

鉄代謝より見た制癌剤の副作用の検討

小倉 孝 道

千葉大学医学部第一外科 (指導: 綿貫重雄教授)

(昭和 43 年 10 月 23 日受付)

第 1 章 緒 言

悪性腫瘍の治療としては外科療法, 放射線療法および化学療法がある。外科療法, 放射線療法は悪性腫瘍が比較的限局している場合には有効であるが, すでに広範なリンパ節転移あるいは他臓器に転移を来たしたものは無効となる。さらに術中に血管内・リンパ管内へと遊離した悪性腫瘍細胞あるいは悪性腫瘍細胞群が術後転移として認められることもあり, これらは化学療法が有効な治療法となる。このため制癌化学療法として種々の投与方法が行なわれており, すなわち, 術前, 術中, 術後等の投与, また大量間歇投与, 小量持続投与等々薬剤の作用機作, 患者の一般状態等の異なるに応じて, いろいろと試みられている。現在我国で用いられている制癌剤のうち多くものは Radiomimetic compound であり, いわゆる mitotic poison として働くため腫瘍組織以外の組織にも作用し, 副作用として認められる。ここで「細胞が未分化であり, かつ新生能力が盛んな, すなわち細胞分裂回数が多い組織ほど放射線感受性が高い」と言う BERGONIE-TRIBONDEAU²⁾ の法則は, もちろん Radiomimetic compound である制癌剤にも適用され, このため制癌剤投与時に骨髄, 小腸粘膜の障害が著明となり投与を中止することがある。すなわち現在の制癌剤の投与量は副作用の発現により規定されているのが現状であり, 副作用を予知することによりこれをより軽減させ得る, あるいはこれに対応する手段が試みられれば, より多くの薬剤を投与し得ることも出来よう。これらのことから造血臓器に対する制癌剤の作用を究明することが重要である。

骨髄には主に赤血球系, 顆粒球系の 2 つがあり, その検査として骨髄の穿刺による細胞数の測定および骨髄像があり, 末梢血液では赤血球数, 白血球数, 血小板数等の測定がある。これらは特殊の臓器を除外しては液体組織である血液は全身のものが, すべて同一成分であると言う仮定の下に立つて行なわれており, その再現性についても充分満足し得るものであるが, その結果から造血機能その他の動的状態を類推することは困難である。いつぼう, 制癌剤の骨髄機能に対する障害を予知するためには, その機能の動的状態を把握し対処して行かなくてはならない。すなわち, 制癌剤投与により血液の細胞成

分である赤血球・白血球の生産の量とその所要時間がどのように変化し, 且つその後の成熟過程より毎日どのくらい崩壊するかと言うことの解析が為されることである。赤血球は常に血管内にある, すなわち閉鎖系と考えてもよいものであるため Erythrokinetics が種々の同位元素の助けにより比較的容易に開拓されて来たが, 白血球にとって血管内は多くの場合, たんなる通路であり, その機能の場は組織内であると言うことが Leucokinetics の発展に対する大きな隘路となつている。

いつぼう, 赤血球が 2×10^{11} /日くらいに対して白血球は 2×10^{10} /日だけ毎日骨髄から補給される。すなわち新生能は白血球が約 1/10 であるにも拘わらず, 末梢血中白血球数が約 1/1,000 であるのは末梢血内の白血球の寿命が約 2 日であるのに対し, 赤血球は約 120 日であることから, その計算が合致するが, これは制癌剤の障害が顆粒球系に主に現われることの 1 つの説明ともなる。

現在 Diisopropyl fluorophosphate-³²P による Leucokinetics が行なわれているが未だ不完全であると同時にその方法も臨床家にとっては煩雑であり, それだけ高い再現性も望めないのに対し, 前述のように Erythrokinetics は主に ⁵⁹Fe によるいわゆる Ferrokinetics として解析検討されていること, 骨髄での新生に関しては赤血球系も顆粒球系もほぼ同じ場所において行なわれていること, WEICKER⁴⁾, LAJTHA²⁶⁾ の Erythron model によれば赤血球の新生期間が約 200 時間であるのに対し, 顆粒球系の Mitotic pool から杆状核球までの新生・分裂に約 200 時間を要すること, 等々から考え, 制癌剤による骨髄機能障害を ⁵⁹Fe を用いて検討した。

鉄は Hemoglobin の 1 構成成分として存在するが, 全身鉄量の 2/3 は Hemoglobin として存在している。従がつて鉄代謝は造血臓器を中心として回転しているが, いつぼう, その出納は基だ少なく代謝そのものはほとんど閉鎖系として扱ふことが出来る等の利点がある。このため鉄の同位元素を用いることによりその動的状態を容易に追及し得るのであるが, 最初に用いられた ⁵⁹Fe は半減期が 2.9 年と長く β 線を放射し比放射能が低いので比較的大量用いなければならないことと, その測定操作が煩雑であつたが, 近年感度の良い Scintillation counter が作製され, しかも比放射能が高く γ 線で

測定し得る半減期の短い ^{59}Fe が導入されるに及んで比較的容易に検索可能となつた。この ^{59}Fe を血漿 Globulin に結合させて Ferrokinesis を HUFF¹⁹⁾ が論じて以来、それは POLLYCOVE²⁴⁾ により理論的に確立され現在に及んでいるが、悪性腫瘍の際は鉄の代謝に著しい変動の起こることが報告^{21,25,31,42)} されており、制癌剤投与によりそれは修飾され、いつそう複雑なものとなろう。このため著者は胃十二指腸潰瘍症例を対照とし制癌剤を投与した胃癌症例と投与しない胃癌症例の Ferrokinesis を検討した。

第2章 研究対象および実験方法

第1節 検査対象と制癌剤投与方法

対象は当科に入院した消化器癌症例（主に胃癌症例）47例のうち制癌剤非投与13例と制癌剤投与34例であり、対照としては胃十二指腸潰瘍9例である。

制癌剤は薬剤によりその作用機作が異なるため本検査対象はすべて Mitomycin C(MMC) を投与し、投与方法は間歇大量投与²²⁾ で総量 24~100 mg であり、制癌剤投与前あるいは手術前と制癌剤投与終了後に検査を行なつた。

第2節 実験方法

HUFF の行なつた方法¹⁹⁾ に、ほぼ準拠した。患者から約 20~30 ml 採血し新鮮血漿 10 ml を無菌的に分離する。これに比放射能の高い ^{59}Fe ($^{59}\text{FeCl}_3$) 5~10 μc 加え 37°C, 30分 incubate し、ときどき振盪することにより ^{59}Fe は血漿中の β_1 -Globulin に結合し Transfer-

rin となる。次いでその 0.5 ml を放射能測定時の対照として残し、残りを静注する。

注射後反対側の正中静脈より5分、30分、60分、120分、240分と採血し血漿中の放射能を測定する。測定には Well type scintillation counter を用いた。血漿中からの ^{59}Fe 放射能の消失は exponential な減少を示すので時間を横軸にした片対数グラフに plot して行くと直線上に並び、その直線が放射能の 1/2 の線切る時間を求める (Plasma iron disappearance, T 1/2)。さらに2~3日間隔で赤血球内に Hemoglobin として利用されて来る ^{59}Fe の量を測定する。この場合、赤血球に利用された放射性鉄の注射された全鉄放射能に対する百分率、すなわち

$$\frac{\text{流赤血球中の最高放射能} \times \text{全血球容積}}{\text{静注した } ^{59}\text{Fe} \text{ 放射能総量}}$$

(Percentage of red cell utilization.....% RCU) を求める。この際 10~14 日で Plateau に達した。

測定値はすべてその群の「算術平均±標準偏差」で現わし、各測定値間の比較は次式により "Student" t 値を求めて検討²³⁾ し、一部 P 値も用いた。

$$t = \frac{x-y}{\sqrt{n_1 S_1^2 + n_2 S_2^2}} \sqrt{\frac{n_1 n_2 (n_1 + n_2 - 2)}{n_1 + n_2}}$$

この式において x は第1群の算術平均であり、 y は第2群のそれである。 S_1 は第1群の標準偏差であり、 S_2 は第2群のそれであり、 n_1, n_2 はそれぞれの群の Number を表わしている。

第1表 胃十二指腸潰瘍症例の術前の測定値

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Operation	Hb %	RBC $\times 10^4$	WBC	PIDT 1/2*	% RCU
1	62	M	Gastric U.	B. I.	67	307	7100	109	92
2	57	M	Gastric U.	B. II.	95	476	5000	129	88
3	31	M	Gastric U.	B. I.	83	475	3600	135	93
4	49	M	Gastric U.	B. II.	93	380	4500	94	—
5	38	M	Gastric U.	B. I.	102	477	6300	106	95
6	44	M	Duodenal U.	B. II.	85	420	8600	121	100
7	35	M	Gastric U.	B. I.	79	341	5900	—	—
8	47	M	Gastric U.	B. I.	100	453	7200	136	97
9	44	F	Gastric polyp	B. I.	70	426	3800	—	—

* Value given in minutes.

第2表 胃十二指腸潰瘍症例の術前後の測定値の比較

	Hb %	RBC $\times 10^4$	WBC	PIDT 1/2	% RCU
術前	86.0 \pm 11.8, $n=9$	417.0 \pm 58.7, $n=9$	5777 \pm 1595, $n=9$	99.8 \pm 10.6, $n=7$	94.1 \pm 3.8, $n=7$
術後	80.3 \pm 5.1, $n=6$	415.0 \pm 50.5, $n=6$	6300 \pm 1565, $n=6$	91.3 \pm 16.0, $n=6$	
t	1.036	0.064	0.583	1.053	

第3表 切除可能胃癌症例の術前の各測定値

Case No.	Age	Sex	Operation	Hb %	RBC×10 ⁴	WBC	PIDT 1/2	% RCU
1	63	M	B. II.	100	462	5800	—	92
2	48	M	B. II.	95	440	7200	106	88
3	72	M	B. II.	66	334	9900	—	—
4	64	M	B. I.	102	417	6000	—	—
5	64	F	B. I.	85	450	3400	102	—
6	63	F	B. II.	75	402	6000	—	—
7	47	M	B. II.	95	432	3800	83	92
8	62	M	B. I.	69	315	8000	—	—
9	68	F	B. II.	95	510	4000	130	100
10	58	M	B. II.	75	342	3800	92	89
11	60	M	B. II.	60	400	4800	77	—
12	44	F	B. I.	85	410	4000	136	—
13	52	M	B. II.	70	340	5400	85	70
14	64	M	B. II.	76	330	7300	73	80
15	46	M	B. II.	70	380	4200	92	90
16	53	F	B. II.	75	390	6600	115	—
17	74	M	B. I.	80	346	3800	89	85
18	47	M	B. II.	90	348	7500	—	—
19	60	M	B. II.	75	357	6000	130	—
20	47	M	B. II.	78	340	3200	—	—
21	56	M	B. II.	94	468	7500	62	—
22	61	F	B. I.	87	422	7500	160	—
23	52	M	Total gast.	105	575	6900	107	60
24	40	M	B. II.	110	430	3800	121	80
25	44	M	B. II.	76	428	7500	—	—
26	57	M	B. II.	60	330	4400	—	—
27	50	F	B. II.	70	395	4000	50	70
28	45	F	B. II.	75	350	5400	—	—

第3章 実験成績

第1節 対照例の各測定値

第1項 胃十二指腸潰瘍

胃十二指腸潰瘍、胃ポリープ9例の測定値は第1表のようであり、術前後の平均値を比較すると第2表のようであり Plasma iron disappearance T 1/2(PIDT 1/2) は $P < 0.4$ であり有意差はないと云える。

第2項 制癌剤非投与切除可能胃癌

第3表は切除可能胃癌28例(制癌剤投与前あるいは入院時に検索し手術の結果、切除可能と判明した全症

例——このうち13例が制癌剤の投与を受けなかつた)の各測定値であり、術前後の平均値の差の比較は第4表に示してあり、術前後の赤血球の平均値は $P < 0.3 (t = 1.193)$ であるがその他の P 値はすべてこれより大であつた。

第3項 切除不能胃癌

切除不能胃癌10例の入院時の測定値は第5表のようであり、切除可能胃癌例の入院時の検査成績との比較は第6表に見るように、PIDT 1/2, % RCU の t がそれぞれ 1.554, 3.478 で有意差があると認められた。

第4項 小括

PIDT 1/2 は胃十二指腸潰瘍、切除可能胃癌群はほぼ同値を示したが、切除不能胃癌群では減少し、また切除可能胃癌群の術前後の PIDT 1/2 には有意差がなかつた。

% RCU は第7表のように、胃十二指腸潰瘍・切除可能胃癌の両群間で $t = 2.442$ で有意差をもつて減少し、切除可能・不能の両胃癌群においても $t = 3.478$ で有意に減少した。

第2節 制癌剤投与による測定値の変動

第1項 Mitomycin C 30 mg 投与群の各測定値

MMC 24~32 mg(平均 29 mg——

これを 30 mg 投与群とする)投与した11例の切除可能胃癌の投与後の各測定値は第8表に見られる。投与前後の測定値の相違は第8表のように、PIDT 1/2 の $t = 2.325$, 白血球の $t = 3.386$ で有意差をもつて減少した。

第2項 Mitomycin C 60 mg 投与群の各測定値

MMC を 44~100 mg(平均 56 mg——これを 60 mg 投与群とする)投与した21例の胃癌症例の薬剤投与後の各測定値は第10表のようであり、投与前後の各測定値の相違は第11表のようである。白血球減少は $t = 3.547 (t_{0.001} = 3.470)$ で認められ、PIDT 1/2 はその増減

第4表 切除可能胃癌症例の術前後の測定値の比較

	Hb %	RBC×10 ⁴	WBC	PIDT 1/2 min.	% RCU
術前	82.5 ± 13.6, n=28	394.1 ± 51.4, n=28	5564 ± 1705, n=28	100.1 ± 29.9, n=17	82.4 ± 9.4, n=11
術後	79.9 ± 14.5, n=12	372.0 ± 53.8, n=12	4880 ± 1938, n=10	107.0 ± 24.4, n=7	
t	0.166	1.193	1.023	0.098	

第6表 切除可能, 不能胃癌症例の測定値の比較

	Hb %	RBC×10 ⁴	WBC	PIDT 1/2 min.	% RCU
切除可能	82.5±13.6, n=28	394.1±51.4, n=28	5564±1705, n=28	100.1±29.9, n=17	82.4±9.4, n=11
切除不能	75.4±18.1, n=10	415.0±89.9, n=10	6270±3385, n=10	82.1±20.8, n=9	63.0±12.8, n=7
<i>t</i>	0.494 (P<0.7)	0.870 (P<0.4)	0.815 (P<0.5)	1.554 (P<0.2)	3.478 (P<0.01)

第5表 切除不能胃癌症例の測定値

Case No.	Age	Sex	Hb %	RBC×10 ⁴	WBC	PIDT 1/2 min.	% RCU
1	51	M	55	365	7600	65	74
2	70	M	45	220	1600	75	38
3	36	F	70	370	5200	128	70
4	33	F	59	458	4800	86	—
5	66	M	65	375	4100	68	—
6	49	M	90	515	7700	—	—
7	54	M	95	450	6200	50	50
8	57	M	94	412	14900	89	68
9	71	M	82	423	3800	95	65
10	50	M	99	568	6800	83	76

第7表 % RCU の差の検定

	Gastric ulcer	Operable gastric cancer	Inoperable gastric cancer
% RCU	94.1±3.8 n=6	82.4±9.4 n=11	63.0±12.8 n=7
<i>t</i>	2.442		3.478

がまちまちであるので仮りにその値により 150 以上, 150 と 80 の間, 80 以下, の 3 群に分けると, その 3 群の年齢差は第 11 表のようであり, 高年齢になるに従って高値を示す傾向を見た。またこの 3 群間の白血球数の相違は 150 以上群と 80 以下群 (両群の平均はそれぞれ 181, 58) では $t=1.315$ で前者が減少しており, 150 以上群と中間群 (後者の平均は 99) では $t=2.215$ をもって前者の有意減を見た。

第3項 小括

MMC 投与の際 30 mg 投与群と 60 mg 投与群では白血球減少は, 前者が $t=0.01$ で有意差を認めたのに対し 60 mg 投与群のほうは $t_{0.001}=3.470$ ($n=42$) より大であり, 明らかに 60 mg 投与群の減少率が大きかった。30 mg 投与群では PIDT 1/2 は減少したが, 60 mg 投与群では高年齢になるに従って高値を示し, 白血球数と PIDT 1/2 の消長はほぼ逆比例した。

第4章 総括ならびに考按

体内の鉄は機能的には主として Haem 化合物の形として呼吸に関与しており, 体内総鉄量の約 75%⁽¹³⁾ を占めている。いつばう, 血清鉄,

Ferritin は Non-haem 化合物としては存在しそれぞれ総鉄量の約 0.1%, 約 16%^(12,13) を占めている。人体内の総鉄量は 4.2~4.5 g と云われ, 赤血球の寿命は約 120 日^{9,20)} であるので Haemoglobin はその約 0.8% が毎日新生しているわけであり, そのための鉄の代謝は約 25 mg/日と計算される。人体内への鉄の供給は食物中の鉄 (Fe²⁺) であり, これが胃で遊離・還元されて 2 価イオンとなり主に十二指腸粘膜を介して吸収され流血中に移行すると考えられている^(12,14)。この血中に入った鉄は 3 価

第8表 切除可能胃癌症例の Mitomycin C 30 mg 投与後の測定値

Case No.	Age	Sex	Operation	Hb %	RBC×10 ⁴	WBC	PIDT 1/2 min.	MMC mg
1	64	M	B. II.	80	370	5300	70	32
2	46	M	B. II.	75	420	4600	68	30
3	36	F	B. I.	70	320	3300	66	30
4	53	M	B. II.	75	316	3200	79	30
5	74	F	B. II.	85	451	2400	75	28
6	33	F	B. I.	62	275	2200	42	28
7	47	M	B. II.	90	398	4700	114	30
8	60	M	B. II.	85	390	3600	62	30
9	47	M	B. II.	82	385	1500	98	30
10	66	M	B. II.	65	333	3400	—	24
11	49	M	B. II.	52	270	5400	72	28

第9表 Mitomycin C 30 mg 投与前後の測定値の比較

	Hb %	RBC×10 ⁴	WBC	PIDT 1/2 min.
投 与 前	82.5±13.6 n=28	394.1±51.4 n=28	5564±1705 n=28	100.1±29.9 n=17
30 mg 投与後	74.6±10.3 n=11	357.0±55.9 n=11	3600±1220 n=11	74.6±18.7 n=10
<i>t</i>	0.168	0.191	3.386	2.325

第10表 Mitomycin C 600 mg 投与後の各測定値

Case No.	Age	Sex	Hb %	RBC×10 ⁴	WBC	PIDT 1/2 min.	MMC mg
1	56	M	85	459	3500	69	50
2	61	F	65	333	3000	230	56
3	57	F	63	346	4800	97	56
4	67	F	85	329	2800	90	90
5	54	M	80	337	2800	107	54
6	63	F	75	431	4000	99	44
7	52	M	86	392	5600	62	52
8	57	M	102	514	5600	—	56
9	71	M	73	382	2500	198	44
10	64	M	68	285	3300	183	46
11	40	M	80	521	2700	63	58
12	44	M	92	407	4100	52	52
13	57	M	81	395	4200	102	50
14	50	M	75	350	5000	72	52
15	67	M	102	455	3500	60	46
16	52	F	55	290	2800	148	56
17	36	M	75	268	2500	147	100
18	37	M	65	290	3600	62	52
19	50	F	40	280	1700	—	52
20	45	F	80	320	4200	26	58
21	46	M	81	350	4000	185	46

となり β_1 -globulin と結合して Transferrin (血清鉄) となり、そのうち 3/4 は骨髓内での Haem 合成に利用される。しかしその量は 1.0~1.5 mg/日であり、また血清鉄を 100 μ g/dl としても全血清鉄量は約 3 mg に過ぎないことを考えると血清鉄の Turn over は極めて活発なものと推定される。すなわち、平均 120^{9,20} 日前後の寿命を終った赤血球は主として脾で破壊され Globin 部分は蛋白 Pool へ、Haem 部分は鉄が遊離し Bili-verdin を介して Bilirubin 代謝へと移行し肝から排泄されるが、その途中で遊離した鉄は血清鉄となつて食物から吸収された鉄と、いつしよになり赤血球産生に利用

される。

いつぼう、担癌体では貧血、Catalase 活性低下、副腎皮質の肥大が必発と云われる。このうち Catalase が Haem 酵素である事実を考えると、担癌体で鉄の代謝が、いかに影響を受けるかは明白であろう。癌腫瘍からの出血、癌組織内への鉄貯溜^{25,42}、溶血の亢進^{21,31,43}、また腫瘍が消化器にある場合は他の部分の悪性腫瘍の際より早急に起る Inanition あるいは鉄吸収の阻害、等が貧血の 1 因と考えられるが、さらに癌組織からの Toxohormone^{32,33,36} による因子が大であり、KAMPF-SCHMIDT²⁴ は Toxohormone による血清鉄の低下は Catalase 低下より鋭敏であると報告している。

以上により担癌体の鉄代謝は先ず血清鉄の Turn over が上昇していることが考えられる。著者の成績によれば PIDT 1/2 は胃十二指腸潰瘍・切除可能胃癌の 2 群の間に有意差が見られなかったが、切除不能胃癌群の PIDT 1/2 は低下が認められた。切除可能胃癌群には早期癌の含まれていることが潰瘍群との差のなかつた原因の 1 つと思われるが、切除不能胃癌群の低値は Erythropoiesis の亢進と見ても良いのではなからうか。内田⁴²によれば血清鉄は胃潰瘍・切除可能胃癌・切除不能胃癌の順に低下し、FUJIMOTO¹⁰は肝 Catalase 活性もやはりこの順に低下したことを報告している。MILLER³¹ は 38 例の担癌患者の成績より PIDT 1/2 と血清鉄の消長はほぼ並行しており、PIDT 1/2 は Red cell renewal rate の Parameter と云うことが出来るとしている。さらにまた PIDT 1/2 とその他の成績より赤血球破壊が亢進していることも結論しており、悪性腫瘍による貧血の原因は赤血球産生がその破壊の率に達していないことにあるとしている。HYMAN³¹ もほぼ同様の見解を述べており、SOHIER⁴⁰ は溶血は癌の進行にはほぼ平行して増加するとしており、著者の切除不能胃癌群の PIDT 1/2 低下の成績を裏付けている。

次に潰瘍群と切除可能胃癌群の術前と術後の PIDT 1/2

第11表 Mitomycin C 60 mg 投与前後の測定値の比較

	Hb %	RBC×10 ⁴	WBC	PIDT 1/2 min.			
投与前	82.6±16.4 n=21	411.0±79.1 n=21	6157±2696 n=21	95.0±23.8 n=10			
投与後	76.1±14.9 n=21	368.8±73.2 n=21	3758±1287 n=21	181.0±28.7 n=6	99.0±5.6 n=5	58.3±13.0 n=8	
t	1.312	1.787	3.547	Age	55.0±11.7	57.6±2.9	48.9±9.0
				WBC	2980±540	4025±863	3520±775
				t	← 2.215 (P<0.05) →		
				← 1.315 (P<0.3) →			

2 の間には有意差が見られないが、これは胃切除術にも拘わらず鉄の代謝には変動を見ないと云うことである。STEVENS⁴¹⁾ は 8 例の主に胃十二指腸潰瘍症例の胃切除術後 5~17 年以上経つたものにおける流血赤血球からの鉄の喪失率は正常であり、また試験食中の ⁵⁹Fe の吸収も 8 例中 6 例は正常の範囲内にあつたと報告しており、著者の成績と一致している。また著者の胃十二指腸潰瘍群の ⁵⁹Fe の赤血球利用率は第 2 表、第 7 表のようであり、術前後の PIDT 1/2 その他に有意差がないので術後の赤血球利用率が測定可能であるならば、おそらくほぼ同値を示したと思われる（術前に ⁵⁹Fe を投与して赤血球利用率を測定しており、術後再度 ⁵⁹Fe を投与しても PIDT 1/2 は測定出来るが、赤血球利用率は術前の ⁵⁹Fe と重なり合うため実際には測定不可能である）。そしてこれと BOTHWELL^{4,6)}, ELMINGER⁷⁾, HUFF^{19,20)}, MILLER³¹⁾ の報告した正常人のそれとほぼ同値であることは、胃切除術は骨髄機能にはほとんど影響を与えないと見て大過なく STEVENS の成績を裏付けている。

胃十二指腸潰瘍と切除可能胃癌群の赤血球利用率の相違は $t=2.442$, $P<0.05$ で後者のほうが減少しているが、MILLER³¹⁾ は担癌患者の赤血球利用率は減少していないとしている。しかし報告例中 7 例に減少を見ている。これに反し HYMAN²¹⁾ は 45 例の進行癌のうち 40 例に赤血球利用率の低下を報告しており、著者の成績と一致している。すなわち切除可能・不能胃癌症例間では後者の赤血球利用率は $P<0.001$ をもって有意減しており、これは進行癌の場合、骨髄の鉄利用が低下していることを示唆している。これは担癌体の蛋白代謝における One way passage^{28,29,30,39)} による Haemoglobin の鉄以外の素材の供給減と相俟つて、より貧血の進行に拍車をかける結果となる。

このように担癌体においては Haemoglobin の蛋白部分の供給減、血清鉄の減少、骨髄の鉄利用率の低下により貧血が進行して行くが、制癌剤投与によりこの様子がどのように変化するだろうか。Chloramphenicol の投与を受けていない担癌症例に対して MMC 30 mg の間歇投与（総量 30 mg）では、PIDT 1/2 は $t=2.325$ において有意減を見ており少くとも骨髄への鉄の摂り込みの増加——骨髄機能の亢進——を示している。HENNESSY¹⁹⁾ は X 線の全身照射 4 時間後に ⁵⁹Fe の投与を行なつた白鼠の Ferrokinesics で、5 r の際には、かえつて赤血球への ⁵⁹Fe の摂り込みが増加し 25 r でも 10 時間以降は対照より大きい摂り込みを示した、と報告している。いつぼう、BERTINCHAMPS⁹⁾ は Nitrogen mustard の 0.4 mg/kg 投与により 8 症例全例の PIDT 1/2 の高度延長を報告しており、また LANE²⁷⁾ も同様に 0.4 mg/kg の

Nitrogen mustard の投与によりやはり PIDT 1/2 の延長を認めている。この場合体重を 50 kg とすると 20 mg の One shot 静注であり、これを急性毒性から見た LD₅₀ から MMC に換算すると約 40~50 mg の大量投与となる。著者の場合は 4~5 回の間歇投与で総量 30 mg の投与を行なつたもので、この場合は骨髄機能の亢進——制癌剤の作用から考えると全く逆の作用——を見たのであろう。事実 LANE²⁷⁾ は 0.4 mg/kg の Nitrogen mustard 投与後 27~50 日後に再度 ⁵⁹Fe による Erythrokinetics を行なつて見ると、投与直後の 1/6~1/10 に PIDT 1/2 が短縮しており著者の成績を裏付ける結果を報告している。すなわち One shot 大量投与では間歇投与のような骨髄機能にまで回復するのに約 1~2 月を要したと云うことになり、少くとも副作用から見た場合 Alkylating agent は間歇投与のほうがより良いと思われる。しかし、このような骨髄機能障害は抗生物質のうち特に Chloramphenicol で認められるので、制癌剤との併用投与は因子が複雑になって来る。BERTINCHAMPS, LANE は抗生物質に関して記載はしていないが、RUBIN^{37,38)} によれば総量 14~60 g の Chloramphenicol を 7~21 日間投与した 5 症例の PIDT 1/2 は 130~240（平均 175）と延長しており、投与終了後平均 10.6 日での PIDT 1/2 は平均 54 と減少しているが、ほぼ同一量を投与した 10 例の PIDT 1/2 は最初よりかえつて短縮しており、骨髄機能の個人差を推測させた。このような骨髄機能の個人差は MMC 60 mg 投与群で顕著に認められた。すなわち、MMC 60 mg の投与を受けた 21 症例の PIDT 1/2 は、180 前後の群（180 群）、投与前値とほぼ同値の群（中間群）、60 前後の群（60 群）に 3 大別されるが、180 群と中間群の間の年齢差は $t=0.347$, $P<0.7$ で有意差がないので、この場合は RUBIN の Chloramphenicol の時と同様に個人差と云わざるを得ない。いつぼう 60 群と中間群の差は $t=1.929$, $P<0.1$ であるので前者のほうが有意差をもつて若年であると判定された。すなわち MMC 60 mg 投与後は若年ほど骨髄機能が温存されており、これは赤血球の年齢による多少が原因ではあるが 60 群の標準偏差（年齢の）の大きいことはこの年齢層においても、やはり個人差の大きいことを示唆しているのであろう。

次にこの 3 群の白血球数である。180 群の白血球減少が最も大きく中間群、60 群の間と白血球数に有意差ありと判定された。特に 180 群と中間群は年齢差がないにも拘わらず $t=2.215$ であり、この成績からは PIDT 1/2 の延長と白血球減少は相関関係があると云える。

これは緒言で述べたように骨髄内での赤血球・顆粒球の産生の場に関係があるのであろうか。Erythroleukae-

nia, Erythroleukothrombocythaemia の存在はこれを肯首させる1つの拠点であり, また Vitamin B₆ 欠乏性貧血の際に白血球減少^{6,8,15,16,35)}が発来するとも云われている。V. B₆ 欠乏の際は Glycine と Succinyl CoA から δ-Aminoleuvulinate への生成が阻害され, 結局 Porphobilinogen から Porphyrin 核の産生が起らず, このために Fe は存在しても Haeme を作れず貧血を起こす——ゆえに血清鉄は高値——のが, その概略である。このように Globin と鉄は存在しても Porphyrin 核が生産されない時は Haemoglobin の産生低下が起り, これが骨髄での白血球産生能をも巻き添えにして低下させるのであろう。ALBERTINI¹⁾ は骨髄内における顆粒球系の広がりには赤血球系に較べて顆粒球の運動性のゆえに瀰漫的ではあるが, だいたいにおいて顆粒球の未熟域は動脈性毛細管附近にあり成熟域は類洞附近に広がっており, 赤血球系も成熟域はだいたい類洞附近を指向する傾向があるとしており, V. B₆ 欠乏で Haeme の生成阻害がある時はその環境下ではほぼ同一場所で行なわれる顆粒球産生も障害されるのであろう。また RUBIN³⁸⁾ は Chloramphenicol による鉄代謝の障害——Erythropoietic depression の際, 白血球減少・血小板減少の認められた症例を報告している。これらは Haeme 産生阻害の際はその原因が鉄欠乏でも Porphyrin 核産生低下でも Globin 部分の欠乏でも, 同じ場所で行なわれる顆粒球産生を阻害するのであろうと推測される。以上, 120 日の寿命を持つ赤血球は臨床検査ではその変動がひじように緩慢であるにも拘わらず, その鉄摂取率は制癌処置後ただちに影響を受け始めており, これはひじように短い寿命の白血球の種々な制癌処置による影響の指針となり得ると云える。前述の制癌剤その他に対する骨髄機能の個人差も, たとえば MMC の際にはこれを不活性化¹¹⁾する肝, さらに肝と密接な関係にある網内系機能とも関連し複雑な問題を含んでいよう。

第5章 結 語

消化器癌症例の鉄代謝を ⁵⁹Fe により検索し, 次の結果を得た。

- 1) 胃十二指腸潰瘍・切除可能胃癌症例の Plasma iron disappearance T 1/2 (PIDT 1/2) はほぼ同値を示し, また胃切除術による影響もないと云える。
- 2) 切除不能胃癌症例は切除可能胃癌症例より短かい PIDT 1/2 を示した。
- 3) Percentage of red cell utilization は十二指腸潰瘍・切除可能胃癌・切除不能胃癌の順に減少した。
- 4) 制癌剤 Mitomycin C の 30 mg 投与(間歇投与)では白血球数は有意に減少するが, PIDT 1/2 は短縮した。

5) 制癌剤 Mitomycin C の 60 mg 投与(間歇投与)では白血球数は 30 mg 投与の場合より減少する。PIDT 1/2 は延長するもの, 短縮するもの, 不変のもの, の3つに分けられ, 不変・短縮の2群に較べて延長するものは白血球減少が著明であつた。

6) これらより PIDT 1/2 は制癌剤投与の際, 骨髄機能の変化の指標となり得る。

稿を終るに臨み, 始終御懇篤な御指導, 御校閲を賜わつた恩師 綿貫重雄教授に深甚な感謝の意を表わすと共に, 絶えず御指導, 御鞭撻を戴いた伊藤健次郎助教並びに協同研究者 藤本茂氏に深く感謝致します。

引用文献

- 1) ALBERTINI, A.: Die "Flemming'schen Keimzentren" Beitr. Path. Anat. 89, 183~225, 1932
- 2) BERGONIE, J. & TRIBONDEAU, L.: Compt. Rend. Acad. Sci. 143, 983, 1906
- 3) BERTINCHAMPS, A., KENIS, Y. & TAGNON, H. J.: The effect of the administration of HN 2 on the utilization of plasma iron. Cancer 11, 117~121, 1958
- 4) BOTHWELL, T. H., CALLENDER, S., MALLET, B. & WITTS, L. J.: The study of erythropoiesis using tracer quantities of radioactive iron. Brit. J. Haemat. 2, 1~16, 1956
- 5) BOTHWELL, T. H., HURTADO, A. V., DONOHUE, D. M. & FINCH, C. A.: Erythrokinetics. IV. The plasma iron turnover as a measure of erythropoiesis. Blood 12, 409~427, 1957
- 6) CARTWRIGHT, G. E. & WINTROBE, M. M.: Studies on free erythrocyte protoporphyrin, plasma copper, and plasma iron in normal and in pyridoxine-deficient swine. J. Biol. Chem. 172, 557~565, 1948
- 7) ELMLINGER, P. J., HUFF, R. L., TOBIAS, C. A. & LAWRENCE, J. H.: Iron turnover abnormalities in patients having anemia; serial blood and *in vivo* tissue studies with Fe⁵⁹. Acta Haemat. 2, 73~96, 1953
- 8) ERSLEV, A. J., LEAR, A. A. & CASTLE, W. B.: Pyridoxine-responsive anemia. New Eng. J. Med. 262, 1209~1214, 1960
- 9) FINCH, C. A., WOLF, J. A., RATH, C. E. & FLUHARTY, R. G.: Iron metabolism. Erythrocyte iron turnover. J. Lab. Clin. Med. 34, 1480~1490, 1949
- 10) FUJIMOTO, S.: Clinical value of preoperative cancer chemotherapy as index to the changes in tissue catalase activity. Cancer 19, 844~848, 1966
- 11) FUJIMOTO, S.: Effect of pyridoxal phosphate on toxicity and antitumor activity of mitomycin C and 4-deoxy pyridoxine hydrochloride in rats. Cancer Chemotherap. Rep. 50, 313~318, 1966

- 12) GRANICK, S.: Structure and physiological functions of ferritin. *Physiol. Rev.* 31, 489~511, 1951
- 13) GRANICK, S.: Iron metabolism. *Bull. New York Acad. Med.* 30, 81~105, 1954
- 14) HAHN, P. F., BALE, W. F., ROSS, J. F., BALFOUR, W. M. & WHIPPLE, G. H.: Radioactive iron absorption by gastrointestinal tract. Influence of anemia, anoxia and antecedent feeding. Distribution in growing dogs. *J. Exp. Med.* 78, 169~188, 1943
- 15) HARRIS, J. W., WHITTINGTON, R. M., WEISMAN, R. & HORRIGAN, D. L.: Pyridoxine responsive anemia in the human adult. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 91, 427~432, 1956
- 16) HENNESSY, T. G. & HUFF, R. L.: Depression of tracer ion uptake curve in rat erythrocytes following total body X-irradiation. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 73, 436~439, 1950
- 17) HOLT, L. E., SNYDERMAN, S. E., CARRETERO, R. & JACOB, K. G.: Pyridoxine deficiency in human infant. *Amer. J. Clin. Nutr.* 1, 200~207, 1953
- 18) HUFF, R. L., HENNESSY, T. G., AUSTIN, R. E., GARCIA, J. F., ROBERTS, B. M. & LAWRENCE, J. H.: Plasma and red cell iron turnover in normal subjects and in patients having various hematopoietic disorder. *J. Clin. Invest.* 29, 1041~1052, 1950
- 19) HUFF, R. L., ELMLINGER, P. J., GARCIA, J. F., ODA, J. M., COCKRELL, M. C. & LAWRENCE, J. H.: Ferrokinetics in normal persons and in patients having various erythropoietic disorder. *J. Clin. Invest.* 30, 1512~1526, 1951
- 20) HUFF, R. L., TOBIAS, C. A., & LAWRENCE, J. H.: A test for red cell production. *Acta Haemat.* 7, 129~143, 1952
- 21) HYMAN, G. A. & HARVEY, J. E.: The pathogenesis of anemia in patients with carcinoma. *Amer. J. Med.* 19, 350~356, 1955
- 22) ITOH, K., FUJIMOTO, S., UCHIDA, T. & OGURA, T.: Studies on preoperative administration of anticancer agents to gastro-intestinal cancer patients. *J. Clin. Digest. Dis.* 5, 410~421, 1963
- 23) JOHNSON, P. O.: Statistical method in research, 1st ed. New York, Prentice-Hall Inc., 1949. pp. 31~61
- 24) KAMPFSCHMIDT, R. F., ADAMS, M. E. & MCCOY, T. A.: Some systemic effects of toxohormone. *Cancer Res.* 19, 236~239, 1959
- 25) 川俣, 有賀: 癌と貧血. 外科研究の進歩 10, 206~214, 1959
- 26) LAJTHA, L. G. & OLIVER, R.: A kinetic model of the erythron. *Proc. VIII Intern. Congr. Hemat.* 1, 64~68, 1962
- 27) LANE, M., BERLIN, N. I. & MENGEL, C. E.: The effect of nitrogen mustard on the distribution of radioiron in man. *Cancer* 17, 322~328, 1964
- 28) LEPAGE, G. A.: *In vitro* incorporation of glycine-2-C¹⁴ into purines and proteins. *Cancer Res.* 13, 178~185, 1963
- 29) LEPAGE, G. A., POTTER, V. R., BUSCH, H., HEIDELBERGER, C. & HURLBERT, R. B.: Growth of carcinoma implants in fed and fasted rats. *Cancer Res.* 12, 153~157, 1952
- 30) MIDER, G. B.: Some aspects of nitrogen and energy metabolism in cancerous subjects. *Cancer Res.* 11, 821~829, 1951
- 31) MILLER, A., CHODOS, R. B., EMERSON, C. P. & ROSS, J. F.: Studies of the anemia and iron metabolism in cancer. *J. Clin. Invest.* 35, 1248~1262, 1956
- 32) NAKAHARA, W. & FUKUOKA, F.: Toxohormone: A characteristic toxic substance produced by cancer tissue. *Gann* 40, 45~69, 1949
- 33) NAKAHARA, W. & FUKUOKA, F.: Biosynthesis of toxohormone. A seventh study on toxohormone, the characteristic toxic substance produced by cancer tissue. *Gann* 45, 77~85, 1954
- 34) POLLYCOVE, M. & MORTIMER, R.: The quantitative determination of iron kinetics and hemoglobin synthesis in human subjects. *J. Clin. Invest.* 40, 753~782, 1961
- 35) POPPEN, K. J., GREENBERG, L. D. & RINEHART, J. F.: The blood picture of pyridoxine deficiency in the monkey. *Blood* 7, 436~444, 1952
- 36) PRICE, V. E. & GREENFIELD, R. E.: Liver catalase. II. Catalase fraction from normal and tumor-bearing rats. *J. Biol. Chem.* 209, 363~376, 1954
- 37) RUBIN, D., WEISBERGER, A. S. BOTTI, R. E. & STORAASLI, J. P.: Changes in iron metabolism in early chloramphenicol toxicity. *J. Clin. Invest.* 37, 1286~1292, 1958
- 38) RUBIN, D., WEISBERGER, A. S. & CLARK, D. R.: Early detection of drug induced erythropoietic depression. *J. Lab. & Clin. Med.* 56, 453~462, 1960
- 39) SCHERMAN, C. D., MORTON, J. J. & MIDER, G. B.: Potential sources of tumor nitrogen. *Cancer Res.* 10, 374~378, 1950
- 40) SOHIER, W. D., JURANIES, E. & AUB, J. C.: Hemolytic anemia, a host response to malignancy. *Cancer Res.* 17, 767~774, 1957
- 41) STEVENS, A. R., PIRZIO-BIROLI, G., HARKINS, H. N., NYHUS, L. M. & FINCH, C. A.: Iron metabolism in patients after partial gastrectomy. *Ann. Surg.*, 149, 534~538, 1959
- 42) 内田威郎: 制癌剤による鉄代謝の変動に関する基礎的臨床的研究. 日外会誌 68, 479~489, 1967

- 43) ULTMAN, J. E.: The role of the spleen in the hemolytic anemia of cancer patients. *Cancer Res.* 18, 959~967, 1958
- 44) WEICKER, H.: Das quantitative Gleichgewicht der Erythropoese, zugleich eine Widerlegung einiger neuerer Erythrocytenbildungshypothesen. *Klin. Wschr.* 31, 637, 1953

STUDIES ON INFLUENCE OF THE ANTITUMOR AGENT
ON THE IRON METABOLISM OF THE HEMATOPOIETIC ORGAN
WITH PARTICULAR REFERENCE TO ITS FERROKINETICS

TAKAMICHI OGURA, M. D.

The First Department of Surgery, School of Medicine, Chiba University

(Director : Professor S. WATANUKI)

This paper is concerned with the side effects of mitomycin C on the iron metabolism in the bone marrow in regard to relationship between response of ferrokinetics and hematopoietic impairment produced by the intermittent mass administration of mitomycin C. Ferrokinetics both of 47 patients with gastric cancer and of 9 patients with gastroduodenal ulcer were studied after HUFF's method. Thirty-two of 47 gastric cancer patients were received the intermittent intravenous administration of mitomycin C. The results obtained were summarized as follows :

1) Plasma iron disappearance time $1/2$ (PIDT $1/2$) in the patients with gastroduodenal ulcer was about the same as that in the patients with resectable gastric cancer. There was shown a marked decline in the percentage of red cell utilization (% RCU) in the patients either with resectable or non-resectable gastric cancer.

2) Administration of mitomycin C 30 mg to 11 patients with resectable gastric cancer brought about a significant decrease in PIDT $1/2$; that is, it brought about a favorable response in the bone marrow.

3) Twenty-one patients with resectable gastric cancer given mitomycin C 60 mg were classified into three groups according to the changes in PIDT $1/2$. In the increased group shown a considerable increase (a twofold increase) in PIDT $1/2$, there was a significant decrease in the leucocyte count as compared with the other two groups. The average age of the decrease group included 5 patients was younger than those in the other two groups; and a marked discrepancy in years between the decreased group and the other two groups was statistically shown. The magnitude of the leucocyte fall in the decreased group was definitely lesser than in the increased group. The magnitude of the leucocyte decrease in the unchangeable group of PIDT $1/2$ was undoubtedly lesser than that in the increased group. The white blood cell count after mitomycin C 60 mg decreased in reverse proportion to the increase in PIDT $1/2$.