



Title	放射線及び制癌剤の併用効果についての実験的研究
Author(s)	斎藤, 俊孝
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1965, 25(8), p. 908-929
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/16115
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

特別掲載

放射線及び制癌剤の併用効果についての実験的研究

東京医科歯科大学医学部 放射線医学教室（主任 足立忠教授）

斎藤俊孝

（昭和40年9月15日受付）

Effect of the Combined Treatment of Radiation and
Carcinostatic Agents on Yoshida-Sarcoma Cells

By

Toshitaka Saito

Department of Radiology, Fac. of Medicine, Tokyo

Medical and Dental University, Tokyo, Japan.

(Director: Prof. T. Adachi)

Rats into which Yoshida-Sarcoma cells had been inoculated were treated by radiation and/or carcinostatic agents.

Then, Yoshida-Sarcoma cells obtained from the rats were transplanted to the normal rats.

The therapeutic effect of the radiation and/or carcinostatic agents was evaluated by mean survival days of the latter rats.

(Method)

1. Single treatment (Fig. 1)

a. Radiation

i. Single X-irradiation; 1500R, 1000R or 500R.

ii. Fractionated X-irradiation; 300R daily for 5 days (1500R; 300×5) or 3 times of 500R at the interval of every other days (1500R; 500×3)

b. Carcinostatic agents

i. Mitomycin; 500μg/kg daily for 5 days, 200μg/kg daily for 5 days, 100μg/kg daily for 5 days or 50μg/kg daily for 5 days.

ii. Endoxan; 10mg/kg daily for 5 days, 5mg/kg daily for 5 days, 2mg/kg daily for 5 days or 1mg/kg daily for 5 days.

2. Combination treatment (Fig. 3)

1) First radiation then carcinostatic agent

2) Both treatments at the same time

3) First carcinostatic agent then radiation

3. Each treatment was performed in two different ways: the treatment was started 2 days after the transplantation of Yoshida-Sarcoma cells (Early group) and 5 days after the transplantation (Late group). (Fig. 1, Fig. 3)

(Effect)

1. The single treatment (Table 4, Fig. 2)
 - a. The greater dose of radiation or carcinostatic agents produced the greater effect.
 - b. The effect of a single irradiation of 1500R was higher than fractionated irradiation of the same total dose, but there was no significant difference between 500x3 and 300x5.
 - c. The start of the treatment at the early stage of implantation produced the more effect than the later stage.
 - d. There was no significant difference of the effect between Mitomycin and Endoxan.
2. The combination treatment (Table 5)
 - a. Simultaneous combination of radiation and carcinostatic agent (XD).
 - i. There was no difference between X500x3 and X300x5.
 - ii. The greater dose of carcinostatic agents was the slightly more effective.
 - iii. The treatment at the early stage was more effective than at the later stage.
 - iv. Mitomycin was slightly more effective than Endoxan.
 - b. Radiation followed by the carcinostatic agent (X+D)
 - i. There was no difference in the effect between 500x3+D and 300x5+D.
 - ii. The greater dose of carcinostatic agents produced the slightly more effect.
 - iii. The treatment at the early stage following the transplantation showed greater in effect than at the later stage.
 - iv. Mitomycin was more effective than Endoxan.
 - c. The carcinostatic agent followed by radiation (D+X)
 - i. The greater single dose of radition produced the greater effect.
 - ii. There was no remarkable difference in the therapeutic effect between the greater and smaller doses of carcinostatic agent.
 - iii. The treatment at the early stage showed greater in effect than at the later stage.
 - iv. Endoxan was slightly more effective than Mitomycin.
3. Comparison between the combined and single treatments. (Table 6, Table 7)
 - a. X+D was more effective than XD and D+X. D+X was the lowest in effect among the above three groups and frequently less effective than the single treatment of radiation (X1500R) and carcinostatic agent (M500x5; E10x5).
 - b. The therapeutic effect was more prominent at the early stage than at the later stage following the transplantation.

(Summary of the results)

1. Any type of treatment at the early stage following the transplantation of Yoshida-Sarcoma cells was more effective than at the later stage.
2. X+D and XD were more effective than D+X which was frequently less effective than the single treatment of D or X. (Table 9)

(Conclusion)

The results of the present experiment give a suggestion of the behaviour of the metastasis after treatment of the primary lesion of cancer and a support to such clinical experience that the treatment of cancer

should be directed not only to destroy the malignant cells but also to maintain the good general condition of the host.

目 次

I 緒 言

II 実験方法

1) 実験材料

- a) 動 物
- b) 吉田肉腫

2) 処 置

a) 放射線及び照射条件、線量等

- ① 放射線
- ② 照射条件
- ③ 線 量

b) 制癌剤

c) 処置の時期

d) 処置の併用の組合せ

III 実験結果

1) 単独効果

- a) 放射線照射群
- b) 制癌剤投与群
- c) 小 括

2) 併用効果

- a) X線照射、制癌剤同時併用群
- b) X線照射先一制癌剤後群
- c) 制癌剤先—X線照射後群
- d) 小 括

IV 併用効果と単独効果の比較

V 総括及び考按

VI 結 論

VII 謝 辞

VIII 文 献

I) 緒 言

本研究の目的は、癌に対する放射線と制癌剤の併用効果について考察するにある。

現段階における癌に対する我々の知識の総合は、癌とは局所的の疾患であるのみならず、転移等による一種の全身病とも考えられる。

而して局所的に癌病巣が発生する迄には腫瘍細胞と周囲の正常組織との間に、或は全身的状態との間に種々なる段階が存在し、これらの腫瘍細胞と宿主組織との間のバランスの失調の結果として、はじめて癌として現われるとも考えることも

出来る。従つて癌に対する治療方針は、

① 原発癌病巣をおさえる。

② 癌病巣の周囲組織の、或は全身的の抵抗力をたかめる。

③ 転移の発生を抑制する。

の三つの方針からなつていると言うことが出来よう。

従来から行われている手術療法は主として①及び③の一部に対する局所的対策である。

これに対し、放射線療法は、矢張り局所的対策であつて、①に主眼をおき、②に対してはその可能性がある程度であり、③に対しては殆ど無力であるということが出来る。これらに対し制癌剤を用いる場合には、従来は矢張り直接に癌病巣の破壊が目標とされたが、制癌剤の投与が全身的に行われ、而もその上で局所の病巣に作用する点より考えれば、病巣を破壊し得る制癌剤の濃度は、同時に全身的諸臓器、殊に敏感なる造血臓器等に対しては、致命的な障害をひきおこすことが当然予想せられる。その為癌治療の本来の目的は全く失われ、患者を徒らに苦しめるだけである。

これらの点は、実際に臨床的に制癌剤を投与する場合に、殆ど常に経験せられる所であり、二三の例外的な場合を除く他は、白血球減少等の他、重篤なる副作用の為にその使用を中止せざるを得ない場合が多い。

この点より考えれば、制癌剤による癌治療の目標は、むしろ②の周囲及び全身的抵抗力をたかめること、更に③の転移をおさえるという点に集中されるのが適切であるかも知れない。

この様に、放射線と制癌剤との癌治療に対する目標を異にするのであれば、両者を併用することは、今後の一つの方針として十分開発研究する価値のあることと思う。従来はこの様な考察は、臨床的経験¹⁾²⁾³⁾⁷⁾⁹⁾に基いて行われる場合が多かつたがそれでは患者の個々の症状、放射線の照射の程度、又は制癌剤の投与方法等がまちまちであるばかりでなく、其の他非常に多くの要因が入り

乱れて、この問題を洞察する指針を得ることは、極めて困難であった。これらの点より本研究においては、主として動物を使用し、実験的にその結果を分析することとした。

II) 実験方法

一言にいえば、吉田肉腫を使用し、これを白鼠の腹腔に移植したのち、その白鼠に放射線或は制癌剤を単独に又は併用処置を行い、しかるのちその吉田肉腫細胞を正常なる他の白鼠に移植し、その平均生存日数の大小をもつて効果の判定基準とするわけである。即ち生存日数の大なる方が処置としての効果は大であつたと認めるわけである。このような方法により一方においては腫瘍移植動物に対する上記の如き処置が腫瘍細胞そのものに對し、如何なる効果を挙げ得るかという点と、他方においては、このような処置により腫瘍細胞が他の正常なる生体組織に対し、どのような態度をとるかという点について実験を行うことになるわけで、殊に後者は転移の問題と関連せしめることも出来よう。

1) 実験材料

a) 動物

Wister 系雄性白鼠、100g前後のものを用いた。飼料としてはオリエンタル飼料MFを与える水は自由にのませる。飼育に際しては、気温は略々20°Cと一定に保つ。このため冬期は恒温飼育箱を使用し、酷暑期、梅雨期には実験をさけた。1実験群は15匹宛とした。

b) 吉田肉腫

佐々木研究所の好意により譲渡を受けた吉田肉腫腹水細胞を用いた。移植に當つては佐々木研究所の手技に準じ乾燥滅菌毛細管ピペットを用い、白鼠腹腔内に移植した。移植される腫瘍細胞数は其の都度赤血球メランジユールと血算盤により算定した (Table 1)。

毛細管ピペットは同時期に多くを準備し、1回当りの吸引量は濾紙とトーション・バランスによつて検定し、バラツキを少くした (Table 2)。

以上の結果、1回当りに移植される細胞数は大略 $1.2 \sim 2.3 \times 10^7$ 個に當る。吉田肉腫腹水細胞の移植率は吉田⁴²⁾によれば、90%内外とわれ、又

Table 1 Number of cells of the Yoshida-Sarcoma in ascites (per 1 mm³) (actual survey)

Rats	Number of cells (X10 ⁴)
A	127
B	134
C	99
D	114
E	108

Table 2 Glass capillary pipett: Aspiration Weight

Pipett	Weight of filter paper	Immersed weight of filter paper	Aspiration weight
1	0.072 g	0.087	0.0147
2	0.076	0.089	0.0127
3	0.074	0.091	0.0166
4	0.077	0.089	0.0117
5	0.070	0.083	0.0127

Table 3 Increase of the Yoshida-Sarcoma cells after transplantation

Rats	Time (hr.)	Number of cells (X10 ⁴)	Median number of cells (X10 ⁴)
A	48 (2day)	14217	11759
B		11540	
C		9520	
D	96 (4day)	48712	70135
E		90270	
F		71423	
G	120 (5day)	71012	81157
H		82010	
I		93450	
J	144 (6day)	89022	80221
K		70421	
L		81220	

最低移植可能数は同じく吉田⁴²⁾によると40～50個ともいわれる。

この点より、上記の数値は数量的には、移植の成功については何等の不安心を与えぬ数値と考えることが出来る。

本実験において移植後の腹腔内細胞数を検査した結果が Table 3 である。これによると細胞数は5日目に最高値となり、その後は略々平衡状態を示している。これらの点は従来の報告と同様である⁴¹⁾⁴²⁾。

2) 処置

a) 放射線及び照射条件、線量等

i) 放射線 (X) 深部治療装置によるX線を使用して、動物は数匹づつボール箱に一括して全身照射を行った。ii) 照射条件 電圧 200 KVp, 半価層 (H.V.L.) 1.8cm Cu, F.S.D. 40cm, iii) 線量 白鼠の体中央部において 225 R/m. であった。これらの点は一応白鼠に代用したビニール袋に米粒をみたしたファントームと東芝製線量計により、あらかじめ測定を行つた。

照射線量としては、次に述べる如く、500R 1回照射 : 1000R 1回照射 : 1500R 1回照射 : 300R 毎日 5 回総量 1500R 照射 : 500R 隔日 3 回総量 1500R 照射の各群とした。

b) 制癌剤 (D)

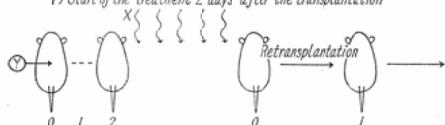
制癌剤としては、マイトマイシン C 及びエンドキサンを用いた。

投与方法はそれぞれツベルクリン用注射器短針を用い、腹腔内に注入した。

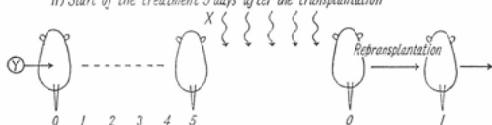
この際、白鼠の腹腔に生理的食塩水のみの注入群と単なる穿刺のみを行う群についても検定を行つた。

a) Radiation (X)

i) Start of the treatment 2 days after the transplantation

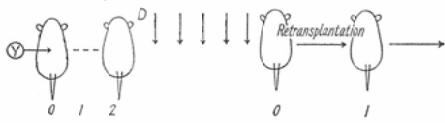


ii) Start of the treatment 5 days after the transplantation



b) Carcinostatic agents (D)

i) Start of the treatment 2 days after the transplantation



ii) Start of the treatment 5 days after the transplantation

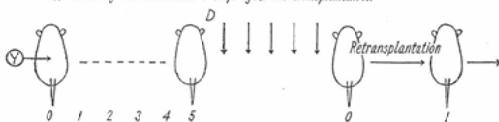


Fig. 1

い、白鼠に何等の影響のないことを確めた。

投与量としては

i) マイトマイシン C 群 (M)

50 μ g/kg 毎日 5 回 ; 100 μ g/kg 毎日 5 回 ; 200 μ g/kg 毎日 5 回 ; 500 μ g/kg 毎日 5 回

ii) エンドキサン群 (E)

1 mg/kg 毎日 5 回 ; 2 mg/kg 毎日 5 回 ; 5 mg/kg 毎日 5 回 ; 10 mg/kg 毎日 5 回 をそれぞれ投与した。

これらの数値は従来より^{45) 46)} 有効なりといわれている量 (M = 500 μ g/kg 毎日 5 回 ; E = 10 mg/kg 毎日 5 回) を一つの基準とし、それ以下の量を適宜用いたものである。

c) 処置の時期

移植後の時期により、効果の相違があるや否やを検査するために、移植後の処置迄の時期即ち放射線照射又は制癌剤の投与の時期は、吉田肉腫移植後 2 日目 (②) 又は 5 日目 (⑤) より開始した。

これらは後に示す如く、無処置の対照群 (C) のおける吉田肉腫移植後の平均生存日数が、移植後約 6 日なる点より、移植後比較的早期 (2 日目) の場合と後期 (5 日目) の場合を考慮したものである。

d) 処置の併用の組合せ

前記の如く、処置の開始時期は移植後 2 日目 (早期) 又は 5 日目 (後期) と定めたが、処置としての放射線及び制癌剤を併用する場合の組合せは、

i) 両者同時に行う場合 (X.D)

ii) X線照射先-制癌剤後の場合 (X+D)

iii) 制癌剤先-X線照射後の場合 (D+X)

3つの組合せに大別した。

III 実験結果

1) 単独効果

a) 放射線照射群

単独照射群は前記の如く、500R 1回 ($X_{500 \times 1}$)、1000R 1回 ($X_{1000 \times 1}$)、1500R 1回 ($X_{1500 \times 1}$) の 1 回照射群と、同じく全線量 1500R であるが、300R 毎日 5 回 ($X_{300 \times 5}$)、500R 隔日 3 回 ($X_{500 \times 3}$) の分割照射群について実験を行つた。

各実験群の動物数はそれぞれ15匹づつである。これらにおける実験結果を一括したものが Table 4 (No. 1 ~ No. 3) である。

これによれば、

i) 対照群 (C) の平均生存日数は約 6.7 日であるに対し、 $500R \times 1$ 群は略々対照群と変りなく、 $1000R \times 1$ 群はやゝこれより延長し、 $1500R \times 1$ 群において更に生存日数の延長が認められた。

即ち、処置の効果は、照射群 (X) > 対照群 (C) 又 $X_{1500 \times 1} > X_{1000 \times 1} > X_{500 \times 1} = C$ であった。

ii) 単独照射群と分割照射群については、全線量同じく $1500R$ に対し、1回照射群の方が、分割照射群よりも生存効果は大なることが認められ、而して $300R$ 每日 5 回群 ($X_{300 \times 5}$) と $500R$ 隔日 3 回群 ($X_{500 \times 3}$) の間には殆ど差違が認められな

い。即ち $X_{1500 \times 1} > X_{500 \times 3} = X_{300 \times 5}$ であった。

iii) 略々全例において、移植後 2 日目照射群 (X②) における方が、5 日目照射群 (X⑤) よりも効果は大となることが示されている。

即ち、 $X② > X⑤$ であった。

これらの Table 4 の数値については、確率紙上に検定を行つたが、略々直線になることが認められ (Fig.2 No. 1~No.7)，正規分布を示していることが示され、又前記の平均生存日数の比較についてもその有意性を検定している。

b) 制癌剤単独投与群 (D)

i) マイトマイシン投与群 (M)

マイトマイシンについては、前記の如く、 $50 \mu\text{g}/\text{kg}$ 毎日 5 回 ($M_{50 \times 5}$)、 $100 \mu\text{g}/\text{kg}$ 每日 5 回 ($M_{100 \times 5}$)、 $200 \mu\text{g}/\text{kg}$ 每日 5 回 ($M_{200 \times 5}$)、 $500 \mu\text{g}/\text{kg}$ 每日 5 回 ($M_{500 \times 5}$) の 4 群について実験を行つた。

Table 4 Single treatment (Accumulative death) No. 1 (X-ray irradiation)

Day	Control	$X_{1500 \times 1}$		$X_{1000 \times 1}$		$X_{500 \times 1}$		$X_{300 \times 5}$		$X_{500 \times 3}$		
		②	⑤	②	⑤	②	⑤	②	⑤	②	⑤	
1												
2												
3							1					
4	2					2	2					
5	2					2	1					
6	3					2	3	2		2		
7	3		1	2	2	2	3	2	2	1	2	
8	2		2	2	2	2	2	1	1	2	2	
9	3	1	3	1	2	2	3	1	2	2	2	
10		2	2	2	2	1	1	2	1	2	3	
11		1	2	3	3	1		2	3	1	2	
12		1	2	2	1			2	2	2	1	
13		1	1	2	1			2	2	3	2	
14		2		1				2	1	1	1	
15		2						1		1		
16		1										
17		1										
18		2										
19		1										
20												
M.S.D.		6.7	13.8	10.3	10.4	8.8	6.7	7.2	10.8	9.7	10.3	10.0

② : Start of the treatment 2 days after the transplantation ⑤ : Start of the treatment 5 days after the transplantation M.S.D.=Mean survival days

Table 4 No. 2 Carcinostatic agents-1
(D group: M)

Day	50×5		100×5		200×5		500×5	
	(2)	(5)	(2)	(5)	(2)	(5)	(2)	(5)
1								
2								
3	1	2						
4	2	2			2	2		
5	2	2	2	2		2		
6	2	2	2	3	2	2		
7	2	3	1	2	2	2		2
8	2	3	2	2	2	1		1
9	2	1	1	3	2	2	1	1
10	1		2	1	1	2	2	2
11	1		2		2	1	1	2
12			1		2	1	2	2
13			2		2		1	2
14						1	1	
15						2	1	
16						2	2	
17						1		
18						2		
19								
20								
M.S.D	7.0	6.0	9.0	7.0	8.7	6.9	13.5	11.7

Table 4 No. 3 Carcinostatic agents-2
(D group: E)

Day	1×5		2×5		5×5		10×5	
	(2)	(5)	(2)	(5)	(2)	(5)	(2)	(5)
1								
2								
3	1	2						
4	2	2			2		1	
5	2	2	1	2	2	2		
6	1	3	2	1	1	2		
7	2	2	2	1	2	3		1
8	2	1	2	1	2	2		2
9	3	2	2	2	2	3	2	2
10	2		2	2	2	2	1	1
11		2	1	2			2	1
12		2	3	2			2	2
13							3	3
14							1	2
15							1	1
16							1	
17							2	
18								
19								
20								
M.S.D	7.0	6.9	9.4	8.9	9.1	7.7	12.6	11.8

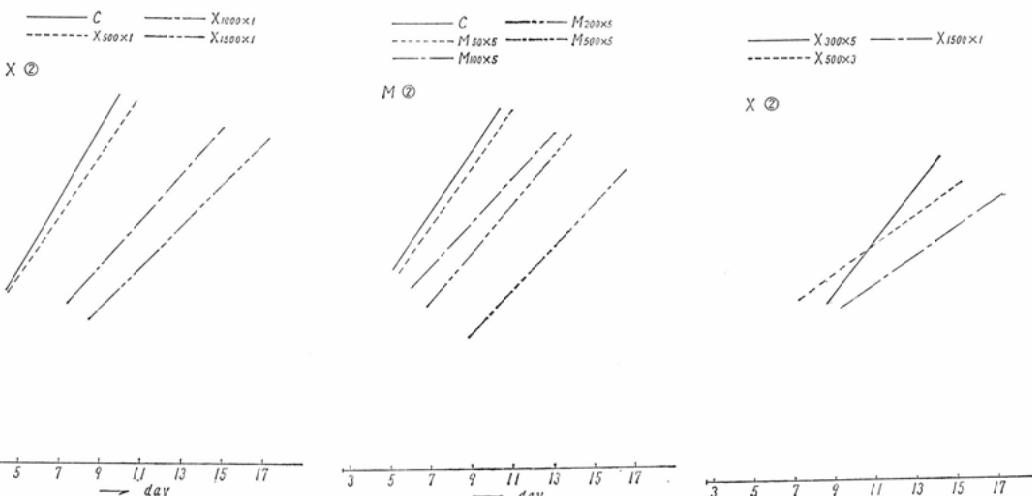


Fig. 2 No. 1

Fig. 2 No. 2

Fig. 2 No. 3

④これらの累積死亡及びこれによる平均生存日数については、Table 4に示されている。これによると $M_{50\times 5}$ 群、 $M_{100\times 5}$ 群、 $M_{200\times 5}$ 群について

ては、略々対照群と著変なく $M_{500\times 5}$ 群において生命の延長が認められている。

即ち、 $M_{500\times 5} > M_{200\times 5} = M_{100\times 5} \geq M_{50\times 5} = C$ で

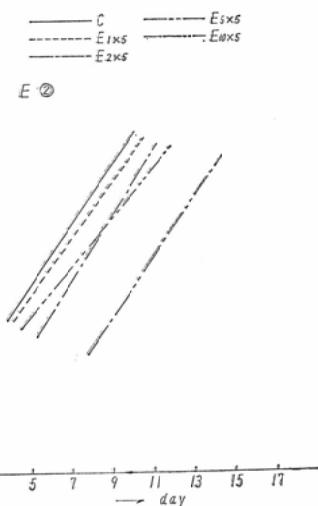


Fig. 2 No. 4

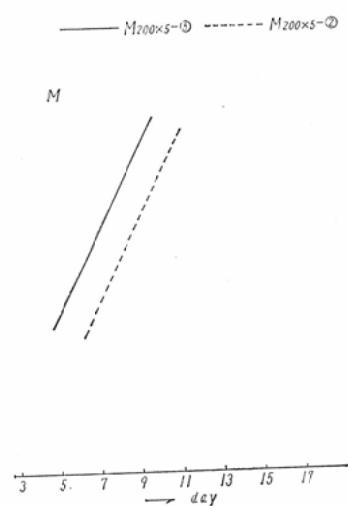


Fig. 2 No. 6

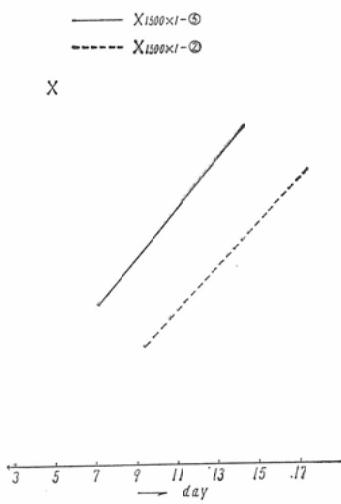


Fig. 2 No. 5

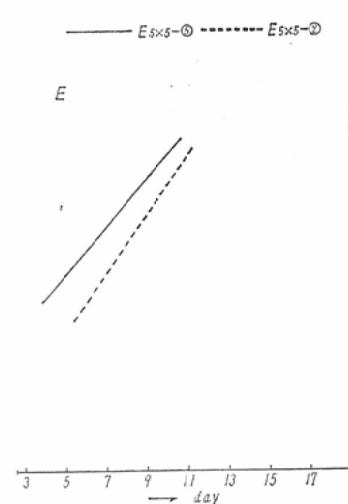


Fig. 2 No. 7

あつた。

④2日目投与群と5日目投与群については、全般的について何れの場合も、2日目投与群(M②)の方が、5日目投与群(M⑤)より効果大なることが示されている。

即ち、M②>M⑤であつた。

ii) エンドキサン投与群

エンドキサンについては、1mg/kg毎日5回群(E₁×5), 2mg/kg毎日5回群(E₂×5), 5mg/kg毎日5回群(E₅×5), 10mg/kg毎日5回群(E₁₀×5)につ

いて実験を行つた。

④Table 4はその結果であるが、E₁×5群は略々対照群と変らず、E₂×5群及びE₅×5群は両者の間に大差は認められないが、対照群よりは効果大でE₁₀×5群は最も生存日数が大なることが示されている。

即ち、E₁₀×5>E₅×5=E₂×5>E₁×5=Cであつた。

④2日目投与群(E②)と5日目投与群(E⑤)については、何れの場合にも2日目投与群の方が効果大なることが、示されている。

即ち、E②>E⑤であった。

c) 小括

以上の結果を小括すると、

i) X線照射群においては、1500R 1回群は明らかに効果が示されるが、500R 1回群は殆ど対照群と変わらない。又同じく1500Rにても、これを5日間に500R隔日3回或は、300R毎日5回と分割した場合は、その効果は1500R 1回照射群に劣り、対照群との略々中間値と考えることが出来る。而して分割した両者の間には殆んど差違を認めない。

ii) マイトマイシン群に於いては、M_{500×5}群に明らかな効果が示されたが、M_{50×5}群は対照群と略々同様であり、M_{200×5}群及びM_{100×5}群は略々この中間の値を示し、而も両者の間に略々差違が認められない。

iii) エンドキサン群にてもE_{10×5}群には明らかに効果が認められるが、E_{1×5}群は対照と変らない。E_{5×5}群、E_{2×5}群は両者の中間にあり、相互の間には大差を認めることが出来ない。

iv) 而してX線照射群、マイトマイシン投与群、エンドキサン投与群の何れにおいても移植後2日目処置群が、5日目処置群より効果大なる点については一致している。

以上の結果より次に併用効果を検討する場合には、X線照射、マイトマイシン及びエンドキサン投与群において夫々その中間的効果を示した群を相互に併用した場合について、それぞれの群の単独効果大なる群と互いに比較することとした。

即ち、X線照射群についてはX_{500×3}、X_{300×5}マイトマイシン投与群についてはM_{200×5}、M_{100×5}エンドキサン投与群については、E_{5×5}、E_{2×5}を採用してこれらを互いに組合せ、而も前記の如く、同時併用群、照射先一制癌剤投与後、又は制癌剤先一照射後等の組合せについて実験を行つた。

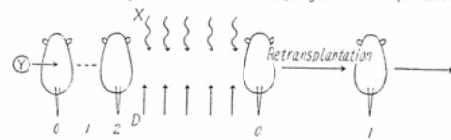
2) 併用効果

a) X線照射、制癌投与同時併用 (X.D)

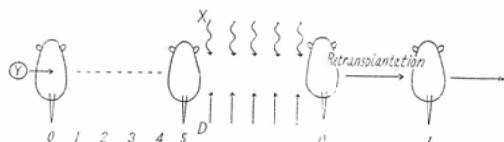
i) X線照射とマイトマイシン投与群 (X.M群)

c) Combined treatment at the same time (X.D)

i) Start of the treatment 2 days after the transplantation



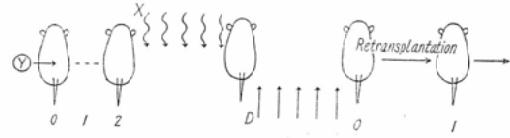
ii) Start of the treatment 5 days after the transplantation



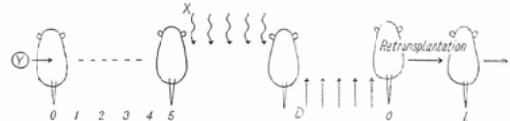
b) Combined treatment at the different time (X+D ; D+X)

i) At first radiation then carcinostatic agent (X+D)

① Start of the treatment 2 days after the transplantation

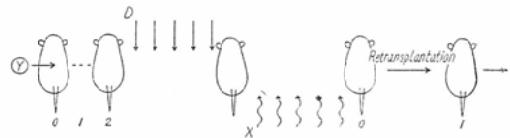


② Start of the treatment 5 days after the transplantation



ii) At first carcinostatic agent then radiation (D+X)

① Start of the treatment 2 days after the transplantation



② Start of the treatment 5 days after the transplantation

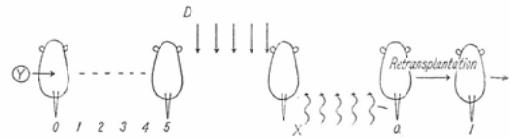


Fig. 3

これには次の如き組合せがある。

即ち、X_{500×3}、M_{200×5}；X_{500×3}、M_{100×5}；X_{300×5}、M_{200×5}；X_{300×5}、M_{100×5}の4群である。而して、これらを移植後2日目及び5日目より処置を開始した2群に區別する。この様にすれば、結局全部で8群の実験を行つたことになる。

Table 5 Combination treatment (Accumulatime death) No. 1 X+M

Day	X 500×3 + M 200×5		X 500×3 + M 100×5		X 300×5 + M 200×5		X 300×5 + M 100×5	
	(2)	(5)	(2)	(5)	(2)	(5)	(2)	(5)
1								
2								
3								
4								
5								
6								
7								
8								
9								
10				1			1	1
11				2			2	2
12		1	1	2		1	2	2
13		1	1	2		2	1	2
14		1	2	2		1	2	2
15	1	2	3	3	1	2	3	2
16	1	2	3	2	1	2	2	2
17	2	2	2	1	1	2	2	1
18	3	1	2		2	2		1
19	3	2	1		2	2		
20	3 ₊₂	2 ₊₁			4 ₊₄	1		
M.S.D.	18.5	17.0	15.5	13.9	19.1	16.0	14.1	14.5

ii) X線照射とエンドキサン投与群 (X.E群)
これには、次の如き組合せがある。

即ち、X_{500×3}, E_{5×5}; X_{500×3}, E_{2×5}; X_{300×5}, E_{5×5}; X_{300×5}, E_{2×5} の 4 群である。

更に前記と同様移植後 2 日目及び 5 日目より処置を開始した 2 群に區別することが出来、同様に全体で 8 群の実験を行つたことになる。

これらの実験群における効果については、前記と同様平均生存日数をもつて比較することにした。

以上の結果を一括すると、Table 5 にみられる如く、

iii) 制癌剤を一定して放射線量を異にする場合には、

① X.M 群については、1 回の放射線量の差による効果（平均生存日数）の差は認めにくい。

(X_{500×3}. M ≈ X_{300×5}. M)

② X.E 群については、1 回の放射線量の違う

場合に、E_{2×5} の場合には殆ど差違を認めないが、E_{5×5} の場合には X_{500×3} の方が X_{300×5} よりやゝ大なる効果が認められる。

(X_{500×3}. E_{2×5} ≈ X_{300×5}. E_{2×5})

(X_{500×3}. E_{5×5} > X_{300×5}. E_{5×5})

iv) 放射線量を一定にして制癌剤量を異にする場合には、

① X.M 群については、X_{300×5} の場合には、多少差違を認めるが、X_{500×3} の場合には、殆ど差違を認めていない。従つて結局は以下の如くであろう。

(X.M_{200×5} ≈ X.M_{100×5})

② X.E 群については、何れの場合においても E_{5×5} の方が、E_{2×5} より効果の大なることが認められる。(X.E_{5×5} > X.E_{2×5})

v) 移植後 2 日目処置群と 5 日目処置群との関係 X.M 群においても X.E 群の何れの場合においても、移植後 2 日目処置群の方が、移植後 5 日目処置群より効果の大なることが認められる。

Table 5 Combination treatment No. 2 XM

Day	X 500×3 M 200×5		X 500×3 M 100×5		X 300×5 M 200×5		X 300×5 M 100×5	
	(2)	(5)	(2)	(5)	(2)	(5)	(2)	(5)
1								
2								
3								
4								
5								
6								
7								
8								
9								
10		1		3				
11	1	2		2		1		2
12	2	3	1	2		2		3
13	2	1	3	1	1	3	2	2
14	2	1	2	2	2	3	4	2
15	1	3	3	2	3	2	3	4
16	1	1	1	3	3	2	2	2
17	3	0	1		1	2	2	
18	2	2	1		1			
19	1	1			1			
20			+3		+3		+2	
M.S.D.	14.5	13.0	15.6	12.6	15.6	14.2	14.7	13.0

(X D(2)>X D(5))

vi) 制癌剤の違いによる差

本実験の範囲ではマイトイシン使用群の方が、エンドキサン群よりやゝ効果が大である。

殊に、 $X_{300\times 5}$ の時に、この関係は著明である。

(X.M>X.E)

b) X線照射先-制癌剤後群 (X+D)

i) X線照射先-マイトイシン後群 (X+M)

Fig. 3 に示す如く、先づX線照射を先行し、次いでマイトイシンの投与を行うもので、その組合せについては同様 $X_{300\times 5}+M_{100\times 5}$; $X_{300\times 5}+M_{200\times 5}$; $X_{500\times 3}+M_{100\times 5}$; $X_{500\times 3}+M_{200\times 5}$ の4群に區別出来、更に前記と同様移植後2日目及び5日目の処置開始群として計8群の実験を行う。

ii) X線照射先-エンドキサン後群 (X+E)

この群についても同様であり、 $X_{300\times 5}+E_{2\times 5}$; $X_{300\times 5}+E_{5\times 5}$; $X_{500\times 3}+E_{2\times 5}$; $X_{500\times 3}+E_{5\times 5}$ とし、これを移植後2日目及び5日目処置群に區別

して、総計8群とする。

iii) 制癌剤量を一定にして1回放射線量を異にした場合。

④X+M群の場合には1回線量の多い場合に効果の差は認めにくい。 $(X_{300\times 5}+M \geq X_{500\times 3}+M)$

⑤X+E群の場合には1回線量の大なる場合に大なる効果が認められる。

 $(X_{500\times 3}+E > X_{300\times 5}+E)$

iv) X線量を一定にして制癌剤量を異にした場合

⑥X+M群の場合は制癌剤の大なる群の方が大であり $(X+M_{200\times 5} > X+M_{100\times 5})$ ⑦X+E群の場合には、制癌剤の量による差は認めにくい。 $(X+E_{2\times 5} = X+E_{5\times 5})$

v) 移植後2日目処置群と5日目処置群との関係

X+M群については $X_{300\times 5}$ 群においては、2日目処置群の方が、5日目処置群より大なる効果を認めるが、 $X_{500\times 3}$ 群では殆ど差異を示してい

Table 5 Combination treatment No. 3 M+X

Day	M 100×5 + X 500×3		M 100×5 + X 300×5		M 200×5 + X 500×3		M 200×5 + X 300×5	
	(2)	(5)	(2)	(5)	(2)	(5)	(2)	(5)
1								
2								
3								
4							2	3
5	1	1	1	3		3	3	2
6		1	1	3		1	2	3
7	1	2	1	1	2	2	2	3
8	2	3	2	3	1	2	3	2
9	1	4	1	3	1	1	2	
10	2	1	1	2		1	2	
11	2	1	3		2	1		
12	4	2	2			2		
13	1		2		8	2		
14			1		1			
15								
16								
17								
18								
19								
20								
M.S.D.	10.7	8.7	10.1	7.5	11.5	8.2	7.1	6.1

ない。

X+E群の場合には何れの場合にも2日目処置群の方が、5日目処置群より効果が大である。
 $((X+M)② \geq (X+M)⑤, (X+E)② > (X+E)⑤)$

vi) 制癌剤の違いによる差

マイトイシンとエンドキサンについては、全般的にみて、それぞれの本実験に用いた範囲については、むしろマイトイシンの方が、エンドキサンよりも、やゝ大なる効果が認められている。これらについては、Table 5 に示してある $(X+M > X+E)$ 。

c) 制癌剤先-X線照射後群 (D+X)

i) マイトマイシン先-X線照射後 (M+X)
 この群には、前記と同様、

$M_{200 \times 5} + X_{300 \times 5}$; $M_{200 \times 5} + X_{500 \times 3}$
 $M_{100 \times 5} + X_{300 \times 5}$; $M_{100 \times 5} + X_{500 \times 3}$

の各群を更に、移植後2日目及び5日目に処置開始群に區別し、前記と同様に8実験群とした。

ii) エンドキサン先-X線照射後 (E+X)

この群には、 $E_{5 \times 5} + X_{500 \times 3}$; $E_{5 \times 5} + X_{300 \times 5}$; $E_{2 \times 5} + X_{300 \times 5}$; $E_{2 \times 5} + X_{500 \times 3}$ の各群があり、更に移植後2日目及び5日目処置開始群に區別し、計8実験群とした。

これらの結果を一括すると

iii) 制癌剤を一定にした場合には、マイトイシン群においても、エンドキサン群においても1回照射線量の大なる方が大なる効果となつてゐる。 $(M+X_{500 \times 3} > M+X_{300 \times 5})$
 $(E+X_{500 \times 3} > E+X_{300 \times 5})$

iv) X線照射量を一定にした場合、制癌剤の量が異なる場合

①マイトイシンについては、 $X_{300 \times 5}$ の場合には、投与量が少い場合の方が、むしろ効果が大なるとの結果がみられたが、 $X_{500 \times 3}$ の場合には、それほど著明な差は認めない。

$(M_{100 \times 5} + X_{300 \times 5} > M_{200 \times 5} + X_{300 \times 5})$
 $(M_{100 \times 5} + X_{500 \times 3} = M_{200 \times 5} + X_{500 \times 3})$

Table 5 Combination treatment No. 4 X+E

Day	X 300×5 +E 2×5		X 300×5 +E 5×5		X 500×3 +E 2×5		X 500×3 +E 5×5	
	(2)	(5)	(2)	(5)	(2)	(5)	(2)	(5)
1								
2								
3								
4								
5								
6								
7		1						
8		1		1		1		
9	1	1	1	1	1	1		
10	1	2	1	1	2	2		
11	2	3	1	2	1	2	1	1
12	2	2	1	2			1	2
13	3	1	1	3	1	3	1	3
14	2	2	2	2	3	2	2	3
15	1	1	2	2	2	2	3	2
16	2	1	2	1	2	1	2	2
17			2		1	1	2	
18	1		2		1		2	1
19					1		1	1
20								
M.S.D.	13.1	11.5	15.1	12.5	14.0	13.0	14.8	13.5

②エンドキサンの場合には、 $X_{300\times 5}$ の場合には、同様の関係がみられるが、 $X_{500\times 3}$ の場合には、むしろ反対の結果である。

$$(E_{2\times 5} + X_{300\times 5} > E_{5\times 5} + X_{300\times 5})$$

$$(E_{5\times 5} + X_{500\times 3} > E_{2\times 5} + X_{500\times 3})$$

従つて、これらの結果からみて、全般的にいつて、X線照射線量を一定にした場合に、制癌剤の量の差による効果の違いは認めにくくと云えよう。 $(D_{\text{大}} + X = D_{\text{小}} + X)$

v) 移植後2日目処置群と5日目処置群との間には、略々全例において矢張り2日目処置群の方が、5日目処置群より大なる効果が認められる。

$$((D + X) \text{ (2)} > (D + X) \text{ (5)})$$

vi) 制癌剤の違いによる差

この実験で用いた量では、全般的にいつてエンドキサンの方が、マイトマイシンよりも効果が大となつている($E + X > M + X$)

d) 小括

以上の結果を小括すると

i) X.D (X線照射制癌剤同時)

④制癌剤の量を一定にしたとき

$(X_{300\times 5} \cdot M > X_{500\times 3} \cdot M ; X_{500\times 3} \cdot E > X_{300\times 5} \cdot E)$ となり、この両者より結局は制癌剤の量を一定にしたときには、本実験の範囲では、X線量の差異による効果の差は認めにくいといえよう。即ち $X_{500\times 3} \cdot D = X_{300\times 5} \cdot D$ と考えることも出来る。

②X線照射量を一定にした場合には、 $(X_{300\times 5} \cdot M_{200\times 5} > X_{300\times 5} \cdot M_{100\times 5} ; X_{500\times 3} \cdot M_{200\times 5} = X_{500\times 3} \cdot M_{100\times 5})$ ($X \cdot E_{5\times 5} > X \cdot E_{2\times 5}$) の結果であり、略々全般的にいつて照射線量が同じである場合には、制癌剤の量が大なる方が、小なる場合よりも効果が大である。 $(X \cdot D_{\text{大}} > X \cdot D_{\text{小}})$

③処置開始日による差

$(X \cdot D) \text{ (2)} > (X \cdot D) \text{ (5)}$ である。

即ち、移植後2日目処置群の方が、移植後5日目処置群より効果が大であつた。

④制癌剤の違う場合

$X \cdot M > X \cdot E$ であり、全般的にマイトマイシンの

Table 5 Combination treatment No. 5 XE

Day	X 500×3 E 2×5		X 500×3 E 5×5		X 300×5 E 2×5		X 300×5 E 5×5	
	(2)	(5)	(2)	(5)	(2)	(5)	(2)	(5)
1								
2								
3								
4								
5								
6								
7								
8								1
9	1	1			1	2		1
10		2			1	2		
11	1	4			1	2	2	1
12	2	3			2	2	1	1
13	3	3			2	2	2	2
14	3	1	1	2	3	2	3	3
15	2	1	1	1	3	2	3	2
16	1		2	3	1	1	2	2
17	1		3	2			1	1
18	1		3			1	1	
19			3				1	
20			2					
M.S.D.	13.5	11.8	16.8	14.5	13.0	12.0	14.8	13.0

方が、エンドキサンより効果は大である。

ii) X + D (先づX線照射—制癌剤後)

①制癌剤一定の場合

$X_{300\times 5} + M \doteq X_{500\times 3} + M$; $X_{500\times 3} + E \doteq X_{300\times 5} + E$ であり、従つて $X_{500\times 3} + D \doteq X_{300\times 5} + D$ となり、この範囲では1回照射線量の差による効果の違いは、i) の場合と同様認められない。

$$(X_{500\times 3} + D \doteq X_{300\times 5} + D)$$

②X線量一定の場合

$X + M_{200\times 5} > X + M_{100\times 5}$; $X + E_{5\times 5} \doteq X + E_{2\times 5}$ であり、照射線量の同じ場合には、制癌剤の量が大なる方が、やゝ効果が大の結果が得られた。

$$(X + D_{\text{大}} \geq X + D_{\text{小}})$$

③処置開始日による差

X + M, X + Eの両群共に、移植後2日目処置開始群の方が5日目処置群よりも効果が大である。これもi) と同様である。

$$(X + D)② > (X + D)⑤$$

④制癌剤の違いによる差

$X + M > X + E$ 即ち、本実験にても、マイトイシンの方が、エンドキサンの場合より大なる効果が認められた。

iii) D + X (制癌剤先—X線照射後)

①制癌剤一定の場合

$$D + X_{500\times 3} > D + X_{300\times 5}$$

即ち、この場合には制癌剤が同じであれば、1回線量が大なる方に効果が大である。

これらはマイトイシンでも、エンドキサンの場合でも同様に認められた。

②X線量の一定の場合

$$M_{100\times 5} + X_{300\times 5} > M_{200\times 5} + X_{300\times 5}$$

$$M_{200\times 5} + X_{500\times 3} \doteq M_{100\times 5} + X_{500\times 3}$$

$$E_{2\times 5} + X_{300\times 5} > E_{5\times 5} + X_{300\times 5}$$

$$E_{5\times 5} + X_{500\times 3} > E_{2\times 5} + X_{500\times 3}$$

となり、照射線量を同じにした場合、制癌剤の少い方に大なる効果を認める場合もあり、多い方に効果を認める場合もあつて、一定していない。

即ち、全般的にみて、この様な処置を行つた場

Table 5 Combination treatment No. 6 E+X

Day	E 2×5 + X 300×5		E 5×5 + X 300×5		E 2×5 + X 500×3		E 5×5 + X 500×3	
	(2)	(5)	(2)	(5)	(2)	(5)	(2)	(5)
1								
2								
3								
4			1					
5			2					
6			1					
7		2	2	2				
8	1	1	3	3	2	2		
9	1	2	2	4	1	1		2
10	2	2	1	1	1	2	1	2
11	1	3	2	1	1	2	1	2
12	2	1	1	2	2	3	1	3
13	3	2		2	2	2	1	3
14	2	2			2	2	2	1
15	2				1	1	3	1
16	1				2		4	1
17					1		1	
18							1	
19								
20								
M.S.D.	12.0	10.5	7.8	9.0	12.7	11.0	14.5	11.8

合には、制癌剤の量の大小によつては、効果に相違がないといゝえるのであろう。即ち、D大+X=D小+Xとなろう。

②処置開始日による差

移植後2日目処置開始群と、5日目処置開始群の間では、2日目処置開始群の方が、5日目処置開始群より効果が大である。これはマイトイシンにてもエンドキサンにおいても同様であり、これらの結果は前記の X.D 群、X+D群の場合と矢張り同様の結果である。即ち、(D+X)②>(D+X)⑤である。

③制癌剤の違いによる差

全般的にみて、この実験群においては、エンドキサン使用群の方がマイトイシン使用群の方よりも効果はやゝ大である。この点は前記の i).ii) の実験の場合と違つている。即ち、(E+X>M+X)である。

IV) 併用効果と単独効果の比較

前記の単独効果(Ⅲ～1), 平均生存日数) 及び

併用効果(Ⅲ～2), 平均生存日数)を一括したものが Table 6 である。

この場合の単独効果としては、併用効果の場合に処置したX線照射群は 500R隔日3回群($X_{500\times 3}$)及び300R毎日5回群($X_{300\times 5}$)の他、1500R1回照射群($X_{1500\times 1}$)があり、マイトイシンについては $200\mu\text{g}/\text{kg}$ 每日5回群($M_{200\times 5}$) $100\mu\text{g}/\text{kg}$ 每日5回群($M_{100\times 5}$)の他、 $500\mu\text{g}/\text{kg}$ 每日5回群($M_{500\times 5}$)、更にエンドキサンについては、 $5\text{mg}/\text{kg}$ 每日5回群($E_{5\times 5}$)、 $2\text{mg}/\text{kg}$ 每日5回群($E_{2\times 5}$)及び $10\text{mg}/\text{kg}$ 每日5回群($E_{10\times 5}$)等についても一括表示してある。

これらにおいて同様なる条件における処置群を、相互に比較してこれを効果の大小に従つて不等式の形に表示したものが、Table 7 である。即ち、例えばX線量が 500R隔日3回及びマイトイシン $200\mu\text{g}/\text{kg}$ 每日5回群については、それぞれ移植後2日目処置群及び5日目処置群に対し、併用群としては($X_{500\times 3}$, $M_{200\times 5}$)群又は($X_{500\times 3}$

Table 6 Comparison of combination and single treatment No. 1 (M.S.D.)

X	M	day	XM	X+M	M+X	X			M		
						1500×1	500×3	300×5	500×5	200×5	100×5
500×3	200×5	(2)	14.5	18.5	11.5	13.8	10.3		13.5	8.7	
		(5)	13.0	17.0	8.2	10.3	10.0		11.7	6.9	
500×3	100×5	(2)	15.0	15.5	10.7	13.8	10.3		13.5		9.0
		(5)	12.6	13.9	8.7	10.3	10.0		11.7		7.0
300×5	200×5	(2)	15.6	19.1	7.1	13.8		10.8	13.5	8.7	
		(5)	14.2	16.0	6.1	10.3		9.7	11.7	6.9	
300×5	100×5	(2)	14.7	14.1	10.1	13.8		10.8	13.5		9.0
		(5)	13.0	14.5	7.5	10.3		9.7	11.7		7.0

(2) : Start of the treatment 2 days after the transplantation

(5) : Start of the treatment 5 days after the transplantation

Table 6 No. 2

X	E	day	XE	X+E	E+X	X			E		
						1500×1	500×3	300×5	10×5	5×5	2×5
500×3	5×5	(2)	16.8	14.0	14.5	13.8	10.3		12.6	9.1	
		(5)	14.5	13.0	11.8	10.3	10.0		11.8	7.7	
500×3	2×5	(2)	13.5	14.6	12.7	13.8	10.3		12.6		9.4
		(5)	11.8	13.5	11.0	10.3	10.0		11.8		8.9
300×5	5×5	(2)	14.8	15.1	7.8	13.8		10.8	12.6	9.1	
		(5)	13.0	12.5	9.2	10.3		9.7	11.8	7.7	
300×5	2×5	(2)	13.0	13.1	12.0	13.8		10.8	12.6		9.4
		(5)	12.0	11.5	10.5	10.3		9.7	11.8		8.9

+M_{200×5}) 群或は (M_{200×5}+X_{500×3}) 群と、単独群について X_{1500×1} 又は X_{500×3}, マイトマイシン群については M_{500×5}, M_{200×5} の相互について、その効果を比較するわけである。この様にしてその効果につき順位に従い比較したものが、Table 7 であるが、これによれば、X線とマイトマイシン併用及びそれぞれ単独群については、全般的に観察して X+M 群(即ち X 線照射先—マイトマイシン後)が、最も効果多く、これに次いで X.M 群(X 線及びマイトマイシン同時併用)であり、更に X_{1500×1} 又は M_{500×5} がこれにつづき、M+X 群(マイトマイシン先—X 線照射後)は時には単なる X_{500×3} 或は X_{300×5} 又は M_{200×5} 単独群にもその効果が及ばぬ如き状態が認められる。

X と E の場合については、上記とは多少異り、X+E 群、X.E 群はマイトマイシンの場合と異り、その効果の順位は相当上位に位置している

様にも認められる。

これらの関係を更に多少整理してこれを各項目につき、数番号を以て順位をもつてあらわし、これを総計してその数値の小なるものが効果の大なることとして、相互の比較を試みたのが Table 8 である。

即ち、X と M についていえば、X+M > X_{1500×1} ≈ M_{500×5} > M+X の順位が認められ、更に M+X 群は X_{500×3} については、その効果は同様であり (X_{500×3} = M+X_{500×3}) 更に X_{300×5} については X_{300×5} の方が、M+X より大 (X_{300×5} > M+X_{300×5})

又 M_{200×5} に対しては、M_{200×5}+X ≈ M_{200×5} であり、M_{100×5} に対しては、M_{100×5}+X > M_{100×5} なることが確かめられる。

又、X と E については、

X.E ≥ X+E > X_{1500×1} ≥ E_{10×5} > E+X の順とな

Table 7 Comparison of combination effect (X and M) No. 1

X	M	day	1	2	3	4	5	6	7
500×3	200×5	(2)	X+M	>XM	>X _{1500×1}	>M _{500×5}	>M+X	>X _{500×3}	>M _{200×5}
		(5)	X+M	>XM	>M _{500×5}	>X _{1500×1}	>X _{500×3}	>M+X	>M _{200×5}
500×3	100×5	(2)	X+M	>XM	>X _{1500×1}	>M _{500×5}	>M+X	>X _{500×3}	>M _{100×5}
		(5)	X+M	>XM	>M _{500×5}	>X _{1500×1}	>X _{500×3}	>M+X	>M _{100×5}
300×5	200×5	(2)	X+M	>XM	>X _{1500×1}	>M _{500×5}	>X _{300×5}	>M _{200×5}	>M+X
		(5)	X+M	>XM	>M _{500×5}	>X _{1500×1}	>X _{300×5}	>M _{200×5}	>M+X
300×5	100×5	(2)	X+M	>X+M	>X _{1500×1}	>M _{500×5}	>X _{300×5}	>M+X	>M _{100×5}
		(5)	X+M	>XM	>M _{500×5}	>X _{1500×1}	>X _{300×5}	>M+X	>M _{100×5}

Table 7 No. 2 (X and E)

X	E	day	1	2	3	4	5	6	7
500×3	5×5	(2)	XE>	E+X>	X+E	>X _{1500×1}	>E _{10×5}	>X _{500×3}	>E _{5×5}
		(5)	XE>	X+E	>E+X	=E _{10×5}	>X _{1500×1}	>X _{500×3}	>E _{5×5}
500×3	2×5	(2)	X+E	>X _{1500×1}	>XE	>E+X	>E _{10×5}	>X _{500×3}	>E _{2×5}
		(5)	X+E	>XE	=E _{10×5}	>E+X	>X _{1500×1}	>X _{500×3}	>E _{2×5}
300×5	5×5	(2)	X+E	>XE	>X _{1500×1}	>E _{10×5}	>X _{300×5}	>E _{5×5}	>E+X
		(5)	XE	>X+E	>E _{10×5}	>X _{1500×1}	>X _{300×5}	>E+X	>E _{5×5}
300×5	2×5	(2)	X _{1500×1}	>X+E	>XE	>E _{10×5}	>E+X	>X _{300×5}	>E _{2×5}
		(5)	XE	>E _{10×5}	>X+E	>E+X	>X _{1500×1}	>X _{300×5}	>E _{2×5}

り、前記と同様 X_{500×3} については E+X_{500×3} > X_{500×3}、又 X_{300×5} については、E+X_{300×5} = X_{300×5} である。

又 E_{5×5} については、E_{5×5}+X > E_{5×5} 更に、E_{2×5} については E_{2×5}+X > E_{2×5} となつてゐる。

以上の結果を小括すれば、

X+M > XM > X_{1500×1} = M_{500×5} > M+X 及び
XE ≥ X+E > X_{1500×1} ≥ E_{10×5} > E+X の関係とな

り、X_{500×3}、X_{300×5}、M_{200×5}、M_{100×5} 或は E_{5×5}、E_{2×5} 等に對しては、略々 M+X 或は E+X にそれと同様或はそれ以上の効果が確かめられている。即ち、

1) X線照射と制癌剤を併用した場合には、マイトマイシンの場合においても、エンドキサンの場合の何れにおいても、X線照射先-制癌剤後又は、両者同時の場合には、制癌剤先-X線照射後

Table 8 Score table of effects of various combination treatment No. 1 (X and M)

X	M		X+M	XM	M+X	X _{1500×1}	M _{500×5}	X _{500×3}	X _{300×5}	M _{200×5}	M _{100×5}
500×3	200×5	(2)	1	2	5	3	4	6		7	
		(5)	1	2	6	4	3	5		7	
subtotal			2	4	11	7	7	11		14	
500×3	100×5	(2)	1	2	5	3	4	6			7
		(5)	1	2	6	4	3	5			7
subtotal			2	4	11	7	7	11			14
300×5	200×5	(2)	1	2	7	3	4		5	6	
		(5)	1	2	7	4	3		5	6	
subtotal			2	4	14	7	7		10	12	
300×5	100×5	(2)	2	1	6	3	4		5		7
		(5)	1	2	6	4	3		5		7
subtotal			3	3	12	7	7		10		14
total				9	15	48	28	(22)	(20)	(26)	(28)
score				1	2	4	3	(6)	(5)	(7)	(8)

Table 8 No. 2 (X and E)

X	E		X+E	XE	E+X	$X_{1500 \times 1}$	$E_{10 \times 5}$	$X_{500 \times 3}$	$X_{300 \times 5}$	$E_{5 \times 5}$	$E_{2 \times 5}$
500×3	5×5	(2) (5)	3 2	1 1	2 3	4 4	5 3	6 5		7 6	
	subtotal		5	2	5	8	8	11		13	
500×3	2×5	(2) (5)	1 1	3 2	4 3	2 4	5 2	6 5		7 6	
	subtotal		2	5	7	6	7	11		13	
300×5	5×5	(2) (5)	1 2	2 1	7 6	3 4	4 3		5 5	6 7	
	subtotal		3	3	13	7	7		10	13	
300×5	2×5	(2) (5)	2 3	3 1	5 4	1 5	4 2		6 6	7 7	
	subtotal		5	4	9	6	6		12		14
total			15	14	34	27	28	(22)	(22)	(26)	(27)
Score			2	1	5	3	4	(8)	(8)	(7)	(6)

Table 9 Score table of sequence on combination effect (last results)

	X+D	XD	D+X	$X_{1500 \times 1}$	D
XとM	9	15	48	28	28
XとE	15	14	34	27	28
total	24	29	82	55	56
Last results.	1	2	5	3	4

の場合に比べて常に大なる効果が確かめられている。

更に、試みにMとEについての各群に対しTable 8の両者の順位の数値を総計して検討すると Table 9 の如くとなり、結局、(X+D) > (X·D) > (D+X) の結果が得られる。

而して、

2) これら併用効果と単独効果を比較すれば、併用における同じ条件であれば、常に併用効果の方が、単独効果よりも大なる効果が認められているといえるが、X線照射を1500R 1回($X_{1500 \times 1}$)又はマイトマイシン 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 毎日5回単独群(M_{500×5})或は、エンドキサン10mg/kg毎日5回単独群(E_{10×5})に対しては、X+M, X·M, X+E, X·E群はもちろんこれらより大なる効果が認められているが、M+X或はE+X群はその効果はむしろおとつていることが認められる。即ち、D>D+X, X>D+Xの場合もある。

3) 次に移植後2日目処置群(②)と5日目処置群(⑤)については、既に示したる如く、X線処置群と制癌剤の単独使用及び両者併用の何れの群についても、2日目処置群に大なる効果が示されているが、このことは Table 6 No. 1-2 についてもあらためて確認することができる。

(②>⑤)

V) 総括及び考按

以上の実験結果を総括すれば、

1) 吉田肉腫に対しては、X線照射と制癌剤を併用する場合には、その処置の順序によつて効果を異にする。即ちX+D(X線先制癌剤後)或は、X·D(X線及び制癌剤同時併用)はD+X(制癌剤先、X線照射後)の群よりも大なる効果が示されることが認められた。

2) これらの処置を行う場合に移植後比較的早期(2日目)に開始した場合の方が、後期(5日目)に開始した場合よりも大なる効果が認められることが明らかになつた。

3) 本実験の範囲ではX線及び制癌剤を併用した場合に、X+D或はX·Dにおいては、X線単独又は制癌剤単独群よりも大なる効果が認められるが、D+X(制癌剤先X線照射後)の場合には、時には単独処置の場合よりも効果のおとることが認められた。

即ち、D+XはX+D又はX·DのみならずX又はDを単独に使用した場合にもその効果が劣る

ことが明らかとなつたわけであるが、この点はどのように考える可きであろう。

ある報告⁴⁷⁾によると、正常なる動物に対し同じくX線照射及びマイトイシンを単独に又は併用し、その正常組織に対する障害度を脾臓の重量により検査しているが、その実験結果によれば、正常組織に対する障害度は制癌剤を先にし、X線照射を後にした方が、X線照射を先にし制癌剤投与を後にした方よりも障害が大であるとの結論が得られている。

即ち、正常組織に対する障害的効果は、M+X > X+Mである。

このことは、くり返し数回の実験において常に証明されている。我々の実験においては吉田肉腫に対する障害が、

X+M > M+Xであり、矢張りこれ迄の数回の実験（厚生省班研究昭和36年～昭和38年⁴⁴⁾）において常に確かめられた事実である。

この両者と共に考按すれば、前記の場合と同様に癌に対する治療処置の効果は、常に癌細胞に対してのみならず、矢張り正常組織の障害を来す程度の少い方法が、却つて有効なる効果を現わし得るともいえるわけで、前記の2日目処置群が、5日目処置群より効果大であることゝ照合して、そこに一脈の共通性が存在することも知られる。同様なことは、臨床的にも常に放射線及び制癌剤をもつて癌を治療する場合に経験せられる事実でもある。

4) 次に併用効果と単独効果の比較について一言すると、前記の結果によれば、X線照射及び制癌剤を併用した場合に、その場合用いるX線及び制癌剤を単独に用いた場合より何れも効果は大なりとの結果であるが、唯X線照射 X_{1500×1}とした場合、或は制癌剤を M_{500×5}或は E_{10×5}の場合に對しては X+D 及び X·D については、その効果はより大であるが、D+X についてはむしろその効果は劣るとの結果が示された。

以前には單にある2つの処置を併用した場合に、それぞれの処置を単独に使用した場合より大

なる効果があげられゝば、これをもつて、併用効果、或は増感的効果あり等と称した場合もあつたが、今例え A 及び B の 2 つの処置があつて、或ることに対する効果の割合が、a 及び b と仮定すると、A+B を併用した場合にその効果が、単に a 及び b より大なることはむしろ当然のことであり、唯両者の割合の組合せがどの様になるかが、問題となるわけであろう。即ち、若しその効果が a+b となれば、両者の併用効果は附加的なりとし、a×b となれば、相乗的なりと解することも出来よう⁴³⁾。

併し、この様な実験は実験材料、効果の判定等が非常に単純化された場合に可能であり、本実験の如く比較的複雑な処置を行い、殊にその平均生存日数等によって相互に比較している数値をもつてしては、かゝる点を論ずることは困難と思われる。唯同じく 1500R を照射する場合にも 500R 隔日 3 回又は 300R 毎日 5 回に比して、1500R 1 回の照射により、制癌剤を先に投与し、X 線照射を後にした場合に對してより大なる効果が認められたという点は注目すべき事実ではないかと思う。この様なことの眞の意味が何であるかは今度の問題としたい。上記の諸結果は、他方処置された癌細胞の新たなる境地における態度という点からも考察し得るわけで、癌治療の重要な要因たる転移の問題に關連せしめて之を論ずることも可能であろう。

何れにしても、癌の治療を行う場合に、矢張り癌細胞のみならず、常に全身的抵抗力の保持をも合せ考慮してはじめて効果をあげ得ることは、放射線を用いる場合にも、制癌剤を用いる場合にも又其の両者を併用する場合にも不可欠の条件と考えられるのである。

癌に対する治療法の鍵はこの点に存するであろうことは明記す可きであろう。

VI) 結論

- 1) 吉田肉腫を腹腔に移植した白鼠に対し、放射線照射（X線全身照射）、制癌剤（マイトイシン及びエンドキサン）投与をそれぞれ単独に又は併用処置を行い、然る後更に他の正常白鼠に移植

してその平均生存日数をもつて、それぞれの処置の効果の判定基準とした。

a) 単独処置としては、X線照射としては、1500R 1回、1000R 1回、500R隔日3回、300R毎日5回等を行い、制癌剤としては、マイトマイシンは500μg/kg毎日5回、200μg/kg毎日5回、100μg/kg毎日5回、50μg/kg毎日5回、エンドキサンは10mg/kg毎日5回、5mg/kg毎日5回、2mg/kg毎日5回、1mg/kg毎日5回の処置群について実験を行つた。

b) 併用処置としてはX群 ($X_{500 \times 3}$, $X_{300 \times 5}$) とM群 ($M_{200 \times 5}$, $M_{100 \times 5}$) 又はE群 ($E_{5 \times 5}$, $E_{2 \times 5}$) の相互を併用した。

c) 併用する場合には、X線照射先一制癌剤後 ($X + D$)、両者同時併用 ($X \cdot D$) 及び制癌剤先一X線照射後 ($D + X$) の3群を區別した。

d) 処置開始の時期は吉田肉腫移植後2日目(早期処置群)と5日目(後期処置群)を區別した。

2) 単独効果の場合

a) X線照射 (X) の場合 1回線量の大なる程効果は大である。 $(X_{1500 \times 1} > X_{1000 \times 1} > X_{500 \times 1} = C)$

b) 又同じく総線量1500Rに対しては1回照射の方が、分割照射よりも効果が大である。

但し、500R×3と300R×5の間では差違を認めにくい。 $(X_{1500 \times 1} > X_{500 \times 3} = X_{300 \times 5})$

c) 2日目処置開始群 ($X_{\text{②}}$) は5日目処置開始群 ($X_{\text{⑤}}$) より効果は大である。 $(X_{\text{②}} > X_{\text{⑤}})$

d) 制癌剤の場合 (D ; M 又は E)

マイトマイシンについても、エンドキサンについても、略々投与量大なる方が効果大である。 $(D_{\text{大}} > D_{\text{小}})$

e) 2日目処置開始群 ($D_{\text{②}}$) は5日目処置開始群 ($D_{\text{⑤}}$) より効果大である。 $(D_{\text{②}} > D_{\text{⑤}})$

f) MとEは単独効果については大差は認めない。 $(M = E)$

3) 併用効果について

a) X線照射と制癌剤同時併用の場合 ($X \cdot D$)

i) X線照射量の大小により効果は余り変らない。

v). $(X_{500 \times 3} D = X_{300 \times 5} D)$

ii) 制癌剤投与量の大なる方が効果はやゝ大きい。 $(X D_{\text{大}} > X D_{\text{小}})$

iii) 2日目処置群の方が、5日目処置群より効果は大きい。 $((X D)_{\text{②}} > (X D)_{\text{⑤}})$

iv) 全体としてはマイトマイシン使用群の方が、エンドキサン使用群よりやゝ効果は大である。 $(X \cdot M > X \cdot E)$

b) X線照射先一制癌剤後 ($X + D$)

i) X線1回照射量の大小により効果は変らない。 $(X_{500 \times 3} + D = X_{300 \times 5} + D)$

ii) 制癌剤投与量の大なる方がやゝ効果が大きい。 $(X + D_{\text{大}} > X + D_{\text{小}})$

iii) 2日目処置群の方が、5日目処置群より効果は大きい。 $((X + D)_{\text{②}} > (X + D)_{\text{⑤}})$

iv) マイトマイシン使用の方がエンドキサン使用より効果は大やゝ大きい。 $(X + M > X + E)$

c) 制癌剤先一X線照射後 ($D + X$)

i) X線1回照射量の大なる方が効果はやゝ大きい。 $(D + X_{500 \times 3} > D + X_{300 \times 5})$

ii) 制癌剤の多少による効果の差は著明でない。 $(D_{\text{大}} + X = D_{\text{小}} + X)$

iii) 2日目処置群は5日目処置群より効果は大きい。 $((D + X)_{\text{②}} > (D + X)_{\text{⑤}})$

iv) エンドキサン使用群の方が、マイトマイシン使用群よりも効果はやゝ大きい。 $(E + X > M + X)$

4) 併用群相互間及単独群との比較

a) 併用群相互について、 $X + D$ が最も効果多く、次いで $X \cdot D$ であり、 $D + X$ は最も効果が少い。 $(X + D > X \cdot D > D + X)$

$D + X$ 群はX線単独群 ($X_{1500 \times 1}$) 又は制癌剤単独群 ($M_{500 \times 5}$; $E_{10 \times 5}$) よりも効果が少い場合がある。 $(D > D + X; X > D + X)$

b) 単独群、併用群何れの場合でも、2日目処置群は5日目処置群よりも、効果は大である。 $((\text{②}) > (\text{⑤}))$

5) 上記の結果を更に概括すれば

a) 移植後2日目処置群(早期)は5日目(後期)処置群よりも効果は大である。このことは放射線、制癌剤のいずれの場合についてもそれぞれ

単独処置、併用処置共に認められた。

b) 放射線と制癌剤を併用する場合、先ず放射線次いで制癌剤(X+D)又は両者同時(X.D)の方が、先ず制癌剤次いで放射線(D+X)の場合よりも効果大である。

c) D+Xは時にはD或はXの単独効果にも劣る場合がある。之等は他の報告による正常組織に対する障害度と結果が逆となつた。

d) a) 及び c) の点は、癌の治療に対しては、単に癌細胞のみならず、全身的影響を考慮した上で、はじめて効果をあげ得るという臨床的経験の一つの裏付けを示している。

VII 謝 辞

終始御懇意な指導をして下さつた恩師足立教授に心から感謝の意を表し、更に御校閲下さつた大淵教授、秋吉教授にも心から感謝致します。又実験方法のアイデアに御指導下さつた現東北大学栗冠教授、種々御教示頂いた鈴木助教授及教室の同僚各位にも併せて感謝の意を表します。

本論文の要旨は第24回日本医学放射線学会総会及び第11、12回日本化療法学会総会に発表した。又36~37年度厚生省科学研究費の援助を受けた。

VIII 文 献

- 1) Ottoman, 1963, Side-effects of combined Radiation and Chemotherapy, Radiology, 81, Dec., 1963, 81, 1014-1017.
- 2) Loken, 1959, The effect of combined irradiation and chemotherapy on cancer growth, Radiology, 73, Aug., 166-174.
- 3) Langdrom, 1963, Early results of combined Radiation and Chemotherapy in treatment of malignant tumors, Radiology, 81, Dec., 1008-1014.
- 4) Kanematsu Sugiura, 1958, The effect of Mitomycin C in the growth of a variety of mouse, rat, and hamster tumors, Cancer Research, 18, 438-445.
- 5) George Klein, 1959, The usefulness and limitations of tumor transplantation in cancer research, Cancer Research, 19, 343-358.
- 6) Carb von Ersen, 1963, Radiation and 5-Fluorouracil, Radiology, 81, Dec., 81, 1018-1027.
- 7) Wolfgang Schute-Brinkman, 1963, Über Erfahrungen mit dem Zytostatikum Endoxan, Strahlentherapie, 121, 625-639.
- 8) Kanematsu Sugiura, 1953, Effect of various compound on the Ehrlich ascites carcinoma, Cancer Research, 13, 431-441.
- 9) Liebner, 1962, Actinomycin D and Radiotherapy Radiology, 87, 94-105.
- 10) Woodruff et al, 1962, The use of immunologically competent cells in the treatment of cancer, Cancer Research, 707-715.
- 11) Hans-Heinrich-Kallenbach, 1961, Tierexperimentelle Grundlage zum chemotherapie bei bösartige Neubildungen, Strahlentherapie, 119, 144-146.
- 12) Egger Kallenbach, 1961, Änderungen der allgemeine Resistenz des Organismus unter dem Einfluß von Endoxan, E39 and Trenimon, Strahlentherapie, 132-143.
- 13) Herbert Arnold, 1961, Einführung in die Chemie der Zytostatika, Strahlentherapie, 147-151.
- 14) Bane Conrad, 1957, Combinationtherapy of Malignant tumors with Ionizing Radiations and Chemicals, Cancer Research, 551-566.
- 15) D' angio, 1959, Potentiation of X-ray effect by actinomycin D, Radiology, 73, 175-177.
- 16) Paul Y.M. Chan et al, 1961, In vitro effects of irradiation combined with actinomycin D, Amer. J. Roentgenol., 273-274.
- 17) Merle K. Loken, 1957, Porphyrins as modifiers of the effects of Roentgen rays, Radiology, 62, 201-203.
- 18) Shanta et al, 1964, Evaluations of Sykavit-Sensitized Radiation therapy in Radioresistant oral carcinomas, Radiology, 83, 687-689.
- 19) Morton M. Kligerman et al, 1957, Augmentation of Radiotherapeutic effect by cancer chemotherapy, Radiology, 62, 194-199.
- 20) Abraham Goldin et al, 1957, Employment of combination of drugs in the chemotherapy of neoplastic, Cancer Research, 1957, 17, 635-654.
- 21) Malcolm Bagshaw, 1961, Possible role of Potentiations in Radiation therapy, Amer. J. Roentgenol., 1961, 85, 5, 822-833.
- 22) Daniel Shapiro, 1957, Quantitative biochemical differences as a basis for cancer chemotherapy, Radiology, 188-193.
- 23) Arnold Welchi, 1956, The problem of drug resistance in cancer chemotherapy, Cancer Research, 19, 359-371.
- 24) Pl. A. Plattner, 1964, Chemotherapy of cancer, Elsevier Co., New York.
- 25) R.L. Clark, 1961, Cancer chemotherapy, C.C. Thomas Publ., Illinois.
- 26) E.L. Shoeniger, 1962, Studies on the combined effect of Actinomycin D and X-Radiati-

- lon., Radiology, 1962, Aug., 79, 310—315.
- 27) 齊藤達雄他 : 1964, 抗癌剤, 診断と治療, 35.
- 28) 増子正敏 : 1959, 腫瘍の放射線療法と各種制癌剤の併用効果に関する実験的研究, 癌の臨床, 5, 5, 266—277.
- 29) 草住隆治郎, 1953, 吉田肉腫の累代移植に及ぼすX線の影響, 日医放誌, 13, 9, 44—53.
- 30) 柴田正衛 : 1951, 吉田肉腫に関する実験的研究, 特に腹腫内移植に対するナイトロジエンマスターの働きについて, 日医放誌, 11, 5, 1—9.
- 31) 一方井卓四郎 : 1957, 吉田肉腫の増殖並びに其に及ぼすレ線の影響について, 日医放誌, 17, 6—20.
- 32) 松本健二 : 1958, 吉田肉腫の分裂数日周期について, 日医放誌, 17, 1281—1292.
- 33) 野手列 : 1952, X線の吉田肉腫細胞核分裂に対する影響, 日医放誌, 12, 65—77.
- 34) 小原準之輔 : 1955, 吉田肉腫腹水細胞の有糸分裂経過並びにそれに及ぼすX線の影響, 日医放誌, 15, 76—92.
- 35) 保市均 : 1952, 吉田肉腫による放射線生物学的研究, 日医放誌, 12, 58—63; 1953, 日医放誌, 13, 89—93.
- 36) 卯田信義 : 1950~1951, 吉田肉腫に対する放射線の作用 I, II, 日医放誌, 10, 25—30; 11, 25—29.
- 37) 貴家貞而 : 1952, 細胞核分裂に及ぼすレ線の影響, 日医放誌, 12, 8—20.
- 38) 小野武敏 : 1952, 吉田肉腫による放射線生物学的間接作用の研究, I, II, III, IV, 日医放誌, 12, 6—10; 12, 8—9; 12, 10—15; 12, 7—9.
- 39) 大島敏実 : 1955, 吉田肉腫に対する Nitrogen mustard の作用, 日医放誌, 15, 63—78.
- 40) 岡田重文等 : 1954, 吉田肉腫の核分裂時間並に分裂週期の推定, 日医放誌, 14, 79—88.
- 41) 白井喬 : 1960, 腫瘍細胞の分裂週期に基づく抗腫瘍剤投与方法に関する実験的研究, 東京医学雑誌, 68, 2, 382—404.
- 42) 吉田富三 : 1964, 吉田肉腫, 審楽書房, 東京, 昭和39年.
- 43) 氣駕正己 : 1951, 放射線の相互作用について, 日医放誌, 10, 9, 28—32; 11, 1, 21—25.
- 44) 癌の診断と治療に関する研究, 昭和36年, 昭和37年, 昭和38年, 厚生省班研究報告.
- 45) 白淵他 : 1958, Mitomycin C の実験腫瘍に対する治療効果, Chemotherapy, 6, 6, Nov., 251—257.
- 46) 佐藤他 : 1961, Endoxan の基礎的研究及び考察, 最新医学, 16, 6, 1729.
- 47) 三浦他 : 1964, 放射線と制癌剤との併用効果に関する実験的研究(第1報), 日医放誌, 24, 6, 807.