

癌の化学療法に関する研究

特に制癌剤並びに制癌強化剤の担癌生体内 代謝に及ぼす影響に就いて

第 3 編

制癌剤および制癌強化剤の担癌生体血清蛋白代謝に及ぼす 影響、並びに血清電解質代謝との相関に就いて

岡山大学医学部砂田外科教室（指導：砂田輝武教授）

松 浦 梅 春

〔昭和38年7月18日受稿〕

内 容 目 次

第1章 緒 言	第4項 正常および担癌マウス血清電解質像に ついて
第2章 実験材料並びに実験方法	第5項 制癌剤および制癌強化剤の血清 Ca に 及ぼす影響について
第1項 実験材料	第6項 担癌体の血清 Ca と血清蛋白分割像と の相関について
第2項 実験方法	第4章 総括並びに考按
第3章 実験成績	第5章 結 語
第1項 正常マウス血清蛋白分割像について	主要文献
第2項 担癌マウス血清蛋白分割像について	
第3項 制癌剤および制癌強化剤の血清蛋白分 割像に及ぼす影響について	

第1章 緒 言

担癌宿主の血清蛋白像については、最近多くの研究があり¹⁾²⁾、総蛋白濃度 Total Protein（以下 T. P と略記）の減少、Albumin（以下 Al）の低下、 α -, β -, γ -globulin（以下 α -, β -, γ -gl）の増加などが既にいろいろの学者により報告されているが³⁾⁴⁾、しかしこれらの変化は担癌体に特異的なものではなく、分割変動に対する意味づけも報告者により極めて区々であり全く一致しない。佐藤⁵⁾は腫瘍進展度と血清蛋白像とに関連性ありと報告しており、一方 Wuhrmann⁶⁾は腫瘍の種類、発生部位、転移等により、その血清蛋白像は多様の変化をとるとしている。

又平井⁷⁾は悪性腫瘍は、何れも多少なりとも合併症を伴うことが多いので、腫瘍そのものによる血清蛋白質の変化を発見することは困難としている。

しかし Knede⁸⁾らの報告によると、癌患者で根

治手術を行なうと、術後血清蛋白像の正常化がみられることを発表しており、これは癌の存在が血清蛋白像に密接な関係を有することを示すものである。

次に悪性腫瘍の無機物質に対する検索についても、古くより種々論ぜられている。発癌傾向を有するものとして、Ce⁹⁾、Co¹⁰⁾等多数の報告があり、又癌の治療の効果を有するものとして検討した報告¹¹⁾も多い。

一方悪性腫瘍と無機物質特に Ca, Na, K 等との関係も古くより論ぜられている。就中 Ca との関係については多数の報告があるが、Waterman¹²⁾は腫瘍でも急激に成長しているものほど、Ca 含量が低下する傾向にあるといっている。Diehl¹³⁾らも砂丘、石灰石等の地域に胃癌が少ない事を報告している。

さらに Zeidman¹⁴⁾は細胞膜の Ca 含有量が減少すると、癌細胞が相互にゆるい結合となり、ameba 運動が激しくなり、これが浸潤、転移の原因となる

といっている。Coman¹⁵⁾ もこのことを電子顕微鏡的に実証している。

本邦でも山口¹⁶⁾、水野¹⁷⁾ らは癌のひろがりが多いもの程、又転移の高度なもの程、血清 Ca の減少率が高い事を報告している。

瀬木¹⁸⁾ らは胃癌死は、石灰岩地域に少なく、酸性土壌地域に多いと述べている。

このように悪性腫瘍の Ca 含有量は、一般に低下するとの説が多いが、一方 Buchwald らにより腫瘍の necrose 部分には Ca 含量が高いとの報告もある¹⁹⁾²⁰⁾。又 Myers²¹⁾²²⁾ らは骨転移の有無にかかわらず癌患者では Hypercalcemia のものが多いとのべている。

K 含量についても多くの報告があるが、一般に担癌生体では K 含有量は増加するとの報告が多い²³⁾²⁴⁾²⁵⁾。しかしこれは再生肝でもみられ、癌に特異的なものではないとの報告²⁶⁾もある。Reinberg²⁷⁾ も同様の見解をのべ、K 含量が高いのは増殖している組織の細胞に共通することで、癌に限った現象ではないといっている。

一方 Moravek²⁸⁾ は逆に K 含量が低いとのべており、Epstein²⁹⁾ は癌の種類により K 含量は一定しないとのべている。

村川³⁰⁾ は胃癌と胃潰瘍患者では、その血清 K 含量に差を認めず、両者共にほぼ正常範囲内にあり、又胃癌患者の術前術後血清 K 含量は変動しないが、胃癌患者では切除不能例は、切除可能例よりも血清 K 含量が高く、さらに胃癌患者は胃潰瘍患者に比し、肝 K 量の増加が著明であるとのべている。

Na は K と同様に細胞の浸透圧を調節する重要な作用を有するものである。一般に癌組織の Na 含量については、いまだ定説がなく、中原³¹⁾ らは正常肝と肝癌とで差を認めないといっており、村川³⁰⁾ も胃癌と胃潰瘍患者の血清 Na 含量はほぼ同じで、両者共正常範囲内にあると報告している。一方 Moravek²⁸⁾ は Rous 肉腫で Na 含量が高い事を報告し、Na 含量は組織の含水量と parallel な関係にあるといっている。

そこで著者は、担癌動物の血清蛋白分劃を測定し、癌腫の進展度と血清蛋白分劃像との関連、および生体反応の面からみた癌腫の病態について、種々の角度より検討し、その分劃変動に対する意義を追求し、さらに担癌生体の血清電解質、とくに Ca, Na, K の変動について検討し、血清蛋白分劃との関連について考察を加えた。

さらに制癌剤および制癌強化剤の担癌生体血清蛋白分劃像、並びに血清電解質への影響を比較検討した成績について述べる。

第2章 実験材料並びに実験方法

第1項 実験材料

1. 実験動物
2. 実験用腫瘍
3. 実験用薬剤

以上何れも前編でのべた通りである。

第2項 実験方法

1. 血清蛋白測定法

血清蛋白質の分劃測定には、従来より Tiselius³¹⁾³²⁾ 法と濾紙法³³⁾³⁴⁾ があり、その測定方法についても多くの報告がある。しかしながら Tiselius 法は多量の試料を必要とするので、極めて微量の試料で測定しうる濾紙法により測定した。

総蛋白濃度 (T.P) の測定は、日立蛋白計を用い室温で測定した。記載数値の単位は g/dl である。

緩衝液としては

(1) Veronal-Na	10.3 g
Veronal	1.84 g
Aq. dest	1,000 cc
	(pH 8.6)

を使用した。

濾紙は東洋濾紙 No. 51 を使用した。

電極液槽には 5% 塩化カリを使用し、電極は銀一塩化銀電極を用いた。緩衝液槽との間は寒天 (3%) 一塩化カリ (1%) の橋で連絡した。

蛋白試料は出来るだけ新鮮なものを使用するのが望ましいので、血清を分離後直ちに泳動した。先ず試料 0.005 cc を定量的にピペットで線状に東洋濾紙 (No. 51) に附着した。泳動条件は 7~8 mA, 260V である。

対照として、血清に B. P. B (Bromphenol Blue) を溶解しておく、B. P. B と結合した Al は青色を呈し、遊離の B. P. B (紫色) に遅れて泳動するので merkmal となる。

上述の如くして血清を約 5 時間位泳動すると、Al は 7~8 cm 移動するので、電流を絶ち濾紙を枠からとり外して、乾燥器中で 100°C, 10 分位加熱乾燥した後一昼夜空気にさらした。

一般に冬期低温では試料の拡散等の影響が少ないため、泳動図の分離が綺麗であるが、夏期高温の際は泳動図が多少乱れてきたないので、泳動箱に氷を

入れて一定温度に保つようにした。

蛋白質の確認法としては、次の染色液を用いた。

(2) Amidoschwarz	10 B	飽和
氷 酢 酸		1 容
メタノール		9 容

これに約10分間浸した後、よく水洗し、メタノール、2%酢酸溶液でよく脱色する。

次に直接定量法で、濾紙をキシロールに約10秒浸して半透明とし、光度計で定量した。

Al, α , β および γ -gl 分屑百分率を測定し、各分屑濃度および Al, Gl 比 (以下 A/G) を算定した。血清総蛋白濃度は日立蛋白計で測定した。

2. 血清電解質測定法

1) Ca :

血清カルシウムの定量法には、Clark, Collip³⁵⁾ 法, Sobel³⁶⁾ 法, Sendroy³⁷⁾ 法および滴定³⁸⁾ 法, 比色³⁹⁾⁴⁰⁾ 法等多数の方法が報告されている。

しかしこれらの方法は測定に長時間を要し、また操作も複雑で多量の試料を必要とするものが多い。Staffs は炎光分析法⁴¹⁾ を発表しているが、最近速水⁴²⁾ は炎光輝度低下防止のために、ランタンを添加し微量試料で直接定量する方法を確立しているの、この方法により血清カルシウムを測定した。

炎光分析法 (速水氏変法)⁴²⁾

(1) 試薬 :

標準ナトリウム溶液 : (250 meq/l Na)

標準カルシウム溶液 : (100 meq/l Ca)

表面活性剤 : Tween 80 4%水溶液

塩酸 : 0.5N 溶液

塩化ランタン溶液 : La 4507/ml 0.5 N 塩酸溶液

6.0 meq/l Na 溶液 : 5.0 meq/l Ca 溶液 :

0.2 meq/l Ca, 6.0 meq/l Na 溶液 :

(2) 装置 :

Coleman Model 21 Flame Photometer を使用した。Ca filter 21—205。

(3) 実験方法 :

6.0 meq/l Na + 0.06% Tween 80 の標準試薬を噴霧して Galvanometer の指示目盛を 0 位に調整する。0.2 meq/l Ca + 6.0 meq/l Na + 0.06% Tween 80 の標準試薬を噴霧して Galvanometer の指示目盛の 50 位に調整する。次に 4, 3, 2, 1 meq/l Ca の濃度を順次噴霧して検量曲線を作製する。

次に血清 0.1 ml をとり、塩化ランタン 0.4 ml, 250 meq/l Na 溶液 0.12 ml, Tween 80 4%溶液 0.08 ml をそれぞれピペットでとり、0.5 N 塩酸を

加えて全容を 5 ml にする。

この血清試料 (1 : 50) を Coleman Model 21 Flame Photometer にかけて噴霧して、Galvanometer の指示目盛を 2 倍した値が Ca 濃度 meq/l である。

燃料ガスは酸素およびプロパンを使用した。

2) Na :

(1) 装置 : 前述と同様である。Na filter 21—201

(2) 実験方法 : 標準溶液として 25 meq/l Na の 1.5 ml を 50 ml メスフラスコにとり、Tween 80 4%溶液 0.8 ml を加え、蒸留水で 50 ml にする。この溶液を Galvanometer の目盛 65 に調整する。0 点調整溶液は蒸留水に Tween 80 4%溶液 0.8 ml を加えて全容 50 ml にする。

次に血清 0.125 ml をメスフラスコにとり、Tween 80 4%水溶液 0.4 ml を加え、蒸留水で全容を 25 ml に希釈する。この血清試料を噴霧して前述と同様の方法で Na 濃度を測定した。

3) K :

(1) 装置 : 前述と同様である。K filter 21—203

(2) 実験方法 :

標準溶液 10 meq/l K 0.5 ml と 250 meq/l Na 5 ml に、Tween 80 4%溶液 0.8 ml を加え全容を蒸留水で 50 ml にする。Galvanometer の目盛 5 に調整する。0 点調整溶液は、250 meq/l Na 5 ml に Tween 80 4%溶液 0.8 ml を加え全容を蒸留水で 50 ml とした。

次に血清 0.1 ml をとり、250 meq/l Na 0.5 ml および Tween 80 4%溶液 0.08 ml を加え、蒸留水で全容を 5 ml に希釈した。以下前述と同様にして測定した。

第3章 実験成績

悪性腫瘍は良性腫瘍に比し、宿主生体に対する影響は極めて甚大であり、特に Toxohormon 等により肝障害が惹起され、蛋白代謝に大きな影響を及ぼすものである⁴³⁾⁴⁴⁾。

第1項 正常マウス血清蛋白分割像について

健康なマウスの正常値は、諸家により一定しない⁴⁵⁾⁴⁶⁾⁴⁷⁾。

濾紙電気泳動法による血清蛋白分割測定については、阪井⁴⁸⁾ 等が体重 18 g 内外のマウスの同一個体について、毎回 0.02 cc ずつ隔日に、20 日間にわたって採血しても、採血自体の血清蛋白に対する影響はないと報告している、

著者は同一個体について測定を加えるため、実験動物は出来るだけ大きなマウスを選んだ。即ち体重25g内外の健康な純系 Strong A マウスを、一定期間一定飼料（オリエンタル固型飼料）で飼育したものを用いた。

その5匹について、それぞれ血清蛋白分劃値を検索し、第1表に示す如き結果を得た。

第1表 正常マウス血清蛋白分劃値

	T. P g/dl	Al %	A/G	G1 %			
				α_1	α_2	β	γ
H-Olberg	—	38.2	0.62	10.9	6.8	32.1	12.0
W-Geinitz	—	42.9	0.75	15.2	5.4	20.2	16.3
著 者	7.2	48.1	0.92	10.1	9.5	19.0	13.3

著者の得た平均値を他の報告と比較すると、Al および α_2 -gl はやや高値を、 β -gl ではやや低値を示した。A/G 比は他の二者に比して大である。

第2項 担癌マウス血清蛋白分劃値について

前述のマウスに、前編と同様にして Ehrlich 腹水癌腹腔内移植後 3, 7, 12 日目に血清蛋白分劃を測定した。

1) T. P

担癌体では一般に T. P の低下(14)(49)(60) が報告されているが、一方低下しないとの(61)(62) 説もある。

著者の測定では、第2表の如く移植後漸次減少する傾向を認めた。しかし移植3日後では殆んど変化せず、7日後にいたり約9%低下を示した。これは腹水量増加と比較して興味あることと思われる。腫瘍死直前には T. P は移植前値の約16%低下した。

第2表 担癌マウス血清蛋白像の変動

(5匹の平均値)

	T. P g/dl	Al %	A/G	G1 %			
				α_1	α_2	β	γ
移植前	7.20	48.1	0.92	10.1	9.5	19.0	13.3
移植後 3日	7.12	43.8	0.78	11.5	9.2	21.5	14.0
" 7日	6.56	35.9	0.59	10.8	14.6	23.2	15.5
" 12日	6.05	31.3	0.45	12.5	18.8	20.5	16.8

2) Al

Al は癌進展度を最も忠実に反映していると思われる。即ち Al は移植後3日ですでに移植前値の約9%低下する。7日後には約26%、腫瘍死直前には実に約35%低下した。Al の減少は T. P の減少よ

りも顕著であり、かつ早期に現われ、癌進展度を最も鋭敏に表示するものと思われる。

3) α -gl

α -gl も肝細胞が生成供給する物質である。担癌体においては、 α -gl が増加するとの報告(53)(54) が多く、これは癌による組織崩壊に原因し、崩壊組織蛋白が直接血流中に入り、 α -gl が増加するといわれている。

又 Bernfeld(55)(56) らによると、担癌マウスの α -gl の増量は血清学的には、明らかに正常のそれと違う新しい異常蛋白が癌組織で合成され、それが血中に放出されるといつている。

さらに α_1 -gl の一部分をなす mucoprotein は、癌で著明に増加するといわれ、又 α_2 -gl が早期に増加するともいわれるが、これらは担癌生体のみならず炎症その他でもみられ、癌に特異的ではないようである。

著者の測定では、 α_1 -gl は多少増加の傾向があるが、有意の変化は認められない。 α_2 -gl は3日後には殆んど変化しないが、7日後には約1.5倍、12日後には1.9倍に上昇を認めた。

即ち担癌体では、 α_1 -gl よりも α_2 -gl が癌進展度の悪化につれて著増するものと思われる。

4) β -gl

本分画に関しては Schultz(57) らは、ラッテの methylcholanthrene 肉腫で β -gl が増加すると報告し、又 Davidson(58) らも同様のことをウサギの V2 癌で報告している。人癌についても同様の報告(59) がある。しかし Wharton ら(60)は、マウス肉腫37で β -gl の著変を認めず、又人癌についても吉田(62) は全く不定の変動を示すとしている。

このように全く異なつた報告が多いのは、本分劃が腫瘍又は実験動物の種類により違つた値を示すのか、あるいは測定技術の差によるのか判然としない。

著者の測定では、 β -gl 値は第2表に示す如く、有意の変化を示さず、初期に軽度の増加をみたが、腫瘍死直前には再び減少した。

5) γ -gl

本分劃は一般に増加するとの(58)(62) 説が多いが、一方 Gleason(63) らは C₃H 乳癌で γ -gl の低下を報告しており、同様の報告も多数みられる(57)(60)。

著者の測定では、Ehrlich 腹水癌移植3日後では著変なく1週後正常値の約16%増加する。その後次第に増加を示し、12日後には正常値の約26%増加

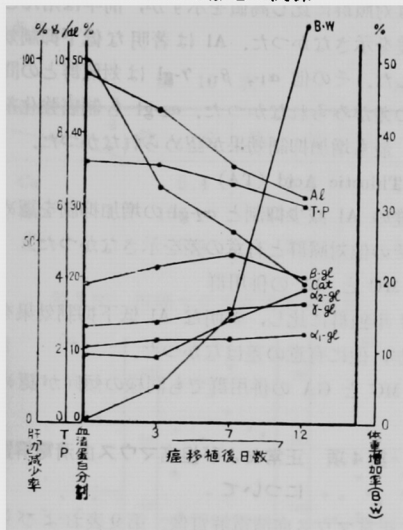
する。

即ち γ -gl は初期には著変はないが、癌進展度が相当進行した時期にいたり、始めて軽度に増量するものと思われる。

6) 体重増加率曲線との関係

第1図は Ehrlich 腹水癌移植後の担癌マウス血清蛋白分劃像と、同時に測定した体重増加率曲線との関係を示す。

第1図 担癌マウス血清蛋白像と肝カタラーゼおよび体重増加との関係



担癌マウスの体重増加は、腹水癌腹腔内移植の場合には主として腹水増加によるものである。即ち体重増加は3日および7日までは、5%、15%増加にとどまるが、これ以後は急速な腹水増加により12日後には約55%の体重増加率を示す。

この際血清蛋白分劃像では、Al が最も鋭敏に腹水増加との間に、ほぼ負の相関関係が認められた。次に α_2 -gl は腹水増加との間に、ほぼ正の相関関係が認められるが、この傾向は後半で特に著明である。

T. P の低下は Al の減少によるものであり、従つて先ず Al の減少がおり、続いて T. P の低下がおこるのが一般であるが、担癌生体においても明らかに Al の急激な低下がおり、T. P の減少は1週以後において認められた。

α_1 -, β -, および γ -gl は、腹水増加率とは何等の相関を認めなかつた。

7) 肝カタラーゼ活性度との関係

血清蛋白分劃像と前編の肝カタラーゼ活性度減少

率との関係は第1図の如くである。

即ち肝「カ」活性度は、3日後にはすでに移植前値の約65%に急激に低下する。7日後約53%に、12日後には約39%に低下する。

肝「カ」活性度と Al 減少率とは、ほぼ平行した曲線を書いて低下するが、肝「カ」活性度が早期より低下し、低下率も大である。

肝「カ」は α_2 -gl とは負の相関関係を認めたが、 α_1 -, β -, 及び γ -gl とは有意の関係を認めなかつた。

第3項 制癌剤および制癌強化剤の担癌生体血清蛋白分劃像に及ぼす影響について

測定結果は第3～8表に示す如くである。

第3表 担癌体における血清 T. P の変動 (g/dl)

mg/kg	Day	3	7	12
Cont.		7.12	6.56	6.05
OA 40		7.10	6.80	6.35
TA 4		7.10	6.70	6.20
GA 40		7.10	6.60	6.35
MC 0.5		7.15	7.20	7.05
MC0.5+OA40		7.15	7.15	7.10
MC0.5+GA40		7.10	7.15	7.10

第4表 担癌体における血清 Al の変動 (%)

mg/kg	Day	3	7	12
Cont.		43.8	35.9	31.3
OA 40		44.5	40.6	37.5
TA 4		45.0	34.1	34.0
GA 40		43.5	39.1	36.2
MC 0.5		45.0	41.6	43.5
MC0.5+OA40		45.5	42.5	47.0
MC0.5+GA40		46.0	41.0	45.0

第5表 担癌体における血清 α_1 -gl の変動 (%)

mg/kg	Day	3	7	12
Cont.		11.5	10.8	12.5
OA 40		10.8	11.0	12.5
TA 4		10.5	10.0	12.8
GA 40		10.5	11.5	12.0
MC 0.5		10.0	11.5	12.0
MC0.5+OA40		11.0	11.5	10.8
MC0.5+GA40		11.0	10.5	10.5

第6表 担癌体における血清 α_2 -gl の変動 (%)

mg/kg \ Day	3	7	12
Cont.	9.2	14.6	18.8
OA 40	9.5	13.4	15.7
TA 4	9.2	13.0	15.8
GA 40	9.0	16.3	17.1
MC 0.5	8.2	14.2	11.8
MC0.5+OA40	8.1	13.1	12.1
MC0.5+GA40	9.3	14.7	11.4

第7表 担癌体における血清 β -gl の変動 (%)

mg/kg \ Day	3	7	12
Cont.	21.5	23.2	20.5
OA 40	22.0	19.9	18.5
TA 4	18.3	17.5	20.9
GA 40	21.5	17.3	18.9
MC 0.5	22.9	18.9	18.9
MC0.5+OA40	22.4	19.4	17.2
MC0.5+GA40	20.2	20.5	19.8

第8表 担癌体における血清 γ -gl の変動 (%)

mg/kg \ Day	3	7	12
Cont.	14.0	15.5	16.8
OA 40	14.2	15.1	16.0
TA 4	17.0	15.5	16.5
GA 40	15.5	15.8	15.8
MC 0.5	13.9	13.8	13.8
MC0.5+OA40	13.0	13.5	13.0
MC0.5+GA40	13.5	13.3	13.3

1) Mitomycin-C (MC)

癌移植24時間後に MC を投与した場合、腹水増加も殆んどみられず、その延命効早も極めて大である。この場合血清蛋白分劃像では、Al の顕著な低下抑制および α_2 -gl の著明な上昇抑制を認め、又 γ -gl の軽度の増加抑制を示した。

Al 値のわずかではあるが正常値よりの低下は、MC 自体による軽度の血清蛋白合成機転の障害によるものと思われ、肝「カ」合成阻害作用と同じ意義をもつものと考えられる。

2) Orotic Acid (OA)

すでに Viviani⁸⁴⁾ らにより、OA は A. P. F (ani-

mal protein Factor) の1つとして報告されているが、本剤の血清蛋白分劃像に及ぼす影響は次の如くである。

即ち対照群に比し、Al の減少を著明に抑制する。 α_1 、 γ -gl は有意の変化を示さない。 β -gl も殆んど正常範囲内の変化である。 α_2 -gl は対照群では、腫瘍死直前には1.9倍に増加するが、OA 群では1.6倍にすぎず、かなりの増加抑制効果を認めた。

3) Glucuronic Acid (GA)

OA 群に近い成績を示す。即ち T. P は腫瘍死直前には対照群に比し高値を示すが、前半は殆んど有意の差を示さなかつた。Al は著明な低下抑制効果を示した。その他 α_1 、 β 、 γ -gl は対照群との間に有意の差がみられなかつた。 α_2 -gl も制癌強化剤中では、最も増加抑制効果が認められなかつた。

4) Thioctic Acid (TA)

軽度の Al 減少抑制と α_2 -gl の増加抑制を認めたが、その他対照群と有意の差を示さなかつた。

5) MC と OA の併用群

MC 単独群に比し、著明な Al 低下抑制効果を認めたが、他に有意の差はなかつた。

6) MC と GA の併用群でも同様の傾向が認められた。

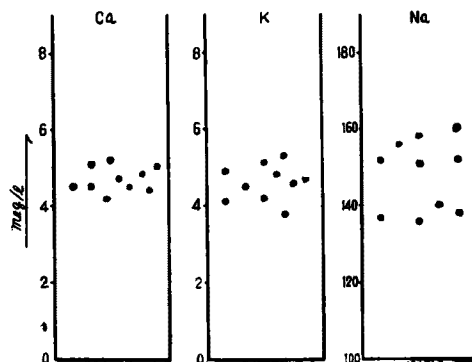
第4項 正常および担癌マウス血清電解質像について

1) 正常マウス血清電解質像。第9表および第2図は10匹の健康マウスの平均値を示した。

第9表 meq/l

	最 高	最 底	平 均
Ca	5.2	4.2	4.7
Na	158	136	148
K	5.3	3.8	4.6

第2図 正常マウス血清電解質像



血清 Ca: 平均 4.7 meq/l で, 最高値 5.2 meq/l, 最低値 4.2 meq/l を示した。

血清 K: 平均 4.6 meq/l であるが, 最高値 5.3 meq/l, 最低値 3.8 meq/l で, Ca よりも変動域がひろい。

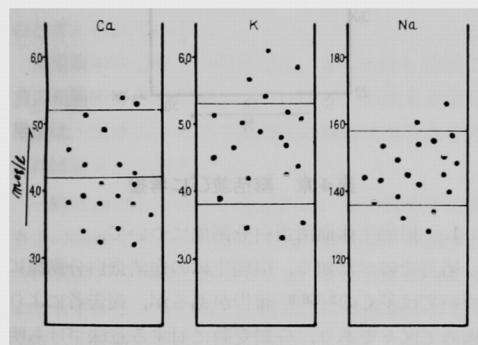
血清 Na: 平均 148 meq/l, 最高値 158 meq/l, 最低値 136 meq/l で, 変動域は最も大である。

2) 担癌マウス血清電解質像について。

前項の血清蛋白測定と同様に, Ehrlich 腹水癌腹腔内移植マウスを, 12日後に撲殺採血し, 血清電解質を測定した。測定結果は第10表, 第3図に示す如くである。

第 10 表				meq/l
	最 高	最 低	平 均	
Ca	5.4	3.2	4.2	
Na	166	128	146	
K	6.1	3.3	4.8	

第 3 図 担癌マウス血清電解質像



血清 Ca:

緒言でのべた如く, 癌血清では Ca 含有量は減少するとの説¹²⁾¹⁷⁾が多いが, 逆に増加するとの報告¹⁹⁾²¹⁾もある。

著者の測定では, 20匹中正常値範囲内にあるものは約30%であり, 正常値以下が60%を占めている。正常値以上も10%あり, 確実な結論は出し難いが, 一般に Ca 含有量は腫瘍死直前では, 低下の傾向にあるものと思われる。特に正常中間値以下が約80%を占める事より考えても, 担癌体の血清 Ca 値は一般に減少するものと思われる。平均 Ca 値は 4.2 meq/l である。

血清 K:

血清 K については, 担癌体では増加するとの報告があるが²³⁾²⁵⁾, 逆に低下するとの説²⁸⁾もある。著

者の測定では, 正常値65%, 増加20%, 減少15%であり, 上昇するものもあれば低下するものも見られ, 一定の傾向を認め難い。しかし正常域中間値以上が65%を占めている事から考えると, やや増加の傾向にあると考えられる。平均 K 値は 4.8 meq/l である。

血清 Na:

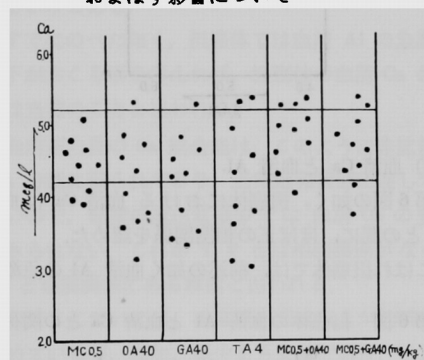
血清 Na についても諸説²⁵⁾²⁸⁾³⁰⁾あり, いまだ一定したものがない。

著者は75%に正常値を認めた。増加10%, 減少15%である。正常域中間値で大別しても, 増加45%, 減少55%で殆んど差を認めなかつた。即ち血清 Na は担癌体では上昇するものもあり, 減少するものも見られ一定の傾向を認め難いが, その75%は正常値を占め, 担癌体では Ca, K 等比し, 最も癌による影響が少ないものと思われる。平均 Na 値は 146 meq/l である。

第 5 項 制癌剤および制癌強化剤の血清 Ca に及ぼす影響について

Ehrlich 腹水癌移植マウスに制癌剤を24時間後より連日1週間, 制癌強化剤を連日12日間投与した場合, 12日後の血清 Ca は第4図の如くである。

第 4 図 制癌剤および制癌強化剤の血清 Ca におよぼす影響について



制癌強化剤 OA, GA, TA 投与群では, 対照群との間に全く差異を認め得なかつた。即ち何れも血清 Ca は, やや減少の傾向にあつた。

制癌剤 MC 投与群では, 正常値は70%を占め, 減少群は何れも正常域下界に接近しており, 明らかに Ca 値低下抑制効果が認められた。

MC と制癌強化剤の併用群では, MC 単独群に比しやや Ca 値の上昇傾向を認めた。

第 6 項 担癌体の血清 Ca と血清蛋白分劃像との相関について

前項でのべた如く, Ehrlich 癌移植12日後に, 同

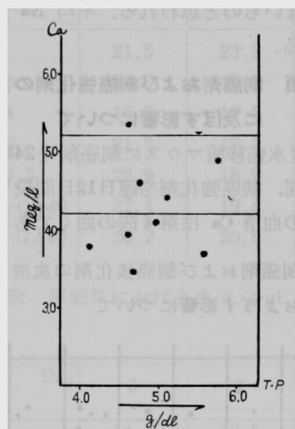
時に測定した血清 Ca と血清蛋白分割との関係は次の如くである。

血清蛋白分割では、前項の測定で最も顕著な変化を示した T.P, AI, および α_2 -gl について検討した。

1) 血清 Ca と血清総蛋白

第5図の如く、担癌体における血清 Ca と血清総蛋白との間には、相関関係を認めなかつた。一般に担癌体では癌の発育と共に、血清 T.P は減少し、又血清 Ca も減少するので両者の間に正の相関関係がある如く思われるが、著者の測定では何等の関係を見出し得なかつた。

第5図 担癌体の血清総蛋白と血清 Ca との関係

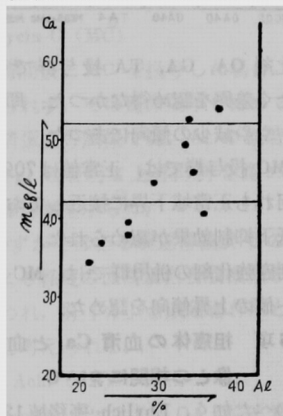


2) 血清 Ca と血清 AI

第6図の如く、担癌体における血清 Ca は血清 AI との間に、ほぼ正の相関関係を認めた。

これは担癌体では、前述の如く血清 AI の急激な

第6図 担癌体の血清 AI と血清 Ca との関係

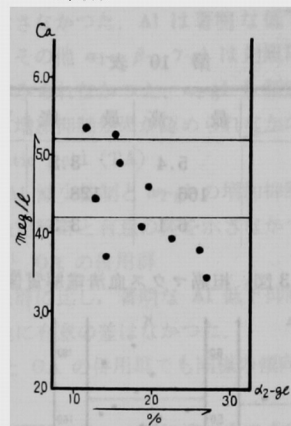


減少がおこり、又血清 Ca も低下することより考えて当然の事と思われる。

3) 血清 Ca と血清 α_2 -gl

第7図の如く、血清 Ca は血清 α_2 -gl と負の相関関係を示した。しかしこれは AI との場合ほど、鋭敏な関係に反応しなかつた。担癌体では α_2 -gl は、一般に癌進展度の高度なものほど上昇するといわれており、一方血清 Ca は高度なものほど低下するといわれることから、当然考えられる事である。

第7図 担癌体の血清 α_2 -gl と血清 Ca との関係



第4章 総括並びに考按

1. 担癌生体血清蛋白分割像について。

緒言でのべた如く、担癌生体の血清蛋白分割像については多くの(2)(3)(6)(8)報告があるが、報告者により極めて区々であり、分割変動に対する意味づけも明らかでない。

著者の測定では、担癌体ではまず AI の急激な低下がおこるのが特徴と思われる。つづいて α_2 -gl が増加するが、特に後半で著明である。T.P は腫瘍死直前には低下するが、これは AI の変化よりかなり遅れて発現する。 γ -gl は初期は変化しないが、後半軽度増加の傾向を示した。A/G 比は漸次低下した。

腹水増加曲線は、AI と負の相関関係を示し、 α_2 -gl と正の相関にある。肝カタラーゼ活性度は AI と最も近似した関係を示した。

しかしながら、これらは何れも癌に特異的变化とは思われず、又癌の発育状況に消長のある如く、担癌体の血清蛋白分割像にも、いろいろの分割変動の消長があるようである。そして担癌体の血清蛋白分割像は、癌により一方的に侵されてゆく蛋白代謝の

断面を、そのまま示すとは考えられない。

しかし、前述の現象は癌進展度が大なるほど著明となり、腫瘍死直前には最も急激な変化を示している。これは血清蛋白分層は炎症、腫瘍をとわず、組織崩壊が著明となる時期に増加するという Winzler⁶⁵⁾ の見解と一致している。

血清 Al は、早期より減少し癌進展を最も忠実に反映するように思われる。担癌体におけるかかる顕著な血清 Al の減少について、いろいろの説⁶⁶⁾⁶⁷⁾⁶⁸⁾⁶⁹⁾⁷⁰⁾ があるが、血清 Al は肝臓内で、肝細胞が合成して血液に供給する物質であることを考えると、担癌体における低 Al 血の原因は、癌毒素による肝機能の低下によるものと思われる。

即ち Toxohormone 等の癌毒素により、肝細胞の酸化酵素系が障害され、肝の Al 合成能低下を来すものと考えられる。

γ -gl については、一般に腫瘍免疫源としての意義を強調されているが、免疫の中心をなすものは肝、脾などを含む全身網内系であり、ここで産生される抗体が主として血清蛋白分層中 γ -gl に含まれるものと考えられている。

体重増加率曲線との関係では、Al が最も鋭敏に負の相関関係を示したが、これは Al の最も重要な機能は、血漿のコロイド浸透圧の維持にある点を考えれば明らかである。

一般に血漿のコロイド浸透圧は、蛋白質分子の大きさの函数である。しかして gl 値は Al の減少と共に増加するものであるが、gl の分子量は Al のよりもずっと大きいので、浸透圧には遙かに小さな効果しか及ぼさない。

これは浸腹水量増加に重要な意義をもつものと思われる。即ち血液蛋白質の流出により、腹水液には多量の蛋白質が含まれるのである。かくて担癌体では、先ず Toxohormone 等の癌毒素により、肝の Al 合成能が低下し、その結果として血清 Al 値の急激な低下がおこり、血清コロイド浸透圧が低下し、血液蛋白質が腹水液への大量流出となり、担癌体の防衛力は低下し悪液質におちいるものと考えられる。

肝カタラーゼ活性度との関係でも同様の事が考えられる。即ち肝カタラーゼの減少は肝機能の減退を示すものであり、第 1 図に示す如く癌毒素により担癌宿主生体の肝カタラーゼ活性度が低下し、肝機能は衰え、次いで肝における血清蛋白特に Al 合成能は減少するものと考えられる。

制癌剤 MC では顕著な Al 上昇作用と、 α_2 -gl

の増加抑制、及び γ -gl の軽度上昇抑制を認めた。

制癌強化剤でも、Al の上昇作用とともに、軽度の α_2 -gl 増加抑制が認められた。制癌剤と制癌強化剤の併用では、さらにこれらの傾向が著明となつた。即ち制癌剤と制癌強化剤の併用は、担癌体の血清蛋白合成能低下を防止し、腹水貯溜を防ぎ、悪液質を回避し、癌への抵抗防禦力を亢進するのである。

2. 悪性腫瘍血清電解質代謝について

緒言でものべた如く、担癌体における血清、電解質代謝については、多数の報告があるが著者の測定では、癌に特異的な変動はみられないようである。しかしながら腫瘍死直前では、血清 Ca はかなり減少の傾向にある。著者の測定では正常域中間値以下が約 80% を占めている。Cantarow⁷¹⁾ は Ca は蛋白質の存在により、高濃度に血清中に存在しうるのであり、血清 Ca のほぼ半数は血清蛋白質主に Al と結合して存在するといっている。

即ち血清 Ca は、拡散性 (イオン化) Ca と非拡散性 (非イオン化) Ca の 2 分割として存在する。このうち非拡散性分割は、血清蛋白濃度と定量的に比例関係にあるといわれている。故に血清中の約半分 (非拡散性分割) は、血清蛋白質 (主に Al) と結合しており、蛋白質が減少すると血清 Ca も減少するわけである。

すでにのべた如く、担癌体では血清 Al の急激な低下がおこる事を考えれば、担癌体の血清 Ca の低下は当然のことと思われる。

血清蛋白質の Ca 結合能は、このように非拡散性 Ca 分割に限られており、通常飽和状態に達していないので、軽度の蛋白質減少では血清 Ca の変化はみられない。これが T. P とは相関関係がなく、Al と相関関係にある理由と思われる。

血清 K については、正常域中間値以上が約 65% を占めているが、増加、減少まちまちであり、一定の傾向を見出し得ないが、やや増加の傾向にあるものと思われる。

Policard⁷²⁾ 等は、担癌体では K/Ca は増加するといっているが、著者の測定結果と全く一致するものである。

血清 Na については、いろいろの報告があり一定していない。Schlottmann⁷³⁾ 等は、担癌体の血液における水分の増加を報告し、含水量と Na 含有量は parallel な関係にあるといっているが、著者の測定では、担癌体の血清 Na の変動は、その 75% が正常域内にあり、その増減も全くまちまちであり、

Ca, K 等に比し最も癌による影響が少ないものと思われる。

制癌剤 MC は血清 Ca 減少をやや改善するようであるが、制癌強化剤は何れも全く影響を与えなかった。しかし制癌剤と制癌強化剤の併用で最も血清 Ca 減少が抑制された。

これは血清 Ca の減少が、癌による影響以外に MC による肝血清蛋白合成能阻害作用により、Al と結合する Ca 値の低下をおこしたものと思われ、この点制癌剤と制癌強化剤の併用は血清電解質代謝改善の面からも、有効な癌化学療法と考えられる。

第5章 結 語

担癌体における血清蛋白および血清電解質代謝の動態、並びにこれらに及ぼす制癌剤および制癌強化剤の影響を検討して次の結論を得た。

1) 担癌体では血清蛋白分層中 Al が癌の進展に最も鋭敏に反応して減少し、Al 減少は腹水増加とほぼ負の相関関係にある。次に α_2 -gl の増加および γ -gl の軽度上昇が認められた。

2) 制癌剤は担癌血清 Al の著明な上昇、 α_2 および γ -gl の減少作用がみられた。制癌強化剤でも軽度ながら同様の傾向が認められた。

3) 担癌体では血清無機物質中、血清 Ca は減少傾向を示し、血清 K はやや増加の傾向を認めたが、血清 Na は一定の変化を示さなかった。

4) 制癌剤は担癌血清 Ca 値の低下抑制作用が認められた。制癌強化剤は何れも Ca 値への影響はみられなかった。

5) 制癌剤と制癌強化剤の併用は、制癌剤単独使用よりも、担癌体の肝機能を亢進し、肝の血清蛋白合成能を高め、悪液質を防止し、肝を中心とした担癌体の癌への抵抗防衛力を増強し、さらに血清 Ca 代謝も改善することを認めた。

本論文の要旨は、第19回日本癌学会総会に於いて発表した。

稿を終るに臨み、常に御懇切なる御指導と御鞭撻を賜り、且つ御校閲の労を賜った恩師砂田教授に謹みて満腔の謝意を捧げます。

また常に御教示を頂いた稲田助教授、御援助を頂いた佐野講師、赤木博士、木山博士、浜松博士に深甚の謝意を表します。尚御指導御助言を頂いた中央検浜崎助教授、癌源研内海助教授、妹尾病理栗井講師、理学部速水助教授に深謝いたします。

参 考 文 献

- 1) Petermann, M. L. & Hogness, K. R.: *Cancer*, **1**: 100, 1948.
- 2) Winzler, R. J.: *Advances in Cancer Res*, New York., **1**: 503, 1953.
- 3) Mider, G. B., Alling, E. L. & Morton, J. J.: *Cancer*, **3**: 56, 1950.
- 4) Bernfield, P. & Homburger, F.: *Cancer Res*, **15**: 359, 1955.
- 5) 佐藤: 東北医誌, **48**: 146, 1953.
- 6) Wuhrmann, F. & Wunderly, C.: *Die Bluteiweiss Körper des Menschen*, Beno Schwabe, Basel, 1952.
- 7) 平井: 電気泳動法, 共立出版, 東京, 1955.
- 8) Knedel, M. & Zettel, H.: *Klin. Wsch.*, **30**: 595, 1952.
- 9) Lisco, H., Finkel, M. P. & Brues, A. M.: *Radiology*, **49**: 361, 1947.
- 10) Thomas, J. A. & Thiery, J. P.: *Compt. rend.* soc. biol., **236**: 1387, 1953.
- 11) Dyer, H. M.: *N. I. H.*, New York., 1949.
- 12) Waterman, N.: *Arch. neerl. Physiol.*, **5**: 305, 1921.
- 13) Dichl, J. C. & Tromp, S. W.: *Leiden*, 1953.
- 14) Zeidman, I.: *Cancer Res.*, **7**: 386, 1947.
- 15) Coman, D. R.: *Cancer Res.*, **14**: 519, 1954.
- 16) 山口: *Tohoku J. Exper. Med.*, **74**: 27, 1960.
- 17) 水野: 産婦人科紀要, **20**: 9, 1937.
- 18) 瀬木: 最新医学, **14**: 11, 1959.
- 19) Buchwald, K. W.: *J. Cancer Res.*, **14**: 536, 1930.
- 20) Moravek, V.: *Z. Krebsforsch.*, **35**: 492, 1932.
- 21) Myers, W. P. L.: *Cancer*, **12**: 494, 1959.
- 22) Reydel, R. & Myers, W. P. L.: *Cancer*, **12**: 485, 1959.
- 23) Rohdenburg, G. L. & Krehbiel, O. F.: *J. Cancer Res.*, **7**: 417, 1922.

- 24) Beebe, S. P.: Am. J. Physiol., 12 : 167, 1905.
- 25) Kishi, S., Fujiwara, T. & Nakahara, W., Gann., 31 : 1, 1937.
- 26) De Long, R. P., Coman, D. R. & Zeidman, I.: Cancer, N. Y., 3 : 718, 1950.
- 27) Reinberg, A.: Arch. Soc. franc. Biol. Med., 31 : 237, 1955.
- 28) Moravsek, V.: Z. Krebsforsch., 36 : 386, 1933.
- 29) Epstein, A.: Z. Krebsforsch., 38 : 63, 1932.
- 30) 村川 : 癌, 44 : 61, 1953.
- 31) Gutman, A. B.: Advances in Protein Chemistry., 4 : 156, 1948.
- 32) 宇井 : 蛋白質化学, 2 : 263, 1955.
- 33) McDonald, H. J., & et al.: Clinical Chemist., 5 : 35, 1953.
- 34) 小林, 森 : 濾紙電気泳動法の実際, 南江堂, 1956.
- 35) Clark, E. P. & Collip, J. B.: Ibid., 63 : 461, 1925.
- 36) Sobel, A. E. & Sklesky, S.: Ibid., 122 : 665, 1938.
- 37) Sendroy, J.: Ibid., 144 : 243, 1942.
- 38) Golby, R. L., Hildebrand, G. P. & Reilley, C. N.: J. Lab. Clin. Med., 50 : 498, 1957.
- 39) Baar, S.: Clin. Chim. Acta., 2 : 567, 1957.
- 40) 柳沢 : カルシウム及びマグネシウム新定量法と代謝, 文光堂, 1955.
- 41) Staffs, N.: J. Clin. Path., 10 : 379, 1957.
- 42) 速水 : 岡山医誌, 71 : 5948, 1959.
- 43) 中原, 福岡 : 癌, 40 : 45, 1949.
- 44) 福岡 : 医学のあゆみ, 6 : 93, 1956.
- 45) Scheiffarth, F. & Berg, G.: Z. gesamt. exptl. Med., 119 : 550, 1952.
- 46) Geinitz, W.: Klin. Wochschr., 32 : 1108, 1954.
- 47) Olberg, H.: Z. Bakt. Parasitenk. Infektionsk. Hyg., 162 : 12.0, 1955.
- 48) 阪井, 西塚 : 癌, 48 : 616, 1957.
- 49) 塩田 : 岡山医誌, 67 : 1195, 1955.
- 50) 赤松, 他 : 外科, 17 : 179, 1955.
- 51) 山口 : 癌, 44 : 89, 1953.
- 52) 吉田 : 日外会誌, 61 : 354, 1960.
- 53) Schedlovsky, T. & Scudder, J.: J. Exp. Med., 75 : 119, 1942.
- 54) 平井 : 生化学, 25 : 170, 1953.
- 55) Bernfeld, P. & Homburger, F.: Cancer Res., 15 : 359, 1955.
- 56) Nisselbaum, J. S. & Berfeld, P.: Proc. Am. Assoc. Cancer Res., 2 : 235, 1957.
- 57) Schultz, J., Say, H., Jamison, W. & Grunstein, M.: Cancer Res., 12 : 294, 1952.
- 58) Davidson, D. A. & Lawrence, E. A.: Proc. Amer. Assoc. Cancer Res., 1 : 11, 1954.
- 59) 西山 : 日外会誌, 62 : 225, 1961.
- 60) Wharton, D. R. A. & Miller, G. L.: Cancer Res., 11 : 127, 1951.
- 61) Cantarow, A., & Trumper, M.: Clinical Biochemistry., 5 : 134, 1955.
- 62) 志村, 王沢 : 外科, 16 : 176, 1954.
- 63) Gleason, T. L. & Eriedberg, F.: Physiol. Zool., 26 : 95, 1953.
- 64) Viviani, R. & Rabbi, A.: Natur., 177 : 757, 1956.
- 65) Ariel, I. M.: Surg. Gynecol. & Obst., 88 : 185, 1949.
- 66) Abels, J. C., Rekers, P. E., Binkley, G. E. & Rhoads, C. P.: Int. med., 16 : 221, 1942.
- 67) 藤岡 : 臨床生化学, 南山堂, 445, 1951.
- 68) 武内 : 医学のあゆみ, 6 : 49, 1956.
- 69) Abels, J. C., Areil, J., Pekers, P. E., Pack, G. T. & Rhoads, C. P.: A. M. A. Arch. Surg., 46 : 844, 1943.
- 70) Policard, A. & Pillet, D.: C. R. Soc. Biol., 92 : 273, 1925.
- 71) Schlottmann, H. & Rubenow, W.: Z. Krebsforsch., 36 : 120, 1932.

Study on Anticancer Chemotherapy
Especially on the effect of anticancer agents and anticancer
supporting substances on the metabolism of cancer bearing mice -

PART III

The effect of anticancer agents and their supporting
substances on serum protein metabolism in the hosts
of malignant tumor and also on serum electrolytes

By

Umeharu MATSUURA

Department of the 2nd. Surgery, Okayama University Medical School

(Director: Prof. T. Sunada)

Metabolisms of serum protein and electrolytes in cancer bearing mice were studied to correlate with the effect of anticancer agents and their supporting substances administration. The results obtained are as follows:

- 1) Serum albumin was decreased in course of cancer progress, which was in negative correlation with ascites increment.
 - 2) Serum Ca tended to decrease, K to increase and Na to fluctuate erratically.
 - 3) The combined administration of anticancer agents and their supporting substances improved more the liver function to accelerate the assimilation of serum protein and the anticancer resistance, and also improved more serum Ca metabolism than single administration of the anticancer agents in cancer bearing mice.
-