胃癌患者免疫の抑制機序について。日消外会誌 13: 837—842, 1980.
- 6) 田村啓二, 松田好史, 北目文郎, 石田名香雄: 癌患者血清中の免疫抑制酸性蛋白 (IAP) の定量法。医学のあゆみ 105: 668—670, 1978.
- 7) 南 智仁, 藤本 茂, 石神博昭ほか: 消化器癌患者の Immunosuppressive Acidic Protein (IAP) に関する検討。癌の臨床 26: 1560—1565, 1980.
- 8) 藤本 茂, 南 智仁, 石神博昭ほか: 消化器癌症例における免疫抑制酸性蛋白 (IAP) に関する検討—とくに細胞性免疫学的指標との相関について—。癌の臨床 27: 222—226, 1981.
- 9) Horn, R.C. and Fine, G.: Alimentary tract. In: Pathology. vol 2. 7th edition. Edited by WAD Anderson & LM Kissane. Saint Louis, The CV Mosby Co., 1977, p. 1307—1309.
- 10) 新保敏和, 矢田純一, 中川俊郎ほか: 悪性固型腫瘍患者における IgG-Fc リセプター陽性 T 細胞の意義について。臨床免疫 9: 487—493, 1977.
- 11) 南 智仁: 消化器癌症例における手術前後の免疫学的指標の動態と免疫賦活剤の影響。日癌治会誌, 16: 1248—1256, 1981.
- 12) 宮崎 勝, 藤本 茂, 高橋 誠ほか: 可溶性 Tumor-Associated Antigen による消化器癌患者の特異的免疫能の評価。癌の臨床 25: 290—294, 1979.
- 13) 宮崎 勝, 藤本 茂, 橋川征夫ほか: 癌患者における腫瘍特異的リンパ球反応—癌進行度との関係および腫瘍切除の影響について—。臨床免疫 11: 149—156, 1979.
- 14) Van Furth, R.: Classification of mononuclear phagocytes. In: Activation of macrophages. Edited by WH Wagner & H Hahn. Amsterdam, Excerpta Medica 1974, p. 73—76.
- 15) Levy, M.H. and Wheelock, E.F.: The role of macrophages in defense against neoplastic dis-

- ease. In: *Advances in Cancer Research*, vol 20. Edited by G Klein & S Weinhouse. New York, San Francisco and London, Academic Press, 1974, p 131—163.
- 16) Fernbach, B.R., Kirchner, H., Bonnard, G.D. and Herberman, R.B.: Suppression of mixed lymphocyte response in mice bearing primary tumors induced by murine sarcoma virus. *Transplantation* **21**: 381—386, 1976.
- 17) Kirchner, H., Muchmore, A.V., Chused, T.M., et al.: Inhibition of proliferation of lymphoma cells and T lymphocytes by suppressor cells from spleens of tumor-bearing mice. *J. Immunol* **114**: 206—210, 1975.
- 18) Veit, B.C. and Feldman, J.D.: Altered lymphocyte functions in rats bearing syngeneic Moloney sarcoma tumors. *J. Immunol.* **117**: 646—655, 1976.
- 19) Fujimoto, S. and Kitsukawa, Y.: Further investigations of immunoreactive carcinoembryonic antigen (CEA) in colorectal cancer patients—with particular emphasis on the correlation between immunoreactive CEA levels in tissue, feces and blood— *Jpn. J. Surg.* **11**: 27—32, 1981.
- 20) 宮崎 勝, 藤本 茂, 橋川征夫ほか: 胃癌患者における組織内 Carcinoembryonic antigen (CEA) 値の検討—とくに血中 CEA 値および腫瘍組織像との関連について—, *癌の臨床* **25**: 1470—1474, 1979.
- 21) 松田好史, 本木宏昭, 北目文郎ほか: 担癌マウス血清中に見出された免疫抑制活性を示す酸性蛋白, *医学のあゆみ* **102**: 747—749, 1977.