



Title	吉田肉腫に関する実験的研究(第2報)Nitrogen Mustard作用後のVitamin C量の変化について
Author(s)	柴田, 正衛
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1952, 12(1), p. 41-51
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/15626">https://hdl.handle.net/11094/15626</a>
rights	
Note	

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

## 吉田肉腫に関する実験的研究(第2報)

### Nitrogen Mustard 作用後の Vitamin C 量の変化について

九州大學醫學部放射線醫學教室(主任 入江英雄教授)

醫學士 柴 田 正 衛

(本研究の要旨は昭和26年4月第10回日本癌學會總會及び昭和26年4月第10回日本醫學放射線學會總會の席上で逐次發表した。)

#### 目 次

第1篇 腹腔内移植肉腫に Nitrogen Mustard 腹腔内注射後の Vitamin C 量の変化	
第1章 緒 言	
第2章 實驗方法	
第3章 實驗成績(第1, 2表)	
第4章 小括及び考按	
第2篇 皮下移植肉腫に Nitrogen Mustard 注射後の Vitamin C 量の変化	
第1章 緒 言	
第2章 實驗方法	
第3章 實驗成績(第3, 4表)	
第4章 小括及び考按	
第3篇 總括並考按	
文 獻	
英文抄錄	

#### 第1篇 腹腔内移植吉田肉腫に Nitrogen Mustard 注射後の Vitamin C 量の変化

##### 第1章 緒 言

化學物質の癌に対する効果の検討のために、腹腔内移植の吉田肉腫が用いられた數多の業績があり、Nitrogen Mustard, Colchicine, Urethane 等が、吉田肉腫に強く傷害性に作用すると報告されている。然し傷害による腫瘍組織及び全身各器官の Vitamin C(以後 VC と略)量の変化の状態等について詳細な記載はなされていない。

私は腹腔内移植のうち最も發育の旺盛な時期、即ち移植後第4日の白鼠に、Nitrogen Mustard(以後 NM と略)の種々の量を腹腔内に注射して、

第1報のように細胞學的の變化を觀察したが、ここでは VC 學的には、どんな變化をするだろうかと實驗を試みた。即ち、腹水及び各器官の NM 注射後の VC 量の變化を、注射後の日を追うて觀察したので、この第2報として報告する。

##### 第2章 實驗方法

實驗動物は第1報と同じであるが、飼料はぐだき米50g、青菜15gで1日1回午前中に與えた。特に VC を制限せず。

實驗方法も第1報と同じであるが、NM 注射後第1・3・5・7日と、日を追うて動物をエーテル麻酔死せしめて、(例外として自然死せることもあり)腹水及び各器官を秤量後、その VC 量を、藤田氏 Indophenol 滴定法により定量した。NM の量はすべて體重1kgにつき何mg というのである。

##### 第3章 實驗成績

實驗成績は、第1表に示す通りである。

###### 第1節 對照試験

腹腔内移植第4日の白鼠8頭を用いて、實驗したが、第1表對照に示す通りの成績を得た。これを正常動物6頭の平均に比較すると、血液中 VC 量は僅かに増加するが、肝、肺、腎、副腎、脾、睪丸、胃、腸及び心は何れも減少している。(第2表参照)

第2節 NM 1mg 腹腔内注射の場合腹水は NM 注射後僅かに増加していく。對照では VC 量は移植第4日(本實驗では NM 注射當日)2.31mg%，

第1表

NM 注射量	注存 射日	移植 後死 亡數	移 植 日	死 亡 平 均 時 間	死 亡 平 均 時 間	實 驗 動 數	Vitamin C 量 (mg%) 還元型										
							腹水	血液	肝	肺	腎	副腎	脾	腦	睪丸	胃	腸
健康動物				98	6		0.49	21.0	33.7	27.4	371.5	37.1	37.2	36.4	14.0	17.3	6.3
対照		4	—	109	8	2.31	0.75	18.1	31.2	22.3	255.0	25.8	31.1	16.8	12.4	16.0	5.91
1 mg/kg	1	5	101	98	4	4.24	0.64	20.1	11.5	21.5	310.2	44.8	40.0	16.0	17.5	22.6	12.2
	3	7	95	85	4	5.22	0.35	25.8	14.1	16.8	420.9	36.7	26.3	15.9	14.7	25.3	5.8
	5	9	74	92	3	6.45	0.40	14.4	13.0	16.7	156.4	17.9	24.3	12.4	21.4	15.6	4.7
	7	11	77	82	3	4.28	0.74	8.0	9.7	14.0	166.7	16.5	20.6	14.3	18.5	15.0	4.3
2 mg/kg	1	5	76	75	4	3.45	0.53	15.6	16.8	10.2	174.8	21.0	36.2	20.3	12.0	15.7	1.2
	3	7	103	85	4	5.10	0.80	16.8	17.0	14.2	284.7	42.1	34.5	39.1	15.2	17.2	8.7
	5	9	77	72	3	6.33	0.92	16.0	15.2	16.3	127.7	10.7	23.4	16.0	15.0	13.6	5.2
	7	11	73	65	2	3.62	0.48	8.7	8.0	10.0	162.0	15.6	25.4	13.2	16.9	13.5	3.8
4 mg/kg	1	5	113	102	4	3.32	0.80	18.4	25.1	20.6	170.5	20.3	34.1	15.3	11.3	15.8	6.7
	2	6	122	124	3	4.37	0.42	19.3	21.3	12.9	366.7	35.0	18.9	16.3	16.3	19.3	4.3
	5	9	99	75	1	1.40	0.41	10.1	2.6	15.3	187.8	32.8	20.1	12.1	9.2	6.6	8.0

表中死亡とあるうち、自然死は 4 mg/kg 注射の場合のみ、他はエーテル麻酔死せるもの。

第2表

移植日数	実動物 體重	體 重	Vitamin C 量 (mg%) 還元型														
			腹水	血液	肝	肺	腎	副腎	脾	脳	睪丸	胃	腸	心	筋肉	皮膚	
対照	6	98	0	0.49	21.0	33.7	27.4	371.5	37.1	37.2	36.4	14.0	17.3	6.3	3.7	5.8	
	4	109	2.31	0.75	18.1	31.2	22.3	255.0	25.8	31.1	16.8	12.4	16.0	5.9	4.1	5.0	
	7	5	99	8.56	0.91	12.3	15.6	6.9	300.1	16.	20.6	18.9	11.7	17.7	3.7	2.4	4.0
	10	5	84	18.58	1.25	22.8	27.4	11.1	248.3	35.0	21.5	14.3	12.6	21.9	4.9	3.3	5.0
	14	3	120	6.25	0.58	16.7	18.4	16.0	283.4	20.9	28.8	18.2	21.8	17.8	4.0	4.4	3.2
	18	3	105	3.54	0.85	16.2	18.1	11.5	300.1	23.9	22.2	16.2	12.5	12.7	5.1	9.0	6.2
	24	2	111	2.84	0.36	17.3	17.2	13.0	362.7	24.2	27.1	34.2	12.3	16.8	8.8	7.1	5.4
	31	2	100	0.96	0.45	17.7	18.8	22.4	368.1	32.6	28.1	35.4	12.8	13.6	4.7	6.0	4.8

第7日値 8.56mg%，第10日値 18.58mg% と極めて急速に増加してくるのは、腹水全量の増加に比例しているが、本実験では NM 注射後は、対照ほど VC が増加して來ない。その理由は NM が腫瘍細胞に傷害性に作用したためと理解される。血液中 VC 量は、対照の 0.75 mg% という極めて微量なので、NM 注射により大なる差異は認められない。肝、腎、睪丸、胃、腸及び心臓は、NM 注射後第5日までには著明の減少はないが、肝、腎のみは第7日に  $\frac{1}{2}$  乃至  $\frac{1}{3}$  に減少している。副腎、脳は第3～5日の間に  $\frac{1}{2}$  近くに減少しているのは興味あることである。

### 第3節 NM 2 mg 腹腔内注射の場合

腹水中の VC は対照(移植第4日)に比較して多いが、腹水肉腫の自然発育の際にも、移植日数が増すとともに VC 量は増加する事實は第2表にも示す通りである。だから NM 2 mg 注射により減少

しているとみると、本実験の NM 注射後第5日値は 6.33mg% となり、その対照は移植後第10日値 18.58mg% であるし、NM 注射後第7日値は 3.62 mg% となるが、対照値 6.25 mg% の半量以下に減少している。これは NM 1 mg の場合と大して差違は認められることになる。血液中 VC 量は微量であるので特別の差異は認められない。肝、腎、脾、脳、睪丸、胃、腸及び心臓の VC は第1～3日には著減はないが、第7日値では肝  $\frac{1}{2}$ 、肺  $\frac{1}{4}$ 、腎  $\frac{1}{2}$ 、脾  $\frac{1}{2}$ 、脳  $\frac{1}{2}$  と対照に比較して減少している。

### 第4節 NM 4 mg 腹腔内注射の場合

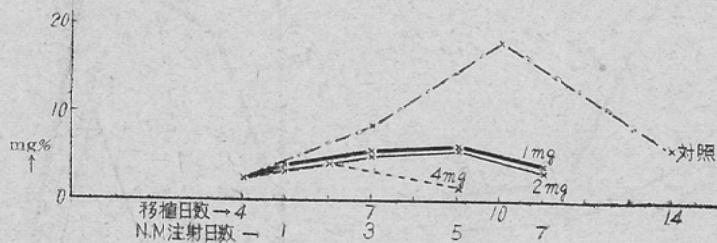
腹水の VC は NM 4 mg 注射後第1～2日では前節に比べて大差はないが、第5日値には著明に減少している。腹腔内に注射された NM は 4 mg でも、始めのうちは腫瘍細胞の VC 學的の傷害を與えることが少く、白鼠は VC 學的の變化を受ける

前に NM 中毒のために死亡するものと思われる。この第5日までも生きのびたのは、極めて稀なので断定的のこととは云えないが、この時には肝 $\frac{1}{2}$ 、

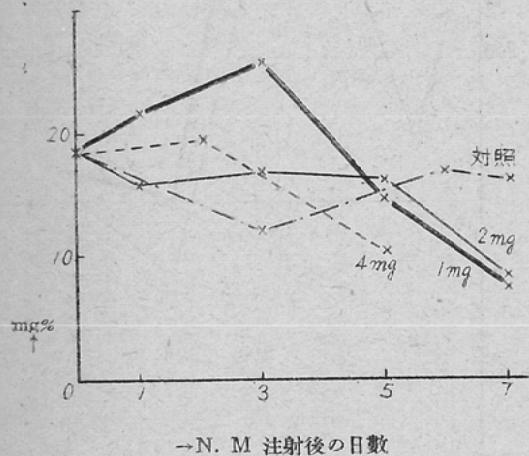
肺 $\frac{1}{10}$ と著明に VC は減少し、血液中 VC も 0.42mg % と減り、対照の $\frac{1}{3}$ 減を示している。

#### 第4章 小括並に考按

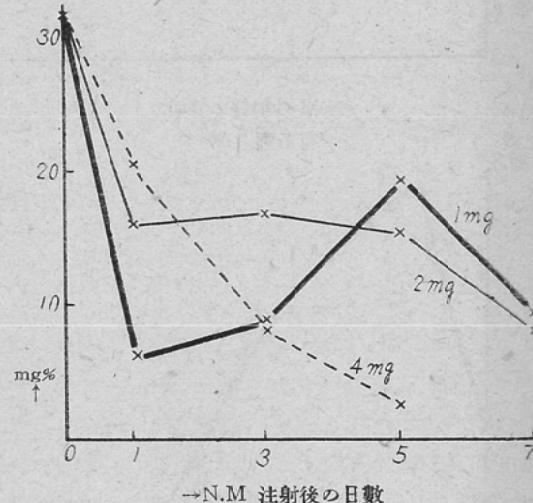
第1圖 腹水の VC 量の變化



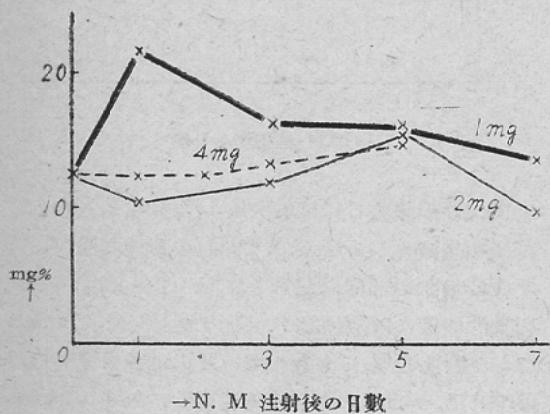
第2圖 肝



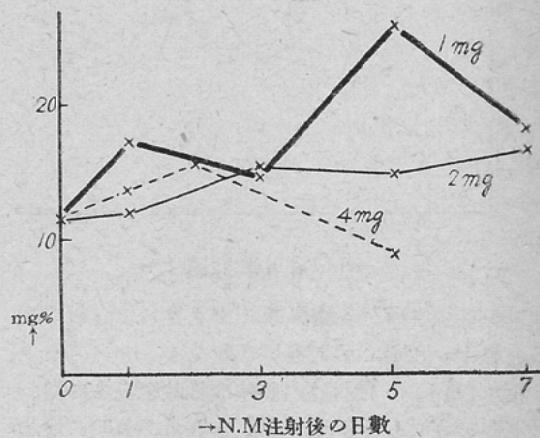
第3圖 肺



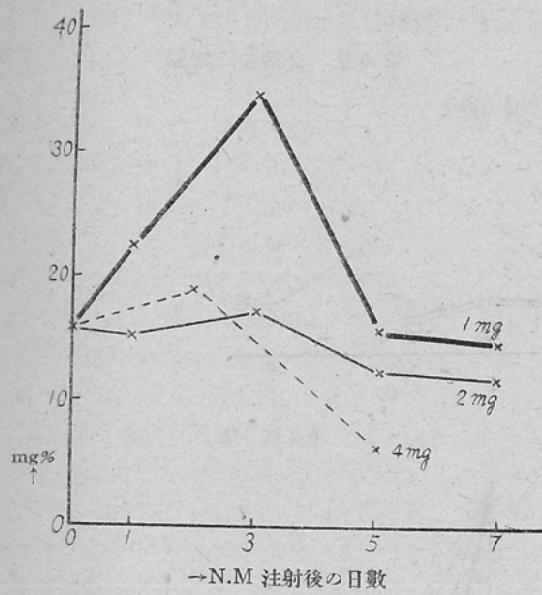
第4圖 腎



第5圖 胃

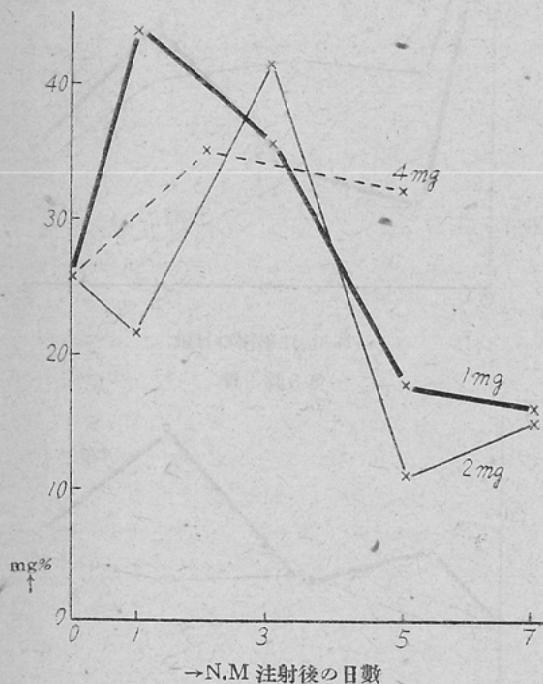


第6圖 腸



→N.M. 注射後の日數

第7圖 脾

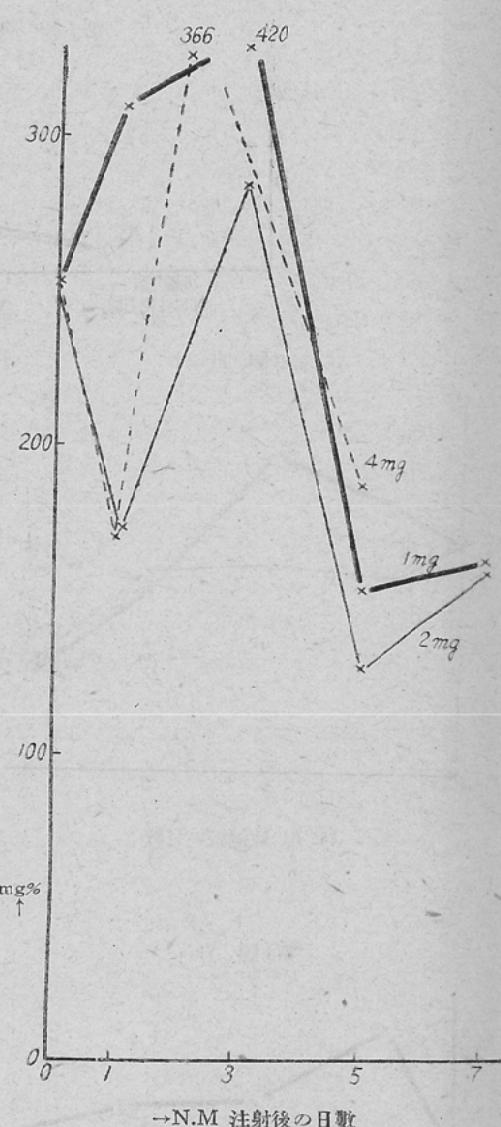


→N.M. 注射後の日數

以上の小實驗を各臟器毎にグラフにまとめてみると第1～8圖に示す通りである。

腹水(第1圖)は腹腔内移植後日數を経るに従い腹水量を増すとともに、VC含有量も著明に増加

第8圖 副腎



→N.M. 注射後の日數

して、移植第10日には最大値 18.58mg%となり、爾後順次減少していくが、NMの腹腔内注射によりVC增加の傾向は減らされて、1～2 mgのNMの量的の差には関係なく、その最大値 6.45 mg%でも、対照の $\frac{1}{3}$ にもなつているのは注目すべき現象である。4 mgのNMでも生體が、NMの毒性に

堪えれば、腹水中 VC も 1.40mg%と最小値に達するが、多くの動物はこの前に死亡する。

血液中 VC は元來がごく微量なので、対照 0.75 mg% に比較すると減少しているが、この傾向は、はつきり分られない。

肝(第2圖)は NM 注射後 1~3 日には対照に比べて反つて増加しているが、5 日以後には減少する傾向があるが、対照には大差がない。

肺(第3圖)は NM 注射後 1 日にして対照値の  $\frac{1}{2}$  以下に減少するが、4 mgになると第 5 日には、 $\frac{1}{8}$  以下にもなる。NM 1~2 mg は第 1 日に著減してから、多少の動搖を示しつつ第 7 日になると、術前値の  $\frac{1}{3}$  以下になる。この NM が肺の VC を著減せしめること、即ち肺を傷害性に侵蝕するということは、NM 使用上にも一考すべき點と考えられるが、臨床上にはあまり問題とされないのはどうしたことだろうか。

腎(第4圖)は始終あまり影響を受けない。

胃(第5圖)は特に著減をみない。

腸(第6圖)は 4 mg のとき、第 5 日以後には下降するか、それ以下の少量ではあまり變化を與えない。

脾(第7圖)は第 5 日値に約  $\frac{1}{2}$  に減少するのは、組織學的にみられた細胞の荒廢と一致するので、興味ある事實である。

副腎(第8圖)は第 1 日値は一時的に減少するが第 2~3 日値では反つて増加して術前値の 2 倍近くの値を示しながらも、第 5 日値では再び減少して術前値よりも低くなるのは、副腎が他の器官に比べて特に多量の VC を含有する点に、注目すべき點である。

NM の腹腔内注射は、腹水肉腫にあつては、局所性の影響を與えるが、全身の各器官に對しては静脈内注射と同じような傷害作用を示すものと思う。腹腔内に注入された NM も 4 mg/kg の如き多量ならば致命的に働くが、1 mg/kg の如き少量では、注射後第 5~7 日には腹水肉腫の自律的發育を止めると共に、各組織にも血液を介して働き、細胞の一部は破壊されるが、その程度は動物の生命に關する程重大でないと思える。

これを要するに、臨床的に靜脈内注射時の所用量 0.1mg/kg に比較して、この 10倍量を腹腔内に注射しても腹腔へは重大な局所性の傷害を與えることなしに血液を經て各器官に作用することが、VC 學的にわかつたわけである。

## 第2篇 皮下移植肉腫に NM 注射

### 後の VC 量の變化

#### 第1章 緒 言

吉田肉腫は腹腔内に移植せられて發育する腹水癌ではあるが、皮下に移植した場合にもよく發育する。この發育の模様についての諸氏の業績はあるが、NM を皮下肉腫内に直接注射して、その發育抑制の状態をみた報告は未だ聞かない。吉田、武田、森、飛岡等は化學療法の意味に於て吉田肉腫を移植した白鼠に諸種の化學物質を用いて、その治療效果を觀察し、その中でも NM コルヒチンウレタン及び過酸化水素等が吉田肉腫細胞に強く傷害性に作用する事を報告した。然しこれらの報告は總て腹腔内移植腫瘍に就ての實驗である。

私は皮下移植の吉田肉腫に、NM を直接注射して腫瘍自身への傷害程度、動物の生存日數及び VC 量の變化等を追求したので、ここに報告をする。

#### 第2章 實驗方法

實驗動物は第1報と同じものだが、皮下移植後 13~16 日目の白鼠で、體重 70~133g のものを用いた。

實驗方法は、NM [武田試製 Meth. Ibis-( $\beta$ -Chloro-ethylamine) hydrochloride] を滅菌蒸溜水 1 cc に、NM 1 mg の割に溶解した。使用注射針は  $\frac{1}{4}$  注射針で、皮下肉腫の四周より、肉腫の中央及び周邊に均等に分布されるように注意して注入した。これららの注射量は絶對量である。

VC 定量法は第1篇と同じ藤田氏 Indophenol 滴定法である。即ち NM 注射後の第 1~3 日の白鼠を原則としてエーテル麻酔死せしめたが、NM の少量の場合でも、注射第 3 日には瀕死の状態のこともあります。また多量のときには注射第 1 日でも自然死することもあるのでこれらを綜合して、第 4 表とした。

#### 第3章 實驗成績

實驗成績は第 4 表に示す通りである。

第3表 吉田皮下肉腫の各發育期に於ける Vitamin C

移植で 植験の よ日日 りま數	動 物	體 重	肉重 量のさ	還元型ビタミンC量(mg%)															
				肉腫		血液	肝	肺	腎	腎副	脾	脳	生殖器 睾丸	胃	腸	心	筋肉	皮膚	
				上層	下層														
対照	6	98	/ / /	0.49	21.0	33.7	27.4	371.5	37.1	37.2	36.4	8.2	14.0	17.3	6.3	4.2	5.8		
14	4	95	15.8 33.6	46.1	0.82	14.0	17.7	12.5	181.5	26.5	32.7	24.0	6.4	12.0	17.5	3.4	2.9	4.9	
18	7	94	29.3 32.6	40.3	0.95	4.6	13.0	11.6	220.5	18.2	26.5	23.2	5.9	8.1	7.8	2.4	0.5	4.1	
22	5	109	28.2 34.2	46.4	1.18	11.4	9.6	6.7	170.2	13.9	20.3	20.5	7.6	6.5	6.8	2.9	4.0	4.7	
26	5	108	20.2 28.8	44.4	0.94	12.8	18.2	13.7	190.8	14.8	21.2	30.8	20.0	7.9	9.9	4.5	5.5	6.6	
32	4	131	25.1 25.9	59.7	1.05	12.9	13.6	10.9	214.3	18.5	30.2	24.3	8.2	12.1	15.0	6.1	5.7	5.2	
39	3	139	12.3 18.6	43.1	0.86	13.9	16.0	10.6	27.0	30.1	36.3	26.7	6.4	12.0	13.7	4.5	4.5	5.0	
49	2	144	8.2	1.6	11.8	0.58	14.2	14.5	11.4	250.2	25.8	27.5	29.4	4.5	12.0	15.9	4.8	3.6	4.4

第4表 吉田皮下肉腫の直接 Nitrogen Mustard 注射後の Vitamin C

N.M 注射量	注生 射存 後日 の數	體 重	肉重 量のさ	還元型ビタミンC量(mg%)							備 考	
				肉腫		肝	肺	腎	脾	睾丸	筋肉	
				上層	下層							
対照	無處置	98	/ /	/		21.0	33.7	27.4	48.5	36.4	4.2	移植14日目のものに無處置を対照とした
対照	108	15.8	33.6	49.1	14.0	17.7	12.5	26.5	24.0	1.9	N.M注射時はすべて皮下移植14日目のものに施行した	
0.5mg	1日	110	14.2	32.1	47.3	16.2	15.2	12.9	26.3	25.6	2.2	
	3	92	6.0	19.1	40.4	17.6	11.9	12.6	26.1	24.0	2.1	
1.0mg	1	93	8.3	28.5	40.3	12.3	15.6	12.8	22.4	25.2	1.0	
	3	70	1.1	3.6	10.6	6.6	10.1	8.2	16.7	10.6	0.9	
2.0mg	1	120	17.5	20.5	36.6	13.6	12.7	9.2	19.0	21.9	3.4	
	3	71	3.1	3.5	8.5	12.8	3.1	7.9	14.8	16.1	2.7	
3.0mg	1	133	18.6	25.5	50.2	9.4	19.5	16.4	12.5	18.4	2.9	
	3	91	9.6	2.9	3.0	3.5	8.9	6.4	12.1	17.8	2.0	
4.0mg	1	88	11.2	29.3	30.8	11.7	21.0	12.1	16.4	31.0	2.7	N.M注射1日以内に死亡す

### 第1節 対照試験

本実験の対照試験は第1篇に述べたように九大衛生學教室にて飼料も一定にして飼養した白鼠に、吉田肉腫を皮下に移植し、それを自然の経過により観察し、移植後第14, 18, 26, 39日及び49日に動物を、エーテル麻酔死せしめて、VC量を定量したものが、第3表に示す通りである。

### 第2節 NM 0.5mg注射の場合

NM注射後第1日の白鼠では肉腫自身の重さも14.2g(対照15.8g)で、VC量は第4表に示す通りで、肉腫の上、下層とも対照との差別がない。第3日になると、肉腫の重さは6.0gと減少し、その上層のVCは対照の60%と減少したが、他の臓器では著明の差異は認められない。

### 第3節 NM 1.0mg注射の場合

注射後第1日の肉腫の重さ8.3g即ち対照の1/2減

となり、この上、下層のVCには著明な差は認められない。第3日には、肉腫も顯著な縮少を示し1.0gとなる。VCについてみても、上層3mg%，下層10mg%となり、対照の1/10～2/10となつてゐる。これはNMが3日間も同一組織中にあると、如何に腫瘍細胞を破壊するかを示す興味ある事實である。内臓についてみると、第3日に肝50%減、肺40%減、腎30%減、脾40%減、筋肉50%減と夫々著減しているが、最も顯著なのは睾丸で60%減の10mg%(対照24mg%)となつてゐることである。これは靜脈内注射の場合に、睾丸萎縮著明で精母細胞などが消失するのだが、皮下肉腫に直接注射した場合にも、感受性の強い睾丸には相當程度の傷害作用を示すものと考える。

注射部位の局所には、ごく僅かの出血斑を思わせる所見はあるが、周囲の健常組織の壞死などは

認められない。

#### 第4節 NM 2.0mg注射の場合

注射第1日に肉腫の重さには著減をみないが、VC量よりみれば、肉腫の上層40%減、下層30%減となり、肝、肺、腎、脾及び睪丸等も多少の減少を示す。第3日には肉腫は3.1gと著減し、VC量も上層90%減、下層80%減となり、最小値に近い3mg%となつてくる。肝40%減、肺80%減、腎40%減、脾50%減、睪丸40%減と夫々減少しているが、NM 1.0mgと比較して大差はない。

#### 第5節 NM 3.0mg注射の場合

注射第1日には2.0mgと比較して著變はないが第3日になると、肉腫の重さ9.0gでVC量最上層3mg%(対照の $1/10$ )、下層3mg%(対照の $1/20$ )と著減し、肝70%減、肺50%減、腎50%減、脾50%減、睪丸40%減となり、注射された肉腫にはVC減少的に強く作用しているが、血液を介しての各器官への影響は、2.0mgの場合と比較しても大差はないものと思える。

#### 第6節 NM 4.0mg注射の場合

かかる大量の注射時には、注射後1日間位の生存が漸く保たれるので、第3日まで生を完うするものは殆どないので、第1日の成績のみを示すが、これはすべて自然死である。肉腫の重さも対照に比して殆ど變りなく、VC量についても差異は認められない。各器官のうち肝、脾には僅かの減少がみられるが、他には著變がない。これは4.0mgの大量になると、局所注射とはいえ、體重100gの白鼠には過量とみえ、毒性が強すぎるためか、各組織が、勿論肉腫自身の細胞にも反応をおこさせる前に、NMは全身の血液を循環して中毒死を起すものと思われる。

### 第4章 小括並に考按

本篇に於ける成績は第4表に示す通りであるがこれを各臓器毎に分類してグラフを作成したのが第9~16圖である。第9、10圖で判るように、NM 1~2 mgの局所注射は皮下肉腫のVC量を著明に減少せしめることである。之はNMが腫瘍の發育を傷害した結果とみてよいと思う。併し腫瘍にのみ傷害を與え、内臓には傷害を與えないかと

問題であるが、これは第11~16圖に示す通り重大ではないが、或程度の傷害は避けえないものと思う。

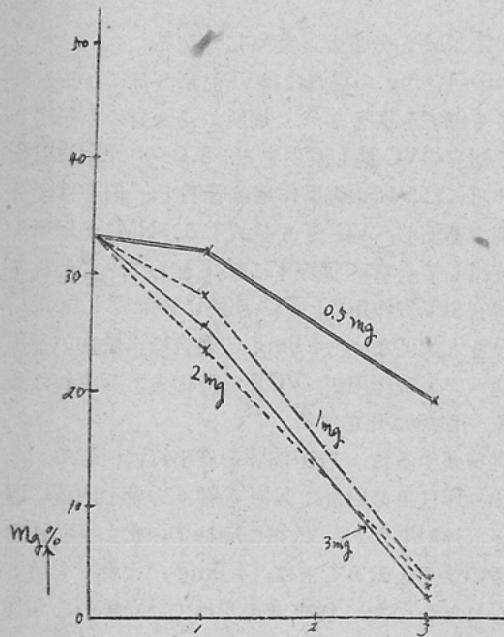
次にNMの分量より考察してみる。

0.5~1.0mgの場合には注射第3日になると肉腫にも傷害を與えるが、局所から全身にも循環して各器官のVC量も減少する。2.0~3.0mg注射後第3日には局所の傷害作用は著明で、肉腫は顯著に縮少萎縮し、VC量も激減する。NMが局所から流出して全身へ循環する結果としてあらわれる各器官の傷害作用は、VC學的にみれば1.0mgの場合と大差はない。4.0mgの場合には動物の各種細胞への傷害作用が、VC量の變化として現われる前に、動物は死亡する。

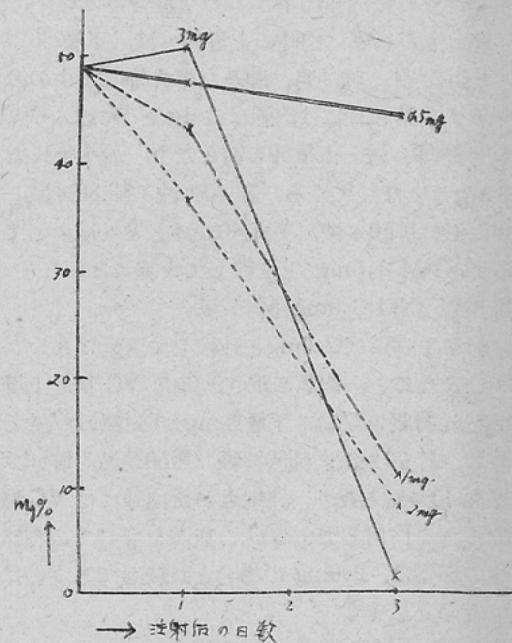
之を要するに、吉田肉腫を皮下に移植して、その13~16日目の白鼠にNMの種々の量を肉腫の四周より注射したが、始めに恐れていたような注射局所の壞死と云うことは、4.0mgの大量でも殆どみられなかつた。從來考えられていた第一の副作用のうち、血管外に漏れた時には局所の壞死を起こすという局所性傷害は、私の實驗では問題となりえないものと考える。副作用の第二である全身傷害のうち造血器に與える影響は脾(骨髓は計測せず)についてみると、VC學的には相當の影響を與えるが、これが生理上如何に重大な意義があるかは、この實驗では判定できない。併し皮下注射も腹腔内注射の場合と比較して、脾の傷害程度には差異は認められないから、そう心配する程でない。又この場合NMの量からみれば、臨床的に用いる量の約10倍量も用いているから、實際上にはあまり問題にならないのではないかと考える。

然らば局所注射の効果はどうかという事を、腫瘍の縮少及びVC量の減少という二點から考えてみる。私の實驗では100gの白鼠にNM1.0~2.0mgならば各器官に重大な傷害を與えず腫瘍自身はあきらかに萎縮縮少しVCも著明に減少するのみた。然し、局所注射でも大量4.0mg以上になると、これが全身に循環した爲の中毒死の故か、各器官の細胞がVC學的の變化を現す前に、動物は死亡する。

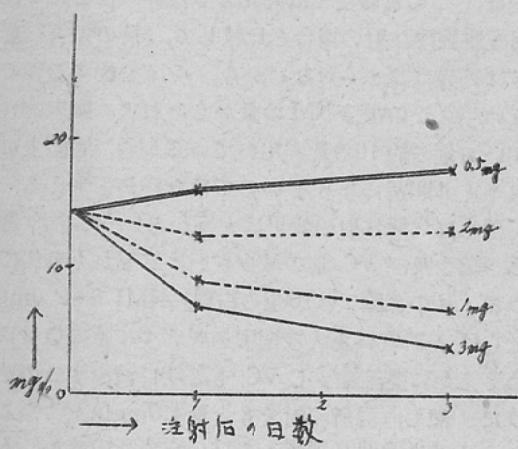
第9圖 皮下肉腫上層



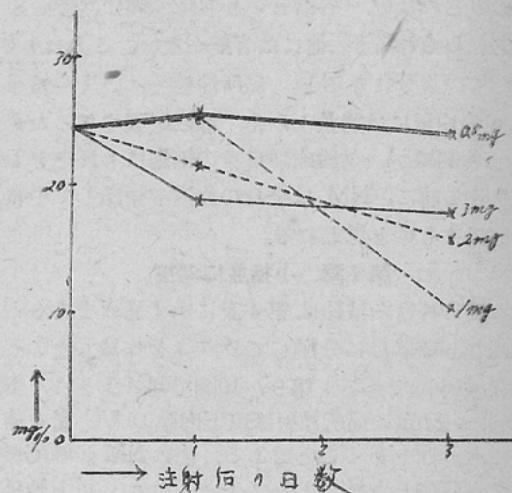
第10圖 皮下肉腫下層



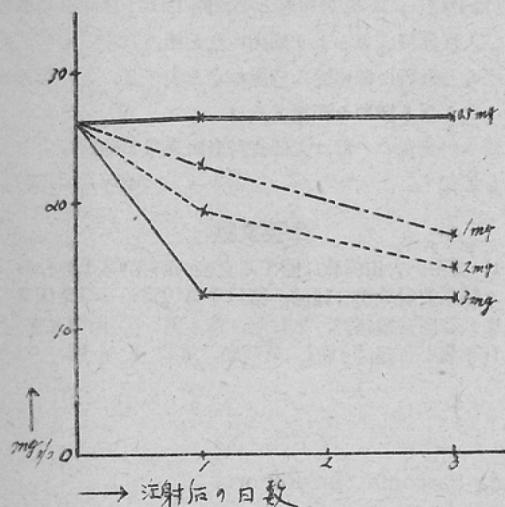
第11圖 肝



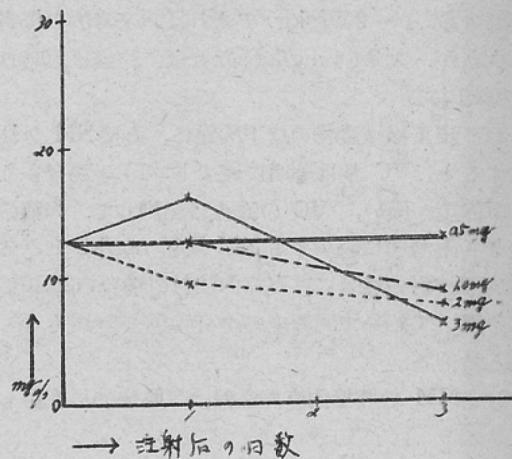
第12圖 穗 丸



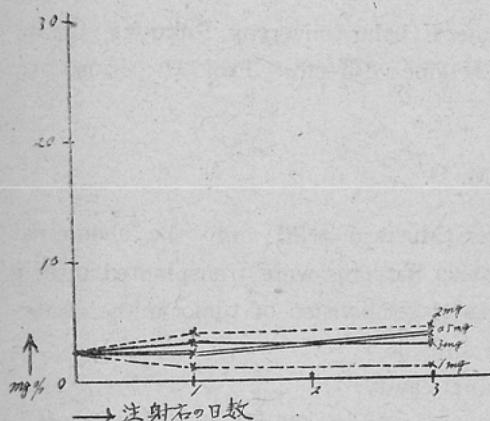
第13圖 脾



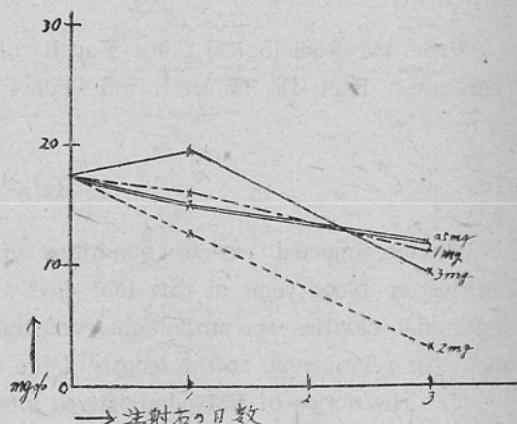
第14圖 腎



第15圖 筋肉



第16圖 肺



そこで臨床的に使用できるかという事が問題になるが、次の諸點からみて使用可能と考えたい。第一に、適量のNMが局所に適當に注射された時には、注射局所の壊死はおこらなくて、腫瘍の各部分に分散されて、腫瘍細胞に對して傷害的に作用する。第二には、局所から吸收後、全身に循環してどうなるかというに、適量1.0~2.0mgならば問題とするに足らない。第三に、注射の効果はどうかというに、適量ならば注射後第3日には肉腫は著明に萎縮して、VC量も亦著減しているので、相當の効果があるものと考える。

それであるからNMの腫瘍への直接注射は恰もラヂウム針插入の如くに、腫瘍細胞の発育を阻止させる効果は大きくて、今迄恐れられていた副作用は僅少であるから、臨床的にも使用可能と考える。

### 第3篇 総括並に考按

吉田肉腫を腹腔内及び皮下に移植して、その白鼠にNMを局所的に作用させる目的で夫々腹腔内及び皮下肉腫間に直接注射して、次の結論を得た。

- 1) 腹腔内移植動物に、NMを注射すると、腹

水の VC 含有量は著明に減少する。NM の量が比較的少量(1~2 mg/kg)であれば、全身的の傷害は少いが、大量(4 mg/kg)なれば、白鼠は短時日に斃死する。

2) 皮下移植動物の皮下肉腫に、直接 NM を注射すると、VC 量は著明に減少し、1)の場合よりその程度が強い。VC の減少に比例して、肉腫の大きさも著明に縮少する NM 量を mg/kg でみると皮下注射の場合には腹腔内注射の場合の約 10 倍量を用いて始めて同程度の全身性傷害を與えるものと考える。

3) NM の腫瘍内直接注射は、臨床的に應用し

うるものと認める。

(稿を終るに臨み 御指導と御校閲された恩師小島教授及び入江教授に衷心より感謝の意を捧げるとともに、病理學今井教授の御鞭撻に感謝の意を表する。また弟義衛の心からなる援助を深謝する。)

尙本研究費の一部は文部省科學研究費の補助によることを追記する。

(昭26.7.11記)

### 主要文獻

- 1) 柴田：吉田肉腫に關する實驗的研究(第1報)，日本醫學放射線學會雑誌，第11卷第10號。—2) 柴田義衛：福岡醫學雜誌，第43卷，第1號。—3) 柴田兄弟：日本癌學會雑誌『癌』，第42卷，第2，3，4號。

## Experimental Studies on Yoshida Sarcoma (Ist Report) The Action of Nitrogen Mustard particulay to the intra abdominal transplantation.

From the Radiological Clinic, Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka, Japan.  
(Director: Prof. Dr. H. Irie), and Department of Hygine (Director: Prof. H. Mizusima),

By  
Shibata Masae, M. D.

Having injected various quantities of Nitrogen Mustard (NM) into the abdominal cavities or blood veins of rats four days after Yoshida Sarcome were transplanted in their abdominal cavities, the author observed the changes of cell-division of tumor in the ascites and their relationship to the length of life of these animals.

1) The action of NM administered into abdominal cavity.

a) The action is continuous, lasting for two or three days. This is an interesting fact when compared with the action of X-ray which is temporaly, usually 1~3 hours.

b) When an appropriate quantity of NM, 1.0mg/kg, is applied the hindering action of it to the cell-division is stronger, the restoring of it much delayed and the length of life extended by 4 days than the contrast group.

2) The action of NM injected intravenously.

a) The actions is weaker than administered intraabdominally, showing a tendency of recovery of cell-division after 12~24 hours.

b) With 1.0mg/kg of NM given intravenously the average length of life of the animals could be extended six days longer than the contrast groups, and two days longer than the group administered intraabdominally.

(Author's abstract)

## Experimental Studies on Yoshida Sarcoma, (IIInd Report)

The Change of the Vitamin C  
Content due to Nitrogen Mustard.

From the Radiological Clinic, (Dirctor: Prof. Dr. H. Irie) and Department of Hygien  
(Director: Prof. H. Mizushima), Faculty of Medicine, Kyushn Univresity, Fukuoka, Japan.

By

Shibata Masae, M. D.

After transplanting Yoshida Sarcoma into animals intraperitoneally and subcutaneously the writer injected Nitrogen mustard (NM) intraabdominally or directly into subcutaneous tumors as to make NM act locally, and VC contents in the ascites and the tumors were measured.

- 1) When NM was injected into rats intraperitoneally vc-content of the ascites was reduced considerably. Though the general injury of animals was of low grade when the quantity of NM administered was relatively small ( $1 \sim 2$  mg/kg), with great doses of it the animals died soon in a short time.
- 2) When NM was injected directly into the subcutaneoulsu sarcomas, the vc-content was reduced remarkably, much more than in the first case. In order to produce for general injuries of similar grade in rats, NM must be injected directly into the subcutaneous sarcoma about ten times as much as it was injected intraperitoneally. Parallel with the decrease of vc-content, the size of sarcoma was reduced remarkably.
- 3) Diret intratumoral administration of NM can be applied to clinical therapy of sarcoma. (Author's abstract)