

癌の多糖類に関する研究

第2編

癌患者血清多糖類に関する研究

岡山大学医学部津田外科教室（主任：津田誠次教授）

小見山 宏

〔昭和32年1月7日受稿〕

目次

第1章 緒言

第2章 実験

第1節 測定方法

第2節 臨床例

第1項 測定成績

第2項 癌進行度と血清多糖類の関係

第3項 手術侵襲の血清多糖類に及ぼす影響

第4項 癌切除後の血清多糖類の変化

第3節 動物実験

癌毒素の家兎血清多糖類に及ぼす影響

第1項 実験方法

第2項 実験成績

第3項 血清多糖類と血清蛋白分割

第3章 総括竝に考按

第4章 結論

第1章 緒言

血清多糖類は血液構成の重要成分であり、その生理学的意義、代謝、化学的性状等については多くの学者が研究しているが、未だ詳細なことは明らかでない。ただその一部であるムコ多糖類を含むムコ蛋白についてはかなり広く研究されている。1940年 Remington が血清多糖類は acetylglucosamine, mannose 及び galactose の同量混合物からなつてゐることを報告した。1948年 Winzler 等⁶⁾も同様な研究を報告している。其他多くの研究者が血清蛋白中の糖について各種の糖類試薬による反応の吸収曲線を研究して、血清多糖類中には mannose と galactose が存在することを明らかにした。1948年 Shetlar 等⁸⁾は血清の tryptophan と酸による反応の吸収曲線が galactose, mannose 及び glucosamine の等量混合物の吸収曲線と同じであると報告した。1949年 Friedman は orcinol, carbazol 及

び skatole を用いて馬血清の炭水化物の吸収曲線の研究を行い、等量の galactose と mannose の吸収曲線と一致することを報告した。

一方1931年 Lustig 及び Langer¹⁾は癌患者血清中の蛋白と結合した糖は健康人のそれよりも多いことを認めた。1937年 Nilson²⁾は肺炎患者血清中の glucosamine が増加していることを報告した。1947年 Seibert, Atono 及び Campell⁴⁾は癌、肉腫、結核の患者血清中に多糖類が増加していることを報告し、1949年 Shetlar 等¹⁰⁾も同様な研究を行い、其後も Ferdinand 等¹²⁾の研究者が同様な成績を得ている。更に妊娠末期及び出産時¹³⁾、骨折¹⁴⁾、実験的炎症¹¹⁾、実験的移植腫瘍¹⁵⁾、実験的結核¹⁹⁾等にも血清多糖類が増加するという研究がある。又最近血清多糖類の増減には脳下垂体の機能が関係する²¹⁾ことが明らかになつてゐる。

血清多糖類の測定には各種の方法があるが、

この中で酸と tryptophan による比色定量法が最も迅速で且つ正確であるとして、最近はこの方法が用いられている。

私は岡山大学医学部附属病院津田外科に入院した癌、肉腫、結核及び其他の外科的疾患々々について Shetlar 等⁸⁾の方法によつて血清多糖類の測定を行い、更に家兎に癌組織浸出液を注射して血清多糖類に及ぼす影響を観察した。

第2章 実 験

第1節 測定方法

測定を行う患者血清は早朝空腹時静脈より採血して分離し、使用する迄氷室に保存する。

1) Non-glucosamine polysaccharide 測定法

〔試 薬〕

- ① Absolute ethanol
- ② 77%硫酸
- ③ 1% d.l.-tryptophan (氷室に保存)
- ④ 標準液 d-galactose, d-mannose を等量に混合し 10mg/dl とする。

〔実 施〕

血清を生理的食塩水にて2倍に稀釈し、この0.2 cc を 10 cc の absolute ethanol を入れたガラス共栓の遠心沈澱管内に滴下す。遠心沈澱後上清を捨て、沈澱を約 10 cc の absolute ethanol にて洗滌し、乾燥せしめる。これに蒸溜水 1.0 cc 及び77%硫酸 7.0 cc を加え、10分間室温に放置して沈澱を溶解せしめた後、15分間氷浴につける。次に使用前濾過した1%の tryptophan 溶液を静かに加え、内容を混和して直ちに沸騰重澱煎中に入れ加熱し、10分後一度振盪し、20分後取出す。直ちに氷浴にて5分間冷却し、25分間室温に放置した後、光電分光光度計(波長 500 m μ)にて比色す。なお標準液はそのつど、血清と同様に処置す。

2) Glucosamine 測定法 (Elson-Morgan 法)

〔試 薬〕

- ① Absolute ethanol
- ② 8 N塩酸

- ③ 2.5 N 苛性曹達
- ④ 2.5 N 塩酸
- ⑤ 0.5 M 重炭酸曹達
- ⑥ Acetylacetone 溶液
acetylacetone 0.2cc + 0.5M. Na₂CO₃ 10cc 使用のつど作る。
- ⑦ Ehrlich 氏試薬
p-dimethylaminobenzaldehyde 5g + absolute ethanol 190 cc + 濃塩酸 190 cc
- ⑧ Glucosamine 標準液
塩酸 glucosamine 100 μ g/2cc (glucosamine にして 83.4 μ g)

〔実 施〕

血清 1.0 cc を absolute ethanol 18 cc を入れたガラス共栓の遠心沈澱管内へ滴下する。5分間放置後遠心沈澱し上清を捨て、沈澱管を逆さにして沈澱を乾燥する。蒸溜水 2 cc 加え、ガラス棒にて攪拌溶解し、8 N 塩酸 2 cc を加え、沸騰重澱煎中に4乃至5時間入れて加水分解を行う。これを濾紙にて 10 cc のメスコルペン中へ濾過し、蒸溜水を加えて 10 cc とする。3本の共栓試験管(3.5cc と 10 cc の目盛のある)に各 2 cc 宛入れ、各管にフェノールフタレイン 1 滴を落し、2.5 N 塩酸を滴下して中和する。3.5 cc の目盛迄蒸溜水を加え、次に第 I, II の試験管に acetylacetone 溶液各 2 cc を加える。第 III の試験管には 0.5 M 重炭酸曹達を 2 cc 加え、ガラス栓を軽くし、20分間煮沸重澱煎中に入れる。取出して 37.5°C になる迄冷却し、10cc の目盛迄 absolute ethanol を加え、更に Ehrlich 氏試薬を正確に 2 cc 加えて混和する。次に栓を軽くして 37.5°C の孵卵器に 45 分間入れた後、光電分光光度計(波長 540 m μ)にて第 III の試験管を blank として比色する。標準液はそのつど血清と同じ操作を行う。なお標準液は塩酸 glucosamine として含まれているのであるから、glucosamine に換算するに 0.834 を乗ずる。

4) 血清総蛋白量

日立屈折蛋白計を使用して測定した。

第2節 臨牀例

第1項 測定成績

検査対象は岡山大学医学部附属病院津田外科に入院した患者82名及び健康者5名である。患者の内分けは胃癌26名、直腸癌5名、肺癌2名、乳癌3名、皮膚癌1名、頸部癌1名、肉腫3名、淋巴肉腫2名、結核4名、胃十二指腸潰瘍11名、甲状腺腫8名、バセドー氏病6名、其他10名である。なお病名は総て手術後に、又必要なものは組織学的検査により決定したものである。

1) 健康者 5例

① Non-glucosamine polysaccharide は最低 88 mg%, 最高 118mg%, 平均 103 mg% である。

② Glucosamine は最低 65 mg%, 最高 83 mg%, 平均 73 mg% である。

③ 血清総蛋白は最低 7.10 g%, 最高 7.80 g%, 平均 7.42 g% である。

④ Non-glucosamine polysaccharide の血清総蛋白に対する比 (N. G. P. /S. T. P.) は最低 1.13 %, 最高 1.59 %, 平均 1.39 % である。

以上を Shetlar 等⁹⁾ の成績に比べると、Non-glucosamine polysaccharide は少々低く、glucosamine は少々高く、N. G. P. /S. T. P. は少々低くなっている。

表1 健康者

No.	Non-Glucosamine Polysaccharide mg%	N. G. P. / S. T. P. %	Glucosamine mg%	Serum Total Protein g%
1	104	1.40	75	7.40
2	88	1.13	65	7.80
3	104	1.46	75	7.10
4	118	1.59	83	7.42
5	105	1.41	70	7.40
平均	103	1.39	73	7.42

2) 胃癌 26例

① Non-glucosamine polysaccharide は最低 100 mg%, 最高 210 mg%, 平均 149 mg% である。健康者に比し著しく増加しており、その中20例に於て著明である。

② Glucosamine は最低 81 mg%, 最高 103 mg%, 平均 92 mg% で19例に増加がみられる。

③ 血清総蛋白は最低 5.40g%, 最高 8.20g%, 平均 6.57 g% であり、中には高値を示すものがあるが、一般に低蛋白症なることをあらわしている。

④ N. G. P. /S. T. P. は最低 1.42 %, 最高 2.84%, 平均 2.27% で健康者に比し著明に高値を示している。

表2 胃癌

No.	Non-Glucosamine Polysaccharide mg%	N. G. P. / S. T. P. %	Glucosamine mg%	Serum Total Protein g%
1	141	2.07	93	6.80
2	186	2.71	95	6.85
3	155	2.56	89	6.05
4	145	2.13	88	6.80
5	143	2.42	85	5.90
6	168	2.23	90	7.50
7	103	1.64	83	6.25
8	210	2.56	110	8.20
9	170	2.30	105	7.40
10	175	2.57	103	6.80
11	133	1.85	90	7.20
12	149	2.16	95	6.90
13	116	2.00	82	5.80
14	123	1.98	83	6.20
15	159	2.13	90	7.45
16	186	2.70	95	6.90
17	177	2.68	96	6.60
18	100	1.42	83	7.00
19	174	2.63	92	6.60
20	152	2.53	85	6.00
21	174	2.59	98	6.70
22	165	2.84	103	5.80
23	135	2.49	95	5.40
24	128	2.27	90	5.60
25	112	1.74	90	6.40
26	116	2.00	81	5.80
平均値	149	2.27	92	6.57

3) 直腸癌 5例

① Non-glucosamine polysaccharide は最低 116 mg%, 最高 210mg%, 平均158mg% で著明に増加している。

② Glucosamine は最低 76 mg%, 最高 110 mg%, 平均 90 mg%で、これも増加している。

③ 血清総蛋白は最低 6.20 g%, 最高 7.65 g%, 平均 6.91 g%で低値を示している。

④ N.G.P./S.T.P. は最低 1.88%, 最高 2.83%, 平均 2.29%でかなりの高値を示している。

表3 直腸癌

No.	Non-Glucosamine Polysaccharide mg%	N. G. P. / S. T. P. %	Glucosamine mg%	Serum Total Protein g%
1	160	2.09	105	7.65
2	210	2.83	110	7.40
3	116	1.88	80	6.20
4	158	2.54	76	6.20
5	150	2.11	80	7.10
平均値	158	2.29	90	6.91

4) 膀胱癌 2例

① Non-glucosamine polysaccharide は 142 mg%及び 197 mg%, 平均 169 mg%で著明に増加している。

② Glucosamine は 85 mg%及び 95 mg%, 平均 90 mg%でこれも増加している。

③ 血清総蛋白は 6.80 g%及び 6.90 g%, 平均 6.85 g%で低値を示している。

④ N.G.P./S.T.P. は 2.06%及び 2.89%, 平均 2.47%で著しく高値を示している。

表4 膀胱癌

No.	Non-Glucosamine Polysaccharide mg%	N. G. P. / S. T. P. %	Glucosamine mg%	Serum Total Protein g%
1	197	2.89	95	6.80
2	142	2.06	85	6.90
平均値	169	2.47	90	6.85

5) 乳癌 3例

① Non-glucosamine polysaccharide は最低 145mg%, 最高 201 mg%, 平均 165 mg%で著明に増加している。

② Glucosamine は最低 80 mg%, 最高

85 mg%, 平均 82 mg%で少々増加している。

③ 血清総蛋白は最低 6.50 g%, 最高 8.10 g%, 平均 7.20 g%である。

④ N.G.P./S.T.P. は最低 2.14%, 最高 2.48%, 平均 2.28%でかなりの高値である。

表5 乳癌

No.	Non-Glucosamine Polysaccharide mg%	N. G. P. / S. T. P. %	Glucosamine mg%	Serum Total Protein g%
1	201	2.48	85	8.10
2	150	2.14	83	7.00
3	145	2.23	80	6.50
平均値	165	2.28	82	7.20

6) 皮膚癌 1例, 頸部癌 1例

① Non-glucosamine polysaccharide は 121 mg%及び 127 mg%で殆んど正常値に近い。

② Glucosamine は 81 mg%及び 84 mg%でこれも正常値に近い。

③ 血清総蛋白は 7.20 g%及び 6.95 g%である。

④ N.G.P./S.T.P. は 1.68%及び 1.83%で後者が少々高値を示している。

7) 肉腫 3例(後腹膜肉腫 2, 大腿肉腫 1)

① Non-glucosamine polysaccharide は最低 207 mg%, 最高 220 mg%, 平均 215 mg%で著明に増加している。

② Glucosamine は最低 105 mg%, 最高 130 mg%, 平均 114 mg%でこれも著明に増加している。

③ 血清総蛋白は最低 6.20 g%, 最高 9.30 g%, 平均 7.56 g%である。

表6 肉腫

No.	Non-Glucosamine Polysaccharide mg%	N. G. P. / S. T. P. %	Glucosamine mg%	Serum Total Protein g%
1	220	2.36	130	9.30
2	219	3.53	105	6.20
3	207	2.87	108	7.20
平均値	215	2.92	114	7.56

④ N.G.P./S.T.P. は最低 2.36%, 最高 3.53%, 平均 2.92%であり著しく高値を示している。

8) 淋巴肉腫 2例

① Non-glucosamine polysaccharide は 126 mg%及び 196 mg%, 平均 161 mg%で肉腫同様著明に増加している。

② Glucosamine は 95 mg%及び 110 mg%, 平均 102 mg%でこれも著明に増加している。

③ 血清総蛋白は 5.60 g%及び 7.60 g%, 平均 6.60 g%である。

④ N.G.P./S.T.P. は 2.26%及び 2.57%平均2.41%で何れも高値を示している。

表7 淋巴肉腫

No.	Non-Glucosamine Polysaccharide mg%	N. G. P. / S. T. P. %	Glucosamine mg%	Serum Total Protein g%
1	126	2.26	95	5.60
2	196	2.57	110	7.60
平均値	161	2.41	102	6.60

9) 結核 4例(肺結核 3, 結核性膿胸 1)

① Non-glucosamine polysaccharide は最低 112 mg%, 最高 176 mg%, 平均 158 mg%で著明に増加している。

② Glucosamine は最低 82 mg%, 最高 110 mg%, 平均 98 mg%で増加している。

③ 血清総蛋白は最低 6.90 g%, 最高 7.80 g%, 平均 7.27 g%で正常値の範囲内である。

④ N.G.P./S.T.P. は最低 1.60 %, 最高 2.55%, 平均 2.17%で高値を示している。

表8 結核

No.	Non-Glucosamine Polysaccharide mg%	N. G. P. / S. T. P. %	Glucosamine mg%	Serum Total Protein g%
1	176	2.55	110	6.90
2	169	2.17	105	7.80
3	174	2.35	95	7.40
4	112	1.60	82	7.00
平均値	158	2.17	98	7.27

次に対照例について観察すると

10) 胃十二指腸潰瘍 11例

① Non-glucosamine polysaccharide は最低 86 mg%, 最高 173 mg%, 平均 122 mg%である。健康者の最高値に近い値である。

② Glucosamine は最低 71 mg%, 最高 100 mg, 平均 83 mg%でこれも健康者の最高値と同等である。

③ 血清総蛋白は最低 6.30 g%, 最高 9.00 g%, 平均 7.05 g%で健康者より少々低く, 出血による貧血の為低蛋白のものが約半数にみられる。

④ N.G.P./S.T.P. は最低 1.32 %, 最高 2.57%, 平均 1.73%で健康者に比し少々高値を示している。しかし胃癌に比し明らかに低い。

11例中 4例が Non-glucosamine polysaccharide ならびに N.G.P./S.T.P. の高値を示したが, この中 2例 (No. 4, No. 6) は肝臓性潰瘍であり, 1例 (No. 5) は出血強く貧血高度のものであつた。

表9 胃十二指腸潰瘍

No.	Non-Glucosamine Polysaccharide mg%	N. G. P. / S. T. P. %	Glucosamine mg%	Serum Total Protein g%
1	123	1.86	86	6.60
2	109	1.40	75	7.75
3	95	1.35	71	7.05
4▲	173	1.92	100	9.00
5●	170	2.57	99	6.60
6▲	150	1.97	80	7.60
7	137	1.93	84	7.10
8	108	1.58	75	6.80
9	100	1.58	82	6.30
10	86	1.32	79	6.50
11	99	1.57	84	6.30
平均値	122	1.73	83	7.05

▲肝臓性潰瘍 ●出血性潰瘍

11) バセドー氏病 6例

① Non-glucosamine polysaccharide は最低 78 mg%, 最高 229 mg%, 平均 135 mg%であり, 6例中 3例は著明に増加している。

② Glucosamine は最低 71 mg%, 最高 112 mg%, 平均 89 mg% で前者と大体同様な傾向にある。

③ 血清総蛋白は最低 6.35 g%, 最高 9.10 g%, 平均 7.52 g% である。

④ N. G. P. / S. T. P. は最低 1.04 %, 最高 2.51%, 平均 1.76% で①と同じ3例が著明に高い。

一般に甲状腺機能の亢進並に減弱の場合には血清多糖類は減少するといわれているが、私の経験した例では半数が増加していた。

この3例の中2例は手術前にメチオジール、ヨードカリの内服により症状軽快するとともに減少した。又1例は手術後減少した。

表10 パセドー氏病

No.	Non-Glucosamine Polysaccharide mg%	N. G. P. / S. T. P. %	Glucosamine mg%	Serum Total Protein g%
1	188	2.47	105	7.60
2	229	2.51	112	9.10
3	78	1.04	71	7.50
4	129	2.02	85	6.35
5	102	1.34	86	7.60
6	86	1.22	73	7.00
平均値	135	1.76	89	7.52

12) 甲状腺腫 8例

① Non-glucosamine polysaccharide は最低 103 mg%, 最高 177 mg%, 平均 129 mg% である。

② Glucosamine は最低 75 mg%, 最高 113 mg%, 平均 91 mg% である。

③ 血清総蛋白は最低 6.80 g%, 最高 7.80 g%, 平均 7.42 g% で正常値の範囲に入る。

④ N. G. P. / S. T. P. は最低 1.35 %, 最高 2.27 %, 平均 1.71 % である。

8例中3例に増加がみられた。3例の中2例は Struma diffusa で、1例は Struma nodosa の大きいものであり、他は総て Struma nodosa であつた。

表11 甲状腺腫

No.	Non-Glucosamine Polysaccharide mg%	N. G. P. / S. T. P. %	Glucosamine mg%	Serum Total Protein g%
1	143	1.83	91	7.78
2	177	2.27	113	7.80
3	165	2.29	110	7.20
4	103	1.35	80	7.60
5	118	1.55	90	7.60
6	108	1.35	91	7.20
7	106	1.55	85	6.80
8	112	1.49	75	7.50
平均値	129	1.71	91	7.42

1, 2 St. d.
3~8 St. n.

13) 其他の対照疾患として、胆石症2例、虫垂炎1例、パンチ氏病2例、腎水腫1例、乳腺症2例、乳腺線維腺腫1例、耳下腺混合腫1例の中胆石症の1例に軽度の、パンチ氏病の1例に高度の増加がみられた。

以上のものをまとめてみると表12の様になる。即ち皮膚癌等を除く他の癌、肉腫、結核は対照疾患及び健康人に比し Non-glucosamine polysaccharide の増加が明らかである。

次に Non-glucosamine polysaccharide と血清総蛋白との比の分布を図に示すと図1, 2の如くなる。癌、肉腫、結核では2.0%以上に多く(癌38例中30例、肉腫及び淋巴肉腫5例全部、結核4例中3例)、対照疾患及び健康人では2.0%以下に多い(40例中33例)。

なお Non-glucosamine polysaccharide と血清総蛋白との関係をみると(癌、肉腫)、表13の如くなる。即ち癌、肉腫では血清総蛋白量の減少したものに Non-glucosamine polysaccharide の増加したものが多のがみられる。那須等²²⁾によると結核に於てはこの二者の間には平行的の関係がみられるという。この点癌と結核とは様相を異にする。

第2項 癌進行度と血清多糖類の関係

癌の程度が進行すればそれにつれて血清多糖類が増加するとは考えられることである。胃癌26例について観察した。これを3群に分け、

表 12

病名	例数	Non-Glucosamine mg%	Polysaccharide % of Protein	Glucosamine mg%	Serum Total Protein g%
胃癌	26	149 (100-210)	2.27(1.42-2.84)	92 (81-103)	6.57(5.40-8.20)
直腸癌	5	158 (116-210)	2.29(1.88-2.83)	90 (76-110)	6.91(6.20-7.65)
脾癌	2	169 (142, 197)	2.47(2.06, 2.89)	90 (85, 95)	6.85(6.80, 6.90)
乳癌	3	165 (145-201)	2.28(2.14-2.48)	82 (80-85)	7.20(6.50-8.10)
皮膚癌	1	121	1.68	81	7.20
頸部癌	1	127	1.83	84	6.95
肉腫	3	215 (207-220)	2.92(2.36-3.53)	114 (105-130)	7.56(6.20-9.30)
淋巴肉腫	2	161 (126, 196)	2.41(2.26, 2.57)	102 (95, 110)	6.60(5.60, 7.60)
結核	4	158 (112-176)	2.17(1.60-2.55)	98 (82-110)	7.27(6.90-7.80)
健康人	5	103 (88-118)	1.39(1.13-1.59)	73 (65-83)	7.42(7.10-7.80)
胃十二指腸潰瘍	11	122 (86-173)	1.73(1.32-2.57)	83 (71-100)	7.05(6.30-9.00)
胆石症	2	107 (83, 132)	1.39(1.18, 1.61)	84 (80, 88)	7.90(7.00, 8.80)
虫垂炎	1	113	1.48	83	7.60
パンチ氏病	2	170 (113, 228)	2.15(1.48, 2.82)	100 (91, 110)	7.85(7.60, 8.10)
腎水腫	1	110	1.52	75	7.20
乳腺症	2	106 (98, 114)	1.42(1.31, 1.44)	75 (65, 85)	7.67(7.45, 7.90)
乳腺線維腺腫	1	81	1.20	63	6.70
耳下腺混合腫	1	80	1.04	70	7.65
パセドー氏病	6	135 (78-229)	1.76(1.04-2.51)	89 (71-112)	7.52(6.35-9.10)
甲状腺腫	8	129 (103-177)	1.71(1.35-2.27)	91 (75-113)	7.42(6.80-7.80)

図 1

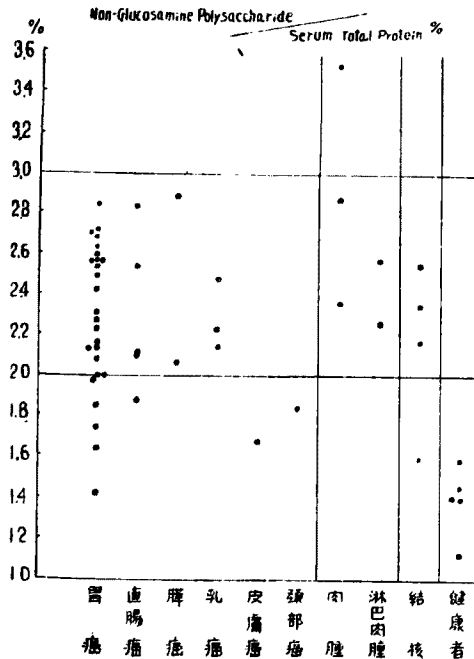


図 2

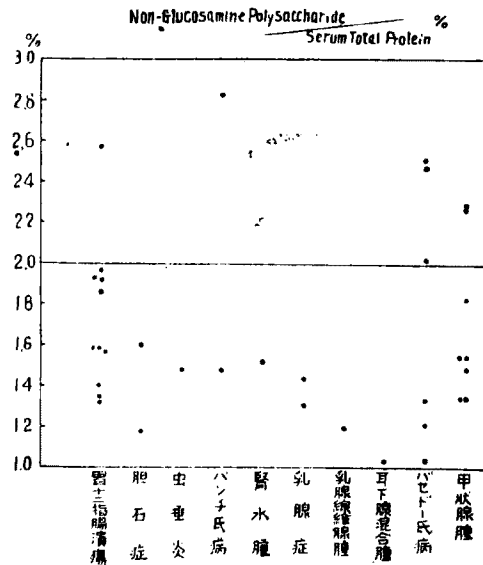
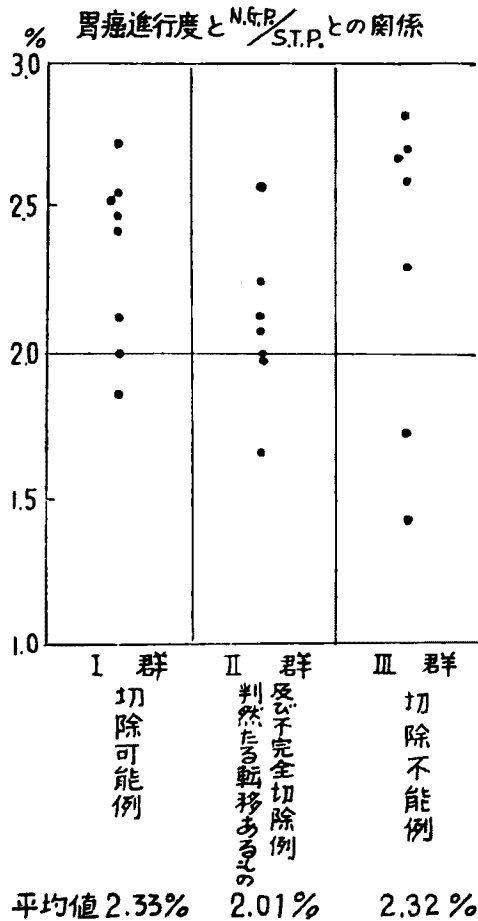


表13 Non-Glucosamine Polysaccharide と血清総蛋白との関係 (癌及び肉腫)

	血清総蛋白 g%	Non-Glucosamine Polysaccharide mg%		
		103 以下	104~139	140以上
	6.9 以下	1	8	17
	7.0~7.9	1	2	7
	8.0 以上	0	0	2
計		2	10	26

- ① 切除 (根治手術) 可能なもの,
 - ② 転移はあるが一応胃切除の行い得るもの,
 - ③ 胃切除の全く不能なもの.
- この3群について N. G. P. /S. T. P. をみると, 図3の如くになり, その平均値はI群

図 3

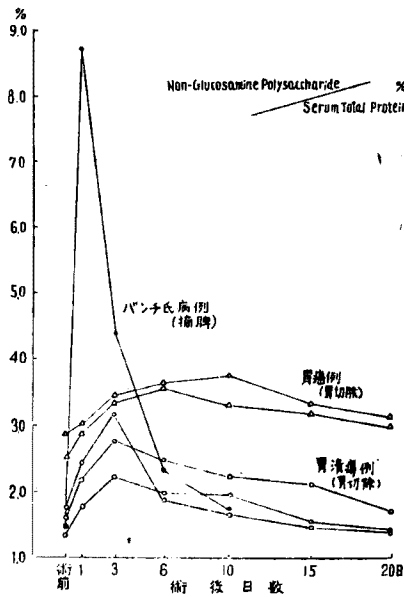


2.33%, II群2.01%, III群2.32%で予想した様な癌の進行度との間に平行的な関係はみられない。かえつてIII群の中に低値を示すものがみられる。しかしかりに3群に分けたが大学病院を訪れる癌患者の大部分がかなり遅くなつて受診する為, この3群に分けることが無理であると考えられる。Shetlar 等¹⁰⁾によると子宮頸癌を進行の度によりI, II, III, IV度に分けて, IV度のものが他のI, II, III群より著明に Non-glucosamine polysaccharide が増加していることを報告している。又結核⁵⁾⁷⁾²²⁾に於ては進行度と平行的に増加することがみられている。

第3項 手術侵襲の血清多糖類に及ぼす影響

手術侵襲を加えることによつても血清多糖類は増加するという。胃潰瘍3例, 胃癌2例, パンチ氏病1例について手術後経過を追つて N. G. P. /S. T. P. の変化を観察した (図4)。

図4 外科侵襲の血清多糖類に及ぼす影響



胃潰瘍例では胃切除後24時間ですでに上昇し, 第3日に最高となり, 後次第に下降して術後20日目に術前値に近いところ迄下降した。胃癌例では胃切除後徐々に上昇し, 第6~

第10日に最高となり、後次第に下降するが術前値に近づくのは20日以後であり、総て胃潰瘍例より遅れる。

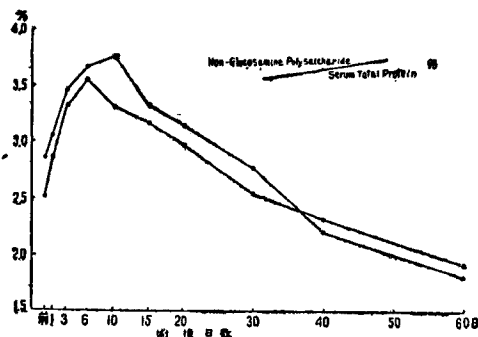
バンチ氏病例では摘脾後24時間で前二者に比し異常に上昇し、後急速に下降して第10日術前値近く迄になる。

第4項 癌切除後の血清多糖類の変化

癌を切除すると増加していた血清多糖類は減少すると推測される。

胃癌2例について胃(癌)切除後の経過を追つて Non-glucosamine polysaccharide の変化を観察した(図5)。前項にも記した様に

図5 癌切除後の血清多糖類の変化(胃癌例)



術後次第に上昇して第6~10日で最高となり、後下降し1ヶ月頃術前値に近くなり、2ヶ月頃正常の範囲に迄下降した。即ち癌を切除すると血清多糖類は減少する。予後との関係は例数少く、又観察期間が短い為確めることは出来なかつた。

第3節 動物実験

癌毒素の家兎血清多糖類に及ぼす影響

実験的に動物に腫瘍を移植し¹⁵⁾、炎症を起させ¹¹⁾、又結核¹⁹⁾を感染させても血清多糖類は増加する事が報告されている。私は家兎に人の癌組織浸出液を注射してその血清多糖類に及ぼす影響を観察した。

第1項 実験方法

(実験材料)

- 1) 家兎: 約2kgの雄。
- 2) 癌エキス: 新鮮人胃癌を可及的癌組織のみ取出し、Homogenizerにて磨砕し、

9倍量の生理的食塩水及び0.5%の割合に石炭酸を加え一夜氷室に保存し、超遠心沈澱器にて(1万廻転10分)遠心沈澱し、上清を氷室に保存する(10%溶液)。

3) 非癌胃粘膜エキス: 対照として使用するもので、潰瘍胃の可及的正常に近い部分の粘膜をとり、癌エキスと同じ方法によりエキスを作つた。

(注射方法)

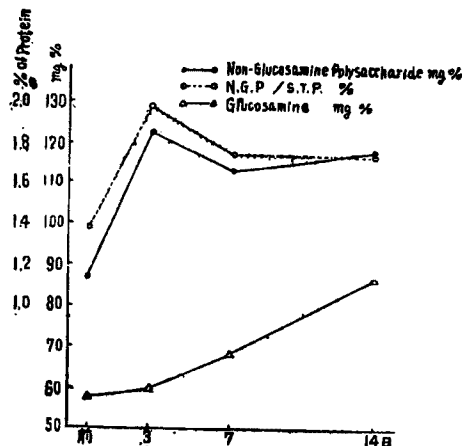
静脈内注射の場合は pro kg 1cc を1日2~3回に分けて注射し、これを毎日連続施行した。腹腔内注射の場合は pro kg 2.5cc 及び5cc を1日1回、毎日連続注射した。

第2項 実験成績

1) 家兎耳静脈内連続注射

① 家兎 No. 1 (図. 6)

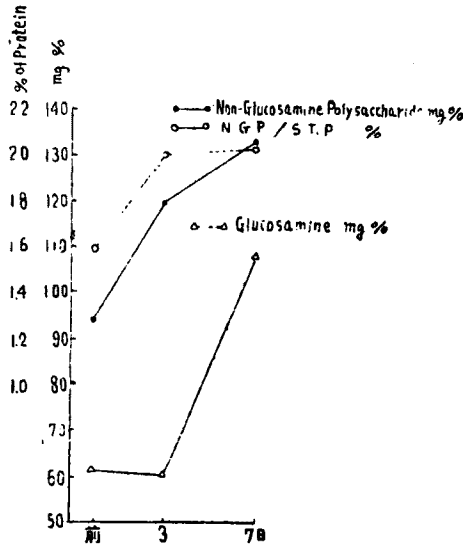
図6 No. 1 10%癌エキス1cc/kg 耳静脈内連続注射



Non-glucosamine polysaccharide は注射前 87mg% (N.G.P./S.T.P. 1.38%), 注射開始より3日目 122 mg% (N.G.P./S.T.P. 1.98%) で最高となり、7日目少々下降して 113 mg% (N.G.P./S.T.P. 1.74%), 14日目 118 mg% (N.G.P./S.T.P. 1.74%) と高値を持続している(直後注射により死)。Glucosamine は少々遅れて上昇し、注射前 57 mg% から14日目には 87.5 mg% 迄上昇している。

② 家兎 No. 2 (図. 7)

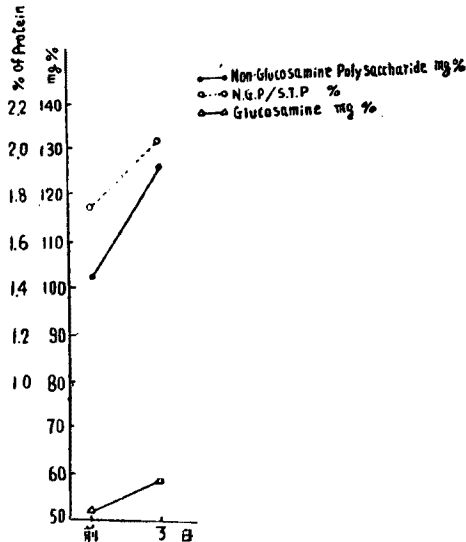
図7 No. 2 10%癌エキス1cc/kg耳静脈連続注射



Non-glucosamine polysaccharide は 94 mg % (N. G. P. /S. T. P. 1.59%) から 7 日目 133 mg% (N. G. P. /S. T. P. 2.14%) に迄上昇している(後注射により死). Glucosamine は 61 mg% から 7 日目 108 mg% に上昇している. この場合も前者より少々遅れて上昇している.

③ 家兎 No. 3 (図. 8)

図8 No. 3 トキソホルモン50mg/kg 耳静脈内連続注射



ただ1例であるが中原のトキソホルモンを pro kg 50 mg 連続注射した. Non-glucosamine polysaccharide は 102 mg% (N. G. P. /S. T. P. 1.75%) から 3 日目 126 mg% (N. G. P. /S. T. P. 2.03%) に上昇し, Glucosamine は 52 mg% から 58 mg% に上昇している.

④ 家兎 No. 4, No. 5 (図. 9, 10)

図9 No. 4 10%潰瘍胃粘膜エキス 1cc/kg耳静脈内連続注射

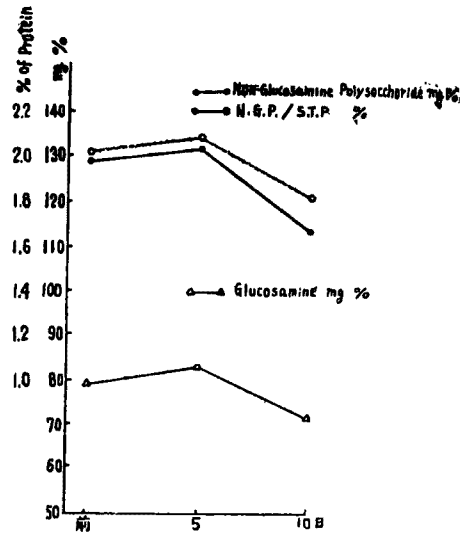
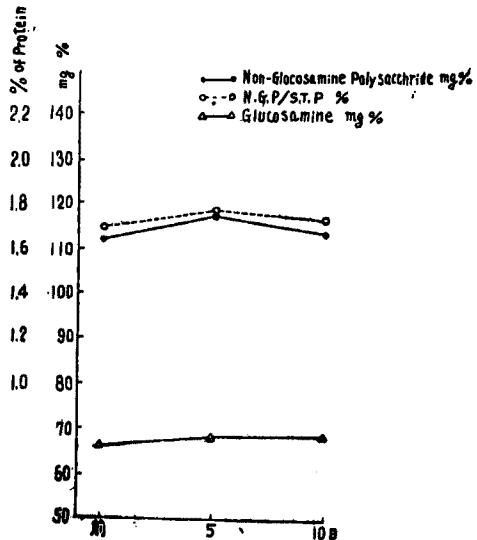


図10 No. 5 10%潰瘍胃粘膜エキス1cc/kg 耳静脈内連続注射



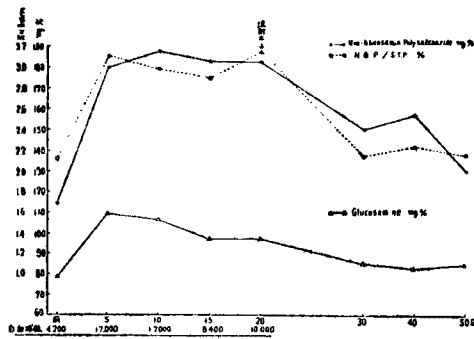
対照として潰瘍胃粘膜エキスを連続注射したが上昇は殆んどみられない。

癌エキスの耳静脈内注射は家兎の事故死(アナフィラキシー様発作)がある為長期の観察が出来ないので、次に腹腔内注射を行った。

2) 家兎腹腔内連続注射

① 家兎 No. 6 (図.11)

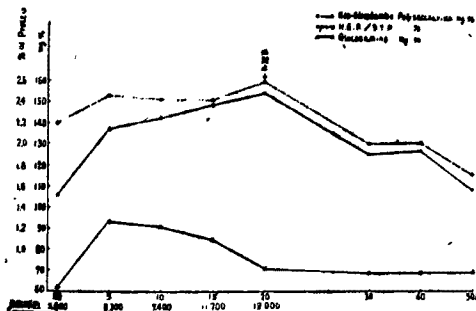
図11 No. 6 10%癌エキス 2.5cc/kg 腹腔内連続注射



癌エキスを pro kg 2.5 cc 連続腹腔内に注射した。Non-glucosamine polysaccharideは 114 mg% (N.G.P./S.T.P. 2.1%) から急速に上昇して5日目 180 mg% (N.G.P./S.T.P. 3.1%) となり、注射続行中はこの高値が続き、20日目注射を中止してから次第に下降して50日目すなわち30日で大体注射前の値に戻る。Glucosamine も大体同様の傾向である。

② 家兎 No. 7 (図.12)

図12 No. 7 10%潰瘍胃粘膜エキス 2.5cc/kg腹腔内連続注射



対照として潰瘍胃粘膜エキスを注射した。静脈内注射の場合と異り、癌エキスに比し軽度ではあるが、Non-glucosamine polysaccharide も Glucosamine も、癌エキス注射の場合と大体同様な傾向で上昇した。

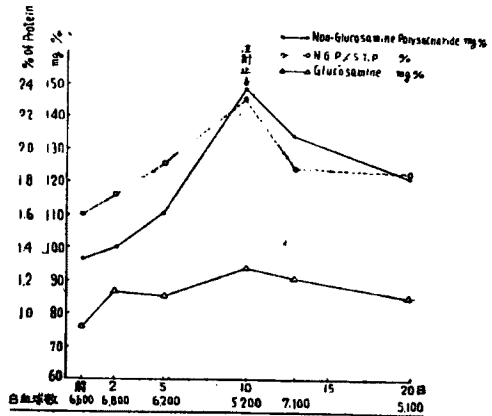
血清多糖類が注射後急速に上昇する型は実験的炎症(細菌感染、無菌的異物注射による膿瘍形成¹¹)等)の場合とよく似ている。即ちエキス注射により炎症が起り、この為の上昇が加わっているのではないか。そこで血清多糖類と同時に平行的に観察した白血球数をみると、家兎 No. 6, No. 7 の何れに於ても白血球数の著明な増加がみられた。即ち炎症の影響が大いにあると判断出来る。そこでこの炎症を防ぐ為に次の如き実験を行った。

3) 家兎腹腔内連続注射+Aureomycin 筋肉内注射

腹腔内へ癌エキスを注射すると同時に Aureomycin pro kg 10mgを筋肉内に注射した。

① 家兎 No. 8 (図.13)

図13 No. 8 10%癌エキス5cc/kg腹腔内、オーレオマイシン10mg/kg 筋注連続注射



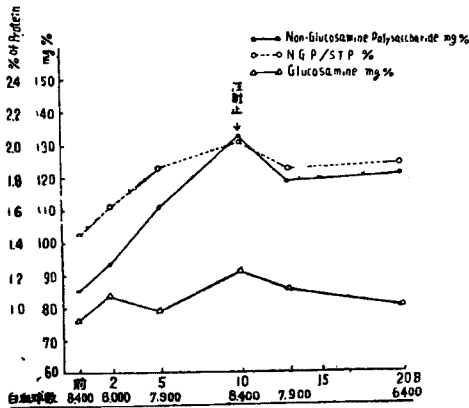
Non-glucosamine polysaccharide は注射開始とともに次第に上昇して、注射中止直前に最高となり、注射中止後次第に下降した。Glucosamine は前者に比し軽度ではあるが同様の型で上昇した。なお同時に測定した白血球は増加を認めなかつた。即ち炎症の影響はなく、癌毒素のみによる血清多糖類の上昇と

考えてよからう。

② 家兎 No. 9 (図. 14)

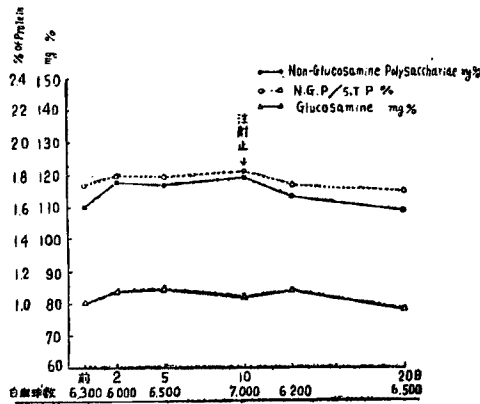
前者と大体同様な事が観察された。

図14 No. 9 10%癌エキス5cc/kg腹腔内, オーレオマイシン10mg/kg筋注連続注射



③ 家兎 No. 10 (図. 15)

図15 No. 10 10%潰瘍胃粘膜エキス5cc/kg腹腔内, オーレオマイシン10mg/kg筋注連続注射



対照として潰瘍胃粘膜エキス注射と同時に Aureomycin を注射した。血清多糖類の大きな変化は見られない。

第3項 血清多糖類と血清蛋白分割

血清多糖類の増加は α -globulin の増加と密接な関係があるといわれる。Seibert⁷⁾ 等によれば血清多糖類は血清蛋白の中 α_2 -globulin に最も多く含まれ、血清多糖類が増加

しているときには α_2 -globulin が増加しているのがみられる。

癌エキスを家兎に注射して血清多糖類の増加をみたが、これと同時に血清蛋白分割比率を観察した。血清蛋白分割比率は Biuret 法に依つた。

①家兎 No. 8 (図. 16)

図16 No. 8 癌エキス注射による家兎血清多糖類の変動と蛋白分割の関係
10%癌エキス5cc/kg腹腔内 連続注射
オーレオマイシン10mg/kg筋注

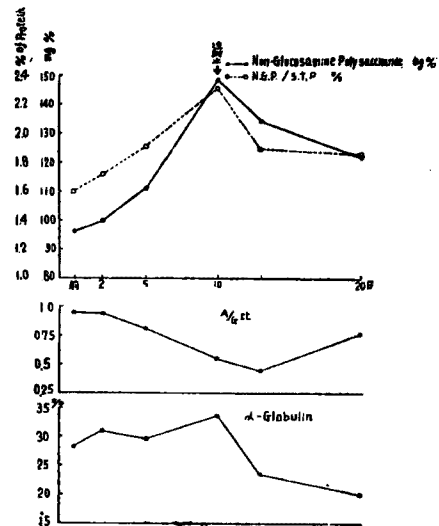
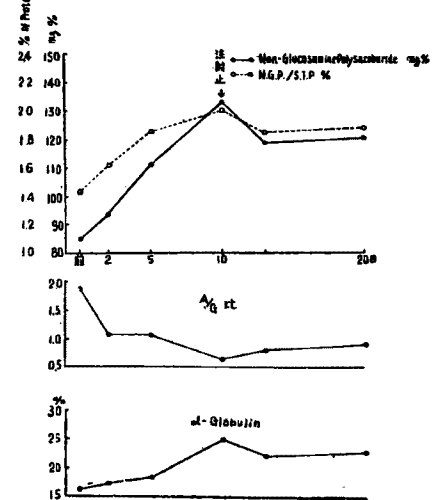


図17 No. 9 癌エキス注射による家兎血清多糖類の変動と蛋白分割の関係
10%癌エキス5cc/kg腹腔内 連続注射
オーレオマイシン10mg/kg筋注



注射前, A/G 比 0.95, α -globulin 28.2%, 注射開始とともに次第に globulin は増加して albumin が減少し (A/G の低下), 注射中止直前 A/G 比 0.55, α -globulin 33.5% となり, 注射中止後10日目に A/G 比 0.77, α -globulin 20%に迄回復した。

② 家兎 No. 9 (図. 16)

注射前, A/G 比 1.9, α -globulin 16.3%, 注射中止直前 A/G 比 0.64 と低下し, α -globulin 25%と上昇し, 注射中止後 10 日目に A/G 比 0.89, α -globulin 22.7%に迄回復した。

即ち α -globulin は血清多糖類の増減と大体平行的に変動し, 相関々係のあることを認めた。

第3章 総括竝に考按

私は Shetlar の方法により癌, 肉腫, 結核患者及び対照として他の外科的疾患々者竝に健康人について血清多糖類の測定を行つた。先づ健康人についてみると, Non-glucosamine polysaccharide は 88~118 mg%, 平均値 103 mg%, Glucosamine は 70~83 mg%, 平均値 73 mg%で, 他の諸研究者の報告した成績と大体一致した結果がみられた。

癌, 肉腫, 結核患者に於ては明らかに Non-glucosamine polysaccharide はその絶対値に於ても, 血清総蛋白との比率に於ても高くなつており, Glucosamine も増加していることが認められ, これも他の研究者等の成績と一致している。癌の中でも胃, 直腸, 隣, 乳癌等では血清多糖類が増加しているが, 皮膚癌等では低い様である。又 Shetlar¹⁰⁾等の成績では乳癌は低いといわれるが私の例では他の癌なみに増加していた。胃癌の中で少数のものは Non-glucosamine polysaccharide の絶対値が健康人なみに低いが, 血清総蛋白値が低い為その比率はやはり高くなつている。肉腫及び淋巴肉腫では全例に於て血清多糖類の増加がみられ平均値は癌よりも高い。結核では癌, 肉腫に劣らず血清多糖類が増加しているが, 異なるところは血清総蛋白が低くない

ことである。那須等²²⁾によると結核患者の血清総蛋白は軽症者, 中等症等は健康人と大差ないが重症者では増加している。癌患者では血清総蛋白は低いが血清多糖類は高く, 結核患者では血清多糖類は高いが血清総蛋白も高い。この点癌と結核の異なる点であろう。

対照疾患に於ては, 先づ胃十二指腸潰瘍患者 11例の中 Non-glucosamine polysaccharide が 150 mg%を越えるものが 3例あつた。その中 1例は出血強く貧血高度のものであり, 2例は胼胝性潰瘍であり血清総蛋白は正常値以上である。他は血清多糖類が正常範囲内であり, 血清総蛋白は正常値以下のものが多い。しかしこれも Non-glucosamine polysaccharide 血清総蛋白比をみると胃癌に比して低く 2.0%を越えるものは 1例である。対照例の中で特異な存在はバセドー氏病と甲状腺腫である。バセドー氏病 6例の中 3例が癌なみ, 或はそれ以上に血清多糖類が高く, 血清総蛋白との比が 2.0%以上である。又甲状腺腫 8例の中 2例が高値を示した。一般に甲状腺機能の亢進及び減退の場合には血清多糖類は減少するものといわれ, Shetlar¹⁰⁾等の成績で hyper- & hypothyroidism では皆正常値であつた。この点私の例と大いに異なる所見である。バセドー氏病の高値を示した 3例の中 2例は Methiocil 及び Lugol 投与により低下し, 又 1例では甲状腺摘出により低下をみた。以上の所見は興味あるものである。次に対照疾患中胆石症の 1例とパンチ氏病の 1例に血清多糖類の高値を示したものをみた。特にパンチ氏病の例では Non-glucosamine polysaccharide が 228 mg%, N. G. P. /S. T. P. が 2.82%という高いものであつた。Shetlar¹⁰⁾等によると対照疾患の中で血清多糖類の増加していたものは, rheumatoid arthritis, cholelithiasis, ulcerative colitis, acute & nephrotic nephritis, pemphygus, prostatic hyperplasia 等であつた。

癌が進行するにつれて血清の多糖類は増加することが想像される。胃癌 26例について観察したが, その進行度との間に判然とした差

は見出すことが出来なかつた。これは大学の Clinic を訪れる患者の殆んどが晩期のものであり、早期の患者を観察することが出来なかつたことによるのであろう。Shetlar¹⁰⁾等は子宮頸癌に於て末期のものが初期或は中期のものより著明に増加しているのを認めている。結核に於ては病状の進むにつれて血清多糖類の上昇することを Seibert⁵⁾⁷⁾、那須等²²⁾がみている。癌に於ても同様な事があると考えるのが妥当であろう。

さて癌に於ては血清多糖類が増加するが、これを癌診断の助けに出来るであろうか。癌患者の中にも Non-glucosamine polysaccharide の絶対値は健康人或は対照疾患々者と同様に低いものがあるが、これも血清総蛋白との比率は高くなつてゐることは前にも記した。そして N. G. P. / S. T. P. の分布をみると癌、肉腫は 2.0% より上に多く、対照例は以下に多い。そこで 2.0% の所に限界を置いてみると、癌、肉腫では 43 例中 35 例 (81.3%) がそれ以上で、対照例 (結核を除く) では 40 例中 33 例 (82.5%) が以下にある。よつて癌診断の補助的手段になると考えられる。

血清多糖類の増加は組織の増生によるといひ、又組織の崩壊によるともいわれる。炎症に於ても増加するが、この場合は組織の恢復機転によつて増加するのではないかともいわれている。Shetlar¹⁰⁾等はこれを確める為に実験的に犬に手術侵襲を加えてその後経過を追つて血清多糖類の変化をみた。この実験では侵襲の影響の強いとみられる 24 時間では N. G. P. / S. T. P. は軽度の上昇しかみられなかつた。しかしこの間の Non-glucosamine polysaccharide の絶対値は実際には減少しているが、血清総蛋白が減少した為に N. G. P. / S. T. P. は軽度ながら上昇したのである。そして其後著明に上昇し第 4 日で最高となり、後次第に下降した。即ち手術侵襲を加えた後に増加する血清多糖類は、手術侵襲の影響よりも組織の恢復機転によるものであろうという考えである。私は胃潰瘍、胃癌、パンチ氏病患者の手術後経過を追つて血清多

糖類の変化をみたが、胃潰瘍、胃癌例に於て (胃切除術)、術後 24 時間で Non-glucosamine polysaccharide の絶対値も、N. G. P. / S. T. P. も上昇し、更に術後第 3 日最高となる。又パンチ氏病例 (摘脾術) では術後 24 時間で著明に上昇し (絶対値で約 5 倍)、後急速に下降した。即ち手術侵襲後の血清多糖類増加は手術侵襲も大いに影響し、其後は組織の恢復機転によるものであろう。渋沢等²³⁾は外科侵襲による血清多糖類の増加は副腎分泌が亢進する様な Stress の状態に於てみられる傾向があると言つている。

癌を切除すると血清多糖類は減少するであろうか。Shetlar¹⁰⁾によると癌を切除すると Non-glucosamine polysaccharide は一時上昇し (手術侵襲及び組織恢復機転による)、その後次第に下降して第 50 日頃正常値になつた。私の場合胃癌の胃切除後 6 ~ 10 日で最高となり、後下降して 1 ヶ月後術前値に戻り、更に下降して 2 ヶ月後正常値になつた。予後との関係はみることが出来なかつたが、Shetlar¹⁰⁾等は術後上昇して下降しにくいものは予後が悪いと言つている。

血清多糖類増加を適当に評価する為にはこの増加の原因を確定しなければならない。Seibert⁷⁾は血清多糖類の増加は α_2 -globulin の増加による。 α_2 -globulin は正常の状態に於ても血清蛋白中に一番多いもので、又血清蛋白中で一番多く多糖類をもつている。 α_2 -globulin の増加は組織の崩壊を意味するものであるという。しかし Shetlar¹⁰⁾等は組織の崩壊のみでは説明出来ないとし、彼が経験した前立腺肥大に血清多糖類が増加した例は組織の増生によるものと考え、炎症に血清多糖類が増加するのは組織の崩壊よりも恢復によるものと考えている。Winzler 等⁶⁾は多糖類を含んでいるところのムコ蛋白の血中増加は、細胞増殖及び組織破壊と関連した不明な非特異的因子に依ることを認めている。

癌患者の血清多糖類増加は組織の崩壊、細胞増殖等で説明出来るであろうが、癌毒素そのものの影響で血清多糖類の増加は起らない

であろうか。私は癌エキスを家兎に連続注射して血清多糖類の変動を観察した。Shetlar等によれば、実験的細菌感染、無菌的異物注入によつても血清多糖類は増加するといわれる。そこで癌エキス作製にあつて可及的無菌的に取扱い、石炭酸を添加し、超遠心沈澱にて細菌を除去し、更に癌エキス注射と同時に感染予防の為 Aureomycin を連続注射した。又対照実験として非癌胃粘膜エキスを注射した。癌エキス注射を開始すると血清多糖類は次第に上昇し、注射を止めると下降し、対照例との間に明らかな差が認められた。如何なる機転によるかは不明であるが、癌毒素によつて血清多糖類が増加したと考えたい。なお血清多糖類の増加と密接な関係があるといわれる α -globulin についても観察したところ、血清多糖類の増加と平行的に増加し相関関係のあることを認めた。

第4章 結 論

1. Shetlar の方法により癌、肉腫、結核

参 考

- 1) Lustig, B. and Langer, A.: Biochem. Z. **242**, 320, 1931.
- 2) Nilson, L.: Biochem. Z. **291**, 254, 1937.
- 3) Seibert, F. B., Nelson, J. W. and Seibert, M. V.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. **52**, 219, 1943.
- 4) Seibert, F. B., and Atno, J.: J. Biol. Chem. **163**, 511, 1946.
- 5) Seibert, F. B., Seibert, M. V., Atno, A. J. and Campbell, H. W.: J. Clin. Invest. **26**, 90, 1947.
- 6) Winzler, R. J., Devor, A., Mehl, J. W. and Smyth, I.: J. Clin. Investigation, **27**, 609, 1948.
- 7) Seibert, F. B., Pfaff, M. L. and Seibert, M. V.: Archives of Biochemistry Vol. **18**, 1948.
- 8) Shetlar, M. R., Foster, J. V. and Everett, M. R.: Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. **67**, 125, 1948.
- 9) Shetlar, M. R., Foster, J. V., Kelly, K. H. and Everett, M. R.: Proc. Soc. Exp. Biol.

患者、対照疾患々者及び健康人について血清多糖類を測定し、癌、肉腫及び結核に於てその増加することを認めた。

2. Non-glucosamine polysaccharide 血清総蛋白比の2.0%以上のものは癌、肉腫に於て81.3%、以下のものは対照例に於て82.5%であり、癌診断の補助手段になる。

3. 癌の進行度と血清多糖類の関係を確認する事は出来なかつた。

4. 胃潰瘍、胃癌、パンチ氏病に於て手術侵襲により血清多糖類の増加する事を認めた。

5. 胃癌に於て癌を切除することにより血清多糖類の減少する事を認めた。

6. 癌エキスを家兎に注射し、癌毒素が血清多糖類を増加せしめる事を認めた。なお血清多糖類と α -globulin に相関関係のある事を認めた。

稿を終るに臨み終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜つた恩師津田教授に深甚なる感謝の誠を捧ぐ。

本論文の要旨は第467回岡山医学会通常例会及び第30回中国四国外科学会に於て発表した。

文 献

- & Med. **69**, 507, 1948.
- 10) Shetlar, M. R., Foster, J. V., Kelly, K. H., Shetlar, C. L., Bryan, R. S.: Cancer. Res. **9**, 515, 1949.
- 11) Shetlar, M. R., Bryan, R. S., Foster, J. V., Shetlar, C. L. and Everett, M. R.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. **72**, 294, 1949.
- 12) Ferdinand, G. and Weisbrod, M. Sc.: The Journal of Laboratory and Clinical Medicine Vol. **35**, No. 3, 1950.
- 13) Seibert, F. B. and Seibert, M. V.: Am. Rev. Tuberc. **62**, 67, 1950.
- 14) Shetlar, M. R., Shetlar, C. L., Richmond, V. and Everett, M. R.: Cancer Research, **10**, 681, 1950.
- 15) Shetlar, M. R., Erwin, C. P. and Everett, M. R.: Cancer Research, **10**, 445, 1950.
- 16) Shetlar, M. R., Kelly, K. H., Foster, J. V., Shetlar, C. L., Everett, M. R.: Am. J. Obst. & Gynec. **59**, 1140, 1950.
- 17) Knobloch, W. H., Nagle, P., Shetlar, C. L.

- and Shetlar, M. R., Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 81, 417, 1952.
- 18) Keyser, J. W.: J. Clin. Path. 5, 194, 1952.
- 19) Weimer, H. E. and Moshin, J. R.: Am. Rev. Tuberc. 68, 594, 1953.
- 20) Shetlar, M. R., Knobloch, W. H., Richmond, V., Shetlar, C. L.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 83, 75, 1953.
- 21) Shetlar, M. R., Shetlar, C. L. and Payne, R. W.: Endocrinology Vol. 56, No. 2, 167—172, 1955.
- 22) 那須義則, 相沢春海, 笹岡明一: 結核, 第31巻, 第2号, 昭31年.
- 23) 渋谷喜守雄, 李德義, 伊藤建城, 大野乾: 日本消化機病学会雑誌, 50巻, 12号, 昭28年.
- 24) 齊藤正行: 光電比色計による臨床化学検査.

Studies on the Polysaccharide of Cancer

Part 2: Study on the Serum Polysaccharide of Cancer Patients.

By

Hiroshi Komiyama

2nd Surgical Department, Okayama University Medical School
(Director: Prof. Seiji Tsuda)

The author, with Shetlar's method, determined the serum polysaccharide of patients of cancer, sarcoma and tuberculosis; of patients of benign lesions; and of healthy persons; thus obtaining the following results.

- 1) In cases of cancer and sarcoma patients, the serum polysaccharide level is significantly elevated. The elevation is also found in case of tuberculous patients.
 - 2) In 35 out of 43 cases (81.3%) of cancer and sarcoma patients, the ratio of non-glucosamine polysaccharide to serum total protein is not less than 2.0%.
 - 3) The same ratio as above is found in 7 out of 40 cases of benign lesion patients and healthy persons. In them 1 case of Banti's disease, 3 cases of Graves' disease and 2 cases of struma are included.
 - 4) This proves to be a diagnostic aid of cancer.
 - 5) The serum polysaccharide level is also elevated by operation.
 - 6) The surgical removal of cancer induces the fall of serum polysaccharide level, but this is hardly available in prognosis.
 - 7) When the extract of cancerous tissue is injected into a rabbit, its serum polysaccharide level is elevated, and α -globulin also increases parallelly. (author's abstract)
-