

C, Melanomycin, Sarkomycin, Nitromin, Azan 等の可検材料を漿尿膜上に滴下するか、卵黄嚢内に注射して数日間培養後開卵し、腫瘍の増殖或は消失を肉眼的並びに顕微鏡的に調べ其の抗腫瘍力を調べて居るので其の成績の一部を報告し併せて之等の物質の鶏胎子の發育に及ぼす影響に就いて述べる。

実験方法：培養8～9日目の受精卵の気室部の中央に円形の窓を作り漿尿膜上に腫瘍細胞の増殖したマウス亦はラッテ腹水を滴下後孵卵器内で培養し、可検材料を次の2つの方法で注入した。(1)接触法、腫瘍細胞接種48時間後気室部の窓より直接可検材料を漿尿膜上に滴下し、其の後72時間培養後開卵し、腫瘍の發育の状態を調べた。(2)卵黄嚢内接種法、腫瘍細胞接種24時間後に卵黄嚢内に可検材料を注射、72時間に開卵し腫瘍發育の状態を調べた。判定方法、腫瘍細胞のみを接種した卵に於ては96時間～120時間培養に於て肉眼的には漿尿膜上で腫瘍は滴下部を中心に浸潤増殖し、周囲は浮腫状に腫張溷濁する。此の膜の一部分をスライドガラス上に磨砕塗抹し染色して顕微鏡下に観察すれば正常細胞に混じて腫瘍細胞の増殖を認めた。以上の所見から前記方法により接種した卵の漿尿膜に於ける変化を比較検討し、肉眼的には膜の変化の程度、顕微鏡的には腫瘍細胞の有無、形態的な変化等から効果を比較して可検材料の抗癌作用を調べた。

実験の結果各物質に就いて抗癌作用の著しきもの、並びに中等度の抗癌作用を有するもの、それぞれに於て其の最小有効量を得たが、更に此の数値を最大耐量との比(化学療法系数)を以て示す事が可能である。此の場合系数の小さなもの程其の効果が大きい事を示す訳である。次に之等の物質を使用した際の鶏胎子の發育に及ぼす影響であるが、漿尿膜上に腫瘍細胞のみを滴下増殖した場合、胎子の發育には程ど影響がなく、時に孵化日数の僅かに遅延する場合があるだけである。前記物質を接触法にて使用した時は耐量内では程ど影響が少く、僅かにAzan, Mitomycin-Aに於て極く軽度の發育障害を認めた。卵黄嚢内接種法では各投与量により或程度の發育異常を認めたので、之を確かめる為次の如く実験した。即ち8日卵の卵黄嚢内に各溶液を注射後培養し、第15日に開卵し、胎子の發育異常を観察したが、發育障害の段階は其の著しきものより、 \equiv , \equiv , \equiv , \equiv の順に判定した。実験の結果、各物質に就いて、其の注射量に応じて發育障害の程度、及び其の有無を認めた。

(86) 新抗腫瘍性抗生物質 Carcinostatin について

東海林純一・雪野博吉・松本圭裕・

佐藤頌二・松浦真三

東北大学医学部細菌学教室

吾々の教室に於る1952年以来の系統的な放線菌抗腫瘍性物質の screening の途次発見された E-793 株の培養濾液の示す抗腫瘍性については早くから注目されて居つたが、本物質の抽出精製は難澁を極め、現在なお低度の粗物質を得るに止まつて居るが、本物質は本文に示す如く、極めて特異な性状を示す事が判明したので、ここにその大略を報告する。

1. 菌株の性状について

放線菌 E-793 株は仙台市近郊の土壤中より分離された菌株である。アスパラギン・グルコース寒天上の性状を示すと、發育は薄く、氣中菌糸は發育良好にして褐色を帯びた灰色を呈し、溶解性色素は產生しない。氣中菌糸は straight, spore は卵形又は橢圓形である。菌学的性状の詳細については後報にて述べる。

2. 粗物質の抽出について

グルコース ワックスマン培地にて 27°C 96 時間振盪培養した培養濾液を pH 2.0 に調整し、1%の酸性白土と攪拌して有効成分を吸着せしめ、60%含水メタノールにて pH 7.0 で溶出後、IR-120 (H) と IRA-400 (OH) の混合充填塔を通過せしめて、脱塩及び脱色を行つた後減圧下に濃縮乾固して褐色の粉末を得た。

3. 粗物質の諸性状について

上述の方法によつて得られる carcinostatin 粗物質は製造 lot 毎に多少の変動は免れないが大略次の如き性状を示す。

1) 抗腫瘍性：体重 18 g 前後の ddD マウスにエールリツヒ腹水癌細胞 10^6 個を腹腔内に移植した後、24 時間目より、1日に1回連続7日間本物質を腹腔内に連続投与して、体重増加の抑制効果及び延命効果を観察した結果、比較群は10日間で約 10 g の体重増加を示し14日前後に死亡するのに反し、0.25 mg/mice/day 以上の投与群に於てはいずれも体重の増加はなく、30日以上延命した。

2) 抗菌性：本物質の 10 mg/ml の水溶液は *S. lutea* を被検菌としたパルブ法で直径 20 mm 前後の阻止円を示し、agar dilution method に於ては *M. citreus* 及び *S. lutea* に < 16 mcg/ml の發育阻止濃度を示した。

3) 毒性：平均体重 20 g の ddD マウスを用い、40 mg, 20 mg, 10 mg, 5 mg を夫々腹腔内に1度に投与したが、いずれも2週間の観察期間中毒性死しなかつた。

4) A, B 分割及び相乗作用について：粗物質を脱水メタノールで処理して、メタノール不溶分割及び可溶分割に分割し、夫々を分割A及びBとした。前述の如く。

分割前の粗物質が *M. citreus* 及び *S. lutea* に対して、夫々に > 16 mcg/ml の阻止濃度を示すのに反し、分割 A は夫々に対して 1,000 mcg/ml 及び 500 mcg/ml、分割 B は 500 mcg/ml 及び 125 mcg/ml の最少阻止濃度を示すに過ぎなかつたが、両者を混合すると再び < 16 mcg/ml の阻止濃度を示した。之等の間の量的関係については未だ正確を期し難いが、少くとも本粗物質の有する抗菌力が之等の両分割中に含まれる 2 種の成分の相乗作用によるものである事は確実である。両分割の抗腫瘍性は A, B 分割共夫々、粗物質の示す最少有効量の約 8 倍を要する事が示されたが、抗腫瘍性も之等両者の相乗作用によるものであるかどうかについては、最終的にはなお今後の研究に待ちたい。

(87) 抗癌剤の実験的研究 (第 2 報)

EHRlich 癌マウス肝 Catalase 活性
及び肝組織呼吸に及ぼす影響

清水 保・小嶋碩夫・稲葉午朗
東大物療内科

前回の本学会に於いて Coenzyme sulfate analogues 及び Nitromin (NMO), Carzinophilin (CP) 等の抗腫瘍性に関し吉田肉腫を以てする実験成績を報告したが、今回は更に EHRlich 癌マウスを用いて之等薬剤が担癌生体の肝 Catalase (Cata.) 活性及び肝組織呼吸に及ぼす影響に就き観察し、加えてリボ核酸 (RNA) 併用時の態度に就いて実験を行なつたので報告する。

(A) 実験方法： 体重 20 g 前後の純系マウスに EHRlich 癌細胞各々約 1,000 万個を腹腔に接種せるものを実験に供した。

(1) 肝 Cata. 活性測定方法： マウス肝を細片に切り、冷却せる 0.5% NaCl 液にて繰返し洗滌後秤量、約 10 倍量の磷酸緩衝液により 0.1% (w/v) となるように液量を調整、遠沈して上清を分離して酵素液とする。基質液は $N/100$ H_2O_2 液を使用し、Warburg 検圧計により水槽温 $10^\circ C$ 、振動数 180/min. にて反応を開始、発生 O_2 量より下記の如く活性因子を計算する。

$$\text{Cata. 活性因子} = \frac{O_2(\mu l)}{m(\mu g) \cdot t(\text{sec.})} \times 10^3$$

(2) 肝組織 QO_2 測定法： マウス肝 slice を作り、冷却生食水にて洗滌、秤量その 100 mg をとり Warburg 検圧計にて測定する。始動より 5 分毎に読み、25 分間の QO_2 を測定した。

(B) 実験成績

(1) 健常マウスの肝 Cata. 活性は 68.56 ± 7.68 (信頼限界 0.5%)、之に対し癌接種後 1 週間以上経過せる担癌マウス肝 Cata. は 49.35 ± 11.50 (信頼限界 0.5%)

となり後者は明らかに有意の低下を示している (危険率 5%以下)。

(2) 各種薬剤の肝 Cata. 活性への影響：

(i) Riboflavin-tetrasulfate (RTS) 投与群 (連日 100 mcg 腹腔内 10 回、接種後 15 日) で平均 40.73、CP 投与群 (連日 100 u 腹腔内 10 回、接種後 15 日) は 47.05、CP, Fe 併用群 (CP は前に同じく、Fe 50 mcg 皮下投与連日 6 回、接種後 13 日) では 41.89、CP, Fe, Methionin (Met) 併用群 (CP, Fe は前記群と同じく之に Met. 100 mcg 連日 7 回皮下注、接種後 7 日) では 59.39、NMO 群 (連日 100 mcg 腹腔内 6 回、接種後 22 日) で 39.88 を示す。また RNA 投与群 (連日 100 mcg 腹腔内 6 回、接種後 20 日) では 40.35 であり、之を要するに担癌マウス肝 Cata. 活性は健康マウスに比し低下するが、RTS, Cp, NMO, RNA 等の投与に依りこの活性低下に対する著しい影響は認められなかつたが、CP, Fe, Met. 併用により活性低下の阻止傾向が認められる。

(3) EHRlich 癌マウス肝組織呼吸に及ぼす影響
薬剤連続投与を行つた担癌マウス肝 slice の QO_2 は RTS (連日 1 mg 腹腔内 5 回、接種後 10 日) で $25.37 \mu l$ (slice 100 mg 25 分間) であり対照群 (薬剤非投与群) の $29.9 \mu l$ に比し軽度に呼吸抑制が認められ、CP 投与群 (連日 100 u 腹腔内 12 回、接種後 17 日) も対照群 ($28.9 \mu l$) に比し同様に軽度の阻害効果を示す ($23.1 \mu l$)。

NMO 群 (100 mcg 腹腔内 4 回、接種後 17 日) では QO_2 抑制は著しく顕著であり ($17.7 \mu l$, 対照群 $25.0 \mu l$)、之に RNA (100 mcg, 連日腹腔内投与) を併用すると QO_2 低下は阻止され ($36.2 \mu l$)、RNA 単独投与 (100 mcg 連日腹腔内、4 回) では却つて著明な QO_2 の増加が認められる ($42.4 \mu l$)。同様の現象は RNA 単独投与、CP 単独投与、RNA, CP 併用各群に於いても認められた。

前報した如く Riboflavin-monosulfate (RMS), Adenosine-monosulfate (AMS) 等は吉田肉腫細胞に対し *in vitro* で直接的に呼吸抑制作用を示すが、CP, NMO 等と同様に RTS が担癌マウスの肝組織呼吸に対しても *in vivo* にて同様の抑制作用を示したのであるが、RNA の併用により QO_2 低下を阻止されることは極めて顕著であり、之は RNA 投与により肝の蛋白、酵素生成機転の促進等に基くことが推察される。また一方之等抗癌剤投与による担癌動物肝組織の QO_2 の減少は一面よりすれば之等抗癌剤の副作用の表現とも考え得られるであろう。その点では RTS, CP は NMO に比し肝臓組織呼吸阻害作用は軽度であると言ひ得る。また RNA の併用

による成績は之等薬剤の副作用に対し RNA の肝庇護剂的効果を期待させるものであり、血清蛋白の変動を目下併せ追求しているがその成績は近く発表する。

(88) 諸種抗癌剤の癌細胞グリシン酸化酵素活性及び肝臓内アミノ酸化酵素活性に及ぼす影響について

名大分院内科 岸川基明
名大青山内科 野村幸夫・松本昭夫・
森 修一・佐藤ふき子

私共は、エールリツヒ腹水癌について、癌細胞と肝臓におけるアミノ酸代謝を、夫々、グリシン酸化酵素活性及び α -アミノ酸化酵素活性について観察し、その癌移植日数による変動、及びビタミンB剤投与時の変動に関する成績を既に第1報として報告した。其の後、各種抗癌剤投与時、及び抗癌剤とビタミンB剤併用投与時における変動を観察したので、ここに報告する。

(実験方法)

実験動物は ddN 系の純系雄性マウスを使用し、エールリツヒ腹水癌細胞を腹腔内に移植して、11日目に断頭により殺し、採取した腹水を遠沈して癌細胞を集め、これを Krebs-Ringer-Bicarbonate Buffer に浮遊せしめ、これを酸素液として Warburg 検圧計を用い、癌細胞中のグリシン酸化酵素活性を測定した。同時に、肝臓の Homogenate について、Alanin Test 及び d-アミノ酸化酵素蛋白を用いた OCHOA & ROSSITER の方法によつて肝臓内の d-アミノ酸化酵素活性と、酵素活性に関与しない FAD (以下遊離 FAD と略) による活性とを測定した。実験に用いた FAD は WARBURG CHRISTIAN の方法により、又、d-アミノ酸化酵素蛋白は NEGELEIN BRÖMEL の方法によつて精製した。

抗癌剤投与としては、アザン 1 mg, ナイトロミン 500 mcg, ザルコマイシン 10 mg, サナマイシン 1 mcg, カルチノファイリン 50 単位を、ビタミンB剤としては、FR 50 mcg, FAD 100 mcg, V. B₆ 1 mg を移植後 6 日目から夫々連続 5 日間皮下注射し、移植後 11 日目に実験を行った。

(実験成績)

(1) アザン

アザン投与群では癌細胞のグリシン酸化酵素活性はやや増大し、FR, FAD, B₆ を夫々併用投与した群では、何れの場合にも単独投与に比し活性の減少を見た。一方肝臓の d-アミノ酸化酵素活性は低下し、FAD, B₆ 併用投与では対照と同程度迄の活性回復を示すが、FR 投

与では更に減少を示す。遊離 FAD も減少し、B₆ 併用投与によつてやや増加を示す。

(2) ナイトロミン

ナイトロミン投与では、癌細胞のグリシン酸化酵素活性は増大し、B₆ 併用投与で更に増大を示すが、FR, FAD 併用投与では単独投与群に比し活性の減少を来たす。一方、肝臓の d-アミノ酸化酵素活性は対照と同程度であり、FR, FAD 併用投与で著変なく、B₆ 併用投与でやや増大する。遊離 FAD は何れの場合にも著変がない。

(3) ザルコマイシン

ザルコマイシン投与では癌細胞のグリシン酸化酵素活性は増大し、FR, B₆, FAD 併用投与では単独投与群に比しその順に活性の減少を来たす。一方、肝臓の d-アミノ酸化酵素活性はザルコマイシン投与でやや低下するが、FAD 併用投与でやや増大し、B₆ 併用投与で著明に増大する。遊離 FAD は B₆ 併用投与の場合に減少を示す以外に著変を認めない。

(4) サナマイシン

サナマイシン投与で癌細胞のグリシン酸化酵素活性はやや増大し、FR, FAD, B₆ 併用投与により何れの場合にも減少する。一方、肝臓の d-アミノ酸化酵素活性はサナマイシン投与で著明に低下し、FR, FAD, B₆ 併用投与で何れも回復を示し、特に FAD の場合に著明である。遊離 FAD も減少するが、FAD, B₆, FR の併用投与では単独投与群に比しその順に活性の増加を示す。

(5) カルチノファイリン

カルチノファイリン投与では癌細胞のグリシン酸化酵素活性は著変なく、FAD, B₆ 併用投与で増大し、FR 併用ではやや増大する。一方、肝臓の d-アミノ酸化酵素活性はカルチノファイリン投与で低下し、遊離 FAD も減少するが、いづれもビタミンB剤併用投与の影響は殆どみられない。

(総括及び考按)

(1) 各種抗癌剤の投与によつて、癌細胞のグリシン代謝は低下せず、むしろ増大する傾向を示す。この事は我々の試みた抗癌剤の抗癌機構がアミノ酸代謝のレベルにあるものではないという事が推測される。

(2) 一方、担癌体の肝臓 d-アミノ酸化酵素活性は抗癌剤投与によつて低下する傾向を示し、遊離 FAD も減少する。この事は担癌体における酵素蛋白の損失、B₂ エステル化障碍などの機転が、抗癌剤投与により増強されることが考えられるが、その機構については *in vitro* に追求出来なかつた。

(3) この様に、癌細胞グリシン代謝と肝臓アミノ酸代謝は、抗癌剤投与により相反した態度をとる事がわか

る。

(4) アザン, ザルコマイシン, サナマイシンとビタミンB剤併用投与では, これらの抗癌剤単独投与に比し, 大略, 癌細胞グリシン代謝は低下し, 肝臓アミノ酸代謝は増大する。この事からも, 上述の癌細胞と肝臓のアミノ酸代謝の態度の異なる点は注目されるべきであろう。

追加 堀野一男 (阪大微研臨床研究部外科)

吾々はアクチノマイシンが L-アミノ酸酸化酵素に如何なる影響を及ぼすかについて実験を行なった。

実験にはアクチノマイシン 1048 A (ACM) を使用した。実験動物は 18g 前後のマウス(雄)を用いた。実験方法はマウス肝(0.2g)を用い, 1/6 M L-ロイシン(0.5cc)を基質として Warburg 検圧計を用いて O₂ 消費量を測定した。

In vitro の成績では ACM 5 mcg/cc, 10 mcg/cc, 50 mcg/cc で殆んど O₂ uptake の減少を示さなかつた。

In vivo の成績では ACM 3 mcg 1 回腹腔内投与では対照にくらべて殆んど O₂ uptake の減少を示さなかつた。ACM 1 mcg (1 日量) 3 回静脈内投与に於ては 5 日 7 日目に若干 O₂ uptake の上昇を示す結果を得た。

以上の実験成績より, ACM は L-アミノ酸酸化酵素には殆んど影響を与えない事を知つた。

(89) 抗腫瘍性物質と白血球増加物質 (第 1 報)

造血機能からみた Nitromin 療法と各種白血球増加物質との関連について

辻村省吾

大阪市立大学医学部外科

石上隆一

大阪通信病院第 1 内科

Nitromin (以下 NMO と略記) は抗腫瘍性物質として, 現在もつとも広く用いられているものの 1 つである。われわれは NMO の主な副作用である造血機能障害を防止する目的で, 各種白血球増加物質について実験的吟味を行なつていたので, 現在までにえた成績をここに報告する。

実験方法

家兔を用いて, 後述の白血球増加物質を NMO と同時, または NMO 投与終了の後, あるいはその両過程を通じて併用投与し, その間骨髓像および末梢白血球像を追及, 検索した。

NMO 単独投与

NMO を体重 kg 当り (以下同じ) 3 mg~10 mg 1 日 1 回連日投与すると, 家兔の末梢白血球数は著明に減少して来る。この場合注目すべきことは, 骨髓系白血球

とリンパ系白血球との比率であつて, 前者が減少し, これに伴い後者が増加する。

これをおのおの絶対数でみると, 両者ともに減少するが, 骨髓系白血球の減少の方がはるかに著明である。

このような変化は NMO の投与をある程度で止めると, やがて回復しはじめ, 後には前値に近く, あるいはかえつて前値をこえるにもいたる。この場合においては, 骨髓系白血球の回復は, リンパ系白血球に較べてはるかに著明である。

骨髓像の上では, 有核細胞数が著明に減少し, その百分率は, 顆粒白血球ことに成熟型偽好酸球が減少し, これに伴い, リンパ球ならびに赤芽球が増加する。このような骨髓の変化は NMO 投与を止めることによつて, 末梢白血球の場合と同様に回復する。

Glucuron 酸投与

NMO 10 mg 2 日間, Glucuron 酸 25 mg 10 日間を投与したが, 末梢白血球数では, その減少の過程, すなわち NMO 投与による障害の過程においても, また障害回復の過程においても, Glucuron 酸併用の効果は認められなかつた。また白血球百分率ならびに骨髓系, リンパ系各白血球絶対数においても, やはり Glucuron 酸併用の効果は認められない。

Cystein 投与

NMO 5 mg 6 日間, Cystein 4 mg 14 日間投与すると, 末梢白血球数の上では, 減少がやや防止され, また回復は相当に促進された。白血球百分率, ならびに骨髓系白血球絶対数では, 回復過程においてのみ効果が認められた。リンパ系白血球の絶対数の上では, 障害過程において効果が認められ, 回復過程においてもその効果がやや認められた。骨髓像の上にも, NMO による障害を防止する効果が認められた。

すなわち Cystein は主として骨髓系白血球の回復を促進し, かつその減少をも防止する効果があるようである。

Cystin 投与

NMO 3 mg 10 日間, Cystin 10 mg 10 日間または 20 日間投与すると, 白血球数の上では, 減少がやや防止されたが, 回復過程においては, やはり効果を認められなかつた。白血球百分率ならびに骨髓系, リンパ系各白血球の絶対数の上でも, 障害過程においてのみ, やや効果が認められた。骨髓像でも NMO による障害を防止する上に, 効果がやや認められた。

すなわち Cystin は主として骨髓系白血球の減少を防止し, かつその回復をも促進する効果があるようである。

Sodium-Cobalt Chlorophyllin 投与 (I)

NMO 5 mg 6 日間, Sodium-Cobalt Chlorophyllin

を 2 mg 14 日間投与したが、末梢白血球像ならびに骨髓像の上には効果が認められなかつた。

Sodium-Cobalt Chlorophyllin 投与 (II)

Sodium-Cobalt Chlorophyllin を増量して、8 mg 7 日間または 14 日間、NMO 5 mg 7 日間投与すると、白血球数の上では、障害過程における効果を認められないが、その回復は促進された。骨髓系白血球絶対数の上でも、回復過程に対してのみ、やや効果が認められた。白血球百分率ならびにリンパ系白血球絶対数の上には効果が認められていないし、骨髓像に対しても、明かな効果が認められなかつた。

すなわち Sodium-Cobalt Chlorophyllin は少量では効果が認められないが、その大量を投与すれば、骨髓系白血球の回復を促進する効果がややあるようである。

Chondroitin 硫酸投与

NMO 5 mg 8 日間に、Chondroitin 硫酸を 20 mg 20 日間投与すると、障害過程においては、末梢白血球数に対する効果を認められないが、回復は相当に促進された。白血球百分率ならびに骨髓系白血球絶対数の回復に対してのみ、相当な効果が認められた。リンパ系白血球絶対数の上では、効果が認められなかつた。しかし骨髓像では、NMO による障害を防止する効果が認められた。

すなわち Chondroitin 硫酸は主として骨髓系白血球の回復を促進し、かつその減少をも防止する効果があるようである。

Glucosamin 投与

NMO 5 mg 10 日間に Glucosamin を 200 mg 10 日間または 20 日間併用すると、障害過程の白血球数には、効果が認められないが、その回復はやや促進され、回復時の白血球百分率もやや好転した。骨髓系白血球絶対数の上では回復時においてのみ効果が認められたが、リンパ系白血球絶対数に対しては、効果がなかつた。また骨髓像の上にも明かな効果が認められなかつた。

すなわち Glucosamin は骨髓系白血球の回復をやや促進する効果があるようである。

総括

上述の白血球増加物質を NMO と併用したところ、ほかに Cystein, Chondroitin 硫酸, Cystin, Glucosamin, Sodium-Cobalt Chlorophyllin の順に良果が認められ、Glucuron 酸には効果が認められなかつた。

(90) ナイトロミンのイオントフォレーゼによる子宮癌の治療

大川 公 康

国立沼津病院

ナイトロミンの静脈内注射又は逆行性動脈内注射によ

つては子宮癌原発巣に著明な癌細胞破壊像を認めるには多量の薬剤を必要とするので癌原発巣に直接化学療法として、イオントフォレーゼ療法を 55 例に施行した。

方法はナイトロミン溶液が中性溶液中では、その作用族を陽イオンとして解する事によつて、病巣を陰極として通電すれば原発巣にナイトロミン液が浸潤する理由によつて通電した。薬剤の濃度は 1~2 mg/cc 液のナイトロミンを使用し 5 mA 10~20 mA 20 分を通電した 25 例について組織学的に研究した。使用薬剤の全量と効果の関係は 400 mg 以上使用した場合の効果が大きく、原発巣の縮小を認めた。手術不能の第 4 度子宮癌でも 670 mg 23 回で原発巣は著るしく縮小した。

組織学的には表面より 5 mm の深さに於ても癌細胞の著明な減少と自然球の増加を認め、更に結締組織の増加を認めた。尚癌細胞は巨大細胞に変化して、最早や細胞分裂を停止したものが多数認められる。

手術後再発予防のために腔断端に施行した例 26 例について述べる。腔壁に再発した 1 例には転移巣の消失を認めた。深部再発 4 例には無効であつた。21 例には断端再発を認めないが経過を観察中である。

更に局所の変化を著るしくするために、更に濃度を高くして 3~5 mg/cc のナイトロミン液を 15 cc 使用して通電時間 1 時間、原発巣は著るしく縮小した。

結論としては髄様癌に著るしく有効であつて深さ 1 cm に及ぶ。手術の前処置として有効であつて手術不能癌の第 4 度にも一時的軽快を示し出血の防止には著明に有効である。組織が一時に急激な壊死に陥らないので止血に著るしい効果がある。腔分泌中に発見された癌細胞はイオントフォレーゼによつて消失する。

(91) 外科領域に於ける Triethylen Thio-phosphoramid (TESPA) の応用 (第 1 報)

動物実験と臨床研究

浜口栄祐・稲葉 穰・溝田 成・佐藤 博・宇都宮護二

東京医科歯科大学第 2 外科学教室

我国でも Triethylene Thio-phosphoramid (TESPA) を用い、吉田肉腫に対する 2~3 の実験が報告されているが、制癌剤により生じた腫瘍細胞の変化を追求判断する手段は未だ確立していない。我々は此の点に関して既に報告した Nitromin を用いた吉田肉腫の実験研究に於て、Nitromin により生じたと推定される腫瘍細胞活動核の異常変性像を示す細胞に注目し、その特有な油滴状形態を採つて油滴状核崩壊像と表現し、癌化学療法

の細胞学的判定の1指標となり得る事を報告したが、今回は有糸核分裂数(M)と油滴状核崩壊数(D)の関係や腫瘍細胞の生長状態及び癌化学療法剤の効果判定に役立つものとしてM-D比を制定し検討してみた。尚既に第1回日本化学療法学会に於て発表したNitrominを用いた動物実験に基いてTESPAとの比較を行い、次で臨床例に就て使用した。

研究材料及び研究方法

100g以上の成熟雑系雄ラットに吉田肉腫を接種後5~8日目にTESPA腹腔使用例ではラット3匹以上を1群となし対照群、生理的食塩水(生食)群、TESPA 0.125mg, 0.25mg, 0.5mg, 1.0mg, 2.0mg, Nitromin 1.0mg使用の8群に就て、(1)腫瘍動物の生存日数、(2)腫瘍細胞数の変動、(3)染色標本に於ける腫瘍細胞の変化を使用前、使用後3時間、6時間、12時間、24時間、48時間と追求した。染色標本はCarnoy液固定後Haematoxylin Eosin重染色により作製し、細胞体、核の直径測定には対眼マイクロメーターを使用し、その変動と核・胞体比の算出を行ない、腫瘍細胞1,000回中の有糸核分裂数(M)と油滴状核崩壊数(D)を測定し薬剤効果並びにM-D比の変動を追求した。尚お吉田肉腫皮下結節をつくりこれに対する抑制効果を検討した。

研究成績

1. 生存日数に及ぼす影響

対照群は接種後平均10.2日で死亡するが、TESPAの影響は0.5mg使用群で明かに延命効果がみられ、6例中2例は生存98日目に剖検し腫瘍の全治を確認した。

2. 腫瘍細胞数の変化

0.5mg, 1.0mg, 2.0mg, Nitromin 1.0mg使用群では使用前細胞数と使用48時間後の細胞数の比較では対照群、生食後は2/3に減ずるに対し1/10~1/13と著明に細胞数が減少する。

3. 染色標本に於ける腫瘍細胞の変化

細胞体、核に対しては0.5mg使用群で細胞体、核の大きさが著明に膨化する。核・胞体比は0.5~0.6の間を変動する。細胞体、核の大きさの分布状態は、薬剤使用後右方に移動し、次で復帰し細胞体、核の膨化する時期に一致し再び右方移動並に平低化或は多峯形成の傾向をとる事が判明した。組織標本に於ても、2mg使用例で使用前に有糸核分裂像、正常腫瘍細胞がみられるが、12時間で細胞膨化が著明となり、48時間では油滴状崩壊像が多数みられる。

4. 有糸核分裂像及び油滴状核崩壊像とM-D比の変動対照群、生食群では有意の変動はないが使用量の増加と共に核分裂数は減少し特に0.5mg以上使用群及びNitromin使用で著明に減少し、それと対照的に油滴状

核崩壊数が飛躍的に増加する。この両者の増減関係は、 $M-D/M+D \times 100$ なる数値で示され、我々はこれをM-D比と呼んでおり、その変動値は+100~0~-100の間を動揺する。M-D比を実際に計算しこの際MD比-20以上+100までを正常範囲とすれば対照群、生食群のMD比の変動は略々正常範囲内に於て変化するがTESPA 0.25mg以上使用群、Nitromin使用群では3~6時間後に於てMDの増悪が起りその変化は48時間後も持続してみられる。

5. 皮下腫瘍結節に対する影響

結節周辺皮下にTESPA 1mgを4回に分け使用すると、2~3週間までに腫瘍結節は漸次縮小、痕跡程度となり消失する事が判つた。

臨床例

TESPA臨床使用は、22例である。使用後短期間のため遠隔成績を追求し得ない憾みがあるが、使用後詳細に観察すると自・他覚症状の軽減をみたものがあるので報告する。

使用方法として静脈内、筋肉内、胸腔及び腹腔内、局所に注射し戦は局所電法を用いた。使用総量は最小30mg、最大560mgを使用し平均使用量は173mgである。

多少とも効果ありと思われたものは、疼痛の消失、腫瘍の縮小、浸出液瀦溜の減少、食欲亢進、解熱、腸ガス排出である。

これを著効例に於て示せば、胃癌による癌性腹膜炎患者の腹水瀦溜に対し、TESPA 230mg使用により腹囲13cmも減少し、自覚的に腹部膨満感、呼吸困難の消失をみた例がある。

また、胃癌根治術後140日目より38~39°Cの原因不明の弛張熱が10日続き、解熱剤、抗生物質の効果なきものに連日10mg、計100mgを使用し使用日より発熱のみられなくなつた例があり、本例は使用中後20日目に再び発熱をみたが、再度TESPA使用により効果がみられた。

次に、試験開胸に終つた手拳大の肺癌に対しTESPA 560mg使用により、 γ 線2,700r照射後不変の腫瘍陰影が小鶏卵大に縮小し神経痛様疼痛の消失した例があり、以上3例は特にTESPA使用効果の著明と思われる症例である。

これに対しTESPA使用による副作用は、白血球減少が半数近くみられ、顆粒細胞減少症と思われるものは3例ある。尚お白血球減少は使用量より寧ろ患者の状態が主因をなすものと思われる。肝障害は1例みられ、その外静脈注射直後のアルコール臭、沃度丁幾臭、塵埃臭があるが何れも3分以内に消失する。

結 論

1. 吉田肉腫を用いた動物実験では TESPA 0.5 mg, 1 回腹腔内注入法, 即ち 3~5 mg/kg 使用量が腫瘍動物の延命効果が最も長く, 且つ腫瘍細胞に対する影響も著明であり, MD 比は癌化学療法剤の効果判定に役立つものと思われる。

2. 臨床使用では癌性腹膜炎の腹水滲溜, 胃癌術後のマラリヤ様発熱, 肺癌による神経痛及び胸部レ線所見上において著効がみられた。副作用として注意すべきは白血球減少とそれより惹起される顆粒細胞減少症である。

(本研究は文部省科学助成研究費に依る。)

質 問 秦 藤樹 (北里研究所)

TESPA と Nitromin の効果の差異はどうか。

回 答 溝田 成

Nitromin 1.0 mg 使用と TESPA 0.5 mg 使用の場合を比較すれば, TESPA では 6 時間頃から細胞体, 核の膨化が出現し Nitromin はこれより遅れて 12 時間頃から出現するが, 腫瘍細胞に及ぼす影響, とくに油滴状核崩壊像は Nitromin に著明にみられ, 両者共にその変化は 48 時間までも持続してみられた。

(92) 制癌剤に関する生化学的研究 (第 1 報)

RC4 及び関連化合物の Ehrlich mouse ascites tumor 諸酵素に及ぼす影響

鈴木 稔・丸山素弘

三共高峰研究所

p-phenylenediphosphoric tetraethyleneimide (RC4)* は各種動物癌に制癌効果を示す事が確かめられ又その核異性体 *m*-phenylenediphosphoric tetraethyleneimide (*m*-RC4) 及び *ortho* 型の分子内縮合型である *o*-phenyleneethyleneimide phosphate (*o*-RC4) も亦 screening test の結果有効と認められた。** 今回は之等 3 者に加えて nitromin, TEPA について Ehrlich ascites tumor の 2, 3 酵素系に対する作用を検討した結果を報告する。

尚 *m*-、及び *o*-型は不安定で 1 部は変化している可能性があるので、之等 2 者に関する数値は大略の値である。

酵素系としては high energy phosphate bond 生成の主要経路の中 anaerobic glycolysis, aerobic glycolysis, endogenous respiration を検討した。RC4 の場合に限り anaerobic glycolysis の基質は glucose, fructose の 2 種を用い, 基質濃度も 5 mM, 15 mM の 2 段階とした。RC4 以外の薬物は総て 5 mM glucose を基質とした。

Phosphate は acid, alkalinephosphatase 共 M/1000

p-nitrophenylphosphate を基質とし pH 5.0 及び 9.3 の citrate buffer 或は veronal buffer を用いて検討を行なつた。

Ehrlich ascites tumor の cholinesterase は主として, pseudo 型と考えられ, 25 mM acetylcholine を基質とした。定量方法は colorimetric 或は manometric に行ない, 酸素材料の活性値は $Q_M^{N_2}$: 36 前後 (5 mM glucose), $Q_M^{N_2}$: 22 前後 (5 mM fructose), $Q_M^{O_2}$: 20 前後, R. Q.: 0.8~0.9, Q_{O_2} : 6~8 であつた。

Ethylene ring を持つ 4 種の薬物は溶液調整時と氷室保存後に於て, 酵素に対する態度が相当異なるので、之等については fresh solution と stock solution の両者について効果を検討した。

Anaerobic glycolysis に対して fresh solution では nitromin, *o*-RC4 を除いて殆んど阻害作用はなく, 只 fructose を基質とした場合 RC4 に幾分強い阻害を認めた。Stock solution では RC4 の阻害効果は高まり約 50 倍増強して 0.25 mM で約 50% の阻害を示すに到る。TEPA も増強するがその阻害曲線はゆるい curve を描き 0.25 mM では約 10% の阻害である。

RC4 で基質濃度を高めると stock solution の阻害度は若干減少した。

Aerobic glycolysis に対しても fresh solution では *o*-型以外の RC4 異性体には阻害作用はなく, stock solution では 3 者共阻害増強し, RC4 が特に増強した点は anaerobic glycolysis と同様な傾向であつた。但し阻害度は何れの場合も anaerobic glycolysis の場合より低値を示した。

Endogenous respiration に対しては, nitromin, *o*-RC4 を除いては高濃度に於て軽微の阻害を示すに過ぎず, stock solution の活性変化も軽微であつた。RC4 は 25 mM 以上の高濃度で呼吸商の低下作用を示した。

Cholinesterase に関しては nitromin を除いて総て軽微な阻害を示すに過ぎず, stock solution でも活性変化は軽微であつた。但し RC4 は比較的阻害度が増強し 2.5 mM で約 40%, 0.7 mM で約 10% の阻害を示した。Nitromin の場合は特異的な促進効果を示したが, tumor cell と nitromin との 2 次的な反応による gas 発生が関係していると思われる。

Alkalinephosphatase では nitromin を除いて殆んど作用が認められなかつたが, stock solution では何れも促進効果を示した。Acid phosphatase では *o*-、*m*-RC4 に軽微の促進効果を認め, Nitromin では阻害効果を認めた。Stock solution では促進効果が弱まるか或いは阻害度が増強する結果を得た。

以上の結果から Nitromin *o*-RC4 を除く 3 種の薬物

の酵素阻害は、検討した範囲に於て意外に弱い事実が認められた。Stock solution に於て阻害或は促進効果が高まる現象は、之等薬物の生体内作用機構とも関連して興味があるが、その変化の程度は薬物間で必ずしも一様でなく、上記以外の酵素阻害が作用機構と関連している可能性も大きい。RC 4 stock solution による anaerobic glycolysis の阻害は主として phosphokinase 系を阻害する結果と考えられるが、その詳細は後日報告する。又目下 oxidative phosphorylation に及ぼす影響を検討中である。

* 昭和31年度癌学会総会に於て内田、高木が発表した。

** 未発表。

(93) 抗腫瘍剤の臨床的および実験的研究 (第2報)

真下啓明・古賀久治・黒田善雄・原田敏雄
清水喜八郎・大河内一雄・国井乙彦
東京大学田坂内科

我々はさきに各種抗生物質の生体内における吸着、不活化の問題について研究を行ない、本学会において報告して来たが、今回、各種抗腫瘍剤について同様の点を検討したので報告する。

(1) 実験方法：抗腫瘍剤の力価測定には伝研 山本氏等の細胞寒天平板法を用い、EHRlich 癌細胞の 2-6 Dichlorphenol Indophenol 還元作用の阻止をもつてこれを見た。

(2) 血清による阻止帯の変化

pH 7.4 磷酸緩衝液にて倍数稀釈した場合と、人血清をもつて倍数稀釈した場合について各種抗腫瘍剤の力価を比較した。

Sarkomycin (以下 SKM), Carzinophilin (以下 CZP) Azan M (以下 AZM) では血清稀釈によつてかなり著明な力価の低下を見たが、Nitromin (以下 NM), Actinomycin (以下 ATM) では軽度の差を見たにすぎなかつた。

(3) アルブミンに対する吸着

以上の力価の低下が何によるかを見るために、セロファンバッグ 0°C 48 時間透析法により、アルブミンに対する吸着を見た。外液に一定量の抗腫瘍剤を入れ、内液に 5% アルブミン液を入れた場合と、pH 7.4 磷酸緩衝液を入れた場合について、透析後の外液の力価を比較した。SKM, CZP, AZM ではアルブミンの場合に外液の力価は低下を示し、NM, ATM では対照との間に著しい差を見なかつた。すなわち、前実験の結果と概ね、平行関係を認め、結局、血清による力価の低下はアルブミ

ンに対する吸着が主役をなすものと考えられる。

(4) 赤血球に対する吸着

人赤血球に対する吸着を見た。すなわち、各種抗腫瘍剤の濃度を 3 段階にとり、各濃度について 4 群に分ち、生食洗滌濃厚赤血球浮遊液を 3 段階に分けて混合、遠心後、上清について力価を測定した。SKM, CZP では赤血球の濃度が大なる程、上清の力価の低下を認め、NM, AZM, ATM では対照との間に著明な差を見なかつた。これより SKM, CZP は赤血球に吸着されるものと思われる。

(5) 組織による不活化

家兎臓器乳濁液と薬剤を混合、37°C において 0' 30' 1° 放置後遠心上清の力価を測定し、対照と比較した。SKM では肺、肝、腎において、CZP では肝、腎において、AZM では肝、腎、胃において力価の低下を見たが、NM, ATM ではいずれも力価の低下を見なかつた。これより、SKM, CZP, AZM は組織とくに肝、腎によりかなり不活化され、それに反し、NM, ATM はほとんど影響を受けないものと考えられる。

なお、生体内における薬剤注入後の分布については、引続き検討中である。

次に、TESPA 使用症例について報告する。

症例：肺癌 4 例、胃癌 4 例、慢性骨髄性白血病 2 例、細網肉腫症、癌性腹膜炎、進行性壊疽性鼻炎各 1 例、計 12 例である。

使用法：1日 5~10 mg 筋注連続。

副作用：総量 100 mg 以上用いた例では、いずれも白血球減少を来し、投薬を中止せざるを得なかつた。しかし、その他は 1 例に発熱を見たのみで胃腸障碍等の副作用は見られなかつた。

効果：慢性骨髄性白血病の 2 例で白血球像の好転、癌性腹膜炎の 2 例で腹水の減少、肺癌の例で下熱、肺野陰影の減少等を見たがいずれも、一時的のものにすぎなかつた。なお、胃癌の解剖例、および細網肉腫症の試験切除標本の使用後組織学的所見で、癌巢の壊死、核濃縮、空胞化等の細胞変性像が著明であつた。

質問 白羽弥右衛門 (大阪市大外科)

私どもの TESPA 使用の経験では、副作用として発熱のすくないのが特徴であるように思う。演者は第 1 例の発熱をどう解釈するか。

回答 深田敏雄 (東大田坂内科)

肺癌で TESPA 使用により発熱した例では、使用前に平熱であつたのが使用後に徐々に上昇し、中止後に再び下降したことから、発熱はおそらく TESPA のためと考えられる。なお他の肺癌で逆に TESPA 使用により下熱したと思われる例がある。

追加 田口鉄男 (阪大微研外科)

私達の研究室においても、抗腫瘍性抗生物質の体内分布並びに臓器組織親和性に関して枯草菌 (K株) を用いての重層法及び帯培養法で検討し、既に昨年の本学会及び第 15 回日本癌学会において発表した。

成績： Actinomycin 1048A ではいわゆる網内系組織 (肝, 脾, リンパ節, 乳斑, 骨髓, 腸) に高濃度に分布され、また吸着される。不活化はあまりみられない。

Carzinophilin では肝, 腎において著明に不活ないしは吸着される (*in vitro*)。

Sarkomycin では筋, 腎, 肺, 心筋, 睪丸の乳剤にて不活化される。

Mitomycin X では肝, 腎, 副腎において著しく吸着ないしは不活化される。

結語 以上の成績から, Actinomycin は特異的にいわゆる網内系組織に親和性があると考えられる。

(94) Mitomycin の実験腫瘍に対する効果

白 淵 勇

弘前大学医学部病理学教室

I. Mitomycin A

2 倍体弘前肉腫, 4 倍体弘前肉腫, 武田肉腫及び白淵肉腫を白鼠 (100 g) 腹腔内に移植し, 48 時間後に充分増殖した例に就て, Mitomycin A を 10~20 mcg 宛毎日腹腔内に注射して 3~7 回に及ぶと腹腔内の腫瘍細胞は崩壊消失するが, 実験動物も衰弱して, 10~20 日で死亡するものが多く, 著明な延命効果を認めることはできなかつた。剖検に依て腫瘍の形成は一部に認められるのみであるが, 屢々大量の出血性腹水が認められ, これを経過したものは強い結合織の増生が認められて, 共に Mitomycin A の副作用によるものと考えられる。即ちこの成績から Mitomycin A は抗腫瘍性は強いが, 同時に正常組織にも強い障害があるものと考えられる。

II. Mitomycin X

i) 2 倍体弘前肉腫を白鼠 (100 g) 腹腔内に移植し, 48 時間後に充分増殖した例に就て Mitomycin X を 100 mcg 宛腹腔内に注射し, 5~13 回に及んだ。腫瘍細胞は治療開始後 3~4 日で著明に崩壊減少し, 6 日後には全く消失するものが多い。動物は移植後 20~37 日の間に死亡し又は屠殺されたが, 剖検上, 腹壁又は腹腔内に小腫瘍結節を形成したものが 1/3 位にみられたが, 其の他のものは全く腫瘍を認めなかつた。臓器では, 脾, 淋巴腺の縮少は屢々みられ, 特に長期間治療した例に於て著しい。このために最少の有効量を求めようとして現在 50 mcg 宛 5 回腹腔内に注入して, 腹水腫瘍の完全消失をみている。2 倍体弘前肉腫を移植した対照動物は平均

10 日で死亡しているのので, 著明な延命効果があるものと言えよう。

ii) 4 倍体弘前肉腫を白鼠 (100 g) 腹腔内に移植し, 48 時間後に充分増殖した例に就て Mitomycin X を 100 mcg 宛腹腔内に注入し, 5 回に及んだ。腫瘍細胞は治療開始後 2~3 日で著明に崩壊減少し, 5 日後には全く消失するものが多かつた。動物は移植後 20~38 日で死亡し又は屠殺されたが, 剖検して腫瘍は全く認められず, 脾, 淋巴腺が軽度に縮少したものがみられた。4 倍体弘前肉腫を移植した対照動物は平均 10 日で死亡しているのので, 著明な効果といえよう。

iii) 白淵肉腫を白鼠 (100 g) 腹腔内に移植し, 48 時間後に充分増殖した例に就て Mitomycin X を 100 mcg 宛腹腔内に注入し, 3~10 回に及んだ。

腫瘍細胞は治療開始後 1~2 日で著明に崩壊減少し, 3 日後には全く消失するものが多かつた。動物は移植後 12~48 日で死亡し又は屠殺された。剖検上, 腹壁又は腹腔内に腫瘍小結節を形成したものが 1/3 位にみられたがその他のものは全く腫瘍を認めなかつた。

脾, 淋巴腺の縮少は長期間治療したものに屢々みられたので, 最少有効量を求め現在 50 mcg 宛 3 回腹腔内に注入して腫瘍細胞の消失をみている。白淵肉腫を移植した対照動物は平均 12 日で死亡しているのので, 著明な効果があると言えよう。

iv) 肝癌 7974 系を白鼠 (100 g) 腹腔内に移植し, 48 時間後に充分増殖した例に就て Mitomycin X を 100 mcg 宛腹腔内に注入し, 4~12 回に及んだ。腫瘍細胞は治療開始後 5~6 日で著明に崩壊減少し, 10 日後には全く消失するものが多かつた。動物は移植後 11~36 日の間に死亡し又は屠殺されたが, 剖検上, 大多数例に腹腔内腫瘍の形成が認められた。脾, 淋巴腺の縮少も長期治療例に於て著しかつた。即ち本実験では腹腔内腫瘍細胞は治療に依て一時減少し, 対照例が平均 12 日で死亡しているのに比して若干の延命をみるが, 結局再発死亡するものが多く, 著明な効果はみられなかつた。

追 加 寺中達夫 (大阪市大外科)

Mitomycin と Carzinophilin を併用した場合の実験成績からみれば, 両者半量併用の場合は Carzinophilin 単独投与よりもよい成績を示したが, Mitomycin 単独投与群に較べると, 成績がわるいようである。

(95) 実験腫瘍に対する Mitomycin の抗腫瘍性について

酒井克治・寺中達夫

大阪市立大学医学部外科学教室

(指導：白羽弥右衛門教授)

私どもは Mitomycin X を種々の実験癌に用いて、その抗腫瘍性を検討した。実験動物としては、20g 前後の NA_2 均一系雄性マウス及び約 200g の Wistar 系雄ラットを用いた。

EHRlich 腹水癌移植マウスの体重増加曲線を見ると、移植後 24 時間目から Mitomycin 1日 5mcg, 10mcg, 20mcg をそれぞれ 2 週間、腹腔内に投与したところ、Mitomycin 投与群では体重増加が著しく抑制されている。

これら実験群の生存率を示すと、やはり Mitomycin 1日 20mcg 投与群の生存日数は著しく延長している。

EHRlich 癌を結節型に移植したときの生存率では、この場合も Mitomycin 10mcg, 20mcg 投与群の生存日数が延長しているが、腹水型の場合ほど明かではなく、とくに 5mcg 投与群は、無処置群と変わらない。マウス死亡時に摘出した腫瘍の重さと大きさを比較すると、Mitomycin 投与量にほぼ比例して、その値は著しく小さくなっている。

Mitomycin 20mcg 投与群マウスの腫瘍の組織標本を見ると、無処置群に較べて、壊死部が広く、癌細胞は疎に並び、核は濃染しており、分裂像は全く見当たらない。しかし Mitomycin 5mcg 投与群では、無処置群と大差がない。

つぎに Sarcoma 180 に対する抗腫瘍性を較べてみた。Sarcoma 180 移植マウスにそれぞれ Mitomycin 1日量 5mcg, 10mcg, 20mcg を 2 週間投与したときの生存日数をみると、やはり Mitomycin 投与によつて生存日数がやや延長している。

これらの実験マウス死亡時の腫瘍の重さ、大きさを記録すると、Mitomycin 投与群の腫瘍が著しく小さいことが示される。

無処置群マウスの Sarcoma 180 腫瘍の組織像では、Mitomycin 20mcg 投与群の腫瘍で、腫瘍は全く壊死に陥り、細胞像を見出しえない。10mcg 投与群では、肉腫細胞は著明に減少し、腫瘍細胞間は結合織でうずめられ、一方中心部の壊死も広くなっている。また腫瘍細胞は膨化して核構造が不明瞭となり、かつ pyknotisch であるが、5mcg 投与群では変成像是僅かである。

さらにラットの实验腫瘍である Walker's carcinoma を用い、動脈内挿管法によつて連日 Mitomycin を投与してみた。これら移植腫瘍の大きさの変化を石膏模型で再現すると、無処置群の腫瘍が短期間に著しく増大するのに反し、動脈内投与群では全く増大しないか、あるものでは、腫瘍が消失してしまっている。

無処置群ラットの Walker 腫瘍の組織像を見ると、Mitomycin を 1日 400mcg 8 日間動脈内に投与したの

ち死亡したラットの腫瘍では、腫瘍は殆んど壊死となり、周辺に腫瘍細胞が散在している。これらの細胞間にもつぱら増殖した結合織でうずめられ、殆んどすべての腫瘍細胞は巨細胞化し、核は pyknose を示している。同量を腹腔内に投与したもので、前者同様の変成像を見ることができる。Mitomycin 1日 200mcg を 8 日間動脈内に投与したものでは、間質は網状に増強し、巨細胞が多くみられる。しかし同量を腹腔内に投与したもので、変成像是殆んどない。

以上 3 つの実験癌を用いて、Mitomycin の抗腫瘍性を検討したところ、Mitomycin は腹水型、結節型のいずれに対しても、強い抗腫瘍性を示し、特に動脈内にこれを投与すれば、全身投与時より、さらに強い変化を移植腫瘍に与えることが明かである。

追加 田口鉄男 (阪大微研外科)

私達の研究室においては、Mitomycin X に関する基礎実験を行つて次の様な成績を得た。

Mitomycin X の毒性は LD_{50} 7 日間の観察で 146 mcg/mouse であつた。

Mitomycin X の抗腫瘍性はエーリッヒ腹水癌に対する治療効果によつて観察した。対照の生存日数は 11.7 日、Mitomycin X による治療群では 10 mcg/mouse 5 日間投与のものでは 35.2 日の生存で明らかに生命の延長をみた。又投与群はいつでも対照より生存日数の延長をみた。

Mitomycin X を 25 mcg~50 mcg/mouse 3 日間連続静脈内及び腹腔内投与した後、日を経て観察したが、病理組織学的には著変をみなかつた。

更に Mitomycin X の抗腫瘍性の作用機作を追求する目的で、エーリッヒ腹水癌並びに枯草菌を用いて追求している。先づ Mitomycin X がこれら Restig cell の酸酵並びに呼吸に如何なる影響を及ぼすか実験した。

Mitomycin X はエーリッヒ腹水癌並びに枯草菌のコハク酸酸化酵素系活性を明らかに抑制する。これにメチレンブルー添加すると完全に回復する。更にメチレンブルー、靑酸添加によつて何ら変化ないのでコハク酸脱水素酵素系活性には影響を及ぼさない事を知つた。又、*p*-phenylenediamine を基質としての実験ではチトクローム C の還元は駄目にならなかつた。

以上の事から Mitomycin X はコハク酸酸化酵素系の所謂 Slater の因子を阻害するものと考えている。

(96) マイトマイシン C (抗腫瘍剤) の臨床的応用

鋤柄賢一・武石輝夫・野口俊和
慶応義塾大学医学部外科教室