

発育を決して障害するものではなく、むしろ組織の発育を促進する作用をもっている。すなわち、抗生物質は感染症の起炎菌に対して拮抗作用を発揮すると同時に病巣部組織に対しても賦活作用をおよぼし、生体の治癒能を強めるものと考えられる。一方、抗腫瘍性物質中、ナイトロミンとザルコマイシンは臨床的使用量において、いずれも培養組織の発育を抑制する作用をもっている。いずれにしても、抗腫瘍性物質は悪性腫瘍に対して特異的にはたらくのみならず、生体組織に対しても障害作用を与えるものと考えられる。

### (13) 抗体産生に及ぼす諸種抗腫瘍物質の影響

中 沢 昭 三

(京都薬科大学微生物, 東大伝研第五研究部)

久野優・今井圭子・奥野泰男・重松謹子・

田中敏男(京都薬科大学微生物)

私共は諸抗腫瘍物質の生体に及ぼす影響に就いての一実験として腸チフス Vaccine 注射家兎の抗体産生機能に及ぼす影響に就いて検討した結果、次の如き成績を得た。

(1) Sarkomycin, Actinomycin C に就いては普通用量注射群に於ては何等特異な変化は認められず、之等の更に低濃度注射群に於ては反つて抗体産生機能の亢進が認められた。次に Carzinophilin に就いては前二者と異り、普通用量注射群、或はそれ以下の注射群は何れも著明な抗体産生機能亢進が認められた。

(2) 之等抗腫瘍物質 1 回注射による正常抗体価、及び免疫抗体価に及ぼす影響は何れも認められなかつた。

(3) 試験管内抗原、抗体反応としての凝集反応に対しても、之等抗腫瘍物質は何れも影響を示さなかつた。

### (14) Mitomycin の抗腫瘍性に関する研究

酒井克治・吉村輝久雄・林 敬三・

丸井富士也・木村準一・沢田 晃・橋間健一

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 を中心として他の抗癌剤 5 種(Nitrogen mustard N-oxide, Carzinophilin, 8-Azaguanine, Sarkomycin, Triethylthiophosphoramidate)との併用効果を検討した。

実験動物には 20g 前後の  $NA_2$  均一系マウスの雄を用い、教室保存の Ehrlich 腹水癌を被験マウスの腹腔内に接種し、24 時間目より連日 10 日間各薬剤を腹腔内に投与し、毎日各群のマウスの体重を測定した。体重の変動

より推察すると、TESPA と Mitomycin との半量併用時の曲線がもつとも正常曲線に近いことがわかつた。なお延命効果では Mitomycin と Carzinophilin, Sarkomycin, TESPA との併用時においてやや延命効果を認め、とくに Sarkomycin との併用時は最もよい効果を与えた。

一方 Mitomycin を臨床に試用し、その効果を追求した。Mitomycin は動脈内挿管投与方法によるか、または静脈内注射、腫瘍内浸潤注射法によつて 1 日 1~2mg を投与した。投与期間は 3~144 日、投与総量は 3~61mg である。

とくに動脈内挿管投与方法を行つた症例群のうちには臨床症状の改善をみたものが多く、1 例では胃癌再発腫瘍が消失し、体重増加とともに食欲は著しく亢進し、貯溜していた腹水は全く消失した。直腸癌患者では適時試験切片をとり、腫瘍組織の変性像を追求したが、壊死部の拡大、腫瘍細胞の膨化、核濃縮が著しかつた。しかし投与後まもなく、一旦縮小した腫瘍が再び増大して来た症例もみられた。副作用としては白血球減少症がまず第 1 にあげられるが、投与中止とともに直ちに回復の徴がみられた。勿論動脈内挿管法に基いて投与した場合には静脈内に投与した場合の約 2 倍量を投与している。その他、肝機能、腎機能についても検索を行つたが、著変を示したものは 1 例もない。

### (15) Mitomycin X の実験的研究

芝 茂・伊藤一二・田口鉄男

大阪大学微生物病研究所臨床研究部外科

赤木朝治

化学療法部

我々は、Mitomycin X (以下 MX と略称) に関する生化学的な面よりの抗腫瘍性、並びに作用機作について、現在迄に得た成績を報告した。

I. 抗腫瘍性； Ehrlich 腹水癌に対する延命効果は ETC 移植後 1 日目より連続 5 日間腹腔内に MX を投与すると、2,525 mcg 10 mcg 20 mcg/mouse で明らかな延命効果を認め、特に  $LD_{50}$  の略 1/10 に当る 10 mcg/mouse では対照に比し 23 日の延命効果を認めた。

II. 担癌マウス肝カタラーゼ (以下「カ」と略称) 活性におよぼす影響； ETC 移植後 12 日目で肝「カ」活性は正常値の 1/3 に低下するが、MX を移植後 1 日目、5 日目から連続 5 日間 12 mcg/mouse 投与した群では明らかな活性低下抑制効果がみられ、特に移植後 1 日目から投与した群では、移植後 20 日におよぶも活性は正常値であつた。

III. 作用機作； 作用機作解明の 1 手段として、癌細

胞の発育 Energy 供給源として、主な役割を演じている嫌氣的解糖、呼吸に対する MX の作用を、Warburg 検圧計を用いて検し、又乳酸の定量は Summerson の比色法によつた。

Glucose, fructose を基質とする嫌氣的解糖は、MX 200 mcg で約 35% の阻害がみられた。

呼吸に対しては、MX 200 mcg で自家呼吸には阻害なく、グルタミン酸を基質とする呼吸は MX 100 mcg で 45% の阻害を示した。

更にこの詳細を検索しようとして、MX に最も強い感受性を示す枯草菌を用いて実験した。MX 50 mcg でその自家呼吸を阻害しないが、コハク酸、リンゴ酸、クエン酸、フマル酸、グルタミン酸を基質とする呼吸は、MX 20 mcg で強く阻害され、5 mcg でも明らかな阻害がみられた。

その terminal respiration の阻害部位を追究する為に、コハク酸を基質とした実験で Mb を添加すると阻害は回復し、KCN, Mb を添加した系で脱水素酵素活性を測定すると、MX は全然阻害せず、又 Cytochrom C oxidase (基質; p-Phenylendiamine) にも全然阻害を示さなかつた。

故に、MX は少くとも枯草菌の静止菌に対しては Cytochrom b と c の間を障碍するのであると推測している。

### (16) Phenylthiourea 系並びに Tellurium 化合物のエンルリヒ腹水癌に及ぼす影響

榊原栄一・湯井健次郎

大阪学芸大学衛生学研究室

亜テルル酸を始め 2, 3 の Te 化合物が結核菌、ジフテリア菌等に摂取還元され、金属 Te となつて沈着し、菌の発育を抑制することから、吾々は既報の如き Diaryl telluride 化合物の抗癌性 Screening-test の目的で Ehrlich 腹水癌に対する延命効果を実験した。

腫瘍細胞 10 万コを均一系 NAO 2 雄マウスの腹腔に接種し、24 時間後よりオリーブ油に懸濁した Te 化合物をそれぞれ 1 mg づつ毎日腹腔内に注射した結果、供剤 21 種のうち Di-o-tolytellurium dichloride は有望で既知の抗癌剤 Carzinophilin や Sarkomycin に比して損色はなかつた。ただこれらはいずれも不溶性であるため静注出来なかつたのが残念であつた。

次に Thiourea 系誘導体について実験を行つたが、これらの多くもやはり難溶性のためオリーブ油又は C.

M.C に懸濁し、その M/100 濃度のものを 0.1 cc として注射したところ、各剤とも対照のオリーブ油 0.1 cc の注射群に比し優つているものは認められなかつた。Phenylthiourea (以下 P と略す) は可溶性であるので、これを Cobaltous bis-histidine chelate compound (以下 C.H.C. と略す) の配位子として用いたところ皮下、静脈、腹腔のいずれの場所へ注射しても P 単独と異り LD<sub>50</sub> 量の 10 倍を用いても Shock 死はまぬがれ然も特異性が発揮された。とくに腹腔内注射の場合には Carzinophilin よりも更に数日の延命が認められた。この現象を位相差顕微鏡で観察した成績と合せ考えると P-C.H.C. は他の供剤や対照と異り Carcinolytic action が発現されており、又 P-C.H.C. はマウス正常肝を粗酵素とした Succinoxidation 阻害効果は認められず、腫瘍細胞の Succinoxidase 阻害を起すが、ことに Cytochrome oxidase 阻害が特異的であつた (終末濃度 10<sup>-3</sup>M で阻害率 50% 程度)。このことはさきに榊原が C.H.C を担体として 8-Azaguanin を配位子として用いた抗腫瘍性とその作用機作を一にするものであると考えるられるので、一先づ予報的に報告した。

### (17) ピリダジン誘導体の抗腫瘍性スクリーニングテストについて

中林 登・川井 昭・谷内岩男・佐柳太郎

阪大微研化学療法研究部

ピリダジン誘導体 27 種の抗腫瘍性について、マウスのエンルリヒ腹水癌を用いて、スクリーニングテストを行つた。

1) ctk マウスにエンルリヒ腹水癌細胞 100 万個を接種した時の生存日数は、総数 110 例の成績では平均 11.5 日、標準偏差 2.6 日である。従つて平均値の標準誤差は 0.24 日で、その上限は危険率 1% で 12.1 日である。そこで投与群の平均生存日数 12.2 日以上のもを以て延命したものと考へた。

2) 以上の方法により判定すれば大部分無効であるが、3-methoxy-6-methylthiopyridazine, methyl-s-triazolo-(4,3-b)-pyridazine-6-sulfone, 3-chloro-6-acetylaminopyridazine-1-oxide, 3-thiol-6-acetylaminopyridazine, 3-amino-6-methylthiopyridazine, 及び 1,5-dimethyl-s-triazalo-(4,3-a) quinoxaline の 6 つは著明ではないが、何れも延命効果を認め、更に第 2 次スクリーニングテストに供し得るものであると考へられる。

## (18) Actinomycin の鉄代謝に関する その後の研究

伊藤一二・藤井武彦・堀野一男

大阪大学微生物病研究所臨床研究部外科

(主任 芝茂助教授)

Actinomycin 1048 A (ACM) と網内系との関係については、すでに数次にわたって報告して来た。

今回、ACM の網内系に対する作用選択性を機能の面から観察する目的で、網内系機能と密接な関係にある鉄代謝におよぼす ACM の影響を追究した。

臓器ノンヘミン鉄は米山、紺野氏法により4つに分割し、Zondeck 氏法により定量した。血清鉄は Kitzes 氏法によつた。臓器カタラーゼ活性は藤田氏法に従い、血液および血漿カタラーゼ活性は山形氏法を用いた。

1. ACM 投与時には、肝ヘモジデリン P<sub>I</sub>、肝フェリチン P<sub>II</sub> および肝 P<sub>I</sub> + P<sub>II</sub> は変化がない。脾 P<sub>I</sub> は変化がなく、脾 P<sub>II</sub> および脾 P<sub>I</sub> + P<sub>II</sub> は減少する。血清鉄は増加し、胆汁内排泄鉄は減少する。また、肝および脾カタラーゼ活性は低下し、血液カタラーゼ活性は変化がなく、血漿カタラーゼ活性は極度に低下する。

2. 肝細胞障害時(四塩化炭素)には、肝 P<sub>I</sub> は変化がなく、肝 P<sub>II</sub> および肝 P<sub>I</sub> + P<sub>II</sub> は極度に減少する。脾 P<sub>I</sub> は増加し、脾 P<sub>II</sub> は減少し、脾 P<sub>I</sub> + P<sub>II</sub> は増加する。また、肝カタラーゼ活性は極度に低下し、脾カタラーゼ活性は増加する。血液カタラーゼ活性は軽度に低下し、血漿カタラーゼ活性は極度に増加する。

3. 網内系填塞時(墨汁)には、肝および脾カタラーゼ活性は変化がなく、血漿カタラーゼ活性は低下する。

4. 網内系刺激時(ハイポ)には、血液カタラーゼ活性は変化がなく、血漿カタラーゼ活性は極度に増加する。

以上の成績を総括すると、ACM 投与の場合、網内系填塞時の成績に近似している。このことは GOLDECK, CRAFTS 等の網内系填塞時には血清鉄が上昇するという成績、また、網内系機能低下の際、血漿カタラーゼ活性が低下するという山形、朝長等の成績と良く一致し、私達の研究室における ACM の網内系に対して作用選択性を有するという他の一連の実験成績と軌を一にしている。

### (18 の追加) アクチノマイシン投与動物 に発生した肉腫について

川俣順一・川井 昭・中林 登

阪大微研化学療法研究部

我々はアクチノマイシンを用いてマウスの発癌実験を行っている。

実験方法は、10匹の btk マウスの背部皮下に、7.5

mcg/kg を週2回、3~4日間隔で連続投与したが、投与開始後、4~5カ月に至り、4匹の、注射局所の皮下に、相次いで、腫瘍の形成を認め、急速に増大してきた。そこで、本腫瘍の全摘出を行い、病理組織学的検査と移植実験を行い、組織学的には明かに肉腫であり、一方、移植実験では、4系統 (btk, ctk, C3H/He/MiMa, Swiss albino/Ma) の中、Swiss albino を除いて、他では殆ど全例に移植可能である事を知つた。

尚、本腫瘍の本態並びにその他の生物学的性質の詳細は、目下追及中である。

## (19) Carzinophilin の作用機序に ついて

田口鉄男・芝 茂・伊藤一二・

沢田秀作・山本 典

大阪大学微生物病研究所臨床研究部外科

赤木 朝治

同上 化学療法研究部

私達は抗癌物質の作用機構についての生化学的研究の一環として、エールリッヒ腹水癌細胞(以下、ETC)の代謝機構に及ぼす各種抗癌物質の影響について追究している。

今回は Carzinophilin(CAP) の ETC の解糖並びに呼吸作用に及ぼす影響を主としてワールブルグ検圧装置にて観察し、更にアルカリフォスファターゼ(alkali-ph)等の酵素活性に対する影響を検討した成績を報告した。

ETC はマウス腹腔内に 100 万個移植した後1週間目のものを採取洗滌して用いた。

ETC の解糖係数は呼吸係数に比較して大である。0.2%の glucose, fructose を基質として ETC の嫌氣的解糖作用をみたが、CO<sub>2</sub> の発生ならびに乳酸の産生(Summerson 法)が著明であつた。

この ETC の旺盛なる糖解作用に対して、CAP は阻害的に作用し、CO<sub>2</sub> の発生並びに乳酸の産生を反応2時間後で約 60% 減少せしめた。目下、更に、解糖の如何なる段階にて阻害するのか検索中である。

ETC の呼吸作用に及ぼす影響は KUN 等の方法に準じて行つたが、CAP は ETC の自家呼吸並びに基質呼吸には何ら阻害作用を認めなかつた。又、CAP はラット心筋及び肝の自家呼吸並びにコハク酸添加呼吸に対しても何ら影響を与えなかつた。

つぎに、CAP の alkali-ph 活性に対する影響を萩原-JOHNS-LEINHART の方法に準じて測定した。

正常マウス肝 alkali-ph に対して CAP は著しい活性促進効果を示した。

ETC 移植マウス肝の alkali-ph は移植後 10 日以後

に活性が著しく増大するが、これに CAP を投与治療せる群では、さらに著明な活性の増大を認めた。

なお、肝カタラーゼ活性に対しては *in vitro* にて何ら影響を与えない。

以上、CAP は ETC の解糖作用に阻害的に alkali-ph 活性には促進的に作用する。

## (20) 泌尿器腫瘍に対する抗腫瘍剤の成績

林法信一・高橋友男・道中信也

広大医・皮泌尿科教室

1) 尿路悪性腫瘍 24 例中ナイトロミンを 16 例に、ザルコマイシンを 6 例に、アザンを 2 例に使用し、その有効率はナイトロミン 69%、ザルコマイシン 67%、アザンは無効であった。

2) 副作用発現率はナイトロミン 56%、ザルコマイシン 50%、アザン 100% で、5 回注射迄の発現頻度はナイトロミン 67%、ザルコマイシン 33%、アザン 75% で、ザルコマイシンが最も低率で、発現時期も他の 2 者よりは遅い様である。副作用としては食欲不振、悪心嘔吐、悪感戦慄、発熱等の頻度が大である。

3) 白血球減少は検査し得た 18 例中 14 例 (78%) に陽性に認められた。

## (21) ペニシリンの出血に及ぼす影響について (続報)

中原 健 三

阪大第 1 外科

昨年の本学会に於て、6,000 u/cc 以上の高濃度のペニシリンは血液凝固を阻害し、又局所に 25,000 u/cc 以上の高濃度のペニシリンを大量投与すると局所の出血時間は延長する事を報告したが、斯様な現象が、ペニシリン固有の作用であるか、或はその分解産物にも見られる非特異的な作用であるかを調べる為、その分解産物中でペニシリンに構造の近いペニシロン酸及びペニリン酸について実験を行い、ペニシリンのそれと比較した。

[1] ペニシロン酸ソーダ：一之はペニシリン程は水に溶解易くないので 25,000 u/cc 相当濃度迄の成績しか得られないが、ペニシリンでは血液凝固時間の延長のある 6,000 u/cc でも、3'15'' で対照と差異はなく、凝固時間の延長のある 25,000 u/cc 相当濃度でも 5'30'' であつて、ペニシリンより遙かに凝固を阻害する力が弱い。又、この濃度では溶血が認められた。

[2] ペニリン酸ソーダ：一ペニシリンで血液凝固時間の延長の認められる 6,000 u/cc 相当濃度で凝固時間は 4'10'' で対照とあまり変化なく、12,000 u/cc 相当濃度で 5'29''、50,000 u/cc 相当濃度では 12 時間で血液

が凝固した。ペニシリンでは 12,000 u/cc では 18' であり、50,000 u/cc で最早全く血液凝固が起らないから、ペニシリンよりも阻害する力が劣っている事が分る。又この場合も 50,000 u/cc 相当濃度で溶血が見られた。

[3] ペニシリン水溶液の熱破壊：一沃度法で測定したが、100°C、2 分間で約 10%、5 分で約 70%、10 分間で約 80% が破壊され、分解産物にはペニシロン酸ペニリン酸を始め更に分解のすすんだものが混在しているから、之による実験では何が影響を与えるかを明かに出来ない。

以上の成績から、ペニシリンの血液凝固を阻害する作用は主としてペニシリン固有の作用によるが、一部はその分解産物にも見られる非特異的な作用であろうと思われる。

## (22) 婦人科領域に於ける Penicillin-V 使用効果

青河寛次・野間政敏・林 均

京都府立医大産婦人科

婦人科領域に於ける Penicillin(Pc)-Allergie の臨床諸課題につき種々追求中の吾が教室では、これに関連した一つとして、Pc-V 内服の治療効果と、Allergie を中心とした随伴症状を検討したので、以下報告する。

### 1. 婦人淋疾の治療成績：

先ず分離淋菌の Pc-感受性を測定した結果、全く抵抗力を認めず。毎 6 時 1 回 20 万~40 万 u 投与し、9 例中 8 例に有効であつた。そして、急性~亜急性の症例では、いずれも 3 日以内に菌消失をみた。

### 2. 非淋菌性感染症の治療成績

Pc 感受性菌によると思われる性器感染症 26 例中 19 例、その他 3 例中 2 例に有効であり、72.4% の治癒率を示した。

急性重篤例では 1 回 40 万 u 投与が望ましいが、亜急性中等症例では 40~20 万 u の範囲内に差を見出さなかつた。

### 3. Allergie 反応及びその他随伴現象

過去に Pc 筋注時痒痒性発疹を生じた 6 例を含む Pc 皮内反応陽性 13 例その他に対し詳しく観察したが、この中 1 例に皮膚型迅速反応の出現を来した。

これを要するに、婦人科領域に於ける淋菌、連鎖球菌その他の感受性菌による諸種感染症 38 例に対し、Pc-V の経口投与を行つたところ、従来の Pc-G 筋注に決して劣らない満足すべき治療成果を得た。又、筋注による過敏症例を含め殆どの症例に Allergie 症状を来さなかつたから、これは Pc-Allergie に対する本剤内服の優れた性質をうかがうのに便利な知見である。

(23) Trichomoniasis に対する 2-acetylamino-5-nitrothiazole (Aminitroazole) の治療価値

青河寛次・野間政敏・林 均

京都府立医大産婦人科

難治で屢々再発を反復する Trichomoniasis(Tr.) を根治するには、より強力な化学療法剤の発見とその合理的体系的な投与形態の確立が何よりも必要である。

最近、新しい抗原虫性物質として米国で Aminitroazole が注目されようとしているので、吾が教室でも昭和31年以降検討を重ねている。今回は、最近迄の成績を総括し、これに基づきその治療価値を以下の如く意味づけたい。

1. *Trichomonas vaginalis* (T.v.) の薬剤感受性：

最近に分離した新鮮 T.v. 76 株の最少発育阻止濃度は、大凡 0.5~4.0 mcg/cc の範囲にある。

2. 膣内 T.v. に対する内服効果

1日 300 mg 内服により、軽症~潜在型の膣内 T.v. に対し、15日間以内に約 21% が有効で、その大部分は投与開始 9日以内、総量 2,700 mg である。

然しながら、その有効率は低く、且つ、典型的 Tr. に対しては全く有効例をみなかつたから、この投与量の範囲では、本剤内服のみによつて Tr. の治療を望むことは甚だ困難と思われる。

3. 尿路内、配偶者性・尿器内 T.v. に対する内服効果

女子尿路内 T.v. 及び配偶者尿性器内 T.v. に対しては、略々 Trichomycin と同一程度に有効であり、本剤内服の一義的な意味はこの点に存すると云える。

4. 経膣投与効果

局所投与は可能且つ有効な方法である。即ち、1日 50 mg 含有錠使用により 7日以内に約 90%、膣内 T.v. が陰転した。

5. 経口・経膣併用効果

本剤は、上述結果から全身的並びに局所的に投与が有効且つ必要なことを知りえたので、その併用意義を追求した。

即ち、時期的に同時に併用を開始しても意味がなく、又、錠使用後に再発防止のため月経時内服を行つても特に認むべき効果を発見できなかつた。

従つて、併用効果の真の意義は、吾が教室で先に Trichomycin により実証した如く、その遠隔成績から検討すべきものようである。

6. 薬剤投与時の随伴症状

若干例に、胃腸症状、局所刺戟症状等を来したが、い

ずれも単独投与時の障害とはならない。ただ、併与時、アレルギー性(?)発疹を来し注目される。

(24) 昭和 32 年京都地方に流行せる赤痢菌の薬剤耐性に就て

中 沢 昭 三

京都薬科大学微生物・東大伝研第 5 研究部

久野 優・紫田 公子

京都薬科大学微生物

私共は昭和 32 年京都府下並びに市内に於て流行した赤痢菌約 150 株の各種抗生物質に対する感受性を調べ、次の如き成績を得た。

(1) Streptomycin に関しては全株感受性の低下は認められず、昨年並びに一昨年に見られた様な高度耐性株は全く存在しなかつた。

(2) Chloramphenicol に関しても同じで昨年府下分離株に認められた様な高度耐性株は全く存在しなかつた。

(3) Chlortetracycline に関しては昨年同様、耐性株が高率に認められた。

(4) Oxytetracycline に於ては市内分離株の中の 1 株 (*Shigella flexneri* 2a) のみ非常に高度の耐性を示し 800 mcg/cc (+) 1,000 mcg/cc (-) と言う、私共昭和 26 年以來始めての高度耐性株が得られたが、このものは同時に Chlortetracycline 及び Tetracycline と完全な交叉耐性を示した。その他の株は全部感受性株であつた。

(5) Oxytetracycline 高度耐性赤痢菌の細菌学的、免疫学的性状に就ては形態は膨化膨長、染色性は変わらず集落は全部 R 型集落を示し電子顕微鏡学的検査では著明な菌体内構造の変化が認められ、毒力は減弱し、生化学的性状に於ては硝酸塩の還元性が無くなつている。又免疫血清学的検査では凝集反応に於て正常菌と大差がなかつたが、抗元性菌体内毒素栄養要求等に関して更に検討中である。

(25) 伝染性膿痂疹原因菌のペニシリン耐性に対する年次的推移について  
石神襄次・高木峻徳・斎藤 広

大 阪 医 大

伝染性膿痂疹病原菌の白色葡萄球菌の Pe に対する抵抗度の年次的推移を検した。発育阻止濃度は 1947 年、0.09 u/cc, 0.78u/cc のものが 1954 年には 20 u/cc, 40 u/cc, '50 u/cc となり、1955 年では 20 u/cc, 40 u/cc, 80 u/cc, 1956 年には 70 u/cc, 100 u/cc, 本年には 62.5 u/cc, となる。殺菌濃度では 10 u/cc, 12.5 u/cc が 1954