

| | |
|--------------|---|
| Title | 放射線と各種薬剤との併用に関する研究(第2報)－沃度醋酸との併用 |
| Author(s) | 櫻井, 智子 |
| Citation | 日本医学放射線学会雑誌. 1956, 16(4), p. 407-415 |
| Version Type | VoR |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/18981 |
| rights | |
| Note | |

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

放射線と各種薬劑との併用に關する研究(第2報)

一 沃度醋酸との併用

北海道大學醫學部放射線科教室(主任 若林勝教授)

櫻井 智子

(昭和31年3月9日受付)

緒 論

悪性腫瘍の化學療法の研究指針として、新陳代謝の方面から手懸りを得んとする行き方がある。即ち悪性腫瘍の新陳代謝を抑制する事により悪性腫瘍發育を阻止せんとするのである。一沃度醋酸(Monojodessigsäure以下MJEと略記す)は夫等の一つとして悪性腫瘍のエネルギー代謝において、1, 3 diphosphoglyceraldehyd から1, 3, diphosphoglyceric acid へ分解する dehydrogenase を不活性化するものであることが、M.M. Black¹⁾等に依つて明らかにされた。彼等²⁾は人悪性腫瘍に之を應用し或程度の効果をあげたと報じている。MJEはSH基遮断劑としてかゝる作用をもつものであると考えられる。他方 Barron學派³⁾⁴⁾はSH基を含む phosphoglyceraldehyd hydrogenase はX線によつて容易に不活性化されるのはこのSH基が酸化され S-S の形になることによると云う。そして放射線生物作用の機序を thiolooprive action によつて説明せんとしている。

かゝる意味でMJEの作用とX線の作用を比較することは放射線生物作用の機序を知る上に興味深いことである。近時この方面の研究が散見される。即ち氣瀧等⁵⁾⁶⁾の微生物についての研究、戸部等⁷⁾の吉田肉腫についての研究が見られる。

著者はMJEが悪性腫瘍に對してその發育に如何なる影響を及ぼすかを先づ究め、同時に細胞學的に検討し、更にX線の作用との比較を行い、又兩者の併用効果を検討しMJEとX線の作用を比較検討してみた。

實驗方法

實驗材料としては埼玉系ラツテを燕麥、穀粉、

魚粕、人蔘等を與え、平均攝氏17度の飼育室で飼育し體重100g~110g(平均100g)の状態に成熟せるものに吉田肉腫を移植し、移植後4日目のものを用いた。MJEは $1/10$ N苛性ソーダ溶液で中和直後のもの各量(ラツテ一匹當りの量)を下肢静脈より注入した。X線照射は次の條件により100r 全身一時照射した。管電壓 140KVp, 電流 3 mA, 濾過板 0.3mmCu + 0.5mmAl, 焦點動物中心間距離30cm, 線強度14.6r/min. であつた。チステインは $1/5$ N重曹水で中和直後のもの各種(ラツテ一匹當りの量)を投與した。吉田肉腫ラツテ腹水を處置前及び處置後1, 3, 6, 9, 12時間目に繼時的に採出してその塗抹標本を作りギムザで染色し、核分裂數及び形態學的變化について調べた。

實驗成績

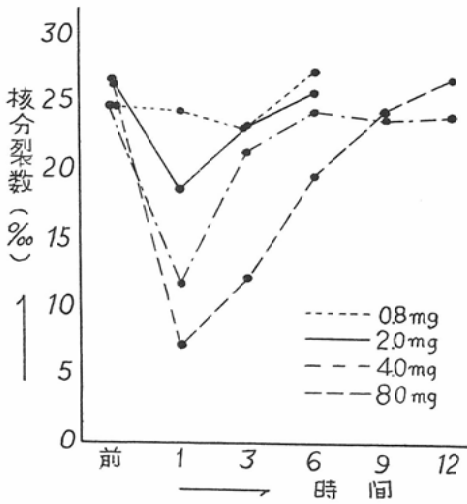
實驗I, MJE投與實驗

MJEの吉田肉腫に對する作用を先づ實驗觀察した。MJE 8mg/ラツテから 0.8mg/ラツテ迄各種の量を投與した時の吉田肉腫の核分裂數及び形態學的變化を調べた。16mg/ラツテでは動物は5分後に痙攣を起こして死亡し、10mg/ラツテでは20分後に死亡したので8mg以下を用いた。實驗群は各實驗とも5例づつを使用した。

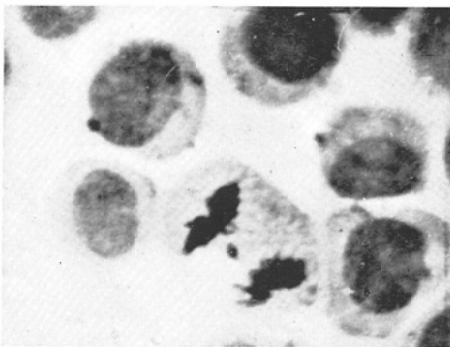
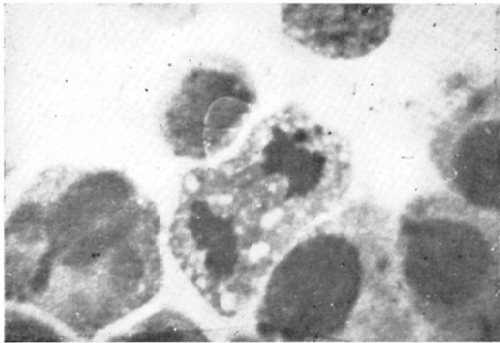
(1) 8mg投與の場合

此の場合には第1圖に示す如く、核分裂數は1時間目に最低値を示し、投與前26%であつたものが7%位迄減少し、その後漸次回復し12時間乃至24時間では完全に回復する。この際の形態學的變化は、分裂細胞の異常型、崩壊形が出現し、又原

第1圖 MJE 投與實驗



附 圖



(寫眞 a) MJE 8mg 投與により空胞形成高度となりレース状をなせる腫瘍細胞

形質は空胞形成をなし、高度となるときはレース状をなし(寫眞 a)、殆ど裸核の状態のものが見られた。又静止核も分葉状をなしているものがあつ

た。これは投與後1時間目に最も顯著に見られ、時間を経るに従い回復している

(2) 4 mg投與の場合

第1圖に示す如く核分裂数の時間的消長は、1時間目に最低値を示し、6時間目には回復する。定性的には前実験と殆ど同様であるが、核分裂数の減少の度は前者より軽度であつた。形態學的にも前実験と同様であるが、その度は一般に軽度であつた。

(3) 2 mg投與の場合

核分裂数の消長は前2者と同様であるが、變化の度は軽度で且つ早期に回復する。又、形態學的にも殆んど同様の變化がみられた。

(4) 0.8mg投與の場合

核分裂数の減少はみられなかつた。形態學的變化も極めて軽度であつた。

以上の實驗から吉田肉腫に對してMJEは0.8mgでは核分裂數に對しては影響はないが、これ以上の量では核分裂數を低下せしめる。然るに形態學的には核分裂數に變化を及ぼさない量でも原形質に多少とも退行變性の増強の傾向がみられる。此の現象は所謂原形質毒といわれるもの、或は過酸化水素を作用させたものとよく似ている。

實驗II, MJE反覆投與實驗

吉田肉腫にMJE 4mgを投與する時、その核分裂數は1時間目に最低値を示し、投與後6乃至9時間目で回復する。この核分裂數の變動は、X線を照射した場合とよく類似している。そこでMJE 4mgを頻回に投與する場合には核分裂數に如何なる影響を與えるかを知るために次の實驗を行つてみた。

(1) 毎時間投與實驗

MJE 4mgを吉田肉腫5例に毎時間投與し死亡するまで繼續してその核分裂數及び形態學的變化を調べてみた。核分裂數は第2圖に示す如く、投與後10%内外の値を示しつつその後僅かながらも減少の傾向を辿つて6時間目から9時間目迄に5例とも死亡した。形態學的變化をみるに、異常型、崩壞型が著明に見られた。細胞質の崩壞、空胞形成、レース状をなすものもあり、又静止核も分葉

状態をなすものが見られた。MJEを毎時間投與するときは、核分裂数は著しく低下し、回復の傾向は見られなかつたが動物は常に6時間後全例死亡した。そこで時間々隔を延ばして反覆投與しその影響を觀察した。

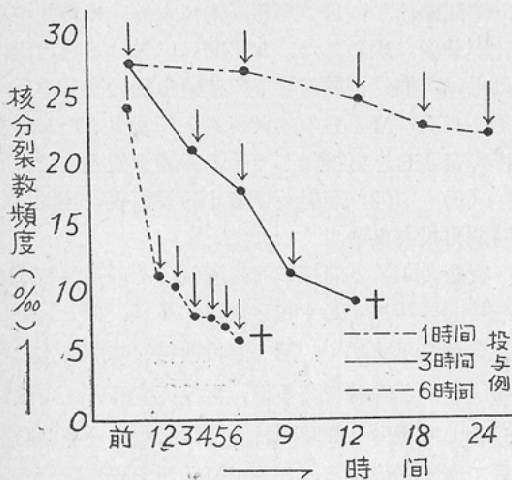
(2) 3時間投與實驗

MJE 4mgを吉田肉腫5例に3時間毎5回注射し投與前および各投與後3時間目の核分裂数及び形態學的變化を調べた。核分裂数は第2圖に示す様に、投與後次第に減少し12時間目には最低値となつたが第5回投與後まもなく全例死亡した。形態學的には前實驗と同様の變化がみられるが、その度は實驗(2)より軽度であつた。核分裂数の低下している時間は前實驗より更に延長していたが、第1回投與後24時間目にはすべての動物は死亡した。そこで更に投與間隔を離して實驗を行つた。

3) MJE 6時間投與實驗

MJE 4mgを吉田肉腫5例に6時間おきに投與して5回繼續し各投與後6時間毎に核分裂数及び形態學的變化を調べた。核分裂数は第2圖に示すように僅かに減少の傾向はあるが著しいものではなかつた。形態學的にも僅かに染の異常形、細胞質の崩壞像が少しく見られている。これは時間を経るに従い多少増加の傾向はあるも高度ではない様である。MJEの核分裂数に及ぼす影響について

第2圖 MJE 反覆投與實驗



ては、X線と良く似た作用があるので反覆投與を行つたが上述の如く、1時間々隔の反覆投與では、核分裂数の減少低下の状態を續けるが、6時間目には全動物が死亡する。3時間毎に投與したものでは、核分裂数は可成り低下し且つ低下の状態を持續する。6時間投與の場合は5回位の反覆投與でも動物は死亡することはないが、核分裂数では軽度の低下が認められるに過ぎないという結果であつた。形態學的には僅かに異常型、崩壞型を見る程度であつた。次にMJEとX線との併用實驗を行つてみた。

實驗Ⅱ, X線との併用實驗

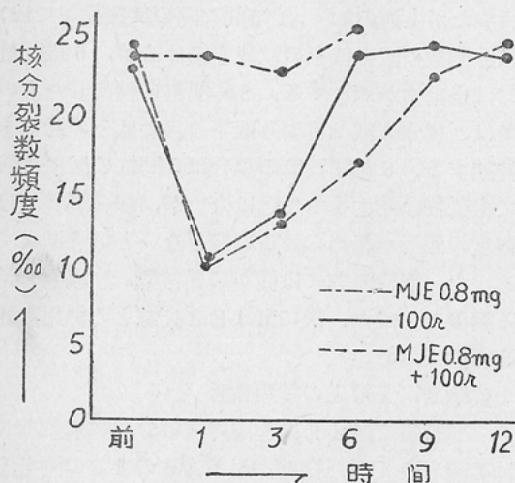
前實驗でMJEは吉田肉腫核分裂数に對してはX線と良く似た様な作用があるのでこの兩者を併用した場合は如何なる影響を與えるかを調べてみた。

(1) 對照實驗: 吉田肉腫5例に100r 全身一時照射し核分裂数の時間的消長と形態學的變化を調べた。その結果は先人の業績^{8)~12)}に見る如く、1時間目に核分裂数は最低値となり、その後次第に回復して6時間目には照射前の値に復する。又形態學的にも1時間目には分裂細胞の異常型、崩壞型が見られた。次にMJEの種々なる量を投與し、後之にX線を照射した。

(2) MJE 0.8mg投與後 100r 照射實驗

radiomimetic agent の一つであるコルヒチンの極めて少量(それ丈では變化をおこさない程度の量)とX線とを併用すると増強作用があるということをも金田と共に報告した¹³⁾。そこで前實驗から得られたMJEの非變化量たる0.8mgを投與後にX線を100r照射してその結果を調べた。吉田肉腫7例にMJE 0.8mgを投與後30分後にX線100r照射を行ひ、繼時的に核分裂数及形態學的變化を調べた。核分裂数は第3圖に示す如く、照射後1時間目に最低値を示し、9時間目には處置前の値に戻る。なお、異常型、崩壞型の増加が6時間目頃迄見られている。即ち核分裂数が前實驗の100r照射では6時間目に回復しているのに本實驗では未だ回復していなかつた。即ちMJEの非變化量を豫め投與して100r照射した場合にはX

第3圖 MJE(0.8mg)とX線との併用実験



線作用からの回復が遅れている様である。

次に核分裂數に多少の變化を來すMJE量を投與後100r照射を行つてみた。

(3) MJE 4mg投與後100r照射實驗

MJE 4mgの單獨投與實驗ではX線100r照射した場合と略く同様の結果が核分裂數において表われる。そこで兩者を併用した場合について實驗するにMJE 4mgを吉田肉腫7例に投與し、30分後にX線100r全身一時照射した。核分裂數は第4圖に示す如く、1時間目に著しい減少を示した。夫々を單獨に處置したものより減少の度は大であつた。又、處置前の値に復する状態も夫々單獨のものより遅れていた。形態學的變化は前實驗と殆んど同様であつた。即ち豫めMJEを投與してX線を照射するとX線の作用が増強される様である。そこで順序を逆に豫めX線を照射し、次いでMJEを投與してその作用を追究してみた。

(4) 100r照射後MJE 4mg投與實驗

肉腫ラツテ5例に先づX線100r照射し30分後MJE 4mgを投與するに、核分裂數は第4圖に示す如く、MJE投與後1時間目及び3時間目に略く同程度の低値を示しその後次第に増加する。減少の度は前實驗と同程度なるも回復の経過は本實驗の方が遅れている様であつた。

兩實驗を比較すると、X線とMJEの處置の順を變える事による核分裂數の減少度は同程度であ

るが、回復についてはX線を先にMJEを後にした方が遅れる様であつた。この結果は湊¹⁴⁾が試験管内溶血現象に於ては、X線とMJEとを併用した場合の實驗結果とは一致しなかつた。然しながらこの場合はMJE投與時間に1時間のズレのある事を考えれば兩者に本質的な差異はない様である。これについては後に論ずる。

次にX線を照射してMJEを投與した場合に9時間目に回復に向かうからその時期に更にMJEを投與する事によつて核分裂數は如何になるかを調べた。

(5) 100r照射後MJEを投與し、更に9時間後投與實驗

前實驗と同様に吉田肉腫3例に100r照射し、MJE 4mgを投與し後9時間目に再度MJE 4mgを投與して繼時的に核分裂數及形態學的變化を調べてみた。第5圖に示す如く、9時間目迄の核分裂數は前實驗と同様の経過を辿つた。そこで再投與するに再投與後1時間目より3時間目には再投與前の値より更に低下し、再投與後24時間目に於いてもなお完全な回復を來さなかつた。形態學的には前實驗と同様であるが9時間目に再投與後、1時間目、3時間目には静止核の分葉せるもの、斷裂せるものがあつた。この状態はこれ迄の實驗では殆んど見られない強度の退行變性であつた。

即ちMJEとX線とを併用し9時間目にMJEを再投與するに、核分裂數の減少は最初の處置後24時間繼續し、且つ形態學的にも静止核細胞の變化が強度に現われた。9時間目に於ける再投與の効果は、核分裂數の低下の持續を延長せしめる。そこで次にMJEの効果完全に回復した24時間目にMJEを再投與してその影響を觀察した。

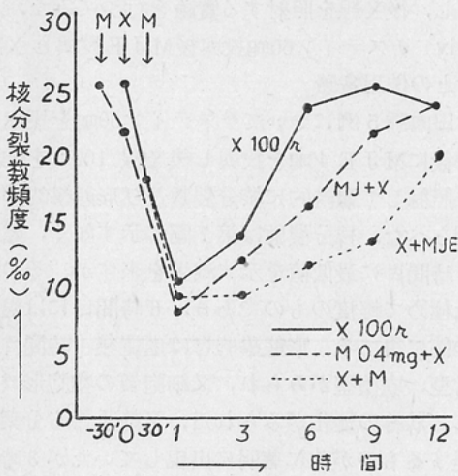
(6) 100r照射及びMJE投與後24時間、48時間再投與實驗

實驗(4)と同様に前處置し、その後24時間、48時間目にMJE 4mgを投與するに、核分裂數は第5圖に示す如く、第1回投與後24時間目迄は實驗(4)と同様であるが、再投與すると1時間目に著しく減少し9時間目までは回復をみず24時間目で漸く回復する。こゝでMJEを更に投與する

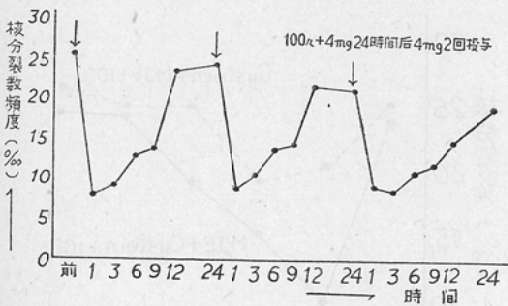
に、その後1時間、3時間目に最低値を示し12時間目で殆ど回復している。即ち第2回、第3回投與後の核分裂数の低下している時間が著しく延長されている。この事實は實驗Ⅱ(3)の場合と著しく異つている點である。

X線とMJEとを前處置して核分裂数が完全に回復したあとにMJEを投與すると、核分裂数の低下している時間が著しく延長する。これらのMJEの作用は、MJE自身の作用の増強ではなくて、X線前處置の効果によるものと考えざるを得ない。

第4圖 MJE とX線との併用實驗



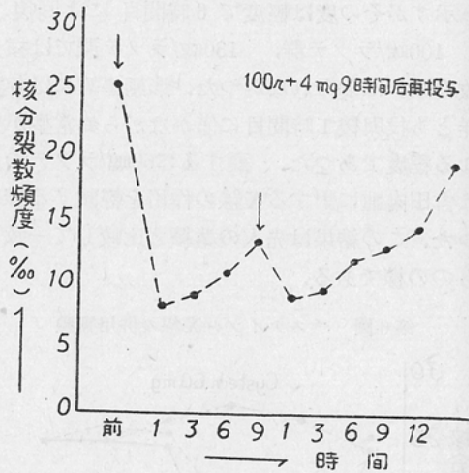
第5圖 MJE とX線との併用實驗(A)



實驗ⅣチステインのMJEとX線併用効果に及ぼす影響

X線の生物學的間接作用の一つが、thioloprive actionで説明される理由は活性のSH基を持つチステインを豫らかじめ投與し、X線照射するとき

第5圖 MJE とX線との併用實驗(B)



はそのX線の作用は著しく軽減されるという實驗事實による。そこで前實驗のX線とMJEの協同作用に對してチステインが如何なる影響を及ぼすかを追究した。このために先づチステインが吉田肉腫に對してどのような作用を及ぼすかについて實驗を行つた。

1) チステイン60mg投與實驗

i), チステイン各量投與實驗

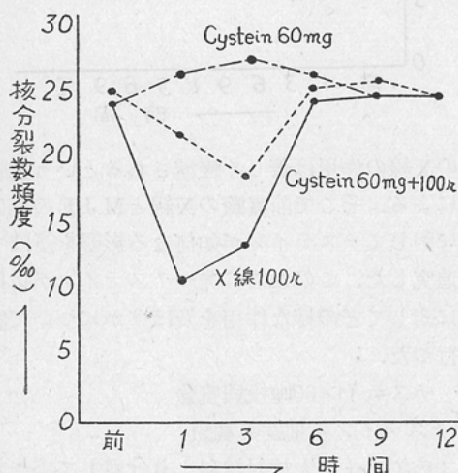
チステイン(東大放射線科より分與していただいたもの)を0.2N重曹水で中和直後、移植後4日目吉田肉腫ラツテ各々5例づつに45mg/ラツテ、60mg/ラツテを投與して繼時的に腹水塗抹標本を作り、その核分裂数及び形態學的變化を調べた。60mg/ラツテでは核分裂数は第6圖に示す如く各實驗群とも投與前に比べると、1時間、3時間目にはむしろ増加の傾向を示す様である。形態學的にはチステインの影響と思われる細胞の變化は見られない。45mg/ラツテでは核分裂数に對して何等の變化も呈しなかつた。この程度の量ではチステインは吉田肉腫核分裂数に對しては影響しない様である。そこでチステインが吉田肉腫に對するX線の作用を軽減⁶⁾するかを検討してみた。

ii), チステイン投與後X線照射實驗

チステイン60mg/ラツテ、100mg/ラツテ、130mg/ラツテを各々5例の實驗群に投與し、5分後に100全身一時照射し繼時的にその核分裂数及び形態學的變化を調べた。核分裂数は第6圖に示す如

く、60mg/ラツテ投與群では投與後3時間に最低値を示すがその度は軽度で6時間目には回復する。100mg/ラツテ群、130mg/ラツテ群では核分裂數の減少はみられなかつた。形態學的には各實驗群とも投與後1時間目に僅かながら異常型が見られる程度であつた。要するに60mg/ラツテの量では吉田肉腫に対するX線の作用を軽減する様であつた。この結果は先人の業績と比較して一致するもの様である。

第6圖 チス테인とX線の併用實驗



iii) M J E 4 mg及びチス테인60mg投與とX線照射との併用實驗。M J E 4 mg投與及びX線100r照射は吉田肉腫核分裂數に對し同様な影響を及ぼす、又M J EとX線を併用した場合には、その作用が協同的に働く様である。ところがチス테인の作用はX線に對しては幾分軽減せしめるように思われるので、之等を併用した場合はどの様な結果を呈するのであろうかと本實驗を行つた。吉田肉腫5例に先づM J E 4 mgを投與し30分後にチス테인60mgを投與し、直ちにX線 200rを全身一時照射して繼時的に核分裂數及び細胞の形態學的變化を調らべた。核分裂數は處置後1時間目に最低値を示し、其の後時間と共に増加して、9時間目には處置前の數値に回復する。又細胞の變化としては、1時間目に異常型、崩壞型の増加を見、細胞質も空胞形成を來し、又これが高度となる時はレース状となり又殆んど裸の状態を呈する

ものもある。静止核細胞も分葉状となるものが多數見られた。

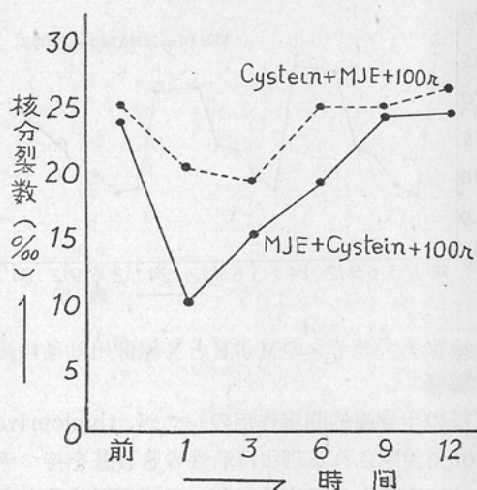
此の結果は實驗Ⅲ(3)のM J E投與後X線照射と殆ど同様の傾向であつた。即ちチス테인の防禦作用はこの場合は見られなかつた。これはM J EがS H基遮斷劑であるとするればこれによつて豫めS H基が不活性化されたためにチス테인の影響が現われないのであろうと考えられる。然し若林等¹⁶⁾¹⁷⁾はチス테인の作用は酸素除去劑として働くことにあると云つてゐる。此の點については後で論ずる。

次にチス테인を先に投與し、次いでM J Eを投與し、後X線を照射する實驗を行つてみた。

(iv) チス테인60mg投與後M J E投與とX線照射との併用實驗

吉田肉腫5例についてチス테인60mgを投與し5分後にM J E 4 mgを投與し後X線 100rを全身一時照射して繼時的に核分裂數及び形態學的變化を調らべた。核分裂數は第7圖に示す如く、處置後3時間目に最低値を示す減少を來すが、その程度は極めて軽度のものであり、6時間目には處置前の値に復する。形態學的には處置後1時間目に異常型、崩壞型がみられ、又細胞質の空胞形成、レース状等の變化がみられた。又静止核も分葉状を呈するものが殊に著明に出現していたが3時間

第7圖 M J E とチスケイン及びX線との併用實驗



目には減少し僅かに散見される程度となつた。異常型、崩壊型は3時間目には僅かに見られるに過ぎなかつた。

此の結果を前実験Ⅲ(3)と比較すると明らかにチステインの防禦作用が認められた。此の解釋については後に述べる。

実験Ⅴ, MJEの生理, 病理學的作用

MJEが吉田肉腫核分裂に及ぼす影響はX線の作用と良く似ている。然らば動物體の所謂放射線感受性大なる臓器組織に對してもX線と同様の作用があるかどうかを検討した。

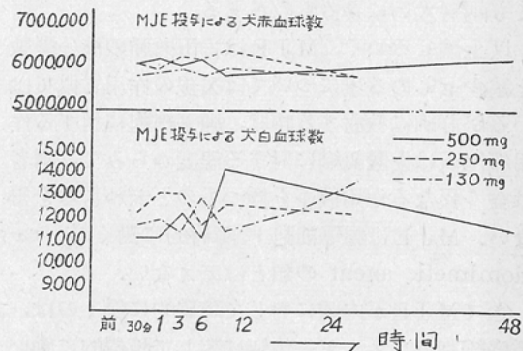
先づ末梢血液像について犬を用いて調べた。體重12kgの犬にMJE 40mg/kg 20mg/kgの各量を投與(静脈注射)し、繼時的に赤血球、白血球數、血色素及び血液像を調らべてみた。

40mg/kg では投與直後嘔吐し、不穩状態を示し、流涎、尿大便失禁等を來し、4時間目には膽汁様物質を嘔吐し、その間臥位をとつた儘であつた。要するに可成重篤な症状が見られた。その血液像特に白血球には第8圖に示す如く可成動搖はするが著しい減少を來すことは全く認められなかつた。20mg/kg 投與では前実験の如き症状を呈することはなかつた。末梢血液所見は、多少動搖はあるが確然たる白血球減少の像は認められなかつた。

次に各組織への影響をみるに、移植後4日目の吉田肉腫ラツテにMJE 4mgを毎時間投與し6時間経過後動物が斃死する直前に屠殺し、肺、肝、脾、辜丸、心の組織學的検査を行つた。その剖検所見は、腹腔内は腹水で充満され、大網部リンパ組織に肉腫轉移の密集を來し、その他肺、肝、リンパ組織にも轉移が認められた。以上の所見は非處置吉田肉腫との間に著明な差異は認められなかつた。

又組織學的所見も所謂放射線感受性大といわれる脾、辜丸もMJEによると思われる特別な變化は認められなかつた。即ちこの実験範圍ではMJEは末梢血液に對しても又所謂放射線感受性大なる組織に對しても特別な變化を來さないものであつた。但し犬においては照射による末梢血液像

第8圖



の變化特に白血球の減少は照射後第6日目から見られると云う¹⁸⁾¹⁹⁾。この場合は照射後2日迄の検査であるからこの點に關してはMJEとX線とは異るとは云えないかも知れない。

總括考按

以上の実験結果について先づMJEとX線の併用とを比較してみよう。

1. 吉田肉腫核分裂數の變動についてみるに、何れも處置後速かに減少し、後回復に向う(Fig.1 Fig.3)處置量が大なれば減少の度大で且つ回復が遅れる(Fig.1)。又24時間毎にMJEを投與すると(Fig.5)核分裂數はその都度著しい減少を來す。之は牟田²⁰⁾のX線反覆照射の結果と良く一致する。要するに核分裂數の變化についてはMJEとX線とはよく似た變化を示す。

2. 細胞に對する作用部位を吉田肉腫細胞の形態學的變化からみるにX線は既に知られている如く、核障像が強く見られるにMJEでは主なる變化が細胞質に現われ、時に見られる核の變化は細胞質の變化に基くもので、いわば二次的のものであろう。又静止核細胞にも或程度の變化を來す。之等のことからMJEは細胞質毒であるとも考えられる。形態學的變化からみて、兩者の細胞に對する作用部位は異なるものと考えられる。

3. 臓器組織に對する作用を見るに、MJEは所謂放射線感受性大なる臓器(辜丸、脾等に對して特別な變化を來さず(実験Ⅴ)又X線照射により激しく變化する末梢血液像に對してMJEの致死量に近い大量を投與しても(Fig.8)X線照射

に見られる典型的變化を來さない。この點においても兩者大いに異なるものがある。

以上論ぜる如く、MJEは吉田肉腫の核分裂數を減少せしめる事についてはX線の作用と似てはいるが詳細に検討する時は、腫瘍細胞に對する作用部位或は生體組織に對する態度からみて、兩者は全く異なる作用機序を持つものと云わざるを得ない。MJEは腫瘍細胞に障壁的に働くが、radiomimetic agentの類とは云えない。

さてMJEが肉腫に對して障壁的に働くのは、腫瘍細胞のエネルギー代謝に對して障壁的に働いた結果と見る外に、作用する時間的關係から考えて、MJEの毒作用(Halogen毒)によると見る見解も成立つ。最近、Oberhauser²¹⁾等がKI及びKIO₃は實驗的に腫瘍發育を阻止するといつてゐることも此の後者の考えを支持するものであろう。

さて次に兩者を併用した効果についてみるにMJE+X線と、X線+MJEとでは減少度は兩者同程度で、回復は後者が遅れている(Fig. 4)。之はMJEの投與時間のズレによつて解釋される。即ち前者ではX線照射前30分、後者ではX線照射後約30分に投與している。従つてMJEの作用経過が時間的にズレている。實驗結果(Fig. 4)についてMJE投與時間を合致せると回復の経過は兩者略と一致することから作用順を變える事による變化ではない。湊¹⁴⁾はin vitroの實驗に於てMJEだけでは變化を來さない少量を混じて之にX線照射をするに明らかにX線の作用が増強されると報告している。之はX線によつて的彈域構成の分子團に反應性の變化を來し、これにMJEが結びつくによる。然してX線で前處置した場合効果がみられないのは、X線照射による分子團の反應性の變化は一種の勵起状態であるから極めて短い時間で安定状態に戻るためであらうと云う。

著者の場合はin vivoの實驗であり形態學的變化を指標とする實驗であるから生體が化學的侵襲を受けてより形態學的變化を來す迄の複雑な過程を考えなければならぬので湊¹⁴⁾の考えの様に物理化學的に説明することは困難である。従つて

之を以つて湊¹⁴⁾の實驗結果に異議をさしはさむものではない。兎に角、この場合實驗結果から現象論的に解釋すれば上記の如く考える事が許されるであらう。

最後にチステインの作用についてであるがチステインがX線作用を軽減することは既に良く知られた事である²²⁾²³⁾。吉田肉腫について見るに少量40mg/ラツテ以下の量ではX線効果を軽減しないが、可成り大量60mg/ラツテでは明らかに効果が見られる(Fig. 6)。之は若林等¹⁶⁾が主張する如く放射線のthioloprive actionによつて説明するよりはチステインによつて腹水の酸素欠乏を來し游離基產生の減少によると解せられる。更にMJEとX線併用効果に對するチステインの影響は次の如く解せよう。

チステイン+MJE+X線は、MJE+チステイン+X線より障碍の度が軽度であるのは後で投與したMJEがチステインにより中和され残つたチステインがX線の作用を軽減するものと云える。又、MJE+チステイン+X線ではX線の作用が著しく弱められないのは先に投與されたMJEが細胞に既に作用し、その上にチステインとX線の併用効果が現われたものと解せよう。この點に關しては湊¹⁴⁾は詳細なる實驗を行い、この考えを確かめている。

MJEは吉田肉腫に障碍を及ぼす。然しその作用機轉はX線のそれと異なるが、核分裂數の變動に關しては一致した行動をとる。然しながらMJEのみによつてはその毒性の強き爲吉田肉腫を治癒せしめる事は出來ない。又、MJEの投與量を變え、或は種々なる時間で經時的に投與するも遂に吉田肉腫を治癒せしめる事は出來なかつた。

(Fig. 2及びFig. 5)。然しMJEは動物に對し所謂放射線感受性大なる臓器組織に障壁的の影響を與えず、而も肉腫細胞に殆ど特異的に作用し、且つ放射線との併用効果がある様に見える事は、悪性腫瘍治療法の研究に示唆深いものがある。

結 論

1. MJEは吉田肉腫の核分裂數を一過性に低下せしめる。

2. MJEを吉田肉腫に反覆投與するときは、投與間隔が1乃至3時間の時は核分裂数は持続的に低下するも動物は全て斃死する。投與間隔を6時間にする時は核分裂数は軽度の減少を來すに過ぎず又動物は斃死しない。

3. MJEは形態學的變化から見る時原形質毒である。radiomimetic agent とは云えない。

4. MJEは所謂放射線感受性大なる臓器組織に影響を與えない、MJEとX線を併用する時は核分裂数の減少の度は夫々を單獨に處置したものより大である。兩者の處置順を逆にしても本質的な差異はない。

5. チステインは、X線の吉田肉腫核分裂数を減少せしめる作用を軽減する。但し、60mg/ラツテ以下ではこの効果は見られない。

6. X線とMJEは吉田肉腫核分裂数に對しては同じ方向に働くが、その侵襲點を異にする。

(欄筆するに當りまして、種々御助力を戴きました教室の諸先生、並びに本論文に對し、詳細に互つて御討論下されました札幌醫大卒田教授に深く感謝致します。)

なお、本論文一部要旨は、昭和28年6月26日及び昭和29年6月18日札幌に於ける北海道醫學會に於いて、又昭和28年11月23日福島に於ける日本放射線醫學會東北、北

海道、新潟地方會に於いて發表した。

文 獻

- 1) M.M. Black and I.S. Kleiner: *Cancer Res.* 7, 717, (1947).
- 2) M.M. Black, I.S. Kleiner and Bolker, *Cancer Res.* 9, 314, (1949).
- 3) E.S.G. Barron and S. Dickman: *J. Gen. Physiol.* 32, 595, (1949).
- 4) E.S.G. Barron: *Rad. Res.* 1, 109, (1945).
- 5) M. Kiga, Yanbo, et al: *Sciense.* 122, 331 '(1955).
- 6) 安藤: *日醫放誌*, 15, 8, (1955).
- 7) 戸部, 武者: *日醫放誌*, 第14回發表.
- 8) 吉田: *吉田肉腫*, 寧樂書房, (1949).
- 9) 卒田: *日醫放誌*, 10, 1, 30, (1950).
- 10) 山田: *和歌山醫誌*, 2, 5, (1951).
- 11) 小野: *日醫放誌*, 12, 8, (1952).
- 12) 貴家: *日醫放誌*, 12, 5, (1952).
- 13) 金田, 江端: 未公刊.
- 14) 湊: 未公刊.
- 15) 杉村隆: *醫學のあゆみ*, (1954), 昭和27年第2回治療班會議報告書.
- 16) M. Wakabayashi & F. Kawamura *Monogy. Inst. Appl. Elec.*, 5, 91, (1955).
- 17) 若林: *日本醫事新報*, 1579, 7, (1954).
- 18) D.P. Jackson, E.P. Jacobs & C.F. Behrens: *Amer. J. Physiol.* 109, 208, (1952).
- 19) D.P. Jackson, E.P. Jacobs, C.V. Le Roy & B.J. Halpern: *J. Laborat. Clin. Med.* 39, 449, (1952).
- 20) 卒田: *日醫放誌*, 11, 34, (1951).
- 21) F.B. Oberhauser, H.R. Croxatto et al: *Nature.* E176, 4479, (1955).
- 22) S.G. Barrow: *J. Gen. Physiol.* 32, 539, 595, (1949).
- 23) J.B. Clark: *Nature* 166, 340, (1950).

The Combined Effect of Radiation and Various Medical Agents

(Report 2)

by

Tomoko Sakurai

From the Department of Radiology, Faculty of Medicine,

Hokkaido University, Sapporo Japan.