

66.

實驗的肝癌發生に對する Vitamin K の影響

佐藤 壽昌

(大阪帝國大學醫學部病理學教室 指導 木下教授)

油溶せる Buttergelb を飼料に混じて白鼠に投與すれば確實に肝癌を發生せしめ得る事は既に周知である。この事實を基礎として、あらゆる方面から、發癌の機序要的の闡明に向つて研究が進められて居るが、發癌過程に於ける血液並に造血臓器の態度に就ても亦、多くの觀察がなされて居る。即ち丸谷、山崎、松原等^{1,2,3}に依れば、Buttergelb 投與時に於ける白鼠には、著明なる貧血があり、骨髓脾臓等にも亦顯著なる變化がある。尙腎臓にはヘモグロビン系色素の沈着が證明され、肝臓に於ては可なり早期に著明なる鬱血、或は時に出血を見て居る。これ等の所見は、Buttergelb が血液並に造血臓器に對して可なりの毒性を及ぼす事を指示するものであるが、これ等の變化が、發癌と如何なる關係にあるかは、未だ明らかにせられて居ない。

翻つて Vitamin K は Dam⁵、Almquist⁶等の記載以來注目を惹き、既にその分離合成は成功の域に達し、生理作用に關する報告も亦多數に上り、作用機轉に就ても殆んど明らかとなつて居る。元來 Vitamin K 缺乏症は、幼若なる鳥類に特有であつて、家兎白鼠等では輕度且小部分に限られ、従つて顯著とは云ひ難い。その存在は Alfaefa を始め、廣く植物界の綠葉中に求められ、腐敗せる魚肉、豚肝臓中にも見出されて居る。又哺乳動物で K なくして何ら障礙を起さない動物に於ても、腸管内で細菌性に合成せられ、利用されると云はれて居る。

- 1) 松原：大阪醫學會雜誌. 37, 1815, 1938.
- 2) 丸谷：Jap. J. Med. Sci. V. Pathol. 2, 83, 1940.
- 3) 丸谷、山崎：癌. 34, 181, 1940.
- 4) 丸谷、島田、小松：癌. 35, 277, 1941.
- 5) Dam：Biochem. J. 28, 1355, 1934.
- 6) Almquist：J. Biol. Chem. 114, 241, 1936.

Doisy⁷⁾, McKee 等は綠葉中より K_1 を、腐敗魚肉中より K_2 の分離に成功して居るが、何れもヒノン誘導體で、その作用は血液のプロトロンビン量を正常ならしめる事にあり、同様の効果を擧げ得る類似の物質は、他にも⁸⁾ 発見せられて居る。従つてこれ等はプロトロンビン量の減少に基く出血性疾患に對して、止血的に働らくと云はれて居る。

Vitamin K は脂溶性であるから腸管よりの吸収には、他の脂肪物質と同様に膽汁の存在が必要である事も亦周知である。従つてその臨牀的應用に際しては、膽汁の流出或は性狀に異常を伴ふ如き疾患には、同時に之を補給する事が必要である。其他小兒科領域では、最近⁹⁾ 新生兒出血或は重症黄疸が屢々プロトロンビン量¹⁰⁾ 減少に起因する事が注意せられ、斯かる場合に Vitamin K 投與が著効を奏すと云はれて居る。

Buttergelb 投與時に於ける白鼠血液のプロトロンビン量如何に關しては、未だ報告を見ないのであるが、既述の如く、組織學的に造血臟器並に血液に變化を來し、又屢々肝臟中に鬱血或は出血が見られ、且肝細胞の變性を起し、同時に或種の肝炎を伴ふから、肝臟は次第に機能障礙に陥り、従つて又血液の性狀にも異常あるは、容易に想像せられる處である。

又腸管より吸収せられたる Buttergelb は、門脈より肝臟に入り、毛細血管を介して肝細胞に達し、肝細胞を障礙し、又肝臟に於て一部分は破壊せられ、一部分は其儘體循環へ移行し、他は膽汁と共に、輸膽管を通つて再び腸管内へ排泄せられる。

斯かる過程を繰返す間に、肝組織は次第に發癌へと進行する。其際組織學的に、肝細胞の膽管上皮移行部附近が最も注目せられて居る。

斯かる關聯性を考へる時に、或はそこに起れる血液凝固性の移動、従つて又血流速度の變化が、發癌に交渉を持つて居るかも知れない。更に他よりかゝる性狀の移動を起す如き物質、例へば Vitamin K などを與ふれば、發癌に影響する處があるかも知れない。なほ又余等の、家兎で Buttergelb を與ふれば、膽汁酸量が漸減する成績を併せ考ふれば、白

7) Doisy: *J. Biol. Chem.* 131, 327, 1939.

8) Sjögren: *Hoppe-Seylers Z.* 262, I-III. 1939.

9) Waddel: *J. Amer. Med. A.* 112, 2259, 1939.

10) 加藤: 兒科雜誌. 46, 796, 1940.

鼠に於ても同様、胆汁成分に異常あるを想像し得べく、それ等の結果として、或は Vitamin K の需給にも影響を及ぼす可能性が考へられる。

他方、瀧澤氏^{11, 12)} はヒノン類の皮膚塗布の結果、二十日鼠に皮膚癌を生じ、其際肺癌が多發する事を報告し、ペンツォール核を有する發癌物質の分解酸化に依つて生じ得るヒノン類にも亦、發癌性のある事を主張して居る。而して Vitamin K は上述の如く、ヒノン誘導體であるから、血液に對する作用以外に、それ自身或はその分解物が、發癌と關係あるやを疑はせる。

これ等の點を考慮し、Buttergelb 投與時に於ける白鼠の、發癌過程に、Vitamin K が如何なる影響を及ぼすかを追求した。

100g前後の健康なる白鼠20匹を選び、Buttergelb を標準方法に従つて連続投與し、加之其の内10匹には、Vitamin K に相當する⁸⁾ 2-Methyl-1,4-Naphthochinon を局方オレフ油に温溶して經口的に與へ、他の10匹には、之を對照として、同量の局方オレフ油を與へた。2-Methyl-1,4-Naphthochinon の量は、毎日一匹に對して初めの30日は0.2mg、その後は0.4mgの割合に與へた。之れは Vitamin K の血液凝固性に關して充分なる量である¹³⁾。

なほ從來 Buttergelb の溶媒には、局方オレフ油を慣用して來たのであるが、本實驗に於ては、その入手困難から工業用オレフ油を代用した。

一般に Buttergelb に依る白鼠肝癌の發生は、150日を経過すれば、高率に陽性を示すのである。但し食餌成分^{14, 15)} の差によつて發癌に遲速ある事も實驗されて居る。特に工業用オレフ油を Buttergelb の溶媒となし、それを與へる時は、發癌が可なりに遲延する¹⁶⁾ことが、丁度本實驗中途に見出された。

故に本實驗對照群に於ても、100日以上を経過せる7匹は、何れも發癌を見ず、肝組織は精々結節性肥大の像を呈するに過ぎず、所謂代償性肥大の程度にて非定型的増殖を認める事は出来なかつた。

2-Methyl-1,4-Naphthochinon を添加投與せる群に於ては、100日

11) 瀧澤: 癌. 34, 158, 1940.

12) 瀧澤: 癌. 35, 327, 1941.

13) Thayer: Proc. Soc. exper. Biol. & Med. 40, 478, 1939.

14) 岡田: 大阪醫學會雜誌. 37, 827, 1938.

15) 森上, 永島, 柏原: 癌. 35, 307, 1941.

16) 佐藤, 森上: 癌. 35, 301, 1941.

以上を經過せる6匹は、何れも未だ發痛を示さず、對照群と劇然たる差異を認め難い。即ち肥細胞の變性、膽管上皮増殖に依る偽膽管形成、同質の増殖等は可なり著明であるが、肝細胞の増殖は、結節性肥大を示す程度にて、非定型的の所見はない。但し比較的長期(170日)の實驗に耐へたる例に於ては、輕度乍ら所謂非定型的増殖を認めた。

尙實驗例中數例に、肝組織中に可なり高度なる囊腫形成を認めた。丸谷に依れば、囊腫形成の傾向を迎る場合には、一般に發痛し難いとされて居るが、對照群にも亦この傾向があるから、Vitamin K の効果であるか否かは疑問としなければならない。

Vitamin K 添加實驗肝臟變化

動物番號	性	實驗日數	體重 (開始時-終末時)	結節性 増殖	囊腫形成	偽膽管 増殖	間質増殖
Nr. 8	♀	106	80-60	—	—	±	+
Nr. 4	♀	118	80-60	—	—	±	+
Nr. 7	♂	140	100-70	—	±	+	+
Nr. 9	♂	147	140-75	+	+	+	++
Nr.10	♀	163	150-80	+	卅	++	++
Nr. 5	♂	170	100-80	異型(輕度)	卅	卅	卅

即ち本成績に依れば、かゝる分量に於ける Vitamin K の添加投與に依り、少なく共發痛を促進せしめる如き結果には達しなかつた。

其他輸膽管擴張、胆汁の滯溜、鬱血等が顯著であるが出血を見ない。

兩群とも肺には屢々氣管枝炎の像を認めるのみにして、上皮の異常増殖の如き特種の所見は證明されない。その他の臟器²⁾も亦既に發表せられたる Buttergelb 實驗の所見の範圍を越へない。

要之 Vitamin K は、Buttergelb を投與せる白鼠に對して、血液の凝固性に關する立場からも、又ヒノン誘導體である點からも、發痛に對して認むべき影響を證明する事が出来ない。

(受附：昭和17年2月6日)