

制癌剤の担癌体に及ぼす影響に関する研究

第 4 編

担癌体に対する制癌剤投与時の副作用防止に関する実験的研究

(本研究は文部省科学研究費の補助による)

岡山大学医学部第1外科教室(指導:陣内傳之助教授)

大学院 生 亀 山 英 之

[昭和37年7月18日受稿]

目 次

第1章 緒言ならびに文献	射能の時間的变化
第2章 実験方法	第2節 血清鉄コロイド ^{59}Fe 静注後の各臓器における ^{59}Fe の分布
第1節 実験動物	第3節 血清鉄コロイド ^{59}Fe 静注後の肝非ヘミン鉄
第2節 実験材料	第4節 腫瘍の発育
第3節 実験方法	第4章 総括ならびに考按
第4節 肝臓鉄測定法	第5章 結 論
第3章 実験成績	
第1節 血清鉄コロイド ^{59}Fe 静注後の末梢放	

第1章 緒言ならびに文献

制癌剤の投与は、抗癌抵抗性を低下させ、この低下した時期に腫瘍を移植すれば、むしろ制癌剤が腫瘍の移植、増殖を助長することは当然であるが、これはあくまでも正常動物に制癌剤を投与した場合であつて、担癌動物に与えた場合は、非常な末期でない限り、むしろ延命効果は大である¹⁾。第3編²⁾において、私は正常ラットに Mitomycin C (以下 MC と略す) を投与したり、腫瘍を移植したりすると、網内系機能が低下して鉄代謝障害を起してくるが、担癌ラットに MC を投与すると、腫瘍は縮小するとともに網内系機能は、むしろ改善されて正常に近づくことを血清鉄コロイド ^{59}Fe を用いて明らかにした。

現在の癌の治療法は根治手術が主たるものであることは論をまたぬところであるが、まだ十分な治療成績を挙げえない以上、制癌剤の併用は大いに治療上、意義あるところである。しかし担癌体に制癌剤投与を行なうことが、生体の抵抗を弱め転移前の癌細胞を爆発せしめ、転移を促がすということを報告している諸家も2, 3みられるところである。悪性

腫瘍の治療に際して宿主の抵抗力は、明らかに重要な治療因子となるもので、これが治療の一つの鍵となることはよく知られているところである。すなわち癌のあらゆる治療に際して、この宿主の抵抗力は保護され、さらに助長されるべきものであつて、決して減弱させるべきものではない。この意味から制癌剤投与にあつて最も重要なことは、生体の抵抗力減弱という副作用を防止することである。

第3編²⁾でのべたごとく、吉田肉腫皮下移植ラットに腫瘍移植5日目より MC 500 mcg/kg/day を4日連続投与した群が、腫瘍縮小治療度も大で、また網内系機能も改善され正常に近づくことをのべたが、本編では、さらに網内系機能を亢進させる薬剤を制癌剤と併用投与すれば、生体の抵抗力低下はまぬがれ副作用は防止され、制癌効果も一層あがるのではなかろうかと考え、網内系機能を全身抵抗力の指標として観察し、吉田肉腫皮下移植ラットに MC 500 mcg/kg/day を腫瘍移植後5日目より4日連続投与し、腫瘍移植2日目より副作用防止剤として Pantothenic acid (Pa と略す)、必須アミノ酸製剤 (Moriamin S, MS と略す)、ビタミンB₁₂、ビタミンKなどの薬剤を併用し、これら薬剤の併用が果

して網内系機能を亢進せしめるか、あるいは少なくともその減弱を防止しうるかということを確認めんとし、本編の実験を行なった。

Pa は Williams⁶⁾ により 1933 年酵母の成長因子として発見され、Novelli⁷⁾ により Co-A の一構成成分であることが明らかになった。以後 Pa が生体の代謝機構の中で重要な役割を演ずることが再認識され、Pa 欠乏に関する多くの実験が行なわれた。Giunchi, Fidanza, Scuro, Sorice など⁸⁾ は、Pa 欠乏白ねずみは発育が遅延するとともに、抗体産生能力が低下するのとべているし、Axelrod および Pruzansky⁹⁾ は赤血球およびデフテリア toxoid を抗原として使用し、Pa, ピリドキシン、葉酸の欠乏時にとくに著しく抗体産生能力が低下することをのべている。必須アミノ酸結晶液としては Moriamin S¹⁰⁾ を用いたが、これは肝機能低下などによる蛋白質合成および利用障害がある場合とか、放射線、抗癌剤などに基ずく白血球減少症に非常に有効である。Vitamine B₁₂ は Heller¹¹⁾ によつて網内系機能亢進作用のあることが認められているし、Vitamine K は臨床上重要なビタミンで止血、解毒、抗菌作用などの外、血液凝固因子プロトロンビン形成の促進化、肝臓、骨髓などの実質細胞および網内系細胞に対して機能亢進作用のあることが判明している。

第2章 実験方法

第1節 実験動物

実験動物は健康な 80~100 g の市販ラッテでオリエンタル酵母製の実験用固型飼料 MF および生鮮野菜と水とをもつて飼育した。実験前準備飼育期間は7日以上とした。

第2節 実験材料

1. 担癌動物：実験に使用した悪性腫瘍は、吉田肉腫¹²⁾ で本学癌源研究所より分与されたものである。使用に当つては、ラッテ腹腔内継代移植を行ない、腹腔移植後 5~7 日目の純培養状態にある腹水 5×10^7 Cells/cc を 0.2 cc 実験ラッテ背部皮下に移植し皮下結節型とした。
2. 抗癌剤：投与した抗癌剤は協和醸酵工業株式会社の提供による Mitomycin C で、所要量を滅菌生理食塩水で希釈し、投与はすべて腹腔内注射とした。
3. 放射性血清鉄コロイド：作製法は第3編²⁾ のべたので省略する。でき上つた血清鉄コロイド ⁵⁹Fe (S. ⁵⁹Fe. C. と略す) は、 $Fe \cdots = 0.5 \text{ mg/cc}$, ⁵⁹Fe

$= 2.5 \mu\text{c/cc}$ で、ラッテ 1 匹当り S. ⁵⁹Fe. C. を 2.0 cc 尾静脈より静注した。

4. 併用薬剤：投与した薬剤は Pa (パンカル), MS (必須アミノ酸結晶注射液, 強力モリアミン S-2), V·B₁₂ (フレスミン), V·K (カチーフ) などであつて、MS だけは量が多いため腹腔注射を行ない、他の 3 剤は皮下注射とした。

5. 測定器：放射能測定器および測定法は第3編²⁾ と同様であるので省略する。

第3節 実験方法

80~100 g のラッテ 5 匹を 1 群として、次の 5 群を設けた。

第1群：対照実験として吉田肉腫皮下移植後 5 日目より MC 500 mcg/kg/day を 4 日連続投与し、6 日目に S. ⁵⁹Fe. C. を 2 cc 静注した群。この群は第3編²⁾ の第6群をもつて代用した(対照群)。

第2群：吉田肉腫皮下移植後 2 日目より Pa 4 mg/kg/day を 7 日間連続注射し、移植後 5 日目より MC 500 mcg/kg/day を 4 日連続投与し、9 日目に S. ⁵⁹Fe. C. を 2 cc 静注した群 (Pa 群)。

第3群：吉田肉腫皮下移植後 2 日目より MS 10 cc/kg/day を 7 日間連続注射し、移植後 5 日目より MC 500 mcg/kg/day を 4 日連続投与し、9 日目に S. ⁵⁹Fe. C. を 2 cc 静注した群 (MS 群)。

第4群：吉田肉腫皮下移植後 2 日目より V·B₁₂ 0.67/kg/day を 7 日間連続注射し、移植後 5 日目より MC 500 mcg/kg/day を 4 日連続投与し、9 日目に S. ⁵⁹Fe. C. を 2 cc 静注した群 (V·B₁₂群)。

第5群：吉田肉腫皮下移植後 2 日目より V·K 5 mg/kg/day を 7 日間連続注射し、移植後 5 日目より MC 500 mcg/kg/day を 4 日連続投与し、9 日目に S. ⁵⁹Fe. C. を 2 cc 静注した群 (V·K群)。

以上 5 群について、第3編²⁾ と同様に S. ⁵⁹F. C. 静注後 2, 6, 12, 24, 48, 72 時間の各時間に経時的に日血検定ゼーリー用メランジュールで 0.02 cc の末梢血を採り、この全量を濾紙上に円形にしみこませ、血液スタンプを作り、乾燥後その放射能を Scintillation Counter 普通型で 5 分間測定した。測定後はこの濾紙スタンプで第3編²⁾ と同様に Spot Paper Autoradiography を行つた (写真 1, 2, 3, 4, 5)。また第3編²⁾ と同様に S. ⁵⁹Fe. C. 静注後 72 時間目にラッテを屠殺解剖し、十分瀉血した後、各臓器の 1 g 当りの放射能を Scintillation Counter ウェル型で 1 分間測定した。さらに肝のホモチネートを作り、Bruckmann の吉野変法¹³⁾ によ

り総非ヘミン鉄を、中島法¹⁾により Ferritin 鉄を分画抽出し、両者を同一条件で放射能をウエル型で1分間測定した。また各群とも腫瘍移植4日目より毎日、屠殺日まで腫瘍の大きさをノギスをもつて縦および横径を計測し、この平均値をもつて腫瘍の発育あるいは縮小の度合を示して観察した。

第4節 肝臓鉄測定法

第3編²⁾で詳述したので省略する。

第3章 実験成績

第1節 血清鉄コロイド ⁵⁹Fe 静注後の末梢血放射能の時間的变化

Spot Paper Autoradiograph では、各群のどの症

例の間にも大差はみられなかつた。実験結果を各群別に一括して表示すれば、第1表のごとくである。なおカウント変動量、カウント変動率は第3編²⁾と同様にして求め、カウント変動率の平均値は5%の危険率で求めた。

第1表のごとく、5群とも静注された ⁵⁹Fe は、時間の経過とともに末梢血より減少し、12時間ではほとんど消失しているが、その後は再び末梢血に増加してくる。12時間でのカウント変動率は第1群の対照群 -78.9±9.0% に対し、Pa 群 -82.0±2.7%、MS 群 -81.8±3.0%、V-K 群 -30.8±2.5% で、対照群にくらべ MS 群、V-K 群は大差はな

第1表 S. ⁵⁹Fe. C. 静注後の末梢血放射能の時間的变化 (⁵⁹Fe count/5min/0.02cc)

群 番号	時間	2	6	12	24	48	72
	(カウント)	(カウント)	(%) (変動率)	(%) (")	(%) (")	(%) (")	(%) (")
1	64	653	371 -43.1	189 -71.1	179 -72.6	312 -52.2	470 -28.0
	65	740	302 -59.2	106 -85.7	269 -63.6	388 -47.6	565 -23.6
	66	483	201 -56.3	144 -70.2	167 -65.4	344 -28.8	397 -17.8
	67	817	426 -47.9	168 -79.4	156 -80.9	417 -49.0	415 -49.2
	68	898	466 -48.1	108 -88.0	189 -79.0	448 -50.1	577 -35.7
	平均			-50.9±7.8	-78.9±9.0	-72.3±8.9	-45.5±11.2
2	70	860	429 -50.1	121 -85.9	228 -73.5	509 -40.8	598 -30.5
	71	839	400 -52.3	165 -80.3	253 -69.9	509 -39.3	645 -23.1
	72	783	337 -56.9	146 -81.3	191 -75.6	417 -46.7	552 -29.5
	73	902	471 -47.8	181 -79.9	304 -77.4	555 -38.5	628 -30.8
	74	854	431 -49.5	149 -82.6	246 -71.2	501 -41.3	610 -28.6
平均			-51.3±4.0	-82.0±2.7	-73.5±2.7	-41.5±2.0	-28.5±9.9
3	75	793	325 -59.0	116 -85.4	225 -71.6	397 -50.0	556 -29.9
	76	864	384 -55.6	185 -78.6	246 -71.5	421 -51.3	550 -36.4
	77	655	300 -54.3	119 -81.9	205 -68.8	315 -51.9	491 -25.0
	78	927	573 -49.0	161 -82.6	252 -72.8	358 -49.7	644 -30.5
	79	819	391 -52.3	158 -80.7	218 -73.4	384 -53.1	578 -29.5
平均			-54.0±4.3	-81.8±3.0	-71.6±2.2	-51.2±1.7	-30.3±5.0

4	80	651	331 -49.1	105 -83.9	187 -71.3	316 -51.5	488 -25.0
	81	834	398 -52.3	155 -81.4	229 -72.6	441 -47.1	556 -33.4
	82	927	446 -51.9	192 -79.3	292 -68.5	648 -30.1	674 -27.3
	83	853	452 -47.0	128 -85.0	262 -69.3	421 -50.6	596 -30.1
	84	728	320 -56.0	155 -78.7	190 -73.9	420 -42.3	513 -29.5
	平均		-51.3±4.2	-81.7±3.4	-71.1±2.8	-44.3±10.8	-29.1±3.9
5	85	783	432 -44.9	226 -71.1	248 -68.3	381 -51.3	564 -28.0
	86	892	439 -50.8	156 -82.5	273 -69.4	443 -50.3	612 -31.4
	87	863	433 -49.8	255 -70.5	300 -65.3	469 -45.7	576 -33.3
	88	563	262 -53.5	85 -85.0	138 -75.5	280 -50.3	411 -27.0
	89	621	303 -51.2	116 -81.3	178 -72.3	296 -52.4	408 -34.4
	平均		-50.0±3.9	-78.1±8.4	-70.2±4.8	-50.0±3.2	-30.8±2.5

いが, Pa 群, V・B₁₂ 群ではカウント変動率がやや小である傾向がみられた。

第2節 S. ⁵⁹Fe. C. 静注後72時間の各臓器における⁵⁹Feの分布

その結果は, 第2表に示すとおりであり, 平均値は5%の危険率で求めた。第3編²⁾と同様に⁵⁹Fe投与後72時間では, 5群とも網内系がよく発達した肝, 脾への⁵⁹Fe incorporation が多く, 腎, 骨, 腫瘍へは少量, 筋へは微量であつた。

1. 肝における⁵⁹Feの平均分布率

対照群 39.1±2.3% に対し, Pa 群 33.4±1.7%, MS 群 32.2±1.4%, V・B₁₂ 群 33.1±4.1%, V・K 群 35.0±1.7% で対照群に比べて他の4群の分布率はやや低かつた。

2. 脾における⁵⁹Feの平均分布率

対照群 22.3±2.8% に対し, Pa 群 31.5±3.4%, MS 群 31.5±0.9%, V・B₁₂ 群 31.3±4.5%, V・K 群 29.4±2.4% で対照群に比べて他の4群の分布率はかなり増加していた。

3. 腎における⁵⁹Feの平均分布率

対照群 8.6±1.1% に対し, Pa 群 10.7±2.7%, MS 群 9.8±1.5%, V・B₁₂ 群 9.3±1.1%, V・K 群 9.7±0.7% で対照群に比べて他の4群の分布率がやや増加していた。

4. 骨における⁵⁹Feの平均分布率

対照群 10.8±1.1% に対し, Pa 群 12.0±2.3

% , MS 群 11.7±1.2% , V・B₁₂ 群 12.1±1.5% , V・K 群 11.2±1.5% で, 対照群に比べて他の4群の分布率はわずかに増加していた。

5. 筋における⁵⁹Feの平均分布率

対照群 1.2±0.3% に対し, Pa 群 2.6±0.8% , MS 群 2.1±0.6% , V・B₁₂ 群 2.1±0.2% , V・K 群 2.0±0.8% で対照群に比べて他の4群の分布率はやや増加していた。

6. 腫瘍における⁵⁹Feの平均分布率

対照群 17.9±4.6% に対し, Pa 群 10.0±1.1% , MS 群 12.7±1.2% , V・B₁₂ 群 12.2±1.9% , V・K 群 12.7±2.3% で対照群に比べて他の4群の分布率はかなり減少していた。

第3節 S. ⁵⁹Fe. C. 静注後72時間の肝非ヘミン鉄

肝の非ヘミン鉄を総非ヘミン鉄としてその放射能を測定したものを H とし, さらに Ferritin 分劃のみについて測つたものを F とし, その百分率を F/H % で表わし, 各群の百分率の平均値を5%の危険率で求めたところ第3表のごとき結果を得た。平均百分率は対照群 41.7±5.9% に対し, Pa 群 49.3±6.9% , MS 群 40.5±1.7% , V・B₁₂ 群 44.3±3.8% , V・K 群 42.7±2.7% で, MS 群は対照群とほとんど差がないが, Pa 群では非常に増加し, V・B₁₂ 群, V・K 群ではやや増加している。

第2表 S. ⁵⁹Fe. C. 静注後72時間の各臓器における分布 (⁵⁹Fe count/1min/g)

群	臓器 番号	肝	脾	腎	骨	筋	腫 瘍
		(カウント) (分布率%)	{ " " }	{ " " }	{ " " }	{ " " }	{ " " }
1	64	83263 42.0	43937 22.1	19068 9.6	22683 11.4	2091 1.1	27340 13.8
	65	76718 37.4	47569 23.2	19769 9.7	19505 9.5	2486 1.2	38940 19.0
	66	83318 38.8	56157 26.2	17385 8.1	25763 12.0	3373 1.6	28560 13.3
	67	88682 40.7	41116 18.9	16360 7.5	24870 11.4	2452 1.1	44400 20.4
	68	79561 36.7	46319 21.3	17440 8.0	21343 9.9	2117	50213
	平均	39.1±2.3	22.3±2.8	8.6±1.0	10.8±1.1	1.2±0.3	17.9±4.6
2	70	83814 31.7	75960 28.8	35520 13.4	33786 12.8	7926 2.9	27560 10.4
	71	111648 31.6	122508 34.6	40782 11.5	41586 11.7	5808 1.7	31650 8.9
	72	74988 33.8	71760 32.4	15926 7.3	32520 14.6	5934 2.7	20102 9.2
	73	110226 34.3	107160 33.3	33786 10.5	29928 9.43	7458 2.3	32930 10.2
	74	92400 34.4	76140 28.4	29550 11.0	13021 1.7	9384 3.4	29683 11.1
	平均	33.4±1.7	31.5±3.4	10.7±2.7	12.0±2.3	2.6±0.8	10.0±1.1
3	75	84130 32.4	82831 31.9	23109 8.93	29601 11.4	4933 1.9	35054 13.5
	76	97515 30.5	97834 30.6	6768 11.5	40285 12.6	7993 2.5	39325 12.3
	77	93457 32.8	90607 31.8	24504 8.6	36756 12.9	5098 2.0	33906 11.9
	78	115550 33.4	108631 31.4	37017 10.7	37363 10.8	6573 1.9	40823 11.8
	79	94704 31.8	95299 32.0	27994 9.4	32461 10.9	5956 2.0	41396 13.9
	平均	32.2±1.4	31.5±0.9	9.8±1.5	11.7±1.2	2.1±0.6	12.7±1.2
4	80	83972 29.5	102474 36.0	26472 9.3	35012 12.3	5977 2.1	30742 10.8
	81	114574 36.3	88061 27.9	29669 9.4	41347 13.1	9153 2.9	32825 10.4
	82	77327 35.8	61127 28.3	22679 10.5	23544 10.9	3888 1.8	29159 13.5
	83	67155 34.5	58201 29.9	18492 9.5	21022 10.8	2725 1.4	27057 13.9
	84	72488 29.5	84037 34.2	19658 8.0	32681 13.3	6143 2.5	30715 12.5
	平均	33.1±4.1	31.3±4.5	9.3±1.1	12.1±1.5	2.1±0.2	12.2±1.9

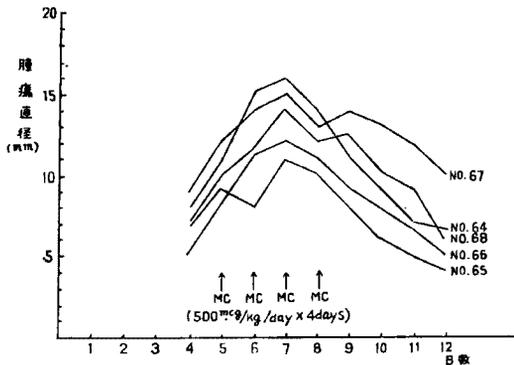
5	85	101335 35.6	80840 28.4	28749 10.1	31880 11.2	3416 1.2	38428 13.5
	86	116148 36.8	86164 27.3	30931 9.8	30931 9.8	7891 2.5	43555 13.8
	87	84870 34.6	79474 32.4	24774 10.1	27718 11.3	4906 2.0	23548 9.6
	88	90361 32.9	79649 29.0	26366 9.6	31310 11.4	7690 2.8	39275 14.3
	89	106781 34.9	92095 30.1	26925 8.8	37939 12.4	5201 1.7	370211 2.1
平均	35.0±1.7	29.4±2.4	9.7±0.7	11.2±1.5	2.0±0.8	12.7±2.3	

第4節 腫瘍の発育

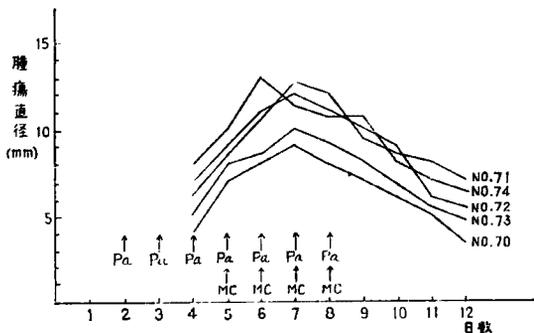
5群の腫瘍の発育状態を腫瘍直径の平均値（縦横の直径の和×1/2）をもつて図示すると、第1, 2, 3, 4, 5図のごとくである。すなわち対照群に比べて、薬剤併用の4群の腫瘍の縮小の度合は大であるが、とくに Pa 群に著明であり、V・B₁₂ 群及び V・K 群がこれに次ぎ、MS 群では軽度であつた。

第4章 総括ならびに考按

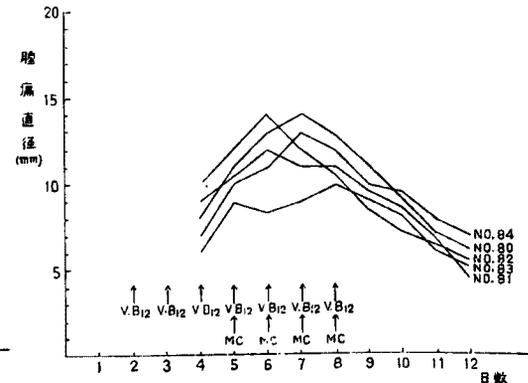
現在用いられている抗癌剤は、いずれも何らかの副作用を有し、抗癌効果がありながら副作用のため



第2図 第2群 (Pa群) 腫瘍直径の経日的変化
MC 500 mcg/kg/day×4days
Pa 4 mg/kg/day×7days

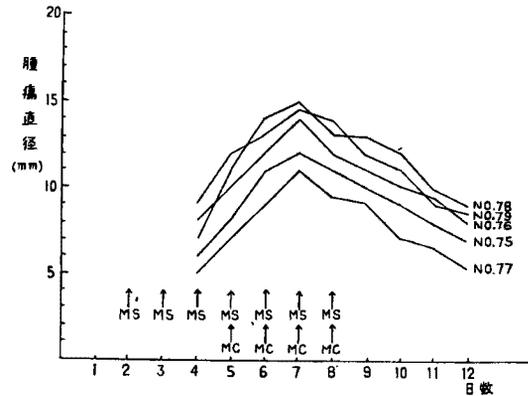


第3図 第3群 (MS群) の腫瘍直径の経日的変化
MC 500 mcg/kg/day×4days
MS 10 cc/kg/day×7days



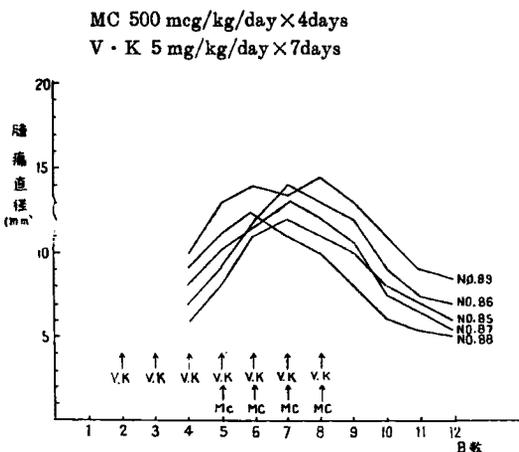
にその使用を中止または休薬せざるを得ないことをしばしば経験する。そこで副作用防止が十分にできれば十分な抗癌剤投与ができて、抗癌の目的もかなり果たされるものと考えられる。私はこの意味で抗癌剤投与時の副作用防止には輸血輸液を強力に併用することが望ましいことを第1編¹⁵⁾でのべた。ま

第3図 第3群 (MS群) の腫瘍直径の経日的変化
MC 500 mcg/kg/day×4days
MS 10 cc/kg/day×7days



第4図 第4群 (V・B₁₂群) の腫瘍直径の経日的変化
MC 500 mcg/kg/day×4days
V・B₁₂ 0.67/kg/day×7days

第5図 第5群 (V・K群) の腫瘍直径の経日的変化



5	85	23421	9907	42.3
	86	19635	8148	41.5
	87	24563	9776	39.8
	88	18530	8338	45.0
	89	25641	11461	44.7
平均			42.7±2.7	

第3表 S. ⁵⁹Fe. C. 静注後72時間の肝非ヘミン鉄 (⁵⁹Fe count/1min/0.5g)

群	非ヘミン鉄 番号	総非ヘミン鉄 (H)	フェリチン (F)	F/H×100 (%)
1	64	21060	8326	39.5
	65	15829	7654	48.3
	66	18631	6558	35.2
	67	12636	9128	42.2
	68	17806	7714	43.3
	平均			41.7±5.9
2	70	17526	9408	53.6
	71	22134	12213	55.6
	72	22816	11144	48.8
	73	20868	10140	48.5
	74	21680	8672	40.0
平均			49.3±6.9	
3	75	27961	11743	42.0
	76	18653	7181	38.5
	77	20093	8298	41.3
	78	24639	10077	40.9
	79	19433	7754	39.9
平均			40.5±1.7	
4	80	31560	13634	43.2
	81	29843	13459	45.1
	82	25400	10134	39.9
	83	21563	10415	48.3
	84	30056	13526	45.0
平均			44.3±3.8	

た一方第3編²⁾では制癌剤投与が生体の網内系機能を低下せしめることをのべたが、教室の折田¹⁶⁾も生体の全身抵抗力を表現するところの Properdin が制癌剤の投与時は一時的に低下するとのべている。

このように制癌剤は生体にとっては有毒な生体毒ともいえるわけであるが、この生体毒も担癌体に投与すると、投与法の如何によつては生体を大して障碍することなしに制癌効果をかなり発揮するものであることを、第3編²⁾において網内系機能の観点から明らかにした。

いま癌の進展増殖に関する因子を考えてみると、癌細胞自体の性状と癌に対する宿主の抵抗性とが問題となつてくる。後者の内、手術侵襲などによる全身抵抗力の減弱が、癌の進展を容易にすることも考えられる。Halpern¹⁷⁾らは腫瘍の発育が網内系の食喰能の低下によるといい、Stern¹⁸⁾はさらに生体における腫瘍発育を局所的並びに全身的網内系の disorder で説明している。このように腫瘍、制癌剤、網内系機能の間には、次のような関連があるものと考えられる。すなわち腫瘍の発育に伴い、腫瘍より Toxohormon などの毒物が血中に放出され網内系機能を低下させる。この網内系機能の低下が、鉄代謝障碍、肝カタラーゼ活性の低下、血清 Properdin の低下などを惹起する。かかる状態のところへ、MC のごとき癌に特効的な制癌剤を投与すると、低下した網内系機能をさらに低下せしめるかも知れないけれども他方、癌組織を死滅させ Toxohormon の産生を抑えることによつて、その副作用以上に、網内系機能を改善し、癌による鉄代謝障碍を恢復せしめ、肝カタラーゼ活性値の上昇、血清 Properdin 値の上昇をもたらすものと考えられる。このように担癌生体の網内系機能が制癌剤で改善されているところへ、さらに網内系機能を促進させる薬剤を併用することは、担癌生体の抵抗力を増進させ、さらに制癌剤の制癌効果を挙げることが予想せられ、副作用防止対策となるものと考えられる。そこで私は、網内系機能を亢進させるといわれている Vitamine B₁₂, Vitamine K のほか、Pantothenic

acid, 必須アミノ酸製剤などを制癌剤と併用したところ, これら薬剤が網内系機能をわづかではあるが亢進させる傾向をもっていることを明らかにした.

Pantothenic acid は緒言でのべたごとく, Co-A の一構成成分であり, 生体の代謝機構中で, 重要な役割を演ずることが認められている(17)(18)(19) 教室の三宅(19) からも Pantothenic acid の生体への投与は血清 Properdin 値を上昇せしめ, また担癌マウスに投与すると, Pantothenic acid 単独投与でも多少の延命効果がみられるが, 制癌剤と併用すれば相乗効果があり延命効果も一層著明となり, また血清 Properdin 値および肝カタラーゼ活性値も高く保たれていたとのべている. 盛田(20) は家兎に V・K 5 m/kg を3日間静注し, 血清内催蝕菌作用性物質値を測り, V・K が全身免疫力の増進をもたらすことをみている. また Heller(11) は V・B₁₂ に網内系機能亢進効果のあることを認めている.

私の実験において, S. ⁵⁹Fe. C. 静注後12時間でのカウント変動率は, V・K 群以外の3群では対照群よりやや大であつたが, この事は対照群よりも Pa 群, MS 群, V・B₁₂ 群では網内系の鉄コロイド貪喰能が亢進する傾向があることを示している. また72時間でのカウント変動率は, MS 群と V・K 群は対照群とほとんど変わらないが, Pa 群と V・B₁₂ 群では対照群よりやや小であつた. このことは対照群よりも Pa 群, V・B₁₂ 群の方が, 網内系での Hb 合成能がやや亢進していることを示唆している.

静注 ⁵⁹Fe の各臓器への分布の百分率平均値をみると, 対照群に比べて薬剤併用の4群とも, 肝および腫瘍への incorporation が減少し, それに対して脾, 腎, 骨および筋への incorporation が増加している. このことは薬剤併用群では対照群に比べて, ⁵⁹Fe は肝, 腫瘍よりも脾, 腎, 骨および筋などに増加する傾向のあることを示唆しており, ことに骨での ⁵⁹Fe の incorporation が薬剤併用群で増加しているのは, 薬剤併用により骨髄機能が対照群よりも亢進しているためであると考えられる. ついで総非ヘミン鉄に対する Ferritin の比率は対照群に比

べて, MS 群では大差はなかつたが, Pa 群では非常に, V・B₁₂ 群および V・K 群ではやや増加していた.

以上のことより, 担癌体に制癌剤のみを用いるよりも, パントテン酸製剤, 必須アミノ酸製剤, ビタミン B₁₂, ビタミン K などの薬剤を強力に併用すれば, 担癌体の網内系機能は改善され, 制癌効果を一層挙げることができるものと確信する.

第5章 結 論

第3編において, 吉田肉腫皮下移植ラットに, 腫瘍移植後5日目より MC 500 mcg/kg/day を4日間投与した群では, 腫瘍の縮小度が大で, 網内系機能の改善も大であることを確かめたが, 本編では, さらに網内系機能を改善させる目的でパントテン酸製剤, 必須アミノ酸製剤, ビタミン B₁₂, ビタミン K などを Mitomycin C と併用投与し, 血清鉄コロイド ⁵⁹Fe を用いて, これら薬剤の網内系機能に及ぼす影響を知らんと企て, 次のごとき結論を得た.

1) Mitomycin C 投与に, パントテン酸製剤, モリアミン S, ビタミン B₁₂, ビタミン K を併用すると, Mitomycin C 単独投与の場合よりも, 網内系細胞の血清鉄コロイド ⁵⁹Fe 貪喰能, ⁵⁹Fe の Ferritin および Hb への生合成が改善促進される. その中でも, とくにパントテン酸製剤, ビタミン B₁₂ に著しい.

2) これらの薬剤を併用すると, 血清鉄コロイド ⁵⁹Fe の incorporation は肝および腫瘍において減少し, 脾, 腎, 骨, 筋において増加する.

3) 腫瘍の発育状態に及ぼす影響についてみると, これら薬剤の併用は一層腫瘍を縮小せしめる. この作用はとくにパントテン酸製剤に著明である.

稿を終るにのぞみ御指導, 御校閲を賜わつた陣内教授に深甚の謝意を表するとともに, 本研究について種々の御指導頂いた当教室の小林淳一博士に感謝し, またマイトマイシンCを提供下さつた協和醗酵株式会社に感謝する.

文

- 1) 榊原: 岡山医学会雑誌, 73, 477, 1961.
- 2) 亀山: 岡山医学会雑誌, 74, 4, 5, 6合併号
- 3) 近藤ほか: 癌, 47, 339, 1956.
- 4) 今永: 外科, 21, 1045, 1959.
- 5) 津久井: 名古屋医学, 75, 1107, 1958.

献

- 6) Williams, R. T. et al.: J. Amer. Chem. Soc., 55, 2912, 1933.
- 7) Novelli, G. D.: Physio. Rev., 33, 525, 1953.
- 8) Giunchi, G. & Fidanza, A. F. et al.: Exp. Med. Surg., 12, 430, 1954.

- 9) Axelrod, A. E. and Pruzansky, J.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **62**, 202, 1955.
- 10) Blakley, R. L.: *Biochem. J.*, **49**, 257, 1951.
- 11) Heller: *The Proceedings of the First International Symposium on the Reticuloendothelial System*, Blackwell Scientific Publ., Oxford, 1957.
- 12) 吉田: 吉田肉腫, 寧楽書房, 1949.
- 13) 吉野: 日本医科大学会雑誌, **19**, 395, 1952.
- 14) 中島: 日本医科大学会雑誌, **19**, 961, 1952.
- 15) 亀山: 岡山医学会雑誌, **74**, 4, 5, 6合併号
- 16) Orita, K.: *Acta Med. Okayama*, **15**, 59, 1960.
- 17) Halpern: *The Proceedings of the Third International Symposium on the Reticuloendothelial System*, Ronald Press Co. New York, 1960.
- 18) Stern: 同上
- 19) 三宅ほか: 第20回日本癌学会総会(仙台), **63**, 1961.
- 20) 盛田: 名古屋市大医学会雑誌, **9**, 300, 1958.

写 真 説 明

写真(1)~(5)は第1群より第5群までの5群に S. ^{59}Fe . C. ($\text{Fe}^{3+}1\text{mg}$, $^{59}\text{Fe}5\mu\text{c}$) 静注後の末梢血の経時的 Spot Paper Autoradiograph である。

(1) ^{59}Fe は12時間でほとんど末梢血より減少しているが, すでに24時間では Hb 合成が開始されている。

(2) (3) (4) (5) ^{59}Fe は12時間でほとんど末梢血より減少しているが, すでに24時間では Hb 合成が開始され48時間以後では十分に Hb 合成が行なわれ, 対照群よりも合成はやや促進されている。

Anti-cancer Agents and Their Effects

Part 4 The Prevention of the Side Effects in the
Anti-cancer Chemotherapy

By

Hideyuki KAMEYAMA

Ist Department of Surgery, Okayama University Medical School

(Director: Prof. Jinnai, D. M. D.)

As mentioned above, the significant inhibition of the development of the neoplastic tissue and the improvement of the reticuloendothelial function has been noted with the administration of the Mitomycin C 500 mcg/kg daily for 4 days.

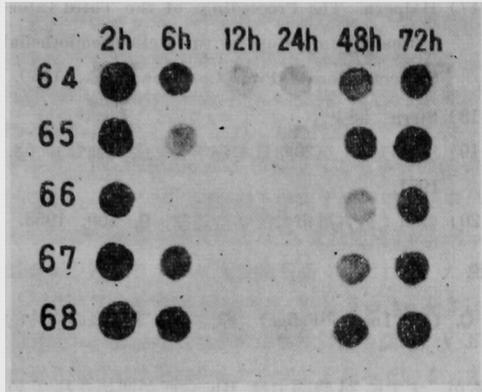
In the Mitomycin C treatment, the effectiveness of the various drugs; pantothenic acid, essential amino acid, Vitamine B₁₂, Vitamine K, to the endothelial system is studied, using serum iron colloid by labelled ^{59}Fe as an indicator.

The phagocytosis of the reticuloendothelial system and the Hb incorporation of the ^{59}Fe are accelerated in all cases with these drugs, especially in the pantothenic acid and Vitamine B₁₂. In the combined therapy of the Mitomycin C and these drugs, the distribution of ^{59}Fe is decreased in the liver and neoplastic tissue and increased in the spleen, kidney, bone and muscle.

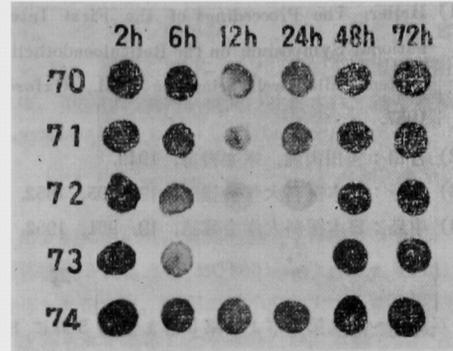
The development of the neoplastic tissue is furthermore inhibited in these combined treatments, especially in the pantothenic acid.

龜山論文附圖

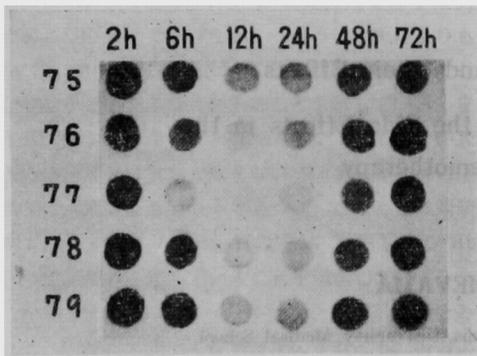
(1) 吉田肉腫+MC 500 mcg/kg群



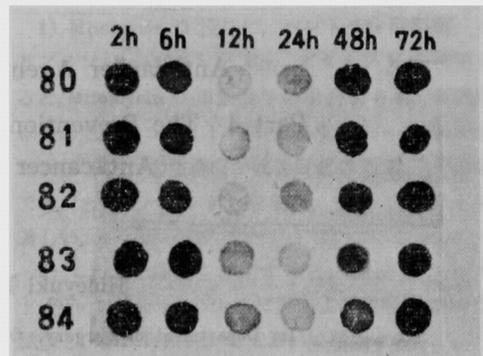
(2) Pa 群



(3) M S 群



(4) V·B₁₂ 群



(5) V·K群

