

学 位 論 文 題 名

胃癌患者の血液及び胃癌組織におけるマグネシウム
及びカルシウムレベルの変動

学位論文内容の要旨

I 研究目的

マグネシウム (Mg) とカルシウム (Ca) は生体内に比較的多量に存在し、広汎な生理機能に関与し、互いに拮抗または協調する元素である。これらの元素は腫瘍の発生や成長と密接な関係にあることが示されている。しかし、癌患者における Mg の動態に関する研究は比較的少ない。血清または血漿 Mg 濃度については、卵巣癌、頸部腫留、乳癌等で高い値を示すこと、喉頭癌、胃癌、結腸癌、乳癌等では低い値を示すことが報告されている。また、癌組織中の Mg 含量については喉頭癌、胃癌、結腸癌、直腸癌、乳癌、肺癌等で高い値を示すこと、生殖器系の癌、喉頭癌等では低い値を示すことが報告されている。一方、Ca 代謝異常は癌患者で比較的良好に認められる合併症である。たとえば、肺癌、乳癌、食道癌等では高 Ca 血症を伴うことが知られている。癌組織中の Ca 含量については乳癌等で高い値が、胃癌、結腸癌等で低い値が報告されているが、その研究は少ない。しかも、上記の報告のうち、進行程度や転移との関連を研究しているものは極めて少なく、担癌生体における Mg と Ca の動態はまだ十分明らかにされていない。本研究は胃癌患者の進行程度と転移に関連して、血液及び胃癌組織における Mg 及び Ca レベルの変動を明らかにすることを目的にした。

II 研究方法

対象は外科手術を施行され、術前に化学療法および放射線療法を受けていない胃癌患者である。胃癌の診断は術後摘出した標本の組織学的検査により確認された。これらの患者の血中尿素窒素値は正常範囲にあった。患者は胃癌取扱い規約（胃癌研究会）の肉眼的進行程度により、Stage I - IV に分類した。また、転移の有無により、非転移群、リンパ節のみの転移群、他臓器転移群の 3 群に分類した。血液中 Mg 及び Ca 濃度の測定は 85 名の胃癌患者（平均年齢 ± 標準偏差、60.3 ± 11.4 才）と 36 名の健康成人（平均年齢 ± 標準偏差、61.9 ± 12.7 才）について行った。

患者の性別は男性63名、女性22名で、健康成人は男性21名、女性15名である。胃癌組織中 Mg 及び Ca 含量の測定は66名の患者（平均年齢±標準偏差, 59.3±11.6才）について行った。これらの患者の性別は男性46名、女性20名である。

全血は、手術当日の朝、患者の正中肘静脈からヘパリン添加真空採血管を用いて採取し、その一部を直ちに遠心し、血漿を分離した。また、手術により摘出された胃から癌組織と病理学的に正常と判断された組織とを分取した。

全血0.5ml、血漿0.25mlを灰化用試験管に分注し、それぞれ4倍量の硝酸と等量の過塩素酸を加え、アルミブロック中で加熱灰化した。灰化後、全血、血漿いずれも10mlに定容し、測定試料とした。胃癌組織と正常部位の胃組織は約1gをケルダールフラスコに入れ、硝酸8mlと過塩素酸0.2mlを加え、ガスバーナーで加熱灰化した。灰化後、25mlに定容し、測定試料とした。さらに、これらの測定試料を適宜希釈し、MgとCaを原子吸光分光光度計を用いて測定した。この際、ストロンチウムが1,000ppmの終濃度になるよう添加した。

Ⅲ 結果及び考察

1. 血液中 Mg 及び Ca 濃度

胃癌患者の血漿 Mg 濃度は健康成人と比較して、Stage I と非転移群において有意に高い値を示した。また、Stage I の血漿 Mg 濃度は Stage III と比較して有意に高い値を示した。患者の全血 Mg 濃度は健康成人と比較して、Stage I, II において有意に高い値を示した。また、Stage I, II の全血 Mg 濃度は Stage IV と比較して有意に高い値を示した。すなわち、血液中 Mg 濃度は前期の Stage で高い値を示すこと、従って、胃癌患者における血液中 Mg の評価は Stage を考慮する必要があることが示唆された。

胃癌患者の血漿 Ca 濃度は健康成人と比較して、Stage I, III, IV, 非転移群, リンパ群のみの転移群, 他臓器転移群において有意に低い値を示した。このように、有意に低い血漿 Ca 濃度はほとんどの Stage と全ての転移群で見いだされたことから、胃癌患者の血漿 Ca 濃度は Stage や転移に係わりなく低下するように思われる。患者の全血 Ca 濃度に関しては、逆に、健康成人と比較して、有意に高い値が Stage III, IV, リンパ節のみの転移群, 他臓器転移群で認められた。しかし、全血 Ca 濃度とヘマトクリット値またはヘモグロビン値との間に有意な負の相関が観察されたことから、全血 Ca 濃度の増加はヘマトクリット値またはヘモグロビン値の減少に依存していると思われる。

2. 胃癌組織中 Mg 及び Ca 含量

胃癌患者の胃癌組織は正常部位の胃組織より有意に高い Mg 含量を示した。さらに、有意差は認められないものの、各 Stage や各転移群においても同様の傾向が示された。癌組織中の Mg 含量は一部の報告を除き、高い値を示すことが報告されている。Mg は ATP を中心にしてエネルギー産生のほとんどの段階に関与し、蛋白代謝、核酸代謝、膜輸送等に関連している。動物実験で Mg 欠乏は腫瘍組織の成長を阻害することから、腫瘍組織は Mg を要求することが示されている。従って、胃癌組織での Mg の増加はその代謝、成長に関与しているものかもしれない。今後、細胞レベルでの Mg の変動を明らかにする必要があると考えられる。

Ca 含量に関しては胃癌患者の胃癌組織はその正常部位の胃組織より有意に低い値を示した。さらに、各 Stage や各転移群においても同様の傾向が示されたが、有意差はリンパ節のみの転移群だけに認められた。Ca は小胞体やミトコンドリアなどの細胞内 Ca 貯蔵器官に多く含まれていることから、癌細胞内での Ca 分布を検討し、Ca 低下との関係を明らかにする必要があることが示唆された。

IV 結 語

胃癌の進行程度と転移に関連して血液及び胃癌組織における Mg 及び Ca レベルの変動を検討し、以下の結論を得た。

1. 前期の Stage に属する患者の血液中 Mg 濃度は、健康成人または後期の Stage に属する患者と比較して、有意に高い値を示した。血漿 Ca 濃度はほとんどの Stage とすべての転移群で健康成人と比較して有意に低い値を示した。しかし、全血 Ca 濃度は、逆に、後期の Stage 及びリンパ節と他臓器に転移した群で有意に高い値を示した。
2. 胃癌患者の胃癌組織は正常部位の胃組織と比較して有意に高い Mg 含量と有意に低い Ca 含量を示した。各 Stage や各転移群においても、有意差は認められないものの、同様の傾向が認められた。

学位論文審査の要旨

主査 教授 斎藤和雄
副査 教授 内野純一
副査 教授 石橋輝雄

マグネシウム (Mg) とカルシウム (Ca) は生体内に比較的多量に存在し、腫瘍の発生や成長と密接な関係があることが知られている。しかし、癌患者における Mg と Ca の動態に関する研究は比較的少ない。本研究では、血液及び胃癌組織中の Mg および Ca レベルを明らかにし、胃癌の病態、進行、転移などとの関連について検討した。

対象は外科手術を施行され、術前に化学療法および放射線療法を受けていない胃癌患者85名と健康成人36名で、全血および血漿中 Mg および Ca の測定を原子吸光分光光度計を用いて行った。同様に、胃癌組織と正常組織中の Mg および Ca 濃度を同一患者で測定し、比較検討した。胃癌患者は胃癌取扱い規約に基づき肉眼的進行程度により Stage I から IV の 4 群に分類し、さらに転移の有無により、非転移群、リンパ節のみの転移群、他臓器転移群の 3 群に分類した。

その結果、胃癌患者の血漿 Mg 濃度は健康成人と比較して、Stage I と非転移群が有意に高い値を示した。また、Stage I の血漿 Mg 濃度は Stage III と比較して有意に高かった。患者の全血 Mg 濃度は健康成人と比較して、Stage I, II において有意に高く、また、Stage I, II の全血 Mg 濃度は Stage IV と比較して有意に高い値を示した。すなわち血中 Mg 濃度の増加は癌の進行と密接な関係を有することが明らかとなった。

胃癌患者の血漿 Ca 濃度は健康成人と比較して、Stage I, III, IV, 非転移群、リンパ節のみの転移群、他臓器転移群において有意に低く、癌の進行との係りが少ないことが示唆された。全血 Ca 濃度は健康成人との比較では、有意に高い値が Stage III, IV, リンパ節のみの転移群、他臓器転移群で認められた。しかし、全血 Ca 濃度とヘマトクリット値またはヘモグロビン値との間に有意な負の相関が観察され、また、ヘマトクリット値の低下がみられることから、全血 Ca 濃度の増加は全血に占める血漿の増加に依存したものと考えられる。

胃癌患者の胃癌組織の Mg 濃度は正常の胃組織より有意に高い値を示し、各 Stage や各転移群においても同様の傾向がみられた。Mg は ATP を中心にエネルギー産生のほとんどの段階に関与し、蛋白代謝、核酸代謝、膜輸送等に関連している。動物実験で Mg 欠乏は腫瘍組織の成長を阻害し、また、腫瘍組織は Mg を要求することから、胃癌組織での Mg の増加は、それら

を反映する結果と思われる。今後、細胞レベルでの Mg の変動を明らかにする必要があると考えられる。

Ca 濃度では胃癌患者の胃癌組織はその正常胃組織より有意に低い値を示し、各 Stage や各転移群においても同様の傾向がみられた。Ca は小胞体やミトコンドリアなどの細胞内 Ca 貯蔵器官に多く含まれていることから、今後癌細胞内での Ca 分布を検討し、Ca 低下との関係を明らかにする必要があることが示唆された。

以上の成績は胃癌の原因と病態を生体内微量元素との関連において追求するのに極めて有用な知見であると思われる。口頭発表の際、内野教授から血中 Mg レベル上昇の意味、細胞レベルでの検討の有無、癌の進行と Mg 代謝との関連、血漿および癌組織中 Ca 濃度低下の理由、Ca の吸収に対する胃の係わりについて、石橋教授から組織中 Mg および Ca レベルの意味について、細川教授から Mg, Ca レベルの変動は癌の原因かあるいは結果かについて、寺沢教授から動物の癌の Mg, Ca レベルについてそれぞれ質問がなされた。また、皆川教授からホメオスタージスや免疫系との関連を今後考えて行くことについてのコメントがあった。これらに対して、申請者からは概ね妥当な回答が得られた。さらに、副査の内野教授と石橋教授からは個別に論文の詳細について審査が行われた。

以上、本論文はこれまで不明であった胃癌患者の血中ならびに胃癌組織中の Mg および Ca レベルを明らかにし、医学上有益な知見を提供したものであり、審査員一同は博士（医学）の学位に値するものと判断した。