

Title	エールリッヒ癌に対するsynkavitとX線との併用効果について
Author(s)	横井, 綱寿
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1960, 20(7), p. 1559-1573
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/20340">https://hdl.handle.net/11094/20340</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

# エールリツヒ癌に対する Synkavit と X 線との 併用効果について

東京慈恵会医科大学放射線医学教室

横 井 綱 寿

(昭和35年7月25日受付)

(本研究は文部省科学研究費に負う所が多い，記して感謝の意を表します。)

- 第1章 緒言
- 第2章 Synkavit について
- 第3章 基礎実験
  - 第1節 研究方法
    - 第1項 実験動物
    - 第2項 使用薬剤
    - 第3項 X線照射方法
    - 第4項 実験方法
  - 第2節 研究結果
  - 第3節 小括
- 第4章 本実験
  - 第1節 研究方法
    - 第1項 実験動物
    - 第2項 使用薬剤
    - 第3項 X線照射方法
    - 第4項 実験方法
  - 第2節 研究結果
  - 第3節 小括
- 第5章 総括及び考按
- 第6章 結論

## 第1章 緒 言

従来より悪性瘍腫に対する放射線の治療効果を向上させるため多数の研究がなされてきたが，腫瘍の放射線感受性をたかめる試みもその一つであり，特に Oxygen, Synkavit を用いての報告が多い．特に Synkavit に関しては，1947年以来 Mitchell の豊富な臨床例に基づく報告があり，Synkavit は Oxygen と共に放射線増感作用ありといわれ注目の的となつた．その効果については賛否のあるところである．即ち Jolles 及び桜

井は Mitchell と同様な効果を認めたが，之に対して Friedman 等, Tarnowski 等, 島等は之を否定している．更に又 Synkavit 自体悪性腫瘍に対して発育抑制作用及び細胞分裂抑制作用があるという事を Lehmann, Mitchell 等が報告したが, Badger 等, Skipper 等, Gellhor 等, 佐藤, 浅原等は実験腫瘍についてこれを否定している．又 Synkavit は逆に Fritz-Niggli, 早川, 松本, 佐藤等によつて放射線防護作用ありと報告されている．

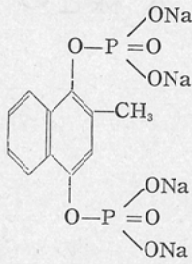
由来放射線増感物質の発見は悪性腫瘍に対する放射線療法に当つて極めて望ましいが，今回本教室の服部は細胞の死を推定するには，染色体の後期異常率を観察するのが比較容易であり，且つ観察誤差も少ない事に着目し，植物細胞（玉葱根端細胞）並びにエールリツヒ腹水癌細胞を用い実験を行ない，Synkavit はX線照射と併用すると併用効果が認められるという結果を得た．私はこの結果から，更に人間の悪性腫瘍に及ぼす Synkavit とX線との併用効果を検討する手始めとして，エールリツヒ腹水癌の皮下移植腫瘍を用い，Synkavit とX線照射との併用効果を種々検索するために本実験を行なつた．

## 第2章 Synkavit について

Synkavit は Vitamin K の誘導体であつて，本実験に使用したものの構造式は下記の通りである．

その主なる作用をあげれば

Tetra-sodium 2 Methyl-1,4-naphthohydroquinon Diphosphate



- 1) 抗出血作用
- 2) 抗菌作用

結核菌、ブドウ球菌、肺炎球菌、大腸菌、酵母、糸状菌等に対して発育阻止乃至発育抑制作用がある。

- 3) 利尿作用

一般に大量投与により、利尿作用がみられる。

- 4) 肝機能亢進作用

肝臓の解毒機能を亢進さす作用がある。

- 5) 血圧下降作用

これはコリンエステラーゼの活性を低下さすことによるといわれている。

- 6) 透析性カルシウム増加作用

- 7) 核分裂抑制作用

- 8) トリプシン賦活作用

- 9) 免疫促進作用

- 10) Opsonin の作用を増強する。

Synkavit (V.K<sub>4</sub>) のマウスに於ける LD<sub>50</sub> は皮下筋肉注射：300mg/kg (Kromherz, 1941) 静脈注射：450mg/kg (Foster, 1940) 経口的投与：400mg/kg (Richards, 1945)

である。

尿中には排泄されないといわれているが、他の物質（硫酸塩、グルクロン酸塩）に変化して排泄されるといわれている。又少量ではあるが貯蔵される。

### 第3章 基礎実験

#### 第1節 研究方法

##### 第1項 実験動物

体重20g前後のDD系雄性マウスをオリエンタルの固型飼料と野菜で1週間飼育し、以後の実験

に供した。飼出来るだけ温度を一定に保つため恒温室にて飼育した。

#### 第2項 使用薬剤

Synkavit は Tetra-Sodium 2-Methyl-1,4-naphthohydroquinon Diphosphate を使用した。

#### 第3項 X線照射方法

管電圧：200KVp, 管電流：15mA, 濾過板：0.9mmCu + 0.5mmAl, 焦点動物間距離：40cm, 線量率：60r/min, 以上の照射条件にて2回分割全身照射を行なった。

#### 第4項 実験方法

担エールリツヒ腹水癌マウスの腹腔より無菌的に腹水を採取し、これを生理的食塩水にて稀釈し、0.1cc中に約25×10<sup>4</sup>個の腫瘍細胞を含有する溶液を作製した。次いでこの溶液を実験すべきマウスの腹腔内に各々0.1cc宛注入移植を行ない、移植後7日目にSynkavitを腹腔内に注入し、X線100r全身照射を行ない、24時間後に再びSynkavitを腹腔内に注入し、X線100r全身照射を行なった。照射後48時間に腹水を採取し、アセトダーリヤ染色を行ない、押しつぶし標本を作製し、鏡検にて腫瘍細胞の染色体後期異常率を検索した。後期異常は比較的観察し易く、又算定誤差を少なくし得るので、Bridge及びFragmentを対象として検索した。

#### 検査項目

「I」Synkavitの投与量の差による染色体後期異常率の変化について

X線全身照射の直前にSynkavitを担エールリツヒ腹水癌マウスの腹腔内に注入した。Synkavitの投与量の異なる4群をつくり(Perkiro50mg, 5mg, 2mg, 0.5mg), 1群夫々5匹宛とした。

尙対照(X線単独照射)群には生理的食塩水0.1ccを腹腔内に注入した。

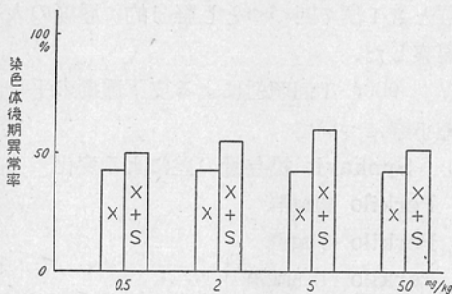
「II」Synkavit注入時期の差による染色体後期異常率の変化について

X線照射前30分Synkavit注入群, 照射直前注入群, 照射直後注入群, 照射後30分注入群の4群に分ち, 対照(X線単独照射)群と比較検討した。

第1表 Synkavit の投与量の差による染色体後期異常率の変化

S の投与量	0.5	2	5	50mg/kg
X	42.5%	42.5%	42.5%	42.5%
X+S	50.3%	55%	60.7%	51.4%
併用効果率	19%	27%	49%	21%

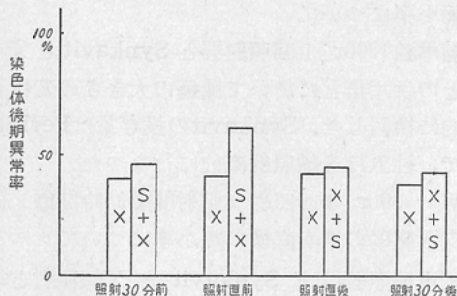
第1図 Synkavit 投与量の差による染色体後期異常率の変化 (X…X線, S…Synkavit, X+S…X線と Synkavit 併用を表わし, 以後全部の図表に於ても同様)



第2表 Synkavit 注入時期の差による染色体後期異常率の変化

S の注入時期	照射30分前	照射直前	照射直後	照射30分後
X	40.1%	41.0%	42.3%	37.7%
X+S	46.1%	60.9%	45.0%	42.7%
併用効果率	17%	41%	4%	13%

第2図 Synkavit 注入時期の差による染色体後期異常率の変化



第2節 研究結果

「I」Synkavit 投与量の差による染色体後期

異常率の変化について

対照群と比較し Perkilo 5 mg群に於いて最も後期異常率は増加した。即ちX線との併用効果が認められ、危険率 0.5%にて推計学的に有意であった。又 Perkilo 2 mg及び50mg群に於いても推計学的に有意であった。Perkilo 0.5mgのみ有意の差が認められなかった。(第1表, 第1図)

「II」Synkavit 注入時期の差による染色体後期異常率の変化について

X線照射直前注入群に於いては対照群に比較して約40%の著明な染色体後期異常率の増加が認められた。その他の群では若干の増加が認められたにすぎなかった。(第2表, 第2図)

第3節 小括

エールリツヒ腹水癌を用い、腫瘍細胞の染色体後期異常率を指標として、Synkavit とX線照射との併用効果をX線単独照射と比較して検索すると、Synkavit による効果は Perkilo 5 mg群に於いて最もよく認められ、又更にX線照射直前注入が最も有効であった。即ちX線照射直前に Synkavit Perkilo 5 mg注入群に於いて最も併用効果が認められた。尚 Synkavit 投与は Perkilo 50 mg, 2 mgのいずれに於いても併用効果が認められた。

第4章 本実験

第1節 研究方法

第1項 実験動物

体重20g前後のDD系雄性マウスをオリエンタルの固型飼料と野菜で1週間飼育し、以後の実験に供した。尚出来るだけ温度を一定に保つため恒温室にて飼育した。

第2項 使用薬剤

Synkavitは Tetra-sodium 2 Methyl-1,4-naphthohydroquinon Diphosphate を使用した。

第3項 X線照射方法

管電圧: 200KVp, 管電流: 15mA, 濾過板: 0.9mmCu + 0.5mmAl, 焦点動物間距離: 40 cm, 線量率: 60r/min,

マウスを仰臥位に固定し、腫瘍の部分のみを露出し他は鉛板にて覆い、腫瘍部分のみに局所照射



を行なった。

#### 第4項 実験方法

腫瘍細胞はマウスの腹腔内に移植後8~10日目のエールリツヒ腹水癌細胞を用いた。担エールリツヒ腹水癌マウスの腹腔より無菌的に腹水を採取し、これを生理的食塩水にて稀釈し、0.1cc中に腫瘍細胞  $5 \times 10^5$  個を含有する溶液を作製した。これを無菌的に被実験マウスの鼠径部皮下に各々0.1cc宛注入移植して皮下腫瘍をつくつた。移植後8日目に腫瘍の大きさをキヤリパーにて測定した。測定方法は腫瘍の長短径を測定し、その算術平均を測定値とした。実験動物にはこの測定値が11~15mmの担癌マウスを使用し、これより大きいものも小さいものも除外した。除外例…16mm, 8mm. **Synkavit** は各々0.1cc中 **Perkilo**50mg, 5mg, 0.5mgの濃度に調製し0.1cc宛マウスの尾静脈に注入した。X線単独照射群はすべて生理的食塩水を0.1cc尾静脈に注入した。

#### 検査項目

「I」腫瘍の平均直径の3乗と腫瘍の重量との関係

腫瘍増殖の程度をなるべく簡単に、且つ正確に経日的に推定するために、上記の方法(長短径の算術平均)を用いて腫瘍の大きさを計測したが、この方法が果してどの程度に信頼し得るものかを検討するために、これと摘出腫瘍の重量との比較を行なった。即ち縦軸に腫瘍の平均直径の3乗をとり、横軸に摘出腫瘍の重量をとつた。

「II」**Synkavit** 単独投与による皮下腫瘍の平均直径の縮小率について

縦軸は移植後9日目より経日的に計測した腫瘍の平均直径を移植後8日目の腫瘍の平均直径に対する%であらわし、横軸は**Synkavit** 又は生理的食塩水注入後の日数を表わした。(第4図)対照群は皮下移植後8日目に生理的食塩水を1回、0.1ccマウスの尾静脈に注入した。

**Synkavit** 単独投与は1回投与群と3回投与群とに分ち、1回投与群は皮下移植後8日目に**Synkavit Perkilo** 5mg (0.1cc)をマウスの尾静脈に注入した。3回投与群では皮下移植後8日目

より連日3日間、**Synkavit Perkilo** 5mgづつ注入した。

「III」600r 1回照射による皮下腫瘍の平均直径の縮小率について

エールリツヒ腹水癌の皮下移植後8日目の腫瘍に対するX線単独600r 1回照射と**Synkavit**とX線照射との併用につき比較検討を行なった。

X線単独群は生理的食塩水0.1ccをマウスの尾静脈に注入後ただちにX線照射を行なった。併用群は**Synkavit Perkilo** 5mg (0.1cc)をマウスの尾静脈に注入後たゞちにX線照射を行なった。尙両群とも1群7匹づつとし経日的に腫瘍の大きさを観察した。

「IV」900r 1回照射による皮下腫瘍の平均直径の縮小率について

i) **Synkavit** 投与量の差による変化

- ① **Perkilo** 50mg群
- ② **Perkilo** 5mg群
- ③ **Perkilo** 0.5mg群

以上3群に分ち、各群ともX線照射直前に**Synkavit** 注入を行なった。

ii) **Synkavit** 注入とX線照射との時間的關係による変化

- ① X線照射30分前**Synkavit** 注入群
- ② X線照射直前**Synkavit** 注入群
- ③ X線照射直後**Synkavit** 注入群

以上3群に分ち、各群の**Synkavit** 投与量は**Perkilo** 5mgである。

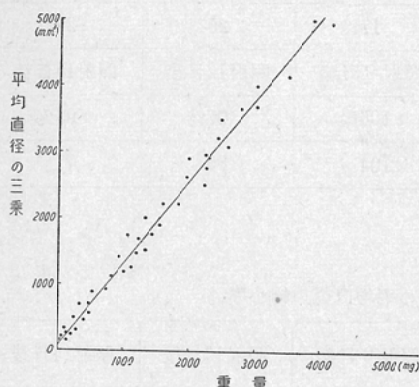
「V」1200r 1回照射による皮下腫瘍の平均直径の縮小率について

X線単独1200r 1回照射群と**Synkavit**とX線照射との併用群とに於いて腫瘍の大きさの変化を経日的に検討した。**Synkavit**の投与量は**Perkilo** 5mgで、注入はX線照射直前に行なった。

「VI」300r 3回照射(照射間隔24時間毎)による皮下腫瘍の平均直径の縮小率について

X線単独照射群と**Synkavit**とX線照射との併用群に於いて腫瘍の大きさの変化を経日的に検討した。**Synkavit** 投与量は**Perkilo** 5mgで、注入はX線照射直前に行ない、X線照射毎に注入し

第3図 腫瘍の平均直径の3乗と腫瘍重量との関係



た。

「VII」 300r 3回照射（照射間隔48時間毎）による皮下腫瘍の平均直径の縮小率について

X線単独照射群と Synkavit と X線照射との併用群に於いて経日的に腫瘍の大きさを観察した。Synkavit の投与量は Perkilo 5mg で、注入はX線照射直前に行ない、X線照射毎に注入した。

「VIII」 400r 3回照射（照射間隔24時間毎）による皮下腫瘍の平均直径の縮小率について

X線単独照射群と Synkavit と X線照射との併用群に於いて経日的に腫瘍の大きさを観察した。Synkavit の投与量は Perkilo 5mg で、注入はX線照射直前に行ない、X線照射毎に注入した。

「IX」 400r 3回照射（照射間隔48時間毎）による皮下腫瘍の平均直径の縮小率について

X線単独照射群と Synkavit と X線照射との併用群に於いて経日的に腫瘍の大きさを観察し

た。Synkavitの投与量はPerkilo 5mgで、注入はX線照射直前に行ない、X線照射毎に注入した。

「X」病理組織学的検査

900r 1回照射に於ける照射4日後のX線単独群及びX線と Synkavit の併用群、照射14日後のX線単独群及びX線と Synkavit の併用群、及び無処置群について腫瘍を摘出し、病理組織学的検査を行なった。

第2節 研究結果

「I」腫瘍の平均直径の3乗と腫瘍の重量との関係

結果は第3図に示す如くであつた。即ち明瞭に一定の相関性を示し、相関係数は 0.947で、最良近似直線として下記の式が得られた。

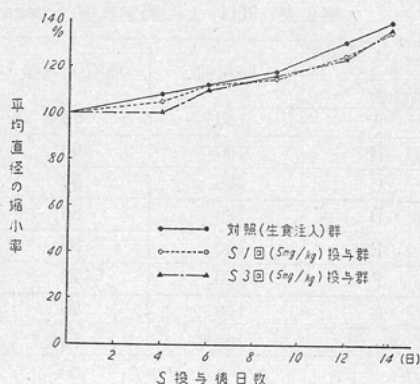
$$Y = 0.81X - 82.95$$

Y：腫瘍の重量（単位：mg）

X：腫瘍の平均直径の3乗値

（単位：mm<sup>3</sup>）（第3図）

第4図 Synkavit 投与量の差による皮下腫瘍の平均直径の縮小率（値は照射前値に対する%であらわす）



第3表 Synkavit 投与量の差による皮下腫瘍の平均直径の縮小率（値は照射前値に対する%であらわす）

移植後日数	8	12	14	17	20	22
X線照射	照射前	照射4日後	照射6日後	照射9日後	照射12日後	照射14日後
対照群	100%	108%	112%	118%	131%	140%
S 1回投与群	100	105	112	115	125	136
S 3回投与群	100	100	110	116	124	137

第4表 600r 1回照射による皮下腫瘍の平均直径の縮小率

移植後日数	8	12	14	17	20	22
X線照射	照射前	照射4日後	照射6日後	照射9日後	照射12日後	照射14日後
X	100%	116%	106%	106%	97%	93%
X+S	100	115	101	104	85	71

第5表 900r 1回単独照射群の皮下腫瘍の平均直径の縮小率

X線照射 実験動物	照射前	照射4日後	照射6日後	照射9日後	照射12日後	照射14日後
A	100%	103%	98%	94%	100%	102%
B	100	98	92	90	100	104
C	100	89	84	80	90	90
D	100	88	84	86	88	88
E	100	84	74	74	90	86
F	100	73	73	73	82	80
G	100	73	73	73	80	80
平均	100%	87%	83%	80%	90%	90%

第6表 900r 1回照射直前 Synkavit (5 mg/kg) 注入群の皮下腫瘍の平均直径の縮小率

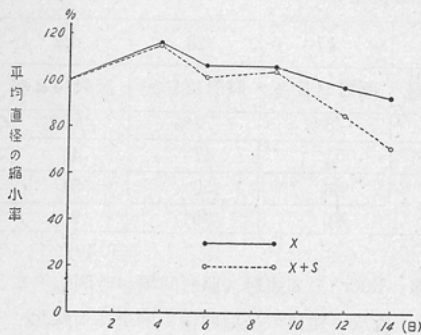
X線照射 実験動物	照射前	照射4日後	照射6日後	照射9日後	照射12日後	照射14日後
A	100%	94%	90%	60%	50%	44%
B	100	90	84	54	50	45
C	100	88	84	54	50	45
D	100	80	80	52	46	46
E	100	80	80	50	45	45
F	100	78	78	44	44	35
G	100	78	78	44	44	28
平均	100%	84%	82%	51%	47%	41%

第7表 900r 1回照射による皮下腫瘍の平均直径の縮小率  
(Synkavit 投与量の差による変化)

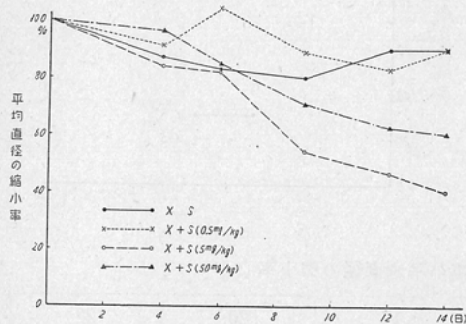
移植後日数	8	12	14	17	20	22
Sの投与量	照射前	照射4日後	照射6日後	照射9日後	照射12日後	照射14日後
50mg/kg 群	100%	96%	85%	71%	63%	61%
5mg/kg 群	100	84	82	51	47	41
0.5mg/kg 群	100	91	105	89	83	90
対照(生食水)群	100	87	83	80	90	90



第5図 600r 1回照射による皮下腫瘍の平均直径の縮小率



第6図 900r 1回照射による皮下腫瘍の平均直径の縮小率 (Synkavit 投与量の差による変化)



「I」 Synkavit 単独投与による皮下腫瘍の平均直径の縮小率について

対照群に於いては経日的に腫瘍は増大し、個体は早晚腫瘍死に至る。Synkavit Perkilo 5mg 1回投与群に於いては投与後4日目には対照群に比較し、腫瘍の発育がやゝ遅れているが、その後は殆んど対照群と変らなかつた。Synkavit 3回投与群に於いては投与後4日目に、対照群に比較してSynkavit 1回投与群より更に腫瘍の発育は若干遅れる様であるが推計的学には全く有意の差は認められなかつた。(第3表, 第4図)

「III」 600r 1回照射による皮下腫瘍の平均直径の縮小率について

X線単独照射群に於いてはX線照射前に比し、照射後9日目頃までやゝ増大しているが、其の後次第に縮小し、照射後12日目に照射前より小さくなり、14日目に於いて尙若干縮小の傾向が見られ

た。Synkavit とX線照射との併用群に於いても照射後9日目頃迄は照射前より増大していたが、10日目頃より縮小し、14日目には照射前の71%に迄縮小した。X線単独群と併用群とを比較すると、14日目に於いて併用群の縮小率は大きく、推計学的に5%の危険率をもって有意の差が認められた。(第5図, 第4表)

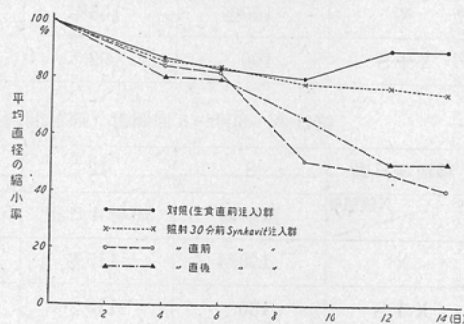
「IV」 900r 1回照射による皮下腫瘍の平均直径の縮小率について

i) Synkavit 投与量の差による変化

X線単独照射群に於いては照射後次第に縮小し、9日目に於いて照射前の80%となるが、以後次第に増大し、14日目には90%となった。Synkavit とX線照射との併用群に於いては① Synkavit Perkilo 50mg投与群では照射後6日目迄はX線単独群とほぼ同様の推移を示すが、以後次第に縮小し、14日目に於いては照射前の60%となり、推計学的に有意の差が認められた。② Synkavit-Perkilo 5mg投与群ではX線単独群と比較し、①と同様に6日目迄は差異が認められなかつた。その後急激に縮小し、14日目に於いては照射前の41%となり、推計学的に有意の差が認められた。③ Synkavit Perkilo 0.5mg投与群ではX線単独群と殆んど同様な変化がみられ、有意の差は全然認められなかつた。(第6図, 第5表, 第6表, 第7表)

ii) Synkavit 注入とX線照射との時間的關係による変化

第7図 900r 1回照射による皮下腫瘍の平均直径の縮小率 (Synkavit 注入時期とX線照射との時間的關係による変化)

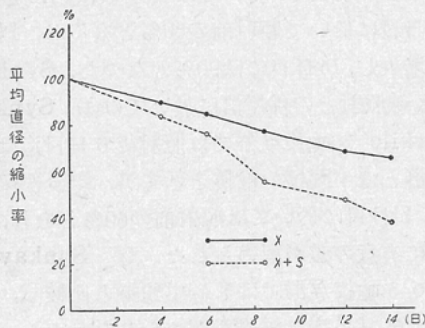




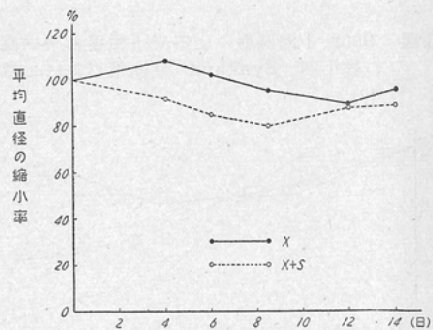
第8表 900r 1回照射による皮下腫瘍の平均直径の縮小率 (Synkavit 注入時期とX線照射との時間的關係による変化)

移植後日数	8	12	14	17	20	22
X線照射	照射前	照射4日後	照射6日後	照射9日後	照射12日後	照射14日後
Sの注入時期						
照射30分前注入群	100%	86%	84%	78%	77%	75%
照射直前注入群	100	84	82	51	47	41
照射直後注入群	100	80	79	66	50	51
対照(生食直前注入)群	100	87	83	80	90	90

第8図 1200r 1回照射による皮下腫瘍の平均直径の縮小



第9図 300r 3回照射(照射間隔24時間毎)による皮下腫瘍の平均直径の縮小率の変化



第9表 1200r 1回照射による皮下腫瘍の平均直径の縮小率

移植後日数	8	12	14	17	20	22
X線照射	照射前	照射4日後	照射6日後	照射9日後	照射12日後	照射14日後
X	100%	90%	85%	77%	67%	65%
X+S	100	84	76	55	47	37

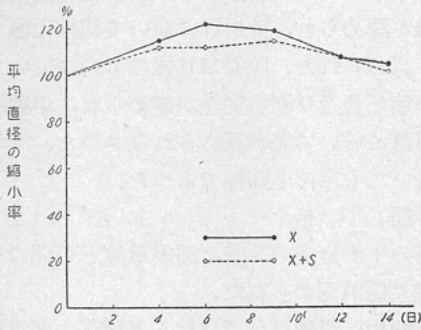
第10表 300r 3回照射(照射間隔24時間毎)による皮下腫瘍の平均直径の縮小率

移植後日数	8	12	14	17	20	22
X線照射	照射前	照射4日後	照射6日後	照射9日後	照射12日後	照射14日後
X	100%	108%	102%	95%	89%	95%
X+S	100	92	85	80	88	89

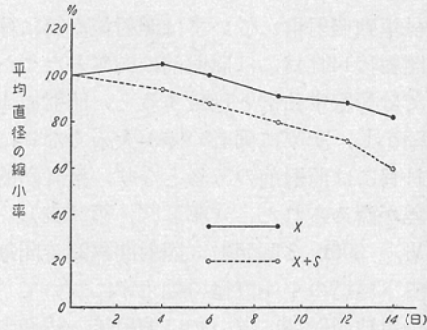
第11表 300r 3回照射(照射間隔48時間毎)による皮下腫瘍の平均直径の縮小率

移植後日数	8	12	14	17	20	22
X線照射	照射前	照射4日後	照射6日後	照射9日後	照射12日後	照射14日後
X	100%	115%	122%	119%	108%	105%
X+S	100	112	112	115	108	102

第10図 300r 3回照射（照射間隔48時間毎）による皮下腫瘍の平均直径の縮小率



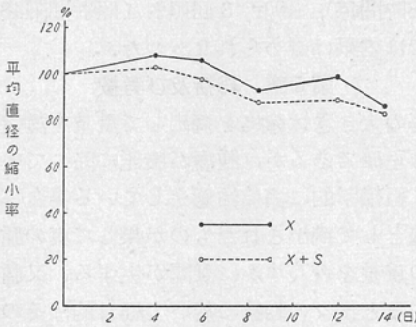
第11図 400r 3回照射（照射間隔24時間毎）による皮下腫瘍の平均直径の縮小率



第12表 400r 3回照射（照射間隔24時間毎）による皮下腫瘍の平均直径の縮小率

移植後日数	8	12	14	17	20	22
X線照射	照射前	照射4日後	照射6日後	照射9日後	照射12日後	照射14日後
X	100%	105%	100%	91%	88%	82%
X+S	100	94	88	80	72	60

第12図 400r 3回照射（照射間隔48時間毎）による皮下腫瘍の平均直径の縮小率



Synkavit とX線照射との併用に於いては、① X線照射前30分に Synkavit を注入した群はX線

単独群と比較して、照射後9日目迄はほぼ同様の推移を示すが、以後や縮小の傾向があり、若干の差異があるが推計学的には有意の差ではなかった。② X線照射直前に Synkavit を注入した群はX線単独群と比較すると、照射後6日目迄は殆んど差がなく、その後急激に縮小し、14日目には照射前の41%となり、推計学的に最も有意の差が認められた。③ X線照射直後に Synkavit を注入した群はX線単独群と比較すると、照射後6日目迄は殆んど差がなく、その後②程急激ではないが縮小し、14日目には照射前の51%となり、これも推計学的に有意の差が認められた。（第7図、第5表、第6表、第8表）

第13表 400r 3回照射（照射間隔48時間毎）による皮下腫瘍の平均直径の縮小率

移植後日数	8	12	14	17	20	22
X線照射	照射前	照射4日後	照射6日後	照射9日後	照射12日後	照射14日後
X	100%	108%	106%	93%	99%	86%
X+S	100	103	98	88	89	83

「V」1200r 1回照射による皮下腫瘍の平均直径の縮小率について

X線単独照射群に於いては照射後次第に縮小して、照射後14日目には照射前の65%となつた。併用群ではX線単独群と比較すると、照射後4日目より縮小し、次第に両者の差が大きくなり、照射後14日目には照射前の37%となり、推計学的に有意の差が認められた。(第8図, 第9表)

「VI」300r 3回照射(照射間隔24時間毎)による皮下腫瘍の平均直径の縮小率について

X線単独照射群に於いては照射後一時増大するが、照射後4日目頃より縮小し、12日目より再び増大する傾向がみられる。併用群に於いては照射後次第に縮小し、照射後9日目頃より再び増大する傾向があり、両者を比較すると有意の差が認められなかつた。(第9図, 第10表)

「VII」300r 3回照射(照射間隔48時間毎)による皮下腫瘍の平均直径の縮小率について

X線単独照射群に於いては照射後6~9日目迄平均直径は増大し、後幾分縮小するが照射前よりは増大している。併用群に於いても同様な傾向がみられた。(第10図, 第11表)

「VIII」400r 3回照射(照射間隔24時間毎)による皮下腫瘍の平均直径の縮小率について

X線単独照射群に於いては照射後増大し、次いで縮小して、照射後6日目に照射前とほぼ同じ大きさとなるが、その後次第に縮小し、14日目には照射前の82%となる。併用群に於いては照射後より次第に縮小の傾向を示し、照射後14日目には照射前の60%となり、X線単独群と比較して推計学的に有意の差が認められた。(第11図, 第12表)

「IX」400r 3回照射(照射間隔48時間毎)による皮下腫瘍の平均直径の縮小率について

X線単独照射群に於いては照射前に比較して、照射後6日目頃迄は幾分増大しているが、以後若干縮小の傾向を示している。併用群に於いてはX線単独群と比較すると経日的に幾分縮小の傾向があるが、推計学的には有意の差が認められなかつた。(第12図, 第13表)

「X」病理組織学的検査

照射4日後のものに於いてはX線単独群及びX線とSynkavitの併用群共同様な細胞変性及び壊死像が認められ、併用群に於いて線維化像が若干多く認められた。照射14日後のものに於いては高度の壊死像及び細胞変性が認められ、単独群及び併用群に於いて差が認められなかつた。無処置群に於いても殆んど同様であつた。

### 第3節 小括

腫瘍の平均直径の3乗と腫瘍重量との間に一定の相関々係が認められた。

Synkavit 単独投与では殆んど腫瘍の発育抑制作用が認められなかつた。

腫瘍の平均直径を指標として、その変化によってSynkavitとX線との併用効果を観察した。

X線1回照射に於いては600r, 900r, 1200r共Synkavitとの併用効果はSynkavit投与量Perkilo 5mg, 照射直前注入群で最も著明で、Perkilo 2mg, 50mg群は之に次ぐ。又照射直後注入群でも効果が認められた。分割照射群では400r 3回照射(照射間隔24時間毎)のみ併用効果が認められた。300r 3回照射(照射間隔24時間毎及び48時間毎), 400r 3回照射(照射間隔48時間毎)では効果は認められなかつた。

### 第5章 総括及び考按

腫瘍の大きさは腫瘍を摘出して重量を測定すれば最も正確であるが、腫瘍が壊死に陥つている場合や、組織学的に癒痕治癒をしている場合等では腫瘍塊として摘出されたものが果して真の腫瘍としての重量を表わすかに疑問が生ずる。又腫瘍を摘出すると個々の動物に於いて経日的にその変化を計測出来ない。それ故腫瘍を摘出せずに、腫瘍の大きさを測定する方法が今迄に種々考案されて来た。即ち安田<sup>1)</sup>等は腫瘍の大きさをその縦径と横径との和で表わし、Vermound<sup>2)</sup>等はその縦径と横径と厚さを計測して腫瘍の大きさを表わし、Scholler<sup>3)</sup>等は水排除原理を応用してその容積を測定し、善成<sup>4)</sup>は大腿を含めた周囲を計測し、その値と腫瘍移植前の大腿周囲の長さとの差をとり、腫瘍の大きさを表わす方法としている。その他、長短径の算術平均、幾何平均等で表わす方法



が行なわれているが、いずれも腫瘍の重量とほぼ一定の相関関係を有している様である。

私は腫瘍の長短径を計測し、その算術平均値で腫瘍の大きさを表わした。尙腫瘍の重量とこの平均値の3乗とが一定の相関関係を有することを認めた。尙善成<sup>4)</sup>によればエールリツヒ腹水癌をマウスの大腿内側皮下移植する場合、細胞数が $4.0 \times 10^5$ 個までであればそのマウスの生存日数は約4週間で、腫瘍は移植後3週間は経目的に増大するが、それ以後は成長速度が遅くなり、この頃から肉眼的にも腫瘍の壊死が見られるとのべている。又細胞数が $4.0 \times 10^5$ 個の場合は腫瘍の発現を確認するまでに約1週間を必要としたとのべている。私の実験に於いても同様な結果が得られたので、移植のほぼ確認され得る移植後8日目に於いて、大きさを大体そろえるため平均直径11~15mmのものを選んでX線照射及びSynkavit注入を行なつた。腫瘍の大きさの観察は自然に壊死の始まる迄の2週間にとゞめた。

SynkavitはV.Kの誘導体であるから先づV.Kの悪性腫瘍に対する影響についてしらべてみると、今迄に多数の報告例がみられる。V.Kとして今日用いられている合成V.K剤は、ナフトキノンを中核物質とするキノン誘導体であることは周知の通りである。勿論僅かな化学構造式の相異が、その作用を著しく変化させることもよく知られている。滝沢<sup>5)</sup>(1940)はキノン、ナフトキノン及びパラベンゾキノン自体発癌性を有するとのべ、Kline等<sup>6)</sup>(1944)はナフトキノンはメチルコラントレンの発癌性を助長するとのべているが、Lehmann<sup>7)</sup>はキノン、ナフトキノン及びベンゾキノンにTubitex卵の分裂抑制作用を認め、Euler, Solodkowska<sup>8)</sup>(1947)はナフトキノンをラツテのJensen肉腫に皮下注射して腫瘍の退縮を認め、Powell<sup>9)</sup>(1951)はフェナントラキノンはマウスの移植腫瘍の発育を抑制するとのべ、Domagk等<sup>10)</sup>(1954)は2・5-ビス-エチレン-イミノ-ヒドロキノンが吉田肉腫及びエールリツヒ癌の発育を著明に抑制するとのべ、Marxer<sup>11)</sup>(1955)は2・5-ビス-エチレン-イミノ-ヒ

ドロキノンの組織培養及び移植動物における細胞分裂抑制並びに制癌作用について報告している。以上はキノン誘導体が発育抑制乃至細胞分裂抑制の効果を現わす報告例の主なるものであるが、之に対しキノン誘導体には何等抗腫瘍作用を認めないとの報告例も認められる。即ちHaddow等<sup>12)</sup>(1939)は $\beta$ -ナフトキノンが、Stock等<sup>13)</sup>はフェナントラキノンが、Field<sup>14)</sup>(1953)はヒドロキノンがSarcoma 180及びAKR系白血病に対して、越村等<sup>15)</sup>(1956)は10種のキノン誘導体が吉田肉腫に対して何等影響を与えなかつたとのべている。V.Kの作用に関係しては、核結菌については弓削<sup>16)</sup>(1950)、種々の細菌類については山田<sup>17)</sup>(1952)、真菌類については増田等<sup>18)</sup>(1954)、三浦等<sup>19)</sup>(1954)、の発育阻止或は発育抑制効果の報告があり、培養線維芽細胞及び人体癌についてはMitchell等<sup>20)</sup>が、Tubifex卵についてLehmann<sup>7)</sup>が細胞分裂抑制作用があると報告している。併し悪性腫瘍の発育に対して何等影響なしという報告例も多い。即ちSkipper<sup>21)</sup>(1953)はAKR系白血病に対してV.K<sub>1</sub> perkilo 10mg投与を試み、Badger等<sup>22)</sup>(1942)はWalker癌256に対してV.K<sub>3</sub> perkilo 10mg投与を試み、Stock等<sup>13)</sup>(1955)はSarcoma 180にV.K<sub>3</sub> Perkilo 500mgの大量投与を試み、Boylard等<sup>24)</sup>(1953)はマウス可移植性リンパ肉腫に対してV.K<sub>3</sub> perkilo 5mg投与を試み、Gellhorn等<sup>25)</sup>(1953)はC<sub>1498</sub>白血病に対し1マウス宛1mgのV.K<sub>4</sub>を与えて何等影響を認めなかつた。Gellhorn等<sup>26)</sup>(1950)は4つの型のマウス移植癌(3つの型の乳癌と未分化肉腫)及びBrown-Pearce癌についてV.K<sub>4</sub>をPerokilo 125mg宛投与したが、いずれも発育抑制的効果及び組織学的変化を認めなかつたとのべている。又浅原<sup>27)</sup>(1957)はV.K<sub>4</sub>の皮下注射はマウスの皮膚の3・4ベンツピレンによる発癌及び育癌に全く対照と差異を認めなかつたとのべている。島等<sup>28)</sup>(1958)はV.K<sub>3</sub>はエールリツヒ腹水癌に於いて大量腹腔内投与では軽度細胞分裂抑制を認めるが、臨床量では少なくとも分裂の抑制は認められないとのべている。



私の実験に於いては、エールリツヒ腹水癌移植皮下腫瘍の大きさの変化に対する Spnkavit の単独投与の影響を Perkilo 5 mg 1 回投与群と Perkilo 5 mg 3 回投与群に於いて、対照と比較したが、殆んど抑制作用が認められなかった。然るに本教室の服部はエールリツヒ腹水癌に対する Synkavit の影響を腹腔内注入により観察し細胞分裂抑制が軽度のみられたと報告しているが、本実験に於いては、Mitchell がより効果的であると報告した静脈内注射による影響を観察したので、その投与量の差により結果が異つたと考えられる。即ち腫瘍を縮小さすには今回の投与量では量的には不足であつたと考えられる。V.Kの細胞分裂抑制作用機転には、V.Kが細胞内のSH基と反応するという考え方と、核酸合成の阻害作用があるという考え方とがある。Euler 等<sup>8)</sup> (1952) はキノンの如き酸化剤は酵素作用抑制剤として作用するとのべている。Donagk 等<sup>10)</sup> は 2・5-ビス-エチレン-イミノ-1,4-ベンゾキノンが腫瘍細胞内の酵素代謝のみ特異的に抑制するが、正常細胞の呼吸代謝は阻害しないのではないかとのべている。

悪性腫瘍に対するV.Kと放射線照射との併用による影響について、1947年 Mitchell 等<sup>20)</sup> は Tetra-Sodium 2Methyl-1,4-naphthohydroquinone Diphosphate (Synkavit) が組織培養した雛鶏の線維芽細胞の有線分裂を対照の69.3%に抑制し、X線単独照射による抑制効果(64.9%)と殆んど変らなかつたとのべ、Synkavit とX線とを併用すると分裂抑制が一層著明となり、対照の14%に迄減少したと報告し、更に1948年 Mitchell は臨床的に気管支癌以外の進行した悪性腫瘍患者 116例をX線照射単独群、Synkavit 100mg宛(1日量最大 700mg)の筋注又は静注群、両者併用群の3群に分けて治療成績を分析し、併用群73例中23例に自覚症状の軽減、腫瘍の縮小、生命の延長等の効果を認めている。1949年には組織学的検索により Synkavit 単独群、X線との併用群に腫瘍細胞の分裂抑制並びに変性、壊死がみられたと報告し、手術不能の気管支癌患者でX線照射単独群の平均生存期間が 4.2カ月であつたのに対

し、Synkavit との併用群では 7.6カ月に延長したと報告している。1950年<sup>23)</sup>及び1952年<sup>29)</sup> Jolles は多くの悪性腫瘍患者に V.K<sub>4</sub> とX線との併用療法を行ない良好な結果を得たと報告し、更に O<sub>2</sub> 吸入下でX線照射と V.K<sub>4</sub> 併用が試みられたが、X線単独照射の場合よりも皮膚等に対する障害は著明であるとのべている。

1953年<sup>30)</sup> Mitchell は自己の従来の研究を批判し、又他よりの反論に反ばくして、人の気管支癌のみを研究対象として、統計学的に Synkavit の有効性を証明しようと試みた。それによると試験切除切片、剖検その他によつて気管支癌なることを確認された81例の患者中、X線照射のみの群34例とX線と Synkavit との併用群47例とを比較し、統計学的に併用例に有意の差をもつて生命の延長が認められたとのべている。即ちX線単独照射群が治療開始時より 3.8カ月生存したのに対して、併用群では 8.7カ月生存した。又 Synkavit がX線照射に対する感受性をたかめる作用があるといふ、その投与方法について筋肉内注射が静脈内注射に比して効果が著しく劣るとのべ、一番効果のある併用方法はX線照射の30分前に Synkavit を静脈内注射することであるといふ、1954年<sup>31)</sup> O<sub>2</sub> 吸入と Synkavit とX線の3者併用が Walker 256肉腫の放射線感受性を最も増加させるとのべている。又1953年桜井<sup>32)</sup> が発生部位を異にする癌患者30例にV.K 100mgを葡萄糖に混じり静脈内に注射し有効であつたと報告した。更に八井田<sup>33)</sup> は主として子宮癌について、X線とV.Kとの併用を行ない治療効果が向上したとのべている。

之に反して Friedman 等<sup>34)</sup> は Jensen 肉腫を用い、X線単独照射及びX線と V.K<sub>4</sub> の併用を比較し、Mitchell の報告した様な結果は得られなかつたと報告しているし、又 Tarnowski等<sup>35)</sup> は Walker 256肉腫に対して、Synkavit (Mitchell よりおくれた) とX線との併用効果を検索したところ、Mitchell のいう放射線増感作用は証明されなかつたと報告している。

以上の如く Synkavit は実験腫瘍、投与量並びに投与時期により併用効果についての実験結果

はまちまちである。そこで私は染色体後期異常率を指標とし、エールリツヒ腹水癌を用い、Synkavitの併用効果につき検索した。SynkavitとX線との併用は、Synkavitの投与量及び注入時期によつて多少の差があるが明らかに併用効果を認めた。即ちSynkavit投与はPerkilo 5mgが最も有効で、次いで2mg, 50mgの順に有効であつた。注入時期はX線照射直前に於いてのみ有効であつた。移植皮下腫瘍ではSynkavitとX線との併用は600r, 900r, 1200rの1回照射の場合とも夫々X線単独に比較し、推計学的に有効であつた。Synkavitの投与量はPerkilo 5mg, X線照射直前注入に於いて最も有効であつた。併しながら300r 3回照射(照射間隔24時間毎及び48時間毎)群及び400r 3回照射(照射間隔24時間毎及び48時間毎)群に於いては、400r 3回、照射間隔24時間毎群のみSynkavitとX線との併用効果が認められた。之については種々の原因が考えられるが、特にX線1回照射に於ける照射線量及び照射間隔がその主なる因子と考えられ今後この問題については検討を要するものと思う。既に静脈内注射の有効なることを報告しているので、本実験に於いては注射方法として尾静脈内注射を行なつた。

Synkavitの放射線増感作用の発生機序に関しMitchell等はSynkavitは静脈内注射により撰択的に腫瘍細胞殊にミトコンドリアに集り、SH化合物と特異的に反応してSH基の放射線防護作用に対抗して、放射線増感作用を現わすとのべているが、又一方核酸代謝に影響を与えるという考えもある。後藤<sup>36)</sup>は悪性腫瘍の発生はV.Kの欠乏に原因すると推論し、更に悪性腫瘍となつたものではK.Vの摂取能が異常に亢進し、そのため引き続き悪性腫瘍化が促進され、従つて患者は更にV.K欠乏に陥る結果、全身的に所謂悪液質に陥るとのべている。

併しV.Kが何故に腫瘍細胞に撰択的に集るのか、又何故に放射線的作用を増強するのであるかは明瞭に説明されていない。本教室の服部はSynkavitとX線との併用効果は染色体後期異常に

於いて著明に認められ、その主なる作用機序は恢復抑制作用ではないかとのべている。仮りにこの恢復抑制作用が私の皮下腫瘍による実験に於いても認められるならば、1回照射より分割照射に於いてより併用効果があらわれるべきである。然るに400r 3回照射(照射間隔24時間毎)群のみ効果がみられ、他は効果がなかつた。従つて私の実験では恢復抑制作用がみとめられなかつたが、果してX線1回照射の照射線量が適当でないことによるものか、照射間隔が不適当なのによるものか、私の実験からだけでは残念ながら結論を求める事は出来ない。今後の研究によらなければならないと思う。粟冠は放射線と併用してある要因を作用させた場合、最終効果が増加すればこの現象を増感といふ、この要因を増感要因というのべている。又その要因を作用させる時期は照射前であつても照射終了後であつても差支えないが、後者はLatarjet及びGray(1954)のいう段階3以後に作用し、前者は段階2以後に作用するとのべている。よつてかゝる見地から私の皮下腫瘍を用いての実験は腹水腫瘍の場合と異なり、X線照射直後Synkavit注入群に於いても直前注入群に次いで併用効果が認められた事から、Synkavitは段階2以後に作用すると考えられる。増感作用ということに関しては分析が非常に困難であるので私の実験に於いてSynkavitが増感作用ありと果していつてよいか大いに疑問があると思う。以上V.Kを用いての実験は現在迄多数行なわれ種々異なる結果が報告されている。

#### 第6章 結 論

私はエールリツヒ腹水癌の皮下移植腫瘍を用い、SynkavitとX線との併用効果の有無につき検索し、次の結果を得た。

1) 皮下腫瘍の平均直径の3乗と腫瘍重量との間には一定の相関性がある。

2) Synkavit単独投与では発育抑制作用が殆んど認められなかつた。

3) X線1回照射では600r, 900r, 1200r照射共Synkanitとの併用効果が認められ、Synkavit Perkilo 5mg投与、照射直前注入に於いて最も著明であつた。尙Perkilo 2mg, 50mgは之に

写真 1. X線 900r 1回照射4日後

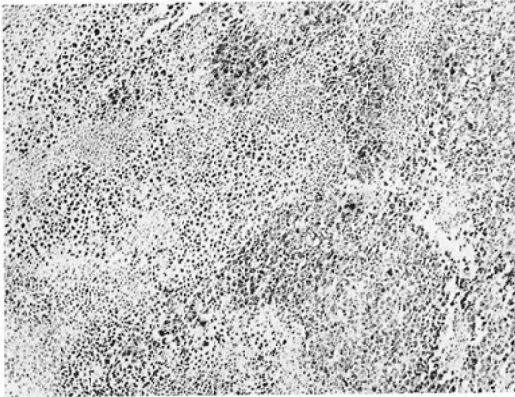


写真 4. Synkavit mg/kg と X線 900r 併用14日後

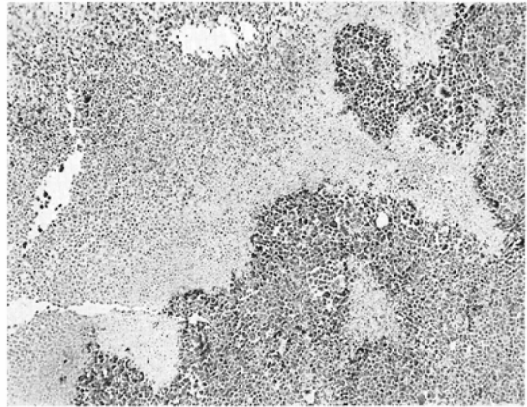


写真 2. Synkavit 5 mg/kg と X線 900r 併用4日後

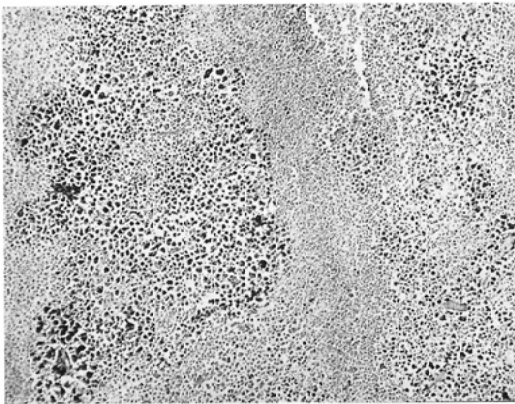


写真 5. 無処置14日後

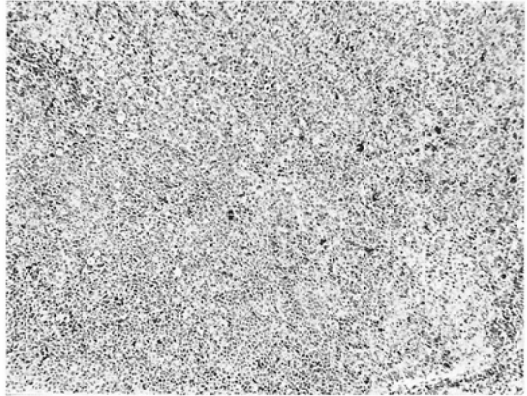
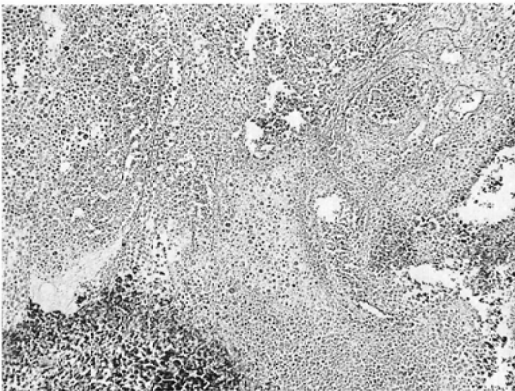


写真 3. X線 900r 1回照射14日後



次いで併用効果が認められた。更に照射直後注入に於いても照射直前注入につぐ併用効果が認められた。

4) X線分割照射では 400r 3回照射(照射間隔24時間毎)のみ併用効果が認められ、他の群では認められなかつた。

稿を終るに当り御指導御鞭撻を賜つた恩師故樋口助弘教授並びに中原一臣助教授に対して深甚なる謝意を表します。

(尚本論文要旨は第19回日本医学放射線学会総会及び第77回成医会総会に於て発表した)。

#### 文 献

- 1) 安田等：癌，45：346，1954。—2) Vermund H., Stenstrom K.W., Mosser D.G. and Johnson E. A.: Radiat. Res. 5：354，1956。—3)



- Scholler J., Phillips F. S. and Bittner J. J.: *Cancer Res. Suppl.* 32, 1955. —4) 善成務: 日医放誌, 19: 606, 1959. —5) 滝沢延次郎: 16: *Proc. Imp. Acad.*, 1940. 癌, 39: 56, 1948, 日本医事新報, No. 1627: 10, 1955. —6) Kline a. Rusch: *Cancer Res.*, 4: 762, 1944. —7) Lehmann: *Verh. Ver. Schweiz. Physiol.*, June, 1942. *Experientia*, 3: 233, 1947. —8) Euler u. Solodkowska: *Ark. Kemi, Min. Geol.* No. 24, 1947. —9) Powell: *Brit. J. Cancer.* 5: 264, 1951. —10) Domagk. Peterson u. Gauss: *Z. Krebsforsch.*, 59: 617, 1954. —11) Marxer: *Experientia*, 11: 184, 1955. —12) Haddow a. Robinson: *Proc. Roy. Soc. London, S.B.*, 127: 278, 1939. —13) Stock, Clarke Philipsa. Barclay: *Cancer Res. Supplement No. 2*: 212, 1955. —14) Field: *Cancer Res., Supplement No. 1*: 13, 1953. —15) 越村等: 癌, 47: 391, 1956. —16) 弓削: 久留米医会誌, 13 (9-10): 1950. —17) 山田: 日本医大誌, 19: No. 5, 1952. —18) 増田等: 皮性誌, 64: 347, 1954. —19) 三浦等: 皮性誌, 64: 346, 1954. —20) Mitchell, J.S.a. Simon-Reuss: *Nature*, 160: 98, 1947. —21) Skipper: *Cancer Res., Suppl. 1*: 69, 1953. —22) Badger, Elson, Haddow, Hewett a. Roy Soc., Ser. B. London, 130: 255, 1942. —23) Jolles, B.: *Ann. Rep. Brit. Empire cancer Campaign*, 28: 287, 1950. —24) Boyland a. Sargent: *Cancer Res., Suppl. 1*: 7, 1953. —25) Gellhorn, Kells a. Hirschberg: *Cancer Res., Suppl. 1*: 29, 1953. —26) Gellhorn a. Gagliano: *Brit. J. Cancer*, 4: 103, 1950. —27) 浅原: 福岡医誌, 48: 672, 1957. —28) 島等: 日医放誌, 18: 516, 1958. —29) Jolles, B.: *Ann. Rep. Brit. Empire cancer Campaign*, 30: 324, 1952. —30) Mitchell, J.S.: *Brit. J. Cancer*, 7: 313, 1953. —31) Mitchell, J. S.: *Ann. Rep. Brit. Emp. Cancer Campaign*. 32: 280, 1954. —32) 桜井: 日本臨床, 9: 1147, 1951, 臨床, 6: 623, 1953. —33) 八井田: 武田学術部ニュース, 50: 1952. —34) Friedman, E., a. Bailey, N. T. S.: *Biochim et Biophys. Acta*, 6: 274, 1950. —35) Tarnowski, G.S.: Bane, H.N., Conrad, J., Nickson, J.J., Stock, C.C., a. Sigiura, K.: *Cancer Research Suppl.* 3: —36) 後藤: ビタミンKの臨床, 日本臨床社, 1950, 日本臨床, 10: 881, 1952. —37) Mitchell, J.S.: *Brit. J. Cancer*, 2: 351, 1948. —38) Mitchell, J.S.: *Experientia*, 5: 293, 1949. —39) Mitchell, J.S. a. Simon-Reuss: *Brit. J. Cancer*, 6: 305, 1952. —40) Mitchell, J.S.: *Acta radiol (Suppl.)* 116: 431, 1954. —41) Bora: *Indian Cancer Resarch Cancer. Bonbay*, 31, October 1956.

On the Effect of Synkavit and X Irradiation on  
the Ehrlich Carcinoma used Combinationally

By

Tunahisa Yokoi

Dept. of Radiology, The Jikei Univ. School of Medicine

1) I observed the relation between the tumor weight and the cube of the mean diameter of subcutaneous tumor.

2) Administration of Synkavit only was not recognized on the inhibition effect of tumor growth.

3) Effectiveness was recognized with combined usage of single local region X-ray irradiation of 600 r, 900 r, and 1200 r and Synkavit. The effect of administration of Synkavit in dose of 5 mg/kg immediately before irradiation was most remarkable. Administration of Synkavit in dose of 2 mg/kg and 50 mg/kg was also effective.

Administration of Synkavit immediately after irradiation was effective too. Administration of Synkavit immediately before irradiation was more effective than immediately after irradiation.

4) With the fractional irradiation of X-ray (every 24 hours interval), the daily dosage being 400 r for 3 days was more effective than the other procedure undertaken. With the other group these conditions were not noted.