

Peptide と結合している Chromophore に関しては、BROCKMANN らの方法を用いて AcM. S を $\text{Ba}(\text{OH})_2$ で分解することにより、peptide を含まない所の Actinomycinol S が得られ、このものの紫外部及び赤外線吸収等の性質が BROCKMANN の Deptide-AcM. C と同一であることが明かとなつたので AcM. S の構造式は次の如きものと、一応推定した。

次に Deamino-Ac. M. S 及び AcM. acid S 並びに、合成 Phenoxazone の製法、吸収スペクトル、抗菌性、毒性、抗腫瘍性を述べる。

AcM. S の塩酸処理により、Deamino-AcM. S、アルカリ処理により、AcM. acid S が得られた。部分分解物中、特に注目される事は、AcM-acid S に関してである。抗菌性は 1,000 mcg/ml の高濃度でも、ブドウ球菌に対して阻止力は無く、毒性も 250 mg/kg を与えても、何らの変化も認められず、一方に於て per mouse 0.125 mg~2.0 mg を 5 回与えられることにより、10 数日の延命が認められることであつた。

又 AcM. acid S を長期間、投与することに依り、対照に比較して現在 1 カ月以上の延命が認められ、なお現在実験中である。

合成 Phenoxazone には、ほとんど抗腫瘍性が認められなかつた。

以上の結果から、AcM. S の作用、殊に抗腫瘍性には Chromophore と Peptide の結合が必要であるが、Peptide の Ring の開環は必ずしも抗腫瘍性の消失を意味せず、むしろ、毒性の減弱がある為、抗腫瘍剤として注目すべき性質を、発現する事を知つた。

(110) Actinomycin の作用機序 (第 2 報)

今西正雄・上田真澄・佐柳太郎・川俣順一

大阪大学微生物病研究所化学療法研究部

Actinomycin S の作用機構を明らかにするために、まず細菌菌体への吸着という点から検討した。

すなわち低濃度の Actinomycin で増殖が著明に抑制される *Bacillus subtilis* およびその Actinomycin 耐性株と、高濃度に於ても増殖のあまり抑制されない *E. coli* B を用いて比較した。

常法により各菌の resting cell を作り Actinomycin 3 mcg/ml を作用せしめ、一定時間毎に 5,000 r. p. m. 15 分間遠心して菌体を除き、その上清の Actinomycin の減少量を Actinomycin S の 440 m μ の吸収で測定した。一方細菌菌体へ吸着した Actinomycin は acetone で菌体から抽出し、同様に 440 m μ で測定した。その結果、

原株も耐性株においても Actinomycin は菌体に吸着されて上清の Actinomycin が明らかに減少し、これに反し、*E. coli* B では 50 mcg/ml 作用させても上清の Actinomycin の減少は認められなかつた。したがつて原株、耐性株の菌体からは、かなり抽出されてくるが *E. coli* B では全然抽出されなかつた。さらに増殖しつつある場合の吸着による上清の減少も 3 mcg/ml 作用させた場合、*Bacillus subtilis* の原株、耐性株は吸着されるが、*E. coli* B に於てはやはり吸着は認められなかつた。さらに卵リゾチームを用いて *E. coli* B の Protoplast を作り subcellular の段階における吸着をみたところ Protoplast では Actinomycin sensitive な菌とほぼ同様に吸着されることがわかつた。このように細菌体へ吸着するとすれば菌体成分に何らかの変化がもたらされていることが予想される。一方私達は Actinomycin S は増殖期の枯草菌に作用して特に蛋白の増加を抑制する成績を得た。そこでこのように抑制された状態の菌体成分の変化を明らかにするために、zone-electrophoresis により fraction に分け検討した。すなわち枯草菌を 7 時間培養後、アルミナで磨砕し、crude extract をつくり starch を medium として 17 時間泳動し、0.85% saline にて elute し 260 m μ , 280 m μ における紫外部吸収と、Folin, Orcinol-HCl, Diphenylamine の反応を行ない、それぞれ 750 m μ , 660 m μ , 600 m μ で比色し泳動図を求めた。

その結果、原株の Pattern に較べて Actinomycin を 0.04 mcg/ml 作用させて菌の Growth を Partial inhibition したもので蛋白及び RNA 蛋白が著明に抑制されていることがわかつた。RNA, DNA には変つた Pattern は得られていないけれども、菌体成分のうち蛋白ないし RNA-蛋白に何らかの変化が起つていると考えられる。さらに Actinomycin 10 mcg/ml 耐性菌をそのまま培養した場合、5 mcg/ml の Actinomycin を加えて培養した場合に於てはどちらにも RNA に変つた Pattern が認められ何か変つた RNA が出来ていると思われる。蛋白, DNA については特に変化を認めなかつたが、今後更に Actinomycin の作用の発現と吸着との関係、細菌菌体のどの fraction に結合するか等について検討したい。

(111) Actinomycin と X 線照射の併 用療法に関する実験的研究

山下永策・松為 実・伊藤一二・芝 茂

大阪大学微生物病研究所臨床研究部外科

私達は Actinomycin 1048 A (以下、ACM と略称す) を細網肉腫の治療に応用し、X 線治療前に ACM を投与すると、極めて少い線量で腺腫が急速に縮小消失するこ

とを比較的多く経験した。この様なことは、私共とは別に SCHULTE が Hodgkin 氏病の場合に見た事と甚だ近似しているが、臨床上非常に重要なことになるので、その詳細を追求する為に、先づマウス Sarcoma 180 腹水型を用い、その平均生存日数、腹水量の変化、細胞数の変化等を対象として実験を行ない、ACM 前処置後、X線照射を行なつた場合が最も効果が大きいことを知り、その概要を昨年 10 月本会近畿支部会において発表した。

その後、その併用効果の作用機作の本態の一部でも解明したいと思い、SH 基を中心とした面より検討したので今回はその成績の概要を述べる。

1954 年 LANGENDROFF はマウスに各種 SH 阻害剤を投与した後、X線を照射した場合、或種 SH 阻害剤前処置のもので特に生存日数を短縮することを認め、このことは当該薬剤が、X線の感受性を高めたものと考察している。そこで私共は、各種制癌剤の前処置が、X線照射による正常マウスの生存日数にどのような影響を与えるかを検討した。

即ち、先づX線単独照射の場合の生存日数を種々の段階の線量について実験し、800 r 照射の場合が、本実験に最も適するのではないかと考え、ACM, Mitomycin, Carzinophilin, Nitromin, Azan を種々の投与系列で前処置し、その夫々についてX線 800 r を照射した場合の生存日数を観察した。1/2 7 日後 LD₅₀ で前処置した場合の成績のみについて見ると、ACM, Mitomycin の場合に、その平均生存日数は約 5 日となり、X線 800 r 単独照射の場合の 14.7 日より著明に短縮した。この成績から直ちにこれらの薬剤が SH 阻害剤とは考えないが LANGENDROFF のいう様に何かX線の感受性に影響を及ぼしたのではないかと考えられる。

そこで私共は Sarcoma 180 腹水型の腫瘍細胞について ACM 投与、X線単独照射及び併用療法の場合の SH 量の変化について詳細に観察した。

被検液作製法は、腹水を採取し、Krebs Ringer Solution で洗滌、腫瘍細胞を分離し、Homogenate をかけ、凍結融解を行なつた。

SH 量測定は、アンペロ滴定法で行なつた。今 ACM 800 mcg/kg 投与、X線 1,000 r 照射、及びそれらの併用療法の場合の SH 量の 1 時間後の変化のみについて述べることにする。値は Glutathione の量に換算した mg で表わした。

ACM 投与の場合は Soluble SH 量 (0.589) が対照 (1.420) にくらべて著明に減少する。Protein Native SH 量 (2.629) は対照 (1.585) たり軽度増加するが、Total SH 量 (4.296) は対照 (4.033)、と殆んど変りな

く、GSSG 量 (0.255) も対照 (0.345) と殆んど変化を見ない。

X線単独照射の場合は Soluble SH 量 (1.492) は変化を見ず、Protein Total SH 量 (4.351) は対照と殆んど変りなく、Native SH 量 (5.034) は対照にくらべて著明に増加し、Total SH 量とほぼ同じ値を示した。GSSG 量 (0.304) は対照とほぼ同じ値を示した。

以上の成績で、ACM 投与及びX線照射の場合、何れも Total SH 量には変化なく、その程度には差はあるが、Native SH 量が何れも増量しており、これは ACM やX線によつて蛋白分子の結合が弛緩し、奥の SH 基が Unfolding されたものと考ええる。

併用療法の場合は Soluble SH 量 (0.449) が著明に減少し、Protein Total SH 量 (2.156) は中等度に減少しており、Native SH 量 (2.542) はこれとほぼ同じ値を示しており、GSSG 量には変りなかつた。このことは ACM 投与により Soluble SH 量が減少しているため、X線照射により Unfolding された SH 基の酸化を保護する力が弱まり、このような結果になつたのではないかと考えている。

以上で、この実験の目的である ACM 前処置と、X線照射との相関関係は、X線に対する防禦作用の減弱ということで説明出来ると思う。ただ、この場合 Soluble SH 量の減少は GSSG 量対照と変りないと言う成績より見て、酸化によるものでないことだけは明らかである。

従がつてその原因は ACM が GSH と結合した為か、又は GSH が何か他の蛋白合成に用いられたと言うことも考えられるが、GSH の生合成の阻害と言うことは見逃し得ないことであり、むしろこれが大きく関与しているのではないかと考えている。

私共は Sarcoma 180 腫瘍細胞で得たこの事実を、そのまま人細網肉腫細胞のそれに当てはまるとは考えていないが、ただ私達の研究室で得た従来の成績から、この ACM は細網細胞に強い親和性を持ち、高濃度に分布されるので、細網肉腫の治療に限つて他の癌腫と異り、この方法による併用療法の効果が顕著に表われると考えている。

(112) Chromomycin A₃ 並びに 2,3 代謝阻害剤の抗腫瘍性に就て

海老名敏明・岡村 伸子

佐藤 和男・伊藤 安彦

東北大学抗酸菌病研究所

武田研の好意に依る Chromomycin A₃ (以下、CHM と略) の制癌作用を作用機序の判明している代謝阻害剤

のモノヨード醋酸、マロン酸ソーダ、2,4-DNP 等と比較しながら癌細胞の代謝能と形態変化を中心に観察し、2,3 の知見を得たので報告する。

(1) 治療成績

1) dd 系マウス腹腔内に Sarcoma 180 癌細胞を 1,000 万個移植の 24 時間後に CHM 4mcg/mouse を腹腔内 1 回注射し腹水貯溜、延命日数を見るに、2 カ月に到る現在腹水貯溜なく生存している。

2) 同様に移植 24 時間後より 0.4 mcg/mouse $\times$ 7 日連日投与群では 4 mcg/mouse $\times$ 1 日投与群より成績が不良であつた。

3) 同様に 4 mcg/mouse $\times$ 5 日投与群では体重減少、衰弱著明で毒性に依るものと思われる。

4) Sarcoma 180 腹水癌細胞 1,000 万個皮下移植後 24 時間目に 1 回 CHM 4mcg/mouse を移植部位に注射した群では、2 週間後に摘出せる腫瘍重量は対照群の 10 %程度であつた。

5) 代謝阻害剤では各々単独では勿論種々組合せに依つても対照群との間に全く有意の差は認められなかつた。

(2) 細胞効果

1) 光学顕微鏡所見：S.180 腹水型に CHM 4mcg/mouse 1 回腹腔内注射後時間経過を追つて塗抹標本作製、Giemsa 染色、Feulgen 染色に依り観察した結果、腫瘍細胞率及び Mitose の著減、巨細胞の出現、核の染色性低下、細胞質及び核の空胞化がみられた。HeLa 細胞に対しては 0.1 mcg/ml で細胞数の著減、細胞質の顆粒状崩壊、染色体の癒着崩壊を示し、Metaphase 以後の分裂像は殆んど認められなかつた。

2) 電顕顕微鏡所見：1% OsO₄ で固定後型の如く脱水包埋後作製した超薄切片に就いて観察するに、CHM (4mcg/mouse 1 回腹腔内) 注射後の時間と共に核の電子密度の著しい低下、細胞質の空胞化、ミトコンドリアの膨化がみられ、細胞質内に異常に電子密度の高い封入体様構造の出現するものもあり、24 時間後になると形質膜が破れて細胞内容の脱出崩壊像がみられたが、核膜の二重構造はこの時期でも比較的良好に保存されて居り又ミトコンドリアの cristae も保存されているものもあつた。

(3) 代謝阻害効果

1) 呼吸並びに解糖に及ぼす影響；WARBURG 検圧装置に依り、S.180 腹水癌細胞の呼吸並びに解糖に及ぼす CHM (10 mcg/ml) の影響を測定したが、内部呼吸及びコハク酸を基質とした際の呼吸能にも全く変化はみられず、解糖能の低下も高々 15% 内外であつた。

2) 核酸代謝に及ぼす影響；S.180 腹水型に CHM 4mcg/mouse 1 回注射後 24 時間で採取せる腹水に就て DNA 及び RNA を SCHMIDT-THAUHAUSER 法により

分離定量したが、対照群との間に殆ど差は見られなかつた。然るに P³² の incorporation は DNA で 50%，RNA で 30% 強の阻害がみられた。

(113) クロモマイシンの力価測定方法と 2,3 の検討

浜田 義雄・長谷川武治

財団法人醸酵研究所

水野 公明・三宅 彰

武田薬品工業株式会社研究所

放線菌 No.7 の生産するクロモマイシン (略称「クロモ」) A, B, C 群中特に A₃ は「クロモ」の主成分としてすでに岡岡、三宅、水野によつて報告され、A₃ は推定式 C₂₂₋₂₃ H₃₂₋₃₄ O₁₁ の光沢ある黄色の粉末で吉田肉腫感染ラットに 0.01 mg/kg/day $\times$ 8 および 16 回の投与でそれぞれ 33, 66% の治癒率を示すことがわかつた。一方本物質はとくにグラム陽性菌に強い抗菌力をもっているので本物質の力価を *in vitro* の抗菌力で表わすことができる。

本報告では A₃ の cup 法による検定法ならびに生体内組織中分布の「クロモ」の抽出定量法についてのべる。

「クロモ」A₃ の抗菌像中とくに強い感受性を示す *B. subtilis*, *S. aureus*, *S. lutea* 等について抗菌作用をみると *B. subtilis* の芽胞に対して顕著であることがわかる。標準 A₃ の 1mcg/cc のもつ平板法での抗菌力を 1u とし、*B. subtilis* を用い、M/15 磷酸緩衝液で (pH 6.0) 10 および 2.5u/cc 液に調整し、抗生物質基準法による平板法で検定する。

組織中分布の「クロモ」は 50% アセトンに抽出後石油エーテルで脱脂し、最終的には酢酸エチルに転溶してこれを試料とし、paper disc を用い、標準曲線法で力価計算する。この方法によると最低 0.2~0.1 mcg/cc までの力価を測定しうる。

Paper disc の紙質によつて「クロモ」の抗菌力 (阻止円径) はかなり変動する。すなわち、9 種の paper disc の径を規正した実験でアメリカ SS 製のバルブが最も大きな阻止帯を示したが標準 paper disc の 4 倍の抗菌力に当る。

また試料中「クロモ」の濃度が低く、阻止帯を認めにくいときは添加回数を増すと 1~8 回迄の回数では測定値との間に相関関係がみられる。しかし 5 回以上になると組織中脂肪が disc への吸収を阻害し、また誤差も大きく現われ、正確な力価測定ができにくくなる。

A₃ の投与が外科手術に伴つて行なわれる時に抗細菌性抗生物質の投与を併用すると正確な力価測定が不能に

なる。抗菌性抗生物質中、クロルテトラサイクリン、エリスロマイシンは溶媒系が異なるのでよいがペニシリンが試料中に入ると酢酸エチルでは完全に分離しがたい。そこで推定ペニシリン力価の倍量のペニシリナーゼを添加するか、またはペニシリンに感受性の著るしく少い *B. cereus* を被検菌とすることで試料中「クロモ」力価を測定しうる。

(114) 新抗生物質 Chromomycin の 制癌作用について I

臓器内の分布並に排泄

山口 寿・石上重行・三枝達明・田淵幸博
大阪大学微生物病研究所附属病院山内科

放線菌の産生する新抗生物質 Chromomycin (以下、CM と略す) の制癌作用については、昨年度の癌学会に 2, 3 の報告がある(立岡, その他: 癌, 49 (附録): 23; 奥村: 同誌: 25; 武正, その他: 同誌: 76, 1958)。

私達は本剤の制癌作用を解明するための基礎的実験として生体内分布, 排泄等について下記の研究を行なった。

CM は使用直前に滅菌生理的食塩水に溶解, 所要の濃度のものを, 患者並びに動物の静脈内, 腹腔内に注射した。

CM の定量は試料(血液, 諸臓器, 癌腫, 尿, 腹水等)をアセトン水にて抽出, 石油エーテルで脱脂, 酢酸エチルで抽出, 濃縮し, 一定量を Paper-disk を用いる薄層法により行ない, 他方濾紙 Chromatograph により定性試験を行なった。

実験成績

I 血中濃度

体重 2.5 kg 前後の健康家兎に CM 50 mcg/kg を 1 回静脈注射し, 5, 30, 60 分, 3, 6 並びに 12 時間毎に採血, CM 量を定量した。

注射直後には注射量の約 90% の CM を認めたが, 以後は極めて急激に減少し, 30 分後には約 2% 前後に低下し, 以後は微量を認めるに過ぎなかつた。

II 家兎臓器内分布

(1) 健康家兎に CM 50 mcg/kg 1 回静注し, 3, 12, 並びに 24 時間毎に屠殺, 諸臓器の CM 量を定量した。

3 時間後では CM は脾, 胆嚢の胆汁に最も高度で (1.00 mcg % 以上) で次いで肝, 腎 (0.74~0.50 mcg %), 腸管, 膝窩リンパ腺, 心筋 (0.49~0.25 mcg %), 肺, 胃, 骨髓, 乳斑 (0.24 mcg % 以下) の順に分布し, 睪丸には検出出来なかつた。

12 時間後では脾, 胆嚢内胆汁, 腎, 胃には前と同程度に認め, 肝, 心筋, リンパ腺の分布度は低下, 殊にリンパ腺では検出不能となつた。一方乳斑, 骨髓では分布度

は上昇した。

24 時間後では脾, 胆嚢内胆汁の分布度は殆んど不変であるが, その他の臓器では概ね 12 時間値より低下した。然し乳斑には尚明らかに検出し得た。

(2) 健康家兎に同様に CM を 50 mcg/kg 宛 1 日 1 回, 28 日間に亘つて静注, 最終注射より 24 時間後に屠殺, その臓器内 CM 分布をみた。

CM は心筋, 胆嚢内胆汁に最も多く分布し (1.00 mcg % 以上), 次いで脾, 腸管 (0.99~0.75 mcg %); 骨髓, 乳斑 (0.49~0.25 mcg %); 肝, 腎, 肺, 胃 (0.24 mcg % 以下) の順で, 睪丸, リンパ腺には検出不能であつた。

尚, 3 例中 1 例に 3 週以後に於て, 流血中のリンパ球数が減少し, 形態学的には原形質内の空胞形成, 核の変形を示すものもあつた。

即ち, CM は胆嚢内胆汁, 脾, 腸管, 乳斑等に相当高濃度に分布する事を認めた。

III 実験的腫瘍内分布度

ウイスター系ラットの筋肉内に Walker-256 腫瘍を移植し, 2 週後に CM 100 mcg/kg 1 回静注し, その腫瘍内分布をみた。

注射 3 時間後では CM は 1 例では 0.24 mcg % 以下であつたが, 他の 4 例では何れも 1.00 mcg % 以上の高値を示した。24 時間後では分布度は僅かに低下した。

IV 剖検例の CM 臓器分布度

子宮癌を原発とする癌性腹膜炎患者 (Y. T. 39 才, ♀) に約 80 日間に亘つて CM 総計 18,000 mcg を投与し, 入院 5 カ月後に死亡した 1 例の諸臓器内分布度をみた。

動物実験成績と異なり, 胸部並びに腹部リンパ腺には最も高濃度に分布し (1.00 mcg % 以上), 次で肝, 腎, 心筋, 肺 (0.49~0.25 mcg %); 腸管, 脾, 膀胱, 胸水, 腹水 (0.24 mcg % 以下) の順で, 脾, 卵巣, 子宮, 腫瘍には検出不能であつた。

V 臨状癌並にリンパ腺の分布度

胃癌 4 例, 直腸癌, 肝癌, 胃潰瘍夫々 1 例について手術前約 3 時間に CM 300 mcg 1 回静注, 剔出腫瘍部並に局所リンパ腺の CM 濃度をみた。

腫瘍部には 1 例を除き軽度 (0.50 mcg % 以下) に分布した。局所リンパ腺には全例とも高度 (0.75~1.00 mcg % 以上) に認めた。潰瘍部では検出不能であつた。

VI CM の尿中排泄

5 例の胃癌, 肝癌患者について, 手術前後に夫々 CM 300~500 mcg 宛 1 回静注, 尿中排泄量をみた。

尿中へは 24 時間で注射量の約 10% の CM が排出され, 術前術後で大差を認めない。

VII CM の腹水への移行

CM が腹水, 胸水へ移行する事は上記の剖検例に於て

も認めたが、肝癌 1 例について CM 500 mcg 静注後腹水中の CM 量をみた。

注射後 1 時間に亘つて腹水を穿刺し、45 分後に最高、即ち 1.21 mcg/400 cc、総計 1.83 mcg/900 cc の CM を検出した。

要するに、CM は腫瘍並びにリンパ腺に相当高濃度に分布することは注目すべきことである。

(115) 新抗生物質 Chromomycin の 抗癌作用について II

治療効果

山口 寿・石上重行・三枝達明・田淵幸博

大阪大学微生物病研究所附属病院山科内科

Chromomycin (以下、CM と略す) が、腫瘍、リンパ腺等に相当高濃度に分布する事を、臨床的並びに実験的に確認したので、実験的結節腫瘍、並びに臨床例に使用し、その腫瘍重量、臨床経過等に及ぼす影響をみた。

実験成績

I 実験的結節腫瘍の腫瘍重量に及ぼす影響

(1) Walker-256 腫瘍

ウイスター系ラッテに移植 1 日後より CM 50 mcg/kg 宛 2 週間に亘つて連日腹腔内に注射し、その腫瘍重量 (22 例) をみた。

滅菌生理的食塩水注射のみの対照担腫瘍群 (22 例) の腫瘍重量分布曲線と、実験群の夫れとの間には大差を認めなかつた。

(2) MAH-134

福島医大 佐藤教授より分与された MAH-134 皮下移植マウスに移植 4 日後より CM 20 mcg/kg 宛 3 週間に亘つて腹腔内注射し、同様に腫瘍重量に及ぼす影響をみた (16 例)。

対照群 (16 例) の腫瘍重量分布曲線と CM 注射群の夫れとを比較すると、両群の間に大差を認めなかつた。

II 担腫瘍動物の貧血並びに血清鉄量の低下に及ぼす CM の影響

ウイスター系ラッテに Walker-256 腫瘍を筋肉内に移植すると、2 週後頃より、赤血球数、血色素量の減少、血清鉄量の低下を認め、4 週後には中等度の貧血と、高度の低血清鉄症に陥入る。

腫瘍移植翌日より CM 10 mcg/kg 宛毎日腹腔内に注射、1 週間毎に屠殺、4 週間に亘つて、赤血球数、血色素量並びに血清鉄量の消長をみた。

滅菌生理的食塩水のみを注射した対照群の血液像、血清鉄量の変化と、CM 注射群の夫れ等との間には大差を認めなかつた。

III 臨床使用例

手術不能の末期癌患者並びに術後再発防止の目的にて年令 22~79 才の男子 23 例、女子 14 例に CM を初回 100~300、維持量 500~1,000 mcg とし、1 日 1 回宛静注、一部は局所に貼布し、その経過をみた。投与量は平均 15,000 mcg である。

症例は胃癌 10 (内手術 7)、食道癌 5、子宮癌 5 (内手術 3)、細網肉腫 3、肝癌 2、皮膚癌 2、白血病 3、癌性腹膜炎・直腸癌・扁桃腺癌・喉頭癌・黒色肉腫・肛門癌・多発性骨髄腫各々 1 例である。

効果の判定は自・他覚症状、X線像の変化、出来得る限り組織像の変化を基にして行なつた。

現在経過観察中の 16 例を除き、食道癌 4/5、胃癌 2/10、肝癌 1/2、子宮癌 2/5、扁桃腺癌 1/1、喉頭癌 1/1、黒色肉腫 1/1、細網肉腫 1/3、皮膚癌 1/2、白血病 3/3 には無効であつた。

効果ありと認めたものは次の 4 例である。

(1) 胃癌

32 歳の男、試験開腹術後、約 90 日間に亘つて CM 18,000 mcg 使用により、自覚病状の消退と、一般状態の好転、X線像で腫瘍の増大の停止をみた。

(2) 癌性腹膜炎

39 歳の子宮癌を原発とする癌性腹膜炎患者に約 80 日間に亘つて、CM 18,000 mcg 投与、CM 投与中は腹水増加せず、且つ血性腹水の清澄化をみ、CM を中止すると悪化するという現象をくり返した。

(3) 細網肉腫

最も効果を取めた症例 (65 歳の女、32 歳の男) で、CM 投与により (総計 20,000~48,500 mcg) 腫瘍の縮小ないし消失をみ、組織学的にも線維化を認めた。

IV 副作用

細網肉腫 1 例に於て CM 量約 30,000 mcg 投与の頃より、軽度の白血球減少をみたが、骨髓像では使用前と著変なく、前骨髓球の一部に、顆粒の配列の乱れ、大小不同、染色性の変化等の形態学的変化を示すものを認めた程度で、その他の症例に於ては血液像、肝機能検査等に変化を認めなかつた。ただ注射液の洩れた場合の局所の疼痛、壊死を認めた例がある。

以上要するに、CM がリンパ腺に相当高濃度に検出し得る事、細網肉腫に対する臨床効果、及び本剤を相当長期間、大量に用いてもさしたる作用副を認めない点等を併せ考えると、本剤はリンパ系の悪性腫瘍の治療、或は癌切除後の再発防止に一応試みる価値があると考ええる。

又 CM の血中消退時間、分布度等より、1 日 1 回の注射でなく、注射量、注射回数を改良し、上記の症例を中心に更に検討を加える予定である。

(116) 純粋分離骨髓白血球に与える抗癌剤の影響について

楠 本 博 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)

わたくしは、鶏のあしの骨から骨髓内白血球を純粋に分離し、試験管内で、この純粋分離白血球に、抗癌剤を作用させて、その影響をみた。

白血球分離方法は省略するが、ここに用いた純粋分離鶏骨髓白血球は、一応生理的状态を保っていると思われるものである。

実験方法：純粋に分離された骨髓白血球を、タイロード氏液 0.1mm³中に約5万コを含むように浮遊させる。あらかじめ、別に各種抗癌剤をタイロード氏液で稀釈しておき、求める作用濃度になるようにして、骨髓細胞浮遊液と混和、孵卵器内に保存し、そのすぐあと、半時間後、1時間後、2時間後、さらに3時間後に位相差顕微鏡を用いて、観察した。

つぎに、抗癌剤の影響をうけておこる骨髓細胞の変化を、各薬品別、作用濃度、作用時間などにわけて述べる。

1) ナイトロミン：ナイトロミンの濃度が高くなるにつれて、その変化は強くなる。しかし特徴的なことは、リンパ球があまり変化をうけないことであつた。また、ナイトロミンは、骨髓白血球の核に対してよりも細胞体に強い変化を与える。それで、骨髓白血球にはしだいに空泡を生じ、破裂し、崩壊するという形式をとる。

2) アザン：アザンは比較的早期に細胞体にはたらく、これを崩壊させ、ぜんじ核に対しても変化を与える。しかも、その程度は比較的強力で、かつリンパ球にも相当の影響を与える。全体からみると、ナイトロミンより細胞に高度な変化を与えよう。

3) テスバ：リンパ球には変化はほとんどないが、骨髓系白血球には、多くの変化をもたらす。ことに、比較的低い作用濃度では、細胞体にはたらく作用が強く、高濃度では核に対する作用の方が強いようである。

4) ザルコマイシン：この薬品も、その濃度、作用時間が増すにつれて、細胞の変化が強くなるのは、他の薬剤と異ならない。すなわち、骨髓白血球はザルコマイシンの作用をうけて、その位相差が乏しくなり、かつ核構造もみえなくなり、ついには、空泡化する。その他、空泡形成、萎縮、偽足状突起もみられる。また、リンパ球も変化をうけるようであり、しだいに核構造がみえなくなる。

5) アクチノマイシンJ：この薬剤の作用は比較的弱

く、今回の実験に用いられた薬剤中では、影響力がもっともすくなかつたと思う。その作用の特徴は、細胞全体が位相差に乏しくなり、ぜんじ崩壊するものと考えられ、軽い変性空泡や核の無構造化もみられた。リンパ球には、変化がみられなかつた。

6) マイトマイシンC：この薬剤の作用は強い。細胞は位相差に乏しくなり、崩壊して核内構造がみえなくなる。リンパ球に対する変化はあまりみられなかつた。

7) カルチノフィリン：リンパ球に対する影響はない。その作用はザルコマイシン、マイトマイシンCなどによく似て、位相差像をうすくし、核に対しても強い影響を与える。低濃度では、核に対するよりも、細胞体に対する影響が強くあらわれた。この点は、ザルコマイシンと異なる。

結語。いずれの薬剤を用いても、一番さきに、その影響をうけるのは、骨髓母細胞、または好中球の幼若型であり、とくに中、小型のものよりも大型の方が強い変化を示した。

なお、空泡のできかたにも2様ある。核膜の周囲に顆粒が集合し、その部から大空泡を生ずるものと、孤立性に小空泡が散在するものとがみられる。核内でも、核内容物が橋状に集合し、あるいは結節状となり、ぜんじ、無構造化するものがあり、また、細胞内顆粒が細胞の一部に集合するものなど、種々であつた。

(117) 白血球減少防止に関する研究 (第2報)

抗腫瘍剤に対する諸種薬剤併用効果について

島田 信勝・石井 良治・佐藤雄次郎

北条 重久・張 逸朗・原田 種一

慶応義塾大学医学部外科学教室

悪性腫瘍に対して化学療法を行なう場合、最も重要な副作用は白血球の減少である。白血球減少を防止すれば、大量使用により治療成績も更に向上せしめ得ると考える。そこで抗腫瘍剤カルチノフィリン(以下、CZPと略)に対してCo-クロロフィリン、AC-17、Vit K₃、Vit B₁₂、チステインを別々に混合し、これら薬剤混合静注による抗腫瘍性並びに白血球減少防止効果について検討した。CZPは諸種薬剤混合により、力価の低下を来すことがあるので、これら5種の薬剤を夫々混合した際の力価をカップ法により測定した。チステインを除いて特に力価の低下をみながつたが、吉田肉腫を用いた皮下腫瘍に対しては、これら薬剤併用の場合、すべてCZP単独使用と同様な抗腫瘍作用を認め、薬剤併用による抗腫瘍性の低

下はみられなかった。

そこで家兎を用いて、これら薬剤混合静注による、CZPの白血球数の変動に及ぼす影響について検討するとともに、造血系統に対する変化を病理組織学的に検索した。

CZPは各群とも、連日500 u/kg及び1,000 u/kgの2種類とし、Co-クロロフィリンを1~2 mg/kg混合静注した成績は、CZP 500 u/kgの場合1~2 mgとも2週間目では白血球数が略々同じで、対照に較べて少々白血球減少防止効果があり、1週間前後ではCo-クロロフィリンの量に比例して減少の程度も少い。CZP 1,000 u/kgでは途中減少防止効果があるようにみえるが、2週間になると全く無効であつた。

AC-17 1.5~3 mg/kgを混合静注すると、CZP 500 u/kgでは白血球減少防止に少々効果が認められたが、1,000 u/kgではCo-クロロフィリンと同様であつた。

Vit K₃の場合は5~10 mg/kg混注すると、CZP 500 u/kgでは何れも対照に較べて著明に減少防止効果があり、1,000 u/kgでは殆んど効果のみられなかったことから、CZPが定量以下ならば白血球減少防止にかなり有効であると考ええる。

チステインに於いても同様で、CZP 500 u/kgでは5~10 mg/kg併用により、夫々差はあるが、著明な効果がみられるに反し、CZPが1,000 u/kgになると両者とも殆んど無効である。

Vit B₁₂は500 mcg/kg併用したが、やはりCZP 500 u/kgの場合少々有効で、CZP 1,000 u/kgでは殆んど効果がみられなかったことはCo-クロロフィリン、AC-17と同様である。

2週間目の組織像についてみると、骨髓ではCZP単独使用500 u/kgでは、成熟白血球が著明に減少し僅かに認め得る程度で、幼弱白血球は減少しているが、成熟型に較べてよく残存しているのを認める。CZP 1,000 u/kgでは骨髓細胞の減少が高度で、骨髓癆の所見で死亡するものもある。

上記薬剤併用群で白血球減少の軽度なCZP 500 u/kgのものについてみると、AC-17群は骨髓細胞がかなり減少しているが、成熟白血球がなお残存しているのが認められる。

Co-クロロフィリン群も骨髓細胞の減少が著明であるが、やはり成熟型が残存し、Vit B₁₂でも同様な所見である。以上3群は白血球減少防止に少々効果がみられ、骨髓所見も骨髓細胞の高度の減少は認められない。

Vit K₃群でCZP 500 u/kgのものは骨髓細胞の減少が非常に少く、CZP 1,000 u/kgでもなお上記3群500 u/kgのものと同様な所見である。

これに反してチステイン群は白血球数の減少がCZP 500 u/kgで僅かであるにも拘らず、その骨髓所見では骨髓細胞の減少が高度である。しかしなお成熟白血球が残存していることがCZP単独使用と異なる点である。

肝ではCZP単独使用の際500 u/kg以下では肝細胞の膨化がみられ、1,000 u/kgでは萎縮が認められたが、Vit K₃, B₁₂, チステイン併用群では何れも膨化が著明で、グリコゲンも多量認められる。AC-17及びCo-クロロフィリンでなお軽度の萎縮と空胞形成が認められた。

この方法により臨床例について、CZPを初めから連日5,000 u静注し、現在使用途中のものを含めて、1クール10万単位使用までに実験成績と略々同様、白血球減少は軽度であり、比較的10万単位を容易に使用し得ることが可能である。

マイトマイシンCでは500 mcg/kg連日静注による家兎の白血球減少は軽度であるが、上記薬剤混合静注により、Vit K₃, AC-17, Co-クロロフィリン, チステイン, Vit B₁₂の順で、何れも白血球減少を防止する可能性があるとと思われる。

〔追加〕白血球減少症に対するLeuco-4の効果

北川司良 岡本良平・好地 衛
(京都府医大河村外科)

制癌剤、特にアルキル化剤使用に伴う白血球の減少が問題となつてきた現在、これの予防或は治療し得るものがあれば癌の化学療法は一層の発展をみるであろう。

ここに、仏国Biotherapie社からLeuco-4として市販され、ペンゼン中毒等の血液病に使用されているAdenineの効果について追加する。

今ethylenimine系物質であるRC-4を腫瘍患者に連日50 mg静注すると急速に白血球減少症を起し、平均10日後63%、20日後59%、30日後50%に減少する。

次にRC-4による白血球減少症にAdenineを連日30 mg単独投与すると平均10日後120%、20日後150%に増加し、その治療の効果が明らかに期待される。

又RC-4とAdenineを連日併用して投与すると平均10日後76%、20日後78%に減少するが、RC-4単独使用に較べて減少度は可成り軽減され、その予防的效果も期待されう。

生体にAdenineが欠乏すると白血球均衡障害を伴つた白血球顆粒細胞減少症を起しAdenine投与により白血球は正常状態に戻ると報告されている。私達の症例に於てもAdenineの効果は2,3の症例を除いて可成り明らかに見られたが1日の使用量を増加することにより制癌剤との併用による予防的效果をより一層期待出来るものと思われる。

尙 Adenine の白血球増加機転については不明な点もあり、検討中であるが、従来の治療剤に較べて細胞核の代謝自身に関連ある物質である点が甚だ興味あると考える。

(118) Thio-TEPA の家兎血球生成に及ぼす影響 (予報)

田 代 哲 男

久留米大学医学部倉田内科 (主任 倉田誠教授)

抗腫瘍剤として、最近使用されている Thio-TEPA を、健康家兎に、1 回又は連続注射して、末梢血液像、肝機能、血清蛋白像、血糖に及ぼす影響を観察したので、報告する。

実験方法

2 kg 前後の健康家兎に、Thio-TEPA (テスパミン佐友) を、筋注、又は静注し、注射前及び、1, 3, 6, 24 時間後、及び 3 日以後 1 週間目毎に採血、上述諸検査を行なった。

実験成績

1 回注射の場合：0.1 mg/kg 1 回注射では、血色素、赤血球、網状赤血球、白血球には、著変なく、肝機能、血清蛋白像、血糖等にも、殆んど変化は見られない。

1 mg/kg 1 回注射では、血色素、赤血球は、初めわずかに減少し、網状赤血球は、軽度増加を示すものもある。白血球は、注射後、数時間ないし 1 日で、一過性に軽度増加 (主として偽好酸球増加) し、その後しばしば 2~4 週目に、一過性に減少が見られる様である。肝機能、血清蛋白像には変化は見られない。

連続注射の場合：0.05 mg/kg 連続注射では、血色素、赤血球は、多少の動揺あるも、著変を認めない。網状赤血球は、漸次増加し、3 日~2 週目頃最高となる。白血球は、著変なきも、わずかに減少を示すものもある。肝機能その他に異常を認めない。

0.1 mg/kg 連続注射の場合、血色素、赤血球は著変がなく、網状赤血球は、1 日~1 週目頃増加する。白血球は、注射後一時増加 (偽好酸球増加) 後、24 時間目頃より、減少し始め、1~2 週間の間に、注射前値の 1/3 程度となり、以後減少のまま、多少の動揺を示す。肝機能、血清蛋白像、血糖には異常を認めない。0.3 mg/kg 連続注

射の場合、血色素、赤血球は、4~5 週目頃より、軽度減少し、網状赤血球は、1 日~1 週間で最高となる。白血球は、初め一時増加し (主として偽好酸球)、3 日目頃より急激に減少し、注射前値の 1/2 程度となる。肝機能その他に異常を認めない。

0.5 mg/kg 連続注射の場合、0.3 mg/kg とほぼ同様であるが、血球減少度は、それよりやや強くなる。肝機能障害は見られない。

以上は静脈注射の場合であつたが、筋肉注射でも、之とほぼ同様の結果を得た。

結 論

家兎に Thio-TEPA を使用し連続注射の場合 0.1 mg/kg では、血色素、赤血球には著変なく、白血球のみかなり減少が見られた。0.3~0.5 mg/kg の長期連続注射では、白血球減少の外、血色素、赤血球も軽度ながら減少する様になる。しかし肝機能、血清蛋白像等には、変化を来さなかつた。

此の様な事から、適量では白血病治療剤として、適当であると思われる。

(119) エールリツヒ固型癌におよぼす異性環状化合物の影響

遠藤 英夫・川崎 徹

東北大抗研

EC 固型癌をトロカー法にてマウスの皮下に移植し、24 時間後より 7 日間、薬剤液 0.4 cc をマウスの腹腔内に注射し、癌発育にたいする影響を観察した。薬剤効果の判定は移植 7 日後および 14 日後に tumor size を測り未処置群と比較した (遠藤・杉浦：癌 49, 137~149, 1958 参照)。

判定基準は次の通りである。未処置群の固型癌の直径を 1 とする時、

＋： 固型癌の平均直径 0.26~0.50；

±： 0.51~0.75；

－： 0.76~未処置群以上

を示す。

私共が合成したる化合物は 1,3,4-thiadiazole を母体とする化合物で、実験成績は次の通りである。