

膵に対する蛋白合成阻害剤の実験的臨床的研究

金沢大学医学部第2外科教室

木南 義男 河村 允 杉井 衛
新村 康二 宮崎 仁見 山岸 満
宮崎 逸夫

A EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDY OF PROTEIN SYNTHESIS INHIBITORS ON THE EXOCRINE PANCREAS

Yoshio KINAMI, Makoto KAWAMURA, Mamoru SUGII, Koji SHINMURA,
Hitomi MIYAZAKI, Mizuru YAMAGISHI and Izu MIYAZAKI

Second Department of Surgery, School of Medicine, Kanazawa University

膵外分泌腺細胞における蛋白合成阻害を生じせしめ、外分泌酵素を抑制せしめる方法を検討した。RNAおよび蛋白合成阻害剤としては臨床応用を目的とし制癌剤である5-FluorouracilおよびVincristineを用いた。実験的には、これらの薬剤をラットに投与し、標識アミノ酸の膵への取込みの測定とAutoradiographyにより蛋白合成阻害を検討したところ、明らかにこれらの薬剤投与が有効である所見を得た。一方、各種の膵疾患13例に主として5-Fluorouracilを投与し、血清尿アミラーゼ値や臨床所見について、あるいは手術時挿管された膵管内チューブからの膵液の推移について検討した。その結果、本法の外分泌酵素に対する効果は可成り認められ、また膵手術における応用も充分期待された。

I. 緒言

今日、急性膵炎あるいは慢性膵炎に対する保存的治療法の1つとして、抗酵素療法が実施されている。1950年Freyが牛の耳下腺より分離したTrypsin inhibitorはTrasylolとして使用され、とくに急性膵炎の抗酵素療法¹⁾⁴⁾として重要な位置を占めている。また織田ら²⁾によればクロロフィルaもTrypsin inhibitorとして有効であるといい、phospholipase Aに対する抑制剤としてCDP-choline³⁾⁴⁾なども報告されている。最近ではKnightら⁵⁾の論文にみられる如く、外分泌酵素抑制剤としてglucagonが注目されるようになった。

ところで外分泌酵素に対するinhibitorや分泌抑制剤を用いての治療は、すでに外分泌腺細胞において合成された酵素に対する対策である。これに対し理論的に外分泌腺細胞における蛋白合成(酵素合成)阻害を生じせしめる治療法が考えられる。これまで外分泌腺細胞における分泌蛋白の合成やその分泌にいたるまでのメカニズムが研究⁶⁾⁷⁾⁸⁾されているが、同時にこれに対する蛋白合成阻害剤を用いての実験的研究^{9)~14)}も行われた。1973年

Johnsonら¹⁵⁾はラットに5-Fluorouracil(5-FU)を投与して外分泌腺細胞における蛋白合成阻害を電顕的に観察し、犬で実験的膵炎を作り本剤の投与を行いその効果を検討している。また著者らは臨床的に蛋白合成阻害剤として使用しうる薬剤を選択する目的で、RNAおよび蛋白合成阻害作用^{16)~20)}を示すとされる若干の制癌剤を選びラットを用いたスクリーニングを行い、その成績を先に報告した。今回は5-FUとVincristine(VINC)の蛋白合成阻害の検討と、膵疾患および膵手術例にこれらの薬剤を投与し臨床的にその効果を検討したので報告する。

II. 研究方法および症例

1) 実験的検討: 雄の呑竜ラット(100~150g)を使用し実験を行つた。膵蛋白合成阻害剤としては5-FUおよびVINCを用い、その投与方法は制癌剤による食餌摂取の影響を除くため3日間絶食にしたラットに5-FUは15~30mg/kg体重/日、VINCは0.25mg/kg体重/日を3日間にわたり腹腔内へ投与した。蛋白合成阻害の検査は標識アミノ酸を投与し、その膵への取込みとAutoradiographyにより行つた。3日目の制癌剤投与後1

時間目に ^3H -Leucine(DL-Leucine-4,5, $-\text{H}^3$) $0.1\mu\text{Ci/g}$ を尾静脈注射し、さらに1時間後エーテル麻酔下で膵血管の灌流を行い臍別した。臍出臍に 0.01M Tris-HCl buffer (Ph7.0) 4ml を加へホモジネートし、 10% TCA (三塩化醋酸) 5ml にてTCA可溶分画と不溶分画に分け、それぞれシンチレーター (Toluen 700ml , POPO 0.1g , DOP 4g , Triton 100 300ml)を加えたのち液体シンチレーションカウンターにて放射能を1分間測定した。なお対照群は3日間生食水を投与したが、以後の処理は実験群と同様である。Autoradiographyの作製は臍別までは前実験と同様の方法であるが、 ^3H -Leucineおよび ^3H -Methionine (L-Methionine- $\text{H}^3(\text{G})$)の投与量は $1\mu\text{Ci/g}$ である。標本は 4μ に切出し、デッピング法²¹⁾で乳剤 (Sakra NR-M₂)を塗布、冷蔵庫中で4~6週露出し、現象処理後 Hematoxylin-Eosin(H-E)染色を行った。なお組織学的検索も併せて行った。

2) 臨床的検討: 5-FUの投与を行った臨床例は急性膵炎3例、慢性再発性膵炎1例、膵嚢腫1例、膵石症2例および膵癌(広義)6例である。このうち膵嚢腫の1例と膵石症の2例は体尾部切除術あるいは膵腸吻合術が行われ、膵癌の全例は膵頭十二指腸切除術が行われた。5-FUは1日 $250\sim 500\text{mg}$ を 5% 糖液 500ml に加え3~18日間にわたり点滴にて静脈内投与を行った。慢性再発性膵炎例は5-FUとVIN C ($1\sim 2\text{mg/日}$)を使用した。なおTrasylolを5例に異時あるいは同時に投与している。検索方法は、自覚的覚的所見と血清および尿中アマラーゼ値(Blue Starch法, somogyi単位)の測定によるが、他の一般検査をも検討した。また手術例では膵断端あるいは膵腸吻合部に起因する膵瘻および縫合不全の有無につき経過観察し、膵管内ヘチューブを入れた症例は術後膵液についても検討した。

III. 成績

1) 膵蛋白合成阻害の実験成績

膵への標識アミノ酸の取込み実験はラット14匹を用い、対照群5匹、5-FU投与群5匹およびVIN C投与

群4匹の3群に分けた。なお5-FUは1回の投与量を 15mg/kg 体重とした。放射能は1分間測定し、膵 1g 当りの値に換算して検討した。対照群におけるHomogenateの値は $(165.4\pm 24.6)\times 10^3\text{cpm}$ ($\text{M}\pm\text{S.D.}$)であるのに対し、5-FU投与群では $(117.4\pm 13.1)\times 10^3$ で、VIN C投与群では $(107.5\pm 24.7)\times 10^3$ で取込みの減少($P<0.01, P<0.05$)がみられた。TCA可溶分画の値は対照群が $(28.0\pm 11.5)\times 10^3$ であるのに対し、VIN C投与群では似た値がみられたが、5-FU投与群では $(19.0\pm 4.1)\times 10^3$ と ^3H -Leucineの取込みの減少がみられた。一方、TCA不溶分画では対照群が $(137.4\pm 15.4)\times 10^3$ であるのに対し、5-FU投与では $(98.4\pm 9.2)\times 10^3$ 、VIN C投与群では $(79.0\pm 26.1)\times 10^3$ といずれも減少($P<0.05, P<0.01$)が認められた(表1)。

Autoradiographyによる検討は対照群5匹、5-FU投与群5匹およびVIN C投与群3匹につき行った。標識アミノ酸は前2者において ^3H -Leucineも使用したが、他は ^3H -Methionineを使用した。5-FU投与群において ^3H -Leucine使用例は 5mg/kg 体重を、 ^3H -Methionine使用例は 15mg/kg 体重を3日間投与したが、VIN C投与群は前記量を投与した。対照群において、標識アミノ酸注射後1時間目の外分泌腺細胞内のgrainは大部分zymogen顆粒に一致してみられるが若干のgrainは他の細胞質内に認められた。5-FUおよびVIN C投与群の外分泌腺細胞内のgrainは、いずれも対照群に比し減少をみ、 ^3H -Leucineを用いた放射能測定値の傾向と同様の結果が認められた(表2)(写真1, 2, 3)。

組織学的所見では、5-FU投与群は外分泌腺細胞の腫大、basophiliaの減弱、zymogen顆粒のcell base方向までの広がり増加を認めた。VIN C投与群では細胞の萎縮傾向とzymogen顆粒の減少がみられた。

2) 膵疾患に対する5-FU, VIN C投与の臨床成績
膵疾患、13例の全例に5-FUを投与し、1例にVIN Cを異時的に投与した。非手術の4例は急性膵炎の3例と慢性再発性膵炎の1例であるが、前3者は臨床的には軽度から中等度の膵炎であり、他の1例は本治療を行う

表1 ^3H -Leucine $0.1\mu\text{Ci/g}$ 体重、尾静脈内投与時のその膵内取込み所見

Group	Number of animals	Body weight g ($\text{M}\pm\text{S.D.}$)	Pancreas weight g ($\text{M}\pm\text{S.D.}$)	Radioactivity cpm $\times 10^3/\text{g}$ pancreas weight		
				TCA-soluble ($\text{M}\pm\text{S.D.}$)	TCA-insoluble ($\text{M}\pm\text{S.D.}$)	Homogenate ($\text{M}\pm\text{S.D.}$)
Control	5	127.0 ± 10.8	0.51 ± 0.09	28.0 ± 11.5	137.4 ± 15.4	165.4 ± 24.6
5-Fluorouracil	5	113.0 ± 9.8	0.43 ± 0.07	19.0 ± 4.1	98.4 ± 9.2	117.4 ± 13.1
Vincristine	4	108.8 ± 12.4	0.54 ± 0.03	28.5 ± 5.7	79.0 ± 26.1	107.5 ± 24.7

表2 標識アミノ酸 1 $\mu\text{Ci/g}$ 体重, 投与による Autoradiography 所見, 対照群, 5-FU 投与群および VINC 投与群における外分泌細胞内 grain 数

Labelled amino acid	Group	No.	Number of cells	Grain count ($M \pm S.D.$)
$^3\text{H-Methionine}$	Control	1	20	18.5 \pm 2.5
		2	20	17.4 \pm 2.5
		3	20	18.7 \pm 2.9
	5-FU	1	20	9.6 \pm 2.0
		2	20	8.3 \pm 1.6
		3	20	10.4 \pm 2.1
VINC	1	20	8.9 \pm 1.8	
	2	20	8.8 \pm 2.3	
	3	20	8.8 \pm 1.7	
$^3\text{H-Leucine}$	Control	1	20	22.2 \pm 3.5
		2	20	22.1 \pm 4.0
	5-FU	1	20	12.5 \pm 1.9
		2	20	10.8 \pm 2.4

写真1 $^3\text{H-Methionine}$ 使用による対照例の Autoradiography. (1000倍)

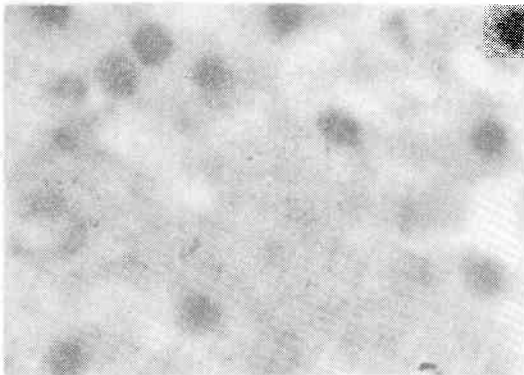


写真2 $^3\text{H-Methionine}$ 使用による 5-FU 投与例の Autoradiography. (1000倍)

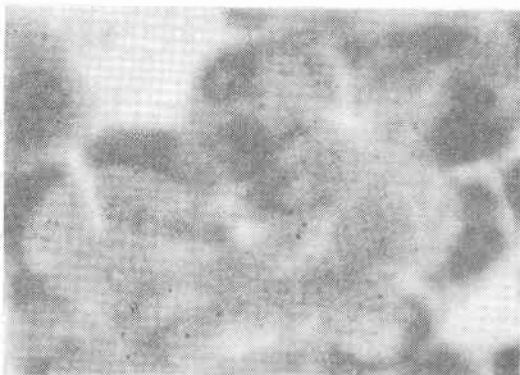
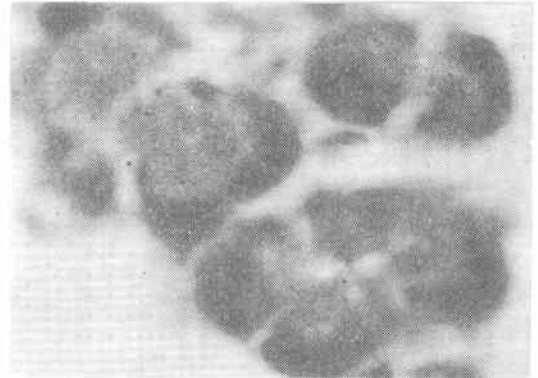


写真3 $^3\text{H-Methionine}$ 使用による VINC 投与例の Autoradiography. (1000倍)



まで可成りの疼痛発作と血清, 尿アミラーゼの上昇を繰返す経過の長い症例であった。急性膵炎の3例は診断確定と同時に 5-FU 500mg の投与を開始し, 臨床所見とアミラーゼ値の推移より減量した。2例においては同時に Trasyol を1~7日間 2.5~10万単位併用した。いずれの症例も2~3日で著しい自覚的・他覚的・症状の改善をみ, アミラーゼ値の低下を認め経過良好で全治した。慢性再発性膵炎例では Trasyol による治療を9日間おこなったが, 全く臨床所見の改善がみられなかった。そこで 5-FU を8日間と VINC を3日間投与したところ著明な効果が得られた(表3)。

手術例において膵囊腫例と膵石症の1例は体尾部切除術が行われ, 他の膵石症の1例は膵体部における膵管空腸吻合術が行われたが, 膵癌例はいずれも膵頭十二指腸切除術が実施され膵空腸吻合術が行われた。良性疾患の3例はいずれも随伴する膵炎のため手術前より臨床症状と血清, 尿アミラーゼ値の上昇が認められている。これらの症例に対し5-FU を手術前後にわたり投与した。術前投与においてはアミラーゼ値の低下と臨床所見の改善をみ, 術後も継続投与することにより手術によるアミラーゼ値の上昇の抑制をみ膵瘻や縫合不全などの術後合併症の発生を認めなかった。これらの症例は手術により随伴する膵炎の増悪が懸念されたが経過は良好で退院した。膵頭十二指腸切除術が行われた症例は, 術前においてアミラーゼ値の多少の増減をみたが, 明らかな膵炎の臨床所見は認めていない。1例は術後に Trasyol との併用にて 5-FU が投与され, 3例が術前後を通じて, また2例は術後のみに投与された。5-FU は4日から12日間にわたり 250~500mg/日が投与されたが, 血清, 尿ア

表3 各種脾疾患における 5-FU 投与例とその効果

症例	年齢	性	診 断	手 術	5 FU	Trasytol	症状の改善	アミラーゼ効果	脾 瘻 縫合不全	判定
1	51	♂	急性肺炎		500mg×7日		+	血清 225・130 尿 4690・353	—	有効
2	50	♀	急性肺炎		250~500mg×8日	10万U	+	血清 1720・278 尿 18000・478	—	有効
3	40	♂	急性肺炎		250~500mg×3日	2.5~10万U×7日	+	尿 1936・246	—	有効
4	43	♂	慢性再発性肺炎		250~500mg×8日	5~25万U×9日	+	血清 448・216 尿 6480・345	—	有効
5	48	♂	肺 囊 腫	体尾部切除	250~500mg×15日	2.5万U×3日	+	血清 1044・263 尿 6048・374	—	有効
6	44	♂	肺 石 症	体尾部切除	250~500mg×9日		不明	血清 144・112 尿 560・1880	—	有効
7	38	♂	肺 石 症	肺掌空腸吻合	500mg×18日		不明	血清 421・86 尿 1770・183	—	有効
8	65	♀	総胆管癌	膵頭十二指腸切除	250mg×10日	5万U×4日	不明	血清 1928・138 尿 6480・245	—	不明
9	67	♂	総胆管癌	膵頭十二指腸切除	250mg×4日	—	不明	血清 339・50 尿 345・275	—	不明
10	66	♀	膨大部癌	膵頭十二指腸切除	250mg×6日	—	不明	血清 180・65 尿 906・355	—	有効
11	63	♂	肺 癌	膵頭十二指腸切除	500mg×5日	—	不明	血清 27・34 尿 109・154	—	有効
12	56	♂	肺 癌	膵頭十二指腸切除	250~500mg×12日	—	不明	血清 177・131 尿 128・274	—	有効
13	72	♂	膨大部癌	膵頭十二指腸切除	500mg×8日	—	不明	血清 320・95 尿 8930・262	+	無効

ミラーゼ値は術後1~3日間の上昇を認めたのみでその後は低値であり、膵管内挿管したチューブからの膵液のアミラーゼ濃度も同様の傾向がみられた。一方、これらの症例は術後経過は良好で1例を除いて膵腸吻合部における縫合不全あるいは膵瘻形成などは認められなかつた(表3)。

症例1. 急性肺炎。50歳の女子。1974年7月1日に上腹部痛を認め他院にて急性肺炎の治療を受け軽快したが、同年8月15日に突然激しい上腹部痛と嘔気を認め入院して来た。上腹部に著明な圧痛と抵抗を触知し、血清および尿アミラーゼ値はそれぞれ2960単位と32000単位であり、白血球数9800、血糖値123mg/dlであつた。Trasytol 10万単位を投与したが臨床症状の改善をみなかつ

たので投与を中止し、翌日より5-FU 500mgを連日6日間、250mgを2日間投与した。投与開始後24時間で臨床症状の改善がみられ、48時間で血清、尿アミラーゼ値の著しい低下が認められた(図1)。その後、経過良好にて入院23日目に全治退院した。

症例2. 慢性再発性肺炎。43歳の男子。20年間、毎日日本酒を4~5合飲んでいたが、1972年12月頃より上腹部痛を認め、肺炎の診断にて他院へ入院し治療を受けた。1973年9月同様の疼痛と黄疸を認め、その後本学第3内科に慢性肺炎にて入院し、1974年3月6日当科へ転科した。3月11日の検査所見では白血球数5100、Alkaline-phosphatase 8単位(Bessey-Lowry)、空腹時血糖102mg/dlであり、血清、尿アミラーゼ値は695および6255単

図1 急性肺炎例。5-FU 投与における血清、尿アミラーゼの推移

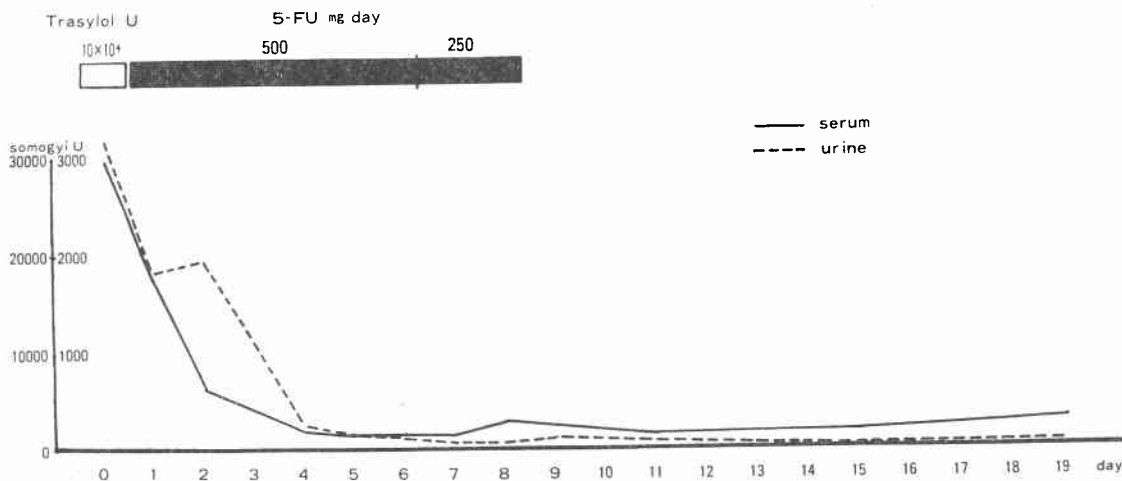


図2 慢性再発性膵炎例, 5-FU, VINC 投与における血清, 尿アマミラーゼの推移

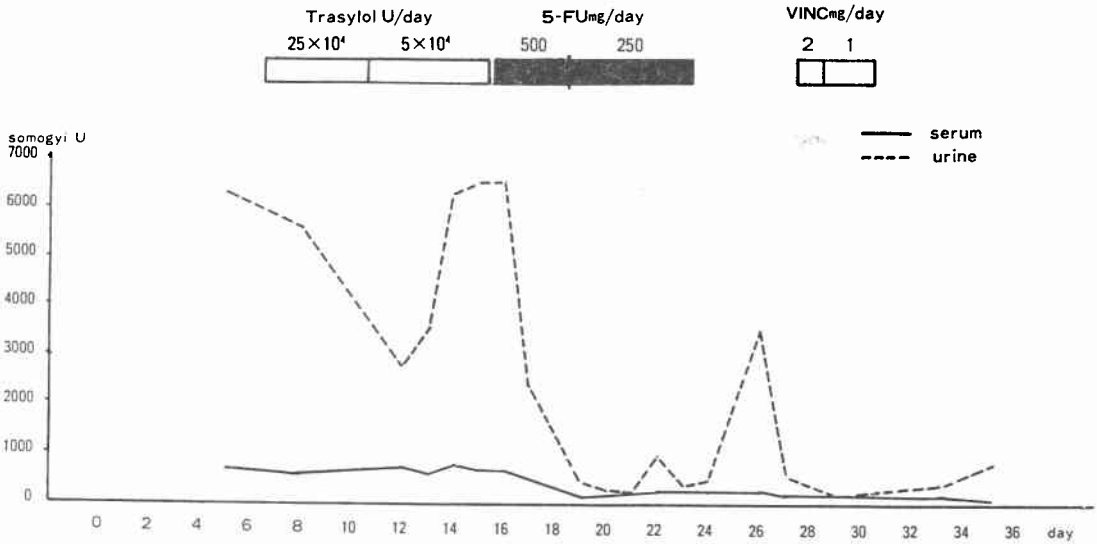
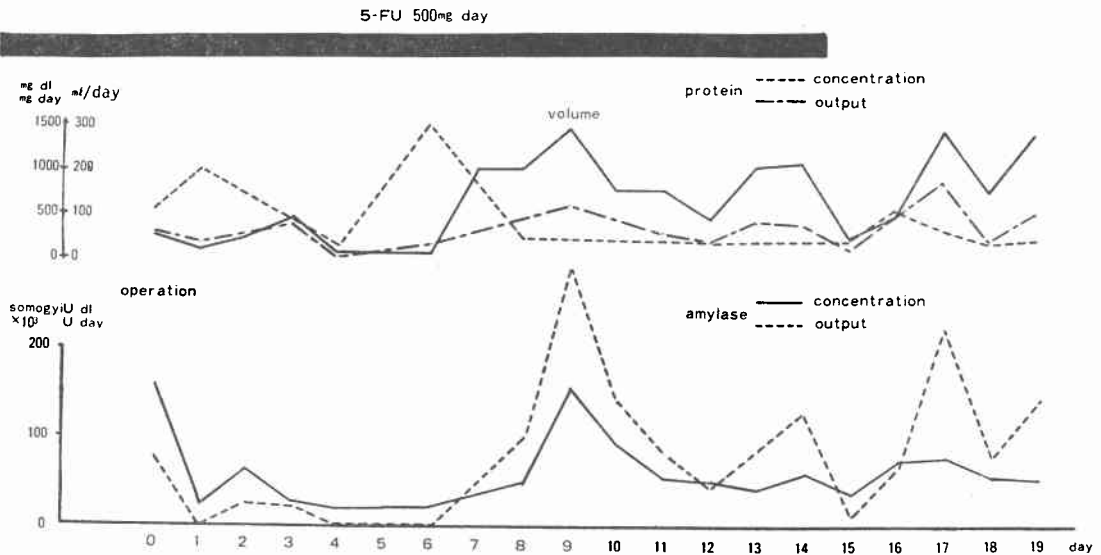


図3 膵石症, 膵管空腸吻合例, 5-FU 投与による膵液性状の推移

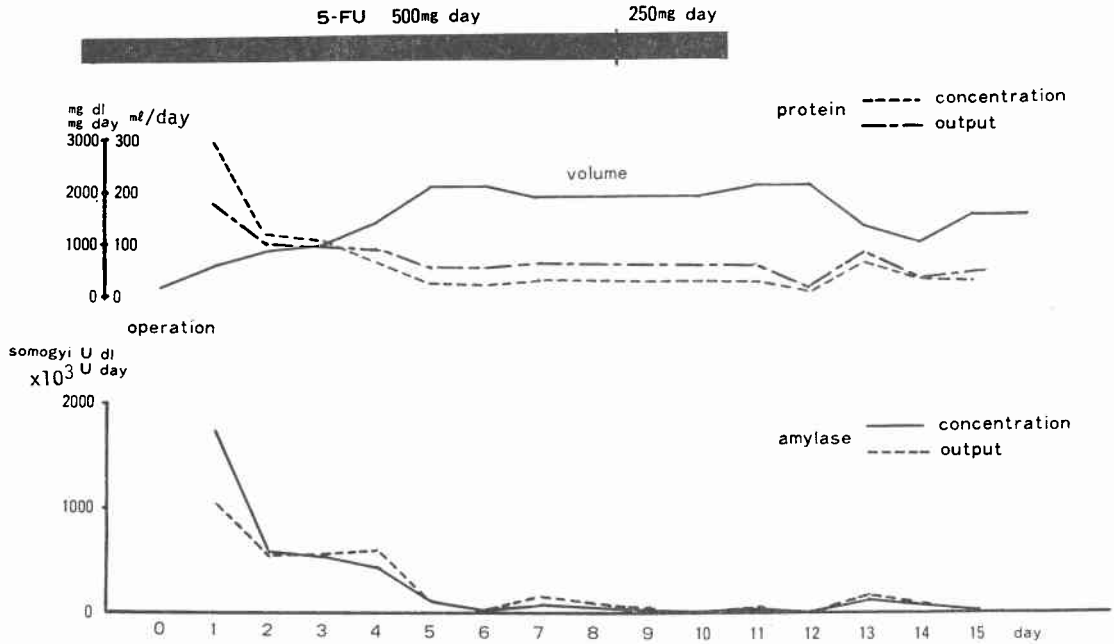


位であつた。3月13日より9日間 Trasylol を5~25万単位毎日投与したが、臨床症状とアマミラーゼ値の改善は全く認められなかつた。3月22日より5-FU 250~500mgを連日投与したところ、2日間で疼痛の軽減や局所々見の軽快を認めたが、投与終了後8日目頃より再びアマミラーゼ値の上昇傾向をみたのでVINC 1~2mg 3日間投与した(図2)。その後、臨床所見の消失とアマミラーゼ値の正常化がみられ1年後の現在も全く疼痛発作はみられず

元気に勤務している。

症例3. 膵石症. 38歳の男子. 1974年10月11日入院したが、慢性膵炎の臨床症状がみられ血清, 尿アマミラーゼ値の上昇変動が認められた。本例は11月5日に膵石の剔出と膵管空腸吻合術が行われたが、その3日前より5-FU 500mg を毎日投与し、術後も継続し全体で18日間治療した。血清, 尿アマミラーゼ値は術直後の一過性上昇を除いて全経過で安定した低値がみられ、術後合併症もなく臨

図4 膨大部癌, 50%膵頭部切除例, 5-FU 投与による膵液性状の推移



床所見の消失が認められ退院した。また膵管内挿管したチューブからの膵液アミラーゼの排出も安定した値であった(図3)。

症例4. 膨大部癌. 56歳の男子. 1974年10月15日に当科へ入院した。入院時血清, 尿アミラーゼ値は177と128単位であり, Pancreozaimin-Secretin testにて重炭酸塩の排出低下を認めた。各種検査による膨大部癌の診断にて10月24日膵頭十二指腸切除術(膵の50%切除)を行った。手術前日より毎日5-FU 500mgを10日間, 250mgを2日間投与し, 血清, 尿アミラーゼ値および膵管内挿管チューブからの膵液を観察した。術後第1病日に血清, 尿アミラーゼ値の上昇をみたが, その後11月30日の退院まで安定した正常値が認められた。一方, 膵液量は術後漸次増加し第5病日に210mlに達し, 以後チューブ抜去4日前まで100~210mlと安定した排水量をみた。膵液のアミラーゼ濃度は第1病日に高濃度を認めたが, 漸次減少し多少の変動をみるも比較的安定した値を示した(図4)。本症例は何ら術後合併症をみず, 経過良好にて退院した。

IV. 考 案

これまでに膵外分泌腺細胞における蛋白合成(酵素蛋白)のメカニズム^{9)~11)}は可成り解明されて来た。これ

らの研究によれば, 粗面小胞体表面に付着している ribosomesが蛋白合成にきわめて重要な役割を果すとされ, またこの ribosomesはRNAを多く含むといわれている。著者らはこのRNAの役割に注目し, RNA合成阻害剤^{16)~20)}投与により酵素蛋白合成阻害を期待した。このRNA合成阻害剤の選択は臨床上使用し得るものとし, 制癌剤につきその作用機序より検討を行い先に報告した。Skipperら¹⁷⁾¹⁸⁾によれば5-FUはDNAおよびRNAを障害するといひ, またVINCIは作用機序が必ずしも明らかでないがCreaseyら²²⁾によればRNAの合成阻害を生ずるとされている。ところで外分泌腺細胞における蛋白合成阻害を生じさせるため実験的に若干の薬剤が用いられて来た。すなわち, Longneckerら⁹⁾は puromycinを, Jamiesonら¹⁰⁾は cycloheximideを, Singhら¹¹⁾やその他の研究者は actinomycin Dを使用している。1968年Martinら¹⁴⁾はラットに5-FU(48mg/kg 体重3日間)を投与し, 光顕および電顕にて膵外分泌腺細胞を観察した。それによれば光顕でbasal basophiliaの減弱, 著明なzymogen 顆粒の増加およびlypaseの組織化学反応の減弱を, 電顕で粗面小胞体の変化や種々の形の細胞質封入体の出現などを認めている。さらにpilocarpine投与による検索で外分泌障害を報告し, 5-FUはDNAとRN

Aの合成阻害により蛋白合成と分泌機構に障害をもたらすと述べている。著者らが行つた³H-Leucineの膵への取込み実験においては、5-FU投与群では対照群に比しTCA可溶分画およびTCA不溶分画とも³H-Leucineの取込みの減少をみ、蛋白合成阻害が生じていると考えられる。また著者らも組織学的にはMartinらと同様の変化を認め、Autoradiographyにおけるzymogen顆粒上のgrainの減少からみてzymogen顆粒に質的变化を来していることが推定された。

VINC投与を行つた際の膵外分泌腺細胞における蛋白合成の検討はこれまで明らかでなく、また組織学的変化についての報告もみられない。著者らの実験において、TCA不溶分画への³H-Leucineの取込みは対照群に比し著明な減少を示したが、TCA可溶分画への取込みは対照群と同様であり5-FU投与群と異つた成績であつた。このことは同じ蛋白合成阻害を示すとしても5-FUとは違つた作用機序によるものと推定される。またAutoradiographyでは外分泌腺細胞内のgrainの減少をみたが、組織学的所見においては腺細胞全体の縮小およびzymogen顆粒の減少傾向がみられた。この様な所見はRodriguez¹²⁾や渡⁸⁾¹³⁾が述べている如くactinomycin D投与の場合と似た変化である。

ところで膵蛋白合成阻害剤としては膵への移行の高い薬剤が有利と考えられるが、山田ら²³⁾はラットに5-FUを投与し膵組織および膵液中に可成りの濃度の5-FUを認めたとしている。この点、5-FUは臨床応用上有利と思われるが、VINCについては明かでない。

著者らの急性膵炎例は臨床的に軽度から中等度のものであり5-FU投与が有効と思われたが、広汎な膵壊死を生ずる様な重症なものには効果において問題があると思われる。1973年Johnsonら¹⁵⁾は犬に実験的膵炎を作製し5-FUを投与して治療成績を検討している。作製された膵炎は出血性で対照群においては24時間で全例死亡している。この様な膵炎を作製する時に5-FUの投与を開始した実験群では全例生存し治癒したと述べている。この実験では5-FUの投与時期が早く膵における酵素合成阻害を生じたと思われるが、ある程度進行した時期での5-FU投与の効果は興味あるところである。

これまでTrasylofの効果については問題があるとされているが、著者らの慢性再発性膵炎例は可成りの期間本剤による治療を受けたにも拘らずその効果が得られなかつた。そこで5-FU投与を試みたところ良好な経過をみ、アミラーゼ値の推移からも治療効果が充分にうかが

われた。

膵手術例における術後合併症発生の第1の要因は手術方法自体にあるとしても、とくに膵空腸吻合部における縫合不全あるいは膵瘻形成などは可成り認められる合併症である。これらの合併症を防止あるいは軽減させる目的で、手術例に対し5-FUを投与した。全手術9例中、1例のみに軽度の縫合不全と思われる所見をみたが他の8例はいずれもこれらの合併症を認めなかつた。5-FUの投与をうけた症例の膵外分泌腺細胞の組織学的所見は、必ずしも一様ではないが、腺細胞の腫大、basophiliaの低下およびzymogen顆粒の増加が認められている。この所見はラットの実験においてみられた所見と同様の傾向であり、蛋白合成阻害が推定される。本庄ら²⁴⁾は膨大部癌や総胆管末端癌例では膵頭十二指腸切除術後に膵液量が350ml/日を示すこともあると述べ、白根²⁵⁾は膵実質量が多い50%切除例では1日233.9~282.3mlの液量の排出をみたと云う。著者らの50%切除を行つた症例4では最高量が1日210mlであり軽度の減少傾向を示すと思われる。また白根は膵手術を行わない症例の術後膵液アミラーゼ濃度と1日排出量の推移をみ、これらの回復を報告している。著者らの症例4では膵液中のアミラーゼ濃度と1日排出量ともに術後減少をみ、その回復は2週にわたり認められず、また蛋白の濃度および排出量とも同様の所見であつた。この様な変化は必ずしも5-FU投与によるものであるとはいひ難いとしても興味ある所見である。

膵の蛋白合成阻害剤でpuromycinやactinomycin Dなどは、投与中止後比較的早期に障害細胞の形態的および機能的回復が起こるとされている。しかしながらMartinらは5-FUの投与によるラットの膵外分泌腺細胞の形態的機能的変化は回復までに11週を要すると述べている。従つて前述の阻害剤と異り臨床応用する際には投与期間において、今後検討を要すると思われる。

IV. 結 語

膵外分泌腺細胞における蛋白合成(酵素蛋白)阻害を生じさせる目的で5-FUおよびVINCを用い、実験的ならびに臨床的に検討した。

1) 実験的には、絶食したラットに5-FU(15~30mg/kg体重)あるいはVINC(0.25mg/kg体重)を投与し標識アミノ酸の膵への取込みの測定とAutoradiographyの作製により蛋白合成阻害を検討した。いずれも対照群に比し標識アミノ酸の取込みの減少と外分泌腺細胞におけるgrainの減少を認めた。

2) 臨床的には、膵良性疾患7例および膵悪性疾患6例に主として5-FU 250~500mg/日を投与し検討した。膵炎においては臨床所見ならびに血清、尿アマラーゼに対する治療効果が明らかに認められた。膵手術9例中1例のみに軽度の膵空腸吻合部における縫合不全がみられたが、他の症例ではこの様な合併症は認められなかった。

文 献

- 1) Skyring, A.P., et al.: Treatment of acute pancreatitis with trasyolol; report of a controlled therapeutic trial, *Brit. Med. J.*, 2: 627—629, 1965.
- 2) 織田敏次ほか: 慢性膵炎, *内科*, 23: 1079—1089, 1969.
- 3) 戸田安士ほか: 急性膵炎の治療—内科的立場から—, *最新医学*, 27: 1688—1695, 1972.
- 4) 香月武人: 急性膵炎の診断と治療, *外科治療*, 29: 266—272, 1973.
- 5) Knight, M.J., et al.: Possible use of glucagon in the treatment of pancreatitis, *Brit. Med. J.*, 2: 440—442, 1971.
- 6) 青山進午ほか: 膵臓, 代謝の生理学 I, *生理学大系IV—1*, 172—202, 医学書院, 東京, 1970.
- 7) Caro, L.G., et al.: Protein synthesis, storage, and discharge in the pancreatic exocrine cell, an autoradiographic study, *J. Cell Biol.*, 20: 473—495, 1964.
- 8) 渡仲三: 膵内外分泌細胞の電子顕微鏡的観察, *日本臨床*, 31: 490—504, 1973.
- 9) Longnecker, D.S., et al.: Acute pancreatic necrosis induced by puromycin, *Laborat. Invest.*, 16: 321—329, 1967.
- 10) Jamieson, J., et al.: Intracellular transport of secretory proteins in the pancreatic exocrine cell. III. Dissociation of intracellular transport from protein synthesis, *J. Cell Biol.*, 39: 580—588, 1968.
- 11) Singh, M., et al.: Effect of drugs on pancreatic amylase secretion in vitro, *Gastroenterol.*, 63: 449—457, 1972.
- 12) Rodriguez, T.G.: Ultrastructural changes in the mouse exocrine pancreas induced by prolonged treatment with actinomycin D, *J. Ultrastructure Research*, 19: 116—129, 1967.
- 13) Watari, N.: Electron microscopical observations on the pancreas after the administration of actinomycin D, *J. Electron Microscopy*, 19: 317, 1970.
- 14) Martin, B.F., et al.: A light and electron microscope study of the exocrine pancreas following administration of 5-fluorouracil, *J. Anat.*, 104: 93—107, 1969.
- 15) Johnson, R.M., et al.: Treatment of experimental acute pancreatitis with 5-fluorouracil (5-FU), *Amer. J. Surg.*, 125: 211—222, 1973.
- 16) Kempner, E.S., et al.: The mechanism of action of purine and pyrimidine analogs in microorganisms, *Biochim. Biophys. Acta*, 76: 341—346, 1963.
- 17) Skipper, H.E., et al.: Implications of biochemical, cytokinetic, pharmacologic, and toxicologic relationships in the design of optimal therapeutic schedules, *Cancer Chemotherapy Rept.*, 54: 431—450, 1970.
- 18) 下山正徳: 抗がん剤の殺細胞作用の様式からみた適切な投与方法, *最新医学*, 28: 850—859, 1973.
- 19) Kahn, E., et al.: The role of deoxyribonucleic acid in ribonucleic acid synthesis, *J. Biol. Chem.*, 238: 2491—2497, 1963.
- 20) Goldberg, I.: Actinomycin D inhibition of deoxyribonucleic acid-dependent synthesis of ribonucleic acid, *Science*, 136: 315—316, 1962.
- 21) 松沢大樹: ラジオオートグラフィ—手技と応用, 朝倉書店, 東京, 1969.
- 22) Creasey, W.A., et al.: Biochemical effects of the vinca alkaloids II. A comparison of the effects of colchicine, vinblastine and vincristine on the synthesis of ribonucleic acids in ehrlich ascites carcinoma cells, *Biochim. Biophys. Acta*, 87: 601—609, 1964.
- 23) 山田伸明ほか: 抗癌剤と抵抗菌剤の膵液中排泄, *日消誌*, 71: 901—905, 1974.
- 24) 本庄一夫ほか: 膵大量切除後の治療, *外科診療*, 13: 146—150, 1971.
- 25) 白根光康: 膵管ドレナージ法による膵外分泌機能の検討, *日消誌*, 70: 658—672, 1973.