

癌代謝における血清 Spermin についての実験的研究

第 2 篇

血清 Sp.と膵内分泌及びアルカリフォスファターゼとの関連性に就て

岡山大学医学部第二外科教室 (主任 砂田輝武教授)

副 手 山 口 益 一

[昭和33年12月27日受稿]

内 容

第1章 緒言並に文献

第2章 実験成績

第1節 血清 SP.と膵内分泌の関連性について

第1項 インシュリン, アドレナリン, 家兎筋肉内注射時, 血清 sp. の時間的変動

第2項 アロキサソ及び葡萄糖注射時血清 SP. の時間的変動

第3項 急性膵臓障害を起させた場合の血清 SP. の時間的変動

第4項 癌患者血糖値並に胃癌患者血液の家兎血糖に及ぼす影響について

第2節 血清 SP.とアルカリフォスファターゼの関連性について

1) 正常人血清について

2) 癌患者血清について

3) 癌浸出液について

第3章 総括並に考按

第4章 結 論

第1章 緒言並に文献

私は家兎妊娠時の血清 SP.増量傾向を確かめた後, なにか人工的な方法で血清 SP.の増量を促進し, これより癌と SP.代謝の関係を追求できないものかと思ひ, 先ず癲癇患者の約50%¹⁾に増量をきたすことより, インシュリンによる人工癲癇をおこさせたならば, 血清 SP.はどのように変動するかと, ショック死しない程度のインシュリンを家兎に注射し痙攣前兆期の血清 SP.反応を調べたところ, 明らかな紫紅色を呈し, SP.増量を確認した例があつたので, インシュリン代謝と血清 SP.との間に, 又は膵臓ランゲルハンス氏島と血清 SP.との関連性に疑いをもち追求することにした。

前篇において臓器障害時における家兎血清 SP.増量程度を調べた結果, 著明な増量(血清 SP.反応陽性)を示したのは膵臓障害の場合であり, 色調判定に困惑を来す血清 SP.反応も此の場合は明らかに見分けがついた。

そもそも膵臓ランゲルハンス氏島(以下ラ氏島と略と), インシュリン血糖の問題は古くは Banting 及び Best²⁾が膵臓ラ氏島の腺細胞からインシュリンの抽出に成功し臨床的応用の端緒を開いた。インシュリン

は周知のごとく, 膵ラ氏島のβ細胞の産出物と考えられその結晶は cystine, cysteine, Leucine, tyrosine 等10種以上のアミノ酸から成り, 分子量 36,000, 硫黄含有量3.2%である蛋白質で, 2個の poly peptide のはS—S結合をなし, これが生理作用と密接な関係を有することは諸学者により究明されているが, インシュリンと癌代謝の関係についての業績は少ないようである。

担癌生体の体内物質代謝と密接な因果関係を有する内分泌臓器の機能も悪液質と関連して変化を来すであろうことは推定するまでもなく, 明らかで, とくに不可逆性進行を示すと云われる癌組織代謝のエネルギー源となる糖代謝に関与する膵臓内分泌障害は, 癌悪液質の一因子と考えてあやまりないと思う。

癌毒素による内分泌臓器の障害に関する業績をみるに, Ball³⁾, Miscenko⁴⁾, Sure⁴⁾, 小池, 黒柳, 近藤⁵⁾, 中原⁶⁾等の報告があるが, 膵機能についてはわずかに二宮⁷⁾が胃癌その他癌患者の十二指腸液について研究し, 教室大森⁸⁾は癌浸出液を注射した場合におこる膵ラ氏島の変化は注射量に比例して徐々に現われるものであり, 消耗性退行変化が主なもので, 又膵内インシュリン含量の減少を認めるが, これ

は膵ラ氏島 β 細胞の変化と相応しており、癌が発生した場合も癌腫毒のために、膵にも障害がおこり、悪液質の発現にある役割を果していると述べている。

又中村等¹⁹⁾は胃癌患者の膵臓変化について膵腺房細胞の萎縮、壊死、崩壊の傾向をみとめ、ラ氏島は対照群にくらべ小さく少数であり、腺房細胞が崩壊しているような時でもラ氏島は露出し取り残されたごとく存在していると述べ、肝臓における組織学的変化が強かつた症例、或は癌細胞の浸潤、転移の高度な症例では膵臓の変化も高度であつたと興味ある報告をなしている。

癌以外の疾患の際の膵の変化については多数の報告があり、なかでも青山²⁰⁾は胃疾患と膵外分泌について論じ、胃潰瘍で少く、胃癌ではしばしば分泌障害を来すと報じている。

これら文献的考察よりインシュリン代謝と関係あるらしい血清 SP. が癌悪液質代謝中にかなり増量することより、膵ラ氏島 β 細胞に変化を与えインシュリン産生状態に変動を生ぜしめた後、血清 SP. の変化を時日的に観察し、 β 細胞機能判定に血糖を併せ測定し対照とした。

次に前篇において重症肝疾患、慢性骨髄性疾患に血清 SP. の増量を認めたので、これら疾患に特に活性の変化を示すと云われるアルカリ、フオスファターゼとの関係を、癌代謝過程の血清について血清 SP. 反応と並行して検討した。

1911年 Euler²¹⁾により初めて命名されたフオスファターゼは各種磷酸エステルを分解して、磷酸を遊離し、或は之を合成する触媒作用を有する一種のエステラーゼと云われ、動物組織は二種の異なつたフオスファターゼ、すなわち、一つは至適 pH が約5のもの、もひとつは約9のものをもっており、後者アルカリフオスファターゼ (以下 Al. Pht. と略す) は人血清中にも他臓器と同じく pH の至適域9~10のもとに存在している⁴⁾。

この Al. pht. 化骨機転に与える影響を最初に証明し注目したのは Robinson²²⁾ であり、この酵素は骨軟骨組織、血清のみならず腸粘膜、腎、肝等にも認められている。

1938年 Gutman, A. B. & Gutman, E. B. ²³⁾ 等が悪性腫瘍疾患と血清 Pht. について、転移性前立腺癌患者血清に酸性 Pht. が非常に高くなつており、又 Al. Pht. について骨転移をおこしたものは高値を示すと述べている。

Simmons & Franseen²⁴⁾ は骨腫瘍72例について

血清 Al. Pht. を測定し、特に悪性腫瘍では肉腫、癌の区別なく著明な上昇を認めている。

又 Gutman は Al. Pht. 増加の条件として造骨機転の亢進を胆管閉塞による胆汁うつたいの二つを指摘している。

1947年 Green stein ⁴⁾ は骨に原発性、あるいは転移性造骨性腫瘍がない場合には、血清 Al. Pht. 量は肝および胆道の主要病変を示すよい指標であるといひ、一定の肝病変をのぞいたならば Al. Pht. の増加は肝の腫瘍化の度合をしめすと述べている。

以上の文献のごとく、造骨性変化、肝特定病変を除外した悪性腫瘍に増加するらしい Al. Pht. と SP. との関連性を追求することは、SP. 代謝とくに悪性腫瘍代謝に関連した疑いを解決しないものかと考え検討を加えた。

第2章 実験成績

第1節 血清 SP. と膵内分泌の関連性について

第1項 インシュリン、アドレナリン筋肉注射時血清 SP. の時間的変動

注射液として、プロタミン亜鉛インシュリン注射液、塩酸エピレナミン注射液を使用し、試験動物としてはすべて健康成熟家兎を用いた。

注射前家兎血清 SP. 反応 (徳岡法) を検し、インシュリン注射の場合は、まずインシュリン1回注射時の血清 SP. 及び血糖の時間的変化をしらべ表1。

次にインシュリン反復注射時の血清 SP. 及び血糖の変化を毎日検査した 表2。

インシュリンの注射量は1日、1回2単位/1kgとし、塩酸エピレナミンの注射量は1日1回0.001g反復注射し血清 SP. 血糖を測定した 表3。

すなわちインシュリン注射の場合は個体差によると思われるが多少時間的差を見るも、大体注射後30時間前後より血清 SP. の増量傾向を示すようであり、血糖は注射前の半値を示していた。インシュリン反復注射の場合は B₁, B₂, B₃ の家兎が注射後3日前後に死亡したため、ショック防止のため注射を3日(3回)までとし、血清 SP. の増量を検した。インシュリン注射開始より6日目前後にいたるまで血清 SP. の増量が認められ、以後正常状態に復した。

以上実験よりインシュリン注射により血清 SP. は増量傾向を有している。

アドレナリン試験の場合は注射後2日目に1例のみ血清 SP. 反応が弱陽性を示した。

アドレナリンの量的関係にも多分に影響があると思

表1 Insulin (2単位/kg) 注射時の血清 SP. 血糖の時間的変動 (家兎)

家兎番号	注射前		注射後1時間		後2時間		後4時間		後8時間		後16時間		後30時間		後60時間	
	SP.	血糖	SP.	血糖	SP.	血糖	SP.	血糖	SP.	血糖	SP.	血糖	SP.	血糖	SP.	血糖
KB ₄ ♂	-	155	-	120	-	108	-	85	-	85	±	85	+	85	+	110
KB ₅ ♂	-	150	-	130	-	115	-	80	-	80	-	80	±	80	+	115

表2 Insulin 反復筋肉内注射における血清 SP. の変動 (家兎)

家兎番号	注射前 SP.	注射後1日 SP.	2日	3日	4日	5日	6日	7日	8日	9日	10日
KB ₁ ♂	-	-	-	±	+	死	亡				
KB ₂ ♀	-	-	-	+	+	+	死	亡			
KB ₃ ♂	-	-	±	+	死	亡	±				
KB ₄ ♂	-	-	±	注射中止 +	+	+	±	±	-	-	-
KB ₅ ♂	-	-	±	注射中止 +	+	+	±	±	-	-	-
KB ₆ ♀	-	-	-	注射中止 ±	+	+	亡	-	-	-	-

表3 アドレナリン (0.00029g) 注射家兎血清 SP. と血糖の変化

家兎番号	注射前		血糖注射後1日		2日		3日		4日	
	SP.	血糖	SP.	血糖	SP.	血糖	SP.	血糖	SP.	血糖
Ka ₁₅ ♂	-	110	-	110	-	115	-	110	-	120
Ka ₁₆ ♂	-	115	-	120	±	115	-	125	-	120
Ka ₁₇ ♀	-	108	-	110	-	110	-	120	-	110

うが、血糖面より考察するも著明な変動は見られないようである。

第2項 アロキサン (Alloxan) 及び葡萄糖注射時血清 SP. の時間的変動

注射液として Darmstadt 製アロキサンを用い葡萄糖は20%液、20cc、3回/1日、3時間間隔にて使用する。試験動物は成熟健康家兎を用い、耳静脈及び背部皮下に注射した。

アロキサン 100mg 静注の場合は血清 SP. の消長、血糖の変動及び血清 pH (島津式 pH ガラス電極メーターにて測定した) も同時測定した。

アロキサンによる膵ラ島β細胞破壊の程度は注射後の痙攣の程度により判定出来ると云われているが、アロキサンによる糖尿病発生注射量は家兎においては 100~200mg/kg が限界 (個体差がある) だろうと述べた Goldner²⁵⁾ の説より、私は先に 200mg/kg、300mg/kg 注射により実験を試みたが注射後2日前後で死亡する例が多く、時間的経過観察不能のため、50mg/kg、1回量とし3日間、全量 300mg 静注にとどめた。

実験の結果表4、のごとく血清 SP. はアロキサン注射後2日前後より増量し始め、注射中止後は注射前の状態に復帰した。

血糖変動は注射後より次第に上昇し始め、注射中止後も軽度上昇がつづくようである。

pH の変動は注射前、注射中止後を通じて、7.25~7.65の範囲内にみられ著変は示されなかつた。

アロキサン 300mg 筋肉内注射の場合は、表5、に示すように、静注の場合と同様2回注射後より血清 SP. の増量が認められ、注射中止後、静注の場合とことなり1週間も持続せる例を認めた。血糖は注射持続間は軽度上昇を認めるも注射中止後は次第に注射前状態に復帰した例が多く膵ラ島の回復が想定される。

pH の変動は静注の場合と同様7.20~7.60の変動を示した。

葡萄糖静注の場合は、表6、のごとく血清 SP. は注射後2日目より増量し、注射後著明に増加し、注射中止後1例は低下の傾向がなく、約2週間にて注射前値に復帰した。

第3項 急性膵臓障害を起させた場合の血清 SP.

の時間的変動。

1) 実験的急性膵臓壊死の場合

2) 膵管結紮の場合

1) すなわち家兎上腹部を開復し、十二指腸部を腹腔外に引出し、十二指腸に沿って、膵管の腸内に開口せる膨隆部を求め、オリーブ油を約 1 cc 注入し、

2) の場合は 1) と同様にし膵管を二重結紮し腹壁を二層に縫合して手術を終つた。

術後1), 2) の場合の血清 SP. 及び血糖の変化を追求するに、表 7, 表 8 のごとく 1) の場合は術後 1 日

目より血清 SP. は著明に増量し、2 日目は軽度の増量、又は反応陰性の結果を示し 5 日前後に死亡した。

血糖も術後 1 日目に著明な増量を示し、2 日目には術前より低値を示し、漸次下降した。

2) 膵管結紮の場合は術後 1 日目より血清 SP. は増量すれど 1), の場合と比較し著色度が少なく、SP. 増量程度が低いように思われた。

1 例においては術後、10, 15 日目に再度糖血清 SP. 反応陽性又は疑陽性を示した。血糖も徐々に上昇し徐々に下降した。

表 4 Alloxan (100mg) 静注家兎血清 SP. 及血糖の変化 (3 日間注射)

家兎番号	注射前		注射後 1 日		注射後 2 日		注射中止 3 日		4 日		5 日		6 日		7 日	
	SP.	血糖 mg	SP.	血糖	SP.	血糖	SP.	血糖	SP.	血糖	SP.	血糖	SP.	血糖	SP.	血糖
K C ₈ ♂	-	120	+	140	+	130	±	130	-	130	-	130	-	130	-	130
K C ₄ ♂	-	110	-	130	±	140	±	150	±	145	-	130	-	120	-	130
K C ₅ ♂	-	135	±	150	+	150	±	155	-	140	-	135	-	135	-	135
K C ₆ ♀	-	115	+	130	+	140	±	145	-	130	-	130	-	130	-	120
K C ₇ ♀	-	130	-	125	±	177	+	160	-	168	-	160	-	150	-	150
K C ₈ ♂	-	118	-	130	±	130	-	120	-	120	-	120	-	120	-	120

表 5 Alloxan (300mg) 家兎筋肉内注射における血清 SP. 及血糖の変動 (5 日間注射)

家兎番号	注射前		注射後 1 日		2 日		3 日		4 日		注射中止 5 日		6 日		8 日		12 日	
	SP.	血糖 mg	SP.	血糖	SP.	血糖	SP.	血糖	SP.	血糖	SP.	血糖	SP.	血糖	SP.	血糖	SP.	血糖
K B ₇ ♂	-	110	-	130	+	120	+	130	±	150	+	150	±	140	+	130	+	130
K B ₈ ♀	-	115	±	150	+	150	±	140	±	145	±	140	+	140	+	140	±	140
K B ₉ ♀	-	130	-	145	±	145	±	150	+	150	±	145	±	130	-	130	-	130
K B ₁₀ ♂	-	125	-	130	-	130	±	130	±	155	±	140	-	120	-	120	-	120
K B ₁₁ ♀	-	108	-	110	±	100	+	140	+	125	-	130	-	110	±	120	-	110

表 6 葡萄糖 (20%) 20cc3回/1日, 3 時間おき注射家兎血清 SP. 及血糖の変化

家兎番号	注射前		注射後 1 日		2 日		注射中止 3 日		4 日		5 日	
	SP.	血糖 mg	SP.	血糖	SP.	血糖	SP.	血糖	SP.	血糖	SP.	血糖
K a ₁₀ ♂	-	120	-	180	+	170	+	170	±	130	±	130
K a ₁₁ ♀	-	115	-	175	±	180	±	180	±	170	±	170
K a ₁₂ ♂	-	108	-	165	+	170	+	160	±	110	-	120

表 7 急性膵臓壊死を起した場合の家兎血清 SP. 及血糖の変動

家兎番号	術前		術後 1 日		2 日		経過 3 日		4 日		5 日		6 日		7 日		8 日	
	SP.	血糖 (mg)	SP.	血糖	SP.	血糖	SP.	血糖	SP.	血糖	SP.	血糖	SP.	血糖	SP.	血糖	SP.	血糖
K 38	-	115	+	145	+	100	-	100	-	98	-	95	(死亡)					
K 39	-	128	+	150	±	120	-	95	-	85	(死亡)							

表8 膵管開口部(十二指腸)結紮のみの場合の家兎血清 SP. 及血糖の変動

家兎番号	術前	術後		経過		4日		5日		10日		15日		30日			
	SP. 血糖	SP.	血糖	SP.	血糖	SP.	血糖	SP.	血糖	SP.	血糖	SP.	血糖	SP.	血糖		
K30♂	- 117	+	150	±	165	-	200	-	200	-	195	+	110	±	115	-	110
K30♀	- 120	+	165	-	180	-	233	-	230	-	200	-	120	-	120	-	119

表9 癌患者血清 SP. 反応および血糖

疾患名	血清 SP. 反応	血糖値 mg%
胃癌	(±)	98
	(+)	103
	(+)	75
	(-)	93
	(±)	97
	(+)	70
	(-)	110
	(+)	95
	(-)	140
	(+)	85
乳癌	(±)	82
	(-)	115
直腸癌	(-)	98
	(+)	123
食道癌	(+)	102

第4項 癌患者血糖値並に胃癌患者血液の家兎血糖に及ぼす影響について
癌患者血清 SP. 増量傾向と密接な関係を有すると思

われるインシュリンの血中量的変動を先ず血糖変化により推察し、ついで家兎血糖の変化に求めた。

早朝空腹時癌患者血液について、血清 SP. 反応及び血糖値(Hagedorn-Jensen氏法²⁶⁾)を測定した。結果表9、に示すごとく70~140mg%の血糖値を示し、ほぼ正常血糖値と見られる範囲内にあり、血清 SP. 反応との関係も血糖変化に並行しないようである。

次に正常家兎血糖に及ぼす影響についてまず早朝空腹時の胃癌患者5例の肘静脈採血々液 5 cc ずつ家兎3匹の耳静脈に注射し、注射後30分、1時間、2時間の3回血糖値を測定し、血糖下降度を調べた。

表10、のように健康人血液注射の場合は、19mg%の血糖下降度を示し、癌患者血液注射においては、家兎によりて逆に血糖上昇を示す例を認めたと、平均2~17mg%の下降度をみた。

血清 SP. 反応と血糖下降度の例を胃癌患者、3, 4、について考えるに、この両者の並行的な関係は認められない、もつとも本実験はインシュリンの血中量的変動の傾向を知る目的で行つたものであり、家兎個体感性の差及び末梢血液のインシュリン量の極僅少なことより考察すれば確実な結果の得られないうらみがあると思う。

表10 胃癌患者血液の正常家兎血糖に及ぼす影響

疾患名	血清 SP. 反応	血糖値 mg%	家兎番号	注射前血糖値	注射量 (cc)	30'	1°	2°	血糖下降度 mg%
健康人	(-)	110	K101♂	96	5.0	110	96	87	9
			K102♂	125		80	75	40	
			K103♀	75		80	77	7	
1)胃癌患者	(+)	95	K106♂	85	5.0	78	84	78	1
			K107♂	110		103	60	45	
			K108♀	76		76	73	86	4
2)胃癌患者	(-)	140	K87♀	97	5.0	85	85	85	12
			K88♀	74		78	72	74	3
			K89♂	105		188	188	175	/
3)胃癌患者	(+)	85	K92♂	85	5.0	72	85	85	15
			K94♂	70		84	83	84	/
			K95♂	97		87	93	93	10
4)胃癌患者	(-)	85	K110♀	97	5.0	100	85	85	12
			K111♂	115		90	108	100	22
			K112♂	84		88	80	85	5
5)胃癌患者	(+)	93	K113♀	70	5.0	75	70	70	0
			K114♂	68		68	65	67	4
			K115♀	72		76	70	70	3

第2節 血清SP. と Alkaline Phosphatase の関係について

津田外科入院の胃癌及び乳癌患者の血清 SP. 並に Alkaline Phosphatase (以下 Al. Pht. と略す) を測定し、対照として健康人も同様に測定した。次に手術摘出した胃、乳癌の癌浸出液を作製しこれについても、徳岡法により SP. 反応を検し Al. Pht. との関連性を調べた。

Al. Pht. の定量法としては Shinowara-Jones Reinhart²⁷⁾の方法により測定した。

すなわち

- 試薬 1) アルカリ性基質 pH 10.9
 2) モリブデン試薬 (Fiske-Subba Row)
 3) アミノナフトールスルホン酸溶液 (Fiske-Subba Row)
 4) 30%トリクロール醋酸溶液
 5%トリクロール醋酸溶液
 5) グリセロ磷酸 緩衝液
 6) 0.1N-NaOH 液
 7) 10N硫酸
 8) 磷酸規準液

実施

3本の25cc目盛シリンデルにA. B. C. と記入しAにアルカリ性基質9ccを入れ、38°Cの温浴中に5分つけ、血清1ccを添加し、栓をして2回転倒混和後38°Cの温浴中に血清添加より正確に1時間つける。この1時間の後半にB. (alkaline Sample Blank) 及びC. (alkaline Reagent Blank) にアルカリ性基質9ccづつを入れておく。時間になったらA管を温浴より取出し、3本のおのおのへ30%トリクロール醋酸2cc宛をA. B. Cの順に添加する。そこでB. に血清1ccをゆつくり添加、Cには水1ccを加え栓をして振盪、5分間放置後濾過する。これら濾液3cc宛を10ccの目盛付試験管にそれぞれ入れ各々へモリブデン試薬0.5cc宛、アミノナフトールスルホン酸0.5cc宛をこの順に加え更に各々8ccの目盛まで水を加え混和し、暗所に10分放置後、C管をBlankとして100%の透過率目盛を合わせ、

A管の透過率を求め、aとす。

B管の透過率を求め、bとす。

a, bは無機磷用標準グラフよりの値に1.2を乗じたもので磷mg%値となる。

透過率(無機磷の含有量)をErma分光光度計を用いFilter赤(660μ)にて比色した。

計算

$a - b = \text{Alkaline Phosphatase in S-J-R unit per 100cc Serum}$ となる。(以下S.U.と略す)

1) 正常人の血清SP.反応, 血清Al. Pht. 値。

健康男性3例, 女性2例, 計5例の血清SP.反応及び血清Al. Pht. をみるに2.4~4.1 s.u. でその平均値は3.1であり, 血清SP.反応は全例陰性を示した表11

表11 健康人の場合の血清SP. 反応及びAl. Pht.

氏名	年齢	性別	血清SP. 反応	Al. Pht. s.u.
酒 ○	23	♀	(-)	2.4
近 ○	26	♂	(-)	3.8
藤 ○	20	♀	(-)	2.9
栗 ○	26	♂	(-)	4.1
山 ○	30	♂	(-)	2.5
平均値			全部(-)	3.1

2) 胃癌患者血清SP.反応, 血清Al. Pht. 値。

胃癌患者5例について, 血清SP. 反応, 血清Al. Pht. を調査するに, 血清SP. 反応は2例の陰性1例の疑陽性, 2例の陽性を示す。血清Al. Pht. は平均6.9 s.u. (4.7~8.4)を示し, 両者平行関係は認められなかつた 表12。

表12 胃癌患者の血清SP. 及びAl. Pht.

氏名	年齢	性別	血清SP. 反応	Al. Pht. s.u.
井 ○	63	♂	(+)	6.2
小 ○	54	♂	(±)	7.3
貞 ○	51	♀	(-)	7.8
岡 ○	32	♂	(+)	8.4
清 ○	61	♀	(-)	4.7
平均値				6.9

3) 乳癌患者血清SP.反応, 血清Al. Pht. 値

乳癌患者5例について, 結果をみるに血清SP.反応は1例陰性, 1例疑陽性, 2例陽性を認め, Al. Pht. は4.8~6.3 s.u. 平均5.6 s.u.を示し, やはり意義のある結果は見出せなかつた 表13。

表13 乳癌患者の血清SP. 及びAl. Pht.

氏名	年齢	性別	血清SP. 反応	Al. Pht. s.u.
戸 ○	67	♀	(±)	4.8
石 ○	47	♀	(-)	6.3
神 ○	44	♀	(+)	4.5
越 ○	45	♀	(+)	6.3
森 ○	42	♀	(±)	5.5
平均値				5.6

4) 癌組織浸出液について SP.反応, Al.Pht 値

胃癌組織並に乳癌組織について壊死組織を除いた腫瘍組織10gを乳鉢中に入れ、これに1gの石英砂と蒸溜水5ccを加え混合して乳糊状となるまでよくすり潰し、更に氷室に入れ24時間放置す。酵素を充分に抽出し、遠沈してその上清を酵素液としてSP.反応及びAl. Pht. 値を測定し、Al. Pht. 値は誤差を一定に調整するため、組織0.5gあたりに換算した。

結果表14. に示すごとく SP. 反応は全例陰性を示し、Al. Pht. は6.0~8.4s.u. 平均7.0 s.u. であつた。

表14 癌組織浸出液の SP. 反応, Al. Pht. 値

病名	SP. 反応	Al. Pht. s.u.
胃癌	(-)	8.4
胃癌	(-)	6.2
乳癌	(-)	7.3
乳癌	(-)	6.0
平均値	(-)	7.0

以上実験より考えるにSP.増量機転とAl. Pht. 増量機転の間には同一因子のみでは説明出来ないものがあるようである。

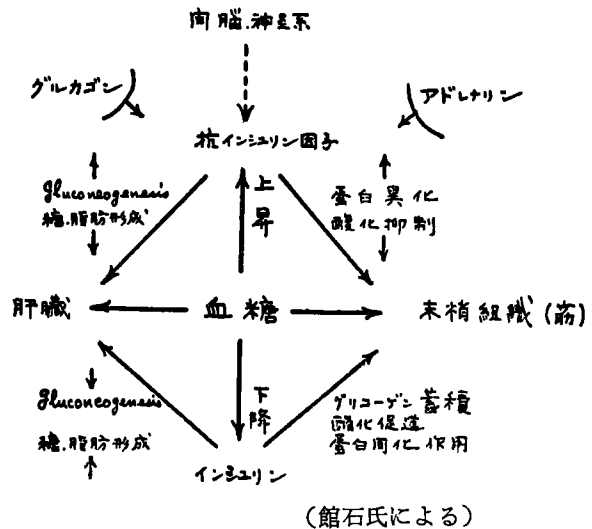
第3章 総括並に考按

血清 SP.代謝に關与するインシュリンの主要な作用点は Stadie によると、

1) 酸化代謝, 2) 酸化的磷酸化, 3) Hexokinase. の3点にあると考えられているが、インシュリンの作用はきわめて複雑であり、その作用は酵素の域にあるとも言われ、Glucokinase, Glucose-6-phosphatase あるいは細胞膜透過に關与する酵素系の活性度を調節しているらしく、これらの作用の総合は、末梢組織での葡萄糖の利用を増加したり、血糖降下という一つの特異的な生理作用として發揮されると言われている。インシュリン作用に關与する機序は図1²⁸⁾のごとく考えられるが、これらホルモンの平衡の乱れ、すなわち癌代謝において組織細胞の異常發育によるホルモン不均衡の結果血中インシュリンの増量機転を生じ、これより血清 SP.の増量が見られるのではなからうかと考えられ、血清 SP.増量促進因子が過インシュリン血症の結果によるものか、否か、インシュリン代謝を中心にして動物実験を試みたのである。

まず SP.代謝と外因性インシュリンの作用を調べるに家兎個体差にもよると思うが、ショック死亡する前兆期にはほとんど血清 SP.の増量を認めた。

図 1



インシュリン注射後血清 SP.反応の現われるまでに一定の潜伏時を認めることより、インシュリンの直接作用とするよりも、インシュリンにより血清 SP.増量因子が活性化されたと考えるべきだと思う。

次にインシュリンと作用の場を競うアドレナリン注射による場合の血清 SP.は著変を示さなかつた。もちろん量的な差異は考えられるが、直接的にアドレナリンは関与していないように考えられる。

内因性インシュリンの作用と血清 SP.との関係を調べるため、急性脾臓障害時及びアロキサソ注射時の初期に血中インシュリン過剰放出による低血糖が認められているが²⁹⁾、この血中過剰放出によるインシュリン作用を応用し、血清 SP.の変化を検討した。

すなわち著明な血清 SP.の増加を認め(色調度強し)、外因性インシュリン作用と比較し差異を示した。このことは内因性インシュリンが脾、十二指静脈を経て肝臓作用を受けた後、代謝過程に動員されるためと考えられ、インシュリン作用機序において、肝臓作用も無視出来ぬものがあるであろう。

インシュリンを生体に注射した際の代謝の変動と、ラ氏島分泌充進時のそれと同一現することの出来ない点が見出された。

次に従来インシュリン分泌調節機転として、液性支配及び神経性支配の両影響が考えられ³⁰⁾、血中糖増減に關連した生体反応がみられることをより、血清 SP.の消長を糖負荷による影響から觀察するに、血清 SP.の軽度増量と、且つかなり持続する傾向を示した。このようにインシュリン需要を高めた場合にも血清 SP.の増量が認められることは、他方旺盛な癌代謝エネルギーの供給に応じた変化と一脈通ずるものと考えら

れ、癌代謝における膵ラ氏島の消耗性退行性変化と合わせ考察するに興味あるものと思われる。

以上の実験を膵ラ氏島の変化に求めるに、大井上⁸⁰⁾ 藤原⁸⁰⁾ はインシュリン注射による β 細胞の著明な顆粒増加、糖負荷による β 細胞の数の増加、アロキサン注射による β 細胞の選択的な壊死及び急性膵障害時の β 細胞の減少等を実験の初期に認めているが、外因性インシュリンの場合をのぞき、主としてインシュリン分泌機能をつかさどる β 細胞の著明な変化を示し、後者の急性膵障害の場合(アロキサン注射の場合も含む)は、 β 細胞の破壊に伴うインシュリンの放出による変化として、血清 SP.の増量がみられたものと解釈出来得るであろう。

では癌代謝過程においてインシュリン作用をかなり忠実に表現する血糖変動はどうであろうか、文献的考察を加うるに Choldin, S⁸¹⁾ は癌患者93例につき、空腹時血糖値は健康人に比し幾分高いと報告し、糖負荷試験では血糖変動の緩慢な事を指摘しており、又このような傾向は消化管癌に著明であると述べている。Bolaff⁸²⁾ は婦人科悪性腫瘍患者25例につき、平均空腹時血糖値は対照より高く、Choldinと同様糖負荷による糖代謝機能の緩慢な事を報じている。

杉本⁸³⁾ は胃癌、貧血、健康人について血糖値は胃癌が最高、貧血、健康人の順であり、癌では切除可能のものに過血糖、切除不能のものに低血糖が多いと報告している。

以上は過血糖の例が多いとされているが低血糖の報告もかなり多く、Theis⁸⁴⁾ は悪性腫瘍患者189例において過血糖は認めず若干において血糖低下を認めたといい、又杉本⁸³⁾ は貧血は血糖値を高めると説き、溝口⁸⁶⁾ は所謂栄養失調症では血清蛋白量、アルブミン量、赤血球数、血色素量は正の直線的相関をなし、グロブリン量とは逆関係をなす故に低血糖の一因は水血症にありとし、高調葡萄糖静脈内負荷試験により、循環血量の異常と比較的インシエリン増多の存在を推定しており、村田⁸⁷⁾ は栄養失調性内分泌臓器においては、異化を促す臓器、すなわち副腎髓質、甲状腺、脳下垂体等の変性萎縮を認め、膵ラ氏島、唾液腺のごとく同化作用を促す臓器にはむしろ機能亢進を思わせる所見を得ている。

私の実験結果より見ると空腹時癌患者血糖値は70~140mg%でほぼ正常血糖値域内にとどまり、血清 SP.反応も血糖値と並行した特異な関係は認められないが、これは癌患者がほとんど末期に近い状態にあり、膵ラ氏島の消耗性退行性変化及びいわゆる癌毒素によ

る下垂体-副腎系、甲状腺、性腺等のインシュリン拮抗ホルモン分泌系の障害、その他肝、等の重要器管の障害にもとづく代謝異常のため、インシュリン平衡の乱れおよびインシュリン感性の差を生じ、血糖値の不安定と同時に血清 SP.反応程度も一定の方向を示しえないのではなかろうか。

癌代謝における血清 SP.増量をみない症例に対しては、なお説明困難の域にとどまるが、全身的体質的素地が必要な因子を含んでいるものと考えられ、実際、癌患者には自律神経機能異常も認められている⁸⁵⁾。

実験的インシュリン増量血液に SP.の増量傾向を認め、この傾向は内因性インシエリン作用に強く認めたが、このインシュリンの異常な血中増量、すなわち過インシュリンの状態が癌代謝過程に存するか、どうか、もちろん生体の癌進行過程について血中インシュリン量の測定が必要、かつ決定的なものであろうが、事実上かなり困難を伴う事である。

1924年 Harris⁸⁸⁾ によつてはじめて説かれたこの過インシュリン症の概念は本邦でも三宅⁸⁹⁾ により膵ラ氏島腺腫に自発性の低血糖を呈した1例として報告され、坂口⁹⁰⁾ は膵の他に肝、下垂体-副腎、甲状腺および諸種ラ氏島を支配する神経作用の変調が過インシュリン症を惹起することを述べ、インシュリン分泌変調症なる概念を説いている。

Howard⁴¹⁾、Breidahl⁴²⁾ もラ氏島腫瘍に起因する過インシュリン症の報告をなしているが、これら血中過剰インシュリンの状態がラ氏島以外の悪性腫瘍にも毒素作用により徐々に進行性に消長しうるのではなかろうかと想定される。

しかし最も示唆の多いこれらの病態研究は総合的な検討の結果を待つより他に方法はなく今後の研究が必要と思われる。

最後に前篇の成績に示されたごとく、重症肝疾患および慢性骨髓疾患に血清 SP.の増量傾向を認めたことより同様に骨系、肝系疾患に増加する Al. Pht. について攻究したのであるが、その増量機転についてはまず造骨細胞より生産され、血行より胆汁に分泌、排泄されると考えられている Al. Pht. が、骨疾患の場合は骨融解性の疾患に比較し骨形成性のものが、Al. Pht. を多量に生産する傾向があり、胆汁中排泄量をうわまわるから血清 Al. Pht. は増量し、肝疾患、とくに胆道閉鎖の場合は、Al. Pht. の排泄量の減少により血清 Al. Pht. の増加が見られるのだと説明されている⁴¹⁾。

主として癌毒素比用によりアルカリとして血清中に

増量すると思われる SP.が、至適域 pH 9~10の Al. Pht. の代謝変動とどのような関連性を有するか、癌毒素による肝、骨系障害を想定して相互の関係を追求した。

すなわち胃、乳癌患者の平均 Al. Pht. は6.9, 5.6を示し対照と比較し軽度増量を認めたが、Sp. 反応とは特異的な関係は見いだせず、癌組織液についても同様な結果を示した。

この実験より両者は癌代謝過程において同一因子に支配されているとは考えられず、あえて動物実験による追試はしなかつた。

第4章 結 論

私は担癌生体血清中に増量傾向を示す SP.の本態的追求の意味で、これを膵内分泌及びアルカリフォスファターゼとの関連性より求めんとし、次の結果を得た。

1) 健康家兎インシュリン注射2単位/1kg, す

なわち外因性インシュリンの作用をしらべるに、座嚢前期には、ほとんど血清SP.の増量傾向を認めた。

2) 内因性インシュリン作用をしらべるため、膵β細胞を破壊し初期に血中インシュリン過剰放出なる実験を応用し、関連性をみるに、外因性インシュリン作用と比べ著しく血清 SP.増量傾向を示した。

又糖負荷試験によるインシュリン需要を高めた場合にも、かなり長く血清 SP.の増量が観察された。

3) 癌患者血糖と血清 SP.とに特異的な関連性を認めず、血清 SP.と Al. Pht.についても同じく関連性がないように考えられる。

本論文要旨は第479回岡山医学会通常例会において発表した。

、稿を終るに臨み、始終御懇篤なる御指導と御校閲を賜った恩師津田名誉教授、並に砂田教授に心から深い感謝を捧げる。

主要文献・第三篇末尾に記載する。

Experimental Study on Serum Spermine in Cancer Metabolism

Masuichi YAMAGUCHI, M. D.

II Surgical Dept., Okayama University Medical School

(Director; formerly, Prof. emeritus Seiji TSUDA, M. D.)
(present, Prof. Terutake SUNADA M. D.)

Part II. On the Relation of Serum Spermine to Internal Pancreatic Secretion and Alkalinephosphatase

The origin of spermine, which tends to increase in sera of cancer patients, was studied in relation to the internal pancreatic secretion and alkalinephosphatase and obtained following results.

1) Action of extrinsic insulin: Elevation of serum spermine level was observed at pre-pastic stage in rabbits injected Insulin 2 units per kilo-gram.

2) Action of intrinsic insulin: On applying the experiment of B-cell destruction of Langerhans' islets followed by excessive production of insulin at early stage, serum spermine increased remarkably with compared to the experiment 1).

Serumspermine level was also higher for considerable time in sugar-loading test resulting increase of insulin demand.

3) Serum spermine was not specifically related to the blood sugar and alkalinephosphatase of cancer patients.