OUKA
Osaka University Knowledge Archive

Title	放射線と各種藥剤との併用に關する研究(第2報)一沃度醋酸との併用
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

放射線と各種藥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

惡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．卽ち惡性腫瘍の新陳代謝を抑制する事により惡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惡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. Black[1]等に依つて明らかにされた．彼等[2]は人惡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基遮斷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 thioloprive action によつて說明せんとしている．

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．卽ち氣駕等[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が惡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，同時に細胞學的に檢討し，更にＸ線の作用との比較を行い，又兩者の併用効果を檢討しＭＪＥとＸ線の作用を比較檢討してみた．

實驗方法

實驗材料としては埼玉系ラッテを燕麥，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）の狀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（ラッテ一匹當りの量）を下肢靜脈より注入した．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３mA，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1/5N重曹水で中和直後のもの各種（ラッテ一匹當りの量）を投與した．吉田肉腫ラッ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

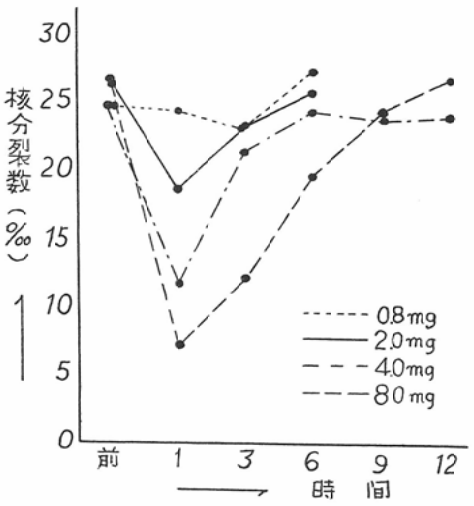
實驗Ｉ，ＭＪＥ投與實驗

ＭＪＥの吉田肉腫に對する作用を先づ實驗觀察した．ＭＪＥ８mg/ラッテから 0.8mg/ラッ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/ラッテでは動物は５分後に痙攣を起こして死亡し，10mg/ラッテでは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．

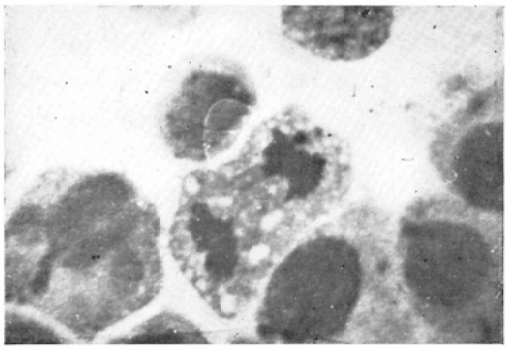
（1） ８mg投與の場合

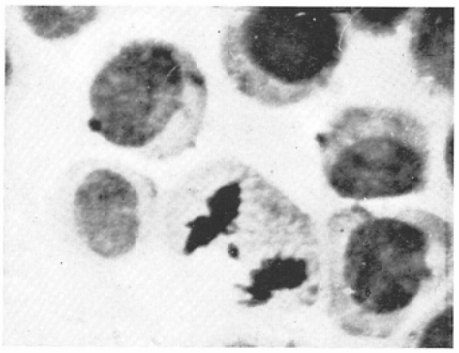
此の場合には第１圖に示す如く，核分裂數は１時間目に最低値を示し，投與前26‰であつたものが７‰位迄減少し，その後漸次回復し12時間乃至24時間では完全に回復する．この際の形態學的變化は，分裂細胞の異常型，崩壞形が出現し，又原

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狀をなせる腫瘍細胞

形質は空胞形成をなし，高度となるときはレース狀をなし（寫眞 a），殆ど裸核の狀態のものが見られた．又靜止核も分葉狀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，時間を經るに從い回復している

（2） 4mg投與の場合

第1圖に示す如く核分裂數の時間的消長は，1時間目に最低値を示し，6時間目には回復する．定性的には前實驗と殆ど同樣であるが，核分裂數の減少の度は前者より輕度であつた．形態學的にも前實驗と同樣であるが，その度は一般に輕度であつた．

（3） 2mg投與の場合

核分裂數の消長は前2者と同樣であるが，變化の度は輕度で且つ早期に回復する．又，形態學的にも殆んど同樣の變化がみられた．

（4） 0.8mg投與の場合

核分裂數の減少はみられなかつた．形態學的變化も極めて輕度であつた．

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增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） 每時間投與實驗

MJE 4mgを吉田肉腫5例に每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，レース狀をなすものもあり，又靜止核も分葉

狀をなすものが見られた．ＭＪＥを毎時間投與するときは，核分裂數は著しく低下し，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．

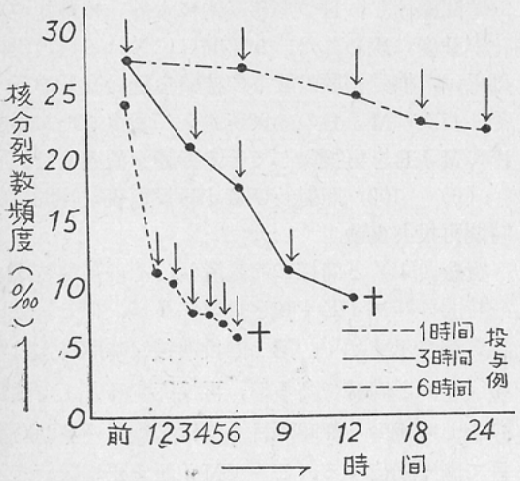
（2）　3時間投與實驗

ＭＪＥ4㎎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時間目の核分裂數及び形態學的變化を調べた．核分裂數は第2圖に示す樣に，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樣の變化がみられるが，その度は實驗（2）より輕度であつた．核分裂數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）　ＭＪＥ6時間投與實驗

ＭＪＥ4㎎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時間毎に核分裂數及び形態學的變化を調べた．核分裂數は第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．これは時間を經るに從い多少增加の傾向はあるも高度ではない樣である．ＭＪＥの核分裂數に及ぼす影響については，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，核分裂數の減少低下の狀態を續けるが，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，核分裂數は可成り低下し且つ低下の狀態を持續する．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，核分裂數では輕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．

第2圖　MJE 反覆投與實驗



實驗Ⅱ，Ｘ線との併用實驗

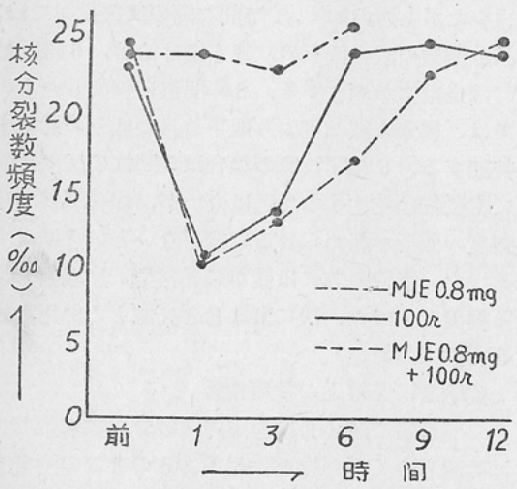
前實驗でＭＪＥは吉田肉腫核分裂數に對してはＸ線と良く似た樣な作用があるのでこの兩者を併用した場合は如何なる影響を與えるかを調べてみた．

（1）　對照實驗：吉田肉腫5例に 100r 全身一時照射し核分裂數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時間目に核分裂數は最低値となり，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 0.8㎎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線とを併用すると增強作用があるということを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 0.8㎎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 0.8㎎ を投與後30分後にＸ線 100r 照射を行ひ，繼時的に核分裂數及形態學的變化を調べた．核分裂數は第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，崩壞型の增加が6時間目頃迄見られている．卽ち核分裂數が前實驗の 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．卽ち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線との併用實驗



線作用からの回復が遲れている様である.

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 照射した場合と略ゝ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狀態も夫々單獨のものより遲れていた. 形態學的變化は前實驗と殆んど同様であつた. 卽ち豫めMJEを投與してX線を照射するとX線の作用が增強される様である. 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

肉腫ラッテ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時間目に略ゝ同程度の低値を示しその後次第に增加する. 減少の度は前實驗と同程度なるも回復の經過は本實驗の方が遲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を後にした方が遲れる様であつた. この結果は湊[14]が試驗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經過を辿つた. 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時間目には靜止核の分葉せるもの, 斷裂せるものがあつた. この狀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.

卽ち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, 且つ形態學的にも靜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の効果が完全に回復した24時間目にMJEを再投與してその影響を觀察した.

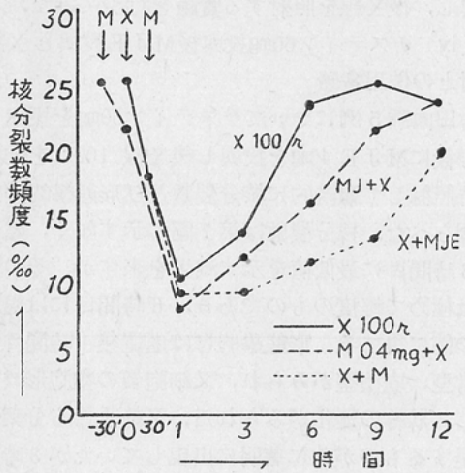
(6) 100r 照射及びMJE投與後24時間, 48時間再投與實驗

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

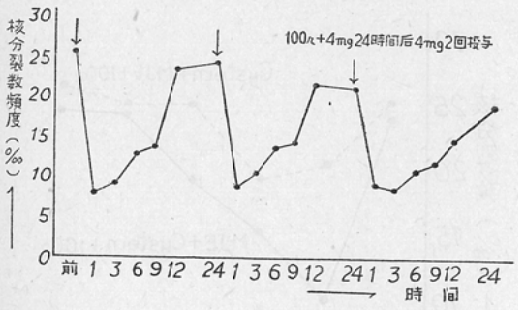
に，その後1時間，3時間目に最低値を示し12時間目で殆ど回復している．即ち第2回，第3回投與後の核分裂數の低下している時間が著しく延長されている．この事實は實驗Ⅱ（3）の場合と著しく異つている點である．

X線とMJEとを前處置して核分裂數が完全に回復したあとにMJEを投與すると，核分裂數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自身の作用の增強ではなくて，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



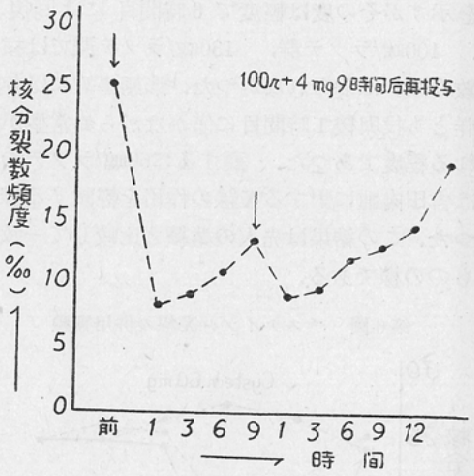
第5圖　MJE とX線との併用實驗（A）



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線照射するときはそのX線の作用は著しく輕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樣な作用を及ぼすかについて實驗を行つた．

第5圖　MJE とX線との併用實驗（B）



1）　チステイン60mg投與實驗

i), チステイン各量投與實驗

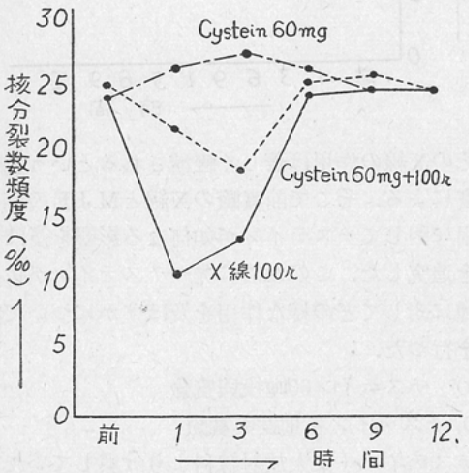
チステイン（東大放射線科より分與していただいたもの）を0.2N重曹水で中和直後，移植後4日目吉田肉腫ラツテ各ミ5例づつに 45mg/ラツテ，60mg/ラツテを投與して繼時的に腹水塗抹標本を作り，その核分裂數及び形態學的變化を調べた．60mg/ラツテでは核分裂數は第6圖に示す如く各實驗群とも投與前に比べると，1時間，3時間目にはむしろ增加の傾向を示す樣である．形態學的にはチステインの影響と思われる細胞の變化は見られない．45mg/ラツテでは核分裂數に對して何等の變化も呈しなかつた．この程度の量ではチステインは吉田肉腫核分裂數に對しては影響しない樣である．そこでチステインが吉田肉腫に對するX線の作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

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數及び形態學的變化を調べた．核分裂數は第6圖に示す如

く，60mg/ラッテ投與群では投與後 3 時間に最低値を示すがその度は輕度で 6時間目 には回復する． 100mg/ラッテ群， 130mg/ラッ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/ラッテの量では吉田肉腫に對するX線の作用を輕減する様であつた．この結果は先人の業績と比較して一致するものの様である．

第6圖 チステインとX線の併用實驗



iii) ＭＪＥ４mg及びチステイン60mg投與とX線照射との併用實驗．ＭＪＥ４mg投與及びX線100r照射は吉田肉腫核分裂數に對し同様なる影響を及ぼす，又ＭＪＥ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．ところがチステインの作用はX線に對しては幾分輕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ＭＪＥ４mgを投與し30分後にチステイン60mg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，其の後時間と共に增加して，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，崩壞型の增加を見，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狀となり又殆んど裸の狀態を呈するものもある．靜止核細胞も分葉狀となるものが多數見られた．

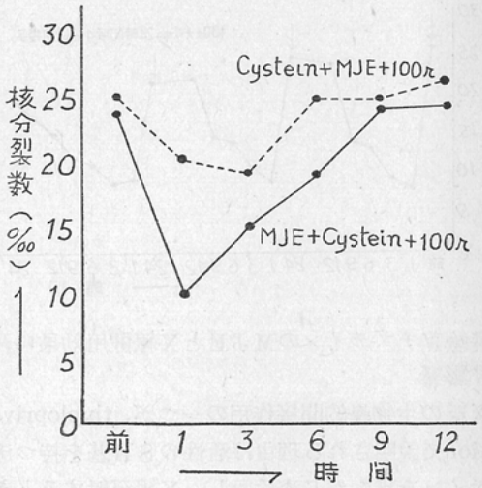
此の結果は實驗Ⅲ（３）のＭＪＥ投與後X線照射と殆ど同様の傾向であつた．卽ちチステインの防禦作用はこの場合は見られなかつた．これはＭＪＥがＳＨ基遮斷劑であるとすればこれによつて豫めＳＨ基が不活性化されたためにチステインの影響が現われないのであろうと考えられる．然し若林等[16)17)]はチステインの作用は酸素除去劑として働くことにあると云つている．此の點については後で論ずる．

次にチステインを先に投與し，次いでＭＪＥを投與し，後X線を照射する實驗を行つてみた．

（iv）チステイン60mg投與後ＭＪＥ投與とX線照射との併用實驗

吉田肉腫５例についてチステイン60mgを投與し５分後にＭＪＥ４mg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，その程度は極めて輕度のものであり，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，レース狀等の變化がみられた．又靜止核も分葉狀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 MJE 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．

此の結果を前實驗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．

實驗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臟器組織に對してもX線と同樣の作用があるかどうかを檢討した．

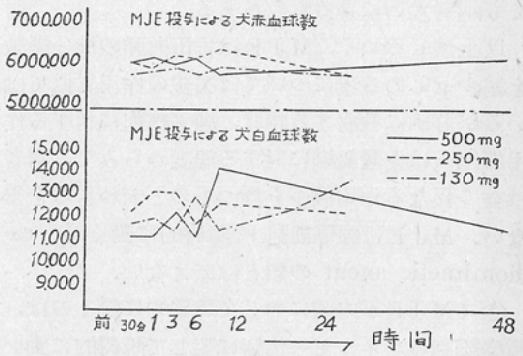
先づ末梢血液像について犬を用いて調べた．體重12kgの犬にＭＪＥ40mg/kg 20mg/kg の各量を投與（靜脈注射）し，繼時的に赤血球，白血球數，血色素及び血液像を調らべてみた．

40mg/kg では投與直後嘔吐し，不穩狀態を示し，流涎，尿大便失禁等を來し，4時間目には膽汁樣物質を嘔吐し，その間臥位をとつた儘であつた．要するに可成重篤な症狀が見られた．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 投與では前實驗の如き症狀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ＭＪＥ4㎎を毎時間投與し6時間經過後動物が斃死する直前に屠殺し，肺，肝，脾，睾丸，心の組織學的檢査を行つた．その剖檢所見は，腹腔内は腹水で充滿され，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，睾丸もＭＪＥによると思われる特別な變化は認められなかつた．卽ちこの實驗範圍では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る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日迄の檢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

以上の實驗結果について先づ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遲れる（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，核障碍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．又靜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るものと考えられる．

3. 臟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臟器（睾丸，脾等に對して特別な變化を來さず（實驗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檢討する時は，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は腫瘍細胞に障碍的に働くが，radiomimetic agent の類とは云えない．

さてＭＪＥが肉腫に對して障碍的に働くのは，腫瘍細胞のエネルギー代謝に對して障碍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，Oberhauser[21] 等がＫＩ及び KIO_3 は實驗的に腫瘍發育を阻止するといつてい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，回復丈後者が遲れている（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．從つてＭＪＥの作用經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經過は兩者略ゞ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線の作用が增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狀態であるから極めて短い時間で安定狀態に戻るためであろうと云う．

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雜な過程を考えなければならないので湊[14]の考えの樣に物理化學的に說明することは困難である．從つて之を以つて湊[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ろう．

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線作用を輕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/ラッテ以下の量ではＸ線効果を輕減しないが，可成り大量60mg/ラッテでは明らかにかゝる効果が見られる（Fig. 6）．之は若林等[16]が主張する如く放射線の thioloprive action によつて說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線より障碍の度が輕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殘つたチステインがＸ線の作用を輕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臟器組織に障碍的影響を與えず，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樣に見える事は，惡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時間の時は核分裂數は持續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數は輕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臟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數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數を減少せしめる作用を輕減する．但し，60mg/ラッテ以下ではこの効果は見られない．

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

（擱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，詳細に亙つて御討論下されました札幌醫大牟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) 牟田: 日醫放誌，10, 1, 30, (1950). 10) 山田: 和歌山醫誌，2, 5, (1051). —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. Behrsns: Amer. J. Phyosiol. 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) 牟田: 日醫放誌，11, 34, (1951). —21) F.B. Oberhauser, H.R. Croxxatto 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.