



Title	放射線と各種薬剤の併用効果に関する実験的研究(第9報)カルチノフィリンとの併用
Author(s)	舟山, 昇
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1959, 19(4), p. 779-790
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/19853
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

放射線と各種薬剤との併用についての実験的研究

(第9報)

カルチノフィリンとの併用

北海道大学医学部放射線医学教室 (主任 若林勝教授)

舟 山 昇

(昭和34年4月3日受付)

緒 論

悪性腫瘍に対して近來放射線と化学療法剤との併用が、臨床的或は実験的に検討される様になった。我が教室に於ては放射線の生物学的作用機序解明のため、物理的、化学的、生物学的に基礎的研究が行われており、その作業仮説⁹⁾に基き、コルヒチン、一沃度醋酸、ザルコマイシン、8アザグアニン、ナイトロミン²³⁾²⁴⁾²⁵⁾²⁶⁾²⁹⁾等のX線との併用実験が、腹水腫瘍について検討せられてゐる。著者はその一部として秦博士¹⁾等によつて発見された抗腫瘍性物質カルチノフィリン (以下C.pと略す)とX線の併用効果について実験した。先ず腹水腫瘍細胞を用いてC.pの作用を検討しX線の作用と比較し、ついでX線とC.pとの併用についてその効果を追求した。

実験方法

実験に用いた動物は岐阜系ラッテ (体重100g前後)である。これに吉田肉腫を移植し、移植4日目の動物を実験に供した。C.p (協和醗酵工業株式会社製) 溶液は1%重曹水溶液にて予備液を作り、よく振盪し、生理的食塩水を以つて濃度は生食1.0cc中にC.p 10 μ , 50 μ , 100 μ , 250 μ , 500 μ の各種を作り、Ratte腹腔内に投与した。X線照射条件は160kVp, 3mA, 0.5mm Cu + 2.0mmAl 濾過板, 半価層0.8mmCu 焦点動物中心間距離30cm, 線強度14r/min, 200r 全身一時照射である。腹水は処置後経時的に採取し塗抹標本を作りギムザ染色法を行つた。之につ

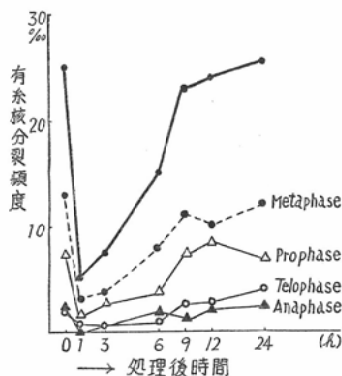
いて我が教室で行われて来た方法²³⁾²⁴⁾²⁵⁾²⁶⁾によつて有糸核分裂頻度 (以下分裂頻度と略称する) 並びに腫瘍細胞の形態的变化特に中期染色体の変化を指標として観察した。尚各実験群は5例とし、その平均値を表示した。

実験結果

実験1: X線 200r 照射

X線照射による分裂頻度の変化は第1図に示す如き経過をとつた。即ち分裂頻度は照射1時間後で最低となり3時間後より増加し始め、9時間目にて前値に復した。

第1図 有糸核分裂頻度の変化 200r 照射



分裂各期についてみると、前期は照射1時間後に最低となり、9時間後で略々前値に復し、中期は照射1時間後に最低となり、24時間後に前値に復した。後期、終期は夫々照射1時間後に最低となり、6時間後に前値に復した。次に中期分裂細

第1表 染色体の変化 200r 照射

分 類			時 間						
			0	1	3	6	12	24	
正 常 型			70	47	43	48	67	70	
異 常 型	染色体の異常	粘 着	6	9	8	10	5	7	
		凝 集	4	8	10	14	5	7	
		球 状 化	1	1	1	2	1	2	
		膨 化	1	2	0	3	0	0	
		短 縮	0	0	0	0	0	0	
	紡錘糸の異常	配 列 異 常	散 乱	5	6	1	2	1	3
			偏 在	7	4	5	5	4	5
		機構の異常	遲 滯	0	2	0	0	0	1
			数 の 異 常	0	3	1	1	0	0
			多 極 分 裂	0	1	0	0	1	0
橋 形 成		0	3	1	1	0	1		
崩 壊 型			6	14	30	14	16	6	

胞の染色体の形態的变化を観察するに第1表の如く1～6時間後にかけて粘着，凝集等の変化を示すものが軽度増加した。

以上の結果は牟田³⁴⁾，金田・櫻井²³⁾²⁴⁾，入谷²⁵⁾，田尻²⁶⁾の報告とほぼ一致したものである。

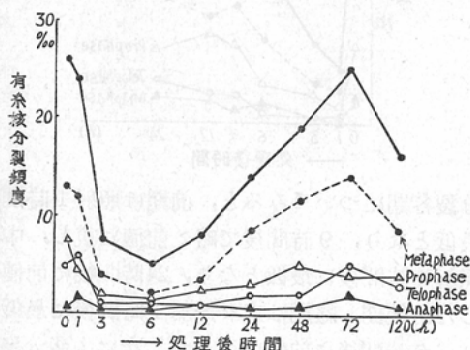
実験2：C.pの腹水腫瘍細胞に対する影響

C.pの腹水腫瘍細胞に対する作用については，Hata et al¹⁾，板垣¹⁷⁾，古賀¹³⁾，阿波³⁰⁾等の報告があるが，X線との併用実験に比較するために，先人の成績を追試検討した。其の結果は次の如くであった。

1) C.p 10u/100g 投与

分裂頻度は投与後1時間後から3時間後にかけて，急激に減少し2時間後で最低となり，72時間

第2図 有糸核分裂頻度の変化 C.p10u/100g 投与



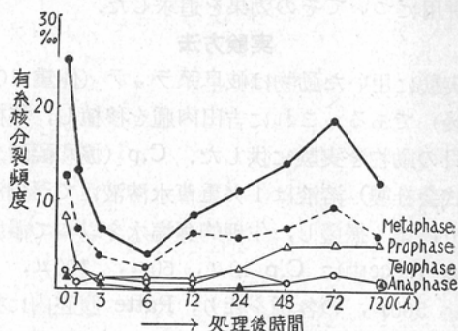
後には前値に復した。(第2図)

分裂各期についてみるに前期は6時間後に最低，48時間後で処置前に近く回復を示した。中期は投与後6時間後に最低となり，48時間後に前値に復した。後期，終期共に3～6時間後に最低となり，その状態を継続し，72時間後で前値に復した。

2) C.p 50u/100g 投与

分裂頻度は投与後急激に減少し，6時間後に最低となり，その後回復に向い，72時間後には70%まで回復した。(第3図)

第3図 有糸核分裂頻度の変化 C.p50u/100g 投与



分裂各期についてみるに，前期は投与後急激に減少し3時間後で最低となり，その状態を継続し，48時間後には60%前後の回復を示す。中期は6時間後で最低となり，その後回復に向い，72時

第2表 染色体の変化 (C.p 50u/ 100g 投与)

時 間			0	1	3	6	12	24	48	
分 類										
正 常 型			75	52	28	10	25	21	43	
異 常 型	染色体の異常	粘 着	5	14	3	3	6	8	8	
		凝 集	3	15	11	5	11	13	16	
		球 状 化	1	1	3	0	0	0	1	
		膨 化	1	1	0	0	2	0	1	
		短 縮	0	0	0	1	0	1	2	
	紡錘の異常	配 列	散 乱	6	4	2	0	1	2	3
			偏 在	2	5	4	0	3	2	3
		異 常	遲 滞	0	0	0	0	1	1	5
			数 の 異 常	0	1	1	0	1	0	0
		多 核 分 類		0	1	0	0	1	2	0
		橋 形 成		0	0	2	0	2	2	0
崩 壊 型			7	6	46	81	47	48	17	

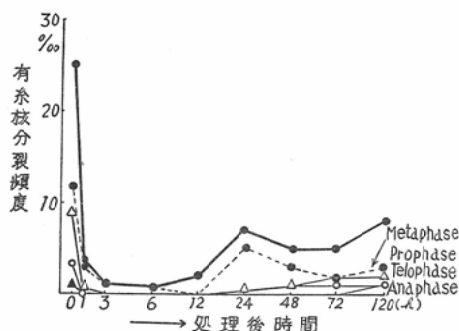
間後には70%の回復を示した。後期は6時間後で消失したが、9時間後より出現し、72時間後には前値に復し、終期には著変はなかった。

分裂細胞の染色体の形態的变化を観察するに第2表の如くで、3～24時間後にかけての正常な分裂を示す細胞が著しく減少し、粘着、凝集等の著明な増加が見られ、特に染色体構造の異常を示すものが著しく増加した。之等の変化は3～6時間後に最も著明であつた。尚投与6時間後から以後細胞質における空胞形成、突起の出現、染色性の低下が著しい特徴としてみられた。

4) C.p 250u/100g 投与

この場合第4図に示す如く分裂頻度は急激の減少を示した。即ち、投与1時間後には、投与前の10%前後となり、最低値を示す投与後6時間で

第4図 有糸核分裂頻度の変化 C.p 250u/100g 投与



は、殆んど核分裂細胞は観察されない。また投与後12時間に於ても分裂頻度は投与前の28%であつた。

分裂各期の変化は前期、後期、終期とも3～12時間後にかけて減少し、終期は72時間後迄観察されなかつた。

5) C.p 500u/100g 投与

分裂頻度は投与1時間後より急激に減少し6時間後になると分裂細胞は全く観察されなくなつた。その後は120時間後に至るも尚分裂細胞の出現をみることはなかつた。

上に示した如く C.p の吉田肉腫に対する作用は投与する量の増加に平行して顕著に現われる。C.p の作用は一般に緩慢であつて、投与後1～2時間では分裂頻度の低下以外、細胞に対する注目すべき変化は起らない。3～6時間後においては休止期にある細胞が膨潤し始め、核質及び仁に変性が見られる。これに伴つて分裂頻度が抑制され、6時間で最低を示す。この時期以後においては細胞への作用が著明となり、細胞質においても空胞形成や突起の出現が見られて来る。10μ, 50μ, 100μにおいては投与12時間後で細胞分裂の増加が起るが、これらの大部分は異常分裂であつて染色体の粘着、凝集が著明に観察される。250u, 500u の投与においては、120時間に至るも分裂抑制が強度であつて腫瘍細胞の崩壊がみられ、

腹水内の腫瘍細胞は少数となり腹水は極めて稀薄となる。分裂細胞は各分裂期とも著しい減少を示すが一般的な傾向として前期細胞が減少し中期細胞が増加する。これらの染色体は粘着、切断、転座、凝縮及び散乱、終期細胞における染色体橋形成などによつて分裂進行が遅延したものである。このような形態的異常から見ると C.p の作用は放射線類似作用 (radiomimetic effect) を有するものと考えられる。併し C.p は主として核質に対して著しい作用を示すものであるが、9時間前後からは細胞質に対しても空胞形成などの強い影響を示す。以上の結果は Hata et al¹⁾²⁾, 古賀³⁾, 板垣¹⁷⁾, Kamada et al¹⁰⁾, 牧野⁶⁾, 阿波³⁰⁾等の実験に一致する。

X線と C.p の作用とを比較すると次の如くである。

1) 分裂頻度の時間的消長

X線 200r 一時照射では1時間後に分裂頻度は急激に減少し9時間後には前値に復するが C.p では6~9時間後において最も著明な変化を来し、10μを除いて、他の量に於て投与後72時間に至るも投与前に復する事はない。

2) 分裂各期の消長

C.p においては前期の減少と中期の増加が見られた事がX線照射においては前期、中期両者の減少が見られた。

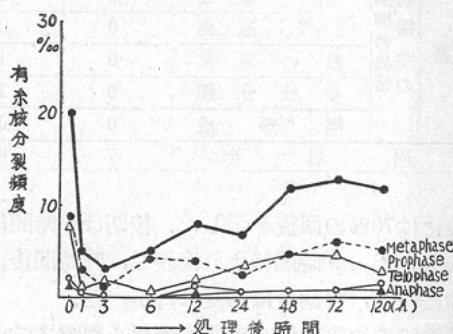
3) 形態的变化について

C.p によつて起る分裂細胞異常は中期細胞における染色体の粘着、凝集及び散乱、切断後期染色体の橋形成、遅滞であつて、X線照射によつて起る分裂細胞異常と極めて類似したものである。X線ではこれらの変化は照射後1~6時間に出現するに、C.p においては3時間から48時間に涉つて見られる。即ち核学的には同じであるが、時間的消長が異なる。細胞質の空胞形成及び突起の出現が核質の変化に遅れて(6~9時間)高度に現われる。この様な細胞質の変化はX線 200r 照射では余り見られない。以上のようにX線は主として核質に、C.p は核質及び細胞質の両者に著明な変化を示している。

実験3：併用実験

X線と C.p との腹水内腫に対する併用による変化は次の2つの方向から検討した。即ちX線照射後 C.p を投与した場合と、その処置順を逆にした場合とにつき夫々の両処置時間を種々変えて実験を行つた。X線照射量は 200r, C.p の投与量は 50μ/100g と一定にした。

第5図 有糸核分裂頻度の変化照射直後投与 C.p50μ/100g



1) X線照射後 C.p 投与

a) 照射直後 C.p 投与

X線照射直後に C.p を投与するに第5図の如くであつた。分裂頻度は急激に減少し3時間後に最低となりその後次第に回復に向う。

分裂各期について見ると、前期は6時間後最低となり、後期、終期は3~6時間にかけて消失し12時間後より出現した。中期染色体の変化については、C.p 単独に比し特に変わった異常細胞の出現は認められない。(第3表)

以上の結果は照射1~3時間迄はX線の作用に、その後は C.p 単独の作用とほぼ同様の変化を示した。即ちX線と C.p の作用が継続して現われてゐる。

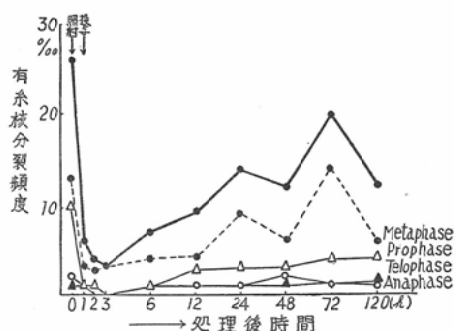
b) 照射1時間後 C.p 投与

第6図の如く C.p 投与後1~2時間後分裂頻度は最低値を示し、以後6時間後から徐々に回復し、72時間後に約80%程度までに回復した。分裂各期のものに於ては、前期は C.p 投与後観察されなくなり6時間後より出現した。後期、終期は投与後1~4時間にかけて観察されなくなり6時

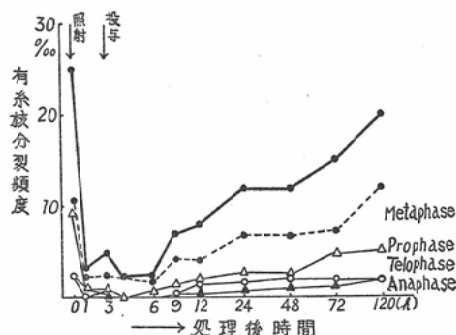
第3表 染色体の变化 (照射直後 C.p 投与)

時 間		0	1	3	6	9	12	24
分 類	正 常 型	71	37	15	8	8	19	23
	異 常 型							
異 常 型	染色体の異常	凝 集	5	8	3	3	7	6
		粘 着	4	19	6	7	8	8
		球 状 化	1	3	1	0	1	2
		膨 化	1	0	0	0	0	2
		短 縮	0	0	0	1	0	0
	紡錘糸の異常	配 列	3	3	2	0	2	2
		散 乱	9	1	1	2	3	3
		偏 在	0	0	0	0	1	1
		遲 滯	1	0	0	0	2	0
		数 の 異 常	0	0	0	0	0	0
崩 壊 型	多 核 分 裂	0	0	0	0	0	4	3
	橋 形 成	5	25	72	81	80	53	50

第6図 有糸核分裂頻度の変化照射1時間後 C.p 投与



第7図 有糸核分裂頻度の変化照射3時間後 C.p 投与



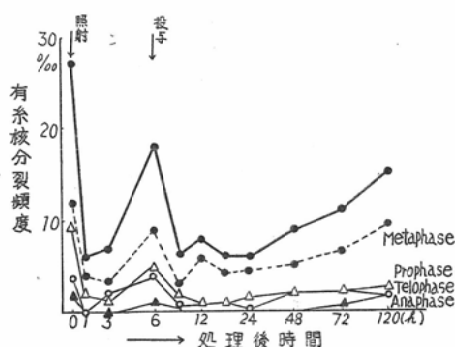
し、X線照射4～6時間後で最低値を示し、その後次第に回復に向った。中期は6時間後に最低となり12時間後に前値に復した。後期終期のものは投与後1～2時間後には観察されなくなり、その後出現回復に向った。

即ち此の場合も前者と同様に X線と C.p の作用が継続的に現われてゐる。

d) 照射6時間後 C.p 投与

第8図に示す如く分裂頻度は照射1～3時間後著しく減少し、6時間後には60%前後の回復を示

第8図 有糸核分裂頻度の変化照射6時間後 C.p 投与



間後より出現した。

此の場合は C.p と X線の作用が継続した形をとって見られる。

c) 照射3時間後 C.p 投与

第7図の如く C.p 投与後更に分裂頻度は減少

したが、C.p 投与後再び分裂頻度は減少し照射後9時間後に最低となつた。以後24時間後まで低値を示し、48時間後より回復に向った。12時間後に於ても50%の回復にすぎなかつた。分裂各期のも

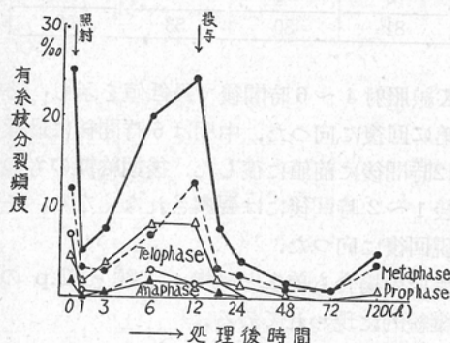
のは前期は投与後減少し12時間後に最低となり、中期は9時間後に最低。後期、終期は投与後観察されなくなり72時間後より出現した。

此の場合はX線と C.p の影響が夫々独立に見られる。併しその回復は C.p 単独に比較して多少遅延する傾向にあつた。

e) 照射12時間後 C.p 投与

第9図に示す如くX線照射による分裂頻度が殆んど前値に戻った12時間後に再び C.p 投与を行うと分裂頻度は急激に減少し、C.p 投与後60時間で最低となり100時間前後においても C.p 単独

第9図 有糸核分裂頻度の変化照射12時間後 C.p 投与



投与の最低値と同程度であつた。分裂各期は後期、終期のものは全く観察されなくなった。

この場合の変化は C.p 単独の変化とは著しく異なり、強く且長時間にわたる細胞分裂の抑制が認められた。

照射後の薬剤投与の場合、直後、1及び3時間後投与においてはX線と C.p の作用は継続した変化として表現される。6及び12時間後投与では夫々の作用が独立に現われた。しかし C.p 単独投与の効果に比較して強い分裂の抑制が現われた。この様な現象は我が教室で今日までに行われた各種薬剤との併用実験に於ては全く見られないことであつた。

次に C.p を先に投与して後X線を照射し前者と比較した。

2) C.p 投与後X線照射

a) C.p 投与直後X線照射

第10図の如く分裂頻度は C.p 投与3時間後に

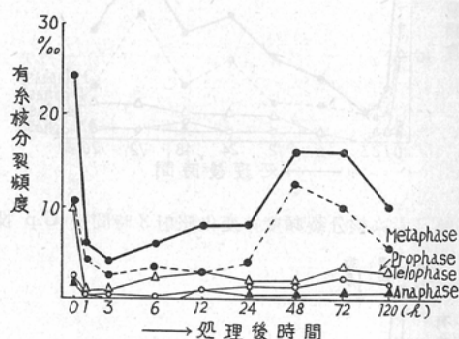
最低となりその後徐々に回復に向い C.p 単独投与とほぼ同様な経過をとつた。分裂各期のものについては前期は1時間後に最低となり、中期は3時間後に最低となり、後期細胞は6時間後に観察されなくなり、終期は3～9時間後にかけて消失し共に12時間後に出現する。

以上の結果は1～3時間にわたる変化はX線の変化に類似しその後は C.p 単独と同様な変化である。照射直後の投与の場合と(第5図)殆んど同様な変化を示した。

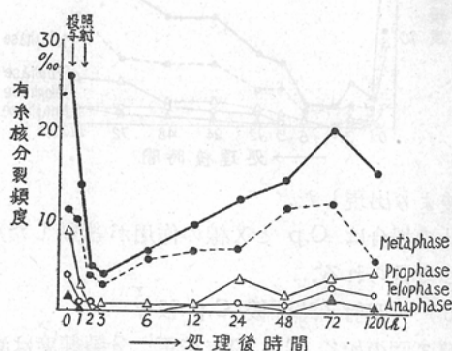
b) C.p 投与1時間後X線照射

第11図の如く照射後分裂頻度は更に減少し照射後2時間で最低となつた。以後回復に向つたがこの場合の回復は直後及び3時間後照射より回復が多少早く現われている。分裂各期についてみるに、前期は照射1時間後観察されなくなり2時間後より現われた。中期は3時間後に最低となり、

第10図 有糸核分裂頻度の変化 C.p 投与直後照射



第11図 有糸核分裂頻度の変化 C.p 投与1時間後照射



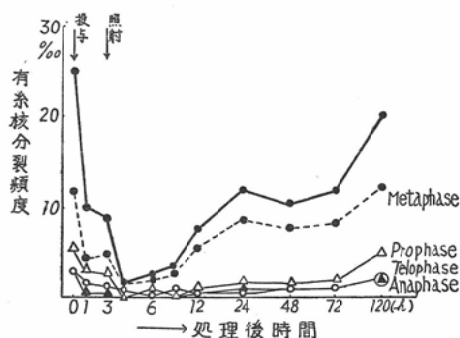
120時間後に略と前値に戻った。後期、終期のものは2時間後より12時間後にかけて見られなくなった。

この場合の変動は C.p と X 線の作用が夫々現われ継続的な変化として表現されている。X 線照射1時間後 C.p 投与の場合(第6図)と略と同様な変化であった。

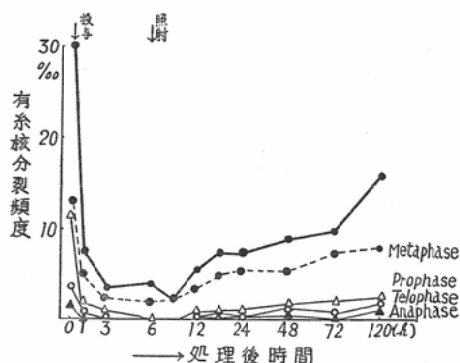
c) C.p 投与3時間後X線照射

第12図の如く照射後更に分裂頻度は減少し投与4時間後(照射1時間後)に最低値を示し、その後変化は C.p の変化に類似した経過をとった。分裂各期についてみるに前期のものは照射後1時間後に観察されなくなり、6時間後に再び出現

第12図 有糸核分裂頻度の変化 C.p 投与3時間後照射



第13図 有糸核分裂頻度の変化 C.p 投与6時間後照射



し、120時間後に前値に復した。中期は4時間後に最低となり、24時間後に前値に復した。後期、終期のものは4~6時間後に観察されなくなり、12時間後より出現が観察された。

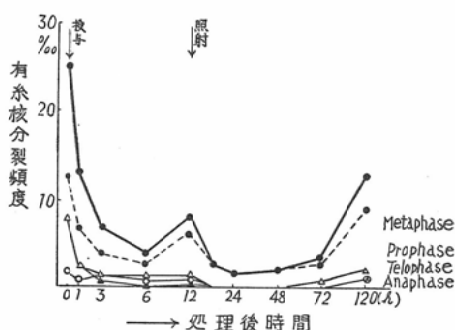
以上のようにX線照射の影響が現われ4時間目

で最低値が示された。併しその後の変化は C.p 単独の変化に類似した回復の経過をとった。

d) C.p 投与6時間後X線照射

第13図の如く分裂頻度は減少し投与9時間後(照射3時間後)に最低となった。その後徐々に分裂の回復が示されたがその経過は単独に比較してかなりの強い分裂抑制があつた。分裂各期についてみるに前期のものは照射後観察されなくなり、12時間後より出現観察されたが前値に復することはなかつた。中期のものは9時間後に最低値を示し、72時間後には略と前値に戻った。後期、終期のものは共に3時間後より消失し12時間後に出現した。

第14図 有糸核分裂頻度の変化 C.p 投与12時間後照射



即ちX線の作用効果が僅かながら現われる。しかしX線照射後の変化は C.p 単独に比してその抑制効果は著明にみられる。

e) C.p 投与12時間後X線照射

第14図にみられる如く照射後更に分裂頻度の低下を来たし、投与24時間後(照射12時間後)に最低となった。48時間後から徐々に分裂頻度の回復が見られたがその変化は長時間にわたり、完全に前値に復することはなかつた。分裂各期については照射16時間後に前期のものは消失し、24時間後より出現した。中期のものは18時間後に最低となり、120時間後に前値に復した。後期、終期のものは照射6時間後に消失し、その状態を継続した。

以上の結果は C.p と X 線の夫々の作用が独立

的に現われた。しかしながら、その変化は非常に強められ回復の遅延が著明に認められた。

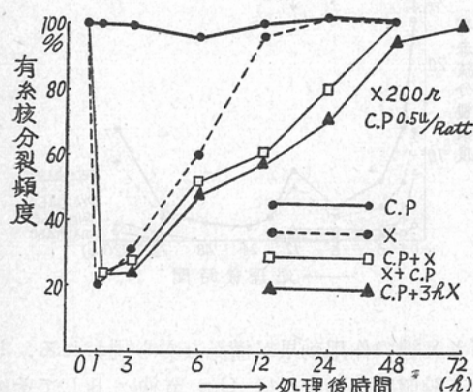
薬剤投与後の照射の場合も照射後薬剤投与と略く同様の結果を示し、投与と照射の時間的間隔の長い場合に特に著明な分裂抑制がみられた。

実験4：C.pの無効量とX線との併用

薬剤それ丈では作用を示さない微量投与によって放射線の生物作用に影響を与えることがある。例へばコルヒチン⁹⁾²³⁾では放射線的作用を増強し、ナイトロミンでは restorative に働くと云う。著者も C.p 無効量が放射線生物作用に如何なる影響を与えるかを知らんとして実験を行った。

其の結果は第15図の如く、C.p 0.5 μ 投与では殆んど腹水細胞の分裂頻度に変化を与えない。し

第15図 C.p 無効量とX線との併用



かし C.p の 0.5 μ /100 g 直後X線照射及びX線照射直後X線照射をした場合、3者共にX線照射単独に比較して強い分裂抑制を示した。X線照射単独では12時間で分裂頻度はすべて照射前に復したが、C.p 0.5 μ /100 g の併用の場合にはX線照射単独の60%に達するのみであつたり又完全に前値に復帰するのは48時間であつた。

即ち、C.p 無効量の投与はX線的作用の回復を遅延せしめる。

併用の延命効果について

C.p の単独使用及びX線との併用を行った場合の腫瘍動物の生存日数を第4表に示した。平均生

第4表 実験動物の平均生存日数

方 法	単位/100 g	実験頭数	平均生存日数
単 独 使 用	50 μ	8	9.8
	250 μ	5	13.7
	500 μ	4	17.3
直後再処理	$\times + 50$	5	9.0
	50 $\mu + \times$	5	9.5
3時間後再処理	$\times + 3h50$	5	10.5
	50 $\mu + 3h \times$	5	10.5
6時間後再処理	$\times + 6h50$	5	12.0
	50 $\mu + 6h \times$	5	12.5
12時間後再処理	$\times + 12h50$	5	11.3
	50 $\mu + 12h \times$	5	12.0
対 照	未 処 理	15	9.2

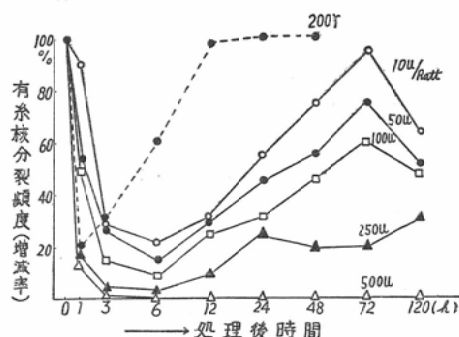
存日数は対照においては9.2日、50 μ /100 gでは9.8日、250 μ /100 gでは13.7日、500 μ /100 gでは17.3日、と投与量の増加に伴つて生存日数の延長がみられた。特に500 μ /100 g投与では対照の約2倍の延命効果を示した。X線との併用においては、一般に照射と薬剤投与の時間的間隔の長いものが生存日数が延長するような傾向にあり、核分裂抑制の傾向と略く一致した結果を得た。

総括及び考按

以上の実験結果について C.p 単独とX線的作用を比較し両者の併用の結果を検討する。

1) 吉田肉腫に C.p を投与するに分裂頻度は1時間後で急激に減少するが、最低値に達するのは6時間であつて、その後回復に向つている。その場合に投与量の増加に伴つて減少の度が大きく回復が遅れる。併しその時間的消長は投与量の如何にかゝらず略々一定であつた。(第16図)特に500 μ /100 g投与では6時間後より分裂細胞は消失し、その状態は1週間前後持続した。即ち分裂抑制は C.p の方がX線 200r 照射より明かに強かつた。併用実験ではX線照射後 C.p 投与の場合及びその逆の場合、1時間後及び3時間後では作用が夫々現われ、変化としては継続した形として表現される。時間的間隔が6時間及び12時間では単独に比して回復が遅延し、その度は時間的間隔の長い程著明にみられた。

第16図 吉田肉腫に及ぼす C.p の影響



2) 分裂各期に対する影響ではX線照射では大體前期、中期、後期の順に減少する。C.p では前期の減少が目立ち中期の割合が一般に増加する傾向にあつた。併用によつても分裂各期の変化は特別の変化はなかつた。

3) 中期染色体及び細胞質の形態的变化については C.p 投与では1時間から24時間に渉り、染色体の凝集、粘着、配列異常などの異常細胞が高頻度に観察された。X線に於ては照射後1～3時間にかけて同様な変化が観察される。C.p の染色体に対する変化は中期及び後期に対する影響等を見てもX線のそれと極めて類似した変化である。細胞質に対しては C.p 投与の場合は6～9時間前後より空胞の形成、突起の出現がみられた。この変化はX線 200r 照射では観察されることはない。併用によつてもこれらの異常細胞の出現が特に強く現われることはなかつたが、併用の時間的間隔が12時間に渉つたものにおいては細胞の崩壊が多少顕著に見られる傾向にあつた。

4) 生存日数については 250u/100g 投与では数日、500u/100g においては約2倍の生命の延長効果があつた。併用によつても生存日数の著明な延長は見られなかつたが一般にX線及びC.p 両者の処置間隔の長いものの方が多少延長するようである。

C.p は放線菌の一種 *Streptomyces sahachiroi* から Hata et al¹⁾ によつて抽出精製され、腹水性腫瘍に対して著明な効果があることが報告された^{2,3)}。その後吉田肉腫、MTKⅡ肉腫、エールリッヒ腹水癌を用いて細胞学的に及び生命延長効

果から詳細に検討され抗腫瘍性物質としての効果が明かにされた^{3,5,6)}。著者は³⁵⁾別報に於てソラ豆の根端細胞について C.p の作用を検討し、分裂阻止的に働くことを報告した。これら報告によると C.p の効果は長時間にわたる細胞の異常、崩壊が見られると云う。著者の実験に於ても、C.p の作用は長時間にわたり、その効果は投与初期には核質に対して投与6～9時間後には細胞質の空胞形成、突起の出現などの退行性変化が見られ、細胞の崩壊が非常に顕著にみられた。阿波³⁰⁾はMTKⅡ肉腫に対する作用を細胞学的に検討している。それによると核質に対しては休止期細胞の染色質及び仁が異常となりそれに伴つて染色体異常があらわれ、この染色体異常は放射線類似的であると云う。しかし細胞質に対する作用は核質に対する変化にかなりおくれて現われる。この細胞質に起る変化は核質変化の二次的影響であろうと云う。著者の実験からも同様なことが考えられる。

次にX線と C.p との併用の場合について検討する。

X線照射後 C.p 投与及び C.p 投与後X線照射両者とも著しい併用効果が認められた。両処置の時間的間隔が1時間、3時間及び直後の場合は夫々の効果が認められ、分裂頻度を指標とする場合は全く継続した変化として表現される。その場合両者の効果は併用によつて増強されることはなく C.p 単独の効果と略と同一である。時間的間隔が6時間、12時間の場合はその効果は夫々の作用と

第5表 処置後3日目の回復率

処 理 順	処 理 間 隔				
	直後	1時間	3時間	6時間	12時間
×+C P	60%	60%	50%	30%	10%以下
C P+×	70%	80%	50%	30%	10%以下

×100% C.p 70%

はかなり変つたものである。即ち6時間々隔のものにおいては C.p 及びX線の効果は夫々独立に現われている。しかしその後の変化は単独の場合と異なり分裂頻度の回復が遅延し長時間にわたる

分裂抑制が認められた。今処置後72時間目の分裂頻度の回復について比較せん。(第5表) C.p 単独では処置前値の70%に回復するに、照射後6時間後 C.p 投与群では30%に回復するに過ぎない。又照射後12時間に処置したものでは30%以下である。即ち照射後6~12時間に処置するときは C.p の効果の延長が明かに認められた。

C.p 投与後のX線照射の場合は分裂頻度の最低時に照射が行われるために照射の効果が殆んど表現されないが、その後の分裂抑制が強度に起り照射後の投与と殆んど同様の経過をとつた。また12時間々隔の場合に於ても夫々の効果は独立的に現われたが、この場合にも単独の場合に比してその抑制効果は著しく長時間に渉り最も効果的であった。

この場合についても処置後72時間の分裂頻度回復率を指標として比較するに C.p 投与後6時間後にX線照射した群では対照群(C.p 単独)の70%に対し僅か30%の回復であり又投与12時間後に照射したものでは10%以下の回復をみるにすぎなかつた。分裂頻度からみると12時間々隔の場合は照射後 C.p 投与を行つた方が逆の場合より稍強い効果があつた。

照射と投与の時間的間隔の長いものに強い効果が認められるが、この機構については次の様に考える。先ず照射後投与の場合は照射による分裂障害が徐々にのぞかれ分裂の回復が行われるのは6時間以後である。この時期においては分裂頻度の上では回復は起っているが大部分は正常の分裂機構ではなく種々の障害がのこされている³⁰⁾。要するに生理的に labil な状態にあるものと考えられる。従つてこの時期におけるX線照射は強い影響を与えるものと考えられる。逆に照射後投与間隔を3時間以内とした場合細胞は分裂機能低下時にあるが故に、この時期の照射は有効でないことは Bergonie et Tribondeau の法則からも理解出来る。

また、投与後照射を行つた場合の機構は次の様に考えられる。C.p 投与後6~9時間後は細胞質への変化が強く見られる時間である。細胞質の変

化は C.p の核質に対する作用の二次的な現われであると云われている。C.p によつて細胞質に変化の見られる時期では核質中には再生機能がさかんになりつゝある時期と考えられる。かゝる位相における照射の影響の著しいことは放射線生物学的に理解出来る。処置後3時間以内の照射は有効でないことも前述のこの逆の処置の場合と同様に解釈出来る。

また C.p の無効量とX線との併用においてX線単独に比し強い分裂抑制があつたが、これはコルヒチン²³⁾²⁷⁾においても同様な現象が知られている。少量の C.p が静止細胞に働き之れがX線照射による障害の回復を遅延させたためであろう。

また分裂頻度には変化を与えない量であつても腫瘍細胞に対して何らかの生理的影響を与えてこれがX線照射によつて強められるとも考えられる。

さて C.p とX線の併用は腫瘍細胞に対して著しい障害を与え又担腫瘍動物の生命も夫々単独のものより延長することが明にされた。従つて之が臨床応用の可能性が得られる。これを臨床に应用する場合を考えるに C.p の大量を用うときは6~12時間後にX線照射を行うときは C.p の効果を増強することが出来る。又X線の作用を増強せんとすれば C.p の微量を投与することによつて目的を果すことが出来ると思ふ。

結 語

吉田肉腫についてX線と C.p との併用実験を行い次の如き結果を得た。

1) C.p は吉田肉腫の分裂頻度の著明な減少を来たし、6~9時間後最低値に達した。その効果は長期間にわたり120時間に至るも完全な回復をとげていない。

2) 腫瘍細胞に対する形態的变化として核質と細胞質の両者に強い影響を与えている。核質に対しては染色体の粘着、凝集、崩壊、橋形成等の放射線類似作用を呈し、細胞質に対しては、空胞形成、泡状突起の著しい出現が見られた。

3) C.p とX線照射を併用するに照射後投与及びその逆にした場合、何れも6時間及び12時間の

時間的間隔をおいたものに於て單獨に比して分裂頻度の強度の減少が長時間持続した。その際効果としては処置順によつて大きな差はなかつた。

4) C.p 無効量とX線との併用において分裂頻度の抑制がX線單獨に比して強く現われた。

5) 併用による生存日数は対照の9.2日に対し併用が有効なる場合には12日でやゝ延長する。

拙筆に当り御校閲を賜つた札幌医科大学幸田教授に深甚なる謝意を表すると共に、実験に多大の御援助を戴いた当教室石原隆昭氏に感謝致します。

尚本研究の要旨は1958年第17回日本医学放射線学会総会(福岡)に於て発表した。

本研究の一部は文部省科学研究費によつたことを附記し御礼申し上げます。

文 献

- 1) T. Hata et al.: J. Antibiotics 7(4), 107(1954).
- 2) 秦藤樹他: 癌の化学療法, 78, (1957).
- 3) 秦藤樹: Gann 47 (3・4), 439 (1956).
- 4) 石井良治他: Gann 47 (3・4), 360 (1956).
- 5) 相沢幹他: Gann 47 (3・4), 321 (1956).
- 6) 牧野佐二郎他: 癌の化学療法, 105, (1957).
- 7) 青木貞章: 癌の化学療法, 150 (1957).
- 8) K. Sugiura: 第14回日本医学会総会に講演, (1955).
- 9) 若林勝: 日本医事新報, 1579, 150 (1954).
- 10) H. Kamada et al.: J. Antibiotics, 8(6), 187(1955).
- 11) N. Shimada et

- al.: K.J. Medicine. 5 (1) 1, (1956).
- 11) 島田信勝他: Chemotherapy 4 (4), 192 (1956).
- 11) 島田信勝: 日医会誌, 33(5), 263 (1955).
- 12) 添田博彬: 日医放会誌, 17 (5), 123 (1957).
- 13) 古賀文若: 7(8), 275(1954).
- 14) H. Christine Reilly: 秦氏への書函, 協和研究所, (1956).
- 15) 松川和夫: 日医放会誌, 17 (8), 907 (1957).
- 16) 森信也: 北大第一病理リポート.
- 17) 板垣史郎: 協和研究所リポート, 第1報及び第2報, (1956).
- 18) 畔柳繁他: Gann 47 (3・4), 359 (1956).
- 19) 細田孟他: 診療, 9 (12), 1081 (1956).
- 20) 貴家貞而: 日医放会誌, 12(8), 8 (1952).
- 21) 泉将: 日医放会誌, 15 (12), 56 (1955).
- 22) 島隆允他: Gann 148 (4), 521 (1956).
- 23) 金田浩一他: 日医放会誌, 16(4), 400 (1956).
- 24) 桜井智子: 日医放会誌, 16(4), 407 (1956).
- 25) 入谷信彦: 日医放会誌, 17(9), 1006 (1957).
- 26) 田尻利忠: 日医放会誌, 17 (11), 1266 (1957).
- 27) H. Iwano: N.I. Medical Science. 17, 59 (1954).
- 28) Makino et al.: J. Fac. Sc. Hokkaido. Univ. Ser VI Zoll, 10, 209(1951).
- 28) 本永勲: 第17回日医放総会, (1958).
- 30) 阿波章夫: 遺伝学雑誌, 33(11~12), 356(1958).
- 31) 吉田富三: 吉田肉腫, 寧寧書房, (1952).
- 32) 武田進: 腫瘍細胞, 永井書店, 1956.
- 33) 浜崎幸雄: 細胞核の生理と病理, (1954), 永井書店.
- 34) 幸田信義: 日医放会誌, 10(1), 30 (1950).
- 35) 舟山昇他: 未公表.
- 36) A.D. Conger: Ann. N.Y. Acad. Sci. 63, 929(1956).

Studies on the Combined Effect of Radiation and Various Chemicals (9th Report) Effects of Combined Use of X-ray and Carzinophilin

By

Noboru Funayama

Department of Radiology, School of Medicine, Hokkaido University

(Director: Prof. M. Wakabayashi)

The effects of combined use of X-ray and Carzinophilin which is known as kind of antitumor agent were reported from the viewpoint of mitotic index and morphology of chromosomes of the Yoshida sarcoma of rat. X-irradiations were made with 160 kVp, 3 mA, filter: 0.5 mmCu and 2.0 mmAl, HVS: 0.8 mmCu and 14 r/min., on the sarcoma in vivo; doses were 200 r in all cases. The agent was injected intraperitoneally at rates of from 0.5 u./100 g to 500 u./100 g.

The results obtained are summarized as follows:

- 1) Carzinophilin caused the mitotic index markedly to decrease and 6-9hrs. after injection it showed maximum decrease; complete recovery could not be found even

