

癌のホルモン療法

東邦大學醫學部産科婦人科教室
教授 赤 須 文 男

緒 論

腫瘍は phenolic Steroidsあるいは性腺刺激ホルモン(以下Gと略)の投與によつて誘發され、このさい Progesterone, Testosteroneなどの併用あるいは前投與によつて腫瘍發生は阻止されることは動物實驗上の業績であり、内外に多數の報告がある。今日、ヒトの癌にホルモンを投與することに依つて病理組織學的に納得しうる治癒にまで成功せしめた報告を知らない。けれどもこれらの non-phenolic Steroids 投與が癌の發育増殖をある程度停止あるいは抑制せしめ、癌生體の苦痛を可なりまで緩和させた報告は多數に見られる。殊に動物實驗上、たとえば Estrogen誘發腫瘍に對しては抗腫瘍性効果は Progesterone に於て、Testosterone よりより強力に現われてはいるけれども、臨床上我領域に於ける抗癌ホルモンとしては Testosterone の應用がより盛んである。

近時、各方面からの詳細な研究は、自然科學研究技術の著しい進歩と共に、ホルモンの作用が生理的面に於てさえも極めて複雑多岐であることを教えているが、癌生體の如き病的狀態に於てはこの關係は一層複雑であり、したがつて癌に對する本格的ホルモン療法はなお今後の研究の成果に期待しなければならないと思われる。さて、我々は(1)根治療法(廣汎性子宮全剔除あるいは放射線療法)を加える以前の子宮癌、(2)あるいは、もはや處置のない末期癌を研究對象として次述のホルモン療法を行つたが、(1)の群に對しては根治療法を控えている關係上、長期觀察が出来なかつたこと、(2)の群は相當重症例のみであるからホルモン療法の効果が充分期待し得なかつたことなど遺憾であつたが、現況に於ては止むを得ないと思う。我々はホルモン投與後の癌病態の改善の有無を検し、一方、癌組織の機能に對するホルモン干渉を基礎醫學的に檢した。

検査項目

A. ホルモン投與の臨床效果判定

この目的を達するためにホルモン投與前及び投與後の

次の各項目を検査しこれを比較検討した。

I. 内診及び腔鏡診(主として浸潤、帶下、出血、肉眼所見など)

II. 腔内容塗抹標本像(Meigs a. Sturgis法による)

III. 診査切除組織について

(1)組織學的所見、(2)組織 Amylase (Smith a. Roe 法)、(3)組織 β -Glucuronidase (Fishman 變法)、(4)組織 Catalase (Euler a. Josephson法)

IV. 血液像について

(1)白血球像の全般とくに好中球の核移動、好酸球數の動態、(2)血液比重、血漿比重、血漿蛋白量、全血色素量、赤血球容積、赤血球數、赤血球沈降速度)

V. 血清エストロゲン値(小林・中山法)

VI. 血清 β -Glucuronidase, Amylase, Cholesterol (total 及び ester, Bloor 變法)

VII. 血清蛋白分劃(A及び α_1 , α_2 , β , γ などの Globulin) (濾紙電気泳動法による)

VIII. Thorn's test

IX. PBI (Barker アルカリ灰化法)

X. 肝機能検査(馬尿酸合成試験, Bromsulfalein Test, 高田絮數反應, 尿中 Urobilinogen, Urobilin, Bilirubin)

XI. 尿中 Chemocorticoids (ことに 17-Hydroxycorticosteroids)

XII. 尿中 17-Ketosteroids (Drekter 法)

XIII. 尿中 Na 及び K, 血清 K 及び Cl

XIV. 窒素平衡 (Microkijehldal 法)

XV. 全身狀態(體重、浮腫、尿量、疼痛、性出血、食欲不振その他の主訴)

B. 癌組織機能に對するホルモン干渉

癌組織の一部を得てこれに Steroid hormones を加え Warburg 檢壓計で檢し次の項目を Steroid hormones 投與前と比較検討した。(1)乳酸量 (Barker a.

Summerson 法), (2)Catalase値, (3)組織呼吸(後述), (4)解糖(後述).

使用ホルモン及び1回の使用量は次の如くである.

1. Testosterone propionate (エナルモン) 1回30~50mg (主として50mg)筋注, 2. Testosterone enanthate 及び cyclopentyl-propionate 1回 100mg又は 250mg筋注, 3. Testosterone propionate 懸濁液(これは帝國臓器の厚意で特製したもの) 10mg/ccを1回2cc宛, 腔壁, 腔部など癌病巣の近くへ注入, 4. Testosterone Pellet 1回50mg主として腔壁で病巣近くへ埋没, 5. Testosterone prop. 結晶粉末1回10mgを腔部を中心としてその癌病巣近邊へ撒布, 6. Halotestin (Upjohn 社, 9-fluoro-11-hydroxy-17-methyltestosterone) 2mg/Tablet, 1日主として9錠, 7. Progesterone 懸濁液 (Lutemon 三共, 1回10mg Testosterone prop. 懸濁液と同様に用う), 8. 17-ethinyl-19-nortestosterone (Norluten鹽野義, 5mg/Tablets), 9. Prednisolone (Deltacortril, Pfizer, 5mg/Tab.), 10. 培養實驗用の結晶 Estradiol, Testosterone, Hydrocortisone.

實驗方法とその成績

A. Testosterone propionate の場合

I. Testosterone propionate 筋肉内注射

1日1回30~50mg宛連日投與. その治療成績の1例を示すと表1の如くである. 全例8例について, 治療要項を拔萃検討すると表2の如くである. 即ち本治療法は性出血, 疼痛等に對して極めて有効に作用し, 患者は治療安全感を得るものであるが臨床検査上では血清蛋白分割像改善の徴が見られた他には著しい好轉像はみとめられなかった.

II. Testosterone propionate結晶末局所撒布

ホルモンの局所からの吸収を期待して Testosterone propionate (以下 T.P. と略) 結晶粉末を, 1日10mg宛, 子宮腔部を中心とする部位に撒布すること7日に及びその治癒的傾向を見たところ, 4例とも腔細胞所見には好轉像は見られたが, 全身的好轉像はみとめられなかった.

III. Testosterone propionate 局所注射

IIと同様の意味に於て, T.P. 懸濁液1日20mg宛を連用あるいは隔日子宮腔部及びその附近に注射しIと同様の觀察を行った. 各検査成績に於て好轉像を示したのは

表1. Testost. prop. 1日50mg 3週間連日筋肉内注射例 宮〇 68歳 子宮頸癌 Ⅲ度

検査項目		ホルモン投与前	ホルモン投与後		
内診 及び 腔鏡 診	浸 潤 下 出 血	子宮頸癌 及び 腔鏡 内 蓋 ±	7日	14日	21日
			全 ±	全 ±	全 ±
		++	+	±	±
腔内容塗抹標本		巨大核癌細胞(腔鏡鏡下)陽性	殆んど 不變	全左	全左
組織学的所見		細胞大小不同 異型性陽性			全左
組織β-Glucuronidase (mg/24h)		1930	1790	1300	1390
流血中好酸球数		844	588	763	900
白血球数		4600	4400	6200	6400
ヘマトクリット(%)		31	31	34	37
血沈	1時間	31	39	29	45
	2 "	68	77	58	77
血	β-Glucuronidase (mg/24h)	850	740	740	450
	Amylase (u/dl)	93.6	111.0	108.2	100.2
清	Chole-Sterol (mg/dl)	total 170	170	165	165
	ester	48	42	38	56.2
血清蛋白 分割 %dl	A	26.2	44.0	58.77	53.7
	α ₁	4.7	1.89	5.98	2.6
	α ₂	12.09	11.39	8.83	9.5
	β	10.5	13.28	10.39	12.08
	γ	46.5	29.42	16.03	22.12
肝機能		別記			
尿中17-OH		別記			
尿中 g/day	Na	4.56	2.15	4.97	8.1
	K	2.13	1.54	1.6	2.9
全身 状態	疼痛	++	±	—	—
	食欲	—	++	+++	++
	健康感	—	+	+++	++
	尿量	1330	1280	1430	1240
	体重(kg)	43.5	44.0	46.0	46.3

表2. T.P. 1日50mg筋注例の好轉像比較

疼痛 (8)	性出血 (8)	体重増加	健康感	食欲亢進	血清蛋白分割改善
完全消失 6	著減 5	7	5	6	6
軽快 2	輕減 3				
無効 0	無効 0				

性出血の著減, 疼痛の消失, 腔細胞像の好轉, 肝機能の改善などであった(表3).

表3. Test. prop. 懸濁液病巣注射による全身症状の變化(4例)

疼痛消失	食欲 可食 不變	性出血 止血 殆ど血	尿量増加傾向
4	1 3	3 1	2

IV. Testosterone Pellet 埋没

以上から投與男性ホルモンが, 局所的に作用して好轉像を示す傾向のあるのは否定出来ないで, 投與ホルモンの局所濃度を持続的に高める意味に於て Testosterone Pellet 50mgを病巣近くの腔壁に埋没してみた. これは約1カ月に1度宛數回に亙つて試みたものもある. その代表例を示すと表4(A)の如くである. Testosterone Pellet 埋没7例の全身状態の變化の成績をみると表4

昭和32年9月1日

赤 須

1197—151

表4(A). Testosterone Pellet 50mg 埋没例
高○ 56歳 頸部癌 Ⅲ度(子宮體部へも浸潤)

内診及び 腔鏡診	浸 潤	ホルモン 埋没前	埋没後 7日	14日	21日	28日
		腔部癌縮 小(子宮體部へも浸潤)	"	"	"	"
血液 所見	帯下	—	—	—	—	—
	出 血	—	—	—	—	—
	Hb	62	56	55	55	45
	好酸球数	131	138	25	44	19
	白血球数	7600	5400	7200	5800	8000
	核移動 (平均核数)	2.44	2.43	2.60	2.27	2.55
	Ht	34	32	35	32	33
	赤血球数	313万	288万	322万	304万	227万
	血沈1時間	70	73	90	86	99
	血沈2時間	166	153	176	186	229
肝機能 後述						
腔細胞像 後述						
その他の生化学的検査 著変をみとめず						
全身 状態	疼 痛	腰痛、腔部痛	軽快	"	"	"
	浮 腫	—	—	—	—	—
	尿量(比量)	1600(1012)	2000(1012)	750(1020)	730(1020)	700(1070)
	体重(kg)	43	43	43	43.5	46
	食 欲	中等	やや良	やや不良	"	なし
	睡 眠	良	やや障碍	良	不良	障碍
	排 便	良	"	下痢	便秘	"
	血 圧	110~70	110~68	108~76	110~98	120~68

(本患者はその後、増悪して逝去した。)

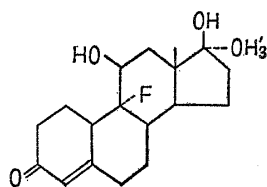
表4(B). Testosterone Pellet埋没後の全身状態
(1回50mg数回のものあり)(7例)

疼 痛	性出血 (7例中4例)	体 重 (7例中6例)	尿 量	浮 腫	貧血 (7例中6例)	睡眠 (7例中6例)
著効軽快 無効	著効軽快 無効	増 減 不変	増 減 不変	増 減 不変	増 減 不変	増 減 不変
3 4	2 2	4	2 3 1 3	1 6	1 1	1 1

(B)の如くである。即ち疼痛、性出血の著しい減退、体重の増加などが見られたが、頻回注射を要しない点が便利である。たゞ埋没後に Pellet の脱失を来さないよう留意する必要がある。

V. 9-fluoro-11-hydroxy-17-methyltestosterone (Halotestin)

本ホルモンは製作所の発表によれば窒素蓄溜を來す anabolic activity は Methyltestosterone の約5倍



といわれ上の構造式をもち、一般男性ホルモンの適應症に使用されている。

Halotestin 1日9錠(18mg)宛10日間内服せしめた成績は表5の如くである。

本例に於ては Halotestin 使用後、性出血の減少消失・病巣組織の乳酸の著減・尿中17-KSの増量・体内窒素蓄溜・疼痛緩和・體重増加などの改善の徴候が見られ、主觀的にも著しい治癒感を得、食欲が亢進し、睡眠が可良となつたなどの幸福感を得た。

表5. Halotestin 経口投與例
高○ 65歳 頸部癌 Ⅲ度(扁平上皮癌)

内診及び 腔鏡診	浸 潤	ホルモン 投与前	ホルモン 投与後4日	ホルモン 投与後10日
		腔部癌縮 小(子宮體部へも浸潤)	腔部癌縮 小(子宮體部へも浸潤)	腔部癌縮 小(子宮體部へも浸潤)
血液 所見	帯下	多量	同左	同左
	出 血	中等度	少量	殆んどなし
	Hb	55	43	43
	好酸球数	50	25	25
	白血球数	6000	6000	6000
	核移動(平均核数)	2.49	2.41	2.41
	Ht	27.9	24.2	24.2
	赤血球数	236万	284万	284万
	ミラーゼ(%)	86.2	42.4	42.4
	乳酸(%)	90	44.8	44.8
癌組織	ミラーゼ(%)	3.67	2.05	2.05
	尿中7-アチニノ(%)	531.9	840	525
	尿中17-Ketost.(%)	5.85	15.72	8.16
	尿量(比重)	1000(1020)	1300(1020)	1550(1020)
	排泄窒素(g)	11.2	12.6	10.6
	排泄窒素(g)	8.68	12.35	5.6
	N-balance	+2.52	+0.25	+5.0
	疼 痛	腰痛 軽度	消 失	消 失
	浮 腫	(-)	(-)	(-)
	体 重(kg)	40.5	42.5	42.0
組織像・肝機能・尿中 Chemo. 別記				

B. Progesterone の抗癌効果

Estrogen の連用によりある種の動物に腫瘍を發生せしめ得ることについては多數の先人業績があり、このさい動物に於ては Estrogen と同時に Progesterone又は Testosterone を使用すれば腫瘍發生を阻止しうるとされている(Lipschütz¹⁾ et al.)。この抗腫瘍性効果は動物に於ては Progesterone の方が Testosterone に比してより強力とされているがヒトに於ては必ずしもそうで

表6. Progesterone 懸濁液の局所投與
(○島 58歳 子宮頸癌 第Ⅲ度)

内診及び 腔鏡診	浸 潤	ホルモン 投与前	ホルモン 投与後7日	7日
		腔部癌縮 小(子宮體部へも浸潤)	腔部癌縮 小(子宮體部へも浸潤)	腔部癌縮 小(子宮體部へも浸潤)
血液 所見	帯下	多量	減少	"
	出 血	多量	中等度	出血5ヶ月前より 少減2ヶ月前
	Hb	73	70	70
	赤血球	342万	332万	332万
	白血球	7100	6400	6400
	好酸球	56	50	50
	核移動	2.60	2.51	2.51
	Ht (%)	39.5	35.3	35.3
	血清ミラーゼ(%)	43.9	38.9	38.9
	ミラーゼ(%)	1.94	1.35	1.35
癌組織	乳 酸(%)	6.0	9.0	9.0
	尿量(比重)	900	1200	1160
	排泄窒素(g)	6.9	5.1	6.4
	排泄窒素(g)	4.2	3.36	3.9
	N-balance	+2.7	+1.74	+2.5
	7-アチニノ(%)	710	924	684
	体 重(kg)	47.5	46.5	46.5
	浮腫発生(疼痛緩和す、なお肝機能、尿中17-OH、組織像は別記)			

はない様である。我々は Progesterone 使用は今、端緒についた許りであるので代表例を掲げておくに止める。

先ず Progesterone 懸濁液 1 日 20mg 宛腔部を中心として病巣附近へ連日投與（7 日間）した成績は表 6 の如くである。本例に於ては性出血、帯下の著減があり疼痛緩和も見られたがその他には著變はみとめられなかつた。

C. Para-hydroxypropiofenone (P.H.P.)

P.H.P. は Diethylstilbestrol を切半した構造式を有し近時各方面に使用せられているが絨毛上皮腫 (Perrault²⁾), 癌 (Paris Hospit. Med. Soc.) に奏効した報告もあり、その機序は下垂體を抑制するにあるといふが確實ではない。我々は 1 日 1.0g を 2 回に分服させ約 1 カ月に及び上述したと同様の各種検査を施行した。2 例（中〇, 60 歳, 腔癌及び〇川, 35 歳, 卵巣癌）についての成績は遺憾ながら殆んで改善の徴候を見出すことができなかった。

D. 副腎皮質ホルモン

副腎皮質と癌については各方面からの多數の研究發表があるが全く混沌としている。臨床上 Huggins a. Scott³⁾ は副腎切除により前立腺癌の退化をみとめ Cox⁴⁾ も同様の報告をなしている。これについては我々はすでに見解を發表してある（赤須^{5,6)}）。（尚, Chemocorticoids の項参照）

近時新たに作成せられた Deltacortril 即ち $\Delta^4, 4\text{-Pregadiene-11}\beta, 17\alpha, 21\text{-triol-3, 20-dione}$ は効力に於て Cortisone の 5 倍, Hydrocortisone の 3.2 倍とされ各

表 7. Deltacortril 経口投與成績（總量 130~170mg）

		例〇572 (腔癌)		例〇452 (卵巣癌)	
		ホルモ 投与前	ホルモ 投与後	ホルモ 投与前	ホルモ 投与後
内診 腔鏡診	浸潤		縮小あり		著変なし
	帯下	中等量	全左	全左	全左
血液像	性出血	強度	著減	少量	殆どなし
	血色素量			70	70
	赤血球			365万	342万
	白血球	8800	6000	8100	8400
	ヘマトクリット	10	11	40.5	40.2
	好酸球	156	4320	56	50
	核移動	2.16	2.10	2.19	2.38
	血沈 1 時間	40	50	98	121
血清	血沈 2 時間	80	85	120	131
	β -グロブリン	580	250		
	アルブミン			58.5	37.6
	コレステロール	80.0	62.5		
尿所見	ロ-ノエステル	50.0	35.0		
	尿量 (比重)	930 (1015)	800 (1017)	500 (1030)	1300 (1015)
	Na	1.18	1.30		
	K	1.46	1.36		
尿所見	尿糖 (%)			14.7	9.84
	尿蛋白			6.08	7.71
	排泄 N			6.75	8.5
	N-平衡			-0.63	-0.179
疼痛				腰痛, 腹痛	全左
浮腫			発生せず		発生せず
体 重 (kg)	初	42.5	43.0	60.0	58.5
	1	42	46.1		
	2	5	5.87		
	3	8	8.51		
血清蛋白割合	1	11	12.61		
	2	34	26.91		

方面の應用をみている。我々の, Deltacortril (Prednisolone) を 1 日 30mg から逐日減少し 10mg にいたり中止する形式で總量 130~170mg 用いた 2 例の成績の概要を記述すると表 7 の如くである。すなわち, 1 例に於て腫瘍の縮小感があり, 性出血はたしかに減少をみたが, 尿中 Creatinine は著増し, N 平衡は負を示し一般状態には殆んど著變を見ず, そして血清蛋白分割像にも變化は見られなかつた。2 例よりうけた我々の印象では Corticosteroids は癌に對しては禁忌である様に思われた。

ステロイドホルモン投與と癌患者肝機能状態の變動

頸管上皮の増殖は, 卵巣黄體兩ホルモンの不均衡ことに前者の過剰刺激によるものであろうと Nieburg⁷⁾ により重要視され, その後 Estrogen 分泌過剰ことにその活性度の上昇が發癌の 1 つの重要な因子ではないかということが臨床事實や各方面の検査によつて推定されている (Hofbauer⁸⁾, Nieburg a. Prund⁹⁾, 古賀¹⁰⁾その他)。卵巣の Estrogen 分泌腫瘍 (顆粒膜細胞腫, 莖膜細胞腫など) と内膜の腫瘍的病變との関連は最初に Schröder¹¹⁾ によつて報告され, その後 Dockerty¹²⁾ ら, Banner a. Dockerty¹³⁾, a. Mussey¹⁴⁾, Smith¹⁵⁾ らの報告が相次いでみられる。けれども Geist a. Salmon¹⁵⁾ は長期 Estrogen 療法で發癌事實をみとめず, Kofler¹⁶⁾ も生体内 Estrogen 分泌の過剰を來す卵巣の腺腫性悪性肥大と體部癌との間に必ずしも相關關係はないとしている。Estrogen はもとよりその他各種 Steroid hormones は肝で不活性化されるので肝に障害のある場合あるいは Vitamine B₁ 不足で肝障害を來した場合などでは生体内活性 Estrogen の増量がありうると考えられる。近時我國でも小林・中山¹⁷⁾ 氏は頸癌の大多數に Vitamine B₁ 缺乏のあること, 従つて体内 Estrogen 不活性化作用の低下していること, Estradiol から Estrone への變換に支障のあることなどを報告している。

癌における肝障害が, 癌そのものによつて發生するのか, 肝障害が發癌に促進的に作用するのかは, にわかには決定し得ない問題であるが, 抗腫瘍原性ステロイドが子宮癌に對して多少とも有効に作用するとすれば, 肝機能障害例に對してはこれらホルモン投與後好轉像がみられる筈である。我々は各種ホルモン投與時の (1) 馬尿酸合成試験, (2) Bromsulfalein Test (B.S.P. と略), (3) 高田反應, 絮數反應, (4) Urobilinogen, Urobilin, Bilirubin 等の各種検査を行つたのでその成績を表 8 に示す。

昭和32年9月1日

赤 須

1199—153

表. 8 各種ホルモン連続投與の癌患者肝機能に及ぼす影響

	例数	加ビリ (%)	70ビリ (%)	ビリビ (%)	馬尿酸 (%)	B.S.P (%)	高田反応 (%)	数数反応 (%)	尿中17-OH (%)
Deltacortril	2	±2	±2	±2	±1	+1	+1	±1	中
Testost. Pellet 局所撒布	4	+4	±4	±4	±1				〃
Testosterone Pellet	9	±2 ±4	±9	±9	±2 ±3	±9	±9	±4 ±2	下
T.P. Suspension 局所注射	3	+2 ±1	±1	±3	+3	±1 ±2	±2	+3	上
Halotestin	2	+1 ±1	±2	±2	±1	±2	±1	±1	〃
Progesterone 局所注射	1	±1	±1	±1	+1	±1	+1	+1	〃
Nor-lut 内服	2	±2	±2	±2	±2	±2	±1	±1	中
無処置	6	±4 ±2	±5 ±6	±6 ±4	±2 ±4	±5 ±6	±6	±3 ±2	下

(判定方法)

馬尿酸数反応

±10%以上の増加(著しい改善とす)

±5% (改善)

±1% (やや改善)

±1%以下の低下(1%程度の増加(著しい悪化))

—1%以上 (悪化)

尿定性B.S.P.反応

著しい増加(著しい悪化)

中等増加(中等悪化)

軽微増加(軽微悪化)

減少(軽微悪化)

—1%以上 (悪化)

表8を検討すると T.P. 懸濁液局所注射, Halotestin 内服, Progesterone 懸濁液の局所注射などは肝機能の改善像が比較的著しく, T.P. 末局所撒布, Deltacortril 内服, Nor-luten (17-ethinyl-19-nortestosterone) 内服などは改善像は低調であつた. 又, Testost. Pellet 局所埋没の成績が不良であつたことは, この部の埋没 Pellet は全身作用が微弱であるのかも知れない.

各種ホルモン投與の癌患者尿中 Chemocorticoids 値に及ぼす影響

Hugginsらは前立腺癌に於ける生体内男性ホルモンの分泌源を全く断ち切るために, 去勢手術では充分とせず両側副腎皮質切除を施行し, 癌の好轉を報告している. 子宮癌が Estrogen に関係があるとすれば卵巢機能衰退後の副腎皮質機能は重要視される. ことに癌を1つの Stress とみれば Steroid hormones 投與後の Chemocort-

icoids の動態は注目に値する. 我々の検した成績を次述する.

投與 Hormones は T.P. 1 回50mgの連続筋注, P.H. P. 1 日 1.0 g, Halotestin 1 日18mg, Deltacortril 全量 130~170mgなど夫々の内服, Progesterone 懸濁液 1 回10mgの連続局所注入等であり, 尿中17-OHは Butanol あるいは我々の抽出した人胎盤よりの β -Glucuronidase を使用して總17-OHを測定した. その成績は表9の如くである.

その結果 T.P. 筋注では, 總17-OH値は3例とも明らかに減少を示し, 遊離型は2例に増加, 1例に減少を, P.H.P. 投與では2例共總17-OHの増加, 遊離の減少を, Halotestin でも1例であるが同様の傾向を, Deltacortril 内服では總17-OHは1例増加, 1例減少を, 遊離は2例共増加, Progesterone投與では1例であるが増加を示していた.

これら Steroid hormones が生体内に投與された場合の生体内の代謝は極めて複雑であるから推知することすら許されない所であるが, 男性ホルモン投與では概して尿中總 17-OH は減少を示し, 遊離型の増加がみられることは副腎皮質機能の抑制, 活性ステロイドの排泄増加などが察知され注目に値するところであると思う.

各種 Steroid hormones 投與の頸癌患者腔細胞像に及ぼす影響

各種 Steroid hormones, あるいは P.H.P. を頸癌患者に投與後, 逐日腔内容塗抹標本を作成し, これを Papanicolaou u. Traut の分類で観察した成績は次の如くである.

表9. 各種ホルモン投與の癌患者尿中17-OH 値に及ぼす影響

患者名	投与 示 法	投与前		投与後5日乃至7日		10日乃至14日		20日乃至24日		30日		17-OH値 増減傾向	
		総値 mg/day	遊離値 mg/day	総値 mg/day	遊離値 mg/day	総値 mg/day	遊離値 mg/day	総値 mg/day	遊離値 mg/day	総値 mg/day	遊離値 mg/day	増	減
宮口	T.P. 筋注	5.54 (100)	146.1 (100)	2.63 (100)	9.79 (143.3)	3.77 (68.23)	3.36 (164.7)	4.90 (76.80)	4.26 (225.3)	5.28 (76.80)			
雄口	"	9.38 (100)	169.5 (100)	1.81 (100)	10.83 (115.45)	5.06 (323.18)	6.65 (453.9)	6.99 (267.78)	6.30 (392.0)	6.22 (67.16)	0	3	2
長口	"	4.20 (100)	528.8 (100)	12.59 (100)	2.57 (526.4)	20.97 (37.76)	4.57 (382.4)	4.37 (107.16)	8.37 (72.31)	9.37 (107.16)			
中口	PHP 経口	5.27 (100)	408.5 (100)	7.50 (100)	3.89 (289.3)	7.43 (73.81)	4.16 (357.0)	4.16 (287.0)	8.60 (37.88)	8.60 (37.88)	0	2	1
中口	"	6.78 (100)	265.0 (100)	3.79 (100)	5.81 (433.5)	7.46 (83.23)	6.82 (460.3)	6.12 (392.5)	6.41 (153.32)	6.41 (153.32)	0	2	1
高口	Halotestins 経口	7.30 (100)	589.0 (100)	8.06 (100)	7.50 (102.73)	11.46 (860.0)	4.63 (342)	15.33 (710.0)			0	1	0
桜口	Deltacortril 経口	7.58 (100)	205.6 (100)	2.71 (100)	4.51 (197.7)	16.38 (44.31)	3.96 (146.00)	18.39 (46.58)	4.64 (250.0)	5.39 (121.59)			
広口	"	6.51 (100)	648.0 (100)	9.95 (100)	6.51 (235.14)	17.04 (282.9)					1	1	2
鳴口	Progestone 局所注	11.61 (100)	413.0 (100)	3.55 (100)	6.51 (235.14)	20.07 (405.0)	24.36 (294.44)	2.07 (22.27)			1	0	1

()内は投與前値を100とした時の百分率 ※は胎盤 β -G 使用例

(1)P.H.P. 内服: 3例に於て, 20日間の連用で腔内容像に著變を認めなかつた. (2) Deltacortril 内服: 投與前の巨大核, 双核, Mitose 像などは, Deltacortril 連用後も殆んど變化を示さなかつた. (3)Halotestin内服: 1例であるが内服前の巨大核, 双核などは内服終了後は消失し, 小細胞の集團のみが見られるに至つた. (4)T.P. 筋注: 投與前の癌細胞像は投與後何れの例に於ても著變を認めることが出来なかつた. (5)T.P. 結晶末 10mg宛局所撒布: 撒布前後の腔細胞像を比較すると表10の如くである. すなわち, 4例中 3例に著明な癌細胞及び赤血球の減少がみとめられた. これはむしろ腔洗滌などの影響ではないことは他の對照像と比較して明らかで

表10. Test. prop. 粉末10mg局所撒布例

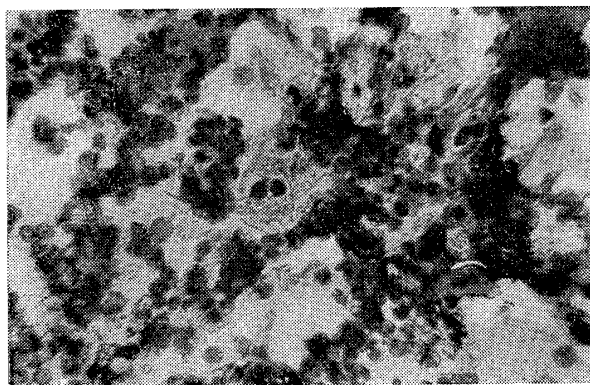
氏名	撒布前					撒布後					備考
	巨大核	双核	核変型	細胞集団	赤血球	巨大核	双核	核変型	細胞集団	赤血球	
森	±	卅	卅	卅	卅	—	卅	±	卅	—	投与前に比し 著明な癌細胞 の減少が認めら れる
長○川	卅	±	卅	卅	卅	±	—	±	±	卅	〃
藤○	+	±	±	±	卅				卅	卅	出血等時局所 に著しい数に は減少が認め られる
桜○	—	+	+	卅	卅	卅	+	卅	+	卅	癌細胞の著 明な減少が 認められる 出血等時局 所には減少 が認められ ない

表11. Test. prop. susp. 20mg局所注射例

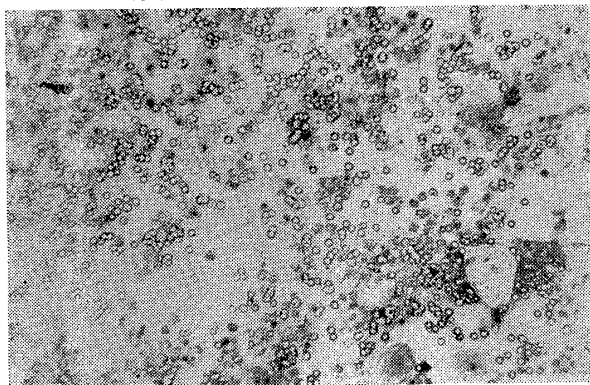
氏名	投与前					投与後					備考
	巨大核	双核	核変型	細胞集団	赤血球	巨大核	双核	核変型	細胞集団	赤血球	
森				卅	卅			±	+	卅	癌細胞の著 明な減少が 認められる 出血等時局 所には減少 が認められ ない
○口	±	+	+	—	+	—	±	—	—	—	癌細胞の著 明な減少が 認められる 出血等時局 所には減少 が認められ ない
○田	卅	+	卅	±	卅	卅	±	+	+	卅	癌細胞の著 明な減少が 認められる 出血等時局 所には減少 が認められ ない
○木	卅	卅	+	+	卅	卅	卅	+	+	卅	癌細胞の著 明な減少が 認められる 出血等時局 所には減少 が認められ ない

ある。(6)T.P. 懸濁液20mg局所注射：6～10日間連用前後の成績は表11に示す如くである。4例中3例に癌細胞の著明な減少がみられ、2例に第2～3日に多数の空胞様の小粒の出現が認められ、又各例に於て鏡見下の視

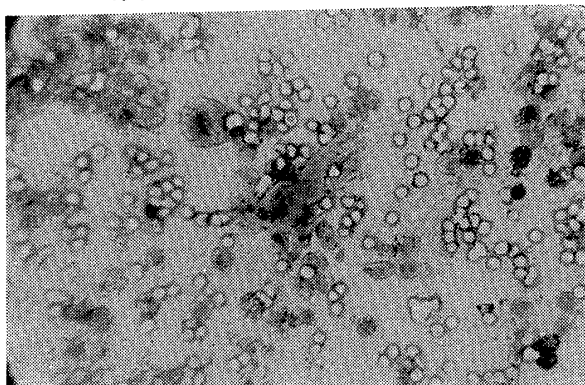
寫眞1. 處置前の腔細胞像



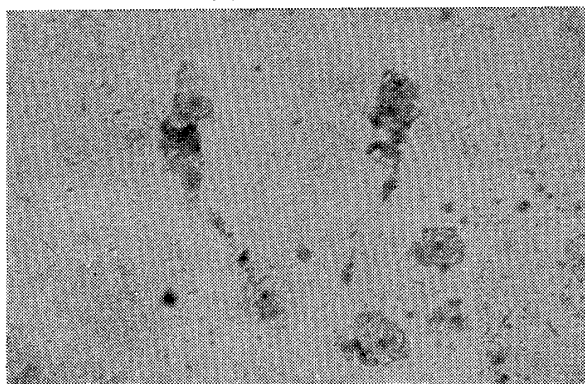
寫眞2. 處置後3日(癌細胞著減)



寫眞3. 處置後5日(癌細胞著減)



寫眞4. 處置後9日



野が鮮明となり、腔細胞像は全體として美しくなつた(寫眞1～4参照)。

(7)Testosterone Pellet 埋没：全4例に Testost. Pellet 50mgを病巣近くの腔壁に埋没し、埋没後各週を追つて腔内容塗抹標本を検した成績は表12の如くである。表に示す如く投與後1～2週で癌細胞の著減がみとめられ、視野の鮮明が知られた。

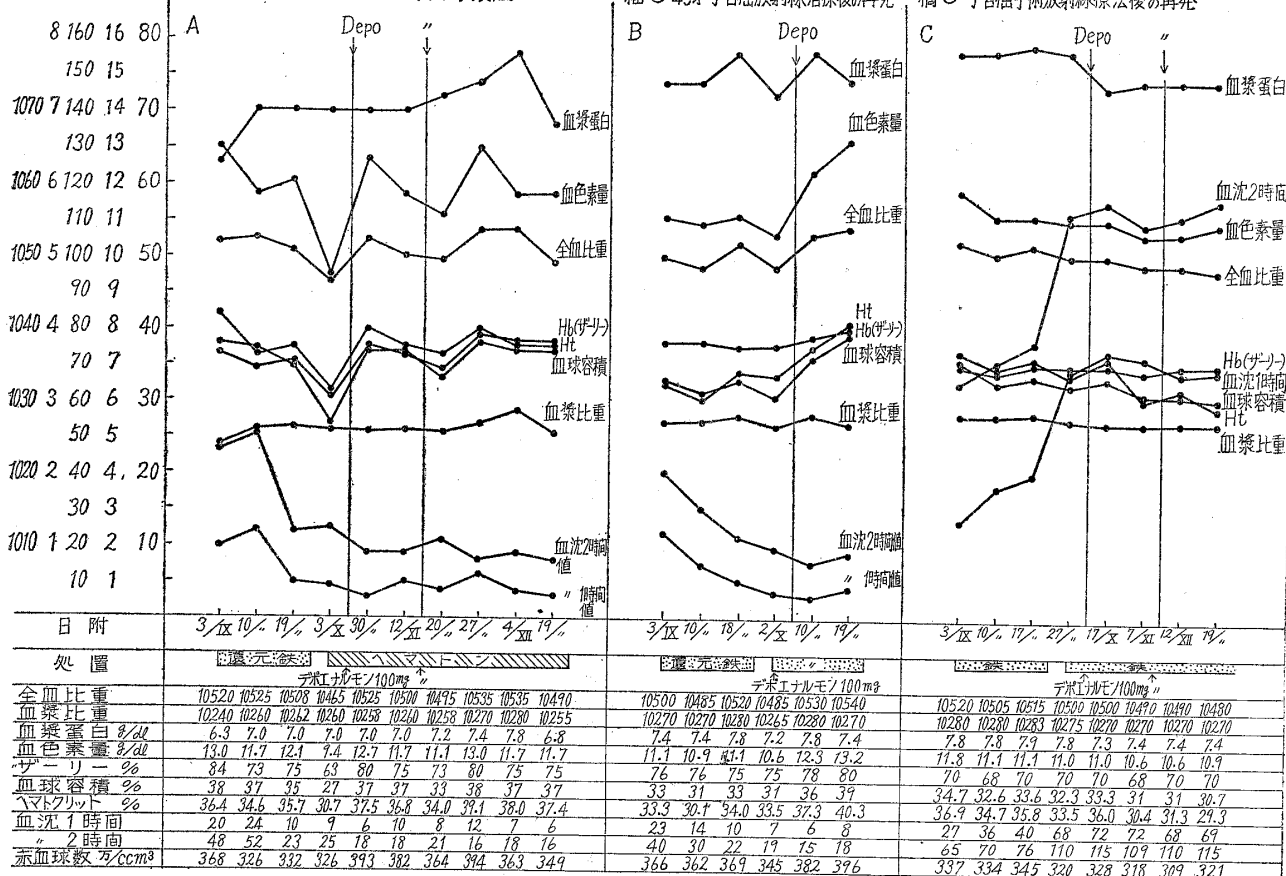
以上の各所見から男性ホルモンは直接癌病巣に作用させたとき癌細胞の發育増殖に對して一應阻止的あるいは抑制効果を及ぼすものと考えられる。

男性ホルモンの癌貧血治療への効果

Hamilton¹⁸⁾ は男子去勢手術後赤血球の減少をみると、ラットの去勢で同様の結果をみた。去勢或は下垂體剔除ラット (Finkelstein¹⁹⁾ et al., Vollner²⁰⁾ et al.), ニワトリ (Taber²¹⁾), 去勢ハムスター (Stein a. Carrier²²⁾), 類宦官症 (McCullagh a. Jones²³⁾) に對し Androgen 投與は赤血球の増數を來さしめたという。McCullagh a. Jones²³⁾ は T.P. 投與で類宦官症の Hematocrit の増加を認め、血色素も去勢後減少し Androgen 投與がこれを復元せしめたという (Hamilton¹⁸⁾, McCullagh a. Jones²³⁾, Vollner²⁰⁾ et al.). 癌の貧

氏名	埋没前			後1週				後2週				後3週				後4週				備考
	巨大核	双核	核変型	赤血球	巨大核	双核	核変型	細胞集團	赤血球	巨大核	双核	核変型	細胞集團	赤血球	巨大核	双核	核変型	細胞集團	赤血球	
○口	±	卅	—	—	—	—	卅	—	—	±	±	—	—	—	±	—	—	—	—	癌細胞が数に欠け4週に到り着滅す
○田	卅	卅	+	—	+	±	—	卅	—	—	—	±	—	卅	—	—	—	+	卅	埋没の翌日に原形を失ひ、細胞細胞の脱現はなし
○木	±	±	—	卅	+	±	—	±	±	—	—	±	±	—	—	—	±	—	—	2週后に膀胱野は一般に鮮明になる
○藤	卅	卅	卅	+	卅	±	—	卅	卅	+	—	卅	±	—	卅	±	—	+	卅	3週より癌細胞着滅

橋○子宮癌手術放射線療法後の再発



one Depo 劑を投與し、全血比重、血漿比重、血漿蛋白、血球容積、Hematocrit 値、等逐次測定した。8 例中貧血に對して好轉像を示したと思われるもの 6 例、無効は 2 例であつた。代表の 3 例を表 13 に示す。表中、A と B は好轉例であつて、一般貧血療法に Testosterone-Depo 劑を併用し、併用前に比して血清蛋白の増量、血色素量の増加、Haemoglobin、Hematocrit 値、血球容積などの上昇をみると、血沈値の下降をみた例である。

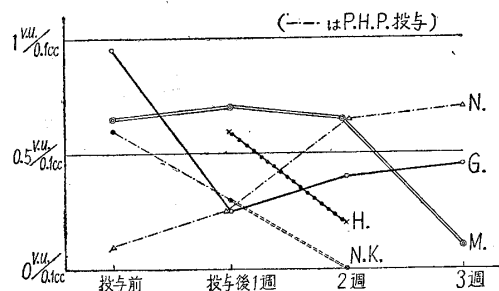
C例はこれらはむしろ下降し、血沈値は亢進し、悪化を示した像である。Testosterone-Depo 投與は單なる鐵療法よりも確かに有効であると思われる。

ホルモン投與による血中 Estrogen 値の變動

Estrogenが子宮癌と関連があるとされ、癌患者についての検索が行われている。小林・中山¹⁷⁾氏は癌患者で血中及び尿中 Estrogen 濃度はむしろ低いが、Estradiol から Estrone 或は Estriol への轉換が障碍され體內で發情作用のつよい Estradiol として作用しているのであろうと述べている。Estrogen 検索で最も重要なのはその生物學的活性濃度の問題である。我々が小林・中山法で測定した頸癌患者(閉經後)10例の血中 Estrogen 濃度は、0.1~1.0V.U./0.1cc平均0.75V.U./0.1ccであり、比較的高濃度を示していた。尚略々同年代の婦人のそれは血液を $\frac{1}{10}$ に濃縮しない限り測定不能であつた。以上のうち5例(内1例は卵巢癌)を實驗對象とし、その内4例に T.P. 1日50mg宛毎日筋注し1例は P.H.P. に次で T.P. を、1例はP.H.P. のみ毎日 1.0gを内服し3週間に及び、この間毎週血中 Estrogen濃度を測定し、ホルモン投與前と比較検討した。その成績は表14に示す如くである。表中患者G及びHは腺癌でホルモン投與前から血中 Estrogen 濃度は高く、N及びMは扁平上皮癌であり、Mも濃度は高かつた。

T.P. 投與後は4例中3例は下降を示し、これらの多

表14. ホルモン投與の血中エストロゲン濃度に及ぼす影響



くは1週後に下降を示していたが、3週後のものもあつた。1例はむしろ上昇し、これは間もなく死亡している。P.H.P. は1例に軽度の下降、1例に上昇をみた。

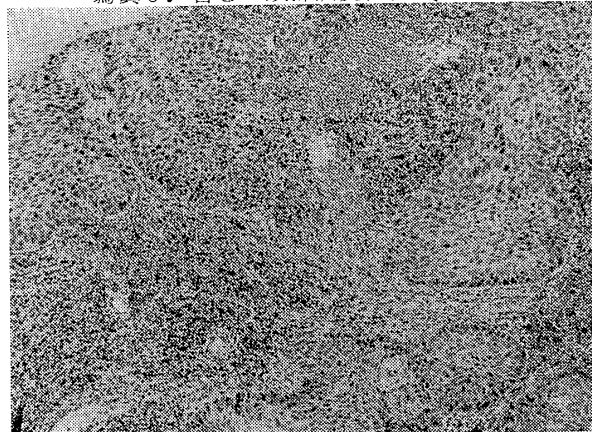
以上から活性 Estrogen がもし癌の發育増殖に對してプラスしているものとすれば、T.P. 投與はある程度、この面に於ける効力を發揮しているものと推察出来る。

ホルモン投與前後の癌組織像

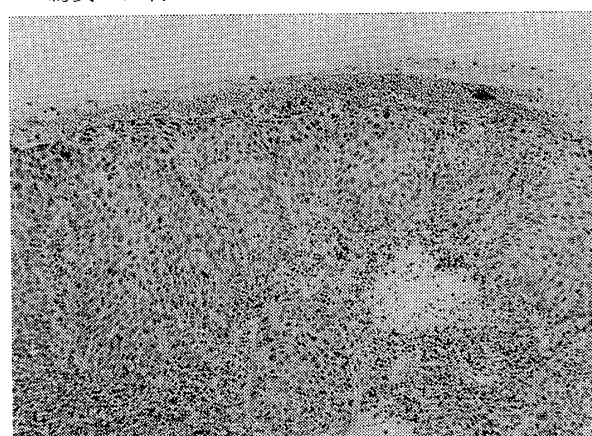
或る種のホルモン投與は癌病態に多少とも好轉像を示

したかに見えたが、ホルモン投與前と、ホルモン療法終了後とを比較したとき、組織學的には殆んど改善像が見られない印象をうけた。こゝには代表4例についてホルモン投與前と投與後の顯微鏡寫真像を示す(寫真5~13)。勿論組織學的變化は急激には効果の面で現われては來ないと思われるけれども、癌に對するホルモン療法が

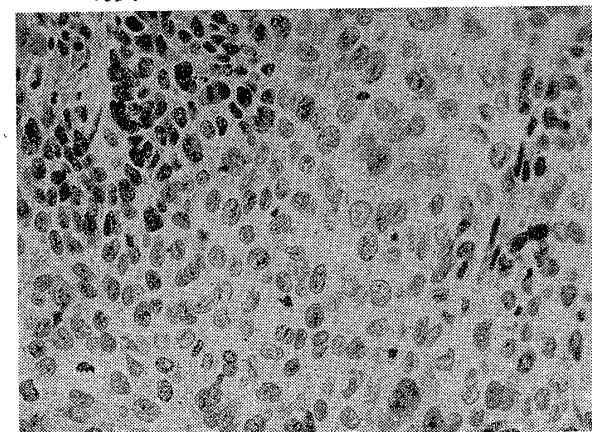
寫真5. 宮〇 頸部癌處置前 (100×)



寫真6. 宮〇 寫5の T.P. 筋注3週後 (100×)



寫真7. 〇田 頸癌再發處置前 (360×)



昭和32年9月1日

赤 須

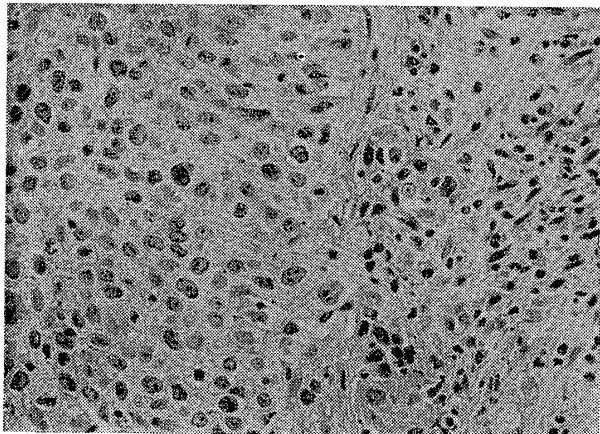
1203—157

容易でないことを暗示させるものがあると思う。

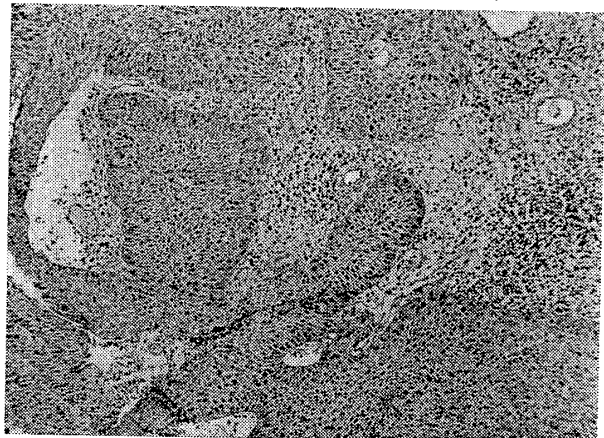
レ線宿醉症状と黄体ホルモン

レ線宿醉症状は癌の実態に関連をもつというよりもむしろ個体の生体反応如何という問題に関連するが、本症状に對して Progesterone 投與が他の療法に比してより

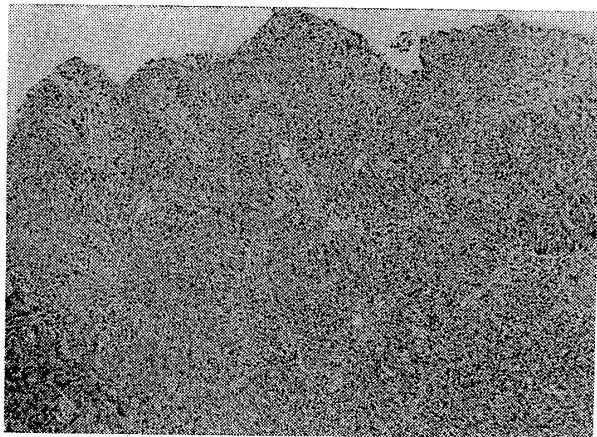
寫眞8. 〇田 寫7の T.P. suspension 局所10日
使用後 (360×)



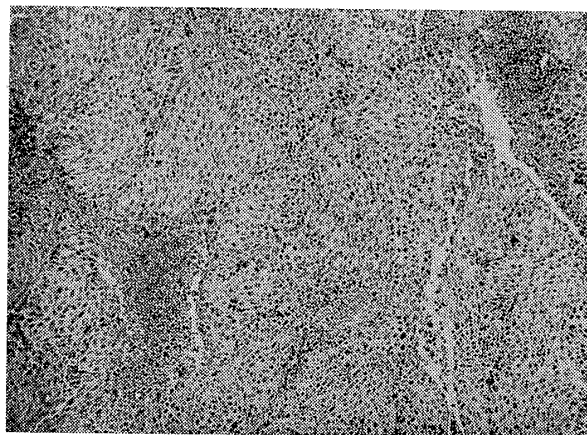
・ 寫眞9. 廣〇 頸癌處置前 (100×)



寫眞10. 廣〇 頸癌 寫9に Deltacortril (總量
170mg) 連用後 (100×)



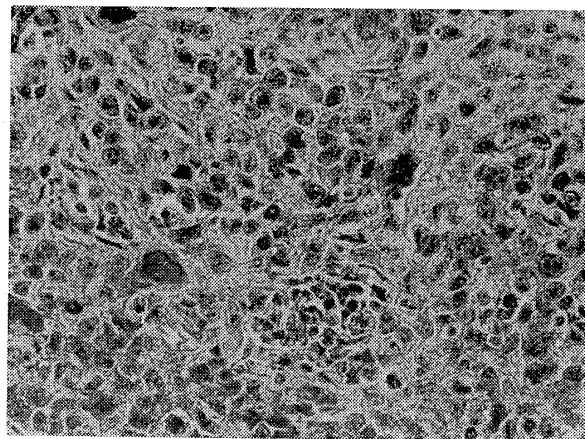
寫眞11. 〇島 頸癌處置前 (100×)



寫眞12. 頸癌 寫11に Progesterone suspension
局所連用後 (100×)



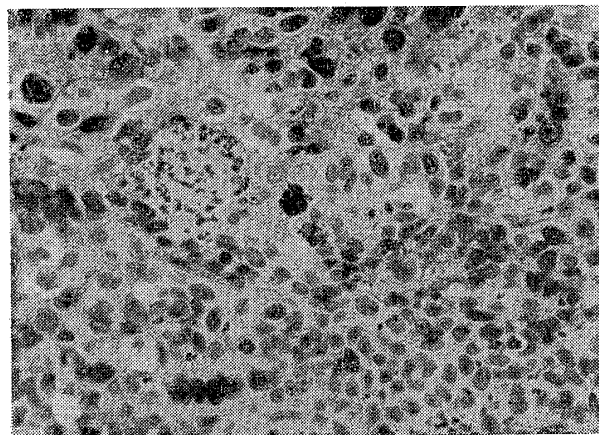
寫眞13. 高〇 頸癌處置前 (360×)



有効であると思われたのでこゝに略述する。

レ線宿醉症状は中野²⁵⁾氏によれば、いわゆる Vagotomie 状態患者に發生率が多いとされているが、我々の「性ホルモンの生体反應に及ぼす作用」についての研究では Progesterone は一般に交感神経緊張状態を誘發す

寫眞14. 頸癌 寫眞13に Halotestin 1 日18mg
10日連用後 (360×)



るものと考えられるので、今回我々は黄体ホルモンを本症を訴える患者に使用した。その成績は表15 (A及びB) に示す如くである。

8 例中 5 例は Progesterone 末を内服せしめ、3 例は Progesterone 懸濁液 (Lutemon) を注射した。8 例中 1 例を除き 7 例に著効を示した。本問題については目下更に追究中である。

子宮癌組織の酸素消費量、好氣的ならびに嫌氣的解糖能、乳酸量及びカタラーゼ活性度に及ぼす各種ステロイドホルモンの影響

以上各種の臨床成績を確認する目的の第1歩として我々は癌組織を用いて基礎的實驗を行つていたので、以下これを略述する。そもそも、悪性腫瘍組織に於ける酵素

表15(A). レントゲン宿醉に対する黄体ホルモンの使用效果

番号	氏名	年齢	経産	臨床診断	使用薬品名	使用方法	主 訴	効 果	副作用	効果判定
1	○ 藤	56	XI	子宮頸癌Ⅲ度	黄体ホルモ/粉末	内 服 1日5mg 7日連用	疲労感、熱感	1日内服後主訴は消失す	(→)	(++)
2	○ 山	60	VI	"	"	内 服 1日10mg 2日連用 10日後に10mg 5日連用 後7日使用	食欲不振、全身違和感 悪心、頭痛、下痢	初回2日内服後、症状は消失す 2回目は1日内服後に主訴は軽減し 5日内服後消失す	(→)	(++)
3	○ 井	55	III	" 糖尿病	"	内 服 1日10mg 5日連用	寝汗、下肢倦怠、悪心	1日内服後寝汗消失し、3日使用後下肢 倦怠、悪心消失す	(→)	(++)
4	○ 子	59	VI	子宮頸癌Ⅲ度	"	内 服 1日10mg 4日連用 8日後に2日連用	悪心、倦怠感、食欲不振、微熱	1日内服後悪心、倦怠消失し、食欲良好 となり、4日内服後やゝ下熱す	(→)	(++)
5	○ 野	58	III	卵巣癌	"	内 服 1日10mg 8日連用	尿意頻数、食欲不振、 熱感、全身倦怠感	6日内服後主訴消失す	(→)	(++)
6	○ 島	58	II	子宮頸癌Ⅲ度	ルテモン	注 射 1日10mg 4日連用	全身倦怠感、熱感	1日使用後主訴消失す	(→)	(++)
7	○ 里	45	0	子宮頸癌Ⅱ度 子宮筋腫 左側卵巣嚢腫	"	注 射 1日10mg 2日連用	下痢、倦怠感	殆ど変化なし	(→)	(→)
8	○ 田	64	VI	子宮頸癌Ⅲ度	"	注 射 1日5mg 9日連用	熱感、のぼせ感、頭重、 食欲不振、下痢	1日使用後熱感、頭重、倦怠感消失し 2日 下痢止り、食欲良好となり、 3日 主訴消失す	(→)	(++)

使用期間 昭和31年5月より 昭和32年5月迄
総数……………8例

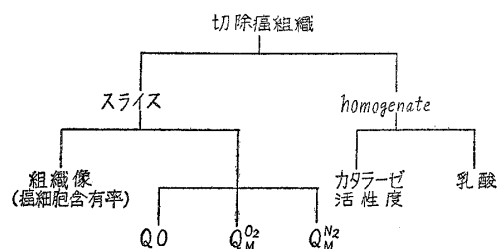
表15(B). レントゲン宿醉に対する黄体
ホルモン使用效果

判定基準	例数	%
著効あり (++)	5	63
効あり (++)	2	25
無効 (→)	1	12

系、無機鹽類、Vitamine、解糖及び呼吸に関しては數多くの業績がみられるが、正常組織と比較して最も大きな差異は好氣的並びに嫌氣的解糖の著明な増加にある。つまり正常組織に於いては、嫌氣的に Pyruvate より lactic acid になるが、 O_2 を與えると lactic acid の生成は停止し Pyruvate は酸化される (Pasteur 効果がある)。けれども悪性腫瘍には Pasteur 効果はみられない。又悪性腫瘍の乳酸の蓄積は lactic dehydrogenase

の補酵素である Favin diphosphopyridine nucleotide (DPN, Coenzymeの1) の減少によるか、或いはその還元型の過剰によるものとされている。そのほか Cytochrom oxidase, Cytochrom C, Catalase, D-アミノ酸酸化酵素, コハク酸脱水素酵素, キサンチン脱水素酵素系等の酸化還元酵素系が少いとされている。産婦人科領域に於ても K. Adler, 豊島²⁶⁾, 桑原²⁷⁾, 長野²⁸⁾, 川崎²⁹⁾氏等の子宮癌組織の酸素消費, 解糖に関する研究がある。私共は Testosterone 局所投與, Halotestin 内服, De-Itacortril 内服などの, 子宮頸癌の酸素消費量 (Q_{O_2}), 好氣的解糖能 ($Q_M^{O_2}$), 嫌氣的解糖能 ($Q_M^{N_2}$), 組織含有乳酸量及び組織 Catalase 活性度に及ぼす影響を觀察し、並びに頸癌組織を剔除し、これに Testosterone, Estradiol 及び Hydrocortisone を添加し (in vitro),

表16. 癌組織機能検査



上記同様の観察を行った。

I. 実験材料及び実験方法

実験材料としては當科に入院した未処置の子宮頸癌患者より癌組織を切取り直ちにこれを使用した。

実験方法：

実験プランを表で示すと表16の如くである。

1) QO_2 , QM^{O_2} , QM^{N_2} の測定には Warburg 検圧計を使用した。 QM^{N_2} の測定には灼熱還元銅に作用せしめて完全に O_2 を除いた N_2 を使用した。medium は Krebs

Ringer-glucose-bicarbonate を用いた。先ず実験方法として切除した癌組織を slice とし間接法によつて成書記述の如く QO_2 , QM^{O_2} を測定した。この際細胞含有率により QO_2 , QM^{O_2} , QM^{N_2} は異なるので、処置前並びに処置後の Haematoxylin-Eosin 染色組織像より癌細胞の含有率を方眼紙を用いて計算し、処置後の QO_2 , QM^{O_2} , QM^{N_2} はそれぞれ処置前の癌細胞含有率に換算して比較した。

2) Catalase 活性度は切除組織 500mgを用い Euler-Jesephson 法により実施した。

3) 組織乳酸量は切除組織 100～200mgを用い Barker a. Summerson による比色定量法によつて行つた。

II. 実験成績

1) 対照として用いた正常陰部組織4例の QC_2 , QM^{O_2} , QM^{N_2} 。

表17に示す如く QO_2 は $-2.7 \sim -15.8$, QM^{O_2} は $+3.1 \sim +4.8$, QM^{N_2} は $+1.7 \sim +5.7$ の範囲にあつた。

2) Testosterone prop. 懸濁液 1日1回 20mg宛連

表17. 正常陰部組織の
酸素消費並びに解糖

	QO_2	QM^{O_2}	QM^{N_2}
西○	-9.6	+4.0	+3.3
秋○	-6.7	+4.8	+1.7
茨○	-15.8	+3.8	+5.7
伊○	-2.7	+3.1	+2.0

表18. Testosterone prop. の局所注射例

	前					後 5 日					後 9 日				
	QO_2	QM^{O_2}	QM^{N_2}	Catalase	Lactic Acid	QO_2	QM^{O_2}	QM^{N_2}	Catalase	Lactic Acid	QO_2	QM^{O_2}	QM^{N_2}	Catalase	Lactic Acid
森 ○ み ○	癌細胞含有率 70% (65-75%)					" " 90% (80-95%)					" " 75% (70-80%)				
	QO_2	QM^{O_2}	QM^{N_2}	Catalase	Lactic Acid	QO_2	QM^{O_2}	QM^{N_2}	Catalase	Lactic Acid	QO_2	QM^{O_2}	QM^{N_2}	Catalase	Lactic Acid
	-12.6	+9.3	+18.4	6.5	112.5%	-13.3	+12.9	+19.1	7.4	63.5%	-11.2	+11.3	+16.0	6.9	52.5%
	癌細胞含有率を70%として換算					癌細胞含有率を70%として換算					癌細胞含有率を70%として換算				
(%)は前値 と比して	QO_2	QM^{O_2}	QM^{N_2}	Catalase	Lactic Acid	QO_2	QM^{O_2}	QM^{N_2}	Catalase	Lactic Acid	QO_2	QM^{O_2}	QM^{N_2}	Catalase	Lactic Acid
	-12.6	+9.3	+18.4	6.5	112.5%	-10.3	+10.0	+15.0	5.8	49.6%	-10.4	+10.6	+15.0	6.4	49.7%
						(-18%)	(+8%)	(-18%)	(-11%)	(-55.9%)	(-17%)	(+14%)	(-18%)	(-17%)	(-56.4%)
	癌細胞含有率 70%					" 70%					" 70%				
野 ○ と ○ (%)は全上	QO_2	QM^{O_2}	QM^{N_2}	Catalase	Lactic Acid	QO_2	QM^{O_2}	QM^{N_2}	Catalase	Lactic Acid	QO_2	QM^{O_2}	QM^{N_2}	Catalase	Lactic Acid
	-21.3	+16.7	+10.4	1.3	92.5%	-9.5	+7.4	+9.7	2.6	37.5%	-1.9	+5.9	+9.7	2.3	30.8%
						(-53%)	(+56%)	(-7%)	(+100%)	(-59.5%)	(-91%)	(+65%)	(-7%)	(+77%)	(-67.6%)
	癌細胞含有率 90.6%					" 83.2%					" 70.6%				
宮 ○ た ○ (%)は全上	QO_2	QM^{O_2}	QM^{N_2}	Catalase	Lactic Acid	QO_2	QM^{O_2}	QM^{N_2}	Catalase	Lactic Acid	QO_2	QM^{O_2}	QM^{N_2}	Catalase	Lactic Acid
	-5.2	+16.0	+20.0	45%	45%	-16.6	+18.0	+18.0	34.9%	34.9%	-17.0	+19.5	+19.5	38.1%	38.1%
						(-216%)	(+112%)	(+100%)	(+177%)	(+177%)	(-17%)	(+122%)	(+100%)	(+177%)	(+177%)
	癌細胞含有率 90.6%					癌細胞含有率 70.6% として換算					癌細胞含有率 70.6% として換算				

日癌病巣局所注射の QO_2 , QM^{O_2} , QM^{N_2} に及ぼす影響

第1例 (森) (表18)

癌細胞含有率を70%として QO_2 , QM^{O_2} , QM^{N_2} , Catalase activity, lactic acid を処置前、処置後について比較した。表18に示す如く処置後5日の QO_2 は -18% , QM^{O_2} は $+8\%$, QM^{N_2} は -18% , Catalase 活性は -11% , lactic acid は -55.9% であり、処置後9日では QO_2 は -17% , QM^{O_2} は $+14\%$, QM^{N_2} は -18% , Catalase activity -1% , lactic acid -56.4% であつた。

第2例 (野○)

Testosterone prop. 処置後5日で QO_2 -95% , QM^{O_2} -56% , QM^{N_2} -7% , Catalase 活性度は $+77\%$, 乳酸量は -59.5% , 処置後9日では QO_2 -91% , QM^{O_2} -65% , QM^{N_2} -7% , Catalase 活性度は $+77\%$, 乳酸 -67.6% で QO_2 , QM^{O_2} , 乳酸の減少と Catalase 活性度の増加をみた。

(本例では癌細胞含有率はホルモン投与前後で略と同率を示していた)

第3例 (宮○)

表19. Test. prop. 粉末局所撒布例

	前					後				
	QO ₂	Q _M ^{O₂}	Q _M ^{N₂}	Catalase	Lactic Acid	QO ₂	Q _M ^{O₂}	Q _M ^{N₂}	Catalase	Lactic Acid
長 ○ 川 ○ と	癌細胞含有率 80%(75~85%)					癌細胞含有率 70%(50~70%)				
	QO ₂	Q _M ^{O₂}	Q _M ^{N₂}	Catalase	Lactic Acid	QO ₂	Q _M ^{O₂}	Q _M ^{N₂}	Catalase	Lactic Acid
	-15.5	+9.2	+6.5	1.8	97.5%	-7.2	+4.4	+4.6	1.0	42.5%
	癌細胞含有率 80%					癌細胞含有率 80%として換算				
(例)は前値 に比して	QO ₂	Q _M ^{O₂}	Q _M ^{N₂}	Catalase	Lactic Acid	QO ₂	Q _M ^{O₂}	Q _M ^{N₂}	Catalase	Lactic Acid
	-15.5	+9.2	+6.5	1.8	97.5%	-8.2	+5.0	+5.2	1.4	48.8%
						(-47%)	(+46%)	(+46%)	(-22%)	(-50.2%)
森 ○ 人	癌細胞含有率 50%(45~55%)					癌細胞含有率 80%(80~90%)				
	QO ₂	Q _M ^{O₂}	Q _M ^{N₂}	Catalase	Lactic Acid	QO ₂	Q _M ^{O₂}	Q _M ^{N₂}	Catalase	Lactic Acid
	-15.9	+9.6	+19.5	1.4	45%	-15.4	+9.3	+16.1	2.7	132.5%
	癌細胞含有率 50%					癌細胞含有率 50%として換算				
	QO ₂	Q _M ^{O₂}	Q _M ^{N₂}	Catalase	Lactic Acid	QO ₂	Q _M ^{O₂}	Q _M ^{N₂}	Catalase	Lactic Acid
	-15.9	+9.6	+19.5	1.4	45%	-9.6	+5.8	+10.0	2.4	82.8%
						(-39%)	(+39%)	(+49%)	(+71%)	(+84%)

Testosterone prop. 處置後 QO₂ は+246%, Q_M^{O₂} +22%, Q_M^{N₂} -3%, 乳酸-15.3%で前2者に比しQ_M^{O₂}, QO₂は増加したが乳酸の減少は著明でなかつた。

3) Testosterone prop. 末1回20mg局所撒布例
その成績を表19に示す。

第1例 (長○川○)

處置前に比し QO₂-47%, Q_M^{O₂}-46%, Q_M^{N₂}-16%, Catalase 活性度-22%, 乳酸-50.2%である。

第2例 (森○)

處置前に比し QO₂-39%, Q_M^{O₂}-39%, Q_M^{N₂}-49%, catalase 活性度+70%, 乳酸+84%で何れも著減をみとめた。

表20. Deltacortril (170mg/g8T) 内服

前					後				
癌細胞含有率 88.2%					癌細胞含有率 75.9%				
QO ₂	Q _M ^{O₂}	Q _M ^{N₂}	Catalase	Lactic Acid	QO ₂	Q _M ^{O₂}	Q _M ^{N₂}	Catalase	Lactic Acid
-2.0	+5.4	+16.1	83.6	35%	-8.1	+10.7	+16.6	100.7	60%
88.2%					88.2%とすれば				
QO ₂	Q _M ^{O₂}	Q _M ^{N₂}	Catalase	Lactic Acid	QO ₂	Q _M ^{O₂}	Q _M ^{N₂}	Catalase	Lactic Acid
-2.0	+5.4	+16.1	83.6	35%	-9.4	+12.4	+19.2	116.6	69.7%
					(+37%)	(+130%)	(+19%)	(+37%)	(+99.1%)

4) Deltacortril 内服 (廣○)

總量 170mgに及んだ。表20に示す如く處置前に比し QO₂+370%, Q_M^{O₂}+130%, Q_M^{N₂}+19%, Catalase 活性度+39%, 乳酸+99.1%と何れも増加をみとめた。

5) Halotestin 内服 (高○)

表21に示す如く處置前に比し QO₂+4.3%, Q_M^{O₂}-17%, Q_M^{N₂}+24%, Catalase 活性度-7%, 乳酸-50.2%である。

6) Progesterone 懸濁液1日20mg宛局所注射例

表21. Halotestin 18mg×10日内服例

前					後				
癌細胞含有率 81.4%					癌細胞含有率 70.1%				
QO ₂	Q _M ^{O₂}	Q _M ^{N₂}	Catalase	Lactic Acid	QO ₂	Q _M ^{O₂}	Q _M ^{N₂}	Catalase	Lactic Acid
-16.0	+18.2	+16	81.2	90%	-14.5	+13.2	+17.2	65.1	35%
癌細胞含有率 81.4%					癌細胞含有率 81.4%として換算				
QO ₂	Q _M ^{O₂}	Q _M ^{N₂}	Catalase	Lactic Acid	QO ₂	Q _M ^{O₂}	Q _M ^{N₂}	Catalase	Lactic Acid
-16.0	+18.2	+16	81.2	90%	+6.7	+15.2	+19.9	75.7	44.8%
					(+4.3%)	(-17%)	(+24%)	(-7%)	(-50.2%)

表22. Progesterone 懸濁液局所投與
(Lutemon 20mg×7日注射)

前					後				
癌細胞含有率 88.4%					含有率 75.5%				
QO ₂	Q _M ^{O₂}	Q _M ^{N₂}	Catalase	Lactic Acid	QO ₂	Q _M ^{O₂}	Q _M ^{N₂}	Catalase	Lactic Acid
-10.5	+13.8	+16.1	47.6	60%	-8.9	+11.2	+16.0	105	80%
88.4%					88.4%として換算				
QO ₂	Q _M ^{O₂}	Q _M ^{N₂}	Catalase	Lactic Acid	QO ₂	Q _M ^{O₂}	Q _M ^{N₂}	Catalase	Lactic Acid
-10.5	+13.8	+16.1	47.6	60%	-10.4	+13.1	+18.7	121	94%
					(0%)	(+5%)	(+16%)	(+154%)	(+57%)

表22に示す如く好氣的解糖及び呼吸に著變なく嫌氣的解糖はやゝ増加した。乳酸は處置前に比し+57%, Catalase 活性度は+154%である。

7) Testosterone, Estradiol, Hydrocortisone 等の結晶溶液を切除癌組織に添加した場合の癌細胞QO₂, Q_M^{O₂}, Q_M^{N₂}に及ぼす影響

0.1% Ethanol (終末濃度)では癌細胞のQO₂, Q_M^{O₂}, Q_M^{N₂}に影響を及ぼさぬことを確認したのち上記のSteroid hormonesをEthanol (終末濃度0.1%)に溶解して添加した。

第1例 (高○)

表23. Testosterone, あるいは Estradiol添加の癌細胞 QO₂Q_M^{O₂}, Q_M^{N₂}に及ぼす影響 (高○例)

癌細胞含有率 89.8%					含有率 89.8%として換算				
Testosterone添加 (終末濃度10%)					Estradiol添加 (終末濃度0.5%)				
QO ₂	Q _M ^{O₂}	Q _M ^{N₂}	QO ₂	Q _M ^{O₂}	Q _M ^{N₂}	QO ₂	Q _M ^{O₂}	Q _M ^{N₂}	QO ₂
-1	+3.9	+12.2	-20.5	+22.2	+18	-17.7	+20.2	+17.7	
(-94%)	(-8%)	(-3%)	(+16%)	(+10%)	(+2%)				

表24. ホルモン添加實驗 (廣○例)

癌細胞含有率 88.2%					未処置				
Testosterone (終末濃度10%)					Hydrocortisone (終末濃度1%)				
QO ₂	Q _M ^{O₂}	Q _M ^{N₂}	QO ₂	Q _M ^{O₂}	Q _M ^{N₂}	QO ₂	Q _M ^{O₂}	Q _M ^{N₂}	QO ₂
-5.7	+5.2	+13.9	-2.2	+7.2	+14.0	-2.0	+5.4	+16.1	
(+185%)	(-4%)	(-14%)	(+10%)	(+33%)	(-13%)				

表23に示す如く Testosterone 添加により對照に比し QO₂-94.4%, Q_M^{O₂}-81%, Q_M^{N₂}-31%の減少をみた。

第2例(廣〇)

表24に示す如く Testosterone 添加は對照に比し QO_2 + 185%, $Q_M^{O_2}$ - 4%, $Q_M^{N_2}$ - 14%である。

第3例(鳴〇)

無處置に比し QO_2 - 26%, $Q_M^{O_2}$ - 40%, $Q_M^{N_2}$ - 38%である。

ii) Estradiol添加例

第1例は表23に示す如く Estradiol 添加により對照に比し, QO_2 は+16%, $Q_M^{O_2}$ +10%, $Q_M^{N_2}$ + 2%であつた。

第3例は表25に示す如く無處置に比し QO_2 +43%, $Q_M^{O_2}$ + 3%, $Q_M^{N_2}$ + 1%であつた。

表25. ホルモンの添加實驗(鳴〇例)

癌細胞含有率 88.4%									" 88.4%		
Test.添加(終末濃度%)			Estradiol添加(0.5%)			Hydrocortisone添加(4%)			無處置		
QO_2	$Q_M^{O_2}$	$Q_M^{N_2}$	QO_2	$Q_M^{O_2}$	$Q_M^{N_2}$	QO_2	$Q_M^{O_2}$	$Q_M^{N_2}$	QO_2	$Q_M^{O_2}$	$Q_M^{N_2}$
-7.8 (-26%)	+8.3 (+40%)	+10.0 (+38%)	-15.0 (+43%)	+14 (+3%)	+16.4 (+1%)	-9.5 (-10%)	+12.6 (+9%)	+16.0 (+0.5%)	-10.5	+13.8	+16.1

iii) Hydrocortisone 添加例

第2例は表24に示す如く Hydrocortisone 添加により對照に比し QO_2 は+10%, $Q_M^{O_2}$ +33%, $Q_M^{N_2}$ -13%であつた。

第3例は表25に示す如く無處置に比し QO_2 -10%, $Q_M^{O_2}$ - 9%, $Q_M^{N_2}$ - 0.5%である。

IV. 小 括

長野氏は Nitrogen mustard を投與することにより子宮癌組織の QO_2 は増大し, $Q_M^{O_2}$, $Q_M^{N_2}$ は減少し正常組織のそれに近づくものとした。最近, 川崎²⁹⁾氏は癌組織に Estradiol を添加すると QO_2 , $Q_M^{O_2}$, $Q_M^{N_2}$ は増加し, よつて本ホルモンは癌細胞の發育と密接な關係があるものと推論している。頸癌の呼吸及び解糖について豊島²⁷⁾ (1933), 桑原³⁶⁾ (1942), Limburg a. Uhlman³⁰⁾ (1952), 長野²⁸⁾ (1955), Negelein a. Eschbach³¹⁾ (1955) の報告がある。Limburg a. Uhlman は癌細胞の $Q_M^{N_2}$ の著増をみとめ, Negelein a. Eschbach は QO_2 , $Q_M^{O_2}$, $Q_M^{N_2}$ の3者は頸癌組織では亢進していることを示している。我々は先ず正常腔部組織における QO_2 , $Q_M^{O_2}$, $Q_M^{N_2}$ に比して子宮癌組織の QO_2 , $Q_M^{O_2}$, $Q_M^{N_2}$ はその癌細胞の含有率の如何にかかわらず何れも明らかに増加しているのをみとめ, 呼吸及び解糖より Energy を得ているものと考えられた。Testosterone の局所投與によつて $Q_M^{N_2}$ は5例中4例で明らかに低下し, $Q_M^{O_2}$ は5

例中3例, QO_2 は5例中4例に著減を認めた。同時に測定した癌組織の乳酸量は5例中3例で減少を認め, $Q_M^{O_2}$, $Q_M^{N_2}$ に略々平行的な値を示していた。これに比し Catalase 活性度は4例中2例にその増大を認めたが, 必ずしも QO_2 , $Q_M^{O_2}$, $Q_M^{N_2}$ に一致した成績を示すものではなかつた。以上より Testosterone 投與は Glucose より Pyruvate を經て TCA cycle に至る迄の酵素系に障害を與えるものと思われる。尚, 以上の成績は切除癌組織に Testosterone を添加した in vitro の實驗によつても裏付けることが出来た。Halotestin の内服の1例では上記の酵素系を障害するところまで到つていなかった。Deltacortril は QO_2 , $Q_M^{O_2}$, $Q_M^{N_2}$, 乳酸の増加をみ, 癌細胞の代謝を促進するものと斷定は出来ないが Testosterone 投與の成績と全く反對の成績を得た。Lutemon (Progesterone) 投與の1例によつては乳酸増量の他著變がみられなかつた。尚 Estradiol の添加 (in vitro) によつて2例とも QO_2 , $Q_M^{O_2}$, $Q_M^{N_2}$ の増加を認めたことは Testosterone の添加成績よりみて非常に興味深い。Hydrocortisone の添加成績は不定である。以上から, (1)Testosterone prop. の局所投與は子宮癌組織の QO_2 , $Q_M^{O_2}$, $Q_M^{N_2}$ を低下せしめる (in vivo の實驗)。 (2)Testosterone 液の添加は子宮癌組織の QO_2 , $Q_M^{O_2}$, $Q_M^{N_2}$ を抑制する。 (3)Deltacortril 及び Halotestin の内服は癌細胞の代謝を障害するものとは思われない。 (4)Estradiol の添加は癌組織の QO_2 , $Q_M^{O_2}$, $Q_M^{N_2}$ を促進せしめる。 (5)Hydrocortisone の添加の癌組織 QO_2 , $Q_M^{O_2}$, $Q_M^{N_2}$ に對する影響は不定である。 (6)Progesterone の局所投與は癌細胞の代謝を障害するものと思われないなどの結論が得られた。

癌細胞の發育増殖に對する各種ホルモンの影響に關する組織培養法による檢索

本研究に對しては培養法は主としてカレル瓶培養法により, 癌病巣より切除した新鮮組織片を Penicillin と Streptomycin を加えた Gey 液で洗滌, 細切して, 血漿に Gey 液と鶏肝浸出液 (1:1) を加えた固形培地に植え, 各種 Steroid hormones (Estradiol, Testosterone, Progesterone) の Propylenglycol 溶液 (各10% ~ 0.1% / cc) を入れた Gey 液, 鶏肝浸出液及び癌患者腹水の混合液 (6:2:2) を液體培地として目下實驗中である。このほか, カバーグラス培養法, 廻轉培養法, さらに細胞浮遊液培養法についても検討中である。

でこれの成果は後日発表する豫定である。

考察と結論

Lacassagne (1932) が雄ネズミに Estrogen を連続投與して乳癌を發生せしめて以來、發癌物質としてのホルモンは各方面に強い關心を惹起せしめた。一方に於て Progesterone あるいは Testosterone の使用が Estrogen による發癌効果に抑制的に作用する事が知られて以來、これらステロイド間の關連性について新たな問題を提起するに至つた。ことに副腎皮質からも性ホルモンが分泌されることは單に性腺を處置することによつて腫瘍を消滅させうるものでないことを示唆した。けれども、性ホルモンの作用外域に於ても癌の發生はみられるところであり、また、動物實驗でもある種の中のある系に限つてホルモン投與で發癌がみられることなどから、癌の發生 Initiation に對しては、ホルモンがどの程度關與しているのか疑問であると思う。むしろ發癌の眞の因子は別であつて、Estrogen などはこの因子を助長促進させる Promoting factor ではないだろうか。むしろ、抗腫瘍原性ホルモンを用いて、眞の發癌因子の發展を抑え、あるいは既成癌の限らない進展を阻止することも一つの治療といへば治療であるが、現段階のホルモン療法は、つねに癌根治療法に1歩をゆずらねばならない感がある。けれども現存するホルモン製劑をもつてしてもある程度の抗腫瘍効果を認めうる以上、近き將來に、改良せられたホルモンによつて、現在の、ある意味に於ては機械的の、可視範圍内の癌病巣剔除ともいふべき根治療法を驅逐しうる日がくることも期待される。

我々は抗腫瘍原性ホルモンを用い臨床的ならびに基礎的研究を行つてゐるが、今日までの結果の概要を次の如く結論する。(1) T.P. 筋注は癌患者の頑固な疼痛・性出血などを治癒せしめ食欲亢進・健康感などを起さしめ血清 Albumin の増加を招來するなどの効果を示す。同様効果は Halotestin 内服でもみとめられる。(2) T.P. 懸濁液を局所へ注射することは特に性出血の阻止、疼痛の緩和に効果を示す。これら効果を持続的に期待するためには病巣近邊(たとえば腔壁)への T.-Pellet の使用がのぞましい。(3) 副腎皮質ホルモン(Deltacortril)投與は期待された効果は得られず、Progesterone については目下検討中である。(4) T.P. あるいは Progesterone の局所投與、Halotestin 内服などでは癌患者肝機能の好轉が認められ、(5) 一般にホルモン使用で尿中總17-OHの減退、遊離型の増加がみられ、(6) ことに抗腫瘍原性ホルモンを局所に用いたとき、著しい腔細胞像の改善がみとめられた。(7) T.-Depo は癌貧血治療

効果にプラスし、Progesterone 使用はレ線宿醉症状に著明な治癒的效果をもたらした。(8) また、T.P. 筋注は患者血中エストロゲン活性濃度を低下せしめるのをみた。(9) これらの効果にもかかわらず組織像には改善はみとめ難かつた。(10) T.P. の局所注射は癌組織の QO_2 , $Q_M^{O_2}$, $Q_M^{N_2}$ の低下、乳酸の減量及び Catalase 値の上昇を示し(in vivo), 切除した癌組織を用いての實驗(in vitro) でも同様であつた。これに反して Estradiol は in vitro で全く反對の成績を示し、Estrogen の癌組織への促進作用と Androgne の抑制作用とが確認された。

協同研究者：河原節・柳澤義子・大谷知寸・竹内美奈子・小西行男・大木博・手島洋子・宮川和幸・本多俊子・野口昭二・郡延夫・山田裕巳・川島清・飯高和・湯山正子・森美喜男

主要文献

- 1) Lipschütz, A. et al: Endocrinol., 28: 664, 669, 1941.—2) Perrault, M.: Press.Méd., 27, Sept. 1950.—3) Huggins, C. a. Scott: Ann. Surg., 122: 1031, 1945.—4) Cox: Lancet, II, 425, 1947.—5) 赤須: 日産婦誌, 7: 655, 1955.—6) 赤須: 副腎皮質と胎盤; 醫學書院版, 1955.—7) Nieburg: Am. J. Obst. Gynec., 62: 93, 1951.—8) Hofbauer: Zbl. Gynäk., 55: 402, 1931.—9) Nieburg a. Pund: J.A.M.A., 142: 221, 1950.—10) 古賀: 産婦の世界, 8: 14, 1956.—11) Schroeder, R.: Monatschr. f. Geb. Gyn., 58: 294, 1922.—12) Dockerty, M.B. et al: Am. J. Obst. Gynec., 39: 434, 1940.—13) Banner, E.A. a. Dockerty, M.B.: Surg. Gynec. a. Obst., 81: 234, 1945.—14) Dockerty, M.B. a. Mussey, E.: Am. J. Obst. a. Gynec., 61: 147, 1951.—15) Geist a. Salmon: ibid., 42: 242, 1941.—16) Kofler: Zbl. Gynäk., 76: 2242, 1954.—17) 小林・中山: 癌の臨床, 2: 402(増刊)1956.—18) Hamilton, J.B.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 3: 280, 1948.—19) Finkelstein, G. et al: Endocrinol., 35: 267, 1944.—20) Vollner, E.P. et al: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 46: 409, 1941.—21) Taber, E. et al: Am. J. Physiol., 29: 440, 1946.—22) Stein, K.F. a. Carrier, E.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 60: 313, 1945.—23) McCullagh, E.P. a. Jones, R.: J. Clin. Endocrinol., 2: 243, 1942.—24) 小澤等: 癌, 31: 328, 昭12.—25) 中野: 日産婦誌, 7: 1379, 1955.—26) 豊島: 近畿婦誌, 16: 1, 1933.—27) 桑原: 日婦會誌, 37: 299, 1942.—28) 長野: 日産婦誌, 7: 65, 1955.—29) 川崎: 弘前醫學, 7: 399, 1956.—30) Limburg, H. a. Uhlman, G.: Zt. Krebsforsch., 58: 478, 1952.—31) Negelein, E. a. Eschbach, W.: Arch. Gynäk., 187; 77, 1955.