

Title	抗腫瘍性物質とX線の併用効果に就て
Author(s)	杉森, 茂
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1957, 17(8), p. 977-988
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17642
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

抗腫瘍性物質と X 線の併用効果に就て

昭和医科大学放射線医学教室 (主任 氣賀正巳教授)

助手 杉 森 茂

(昭和32年4月16日受付)

目 次

1. 緒 論
2. 実験目標
3. 実 験
 - A 実験 I
 - 酵母細胞による実験
 - i 実験方法
 - ii 実験結果
 - a) Nitromin
 - b) Sarkomycin
 - iii 小 括
 - B 実験 II
 - 移植腫瘍による実験
 - i 実験方法
 - ii 実験結果
 - a) 対照群
 - b) 700r 照射群
 - c) 1000r 照射群
 - d) Nitromin
 - e) Sarkomycin
 - iii 小 括
 4. 総括及び考按
 5. 結 論
 6. 文 献

1. 緒 論

腫瘍の放射線治療乃至は細胞の放射線障害に關して、放射線と何等かを併用協力せしめてその効果を更に向上せしめ様という試みは以前からなされている。古くには物理的に重金属を例えば金、金溶液、コロイド状の鐵等を與えて、二次線を利用せんとする事から始まつて第二の外因として藥物を用いたものは Holthusen¹⁾, Wichmann²⁾等の研究があり、温度を變化させ又は超短波を併用したものに Mottram³⁾, Hawkins⁴⁾, Dubowy

⁵⁾, Hercik⁶⁾, Warren⁷⁾, Sugiura⁸⁾, Mikawa⁹⁾等の研究があり、紫外線と併用せるものは Pfahler¹⁰⁾, Halfstädter, 及び Simons¹¹⁾, Steiner¹²⁾, Taylor¹³⁾ Valle bona 及び Benvenuto¹⁴⁾等がある。近時生物の側の放射線感受性を種々の方法で變化させる事までである。

所謂増感作用はこれらを總稱して居る様であるが、それぞれの着眼點は同一ではない。従つてこれ等が同種類のものでも結論が區々であるのは第二の外因の併用の目的乃至は解釋が色々であるためであらう。化學物質を併用する場合に限つても同様である。

Mitchell¹⁵⁾等による Compound I 等はそれ自身のみでは生物的に inert なものでこれを放射線に作用してその効果が變る事は理論的には非常に興味のある事であるが、腫瘍治療の目的からは抗腫瘍性物質を併用する事は實際面でも有意義であらう。その中のあるものは Radiomimetica として知られて居るが併用効果が必ずしも放射線作用と附加的であるとは限らない。

2. 実験目標

放射線の生物作用に就ては物質に對する一次的作用より發して、二次的とも云うべき化學作用が Risse¹⁶⁾¹⁷⁾, Fricke¹⁸⁾, Weiss¹⁹⁾, Dale^{20,21)}等多數の學者によつて研究され近時殊にその方面からの究明が急速に行われ Barron²²⁾²³⁾²⁴⁾²⁵⁾の SH 學說への發展及び SH 物質の防禦効力の發見に至つている。

教室に於ても過去數年來放射線の生物作用機構を研究し、その基礎の上に治療及び放射線障害の防禦の方法特に化學物質に依る防禦及び増感作用の機構^{26)~35)}を究明し、先に發表報告している。

過去の單細胞に於ける實驗に依ると放射線と抗腫瘍性物質との併用に就ては、他の場合と同様その各々の作用点を考慮して行ふ必要がありその作用の如何に依つてはむしろ防禦的にお互いの作用を打ち消し合う場合もあり得るのである。如何なる作用機轉がX線との併用で増感を得又逆に防禦作用を現すかを判然とする事は併用療法の基準になるものであり、之を確める意味も加えて抗腫瘍性物質の照射前投與とX線の併用を行つた。

酵母細胞はその原形質の中には Mitochondria を中心にして動物細胞と殆んど同様な酵素系を有しておりこの點に關しては抗腫瘍性物質の原形質内の作用を知ることが出来る。

實驗腫瘍に於ては單細胞に於けると同様併用効果が果して大きいか、小さいか、又は無効であるかという事を確める目的として主として腫瘍重量を發育阻止又抑制の尺度として更に腫瘍を組織學的に追究検討する爲本實驗を行つた。

3. 實 驗

A 實 驗 I

酵母細胞による實驗

i 實驗方法

實驗材料は酵母細胞 (Saccharomyces sake) を使い pH 7.0 の Nægeli 液中に 30°C で數代培養し、その後移植して4日目試験管内で醱酵良好で増殖の最も盛んな時期のものをを用いた。

抗腫瘍性物質が照射中に細胞内に存在する眞の意味の併用効果と照射後抗腫瘍性物質を併用した場合の効果は同一でないと思ふ考で二通りの實驗を行つた。

前記の培養液をピペットで強く振盪攪拌し細胞が各個バラバラになつたものを顯鏡し確めて 0.1 cc をとり別の小試験管に pH 7.0 Nægeli 液 1.0 cc を入れたものに管壁につかぬ様に入れ約 1 時間 30°C に保存し照射する。

a) 照射前併用

最後の處置で試験管に實驗の濃度で抗腫瘍性物質を入れ、やはり pH 7.0 に補正して置く。これを照射終了後直ちに Nægeli 寒天培地上に均等でバラバラになる様にピペットで播き酵母細胞の移動

を防ぐため余分の水分を濾紙で取り除く。

培養は 30°C 20 時間行うのであるが最初と數時間後及び最後に顯微鏡でその位置及び發育を調べ更に判定時迄同一の細胞を追求出来る様に顯微鏡寫眞を撮しておく。これにより放射線又は藥物によつて起る細胞分裂の遅れ (delayed division) による見落を防ぎ得るものである。

b) 照射直後に及ぼす各投與抗腫瘍性物質の影響をみるため Nægeli 寒天培地に各物質を各濃度になる様に入れておき pH 7.0 とし、藥物的に無處置で照射した細胞をこの上に播く。

X線照射後抗腫瘍性物質の効果の Criterion は次の如き生死の判定による生存率を以てした。生死判定は培養直後のまゝの状態で各個バラバラの細胞のもの、及びその膨化したもの、更に膨化した二細胞まで止つているものが死で、二細胞一出芽細胞以上コロニーを作つたものを生とする一般的方法に従つた。

一實驗に就き 500 個ずつ 4 群合計 2000 個の細胞に就て生死を數える事を 2~4 回くりかえして總計 4,000~8,000 個について生存率を算出した。

尚各實驗に就ては無處置非照射對照群及び各濃度の抗腫瘍性物質を入れた非照射對照群の發育率をその都度調べ、基準の無處置非照射群の發育率を 100% として補正した。更に 20,000 r 照射の對照もその都度とつてその生存率を見ている。

照射條件は室温で 60KV : 3 mA : non filter : FD 4.5cm : 1.000 r/min : 照射線量 20,000 r (20分) である。

Nægeli 培地の組成は次の如くである。

(1) 葡萄糖	10.0gr
(2) 酒石酸アンモニウム	1.0gr
(3) 鹽基性磷酸加里	0.1gr
(4) 硫酸苦土	0.02gr
(5) 鹽化石灰	0.01gr
(6) 蒸溜水	100cc

Nægeli 寒天培地は上記の液に 2% 寒天を入れたものである。

ii 實驗結果

a) Nitromin

表 1

	Control	appl. during and one hour before irradiation (Nitromin) 10 ⁻¹ %
non irradiated	100	99.58±0.9
10,000r irradiated	87.20±0.8	80.36±0.2
20,000r irradiated	55.22±0.4	50.26±1.0
40,000r irradiated	36.07±3.2	31.15±0.7

表 2

	Control	appl. during and one hour before irradiation (Nitromin) 5%
non irradiated	100	95.32±0.4
10,000r irradiated	87.20±0.8	59.09±1.5
20,000r irradiated	55.22±0.4	33.37±0.5
40,000r irradiated	36.07±3.2	9.77±2.3

照射前に Nitromin を投與し照射時の併用効果を實驗した。酵母細胞では Kultur に1/10%の濃度の Nitromin を與えても前記の Criterion では殆ど變化が見られない。これにX線を併用しても表1に示す如くその作用は増強も減弱もしない。こころみに5%と云う高濃度で行うと表2の如く増強の結果が得られた。

b) Sarkomycin

Sarkomycin 10⁻³ %の場合表3の如く自身で障害は與えないが照射と併用すると照射前に投與してあれば増強する。この場合對照と有意の差が

表 3

Sarkomycin 10 ⁻³ %		
	before irradiation	after irradiation
non irradiated	98.70±1.5	99.33±1.9
20,000r irradiated	43.88±1.1	53.15±1.4
20,000 Cont	52.21±0.7	

表 4

Conc of Sarkomycin before irradiation	Survival (20,000r, irradiated) (Calibrated by Standard, no irradiation)
1%	30.3
10 ⁻² %	32.7
10 ⁻⁴ %	37.3
Control	48.0

ある。この結果 Sarkomycin の濃度をかえて實驗すると、表4の如く10⁻⁴%でも増強し對照と有意の差がある。然し照射後投與した場合は差が認められない。

iii 小括

Nitromin は制癌作用の他に發癌作用、突然變異の誘起、更にDNA水溶液の粘度の低下を來す等その作用が Radiomimetica である³⁶⁾³⁷⁾³⁸⁾。

勿論その作用面に於て電離作用を持つX線と化學藥品である Nitromin の作用機構を全面的に同一し得ないと考えられる面もある³⁹⁾⁴⁰⁾。

Nitromin の Alkilation はX線の作用の一つで同じ攻撃點を有する。Nitromin の侵襲する所は Cori⁴¹⁾ 他 Alexander⁴²⁾ に依るとSH基と一次的に結びついても、すぐNH₂,OH 基等と強く結合しこの方がこのものの作用の重要部分であると述べて居り、X線に就ても同様SH基が攻撃點でNH₂,OH 基等が酸化され變性され回復不能におちいるのに酷似している。X線との併用に當つては實驗の結果その作用を増強するには濃度差を利用する事が重要で、然も Nitromin の場合には相當高濃度に於て増強するものと考えられる。

Sarkomycin は Actinomyces erythrochromogenes の梅澤W 115C株の培養濾液から發見された抗生物質で葡萄狀球菌、連鎖狀球菌、大腸菌等に對して發育阻止の作用があるが細菌感染症に對する臨床的意義はあまりない。これに反してエールリヒ腹水癌、吉田肉腫を用いて Screening test をした結果は腫瘍細胞に一定の形態學的變化をきたすと共に移植性、体内發育などの生物學的性狀にも有効に作用する事が報告⁴³⁾⁴⁴⁾されているが、Sarkomycin については未だその化學構造は不明でまた種々の生物學的現象に對する活性についても勿論作用機轉についてはなお不明の點が多い。

Sarkomycin では照射前投與に於ては増強し照射後投與に於ては効果を見ない。之は照射中に作用する事と考えられるが、勿論その作用機序に就ては解明の絲口を見付る事は困難であり今後の研究によらねばならない。

B 実験 II

移植腫瘍による実験

i 実験方法

皮下腫瘍にはエールリヒ腹水癌⁴⁵⁾を用いた。

使用せるマウスは發育の最も盛んな時期にある20g前後の成熟雄性 D.D. 系マウスを用いた。エールリヒ腹水癌移植後7日目の腹水を0.1cc (0.1cc中に約100万個の癌細胞を含む)を稀釋せずマウスの背部皮下に無菌的に移植した。

移植手技の失敗等に依る腫瘍部の出血、又は化膿せるもの、時に早期より壊死巣を有する腫瘍及び變形を呈せるものは全部實驗より除外した。

従つて移植後1週間を經過し實驗に使用出来る腫瘍の数は手技の困難なる事は勿論腫瘍の大きさを揃えんと云う嚴密なる制限の爲に實際には移植数の半分位しか用いる事が出来なかつた。

背部皮下に移植後7日目には腫瘍の大きさは凡そ直径1.0cmの圓形膨隆せる腫瘍を形成し、毎回一定した條件の腫瘍を選擇實驗に供した。

觀察及び測定方法：移植後7日目の腫瘍は漸次日をおつて増大して行く。實驗に使用せる日より5日間は外部よりノギスをもつて計測し5日目に外科的に腫瘍を剔出實測した。何故ならばX線照射後3日に無處置照射對照群は再び發育増殖し始めるので(圖4參照)照射後5日目に剔出し重量を測定した。

効果の判定法：腫瘍増殖の測定方法としては体

重の増加がもつとも廣く用いられるが、これは増殖した腫瘍と増殖した腫瘍の影響をうけて減少した体重との和とも考えられるので用いなかつた。

又腫瘍の大きさを面積であらわす方法は皮下腫瘍の場合、体積をもつものであるが故に面積で表すときは不確實をまぬがれない。

又橢圓体の体積の公式により算出する方法が最近多いが、私は10日目腫瘍に就て表5に示す如く外側からの計測値より橢圓体の体積の公式によつて算出した値と、外科的に腫瘍を剔出し實測による計測値を比較検討した結果、その比に相當差があり著しいものでは1:8の大きな差があり然も確實性を非常にかくので實驗にはその効果判定を飽くまで正確を期する爲に外科的に腫瘍を剔出實測した。同時に組織學的判定を行つた。標本はギムザ染色に依り組織學的に檢索した。但し外科的に剔出する方法では同一腫瘍の経過を追うのには適しない事、及び實驗に用いる材料数が多くなるのが缺點である。

照射條件は 150KV: 管電流3mA: Cu 0.5mm : 焦點腫瘍間距離18cm : 38.96 r/min: 700r

照射に際してはマウスの四肢を完全に固定して腫瘍を除く全身は鉛(厚さ0.5cm)をもつて防禦した。(圖1參照) 700r 全身一時照射せる場合には周知の如く照射後3~4日には食慾不振、毛並の惡化、運動の不活發、下痢便等の諸症狀を呈するも腫瘍を除く全身を鉛で防禦する事によりそ

表 5

A) 橢圓体の体積の公式による數値

B) 腫瘍剔出による實測値

No.	腫瘍の大きさ (外側)	立方糎	No.	腫瘍の大きさ (實測)	瓦	A		B	
						No.	立方糎	瓦	瓦
1	1.0×1.2×0.3	0.18	1	1.3×1.1×0.2	1.0	1	1	:	5.5
2	1.6×1.4×0.5	0.58	2	2.1×1.2×0.3	1.5	2	1	:	2.6
3	1.7×1.2×0.3	0.32	3	1.5×2.0×0.2	1.2	3	1	:	3.8
4	1.5×1.2×0.4	0.33	4	1.3×1.5×0.3	1.8	4	1	:	5.5
5	1.1×1.2×0.5	0.32	5	1.5×1.7×0.4	1.4	5	1	:	4.4
6	1.6×1.2×0.6	0.59	6	1.5×1.8×0.4	1.65	6	1	:	2.8
7	1.2×1.3×0.3	0.24	7	1.3×1.7×0.3	1.5	7	1	:	6.3
8	1.3×1.5×0.4	0.40	8	2.1×1.4×0.3	1.6	8	1	:	4.0
9	1.3×1.0×0.2	0.13	9	0.8×1.1×0.2	1.15	9	1	:	8.9
10	1.3×1.1×0.3	0.22	10	2.0×0.9×0.2	1.3	10	1	:	5.9
		0.33±0.04			1.37±0.30				

れ等の症状は殆んど見られなかつた。

ii 実験結果

a) 対照群

1) 移植後7日目腫瘍について

背部皮下に移植せる腫瘍は移植後4日目頃より漸次圓形に膨隆して来る。7日目には腫瘍の大きさは凡そ直径 1.0cmの圓形腫瘍を呈する。無処置非照射のこの対照群の重量は表6に示す如くである。その重量は平均 $0.97 \pm 0.2g$ である。この時期は腹水腫瘍に於ては第2の核分裂相に相當する時期である。組織學的所見は表7に見られる如く發育増殖の像を呈す。

2) 移植後12日目腫瘍について

腫瘍は漸次日數の増加と共に發育増殖の傾向を示し12日目には腫瘍の重量は表6に見られる如く

表 6

無処置非照射対照群			
7日目腫瘍		12日目腫瘍	
重量 (g)	長径×短径 (cm)	重量 (g)	長径×短径 (cm)
1.25	1.1×0.8	2.6	2.3×2.0
1.17	1.0×0.9	2.2	2.1×1.7
0.8	1.1×0.75	1.9	2.0×1.6
0.76	1.1×0.9	2.1	2.1×1.8
0.7	0.9×0.8	2.3	2.4×1.5
0.9	1.1×0.8	2.0	2.1×1.9
1.0	1.2×0.9	1.9	2.0×1.5
1.1	1.1×0.9	2.2	1.8×0.8
1.2	0.8×0.75	2.3	1.9×1.7
0.8	1.0×0.9	2.6	2.5×1.9
0.97±0.2 (g)		2.21±0.24 (g)	

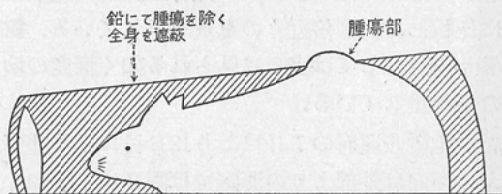
表 7

組織學的所見	無処置非照射 7日目腫瘍	無処置非照射 12日目腫瘍
細胞質の空胞形成	—	—
核の膨化乃至空胞形成	—	—
核仁の膨化空胞形成	—	—
壊死	±	卅
遊走細胞の出現	—	+
核の濃縮化	—	—
核の融解	—	—

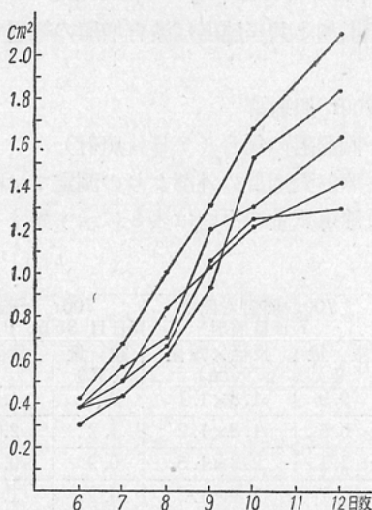
註： { — 全く認めない
+ 軽度
卅 高度

± 所々に散見する
+ 中等度
卅 著明

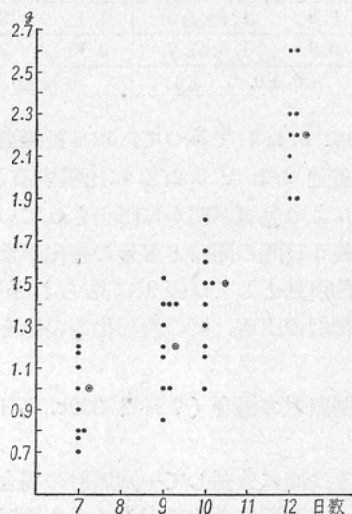
第1図 X線照射時に於けるマウスの遮蔽法



第2図 無処置非照射対照群



第3図 無処置非照射対照群の腫瘍重量
● 平均重量



平均 $2.2_1 \pm 0.2_4$ g となる。凡そ7日目の腫瘍重量に比較して約2倍近くの重量を示している。組織學的所見としては表7に見られる如く軽度の壊死の像を呈している。

尚無處置非照射の7日目より12日目に至る腫瘍増大の傾向は外部よりの測定では圖2に示す如く發育し、その間に於ける腫瘍の重量をとり出して求めると圖3に示す如く9日目には平均 $1.2_2 \pm 0.2_1$ g, 10日目には平均 $1.3_7 \pm 0.3_6$ g の如く漸次日數の増加と共に腫瘍は發育増殖の経過を辿っている。

b) 700r 照射群

1) 一回照射の場合(7日目照射)

700r 照射對照群の外部よりの測定では圖4の如くなり腫瘍重量の平均は表8に示す如くその平

第4図 700r 照射對照群

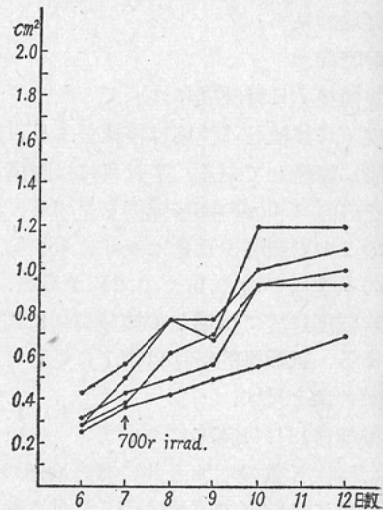


表 8

700r 照射對照群 7日目照射		700r 分割照射群 7日目 350r, 9日目 350r		1000r 照射群 7日目照射		無處置非照射對照群 12日目腫瘍	
重量 (g)	長径×短径 (cm)	重量 (g)	長径×短径 (cm)	重量 (g)	長径×短径 (cm)	重量 (g)	長径×短径 (cm)
0.9	1.8×1.1	0.9	1.2×0.9	0.8	1.1×0.9	2.6	2.3×2.0
0.6	1.8×1.2	1.2	2.0×1.2	0.6	0.8×0.4	2.2	2.1×1.7
2.1	2.3×1.5	0.9	0.9×0.7	1.1	1.2×1.1	1.9	2.0×1.6
0.7	1.9×1.2	0.95	1.4×1.1	0.6	1.2×1.0	2.1	2.1×1.8
1.0	2.2×1.4	0.8	2.0×1.3	0.7	0.9×0.8	2.3	2.4×1.5
1.3	2.1×1.8	0.9	2.1×1.2	0.5	1.0×0.6	2.0	2.1×1.9
1.0	1.9×1.7	1.4	2.3×1.7	0.7	1.4×1.2	1.9	2.0×1.5
1.5	2.3×2.1	0.7	2.0×1.3	0.6	1.0×0.7	2.2	1.8×0.8
0.8	1.6×1.5	1.1	2.3×1.6	0.7	1.3×1.1	2.3	1.9×1.7
0.9	1.8×1.7	0.75	2.0×1.5	1.3	1.5×0.7	2.6	2.5×1.9
$1.0_8 \pm 0.4_4$ (g)		$0.9_6 \pm 0.2_3$ (g)		$0.7_6 \pm 0.2_5$ (g)		$2.2_1 \pm 0.2_4$ (g)	

均は $1.0_8 \pm 0.4_4$ g であつて、12日目無處置非照射の腫瘍重量 $2.2_1 \pm 0.2_4$ g に比較すると 700r 一回照射により發育が明かに阻止されている。

又照射後5日間の間殆ど重量の變化がない。

組織學的所見としては表9に見られる様に壊死、遊走細胞の出現、核の濃縮化等の像を中等度認めた。

2) 分割照射の場合(7日目 350r, 9日目 350r.)

700r を2回に分割して一回照射の場合と發育阻止現象にどの程度の差異があるかを検討して見

た結果、表9に見る如く $0.9_6 \pm 0.2_3$ g で一回照射の場合と同じ程度の發育阻止を示すも、その結果に於て回数も少なく剔出時期までの期間が短い為かどうかは不明であるが一回照射も分割照射も著しい差異はなかつた。この實驗は藥物は瞬間的に作用するものでないので何等かの参考を得るために行つた。

c) 1000r 照射群

第8表に示す如くである。12日目の腫瘍重量は $0.7_6 \pm 0.2_5$ g である。この重量は移植後7日目に於ける照射前より明かに減少して居る。

表 9

組織学的所見	700 r 照射	1000 r 照射
細胞質の空胞形成	—	—
核の膨化乃至空胞形成	—	卅
核仁の膨化, 空胞形成	—	—
壊死	卅	卅
遊走細胞の出現	卅	卅
核の濃縮化	卅	卅
核の融解	—	+

組織学的所見に於ても 700r 照射以上に發育が抑制されている像を認めた。線量の増加と共にこの變化が著明となつて来た。

d) Nitromin

1) Nitromin 單獨で 1mg/kg, 及び 10mg/kg と各濃度に於ける腫瘍への影響は共に無處置非照射 7 日目腫瘍の重量に比較して略同じ値を示す。即ち注射後 5 日間は重量の増加が認められない。これは又無處置非照射 12 日目腫瘍の重量の約 1/2 に當り著明なる腫瘍の發育阻止を認め、之を 700 r 照射對照群に比較すると腫瘍重量の面に於ても組織学的所見に於ても、略と同様な効果を得ている。Nitromin の濃度 1mg/kg の効果に對して 10mg/kg の方が効果がある様に見えるが、この間に有意の差は認められない (表 10, 11, 12)。

組織学的所見として核の膨化乃至空胞形成, 壊死, 遊走細胞の出現, 核の濃縮化等の像を示す。

表 10

Nitromin 腹腔内注射			
Nitromin 1 mg/kg		Nitromin 10mg/kg	
重量 (g)	長径×短径 (cm)	重量 (g)	長径×短径 (cm)
1.2	1.5×1.4	1.0	1.8×0.9
0.85	1.7×0.9	0.7	1.0×0.8
0.9	1.1×1.0	0.9	1.1×0.9
1.1	1.6×1.2	0.75	1.1×1.0
0.8	1.3×0.8	0.8	1.4×0.7
1.0	1.2×1.1	1.0	1.2×1.1
0.7	1.5×0.9	1.15	1.3×1.2
1.0	1.5×1.4	0.8	1.5×0.8
0.8	1.4×0.8	0.75	1.0×0.8
1.2	1.5×1.0	0.7	1.4×1.2
0.9 ₅ ±0.1 ₇ (g)		0.8 ₅ ±0.1 ₅ (g)	

表 11

Nitromin 腹腔内注射後 2 時間 + 700 r			
Nitromin 1 mg/kg		Nitromin 10mg/kg	
重量 (g)	長径×短径 (cm)	重量 (g)	長径×短径 (cm)
0.5	1.2×1.0	0.7	1.1×0.9
0.7	1.1×0.8	0.5	0.9×0.5
1.0	1.7×1.4	0.5	1.5×0.8
0.85	1.0×0.8	0.65	1.1×1.0
0.7	1.1×1.0	0.7	1.3×0.9
0.65	0.9×0.8	0.6	1.2×1.1
0.65	1.0×0.2	0.55	1.4×0.9
1.0	1.5×1.1	0.7	1.3×1.0
0.7	1.2×1.1	0.5	1.7×0.9
0.85	1.5×0.8	0.8	1.5×1.2
0.7 ₆ ±0.1 ₆ (g)		0.6 ₂ ±0.1 ₀ (g)	

表 12

組織学的所見	Nitro- min 1 mg/kg 腹注	Nitro- min 10mg/kg 腹注	Nitro- min 1 mg/kg 腹注 700 r	Nitro- min 10mg/kg 腹注 700 r
細胞質の空胞形成	—	+	卅	卅
核の膨化乃至空胞形成	+	卅	卅	卅
核仁の膨化, 空胞形成	—	—	—	—
壊死	卅	卅	卅	卅
遊走細胞の出現	卅	卅	卅	卅
核の濃縮化	卅	卅	卅	卅
核の融解	—	—	卅	卅

大島⁴⁶⁾岩井⁴⁷⁾等も吉田肉腫白鼠について實驗を行つた結果、腫瘍、細胞の組織学的變化について同様の見解を述べている。岩井は Rhodamin 肉腫をマウス背部に移植して移植當日より或は移植前 1 週間 Nitromin を食飼に混入して投與した結果、腫瘍の發育を顯著に抑制した實驗成績を發表している。この様に Nitromin に關する生物學的實驗並びに臨床成績の報告は極めて多く⁴⁸⁾⁻⁵⁷⁾ その抗腫瘍性は確認されている。Nitromin の作用機序に關しては先に酵母の項で Cori, Alexander, Gliman 等の説があるが、石上⁵⁸⁾はこの Nitromin の一作用點として Nitromin は腫瘍細胞の DNA 代謝に對して純粹の Mitosis Inhibitor 又は Mutagenic Agent として作用するばか

りでなく、蛋白代謝を介して間接的にも作用する事を強調している。

2) X線との併用で Nitromin 腹腔内注射後2時間目に700r照射し、5日後即移植時より12日目の重量は表11の如くであり、組織學的變化は表12の如くである。この場合1mg/kgと10mg/kgには有意の差が認められる。

次に表13は Nitromin の腫瘍細胞への到達性を考慮して時間的に照射前3時間、4時間投與を行つてみたが、何れの時間に於ても大差ない結果を得た。1mg/kg、10mg/kgの濃度に於ては700r照射單獨及び Nitromin 單獨の効果よりX線と併用の結果が腫瘍重量の面に於ても、組織學的所見に於ても、優れた結果を得た。然しこれは直ちに増感作用とは云われない。700r及びこれと同等の効果を得た Nitromin を併用した結果が1000r 單獨照射と同程度の効果をもつたにすぎぬからである。

表 13

Nitromin 1mg/kg 腹腔内注射後3時間+700r		Nitromin 1mg/kg 腹腔内注射後4時間+700r	
重量 (g)	長径×短径 (cm)	重量 (g)	長径×短径 (cm)
0.65	1.0×1.0	0.75	1.1×0.8
0.7	1.0×0.9	1.0	1.4×1.0
0.9	1.3×1.2	0.8	1.3×1.2
0.8	1.3×1.1	0.6	0.9×0.8
0.75	1.4×0.7	0.9	1.5×0.9
0.55	1.0×0.9	0.8	1.4×1.1
0.85	1.5×1.0	0.7	1.2×1.2
1.0	1.5×1.2	1.0	1.4×1.0
0.7	1.3×0.8	0.6	1.4×0.8
0.7	1.1×1.0	0.7	1.2×1.2
0.7 ₆ ±0.1 ₃ (g)		0.7 ₈ ±0.1 ₄ (g)	

清水⁵⁹⁾入江⁶⁰⁾等は臨床經驗に於て悪性腫瘍に對する Nitromin 單獨療法より Nitromin と放射線療法を併用する方がより勝れた効果が期待出来るのではなからうかと云つて居るが、この實驗腫瘍に於て Nitromin 單獨療法より放射線療法と併用する方が何れの單獨療法よりも有効である如くに見えるが、量的には附加的以下である。もし副作用、例えば白血球減少に同者が附加的に利く

としたならば併用が不利である。

e) Sarkomycin

1) 背部皮下腫瘍に於ては Sarkomycin 單獨腹腔内投與に依りて表16に示す如き結果を得た。

即 1mg/kg 投與群では7日目無處置非照射に近い數値を示し、7日目以降に於ける腫瘍の發育を完全に抑制して居る事が判る。又 10mg/kg 投與群では無處置7日目の腫瘍重量との差が有意で減少を認め、又 1mg/kg 投與群に比較して凡そ平均0.2g小でこの差は推計學的に有意である。

表 14

Sarkomycin 腹腔内注射			
Sarkomycin 1mg/kg		Sarkomycin 10mg/kg	
重量 (g)	長径×短径 (cm)	重量 (g)	長径×短径 (cm)
0.9	1.3×1.0	0.7	1.1×0.9
1.2	1.6×1.4	0.8	1.3×1.2
1.0	1.5×0.9	0.9	0.9×0.9
1.1	2.0×1.3	1.1	1.5×1.3
1.2	2.0×1.2	0.8	1.4×0.5
1.3	1.9×1.3	1.0	1.3×1.3
0.8	1.4×1.3	0.7	1.4×0.9
1.2	2.0×1.1	0.6	1.1×1.0
1.3	1.9×1.5	1.15	0.9×0.8
0.7	2.0×1.8	0.6	1.2×0.7
1.0 ₇ ±0.1 ₅ (g)		0.8 ₃ ±0.1 ₄ (g)	

表 15

組織學的所見	Sarkomycin 1mg/kg 腹注	Sarkomycin 10mg/kg 腹注	Sarkomycin 1mg/kg 腹注 700r	Sarkomycin 10mg/kg 腹注 700r
細胞質の空胞形成	—	+	+	+++
核の膨化乃至空胞形成	+	++	++	+++
核仁の膨化、空胞形成	—	—	—	—
壊死	++	+++	+++	+++
遊走細胞の出現	++	++	++	+++
核の濃縮化	++	+++	+++	+++
核の融解	—	—	++	+++

石山⁴⁴⁾は試験管内でエールリヒ癌細胞に Sarkomycin を 0°C 3時間作用させたのち、嚴密な對照をとりながらDD系マウスを用いて接種試験をしているが、1.56 mg/cc 以上の濃度で作用させた

ものは癌細胞の形に濃度に應じた一定の変形を示すと共に移植能は全く失われて腫瘍を形成しない事を報告している。又梅澤⁴³⁾も同様エールリヒ癌の腹水腫瘍細胞に対する抗癌作用を報告しているが、私の実験でもエールリヒ癌の背部皮下腫瘍に於ても Sarkomycin 單獨で發育阻止即抗癌作用を示した。

組織學的所見は表15に示す如く廣範圍な壊死巢、核濃縮、空胞形成などの変形を示している。

2) Sarkomycin とX線の併用に於ては表16及び表17に示す如く腫瘍重量を比較すると、Sarkomycin をX線照射の前・後2時間に投與した場合にそれぞれの差は認められなかつた。

表 16

Sarkomycin 腹腔内注射後2時間+700r			
Sarkomycin 1mg/kg		Sarkomycin 10mg/kg	
重量 (g)	長径×短径 (cm)	重量 (g)	長径×短径 (cm)
0.7	1.4×1.2	0.5	1.4×1.0
1.0	2.0×1.5	0.4	0.8×0.6
0.6	1.8×0.9	0.5	1.5×1.2
0.8	1.6×1.3	0.7	1.4×1.3
0.65	2.0×1.4	0.6	1.5×0.9
0.9	1.5×1.2	0.55	1.2×1.0
0.6	1.3×0.9	0.4	0.8×0.7
0.75	1.4×1.1	0.7	1.1×0.7
0.7	1.1×1.1	0.45	1.3×0.9
0.85	1.5×1.0	0.9	1.4×1.2
0.7 ₆ ±0.1 ₃ (g)		0.5 ₇ ±0.1 ₅ (g)	

表 17

700r 照射後2時間 Sarkomycin 1mg/kg 腹注	
重量 (g)	長径×短径 (cm)
1.0	1.4×1.2
0.6	1.2×1.0
0.95	1.5×0.9
0.7	1.2×1.1
0.7	1.5×0.9
0.9	1.1×1.0
0.65	1.3×1.2
0.8	1.2×0.9
0.9	1.4×1.0
0.6	1.1×0.8
0.7 ₆ ±0.1 ₆ (g)	

Sarkomycin 1 mg/kg とX線單獨では同程度の効果があり、Sarkomycin 1 mg/kg とX線併用では何れの單獨よりも効果が見られる。然し併用した場合の効果は1000r 單獨照射の場合と同程度である。

Sarkomycin 10 mg/kg 單獨ではX線單獨又はSarkomycin 1 mg/kg 單獨より効果が明かに認められSarkomycin 10mg/kg とX線との併用はSarkomycin 10mg/kg 單獨より著しい効果がある。然し量的に考えると失張り附加的程度である。以上効果があるとしたのは推計學的に有意の差を認めたものを云う。

iii 小括

以上の如く Nitromin とX線を併用すればそれぞれ單獨の場合より腫瘍の重量減少に對しては効果が多いが、推計學的に檢定して見ると併用が有利とはいわれない。1回の照射と1回の注射だけで結論出来ないし、短時間で作用するX線と腫瘍に止つて作用する Nitromin と比較する事も困難であるが次の事が言える。

即背部皮下腫瘍の無處置非照射移植後7日目の腫瘍に700r 照射し、又は Nitromin 1 mg/kg, 10mg/kg を腹腔内注射し5日後に調べると同程度効果があり、(少くともこの三者間に有意の差が認められない)。Nitromin とX線を同時に作用させるとそれぞれの單獨より効果がある。但し1 mg/kg と10mg/kg にX線を併用したものの間に有意の差があり、後者が良い。(Nitromin 單獨の1 mg/kg と10mg/kg は5%の危険率でも差が認められない)。

次に Nitromin が腫瘍内に止る事を考えX線を7日目、9日目の2回に分割したものと比較すべく実験を行つたが1回照射との差がない。

次に Nitromin とX線の併用がどの位の單獨X線に相當するか、1000r 1回を照射したものと比較して見ると1 mg/kg, 10mg/kg とX線併用のどちらとも差が認められない。これ等のことから兩者の効果が附加的以下であると考えられる。

Sarkomycin でも Nitromin と殆ど同様の事がいえる。Sarkomycin 10mg/kg とX線併用はか

なり有効の様に見えるが Sarkomycin 1 mg/kg と Sarkomycin 10mg/kg はそれぞれの単獨で差があるのに、Nitromin 1 mg/kg, Nitromin 10mg/kg 単獨では差が認められないにもかかわらず、X線と併用すればそれぞれの濃度による差が認められた、兩者單獨で同じ程度の効果がある、Sarkomycin 1 mg/kg と X線併用では 1000r 單獨程度の効果が得られるに過ぎないが 10mg/kg と X線併用では 1000r 單獨より明かに有効であるが、Sarkomycin 10mg/kg 單獨が 700r より有効であるのでこの數値で比較するわけにゆかないが附加的程度であろう。従つて副作用が附加的より少なければ兩者を併用した方が有利である。

4. 總括及び考按

悪性腫瘍の治療は國の内を外を問わず臨床治療に於ける最大の難問題とされて居る現狀で、物現的には放射線を以つて照射する事、一方化學的には抗腫瘍性物質に依る治療薬等最近頃に進歩しつつあるが、この兩者を併用する事に依り増感協力の作用を得るものであるかどうか考へた。

① 單細胞である酵母細胞に於て Radiomimetica な Nitromin を X線と併用した結果、Nitromin の濃度が稀薄な場合 (10^{-1} %) には殆んど變化を與えないが更に高濃度 (5 %) の Nitromin を投與した所その作用は増強の結果を得た。即ち低濃度では増強も減弱もせず高濃度では増強した。

② Sarkomycin では Nitromin と比較して低濃度 (10^{-3} %, 10^{-4} %) でも照射前投與であればその作用は増強し、對照とは有意の差が認められた。

以上の様に單細胞に於ては X線と攻撃點の類似する Radiomimetica な Nitromin と X線を併用しても必ずしもその作用は増強するものでなく、むしろ有機酸の性質をもつて居る Sarkomycin が對照とは有意の差で併用効果をあらわす事は興味ある事實である。

③ 腫瘍細胞に對する Nitromin と X線の併用は腫瘍重量の面、及び組織學的變化に於てはそれぞれ單獨の場合より腫瘍の重量減少、組織學的

變化に對しては効果が多いが、X線單獨で、約 1 倍半を與えた物と腫瘍の重量を推計學的に檢定して見ると有意の差はない。但し Nitromin 1 mg/kg 單獨と Nitromin 1 mg/kg + 700 r、及び Nitromin 10mg/kg 單獨と Nitromin 10mg/kg + 700 r の間には有意の差が認められた。Nitromin 1 mg/kg 單獨と Nitromin 10mg/kg 單獨では有意の差はないが、兩者ともに X線を併用すると 1 mg/kg と 10mg/kg の間に有意の差が認められた。この場合に藥物の腫瘍への到達性が問題であろうと考え時間を變えて見たが差はなかつた。

④ 腫瘍細胞に對する Sarkomycin と X線の併用は腫瘍重量の面、及び組織學的變化に於て殆ど Nitromin と同様の結果を得ている。但し Sarkomycin 10mg/kg と X線併用では 1000r 單獨より明かに有効であつたが、これは Sarkomycin 10mg/kg 單獨が 700r 單獨より有効であるのでこの數値をもつて云々比較する事は出来ない。

即ち移植腫瘍に於て Nitromin と X線併用の効果は附加的以下で Sarkomycin と X線併用の効果は附加的程度である。従つて副作用が附加的より少なければ後者を併用した方が有利である。

この實驗について、其作用機構を論ずるには宿主の複雑な生物現象と相俟つて移植腫瘍を Criteria としては解決困難である。

5. 結 論

抗腫瘍性物質と X線併用の効果を實驗した結果、各單獨よりも併用の方が効果的であつた。

1. 酵母細胞に於て Nitromin と X線併用は高濃度では、その作用を増強する事が出来た。

2. 酵母細胞に於て Sarkomycin と X線併用は照射前投與によりその作用を増強したが、照射後投與ではこれが認められなかつた。

3. エールリヒ皮下移植腫瘍に 700r 1 回照射、及び分割照射を行い共に腫瘍の發育を阻止したが、兩者の間に著しい差異は認めなかつた。

4. エールリヒ皮下移植腫瘍に Nitromin と X線併用を行い、その効果は Nitromin 單獨、及び 700r 單獨より腫瘍重量の面では推計學的に有意の差を認めた。組織學的にも有効であつたが

併用効果は量的には附加的以下である。

5. Sarkomycin でも Nitromin と大体同様な結果を得たが, Sarkomycin 10mg/kg と X線併用では1000r 単獨より有効であつた。

6. エールリヒ皮下移植腫瘍に於て Nitromin 及び Sarkomycin も X線併用により, 所謂増感作用を得られなかつたが併用により共に單獨より効果的であつた。よつて副作用が附加的以下であれば併用が有利と考えられる。

稿を終るに當り常に御懇切な御指導と御校閲を賜つた恩師氣駕教授に満腔の謝意を表すると共に御援助を戴いた安藤講師に対し深甚なる謝意を表する。

尚本論文の要旨の一部は日本医学放射線学会第15回総会に報告した。

文 献

- 1) Holthusen: Fortschr. Röntgenstr. 29, 777—805, 1922. —2) Wichmann: Fortschr. Röntgenstr. 12, 128, 1908. —3) Mottram: Brit. J. Rad. 8, 32—39, 1935. —4) Hawkins: Jour. Exp. Med. 53, 405—415, 1931. —5) Dubowy: Fortschr. Röntgenstr. 52, 183—185, 1935. —6) Hercik: Strahlentherapie. 49, 703, 1934. —7) Warren: Amer. J. Roentgenol. 36, 983—986, 1936. —8) Sugiura: Radiology. 37, 85—93, 1941. —9) Mikawa: Jap. J. Obstetr. 20, 519, 1939. —10) Pfahler: Amer. J. Roentgenol. 16, 150, 1926. —11) Halfustäder u Simons: Strahlentherapie. 15, 65, 1923. —12) Steiner: Strahlentherapie. 39, 500, 1931. —13) Taylor: Brit. J. Rad. 9, 467, 1935. —14) Vallebona u Benvenuto: La Radiologia Medica, 25, 225, 1938. —15) Mitchell: Radiobiology Symposium. 170, 1954. —16) Risse: Strahlentherapie. 34, 581, 1929. —17) Risse: Z phys. Chem. A. 140, 133, 1929. —18) Fricke: Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. 2, 241, 1934. —19) Weiss: Nature. 153, 748, 1944. —20) Dale: Brit. J. Rad. 16, 171, 1943. —21) Dale: Biochem. J. 45, 543, 1949. —22) Barron: J. Gen. physiol. 32, 537, 1949. —23) Barron: J. Gen. physiol. 33, 229, 1956. —24) Barron: J. Gen. physiol. 32, 595, 1949. —25) Barron: J. Gen. physiol. 32, 179, 1948. —26) 氣駕: 放射線障害

- の回復に就て, 昭和28年総会発表. —27) 氣駕: 放射線障害の防禦と増感に就て, 第14回総会発表. —28) 安藤: 放射線障害の回復に就て, 第14回総会発表. —29) 安藤: 酵素阻害剤の照射前投与の酵母に及ぼす影響, 昭和医学会雑誌, 15巻, 3号. —30) 小池: 酵母細胞に於ける放射線感受性と呼吸系の關係に就て, 日医放, 15巻, 12号, 1955. —31) 安藤: 放射線障害の Co-enzyme factor に依る防護と回復に関する実験的研究, 昭和医学会雑誌, 15巻, 3号. —32) Y. Ando et al: Combined Effects of Antitumor Subst and. Rad III (Urethan) in press. —33) 122, 331, 1955. M. Kiga et al: Sensitization of Rad Effect (Malonic acid) Science, —34) M. Kiga et al: Combined Effects of Antitumor Subst and Rad II (Nitromin) in press. —35) Y. Ando et al: Sensitization of Rad Effect by d-amino-acid I. d-glutamic acid Science in press. —36) P. Alexander & M. Fox: Nature. 169, 572, 1952. —37) P. Alexander: Nature. 169, 226, 1952. —38) Gliman. A. et al: Science. 103, 409—415, 1946. —39) J.F. Danielli: Nature, 170, 863, 1952. —40) L.H. Gray: Rad. Research. 1, 189, 1954. —41) Cori et al: SH の進歩(平出)より, 59, 1954. —42) P. Alexander: Fundamentals of Radiobiol. 190, 1955. —43) H. Umezawa et al: Antibiotics and Chemotherapy. 4, 514—520, 1954. —44) S. Ishiyama et al: The Journal of Antibiotics. 8, 57—65, 1955. —45) 小山: エールリヒ腹水癌細胞の形態学的研究, 大阪大学医学雑誌, 6巻, 4号, 349—363, 昭和29年. —46) 大島: 吉田肉腫に対する Nitrogen Mustard の作用, 日医放, 15巻, 3号, 215, 1955. —47) 岩井: 臨床外科, 10巻, 1号, 1955. —48) Goodman. A. et al: J.A.M.A. 132, 126, 1946. —49) Graulich W.: Strahlen therapie. 82, 95, 1950. —50) Roswit. B. et al: Am. J. Roentgenol. 61, 626, 1949. —51) Jacobson L. O. et al: J.A.M.A. 132, 263, 1946. —52) 福島: 臨床皮泌, 7, 21, 1953. —53) 阿部: 臨床内科小児科, 8, 442, 1953. —54) 田中: 外科の領域, 1, 38, 1953. —55) 田崎: 癌, 44, 397, 1953. —56) 田辺: 新薬と臨床, 2, 564, 1953. —57) 山中: 臨床皮泌, 7, 639, 1953. —58) 石上: 外科室函, 23, 5, 1954. —59) 清水: 外科, 14, 9, 1952. —60) 入江: 日本臨床, 11, 1, 1953.

On the combined effects of X-ray and anti-tumor substances

By

Shigeru Sugimori

Department of Radiology, Showa Medical School

(Director: Prof. M. Kiga)

Experimental studies on the combined effects of X-ray and some anti-tumor substances were carried out.

The experimental materials were *Saccharomyces* and Ehrlich tumor implanted in subcutan.

In the yeast experiments, enhancing effects of Sarkomycin were observed.

In the tumor experiments, combined effects were statistically less than additional effects, though these apparently seemd to be enhancing.

But if the side effects are much smaller than additional, we may be able to use combined treatment with profit.
