

担癌生体の副腎皮質機能

金沢大学大学院医学研究科外科学第2講座(主任 水上哲次教授)

中 島 良 明

(昭和44年1月22日受付)

一般に癌腫は自律性をもって無制限に増殖するものとされているが、宿主寄生性という点から發育増殖は宿主たる生体側の諸条件にある程度規制されうものであることは推定に難くないところである。事実、種々の移植腫瘍は原則として異種移植は不可能であり、また同種移植においても宿主側の条件によってはその増殖形式に種々な変化が発現することが一般に容認されており¹⁾、また臨床的にも極めて少数例ではあるが確実に癌の自然退縮をもたらしたという報告²⁾もある。このような癌増殖に影響する宿主側の諸条件のうち宿主の防禦機能がその主体をなすもの¹¹⁻⁹⁾と考えられるが、これと密接な関連を有すると推測される内分泌環境に関してはすでに1896年 Beatson¹⁰⁾ は人進行乳癌の發育は卵巢剔除により抑制されうることをはじめて報告し、また Lacassagne¹¹⁾ はエストロン投与によりある系の雄性マウスに乳癌を惹起せしめて以来、癌、とくにホルモン依存性臓器の癌発生、増殖に及ぼす宿主内分泌環境について多数の研究がなされ、今日みられる乳癌、前立腺癌等の内分泌療法にまで発展するにいたったのである¹²⁾⁻¹⁸⁾。しかし、このような内分泌療法の対象となるホルモン依存性癌は日常われわれが取扱っている人癌の全体からみると極めて少数であるので、内分泌療法による治療を普遍化するためには、まず現在ホルモン非依存性とされている癌の發育増殖と宿主の内分泌環境との関連を検討することが必要である。

ところで、担癌生体において副腎が肥大することは一般の容認を得ている¹⁹⁾⁻²³⁾ ところであるが、その際の副腎皮質機能状態については一定した見解はなく、また腫瘍發育増殖において副腎肥大が如何なる意義を有するかという問題についてもまだ不明の点が多い。著者は今日ホルモン非依存性とされている癌の宿主における副腎皮質機能とそのホルモンの血中における存在様式を癌の増殖との関連において実験的に検討を加え、2、3の興味ある知見を得たので報告する。

〔I〕 担癌生体における副腎および血漿 コルチステロン値の変化

ラットに腹水肝癌 AH109A を皮下移植し、その腫瘍の増殖過程における副腎重量および血漿コルチステロン値を経時的に測定し、併せて副腎の組織学的検索を施行した。

I. 実験材料および実験方法

1. AH109A 皮下腫瘍担癌ラットの腫瘍重量、副腎重量の測定法ならびにその組織学的検査法。

腹水肝癌 AH109A* のドンリュウ系ラット腹腔内移植7日目の細胞1,000万個を体重120ないし200gのドンリュウ系雄性ラットの背部皮下に移植した。而して、移植後1週、2週、3週にラットを脱血屠殺し、皮下腫瘍および左右の副腎を周囲組織から分離摘出し、腫瘍は上皿天秤で、副腎はトルージュンバランスで直ちにそれらの湿重量を測定し、次いで10%中性ホルマリンにより固定、型のごとくヘマトキシリンエオジン染色標本を作製し、組織学的検索に供した。

2. 血漿コルチステロン値の測定法

採血法：血漿コルチステロン値の日内変動を考慮して採血は午後2時より4時までの間に行なった。ラットの体重を測定してのち頭部を軽く打撲失神させ、直ちに開腹、腹部大動脈よりヘパライズした注射器で可及的多量の採血を行なった。打撲より採血終了までに要する時間は3分以内になるようにつとめたが、この採血方法によりラット1頭宛4ないし7mlの血液を採取し得た。採血後直ちに2,000回転15分間遠心、血漿を分離し、そのコルチステロン含量測定に供した。

コルチステロン測定法：De Moor ら²⁴⁾の方法によった。使用試薬は石油エーテル、ジクロロルメタン、エタノール、 $\frac{1}{10}$ N 水酸化ナトリウムは和光純薬

* 佐々木研究所より分譲さる。

Adrenal Funktion of Tumor-Bearing Host. Yoshiaki Nakashima, Department of Surgery (II) (Director: Prof. T. Mizukami), School of Medicine, Kanazawa University.

製特級を、硫酸は和光純薬製高純度特級をそのまま使用した。測定操作は、被検血漿および対照としたコルチコステロン(東京化成製コルチコステロン 25 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 水溶液)ならびに蒸留水を各々 1 ml 宛別々の共栓試験管に取り、これらを蒸留水 3 ml で希釈後、石油エーテル 12 ml を加えて30秒間よく振盪し洗滌を行なう。次いで、25 ml の共栓遠心管に下層の 3 ml を取り、蒸留水 4:5 ml で希釈した後、15 ml のジクロールメタンを加えて20回転倒振盪し抽出を行なう。この時あまり強く振盪しすぎてエマルジョンを作り分離が困難となることのないよう注意した。1,000回転10分間遠心後、ジクロールメタン層より 12 ml を 20 ml の共栓試験管に取り、 $1/10\text{N}$ 水酸化ナトリウム 1 ml を加えて15秒間強く振盪し洗滌を行なう。次に、ジクロールメタン層より 10 ml を取り、これにエタノール硫酸 (25 : 75) 5 ml を加え 15秒間充分に振盪、正確に 5分後、エタノール硫酸層より 4 ml を取り 1次フィルター 470 μm 、2次フィルター 520 μm で螢光比色を行なった。螢光比色にはベックマン製 Ratio Fluorometer を用い、キューベットは 8×50 mm の円形のものを使用した。

コルチステロン値の算出方法は次式によった。

$$C = \frac{S-B}{St-B} \times 25 \quad (\mu\text{g}/\text{dl})$$

C : 血漿コルチコステロン値

St : 標準物質のよみ

S : 検検血漿のよみ

B : ブランクとした蒸留水のよみ

II. 実験結果

1. 腫瘍の増殖

AH109A 皮下腫瘍の重量は移植後第1週 1.2 ± 0.8 g (体重比 0.8%)、2週 8.2 ± 2.7 g (体重比 6.3%)、3週 32.5 ± 5.5 g (体重比 21.2%) と担癌経過のすすむにつれて増大する (表1)。

2. 副腎重量およびその組織学的所見

AH109A 皮下腫瘍担癌ラットの副腎重量は移植後第1週では 32.6 ± 3.3 mg で対照ラットの 32.0 ± 4.1 mg と殆んど差異は認められないが、第2週、第3週

では各々 37.5 ± 5.1 mg, 51.9 ± 7.2 mg と著しく増加し、皮下腫瘍の増殖にともなって副腎は増大することが観察された (表1)。

担癌ラット副腎の組織所見は移植後1週目では、非担癌のそれと殆んど差異を認めなかったが、移植第2週、第3週では著しい皮質の肥大が認められ、就中、束状層の幅の増大が顕著であった (写真1, 2, 3, 4)。

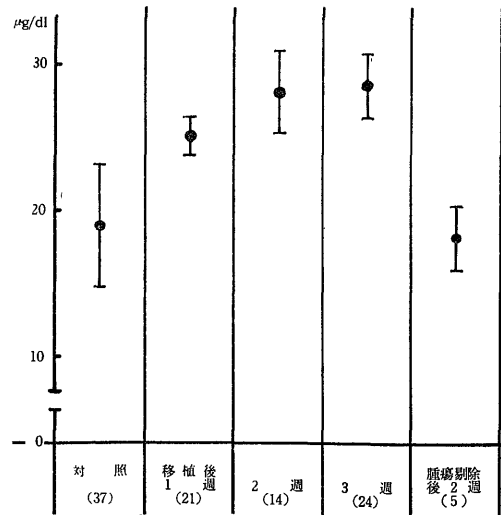
3. 血漿コルチコステロン値の変動

対照とした非担癌ラットの血漿コルチコステロン値は 19.0 ± 3.6 $\mu\text{g}/\text{dl}$ であったが、AH109A 皮下腫瘍担癌ラット血漿コルチコステロン値は移植後第1週、2週、3週で各々 25.1 ± 1.4 , 28.1 ± 2.8 , 28.5 ± 2.2 $\mu\text{g}/\text{dl}$ と担癌経過のすすむにつれて増加することが認められた (図1)。

4. 腫瘍摘除による副腎重量および血漿コルチコステロン値の変動

AH109A 皮下移植後2週目に背部の腫瘍を全摘除し、その後2週目の副腎重量は 31.2 ± 3.4 mg、血漿

図1 AH109A 皮下担癌ラットの血漿コルチコステロン値



() 内は動物数

表1 皮下腫瘍の増殖と副腎重量の変化

	動物数	体 重 g	腫瘍重量 g	副腎重量 mg
対 照	39	145.6	—	32.0 ± 4.1
移 植 後 1 週	21	146.6	1.2 ± 0.8	32.6 ± 3.3
2 週	14	158.0	8.2 ± 2.7	37.5 ± 5.1
3 週	22	172.5	32.5 ± 5.5	51.9 ± 7.2
腫 瘍 剔 出 後	5	170.0	—	31.2 ± 3.4

コルチコステロン値は $18.2 \pm 2.2 \mu\text{g}/\text{dl}$ と非担癌ラットのそれらと殆んど差異を認めない(表1, 図1).

Ⅲ. 小 括

腹水肝癌 AH109A の細胞 1,000万個をドンリュース系雄性ラットの背部皮下に移植すると, その皮下腫瘍が極めて小さい第1週目では副腎の重量およびその組織所見は対照と殆んど差異が認められなかったが, 血漿コルチコステロン値は対照ラットの $19.0 \mu\text{g}/\text{dl}$ に対し $25.1 \mu\text{g}/\text{dl}$ と上昇し, 移植後第2週, 第3週では副腎の重量は各々 37.5mg , 51.9mg (対照 32.0mg) と増加するのみならず, 血漿コルチコステロン値も各々 28.1 , $28.5 \mu\text{g}/\text{dl}$ と著明に上昇し, またこの時期の副腎の組織学的検索で皮質束状層の著明な肥大が観察された.

さらに, 移植後2週目に AH109A 皮下腫瘍を全摘除し, その後2週目の副腎重量, 血漿コルチコステロン値を測定したところ, 各々 31.2mg , $18.2 \mu\text{g}/\text{dl}$ と非担癌対照のそれらと差異が認められなくなった.

〔Ⅱ〕 担癌生体における副腎皮質機能

前述の如く担癌生体においては腫瘍の増殖にともなわない副腎重量が増加し, かつ, 血漿コルチコステロン値の上昇が観察されたのであるが, 本節においてはかかる担癌ラッド副腎の機能を皮質ホルモン産生能の面から検討した.

I. 実験材料および実験方法

腹水肝癌 AH109A 腫瘍細胞 1,000万個をドンリュース系雄性ラットの背部皮下に移植し, その後経時的に屠殺し, 副腎を摘出して J. van der Vies²⁵⁾ の方法にしたがい *in vitro* における副腎 100 mg の1時間に産出するコルチコステロン量を測定した.

1. 副腎の採取法: 腫瘍移植後1, 2, 3週目にラットを断頭屠殺し, 直ちに開腹, 両側の副腎を周囲組織を含めよう分離, 摘出し, トルージョンバランスにより正確にその湿重量を測定した.

2. J. van der Vies 法: 被検副腎を直ちによく切れる安全カミソリで四等分, 副腎 1 mg につき 0.1 ml の Krebs Ringer bicarbonate 液を加え, ごく少量の純酸素を吹き込みながら恒温振盪培養装置により 37°C で1時間 incubate した. 次いで, 培養液の 2ml を取り, これに蒸留水を 2ml 加えて全量を 4 ml とし, 前述の De Moor の螢光比色法により培養液中に含有するコルチコステロンを定量した. この際, 対照標準物質として $50 \mu\text{g}/\text{dl}$ のコルチコステロン水溶液を用い, サンプルブランクとして Krebs Ringer bicarbonate 液を, スタンダードブランクと

しては蒸留水を用いた. 副腎 100 mg の1時間に産出するコルチコステロン量は次の式により算出した.

$$C = \frac{S - S_b}{St - S_b} \times 50 \times \frac{1}{10} \quad (\mu\text{g}/100\text{mg} \cdot \text{hour})$$

C: 副腎 100 mg の1時間に産出するコルチコステロン量

St: 標準物質のよみ

S: 被検培養のよみ

S_b: スタンダードブランクのよみ

S_b: サンプルブランクのよみ

3. ACTH による副腎皮質機能刺激ならびにハイドロコチゾンによる抑制試験: 副腎皮質の刺激物質として, 第1製薬製の ACTH をラット体重 100 g につき1国際単位腹腔内に注射し, 15分, 30分, 1時間, 2時間, 4時間, 8時間後にラットを断頭屠殺して副腎を摘出し, J. van der Vies の法により副腎 100 mg の1時間に産出するコルチコステロン量を測定した. また, 副腎皮質抑制試験としてハイドロコチゾン・アセテート (ジェリング社製) をラット体重 100 mg につき 5 mg 腹腔内に投与し, その後1, 2, 4, 8, 24時間目の副腎皮質機能を J. van der Vies 法で検討した.

II. 実験結果

AH109A 皮下腫瘍担癌ラッド副腎のコルチコステロン産生能: 対照とした非担癌ラットの平均副腎重量は $32.0 \pm 1.7 \text{mg}$ であってその産出するコルチコステロン量は $5.6 \pm 1.1 \mu\text{g}/100 \text{mg} \cdot \text{hour}$ であった. これに対し担癌ラットでは皮下移植後1週, 2週, 3週目の副腎重量は各々 32.5 ± 3.2 , 37.2 ± 4.5 , $51.9 \pm 7.1 \text{mg}$ と漸次増大し, 一方, コルチコステロン産生量は1週目で $11.6 \pm 2.7 \mu\text{g}/100 \text{mg} \cdot \text{hour}$ と対照の約2倍に増加するが, 担癌2, 3週では各々 8.0 ± 1.6 , $5.0 \pm 1.2 \mu\text{g}/100 \text{mg} \cdot \text{hour}$ と単位重量当りについては対照と差異は認められなかったが, 担癌経過のすすむにつれて副腎重量は増大したので副腎全体としてのコルチコステロン産出量は, 対照 $1.8 \pm 0.3 \mu\text{g}/\text{hour}$ に対し担癌1週目で 3.8 ± 0.9 , 2週目で 3.0 ± 0.7 , 3週目で $2.6 \pm 0.7 \mu\text{g}/\text{hour}$ と増加することが観察された(表2).

ACTH, ハイドロコチゾン投与による AH109A 皮下腫瘍担癌ラッド副腎コルチコステロン産生能の変化: ACTH 投与後15分, 30分, 1時間, 2時間, 4時間, 8時間後の副腎のコルチコステロン産出量は非担癌ラッド副腎で各々 11.2 ± 1.7 , 14.2 ± 1.7 , 6.3 ± 1.2 , 5.0 ± 1.3 , $5.6 \pm 0.9 \mu\text{g}/100 \text{mg} \cdot \text{hour}$ であるのに対し担癌1週目では各々 12.5 ± 2.5 , 13.4 ± 2.3 , 11.6 ± 2.1 , 10.9 ± 2.5 , 11.2 ± 1.9 , $11.5 \pm 2.3 \mu\text{g}/$

100 mg · hour, 2 週目では各々 10.6 ± 2.1 , 13.2 ± 3.1 , 6.2 ± 1.9 , 5.0 ± 1.7 , 5.2 ± 1.9 , $5.0 \pm 1.1 \mu\text{g}/100\text{mg} \cdot \text{hour}$, 3 週目で各々 10.6 ± 1.7 , 12.8 ± 2.5 , 5.6 ± 1.5 , 4.9 ± 2.1 , 5.2 ± 1.5 , $5.0 \pm 2.1 \mu\text{g}/100\text{mg} \cdot \text{hour}$ と変化し, 担癌 1 週目で ACTH 投与 30 分後のコルチコステロン産生量の増加率が軽微であることを除いては担癌 2, 3 週では ACTH 投与に対し副腎

はよく反応し, コルチコステロン産生の増加は対照と殆んど差異を認めなかった (表 3).

次に, ハイドロコチゾンによる抑制試験で, 非担癌ラットの副腎ではハイドロコチゾン投与後 1, 2, 4, 8, 24 時間後の副腎コルチコステロン産生量は各々 4.8 ± 1.3 , 2.6 ± 1.5 , 1.4 ± 0.8 , 2.2 ± 1.2 , $5.8 \pm 1.8 \mu\text{g}/100 \text{ mg} \cdot \text{hour}$ であるのに対し担癌 1 週

表 2 AH109A 皮下担癌ラット副腎のコルチコステロン産生能
(J. van der Vies の法による)

	動物数	腫瘍重量 g	副腎重量 mg	副腎のコルチコステロン産生能	
				100mg 当り*	副腎全体**
対 照	18	—	32.0 ± 1.7	5.6 ± 1.1	1.8 ± 0.3
移植後 1 週	9	1.2 ± 0.6	32.5 ± 3.2	11.6 ± 2.7	3.8 ± 0.9
2 週	9	7.9 ± 2.5	37.2 ± 4.5	8.0 ± 1.6	3.0 ± 0.7
3 週	9	31.9 ± 7.6	51.9 ± 7.1	5.0 ± 1.2	2.6 ± 0.7

* $\mu \text{ g}/100\text{mg} \cdot \text{hour}$, ** $\mu\text{g}/\text{hour}$

表 3 AH109A 皮下担癌ラット副腎のコルチコステロン産生能
—ACTH 投与による影響—
(J. van der Vies の法による)

	対 照	移 植 後 週		
		1	2	3
投 与 前	5.6 ± 1.1	11.6 ± 2.7	8.0 ± 1.6	5.0 ± 1.2
投与後 15 分	11.2 ± 1.7	12.5 ± 2.5	10.6 ± 2.1	10.6 ± 1.7
30 分	14.2 ± 1.7	13.4 ± 2.3	13.2 ± 3.1	12.8 ± 2.5
1 時間	6.3 ± 1.2	11.6 ± 2.1	6.2 ± 1.9	5.6 ± 1.5
2 時間	5.2 ± 1.1	10.9 ± 2.5	5.0 ± 1.7	4.9 ± 2.1
4 時間	5.0 ± 1.3	11.2 ± 1.9	5.2 ± 1.9	5.2 ± 1.5
8 時間	5.6 ± 0.9	11.5 ± 2.3	5.0 ± 1.1	5.0 ± 2.1

各数値は 3 頭の平均値で単位は $\mu\text{g}/100\text{mg} \cdot \text{hour}$

表 4 AH109A 皮下担癌ラット副腎のコルチコステロン産生能
—ハイドロコチゾン投与による影響—
(J. van der Vies の法による)

	対 照	移 植 後 週		
		1	2	3
投 与 前	5.6 ± 1.1	11.6 ± 2.7	8.0 ± 1.6	5.0 ± 1.2
投与後 1 時間	4.8 ± 1.3	8.6 ± 2.2	4.2 ± 1.5	4.6 ± 1.7
2 時間	2.6 ± 1.5	3.0 ± 1.3	3.0 ± 0.5	2.2 ± 1.8
4 時間	1.4 ± 0.8	1.7 ± 0.7	1.8 ± 0.9	1.7 ± 1.0
8 時間	2.2 ± 1.2	8.0 ± 1.2	4.2 ± 1.1	3.6 ± 1.5
24 時間	5.8 ± 1.8	10.6 ± 2.5	4.9 ± 1.3	5.2 ± 1.9

各数値は 3 頭の平均値で単位は $\mu\text{g}/100\text{mg} \cdot \text{hour}$

目では各々 8.6 ± 2.2 , 3.0 ± 1.3 , 1.7 ± 0.7 , 8.0 ± 1.2 , $10.6 \pm 2.5 \mu\text{g}/100 \text{ mg} \cdot \text{hour}$, 担癌2週目で各々 4.2 ± 1.5 , 3.0 ± 0.5 , 1.8 ± 0.9 , 4.2 ± 1.1 , $4.9 \pm 1.3 \mu\text{g}/100 \text{ mg} \cdot \text{hour}$, 担癌3週目で各々 4.6 ± 1.7 , 2.2 ± 1.8 , 1.7 ± 1.0 , 3.6 ± 1.5 , $5.2 \pm 1.9 \mu\text{g}/100 \text{ mg} \cdot \text{hour}$ と変化し, ハイドロコチゾン $5 \text{ mg}/100 \text{ g}$ 体重投与により担癌, 非担癌ラット副腎皮質機能は差異なく抑制されることが観察された (表4).

Ⅲ. 小 括

腹水肝癌 AH109A 皮下腫瘍担癌ラットの副腎の重量は担癌1週目では対照ラットのそれと殆んど差異は認められないが, コルチコステロン産生量は著明に増加し, ACTH の刺激投与でもコルチコステロン産生量の増加は軽微であって, 副腎のコルチコステロン産生は最高レベルにまで亢進していることがうかがわれた. また, 担癌2週および3週での副腎重量は著明に増加し, その単位重量当りのコルチコステロン産生量は対照とした非担癌ラット副腎のそれと大差は認められなかったが, 副腎全体としてのコルチコステロン産生量は増加していることが判明した. さらに, 担癌2, 3週目では ACTH 投与に対し副腎はよく反応してそのコルチコステロン産生量は増加し, またハイドロコチゾン投与により担癌ラット副腎は非担癌ラットのそれと同程度にコルチコステロン産生が抑制されることが観察された.

〔Ⅲ〕 担癌生体の血漿遊離型コルチコステロン値の変化

前述の如く担癌ラットでは副腎皮質のコルチコステロン産生能が亢進し, かつ血漿コルチコステロン値も増加していることが認められたのであるが, 本節においては担癌ラット血中におけるコルチコステロンの存在様式を検討すべく以下の実験を施行した.

I. 実験材料および実験方法

腹水肝癌 AH109A の腫瘍細胞 1,000万個をドリーユー系雄性ラットの背部皮下に移植し, その後1, 2, 3週目の血漿中のコルチコステロンを遊離型と結合型に分離定量した. 遊離型コルチコステロンは少量であるため, 直接にこれを蛍光比色法で測定することは困難である. そこでまず前述の如き De Moor の方法で総コルチコステロン量を測定し, この値より gel filtration 法により測定した結合型コルチコステロン値を減じた値をもって遊離型コルチコステロン値とした.

被検血漿の採取: 対照および移植後1週, 2週, 3週のラットより前記の方法により採血し, 血漿分離後

その4頭分の血漿を合一し, その2ml で総コルチコステロン値を蛍光比色法により測定し, また, 同じ血漿の2ml で蛋白結合型コルチコステロン値を測定, さらに残りの血漿2ml を次節で述べる血漿コルチコステロン結合能の測定に供した.

血漿結合型コルチコステロン値は gel filtration column chromatography により測定した.

カラムクロマトグラフィー: 1.5 cm の Pharmacia UDPAALA カラムに Sephadex G25 coarse, particle size 100~300, fraction range 5,000 M. W. (生化学工業社製) を充填し, 0.15 M, pH 7.35 のリン酸緩衝液を elution buffer として, 0.2~0.4 ml/min. の速さで溶出した. 各分画の採取はフラクションコレクターにより 4.5 ml を1分画としておこない, 合計20分画を採取した.

各分画に含有するコルチコステロン値の測定は血漿の場合と同様蛍光比色法により行なったがこの際のサンプルブランクとしてはリン酸緩衝液を用いた.

蛋白結合型コルチコステロンの測定: Gel filtration column chromatography による蛋白結合型コルチコステロンの定量ではカラムクロマトグラフィーによって得られる各分画のうち如何なる分画に蛋白結合型コルチコステロンが溶出するかをあらかじめ検討する必要があるので, 血漿2ml に $1 \mu\text{g}$ のコルチコステロン (東京化成製コルチコステロンを $500 \mu\text{g}/\text{dl}$ の水溶液としてその0.2ml) を加え, 直ちにカラムクロマトグラフィーを施行したところ, 図2に示すごとく第3, 4, 5の分画に蛋白結合型コルチコステロンが溶出し, 第8, 9, 10, 11の分画に遊離型コルチコステロンが溶出することが確認された. よって以後の実験では第3, 4, 5分画を合せた13.5ml のうちの4ml を用いてコルチコステロン値を測定し, その値をもって蛋白結合型コルチコステロン値とした. この際第2および6分画についても同時にコルチコステロン値の測定を行ない, これらの分画にはコルチコステロンが含有していないことを確認した.

遊離型コルチコステロン値の算出方法は次式によった.

$$CF = Ct - S \times \frac{3b}{a} \quad (\mu\text{g}/\text{dl})$$

CF : 遊離型コルチコステロン値

Ct : 総コルチコステロン値

S : 3, 4, 5分画のコルチコステロン値

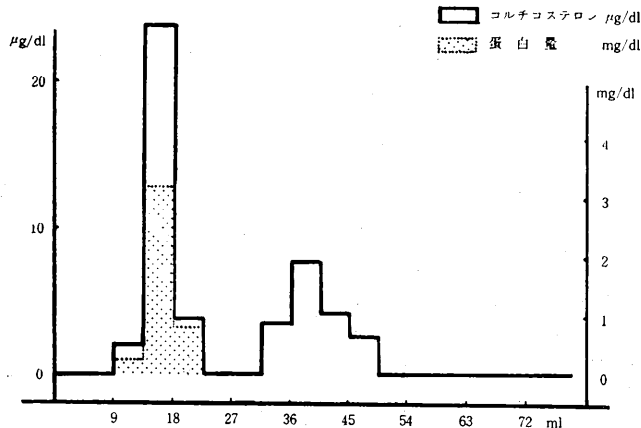
a : 測定に用いた血漿の量 (2ml)

b : 1分画の液量 (4.5ml)

II. 実験結果

非担癌対照ラットの血漿総コルチコステロン値は,

図2 SepadexG-25 による血漿のカラムクロマトグラム—血漿 2 ml に 1 μ g のコルチコステロン添加



20.2 \pm 0.6 μ g/dl であって、そのうち遊離型は 2.7 \pm 0.4 μ g/dl であり 13.4% を占めている。担癌ラットでは担癌 1, 2, 3 週で血漿総コルチコステロン値は各々 25.3 \pm 1.0, 29.1 \pm 1.0, 30.0 \pm 0.8 μ g/dl と上昇し、遊離型コルチコステロンも各々 6.7 \pm 0.8, 6.8 \pm 1.2, 7.5 \pm 1.0 μ g/dl と上昇するが総コルチコステロンに対する遊離型コルチコステロンの比率は各々 26.5%, 23.4%, 25.0%と担癌経過にかかわらず略一定である。しかし、対照ラットの13.4%に比し約2倍の増加を示した(表5)。

Ⅲ. 小 括

AH109A 皮下腫瘍担癌ラットでは腫瘍の増大にともない血漿総コルチコステロン値は上昇するが、そのうち遊離型コルチコステロンの占める割合が増大し、担癌生体では生物学的に活性を有するコルチコステロンが増加していることを認めた。

〔Ⅳ〕 担癌ラット血漿のコルチコステロン結合能の変化

前節で述べた如く担癌ラットにおいては血漿の遊離型コルチコステロンが増量するが、本節においては担

癌ラット血漿のコルチコステロン結合能を測定した。

Ⅰ. 実験材料および実験方法

血漿のコルチコステロン結合能をみるために一定量の被検血漿に充分な量のコルチコステロンを添加し、一定時間室温に放置してのち、前述と同様のカラムクロマトグラフィーを施行して蛋白結合型コルチコステロン量を測定し、その血漿のコルチコステロン結合能(Corticosterone binding capacity)とした。

血漿コルチコステロン結合能の測定: 前記〔Ⅲ〕で用いた血漿 2 ml にコルチコステロン 1 μ g (東京化成製コルチコステロンを 500 μ g/dl の水溶液としその0.2 ml) を加え、よく振盪した後20ないし 22°Cの室温に15分間放置し、Ⅲと同様に Sephadex G 25 coarse によるカラムクロマトグラフィーをおこなってその第3, 4, 5の分画のコルチコステロンを定量し、血漿のコルチコステロン結合能を次式により算出した。

$$C.B.C = S \times \frac{3b}{a} \quad (\mu\text{g/dl})$$

C.B.C.: 血漿のコルチコステロン結合能

S : 3, 4, 5分画のコルチコステロン値

a : 測定に使用した血漿の量 (2 ml)

b : 1分画の液量 (4.5 ml)

表5 AH109A 皮下担癌ラットにおける血漿コルチコステロンの存在様式

	動物数	腫瘍重量 g	血漿コルチコステロン量 μ g/dl			遊離型/総コ ルチコステロ ン%
			遊離型	蛋白結合型	総量	
対 照	12	—	2.7 \pm 0.4	17.6 \pm 0.8	20.2 \pm 0.6	13.4
移植後 1 週	12	1.0 \pm 0.5	6.7 \pm 0.8	18.6 \pm 0.3	25.3 \pm 1.0	26.5
2 週	12	7.7 \pm 1.0	6.8 \pm 1.2	22.3 \pm 0.3	29.1 \pm 1.0	23.4
3 週	12	28.2 \pm 4.1	7.5 \pm 1.0	22.4 \pm 1.5	30.0 \pm 0.8	25.0

血漿および 3, 4, 5 分画の蛋白量の測定法; Biuret 反応により次の如く行なった²⁷⁾.

試薬; Biuret 試薬 および Thymol 加尿素液は型の如く調製した. 基準溶液として牛アルブミン (Armour Company, Chicago) の 360, 280, 160 mg/dl 液を用いた.

測定装作: 試験管 X, A, B, C を用意し, X には, Thymol 加尿素液 4.8 ml を採り, 被検液を Oswald のピペットで 0.2 ml 添加する. A, B, C には, 各々の基準溶液を 5.0 ml ずつ採る. 次いで各試験管に Biuret 試薬 5.0 ml ずつ加えて, よく混和し, 40 ないし 50°C の水溶液中に 5 ないし 10 分間 加温してから室温に放冷する. 被検液 X 管の色に最も近い基準溶液のそれに対して比色測定した.

比色はコールマン社製 Spectrophotometer により波長 560 mμ として行なった.

蛋白量の算出は次の式によった.

$$Sp = \frac{Eu}{Es} \cdot V \quad (\text{mg/dl})$$

Sp: 被検液の総蛋白量 (mg/dl)

Es: 基準液の吸光度

Eu: 被検液の吸光度

V: 基準液の蛋白濃度 (mg/dl)

II. 実験結果

非担癌対照ラット血漿のコルチコステロン結合能は $33.3 \pm 0.6 \mu\text{g/dl}$ であったのに対し, 担癌ラット血漿のそれは担癌第 1 週で 29.9 ± 1.3 , 第 2 週で 27.4 ± 0.9 , 第 3 週で $25.5 \pm 1.6 \mu\text{g/dl}$ と腫瘍の増大とともに低下することが認められた. 一方, 血漿蛋白量は非担癌対照, 担癌第 1 週, 第 2 週で各々 7.2 ± 0.2 , 7.1 ± 0.3 , $7.0 \pm 0.2 \text{ g/dl}$ と殆んど差異を認めなかったが, 担癌第 3 週では $6.3 \pm 0.3 \text{ g/dl}$ と低下していることが認められた (図 3).

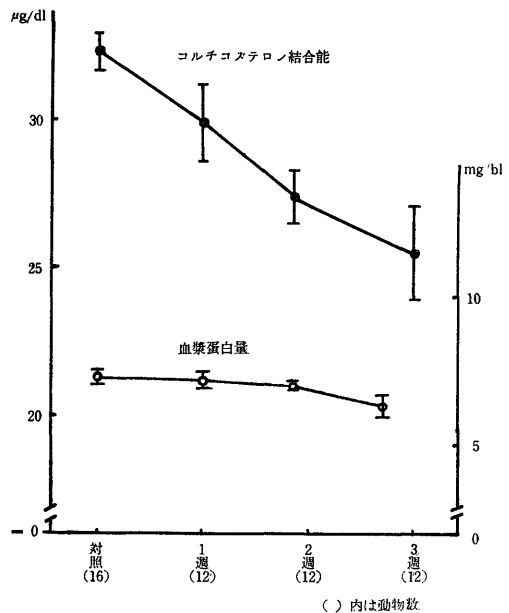
III. 小 括

AH 109-A 皮下腫瘍担癌ラットでは腫瘍の増大ともなつて血漿のコルチコステロン結合能は漸進的に低下する. また血漿蛋白量は担癌 1, 2 週までは変化なく, 担癌 3 週でやや低下する傾向が認められた.

〔V〕 ACTH 投与による血漿コルチステロン値, 遊離型コルチコステロン値ならびにコルチコステロン結合能の変化

担癌ラットでは血漿総コルチコステロン, 就中遊離型コルチコステロンの増量と血漿コルチコステロン結合能の低下が認められたのであるが, これらの変化は前述の如き担癌ラットでみられた副腎皮質機能の亢進に起因するか否かを健常ラットに ACTH を投与して

図 3 AH 109-A 皮下担癌ラット血漿のコルチコステロン結合能と蛋白量の変化



得られる副腎皮質機能の亢進状態と比較検討した.

I. 実験材料および実験方法

健常ラットに体重 100 g 当り 1 国際単位 of ACTH (第 1 製薬製) を腹腔内に注射しその後 15 分, 30 分, 1 時間, 2 時間, 4 時間, 8 時間目に採血し, [Ⅲ], [Ⅳ] と同様の方法で血漿コルチコステロン値, 遊離型コルチコステロン値ならびに血漿コルチコステロン結合能を測定した.

II. 実験結果

ACTH 投与後 15 分, 30 分, 1 時間, 2 時間, 4 時間, 8 時間における血漿コルチコステロン値は, 各々 49.7 ± 1.8 , 56.2 ± 2.5 , 56.3 ± 2.0 , 46.4 ± 3.0 , 29.1 ± 4.7 , 18.2 ± 4.0 と変化し, 遊離型コルチコステロン値も各々 23.9 ± 1.3 , 27.0 ± 0.8 , 27.2 ± 1.0 , 18.6 ± 1.0 , 4.6 ± 1.6 , 2.4 ± 0.5 と変化する. これに対し血漿コルチコステロン結合能は各々 32.0 ± 1.7 , 32.6 ± 1.0 , 33.9 ± 2.6 , 32.6 ± 1.0 , 33.9 ± 2.6 , 32.8 ± 2.6 , 32.5 ± 1.6 , 32.1 ± 1.6 と ACTH 投与前の $33.2 \pm 1.5 \mu\text{g/dl}$ と比較して殆んど差異が認められなかった (図 4, 5).

III. 小 括

健常ラットに ACTH を投与して得た副腎皮質機能亢進状態では血漿総コルチコステロン値, 遊離型コルチコステロン値はともに上昇するが, 担癌ラットにおける場合とは異なって血漿コルチコステロン結合能の低下は認められなかった.

図4 健常ラットにおける ACTH 投与後の血漿コルチコステロン値及び血漿遊離型コルチコステロン値

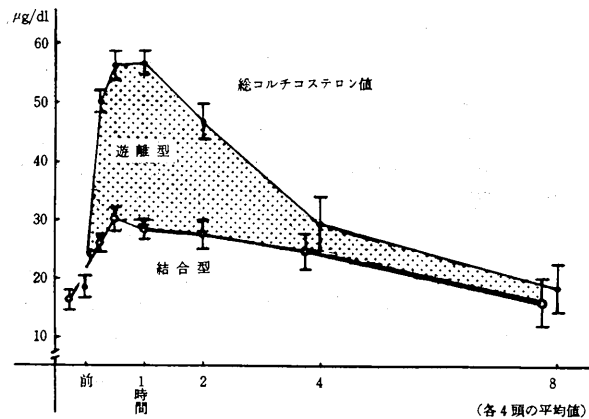
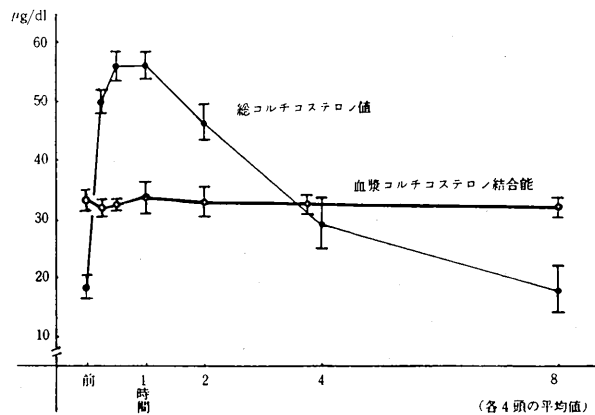


図5 健常ラットにおける ACTH 投与後の血漿総コルチコステロン値及び血漿コルチコステロン結合能



(VI) 癌患者の血漿 11-OHCS 値

I. 検索対照

症例は、金沢大学医学部第2外科に入院した比較的進行した癌患者28例(手術により確診された胃癌23例、食道癌2例、直腸癌3例で、すべて肝転移の認められなかったもの)と、対照非癌症例16例(胃潰瘍8例、十二指腸潰瘍4例、慢性胃炎2例、その他2例)である。

採血は日内の変動を考慮して入院2日目の午前8時に行なった。

11-OHCS の測定は 前述の De Moor の 螢光比色法によった。

II. 検索結果

対照とした非癌患者16例中の 血漿 11-OHCS 値が 25 µg/dl 以上の高値を示したものは2例(12.4%)であったのに対し、癌患者では 25 µg/dl 以上を示した

ものは28例中8例 28.6% と高率であり、臨床例でも血漿コルチコイズの増量しているものが多い傾向がうかがわれた(表6)。

表6 癌患者の血漿 11-OHCS 値

	癌患者(28例)	非癌患者(16例)
20 µg/dl>	11 (39.3%)	8 (50.0%)
20~25 µg/dl	9 (32.1%)	6 (37.6%)
25 µg/dl<	8 (28.6%)	2 (12.4%)

考 察

生体内における殆んどすべての代謝過程はホルモンによって調整されていることは周知の事実であるが、個体の体細胞から発生する癌の発育増殖に対してもその宿主のホルモン環境が重要な影響を及ぼすものであ

ることは推定に難くないところであるが少なくとも性ホルモンに関しては Lacassagne¹¹⁾ らの estrogen を中心としたホルモン内環境の変化と性ホルモン依存性の臓器癌、例えば乳癌の発生に関する古典的な実験成績やヒトの末期乳癌や前立腺癌に対する性ホルモン療法の有効性等¹²⁾⁻¹⁸⁾ が一般の容認を得ているところである。このような癌の増殖と宿主ホルモン環境との関連性はいわゆるホルモン非依存性臓器癌の場合にも考慮されるべき問題であって、癌治療分野の開発のみならず癌増殖の本態の究明に重要な手懸を与えるものであると考えられる。そこで著者は主としていわゆるホルモン非依存性癌を有する担癌生体におけるホルモン環境、就中副腎皮質ホルモンの産生とその血中における存在様式について検討を加えた。

担癌動物において副腎が肥大することは一般に観察されているところであり¹⁹⁾⁻²³⁾、著者の行なった AH109A 皮下腫瘍担癌ラットにおける観察でも副腎重量は担癌 2 週目で非担癌ラット副腎の 24.0%、3 週目で 76.3% と腫瘍の増殖にともなって増大することが認められた。かかる副腎重量の増大が直ちに副腎皮質の機能亢進を示すか否かに関しては議論のあるところで、現在一定した見解は得られない。Saverd²¹⁾、Sure¹⁹⁾、Begg²³⁾ および Haven²²⁾ 等は担癌で肥大した副腎中のアスコルビン酸およびコレステロールの低下から副腎機能は亢進状態にあると推定しているが、他方、Dolton²⁰⁾ は担癌ラット副腎の osmophilia の減少することから、また Ashwarth は in vitro における副腎皮質の deoxycorticosterone より corticosterone への変換活性の低下から担癌で副腎は肥大するがその機能はむしろ低下するとしている²⁸⁾。また、移植腫瘍担癌ラットでも血中の好酸球数が健常ラットと差異がなく、日内の変動にも差異が認められないことから副腎皮質機能に変化はないと推定するものもある²⁹⁾。副腎皮質の機能を知る尺度として従来組織学的な副腎皮質、とくにその束状層の変化、組織化学的な副腎酵素の変化、副腎アスコルビン酸、コレステロールの含有量、胸腺の変化等副腎皮質ホルモンの分泌によってもたらされる二次的な変化が指標とされていたが、Sauthcott³⁰⁾ がマウスの末梢血中のコルチコステロンの測定を行ない、また、Bush³¹⁾ は副腎静脈血中のコルチコステロンを測定して以来この 2 つの方法が副腎皮質機能の状態を表わす信頼できる方法として用いられるようになった。Hilf³²⁾ は saroma 180 担癌マウスで副腎中コルチコステロンならびに血漿コルチコステロンの定量を行ない、担癌初期では増加し、中期では減少、末期で再び増加するという 2 相

性の変化を報告しており、藤原³³⁾ もエールリッヒ腹水肝癌を腹腔内に移植したマウスでの血漿コルチコステロンの定量から同様の所見を認めているが、副腎の乾燥重量およびアスコルビン酸含有量測定の結果から担癌初期における機能亢進は宿主の *gyconeogenesis*、あるいは腫瘍細胞の宿主よりの蛋白奪取に適応した合目的な反応であり、末期における機能亢進は腹水貯溜、腹水中への出血、腹腔諸臓器への腫瘍細胞の浸潤などの腫瘍に対する非特異的反応であって担癌中期における機能低下のみが腫瘍本来のものであることを腫瘍より抽出した塩基性蛋白液および粗トキソホルモン投与後の副腎コルチコイド合成抑制から推定している。他方、芝³⁴⁾ は Walker carcinosarcoma 256 皮下腫瘍担癌ラットにおいて副腎重量が増加し、副腎静脈血中のコルチコステロン値が上昇することを認めている。

このように担癌ラットの副腎機能に関して一定の見解が得られていないのは、実験に用いられた動物および腫瘍の種類やそれらの tumor host relationship の相違、さらには副腎機能の判定方法に基因するものであると思われる。

著者の実験では腹水肝癌 AH109A を用いたが、この腫瘍はドンリュウ系ラットに対しては腹腔内のみならず、皮下に移植されても略 100% 移植に成功し、かつ、全例の宿主を腫瘍死させるものとされている³⁵⁾。この腫瘍を皮下に移植した場合、腹腔内移植とは異なっており宿主ラットの生存日数が比較的ながく、外観上腫瘍の発育増殖状態を観察できる利点がある。また成熟雄性ラットのみを用いることにより性ホルモンの変化による影響を除外することを意図した。

血中コルチコステロイドの定量法として、De Moor²⁴⁾、Silber³⁶⁾ および Sweat³⁷⁾ の螢光比色法、C¹⁴アイソトープを用いた測定法³⁸⁾、あるいは Portr-Silber 法³⁹⁾ 等があげられるが、De Moor による螢光比色法は操作が簡単であるのみならず再現性がすぐれており、かつその螢光は、コルチゾール、コルチコステロンに特異であることが知られている²⁴⁾。ヒトのコルチコステロイドの主体はコルチゾールである⁴⁰⁾のに対し、ラットの副腎および血漿ではコルチコステロンが主体である⁴¹⁾とされているので De Moor の方法は臨床例および実験動物双方のコルチコステロイドの定量に応用できるのでこれを採用した。その結果、非担癌ラットの血漿コルチコステロンの平均値は 19.0 $\mu\text{g/dl}$ であったのに対し、AH109A 皮下移植担癌 1 週目のそれは 25.1 $\mu\text{g/dl}$ 、2 週目では 28.2 $\mu\text{g/dl}$ 、3 週目では 28.5 $\mu\text{g/dl}$ と持続的に増量していることが

観察された。また、担癌2週目で皮下腫瘍を剔除するとこの増量した血漿コルチコステロン値は低下して18.2 $\mu\text{g}/\text{dl}$ となり非担癌のそれと差異を認めなくなった。さらに副腎皮質の組織学的な検索を施行したところ、担癌1週目では対照と殆んど差異を認めないが、担癌2週、3週目では皮質の幅、就中その束状層の幅の増大が観察され、上記の如き血漿コルチコステロンの増量は副腎皮質のホルモン産生の増加に基因することが推定された。

J. van der Viesによる副腎コルチコステロン産生能の測定法は被検副腎を摘出して *in vitro* での検査法ではあるが、ヒスタミン、ACTH、コルチゾール投与および下垂体剔除によく反応することから *in vivo* における副腎コルチコステロイド産生能をよく表わすものとされている²⁵⁾。著者もこの方法を追試したところ、健常ラットの副腎のコルチコステロン産生能は、5.6 $\mu\text{g}/100\text{ mg} \cdot \text{hour}$ であったが、これに ACTH 1 国際単位/100・体重またはヒスタミン 5 mg/100 g・体重を投与すると15分後で各々153.6%、150.2%の上昇が認められ、他方、コルチゾール 5 mg/100 g・体重の投与4時間後では75.0%の低下を認め、本法が *in vivo* における副腎皮質のコルチコステロン産生能を忠実に表現しているものであることを確認した。そこでこの方法を用いて担癌ラット副腎のコルチコステロン産生能を検討したところ、AH109A 皮下移植1週目では11.6 $\mu\text{g}/100\text{ g} \cdot \text{hour}$ と顕著な上昇を認め、移植後2週目では8.0、3週目では5.0 $\mu\text{g}/100\text{ mg} \cdot \text{hour}$ と対照と大差を認めなかったが、2週目、3週目では副腎重量が各々37.5、51.9 mg と増加していたので、副腎全体としてみると重量増加分だけのコルチコステロン産生量が増加していることがうかがえた。さらに、ACTH 1 国際単位/100 g・体重を投与して30分後の反応を検討したところ、同担癌1週目のラット副腎では14.5%の産生亢進が認められるのみで、対照の153.6%上昇と比較してACTH投与に対する反応が極めて減弱しており、この時期の副腎皮質コルチコステロン産生能は殆んど極限にまで亢進しているが、2週、3週目においては各々148.0%、156.0%の上昇反応が認められたところから、これらの時期ではホルモン産生能は対照より高いレベルで安定していることが推測された。

このように担癌で認められる副腎皮質の機能亢進は如何なる機作によるものであるかは興味のあるところである。腫瘍を移植すると持続的に副腎皮質機能が亢進し、かつ腫瘍の剔除によってその機能が非担癌のそれに復することが観察されたので担癌ラットにおける

副腎皮質機能は腫瘍の存在の下でのみ亢進するものと考えられる。最近、藤井ら⁴²⁾はAH109A 皮下腫瘍の水溶性画分(腫瘍ホモジネートの105,000G遠心上清、蛋白量20 mg/ml)の筋注投与は血漿コルチコステロン値を著明に増量せしめることを観察しているので、このような腫瘍成分が直接または間接的に副腎に作用することが推定される。Furth⁴³⁾は担癌生体で認められる副腎皮質機能の亢進は腫瘍成分が高位の中樞へ作用して下垂体のACTH分泌を促進せしめた結果であるとしており、また、Ballら⁴⁴⁾、Sayerら⁴⁵⁾は担癌ラットでみられる副腎の肥大は下垂体の除去で阻止しうることから下垂体とくにACTHの関与によることを指摘している。腫瘍成分は下垂体を介して副腎に作用しその機能を亢進せしめるものと推定される。

一般に、血漿コルチコステロイドの増量は副腎におけるその産生の増加に基因するが、他方、同ホルモンの肝における代謝や末梢における利用度の低下、さらには尿中への排泄遅延によるもの^{46)~48)}も考えられる。ところで血中におけるコルチコステロイドはその大部分が蛋白と結合して生物学的に非活性の状態で存在するとされ⁴⁹⁾、その蛋白はtranscortinと称され、 α -globulin 分画にある⁵⁰⁾とされている。De Moorのgel filtration column chromatography および蛍光比色法による血漿コルチコステロイドの蛋白結合型および遊離型の分離測定法²⁶⁾は操作が容易で再現性もすぐれており、かつ測定時間の短いことから現在広く行なわれている方法である。一方、ラットの血漿中にもヒトのtranscortinと同様のコルチコステロンと結合するある種の蛋白の存在が指摘されている⁵¹⁾ので、著者はgel filtrationと蛍光比色法を用いて担癌ラットにおける血漿コルチコステロンの存在様式を蛋白結合度の面から検討した。その結果、非担癌対照ラットの遊離型コルチコステロンの総コルチコステロンに対する比率は13.4%であったのに対し、担癌ラットでは担癌1週目のそれは26.5%、2週目では23.4%、3週目では25.0%とほぼ一定して高い比率を示すことが観察された。遊離型コルチコステロンの増加は前述の如き担癌ラット副腎の機能亢進によるものと推定されるが、他方、肝におけるコルチコステロンの非活性化の低下、コルチコステロンと結合する蛋白の活性の低下、さらに肝におけるコルチコステロンと結合する蛋白の合成能の低下に基因することも考えられる。一般に担癌肝でグルクロン酸抱合力は低下しているとされている。大貫ら⁵²⁾はC14-コルチゾールを用いての*in vitro*での実験で担癌肝においてはグルク

ロン酸抱合力の障害よりもむしろコルチゾール非活性化の **Key enzyme** である $4(5\alpha, \beta)$ -hydrogenase の活性の低下を認めているが、この所見に異論を唱えるもの⁵³⁾もあり、今後の検討が期待されるところである。著者は担癌生体でみられる遊離型コルチコステロン増量の誘因を解明する一端として血漿蛋白のコルチコステロン結合能 (**corticosterone binding capacity**) を検索したところ、AH109A 皮下担癌 1, 2, 3 週では血漿のコルチコステロン結合能は 29.9, 27.4, 25.5 $\mu\text{g}/\text{dl}$ と腫瘍の増大に伴って漸次低下する所見を得た。一方、健常ラットにおいては ACTH を投与すると血漿総コルチコステロン値、就中遊離型コルチコステロン値は増加するが血漿のコルチコステロン結合能には変化が認められず、担癌ラットにおけるこのような血漿コルチコステロン結合能の低下は下垂体副腎皮質系機能の亢進に基因するものではなく、担癌という特殊な状態におけるコルチコステロン代謝の異常状態に関連するものと考えられる。血漿コルチコステロン結合能の低下は肝における **transcortin** よう物質の合成の低下と低蛋白血状態あるいは他のコルチコステロイドの増加により **transcortin** よう物質のコルチコステロンに対する結合力が阻害されているために招来され得るものと推定される。そこで担癌経過における血漿蛋白量を測定したところ担癌 3 週目では血漿蛋白の低下が認められたがその程度は軽微で、担癌 1, 2 週では血漿蛋白量は全く減少せず、また蛋白分画の変化によっても **transcortin** よう物質のコルチコステロン結合能に変化はないとされている⁵⁵⁾ので本実験で認められた血漿コルチコステロン結合能の低下は血漿蛋白の変化によってもたらされるものではないと考えられる。また、各種のコルチコステロイドは、**transcortin** よう物質との結合において相互に抑制的に作用し、ある種のコルチコステロイドが増量して **transcortin** よう物質と結合すると他種のコルチコステロイドの **transcortin** との結合が阻害されるとされている⁵⁴⁾。ラットにおいてはコルチコステロイドの主体はコルチコステロンであり、このものは **transcortin** よう物質との結合が他のコルチコステロイドのそれより強度である⁵⁵⁾のでコルチコステロン以外のコルチコステロイドの増量による血漿コルチコステロン結合能の低下は否定しうる。さらに ACTH の長期連続投与により血漿コルチコステロン結合能は低下するが、この知見は両側副腎を摘出しても認められることから ACTH には肝における **transcortin** 合成を阻害する作用のあることを推定せしめる報告⁵⁶⁾もある。

り、担癌生体においては持続的な下垂体 ACTH の分泌亢進によって血漿コルチコステロン結合能が低下することも考慮にいれるべきであろう。

以上の如く、AH109A 皮下腫瘍担癌ラットで認められた血漿コルチコステロン、就中遊離型コルチコステロンの増量は一方では腫瘍が直接または間接的に副腎皮質機能を亢進せしめた結果であり、他方血漿コルチコステロン結合能の低下と言う代謝の異常をもたらした結果発現したものと考えたい。

さて、これまで述べてきたいわゆる高コルチコイド血症ともいふべき状態と悪性腫瘍の発育との関連性についての説明は宿主内部環境における癌増殖の本態、ひいては癌の治療法に迫る重要な問題である。小林⁵⁷⁾はエストロゲン投与によりあらかじめ惹起せしめた下垂体・副腎皮質機能亢進状態においてはラットの DMBA 誘発腫瘍の増殖が促進されることを報告しており、水上⁵⁸⁾も移植腫瘍の発育はコルチコイドの投与により促進され、副腎摘出により抑制されるとしている。宮城⁵⁹⁾はコルチコイド投与により宿主の網内系機能が低下し、かかるマウスにおいてはエールリッヒ腫瘍の増殖が促進されることを認めており、他方、Jerome⁶⁰⁾はエールリッヒ癌細胞の培養実験でコルチコイドは直接癌細胞に作用してその分裂を促進せしめることを報告している。これらの事実から宿主の高コルチコイド血状態は癌の発育増殖にとって好都合な内部環境を提供しているものといえるであろう。

近時、乳癌、前立腺癌等のいわゆるホルモン依存性とされる腫瘍の症例では高コルチコイド血と血漿コルチコステロイド結合能の低下を示すものが多いとする報告がなされている⁶¹⁾。著者の実験で用いた腹水肝癌 AH109A はアゾ色素により誘発された肝癌の一種で、ホルモン非標的臓器である肝臓から発生した腫瘍であり、現在までホルモン非依存性腫瘍とされていたものであるが、この腫瘍を有するラットでも高コルチコイド血と血漿コルチコステロン結合能の低下が認められ、前述の如くこの状態がその腫瘍の発育と密接に関連していたのでこの腫瘍もある程度のホルモン依存性増殖を示すものであるとすることができよう。このことは今日ホルモン非依存性とされる癌でもホルモン依存性である可能性を示すものであり、臨床的にも比較的行った胃癌を中心とせる癌症例でも高コルチコステロイド血を示すものが多い傾向が認められたところからかかる癌腫瘍例に対しても、内分泌療法の可能性が存することが推測され、向後このような観点から癌治療上の詳細な検討が必要であると考えられる。

結 論

担癌生体における副腎皮質機能およびそのホルモンの血中における存在様式について実験的検討を加え、次の結果を得た。

1. 腹水肝癌 AH 109 A 皮下担癌ラットではその皮下腫瘍の増大にともない副腎重量および血漿コルチコステロン値の増加が認められた。組織学的にも副腎皮質、とくにその束状層の肥大が著明であった。さらに、皮下腫瘍を全切除すると増加した副腎重量ならびに血漿コルチコステロン値は低下して非担癌ラットのそれらと差異は認められなくなった。

2. 担癌で肥大した副腎の皮質機能を J. van der Vies の方法によりコルチコステロン産生能の面から検討したところ、腹水肝癌 AH 109 A 皮下担癌ラットの副腎の重量は担癌 1 週目では対照ラットのそれと殆んど差異は認められなかったが、コルチコステロン産生量は著明に増加し、ACTH の刺激投与でもコルチコステロン産生量の増加は軽微であって、副腎のコルチコステロン産生は最高レベルにまで亢進していることがうかがわれた。また、担癌 2 週および 3 週での副腎重量は著明に増加し、その単位重量当りのコルチコステロン産生量は対照とした非担癌ラット副腎のそれと大差は認められなかったが、副腎重量は増加しているので、副腎全体としてのコルチコステロン産生量は増加していることが判明した。

さらに担癌 2, 3 週目では ACTH 投与に対し副腎はよく反応してそのコルチコステロン産生量は増加し、また、ハイドロコチゾン投与により担癌ラット副腎は非担癌ラットのそれと同程度にコルチコステロンの産生が抑制されることが観察された。

3. Gel filtration および螢光比色法により血漿コルチコステロンを蛋白結合型と遊離型に分離定量したところ、AH 109 A 皮下担癌ラットでは遊離型コルチコステロンの増量が著明で総コルチコステロンに対する比率は非担癌対照ラットの約 2 倍を示した。

4. コルチコステロン過負荷ならびに gel filtration 法によって血漿コルチコステロン結合能を測定したところ、AH 109 A 皮下担癌ラットでは腫瘍の増大とともにその結合能の低下する傾向が認められた。また血漿蛋白は担癌 2 週目まで変化なく、担癌 3 週目でやや低下するのみであったので、この血漿コルチコステロン結合能の低下は血漿蛋白量の減少によるものではないと考えられる。

5. 健常ラットに ACTH を投与して得た副腎皮質機能亢進状態では血漿総コルチコステロン値、遊離型

コルチコステロン値はともに上昇するが、担癌ラットにおける場合とは異なって血漿コルチコステロン結合能の低下は認められなかった。

6. 臨床的に、胃癌を中心とする比較的進行した癌患者でも血漿 11-OHCS 値の高値を示すものが多い傾向が認められた。

これらの実験成績から AH 109 A 皮下担癌ラットでは腫瘍の増殖にともなって血漿コルチコステロン値、就中遊離型コルチコステロン値の増加が認められたが、これは副腎皮質の機能亢進によるコルチコステロン産生の増加と血漿コルチコステロン結合能の低下の双方に基因すると考えられる。

稿を終るに臨み、終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜った恩師水上哲次教授に謹んで謝意を捧げるとともに、本研究の達成に御協力頂いた西尾功博士ならびに教室の諸先生に篤く感謝する。なお本研究は文部省がん特別研究費ならびに厚生省がん研究助成金の援助を受けている。

文 献

- 1) 吉田富三：癌研究の進歩（中原・吉田 監修），第 2 版，17 頁，東京，医学書院，1960。
- 2) Everson, T. C., & Cole, W. H. : Spontaneous Regression of Cancer, p. 1, New York, B. Saunders Co., 1966.
- 3) Frome, A. : Das Mesenchym und die Mesenchymtheorie des Karzinoms, p. 130. Drenden und Leipzig, Theodor Steinkopff, 1953.
- 4) Stern, K. : Reticuloendothelial Structure and Function (ed. Heller, J. H.), p. 233. New York, Ronald Press Co., 1960.
- 5) 水上哲次：日医新報，1805, 21 (1958).
- 6) 水上哲次：老年病，3, 746 (1959).
- 7) 水上哲次：最新医学，13, 1770 (1958).
- 8) 水上哲次：老年病，5, 30 (1961).
- 9) 水上哲次：臨と研，39, 247 (1962).
- 10) Beatson, G. T. : Lancet, 2, 104, 162 (1896).
- 11) Lacassagne, A. : C. R. Acad. Sci. [D] (Paris) 195, 630 (1932).
- 12) 桑原 悟：乳腺腫瘍と内分泌療法，p. 1, 東京，南江堂，1957.
- 13) Block, C. E. : Surgery, 47, 877 (1960).
- 14) Byron, R. L. & Yonemoto, R. : Surgery, 52, 725 (1962).
- 15) 藤森正雄・泉 勝・櫻場正一：外科治療，11, 470 (1964).
- 16) 和田 潮：米子医誌，16, 460 (1916).
- 17) Atkins, H. : Lancet, 1, 827 (1966).
- 18) Huggins, C. : Cancer Res, 27, 1925 (1967).
- 19) Sure, B., Theis, R. M. & Harrelson, R. T. :

- Amer. J. Cancer, 36, 252 (1936). 20)
 Dolton, A. J. : J. Nat. Cancer Inst., 5, 99 (1944). 21) Saverd, K. : Science, 108, 381 (1948). 22) Haven, F. L., Blvor, W. R. & Randall, C. : Cancer Res., 9, 511 (1949). 23) Begg, R. W. : Cancer Res., 11, 1 (1951). 24) De Moor, P., Steeno, O., Raskin, M., & Hendrikx, A. : Acta Endocr., 33, 297 (1960). 25) J. van der Vies : Acta Endocr., 33, 59 (1960). 26) De Moor, P., Heirwegh, K., Heremans, J. F. & Declerck-Raskin, M. : J. Clin. Invest., 41, 816 (1962). 27) 藤井暢三 : 生化学実験法 (定量篇), 第13版, 366頁, 東京, 南山堂, 1964. 28) Begg, B. W. : Advances Cancer Res., 5, 1 (1958). 29) Halberg, F., Vermund, H. & Bittner, J. J. : J. Nat. Cancer Inst. 17, 139 (1956). 30) Sauthcott, C. M., Bandy, H. E., Newson, S. E. & Darrach, M. : Canad. J. Biochem. Physiol., 34, 918 (1956). 31) Bush, I. E. : J. Endocr., 9, 95 (1953). 32) Hilf, R., Burnetett, F. F. & Borman, A. : Cancer Res., 20, 1389 (1960). 33) 藤原誠善 : 札幌医誌, 28, 273 (1965). 34) 芝 茂・富永 健・末原津隅夫・徳山卓夫・大向良和・松本圭央・関得一郎 : 癌, 57, 307 (1966). 35) 佐藤 博 : 佐々木研究所, 私信, 36) Silber, R. H., Bush, R. D. & Oslaps, R. : Clin. Chem. 4, 278 (1958). 37) Sweat, M. L. : Ann. Chem., 26, 773 (1953). 38) 中尾 健 : 綜臨, 16, 842 (1967). 39) Porter, C. C. & Silber, R. H. : J. Biol. Chem., 185, 201 (1950). 40) Bush, I. E. & Sandberg, A. A. : J. Biol. Chem., 205, 783 (1953). 41) Block, E. & Cohem, A. I. : J. Nat. Cancer Inst., 24, 97 (1960). 42) 藤井 浄・中島良明・水上哲次 : 日内分泌誌, 44, 350 (1968). 43) Furth, J. : Acta Un. Int. Cancr., 20, 1417 (1964). 44) Ball, H. A. & Samuels, L. T. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 38, 441 (1938). 45) Sayer, G., & Sayer, M. A. : Recent Progr. Hormon Res., 9, 511 (1948). 46) 山口 寿・麻野正直・楠本五郎・西本 実・田中勇一・市原玄・鶴田吉房・寺下橋治・塩村和夫 : 癌, 44, 79 (1953). 47) 山本皓三 : 北海道医誌, 29, 85 (1954). 48) 田村方見 : 北海道医誌, 29, 1411 (1954). 49) Williams, R. H. : Textbook of Endocrinology, 3rd ed. p. 298, Philadelphia & London, W. B. Saunders Co., 1966. 50) Boughaday, W. H. & Kozak, I. : J. Clin. Invest., 37, 519 (1958). 51) Keller, N., Sendelberak, L. R., Richardson, U. I., Moore, C. & Yates, F. E. : Endocrinology, 79, 884 (1966). 52) 大貫稔・大塚英司・小西弦一郎・河内 卓 : 医学のあゆみ, 63, 296 (1967). 53) Goodlad, G. A. J. & Clark, C. M. : Brit. J. Cancer, 15, 833 (1961). 54) Sandberg, A. A., Slaunwhite, W. R. & Carter, A. C. : J. Clin. Invest. 39, 1914 (1960). 56) Zsuzsanna ACS, Stark, E. & Csák, I. : J. Endocr., 39, 565 (1967). 57) 小林淳介 : 十全医会誌, (1969), 印刷中 58) 水上哲次 : 日本臨床, 23, 683 (1965). 59) 宮城文男 : 十全医会誌, 76, 541 (1968). 60) Jerome, J. & Gelfant, S. : Surg. Forum, 18, 80 (1967). 61) Bell, E., Bulbrook, R. D. & Deshpande, N. : Lancet, 2, 395 (1967).

Abstract

An experimental study was carried out of the function of the adrenal gland in the tumor-bearing host and on the biochemical type of adrenal hormone in blood in such organisms. The obtained results were summarized as follows.

1. In rats with subcutaneous growth of ascites hepatoma AH 109 A, increased in adrenal weight and plasma corticosterone level was observed in parallel with the tumor growth. Histologically, hypertrophy of the adrenal cortex, particularly that of the fascicular zone was marked. Moreover, after removal of the subcutaneous tumor, once increased adrenal weight and plasma corticosterone level restored to the levels of the control animals.

2. On examining the adrenal function by the method of J. van der Vies, there was a marked increase in corticosterone production, which was little influenced by the administration of ACTH 1 week after subcutaneous inoculation of AH 109 A, suggesting the maximum hyperfunction of the adrenal cortex, whereas adrenal weight in these animals showed little difference from the control study. Two or three weeks after the inoculation, though the difference was little in corticosterone production per unit volume of the adrenal cortex from that of normal animals, the adrenal weight of these animals showed a marked increase, with the resulting increase in corticosterone production of the entire adrenal cortex.

3. Respective determination of protein-bound type and free type of plasma corticosterone by gel filtration method revealed a marked increase in free type corticosterone in animals with subcutaneous growth of AH109A.

4. Corticosterone binding capacity of plasma was determined by overloading of corticosterone and gel filtration method, and it was ascertained that corticosterone binding capacity of plasma decreased along with tumor development in animals with subcutaneous growth of AH 109 A.

5. Unlike the findings in tumor-bearing animals, corticosterone binding capacity of plasma did not decrease in artificial hyperfunction of the adrenal cortex in normal rats by the administration of ACTH.

From these findings, it is presumed that the increase in plasma corticosterone level, particularly that of free type, such as observed in the case of tumor development in animals with subcutaneous growth of AH 109 A, is caused both by the increase in the adrenal function and by the decrease in the corticosterone binding capacity of plasma.

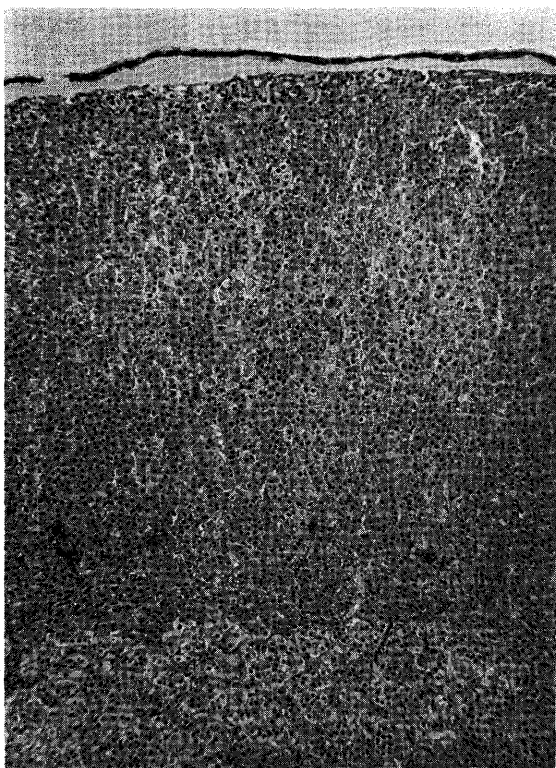


写真1 非担癌ラットの副腎皮質
(H.E. ×100)



写真2 AH109A 皮下担癌ラットの副腎
皮質
担癌1週. (H.E. ×100)



写真3 AH109A 皮下担癌ラットの副腎
皮質
担癌2週. (H.E. $\times 100$)

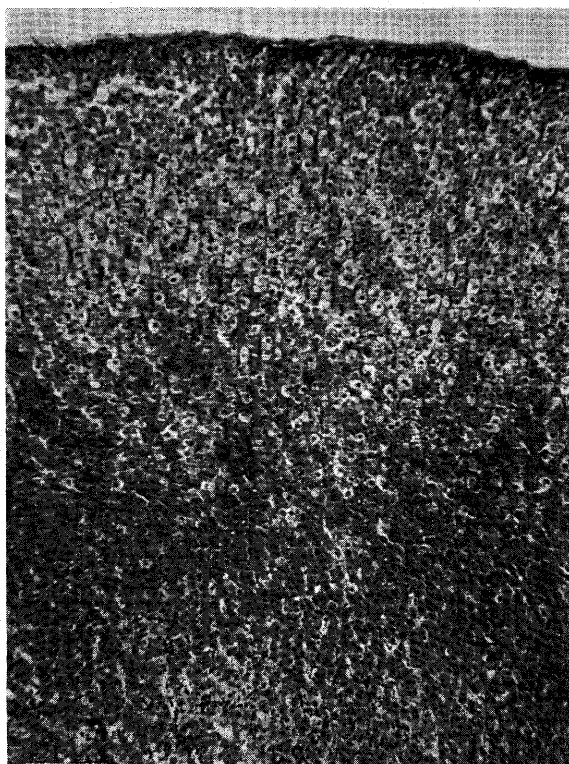


写真4 AH109A 皮下担癌ラットの副腎
皮質
担癌3週. (H.E. $\times 100$)