

(東女医大誌 第33巻 第7号)
頁291—306 昭和38年7月)

[原 著]

[特別掲載]

癌化学療法の研究

東京大学伝染病研究所外科 (指導 石橋幸雄教授)

福 井 龍
フク イ リユウ

(受付 昭和33年6月8日)

内容目次

緒論	実験結果ならびに考按
第1章 癌と耐性疲労	第4節 小括
緒言	結論
第1節 POXKのトキソホルモン作用	文献
実験方法	
実験結果ならびに考按	
第2節 POXK連続投与と網内系機能	
実験方法	
実験結果ならびに考按	
第3節 POXK連続投与と移植腫瘍の発育	
実験方法	
実験結果ならびに考按	
第4節 移植腫瘍発育促進過程における各種臓器 の変化	
実験方法	
実験結果ならびに考按	
第5節 小括	
第II章 各種制癌剤と耐性疲労	
緒言	
第1節 マーフィリンと耐性疲労	
実験方法	
実験結果ならびに考按	
第2節 コーチゾンと耐性疲労	
実験方法	
実験結果ならびに考按	
第3節 マイトマイシン, テスパミンと耐性疲労	
実験方法	

緒 論

悪性腫瘍治療の鉄則である早期診断, 早期手術のみでは, 癌解決の道になお程遠いと考えられている. こゝに化学療法の意義が見出される. そして化学療法は外科療法の補助手段として, あるいは手術不能患者への姑息療法として現在臨床に広く使用されている. 事実, 癌細胞直接の攻撃を目的とするいわゆる制癌物質が, 次から次へと臨床界に登場している現況は, ここで改めて述べるまでもない.

しかし, これら化学療法剤の臨床的効果は, 残念ながら多くを期待し得ないどころか, 逆効果を来す場合さえ見られる. 癌細胞にのみ選擇毒性のある薬物が未だ発見されず, 正常細胞にも多少とも傷害作用を及ぼすことがその主なる原因であると考えられる. そこで制癌剤による副作用の防止に多くの努力が払われている. 例えば, 抗癌剤使用時の白血球減少を防止する薬物, あるいは局所灌流法によつて, 癌組織にのみ薬物を高濃度に接触せしめる方法などが, 日常広く真剣に実施せられている. しかし, いずれも満足す可き結果は得

Ryu FUKUI (Institute for Infections Disease, Tokyo University, The Department of Surgery):
Studies on cancer chemotherapy.

られていないのである。

飯島は、担癌生体におけるダイナミックな様相の一端を、生化学的に把握し、その重要性を強調して、新しい型の癌化学療法剤として、マーフィリンを創製した。そして臨床効果は別としても、癌治療に癌と宿主の関係を重視した新しい方向を見出したことは注目すべきであろう。

さて、厳格な動物スクリーニングテストを経て臨床界に登場した制癌物質が、癌細胞への真の親和性が認められないのであるならば、制癌物質の癌治療上の効果は、改めて癌と宿主との関連において考慮されなければならないであろう。すなわち癌を叩くべき薬物は、間接的には癌と宿主との関係に何等かの影響を与えているに違いないと考えられる。このような観点に立つた化学療法の研究は、未だ殆んど開拓されていない。ただ Bafigli Easico Roberto²⁾ は、抗癌剤の一つである Thio-TEPA は、相当進行した癌患者に対しては、癌細胞の直接作用の他に、副腎や性腺を介した間接の効果のある事実を報告している。

癌疾患は、癌細胞と宿主との間において成立するものであるならば、癌細胞が制癌剤によつて破壊されたとしても、その破壊産物そのものが宿主に何らかの変化を与え、間接に腫瘍の発育面に影響を及ぼすことは容易に想像せられるであろう。癌を攻撃すればよいという実験癌から得られた消息が、臨床癌にまで容易に適用されることは考えられないようである。事実、臨床経験によれば、大きな腫瘍が、化学療法剤で消失すると同時に、生体が著しく衰弱する症例が稀ならず見られる。また癌は生体に対して一つのストレスに相違ない。このストレスに対して宿主は如何なる反応をもつて応ずるであろうか。

これらの諸点に焦点を合わせて、著者は、ダイナミックな担癌生体における腫瘍の発育状況を癌と宿主との関連において窺い、化学療法における一つの新しい方向を求めようと試みたのである。

第1章 癌と耐性疲労現象

緒言

ある種細菌内毒素の微量を正常ラットに漸増的

に連続的に投与すると、一定限度内では、この菌内毒素投与によつて獲得した非特異的抵抗性と、移植腫瘍への抵抗性は並行する。しかし、これを長期間続行する場合には、これらの動物は、この非特異的抵抗性は保持するにも拘らず、ある種の移植癌（エールリツヒ皮下結節）に対しては、逆に移植腫瘍の発育促進現象を表わす¹⁾。

さて、正常細胞の増殖は、高分子物質による網内系の態度と密接な関連を有するとの假説³⁾がある。また、細胞の発生分裂に際しては、細胞膜の広範な破壊がこれに先行するという理論が成立している⁴⁾。細胞膜は、Lipopoly-saccharide protein complex である。したがつて、癌細胞の旺盛な発育増殖の一因として、癌に特異であるか否かは別として、癌細胞膜物質という高分子物質が、正常細胞におけるよりも多量に生体内に放出せられ、網内系に何等かの変調を来たし、癌細胞の発育異常を来たすとも考えられよう。J.D. Sheaman⁵⁾ は、癌組織の壊死物質が、脾を介する溶血昂進となつて、担癌宿主に生ずる貧血の重大なる一因をなすものと報じている。

こゝに著者は、高分子物質を代表して、非病源性プロテウス菌の内毒素(POXK)を取り上げたのである。そして正常動物に対する生化学的変化を検索した。

第1節 POXK のトキシホルモン作用

実験方法

実験に供したラットは、dd 系 4 週雌ラットを用い、また雑系雄、体重 100 g 前後をも使用した。全て実験動物は、予め、オリエンタル固型飼料にて 10 日間飼育した後、実験を行なつた。

肝切片の採取は、動物を断頭、可及的全身の血液を除去したる後に行なつたのである。

1. 肝カタラーゼ測定法⁶⁾

Battelli-Stern 氏法によつて、肝切片 100mg を取り、pH 7.4 の Phosphate Buffer 5 cc 加え、遠沈後、その上清 1 cc をとり、30% H₂O₂ を滴下し、発生せるガス容量を以つてその活性度とした。もちろん、肝カタラーゼ活性度の季節的変動にも注意して、対照群、処置群共に同時同一状況下において測定したのである。

2. 血清鉄測定法⁷⁾

極めて鋭敏と認められる吉野紺野氏法⁷⁾ を使用した。

すなわち、試薬としては 0.5 M pH 4.7 の醋酸緩衝液に、 α - α' -Dipyridyl と Hydroxylamin HCl を、それぞれ 0.1% になるように加えて調製する。血清 2 cc を試験管に取り、これに上記の試薬 5 cc を加え十分に混和後、100 cc の水溶液中で 5 分間加熱、冷却後遠沈。その濾液を波長 520 m μ で光電比色計を用いて比色した。標準直線を基準鉄液を用い予め作製しておき、これによって直ちに K 血清鉄値が求められる。

3. 肝フェリチン鉄測定法⁹⁾

肝切片 0.5 g を採取し、米山紺野法によつた。すなわち、0.5 g の肝切片を採取し、5 cc の生理食塩水にてホモゲナイズし、80°C 10 分間加熱したる後、遠心を行なう。その上清を他の試験管にとり、100°C 30 分間加熱する。その沈渣をとり、これに含まれる鉄を Braeckman and Zondeck³⁹⁾ の方法にて測定すれば、それがフェリチン鉄である。すなわち、3 cc の 10% 三塩化酢酸と 4% 焦性磷酸ソーダの混合液を加えて、100°C にて 30 分熱する。遠沈後その上清をとり、これにフェノールフタレインを指示薬としてアンモニアにて中和する。醋酸バッファーにて pH 0.4 にし、1 滴のチオグリコール液と 1 cc の飽和フェナントロリン溶液と水を加えて 25 cc とし、これを鉄基準液と比較比色する。

4. 肝ポルフィリン測定法⁹⁾

肝切片 1 g を採り、これに 3.0 g/dl KOH 0.5 cc を加え、沸騰浴中にて加熱、氷酢酸 1 cc、H₂O 2 cc、エーテル 5 cc を加え、よく振盪せしめ、ポルフィリンをエーテルで抽出し、水洗 3 回を行ない、5.0 g/dl HCl に移行せしめ、このエーテル抽出および塩酸移行を更に 1 回繰返し、プロトポルフィリン標準液の 5.0 g/dl 溶液の赤色蛍光の強さと比較する。

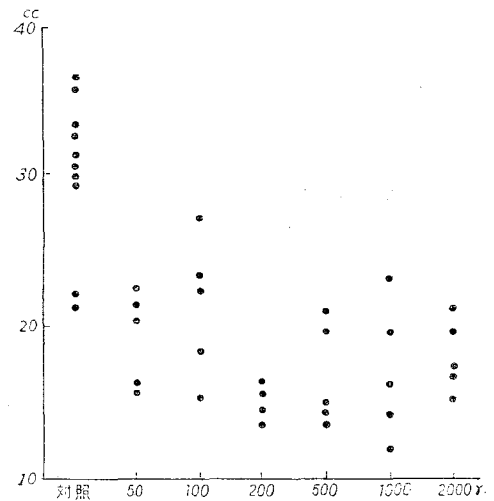
実験結果ならびに考按

1) POXK の正常ラット肝カタラーゼ活性度に及ぼす変化

表 1、図 1 に見られる如く、いま処置群の平均値が、正常群の最低以下となるをもつて減少するという假定を設けるならば、50% の POXK 投与群では、24 時間後に 18.8 cc となり、正常群の最低値 21 cc を遙かに下回り、明らかに低下するものと認められる。かつ POXK が 50% 以下でも同様な傾向が現われている、すなわち、POXK は微量でも正常ラット肝カタラーゼ活性度を低下せしめることが明らかとなつた。更に POXK はカタラーゼの結晶に対して試験管内で加えてもカタラーゼ

第 1 表 POXK と肝カタラーゼ活性度(cc)

投与群 肝カタラーゼ	対照	50%	100%	200%	1000%	2000%
①	21.5	22.0	22.1	16.0	12.2	22.1
②	22.0	21.2	23.0	15.1	14.3	20.0
③	29.2	20.0	27.5	13.3	16.1	17.1
④	30.0	15.1	17.5	14.1	19.2	17.0
⑤	32.0	16.1	15.3		23.0	14.9
⑥	33.0					
⑦	34.4					
⑧	36.0					
⑨	37.8					
平均値	30.6	18.8	21.0	14.6	16.9	18.2



第 1 図 ROXK (エンドトキシン) と肝カタラーゼ

活性度の低下作用は認められなかつた。

この事実は中原氏のトキソホルモンが *in vitro* では作用しない事実に相通ずるものであろう。

さて、担癌動物ならびに癌患者では、血色素の低下に先行して血清鉄の減少¹⁰⁾が報ぜられている。また癌腫毒と称するトキソホルモン¹⁰⁾も血清鉄の減少を来たすと云う。更に癌患者では、貯蔵鉄であるフェリチンが減少していることが証明されているし、トキソホルモンも肝フェリチンの減少を来たさせる事実がある。更に担癌動物では、肝遊離ポルフィリンの増加が実証され、担癌生体に見られる肝カタラーゼ低下はポルフィリンへの鉄の結合の欠除といわれる報告もある¹⁰⁾。

更に胸腺の萎縮は、ストレス反応の一つとして、かつトキソホルモンの一特色と称されている。

これらの報告に基いて、著者は正常ラットに対して、POXKがその肝フェリチン血清鉄、肝ポルフィリン、胸腺重量の上に如何なる変動を与えるかを検索したのである。

2) POXKの正常ラットの肝フェリチンに及ぼす変化

表2、図2に示す如く、各群4匹の平均値を窺うと、POXK 50 γ 、1mg、2mg投与群では、それぞれ4.8、6.4、8.0mg%となり、正常群の平均値11.1mg%に比して明らかな減少を示している。

3) POXKの正常ラットの血清鉄に及ぼす変化

表3、図3に示す如く、POXK投与後15時間では著明な傾向を見出すことはできなかったが、POXK 2 γ /g、3 γ /gの投与群では、血清1cc中その平均値は0.7 γ 、0.8 γ を示し、対照群1 γ

に比較して減少の傾向が認められる。

4) POXKの正常ラットの肝ポルフィリンに及ぼす変化

表4、図4に示す如く、各群3匹のラットを用いたが増加の傾向が見られる。すなわち、処置群3匹のうち2匹は正常群平均値469 γ %を上廻っている。

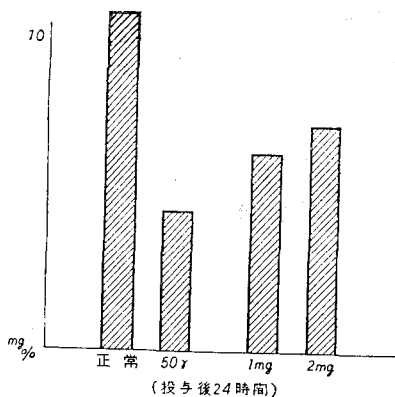
5) POXKの正常ラット胸腺重量に及ぼす変化

第3表 POXKと血清鉄 (γ /cc)

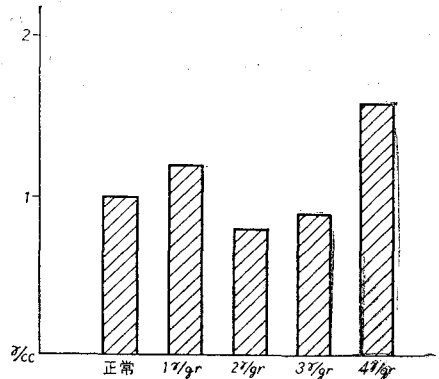
投与群 血清鉄	対照	1 γ /g	2 γ /g	3 γ /g	4 γ /g
①	1.0	1.4	0.6	0.7	1.2
②	0.8	1.1	0.9	1.0	1.4
③	1.2	1.2	0.6	0.8	1.6
平均値	1.0	1.2	0.7	0.8	1.4

第2表 POXKと肝フェリチン (mg%)

投与群 肝フェリチン	対照	50 γ	1000 γ	2000 γ
①	10.1	4.5	6.1	7.3
②	11.1	5.6	5.4	8.5
③	12.3	3.7	7.8	8.4
平均値	11.1	4.8	6.4	8.0



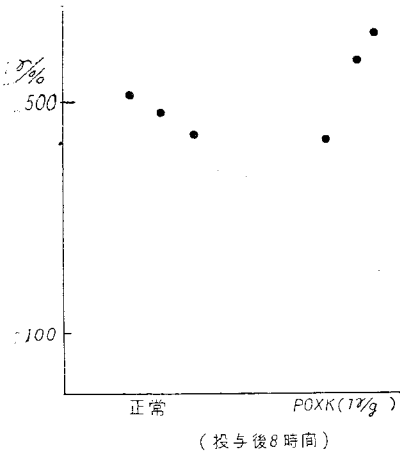
第2図 POXKと肝フェリチン (mg%)



第3図 POXKと血清鉄 (γ /cc)

第4表 POXKと肝遊離ポルフィリン (γ %)

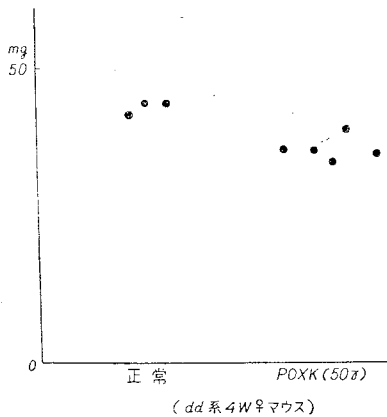
投与群 肝ポルフィリン	対照群	POXK (γ /g)
①	510	418
②	478	600
③	420	635
平均値	469	551



第4図 POXKと肝遊離ボルフィリン(γ%)

第5表 POXKと胸腺重量(mg)

投与群	対 照	POXK 50γ
胸腺重量		
①	42	31
②	45	35
③	45	32
④		30
平均値	44	32



第5図 POXKと胸腺重量(mg)

POXK投与24時間後の胸腺重量は表5、図5に示す如くであり、POXK50γ投与群では平均32mgとなり、正常ラット44mgを下廻り、明らかに減少するものと言えよう。

以上の実験結果によつて、非病原性プロテウス菌の内毒素POXKは、トキソホルモン様作用を示す事が明らかとなった。

最近、Kompfschmidt¹¹⁾は、腫瘍にはトキソホルモンなる毒性物質はなく、内因性の細菌の混在が肝カタラーゼの活性度の低下を来たさしめると報告している。

飯島が初めて見出した非病因性プロテウス菌の内毒素POXKが、Kompfschmidtの実験報告を支持するものかどうかは別として、後述する如く、POXKの連続投与は動物の肝脾の肥大、胸腺の萎縮など担癌生体に通常見られる変化を生ぜしめる点に注目したい。

第2節 POXK 連続投与と網内系機能

担癌宿主では、或時期に細胞膜物質という高分子物質が宿主を過剰に刺激するものと考えられる。事実、癌組織は鉄代謝の上から見て、正常組織よりも網内系を刺激し易いとの報告がある。また移植癌動物では、腫瘍の発育に並行して血清中の高分子物質の増量が証明せられている¹³⁾。更に担癌動物のある時期では、肝脾貪喰能の亢進、ならびにその結果として肥大が実証せられている¹⁴⁾。

一方、菌体内毒素の投与では、それによつて発現する非特異的抵抗性の上昇は、網内系機能と切離して論ずることは不可能である。事実、R.F. Kompfschmidt¹⁵⁾は、グラム陰性菌より得た高分子物質をラットに投与すれば、2時間後、既に網内系の貪喰能の亢進を来たすことを報じている。

以上の諸点に注目して、著者はPOXKなるエンドトキシンをラットに連続投与して、その網内系機能の一つである貪喰能の変化を窺い、更に担癌生体においても、ある時期には癌より放出せられるであろう高分子物質によつて網内系が刺激せられるならば、その結果として担癌宿主の非特異的抵抗性は亢進するに違いないと想定し、この点も併せ検討したのである。

実験方法

網内系の貪喰能を調べるために、ラットに Au¹⁹⁸(24.9 × 10⁴cpm)を 0.2cc 静注し、1時間後にラットを断頭、血液を可及的排除し、肝脾を取り、ホモゲナイズして、Well Type Counter にて Au¹⁹⁸の分布を測定した。また担癌動物として、エールリッヒ皮下結節癌を 300万個の癌細胞移植によつて作成した。

実験結果ならびに考按

いま、POXKの種々の量を1日1回正常ラット

第6表 POXK連続投与による肝脾の放射能分布

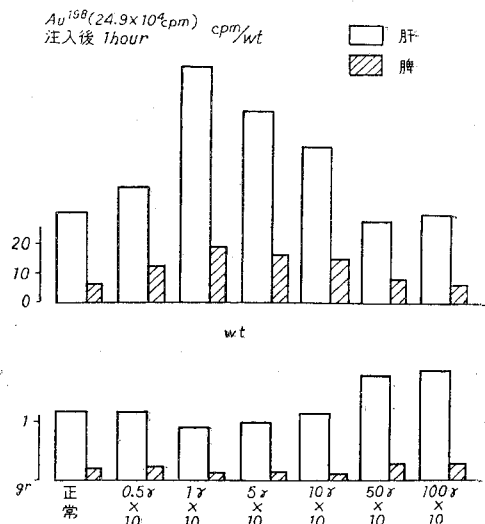
体 重	肝			脾			
	wt (mg)	cpm	cpm/wt	wt (mg)	cpm	cpm/wt	
正 常	23	755	17304	22.9	109	833	7.64
	23	1201	36261	32.1	146	1130	7.74
	28	1688	37045	21.9	363	1125	3.1
平均		1215	30203	25.6	206	1029	6.2
0.5 γ ×10	24	1148	30432	26.5	140	2309	16.5
	24	1185	57739	48.7	177	2868	16.2
	22	1396	58759	42.1	319	1385	4.3
平均		1243	48973	39.1	212	2187	12.3
1 γ ×10	24	1073	85295	79.0	180	3447	19.2
	22	924	51373	55.5	86	1347	15.7
	22	920	97666	106.1	75	1651	22.0
平均		972	78111	80.2	114	2148	19.0
5 γ ×10	24	886	75108	84.8	157	2340	14.9
	25	1281	78238	61.1	148	2014	13.1
	25	1073	52567	49.0	94	1705	18.1
平均		1080	68698	65.0	133	2019	15.7
10 γ ×10	23	1020	90355	88.5	88	2220	25.2
	24	1214	17109	14.1	234	1388	5.9
	24	1299	73407	56.5	165	2291	13.9
平均		1178	60290	53.0	162	1966	15.0
50 γ ×10	28	2689	36716	13.7	549	4461	8.5
	27	1502	27756	18.5	232	1188	5.1
	24	1314	69318	52.8	183	2174	11.9
平均		1835	44597	28.3	321	2674	8.5
100 γ ×10	26	1406	52142	37.1	294	2314	7.9
	30	2645	72676	27.5	419	2990	7.1
	26	1678	47268	28.2	328	1593	4.9
平均		1910	57362	10.9	347	2299	6.6

ト腹腔内に投与すること10日間。11日目にAu¹⁹⁸を静注，その1時間後に肝脾の放射能を測定した。

表6，図6に見られる如く，POXK1回投与量の増加と共に肝脾g当りの放射能は著しく上昇したる後，次第に下降することが認められる。

すなわち，対照群が25.6に対し，POXK 1 γ の10回投与群では80.2となるが，50 γ 10回投与群では，かえつて下降し28.3となり，対照群に近い値を示すようになる。このような傾向は脾における放射能についても見られる。対照群が6.2を示すに対して，POXK 1 γ 10回投与群では19.0となり，50 γ 10回投与群では8.5と正常復帰への像が見られる。この際の肝脾重量の増加は，網内系機能亢進の結果としての疲労という。

担癌生体では肝脾の貪喰能が亢進するという報告よりすれば，この実験結果はPOXK連続投与



第6図 POXK連続投与による肝脾の放射能分布

は更に網内系機能についても担癌様相を表わすものと言えよう。

さて、正常動物に微量の内毒素を投与すれば、他種の内毒素に対しても抵抗性を生ずる事実は一般に認められている。事実、表7に示す如く、POXK連続投与後に他種の内毒素である Sh. Flex: 2bK₃ No. 153の致死量を与えて46, 24時間後の生存率を見ると、POXK 0.5γより200γまでの連続投与群全てにおいて、無処置対照群と比較し顕著な抵抗性を表わしている。例えば、K₃ 0.3mgの投与実験においては、46時間後の生存率を見ると、5γならびに10γのPOXK連続投与群では、対照群10%の生存率に比しそれぞれ100%の生存率を示している。

第7表 POXKと交叉対性 (生存数 / Total)
(I) (Sh. Flex: 2b K₃ No. 153)

K₃: 0.2mg/マウス (46h後)

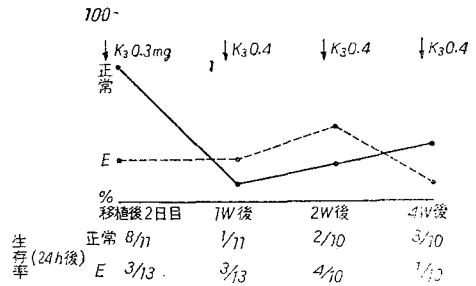
対 照	5/10
1γ×10	9/10
10γ×10	9/10
50γ×10	10/10
100γ×10	9/9
200γ×10	9/10

K₃: 0.3mg/マウス (24h後) (46h後)

対 照	1/10	1/10
0.5γ×10	6/10	6/10
1γ×10	6/10	4/10
5γ×10	10/10	10/10
10γ×10	10/10	10/10

更に前述した如く、POXKの連続投与が担癌生体と似た様相を示すものならば、担癌生体においても、ある時期には、エンドトキシン耐性を示す非特異的な抵抗性の上昇が見られても良いであろう。

いま、エールリッヒ皮下結節癌の移植動物を用いて、移植後(3×10⁶個の癌細胞)の種々な時期において、Sh. Flex. K₃ No. 135なる内毒素を投与してその生存率を見、非特異的抵抗性の有



第7図

無を検索すると図7に示す結果が得られた。

すなわち、移植後2日目ではK₃ 0.3mgの内毒素投与を行なうと、無処置対照群では11匹中8匹の生存を見るに対し、担癌マウスは13匹中3匹の生存数で、この時期では担癌動物は内毒素の抵抗性が減退していると考えられよう。エンドトキシンショックも、アナフィラキシーショックも同様な現象であるとの多くの報告¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾より見て、この時期では内毒素に対して敏感になっていると考えられよう。この事実は後述する如く、抗腫瘍期から耐性疲労期という担癌生体の迎える運命を示している。事実、BCG投与によつて、ある種の移植癌に対して抗腫瘍性を獲得するが¹⁹⁾、一方BCG投与によつてエンドトキシンに敏感となる事実があり、飯島が提称する抗腫瘍期の重要な意味がこれによつて容易に理解せられるであろう。

しかし、移植後2週間目においては、K₃ 0.4mgの投与では、対照群は10匹中2匹の生存に比し、担癌群では10匹中4匹の生存が見られ、移植早期における実験事実と相反することが見られる。

すなわち、エールリッヒ皮下結節のある早い時期には、ある種の内毒素を使用して判定した非特異的抵抗性は下降し、次で上昇の傾向があるものと言えよう。

したがつて、POXKの連続投与と移植癌をもつた担癌生体とは、ある時期には、この非特異的抵抗性の上昇という点においても一致するものと考えられよう。

さて、ここに示された担癌宿主におけるこのような非特異的抵抗性の上昇は、網内系機能との関連において、特異な抗原抗体反応と如何なる関係

にあるのであろうか。関口²¹⁾は、担癌生体においては、ある種抗原に対する抗体産生能の低下と、アナフィラキシーショックに対する抵抗生の上昇を実証している。前述した如く、エンドトキシンショックとアナフィラキシーショックと同様な性質を有するとの報告よりすれば、関口の実験事実は、エンドトキシンショックに対する抵抗性の亢進とも理解されよう。

更にこの実験事実は、次の報告にも通ずるものと思われる。すなわち、プロバージンの上昇を以つて表現せられる非特異的防禦力の強いラットは、意外にも特異抗原に対する抗体産生能力は低下するという事である²²⁾。そして更に抗体産生能は網内系の貪食能とは無関係であろうという示唆²³⁾がある。人癌においてもプロテウスに対する血清アグルチニン値の低下が報ぜられている²⁴⁾。

以上の諸点を考慮して、担癌生体のある時期では網内系の貪食能は亢進し、非特異的抵抗性は上昇しつつあるにも拘わらず、特異抗原に対する抗体産生の低下が容易に想定せられるわけで、したがって、もし腫瘍が抗原となり得てそれに対する抗体が産生せられるものであるならば、この時期には、抗原抗体反応低下によつて腫瘍の発育が促進せられてもよいわけであろう。この点を確かめるために次の実験を行なつた。

第3節 POXK 連続投与と移植腫瘍の発育

実験方法

いま種々の微量の内毒素 POXK を、正常ラットに 10 回連続投与したる後に、24 時間後、エールリッヒ癌 100 万個を皮下に移植し、20 日後に腫瘍を剔出して、その重量を測定した。A 群は 100 万個移植群、B 群は 300 万個移植群とし、各群は 10 匹宛とした。

実験結果ならびに考按

表 8 に見られる如く、POXK の 1 回投与量が 50 γ 以上の実験群では、それらの腫瘍重量平均値が示す如く、無処置対照 A 群 0.2 g、B 群では 0.3 g に対して、50 γ 10 回、100 γ 10 回投与群では腫瘍の平均重量は、それぞれ A 実験では 0.5 g、0.45 g を示し、B 実験では 0.7 g、0.6 g となつて、明らかな腫瘍重量の増大が現われている。す

第 8 表 POXK 少量連続投与とエールリッヒ皮下結節発育 A 100 万個移植群

処置	マウス数	結節重量	平均
Control	9	2.2	0.24
10 γ 10回	8	1.9	0.21
50 γ 10回	8	4.1	0.51
100 γ 10回	8	3.7	0.45
B 300 万個移植群			
Control	10	3.4	0.3
10 γ 10回	10	3.2	0.3
50 γ 10回	10	7.0	0.7
100 γ 10回	10	6.1	0.6

(移植後 20 日)

なわち、POXK 50 γ 、あるいは 100 γ の連続投与群では腫瘍の発育促進が見られるわけである。しかもこれらの投与群では、前述の如く他種のエンドトキシンに対する非特異的抵抗性は明らかに亢進しているのである。

すなわち、POXK は 1 回投与量 50 γ 以上連続 10 回では、非特異的抵抗性の上昇と移植腫瘍の発育促進という一見相反する現象が同時に成立するわけで、飯島はこの現象を耐性疲労現象と称したのである。こゝでいう耐性とは抗腫瘍性を示し、非特異的抵抗性は過剰にあるにもかゝわらず、特異抗原に対する抗体産生の減少を意味するものである。

よく担癌様相を示す POXK 50 γ 以下の連続投与によつて、ラットは網内系の貪食能の亢進を示すが、50 γ 以上ではかえつて正常に戻るが、肝脾の重量は増加の一途を辿る。これは第 6 図に示したように過剰刺激の結果としての疲労現象と理解したのである。

さて、正常動物においては種々の網内系刺激物質の投与では、移植癌の発育は阻止し得る報告がある。例えば K. Stern は BCG 注入後腹腔に Walken 256²⁵⁾ を移植するとその生存数は延長すると報じている。この事実は網内系の刺激の結果と考えられているが、飯島の提称する抗腫瘍期—耐性疲労期という担癌生体の概念から、次のような想定が許されると思う。すなわち癌と宿主に注目して担癌生体を窺うと、その移植初期では宿主

は癌に対して多少とも抗腫瘍性を示す抗腫瘍期にあると考えられる。前述の如く、移植早期ではエンドトキシンへの抵抗性を以つて示される非特異的抵抗性が減退することにより、宿主は高分子物質に敏感であり、したがって癌より放出せられる膜物質にも特異的抗体反応を以つて応じ、その発育に対するであろうと考えたのである。事実、日常の経験によつて、移植癌の初期では発育が緩まんであることである。更に種々の制癌物質はこういった初期に使用すれば著明な効果を示すことが知られている。すなわち、化学療法剤の効果は多くは宿主がこのような初期、すなわち抗腫瘍期に使つて初めて効果が見出されることに改めて注目したいのである。

ところが、この時期を越えると、耐性疲労期が初まると考えられる。すなわち、腫瘍より放出されると推定される高分子物質の絶えざる刺激によつて、生体は、その非特異的抵抗性はむしろ過剰に存在するにも拘らず、細胞膜物質を含有する腫瘍の特異抗原に対しては却つて抗体産生低下を来たし、それが一因となつて癌が何のきかぬもなく一方的に発育し、宿主を死に追いやるものと想定したのである。これは、自然抗体と目されるプロパージンはそのまゝでは抗腫瘍性とは連絡しないという多くの報告にも一致すると思う。

第4節 移植腫瘍発育促進過程における各種臓器の変化

腫瘍の発育促進を示す耐性疲労は如何なる生体反応を含むかを検索するために、次の実験を行なつた。

実験方法

POXKの連続10回投与後、11日目にラットの肝、脾、胸腺の重量、肝カタラーゼ活性度の変化を中心として検討を重ねた。

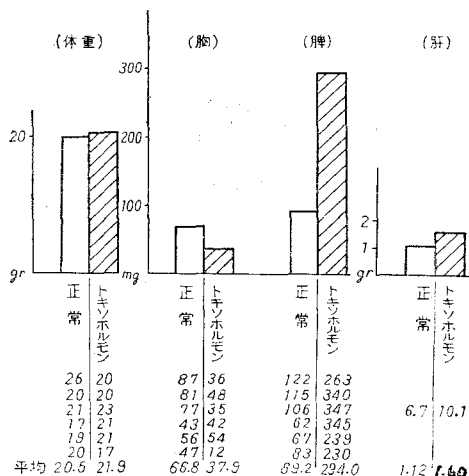
実験結果ならびに考按

表9、図8の如くPOXK投与量の増加と共に胸腺重量は減少の一途を辿り、逆に肝脾の重量は増加する。

移植腫瘍が急に発育増大する50γ連続投与群について見ると、発育促進を示さぬ50γ以下の諸群とは異なつて、肝カタラーゼの減少、胸腺の萎

第9表 POXK連続投与による種々の変化

	肝カタラーゼ cc	肝N・P・SH mg%	胸腺重量 mg	肝重量 mg	脾重量 mg	末梢白血球	体重変化 gr	腫瘍増大
正常	17.4	340	62.0	995	91	7800	+ 5.7	(-)
1γ	16.8	250						
10γ	11.7	333	40.4	1158	123	3600	+ 7.7	(-)
50γ	12.0	331	19.7	1208	191	5000	+ 3.7	(卅)
100γ	15.0	300	16.5	1272	208	3900	+ 2.0	(卅)



第8図 トキノホルモン（正宗・縮守）微量連続投与と胸腺（mg）、肝（g）、脾（mg）重量（トキノホルモン 100γ/day 10日間投与）

縮、肝脾の肥大が著明である。しかし、肝カタラーゼは腫瘍の発生促進を示す 100γ連続注入群では15.0を示し、正常にもどる傾向がある。この事実は、肝カタラーゼの低下がそのまゝ腫瘍の発育促進を示すものではない事を示すであろう。事実、各種制癌物質の担癌動物制癌効果に関する詳細な研究において、肝カタラーゼの正常化は、動物の生存延長とは必ずしも平行しないことが実証されている。

また、胸腺の萎縮は、ストレス反応の一つとして広く認められており、かつトキノホルモンの一特色とも報ぜられている。しかし、胸腺の萎縮のみが腫瘍の発育促進を示すのではない。例えば、Fumarola²⁵⁾は人工癌では胸腺剔出は、腫瘍出現

後の生存日数を却つて延長させると報じている。

肝脾の肥大は、網内系の連続刺激の結果として起こる食喰能亢進により理解される。

また表9の如く、人癌尿より取出したトキソホルモンの微量連続投与実験でも胸腺・肝脾の重量変化に関し、POXK連続投与とはほぼ同一所見を示しているのである。

これらの実験事實は、トキソホルモンを含むため、非特異的腫瘍物質が生体に連続して投与せられる際には、ある時期を過ぎれば以上の所見を以つて表現せられる。耐性疲労という同一パターンに入ると考えたのである。

このことを担癌動物に適用すると、癌より絶えず放出されると考えられる腫瘍物質によつて、宿主はある時期に腫瘍の非特異的発育促進過程に直結する耐性疲労に陥るとの想定が許されよう。

腫瘍物質に注目して癌と宿主との関係を窺うと第9図の如く考えられよう。

第5節 小括

POXKを取り上げ、この微量でトキソホルモン作用を示すことを正常動物に投与して、その網内系機能、各種臓器の重量変化、ならびに肝カタラーゼの測定によつて、初めて確め得たのである。そして、この内毒素の連続投与は、動物を担癌様相にせしめ、かつこの内毒素50 γ 以上の投与では、移植癌が発育促進する事実を見出すことができた。そしてこの現象を耐性疲労と命名した。この事実より、担癌生体においても癌より高分子物質が放出せられ、抗腫瘍期に次ぐ耐性疲労期を想定し、前者では、非特異的抵抗性は減少し、したがつて高分子物質に敏感であり、癌の細胞膜物質という特異抗原に対して抗体が生じ得て、腫瘍の発育が多少なりとも阻止し得られるが、後者の場合には、非特異的抵抗性は上昇し、したがつて抗原抗体反応は低下するために、癌はほしいままに発育するものと想定し得たのである。このような担癌宿主のダイナミックな理解こそ、現在の癌治療に重要であると考えられる。殊に腫瘍への真の選擇性のない各種化学療法剤が現在の限界を越えるためには、このような宿主の変化が重視されるべきであろう。

第II章 各種制癌剤と耐性疲労

緒言

癌を直接攻げきする制癌物質が、癌だけに選擇性がない以上、化学療法剤の間接作用を、腫瘍の発育に焦点を合わせて攻究する事は極めて興味のあることゝ思う。しかし未だにこのような観点よりした広範な研究は見当らないようである。

前章に示した如く、腫瘍の発育促進を来たす耐性疲労現象に含まれる肝カタラーゼ活性度の低下、胸腺の萎縮、肝・脾の肥大を防止すれば、この耐性疲労期に前行する抗腫瘍期に留まらしめることができる。したがつて、腫瘍の系統的発育促進のみでも防止し得る。またこの耐性疲労が抗原抗体反応の低下消失を意味するものであるならば、宿主を抗腫瘍期に置くことによつて、宿主の抗腫瘍性の獲得をも期待し、癌治療に応用し得ると考えたのである。

こゝで、化学療法剤として広く使用せられているマーフィリン¹⁾、マイトマイシン²⁾、テスパミン³⁾、ならびにコーチゾンを取上げ、耐性疲労と如何なる関係にあるかを検索したのである。

第1節 マーフィリンと耐性疲労

実験方法

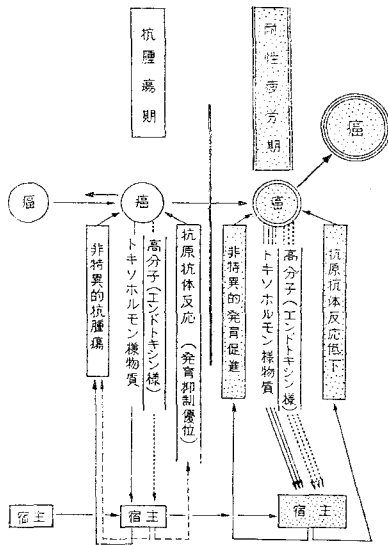
ラットを用いて耐性疲労現象を作成した。すなわち、K₃エンドトキシン、あるいはPOXK50 γ を1日1回、10日間ラット腹腔内に投与した。マーフィリンは、臨床使用相当量、すなわち0.5 γ /gを用いて、2日間隔、3日間隔、5日間隔の3群とした。更にマーフィリンの作用機序を明らかにする可く、その構成成分であるヘマトポルフィリン(0.3 γ /g)、ならびに水銀(0.2 γ /g)をも単独に使用し、耐性疲労に対するそれらの作用を比較検討したのである。

実験結果ならびに考按

表10、図9に示す如く、マーフィリンは、POXK連続注入によるラット肝カタラーゼ活性度の低下をはかり良く防止する事が見られる。すなわち、マーフィリン2回、3回、5回の投与では、その平均値は8.6、9.1、8.9となり、POXKのみの投与群平均値5.1に比して増加が認められる。また表11に見る如く、POXK群の平均値21.2ccに対して30.4ccを示し、POXK連続注入に

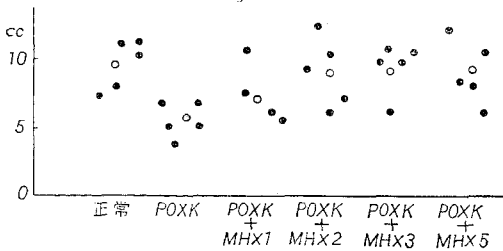
第10表 マーフィリンとPOXK 50γ連続10回投与と肝カタラーゼ活性度 (cc)

投与群 肝カタラーゼ	投与群					
	対照	POXK	POXK+M H×1	POXK+M H×2	POXK+M H×3	POXK+M H×5
①	11.1	6.0	6.2	13.0	10.0	13.0
②	11.3	6.1	5.3	10.0	10.5	11.8
③	10.0	5.0	5.5	8.5	9.8	7.8
④	7.5	5.0	5.0	5.5	9.8	5.0
⑤	8.0	3.5	12.0	6.3	5.5	6.9
平均値	9.5	5.1	6.8	8.6	9.1	8.9



第9図 癌と宿主との関係

よる胸腺の萎縮を防止すると言えよう。しかし肝・脾の肥大阻止は見られない。いまマーフィリンの構成成分であるヘマトポルフィリン、ならびに水銀について比較検討の結果は図10の如くである。すなわちヘマトポルフィリン単独では、よく



第10図 マーフィリンとPOXK 50g連続10回投与と肝カタラーゼ活性度

第11表 耐性疲労とマーフィリン、ヘマトポルフィリンならびに水銀

	体重	胸腺	脾	肝	体重の増減	
正常	21	39	146			
	20	41	128			
	19	34	212			
	20	38	124			
	22	34	118			
	23	57	132			
	20	68	235			
	18	42	138			
	22	73	140			
	平均	47.3	152		1.15	+ 0.6
POXK (100γ 10回)	22.5	51	396			
	23	38	431			
	17	10	183			
	20	20	207			
	22	34	235			
	17.5	4	115			
	15	6	142			
	14.5	6	88			
	平均	21.1	224.7		1.51	- 0.1
	POXK + H	21	17	191		
18		23	218			
21.5		40	299			
21		32	334			
18.5		30	264			
20						
23						
15		28	117			
19.5		43	442			
20.5		17	262			
平均	28.8	253.3		1.6	- 1.4	
POXK + M	21	23	116			
	21.5	29	224			
	19	13	176			
	20.5	35	341			
	16	10	98			
	19.5	11	78			
	16.5	13	133			
	18	9	144			
	15	6	123			
	平均	16.6	159		1.3	- 1.2
POXK + MH	19.5	19	257			
	23	36	207			
	21	29	379			
	22	37	257			
	18.5	9	129			
	18	35	171			
	24.5	58	213			
	18	39	214			
	22	8	288			
	22	34	251			
平均	30.5	237		1.7	+ 1.1	

胸腺の萎縮を防止し得るが、脾の肥大ならびに体重の減少は却って助長するようである。一方、水銀単独では肝・脾の肥大は防止し得るが、胸腺の萎縮は阻止し得ないのである。また、ヘマトポルフィリンと水銀との同時注入では動物は早期に死亡する。

「耐性疲労現象に示された胸腺の萎縮を防止するヘマトポルフィリンは、既に示された抗ストレス作用²⁾、ならびに脳下垂体除去と同様に腫瘍発育阻止作用があるとの実験報告²⁹⁾とともに、耐性疲労阻止に重大な意義を有するものであろう。

また水銀単独使用による肝・脾の肥大阻止は、食喰能の亢進が metabolic acidosis に連結して毒性物質の生成に関与することが想像される以上³⁰⁾、注目されねばならない。

事実、トキソホルモン作用を示す癌性 molish 陽性なムコ蛋白は、正宗によれば、正常組織のそれとは単に酸性側にあるとのみで区別し得るといふ。また肺癌に関しての動物実験では、タバコの癌因性成分の内のある種の酸性成分が癌の発育促進に作用することが確かめられている³¹⁾。

一方、ショックの毒性物質の追求において、F.A. Simon は Richard D.W らの臨床経験とともに、metabolic acidosis の重要性を強調している。すなわちマーフィリンの含有する水銀も、ヘマトポルフィリンの癌親和性に附ずいた癌組織への直接作用は全く否定し得ないにしても、このような担癌作用宿主に対する網内系の食喰能亢進の阻止こそ重視せらるべきであらう。

たとえば癌原性物質による発癌実験では、網内系機能防止が、癌の発育過程において抗腫瘍性を示すと報告がなされ、特異の水銀による食喰能亢進の適切な阻止が metabolic acidosis に次いで生ずる毒性物質の防止という一般的全身的效果は決して無視し得ないであらう。

官治の提唱する末期癌患者に対する微量水銀療法、ならびにマーフィリン静注と水銀剤経口投与との合併療法の効果も、その一因は上述の網内系過剰亢進抑制にあると理解されよう。また、酒井の報ずる悪性腫瘍患者へのアルカリ剤投与のみならず可き効果も、この acidosis 防止としての全身的效果は見逃し得ない。

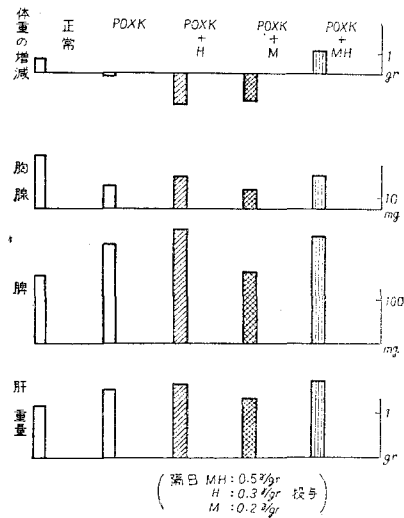
すなわちマーフィリンは、その構成成分であるヘマトポルフィリンによつて、耐性疲労に見られる胸腺の萎縮を防止し、他方、微量の水銀が網内系の過剰刺激を過度に圧えて、毒性物質の産生を防止する総合効果を示し、臨床治療上の意義は次

の如く想像せられる。

マーフィリンは、酸性疲労の原因となる腫瘍物質と称する個々のストレスをブロックし、宿主の陥るであろう耐性疲労期への進行を防ぎ、可及的抗腫瘍期に留まらせ、またその間歇的使用によつて、いわゆる過度エネルギーの再生を図り、宿主の保有する非特異的抗腫瘍性を狙う点にあると考えられよう。

そうして更に、前述の如く、担癌動物における特異抗原に対する抗体産生能の低下の一因が耐性疲労であり、高分子的な腫瘍物質自体が抗原となり得るものであるから、この耐性疲労への進行を防ぎ、抗腫瘍期に留めることが、一方では宿主を腫瘍免疫に直結せしめ得るであらう。

しかし、図11の如くマーフィリンは、なお耐性疲労に含まれる肝・脾の肥大には殆んど変化を与えない。



第11図 耐性疲労とマーフィリン、ヘマトポルフィリンならびに水銀

脾の肥大は、抗腫瘍期ならびに耐性疲労期における共通な現象として複雑な意味を有する。事実、担癌動物における脾の肥大は、癌のある種抗原に対する Cellular Antibody の生成を意味するとの示唆³²⁾がある。

すなわち、耐性疲労期における肝・脾の肥大防止が、直ちに抗腫瘍期の獲得とはいえないまで

も、マーフィリンのこの防止作用の欠除がそのまま臨床効果の不完全性を示すのかも知れない。

第2節 コーチゾンと耐性疲労

コーチゾンの抗腫瘍性に関しては、古くから多くの報告が実験動物ならびに臨床癌について見られる。最近 J.D. Sherman⁵⁾ は、fibrosarcomaの移植直後、或いは1週間後よりコーチゾンの使用によつて、癌の発育を阻止し得ることを証明した。更に氏は、担癌動物における貧血の成因の一つとして、腫瘍の壊死を重視し、コーチゾンはこの壊死物質による網内系の過剰溶血による貧血を防止し得ることを示した。もし腫瘍物質がこの壊死物質をも含有するものであるならば、コーチゾンが耐性疲労と何等かの関連を有するものと考えられよう。このような点に注目して次の実験を行なつた。

実験方法

dd 系マウスにPOXK 50γを10回連続投与して耐性疲労を作成し、この際、コーチゾン 100γを5日間に2回投与した。各群5匹とした。

実験結果ならびに考按

表12, 13, 14, 15, 図12の如く、耐性疲労に見られる肝カタラーゼの低下、脾の肥大、胸腺の萎縮をある程度防止することが見られる。すなわちコーチゾン使用群の平均値は、肝カタラーゼ15.0 cc, 胸腺重量31mg, 肝重量 950mg, 脾重量99mgを示し、無処置耐性疲労群すなわちPOXK群のそれに対して明らかに防止を示している。

J.D. Sherman⁵⁾ は大きな腫瘍を有する進行期の Fibrosarcoma では、コーチゾンは脾重量の増加、ならびに血液 Hb 値の低下防止を実証しているが、こゝに得られた実験結果でも、コーチ

第12表 コーチゾンと耐性疲労肝カタラーゼ活性度 (cc)

投与群 肝カタラーゼ	正 常	POXK	POXK+C
①	18.3	15.8	16.8
②	17.0	13.2	17.0
③	15.4	11.0	16.1
④	20.8	8.0	13.8
⑤	30.0	4.0	11.3
平均値	20.1	10.4	15.0

第13表 コーチゾンと耐性疲労胸腺重量 (mg)

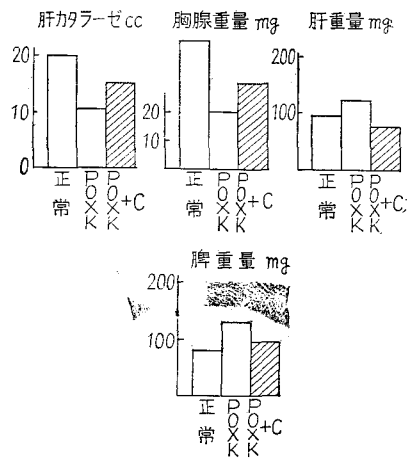
投与群 肝カタラーゼ	正 常	POXK	POXK+C
①	50	25	31
②	49	30	36
③	47	19	30
④	32.5	21	34
⑤	51	28	22
平均値	46	20	31

第14表 コーチゾンと耐性疲労肝重量 (mg) (5匹平均)

正 常	POXK	POXK+C
990	1200	950

第15表 コーチゾンと耐性疲労性脾重量 (mg)

投与群 脾	正 常	POXK	POXK+C
①	80	100	95
②	90	120	100
③	70	135	120
④	85	141	97
⑤	93	148	83
平均値	85	129	99



第12図 コーチゾンと耐性疲労

ゾンはよく耐性疲労現象の要素と見られる肝カタラーゼの低下、胸腺の萎縮、肝・脾の肥大を防止するものといえよう。殊に、耐性疲労に見られる肝・脾の肥大を防止することは注目す可きであり、例えばコーチゾン処置5匹中3匹の脾臓は正

常値に近く、また肝重量の増大も5匹平均した値であるが、正常値を却つて下廻る事実が見られる。このことは、前節に取上げられたマーフィリンや、後述するマイトマイシンならびにテスパミンには見られない所見であり、臨床上、各種抗癌剤にコーチゾンが好んで併用せられるのも、その一因は、コーチゾンが耐性疲労をほぼ完全に防止するからであるかも知れない。

第3節 マイトマイシン、テスパミンと耐性疲労

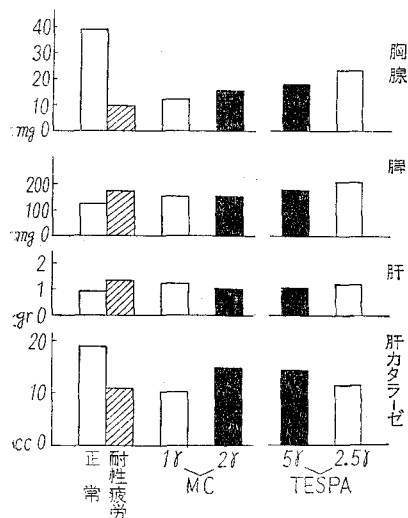
マイトマイシンもテスパミンも共にDNA阻害物質として広く臨床使用が行なわれている。しかし、前述した如く、癌にのみの選択性がないのであるならば、これら抗癌剤は癌と宿主との関連に何らかの変化を及ぼすに違いないと考えられよう。これらの薬物と耐性疲労との関係を検討したのである。

実験方法

dd系マウスにPOXX 50γ、1日1回、10日間連続注入し、前節と同様な耐性疲労を作成した。マイトマイシンは1γ、2γ群に、テスパミンは、5γ、2.5γ群として、毎日1回注入した。抗癌剤の注入は全て、POXX注入後1時間にしてマウスの腹腔内に投与した。

実験結果

マイトマイシン2γ群では、耐性疲労による脾



第13図 耐性疲労条件と各種抗癌剤
マイトマイシン、テスパミン

第16表 耐性疲労条件と各種抗癌剤
(マイトマイシン、テスパミン)

	体重 (g)	胸腺重量 (mg)	脾重量 (mg)	肝重量 (g)	肝カタラーゼ (cc)
正常群	18	42	81		18.4
	21	45	315		14.2
	16	25	50	4.9	32.8
	23	39	88		22.7
	19	42	58		7.8
平均	19.4	38.6	118.4	0.98	19.2
耐性疲労群	18	6	180		16.6
	18	15	255		8.7
	18	13	145	5.7	12.0
	18	10	190		10.7
	15	5	93		12.6
平均	17.4	9.8	173	1.14	12.1
マイトマイシン 1γ	17	13	121		14.2
	17	11	122		11.8
	18	17	212	6.2	11.8
	17	15	220		9.2
	15	8	92		8.9
平均	16.8	12.8	153.4	1.24	11.2
マイトマイシン 2γ	20	26	173		14.8
	15	5	130		22.5
	17	18	130	5.2	10.7
	17	18	151		14.5
	17	13	176		10.9
平均	15.2	16	151.6	1.04	14.7
テスパミン 5γ	21	32	251		14.6
	20	20	234		15.0
	18	31	175	5.6	15.8
	15	4	110		12.7
	15	5	142		
平均	17.4	18.4	182.4	1.12	14.5
テスパミン 2.5γ	22	10	234		14.2
	20	20	216		15.1
	23	30	334	6.1	11.7
	17	30	191		16.3
	14	28	60		12.3
平均	19	23.6	208	1.22	13.9

の重量増加を防止し得ないが、胸腺重量は平均16 mgとなり、耐性疲労群平均 9.8mgを上廻り、また肝カタラーゼは14.7ccを示し、耐性疲労群の12.1 ccを越えている。

一方、テスパミン5γ群では、耐性疲労による肝の重量増加は防止し得ないが、胸腺重量は平均18.4mgとなり、肝カタラーゼは14.5ccを示して、

共に耐性疲労群の平均値を上廻っている。

第4節 小括

日常使用される癌化学療法剤のうちで、マールフィン、マイトマイシン、テスパミン、コーチゾンを取上げ、これらの薬剤と飯島の提唱する耐性疲労現象と如何なる関係にあるかを検索した。この耐性疲労では前章に述べた如く、動物の肝カタラーゼの低下、胸腺の萎縮、肝・脾の肥大に注目した。殊に肝カタラーゼの低下は、担癌動物に常に見られ、その原因が腫瘍毒であるか、栄養不良であるかは別として、腫瘍の発育に重大な関連があると考えたのである。また胸腺の萎縮もストレス反応の率直な表現として、腫瘍物質ストレスとして重視した。

その結果、コーチゾンが耐性疲労をほぼ完全に防止し得ることが見られた。

マイトマイシン、マールフィン、テスパミンは、耐性疲労に含まれる重大な二つの要素、すなわち肝カタラーゼの変化、胸腺重量の変動は防止し得るが、肝・脾の肥大は完全に防止し得なかつたのである。肝・脾の肥大の耐性疲労における意義には多くの問題が残されているであろうが、これら薬剤が耐性疲労に含まれる肝カタラーゼ低下、胸腺萎縮を防止し得ることは、極めて興味のある事と考えたい。

癌を直接攻撃せんとするマイトマイシンやテスパミンも、その微量投与によつては、間接的に癌と宿主の関連にある耐性疲労という癌発育促進につながる現象を防止する作用があるのであつて、その意義は見逃し得ないものとする。

結 論

癌の解決は、癌と宿主との関連にその鍵が存するといわれる。すなわち、免疫現象を含めて広義の抗腫瘍性の解析にあるであろう。著者は、癌と宿主との関連を、癌の増殖分裂に際して放出するであろう高分子物質の一つの代表として、こゝに、非病因性プロテウス菌の内毒素を使用し、ダイナミックな担癌様相を癌の発生という点に注目しつゝ検索を行ない、次の事実を得た。

1) 非病因性プロテウス菌の内毒素 POXK は、トキソホルモン作用を示し、正常動物に投与

する時には、肝カタラーゼの低下、胸腺の萎縮、肝・脾の肥大等を来すことを初めて見出した。

2) POXKの微量連続投与は、網内系機能の点より窺つても担癌様相を呈し、かつ或る量以上の連続投与では、移植癌発育促進を示す耐性疲労に動物を陥し入れることを認めた。

3) この耐性疲労では、種々な点よりして肝カタラーゼの低下、胸腺の萎縮、肝・脾の肥大が重要と認め、殊に前二者を重大視したのである。

4) 耐性疲労に陥つた動物では、非特異的な抵抗性は充分存在するにも拘わらず、移植癌は発育促進する事実にかんがみ、癌が抗原となり得るのであるならば、それによる抗原抗体反応の低下が生じているものと想定した。

5) 癌治療は、この耐性疲労への進入を防止し、それに先行する抗腫瘍期に生体を留めることが先決であり、この抗腫瘍期においては腫瘍免疫も期待し得ると考えたのである。

6) 各種制癌物質を取上げ、癌を直接攻撃すると標榜する抗癌剤も、コーチゾンの作用と同様に、その微量使用によつて、この耐性疲労という全身的、間接的現象を防止し得るのであると考えられた。

(本論文の要旨は第20回日本癌学会総会にて口演した。)

終りに臨み、終始御指導をいたさき、御校閣下さつた恩師石橋幸雄教授に感謝すると共に、種々御助言御鞭撻をいただいた飯島助教、また御盡力いただいた国立衛生試験所岩原繁雄博士、東北大学箱守教授に深謝致します。

文 献

- 1) Iijima N. et al.: Cancer Chemother Report 13 47 (1961)
- 2) Bafigli Easico Robert: Asped Intal. Chir Suppl 2 17 (1960)
- 3) Sterni K.: Ann NY Acad Sci 88 (1) 252 (1960)
- 4) Maclachlan G.A. et al.: Nature 195 (4848) 1319 (1962)
- 5) Sharmann G.D. et al.: Cancer Res 23 (2) 180 (1963)
- 6) Nakahara W. et al.: Jap Med J 1 (4) 271 (1948)
- 7) 吉野・紺野: 総合医学 10 804 (昭28)
- 8) Yoneyama M. et al.: J Biochem 40 (4)

- 378 (1953)
- 9) 神前武和: ポルフィリン及び属ポルフィリンに関する研究 (昭30)
 - 10) Nakahara W.: J Nat Cancer Inst 24 (1) 77 (1960)
 - 11) Kampfschmidt R.F.: Cancer Res (in press)
 - 12) Kampfschmidt R.F. et al.: J Nat Cancer Inst 25 (4) 713 (1960)
 - 13) Setler M.R.: Cancer Res 10 445 (1950)
 - 14) Argus M.R. et al.: Proc Amer Ass Cancer 2 185 (1957)
 - 15) Kampfschmidt R.F. et al.: Proc Soc Exp Biol Med 12 (1) 78 (1963)
 - 16) Simonds J.P.: Amer J Physiol 65 512 (1923)
 - 17) Emura S.: J Osk City Med Cancer 9 (10) 3283 (1960)
 - 18) Rudolf E. et al.: Int Arch Allergy 18 318 (1961)
 - 19) Lloyd J. Old et al.: Ann NY Acad Sci 88 264 (1960)
 - 21) 関口守正・他: Gann 53 309 (1962)
 - 22) 山根則久: 日本細菌学雑誌 16 (12) 1084 (1960)
 - 23) Hadangy Cs. et al.: Z Immunitaetsforsch 118 151 (1959)
 - 24) Parsentzie, et al.: Science 113 523 690 (1951)
 - 25) Kotobuki Hano et al.: Ganu 54 47 (1963)
 - 26) Fumarcla D. et al.: Tumori 48 5 (1962)
 - 27) 泰: J Antibiot, Ser A 9 141 (1956)
 - 28) Sugiura K.: Cancer Res 15 38 (1955)
 - 29) Volpa, R. Della et al.: Arch Ital Pathol 2 962 (1958)
 - 30) Warren, H.E. et al.: J. Biol Chem 236 30 (1961)
 - 31) 酒井俊一・他: 綜合臨床 10 (5) 841 (昭36)
 - 32) Winn J.H.: J. Immun 84 520 (1960)