

骨髓組織培養法を応用せる癌毒性物質に就ての研究

第 二 編

胃癌患者胃液内の毒性物質に就ての研究

岡山大学医学部平木内科教室（主任：平木 潔教授）

田 仲 俊 雄

〔昭和34年7月10日受稿〕

目 次

第1章 緒 言	第3項 簡易培養法を用いて胃液添加を行 つた場合
第2章 実験材料及び実験方法	第2節 胃液の中性紅生体染色に及ぼす影響 に就て
第1節 実験材料	第3節 胃液の液体培養に及ぼす影響に就て
第2節 実験方法	第4節 胃液注射を行える家兎骨髓体外被覆 培養に就て
第3節 観察方法	第4章 総括並びに考按
第3章 実験成績	第5章 結 語
第1節 胃液の家兎骨髓体外被覆培養に及ぼ す影響に就て	
第1項 非稀釈胃液添加	
第2項 3倍稀釈胃液添加	

第1章 緒 言

近年とみに増加の傾向にある癌の中でも胃癌は特にその発生率が著明で、特に男子では悪性新生物による死亡者の58.1%を占めている。欧米には案外少い所のこの種の癌に対比してあまりにも吾が国にては胃癌発生が多い事は、主として日本人の食生活に多大の原因がある事と思われる。兎に角欧米と日本との癌の部位別の様相がかなり異つているという事は癌発生の要因を示唆するようで、非常に興味深い問題である。

扱て、私は第一編に於て、実験に供した数種の悪性腫瘍患者血清の骨髓機能に及ぼす影響は、その各々に特異な所見は得られなかつたが、その中では胃癌患者血清添加の場合に一般に影響が最も大であると述べた。臨床的には何れの癌にてもその現われる症状は悲惨なものであるが、特に胃癌の場合は比較的早期より栄養障害を来す関係もあつてか、悪液質がより早期に、且つ高度におこり、それに伴つて貧血も他の癌にはみられぬ位高度にあらわれる事は日常屢々経験する所である。

胃癌患者の悪液質の発生機転に就ても、胃癌組織或は胃癌患者の尿、血清等に含まれているであろう或る種の毒性物質の証明に関する研究が多くある。一方1929年以来 Castle⁵³⁾⁻⁵⁸⁾ が悪性貧血患者の場合、健康人胃粘膜より分泌される内因子と食物中の外因子との作用により生ずる抗悪性貧血物質 Antiperniciousaprinzip の欠除を指摘し、その後の研究により、胃は従来考えられているが如き単なる造血材料の摂取という任務以外に、造血作用そのものに対して極めて重大なる意義を有する事を明らかにし、従つて胃は造血作用のための有効物質の生産場所と考えられるに至り、且つ胃及び胃液の有する造血作用が肝臓のそれに比し遙かに大なる事も明らかにした。この事より胃癌患者体液の毒性物質と胃液との間の関係に就て吟味を試みる事は興味ある事と思われる。既にこの胃液内毒性物質に就ての研究には岩鶴等の KIK 因子の証明があり、この因子の貧血発生機序については網内系の関与を重視しているようである。又、この因子とは別に Gräfe u. Römer⁵⁹⁾, Fabian⁶⁰⁾ は溶血性因子を認めている。

私は胃癌患者胃液の骨髓機能への影響を窺うため

に、第一編と同じく骨髓組織培養法を応用した。

第2章 実験材料及び実験方法

第1節 実験材料

実験動物としては体重2kg内外の成熟白色雄性家兎を約2週間飼育し一定の生活状態に置いた後使用した。

培養組織はかかる家兎の骨髓を無菌的に取り出し培養した。

胃液は早朝空腹時に Rehfuß 氏胃管を以てて採取した。若し粘稠なる粘液のために採取し難い時は滅菌蒸留水 20 cc を注入し胃内壁を洗つた後胃液を採取した。この後の操作は KIK 因子の場合にならない、胃液が遊離塩酸を含む時はコロジウム膜を用いて透析して、中性液とし 100°C、5 分間加熱し⁶⁾、後遠沈して有形成分を除いたものを用いた。又対照としては健康人胃液の他、慢性胃炎、十二指腸潰瘍、本態性低色素性貧血等の患者の胃液を採取し、それらに就て同様な処置を行つた。

第2節 実験方法

被覆培養法、中性紅生体染色及び液体培養法を用いた。

第3節 観察方法

増生面積、偽好酸球遊走速度、生体染色、赤血球数及び血色素量に就て観察した。

実験方法及び観察方法共に第一編に於て詳述したと全く同一なので茲には省略する。

第3章 実験成績

第1節 胃液の家兎骨髓体外被覆培養に及ぼす影響に就て

第1項 非稀釈胃液添加 (表1, 2, 図1, 2)

a) 増生面積 先づ健康人胃液と胃癌患者胃液の添加比較を行つた所、No. 1, 2, 3 に於て胃癌患者胃液添加の場合は対照に比しかなり著明な低下をみた。次に健康人胃液の他、慢性胃炎、十二指腸潰瘍、本態性低色素性貧血等の患者胃液を同時に添加比較せる所 No. 4, 5 に於て胃癌患者胃液添加の場合の増生の低下をみた。

以上を平均すると癌患者にては3時間3.9, 6時間5.7, 12時間6.1, 24時間8.8に對し、対照では夫々5.1, 8.7, 9.5, 9.8となりかなり著明な低下をみた。

b) 遊走速度: No. 1, 2, 3, 4, 5 に於て胃癌患者胃液添加の場合かなり著明な低下をみた。No. 6

に於ては対照に比し初期亢進、後半次第に低下の所見をみた。

これを平均すると癌患者の場合3時間7.6, 6時間5.5, 12時間3.0, 24時間2.1, 48時間0.8 μ /m に對し、対照では夫々11.4, 7.9, 6.0, 4.5, 3.1となつた。

表1 胃液添加: 比較成長価

		培養時間					
家兎番号			3	6	12	24	48
非 稀	No. 1 (畑)	N	7.9	13.6	13.6	13.6	13.6
		K	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8
	No. 2 (花山)	N	7.9	13.6	13.6	13.6	13.6
		K	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6
	No. 3 (藤江)	N	7.9	13.6	13.6	13.6	13.6
		K	7.1	10.9	10.9	10.9	10.9
稀	No. 4 (山田) (片岡) (和田)	N	2.1	2.5	4.8	5.2	11.8
		K	4.8	8.0	9.2	10.0	13.9
	No. 5 (勝木) (依田) (米山)	N	2.9	4.4	6.1	6.1	6.1
		K	5.6	10.2	12.9	15.7	15.7
	No. 6 (木村) (藤原) (中野)	N	1.9	3.8	5.4	6.4	9.4
		K	2.9	4.9	7.3	7.3	7.3
三 倍	No. 7 (畑)	N	6.7	11.6	20.8	54.0	54.0
		K	5.5	10.9	18.0	23.9	23.9
	No. 8 (三谷)	N	6.7	11.6	20.8	54.0	54.0
		K	5.3	10.1	13.2	18.2	18.2
	No. 9 (花山)	N	6.7	11.6	20.8	54.0	54.0
		K	6.1	11.0	19.0	25.6	25.6
稀	No. 10 (勝木) (依田) (山本)	N	8.4	14.7	26.5	47.5	56.9
		K	11.8	20.9	38.9	65.0	74.1
	No. 11 (山田) (片岡) (福島)	N	6.3	10.7	16.3	38.0	54.3
		K	4.3	7.8	9.0	11.1	12.9
	平 均	N	6.9	12.1	21.0	49.5	54.6
		K	5.0	9.0	13.9	19.1	19.1

N: 対照, K: 添加例

表2 胃液添加：遊走速度 (μ/m)

家兎番号		培養時間	3	6	12	24	48	72
非 稀	No. 1 (畑)	N	10.5	8.8	6.0	2.1		
		K	4.8	2.2	0.5			
	No. 2 (花山)	N	10.5	8.8	6.0	2.1		
		K	6.0	4.9	1.2			
	No. 3 (藤江)	N	10.5	8.8	6.0	2.1		
		K	9.0	6.8	0.8			
	No. 4 (山田) (片岡) (和田)	N	15.3	7.5	7.1	4.6	2.5	1.5
			12.2	9.1	5.9	4.1	3.1	1.6
		K	7.8	5.6	3.6	1.5	0.2	
	No. 5 (勝木) (依田) (米山)	N	12.4	8.4	6.2	4.4	3.2	1.5
			12.6	8.5	5.6	4.6	2.1	1.1
		K	8.5	4.1	3.9	0.6	0.1	
三 倍 稀	No. 6 (木村) (藤原) (中野)	N	9.0	5.4	4.7	4.5	3.6	2.7
			8.0	3.6	3.5	4.3	3.2	2.1
		K	9.4	9.3	8.1	4.3	2.3	2.0
	平 均	N	11.4	7.9	6.0	4.5	3.1	
		K	7.6	5.5	3.0	2.1	0.8	
	No. 7 (畑)	N	11.6	8.7	8.7	6.4	3.2	1.9
		K	7.6	7.3	7.1	5.0	2.5	1.2
	No. 8 (三谷)	N	11.6	8.7	7.9	6.4	4.3	1.8
		K	9.2	5.4	3.9	2.1	1.2	
	No. 9 (花山)	N	11.6	10.7	10.7	6.4	4.3	1.8
		K	11.5	13.4	9.9	8.6	4.2	2.1
三 倍 稀	No. 10 (勝木) (依田) (山本)	N	12.3	10.6	5.6	2.7	2.0	1.2
			10.4	9.5	6.9	2.4	0.3	0.1
		K	9.8	5.5	3.9	2.4	1.5	
	No. 11 (山田) (片岡) (福島)	N	12.3	10.0	7.1	6.1	2.7	1.1
			7.0	8.0	6.0	2.9	2.4	0.8
		K	7.6	5.9	4.4	4.4	1.2	0.3
	平 均	N	11.9	9.7	7.9	5.7	3.3	
		K	9.1	7.5	5.8	4.5	2.1	

N：対照，K：添加例

図1 胃液添加（非稀釈）・比較成長価（平均）

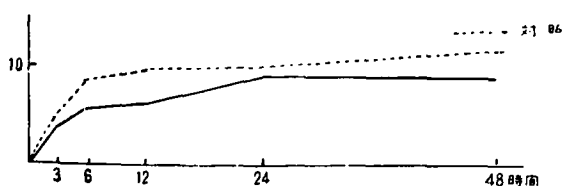
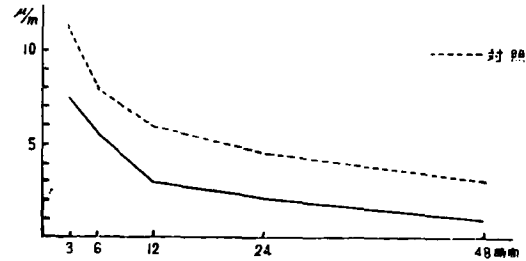


図2 胃液添加（非稀釈） 遊走速度（平均）



第2項 3倍稀釈胃液添加（表1, 2）

No. 1, 2, 3 に於ける如く胃液をそのまま稀釈しないで添加すると胃癌患者胃液及び対照の増生，遊走速度共に一般にその停止時間が早いので，生理的食塩水にて3倍に稀釈せるものを添加してみた。

a) 増生面積：非稀釈胃液添加の場合と同じく先づ健康人胃液との添加比較を行つた所，No. 7, 8, 9 に於て胃癌患者胃液添加の場合には対照に比しかなり著明な低下をみた。次に No. 11 にて慢性胃炎患者胃液添加が胃癌患者胃液添加の場合の増生にやや近似せる値を示したが，No. 10, 11 共に対照に比し低下をみた。

以上の平均値は対照では3時間値6.9，6時間値12.1，12時間21.0，24時間49.5に對し，癌患者の場合は夫々5.0，9.0，13.9，19.1となり非稀釈の場合より，より著明な低下の傾向をみた。

b) 遊走速度：No. 9 は対照とあまり有意の差をみぬが，No. 7, 8, 10, 11 に於て胃癌患者胃液添加の場合対照に比し低下をみた。

これを平均すると対照値は3時間11.9，6時間9.7，12時間7.9，24時間5.7，48時間3.3にて，癌患者胃液の場合は夫々9.1，7.5，5.8，4.2，2.1となつた。

第3項 簡易培養法を用いて胃液添加を行つた場合（表3, 4, 図3）

第1項及び第2項に述べた実験にて胃癌患者胃液添加の場合対照に比し増生，遊走速度共に一般に低下するという事実より，教室にて考案せられた簡易培養法²²⁾を用いて，健康人並に胃液，レ線その他の臨床検査にて明らかに胃癌と診断されたもの及び主訴，レ線検査，臨床検査成績等より多分に胃癌の疑いが濃いのが尚判然とせぬもの等に就て夫々比較添加を行つた。

簡易培養法は Fischer の被覆培養法に類似している。その方法は良質の載物硝子に一定の間隔をおいてラベルをはり，その間に家兎血清を1滴々下し，

表3 胃液添加(簡易法): 比較成長価

培養時間		3	6	12	24	48
家兎番号						
No. 12 (石田)	N	7.6	11.4	22.0	30.8	30.8
		4.7	8.7	15.6	23.6	23.6
	K	3.2	5.3	12.7	12.7	12.7
No. 13 (真鍋)	N	6.3	12.2	19.0	29.0	40.4
		6.3	17.7	21.6	27.4	32.5
		6.2	13.3	14.7	19.6	19.6
	K	6.6	13.0	14.6	14.6	14.6
		5.3	9.5	9.5	9.5	9.5
No. 14 (畑)	N	9.6	19.4	36.3	73.0	73.0
		13.2	26.9	43.2	66.0	66.0
	K	8.3	14.1	21.1	21.1	21.1
No. 15 (高橋)	N	8.8	14.0	23.1	41.2	41.2
		6.1	10.9	19.9	37.9	37.9
		5.8	8.8	16.7	35.5	35.5
		6.1	9.6	15.2	15.2	15.2
	K	6.5	8.9	14.0	14.0	14.0
No. 16 (国則)	K	5.5	10.8	14.8	28.0	34.2
		4.9	8.6	12.7	24.4	27.6
		2.4	4.8	6.8	14.6	28.4
		2.7	5.5	8.2	18.8	18.8
	K	2.4	4.2	6.8	16.1	16.1
		1.6	4.1	6.2	13.6	13.6
		1.9	3.8	5.6	11.1	13.5
No. 17 (国則)	N		12.5	20.6	33.9	33.9
			9.2	13.0	13.0	13.0
			11.4	18.1	29.3	29.3
	K		11.5	15.5	15.5	15.5
			6.7	8.3	8.3	8.3
No. 18 (長岡)	N		15.3	26.4	35.0	35.0
			12.5	24.4	32.8	32.8
			19.6	32.3	32.3	32.3
			14.2	23.8	28.8	28.8
	K		12.4	20.4	24.1	24.1
No. 19 (岡野)	N		5.7	10.5	14.0	14.0
			3.0	6.7	12.5	12.5
			3.6	6.0	9.0	9.0
			3.4	6.0	10.7	10.7
			3.1	4.8	9.2	9.2
	K		1.7	3.2	7.8	7.8
			2.6	2.6	7.1	7.1
			1.7	1.7	5.8	5.8
			1.6	3.9	4.5	4.5
			2.4	3.5	3.5	3.5

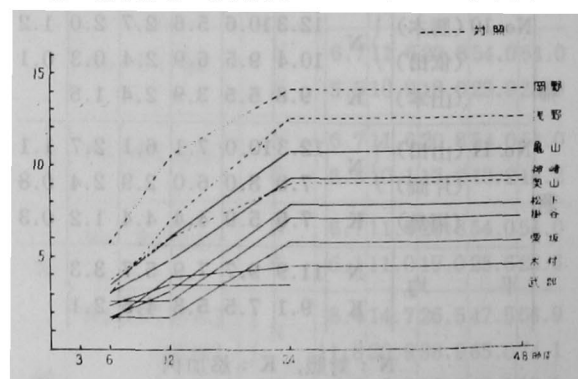
N: 対照, K: 添加例

表4 胃液添加(簡易法): 遊走速度 (μ/m)

培養時間		3	6	12	24	48
家兎番号						
No. 12 (石田)	N	5.7	6.0	4.3	3.9	1.2
		6.0	4.5	3.0	2.1	1.9
	K	7.6	5.8	2.8	2.2	1.8
No. 13 (真鍋)	N	11.2	10.6	6.5	1.9	1.2
		10.2	8.6	8.9	1.0	0.9
		12.0	7.0	3.3	2.5	1.5
	K	11.2	4.8	4.8	1.3	0.9
		9.3	7.3	5.5	1.1	1.1
No. 14 (畑)	N	11.2	13.5	11.4	1.6	1.1
		13.6	15.1	10.2	0.7	0.5
	K	11.9	9.0	3.9	0.4	0.3
No. 15 (高橋)	N	4.8	8.6	3.4	2.8	1.8
		6.8	5.5	6.4	1.9	1.4
		5.8	4.6	2.8	3.1	2.2
		4.3	8.6	5.9	1.3	1.2
	K	4.9	5.4	1.2	1.2	0.3
No. 16 (国則)	N	6.4	5.0	4.3	2.3	1.2
		6.3	6.1	3.4	1.8	0.9
		4.3	7.3	5.6	4.1	2.8
		5.6	5.4	5.3	3.2	1.5
	K	6.4	5.9	5.3	4.1	2.4
		4.9	5.5	2.6	2.1	0.8
		4.1	5.1	3.6	2.4	1.2

N 対照 K: 添加例

図3 胃液添加(簡易法)(No. 19) 比較成長価



硝子中央に直径約1.5 cm になるように掘げ、Fischer の被覆培養に用うる家兎骨髓組織片より一層小さく切つたものをその中央におき、鶏胎児圧搾液の代りにビタミン B₁₂、更に被検胃液を夫々1滴々下する。最後に22×27 mm の被覆硝子を載物硝子上に置き周囲をワゼリン加パラフィンにて封入し、培養操作を予る。これを37°C の孵卵器中に入れ適宜取り出して観察する。

a) 増生面積: No. 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19に於て一般に胃癌患者胃液添加の場合は対照に比し低下をみたが, 多数例の添加を一度に行つてみると No. 15, 17, 19にみる如く中には非胃癌患者胃液添加の方が胃癌患者胃液添加のそれよりも低下せる場合, 或は殆んど差をみず判断に苦しむ場合等を経験した(図3)。しかし遊走速度よりもやはり増生能の傾向がより著明に現われるため No. 17, 18,

19にては増生能のみを観察した。

b) 遊走速度: No. 14, 15にては対照より機能の低下をみたが No. 12, 13, 16にては対照の方がむしろ速度の低下を示す場合もあり一般に対照と有意の差をみない。

第2節 胃液の中性紅生体染色に及ぼす影響に就て(表5, 図4)

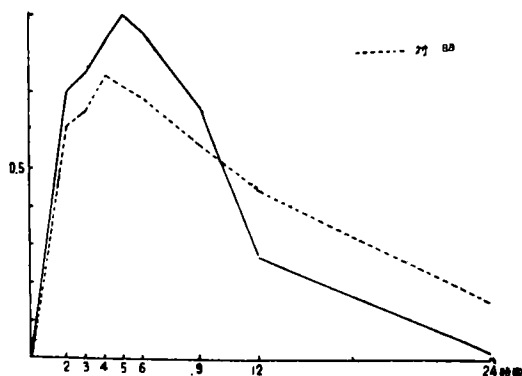
No. 24を除き No. 20, 21, 22, 23に於て胃癌患者

表 5 胃 液 添 加 ・ 生 体 染 色

培養時間 家兎番号		2	3	4	5	6	9	12	24
No. 20 (勝木) (依田) (米山)	N	0.83	0.89	0.90	0.89	0.91	0.80	0.70	0.24
		0.68	0.74	0.76	0.78	0.78	0.70	0.53	0.17
	K	0.92	0.98	1.00	1.00	1.02	0.98	0.43	0
No. 21 (山田) (片岡) (和田)	N	0.32	0.41	0.53	0.53	0.41	0.40	0.22	0.08
		0.36	0.36	0.42	0.45	0.37	0.28	0.25	0.11
	K	0.54	0.63	0.80	0.99	0.71	0.43	0.18	0
No. 22 (山田) (片岡) (福島)	N	0.01	0.03	0.27	0.23	0.20	0.19	0.18	0.10
		0.09	0.15	0.23	0.31	0.20	0.15	0.14	0.08
	K	0.43	0.46	0.45	0.49	0.49	0.16	0.07	0
No. 23 (木村) (藤原) (中野)	N	0.87	0.90	1.00	0.91	0.93	0.84	0.79	0.18
		0.98	1.00	1.02	1.03	0.99	0.94	0.87	0.23
	K	1.00	1.00	1.04	1.06	1.03	1.01	0.54	0.08
No. 24 (勝木) (依田) (山本)	N	1.00	1.01	1.00	1.02	0.96	0.58	0.32	0.16
		0.71	0.81	0.82	0.94	0.99	0.58	0.28	0.19
	K	0.63	0.70	0.86	0.96	0.99	0.67	0.14	0
平 均		0.61	0.65	0.74	0.71	0.68	0.56	0.44	0.15
		0.70	0.75	0.83	0.90	0.85	0.65	0.27	0.02

N: 対照 K: 添加例

図 4 胃液添加 生体染色 (平均)



胃液添加の場合, 対照に比しかなり著明な早期高度染色, 早期褪色の所見を得た。即ちその平均値は対照の2時間0.61, 3時間0.65, 4時間0.74, 5時間

0.71, 6時間0.68, 9時間0.56, 12時間0.44, 24時間0.15に対し, 癌患者胃液にては夫々0.70, 0.75, 0.83, 0.90, 0.85, 0.65, 0.27, 0.02となつた。

第3節 胃液の液体培養に及ぼす影響に就て(表6, 図5, 6)

No. 25に於て赤血球増加率は胃癌患者胃液添加の場合対照に比し減少, 血色素増加量は対照に比し増加, No. 26にてはその逆, No. 27にては赤血球増加率, 血色素増加量共に対照に比し増加, No. 28は共に低下, No. 29は共に対照と有意の差を認めなかつた。一般に胃癌患者胃液添加の白血球系に及ぼす影響や, 癌患者血清添加の骨髓機能に及ぼす影響の如き有意の傾向をみない。因にその平均値は赤血球増加率の場合3時間20.0, 6時間21.7, 9時間(一)

表 6 胃 液 添 加 : 液 体 培 養

		赤 血 球 数 ($\times 10^3$)				血 色 素 量 (mg/dl)			
培養時間		0	3	6	9	0	3	6	9
家兎番号									
No. 25 (山田)	N	409	483 (+18.1)	540 (+32.0)	11 (-97.3)	1345	1345 (0)	1345 (0)	865 (-480)
		374	513 (+37.2)	489 (+30.8)	164 (-56.1)	1100	1225 (+125)	980 (-120)	865 (-235)
	K	416	483 (+16.1)	496 (+19.2)	81 (-80.5)	980	1225 (+245)	1100 (+120)	865 (-115)
No. 26 (勝木)	N	87	58 (-33.3)	78 (-10.3)	87 (0)	395	395 (0)	395 (0)	865 (+470)
		94	105 (+11.7)	78 (-17.0)	78 (-17.0)	190	395 (+205)	290 (+100)	290 (+100)
	K	70	138 (+97.1)	122 (+74.3)	94 (+34.3)	615	500 (-115)	500 (-115)	500 (-115)
No. 27 (木村)	N	187	190 (+1.6)	206 (+10.2)	191 (+0.5)	500	615 (+115)	740 (+240)	395 (-105)
		207	217 (+4.8)	192 (-7.2)	174 (-15.9)	190	290 (+100)	865 (+675)	500 (+310)
	K	170	199 (+17.1)	190 (+11.8)	143 (-15.6)	190	290 (+100)	980 (+790)	395 (+205)
No. 28 (勝木)	N	98	165 (+68.4)	121 (+23.5)	121 (+23.5)	190	290 (+100)	290 (+100)	290 (+100)
		117	127 (+8.5)	141 (+20.5)	139 (+18.8)	395	500 (+105)	190 (-205)	190 (-205)
	K	120	100 (-16.7)	121 (+0.8)	126 (+5.0)	290	190 (-100)	290 (0)	290 (0)
No. 29 (山田)	N	90	115 (+27.8)	120 (+33.3)	99 (+10.0)	500	395 (-105)	395 (-105)	395 (-105)
		104	80 (-23.1)	92 (-11.5)	104 (0)	395	290 (-105)	395 (0)	500 (+105)
	K	102	132 (+29.4)	135 (+33.3)	118 (+15.7)	190	90 (-100)	90 (-100)	90 (-100)
平 均	N	174	202 (+16.1)	213 (+22.4)	102 (-41.4)	586	608 (+22)	633 (+47)	562 (-24)
	K	175	210 (+20.0)	213 (+21.7)	112 (-36.0)	453	459 (+6)	592 (+139)	428 (-25)

N 対照, K: 添加例 () 内は赤血球増加率及び血色素増加量

図 5 胃液添加 赤血球増加率 (平均)

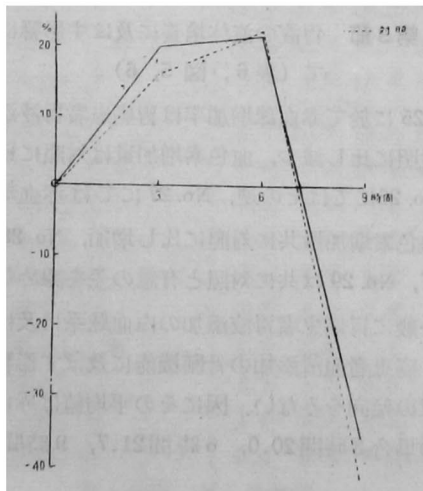
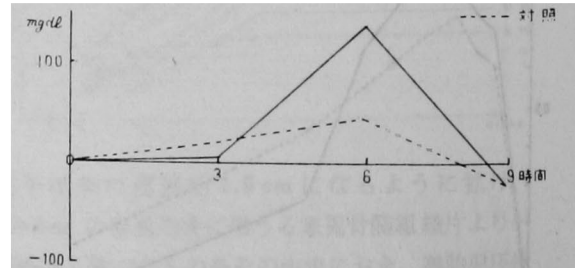


図 6 胃液添加 血色素増加量 (平均)



36.0 (胃癌患者胃液) に対し, 対照では夫々16.1, 22.4, (-) 41.4と近似せる値を示した。

第4節 胃液注射を行える家兎骨髓体外被覆培養に就て (表 8, 9, 図 7, 8)

最後に私は上述の家兎骨髓に胃液を直接添加した

表7 胃液注射：末梢血液像

		血色素 (%)	赤血球 ($\times 10^4$)	白血球	網 状 赤血球 (%)
第1例	注射前	86	620	8,500	18
	注射後	96	664	16,100	26
	"	91	649	16,500	54
	"	92	633	25,800	32
	"	89	582	19,900	38
第2例	注射前	80	692	6,000	
	注射後	85	589	7,600	
	"	80	480	13,900	
	"	78	441	13,700	
	"	80	589	18,300	
第3例	注射前	86	611	13,200	34
	注射後	95	598	10,100	8
	"	95	661	13,600	18
第4例	注射前	88	669	14,800	
	注射後	90	675	3,100	
	"	80	479	8,800	
第5例	注射前	85	555	8,800	23
	注射後	75	399	5,000	18
	"	78	462	9,100	21
	"	88	481	6,000	26
	"	84	498	12,000	34
第5例	"	83	445	10,400	42

表8 胃液注射 比較成長価

家兎番号		培養時間				
		3	6	12	24	48
第1例	N	7.3	14.7	29.9	32.3	32.3
	K	7.5	15.3	28.6	31.1	31.1
第2例	N	5.3	9.3	12.8	24.4	24.4
	K	6.2	12.1	12.3	24.6	24.6
第3例	N	4.0	9.2	18.8	22.6	22.6
	K	3.4	9.3	18.8	18.8	18.8
第4例	N	8.0	15.3	23.7	30.1	30.1
	K	8.6	17.4	17.4	21.8	21.8
第5例	N	10.2	24.4	48.8	61.5	61.5
	K	7.1	15.8	30.0	46.6	46.6
平均 (第3~5例)	N	7.4	16.3	30.4	38.1	38.1
	K	6.4	14.2	22.1	29.7	29.7

N：対照 K：注射例

場合に対比して、家兎に胃液を注射した場合の家兎骨髓の白血球系の機能をみると試みた。

実験材料及び被覆培養の実験方法及び観察方法は添加実験のそれと全く同一である。

胃液の処理も実験材料の所で述べた如くで、これを約2 kgの白色雄性家兎に pro kg 2 ccの割合に耳静脈より注射し、これを1週間続け、注射後8日目に培養した。又個々の場合に未処置健康家兎大腿骨々髓を培養し対照とした。

これらの末梢血液像は表7の如くである。(大体

表9 胃液注射：遊走速度 (μ/m)

家兎番号		培養時間					
		3	6	12	24	48	72
第1例	N	13.0	11.6	5.1	4.6	3.9	2.1
	K	10.7	9.0	4.7	4.1	3.5	1.0
第2例	N	12.0	4.9	3.9	2.5	1.8	0.9
	K	9.9	6.4	4.2	2.6	2.1	0.7
第3例	N	7.5	14.9	5.0	2.3	2.3	1.8
	K	10.3	9.0	6.0	3.9	2.1	1.6
第4例	N	10.3	8.4	8.4	7.5	3.1	1.3
	K	11.7	7.9	6.4	5.1	2.1	0.6
第5例	N	14.0	12.9	8.1	6.8	3.0	2.6
	K	12.9	10.5	8.5	3.8	4.3	3.5
平均 (第3~5例)	N	10.6	12.1	7.1	5.5	2.8	1.9
	K	11.6	9.1	6.9	4.3	2.9	1.9

N：対照 K：注射例

図7 胃液注射 比較成長価 (平均)

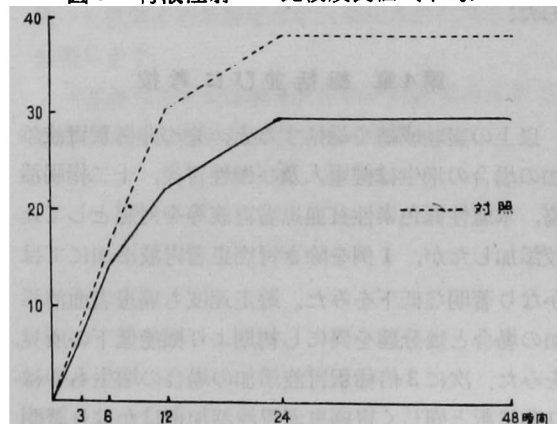
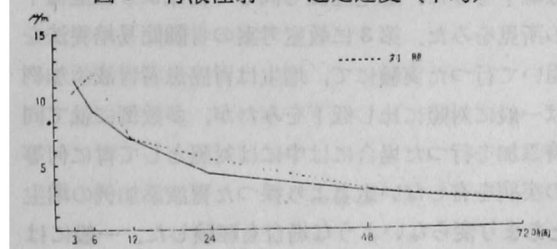


図8 胃液注射：遊走速度 (平均)



隔日の検血)

第1例. 健康人胃液注射

a) 増生面積: あまり対照と有意の差を認めない.

b) 遊走速度: 対照よりやや低下せる所見をみた. 3時間値は対照13.0に対し注射例 10.7 μ /mであつた.

第2例. 健康人胃液注射

a) 増生面積: 第1例と同様対照と有意の差を示さない.

b) 遊走速度: 3時間辺りでは対照の 12.0 μ /mに対し 9.9 μ /m と低下しているがその後はこれも有意の差なし.

第3例. 胃癌患者胃液注射

a) 増生面積: 初期は対照と殆んど変らぬが12時間にて増生の停止をみた.

b) 遊走速度: 対照と有意の差を認めぬ.

第4例. 胃癌患者胃液注射

a) 増生面積: 3時間, 6時間は夫々対照は 8.0, 15.3に対し注射例は 8.6, 17.4にて初期は対照よりむしろ亢進せる所見をみたが後低下.

b) 遊走速度: 6時間以後は対照に比し低下した.

第5例. 胃癌患者胃液注射

a) 増生面積: 初期より対照に比しかなり著明に低下した.

b) 遊走速度: 対照とはほぼ同様な遊走速度を示した.

第4章 総括並びに考按

以上の実験成績を総括すると, 先づ非稀釈胃液添加の場合の増生は健康人及び慢性胃炎, 十二指腸潰瘍, 本態性低色素性貧血患者胃液等を対照として比較添加したが, 1例を除き胃癌患者胃液添加にてはかなり著明な低下をみた. 遊走速度も癌患者血清添加の場合と幾分趣を異にし初期より機能低下の所見をみた. 次に3倍稀釈胃液添加の場合の増生もやはり非稀釈と同じく胃癌患者胃液添加例はかなり著明な低下をみた. 遊走速度も同じく初期より機能低下の所見をみた. 第3に教室考案の骨髓簡易培養法を用いて行つた実験にて, 増生は胃癌患者胃液添加例は一般に対照に比し低下をみたが, 多数例に就て同時添加を行つた場合には中には対照として胃に何等の疾病を有しない患者より採つた胃液添加例の増生とあまり変わらないような場合も経験した. 一般には

やはり増生能の方が遊走速度よりも胃癌患者胃液中の毒性物質の証明の指標にはより確実であろう事は第一編にて述べた血清添加の場合と同様である.

上述せる胃疾患々々胃液を直接骨髓組織に添加して毒性物質の有無を検るといふが如き一見奇矯とも思われる実験に就ては以前には全く文献が見られぬ. しかしこれに類似した実験として, 長谷川⁶³⁾, 菅間⁶⁴⁾, 阿部⁶⁵⁾, 大内⁶⁶⁾⁶⁷⁾等は胃液にゾウリ虫浮游液を滴下してゾウリ虫の運動状況を観, 胃, 十二指腸潰瘍患者, 胃癌患者及び健康人胃液中胃癌患者胃液が最もゾウリ虫の運動抑制作用は強力と述べ, 植⁶⁸⁾, 小崎⁶⁹⁾⁷⁰⁾は蛙の剔出心を灌流し, 胃液添加時の心搏振幅巾減少を示標とした所, 胃癌組織抽出物及び胃癌患者胃液共に対照に比し心搏抑制作用は強力だと結論している. 以上のように胃癌胃液が他の生物の生態に抑制的な作用を及ぼしたという事は極めて興味深く思われ, 又私の上述の実験結果と一脈相通ずるものである.

次に生体染色を胃癌患者胃液の白血球系機能に及ぼす影響の観察に応用した文献は癌患者血清添加に於ける場合と同様見当らない. 私の得た結果は殆んど全例に於て対照に比し所謂早期高度染色, 早期褪色の所見であつた. この事實は第一編にて述べたように早期褪色は細胞の機能低下のため, 色素毒性により清野氏の所謂色素嗜好顆粒が早期に破壊されるためと考えられ, 早期高度染色は顆粒機能減弱に基づく色素の反撥力の低下或は膜透過性の亢進が考えられる.

更に胃液を家兎に注射した場合の骨髓の白血球系の機能は健康人胃液注射例は未処置家兎骨髓とその増生, 遊走速度共に大差無かつたが, 胃癌患者胃液注射家兎骨髓にては癌患者血清注射の場合と同じく特に増生に於て対照に比しかなりの低下をみた. 所で岩鶴門下の北田⁸⁴⁾は胃癌患者胃液を家兎皮下に注射して, 末梢血の偽好酸球の遊走速度を杉山氏の方法⁸⁵⁾により観察している. それによると注射後次第に活潑に遊走し始め24~48時間後に最高に達し, その後次第に注射前の速度に復したと述べている. 私の実験から得た成績では対照に比し著明な機能亢進とか機能低下とかの所見は得られなかつた. 以上胃癌患者胃液添加による増生, 遊走速度及び生体染色による細胞機能の対照に比し低下をみる事や, その注射の際の所見等を考え併せると, 胃癌患者胃液中の毒性物質は直接骨髓に作用して白血球系の機能低下を来すものと考えられる.

最後に液体培養に就てはやはり被覆培養、生体染色の場合の如き2～3の疾患々々胃液を対照として実験したが、赤血球増加率と血色素増加量の併行せぬ例もあり、一般にあまり有意の傾向をみなかつた。

胃癌患者胃液内の主として赤血球系に影響を及ぼす因子に就いては Strümpell⁷²⁾ は胃癌患者にみられる貧血が単なる失血による続発的なものではなく特異なものであるとして胃癌患者胃液内の毒性因子の存在を予想し、又 Gräfe u. Römer⁵⁹⁾, Fabian⁶⁰⁾ は胃液中に溶血性物質を認めている。しかしこの種の研究の中で最も組織的なものは岩鶴等⁷³⁾⁷⁴⁾ の所謂 KIK 因子であり、岩鶴、加藤、金川⁷⁵⁾ はその貧血発生機転に就いて次のように結論している。即ちラッテに KIK 因子を注射すると貧血を起すが赤血球抵抗の変化は認められない。剔脾したラッテに KIK 因子を注射すると剔脾後2週間以内では貧血は起らぬが、2～3週後のものに行つた場合には貧血が生ずる。ラッテの耳、肝、脾より KIK 因子注射前後の血液を採取して比較すると末梢流血中の赤血球は減少するが肝、脾では増加する。等々の事実より KIK 因子による貧血は肝、脾等の網内系組織への赤血球抑留のため、血液分布異常を来す事によるものであらうと、その他藤田⁷⁶⁾ は胃癌患者胃液注射の際剔脾家兎では貧血発生程度の弱い事及び該物質注射により骨髓は傷害されずむしろ赤血球系細胞産生機能の亢進をみた事より、胃液注射により脾にその影響が及びこれより赤血球を直接破壊する物質が生ずるという所謂脾性貧血によるものと結論し、この際二次的に生じた脾性催貧血性物質は直接骨髓を傷害するのではなく末梢血にて赤血球を破壊するのであらうと述べている。以上とはやや趣を異にして、癌による胃組織崩壊のための Castle 内因子の欠乏に原因する貧血なる事も考えられ、この方面では稻田⁷⁷⁾, 別所⁷⁸⁾, 鹿又⁷⁹⁾, 田中⁸⁰⁾, 岡本⁸¹⁾, 竹内⁸²⁾⁸³⁾ 等の多数の支持者がある。

何れにせよ私の実験の結果よりすると、胃癌患者胃液の貧血発生機序には直接骨髓が関与するものとは思われず、やはり岩鶴、藤田等の説く如く網内系組織等骨髓外の何等かの因子が大きな役割を有するものように思われる。

第5章 結 語

癌の中でも日本人に特に多発の傾向にあり、且つ内科的にも最も関係の深い胃癌患者胃液内の毒性物質に就て家兎骨髓体外組織培養を応用し、組織増生機能、偽好酸球機能及び液体培養により赤血球系機能を観察し次の結果を得た。即ち

- 1) 組織増生は胃癌患者胃液添加の場合は対照に比し低下する。
- 2) 偽好酸球遊走速度も大部分胃癌患者胃液添加の場合対照に比し低下する。
- 3) 偽好酸球生体染色は胃癌患者胃液添加に於て対照より早期高度染色、早期褪色の所見を認めた。これは細胞の機能低下によるものと考えられる。
- 4) 液体培養による赤血球数及び血色素量の増減はあまり有意の傾向をみない。
- 5) 以上より胃癌患者胃液の毒性物質は白血球系に対しては直接骨髓に作用してその機能低下を来すものと考えられるが、赤血球系に対しては骨髓に対する直接作用は認められない。

擧筆するに当り終始御懇篤なる御指導、御校閲を賜つた恩師平木教授並びに大藤助教授に深甚の謝意を表します。

(本論文の要旨は第479回岡山医学会通常例会及び第18回日本癌学会総会に於て発表した)

(文 献 後 掲)

Studies on Cancerous Toxic Substance with Bone-Marrow Tissue Culture

Part 2. A study on the toxic substance in the gastric juice of cancer patients

By

Toshio Tanaka

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

With the purpose to study the toxic substance contained in the gastric juice of the patients with gastric cancer the author observed the tissue growth and pseudoeosinophil function by performing rabbit bone-marrow tissue culture and also observed the functions of the erythrocyte series in the fluid medium tissue culture; and obtained the following results:

1. The tissue growth in the rabbit bone-marrow tissue culture loaded with gastric juice from gastric cancer patients is diminished as compared with that of the control.
 2. In the case loaded with the gastric juice of gastric cancer the wandering velocity of pseudoeosinophils is lower in the majority of the cases when compared with the control.
 3. Pseudoeosinophils with vital staining in the case loaded with the gastric juice are stained earlier and deeper and also fade earlier than the control. This fact seems to be due to the diminution of functions of cells.
 4. There is no significant trend in the fluctuations of the erythrocyte counts and Hb content in the tissue culture by fluid medium.
 5. From these findings it is assumed that the toxic substance of gastric juice from gastric cancer acts directly on the bone marrow and thus decreases the leucocyte functions but for the erythrocyte series it has no direct action on the bone marrow.
-