



|              |                                                                                     |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Title        | クロルプロマジンのエールリツヒ癌及びそのX線照射に及ぼす影響に就て                                                   |
| Author(s)    | 島, 隆允; 矢野, 潔; 永江, 準之介                                                               |
| Citation     | 日本医学放射線学会雑誌. 1957, 17(9), p. 995-1005                                               |
| Version Type | VoR                                                                                 |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/19428">https://hdl.handle.net/11094/19428</a> |
| rights       |                                                                                     |
| Note         |                                                                                     |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

# クロルプロマジンのエールリツヒ癌及びそのX線 照射に及ぼす影響に就て

鳥取大学医学部放射線医学教室 (主任 阿武保郎教授)

助教授 島 隆 允 矢 野 潔 永江準之介

(昭和32年4年17日受付)

(本研究は文部省科学研究費の補助によるところが多い。茲に謝意を表す。阿武保郎)

## I 緒 言

我々は先にペリストンNとエールリツヒ癌とX線と云う3題實驗の結果を報告したが、今回はクロルプロマジン(ク、ブ、)を取り上げてみたい。周知の如くク、ブ、は人工冬眠剤として時代の脚光を浴びて、ショック、手術等の侵襲は云うに及ばず、内科領域にも種々の疾患に應用せられている。而して放射線照射も一種の侵襲である以上、ク、ブ、は放射線の生物學的作用を抑制する可能性が考えられる。この事に關しては Stender 等<sup>1)</sup>、Langendorff 等<sup>2)</sup>、Graul<sup>3)</sup>、Haley 等<sup>4)</sup>、Baldini<sup>5)</sup>、Klein<sup>6)</sup>、操等<sup>7)</sup>、佐藤<sup>8)</sup>、小池等<sup>9)</sup>の報告があるが、Langendorff 等の報告を除いて皆、ク、ブ、のX線照射前注射によつて實驗動物の生存日数の延長を認めている。此の事は當然ク、ブ、の自律神経遮断作用、体温降下作用、新陳代謝低下作用等より、放射線生物學的に肯づける結果である。そこでク、ブ、を放射線治療の副作用、特に放射線宿醉の予防治療に用いたら著効を得るであろうと考えられる。これに關しては、Meyer<sup>10)</sup>、Chinn 等<sup>11)</sup>、Pampus<sup>12)</sup>、Klein<sup>13)</sup>、Hiltemann<sup>14)</sup>、吉村<sup>15)</sup>等の有効例の報告がある。しかし此の様に放射線治療にク、ブ、を用いる場合に、我々の目的である放射線の悪性腫瘍破壊作用を減弱させたのでは、副作用は減弱させても結局はその使用價値はマイナスになつて特別の場合の他はク、ブ、を殊更に取りあげる必要はない。我々は、悪性腫瘍には放射線感受性を低下させる事なく、否むしろ増強させて而かも健康組織の感受性を低

下せしめる方法を探究しているのである。ところが此處にク、ブ、には神経系を主眼とする麻酔作用によるものではなくて、總ての細胞に對する抑制作用がある事が分つている。これは Collier<sup>16)</sup>や辻村<sup>17)</sup>等が報告しているように各種酵素系に對するク、ブ、の抑制作用、或は Eichholtz<sup>18)</sup>の報告による細胞膜硬化の作用等によるものと考えられるが、そうなるとク、ブ、の癌細胞に對する作用はどうであらうかと云う事が問題になる。これに關しては Peter 等<sup>19)</sup>の興味ある報告があるのみである。こゝに於てク、ブ、と癌とX線と云う3題實驗の企劃が生じてくるわけである。Peter 等はこれに關して詳細な實驗報告を行つてク、ブ、と放射線の併用療法は癌に對して相加的作用がある事を報告している。我々は此の點についてエールリツヒ癌を用いて實驗を行つたのでその大要を報告して諸賢の参考に供したい。

## II 實驗方法並びに實驗成績

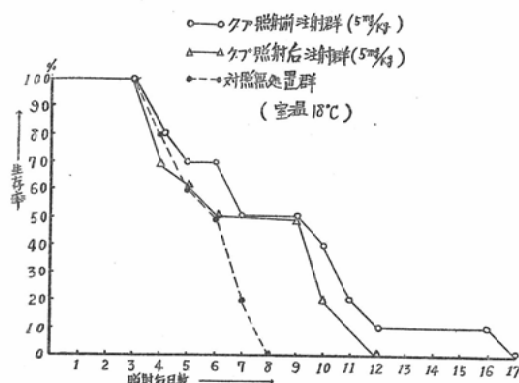
1. ク、ブ、のマウスX線全身照射(700r)に及ぼす影響

實驗方法：DD系マウス(体重15—17g)20匹を1群として、X線全身照射700r(二次電壓：200KV、二次電流：25mA、濾過板：1.0mmCu + 0.5mmAl、距離：40cm、線量率：81.2r/min.)を行い、X線照射60分前ク、ブ、5mg/kg 体重注射群と、X線照射後30分にク、ブ、5mg/kg 体重注射群と、X線照射のみの群の3群に分ち、生存日數及び体重減少率を比較した。尙お、すべての實驗に於てマウスはオリエンタル酵母製の固型飼料

と生鹽水で養い、恒温室を作り出来るだけ室温を一定にした(室温18°C)。

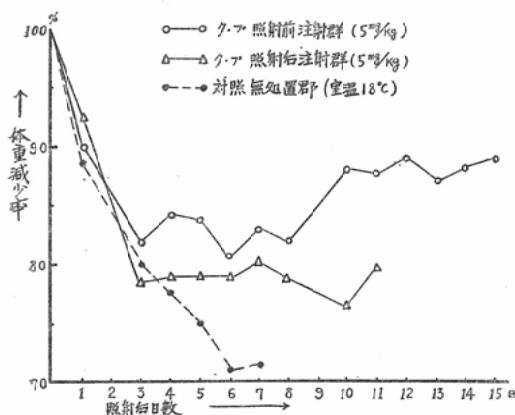
### 實驗成績：

第1図 X線全身照射(700r)マウスの生存率に及ぼす影響



生存日数は圖1の如く對照群は8日で全部死亡するのに比し、ク、ブ、注射群はいづれも延命し、特に照射前注射群が照射後注射群より延命の度が強いが、著しい差ではない。

第2図 X線全身照射(700r)マウスの体重減少率に及ぼす影響



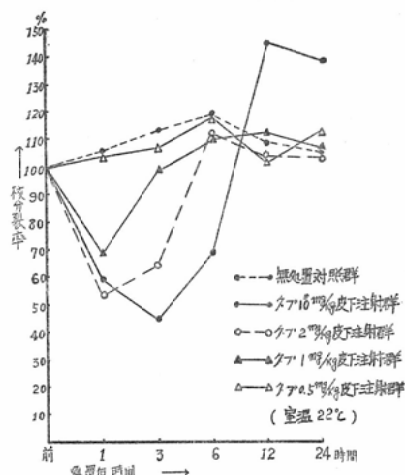
体重減少率は圖2の如く、いづれもX線照射により急激に体重減少の一途を辿るが、ク、ブ、注射群では早期に減少が止み、次第に恢復増加の傾向を示す。勿論照射前ク、ブ、注射群が照射後注射群よりもその傾向が著しい。

### 2. ク、ブ、のエールリッヒ癌に及ぼす影響

### (1) エールリッヒ癌細胞核分裂率に及ぼす影響

實驗方法：15-17gのDD系マウスを5群(1群5匹)に分ち、エールリッヒ癌腹腔内移植後5日目に、ク、ブ、を各群に夫々0.5mg/kg, 1.0mg/kg, 2.0mg/kg, 10.0mg/kg体重宛皮下注射し、注射前、注射後1, 3, 6, 12, 24時間に腹水を採取し塗抹標本を作り、アセトダリヤ染色變法(島)を施行し癌細胞核分裂率を注射前値と比較検討した。尙お、ク、ブの皮下注射によるLD<sub>50</sub>はBerti等<sup>22)</sup>の各環境温度によるグラフによれば、今回の實驗では100mg/kg体重であつた(室温22°C)。

第3図 エールリッヒ癌核分裂率に及ぼす影響



### 實驗成績：

圖3の如く、0.5mg/kg注射群ではマウスは睡眠に陥らず細胞分裂数の低下もみられないが、1mg/kg注射群以上は、注射量の増加に比例して細胞分裂抑制の強化と共に抑制時間の延長がみられた。細胞分裂が抑制せられている期間とマウスの睡眠期間とはよく一致し、覺醒後では分裂抑制は認められない。

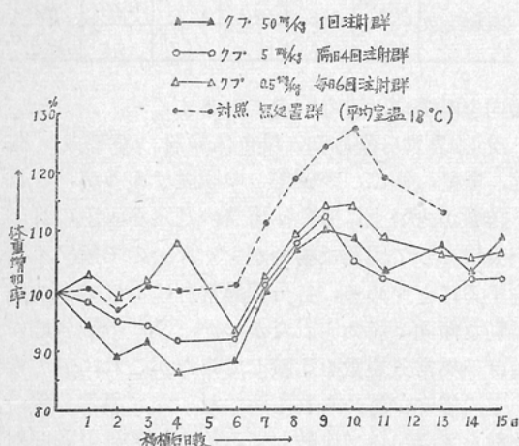
### (2) エールリッヒ癌マウスの体重増加率に及ぼす影響

實驗方法：DD系マウス(体重15-17g)20匹を1群として、ク、ブ、50mg/kg1回皮下注射群、ク、ブ5mg/kg隔日4回皮下注射群、ク、ブ、0.5

mg/kg 毎日6回皮下注射群, 対照無処置群の4群に分つた。ク、ブ、の第1回目の注射はエールリッヒ癌腹腔内移植後1時間以内に行つた。尚お平均室温は18°Cである。

#### 実験成績:

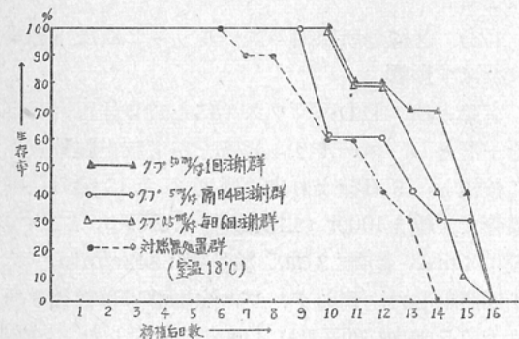
第4図 エールリッヒ癌マウス(腹腔内移植)の体重増加率に及ぼす影響



本実験は冬期に行つて室温の変動が多かつた爲か、対照群に於ても腹水の溜まり方が平常より遅く綺麗な成績とは云い難い。しかし圖4の如く、ク、ブ、注射群はいづれも体重が移植前よりも一時減少して後次第に増加するが、対照群に比較すれば増加の度は少い。

#### (3) エールリッヒ癌マウスの生存率に及ぼす影響

第5図 エールリッヒ癌マウス(腹腔内移植)の生存率に及ぼす影響



実験方法: (2)に同じ。

#### 実験成績:

回5の如くク、ブ、皮下注射群はすべて対照群に比して延命の傾向を示すが、その中でも移植後直ちに大量1回注射した群が一番生命延長には有効であつた。

#### 3. ク、ブ、のエールリッヒ癌マウス X線照射に及ぼす影響

##### (1) エールリッヒ癌細胞核分裂率に及ぼす影響

実験方法: DD系マウス(体重15-17g)を4群(1群5匹)に分け、X線照射のみの群、X線照射30分前ク、ブ、5mg/kg皮下注射群、X線照射直後ク、ブ、5mg/kg皮下注射群、皮下注射のみの群を作つた。X線照射はエールリッヒ癌腹腔内移植後5日目に、全身照射 100r(二次電圧:170KVp, 二次電流:5mA, 濾過板:0.7mmCu, +0.5mmAl, 距離:40cm, 線量率:17.4r/min.)を行つた。

#### 実験成績:

第6図 エールリッヒ癌核分裂率に及ぼす影響

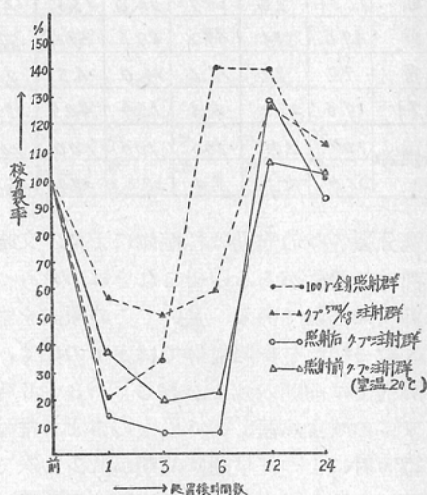


圖6の如く、ク、ブ、單獨注射群は注射後1時間で注射前の56.6%, 3時間後で50.4%に分裂細胞数の減少をみ、6時間後もまだ抑制が続くが、X線單獨照射群では1時間後は20.7%, 3時間後は33.9%でその後急激に恢復する。照射前ク、



ブ、注射群では1時間後は37.5%でX線の細胞分裂抑制作用がやゝ減弱されるが、3時間後では19.6%、6時間後では21.4%でX線單獨照射群よりも抑制期間が遙に延長される。照射後ク、ブ、注射群では1時間後14.5%、3時間後7.2%、6時間後7.2%でX線單獨照射群よりも分裂細胞の減少率、期間共に遙に増強される。即ちク、ブ、注射とX線照射を併用すればX線とク、ブ、の細胞分裂抑制作用が相加的に働くと考えられる結果で、しかもク、ブ、の照射前注射に於てもX線作用の抑制が僅少で、ク、ブ、單獨注射による抑制よりも遙に高度の抑制を示す事から、やはりX線作用と共同的に働いているものと思われる。

(2) 細胞分裂各期の變動と異常分裂細胞出現に及ぼす影響

實驗方法：(1)に同じ。

實驗成績：

表1 X線照射(100r全身)による細胞分裂各期の變動

|        | 照射前   | 1時間後 | 3時間後  | 6時間後  | 12時間後 | 24時間後 |
|--------|-------|------|-------|-------|-------|-------|
| 前期     | 16.0% | 9.0% | 27.7% | 24.8% | 13.5% | 12.6% |
| 中期     | 49.0  | 54.5 | 47.2  | 47.6  | 37.6  | 50.6  |
| 後期     | 7.5   | 9.0  | 16.6  | 14.0  | 6.3   | 7.5   |
| 末期     | 27.3  | 27.2 | 8.5   | 13.4  | 40.5  | 29.1  |
| 分裂細胞総数 | 100%  | 100% | 100%  | 100%  | 100%  | 100%  |
|        | 26.5% | 5.5% | 7.0%  | 37.2% | 37.0% | 26.3% |

細胞分裂各期の變動は各個体により、又時期により種々の變動があるのでこれをはつきりつかむ事は非常に困難である。強いてこの傾向を求めるならX線100r全身照射群では表1の如く、照射1時間後では前期の減少が著しく、3～6時間後では末期の減少が甚しい。以上の事より推論すればX線照射によつて早期に前期が減少し次で中期・後期・末期と順を追つて3時間位の間に減少して行くのではなからうか。ところがク、ブ、5mg/kg注射群では照射後3時間頃より前期及び中期が増加し、後期・末期は減少する傾向にあり、その状態がある期間続くようである(表2)。

X線とク、ブ、併用群ではいずれの群も一定の

表2 ク・ブ・(5mg/kg体重)注射による細胞分裂各期の変動

|        | 照射前   | 1時間後  | 3時間後  | 6時間後  | 12時間後 | 24時間後 |
|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 前期     | 17.6% | 15.6% | 21.0% | 26.8% | 15.4% | 25.1% |
| 中期     | 46.9  | 40.6  | 63.1  | 55.2  | 56.3  | 55.1  |
| 後期     | 8.8   | 10.9  | 5.2   | 4.4   | 11.2  | 3.9   |
| 末期     | 26.5  | 32.8  | 10.5  | 13.4  | 16.9  | 15.7  |
| 分裂細胞総数 | 100%  | 100%  | 100%  | 100%  | 100%  | 100%  |
|        | 28.2% | 16.0% | 14.2% | 16.7% | 35.5% | 31.7% |

傾向を明瞭に示さないので省略する。

次に異常分裂細胞(染色体融着、橋形成、濃縮、散乱、偏位、多極等)の頻度であるが、これも總数が少い上に染色体融着の判定が染色の良、不良によつて困難な場合が少くないので傾向を推論するにとどめる。各分裂異常別に分けてみたが特別な傾向は認められなかつた。又、分裂各期に於ける異常分裂数を比較してみたがこれに於ても一定の傾向は認められなかつた。たゞ異常分裂の總数を各群に於て比較してみると、X線單獨照射群に比して、ク、ブ、注射群が長い間發現頻度がたゞ併用群ではその傾向が強かつた(表3)。

表3 異常分裂細胞發現頻度(異常分裂細胞数/分裂細胞總数)

|         | 照射前  | 1時間後  | 3時間後  | 6時間後  | 12時間後 | 24時間後 |
|---------|------|-------|-------|-------|-------|-------|
| X線照射群   | 8.4% | 31.8% | 36.5% | 17.4% | 18.0% | 20.2% |
| ク・ブ注射群  | 8.8% | 15.6% | 28.0% | 23.8% | 21.8% | 16.5% |
| ク・ブ併用群  | 6.2% | 26.6% | 28.1% | 37.5% | 24.5% | 24.2% |
| X線照射+併用 | 7.2% | 28.7% | 35.0% | 37.5% | 22.0% | 28.8% |

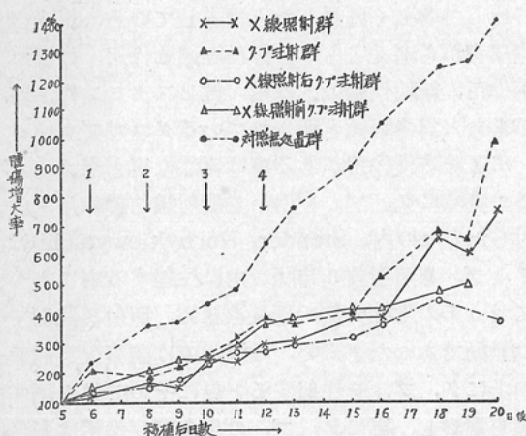
(3) X線局所照射のエルリッヒ癌皮下腫瘍に及ぼす影響

實驗方法：DD系マウス(15-17g体重)10匹を一群とし、エルリッヒ癌を左下肢上腿部皮下に移植し、6日後より皮下腫瘍のみに隔日に胸腔管でX線を1000r(二次電圧：70KVp、二次電流：4mA、距離：3cm、線量率：342r/min.)宛4回照射した。尚おク、ブ、注射群は移植後6日目より5mg/kg宛隔日に4回皮下注射した。注射

群はX線照射の前30分、ク、ブ、注射群と照射後30分ク、ブ、注射群とに分けた。皮下腫瘍の大きさは腫瘍の縦×横×高さを計測し無處置群と比較した。

#### 実験成績：

第7図 エールリッヒ癌皮下腫瘍の増大率に及ぼす影響



本実験はマウスの個体差等によつて皮下腫瘍の發育程度に非常な差がある上に、腫瘍の計測も生体のまゝで行うので誤差が多く正確な結果とは云い難いが大体の傾向は推察されたと考える。即ち圖7の如く、對照無處置群に比して、處置群はいづれも皮下腫瘍の増大が抑制された。特にク、ブ、單獨注射群でも相當に抑制された事は意外であつた。ク、ブ、注射とX線照射の併用群では核分裂率でみられたような明瞭な相加作用は認められず、照射前ク、ブ、注射群ではむしろ、ク、ブ、單獨注射群に近い増大率を示しX線作用が減弱されたと考えられる。しかし併用群ではいづれも末期に近づくとき腫瘍の壊死傾向が強くなり、甚しき場合は腫瘍部から左下肢が全部壊死脱落をみた例もあり、明かにX線單獨照射群よりも全般的にみて腫瘍の破壊作用は大であつた。

平均生存日数は無處置群が21日、X線單獨照射群が27日、ク、ブ、單獨注射群が25日、併用群が前後いづれも25日で、處置群間には殆ど差は見られなかつた。

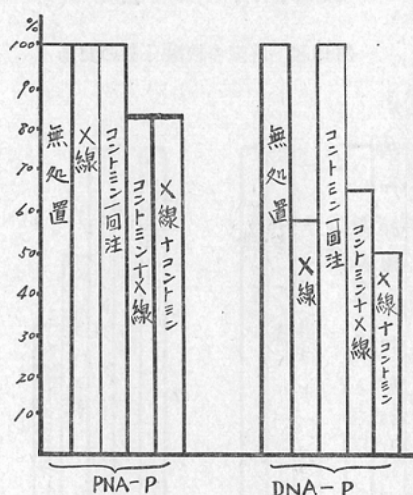
(4) X線局所照射癌マウスの核酸定量値に及ぼす影響

實驗方法：ク、ブ、注射群は D.D. 系マウスの左下肢大腿部にエールリッヒ癌を皮下移植し、移植後6日目にク、ブ、10mg/kg を皮下注射し（室温18°C）、4時間後に屠殺した。X線照射群は同じく移植後6日目に腫瘍局所のみに体腔管でX線を1000r（二次電圧：65KVp、二次電流：4mA、距離：3cm、線量率：247r/min.）1回照射し4時間後に屠殺した。X線照射前ク、ブ、注射群はク、ブ、皮下注射後2時間目にX線局所照射を行い照射後2時間目に屠殺した。X線照射後ク、ブ、注射群はX線照射後2時間目にク、ブ、を皮下注射し、注射後2時間目に屠殺した。

核酸分割に當つては Schmidt-Thannhauser 法を用いて抽出し、過鹽素酸で濕性灰化し、更に過酸化水素を加えて灰化を完全なものとした。比色は Gomori 氏法に従つた。尚お抽出操作は 0~3°C の氷室内で行つた。

#### 實驗成績：

第8図 皮下腫瘍の核酸分割の変動

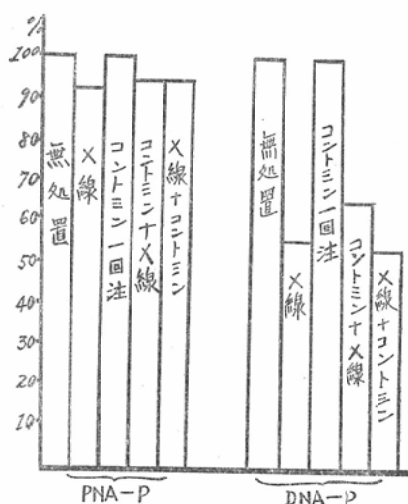


皮下腫瘍の核酸分割は圖8の如く、PNAではX線單獨照射及びク、ブ、注射のみでは對照無處置と變らないが、ク、ブ、とX線を併用すると明かに對照よりも減少する。DNAはX線單獨照射で著明に減少するが、ク、ブ、1回注射では殆ど影響がない。しかし、併用すると照射前ク、ブ、注射ではX線單獨照射よりもDNAの減少が少

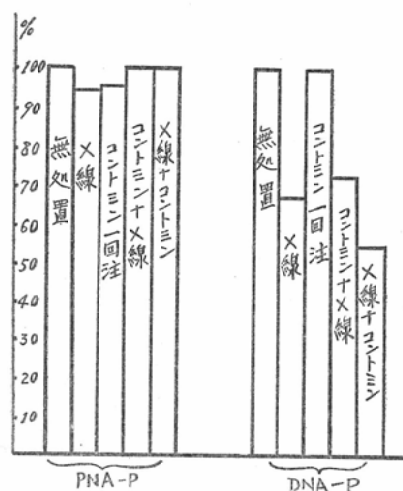
く、照射後ク、ブ、注射では減少が著しい。

肝臓及び脾臓の核酸定量では図9、10の如く、DNAの変動は皮下腫瘍の場合に似ているが、PNAの変動は皮下腫瘍と異つて、いずれの場合も殆ど影響が見出されない。

第9図 肝臓の核酸分割の変動



第10図 脾臓の核酸分割の変動



### III 考 按

放射線の生物學的作用的基礎的研究、ひいては放射線障害防護の研究に關連して、低温、低酸素状態、新陳代謝低下状態、自律神経内分泌系の特殊な状態が放射線感受性を低下せしめると云う報

告は枚舉に遑ない程發表せられている。又、逆に高温、高酸素状態、運動負荷、乾燥甲状腺未投與、寒冷曝露、コーチゾン、ACTH投與等により放射線感受性が亢まる事も多くの人々より發表せられているところである。最近 Duoll等<sup>23)</sup>は自然冬眠時の *Tamias Striatus Ground Squirrel* にX線を照射してその生存日数が、非冬眠時照射に比して著しく延長したと報告している。以上の諸事實から考えても、自律神経遮断作用、体温降下作用、新陳代謝低下作用、抗ヒスタミン作用等があり人為冬眠剤と稱されているクロロプロマジンにX線防護作用がある事は當然な事と考えられる。実際にク、ブ、を用いて放射線防護作用を検討した人々の内、Stender, Hornykiewytch<sup>1)</sup>はク、ブ、を照射前3時間以内に注射する事によつてラットの生存日数の延長を認め、照射後注射では無効であつたと云い、低温、或は酸素欠乏状態の上にク、ブ、を注射すると更にその効果を増す事を観察し、更にク、ブ、の生命延長作用は副腎摘出動物に於てもみられる事より下垂体副腎系とは獨立して存すると記載している。Graul<sup>3)</sup>は種々の自律神経遮断剤のX線防護作用を検討し、Buscopan にはその作用がないが、Pendiomid, ク、ブ、剤である Megaphen にはやゝ生命延長がみられ、その効果は注射量、注射方法に左右されると述べている。Haley 等<sup>4)</sup>は同様にマウスに於て生命延長をみるが、大量のク、ブ、注射はかえつて生存日数を短縮すると記載している。Baldini<sup>5)</sup>はク、ブ、注射によるマウスの生命延長の原因として、ク、ブ、による酸素消費の減少と抗ショック作用とを考えている。Klein<sup>6)</sup>もク、ブ、の照射前注射によつてラットの生命延長をみ、これはク、ブ、による間脳-下垂体-副腎系のストレス作用の防止によるものと考えている。Langendorff 等<sup>2)</sup>は種々な麻醉剤のX線感受性に及ぼす影響を調べて、エーテル及びウレタンは放射線感受性を増強し、エチルアルコールは放射線防護作用があり、バルビツール剤はやゝ放射線抵抗性を増すと云う。更にク、ブ、單獨では放射線感受性に影響がなく、人工冬眠カクテル (Megaphen+

Atosil+Dolantin)では雌では殆ど影響がないが、雄では非常に放射線防護作用を現すと述べ、動物の性別を重視している。操等<sup>7)</sup>及び佐藤<sup>8)</sup>は種々の代謝抑制及び全身補強的処置による放射線障害予防並びに治療に関する研究を行つて、薬物持続睡眠ではX線照射マウスの生存日数及び生存率に影響がなかったが、メトプロミンを主剤とする人為冬眠剤及びメガフェン(ク、ブ、剤)を主剤とする人為冬眠剤(いずれも動物に10°Cの冷却を加える)では生存率及び生存日数に著効を示し、中でも冬眠処置をX線照射中に行つたものが照射後に行つたものより良好であつたと述べている。尙お、呼吸ガス代謝及び組織呼吸を測定して人為冬眠群ではその低下が著しいが、動物に冷却を加えないでク、ブ、單獨注射を行つたものでは呼吸ガス代謝の低下が僅少であつたと報告している。小池等<sup>9)</sup>も照射前ク、ブ、注射群にマウスの生命延長を認めている。我々の実験でもク、ブ、に放射線防護作用がある事は明かであるが、その程度は著明ではなく又、照射前注射と照射後注射による差も先人の報告程著しくなかつた。これは佐藤等が述べているようにク、ブ、單獨注射であつて冷却操作を加えていない事によるものと考えられる。

次にク、ブ、の悪性腫瘍に及ぼす影響であるが、これに関する文献はPeters等<sup>10)</sup>がマウスの腹水腫瘍(Elberfeld株)を使つてク、ブ、とX線の併用作用をみた報告をみるのみである。彼等によるとク、ブ、單獨3回腹腔内注射で腹水腫瘍細胞の核分裂抑制及び腹水腫瘍マウスの体重増加の減少並びに生存日数の延長をみているが、彼等の主眼目は放射線との併用作用にあるので後で詳しく紹介したい。我々の実験成績であるが、我々はPeters等と異つて腹水腫瘍細胞にク、ブ、の直接影響がないようにすべて皮下注射によつてその影響を観察した。ク、ブ、の少量から大量に至る4群に分つて実験を行つてみると0.5mg/kg体重注射群(睡眠に陥らず)を除いてすべてに細胞分裂の抑制を認め、しかも注射量に比例して核分裂率の低下と恢復時間の延長がみられた。此處で注意す

べきはク、ブ、は注射動物の環境温度によつて同一量でも作用強度が異なる事で、Berti等<sup>22)</sup>の成績によれば本実験を行つた室温22°Cでは皮下注射のLD<sub>50</sub>は100mg/kg体重である。

ク、ブ、注射によるエールリッヒ癌マウスの体重増加率の變化は勿論、ク、ブ、注射によるマウスの体重減少と、エールリッヒ腹水癌の増殖による腹水の増加と、癌の發育による瘻癌マウスの体重減少の總和であるので体重増加率即ち腹水潑溜率を現すものとは云えない。特にク、ブ、注射によつてマウスの体重減少が起るのでこの意味づけは困難であるが、いずれにしても末期に至る迄ク、ブ、注射によつて体重増加は對照よりも抑制される。生存日数もク、ブ、によつて延長されるがその程度は著明ではない。しかしク、ブ、50mg/kg体重を移植直後に1回注射した群、次で0.5mg/kg体重を毎日6日間注射した群、次に50mg/kg体重を隔日に4回注射した群の順で生命延長の度が減少した事は本剤の使用法に或る示唆を與えるものと考えられる。

扱て、ク、ブ、を悪性腫瘍の放射線治療に應用出来るか否かと云う問題に就ては、主として放射線宿醉の予防恢復に關して多數の報告がなされている。即ち、Pampus<sup>12)</sup>、Meyer<sup>10)</sup>、Chinn等<sup>11)</sup>はク、ブ、をX線宿醉の治療に使用して症状の輕快を認め、Klein<sup>13)</sup>は子宮頸部癌の大量X線及びラヂウム治療の際にMegaphen及びAtosilを宿醉症状の予防及び治療に使用して著効を認めた。Hiltemann<sup>14)</sup>は人工冬眠の放射線治療への應用の根據は健康な組織よりも自律的に發育を營んでいる悪性腫瘍の方が、ク、ブ、による放射線感受性の低下が少いであろうと云う予想の下に行われるものであつて、特に腦腫瘍への照射、全身照射、ラヂウム等の大量照射に際して有効であろうと述べている。吉村<sup>15)</sup>も乳癌と頸管癌のX線照射に於て宿醉の治療にク、ブ、を用いた有効例を告している。しかし緒言でも述べたようにク、ブ、をX線治療の臨床に應用する場合に、患者の宿醉状態は輕減しても肝腎の悪性腫瘍の放射線感受性を低下させるのであれば、むしろ利用價值はマイナ



スになるのであつて、いたずらに治療期間を延長させるにすぎないであろう。しかればこれらの関係はどうであろうか。前述の如く Peters 等<sup>21)</sup>は *Vicia faba* 及び Elberfeld 株の腹水腫瘍を使いラヂウムとク、ブ、の併用効果を研究し、更に鶏胎心の繊維芽細胞の組織培養による詳細な研究<sup>20)</sup>を報告している。即ち、*Vicia faba*(隠元豆の一種)の實驗ではク、ブはラヂウム照射による根端細胞の分裂抑制作用を増強し、分裂後期、末期の障害度をラヂウム單獨照射よりも増加させると報告している。腹水腫瘍の實驗では腹腔内移植後5, 7, 9日目の3回に互つてク、ブ、を1.25mg/100g体重宛腹腔内に注射して、ラヂウム照射は移植後6日目に腹部のみに300rになるように照射し、照射後6, 12, 24, 48時間後に腹水を採つて種々の細胞學的檢索を行つてゐる。彼等によればク、ブ、とラヂウム併用群は明かに單獨群よりも分裂細胞の抑制が著明でその期間も長い、照射前及び照射後6時間迄の觀察がないので詳細な動きは不明である。又彼等はク、ブ、注射とラヂウム注射との間の時間的關係は問題にしていなないが、ク、ブ、に放射線防護作用があるのであるから、當然ク、ブ、注射と放射線照射とが前後する事によつて協同作用が異つてくると考えられる。我々は此の事を明かにするためにク、ブ、注射を照射前と後に分けて觀察した。先ずX線100r全身照射前ク、ブ、注射群では照射後1時間でX線單獨照射群に著明に現われるところの細胞分裂率の低下はやゝ減弱される。しかしク、ブ、單獨注射群よりも分裂抑制程度は遙に著しいので、ク、ブ、注射によつてその後のX線作用が全然抑制されてク、ブ、の作用のみが出現すると云うわけではなく、やはりX線作用が主体をなしているようである。此の事は武内<sup>24)</sup>が一酸化炭素とX線の併用實驗に於て、一酸化炭素の腹腔内注入のみで吉田肉腫細胞分裂の抑制が起るが、それにX線照射を加えても、更にそれ以上に細胞分裂の抑制は起らない。即ち一酸化炭素の許ではX線の効果は全然出現しないと報告している事とは著しく異なる。又、照射後3時間ではX線單獨照射の場合はやゝ恢復に向

い6時間後では分裂細胞数は照射前よりも増加しているが、照射前ク、ブ、注射群では6時間後でも著明に細胞分裂の抑制を保っている。X線照射直後ク、ブ、注射群に於ては、照射後1時間からX線單獨照射群よりも高度に分裂を抑制し6時間後迄持續する。以上の事よりク、ブ、注射によりX線作用は増強せられて、照射前のク、ブ、注射によつてもX線作用の減弱は僅少である事が分る。

次に分裂各期に及ぼす影響であるが、X線照射による分裂各期の變動に就ては本邦に於て、牟田、岡田<sup>25)</sup>、小原<sup>26)</sup>、泉<sup>27)</sup>等の吉田肉腫による詳細な研究があり、X線により最も影響を受ける時期は前期を作る機構(Praemitose)であると云う點に一致している。特に泉によるとX線100r照射により吉田肉腫分裂細胞に於て、前期は1時間後で、中期は1~2時間後で、後期は概ね2時間後で、終期は3時間後で最低値を示し、各期の減少が前期、中期、後期、末期の順序を以て進んでゐると云う。我々の成績では腹水採取時間の間隔が大であるので詳細な變動は不明であるが、照射後1時間で前期が、3時間で末期が最低値を示しているのと泉の結果に略々一致していると思う。これに反して、ク、ブ、注射群では注射後1時間では著變がないが、3時間後頃より前期、中期が増加し後期、末期が減少している。これは細胞分裂が緩慢となり特に分裂所要時間が前期、中期で延長したものか、中期以後の分裂進行が抑制されたものか今後、更に検討を要すべき問題である。Peters 等はラヂウムとク、ブ、の併用で分裂後期及び末期の障害が増強され、異常分裂細胞の出現が後期、末期に多いと述べてゐる。我々の結果では特に後期、末期に異常分裂細胞を多數に見出す事はなかつたが、併用ではX線單獨照射に比して異常分裂細胞の出現が増加する事は確められた。又紡錘絲の障害を思わせるような種類の異常分裂細胞を特に多數見出すが如き事はなかつた。

然らば以上の如く、ク、ブ、とX線の併用で増強作用が現れるのは何故であろうか。ク、ブ、の生体に及ぼす作用特に新陳代謝低下作用等により細胞分裂の抑制が起り得る事は肯づけるが、X線作



用を増強する事は放射線生物學の常識からは相容れない事のように思われる。Peters 等<sup>19)</sup>は Eichholtz<sup>18)</sup>が記載したク、ブ、の血管及び細胞膜硬化作用により、放射線照射により生じた毒素の細胞外排出が阻止されて強い障害が起るのではないかと考え、又、ク、ブにより新陳代謝が緩慢になる事によりX線照射により生じた染色体離断の再結合が妨げられる事もその一因であろうと述べ、更にク、ブ、による血糖の低下、糖質代謝の抑制が腫瘍細胞の分裂低下を來し、その他種々の酵素作用の抑制がその原因をなしているだろうと述べている。彼等<sup>20)</sup>は1956年に至つて鶏胎心の纖維芽細胞の組織培養による研究で、細胞學的な觀察からX線照射は細胞のDNA合成を抑制するが、ク、ブ、はRNA合成を抑制するとし、このような異つた酵素系に夫々作用する事により、ク、ブ、と放射線には増強作用が現れると云う重大な發表を行つた。よつて我々は核酸の定量によつて此の報告を確かめようとした。皮下腫瘍の核酸定量によつてPNA量はX線單獨照射及びク、ブ、1回注射では殆ど影響がなく、ク、ブ、によつてPNA量が減少する成績は得られなかつた。しかし兩者併用ではPNAが明かに減少する、DNAの定量に於てはX線照射では著明に減少するのに反してク、ブ、注射では全然變化をみなかつた。兩者併用ではク、ブ、の照射前後注射の差によつて、X線單獨照射によるDNAの減少度よりも前者では弱く、後者では強く現れたが、此の事は細胞分裂率で得た結果と一致する。肝臓及び脾臓の核酸定量ではDNAの變動は皮下腫瘍の場合に似ているが、PNAの變動は兩者共、殆ど變化を見出されなかつた。以上の事より我々の現在迄の實驗ではPeters 等の考えを實證する事は出来なかつたが、ク、ブ、がDNA量にはあまり變化を與えない事は云い得よう。そうして此の事はDNAの減少は細胞の破壊が起らなければ生じないと云う現在の一般的な考え<sup>28)</sup>によれば當然な事であろう。

最後に我々はエールリッヒ癌皮下腫瘍に就て、ク、ブ、とX線局所照射の併用効果をみたが、前述の如き理由で正確な成績とは云い得ない。特に

ク、ブ、單獨注射によつても著明に腫瘍の發育が抑制された事は意外であつた。又、照射前ク、ブ、注射によるX線作用の減弱効果が本實驗では初期に著明にみられた。しかし末期ではむしろ増強作用が現れた。即ち併用群では末期に至つて皮下腫瘍の壊死變化が非常に高度に現れた事は注目すべき所見であろう。

以上の結果より考察するに、現在の段階に於てはクロロプロマジンが放射線障害予防恢復劑の中で、惡性腫瘍の放射線治療に利用可能な最良の藥劑であろう。即ちク、ブ、の投與により放射線宿醉等の副作用の發生が阻止されてしかも放射線の癌破壊作用は増強されるのであるから理想に近い藥劑である。本實驗結果を過少に評價しても、現在迄危惧されていたク、ブ、による放射線癌破壊作用の減弱は、ク、ブ、を照射後に使用する限り全然見出せないものであるから放射線大量照射、或は他の毒性の強い抗癌劑との併用療法に際して(永井等<sup>29)</sup>はク、ブ、によるナイトロミンの副作用軽減の報告をしている)、ク、ブ、の使用は大いに賞用されるべき事であり、惡性腫瘍患者の疼痛軽減と相まつて癌の放射線治療に最適の補助手段が見出されたと云つて過言ではない。此處に諸賢の追試と臨床的應用を願う次第である。

#### IV 結 論

我々はクロロプロマジンが惡性腫瘍のX線治療に應用出来るか否かをエールリッヒ癌を用いて種々検討して次の結果を得た。

1) ク、ブ、注射はX線 700r 全身照射マウスの体重減少率を對照よりも軽減し、生存日数を延長する事によりX線防護作用があると考えられる。特にこの効果はX線照射前にク、ブ、を注射する場合に著明である。

2) ク、ブ、注射はエールリッヒ癌細胞分裂を抑制し、抑制度は大体、注射量に比例して増強される。分裂各期の變動は前期、中期が増加して後期、末期が減少する傾向にある。ク、ブ、連續注射によつてエールリッヒ腹水癌マウスの体重増加率は對照より低下し、生存日數も延長する傾向がみられる。

3) ク, プ, 注射はX線のエールリッヒ癌細胞分裂抑制作用を明かに増強させる。即ち照射前ク, プ, 注射は直後や、X線の作用を減弱させるが抑制時間は遙に延長される。照射後ク, プ, 注射は直後より著明に細胞分裂を抑制し抑制時間も長い。又、異常核分裂の出現頻度も併用によつて増加される。皮下腫瘍の増大率に於ても以上の關係が見出され、特に併用の場合、末期に皮下腫瘍の壊死變化が高度に出現する。

4) 皮下腫瘍及び肝、脾の核酸定量に於て、ク, プ, 注射單獨ではPNA, DNA量に變化が見出されないが、併用ではPNA, DNA共に減少する。

以上の結果より、悪性腫瘍の放射線治療に際してクロルプロマジンの使用は、癌患者の疼痛の軽減及び放射線宿醉の軽減と共に、放射線の癌破壊作用を増強する事により最良の補助療法であると考える。

終りに臨み、阿武教授の御指導、御校閲を深謝すると共に、コントミンの提供等の種々の援助を戴いた吉富製薬株式会社学術課に謝意を表します。

#### 文 献

- 1) H.S. Stender, T. Horuykiewytsch: Strahlenther., 96, 453, 1955. — 2) H. Langendorff, R. Koch: Strahlenther., 94, 411, 1954. — 3)

- H.E. Graul: Strahlenther., 100, 142, 1956. — 4) T.J. Haley, W.G. McCormock, E.F. McCulloch: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 88, 475, 1955. — 5) G. Baldini: Nuntius radiol., 19, 857, 1953. — 6) G. Klein: Radiol. clin. (Basel), 25, 65, 1956. — 7) 操, 柳瀬, 石丸, 佐藤: 日本医放会誌 (抄), 15, 357, 1955. — 8) 佐藤: 福岡医誌, 47, 844, 1956. — 9) 小池, 杉森, 上条, 山内: 日本医放会誌 (抄), 16, 288, 1956. — 10) I. Meyer: Med. Wschr., 8, 397, 1954. — 11) H. T. Chinn, G. L. Sheldon: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 86, 293, 1954. — 12) F. Pampus: Chirurg., 24, 298, 1953. — 13) G. Klein: Zbl. Gynäk., 766, 2255, 1954. — 14) H. Hiltmann: Strahlenther., 96, 458, 1955. — 15) 吉村: 冬眠剤療法と冬眠麻酔, 診断と治療社, 305, 1956. — 16) H.B. Collier: Canada J. med. Soc., 31, 195, 1953. — 17) 辻村: 奈良医誌, 7, 25, 1956. — 18) F. Eichholtz: Dtsch. med. J., 5, 405, 1954. — 19) K. Peters, H. Gärtner, W. Kraus: Strahlenther., 97, 579, 1955. — 20) K. Peters, H. Gärtner: Strahlenther., 99, 387, 1956. — 21) K. Peters: Z. Zellforsch., 44, 14, 1956. — 22) T. Berti, L. Cima: Arzneimittel Forsch., 5, 73, 1955. — 23) J. Duoll, K.P. Dubois: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 84, 367, 1953. — 24) 武内: 日本医放会誌, 16, 693, 1956. — 25) 牟田, 岡田: 日本医放会誌, 14, 79, 1954. — 26) 小原: 日本医放会誌, 15, 624, 1955. — 27) 泉: 日本医放会誌, 15, 1145, 1956. — 28) 川本: 日本医放会誌, 16, 799, 1956. — 29) 永井, 中里: コントミン文献集 (2), 吉富製薬, 29, 1955.

### The Influence of Chlorpromazine of the Ehrlich Carcinoma, and on the Effect of X-Irradiation to it.

By

Takayoshi Shima M.D. Kiyoshi Yano and Junnosuke Nagae

Department of Radiology, Tottori University School of Medicine.

(Director: Prof. Y. Anno M.D.)

1) By Chlorpromazine injection, the survival periods of the mice, which whole body x-irradiated with 700r, are prolonged and their body weights are less decreased than those of the non-injected control mice. This protective effect of Chlorpromazine is more markedly observed when Chlorpromazine is injected to mice before irradiation.

2) The mitotic rate of Ehrlich ascites carcinoma cells is decreased by Chlorpromazine injection, and is in proportion to the injected dose of Chlorpromazine in general.

About 3 hours after Chlorpromazine injection, we recognize a tendency that the

rates of prophase and metaphase in the mitotic cells are decreased but the rates of anaphase and telophase increased.

The body weight of ascites carcinoma mice is increased with repeated Chlorpromazine injections slightly less than that of the non-injected control mice, and their survival periods are prolonged more than that of control group.

3) The reduction of mitotic rate of ascites carcinoma cells of mice, caused by x-irradiation, is markedly intensified by Chlorpromazine injection. And then, when Chlorpromazine injection is performed before irradiation, the mitotic reduction at 1 hour past irradiation is weakened a little, but the duration of the reduction is prolonged. Chlorpromazine injection immediately after irradiation, intensifies this x-ray effect and the duration of the effect is prolonged more. Also, the abnormal mitotic changes are increased more by combined application of x-irradiation and Chlorpromazine injection than by sole application of each.

On the growth of subcutaneous tumor of Ehrlich carcinoma, almost similar results are recognized as above. In this experiment, it is noteworthy that the highly necrotic changes of subcutaneous tumor in the late stages are recognized by combined application of irradiation and injection.

4) The PNA and DNA contents of the subcutaneous tumor, the liver and the spleen of the Ehrlich carcinoma mice are not influenced by Chlorpromazine injection, but are decreased by combined application of x-irradiation and Chlorpromazine injection.

From the above results, we think that the application of Chlorpromazine is the profitable auxiliary treatment of x-ray therapy of malignant tumor patients, because it reduces the patient's pain and radiation sickness, and increases radiation effect of destroying cancer.