

線維芽細胞抑制剤による悪性腫瘍の治療に関する研究

第 2 編

クロロキンと所謂制癌剤併用の担腫瘍動物鉄代謝に 及ぼす影響について

岡山大学医学部平木内科 (主任：平木潔教授)

副 手 森 俊 雄

〔昭和45年12月12日受稿〕

内 容 目 次

第1章 緒 言

第2章 実験方法

第3章 実験成績

第1節 マイトマイシンC併用実験

第2節 ヘマトポルフィリン水銀併用実験

第3節 クロモマイシンA₃併用実験

第4節 サイクロフォスファミド併用実験

第5節 プレドニゾロン併用実験

第4章 総括並びに考按

第5章 結 論

第1章 緒 言

担癌生体に惹起される重要な生化学的変化として鉄代謝の異常が知られている。担癌生体では腫瘍の発育と共に漸進性の体力消耗，体重減少，皮膚萎縮，乾燥，貧血などいわゆる悪液質に陥る事は周知の事実である。癌悪液質の問題については多くの人々により研究されているが，特に鉄代謝の変化が極めて重要な現象として注目されている。即ち担癌生体においては貧血，血色素の低下¹⁾を来し，血清鉄の減少を伴う^{2)~4)}等の変化が認められているが，これら一連の鉄代謝につながる問題として，腫瘍組織及び諸臓器の鉄に対する態度が重要と考えられる。悪性腫瘍における腫瘍及び臓器の貯蔵鉄の消長に関する報告は多くみられるが，一般には腫瘍組織の非ヘミン鉄量は増加の傾向が認められ，臓器のそれについても肝，脾では増量が認められている^{5)~9)}。教室木村らは担癌生体では鉄が腫瘍，肝，脾に集まり，骨髓，腸粘膜，血清では少なく，むしろこれらの臓器では鉄欠乏状態を招来するという利用過程の変化が起る事を窺っている¹⁰⁾¹¹⁾。更に又，腫瘍の発育と共に鉄は腫瘍組織に増加する事，臓器でも一時減少する事もあるが，やがて次第に増加する傾向がある事を認めている¹²⁾。小谷は線維芽細胞抑制剤クロロキンを Bashford 癌マウス，Brown-Pearce癌 家兎

に用いて腫瘍組織及び臓器で非ヘミン鉄の蓄積が抑制される傾向を認め，又腫瘍の発育抑制や延命効果の示されない Ehrlich 癌マウスにおいても腹水の鉄の減少傾向を認め，クロロキンは鉄代謝の面からも抗腫瘍性を表わしている事を指摘した¹³⁾。著者はクロロキンと所謂制癌剤の併用が担癌生体の異常な鉄代謝，特に臓器鉄の変化に対して如何なる影響を及ぼすかを検索するために以下の様な実験を行なった。

第2章 実験方法

実験動物には Strong A 系雄性マウス (体重 20 g 前後) の背部皮下に Bashford 癌を移植したものをを用いた。飼料はオリエンタル固形飼料を用い，飲料水として水道水を充分に与えた。実験群を対照群，クロロキン単独投与群，制癌剤単独投与群，クロロキン・制癌剤併用群の4群にわけ，制癌剤としてはマイトマイシンC，ヘマトポルフィリン水銀，クロモマイシン A₃，サイクロフォスファミドの4種を選び，その他にプレドニゾロンを用いた。投与量は第1編にも述べた如く，人体投与量を基準にマウスに換算した。即ちマイトマイシンCは 0.25/kg，ヘマトポルフィリン水銀 0.5mg/kg，クロモマイシン A₃ 12.5 γ /kg，サイクロフォスファミド 15 mg/kg，プレドニゾロン 2.5mg/kg，クロロキン 25mg/kgで，投与期間は2週間，いずれも腹腔内に投与した。な

お、対照群には蒸留水を 0.2 cc 投与した。一群を 3 乃至 5 匹とし、3 週間目に断頭瀉血致死せしめ、腫瘍並びに肝、脾の組織非ヘミン鉄量を Brückmann-Zondek の方法¹⁴⁾ に準拠して測定した。即ち瀉血致死せしめて可及的血液を駆逐した臓器をすみやかに秤量(湿性重量)し、その 300 mg を採取する。次に 4%ピロリン酸ソーダ及び 10%三塩化酢酸の等量混合液 4 cc で組織をホモゲナイズして遠沈管に移し、同混合液で 2 回洗滌して追加する。その後 100°C 30 分間加温後放冷し、3000 回転 10 分間遠沈して上清を 25 cc 目盛試験管に移す。沈渣を上記等量混合液 4 cc で更に 2 回洗滌遠沈し、上清を上記試験管に移す。次に phenolphthalein 1 滴を指示薬とし、28%アンモニア水で中性とし、pH 4.0 の酢酸緩衝液 3 cc を加える。次にチオグリコール酸 1 滴を加え、0.1% o-phenanthroline 水溶液 1 cc で発色させた後、再蒸留水を加えて 25 cc とし、100°C 3 分間加温する。放冷後クレット光電光度計(フィルター Klett Mfg. (Co. 54) (520~580m μ))を用いて比色し、吸光度を求める。最後に予め鉄標準液を使用して作製したグラフから単位重量当りの鉄含量(γ/g)及び総量を算出する。

第 3 章 実 験 成 績

第 1 節 クロロキン・マイトマイシン C 併用実験
移植後 3 週目の対照群、クロロキン群、マイトマイシン C 群、併用群夫々の肝、脾並びに腫瘍組織の

総非ヘミン鉄量及び単位重量当り非ヘミン鉄量は表 1, 図 1, 図 2 に示す如くである。即ち総非ヘミン鉄量(γ)を肝、脾、腫瘍の順に記載すると対照群が 59.4, 15.0, 77.2 を示すのに対しクロロキン群は 40.8, 13.3, 55.9 と対照群に比し全て減少、マイトマイシン C 群は 56.8, 19.0, 58.6 と対照群に比し肝、腫瘍で減少、脾で僅かに増加、併用群は 63.0, 18.5, 61.9 と対照群に比し肝、脾で増加し、

図 1 Bashford 癌に対するクロロキンとマイトマイシン C 併用実験に於ける鉄代謝の変動

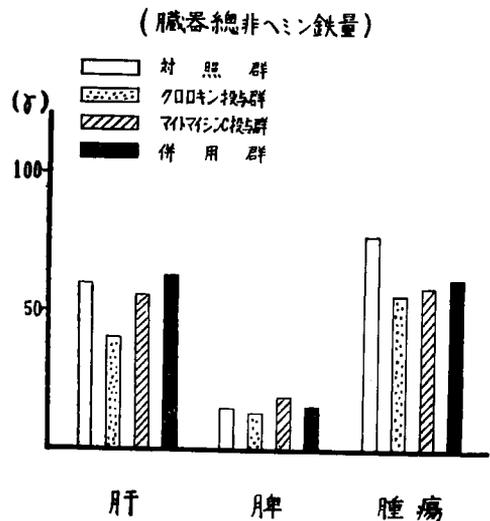
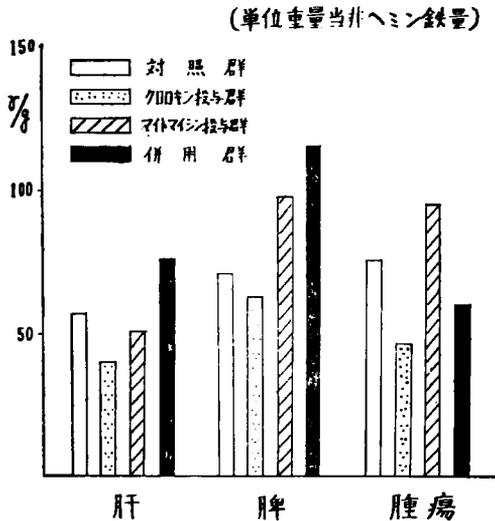


表 1 Bashford 癌マウスの鉄代謝に及ぼすクロロキンとマイトマイシン C 併用実験
臓器非ヘミン鉄量

	例数	肝			脾			腫瘍		
		総量 γ	γ/g	平均	総量 γ	γ/g	平均	総量 γ	γ/g	平均
対照群	1	69.3	(58.3)	59.4	12.1	(67.5)	15.0	76.0	(75.3)	77.2
	2	57.9	(60.4)	(56.6)	1.68	(80.1)	(70.7)	72.9	(68.8)	(74.8)
	3	51.2	(51.2)		16.1	(64.6)		82.0	(80.4)	
ク ロ ロ キ ン 群	1	49.0	(50.0)	40.8	10.0	(47.6)	13.3	52.7	(36.6)	55.9
	2	24.9	(29.7)	(40.4)	14.0	(56.0)	(62.6)	54.4	(37.8)	(46.0)
	3	48.6	(41.6)		16.0	(84.2)		60.6	(63.8)	
マ イ シ ン C 群	1	51.6	(38.2)	56.8	15.0	(71.4)	19.0	135.1	(87.1)	58.6
	2	66.8	(66.2)	(51.4)	26.3	(164.4)	(97.9)	12.0	(85.7)	(94.8)
	3	52.0	(50.0)		15.7	(58.1)		29.0	(111.5)	
併 用 群	1	51.7	(68.9)	63.0	13.7	(76.1)	18.5	85.9	(52.1)	61.9
	2	60.5	(80.6)	(76.4)	19.3	(120.6)	(115.6)	43.0	(53.8)	(60.5)
	3	76.9	(79.6)		22.5	(150.0)		57.0	(75.6)	

図2 Bashford 癌に対するクロロキンとマイトマイシンC併用実験に於ける鉄代謝の変動



腫瘍で減少して居り、マイトマイシンC群と比較すると、肝、腫瘍で増加している。単位重量当りの非ヘミン鉄量は対照群が 56.6, 70.7, 74.8 を示すのに対しクロロキン群は 40.4, 62.6, 46.0 と全て減

少、マイトマイシンC群は 51.4, 97.9, 94.8 と肝で減少し腫瘍、脾ではかなりの増加を示す。併用群は 76.4, 115.6, 60.5 と対照群に比し肝、脾で増加し腫瘍で減少して居り、マイトマイシンC群に比しても同様である。従つて、最も発育抑制の示された併用群では単位重量当り非ヘミン鉄量は肝、脾で増加、腫瘍で減少が示された。

第2節 クロロキン・ヘマトポルフィリン水銀併用実験

対照群、クロロキン群、ヘマトポルフィリン水銀群、併用群夫々の肝、脾、腫瘍組織の総非ヘミン鉄量及び単位重量ヘミン鉄量は表2、図3、図4に示す如くである。総非ヘミン鉄量を肝、脾、腫瘍の順に記載すると対照群が 79.1, 29.5, 68.9 を示すのに対し、クロロキン群は 60.4, 20.4, 51.0 と全て減少、ヘマトポルフィリン水銀群は 65.3, 21.5, 64.7 と矢張り減少、併用群は 82.3, 16.5, 52.1 と対照群に比し肝で僅かに増加するが、脾、腫瘍で減少しており、ヘマトポルフィリン水銀群に比し、肝で増加、脾、腫瘍で減少する。単位重量当り非ヘミン鉄量は対照群が 60.7, 134.5, 109.8 を示すのに対しクロロキン群は 40.7, 81.1, 47.5 と全て減少、

表2 Bashford 癌マウスの鉄代謝に及ぼすクロロキンとヘマトポルフィリン水銀併用実験 (臓器非ヘミン鉄量)

	例数	肝			脾			腫瘍		
		総量 γ	γ/g	平均	総量 γ	γ/g	平均	総量 γ	γ/g	平均
対照群	1	89.3	(68.1)		33.0	(137.5)		37.7	(125.6)	
	2	43.3	(28.5)	79.1	15.0	(57.6)	29.5	66.3	(162.5)	68.9
	3	99.0	(68.4)	(60.7)	31.1	(148.1)	(134.5)	113.8	(93.3)	(109.8)
	4	84.8	(77.9)		39.0	(195.0)		58.0	(58.0)	
クロロキン群	1	59.0	(40.0)		14.0	(70.0)		7.5	(39.4)	
	2	63.2	(32.9)	60.4	31.0	(124.0)	20.4	44.8	(38.2)	52.9
	3	44.0	(33.3)	(40.7)	17.0	(60.7)	(81.1)	65.3	(48.9)	(47.5)
	4	75.7	(56.7)		19.5	(69.6)		86.4	(63.7)	
ヘマトポルフィリン水銀群	1	60.4	(41.9)		20.1	(95.7)		64.1	(56.9)	
	2	58.3	(63.0)	65.3	22.5	(86.5)	21.5	64.9	(47.1)	64.7
	3	71.7	(60.8)	(55.0)	21.5	(113.1)	(96.7)	73.2	(73.2)	(62.4)
	4	70.8	(54.3)		22.0	(91.6)		56.8	(72.6)	
併用群	1	85.2	(60.0)		13.6	(97.1)		35.3	(31.3)	
	2	75.9	(55.8)	82.3	19.0	(158.3)	16.5	119.0	(68.4)	52.1
	3	101.3	(79.7)	(61.7)	15.0	(100.0)	(124.4)	33.6	(33.6)	(54.3)
	4	67.0	(51.4)		18.5	(142.3)		20.4	(84.1)	

図3 Bashford 癌に対するクロロキンとヘマトポルフィリン水銀併用実験の鉄代謝の変動

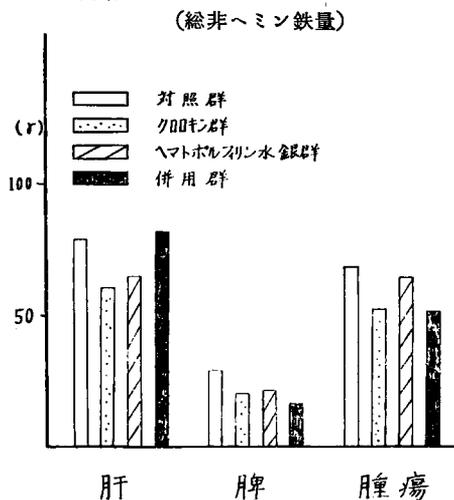
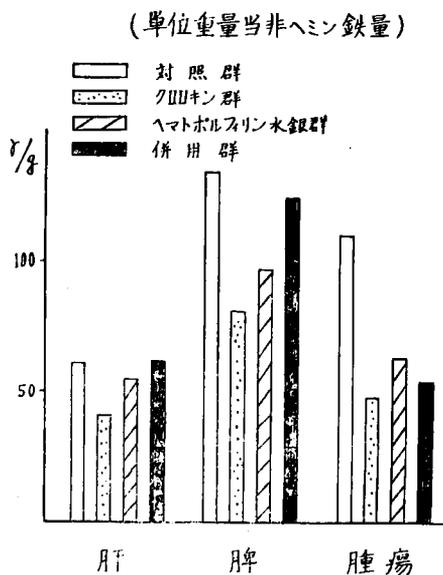


図4 Bashford 癌に対するクロロキンとヘマトポルフィリン水銀併用実験の鉄代謝の変動



ヘマトポルフィリン水銀群は 55.0, 96.7, 62.4 とクロロキン程ではないが、矢張り減少, 併用群は 61.7, 124.4, 54.3 と脾, 腫瘍で減少を示し, ヘマトポルフィリン水銀群に比し腫瘍で減少, 肝, 脾で増加している。

第3節 クロロキン・クロモマイシンA₃ 併用実験

対照群, クロロキン群, クロモマイシンA₃ 群,

併用群夫々の肝, 脾並びに腫瘍組織の総非ヘミン鉄量及び単位重量当り非ヘミン鉄量は表3, 図5, 図6に示す如くである。即ち, 総非ヘミン鉄量を肝, 脾, 腫瘍の順に述べると対照群が 88.4, 28.8, 82.1 を示すのに対し, クロロキン群は 77.0, 28.4, 22.5 と脾では殆ど変らぬが肝, 腫瘍で減少, クロモマイシンA₃ 群は 84.0, 32.6, 34.1 と肝, 腫瘍で減少, 脾で増加, 併用群は 86.2, 26.9, 46.9

図5 Bashford 癌に対するクロロキンとクロモマイシンA₃ 併用実験の鉄代謝の変動

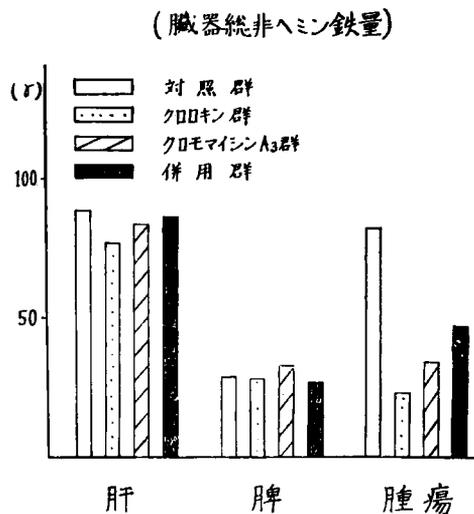


図6 Bashford 癌に対するクロロキンとクロモマイシンA₃ 併用実験の鉄代謝の変動

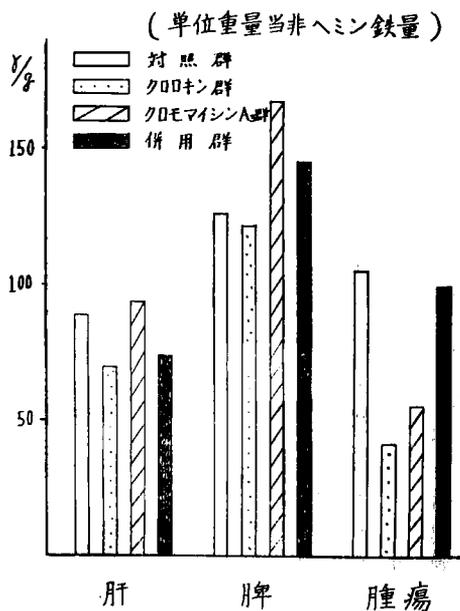


表3 Bashford 癌マウスの鉄代謝に及ぼすクロロキンとクロモマイシンA₃ 併用実験
臓器非ヘミン鉄量

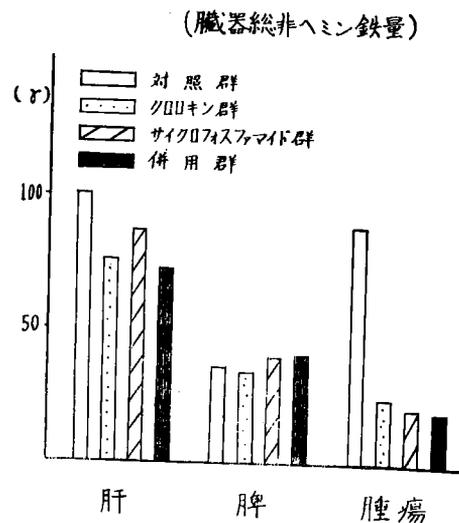
	例数	肝			脾			腫瘍		
		総量 γ	γ/g	平均	総量 γ	γ/g	平均	総量 γ	γ/g	平均
対 照 群	1	78.0	(87.5)	88.4 (88.7)	31.0	(124.0)	28.8 (126.1)	36.5	(65.2)	82.1 (104.6)
	2	85.3	(109.3)		24.2	(121.0)		61.0	(184.8)	
	3	63.3	(65.5)		25.3	(126.5)		116.6	(73.3)	
	4	127.9	(94.2)		26.7	(111.2)		49.7	(112.9)	
	5	87.6	(87.2)		37.0	(148.0)		146.8	(86.9)	
ク ロ ロ キ ン 群	1	66.1	(78.7)	77.0 (70.2)	17.0	(106.2)	28.4 (121.5)	11.5	(19.1)	22.5 (46.0)
	2	49.2	(53.9)		36.0	(105.8)		26.0	(54.1)	
	3	94.3	(85.1)		26.0	(123.8)		22.0	(43.1)	
	4	79.7	(71.4)		48.5	(186.5)		24.9	(59.2)	
	5	97.8	(61.9)		14.5	(85.2)		34.0	(54.8)	
ク ロ モ マ イ シ ン 群	1	59.3	(70.0)	84.0 (94.0)	25.0	(96.1)	32.6 (166.7)	34.3	(39.1)	34.1 (54.8)
	2	99.3	(108.3)		39.0	(216.6)		99.0	(44.0)	
	3	114.1	(95.9)		30.0	(176.4)		16.6	(55.3)	
	4	106.0	(126.2)		39.0	(216.6)		48.7	(85.4)	
	5	64.6	(69.7)		32.0	(128.0)		27.4	(50.2)	
併 用 群	1	86.0	(86.2)	86.2 (84.1)	20.5	(128.1)	26.9 (145.0)	43.0	(126.4)	46.9 (98.8)
	2	108.0	(101.3)		27.3	(136.5)		87.2	(111.8)	
	3	72.9	(66.9)		22.1	(92.0)		28.3	(69.0)	
	4	77.6	(71.7)		38.0	(223.5)		29.3	(88.0)	

と対照群に比し肝, 脾で軽度に, 腫瘍でかなりの減少を示し, クロモマイシンA₃ 群に比し肝, 腫瘍で増加し脾で減少する. 単位重量当りの非ヘミン鉄量は対照群が 88.7, 126.5, 104.6 を示すのに対しクロロキン群は 70.2, 121.5, 46.0 といづれも減少, クロモマイシンA₃ 群は 94.0, 166.7, 54.8 と肝, 脾で増加, 腫瘍で減少する. 併用群は 84.1, 145.0, 98.8と対照群に比し肝, 腫瘍で減少, 脾で増加し, クロモマイシンA₃ 群に比し, 肝, 脾で減少し, 腫瘍で増加する.

第4節 クロロキン・サイクロフォスファミド併用実験

対照群, クロロキン群, サイクロフォスファミド群, 併用群夫々の肝, 脾並びに腫瘍組織の総非ヘミン鉄量及び単位重量当り非ヘミン鉄量は表4, 図7, 図8に示す如くである. 即ち, 総非ヘミン鉄量を肝, 脾, 腫瘍の順に述べると対照群は 100.1, 36.1, 88.7 を示すのに対しクロロキン群は 76.3, 34.1, 24.8 といづれも減少, サイクロフォスファミド群は 87.1, 39.8, 21.5 と脾で僅かに増加す

図7 Bashford 癌に対するクロロキンとサイクロフォスファミド併用実験の鉄代謝の変動

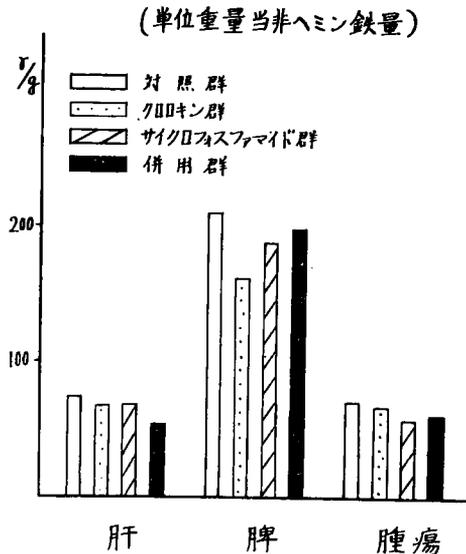


るが肝, 腫瘍で減少, 併用は 72.4, 40.8, 20.3 と対照群に比し脾で増加し肝, 腫瘍で減少, サイクロ

表4 Bashford 癌マウスの鉄代謝に及ぼすクロロキン・サイクロフォスファミド併用実験
臓器非ヘミン鉄量

	例数	肝			脾			腫瘍		
		総量 γ	γ/g	平均	総量 γ	γ/g	平均	総量 γ	γ/g	平均
対 照 群	1	104.0	(67.1)	100.1 (74.7)	28.0	(200.0)	36.1 (210.8)	81.9	(51.2)	89.5 (70.2)
	2	87.2	(64.1)		38.0	(180.0)		121.4	(77.8)	
	3	93.9	(84.6)		37.6	(250.6)		83.0	(49.0)	
	4	87.7	(61.1)		29.1	(171.7)		84.1	(112.1)	
	5	128.0	(96.9)		48.0	(252.6)		72.7	(72.7)	
ク ロ ロ キ ン 群	1	71.2	(71.3)	76.3 (67.1)	47.0	(223.8)	34.1 (162.2)	28.0	(48.2)	24.8 (66.5)
	2	56.1	(43.5)		25.8	(129.0)		31.6	(92.9)	
	3	76.5	(67.1)		29.5	(134.0)		26.5	(88.3)	
	4	93.3	(77.7)		26.7	(116.1)		12.7	(105.8)	
	5	84.3	(75.9)		41.5	(207.5)		25.1	(50.2)	
サ イ ク ロ フ ォ ス フ ァ イ ド 群	1	88.7	(61.9)	87.1 (68.5)	33.3	(208.1)	39.8 (188.4)	24.5	(53.2)	21.5 (56.7)
	2	89.9	(62.6)		35.7	(178.5)		24.1	(50.2)	
	3	93.5	(87.5)		33.3	(128.0)		16.0	(66.6)	
	4	95.1	(83.4)		48.0	(240.0)		17.2	(53.7)	
	5	68.2	(47.5)		48.7	(187.3)		27.8	(55.6)	
併 用 群	1	63.0	(52.5)	72.4 (54.1)	38.0	(237.5)	40.8 (197.5)	29.5	(61.4)	20.3 (61.0)
	2	73.0	(51.2)		37.1	(185.5)		19.9	(62.2)	
	3	71.7	(55.0)		39.5	(197.5)		11.5	(95.8)	
	4	67.2	(42.4)		48.0	(200.0)		不能		
	5	87.3	(69.2)		40.1	(222.7)		20.2	(72.5)	

図8 Bashford 癌に対するクロロキンとサイクロフォスファミド併用実験の鉄代謝の変動



フォスファミド群に比し、肝、腫瘍で減少、脾で僅かに増加する。単位重量当りの非ヘミン鉄量は対照群が 74.7, 210.8, 72.5 を示すのに対しクロロキン群は 67.1, 162.2, 66.5 といずれも減少、サイクロフォスファミド群も 68.5, 188.4, 55.8 といずれも減少、併用群は 54.1, 208.6, 61.0 と前二者同様対照群に比し減少し、サイクロフォスファミド群と比較すると肝で減少し、脾、腫瘍で増加する。

第5節 クロロキン・プレドニゾン併用実験

対照群、クロロキン群、プレドニゾン群、併用群夫々の肝、脾並びに腫瘍組織の総非ヘミン鉄量及び単位重量当り非ヘミン鉄量は表5、図9、図10に示す如くである。即ち、総非ヘミン鉄量を肝、脾、腫瘍の順に述べると、対照群は 68.1, 20.3, 115.9 を示すのに対し、クロロキン群は54.7, 19.3, 72.2 といずれも減少、プレドニゾン群は 73.1, 19.9, 51.4 と肝で増加し、腫瘍で減少、併用群は 55.9,

表5 Bashford 癌マウスの鉄代謝に及ぼすクロロキン・プレドニゾン併用実験
臓器非ヘミン鉄量

	例数	肝			脾			腫瘍		
		総量 γ	γ/g	平均	総量 γ	γ/g	平均	総量 γ	γ/g	平均
対 照 群	1	66.7	(107.8)	68.1	20.3	(78.1)	20.3	123.8	(96.0)	115.9
	2	33.4	(45.2)							
	3	97.4	(131.5)							
	4	58.6	(52.3)							
	5	84.3	(71.5)							
ク ロ ロ キ ン 群	1	57.6	(38.9)	54.7	23.0	(115.0)	19.3	32.3	(53.8)	72.2
	2	66.1	(68.3)							
	3	45.0	(56.4)							
	4	40.2	(46.2)							
	5	64.6	(65.3)							
プ レ ド ニ ゾ ン 群	1	96.7	(102.9)	73.1	30.0	(150.0)	19.9	90.0	(60.0)	51.4
	2	115.6	(162.6)							
	3	26.8	(34.8)							
	4	61.3	(56.8)							
	5	65.0	(61.3)							
併 用 群	1	42.7	(49.5)	55.9	16.7	(80.6)	13.8	28.7	(57.4)	57.3
	2	25.6	(30.6)							
	3	23.4	(33.4)							
	4	103.9	(97.9)							
	5	84.0	(113.5)							

図9 Bashford 癌に対するクロロキンとプレドニゾン併用実験の鉄代謝の変動

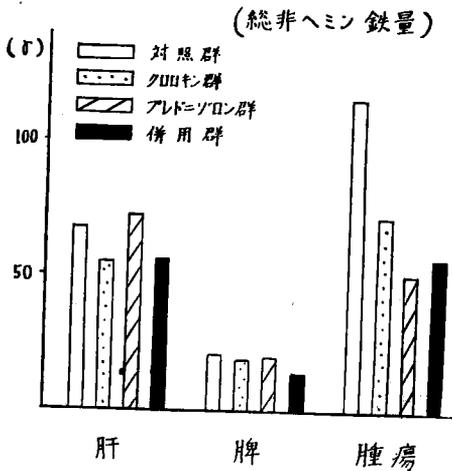
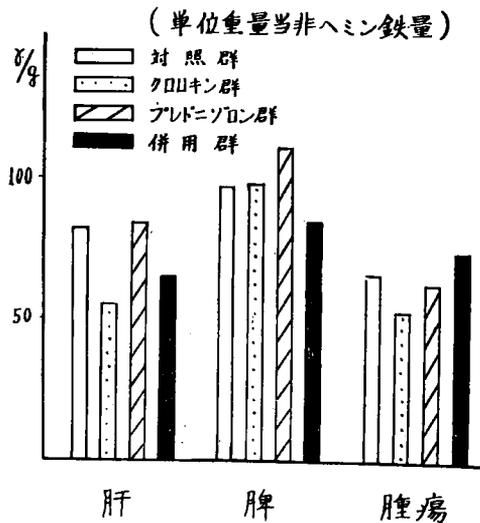


図10 Bashford 癌に対するクロロキンとプレドニゾン併用実験の鉄代謝の変動



13.8, 57.3 と対照群に比しいずれも減少し、プレドニゾン群に比し肝、脾で減少し腫瘍で増加する。単位重量当りの非ヘミン鉄量は、対照群が 81.7, 97.2, 65.9 を示すのに対しクロロキン群は 55.0, 67.9, 53.2 と肝、腫瘍で減少、プレドニゾン群は 83.7, 111.1, 62.6 と肝、脾で増加し腫瘍で少々減少する。併用群は 64.9, 84.9, 74.1 と対照群に比し肝、脾で減少、腫瘍で少々増加し、プレドニゾン群と比較すると肝、脾で減少し腫瘍で増加する。

第4章 総括並びに考按

第1編において著者は線維芽細胞抑制剤クロロキンと所謂制癌剤（特に DNA 代謝阻害剤）の併用が制癌剤単独投与よりも有意義である事を述べた。本編ではクロロキンと所謂制癌剤の併用が鉄代謝上に如何なる影響を及ぼすかを見るために、Bashford 癌マウスの臓器鉄の変動を中心に検索した。さて、腫瘍組織及び臓器組織の鉄の態度については、悪性腫瘍患者、或は担腫瘍動物を用いた実験が諸家により報告されている。腫瘍組織の非ヘミン鉄量については一般に増加が認められ⁵⁾⁶⁾⁷⁾、担癌体の肝、脾鉄量については Bückman¹⁵⁾、Sandberg¹⁶⁾、広田¹⁷⁾ は増加するとし、新島¹⁸⁾、川俣ら¹⁹⁾、星島²⁰⁾、沢田²¹⁾、杉井ら²²⁾ は減少するとして、諸家の意見は必ずしも一致しないが、これは癌の発育時期及び担癌動物の種類により差がある故であろう。漆崎²³⁾によれば、肝、脾の貯蔵鉄については二つの代謝相が認められ、移植初期には一時上昇し、末期には著減を示すと云う。教室木村ら²⁴⁾は癌患者血清注射家兎を用いての観察で、肝、脾に鉄が蓄積され、骨髓、腸粘膜、血清に鉄欠乏状態を来す傾向のある事を認めている。又諸種担腫瘍動物を用いた実験で腫瘍組織では鉄が蓄積され、肝、脾等の臓器では一時減少する事もあるが、やがて増加する事等を認めている¹⁴⁾。即ち担腫瘍生体では鉄の移動が起こり、腫瘍臓器における鉄の蓄積が担腫瘍生体に鉄欠乏状態を惹起する主要要因であると一応考えられる。さて、かかる異常な鉄代謝を営む担癌生体に線維芽細胞抑制剤クロロキンを投与した場合の鉄の変動については既に教室小谷により詳細に報告されており¹³⁾、3週間目の総非ヘミン鉄量は腫瘍で顕著な減少傾向を示し、又、肝、脾等の臓器でも全般的に減少傾向が示され、クロロキンが異常な鉄代謝、特に腫瘍、臓器の鉄の蓄積傾向に対して抑制的に働き、鉄代謝の面からも抗

腫瘍性を示す事を認めている。著者の実験においてもクロロキン投与群は対照群に比し総非ヘミン鉄量、単位重量当り非ヘミン鉄量のいずれも減少を示し、小谷と同様の結果を得た。

さて、制癌剤投与時の鉄代謝についての報告は未だ多くない様である。正常動物に抗腫瘍性物質を投与した場合の臓器鉄の変動については、石川²⁵⁾、田口²⁶⁾、島山²⁷⁾等により報告されており、薬剤によって多少異なるが、連続適用例では大体7～13日を頂点として臓器鉄の増加がみられ、特に脾及び全血中鉄量の増加が最も大であると云う。この様に所謂制癌剤が正常な鉄代謝を障碍する原因として制癌剤の持つ SH 阻害作用を考えるものもある。即ち SH 阻害物質によってフェリチン鉄はその利用型への移行を阻止され²⁸⁾²⁹⁾、この事が大きな原因とされている。さて Bashford 癌マウスに各種制癌剤を投与した場合の臓器並びに腫瘍組織の総非ヘミン鉄量を対照群と比較すると、肝ではプレドニゾンを除いて全て減少、脾はヘマトポルフィリン水銀を除いて増加傾向を示し、腫瘍では全て減少している。単位重量当り非ヘミン鉄量で同様に比較すると、肝、脾では制癌剤の種類によって異なり増減一定せず、腫瘍はマイトマイシンCを除いて全て対照群より減少している。次に併用群と制癌剤単独群の比較を総非ヘミン鉄量について行なうと、まず肝では制癌剤の種類によって異なり増減一定せず、脾では全般に併用群が減少している。腫瘍も肝と同じく制癌剤の種類によって異なり、併用群が増加する場合、逆に制癌剤単独群が増加する場合とあり、発育曲線とは必ずしも一致しない。単位重量当り非ヘミン鉄量で両者の比較を行うと肝、脾、腫瘍、いずれも一定の傾向は認め難い。さて、かかる鉄代謝と腫瘍発育との関連をみると、マイトマイシンC、ヘマトポルフィリン水銀、クロモマイシンA₃ 併用に関する実験では、腫瘍の発育が最も抑制された群で、腫瘍の単位重量当り非ヘミン鉄量は最も少なくなっている。

以上、クロロキンは小谷も既に述べている様に腫瘍、臓器の鉄の蓄積を抑制する作用を持つが、制癌剤群、併用群では必ずしも一定の傾向を示さず、癌の鉄代謝に関して種々、複雑な要因が関与するものと考えられる。さて併用がよく腫瘍の発育を抑制したマイトマイシンC、ヘマトポルフィリン水銀、サイクロフォスファミドにおいては、単位重量当り非ヘミン鉄量で腫瘍に増加を示すものではなく、前二者のマイトマイシンC、ヘマトポルフィリン水銀

では制癌剤単独群よりも更に減少し、逆に肝、脾でより増加した事は共通した特徴と云えるかも知れない。この所見はクロロキシンと制癌剤の各々の変化の中間に位し、クロロキシンの場合程ではないが、制癌剤単独投与の場合よりも鉄代謝の上からみて、改善が示唆される所見と云えよう。従つて本併用実験を鉄代謝上から観察すると、腫瘍の抑制と共に宿主の全身状態にも制癌剤単独よりも好影響が与えられていると考えられる。

第5章 結 論

線維芽細胞抑制剤クロロキシンと所謂制癌剤の併用が *Bashford* 癌マウスの鉄代謝、特に貯蔵鉄に如何なる影響を及ぼすかについて検索し、以下に示す如き結果を得た。

1) クロロキシン投与群では、腫瘍組織及び臓器で非ヘミン鉄の蓄積が抑制される傾向が認められた。

2) 制癌剤投与群では、制癌剤の種類により異なり、一定の傾向は見出せなかつた。

3) クロロキシン・制癌剤併用群では、臓器では一定の傾向を見出し難かつたが、腫瘍組織の単位重量当りの非ヘミン鉄量は、特にマイトマイシンC、ヘマトポルフィリン水銀併用実験において併用群は対照、或は制癌剤単独群に比して減少傾向を示し、腫瘍への非ヘミン鉄の蓄積が抑制される傾向が認められた。

4) 以上、線維芽細胞抑制剤クロロキシンと所謂制癌剤との併用療法は、鉄代謝の面からも制癌剤単独投与より有意義である可能性を持つと思われるが、なお種々な問題を含み、今後の追求を要するものと思われる。

摺筆するに当たり、御指導と御校閲を賜つた恩師平木教授に深甚の謝意を表すると共に終始御助言、御援助下さつた木村郁郎講師に感謝致します。

(本論文要旨は第23回日本癌学会総会にて発表された)

文 献

- 1) Brahn, B.: Sitzber. Kögl. Preuss. Akad. Wiss., 478, 1916.
- 2) Heilmeyer, L.: Med. Welt. Nr., 4: 138, 1938.
- 3) 川俣健二他: 外科の領域, 4: 503, 昭31.
- 4) 新島佐: 日外会誌, 58: 161, 昭32.
- 5) Greenstein, J. P.: Lecture in Japan, 1950.
(杉村, 小野: 血色素の生理と臨床, 574, 1958.
より引用)
- 6) Price, V. E. & Greenfield, R. E.: Abstr. 128 the meeting Am. chem. Soc., minneapolis, P. 70C, 1955 (大橋: 日本臨床, 19: 347, 1961
より引用)
- 7) 山口寿他: 日本癌学会記事 (癌49巻附録) 111, 1959.
- 8) Gross, H. et al.: Am. J. Med. Sci., 204: 201, 1942.
- 9) 腰塚浩: 総合医学, 10: 187, 1953.
- 10) 木村郁郎他: 日消誌, 59: 155, 1962.
- 11) 木村郁郎他: 日本癌学会記事, 89, 1960.
- 12) 木村郁郎他: 日本癌学会記事, 167, 1963.
- 13) 小谷秀成: 岡山医誌, 77, 973, 昭40.
- 14) Brückmann, G. & Zondeck, S. G.: J. Biol. Chem., 135: 23, 1940.
- 15) Bückman, H.: Klin. Wschr., 18, 990, 1939.
- 16) Sandberg, M., Gross, H. et al.: Arch. path., 33, 834, 1942.
- 17) 広田正与: 日消誌, 54, 371, 1957.
- 18) 新島佐: 日外会誌, 58, 161, 1957.
- 19) 川俣・有賀: 外科研究の進歩, 10, 206, 1959.
- 20) 星島秀行: 癌, 48, 239, 昭32.
- 21) 沢田秀作: 阪大医誌, 11, 1705, 昭34.
- 22) 杉井信雄: 札幌医誌, 23, 282, 昭38.
- 23) 漆崎一朗: 代謝, 1, 354, 昭39.
- 24) 木村郁郎他: 日本癌学会記事 (癌第49巻附録, 115, 昭34)
- 25) 石川隆: 広島医学, 12, 54, 昭34.
- 26) 田口鉄男他: 癌, 47, 422, 昭31.
- 27) 畠山耕吉他: 癌, 45, 130, 昭29.
- 28) 飯島登: 総合臨床, 6: 96, 昭32.
- 29) 飯島登: 臨床病理, 5: 212, 昭32.

Studies on the Treatment of Malignant Tumors
with Fibroblast-inhibiting Agent

Part II. Effects of the Combined Chemotherapy with
Chloroquine and Several Anti-tumor Drugs on
Iron Metabolism in Tumor-bearing Animals

By

Toshio MORI

Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School
(Director: Prof. Kiyoshi Hiraki)

Studies on iron metabolism, especially on organ iron were performed in mice with Bashford cancer treated by combined administration of chloroquine and several anti-tumor agents.

1) Chloroquine alone tended to inhibit the storage of non-hemin iron in the tumor tissues or organs.

2) No definite tendency was shown in the storage of non-hemin iron following administration of anti-tumor agents alone.

3) Generally, it was difficult to find a definite tendency in organs such as the liver and spleen after combined administration, but in the tumors the storage of non-hemin iron (γ/g) tended to be more inhibited by combined administration than in controls and in mice treated by anti-tumor drugs alone.

4) These data suggest that the combined chemotherapy with chloroquine and several anti-tumor drugs exhibits more effective anti-tumor activity with respect to iron metabolism of animals bearing Bashford cancer than single administration of anti tumor drugs.
