日消外会誌　17（1）：81～84，1984年

Shizophyllanによる癌免疫療法と血清リゾチーム活性について

杏林大学第1外科
伊藤　久　八木田旭邦　渡辺　寧
加賀　文貴　内山　周也　小野美貴子
北島　政樹　立川　勲　相馬　智

IMMUNOTHERAPY AND SERUM LYSOZYME ACTIVITY WITH SHIZOPHYLLAN

Hisashi ITOH, Akikuni YAGITA, Yasushi WATANABE
Fumitaka KAGA, Kanenari UCHIYAMA, Mikiko ONO
Masaki KITAJIMA, Isao TATEKAWA and Satoru SOHMA
1st Department of Surgery of Kyorin University, Tokyo

Shizophyllan（以下SPG）は，担子菌（スエヒロタケ）の培養濾液より分離された抗腫瘍効果を示す多糖類である．SPGは，マクロファージのライソゾームを膨化し腫瘍細胞に密に接する．われわれはこのマクロファージの活性がライソゾーム酵素の活性と密接な関係にあるものと考え，リゾチームを臨床的に測定した．SPG投与は，胃癌の根治手術例のみを対象とした．SPG投与例10例の血清リゾチーム値は，43.0±7.8γ/ml，SPG非投与例10例の血清リゾチーム値は，34.9±4.9γ/ml，とSPG投与例は非投与例に比べて有意に高値であった（$p<0.05$）．SPGの総投与量と血清リゾチーム値との相関は見い出せなかった．血清リゾチーム値は，生体の免疫活性，特にマクロファージの活性を反映する可能性が示唆された．

索引用語：癌免疫療法，リゾチーム，マクロファージ，Shizophyllan

はじめに

担子菌（スエヒロタケ）の培養濾液より分離されたShizophyllan（以下SPG）は，抗腫瘍効果を示す多糖類である[1]．その化学構造は，β-1,3結合を主鎖とし，β-1,6結合の側鎖をもつ単純グルカンである[2]．抗腫瘍効果については，実験的にまた臨床的に報告されている．最近水平ら[3]は，SPGはオートラジオグラフィーで腫瘍周囲に特異的に集積することを発見し，さらに電顕上マクロファージのライソゾームはSPG投与により膨化し，腫瘍細胞に密に接していることを証明した．

われわれは，このマクロファージの活性化が，ライソゾーム酵素の活性と密接に関係あるものと考えて，その酵素の一つであるリゾチームを臨床的に測定し，2，3の知見を得たので報告する．

対象および方法

1．対象

対象とした担癌症例は，胃癌30例，大腸癌15例である．対照は，健常者35例である．

2．SPG投与方法

SPGの投与は，胃癌根治手術症例のみとし，原則として，術後，化学療法と同時に開始し，20mgを週2回筋注投与とした．併用した化学療法は，FT 207坐剤のみとした．投与の選択は，封筒法により，SPG投与例は10例，非投与例は10例である．

3．血清リゾチーム値測定（**表1**）

血清分離後，－80℃凍結保存し，1カ月以内にOsserman ら[4]のlyso-plate法に準じて測定した．

結　果

1．担癌症例（**表2**）（**表3**）

健常者の血清リゾチーム値は，32.0±4.2γ/ml（Mean±S.D.）であった．術前胃癌症例は13例（男11例，女2例，年齢35～71歳，平均54.8歳）測定し，血清リゾチーム値は，38.7±3.0γ/mlであった．術前大腸癌症例は，15例（男9例，女6例，年齢40～85歳，平均67.3歳）で，血清リゾチーム値は，38.8±4.5γ/ml

＜1983年10月18日受理＞別刷請求先：伊藤　久
〒181　三鷹市新川6－20－2　杏林大学医学部第1外科

表1　血清リゾチーム値測定方法
(Lyso-plate法)

1．標準液の調製
結晶卵白リゾチームをpH6.3,1/15Mリン酸緩衝液(P.B.)に溶解し，5,10,25,50,100,500μg/ml の濃度に調製する．
2．プレート作製
I）Micrococcus lysudeikticus の乾燥菌体を1/15M.P：B.に加えて混和する．
II）Agarose を1/15MP.B.にて1％にし，60～70℃で溶解後，冷却し，I）を加えて混和する．
III）寒天化したら直径2 mmの小孔をあける．
3．測　定
I）プレートの小孔に試料5 μml を注入する．
II）その後16～24時間放置する．
III）小孔のまわりの透明化した領域の直径を測定する．
IV）標準液の濃度を縦軸に，直径を横軸にプロットし，片対数グラフを用いて検量線を作成する．
V）標準検量線より，各試料のリゾチーム値を判定する．

表2　術前担癌症例の血清リゾチーム値（Lyso-plate法）

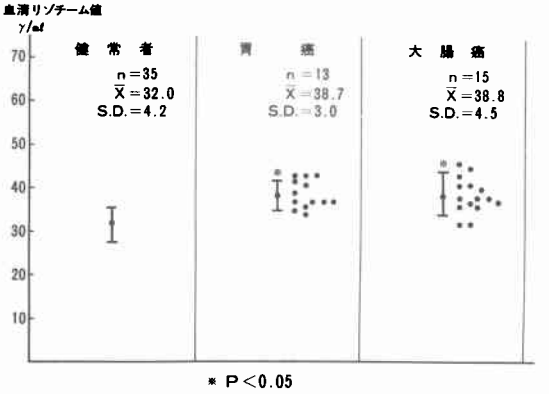
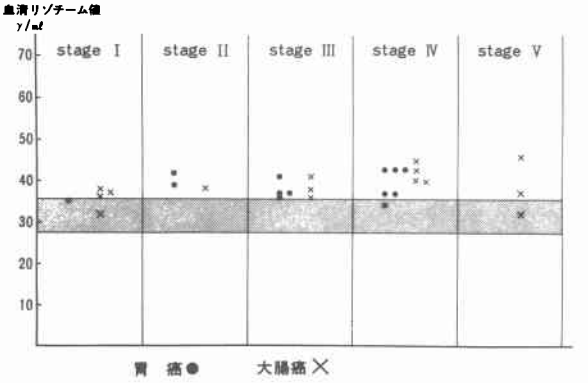


表3　臨床病期分類と血清リゾチーム値（Lyso-plate法）



であった．担癌症例は，有意に高値であった（p＜0.05）．

さらに，これらの症例を手術所見をもとにして，胃癌取り扱い規約，大腸癌取り扱い規約に準じて病期分類をして検討した．胃癌，大腸癌とも病期分類間には，有意の差はなかった．

2．SPG投与例（**表4**）（**表5**）

SPG投与例10例（男5例，女5例，年齢31～73歳，平均51.9歳）の血清リゾチーム値は，43.0±7.8γ/mlであった．SPG非投与例10例（男6例，女4例，年齢35～71例，平均57.7歳）の血清リゾチーム値は，34.9±4.9γ/mlであった．SPG投与例は，非投与例より有意に高値であった（p＜0.05）．

またSPGの総投与量と血清リゾチーム値との相関は見い出せなかった．

考　察

1922年，Fleming[5]は，唾液，鼻汁の殺菌効果に気づき，その本体がMicrococcus lysodeikticusを溶解する酵素であることを発見しリゾチームと名付けた．

表4　SPG投与と血清リゾチーム値(Lyso-plate法)

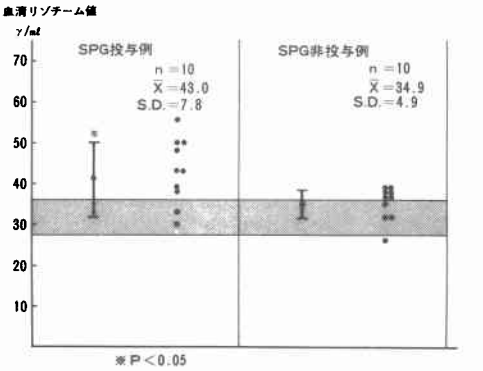
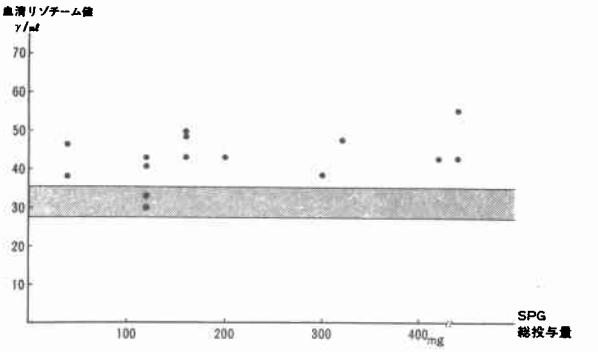


表5　SPG総投与量と血清リゾチーム値（Lyso-plate法）



血清リゾチームの上昇は，単球性白血病[4]，結核[6]，サルコイドーシス[7]，クローン病[8]，腸型ベーチェット病[9]などで報告されている．

担癌症例の血清リゾチーム値については，1974年Cooperら[10]は，大腸癌で上昇することを述べたのが最初である．次いで1979年，悪性黒色腫，肝癌でLugerら[11]は報告した．

今回われわれは，胃癌，大腸癌において，血清リゾチーム値の有意の上昇をみた．上昇の機序は，いまだ明らかでないが，意義深いと考えられる．今後組織化学的に検討が必要であると思われる．

われわれは，担子菌（スエヒロタケ）の培養濾液より分離された免疫賦活剤で，タンパクを含まない多糖類である．その化学構造は，β-1, 3結合を主鎖とし，β-1, 6結合の側鎖をもつ単純グルカンである．抗腫瘍効果については，実験的に詳細に検討されている[12)~15)]．それによると，マクロファージ[16)17)]，網内系の賦活作用[18)19)]が知られている．臨床的には，高橋ら[20]は，頭頸部癌患者に，SPGを投与し，PPDおよびPHA皮内反応陽性例を認めた．赤尾ら[21]は，消化器癌患者にSPGを投与し，PHAによる末梢血リンパ球幼若化能の有意の上昇を報告した．倉本[22]，浜崎ら[23]は，子宮頸癌患者にSPGを投与し，3年生存率の上昇を述べた．門ら[24]は，肺癌患者にSPGを投与し延命をみたなど臨床効果についても数々の報告がある．

最近水平ら[3]は，SPG投与により，マクロファージは腫瘍細胞の周辺に集積し，そのライソゾームの膨化を形態的にとらえた．

Mackanessら[25]は，マクロファージが活性化するとこれに比例してライソゾーム酵素の産生の増加することを示した．ライソゾーム酵素は，リゾチームのほか多類あるが，これらは，ライソゾーム中に含まれ，粗面小胞体で合成され，ゴルジ体に貯えられたのみに，その膜系から生ずる．この観点より，今回われわれは，臨床例において，SPG投与例の血清リゾチーム値の上昇をみたことは意義深い．現在この上昇の機序を知るべく，実験的にリゾチームの局在を組織化学的に検討している．

結　語

SPGによる癌免疫療法において，また担癌症例において，血清リゾチーム値の上昇することを報告し，若干の文献的考察を加えた．

本論文の要旨は第20回日本消化器外科学会総会（1981年7月東京）において発表した．

文　献

1) Kamasuka T, Momoki Y, Sakai S: Antitumor activity of polysaccharide traction prepared from some strains of basidiomycetes. Gann 59：443—445, 1968
2) Komatsu N, Okubo S, Kitumoto S: Host mediated antitumor action of schizophyllan a glucan produced by shizophyllum commune. Gann 60：137—144, 1969
3) Mizuhira V, Shiihashi M, Shibuya K: The fate of ^{3}H-SPG administered to sarcoma-180 grafted mice. Electron Microscopy 2：382—383, 1980
4) Osserman EF, Lawlor DP: Serum and urinary lysozyme (muramidase) in monocytic and monomyelocytic leukaemia. J Exp Med 124：921—952, 1966
5) Fleming A: On a remarkable bacteriolytic element fond in tissues and secretion. Proc Roy Soc Lon 93：306, 1922
6) Perillie PE, Khan K, Finch SC: Serum lysozyme in pulmonary tuberculosis. Am J Med Sci 265：297—302, 1973
7) Pascual RS, Gee JBL, Finch SC: Usefulness of serum lysozyme measurement in diagnosis. N Engl J Med 289：1074—1076, 1973
8) Falchuk KR, Perrotto JL, Isselbacher KJ: Serum lysozyme in Crohn's disease and ulcerative colitis. New Engl J Med 292：395—397, 1975
9) 八木田旭邦，細田洋一郎，推名栄一：非特異性腸疾患の臨床と研究．埼玉医会誌 14：204—211, 1979
10) Cooper EH, Turner R, Steele L et al: Blood muramidase activity in colorectal cancer. Br Med J 14：662—664, 1974
11) Lunger T, Kokoshka EM, Sugaster P: Serum lysozyme levels in patients with solid tumors. Oncology 36：15—18, 1979
12) 百木克夫，有可　正，斉藤伍作：スエヒロタケ由来多糖体(SPG)の抗腫瘍作用に関する研究，第1報．臨と研 55：3736—3740, 1978
13) 百木克夫，有可　正，斉藤伍作：スエヒロタケ由来多糖体（SPG）の抗腫瘍作用に関する研究第2報．臨と研 56：2039—2043, 1979
14) 百木克夫，有可　正，鈴木宗司：スエヒロタケ由来多糖体（SPG）の抗腫瘍作用に関する研究第3報．臨と研 56：2749—2755, 1979
15) 有可　正，鈴木宗司，百木克夫：スエヒロタケ由来多糖体（SPG）の抗腫瘍作用に関する研究第4報．臨と研 57：1710—1715, 1980
16) 松尾哲也，有可　正，小松安彦：抗腫瘍多糖 Shizophyllan のマクロファージ活性化に関する研究

(第一報). 医と薬学　5：977—982, 1981
17) 松尾哲也, 有可　正, 小松安彦：抗腫瘍多糖 Shizophyllan のマクロファージ活性化に関する研究(第二報). 医と薬学　5：983—987, 1981
18) 小松信彦, 江川　清, 南雲　昇：スエヒロタケ多糖 Shizophyllan のマウス腹腔内細胞の酵素活性に及ぼす影響. Jpn J Antibiot　26：61—67, 1973
19) 小松信彦, 南雲　昇, 土久保幸枝：スエヒロタケ多糖 Shizophyllan の実験的細菌感染症に対する感染防御効果. Jpn J Antibiot　26：277—283, 1973
20) 高橋廣臣, 岡本牧人, 鈴木　徹：頭頸部癌に対する SPG 投与経験. 耳鼻と臨　25：436—442, 1979
21) 赤尾建夫, 藤本　茂, 伊藤文二：抗腫瘍多糖体の基礎的, 臨床的検討. 癌と化療　7：321—326, 1980
22) 倉本雅規, 岡村州博, 浜崎洋一：SPG(Shizophyllan) の子宮頸癌患者に対する使用経験. 癌と化療　6：843—848, 1979
23) 浜崎洋一, 倉本雅規, 岡村州博：子宮頸癌に対する Shizophyllan (SPG) を用いた免疫療法について. 日産婦会誌　32：929—935, 1980
24) 門　政男, 泉　孝英, 大島駿作：肺癌患者における Shizophyllan を用いた免疫療法について. 医と薬学　5：827—838, 1981
25) Mackness GB: The monocyte in cellular immunity. Semin Hematol 7：172—184, 1970