

# 癌組織毒の化学的研究

## 第 I 編

### 癌性催貧血性因子の本態的研究

岡山大学医学部津田外科教室 (主任 津田教授)

講 師 原 勇

〔昭和 27 年 3 月 10 日受稿〕

#### I ま え が き

悪性腫瘍の主徴候の一つである貧血に関しては、古来多くの研究がある。腫瘍組織の破壊に伴う潰瘍性変化、或はその出血を原因とする Eisen, Hirschfeld, 之を否定する Kabierske, 或は特有の毒素によるとする者、共存する炎症を重視する者等枚挙にたえない位である。Petry, Bergell, Dörpnghaus, Beebe, Blumenthal, Lubarsch 等は癌腫組織の化学的構成を研究し、健康母細胞と比較し、癌組織特有の毒素を求めようとしたが成果を得ず、Müllet, Lewin, Braunstein, Wilson, Engel 等は新陳代謝を測定したが、他の疾患による悪疫質との間に大差を認めなかつた。然し Leyden, Bartsch 等は、貧血、一般状態の変化は、腫瘍発生後間もなく現れる事実から、腫瘍の破壊、近接臓器への圧迫、吸収障碍による栄養失調等によるものでないとし、Marchand, Riegel 等も之を支持した。Arneth は貧血は赤血球毒素によるとし、Kullmann は癌浸出液中に溶血性物質を証明した。Micheli, Donati 等も溶血毒を見 Girard Mangin も良性腫瘍にない、溶血並に血圧下降作用のある膠様物質を証明した。

又 Bara, Kelling, Richartz 等は患者血清中に、又 Griffith は尿中に催貧血性物質を認め、小沢内科教室では胃癌患者胃液中に催貧血性物質を証明した。之等の毒素の本態に関しては、Dold は酵素様物質とし、Feltz, Jacobson は尿中からアルカロイド及び塩基性

物質を証明し、Aronson はヒスタミンを主成分とし、酒井氏はコレステリン近似の物質を抽出した。Elsasser と Wallace は癌患者尿中から妊娠家兎に流産を起させる物質を抽出し、Eberhard, Klar は之をアルブミン類似物質とした。又小倉氏は癌組織から動物に致死作用のある物質を抽出してグロブリン或は之と行動を共にする物質と推論した。

又最近阪大の清氏は胃癌胃液中より催貧血性物質を結晶として抽出し、その主成分を  $MgNH_4PO_4 \cdot 6H_2O$  と説べている。

之等の疑義の一部を究明しようとして、癌組織浸出液につき催貧血作用を追求した。

#### II 実験成績

##### 1. 白鼠に対する新鮮癌浸出液の作用

手術直後無菌的に粉碎し、生理的食塩水で 5% に薄め、12 時間放置後遠心分離し上澄を用いる。(PH 6.8 蛋白量 Esbach 6.9 g/1000 c.c.).

100-150g の白鼠に上記エキスを腹腔内に 3 日注入、24 時後採血す。

結果 (1) 1c.c. を越えると死亡する事あり、  
(2) 0.7c.c. 以上では 10% 内外の貧血を見る。

(3) 癌転移淋巴腺でも同一作用あり。

##### 2. 白鼠に対する乾燥癌浸出液の作用

###### a) 生理的食塩水浸出

細切乾燥した癌組織を乳鉢ですり、硫酸乾燥器中に貯え、用いたのぞみ 5% に浸出、37° 6 時間放置後遠心分離し上澄を用いる。

## b) アルコール浸出

同上乾燥材料を5%に無水アルコールで浸出濾過し、真空蒸溜でアルコールを除き、前に加えたアルコールと同量の生理食塩水で溶す。

結果 0.7c.c.以上8日連用すれば、生理食

塩水浸出液では貧血を見るも、アルコール浸出液では貧血は見られない。

## 3. 家兎に対する新鮮癌浸出液の作用

前記同様に処理し10倍の蒸溜水で浸出し、耳静脈から注入する。

第 1 表

動物	注射量 回数	注射前 赤血球	注 射 後 赤 血 球					貧 血 率 %
			1.5時間	2.5時間	24時間	2日	4日	
K 1 ♀ 1900g	cc 2×4	万 444	412	435	405	378	318	22.8
K 2 ♀ 1850	2×4	459	461	455	412	395	402	13.9
K 3 ♂ 1760	2×4	462	450	453	420	432	430	7.0

10倍の生理的食塩水で浸出する。

第 2 表

動物	注射量 回数	注射前 赤血球	注 射 後 赤 血 球					貧 血 率 %
			1日	2日	3日	4日		
K 18 ♀ 1950g	cc 2×1	万 500	死亡					
K 19 ♂ 2000	1×3	600	558	504	死亡 407			32.1
K 20 ♂ 1270	0.5×4	462	451	440	450	357		22.7

註 K18例は第1回注射直後死亡、  
K19例は第1回注射後呼吸困難あり、第3回注射後死、直に心穿刺で採血した。

結果 蒸溜水浸水液に比し生理的食塩水浸

出液の方が作用が強い。

## 4. 健康組織浸出液の作用

切断した直腸癌患者の腫瘍から15cm離れた腸管を同様に処理する。

第 3 表

動物	注射量 回数	注射前 赤血球	注 射 後 赤 血 球					貧 血 度 %
			1日目	2日目	3日目	4日目		
K 17 ♂ 2000g	cc 4×1	万 488	死亡					
K 16 ♂ 1950	4×4	527	542	508	505	474		10.1

K 17は注射後死亡

結果 健康組織でも貧血作用は見られるが毒力少く、貧血度も小である。

5. 乾燥癌食塩水浸出液による赤血球数の時間的変化と恢復実験

第 4 表

動物	注射量 回数	注射前 赤血球	注 射 後 赤 血 球					貧血率 %
			2時間	3時間	4時間	1日目	8日目	
K 15 ♂ 1720 g	cc 2×8	万 452	426	432	430	419	398	16.9

第 5 表

K 39 ♀ 3100 g		K 38 ♂ 2760 g		動物
cc 4×15		cc 3×15		
R	Hb	R	Hb	注射量
528万	65%	550万	65%	注射前
493	57	541	68	1日
536	57	528	65	2日
567	63	517	63	3日
492	59	506	60	4日
480	60	484	60	5日
470	50	470	58	6日
448	51	438	58	7日
405	47	447	57	8日
362	43	421	50	9日
358	42	406	48	10日
352	41	375	47	11日
361	43	402	46	12日
314	40	372	46	13日
307	40	364	44	14日
349	40	356	44	15日
314	40	377	46	16日
354	43	397	48	17日
379	42	395	48	18日
379	44	407	49	19日
359	42	449	52	20日
376	44	440	50	21日
372	43	475	51	22日
360	39	470	51	23日
+				24日
		468	52	25日
				26日
		465	51	27日
				28日
		464	50	29日
				30日
				31日
41.5%		35.3%		貧血率

結果 1) 乾燥材料でも貧血作用が見られ

る。

2) 1日以内では変化は現れない。

3) 長期連用すると高度の貧血が見られ、第38例は35%の貧血を見、以後経過を見たが、一時回復に向つたが、完全には復元しなかつた。第39例は終に回復を見ず死亡した。

6. 催貧血性因子の物理化学的性質

a. 熱による処理

重湯煎で加温後遠心分離し上澄を用いる。

第 6 表

動物	処 理	注射量 回数	注射前 赤血球	注射後赤血球				貧血
				2時間	4時間	1日	4日	
K.21 ♀ 1750g	100° 10分加熱	cc 1×4	万 543	529	554	540	537	(-)
K.22 ♂ 1880	60° 30分加熱	2×4	443	422	452	431	428	(-)

材料 直腸癌

第 7 表

動物	処 理	注射量 回数	注射前 赤血球	注射後 赤血球	貧血率 %
M. 26 ♂	50° 30分	//	870	765	12.1
M. 27 ♀	60° 30分	//	895	878	(-)
M. 28 ♂	70° 30分	//	906	931	(-)

材料 直腸癌

b. タンニン酸による処理

癌エキスに醋酸を1.2滴加え弱酸性とし、徐々に10%タンニン酸溶液を加え、沈澱が生じない様になつて濾過し、ズルフォサリチル酸法で蛋白のない事を確かめ、濾液にバリット末を加え、放置し、沈澱が生じない様になつてから濾過した液にCO<sub>2</sub>を通じ、Ba根を除き更に濾過、その液を低温真空蒸溜して原液と同容にする。

第 8 表

動物	注射量 回数	注射前 赤血球	注射後赤血球				貧血
			1時間	2時間	3時間	24時間	
K. 4 ♂ 1750 g	cc 5×4	万 452	444	452	469	482	(-)
K. 5 ♀ 1880	cc 5×1	510	498	505	488	493	(-)

材料 胃癌

第 9 表

動物	注射量 回数	注射前 赤血球	注射後赤血球				貧血
			1日	2日	3日	4日	
K. 6 ♂ 1700 g	cc 4×4	万 442	394	412	420	432	(-)
K. 7 ♀ 1850	5×4	449	432	445	406	465	(-)

材料 癌性腹膜炎(大網膜)

第 10 表

動物	注射量 回数	注射前 赤血球	注射後赤血球				貧血
			1日	2日	3日	4日	
K. 12 ♀ 2000 g	cc 5×4	万 503	495	477	493	488	(-)
K. 10 ♂ 2000 g	cc 10×1	492	死亡				

材料 直腸癌 K. 10 は注射直後死亡

結果 タンニン酸処理により貧血作用を失す。

c. 三塩化醋酸による処理

10%三塩化醋酸を沈澱が生じない様になるまで滴下し、直に濾過、光をさけて酸化銀を加え、濾液に稀塩酸を加え沈澱の生ずる境を求め、アルカリで中性とする。

第 11 表

動物	注射量 回数	注射前 赤血球	注射後赤血球				貧血
			1日	2日	3日	4日	
K. 26 ♀ 2000 g	cc 5×4	万 482	480	473	453	475	(-)
K. 27 ♂ 2200	cc 6×4	525	549	533	522	531	(-)

材料 乳癌

結果 三塩化醋酸処理で貧血作用は消失す。

d. アルコールによる処理

癌エキスに純アルコールを倍量より少し多く加え、2-3時間後濾過、液を40°以下で真空蒸溜してアルコールを除く。

第 12 表

動物	注射量 回数	注射前 赤血球	注射後赤血球				貧血
			1日	2日	3日	4日	
K. 23 ♀ 1800 g	cc 4×4	438	411	388	404	408	(-)
K. 24 ♂ 1810	5×4	539	520	529	515	520	(-)
K. 25 ♀ 2000	5×4	552	544	558	538	538	(-)

材料 胃癌

結果 アルコール処理で催貧血性因子は沈澱する。

以上熱、タンニン酸、三塩化醋酸、アルコール等に対する態度より、催貧血性因子は蛋白質或は之と行動を共にする物質と思われる。

7. 催貧血性因子の本態的研究

a. トリプシン消化に対する態度

食塩水浸出液を炭酸ソーダをもつてアルカリ性とし、パンクレアチンを加え、クロ、ホルム水で腐敗を防ぎ、38°保温装置内で24時間放置後、ズルフォサリチル酸ソーダ法で蛋白反応の消失を確認した後用いる。

第 13 表

動物	注射量 回数	注射前			注射後			貧血
		赤血球	白血球	血色素	赤血球	白血球	血色素	
K. 134 ♀ 1700 g	cc 3×3	万 602	7000	60%	万 595	8200	59%	(-)
K. 135 ♂ 1820	3×3	476	4300	54	483	9700	55	(-)

材料 胃癌

結果 催貧血性因子はトリプシン消化で消失する。之より本因子は蛋白質である。

b. 硫酸アンモンによる塩析

i) 1/2飽和硫酸アンモンによる処理

エキスに等容の飽和硫酸アンモン溶液を加え、10時間後遠心分離し、沈澱物を食塩水溶液で溶し、之を透析して塩類を除き、又遠心分離しその沈澱物を生理食塩水で原液と同量に溶す。

第 14 表

動物	注射量回数	注 射 前			注 射 後			貧 血 率
		R	W	Hb	R	W	Hb	
K. 85 ♂ 1700	cc 3×3	558 <sup>万</sup>	5600	75 <sup>%</sup>	460 <sup>万</sup>	10100	57 <sup>%</sup>	17.6 <sup>%</sup>
K. 87 ♀ 1800	3×3	463	5900	64	379	21000	45	18.1
K. 88 ♂ 1850	3×3	600	5700	83.	504	18800	47	16.0

材料 胃癌

ii) 上と同様 1/2 飽和硫酸安門で処理し遠心 下で真空蒸溜し、原液と等量とする。  
分離した上澄を透析し、塩類を除いて 40° 以

第 15 表

動物	注射量回数	注 射 前			注 射 後			貧 血
		R	W	Hc	R	W	Hb	
K. 89 ♀ 1700 g	cc 3×3	516 <sup>万</sup>	7200	70 <sup>%</sup>	512	21000	70	(-)
K. 90 ♂ 1900	3×3	493	5800	68	499	18300	69	(-)

材料 胃癌

結果 i, ii の実験から、本因子は 1/8 飽和硫酸アンモンで塩析される側に含まれる。即、アルブミン側には貧血作用はなく、グロブリン側に見られる。

iii. 1/8 飽和硫酸アンモンによる処理 癌エキスに 1/2 容の飽和硫酸アンモンを加え、i. と同様に処理する。

第 16 表

動物	注射量回数	注 射 前			注 射 後			貧 血 率
		R	W	Hb	R	W	Hb	
K. 92 ♂ 2050 g	cc 3×3	577 <sup>万</sup>	4400	80 <sup>%</sup>	465 <sup>万</sup>	10200	50 <sup>%</sup>	19.4 <sup>%</sup>
K. 93 ♂ 1900	3×3	475	6400	61 <sup>%</sup>	356	8300	35 <sup>%</sup>	-25.1

材料 胃癌

iv 1/8 飽和硫酸アンモンで処理し、遠心分離した上澄に、更に 1/2 容の飽和硫酸アンモンを加え、遠心分離した沈澱を透析し、生理的食塩水で原液と等量に溶す。

第 17 表

動物	注射量回数	注 射 前			注 射 後			貧 血
		R	W	Hb	R	W	Hb	
K. 96 ♂ 1550 g	cc 3×3	371 <sup>万</sup>	4500	43 <sup>%</sup>	407 <sup>万</sup>	6500	56 <sup>%</sup>	(-)
K. 97 ♀ 1630	3×3	476	4300	54 <sup>%</sup>	486	9700	55	(-)

材料 胃癌

結果 催貧血性因子は真性グロブリン分割に含まれ、仮性グロブリン分割にはない。

c. 等電点による分離

癌エキスを M/10 枸橼酸, M/5 第2 磷酸ソ

ーダによる緩衝液を用いて, pH7 及び pH5 とし, 約 10 時間放置して遠心分離し, 沈澱を食塩水に溶して用いる。

結果 本因子は pH 7 で沈澱する。即真性

第 18 表

動物	pH	注射量回数	注 射 前			注 射 後			貧血率
			R	W	Hb	R	W	Hb	
K. 132 1600 g	5	cc 3×3	万 489	5400	% 48	532	22400	% 55	-8.8
K. 133 1700	7	3×2	574	5700	62	517	21100	53	9.9

材料 胃癌 K.133 例は第2回注射後 10 時間で死亡

第 19 表

動物	pH	注射量回数	注 射 前			注 射 後			貧血
			R	W	Hb	R	W	Hb	
K. 134 1650 g	5	cc 3×3	万 472	5700	% 53	507	8900	% 61	(-)
K. 135 1250	7	2.5×3	476	6800	54	436	10300	40	(+)

材料 胃癌

グロブリンである。

### Ⅱ 総括と考按

新鮮な癌組織の浸出液を, 廿日鼠, 白鼠, 家兎に注射し, 催貧血作用を認めたので, その本態の一部を追求して種々実験し, 次の結果を得た。

① 新鮮癌生理的食塩水浸出液には明に貧血作用が見られる。

② 乾燥癌は新鮮なるものに較べて, 作用は弱い, 高濃度では作用が現れる。

③ 浸出液は空気を遮断し, 冷暗所に貯えても, 4 日を過ぎると, 作用力は殆んど消失する。

④ 乾燥材料は 2 週間を過ぎると, 作用力は  $\frac{1}{8}$  -  $\frac{1}{4}$  に低下する。

⑤ 催貧血因子は蒸溜水よりも食塩水に対して溶解度が高い。

⑥ 本因子は長く連用すると, 投与を中止しても完全な自然回復は困難である。

⑦ 健康組織と癌組織の貧血作用は高度の

差がある。

⑧ 60°30 分, 100°10 分の加熱で本因子は破壊される。

⑨ タンニン酸処理で沈澱する。

⑩ 三塩化醋酸処理で沈澱する。

⑪ 高濃度アルコール処理で沈澱する。

以上の様な物理化学的性質から, 催貧血性因子は蛋白質或は之と行動を共にする物質と推定される。

次に之にトリプシンを作用させると蛋白質消化と共に作用を失う故, 蛋白質に属する事を知つた。

⑫ 硫酸アンモン塩析により, 蛋白質を分割すると, 貧血作用は, アルブミン, 仮性グロブリンの分割には無く, 真性グロブリンの分割のみに見られた。

⑬ 等電点を利用して蛋白質を分離しても, 貧血作用は真性グロブリンのみに見られた。

### IV 結 論

癌組織は動物に催貧血作用をもつ因子を含み, 之は真性グロブリンに属す。