

報告番号 第 434 号

担癩生体胆汁の催貧血作用並に鉄代謝に及ぼす影響

早 川 清



主 論 文

担癌生体胆汁の催貧血作用並びに 鉄代謝に及ぼす影響

本論文の要旨は

昭和37年 4月14日	日本外科学会第62回総会
昭和37年10月21日	日本癌学会第21回総会
昭和38年10月19日	日本癌学会第22回総会

において発表した。

名古屋大学医学部第二外科教室

(指導 星 川 信 教授)

早 川 清

450702

目 次

第1章 緒 言	1
第2章 癌患者胆汁抽出物による家兔末梢赤血球数、血色素量、血球容積、 尿中コプロポルフィリンの変化	3
第1節 実験材料並びに実験方法	3
第1項 実験材料	3
第2項 実験方法	3
第2節 実験成績	4
第1項 赤血球数	4
第2項 血色素量	5
第3項 血球容積	5
第4項 尿中コプロポルフィリン排泄量	5
第3節 小 括	3 4
第3章 癌患者胆汁抽出物のラッテ血清鉄低下作用	3 4
第1節 実験材料並びに実験方法	3 4
第1項 実験材料	3 4
第2項 実験方法	3 5
第2節 実験成績	3 5
第1項 血清鉄値	3 5
第3節 小 括	3 5
第4章 肝癌生体胆汁抽出物のマウス血球容積、血色素量、赤血球数、 肝 δ -amino levulinic acid dehydrase, 肝カタラーゼ, 肝ノン・ヘミン鉄に及ぼす変化	3 5
第1節 実験材料並びに実験方法	3 5
第1項 実験材料	3 5

第2項	実験方法	38
第2節	実験成績	39
第1項	血球容積	39
第2項	血色素量	48
第3項	赤血球数	48
第4項	肝 δ -amino levulinic acid dehydrase 活性	48
第5項	肝カタラーゼ活性	52
第6項	肝ノン・ヘミン鉄量	52
第3節	小括	61
第5章	総括並びに考按	61
第6章	結語	68
	参考文献	69

第 1 章 緒 言

近年、担癌生体の諸代謝に関する研究は種々行なわれているが、特に担癌生体における悪液質と関連して、貧血の問題については古く 1906 年 Hirschfeld¹⁾ の詳細な研究があり、骨髓における溶血を認めて貧血の要因として腫瘍の毒性効果を示唆している。又担癌マウス、ラッテでも貧血が進行して行く事が Taylor²⁾ 等多くの研究者によって報告され、鶏の羊膜に腫瘍を移植すると貧血がおこることも Armstrong³⁾ 等によって観察されている。

かつてはこの様な貧血の原因として、出血、栄養低下、感染等の結果とみなす安易な考察が支配的であった。Greenstein⁴⁾ 等による基礎的研究の趨勢は癌性貧血がヘモグロビン合成低下によるものであるとする見方を強くした。

一方近年癌性貧血は赤血球の溶血破壊が亢進していることによって起るとする Brown⁵⁾ 及び Hyman⁶⁾ 一派の報告もある。しかしこれらに反対の仕事もあり、例えば Ponder⁷⁾ 及び Nesmith⁷⁾ は、マウス腫瘍と正常組織の hemoridine には何等の差異も認めなかつた^たといっている。Adelsberger⁸⁾ 等は担癌マウスの赤血球は正常マウスのそれより溶血に対してはるかに抵抗性が強いと述べている。

担癌生体における貧血とともに鉄代謝異常も種々報告されており、これに関連してヘム蛋白質の代謝も古くから注目されている。即ち、ヘム蛋白酵素の一つであるカタラーゼについて、担癌生体における肝カタラーゼ活性の低下はすでに 1916 年 Brahn⁹⁾ が報告しているが、Greenstein¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾ によって本酵素活性低下が腫瘍の増大と平行し、切除によって正常に戻る事が実証された。更に担癌生体のヘム蛋白の減少と関連してポルフィリン代謝についても多くの人々によって研究報告されている。

ポルフィリンは細胞体内では、意外と簡単な酢酸と glycine とから合成される¹⁶⁾。即ち、酢酸は TCA-cycle に入り、コハク酸となり、その一部は succinyl Co-A となる。succinyl Co-A はさらに shemin¹⁷⁾ の提唱した succinate-glycine cycle に入って glycine と結合する。その過程には glycine と succinyl-CoA とが pyridoxal phosphate と鉄が補酵素として結合し δ -amino- β -Keto-adipic acid を経て¹⁸⁾¹⁹⁾ δ -amino levulinic acid (以下 ALA と略す) を合成する酵素が関与する。この AL

A2分子がALA dehydrase によって縮合し pyrrol 核をもつ porphobilinogen (以下PBGと略す)²⁰⁾が合成される。

次にPBGがPBG deaminase によって pyrrolymethaneに縮合され、更にuroporphyrinogen IIIとなる。次にuroporphyrinogen decarboxylase の作用によって coproporphyrinogen IIIが出来ることが Mauzerall²¹⁾等により証明された。これより coproporphyrinogen decarboxylase, coproporphyrinogen oxydase の作用で、protoporphyrinogen が出来、酸化されてprotoporphyrin IXとなり、ferrochelataase の作用により鉄が入ってヘムが完成される。

このポルフィリン代謝過程における肝 δ -ALA dehydrase 活性が²²⁾肝癌生体において肝カタラーゼ活性と平行して低下すると Tschudy 等は報告している。一方杉村等²³⁾は²⁴⁾肝癌動物において貧血と共に赤血球内遊離プロトポルフィリンの増加、小野等は同じく肝プロトポルフィリン、尿中コプロポルフィリンの増加を報告し、²⁴⁾肝癌生体のヘム蛋白体の低下は鉄の利用障害にある事を示唆している。

従来悪性腫瘍の示す局所的な機械的障害にのみ注目し、癌疾患を局所的疾患と見做し易い傾向もあったが、最近では“tumor - host relationship”の立場から全身的疾患と理解し、治療や病態生化学的研究が行なわれつゝある。この方面の発展に最初の糸口をつけたのは Greenstein²⁵⁾であり、肝カタラーゼ低下を指標にして癌組織から作用物質を分離することが試みられたが、1948年に中原、福岡²⁶⁾によってはじめて正常組織には正確に証明出来ず、しかも癌組織から多量に肝カタラーゼ低下作用を有する耐熱性蛋白様物質が分離され、トキソホルモンと命名された。

この事実はGreenfield, Meister²⁷⁾はじめ多くの内外研究者によって追試確認された。

私の研究室でも“tumor - host relationship”の立場から、生体内での物質代謝に最も重要な役割をもち、又²⁸⁾肝癌生体で中原の述べる“Greenstein 第2法則”による変化を最も強く受ける肝臓から分泌される胆汁の生物学的作用について検索を行なったところ、²⁹⁾³⁰⁾³¹⁾肝癌生体の胆汁の中にも明らかに肝カタラーゼ活性低下作用をもつ物質の存在を見いだした。この研究の目的は更に進んで²⁹⁾³⁰⁾³¹⁾肝癌生体における肝カタラーゼの低下と関連し貧血の成立機序を追求するため、²⁹⁾³⁰⁾³¹⁾肝癌生体胆汁の家兎末梢赤血球数、血色素量、血球容積、尿中コプロポルフィリンに及ぼす影響、並

びにマウス赤血球数、血色素量、血球容積、肝 δ -ALA dehydrase 活性、肝カタラーゼ活性、肝ノン・ヘミン鉄量、及びラッテ血清鉄に及ぼす影響について研究を行なったものである。

第 2 章 癌患者胆汁抽出物による家兎末梢赤血球数、 血色素量、血球容積、尿中コプロポルフィリン の変化

第 1 節 実験材料並びに実験方法

第 1 項 実験材料

1) 実験動物

雑系の家兎で体重 2~3 kg のものを、一定の飼料にて私の研究室で一週間以上飼育してから用いた。雌雄の別はないが、妊娠したものは含まれていない。

2) 胆汁抽出物

癌患者、主として胃癌患者、及び非癌患者(胃・十二指腸潰瘍、イレウス、腸管癒着症等で胆石症等胆道系疾患は含まれていない)の外科的手術時に直接胆嚢穿刺により胆汁を無菌的に採取し、胆汁 10 ml を単位として、これに等量のメタノールを加え、2600 回転にて 10 分間遠沈し、この沈澱物を 3~5 ml の滅菌蒸留水に溶かし、その上清を一羽の家兎背部皮下に注射した。又その上清を 100°C、15 分間加熱後冷却してから同様に家兎に注射した。対照群には滅菌生理的食塩水 3 ml を背部皮下に注射した。胆汁は pH 6.5~7.5 であり、Drigalski 変法 B T B 培地と heart infusion 寒天培地を用いた細菌検査で陰性のものを使用した。

第 2 項 実験方法

前記胆汁抽出物を正常家兎に注射し、注射前及注射後、2, 4, 6, 8, 24, 48 時間にその耳静脈より、Thoma - Zeiss 型赤血球用メランジュールを用いて採血し、Thoma 血球計算盤を用いて赤血球数を算定し、注射前及び注射後 4, 10 時間の血色素量、血球容積を、血色素量はオキシヘモグロビン法³²⁾にて測定、血球容積は Wintrobe 法³³⁾にてヘマトクリットを測定した。又尿は注射後家兎の四肢を板に縛って固定し、ネラトン氏カテーテル No. 3, 4 を膀胱内に挿入し尿を

排除し、その後の12時間尿を蓄尿した。尿中コプロポルフィリン排泄量は Schwartz³⁴⁾等の蛍光法により測定した。即ち、あらかじめ5gの炭酸ソーダを入れた壺に集めた12時間尿より5mlをとり、氷酢酸—飽和酢酸ソーダ(4:1)混液5mlおよび水20mlを加え、酢酸エチル100mlで抽出する。酢酸エチル層を20mlの1%酢酸ソーダで2回、0.005%ヨード液で1回洗った後1.5N塩酸5mlで抽出する。抽出液が紫外線照射でもはや蛍光を呈さなくなるまで抽出を繰り返す。この抽出液の蛍光の強さをコプロポルフィリンを標準液として Aminco Bowman spectro photofluorometer (名大環研石原教授の御厚意による)を用いて、一次フィルターには紫外線通過フィルター(399~400m μ 透過)、二次フィルターには赤色の蛍光フィルター(600m μ 以下吸収)を用いて測定した。

次に家兎の脾臓を剔出し、脾剔後1週間、3週間後に癌患者の加熱を行っていない胆汁抽出物を注射し、注射前及び注射後4時間、10時間の末梢赤血球数、血色素量、血球容積を測定した。

第2節 実験成績

第1項 赤血球数

加熱しない胆汁抽出物を注射した場合の赤血球数の変動は、表1, 2, 3, 図1, 2, 3に見る如く、癌患者胆汁注射群では、注射後4時間まで例外なく規則正しく漸減し8時間後もなお低値を示していた。即ち注射後2時間で平均8.5%, 4時間で平均13.5%, 6時間で平均10.5%, 8時間で平均8.5%の減少が見られた。非癌胆汁注射群では増減が一定せず各時間共 $\pm 4\%$ 以下の変化しか見られなかった。担癌胆汁注射群でも24時間、48時間後には2%以下の変化しか見られなかった。対照群(食塩水注射群)では殆んど変動がない。

胆汁抽出物を100 $^{\circ}$ C、15分間加熱後では、表4, 5, 図4, 5, に見る如く、赤血球数は癌患者胆汁注射群、非癌患者胆汁注射群共に測定誤差範囲と考えられる動揺を示し各時間共 $\pm 2.5\%$ 以下の変化しか見られなかった。

家兎の脾臓を剔出後1週間における加熱を行なわなかった癌患者胆汁抽出物注射による赤血球数の変化は表6, 図6に見る如く注射後4時間、10時間で平均+1.6%, +1.2%の変動を見た。脾臓剔出後3週間における加熱を行なわなかった癌患者胆汁抽出物注射による赤血球数の変化は表7,

図7に見る如く、注射後4時間、10時間で平均-3.6%、-0.1%の変動を見た。(表1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 図1, 2, 3, 4, 5, 6, 7)

第2項 血色素量

対照群(食塩水注射群)においては表8, 図8に見る如く、注射後4時間、10時間で平均4.5%、6.2%の減少が見られ、加熱を行なっていない癌患者胆汁抽出物による変化は表9, 図9に見る如く、注射後4時間、10時間で平均-0.2%、-3.2%の変動が見られた。脾剝を行なった場合は1週間後で、表6, 図10に見る如く、注射後4時間、10時間で平均-2.8%、-4.4%の変動を見た。又脾剝後3週間後では、表7, 図11に見る如く、注射後4時間、10時間で平均-0.3%、-5.4%の変動を見た。(表8, 9, 図8, 9, 10, 11)

第3項 血球容積

対照群(食塩水注射群)においては表8, 図12に見る如く、注射後4時間、10時間で4.5%、6.5%の減少が見られ、加熱を行なっていない癌患者胆汁抽出物による変化は表9, 図13に見る如く、注射後4時間、10時間でそれぞれ平均+1.7%、-3.0%であって有意の変化とはいえない。脾剝を行なった場合は1週間後に表6, 図14に見る如く注射後4時間、10時間で平均-2.6%、-3.8%、脾剝後3週間後では表7, 図15に見る如く、注射後4時間、10時間で平均-0.3%、-1.7%の変動で有意の変化とはいえない。(図12, 13, 14, 15)

第4項 尿中コプロポルフィリン排泄量

加熱を行なっていない癌患者胆汁注射群では注射後4時間で赤血球数が平均12.3%減少し、注射後12時間で回復するが、それと共に注射後12時間尿中コプロポルフィリン排泄量は平均値30.2 μ gと対照群(食塩水注射群)に比して160.3%の増加を見た。加熱を行なっていない非癌患者胆汁注射群では赤血球数の減少は僅か平均2.9%であり、又尿中コプロポルフィリン排泄量は平均値14.9 μ gと27.6%の増加を見たに過ぎない。(表10, 11, 12, 図16参照)

第1表 胆汁抽出物注射後の家兎末梢赤血球数

(1) 対照群（食塩水注射群）

No.	赤血球数 × 10 ⁴						
	注射前	注射后 2時間	注射后 4時間	注射后 6時間	注射后 8時間	注射后 24時間	注射后 48時間
1	523	494 (-5.5%)	514 (-1.7%)	520 (-0.5%)	526 (+0.6%)	536 (+2.3%)	531 (+1.6%)
2	562	560 (-0.4%)	569 (+1.2%)	559 (-0.5%)	568 (+1.1%)	572 (+1.8%)	576 (+2.5%)
3	481	504 (+4.9%)	493 (+2.5%)	488 (+1.4%)	492 (+2.3%)	468 (-2.7%)	478 (-0.6%)
4	560	528 (+5.7%)	545 (-2.7%)	575 (+2.7%)	565 (+0.9%)	556 (-0.7%)	551 (-1.6%)
5	587	594 (+1.1%)	600 (+2.2%)	588 (0%)	577 (-1.7%)	594 (+1.1%)	601 (+2.4%)
6	639	648 (+1.4%)	636 (-0.5%)	651 (+1.9%)	628 (-1.7%)	653 (+2.2%)	644 (+0.8%)
7	492	500 (+1.6%)	490 (-0.4%)	502 (+2.1%)	498 (+1.3%)	488 (-0.8%)	481 (-2.2%)
8	642	640 (-0.3%)	660 (+2.8%)	649 (+1.1%)	658 (+2.5%)	638 (-0.6%)	661 (+3.0%)
9	599	621 (+3.7%)	612 (+2.2%)	622 (+3.8%)	630 (+5.2%)	592 (-1.2%)	596 (-0.5%)
10	581	564 (-2.9%)	590 (+1.5%)	589 (+1.4%)	575 (-1.0%)	592 (+1.9%)	571 (-1.7%)
平均 ±標準 誤差	567 ±33	565 ±37 (-0.2%)	571 ±35 (+0.8%)	574 ±37 (+1.4%)	575 ±31 (+1.4%)	569 ±35 (+0.4%)	569 ±37 (+0.4%)

第2表 胆汁抽出物注射後の家兎末梢赤血球数

(2) 非癌胆汁群(非加熱)

No	疾患名	年齢	性	赤血球数 × 10 ⁴						
				注射前	注射后 2時間	注射后 4時間	注射后 6時間	注射后 8時間	注射后 24時間	注射后 48時間
1	胃潰瘍	41	♂	543	587 (+8.1%)	546 (+0.6%)	557 (+2.6%)	539 (-0.8%)	540 (-0.6%)	524 (-3.5%)
2	十二指腸潰瘍	35	♀	561	596 (+6.2%)	568 (+1.2%)	581 (+3.6%)	576 (+2.6%)	553 (-1.4%)	543 (-3.2%)
3	胃潰瘍	25	♂	487	495 (+1.6%)	453 (-7.0%)	476 (-2.3%)	481 (-1.2%)	475 (-2.5%)	485 (-0.4%)
4	イレウス	50	♂	628	654 (+4.2%)	583 (-7.2%)	629 (+0.1%)	654 (+4.2%)	642 (+2.3%)	637 (+1.4%)
5	イレウス	50	♂	495	517 (+4.4%)	476 (-3.8%)	523 (+5.7%)	522 (+5.5%)	515 (+4.0%)	511 (+3.2%)
6	腸管癒着	30	♂	595	627 (+5.4%)	570 (-4.2%)	614 (+3.2%)	603 (+1.4%)	587 (-1.3%)	585 (-1.7%)
7	腸管癒着	31	♂	528	526 (-0.4%)	528 (0%)	535 (+1.3%)	510 (-3.4%)	542 (+2.7%)	506 (-4.2%)
8	十二指腸潰瘍	26	♂	559	607 (+8.6%)	552 (-1.3%)	582 (+4.1%)	581 (+3.9%)	580 (+3.8%)	574 (+2.6%)
9	腸管癒着	35	♀	603	593 (-1.6%)	582 (-3.5%)	608 (+0.9%)	617 (+2.3%)	612 (+1.5%)	586 (-2.9%)
10	十二指腸潰瘍	42	♂	538	530 (-1.5%)	536 (-0.4%)	571 (+5.1%)	564 (+4.8%)	533 (-0.9%)	541 (+0.6%)
平均 ±標準 誤差				555 ±27	573 ±32 (+3.5%)	539 ±21 (-2.5%)	568 ±28 (+2.5%)	565 ±32 (+1.4%)	558 ±29 (+0.8%)	549 ±27 (-1.1%)

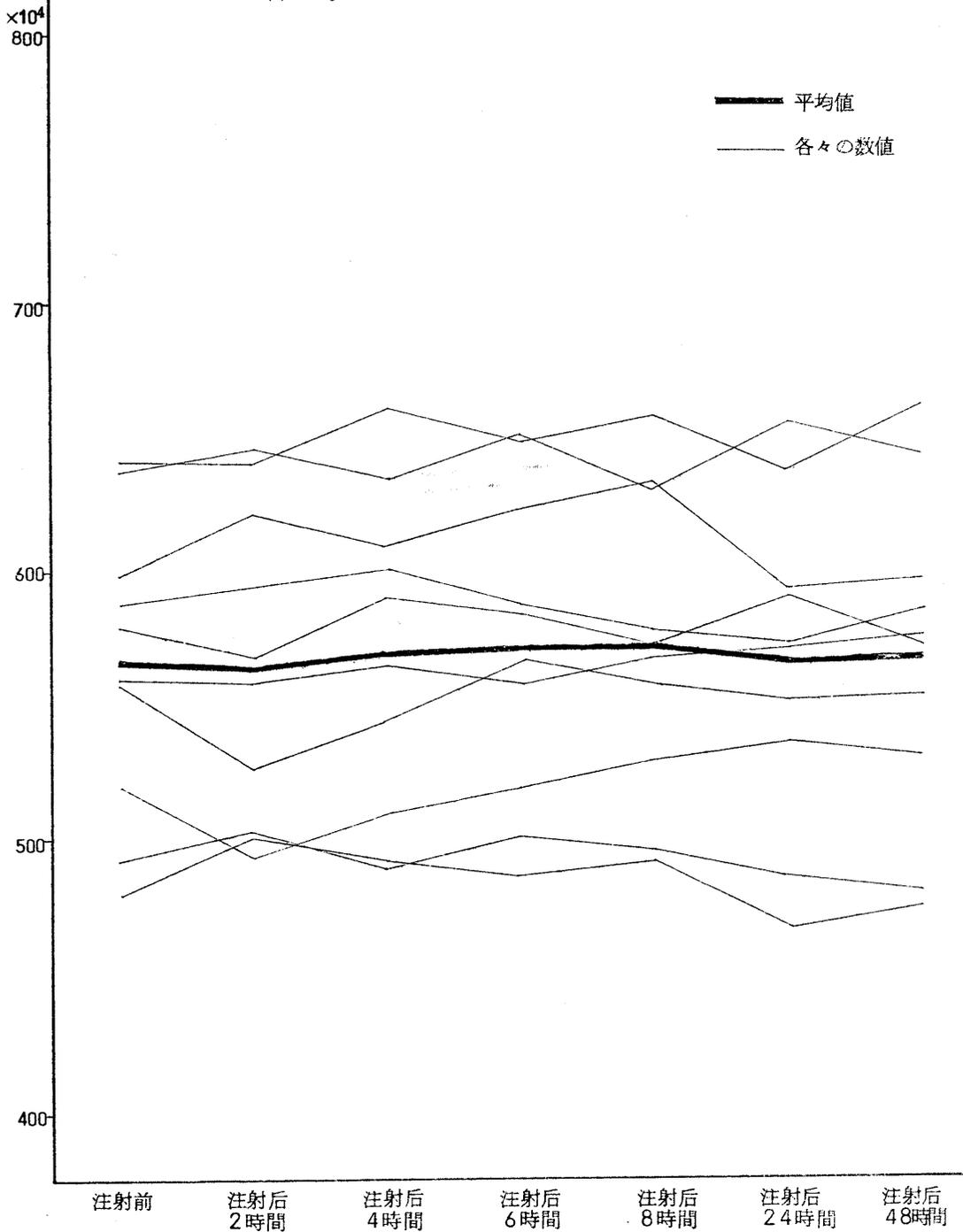
第3表 胆汁抽出物注射后の家兔末梢赤血球数

(3) 担癌胆汁群(非加熱)

No.	疾患名	年齢	性	赤血球数 × 10 ⁴						
				注射前	注射后 2時間	注射后 4時間	注射后 6時間	注射后 8時間	注射后 24時間	注射后 48時間
1	胃癌	44	♂	556	486 (-12.6%)	457 (-17.8%)	492 (-11.6%)	495 (-10.9%)	542 (-2.6%)	549 (-1.2%)
2	胃癌	46	♀	475	468 (-1.5%)	418 (-11.9%)	429 (-9.6%)	443 (-6.8%)	490 (+3.1%)	482 (+1.4%)
3	胃癌	50	♂	600	568 (-5.3%)	512 (-14.6%)	527 (-12.1%)	532 (-11.4%)	589 (-1.8%)	616 (+2.6%)
4	胃癌	46	♂	541	485 (-10.4%)	472 (-12.7%)	484 (-10.5%)	493 (-8.9%)	555 (+2.6%)	545 (+0.7%)
5	胃癌	48	♀	635	582 (-8.4%)	523 (-17.7%)	556 (-12.4%)	578 (-9.0%)	620 (-2.3%)	625 (-1.5%)
6	胃癌	64	♂	504	464 (-7.9%)	461 (-8.6%)	460 (-8.8%)	460 (-8.8%)	523 (+3.7%)	492 (-2.3%)
7	胃癌	72	♀	589	522 (-11.3%)	469 (-20.4%)	515 (-12.5%)	534 (-9.3%)	609 (+3.4%)	603 (+2.3%)
8	胃癌	38	♂	619	561 (-9.3%)	552 (-10.8%)	561 (-9.3%)	574 (-7.3%)	634 (+2.4%)	610 (-1.4%)
9	胃癌	35	♀	528	486 (-8.0%)	485 (-8.2%)	489 (-7.4%)	499 (-5.4%)	537 (+1.7%)	518 (-1.9%)
10	胃癌	56	♂	590	528 (-10.5%)	517 (-12.3%)	524 (-11.2%)	548 (-7.2%)	601 (+1.9%)	588 (-0.3%)
平均 ±標準 誤差				564 ±31	515 ±26 (-8.5%)	487 ±23 (-13.5%)	504 ±25 (-10.5%)	516 ±27 (-8.5%)	570 ±28 (+1.2%)	563 ±32 (-0.2%)

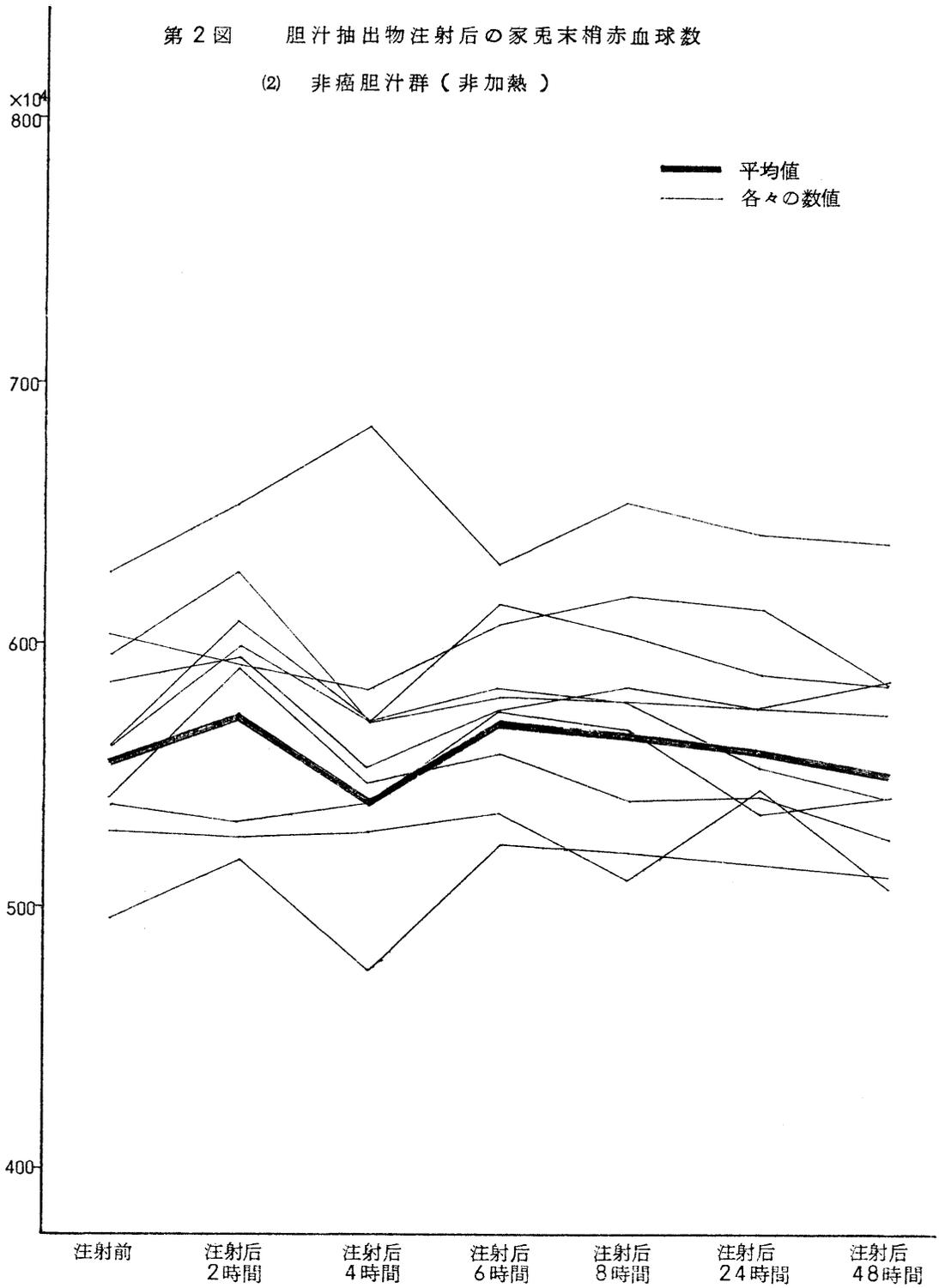
第1図 胆汁抽出物注射後の家兔末梢赤血球数

(1) 対照群 (食塩水注射群)



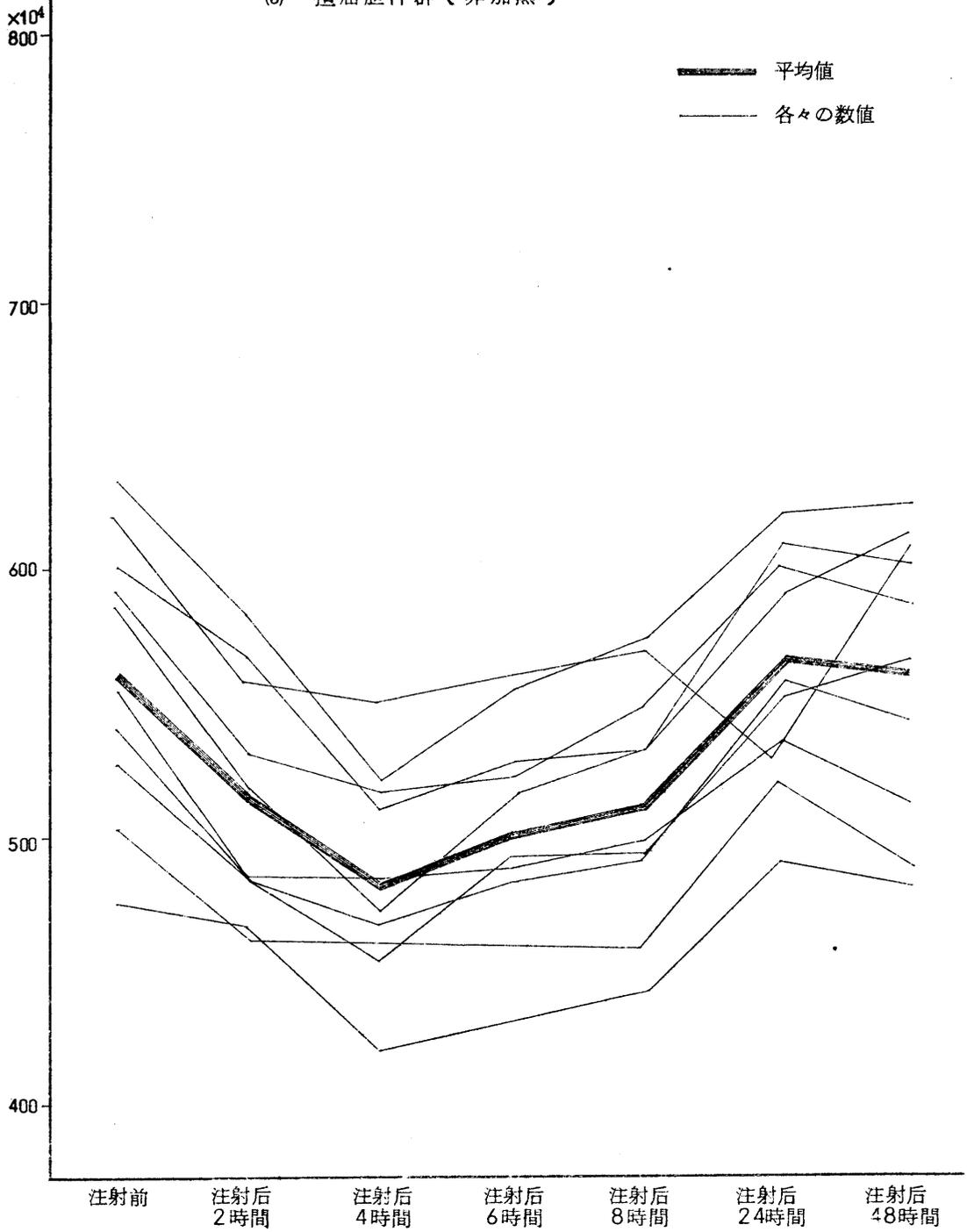
第2図 胆汁抽出物注射后の家兔末梢赤血球数

(2) 非癌胆汁群 (非加熱)



第3図 胆汁抽出物注射後の家兎末梢赤血球数

(3) 担癌胆汁群(非加熱)



第4表 胆汁抽出物注射後の家兎末梢赤血球数

(1) 非癌胆汁群(加熱)

No.	疾患名	年齢	性	赤血球数 × 10 ⁴						
				注射前	注射后 2時間	注射后 4時間	注射后 6時間	注射后 8時間	注射后 24時間	注射后 48時間
1	イレウス	35	♀	562	573 (+2.0%)	544 (-3.2%)	576 (+2.5%)	551 (-1.9%)	540 (-3.9%)	553 (-1.6%)
2	イレウス	35	♀	615	621 (+1.0%)	606 (-1.4%)	600 (-2.4%)	612 (+0.5%)	611 (-0.6%)	602 (-2.1%)
3	肝硬変	54	♂	492	483 (-1.4%)	475 (-3.0%)	478 (-2.4%)	508 (+3.7%)	501 (+2.3%)	488 (-0.4%)
4	胃潰瘍	46	♀	564	576 (+2.1%)	570 (+1.1%)	571 (+1.3%)	583 (+3.3%)	577 (+2.3%)	560 (-0.7%)
5	胃潰瘍	46	♀	621	645 (+3.9%)	639 (+2.9%)	602 (-3.1%)	598 (-3.7%)	629 (+1.3%)	652 (+5.0%)
6	十二指腸潰瘍	21	♂	519	536 (+3.3%)	500 (-3.6%)	506 (-2.6%)	510 (-1.7%)	527 (+1.6%)	533 (+2.7%)
7	十二指腸潰瘍	21	♂	549	561 (+2.2%)	540 (-1.6%)	556 (+1.3%)	546 (-0.6%)	539 (-1.8%)	534 (-2.7%)
8	腸管癒着	38	♀	546	520 (-4.7%)	552 (+1.1%)	542 (-0.7%)	538 (-1.5%)	558 (+2.2%)	564 (+3.3%)
9	十二指腸潰瘍	30	♂	617	622 (+1.3%)	625 (+1.3%)	615 (-0.3%)	603 (-2.3%)	640 (+3.8%)	628 (+1.8%)
10	胃潰瘍	42	♂	586	583 (-0.5%)	593 (+1.2%)	581 (-0.8%)	574 (-2.0%)	569 (-2.9%)	510 (-4.2%)
平均 ±標準 誤差				567 ±29	572 ±30 (+0.9%)	564 ±29 (-0.5%)	553 ±29 (-2.5%)	562 ±22 (-0.2%)	569 ±27 (+0.4%)	562 ±31 (-0.2%)

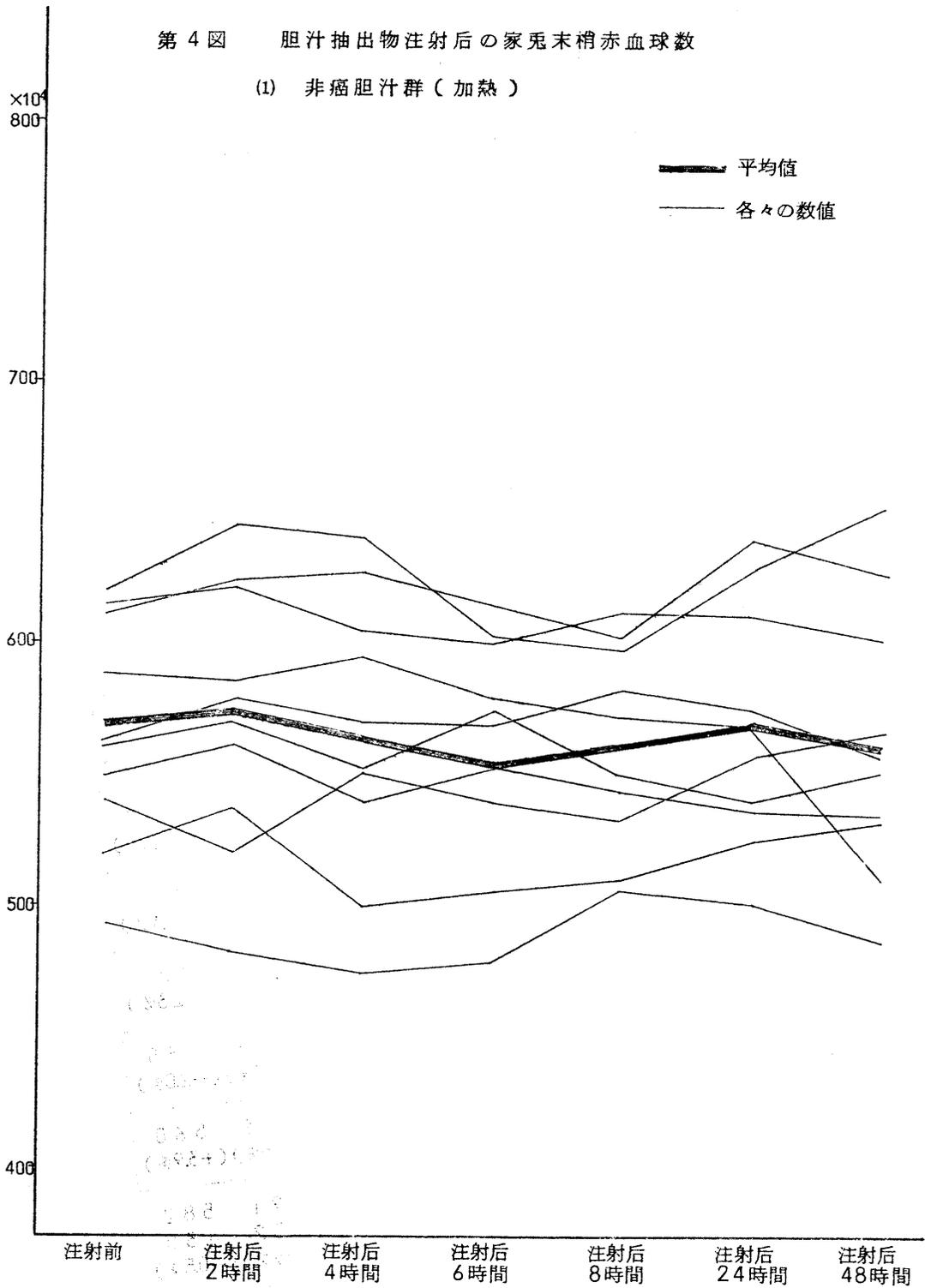
第5表 胆汁抽出物注射後の家兎末梢赤血球数

(2) 担癌胆汁群(加熱)

No	疾患名	年齢	性	赤血球数 × 10 ⁴						
				注射前	注射后 2時間	注射后 4時間	注射后 6時間	注射后 8時間	注射后 24時間	注射后 48時間
1	胃癌	46	♂	568	554 (-2.5%)	574 (+1.1%)	559 (-1.6%)	576 (+1.4%)	560 (-1.4%)	581 (+2.3%)
2	結腸癌	41	♂	619	632 (+2.1%)	627 (+1.3%)	609 (-1.6%)	614 (-0.8%)	638 (+3.1%)	643 (+3.9%)
3	胃癌	58	♀	504	509 (+1.0%)	490 (-2.8%)	501 (-0.6%)	496 (-1.6%)	510 (+1.2%)	506 (+0.4%)
4	胃癌	56	♂	627	625 (-0.3%)	613 (-2.2%)	618 (-1.4%)	620 (-1.1%)	640 (+2.1%)	637 (+1.6%)
5	胃癌	42	♀	590	577 (-2.2%)	572 (-3.0%)	581 (-1.5%)	607 (+2.9%)	571 (-3.2%)	602 (+2.0%)
6	胃癌	38	♂	524	510 (-2.6%)	515 (-1.7%)	546 (+4.2%)	531 (+1.4%)	525 (+0.2%)	516 (-1.5%)
7	胃癌	49	♀	625	613 (-1.9%)	615 (-1.6%)	630 (+0.8%)	633 (+1.3%)	628 (+0.5%)	618 (-1.1%)
8	胃癌	56	♂	612	602 (-1.6%)	593 (-3.1%)	599 (-2.1%)	600 (-1.9%)	631 (+3.1%)	626 (+2.3%)
9	胃癌	71	♂	648	659 (+1.7%)	640 (-1.2%)	646 (-0.3%)	661 (+2.0%)	657 (+1.4%)	635 (-2.0%)
10	胃癌	58	♂	539	527 (-2.2%)	548 (+1.7%)	543 (+0.8%)	533 (-1.1%)	546 (+1.3%)	560 (+3.9%)
平均 ±標準 誤差				586 ±29	581 ±32 (-0.8%)	579 ±29 (-1.2%)	583 ±27 (-0.4%)	597 ±30 (+2.0%)	591 ±32 (+0.9%)	582 ±30 (-0.5%)

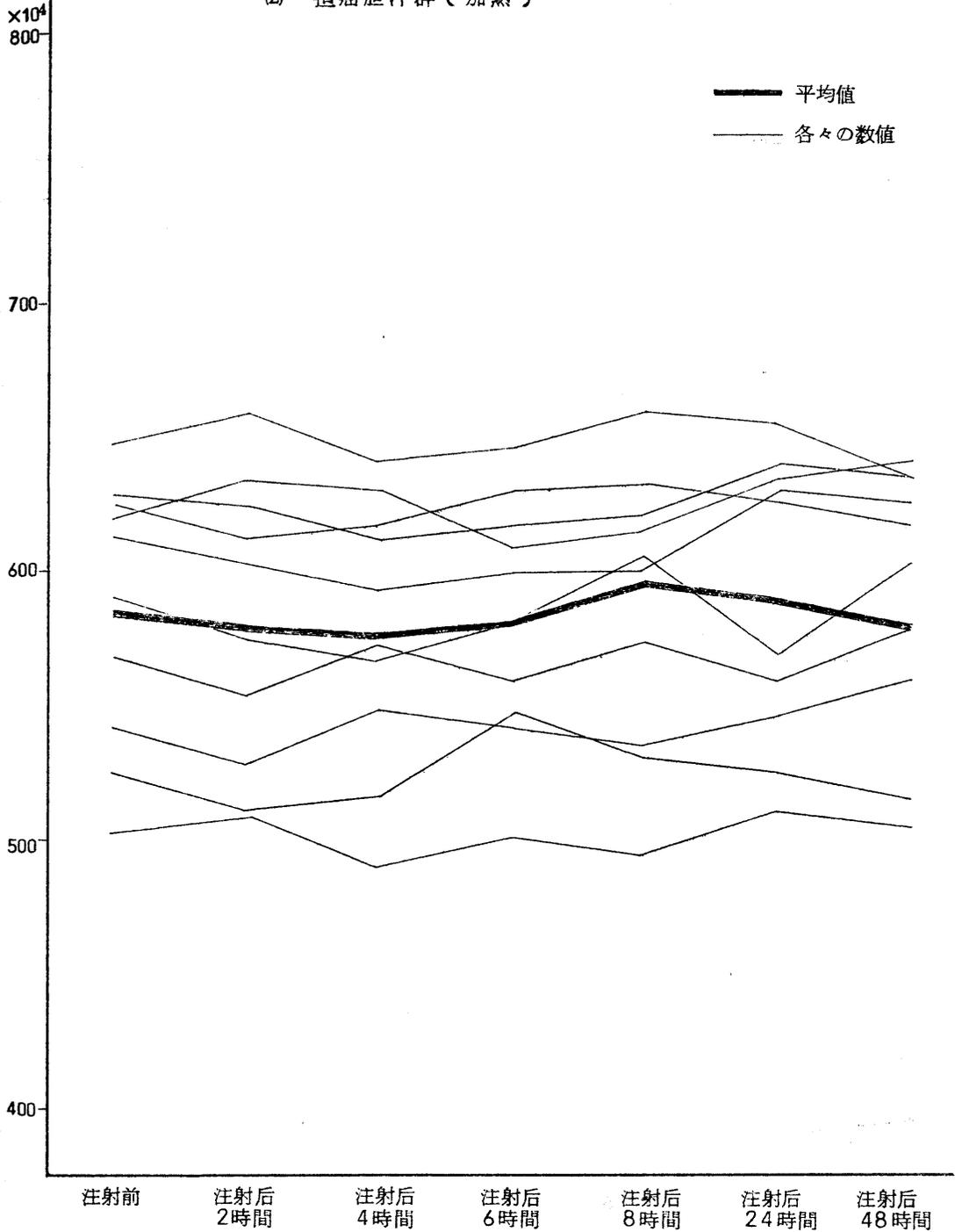
第4図 胆汁抽出物注射後の家兎末梢赤血球数

(1) 非癌胆汁群(加熱)



第5図 胆汁抽出物注射後の家兔末梢赤血球数

(2) 担癌胆汁群(加熱)

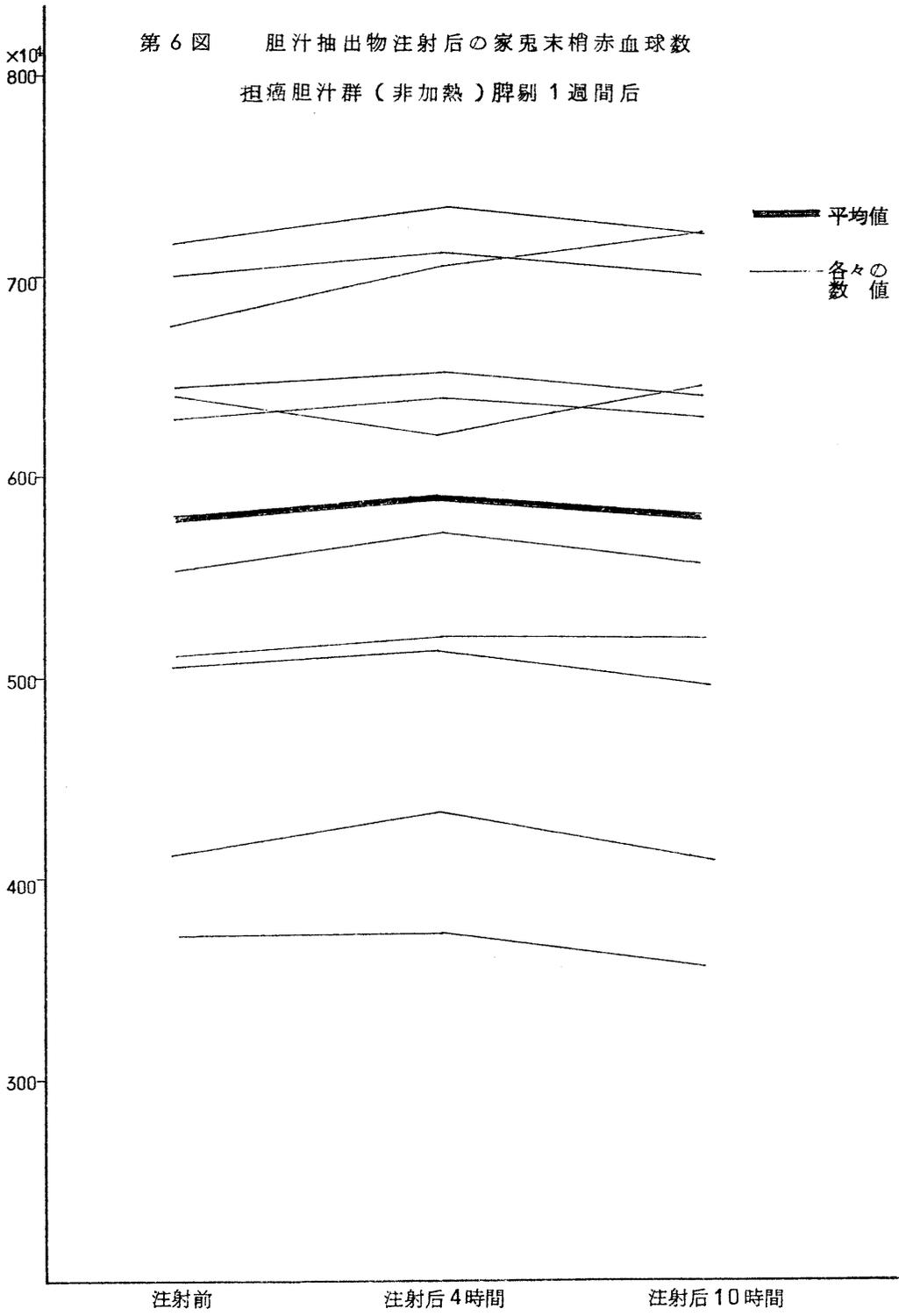


第 6 表 胆汁抽出物注射後の家兎末梢赤血球数、血球容積、血色素量

担癌胆汁群（非加熱）脾剝 1 週間後

No.	疾患名	年齢	性	注 射 前			注 射 后 4 時 間			注 射 后 1 0 時 間		
				赤血球 ×10 ⁴	Ht %	Hb g%	赤血球 ×10 ⁴ (%)	Ht % (%)	Hb g% (%)	赤血球 ×10 ⁴ (%)	Ht % (%)	Hb g% (%)
1	胃 癌	48	♀	717	38.0	11.45	734 (+2.4)	37.0 (-2.6)	10.90 (-4.8)	719 (0)	36.0 (-5.3)	10.65 (-7.0)
2	胃 癌	48	♀	628	33.0	10.65	637 (+1.4)	34.5 (+4.5)	10.10 (-5.2)	630 (+0.3)	35.0 (+6.1)	10.10 (-5.2)
3	胃 癌	54	♂	700	38.0	11.15	710 (+1.4)	40.0 (+5.3)	12.00 (+7.6)	700 (0)	38.5 (+1.3)	10.55 (-5.4)
4	胃 癌	58	♀	643	37.5	10.55	619 (-3.7)	36.0 (-4.0)	10.40 (-1.4)	648 (+0.8)	34.0 (-9.3)	9.80 (-7.1)
5	胃 癌	64	♂	675	38.0	10.90	707 (+4.7)	37.5 (-1.3)	10.90 (0)	720 (+6.7)	36.0 (-5.3)	10.90 (0)
6	胃 癌	42	♂	643	46.0	14.15	653 (+1.6)	44.0 (-4.3)	13.70 (-3.2)	643 (0)	42.5 (-7.6)	13.50 (-4.6)
7	胃 癌	54	♂	412	35.0	11.10	436 (+4.4)	33.0 (-5.7)	10.40 (-6.3)	413 (+0.2)	33.0 (-5.7)	10.00 (-9.9)
8	胃 癌	51	♀	374	30.0	8.85	369 (-1.3)	29.0 (-3.3)	9.00 (+1.7)	357 (-4.5)	26.5 (-8.6)	9.00 (+1.7)
9	胃 癌	38	♂	556	38.5	11.75	573 (+3.1)	36.0 (-6.5)	11.30 (-3.8)	556 (0)	38.0 (-1.3)	11.20 (-4.7)
10	胃 癌	38	♂	510	38.0	11.75	520 (-2.0)	35.0 (-7.9)	10.65 (-9.4)	523 (+2.5)	37.0 (-2.6)	11.10 (-5.5)
11	胃 癌	45	♂	504	39.5	12.15	514 (+2.0)		11.45 (-5.8)	497 (-1.4)	38.0 (-3.8)	12.05 (-0.8)
平 均 ±標準 誤 差				578 ±68	37.4 ±2.5	11.31 ±0.83	588 ±69 (+1.6)	36.2 ±2.6 (-2.6)	10.98 ±0.70 (-2.8)	582 ±72 (+1.2)	35.9 ±2.2 (-3.8)	10.80 ±0.71 (-4.4)

第 6 図 胆汁抽出物注射後の家兔末梢赤血球数
 担癌胆汁群（非加熱）脾剝 1 週間後



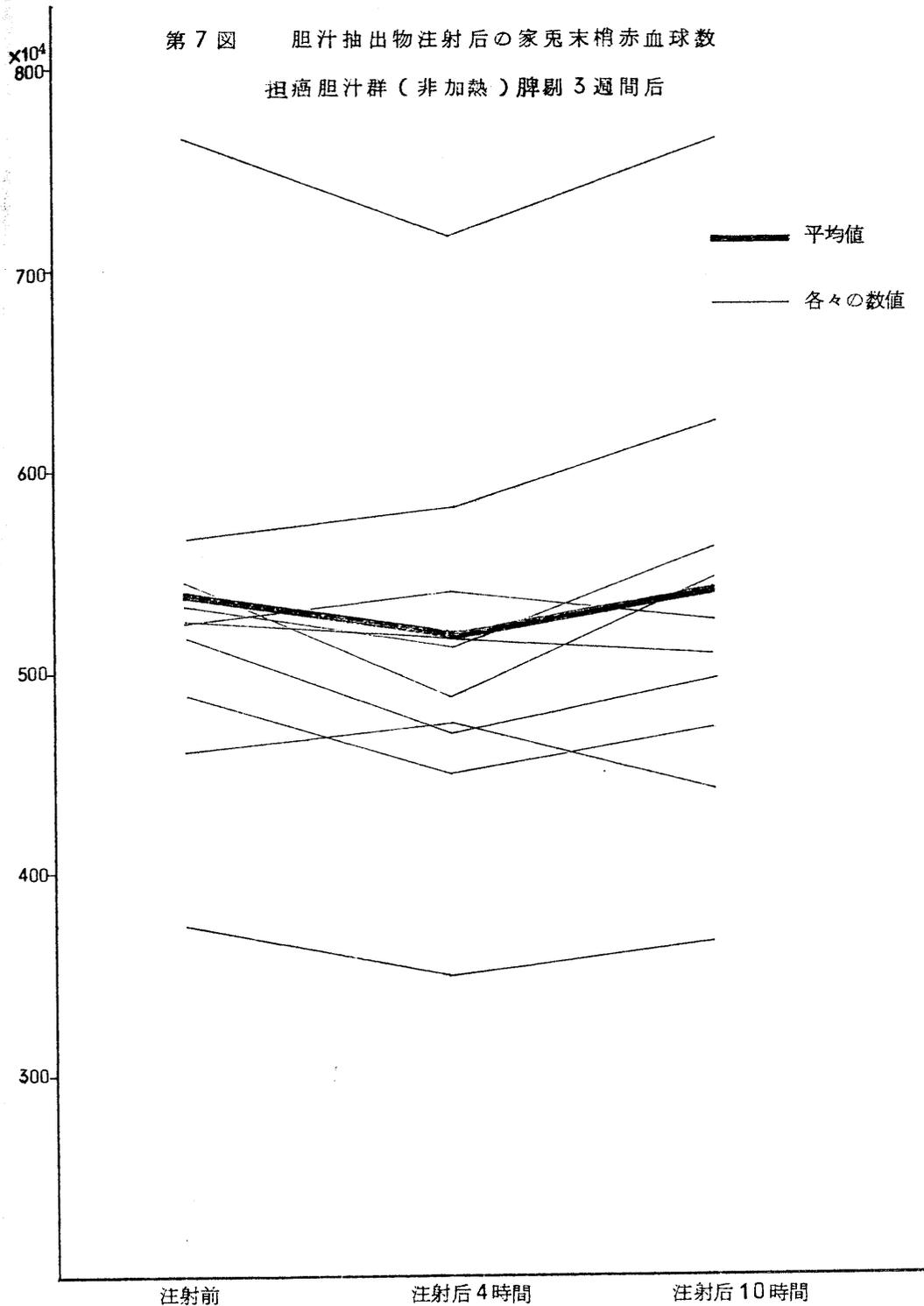
第7表 胆汁抽出物注射後の家兎末梢赤血球数、血球容積、血色素量

担癌胆汁群（非加熱）脾剝3週間後

No.	疾患名	年齢	性	注 射 前			注 射 后 4 時 間			注 射 后 1 0 時 間		
				赤血球 ×10 ⁴	Ht %	Hb g%	赤血球 ×10 ⁴ (%)	Ht % (%)	Hb g% (%)	赤血球 ×10 ⁴ (%)	Ht % (%)	Hb g% (%)
1	胃 癌	42	♂	524	40.0	11.45	541 (+ 3.2)	40.0 (0)	11.15 (-2.6)	524 (0)	36.0 (-10.0)	11.00 (- 3.9)
2	胃 癌	56	♂	540	38.0	11.25	518 (- 4.1)	41.0 (+7.9)	11.05 (-1.8)	563 (+ 4.3)	40.0 (+ 5.3)	11.20 (- 0.4)
3	胃 癌	36	♂	566	41.0	12.40	585 (+ 3.4)	43.0 (+4.9)	12.75 (+2.8)	625 (+10.4)	40.0 (- 2.4)	11.40 (- 8.1)
4	胃 癌	57	♂	476	34.0	10.10	443 (- 6.9)	34.0 (0)	10.50 (+4.0)	465 (- 2.3)	33.0 (- 2.9)	9.25 (- 8.4)
5	胃 癌	46	♀	536	33.5	10.40	522 (- 2.6)	35.0 (+4.5)	10.80 (+3.8)	508 (- 5.2)		10.10 (- 2.9)
6	クルケン ヘルグ 腫瘍	45	♀	817	46.5	14.30	784 (- 4.0)		13.65 (-4.5)	823 (+ 0.7)	45.0 (- 2.2)	13.65 (- 4.5)
7	胃 癌	65	♂	485	30.5	9.20	443 (- 8.7)	30.0 (-1.6)	8.70 (-5.4)	472 (- 2.7)	30.0 (- 1.6)	8.10 (-12.0)
8	胃 癌	55	♂	464	27.0	8.40	477 (+ 2.8)	29.0 (+7.4)	8.45 (+0.6)	442 (- 4.7)	27.0 (0)	8.10 (- 3.6)
9	胃 癌	59	♀	518	37.0	11.16	470 (- 9.3)	36.0 (-2.7)	10.90 (-2.3)	496 (- 4.2)	36.0 (- 2.7)	10.10 (- 9.5)
10	胃 癌	66	♂	542	35.0	11.16	487 (-10.1)	37.0 (+5.7)	11.43 (+2.4)	554 (+ 2.2)	33.0 (- 5.7)	11.10 (- 0.5)
平 均 ±標準 誤 差				547 ±59	36.2 +3.5	10.98 ±1.00	527 ±60 (- 3.6)	36.1 ±3.0 (-0.3)	10.94 ±0.94 (-0.3)	547 ±67 (- 0.1)	35.6 ±3.2 (- 1.7)	10.40 ±1.00 (- 5.4)

第7図 胆汁抽出物注射後の家兔末梢赤血球数

担癌胆汁群（非加熱）脾剔3週間後



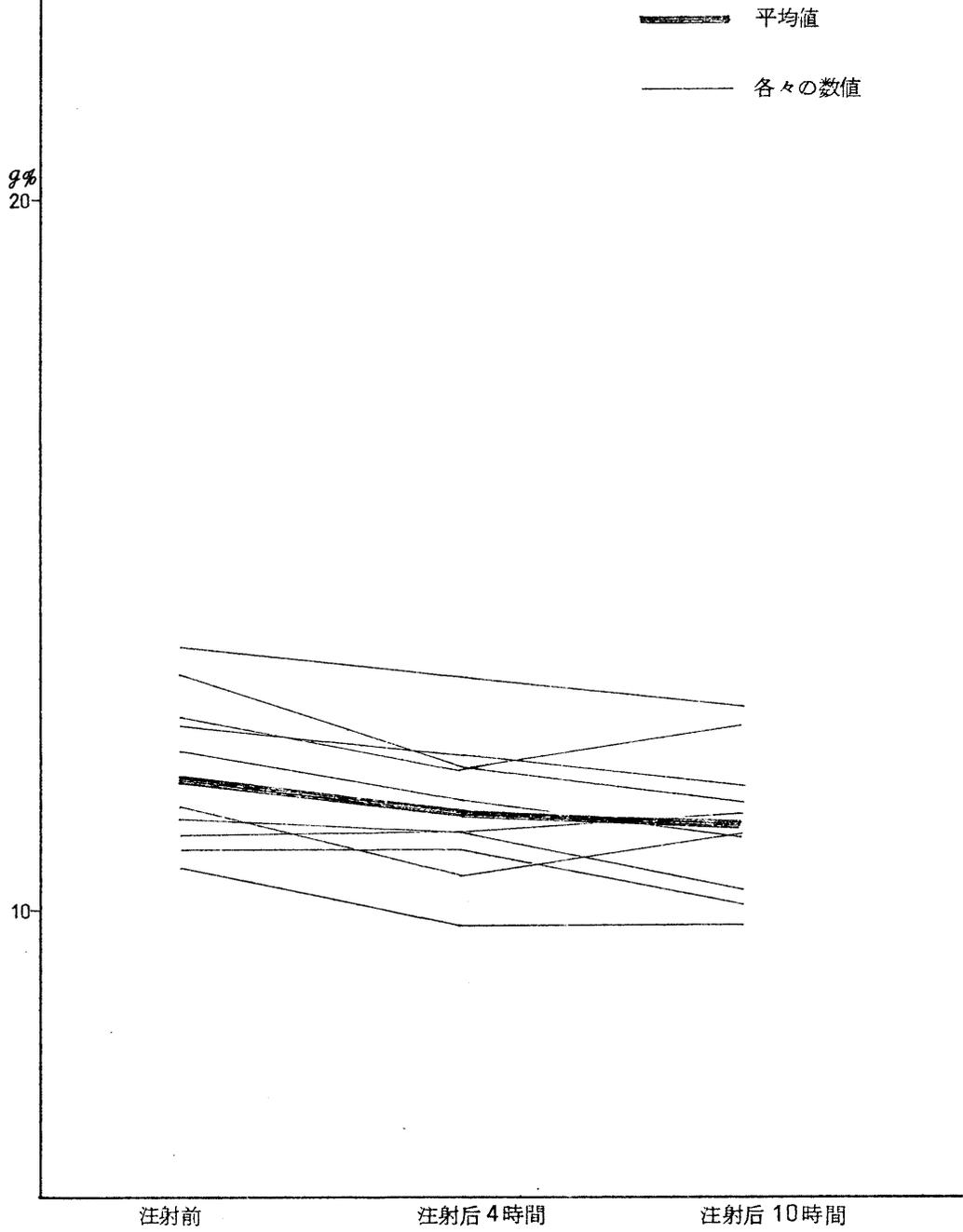
第 8 表 胆汁抽出物注射後の家兎末梢赤血球数、血球容積、血色素量

対照群（食塩水注射群）

No.	注 射 前			注 射 后 4 時 間			注 射 后 1 0 時 間		
	赤血球 ×10 ⁴	Ht %	Hb g%	赤血球 ×10 ⁴ (%)	Ht % (%)	Hb g% (%)	赤血球 ×10 ⁴ (%)	Ht % (%)	Hb g% (%)
1	765	41.0	11.30	724 (-5.4)		11.05 (-2.2)	691 (-9.7)	38.0 (- 7.3)	11.30 (0)
2	613	37.0	10.65	584 (-4.7)	36.0 (-2.7)	9.80 (-8.0)	563 (-7.7)	36.0 (- 2.7)	9.80 (-8.0)
3	694	40.0	12.65	666 (-4.0)	39.0 (-5.5)	12.00 (-5.1)	719 (+3.6)	38.0 (- 5.0)	11.50 (-9.0)
4	713	41.5	12.55	689 (-2.1)	39.0 (-6.0)	12.25 (-2.4)	672 (-5.7)	37.0 (-10.8)	11.75 (-6.4)
5	717	43.0	13.25	734 (+2.4)	41.0 (-4.7)	12.00 (-9.4)	735 (+2.5)	41.0 (- 4.7)	12.60 (-4.9)
6	602	45.0	13.70	640 (+6.3)	43.1 (-5.3)	13.30 (-2.9)	606 (+0.7)	42.0 (- 7.7)	12.87 (-6.1)
7	597	34.5	11.10	559 (-6.4)	34.8 (+0.9)	11.10 (0)	596 (-0.2)	30.5 (-11.6)	10.25 (-7.7)
8	529	39.0	12.25	526 (-1.7)	37.0 (-5.0)	11.45 (-6.5)	545 (+3.0)	38.0 (- 2.6)	11.10 (-9.4)
9	549	38.0	11.45	543 (-1.1)	35.0 (-7.9)	10.50 (-8.3)	515 (-7.2)	37.0 (- 2.6)	11.10 (-3.1)
10	513	38.0	10.90	499 (-2.7)	36.0 (-5.3)	10.90 (0)	524 (+2.1)	34.0 (-10.5)	10.10 (-7.3)
平均 ±標準 誤差	629 ±59	39.7 ±1.8	11.98 ±0.63	619 ±33 (-1.9)	37.8 ±2.4 (-4.5)	11.44 ±0.56 (-4.5)	617 ±47 (-1.8)	37.2 ±1.5 (- 6.5)	11.24 ±0.58 (-6.2)

第8図 胆汁抽出物注射後の家兎血色素量

対照群（食塩水注射群）

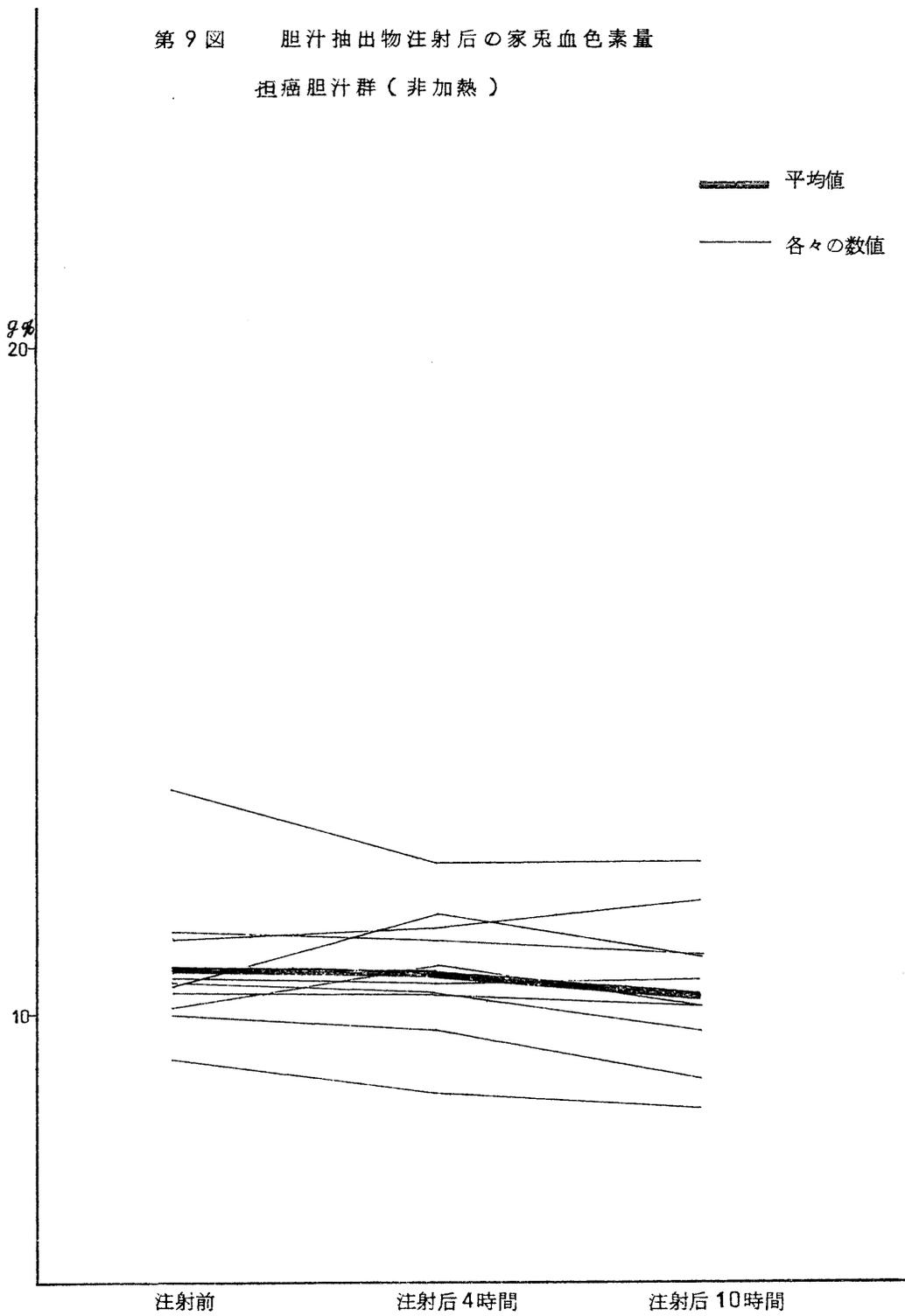


第9表 胆汁抽出物注射後の家兎末梢赤血球数、血球容積、血色素量

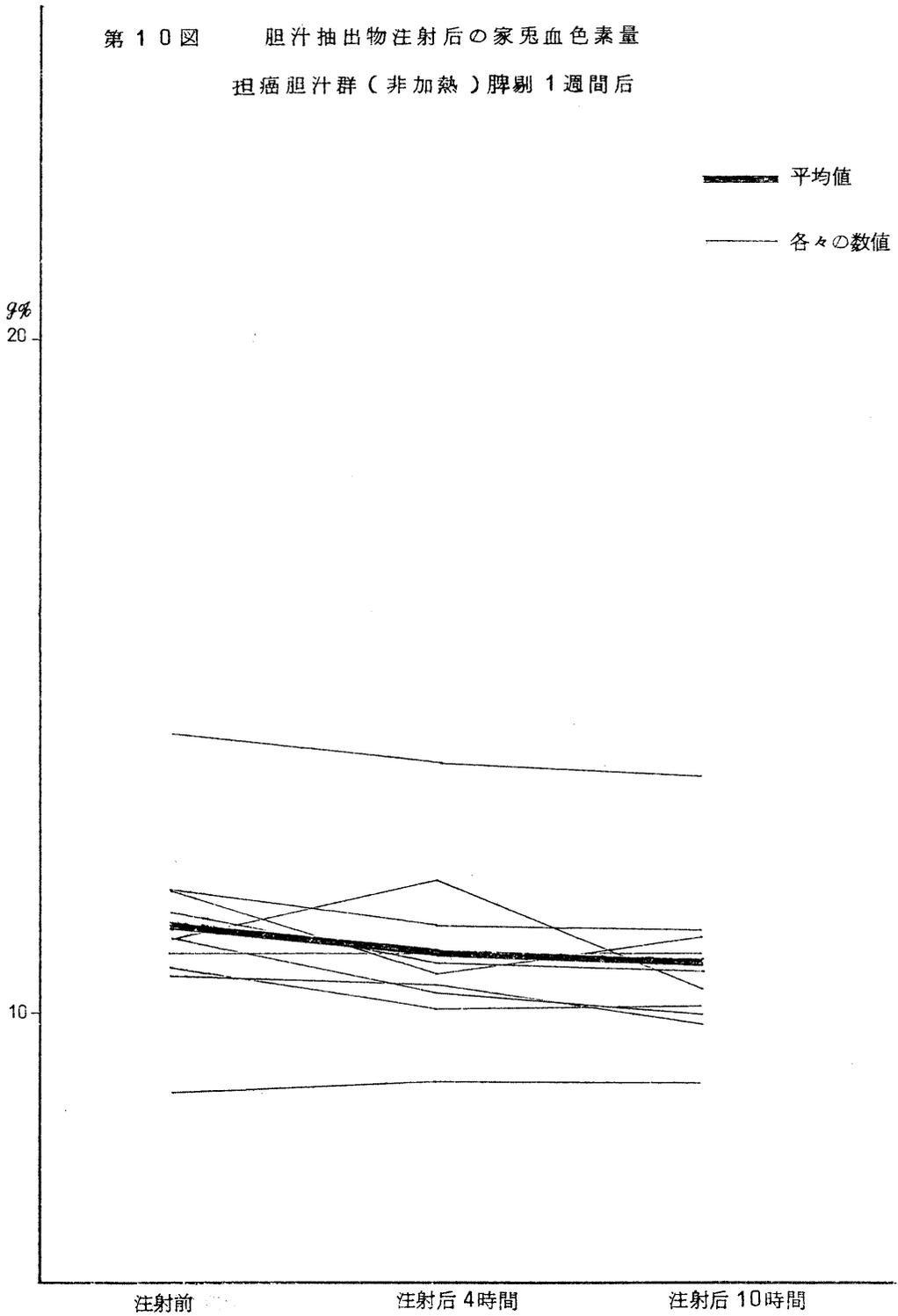
胆癌胆汁群（非加熱）

No.	疾患名	年齢	性	注 射 前			注 射 后 4 時 間			注 射 后 1 0 時 間		
				赤血球 ×10 ⁴	Ht %	Hb g%	赤血球 ×10 ⁴ (%)	Ht % (%)	Hb g% (%)	赤血球 ×10 ⁴ (%)	Ht % (%)	Hb g% (%)
1	胃 癌	54	♀	590	34.2	10.50	528 (-10.5)	35.5 (+ 2.0)	10.35 (-1.4)	593 (+0.5)	33.0 (- 5.2)	10.10 (- 3.8)
2	胃 癌	54	♂	661	36.0	11.16	579 (-12.4)	33.0 (- 8.3)	11.15 (-0.1)	641 (-3.0)	35.0 (- 2.8)	10.95 (- 1.9)
3	胃 癌	65	♂	757	44.0	13.35	641 (-15.3)	40.0 (- 9.1)	12.25 (-8.2)	795 (+5.0)	37.5 (-14.8)	12.30 (- 7.9)
4	胃 癌	57	♂	522	36.0	11.15	487 (- 6.7)	37.0 (+ 2.3)	11.25 (+0.9)	553 (+5.9)	38.0 (+ 5.6)	11.70 (+ 4.9)
5	胃 癌	64	♂	538	28.0	10.08	483 (-10.2)	33.0 (+17.9)	10.62 (+5.4)	499 (-7.2)	28.0 (0)	10.10 (- 0.2)
6	胃 癌	47	♀	562	35.5	10.00	467 (-16.9)	36.0 (+ 1.4)	9.80 (-1.9)	548 (-2.5)	34.5 (- 2.8)	9.00 (-10.0)
7	胃 癌	53	♀	590	33.2	10.55	545 (- 7.6)	39.0 (+17.5)	11.45 (+8.5)	578 (-2.0)	34.8 (+ 2.4)	10.90 (+ 3.3)
8	胃 癌	42	♂	582	34.0	10.63	546 (- 6.2)	36.0 (+ 5.9)	10.65 (+0.2)	586 (-0.7)	33.0 (- 2.9)	10.35 (- 2.6)
9	胃 癌	71	♂	485	35.5	10.40	450 (- 7.2)	35.0 (- 1.4)	10.40 (0)	470 (-3.1)	32.0 (-10.0)	9.60 (- 7.7)
10	胃 癌	58	♀	470	35.0	9.25	483 (+ 2.8)	31.0 (-11.4)	8.70 (-5.9)	496 (+5.5)	35.0 (0)	8.65 (- 6.5)
平均 ±標準 誤 差				576 ±49	35.2 ±2.3	10.71 ±0.63	516 ±57 (- 9.0)	35.5 ±2.0 (+ 1.7)	10.66 ±0.60 (-0.2)	576 ±55 (0)	34.0 ±2.0 (- 3.0)	10.37 ±6.65 (- 3.2)

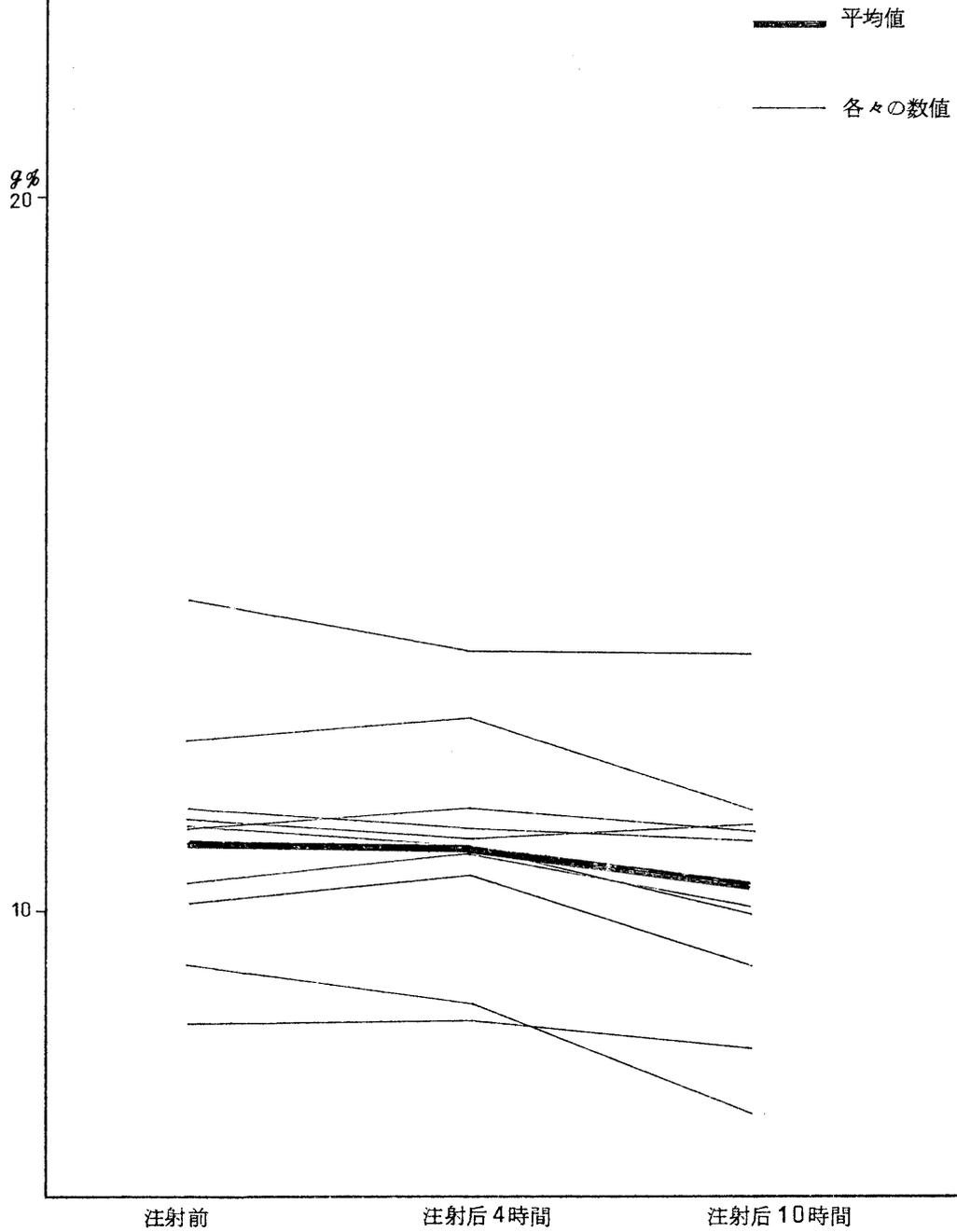
第9図 胆汁抽出物注射後の家兎血色素量
 担癌胆汁群（非加熱）



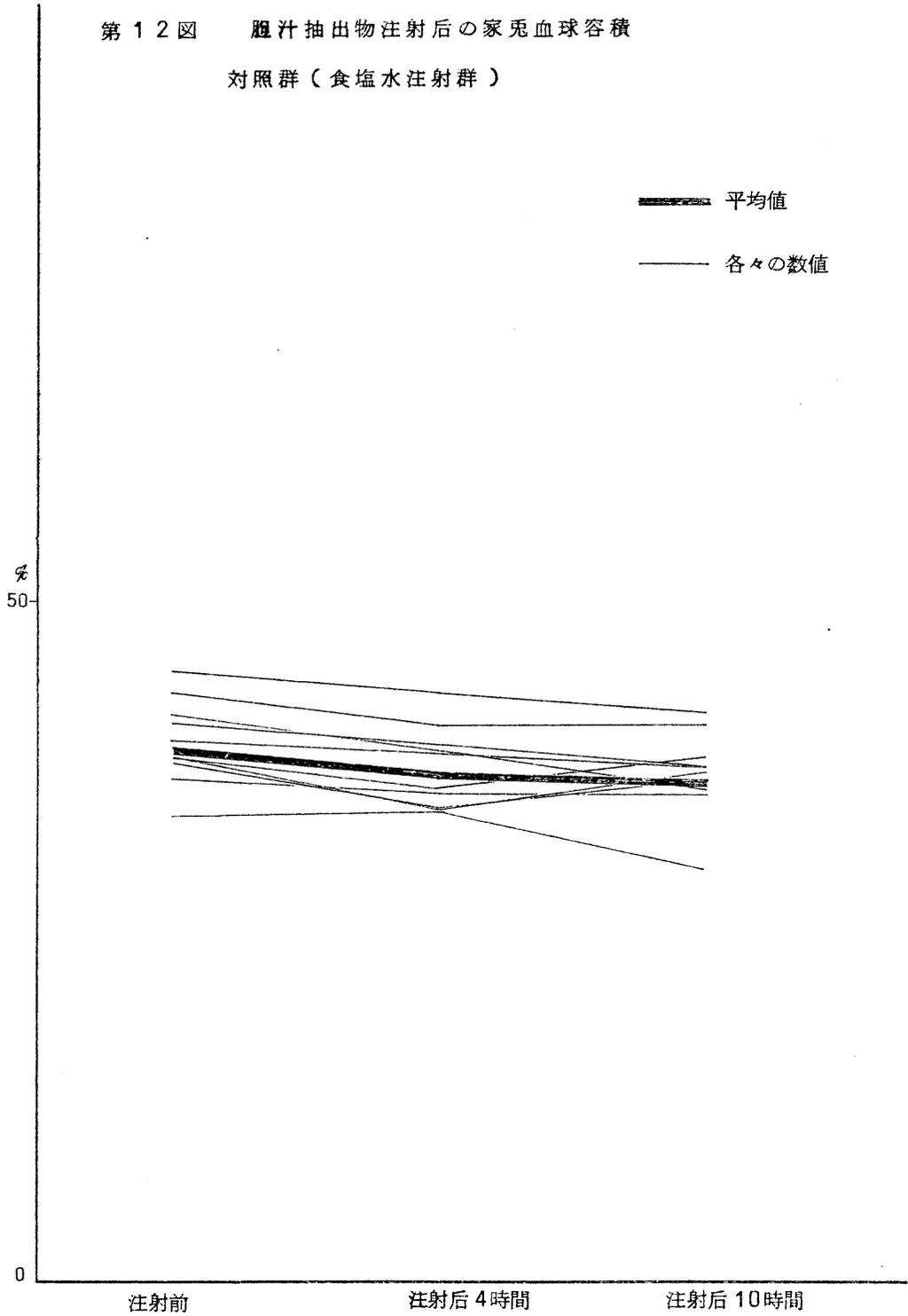
第 10 図 胆汁抽出物注射後の家兎血色素量
 担癌胆汁群（非加熱）脾剝 1 週間後



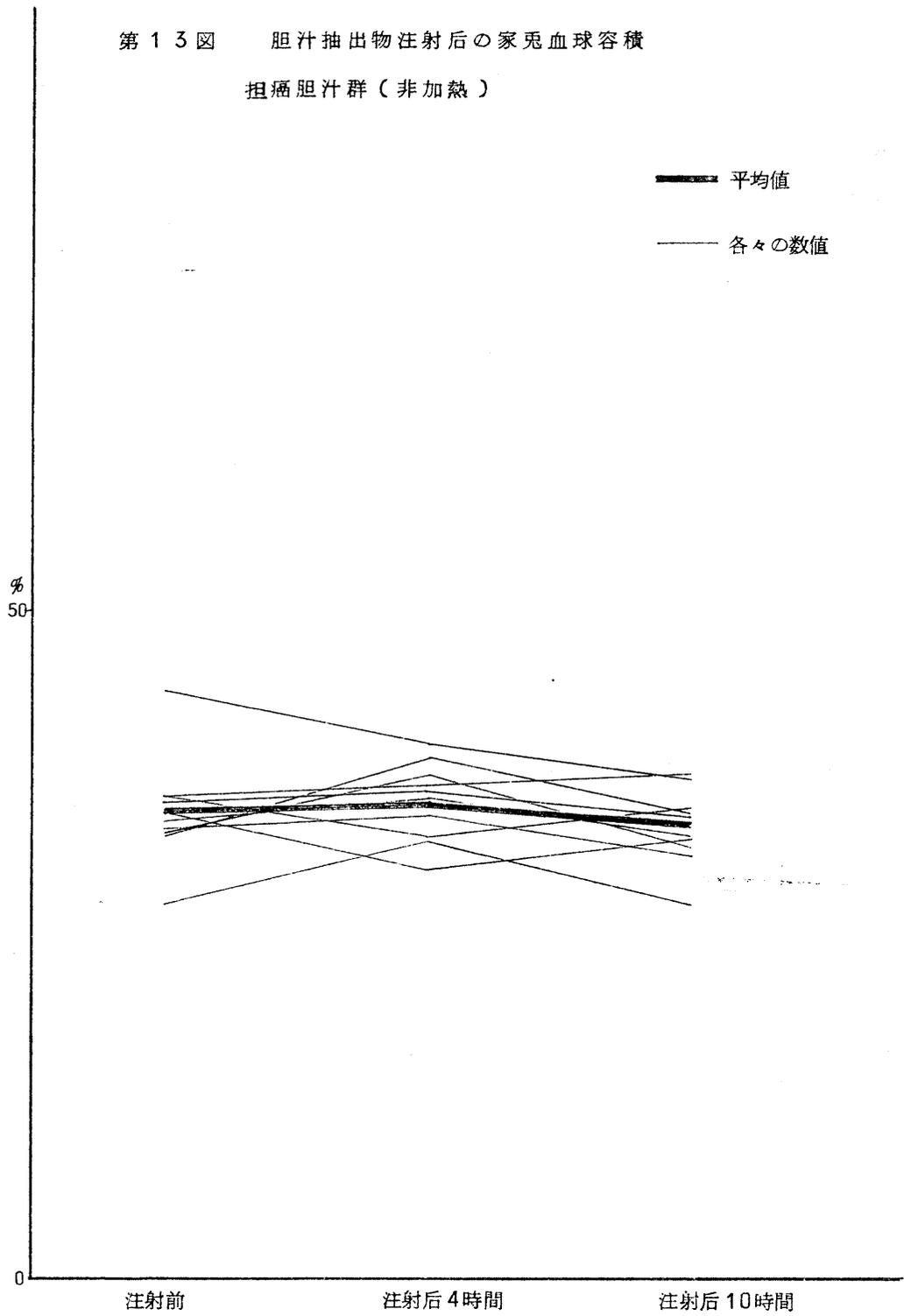
第 11 図 胆汁抽出物注射後の家兎血色素量
 担癌胆汁群（非加熱）脾剝 3 週間後



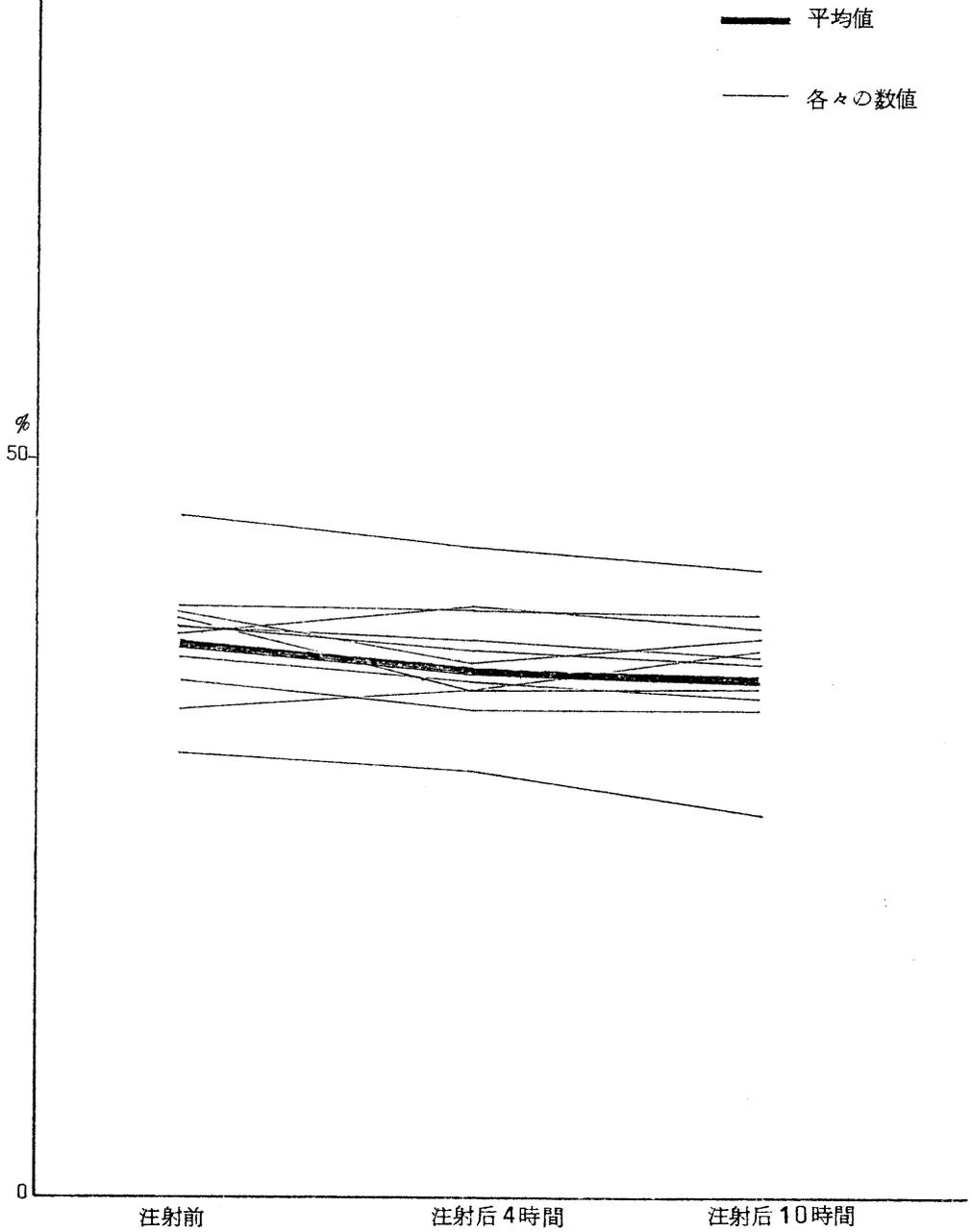
第 12 図 胆汁抽出物注射後の家兎血球容積
 対照群（食塩水注射群）



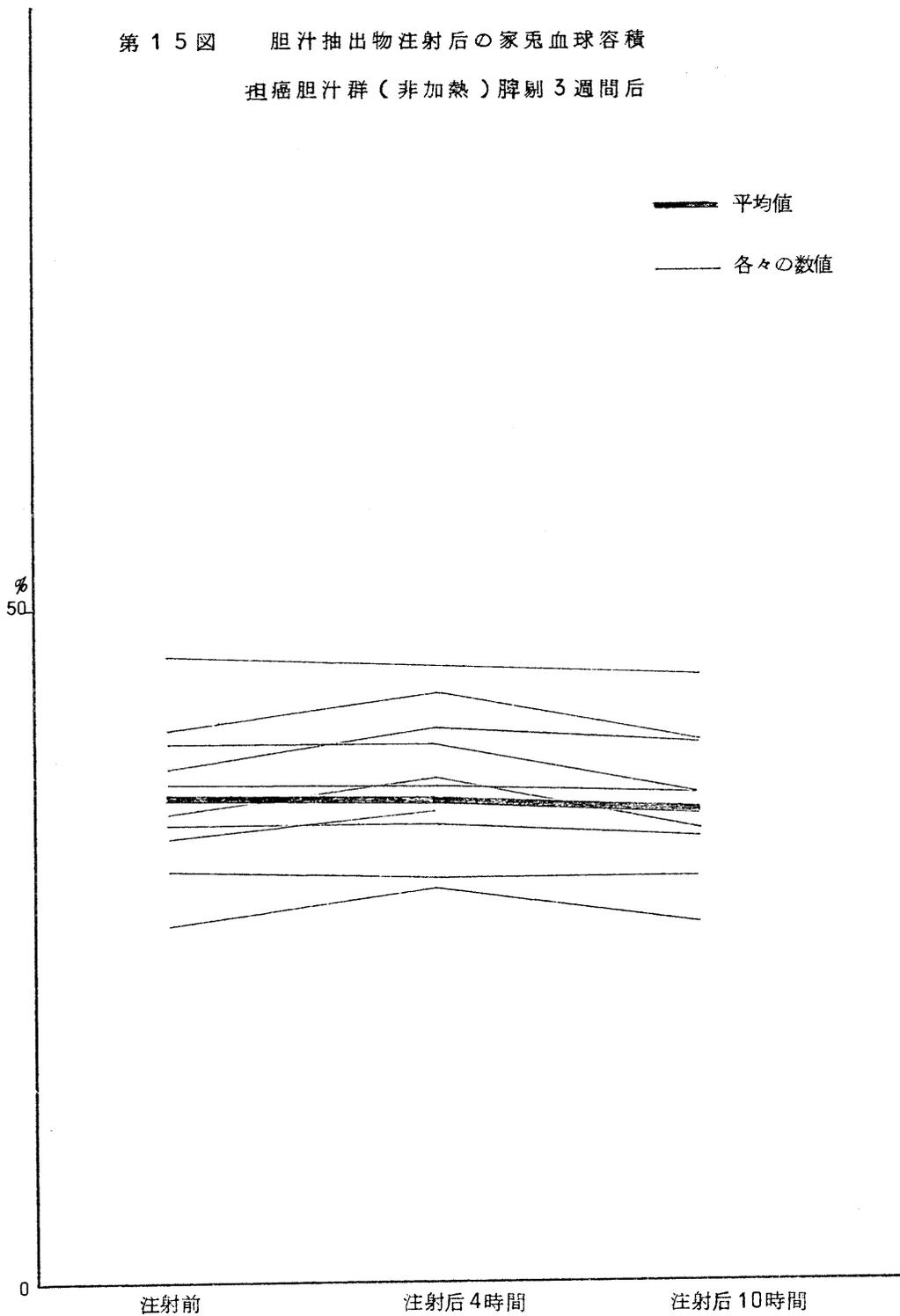
第 1 3 図 胆汁抽出物注射後の家兎血球容積
 担痛胆汁群（非加熱）



第 1 4 図 胆汁抽出物注射後の家兎血球容積
担癌胆汁群（非加熱）脾剝 1 週間後



第 15 図 胆汁抽出物注射後の家兎血球容積
 担癌胆汁群（非加熱）脾剝 3 週間後



第 10 表 胆汁抽出物注射後の家兔末梢赤血球数及び尿中

コプロポルフィリン量

(1) 対照群 (食塩水注射群)

No.	赤血球数 $\times 10^4$			尿中
	注射前	注射後4時間 (%)	注射後12時間 (%)	コプロポルフィリン μg
1	558	595 (+6.6)	544 (-2.5)	8.1
2	546	581 (+6.4)	560 (+2.6)	14.2
3	584	565 (-3.6)	574 (-1.7)	11.9
4	513	546 (+6.4)	496 (-3.3)	15.2
5	513	495 (-3.5)	492 (-4.1)	10.5
6	633	640 (+1.1)	640 (+1.1)	10.2
平均 ±標準 誤差	558 ±32	570 ±40 (+2.2)	551 ±41 (-1.2)	11.6 ±2.3

第 11 表 胆汁抽出物注射後の家兎末梢赤血球数及び

尿中コプロポルフィリン量

(2) 非癌胆汁群 (非加熱)

No.	疾患名	年齢	性	赤血球数 $\times 10^4$			尿中 コプロポルフィリン μg
				注射前	注射后 4時間 (%)	注射后 12時間 (%)	
1	胃潰瘍	46	♂	559	549 (- 1.8)	560 (0)	
2	胃潰瘍	46	♂	606	680 (+ 12.2)	602 (- 0.7)	10.0
3	十二指腸潰瘍	41	♂	499	451 (- 9.6)	459 (- 8.0)	17.4
4	イレウス	25	♀	557	612 (+ 9.9)	484 (- 13.1)	18.4
5	胃潰瘍	41	♂	723	660 (- 8.7)	708 (- 2.0)	14.1
6	胃潰瘍	41	♂	619	605 (- 2.3)	583 (- 5.8)	21.6
7	十二指腸潰瘍	35	♂	617	603 (- 2.3)	569 (- 7.8)	9.6
8	腸管癒着	52	♀	466	431 (- 7.5)	452 (- 3.1)	8.8
9	胃潰瘍	56	♂	472	445 (- 5.4)	453 (- 4.4)	13.8
10	胃潰瘍	63	♂	480	405 (- 10.0)	445 (- 1.0)	19.3
平均 ±標準 誤差				560 ±49	544 ±62 (- 2.9)	532 ±50 (- 5.0)	14.9 ±2.8

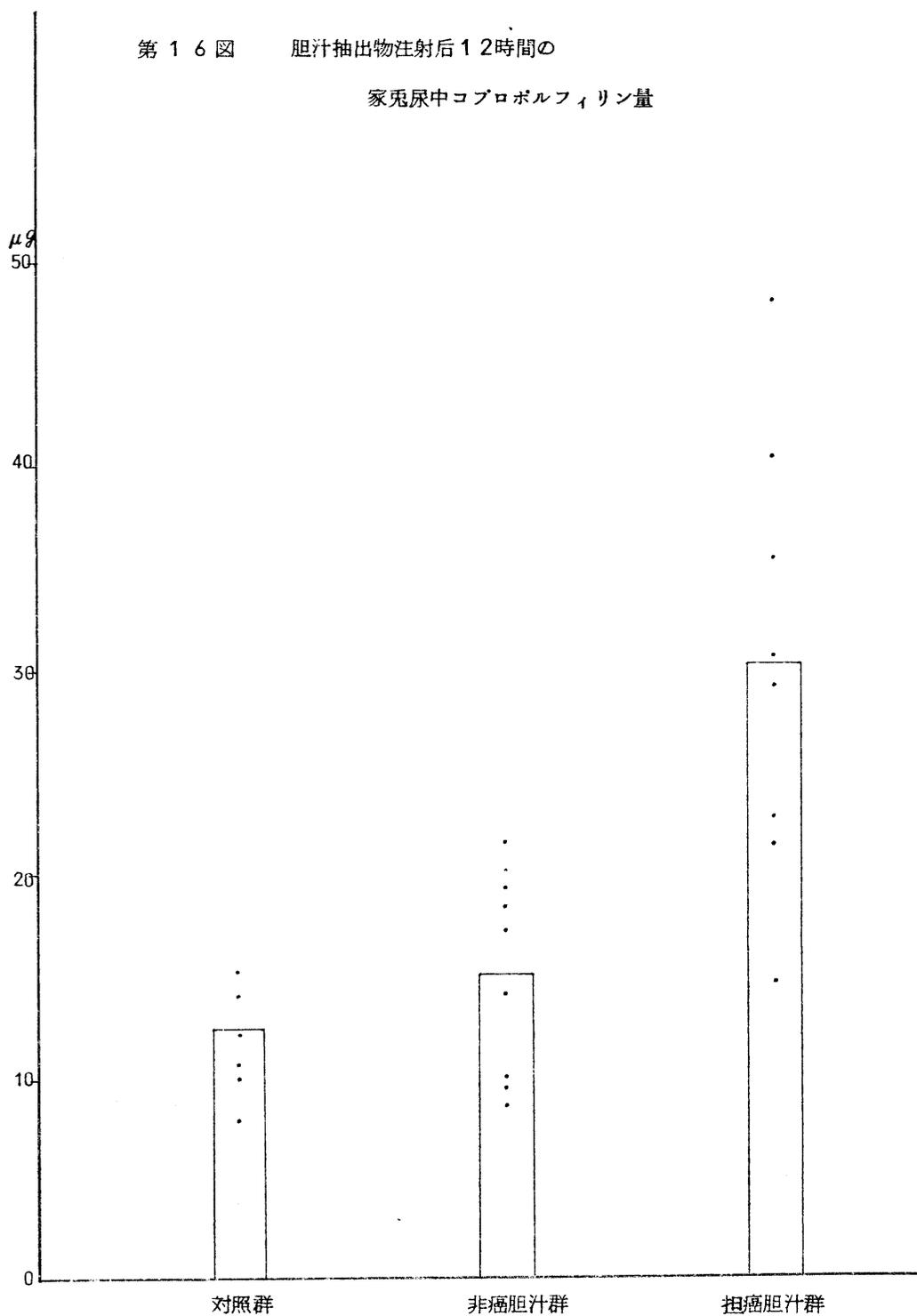
第 1 2 表 胆汁抽出物注射後の家兎末梢赤血球数及び

尿中コプロポルフィリン量

(3) 担癌胆汁群 (非加熱)

No.	疾患名	年齢	性	赤血球数 $\times 10^4$			尿中 コプロポルフィリン μg
				注射前	注射後4時間 (%)	注射後12時間 (%)	
1	胃 癌	49	♂	625	572 (- 8.5)	652 (+ 4.3)	35.5
2	胃 癌	64	♂	543	505 (- 7.0)	541 (0)	30.4
3	胃 癌	72	♀	653	570 (-12.0)	594 (- 9.0)	14.6
4	胃 癌	45	♂	629	517 (-17.8)	609 (- 2.2)	21.6
5	胃 癌	49	♂	620	493 (-20.5)	657 (+ 6.0)	47.6
6	胃 癌	58	♂	606	531 (-11.4)	605 (0)	29.0
7	胃 癌	61	♀	581	532 (- 8.4)	580 (0)	22.5
8	胃 癌	70	♂	564	509 (- 9.6)	553 (- 2.0)	40.3
平均 ±標準 誤差				603 ±19	529 ±23 (-12.3)	599 ±26 (- 0.7)	30.2 ±7.1

第 16 図 胆汁抽出物注射后 12 時間の
家兔尿中コプロポルフィリン量



第 3 節 小 括

癌患者及び非癌患者（胃・十二指腸潰瘍等で胆石症等胆道系疾患を除く）の胆汁のメタノール沈澱物中非耐熱性水溶性物質の家兎末梢血に対する貧血作用及び尿中コプロポルフィリン排泄量の変化をしらべた。貧血作用は赤血球数において対照群に比べて非癌胆汁群では僅かな変化しか見られないが、癌胆汁群では注射後 4, 6 時間で 10% 強の減少が見られた。

この場合家兎の脾臓剔出を行なうと脾剔後 1 週間後ではむしろ多少の増加が見られ赤血球減少作用を示さないが、脾剔後 3 週間後においては数例において 10% 近くの減少を示す様になり、赤血球減少作用を回復する傾向となる。

血色素量、血球容積は対照群においても変化が大きいため比較しがたい。

尿中コプロポルフィリン排泄量については癌、非癌胆汁群とも対照に比して増加を見るが、癌胆汁群ではその増加が著明であった。

この物質は 100℃、15 分間熱処理で催貧血作用を失活した。

第 3 章 癌患者胆汁抽出物のラット血清鉄低下作用

第 1 節 実験材料並びに実験方法

第 1 項 実験材料

1) 実験動物

体重 100～150g の岐阜 Wistar 系雄ラットを固型飼料 CE-2（実験動物中央研究所）と水を自由に与え、私の研究室で一週間以上飼育したものをを用いた。

2) 胆汁抽出物

第 2 章と同じ方法で採取した胆汁 10ml を単位として、これに等量のメタノールを加え、2600 回転にて 10 分間遠沈、この沈澱物を約 2ml の滅菌蒸留水にて加熱沸騰溶解し、その上清を一匹のラット腹腔内に注射した。対照群には約 2ml の滅菌生理的食塩水を腹腔内に注射した。注射後絶食させたが水の制限は行っていない。

第 2 項 実 験 方 法

注射 16 時間後にエーテル麻酔のもとに股動脈を露出し、凝固阻止剤として極く少量のヘパリンを滴下してから切断採血した。採取した血液は 3000 回転 10 分間遠沈し、上清 2 ml より血清鉄量の測定を行なった。測定は Barkan³⁵⁾ 等の方法 (o-phenanthroline で発色) で、日立分光光度計を用い 510 m μ で比色定量した。

第 2 節 実 験 成 績

第 1 項 血 清 鉄 値

第 13 表、第 17 図に見る如く、対照群 (食塩水注射群) 平均値 173.6 $\gamma\%$ に対して、非癌胆汁群は平均値 110.1 $\gamma\%$ で対照群の 36.6% の低下が見られ、癌胆汁群では平均値 97.6 $\gamma\%$ で対照群より 43.8% の低下が見られた。(表 13, 図 17)

第 3 節 小 括

癌患者及び非癌患者の胆汁から抽出したメタノール沈殿物中耐熱性水溶性物質のラッセ血清鉄値は、対照群に比して共に 5% の危険率で有意の差があり、低下が認められ、特に癌胆汁群で著しい。

第 4 章 癌生体胆汁抽出物のマウス血球容積、血色素量、赤血球数、肝 δ -ALA dehydrase, 肝カタラーゼ、肝ノン・ヘミン鉄に及ぼす変化

第 1 節 実験材料並びに実験方法

第 1 項 実 験 材 料

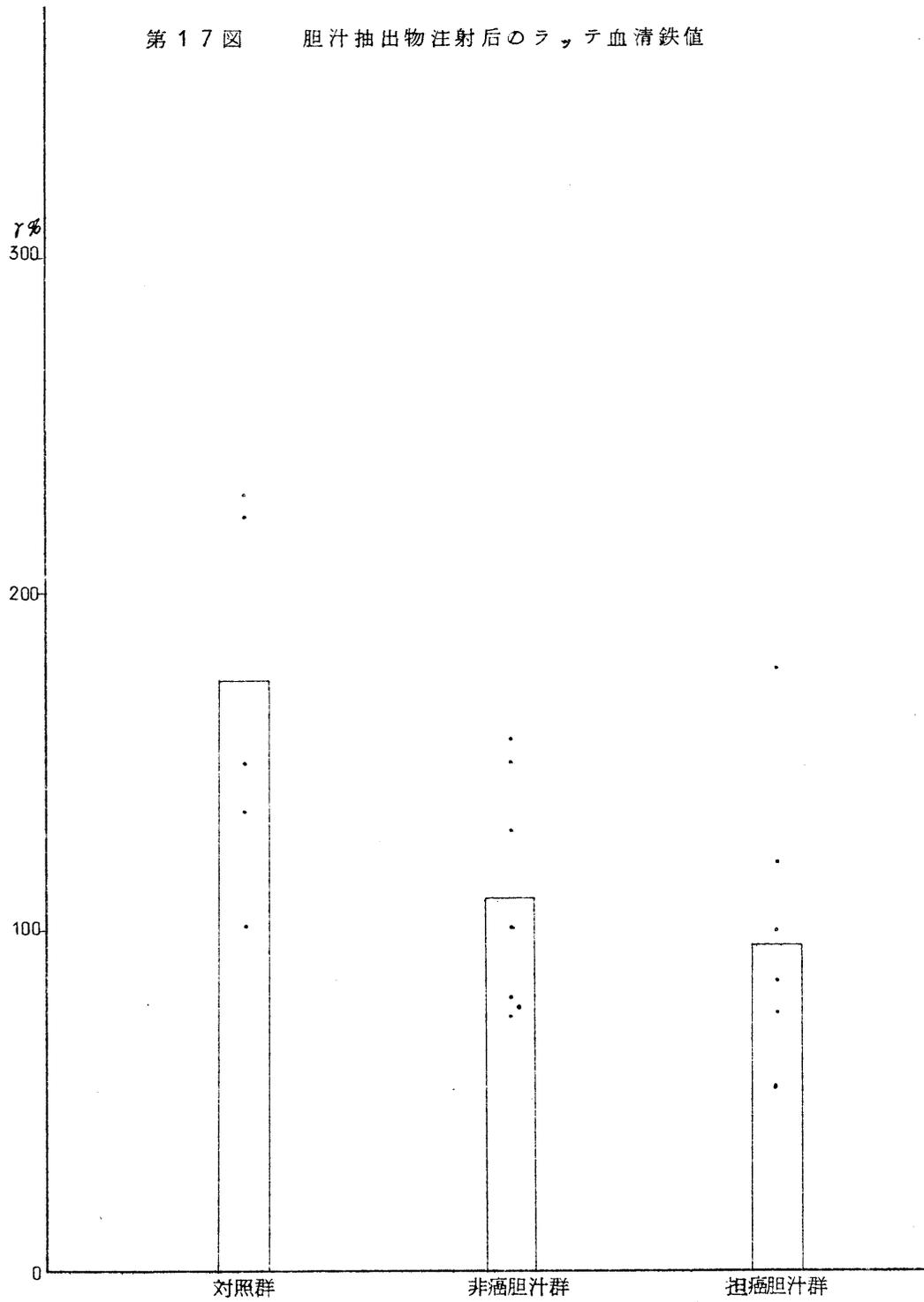
1) 実 験 動 物

体重 20 ± 2 g の CF₁ 系、一部 ddN 系、C₃H 系雄マウスを使用した。飼料は実験動物中央研究所の固型飼料 CE-2 を用い、飼料と水を自由に与え、私の研究室で一週間以上飼育したものを用いた。家兎は雑系のもので体重 2~3 kg、雌雄の別はないが、妊娠したものは使用していない。

第 13 表 胆汁抽出物注射後のラッテ血清鉄値

No.	対照群 γ% (食塩水 注射群)	非 癌 胆 汁 群				癌 胆 汁 群			
		疾患名	年齢	性	γ%	疾患名	年齢	性	γ%
1	23.1.2	イレウス	46	♀	102.0	胃 癌	56	♂	99.0
2	15.1.4	胃潰瘍	56	♂	77.5	胃 癌	51	♀	120.0
3	22.5.6	十二指腸 潰瘍	36	♂	155.5	胃 癌	39	♂	62.0
4	13.6.0	胃潰瘍	39	♂	131.0	胃 癌	56	♀	85.0
5	12.3.8	胃潰瘍	39	♂	80.0	結腸癌	64	♂	43.0
6		胃 炎	38	♀	146.5	胃 癌	60	♂	177.0
7		十二指腸 潰瘍	51	♂	77.5				
平均 ±標準 誤差	173.6 ±40.4				110.1 ±24.4				97.6 ±35.4

第17図 胆汁抽出物注射後のラッテ血清鉄値



2) 胆汁抽出物

人の胆汁は、第2章、第3章と同じ方法で採取し、今回はこれとは別に家兎にBrown Pearce 癌を移植し、移植後2~3週間後に開腹し胆嚢あるいは総胆管に滅菌ビニール・チューブを挿入し、留置して胆汁を採取、非癌胆汁としては正常の家兎より同様の方法で採取した。

人胆汁はB-胆汁で濃度が高いため10ml、家兎胆汁はC-胆汁で濃度が低いため50mlを単位として、これに等量のメタノールを加え、これより1/10N HCl又は1/10N NaOHでpH3~6, 6.5~7.5, 8~11の3群を作り、2600回転10分間速沈し、この沈澱物を2mlの蒸留水に溶解pH7に調整して24時間蒸留水にて透析後煮沸して2mlに濃縮したものを一匹のマウス腹腔内に注射した。

対照群には滅菌生理的食塩水2mlを腹腔内に注射した。注射後は飼料を与えず、水の制限は行なわなかった。

第2項 実験方法

注射後24時間にて断頭により殺し、凝固阻止剤として極く少量のヘパリンを加えて採血、続いて肝臓をとりだす。血球容積はWintrobe法³³⁾でヘマトクリットを測定、血色素量はオキシヘモグロビン法³²⁾にて測定、続いてThoma型血球計算盤を用い赤血球数を測定した。肝 δ -ALA dehydraseは採肝後直ちに0.5g(湿性重量)を氷冷0.15M KCl溶液2.0mlにて0℃、3分間homogenizeし、上清よりGibson, Neuberger, Scott³⁶⁾法を若干変えて測定した。即ち上清1.0mlをThumberg管に移し、1/15N磷酸緩衝液(pH6.8)2.0mlとグルタチオン10mgを加え、Thumberg管の側枝に0.1Mの δ -ALA溶液0.33mlを加えて後、管内を直空とする。しかる後1時間、38℃でincubateして酵素を活性化し、直ちに内容を振盪混和し更に1時間incubateすれば δ -ALAはPBGになる。そこで10%三塩化酢酸1.0mlと飽和硫酸銅液2滴にて除蛋白し反応を停止させ、上清2.0mlを同量の蒸留水で稀釈し、これを2分して一方に5N塩酸溶液2.0mlを加えて盲検とし、他方に2%(W/V) Ehrlich reagent 2.0mlを加えて発色させ、日立分光光度計を用い552m μ で最大吸収を測定した。

活性度の単位は肝臓窒素 100mg 当りの 1 時間に形成する PBG unit である。肝窒素の測定は micro-Kjeldahl 氏法 Parnas³⁷⁾ 氏変法で行なった。

肝カタラーゼ活性の測定は Bonichsen, Chance and Theorell³⁸⁾ の法で行なった。すなわち 0.01M 磷酸緩衝液 (pH 7) 50ml に 0.25N H₂O₂ 2.0ml を加える。この混液 2.0ml を採り 2%, H₂SO₄ 2ml を入れておいた三角コルベンに入れ、0.01N KMnO₄ 溶液で滴定して初濃度とする。上記 H₂O₂ を含む磷酸緩衝液を magnetic stirrer で攪拌しつゝ、そこへ肝 homogenate 0.03ml を吹き込み、同時にストップ・ウォッチを始動、約 10, 20, 30 秒後に 2.0ml をビレットでとり 2% H₂SO₄ 中に吹き込み、吹き終わった時の秒を記録する。これらを 0.01N KMnO₄ で滴定し、これらの値から各時間の K 値を計算して平均値をもとめた。そして micro-Kjeldahl 法 Parnas³⁷⁾ 氏変法により肝窒素量を測定し、活性度は肝窒素 100mg 当りのもので表わした。肝ノン・ヘミン鉄は、米山、紺野³⁹⁾ の分割法により分けた。すなわち肝 0.5g を 5ml 生食水で homogenize し、10 分間 80°C で加温しその沈渣を P_I とする。この上清を 100°C で 30 分間加温した後の沈渣を P_{II} とする。その残りの上清より S_{III}, P_{III} が得られる。各分割の定量は Brueckmann-Zondeck⁴⁰⁾ 法に従い日立分光光度計を用い 510 mμ で比色定量した。P_I は hemosiderin 鉄、P_{II} は ferritin 鉄、P_{III} は核酸及び高分子鉄化合物に由来するもの、S_{III} は遊離の鉄とされている。

第 2 節 実験成績

第 1 項 血球容積

表 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 及び図 18 に見る如く、対照群 (食塩水注射群) 平均値 43.1% に対して、担癌胆汁注射群では酸性、中性、塩基性沈澱にて平均値 40.6%, 40.0%, 37.2% と対照群に比して多少低下が見られた。非癌胆汁注射群では酸性、中性、塩基性沈澱にて 41.6%, 44.6%, 42.0% と対照群に比して有意の差は見られなかった。(表 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 図 18)

第 14 表 胆汁抽出物注射後のマウス血球容積、血色素量、赤血球数、
肝 δ -ALA dehydrase 活性値及び肝 catalase
活性値

(1) 対照群 (食塩水注射群)

No.	Ht %	Hb g%	赤血球数 $\times 10^4$	肝 δ -ALAase unit PBG $\frac{100 \text{ mg N}}{\text{hr}}$	肝カタラーゼ $\frac{100 \text{ mg N}}$
1	41.0	10.85	533		173.1
2	46.0	11.15	698		125.0
3	34.0	11.97	615	295.9	129.7
4	48.0	12.25	830	414.3	191.2
5	44.0	12.88	775		126.4
6	37.0	10.60	900	259.0	123.8
7	38.9	9.75	700	325.0	
8		12.65	670	384.4	131.5
9		7.65	674	248.6	131.0
10	38.0	8.50	547	283.4	88.0
11	45.3	10.27	730	353.7	104.4
12	40.2	8.55	720	179.0	148.8
13	50.2	9.90	690	344.7	71.2
14	55.0	12.50	1015	344.6	157.5
平均 ±標準 誤差	43.1 ±3.4	10.67 ±0.89	722 ±64	312.8 ±36.6	121.5 ±32.1

第 15 表 胆汁抽出物注射後のマウス血球容積、血色素量、赤血球数、
肝 δ -AL A dehydrase 活性値及び肝 catalase
活性値

(2) 非癌群、酸性沈澱

No.	疾患名	年齢	性	Ht %	Hb g%	赤血球数 $\times 10^4$	肝 δ -AL A se unit PBG $\frac{100 \text{ mg N}}{\text{hr}}$	肝カタラーゼ $\frac{100 \text{ mg N}}$
1	腸管癒着	46	♀	31.0	8.50	534	208.3	108.7
2	胃潰瘍	41	♂	37.0	9.72	690		88.6
3	十二指腸潰瘍	35	♀	50.5	10.85	750	258.5	138.8
4	胃潰瘍	56	♂	43.0	10.95	870	426.4	92.3
5	イレウス	58	♂	41.0	9.20	650		120.6
6	未処置 家兎						356.2	181.1
7	未処置 家兎			45.0	13.40	750	216.8	117.6
平均 ±標準 誤差				41.6 ±2.2	10. ⁴ 9 ±0.96	707 ±86	293.2 ±76.0	121.1 ±22.0

第 16 表 胆汁抽出物注射後のマウス血球容積、血色素量、赤血球数、
肝 δ -ALA dehydrase 活性値及び肝 catalase
活性値

(3) 非癌群、中性沈澱

順	疾患名	年齢	性	Ht %	Hb g%	赤血球数 $\times 10^4$	肝 δ -ALAase unit PBG $\frac{100 \text{ mg N}}{\text{hr}}$	肝カタラーゼ $\frac{100 \text{ mg N}}$
1	胃潰瘍	36	♂	47.0	11.80	700		149.0
2	胃潰瘍	36	♂	50.0	11.60	965	341.7	183.1
3	イレウス	56	♀	46.0	13.60	880		140.5
4	十二指腸潰瘍	38	♂	45.0	12.50	780		
5	胃潰瘍	58	♂	40.0	12.38	1000		150.4
6	胃潰瘍	34	♂	46.0	12.73	700		176.5
7	イレウス	62	♂	42.5	10.00	1020	343.4	90.3
8	未処置 家兎			49.5	11.95	1050	279.3	66.9
9	未処置 家兎			47.0	9.50	625	220.4	192.5
10	未処置 家兎			48.0	16.65	950	192.7	143.1
11	未処置 家兎			32.0	6.95	550	158.2	73.0
平均 ±標準 誤差				44.6 ±4.0	11.78 ±2.30	838 ±101	263.1 ±21.8	127.1 ±48.4

第 17 表 胆汁抽出物注射後のマウス血球容積、血色素量、赤血球数、
肝 δ -ALA dehydrase 活性値及び肝 catalase
活性値

(4) 非癌群、塩基性沈殿

№	疾患名	年齢	性	Ht %	Hb g%	赤血球数 $\times 10^4$	肝 δ -ALAase unit PBG $\frac{100 \text{ mg N}}{\text{hr}}$	肝カタラーゼ $\frac{100 \text{ mg N}}$
1	胃潰瘍	43	♂	62.0	16.10	595	214.8	95.4
2	胃潰瘍	49	♀	39.0	11.10	647	238.6	138.6
3	胃潰瘍	64	♂	33.0	9.18	620	357.3	157.3
4	未処置 家兎			32.2	8.65	575	176.0	128.4
5	未処置 家兎			44.0	8.85	630	159.5	75.4
6	未処置 家兎			35.5	7.85	593	238.0	81.4
7	未処置 家兎			48.0	12.35	925	377.6	124.3
平均 ±標準 誤差				42.0 ±3.6	10.58 ±2.02	655 ±30	251.7 ±59.2	114.8 ±15.6

第 18 表 胆汁抽出物注射後のマウス血球容積、血色素量、赤血球数、
肝-ALA dehydrase 活性値及び肝 catalase
活性値

(5) 担癌群、酸性沈澱

No.	疾患名	年齢	性	Ht %	Hb g%	赤血球数 × 10 ⁴	肝 δ-ALAase	肝カタラーゼ
							unit PBG 100mgN hr	100mgN
1	胃 癌	64	♀	35.0	13.05	960	175.0	64.7
2	胃 癌	64	♀	32.0	7.55	591		83.0
3	胃 癌	58	♂	54.0	15.80	520	271.3	40.7
4	胃 癌	45	♂	51.0	11.60	1090		76.1
5	結腸癌	66	♀	42.0	11.15	630	251.7	78.5
6	胃 癌	49	♂	41.0	11.15	560	112.0	72.9
7	胃 癌	41	♂	37.6	12.00	625	239.0	77.2
8	胃 癌	64	♂	45.0	9.75	920	482.8	76.0
9	胃 癌	44	♀	33.0	7.30	550		76.0
10	胃 癌	55	♂	38.0	5.45	641	334.1	71.3
11	胃 癌	66	♂	39.0	8.80	895	232.3	76.6
12	胃 癌	59	♂		16.05	1100		51.5
平均 ±標準 誤差				40.6 ±4.4	10.80 ±1.80	757 ±121	261.4 ±74.6	70.3 ±7.3

第 19 表 胆汁抽出物注射後のマウス血球容積、血色素量、赤血球数、
肝 δ -ALA dehydrase 活性値及び肝 catalase
活性値

(6) 担癌群、中性沈澱

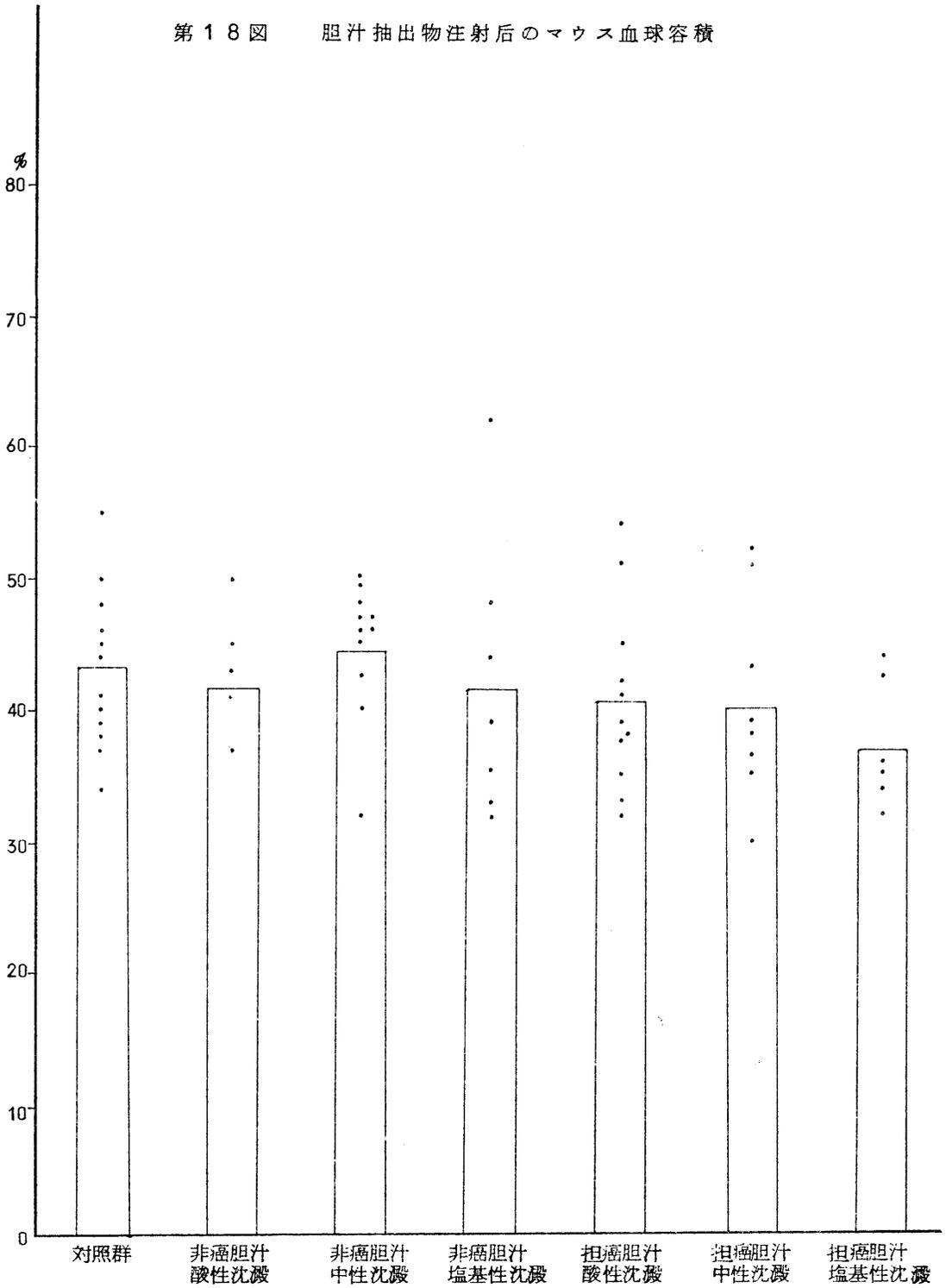
No.	疾患名	年齢	性	Ht %	Hb g%	赤血球数 $\times 10^4$	肝 δ -ALAase unit PBG $\frac{100 \text{ mg N}}{\text{hr}}$	肝カタラーゼ $\frac{100 \text{ mg N}}$
1	胃癌	42	♂	43.0	10.85	878		48.8
2	胃癌	42	♂	52.0	13.35	815	232.8	71.8
3	胃癌	68	♀	51.0	12.25	710	272.0	55.5
4	胃癌	71	♂	36.5	9.75	975	337.2	70.4
5	胃癌	54	♂	38.0	10.25	626	283.2	51.4
6	胃癌	46	♀	35.0	8.30	825	234.9	61.9
7	Brown-Pearce 癌家兔			39.0	8.60	810	282.0	101.5
8	Brown-Pearce 癌家兔			30.1	8.95	680	287.6	90.1
9	Brown-Pearce 癌家兔			44.0	11.25	800	289.9	92.8
10	Brown-Pearce 癌家兔			31.0	7.30	695	206.9	84.8
平均 ±標準 誤差				40.0 ±4.3	9.09 ±3.00	781 ±20	269.6 ±24.4	72.9 ±11.8

第 20 表 胆汁抽出物注射後のマウス血球容積、血色素量、赤血球数、
肝 δ -ALA dehydrase 活性値及び肝 catalase
活性値

(7) 担癌群、塩基性沈澱

№	疾患名	年齢	性	Ht %	Hb g%	赤血球数 $\times 10^4$	肝 δ -ALAase unit PBG $\frac{100 \text{ mg N}}{\text{hr}}$	肝カタラーゼ $\frac{100 \text{ mg N}}$
1	胃 癌	49	♂	34.0	6.75	500	423.6	185.5
2	胃 癌	63	♀	43.5	11.15	780	341.3	112.4
3	胃 癌	56	♂	32.0	11.95	610	253.6	144.2
4	Brown-Pearce 癌家兔			42.5	7.85	580	184.2	134.2
5	Brown-Pearce 癌家兔			36.0	9.18	926	432.4	169.1
6	Brown-Pearce 癌家兔			35.5	6.82	705	275.5	90.4
平均 ±標準 誤差				37.2 ±3.8	8.95 ±1.65	684 ±113	318.4 ±74.6	139.3 ±53.2

第18図 胆汁抽出物注射後のマウス血球容積



第 2 項 血 色 素 量

ヘモグロビンの量は表 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 及び図 19 に見る如く、対照群（食塩水注射群）平均値 10.67 g% に対して、担癌胆汁注射群では酸性、中性、塩基性沈澱にて各々平均値 10.80 g%、9.09 g%、8.95 g% と中性及び塩基性沈澱でやゝ低下を見た。非癌胆汁注射群では酸性、中性、塩基性沈澱において各々平均値 10.49 g%、11.78 g%、10.58 g% と対照群との差は認められなかった。（図 19）

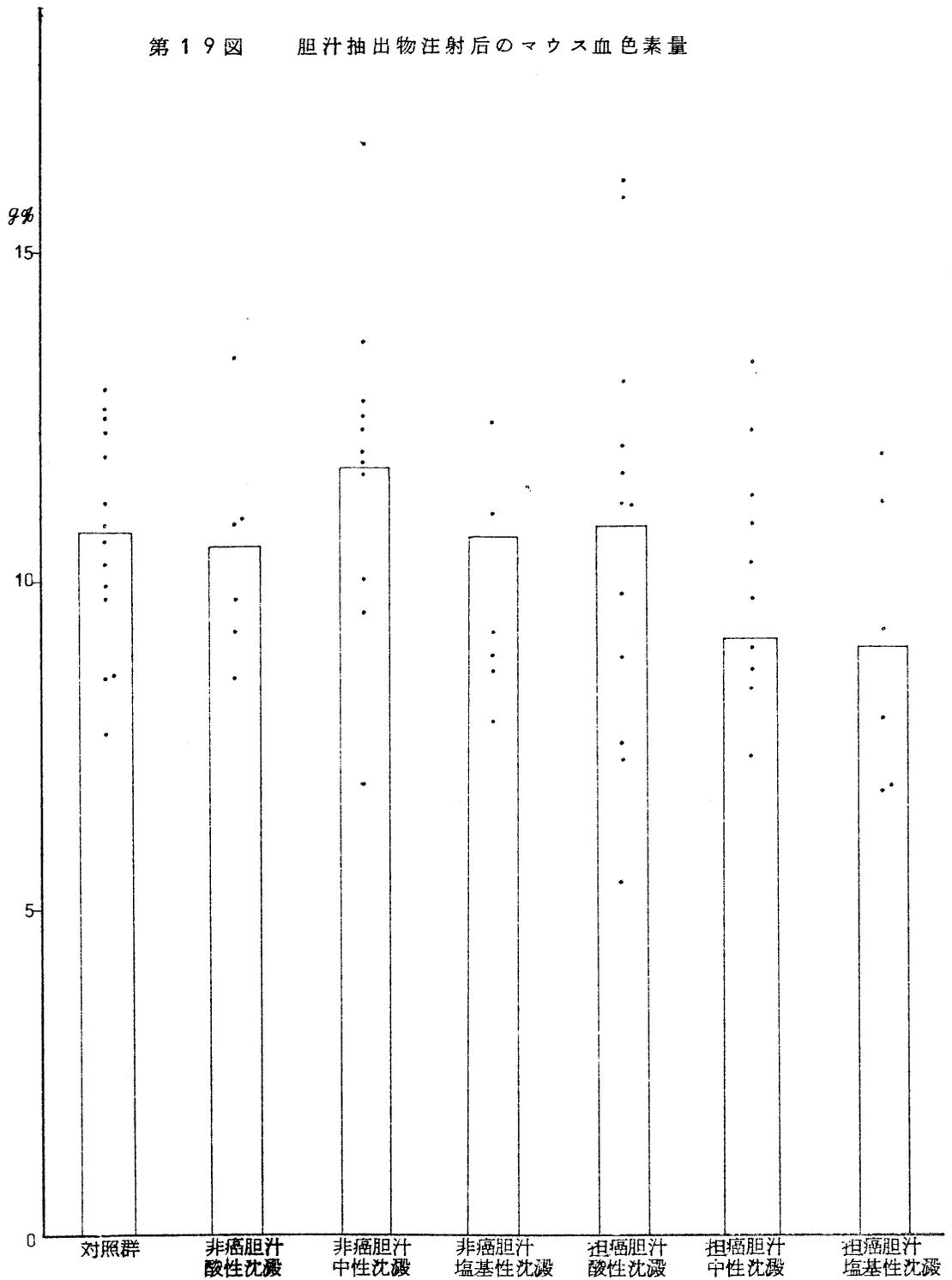
第 3 項 赤 血 球 数

表 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 及び図 20 に見る如く、対照群（食塩水注射群）平均値 722×10^4 に対して、担癌胆汁注射群では酸性、中性、塩基性沈澱において各々平均値 757×10^4 、 781×10^4 、 684×10^4 とそれぞれ +4.8%、+8.2%、-6.3% の差を認めたがこれらはいずれも有意の差とは考えられず、又非癌胆汁注射群では酸性、中性、塩基性沈澱において各々平均値 707×10^4 、 838×10^4 、 655×10^4 とそれぞれ -2.1%、+16.1%、-9.3% の差があり中性沈澱のみにおいて赤血球数の増加を見た。（図 20）

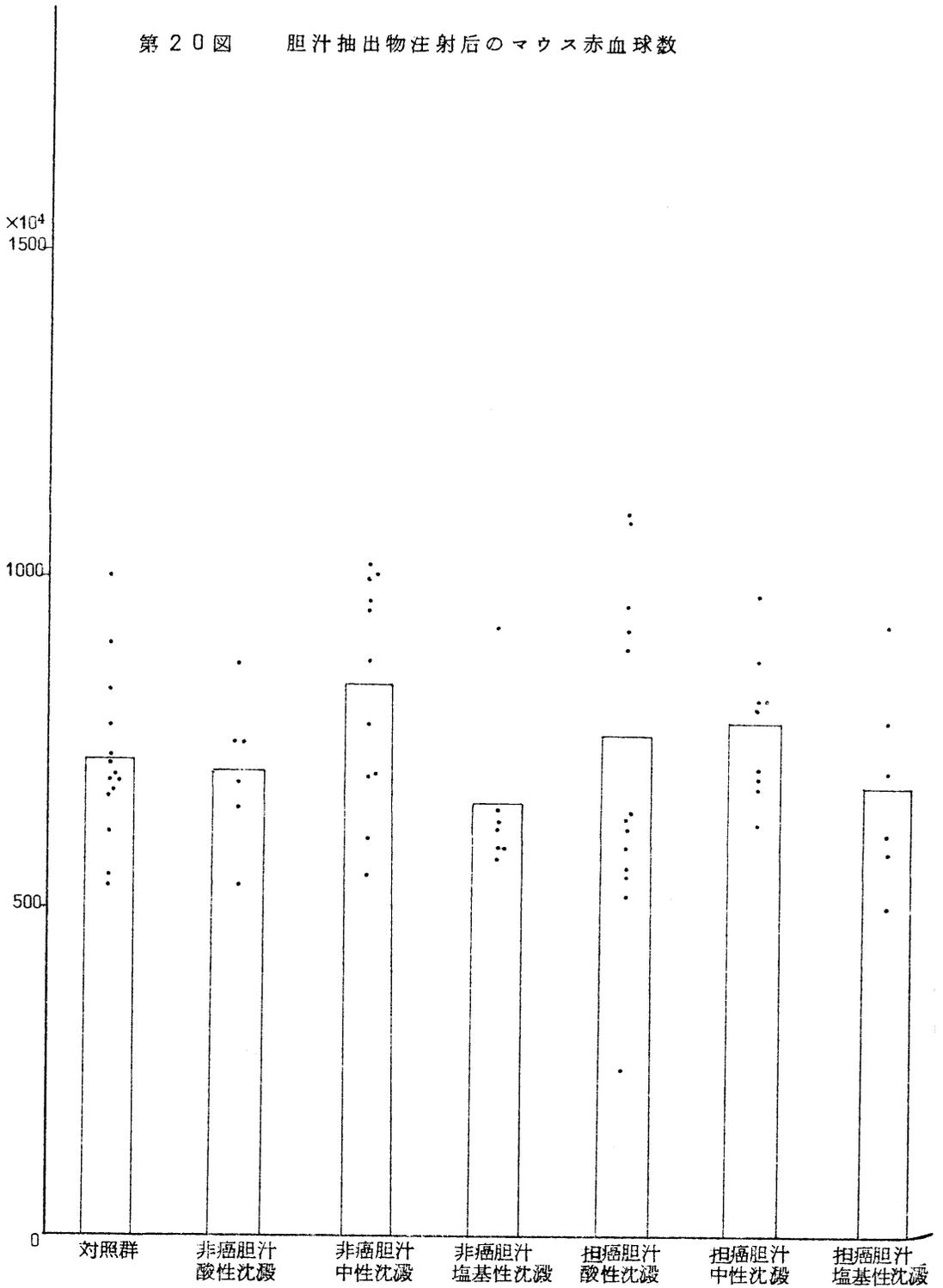
第 4 項 肝 δ -ALA dehydrase 活性

表 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 及び図 21 に見る如く、対照群（食塩水注射群）平均値 312.8 unit PBG/肝 100 mg N/hr に対して、担癌胆汁注射群では酸性、中性、塩基性沈澱において各々平均値 261.4 unit PBG/肝 100 mg N/hr, 269.6 unit PBG/肝 100 mg N/hr, 318.4 unit PBG/肝 100 mg N/hr と各群ともそれぞれ -16.6%、-17.3%、-3.5% の減少を示した。非癌胆汁注射群では酸性、中性、塩基性沈澱の各々において平均値 293.2 unit PBG/肝 100 mg N/hr, 263.1 unit PBG/肝 100 mg N/hr, 251.7 unit PBG/肝 100 mg N/hr とそれぞれ -16.4%、-16.0%、-19.5% の減少をする。すなわち胆汁抽出物注射においていずれの場合もマウス肝 δ -ALA dehydrase の活性は低下する。（図 21）

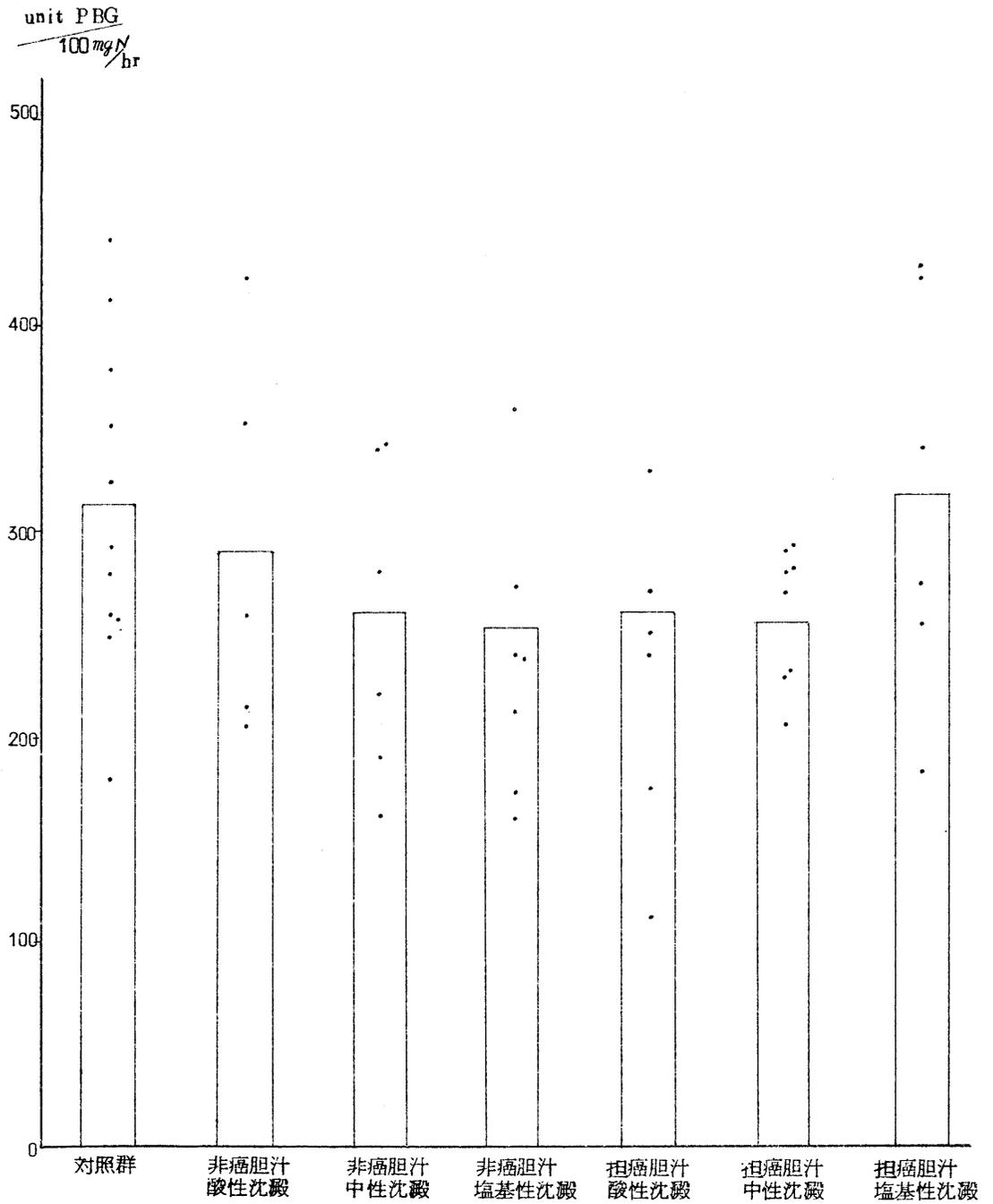
第19図 胆汁抽出物注射後のマウス血色素量



第20図 胆汁抽出物注射後のマウス赤血球数



第 2 1 図 胆汁抽出物注射後のマウス肝 δ -ALA dehydrase 活性



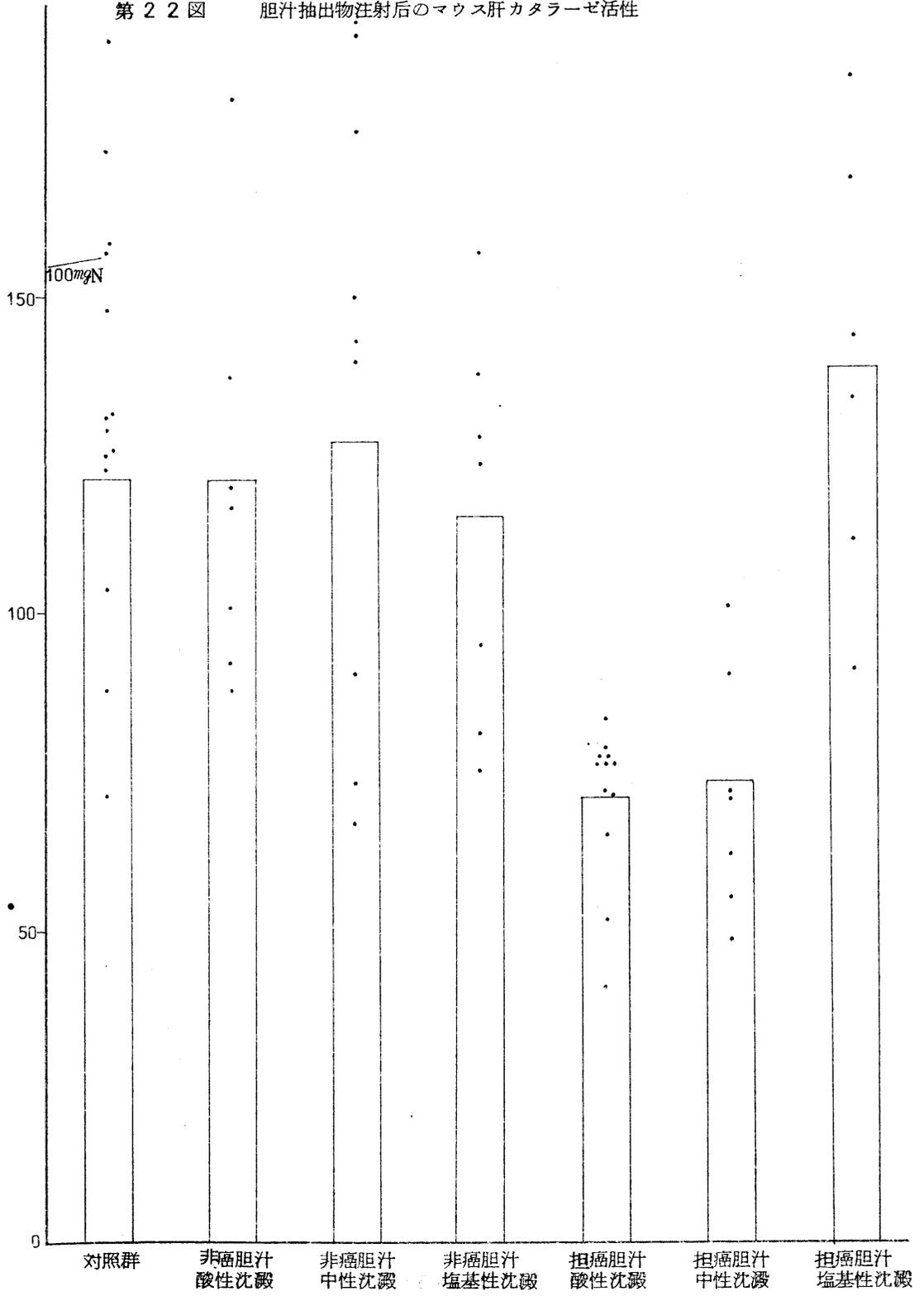
第 5 項 肝カタラーゼ活性

表 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 及び図 22 に見る如くであり、対照群（食塩水注射群）平均値 121.5/肝 100mgN に対して、担癌胆汁群では酸性、中性、塩基性沈澱において各々平均値 70.3/肝 100mgN, 72.9/肝 100mgN, 139.3/肝 100mgN とそれぞれ -41.2%, -39.2%, +14.7% の変化を見た。すなわち酸性、中性沈澱において低下が著明であった。非癌胆汁群では酸性、中性、塩基性沈澱において各々平均値 121.1/肝 100mgN, 127.1/肝 100mgN, 114.8/肝 100mgN とそれぞれ 0%, +4.6%, -5.5% の差を示したにすぎない。（図 22）

第 6 項 肝ノン・ヘミン鉄量

表 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 及び図 23 に見る如く、総量では対照群（食塩水注射群）平均値 23.4 r/g であるが担癌胆汁群では酸性、中性、塩基性沈澱で各々平均値 20.5 r/g, 14.9 r/g, 19.1 r/g であり、非癌胆汁群では酸性、中性、塩基性沈澱で各々平均値 34.4 r/g, 25.7 r/g, 28.5 r/g である。担癌胆汁群はすべて減少し特に中性沈澱で著減し、非癌胆汁群はすべて増加し特に酸性沈澱において著しい。分割別で見ると、対照群の平均は P_I 6.1 r/g (26.1%), P_{II} 13.2 r/g (56.4%), P_{III} + S_{III} 4.0 r/g (17.5%) であるが、担癌胆汁群では酸性沈澱で P_I 7.4 r/g (36.1%), P_{II} 7.5 r/g (36.6%), P_{III} + S_{III} 5.6 r/g (27.3%)、中性沈澱で P_I 7.7 r/g (51.7%), P_{II} 2.4 r/g (16.1%), P_{III} + S_{III} 4.8 r/g (32.2%)、塩基性沈澱で P_I 7.2 r/g (37.7%), P_{II} 5.9 r/g (30.9%), P_{III} + S_{III} 6.0 r/g (31.4%) で P_{II} の減少が著明である。非癌胆汁群では酸性沈澱で P_I 12.3 r/g (35.8%), P_{II} 16.0 r/g (46.5%), P_{III} + S_{III} 6.1 r/g (17.7%)、中性沈澱で P_I 10.3 r/g (40.1%), P_{II} 10.5 r/g (40.9%), P_{III} + S_{III} 4.9 r/g (19.0%)、塩基性沈澱で P_I 10.0 r/g (35.1%), P_{II} 14.1 r/g (49.5%), P_{III} + S_{III} 4.4 r/g (15.4%) で P_I の増加が見られる。分割別で見ても図 24 の如く担癌胆汁群では P_{II} が著減し特に中性沈澱が著しく、P_I 及び P_{III} + S_{III} が増加しているが、非癌胆汁群では P_{III} + S_{III} は対照群と変化なく、又 P_I の増加は癌群と同程度である。（表 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 図 23, 24）

第 2 2 図 胆汁抽出物注射後のマウス肝カタラーゼ活性



第 2 1 表 胆汁抽出物注射後のマウス肝ノン・ヘミン鉄量

(1) 対照群 (食塩水注射群)

	P _I r/g	P _{II} r/g	P _{II} +S _{II} r/g	総量 r/g
1	4.5	20.5	1.0	26.0
2	5.4	15.0	1.5	21.9
3	5.2	8.7	3.6	17.5
4	4.4	12.8	4.0	21.2
5	5.2	10.6	1.4	17.2
6	11.0	6.6	2.0	19.6
7	8.2	19.2	13.1	40.5
8	7.0	17.4	5.4	29.8
9	4.4	8.0	4.4	16.8
平均 ±標準 誤差	6.1 ±1.5	13.2 ±3.2	4.0 ±2.4	23.4 ±4.8
分割比	26.1%	56.4%	17.5%	

第 2 2 表 胆汁抽出物注射後のマウス肝ノン・ヘミン鉄量

(2) 非癌群、酸性沈澱

	疾患名	年齢	性	P _I γ/g	P _{II} γ/g	P _{II} +S _{II} γ/g	総量 γ/g
1	未処置家兎			8.1	13.8	4.8	26.7
2	胃潰瘍	56	♂	16.5	18.2	7.4	42.1
平均 ±標準 誤差				12.3 ±5.9	16.0 ±3.1	6.1 ±1.8	34.4 ±10.9
分割比				35.8%	46.5%	17.7%	

第 2 3 表 胆汁抽出物注射後のマウス肝ノン・ヘミン鉄量

(3) 非癌群、中性沈澱

	疾患名	年齢	性	P _I γ/g	P _{II} γ/g	P _{II} +S _{II} γ/g	総量 γ/g
1	腸管癒着	26	♀	14.2	23.3	3.0	40.5
2	未処置家兎			24.0	6.3	9.0	39.3
3	胃潰瘍	34	♂	4.0	4.5	4.0	12.5
4	腸管癒着	64	♂	9.8	3.8	7.6	21.2
5	胃潰瘍	51	♂	12.5	36.8	2.0	51.3
6	未処置家兎			9.6	4.0	3.6	17.2
7	胃潰瘍	34	♀	4.5	0.9	6.7	12.1
8	胃潰瘍	48	♂	1.7	4.5	3.2	9.4
平均 ±標準 誤差				10.3 ±4.4	10.5 ±8.4	4.9 ±1.7	25.7 ±1.2
分割比				40.1%	40.9%	19.0%	

第 2 4 表 胆汁抽出物注射後のマウス肝ノン・ヘミン鉄量

(4) 非癌群、塩基性沈澱

	疾患名	年齢	性	P _I r/g	P _{II} r/g	P _{III} +S _{III} r/g	総量 r/g
1	未処置家兔			19.0	21.9	4.7	45.6
2	未処置家兔			12.0	10.5	4.0	26.5
3	未処置家兔			9.5	15.5	4.1	29.1
4	腸管癒着	61	♂	4.5	8.4	7.2	20.1
5	胃潰瘍	38	♂	5.0	14.2	2.0	21.2
平均 ±標準 誤差				10.0 ±4.7	14.1 ±4.1	4.4 ±1.6	28.5 ±8.2
分割比				35.1%	49.5%	15.4%	

第 2 5 表 胆汁抽出物注射後のマウス肝ノン・ヘミン鉄量

(5) 担癌群、酸性沈澱

	疾患名	年齢	性	P _I r/g	P _{II} r/g	P _{III} +S _{III} r/g	総量 r/g
1	胃癌	56	♂	5.0	3.0	3.0	11.0
2	胃癌	48	♂	10.0	14.1	4.0	28.1
3	胃癌	43	♀	5.4	4.6	8.8	18.8
4	胃癌	64	♂	9.1	8.3	6.5	23.9
平均 ±標準 誤差				7.4 ±3.0	7.5 ±4.3	5.6 ±2.2	20.5 ±6.2
分割比				36.1%	36.6%	27.3%	

第 26 表 胆汁抽出物注射後のマウス肝ノン・ヘミン鉄量

(6) 担癌群、中性沈澱

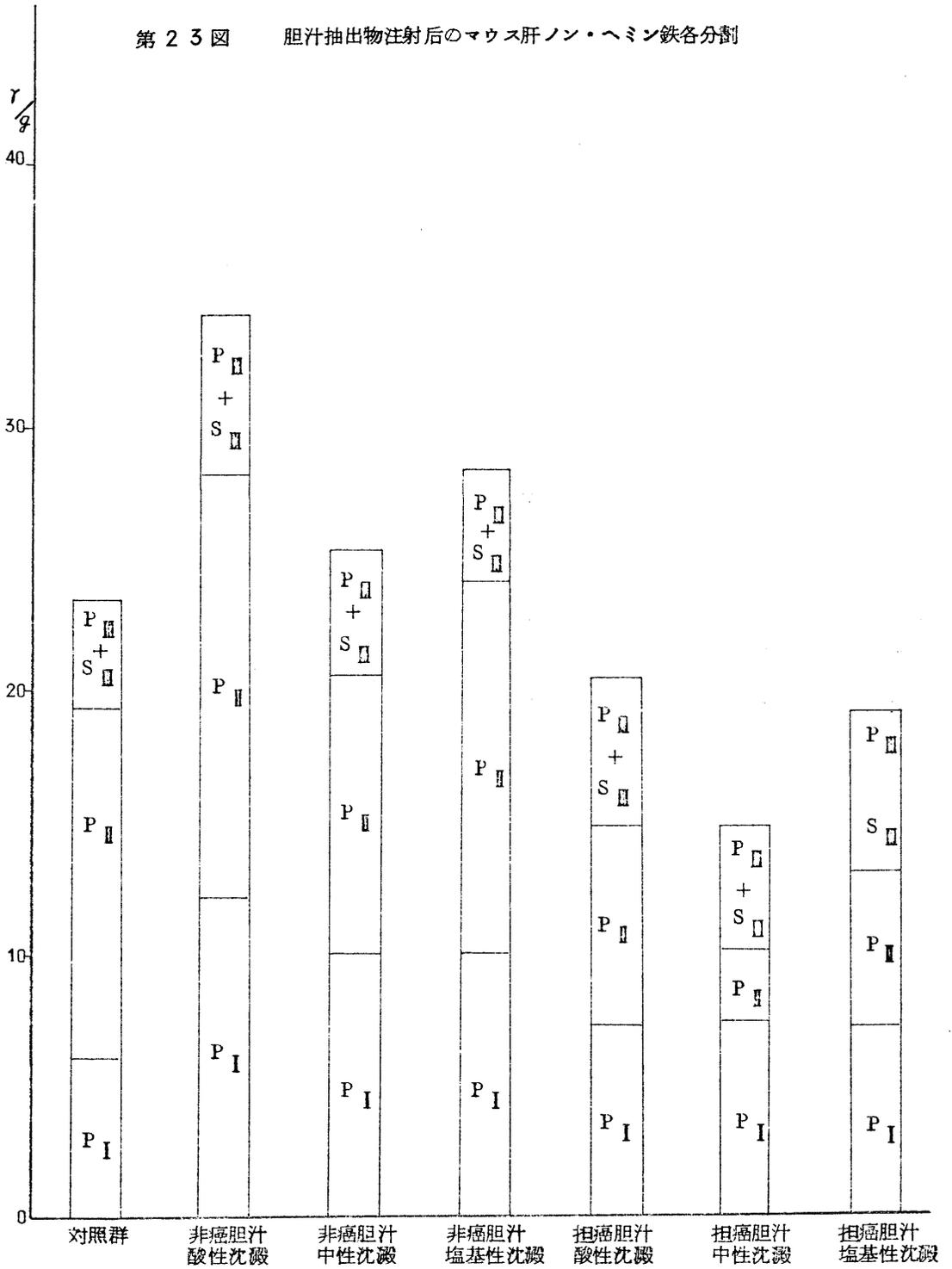
No	疾患名	年齢	性	P _I γ/g	P _{II} γ/g	P _{II} +S _{II} γ/g	総量 γ/g
1	胃癌	48	♂	3.2	5.3	7.0	15.5
2	胃癌	49	♂	5.7	2.4	2.0	10.1
3	胃癌	34	♀	8.5	3.1	5.4	17.0
4	胃癌	64	♀	5.2	3.6	3.5	12.3
5	直腸癌	56	♂	14.6	1.7	6.2	22.5
6	直腸癌	56	♂	9.6	1.1	5.7	16.4
7	直腸癌	56	♂	4.5	1.0	4.2	9.7
8	胃癌	42	♂	5.4	2.0	4.5	11.9
9	Brown-Pearce 癌家兎			12.8	1.0	4.5	18.3
平均 ±標準 誤差				7.7 ±2.5	2.4 ±0.8	4.8 ±1.0	14.9 ±2.5
分割比				51.7%	16.1%	32.2%	

第 27 表 胆汁抽出物注射後のマウス肝ノン・ヘミン鉄量

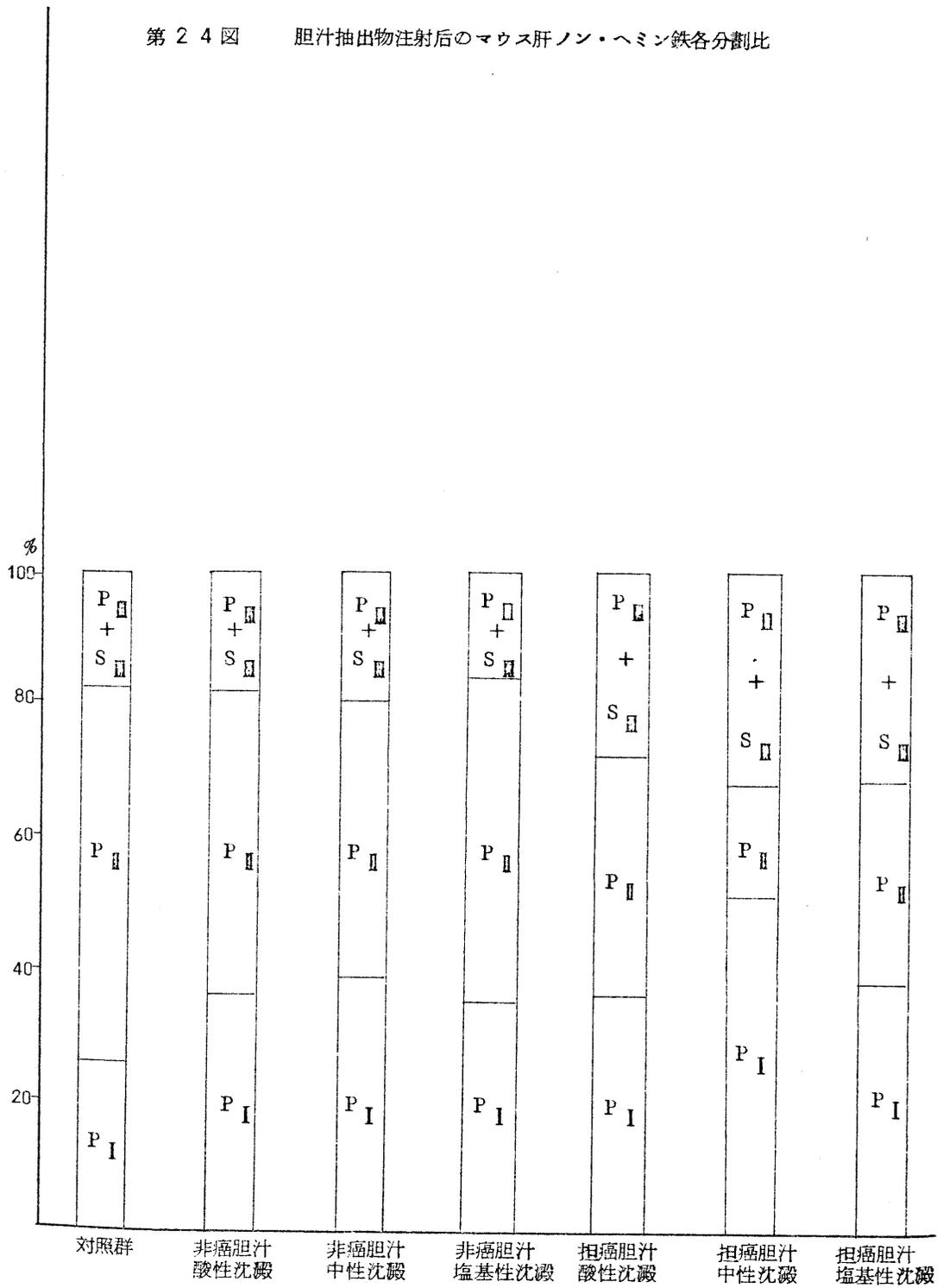
(7) 担癌群、塩基性沈澱

	疾患名	年齢	性	P _I r/g	P _{II} r/g	P _{II} +S _{II} r/g	総量 r/g
1	胃癌	53	♂	3.4	3.7	1.0	8.1
2	胃癌	67	♂	11.0	7.8	11.6	30.4
3	Brown-Pearce 癌家兔			6.5	5.7	2.3	14.5
4	Brown-Pearce 癌家兔			7.7	6.3	9.1	23.1
平均 ±標準 誤差				7.2 ±2.6	5.9 ±1.4	6.0 ±4.5	19.1 ±8.2
分割比				37.7%	30.9%	31.4%	

第 23 図 胆汁抽出物注射後のマウス肝ノン・ヘミン鉄各分割



第 2 4 図 胆汁抽出物注射後のマウス肝ノン・ヘミン鉄各分割比



第 3 節 小 括

担癌生体としては癌患者及び Brown-Pearce 癌移植家兎を用い、非担癌生体としては胃・十二指腸潰瘍等非癌患者（胆道系疾患を除く）及び正常家兎を用いその胆汁を採取し、その各種 pH におけるメタノール沈澱物の水溶性耐熱性部分についてマウスに対する作用を見た。

血球容積、血色素量は各々対照群と差なく、赤血球数では非癌胆汁中性沈澱において多少増加が見られる以外は大差なかった。肝 δ -ALA dehydrase は各群共多少の低下を見た。肝カタラーゼ活性は担癌胆汁中性、酸性沈澱で著明な低下を示した。肝ノン・ヘミン鉄総量は担癌胆汁群で減少し特に中性沈澱で著しく、非癌胆汁群では対照群より増加し、特に酸性沈澱で増加している。又担癌胆汁群での P_{II} ferritin 鉄の減少が特徴的であった。

第 5 章 総括並びに考按

癌の臨床生化学的研究にたずさわるものは、癌の存在の結果として担癌生体に出現した生化学的変化を把握し、それが癌に直接関係ある宿主にどの程度影響を与えるかを分析し、それが癌の診断治療及び予後に供される可能性を常に念願せねばならない。

癌研究にたずさわる生化学者が癌細胞の無制限な増殖は正常細胞とは異なる代謝、あるいは酵素的な特殊性に原因しているという一つの信念のもとに研究し、腫瘍組織について貴重な生化学的知見を報告したことは周知の事実である。臨床医家にとって癌患者の最も共通且つ顕著な臨床症状としての貧血及び悪液質について、これが二次的に栄養障害、細菌感染、精神的因子等により影響されるにしても、やはり根本的には腫瘍による系統的影響により発生する点を疑うわけにはいかない。これら癌の特異的系統的影響を宿主に与えるものを一つでも発見することが“tumor-host relationship”よりして癌究明の糸口と考えられる。

就中癌からの特種な toxin 産生については 1941 年 Greenstein¹⁰⁾ の先駆的業績以来熱心に追求され、1948 年の中原・福岡²⁶⁾ の toxohormone の抽出により花が咲いた感がある。悪液質は結核、飢餓等でも見られるが、癌における悪液質は肝カタラーゼ活性の低下をともなり事が特徴的である。中原等は癌組織の煮沸抽出液からのアルコール沈澱物を正常マウスの腹腔内に注射することによって肝カタラーゼ低下をおこさせる事を発見し、このアルコール沈澱物に含まれ

る本態未知の有効成分を toxohormone と名付けたのである。Greenfield and Meiser²⁷⁾ は動物腫瘍組織から、川守田・中川⁴¹⁾ は Brown-Pearce 家兔癌及び加藤系家兔肉腫組織より、奥島および佐藤・柚木⁴²⁾ は人癌組織からこれを抽出追試した。中川・笠井⁴⁴⁾⁴⁵⁾ は癌患者尿より肝カタラーゼ活性低下物質を抽出、この物質を「カタラーゼ因子」と命名した。この癌尿エキスの研究は膨大な数にのぼっているが、その本態に関して少なくとも今日迄、尿中に toxohormone 様物質の排泄を否定しうる証明は見られず、種々の生物学的、生化学的特性が toxohormone と一致している点よりして、癌組織で生産された toxohormone は生体内を通過して尿中に排泄されるものでありと考えられる。癌患者胃液に関しては川守田・鈴木・笠井⁴⁶⁾ が初めて肝カタラーゼ低下物質を報告、岩鶴・加藤・玉木⁴⁷⁾ によって再確認された。Hirsch⁴⁸⁾ 等は動物の腹水癌の癌細胞を除去した腹水より肝カタラーゼ低下物質を抽出、正宗⁴⁹⁾ も人間の癌性腹膜炎の腹水より抽出している。ソビエットの Kuzin⁵⁰⁾ は癌動物の血液からこの作用の物質を分離したと報告している。

toxohormone 以外にも癌組織抽出物の研究は我が国だけでもかなりの数にのぼる。佐藤・柚木⁵¹⁾⁵²⁾ は癌組織乳剤のカオリン吸着における B 分割に肝カタラーゼ低下作用のある toxohormone 類似の物質があり、強い催貧血作用をもっと述べている。神前等⁵³⁾ は癌組織から正常組織にはみられない phospholipid を分離し、malignolipin と命名、この物質は癌の増殖と関係し、微量の血液から確認出来、癌患者にのみ陽性である事から早期診断法として役立つと述べている。

正宗等⁵⁴⁾ は全尿のイオン交換樹脂クロマトグラフィーにより、癌の場合著しく増加するムコ蛋白質が主として三群に区別出来、その一つは正常組織にも、急性、慢性炎症にも現われないことを報告した。松原⁵⁵⁾⁵⁶⁾ は癌組織から特異皮内反応を呈する水溶性物質を抽出し、加藤⁵⁷⁾ はこれに催貧血作用及び肝カタラーゼ低下作用を認めている。1937年小沢・岩鶴⁵⁸⁾⁵⁹⁾ は胃癌胃液を家兔静脈内に注射すると赤血球数の著しい減少を来す事を見つけ K I K 反応として発表した。そしてかかる催貧血作用を有する物質を K I K 因子と命名した。正宗等⁶⁰⁾ によればこれはグルンダミン類あるいは中性ムコ多糖類であり、肝カタラーゼを低下させないといっている。反対に岩鶴等⁴⁷⁾ はこの物質により大黒ネズミの肝カタラーゼ活性を低下させたといっている。古江⁶¹⁾ は K I K 反応と発生部位、癌による潰瘍の大きさ、癌の浸潤型との間に特別な関係を認めていない。又同一患者で胃癌組織と胃癌侵襲を受

けていない胃組織のそれぞれの蒸留水浸出液を用いK I K反応を実施しているが前者にその作用を認め後者にはその作用を認めなかったと報告しK I K反応は癌組織に由来すると結論している。由⁶²⁾谷は癌組織浸出液よりK I K反応が陽性であったと報告している。⁶³⁾林は肺癌、肺肉腫の組織圧搾汁を用いてK I K反応を試み陽性であったと述べている。⁶⁴⁾岡は人癌、家兎癌、人胎盤脈絡膜上皮、家兎肉腫の浸出液中に催貧血性物質の存在することを指摘している。⁶⁵⁾又岩鶴は癌性胸水並びに腹水をもちいて、そのK I K反応を試みてその陽性成績を得て癌性浸出液中にK I K因子の存在を認めた。⁶⁶⁾川村等は癌性腹水、⁶⁷⁾杉本は癌性胸水より催貧血性物質の抽出に成功している。又⁶⁸⁾田代は癌尿中よりp H 5.4で析出する物質を集め、これに催貧血作用を証明している。

以上癌組織、胃癌胃液、癌性滲出液、癌尿等に催貧血作用のあることが証明され、また血液中でもそれが循環するであろう事が推論される。これら種々の材料より検出される催貧血作用を有する物質は同一であるかどうかは不明の点が多いが、かゝる催貧血性物質が癌組織に由来することは明らかである。

私の実験でも担癌生体の胆汁中にK I K反応に準じた家兎催貧血作用を有する物質が排泄されることがわかった。これはメタノール沈澱性、水溶性物質であり、熱処理にて失活した。この作用は注射後4時間にて最高で12時間後には回復する。又脾剝1週間後の家兎ではこの作用は認められず、脾剝3週間後には催貧血作用はやゝ回復傾向を示す。これらより見て催貧血作用は赤血球産生の障害よりはむしろ何らかの機転による溶血の亢進のためと思われる。脾剝後1週間後には見られず3週間後には催貧血作用の回復傾向が見られるのは脾臓以外の網内系臓器が代償性に働く様になるためではなかろうか、催貧血作用の見られる期間における尿中コプロポルフィリン排泄量の増加もこれらをうらぎるものであろう。

癌組織からのエタノール沈澱性、耐熱性、水溶性物質であるtoxohormoneの分離、精製については多くの研究がなされつゝあるにも拘らず、現在のところ未だ単一の物質として精製せられるにはいたっていない。しかし蛋白質性のもの、もしくはペプチド性のものであることは明らかにされている。このtoxohormoneのもつ作用機序について初めはin vivoにおける肝カタラーゼ活性低下のみが考えられていたが、その後精製と作用機序の研究が進むにつれて、その作用の多様性が分ってきている。これらを列記すれば、1)肝カタラーゼ低下、2)肝フェリチン鉄の

減少、3)肝プロトポルフィリンの増加、4)血清鉄の低下、5)胸腺の退縮、6)肝DPN合成酵素の低下、7)肝トリプトファン・ピロラーゼ低下、8)肝、脾、副腎の肥大、等が知られている。これらの toxohormone の生体に対する作用は担癌動物における変化と一致する。特に胸腺の退縮、肝DPN合成酵素の低下、肝・脾・副腎の肥大等を除けばいずれも鉄代謝と関係がある。

一方 Hargreave and Deutsch⁶⁹⁾ はラットの Jensen 肉腫の煮沸抽出液が結晶カタラーゼやラットの肝 homogenate のカタラーゼ活性を *in vitro* で低下させる事を報告し「Kochsaft 因子」としている。しかし遠藤等⁷⁰⁾ によれば正常組織にもこの様な作用があり、toxohormone は *in vivo* においてのみ肝カタラーゼ活性を低下させるところに差がある。すなわち toxohormone は *in vitro* では肝カタラーゼを低下させない。

最近に至り Kampschmidt and Schultz⁷¹⁾ は細菌汚染のない Walker carcinoma や Novikoff hepatoma から抽出した toxohormone では肝カタラーゼ活性低下作用がなく、また細菌あるいはその endotoxin が肝カタラーゼ活性を低下させるのだと発表した。これに対して松岡等⁷²⁾ は methylcholanthrene により発癌させた fibrosarcoma の細菌汚染のないものを用い、又 salmonella typhimurium 及び staphylococcus epidermidis などから抽出した toxohormone 分割について肝カタラーゼ活性をしらべ、細菌汚染の全くない fibrosarcoma より抽出した toxohormone でも肝カタラーゼ低下作用のある事を報告している。私の実験に使用した担癌胆汁メタノール沈澱耐熱性水溶性部分は私²⁹⁾ ³⁰⁾ 達が以前報告した様に *in vivo* では正常マウス肝カタラーゼ活性を低下させるが、*in vitro* では肝カタラーゼに変化を与えなかった。使用した胆汁成分は BTB 培地、heart infusion 培地を用いた細菌検査ではいずれも陰性であった。

toxohormone による肝カタラーゼ低下は注射後 24~48 時間目に見られる事から考え合わせて、toxohormone は肝カタラーゼ合成を阻害して肝カタラーゼ量を減少し、活性の低下を招いていると推測される。

肝カタラーゼの合成が阻害されているのではないかという実験として穂積等⁷³⁾ は 3-amino, 1, 2, 4-triazole が既存のカタラーゼを不可逆的に失活させることを利用して、1g/kg の割でマウスに投与し 2 時間後にはそのマウスの肝カタラーゼを一旦最小とせしめておく。その

後正常マウスでは肝カタラーゼが新たに合成されて4日目には無処置マウスの90%に回復するが、この際 toxohormone を投与したマウスにあっては正常マウスに比して明らかに合成が阻害せられていることをみている。すなわち toxohormone 投与によって肝カタラーゼの合成が阻害せられることが考えられる。

ところで肝カタラーゼはヘム蛋白酵素の一つであり、この酵素の合成阻害がヘムの部分か、アポ酵素蛋白部分かのいずれにおいて阻害がおこっているか問題となって来る。

この問題を考えるにあたって、先づ担癌生体の貧血と関連して、ヘム蛋白体のポルフィリン代謝について見ると、Tschudy²²⁾ は肝 δ -ALA dehydrase が肝カタラーゼ活性度の低下と平行して低下するが、腫瘍の種類や動物の種類によって差がある事を示している。⁷⁴⁾ ⁷⁵⁾ 立岩等や石川は癌患者で肝 δ -ALA dehydrase は肝カタラーゼ活性と共に癌の進行につれて低下するが、toxohormone 投与マウスでは肝カタラーゼは低下するが肝 δ -ALA dehydrase 活性はほとんど低下しないと述べている。又吉田肉腫ラットでは肝 δ -ALA dehydrase は低下するが、エールリッヒ腹水癌マウスではほとんど低下が見られず、⁷⁶⁾ 尾辻も同じくエールリッヒ腹水癌マウスで肝 δ -ALA dehydrase の低下は見られないといっている。²³⁾ 杉村等はローダミン肉腫および m-トリレンジアミン肉腫を移植したラットの血液は貧血を示すとともに、血液赤血球の遊離ポルフィリンの増加を認め、²⁴⁾ 小野等は肝 δ -ALA から PBG やプロトポルフィリンを合成する能力は担癌動物でも正常動物との差がない事を認め、又担癌ラット及び toxohormone 投与ラットの肝内遊離プロトポルフィリンの増加と、尿中コプロポルフィリンの排泄の増加は、その生産過剰によるのではなく、ヘム蛋白代謝の障害、すなわちポルフィリン体への鉄の結合過程に障害があり、生体の鉄利用障害が肝カタラーゼの減少の原因であろうといっている。⁷⁶⁾ 尾辻も癌組織より抽出した B 分割で同様な現象が見られ、又癌患者尿中ポルフィリン体の排泄の増加を報告している。

一方カタラーゼのアポ酵素蛋白部分の合成阻害に関しては免疫化学的な手技による以外に適当な証明法はない。⁷⁷⁾ 西村等によれば、カタラーゼ抗血清で沈殿する担癌動物肝のホモジネートの蛋白量の減少と、消失する活性量とがほぼ平行するところからアポ酵素である蛋白部分の阻害もおこっていると述べている。

私の実験における担癌生体胆汁抽出物でもマウス肝 δ -ALA dehydrase に多少の減少を来

したが、これは担癌胆汁特有のものでもない様に考えられることからして、私達が以前発表した担癌胆汁抽出物による肝カタラーゼの低下等ヘム蛋白質の減少はポルフィリン代謝の障害によるのではなく、ポルフィリンの合成は正常であるが、ポルフィリンと鉄との結合に障害がある様に思われる。これを解明すべく私は胆汁抽出物による鉄代謝に対する影響についても検索した。

担癌生体における鉄代謝の異常に関しては幾多の報告がある。鉄代謝を考えるにあたり、生体内における鉄の分布を見ると、総鉄量の60~70%が血色素の一成分として赤血球内に含まれている。3~5%は筋色素であり、その他のヘム酵素類には0.2%含まれている。血清鉄は transferrin と呼ばれ、運搬途上の鉄であり、その他にノン・ヘミン鉄として主に肝臓、脾臓、骨髄に存在し、貯蔵鉄と呼ばれているものがある。

悪性腫瘍患者における血清鉄の低下は多くの学者により認められ、貧血の出現する時期より早く見られ、⁷⁸⁾ 又貧血のある場合は勿論のこと、貧血のない場合も低下する⁷⁹⁾ という。臨床例でもあるいは動物実験においても血清鉄の消長は腫瘍のそれと平行することが認められている。⁸⁰⁾⁸¹⁾⁸²⁾⁸³⁾

この事に関して⁸¹⁾ Kampschmidt 等の toxohormone 投与で血清鉄の著明な低下を見る事、肝カタラーゼで効果を見るより250~300倍も感度が良いという事は特に注目⁸⁴⁾ に値する。小野等は直ちにこれを追試確認している。彼等は両作用は同一の活性物によると結論し、血清鉄の低下は肝カタラーゼの低下と平行的にあらわれると⁸⁴⁾ している。これは鉄代謝と toxohormone とが密接な関係にある事を示している。私の実験でも担癌生体及び非癌生体胆汁のメタノール沈澱性、耐熱性、水溶性物質をラッテに注射すると16時間後に血清鉄が低下し、特に担癌胆汁群で著しかった。

⁸⁵⁾ 杉村等は担癌動物では、貧血、網状赤血球増加、肝カタラーゼ活性低下に加えて、肝鉄量、血清鉄の減少が著明であり、腫瘍組織の鉄濃度は正常より低いが、腫瘍中の総鉄量は肝総鉄量より多く、⁵⁹Feを使用して血清鉄低下が貯蔵鉄よりの鉄動員の低下による事を明らかにした。⁸⁶⁾ 又川俣は胃癌患者における腫瘍部の貯蔵鉄量は組織学的に癌浸潤の認められない胃・十二指腸粘膜部の約30%の増加が見られ、肝ノン・ヘミン鉄よりも増加の傾向があり、特に nucleoprotein 鉄の増加が著しい。担癌マウスでは腫瘍部の鉄の量は更に多くなり、肝の2倍、胃腸粘膜部の3倍となり、鉄は腫瘍部に集る傾向を示すといっており、同時に行なった⁵⁹Feを塩化第二鉄の形でマウスに経

口投与し、吸収および排泄を見ているが担癌マウスでも正常マウスと差がなかったといっている。

これより腫瘍に取り込まれた鉄は他に利用出来ない形のものとなって集る傾向がある。

⁸⁷⁾ 又佐曾利は胃癌、胃・十二指腸潰瘍、腹部癌の三群について肝ノン・ヘミン鉄を比較し、胃癌群では胃・十二指腸潰瘍に比して、肝カタラーゼの著明な減少とともに、肝ノン・ヘミン鉄も各分割とも減少し、特に hemosiderin, ferritin の減少が著しい、胃癌においては肝ノン・ヘミン鉄減少は癌発生部位と密接な関係があり、幽門部癌では肝ノン・ヘミン鉄特に ferritin の減少が強く、噴門部癌では hemosiderin, ferritin の減少は軽度であり、腹部癌では肝ノン・ヘミン鉄の減少はほとんど見られないといっている。それとともに胃癌組織から中原氏の方法で抽出した toxohormone を正常マウスに注射すると肝カタラーゼの低下と ferritin 分割の減少が見られ、ferritin と toxohormone を同時に注射した場合には、肝カタラーゼ、ferritin の減少は軽度であったと述べている。

⁸⁸⁾ ⁸⁹⁾ 又水原、星島も toxohormone 投与により肝カタラーゼ活性低下と肝 ferritin 量の減少が平行関係にあったといっている。同時に水原は ferritin の移動に関係をもつ、アスコルビン酸も減少するが、その減少度がまたカタラーゼの減少度と平行し、toxohormone により最初に変化を受ける物質は ferritin ではないかと考えている。私の実験においても担癌胆汁注射後のマウス肝 ferritin の減少が著明であり、肝総貯蔵鉄量の減少を見た。これらより考えて胆汁中にも toxohormone 様作用を有する物質が存在する事がわかった。

癌性貧血の起因を考える場合、腫瘍に鉄が集中する事実や癌毒素による鉄の利用障害等が誘因となり、ヘモグロビンの合成障害が起っていることが考えられる。⁹⁰⁾ 小野等は 2 価鉄を経口投与すると、貧血現象がほぼ正常値に近い値にまで回復したといっており、Kampschmidt 等も⁹¹⁾ 担癌動物に鉄を注射し貧血の回復を見ている。又 toxohormone 投与によって貧血が起るかどうかについて⁹²⁾ 小野は 1 回注射ではヘモグロビンの変化が認められないが長期投与により貧血の来ることを報告している。私の実験でも担癌胆汁成分の 1 回注射でマウスの肝 ferritin 鉄、肝カタラーゼは低下したが血色素、赤血球数に著明な変化は見られなかった。toxohormone が鉄の利用障害を起すことによって肝カタラーゼの減少を来すと同様にヘモグロビン合成の障害をも来すと考えるならば、私の実験に用いた担癌胆汁成分も長期に投与すれば貧血が発現することが推測されるが、こ

の点については今後の検討を要する。

癌性貧血のもう一つの起因として赤血球の溶血破壊の亢進も考えられる。私の実験でも担癌胆汁のメタノール沈澱性、非耐熱性、水溶性物質がK I K因子と同様に家兎に一過性の催貧血作用を呈し、同時に尿中コプロポルフィリン排泄量の増加が見られた事から何等かの機転によって赤血球の破壊亢進が起ったものと考えられる。しかもこの作用は熱処理によって失活し、又マウスの実験に於ても測定時期の差異もあることながら血色素、赤血球数に変化のなかった事から、担癌生体胆汁中にはK I K因子類似の催貧血作用物質と、toxohormone 類似の血清鉄、肝カタラーゼ、肝 ferritin 鉄を低下させる物質が肝から排泄されているといえる。

第 6 章 結 語

人及び家兎の担癌胆汁、非癌胆汁を用いてそのメタノール沈澱物の水溶性部分の生物学的作用を試べ、次の様な結果を得た。

- (I) 1) 担癌胆汁のメタノール沈澱中水溶性物質は家兎末梢赤血球数に注射後4時間で10%以上の減少を来し、注射後12時間で回復する。
- 2) 脾剝1週間後の家兎では催貧血作用は認められず、脾剝3週間後にはやゝ作用をあらわす傾向となる。
- 3) この家兎催貧血作用は100℃、15分間の熱処理で失活する。
- 4) 本物質は家兎尿中コプロポルフィリンの排泄を注射後12時間で著明に増加させる。
- (II) 1) 担癌胆汁のメタノール沈澱中水溶性物質はラッテ血清鉄を低下させる。この作用は非癌胆汁でも認められるが、特に担癌胆汁において著明であり、同時にマウス肝カタラーゼ活性を特異的に低下させる。
- 2) 本物質は耐熱性である。
- 3) 担癌胆汁、非癌胆汁の本物質はともにマウスの血球容積、血色素量、赤血球数、肝 δ -ALA dehydrase には著明な変化を来たさない。
- 4) 担癌胆汁の本物質はマウス肝ノン・ヘミン鉄量を減少させ、特に ferritin 鉄の減少が特徴的である。

以上の結果から癌患者胆汁中には鉄代謝と関連してK I Kおよびtoxohormone 類似の作用をもつ物質とが存在するものと思われる。

稿を終るに臨み、終始御懇篤な御指導、御校閲を賜った恩師星川信教授に深甚なる感謝の意を表すると共に、種々御指導、御援助を頂いた名大分院外科の教室員諸兄に深く感謝いたします。

文 献

- 1) Hirschfeld, H. : Folia Haematol., 3, 332(1906)
- 2) Taylor, A., and Pollack, M.A. : Cancer Res., 2, 233(1942)
- 3) Armstrong, M.L., and Harm, A.W. : Cancer Res., 7, 481(1947)
- 4) Greenstein, J.P. : Biochemistry of Cancer, 2nd Ed., 581(1945)
- 5) Brown, C.M. : Can. Med. Assoc. J., 62, 472(1950)
- 6) Hyman, G.A. : Blood, 9, 911(1954)
- 7) Ponder, E., and Nesmith, J. : Cancer Res., 12, 104(1952)
- 8) Adelsberger, L., and Zimmerman, H.M. : Cancer Res., 14, 725(1954)
- 9) Brahn, B. : Sitzungsber kgl. Preuss. Akad. Wiss., 20, 478(1916)
- 10) Greenstein, J.P., Jenrette, W.V., and White, J. : J. Biol. Chem. 141, 327(1941)
- 11) Greenstein, J.P., and Andervont, H.B. : J. Natl. Cancer Inst., 2, 345(1942)
- 12) Greenstein, J.P. : J. Natl. Cancer Inst., 2, 525(1942)

- 13) Greenstein, J.P., Andervont, H.B., and Thompson, J.W. : J. Natl. Cancer Inst., 2, 589(1942)
- 14) Greenstein, J.P. : J. Natl. Cancer Inst., 3, 397(1943)
- 15) Greenstein, J.P. : Biochemistry of Cancer, New York, Academic Press.(1947)
- 16) Block, K., and Rittenberg, K. : J. Biol. Chem., 159, 45(1945)
- 17) She~~W~~in, D., and Russel, C.S. : J. Am. Chem. Soc., 75, 4873 (1953)
- 18) Shemin, D., Kikuchi, G., and Bachmann, B.J. : Fed. Proc., 17, 310(1958)
- 19) Gibson, W.G., Laver, W.G., and Neuberger, A. : Fed. Proc., 17, 228, 889(1958)
- 20) Sano, S., and Granick, S. : J. Biol. Chem., 236, 1173 (1961)
- 21) Mauzerall, D., and Granick, S. : J. Biol. Chem., 232, 275, 1141(1958)
- 22) Tschudy, D.P., and Collin, A. : Cancer Res., 17, 976 (1957)
- 23) Sugimura, T., Umeda, M., and Ono, T. : Gann, 47, 87(1956)
- 24) Ono, T., Umeda, M., and Sugimura, T. : Gann, 47, 171(1956)
- 25) Greenstein, J.P. : Biochemistry of Cancer, 2nd Ed., 518(1954)
- 26) Nakahara, W., and Fukuoka, F. : Jap. Med. J., 1, 271(1948)
- 27) Greenfield, R.E., and Meister, A. : J. Natl. Cancer Inst., 11, 997(1951)

- 28) Nakahara, W. : Gann, 48, 110(1957)
- 29) 満仲羊三、星川 信、松岡邦彦、早川 清 : 日外会誌、63,1042(1962)
- 30) 松岡邦彦、満仲羊三、早川 清、棚橋博厚、立岩道正、石川通夫、伊藤信孝、星川 信
: 日本癌学会記事第21回総会号、80(昭・37)
- 31) 早川 清、伊藤浩史、棚橋博厚、松岡邦彦、伊藤信孝、石川通夫、立岩道正、星川 信
: 日本癌学会記事第22回総会号、171(昭・38)
- 32) Sheard, C., and Sanford, A.H. : J. Lab. Clin. Med., 14,
588(1929)
- 33) Wintrobe, M.M.: Clinical Hematology, Lea and Febiger
(Philadelphia), 381(1956)
- 34) Schwartz, S., Zieve, L., and Walson, C.: J. Lab. Clin.
Med., 37, 843(1951)
- 35) Barkan, G., and Walker, B.S.: Biol. Chem., 135,37(1940)
- 36) Gibson, K.D., Neuberger, A., and Scott, J. : Biochem.
J., 61, 618(1955)
- 37) Parnas, J.K. : Z. Analyt. Chem., 114,261(1938)
- 38) Bonnichsen, R.K., Chance, B., and Theorell, H. : Acta
Chem. Scand., 1, 685(1947)
- 39) Yoneyama, M., and Konno, K. : J. Biochem., 40, 4(1940)
- 40) Brueckmann, G., and Zondeck, S.G. : J. Biol. Chem.,
135, 23(1940)
- 41) Kawamorida, Y., and Nakagawa, S. : Gann, 42,103(1951)
- 42) 奥島団四郎 : 岡山医学雑誌、54, 666(1952)
- 43) Sato, H., and Yunoki, K. : Gann, 42,99(1951)
- 44) 中川 諭、笠井正弘 : 日内誌、40,312(1951)
- 45) 笠井正弘 : 日内誌、40,355(1951)

- 46) 川守田勇一、鈴木三郎、笠井正弘 : 北海道医学雑誌、26,110(1951)
- 47) Iwatsuru, R., Kato, J., and Tamaki, H. : Gann, 45,643(1954)
- 48) Hirsch, H.H., and Pfützer, W. : Z.Krebsforsch., 59,611(1953)
- 49) Masamune, H., Tsuiki, S., Kamiyama, S., Abe, S., Haga, M., Kawasaki, H., Kaketa, H., and Abe, Sh. : Tohoku J. Exp. Med., 67,309(1958)
- 50) Kuzin, A.M., Sharouhova, K.C., and Chdinova, E.A. : Biochemia, 20,126(1955)
- 51) Sato, H., and Yunoki, K. : Gann, 44,69(1953)
- 52) 佐藤八郎、柚木一雄 : 鹿児島大学医学部紀要、5,1(1953)
- 53) Kousaki, T., Ikeda, T., Kotani, N., Nakagawa, N., & Ban, T. : Science, 127,1176(1958)
- 54) 正宗 一、箱守仙一郎、掛田 博 : 第31回日本生化学会総会抄録集、66(1958)
- 55) 松原正香 : 日本医事新報、1202,485(1946)
- 56) 松原正香 : 総合医学、4,504(1947)
- 57) 加藤 博 : 日消誌、51,373(1954)
- 58) Kosawa, S., Iwatsuru, R., and Kawaguchi, M. : Folia Haematologica, 57,251(1937)
- 59) 岩鶴竜三、川口雅一、井上正直、海津明夫 : Gann, 31,328(1937)
- 60) 正宗 一、箱守仙一郎 : 医学のあゆみ、30,471(1959)
- 61) 古江 尚 : 日消誌、53,417(1956)
- 62) 由谷勇雄 : 日内誌、41,57(1952)
- 63) 林 秀雄 : 消化器病学誌、6,1331(1941)
- 64) 岡 誠哉 : 北海道医学誌、18,1481(1940)

- 65) 岩鶴竜三 : 綜合医学、 8,206(1951)
- 66) 川村祐二、広井幸泰 : 和歌山医学誌、 6,201(1955)
- 67) Sugimoto, K. : Tohoku, J. Exp. Med., 64,271(1956)
- 68) 田代 徹 : 北海道医学誌、 20,1781(1942)
- 69) Hargreave, A.A., and Deutsch, H.F. : Cancer Res.,
12,720(1952)
- 70) Endo, H., Sugimura, T., Ono, T., and Kondo, K. : Gann,
46,51(1955)
- 71) Kampschmidt, R.F., and Schultz, G.H. : Cancer Res.,
23,751(1963)
- 72) Matsuoka, K., Hozumi, M., Kogama, K., Kawachi, T., Nagao,
M., and Sugimura, T. : Gann, 55,411(1964)
- 73) Hozumi, M., and Sugimura, T. : Gann, 53,183(1962)
- 74) Tateiwa, M., Ishikawa, M., and Hoshikawa, S. : Gann,
49, Supple., 109(1958)
- 75) 石川通夫 : 名医学、 88,40(1965)
- 76) Otsuji, S. : Med. J. Kagoshima Univ., 11,165(1959)
- 77) Nishimura, E.T., Kobara, T.Y., Kaltenbach, J.P., and
Wartman, W.R. : Arch. Bioch. Biophys., 97,589(1962)
- 78) 福島寛四、千田信行 : 血液討議会報告、 2, 永井書店(1949)
- 79) Keiderling, W. : Georg Thieme, Stuttgart, 1959
- 80) 有賀富夫 : 日外会誌、 61,64(1960)
- 81) Kampschmidt, R.E., Adams, M.E., and McCoy, T.A. :
Cancer Res., 19,236(1959)
- 82) Miller, A., Chodes, R.B., Emerson, C.P., and Ross,
J.F. : J. Clin. Invest., 35, 1248(1956)

- 83) 寺下 檉治 : 阪大医誌、 11,4337(1959)
- 84) Ono, T., Ohashi, M., and Yago, N. : Gann, 51,213(1960)
- 85) Sugimura, T., Ono, T., and Umeda, M. : Gann, 48,159(1957)
- 86) Kawamata, K., Niijima, T., Ariga, T., Shida, S., Tachikawa, I., Kurozawa, T., Okuyama, T., Tuchidate, M., and Hagashi, S. : Gann, 48,604(1957)
- 87) Sasori, T. : Gann, 47,294(1956)
- 88) Mizuhara, S. : Gann, 48,600(1957)
- 89) Hoshizima, H. : Gann, 48,239(1957)
- 90) Ono, T., Sugimura, T., and Ohashi, M. : Gann, 50, 185(1959)
- 91) Kampschmidt, R.F., Goodwin, W.L., and Adams, M.E. :
J. Natl. Cancer Inst., 21, 879(1958)
- 92) 小野哲生 : 綜合医学、 12,183(1955)