

幼牛血液抽出剤 Solcoseryl に関する実験的研究

第 3 編

悪性腫瘍におよぼす Solcoseryl の影響

岡山大学医学部第1外科教室(指導: 田中早苗教授)

吉 田 宏

〔昭和44年5月2日受稿〕

目 次

第1章 緒 言	lcoseryl の影響
第2章 実験材料および実験方法	第2節 Ehrlich 腹水癌マウスの制癌剤との併用におよぼす Solcoseryl の影響
第1節 実験動物および実験腫瘍	第3節 C ₃ H 乳癌マウスの腫瘍におよぼす Solcoseryl の影響
第2節 使用薬剤および投与方法	第4章 総括ならびに考按
第3節 薬剤投与方法による動物の群別	第5章 結 語
第4節 観察方法および測定方法	
第3章 実験成績	
第1節 Ehrlich 腹水癌マウスにおよぼす So-	

第1章 緒 言

悪性腫瘍に対する担癌宿主の抗腫瘍性の問題は最近脚光を浴び、とくに宿主の網内系と腫瘍増殖の態度に対する報告がふえつつある。

すなわち Endotoxin を含む物質, Zymosan, BCG などは網内系の貪食能や抗体産性能を刺激して, バクテリアや Virus 感染に対する宿主の防衛反応を有利に変えることが知られていたが¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾, これらの物質はまたある種の移植腫瘍の増殖を抑制する作用もあることが注目された⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾。一方 Cortisone や X 線照射が heterologous tumor の発育を促進するという点については Toolan ら¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾ の広範な研究があり, 加えて Cortisone には網内系の貪食能を低下させる作用があるという Nicol ら¹⁵⁾¹⁶⁾ の研究はこれを裏付けている。またある種の制癌剤もかえって腫瘍の発育を促進する作用があるという報告がある¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾²⁰⁾。一般にこれらの薬物によつて宿主の網内系機能は抑制され, ために腫瘍の発育は促進されるのであろうと信じられている。

このように網内系機能の亢進ならびに抑制の状態が腫瘍の増殖に影響を与えることが提唱されるにおよんで, 担癌体の網内系を適当に刺激し, 悪性腫瘍に対する態度を検索した報告は枚挙するにいとまが

ない⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾²¹⁾²²⁾²³⁾。

前2編²⁴⁾²⁵⁾において, Solcoseryl は網内系の貪食能に対し非特異的的刺激剤であり, また Ehrlich 腹水癌細胞に対しても生化学的に癌特異的な刺激を与えないということが明らかにされた。

Solcoseryl を担癌生体に投与すれば, 宿主の抗腫瘍力の本態ともいべき網内系の機能を亢進させるが, 一方においてそれ以上に Solcoseryl が癌細胞の生活能力を高めるなら, Solcoseryl の投与は癌の増悪を促す結果になるであろうことを第2編²⁵⁾において推論した。この点を解明すべく, 本編を企図した。

第2章 実験材料および実験方法

第1節 実験動物および実験腫瘍

1) Ehrlich 腹水癌マウス

岡山大学医学部マウスコロニーにて育成された体重約 20g の雌雄の C₅₇BL マウス, R_{II} マウスおよび Strong A マウスの腹腔内に Ehrlich 腹水癌細胞 500×10⁴ 個を移植し, 移植後48時間目および7日目の動物を実験に供した。

移植癌細胞は岡山大学医学部癌源研究所より分与されたもので, 実験にあたっては, マウスの腹腔内に継代移植を行ない, 移植後7日目の非血性のもの

を生理食塩液で稀釈し、0.2ml中に癌細胞 500×10^4 個がふくまれるようにした。

2) C₃H 乳癌マウス

岡山大学医学部マウスコロニーにて育成した C₃H マウスのうち、自然に乳癌の発生したものを使用した。

これらのマウスの飼料はオリエンタル酵母製の実験用固形飼料、新鮮野菜および水道水である。

第2節 使用薬剤および投与方法

1) Solcoseryl: 原液のまま、あるいは5%ブドウ糖溶液にて2~100倍に稀釈し、その0.2mlを大腿部皮下に投与した。

2) Mitomycin C (以下 MMC と省略する): 5%ブドウ糖溶液にてその0.2ml中に10 γ 含まれるよう溶解し、腹腔内に投与した。

3) Toyomycin (以下 TM と省略する): 5%ブドウ糖溶液にてその0.2ml中に1 γ 含まれるよう溶解し、腹腔内に投与した。

投与時間はいずれも一定とし、午前9時頃とした。

第3節 薬剤投与方法による動物の群別

実験 1. Solcoseryl 単独療法群 (その1)

C₅₇BL マウス40匹を用い、4群にわけ、1群を雌雄各5匹とし、Ehrlich 腹水癌細胞移植48時間後より連続7日間、Solcoseryl を次のごとく投与した。

- I 5%ブドウ糖溶液 0.2ml/匹/日 (対照群)
- II Solcoseryl 0.002ml/匹/日
- III Solcoseryl 0.02ml/匹/日
- IV Solcoseryl 0.2ml/匹/日

実験 2. Solcoseryl 単独療法群 (その2)

Strong A マウス40匹を用い、4群にわけ、1群を雌雄各5匹とし、Ehrlich 腹水癌細胞移植7日後より連続7日間、Solcoseryl を次のごとく投与した。

- I 5%ブドウ糖溶液 0.2ml/匹/日 (対照群)
- II Solcoseryl 0.002ml/匹/日
- III Solcoseryl 0.02ml/匹/日
- IV Solcoseryl 0.2ml/匹/日

実験 3. Solcoseryl と MMC との併用療法群

C₅₇BL マウス30匹を用い、3群にわけ、1群を雌雄各5匹とし、Ehrlich 腹水癌細胞移植後48時間目より連続7日間、次のごとく Solcoseryl および MMC を投与した。

- I 5%ブドウ糖溶液 0.4ml/匹/日 (対照群)
- II MMC 10 γ + 5%ブドウ糖溶液 0.2ml/匹/日
- III Solcoseryl 0.2ml + MMC 10 γ /匹/日

なお I 群では 5%ブドウ糖溶液 0.2ml あて腹腔内

および皮下に分注し、II 群では 5%ブドウ糖溶液は皮下に投与した。

実験 4. Solcoseryl と TM との併用療法群

R_{II} マウス 50 匹を用い、5 群にわけ、1 群を雌雄各 5 匹とし、Ehrlich 腹水癌細胞移植後 48 時間目より連続 7 日間、次のごとく Solcoseryl および TM を投与した。

- I 5%ブドウ糖溶液 0.4ml/匹/日 (対照群)
- II TM 1 γ + 5%ブドウ糖溶液 0.2ml/匹/日
- III Solcoseryl 0.002ml + TM 1 γ /匹/日
- IV Solcoseryl 0.02ml + TM 1 γ /匹/日
- V Solcoseryl 0.2ml + TM 1 γ /匹/日

なお 1 群では 5%ブドウ糖溶液 0.2ml あて腹腔内および皮下に分注した。

実験 5. Solcoseryl 単独療法 (その3)

腫瘍の自然に発生した C₃H マウス 9 匹を 4 群にわけ、1 群を 2~3 匹とし、Solcoseryl を次のごとく、連続 12 日間、皮下に投与した。

- I 5%ブドウ糖溶液 0.2ml/匹/日 (対照群)
- II Solcoseryl 0.05ml/匹/日
- III Solcoseryl 0.1ml/匹/日
- IV Solcoseryl 0.2ml/匹/日

第4節 観察方法および測定方法

1) Ehrlich 腹水癌担癌マウスについては、次の各項目について治療終了後も死亡時まで毎日観察し、死亡後は総て剖検し、腫瘍死したもののみを対象とし、他の原因で死亡したものは除外した。

(イ) 平均生存日数および50%平均生存日数

各群別に平均生存日数および50%平均生存日数を算定して検討を加えた。

(ロ) 生存率

移植日より延命日数を対照と比較しながら生存者百分率曲線を作製して延命効果を吟味した。

(ハ) 平均体重増加率

各群別に隔日または3日毎、午後3時頃に体重測定を行なって平均体重を求め、移植前のそれとの差を算定して体重増加率(g)を計算し、その増加曲線をもつて表わした。実験2群については移植後7日目、治療開始時の平均体重を基礎とした。これにより腹水の増加を推定した。

2) C₃H 自然発生乳癌マウスについては、治療開始前と治療終了後(12日目)10時間目に各々の縦径および横径をメスキヤリパーにて測定し、平均直径を計算し、治療前後の差を計算して腫瘍平均直径増大率(倍)として表わした。

第3章 実験成績

第1節 Ehrlich 腹水癌マウスにおよぼす Solcoseryl の影響

1. 移植48時間後 Solcoseryl 投与群 (その1)
 実験成績は図1, 2のごとくである。

図1 Ehrlich 腹水癌マウスに腫瘍移植48時間後より Solcoseryl を投与せる場合の生存百分率曲線

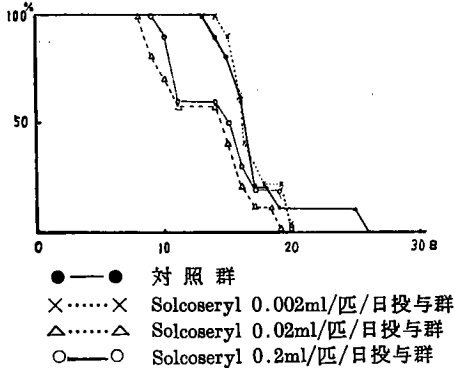
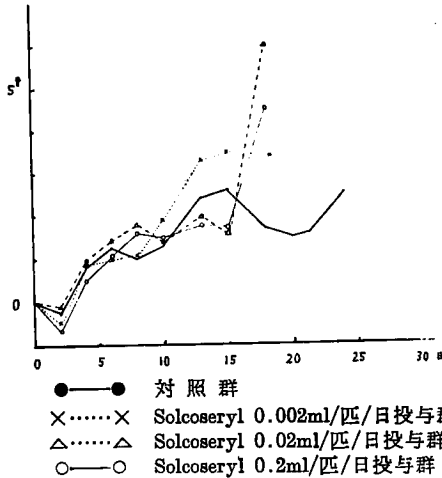


図2 Ehrlich 腹水癌マウスに腫瘍移植48時間後より Solcoseryl を投与せる場合の体重増加曲線



平均生存日数は対照群では17.5日, Solcoseryl 0.2ml 投与群では14.7日, Solcoseryl 0.02ml 投与群では13.7日, Solcoseryl 0.002ml 投与群では17.3日であつた。

50%平均生存日数は対照群では11.6日, Solcoseryl 0.2ml 投与群では11.6日, Solcoseryl 0.02ml 投与群では10.8日, Solcoseryl 0.002ml 投与群では16.0日であつた。

すなわち Solcoseryl 投与による延命効果は認められず, Solcoseryl 0.2ml および 0.02ml 投与群ではむしろ縮命効果が認められた。

生存率曲線においてもこれと同様の傾向が認めら

れた。

平均体重増加率は治療終了までは4群とも同様のカーブを描くが, Solcoseryl 0.002ml 投与群では治療終了後間もなくやや体重増加率が増し, Solcoseryl 0.2ml および 0.02ml 投与群では治療終了後約10日目頃に急激に体重増加率の上昇を認めた。

2. 移植7日後 Solcoseryl 投与群 (その2)

実験成績は図3, 4のごとくである。

図3 Ehrlich 腹水癌マウスに腫瘍移植7日後より Solcoseryl を投与せる場合の生存百分率曲線

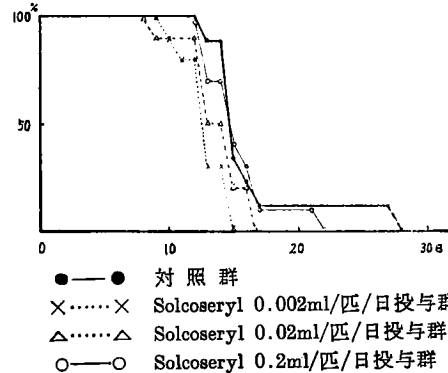
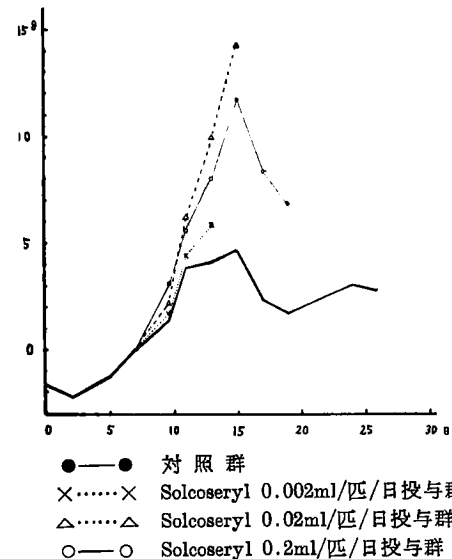


図4 Ehrlich 腹水癌マウスに腫瘍移植7日後より Solcoseryl を投与せる場合の体重増加曲線



平均生存日数は対照群では16.6日, Solcoseryl 0.2ml 投与群では15.8日, Solcoseryl 0.02ml 投与群では14.0日, Solcoseryl 0.002ml 投与群では13.1日であつた。

50%平均生存日数は対照群では14.6日, Solcoseryl 0.2ml 投与群では13.8日, Solcoseryl 0.02ml 投与群

図5 Ehrlich 腹水癌マウスに Mitomycin C と Solcoseryl を投与せる場合の生存百分率曲線

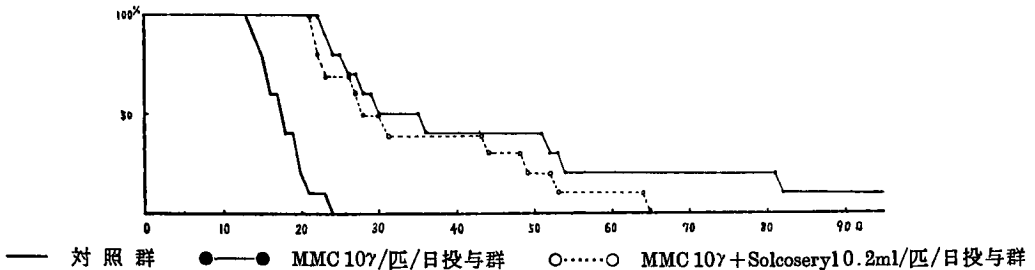
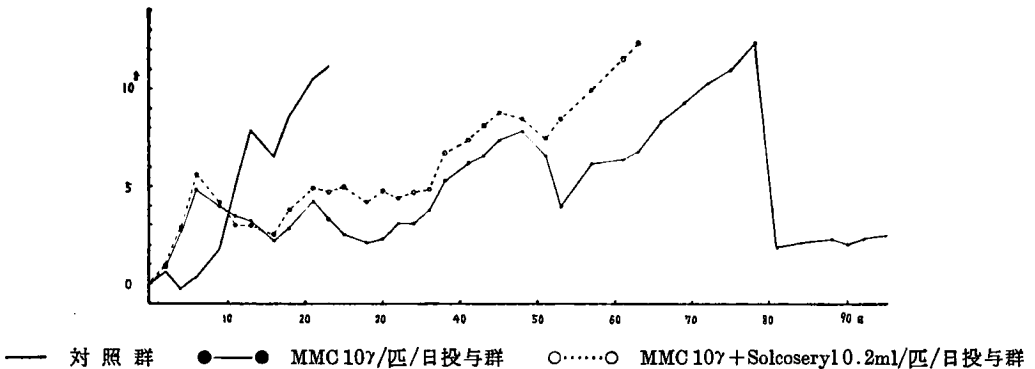


図6 Ehrlich 腹水癌マウスに Mitomycin C と Solcoseryl を投与せる場合の体重増加曲線



では12.2日, Solcoseryl 0.002ml 投与群では12.0日であつた。

すなわち Solcoseryl 投与による延命効果は認められず, むしろわずかながら縮命効果が認められた。

死亡率をみれば対照群では1/10, Solcoseryl 0.2ml 投与群では 2/10, Solcoseryl 0.02ml 投与群では 5/10, Solcoseryl 0.002ml 投与群では 7/10 が治療終了を待たずして死亡した。対照群および Solcoseryl 0.2ml 投与群では治療最終日に死亡したのであるが, Solcoseryl 0.02ml および 0.002ml 投与群では治療半ばより死亡し始め, 対照群に比し, Solcoseryl 投与群では生存率の低下を認めた。

平均体重増加率は, 治療開始半ば頃より Solcoseryl 投与群ではいずれも対照群に比し, 急激な上昇が認められた。

第2節 Ehrlich 腹水癌マウスの制癌剤との併用におよぼす Solcoseryl の影響

1. MMC との併用群

実験成績は図5, 6のごとくである。

平均生存日数は対照群では18.2日, MMC 単独投与群では10匹中1匹が永久治癒せるため43.6日以上, MMC・Solcoseryl 併用群では35.3日であつた。

50%生存日数は対照群では15.8日, MMC 単独投与群では25.8日, MMC・Solcoseryl 併用群では24.4日であつた。

すなわち, MMC 単独および MMC・Solcoseryl 併用群とも対照群に比し明らかに延命効果が認められたが, MMC 単独投与群と MMC・Solcoseryl 併用群とを比較した場合, Solcoseryl との併用による延命効果は認められなかつた。のみならず平均生存日数のみを比較すると, Solcoseryl との併用はむしろ縮命効果を示した。

生存率でも同様の傾向が認められた。

平均体重増加率は, 対照群に比し, MMC 単独投与群, MMC・Solcoseryl 併用群とも治療中は増加しているが, 治療後は一時減少し, 以後次第に増加して行く。その度合は MMC 単独投与群に比し, MMC・Solcoseryl 併用群の方がやや早い傾向にある。

さて, MMC 単独投与群の永久治癒した1匹は移植後7日目には約5gの体重の増加を認め, 著明な腹部の膨大を認めたが, 以後漸減し, 14日目には腹部の膨大は消失し, 体重もほとんど移植前のそれにかえり, 4カ月後もなお健康であり, その後再度 Ehrlich 腹水癌細胞 500×10^4 個の移植を試みたが, もはや移植は不能であつた。

2. TM との併用群

実験成績は図7, 8のごとくである。

平均平均生存日数は対照群では12.0日, TM 単独群では22.8日, TM・Solcoseryl 0.2ml 併用群では

図7 Ehrlich 腹水癌マウスに Toyomycin と Solcoseryl を投与せる場合の生存百分率曲線

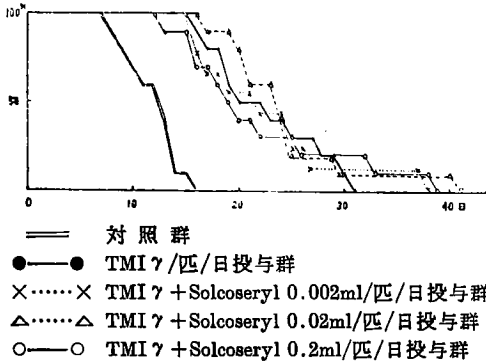
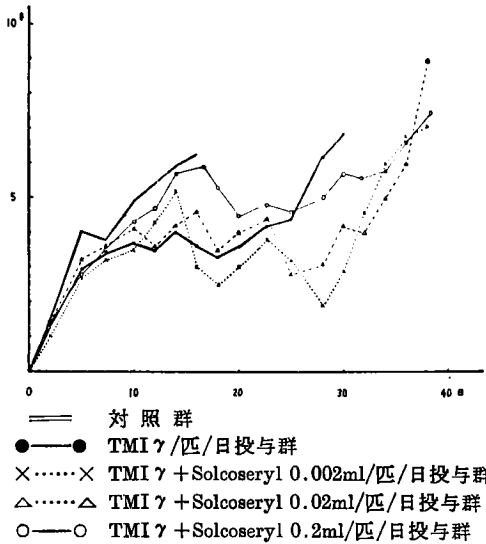


図8 Ehrlich 腹水癌マウスに Toyomycin と Solcoseryl を投与せる場合の体重増加曲線



20.6日, TM・Solcoseryl 0.02ml 併用群では24.8日, TM・Solcoseryl 0.002ml 併用群では22.8日であった。

50%平均生存日数は対照群では9.8日, TM単独群では18.2日, TM・Solcoseryl 0.2ml 併用群では17.2日, TM・Solcoseryl 0.02ml 併用群では20.6日, TM・Solcoseryl 0.002ml 併用群では18.0日であった。

すなわち, 対照群に比し, TM 単独群およびいずれの TM・Solcoseryl 併用群とも延命効果を認めるが, TM 単独群と TM・Solcoseryl 併用群とを比較した場合, Solcoseryl 0.2ml 併用群ではわずかながら縮命効果を, Solcoseryl 0.02ml 併用群ではわずかながら延命効果を認めたが, Solcoseryl 0.002ml 併用群では同一の結果がえられた。

生存率でも同様の傾向が認められた。

体重増加率は移植後5日目までは全群同様に急増するが, 以後は対照群に比し, TM 単独群は移植後25日目まではやや緩やかな漸増曲線を示し, 以後急増した。TM・Solcoseryl 0.2ml 併用群は移植後16日目までは対照群と同様の傾向を示し, 以後急減し, 移植後20日目より再び漸増した。TM・Solcoseryl 0.02ml 併用群は TM 単独群と移植後22日目まではほとんど同一の傾向を示し, 一時急減して, 25日目より同様に急増した。Solcoseryl 0.002ml 併用群は TM 単独群に比し移植後22日目まではほとんど同一の傾向を示したが, 以後急減し, 28日目より急増した。

第3節 C₃H 乳癌マウスの腫瘍におよぼす Solcoseryl の影響

えられた結果は表1に総括した。

表1 C₃H 乳癌マウスの腫瘍発育におよぼす Solcoseryl の影響

群 別	体 重 (g)	投 与 前			投 与 後			増大率 (倍)
		横径mm	縦径mm	平均 直径mm	横径mm	縦径mm	平均 直径mm	
対 照 群	30.0	20.0	18.0	19.0	23.9	19.5	21.7	1.11
	24.7	16.5	14.5	15.5	18.2	16.3	17.25	1.15
	17.6	8.7	8.0	8.35	10.2	8.7	9.45	1.13
Solcoseryl 0.05 ml 投与群	18.6	22.0	16.3	19.15	27.2	20.7	23.95	1.25
	19.0	14.0	10.0	12.0	17.3	11.7	14.5	1.21
Solcoseryl 0.1 ml 投与群	22.0	15.7	10.0	12.85	18.4	12.6	15.5	1.21
	21.6	19.4	18.8	19.1	28.7	21.6	25.25	1.32
Solcoseryl 0.2 ml 投与群	25.7	13.5	12.2	12.85	19.0	14.1	16.55	1.30
	24.7	20.8	17.4	19.1	26.2	22.5	24.35	1.27

腫瘍平均直径増大率は対照群では1.11~1.15倍, Solcoseryl 0.05ml 投与群では1.21および1.25倍, Solcoseryl 0.1ml 投与群では1.21および1.32倍, Solcoseryl 0.2ml 投与群では1.27および1.30倍であった。

すなわち Solcoseryl 投与群はいずれも対照群に比してやや増大率が大きであり, Solcoseryl 投与により腫瘍は増大された。

第4章 総括ならびに考按

腫瘍の発育と網内系との関係については多くの業績が報告されているが, Stern²⁶⁾ は生体における腫瘍の発育を局所的ならびに全身的網内系の disorder なる概念の下に理解しようとし, 腫瘍発生は, 網内系の脆弱化ないし腫瘍に対する抵抗性の減弱, あるいは腫瘍発育促進物質の過剰に伴う網内系の乱調などの諸因子の協同に負うと想定している。

このような見解は宿主生体と腫瘍との間の host-tumor relationship なる考え方に基づいたものであり, 腫瘍の発育増殖に対し, 特異的あるいは非特異的に宿主の抗腫瘍性を高め, 腫瘍の脱落をはかり, あるいはその増殖を阻止しようとする試みが最近種々報告されている。

すなわち, 特異的網内系刺激方法としては腫瘍組織エキスを注射して患者の腫瘍に対する抵抗性を増強せんとするいわゆるガン vaccine 療法によつて代表されるものであり, Witedsky²⁷⁾, Graham²⁸⁾, Finney²⁹⁾ らの adjuvant 型ガン免疫法や石橋³⁰⁾ のガン自家移植療法などである。

非特異的網内系刺激方法としてはバクテリアの polysaccharide (Coley's toxin, Shear's polysaccharide) が化学療法の出る前, およそ70年間人の癌に応用されたことは周知の通りであり, その後, endotoxin を含む物質や, 少量の墨汁や色素コロイド, 異種血清, 微量レ線肝照射などが用いられているが³⁷⁾³⁸⁾¹⁰⁾¹¹⁾²¹⁾²²⁾²³⁾³¹⁾³²⁾³³⁾³⁴⁾³⁵⁾³⁶⁾, いずれも今日なお実験の段階を出ず, これらを臨床的に用いるには疑問の点が多い。

そこで, 強い組織呼吸賦活作用を有し, 生体代謝を高揚せしめるといわれている Solcoseryl が³⁷⁾³⁸⁾, 第1²⁴⁾, 2編²⁵⁾において明らかにしたごとく, 網内系に強い賦活作用を有し, 生化学的に Ehrlich 腹水癌細胞に対し特異性を有せず, かつ臨床的にも安全な点に着目し, 本剤を網内系刺激剤として作用した。

前述の非特異的網内系刺激による抗腫瘍性に関する検索は, そのほとんどが移植腫瘍動物における前処置としての効果であり, 後処置の効果についての報告は少ない。われわれ臨床医が日常遭遇するのは, 早くとも悪性化しかけたか, あるいは悪性化してしまつた患者であり, この腫瘍の発生してしまつた患者の治療を行なわねばならない。一方 Helpers³⁹⁾ の報告によれば, Ehrlich 細胞を腹注すると7日目までは食能は正常であるが, その後は持続的に下るといふ。

そこで Ehrlich 腹水癌マウスでは, 移植後比較的早期の2日目と, 比較的進行した7日目を治療開始日とした。

他方悪性腫瘍に対する一治療法として制癌剤治療法があるが, 現在の制癌剤の多くは細胞分裂毒であり, 腫瘍細胞を破壊する反面, 正常細胞にも強い侵襲を加え, 腫瘍の治療にあたりかえつて生体に不利を招くということは周知の事実である。近年癌患者に抗癌性化学療法を行なうと, ある場合には adverse effect のため死期を早めることもあるという見解も少なくない。徳山⁴⁰⁾ は癌化学療法の再認識という見地より意見をのべており, 手術不能の晩期癌の場合は, 患者はすでに悪液質になつており, 生体機能が破綻に陥つていたので, 何らの前準備もなく制癌剤を使用したのでは, かえつて悪化を招き死期を早めることがありうるとのべている。近藤ら¹⁸⁾¹⁹⁾²⁰⁾ は Nitromin 投与により, 吉田肉腫の転移形成がかえつて促進される場合のあることを実験的に認め, 今永¹⁷⁾ は制癌剤には増癌作用があり, 一方宿主の抵抗力を弱めるとともに, 腫瘍細胞自体にも増殖的影響を与えて転移を起しやすくするとのべている。

このような制癌剤投与時の adverse effect もまた網内系機能の減退に負うところが多いのではないかと考えられ, 制癌剤投与時の網内系刺激剤との併用に関する研究もみられ, 教室においては三宅⁴¹⁾, 亀山⁴²⁾ はパントテン酸, V. K, V. B₁₂, 総合アミノ酸が有効とのべている。

わたくしは非特異的網内系刺激剤としての Solcoseryl を制癌剤と併用した場合, Ehrlich 腹水癌マウスの延命効果にいかなる影響を与えるかを, MMC および TM と併用して検索した。

以上は移植癌としての Ehrlich 腹水癌マウスを用いたものであり, また前述した非特異的網内系刺激剤もすべて移植癌にたいする効果であるが, 人癌の場合は自然発生癌である。

そこで C₃H 自然発生乳癌マウスを用い、その腫瘍の増殖におよぼす Solcoseryl の影響を、腫瘍平均直径増大率の面からも検索した。

えられた結果を総括すれば次のごとくである。

Ehrlich 腹水癌細胞移植 48 時間後 Solcoseryl 投与実験では、平均生存日数および 50% 平均生存日数は対照群では 17.5 日および 15.6 日であつたが、Solcoseryl 0.2ml 投与群ではそれぞれ約 3, 4 日、Solcoseryl 0.02ml 投与群ではそれぞれ約 4, 5 日の短縮がみられた。Solcoseryl 0.002ml 投与群では対照群との間に有意の差は認められなかつた。また体重増加率より推察した腹水貯留の進行度においては、対照群に比し、Solcoseryl 投与群ではいずれも治療終了後より、急激な上昇を認めた。

Ehrlich 腹水癌細胞移植 7 日後 Solcoseryl 投与実験では、平均生存日数および 50% 平均生存日数は対照群では 16.6 日および 14.6 日であつたが、Solcoseryl 0.2ml 投与群では両者とも約 1 日、Solcoseryl 0.02ml 投与群では両者とも約 2 日、Solcoseryl 0.002ml 投与群では両者とも約 3 日の短縮がみられた。腹水貯留進行度では対照群に比し、Solcoseryl 投与群は治療半ば頃より急激な上昇を認めた。

以上の結果より、Ehrlich 腹水癌担癌マウスに対する移植後の Solcoseryl の投与は、腫瘍により促進的に作用することが推察される。Solcoseryl の量的関係については、移植 48 時間後投与実験では Solcoseryl 0.2ml および 0.02ml 投与群が担癌マウスに縮命的に作用し、Solcoseryl 0.002ml 投与群ではさしたる効果を認めなかつたといえようが、移植 7 日後投与実験では Solcoseryl 0.02ml および 0.002ml 投与群では、その投与の半ばにして死亡せるマウスが多かつたため、明らかな量的関係をのべることは困難であろう。

Ehrlich 腹水癌マウスにたいする移植 48 時間後よりの制癌剤と Solcoseryl の併用実験では MMC と併用した場合、MMC 単独投与群では平均生存日数および 50% 平均生存日数はそれぞれ 43.6 日以上および 25.8 日であり、10 匹中 1 匹は永久治癒したが、MMC・Solcoseryl 0.2ml 併用群ではそれぞれ約 8 日および約 1 日の短縮を認め、全例腫瘍死した。腹水貯留増加曲線では、両者とも同様のカーブを描くが、MMC 単独投与群に比し、MMC・Solcoseryl 0.2ml 併用群の方がやや早い傾向を認めた。

以上の結果より MMC と Solcoseryl を併用しても担癌マウスにはわずかながらの縮命効果をもたらす

といえよう。また体重増加曲線で、MMC 投与群が対照群に比し初期に急激な増加を示したが、これは MMC の tumor に対する adverse effect によるものと考えられるが、Solcoseryl はこの adverse effect をも予防しえないといえよう。

TM を併用した場合、TM 単独投与群および TM・Solcoseryl 併用群はいずれも対照群に比して明らかに延命効果がみとめられた。TM 単独投与群と TM・Solcoseryl 併用群を比較すると、平均生存日数は、TM 単独投与群では 22.8 日、TM・Solcoseryl 0.2ml 併用群では 20.6 日、TM・Solcoseryl 0.02ml 併用群では 24.8 日、TM・Solcoseryl 0.002ml 併用群では 22.8 日であり、Solcoseryl 0.2ml 投与では縮命効果を、Solcoseryl 0.02ml 投与では延命効果をめとめ、Solcoseryl 0.002ml 投与では影響を与えなかつた。50% 平均生存日数では、TM 単独投与群は 18.2 日であるのたいし、TM・Solcoseryl 0.2ml 併用群では約 1 日、TM・Solcoseryl 0.02ml 併用群では約 2 日の延命効果を認めしたが、TM・Solcoseryl 0.002ml 併用群では影響を認めなかつた。

平均体重増加率により TM 単独投与群と TM・Solcoseryl 併用群を比較すると、TM 単独投与群に比し、TM・Solcoseryl 0.2ml 併用群は前半期においては急激な上昇を示すが、後期においてはゆるやかな上昇を示した。TM・Solcoseryl 0.02ml および 0.002ml 併用群では前半期はほとんど同様のカーブを示し、末期における急激な上昇は約 5 日遅れてあらわれた。

以上の結果より Ehrlich 腹水癌マウスの TM と Solcoseryl の併用療法では、TM 単独投与群に比し、Solcoseryl 0.2ml の併用は縮命効果を、Solcoseryl 0.02ml の併用は延命効果をもたらすが、Solcoseryl 0.002ml の併用は影響を与えないといえよう。

C₃H 自然発生乳癌マウスの腫瘍平均直径増大率は Solcoseryl 投与前のそれと、12 日間治療後のそれとを比較したが、対照群では 1.11~1.13 倍、Solcoseryl 0.2ml 投与群では 1.27~1.30 倍、Solcoseryl 0.1ml 投与群では 1.21~1.32 倍、Solcoseryl 0.05ml 投与群では 1.21~1.25 倍であり、いずれも Solcoseryl 投与により、腫瘍は増大された。なお、これらの腫瘍について一部ヘマトキシリン、エオジン染色により病理組織学的検索を行なつたが対照との間に有意の差は認められなかつた。

以上を総括すると、Solcoseryl 単独投与は Ehrlich 腹水癌マウス、C₃H 自然発生乳癌マウスの腫瘍にた

いし adverse effect を示し, Ehrlich 腹水癌マウスにたいする MMC および TM と Solcoseryl の併用も, Solcoseryl の投与量によつては adverse effect を示す場合がある。

すなわち担癌体にたいする非特異的網内系刺激剤としての Solcoseryl 投与は適当でないと言言できよう。

Solcoseryl の悪性腫瘍におよぼす影響に関する報告は最近散見されるようになった。

宮城⁴³⁾は, Solcoseryl 前処置による担癌マウスでは生存期間の延長がみられると報告し, 平木ら⁴⁴⁾は, Sarcoma 37 および Bashford 担癌マウスに, 腫瘍移植24時間後より Solcoseryl を14回投与し, 腫瘍の発育および生存率を検索し, Solcoseryl 処置群と対照群との間に有意の差を認めなかつたと報告している。遠藤⁴⁵⁾も担癌マウスに, 移植後 Solcoseryl を投与し, 生存率および体重増加曲線を検索し, Solcoseryl 処置群と対照群との間に有意の差を認めなかつたと報告している。林ら⁴⁶⁾は Solcoseryl 前処置および移植日より投与した Ehrlich 腹水癌マウスは対照群に比し, 明らかに生存日数の延長を認めたと報告している。また担癌体の放射線および制癌剤と Solcoseryl 併用療法については, Barth ら⁴⁷⁾は Sarcoma 180 担癌マウスの放射線療法に Solcoseryl を併用し, 放射線単独療法群に比し, 生存率および腫瘍発育阻止に著効をえたと言報告し, 今西⁴⁸⁾は Walker 担癌ラットの制癌剤療法に Solcoseryl を併用し, 制癌剤単独投与群に比し, 多少の延命効果, 腫瘍組織周辺における間質反応促進および腫瘍組織壊死拡大像をみとめたと言報告し, 林ら⁴⁶⁾は担癌マウスの制癌剤療法に Solcoseryl を併用し, 制癌剤による網内系機能減退を阻止することを congo red 法により認め, 胃癌患者にたいする制癌剤および, 放射線療法に Solcoseryl を併用し, 副作用の防止に役立つと言報告している。

このように, 彼我の検索結果は必ずしも一様ではない。その原因は実験条件の差異によるものであろう。すなわち, 実験動物, 実験腫瘍, Solcoseryl の投与量および方法の差異である。とくに Solcoseryl 投与時期は重要な点であると思われ, 元来担癌体に有効とされている非特異的網内系刺激剤も, その投与時期の相違により, 逆の結果をえることがある。

末永²²⁾の担癌ラットにおける Zymosan 投与の検索によれば, Zymosan 至適投与量は 1-5 mg/100 g であり, Zymosan 2mg/100g 投与の時期的検索では

Zymosan の腫瘍細胞にたいする直接作用が期待される腫瘍移植3日後あるいは同時投与では腫瘍増殖抑制効果は認められず, 腫瘍移植3日後投与はむしろ生存日数の短縮をもたらす。これに反し, 腫瘍移植2週間および3日前投与では明らかな腫瘍抑制効果を認め, とくに3日前投与において顕著であつたと報告している。石橋⁴⁹⁾も C₃H/He マウスに MH134 を皮下に移植し, 1週間後 BCG 注射を行なうと, かえつて抵抗が減弱し, enhancing に働く場合もあると報告している。

このように前処置においては担癌体に延命効果をもたらす非特異的網内系刺激剤が, 後処置の場合はかえつて縮命効果をあらわすことがあり, 本検索では Solcoseryl の後処置は担癌体に adverse に働いたものと考えられ, また第2編²⁵⁾の Ehrlich 腹水癌細胞におよぼす Solcoseryl の Warburg の装置を用いての検索において, Ehrlich 腹水癌細胞でも呼吸能を極めて高度に賦活し, 高エネルギーをえさしめるという結果と合せ, この場合, Solcoseryl は host よりも tumor により大なる影響を与えたものと考えられる。

一方, 高木⁵⁰⁾は家兎を用い, 網内系機能を新コ係数および血中トロピン値の2方面より検索し, 網内系機能として食食能と抗体産生能とは分離しており, Brown-Pearce 家兎ガンでの検索ではコ係数と腫瘍の発育との間には関連性はみられず, 抵抗力増進処置は抗ガン力の上昇となつてガン発育を抑制すると報告している。

Solcoseryl が食食能を亢進せしめることは, 林⁴⁶⁾, 遠藤⁴⁵⁾, 丸上⁵¹⁾ および第1編²⁴⁾の検索により正常動物および担癌体において明らかにされているが, 抗体産生能については未だ明らかにされていない。

従来, 担癌体と網内系機能との相関については食食能の面から論ぜられてきているが, 抗体産生能の面を Solcoseryl を通じてながめてみることも必要であろう。また人の癌の治療はあくまでも癌の時期にあるので, すでに荒廃されてしまつている網内系機能にたいするなんらかの亢進処置を見出すのが今後に残された課題であろう。

放射線療法あるいは制癌剤療法時の Solcoseryl の併用は, その副作用の阻止に有意義であり, 癌治療に効果があると, Barth⁴⁷⁾, 今西⁴⁸⁾, 林⁴⁶⁾, 添田⁵²⁾らはのべている。しかし, 本実験においては, TM・Solcoseryl 0.02ml 併用時にわずかながらの延命効果が認められたにすぎない。しかし投与方法を改良す

るならば、さらに好成績がえられるであろうことが推測され、これも今後に残された研究課題である。

さて Solcoseryl は消化性潰瘍、皮膚潰瘍らのいわゆる良性潰瘍性疾患あるいはX線潰瘍では著効をあらわすことは諸家の報告に明らかなところである(53)54)55)56)57)58)59)60)61)、悪性潰瘍あるいは悪性腫瘍におよぼす影響に関しては未だ臨床的報告はみられない。本編での検索では、Solcoseryl 単独投与はいずれも tumor にたいし adverse effect を認めたことからして、これらの疾患に Solcoseryl を投与することは慎重であらねばならぬと考えられ、悪性腫瘍の疑わしき患者に Solcoseryl を投与し、腫瘍あるいは潰瘍の急激な増大を認めた場合は、悪性と断定しえるのではないかと推察することが許されるであろう。

第五章 結 語

Ehrlich 腹水癌細胞 500×10^4 個腹腔内移植マウスおよび C₃H 自然発生乳癌マウスに Solcoseryl を皮下に投与し、次の結果をえた。

1) 体重約 20g の C₅₇BL マウスを用い、Ehrlich 腹水癌細胞移植48時間後より Solcoseryl を連日7日投与し、Solcoseryl 0.2ml/匹/日および Solcoseryl 0.02ml/匹/日投与群では対照群に比しわずかながらより早期に腫瘍死する傾向がみられたが、Solcoseryl 0.002ml/匹/日投与群は対照群との間に有意の差が認められなかつた。

2) 体重約 20g の Strong A マウスを用い、Ehrlich 腹水癌細胞移植7日目より Solcoseryl を連日7日間投与し、Solcoseryl 0.2ml/匹/日投与群は対照群のと同様に有意の差を認めなかつたが、Solcoseryl 0.02ml/匹/日および Solcoseryl 0.002ml/匹/日投与群は対照群に比しわずかながらのより早期に腫瘍死する傾向がみられた。しかしながら後2群は Solcoseryl 全量投

与終了までにその過半数が死亡せるため、Solcoseryl の量的関係をのべることは困難であろう。

3) 体重約 20g の C₅₇BL マウスを用い、Ehrlich 腹水癌細胞移植48時間後より、Mitomycin C 10 γ /匹/日を7日間投与し、これに Solcoseryl 0.2ml/匹/日を同時併用した。併用群は単独投与群に比し、より早期に腫瘍死し、併用群は全例死亡したのにたいし、単独投与群は10例中1例は全治した。

4) 体重約 20g の R_{III} マウスを用い、Ehrlich 腹水癌細胞移植48時間後より Toyomycin 1 γ /匹/日を7日間投与し、これに Solcoseryl を併用した。平均生存日数において Solcoseryl 0.2ml/匹/日および Solcoseryl 0.002ml/匹/日併用群は単独投与群に比しわずかながらの縮命効果を認めたが、Solcoseryl 0.02ml/匹/日併用群は単独投与群に比しわずかながらの延命効果を認めた。

5) 体重 17.6~30.0g の腫瘍の自然発生せる C₃H 乳癌マウスを用い、これに Solcoseryl 0.2ml, 0.1ml および 0.05ml/匹/日を連続12回投与し、投与前後の腫瘍平均直径を比較した。Solcoseryl 投与群はいずれも対照群に比し、腫瘍平均直径増大率は大である。以上より

6) 担癌体に、後処置としての Solcoseryl の単独投与は、腫瘍に adverse effect を与えるものと推察される。

7) 制癌剤との併用は、条件を選ばねば、担癌体の腫瘍に adverse effect を与える場合もありうるものと推察される。

稿を終るにのぞみ御指導、御校閲をたまわつた恩師田中早苗教授、陣内伝之助教授ならびに折田薫三講師に深謝いたします。

(本論文の要旨は第22回日本癌学会総会において発表した)

文

- 1) Rowley, D.: Stimulation of natural immunity to escherichia coli infections observations on mice. *Lancet*, 1, 232—234, 1955.
- 2) Landy, M. & Pillemer, L.: Increased resistance to infection and accompanying alteration in properdin levels following administration of bacterial lipopolysaccharides. *J. exp. Med.*, 104, 383—409, 1956.
- 3) Benacerraf, B. & Sebestyen, M. M.: Effect of

献

- bacterial endotoxin on the RES. *Fed. Proc.*, 16, 860—867, 1957.
- 4) Wagner, R. R. et al: Effect of Bacterial Endotoxin on Resistance of Mice to Viral Encephalitis. *J. Imm.*, 83, 87—89, 1959.
- 5) Old, J. L. et al: Meningo Virus Infection in Bacillus Calmette-Guérin or Zymosan treated Mice. *Fed. Proc.*, 19, 208, 1960.
- 6) Old, J. L. et al: Protection against meningo

- virus by agents affecting the RES. Fed. Proc., 20, 265, 1961.
- 7) Herbut, P. A. & Kramer, W. H.: The possible role of the properdin system in transplantable cancer. The effect of zymosan on transplantable human carcinoma. *Cancer Res.*, 16, 1048—1052, 1956.
 - 8) Brander, W. T. et al: Stimulation of the host defence against experimental carcinoma. I Zymosan and sarcoma 180 in mice. *Cancer Res.*, 18, 347—351, 1958.
 - 9) Brander, W. T. & Clark, D. A.: Stimulation of the host defence against experimental cancer. II Temporal and reversal studies of the zymosan effect. *Cancer Res.*, 19, 673—678, 1959.
 - 10) Old, L. J. et al: The reticuloendothelial system and the neoplastic process. *Ann. N. Y. Acad. Scien.*, 88, 264—280, 1960.
 - 11) Old, L. J. et al: The role of the reticuloendothelial system in the host reaction to neoplasia. *Cancer Res.*, 21, 1281—1300, 1961.
 - 12) Tollan, H. W.: Transplantable human neoplasms maintained in cortisone treated laboratory animals. *Cancer Res.*, 14, 660—666, 1954.
 - 13) Tollan, H. W.: The potentialities of normal cells implanted in cortisonized or X radiated hosts. *Cancer Res.*, 17, 248—250, 1957.
 - 14) Tollan, H. W. & Wallace, R. A.: The relative ability of cell-free fraction of the transplantable human tumor. *Cancer Res.*, 18, 698—705, 1958.
 - 15) Nicol, T. & Snell, R. S.: Cortisone in relation to infection and tumor growth. *Nature*, 174, 554, 1954.
 - 16) Nicol, T. & Bilbey, D. L. J.: Substances depressing the phagocytic activity of the RES. *Nature*, 182, 606, 1958.
 - 17) 今永一: 制癌剤の臨床的効果の判定. 外科, 21, 1045—1057, 1959.
 - 18) Kondo, T. & Moor, G. E.: Production of metastases by treatment with cartinostatic agents. I. Effects of cartinostatic agents on the host. *Cancer Res.*, 21, 1396—1399, 1961.
 - 19) Kondo, T. & Tsukui, K.: On Production of Metastases from Rat Tumor by Nitrogen-Mustard-N-Oxide, X-ray and Cortisone. *GANN*, 47, 339—342, 1956.
 - 20) 津久井要: Nitrogen-Mustard-N-Oxide, X-ray 及び cortisone によるラット腫瘍の転移発生についての研究. 名古屋医学, 75, 1109—1121, 1958.
 - 21) 佐藤春郎ほか: 腫瘍と網内系, I, 腫瘍増殖と宿主の抵抗. 日網会誌, 3, 35—42, 1963.
 - 22) 末永文一: 腫瘍増殖と網内系について, Zymosan 投与宿主の抗腫瘍性の解析. 日網会誌, 5, 273—285, 1965.
 - 23) 遠藤辰一郎, 篠木隆男: 担癌宿主網内系機能と癌腫. 日網会誌, 6, 102—114, 1966.
 - 24) 吉田宏: 幼牛血液抽剤 Solcoseryl に関する実験的研究, 第1編 網内系機能におよぼす Solcoseryl の影響. 岡山医誌, 印刷中.
 - 25) 吉田宏: 同上, 第2編 Ehrlich 腹水癌細胞におよぼす Solcoseryl の影響に関する生化学的研究. 岡山医誌, 印刷中.
 - 26) Stern, K.: The reticulo-endothelial system and neoplasia. Reticuloendothelial structure and function. The proceedings of the third international symposium on the reticuloendothelial system, Ronald Press Co., New York, p. 233, 1960.
 - 27) Witebsky, E. et al: Studies of Normal and Malignant Tissue Antigen. *Cancer Res.*, 16, 831—841, 1959.
 - 28) Graham, J. B.: The effect of vaccine on cancer patients. *Surg. Gyn. Obst.*, 109, 131—138, 1959.
 - 29) Funnys, J. W. et al: Studies in Tumor Auto-Immunity. *Cancer Res.*, 20, 351—356, 1960.
 - 30) Ishibashi, Y. et al: Studies on the tumor auto-immunity. *J. J. Exp. Med.*, 31, 319—328, 1961.
 - 31) Baillif, R. N.: Reaction patterns of the R.E.S. under stimulation. *R.E.S. Bulletin*, 5, 19, 1960.
 - 32) Skapier, J.: Therapeutic Use of Anti-Reticular Cytotoxic Serum (A. C. G.) in Hodgkin's disease. *Cancer Res.*, 7, 369—371, 1947.
 - 33) 藤浪修一, 盛田英明: 腫瘍の発育と全身免疫力. 癌, 48, 340—342, 1958.
 - 34) 藤浪修一, 盛田英明: 悪性腫瘍治療に際して全身免疫増進の意義. 日外会誌, 59, 729—730, 1958.
 - 35) 盛田英明: 全身免疫力が腫瘍発育に及ぼす影響についての研究. 名市大医誌, 9, 300—325,

- 1958.
- 36) 藤浪修一：外科領域に於ける肝臓 X 線照射の意義。日医放会誌, 18, 132, 1958.
- 37) Staudinger, H. J.: 38) より引用.
- 38) Harrer, G.: Die funktionellen Druchblutungsstörungen des Gehirns. Wien klin. Wschr., 72, 23—27, 1960.
- 39) Helpern, B. N.: Reticuloendothelial structure and function. Ronald Press Co., p. 259, 1960.
- 40) 徳山英太郎：癌化学療法の再認識。治療, 42, 79—82, 1960.
- 41) 三宅一忠：液性抵抗因子と癌に関する実験的研究, I. 制癌剤投与時の血性 properdin 低下に対する各種薬剤併用効果に関する実験的研究。岡山医誌, 77, 1201—1211, 1965.
- 42) 亀山英之：制癌剤の担癌体に及ぼす影響に関する研究, I. 胃癌に対する術前制癌剤投与による副作用防止に関する臨床的研究。岡山医誌, 74, 513—525, 1962.
- 44) 平木潔ほか：悪性腫瘍に及ぼす Solcoseryl の影響に関する実験的研究。フナイ薬品工業株式会社編, 1963.
- 45) 遠藤辰一郎：担癌宿主網内系機能と癌腫, 担癌生体の自己防衛機能。第 6 回日網学会発表, 1966.
- 46) 林周一ほか：担癌宿主の抵抗性に関する研究。日癌会記事, 23, 297—298, 1965.
- 47) Barth, G. et al.: Über die Wirkung eines Zellatmung steigernden Organextraktes auf das Mäusensarkom S 180 unter Strahlenbehandlung bei paratumoraler und intramuskulärer Injektion. Strahlentherapie, 113, 584—594, 1960.
- 48) 今西嘉男：各種制癌剤と Solcoseryl 併用の制癌効果に関する実験的研究。日癌会記事, 22, 115—116, 1963.
- 49) 石橋幸雄：腫瘍と網内系, ガンと網内系。日網会誌, 3, 43—46, 1962.
- 50) 高木卓爾：抗ガン力と網内系機能について。日網会誌, 5, 178, 1965.
- 51) 丸上昌男ほか：ダイコクトズミ網内系機能に及ぼす 2, 3 薬剤の効果。日網会誌, 6, 138, 1966.
- 52) 添田百枝ほか：コバルト 60 及び X 線照射により生じた白血球減少症のうさぎに対するソルコセリル投与研究。日医放会誌, 25, 151—155, 1965.
- 53) Griess, F. u. Stenberg, Th.: Zur Behandlung des Magen-Zwölffingerdarmgeschwürs. Wien med. Wschr., 107, 451—452, 1957.
- 54) Pirwitz, J.: Clinical Experiences with Solcoseryl. J. Indian Med., 5, 2390—2391, 1958.
- 55) Erba, G. & Casati, C.: Sull' impiego di un nuovo farmaco nella terapia delle ulcere gastroduodenali e varicosa. Res Medicae, 5, 1—27, 1959.
- 56) Tosetti, K.: Beitrag zur Therapie des Magen- und Zwölffingerdarmgeschwürs. Med. Klin., 56, 356—358, 1961.
- 57) 大島良雄ほか：幼牛溶血抽出剤 Solcoseryl による胃・十二指腸潰瘍並びに Behçet 氏病口内潰瘍の治療成績。臨床消化器病学, 9, 735—744, 1961.
- 58) 並木正義ほか：消化性潰瘍に Solcoseryl を使用してみた。治療, 18, 1125—1133, 1965.
- 59) Stratmann, F. W. & Paul, O.: The treatment of diabetic gangrene, X-ray ulcer and traumatic dystrophy. Translated from Ärztl. Paraxis im Bild, H. 5 S., 141—143, 1960.
- 60) Fritzsche, W.: Förderung der Tumor-Ulkus-Abheilung durch eiweißfreien Kälbsblutextrakt. Z. Haut-Geschl.-Kr., XXX, 8, 235—238, 1961.
- 61) Gäbel, E. u. Paul, O.: Über die Therapie der Röntgenulzera mit Actihämyl. Münch. med. Wschr., 103, 1377—1379, 1961.

Experimental Studies of a Protein-Free Extract from Calf Blood
with a High RES Activity (Solcoseryl)

Part III
Effects of Solcoseryl on Malignant Tumors

By

Hiroshi YOSHIDA

The First Department of Surgery, Okayama University Medical School, Japan
(Director: Prof. Sanae Tanaka)

Effects of Solcoseryl were studied *in vivo* on Ehrlich ascites mice and mammary carcinoma in C₃H mice.

The results were as follows:

- 1) Solcoseryl did not prolong the survival time of Ehrlich ascites mice.
 - 2) Solcoseryl had a stimulating action on tumor growth of mammary carcinoma in C₃H mice.
 - 3) There was no difference of survival times between Ehrlich ascites tumor mice treated with combination use of Solcoseryl and Mitomycin C or Toyomycin and those with single use of Mitomycin C or Toyomycin.
-