

## 頭蓋内疾患（特に脳腫瘍）患者髄液の免疫電気泳動的研究

京都大学医学部脳神経外科教室（指導：半田 肇教授）

田 中 衛

〔原稿受付：昭和41年6月30日〕

Immunoelectrophoretic Study of Cerebrospinal Fluid Proteins  
in Patients with Intracranial Disorders especially  
with Brain Tumors

by

MAMORU TANAKA

From the Department of Neurosurgery, Kyoto University Medical School  
(Director: Prof. Dr. HAJIME HANDA)

The study of normal human cerebrospinal fluid by immunoelectrophoretic technique was first undertaken by GAVRILESCO and co-workers. They found only 12 of the 16 to 18 proteins which could be demonstrated in normal human serum. Since then many workers have carried out detailed investigations of cerebrospinal fluid proteins from normal person as well as from patient with various diseases of central nervous system.

SVENNILSON et al. (1961) and SOMEDA (1964) reported that pathologic proteins (large-molecular serum proteins) which were not demonstrated in normal cerebrospinal fluid could be found very frequently from patients with brain tumor. They suggested that the demonstration of these serum proteins in cerebrospinal fluid was useful for diagnosis of the brain tumors.

Cerebrospinal fluid samples taken from 100 cases of intracranial tumors were analysed by immunoelectrophoresis. The purpose of the present investigation is to know whether or not the pattern of these large-molecular serum proteins appearing in CSF may correlate to the type and location of brain tumor and to discuss diagnostic value of those findings. The cases of brain tumors in this study are summarized in Table 1.

The cerebrospinal fluid samples obtained by lumbar and/or ventricular puncture were used. These samples were immediately centrifuged at 3000 g for 20 minutes and were concentrated by dialysis against 30 to 40 per cent of arabic gum in veronal buffer. The final concentration of the samples was 6 to 8 gm per 100 ml. Immunoelectrophoresis was performed by modified SCHEIDEGGAR technique. Polyvalent antisera against human serum proteins were obtained by immunizing rabbits with pooled normal sera and FREUND's complete adjuvant.

In this study, special attention was paid to the following proteins:  $\alpha_2$ -macroglobulin ( $\alpha_2M$ ),  $\beta_1$ -lipoprotein ( $\beta_1-L$ ), IgA ( $\beta_2A$ -globulin,  $\beta_2A$ ), IgM ( $\beta_2$ -macroglobulin,  $\beta_2M$ ), and marked anterior  $\gamma$  and transferrin-II.

The results were as follows: Gliomas (Table 2). In cases of glioblastoma, oligo-

dendrogloma or ependymoma appearance of the pathologic proteins such as  $\alpha_2$ -M,  $\beta_1$ -L, IgA, IgM, marked anterior  $\gamma$  and disappearance of transferrin-II were highly recognized either in lumbar or ventricular CSF. On the other hand, in cases of astrocytoma and medulloblastoma only  $\alpha_2$ -M and  $\beta_1$ -L were found in lumbar, but not in ventricular CSF.

Meningiomas (Table 3). Occurrence of pathologic proteins in CSF was also noted in almost all cases of meningioma group, but the number of pathologic precipitation lines was less compared with those of glioma groups.

Pituitary adenomas (Table 4). Four cases of pituitary adenoma showed a relatively normal pattern and the other 7 cases many of which revealed suprasellar or hypothalamic extension of the tumor contained pathologic proteins considerably in lumbar CSF.

Craniopharyngiomas (Table 5). In all cases pathologic proteins were demonstrated in lumbar CSF. In ventricular CSF, however, there were only  $\alpha_2$ M and  $\beta_1$ L.

Pineal tumors (Table 6). Occurrence of pathologic proteins were frequently noted in both lumbar and ventricular CSF.

Metastatic tumors (Table 7). Many pathologic proteins were found in both lumbar and ventricular CSF.

Cerebellopontine angle tumors (Table 8). Pathologic proteins were markedly demonstrated in lumbar CSF as in cases of glioblastoma. To the contrary, they could not be found in ventricular CSF.

From results mentioned above, it may well be concluded as follows:

- 1) Pathologic proteins appeared more markedly in CSF of patients with intracerebral tumors than that of patients with extracerebral tumors.
- 2) Distinct difference was recognized between convexity or parasagittal meningioma groups and basal meningioma groups such as olfactory, parasellar or sphenoidal ridge meningiomas. More pathologic proteins were demonstrated in CSF of the latter than that of the former. It seems to be noteworthy that pathologic proteins appeared very frequently and strongly in cerebrospinal fluid samples of patients with other basal tumors such as craniopharyngiomas and acoustic tumors.
- 3) Pathologic proteins were highly demonstrated in cases of glioblastomas or metastatic tumors which strongly destroyed cerebral tissue. To the contrary they were not found or scarcely found in cases of astrocytomas and medulloblastomas which did not destroy much of cerebral tissue.
- 4) No distinct correlation was found between appearance of pathologic proteins in cerebrospinal fluid and cerebrospinal pressure.
- 5) Some interrelationship was found between increased total protein concentration and numbers of the pathologic protein in cerebrospinal fluid.
- 6) Generally speaking pathologic proteins were found much more in lumbar CSF than in ventricular CSF. In cases of cerebral tumors, especially those in or around the lateral ventricle or third ventricle many pathologic proteins were noted in ventricular CSF as well as in lumbar CSF. To the contrary, in cases of posterior fossa tumors including cerebellar or fourth ventricle tumors or acoustic tumors, pathologic proteins were highly demonstrated in lumbar CSF but not in ventricular CSF. These results suggest that pathologic proteins which appear in CSF in the posterior fossa can not reach the lateral ventricle against natural cerebrospinal flow.

## 〔I〕 緒 言

免疫電気泳動法<sup>19)</sup>による髄液蛋白の研究は、1955年すでに Gavrilescoら<sup>16)</sup>によつて行なわれているが、その後、正常髄液ならびに病的髄液蛋白に関し、かなりの報告を見ている<sup>3)4)10)15)20)27)30)34)</sup>。

Svennilson, E., Dencker, S. J., and Swahn, B.<sup>33)</sup>、染田<sup>30)</sup>は脳腫瘍の際に、正常髄液には普通存在しない血清由来の large-molecular serum protein が、髄液中にあることを証明し、特にその出現の頻度の高いことより、脳腫瘍の補助的診断の価値があることを示唆している。そこで著者は、これらの large-molecular serum protein (以下異常蛋白)の出現の動向が、脳腫瘍の種類、部位によつて、どの様な差異を示すかを分析し、沈降線の変動による診断的意義を検討する目的で、100例の脳腫瘍患者の髄液に免疫電気泳動を行なつた。100例のうち、大部分の症例は、手術的ならびに組織学的に診断の確認されているものである。

## 〔II〕 実験方法

1) 髄液の採取 腰椎穿刺または脳室穿刺により得た髄液を可及的速やかに遠沈を行ない、上清を分離した。この際、血液の混入した髄液は廃棄した。

2) 髄液蛋白量の測定 Biuret により、波長 560 m $\mu$ にて Erma の分光比色計を用いて測定した。

3) 髄液の濃縮 透析法で行ない、透析膜にはVisking の cellulose tubing、透析外液はペロナール緩衝液 (pH : 8.2,  $\mu$  : 0.05) にアラビアゴムを30~40%に溶解したものを用いた。髄液を透析膜囊に入れ氷室中で18~20時間透析外液中で濃縮し、次いで冷却したペロナ

ール緩衝液に入れて、約30分間透析し、濃縮後の蛋白濃度が6.0~8.0gm/dlとなる様にした。

4) 免疫電気泳動法 Sheidegger の微量法に基く変法<sup>28)</sup>により、あらかじめ0.5%の寒天液で coating を行つた5.2 $\times$ 7.6cmのスライドガラスに6 mlの1.25%に溶解した寒天液を固まらせ、約1 mm厚の寒天薄膜を作る。Fig. 1の如き4つの孔とその間に3本の溝を作る。通常両端の孔には血清を、中2つの孔には濃縮髄液を入れ、そして1.6 mA/cmの定電流にて2時間泳動を行い、泳動後真中の溝には、人血清に対する家兎抗血清 No. 82を0.13ml、両端の溝には同 No. 59を0.13ml入れ、湿箱中に室温で放置し、48時間沈降線の出現を観察し、そのあと生食水にて2~3日間未反応の蛋白を洗い流し、沈降線を写真に記録したのち乾燥し、Sudanblack B<sup>7)</sup>と Azocarmin B<sup>26)</sup>による二重染色を行つた。

5) 抗血清 人血清に対する抗血清、成熟家兎に1週1回正常人血清1 mlを Freund の complete adjuvant と共に筋注し、初回免疫より8~10週後、二次感作として血清1 mlを隔日に2日静注し、最終免疫より6日目に全採血を行つて、血清を分離した。このうち最も多くの沈降線を形成した No. 59とリボ蛋白に対する抗体価の高いNo. 82を実験に使用した。尚沈降線  $\alpha_2M$ ,  $\beta_1L$ ,  $\beta_2M$  (IgM) の同定には、Behringwerke製の specific rabbit antiserum を用い、 $\beta_2A$  (IgM) は沈降線の位置ならびに combined diffusion test<sup>3)</sup> により同定した。

Immunoglobulin についての名称は、1964年のWHOの提唱<sup>29)</sup>に従い、 $\gamma$ -globulin は IgG,  $\beta_2A$ -globulin は IgA,  $\beta_2$ -macroglobulin は IgM と記載する。

6) 着目した沈降線 (Fig. 2) (Fig. 3) 全人血清

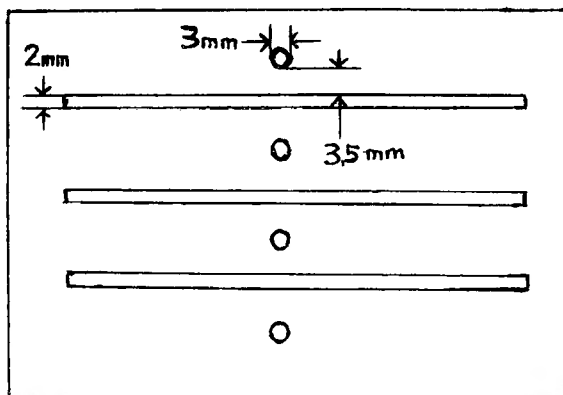


Fig. 1

で免疫した家兎抗血清で沈降線を調べた場合、正常髄液に存在しない蛋白として、Dencker<sup>10)</sup> らは、 $\alpha_1$ -lipoprotein B,  $\alpha_2$ -macroglobulin,  $\beta_1$ -lipoprotein,  $\beta_2$ A-globulin,  $\beta_2$ B-globulin,  $\beta_2$ -macroglobulin, fibrinogen,  $\gamma$ X (CRP), transferrin の血清型および  $\gamma$ -globulin の沈降線のうち、最も陽極側の部の増加、即ち marked anterior  $\gamma$  を記載しているが、著者は上記のうち沈降線の確認出来た  $\alpha_2$ M,  $\beta_1$ L, IgA ( $\beta_2$ A), IgM ( $\beta_2$ M), anterior  $\gamma$  更に transferrin の型にも注目し、之等の蛋白の出現度を検索した。

以下簡単に各蛋白についてその特徴を記載する。

$\alpha_2$ -macroglobulin ( $\alpha_2$ M) 分子量846,000の糖蛋白で正常髄液中にも低濃度で存在し<sup>9)</sup>,  $\alpha_2$ M に対する特異抗血清を用いると、全例に示されることが証明されている<sup>30)</sup>。全人血清に対する家兎抗血清で調べた場合、正常髄液中には普通沈降線は認められないか、または極めて弱く、血清型の著明な沈降線は病的髄液のみ出現する<sup>9)30)</sup>。

$\beta_1$ -lipoprotein ( $\beta_1$ L) 分子量1300,000のリポ蛋白で、血清には多量に存在するが、正常髄液には全く見られない。染田<sup>30)</sup>は特異抗血清を用いて、double diffusion test を行ない、その結果、この蛋白が病的髄液にのみ

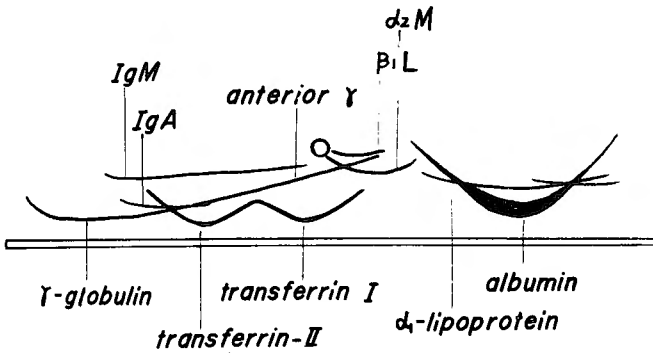


Fig. 2 Pathologic proteins in cerebrospinal fluid (top) specially studied in this paper.

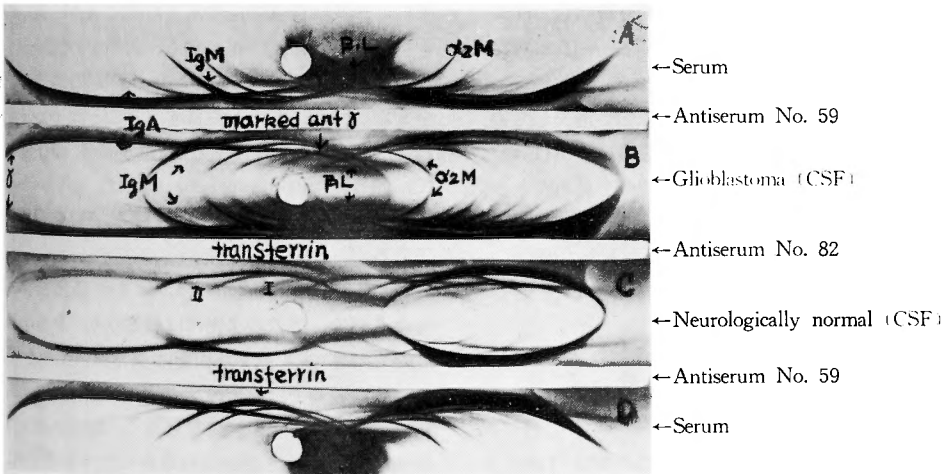


Fig. 3 Immunoelectrophoretic findings in normal and abnormal cerebrospinal fluid. A: Immunoelectrophoresis of normal human serum. B: Immunoelectrophoresis of concentrated cerebrospinal fluid from a patient with cerebral tumor (glioblastoma).  $\alpha_2$ M,  $\beta_1$ L, IgA, IgM, marked anterior  $\gamma$  and transferrin of serum type are seen. C: Immunoelectrophoresis of normal cerebrospinal fluid. D: Immunoelectrophoresis of normal human serum.

認められることを示している。

この沈降線は Sudanblack で容易に染色され、特徴的な位置と形を有するので、同定確認は容易である。しかし低濃度で存在する時は、移動度が幾分早くなり、沈降線も薄く、血清型を示さなくなる。

Immunoglobulin Heremans<sup>22)</sup> により、 $\gamma$ -globulin (IgG),  $\beta_2$ A (IgA)  $\beta_2$ M (IgM) は Immunoglobulin と名命された。

$\gamma$ -globulin (IgG),  $\gamma$ -globulin の沈降線は正常髄液に常に認められるが、その沈降線のうち、陽極側の分子量が大きいと考えられる部分、即ち、Dencker 等により anodic  $\gamma$  または anterior  $\gamma$ <sup>10)</sup> と呼ばれている部は、正常髄液中には、弱い沈降線として示されるか、または全く無い。髄液が血清型を示す様になると、この部の沈降線は、はつきりとして、中央の試料孔を越え、陽極側の  $\alpha_2$  領域に迄のびる線として観察される。

$\beta_2$ A-globulin (IgA) 分子量 160,000 transferrin-II と  $\gamma$ -globulin arc の間に示され、正常髄液には存在しないが、血清中には微量存在する。

$\beta_2$ -macroglobulin ( $\beta_2$ M, IgM) 分子量 960,000 の large-molecular protein で血清中にも低濃度で存在する。染田<sup>30)</sup>は  $\beta_2$ M を脳腫瘍患者の髄液中にみとめている。

transferrin-II 正常髄液に存在する transferrin は、 $\beta_1$  領域の transferrin-I と  $\beta_2$  領域の transferrin-II とから成り、両者がつながつて、定型的な W 字状の沈降線を示す。しかし、血清中には transferrin-II が存在しないため W 字状の沈降線は見られない。病的髄液では transferrin-II の部分が不明瞭化または消失して来る。これについて Dencker<sup>10)</sup> は、髄液蛋白質量が 110mg/dl を超えたものに transferrin-II の消失を認めたと云う。

以上6種の沈降線について血清型を示したもの(+), 出現はしたが、血清型を示さなかつたもの(±)として Table に記載した。

### 〔III〕 結 果

#### (1) 脳腫瘍群

検査し得た脳腫瘍は 100 例で、その内訳は Table 1 に示す通りである。

1) Glioma Table 2 の如く glioblastoma, oligodendroglioma, ependymoma, choroid plexus papilloma, astrocytoma, medulloblastoma の患者の髄液を調べた。glioblastoma, oligodendroglioma, ependymoma では、 $\alpha_2$ M,  $\beta_1$ L, IgA ( $\beta_2$ A), IgM ( $\beta_2$ M), anterior  $\gamma$ , transferrin-

Table 1

Diagnosis	Total no. of samples
Glioma	31
Meningioma	11
Hemangioblastoma	2
Pituitary adenoma	11
Craniopharyngioma	7
Pineal tumor	10
Cerebellopontine angle tumor	13
Metastatic tumor	7
Miscellaneous	8
Total	100

II の変化等多数の異常蛋白の髄液内出現を認めた。また側脳室の choroid plexus papilloma の 1 例は再発例で、腫瘍が非常に大きく、脳室のみならず脳内へも大きく侵入し、強い脳実質破壊を伴っていた例であるが、この例でも同様多数の異常蛋白の出現を認めた。これに対し、astrocytoma, medulloblastoma では  $\alpha_2$ M,  $\beta_1$ L 以外の蛋白の出現を認めず、しかも脳室髄液には異常蛋白の出現を認めなかつた。medulloblastoma の 3 例は、何れも第 4 脳室内に主として局限し、小脳実質破壊の非較的少ない例であつた。

2) Meningioma (Table 3) glioma に比して異常蛋白の出現は軽度で、殆んどの例に  $\alpha_2$ M,  $\beta_1$ L の出現を見ているが、沈降線は薄く、血清型の沈降線を示さないものが多い。更に transferrin-II の消失した例は全くなかつた。しかし注目すべきことは convexity または parasagittal の部位の meningioma の症例に比べて、頭蓋底部の meningioma, 例えば、sphenoidal ridge, parasellar の部位の症例に高度の異常蛋白を認めたことである。

3) Pituitary adenoma (Table 4) 正常像を示したものの 4 例で、残りの 7 例には軽度のものからかなり高度のものまで、色々な程度に異常蛋白出現を見ている。脳室髄液では高度の hypothalamic extension を認めた 1 例を除いて、沈降線は薄く、IgM( $\beta_2$ M), transferrin-II の変化は認められなかつた。一般的に云つて、腫瘍の小さいものは変化が少なく、大きいもの、特に suprasellar ならびに hypothalamic extension を示した例に高度の変化を認めた。

4) Craniopharyngioma (Table 5) 全例に  $\alpha_2$ M,  $\beta_1$ L の出現を認め、沈降線も血清型を示す。腰椎部の髄液ではかなりの異常蛋白を見たのに対し、脳室部のもの

Table 2 Glioma

Name	Age	Sex	Lumbar or ventricular	CSF-pressure (mmH <sub>2</sub> O)	Total protein concentration (mg/dl)	Histologic diagnosis	Localization	No. of pathologic proteins	α <sub>2</sub> M	β <sub>1</sub> L	IgA (β <sub>2</sub> A)	IgM (β <sub>2</sub> M)	Anterior γ	Disappearance of transferrin II
T. T.	41	m	L	500 ↑	68	glioblastoma multiforme	hemisphere	5 ±1	+	+	+	+	+	±
S. N.	53	f	L	340	74	//	bifrontal	3 ±1	+	+	±		+	
F. M.	31	m	L	380	450	//	frontal	5	+	+	+		+	+
T. K.	46	m	L	165	330	//	//	5	+	+	+	+	+	
N. Y.	54	m	L	390	—	//	//	4	+	+		+	+	
S. M.	54	f	L	260	76	//	//	5	+	+	+	+	+	
T. S.	22	m	L	270	98	ependymal glioblastoma	parieto-temporal	5	+	+	+		+	+
T. K.	23	m	L	200	60	glioblastoma multiforme	temporo parietal	4	+	+	+		+	
M. A.	27	m	L	280	76	//	temporal	4 ±1	+	+	+		+	±
M. A.	35	m	L	130	60	//	occipital	3 ±1		+	+		+	±
T. H.	35	f	L	100	—	//	thalamus	4	+	+	+	+		
H. K.	23	m	V	345	500 ↑	//	basalganglia	5 ±1	+	+	+	+	+	±
K. O.	15	m	L	180	128	oligodendro glioma	parietal	2 ±1	±	+			+	
U. B.	13	m	L	360	265	oligoependymoma	//	5	+	+	+		+	+
Y. A.	9	m	V	300	24	//	temporal	5 ±1	+	+	+	+	+	±
H. D.	22	f	L	180	108	ependymoblastoma	parietal	6	+	+	+	+	+	+
Y. K.	6	f	V	—	—	ependymoma	parieto occipital	5 ±1	+	+	+	+	+	±
T. K.	32	f	V	400	54	//	cysterna magna	5 ±1	+	+	+	+	+	±
H. T.	24	m	L	150	—	astrocytoma	frontal	2	+	+				
M. F.	11	f	L	350	—	//	pons	2	+	+				

H. K.	4	f	V	600	40	astroctoma	brain stem	0 ±1	±					
H. S.	2	f	V	350	32	//	midbrain	0						
Y. K.	3	f	V	—	40	//	opticus	0						
M. S.	27	f	V	290	50	//	4th ventricle	0 ±2	±	±				
S. K.	16	m	L	340	—	//	cerebellum	1	+					
Y. T.	11	m	L	400	38	medullo blastoma	midcerebellar	0 ±1		±				
E. I.	7	m	L V	280	66 44	//	cerebellum	1 0	+					
A. K.	25	m	V	410	28	//	4th ventricle	0						
K. A.	17	m	V	450	18	choroid plexus papilloma	lateral ventricle	3 ±1		+	+		+	±
A. K.	36	f	L	170	—	//	4th ventricle	2		+			+	
T. H.	52	m	V	275	36	papilloma	//	0						

Table 3 Meningioma and hemangioblastoma

Name	Age	Sex	Lumbar or ventricular	CSF-pressure (mmH <sub>2</sub> O)	Total protein concentration (mg/dl)	Histologic diagnosis	Localization	No. of pathologic proteins	$\alpha_2$ M	$\beta_1$ L	IgA ( $\beta_2$ A)	IgM ( $\beta_2$ M)	Marked anterior $\gamma$	Disappearance of transferrin II
H.O.	38	f	L	280	24	meningioma	convexity	1 ±2	±	±	+			
T.K.	42	f	L	130	36	//	falx	2 ±1		+	+			±
Y.N.	38	f	L	170	130	//	tentorium	2	+				+	
S.S.	34	f	L	130	54	//	parasagittal	0 ±1	±					
T.I.	39	f	L	220	100	//	olfactory groove	2 ±1			+		+	±
S.M.	38	f	L	200	60	//	tuberculum sellae	1 ±3	±	±	±		+	
M.S.	12	m	L	430	180	//	parasellar	4	+	+		+	+	
A.M.	28	m	L	500	49	//	sphenoidal ridge	5 ±1	+	+	+	+	+	±
T.F.	39	m	L	270	280	//	//	3 ±2	±	+	+		+	±

M. I.	65	f	L	270	—	//	//	2	+	+			
H. O.	50	f	L	205	—	meningomatosis		2	+	+			
T. I.	47	m	L	320	40	hemangio- blastoma	cerebellum	0 ± 2	±	±			
			V		—			0 ± 1					
T. A.	30	m	V	270	44	//	cerebellar hemisphere	2	+				+

Table 4 Pituitary adenoma

Name	Age	Sex	Lumbar or ventricular	CSF-pressure (mmH <sub>2</sub> O)	Total protein concentration (mg/dl)	Histologic diagnosis	No. of pathologic proteins	α <sub>2</sub> M	β <sub>1</sub> L	IgA (β <sub>2</sub> A)	IgM (β <sub>2</sub> M)	Anterior )	Disappearance transferrin II
R. M.	33	f	L	115	/	chromophobe adenoma	0						
T. A.	38	m	L	120	35	//	0						
Y. Y.	54	m	L	110	36	//	0						
C. M.	28	f	L	180	48	//	0 ± 1	±					
M. F.	34	f	L	180	68	//	4	+	+	+		+	
			V		36			(suprasellar extension)	1 ± 1	+	±		
K. S.	49	f	L	275	160	//	2 ± 1	±		+		+	
			V		60			(hypothalamic extension)	0				
N. K.	46	f	L	130	76	//	3 ± 1	±	+	+		+	
			V		36			(suprasellar extension)	1 ± 1	±		+	
S. O.	54	m	V	125	82	//	2	+	+				
I. O.	58	m	V	/	40	//	1 ± 2	±	±			+	
K. S.	35	m	V	140	30	//	5	+	+	+	+	+	
M. U.	17	f	L	/	92	//	2	+				+	



Table 5 Craniopharyngioma

Name	Age	Sex	Lumbar or ventricular	CSF pressure (mmH <sub>2</sub> O)	Total protein concentration (mg/dl)	Histologic diagnosis	No. of pathologic proteins	$\alpha_2$ M	$\beta_1$ L	IgA ( $\beta_2$ A)	IgM ( $\beta_2$ M)	Anterior $\gamma$	Disappearance of transferrin II
H.K.	40	m	L	170	552	craniopharyngioma (epidermoid)	5 $\pm$ 1	+	+	+	+	+	$\pm$
M.H.	13	f	L	230	48	craniopharyngioma	3 $\pm$ 1	+	+			+	$\pm$
Y.N.	42	f	L	80	32	//	4	+	+	+		+	
R.I.	58	m	L	/	66	//	4	+	$\pm$	+		+	
S.K.	56	m	L	100	/	//	2	+	+				
			V		/		1 $\pm$ 1	+	$\pm$				
K.I.	23	f	V	260	14	//	2	+	+				
K.Y.	2	m	V	250	54	//	2	+	+				

Table 6 Pineal tumor

Name	Age	Sex	Lumbar or ventricular	CSF pressure (mmH <sub>2</sub> O)	Total protein concentration (mg/dl)	Clinical diagnosis	No. of pathologic proteins	$\alpha_2$ M	$\beta_1$ L	IgA ( $\beta_2$ A)	IgM ( $\beta_2$ M)	Anterior $\gamma$	Disappearance of transferrin II
S.K.	25	m	L	130	/	pineal tumor (uncertain)	4 $\pm$ 1	+	$\pm$	+	+	+	
S.T.	16	m	L	380	32	pineal tumor (uncertain)	0						
			V		40		0 $\pm$ 1		$\pm$				
M.O.	28	m	V	220	24	pineal tumor (pinealoma ?)	5 $\pm$ 1	+	+	+	+	+	$\pm$
I.N.	25	m	L	130	/	pineal tumor (uncertain)	3 $\pm$ 1	+	$\pm$	+		+	
M.U.	28	m	L	150	/	// ( // )	0 $\pm$ 2	$\pm$	$\pm$				
			V		32		1		+				
T.M.	27	m	L	/	/	pineal tumor (glioma ?)	1 $\pm$ 1	+	$\pm$				

K.S.	20	m	L	240	86	tumor in the pineal region (glioma ?)	3 ±1	+	±	+		+	
H.Y.	39	m	L	400	44	pineal tumor (glioma ?)	2 ±1	+	±			+	
			V		30		2	+	+				
T.T.	47	m	V	470	87	tumor in the pineal region (glioma ?)	0 ±2	±	±				
T.S.	27	m	V	285	36	//	3 ±1	±			+	+	+

Table 7 Metastatic tumor

Name	Age	Sex	Lumbar or ventricular	CSF pressure (mmH <sub>2</sub> O)	Total protein value (mg/dl)	Histologic diagnosis	Localization	No. of pathologic proteins	α <sub>2</sub> M	β <sub>1</sub> L	IgA (β <sub>2</sub> A)	IgM (β <sub>2</sub> M)	Anterior γ	Disappearance of transferrin II
Y.Y.	51	m	L	330	/	carcinoma	temporal	4 ±1	+	+	+		+	±
K.Y.	63	f	L	/	68	//	occipital	2	+				+	
Y.T.	56	f	L	/	24	adenocarcinoma	cerebellum	1		+				
F.K.	41	f	L	/	60	//	parietal	4	+	+	+		+	
H.H.	11	m	L	500	244	reticulosarcoma	temporal	4 ±1	+	+	+		+	±
A.K.	32	m	V	/	92	reticulum cell sarcoma	lateral ventricle	6	+	+	+	+	+	+
K.S.	49	f	V	330	66	?	?	5	+	+	+	+	+	

Table 8 Cerebellopontine angle tumor

Name	Age	Sex	Lumbar or ventricular	CSF-pressure (mmH <sub>2</sub> O)	Total protein concentration (mg/dl)	Histologic diagnosis	Localization	No. of pathologic proteins	α <sub>2</sub> M	β <sub>1</sub> L	IgA (β <sub>2</sub> A)	IgM (β <sub>2</sub> M)	Marked anterior γ	Disappearance of transferrin II
T.M.	42	f	L	370	/	neurinoma	trigemimus	5	+	+	+	+	+	
			V		5			0						
M.Y.	29	f	L	345	/	//	//	6	+	+	+	+	+	+
			V		/			1 ±1	+	±				

H.M.	35	m	L	355	162	neurinoma	acousticus	5 ±1	+	+	+	+	+	±
			V		30			0 ±1		±				
S.Y.	58	f	L	60	72	//	//	5 ±1	+	+	+	+	+	±
T.N.	44	f	L	245	/	//	//	6	+	+	+	+	+	+
S.M.	49	f	L	140	320	//	//	4	+	+			+	+
			V		48			2		+			+	
K.M.	59	m	V	300	24	//	//	0 ±2		±			±	
S.H.	61	m	V	250	50	//	//	5 ±1	+	+	+	+	+	±
T.N.	37	f	V	/	6	//	//	0 ±1		±				
H.N.	53	f	V	215	20	schwanoma	//	1		+				
Y.K.	36	f	V	220	36	neurinoma	//	0						
A.M.	15	f	V	175	8	cholesteatoma	cerebellopontine angle	0						
R.O.	15	m	V	230	40	neurofibromatosis	trigemimus, acousticus	0						

Table 9 Miscellaneous

Name	Age	Sex	Lumbar or ventricular	CSF pressure (mmH <sub>2</sub> O)	Total protein concentration (mg/dl)	Diagnosis	No. of pathologic proteins	α <sub>2</sub> M	β <sub>1</sub> L	IgA (β <sub>2</sub> A)	IgM (β <sub>2</sub> M)	Anterior )	Disappearance of transferrin II
T. M.	40	f	L	170	60	chordoma (dorsum sellae)	0 ±1						±
S. K.	21	m	L	260	82	hemangioma (medulla)	4 ±1	+	+	+		+	±
T. S.	22	f	L	155	140	hemangioma (midbrain)	3 ±1	+		+		+	±
Y. H.	34	m	L	320	98	deep frontal tumor (glioma?)	4 ±1	+	+	+		+	±
T. T.	46	m	L	180	/	frontal lobe tumor (glioma?)	3	+	+	+			
T. I.	17	m	L	350	204	thalamus tumor (glioma?)	6	+	+	+	+	+	+
T. W.	21	m	L	330	160	basal ganglia tumor	4 ±1	+	+	+		+	±
K. T.	14	f	L	210	50	neuroblastoma (basis)	2	+		+			

では、 $\alpha_2M$ ,  $\beta_1L$  以外の異常蛋白出現を認めなかつた。

5) Pineal tumor (Table 6)  $\alpha_2M$ ,  $\beta_1L$  の沈降線の出現は殆んど全例に認めた。しかし一般的に云つて、大脳の glioblastoma 等と比べると、之等の沈降線は薄い傾向を示したが、沈降線の出現は腰椎髄液も脳室髄液も大差なく認められた。

6) Metastatic tumor (Table 7) 各異常蛋白の出現は高度で glioblastoma に近い。

7) Cerebellopontine angle tumor (Table 8) 腰椎髄液では Immunoglobulin の出現も著明で、 $\alpha_2M$ ,  $\beta_1L$  も全例に認めている。これに対し、脳室髄液には殆んど異常蛋白を認めなかつた。

8) Miscellaneous (Table 9) 殆んどの例で確実な診断がなされなかつたが、脳実質の glioma が疑われる例には高度の異常蛋白の出現を認めた。

② 非腫瘍群 (Table 10)

1) 非神経学的疾患 (control group 1) 外鼠径ヘルニア、虫垂炎、痔疾患等の腰椎麻酔時に得られた髄液の検査を行つたが、何れも全く異常蛋白の出現を証明しなかつた。

2) 頭蓋内器質的障害を認めなかつた神経学的疾患 (control group 2) この群には種々の補助診断法で、中枢神経系の明瞭な器質的異常を認めなかつた神経学的疾患、即ち、ノイローゼ、ヒステリー、頭痛、末梢神経疾患等の髄液を検査した。この群でも全例髄液中に異常蛋白出現を全く証明しなかつた。

3) 頭部外傷 全例外傷後2カ月以上を経過した慢性期頭部外傷例であるが、多くのものの髄液に異常蛋白出現を認めなかつた。異常蛋白出現を見た2例は、強度の頭部外傷第3型で、外傷後1年以上を経過した症例である。このことから見て、強い脳挫傷のあつた場合には、1年以上の長期に亘つても、脳血管と髄液との barrier が障害されていることが判る。

4) 癲癇 殆んどの例に異常蛋白を髄液に認めていない。異常を認めた2例のうち1例は、初回発作後、片麻痺、失語症等の神経症状を残し、他の1例は、Jackson型癲癇であつたことから見て、この2例とも何か脳実質の器質的变化のあることを思わせる症例であつた。

5) 錐体外路性疾患 1例のみに  $\alpha_2M$ ,  $\beta_1L$  の出現を認めている。この例は hemiparkinsonism の症例であつた。

6) 脳血管障害 之等の症例の多くは、病歴と他覚的所見とを主体にして診断されたもので、正確な病巣の大きさ、症状等が判つていないので、明確な結論を引き出し得なかつたが、多数の症例で異常蛋白出現を認めている。唯、閉塞性疾患に比較的強度に異常蛋白出現を認めたことだけは注目して良いと思う。

7) 炎症性疾患 脳内膿瘍が5例あるが、例外なく著明な異常蛋白出現を認めている。このことは、強度の脳実質破壊、ならびに脳浮腫の存在することから考えれば当然の結果と思われる。尚、髄膜炎の症例についても2例行なつたが、之等に於ても高度の変化を認めている。このことも同様の理由から当然の結果と思われる。寒天電気泳動では、 $\gamma$ -globulin fraction の著明な増大を見ていることから、これらの疾患で生ずる

Table 10

Clinical diagnosis	No. of cases	Average total protein concentration (mg/dl)	Average CSF-pressure (mmH <sub>2</sub> O)	No. of pathologic proteins (total)	$\alpha_2M$	$\beta_1L$	IgA ( $\beta_2A$ )	IgM ( $\beta_2M$ )	Marked anterior $\gamma$	Disappearance of transferrin II
Control group 1	17	—	—	0	0	0	0	0	0	0
Control group 2	11	42	119	0	0	0	0	0	0	0
Chronic head injury	11	41	180	5 $\pm$ 2	2 $\pm$ 2	1	1	0	1	0
Epilepsy	9	41	159	6	3	3	0	0	0	0
Extrapyramidal disease	4	—	85	2	1	1	0	0	0	0
Cerebral vascular lesion	12	45	150	18 $\pm$ 9	5 $\pm$ 3	4 $\pm$ 4	4	0	5	0 $\pm$ 2
Brain abscess	5	86	196	22 $\pm$ 3	5	5	5	2	4	1 $\pm$ 3
Meningitis	2	—	—	6 $\pm$ 1	2	2	0	0	2	0 $\pm$ 1

Immunoglobulin の1部は、Clausen ら<sup>5)</sup>も云っている様に炎症性疾患の場合に生ずる immuno-reaction の結果によるものであろう。

#### IV) 総括ならびに考按

髄液蛋白は、電気泳動法により分析を行うと prealbumin, albumin,  $\alpha_1$ -globulin,  $\alpha_2$ -globulin,  $\beta$ -globulin,  $\tau$ -fraction と  $\gamma$ -globulin の7分画に分れ、人血清に対する抗血清を用いて、免疫電気泳動的に追究すると、更に多くの蛋白を沈降線として証明出来る。

Gavrilesco ら<sup>16)</sup> (1957) は、正常髄液中に存在する蛋白として、初めて前分層, albumin,  $\alpha_x$ -2本の  $\alpha_1$ -3本の  $\alpha_2$ - $\beta_1$ - $\beta_2$ -および  $\gamma$ -globulin の沈降線を記載した。Scheiffarth ほか<sup>34)</sup> (1958) は、病的髄液(主に脳腫瘍)に前分層の消失を認めた他、本質的には正常髄液と差が無いと報告したが、Frick ら<sup>14)</sup> (1958) は、脳腫瘍の際の  $\gamma$ -globulin は全て血清由来であり、炎症性機転の際には90%以上に血清由来でない  $\gamma$ -globulin があるのを見た。更に Frick (1959)<sup>13)</sup> は、髄液に特有の蛋白の沈降線として  $\beta$ L を記載し、病的髄液(脳腫瘍, 髄膜炎, polyneuropathy) では  $\alpha$ -及び  $\beta$ -globulin 領域の沈降線の増加と  $\beta$ L の不明瞭化ないし消失が見られること、及び  $\gamma$ -globulin の沈降線が多発性硬化症, 梅毒等で増強するのを観察した。Burtin (1959)<sup>11)</sup> は、 $\beta$ L が transferrin であることを示し、Frick (1960)<sup>15)</sup> は、髄液中の各成分が血清蛋白中の成分と同一であることを証明した。Clausen (1960)<sup>3)</sup> は、immunoglobulin の存在を多発性硬化症に見ている。Brönnestam ほか<sup>2)</sup> (1961), Swahn ほか<sup>35)</sup> (1961) は、fibrinogen ならびに  $\beta_1$ L が神経症状を表わす様な症例のみに出ることを観察し、さらに Dencker ら<sup>9)</sup> (1961) は、 $\alpha_2$ M,  $\beta_1$ L, fibrinogen の出現度が、脳腫瘍と多発性硬化症で差の見られたことから、両者の場合、之等蛋白の根源に違いのあることを示唆し、更に Svennilson ほか<sup>33)</sup> (1961) は、中枢神経系腫瘍患者の髄液蛋白の分析から、脳腫瘍の髄液には平均5~6本の異常蛋白の沈降線の出現があること、および、 $\alpha_2$ M と  $\beta_1$ L が症例の3/4に、fibrinogen は2/3に、4つの  $\beta$ -fraction は1/3以上に、marked anterior  $\gamma$ -globulin は約半数にあつたと述べている。Dencker ら<sup>10)</sup> (1962) の髄液蛋白と中枢神経系疾患に関する詳細な報告を見ると、脳脊髄の腫瘍, 髄膜炎, polyneuropathy では90%以上に異常所見が認められたと云い、異常蛋白は blood CSF barrier の変化により血液から髄液に移行したものであ

ると云う可能性が一番高いと述べている。Gerhardt-Hansen ほか<sup>18)</sup> (1962) は、人間の可溶性脳蛋白を免疫電気泳動的に追究して、抽出液中に  $\alpha_2$ M,  $\beta_1$ L を証明出来なかつたことから、髄液中の異常蛋白は血清に由来するものであろうと云う。

中枢神経系の炎症性疾患の髄液蛋白に関して、Ursing ら<sup>36)</sup> (1962) は、細菌性髄膜炎で高度の異常蛋白出現を来し、ウィルス性髄膜炎では軽度で、また、脳炎では検査所見が正常であつても、免疫電気泳動的には異常蛋白が認められたと述べている。Clausen (1962)<sup>5)</sup> は、炎症性疾患の髄液中に immunoglobulin の増加することを認めたが、これは血中の immunoglobulin の態度と無関係のことがあり、中枢神経内で作られる可能性があると云う。また、C-reactive protein が細菌性髄膜炎のみに認められたことを報告している<sup>6)</sup>。Ursing ら<sup>37)</sup> (1965) は、炎症性疾患の際の異常蛋白と臨床所見とから詳細な検討を加えている。

Dencker ほか (1964) は、polyradiculoneuropathy<sup>11)</sup> と多発性硬化症<sup>12)</sup>の際にみられる marked anodic  $\gamma$ -globulin の増加が、血清と独立して起ることから、中枢神経系に於て immunoglobulin が overproduction されるために起ると述べている。

染田<sup>30)</sup> (1964), 景山<sup>23)</sup> (1964) は、脳腫瘍患者髄液に高率に異常所見の出ること、また  $\beta_1$ L の特異抗血清による double diffusion test の結果  $\beta_1$ L が病的髄液にのみ認められ、さらに IgM ( $\beta_2$ M) が、脳腫瘍の髄液に出現したことから、これらの蛋白の病的意義を記載した。Someda ら<sup>31)</sup> (1965) は、髄液中のリボ蛋白について、正常髄液には  $\alpha_1$ -lipoprotein,  $\alpha_2$ -lipoprotein が常に存在し、 $\rho_2$  も高度に認められるが、 $\beta_1$ L は決して存在しない。脳腫瘍例では  $\beta_1$ L が出現する他、 $\rho_2$ ,  $\alpha_1$ L の出現が低下すると報告している。

脳腫瘍の際に、髄液中に出る異常蛋白は、Dencker, Clausen, 染田等の云う様に血液髄液関門の障害の結果、血清より直接髄液に移行したと云う結論は、著者の実験結果からも裏付けられることである。即ち、先ず頭蓋内に全く異常のない control group 1 ならびに頭蓋内に明瞭な器質的障害を認めなかつた control group 2 では、髄液中に全く異常蛋白の出現を見ないのに対し、頭蓋内に何らかの器質的な変化のあると思われる症例には、之等蛋白の出現を認めたことである。

脳腫瘍患者で、髄液内異常蛋白出現の結果を総括すると、幾つかの明瞭な傾向が見出される。

(1) 一般的にみて、脳内腫瘍の方が、脳外腫瘍に比べて病的蛋白出現が高度に認められる。即ち、glioblastoma, oligodendroglioma, ependymoma, metastatic tumor 等の如く、著明な脳実質破壊を伴う脳内腫瘍の場合には非常に著明な異常蛋白出現を認めるのに対し、脳外腫瘍ではたとえ大きな meningioma であっても、比較的出现度が低い傾向にある。

(2) 同じ脳外腫瘍でも、穹窿部に発生した腫瘍と頭蓋底に発生した腫瘍との間には、明瞭な差が認められる。即ち、meningioma でも convexity あるいは parasagittal より出た meningioma に比べて、頭蓋底に発生した meningioma では、その大ききならびに脳実質破壊に差異があるとは思えないのに、前者に比べて、後者では異常蛋白の髄液内出現が著明である。特に sphenoidal ridge および parasellar のものに於て、その傾向が著明であつた。同様のことは他の腫瘍でも認められ、acoustic tumor および craniopharyngioma の如き頭蓋底腫瘍の場合にも病的蛋白出現は著明である。それに対し脳下垂体腺腫だけは例外で、腫瘍が主としてトルコ鞍内に局限している場合には、殆んど異常蛋白を髄液中に認めない。ただ、腫瘍が大きくなつて、上後方にのびている様な場合、即ち、謂ゆる suprasellar, または hypothalamic extension を来した様な場合には、中等度の異常蛋白出現を認めている。この様な頭蓋底腫瘍の場合に、何故多くの異常蛋白出現を見るのかは

不明であるが、恐らく頭蓋底にある大中血管、特に静脈系の圧迫による滲血がその原因の1つになつてゐるのではないかと考えられる。

(3) 強い脳実質破壊を伴う腫瘍、たとえば、metastatic tumor, pinealoma, glioblastoma, oligodendroglioma, ependymoma 等に比べて astrocytoma, brain stem tumor の如く、瀰漫性に腫瘍細胞が浸潤するけれども、なかなか脳実質破壊を伴なわない腫瘍、あるいは、medulloblastoma の如く、たとえ悪性で脳圧亢進を伴つていても、脳室内に局限し、脳実質破壊の少ない腫瘍では、異常蛋白の出現は無いかあつても軽度であつた。medulloblastoma でも小脳の astrocytoma でも非常に血管に富むが、そのことと髄液内異常蛋白出現とは何等関係のないことがわかる。

(4) 脳脊髄液圧と異常蛋白の出現とは、必ずしも相關しない。即ち Table 11 の如く、髄液を腰椎部のものと、脳室部のものとに分けて、異常蛋白の出現度を調べてみると、髄液圧と之等蛋白の出現とは必ずしも平行関係のないことは明瞭である。

(5) 髄液の総蛋白量と異常蛋白出現との関係は、脳室髄液でも、腰椎部の髄液でも、蛋白量の増加につれて異常蛋白の出現度も高くなると云う傾向にあるが、蛋白量が正常値のものでも異常蛋白出現を認める例もあり、厳密な意味で平行するとは云えない。

(6) 腰椎髄液と脳室髄液への異常蛋白の出現度を比

Table 11 Correlation between occurrence of pathologic proteins in cerebrospinal fluid and cerebrospinal fluid pressure

1) Lumbar CSF

CSF pressure (mmH <sub>2</sub> O)	No. of cases	Pathologic proteins per case	$\alpha_2$ M	$\beta_1$ L	IgA ( $\beta_2$ A)	IgM ( $\beta_2$ M)	Marked anterior	Disappearance of transferrin II
0.....150	15	1.6 ±0.8	5±3	6±5	5	2	6	0 ±4
151.....250	7	3.6 ±0.4	7±1	4±1	6	1	6	1 ±1
251.....350	19	3.0 ±0.5	14±4	11±3	13	3	12	4 ±4
351.....450	6	4.0 ±1.0	5±0	5±1	4	3	5	2 ±1
451.....	3	5.0 ±0.6	3±0	3±0	3	2	3	1 ±2

2) Ventricular CSF

CSF pressure (mmH <sub>2</sub> O)	No. of cases	Pathologic proteins per case	$\alpha_2$ M	$\beta_1$ L	IgA ( $\beta_2$ A)	IgM ( $\beta_2$ M)	Marked anterior	Disappearance of transferrin II
0.....150	6	2.3 ±0.1	4±1	5±0	2	1	2	0 ±0
151.....250	11	1.3 ±0.2	4±0	4±1	2	1	2	0 ±2
251.....350	12	1.4 ±0.6	4±4	3±3	3	3	1	0 ±1
351.....450	12	1.9 ±0.7	5±2	5±4	4	3	6	0 ±3
451.....	2	0 ±1.0	0±1	0±1	0	0	0	0 ±2

較してみると次のことがわかる。即ち、一般的にみて、腰椎部髄液の方が脳室髄液より高度に異常蛋白を証明する。大脳の腫瘍、特に側脳室、第3脳室に関係した周囲に現われた腫瘍では、側脳室から得た髄液中に、かなり高頻度に異常蛋白出現を認めるのである。それに対して、小脳、第4脳室および後頭蓋窩に生じた腫瘍では、側脳室内への異常蛋白出現を全く認めない。たとえば、acoustic tumor の場合には、腰椎髄液に多量の異常蛋白出現を認めるのに対し、脳室髄液には全く之を証明しない。以上の様な事実から、後頭蓋窩で髄液中に出現した異常蛋白は、髄液の流れに逆つて、側脳室に達することはまずないと考えられる。

Dencker ら<sup>33)</sup>は、良性の脳腫瘍の髄液に悪性の腫瘍より幾分多くの異常蛋白出現をみた。この説明として、良性の腫瘍が meningioma および neurinoma であり、髄液系と密接に関係しているためと述べている。しかし、上述した結果が示す如く、異常蛋白の出現には更に多くの因子が関与すると思われる。当然考えられる問題は、脳腫瘍自体、腫瘍周囲の浮腫、脳血管、脳膜等の影響である。Gardner ら<sup>17)</sup>は、脳の囊腫性腫瘍の内容が、ある条件下の血清と同じ泳動像を示したことから、囊腫液の蛋白は血清より透過されたものであろうと述べている。著者が glioblastoma, craniopharyngioma の各2例について行つた結果も同様であった。この所見が髄液中の異常蛋白と直接結びつかないにしても、脳腫瘍内の barrier にかんがりの変化があることが推察される。

浮腫脳に関し、Kaps<sup>24)</sup>、Kiyota<sup>25)</sup>、Cumings<sup>8)</sup> および Hauser<sup>21)</sup>らは、濾紙電気泳動的研究で、浮腫脳に albumin の増加があることを示し、Someda ら<sup>32)</sup>は、浮腫脳中には、血清の1/6~1/8の血清蛋白があると述べている。これらは動物脳についての所見であり、人間については解明されていないが、脳浮腫を伴う様な腫瘍で異常蛋白の出現を著明に見たことを考慮すると、脳浮腫の存在が上述した異常蛋白の出現に何等かの役割を果していると考えられる。

## 結 語

免疫電気泳動法を用いて、100例の脳腫瘍患者の髄液蛋白を検索した。その結果、正常髄液中に普通存在しない large-molecular serum protein (異常蛋白) の出現には、次の様な傾向が認められた。

1) 一般的にみて、脳内腫瘍の髄液には、脳外腫瘍の髄液に比べて、異常蛋白の出現が高度に認められ

た。

2) 脳外腫瘍でも、穹窿部に発生した腫瘍と頭蓋底に発生した腫瘍との間には、明瞭な差が認められた。

3) 脳内腫瘍の場合、脳実質の破壊を伴う様な腫瘍、たとえば glioblastoma, ependymoma, metastatic tumor では、髄液中に高度の異常蛋白出現を認めたのに対し、比較的脳実質破壊の少ない astrocytoma, medulloblastoma では、殆んど病的蛋白の出現を認めなかつた。

4) 脳脊髄液圧と異常蛋白の出現とは、必ずしも相関しなかつた。

5) 髄液蛋白量の増加したものに、病的蛋白の出現を認めることが多かつた。

6) 天幕上または第3脳室以上の腫瘍では、腰椎ならびに脳室髄液にかなりの異常蛋白を認めたが、天幕下または第4脳室以下の腫瘍では、腰椎髄液に異常蛋白を認めたものでも、脳室髄液には殆んど認めなかつた。

稿を終えるに臨み、御校閲を賜りました半田 肇教授、並びに終始御指導を戴いた景山直樹助教授(現関西医科大学脳神経外科教授)、染田邦幸博士に衷心から感謝致します。

## 文 献

- 1) Burtin, P.: Études sur les protéines du liquide céphalo-rachidien. Clin. Chim. Acta, 4: 72, 1959.
- 2) Brönnestam, R., Dencker, S. J. and Swahn, B.: Fibrinogen in cerebrospinal fluid. Arch. Neurol., 4: 288, 1961.
- 3) Clausen, J.: The serum proteins in normal and pathological spinal fluid. Acta Psychiat. Neurol. Scand., 35, suppl 148: 11, 1960.
- 4) Clausen, J.: Some recent methods for fractionation of proteins employed in diagnostic examination of cerebrospinal fluid. Danish Med. Bull., 9: 1, 1962.
- 5) Clausen, J., Krogsgaard, A. R. and Quaade, F.: Immunoelectrophoretic studies of the cerebrospinal fluid and serum in acute, mainly infectious diseases of the central nervous system. J. Inf. Diseases, 111: 128, 1962.
- 6) Clausen, J., Krogsgaard, A. and Quaade, F.: C-reactive protein in cerebrospinal fluid. Danish

- Med. Bull., **9** : 14, 1962.
- 7) Crowle, A. J. : Immunodiffusion. New York and London, Academic Press. 1961.
  - 8) Cumings, J. N. : Soluble cerebral proteins in normal and edematous brain. J. Clin. Path., **14** : 289, 1961.
  - 9) Dencker, S. J., Brönnestam, R. and Swahn, B. : Demonstration of large blood proteins in cerebrospinal fluid. Neurology, **11** : 437, 1961.
  - 10) Dencker, S. J. and Swahn, B. : Clinical value of protein analysis in cerebrospinal fluid. Lunds Universitetas Arsskrift, Avd. 2. Bd 57. Nr. 10, 1961.
  - 11) Dencker, S. J., Swahn, B. and Ursing, B. : Protein pattern of cerebrospinal fluid during the course of acute polyradiculoneuropathy. Acta med. Scand., **175** : 499, 1964.
  - 12) Dencker, S. J. : Immunoelectrophoretic investigation of cerebrospinal fluid  $\gamma$ -globulins in multiple sclerosis. Acta Psychiat. Scandinav., **40**, suppl. **10** : 49, 1964.
  - 13) Frick, E. : Immunologische Untersuchungen am Liquor cerebrospinalis. Klin. Wschr., **36** : 678, 1959.
  - 14) Frick, E. und Scheid-Seydel, L. : Untersuchungen mit  $I^{131}$ -markierten gammaglobulin zur Frage der Abstammung der Liquoreiweißkörper. Klin. Wschr., **36** : 857, 1958.
  - 15) Frick, E. : Immunologische Untersuchungen zur Identifizierung Einzelner Liquoreiweißkörper. Klin. Wschr., **22** : 1135, 1960.
  - 16) Gavrilesco, K., Courcon, J., Hilion, P., Uriel, J. and Grabar, P. : Étude de liquide cephalorachidien human normal par la méthode immuno-électrophorétique. Bull. Soc. Chim. Biol., **37** : 803, 1955.
  - 17) Gardner, W. J., Collis, J. S. and Lewis, L. A. : Cystic brain tumors and the blood-brain barrier. Arch. Neurol., **8** : 291, 1963.
  - 18) Gerhardt-Hansen, W. and Clausen, J. : Electrophoresis and immunoelectrophoresis of extractable proteins in brain tissue. Danish med. Bull., **9** : 9, 1962.
  - 19) Grabar, P. and Williams, C. A. : Méthode permettant l'étude conjugué des propriétés électrophorétiques et immunochimiques d'un mélange de protéines. Biochim. Acta, **10** : 193, 1953.
  - 20) Grabar, P. und Burtin, P. : Immuno-electrophoretische Analyse. Amsterdam London New York, Elsevier Publishing Company, 276, 1964.
  - 21) Hauser, H. M., Svien, H. J., McKenzie, B. F., McGuckin, W. F. and Goldstein, N. P. : A study of cerebral protein and polysaccharide in the dogs. III. "Albumin" change in experimental cerebral edema. J. Neurochem., **4** : 209, 1959.
  - 22) Heremans, J. F. : Immunochemical studies on protein pathology. Immunoglobulin concept. Clin. Chim. Acta, **4** : 639, 1959.
  - 23) 景山直樹, 染田邦幸 : 髄液蛋白について. 日本臨床, **22** : 1988, 昭39.
  - 24) Kaps, G. : Über elektro-phoretische Untersuchungen an Hirngewebe, insbesondere aus der Umgebung von Tumoren zugleich ein Beitrag zur Pathogenese von Hirnschwellung und Hirnödem. Arch. Psychiat. Nervenhk., **192** : 115, 1954.
  - 25) Kiyota, J. : Electrophoretic protein fractions and the hydrophilic property of the brain tissue. II. The proteins of brains with edema. J. Neurochem. **4** : 209, 1959.
  - 26) Kohn, J. : An immunoelectrophoretic technique. Nature, **180** : 986, 1957.
  - 27) 前川喜平 : 小児髄液の免疫電気泳動法による研究. 日本小児科学会雑誌, **68** : 507, 昭39.
  - 28) 松橋 直 : 免疫電気泳動法. 日新医学, **45** : 162, 1958.
  - 29) Nomenclature for human immunoglobulins. Bull. World Health Org., **30** : 447, 1964.
  - 30) 染田邦幸 : 髄液蛋白の寒天電気泳動的ならびに免疫電気泳動的研究. 臨床神経, **4** : 5, 1964.
  - 31) Someda, K. und Kageyama, N. : Das Lipoproteinbild des Liquor cerebrospinalis : Immuno-electrophoretische Analyse. Klin. Wschr., **43** : 230, 1965.
  - 32) Someda, K. and Kageyama, N. : Immunoelectrophoretic analysis of serum proteins in the edematous brain tissue. 日外宝函, **34** : 1111, 1965.
  - 33) Svenilsson, E., Dencker, S. J. and Swahn, B. : Immunoelectrophoretic studies of cerebrospinal



- fluid. Investigations in patient with tumor in the central nervous system. *Neurology*, **11** : 989, 1961.
- 34) Scheiffarth, F., Götz, H., Berg, G. and Hohen-sperger, H. : Immunoelktrophoretische Studien am normalen und pathologischen Liquor. *Klin. Wschr.*, **36** : 678, 1958.
- 35) Swahn, B., Brönnestam, R. and Dencker, S. J. : On the origin of the lipoproteins in the cerebro-spinal fluid. *Neurology*, **11** : 437, 1961.
- 36) Ursing, B., Dencker, S. J. and Swahn, B. : Protein pattern of cerebrospinal fluid in meningitis and meningo-encephalitis. *Acta med. Scandinav.*, **171** : 716, 1962.
- 37) Ursing, B. : Clinical and immunoelectrophoretic studies on cerebrospinal fluid in virus meningo-encephalitis and bacterial meningitis. *Acta med. Scandinav., suppl.* **429** : 1, 1965.