OUKA
Osaka University Knowledge Archive

Title	吉田肉腫に關する實驗的研究(第1報)特に腹腔内移植に對するナイトロゼン・マスタードの働きに就て
Author(s)	柴田, 正衛
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1951, 11(8), p. 1-9
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/20102
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

吉田肉腫に關する實驗的研究（第1報）
特に腹腔內移植に對するナイトロゼン・マスタードの働きに就て

九州大學醫學部放射線醫學教室（主任　入江英雄教授）
柴　田　正　衞

（本論文の要旨は昭和25年4月第12回日本血液學會春季總會及び第9回日本醫學放射線學會に發表したものである.）

第1章　緒　言

吉田肉腫[1]を用いての惡性腫瘍の化學療法の實驗的研究は，コルチヒン，ウレタン，ナイトロゼン・マスタード等について多數の業績[2-6]がある．卽ち吉田肉腫は1943年吉田富三氏等が長崎醫大病理學教室で得られた可移植性の肉腫で，白鼠の腹水中に浮游性に增殖し，又時には大網膜，生殖器周圍脂肪組織にも發生し，皮下に移植すれば皮下肉腫ともなる非常に移植性の高いものである．

Nitrogen Mustard（以後N.M.と略す）は1942年Gilman により臨床的に惡性腫瘍に用いられ，一時的の Remission にしろ，或程度その效果を認められ，[7-9]近來癌の化學療法への希望を持たせるもの丶一つである．そこで私は移植容易にして標本作成の簡單な腹腔內移植吉田肉腫を用いて，N.M. を注射し，白鼠の生存日數，腫瘍細胞の核分裂數の狀態を觀察したので，此處に報告する．

第2章　研究目標

腹腔內移植の吉田肉腫の發育の最も盛んな時期に N.M. を腹腔內及び靜脈內に注入して，その生存日數核分裂數の變動等を調べて，N.M，の適量はどの位であろうかと考えた．

第3章　研究方法及び結果

70g～100g の雜種の白鼠に，腹水よりの移植の時は腹水より 0.1cc～0.3ccを，を，皮下よりの移植の時にはその肉汁の一部0.1cc～0.03cc を腹腔に移植後，4日目のものに N.M. の種々の量を腹腔內或いは靜脈內に注入して，その直後より自製ガラス製毛細管で1回3cc～5cc の腹水をとり塗の如く塗抹標本を造り，乾燥，メタノール固定ギムザ染色（武田製ギムザ）により各標本の腫瘍細胞1000個を數え，細胞核分裂數の‰を求めた．

腹水採取は直後より30分，60分3，6，9，12，24時間，時間以後動物の死ぬまで24時間毎に核分裂數を比べ生存日數も觀察した．

I.　實驗第1

腹腔內移植4日目の白鼠に N.M. を體重1kgにつき0.1mg，1.0mg．10.0 mg の割で腹腔內注入して核分裂數の變動を比較した．

第1節　實驗成績

第1圖に示す通りである．

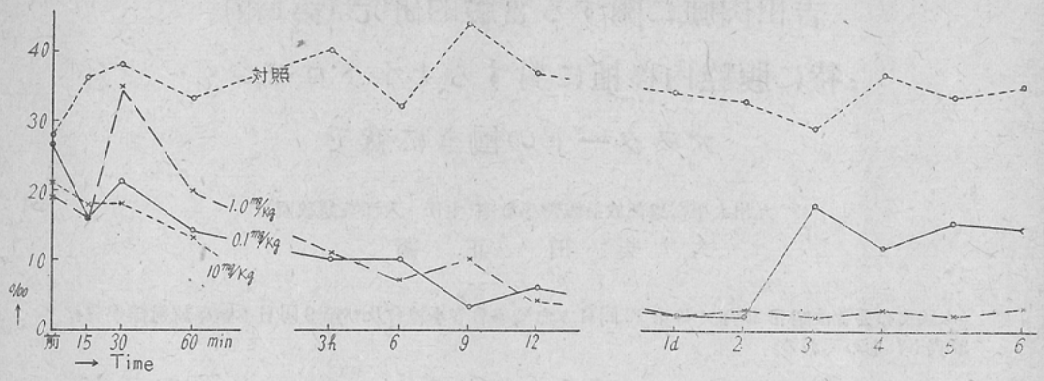
a）對照群では核分裂像のある腫瘍細胞は35‰（以下述べる値は總てこの値である）を上下しながら時日を經過す．

b）N.M. 0.1mg，1kg では注射後15分に術前28‰あつたものが16‰に下り，3時間値では10‰に下り，72時間迄に20‰位となり稍丶回復せるを示すが，移植後10日にて死亡す．

c）N. M. 1.0mg/kg では15分迄に16‰に下り，30分では再び上昇するが，1，3，6時間と次第に下降して8‰迄になり，12時間値では5‰とぐつと下つて，その儘24，48，72時間を經過して增加しないが，移植後17日にして死亡する．

d）N. M. 10.0mg/kg では15.30分値は28‰であるが，1時間値には13‰となり3時間値には全く數えられなくなる位に腫瘍細胞は破壞され，

第1圖 N. M. 腹腔內注射の核分裂數の變動



動物は移植8日目，即ち注射4日目に死亡する．

第2節 小括

腫瘍細胞の核分裂數の‰より見れば，腹腔內注射 0.1mg/kg, 1.0mg/kg の時が割合に長く白鼠の生命を延長する．特に 1.0mg/kg の時は生存日數が17日で一番長く，且つ細胞分裂像の回復增加も見られないから適量と思われる．

II. 實驗第2

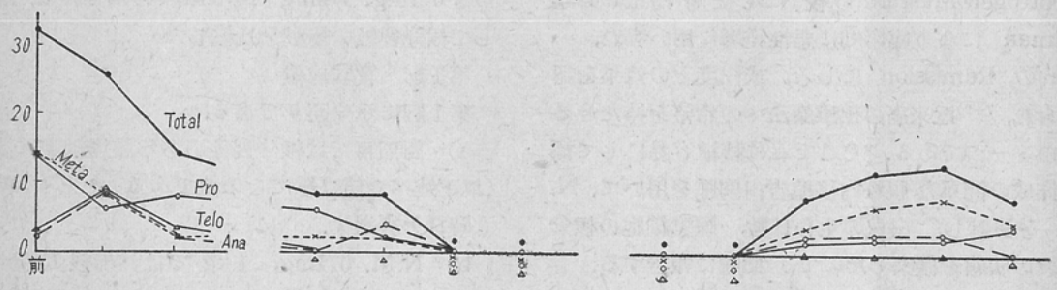
核分裂各期にある細胞の N. M. による比の變化の觀察をした．

第1節 實驗成績

a) 對照である．未注射白鼠では分裂各期の相互關係は殆ど恒常である．

b) N.M. 0.1 mg/kg 腹腔內注射後の核分裂數の成績は第2圖グラフに示す通りである．

第 2 圖



Prophase では腫瘍細胞總數に對する核分裂數の比は術前値 14‰であるが，9時間値では0となり48時間値までその狀態が續き，72時間値以後になると再び出現して來た．Metaphaseは術前値14‰で1時間値以後2‰以下となり，72時間値で4‰と稍々增加して，以後次第に增加の傾向にある．

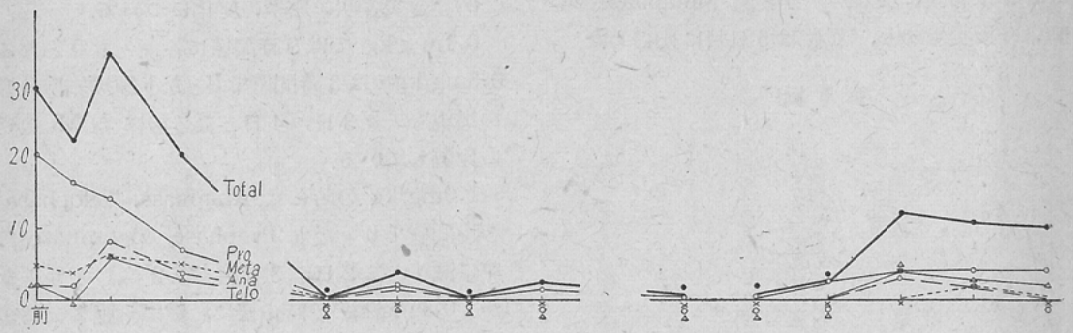
Anaphase では術前値2‰であり，術後1時間値2‰以下となり，72時間値以後に2‰と增してその儘經過する．

Telophase は術前値2‰で，術後もあまり變化はないが，總數が少いから，これ丈では決定的の事は云えない．

總數より見ると術前32‰ありしが術後30分，26‰，1時間値14‰と下り，9時間値では0となり，72時間値には漸く回復して8‰となり，增加の傾向をたどる．

c) N. M. 0.5mg/kg 腹腔內注射後の細胞分裂各期の比較．成績は第3圖グラフに示す通りである．

第 3 圖



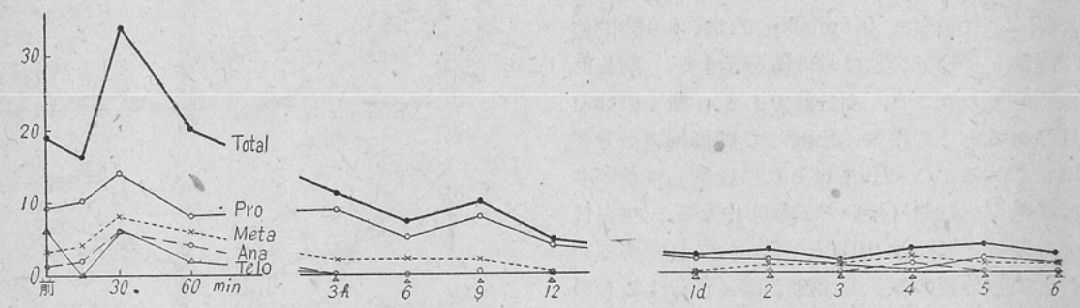
Prophase 術前20‰で最高値を示し，15′, 30′ と次第に減つて行き3時間値には0となつた.

Metaphase, Anaphase, Telophase は何れも3時間値で0を示し4日値では各々4‰を示し，夫々7日，6日，7日値で再び0となる.

總計については30分値は術前よりも高く最高34‰を示すが，3時間値で0となり，消長しつゝ3日値で再び2‰となり增加の傾向にある.

d) N.M, 1.0mg/kg腹腔內注射後の細胞分裂各期の比較. 成績は第4圖グラフに示す通りである.

第 4 圖



Prophase は術前9‰で，30分値14‰と最高値で1時間3，6，9，12，24時間値と次第に下降して行く.

Metaphase は術前3‰と30分値で最高値8‰を示し，次第に減少して12時間値では0となるが2日，3，4日値で再び1‰となる.

Anaphase. Telophase も前二者と同じく，術後30分値は最高値6‰を增し，3時間値で0となり，4日値で1‰と再び上昇する.

總計では術前19‰で，術後30分で34‰であるが3時間値で11‰と下り，波狀消長しつゝ24時間値2‰となる.

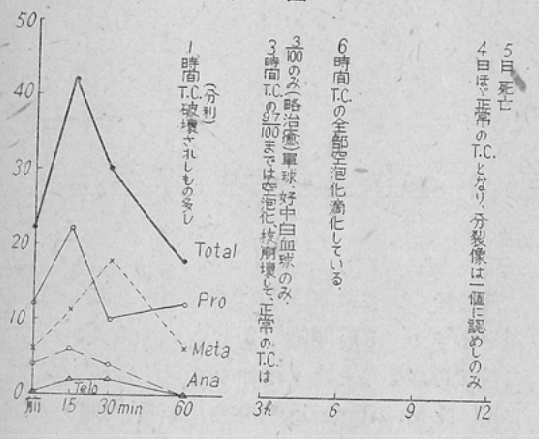
e) N. M. 2.0mg/kg 腹腔內注射後の細胞分裂各期の比較成績は第5圖グラフに示す通りである.

Prophase は術前12‰で，15分値で最高22‰を示し30分，60分と次第に減少するが，3時間値では腫瘍細胞の大部分 $^{97}/_{100}$ までは崩壞して，原形質空胞變性核は滴狀化乃至核萎縮して，正常の腫瘍細胞は殆どないので各期の分類も不可能である. Anaphase, Telophase は15分値で最高値は夫々6‰，2‰を示すが，3時間値は不明.

總計より見れば15分値42‰と最高値を示し，60分値18‰で3時間値はその數を正確にする事が

困難であるが，次第に回復して4日値では腫瘍細胞は略ゝ正常型に戻るが，分裂像 Metaphase 只1個認めた丈であり，動物は5日目に死亡した．

第 5 圖



第2節　小括

a）　生存日數に關聯して

移植4日目の腹腔内移植に N. M. を腹腔内注射した時，0.1mg/kg，0.5mg/kgでは夫々9時間値3時間値，で核分裂數は最低値を示すが，回復して來るのも夫々3日，4日値である．斯くの如く少量であるとその藥量に比例して腫瘍細胞は分裂を阻止されるが，回復も又それに比例して量が多ければ遲く少ければ早いと云う事になる．生存日數から見ると0.1mg 10日と0.5mg 12日であるがこれと細胞分裂の各期の比例は略ゝ併行するものと思われる．

又 1.0mg/kgでは30分値に最高値34‰を示すが次第に減少して行く．併し前二者の様に最低値は0を示す事がなく，消長して次第に少くなり，再び增加する事なしに17日目に死亡する．

2.0mg/kgでは15分値に最高値42‰を示すが，60分値18‰となり3時間値では腫瘍細胞の大部分は破壊されて，核の滴狀化，原形質の空泡化を示して，熊谷氏(北海道大學)の略ゝ治癒という狀態になるが，4日値には再び腫瘍細胞は略ゝ正常の型となるが注射後5日目には死亡する．これも N. M. の激しい作用を示すものであるが動物がそれに打勝てば腫瘍細胞は破壊されるが，個體は生命を延長し得る事を示すものと考える．

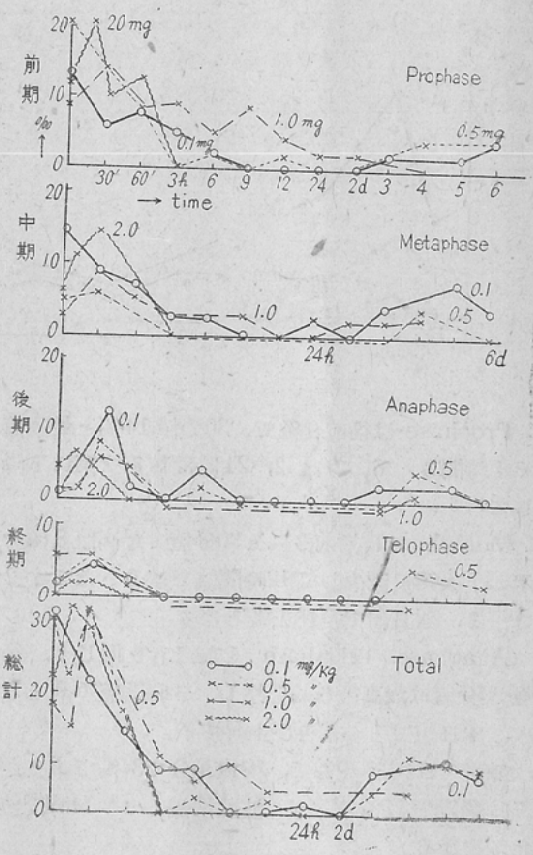
b）　分裂各期の比率の變化について．

0.1m g/kg では9時間値に各期とも0となるが0.5mg/kgでは3時間値で0となり腫瘍細胞分裂像の出現も夫々3日，4日となるのは N.M. の藥量に比例している．

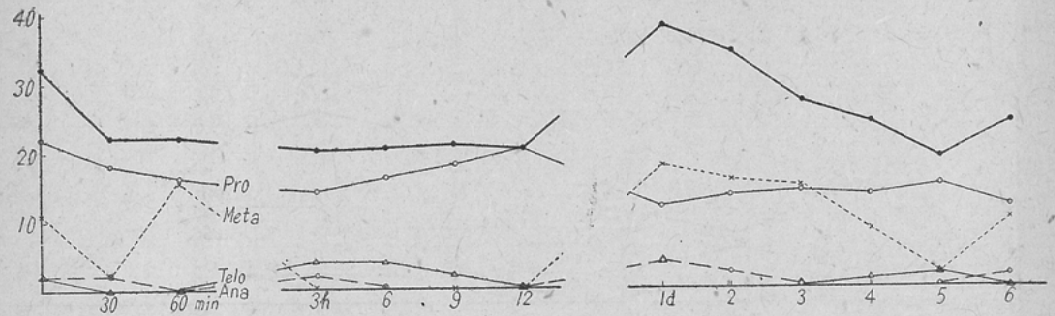
1.0mg/kg の時には Anaphase, Telophase は3時間値で0となり Prophase, Metaphase は次第に減少して2日，3日値では2‰，1‰となるが，0.1mg/kg の時の様に，腫瘍細胞數の回復は見られない．

2.0mg/kgでは3時間値には腫瘍細胞の $^{97}/_{100}$ 迄が破壊されて分裂像などは認め得ない．これは略ゝ治癒と云う狀態と思われるが，4日値には再び腫瘍細胞が出現して來る．

第6圖　N. M. 腹腔内注射後の核分裂像の各期毎の變化



第 7 圖



これを總括すると Anaphase, Telophase は N. M. の作用により術後早期に出現しなくなるが, Prophase が N. M. の破壞作用にして長く殘存し, 再び腫瘍細胞の中に出現するのも他の三期像に比べると早い.

c) 核分裂像の變化を各期毎に分けてグラフを作成してみると, 第6圖に示す通りである.

Prophase では N. M. の量によらず3時間値では初めの半數以下に減少し, 極小値は9～24時間であり, 4日値に僅かに回復して來る.

Mctaphase では3時間値に急に減少し, 極小値は12時間にして, 2日値で回復し始める.

Anaphase では3時間値には總て極小値を示し4日値に回復して來る.

Telophase では3時間値には極小値0となりこれが3日値迄續き, 4日値に僅かに回復して來る.

III. 實驗第3

腹腔內移植4日目の白鼠に N. M. を靜脈內注射した場合.

第1節 實驗成績

a) N. M. 0.1mg/kg 靜脈內注射では第7圖の如く分裂期にある細胞數は腫瘍細胞總數に對し注射前32‰であつたのが, 30分値22‰と下り, 12時間値迄大差なく, 24時間値38‰と增加するが, 再び減少して13日目に死亡する.

Prophase の數は術前22‰であるが術後もあまり變化なく進み, 24時間値に最低値12‰を示し, 以後は之を上下する.

Metaphase は24時間値に最高値18‰を示すが5日値では最低値2‰で增減が激しい.

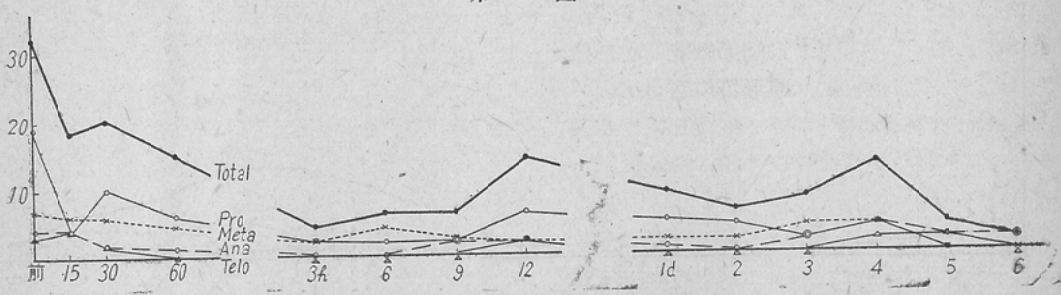
Anaphase. Telophase は術前2‰であるが, 大體この位の所を上下して終り大差はない.

b) N. M. 0.5mg/kg 靜脈內注射では第8圖の如く, 核分裂數は注射前32‰で15分値18‰となり, 3時間値では最低値4‰となるが, 再び回復して12時間値12‰, 2, 3, 4日値と消長し乍ら6日値には2‰となりながらも18日目には動物は死亡した.

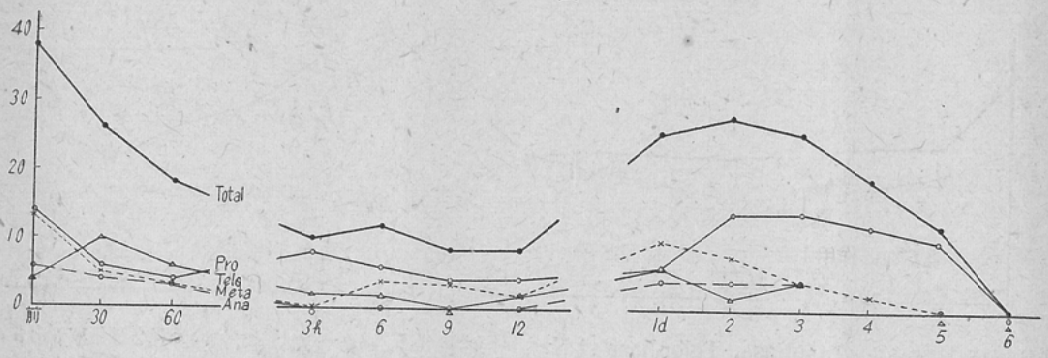
Prophase について見ると核分裂數は15分値4‰, 30分値10‰となるが再び下降し, 5‰を上下しつゝ, 5日値には0となる.

Metaphase, Anaphase 及び Telophase は術前夫々7‰, 4‰, 3‰で, 術後は減少しながらも, 消長して前後二者は5日, 6日値では0とな

第 8 圖



第 9 圖



るが, Anaphase のみ殘つて2‰と云う値を示す.

c) N. M. 1.0mg/kg 靜脈內注射では第9圖の如く，術前核分裂數 38‰で最高値であるが，30分値 26‰，3時間値10‰と急に下降して，12時間値まで變動少く，24時間値以後再び上昇して26‰となり，6日値には再び0となるが，18日目に死亡する.

Prophase は術前13‰であり，術後30分値6‰となり，以後は大體これを上下して，2日値には再び增加して14‰となるが，6日値には0となる.

Metaphase は術前13‰であるが，注射後30分にして6‰となり，3時間で最低値0を示し，多少の增加が時にはあるが，大體4‰の線を上下しながら經過して行き5日値には再び0となる.

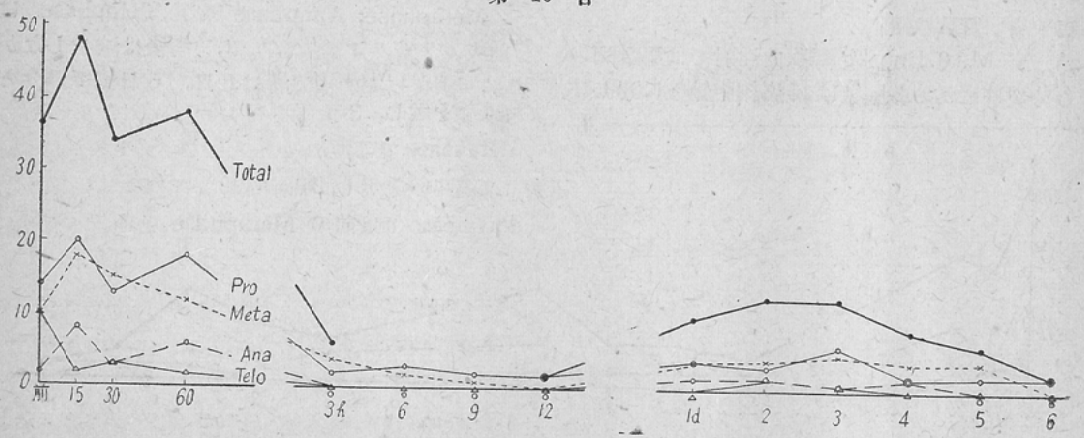
Anaphase は術前，6‰あるが，3，6，9，12時間値で最低値0を示し，24時間以後は4‰となり5，6日値では再び0となる.

Telophase は術前4‰で30分値に10‰と最高値を示すが，以後はすつと下降して4‰を上下して行く.

d) N. M. 2.0mg/kg 靜脈內注射は第10圖の如く，術前の分裂像の數は36‰であるが，15分値で48‰と最高値を示し，3時間値で急激に減少して，6‰となり，12時間値2‰にまで減少するが24時間値には稍々上昇して10‰となり，2，3，4日値は10‰を上下して多少の消長を示しながら減少して，6日値には2‰となり12日目に死亡する.

Prophase は術前14‰で，15分値では20‰と稍々增加しているが，3時間値では2‰と減少して24時間値には少し增加して4‰となりながら，5‰の線を上下して5，6日と經過する.

第 10 日



Anaphase 及び Telophase も3時間値で急激に減少して0となり，24時間値では稍々回復して2‰となるが，その儘次第に消えて行く．

第2節 小括

a) 生存日數に關して

腹腔内移植の吉田肉腫に對して，N. M. 靜脈内注射 0.1mg/kg，では，腹腔内注射程急激には腫瘍細胞に強く破壞的に作用しない．即ち腫瘍細胞に對する作用も極く輕く，24時間値では一時的だが術前より高い値になり，次には段々と減つて行き結局は濃厚な腹水となつて死亡する．0.5 mg，1.0mg/kgでは3時間値は急激に減少するが，12時間値以後は再び上昇して來る．6日値には再び減少を示して略々治癒と云う狀態となるが，動物は夫々13日，18日で死亡する．

2.0mg/kg 以上になると腹腔内注射時の腫瘍細胞に破壞的に作用するのと同程度に破壞作用を示すが，24時間値には再び輕度ではあるが破壞された腫瘍細胞は回復して來る．但し腹腔内注射だと全腫瘍細胞が殆ど破壞されるのに比べると，その作用も緩やかである．

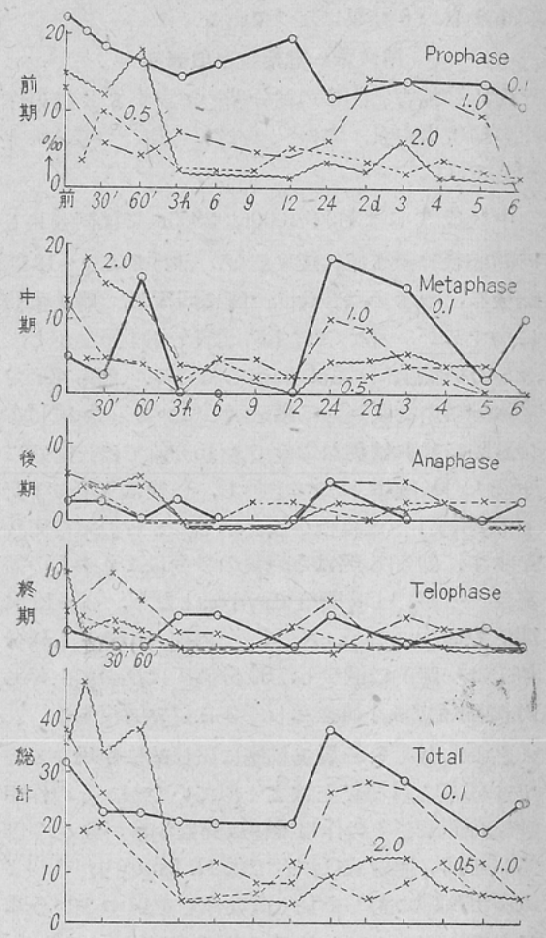
靜脈注射の場合は生存日數より見れば1.0mg/kgが最長で18日を示し，腹腔内注射の16日よりも長い事を示す．

腹腔内及び靜脈内注射に於ける動物の生存日數を一括して第1表に示す．但し此處に示す生存日數は腫瘍細胞移植後の生存日數である．N. M. 注射後の日數はこの表に示した數字より4を引いた數になる．

第1表 N. M. 使用による腹腔内移植吉田肉腫の生存日數

分類＼實驗		實驗第1	實驗第2	實驗第3	平均
對照		11	13	12	12
腹腔内注射 N.M. mg%	0.1	10	15	12	12
	0.5	12	13	14	13
	1.0	17	20	11	16
	2.0	8	10	9	9
靜脈内注射 N.M. mg%	0.1	14	13	12	13
	0.5	18	14	13	14
	1.0	19	17	18	18
	2.0	11	10	12	11

第11圖 N. M. 靜脈内注射後の核分裂像各期の變化



b) 核分裂像各期の變化は第11圖に示す通りである．

Prophase についてみると 1.0mg/kg の場合を除いて他の N. M. の量では，3時間値には減少して極小値を示し，3日値には回復を開始して來る．

Metaphase では何れの量でも3～12時間値に減少して極小値を示し，24時間にして回復して來る．

Anaphase では前の Metaphase と同じような傾向をとる．

Tetophase では3～12時間値に極小値を示す．

これを腹腔内注射に比べると Prophase に對しては核分裂數の變化少なく，他の三期に對しては大した差別を認めないが，Prophase が基本とな

る分裂像なる爲總數に於いては矢張り影響が遲和であるという結果になつている.

第4章 總括並びに考按

腹水移植吉田肉腫の核分裂像に對するX線の作用の研究は中泉, 牟田[19], 古賀, 貴家[20] 等の研究がある.

中泉氏[19] によれば 1000r, 2000r では兩者共1時間前後で極小値に達するが, 前者では9～12時間後に, 後者では3時間で既に回復し, 略ゝ舊値に復するが, 40r では1時間値が極小値を示し, 3～6時間値では既に回復している. 卽ち 40r でも核分裂の抑制がある事を示している. 余のN.M. の實驗によれば何れの量でも 15分値では一時的に下降し30分値に反つて上昇し, 以後は次第に下降して24時間値では極小値を示して3日値では回復を示す. 卽ちX線はその量の多少により少しの差異はあるが, 1時間値で極小値となり, 3～12時間値で回復するが, N. M. では何れの量でも15分値では一時的に減少し, 30分値では反つて上昇し24時間値で極小値を示し, 3日値で回復する.

之より考えると腫瘍細胞に破壞的に作用する點ではX線とN. M. とはよく似ているが, その作用連續時間及びその作用機轉は異なる事が分る. 卽ち只1回の照射或は注射では N. M. の方がX線より腫瘍細胞に對して長く破壞作用を示すという事になる.

0.5～1.0 mg では各期とも極小値は3時間で達し, 4日値で回復を始めてくる. 2.0mg では1時間値で腫瘍細胞は大部分崩壞して, 正常のものは極く少數となるので, 分裂各期の比率は求められないが4日値で腫瘍細胞は出現してくるが, 分裂像は仲々みつからなくて, その1日後に死亡する. X線では分裂各期は一時的には下降し, その後は波狀消長を示すが, N. M. の場合には各期とも同時に下降したまゝ, 2～3～4日に僅かに增加して, 數日して死亡する. 卽ち N. M. は分裂各期にほゞ平等に傷害的に作用するものと考えられる.

この N. M. の分裂像に對する作用が腹腔內注射ではX線より時間的に長く, 且つ持續的であることをみれば, 2～3日間隔に適量を腹腔內に注射すれば, 他の腹水腫瘍の場合にも相當效果を收めるものと考える. 現在, 臨床的に用いる場合には N. M. の中毒作用を考慮せねばならないが, 現在の使用量よりもつと多量で差支えないものと思う.

腹水肉腫に對する作用は, 靜脈內注射では腹腔內注射に比べると微弱であり, 12～24時間値で回復する傾向にあるから臨床的にも毎日連續注射した方が良いと考えるが, たゞその中毒作用を考えねばならない. 然し動物實驗の結果を直ちに適用するとすれば, 一般的の注意と細心の觀察さえしていれば 0.1mg/kg 以上を用いた方が良いのではないかと考える.

第5章 結 論

腹腔內移植の吉田肉腫の細胞分裂像に對するN. M. の作用をみると次の如くである.

1) 腹腔內注射した N. M. の作用.

a) 作用時間は持續的であり, その時間は2～3日間である. これはX線の作用が1～3時間なのに比べると興味ある事實である.

b) N, M. の適量 1.0mg/kgならば分裂像に對する作用も强くその回復時間も遲く, 生存日數も平均より4日長くなる.

2) 靜脈內注射した N. M. の作用

a) その作用は腹腔內注射に比して弱く 12～24時間で回復する傾向がある. .

b) 此の場合の用量 1.0mg/kg が生存日數は對照より6日も長く, 腹腔內注射の場合より2時間長い.

(稿を終るに臨み恩師入江教授の御指導と御校閲に衷心より感謝の意を捧げると共に, 病理學今井教授より御鞭撻を頂いたことに感謝の意を表する.)

尙本研究は文部省科學研科費の補助によるものであることを追記する.

主要文獻

1) 吉田富三: 吉田肉腫, 寧樂書房, 東京. 1949. — 2) Gilman A.: Science, 103, 409–415, 1946. — 3) Leon O. Jacobson: J.A.M.A. 132, 263, 1946. — 4) Rhoads: J.A.M.A. 131, 656–658, 1946. — 5) Goodmenn L.S., Gilman A.: J.A.M.A. 132, 126–

132, 1946. —6)Karnofsky: Canser Research, 7, 50 1947. —7) Philip, Gilman A: Am. assoc. advanc. Science, pp. 285-292. 1947. —8) Karnofsky: Am. assoc. advanc. Science, pp. 319-337, 1947. —9) Craver, L.F.: Radiology, 50, 486-493, 48. —10) Bernard Roswit, Gustave K.: Am. J. Roentgenol & Radium. No. 5, Vol. 61, 1949. —11) Stanford C.: British Med. J. —12) Dodds: British Med. J. —13) Richard D.: Am. J. Med. Sc. 219. 16-26, 50. —14) Spitz, Sophie: Canser, 1, 383-398. '48.—15) 勝沼精三: 日本臨床, No. 9, Vol. 7, 1949. —16) 日本血液學會雜誌: No. 4, Vol. 13, 1950.—17) 飛岡, 上岡: 癌, 41, 37-46, 1950, —18) 武田, 森: 新臨床學, Vol, 4, 141, 1950. —19) 中泉, 半田: 昭24年度文部省學術研究會議, 第9部醫學, 第10班, 放射線醫學報告書, 1949.—20) 古賀, 貴家: 昭24年度文部省學術研究會議, 第9部醫學, 第10班放射線醫學報告書. 1949.—21) 柴田: 第9回日本放射線醫學會講演, 1950. —22) 入江, 柴田: 日本臨床, No. 1, Vol. 9, 1951. —23) 武田, 熊谷: 新臨床, No. 4, Vol. 4, 1950. —24) 柴田: 第12回日本癌學會講演, 1951.

抄　錄

腹水移植第4日の吉田肉腫動物の腹腔或は靜脈內に種々の量のNitrogen Mustard(N.M.と略す)を注入して, 腹水に於ける腫瘍細胞分裂像の變化をみ, 且つその動物の生存日數との關係をしらべたが, 次のような結論を得た.

1) N. M. の腹腔內注射の作用時間は持續的であり, その期間は2～3日であるのは, X線の作用が一時的なのに比べると興味ふかい.

2) 腹水注射 N. M. の量が適度(1.0mg/kg)ならば生存日數も最も長く, 分裂像の回復時間も遲い.

3) 靜脈 N. M. の作用は腹注に比べると溫和で12～24時間で回復する傾向にあるから, 臨床的には每日連續 0.1mg/kg より多量を必要とする.

4) 靜脈 1.0mg/kg は腹注の同量より生存日數に於て, 2日も長い.