

## 抗癌剤の血清蛋白像及び腫瘍組織呼吸に及ぼす影響

武 石 輝 夫

慶応義塾大学医学部外科学教室

(指導 島田信勝教授)

(昭和 34 年 12 月 1 日受付)

抗腫瘍性抗生物質 Carzinophilin<sup>1)~6)</sup>(CZP)の生体に及ぼす影響につき一連の実験<sup>7)8)</sup>を行なつて来たが、今回はその血清蛋白像に及ぼす影響及び悪性腫瘍組織呼吸に及ぼす影響について CZP を中心に、その他の抗癌剤も使用して、吉田肉腫皮下腫瘍に対する治療実験から得た結果を主として報告する。

悪性腫瘍は慢性・進行性・消耗性・全身性の疾患であるため、罹患生体が衰弱の末悪液質に陥り、遂には死に至る事は周知の事実であり、その腫瘍組織の異常に旺盛な代謝機能、特に蛋白代謝については悪液質と直接関連を有するため近年血清蛋白像に関する業績が幾多報告<sup>9)~16)</sup>されているが、我国に於いても電気泳動法の普及により、臨床諸家の各種腫瘍患者血清蛋白像に関する報告<sup>17)~31)</sup>があり、その抗癌剤使用による影響についても臨床的な報告<sup>32)~39)</sup>がみられるが、動物実験では報告が少く、担癌動物に関するもの<sup>40)~44)</sup>、免疫学的な研究<sup>45)~48)</sup>の他に抗癌剤治療実験としては佐藤等<sup>49)</sup>の報告をみるにすぎない。もとより血清蛋白像は種々の、むしろあらゆる疾患に際して多様の変化を来し、或種の疾患<sup>50)~52)</sup>以外では特有の血清蛋白像というものはなく、悪性腫瘍の場合にも多数の報告者のかなり一致した成績はあつても、悪性腫瘍特有の、それを以て癌の診断を下し得る様な血清蛋白像は望めない。然しながら血清蛋白像からその担癌生体の蛋白代謝異常の一端、ひいては癌悪液質の程度の一端をうかがい知る事は或いは可能なのではなからうか。一方、癌化学療法脚光を浴びて抗癌剤が相次いで登場するが、作用機序に差こそあれ、何れも癌細胞に強力な障害を与えるこれ等抗癌剤にはまた副作用があり、従つて健康な生体への抗癌剤の影響についても当然考えてみるべきであろう。血清蛋白像の面に於いても勿論例外ではなく、而も実際にこれを行なうには臨床的には種々の困難を伴ない、動物実験によるのが妥当であると考え、例を CZP にとつて健康生体に及ぼす影響と担癌動物治療実験とを比較し、更に各種抗癌剤との併用治療実験の効果について観察した。

又、悪性腫瘍組織の内呼吸、即ち組織呼吸については

O. WARBURG<sup>53)</sup>の研究以来、彼の方法に従つて多くの業績が発表されているが、相次ぐ抗癌剤の出現と共に、悪性腫瘍の此の面に対する抗癌剤の影響についての検索は一層活潑となり、更に抗癌剤のスクリーニングの一方法として試みる者もある。然しながらその成績は報告者によりかなりの差があり、尙検討の余地がある。即ち海老名等<sup>54)</sup>は吉田肉腫、エールリッヒ腹水癌、白鼠腹水肝癌等を使用して抗癌剤の腫瘍組織呼吸に及ぼす影響を追究し、Nitromin (NMO), Sarkomycin, SK<sub>1424</sub>, Amino-pterin 等は呼吸障害が著しいが、8-Azaguanin, 6-Mercaptopurin, TESP A 等は呼吸を阻害しないと報じ、田口等<sup>55)56)</sup>もエールリッヒ腹水癌に対し NMO は著明に呼吸障害を来すが、Actinomycin, CZP, Mitomycin は何れも呼吸を阻害しないという。これに対し田中館等<sup>57)</sup>は同じく *in vitro* ではあるが、Cartesian diver 検圧法で吉田肉腫に対し NMO, Sarkomycin のみならず、Azan, CZP, Actinomycin J の何れも高度の呼吸抑制をみたと報じている。*In vivo* の実験では田坂等<sup>58)</sup>はプリン拮抗剤、アミノ酸類似構造体、ピリミジン誘導体等の各種抗腫瘍性代謝拮抗物質をエールリッヒ腹水癌マウスに投与し、その何れによつても著明な呼吸障害を認めない。これに対し太田等<sup>59)</sup>はマウスの乳癌皮下移植腫瘍に対し、Azan M が、又、山川等<sup>60)</sup>はマウスのエールリッヒ腹水癌皮下移植腫瘍に対し、Azan M の他 TESP A, NMO, CZP の何れもが酸素消費低下を来すのを認めており、特に太田等<sup>59)</sup>は臨床的に採取した癌胃の酸素消費が低下して非癌に近づくという。然しながら広田等<sup>61)</sup>は臨床的に得た胃癌組織を使用して *in vitro* で NMO, Azan, Sarkomycin の呼吸障害を検し何れも呼吸障害のない事を認め、これ等制癌剤は癌組織の呼吸面に作用するのではなく、癌代謝のうち他の代謝面に作用するものと思われると述べ、組織呼吸の面からは抗癌剤のスクリーニングは不可能であろうと暗示している。何れにしてもかかる目的のためには多種類の抗癌剤を使用すると同時に、対象としての悪性腫瘍も多種類に亘る事が必要になつて来る。私は前記諸実験に於いて血清蛋白像を観

察すると共に CZP を中心とした各種治療実験に於いては腫瘍組織呼吸をも測定したので此処に併せ述べる。

### I. 実験材料並びに実験方法

実験動物は市販の雑系白鼠を一定の固型飼料及び水にて飼育繁殖せしめ、体重 100 g 前後に成長した雄及び妊娠していない雌を無選択的に実験に供した。

吉田肉腫は北里研究所秦研究室より分与された吉田肉腫担癌白鼠から累代移植したものをを用いた。即ち腹腔内移植後 4~5 日目の純培養状態にある吉田肉腫腹水を毛細硝子管にて無菌的に採取し、生理的食塩水にて約 2 倍に稀釈し、その約 0.2 cc (腫瘍細胞数約 80 万個) を白鼠の右上背部皮下に接種した。接種後 4 日目の腫瘍の大きさを体表よりノギスにて測定した 3 径を乗じて体積として表すと約  $100 \frac{3}{\text{mm}}$  となり、極端に大なるもの及び極端に小なるものは除外した。治療は皮下接種後 4 日目に開始し、一定量の抗癌剤溶液を腹腔内又は局所皮下に 1 週間連続注射した。治療開始後一定時期にエーテル麻酔下に心穿刺により採血して血清蛋白像を、更に屠殺して皮下腫瘍を剔出、その腫瘍組織呼吸を測定した。

#### 1) 血清蛋白像測定法

採血後暫時氷室に傾斜位に放置した後遠心沈澱して血清を分離し、血清の総蛋白量測定及び電気泳動を行なった。血清総蛋白量は屈折式蛋白計を使用して測定した。電気泳動は濾紙電気泳動法に従がい、濾紙は Whatman No. 1 の 2.5 cm 幅のものをを用い、1 回に 4 枚を平行に懸架して泳動した。泳動条件は 4 mA (濾紙幅 1 cm につき 0.4 mA となる) の定電流で 10 時間室温にて泳動した。緩衝液には pH 8.6 の Veronal-Na を使用した。試料とした血清の 0.01 cc を濾紙中央を起点として泳動方向に垂直に線状に吸着せしめた。泳動終了後濾紙を乾燥器中にて 100°C 約 10 分間加熱乾燥して蛋白固定後、蛋白の染色 定量を行なった。染色はアミドシュワルツ法にて約 20 分間染色後 5% 醋酸溶液にて 1 昼夜脱色後 (此の間数回溶液を交換)、室温にて乾燥し、パラフィン浸透固定を行なった。定量はデンストメーターにて泳動曲線を求め、複式プラニメーターにて各分層の面積を測り百分比を算出した。又、総蛋白量とこの百分比から計算により各分層の実数値を求めた。

#### 2) 腫瘍組織呼吸測定法

屠殺と同時に吉田肉腫皮下腫瘍を切離し周囲の結合織を充分に除去して、予め試験管に入れ氷塊中にて冷却しておいた pH 7.4 の Krebs-Ringer-Phosphate (K.R.P.) 溶液中<sup>79)</sup>に移し、附着した血液を充分洗滌し、次に氷塊の上にシャーレをのせ、此の中に少量の同じ KRP を入れ濾紙片を浸し、此の濾紙の上に前記剔出腫瘍をのせ鋭

利な安全剃刀を使用して腫瘍組織の切片を作製し試料とした。切片の厚さは関根の方法<sup>74)</sup>によりガス相が空気の場合の限界切片の厚さ 0.21 mm 以下のものを実験に使用した。作製した腫瘍組織切片の酸素消費量は、ワールブルグ検圧装置を用い直接法により測定した。ガス相は空気とし主室に KRP 溶液 1.0 ml、副室に 20% KOH 溶液 0.5 ml を入れ、内面に上辺に缺を入れ円筒状とした濾紙片を挿入して CO<sub>2</sub> を吸収した。恒温槽温度 37.5°C、毎分 120 回の振盪を加え、恒温槽に vessel を入れてから始めに 10 分間の温度平衡をとり、以後 10 分毎に 120 分まで測定し、Q<sub>O<sub>2</sub></sub> を算出した。尚腫瘍組織の乾燥重量は酸素消費量の測定終了後切片を秤量瓶に納め、105°C 1 時間半乾燥器内で乾燥後秤量した。酸素消費率 Q<sub>O<sub>2</sub></sub> は消費 O<sub>2</sub> μl / 乾燥重量 / 時間で表し、1 時間値を用いた。

#### 3) 実験項目

薬剤投与方法により次の如く治療実験項目を分けた。

##### a) CZP 単独治療実験 (腹腔内注射)

CZP pro kilo 5,000 u, 2,500 u, 500 u 投与群及び対照群の 4 群に分ち、各群 8 匹の吉田肉腫皮下腫瘍白鼠を使用し、1 週間の治療終了翌日血清蛋白像及び腫瘍組織呼吸を測定した。

##### b) CZP 分割治療実験 (局所注射)

CZP pro kilo 500 u を 1 日量とし、1 日 1 回注射 (500 u × 1) 群、2 回分割注射 (250 u × 2) 群、4 回分割注射 (125 u × 4) 群、対照群の 4 群として治療群は各群 4 匹、対照群には 6 匹を使用し、1 週間の治療終了翌日血清蛋白像及び腫瘍組織呼吸を測定した。

##### c) CZP, Mitomycin C (MC), NMO, TESPA 各単独及び併用治療実験 (腹腔内注射)

予め CZP, MC, NMO, Sarkomycin, Azan, TESPA, Gancidin の 7 種の抗癌剤による吉田肉腫皮下腫瘍白鼠

表 1 正常白鼠血清蛋白像

	総蛋白量	Al	α-Gl	β-Gl	γ-Gl	A/G
	g/dl	%	%	%	%	
F. SCHEIFFARATH <i>et al.</i> (1952)	55.5	7.45	22.95	14.15		
S. ARBOWP, <i>et al.</i> (1954)	38~57	14~31	16~27	8~17		
V. CAGLI (1954)	52.51	20.67	18.19	8.63		
W. GEINITZ (1954)	40.7	21.7	20.2	17.6		
安田, 他 (1955)	6.9	53.0	13.7	17.9	15.3	
安田, 他 (1956)	6.7	53.6	13.4	17.9	15.0	
武田	6.15	52.6	17.5	17.6	12.4	1.10
H. F. DEUTSCH, <i>et al.</i> (1945)	59.1	15.4	19.4	4.8	1.4	
足立 (1956)	60.6	10.7	15.6	8.8	1.54	

治療実験を行ない、推計学的に制癌効果のあつた CZP, MC, NMO, TESPA の 4 剤を選び、夫々の単独治療及び CZP を中心とする 2 剤併用治療実験を行ない、血清蛋白像及び腫瘍組織呼吸を測定した。即ち単独治療群は pro kilo CZP 1,500 u, MC 300 mcg, NMO 5 mg, TESPA 1 mg を投与し、併用治療群は CZP 1,500 u+MC 300 mcg, CZP 1,500 u+NMO 5 mg, CZP 1,500 u+TESPA 1 mg を投与し、これと対照群の 8 群に分ち、各群 11 匹を使用し、治療開始後 5 日目、11 日目（即ち治療終了後 3 日目）、15 日目（即ち治療終了後 8 日目）に夫々 5 匹、3 匹、3 匹づつ測定し逐日的変化も観察した。

又、対照として予め次につき検討した。

(i) 正常白鼠血清蛋白像 (表 1)

体重 100 g 前後の正常白鼠 8 匹につき血清蛋白像を検査したが、その平均値を文献<sup>(62)~(66)(42)(45)</sup>からの値と比較すると、報告者により或程度の差があり、緩衝液, mA, Volt, 濾紙, 泳動時間等の泳動条件に主として起因するものと思われるが極端な差はない様である。文献<sup>(67)(68)</sup>上 Tiselius 法による値と比較すると阿部等<sup>(69)</sup>の指摘している様に Al 低値,  $\gamma$ -G1 高値となる傾向を認める。又総蛋白量について体重との関係のみをみると体重によりかなりの差のある事を認め、従つて実験には体重 100 g 前後のもののみ使用した。

(ii) CZP の正常白鼠血清蛋白像に及ぼす影響 (図 1) 後述の CZP 単独治療実験に準じて CZP pro kilo

5,000 u, 2,500 u, 500 u 投与の 3 群に分ち、各群 4 匹の正常白鼠を使用し、1 週間連続腹腔内注射終了翌日血清蛋白像を検査し、前記正常白鼠血清蛋白像と比較すると、総蛋白量には殆ど影響がないが各分層百分率で Al 減少,  $\alpha$ -G1 増加,  $\beta$ -G1 軽度増加,  $\gamma$ -G1 軽度減少がみられ、A/G 比低下を認める。このうち Al 減少と  $\alpha$ -G1 増加は CZP の投与量に略々比例しているが、 $\beta$ -G1 増加と

図 2. CZP 単独治療実験 (腹腔内注射)

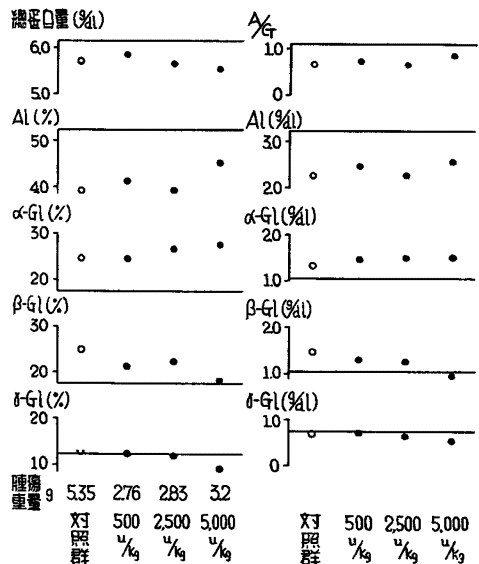


図 1. 正常白鼠に対する CZP の影響

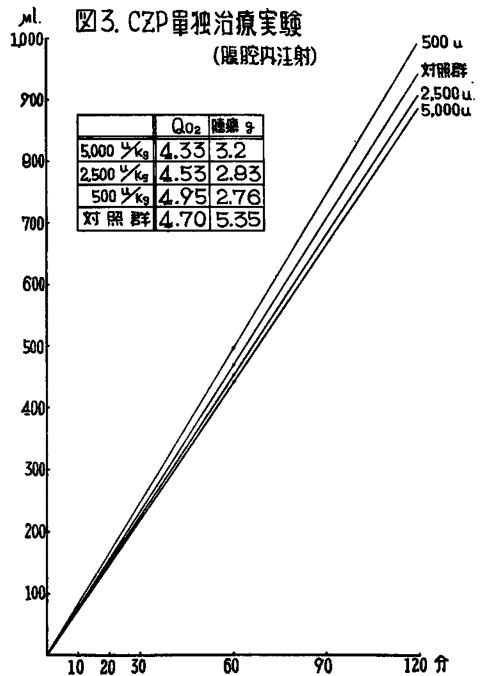
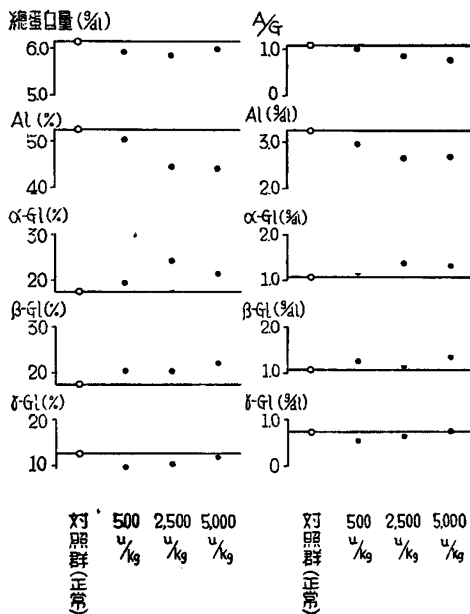
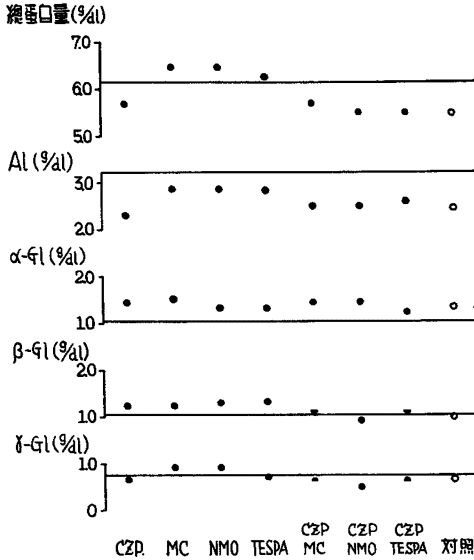




図7. 併用治療実験5日目(腹腔内注射)



c) CZP, MC, NMO, TESP 各単独及び併用治療実験 (腹腔内注射)

(i) 治療開始後5日目の血清蛋白像 (図6, 7)

総蛋白量: 正常白鼠の 6.15 g/dl に対し実験対照群の吉田肉腫皮下腫瘍無処置白鼠は 5.52 g/dl で低下しているが, 治療群では何れも対照群に比し増加しており, CZP 群では軽度であるが, MC, NMO, TESP 各群では増加著明で正常値をも超える程に回復している。MC, NMO, TESP に夫々 CZP を併用した場合には却つて総蛋白量の増加は抑えられ対照群と大差ない。

Al: 正常白鼠の 52.5% に対し対照群は 45.4% で低下著明で, 各治療群に於いても百分比では回復は認められず, 各単独治療群ではむしろやや減少の傾向を示すが総じて対照群と大差がない。然し絶対値では MC, NMO, TESP 各群に於いて増加を認め正常値に近づいている。

α-Gl: 正常白鼠の 17.5% に対し対照群は 24.3% で著明に増加しており, NMO, TESP 各群では或程度減少して正常値に近づすが, これ等に CZP を併用した群ではその効果は劣り CZP+NMO 群では却つて対照群よりも増加している。絶対値では何れも著変を認めない。

β-Gl: 正常白鼠 17.6%, 対照群 18.7% で僅かに増加を示しているが著変なく, 各治療群に於いても著変はみられず, TESP 群では更にやや増加し, CZP+NMO 群では軽度減少して正常値よりやや低値を示した。絶対値に於いても TESP 群はやや高値, CZP+NMO 群はやや低値であった。

γ-Gl: 正常白鼠の 12.4% に対し, 対照群は 11.6% で

大差ないが, 治療群では NMO 群, MC 群では増加して正常値を超え軽度高値を示す。他群には著変を認めない。絶対値では同様の結果を得た。

腫瘍重量から各種の抗癌剤の制癌効果をみると, 対照群の 3.38 g に対し最も効果のあつたのは CZP+NMO 群の 0.2 g で以下 NMO, TESP, CZP+TESP, CZP+MC, MC, CZP の順であつた。

(ii) 治療開始後 10 日目の血清蛋白像 (図8, 9)

総蛋白量: 正常値の 6.15g/dl に対し対照群は 5.49g/dl

図8. 併用治療実験10日目(腹腔内注射)

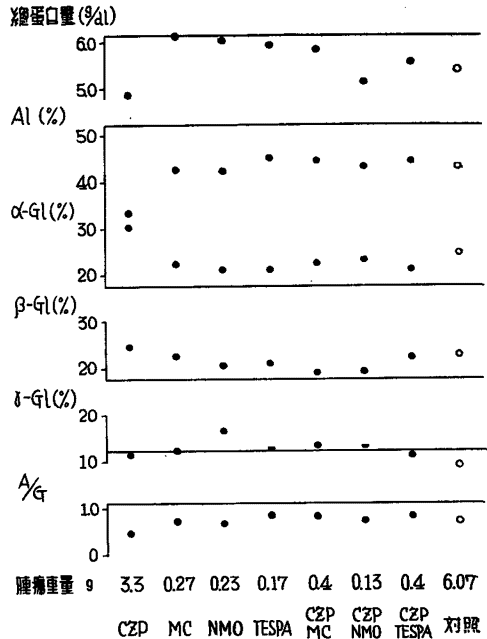
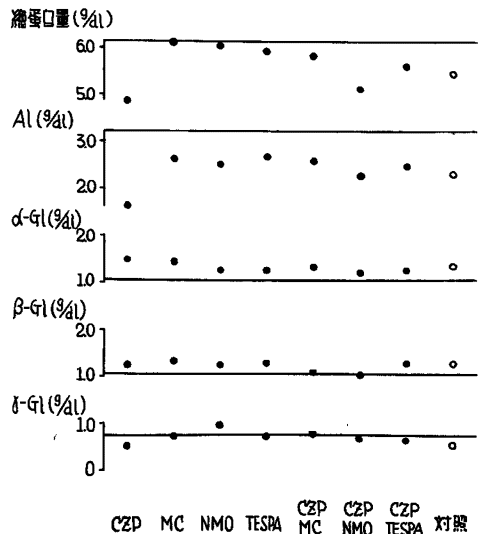


図9. 併用治療実験10日目(腹腔内注射)



で減少は更に著明である。各治療群については MC, NMO, TESPA 各群で増加著明で略々正常値に復しており, CZP+MC, CZP+TESPA 各群でも或程度の回復がみられるが, CZP+NMO 群では却つて対照群よりも減少して総蛋白量の低下は著明である。CZP 群では更に総蛋白量の減少は著しく 5.0 g/dl 以下であつた。

Al: 正常値の 52.5% に対し対照群では 43.3% でやはり軽度ながら更に減少を示す。各治療群では CZP 群を除き対照群に比し著変がないが, 絶対値では CZP+NMO 群以外は軽度ながら増加の傾向を示す。CZP 群では百分比, 絶対値共に著明に減少し, 対照群よりも更に低値である。

$\alpha$ -G1: 正常値 17.5% に対し対照群 23.3% である。CZP 群で百分比の著明な増加を示すが絶対値では著変なく, 他の治療群では百分比で対照群に比し何れもやや減少の傾向があるが, 正常値に迄は達していない。絶対値では何れの群も著変をみない。

$\beta$ -G1: 正常値 17.6% に対し対照群は 22.4% で増加著明となつている。各治療群の効果は CZP+NMO, CZP+MC 両群が最も著明で正常値に最も近くなつており, 絶対値でも同様である。他群に於いては対照群に比し著変なく CZP 群では百分比にてむしろやや増加の傾向を認める。

$\gamma$ -G1: 正常値 12.4%, 対照群 9.9% で前回より更に低下しているがやはり著変はない。各治療群では対照群に比し何れもやや増加して略々正常値に復しているが,

図10. 併用治療実験 15日目(腹腔内注射)

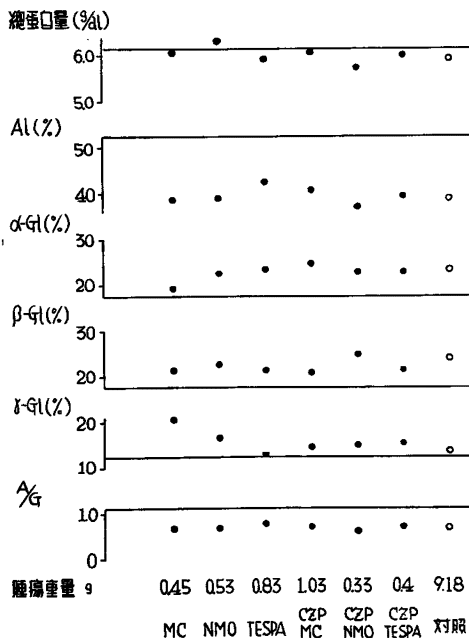
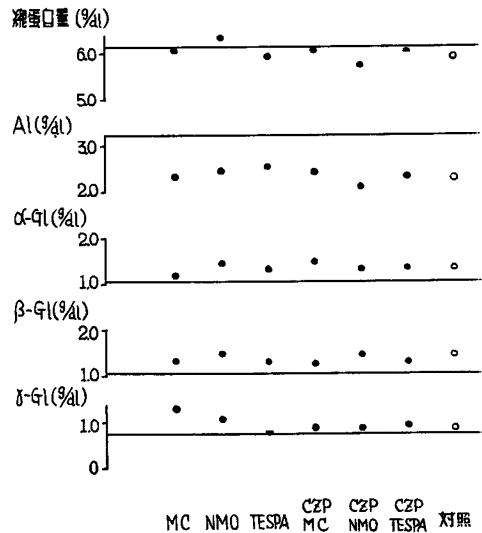


図11. 併用治療実験 15日目(腹腔内注射)



NMO 群は増加著明で正常値を超え  $\gamma$ -G1 高値を示す。

腫瘍重量は対照群の 6.07g に対し, CZP+NMO 群の 0.13g が最も小で以下制癌効果は TESPA, NMO, MC, CZP+MC, CZP+TESPA, CZP の順であつた。

(iii) 治療開始後 15 日目の血清蛋白像 (図 10, 11)

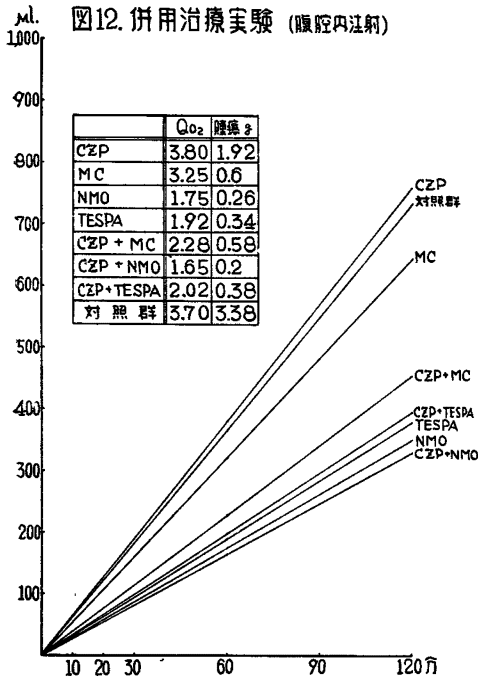
総蛋白量: 正常値の 6.15 g/dl に対し対照群は 5.95 g/dl で前回に比し増加しているが, 正常値よりは僅かに低値である。各治療群でも著変なく正常に近い値を示しているが, その中で NMO 群は正常値よりも増加して軽度高値を, CZP+NMO 群は対照群より減少して軽度低値を示す。

Al: 正常値の 52.5% に対し対照群 38.7% で前 2 回より更に著明に減少している。然し各治療群も Al 低値は著明で 40% 以上を保っているのは僅かに TESPA, CZP+MC 両群のみであり, CZP+NMO 群は却つて減少著しく対照群よりも低値である。

$\alpha$ -G1: 正常値 17.5% に対し対照群は 23.3% で前 2 回同様の増加を認め各治療群では MC 群のみ減少して正常値に近くなつている以外, 他の群では対照群に比し著変を認めない。絶対値でも MC 群が最も正常値に近い。

$\beta$ -G1: 正常値の 17.6% に対し対照群は 24% で前 2 回より更に増加している。各治療群では CZP+NMO 群以外は軽度ながら何れの群にても同程度の減少により正常値に少し近づいているが, CZP+NMO 群では却つて幾分増加している。然しこれも絶対値では他の群と共に対照群と著差がない。

$\gamma$ -G1: 正常値 12.4%, 対照群 14.0%, 即ち前 2 回では正常値に対しやや減少の傾向を示していたが, 今回は軽度増加している。治療群では MC, NMO の各群が対



照群に比し更にやや増加しているのを認めるが、他の各群では著変がない。絶対値でも同様である。

制癌効果については対照群の 9.18 g に対して CZP + NMO 群が 0.33 g で最も効果大で、以下 CZP + TESPA, MC, NMO, TESPA, CZP + MC の順であった。

(iv) 腫瘍組織呼吸 (図 12)

治療開始後 5 日目の腫瘍組織呼吸については、対照群の Q<sub>o2</sub> 3.70 に対し CZP + NMO 群の呼吸阻害最も著明で Q<sub>o2</sub> 1.65, 以下 NMO 群 1.75, TESPA 群 1.92, CZP + TESPA 群 2.02, CZP + MC 群 2.28, MC 群 3.25, CZP 群 3.80 であった。

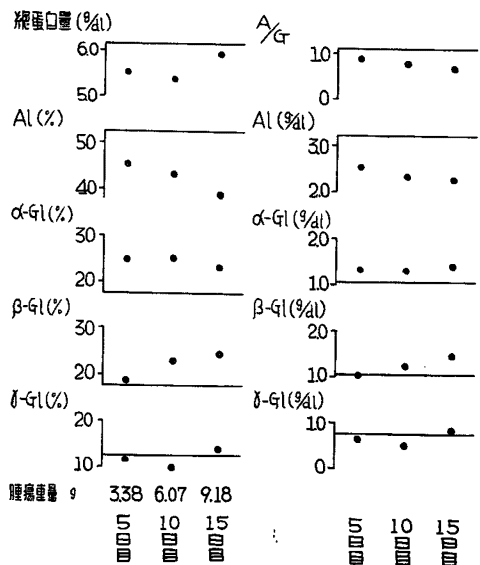
III. 考按及び総括

担癌生体の血清蛋白像の変化については前述の如くかなり一致した諸家の報告があり、Al 減少、α-GI 及び β-GI 増加に関しては異論はない様であるが、総蛋白量については山口等<sup>17)~20)</sup>は臨床的に著変をみないと言い、畑下等<sup>26)</sup>、江幡<sup>29)</sup>、蕨岡<sup>25)</sup>は初期から或いは癌の進行に従い減少すると言い、これに反し赤井等<sup>21)</sup>は全身転移を来すと却つて増加すると言う。吉田<sup>27)</sup>は疾患別に胃癌では減少するが肺癌では増加するとも言っている。γ-GI については山口等<sup>17)~20)</sup>、畑下等<sup>26)</sup>、鍋倉等<sup>28)</sup>、江幡<sup>29)</sup>等は増加を認めているが、赤井等<sup>22)</sup>は初期には不変かむしろ減少し、腫瘍組織の壊死化、肝障害を来す様な末期になる程増加すると言い、川俣等<sup>30)</sup>も初期は不変で増加するのは末期になつてからだと報じている。実験動物で

も坂井等<sup>43)</sup>はリンパ肉腫マウスで Al 減少、α-GI 及び β-GI 増加を認め、中川等<sup>44)</sup>も吉田肉腫白鼠では Al 減少、それによる総蛋白量減少、α-GI 増加が起ると言っている。

吉田肉腫を腹腔内移植された雑系白鼠は通常約 10 日乃至 2 週間の経過で死亡する。いかに寿命の短い白鼠とはいえ、これはかなり急速な経過であつて臨床的な慢性消耗性疾患としての悪性腫瘍の概念とは趣を異にし、況や悪液質と直接関係ありと思われる血清蛋白像の変動を観察するには適しない。然るに吉田肉腫腹水を同じ雑系白鼠の皮下に移植した場合には経過は通常 3 倍近く延長される。而もその結果は液体癌でなく臨床的に遭遇する事多い結節型の腫瘍が得られるため、これによつて幾らかでも臨床に近い実験が可能になると思われる。著者の吉田肉腫皮下腫瘍による実験でも、総蛋白量減少、Al 減少、α-GI 及び β-GI 増加、γ-GI の増加を認めたが特に逐日的変化を、同一実験の中で採血を移植後 8 日目 (治療開始後 5 日目)、13 日目 (同 10 日目)、18 日目 (同 15 日目) の 3 回に分けて行なつた各種抗癌剤併用治療実験の対照群 (図 13) についてみると、総蛋白量は移植後 8 日目既に著明に減少し、13 日目には更に減少するが、18 日目には或程度自然に恢復している。これは腫瘍の旺盛な発育により蛋白質合成の素材として先づ血清 Al が腫瘍組織に動員されるが、やがて貯蔵蛋白としての体蛋白質が血中に移入されて血清総蛋白量は平衡を保つという中川等<sup>70)</sup>の意見に相通するものがある。而も腫瘍発育の状態を腫瘍重量からみると、移植後 8 日目に 3.38 g であったものが、5 日後の 13 日目には 6.07,

図13. 対照群



g に増加している。更に5日後の18日目には腫瘍重量は9.18gに増加はしているが、此の腫瘍では既に中心部には広範な壊死巣がみられる。此の事は後述の腫瘍組織呼吸の測定結果と良く符合する。尙著者の実験では18日目以後の血清蛋白像について追究していないが、中川等<sup>70)</sup>は更に体蛋白が血中に移入されると総蛋白量は平衡を保つが、癌のN-trap作用は更に盛で結局は総蛋白量は減少すると述べている。Alは初期より著減し、更に逐日的に減少して行く。然しこれを絶対値でみると正常値の3.25g/dlに対し移植後8日目には2.51g/dlに減少しているが、その後の逐日的減少は百分比では著明であるのに対し絶対値では著明でない。 $\alpha$ -G1は初期より著明に増加しているが、以後はそのまま増加の状態を維持する程度である。 $\beta$ -G1は初期には余り増加著明でないが、逐日的に増加し18日目には増加著明となっている。而も $\beta$ -G1は絶対値に於いても逐日的に増加を示す。 $\gamma$ -G1は始め減少の傾向を示すが、腫瘍の発育につれて増加し、移植後18日目には正常値よりもやや高値を示し、絶対値でも正常値を上廻っている。以上を総じて吉田肉腫皮下腫瘍白鼠の血清蛋白像は移植後初期にはAl減少により $\alpha$ -G1軽度増加にも拘らず総蛋白量減少し、腫瘍の発育に従って次第に各G1増加が著明となり、特に肝障害を来すようにでもなれば $\gamma$ -G1は増加著明で、而もAl減少はその後その速度が鈍るため総蛋白量としてはその後やや増加して正常値に復して来るものと考えられる。然しこれは恐らくは一時的な現象であつて癌の末期には悪液質の進行により結局は中川等<sup>70)</sup>の言う様に総蛋白量は減少するのであろう。

又、吉田肉腫細胞の組織呼吸については釜洞等<sup>71)</sup>によれば $Q_{O_2}$  22.0、海老名等<sup>54)</sup>によれば $Q_{O_2}$  6.1とかなりの差がある。吉田肉腫皮下腫瘍についても釜洞等<sup>72)</sup>によれば経過中変動があり、経過のおそいもので9日目の $Q_{O_2}$  33.0、26日目の $Q_{O_2}$  17.5、経過の早いもので7日目の $Q_{O_2}$  22.8、12日目の $Q_{O_2}$  3.2を示し末期に近づくと前半期よりも $Q_{O_2}$ は一般に低下すると述べている。私の実験では吉田肉腫皮下腫瘍の $Q_{O_2}$ (表2)は移植後8日目3.70、11日目4.70及び4.75、13日目4.72、

18日目4.73であつた。即ち移植後11~13日目には $Q_{O_2}$ はピークに達し以後はそれ以上増加する事なく平衡状態となる。各時期の腫瘍重量は前述の如く8日目3.38g、11日目5.30g、13日目6.07g、18日目9.18gで経日的に増大しているが、増大に伴つて腫瘍の中心部に壊死を認める様になり壊死巣も増大する。此の事は腫瘍の増大にも拘らず $Q_{O_2}$ は一定時期にピークに達し、以後は平衡状態を保つてそれ以上増加しない事の有力な根拠となり得ると思われる。

臨床的に悪性腫瘍患者に抗癌剤を投与した場合の血清蛋白像の変化については、Nitrogen mustard, NMO, 8-Azaguanine, Sarkomycin, Actinomycin, CZP等を使用した際の報告があるが、その変動は多岐に亘つており、各抗癌剤により又同一抗癌剤についても報告者によりかなりの相異がある。即ち五味等<sup>82)</sup>は癌患者にNitrogen mustardを使つて、使用前に比しAl減少、 $\beta$ -G1増加を認めているが、赤井<sup>83)</sup>は緑色腫の患者に同じくNitrogen mustardを使用したが生Al、 $\beta$ -G1の変化は共に明かではなく、 $\alpha$ -G1増加と $\gamma$ -G1減少を認めた。山元等<sup>35)</sup>は子宮癌に臨床的に8-Azaguanineを投与して総蛋白量の僅かな増加、Al不変、 $\alpha$ -G1の僅かな減少、 $\gamma$ -G1減少、 $\beta$ -G1増加を、石山<sup>86)</sup>はSarkomycin投与によりAl増加、 $\gamma$ -G1減少を報じている。又、Actinomycinについては芝<sup>87)</sup>は主に $\gamma$ -G1につき観察しAlは不変、 $\gamma$ -G1は減少するが肝障害を起すに至れば増加すると述べているのに対し、沢田等<sup>38)</sup>は総蛋白量の減少と共にAl減少、 $\alpha$ -G1及び $\beta$ -G1増加を認めると報じている。斯様にその成績にはかなりの差があるがこれは各抗癌剤により、又その使用量、使用期間にもよることは勿論であるが、抗癌剤を投与される患者の側の条件に大いに差異がある事が主な因子の1つであると考えられる。臨床的に担癌生体の条件を一定にすることは到底不可能で、進行程度、悪液質の程度、輸血・輸液等他療法との関係等、症例により条件の差が大で従つて同一抗癌剤についても報告者により、又症例により成績にかなりの相異を生ずるのであろう。綜括的に白羽等<sup>39)</sup>は一般に抗腫瘍剤を用いて治療中の患者ではAl減少、 $\alpha$ -G1増加、 $\gamma$ -G1減少、A/G比低下を認めると言つている。

これに対し佐藤等<sup>49)</sup>はエールリツヒ腹水癌マウスを使用した動物実験でNMO, CZP, Actinomycin-J等を投与してAl増加、 $\alpha$ -G1増加、 $\gamma$ -G1減少及びActinomycin-J投与群のみに於ける $\beta$ -G1減少を認めたと報じている。勿論動物実験でも同一生体を使用しなければ担癌生体の側の条件が完全に一定とは言えないが、臨床的に患者に投与するよりは動物実験に於ける方が遙かに担癌生体側の条件を一定に近くする事が可能である。著者

表 2 吉田肉腫皮下腫瘍組織呼吸

移植後日数	$Q_{O_2}$	腫瘍重量 g
8 日 目	3.70	3.38
11 〃	4.70	5.35
11 〃	4.75	5.25
13 〃	4.72	6.07
18 〃	4.73	9.18



の、CZP 投与量に差をつけて吉田肉腫皮下腫瘍白鼠に対して行なつた腹腔内治療実験では 500 u 投与群では対照群と殆ど差異がないが 5,000 u 投与群では総蛋白量やや減少, AI 増加,  $\alpha$ -G1 増加,  $\beta$ -G1 減少,  $\gamma$ -G1 減少を来し佐藤等<sup>49)</sup>の成績と良く一致しており, その結果正常値に比し総蛋白量更に低値, AI 低下恢復,  $\alpha$ -G1 更に高値,  $\beta$ -G1 正常化,  $\gamma$ -G1 やや低値となつているが,  $\alpha$ -G1 は絶対値では増加していない。2,500 u 投与群は 5,000 u 投与群に比し変化が著明でない。腫瘍重量からみた CZP の制癌効果は腹腔内投与では何れの群も余り著明でなく, 500 u 投与群では対照群に比し腫瘍発育を 1/2 の大きさに抑える事が困難で, 血清蛋白像も殆ど全く変化がないが, 5,000 u 投与群では血清蛋白像にかなりの好転がみられるにも拘らず制癌効果は 500 u 投与群と変りない。

腫瘍組織呼吸については, 対照群の  $Q_{O_2}$  4.70 に対し 5,000 u 投与群の  $Q_{O_2}$  4.33, 2,500 u 投与群の  $Q_{O_2}$  4.53 で呼吸障害は著明でなく, 最も低単位の 500 u 投与群では  $Q_{O_2}$  4.95 でむしろやや増大している。これは CZP が細網内皮系機能に対し低単位投与では却つて一時的に軽度の亢進を来す作用を有する事<sup>50)</sup>と考え合わせると興味深い, この間の関連性については不明であり, 何れにしても概して  $Q_{O_2}$  に対する変動は著明でない。即ちこの実験に於いても CZP の生体内に於ける不安定性のために投与された CZP は腫瘍組織に達しても速かに効力を失い, 従つて各群の投与量の差に比例した呼吸障害の差を認め得ず又, 対照群に比較しても各群共に呼吸障害が著明でなかつたのであろうと考えられる。因みに各群の腫瘍重量は夫々 3.2 g, 2.83 g, 2.76 g で対照群の 5.35 g に比し発育抑制は余り著明でなく, 各群間にも優劣は認め難い。そこで CZP を腫瘍組織に 1 日に幾回か接触させるべく分割治療実験を行なつた。

CZP 局所分割治療実験に於ける血清蛋白像については, 125 u $\times$ 4 投与群では対照群に比し余り変動がないが, 500 u $\times$ 1 投与群ではやはり AI 増加,  $\alpha$ -G1 増加,  $\beta$ -G1 減少,  $\gamma$ -G1 減少を示し, 前回 CZP 単独治療実験の高単位投与群に於ける結果と良く一致している。此の場合には総蛋白量もやや増加している。その結果, 総蛋白量, AI,  $\beta$ -G1 は正常値に近くなり或いは恢復しているが,  $\alpha$ -G1 は正常値に比し対照群より更に高値となり  $\gamma$ -G1 は更に低値となつている。腫瘍重量からその制癌効果を見ると, CZP 局所注射を行なつた今回の各群では制癌効果は比較的高度で対照群の 1/3 乃至 1/4 に腫瘍発育を抑制しているが各群の間には殆ど制癌効果の差はない。即ち, 125 u $\times$ 4 投与群では制癌効果は著明であるが血清蛋白像は好転せず, 500 u $\times$ 1 投与群では制癌効果も

著明で血清蛋白像も好転している。CZP は腹腔内注射よりも局所注射がより制癌効果も大であるが, 何れの実験に於いても制癌効果からは各治療群間に優劣はなく, 従つて抗癌剤による制癌効果には一定の限度があるもの様であるが, 血清蛋白像好転の面では CZP 単独治療実験では 5,000 u 投与群, CZP 分割治療実験では 500 u $\times$ 1 投与群が夫々最も優れている。CZP を正常白鼠に投与した場合の血清蛋白像の変化として AI 減少,  $\alpha$ -G1- $\beta$ -G1 増加及び総蛋白量 $\cdot$  $\gamma$ -G1 に著変がない事, 而も高単位投与群程変化が著明な事を既に述べたが, かかる作用機序を有する CZP を総蛋白量 $\cdot$ AI 低値,  $\alpha$ -G1- $\beta$ -G1- $\gamma$ -G1 高値なる担癌白鼠に投与して却つて AI 増加,  $\beta$ -G1 減少を著明に來し, 而も高単位投与群に著明である事は興味深いとその機序は未だ明かでない。

又, 腫瘍組織呼吸については, 500 u $\times$ 1 投与群の  $Q_{O_2}$  4.88, 250 u $\times$ 2 投与群 5.08, 125 u $\times$ 4 投与群 4.12, 対照群 4.75, 又各群の腫瘍重量は 1.4 g, 1.8 g, 1.4 g, 5.25 g である。即ち腫瘍重量からみると対照群に比し各治療群共かなり著明な制癌効果を認めるが, 組織呼吸については 1 回及び 2 回分割投与群では呼吸障害は全く認められず, 4 回分割投与群のみ軽度なから  $Q_{O_2}$  低下を認めたが, CZP による以上 2 つの治療実験から, 構して CZP は吉田肉腫皮下腫瘍の組織呼吸に対しては著明な影響を与えないと思われる。

CZP, MC, NMO, TESPA 各単独及び併用腹腔内治療実験の治療開始後 5 日目の血清蛋白像については, 各単独治療群では MC, NMO, TESPA 各群は CZP 群に比し何れも血清蛋白像の好転特に AI 増加による総蛋白量増加が著明である。これ等に CZP を併用した場合に却つてそれが認められないのは, 今回の実験では 2 剤併用群に於いても各抗癌剤の投与量を夫々各単独投与の場合の量のまま併用投与し 1/2 量宛としなかつたので, 抗癌剤の毒性が単独投与群に比し倍加されている事も主な因子として考えられる。制癌効果は CZP+NMO 群が最も著明であるが血清蛋白像は対照群に比し好転しているとは言えない。

治療開始後 10 日目即ち治療終了後 3 日目の血清蛋白像では, CZP 群は投薬を中止したため却つて悪化し, 特に AI の著減が目立つ。MC, NMO, TESPA 各群では 5 日目程の好転像はみられないが, CZP 群及び併用群に比すれば血清蛋白像は改善されている。唯, NMO 群で  $\gamma$ -G1 の増加がやや目立つ。併用群の中, CZP+NMO 群は治療終了後も制癌効果は持続し, 腫瘍重量は 5 日目より更に小となり, やはり制癌効果は最も著明であるが血清蛋白像はむしろ悪化し, AI 減少による総蛋白量減少を来す。制癌効果は CZP+NMO 群以下, TESPA,

NMO, MC, CZP+MC, CZP+TESPA, CZP の順であるが, CZP 群以外は何れも治療終了後3日目尚制癌効果は保持している様である。

治療開始後15日目即ち治療終了後8日目に至ると, 対照群としては腫瘍移植後18日目に当り腫瘍重量は9g以上に増大し, 血清蛋白像も担癌生体として典型的な, 総蛋白量やや低値, Al 著明低値,  $\alpha$ - $\beta$ - $\gamma$  各 G1 高値を示し, 特に Al 低値は著明で5日目・10日目より更に減少して38.7%, 2.3g/dl となっている。他の各群では治療終了後8日目ともなると各群間の差異は判然とせず, CZP+NMO 群で Al 減少が依然やや著明で対照群よりも低値となっているのを認めたにすぎない。唯, MC 群では  $\gamma$ -G1 増加が著明で遅発性の肝障害を思わせる。制癌効果は, やはり CZP+NMO 群が最も著明で対照群の9.18g に対し0.33g である。

尚, 今回の実験結果を各群毎に逐日的に観察すると, CZP 群 (図14): 治療開始後5日目では対照の無処置群に比し著変がないが, これは今回の CZP 投与量が LD<sub>50</sub> の1/10 を標準としたため, 1日投与量が pro kilo 1,500 u で, 前記 CZP 単独治療実験では pro kilo 2,500 u 及び5,000 u 投与群で血清蛋白像の好転を認めたが, その量より少く且つ治療日数も短いために効果がみられなかつたのであろう。制癌効果も低く対照群の腫瘍重量の1/2に至っていない。治療開始後10日目 (即ち治療終了後3日目) では, 総蛋白量及び Al の著減,

図14. CZP群

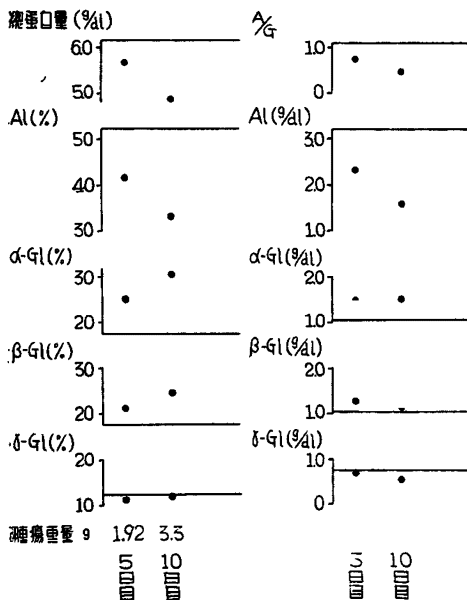
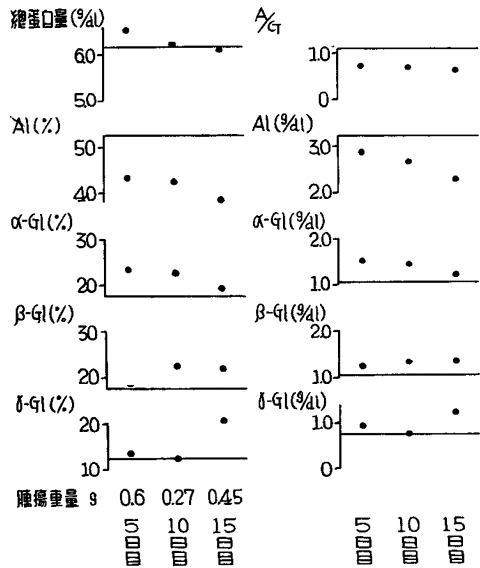


図15. MC 群



$\alpha$ -G1 及び  $\beta$ -G1 の著増をみるが, G1 の増加は Al 減少のため起つた比較的増加で絶対値には変動がない。10日目の腫瘍重量は5日目の重量より増加し, 対照群の重量に比しやはり1/2に至っていない。

MC 群 (図15): 5日目既に正常値を上廻る総蛋白量の増加を認めるが, これは Al の回復が著明で正常値にかなり近く迄増加するためであるが, 各 G1 も夫々高値のため, 百分比では Al は却つて対照群より低値を示す。然し治療終了後 Al は著明は減少し,  $\beta$ -G1 の増加も認め, 15日目に至り急激に  $\gamma$ -G1 の増加を来すがこれは肝障害によるものと思われる。制癌効果は著明で治療5日目既に対照群腫瘍重量の1/5以下に縮小し, 治療を中止しても効果は持続し10日目は更に小となり, 15日目に至り再びやや増大するが, 而も尚治療中の5日目の重量以下である。これは MC が遅効性, 或いは効果の持続が長い事を思わせる。

NMO 群 (図16) 治療初期より Al 増加による総蛋白量増加を認めるが, 各 G1 も高値のために百分比ではむしろ低値となっている。全経過を通じて G1 分層には著明な変動がないが, Al は治療終了後は減少して対照群と大差なくなる。即ち効果は持続しない様である。然し制癌効果は著明で良く腫瘍発育を抑える。

TESPA 群 (図17): NMO 群に似て治療初期に Al の増加がみられるが以後はやはり次第に減少し, G1 分層には終始変動を認めない。制癌効果もかなり著明で, 特に治療終了時には CZP+NMO 群に次ぐ制癌効果を示す。

CZP+MC 群 (図18) 治療初期に他の単独投与群に

図16. NMO群

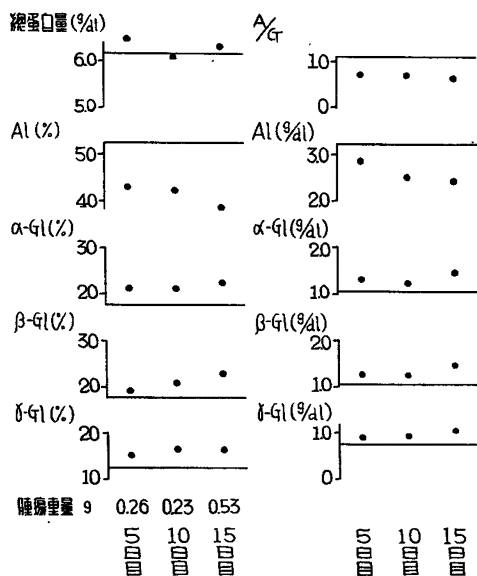


図18. CZP+MC群

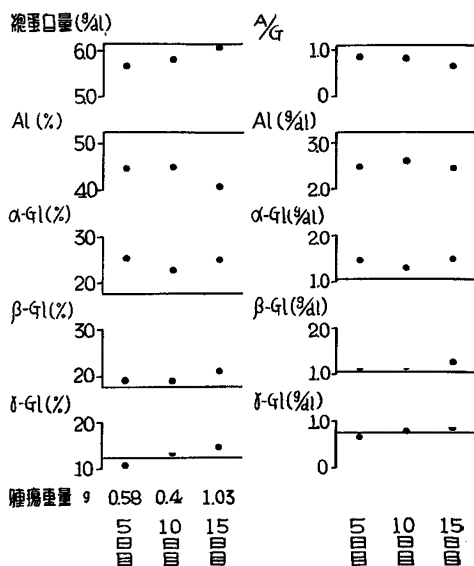


図17. TESPA群

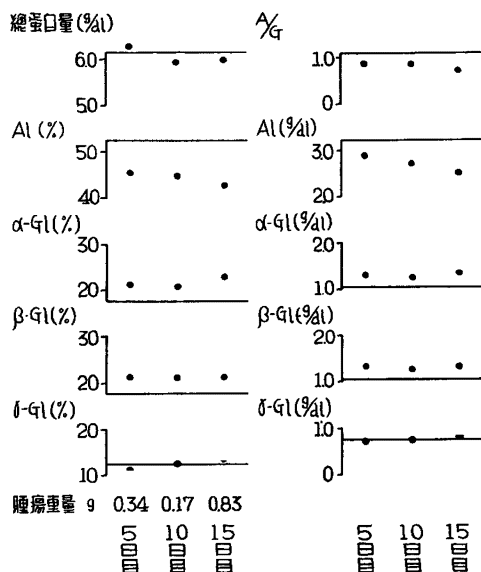
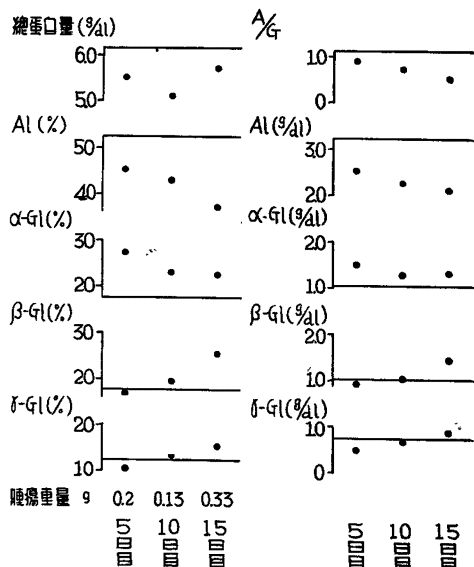


図19. CZP+NMO群



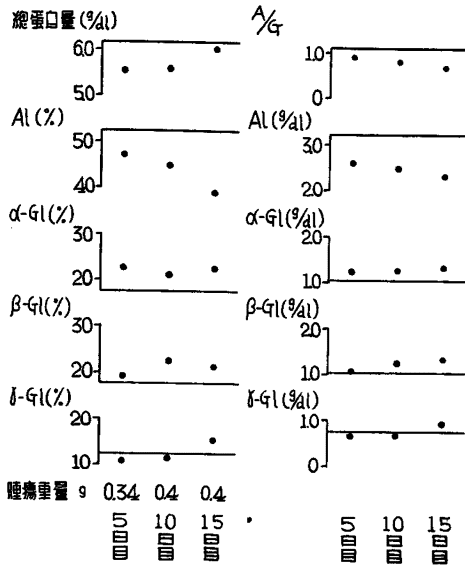
比し AI 及び総蛋白量が低値であるのは他の併用群と同様に恐らく 2 剤併用による毒性の増加によるものと考えられるが、逐日的に総蛋白量が増加しているのは AI 増加によるものではなく、各 GI 分層の増加によるもので、血清蛋白像としては余り好転しているとは言えない。制癌効果も他群に比しむしろ劣っている。

CZP+NMO 群 (図 19)：制癌効果は終始常に最大で他群より優れているが、血清蛋白像は他群より悪く、対照群と大差ないか或いはむしろ悪化している。これは薬剤が悪性腫瘍に強力に作用すると同時に担癌体にも直

接障害を及ぼした結果であるか、或いは腫瘍組織の崩壊によって癌毒素等が遊離したための徴候であるかは不明であるが、少くとも、CZP と NMO の併用が悪性腫瘍に対して優れた制癌性を発揮する事は確かであろう。これについては後述の腫瘍組織呼吸阻害に於いても CZP+NMO 群が他群に比し最も著明であつた事もその一面を裏づけている。ただ臨床的には生体障害の面について更に対策が必要である。CZP 及び NMO の各投与量の検討等もその方法の 1 つであろう。

CZP+TESPA 群 (図 20)：CZP+MC 群と非常に良

図20. CZP+TESPA群



く似た血清蛋白像を示し、対照群に比し、特に好転はみられなかつたが、ただ制癌効果の持続がやや著明であつた。

以上より、CZP+NMO 群が制癌効果最も著明であつたが血清蛋白像はむしろ不良で、一般に併用群では単独投与群よりも血清蛋白像が劣つていたが、これは併用の場合各薬剤投与量を単独投与の場合の1/2宛としなかつたための影響であろう。又、制癌効果と血清蛋白像好転とは必ずしも一致しないものと思われる。

併用治療実験に於ける腫瘍組織呼吸については、治療開始後5日目の  $Q_{O_2}$  は対照群の 3.70 に対し呼吸阻害の著明な順に CZP+NMO 群 1.65, NMO 群 1.75, TESPA 群 1.92, CZP+TESPA 群 2.02, CZP+MC 群 2.28, MC 群 3.25, CZP 群 3.80 である。即ち CZP はやはり呼吸阻害を全く認めないが、NMO は呼吸阻害が著明で TESPA これに次ぐ。MC は NMO, TESPA に比して呼吸阻害はむしろ軽度であるが、CZP を併用するとやや著明となる。TESPA は単独で著明な呼吸阻害を認めるが CZP を併用しても特に影響はない。NMO は単独投与でも他の抗癌剤に比し最も著明に呼吸阻害するが、CZP 併用により更に顕著となる。又各群の制癌効果を腫瘍重量から比較すると、CZP+NMO 群 0.2 g で最も制癌効果著明で、以下 NMO 群 0.26 g, TESPA 群 0.34 g, CZP+TESPA 群 0.38 g, CZP+MC 群 0.58 g, MC 群 0.6 g, CZP 群 1.92 g での呼吸阻害著明な順序と全く合致し、対照群の 3.38 g に比し CZP 群を除けばどれも著明な腫瘍発育抑制を示している。

表 3  $Q_{O_2}$  の経量的推移  
(移植後 4 日目より 7 日間連続腹腔内注射)

移植後 治療開始後 治療終了後	8 日目	13 日目	18 日目
	5 "	10 "	15 "
	3 "	8 "	
	$Q_{O_2}$ (腫瘍重量 g)	$Q_{O_2}$ (腫瘍重量 g)	$Q_{O_2}$ (腫瘍重量 g)
CZP	3.80(1.92)	5.76(3.3)	
MC	3.25(0.6)	2.65(0.27)	(0.23)
NMO	1.75(0.26)		4.75(0.53)
TESPA	1.92(0.34)		6.3 (0.83)
CZP+MC	2.28(0.58)	4.75(0.4)	5.6 (1.03)
CZP+NMO	1.65(0.2)	2.35(0.13)	
CZP+TESPA	2.02(0.38)	3.07(0.4)	6.65(0.4)
対照群	3.70(3.38)	4.72(6.07)	4.73(9.18)

$Q_{O_2}$  の経日的推移 (表 3) をみると、MC 群を除きすべて 10 日目の  $Q_{O_2}$  は 5 日目の  $Q_{O_2}$  に比して上昇し、15 日目には更に著明となりすべて対照群よりも大となっている。而も腫瘍重量は治療終了後 3 日目には尙むしろ減少を示し、終了後 8 日目で再び増大を認めるが対照群に比すれば遙かに小さく、何れも尙制癌効果は大である。即ち抗癌剤投与により、治療中は呼吸阻害は腫瘍発育抑制と平行して認められ、抗癌剤投与を中止しても尙暫くは発育抑制は推進されるが呼吸阻害は治療中止により速かに認められなくなり、治療中止後一定の時期が過ぎて、腫瘍が発育し始める頃には腫瘍の組織呼吸は却つて促進され無処置群よりも  $Q_{O_2}$  は大となる。但し MC 群のみは治療終了後 3 日目に  $Q_{O_2}$  は更に小となつており、腫瘍重量も治療終了後 3 日目のみならず 8 日目に至つても減少を続ける。即ち MC は遅効性を思わせる。

IV. 結 論

1. 体重 100 g 前後の正常白鼠血清蛋白像は、総蛋白量 6.15 g/dl, Al 52.5%,  $\alpha$ -Gl 17.5%,  $\beta$ -Gl 17.6%,  $\gamma$ -Gl 12.4%, A/G 比 1.10 であつた。
2. CZP の正常白鼠血清蛋白像に及ぼす影響としては、総蛋白量には殆ど影響なく、Al 減少,  $\alpha$ -Gl 増加,  $\beta$ -Gl 及び  $\gamma$ -Gl 軽度増加, A/G 比低下を認めた。
3. 吉田肉腫皮下腫瘍白鼠の血清蛋白像は正常白鼠血清蛋白像に比し、総蛋白量軽度減少, Al 減少,  $\alpha$ -Gl 及び  $\beta$ -Gl 増加,  $\gamma$ -Gl 軽度増加, A/G 比低下を示す。又腫瘍組織の酸素消費量は移植後 11 乃至 13 日目には最も旺盛となり以後は腫瘍重量の増大にも拘らず酸素消費量はそれ以上増加しない。此の時期の  $Q_{O_2}$  は 4.70 乃至 4.75 である。
4. CZP 単独腹腔内治療実験では pro kilo 5,000 u

投与群に於いては血清蛋白像の好転, 特に A1 増加,  $\beta$ -G1 減少が著明で共に正常値に近づくのを認めたが, 他の 2,500 u 及び 500 u 投与群では血清蛋白像の好転はみられなかつた。又, 何れの群に於いても腫瘍組織呼吸阻害及び著明な制癌効果は認められなかつた。

5. CZP 分割局所治療実験では 500×1 投与群に於いてやはり A1 増加,  $\beta$ -G1 減少による血清蛋白像好転を認めたが他の 250 u×2 投与群, 125 u×4 投与群では血清蛋白像は対照群と大差がなかつた。又, 制癌効果は前実験よりは各群共やや著明であつたが, 分割回数による優劣は認められなかつた。腫瘍組織呼吸に対しては前実験同様何れの群も影響を与えず, 従つて CZP は腫瘍組織呼吸を阻害しないものと思われる。

6. CZP, MC, NMO, TESP A 各単独及び併用腹腔内治療実験では,

(a) MC, NMO, TESP A 各群は共に血清蛋白像好転, 特に治療中の A1 増加が著明であるが治療終了後は何れも対照群と大差なくなる。

(b) これ等に CZP を併用すると却つて血清蛋白像好転は妨げられる。これは併用治療群の各薬剤投与量が夫々単独治療の場合の量をそのまま併用し, 1/2 量ずつ併用しなかつたため各薬剤の毒性が相加的或いは相乗的に倍加されたためと思われる。

(c) CZP は投薬を中止すると却つて急激に血清蛋白像は悪化する。

(d) NMO は本実験に使用した抗癌剤の中では吉田肉腫皮下腫瘍に対し呼吸阻害最も著明で, CZP 併用により更に顕著となり, 且つ制癌効果は CZP+NMO 群に於いて常に最も著明であつたが, 血清蛋白像についてはむしろ不良状態を示した。これが副作用として直接担癌生体に障害を与えた結果であるのか, 又悪性腫瘍に対する強力な崩壊作用により遊離された癌毒素による二次的な障碍によるものであるかは不明である。

(e) TESP A は NMO に次ぐ呼吸阻害を示すが CZP を併用しても特に影響はなく, MC は NMO, TESP A に比すれば呼吸阻害が軽度であるが CZP を併用すれば著明となる。

(f) 一般に抗癌剤投与中は呼吸阻害と腫瘍発育抑制とは平行して認められるが, 投与を中止すると先づ呼吸阻害能力が失われ, 遅れて発育抑制能力を消失する。而も腫瘍発育抑制能力を失つて腫瘍が再び増大し始める頃には組織呼吸は却つて促進され, 対照の無処置群よりも  $Q_{O_2}$  は大となる。

(g) 但し, MC は投与を中止してもかなり長期に亘り呼吸阻害, 発育抑制を維持し遅効性を思わせる。

擱筆に際し, 終始多大の御指導を賜つた石井良治講師

に深甚の謝意を表すると共に, 種々御教示頂いた近藤修博士及び井上義朗学士に深謝する。なお北里研究所 秦藤樹博士並びに協和酸酵株式会社の御援助を感謝する。

#### 文 献

- 1) T. HATA, *et al.*. J. Antibiotics, Ser. A, 7: 107~112, 1954.
- 2) F. KOGA: J. Antibiotics, Ser. B, 7: 275~282, 1954.
- 3) H. KAMADA, *et al.*. J. Antibiotics, Ser. A, 8: 187~188, 1955.
- 4) 島田信勝: 日医師会誌, 33: 263~274, 昭 30.
- 5) 島田信勝: Chemotherapy, 4: 192~196, 1956.
- 6) 島田信勝: 内科, 1: 488~503, 昭 33.
- 7) 武石輝夫: Chemotherapy, 4: 252~256, 1956.
- 8) 武石輝夫: Chemotherapy, 4: 339~340, 1956.
- 9) C. LOEBNER: Deutsch. Arch. Klin. Med., 127: 397~417, 1918.
- 10) F. HOMBURGER, *et al.*: Blood, 3: 14, 1938.
- 11) F. B. SEIBER, *et al.*: J. Cl. Inv. 26: 90~102, 1947.
- 12) M. L. PETERMANN, *et al.*: Cancer, 1: 100~103, 1948.
- 13) G. H. L. DILLAR, *et al.*. Cancer Res., 9: 665~668, 1949.
- 14) C. HUGGINS: Cancer Res., 9: 321~327, 1949.
- 15) G. B. MIDER, *et al.*. Cancer, 3: 56~65, 1950.
- 16) E. BOYLAND, *et al.*: Brit. J. Cancer, 5: 235~243, 1951.
- 17) 山口寿, 他: 癌, 42: 120~122, 1951.
- 18) 山口寿, 他: 生物々理化学, 1, 2: 53, 1952.
- 19) 山口寿, 他: 癌, 43: 78~79, 1952.
- 20) 山口寿, 他: 癌, 44: 89~91, 1953.
- 21) 赤井貞彦: 生物々理化学, 2, 2: 86, 1954.
- 22) 赤井貞彦, 他: 生物々理化学, 2, 1: 99, 1954.
- 23) 赤井貞彦: 新潟医会誌, 69: 74~88, 1955.
- 24) 赤井貞彦, 他: 生物々理化学, 3, 1: 65~66, 1956.
- 25) 藤岡小太郎: 癌, 46: 117: 120, 1955.
- 26) 畑下敏行, 他: 生物々理化学, 3, 3.4: 54~57, 1956.
- 27) 吉田鉄郎: 癌, 48: 474~476, 1957.
- 28) 鍋倉正夫, 他: 生物々理化学, 1, 2: 54, 1952.
- 29) 江幡満雄: 生物々理化学, 2, 1: 87, 1954.
- 30) 川俣建二, 他: 癌, 48: 604~606, 1957.
- 31) 嶋村欣一: 日外会誌, 56: 1, 205~1, 220, 1955.
- 32) 五味二郎, 他: 生物々理化学, 1, 1: 60~61, 1951.
- 33) 赤井貞彦: 生物々理化学, 1, 2: 48, 1952.
- 34) 日比野進, 他 日本臨牀, 10: 1, 024~1, 029, 1952.
- 35) 山元清一, 他: Chemotherapy, 1: 63, 1953.
- 36) 石山俊次: Chemotherapy, 3: 122~127, 1955.
- 37) 芝 茂: Chemotherapy, 4: 205~210, 1956.
- 38) 沢田秀作, 他: Chemotherapy, 5: 224~225, 1957.
- 39) 白羽弥右衛門, 他: Chemotherapy, 5: 6~7,

- 1957.
- 40) 螺良義彦：癌，41：214~215，1950.
- 41) 螺良義彦：第10回日本癌学会示説，1951.
- 42) 安田竜夫，他：癌，46：114~117，1955.
- 43) 阪井邦男，他：癌，48：616~617，1957.
- 44) 中川論：日内会誌，43：255~283，1954.
- 45) 安田竜夫，他：癌，47：557~559，1956.
- 46) 相沢幹，他：癌，46：145~148，1955.
- 47) 相沢幹，他：日病会誌，43：445~447，1955.
- 48) 相沢幹，他：癌，47：555~556，1956.
- 49) 佐藤八郎，他：癌，48：413~415，1957.
- 50) G. R. COOPER, *et al.* : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 61 : 179~183, 1946.
- 51) 山田栄士郎：日内会誌，42：388~401，1953.
- 52) A. B. GUTMAN, *et al.* : J. Cl. Inv., 20 : 765~783, 1941.
- 53) O. WARBURG : The Metabolism of Tumors, London, 1930.
- 54) 海老名敏明，他：癌，47：247~250，1956.
- 55) 田口鉄男，他：Chemotherapy, 5 : 324~325, 1957.
- 56) 田口鉄男，他：癌，48：420~422，1957.
- 57) 田中館義長，他：癌，48：406~407，1957.
- 58) 田坂定孝，他：癌，48：409~411，1957.
- 59) 太田宏，他：癌，47：476~478，1956.
- 60) 山川邦夫，他：癌，48：422~423，1957.
- 61) 広田重孝，他：日外会誌，56：1, 419~1, 42, 昭31
- 62) 山根徳治，生物々理化学，2，4：53，1955.
- 63) F. SCHEIFFARATH, *et al.* : Z. ges. exp. Med., 119 : 550~558, 1952.
- 64) S. ARBOWP, *et al.* : Ann. inst. Pasteur, 87 : 169, 1954.
- 65) V. CAGLI : Boll. Soc. itali. biol. sper., 30 : 273, 1954.
- 66) W. GEINITZ : Klin. Wochenschr., 32 : 216~220, 1954.
- 67) H. F. DEUTSCH, *et al.* : J. Biol. Chem., 161 : 1~20, 1945.
- 68) 足立光夫：生物々理化学，3，3.4：114~115，1956.
- 69) 阿部正和，他：生物々理化学，3, 3.4.3~5, 1956
- 70) 中川論，他：最新医学，11：2~13，1956.
- 71) 釜洞醇太郎，他：癌，41：191~193，1950.
- 72) 釜洞醇太郎：癌，43：228~229，1952.
- 73) W. W. UUBREIT, *et al.* : Manometric Techniques and Tissue Metabolism, Berges Pub. Co., 1951.
- 74) 科学の領域（増刊号）ワールブルグ検圧計，南江堂，1954.
- 75) 小林茂三郎，他：沔紙電気泳動法の実際，南江堂昭31.
- 76) 藤田篤雄：血漿蛋白の臨床，文光堂，昭31.
- 77) J. P. GREENSTEIN : Biochemistry of Cancer, Academic Press. inc. Pub., New York, 1947
- 78) 近藤修：日外会誌，59：126~138，昭33.
- 79) N. SHIMADA, *et al.* : Keio J. of Med., 5 : 1~8, 1956.
- 80) 島田信勝：癌，47：465~467，1956.
- 81) 石井良治：Chemotherapy, 3 : 132~133, 1955.
- 82) 石井良治，他：癌，47：360~363，1956.
- 83) 足立千鶴子，他：Chemotherapy, 5 : 43~45, 1957.
- 84) 久保内一男：Chemotherapy, 5 : 117~128, 1957
- 85) 久保内一男：Chemotherapy, 5 : 267~276, 1957
- 86) 鋤柄賢一，他：癌，48：417~419，1957.
- 87) 鋤柄賢一，他：Chemotherapy, 5 : 223~224, 1957.
- 88) 武石輝夫：Chemotherapy, 6 : 319, 1958.