

Title	抗癌剤Chromomycin A3と放射線との併用療法に関する研究
Author(s)	宮田, 明
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/29692
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

【 1 】

氏名・(本籍)	宮 田 明 <small>みや た あきら</small>
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 1 4 9 4 号
学位授与の日付	昭 和 4 3 年 5 月 8 日
学位授与の要件	医 学 研 究 科 内 科 系 学位規則第 5 条第 1 項該当
学位論文題目	抗癌剤 Chromomycin A ₃ と放射線との併用療法に関する 研究
論文審査委員	(主査) 教 授 石 上 重 行 (副査) 教 授 堀 三 津 夫 教 授 芝 茂

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

我々の内科に於いては末期癌患者を取り扱う機会が極めて多く、その治療成績を向上させるために現行の抗癌剤同士、或はこれと放射線との併用等について検討中である。

その一環として、私は作用機序の異なるものの併用がより合理的であると考え、RNA 合成阻害作用を有する抗癌性抗生物質 Chromomycin A₃ (CM・A₃) と DNA 合成阻害的と考えられる放射線 (⁶⁰Co-γ 線) との併用効果を検討した。

〔実験方法ならびに成績〕

- A 動物実験。 体重 20g 前後の雄性 dd 系マウス腹腔内に Ehrlich 腹水癌細胞 1 × 10⁶ 個を移植し、48時間後より実験に供した。動物は対照群；単独治療群、即ち CM・A₃ 5 μg (小量), 30 μg (大量) 注射, ⁶⁰Co 25 R (小量), 150 R (大量) 照射；これらの組合せの併用群とに分けた。併用法は CM・A₃ 療法終了後に ⁶⁰Co 照射 (CM・A₃ → ⁶⁰Co), その逆 (⁶⁰Co → CM・A₃) 及び同時期併用とした。なお, CM・A₃ は腹腔内 (1日1回, 7回連続), 照射は全身照射 (隔日, 3回) とした。
- B 臨床実験対象は当科入院の食道及び肺癌患者38例である。
- C 動物実験成績。 a) 生存率 生存者百分率曲線を作製し, 50%生存日数を比較した。対照群のそれは 15.7日である。これに対し, 最も著明に延長するのは CM・A₃ 大量 - ⁶⁰Co 大量同時併用群で, 対照群の約 2 倍の値を示す。次いで, CM・A₃ 大量 → ⁶⁰Co 大量或は小量, CM・A₃ 大量 - ⁶⁰Co 小量同時, CM・A₃ 単独大量群の順に延長する。その他の群に於いて対照群の値と大差を認めない。
- b) 平均体重増加曲線。各群毎に平均体重を求め, 移植前のそれとの差より体重増加曲線を作製した。対照群の体重は移植後初期は特に急峻な曲線をえがいて上昇し, 15日後頃には約 10g の増加

を示す。これに対し、最も緩徐な曲線を示すのは CM・A₃ 大量-⁶⁰Co 大量同時群で、20日後頃に約 5g、40日後頃に約 7g の増加に過ぎない。次いで、CM・A₃ 大量-⁶⁰Co 小量同時、CM・A₃ 単独大量、CM・A₃ 大量或は 小量-⁶⁰Co 大量群において体重の増加は緩徐且つ軽度である。その他の群においては対照群の曲線と大差を認めない。

c) 癌細胞所見。移植 5 日目より経日的に腹水塗抹標本作製、May-Giemsa 染色を行ない検鏡した。最も著明な変化を示すのは、CM・A₃ 大量-⁶⁰Co 大量同時群で、移植後 2 週後頃まで僅かに残存せる癌細胞は胞体の膨化、原形質の染色性の低下；核構造の不鮮明；核膜の断裂；さらに離断；細片化等を示し、細胞の変性が極めて高度である。次いで、CM・A₃ 単独大量群において核に上記と同様の変化を示す細胞を認めるが、その程度は軽度である。また、CM・A₃ 小量-⁶⁰Co 小量或は大量同時群においても少数ながら同様の所見を認める。その他の群においては対照群の所見と大差を認めない。

d) 癌細胞増殖サイクル。移植 6 日後に CM・A₃ 注射、⁶⁰Co 照射等の処置を 1 回施した後に ³H-Thymidine 10 μ c (SA 1.8c/mM) を腹腔内に注射した。1 時間後より 30 時間にわたって一定時間毎に腹水を採取、塗抹標本作製し、dipping 法により radioautography を行ない、現像定着後さらに Giemsa 染色を施した。

(1) 標識細胞百分率は対照群では 46~57% である。これに対して処置群は何れも対照群の値とほぼ同じか或は僅かに低値を示す。

(2) 標識核分裂細胞百分率。標識核分裂像は対照群においては ³H-Thymidine 注射 4 時間後より認め、全核分裂細胞数の約 40% である。以後、漸次上昇して 12 時間後には 95% に達す。その後は低下して 24 時間後に最低値を示すが、30 時間後には再び上昇して約 60% の値を示す。この曲線より判定すると増殖サイクルは約 28.6 時間である。また、G₂ 期は 4.5 時間、S 期は 13.5 時間、M+G₁ 期は 10.6 時間となる。これに対して、処置群の増殖サイクルは CM・A₃ 大量-⁶⁰Co 大量併用、⁶⁰Co 単独大量群の順に延長するが、他の群においては対照群と大差を認めない。G₂ 期は CM・A₃ 大量-⁶⁰Co 大量併用群で最も顕著な延長（対照群の約 2.1 倍）を認め、次いで ⁶⁰Co 単独大量群、また軽度であるが、CM・A₃ 単独大量、CM・A₃ 小量-⁶⁰Co 小量併用群で延長する。他の群は対照と大差はない。M+G₁ 期及び S 期については CM・A₃ 大量-⁶⁰Co 大量併用群及び ⁶⁰Co 単独大量群において延長するが、他の群では対照と大差を認めない。

D 臨床実験成績。末期癌患者 38 例（食道癌 18 例、肺癌 20 例）について同時併用療法（CM・A₃ は 10~20~30 μ g/Kg/日静注、⁶⁰Co 照射は 100~300 R/日）を行ない、臨床経過を検討した。食道癌 5 例、肺癌 6 例において腫瘍陰影の縮小等の効果を認めた。

〔総括〕

A Ehrlich 腹水癌移植マウスに CM・A₃ 及び ⁶⁰Co 照射の単独及び種々の併用療法を行ない、まず生存率・体重増加量・癌細胞所見等を比較検討した。この実験条件では、

(1) 明らかに併用効果を認める。

(2) 併用方法により効果が異なり、同時併用が最も良い成績を示した。

(3) 次に、この併用効果を増殖サイクルの面からみると G₂ 期の延長が著明である。

B これに基づき末期癌患者について併用療法を行ない，その成績を検討した。

論文の審査結果の要旨

現行の抗癌剤の単独，且つ内科的使用の成績よりみれば末期癌の治療成績を向上させるためには併用療法を行うべきである。本論文の成績はこの併用療法の実際面，即ち薬剤（或は治療法）の選択・組合せ・投与量について重要な根拠となるものであり，癌の臨床に寄与する所大なるものがあると考ええる。