

岡山医学会雑誌

第75巻 7, 8, 9 合併号 (第824, 825, 826号)

昭和38年9月30日発行

616-006.6-085.7

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1編

制癌剤および制癌強化剤の抗腫瘍性効果、並びに
担癌生体酵素代謝に及ぼす影響に就いて

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6月17日受稿〕

内 容 目 次

第1章 緒 言

第2章 実験材料並びに実験方法

第1項 実験材料

第2項 実験方法

第3章 実験成績

第1節 抗腫瘍性効果に及ぼす影響について

第1項 平均生存日数および延命比

第2項 生存率

第3項 平均体重増加率

第2節 酵素代謝に及ぼす影響について

第1項 肝カタラーゼ活性度

第2項 腎カタラーゼ活性度

第3項 肝琥珀酸脱水素酵素活性度

第4項 腎琥珀酸脱水素酵素活性度

第5項 血清トランスアミナーゼ活性度

第4章 総括並びに考按

第5章 結 語

主要文献

第1章 緒 言

癌の治療は、現代医学が解決すべき最大緊急の問題である。即ち近年癌の発生および死亡が激増しつつあることは、世界的現象である。本邦でも癌疾患による死亡率は、死因別統計の第2位を占め、しかも今後さらに増加の傾向にある。

外科手術の進歩は、癌治療に大きな光明を与えた

が、癌は全身性疾患であることを考えるとき、今やその限界に達した感がある。即ち外科手術で転移したすべての癌をとり除くことは不可能であり、又手術時の機械的操作による癌細胞播種についての報告も多い¹⁾²⁾³⁾。

さらに手術創よりの癌発育促進物質の問題⁴⁾や、手術侵襲による宿主抵抗の減弱⁵⁾などが、種々論じられている。

担癌生体で外科的外傷などをあたえ、肝障害をおこすと、癌の肝転移を促進するとの報告もある⁶⁾。即ち手術侵襲による肝機能の低下が、Latent な癌細胞を active なものにすると示唆している。

癌の外科的治療での緊急の問題は、癌細胞破壊を目的とする限り、宿主生体から癌を完全に除去するのは不可能であること。および広範な手術侵襲は宿主生体の癌への抵抗力を極度に減弱し、却つて癌発育を促進せしめるということである。

ここに外科手術の限界があり、放射線療法、化学療法などの進歩がのぞまれるわけである。しかるに癌の化学療法は、癌治療の分野で近時めざましい進歩を遂げているが、いまだ癌を根治せしめる決定的薬剤はない。即ち現今の制癌剤では、一時的に自覚的他覚的症状の好転がみられても、根治することは不可能な状態であり、生命の延長を期待し得ないばかりか、却つて制癌剤投与により死期を促進したとの報告⁷⁾も多く、事実われわれも屢々経験することである。

即ち現今の化学療法は、往々にして宿主抵抗を減弱し、癌転移を促進することが多い。

Greenstein⁸⁾ は癌問題解決のカギは、癌-宿主の相互関係にあると喝破しているが、臨床癌治療の目的は癌細胞、癌組織の破壊ではなく、宿主生体の生命延長でなければならない。

すでに Greenstein,⁹⁾ 中原¹⁰⁾ らにより癌毒素による肝障害の問題が明らかにされ、その酵素学的動態に関する研究は、癌治療の新分野を開拓したのである。

従来の制癌剤は、いずれも癌細胞の代謝を阻害するのが目的であつた。従つて同時に正常細胞も阻害し、このため手術侵襲あるいは癌毒素などにより、衰弱した宿主生体へ重大な副作用を惹起し、使用不能又は癌発育促進などの逆効果を生むにいたつた。かかる観点に立脚する限り、癌制覇への道はあり得ないと思われる。

そこで私は従来の考え方より一歩前進して、宿主生体の代謝活性を促進し、その癌細胞発育への抵抗力を増加し、間接的に癌細胞分裂を抑制し、その副作用を軽減することにより、癌制覇への道を求めんとした。

ここに私は、生体内新陳代謝の中樞である肝臓の機能を重視し、癌化学療法を中心に肝機能の向上におき、宿主体内肝機能を賦活し、体細胞の活性を高め、担癌宿主生体の抵抗力を亢進するものとして、

各種の肝機能亢進剤をえらび、制癌剤とこれらを併用してその効果を検討した。さらに肝保護剤では強力な肝機能賦活剤であるに拘らず、その癌に対する影響が不明である核酸前駆物質 Orotic Acid を中心とし、その他 Glucuronic Acid, Thiocetic Acid などを用い、それらの担癌生体内各種代謝に及ぼす影響を追求し、併せて制癌剤との併用効果を検討し、些か知見を得たので報告する。

本編では特に抗腫瘍性効果、並びに酵素代謝に及ぼす影響についてのべる。

第2章 実験材料並びに実験方法

第1項 実験材料

a) 実験動物

体重 22g 前後の健康な成熟雄性純系 Strong A マウスを使用した。飼料はオリエンタル固型飼料を用い、飲料水は水道水を給水槽で充分に与えた。

b) 実験用腫瘍

岡大病理学教室保存の Ehrlich 腹水癌を使用した。

c) 実験用薬剤

制癌剤には Mitomycin-C (以下 MC と省略)、癌強化剤には核酸前駆物質 Orotic Acid (以下 OA と省略)、その他 Glucuronic Acid (以下 GA と省略)、Thiocetic Acid (以下 TA と省略) などの肝機能賦活剤を使用した。

MC 原溶液は 2mg の MC 結晶に蒸留水 5cc を加えて作製した。MC の結晶は水に難溶なので約 50°C の温水中であたためながら溶解した。又力価の低下を防ぐために、実験毎に新しいアンプルから新原溶液を作成し、これを蒸留水で希釈して、マウス1回の投与量がつねに溶液 0.1cc 中に含有されるようにした。

癌強化剤3者も、それぞれ実験毎に原溶液を蒸留水で希釈し、溶液 0.1cc 中につねにマウス1回の投与量が含まれるように作成した。

第2項 実験方法

1) 癌移植法

純系 Strong A 雄マウスに、移植後7日目の純培養状態の Ehrlich 腹水癌を移植した。即ち生理的食塩水で10倍に希釈した Ehrlich 腹水癌 0.2ml (腫瘍細胞約 200×10⁴ 個含有) をツベルクリン用皮内針で正確に被検マウス腹腔内に接種した。

2) 薬剤投与法および投与量による分類

薬剤投与はツベルクリン用皮内針を用い、すべて

腹腔内に投与した。

癌移植24時間後から次のような実験群に分けて、MC 連日7日間他の薬剤は連日死亡するまで投与した(第1表)。

第1表の如く、薬剤投与量および投与方法により13群に分類した。各群はそれぞれマウス10匹ずつとし、正確を期するため3回の実験を行なった。さらに各薬剤別に最も効果的であつたものを組合わせて第2表の如く分類し、制癌剤と制癌強化剤との併用効果について検討した。

第1表 群 別

群別	投与方法	投与薬剤	投与量(mg/kg)
I		Control	
II		MC	0.1
III		MC	0.5
IV		MC	1.0
V		OA	10
VI		OA	40
VII		OA	80
VIII		GA	10
IX		GA	40
X		GA	80
XI		TA	1
XII		TA	4
XIII		TA	8

第2表 併用群別

群別	投与方法	併用薬剤および投与量(mg/kg)
I		MC0.5+OA40
II		MC0.5+GA80
III		MC0.5+TA4

3) 観察項目並びに測定方法

(a) 抗腫瘍性効果の測定方法

次の各項目について死亡時まで毎日観察した。前記3回の実験を反覆し正確を期した。

(イ) 平均生存日数

各群別に平均生存日数を算定し比較検討した。

(ロ) 生存率

移植日よりの延命効果を、生存者百分率曲線を作製して検討した。延命効果の判定は臼淵¹¹⁾の判定法に準じて50%生存日数を中心に検討した。

(ハ) 平均体重増加率

Sugiura¹²⁾の方法により、隔日に一定時刻(午後

3時頃)に体重を測定し、平均体重を求め、移植前の平均体重との差を計算し、体重増加率を求め、その増加曲線で表わした。腹水型の場合は腹水量増加を示すものである。

(b) 酵素活性度の測定方法

次の各項目について、癌移植後の酵素活性度の変動を検討した。資料は被検マウスを撲殺後直ちに測定し、活性度の変化に対して正確を期した。

1) 肝カタラーゼ活性度

Bonnichsen, Chance and Theorell¹³⁾の迅速定量法で肝カタラーゼ(以下肝「カ」と省略)活性度を測定した。

(イ) 基質: 0.25 規定の H_2O_2 2ml を 0.01 M 磷酸緩衝液 (pH=7.0) 50ml に加えて作成した。

(ロ) 被検体: 撲殺直後のマウス肝組織を 0.9% 食塩水で血液を洗い出し、濾紙でよく血液成分を吸着した後、その 100mg を正確に Torsion Balance で秤量し、これに 5ml の 0.01 M 磷酸緩衝液 (pH=7.0) を加えて、0~5°C に保ちながら電気ホモゲナイザーで十分に磨砕して、肝ホモジネートを作り、0°C で毎分 3000 回転で 5 分間遠沈後、上清 0.2ml を用いた。この際酵素活性度変化防止のため、特に温度に注意した。

(ハ) 活性度測定法

基質を被検体と混和し、反応開始直後、60秒後、180秒後にそれぞれ反応液の 2ml を迅速にピペットで吸い上げ、5% H_2SO_4 2ml を含むビーカーにふき出し酵素反応を停止させて、0.01 規定の $KMnO_4$ で残留 H_2O_2 濃度を滴定した。

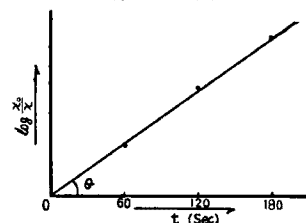
(ニ) Catalase 活性度の表示法

前記の測定で得られた H_2O_2 濃度中反応開始直後の H_2O_2 濃度を x_0 、t 秒後の H_2O_2 濃度を x 、とすると、Catalase の反応恒数 K は

$$K = \frac{1}{t} \log \frac{x_0}{x} \text{ で表示される。}$$

第1図の如き直交座標の縦軸に $\log \frac{x_0}{x}$ の値をとる、横軸に t をとり、反応開始直後、60秒後、120

第1図



秒後, 180秒後の値を座標上に示すと, ほぼ原点附近を通る一次関数で示される. 今この直線と横軸のなす角を θ とすれば

$$\theta = \tan^{-1}K \text{ となる.}$$

即ち θ はCatalase反応恒数の函数となる. この θ をCatalase活性係数とし活性度を示すことが出来る¹⁴⁾.

2) 腎カタラーゼ活性度

腎カタラーゼ (以下腎「カ」と省略) 活性度は前述の肝「カ」と同様の方法で測定した.

3) 肝琥珀酸脱水素酵素活性度

Ernest Kun and Abood¹⁵⁾の方法で肝琥珀酸脱水素酵素 (以下肝「コ」と省略) を測定した.

撲殺直後のマウス肝組織を0.9%食塩水で血液を洗い出し, 濾紙で血液成分をよく吸着した後, その1gを正確にTorsion Balanceで秤量し, 生理的食塩水で10%の組織均等液を作成した. 組織は電気ホモゲナイザーでよく磨砕して肝ホモジネートを作った. 目盛付試験管に0.1M 磷酸緩衝液, 0.2M 琥珀酸ソーダを各々0.5mlずつ加え, さらに前述の組織均等液および0.1% TTC液を, それぞれ1mlずつ加えてよく振盪混和し, 38°Cの恒温槽内に60分放置する. 60分後とり出して, 直ちにアセトン7mlを加えてよく振盪混和し, 毎分3000回転3分間遠心沈澱し, 上澄をColeman Universal Spectrophotometer, Model 14, で吸光度 (E_{500}) を測定した.

干渉フィルターは480m μ である. 対照として被検組織液の代りに生理的食塩水を使用した.

4) 腎琥珀酸脱水素酵素活性度

腎コハク酸脱水素酵素 (以下腎「コ」と省略) も前述の肝「コ」と同様にして測定した.

5) 血清トランスアミナーゼ活性度

Sigma-Frankel¹⁶⁾法で血清トランスアミナーゼ

(S-GOT, S-GPT) 活性度を測定した.

S-GOTはpH7.4に調整したアスパラギン酸・ α -ケトグルタル酸溶液0.5mlに血清0.1mlを加えて混和し, 37°Cの温浴中で60分間反応させ, 呈色試薬2,4-ジニトロフェノールヒドラジン塩酸溶液0.5mlを加えて, 反応を停止させ20分間室温放置した後, 0.4N-NaOH 5mlを加え発色せしめ30分後に, 蒸留水を対照として比色する. (波長505m μ)

S-GPTは, pH7.4に調整したアラニン・ α -ケトグルタル酸溶液0.5mlに血清0.1mlを加えて混和し, 37°Cの温浴中で30分間反応の後, 以下前者と同様の操作を行なった.

別に標準液としてオキザロ酢酸および焦性ブドウ酸を使用して前述の操作をそれぞれ行なつて求めた標準曲線から, GOT, およびGPTを求めた. 単位はSigma-Frankel単位で表わした. (U/min/ml)

第3章 実験成績

第1節 抗腫瘍性効果に及ぼす影響について

第1項 平均生存日数および延命比

各群別による平均生存日数および延命比は第3表の如くである. 各群はそれぞれ10匹のマウスの平均値で表わした.

1. 対照群

対照無処置群では第I回の実験で平均11.4日, 第II回12.1日, 第III回11.0日で, 何れもその平均生存日数に大差は認められなかつた. 3回の総平均生存日数は11.5日であつた. 自然治癒はなく, 何れも腫瘍死であつた. 腹水型担癌マウスの生存日数は, 一般に大差なく, ほぼ一定の傾向にあるようである.

2. 薬剤単独投与の場合

(a) MC群

MC投与群では3回共, III, IV, II群の順に生存日数は短い傾向にあり, それぞれ34.8日, 32.5日,

第3表 平均生存日数および延命比

(日)

都 別	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII
薬 剤	CONT	MC 0.1	MC 0.5	MC 1.0	OA 10	OA 40	OA 80	GA 10	GA 40	GA 80	TA 1	TA 4	TA 8
実験回数													
I	11.4	21.5	33.4	32.5	13.3	16.0	15.1	12.1	13.6	14.2	12.1	12.5	10.9
II	12.1	21.2	36.2	32.3	13.2	14.7	14.5	11.8	14.8	14.0	10.6	13.3	9.8
III	11.0	23.5	34.7	32.7	11.9	15.8	13.3	12.4	12.4	13.9	11.2	12.3	11.1
平 均	11.5	22.0	34.8	32.5	12.8	15.5	14.3	12.1	13.6	14.0	11.3	12.7	10.5
延 命 比	1.00	1.91	3.02	2.82	1.11	1.35	1.24	1.05	1.18	1.22	0.98	1.10	0.90

22.0日である。即ち MC 0.5mg/kg 投与群が最も延命効果が著明であつた。1.0mg/kg 投与群では、却つて延命効果は低下した。

延命比はⅢ, Ⅳ, Ⅱ群の順に、それぞれ3.02, 2.82, 1.91 である。

(b) OA 群

OA 投与群では、Ⅵ, Ⅶ, Ⅴ部の順に平均生存日数が短く、それぞれ15.5日, 14.3日, 12.8日であつた。即ち OA 群では 40mg/kg 投与群が最も延命効果があり、15.5日を示した。OA 80mg/kg 投与群では、却つてわずかながら生存日数は短縮した。延命比はⅥ, Ⅶ, Ⅴ群の順にそれぞれ1.35, 1.24, 1.11であつた。OA 群は対照群に比し、MC 群のような顕著な効果は認めなかつたが、対照群よりも何れも延命効果の悪いものはなかつた。

(c) GA 群

GA 投与群では、Ⅹ, Ⅸ, Ⅷ群の順に平均生存日数は短い傾向にあり、それぞれ14.0日, 13.6日, 12.1日であつた。しかし第Ⅱ回実験ではⅨ, Ⅹ, Ⅷ群の順に長く、Ⅸ, Ⅹ群の間は大差はみられなかつた。延命比はⅩ, Ⅸ, Ⅷ群の順にそれぞれ1.22, 1.18, 1.05, であつた。

(d) TA 群

TA 投与群では、3回の平均生存日数はⅫ, Ⅺ, ⅩⅢ群の順に短く、それぞれ12.7日, 11.3日, 11.1日であつた。TA 群では対照群に比し殆んど延命効果はみられず、4mg/kg 投与群がわずかに効果を認めたが、他の2群は却つて減少した。延命比はⅫ, Ⅺ, ⅩⅢ群の順にそれぞれ1.10, 0.98, 0.95であつた。

3. 薬剤併用投与の場合

前述の実験結果より、制癌剤および制癌強化剤をそれぞれ最も有効であつた投与量を用い、これらを第4表の如く組合わせて、併用効果を検討した。

第4表 併用療法による平均生存日数および延命比 (日)

実験回数	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	平均	延命比
併用薬剤					
MC0.5+OA40	47.0	42.1	43.8	44.3	3.85
MC0.5+GA80	41.9	38.6	42.5	41.0	3.56
MC0.5+TA 4	34.5	37.2	36.6	36.1	3.14

(1) MC と OA 併用群

MC 0.5mg/kg と OA 40mg/kg を併用投与すると、第4表の如く、平均生存日数は著明に延長し、

44.3日となつた。特に第Ⅰ回実験では47.0日で極めて顕著な延命効果を認めた。延命比は3.85である。これは MC 単独群の1.3倍に近い延命効果である。即ち制癌剤と制癌強化剤の相乗作用により顕著な併用効果が認められた。

(2) MC と GA の併用群

MC 0.5mg/kg と GA 80mg/kg の併用投与群では、平均生存日数は41.0日であつた。最も延命効果のあつた第Ⅲ回実験では、42.5日であつた。延命比は3.56であり、かなりの延命効果を認めた。MC 単独群の1.2倍に近い延命効果である。

(3) MC と TA 併用群

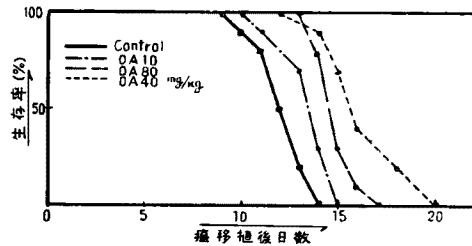
MC 0.5mg/kg と TA 4mg/kg の併用投与群では、平均生存日数は36.1日であり、最も延命効果のあつた第Ⅱ回実験でも、37.2日にすぎず、MC 単独群との間に殆んど有意の差を認めなかつた。延命比は3.14であつた。

第2項 生存率

癌移植日よりの延命日数による生存者百分率曲線は次の如くである。

(1) 対照群 (第2図)

第2図 担癌マウスへの OA の効果

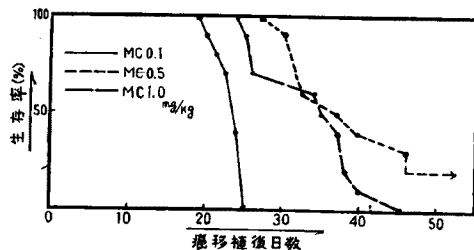


対照群では、9日目に1匹死亡し、最後の1匹は14日目に死亡した。平均生存日数は11.5日で、50%生存日数は12日であつた。

(2) MC 群 (第3図)

MC 単独投与群では、各群共に顕著な延命効果が認められた。MC0.5mg/kg 最も長く生存し、10匹

第3図 担癌マウスの MC の効果



中2匹は60日以上生存し完全治癒した。最も短命なものでも27日であつた。50%生存日数は37日であつた。MC 1.0mg/kg では24日目に始めて死亡し、最後の1匹は45日目に死亡し、完全治癒はなかつた。本群は 0.5mg/kg 投与群よりも延命効果が悪かつたが、被検マウスは一般に体重減少し、元氣なく食欲不振で逆毛となり、MC の副作用による中毒死と考えられるものが、かなり認められた。

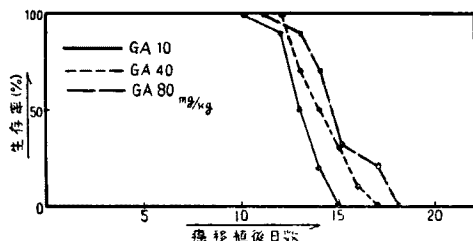
MC 0.1mg/kg 群は最も延命効果が悪く、25日目までにすべて死亡した。

(3) OA 群 (第2図)

OA 群では、MC 群のような顕著な差はないが、OA 40mg/kg 投与群ではかなりの延命効果がみられ、最も長く生存したものは20日に及んだ。最も短命であつたものでも12日であり、対照群の平均生存日数よりも大であつた。OA 80mg/kg では、却つて延命効果が悪く、最も長く生存したのも17日にすぎなかつた。

(4) GA 群 (第4図)

第4図 担癌マウスへの GA の効果

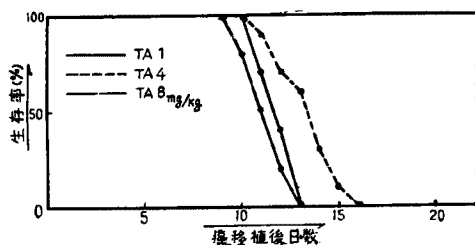


GA 単独群では、対照群との間にあまり顕著な差はみられなかつたが、GA 80mg/kg 群ではかなりの延命効果がみられ、最も長く生存したものは18日であつた。GA では投与量増加とともに、延命効果も増加するようである。

(5) TA 群 (第5図)

TA 投与群では、対照群に比し延命効果は殆んどみられず、特に 8mg/kg 群では平均生存日数は

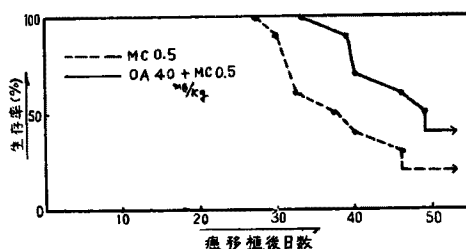
第5図 担癌マウスへの TA の効果



10.5日に短縮し、最も長く生存したものでも13日にすぎなかつた。即ち TA は大量に投与すると、却つて生存日数が減少する傾向にある。

(6) MC と OA の併用群 (第6図)

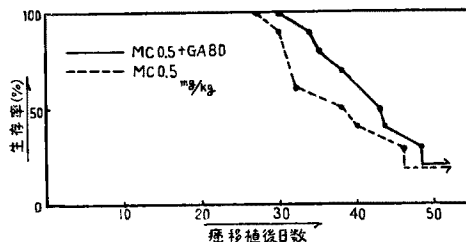
第6図 MC と OA の併用効果



MC 0.5mg/kg と OA 40mg/kg の併用群では、極めて顕著な延命効果を認めた。50%生存日数は49日に達し、対照群の50%生存日数12日の4倍以上であつた。10匹中4匹は60日以上生存し、完全治癒と認められた。即ち制癌剤と制癌強化剤の併用療法による相乗効果を示すものである。

(7) MC と GA の併用群 (第7図)

第7図 MC と GA の効果

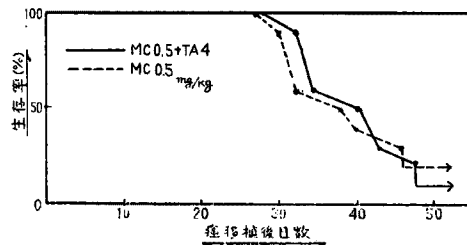


MC 0.5mg/kg と GA 80mg/kg の併用群では、50%生存日数は43日に達し、対照群の50%生存日数12日の3倍以上であり、顕著な延命効果を認めた。MC 単独群の50%生存日数37日に比し、明らかに併用効果を認めている。

(8) MC と TA の併用群 (第8図)

MC 0.5mg/kg TA 4mg/kg の併用群では、MC

第8図 MC と TA の併用効果



単独群に比し殆んど有意の差がないが、50%生存日数は40日であつた。

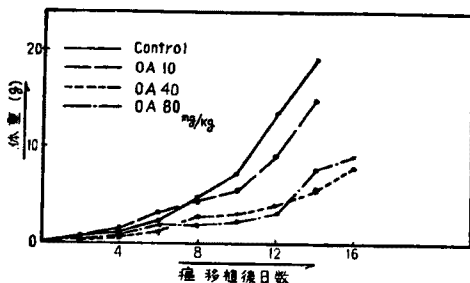
第3項 平均体重増加率

癌移植後の各群10匹ずつの平均体重増加率は次の如くである。

(1) 対照群 (第9図)

対照群では1週後には約4.4g増加するが、その後急速なカーブを画いて増加し、10日後には約7g、2週後には約19gの増加を示した。即ち移植前の体重の2倍に近い重さとなる。

第9図 担癌マウスの体重増加におよぼす
OA の効果



(2) OA 群 (第9図)

OA 10mg/kg 群では、殆んど対照群との間に有意の差を認めなかつた。OA 40mg/kg 群では、1週後には約2.5gの増加で対照群とあまり差は認められないが、その後は体重増加は極めてゆるいカーブを画き、10日後には約2.6g、2週後にも、わずかに6gの増加にすぎない。OA 80mg/kg 群も、ほぼ同じ増加曲線を示しているが、死亡前にはやや増加の傾向にある。

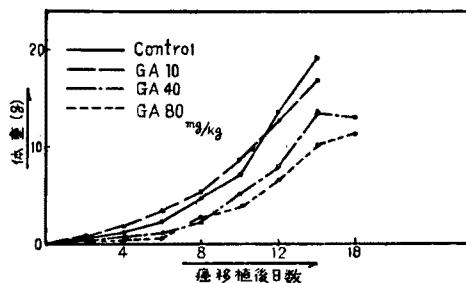
即ち OA 群では、40mg/kg および 80mg/kg ともに対照群に比し、明らかに体重増加抑制を示す。これは腹水量増加抑制作用を示すものである。

OA 群では腹水増加抑制とともに、生存率の向上がみられることは、明らかに OA の担癌生体における腫瘍抑制効果を示すものであり、特に著明な腹水増加抑制作用は、後述する担癌生体の各種代謝と関連して極めて興味あることと思われる。

(3) GA 群 (第10図)

GA 10mg/kg 群では、対照群に比し殆んど差を認めず、ほぼ平行した増加曲線を示す。GA 40mg/kg 群では、1週後に2g増加するにすぎないが、10日目頃より次第に急速に増加し始め、2週後には14gの増加を示すが、腫瘍死直前にはやや減少の傾向がある。GA 80mg/kg 群でも、ほぼ同様のカー

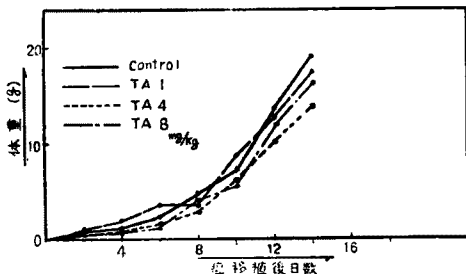
第10図 担癌マウスの体重増加におよぼす
GA の効果



ブを画くが最も増加は少なく、10日後に約4g、2週後に約10gの増加となる。GA 群でも OA 群と同様腹水増加抑制作用がみられるが、後半期では OA 群よりも、腹水増加が多い傾向にある。

(4) TA 群 (第11図)

第11図 担癌マウスの体重増加におよぼす
TA の効果

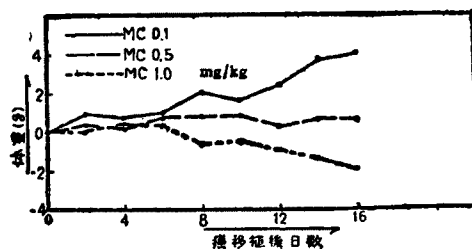


TA 群では、各群とも殆んど対照群との間に有意の差を認めない。TA 群の中では4mg/kg 群が最も腹水増加抑制作用が強いが、2週後には約14gの増加を示す。

(5) MC 群 (第12図)

MC 群では、0.1mg/kg 群は1週後に約1gの増加にすぎないが、16日後には約4g増加する。MC 0.5mg/kg では16日後までに、殆んど体重の増

第12図 担癌マウスの体重増加におよぼす
MC の効果

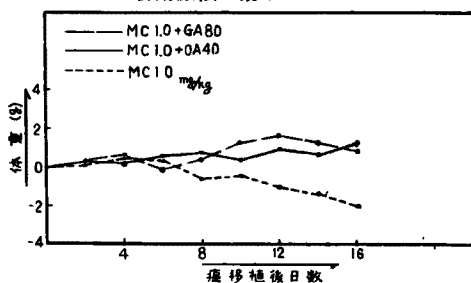


減なく、MC 1.0mg/kg 群は逆に1週後に約 1g, 2週後に約 2g の体重減少を示した。

これは MC の制癌効果とは逆に、MC 自身の担癌宿主生体に及ぼす代謝阻害によるものと思われる。

(6) MC OA の併用群 (第13図)

第13図 担癌マウスの体重増加におよぼす併用療法の効果



MC 1.0mg/kg と OA 40mg/kg の併用群では、MC単独群に比し著明な差はないが、少なくともMCの如く体重減少傾向は殆んど認められなかった。これは前述の如く、OAによりMCの宿主生体への副作用が防止されるためと思われる。MCとGAの併用でも同様の傾向がみられた。

第2節 酵素代謝に及ぼす影響について

細胞の化学反応を進行せしめる力は、一般に酵素によつて維持されるものである。酵素の死、すなわち酵素の消失が、細胞の死に先立つものである。癌と生体の相互関係を窮める上において、酵素系の動態をしらべることはまことに重要である。

さて1941年 Greenstein⁹⁾ は、肝カタラーゼの低下が担癌生体の最も顕著な酵素学的変化であると報告し、1943年には Warburg が担癌動物の血清中にアルドラーゼ活性が上昇していることを報告した。その後癌と酵素活性度変動との関係を求める多数の研究がなされているが、制癌剤および制癌強化剤などの担癌生体内酵素系に及ぼす影響についての報告は極めて少ない。

ここでは担癌生体の肝および腎のカタラーゼ活性度および琥珀酸脱水素酵素活性度の変動、並びに血清トランスアミナーゼの消長を追求し、さらに制癌剤および制癌強化剤のこれらの酵素系に及ぼす影響について検討を加えた。

第1項 肝カタラーゼ活性度

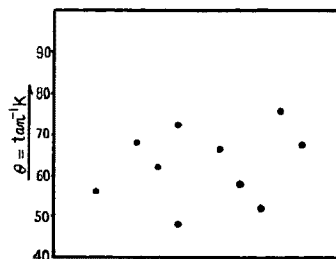
1. 正常マウス肝カタラーゼ活性度

体重の比較的平均した10匹の成熟マウスの肝「カ」活性度を測定した。実験結果は第5表に各々の分布

第 5 表

	最 高	最 低	平 均
正 常 肝	75.2	48.0	62.4

第14図 正常マウス肝「カ」活性度



は第14図に示す如くで、平均活性度62.4である。

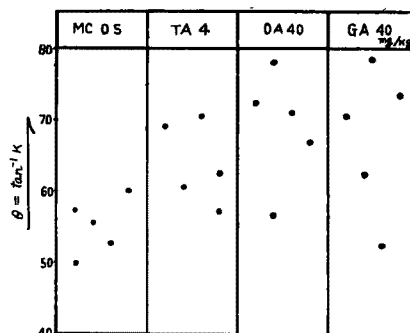
2. 制癌剤および制癌強化剤の正常マウス肝「カ」活性度に及ぼす影響

体重のほぼ平均した純系雄成熟マウスに MC, OA, GA, TA をそれぞれ第15図の如く連日投与し、2週後に肝「カ」活性度を測定した。実験結果は第6表に、各々の分布は第15図に示す通りである。

第 6 表

	最 高	最 低	平 均
MC	61.0	49.8	54.9
OA	78.0	56.5	69.0
GA	78.5	52.6	67.5
TA	68.1	57.1	64.0

第15図 制癌剤および制癌強化剤の正常マウス肝「カ」活性度への影響 (2週後)



MC では、平均活性度54.9でこれは正常マウスの平均活性度の約10%低下である。又最高活性度は61.0で、これは正常マウス平均活性度よりもやや低い、即ち MC は正常マウスの肝におけるカタラー

ゼ合成を阻害し、肝「カ」活性度を多少低下せしめる傾向にあり、正常細胞に対する毒性が認められる。

制癌強化剤では、何れも肝「カ」活性度が多少上昇作用がみられ、特に OA では平均活性度が 69.0 で、かなりの肝「カ」上昇作用がみられた。即ち制癌強化剤では、制癌剤とは逆に肝におけるカタラーゼ合成を促進するものと思われる。

3. 担癌マウス肝「カ」活性度の変動

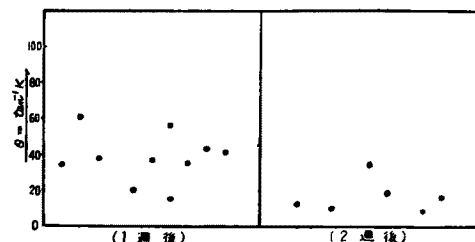
体重のはば平均した成熟マウスの腹腔内に純培養時の Ehrlich 腹水癌細胞 200×10⁴ 個移植後の肝「カ」の変動を測定した。

実験結果は第7表に、各々の分布は第16図に示す如くである。即ち10匹の担癌マウス1週後の肝「カ」活性度は最高60.2で、正常マウスの平均値よりも低下する。1週後の平均活性度は38.5で、これは正常平均値の約38%低下である。2週後になると活性度低下はさらに顕著となり、平均活性度16.4となる。これは正常平均値の約73%低下である。

第 7 表

	最 高	最 低	平 均
1 週 後	60.2	15.4	38.5
2 週 後	34.5	8.6	16.4

第16図 担癌マウス肝「カ」活性度



即ち Ehrlich 癌移植マウスでは、癌の進行につれてその肝「カ」活性度の著明な低下を示した。

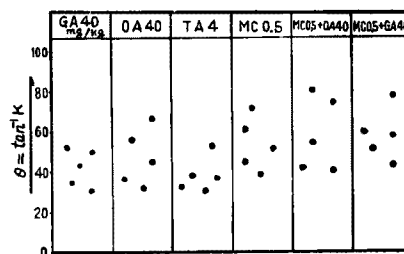
4. 制癌剤および制癌強化剤投与時における担癌マウス肝「カ」活性度の消長

Ehrlich 腹水癌移植マウスへ、癌移植24時間後より制癌剤 MC 0.5mg/kg を連日7日間、制癌強化剤 OA 40mg/kg, GA 40mg/kg, TA 4mg/kg をそれぞれ連日14日間、腹腔内へ投与し肝「カ」活性度の変動を検討した。各値は5匹ずつの平均値で示した。癌移植8日後の各種薬剤投与別肝「カ」活性度の測定結果は第8表に、各々の分布は第17図に示

第 8 表

	最 高	最 低	平 均
GA	51.9	30.4	42.0
OA	67.1	32.8	47.0
TA	53.9	30.0	36.2
MC	70.5	39.2	53.2
MC+OA	80.5	39.5	56.3
MC+GA	78.0	42.5	58.2

第17図 担癌マウス肝カタラーゼ活性度に対する制癌剤および制癌強化剤の効果



す如くである。

MC は平均活性度53.2, 最高70.5で明らかに著明な肝「カ」低下抑制効果が認められた。

制癌強化剤の中では、OA が最もよく低下抑制作用があり、平均活性度は47.0で対照群の約65%の低下にすぎない。GA は平均活性度42.0でかなりの抑制効果を認めたが、TA は36.2と低下し対照群との間に有意の差を認めない。

MC と OA を併用すると、最高活性度80.5, 平均56.3となり、強力なる併用療法による制癌効果を示した。MC と GA でも同様の効果を認めた。

癌移植14日後の各群別肝「カ」活性度の測定結果は第9表に、各々の分布は第18図に示す通りである。制癌強化剤では前回よりもさらに OA および GA が顕著な抑制効果を認めたが、TA 群は対照群と殆んど差を認めなかった。

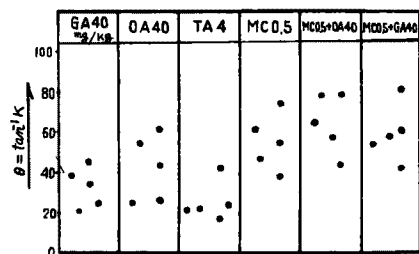
制癌剤 MC では、平均値は55.0であり、顕著な低下抑制効果を認めた。さらに MC と OA を併用すれば最高活性度は79.0, 平均64.8となり、正常平均値よりも大であり、極めてすぐれた肝「カ」低下抑制効果を認めた。

第19図は、これらの効果を隔日に2週間検討したものである。概略を第10表に示した。即ち対照群では、すでに2日後より急速なカーブを画いて活性度は低下する。2週後には16.4となり、正常値の約1/4となる。

第 9 表

	最 高	最 低	平 均
GA	47.1	20.2	34.1
OA	61.2	24.0	42.0
TA	42.0	17.5	25.0
MC	75.3	38.0	55.0
MC+OA	79.0	44.0	64.8
MC+GA	80.1	42.0	59.0

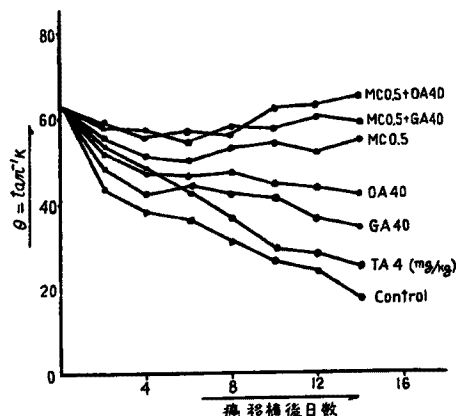
第18図 担癌マウス肝「カ」活性度におよぼす制癌剤および制癌強化剤の効果 (2週後)



第 10 表

薬 剤	日	4	8	14
GA		42.2	42.0	34.1
OA		46.8	47.0	42.0
TA		48.0	36.2	25.0
MC		52.0	53.2	55.0
MC+OA		57.0	56.3	64.8
MC+GA		56.0	58.2	59.0
Control		37.8	30.4	16.4

第19図 担癌マウス肝「カ」活性度におよぼす制癌剤および制癌強化剤の経時的効果



OA 群では、4日目頃より緩やかなカーブを画い

て漸次低下するが、8日目頃にはやや上昇し、その後再びゆるやかに低下し、2週後には平均活性度42.0となる。これは正常値の約32%の低下にとどまる。

GA 群では OA 群とはほぼ同様なカーブを画いて低下するが、14日後には34.1となり OA 群よりもやや低下する。

TA 群は GA 群と対照群との中間に存在するが、対照群との間に有意の差は認められない。

MC 群では、6日目頃まで活性度は低下するが、8日以後からは低下も上昇もなく、ほぼ平行したカーブを画く。2週後には平均55.0となり、正常値の約15%低下する。

即ち初期の低下は、癌細胞および MC 自身のカタラーゼ合成阻害作用の重合によるものであり、その強力な制癌効果により、癌自体は殆んど破壊されたものと考えられるが、後半でも尚肝「カ」の上昇なく、これは MC 自身の肝「カ」合成阻害作用によるものと思われる。MC と OA を併用すると、初期活性度低下も極めて少なく、10日目頃より MC 単独に比し急カーブを用いて上昇する。2週後には平均活性度64.8となり、正常値よりもむしろ高くなる。MC と GA の併用でも同様の傾向がみられ、2週後には平均活性度59.0となり正常値に近づくが、後半の活性度上昇はみられなかつた。即ち併用療法により癌は全く破壊されてその作用を失い、制癌強化剤により MC 自体の肝「カ」合成阻害作用もカバーされるものと思われる。以上の事から制癌剤と制癌強化剤の併用は、肝「カ」の変動より検討しても極めて顕著な制癌効果を示すものと考えられる。

第2項 腎カタラーゼ活性度

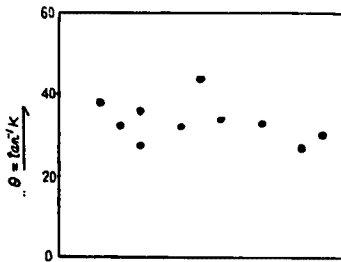
1. 正常マウス腎「カ」活性度(第20図: 第11表)
腎「カ」活性度は肝「カ」に比較すると、一般に低く、かつ比較的値の変動が少なく平均している。

Greenstein¹⁷⁾¹⁸⁾によると、腎「カ」は肝「カ」活性度の $1/2.5 \sim 1/2$ と報告されているが、著者の測定ではほぼ $1/1.9$ である。又腎「カ」と肝「カ」活性度の高低は、かならずしも一致しない。

第 11 表

	最 高	最 低	平 均
正 常 腎	43.2	27.9	33.5

第20図 正常マウス腎「カ」活性度



2. 制癌剤および制癌強化剤の正常マウス腎「カ」活性度に及ぼす影響

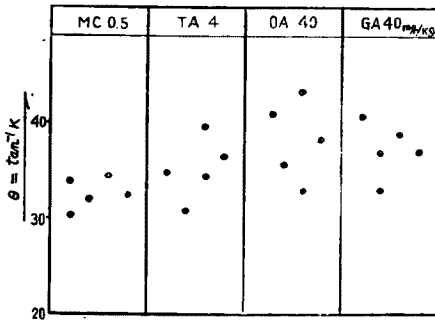
体重のほぼ平均した成熟マウスに、MC, OA, GA, TAをそれぞれ第21図の如く連日投与し、2週後に腎「カ」活性度を測定した。

実験結果は第12表および第21図に示した。

第 12 表

	最 高	最 低	平 均
MC	34.2	30.5	32.6
OA	43.2	32.5	38.1
GA	40.6	32.6	37.6
TA	39.8	30.8	32.4

第21図 正常マウス腎「カ」におよぼす制癌剤および制癌強化剤の影響（2週後）



MC 群では平均活性度が32.6である。これは正常マウスの平均活性度の約3%低下である。一般にMCでは腎「カ」活性度は肝「カ」と同様多少低下の傾向がみられる。これはMC自身の腎「カ」阻害作用によると思われるが、肝「カ」ほど明らかでない。

OA および GA 群では、それぞれ正常腎「カ」活性度の約14%, 12%の上昇作用がみられた。

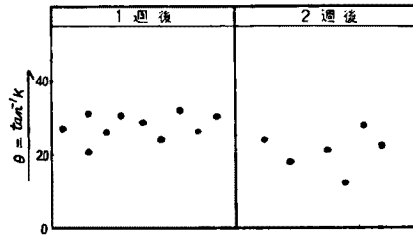
TA 群では多少腎「カ」阻害作用が認められた。

3. 担癌マウス腎「カ」活性度の変動。

第 13 表

	最 高	最 低	平 均
1 週 後	34.0	20.3	28.2
2 週 後	28.3	14.5	21.5

第22図 担癌マウス腎「カ」活性度



前述の担癌マウス肝「カ」と同時に測定した腎「カ」活性度は第13表並びに第22図の如くである。

即ち10匹の担癌マウスの癌移植1週後の腎「カ」活性度は、最高34.0でこれはほぼ正常マウスの平均活性度に等しい。1週後の平均活性度は28.2で、これは正常平均値の約16%低下である。2週後には活性度はさらに低下し、21.5となる。これは正常値の約35%低下である。

即ち担癌体における腎「カ」活性度の低下は、肝「カ」活性度低下の1/2以下にすぎない。

又肝「カ」と腎「カ」はその活性度の消長が、必ずしも一致しないことが認められた。

4. 制癌剤および制癌強化剤投与時における担癌マウス腎「カ」活性度の消長

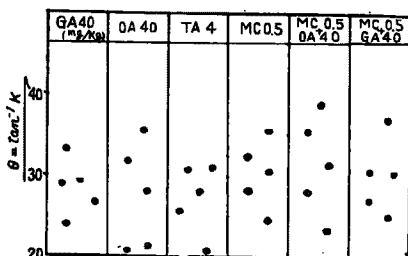
前述の肝「カ」活性度測定と同時に測定した癌移植8日後の各薬剤別腎「カ」活性度は、第14表並びに第23図の如くである。

第 14 表

	最 高	最 低	平 均
GA	33.5	24.0	28.4
OA	35.2	20.5	27.2
TA	31.1	20.5	29.0
MC	35.5	24.5	30.5
MC+OA	38.7	23.2	31.0
MC+GA	37.1	25.0	30.0

MC 群は腎「カ」低下抑制作用がみられるが、肝「カ」の場合ほど著明でない。即ち対照群では正常腎「カ」活性度の約16%低下するが、MC 群では9%にすぎない。

第23図 担癌マウス腎「カ」活性度におよぼす
制癌剤および制癌強化剤の効果



制癌強化剤は何れも対照群との間に有意の差を認めない。制癌剤 MC と制癌強化剤 OA あるいは GA との併用群は、MC 単独群と殆んど同じ値を示し、併用効果は認められない。

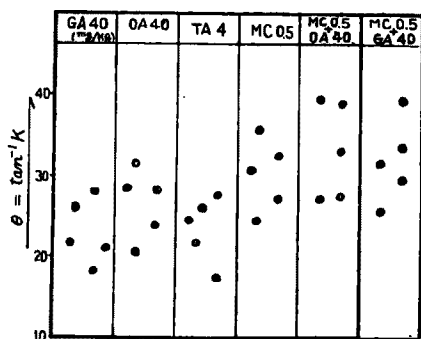
2週後における各群の腎「カ」の消長は、第24図並びに第15表の如くである。

制癌剤 MC 群では、平均活性度は8日目とほぼ同じ値をとる。

第 15 表

	最 高	最 低	平 均
GA	28.0	18.3	23.0
OA	31.5	20.5	26.5
TA	27.6	17.2	23.4
MC	35.5	24.3	30.0
MC+OA	39.5	27.0	33.2
MC+GA	39.0	25.5	31.3

第24図 担癌マウス腎「カ」活性度におよぼす
制癌剤および制癌強化剤の効果 (2週後)



制癌強化剤の中では、OA 群にかなりの低下抑制効果が認められ、平均活性度26.5であるが、GA、TA 群では殆んど対照群と有意の差を認めない。MC と OA の併用群では、平均活性度33.2で正常マウス平均値とほぼ等しい。

Greenstein¹⁷⁾によると、担癌体における腎「カ」活性度の低下は肝「カ」のそれの約1/10と報告されているが、著者の測定では約1/4~1/5である。

これは実験動物、実験腫瘍の種類、肝転移の有無などにより異なるものと思われる。

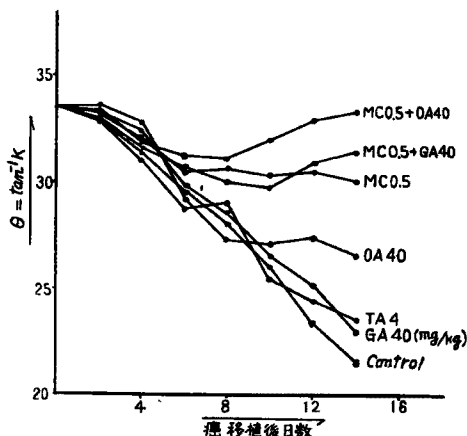
又制癌剤および制癌強化剤の腎「カ」活性度には影響も、肝「カ」のそれに比し極めて少なく肝「カ」の場合など有意の差が認められない。

第25図並びに第16表は、これらの薬剤の腎「カ」活性度には影響を隔日に2週間検討したものである。

第 16 表

薬剤	日	4	8	14
GA		31.6	28.4	23.0
OA		32.8	27.2	26.5
TA		31.1	29.0	23.4
MC		32.0	30.5	30.0
MC+OA		31.8	31.0	33.2
MC+GA		31.6	30.0	31.3
Control		32.4	28.0	21.5

第25図 担癌マウス腎「カ」活性度におよぼす
制癌剤および制癌強化剤の経時的効果



対照群では、4日頃から急速なカーブを画いて活性度は低下する。2週後には21.5となり正常値の約36%低下する。

制癌強化剤では、いずれも対照群とほぼ同様な減少傾向を示すが、この中 OA 群は8日目より殆んど低下を示さず、後半期にはかなりの抑制効果を示している。

MC 群では、6日目頃までは対照群と同じ傾向で

低下するが、その後は増減することなく、2週後には30.0となる。MC 群でみられる初期の腎「カ」低下は癌細胞による影響と MC 自身の腎「カ」阻害作用の重合によるものと考えられる。

MC と OA を併用すると、MC 単独による欠点も少なく6日目頃より、ゆるやかなカーブを画いて上昇し、2週後にはほぼ正常平均値に等しくなる。肝「カ」の場合ほど顕著でないが、MC と OA の併用はその相乗作用により有効な制癌効果を示すものと思われる。MC と GA の併用では MC 単独群と有意の差を認めなかつた。

第3項 肝琥珀酸脱水素酵素活性度

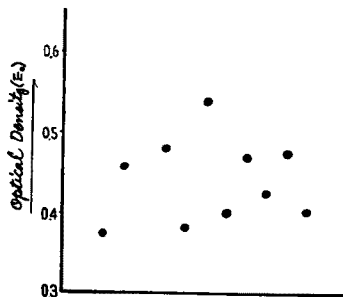
1. 正常マウス肝コハク酸脱水素酵素活性度（以下肝「コ」活性度と省略）

前述の肝「カ」測定と同時に肝「コ」活性度を測定した。測定結果は第17表に、その分布状態は第26図の如くである。

第 17 表

	最 高	最 低	平 均
正 常 肝	0.540	0.375	0.445

第26図 正常マウス肝「コ」活性度



コハク酸脱水素酵素活性度については、多数の報告¹⁹⁾²⁰⁾があるが、著者の測定では後述せる如く肝臓が腎臓に比し高い活性値を示したが、カタラーゼ活性度の如き顕著な差はみられなかつた。本酵素は一般に肝、腎ともに比較的変動が少なく安定した値をとるようである。

2. 制癌剤および制癌強化剤の正常マウス肝「コ」活性度に基づく影響

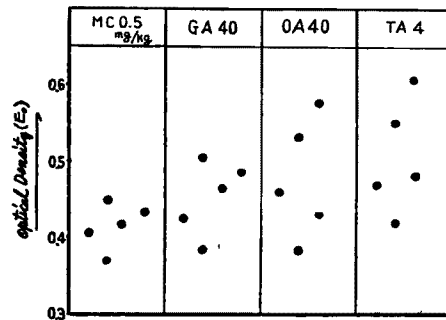
第27図並びに第18表は、制癌剤および制癌強化剤をそれぞれ5匹ずつの正常な健康マウスに連日2週間投与した場合の肝「コ」活性度を示す。2週後には、TA 群は最高0.605、平均0.500、で活性度は最も高く、正常平均値の約12%上昇を示した。OA お

第 18 表

	最 高	最 低	平 均
MC	0.450	0.372	0.415
TA	0.605	0.422	0.500
OA	0.575	0.385	0.490
GA	0.505	0.432	0.465

第27図 正常マウス肝「コ」活性度におよぼす制癌剤および制癌強化剤の影響

(2週後)



よび GA 群も、それぞれ約10%、5%増加している。

即ちこれら制癌強化剤は肝「コ」活性度上昇作用を多少ながら示している。

従つて T・C・A-Cycle 代謝を高め、宿主生体の Energy 代謝を亢進するものと考えられる。特に TA および OA は高い活性値を示し、顕著な Energy 代謝賦活作用のあることは注目に値するものと思われる。

一方制癌剤 MC は平均活性度0.415で正常平均値の約7%低下する。即ち MC 自体は正常肝の T・C・A-Cycle による Energy 代謝をむしろ障害するもののようである。

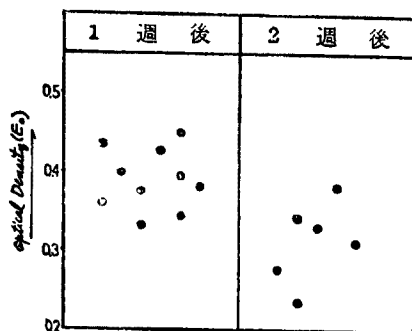
3. 担癌マウス肝「コ」活性度の変動

前述の肝「カ」と同時に、Ehrlich 腹水癌移植後のマウス肝「コ」活性度を測定した。(第28図：第19表) 1週後には、肝「コ」活性度は平均0.398に低下する。即ち正常平均値の約10%減少であり、肝「カ」活性度の如き顕著な変化はみられない。

第 19 表

	最 高	最 低	平 均
1 週 後	0.450	0.330	0.398
2 週 後	0.378	0.233	0.315

第28図 担癌マウス肝「コ」活性度



2週後になると、活性度低下はさらに顕著となり、平均活性度0.315となる。これは正常平均値の約28%低下である。

即ちEhrlich 癌移植マウスでは癌の進行につれて、その肝「コ」活性度は低下する傾向にある。しかし肝「カ」活性度は顕著ではない。

4. 制癌剤および制癌強化剤投与時における担癌マウス肝「コ」活性度の消長

Ehrlich 腹水癌移植マウスへ癌移植24時間後より制癌剤 MC 0.5mg/kg を連日7日間、制癌強化剤 (OA 40mg/kg, GA 40mg/kg, TA 4mg/kg) を連日14日間、腹腔内へ投与し肝「コ」活性度の消長を検討した。測定結果は第29図並びに第20表の如くで、各群は5匹ずつの平均値で示した。

第 20 表

薬剤	日	4	8	14
GA		0.450	0.420	0.325
OA		0.480	0.448	0.364
TA		0.490	0.461	0.358
MC		0.360	0.366	0.383
MC+OA		0.416	0.410	0.444
Control		0.462	0.388	0.315

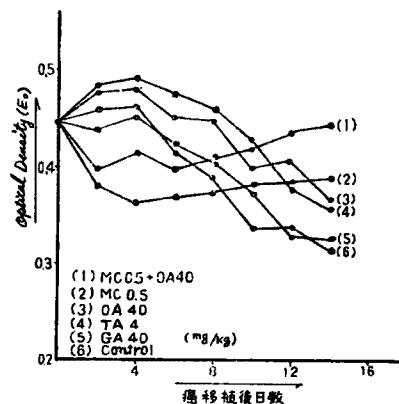
MC 群では、2日後すでに平均活性度0.380に低下する。即ち約14%低下する。4日後にはさらに減少し約19%低下する。

これは肝「カ」の場合と同様に、制癌剤 MC が癌細胞のみならず、担癌動物肝「コ」活性度に対し、著明な阻害作用をなすためと思われる。

この阻害作用と癌毒素による肝「コ」活性度低下作用が重合して、前述の如き早期の低下現象を示したものと考えられる。

8日目頃から極めて緩いカーブを画いて活性度は

第29図 担癌マウス肝「コ」活性度におよぼす制癌剤および制癌強化剤の効果



増加するが、その上昇率はわずかであり、14日後に平均活性度0.383を示すにすぎない。しかし対照群よりはかなり高い値をとる。

対照群では初期4日目頃まで、却つて肝「コ」はわずかながら上昇する。6日目頃よりは急速なカーブを画いて減少し、2週後には正常平均値の約28%低下する。

制癌強化剤 OA では、初期にかなりの活性度上昇がみられ、4日後には正常平均値の約8%上昇する。その後次第に減少し、2週後には約18%低下する。対照群に比し比較的低下抑制作用があることを示しているが、肝「カ」におけるほど著明な効果は認められない。

TA 群では、初期に著明な活性度上昇が認められるが、その後次第に減少し特に10日以後は急速に低下し、2週後には正常値の約19%低下する。即ちTA 群では初期の著明な活性度上昇作用が特長であるが、後半では癌進行につれて著明に低下する。

GA 群では、初期より次第に減少し、対照群とはほぼ同様の減少傾向を示した。

MC と OA の併用群は、初期の活性度低下も比較的少なく、4日目以後は緩やかな活性度上昇を示し、2週後には正常平均値とはほぼ同じ値をとる。即ち制癌剤と制癌強化剤の併用は、MC 自体の肝 T・C・A-Cycle への阻害作用が除去され、さらに担癌体における呼吸代謝作用を亢進せしめ、T・C・A-Cycle の円滑なる回転による Energy 発生により、宿主生体の新陳代謝は促進され、その癌への生体防禦力は著しく高められるものと思われる。

第4項 腎琥珀酸脱水素酵素活性度

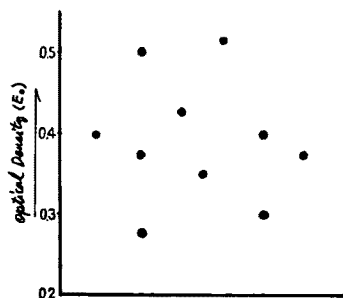
1. 正常マウス腎コハク酸脱水素酵素活性度（以下腎「コ」と省略）

前述の腎「カ」と同時に測定した腎「コ」活性度は第30図並びに第21表の如くである。

第 21 表

	最 高	最 低	平 均
正 常 腎	0.515	0.275	0.401

第30図 正常マウス腎「コ」活性度



即ち腎「コ」は肝「コ」活性度に比し、やや低い値をとる。肝「コ」と同様比較的変動が少なく安定した値をとるようである。

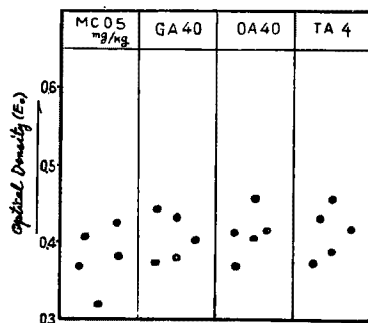
2. 制癌剤および制癌強化剤の正常マウス腎「コ」活性度に及ぼす影響

測定結果は第22表に、その分布状態は第31図に示

第 22 表

	最 高	最 低	平 均
MC	0.425	0.320	0.380
TA	0.455	0.375	0.414
OA	0.455	0.372	0.412
GA	0.445	0.376	0.408

第31図 正常マウス腎「コ」活性度におよぼす制癌剤および制癌強化剤の影響



す如くである。即ち正常な健康マウス5匹を1群とし、各群に制癌剤および制癌強化剤を連日2週間投与し、腎「コ」活性度を測定した。

MC 群では平均活性度0.380で正常マウス平均値の約5%低下する。即ち MC 自体は肝「コ」におけると同様正常腎の T・C・A-Cycle によるEnergy代謝をやや阻害するように思われる。

制癌強化剤では平均活性度は肝「コ」の場合と同様 TA, OA, GAの順に高いが、3 者の間には殆ど差なく、又正常平均値との間に有意の差を認めなかった。

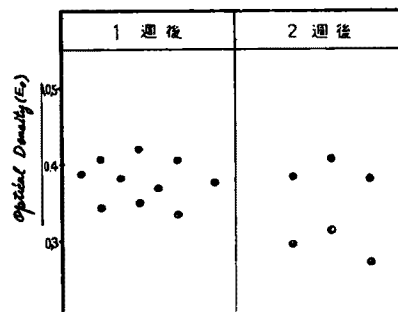
3. 担癌マウス腎「コ」活性度の変動

腎「カ」と同時に、Ehrlich 腹水癌移植後のマウス腎「コ」活性度を測定した。（第32図：第23表）1 週後には腎「コ」活性度は正常平均値の約6%低下する。2 週後になると活性度は約15%低下するが、肝「コ」に比較すると約1/2の低下にすぎない。

第 23 表

	最 高	最 低	平 均
1 週 後	0.420	0.335	0.376
2 週 後	0.405	0.274	0.340

第32図 担癌マウス腎「コ」活性度



4. 制癌剤および制癌強化剤投与時における担癌マウス腎「コ」活性度の消長

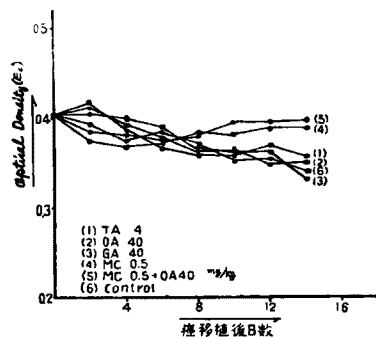
前述の肝「コ」活性度の変動と同時に測定した腎「コ」活性度の消長は第33図、第24表の如くである。

対照群では肝「コ」の場合と異なり、初期から軽度の減少傾向をとるが、2週後の平均活性度は0.340で正常平均値の15%低下する。

制癌強化剤では、いずれも初期に軽度の上昇傾向を示すが、肝「コ」ほど著明でない。4 日目頃からは殆んど対照群と同様の傾向で漸次軽度の減少を示

第 24 表

薬 剤	日	4	∞	14
GA		0.400	0.364	0.332
OA		0.392	0.362	0.350
TA		0.385	0.360	0.358
MC		0.368	0.383	0.392
MC+OA		0.381	0.380	0.398
Control		0.373	0.372	0.340

第33図 担癌マウス肝「コ」活性度におよぼす
制癌剤および制癌強化剤の経時的効果

し、対照群と有意の差を認めない。

制癌剤 MC は肝「コ」と同様初期に減少傾向あり、4日後には正常平均値の約8%低下する。その後は軽度の上昇傾向あり、2週後には平均活性度0.392を示し、対照群よりも高い値をとる。肝「コ」と同様 MC 自体による担癌生体腎「コ」活性度阻害作用と、癌毒素による腎「コ」低下作用が重合して上述の変化を示したものと思われる。

MC とOA の併用群では、肝「コ」ほど著明でないが、初期の活性度低下も少なく、後半は緩やかな活性度上昇を示し、2週後にはほぼ正常平均値と同じ値をとる。

一般に腎「コ」活性度は肝「コ」に比し、担癌体における活性度低下は軽度であり、又薬剤による影響も極めてわずかであるが、MC と OA の併用は対照群に比し明らかな効果を示した。

第5項 血清トランスアミナーゼ活性度

1. 正常マウス血清トランスアミナーゼ

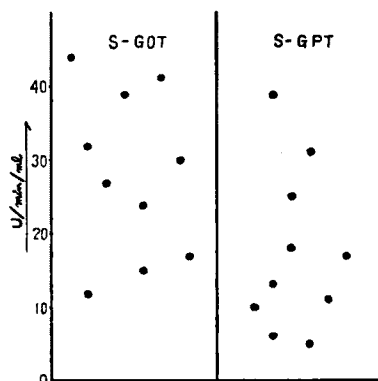
正常マウス10匹の血清トランスアミナーゼ (S-GOT, S-GPT) は、第34図並びに第25表の如くである。

S-GOT は最高44, 最低12, 平均28.1であり、S-GPT は最高39, 最低5, 平均17.5であつた。S-GOT

第 25 表

	最 高	最 低	平 均	GOT/GPT
S-GOT	44	12	28.1	1.60
S-GPT	39	5	17.5	

第34図 正常マウス血清トランスアミナーゼ



と S-GPT との関係を、同時に測定した10例について比較検討すると、何れも GOT>GPT であり、GOT/GPT 比は平均1.60を示した。

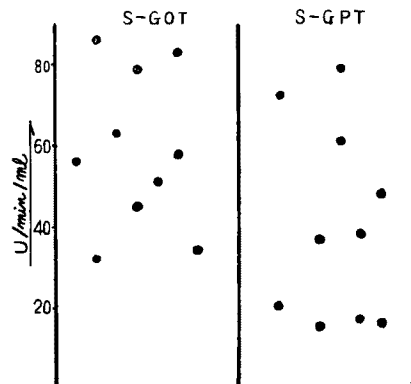
2. 担癌マウス血清トランスアミナーゼ

一定期間一定飼料 (オリエンタル固型飼料) で飼育した純系 Strong A マウスに、純培養状態の Ehrlich 腹水癌10倍希釈液 0.2ml を腹腔内に移植し、12日後に撲殺採血し10匹について血清 GOT, GPT を測定した。(第35図: 第26表)

第 26 表

	最 高	最 低	平 均	GOT/GPT
S-GOT	86	32	58.5	1.45
S-GPT	79	15	40.2	

第35図 担癌マウス血清トランスアミナーゼ



S-GOT :

最高86, 最低32, 平均58.5を示した。正常平均値の2倍以上の増加である。

S-GPT :

最高79, 最低15, 平均40.2で正常平均値の2.3倍に近い増加を示すが, その増加度は GOT に比し変動が多く一定の傾向を示さない。GOT/GPT 比は1.45である。

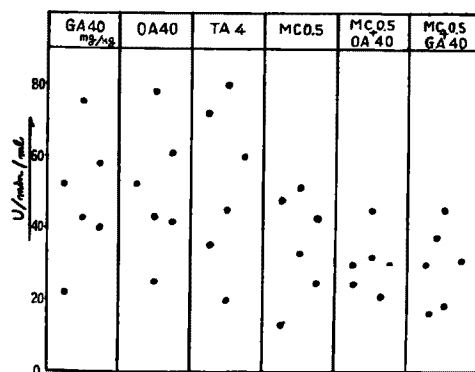
即ち担癌体では血清トランスアミナーゼ活性度は、正常値に比べて何れもかなりの増加の傾向にある。特に S-GOT が増加著明であり, その殆んどが正常平均値よりも高い値を示したが, GOT/GPT 比は正常値に比べると, やや低い値をとる傾向にある。

3. 血清GOT に及ぼす制癌剤および制癌強化剤の影響について (第36図: 第27表)

第 27 表

	最 高	最 低	平 均
GA	75	22	48.2
OA	78	25	50.5
TA	80	20	52.0
MC	51	13	38.6
MC+OA	45	21	30.5
MC+GA	45	17	30.0

第36図 担癌マウス血清 GOT におよぼす制癌剤および制癌強化剤の影響 (12日後)



腹水癌移植12時間後より MC は7日間制癌強化剤は連日投与し, 12日後に S-GOT を測定した。制癌強化剤では対照群に比し, 何れも多少 S-GOT の上昇を抑制する傾向にあるが, 対照群との間に顕著な差はみられなかった。

制癌剤 MC では, S-GOT は平均値38.6で著明な抑制効果を示した。MC と OA の併用群では平均

値30.5でさらに顕著な改善を示し, 正常平均値に近い値を示した。MC と GA の併用群も平均値 30.0で同様の傾向を示した。

即ち併用群は, MC 単独群よりもさらに S-GOT 上昇抑制作用を示したが, これは MC 自体による肝障害作用を併用群は防止し, さらに相乗作用により制癌効果を増強するためと思われる。

総括並びに考按

癌撲滅は今世紀における人類の悲願である。しかもまだ有効確実なる治療法がない。著者は現今の癌化学療法に関し根本的に検討を加えながら, 制癌剤および制癌強化剤の単独並びに併用成績について, その宿主生体内代謝に及ぼす影響を中心として, その抗腫瘍性効果について論じ, 次いで酵素活性度に及ぼす影響について述べてみたいと思う。

1. 癌-宿主相互関係の検討

緒言で述べた如く, Greenstein⁸⁾ は癌問題解決のカギは, 癌と宿主の相互関係にあると喝破している。癌は生体内に発生し, その環境の中で发育するものである。故に宿主と癌とは不離不可分の関係にある。さればその相互の影響の検討こそ, 癌における最大の課題であり, 癌治療の将来に決定的な解決のカギを与えるものである。

担癌生体では, 癌による圧迫並びに臓器破壊, 転移, 出血, 感染等の合併症状がなくても, 宿主生体は早晩腫瘍死するものである。故に腫瘍死は当然 metabolic death と考えられる。ここに担癌生体の代謝異常の問題が脚光を浴び, その原因として癌より生産される癌毒素の問題が追求された。

即ち癌治療の目標を, 癌細胞の破壊におく限り, 癌細胞の破壊および癌腫瘍の除去をなし得たとしても, 癌毒素は癌の破壊によつてさらに多量に宿主生体内を循環するものと考えられる。かくしてこの癌毒素の絶えざる体内血流中への放出は, 肝を中心とした細網内皮系の機能不全をおこし, 新陳代謝を低下させ, 癌進展に対する生体抵抗力を減弱し, 癌发育を促進すると考えられる。

すでに Blomquist²¹⁾ ものべている如く, 肝は生体メタボリズムの中心をなし, 生活細胞の増殖あるいは増殖抑制物質が肝に求められている。

されば癌发育促進物質は癌のみからでなく, 肝からも産生されてよいわけであり, 逆に又癌发育抑制物質, 例えば Antitoxohormone など肝において生産されると考えられる。

Haddow²²⁾⁽²³⁾⁽²⁴⁾ は制癌性を有する物質は同時に癌原性を持っており、逆に癌原性の物質は又制癌性を有するという Paradox な学説を発表している。Greenstein⁸⁾ もこの業績を絶賛しているが、癌毒素による宿主体内代謝障害の問題とともに興味ある問題である。

近藤²⁵⁾⁽²⁶⁾ は制癌剤がラッテで吉田肉腫の転移を増大させる事を発見し、これを Adverse effect と提唱している。即ち無暴な制癌剤の使用は、却つて癌発育を促進し死期を早めるものであり、これはわれわれが日常癌患者治療中屢々経験するところである。

以上の見地より著者は、癌化学療法剤をその作用機転により次の如く分類すべきと考える。

(1) 直接癌細胞を侵し、細胞毒としてそれを破壊する物質

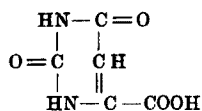
(2) 直接癌細胞を選択的に侵すことなく、担癌宿主生体に働いて、その生理的条件を変えて間接的に腫瘍発育を抑制する物質。

一般に現今の制癌剤は、第1の目的のみに向けられているが、前述せる癌一宿主の相互関係より考えて、第2の目的もより以上に重要な意義をもつものといわねばならない。そこで著者は、第1の目的をもつものとして所謂制癌剤をおき、第2の目的をもつものとして制癌強化剤を選定し、その併用療法を真の制癌効果をもつ癌化学療法と考えた。

癌化学療法 $\left\{ \begin{array}{l} \text{所謂制癌剤} \\ + \\ \text{制癌強化剤} \end{array} \right.$

2. 抗腫瘍性効果について

Orotic Acid は、1904年 Biscaro, G, Belloni²⁷⁾, E, らが牛乳中に発見し、その後人乳中にも含まれることが判明した物質である。1930年 OA は Bachsetz・M により下記の化学構造式を有することが明らかにされた。



その化学名は 2,6-dioxypyrimidine-4-Carboxylic Acid 又は Uracil-4-Carboxylic Acid と称されている。OA は強力な肝庇護作用²⁸⁾⁽²⁹⁾、成長促進作用³⁰⁾⁽³¹⁾、抗貧血作用、細胞呼吸促進作用³²⁾、核酸合成³³⁾⁽³⁴⁾、並びに旺盛なる解毒³⁵⁾ 作用などが報告されている。

然し OA の生理学的作用に関しては、いまだ明らかでなく、その臨床的意義についても不明の点が多く、癌に対する影響も定説がない³⁶⁾⁽³⁷⁾⁽³⁸⁾。

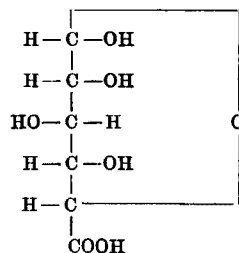
OA が癌細胞の核酸合成に関与する事から、癌発育を促進する傾向ありとの説があるが、一方その旺盛なる解毒作用、細胞呼吸促進作用、肝庇護作用等を考える時、著者は核酸合成のみをもつて癌細胞への影響を論ずる説には賛成し難い。

前述せる如く癌化学療法は、癌一宿主の相互関係に立脚すべき問題であり、担癌宿主生体の代謝に及ぼす影響が、制癌剤使用の主目的でなければならない。故に単に In vitro での OA の癌発育への影響を論じた実験³⁹⁾ などには賛成出来ない。Dutton⁴⁰⁾ は肝の解毒機転と癌発育の関連性を論じているが、グルクロン酸抱合における OA の強力な解毒作用を考えると、単に核酸問題のみでは解決出来ない多くの問題を含んでいると思われる。

著者の抗腫瘍性実験でも、40mg/kg 投与群では平均生存日数15.5日であり、延命比は対照群の1.35倍であつた。即ち明らかに延命効果が認められた。さらに著明なことは、平均体重増加率である。即ち OA 40mg/kg 連日2週間投与では体重増加はわずかに6gで、対照群の約1/3の増加にすぎない。これは OA の強力な肝庇護、解毒作用により、腹水量増加抑制作用のあることを示すものである。

即ち OA の担癌生体に対する影響では、腹水抑制効果が最も特長であり、40mg/kg 投与群で最も多くの生存効果がみられた。しかし 80mg/kg 群では平均生存日数14.3日で、わずかながら延命効果の短縮したのは注意すべきと思われる。

Glucuronic Acid は、1878年 Jaffe⁴¹⁾ によつて報告されたもので次の如き構造を有する。



GA は肝機能増強作用、解毒作用等に関係し、その他生体内の糖蛋白質の重要成分としての意義が認められつつある。

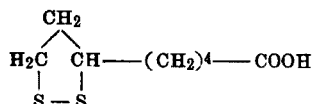
GAの癌に対する影響については、和田⁴²⁾等は吉田肉腫で腫瘍抑制効果を認めたと報告し、一方吉

田⁴³⁾等は全く影響を認めなかつたと報告している。その他多くの報告があるが未だ定説がない。著者の抗腫瘍性測定では、80mg/kg 投与群が最も延命効果がみられ、平均生存日数14.0日で延命比は1.22であつた。

GA では投与量増加とともに延命効果も増加するようである。体重増加率でも、80mg/kg 投与群が最も増加が少なく、2週後で約10g 増加である。即ち対照群の約1/2である。

GA の癌に対する影響は、かなりの抑制効果がみられるが大量投与により腫瘍発育抑制効果が増強する傾向がみられるのが特長と思われる。

Thioctic Acid は、1946年 Guirard⁴⁴⁾の研究にはじまり、1951年 Reed⁴⁵⁾が酵母、肝臓から純粋に抽出し次の如き化学構造が明らかにされた。



化学名は 6-8-dithioctanoic acid である。

TA は Gunsalus⁴⁶⁾が α ケト酸化機転の補酵素として作用すると報告し、Rausch⁴⁷⁾は肝疾患、特に肝性昏睡に著効を認めている。その後多数の研究⁴⁸⁾⁴⁹⁾⁵⁰⁾がなされているが、その臨床的意義については不明の点が多い。

癌に対する影響は Lettre (1958) がマウス腹水癌に大量の TA を投与すると、却つて腫瘍発育を促進したと報告しているが、いまだ明確なる定説がない。

著者の実験では、4mg/kg 群が最も平均生存日数が長く、12.7日であつた。しかし対照群との間に殆んど有意の差はみられなかつた。8mg/kg 群では却つて平均生存日数は、対照群よりも短縮した。腹水増加も 4mg/kg 群が最も少ないが、2週後には約14g の増加を示し、対照群との間に有意の差を認めなかつた。

即ち TA 群では、対照群との間に殆んど有意の差を認めず、大量投与により却つて癌発育を促進する傾向が認められた。これは前述の Lettre の報告と一致している。

以上制癌強化剤の中では、OA が最も腫瘍抑制効果が強く、次いで GA にもかなりの抑制効果がみられた。TA は最も抑制効果が少なく、対照群と殆んど有意の差がみられなかつた。

mitomycin は、1955年北里研究所の秦⁵¹⁾⁵²⁾⁵³⁾が

発見したもので、多くの Fraction をもつが、特に Fraction C が最も毒性が少なく抗癌性が強いとされ、mitomycin-C と名付けられた。

MC の動物癌に対する抗腫瘍性については、田淵⁵⁴⁾、芝⁵⁵⁾、白羽⁵⁶⁾、Reilly⁵⁷⁾らの報告があり、何れも優秀な抗腫瘍性を認めている。

特に Sloan-Kettering 癌研究所の杉浦⁵⁸⁾は、28種の動物癌中、16種類に対して著明な発育阻止作用を示し、そのうち9種類の癌に対して完全な破壊作用を示したと報告している。その抗腫瘍性作用機序については、Alkylating agent と類似しており、核酸の生合成を阻害し、癌細胞分裂を抑制するであろうと推測されているが明らかでない。

しかし造血機能障害を始めとして、宿主生体に対する幾多の副作用が報告されており、近藤らの Adverse effect⁵⁹⁾説の如く、その使用方法には細心の注意が必要である。

著者の測定でも 0.5mg/kg 群が最も延命効果が著明で34.8日で、延命比は3.02であつた。2週後まで殆んど体重増加を認めず、10匹中2匹は60日以上生存し完全治癒した。

MC 1.0mg/kg 群では、却つて延命効果は低下し、32.5日を示した。この群では2週後に約2g の体重減少を示した。これは MC の制癌効果とは逆に、MC 自身の担癌宿主生体に及ぼす代謝障害によるものと思われる。

制癌剤と制癌強化剤の併用実験では、MC 0.5mg/kg と OA 40mg/kg 群が最も顕著な延命効果を認め、平均生存日数44.3日であつた。これは MC 単独群の約1.3倍の延命効果であり、10匹中4匹は60日以上生存し完全治癒と認められた。

体重に及ぼす影響でも、MC 1.0mg/kg と OA 40mg/kg を併用すると、MC 単独群に比し著明な差はないが、少なくとも MC の如く体重減少傾向は殆んど認められなかつた。即ち両者の併用療法は MC の制癌効果を高め、MC 自体および癌毒素による担癌宿主生体の代謝障害を防止し、その相乗作用により、癌化学療法として最も有効な方法と思われる。

MC と GA の併用実験では、MC 0.5mg/kg と GA 80mg/kg の併用群が最も有効で、50% 生存日数は対照群の3倍以上であつた。MC 単独群の50% 生存日数に比較すると、かなりの併用効果を認めた。即ち約1.2倍の延命効果であつた。

MC と TA の併用実験では、MC 単独群に比し

殆んど有意の差を認めなかつた。

3. 癌とカタラーゼの変動について

前述せる如く癌による死亡は、癌腫瘍による通過障害や血管破壊などによるのではなく、癌毒素により宿主生体のあらゆる代謝機能が障害され、遂に生体は悪液質となり死にいたるのである。

文献的に考察するに、癌組織におけるカタラーゼの減少が報告されたのは、1910年 Blumenthal⁵⁹⁾ および Brahn に始まる。1914年 Brahn⁶⁰⁾ は、担癌動物の転移のない肝でもカタラーゼの低下を認めると発表している。その後 Rosenthal⁶¹⁾、Zerner⁶²⁾、Magnet⁶³⁾ らが多数の報告をなしている。

しかしながら癌毒素とその担癌生体への影響について最も輝かしい業績をのこしたのは Greenstein⁶⁾ である。彼は担癌動物の肝の酵素活性度を系統的に追求し、結局肝カタラーゼ活性度の低下が担癌生体の最も顕著な酵素学的変化であるとしている。

中原、福岡¹⁰⁾ らは、癌組織煮沸水抽出液からの Alcohol 沈澱物を正常マウスの腹腔内に注射し、肝カタラーゼの低下をおこさせ、この Alcohol 沈澱物中に含まれる本態未知の一種の Polypeptide を Toxohormone と名付けた。即ち Greenstein、中原らにより癌毒素が理論的に概念づけられ、Toxohormone による肝障害が癌病像の中心とされ、癌治療への新分野が開拓されたのである。

さらにカタラーゼは肝だけでなく、担癌動物の腎⁶⁴⁾⁶⁵⁾ でもかなり減少することが報告されている。又 Zerner⁶²⁾、山形⁶⁷⁾ らは血液カタラーゼの低下を報告しているが、まだ診断に役立つほどの差はないといわれている。

Greenstein⁶⁸⁾⁶⁹⁾ らは、肝「カ」の減少は腫瘍の発育につれて平行し、その活性度に対する腫瘍の影響は、可逆的であると報告している。

さらに肝「カ」の減少は、腫瘍によるものであつて、胎児組織など正常に発育する組織を移植しても、肝「カ」活性度に影響しないことが報告されている⁷⁰⁾。

又正常動物を実験的飢餓状態にしても、又ビールス等を感染させても、肝「カ」への影響はみられなかつた⁷¹⁾。

即ち動物体内に癌が移植されると、その動物の臓器は普遍的にまた全身的に悪性腫瘍状態になるのであり、所謂 Greenstein の第2法則が成立するのである。かくて全身の影響は酵素像に反映され、特に肝「カ」活性度が最も鋭敏に反応するのである。制

癌剤の担癌動物肝「カ」活性度に及ぼす影響については、山本⁶⁶⁾、石原⁷²⁾ らが Azan などを使用して、担癌動物の肝「カ」低下を抑制しようと報告している。即ち制癌剤は、悪性腫瘍の発育を抑制し癌毒素産生を阻止することにより、肝「カ」低下抑制作用を現わすとされている。

著者の測定でも、制癌剤 MC は2週後の平均活性度は、正常平均値の約17%の低下にすぎず、これは対照群の約75%低下に比較して、極めて顕著な肝「カ」低下抑制作用を示している。

しかしながら MC では、初期に肝「カ」活性度低下がみられるが、これは癌毒素および MC 自体の肝「カ」阻害作用の重合によるものと思われる。さらに制癌効果の十分に認められた後半でも、肝「カ」の上昇はあまりみられなかつた。

これは MC 自体の肝「カ」阻害作用によるものと考えられ、換言すれば MC の担癌宿主生体への副作用の現われと思われる。

制癌強化剤では、MC のような顕著な効果は認められないが、OA が最も肝「カ」低下抑制効果が大きい。即ち2週後の活性値低下は約32%であり、対照群低下率の約1/2にすぎない。

次に GA もかなりの抑制効果を示しているが、TA は対照群との間に有意の差を認めなかつた。MC と OA の併用群では、初期多少の肝「カ」低下がみられたが、後半は MC 単独群に比し急カーブを画いて上昇し、2週後には正常平均値よりむしろ高くなる傾向が認められた。

次に腎「カ」活性度の変動については、Greenstein¹⁷⁾ は担癌生体の腎「カ」低下は肝「カ」低下の約1/10と報告しているが、著者の測定では約1/4～1/5であつた。これは実験動物、実験腫瘍の種類、肝転移の有無などにより異なるものと思われる。又制癌剤および制癌強化剤の担癌動物腎「カ」活性度に及ぼす影響は、大体肝「カ」と同じ傾向をとり、又多少低下抑制効果がみられるが、肝「カ」のそれに比し非常に少なく、肝「カ」の場合ほど有意の差はみられなかつた。

以上著者の実験結果より考えるに、制癌剤 MC の肝「カ」低下抑制効果については、前述の山本、石原らの見解とほぼ一致している。

ただ制癌剤 MC 自体による担癌生体肝「カ」合成阻害を無視することは出来ず、著者の測定でも正常マウス肝「カ」活性度を明らかに低下させている。このことは制癌剤自体による担癌生体内代謝阻害作

用を意味するものと考えられ、所謂近藤らの制癌剤の Adverse effect²⁶⁾に通ずるものであり、癌化学療法に際し特に注意すべき事と考えられる。

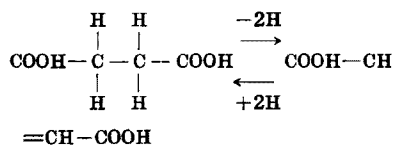
MC と OA の併用により、最も顕著な肝「カ」活性度低下抑制効果が認められたが、これは MC による強力な制癌作用により癌は全く破壊されてその作用を失い、一方癌破壊により産生すると考えられる癌毒素や、MC 自体の宿主生体代謝阻害による肝「カ」低下作用が、OA により強力にカバーされたものと思われる。MC と GA の併用でも同様の傾向がみられた。以上の観点より著者は制癌剤と制癌強化剤の併用は、カタラーゼ活性度の変動より検討しても、極めて有効なる癌化学療法と考える。

4. 癌と琥珀酸脱水素酵素活性度の変動について
1942年 Benailey⁷³⁾ および Claude⁷⁴⁾ が肝細胞の大顆粒(ミトコンドリア)に大量の琥珀酸脱水素酵素を証明して以来、本酵素に関する多くの研究⁷⁵⁾がなされている。

衆知の如く、癌細胞を含めて、すべての生細胞は Glucose を分解して乳酸を生成するいわゆる 解糖過程と、Pyruvate から T・C・A・cycle を経て酸素消費を伴いつつ、炭酸ガスと水を生ずる呼吸過程で Energy を生産し、これを A・T・P などの形で他の Energy の必要な系に供給するのである。

さて Warburg は1928年、癌組織は解糖活性が高いことを発表し、1956年 Science⁷⁶⁾ に悪性度の高いものほど解糖活性が高く、呼吸活性が低いことを詳細に報告している。

琥珀酸脱水素酵素は、生細胞の呼吸過程(T・C・A・cycle)に作用する呼吸酵素の一つであり、次の反応を進行させる酵素である。



本酵素の測定法は種々あるが、1894年 Peckman および Runge⁷⁷⁾⁷⁸⁾ らが、生体の酸化還元能の指標として 2, 3, 5, Triphenol tetrazolium Chloride (T・T・C) なる塩基性染料を合成し、さらに Kun および Aboud¹⁵⁾ は、この T・T・C による琥珀酸脱水素酵素活性度の比色定量法を発表している。

又 Black⁷⁹⁾ は琥珀酸塩を基質とし T・T・C を指標として癌組織の酵素活性度抑制効果を調べてい

る。一般に呼吸酵素群は、前述の如く癌細胞では活性度は弱く、後藤⁸⁰⁾ は腹水肝癌で琥珀酸脱水素は正常肝の約2/3の活性度を示すと報告している。

Schneider⁸¹⁾⁸²⁾ らは肝癌では正常肝の1/4~1/9に低下し、マウス移植癌では約1/5に低下すると発表している。

Greenstein⁸³⁾ も癌細胞では「コ」活性度の低いこと、即ち呼吸活性の低いことを報告している。

担癌宿主生体内における解糖および呼吸の問題は、癌解決のための緊急の課題である。しかるに癌細胞又は癌組織自体の解糖および呼吸に関する研究は多いが、宿主生体の呼吸代謝酵素系の変動に関する報告⁸⁴⁾ は極めて少ない。ことに制癌剤および制癌強化剤の担癌宿主生体の解糖又は呼吸代謝に及ぼす影響に関する研究は殆んど報告がない。そこで著者は制癌剤および制癌強化剤が担癌宿主肝の Energy 生産系に及ぼす影響、とくに呼吸過程に対する影響を知るため、T・C・A・cycle の中間代謝産物たる琥珀酸脱水素酵素活性度の変動を追求したのである。

制癌強化剤のうち、OA はウリジノー 3 磷酸を介してブドウ糖およびガラクトースのワルデン転位に関与し、又、焦性ブドウ酸の代謝を促進すると報告⁸⁵⁾ されているが、その代謝機序は明かでない。

GA もブドウ糖およびグリコーゲン生成能を促進させ⁸⁶⁾、さらに焦性ブドウ酸の処理能にも促進的影響⁸⁷⁾ があるとの報告があるが、その糖質代謝における作用はその解毒抱合能とともに明かでない。

TA は T・C・A・Cycle の入口における重要な反応に関与し、Pyruvic Acid の酸化にあずかる補酵素の一つであり、さらに α -Ketoglutarate の酸化反応の補酵素として作用し、T・C・A・Cycle の代謝にも重要な影響を及ぼすと報告⁸⁸⁾⁸⁹⁾ されているが、その作用機序も不明な点が多い。

制癌剤 MC の癌細胞「コ」活性度に及ぼす影響については若木⁹⁰⁾ らの報告があるが、担癌宿主組織の T・C・A・Cycle に及ぼす効果については殆んど報告がない。「コ」活性度には多数の報告⁹¹⁾⁹²⁾ があるが著者の測定では、正常肝「コ」活性度は腎「コ」に比し高い活性度を示したが、カタラーゼ活性度の如き顕著な差はみられなかった。

次に正常肝「コ」活性度に対して、制癌剤 MC はこれを低下し、正常肝の T・C・A・Cycle を阻害する傾向にあり、一方制癌強化剤とくに TA, OA は本代謝を促進する傾向にあることは注目すべきことと思われる。

即ち担癌宿主生体においても、その T・C・A・Cycle の Energy 代謝に対して、制癌剤と制癌強化剤は逆な作用機序を示している。

著者の実験結果では、担癌体の肝「コ」活性度は癌移植後 4 日目頃までは、わずかながら活性度は上昇するが、その後の進行につれて次第に低下し、2 週後には約 28% 減少した。

MC では早期に著明な活性度低下がみられ、後半に極めてゆるいカーブを画いて上昇する。この早期の活性度低下は肝「カ」の場合と同様に、MC が癌細胞のみならず担癌動物肝「コ」活性度阻害作用があることを示すものと思われる。制癌強化剤 OA と TA は、初期に却つて肝「コ」活性度を上昇せしめる傾向があるが、その後次第に減少し 2 週後には対照群と有意の差はみられない。

MC と OA の併用群では、初期の活性度低下も少なく、後半は次第に活性度は上昇し、2 週後には正常平均値に近い値をとる。

即ち制癌剤と制癌強化剤の併用は、MC 自体の担癌宿主肝 T・C・A Cycle への阻害作用を除去し、さらに担癌体における呼吸代謝を亢進せしめ T・C・A Cycle の円滑なる回転による Energy 発生により、宿主生体の新陳代謝は促進し、その癌への生体防禦力を著しく亢進すると考えられる。

腎「コ」活性度も肝「コ」とほぼ同様の傾向をとるが、制癌剤および制癌強化剤による影響は、肝「コ」に比し極めてわずかであつた。

5. 担癌体における血清トランスアミナーゼの変動について

前述せる如く、悪性腫瘍における酵素化学的問題は、Warburg の仮説以来非常な進歩を遂げているが、担癌体における血清遊出肝酵素とくに血清トランスアミナーゼの動態についてはいまだ明確でない。

トランスアミナーゼとは、アミノ酸と α -ケトグルタル酸との間のアミノ基転移反応を司る酵素であり、アミノ酸代謝に関係し、その種類も多く、動物の体内組織中に広く分布している。

文献的に考察するに、トランスアミナーゼは 1937 年 Braunstein⁹³⁾ らによりハトの心筋中に見出され、その後 Cohen らをはじめ多数の研究⁹⁴⁾⁹⁵⁾ があり、これらの酵素が肝、腎その他動植物組織中に広く分布しその種類も多い事が報告されたが、臨床的意義を有するのは Glutamic oxaloacetic transaminase (以下 G・O・T と省略) および Glutamic Pyruvic

transaminase (以下 G・P・T と省略) の両者である。

Wroblewski⁹⁶⁾ らは 1954 年、急性心筋硬塞で S-GOT の値が著しく上昇することを報告して以来、その臨床的意義は高く評価され、その後肝癌、肝硬変、肝炎、閉塞性黄疸などでも著明に上昇することが多数報告された⁹⁷⁾⁹⁸⁾⁹⁹⁾。本邦でも常岡¹⁰⁰⁾、伊藤¹⁰¹⁾ らをはじめ多数の詳細¹⁰²⁾¹⁰³⁾ な報告がある。

GOT は、 α -ケトグルタル酸とグルタミン酸：オキサロ酢酸との間のアミノ基転移を司る酵素であり、生体内では心臓に最も多く、肝臓がこれにつき、骨格筋、腎、脾、胃などの組織にも含まれており、肺に最も少ない。この体内分布は、動物の種類により多少異なるようである¹⁰⁴⁾¹⁰⁵⁾。

GPT は、アラニン： α -ケトグルタル酸とグルタミン酸：焦性ブドウ酸の間の反応を司る酵素である。

生体内では肝臓に最も多く、胃および心臓がそれにつづき、腎、骨格筋、脾などの順に含まれる。故に GPT は肝疾患で特異的に反応する。特に急性肝炎の初期に著明な増加が報告されており¹⁰⁶⁾、常岡¹⁰⁰⁾ らも GPT は GOT よりも一層鋭敏に急性肝障害に反映するといっている。

これら血清遊出肝酵素活性度上昇の機序については、種々の疾患でいろいろの報告があるが、未だ明確なる結論が出されていない。

悪性腫瘍と血清トランスアミナーゼの動態については、1955 年 Wroblewski¹⁰⁷⁾ らは肝癌又は肝への癌転移の際、S-GPT が増量すると報告している。しかし癌に特異的ではない。一方脳腫瘍では、髄液 GOT が増加するとの報告もある¹⁰⁸⁾¹⁰⁹⁾。

常岡¹¹⁰⁾ らは、胃癌や乳癌等から転移した続発性肝癌で、S-GOT>S-GPT であり、原発性肝癌でも同様の傾向がみられると報告している。

大塚¹¹¹⁾は、胃癌患者の S-GOT および S-GPT は、正常閾より高い値を示すものが多く、GOT/GPT 比は正常値よりも少々低い値をとると報告している。

悪性腫瘍組織の本酵素活性度については、Cohen¹¹²⁾ らは 1942 年 DAB 肝癌ネズミの肝トランスアミナーゼは日を追つて減少すると報告している。

著者の測定では、担癌体では血清トランスアミナーゼはやや増加の傾向にあり、特に S-GOT の変化が著明であつた。

GOT/GPT 比は減少の傾向にあり、制癌剤 MC

は S-GOT の上昇を著明に抑制した。制癌強化剤では OA に多少ながら上昇抑制作用を認め、また制癌剤と制癌強化剤との併用では極めて顕著な改善が認められた。

以上の測定結果は、Wroblewski, 大塚らの報告とほぼ同じ傾向を示している。

著者はこれら血清遊出肝酵素活性度の上昇機転について、肝に含有される本酵素が肝への癌転移のある場合は勿論であるが、癌転移が明らかでなくとも、Toxohormone 等癌毒素による肝障害により、肝内トランスアミナーゼは血清内に遊出し、増加するものと考えている。又本酵素の血清中における変動は、以上の如く癌毒素により癌体の肝障害発生によりおこると考えられるので、癌がかなり進行した時期にはじめて著明に現われるものと思われる。さらに癌の化学療法で特に S-GOT の変動および GOT/GPT 比の消長が、制癌効果を検討する一指標針となると考えられる。

第5章 結 語

Ehrlich 腹水癌移植マウスに、制癌剤および制癌強化剤を投与し、平均生存日数、生存率、平均体重増加率を抗腫瘍性効果判定の指標とし、さらに酵素活性度の変動を検討し次の如き結論を得た。

1) MC は担癌マウスで著明な延命効果および腹水増加抑制作用を認めたが、MC の大量投与では却つて延命効果の減少や極度の体重減少がみられた。

2) 制癌強化剤では、OA が最も延命効果が認められた。特に癌性腹水の増加抑制作用が著明である。次いで GA にも同様の効果がかなり認められた。

3) 制癌剤と制癌強化剤を併用すると、相乗作用により顕著な延命効果が認められた。

4) 担癌マウス腎「カ」活性度は肝「カ」の約 1/1.9 である。又腎「カ」活性度低下率は肝「カ」の約 1/4~1/5 である。

5) MC は担癌宿主肝および腎「カ」活性度低下抑制作用が著明であるが、一方 MC 自身に軽度の正常肝および腎「カ」活性度阻害作用が認められた。

6) 制癌強化剤では、OA および GA に著明な正常肝「カ」活性度上昇作用が認められた。又担癌宿主肝「カ」低下抑制作用も、かなり認められた。腎「カ」でも同様の傾向を示している。

7) 制癌剤および制癌強化剤は、肝および腎「コ」活性度に対しても、カタラーゼの場合とはほぼ同じ傾向を示した。

8) 担癌体では S-GOT, S-GPT とともにやや増加の傾向を認めたが、制癌剤と制癌強化剤の併用で著しい改善が認められた。

9) 担癌体では S-GOT の変動、および GOT/GPT 比の変化が、癌進行度の一指標となる。

本論文の要旨は、第19回日本癌学会総会および第35回中国四国外科学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つた恩師砂田教授に謹みて満腔の謝意を捧げます。

また常に御教示をいただいた稲田助教授、御援助を頂いた佐野講師、赤木博士、木山博士、浜松学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甚なる謝意を表します。

参 考 文 献

- 1) Cole, W. H.: Arch. Surg., 65: 264, 1952.
- 2) Mc Grew, E. A.: J. A. M. A., 15: 154, 1954.
- 3) Cole, W. H.: J. A. M. A., 18: 155, 1954.
- 4) Rroussy, G.: Bull. Assoc. Franc., 25: 592, 1936.
- 5) Shear, M. J.: Symposium on the Chemotherapy of Cancer., Tokyo., 1957.
- 6) Fischer, B.: Annales of Surg., 150: 731, 1959.
- 7) 黒川: 日医会誌, 41: 96, 1959.
- 8) Grenstein, J. P.: Biochemistry of Cancer., 2nd Ed., 1954.
- 9) Greenstein, J. P.: Biochemistry of Cancer., New York, 1947.
- 10) 中原, 福岡: Jap. Med J., 1: 271, 1948.
- 11) 臼 淵: 癌, 49: 209, 1958.
- 12) Sugiura, K.: Cancer Res., 13: 431, 1953.
- 13) Bonnichsen, R. K., Chance, B. & Theorell, H.: Acta Chem. Scand., 1: 685, 1949.
- 14) 川崎: 岡山医誌, 71: 5101, 1959.
- 15) Kun, E. & Abood, L. G.: Science., 190: 144, 1949.

- 16) Sigma Chemical Company (Report) . June, 1957.
- 17) Greenstein, J. P. & Andervont, H. B.: J. Nat. Cancer Inst. 2 : 589, 1942.
- 18) Greenstin, J. P. & Andervont, H. B.: J. Nat. Cancer., 2 : 345, 1942.
- 19) 馬場, 杉村: 癌, 46 : 2, 1955.
- 20) 御園生: 癌, 46 : 3, 1955.
- 21) Blomquist, K.: Acta et Mienob. Scand. Suppl. 131 : 197, 1959.
- 22) Haddow, A.: Physiopathology of Cancer. Homburger & Fishman., 1953.
- 23) Haddow, A. & Robinson, A. M.: Proc. Roy. Soc. B., 122 : 442, 1937.
- 24) Haddow, A., Scottt, C. M. & Scott, T. D.: Proc. Roy. Soc. B., 122 : 477, 1937.
- 25) 近藤, 津久井: Proc. Soc. Exper. Biol & Med. 102 : 384, 1959.
- 26) 近藤: 癌の臨床, 7 : 225, 1961.
- 27) Biscaro, G & Belloni, E.: Ann. Soc. Chim. Milano., 11 : 18, 1904.
- 28) Reichard, P.: J. Biol. Chem., 197 : 371, 1952.
- 29) Beckmann, K., Brugel, & Mertz, D. P.: Deut. Med. Wschr. 81 : 573, 1956.
- 30) Novak, A. F. & Hauge. S. M.: J. Biol. Chem., 174, 647, 1648.
- 31) 牧野, 佐藤: Vitamine., 6 : 605, 1953.
- 32) Manna, L.: J. Biol. Chem., 202 : 91, 1953.
- 33) Arvidson, H., et al.: J. B. C., 179 : 169, 1949.
- 34) Weed, L. L. & Wilson, D. W.: J. B. C., 192 : 693, 1951.
- 35) Dutton. G. J. & Storey, I. D. E.: Biochem. J., 57 : 275, 1954.
- 36) Conooli, G.: Acta Vitaminol., 12 : 97, 1958.
- 37) 溝口: 綜合臨床, 9 : 96, 1959.
- 38) 阿部: 治療, 41 : 12, 1959.
- 39) Weed, L. L.: Cancer Res., 11 : 470, 1951.
- 40) Dutton, G. J. & Greig, C. G.: Biochem. J., 66 : 592, 1957.
- 41) Jaffe, M.: Ber., 7 : 1673, 1878.
- 42) 和田: Advances in Glucuronic acid research., 1959.
- 43) 吉田: Gann., 47 : 589, 1956.
- 44) Guirard, B. M.: Arch. Biochem., 9 : 381, 1946.
- 45) Reed, L. J.: J. Biol. Chem. 192 : 859, 1951.
- 46) Gunsalus, I. C.: Fed. Proc., 13 : 715, 1954.
- 47) Rausch, F.: Klin. Wschr., 34 : 737, 1956.
- 48) Thompson, C. M.: Am. J. Med., 21 : 131, 1956.
- 49) Redetzki, H. et al.: Klin. Wschr., 34 : 846, 196.
- 50) Dawson, A. M.: Lancet., 1 : 392, 1957.
- 51) Hata, T. et al.: J. Antib. Ser., A. 9 : 141, 1959.
- 52) Sugawara, R. et al.: J. Antib. Ser., A. 9 : 147, 1956.
- 53) Wakaki, S. et al.: Antibiotics & Chemotherapy., 8 : 228, 1958.
- 54) 白淵: Chemtoherapy., 5 : 222, 1957.
- 55) 芝: 癌, 49 : 12, 1958.
- 56) 白羽: 癌の臨床, 5 : 402, 1959.
- 57) Reilly, H. C. et al.: Cancer Res., 2 : 333, 1958.
- 58) Sugiura, K. et al.: Cancer Res., 2 : 350, 1958.
- 59) Blumenthal, F. & Brahn, B.: Z. t. Krebsforsch., 8 : 436, 1910.
- 60) Brahn, B.: Z. f. Krebsch., 16 : 112, 1914.
- 61) Rosenthal, E.: Deut. Med. Wochschr., 38, 1912.
- 62) Zerner.: Z. f. Krebsforsch., 19 : 263, 1923.
- 63) Magat, J.: Z. f. d. ges. exper. Med., 42 : 1924.
- 64) Greenstein, J. P., Jenrette, W. V. & White, J.: J. Biol. Chem., 141 : 327, 1941.
- 65) Greenstein, J. P.: J. Nat. Cancer Inst., 3 : 397, 1943.
- 66) 山本: 癌, 46 : 444, 19 5.
- 67) 山形: 日消会誌, 46 : 54, 1949.
- 68) Greenstein, J. P., Jenrette, W. V. & White, J.: J. Nat. Cancer Inst., 2 : 17, 1941.
- 69) Greenstein, J. P.: J. A. M. A., 148 : 669, 1952.
- 70) Greenstein, J. P. & Andervont. H. B.: J. Nat. Cancer Insr., 4 : 283, 1943.
- 71) Greenstein, J. P., Jennette, W. V. & White, J.: J. Nat. Cancer Inst., 2 : 283, 1941.

- 72) 石原：日産婦会誌，8：243，1956.
- 73) Bensley, R. R.: Anat. Rec., 69：341, 1937.
- 74) Claude, A.: J. Exper. Med., 84：51, 1946.
- 76) Warburg, O.: Science., 123：309, 1956.
- 77) Peckmann, H. & Runge, P.: Berl. Dtsch. Chem. Ges., 27：2920, 1894.
- 78) Smith, F. H.: Science., 113：751, 1951.
- 79) Black, M. M., Kleiner, I. S. & Speer, F. D.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 77：611, 1951.
- 80) 後藤：日新医学，45：10, 1958.
- 81) Schneider, W. C. & Potter, V. R.: Cancer Res., 3：353, 1943.
- 82) Schneider, W. C., Hogeboom, G. G. & Ross, H. E.: J. Nat. Cancer Inst., 10：977, 1950.
- 83) Greenstein, J. P.: Cancer Res., 16：641, 1959.
- 84) Green, A. A. & Haven, F. L.: Federation Proc., 16：188, 1957.
- 85) 溝口：綜合臨床，8：99, 1959.
- 86) 黒川，山形：Advances in glucuronic acid research., 5：160, 1959.
- 87) 田坂：Advances in Glucuronic acid research., 3：170, 1957.
- 88) Gunsalus, I. C.: Fed. Proc., 13：715, 1954.
- 89) Sanadi, D. R.: Biol. Chem., 197：851, 1952.
- 90) 若木：マイトマイシン基礎文献集，4：22, 1960.
- 91) Pasteur, L.: C. R. Acad. Sci., 80：452, 1875.
- 92) Potter, V. R.: Cancer Res., 16：658, 1956.
- 93) Braunstein, A. F. & Kritzmman, M. G.: Nature., 140：503, 1937.
- 94) Cochen, P. P.: J. Biol. Chem., 136：585, 1940.
- 95) Cammarata, P. S. & Cochen, P. P.: J. Biol. Chem., 187：439, 1950.
- 96) La Due, J. S. & Wroblewski, F.: Circulation., 11, 871, 1955.
- 97) Wroblewski, F. & La Due, J. S.: Cancer., 8：1155, 1955.
- 98) Karmen, A., Wroblewski, F. & La Due, J. S.: J. Clin. Invest., 34：126, 1955.
- 99) Chinsky, M., Shmogradoff, G. L. & Sherry, S.: J. Lab. Clin. Med., 47：108, 1956.
- 100) 常岡：内科，5：825, 1958.
- 101) 伊藤：最新医学，11：120, 1956.
- 102) 織田：診断と治療，46：20, 1958.
- 103) 原田：日消会誌，55：1, 1958.
- 104) Nydick, I., Wroblewski, F. & La Due, J. S.: Circulation., 12：161, 1955.
- 105) Wroblewski, F., Jerwis, G. & La Due, J. S.: Ann. Int. Med., 45：782, 1956.
- 106) Wroblewski, F.: Arch. Int. Med., 100：635, 1957.
- 107) Wroblewski, F. & La Due, J. S.: Cancer Res., 8：1155, 1955.
- 108) 常岡，他：最新医学，13：191, 1958.
- 109) Wroblewski, F.: Ann. Int. Med., 50：62, 1959.
- 110) 常岡，他：最新医学，5：35, 1958.
- 111) 大塚：日外会誌，63：299, 1962.
- 112) Cochen, P. P., Hekhuis, G. L. & Sober, E. K.: Cancer Res., 2：405, 1942.

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

PART I

The effect of anticancer agents and anticancer supporting
substances on the hosts of malignant tumor and its
correlation with enzyme metabolism

By

Umeharu MATSUURA

Department of the 2nd. Surgery, Okayama University Medical School
(Director: Prof. T. Sunada)

It is known that cancer research has been concentrated to make a correlation between cancer and its bearing hosts. An attempt was made to study anticancer effect and enzyme metabolism under the administration of anticancer agents and their supporting substances in order to destruct cancer cells and increase biological resistance of its bearing mice. The results obtained are as follows:

1) Marked prolongation in survival period and inhibition of ascites were obtained in cancer bearing mice under mitomycin administration, but the administration of its large dosage in contrast, inhibited a prolongation of survival period and also made a loss of body weight. The combined administration of anticancer agents and their supporting substances manifested the most remarkable prolongation in survival period. Amongst three anticancer supporting substances, orotic acid made the greatest prolongation of survival period as well as marked inhibition of ascites. Glucuronic acid made the same results in less degree.

2) Mitomycin had a marked effect to inhibit the depression of catalase activity in liver and kidney of cancer bearing group, although mitomycin itself had a tendency to decrease catalase activity in liver and kidney of normal group.

3) Anticancer supporting substances, orotic acid and glucuronic acid markedly increased catalase of liver in normal group and inhibited the tendency of its decrement in cancer bearing group.

4) Anticancer agents showed the same tendency to succinic dehydrogenase activity as to catalase.

5) S-GOT and S-GPT slightly increased in cancer bearing group. They were intensively improved under the combined administration of anticancer agents and their supporting substances.
