



Title	細胞分裂に対する各種薬剤と放射線との併用効果に関する実験的研究(第22報) : プレドニゾロンに関する実験
Author(s)	松田, 恒知
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1961, 20(12), p. 2667-2677
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/16054
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

細胞分裂に対する各種薬剤と放射線との併用効果に関する実験的研究（第22報） プレドニゾロンに関する実験

北海道大学医学部放射線医学教室（主任 著林勝教授）

松 田 恒 知

（昭和36年1月6日受付）

緒 言

近来悪性腫瘍に対して放射線と抗腫瘍性物質との併用が臨床的及び実験的に試みられて有効である場合もあると言われている¹⁾²⁾³⁾。

わが教室に於いては放射線作用の生物学的機序解明のため、種々なる薬剤と放射線の併用効果についての研究が実験的に行われて来た⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾。

近時副腎皮質ホルモンの悪性腫瘍に対する影響に関する研究が報告されて居り¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾、臨床的にもコーチゾン、ハイドロコーチゾン投与を試みて有効である場合がある¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾。

著者はわが教室の研究の1端として、合成副腎皮質ホルモンの1つであるプレドニゾロンを用い、悪性腫瘍に対する影響とX線との併用によって起る効果について実験検討した。コーチゾンはSasakiによつてMTK肉腫Ⅱに対する効果が確かめられている¹⁰⁾。それによると肉腫細胞の休止期細胞及び分裂頻度の細胞質の破壊が起ると述べている。

著者は先づMTK肉腫Ⅲに対する作用を検討し、次いでこれとX線の作用を比較検討した。その上でX線とプレドニゾロンの併用効果を追及した。

実験方法

ウイスター系白鼠（体重80～90g）にMTK肉腫Ⅲを移植し、移植後3～4日目のものを実験に供した。

腹水を処置後経時に採取し、アセトグリア染色おしづし法及びギムザ染色塗沫法に依つて作製

した標本について、有糸核分裂頻度、分裂各期の細胞の時間的消長及び分裂細胞の染色体の形態的変化を指標として観察した。有糸核分裂頻度は肉腫細胞2000個に含まれる分裂細胞を数え、処置前の分裂頻度を100とし、処置後の値をその増減率で表示した。この場合各実験群とも4～5例の実験結果の平均値として示した。

X線照射条件は140kVp, 3mA, 沖過板0.3mmCu + 0.5mmAl, 半価層0.48mmCu, 線強度16.5/min焦点物動中心間距離23cm, 200r全身一時照射である。

プレドニゾロンはPrednisolon acetate（塩野義製薬プレドニン水性懸濁注射液）（以下Pr.と略す）を用い腫瘍動物の腹腔内に注射した。

併用実験についてはX線照射後0, 1, 3, 6時間にPr.を投与、又その逆にPr.投与後0, 1, 3, 5時間にX線照射を行つた。

実験成績

実験I X線の影響

MTK肉腫Ⅲに対するX線の作用についての業績は既に多数の報告があるが、著者はこれを追試し以下の実験の対照とした。

有糸核分裂頻度は照射後急激に減少し、1～3時間後最低となり、その後6時間頃より増加し始め12時間後には略処置前値に戻つた。

分裂各期についてみても、また染色体異常の出現率についてみても、田尻⁶⁾、木戸⁷⁾等の結果と略一致したものである。

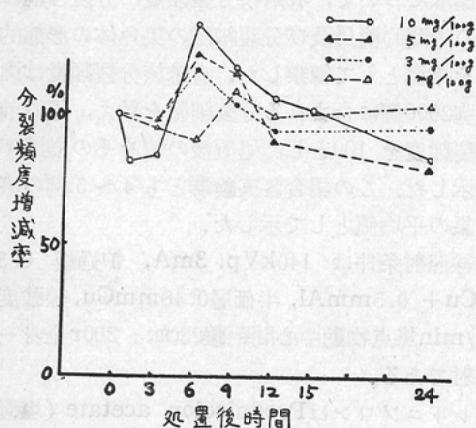
実験II Pr.の影響

副腎皮質ホルモンの腫瘍細胞に対する影響についての報告は Sasaki¹⁰⁾ のコーチゾンのMTK肉腫Ⅱに対する細胞学的影響についての報告がある。Sasakiは Cortisone acetate (Merk) を MTK肉腫Ⅱに投与 (500mg/kg) してコーチゾンの肉腫発育に及ぼす抑制効果は著明でなく、休止細胞及び分裂細胞の細胞質に障害を与えると述べている。

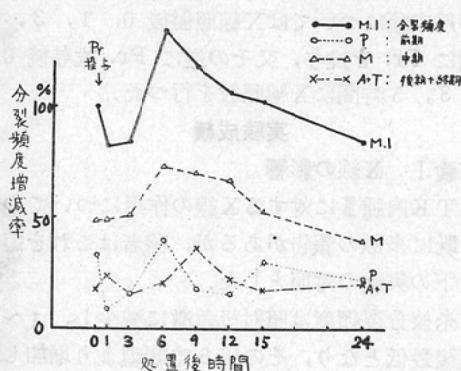
(a) Pr. 1 mg/ 100 g 投与

有糸核分裂頻度は第1図の如くである。投与3

第1図 有糸核分裂頻度の変化 (Pr. 1 ~ 10mg/100 g 投与)



第2図 有糸核分裂頻度の変化 (10mg/ 100 g 投与)



~ 6時間後に処置前の5~10%減少し、その後次第に増加し9時間後に+10%となり、24時間後に略々処置前値に戻った。

この投与量では腫瘍細胞に対する影響は少く、

染色体に対しても細胞質に対しても殆んど影響が見られなかつた。

(b) Pr. 3 mg/ 100 g 投与

この場合有糸核分裂頻度は第4図の如くで投与3時間後にやゝ減少するが、その後次第に増加し、6時間後に+11.7%となり24時間後に略処置前値に戻つた。

分裂細胞の染色体の形態的変化は投与後3~6時間に、中期染色体において軽度の粘着、融着等が見られた。

(c) Pr. 5 mg/ 100 g 投与

この場合、核分裂頻度は第1図の如くで投与3時間後でやゝ減少するも、その後次第に増加し、6時間後に+24%となり、24時間後に略処置前値に戻つた。分裂細胞の染色体の形態的変化は、投与後6時間に、中期染色体においては軽度の粘着、凝集等が見られた。細胞質に対しては投与後6時間に軽度の膨潤が見られた。

(d) Pr. 10mg/ 100 g 投与

有糸核分裂頻度は第1, 2図の如くである。即ち投与1~3時間後にやゝ減少し、以後次第に増加し6時間後に+34.7%となり、24時間後に略処置前値に戻つた。

分裂各期について見るに、前期は投与後1~3時間で有糸核分裂頻度の減少の推移と略々平行した経過をとつた。しかし中期は投与後1~3時間においても減少を示さず3時間後には分裂頻度に對応して増加し、その後も略平行した推移をとつた。後期及び終期は分裂頻度の最高値より稍遅れて9時間後に最高値に達した。

次に分裂細胞の染色体の形態的変化について見ると、中期染色体の粘着、融着、凝集等の生理的変化に基くところの変化を示すものが多く、投与後9~24時間において多く見られた。細胞質に対しては投与後3時間で軽度の膨潤及び軽度の破壊が見られた。(附図)

尙興味あることは Pr.投与をするといづれの例においても6時間以後の腹水が極めて粘稠になることである。

以上の如く Pr. には MTK肉腫Ⅲに對しては

写真1 処置前

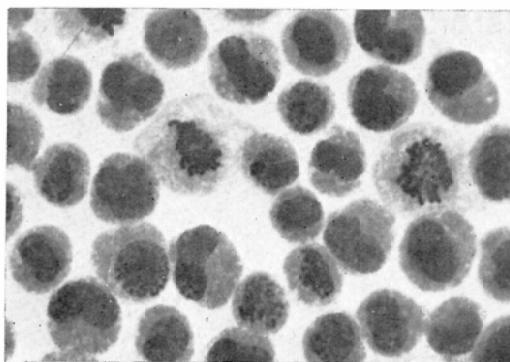


写真2 Pr. 投与の影響

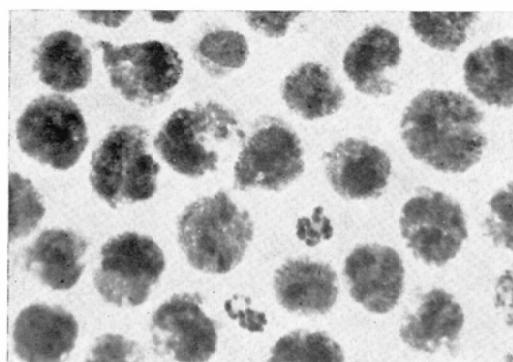
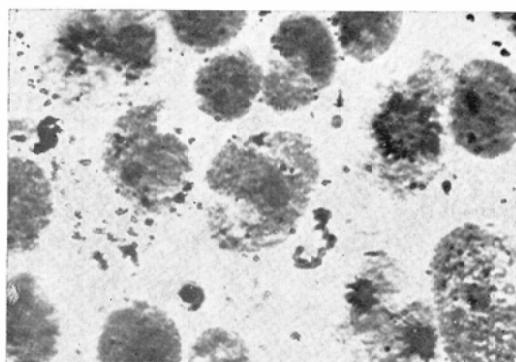


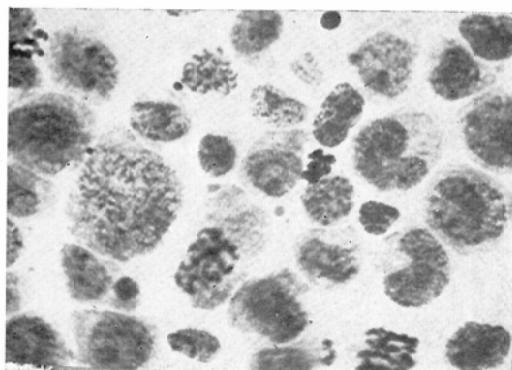
写真3 Pr. 投与の影響



投与後3～6時間経て影響を及ぼし分裂細胞を増加させ、分裂増加の程度は1～10mg/100gの範囲では投与量に略対応する傾向を認めた。又前期及び中期の分裂細胞は分裂頻度の増加に対応した増加を示した。

染色体異常の出現率については、第1表に示す如く投与3時間以後異常は急激に増加を示し、投

第4 X線照射後 Pr. 投与による変化

第1表 染色体の形態学的異常出現率
(Pr. 10mg/100g 投与)

	処置前	3	6	9	12	24
正常型出現率 (%)	86.6	50.0	55.3	46.1	44.1	13.8
異常型出現率 (%)	13.4	50.0	44.7	53.9	55.9	86.2

与後24時間で86.2%と分裂細胞の大部分は染色体異常を示している。

以上の結果をX線照射の場合と比較すると次の如くである。

(1) 有糸核分裂頻度の時間的消長

X線では照射後1～3時間で著しい減少を示し、9～12時間には回復する。Pr.投与では投与後3時間で軽度の分裂頻度の減少を示すが、6～9時間後には処置前値を越えて著明な分裂頻度の増加が見られ、12～15時間で略処置前値に復する。

(2) 分裂各期の消長

X線では前、中、後期の順に減少するに反し、Pr.投与では前期は1～3時間後に分裂頻度と対応して減少し、中期は投与後分裂頻度の低下にもかゝわらず同一の値を示し、3時間後より以後は分裂頻度に対応して増加を示している。後、終期は分裂頻度の最高値より稍々遅れて9時間後に最高値に達した。

(3) 異常型の出現経過

X線では、粘着、凝集等の変化を來したもののが、照射1～3時間後に軽度に増加しているが、Pr.投与では投与後3～12時間に細胞質の著しい

膨潤乃至細胞質が粗となり、クロマチンは不明瞭となり、中には細胞質の破壊が見られ、染色体の変化についても粘着、融着、凝集等の増加が見られた。

(4) 腹水の性状

X線では腹水の性状は経時に稀薄になる傾向が見られるに反し、Pr.投与では次第に粘稠性を帯び、6時間以後の腹水は極めて粘稠になることが認められた。

以上の如くX線とPr.は分裂頻度の時間的消長、分裂各期の経過、異常型の出現についても明らかに異り、またX線照射によつては全く現われないところの腹水の粘稠を来すという変化が見られている。これらの事からX線とPr.の腫瘍細胞に対する作用効果は非常に異つたものと考えられる。

実験III、X線との併用実験

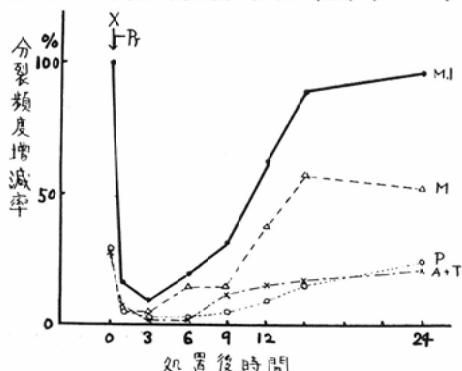
細胞分裂に対するX線の効果がPr.投与によつて影響されるかどうか検討するため、先づX線を照射しその後にPr.を投与した場合と、逆に先づPr.を投与して後、X線を照射した場合について実験を行つた。

即ち、X線照射は200r全身一時照射、Pr.の投与量は10mg/100gと一定とし、照射と投与との時間的関係に重点をおいて実験した。

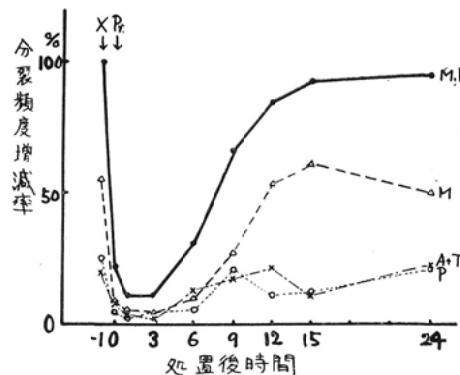
1) X線照射後Pr.投与(X+Pr.)

X線照射後、直後、1時間後、3時間後、及び6時間後にPr.投与を行い、その変化を検討した。

第3図 有糸核分裂頻度の変化(X(0)+Pr.)



第4図 有糸核分裂頻度の変化(X(60)+Pr.)



a) X線照射直後 Pr.投与(X(0)+Pr.)

X線照射直後Pr.投与の場合は第3図に示す如く有糸核分裂頻度は3時間後最低値-90%となり、その後は次第に増加するも投与後12時間でも-50%と低値を持続し、24時間後では前値に戻つた。

即ち照射による分裂抑制からの回復は遅く処置後12時間で尚-50%しか回復していない。

分裂各期についてみると、前期は1時間後最低値をとり24時間後前値に戻つた。中期は1時間後に最低値を示し、12~15時間後に回復し始め、24時間後前値に戻つた。後、経期には著明な変化をみなかつた。

染色体の形態的変化として、粘着、融着、凝集等の中期染色体の異常が15~24時間間に観察された。

以上の如くX線照射直後Pr.投与に於いてはX線単独照射に比して、X線照射による効果を稍々増強している。

b) X線照射1時間後Pr.投与(X(60)+Pr.)

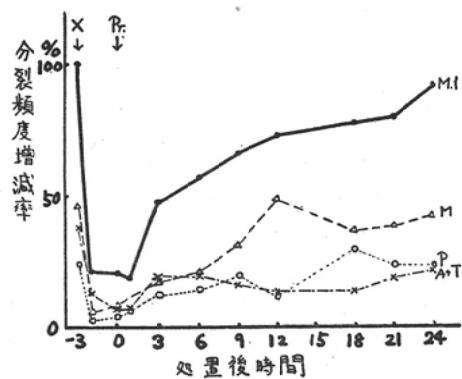
第4図の如く有糸核分裂頻度は-90%と1~3時間後最低値をとり12時間で略前値に復した。

分裂各期の消長については前、中期とも有糸核分裂頻度と同様な経過をとり、後、終期には特に著しい変化はなかつた。

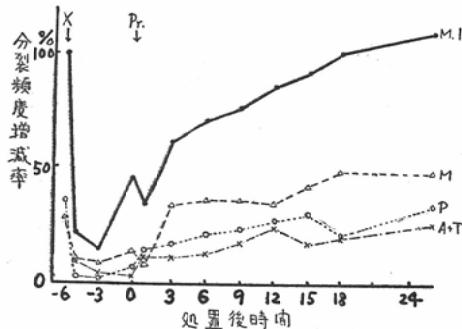
染色体の形態的変化については染色体の融着、粘着を示すものが多くなつた。

併し細胞質の膨潤は殆んど見られなかつた。即

第5図 有糸核分裂度の変化 (X(180)+Pr.)



第6図 有糸核分裂頻度の変化 (X(360)+Pr.)



ちX線照射1時間後投与ではPr.固有の細胞質に対する作用が殆んどみられず、X線単独の場合と略々同様な分裂頻度の消長を示した。

c) X線照射3時間後Pr.投与(X(180)+Pr.)

有糸核分裂頻度はX線照射後1～3時間で-80%と急激の減少を示した。ここでPr.の投与を行うと投与3時間後(X線照射後4時間)で最低値の-83%となり、その後は回復に向うが、照射後12時間後においても-28%と尙前値に復さない。併し24時間後には略々前値に戻つた。(第5図)

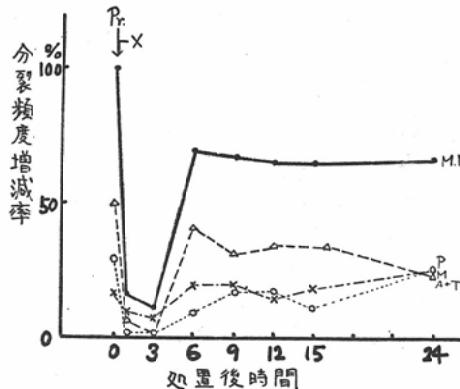
分裂各期についてみると、各期の消長には殆んど著変を示さず有糸核分裂頻度と略々同様な経過をとつた。

染色体の形態的変化については、粘着、融着等の変化が僅かながら観察された。

d) X線照射6時間後Pr.投与(X(360)+Pr.)

有糸核分裂頻度は第6図の如くX線照射後1～3時間で最低値の-85%を示し、その後は投与6

第7図 有糸核分裂頻度の変化 (Pr.(0)+X)



時間後に-53%まで回復した。ここでPr.を投与すると投与後1時間に稍々減少するも以後増加し、投与後12時間で-15%と略々処置前値に戻つた。

分裂各期は前、中期有糸核分裂頻度と略々同様の経過をとり、後、終期は特に著しい変化はなかった。

染色体の形態的変化はX線単独の場合と略々同様に観察され、Pr.固有の細胞質に及ぼす変化等は殆んど見られなかつた。

X線照射後のPr.の投与は以上の如く、照射直後の投与でX線効果からの回復が著しく遅延するが、他の1時間後、3時間後、及び6時間後投与では併用による著明な効果はない。

併しX線単独に比すると分裂の回復は一般に遅延し、染色体に対しても粘着、融着等の変化が稍強度に現われている。

2) Pr.投与後X線照射 (Pr.+X)

Pr.投与直後、1時間後、3時間後及び5時間後にX線照射を行い、その影響を観察した。

a) Pr.投与直後X線照射 (Pr.(0)+X)

有糸核分裂頻度は3時間後-90%と最低値となり、その後は急激に増加し6時間で前値の-30%まで戻つたが、以後の増加を認めることなく24時間に至るまで同程度の値を持続し、処置前値に戻ることはなかつた。(第7図)

而して分裂頻度の減少は、X線単独の場合に比べて稍々強度である。

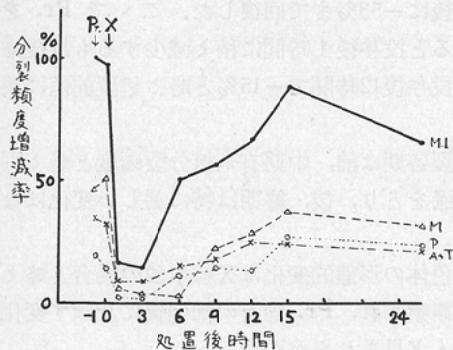
分裂各期について見ると、各期の消長には殆んど著変が見られず有糸核分裂頻度と殆んど同様な経過をとつた。

染色体の形態的変化については、処置後6時間より、粘着、融着、凝集その他種々の中間異常染色体がみられた。この変化は処置後21時間まで観察されたが、24~36時間に略々処置前に復した。

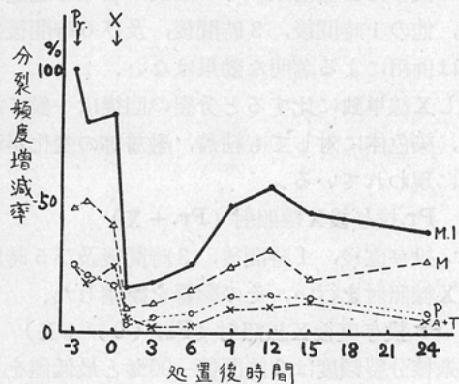
この結果はPr. 投与直後X線照射すると、X線単独に比して分裂頻度は前値に復さないが、形態的変化は処置前に略復した。

b) Pr. 投与1時間後X線照射 (Pr.(60)+X)

第8図 有糸核分裂頻度の変化 (Pr. (60) + X)



第9図 有糸核分裂頻度の変化 (Pr. (180) + X)



第8図に示す如く分裂頻度は照射1~3時間後に最低値の-85%前後を示し、6時間後においてはX線単独の場合と略同様に増加を示し、15時間後には略前値に戻り24時間後再び軽度の低下を示した。

分裂各期の消長については前、中期とも分裂頻度と略々同様に経過したが、後期終期は照射後12時間後に稍々増加が見られた。

染色体の形態的変化については、X線単独と略々同程度に種々の中間染色体の異常が見られたほか、照射12時間後においては、後期における染色体の遅滞、染色体橋の形成等が観察された。

以上の如くX線単独照射の効果に比して多少分裂抑制効果が見られる。

c) Pr.投与3時間後X線照射 (Pr.(180)+X)

有糸核分裂頻度は第9図の如くPr.投与後稍々低下を示しX線照射1時間後-85%と最低値を示し、その後回復に向うが照射後6時間以後の回復が著しく停滞し、照射後12時間（投与後15時間）で-45%となり、24時間後には再び減少し、-60%となり処置前値に戻ることはない。

分裂各期について見ると、分裂頻度の消長と略々同様に経過した。

形態的変化についてはPr.投与3時間後に軽度の細胞質の膨潤がみられた。X線を照射すると照射後3時間以後に細胞質の稍々明らかな膨潤像及び粘着、融着、凝集等の中間染色体の異常が見られた。細胞質の変化は照射後15時間に至るまで観察されたが24時間後には略々処置前に戻った。併し染色体の形態的変化については照射24時間後にも多く見られた。

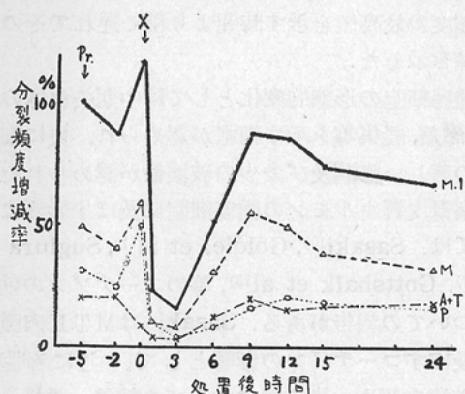
以上の如くPr.投与3時間後X線照射は、処置後、分裂頻度の回復を抑制し、24時間に至るまで分裂頻度の低下を維持したことは興味あることである。

d) Pr.投与5時間後X線照射 (Pr. (300) + X)

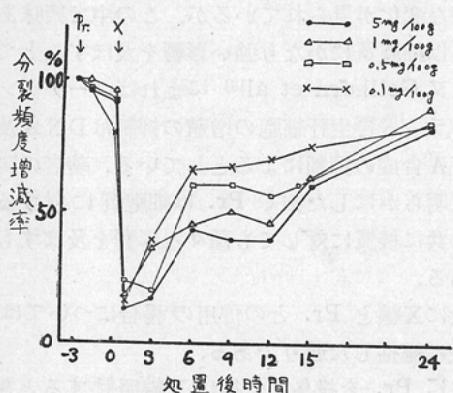
有糸核分裂頻度は第10図の如くPr.投与3時間後に稍々減少を示し、5時間後に+15%と稍々前値より増加した。こゝでX線照射すると照射後3時間（投与後6時間）で-85%と最低値を示し、その後は徐々に回復を示し、照射後9時間で-15%までなるも再び減少して、24時間後にも-33%と処置前値に復さない。

分裂各期についてみると、各々分裂頻度に対応

第10図 有糸核分裂頻度の変化 (Pr. (300) + X)



第11図 有糸核分裂頻度の変化 (Pr. 0.1mg~5mg/100g) (180) + X)



して特別の変化は見られなかつた。

形態的変化については、Pr. 投与3~5時間後に細胞質の膨潤が見られた。X線照射すると照射1時間後により強度の細胞質の膨潤及び染色体の粘着、融着、凝集等が観察された。この変化は照射後9~12時間に最も強度となり、以後は回復の傾向が見られた。

以上 Pr. 投与5時間後X線照射においては、分裂頻度の回復は細胞質及び染色体の形態的変化と対応してきり、Pr. 投与、X線照射の各々の單独では決して起し得ない形態的変化を起している。

以上 Pr. 投与後にX線照射を行うに併用による強い抑制効果が見られている。即ち直後、1時間後、3時間後、5時間後照射のいずれの場合も

X線照射によって分裂頻度の著しい減少が起り、その後次第に回復するも処置前値に戻ることなく照射後9~12時間に再び減少し、24時間後においても処置前値に戻ることはない。形態的変化を見ても細胞の膨潤が強く見られ、染色体の粘着、融着が強度であり、照射後24時間において染色体は殆んど異常のものである。この場合の変化は投与後3時間及び5時間が最も強度で1時間後、直後の順序で軽度となつてゐる。

実験IV. Pr. の種々なる投与量との併用実験

Pr. 投与3時間後X線照射において、照射後6時間以後の分裂頻度の回復が著しく停滞することは、Pr. をX線照射3時間前に投与することによって肉腫細胞に変化を起させ、X線照射の効果を増強すると考えられる。而して種々なるPr. の投与量に対してもX線の効果が増強されるかどうかを観察するため次の実験を行つた。

即ちX線照射は200r全身一時照射、Pr. の投与量は5mg/100g, 1mg/100g, 0.5mg/100g, 0.1mg/100gとし、10mgの併用において最も効果の認められたPr.投与3時間後X線照射について実験した。

a) Pr. 5mg/100mg投与3時間後X線照射

有糸核分裂頻度は第11図の如くPr.投与後稍々減少し、これにX線照射するとX線単独の場合と同様に1~3時間後-85%と最低値を示し、以後次第に回復に向うも12時間後でも尚-55%の低値を持続し、24時間後-17%と略々前値に戻つた。

腫瘍細胞の形態的変化については、Pr.投与3時間後において細胞質の膨潤は殆ど見られず中期染色体の異常が多少観察された。X線を照射すると、照射後6時間以後に中期染色体の異常が見られたが、細胞質の変化については殆んど観察されなかつた。

即ちこの場合もX線照射による分裂抑制からの回復はPr.投与の前処置によつて明らかに遅延し、24時間後にも前置に戻ることはなかつた。併し形態的変化は10mgの場合と異つて著しい増強はない。

b) Pr. 1mg/100g投与3時間後X線照射

第11図に示す如く有糸核分裂頻度の増減は前実験と略々同様に経過し、かなり強い分裂抑制が持続して見られた。

肉腫細胞の形態的変化については、細胞質の膨潤は全くみられず、中期染色体の形態的変化についてはX線単独と略々同様の程度であった。併し照射後12時間以後には染色体の異常が多少見られた。

以上の如く1mgの前処置においても強い分裂抑制が長時間持続した。

c) Pr. 0.5mg/ 100g 投与 3時間後X線照射

有糸核分裂頻度についてはX線照射後6時間に至るまではX線単独の場合と殆んど同様であるが、照射12時間で尚-45%の低値を示し、24時間後-10%まで回復した。

形態的変化については殆んど前実験と同様であった。この量の投与によつてもX線単独よりかなり強い抑制が認められた。

d) Pr. 0.1mg/ 100g 投与 3時間後X線照射

有糸核分裂頻度はX線照射後6時間に至るまではX線単独の場合と殆んど同様に回復したが、6時間以後の回復が抑制され、12時間後-25%にとまり、24時間でも処置前値に戻ることはなかつた。

形態的変化については細胞質の異常は殆んど認められないが、X線照射12時間後において中期染色体の異常を認めた。併し照射24時間後には中期染色体の変化は殆んど認められなかつた。

以上の如く5mg, 1mg, 0.5mg及び0.1mg/ 100gのX線照射3時間前の前処置は明かに分裂抑制が長時間にわたり持続し併用効果が認められた。この場合の効果は投与量に対応して軽度となつた。

総括及び考按

合成副腎皮質ホルモンの1つであるPr.をMTK肉腫Ⅲの担瘤動物の腹腔内に投与するに腫瘍細胞の分裂頻度は始め軽度に減少し、後増加を示す。この傾向は3~10mg/ 100gの量の範囲では略々類似した経過をとつた。

分裂各期の変動についてみると、前、中期の消

長は分裂頻度のそれに対応するが、後、終期は分裂頻度の最高値を示す時間より稍々遅れてその最高値を示した。

腫瘍細胞の形態的変化としては中期染色体の粘着、融着、凝集等を示す細胞が認められ、更に細胞質の著しい膨潤及び多少の破壊像が認められた。

副腎皮質ホルモンの腫瘍細胞に及ぼす影響については、Sasaki¹⁰⁾, Goldie, et al¹¹⁾, Sugiura et al¹²⁾, Gottschalk et al¹³⁾, 等のコーチゾンの効果についての報告がある。SasakiはMTK肉腫Ⅲに及ぼすコーチゾンの影響として、主に細胞質の破壊を認め、染色体に対しても粘着、凝集及び前期異常細胞等の変化が見られるこを観察している。著者のPr.の結果もSasakiの報告と略々同様な変化が見られているが、この中で興味あることは細胞質にかなり強い影響を及ぼすことである。又Gellhorn et al¹⁴⁾によればコーチゾンによるラット再生肝細胞の増殖の抑制はDNA及びRNA合成の抑制によるとしている。著者の実験でも明らかにした如くPr.は細胞質に対する影響と共に核質に対しても種々な影響を及ぼすものである。

次にX線とPr.との併用の場合については第2表に総括した通りである。

先にPr.を投与した後にX線照射するときは概して分裂頻度抑制効果の持続が見られる。即ちこの効果は投与3時間後照射が最も著明である。投与5時間以降の照射では分裂頻度抑制効果については効果的ではないが、形態的変化においては細胞質、染色体ともに強度の変化が見られた。以上のこととはX線単独照射によつても、Pr.投与単独によつても決して起し得ない変化である。即ち両者を併用する事によつてのみ見られる現象である。

又0.1mg, 0.5mg, 1mg及び5mg/ 100g投与後3時間照射によつても強い分裂抑制の増強が認められた。

Pr.の投与後細胞質に対する変化は投与3時間後から認められ、5~9時間で最も著明になる。この細胞質の変化が著明なる時期にX線照射を行

うことによつてより著しい変化が生ずるものであろう。即ち投与3時間後及び5時間後の照射が分裂頻度抑制及び形態的変化を生ずることが明らかであり、直後、1時間後の照射はこれより軽度の変化を示している。

又 Koch¹⁹⁾はステロイド、特にテストステロンは放射線感受性を増強させると云う極めて注目される事實を報告している。この詳細については未発表と云う記載だけで明らかでないが、著者の実験結果と関連して重要なことである。この場合感受性増強は Pr. 0.1mg～10mgの広い範囲のいづれにおいて認められ、投与後3時間において最も著明であった。著者の実験結果も Koch の云う如く Pr. の投与によつて放射線感受性の増大を來すものと考えることが出来る。

X線照射した後に Pr. を投与するときは有糸核分裂頻度の抑制効果は直後投与を除けば極く僅かである。即ち照射1乃至3時間後の投与においては分裂頻度は X線単独照射と略々同様であり、Pr. の効果は軽度に認められるのみである。又6時間後投与では X線と Pr. の効果が略独立的に現われている。又形態的変化について見ても、腹水の粘稠度からも Pr.+X に見られる様な増強作用は全く認める事は出来ない。その機構については明らかでないが、前述の Koch が云う放射線作用の増感と云うことから考えても X線照射後の投与によつては放射線感受性の増強は見られないと考えられる。

次に腹水の性状については、Pr. 投与後、粘稠性を帶び、Pr. と X線との併用においても夫々の粘稠性を示した。(第2表) Pr. 投与した場合どの様な機構によつて腹水が粘稠性を帶びるに至るかは、今の所全く不明であるが、各群の併用効果と腹水の粘稠性との間に何らかの関連性がある様に思われる。概して Pr. 投与後 X線照射は X線照射後 Pr. 投与に比して粘稠度が高く、併用による影響と相通じるものがある様である。

以上 X線と Pr. との併用は腫瘍細胞に対して障害を与えるが、これを臨床に応用する場合を考えるに、Pr. 乃至その他の合成副腎皮質ホルモン

第2表 各実験群における分裂頻度、形態的変化、腹水の粘稠性の比較

	分裂頻度抑制持続	形態的変化		腹水の粘稠性
		細胞質	染色体	
X線照射	+	-	+	-
Pr. 投与	-	+	+	+
X(0)+Pr.	#	±	+	±
X(60)+Pr.	+	±	+	±
X(180)+Pr.	#	±	+	±
X(360)+Pr.	#	±	+	+
Pr.(0)+X	#	±	+	±
Pr.(60)+X	#	+	+	+
Pr.(180)+X	#	+	+	+
Pr.(300)+X	#	+	+	+

-：認めない ±：殆んど認めない +：軽度に認め #：強く認める ■：著しく認める

の大量を用い得る場合には Pr. 投与後に X線照射することによつて X線の作用を増強する事が出来ると著者は考へてゐる。

尚 Pr. はホルモン剤であるから、この実験において内分泌学的影響を考慮すべきであるが、本実験に於ける用法は大量投与であるため本研究では細胞学の立場からのみ考察した。

結語

MTK肉腫Ⅲについて X線と Pr. との併用実験を行い次の結果を得た。

- 1) Pr. は有糸核分裂頻度の軽度減少後増加を来し、形態的異常としては細胞質の膨潤及び破壊、染色体の粘着、融着像が投与後次第に増加する。
- 2) X線照射後に Pr. 投与するに、分裂抑制は軽度であり X線照射単独の場合と略々類似する経過を示した。
- 3) Pr. 投与後に X線照射すると、概して併用の効果を認め、特に Pr. 投与3～5時間後 X線照射によつて腫瘍の細胞分裂に著明な障害を認めた。
- 4) Pr. の 0.1～5mg/100g 投与3時間後 X線照射においても分裂頻度の抑制効果の持続が認められた。
- 5) この併用実験を基礎として Pr. 投与後の X

線照射は腫瘍細胞の感受性増加を來す事について
二、三の論議を試みた。

稿を終るに當り、種々御教示と御助力を賜つた北大
理学部牧野教授、同教室員各位、徳島大学河村教授、
教室石原助手に深甚の感謝を捧げると共に、御討論御
校閲を賜つた札幌医大牟田教授に厚く御礼申し上げま
す。

本論文の要旨は昭和33年7月12日第16回日本医学放
射線学会東北北海道新潟地方会（仙台）に発表した。

本研究の一部は文部省科学研究費による。附記して
感謝の意を表する。

最後に薬剤を提供下さった塩野義製薬株式会社に対
し深く感謝の意を表する。

文 献

- 1) 山下：昭和29年放射線障害班会議録，29—1—
Y—1 (昭29). —2) Dieckmann, C.: Str. ther,

- 97, 619 (1955). —3) Schuelte, G., et al: Str.
ther., 90, 301 (1953). —4) 金田, 桜井: 日本医
放会誌, 16, 400 (昭31). —5) 入谷: 日本医放会
誌, 17, 1006 (昭32). —7) 木戸: 日本医放会誌,
19, 769 (昭34). —8) 本永: 日本医放会誌, 19,
779 (昭34). —9) 舟山: 日本医放会誌, 19, 779
(昭34). —10) Sasaki, M.: J. Fac. Sci. Hokkaido
Univ. Ser VI, 12, 433 (1956). —11) Goldie,
H., et al.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 85,
578—581. —12) Sugiura, K., et al.: Cancer
Res. 10, 244 (1950). —13) Gottschack, R., et
al.: Cancer Res. 12, 651 (1952). —14) Biese-
le, J.: Mitotic Poisons and the Cancer Prob-
lem, Elsevier publ. Co. Ny. (1958). —15) Mac
Carthy, M.: New Engl. J. Med. 252, 469 (1955).
—16) Bowers, W., et al.: Cancer 9, 77 (1956).
—17) Lister, K.: J. Iowa M. Soc. 47, 20 (1957).
—18) Gellhorn, A., et al.: J. Natl. Cancer Inst.,
14, 935 (1954). —19) Koch, R.: Patholo-
gie und Pharmakologie, 232, 347 (1957).

Studies on the Combined Effects of Radiation and Various Chemicals on Cell Division (22th Report) The Combined Effects of X-rays and Prednisolon on MTK-Sarcoma III Cells.

By

Tsunetomo Matsuda

Radiology Department, School of Medicine, Hokkaido University

(Director: Prof. M. Wakabayashi)

The present paper describes the effects of prednisolon and its effects in combination with X-rays on sarcoma cells.

The MTK-Sarcoma III of rat, 3-4 days after transplantation was adopted as material for this study. The prednisolon was given to each tumor-bearing rat by intraperitoneal injection at a dose level of 10 mg per 100 g of body weight.

The effects were revealed in three features: the frequency of mitosis, the difference of each mitotic phase in number and abnormality of the cytoplasma and chromosomes.

The results are summarized as follows:

1) The administration of prednisolon caused the frequency of mitosis increase after a slight decrease. The mitotic cells in each phase changed in proportion to mitotic index. Morphologically, there appeared swelling or breakdown of the cytoplasma and abnormal chromosomes showing signs of stickiness and thickening in the metaphase little by little after injection.

2) The injection of prednisolon after X-irradiation resulted in slight restraint.

mitosis.

- 3) The combined effects showed by the prednisolon-treatment before X-irradiation, especially by injection at three to five hours before X-irradiation; morphologically remarkable effects were shown on the mitotic tumor cells.
 - 4) Even the treatment of 0.1-0.5 mg prednisolon per 100 g of body weight at three hours before X-irradiation restrained the frequency of mitosis.
 - 5) Radiation-sensitizing effects on the sarcoma cells were observed as a result of prednisolon-treatments.