

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 3 編

クロロキンの担腫瘍動物鉄代謝に及ぼす影響について

(本論文要旨は第21回日本癌学会総会に於いて発表した)

岡山大学医学部平木内科(主任:平木 潔教授)

副 手 小 谷 秀 成

〔昭和40年6月26日受稿〕

内 容 目 次

第1章 緒言	
第2章 正常マウスの鉄代謝に及ぼすクロロキンの影響について。	
第1節 実験方法	
第2節 実験成績	
第3節 小括	
第3章 Bashford 癌マウスの鉄代謝に及ぼすクロロキンの影響について。	
第1節 実験方法	
第2節 実験成績	
第3節 小括	
第4章 Brown-Pearce 癌家兎の鉄代謝に及ぼす	

クロロキンの影響について。

第1節 実験方法	
第2節 実験成績	
第3節 小括	
第5章 Ehrlich 癌マウスの鉄代謝に及ぼすクロロキンの影響について。	
第1節 実験方法	
第2節 実験成績	
第3節 小括	
第6章 総括並びに考按	
第7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变化として鉄代謝の異常が知られているが、これらに及ぼすクロロキンの影響については既に第2編において鉄代謝とも密接な関連を有する肝カタラーゼ活性度の問題をとりあげ追求した。そこで本編では諸種担癌動物を用いて、その鉄代謝特に貯蔵鉄に及ぼすクロロキンの影響について検索する。周知の如く、担癌生体では腫瘍が諸臓器に対して直接機械的障害を来さないのに腫瘍発育と共に全身状態は悪化し、或期間の後、所謂腫瘍死すると云う一種の全身中毒的な不可解な現象が起ることが一般に認められている。そしてこれらの問題については、現在までに多くの人々により研究されているが、特に悪性腫瘍の際の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、又血清鉄の減少を伴う事²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾等の生化学的变化が一様に認められているが、これら一連の鉄代謝に繋がる問題として、腫瘍組織及び諸臓器

の鉄に対する態度が前述の血色素、血清鉄、肝カタラーゼ活性度の低下の原因と関連して悪性腫瘍の鉄代謝の中核をなすものと考えられる。悪性腫瘍における腫瘍及び臓器の貯蔵鉄の消長についての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については増加の傾向が認められ、又臓器のそれについても肝、脾には増量が認められている⁶⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾、教室木村らは悪性腫瘍の鉄代謝に関する一連の実験を行ない、吸収された鉄は腫瘍、肝、脾に集まり骨髄、腸粘膜、血清には鉄欠乏状態を招来するという利用過程の変化が起ることを窺っている¹¹⁾¹²⁾。又更に腫瘍の発育と共に鉄は腫瘍組織に増加すること及び臓器にも一時減少することもあるが、やがて次第に増加する傾向がある等を認めている¹³⁾。

著者は第1編に述べた如く、クロロキンは担癌動物の延命効果及び腫瘍の発育抑制を来すことに注目し、同時にその抗腫瘍性の効果判定の一つの有力な手段として、前記の様な担癌生体の異常な鉄代謝、特に臓器鉄の変化に対して線維芽細胞抑制剤クロロキンは如何なる影響を及ぼすかを検索する為に以下

の様な実験を行なつた。

第2章 正常マウスの鉄代謝に及ぼすクロロキンの影響について

生体における鉄は血色素の構成成分として、又カタラーゼ、チトクローム等の重要な呼吸酵素の主要素として、更に臓器内に貯蔵される潜在成分として極めて大切なものであることは既に先人により明らかにされている¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾。

さて、クロロキンの担癌生体に及ぼす影響を検索するに際し、先づ正常動物における鉄代謝に対し、生体作用として如何なる変化を及ぼすか、特に貯蔵鉄における影響を追求することは薬理学的立場よりも必要と考えられ、以下の様に正常マウスを使用し実験を行なつた。

第1節 実験方法

使用動物としては、Strong A 系雄性マウス(体重20g前後)を実験に供した。実験群には磷酸クロロキン 25mg/kg (10mg/cc)を1日1回腹腔内投与を行ない乍ら、1群5匹として1週間、2週間、3週間目に夫々断頭瀉血致死せしめて、臓器をとり出し、肝、脾及び腎等の各臓器の総非ヘミン鉄量を測定した。なお対照としては正常マウスの臓器について同様定量した。

非ヘミン鉄測定方法は Brückmann Zondeck の方法¹⁷⁾に準拠して行なつた。即ち瀉血致死せしめて、可及的血液を駆逐した臓器を速やかに秤量し(湿性重量)、その 300mg を採取する。次に4%ピロ磷酸ソーダ及び10%三塩化醋酸の等量混合液 4cc 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。しかる後 100°C 30分間加温~放冷後3000回転10分間遠沈する。上清は 25cc 目盛試験管に移す。沈渣を更に上記等量混合液 4cc で2回洗滌遠沈し、上清は上記試験管に移す。次に Phenolphthalein 1滴を指示薬とし、28%アンモニヤ水で中性となし、pH 4.0 の醋酸緩衝液 3cc を加える。そしてチオグリコール酸1滴を加え 0.1% O-phenanthroline 水溶液 1cc で発色せしめた後、再蒸溜水を加え 25cc となし 100°C 3分間加温する。放冷後フィルターは Klett Mfg. Co. 54 (520~580 μ)を用いてクレット光電光度計で比色し、吸光度を求める。最後に鉄標準液を使用して予め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2節 実験成績

正常マウスの肝、脾及び腎の非ヘミン鉄量は表(1)に示す如くマウス5匹の平均値は肝 58.47 (49.57/g)、脾 16.77 (144.47/g)、腎 18.8 (62.97/g)であり、肝では圧倒的に大量認められた。これに対して磷酸クロロキン投与のマウスは1週間投与群で肝 63.37 (63.97/g)脾 16.67 (118.87/g)、腎 17.57 (55.87/g)、が示され、無処置マウスに比し総非ヘミン鉄は肝で8.3%増加、脾で0.6%、腎で7%の減少を認めた。次にクロロキン2週間投与群では肝 61.57 (65.47/g)、脾 16.87 (113.7/g)、腎 17.67 (67.17/g) が示され、無処置マウスに比し、総非ヘミン鉄は肝で5.3%増加、脾で増減なく、腎で16.4%の減少が認められた。更に3週間投与群では肝 58.77 (58.17/g)、脾 15.27 (108.67/g)、腎 17.37 (65.87/g) が示され、無処置マウスに比し総非ヘミン鉄は肝で0.5%増加、脾で9%、腎で8%の減少が認められた。

(表1) 磷酸クロロキン連続適用マウスの臓器中非ヘミン鉄量の消長

(Strong A 系 ♂ マウス・25mg/kg 腹腔内投与)

臓器	肝	脾	腎
対照値	58.47	16.77	18.87
	(100%)	(100%)	(100%)
投与日数	49.57/g	144.47/g	62.97/g
一週間	63.37	16.67	17.57
	(108.3%)	(99.4%)	(93.0%)
	63.97/g	118.87/g	55.87/g
二週間	61.57	16.87	17.67
	(105.3%)	(100.5%)	(93.6%)
	65.47/g	113.07/g	67.17/g
三週間	58.77	15.27	17.37
	(100.5%)	(91.0%)	(92.0%)
	58.17/g	108.67/g	65.87/g

第3節 小括

クロロキンの正常マウスの肝、脾及び腎等の臓器非ヘミン鉄量に及ぼす影響を1~3週間連続適用の群別にそれぞれ検索した結果は、臓器別に見ると、肝において1~2週間でやや増加の傾向を、脾で3週間でやや減少を、腎では終始やや減少の傾向を認めた。投与日数より見て諸臓器の非ヘミン鉄の消長に特に顕著な傾向は認められず、正常マウスの鉄代謝上にクロロキンは大きな変動をもたらすものとは

認められない。

第3章 Bashford 癌マウスの鉄代謝に及ぼすクロロキンの影響について

第1章においてクロロキンの正常マウスの鉄代謝に及ぼす影響について述べたが、次に担癌動物—Bashford 癌マウスの鉄代謝、特に貯蔵鉄に及ぼすクロロキンの影響について検索する。緒言でも述べた如く、一般に担癌生体においては腫瘍の発育と共に腫瘍に鉄は増加し、又臓器についても次第に増加する傾向が認められている。著者は第一編においてクロロキンに腫瘍発育の抑制、延命効果等の抗腫瘍性のあることを認めたが、更にその効果判定の1つの指標として、前述の如き担癌生体の鉄代謝上に如何なる影響を及ぼすかについて、クロロキン使用のBashford 癌マウスの腫瘍及び臓器の鉄量の変動を

検索した。

第1節 実験方法

実験動物には Strong A 系雄性 マウス (体重 20g 前後) の背部皮下に Bashford 癌を移植したものを実験に供した。飼料はオリエンタル固型飼料及び水道水を使用した。投与方法は移植後24時間目より磷酸クロロキン 25mg/kg を毎日1回腹腔内投与を行ない対照群には蒸溜水腹腔内投与を行ない乍ら、1群4匹として1週間目、2週間目、及び3週間目に各々断頭瀉血致死せしめて腫瘍、肝、脾及び腎の組織非ヘミン鉄量を測定した。非ヘミン鉄測定法は第1章第2節で述べた方法によつた。

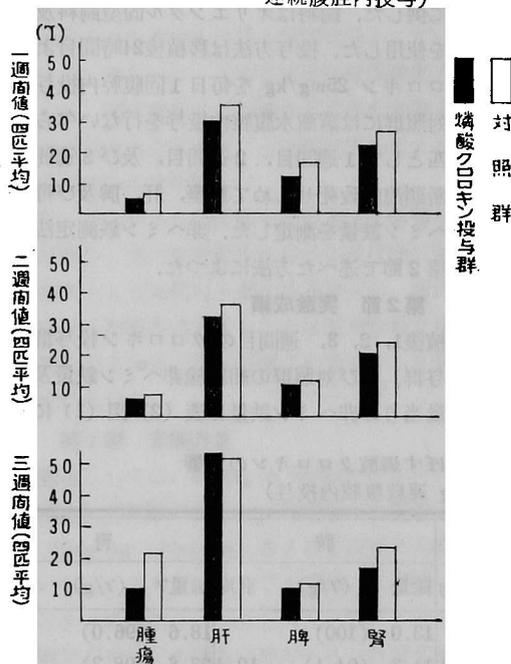
第2節 実験成績

移植後1, 2, 3, 週間目のクロロキン投与群 (以下投与群) 及び対照群の組織総非ヘミン鉄量及び単位重量当りの非ヘミン鉄量は表 (2) 図 (1) に示す

(表2) Bashford 癌マウスの鉄代謝に及ぼす磷酸クロロキンの影響 (Strong A 系 ♂ マウス・25 mg/kg 連続腹腔内投与)

投与例	日数	腫瘍		肝		脾		腎		
		総量γ	(γ/g)	平均	総量γ	(γ/g)	平均	総量γ	(γ/g)	平均
磷酸クロロキン腹腔内投与群	一週間	1	5.0 (125.0)		24.4 (34.1)		13.0 (100)		18.6 (96.0)	
		2	7.0 (212.1)	5.4	24.5 (39.6)	30.1	11.3 (94.1)	12.4	23.6 (98.3)	21.8
		3	5.0 (50)	(108.8)	26.3 (37.9)	(42.4)	12.0 (24.0)	(159.5)	24.0 (109.3)	(102.1)
		4	4.8 (48.0)		45.1 (57.8)		14.3 (20.4)		21.0 (105.0)	
	二週間	1	5.3 (106.0)		26.8 (46.3)		9.3 (84.5)		16.0 (61.4)	
		2	6.0 (82.2)	5.9	22.5 (44.2)	32.0	8.3 (69.1)	10.2	20.2 (56.5)	19.9
		3	5.8 (64.4)	(117.1)	48.4 (39.0)	(40.5)	15.5 (96.8)	(78.8)	25.0 (59.5)	(56.6)
		4	6.5 (216.0)		30.5 (32.5)		7.8 (65.0)		18.6 (48.9)	
	三週間	1	4.8 (150.0)		88.7 (73.3)		7.8 (48.7)		16.6 (31.9)	
		2	7.5 (112.7)	10.7	58.5 (56.8)	52.8	12.0 (85.7)	10.0	18.6 (48.9)	16.4
		3	17.0 (35.4)	(86.6)	25.1 (42.6)	(53.3)	11.5 (95.8)	(72.2)	13.0 (40.6)	(45.0)
		4	13.5 (48.2)		38.9 (40.5)		8.8 (58.6)		17.6 (58.6)	
蒸溜水腹腔内投与群	一週間	1	6.0 (150.0)		34.1 (39.6)		14.8 (98.7)		29.6 (113.8)	
		2	6.5 (81.3)	6.7	43.2 (50.3)	35.9	18.0 (150.0)	16.7	27.0 (75.0)	26.9
		3	6.3 (125.0)	(112.1)	28.6 (32.2)	(44.5)	17.0 (100)	(122.4)	25.0 (125.0)	(105.4)
		4	8.0 (92.1)		37.6 (45.8)		17.0 (141.0)		26.0 (108.0)	
	二週間	1	9.0 (42.0)		31.8 (61.1)		13.0 (72.0)		25.0 (96.1)	
		2	5.5 (177.3)	6.9	34.8 (39.5)	36.8	10.0 (83.3)	11.6	25.0 (59.5)	23.7
		3	6.3 (63.0)	(88.9)	45.7 (52.0)	(48.8)	14.3 (119.1)	(90.1)	24.0 (75.0)	(74.0)
		4	7.0 (73.6)		35.3 (42.5)		9.0 (90.0)		21.0 (65.6)	
	三週間	1	9.0 (25.7)		74.3 (85.4)		13.3 (55.4)		22.0 (52.4)	
		2	5.3 (135.9)	21.9	58.6 (45.8)	51.9	9.5 (67.8)	11.0	22.6 (53.8)	23.4
		3	33.5 (32.5)	(69.8)	33.9 (40.4)	(56.3)	11.5 (67.6)	(66.5)	25.0 (50.0)	(56.7)
		4	40.0 (85.1)		40.7 (53.6)		9.8 (75.4)		24.0 (70.6)	

(図1) Bashford 癌マウスの鉄代謝におよぼす燐酸クロロキンの影響〔総非ヘミン鉄量〕
(Strong A 系♂マウス・25mg/kg
連続腹腔内投与)



如くである。移植後1週間目についてみると、投与群では腫瘍組織 5.47 (108.87/g) 肝 30.17 (42.47/g), 脾 12.47 (159.57/g), 及び腎 21.87 (102.17/g) が示され、対照群の腫瘍組織 6.77 (112.17/g), 肝 35.97 (44.57/g), 脾 16.77 (122.47/g), 腎 26.97 (105.87/g) に比し総量において各々腫瘍組織で 19.4%, 肝で16.1%, 脾で28.8%, 及び腎で 19.0% の減少を認めた。移植後2週間目について見ると投与群では腫瘍組織 5.97 (117.17/g), 肝 32.7 (40.57/g), 脾 10.7 (78.87/g) 及び腎 19.97 (56.67/g) が示され、対照群の腫瘍組織 6.97 (88.97/g), 肝 36.87 (48.87/g), 脾 11.67 (90.17/g), 及び腎 23.77 (74.07/g) に比して総量において各々腫瘍組織で14.5%, 肝で13.1%, 脾で12.1%, 及び腎で 16.2% の減少を認めた。移植後3週間目についてみると、投与群では腫瘍組織 10.77 (86.67/g), 肝 52.87 (53.37/g), 脾 10.07 (72.27/g), 及び腎 16.47 (45.77/g) が示され、対照群の腫瘍組織 21.97 (69.87/g), 肝 51.97 (56.37/g), 脾 11.07 (66.57/g), 及び腎 23.47 (56.77/g) に比し総量において各々腫瘍組織で51.2%の減少, 肝で8.3%の増加, 脾で 1.9%の減少, 及び腎で30%の減少を認めた。

第3節 小 括

燐酸クロロキン 25mg/kg 連日腹腔内投与を行なった Bashford 癌マウスの移植後1, 2, 3週目の腫瘍及び臓器の非ヘミン鉄量は、臓器総量において3週間目の肝を除いては殆んどの場合対照よりも低値を示し、腫瘍組織においても単位重量当りでは少々増加傾向にあるが、総量において明らかに減少傾向が示された。

第4章 Brown-Pearce 癌家兎の鉄代謝に及ぼすクロロキンの影響について

第一編において一般にクロロキンはBrown-Pearce 癌家兎に対して抗腫瘍性を有するが、腹水の貯溜を来すような悪性度のより増加したものに対しては顕著な延命効果が認められないことを述べた。さて第2章においては担癌動物のうち、クロロキンにより特に著しい効果の認められた Bashford 癌マウスについて、その鉄代謝上の変動を抗腫瘍性を検討する立場より追求したが、同じ目的から本章では生物学的な観察より前述のような態度を示す Brown-Pearce 癌家兎について、その鉄代謝に及ぼすクロロキンの影響を検索する。

第1節 実験方法

実験動物には白色家兎 (2kg 前後雄性) の片側睾丸に Brown-Pearce 癌 (岡大病源保存のもの) を移植したものを実験に供した。飼料は「卵の花」を使用した。投与方法は移植後24時間目より1日1回燐酸クロロキン 10mg/kg の静脈内投与を行ない、対照群には蒸溜水の静脈内投与を行ない乍ら、1群 6例として2週間後に瀉血致死せしめて、腫瘍、肝、脾、及び腎の非ヘミン鉄量を測定した。非ヘミン鉄の測定法は第1章第2節で述べた方法によつた。

第2節 実験成績

非ヘミン鉄量はクロロキン投与群で睾丸腫瘍組織 262.87 (22.97/g), 肝 4060.97 (69.27/g), 脾 414.47 (123.57/g), 及び腎 389.77 (31.47/g) が示され、対照群の腫瘍組織 382.12 (21.77/g), 肝 6061.37 (90.27/g), 脾 439.07 (169.67/g), 及び腎 448.87 (33.57/g) に比し全量において各々腫瘍組織で31.3%, 肝で33.1%, 脾で5.6%, 及び腎で 13.3% の減少を示したが、単位重量当りでは腫瘍組織においてやや増加の傾向が示された。(表3, 図2)

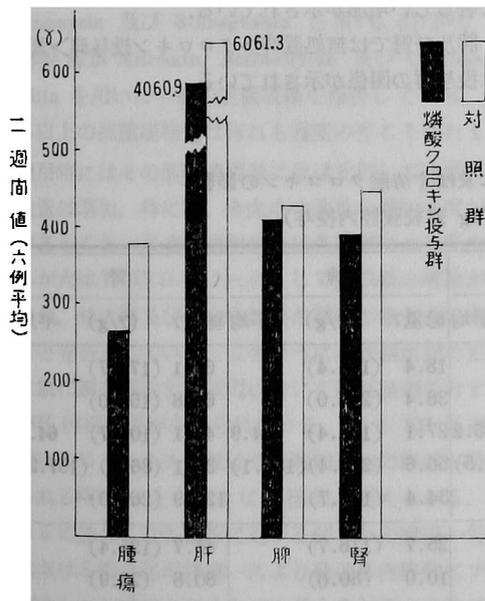
第3節 小 括

燐酸クロロキン 10mg/kg/day 静脈内投与を行な

(表3) Brown-Pearce 癌家兔の鉄代謝に及ぼす磷酸クロロキンの影響
(色白♂家兔・10mg/kg 連続静脈内投与)

	家兔番号	腫瘍			肝			脾			腎		
		総量γ	(γ/g)	平均	総量γ	(γ/g)	平均	総量γ	(γ/g)	平均	総量γ	(γ/g)	平均
磷酸クロロキン投与群	72	304.5	(17.5)		4471.4	(66.2)		522.9	(171.0)		408.0	(27.4)	
	74	314.9	(15.6)		2298.4	(58.3)		351.2	(152.7)		345.0	(34.5)	
	76	250.5	(28.9)	262.8	4355.0	(8.8)	4060.9	398.4	(126.8)	411.4	382.6	(28.2)	389.7
	78	204.1	(31.6)	(22.9)	5365.0	(92.5)	69.2)	411.7	(130.7)	(123.5)	480.5	(31.0)	(31.4)
	80	376.7	(26.2)		4155	(83.1)		432.3	(130.6)		439.4	(33.8)	
	82	126.0	(18.0)		3220	(46.0)		370.2	(131.2)		361.8	(33.5)	
対照群	71	487.3	(26.2)		3423.6	(63.4)		450.2	(160.8)		350.7	(30.5)	
	73	462.5	(20.2)		6392.0	(94.0)		459.7	(148.3)		397.3	(30.8)	
	75	234.5	(18.6)	382.1	4185.0	(55.8)	6061.3	523.0	(145.3)	439.0	464.7	(32.5)	448.8
	77	486.0	(27.0)	(21.7)	10110.0	(168.5)	(90.1)	568.1	(212.0)	(169.0)	529.7	(32.5)	(33.5)
	79	283.6	(18.3)		3500	(62.5)		441.4	(214.3)		428.3	(36.3)	
	81	339.3	(20.2)		8757	(97.3)		191.8	(137.0)		522.4	(38.7)	

(図2) Brown-Pearce 癌家兔の鉄代謝におよぼす磷酸クロロキンの影響 [総非ヘミン鉄量]
(白色♂家兔・10mg/kg 連続静脈内投与)



つた Brown-Pearce 癌家兔 (移植後 2 週間) の腫瘍及び臓器の非ヘミン鉄量は, Bashford 癌マウスにおけると同様, 腫瘍組織において単位重量当り少々増加がみられた他は総量, 単位重量当りとも減少の傾向が示された。

第5章 Ehrlich 腹水癌マウスの鉄代謝に及ぼすクロロキンの影響について

クロロキンは Ehrlich 癌マウスに対して, 腹水貯溜及び腫瘍細胞の増殖を抑制するが, 延命には著るしい効果を示さないことを既に第1編で述べたが, 本章では更に前述の Bashford 癌マウス及び Broun-Pearce 癌家兔と同様, Ehrlich 癌マウスについて, その鉄代謝, 特に臓器非ヘミン鉄にクロロキンは如何なる影響を及ぼすかについて抗腫瘍性を検討する立場より追求した。なお Ehrlich 癌マウスの様に腹水内への出血がみられるものでは肝非ヘミン鉄は却つて増加致すことが報告されているが¹³⁾ クロロキン投与がこの点に関して如何なる変化をもたらすかについても述べる。

第1節 実験方法

実験動物には Strong A 系雄性マウス (体重 20g 前後) の腹腔内に移植後 10 日目の Ehrlich 癌マウス (岡山大癌源保存) の腹水 0.1cc を移植したものを実験に供した。飼料はオリエンタル固型飼料及び水道水を使用した。投与方法は移植後 24 時間目より磷酸クロロキン 25mg/kg を毎日 1 回腹腔内投与を行ない, 対照として蒸留水腹腔内投与群及び無処置群とに分ち, 各々 1 群 5 匹として, 斃死時における腹水, 肝, 脾, 及び腎の非ヘミン鉄量を測定した。非ヘミン鉄の測定法は第1章第2節で述べた方法によつた。

第2節 実験成績

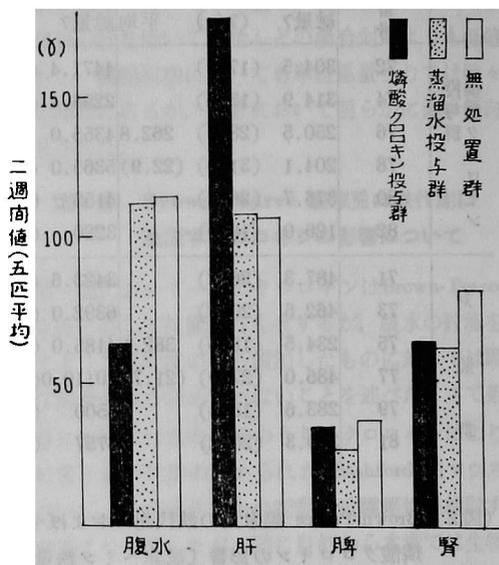
非ヘミン鉄量はクロロキン投与群で腹水 63.4γ (7.6γ/cc), 肝176.2γ(182.5γ/g), 脾34.9γ(189.1γ/g), 及び腎 64.8γ (157.2γ/g) が示されたのに対し, 無処置群では腹水114.8γ(17.5γ/cc), 肝107.3γ (91.7γ/g), 脾 36.9γ (162.9γ/g), 及び腎82.9γ (198.6γ/g) が示され, 又蒸溜水投与群では腹水 112.1γ (12.7γ/cc), 肝 108.1γ (125.2γ/g), 脾 26.2γ (155.5γ/g), 及び腎 62.3γ (160.4γ/g) が示された。即ち総非ヘミン鉄量においてクロロキン投与群は無処置群に比し, 腹水で44.8%, 脾で5.5%, 腎で21.9%の減少が認められたが, 肝では逆に65.1%の増加が認められ, 又蒸溜水投与群に比しては腹水で42.6%の減少が示されたが, 肝で62.9%, 脾で33.2%及び腎で2.0%の増加が認められた。(表4, 図3)

第3節 小 括

磷酸クロロキン 25mg/kg/day 腹腔内投与を行なった Ehrlich 癌マウスの腹水中及び臓器の非ヘミン鉄量を無処置群及び蒸溜水投与群のそれと比較すると, 先づ腹水では無処置群≧蒸溜水投与群>クロロキン投与群となつておりクロロキン投与群では著明な減少を示している。

肝ではクロロキン投与群>無処置群≧蒸溜水投与

(図3) Ehrlich 腹水癌マウスの鉄代謝に及ぼす磷酸クロロキンの影響 [総非ヘミン鉄量] (Strong A 系δマウス・25mg/kg 連続腹腔内投与)



群となり腹水にみられるとは逆にクロロキン投与群で著しい増加が示されている。

脾及び腎では無処置群>クロロキン投与群>蒸溜水投与群の関係が示されている。

(表4) Ehrlich 腹水癌マウスの鉄代謝に及ぼす磷酸クロロキンの影響 (Strong A 系δマウス・25mg/kg 連続腹腔内投与)

	マ番号	腹 水			肝			脾			腎		
		総量γ	(γ/g)	平均	総量γ	(γ/g)	平均	総量γ	(γ/g)	平均	総量γ	(γ/g)	平均
磷酸投与群 クロロキ	25	39.2	(6.5)		253.9	(249.0)		18.4	(173.4)		69.1	(177.7)	
	26	82.0	(10.0)		194.9	(263.4)		38.4	(214.0)		64.8	(150.0)	
	38	109.8	(10.9)	63.4	40.3	(46.0)	176.2	27.1	(193.4)	34.9	43.1	(102.7)	64.8
	85	26.0	(4.4)	(7.6)	193.2	(162.0)	(182.5)	56.6	(257.4)	(189.1)	32.1	(86.7)	(157.2)
	87	60.3	(6.5)		119.1	(192.0)		34.4	(107.7)		128.9	(269.0)	
蒸溜水投与群	22	76.8	(11.4)		195.5	(208.0)		25.7	(116.7)		45.7	(125.4)	
	23	96.7	(9.9)		40.0	(48.0)		10.0	(50.0)		80.8	(28.9)	
	35	72.6	(11.2)	112.1	123.9	(106.0)	108.1	24.9	(155.4)	26.2	37.0	(102.7)	62.3
	89	110.3	(9.2)	(12.7)	96.0	(171.3)	(125.2)	23.9	(195.4)	(155.5)	97.2	(135.0)	(160.4)
	94	202.4	(22.0)		85.4	(92.8)		46.8	(260.0)		51.0	(150.0)	
無処置群	4	92.2	(11.2)		59.3	(64.7)		19.2	(40.0)		47.2	(118.0)	
	57	101.9	(15.7)		55.2	(52.0)		40.2	(175.6)		74.0	(238.7)	
	65	121.7	(24.4)	114.8	121.8	(70.0)	107.3	44.1	(245.4)	36.9	83.4	(166.7)	82.9
	73	164.0	(17.4)	(17.5)	167.7	(118.0)	(91.7)	37.8	(122.0)	(162.9)	(—)	(198.6)	
	96	93.7	(18.7)		136.0	(154.0)		43.6	(256.7)		127.3	(272.0)	

第6章 総括並びに考按

悪性腫瘍に対する化学療法として最近種々の薬剤が使用され、従つてその治療効果及び薬剤による対生体作用についても色々な角度より検索されている。第1編に於いて述べた如く、クロロキンは担腫瘍動物の延命及び腫瘍発育抑制効果が認められたが、本編では同時に生化学的に密接な関係ありと思われる鉄代謝上にクロロキンは如何なる影響を及ぼすかについて正常マウス、及び担腫瘍動物の臓器鉄の変動を中心に検索した結果以上の成績を得た。

いまそれらを総括し考按を加えることとする。

i) 正常マウスの鉄代謝に及ぼすクロロキンの影響について

まず正常マウスの臓器(肝、脾、腎)の組織非ヘミン鉄量を検討した結果、総非ヘミン鉄量については肝>腎>脾の順に、単位重量当りでは脾>腎>肝の順に大であり大略先人の報告⁸⁾⁹⁾と一致する。さて抗腫瘍性物質が正常動物の鉄代謝—臓器鉄に対生体作用として如何なる影響を及ぼすかについて、既に石川²⁰⁾が Carcinophyllin, Sarkomycin, Nitromin, Actinomycin 及び 8-Azaguanin を用い、田口²¹⁾、畠山²²⁾等が Nitromin, Actinomycin 及び Carcinophyllin を用いた一連の実験成績を報告している。即ち以上の抗腫瘍物質は何れも程度の差こそあれ1回適用時にはその薬物適用量にほぼ比例して諸臓器の鉄量は増加、特に肝、全血中の鉄量の増加の度が大きいこと、又連続適用例では各薬剤により多少異なるが大体7~13日をピーク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きいこと等を述べている。このように所謂制癌剤の正常な鉄代謝を障碍する原因については制癌剤の有するSH 障碍作用があげられている。即ちSH 障碍物質によりフェリチン鉄はその利用型への移行が阻止される²³⁾²⁴⁾ことが大きな原因だと考えられる。加うるに恐らく造血機能に対する何らかの障碍—骨髓における鉄の利用障碍—により鉄の体内移動にアンバランスが惹起されるものと考えられる。これに対してクロロキン投与のマウスでは実験成績の示す如く連続適用を行なつても臓器鉄量に殆んど変動を及ぼさないことが判明し、クロロキンは生体の鉄利用に関して何等障碍を及ぼさないことを知った。従来の所謂制癌剤に対するクロロキンのかかる相違点は抗腫瘍物質の使用上興味ある問題と思われる。

ii) 担癌生体の鉄代謝に及ぼすクロロキンの影響について

緒言でも述べたように担癌生体においては貧血、血色素低下、血清鉄減少等鉄代謝上著明な変動が認められるが、これらに密接な関連を有する問題として特に腫瘍組織及び臓器組織における鉄の態度が追求されている。即ち悪性腫瘍患者あるいは担癌動物を用いた実験が諸家により報告されているが、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⁶⁾⁷⁾⁸⁾、又臓器のそれについても悪性腫瘍患者の肝、脾には増量が認められている。⁹⁾¹⁰⁾木村²⁵⁾らは癌患者血清注射家兎における観察でも肝、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ことを認めている。そこで更に諸種担癌動物を用いてその腫瘍及び臓器の貯蔵鉄の変動を追求した結果、何れも腫瘍組織で鉄の蓄積されること、そして肝脾等の臓器では鉄は一時減少することもあるが、やがて増加すること等を認めている¹³⁾。即ち担癌生体では腫瘍そのものの生体に及ぼす影響として鉄の移動が起り、臓器より腫瘍組織に鉄は運搬されるが、やがて腫瘍の発育程度に関連して、臓器の鉄に対する親和性が増強したのではないかと推測され、特に肝、脾の鉄抑留は腫瘍の鉄抑留程度に応じて作用していると考えられている。そしてこのような腫瘍、臓器における鉄の蓄積が担癌生体に鉄欠乏状態を惹起するものと思われる。

さてかかる異常な鉄代謝を営む担癌生体にクロロキンを投与した場合、それに如何なる変動を及ぼすかについてその抗腫瘍性を検討する目的で追求を行なつたが、まず Bashford 癌マウスではクロロキンの使用により腫瘍の発育の抑制が示された場合の腫瘍及の臓器の組織総非ヘミン鉄量の消長は、1~2週間目において腫瘍、肝、脾、腎において可成りの減少が3週間目において腫瘍で顕著な減少傾向を示されたが、肝では逆に軽度の増加が認められた。即ちクロロキン投与により腫瘍組織の総非ヘミン鉄量は何れも減少傾向が示され、特に3週間という長期投与の場合その減少の度が著しく認められた。又臓器においても3週間目の肝の如く、軽度に増加する場合も認められたが、全般的には減少の傾向が示された。次に Brown-Pearce 癌家兎にクロロキンを投与した場合、腫瘍、臓器の総非ヘミン鉄量は腫瘍、肝、脾、腎何れも減少が特に腫瘍、肝において著しい減少傾向が示され、Bashford 癌マウスの場合とほぼ同様の傾向が認められた。これらに対して

Ehrlich 癌マウスでは腹水で著明な減少が示されたが、肝では逆に可成りの増加が認められた。即ち以上のように *Bashford* 癌マウス、*Brown-Pearce* 癌家兎などクロロキンにより延命、腫瘍発育の抑制が示されたものにおいては、その異常な鉄代謝特に腫瘍及び臓器における鉄の蓄積傾向に対して、クロロキンはその腫瘍、臓器における鉄の蓄積を抑制する作用を有していることが判明し、鉄代謝の面からも抗腫瘍性が窺われた。しかし比較的長期投与の *Bashford* 癌マウスにおいて腫瘍組織の鉄量の著しい減少にも抱らず肝で逆にやや増加することが示されたこと、及び Ehrlich 癌マウスの組織総非ヘミン鉄量で腹水での減少に対して肝では逆に可成りの増加の示されたこと等は前述の担癌生体における腫瘍臓器の鉄に対する態度—臓器における鉄の移動は腫瘍の鉄抑留程度に応じて作用している—と考え合せ、クロロキンの鉄代謝に及ぼす影響、なかでも腫瘍及び臓器の鉄量の消長と本剤の抗腫瘍性とは密接な関連を有するものと考えられる。又延命効果の示されなかつた Ehrlich 癌マウスでもクロロキン投与により腹水の鉄抑留が抑制されるという改善像が示されたことはかかる担癌生体においても既に鉄代謝上には抗腫瘍性を示しているものとして注目すべきものがある。

文

- 1) Brahn, B.: Sitzber. Kögl. Preuss. Akad. Wiss. 478, 1916.
- 2) Heilmeyr, L. u. Plotner, K.: Das Serumeisen und die Eisenmangel Krht. gusta. Fischer. in Jena. 1937.
- 3) Heilmeyer, L.: Med. Welt. Nr., 4: 138, 1938.
- 4) 川俣健二他: 外科の領域, 4: 503, 昭31.
- 5) 新島 佐: 日本外科学会誌, 58: 161, 1957.
- 6) 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.)
- 7) Price, V. E. & Greenfield, R. E.: Abstr. 128th Meeting Am. Chem. Soc., Minneapolis, P. 70C, 1955. (大橋: 日本臨床, 19: 347, 1961 より引用)
- 8) 山口寿他: 日本癌学会記事(癌49巻附録) 111, 1959.

兎に角以上の様にクロロキンには担癌生体の延命、腫瘍の発育抑制とあいまつて、その鉄代謝上にも著しい好影響が示されていることは抗腫瘍剤としての効果判定上興味ある問題である。

第7章 結 論

腫瘍の発育抑制を示す線維芽細胞抑制剤クロロキンは正常動物及び担腫瘍動物の鉄代謝、特に貯蔵鉄に対して如何なる影響を及ぼすかはついて検索し、以下に示す如き結果を得た。

- 1) 正常マウスでは諸臓器の非ヘミン鉄の変動は殆んど認められず、正常マウスの鉄代謝上には大きな影響を与えないと思われた。
- 2) 担腫瘍動物では腫瘍の発育抑制の示される *Bashford* 癌マウス、*Brown-Pearce* 癌家兎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が、腫瘍の発育抑制や延命効果の示されない Ehrlich 癌マウスでも腹水における鉄の減少傾向等の変動が認められた。
- 3) 以上により線維芽細胞抑制剤クロロキンは鉄代謝の面からも抗腫瘍性を有することが窺われた。

擧筆するに当り御指導と御校閲を賜りたる恩師平木潔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深謝致します。

献

- 9) Gross, H. et al.: Am. J. Med. Sci., 204: 201, 1942.
- 10) 腰塚 浩: 総合医学, 10: 187, 1953.
- 11) 木村郁郎他: 日本消化機病学会誌, 59: 155, 1962.
- 12) 木村郁郎他: 日本癌学記事, 89, 1960.
- 13) 木村郁郎他: 日本癌学会記事, 167, 1963.
- 14) Contarow & Trumper: Clinical Biochemistry, Saunders Co, 1955.
- 15) Harow: Textbook of Biochemistry, Saunders Co, 1951.
- 16) Laurell: Acta. Physio. Scand., 14, 46, 1947.
- 17) Brückmann, G. & Zondeck, S. G.: An Improved Method for the Determination of Non-Hemin Iron, J. Biol. Chem. 135: 23, 1940.
- 18) 銅 直: 日本医科大学雑誌, 22, 149, 1954.
- 19) 銅 直: 生化学, 25, 385, 1952.
- 20) 石川 隆: 広島医学, 12: 54, 1959.

- 21) 田口 他 : Gann, 47, 422, 1956. 24) 飯島 登 : 臨床病理, 5 : 212, 1957.
22) 島山 他 : Gann, 45, 130, 1954. 25) 木村郁郎他 : 日本癌学会記事 (癌第49巻附録,
23) 飯島 登 : 綜合臨床, 6 : 96, 1957. 115, 1959.)
-

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

Part 3. Effects of Chloroquine on Iron Metabolism of
Animals Bearing Tumors

By

Hidenari KODANI

Department of Internal Medicine Okayama University Medical School

(Director: Prof. Kiyoshi Hiraki)

In experimental animal bearing tumors such as Bashford cancer and Yosida sarcoma, abnormality of iron metabolism was investigated especially in their organ iron.

The results are as follows

1) In normal mice, changes of the non-hemin iron of the organs were scarcely noted by chloroquine administration and it may be thought that the agent does not have any significant influence to the iron metabolism in the normal mice.

2) It tended to show that inhibition of the storage of the non-hemin iron in the tumor tissues or organs of Bashford cancer and Brown-Pearce cancer which were shown the inhibition of the tumor growth. Also a tendency of the decreasing iron content of the ascites in mice bearing Ehrlich cancer which was failed to inhibit the growth of tumor and prolongation of life.

3) It is presumed from these data that chloroquine shows anti-tumor activity in the iron metabolism of the animals bearing tumors.
