The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	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
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	https://hdl.handle.net/11094/19263
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

ビタミンKのエールリッヒ癌及びその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．　花田愃治

（昭和33年3月10日受付）

緒　言

1947年以来 Mitchell の10數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）の双璧となつた感がする．しかし我々が探した範圍では 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の惡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數で，Badger 等，Skipper 等，Gellhorn 等，Boyland 等，佐藤，淺原等が種々の實驗腫瘍を使つて効果がないと云う報告をしている．又，反對にビタミン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いて，果して Mitchell が云うようにビタミンKに惡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．ただ反對論の根據はすべて動物實驗の成績であるのに反して，Mitchell を始め贊成者は豐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，しかも此れが 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，惡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惡性腫瘍の放射線感受性を亢める藥劑を探究しつゝあり，ペリストンN，クロールプロマジン，ルチンC，チスティンについて順次その實驗成績を報告して来たが，今回はビタミンKについてエールリッヒ癌を用いて行つた實驗成績を報告する．

實驗方法及び實驗成績

使用藥劑：合成ビタミンK注射液である武田藥品のカチーフを使用したが，カチーフには $V\cdot K_4$（2—メチル— 1•4—ナフトヒドロキノン）皮下注射液（1cc）と VK_3（2—メチル—1•4—ナフトキノン）静注液（5cc）とがあつて，我々は $V\cdot K_3$ 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[20] によればマウスの $V\cdot K_3$ 腹腔内注射の LD_{50} は75mg/kgと云う．

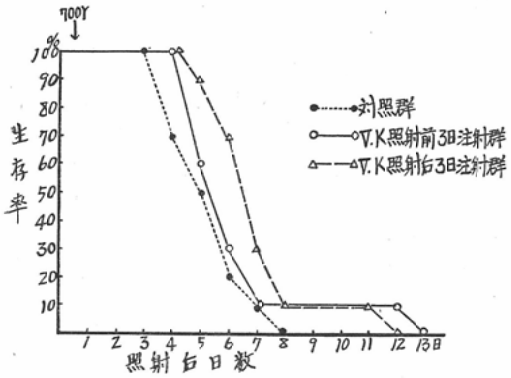
I．ビタミンKのマウスX線全身照射（700r）に及ぼす影響．

實驗方法：dd 系マウス（体重15〜17g）20匹を1群として，X線全身照射 700r（二次電壓：200 KVp，二次電流：25mA，濾過板：1.0mm Cu.＋0.5mmAl.，距離：40cm，線量率：81.2 r/min.）を行い，X線照射前3日間V・K50mg/kgを1日1回腹腔内注射群（照射當日は照射前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（照射當日は照射後30分に注射）．及びX線照射のみの群に分ち，生存日數及び体重減少率を比較した．尚お，すべての實驗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．

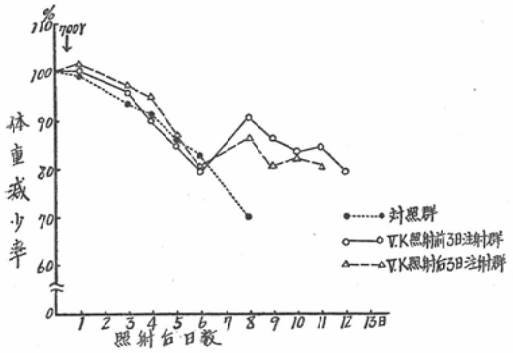
實驗成績

生存日數は第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・K3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



於てやゝ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．

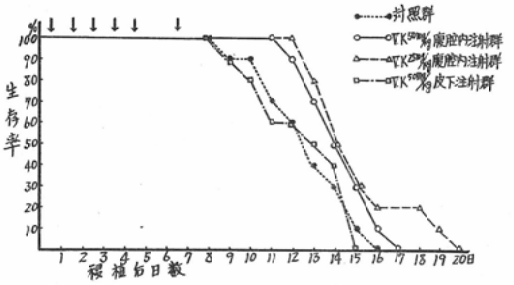
Ⅱ．　ビタミンKのエールリッヒ癌に及ぼす影響

(1)V・Kのエールリッヒ腹水癌マウスに及ぼす影響

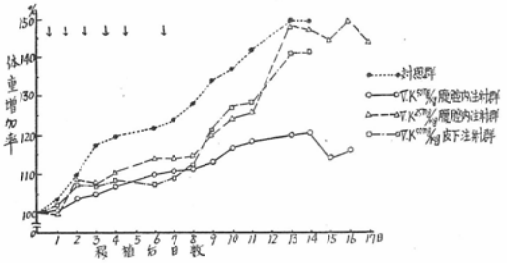
實驗方法：dd 系マウス（体重15—17g）20匹を1群としてV・K50mg/kgを毎日6日間腹腔内注射群，25mg/kgを毎日6日間腹腔内注射群，50mg/kgを毎日6日間皮下注射群及び對照群に分つた．V・Kの第1回注射はエールリッヒ癌腹腔内移植後6時間目に行つた．

實驗成績

第3図　V・Kのエー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のエールリッヒ腹水癌マウス体重増加率に及ぼす影響



生存日數は第3圖の如く皮下注射群は對照群と殆ど變らない．腹腔内注射群ではやゝ對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對照群に比して少く，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のエールリッヒ癌細胞分裂率に及ぼす影響

實驗方法：dd 系マウス（体重15—17g）5匹を1群として，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，對照の生理的食鹽水 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，アセトダリア染色變法（島）を施行し，癌細胞分裂率を注射前値と比較検討した．

實驗成績.

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經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図　V・Kのエールリッヒ癌核分裂率に及ぼす影響

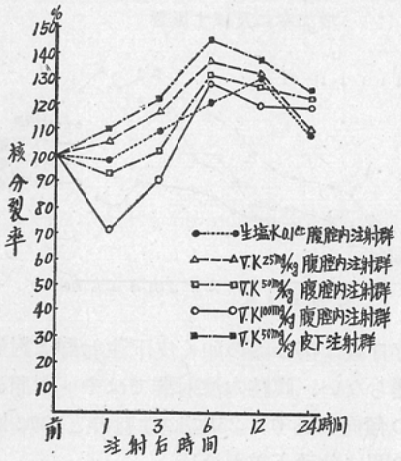


表1　ビタミンK腹腔内注射による細胞分裂各期の変動

	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	25.3‰	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.

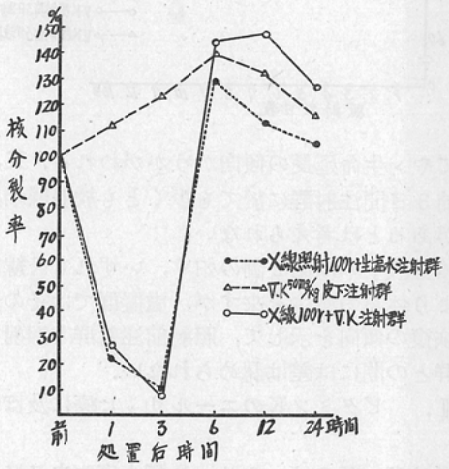
Ⅲ.　ビタミンKのエールリッヒ癌マウスX線照射に及ぼす影響.

(1)　V・K皮下注射のX線のエー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線照射はエールリッヒ癌腹腔内移植後5日目に全身照射 100r（二次電壓：170K-Vp，二次電流：5mA.，濾過板：0.7mmCu＋0.5mm Al.，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，アセトダリア染色變法を施行し，癌細胞分裂率を照射前値と比較検討した.

實驗成績

第6図　ビタミンK皮下注射及びX線のエー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經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.

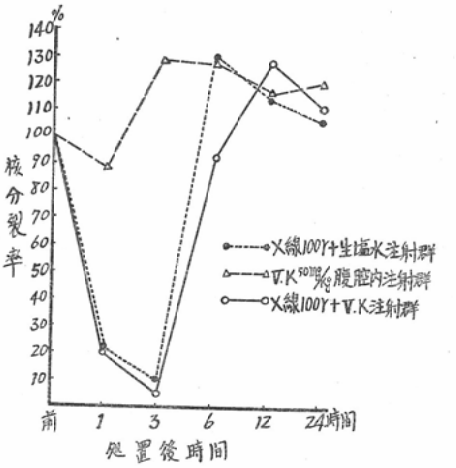
(2)　V・K腹腔内注射のX線のエールリッヒ癌

細胞分裂抑制作用に及ぼす影

實驗方法：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，實驗は（1)と同時に行つた．

實驗成績：

第7図　ビタミンK腹腔内注射及びX線のエールリッ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時間でやゝ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輕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．

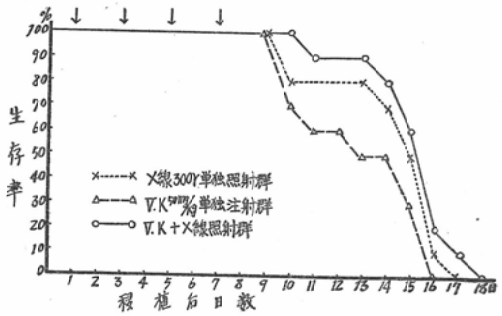
（3）V・K注射とX線腹部照射のエールリッヒ腹水癌マウスに及ぼす影響

實驗方法：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線照射はエールリッ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．

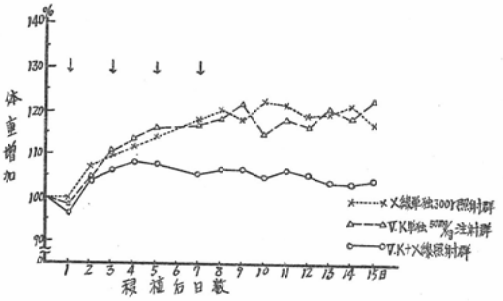
實驗成績

生存日數は第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長をみるが，後の2群間の差は顯著ではない．

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



第9図　ビタミンKのX線局所照射エールリッヒ癌マウスの体重増加に及ぼす影響



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劑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營む．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[1]のV・K欠乏による多腺性障害説で有名な藥劑である．

扨て，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[2]はマウスにX線

全身照射を行い，V・K注射群は生存日數が對照群よりも延長したと云い，松本等[3]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[4]はレンヂン家兎肝に1000r照射した際にみられる糖質代謝障害に對して，V・Kは有効であり，又，胃部照射患者の宿酔發生防止に効果があつたと報告している．Fritz-Niggli[5]は照射肝細胞のミトコンドリヤのクエン酸回路活性度の測定より，V.K_3には Mitchell の云うような放射線増感作用はなく，反對にミトコンドリヤに對して放射線防護効果があると報告している．

我々の實驗では，X線全身照射マウスの生存日數に對して，V・Kは明かに有効であつたとは云えないが，照射後3日間注射群に輕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．よつて非常に輕度ではあるがV・Kに放射線障害恢復作用があるものと考える．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の綜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の惡性腫瘍に對する作用であるが，これについては多數の報告がある．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[6]によつて1940年来報告され，Lehmann[7]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對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淺原[8]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の作用に關しては細菌類について山田[9]，弓削[10]，眞菌類について増田等[11]，三浦等[12]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[23]が，Tubifex 卵について Lehmann[7]が細胞分裂抑制作用があると報告している．しかし惡性腫瘍の發育に對して何等抑制作用がないと云う報告も多い．淺原[8]によればV・K_4の皮下注射はマウス皮膚の3•4ベンツピレンによる發癌及び育癌に對して全く對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[13]は肝癌に對しV・K_3の投與で發育に影響を認めず，Badger 等[14]は Walker 癌 256に對しV•K_3を投與し，Skipper[15]はAKR系白血病にV•K_1投與を試み，Stock 等[16]は Sarcoma 180に V•K_3を與え，更に Boyland 等[17]はマウス淋巴肉腫に V•K_3を，Gellhorn等[18]はC1498白血病にV•K_4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[19]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_4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．

我々の實驗では，エールリッヒ腹水癌マウスの生存日數については皮下注射群では影響がなく，腹腔内注射群では輕度ではあるが對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[20]によるとマウスのV•K_3腹腔内注射の LD_{50}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輕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[21]が述べているようにキノンの如き酸化劑に酵素抑制作用がある事は考えられる．Domagk[22] はベンゾキノンは腫瘍内の醱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ヂ大學の Mitchell 教授の業績を振り返つてみる必要がある．氏等は1947年[23]にV・K_4である Tetra-sodium 2-Methyl-1•4-n-aphthohydroquinone 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_4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[24]には細胞分裂抑制作用とV・K_4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[25]には臨床的に，氣管支癌以外の進行した惡性腫瘍患者116例を，X線照射單獨群，V・K_4 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[26]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_4 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[27]及び1952年[28]に多くの惡性腫瘍患者に V•K_4 とX線との併用療法を試み良効を得たと報告し，更に O_2 吸入下X線照射とV•K_4 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[29]．1953年[30]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_4 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_4 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[31]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_4 を静脈内注射する事であると云う．又，別の報告[32]では O_2 吸入と V•K_4 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[33]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[34]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[35]は V•K_4 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[36]も Walker 256癌肉腫で，Mitchell より贈られた V•K_4 (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輕度ではあるが，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發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，殊にミトコンドリヤに集り[29]，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[37]．又，核酸代謝を修飾すると云う考えもある[38]．しかしミトコンドリヤに關しては Fritz-Niggli[5] 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[1]は氏の假設より惡性腫瘍の發生もV・K欠乏に基くものと考え，惡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惡性化が認められ，從つて患者は著しいV・K欠乏に陥つていると述べている．Jolles 等[39]は，V•K_4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_4の副腎皮質に對する作用を重視している．永瀬[40]は血清中の透析性Caが惡性腫瘍患者では減少していて，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輕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 は氏等の豐富な臨床成績によつて一般に信ぜられているものと考える．勿論我々の實驗に於ても極めて輕度ではあるが併用効果が認められるようだが，V・K自身に既に惡性腫瘍に對して輕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ろうから，V・Kの場合はむしろ併用効果乃至相乘効果（Synergism）と呼ぶべきであろう．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輕度であつた．

尙お我々の實驗ではV•K_3（カチーフ）を使用したので嚴密には Mitchell のV•K_4(Synk-avit)の成績とは比較出来ないが，V•K_3 とV•K_4 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_3 とV・K_4 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には極めて輕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，惡性腫瘍に對する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，惡性腫瘍，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際して用い得べき藥劑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檢討し次の結果を得た．

1）V・K50mg/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數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數が對照より極めて輕度ではあるが延長し，体重の恢復も認められるので，輕度の放射線障害恢復作用があるものと考えられる．

2）V・K50mg/kg連續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・K50mg/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輕度に，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．尙お，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・K50mg/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，併用群では極めて輕度に細胞分裂減少の増加と恢復の遲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，生存日數は殆ど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は極めて輕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，惡性腫瘍，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藥劑の一つであると考える．しかしMitchellの主張する放射線増感作用は我々の實驗では明かに出来なかつた．

擱筆するに臨みカチーフの提供をうけた武田藥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. 癌，39：56，1948，日本医事新報，No. 1627：10, 1955. — 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) 弓削静彦：久留米医会誌，13（9—10）：1950．— 11) 増田，瀬川，斎藤，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., Supple.1:7, 1953. — 18) Gellhorn, Kells a. Hirschberg:Cancer Res., Supple. 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 Campaigan, 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, coused 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 irradiaiton, 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.