

抗癌剤の小腸粘膜におよぼす影響についての 臨床的実験的研究

大阪医科大学一般・消化器外科教室（指導：故板谷博之教授）

関 本 巖

〔原稿受付：昭和53年11月10日〕

Clinical and Experimental Studies of the Effects of Anticancer Agents on the Small Intestinal Mucosa

TADASHI SEKIMOTO

Department of Surgery, Osaka Medical College
(Director : The late Prof. Dr. HIROYUKI ITAYA)

Clinical and experimental studies were performed in order to investigate the effects of anticancer agents on the small intestinal mucosa. Clinically, patients with gastric cancer who received anticancer agents preoperatively were selected for study and intestinal mucosa was obtained during surgical procedure of Billroth II gastrectomy. Morphologically, villous shortening, decrease of crypt cell mitoses, increasing edema, decrease of goblet cells and paneth cells were main changes of intestinal mucosa due to the administration of anticancer agents. Main findings under electron microscope consist of marked degeneration of nuclei and cytoplasm of the absorptive cell, though arrangement of microvilli was relatively reserved. In comparison with morphological damage, activity of intestinal disaccharidases were almost normal except for slight decrease of lactase activity. In the experimental study with rat, dose as large as 1mg/kg of mitomycin per day for 4 days caused marked villous shortening in the proximal and middle thirds of the small intestine. With electron microscope similar changes as seen in the clinical study were recognized. As the interference of mucosal enzyme activity, the decrease of lactase was most prominent. With discontinuation of mitomycin, morphological mucosal damage improved comparatively short time, while the decrease of the activity of disaccharidases still remain even after prolong time.

I. 緒 言

抗癌剤による副作用として、造血管障害と消化器障

害はともに頻発する症状で、途中で薬剤投与を中断し
なければならない場合が極めて多い¹⁹⁾²¹⁾²²⁾。従来、抗
癌剤の造血管障害に関する研究は、多くの研究者によ

Key words : Small intestinal mucosa, Disaccharidase, Anticancer agents, Villus, Lactase.

Present address : Department of surgery, Osaka Medical College, Takatsuki, Osaka, 569, Japan.

り報告されているが³⁵⁾³⁷⁾，消化器障害に関する詳細な研究は比較的少ない²⁰⁾³⁰⁾．大阪医科大学一般・消化器外科教室では各種抗癌剤の術前投与に関する研究が行われているが⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾，これらの症例に悪心、嘔吐，下痢などの消化器障害が発現する頻度は割合多い．また，形態学的にも抗癌剤投与による小腸絨毛の変化が報告されており²³⁾²⁴⁾³³⁾，したがって抗癌剤を投与した際の消化管の病態を系統的に検索することは，癌化学療法を行うに当って不可欠の問題と考えられ

る．
著者は，胃癌患者に対して術前 Mitomycin C および 5-FU を経静脈的に併用投与した症例と，5-FU-DS を経口投与した症例の病態を，主として小腸上皮の形態学的変化と，小腸粘膜の二糖分解酵素活性の変動から検討した．また，臨床研究で得た病態をより正確に把握するため，Mitomycin C 投与ラットを用いた動物実験を行った．

表1 対 照 症 例

症 例	年 令	性	疾 患	肉 眼 分 類	組 織 型	深 達 度	n	組織学的 stage
1	57	M	胃癌	Borr. III	tub2+pap	se	2	III
2	51	F	胃癌	IIc	tub2	ss	0	I
3	56	F	胃癌	Borr. II	por	se	1	III
4	45	M	胃癌	IIc	por	m	0	I
5	45	M	胃癌	III + IIc	tub2	m	0	I
6	37	F	胃癌	Borr. IV	por	sei	3	IV
7	58	M	胃癌	Borr. II	tub2	se	1	III
8	73	M	胃癌	Borr. III	tub2	se	1	III
9	41	M	胃癌	IIc	por	sm	0	I
10	51	M	胃癌	Borr. II	tub1	se	1	III

症 例	年 令	性	疾 患	占 居 部 位	深 達 度
11	24	M	胃潰瘍	M 小	u1 IV
12	70	M	胃潰瘍	M 小	u1 IV
13	60	M	十二指腸潰瘍	前 壁	u1 IV
14	58	M	胃ポリープ	M 大	
15	43	M	胃潰瘍	M 小	u1 IV
16	59	M	十二指腸潰瘍	前 壁	u1 III
17	38	M	胃潰瘍	M 小	u1 IV
18	26	M	十二指腸潰瘍	前 壁	
19	51	M	胃潰瘍	M 小	u1 III
20	52	F	胃潰瘍	M 小	u1 IV
21	45	F	胃潰瘍	M 小	u1 IV
22	56	M	胃潰瘍	M 小	u1 IV

1. 2. 3. 4. 5. 6. 11. 絨毛計測症例
1. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 22 二糖類分解酵素活性測定症例

Ⅱ. 臨 床 研 究

1. 対 象

対象は昭和50年6月から昭和53年8月迄、大阪医科大学一般・消化器外科に入院した胃癌患者のうち、術前、Mitomycin C 4mg と、5-Fluorouracil 500mg を500 ml 五単糖とともに3～7回点滴静注した36症例（以下M・Fと略す）、および5-FU Dry Syrup 1日200～300mg を7～33回経口投与した34症例（以下

5-FU-DSと略す）である。なお、そのうちで Billroth

Ⅱ法胃切除術の際、胃腸吻合部の小腸を一部切除し、形態的検討を行った症例は、M・F 9例、5-FU-DS 12例、二糖類分解酵素活性を測定した症例は、M・F 13例、5-FU-DS 12例である（表1, 2, 3）。

2. 方 法

(1) 臨床症状と検査成績

抗癌剤投与後の臨床症状および検査成績について検討した。

表2 M・F術前投与症例

| 症例 | 年令性 | 投与回数 | 投与総量mg
M F | 肉眼分類 | 組織分類 | 深達度 | n | 組織学的
stage |
|----|------|------|---------------|----------------|-------------------------------------|--------|---|---------------|
| 1 | 45 M | 7 | 28 3500 | Borr. II | tub ₁ | pm | 0 | I |
| 2 | 67 F | 5 | 20 2500 | Borr. III | pap | ss α | 3 | III |
| 3 | 38 F | 5 | 20 2500 | IIc | por | m | 0 | I |
| 4 | 56 M | 5 | 20 2500 | Borr. I | muc | pm | 0 | I |
| 5 | 34 F | 5 | 20 2500 | Borr. IV | por | ss γ | 2 | II |
| 6 | 63 F | 5 | 20 2500 | Borr. IV | por | sei | 0 | IV |
| 7 | 39 M | 5 | 20 2500 | IIa+IIc | muc | sm | 0 | I |
| 8 | 49 F | 5 | 20 2500 | IIc | sig | sm | 1 | II |
| 9 | 56 M | 5 | 20 2500 | IIc | tub ₁ | m | 0 | I |
| 10 | 42 M | 5 | 20 2500 | III+IIc | tub ₂ | pm | 0 | I |
| 11 | 31 M | 5 | 20 2500 | Borr. III | por | se | 1 | III |
| 12 | 35 M | 5 | 20 2500 | Borr. III | por | ss γ | 2 | IV |
| 13 | 53 M | 5 | 20 2500 | Borr. I | tub ₂ | se | 0 | III |
| 14 | 33 F | 5 | 20 2500 | Borr. IV | por | se | 2 | III |
| 15 | 48 M | 5 | 20 2500 | Borr. III, IIc | tub ₁ , tub ₂ | se, sm | 3 | III |
| 16 | 54 F | 5 | 20 2500 | Borr. II | tub ₁ | sm | 3 | III |
| 17 | 50 F | 5 | 20 2500 | IIc | por | se | 0 | III |
| 18 | 64 M | 5 | 20 2500 | Borr. II | pap | pm | 0 | I |
| 19 | 53 F | 5 | 20 2500 | Borr. IV | por | sei | 2 | IV |
| 20 | 41 M | 5 | 20 2500 | III+IIc | por | se | 1 | III |
| 21 | 57 M | 5 | 20 2500 | Borr. II | tub ₂ | se | 3 | III |
| 22 | 29 F | 5 | 20 2500 | IIc+III | sig | m | 1 | II |
| 23 | 68 M | 5 | 20 2500 | Borr. II | ud | se | 1 | III |
| 24 | 48 F | 5 | 20 2500 | Borr. III | muc | se | 1 | III |
| 25 | 43 M | 5 | 20 2500 | Borr. III | tub ₂ | se | 2 | III |
| 26 | 66 M | 5 | 20 2500 | Borr. II | pap | ss α | 0 | I |
| 27 | 25 M | 4 | 16 2000 | IIc+III | por | pm | 0 | I |
| 28 | 57 M | 4 | 16 2000 | IIa+IIc | tub ₁ | sm | 0 | I |
| 29 | 58 F | 4 | 16 2000 | IIa | tub ₁ | m | 0 | I |
| 30 | 72 F | 4 | 16 2000 | Borr. IV | por | sei | 1 | IV |
| 31 | 72 F | 4 | 16 2000 | Borr. II | tub ₂ | se | 0 | III |
| 32 | 48 M | 3 | 12 1500 | IIc | por | sm | 0 | I |
| 33 | 66 M | 3 | 12 1500 | Borr. IV | tub ₂ | pm | 1 | II |
| 34 | 30 M | 3 | 12 1500 | Borr. III | tub ₁ | se | 1 | III |
| 35 | 49 M | 3 | 12 1500 | Borr. III | tub ₁ | se | 0 | III |
| 36 | 47 M | 3 | 12 1500 | Borr. III | tub ₂ | sei | 1 | IV |

1, 4, 5, 6, 8, 13, 14, 16, 17, 29, 絨毛計測症例

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 33, 34, 35, 二糖類分解酵素活性測定症例

(2) 組織片の採取

胃腸吻合の際、吻合口作成前に吻合部と定めた空腸の腸間膜附着部の対側部を楔状に1.0×0.5cm切除、組織片を採取した。

(3) 光顕標本の作成

切除した組織片の一部を直ちに漿膜面を汚紙にはりつけて伸展し、10%中性ホルマリンで固定、48時間後

にパラフィン包埋後、長軸に平行に漿膜に直角になるように薄切切片を作成、ヘマトキシリン-エオジン染色を行った。

(4) 電顕標本の作成

組織片の一部を直ちに2%グルタル・アルデヒド 磷酸緩衝液 (pH 7.4)、1%オスミウム酸で二重固定後、アルコール脱水、エポン包埋を行い、porter-blum

表 3 5-FU-DS 術前投与症例

| 症例 | 年齢 | 性 | 1回投与量mg | 投与回数 | 投与総量mg | 肉眼分類 | 組織型 | 深達度 | n | 組織学的 Stage |
|----|----|---|-----------------------|---------------------|--------|--------|------------------|-----|---|------------|
| 1 | 57 | F | 300 | 11 | 3300 | Borr.Ⅲ | tub ₁ | se | 0 | Ⅲ |
| 2 | 50 | M | 300 | 10 | 3000 | Borr.Ⅱ | tub ₁ | se | 3 | Ⅲ |
| 3 | 67 | M | 300 | 10 | 3000 | Ⅲ+Ⅱc | por | m | 0 | I |
| 4 | 72 | F | 300 | 10 | 3000 | Ⅱc+Ⅲ | por | m | 1 | Ⅱ |
| 5 | 44 | M | 300 | 10 | 3000 | Ⅱc進行 | por | ssγ | 2 | Ⅱ |
| 6 | 60 | M | 300 | 10 | 3000 | Borr.Ⅲ | tub ₂ | se | 0 | Ⅳ |
| 7 | 48 | F | 300 | 10 | 3000 | Ⅱc+Ⅲ | por | m | 1 | Ⅱ |
| 8 | 52 | M | 300 | 10 | 3000 | Borr.Ⅲ | por | ssβ | 1 | Ⅱ |
| 9 | 68 | M | 300 | 7 | 2100 | Borr.Ⅲ | tub ₂ | sei | 1 | Ⅳ |
| 10 | 54 | F | 300 | 7 | 2100 | Borr.Ⅱ | tub ₂ | sei | 1 | Ⅳ |
| 11 | 57 | F | 300 | 6 | 1800 | Borr.Ⅱ | tub ₁ | se | 3 | Ⅲ |
| 12 | 47 | F | 300 | 21 | 6300 | Ⅱc | tub ₂ | sm | 1 | Ⅱ |
| 13 | 48 | F | 300 | 21 | 6300 | Ⅱc | sig | m | 0 | I |
| 14 | 48 | M | 200 | 18 | 3600 | Ⅱc+Ⅲ進行 | tub ₁ | ssα | 0 | I |
| 15 | 44 | M | 300 | 7 | 2100 | Ⅱc+Ⅲ | por | m | 1 | Ⅱ |
| 16 | 55 | F | 200 | 30 | 6000 | Ⅱc | por | m | 1 | Ⅱ |
| 17 | 50 | M | 300
400 | 14
6 | 7400 | Borr.Ⅲ | tub ₁ | ssβ | 0 | I |
| 18 | 42 | M | 300 | 14 | 4200 | Borr.Ⅳ | por | se | 4 | Ⅳ |
| 19 | 55 | F | 200 | 21 | 4200 | Ⅱc進行 | por | pm | 0 | I |
| 20 | 68 | F | 300 | 12 | 3600 | Ⅱc | por | sm | 1 | Ⅱ |
| 21 | 33 | F | 300 | 21 | 6300 | Ⅱc | por | m | 0 | I |
| 22 | 32 | F | 300 | 14 | 4200 | Ⅱc+Ⅲ進行 | por | pm | 0 | I |
| 23 | 50 | F | 300 | 14 | 4200 | Ⅱc+Ⅲ進行 | por | se | 0 | Ⅲ |
| 24 | 66 | M | 300 | 21 | 6300 | Ⅲ+Ⅱc | tub ₁ | m | 0 | I |
| 25 | 71 | F | 300 | 14 | 4200 | Ⅱc | por | sm | 0 | I |
| 26 | 71 | M | 300
200 | 33
15 | 11100 | Ⅱa+Ⅱc | tub ₁ | sm | 1 | Ⅱ |
| 27 | 42 | M | 300 | 21 | 6300 | Ⅲ+Ⅱc | por | m | 0 | I |
| 28 | 67 | M | 200 | 21 | 4200 | Ⅱc | tub ₂ | sm | 0 | I |
| 29 | 63 | F | 200 | 22 | 4400 | Ⅱa | tub ₁ | m | 0 | I |
| 30 | 52 | M | 200 | 23 | 4600 | Ⅱc+Ⅲ | por | sm | 0 | I |
| 31 | 46 | M | 200 | 20 | 4000 | Borr.Ⅲ | tub ₂ | se | 0 | Ⅲ |
| 32 | 55 | M | 200 | 33 | 6600 | Ⅱc | por | m | 0 | I |
| 33 | 51 | F | 300 | 14 | 4200 | Ⅱc | por | sm | 0 | I |
| 34 | 45 | M | 300 | 21 | 6300 | Ⅱc | por | sm | 0 | I |

1,2,4,10, 12, 13, 16, 23, 24, 25, 27, 32, 絨毛計測症例

1,2,4,5,6,7,8,9,10, 11, 12, 13, =糖類分解酵素活性測定症例

MT 2 型マイクロトームで超薄切片を作成し、これに酢酸ウランとクエン酸鉛の二重染色を施した。

(5) 二糖類分解酵素測定法

残りの小腸片の粘膜面を軽く生理食塩水で洗い、汚物を取り除いた後、粘膜面を上にして濾紙に伸展し、直ちに -20°C に凍結保存した。分析の際に解凍し、Dahlqvist の方法³⁾ により二糖類分解酵素活性を測定した。単位は units/g. protein (以下 u/g. prot. と略す) である。

3. 成績

(1) 臨床症状と検査成績

a. 自覚症状

M・F 36 症例にみられる副作用は食欲不振 7 例 (19.4%)、悪心、嘔吐 7 例 (19.4%)、下痢 2 例 (5.6%)、腹痛 3 例 (8.3%)、全身倦怠感 3 例 (8.3%)、発熱 4 例 (11.1%) である。これらの症状は、36 例中 18 例 (50%) にみられ、消化器症状がその大半をしめた。また、5-FU-DS 34 症例では、食欲不振 4 例 (11.8%)、悪心、嘔吐 1 例 (2.9%)、下痢 4 例 (11.8%)、腹痛 4 例 (11.8%)、全身倦怠感 1 例 (2.9%)、発熱 1 例 (2.9%) などの副作用が認められ、下痢、腹痛の頻度は M・F に較べて比較的高かった。なお、これらの症状は 5-FU-DS 34 例中 9 例 (26.5%) にみられ、M・F 例よりやや、少なかった (表 4)。

表 4 術前投与法別自覚的副作用

| | M・F 併用投与 | | | 5-FU-DS 経口投与 | | |
|---------|----------|------|------|--------------|------|------|
| | 例数 | 頻度 % | | 例数 | 頻度 % | |
| 副作用発現頻度 | 18 | 36 | 50.0 | 9 | 34 | 26.5 |
| 食 欲 不 振 | 7 | 19.4 | | 4 | 11.8 | |
| 嘔 気、嘔 吐 | 7 | 19.4 | | 1 | 2.9 | |
| 下 痢 | 2 | 5.6 | | 4 | 11.8 | |
| 腹 痛 | 3 | 8.3 | | 4 | 11.8 | |
| 倦 怠 感 | 3 | 8.3 | | 1 | 2.9 | |
| 発 熱 | 4 | 11.1 | | 1 | 2.9 | |

b. 検査成績

M・F 例では、白血球および血小板減少が認められた症例はない。しかし赤血球減少 2 例 (5.6%)、GOT 軽度上昇 6 例 (17.1%)、GPT 軽度上昇 6 例 (17.1%)、LDH 軽度上昇 1 例 (2.9%)、ALP 中等度上昇 4 例 (12.1%)、BUN 中等度上昇 3 例 (8.6%)、血

清総蛋白量軽度低下 3 例 (9.0%) に認められたが、これらの異常は投与中止後軽快した。

5-FU-DS 例でみられた異常は、白血球減少 1 例 (2.9%)、赤血球減少 3 例 (8.8%)、血小板減少 2 例 (8.0%)、GOT 軽度上昇 3 例 (8.8%)、GPT 軽度上昇 1 例 (2.9%)、LDH 中等度上昇 1 例 (2.9%)、BUN 上昇 2 例 (6.1%)、血清総蛋白量軽度低下 1 例 (2.9%) である。これらの異常は M・F 例と同じく一過性であった (表 5)。

表 5 術前投与法別他覚的副作用

| 検査項目 | 判 定 基 準 | M・F 併用投与
発現頻度 (%) | 5-FU-DS 経口投与
発現頻度 (%) |
|------|--------------------------------|----------------------|--------------------------|
| 白血球 | $<3000/\text{mm}^3$ | 0/36 (0) | 1/34 (2.9) |
| 赤血球 | $<350 \times 10^4/\text{mm}^3$ | 2/36 (5.6) | 3/34 (8.8) |
| 血小板 | $<10 \times 10^4/\text{mm}^3$ | 0/33 (0) | 2/25 (8.0) |
| GOT | $>40 \text{ mU/ml}$ | 6/35 (17.1) | 3/34 (8.8) |
| GPT | $>40 \text{ mU/ml}$ | 6/35 (17.1) | 1/34 (2.9) |
| LDH | $>225 \text{ mU/ml}$ | 1/35 (2.9) | 1/34 (2.9) |
| AL-P | $>85 \text{ mU/ml}$ | 4/33 (12.1) | 1/33 (3.0) |
| BUN | $>20 \text{ mg\%}$ | 3/35 (8.6) | 2/33 (6.1) |
| T.P. | $<6.0 \text{ g\%}$ | 3/33 (9.0) | 1/34 (2.9) |

(2) 光顕所見

空腸粘膜片を組織学的に絨毛の長さ、巾、形状、浮腫、絨毛における杯細胞数、腺窩における分裂細胞数、Paneth 細胞数について観察した。なお、対照は、抗癌剤を術前に投与しなかった胃癌症例 7 例である。

a. 長さとし

絨毛の長さは対照例 $376 \pm 41 \mu$ 、M・F 例 $331 \pm 49 \mu$ 、5-FU-DS 例 $335 \pm 86 \mu$ であった。すなわち、対照例に比して M・F、5-FU-DS 例とも絨毛の長さは短縮したが有意差は認められなかった。巾は、M・F 例 $137 \pm 20 \mu$ 、5-FU-DS 例 $131 \pm 15 \mu$ であり、対照例 ($126 \pm 13 \mu$) との間に有意差はなかった (表 6、図 1、写真 1, 2, 3)。

表 6 術前投与法別絨毛の長さ及び巾の計測値

| 投与方法 | 例数 | 長 さ | 巾 |
|--------------|----|--------------|--------------|
| Control | 7 | 376 ± 41 | 126 ± 13 |
| M・F 併用投与 | 9 | 331 ± 49 | 137 ± 20 |
| 5-FU-DS 経口投与 | 12 | 335 ± 86 | 131 ± 15 |

(Mean $\pm$ S.D.)

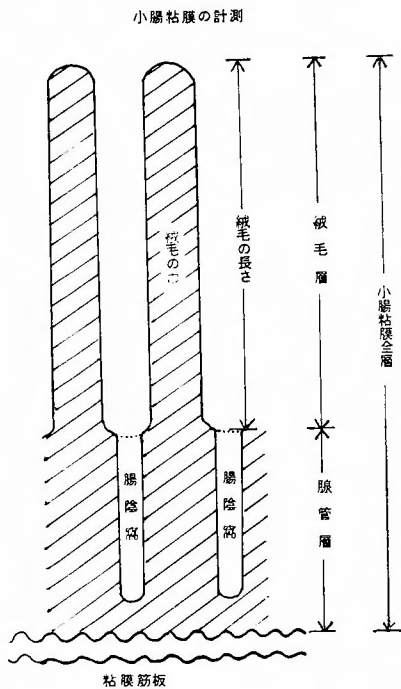


図 1

b. 形 状

対照例はいずれも指状の形状を呈し、その配列は規則正しく、絨毛間の間隔もほぼ均一であったが、M・F例では9例中標本作成不良のため観察できなかった1例を除き、4例は葉状を示し、高さも一様でなく、絨毛間隔も不規則であった。5-FU-DS例では、この傾向は更に顕著で、12例中10例は不規則な葉状を示し、各絨毛の高低の差が著明で、配列も不正であった(表7)。

c. 浮 腫

絨毛の粘膜固有層に浮腫がみられたのは、対照7例中1例にすぎなかった。しかしM・F 8例中、中等度の浮腫が3例に、軽度のものが2例にみられた。また、5-FU-DS例では、浮腫が中等度のものが2例、軽度のものが6例であった(表7)。

d. 分裂細胞数

1つの腺管内に認められる分裂細胞数を、50コの腺管の横断面につき検索した。対照例では、 1.0 ± 0.4 コの割合で細胞分裂が認められたが、M・F例、5-FU-DS例では、それぞれ 0.4 ± 0.2 , 0.3 ± 0.1 コで、対照例に対してM・Fは1%、5-FU-DS例は0.1%の危険率で有意の減少を認めた(表7, 図2)。

e. 杯細胞数

絨毛1本に含まれる杯細胞数を絨毛10本にみられる数から算出した。対照例では絨毛1本あたり 15.8 ± 3.0 コの杯細胞が認められたが、M・F例では 11.5 ± 1.9 コ ($p < 0.01\%$)、5-FU-DS例では 9.7 ± 2.9 コ ($p < 0.001\%$)であった(表7, 図2)。

f. パーネット細胞数

腺管底部に認められるパーネット細胞数を計測した。対照例では1腺管当り 3.4 ± 0.5 コであったが、M・F例 2.9 ± 0.6 、5-FU-DS例 2.8 ± 0.5 コである。すなわち対照例との間にM・F例では有意差は認められなかったが、5-FU-DS例では5%の危険率で有意の減少が認められた(表7, 図2)。

(3) 電顕所見

空腸吸収細胞の電顕所見をみると、M・F例では核の辺縁不正、クロマチンの凝集および核小体の萎縮傾向がみられ、ミトコンドリアは正常で、粗面小胞体が若干膨大する傾向を示したが、ゴルジ装置や胞体内の

表 7 術前投与法別病理組織学的所見

| 投与法 | 例数 | 形 状 | | 浮 腫 | | | 杯 細 胞 | 細胞分裂 | パーネット細胞 |
|-----------------|----|-----|----|-----|---|----|-------------------|---------------|-----------------|
| | | 指状 | 葉状 | - | + | ++ | | | |
| Control | 7 | 7 | 0 | 6 | 1 | 0 | 15.8 ± 3.0 | 1.0 ± 0.4 | 3.4 ± 0.5 |
| M・F併用投与 | 9 | 4 | 4 | 3 | 2 | 3 | 11.5 ± 1.9 ** | 0.4 ± 0.2 | 2.9 ± 0.6 |
| 5-FU-DS
経口投与 | 12 | 2 | 10 | 4 | 6 | 2 | 9.7 ± 2.9 *** | 0.3 ± 0.1 | 2.8 ± 0.5 * |

Control との t 検定 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ (mean $\pm$ S.D.)

術前投与法別病理組織学的所見

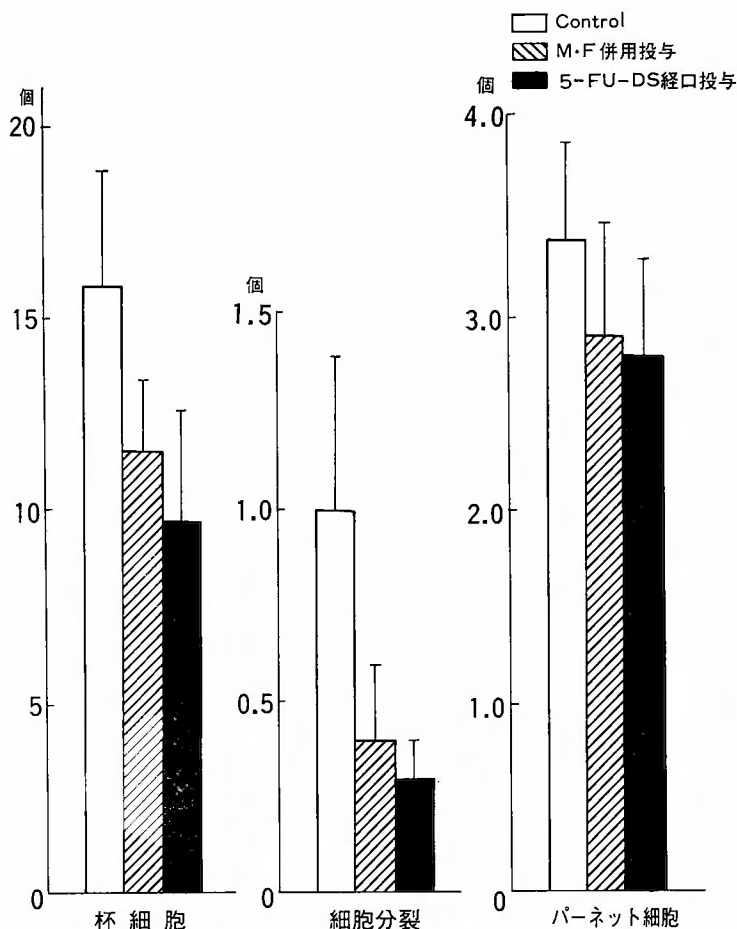


図 2

リボゾーム顆粒は正常であった。また、微絨毛が粗になっている所見が認められた(写真4)。

一方、5-FU-DS例では、核のクロマチンの消失、核小体の萎縮が認められた。また、ミトコンドリアの著明な膨化、小胞体の開大によって胞体内は全体に白斑空胞状を呈した(写真5)。

(4) 二糖類分解酵素

二糖類分解酵素活性を Dahlqvist の方法によって測定した。なお、対照は術前に抗癌剤の投与を受けなかった胃癌6例、胃潰瘍11例、胃ポリープ1例、合計18例である。

a. lactase I と II

lactase I 活性の平均値は対照例では $2.23 \pm 1.75 \mu\text{g. prot.}$ (以下略) であったのに対し、M・F例、5-FU-DS例では夫々 2.15 ± 1.24 , 1.23 ± 0.62 で、対照例と 5-

FU-DS例との間に5%の危険率で有意差が認められた。また、lactase IIは、対照例、M・F例、5-FU-DS例夫々、 1.36 ± 0.85 , 1.43 ± 0.73 , 1.20 ± 0.49 であった(表8、図3)。

b. sucrase と maltase

sucrase 活性は対照例では 67.45 ± 56.47 であるのに対し、M・F例 57.39 ± 32.85 , 5-FU-DS例では 47.13 ± 20.41 であった。また、maltase 活性をみると、対照例 273.25 ± 249.21 , M・F例 227.13 ± 123.29 , 5-FU-DS例 170.17 ± 66.54 であり、抗癌剤投与例でや、活性値が低下する傾向が認められたが、推計学的に有意の差はなかった(表8、図3)。

(5) 小括

胃癌患者に術前 M・F, 5-FU-DS を投与し、手術時、胃腸吻合部から空腸粘膜を採取し、組織学的にその形

表 8 術前投与方法別、小腸粘膜の二糖類分解酵素活性
(units/g・protein)

| 投与方法 | 例数 | Lac. I | Lac. II | Suc. | Mal. |
|-----------------|----|------------|-----------|-------------|---------------|
| Control | 18 | 2.23±1.75 | 1.36±0.85 | 67.45±56.47 | 273.25±249.21 |
| M・F
併用投与 | 13 | 2.15±1.24 | 1.43±0.73 | 57.39±32.85 | 227.13±123.29 |
| 5-FU-DS
経口投与 | 12 | 1.23±0.62* | 1.20±0.49 | 47.13±20.41 | 170.17±66.54 |

Controlとの t 検定: * P<0.05 (Mean±S.D.)

術前投与方法別小腸粘膜の二糖類分解酵素活性

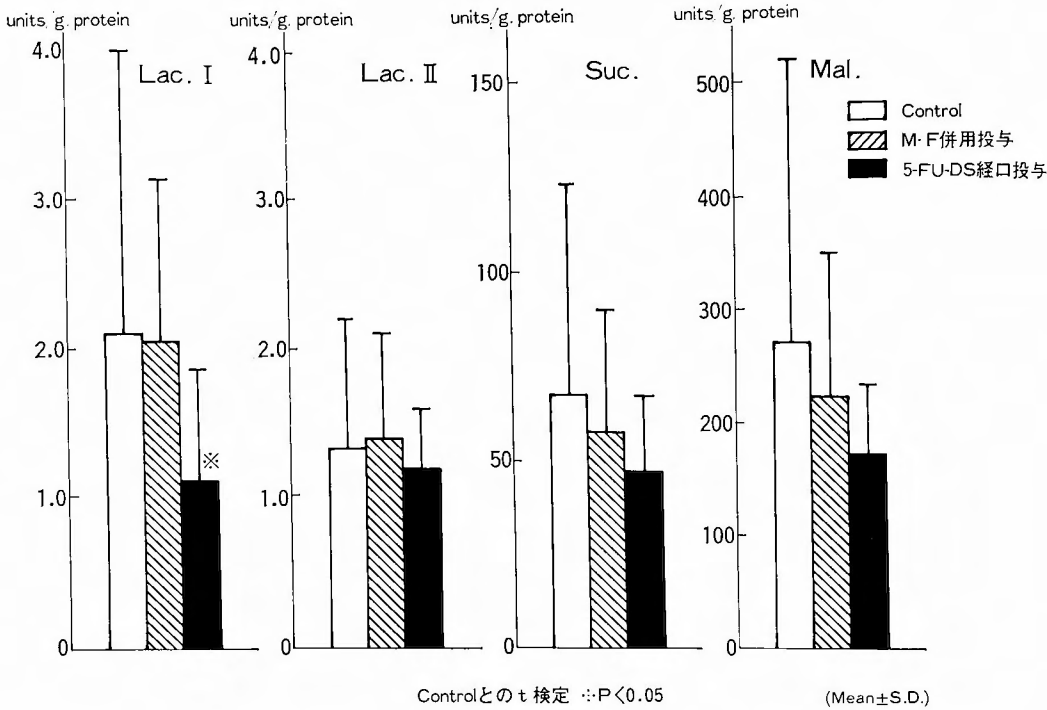


図 3

態的变化を観察するとともに、粘膜の二糖分解酵素活性を測定した。その成績をみると、対照例に比し、抗癌剤投与例では、絨毛の長さは短縮し、粘膜固有層に浮腫を認めるものが多かった。また、杯細胞数や腺窩の分裂細胞数が著明に減少した。吸収細胞の電顕所見では、核および細胞質の変化は著明であったが、微絨

毛の形態にはあまり変化がみられなかった。なお、M・F例、5-FU-DS例の両者を比較すると、後者にその変化が顕著であった。一方、二糖類分解酵素のうちで、lactase I 活性の低下が 5-FU-DS 例で認められた。

Ⅲ. 基礎研究

1. 対象および方法

体重150～200 gのウイスター系雄ラットを用い、Mitomycin C 1.0mg/kg/日を経静脈性に連日投与した（以下MMC と略す）。投与期間中、水や餌に制限を加えなかった。なお、対照ラットには MMC の代りに生理食塩水を投与した。MMC 投与2, 4, 6, 8日目にエーテル麻酔下に開腹し、幽門輪より肛門側、夫々15cm（小腸上部）、35cm（小腸中部）、65cm（小腸下部）の部位の小腸粘膜を採取し、次の項目につき検討した。

a. 採取した組織片を、粘膜を上にして濾紙にはりつけ、直ちに中性ホルマリンに固定した後、48時間後にパラフィン包埋を行い、長軸に平行に漿膜に直角になるように薄切切片を作成し、ヘマトキシリンエオジン染色し、光顕材料とした。

絨毛の長さとしは、マイクロメーターを使用し、図1に示す様に、腺窩から絨毛の先端までの長さを絨毛の長さとし、絨毛中央部の横径を巾にして計測した。

計測個数は正確に計測できるもの30コ以上を選び、その平均値をもとめた。

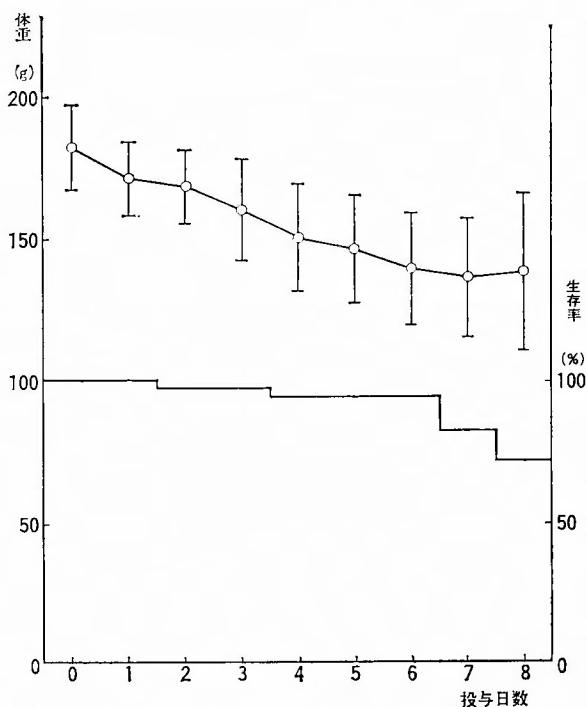
b. 組織片採取後、直ちに2%グルタル・アルデヒド磷酸緩衝液（pH 7.4）、1%オスミウム酸の二重固定後、アルコール脱水、エポン包埋を行い、porter blum MT 2型マイクロトームで超薄切片を作成し、酢酸ウランとクエン酸鉛の二重染色を施し、電顕標本とした。

c. 小腸の上、中、下部組織の粘膜面を軽く生理食塩水で洗い、汚物を除去した後、粘膜面を擦過して資料を採取し、Dahlqvistの方法によって、二糖類分解酵素 lactase I, II, sucrase, maltase 活性を測定した。

d. MMC 投与中止後の小腸粘膜の変化をみるため、連続4日間 MMC を投与した後、投与を中止し、中止後夫々4, 6, 8, 12, 18日目にラットを屠殺し、前述したのと同じ方法により形態的、生化学的検索を行った。

なお、計測値は Welch の有意差検定を行い、有意水準を5%とした。

MMC 1mg/day連続投与時におけるラットの
体重曲線及び生存率 (Mean±S.D.)



2. 成績

a. 体重と死亡数

MMC 投与によるラットの体重の変化と死亡した例数は図4に示す通りである (図4).

b. 長さとし

小腸上部の絨毛の長さは、対照群では $395 \pm 55 \mu$ であったが、MMC 2日投与群は $376 \pm 29 \mu$ で対照群との間に1%の危険率で有意の短縮を認め、4日、6日、

8日投与群でさらに著明な絨毛の短縮が認められた。一方、巾は、4日群で有意に細くなっているほか対照群との間に著しい差異はみられなかった。

小腸中部では、対照群 $438 \pm 30 \mu$ 、MMC 2日群 $314 \pm 66 \mu$ ($p < 0.001$) であり、投与回数の増加にともなう、さらに著明な短縮が認められた。巾は対照群 $101 \pm 9 \mu$ 、MMC 2日群 $131 \pm 45 \mu$ で、対照群と較べて太く ($p < 0.001$)、4日、6日、8日群も同様に対照

表9 投与日数別、絨毛の長さ及び巾の計測値

| (μ) | | | | | | | | | |
|--------------|-----|--------|--------|-----|--------|--------|-----|--------|--------|
| 小腸部位
投与日数 | 上 部 | | | 中 部 | | | 下 部 | | |
| | n | 長 さ | 巾 | n | 長 さ | 巾 | n | 長 さ | 巾 |
| Control | 110 | 395±55 | 114±19 | 54 | 438±30 | 101± 9 | 35 | 300±92 | 122±25 |
| 2 日 | 53 | 376±29 | 116±14 | 66 | 314±66 | 131±45 | 37 | 309±24 | 100±11 |
| 4 | 68 | 347±35 | 104±19 | 61 | 277±27 | 107±12 | 60 | 269±38 | 97±13 |
| 6 | 38 | 236±55 | 120±26 | 32 | 241±21 | 115±18 | 42 | 203±27 | 108±13 |
| 8 | 11 | 180±35 | 113±27 | 36 | 252±20 | 113±15 | 33 | 198±30 | 78±18 |

Controlとのt検定: * $P < 0.01$, ** $P < 0.005$, *** $P < 0.001$ (Mean $\pm$ S.D.)

MMC 1mg/kg/day 連続投与時の小腸絨毛の長さ及び巾の変動 (Mean $\pm$ S.D.)

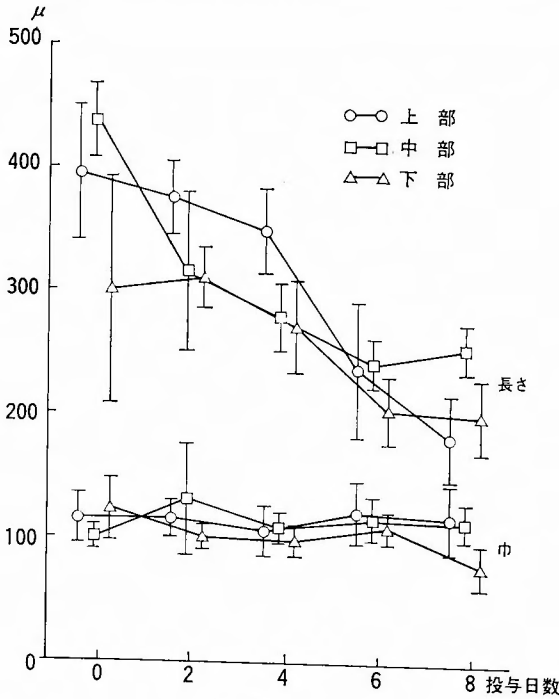


図 5

群よりも太くなった。

また、小腸下部では、対照群 $300 \pm 92 \mu$, MMC 2日, 4日群では夫々 $309 \pm 24 \mu$, $269 \pm 38 \mu$ で、対照群との間に有意の差はなかった。しかるに、6日, 8日群では、夫々 $203 \pm 27 \mu$, $198 \pm 30 \mu$ で対照群との間に有意の短縮 ($p < 0.001$) が認められた。巾は対照群では $122 \pm 25 \mu$, MMC 2, 4, 6, 8日投与群では夫々 100 ± 11 , 97 ± 13 , 108 ± 13 , $78 \pm 18 \mu$ と細かった (表9, 図5, 写真6, 7, 8, 9, 10, 11)。

c. 小括

ラットに MMC を投与し、小腸上部、中部、下部の絨毛の長さとしを計測した。中部では、対照群と較べ、MMC 投与2日目から絨毛は短縮し、且つ、MMC 投与回数の増加に比例してその短縮が著明であった。しかし、小腸下部では、投与4日目迄は差異が認められず、6日投与以後のラット群にはじめて対照群との間に有意差がみられた。また、巾は小腸上部ではほとんど変化せず、中部では対照群に較べて各投与群とも増加する傾向がみられたが、下部では逆に対照群に較べ巾は細くなり、部位によって一定の傾向を示さなかった。

d. 小腸吸収細胞の電顕所見では、MMC 2日投与で、核、核小体、クロマチンに異常は認められなかった。しかし、胞体の電子密度は低下し、若干の腫大傾向がみられたが、細胞膜、微絨毛に著変はなかった。細胞内小器官では、ミトコンドリア基質の電子密度の低下がみられた。また、粗面小胞体の Cisternae の開大傾向もみられたが、リボゾーム顆粒の減少はほとんど認められなかった。そのほか、ゴルジ装置の著明な開大が認められた (写真12)。

MMC 4日投与では、細胞質の電子密度が低下するものが多かったが、逆に電子密度が増加した細胞も少数みられた。そのほか、ミトコンドリアの膨化、粗面小胞体の開大傾向が2日投与例よりも著明にみられたが、細胞膜、微絨毛、核などの変化はほとんど認められなかった (写真13)。

MMC 6日投与では、2日, 4日投与例に比較し細胞質の破壊が強く、小空胞をもつ膜が全体をおおい、その中に膨化したミトコンドリアが散在していた。また、細胞膜は不明瞭で肥厚し、中等度の電子密度を有し、無構造な帯状を呈した。核は辺縁不正となり、クロマチン凝集の異常、核小体の萎縮がみられた。微絨毛の配列は保たれていたが、その下部の細胞表層は無構造な帯状を呈した (写真14)。

e. 二糖類分解酵素

表10に示すように、小腸上部の lactase I は、対照群では $6.95 \pm 5.44 \text{ u/g. prot.}$ (以下略) であったが、MMC 2日群では 2.29 ± 0.16 , 4日群では更に低下して 1.29 ± 0.24 であった。lactase II は対照群では 4.35 ± 4.41 であったが、2日投与 1.37 ± 0.20 , 4日投与 0.48 ± 0.09 と低下し、その後はほぼ変動が認められなかった。

中部では、対照群の lactase I は 11.25 ± 9.20 , MMC 4日, 6日投与で夫々 1.11 ± 0.64 , 0.33 ± 0.14 と低値を示した。一方、lactase II は、対照群は 6.12 ± 5.77 , MMC 4日投与は 0.23 ± 0.12 , それ以後の群でも低値を示した。下部の lactase I は対照群で 0.98 ± 0.64 であったが、MMC 4, 6, 8日投与群でいずれも低値を示した。また、lactase II は対照群では 0.71 ± 0.36 であるが、MMC 4, 6, 8日投与で夫々 0.09 ± 0.03 , 0.12 ± 0.02 , 0.15 ± 0.03 でいずれも対照群と比較して、0.1%の危険率で有意の差を認めた。

sucrase は小腸上部で対照群では 41.09 ± 26.13 であったが、MMC 4日投与で 66.30 ± 11.71 , その後 MMC を継続投与した群で更に高値を示した、中部の sucrase は、対照群では 57.80 ± 39.03 , MMC 4日投与群では 31.99 ± 14.60 と低下する傾向を示し、6日投与群では 28.99 ± 15.57 で対照群に比べて有意の低下を示した。また、下部では、sucrase は対照群では 22.85 ± 20.46 , MMC 4日投与群では 6.99 ± 2.76 で、対照群との間に5%の危険率で有意の低下を示した。しかし、他の群では対照群に比していずれも低下の傾向を示したが有意の差は認められなかった。

小腸上部の maltase の活性は、対照群で 202.55 ± 122.76 であったが、MMC 6日, 8日投与では夫々 332.93 ± 48.93 , 340.39 ± 71.70 と高値を示した。一方、中部の maltase は対照群では 250.67 ± 145.70 であり、活性の低下を示したのは4日投与群のみであった。下部の maltase 活性は対照群 90.08 ± 50.83 に対し、MMC 4日投与群は 73.95 ± 22.13 と低下したが、他の群では逆に対照群よりも高値を示した (表10, 図6)。

f. 小括

MMC 投与による小腸粘膜の二糖類分解酵素活性の変動を夫々小腸上, 中, 下部にわけて検討した。lactase I, II の活性値は小腸中, 上, 下部の順に高い。MMC を投与すると lactase I, II 活性はいずれも低下したが、低下の程度は MMC を継続投与したとき更に顕著であった。sucrase 活性は小腸中部で最

表10 MMC 1mg/kg/day 連続投与時の小腸粘膜二糖類分解酵素活性の変動

(units/g・protein)

| 酵素活性
小腸部位 | 投与日数 | N | Lac. I | Lac. II | SuC. | Mal. |
|--------------|---------|----|--------------------------|--------------------------|----------------------------|------------------------------|
| 上
部 | Control | 13 | 6.95±5.44 | 4.35±4.41 | 41.09±26.13 | 202.55±122.76 |
| | 2日 | 10 | 2.29±0.16 ^{***} | 1.37±0.20 [*] | 37.01±13.62 | 214.54± 47.10 |
| | 4 | 8 | 1.29±0.24 ^{***} | 0.48±0.09 ^{**} | 66.30±11.71 [*] | 241.58± 24.44 |
| | 6 | 8 | 1.84±0.35 ^{***} | 0.91±0.37 [*] | 84.81±37.17 [*] | 332.93± 48.93 [*] |
| | 8 | 4 | 1.63±0.34 [*] | 0.84±0.20 [*] | 87.92± 9.15 ^{***} | 340.39± 71.70 [*] |
| 中
部 | Control | 13 | 11.25±9.20 | 6.12±5.77 | 57.80±39.03 | 250.67±145.70 |
| | 2日 | 10 | 16.50±7.09 | 10.31±5.32 | 64.90±15.81 | 376.13±109.94 |
| | 4 | 8 | 1.11±0.64 ^{***} | 0.23±0.12 ^{***} | 31.99±14.60 | 166.02± 33.15 [*] |
| | 6 | 8 | 0.33±0.14 ^{***} | 0.14±0.12 ^{**} | 28.99±15.57 [*] | 192.84± 77.17 |
| | 8 | 4 | 0.47±0.30 ^{***} | 0.19±0.06 ^{***} | 29.74± 7.89 [*] | 270.36± 20.04 |
| 下
部 | Control | 13 | 0.98±0.64 | 0.71±0.36 | 22.85±20.46 | 90.08± 50.83 |
| | 2日 | 10 | 2.12±1.80 | 1.28±0.73 [*] | 24.64± 6.21 | 161.39± 64.63 [*] |
| | 4 | 8 | 0.13±0.05 ^{***} | 0.09±0.03 ^{***} | 6.99± 2.76 [*] | 73.95± 22.13 [*] |
| | 6 | 8 | 0.17±0.10 ^{***} | 0.12±0.02 ^{***} | 14.53± 4.31 | 151.92± 38.67 ^{**} |
| | 8 | 4 | 0.53±0.09 [*] | 0.15±0.03 ^{***} | 15.59± 2.70 | 238.22± 28.40 ^{***} |

Controlとの t 検定：*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.005, ****P<0.001 (Mean±S.D.)

も高い。MMC を投与すると小腸上部ではその活性はむしろ増加する傾向を示したが、中部および下部では対照群に比べて低下する傾向を示した。

maltase も sucrase と同じく、小腸中部で最も活性が高い。MMC を投与すると、回数の増加に伴って上部では活性が高くなる成績を得たが、中部および下部では一定の傾向が認められなかった。

g. MMC 中止後の小腸粘膜の変化

前述したように、経静脈的に MMC を連続して6日以上投与すると、ラットの多くは下痢を起し、時に消化管出血も伴ない、食欲低下と体重減少がみられたが、組織学的にも MMC 投与後の小腸粘膜の絨毛の長さは、4日投与群で対照群と比較し、有意の短縮を認めた。また、二糖類分解酵素活性のうち、lactase I, II は4日またはそれ以上の MMC 投与で著明な小腸粘膜の回復過程を MMC の投与を4日間で中止し、その後に見られる粘膜の変化から検討した（図7）。

① 長さとし

MMC 中止時の絨毛の長さは、小腸上部では 437±35μであったが、中止後2日目 234±34μ、4日目 261±50μと更に短縮した。しかし、中止8日目では中止時の長さになり、10日目 405±39μで MMC 投与前

の長さ（395±55μ）に達した。巾は、MMC を投与しても変動は少なく、中止時 104±19μであり、中止後2、4日目に巾は更に細くなったが、6日目では中止時の、8、10日目には投与開始前の値（114±19μ）を示した。

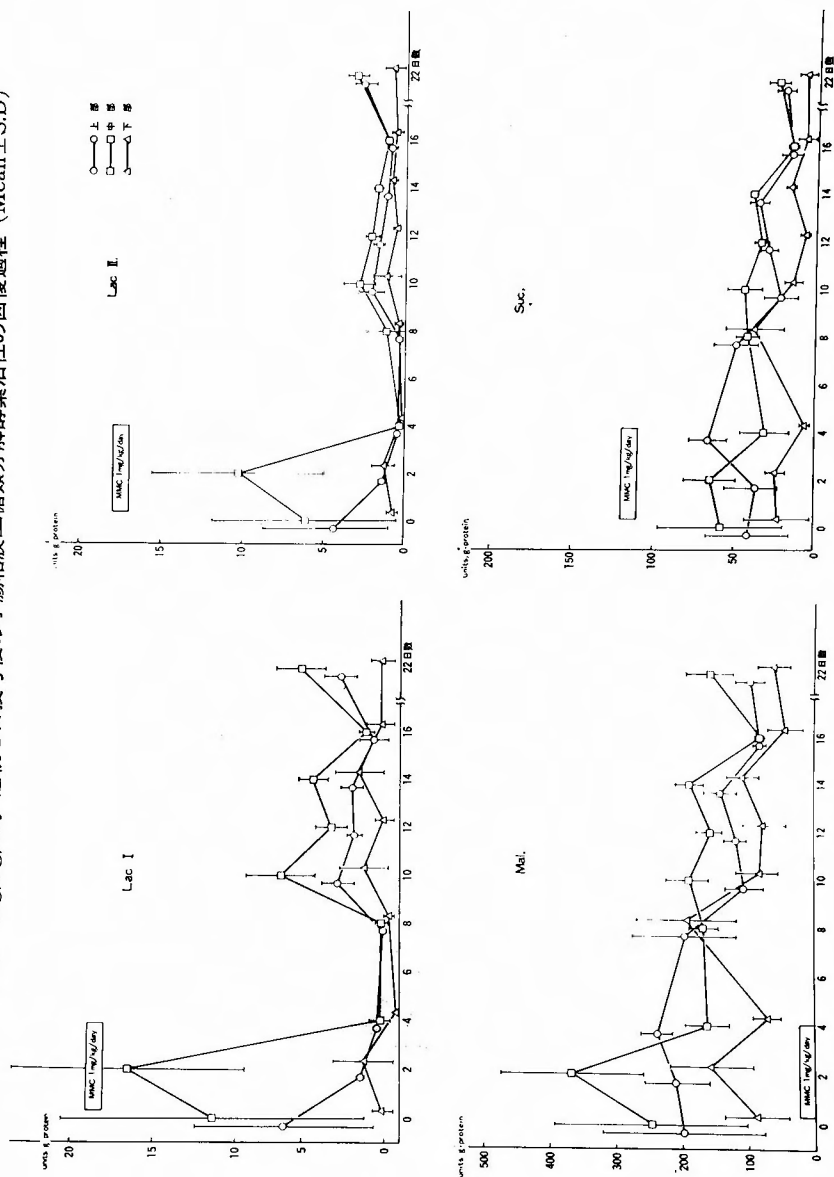
中部では、MMC 中止時 277±27μであったが、中止時2日目 285±28μ、4日目 315±42μで中止時よりも増加したが、10日目でも 331±33μで MMC 投与開始前の値（438±30μ）に達しなかった。巾は投与中止時は 107±12μ、中止2、4日目には更に細くなったが、6日から10日目には逆に太さが増加した。

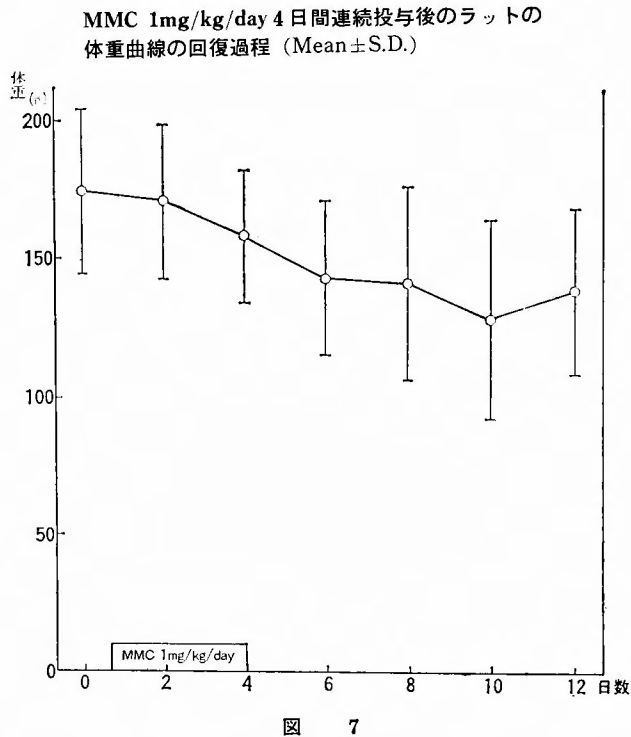
下部の絨毛の長さは、中止時270±38μ、中止2日目で更に短縮したが、その後回復して4日目では中止時の長さになり、6日目 305±44μで MMC 投与開始前の長さ（300±92μ）とほぼ同じ値を示した。巾は、中止時 97±13μ、中止2日目に更に細くなったが、4日目には中止時の太さになり、10日目には 110±30μと MMC 投与前の値（122±25μ）に達した（表11、図8）。

② 小 括

小腸上部の絨毛の長さは、MMC 中止後更に短縮したが、4～6日目では中止時の値になり、8～10日でも MMC 投与開始前の値に達した。巾の変動は極めて少

MMC 1mg/kg/day 連続 4 日投与後の小腸粘膜二糖類分解酵素活性の回復過程 (Mean $\pm$ S.D)





なかった。下部の変化は上部のそれとほぼ同様で、MMC 中止後 8～10日で MMC 投与前の値に達した。しかし、小腸中部では、MMC 投与により短縮した絨毛の長さは投与中止後10日経過しても投与前値まで回復しなかった。

③ 二糖類分解酵素

抗癌剤を中止しても、二糖類分解酵素活性の回復は、形態面の回復よりも遅れて始まり、且つ長時間を要する。したがって、MMC の投与を4日で中止し、中止後の二糖類分解酵素活性を夫々6、8、10、12、18日目にラットを屠殺して測定した。

小腸上部の lactase I は中止時 1.29 ± 0.24 、中止 6

表11 MMC 1mg/kg/day 連続4日投与後の小腸絨毛の長さ及び巾の回復過程

(μ)

| 回復日数 | 小腸部位 | | | 上 部 | | | 中 部 | | | 下 部 | | |
|------|------|-----------------------|-----------------------|-----|-----------------------|-----------------------|-----|-----------------------|-----------------------|-----|-----|---|
| | n | 長 さ | 巾 | n | 長 さ | 巾 | n | 長 さ | 巾 | n | 長 さ | 巾 |
| 4日投与 | 68 | 347±35 | 104±19 | 61 | 277±27 | 107±12 | 60 | 270±38 | 97±13 | | | |
| 2日後 | 32 | 234±34 ^{***} | 84±17 | 26 | 285±28 | 98±14 [*] | 55 | 211±40 [*] | 90±24 | | | |
| 4 | 50 | 261±50 ^{***} | 99±29 | 33 | 315±42 ^{***} | 89±17 [*] | 17 | 257±33 | 99±24 | | | |
| 6 | 38 | 314±42 ^{***} | 123±17 ^{***} | 36 | 339±38 ^{***} | 91±15 ^{***} | 43 | 305±44 ^{***} | 107±18 ^{**} | | | |
| 8 | 16 | 374±51 ^{***} | 85±13 ^{***} | 51 | 324±38 ^{***} | 122±29 ^{***} | 16 | 364±36 ^{***} | 113±16 ^{***} | | | |
| 10 | 21 | 405±39 ^{***} | 110±14 | 17 | 331±33 ^{***} | 118±26 | 43 | 343±48 ^{***} | 110±30 [*] | | | |

4日投与との t 検定：*P<0.01, **P<0.005, ***P<0.001 (Mean±S.D.)

MMC 1mg/kg/day 連続 4 日で投与を中止その後の小腸絨毛の長さ及び巾の回復過程 (Mean±S.D.)

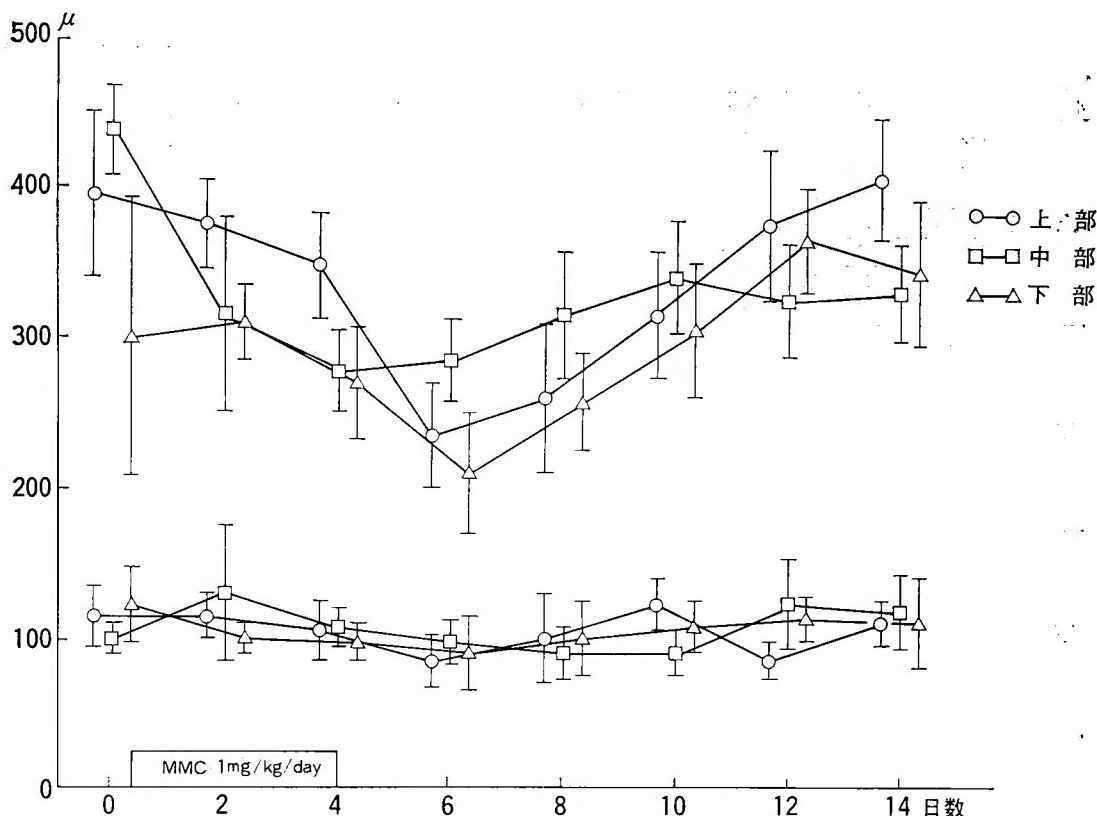


図 8

日目から活性値は次第に増したが、中止後 18 日目でも 3.68 ± 1.02 で、投与開始前の値に達しなかった。lactase II も全く同じ変動を示した。

中部の lactase I は中止時は 1.11 ± 0.64 、中止 6 日目 7.29 ± 2.10 と増加したが、その後殆んど変化せず、18 日目の値も 6.12 ± 1.56 であり、MMC 投与前の値と比較し凡そ半分であった。lactase II は中止時は 0.23 ± 0.12 、中止後速やかに増加したが、6 日以後はその変動は少なく、18 日目は 3.07 ± 0.64 で、投与前の凡そ半分の値を示した。

下部の lactase I は、中止時 0.13 ± 0.05 、中止後 6 日目から増加し、18 日目は 1.04 ± 0.73 で MMC 投与前とほぼ同じ活性を示した。lactase II は中止時著明に低下したが、中止後速やかに増加し、6 日目既に MMC 投与前の値に達した。

小腸上部の sucrase は MMC 中止時 66.30 ± 11.71 であったが中止後減少し、18 日目には投与前の約半分の値を示した。

中部では中止時 31.99 ± 14.60 で、中止後一時的に増加する傾向を示したが、その後減少し、18 日目の値は 26.12 ± 6.55 で投与前のほぼ半分の値を示した。また下部小腸では中止時 6.99 ± 2.76 であり、その後一時的に増加する傾向を示したが、18 日目の値はなお 8.58 ± 5.48 であり、投与前の値に達しなかった。

小腸上部の maltase は、中止時 241.58 ± 24.44 であったが、中止後減少する傾向を示し、18 日目の値は MMC 投与前の凡そ半分であった。また、中部では、中止時 166.02 ± 33.15 であったが、中止後一定の傾向を示さず、18 日目の値は 164.39 ± 33.28 で中止時とほぼ同じ値で、投与前の値より低値を示した。下部の maltase 活性も中止時 73.95 ± 22.13 、18 日目 64.34 ± 24.76 と中部の maltase 活性の変化と同様であった (表 12, 図 9)。

④ 小 括

二糖類分解酵素のうち、lactase I, II 活性は MMC 投与中止後、小腸上、中、下部いずれの部位において

表12 MMC 1mg/kg/day 連続4日投与後の小腸粘膜二糖類分解酵素活性の回復過程

(units/g・protein)

| 酵素活性
小腸部位 | | N | Lac. I | Lac. II | Suc. | Mal. |
|--------------|------|---|---------------|---------------|--------------|---------------|
| 上 部 | 4日投与 | 8 | 1.29 ±0.24 | 0.48 ±0.09 | 66.30 ±11.71 | 241.58 ±24.44 |
| | 4日後 | 3 | 0.96 ±0.22 | 0.41 ±0.16 | 49.49 ±13.65 | 199.66 ±78.98 |
| | 6 | 5 | 3.77 ±1.00*** | 2.15 ±0.81*** | 22.45 ±10.65 | 108.32 ±29.65 |
| | 8 | 3 | 2.77 ±0.47** | 1.70 ±0.35** | 30.04 ± 5.19 | 122.02 ±17.70 |
| | 10 | 3 | 2.92 ±0.70** | 1.23 ±0.24*** | 36.63 ± 5.82 | 147.04 ±27.06 |
| | 12 | 3 | 1.56 ±0.89 | 0.94 ±0.34 | 17.14 ± 6.98 | 86.72 ± 8.45 |
| | 18 | 5 | 3.68 ±1.02*** | 2.62 ±0.66*** | 21.77 ± 6.12 | 100.12 ±22.32 |
| 中 部 | 4日投与 | 8 | 1.11 ±0.64 | 0.23 ±0.12 | 31.99 ±14.60 | 166.02 ±33.15 |
| | 4日後 | 3 | 1.04 ±0.41 | 1.15 ±1.31 | 42.28 ± 6.84 | 170.99 ±21.85 |
| | 6 | 5 | 7.29 ±2.10*** | 2.89 ±0.96*** | 44.68 ±10.87 | 196.77 ±30.29 |
| | 8 | 3 | 4.19 ±1.02*** | 2.16 ±0.37*** | 34.66 ± 4.31 | 160.23 ±16.51 |
| | 10 | 3 | 5.31 ±0.91*** | 1.77 ±0.30*** | 40.52 ± 1.51 | 192.41 ±19.02 |
| | 12 | 3 | 2.01 ±0.46 | 1.05 ±0.15** | 16.34 ± 3.60 | 81.82 ± 7.06 |
| | 18 | 5 | 6.12 ±1.56*** | 3.07 ±0.64*** | 26.12 ± 6.55 | 164.39 ±33.28 |
| 下 部 | 4日投与 | 8 | 0.13 ±0.05 | 0.09 ±0.03 | 6.99 ± 2.76 | 73.95 ±22.13 |
| | 4日後 | 3 | 0.59 ±0.33 | 0.39 ±0.23 | 37.92 ±17.96 | 195.92 ±77.12 |
| | 6 | 5 | 2.13 ±1.51* | 1.19 ±0.88* | 14.77 ± 5.63 | 88.80 ±32.36 |
| | 8 | 3 | 0.90 ±0.60 | 0.58 ±0.17** | 7.43 ± 2.70 | 77.68 ±34.13 |
| | 10 | 3 | 2.46 ±1.51 | 0.83 ±0.28*** | 17.09 ± 2.83 | 111.77 ±25.36 |
| | 12 | 3 | 1.15 ±0.86 | 0.61 ±0.37 | 7.74 ± 6.02 | 46.61 ±27.11 |
| | 18 | 5 | 1.04 ±0.73* | 0.78 ±0.61* | 8.58 ± 5.48 | 64.34 ±24.76 |

4日投与とのt検定 * P<0.05, ** P<0.01, *** P<0.005, **** P<0.001 (Mean±S.D)

も増加する傾向を示したが、小腸下部を除いて投与前の値まで達しなかった。しかるに sucrase 活性は、小腸上部では投与中止後減少する傾向を示し、中部の sucrase 活性は MMC 投与を中止しても著明な変化は認められず、一方、下部では中止後一時的に増加したが、著明な変化は認められなかった。小腸上部の maltase は MMC 中止後減少し、18日目は投与前の凡そ半分の値を示した。中部、下部小腸の maltase 活性には著明な変化は認められなかった。

Ⅳ. 考 案

抗癌剤投与によって起る消化器症状として、自覚的には食欲不振、悪心嘔吐、下痢、腹痛などがある。かかる副作用は、抗癌剤の種類、投与量や投与方法などによりその頻度や程度は必ずしも一様でないが、5-FU, MMC などでは比較的その発現頻度は高い²²⁾。

一方、消化管に及ぼす抗癌剤の影響として、組織学的には小腸粘膜にみられる変化が最も多い。松谷²⁵⁾はアルキル化剤の投与によって小腸粘膜に萎縮が起ると

とを、寺西²⁴⁾らは M・F・C (MMC 4mg, 5-FU 250 mg, サイトシンアラビノシッド40mg) 投与により絨毛の配列が不規則になると共に絨毛に著明な短縮が起ることを報告した。また、Lin²³⁾²⁴⁾は、動物実験で、actinomycin C の投与により絨毛突起が平低化し、電顕的にはミトコンドリアの膨化、粗面小胞体の開大、ライソゾームの増加などの変化が起ると述べている。

小腸粘膜の萎縮は絨毛の長さの短縮と巾の増加によって特徴づけられる。Shiner³²⁾、山形³⁶⁾³⁸⁾らによれば、正常ヒト空腸の絨毛の長さはほぼ400~500μ、巾は70~80μであるが、報告者によりかなり差異²⁵⁾³¹⁾³⁶⁾がある。また、小腸上部と下部では絨毛の長さや巾は異なり、一般に下部程絨毛の長さは短い²⁾、松谷²⁵⁾は、正常では絨毛の長さや腺管層の厚さは相関するが、病的に萎縮して絨毛の長さが短縮するときには、その巾や腺管層の厚さが増加して逆相関を示すと述べた。著者の成績では、対照群と比較してM・F、5-FU-DS投与例では、絨毛は形態的に葉状を呈するものが多く、その配列も不規則であり、且つ絨毛の長さの短縮も認

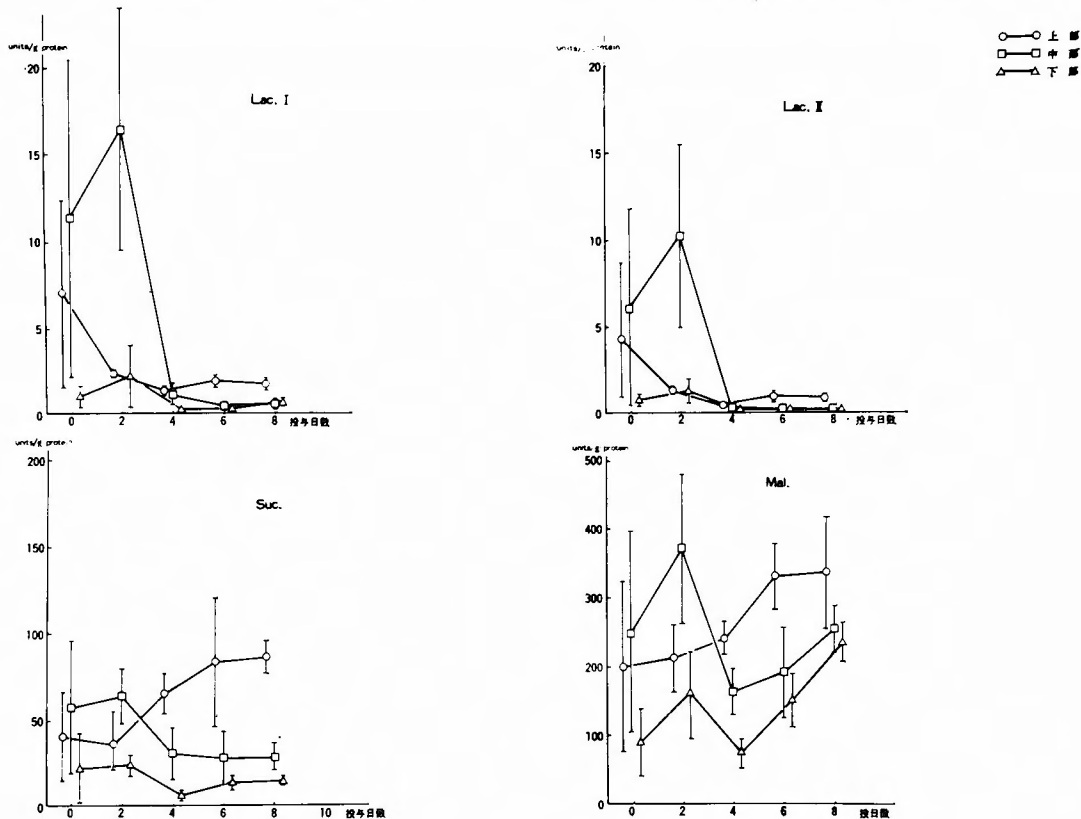
MMC 1mg/kg/day 連続投与時の小腸粘膜二糖類分解酵素活性の変動 (Mean $\pm$ S.D.)


図 9

められた。また、ラットの実験成績でも、小腸の上、中、下部とも絨毛の長さの短縮が認められ、その程度は MMC の投与回数にほぼ比例したが、巾は小腸上部と下部でほとんど変化せず、中部の絨毛の巾が軽度増加したに過ぎない。なお、臨床実験でみられた絨毛の短縮の程度が動物実験のそれよりも比較的軽度であるのは、臨床で使用する抗癌剤の量が動物実験よりも比較的少量で、且つ M・F の投与は手術 4～7 日前に中止したため、ある程度、抗癌剤による絨毛の損傷が回復したためと考えられる。このことは薬剤の投与を中止して絨毛の変化を観察した動物実験の成績からも肯定できる。すなわち、ラットの絨毛の長さは小腸上部と下部では MMC 中止後およそ 10 日目では投与前まで回復している。なお、小腸中部の絨毛の短縮が投与前の長さまで達しなかった理由については不明である。

このように、臨床実験でも動物実験においても認め

られた抗癌剤による絨毛の短縮は、腺窩細胞の障害により、分裂増殖が抑制されて絨毛上皮細胞の新生がなくなり、一方、吸収細胞自体も障害されるため、腸管腔への脱落が促進されるためと推察されており⁸⁾、著者の成績でも、腸腺窩の細胞分裂数や、分化した細胞と見做される杯細胞の減少が認められた。しかし著者の実験から抗癌剤の投与量が増すと絨毛の変化はより顕著となり、且つ、下痢、消化管出血が出現し、体重も著明に減少するなど重篤な症状が惹起される点から、抗癌剤を使用する際、長期間に亘って大量投与すると小腸粘膜に不可逆性的変化が起ることが推測されるため、その使用は極めて慎重でなければならない。

二糖類分解酵素は小腸吸収細胞の微絨毛に存在し、蔗糖、乳糖、麦芽糖を夫々単糖類に加水分解する³⁰⁾。したがって、これらの酵素の減少は、糖質の吸収を阻害し、浸透圧性下痢を惹起する。ヒト健康人の二糖類分解酵素のうち、lactase 活性は、報告者によりかな

り異なるが、一般に欧米の報告がわが国のそれと比較して極めて高い。逆に日本人では lactase 活性は一般に低く従来から人種によって著明に異なることが屢々指摘されている¹⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾¹¹⁾¹²⁾¹³⁾²⁷⁾²⁸⁾²⁹⁾。著者の成績では対照例の lactase 活性は、わが国の報告された lactase 活性の平均より更に低値を示したが、その原因の1つは、対照例が胃癌、胃潰瘍など、比較的高年令層であったためと解釈される。しかし、sucrase や maltase 活性の値は、日本人と欧米人との間に差がなく、著者の成績も諸家のそれとほぼ一致した。

下山³⁰⁾らは 5-FU-DS, FT-207 の投与により, lactase, sucrase, maltase 活性がいずれも非投与例により著明に低下することを報告した。しかし、著者の実験では、5-FU-DS 例で, lactase I が対照群に比較して低下したほかは、他の sucrase, maltase 活性の低下は比較的少なく、下山らのそれと異なる成績を得たが、その理由は投与方法や投与量の違いに起因していると考えられる。なお、M・F 例と 5-FU-DS 例を比較した時、5-FU-DS 例は、M・F 例よりも二糖類分解酵素活性がより低下する傾向がみられたが、その理由として、M・F 投与と異なり 5-FU-DS は手術直前まで投与されたこと、また、5-FU-DS は経口投与であったため、小腸粘膜に直接損傷を与えたことなどがあげられる。

次に著者のラットによる実験によって、MMC を4日以上投与すると、lactase I, II が著明に減少することが明らかにされた。また、MMC 投与4日目からラットの多くで下痢、消化管出血、体重減少が出現した。動物実験で用いる MMC 量は臨床で用いた MMC 量よりも大量であるため、消化管に対する損傷も顕著であったが、下痢を惹起した原因の1つとして lactase 活性の減少も否定出来ない。なお、lactase 活性は小腸中部で最も高く、上部、下部の順に低かったが、MMC 4日投与後、上、中、下部小腸いずれの部位でも著明に低下した。しかるに、sucrase, maltase は抗癌剤を投与しても lactase ほど変化せず、なかにはむしろ酵素活性が増加したものも認められた。一般に成人の乳糖不耐症では lactase 活性のみが選択的に低く、sucrase や maltase は正常に近い¹⁸⁾²⁶⁾。岩城¹¹⁾は飢餓の状態にラットを置く二糖類分解酵素のうち lactase I, II が sucrase, maltase よりも速かに低下することを報告した。このように、lactase 活性の低下は sucrase, maltase のそれより顕著であるが、この低下が抗癌剤投与によっても同様に起こることが著者の実験

成績によって明らかにされた。lactase が sucrase, maltase よりも高度に障害される一方、抗癌剤の投与を中止して小腸粘膜の変化を観察した著者の動物実験の成績から、lactase I, II は MMC 中止後比較的速やかに回復する傾向がみられ、とくに小腸中部、下部ではその傾向が顕著であったこと、sucrase や maltase は MMC 投与中止後逆にその活性が低下し、活性の回復は lactase よりも遅延して起ることが明らかにされた。しかし、小腸下部の lactase 活性を除くと、酵素活性は投与中止後18日目でも依然として低く、機能面の回復は形態面より遅れて起ることが強く示唆された。

V. 結 語

抗癌剤の消化管、とくに小腸粘膜に及ぼす影響を、主として形態学的変化および二糖類分解酵素活性の変化から検討し、次に述べる知見を得た。

1. 胃癌患者に術前抗癌剤 (M・F あるいは 5-FU-DS) を投与すると、小腸絨毛の長さが短縮する傾向を示すとともに、分裂細胞数や杯細胞数の減少をみとめた。電顕上でも、吸収細胞の核および細胞質に著明な変化がみられたが、微絨毛の形状には変化が少なかった。また、5-FU-DS 投与例で二糖類分解酵素の一部に活性の低下が認められた。

2. ウィスター系雄ラットに MMC を投与すると、小腸絨毛の短縮が早期からみられたが、その変化は小腸下部では少なかった。電顕上でも、核や細胞質に著明な変化がみられたが、微絨毛の配列異常はみられなかった。また、二糖類分解酵素のなかで、lactase 活性の著明な低下が認められたが、sucrase, maltase 活性の低下は少なかった。また、MMC を中止すると、形態的に絨毛の長さは比較的速やかに回復したが、二糖類分解酵素活性の低下は中止後長期に亘って存続した。

このような知見から、抗癌剤によって小腸粘膜は形態的にも機能的にも障害され、且つ大量投与ではその障害が極めて顕著であること、また機能面の障害が、形態面のそれよりも長く存続することを明らかにした。

稿を終るに臨み、御指導、御校閲を賜った故板谷博之教授ならびに直接ご教示をいただいた北出文男講師に深甚なる感謝の意をささげるとともに、多くの助言をいただいた本学第2内科正宗研助教授に深謝し、あわせて教員諸兄の御協力を感謝いたします。

本論文の要旨は第13回日本癌治療学会総会，第14回日本癌治療学会総会，第76回日本外科学会総会において発表した。

参 考 文 献

- 1) Auricchio S, Rubino A et al: Isolated intestinal lactase deficiency in the adult. *Lancet* **2**: 324-326, 1963.
- 2) Creamer B: The small intestine. William Heinemann Medical Books Ltd. London, 1974.
- 3) Dahlqvist A: Method for assay of intestinal disaccharidases. *Anal Biochem* **7**: 18-25, 1964.
- 4) Desjeux JF, Sassier P et al: Sugar absorption by flat jejunal mucosa. *Acta Ped Scand* **62**: 531-537, 1973.
- 5) Dunphy JV, Littman A, et al: Intestinal lactase deficit in adults. *Gastroenterol* **49**: 12-21, 1965.
- 6) Haemmerli UP, Kistler H, et al: Acquired milk intolerance in the adult caused by lactase malabsorption due to a selective deficiency of intestinal lactase activity. *Am J Med* **38**: 7-30, 1965.
- 7) 本多平八郎: 胃癌に対する抗癌剤術前投与の臨床病理学的研究. *日外宝* **47**: 333-363, 1978.
- 8) 本田利男, 川島祐, 他: 小腸生検法の基礎と臨床. *臨床と研究* **48**: 1310-1319, 1971.
- 9) 市岡五道: 胃癌に対する抗癌剤 (Mitomycin-C) の術前投与に関する研究. *日外宝* **43**: 124-145, 1974.
- 10) 市岡五道, 北出文男, 他: 胃癌に対する術前化学療法の研究. 第1報 Mitomycin C 術前投与症例のレ線, 内視鏡像の変化と組織学的所見との比較検討. *癌と化学療法* **2**: 275-281, 1975.
- 11) 岩城勝英: 牛乳不耐症に関する研究. 特に小腸粘膜の Lactase 活性について. *日大医誌* **31**: 1-19, 1972.
- 12) 岩城勝英, 田川博之: 小腸絨毛の形態並びに二糖類分解酵素の検討. *日消会誌* **74**: 1222-1224, 1977.
- 13) James WPT: Sugar absorption and intestinal motility in children when malnourished and after treatment. *Chim Sci* **39**: 305-318, 1970.
- 14) 草島康雄, 北出文男, 他: 胃癌に対する術前化学療法の研究—特に 5-FU-Dry Syrup の組織学的効果についての検討— *日臨外会誌* **38**: 493-498, 1979.
- 15) 北出文男, 市岡五道, 他: 抗癌剤の術前大量投与に関する研究—胃癌におけるレントゲン, 内視鏡, 病理組織像の比較検討—. *Glutathione in Medicine*: 223-235, 東京, 診断と治療社, 1972.
- 16) 北出文男, 市岡五道, 他: 胃癌に対する術前化学療法の研究 FT-207 術前投与例の検討—特に術前投与時における組織学的効果について. *癌と化学療法* **2**: 311-314, 1975.
- 17) 北出文男, 本多平八郎, 他: 胃癌に対する術前化学療法の研究, 第3報 5-FU Dry Syrup 術前投与例の検討. *癌と化学療法* **3**: 751-755, 1976.
- 18) 児玉貞介: ラクターゼ欠乏症. *日本臨床* **27**: 155-176, 1969.
- 19) 神前五郎, 青木行俊, 他: 制癌剤の副作用とその対策—外科の立場から—. *最新医学* **19**: 2419-2430, 1964.
- 20) 久保明良, 古江尚, 他: 制癌剤による副作用特に消化器障害について. *診と療* **55**: 1158-1164, 1967.
- 21) 久保明良: 抗癌剤の副作用. *内科* **22**: 616-626, 1968.
- 22) 久保明良: がん化学療法の実際. 南江堂, 東京, 1971.
- 23) Linβ W: Licht-und elektronenoptische Untersuchungen am Dünndarm der Maus nach chronischer Applikation von Actinomycin C^I. I. Lichtmikroskopische Befunde an der Schleimhaut. *Z mikrosk-anat Forsch* **84**: 117-132, 1971.
- 24) Linβ W: Licht-und elektroneopatische Untersuchungen am Dünndarm der Maus nach chronischer Applikation von Actinomycin C^I. II. Veränderungen an den Panethschen Zellen. *Z mikrosk-anat Forsch* **85**: 449-468, 1972.
- 25) 松谷嘉夫: 小腸の病理組織学的研究—特に絨毛の萎縮について—. *日外会誌* **66**: 560-578, 1962.
- 26) Newcomer AD, McGill DB: Distribution of disaccharidase activity in the small bowel of normal and lactase-deficient subjects. *Gastroenterol* **51**: 481-488, 1966.
- 27) Newcomer AD, and McGill DB: Disaccharidase activity in the small intestine: Prevalence of lactase deficiency in 100 healthy subjects. *Gastroenterol* **53**: 881-889, 1967.
- 28) Plotkin GR, and Isselbacher KJ: Secondary disaccharidase deficiency in adult celiac disease (nontropical sprue) and other malabsorption states. *New Eng J Med* **271**: 1033-1073, 1964.
- 29) 佐々木義楼: 日本人 (成人) の乳糖不耐症. *日消会誌* **68**: 37-49, 1976.
- 30) 下山孝, 里見匡地, 他: 二糖類分解酵素製剤の臨床応用—経口制癌剤投与時の空腸障害並びに潰瘍性大腸炎における異常發酵に対する二糖類分解酵素剤投与の影響—. *現代医療* **10**: 689-704, 1978.
- 31) Shiner M, and Doniach I: Histopathologic studies in steatorrhea. *Gastroenterol* **38**: 419-440, 1960.
- 32) Shiner M: Duodenal and jejunal biopsies. *Gastroenterol* **33**: 64-86, 1955.
- 33) Teranishi S, Kitade F, et al: Effects of anticancer agents of the intestinal epithelium. *Gastroenterologia Japonia* **11**: 182-188, 1976.

- 34) 寺西伸介, 関本巖, 他: 抗癌剤の小腸上皮におよぼす影響—とくに形態学的検討—. 癌と化学療法 **3**: 562~565, 1976.
- 35) 和田義夫, 日比野進, 他: 癌化学療法の副作用とその対策. 治療 **42**: 461~470, 1960.
- 36) 山形敏一, 石川誠, 他: 小腸の病態生理と生検. 日本臨床 **20**: 1256~1280, 1962.
- 37) 山形敏一, 宇塚善郎: 制癌剤の副作用とその対策. 最近医学 **19**: 2407~2418, 1964.
- 38) 山形敏一, 山岸悟郎, 他: 生検組織による小腸絨毛の実体顕微鏡所見と組織学的所見との対比. 内科 **27**: 299~306, 1971.



写真1 対照例（胃潰瘍症例 No.22）×100 小腸絨毛

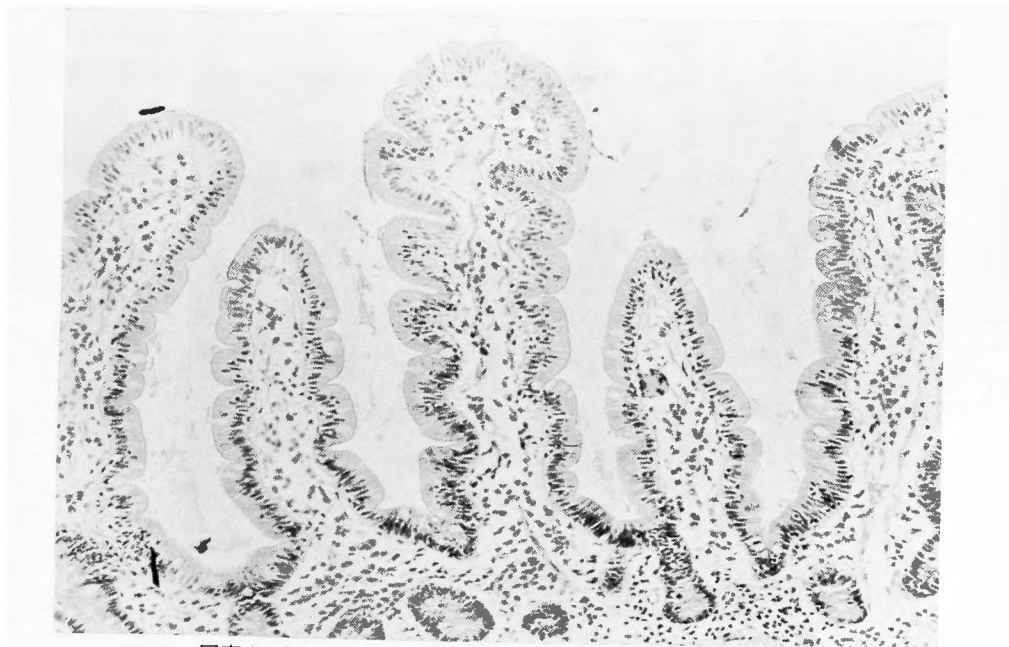


写真2 M・F 5 回投与例（胃癌症例 No.8）×100 小腸絨毛

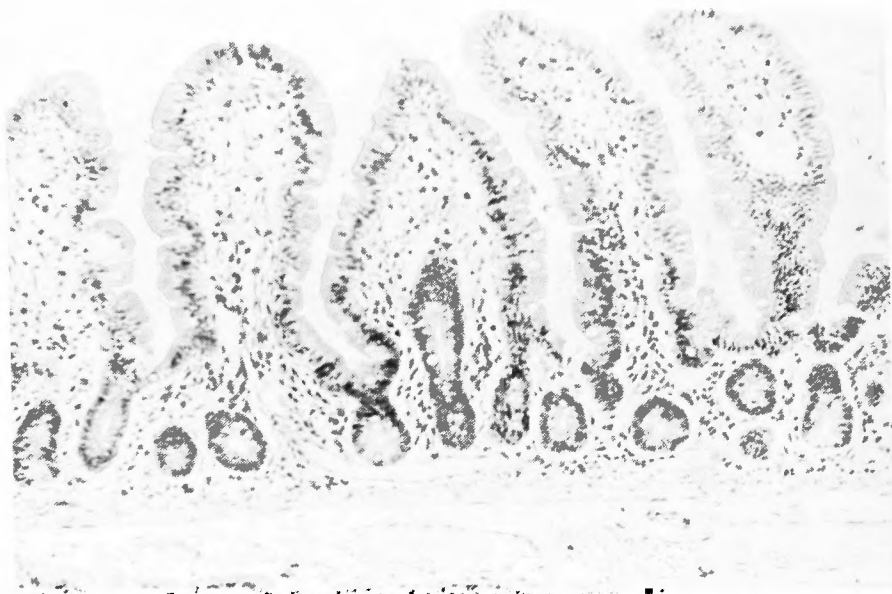
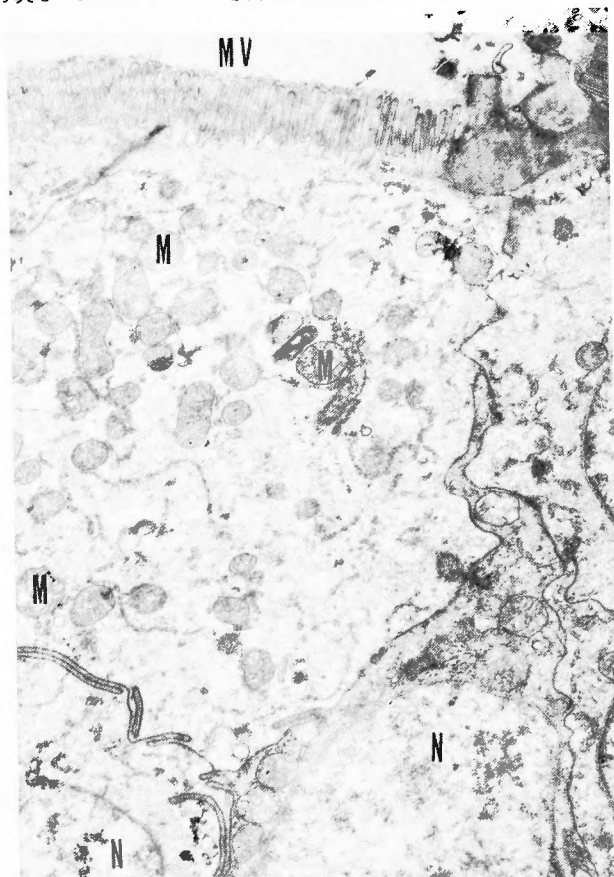
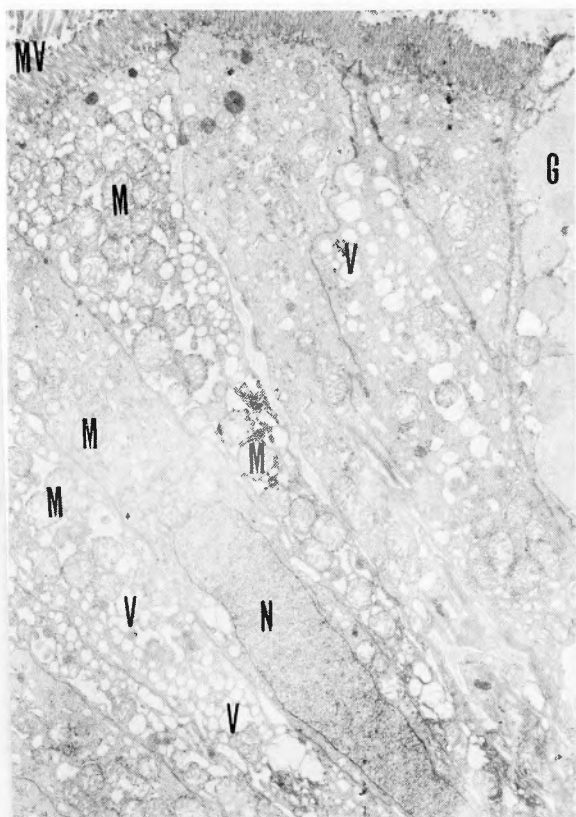


写真3 5-FU-DS 3.0g 投与例 (胃癌症例 No.6) $\times 100$ 小腸絨毛



MV: microvilli, M: mitochondria, N: nucleus

写真4 M・F $\times 5$ 回投与例 (胃癌症例 No. 8) 小腸吸収細胞電顕像 $\times 8700$



MV: microvilli, M: mitochondria, N: nucleus
V: vesicle G: goblet cell

写真5 5-FU-DS 3.0g 投与例(胃癌症例No. 2)
小腸吸収細胞電顕像 ×3000

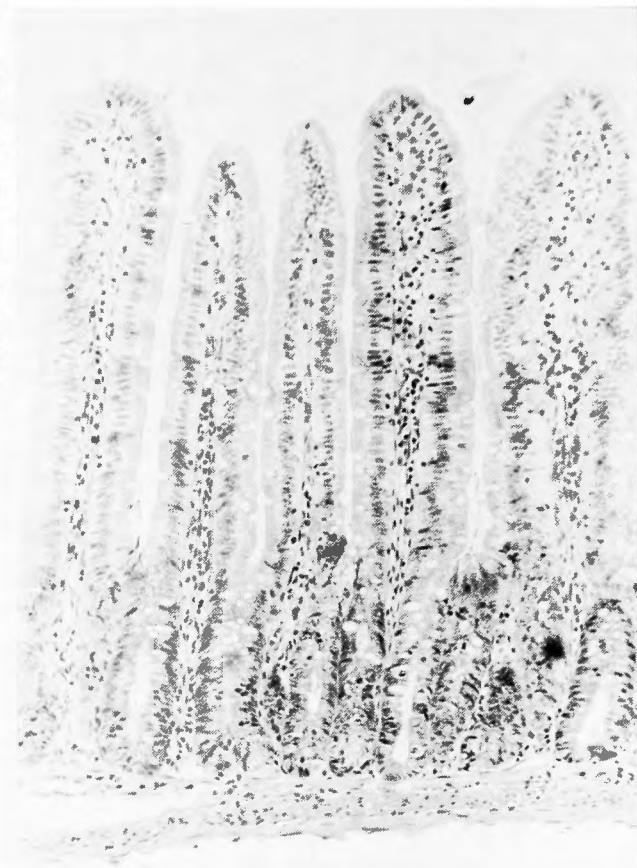


写真6 コントロール・ラット上部小腸絨毛×100

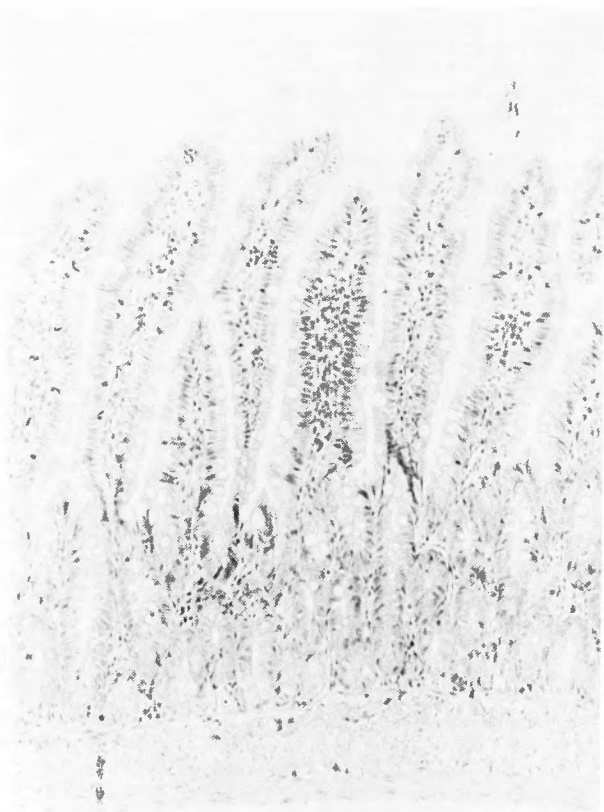


写真7 コントロール・ラット中部小腸絨毛 ×100

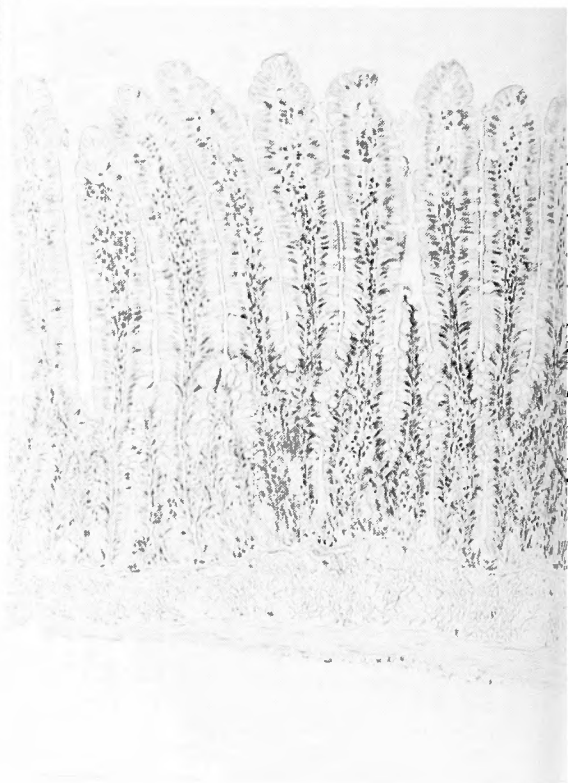


写真8 コントロール・ラット下部小腸絨毛×100

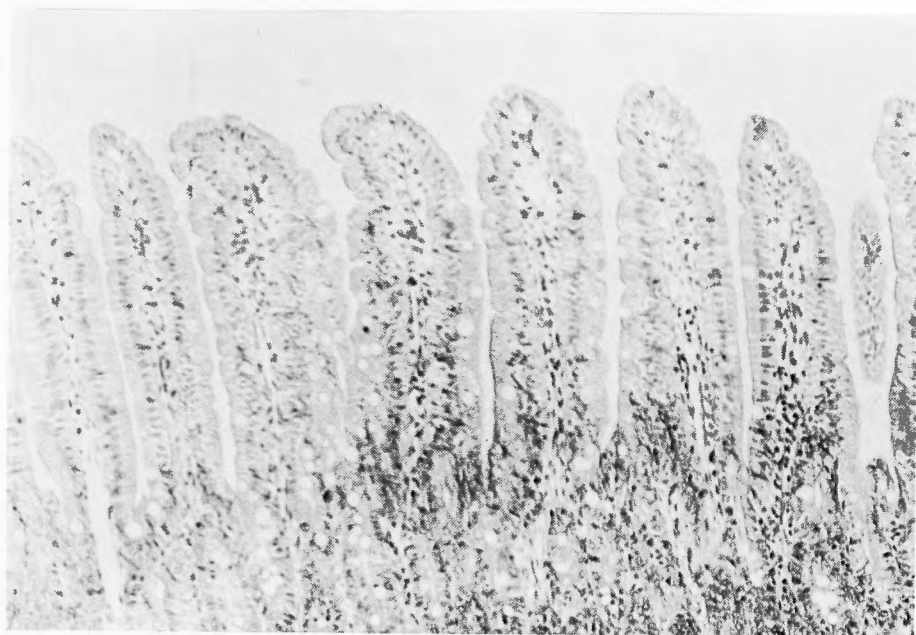


写真9 MMC 1mg/kg 4日投与例のラット上部小腸絨毛 ×100

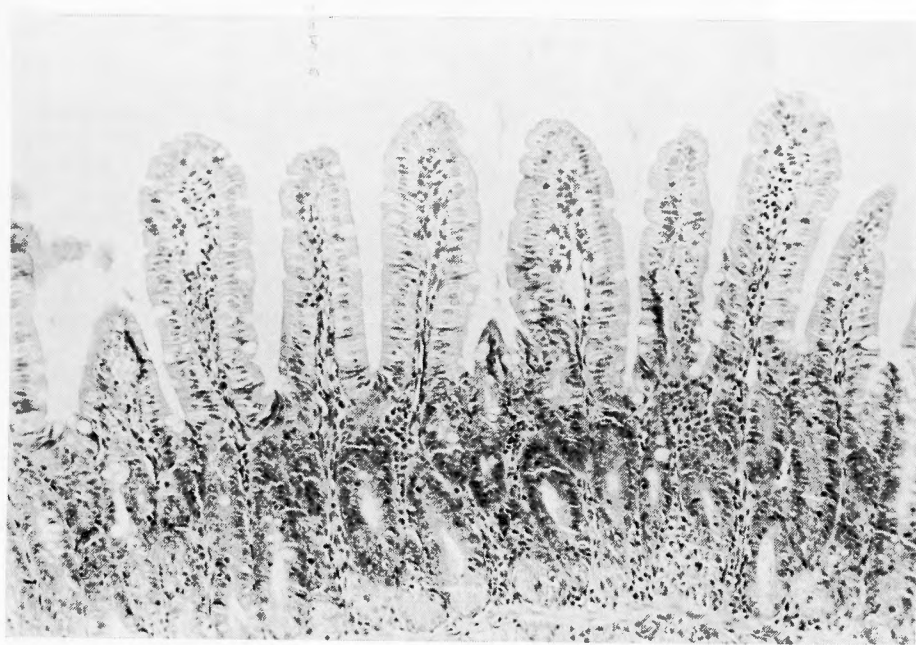
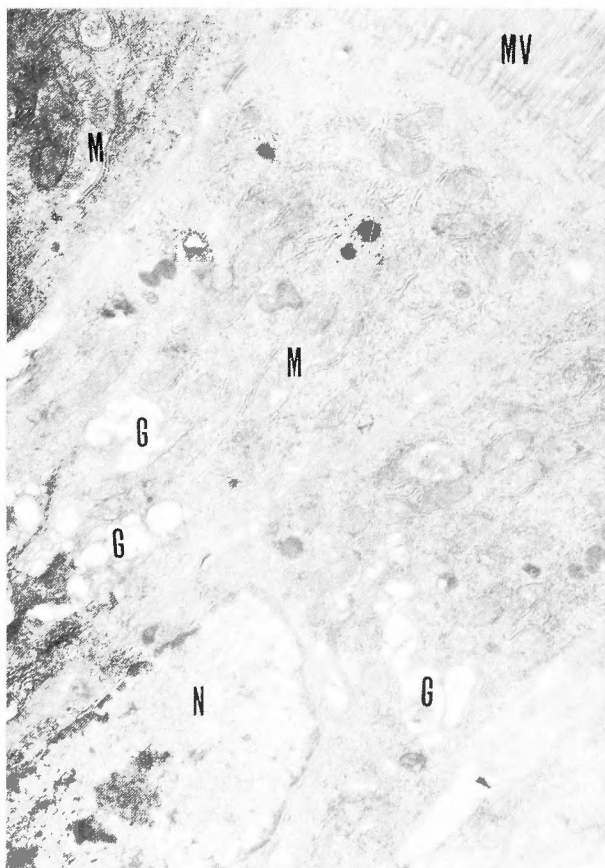


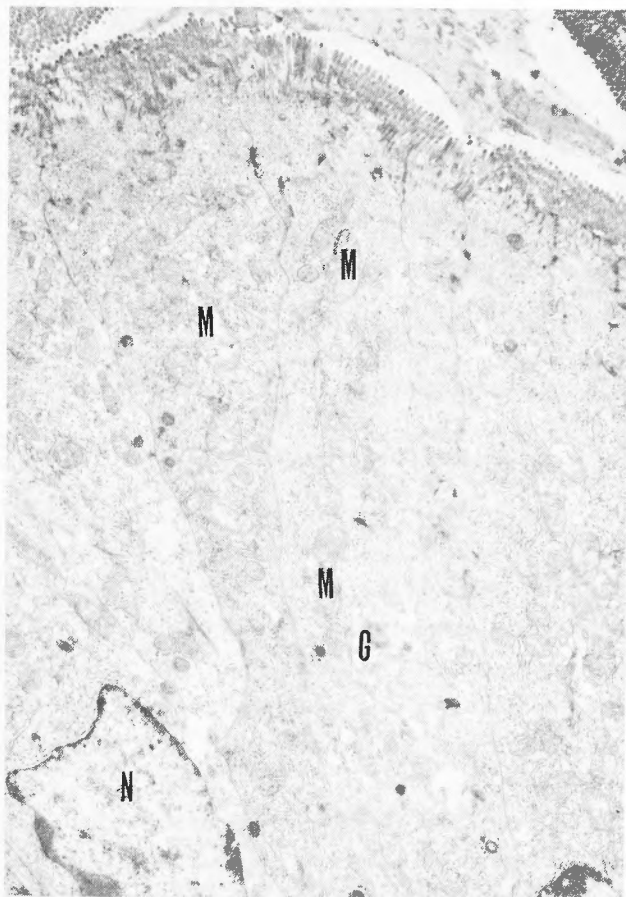
写真10 MMC 1mg/kg 4日投与例のラット中部小腸絨毛 ×100



写真11 MMC 1mg/kg 4日投与例のラット下部小腸絨毛×100

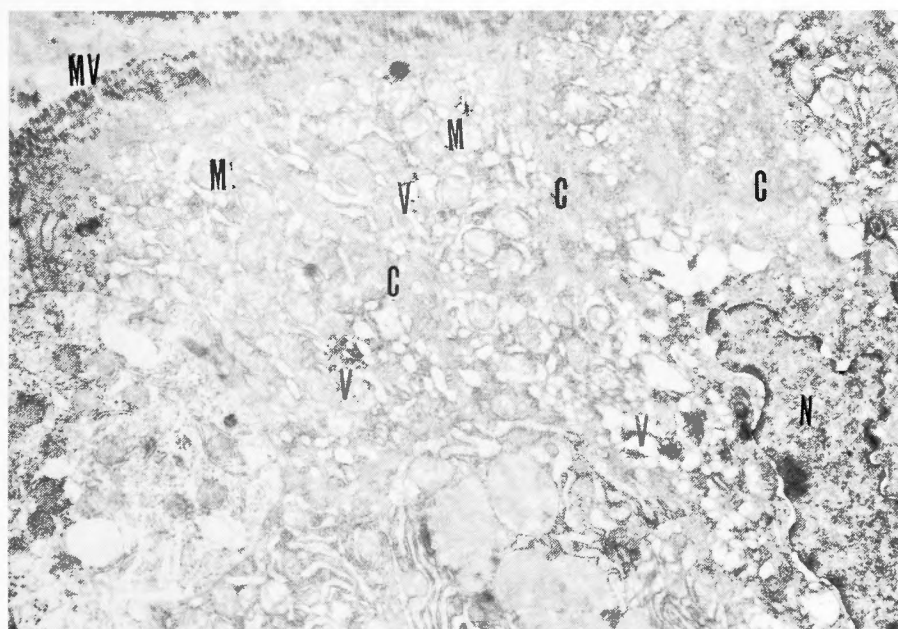


MV: microvilli, M: mitochondria, G: Golgi apparatus N: nucleus,
写真12 MMC 1mg/kg 2日投与例ラット中部小腸吸収細胞電顕像 ×3800



M: mitochondria, G: Golgi apparatus N: nucleus

写真13 MMC 1mg/kg 4日投与例ラット中部小腸吸収細胞電顕像 ×3800



MV: microvilli, M: mitochondria N: nucleus, C: amorphous cell membrane V: coated vesicles

写真14 MMC 1mg/kg 6日投与例ラット中部小腸吸収細胞電顕像 ×3800