

Title	ビタミンKのエルリツヒ癌及びそのX線照射に及ぼす影響
Author(s)	島, 隆允; 永江, 準之介; 渡邊, 武夫 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1958, 18(4), p. 516-524
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/19263">https://hdl.handle.net/11094/19263</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

## ビタミンKのエールリツヒ癌及びそのX線照射 に及ぼす影響

鳥取大学医学部放射線医学教室（主任：阿武保郎教授）

助教授 島 隆 允， 永江準之介， 渡邊武夫， 花田愷治

（昭和33年3月10日受付）

### 緒 言

1947年以来 Mitchell の10数篇にのぼる精力的な報告により、ビタミンK (Synkavit) は Oxygen と共に Radio-sensitizer (Radiation Potentiator) の双璧となった感がする。しかし我々が探した範囲では Mitchell と同様な成績を出しているのは Jolles 及び櫻井であつて、ビタミンKに放射線増感作用がないと云う成績を出しているのは Friedman 等, Tarnowski 等がある。尚お、ビタミンKの悪性腫瘍發育抑制乃至細胞分裂抑制作用については Lehmann の報告以来 Mitchell 等が強調しているところであるが、陰性の成績を出している人も多数で、Badger 等, Skipper 等, Gellhorn 等, Boyland 等, 佐藤, 浅原等が種々の実験腫瘍を使つて効果がないと云う報告をしている。又、反対にビタミンKに放射線障害防護作用があると云う報告も Fritz-Niggli, 早川, 松本, 佐藤等によつてなされてきて、果して Mitchell が云うようにビタミンKに悪性腫瘍發育抑制作用及び放射線増感作用があるか否かは吟味の要がある。ただ反対論の根拠はすべて動物実験の成績であるのに反して、Mitchell を始め賛成者は豊富な臨床例を以つて主張しているので、此の問題は解決は容易でなく、しかもこれが Mitchell の説が一般に信じられている所以であろう。

我々は先般来、悪性腫瘍の放射線治療に際して、放射線障害を防護すると共に悪性腫瘍の放射線感受性を亢める薬剤を探究しつゝあり、ペリステインN, クロールプロマジン, ルチンC, チステインについて順次その実験成績を報告して来たが、

今回はビタミンKについてエールリツヒ癌を用いて行つた実験成績を報告する。

### 実験方法及び実験成績

使用薬剤：合成ビタミンK注射液である武田薬品のカチーフを使用した。カチーフには V・K<sub>4</sub> (2-メチル-1,4-ナフトヒドロキノン) 皮下注射液 (1cc) と VK<sub>3</sub> (2-メチル-1,4-ナフトキノン) 静注液 (5cc) とがあつて、我々は V・K<sub>3</sub> の5cc液 (メチルナフトキノンとして50mg 含有) を使用し、体重kg, 當りの注射量はメチルナフトキノンの含有量で現した。尚お Foster<sup>20)</sup> によればマウスの V・K<sub>3</sub> 腹腔内注射の LD<sub>50</sub> は75mg/kg と云う。

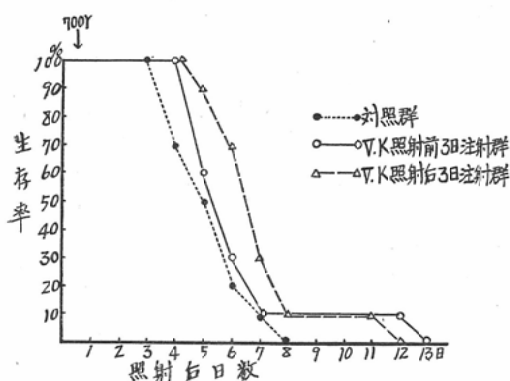
1. ビタミンKのマウスX線全身照射 (700 r) に及ぼす影響。

実験方法：dd 系マウス (体重15~17g) 20匹を1群として、X線全身照射 700r (二次電圧：200 KVp, 二次電流：25mA, 濾過板：1.0mm Cu. + 0.5mm Al., 距離：40cm, 線量率：81.2 r/m-in.) を行い、X線照射前3日間 V・K 50mg/kg を1日1回腹腔内注射群 (照射当日は照射前30分に注射)。X線照射後3日間同量の V・K を1日1回腹腔内注射群 (照射当日は照射後30分に注射)。及びX線照射のみの群に分ち、生存日数及び体重減少率を比較した。尚お、すべての実験に於てマウスはオリエンタル酵母製の固型飼料と生鹽水で養い、恒温室で作り出来るだけ室温を一定に保つた。

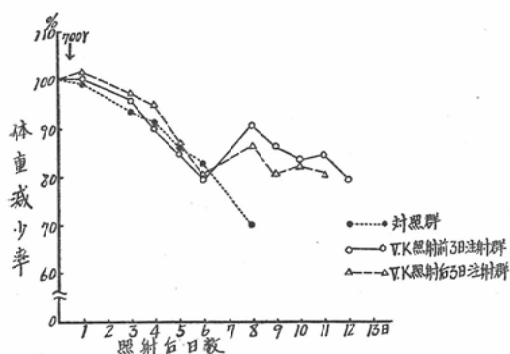
### 実験成績

生存日数は第1圖の如く對照群と處置群の間に著しい差はないが、照射後 V・K 3日間注射群に

第1図 ビタミンKのX線 700r 全身照射マウス生存率に及ぼす影響



第2図 ビタミンKのX線 700r 全身照射マウス体重減少率に及ぼす影響



於てや、生命延長の傾向がうかがわれる。又、照射前3日間注射群に於ても少くとも放射線増感作用があるとは考えられない。

体重減少率は第2圖の如く、いずれもX線照射により体重の減少を来すが、處置群ではその途中で恢復の傾向を示して、照射前注射群と照射後注射群との間には差は認められない。

II. ビタミンKのエルリッヒ癌に及ぼす影響

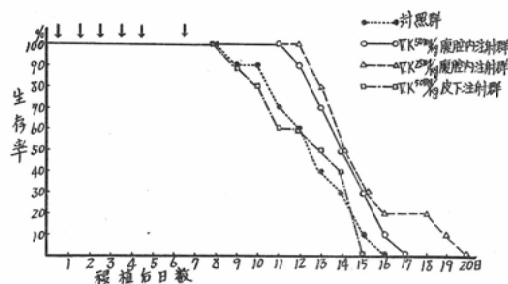
(1) V・Kのエルリッヒ腹水癌マウスに及ぼす影響

実験方法：dd系マウス（体重15—17g）20匹を1群としてV・K50mg/kgを毎日6日間腹腔内注射群，25mg/kgを毎日6日間腹腔内注射群，50mg/kgを毎日6日間皮下注射群及び対照群に分つた。V・Kの第1回注射はエルリッヒ癌腹腔内

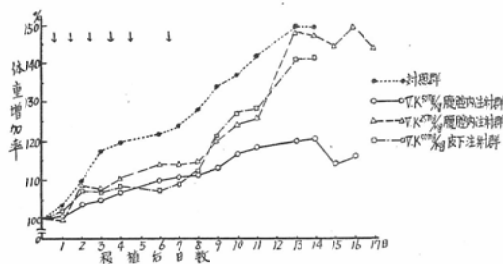
移植後6時間目に行つた。

実験成績

第3図 V・Kのエルリッヒ腹水癌マウス生存日数に及ぼす影響



第4図 V・Kのエルリッヒ腹水癌マウス体重増加率に及ぼす影響



生存日数は第3圖の如く皮下注射群は対照群と殆ど變らない。腹腔内注射群ではやゝ対照群より延命の傾向にあり、25mg/kg注射群と50mg/kg注射群との間には殆ど差がない。

体重増加率は第4圖の如くで、V・K注射群はいずれも体重増加が対照群に比して少く、特に50mg/kg腹腔内注射群では著明に腹水貯溜抑制作用が認められる。

(2) V・Kのエルリッヒ癌細胞分裂率に及ぼす影響

実験方法：dd系マウス（体重15—17g）5匹を1群として、V・K25mg/kg腹腔内注射群，50mg/kg腹腔内注射群，100mg/kg腹腔内注射群，50mg/kg皮下注射群，対照の生理的食鹽水0.1cc腹腔内注射群の5群に分つた。すべて注射前，注射後1.3.6.12.24時間に腹水を採取し塗抹標本を作り、アセトゲリア染色變法（島）を施行し、癌細胞分裂率を注射前値と比較検討した。

実験成績.

第5圖の如く、50mg/kg皮下注射群及び25mg/kg腹腔内注射群は對照群よりも時間の経過につれて細胞分裂は増加しているが顯著ではない。50mg/kg腹腔内注射群では注射後1—3時間でやゝ對照群よりも細胞分裂率は減少しているようだがこれもはつきりしない。100mg/kg腹腔内注射群では注射後1—3時間にやゝ明かに對照群よりも細胞分裂率の減少が見出される。

(3) V・Kの細胞分裂各期變動に及ぼす影響.

第5圖 V・Kのエルリッヒ癌核分裂率に及ぼす影響

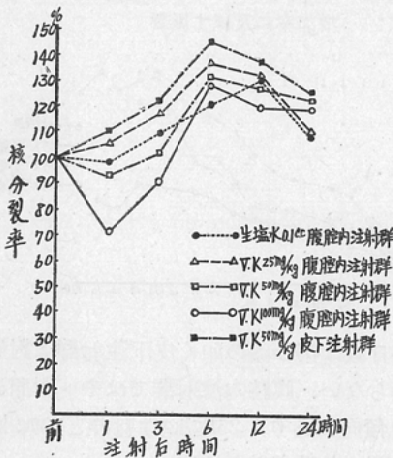


表1 ビタミンK腹腔内注射による細胞分裂各期の變動

	照射前	1時間后	3時間后	6時間后	12時間后	24時間后
前期	14.4%	7.4%	15.9%	11.2%	10.7%	13.1%
中期	43.4	68.5	57.9	48.9	47.2	43.9
后期	6.5	5.5	4.3	12.2	8.7	10.9
末期	35.5	18.5	21.7	27.5	32.9	31.8
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
細胞分裂率	23.3%	18.0%	23.0%	32.6%	30.3%	30.3%

(2) の實驗に於てV・K 100mg/kg腹腔内注射群の分裂各期の變動を示すと表1のようになる。

即ち、V・K注射によつて細胞分裂が減少している注射後1—3時間目の各期の變動で著明な事

は中期の増加と末期の減少であろう。しかし異常核分裂については對照群と殆ど差は認められなかつた。

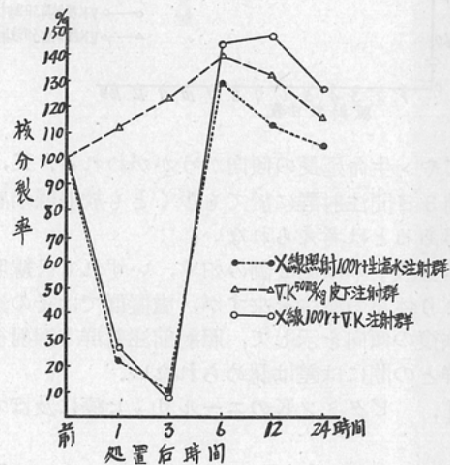
Ⅲ. ビタミンKのエルリッヒ癌マウスX線照射に及ぼす影響.

(1) V・K皮下注射のX線のエルリッヒ癌細胞分裂抑制作用に及ぼす影響

實驗方法: dd系マウス(体重15—17g)5匹を1群として、X線全身照射30分前に生理的食鹽水0.1cc注射群、X線照射30分前にV・K50mg/kg皮下注射群、及びV・K50mg/kg單獨皮下注射群に分つた。X線照射はエルリッヒ癌腹腔内移植後5日目に全身照射100r(二次電壓: 170KVp, 二次電流: 5mA., 濾過板: 0.7mmCu+ 0.5mmAl., 距離: 40cm, 線量率: 17.4r/min)を行つた。すべて照射前、照射後1.3.6.12.24時間に腹水を採取し塗抹標本を作り、アセトグリヤ染色變法を施行し、癌細胞分裂率を照射前値と比較検討した。

實驗成績

第6圖 ビタミンK皮下注射及びX線のエルリッヒ癌核分裂率に及ぼす影響



第6圖の如く、V・K單獨皮下注射群は時間の経過と共にやゝ細胞分裂率の増加を示す。X線と生鹽水注射併用群と、V・K皮下注射併用群との間には、細胞分裂率曲線に殆ど差異を見出せない。

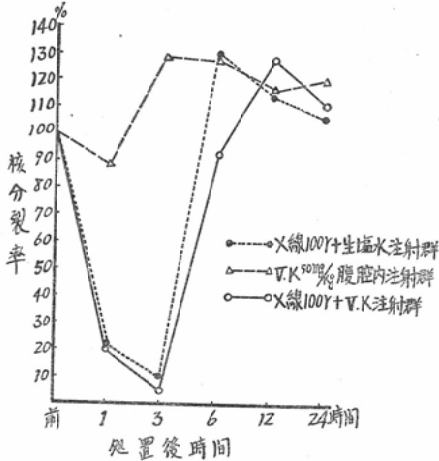
(2) V・K腹腔内注射のX線のエルリッヒ癌

細胞分裂抑制作用に及ぼす影

実験方法：V・Kの注射方法を50mg/kg腹腔内注射に變えた他は(1)と同じ、実験は(1)と同時に行つた。

実験成績：

第7図 ビタミンK腹腔内注射及びX線のエールリツヒ癌核分裂に及ぼす影響



7圖の如くで、V・K50mg/kg腹腔内單獨注射群では注射後1時間でや、細胞分裂率の減少が認められる。X線照射とV・K腹腔内注射併用群では、X線と生鹽水注射併用の對照群に比較して軽度の細胞分裂率の減少と恢復遲延が認められるようである。

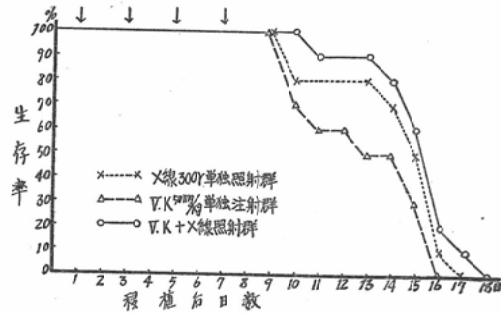
(3) V・K注射とX線腹部照射のエールリツヒ腹水癌マウスに及ぼす影響

実験方法：dd系マウス(体重15-17g)10匹を1群としてX線單獨照射群、V・K單獨注射群、X線及びV・K注射併用群の3群に分けた。X線照射はエールリツヒ癌腹腔内移植翌日より隔日に4回、腹部のみを体腔管で300r(二次電壓：70KVp, 二次電流：4mA, 距離：3cm, 線量率：342r/min.)宛照射した。尚おV・K注射は50mg/kg腹腔内注射を隔日に行い、併用群はX線照射30分前に注射した。

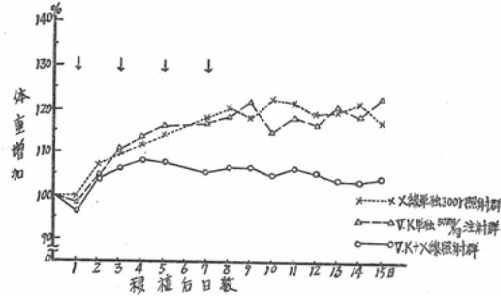
実験成績

生存日数は第8圖の如くで、V・K單獨注射群、X線單獨照射群、兩者併用群の順で生命の延

第8圖 ビタミンKのX線局所照射エールリツヒ腹水癌マウスの生存日数に及ぼす影響



第9圖 ビタミンKのX線局所照射エールリツヒ癌マウスの体重増加に及ぼす影響



長をみるが、後の2群間の差は顯著ではない。

体重増加率(凡そ腹水増加率)は第9圖の如くで、V・K單獨注射群とX線單獨照射群との間には殆ど差は認められないが、兩者併用群では明かに腹水貯溜抑制の強化が認められる。

考 按

合成V・K剤はナフトキノンを中核物質とするキノン誘導体であつて、プロトロンビンを合成する酵素系に於けるアポ酵素を形成している補欠分子簇として作用し、血液凝固、引いては止血作用を営む。その他、大量投與によつて利尿作用、肝機能亢進作用、網内系機能亢進作用、血壓下降作用、透析性Caの増加作用、免疫促進作用、殺菌作用、核分裂抑制作用等があると云われ、我が國では後藤七郎教授<sup>1)</sup>のV・K欠乏による多腺性障害説で有名な藥劑である。

扱て、V・Kに放射線障害防護作用があるか否かについての文獻は少い。早川<sup>2)</sup>はマウスにX線

全身照射を行い、V・K注射群は生存日数が対照群よりも延長したと云い、松本等<sup>3)</sup>大量照射したラッテにV・Kを注射すると白血球減少の恢復が促進しV・Kに骨髓賦活作用があると述べている。佐藤<sup>4)</sup>はレンゲン家兔肝に1000r照射した際にみられる糖質代謝障害に対して、V・Kは有効であり、又、胃部照射患者の宿酔発生防止に効果があつたと報告している。Fritz-Niggli<sup>5)</sup>は照射肝細胞のミトコンドリアのクエン酸回路活性度の測定より、V・K<sub>3</sub>にはMitchellの云うような放射線増感作用はなく、反対にミトコンドリアに対して放射線防護効果があると報告している。

我々の実験では、X線全身照射マウスの生存日数に対して、V・Kは明かに有効であつたとは云えないが、照射後3日間注射群に軽度の生命延長の傾向を示し、体重減少も途中から恢復の傾向を示した。よつて非常に軽度ではあるがV・Kに放射線障害恢復作用があるものとする。此の機序については明かでないが、抗出血作用や肝庇護作用等のV・Kの総合的効果に求むべきであろう。又、V・Kの照射前3日間注射群に放射線増感作用は全く認められなかつた。

次にV・Kの悪性腫瘍に対する作用であるが、これについては多数の報告がある。元来、V・Kの中核物質であるナフトキノンはそれ自体が發癌性を有する事は瀧澤<sup>6)</sup>によつて1940年来報告され、Lehmann<sup>7)</sup>がキノン、ナフトキノン及びベンゾキノンにTubifex卵の分裂抑制作用がある事を報告して以来、多くの人々により種々な實驗腫瘍乃至培養組織に対してキノン誘導体が發育抑制乃至細胞分裂抑制の効果を現す事が報告されている。しかし又、キノン誘導体に何等の抗腫瘍作用がないと云う報告もあつて、此れ等の事情については浅原<sup>8)</sup>の論文に詳細に記載され、V・Kとその他のキノン誘導体とは必しも同列には論じえないと云われている。V・Kの作用に関しては細菌類について山田<sup>9)</sup>、弓削<sup>10)</sup>、眞菌類について増田等<sup>11)</sup>、三浦等<sup>12)</sup>の發育抑制効果の報告があり、培養纖維芽細胞及び人体癌についてMitchell等<sup>23)</sup>が、Tubifex卵についてLehmann<sup>7)</sup>が細胞分裂

抑制作用があると報告している。しかし悪性腫瘍の發育に対して何等抑制作用がないと云う報告も多い。浅原<sup>8)</sup>によればV・K<sub>4</sub>の皮下注射はマウス皮膚の3・4ペンツピレンによる發癌及び育癌に対して全く対照と差を認めなかつたと云い、その報告に同様の陰性結果を發表した文獻をあげているが、それによると佐藤<sup>13)</sup>は肝癌に對しV・K<sub>3</sub>の投與で發育に影響を認めず、Badger等<sup>14)</sup>はWalker癌256に對しV・K<sub>3</sub>を投與し、Skipper<sup>15)</sup>はAKR系白血病にV・K<sub>1</sub>投與を試み、Stock等<sup>16)</sup>はSarcoma 180にV・K<sub>3</sub>を與え、更にBoyland等<sup>17)</sup>はマウス淋巴肉腫にV・K<sub>3</sub>を、Gellhorn等<sup>18)</sup>はC1498白血病にV・K<sub>4</sub>を與え、すべて夫々の實驗腫瘍の發育抑制は認められなかつたと云う。中でもGellhorn等<sup>19)</sup>は4つのマウス移植癌(3つの型の乳癌と未分化肉腫)及びBrown-pearce癌についてV・K<sub>4</sub>の投與を行い、いずれも發育抑制効果並びに組織學的變化を認める事が出来なかつたと云つて、Mitchellの論文を批判している。

我々の実験では、エールリッヒ腹水癌マウスの生存日数については皮下注射群では影響がなく、腹腔内注射群では軽度ではあるが対照より延命の傾向がみられた。又、体重増加(腹水増加)はV・K注射群はいずれも著明に抑制せられた。この腹水貯溜抑制効果はV・Kの利尿作用を證明するものとして興味深い。V・Kの細胞分裂率に及ぼす影響は、25mg/kg腹腔内注射ではむしろ増加の傾向があるが、50mg/kg腹腔内注射ではやゝ減少し、100mg/kg腹腔内注射では明かに細胞分裂率の減少をみた。しかし前述の如くFoster<sup>20)</sup>によるとマウスのV・K<sub>3</sub>腹腔内注射のLD<sub>50</sub>は75mg/kgと云われているので100mg/kg注射の成績には大きな意味はつけがたい。又、50mg/kg皮下注射では逆に細胞分裂の増加傾向を認めた事は後述のMitchellのV・Kは静脈内注射でないとも効果を現し難いと云う報告と較べて興味深い。尚お、V・K注射によつて細胞分裂各期の變動が如何に變化するかと云うと、中期の増加と末期の減少傾向を認めたが、これが中期で細胞分裂が停滞した爲

かどうかははつきりしない。異常分裂については特に對照群と變つた變化は認められなかつた。

以上の我々の成績より考えると、V・Kは極めて大量の腹腔内投與では軽度の細胞分裂抑制を認めるが、臨床量では少くとも分裂の抑制は認められない。又、V・Kの腹水貯溜抑制は著明であるが、生命延長に對してはさきほどの効果は與えない。V・Kの細胞分裂抑制作用について如何なる機轉が考えられるかと云うと、V・Kが細胞内のSH基と反應すると云う考えと、核酸合成阻害作用があると云う考えがある。Euler等<sup>21)</sup>が述べているようにキノンの如き酸化剤に酵素抑制作用がある事は考えられる。Domagk<sup>22)</sup>はベンゾキノンは腫瘍内の醗酵代謝のみを特異的に抑制すると述べている。

最後に果してV・Kに放射線増感作用があるか否かと云う事である。これに關してはその主張者であるケンブリッジ大學のMitchell教授の業績を振り返つてみる必要がある。氏等は1947年<sup>23)</sup>にV・K<sub>4</sub>であるTetra-sodium 2-Methyl-1,4-naphthoquinone Diphosphate(Synkavit)が組織培養した雛鶏の線維芽細胞の有絲分裂を對照の69.3%に抑制し、X線單獨照射による抑制効果(64.9%)と殆ど變らなかつたと述べ、V・K<sub>4</sub>とX線を併用すると分裂抑制が一層著明になり對照の14%に迄減少したと報告し、更に1952年<sup>24)</sup>には細胞分裂抑制作用とV・K<sub>4</sub>濃度の對數間には直線的關係がある事を報じている。1948年<sup>25)</sup>には臨床的に、氣管支癌以外の進行した悪性腫瘍患者116例を、X線照射單獨群、V・K<sub>4</sub> 100mg宛(1日量の最大700mg)の筋注或は静注群、兩者併用群に分けて治療成績を分析し、併用群73例中23例に自覺症狀の輕減、腫瘍の縮少、生命の延長等の効果を認めている。1949年<sup>26)</sup>には組織學的檢索により、V・K單獨群、X線との併用群に腫瘍細胞の分裂抑制、變性、壞死がみられる事を報告し、更に手術不能の氣管支癌患者に於て、單獨X線照射群の平均生存期間が4.2カ月であつたのに對しV・K<sub>4</sub>との併用群では7.6カ月に延長したと述べている。Jollesは1950年<sup>27)</sup>及び1952年<sup>28)</sup>

に多くの悪性腫瘍患者にV・K<sub>4</sub>とX線との併用療法を試み良効を得たと報告し、更にO<sub>2</sub>吸入下X線照射とV・K<sub>4</sub>併用が試みられ、此の場合は單獨X線照射の場合よりも皮膚等の障害が著明であると云う<sup>29)</sup>。1953年<sup>30)</sup>にはMitchellは手術不能の氣管支癌患者81例を對象として、X線單獨照射群34例と、V・K<sub>4</sub>併用群の47例を比較したところ、X線單獨照射群が治療開始時より3.8カ月生存したのに對し、併用群では8.7カ月生存して此の間には統計學的に有意の差がある事を強調している。又、V・K<sub>4</sub>の筋肉内注射は静脈内注射に比して殆ど効果がない事も述べ、1954年<sup>31)</sup>にも同様な結果を報告し、一番効果のある併用方法はX線照射の30分前にV・K<sub>4</sub>を静脈内注射する事であると云う。又、別の報告<sup>32)</sup>ではO<sub>2</sub>吸入とV・K<sub>4</sub>とX線の三者併用がWalker癌肉腫256の放射線感受性を最も増加させると述べている。1955年<sup>33)</sup>にはWalker癌肉腫256の實驗で1100r X線單獨照射に比して、併用群では25%の數で腫瘍の退行が増加したと報告している。

我が國では櫻井<sup>34)</sup>が種々の癌患者30例にV・K 100mgを葡萄糖に混じ静脈内に注射し有効であつたと述べ、X線との併用も行つてMitchellと同様の治療効果を得たと述べている。

しかしFriedman等<sup>35)</sup>はV・K<sub>4</sub>がJensen肉腫に對して、單獨でも、X線との併用でもMitchellと同様な結果は得られなかつたと報告し、Tarnowski等<sup>36)</sup>もWalker 256癌肉腫で、Mitchellより贈られたV・K<sub>4</sub>(Synkavit)を使つて併用實驗を追試したところ、Mitchellの云う放射線増感作用は證明されなかつたと述べている。

我々の實驗ではV・Kの皮下注射とX線の併用では殆ど影響は認められなかつたが、腹腔内注射との併用では極めて軽度ではあるが、細胞分裂率の減少と恢復の遲延傾向が認められたようである。次にエールリッヒ腹水癌マウスの腹部頻回照射とV・K腹腔内注射との併用實驗では、生存日數には殆ど併用効果は見出されないが、体重増加率(腹水増加率)では明かに併用群に腹水貯溜抑制の増強を認めた。

さて、Mitchell 等は V・K の放射線増感作用の発生機轉を如何に考えているだろうか。彼等は V・K は静脈内注射により撰擇的に腫瘍細胞、殊にミトコンドリアに集り<sup>29)</sup>、SH化合物と特異的に反應してSH基の放射線防護作用に對抗して、放射線増感作用を現すと考えているらしい<sup>37)</sup>。又、核酸代謝を修飾すると云う考えもある<sup>38)</sup>。しかしミトコンドリアに関しては Fritz-Niggli<sup>39)</sup>が V・K には逆に放射線防護作用があると述べている事は前述した。V・K が何故に腫瘍細胞によく集るかと云う事については不明であるが、後藤<sup>1)</sup>は氏の假設より悪性腫瘍の発生も V・K 欠乏に基くものと考え、悪性腫瘍に於ては異常に V・K を攝取する能力を獲得する事により腫瘍の悪性化が認められ、従つて患者は著しい V・K 欠乏に陥っていると述べている。Jolles 等<sup>39)</sup>は、V・K<sub>4</sub> がラツテに對して著しい放射線増感作用を示し、組織學的檢索によつて併用群に重篤な副腎皮質障害を認めた事より、V・K<sub>4</sub> の副腎皮質に對する作用を重視している。永瀬<sup>40)</sup>は血清中の透析性 Ca が悪性腫瘍患者では減少して、V・K はその透析性 Ca を増加させる事より、ナイトロミンの副作用を軽減するのであろうと推測しているが、これは増感作用の説明にはならぬ。

いずれにせよ V・K が何故に腫瘍細胞に撰擇的に集るのか、又、何故に放射線の作用を増強するのであるかは明確に説明されていないのであつて Mitchell の V・K Radio-sensitizer theory は氏等の豊富な臨床成績によつて一般に信ぜられているものとする。勿論我々の實驗に於ても極めて軽度ではあるが併用効果が認められるようだが、V・K 自身に既に悪性腫瘍に對して軽度の抑制効果があるものとすれば、殊更に増感作用 (Sensitization) と呼ぶ理由が分らない。増感作用とは、それ自体ではあまり影響を與えないものが、放射線と併用した場合にその作用を著明に増強する場合に用うべき言葉であらうから、V・K の場合はむしろ併用効果乃至相乗効果 (Synergism) と呼ぶべきであらう。しかし我々の實驗成績では Synergism と呼ぶにはあまりにもその併用効果は軽度であつた。

尙我々の實驗では V・K<sub>3</sub> (カチーフ) を使用

したので嚴密には Mitchell の V・K<sub>4</sub> (Synk-avit) の成績とは比較出来ないが、V・K<sub>3</sub> と V・K<sub>4</sub> との間には作用の差があるとは考えられないし、又、前述の多くの研究者の報告でも V・K<sub>3</sub> と V・K<sub>4</sub> で殆ど同様な結果が得られている。

以上のように我々の實驗では V・K には極めて軽度ではあるが放射線障害恢復作用、及びエールリッヒ癌發育抑制作用 (特に腹水貯溜の抑制) が認められ、悪性腫瘍に對する X 線との併用効果も全く無いとは云えないのであるから、V・K が持つ他の抗出血作用や肝庇護作用、利尿作用、免疫亢進作用等の事を考えると、悪性腫瘍、殊に腹部腫瘍や、出血、貯溜液、浮腫を來した癌患者の放射線治療に際して用い得べき薬剤の一つであると云える。しかし Mitchell の云うように放射線増感作用と云うべき程の効果は我々の實驗成績からは期待出来ない。

## 結 論

我々はビタミン K に Mitchell が主張するような放射線増感作用があるか否かを、エールリッヒ腹水癌を用いて種々検討し次の結果を得た。

1) V・K 50mg/kg 照射前 3 日間腹腔内注射によつて、X 線 700r 全身照射マウスの生存日数は殆ど對照と差がなく、体重減少の恢復も認められるので、正常マウスには放射線増感作用はないものと考えられる。

V・K 照射後 3 日間注射によつては X 線全身照射マウスの成存日数が對照より極めて軽度ではあるが延長し、体重の恢復も認められるので、軽度の放射線障害恢復作用があるものと考えられる。

2) V・K 50mg/kg 連続 6 日間注射の場合、皮下注射ではエールリッヒ腹水癌マウスの生存日數に對照と差を認めないが、腹腔内注射ではやゝ生存日數の延長を認める。又、腹水の貯溜は V・K 注射によつて著しく抑制される。

3) エールリッヒ癌細胞分裂率は V・K 50mg/kg 皮下注射、及び 25mg/kg 腹腔内注射ではむしろ増加の傾向を示すが、50mg/kg 腹腔内注射では極めて軽度に、100mg/kg 腹腔内注射ではやゝ明かに細胞分裂の減少を認める。尚お、細胞分裂減少時には中期の増加と末期の減少が認められる。

4) V・K 50mg/kg 皮下注射 30 分後に X 線 100



r 全身照射を行い、エールリッヒ癌細胞分裂率の變化をみるに、併用群とX線單獨照射群の間に差は認められない。

5) V・K50mg/kg腹腔内注射30分後にX線 100r 全身照射を行い、エールリッヒ癌細胞分裂率の變化をみるに、併用群では極めて軽度に細胞分裂減少の増加と恢復の遅延傾向を認めるが増感作用と云う程高度ではない。

6) V・K50mg/kg, 腹腔内注射とX線 300r腹部照射の併用を、エールリッヒ腹水癌マウスに隔日4回行つてみると、生存日数は殆どX線單獨照射群に比して差がないが、体重増加(腹水貯溜)は著明に併用群に於て抑制される。

以上の結果より、ビタミンKは極めて軽度の放射線障害恢復作用、及び腫瘍發育抑制作用を持ち、X線との併用効果が全く無いと云う事はないので、ビタミンKの持つ他の種々の作用より考えて、悪性腫瘍、殊に腹部腫瘍や、出血、貯溜液、浮腫を来した癌患者の放射線治療に用い得べき薬剤の一つであると考え、しかし Mitchell の主張する放射線増感作用は我々の実験では明かに出来なかつた。

撰筆するに臨みカチーフの提供をうけた 武田薬品工業株式会社に謝意を表します。

#### 文 献

- 1) 後藤七郎：ビタミンKと臨牀，日本臨牀社，1950。日本臨牀，10：881, 1952—2) 早川浩助：日本医放会誌(抄)，16：288, 1956。—3) 松本秀雄，渡辺震：日本医放会誌(抄)，11：41, 1951。—4) 佐藤繁夫：内科の領域，3：126, 1955。—5) Fritz-Niggli, H.: Fortschr. Röntgenst. 86：477, 1957。—6) 滝沢延次郎：Proc. Imp. Acad., 16：1940。—7) Lehmann: Verh. Ver. Schweiz. Physiol., June, 1942. Experientia, 3: 233, 1947。—8) 浅原一夫：福岡医誌，48：672, 1957。—9) 山田：日本医大誌，19(5)：1952。—10) 可削静彦：

- 久留米医会誌，13(9—10)：1950。—11) 増田，瀬川，齋藤，小瀬：皮性誌，64：347, 1954。—12) 三浦，川岸：皮性誌，64：346, 1954。—13) 佐藤：医学と生物学，1：225, 1942。—14) Badger, Elson, Haddow, Hewett a. Robinson: Proc. Roy. Soc., Ser. B. London, 130:255, 1942。—15) Skipper: Cancer Res., Suppl. 1:69, 1953。—16) Stock, Clarke, Philips a. Barclay: Cancer Res., Suppl. 2:212, 1955。—17) Boyland a. Sargent: Cancer Res., Suppl. 1:7, 1953。—18) Gellhorn, Kells a. Hirschberg: Cancer Res., Suppl. 1:29, 1953。—19) Gellhorn a. Gagliano: Brit. J. Cancer, 4: 103, 1950。—20) Foster: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 45: 412, 1940。—21) Euler u. Hasselquist: Ark. f. kemi., 6:123, 1952。—22) Domagk, Peterson u. Gauss: Z. Krebsforsch., 59: 617, 1954。—23) Mitchell, J. S. a. Simon-Reuss: Nature, 160: 98, 1947。—24) Mitchell, J.S. a. Simon-Reuss: Brit. J. cancer, 6: 305, 1952。—25) Mitchell, J.S.: Brit. J. cancer, 2: 351, 1948。—26) Mitchell, J.S.: Experientia, 5: 293, 1949, Ann. Rep. Brit. Empire cancer Campaign, 27: 214, 1949。—27) Jolles, B.: Ann. Rep. Brit. Empire cancer Campaign, 28: 287, 1950。—28) Jolles, B.: Ann. Rep. Brit. Empire cancer Campaign, 30: 324, 1952。—29) Mitchell, J.S.: Ann. Rep. Brit. Empire cancer Campaign, 31: 245, 1953, Ibid., 28: 213, 1950。—30) Mitchell, J.S.: Brit. J. Cancer, 7: 313, 1953。—31) Mitchell, J. S.: Acta radiol. (Suppl.) 116: 431, 1954。—32) Mitchell, J.S.: Ann. Rep. Brit. Emp. Cancer Campaign, 32: 280, 1954。—33) Mitchell, J.S.: Bacq a. Alexander (eds.) Radiobiol. Symp., 1954, 170, London。—34) 桜井平造：日本臨牀，9：1147, 1951, 臨牀，6：623, 1953。—35) Friedman, E., a. Bailey, N.T.S.: Biochim. et Biophys. Acta, 6: 274, 1950。—36) Tarnowski, G.S.: Bane, H.N., Conrad, J., Nickson, J.J., Stock, C.C., a. Sugiura, K.: Cancer Research, suppl, 3:—37) Roswit, B.: Radiology, 69: 499, 1957。—38) Bane, H.N., Conrad, J.T.a. Tarnowski, G. S.: cancer Research. 17: 551, 1957。—39) Jolles, B.a. Laws, J.C.: Brit. J. cancer. 8: 513, 1954。—40) 永瀬：新潟医会誌，67：228, 1953。

The Influence of Vitamin K (Kativ) on the Ehrlich Carcinoma,  
and on the Effect of X Irradiation to it.

By

T. Shima, M.D., J. Nagae, T. Watanabe, K. Hanada.

Department of Radiology, Tottori University School of Medicine.

(Director: Prof. Y. Anno, M.D.)

1) With the intraperitoneal injections of V.K in dose of 50 mg/kg during three days before irradiation, the survival periods of the mice, which whole body X irradiated with 700r, were not influenced but their decreased body weights were recovered more rapidly than those of the non-injected control mice.

With the injections of V.K during three days after irradiation, the survival periods of whole body irradiated mice were prolonged slightly, and their decreased body weights were recovered more rapidly than those of the control mice.

2) The survival periods of Ehrlich ascites carcinoma mice were not influenced with repeated V.K subcutaneous injections but were prolonged slightly with repeated V.K intraperitoneal injections. The quantity of ascites was markedly decreased by V.K.

3) With the administrations of V.K in dose of 50mg/kg subcutaneously and 25 mg/kg intraperitoneously, the mitotic rate of the Ehrlich ascites carcinoma was slightly increased, but in dose of 50 mg/kg and 100 mg/kg intraperitoneously, it was decreased slightly.

4) With the subcutaneous injection of V.K in dose of 50 mg/kg about 30 minutes before irradiation, the reduction of mitotic rate of the Ehrlich ascites carcinoma cells, caused by whole body X irradiation with 100 r, was not influenced.

5) With the intraperitoneous injection of V.K in dose of 50 mg/kg about 30 minutes before irradiation, the reduction of mitotic rate caused by X irradiation was very slightly intensified.

6) The four times combined applications of V.K and X irradiation on abdominal local region with 300 r had not any significant effect on the survival periods of the Ehrlich ascites carcinoma mice, but this combined application showed significant reduction of ascites quantity of the Ehrlich carcinoma mice.

From the above results, we could not confirm Mitchell's thesis of radiation sensitization with Vitamin K, but recognize some effectiveness of Vitamin K to the treatment of X-ray therapy of malignant tumor patients, especially having abdominal tumor, bleeding, ascites and edema.