



Title	防護剤および増感剤併用による放射線治療の基礎的研究
Author(s)	大島, 敏美; 築山, 巖
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1973, 33(4), p. 351-359
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/16222
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

防護剤および増感剤併用による 放射線治療の基礎的研究

東京通信病院 放射線科

大 島 敏 美 築 山 巖

(昭和47年12月12日受付)

Studies of cancer radiotherapy by combined use of radioprotectors and a radiosensitizer

by

Toshimi Ohshima, Iwao Tsukiyama

Department of Radiology, Tokyo Teishin Hospital

Research Code No.: 407

Key Words: Radioprotector, Radiosensitizer, Yoshida sarcoma, 5-FU, Cystein

1. Subcutaneous or intraperitoneal administration of l-cysteine, l-cysteine-d-glucose, MEA or AET raised the survivals of male mice and decreased a loss of body weight from single or fractionated X-irradiation. Among the SH compounds, AET is the most effective, and MEA is the next.

2. In rats bearing Yoshida sarcoma, 5-fluorouracil (5FU) was found to be effective as a radiosensitizer in radiation-induced depression of mitotic index of Yoshida sarcoma.

3. Administration of MEA or l-cysteine failed to alter the reduction of mitotic index of the sarcoma cells in rats treated with 5FU and X-rays. This suggests that two SH compounds did not protect tumor cells from combined effects of 5FU and X-rays.

4. If the SH compounds exerted protective effects on normal tissues of rats, the effective killing of tumors may result in prolongation of survival times of rats bearing Yoshida sarcoma. However, the present experiments show that the SH compounds did not prolong the survivaltime of the tumor-bearing rats.

I はじめに

悪性腫瘍の放射線治療に際し、治療効果を高めるために増感剤を併用したり、また副作用を緩和するために、種々薬剤を用いたりすることが少なくない。これら副作用防止のための薬剤の中にはグルタチオンやチステインといったSH化合物を含んだ薬剤も広く用いられている。

SH化合物は Patt の発見以来、放射線防護剤

として広く知られており^{1)2)5)6)18)~19)24)26)30)~38)}これらが放射線に対して防護効果をもつ以上、放射線治療の際の癌以外の他の正常組織への障害を緩和するであろうことは充分うなづける。併し、もしも癌組織も防護剤によつて障害の緩和がおこれば、制癌効果の減少を来し、初期の目的を達しない。この点に関して、本薬剤は現在比較的無雑作に使われているきらいがあるのではなからう

か。

そこで、われわれは吉田腹水肉腫を用いて、臨床使用に近い形で増感剤X線併用療法を行なった場合、その制癌効果に対して、SH化合物がどのような影響を与えるかを、肉腫細胞の核分裂指数を指標としてしらべ、更に、もしその影響がとるに足りなかつた場合には、SH化合物による正常組織への障害の緩和が、大線量投与を可能ならしめ、治療効果をかえつて一段と向上させることが可能かも知れない。

そういう考えのもとに、一連の実験を行なったので報告したい。

II 実験材料および方法

1. 実験動物

4週令の dd 系および ddY 系雄マウスを椎橋商店より購入し、当院動物舎にて固形飼料、水を自由に与えて飼育し、20 g 前後になつたところで実験を行なった。

またラットについては呑竜系を同様に飼育し150 g 前後で使用した。

2. 実験腫瘍

群馬大学放射線科より移植を受けた吉田腹水肉腫ラットの、移植5日目の腹水 0.5ml を5日目ごとに移植を繰り返して、腫瘍株を維持し、実験には腫瘍細胞 10^7 個を移植して、4日目のラットを使用した。

3. X線照射法

X線照射は島津製深部治療装置信愛号を使用した。照射条件は、管電圧 200kVp、管電流20mAで non filter. 半価層0.35mmCuで、焦点皮膚間距離は60cm。線量率 135R/m で、線量測定は Universal Dosimeter で行なった。

そして全身照射では、マウス、ラット共に木製の箱に入れ、多数穴をあけたプラスチック製のふたをし、薬剤投与群と対照群同匹ずつ入れ、全く同じ条件で照射した。又、ラットの局所照射では木製固定台に手足をしばつて背臥位に固定し、腹部の範囲だけを切りとつた厚さ2mmの鉛板で全身を被つて照射した。

4. 実験方法

防護効果追求の実験では、マウス15匹または20匹を一群として、防護剤投与群と対照群とに同じ条件で、単一または分割全身照射を行ない、分割照射では照射を完了するのが30日前後になるので、生存日数をすべて第1回照射より60日までしらべ、同時に体重も測定した。

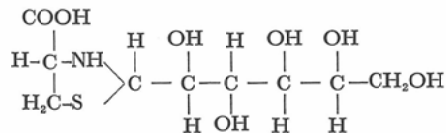
また、防護剤が腫瘍のX線照射に対して、どのような影響を与えるかを追求するための吉田肉腫の実験では、1群5または7匹のラットを使用し、X線全身または局所照射を単一または分割照射で行ない、対照群とともに肉腫細胞の核分裂指数を指標として比較判定し、生存日数をもしらべた。なお、核分裂指数は腹水を経時的に採取して作つた塗抹標本を Giemsa 染色して鏡検し、腫瘍細胞 2,000個の中の分裂細胞を数えた。

5. 使用薬剤

防護剤としては、l-cysteine, l-cysteine-d-glucose (エスエス製薬 K.K. の提供による)、MEA(2-mercaptoethylamine) および AET (S-(2-aminoethyl)-isothiuronium bromide hydrobromide) の4種類を用いた。そしてこれらの適量が1匹あたり、マウスでは 0.2ml、ラットでは 1.0ml になるように蒸留水で溶解し、これを更に $1/10$ N NaOH で pH 7.0にした上で、注射の場合は照射15分前に、また経口投与では照射30分前に投与した。

また、増感剤としては5FUを使用した。これは15mg/kgが100gラットあたり1ml になるように蒸留水に溶解して注射した。

なお、l-cysteine-d-glucoseの構造式は次の通り。



III 結 果

1. SH化合物の放射線防護効果

l-cysteine, l-cysteine-d-glucose, MEA および AET の4つの薬剤の放射線防護効果について検討した。

a) l-cysteine.

1群20匹の dd 系マウスに l-cysteine 2 mg/g 皮

下および腹腔内注射15分後に、500 R X線1回照射したところ、対照群（照射のみ）が60日で2匹生存に対し、l-cysteine 皮下注群は10匹、腹注群は9匹生存で、5%の危険率で有意差を認めたが、体重に関しては有意差を認めなかつた (Fig. 1)。

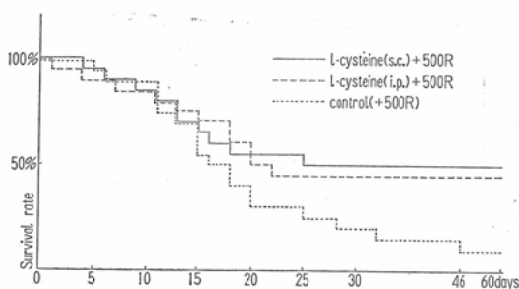


Fig. 1. Protective effects of l-cysteine against single X-irradiation of 500 R in mice.

b) l-cysteine-d-glucose.

1回照射：1群20匹の dd 系マウスに l-cysteine-d-glucose (以下 C-G と略記) 1 mg/g, 2 mg/g をそれぞれ経口投与および腹注後、650 R 全身照射したところ、対照（照射のみ）が19日で全例死亡したのに対して、C-G 1 mg/g 経口投与群が30日で全例死亡。2 mg/g 経口投与、腹注 1 mg/g, 2 mg/g がそれぞれ5匹、2匹、4匹60日生存で、何れも5%の危険率で有意差を認めたが、体重に関しては有意差を認めなかつた (Fig. 2)。

分割照射：1群15匹の ddY 系マウスに1週間隔で1回線量 300 R を4回照射し、第5回目には500 R 照射し、各照射15分前に C-G 2 mg/g を腹

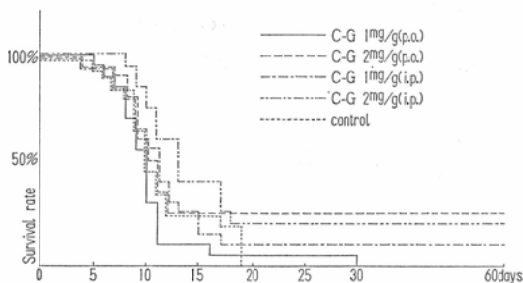


Fig. 2. Protective effects of l-cysteine-d-glucose against single X-irradiation of 650 R in mice.

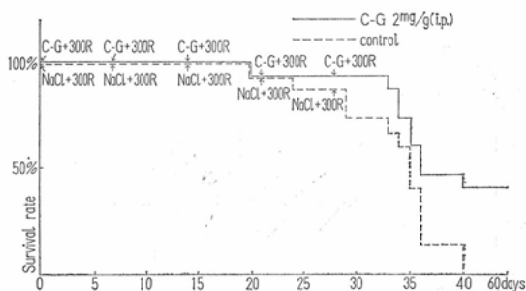


Fig. 3. Protective effects of l-cysteine-d-glucose against fractionated X-irradiation in ddY mice.

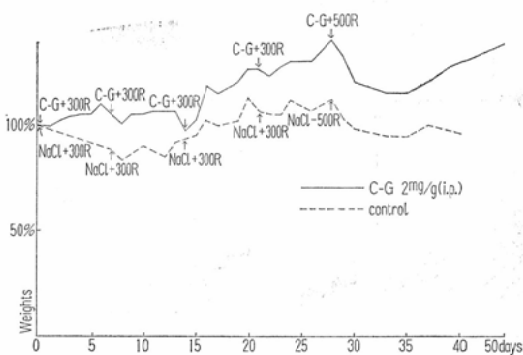


Fig. 4. Protective effects of l-cysteine-d-glucose against fractionated X-irradiation in mice.

注したところ、対照（生塩水 0.2ml 腹注）が40日で全例死亡に対し、C-G 群では40%が60日生存し、生存日数、体重ともにそれぞれ2.5%、5%の危険率で有意差を認めた (Fig. 3, 4)。

次に1群20匹の ddY 系マウスに1週間隔で1回線量 400 R を2回、500 R を2回照射し、各照射15分前に等張の C-G 溶液16mg/マウス腹注したところ、対照群（生塩水 0.2ml 腹注）が60日で2匹に対し、等張 C-G 群では7匹生存し、1%の危険率で有意差を認めたが、体重に関しては有意差を認めず、等張溶液にしたために効果が上つたという結果は得られなかつた (Fig. 5)。

c) ME A

1回照射：1群15匹の dd 系マウスに ME A 200mg/kg 腹注後、600 R 全身照射したところ、対照群（生塩水腹注）が18日で全例死亡に対し、ME A 群は2匹が60日生存し、2.5%の危険率で有意差を認めたが、体重に関しては有意差を認め

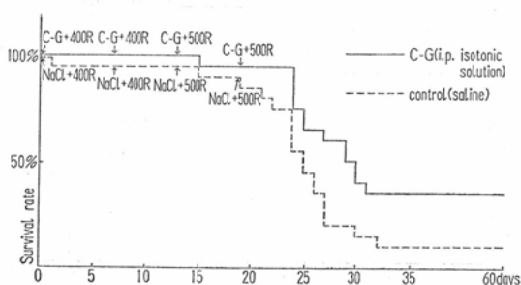


Fig. 5. Protective effects of 1-cysteine-d-glucose (isotonic solution) against fractionated X-irradiation in ddY mice.

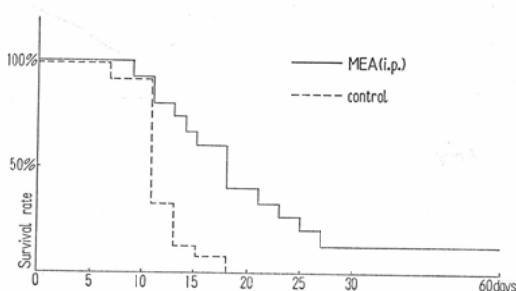


Fig. 6. Protective effects of MEA against single X-irradiation of 600 R in mice.

なかつた (Fig. 6).

分割照射：1群15匹の dd 系マウスに1回線量 300Rを1週間隔で3回照射し，第4回目は第1回後27日目に照射し，各照射15分前にMEA 200mg/kg腹注したところ，対照群が60日1匹に対し，MEA群は12匹生存し，体重とともにそれぞれ 0.5%および1%の危険率で有意差を認めた (Fig. 7).

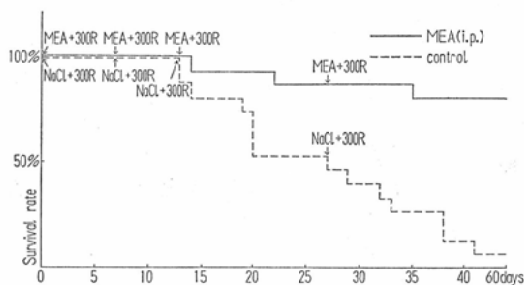


Fig. 7. Protective effects of MEA against fractionated X-irradiation in mice.

d) AET

1群20匹の dd 系マウスにAET 500mg/kg皮下および腹腔内注射を行ない，15分後に 500R X線全身1回照射を行なったところ，対照群（照射のみ）が60日で2匹生存に対し，皮下注群は9匹，腹注群は17匹生存し，体重とともに1%の危険率で有意差を認めた (Fig. 8).

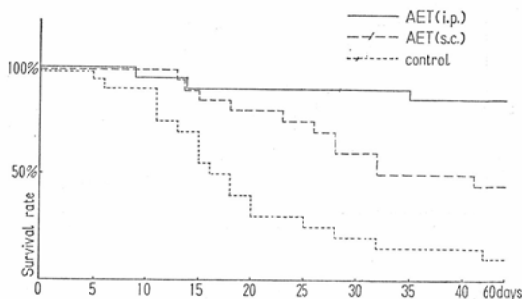


Fig. 8. Protective effects of AET against single X-irradiation of 500 R in mice.

2. 5FUの放射線増感効果の有無.

吉田肉腫細胞移植4日目のラット15匹を5匹ずつ3群に分け，1群は5FU 15mg/kg腹腔内注射，1群はX線 300R 1回全身照射，1群は5FU 15mg/kg腹腔注15分後に 300R X線全身照射を行ない，3群の肉腫細胞の核分裂指数を経時的にしらべ，生存日数も併せて観察した.

その結果，5FU注射群では核分裂のおち方がややおそく且つ浅いかわり，回復もややおそくしている．一方，X線照射群では落ち方が早く且つ著明であるが，回復も非常に早い．これに対して5

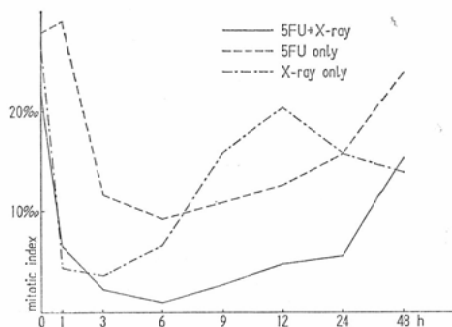


Fig. 9. Effects of 5FU on single X-irradiation of Yoshida ascites sarcoma.

5FU・X線併用群では、核分裂指数の落ち方が早く且つ著しく、また回復も非常におそかった。然し、生存日数は7.5日、6.75日、7.7日で差を認めなかった (Fig. 9)。

3. SH化合物の5FU・X線併用の制癌作用におよぼす影響

a) 全身1回照射。

第1群：吉田腹水肉腫移植4日目のラット5匹の皮下にMEA 200mg/kg注射直後に5FU 15mg/kg腹腔内注射し、15分後に500R X線全身照射。
第2群（対照群）：吉田肉腫移植4日目のラット5匹に5FU 15mg/kg腹注15分後にX線 500R全身照射。

以上の2群のラットの腹水を経時的に採取して核分裂指数をしらべ、生存日数をも比較した。

その結果、核分裂指数は両群とも3時間で急激に下り、1%以下となり、6時間で最低値をとり、以後徐々に回復の傾向をみるも、24時間でそれぞれ1.8%、1.4%、48時間でも8.1%、10.6%と前値の約半分であり、3日目に到るもなお前値をはるかに下廻っていた。

そして両者の核分裂曲線は殆んど完全に一致し、24時間値をのぞいては、MEA群の方が対照群に比較して、むしろ低い値をとっていた (Fig. 10)。

一方、肉腫細胞の減少率、破碎細胞および空泡変性細胞の増加率を両群で比較したところ、両群の間に差を認めなかった。また平均生存日数は、

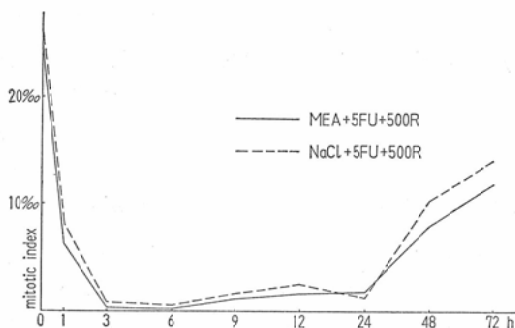


Fig. 10. Effects of MEA on 5FU and single X-irradiation of Yoshida ascites sarcoma.

MEA群 7.6日、対照群7.75日と差を認めなかった。

b) 全身分割照射。

第1群：移植4日目のラット7匹にMEA 200mg/kg皮下注直後に5FU 15mg/kg腹注し、15分後にX線 300R全身照射。

第2群：移植4日目のラット6匹に5FU 15mg/kg腹注し、15分後にX線 300R全身照射。

そして両群ともに、全く同じ処置を連日3日間くり返し、両群の腫瘍細胞の核分裂指数と生存日数をしらべた。

その結果、第1回の処置後6時間で、核分裂指数は両群とも著しく減少し、第2回目の処置以後は核分裂指数は両群とも0となり、以後回復をみないまま全例が死亡した。そして2群の核分裂曲線は殆んど完全に一致した (Fig. 11)。

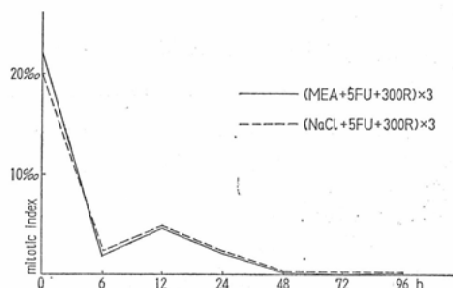


Fig. 11. Effects of MEA on 5FU and fractionated X-irradiation of Yoshida ascites sarcoma.

また腫瘍細胞数の減少、空泡変性細胞および核破碎細胞の出現頻度も両群に差がなく、24時間後より空泡変性が強く殆んど全面的にあられる。そして第2回目の処置後6時間になると、腫瘍細胞は非常に減少し、染色性もわるく、空泡および破碎細胞の数は益々多く、核分裂像は全く認めない。

平均生存日数は、MEA群 8.1日、対照群 9.2日で、MEA群の方がむしろ短かった。

c) 分割局所照射

第1群：移植4日目のラット5匹の皮下に今回はSH化合物としてC-G等張溶液をcysteineの量として0.8mg/kg皮下注直後に、5FU 15mg/kg

腹注し、腹部のみに対して 300 R 局所照射を行なった。

第2群：C-G の代りに生塩水（1.0ml/100 g ラット）を皮下注し、あとは第1群と同じ処置を行なった。両群とも同じ処置を3日連続繰り返したが、第1群の5FUの量は2回目以後は7.5mg/kgに減じ、両群の核分裂指数および生存日数をしらべた。

その結果、標本のメタノール固定がわるかつたためか、染色の状態がわるく、核分裂像を明確に識別することができず、従つて核分裂指数を数えることができなかった。

そして、生存日数はC-G群7.2日、対照群7.8日と差を認めなかった。

IV 討 論

現在、悪性腫瘍の放射線治療に際し、副作用除去の目的でいろいろな薬剤が用いられているが、その中には cysteine や glutathione のような SH 化合物も含まれている。これら SH 化合物が放射線防護作用をもつことは衆知のことであり、従つて放射線治療に併用すれば、放射線の制癌効果を大なり小なり抑制するであろうことは充分推定される。然し、SH 化合物の種類或は量と、放射線の量あるいは使い方との組合わせ如何によつては、制癌効果の抑制のあらわれないある域値というものが存在する可能性も亦考えられる。更に一步進んで、SH 化合物が放射線の全身正常組織におよぼす影響を緩和することにより、より大量の照射が可能となり、腫瘍動物の延命を向上させることができないであろうか。

そういう観点からこれまでの研究を文献の上でひろつてみると、放射線の制癌効果に及ぼす SH 化合物の影響を追求した論文と共に、制癌剤に対する影響をしらべた文献も少なくない。著者はさきに cysteine が radiomimetic substance である Nitrogen Mustard に対しても防護的に働くことを確かめた経験があるので²²⁾、ここでは alkylating agent をも含めて、制癌作用におよぼす SH 化合物の影響を追求した論文をあげ、これらについて少し考察を加えてみたい。

はじめに SH 化合物が放射線あるいは alkylating agent の制癌効果を減少すると結論した論文であるが、島等²⁹⁾は Ehlich 癌マウスに cysteine 1.0mg/g および 2.0mg/g 皮下注後、300 R X 線照射を行ない、1時間後に X 線の細胞分裂抑制効果を減弱させるが、3時間後には認められなかったと報告している。又戸部³⁴⁾は吉田腹水肉腫ラットに cysteine 3.3Mol 0.1 および 0.2ml 腹注後、X 線照射を行ない、核分裂指数の下り方は対照に比べて浅く、且つ回復も早いと発表している。また桜井²⁷⁾は兎を使つた実験で、cysteine を Nitromine に併用すると、白血球の減少を防止すると同時にその制癌効果も減少するといひ、C.R. Ball³⁵⁾は吉田肉腫腫瘍に alkylating agent である Melphalan を腹注し、腫瘍の消長を指標にしてその効果をしらべたところ、cysteine で前処置した群では未処置群に比べて、約2倍量の Melphalan を要したと発表している。

以上の SH 化合物の制癌効果減少論に対して、影響を与えないとする論文も少なくない。その代表的な論文としては L. Cohen⁴⁾があげられるが、これによると C 3 H マウスの横腹に、自然発生する乳癌を移植し、pentobarbital 麻酔を行ない、鉛板で腫瘍以外を shield し、X 線局外照射を行なった。そして 7,500 R で全例治癒することを確かめた上、cysteine 2.5mg を1日前、直前、1日後の3日連続皮下注を行なった上で同線量を照射したところ、13例中12例が治癒し、治癒率92%で cysteine は X 線の制癌効果には殆んど影響なく、臨床上有用と断定している。このほか放射線治療に際して cysteinamine あるいは AET を用いて、治療効果を減少させないという報告もみられる⁷⁾⁸⁾²¹⁾³⁵⁾。

また alkylating agent の制癌効果に及ぼす影響をしらべた論文では、大島³³⁾は吉田腹水肉腫ラットに cysteine 1mg/g 皮下注後 Nitromine を大量 200mg/kg 腹腔内1回注射を行ない、cysteine は吉田肉腫ラットの全身への副障害と緩和し、生命を protect し、しかも腫瘍の発育抑制効果に関しては殆んど影響を与えず、治癒率37.5% および著明な延命効果を得たと報告している。また H.

Peczenik²⁵⁾は cysteine が Nitrogen Mustard の制癌効果を低下することなく毒性効果を除き、併用により抗腫瘍作用を7倍に増大したと報告している。このほかにもSH化合物が制癌剤の制癌効果に影響を与えないという論文は少なくない⁽¹¹⁾⁽²⁸⁾⁽³⁶⁾。

以上、放射線あるいは alkylating agent の制癌効果にSH化合物が影響を与えるか否かに関しては肯定論、否定論が相半ばしていると思われる。すなわち、SH化合物と放射線の使い方を工夫すれば、SH化合物が放射線の全身正常組織に対する障害を緩和して、然も腫瘍に対する制癌効果には影響を与えないという可能性もいちはいには否定できないであろう。

以上の考え方のもとにわれわれは一連の実験を行なったのであるが、基礎実験ともいえるべきSH化合物の放射線防護実験を先に行なったので、その結果について考察を加えてみたい。

われわれが使った4種の化合物 l-cysteine, l-cysteine-d-glucose, MEA および AET は、いずれも対照群との間に5～0.5%の危険率をもって有意差を認めた。そして、これらSH化合物の放射線防護効果を数字であらわすために、Kaluszynerの方法に準じて¹²⁾

防護効力=
(protective potency)

$$\frac{(\text{薬剤投与} + \text{X線照射}) \text{群60日間平均生存日数}}{\text{X線照射群60日間平均生存日数}}$$

にそれぞれ数字を入れて計算してみた。この場合、原式は30日間の平均生存日数であらわしているが、われわれの場合、分割照射では最終照射が最初の照射から数えて略々30日になるので、1回および分割照射とも60日間平均生存日数で計算を行なった。これによると、Table 1に示すように l-cysteine および C-G が 1.5前後、MEA が 2.0前後、AET が 2.5前後と AET の防護効力が最も強かった。なお、l-cysteine は不安定な化合物なので glucose を結合させて安定にした C-G をエスエス製薬に依頼して作製してもらったが、その効果は cysteine と同じであつた。

Table 1. Protective potency of SH compounds on X-irradiation in mice

drugs	protective potency
l-cysteine (2 mg/g, s.c.)	$\frac{37.8}{21.6} = 1.75$
l-cysteine (2 mg/g, i.p.)	$\frac{33.4}{21.6} = 1.55$
C-G (1 mg/g, p.o.)	$\frac{12.1}{10.8} = 1.12$
C-G (2 mg/g, p.o.)	$\frac{21.3}{10.8} = 1.97$
C-G (1 mg/g, i.p.)	$\frac{14.5}{10.8} = 1.34$
C-G (2 mg/g, i.p.)	$\frac{21.2}{10.8} = 1.96$
C-G (2 mg/g, i.p. repeated at fractionated irradiation)	$\frac{50.1}{32.3} = 1.56$
C-G (0.8 g/kg, isotonic, i.p. repeated at fractionated irradiation)	$\frac{38.9}{21.6} = 1.49$
MEA (0.2 g/kg, i.p.)	$\frac{22}{10.8} = 2.04$
MEA (0.2 g/kg, i.p. repeated at fractionated irradiation)	$\frac{52.5}{26.7} = 1.97$
AET (0.5 g/kg, s.c.)	$\frac{39.6}{21.6} = 1.85$
AET (0.5 g/kg, i.p.)	$\frac{53.8}{21.6} = 2.50$
protective potency =	$\frac{\text{average survival days of drug-treated}}{\text{average survival days of control}}$

次に分割照射の場合、その都度防護剤を前投与すれば、防護効果が対照との間により大きく開いてくるのではないかと考えて、分割照射を行なったが、生存曲線の上では効果が高められたように思われるが、protective potency では1回照射と大差がなかった。これは分割照射の場合も第1回照射から数えて60日で切ってしまった所に問題があると思われる。これを最終照射から数えて60日目の平均生存日数で計算すると C-G の分割照射の1.56が1.86に、また C-G 等張溶液の分割照射の1.49が1.66に上り、分割照射の方が1回照射に比べて防護効果が上ると思われる。C-G 等張溶液の防護効果が期待程でなかったが、これはその製作過程上、l-cysteine の含有率を高くできなかったことに原因があると思われる。

体重に関しては、SH化合物投与群と対照群の間に有意差を認めるのは、生存曲線の上で著明な差のみられる場合で、protective potency が2.0前後で始めて差があらわれると思われた。

次に5FUの放射線増感効果追求の実験結果であるが、その判定は非常に難しいが、5FU併用群がX線単独群に比べて、核分裂の激しい落ち方と回復のおくれから、一応増感効果があつたと考えたい。D.R. Goffient 等⁹⁾はC-57 black miceの脳にSH-26 gliomaを移植し、頸動脈にカテーテルを入れてBCdRを注入してX線照射を行ない、BCdRの増感効果を認めているが、これは腫瘍とこれをとりまく周囲組織との増感の差によつて成立すると説明している。またY. Maruyama²⁰⁾もLSA ascites lymphomaに対してBUdRおよび5FUを用い、これらが高濃度に局処に注入されれば増感効果があると言っている。われわれの場合は、吉田腹水肉腫ラットの腹腔内に直接5FUを注入し、明らかに高濃度であり、増感効果が成立する可能性はあると考えられる。

最後に増感剤X線に更にSH化合物を併用した場合、SH化合物が制癌効果にどの程度影響を与えるか、又一步進んでSH化合物が増感剤X線の正常組織への影響を緩和することにより、大量照射に耐え対照群に比べて延命効果をあげ得るかどうか、これらをしらべる目的で吉田腹水肉腫ラットに対して、臨床使用に近い量の5FU投与とX線500R全身1回照射を行ない、その前にSH化合物としてその効力がcysteineとAETの間にあるMEAを投与した。その結果、核分裂曲線はMEA使用群と対照群の間に殆んど全く差が認められず、完全に一致した。すなわち、5FU15mg/kgとX線500Rという過量のためか、比較的強力な放射線防護効果をもつMEAも、制癌効果に関しては殆んど影響を与えないという結果を得た。然し、生存日数に関しては2群に差がなく、延命効果を得るまでには到らなかった。

これは、5FU+500Rが正常組織への影響緩和のためのMEAに対して余りにも過量と考えられたので、次に300Rずつ3日連続の分割照射に

切換えてみたが、核分裂曲線は1回照射と同じく、2群の間に差を認めなかつたが、生存日数に関してはMEA群の方がむしろ短いという結果であつた。これはMEAはそれ自身つよい副作用をもつために、現在臨床的には使用されておらず、ラットに対してもMEA自体の副作用はかなり強烈であり、放射線を防護する前にMEAがラットの全身をかなり強力に衰弱させることによると考えるのが妥当のようである。というのも、300R照射3回目以後は核分裂指数は0のままで、且つ腫瘍細胞も少なく、然も崩壊寸前のものが多く、その時点においては腫瘍自体は略々治癒を思わせるにも拘らず、両群ともにMEA群は下痢、全身衰弱が著しく、かえつて生命の短縮をみたことによつても、MEA自身の副障害が強力であつたことがうかがわれる。

われわれの最終目的はSH化合物をうまく工夫して使うことにより、延命をはかることにあるので、前実験の失敗からMEAをC-Gに、又全身照射を局処照射に、更に5FUを2日目以後は半量にするなど変えて実験を行なつたが、それでも延命効果を得るには到らなかつた。

われわれはさきに、吉田腹水肉腫ラットに予めl-cysteineの皮下注射を行なつてからNitroimineの大量を1回腹注によつて、対照の2倍以上の延命と37.5%の治癒率を得ている²³⁾。今回の実験も、SH化合物は背部の皮下注で、5FUは腹腔注でこれにX線全身又は腹部局処照射を行ない、その濃度差によつて増感剤およびX線の全身への影響はこれを緩和するが、腹水肉腫への制癌効果におよぼす影響は少ないであろうというのがわれわれの考えであつたが、現実にはそう甘い結果は得られなかつたわけである。

以上、種々実験を行なつたが、得られた結論は、4種のSH化合物が放射線防護効果をもつこと。5FUに放射線増感効果のあることおよび臨床に近い形で増感剤と放射線を併用した場合に、SH化合物を用いてもその制癌効果に及ぼす影響は殆んど無視できるということに尽きるようである。

現在, differential protection に関する研究も着手されており¹⁰⁾, われわれも今後腹水肉腫に代えてより自然な固形腫瘍を使用し, 放射線を増感剤から切りはなして, 実験を続けていきたいと考えている.

V 結 論

1. マウスを用いた実験で, SH化合物である l-cysteine, l-cysteine-d-glucose, MEA および AET はどれも放射線防護効果をもち, その強さは AET, MEA, l-cysteine(C-G) の順であつた.

2. 吉田腹水肉腫細胞の核分裂指数を指標にした実験で, 5FU はX線に対して増感効果をもつと考えられる.

3. 吉田腹水肉腫細胞の核分裂指数を指標にした実験で, MEA および l-cysteine は, 臨床に近い形で用いた 5FU・X線併用の制癌効果に対して, 影響を与えなかつた.

4. 吉田腹水肉腫ラットに対して, 5FU・X線を併用する前にSH化合物を種々工夫して投与し, 5FU・X線の全身正常組織への障害を緩和することにより, 延命をはかつたが, 好結果を得ることはできなかつた.

稿を終えるにあたり, 暖かい御助言をいただいた京都大学菅原努教授, 東京大学岡田重文教授ならびに放医研浦野宗保博士に心から感謝する.

なお, 本論文の要旨は第32回日本医学放射線学会総会で発表した.

文 献

- 1) Bacq, Z.M.: Acta Radiologica. 41 (1954), 47—55.
- 2) Bacq, Z.M.: Strahlen therapie. 95 (1954), 215—237.
- 3) Ball, C.R. et al.: Biochemical Pharmacol. 16 (1967), 509—519.
- 4) Cohen, L. et al.: British J. Radiology. 32 (1959), 18—21.
- 5) Doherty, D.G. et al.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 89 (1955), 312—314.
- 6) Doherty, et al.: Rad. Res. 7 (1957), 1—12.
- 7) Foye, W.O.: J. Pharmaceut. Science. 58 (1969), 283—296.
- 8) 藤本竜郎: 福岡医学雑誌, 56 (1965), 932—944.
- 9) Goffient, D.K. et al.: Amer. J. Roentgenol. 114 (1972), 7—15.
- 10) Harris, J.W. et al.: Radiation Res. 46 (1971), 362—379.
- 11) 岩田平太郎: 日本薬理学雑誌, 16 (1964), 47—51.
- 12) Kaluszyner, A. et al.: Radiation Res. 14 (1961), 23—28.
- 13) Langendorff, H.: Strahlen therapie. 93 (1954), 281—288.
- 14) Langendorff, H.: Strahlen therapie. 94 (1954), 411—420.
- 15) Langendorff, H.: Strahlen therapie. 95 (1954), 535—541.
- 16) Langendorff, H.: Strahlen therapie. 98 (1955), 245—254.
- 17) Langendorff, H.: Strahlen therapie. 99 (1956), 567—576.
- 18) Langendorff, H.: Strahlen therapie. 95 (1954), 323—250.
- 19) Langendorff, H.: Strahlen therapie. 100 (1956), 137—141.
- 20) Maruyama, Y.: Internat. J. Rad. Biol. 7 (1963), 453—464.
- 21) 中村 弥: 第12回放射線影響学会講演.
- 22) 大島敏美: 日本医放会誌, 15 (1955), 843—844.
- 23) 大島敏美: 日本医放会誌, 15 (1955), 215—230.
- 24) Patt, H.M. et al.: Science. 110 (1949), 213—214.
- 25) Peczenik, H. Nature. 172 (1953), 454—455.
- 26) Pihl, A. et al.: Annual Rev. Pharmacol. 3 (1963), 293—296.
- 27) 桜井欽夫: 癌, 44 (1953), 386—389.
- 28) 桜井欽夫他: 癌, 47 (1956), 337—339.
- 29) 島 隆允: 癌, 18 (1958), 137—145.
- 30) 篠田雅人他: 薬学雑誌, 86 (1967), 654—657.
- 31) 篠田雅人他: 薬学雑誌, 87 (1967), 658—662.
- 32) 篠田雅人他: 薬学雑誌, 88 (1968), 271—277.
- 33) 篠田雅人他: 薬学雑誌, 88 (1968), 1031—1038.
- 34) 戸部竜夫: 薬学雑誌, 15 (1956), 1119—1123.
- 35) Tolacheva, E.N. et al.: Acta. Unio. Intern. Contra. Cancrum. 20 (1964), 1223—1225.
- 36) 坪井重雄: 癌の臨床, 16 (1970), 129—155.