

Title	X線及び諸種抗癌物質の吉田肉腫細胞に及ぼす影響についての比較研究
Author(s)	松川, 和夫
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1957, 17(8), p. 907-921
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17110
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

X線及び諸種抗癌物質の吉田肉腫細胞に 及ぼす影響についての比較研究

東京慈恵会医科大学放射線医学教室（主任 樋口助弘教授）

研究生 松川和夫

（本論文の要旨は第15回日本医学放射線学会総会に於いて発表した）

此の論文は厚生科学研究費によるところが多い、深く感謝する（樋口助弘）

（昭和32年3月29日受付）

目次

第I章 緒言

第II章 基礎実験

第1節 実験材料並びに実験方法

第2節 実験成績

第3節 小括並びに考按

第III章 本実験

第1節 実験材料並びに実験方法

第1項 X線照射の場合

第2項 抗癌物質注入の場合

第2節 実験成績

第1項 分裂細胞数の変化

第2項 異常分裂細胞数の変化

第3項 巨細胞数の変化

第3節 小括並びに考按

第IV章 総括、考按並びに結論

参考文献

第I章 緒言

悪性腫瘍に對する非観血治療又はそれと観血治療との併用療法として、放射線治療、抗癌物質による治療並びに其等の併用療法による研究業績が最近多く見られるようになった。

余は癌治療の基礎的研究の一端として、X線及び數種の抗癌物質について、それらの抗癌効果を吉田肉腫細胞について分裂細胞数の消長異常分裂及び巨細胞数の出現過程を示標として観察し、比較検討した結果、2.3の知見を得たので以下報告する。

第II章 基礎実験

第1節 実験材料並びに実験方法

1) 実験材料

吉田肉腫移植後6乃至7日目の腹水0.2ccを一定期間飼育した100gr前後のラットの腹腔内に移植し、移植後4日目のものを用いた。

2) 実験方法

A) 標本作製

自家製ガラス毛細管をもつてラット腹腔内より、第1回腹水採取、後1, 3, 6, 9, 12, 24, 48時間と經時的に腹水を採取して、血液塗抹標本作製と同じ方法で型の如く塗抹、乾燥、固定、ギムザ染色を行った。

B) 核學的検査法

① 核分裂係數：各標本毎に腫瘍細胞1000個中に含まれる含裂細胞數を求め之を%にて表わした。

② 異常分裂數：牧野・吉田氏法に従いて染色体の橋形成、散亂、融着、偏在等の異常を呈している分裂像。

③ 巨細胞：吉田肉腫細胞の直径は約20 μ であるが、その3乃至5倍のものを巨細胞とし、小野実験時の基準に従った。

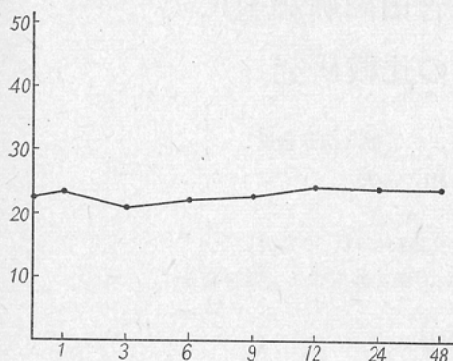
第2節 実験成績

腹水を經時的に採取して、細胞分裂に如何なる變化、現象を生ずるかを見るために基礎実験として、前述の方法に基き、移植後4日目から經時的に1乃至48時間に亘り腹水を採取して観察した結果は次に示す通りである。

1) 分裂細胞数の變化について

第1圖に示す如く、実験例數5匹の平均値は、採取直前より48時間に亘る8回の計測に於ては最

第1図 分裂数経時変動 (基礎実験)

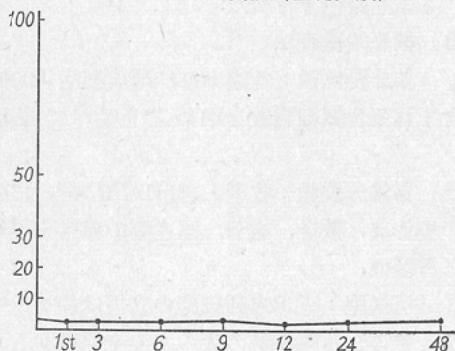


高24.6%, 最低19.1%, その平均は22.6%で大体大きな変動はないが, 多少の個体差は認めざるを得ない。

2) 異常分裂細胞数の変化について

第2図に示す如く, 平均値は1回採取より48時間に亘る8回の計測により最高 3.9, 最低 2.4で, その平均値は 3.0で増減の傾向は余り認められない。

第2図 異常分裂数 (基礎実験)



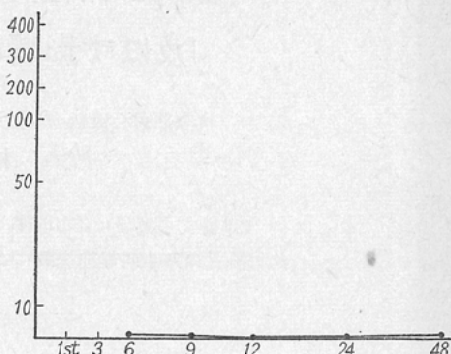
3) 巨細胞数の変動について

第3図に示す如く, 大体各例共に巨細胞の出現時間は9時間頃で, その平均値は最高は48時間値の 1.3で, 最低は12時間値の 0.4であり前項と同じく大差を認めない。

第3節 小括並びに考按

吉田肉腫細胞の動きは一種の波動運動をなすと云われている。勿論吉田肉腫の移植後の日数によりて, その程度も異つて来ることは先輩の研究に

第3図 巨細胞出現数 (基礎実験)



より認められている。移植後腹水採取が容易になるのは移植3乃至4日目であつて, 腹水にはこの時期では腫瘍細胞の分裂増殖が多いと云われている。この基礎実験に於て, 腹水採取の開始を移植後4日目と選んだのもこのためである。然して分裂細胞数, 異常分裂数, 巨細胞数ともに多少の差はあるが, 経時的に観察した時は増減の傾向は余り明らかでなかつた。

Langendorff u. Junling の述べる如き山はなく, 之等は牟田, 小野, 貴家, 草住, 武内, 田島等の実験結果とやゝ一致している。

第III章 本実験

第1節 実験材料並びに実験方法

ラットは基礎実験と同様に大体 100gr 前後のものを用い, 一定飼育後に吉田肉腫を腹腔内移植後4日目にX線全身一時照射及び各種薬物1回注入を行い, その後も基礎実験と同様の方法で鏡検した。

第1項 X線照射の場合

ラットを腹位に固定し, 全身一時照射をした。照射条件: 管電圧: 150kVp, 管電流: 3mA, 濾過板: 0.5mmCu+ 0.5mmAl, 皮膚焦点距離: 30cm, 線量率: 16.02r/min, 照射線量は50r, 100r, 200r, 400r 照射の4群とした。

第2項 抗癌物質注入の場合

次の6種の薬剤を使用した。

- 1) Nitrogen Mustard-methyl-bis 投與群
N.M. methyl-bis を生理的食鹽水を以て溶解

して、その 0, 5 ccを腹腔内に1回注入した。投與量は0.01mg/kg, 0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 1.0mg/kgの4群とした。對照群として生理的食鹽水 0.5 cc 1回腹腔内注入したものを用いた。尙、各群4乃至5匹を1群とした。

2) Nitrogen Mustard- tris 投與群

前項同様 0.5ccになるように N.M. tris を生理的食鹽水で溶解し腹腔内1回注入した。投與量は0.01mg/kg, 0.1mg/kg 0.5mg/kg 1.0mg/kg, 5.0 mg/kgの5群とした。

3) Nitromin 投與群

前記同様 0.5ccになる様 Nitromin を生理的食鹽水で溶解し、腹腔内1回注入、投與量は、0.5mg/kg, 1.0mg/kg, 5.0mg/kgの3群とした。

4) 8-Azaguanine 投與群

前記同様 8-Azaguanine を生理的食鹽水で溶解し、腹腔内に注入した。投與量は 10mg/kg, 30 mg/kg, 50mg/kgの3群とした。

5) Sarkomycin 投與群

前記同様 0.5ccになる様 Sarkomycin を生食水にて溶解し、腹腔内1回注入した。投與量は10 mg/kg, 50mg/kg, 70mg/kgの3群とした。

6) Carzinophilin 投與群

Carzinophilin 溶液は1%重曹溶液にて予備液をつくり之をよく振盪する。その液を前記同様 0.5cc腹腔内に1回注入した。投與量は 100 u/kg, 500u/kg, 1000u/kg の3群とした。

第2節 實驗成績

第1項 分裂細胞數の變化について

A) X線照射の場合(圖4参照)

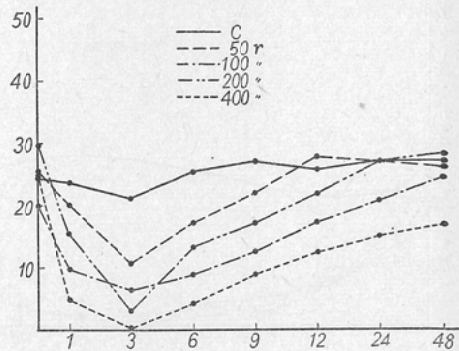
1) 50r 照射群

分裂細胞數の減少は照射後直ちに認められ、3時間目を境として再び増加、24時間目で殆んど照射前値に戻っている。

2) 100r 照射群

照射後1時間目より分裂細胞數の減少が見られ、1時間値原値の53%となり、3時間目では34%となるこれが最低値である。それより徐々に細胞數が増加し、48時間目にてはほぼ照射前値に復する。

第4圖 X線照射群分裂數經時の変動



3) 200r 照射群

照射後1時間目で54%となり、3時間目では急激に減少して11%となり最低値を示す。それより徐々に分裂細胞數増加し、48時間目にては93%となる。

4) 400r 照射群

分裂細胞數は照射後1時間目より急に減少の経過をたどり前値の25%となる。3時間目には更に減少して1%となり分裂細胞數僅少となる。而して6時間目にて漸く16%となり、12時間目には52%を示し、48時間でも照射前値に復さず60%となる。即ち

1) 分裂細胞數はX線照射後1時間目より減少し、3時間目最低値を示し、それから徐々に増加し、いずれも照射前値に近づく。

2) 照射線量より觀察すれば、照射線量と細胞分裂數とは反比例する。即ち照射線量が大きければ大きい程細胞分裂數は減少して回復度も遅い。

3) X線照射群では各照射線量とも3時間目に有絲核分裂抑制作用最も強く、線量の強さに應じて6乃至48時間後に恢復の経過をたどる。

B) 抗癌物質注入の場合

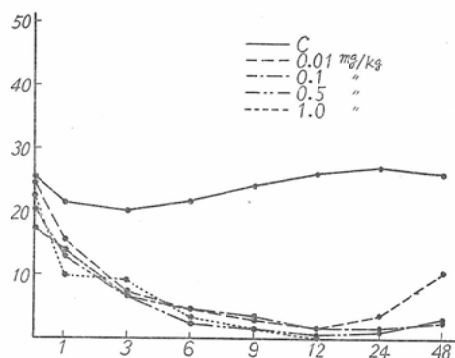
1) N.M. methyl-bis 投與群(圖5参照)

0.01mg/kg投與群

注入後1時間目より直ちに分裂細胞數が減少し始め、12時間目で最低値を示し原値の約8%迄下降して、48時間後でようやく原値の51%に復する。

② 0.1mg/kg投與群

第5図 N.M. methyl-bis 群分裂数経時的変動



投與後1時間目より減少し始め、24時間目には最低値を示し原値の9%となり、48時間目に至るも原値の13%に過ぎず回復は認められない。

③ 0.5mg/kg

前投與群同様投與後1時間目より分裂細胞数減少し始め投與後12時間にてはや原値の2%となり、回復の兆薄く48時間目に至つて19%であった。

④ 1.0mg/kg投與群

この群もやはり1時間目より急に減少し下降曲線をたどり、12時間目には分裂細胞数が認められない。

即ち、いづれの量に於ても對照群に比し、分裂細胞数減少著明にして、投與後1時間目より減少し始め、大体12乃至24時間値が最低を示し著明な變化を認めた。尚 1.0mg/kg 投與群ではその變化著しく投與後9時間目にて原値の7%となり、12時間目では分裂細胞が認められなかつた。

2) N.M. tris 投與群 (圖6参照)

① 0.01mg/kg投與群

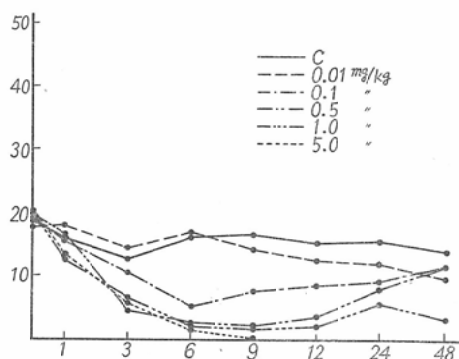
投與後1時間目にて多少の増加を認めるも、3時間目より減少し、48時間目には原値の56%となる。

② 0.1mg/kg投與群

投與後1時間目より減少し始め6時間目に至つては分裂細胞数最低値を示して27%となり、その後徐々に回復し48時間目に至りてようやく原値の61%となる。

③ 0.5mg/kg投與群

第6図 N.M. tris 群分裂数経時的変動



1時間目より減少し始め、9時間目に至りて原値の12%と最低値を示し、次いで回復し始め、48時間目に至りて59%となる。

④ 1.0mg/kg投與群

投與後1時間目より急激に減少し9時間目に至りては原値の8%となり最低値を示す、然してその後48時間目に至るも17%で回復は軽度に認められた。

⑤ 5.0mg/kg投與群

投與後1時間目より著しく急激に減少し、6時間目には7%となり、投與後9時間目には零となる。その後回復は全く認められない。

即ち、N.M. tris 投與群では0.01mg/kg 投與群に於てのみ1時間値多少の増加を認めたが、他の投與群に於ては全例1時間目より急激に減少し大体投與後6乃至9時間目に最低値を示した。0.5mg/kg投與群では48時間目に至るも59%にて、1.0mg/kg 投與群にては48時間値原値の17%を示し、5.0mg/kg 投與群では細胞分裂の抑制作用は特に著しく、投與後9時間目で最早零となりその後回復の兆がない。

3) Nitromin 投與群 (圖7参照)

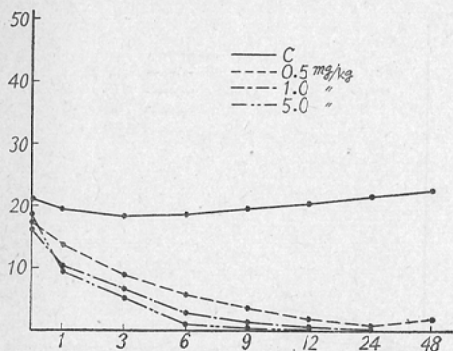
① 0.5mg/kg投與群

1時間目78%を示し、それより急激に減少し24時間目に至つては原値の3%となり、48時間目には原値の9%を示す。

② 1.0mg/kg 投與群

投與後1時間目より減少し、12時間目では原値の2%となり、その後回復せず24時間目では有糸

第7図 Nitromin 群分裂数経時的変動



核分裂数も認められない。

③ 5.0mg/kg 投與群

1時間目より急減し、1時間値は原値の51%となり、更に減少し投與後9時間目では原値の1%となり、更に12時間目に至りては有絲核分裂数も認められない。

即ち、①Nitromin 投與群に於ては、いづれの量も細胞分裂を著明に抑制した。②各量とも注入後1時間目より有絲核分裂抑制作用が次第に強くなり12乃至24時間目に最大となり、48時間目迄は恢復の兆が認められなかつた。

4) 8-Azaguanine 投與群 (圖8に示す)

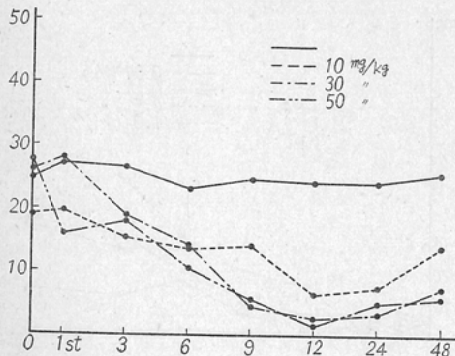
① 10mg/kg 投與群

投與後3時間目より分裂細胞数減少し始め、12時間目に最低値が原値の34%を示し、その後徐々に恢復し、48時間に至つて原値の72%となる。

② 30mg/kg 投與群

前投與群と同じく3時間目より減少し、12時間

第8図 Azan-分裂数経時的変動



値原値の1%となり、その後一時増加する。然し48時間目に至りても原値の2.8%に過ぎない。

③ 50mg/kg 投與群

この群では投與後1時間目より急激に減少し投與後12時間目にては原値の6.1%に過ぎず、その後や、恢復するも48時間目に至つて原値の21%を示す。

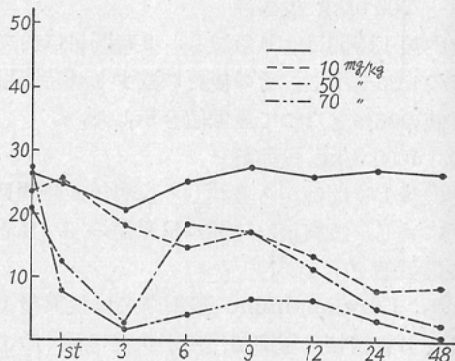
即ち、8-Azaguanine 投與群では有絲核分裂抑制作用は3時間目より次第に増し、12時間目に最大となり以後徐々に恢復の経過をたどる。

5) Sarkomycin 投與群 (圖9に示す)

① 10mg/kg 投與群

投與後3時間目より徐々に減少し、投與後24時間目には原値の32%と最低値を示し、48時間目に至るも36%に過ぎなかつた。

第9図 Sarkomycin-分裂数経時的変動



② 50mg/kg 投與群

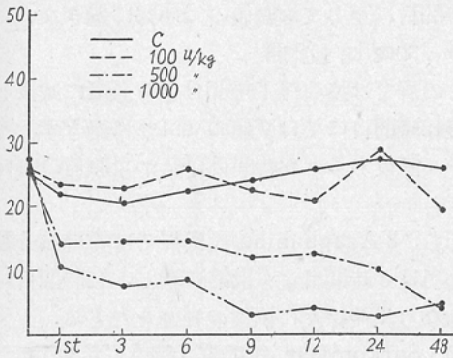
投與後1時間目より減少し3時間目には著減し原値の12%となり、その後徐々に一時恢復するかの如く見えるも48時間目に至りて再度急減し原値の12%となり最低値を示した。

③ 70mg/kg 投與群

投與後1時間目より急減し、更に3時間目に至つて著減し、原値の4.1%となり、その後や、増加するも48時間目には原値の2.8%となつて最低値を示した。

即ち、Sarkomycin 投與群では有絲核分裂抑制作用は投與後3時間目最大となり、次いで恢復し、投與後9時間目頃より再び抑制され、24時間

第10図 Carzinophiline 群分裂数経時的変動



後では回復の兆を認めない。

6) Carzinophilin 投與群 (圖10に示す)

① 100 u/kg 投與群

投與後1時間目から徐々に細胞分裂数減少し、投與後48時間目最低にて原値の75%となる。

② 500 u/kg 投與群

投與後1時間目より急減し、9時間目に於ては原値の48%を示し、その後更に減少し48時間目では原値の15%となつて最低値を示した。

③ 1000 u/kg 投與群

投與後1時間目から著減し、投與後6時間目より更に減じ、投與後24時間には原値の9.4%となつて最低値を示した。

即ち、Carzinophiline 投與群では投與後1時間目より有絲核分裂抑制作用が次第に強くなり、投與後24乃至48時間目に最低値を示し、回復の兆は認められなかつた。

第2項 異常分裂数の變化について

A) X線照射の場合 (圖11に示す)

① 50r 照射群

對照群に比し大差を認めない。

② 100r 照射群

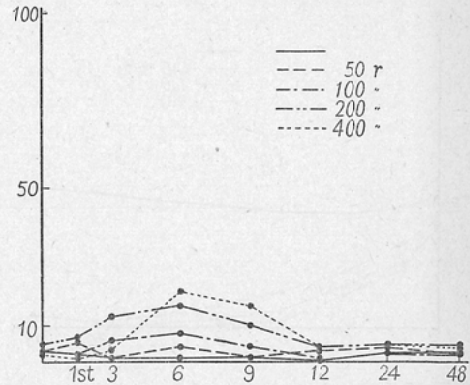
照射後6時間目に増加の傾向があつたが、48時間目に至つては原値の82%と減少を示した。

③ 200r 照射群

照射後1時間目より徐々に異常分裂数の増加が認められ、6時間目最高値を示し、その後徐々に減少し48時間目には照射前と略と同値に復した。

④ 400r 照射群

第11図 X線照射群異常分裂数



この群では照射後6時間目に急激に増加し、9時間目より漸減し、48時間目には原値に近くなる。

即ち、X線照射の場合、各照射線量ともに3乃至6時間目より徐々に或は急激に増加し6時間目に於て最高に達しそれより減少し、48時間目には照射前の値近くになる。即ち照射後6時間目が山と思われる。

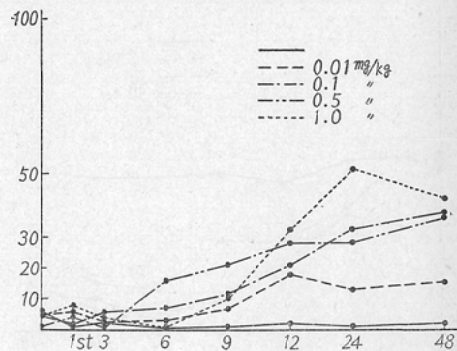
B) 抗癌物質注入の場合

1) Nitrogen mustard methyl-bis 投與群 (圖12に示す)

① 0.01mg/kg 投與群

投與後1時間目に一時異常分裂細胞数の増加を認めたがその後減少し、9時間目再び増加し、12時間目で最高値となり投與前の4.38倍を示した。

第12図 N.M. bis 群異常分裂数



② 0.1mg/kg 投與群

投與後3時間目頃より異常分裂數漸次増加し、48時間目には原値の6倍となった。

③ 0.5mg/kg 投與群

投與後6時間目より著しく増加して48時間目迄増加の過程をたどる。48時間値は原値の8.4倍である。

④ 1.0mg/kg 投與群

投與後9時間目より増加し、その後上昇し、24時間目にては投與前の約10倍となった。

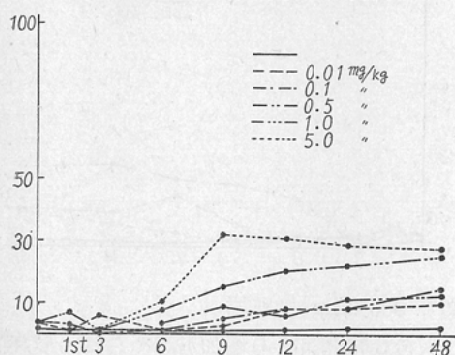
即ち、Nitrogen mustard methyl-bis 投與群では各群とも投與後6乃至9時間目頃から異常分裂數増加し、その後上昇曲線をえがき、48時間目に至る迄殆んど減少しない。

2) Nitrogen mustard tris 投與群 (圖13に示す)

① 0.01mg/kg 投與群

投與後12時間目より異常分裂數の軽度の増加を認め、そのまゝ48時間目迄減少する事なく48時間値最高を示す。

第13図 N.M. tris 群異常分裂數



② 0.1mg/kg 投與群

投與後12時間目より増加し、48時間に最高値を示した。

③ 0.5mg/kg 投與群

投與後6時間目に一時増加し、その後一時軽度の減少の経過をたどり、24時間目に至り再び増加し48時間に最高値を示した。

④ 1.0mg/kg 投與群

投與後6時間目より増加し、その後猶増加の経過をたどり48時間目には投與前の約6倍の値に達した。

⑤ 5.0mg/kg 投與群

投與後6時間目より急激に増加し、9時間目最高値を示し、その後48時間目迄軽度の減少を認めた。

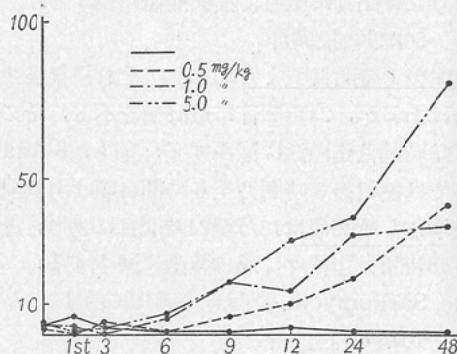
即ち、投與後3乃至6時間目より異常分裂數増加し、各量とも48時間値は最高を示した。

3) Nitromin 投與群 (圖14に示す)

① 0.5mg/kg 投與群

投與後9時間目より増加し始め、その後減少は見られず、然も24乃至48時間目に至りては著しく増加した。

第14図 Nitromin 群異常分裂數



② 1.0mg/kg 投與群

投與後6時間目頃より異常分裂數増加し、48時間目には投與前の約10倍近くの値になった。

③ 5.0mg/kg 投與群

この群では投與後6時間目より著明な増加が見られ、その後急激に上昇曲線をえがき投與後48時間目では投與前の約20倍以上の値となった。

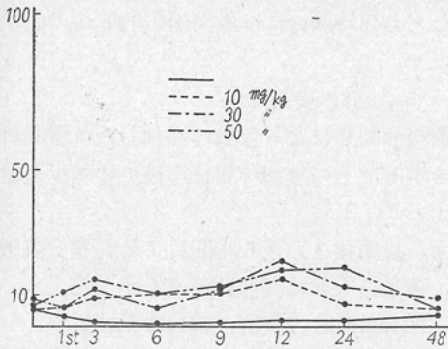
即ち、Nitromin 投與群では投與後3時間目より漸次増加し、6時間から12時間目更に24時間目より48時間迄急激に増加する。

4) 8-Azaguanine 投與群 (圖15に示す)

① 10mg/kg 投與群

投與後3時間目より異常分裂數徐々に増加し12時間目最高値を示し、それ以後48時間目迄減少す

第15図 Azan 群異常分裂数



る。

② 30mg/kg 投與群

投與後3時間目に一時増加し、その後一度減少して、再度12時間目に増加し、再び減少の過程をたどり48時間目に至りて投與前値に復する。

③ 50mg/kg 投與群

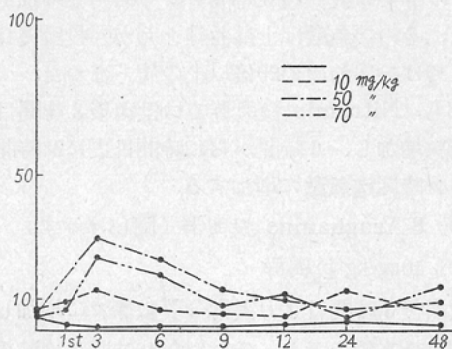
投與後1時間目頃より増加し、それ以後多少の増減はあるが、24時間目に最高値を示し、その後再び48時間目迄急激に減少する。即ち、8-Aza投與群では投與後3時間乃至6時間目頃より異常分裂数増加し最高値は12乃至24時間目にあり、それより48時間目迄徐々に或は急激に減少する。

5) Sarkomycin 投與群 (圖16に示す)

① 10mg/kg 投與群

投與後1時間目より異常分裂数増加し、3時間目に最高値を示し、その後一時減少の経過をたどり、24時間目に再び増加するが、亦48時間目迄減少の過程をとる。

第16図 Sarkomycin 群異常分裂数



② 50mg/kg 投與群

1時間目より急に増加し、投與後3時間目に最高値を示すが、その後徐々に減少の経過を48時間目迄たどる。

③ 70mg/kg 投與群

投與後1乃至3時間目に急に増加し、3時間目に最高値を示し、その後24時間目迄減少するが、48時間目に至りては多少の増加が認めうる。

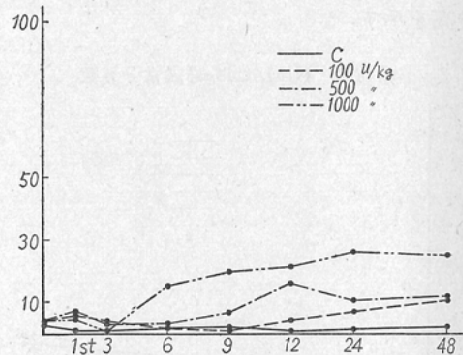
即ち、Sarkomycin 投與群では投與後1時間目より異常分裂数増加し始め、最高値は3時間目であり、それより24時間目迄徐々に減少し、48時間目にては投與前値に略く近くなる。

6) Carzinophilin 投與群 (圖17に示す)

① 100 u/kg 投與群

投與後1時間乃至3時間目に一時増加が認められるが、9時間目に最低値を示し、その後増加の経過をたどり48時間目には相當の異常分裂数増加が認められる。

第17図 Carzinophilin 群異常分裂数



② 500 u/kg 投與群

投與後3時間目より増加が認められ、最高値は12時間目に求められ、その後徐々に減少の経過をたどる。

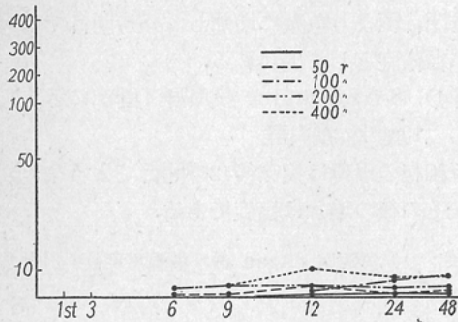
③ 1000 u/kg 投與群

投與後3乃至6時間目頃より急激に増加し、48時間目迄殆んど減少の過程は見られなかつた。

即ち、Carzinophilin 投與群では投與後3乃至6時間目頃より異常分裂数の増加が認められ、その後徐々に増加し、48時間目に最高値を示した。

第3項 巨細胞数の變化について

第18図 X線照射群巨細胞出現数



A) X線照射の場合 (圖18に示す)

① 50r 照射群

照射後6時間目に一時巨細胞出現するが、9時間目には消失して認められない。対照群に比し差は殆んどない。

② 100r 照射群

照射後3時間目に巨細胞が出現する而して6時間目には消失して9時間目に至り再び出現する。その後48時間目迄増加の経過をたどる。

③ 200r 照射群

照射後3時間目より巨細胞が出現し、6時間目最高値をとり、それ以後は多少の増減がある。

④ 400r 照射群

照射後6時間目より巨細胞が出現し、最高値は12時間目であり、それ以後は減少の過程をたどる。

即ち、各群とも照射後3乃至6時間目頃より巨細胞の出現を見、最高値は照射後6乃至12時間目に求められ48時間目迄徐々に減少の過程をたどる。

B) 抗癌物質注入の場合

1) N.M. methyl-bis 投與群 (圖19に示す)

① 0.01mg/kg 投與群

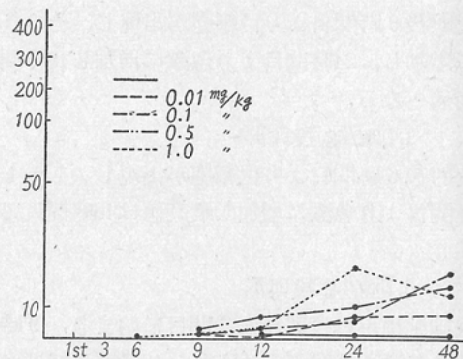
投與後9時間目頃より巨細胞の出現を見、24時間目より軽度の増加がある。

② 0.1mg/kg 投與群

投與後9時間目より巨細胞の出現を見、それ以後増加し、投與後48時間目に至りては激増する。

③ 0.5mg/kg 投與群

第19図 N.M. bis 群巨細胞出現数



投與後9時間目より巨細胞が出現し、24時間目より増加の過程強となり48時間目迄続く。

④ 1.0mg/kg 投與群

この群に於ては投與後6時間目より巨細胞が出現し、24時間目には急激に増加して最高値を示す。それ以後48時間目迄は減少の過程をたどる。

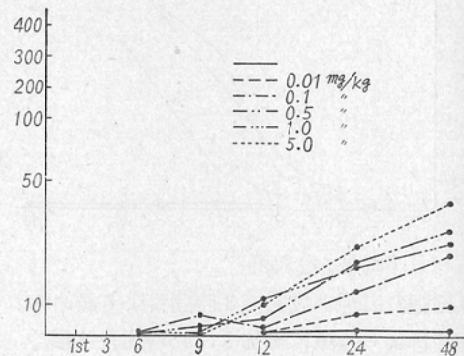
即ち、N.M. methyl-bis 投與群に於ては巨細胞出現は大体投與後9時間目頃より始まり、殆んど48時間目迄増加の過程をたどる。

(2) N.M. tris 投與群 (圖20に示す)

① 0.01mg/kg 投與群

投與後9時間目より巨細胞が出現し、徐々に増加し最高値は48時間目である。

第20図 N.M. tris 群巨細胞出現数



② 0.1mg/kg 投與群

投與後6時間目より巨細胞現われ、9時間目迄増加し、12時間目に一時減少し、その後増減はあるが48時間目最高値となる。

③ 0.5mg/kg 投與群

投與後6時間目より巨細胞が出現し、その後徐々に増加し、24時間目より急激に増加し48時間目最高値となる。

④ 1.0mg/kg 投與群

投射後6時間目より巨細胞が出現し、しかして9時間目より急激に増加し最高値は48時間目である。

⑤ 5.0mg/kg 投與群

巨細胞出現は投與後6時間目に始まり、9時間目より急激な増加が認められ、48時間目では多数の巨細胞の出現を見る。

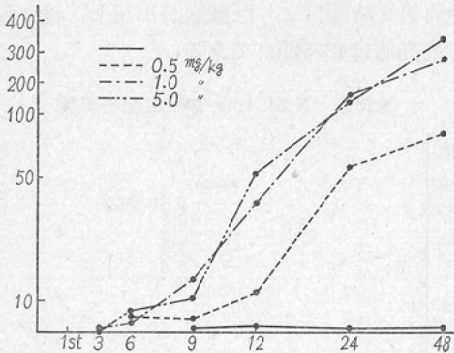
即ち、N.M. tris 投與群では巨細胞の出現は投與後6時間目より見られ、9乃至12時間目頃より急激な増減があり、48時間目迄続きこゝが最高値となる。

(3) Nitromin 投與群 (圖21に示す)

① 0.5mg/kg 投與群

投與後6時間目より巨細胞が出現し、投與後9時間目より急に増加し、48時間目に至りては他群を斷然凌駕する値となる。

第21図 Nitromin 群巨細胞出現数



② 1.0mg/kg 投與群

巨細胞の出現は投與後3時間目より認められ、6時間目より急激に増加し、48時間目迄続く。

③ 5.0mg/kg 投與群

巨細胞の出現は投與後3時間目より見られ、9時間目より急激に増加し、48時間に至りては其出現實數値は特に増加する。

即ち、Nitromin 投與群では投與後已に3時間

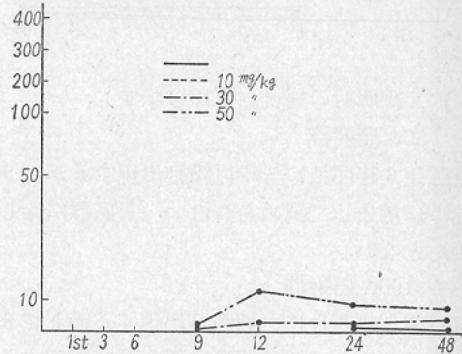
乃至6時間目にて巨細胞の出現が見られ、9乃至12時間目頃より急激に増加し、48時間目では大多数が巨細胞として現われる。

(4) 8-Azaguanine 投與群 (圖22に示す)

① 10mg/kg 投與群

巨細胞の出現は投與後12時間目でようやく現われ、その後の増加は軽度である。

第22図 Azan 群巨細胞出現数



② 30mg/kg 投與群

投與後9時間目より巨細胞出現し、48時間目迄増加する。

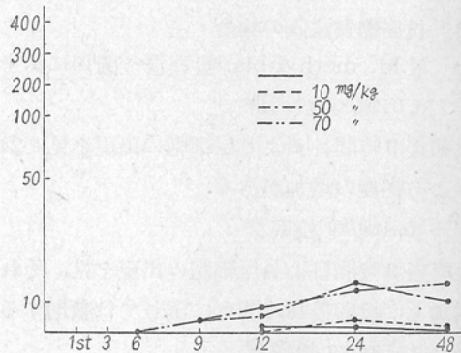
③ 50mg/kg 投與群

投與後6時間目より巨細胞の出現を見、投與後12時間目に最高値をとり、それ以後軽度に減少する。

即ち、投與後9時間目頃より巨細胞が出現し、最高は12時間値にてそれより徐々に減少する。

(5) Sarkomycin 投與群 (圖23に示す)

第23図 Sarkomycin 群巨細胞出現数



① 10mg/kg 投與群

巨細胞は投與後9時間目で現われ、一時減少するも再度増加して24時間目に最高値をとり、それより48時間目迄漸減する。

② 50mg/kg 投與群

投與後6時間目より巨細胞が認められ12時間目より急に増加し24時間目最高値となり、それ以後漸減する。

③ 70mg/kg 投與群

投與後6時間目に巨細胞出現し、その後増減しつつ48時間目に至り最高値を示す。

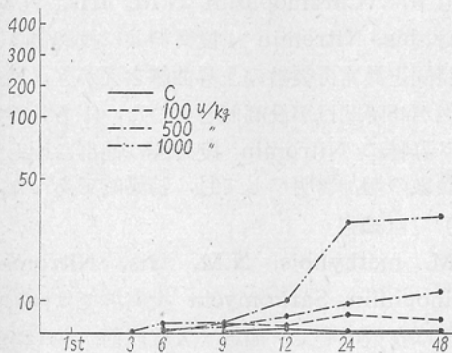
即ち Sarkomycin 投與群に於ては、巨細胞の出現は投與後6乃至9時間頃よりおこりそれ以後増加曲線をえがきつゝ投與後24乃至48時間目には最高値に達する。

(6) Carzinophilin 投與群(圖24に示す)

① 100u/kg 投與群

投與後6時間目にして巨細胞が出現する。その後増加し、24時間目に最高値を示し、48時間目にて漸減する。

第24圖 Carzinophilin 群巨細胞出現数



② 500u/kg 投與群

投與後6時間目にて巨細胞が出現し、その後増加し48時間目に至る迄上昇曲線をえがき最高値は48時間値である。

③ 1000 u/kg 投與群

この群では投與後3時間目に巨細胞が認められ、投與後9時間目より急に増加し最高値は48時

間値にして實數値も高い。

即ち Carzinophilin 投與群に於ては6時間目頃より巨細胞の出現があり9乃至12時間目頃より増加し最高値は24乃至48時間目である。

第3節 小括並びに考按

A) 分裂細胞數の變化について

X線照射又は抗癌物質を注入するとその量に比例して、吉田肉腫の分裂細胞數の減少、換言すれば分裂抑制作用が見られる。而してX線及び抗癌物質の種類によつて分裂抑制作用の程度に差がある。即ちX線照射の場合にはその最大抑制は各線量とも照射後3時間目であり、照射線量に應じて12乃至48時間目には殆んど原値にまで戻つてゐる。例之 400r 照射群では3時間目では殆んど零に近く抑制されるが恢復は割合に早い。

N.M methyl-bis, N.M. tris, Nitromin 3者の抑制経過はX線に比し緩慢で徐々に分裂細胞數が減少し、最大抑制の時期は注入後6時間目以後であり、恢復の傾向も徐々であり、1.0乃至5.0mg/kg 注入群では零に迄抑制され、以後恢復を見ない。この傾向は殊に Nitromin 投與群にて著明であつた。

8-Azaguanine, Sarkomycin, 及び Carzinophilin 注入群にてはこの程度の注入量では前4者に比し抑制効果は更に輕微であり(Sarkomycin 注入群では3時間目に一時分裂抑制が強く見られるが、6時間目で恢復する)抑制作用が割合持続し、48時間目に於ける恢復の程度は必ずしも明らかではない。

Lacassagne u. Monod (1922) は犬の乳腺肉腫で、Alberti u. politzer (1923) は有尾類幼生で正常組織の核分裂の定型的な律動について報告している。彼等の報告によれば、最初の核分裂數減少の時期を第一効果とし、核分裂數が最低値の期又は消失して恢復の起らない時期を中間期となし、此の中間期を終り核分裂細胞數が再度増加してくる時期を第2効果期としている。然して分裂細胞數の減少度合、中間期の長さは投與線量が大なる程延長度が大であるといつてゐる。爾來、Canti, u. Donaldson (1926), Junl, u. Kemp

(1930), Spear (1931) 等は鶏胎組織を用いて, Jüngling, u. Langendorff (1930) はソラマメの根を用いて実験した。而して Mottram, Scott, u. Russ (1926), Stoel (1928) 等は動物腫瘍を用いて実験し前記の律動的傾向を証明している。本邦に於ては吉田肉腫を用い、牟田、貴家、泉、田島、草住等が同様にこの律動的傾向を認めている。私の実験に於ても第一効果、中間期、第二効果の表われるを實證した。即ち各群共第一効果はあるが中間期の長さは各投與群大差がない。第二効果の時期も各種各様であつた。即ち、X線照射群では照射後1時間目にて第一効果が現われ、中間期は3時間目に認められ、第二効果は存外早く照射後6時間目より見られ、原値への恢復は緩徐で、48時間目に至りて漸く原値に近づく。N.M. methyl-bis 投與群では第一効果は前群同様1時間目より現われ、中間期は非常に延長し投與後3時間目より24時間目に至る迄認められる。第二効果は24時間以後軽度なれど現われる。

N.M. tris 投與群に於ては前群に比べ第一効果、中間期、第二効果にやゝ緩徐である。Nitromin 投與群では第一効果は投與後1時間目に認められ、中間期は6時間目より見られる。第二効果は投與後12乃至24及び48時間に至るも認められなかつた。

8-Azaguanine 投與群では第一効果は投與後3乃至6時間目頃より始まり、中間期は12乃至24時間にあつて、それ以後第二効果期を認めた。

Sarkomycin 投與群では第一効果は投與後1時間目に認められ、その後3時間目で第二効果が現われる。又投與後12時間目より第一効果が現われ以後第二効果は認められない。即ち、2つの第一効果期と1つの第二効果期を認めた。

Carzinophilin 投與群では第一効果は投與後1時間目より認められ、徐々に核分裂數減少し9～12～24時間に中間期が認められその後第二効果期が現われない。

茲に各群を比較検討するに Nitromin 及び N.M. methyl-bis 投與群では他群に比し中間期が長く、次期即ち第二効果期は殆んど認められず原

値への恢復はなかつた。

これは Canti, u. Spear, Love 等の報告によれば大線量照射では分裂せんとする細胞が猶一層強い障害を受けやがて死滅するものが多くなることに因する。従つて分裂細胞數が原値に恢復しなくなるものと考えられる。私の実験は投與抗癌物質がこの細胞に對して特に感受性が大きであれば、第一効果が早く強く現われ且中間期の延長があり、第二効果期が現われないことを實證している。

B) 異常分裂及び巨細胞の變化について

i) 異常分裂

X線照射群では分裂細胞の最大減少値を示す照射後3時間目より多少の増加を認め分裂細胞數の原値に復する24乃至48時間目に至りては照射前の値に復した。

8-Azaguanine 投與群では異常分裂數最高値は12乃至24時間目にありてその後48時間目に至る迄徐々に減少した。

Sarkomycin 投與群では投與後3時間目が最高で、それ以後徐々に減少し48時間目に至りて照射前値に近くなつた。

然し乍ら、Carzinophilin, N.M. tris, N.M. methyl-bis, Nitromin 4投與群共に投與後3乃至9時間と異常分裂數の上昇曲線をえがき、殆んど例が48時間目が最高値となつた。即ち各群中N.M. 群特に Nitromin 投與群は他群に比し異常分裂數の増加著明にして且、特異的であつた。

ii) 巨細胞

N.M. methyl-bis, N.M. tris, Nitromin, Carzinophilin, Sarkomycin 投與群では巨細胞の出現は多數にして、他群(X線照射, 8-Azaguanine 投與群)の場合には之に比し僅少であつた。然して特に Nitromin 投與群に於ては巨細胞の出現は投與後3乃至6時間目頃より認められ、48時間目に至りては特異的に巨細胞數の増加出現を認めた。

Strangeways, u. Oakley 等は鶏胎組織を用いて放射線々量大なる時は原形質變性や巨大細胞の出現を見ると報告している。その後も巨大細胞の

出現については Dominici 等も報告している。猶 Luther はX線大量照射により細胞の原形質及び核の大きさが増大することをのべている。Englmann は放射線照射により細胞は原形質溶解し、空洞形成、核崩壊、核融解、且生命力の乏しい巨細胞の存在を報告している。然して Strangeways は照射線量が大なる時は異常分裂細胞が増加することを述べている。

本邦に於ては吉田肉腫を用いて泉、若林、田島、大島等の報告があり、泉は静止核細胞は線量大なるに従い増加することを主張し、若林は静止核の放射線感受性を重要視しており、大島、田島等も同意見と見られる。

私の実験においてもX線照射及び薬物注入により異常細胞及び巨細胞の増加を認めた。そしてこれらの増加及び減少はX線照射群では緩慢であり、異常分裂数増減曲線は照射後6時間目を山として描かれて居り、巨細胞の出現は50r、100rで対照群に比して大した差はなかつたが、200r、400rでは増加を認めた。

N.M. methyl-bis, N.M. tris, Nitromin, Carzinophilin 投與群に於ける異常分裂数曲線は投與後3乃至6時間目頃より急激に（一部分は徐々に）増加し、その後上昇曲線をえがき他群に比し特異的な曲線をえがく。巨細胞の出現曲線では多少の時間のずれを以て増減したが、やはり上昇曲線をえがいている。

8-Azaguanine, Sarkomycin 投與群では異常分裂数、巨細胞出現曲線共に前群に比しやゝ緩慢なる態度をもっている。

即ち各群を比するに、Nitromin 投與群、特に5.0 mg/kgに於ては異常分裂数が増加して減少しない。加之、巨細胞出現数もX線及び他剤に比し遙かに多く、その出現態度は特異的と思われる。

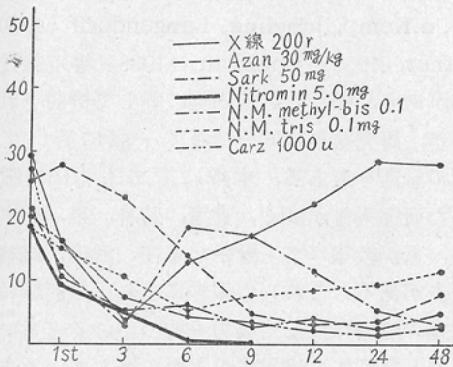
第IV章 總括、考按並びに結論

悪性腫瘍に対する放射線の作用は Pethers. u. Bohn 等 (1903) が核分裂の異常及び染色体の崩壊について報告している。次いで Tribondeau, u. Bergonie (1905) も同様放射線感受性を述べ、Lacassagne, u. Monod (1922), Alberti, u.

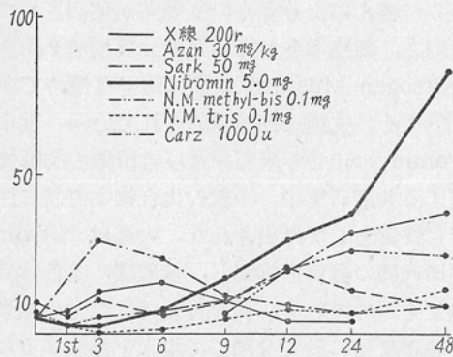
Politzer (1923) 等は核分裂の定型的な律動について報告している。その後 Strangeways (1923), Junl, u. Kemp, Jungling, Langendorff (1930), Gärtner (1935), Englman (1938) 等の諸氏の研究があり、種々の分裂細胞に対して検討されているが、研究結果は同一でなく一部に於ては反対の意見をもある。本邦に於ても吉田肉腫を用いた研究報告が多く、貴家、若林、泉、田島、大島、吾が教室にても野手、草住、武内、高橋等の報告がある。これらの報告によれば放射線は悪性腫瘍の治療に對して威力を持つておりと言ひ得る。然し之とても満足すべき點に達しているとは思われない。他方悪性腫瘍に對する化學療法は最近とみに盛んになり多くの制癌剤が使用されている。例之、細胞毒として細胞の分裂増殖を阻害する Nitrogen Mustard に関する報告は極めて多く³²⁾³³⁾³⁷⁾³⁸⁾その抗腫瘍性が確認されている。就中、Nitromin は1949年來石館及び吉田等の制癌物質に関する共同研究中、多數の化合物より特に注目すべき物質として見出された。大島は Nitromin は吉田肉腫の發育を抑制し、核破壊、染色体異常の發生を認めている。私の実験では以上の結果から、基礎實驗に於て分割して腹水を採取するに吉田肉腫細胞の分裂細胞数及びその他の消長には特に變化が見られなかつた。然し、X線照射及び抗癌剤注入によつて分裂細胞数に多少の差が現われた。又その効果も薬剤によつて急激に作用の現われるものと、緩慢のもの恢復の早いものと効果持續の長いものとがあることを認めた。

一般に放射線又は抗癌物質を生体に投與する場合、血液或は全身状態等に及ぼす傷害作用を考へて生体に重大な傷害を起さない範囲内で治療しなければならない。それで癌の治療に當つては從來から、分割照射又は分割注射と云う方法がとられている。この方法によつて未だ癌細胞の恢復の起らない時期に第2、第3の投與を行うことが出来れば理想的である。この意味で薬用量の範囲内で最も抑制効果が強く、又効果の持續の長いものが最も優れた抗癌作用を有するものであるといえる。今便宜上人体の薬用量といわれているものか

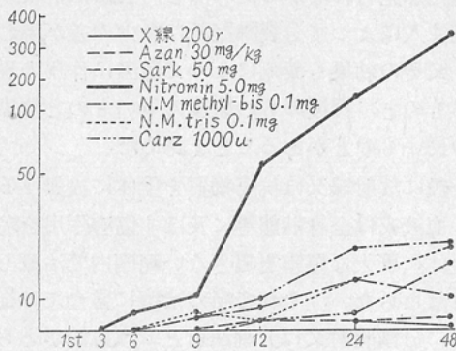
第25図 各群に於ける有糸核分裂数の経時的变化の比較



第26図 各群の異常分裂数比較



第27図 各群の巨細胞出現数比較



ら、ラットの体重に換算してこの場合の薬用量を計算しこの量で1回投與の場合の分裂細胞数の消長その他を圖25, 26, 27に集めて比較すると、吉田肉腫細胞に關する限りでは Nitromin が上記の條件から、最も優れたものであることが分る。

Watson は現在癌の中で最も治癒率の悪いとされている肺癌の治療成績を集計した結果、その生存平均月数は、X線照射例 5.7カ月、根治手術例：7.0カ月、N.M 注射例：4.6カ月、N.M注射+X線照射例：9.9カ月とX線+N.M の併用例が最も優れた結果となつている。このことから抗腫瘍物質が、その適切な使用方法によつては將來非常に有望なものであることが分る。なお本實驗からNitromin はN.M 以上に優れた抗腫瘍効果を有し、亦同一量ではその毒性はN.M の1/20位で著しく弱いと云われているから、N.M のかなりNitromin を使用することにより更に好成績が得られるのではないかと云うことが考えられる。

結論

- 1) X線照射, N.M. methyl-bis, N.M. tris, Nitromin, 8-Azaguanine, Sarkomycin, Carzinophilin 投與の各群ともに吉田肉腫細胞に對し阻止作用があつた。
- 2) Nitromin 投與群は他群に比し吉田肉腫細胞に對し有糸核分裂阻止作用強く、異常分裂及び巨細胞出現も極めて多い。
- 3) 有糸核分裂, 異常分裂, 巨細胞の發現關係は各物質により多少の差はあるが有糸核分裂阻止作用が強くなり異常分裂數が増加し、次いで巨細胞の出現を見る。

稿を終るに臨み終始御懇篤なる御指導を賜つた恩師樋口助弘教授に深大なる謝意を表します。

参考文献

- 1) 吉田富三: 吉田肉腫, (1954).
- 2) 牧野, 吉田(俊): 遺伝学論文集, 2, (1949).
- 3) 樋口: レントゲン手技, —4) Langendorff: Strahlen therapie, 42, 793, (1931).
- 5) 小野: 綜合医学, Vol. 10, No. 10, (1953).
- 6) 幸田: 日医放誌, 12巻, 1号, 30頁, (昭25). 14巻, 1号, 79頁, (昭29).
- 7) 貴家: 日医放誌, 12巻, 8号, 8頁, (昭27).
- 8) 草住: 日医放誌, 13巻, 9号, 44頁, (昭28). 13巻, 10号, 35頁, (昭29).
- 9) 武内: 日医放誌, 16巻, 6号, 63頁, (昭31).
- 10) 田島: 日医放誌, 16巻, 4号, 58頁, (昭31).
- 11) Lacassagne, u. Monad: Str, ther, H. 2, S. 81.
- 12) Alberti, u. Politzer: Arch Mikro. Ana 100 :83, (1924).
- 13) Junl, u. Kemp: Str. ther. B 48, 457, (1933).
- 14) Canti, u. Donaldson: Proc. Roy. Soc. B 420, (1926).
- 15) Spear:

Brit J. Radiol. 132, 540, (1938). —16) Mottram, Scott. u. Russ Proc. Roy. Soc. B 330, (1926). —17) Strangeways, u. Oakley. Proc. Roy. Soc. B 104, (1924). —18) Luther: Str. ther. 186, (1940). —19) Englmann: Ront. Tiefen therapie Von. Holfelder., S 23, (1938). —20) 大島: 日医放誌, 15巻, 3号, 63頁, (昭30). —21) Love: Arch. Exper. Zellforsch. —22) Pether, u. Bohn: Str. ther., 146, (1938). —23) Gärtner: Str. ther., 89, 26, (1953). —24) Tribondeau, u. Bergonie Die Biologischen Grundlagen der Strahlen Behand Von F. Ellinger 48, (1935). —25) 高橋: 日医放誌, 16巻, 5号, 126頁, (昭31). —26) 野手: 日医放誌, —27) Gelhorn: J. Nat Cancer. 14, 935, (1954). —28) 久保, 大槻:

最新医学, 11巻, 6号, 70頁, (昭31). —29) 泉: 日医放誌, 15巻, 12号, 44頁, (昭31). —30) 森: 小組織学. —31) Watson: American Journal of Röntgenology, Vol. 75, No. 3, p. 526, (1926). —32) 戸部: 日医放誌, 15巻, 10号, 51頁, (昭31). 15巻, 12号, 31頁, (昭31). —33) 石館: 日本臨床, 11, (1953). —34) 吉田(富): 日本臨床, 11, (1953). —35) Stael: Zchr. Krebs forschg., B 26, S 386, (1928). —36) Mottram: Brit. J. Red. Vol. 8, p. 32, (1953). —37) Goodman, A et al: J.A.M.A. 132, (1946). —38) 田坂: 最新医学, 5, (1950). —39) 今永: 日本臨床, 9, (1950). —40) J.B. Clark: Nature, 166, 340, (1950).

On the Effects of X-ray and Several Anti-tumor Substances to the Yoshida's Sarcoma cells.

Kazuo Matsukawa

Department of Radiology, Tokyo Jikeikai medical School

(Director: Prof. S. Higuchi)

By irradiating X-ray and by using several other anti-tumor substances on Yoshida's sarcoma rats on the following results were obtained.

Results:

1) In all series, when using X-ray radiation, N.M methyl-bis, NM tris, Nitromin, 8-Azaguanine, sarkomycin, Carzinophyllin etc. I recognized the prevention of mitosis of Yoshida's sarcoma cells.

2) The nitromin administered group when compared with the other groups, showed a stronger mitotic functions and at the same time, the abnormal nuclear divisions and the giant cells were much more in abundance.

3) The temporary relationships between mitosis, abnormal nuclear division and giant cells showed that the abnormal nuclear division began to appear at the time when the mitosis was recognized the least, and the giant cells appeared when the abnormal nuclear division was recognized the most.