

胃癌の水解および脱水素酵素の組織化学的研究

第 1 編

胃癌組織分類委員会の胃癌の組織学的分類および、胃癌研究会の 胃癌取扱い規約と酵素活性との関連性について

岡山大学医学部第 1 外科教室 (指導: 田中早苗教授)

竹 内 鬼 三 郎

(昭和 42 年 8 月 8 日 受稿)

第 1 章 緒 言

Warburg¹⁾²⁾ が癌組織に嫌氣的解糖が盛んで、解糖系酵素が増量していることをみとめ、これら酵素が血液中に漏出し、癌診断に役立つのではなからうかということを示唆して以来、その方面に関する酵素の研究は近年著しい発達をとげ、いまや臨床酵素学として診断、さらには治療方面へと一つの学問の分野を確立している。

一方、酵素系の組織化学も、癌組織の組織学的構造およびそれにそくしての癌の代謝機構を究明する手段として近年の酵素証明法の確立と相まって新しい分野として注目されつつある。

胃癌組織の酵素活性の研究については多数の研究³⁾⁻¹⁸⁾の詳細な報告をみるが、かかる研究は現段階では、いまだ細胞、組織の領域を脱しえなく、これら胃癌組織の酵素活性と詳細な病理学的所見との関連性についての研究はほとんどみられない。

そこで著者は水解酵素 5 種、すなわち、alkaline phosphatase (ALP), acid phosphatase (ACP), β -esterase (β -EST), β -glucuronidase (β -GL), leucine aminopeptidase (LAP), 脱水素酵素 8 種、すなわち succinic dehydrogenase (SDH), lactic dehydrogenase (LDH), malic dehydrogenase (MDH), α -glycero-phosphate dehydrogenase (α -GDH), glutamic dehydrogenase (GDH), β -hydroxybutyric dehydrogenase (β -HDB), glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PDH), isocitric dehydrogenase (ICDH). の計 13 種の組織化学的酵素活性とその胃癌組織の病理学的所見および手術時癌進展度、さらには第 2 編での臨床像との関連性についての key enzyme あるいは enzyme pattern とでもいうべきものの糸口をつかむべく両

者の関係を統計的に集計し考察をおこなった。

第 2 章 実験材料および方法

第 1 節 組織化学的方法

昭和 36 年 1 月より昭和 40 年 1 月までの間に外科的に切除し、病理学的ならびに臨床所見を追求することのできた 100 例の人胃癌腫を 1~2 ケ所組織小塊として採取し、直ちに -20°C ~ -30°C deep freezer に一時保存した。

水解酵素: 癌腫組織小塊を -20°C の cryostat で厚さ 20μ の凍結連続切片を作成し、室温乾燥後 10% 中性ホルマリンで 10 分間固定し、水洗後下記の反応液中で 37°C , 30~40 分間 incubate した。最後に水洗、乾燥し、グリセリンまたはバルサム封入をおこなった。なお同時に cryostat 切片によりヘマトキシリン・エオジン染色もおこない病理組織学的検索に供した。

各種反応液組成

- ALP : naphthol AS-MX phosphate 10mg, diasobase 20mg, Clark and Lubs buffer pH 9.2 20ml. 陽性部位は紫褐色
- ACP : naphthol AS-TR phosphate 10mg, diasobase 20mg, Michaelis buffer pH 5.8 20ml. 陽性部位は紫褐色
- β -EST: naphthol AS-D acetate 10mg, diasobase 20mg, Michaelis buffer pH 7.2 20ml. 陽性部位は赤紫色
- LAP : l-leucyl- β -naphthylamine hydrochloride 8mg, acetate buffer pH 6.5 10ml, 2/100M KCN 1ml, 0.85% NaCl pH 6.5 10ml, diasobase 10mg.

染色液より取り出した後、食塩水で洗い数分間 1/10 copper sulfate の溶液に浸す。

陽性部位は赤紫色

β -GL : 先づ「I」の反応液中にて 37°C, 6 時間反応させた。

「I」: 6-bromo-2-naphthyl- β -D-glucuronide 15mg, phospho-citric buffer pH 4.95 10ml, methanol 2.5ml, aq. dest. 37.5ml.

ついで水洗し「II」の反応液にて 4°C, 5 分間反応させた。

「II」: 2/100 M phosphate buffer pH 7.5 50ml, diaso blue B 50mg.

陽性部位は赤紫色

なお、一部の ALP, ACP, β -EST は次の組織反応液も使用した。

ALP : naphthol AS-DX 5mg, (soluble in N N'-dimethyl formamide), M/5 Clark and Lubs buffer pH 9.2 15ml, Aq. dest. 15ml, fast blue RR 30mg. 陽性部位は青色ないし紺色

ACP : naphthol AS-TR 5mg, N/10 acetate buffer pH 5.8 15ml, aq. dest. 15ml, fast blue RR 30mg. 陽性部位は青緑色

β -EST : naphthol AS-D 5mg, N/10 Michaelis buffer pH 7.4 30ml, Garnet GBC 30mg. 陽性部位は茶緑色

脱酸素酵素: 水解酵素におけると同様の手技により切片を作成し、室温乾燥後下記の反応液中に 20~40 分間, 37°C で反応させた後水洗し 10%ホルマリン液で固定し、バルサム封入をおこない検鏡した。

なお、水解酵素の場合と同様にヘマトキシリン・エオジン染色も併せおこなつた。

各種反応液組成

SDH : M/5 sodium succinate 5ml, M/10 phosphate buffer pH 7.6 5ml, nitro-BT 5mg/3ml 6ml, aq. dest. 10ml.

LDH : M/2 sodium lactate 4ml, M/10 phosphate buffer pH 7.4 10ml, nitro-BT 5mg/3ml 3ml, 100% DPN 2.5mg, M/10 KCN 2ml, M/2 HCl 2 drops.

MDH : 1M sodium malate 5ml, M/10 phosphate buffer pH 7.4 10ml, nitro-BT 5mg/3ml 3ml, 100% DPN 2.5mg, M/10 KCN 2ml, M/2 HCl 5 drops.

α -GDH : 1M sodium α -glycerophosphate 4ml, M/10 phosphate buffer pH 7.6 11ml, nitro-BT

5mg/3ml 3ml, 100% DPN 2.5mg, M/10 KCN 2ml, M/2 HCl 5 drops.

GDH : 1M sodium glutamate 4ml, M/10 phosphate buffer pH 7.6 11ml, nitro-BT 5mg/3ml 3ml, 100% DPN 2.5mg, M/10 KCN 2ml, M/2 HCl 5 drops,

β -HDH : 1M sodium β -hydroxybutyrate 4ml, M/10 phosphate buffer pH 7.6 11ml, nitro-BT 5mg/3ml 3ml, 100% DPN 2.5mg, M/10 KCN 2ml, M/2 HCl 5 drops.

G-6-PDH : M/200 glucose-6-phosphate 6ml, Veronal buffer pH 7.4 17ml, nitro-BT 5mg/3ml 4.5ml, 100% TPN 7mg, M/100 MgCl₂ 3ml, MnCl₂ 3ml.

ICDH : M/10 sodium isocitrate 4ml, Veronal acetate buffer pH 7.4 11ml, nitro-BT 5mg/3ml 3ml, 100% TPN 2.5mg, M/100 MgCl₂ 2ml, M/2 MnCl₂ 2ml.

全て陽性部位は青色ないし紺色を呈する。

なお、手術患者はすべて術前12時間は絶食しており、前夜 oleum ricini が投与されている。術前、術中に投与された薬物は、ravona (pentobarbital calcium), opystan (pethidinae hydrochloricum), atropinae sulfas, scopolaminae hydrochloricum, ravonal (thiopental sodium), laughing gas, fluothene, S. C. C. (succinylcholine chloride) による気管内挿管麻酔であつた。

第2節 検鏡にさいしての酵素活性強弱の判定規準

ヘマトキシリン・エオジン染色標本で異型度・浸潤度分類など病理組織学的所見を決定し、それに対比させて酵素染色標本を癌細胞および線維性間質について酵素活性の強弱を判定した。酵素活性の平均的所見は陰性より高度および最高度陽性までを下記の規準にしたがつて5段階に区分し記載した。同一標本で活性の異なる場合はその平均的所見をとつた。なお、検鏡にさいし癌腫の壊死部および発育先端部は除外した。したがつて本研究の酵素活性とは、細胞レベルでの酵素の局在、あるいは線維性間質を構成する諸要素個々の活性の強弱にはふれず、あくまでもそれら全体が示す平均的酵素活性の所見である。

酵素活性判定の規準

陰性: 全く酵素活性を示さないもの。

微弱陽性: わずかながら酵素活性を認めるもの。

軽度陽性: 軽度ながら判然とした酵素活性を認める

中等度陽性：酵素活性は強いが、なお組織構造および細胞を判別できるもの。

高度および最高度陽性：酵素活性が強く、組織構造および細胞をほとんど判別できないものおよび、活性陽性部位が色素の一塊として現われ組織構造および細胞がまったく判別できないもの。

第3節 集計にさいしての統計的処理の方法

本研究は胃癌の組織化学的構造およびそれにそくして胃癌の代謝機構を究明する手段として、組織化学的 key enzyme あるいは enzyme pattern を見出すために、水解酵素系を一括し、また脱水素酵素系も Warburg-Dickens, Embden-Meyerhof の回路, TCA cycle member, アミノ酸, 脂質代謝系などに属する特定の酵素を各代謝系べつに検索することなく、一括して集計を行なつて検討した。

病理組織的所見を2分し、それぞれに対し酵素活性を上記酵素活性強弱の区分にしたがつて分配し、百分率により傾向の有無を検討し、百分率で明らかに傾向ありとみられたものに対し階2乗検定¹⁹⁾²⁰⁾を試みそれぞれの危険率を算出し有意の差の有無をみた。

危険率は本研究内容が臨床事象に関係しているということを考慮し、20%以内を有意の傾向として採用した。この方法によつてえられた危険率の少ない一定の傾向をもつ酵素と、13種類の酵素のうち危険率は高いながらも一定の傾向を示す酵素の数が半数以上を示す場合も傾向ありとして採用し全体としての傾向の有無を結論した。したがつて上記方法により一定の傾向が認められたとしても、ある酵素に関してはその傾向と異なるかまたは全く逆の傾向を示す場合もありうるわけである。

なお、実験結果中、被検酵素のあとの括弧内に記載している%は階2乗検定により算出した危険率の範囲を示したものであり、またA酵素>B酵素の記載方法は、A酵素の活性がB酵素の活性よりも強いことを意味するものである。

各項目においてなんらの傾向を示さなかつた酵素は実験結果中には記載していない。

第4節 酵素活性との関係を求めた病理組織学的事項について

すべて胃癌組織分類委員会による胃癌の組織学的分類²¹⁾によつた。

1. 基本型分類

本研究に供された胃癌では adenocarcinoma, carcinoma simplex, adenoacanthoma, miscellaneous carcinoma の4種類であつたが、adenoacanthoma, miscellaneous carcinoma は例数が少なく統計上の処理に不適当とおもわれるので除外した。したがつて、研究対象は adenocarcinoma と carcinoma simplex の二者である。

2. 細胞異型度 (Cellular Atypism—CAT) および細胞配列異型度 (Structural Atypism—SAT)..

下記のごとく胃癌の組織学的分類²¹⁾にしたがつた。

CAT I ……細胞異型の著しくないもの。

CAT III ……細胞異型の著しいもの。

CAT II ……両者の中間型。

SAT 1 ……配列異型の著しくないもの、即ち正常の上皮組織の構造によく似ているもの。

SAT 3 ……配列異型の最も著しい部分のあるもの。

SAT 2 ……両者の中間型。

本研究に供された胃癌では CAT No. と SAT No. が6例の例外を除きすべて一致していた、例えば、CAT No. が III で SAT No. が 1 というような症例がごく少数であつたので統計処理にあつてこれらを除外した。したがつて本研究においては CAT No. = SAT No. とみなしてさしつかえない。

なお、carcinoma simplex においては全例 CAT III, SAT 3 のみの症例であつた。

3. 浸潤度分類 (Infiltration-INF)

INF α ……浸潤像がほとんど認められないもの。

INF γ ……浸潤像が著しいもの。

INF β ……両者の中間型。

なお、carcinoma simplex においては INF γ のみの症例であつた。

4. 間質結合組織の量的関係による分類

髓様型 (medullare) ……間質結合組織の増殖が特に少ないもの。

硬性型 (scirrhosum) ……間質結合組織全体の増殖が特に顕著なもの。

本研究においては、髓様型の例数が少なく硬性型と比較処理をすることが統計上無理であつたので硬性型すなわち硬性癌 (scirrhous) のみを採用した。

carcinoma simplex CAT III (SAT 3) は病理学的にこれよりもやや分化しているとおもわれる adenocarcinoma CAT III (SAT 3) と比較し、carcinoma

simplex INF7 は同様に adenocarcinoma INF7 と比較した。なお、scirrhus は medullare が除外されているため比較する対象がないので単独に記載し、同程度の酵素活性を示すものを附記するようにした。

第5節 酵素活性との関係を求めた手術時癌進展度について

すべて胃癌研究会による胃癌取扱い規約²²⁾によつた。

1. 胃癌占居部位

胃の大弯および小弯を3等分し、それぞれの対応点を結んで胃を3つの領域にわけ、上より上部(C)、中部(M)、下部(A)と名づけた。

さらに小弯、大弯、前壁、後壁を区別した。

2. 肉眼的漿膜面浸潤の程度のカテゴリ

- S₀: 癌組織が漿膜面に全く出ていないもの。
- S₁: 癌組織が漿膜面によく出ていると思われるもの。
- S₂: 癌組織が漿膜面に明らかに出ているもの。
- S₃: 癌組織の浸潤が他臓器まで及ぶもの。

3. 肉眼的腹膜播種性転移の程度のカテゴリ

P₀: 全漿膜面、大網、腸間膜、腹腔内臓器漿膜面、ならびに腹壁腹膜、後腹膜のどこにも播種性転移をみないもの。

P₁: 胃癌腫に近接せる腹膜に播種を認めるが、遠隔腹膜には転移を認めないもの。

P₂: 遠隔腹膜に少数の転移を認めるもの。

P₃: 遠隔腹膜に多数の転移を認めるもの。

4. 肉眼的肝転移度のカテゴリ

H₀: 肝転移を全く認めないもの。

H₁: 一葉のみに転移を認めるもの。

H₂: 両葉に少数散在性に転移を認めるもの。

H₃: 両葉にわたり多数、散在性に転移を認めるもの。

5. 肉眼的リンパ節転移の程度のカテゴリ

N₀: リンパ節転移がないと思われるもの。

N₁: 第1群のリンパ節のみに転移を認めるもの。

N₂: 第2群のリンパ節まで転移を認めるもの。

N₃: 第3群のリンパ節まで転移を認めるもの。

N₄: 第3群のリンパ節よりもさらに遠隔部のリンパ節に転移を認めるもの。

廓清用リンパ節名

腫瘍部位	α) AMC, MAC, MCA CMA の場合	β) A, AM の場合	γ) MA, M, MC の場合	δ) C, CM の場合
第1群	①右噴門リンパ節 ②左噴門リンパ節 ③小彎リンパ節 ④大彎リンパ節 ⑤幽門上リンパ節 ⑥幽門下リンパ節	③小彎リンパ節 ④大彎リンパ節 ⑤幽門上リンパ節 ⑥幽門下リンパ節	③小彎リンパ節 ④大彎リンパ節 ⑤幽門上リンパ節 ⑥幽門下リンパ節 ①右噴門リンパ節	①右噴門リンパ節 ②左噴門リンパ節 ③小彎リンパ節 ④大彎リンパ節
第2群	⑦左胃動脈幹リンパ節 ⑧総肝動脈幹リンパ節 ⑨腹腔動脈周囲リンパ節 ⑩脾門リンパ節 ⑪脾動脈幹リンパ節	⑦左胃動脈幹リンパ節 ⑧総肝動脈幹リンパ節 ⑨腹腔動脈周囲リンパ節 ①右噴門リンパ節	②左噴門リンパ節 ⑦左胃動脈幹リンパ節 ⑧総肝動脈幹リンパ節 ⑨腹腔動脈周囲リンパ節 ⑩脾門リンパ節 ⑪脾動脈幹リンパ節	⑦左胃動脈幹リンパ節 ⑧総肝動脈幹リンパ節 ⑨腹腔動脈周囲リンパ節 ⑩脾門リンパ節 ⑪脾動脈幹リンパ節 ⑤幽門上リンパ節 ⑥幽門下リンパ節
第3群	⑫肝・十二指腸靱帯内リンパ節 ⑬脾後部リンパ節 ⑭腸間膜根部リンパ節	②左噴門リンパ節 ⑩脾門リンパ節 ⑪脾動脈幹リンパ節 ⑫肝・十二指腸靱帯内リンパ節 ⑬脾後部リンパ節 ⑭腸間膜根部リンパ節	⑫肝・十二指腸靱帯内リンパ節 ⑬脾後部リンパ節 ⑭腸間膜根部リンパ節	⑫肝・十二指腸靱帯内リンパ節 ⑬脾後部リンパ節 ⑭腸間膜根部リンパ節

6. 胃癌の進行程度 stage

項目 stage	腹膜 転移	肝転移	リンパ 節転移	漿膜面 浸潤程度
I	P ₀	H ₀	N ₀	S ₀
II	P ₀	H ₀	N ₁ N ₂	S ₁
III	P ₁	H ₀	N ₃	S ₂
IV	P ₂ 以上	H ₁ 以上	N ₄	S ₃

第3章 実験(集計)結果

第1節 組織学的分類と酵素活性との関連性について

第1, 2表参照

ALP: 癌細胞においては, adenocarcinoma 73例中55例(75%), carcinoma simplex 24例中18例(75%), 浸潤71例中57例(80%)がそれぞれ酵素活性陰性であり, 本酵素活性の強弱と細胞異型度(以下 CAT, SAT と記す), 浸潤度(以下 INF と記す)との間にはなんらの関連性もみとめられなかつた. scirrhous では32例中27例(81%)が酵素活性陰性であり carcinoma simplex CAT III (SAT 3) よりやや減弱した活性をみた.

線維性間質においては, 全症例の約87%が酵素活性陰性を示したが, adenocarcinoma CAT I (SAT 1), INF α では全例中等度~高度陽性を示し, CAT (SAT) No. があがるにつれて, すなわち異型度が強くなるにつれて, また浸潤度 (INF) が増すにつれて酵素活性が低下する傾向がみられた. carcinoma simplex の CAT (SAT) および INF では adenocarcinoma CAT III (SAT 3), INF γ とほぼ同程度の活性を示した. scirrhous では 96%が陰性であり一般に弱い活性を示した.

ACP: 癌細胞においては, adenocarcinoma, carcinoma simplex, scirrhous とともに特別な傾向は認められなかつた. ただし, adenocarcinoma CAT I (SAT 1), INF α では全例中等度~高度陽性を示した.

線維性間質においても特にこれといった傾向は認められなかつた.

β -EST: 癌細胞においては, adenocarcinoma において CAT (SAT) No. があがるにつれて活性の低下が認められたが, INF では傾向は認められなかつた. carcinoma simplex では adenocarcinoma CAT III (SAT 3) にくらべやや活性の低下をみた. scirrhous は carcinoma simplex よりやや増強した程度の

活性を認めた.

線維性間質では, adenocarcinoma, carcinoma simplex, scirrhous 共に CAT (SAT), INF に関してなんらの傾向も認められなかつた.

β -GL: 癌細胞では, adenocarcinoma において INF で $\gamma > \beta > \alpha$ 活性を示した. すなわち浸潤度が増すにつれて活性の増強をみた. また, CAT III (SAT 3) で約 10%の高度~最高度陽性の活性を示し, carcinoma simplex では INF γ で約 50%が高度~最高度陽性の所見を呈した. scirrhous では carcinoma simplex CAT III (SAT 3) とほぼ同程度の活性を呈した.

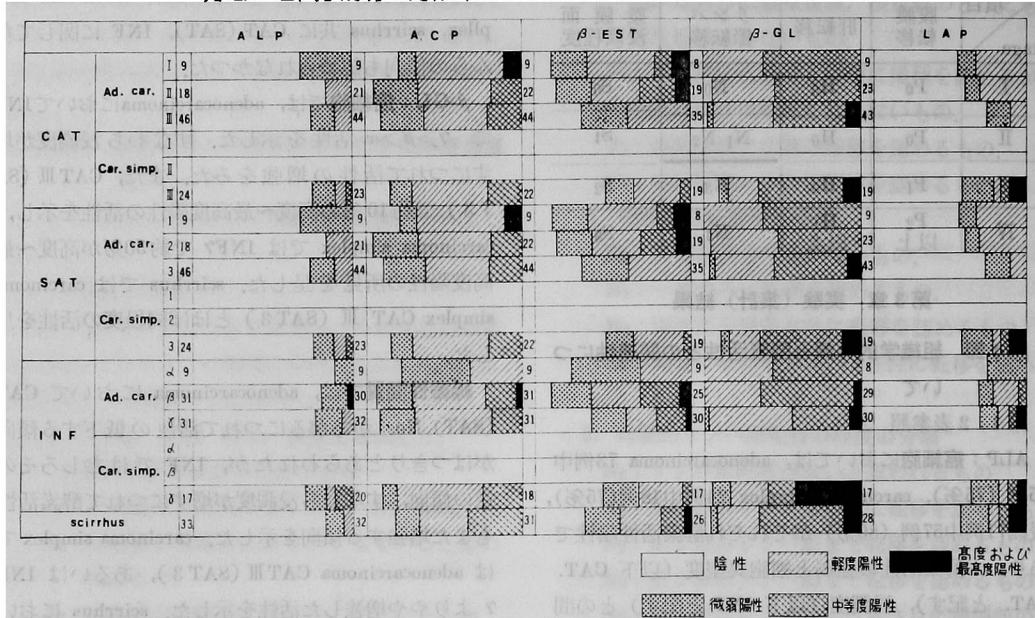
線維性間質では, adenocarcinoma において CAT (SAT) No. があがるにつれて活性の低下する傾向がはつきりとあらわれたが, INF ではむしろその逆の傾向, すなわち浸潤度が増すにつれて酵素活性もまた増強する傾向を示した. carcinoma simplex では adenocarcinoma CAT III (SAT 3), あるいは INF γ よりやや増強した活性を示した. scirrhous においては carcinoma simplex CAT III (SAT 3) とほぼ同程度の活性を示した.

LAP: 癌細胞においては, 約65%が陰性であつたが, adenocarcinoma においては CAT (SAT) No. があがるにつれて活性の低下を示し, INF ではその逆の傾向を示した. carcinoma simplex では CAT III (SAT 3) において約 10%の割で高度陽性~最高度陽性の活性を示し, adenocarcinoma CAT III (SAT 3) に比し増強の傾向にあつた. INF は adenocarcinoma と同程度の活性を示した. scirrhous では carcinoma simplex CAT III (SAT 3) とほぼ同程度の活性を認めた.

線維性間質では, adenocarcinoma 56例中43例(76%), carcinoma simplex 15例中14例(93%), INF 54例中52例(96%)が酵素活性陰性であつた. adenocarcinoma においては CAT (SAT) No. があがるにつれて活性もまた増強する傾向を示したが, その傾向のなかでも CAT I (SAT 1) では全例に酵素活性を認めえなかつた. INF では上記傾向とは逆に浸潤度が増すにつれて活性が低下する傾向をわずかながら認め, この傾向のなかにおいても CAT (SAT) と同様に INF γ 全例に活性を認めえなかつた. carcinoma simplex は上記傾向からも理解できるように, CAT III (SAT 3) では adenocarcinoma のそれよりも減弱した活性を示し, INF γ では増強した活性を示した. scirrhous では22例中19例(86%)が

第 1 表

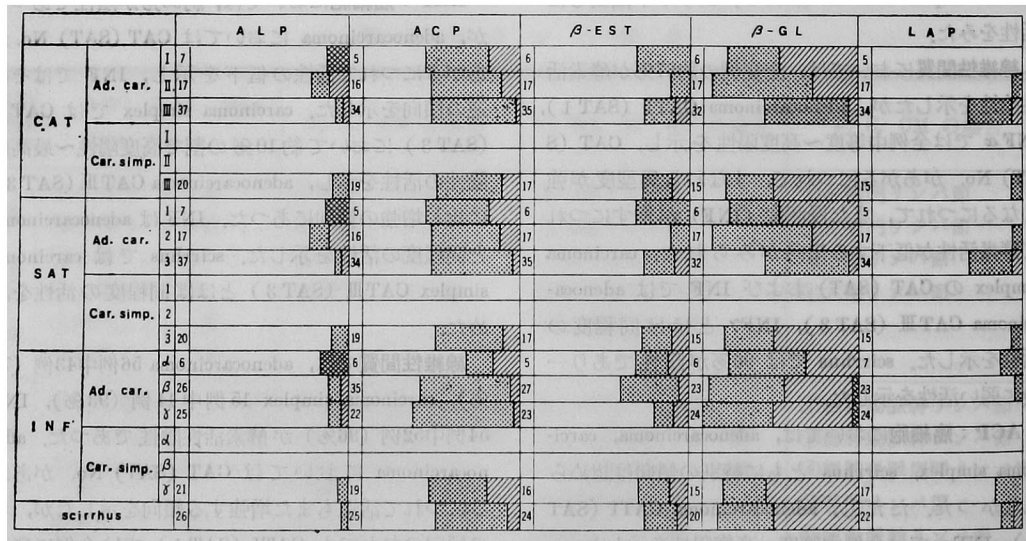
胃癌の組織学的分類と酵素活性との関係(癌細胞における水解酵素)



酵素活性の占める割合は百分率で表わされている

第 2 表

胃癌の組織学的分類と酵素活性との関係(線維性肉腫における水解酵素)



活性を欠き, carcinoma simplex CATIII (SAT 3) よりもやや減弱した活性を呈した。

第 3, 4 表参照

SDH: 癌細胞では adenocarcinoma において CAT I, II (SAT 1, 2) で異型度が強くなるにつれて酵素活性は漸減する傾向を示した。

INF では酵素活性は $\alpha > \beta > \gamma$ の順となり, 浸潤度が増すにつれて酵素活性が低下する傾向がみられ

た, carcinoma simplex では CAT (SAT), INF ともに adenocarcinoma CATII (SAT 2), INFβ よりやや強い程度の活性を示した, scirrhous も carcinoma simplex と同様の活性を呈した。

線維性肉腫では adenocarcinoma において陰性から軽度陽性までの活性を呈したが, CAT (SAT) No. があるにつれてわずかながら活性の低下する傾向を示した, INFでは陰性から中等度陽性までの活性

を示したが、特別の傾向はみられなかつた。carcinoma simplex では、adenocarcinoma CAT II SAT (2) とほぼ同程度の活性を示し、scirrhus では、carcinoma simplex と同程度の活性を呈した。

LDH: 癌細胞ではadenocarcinoma 70例中24例(34%)、carcinoma simplex 19例中6例(31%)が高度陽性～最高度陽性を呈し、adenocarcinoma においてはCAT (SAT) No. があるにつれて活性の低下をみた。すなわち、CAT I (SAT 1) では9例中5例(55%)が高度～最高度陽性と増強された活性を呈したが、CAT II (SAT 2)、CAT III (SAT 3)になるとこれらの活性は約半数の30%に減弱されていた。INF では γ が高度～最高度陽性を約27%の割合で占め、 α 、 β よりも強い活性を呈した。carcinoma simplex ではadenocarcinoma CAT III (SAT 3)、INF γ よりそれぞれやや増強した活性を認めた。scirrhus は carcinoma simplex あるいは INF γ 程度の活性を呈した。

線維性間質では、adenocarcinoma、carcinoma simplex 全例共に微弱陽性以上の活性を示し、これは線維性間質全体を通じて唯一のものであつた。すなわち陰性例はみられなかつた。高度ないし最高度陽性の占める率は全体を通じて約15～20%でありadenocarcinoma、carcinoma simplex、scirrhus 共に特にこれといった活性の傾向は認められなかつた。

MDH: 癌細胞においてはadenocarcinoma でCAT (SAT) No. があがるにつれて活性は低下し、INF ではなんらの傾向も示さなかつた。carcinoma simplex ではCAT (SAT)、INF 共にadenocarcinoma と活性の差は見られなかつた。scirrhus も carcinoma simplex、INF γ とほぼ同程度の活性を呈した。

線維性間質ではadenocarcinoma において、CAT (SAT) No. があがるにつれて活性は低下し、INF では $\beta > \gamma > \alpha$ の順で活性が強かつた。carcinoma simplex では、CAT III (SAT 3) はadenocarcinoma のそれよりも強い活性を呈したが、INF γ では活性の差は認められなかつた。scirrhus はadenocarcinoma CAT II (SAT 2)程度の活性を示した。

α -GDH: 癌細胞においては、adenocarcinoma でCAT I、II (SAT 1, 2)が同程度の活性を示し、INF では α 、 γ がほぼ同程度の活性を示し、それぞれCAT III (SAT 3)、INF β がそれらよりやや減弱した活性を呈した。carcinoma simplex ではadenocarcinoma CAT III (SAT 3)、INF β と同程度の活性を認め、scirrhus もこれと同程度の活性を呈した。

線維性間質では、adenocarcinoma においてCAT I (SAT 1)、INF α 共に陰性から微弱陽性までの活性しか示さず、CAT (SAT) II (2)、III (3)、INF β 、 γ は軽度陽性までの活性を呈したが特別の傾向は認められなかつた。carcinoma simplex および scirrhus もCAT (SAT) II (2)、III (3)、adenocarcinoma INF γ 程度の活性を認めた。

GDH: 癌細胞においてはadenocarcinoma でCAT (SAT) No. があがるにつれ、またINFが増すにつれて酵素活性もまた増強する傾向が見られた。carcinoma simplex ではadenocarcinoma CAT III (SAT 3)よりやや減弱した活性を呈し、INFでもadenocarcinoma INF γ よりやや減弱した活性を呈した。scirrhus は carcinoma simplex CAT III (SAT 3)とほぼ同程度の活性を認めた。

線維性間質ではadenocarcinoma CAT I (SAT 1)およびINF α で陰性から微弱陽性までの活性を呈し、CAT (SAT) II (2)、III (3)、INF β 、 γ では軽度陽性までの活性を呈したが特別な傾向は認められなかつた。carcinoma simplex では中等度陽性～高度陽性の活性が認められ、一般にadenocarcinomaよりも増強した活性を示した。scirrhus はadenocarcinoma とほぼ同様の活性を呈した。

β -HDH: 癌細胞においては、CAT (SAT) No. があがるにつれて活性は低下する傾向があり、INFでは逆に浸潤度が増すと共に活性もまた増強する傾向が認められた。carcinoma simplex ではCAT (SAT)、INF 共にadenocarcinoma CAT III (SAT 3)、INF γ とほぼ同程度の活性を呈し、scirrhus もまたこれと同程度の活性を認めた。

線維性間質では、陰性より軽度陽性までの減弱された活性を呈したが、adenocarcinoma、carcinoma simplex 共にCAT (SAT) No.、INFには認めるべき傾向はなかつた。scirrhus もまた同様であつた。

G-6-PDH: 癌細胞においてはadenocarcinoma 63例中13例(21%)に高度～最高度陽性の活性を認め、なかんずくCAT I (SAT 1)では7例中3例(42%)に高度ないし最高度の活性が認められ、この活性はCAT (SAT) No. があがるにつれて低下する傾向がみられた。INFでも増強した活性をみたが、浸潤度の大小には関連性は認められなかつた。carcinoma simplex では中等度陽性までの活性でadenocarcinoma に比べ減弱した活性を呈した。scirrhus では高度陽性は約10%みられたが、一般にadenocarcinoma に比べると活性は減弱していた。

第 3 表

胃癌の組織学的分類と酵素活性との関係(癌細胞における脱水素酵素)

		S D H		L D H		M D H		α -G D H	
C A T	Ad. car.	I 9		9		8		9	
		II 21		20		20		19	
		III 48		41		46		41	
	Car. simp.	I							
		II 24		15		22		22	
		III 24		19		22		27	
S A T	Ad. car.	I 9		9		8		9	
		II 21		20		20		19	
		III 48		41		46		41	
	Car. simp.	I							
		II 24		19		22		27	
		III 24		19		22		27	
I N F	Ad. car.	α 9		9		8		9	
		β 32		29		28		30	
		δ 34		30		33		29	
	Car. simp.	α							
		β							
		δ 21		17		21		21	
scirrhus		33		28		31		30	

		G D H		β -H D H		G-6-P D H		I C D H	
C A T	Ad. car.	I 8		9		7		6	
		II 20		20		19		18	
		III 42		46		37		37	
	Car. simp.	I							
		II 19		23		19		20	
		III 19		23		19		20	
S A T	Ad. car.	I 8		9		7		6	
		II 20		20		19		18	
		III 42		46		37		37	
	Car. simp.	I							
		II 19		23		19		20	
		III 19		23		19		20	
I N F	Ad. car.	α 9		9		8		6	
		β 28		33		27		25	
		δ 29		31		26		24	
	Car. simp.	α							
		β							
		δ 18		22		18		20	
scirrhus		28		31		28		28	

線維性間質では adenocarcinoma で CAT I (SAT 1), INF α は陰性より微弱陽性までの活性を呈したが特別な傾向は認められなかった。carcinoma simplex, scirrhus も同様であった。

ICDH: 癌細胞においては, CAT(SAT) No. と酵素活性との間には特別な傾向は認められなかったが, INF においては, 浸潤度が増すにつれて活性が低下する傾向が認められた。carcinoma simplex では CAT (SAT), INF 共に adenocarcinoma CAT III (SAT 3), INF γ とほぼ同程度の活性を呈し, scirrhus ではそれよりもやや減弱した活性を示した。

線維性間質では, adenocarcinoma CAT II (SAT 2), INF において他よりもやや増強した活性を認めたが,

CAT (SAT) No., 浸潤度の大小との関係は認められなかった。

carcinoma simplex, scirrhus も adenocarcinoma とほぼ同程度の活性を呈した。

○ 酵素活性強弱の順位

1. 水解酵素

癌細胞: β -GL > β -EST > ACP > LAP > ALP

線維性間質: β -GL > ACP > β -EST > ALP > LAP

2. 脱水素酵素

癌細胞: LDH > MDH > G-6-PDH > ICDH > SDH
> α -GDH > GDH > β -HDH

線維性間質: LDH > MDH > SDH > α -GDH \geq GDH
H > β -HDH \cong G-6-PDH \cong ICDH

第 4 表

胃癌の組織学的分類と酵素活性との関係(線維性間質における脱水素酵素)

		S D H		L D H		M D H		α-G D H	
C A T	Ad. car.	I 6		6		6		6	
		II 17		5		17		17	
		III 35		33		34		33	
	Car. simp.	I							
S A T	Ad. car.	I 17		17		19		20	
		II 6		6		6		6	
		III 35		33		34		33	
	Car. simp.	I							
I N F	Ad. car.	α 7		5		5		6	
		β 26		24		18		9	
		γ 24		21		24		23	
	Car. simp.	α							
		β							
		γ 17		17		19		20	
scirrhous		23		22		24		27	

		G D H		β-H D H		G-6 P D H		I C D H	
C A T	Ad. car.	I 5		5		6		5	
		II 16		21		16		15	
		III 33		33		31		30	
	Car. simp.	I							
		II 19		18		18		19	
S A T	Ad. car.	I 5		5		6		5	
		II 16		21		16		15	
		III 33		33		31		30	
	Car. simp.	I							
		II 33		33		31		30	
I N F	Ad. car.	α 6		5		6		4	
		β 23		26		24		24	
		γ 23		23		22		22	
	Car. simp.	α							
		β							
		γ 19		20		24		20	
scirrhous		23		26		24		25	

第 2 節 手術時癌進展度と酵素活性との関連性について

1. stage に関して

(1) stage I と stage II との比較

癌細胞

水解酵素：ALP, ACP, LAP において stage I < stage II の傾向を示した。

脱水素酵素：LDH, MDH, α-GDH において stage I > stage II の傾向あり, SDH, G-6-PDH ではその逆の傾向を示した。

線維性間質

水解酵素：ACP (危険率10~20%, 以下カッコ内の%は危険率を意味し, 第 2 章第 3 節で記載したよ

うに危険率20%以下のものを記す), ALP, β-GL, LAP は stage I < stage II の傾向を示した。

脱水素酵素：MDH, GDH (共に 5~10%), SDH, LDH, α-GDH, β-HDH, G-6-PDH は stage I < stage II の傾向を示した。

○ stage I < stage II の傾向を示した 13 種酵素中の数

癌細胞 7 線維性間質 11

(2) stage I と stage III との比較

癌細胞

水解酵素：β-GL, LAP (共に 10~20%), ALP, ACP, β-EST 共に stage I < stage III の傾向を示した。

脱水素酵素： α -GDH, (2~5%), LDH, GDH, ICDH, で stage I < stage III の傾向を示し, SDH, G-6-PDH では逆の傾向を示した。

線維性間質

水解酵素：ACP (5~10%), ALP, β -GL, LAP で stage I < stage III の傾向を示し, β -EST ではその逆の傾向を示した。

脱水素酵素：LDH, MDH, α -GDH, GDH, β -HDH, G-6-PDH で stage I < stage III の傾向を示したが, SDH のみ逆の傾向を示した。

- stage I < stage III の傾向を示した13種酵素中の数

癌細胞 9 線維性間質 11

(3) stage I と stage IV との比較

癌細胞

水解酵素：ACP (5~10%), ALP, β -GL, LAP で stage I < stage III の傾向を示したが β -EST はその逆の傾向を示した。

脱水素酵素： α -GDH (0.1~1%), GDH, β -HDH, G-6-PDH (共に10~20%), LDH, ICDH において stage I < stage IV の傾向があつた。

線維性間質

水解酵素： β -GL (10~20%), ALP, ACP で stage I < stage IV の傾向がみられたが β -EST ではその逆の傾向を示した。

脱水素酵素： α -GDH, GDH (共に10~20%), LDH, MDH, β -HDH, G-6-PDH において stage I < stage IV の傾向を示したが SDH ではその逆の傾向を示した。

- stage I < stage IV の傾向を示した13種酵素中の数

癌細胞 10 線維性間質 9

(4) stage II と stage III との比較

癌細胞

水解酵素：ALP, β -EST で stage II < stage III の傾向を示した。

脱水素酵素：SDH, β -HDH, ICDH で stage II > stage III の傾向を示したが, LDH ではその逆の傾向を示した。

線維性間質

水解酵素：ACP (1~2%) で stage II < stage III の傾向を示した。

脱水素酵素：LDH, MDH (共に5~10%), GDH で stage II > stage III の傾向がみられた。

- stage II < stage III の傾向を示した13種酵素中

の数

癌細胞 5 線維性間質 1

- stage II > stage III の傾向を示した13種酵素中の数

癌細胞 1 線維性間質 3

(5) stage II と stage IV との比較

癌細胞

水解酵素： β -GL, ACP では stage II < stage IV の傾向を示したが, ALP, LAP ではその逆の傾向を示した。

脱水素酵素： β -HDH (2~5%), GDH (5~10%), ICDH では stage II < stage IV の傾向を示したが, MDH, LDH ではその逆の傾向を示した。

線維性間質

水解酵素：ALP, β -GL では stage II < stage IV の傾向を示し, ACP, LAP ではその逆の傾向を示した。

脱水素酵素：SDH, LDH (共に10~20%), MDH, α -GDH, GDH では stage II > stage IV の傾向を示し, β -HDH (20~30%) ではその逆の傾向を示した。

- stage II < stage IV の傾向を示した13種酵素中の数

癌細胞 5 線維性間質 3

- stage II > stage IV の傾向を示した13種酵素中の数

癌細胞 4 線維性間質 7

(6) stage III と stage IV との比較

癌細胞

水解酵素：傾向を示した酵素は認められなかつた。
脱水素酵素：LDH (5~10%) は stage III > stage IV の傾向を示し, β -HDH (2~5%) は stage III < stage IV の傾向を示した。

線維性間質

水解酵素：ACP (2~5%), β -EST, β -GL, LAP は stage III > stage IV の傾向を示し, ALP はその逆の傾向を示した。

脱水素酵素：LDH (0.01~0.1%), SDH (10~20%), α -GDH は stage III > stage IV の傾向を示した。

- stage III < stage IV の傾向を示した13種酵素中の数

癌細胞 1 線維性間質 2

- stage III > stage IV の傾向を示した13種酵素中の数

癌細胞 1 線維性間質 7

2. 肉眼的リンパ節転移の認められた原発巣に関して

(1) N_0 と N_1 との比較

癌細胞

水解酵素: ALP, ACP (共に 10~20%), β -EST, β -GL, LAP 共に $N_0 < N_1$ の傾向を示した。

脱水素酵素: β -HDH (2~5%), LDH, α -GDH (共に 5~10%), MDH, G-6-PDH, ICDH (共に 10~20%), SDH, GDH 共に $N_0 < N_1$ の傾向を示した。

線維性間質

水解酵素: ACP (0.1~1%), ALP (10~20%), β -EST で $N_0 < N_1$ の傾向を示した。

脱水素酵素: α -GHH (10~20%), β -HDH, SDH, LDH, MDH, G-6-PDH, ICDH において $N_0 < N_1$ の傾向がみられた。

- $N_0 < N_1$ の傾向を示した13種酵素中の数
癌細胞 13 線維性間質 10

(2) N_0 と N_2 との比較

癌細胞

水解酵素: LAP (1~2%), ALP, ACP, β -EST, β -GL 共に $N_0 < N_2$ の傾向を示した。

脱水素酵素: α -GDH (5~10%), LDH (10~20%), SDH, GDH, β -HDH, ICDH で $N_0 < N_2$ の傾向を示した。

線維性間質

水解酵素: ACP (2~5%), LAP (10~20%), ALP で $N_0 < N_2$ の傾向を示した。

脱水素酵素: G-6-PDH (10~20%), LDH, α -GDH, GDH, β -HDH, MDH, ICDH で $N_0 < N_2$ の傾向を示した。

- $N_0 < N_2$ の傾向を示した13種酵素中の数
癌細胞 11 線維性間質 10

(3) N_0 と N_3 との比較

癌細胞

水解酵素: ACP (5~10%), β -GL (10~20%), ALP, LAP で $N_0 < N_3$ の傾向を示した。

脱水素酵素: α -GDH (2~5%), SDH, LDH, GDH, β -HDH で $N_0 < N_3$ の傾向を示した。

線維性間質

水解酵素: ACP (2~5%), ALP (10~20%), LAP で $N_0 < N_3$ の傾向を示した。

脱水素酵素: G-6-PDH (1~2%), α -GDH (2~5%), GDH (10~20%), MDH, β -HDH, ICDH で $N_0 < N_3$ の傾向を示したが, LDH (2~5%), SDH

ではその逆の傾向を示した。

- $N_0 < N_3$ の傾向を示した13種酵素中の数
癌細胞 9 線維性間質 9

(4) N_1 と N_2 との比較

癌細胞

水解酵素: 傾向を示す酵素は認められなかった。

脱水素酵素: 傾向を示す酵素は認められなかった。
線維性間質

水解酵素: β -EST, β -GL (共に 5~10%), ACP (10~20%) で $N_1 > N_2$ の傾向を示したが, LAP ではその逆の傾向を認めた。

脱水素酵素: G-6-PDH (1~2%), α -GDH (2~5%), MDH, GDH (共に 10~20%) において $N_1 > N_2$ の傾向を示した。

- $N_1 > N_2$ の傾向を示した13種酵素中の数
癌細胞 0 線維性間質 7

(5) N_1 と N_3 との比較

癌細胞

水解酵素: ALP で $N_1 < N_3$ の傾向をみたが β -EST ではその逆の傾向を示した。

脱水素酵素: 傾向を示す酵素は認められなかった。
線維性間質

水解酵素: β -EST (2~5%), LAP (10~20%), ACP で $N_1 > N_3$ の傾向を示したが ALP はその逆の傾向を示した。

脱水素酵素: LDH (0.1%以内), G-6-PDH (2~5%), ICDH で $N_1 > N_3$ の傾向を示した。

- $N_1 > N_3$ の傾向を示した13種酵素中の数
癌細胞 1 線維性間質 6

(6) N_2 と N_3 との比較

癌細胞

水解酵素: 傾向を示す酵素は認められなかった。

脱水素酵素: 傾向を示す酵素は認められなかった。
線維性間質

水解酵素: 傾向を示す酵素は認められなかった。

脱水素酵素: LDH (0.1%), G-6-PDH, ICDH では $N_2 > N_3$ の傾向を示したが, α -GDH, MDH ではその逆の傾向を示した。

- $N_2 > N_3$ の傾向を示した13種酵素中の数
癌細胞 0 線維性間質 3

3. 肉眼的漿膜面浸潤に関して

(1) S_0 と S_1 との比較

癌細胞

水解酵素: ALP (5~10%), ACP で $S_0 < S_1$ の傾向を示したが β -EST ではその逆の傾向を示した。

脱水素酵素：MDH, GDH で $S_0 < S_1$ の傾向がみられた。

線維性間質

水解酵素： β -EST (1~2%) では $S_0 > S_1$ の傾向がみられたが LAP ではその逆の傾向を示した。

脱水素酵素：LDH, SDH, ICDH, G-6-PDH では $S_0 > S_1$ の傾向を示したが、 α -GDH, β -HDH ではその逆の傾向を示した。

- $S_0 < S_1$ の傾向を示した13種酵素中の数
癌細胞 4 線維性間質 3
- $S_0 > S_1$ の傾向を示した13種酵素中の数
癌細胞 1 線維性間質 5

(2) S_0 と S_2 との比較

癌細胞

水解酵素：ACP (0.1~1%), ALP (10~20%), LAP で $S_0 < S_2$ の傾向を示した。

脱水素酵素：傾向を示した酵素は認められなかつた。

線維性間質

水解酵素： β -EST では $S_0 > S_2$ の傾向をみたが、LAP, ACP ではその逆の傾向を示した。

脱水素酵素：ICDH では $S_0 > S_2$ の傾向をみたが、 α -GDH ではその逆の傾向を示した。

- $S_0 < S_2$ の傾向を示した13種酵素中の数
癌細胞 3 線維性間質 3
- $S_0 > S_2$ の傾向を示した13種酵素中の数
癌細胞 0 線維性間質 2

(3) S_1 と S_2 との比較

癌細胞

水解酵素：ACP (5~10%), β -EST, LAP で $S_1 < S_2$ の傾向をみた。

脱水素酵素：SDH, G-6-PDH (共に10~20%), α -GDH, GDH では $S_1 < S_2$ の傾向をみた。

線維性間質

水解酵素：ACP, LAP (共に10~20%), β -EST で $S_1 < S_2$ の傾向をみた。

脱水素酵素：SDH (2~5%), α -GDH, LDH, GDH で $S_1 < S_2$ の傾向がみられた。

- $S_1 < S_2$ の傾向を示した13種酵素中の数
癌細胞 7 線維性間質 7

4. 肉眼的腹膜播種性転移の存在する原発巣に関して

P_2 , P_3 の症例数が少ないため、統計上の処理に有利なように P_0 と P_1 以上とを比較した。

癌細胞

水解酵素：ALP, LAP において $P_0 < P_1$ 以上の傾向をみた。

脱水素酵素：SDH, GDH (共に5~10%), MDH で $P_0 < P_1$ 以上の傾向をみた。

線維性間質

水解酵素： β -GL, LAP では $P_0 < P_1$ 以上の傾向を示したが、ALP, β -EST では $P_0 > P_1$ 以上の傾向を示した。

脱水素酵素：SDH, LDH, α -GDH で $P_0 < P_1$ 以上の傾向を示した。

- $P_0 < P_1$ 以上の傾向を示した13種酵素中の数
癌細胞 5 線維性間質 6

第5表 検索した全例の stage と組織学的分類との関係について

stage	組織学的分類	症例数	百分率
I	ad. car. III, 3, γ	2	15.3%
	ad. car. I, 1, α	2	"
	car. simp. III, 3, γ , scirr.	2	"
	ad. car. III, 3, β , scirr.	2	"
	ad. car. III, 3, γ , scirr.	2	"
	ad. car. II, 2, β	1	7.6%
	ad. car. III, 3, α	1	"
II	ad. car. III, 3, β	1	"
	ad. car. II, 2, β	7	18.9%
	ad. car. III, 3, γ	7	"
	car. simp. III, 3, γ , scirr.	6	16.2%
	ad. car. III, 3, β	5	13.5%
	car. simp. III, 3, γ	4	10.8%
	ad. car. III, 3, γ , scirr.	4	"
	ad. car. I, 1, α	2	5.4%
ad. car. II, 2, γ	1	2.7%	
ad. car. II, 2, α	1	"	
III	ad. car. III, 3, γ	11	26.8%
	ad. car. II, 2, β	10	24.3%
	car. simp. III, 3, γ , scirr.	10	"
	car. simp. III, 3, β	5	12.1%
	ad. car. III, 3, γ , scirr.	3	7.3%
	ad. car. I, 1, α	2	4.8%
IV	ad. car. III, 3, γ	7	33.3%
	ad. car. II, 2, β	7	"
	car. simp. III, 3, γ , scirr.	3	14.2%
	ad. car. III, 3, α	2	9.5%
	ad. car. I, 1, α	2	"

5. Borrman の分類に関して

Borrman I型の例数は少なく統計の対象にできなかった。

(1) Borrman II型と Borrman III型との比較

癌細胞

水解酵素：傾向を示した酵素は認められなかった。

脱水素酵素：傾向を示した酵素は認められなかった。

た。

線維性間質

水解酵素：傾向を示した酵素は認められなかった。

脱水素酵素：傾向を示した酵素は認められなかった。

た。

(2) Borrman II型と Borrman IV型との比較

癌細胞

水解酵素： β -EST, LAP において B. II > B. IV の傾向がみられた。

脱水素酵素：LDH, MDH, β -HDH, G-6-PDH で B. II > B. IV の傾向がみられた。

線維性間質

水解酵素： β -EST のみ B. II > B. IV の傾向をみた。

脱水素酵素：LDH (10~20%), β -HDH で B. II > B. IV の傾向がみられた。

- B. II > B. IV の傾向を示した13種酵素中の数

癌細胞 6 線維性間質 3

(3) Borrman III型と Borrman IV型との比較

癌細胞

水解酵素：LAP のみ B. III > B. IV の傾向を示した。

脱水素酵素：SDH, LDH, MDH, α -GDH, G-6-PDH において B. III > B. IV の傾向がみられた。

線維性間質

水解酵素：傾向を示した酵素は認められなかった。

脱水素酵素：傾向を示した酵素は認められなかった。

- B. III > B. IV の傾向を示した13種酵素中の数

癌細胞 6 線維性間質 0

(4) 限局型 (Borrman I, II 型) と浸潤型 (Borrman III, IV 型) との比較

癌細胞

水解酵素：ACP (5~10%), β -EST, LAP において B. I, II > Borr. III, IV の傾向がみられた。

脱水素酵素：MDH, β -HDH で B. I, II > B. III, IV の傾向がみられた。

線維性間質

水解酵素： β -EST (0.1~1%), ACP (10~20%), LAP で B. I, II > B. III, IV の傾向がみられた。

脱水素酵素： β -HDH (10~20%), SDH, GDH で B. I, II > B. III, IV の傾向がみられた。

- B. I, II > B. III, IV の傾向を示した13種酵素中の数

癌細胞 5 線維性間質 6

6. 占居部位に関して

(1) 小弯側占居群と大弯側占居群との比較

癌細胞

水解酵素：LAP (5~10%) で小弯占居群 < 大弯占居群の傾向を示した。

脱水素酵素：ICDH (1~2%), α -GDH, β -HDH (共に2~5%), GDH (5~10%), LDH, MDH (共に10~20%), SDH, G-6-PDH において小弯占居群 < 大弯占居群の傾向を示した。

線維性間質

水解酵素：ALP, LAP で小弯占居群 > 大弯占居群の傾向を示した。

脱水素酵素：LDH (10~20%), SDH, β -HDH, G-6-PDH において小弯占居群 > 大弯占居群の傾向を示した。

- 小弯占居群 < 大弯占居群の傾向を示した13種酵素中の数

癌細胞 9 線維性間質 0

- 小弯占居群 > 大弯占居群の傾向を示した13種酵素中の数

癌細胞 0 線維性間質 7

(2) 小弯側占居群と大・小弯側合併占居群との比較

癌細胞

水解酵素： β -EST (10~20%), ALP, β -GL, LAP で小弯占居群 < 大・小弯合併占居群の傾向がみられた。

脱水素酵素：LDH, GDH, ICDH で小弯占居群 < 大・小弯合併占居群の傾向がみられたが、 α -GDH ではその逆の傾向がみられた。

線維性間質

水解酵素：ALP (10~20%) で小弯占居群 > 大・小弯合併占居群の傾向がみられた。

脱水素酵素：傾向を示した酵素は認められなかった。

- 小弯占居群 < 大・小弯合併占居群の傾向を示した13種酵素中の数

癌細胞 7 線維性間質 0

- 小弯占居群 > 大・小弯合併占居群の傾向を示した13種酵素中の数

した13種酵素中の数

癌細胞 1 線維性間質 1

- (3) 前壁側占居群と後壁側占居群間の比較
有意の傾向を示す酵素は認められなかった。
(4) CとMとの比較

癌細胞

水解酵素：傾向を示す酵素は認められなかった。

脱水素酵素：SDH, MDH, G-6-PDH, ICDH, GDH で $M < C$ の傾向がみられた。

線維性間質

水解酵素：傾向を示す酵素は認められなかった。

脱水素酵素：傾向を示す酵素は認められなかった。

- ・ $M < C$ の傾向を示した13種酵素中の数

癌細胞 5 線維性間質 0

- (5) MとAとの比較

癌細胞

水解酵素：ACP (5~10%), ALP (10~20%) で $A < M$ の傾向がみられた。

脱水素酵素：MDH, GDH (共に10~20%), β -HDH, ICDH, LDH, MDH, G-6-PDH で $A < M$ の傾向がみられた。

線維性間質

水解酵素：ALP, ACP, LAP で $A < M$ の傾向がみられた。

脱水素酵素： α -GDH (0.1~1%), β -HDH (5~10%), ICDH, LDH, MDH, G-6-PDH で $A < M$ の傾向がみられた。

- ・ $A < M$ の傾向を示した13種酵素中の数

癌細胞 6 線維性間質 9

- (6) CとAとの比較

癌細胞

水解酵素：ACP (2~5%), β -EST, LAP で $A < C$ の傾向がみられた。

脱水素酵素：MDH, β -HDH, ICDH (共に10~20%), α -GDH, GDH, LDH, G-6-PDH において $A < C$ の傾向を認めたが, SDH ではその逆の傾向を示した。

線維性間質

水解酵素：LAP (1~2%), ACP, ALP, β -EST, β -GL すべて $A < C$ の傾向を示した。

脱水素酵素： β -HDH (2~5%), α -GDH (5~10%), ICDH (10~20%), GDH, SDH, LDH, G-6-PDH において $A < C$ の傾向がみられた。

- ・ $A < C$ の傾向を示した13種酵素中の数

癌細胞 11 線維性間質 12

第4章 総括ならびに考按

組織学的分類と酵素活性との関連性について：癌腫が未分化になるほど胃癌組織の酵素活性が低下するという報告は多数みられる(4)(6)(8)(11)(12)(13)(14)(23)。一方、癌腫の病理形態学的分化の程度、あるいは、組織構造と酵素活性の強弱には関係が認められないとする報告もみられ(5)(8)(10)さらには、正常胃粘膜で酵素活性を欠くか、あるいは微弱な場合でも癌化すると活性が現われ、あるいは増強する傾向を示す酵素についての報告も多数みられる(8)(9)(10)(13)(15)(16)(24)(25)。これを要するに、現在の組織化学的酵素活性の研究においては、研究者によつてその結果が異なり、一定の酵素 pattern は確定していない現状である。

しかしながら、文献的には上述のごとく一般に未分化癌ほど酵素活性が低いという報告が多い。本研究は細胞レベルでの酵素の局在性、活性の強弱についてはふれず、それらが構成する組織全体としての酵素活性の平均値について検索したものであるが、その結果においても第3章、第1節に記載したごとく(第1~4表参照)、特に adenocarcinoma の癌細胞において同様の結果をえた。しかし、このように癌細胞において、特に脱水素酵素系に異型度の著しいほど活性の減弱を認めたが、浸潤度に関しては判然とした傾向が認められなかったことが特徴的であった。

scirrhous に関しては、活性が明らかに低下すると報告しているものもあるが(23)(26)(27)、本研究においては、carcinoma simplex と比較して一般にやや減弱した活性を示したが、scirrhous になると極度に活性が低下するという傾向はみられなかった。

著者の検索した酵素活性との関係は第1~4表の示すごとくであるが、田中(13)、河島(18)、らも胃癌について著者とほぼ同様の試みを発表している。これを本研究の結果と比較してみると、癌細胞における adenocarcinoma の異型度分類で ALP, LAP, MDH, GDH, β -HDH, 浸潤度で SDH, LDH などが著者の成績とほとんど異なる傾向を示している。しかしながら、carcinoma simplex, scirrhous ではほぼ同様の結果を報告している。線維性間質に関しては、河島(18)と殆んど一致した結果をえた。

本研究の線維性間質については、癌細胞にくらべ一般に弱い活性を示し、ことに水解酵素系の ALP, LAP, 脱水素酵素系の α -GDH, GDH, β -HDH, G-6-PDH, ICDH などにおいてその傾向が著明にみら

れた。

間質を構成する諸要素に関する酵素活性の報告は散見されるが²⁴⁾²⁸⁾²⁹⁾³⁰⁾癌細胞におけると同様、本研究方法はそれら諸要素個々の活性の強弱にはふれず、それらが構成する間質全体としての平均的な酵素活性を観察したものであるが、実験結果第1節の最後に記した酵素活性強弱の順位に示されているごとく、線維性間質の活性の強弱は、異型度分類、浸潤度分類、*scirrhus* などにおける癌細胞の傾向にほぼ平並した活性傾向を示している。すなわち、癌細胞における活性が強いと線維性間質のそれも強い活性を示している。ただし、この傾向の中にあつて、G-6-PDH、ICDH など TPN-dependent dehydrogenase の線維性間質の活性は、癌細胞に順じない弱い活性を示していることは特異的である。

癌細胞、線維性間質共に LDH 活性が被検酵素のうちで最も強かつたという結果は多くの報告と一致する⁸⁾¹¹⁾¹²⁾¹³⁾¹⁸⁾。

著者の研究方法からしては、被検酵素のうち、特定の酵素が、あるいは特定の代謝系が組織化学的酵素活性の特徴を持っているという結果は認められなかつた。しかしながら、LDH、G-6-PDH などの酵素活性が増強しているという結果は、癌の特徴を嫌氣的解糖をもつてその特徴とする Warburg¹⁾³¹⁾の説をうらずけるものであるが、一方本研究における好氣的解糖に関与する SDH、MDH、ICDH などの TCA cycle member の諸酵素の活性の増強も同時にみられることからすれば、癌において嫌氣的解糖のみがかならずしも盛んであるとはしない Weinhouse³²⁾の学説も肯定できる。

現状の組織化学的酵素研究においてそうであるように、本研究においても、田中、河島らの報告と同様であり、胃癌組織分類と酵素活性について明らかに特徴的な key enzyme あるいは enzyme pattern は見出しえなかつた。

stage およびそれを構成する諸要素について：
本研究に供された材料で胃癌組織学的分類による異型度および浸潤度分類、腫瘍間質量と stage との関係を検討してみると第5表に示されているように、病理組織学的な癌腫の分化度と stage の高低との間には特別な関係は認められなかつた。第3章、第1節の結果では、癌腫が未分化であるほど酵素活性の低下をきたす酵素が多い傾向が一般にみられたが、stage においては、stage が高く、たとえば stage III あるいは stage IV で酵素活性はかならずしも低下

していないという傾向を示した理由はこの事実と一致するものと考えられる。そして stage における本研究のごとき酵素活性の変動は、上述の病理組織学的分類法による所見よりも別の条件が介入されてくるものと推定される。

stage に関する本研究のうちで注目すべき特徴は、stage I~IVのうちで stage が高くなるほど癌細胞における活性が漸増するという傾向である。しかしこの傾向も stage IIIとIVとの間に至つては判然とした差はみられなくなる。

一方、線維性間質においても stage IIとIII、あるいは stage IIIとIVとでは有意の傾向がみられなかつた。このことは胃癌組織における酵素活性の変化は、一般に stage が高まるにつれてより強い活性を示し、第3群リンパ節や腹膜に転移がみられ、しかも癌組織が漿膜面に高度に浸潤をおよぼすようになってくると、それ以上進展しても、もはや酵素的な特徴の差は認められなくなつてくるものと考えたい。しかしながら、この stage が高くなるにつれて酵素活性がより強いという事実、またある一定の stage に達すると酵素活性の強弱の差が判然としなくなるという本研究の結果は、病理組織学的所見や、本研究の方法のみによつてはその意味づけはできなかつた。

stage を構成する各要素、すなわち肉眼的リンパ節転移、肉眼的漿膜面浸潤、肉眼的腹膜播種性転移についても同様の傾向が認められた。そしてこれら各要素間には、これといった酵素活性の差違は認められなかつたことより、これらすべての要素についても上述の傾向が存在するものと思われる。

Borrmann の分類について：本研究において限局型である I、II型よりも浸潤型である III、IV型の方が酵素活性が弱い傾向がみられたことに関しては、本研究のごとき統計上の二分法ではIV型に *scirrhus* が入ってくるために活性の低下を示す傾向が出たものと思われる。このことは実験結果、第2節、5に示したごとく III型とIV型の比較でIV型の活性がIII型にくらべてやや減弱していることから推定できる。*scirrhus* の酵素活性に関しては、本研究においては実験結果、第1節で記したように平均して一般に活性がやや減弱する傾向を示す酵素が多かつたが、緒方¹¹⁾らのように *scirrhus* で特に脱水素酵素系の活性の増強をみる例があるというむきもあるが、*scirrhus* で活性が低下するという報告が多く²³⁾²⁶⁾²⁷⁾、一般には *scirrhus* となると酵素活性は低下すると考えてさしつかえないと思われる。本研究の結果は、

Borrmann IV型の酵素活性の低下が浸潤型での活性の減弱の原因をなしているものと考えたい。

占居部位について：胃癌の胃における占居部位と組織化学的酵素活性についての研究はほとんどみられないが、浅野³³⁾らの胃粘膜のLDHおよびMDHアイソザイムの研究によると、大弯側および小弯側、あるいは胃体部、幽門部による酵素パターンの変化が存在することを報告しており、嫌氣的解糖の面から胃癌発生の相関性を推定している。この研究は本研究の結果とある程度の関連性を示唆しているものと考えたい。

一般に大弯占居例あるいは大小弯合併占居例、また上部癌では、病期期間の長短によるものか、あるいは腫瘍そのものの占居性による特性が既して腫瘍も大きく、stageも高度のものが多く、ことに上部癌では卜部³⁴⁾、塚³⁵⁾、田中³⁶⁾らの報告のごとく異型度、浸潤度共に高度な症例が多いとされている。仮に大弯占居例および大小弯合併占居例、あるいは上部癌がその特異性として病期期間が長く、そのため腫瘍も大きく、また高度のstageに達するものと仮定するならば、本研究の結果はstageの面から考察すると第2節の結果と一致して肯定できるものの、異型度、浸潤度の面からみると第1節の結果とは逆の結果が出ているわけで、その理由については不明である。

結 語

外科的に切除された胃癌100例につき5種の水解酵素と8種の脱水素酵素、計13種の酵素の活性と、胃癌組織分類委員会の胃癌の組織学的分類および胃癌研究会の胃癌取扱い規約による手術時癌進展度との関連性について検索をおこない次の結果をえた。

1. adenocarcinomaの癌細胞において、その異型度分類で未分化癌ほど多くの酵素活性が漸減する傾向を認めたが、浸潤度に関しては一部の酵素を除いては判然とした傾向は認められなかった。

2. 線維性間質の酵素活性は、一般に癌細胞にくらべ減弱した活性を呈し、その強弱は癌細胞の酵素活性のそれとほぼ平並関係にあつた、しかしながら、G-6-PDH、ICDHでは癌細胞で強い活性を呈しているにもかかわらず、線維性間質においては極度に弱い活性を呈した。

3. 癌細胞、線維性間質共に、carcinoma simplexはadenocarcinomaよりもやや減弱した活性を呈し、scirrhousではcarcinoma simplexよりもやや減弱した活性を呈した。

4. 癌細胞、線維性間質共に被検酵素のうちでLDHが最も強い活性を呈した。

活性強弱の順位は

水解酵素

癌細胞： β -GL> β -EST>ACP>LAP>ALP

線維性間質： β -GL>AGP> β -EST>ALP>LAP

脱水素酵素

癌細胞：LDH>MDH>G-6-PDH>ICDH>SDH
> α -GDH>GDH> β -HDH

線維性間質：LDH>MDH>SDH> α -GDH>GDH
H \geq β -HDH \div G-6-PDH \div ICDH

5. 癌細胞においては、stageが高度になるほどその酵素活性もまた増強する傾向がみられた。しかしstageがある一定の高度(stage III, IV)に達すると、もはやその高度でのstage間には酵素活性に有意の差は認められなくなった。一方、線維性間質においては、stageが高度になるにしたがい酵素活性は低下する傾向を示した。

6. Borrmannの分類において、主として癌細胞で限局型よりも浸潤型の方が弱い酵素活性を呈した。

7. 大弯・大小弯側占居例および上部癌は、小弯側占居例および中部・下部癌に比して、主として癌細胞において一般に強い酵素活性を呈した。

8. 以上の傾向のなかで、どの項目にも共通する特定の酵素、すなわちkey enzymeあるいは、特定の代謝系が組織化学的酵素活性の特徴をもっているといったenzyme patternは見出しえなかつた。

(本論文の要旨は第24回日本癌学会総会および第27回日本臨床外科医学会において発表した。)

稿を終るにあたり御指導、御校閲いただいた田中教授および緒方講師、ならびに終始御指導、御鞭撻下さつた河島先生をはじめとする教室の諸先輩、諸兄に深く感謝します。また多大の技術的援助をいただいた大阪大学歯学部諸先生に心から感謝します。

参 考 文 献

- 1) Warburg, O.: On the origin of cancer cells. *Science*, **123**: 309~314, 1956.
- 2) Warburg, O., Posener, N.: Über den Stoffwechsel der Karzinomazellen. *Biochem. Ztschr.* **152**: 309~344, 1924.
- 3) Monis, B. and Rutenberg, A. M.: Alkaline phosphatase activity in neoplastic and inflammatory tissues of man. *Cancer*, **13**: 538~543, 1959.
- 4) Reiner, L. et al.: Acid phosphatase activity in human neoplasmus. *Cancer*, **10**: 563~576, 1957.
- 5) Seligman, A. et al.: Histochemical demonstration of esterase in malignant tumor. *Cancer Res.*, **11**: 709~711, 1951.
- 6) Monis, B. et al.: Study of leucine aminopeptidase in neoplastic and inflammatory tissues with a new histochemical method. *Cancer*, **12**: 601~602, 1959.
- 7) Monis, B. et al.: β -Glucuronidase activity in malignant neoplasma of man. *Cancer*, **13**: 386~393, 1960.
- 8) Monis, B. et al.: Histochemical study of 3 dehydrogenase systems in human tumors. *Cancer*, **12**: 1238~1246, 1959.
- 9) Mori, M. et al.: Histochemical studies of localization of isocitric dehydrogenase in human tumors. *Gann*, **55**: 117~123, 1964.
- 10) Mori, M. et al.: Histochemical study on the localization of glucose-6-phosphate dehydrogenase in human tumors. *Gann*, **54**: 433~442, 1953.
- 11) 緒方他: 胃癌の組織化学的研究. 第21回日本癌学会総会記事, 130~132, 1962.
- 12) 陣内他: 胃癌の組織化学的研究. 第64回日本外科学会記事, 830, 1963.
- 13) 田中他: 胃癌の組織化学的研究. 第23回日本癌学会総会記事, 271, 1964.
- 14) 田中他: 人の消化管の組織化学的研究. 第6回日本消化器病学会秋季大会一般講演記事, **62**: 816~817, 1965.
- 15) 三富: 胃癌の組織化学的研究. *十全医誌*, **57**: 281~319, 1955.
- 16) 高瀬: 慢性胃炎の組織学的検査. *最新医学*, **11**: 323~332, 195
- 17) 北村: 正常胃粘膜ならびに胃癌の組織化学的研究. 第2編, *岡山医学会雑誌*, **75**: 721~738, 1963.
- 18) Kawashima, T. et al.: Histochemical studies on enzyme activities of gastric carcinoma. I. Hydrolytic enzymes II. Dehydrogenases *Acta Medicinæ Okayama*, **20**: NO. 2, 91~104, NO. 3, 123~136, 1966.
- 19) 高橋, 土肥: 推計学入門, 医学書院, 36~50, 1956.
- 20) 増山: 少数例のまとめ方と実験計画の立て方. 河出書房, 22~40, 1949.
- 21) 日本病理学会, 胃癌組織分類委員会: 胃癌の組織学的分類. 金原出版, 1965.
- 22) 胃癌研究会: 胃癌取扱い規約. 金原出版, 1965.
- 23) Wachstein, M.: Histochemistry of enzymes in tumors. *Handbuch der Histochemie*, **7**: 73~74, 1962.
- 24) Hus, Y. T. and Hoch-Ligetti, C.: Studies on the reduction of tetrazolium derivatives by normal and diseased human tissues. *Amer. J. Path.*, **29**: 105~112, 1953.
- 25) Takamatsu, H.: Histochemische und biochemische Studien über die Phosphatase in den Geschwüsten. *Gann*, **34**: 81~83, 1939.
- 26) Wachstein, M.: Histochemistry of enzymes in tumors. *Handbuch der Histochemie*, **7**: 81, 1962.
- 27) Imanishi, Y. and Hirose, S.: Cytochemical studies on succinic dehydrogenase activity of the precancerous changes of the human gastric mucosa. *Gann*, **50**: Suppl., 149~150, 1959.
- 28) Scholl, O. and Rudolph, G.: Untersuchung über den Fermentgehalt von Karzinomen des Magendarm Kanals. *Beiter. Path. Anat.*, **119**: 316~332, 1958.
- 29) Monis, B. et al.: β -D-Glucuronidase activity in malignant neoplasms of man. *Cancer*, **13**: 386~393, 1960.
- 30) Theodor, K. and Shnitka, T. K.: Enzymatic histochemistry of gastrointestinal mucous membrane. *Gastroenterology*, **19**: 902, 1960.
- 31) Warburg, O.: On respiratory impairment in

- cancer cells. *Science* 124, 269~270, 1956.
- 32) Weinhouse, S.: On respiratory impairment in cancer cells. *Science* 124, 267~268, 1956.
- 33) 浅野他：胃腸疾患における血清および粘膜の乳酸脱水素酵素活性とそのアインザイムについて。第6回日本消化器病学会秋季大会一般講演。
- 34) 卜部他：上部胃癌の臨床病理学的特異性。癌の臨床, 10: 830, 1964.
- 35) 堺：上部胃癌の臨床病理学的検討。癌の臨床, 10: 831, 1964.
- 36) 田中他：胃上部癌治療の反省、とくに予後を左右する因子について。外科治療, 12: 379~387, 1965.

Histochemical Studies of Hydrolytic Enzymes and Dehydrogenases in the Human Gastric Cancers

Part I. Analysis from the Histological Features and the Grade of Advancement

By

Kisaburo TAKEUCHI

First Department of Surgery, Okayama University Medical School, Okayama, Japan.
(Director: Prof. Sanae Tanaka)

Histochemical studies of five hydrolytic enzymes, i. e. alkaline phosphatase, acid phosphatase, beta esterase, beta-glucuronidase, and leucine aminopeptidase and eight dehydrogenases, i. e. lactic, succinic, malic, alpha-glycerophosphate, glutamic, beta-hydroxybutyric, glucose-6-phosphate, and isocitric dehydrogenase were carried out in the gastric cancers removed from 100 patients.

Enzyme activities were compared with the histological features of stomach cancers in each patient and the grade of its advancement.

Histological analysis of stomach cancer was followed by the classification established in 1962 by the Japanese Pathological Society. And the grade of advancement was judged by the criteria established by the Japanese Research Society for Gastric Cancer.

As a whole, the poorer differentiated cancer cells showed the weaker enzyme activities than the well differentiated ones. However, no correlations were observed between enzyme activities and the grade of infiltration by cancer cells. Generally enzyme activities of carcinoma simplex were weaker than those of adenocarcinoma and scirrhous carcinoma showed slightly weaker activity than carcinoma simplex.

According to the classification of Borrmann, enzyme activities of infiltrative types were weaker than those in localized types.

Lactic dehydrogenase showed the strongest staining intensity in all of the enzymes. The activity was observed in hydrolytic enzymes of carcinoma cells in the following descending order: beta-glucuronidase, beta-esterase, acid phosphatase, leucine aminopeptidase and alkaline phosphatase, while in that of stromal elements: beta-glucuronidase, acid phosphatase, beta-esterase, alkaline phosphatase and leucine aminopeptidase. The activity of dehydrogenases of carcinoma cells was in the following descending order: lactic, malic, glucose-6-phosphate, isocitric, succinic, alpha-glycerophosphate, glutamic and beta-hydroxybutyric dehydrogenase, and in that of stromal elements: lactic, malic, succinic, alpha-glycerophosphate which was similar to glutamic, beta-hydroxybutyric similar to glucose-6-phosphate and isocitric dehydrogenase.

There was a tendency that the cancer tissues obtained from the patients of more advanced stage showed the stronger activity of enzymes than that of early stage ones.