

制癌剤の家兎末梢白血球数並びに造血臓器に及ぼす影響について

尿 田 権 一

慶応義塾大学医学部外科学教室

(指導 島田信勝教授)

(昭和 35 年 9 月 15 日受付)

Mustard-gas の窒素置換体である Nitrogen mustard が悪性腫瘍に対し、効果のあることは GILMAN, PHILIPS^{1,2)}により明らかにされ、GOODMAN, WINTROBE 及び JACOBSON⁴⁾によりホヂキン氏病やリンパ肉腫の患者を主として臨床的に使用され、悪性腫瘍に対する化学療法が開始されたのは 1946 年のことである。爾来種々の抗腫瘍性物質が次々と見出され、この方面の研究は急速に進歩した。

わが国に於いても、吉田、石館^{5,6)}による Nitromin の広範な研究、更に秦^{7,8)}の Carzinophilin, Mitomycin, 梅沢⁹⁾ 14) の Sarkomycin, Pluramycin, Raromycin の発見など、輝かしい業績が上りつつある。

悪性腫瘍を完全に治癒せしめる唯一の方法は、全腫瘍細胞を全くその生体中より消失せしめることである。従来行なわれている外科的療法や放射線療法も、この目的に向つて少しでも近づくように種々の創意工夫がなされて来た。然し放射線療法はこれを全身的に用いることは到底不可能である。これに反し、化学療法は血流を通じて全身にその効果を及ぼすことも可能であるが、同時に母体の正常組織、特に造血臓器、性細胞等発育の旺盛な組織が障害を受ける^{1), 15)}と云う困難に遭遇する。これらの副作用を出来るだけ避ける為、各種薬剤との併用^{16)~20)}や、投与方法の改善^{21)~23)}、或いは最近、CREECH²⁴⁾、²⁵⁾により試みられた体外循環を利用した部分灌流法や KLOPP²⁶⁾、中村等^{27), 28)}の分割動脈注射法など、種々の試みがなされつつある。

著者は家兎を用いて Carzinophilin, Mitomycin-C, Nitromin を比較的長期間静注し、正常体細胞中最も影響を受けやすい造血臓器、即ち肝、脾、骨髓の所見を病理組織学的に検索し、それに関連して末梢血液中の白血球数の変動についての実験を行ない、抗腫瘍性物質の連続投与によつて惹起される最も重大な副作用について研究を行なつたので報告する。

実験方法及び材料

I 抗腫瘍性物質並びに使用方法

1) Nitromin (NMO)

1 管中 50 mg 入りのものを使用し、1 cc 中 10 mg 含有するように 5% 葡萄糖液にて溶解した。

2) Mitomycin C (MC)

1 管中 2 mg 入りのものを使用し、1 cc 中 100 mcg 含有するように 5% 葡萄糖液に溶解した。

3) Carzinophilin (CZP)

1 管中 5,000 u 入りのものを、2 cc の添附せられた溶解液 (1% 重溶液) にて溶解し、これを更に 3 cc の 5% 葡萄糖液を加えて 1 cc 中 1,000 u 含まれるようにした。

II 白血球数の測定法

実験動物として体重 2 kg 前後の雑系白色家兎の成熟せる雄 112 匹頭を使用した。

家兎末梢血液中の白血球数は極めて動揺しやすいものであるので^{29)~32)}、兎は出来るだけ愛護的に取扱い、1 頭を 1 飼育箱に入れ、且つ一定の飼料を与えた。購入後約 1 週間放置し、環境に慣らしめた後、更に 1 週間白血球数を測定してほぼ一定したところで実験を開始した。

測定にあつては日差及び食事による影響を避ける為、午前中飼料を与える前に測定した。兎は静かに金属製円筒型固定器に固定した後、定められた側の耳静脈を注射針により傷つけ、流出する血液を最初の 1 滴はガーゼにて拭きとつた後、検定済の白血球測定用メランジュールの目盛 1 迄吸い、これを約 5 分間メランジュール震盪器により震盪し、BÜRKER 型計算盤を使用して 4 回測定してその平均をとつた。又同一の兎には実験終了迄同一のメランジュールを用いて採血した。

III 薬剤投与方法及び投与量

1 群 3~5 頭の兎に、上記薬剤を、採血後、採血せる耳朶と反対側の耳静脈より徐々に注射した。各薬剤については次の各群に分けて実施した。

1. NMO

連日 2 週間注射

2.5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg

2. MC

A. 連日注射

1) 連日 2 週間注射

100 mcg/kg, 250 mcg/kg, 500 mcg/kg,

1,000 mcg/kg

2) 連日 3 週間注射

500 mcg/kg

B. 間隔注射 週3回2週間

1,000 mcg/kg

(各週の第1, 3, 5日に注射を施行)

3. CZP

A. 連日注射

1) 連日1及び2週間注射

250 u/kg, 500 u/kg, 1,000 u/kg

2) 連日3週間注射

50 u/kg, 250 u/kg, 500 u/kg, 1,000 u/kg

3) 連日4週間注射

100 u/kg, 250 u/kg, 500 u/kg

B. 1回注射

1,750 u/kg, 3,500 u/kg, 7,000 u/kg

C. 間隔注射

1) 週2回1週間

875 u/kg, 1,750 u/kg, 3,500 u/kg

2) 週2回2週間

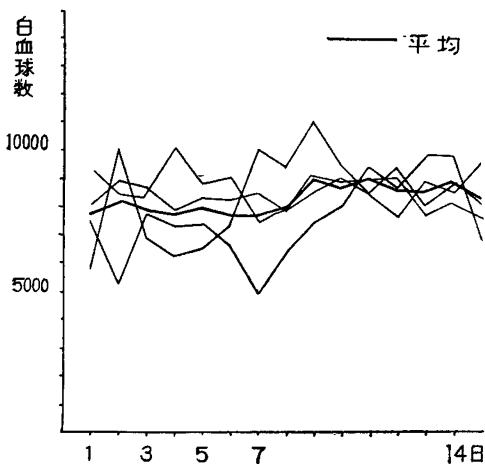
1,750 u/kg, 3,500 u/kg

(CZP 投与群に於ける1回注射では、注射後1週間経過を観察し、間隔注射では各週の第1, 5日に注射を実施したもので、上記両群の1週間の薬剤投与の総量は、連日注射群のそれと同量である。)

IV 病理組織学的検索

所定の薬剤を注射し得た兎は、それぞれ8日目、15日目、22日目又は28日目に、白血球測定後耳静脈よりの空気栓塞を行なつて屠殺した。屠殺後直ちに肝、脾、骨髄を採取し、10% フォルマリン水並びに純アルコールに固定。パラフィン切片及び凍結切片を作製し、ヘマトキシリン-エオジン染色、PAS染色(ジアスターゼ消化試験を実施)、ターンブルプラウ鉄染色、MALLORY氏膠原線維染色、オイルレッドによる脂肪染色等を行な

図1 対照群の末梢白血球数の変動



つた。実験中斃死せるものも同様である。

対照として、他の薬剤注射群と同様の方法で、5% 葡萄糖液 1cc を2週間連日注射したものを使用した。実験開始より約1週間は、白血球数の変動はかなり著しいものがあるが、何等の臨床的症狀を認めない。又実験に使用した家兎全例の実験開始時の白血球数の平均は8,567であり、対照の平均値とほぼ一致する(図1)。

実験成績

I. NMO

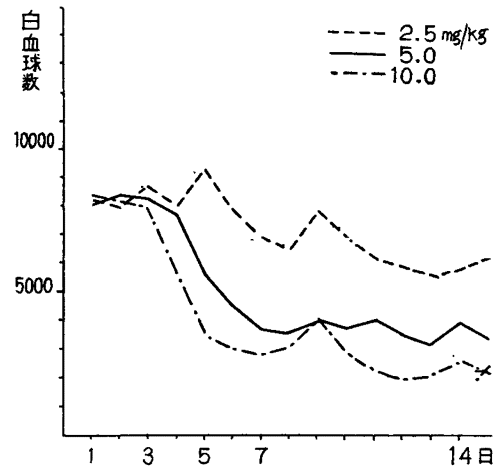
連日2週間注射

1) 末梢白血球数の変動(2.5, 5, 10 mg/kg)

2.5 mg/kg 投与群では1週間注射後21%, 2週間静注後23%と白血球数の減少は軽度である。5 mg/kg 及び10 mg/kg 投与群では1週間静注後それぞれ56%, 63%と著明に減少するが、第2週には5 mg/kg 投与群ではそれ以下に減少しない。10 mg/kg 投与群では73%となり、第1週末より10%減少する。

臨床症狀は、10 mg/kg 投与群のみが10日目頃より食欲が無くなり、やせ始め、一時的には興奮状態に陥り、飼育箱中をくると廻り出したものもあり、1例は12日目に衰弱斃死した(図2)。

図2 NMO 連日2週間静注群の末梢白血球数の変動



2) 病理組織学的所見

連日2週間注射後、翌日屠殺(2.5, 5, 10 mg/kg)

肝。2.5 mg/kg 投与群では肝細胞は極めて膨化し、Sinusoidは狭小となつている。肝細胞の境界は明瞭で、肝細胞核は大きさ、染色質等に著変は認めない。原形質は淡染し、顆粒は散在性で、原形質内はあたかも透明になつたように観察される。原形質中には脂肪顆粒は殆んど認められないが、淡染する原形質部分に一致して相当高度のグリコーゲンが認められる。

表 1 NMO 連日 2 週間静注群の病理組織学的所見

投与量	実験動物番号	肝										骨 髄					脾			備 考				
		膨 化		萎 縮		透 明 化		グリコーゲン	空胞変性	ヘモンデローゼ	血管充盈	骨髄巨細胞		骨髄細胞		ヘモンデローゼ	血管充盈	濾胞の萎縮	胚中心		脾洞の拡張	ヘモンデローゼ	血管充盈	
		中心部	辺縁部	中心部	辺縁部	中心部	辺縁部					減少	変性	減少	幼若型									成熟型
2.5 mg/kg	N 1	卅	卅	—	—	卅	卅	卅	—	+	—	+	+	卅	卅	卅	—	—	—	+	±	±	—	
	2	卅	卅	—	—	卅	卅	卅	—	—	—	+	+	卅	卅	+	±	—	—	+	±	±	—	
	3	卅	卅	—	—	卅	卅	卅	—	—	—	+	+	卅	卅	+	—	—	—	+	±	±	—	
5.0 mg/kg	4	卅	卅	—	—	卅	卅	卅	—	—	—	卅	卅	卅	卅	+	—	—	+	±	—	—		
	5	卅	卅	—	—	卅	卅	卅	—	—	—	卅	卅	卅	卅	+	—	—	+	±	—	—		
	6	+	+	—	—	+	+	+	—	—	—	卅	卅	卅	卅	+	—	—	+	±	—	—		
10.0 mg/kg	7	—	—	—	—	—	—	—	±	—	—	卅	卅	卅	卅	—	—	+	—	±	—	—	12日目に死亡	
	8	+	+	—	—	+	+	+	—	—	—	卅	卅	卅	卅	±	—	+	+	±	—	—		
	9	卅	卅	—	—	卅	卅	卅	—	—	+	卅	卅	卅	卅	—	—	±	+	±	—	—		

5 mg/kg 投与群では上記の膨化と淡染化は尚著明で、グリコーゲンの蓄積も可成り多いが、10 mg/kg 投与群では膨化もグリコーゲンの蓄積も少い。即ち、細胞の膨化、原形質の淡染化及びグリコーゲンの蓄積量はほぼ一致し、これらの変化は投与量ともほぼ一致する。尚上記 3 群では各群共、萎縮、空胞変性、血管充盈、ヘモンデローゼ、線維化等の変化は殆んど認められなかつた。

骨髄。骨髄巨細胞は投与量の増加に従がつて減少し、萎縮、空胞変性が著明となるが、10 mg/kg 投与群に於いても完全消失に至らず、可成り残存する。

骨髄細胞は 2.5 mg/kg 及び 5 mg/kg 投与群では軽度減少し、10 mg/kg 投与群では中等度減少する。そしてこれらの残存せる骨髄細胞を幼若型と成熟型に分けてみると、各群共成熟型の減少が著明であるが、この傾向は 10 mg/kg 投与群に於いてやや著しい。ヘモンデローゼ、血管充盈は各群に軽度認められるものもあるが投与量とは平行しない。

脾。濾胞の萎縮は 10 mg/kg で出現し、胚中心の消失するものもある。脾洞の拡張は 2.5 mg/kg 投与群でも認められ、投与量の増加に従がつて著明となるようであるが、血管の充盈は認めず、ヘモンデローゼは投与量と関係なく認められる (表 1)。

II MC

1) 白血球数の変動並びに臨床症状

a) 連日 2 週間及び 3 週間注射 (100, 250, 500, 1,000 mcg/kg)

100 mcg/kg 投与群では 2 週間連日注射しても

図 3 MC 連日 2 週間 静注群の末梢白血球数の変動

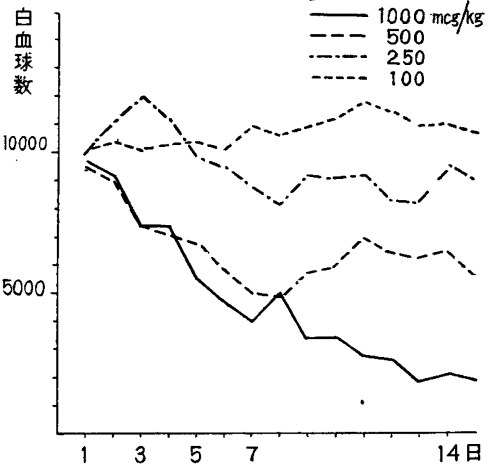


図 4 MC 連日 2 及び 3 週間 静注群の末梢白血球数の変動

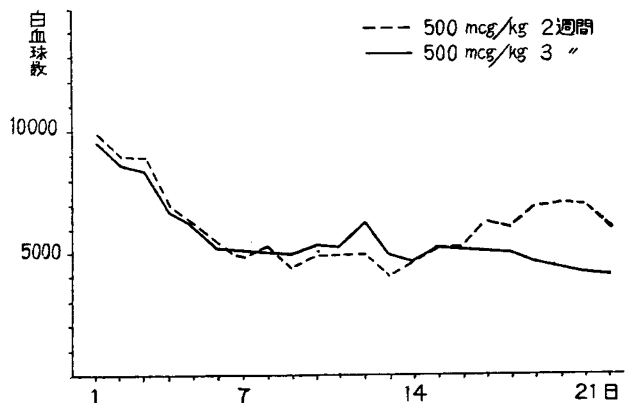
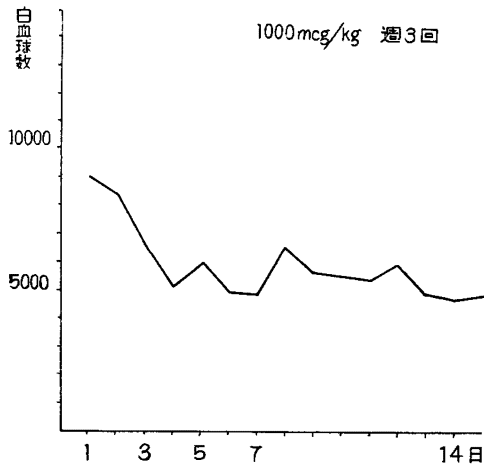


図5 MC週3回2週間静注群の末梢白血球数の変動



対照と差なく、白血球数の減少はみられない。

250 mcg/kg 投与群では初回注射後3日目迄はやや増加した後、ほぼ元の値に戻り、そのまま減少の傾向を示さない。

500 mcg/kg 投与群では1週間注射後、47% 減少するが、その後は3週間迄殆んど減少せず、食欲不振がみられる程度である。又2週間注射終了後そのまま放置して経過を観察し、白血球数を測定したものについてみると、中止直後より直ちに白血球数は回復に向い、1週間後に

はもとの値迄回復する。

1,000 mcg/kg 投与群では注射後2日目頃より急激に減少し、6例中4例が注射開始後5日目以内に死亡した。家兎は、初回注射後より毛の艶が悪くなり、食欲不振に陥り、下痢をするものが多く、2週間注射に耐えたものもやせ方が著明であり、注射終了後3日目に死亡した(表3, 図4)。

b) 間隔注射週3回2週間 (1,000 mcg/kg)

2回注射迄可成り急激に減少(4日目42.9%)するが、その後は殆んど減少の傾向を示さない。臨床症状は食欲不振をおこすものがある程度である(図5)。

2) 病理組織学的所見

a) 連日2週間注射後翌日屠殺(100, 250, 500, 1,000 mcg/kg)

肝。100 mcg/kg 投与群では、肝細胞の膨化と、原形質の淡染化が極めて著しく、Sinusoid は殆んど認められない程である。250 mcg/kg, 500 mcg/kg では上記の変化はやや軽度となり、1,000 mcg/kg では全く認められないが、1例のみ肝細胞索は細く、萎縮の傾向がみられた。

グリコーゲンも100 mcg/kg 投与群に於いては著明に出現するが、投与量の増加に従がつて小葉周辺から消失し始め、1,000 mcg/kg 投与群に於いては3例中1例に認められたのみである。空胞変性、血管充盈は特に投与

表2 MC 連日2週間静注群の病理組織学的所見

投与量	実験動物番号	肝							骨 髄				脾				備 考		
		膨化	萎縮	透明化		グリコーゲン	空胞変性	ヘモンデローゼ	血管充盈	骨髓巨細胞		ヘモンデローゼ	血管充盈	濾胞の萎縮	胚中心	脾洞の拡張		ヘモンデローゼ	血管充盈
				中心部	辺縁部					減少性	変性								
100 mcg/kg	M 1	+++	-	+++	+++	+	-	+	+	+	+	-	-	+	+	-	-		
	2	+++	-	+++	+++	-	-	-	+	+	+	-	-	+	+	+	+		
	3	+++	-	+++	+++	-	-	-	-	+	+	-	+	+	+	+	+		
250 mcg/kg	4	++	-	++	++	-	-	+	+	+	+	-	-	+	-	+	-		
	5	±	-	±	±	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	-	±		
	6	±	±	±	±	+	+	-	+	+	+	-	-	+	+	±	-		
500 mcg/kg	7	++	-	++	++	-	-	-	+++	+	+	+	-	+	+	±	-		
	8	++	-	++	++	-	-	-	+++	+	+	+	-	+	+	+	-		
	9	++	-	++	++	-	-	-	+++	+	+	+	-	+	+	±	+		
1,000 mcg/kg	10	-	-	-	-	+	-	-	+	+	+	+	-	+	+	+	-	6日目に死亡	
	11	-	+	+	-	+	+	-	+++	+	+	+	+	+	+	+	+	14日目に死亡	
	12	-	-	-	-	-	+	-	+++	+	+	+	+	+	±	+	-	4日目に死亡	

量による差は認めないが、ヘモシデローゼは 1,000 mcg/kg 投与群に多いようである。

骨髓。骨髓巨細胞の減少は、100 mcg/kg 投与群では殆んど認めないが、250 mcg/kg 投与群では軽度に認められ、500 mcg/kg、1,000 mcg/kg 投与群では甚だ高度となり、全く消失しているものもある。空胞変性等も投与量の増加に従って著明である。骨髓細胞の減少も 100 mcg/kg 投与群で軽度、250 mcg/kg、500 mcg/kg 投与群で中等度、1,000 mcg/kg 投与群で高度と、投与量の増加と関係がある。成熟型も 100 mcg/kg 投与群で圧倒的に多く認められるが、投与量の増加に従って減少

し、1,000 mcg/kg 投与群では逆に幼若型細胞の割合が比較的著明となる。血管充盈は 500 mcg/kg 以上投与群、ヘモシデローゼは 1,000 mcg/kg 投与群に認められる。

脾。濾胞は投与量の増加に従って萎縮に傾くが、胚中心は 1,000 mcg/kg 投与群でも尚存在する。血管充盈、ヘモシデローゼは殆んど投与量と関係はない(表 2)。

b) 連日 3 週間注射後、翌日屠殺 (500 mcg/kg)

肝、骨髓、脾は何れも 1,000 mcg/kg 連日 2 週間注射のものと同様な所見であるが、各臓器ともヘモシデローゼが更に著明である(表 3)。

表 3 MC 連日 3 週間静注群の病理組織学的所見

投与量	実験動物番号	肝							骨 髄				脾											
		膨化		萎縮		透明化		グリコーゲン	空胞変性	ヘモシデローゼ	血管充盈	骨髓巨細胞		骨髓細胞		ヘモシデローゼ	血管充盈	濾胞の萎縮	胚中心	脾洞の拡張	ヘモシデローゼ	血管充盈		
		中心部	辺縁部	中心部	辺縁部	中心部	辺縁部					減少	変性	減少	幼若型								成熟型	
500 mcg/kg	104	—	—	+	+	—	—	++	++	++	++	++	++	++	++	+	+	+	±	±	++	++	+	
	105	—	—	+	+	±	±	++	++	++	++	++	++	++	++	±	±	±	±	±	++	++	++	+
	106	—	—	+	+	±	±	++	++	++	++	++	++	++	++	+	+	+	±	±	++	++	++	+

表 4 MC 連日 2 週間静注後 1 週間観察群病理組織学的所見

投与量	実験動物番号	肝							骨 髄				脾										
		膨化		萎縮		透明化		グリコーゲン	空胞変性	ヘモシデローゼ	血管充盈	骨髓巨細胞		骨髓細胞		ヘモシデローゼ	血管充盈	濾胞の萎縮	胚中心	脾洞の拡張	ヘモシデローゼ	血管充盈	
		中心部	辺縁部	中心部	辺縁部	中心部	辺縁部					減少	変性	減少	幼若型								成熟型
500 mcg/kg	102	—	—	±	±	—	—	—	++	++	++	++	++	++	++	+	+	+	±	±	++	++	—
	102	++	++	—	—	++	+	++	±	±	++	++	++	++	++	+	+	+	±	±	++	++	—
	103	—	—	—	—	—	—	—	++	++	++	++	++	++	++	+	+	+	±	±	++	++	—

表 5 MC 週 3 回 2 週間静注群の病理組織学的所見

投与量	実験動物番号	肝							骨 髄				脾										
		膨化		萎縮		透明化		グリコーゲン	空胞変性	ヘモシデローゼ	血管充盈	骨髓巨細胞		骨髓細胞		ヘモシデローゼ	血管充盈	濾胞の萎縮	胚中心	脾洞の拡張	ヘモシデローゼ	血管充盈	
		中心部	辺縁部	中心部	辺縁部	中心部	辺縁部					減少	変性	減少	幼若型								成熟型
1,000 mcg/kg	113	—	±	±	—	±	+	+	—	+	++	+	++	++	+	+	+	±	±	—	+	++	—
	114	++	++	—	—	++	+	++	—	++	++	++	++	++	++	+	+	+	±	±	—	++	++
	115	—	—	+	±	+	+	+	+	+	++	+	++	++	++	+	+	+	±	±	—	++	++

尚、1,000 mcg/kg を投与して 17 日目迄生存した 1 例では、肝細胞の原形質はやや淡染し、グリコーゲンは消失、空胞変性は著明であり、骨髓巨細胞の消失、骨髓細胞幼若型の一部残存、脾濾胞の萎縮、胚中心の消失が主な変化であつた。

図6 CZP連日2週間静注群の末梢白血球数の変動

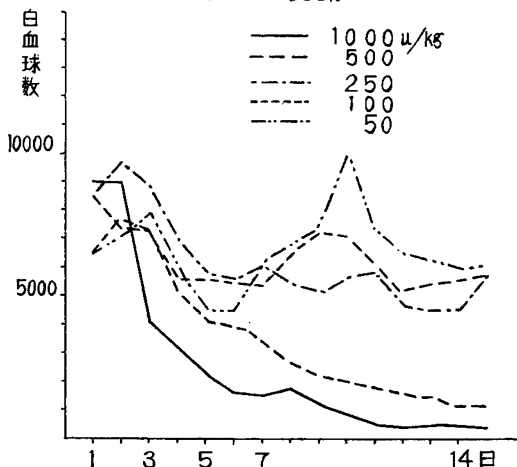


図7 CZP連日2及び3週間静注群の末梢白血球数の変動

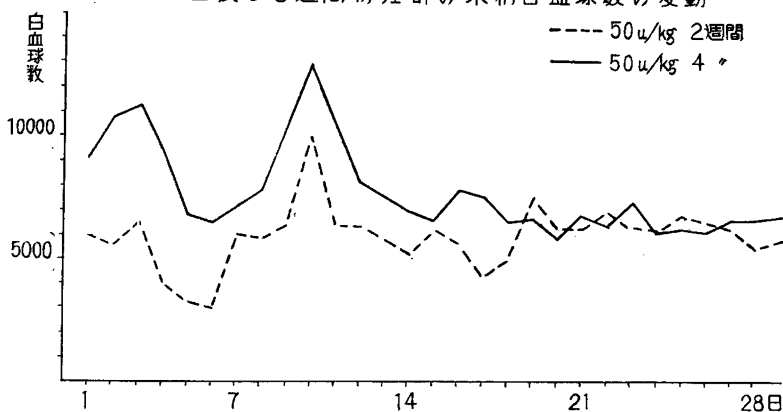
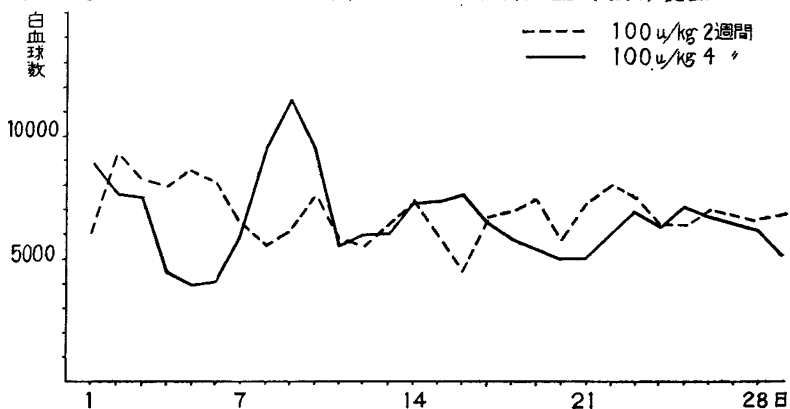


図8 CZP連日2及び4週間静注群の末梢白血球数の変動



c) 連日2週間注射終了後1週間観察、翌日屠殺(500 mcg/kg)

肝。膨化、原形質の透明化は2週間連日注射直後のものより少く、1,000 mcg/kg 所見に近い。

グリコーゲンも3例中2例は消失している。又空胞変性も著明である。充血は全例共中等度以上認められ、ヘモンデローゼも認められるものが多い。

骨髓。2週間注射直後のものとくらべ巨細胞の減少、変性は差がなく、骨髓細胞の減少程度も同様であるが、幼若型より成熟型の方が明らかに増加している。しかし、ヘモンデローゼは全例に高度に認められ、充血も一般に多くなっている。

脾。2週間注射直後のものとくらべると、ヘモンデローゼ及び脾洞の拡張はかえつて著しい(表4)。

d) 間隔注射週3回2週間(1,000 mcg/kg)

500 mcg/kg 連日注射群と略々同様所見である。症例による差があつて一様でないが、肝ではグリコーゲンが稍々少く、血管充盈が稍々著明である。

骨髓では巨細胞減少が僅かに少く、脾と共にヘモンデローゼが著明である(表5)。

III CZP

1) 白血球数の変動及び臨床症状

a) 連日1, 2, 3週間及び4週間注射(50, 100, 500, 1,000 u/kg)

a) 50 u/kg, 100 u/kg 投与群では4週間連続しても白血球数の減少は起らない。250 u/kg 投与群では1週間静注後39%の減少を示すが、その後は減少しない。上記の如き比較的少量投与群では日々の変動が激しく、特に第1週にははなはだしい。又家兎は何等の臨床症状を示さない。

これに反し、500 u/kg 投与群では1週間静注後61%、2週間静注後は78%と直線的に減少し、以後4週間迄は略々そのままの値を続ける。1,000 u/kg 投与群では1週間静注後74%と急激に減少し、第2週では90%以上の減少となり、大部分は白血球数が1,000以下である。

図9 CZP連日2及び4週間静注群の末梢白血球数の変動

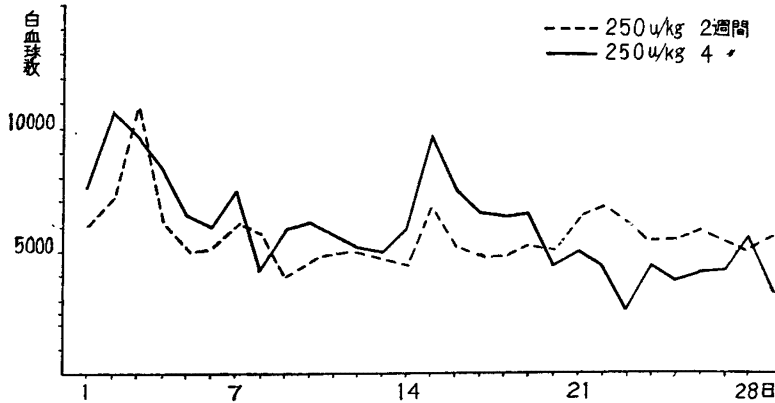


図10 CZP連日2及び4週間静注群の末梢白血球数の変動

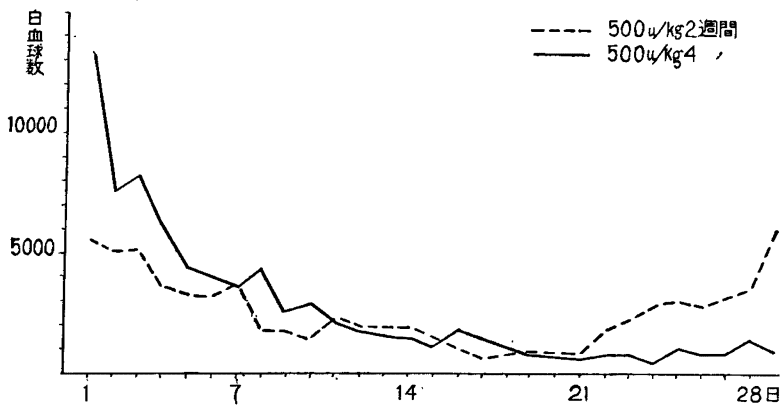


図11 CZP連日と間隔静注の末梢白血球数の変動の比較1週間

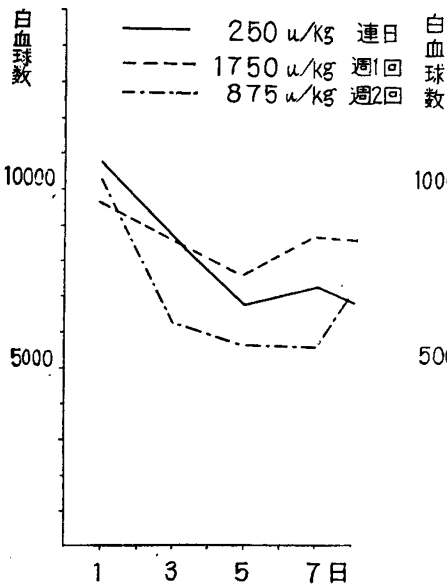
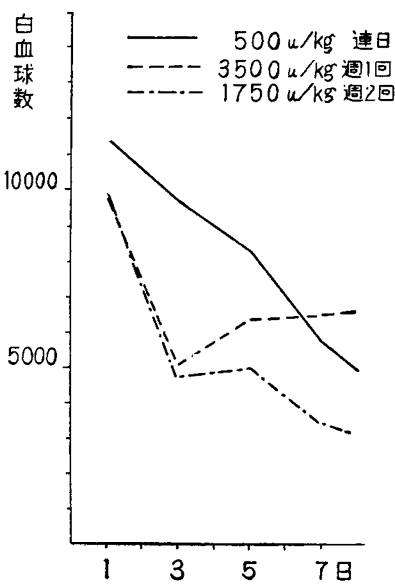


図12 CZP連日と間隔静注の末梢白血球数の変動の比較1週間



500 u/kg 投与群では食欲不振を示すものもあるが、1,000 u/kg ではほぼ全例が下痢を起し、1例は12日目に死亡したが、他は衰弱、るい瘦が著明である。

各群に於いて1例づつではあるが2週間注射終了後そのまま放置して白血球数を測定したものでは、50, 100, 250 u/kg 投与では中止時の白血球数をそのまま維持して増減を認めない。500 u/kg 投与群では中止時よりも約1週間は減少の傾向を示すが、その後は約1週間で投与前の数値迄回復する。1,000 u/kg 投与群では投与中止時生存せるものも、瀕死の状態のものが大部分であつた(図6~13)。

b) 1回注射及び間隔注射 (875, 1,750, 3,500, 7,000 u/kg)

1週間に投与する注射量を一定にし、注射回数を1回のみ或いは週2回として、白血球数減少の程度を連日注射と比較検討した。1週間総量1,750 u/kg 投与群。1回注射では1週間後5例中2例は逆に白血球数の増加を示し、平均では軽度減少する。2回注射では1回注射より減少がやや高度であるが、1週間後、連日注射とほぼ同じである(図11)。

1週間総量3,500 u/kg 投与群。1回注射では3日目迄に47.9%と急激な減少を示すが、以後回復に向い、1週間後には32.6%となる。2回注射では第2週の終り迄、連日注射群とほぼ同じ減少曲線を描く(図12, 14)。

1週間総量7,000 u/kg 投与群。1回注射では3日目迄

図 13 CZP 連日の間隔静注の末梢白血球数の変動の比較 1週間

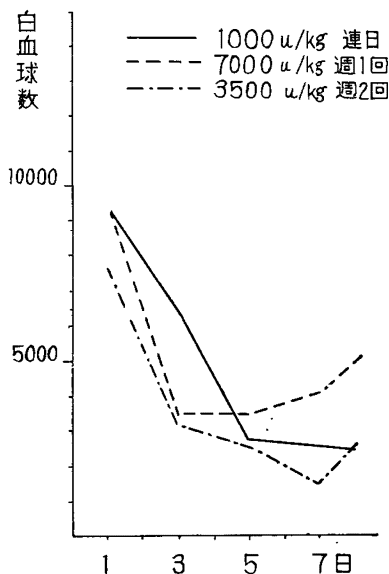
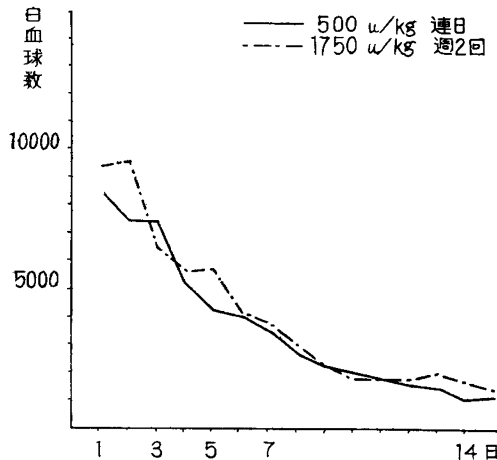


図 14 CZP 連日と間隔静注の末梢白血球数の変動の比較 2週間



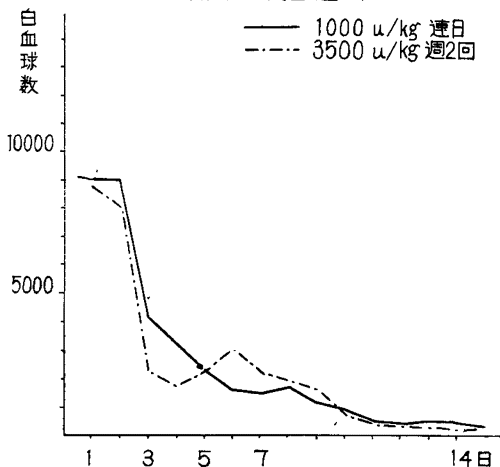
に 73.6% と高度の減少を示し、殆んど全例が下痢に犯され衰弱し、5例中2例が3日目及び5日目に死亡したが、他は次第に全身状態及び白血球数が回復した。2回注射では、連日注射とほぼ同様の減少曲線を描くが、3例中2週間生存したのは1例で他は12日目及び14日目に死亡し、連日注射群よりも衰弱がはなはだしい(図13, 15)。

2) 病理組織学的所見

a) 連日1週間注射後翌日屠殺

(250, 500, 1,000 u/kg)

図 15 CZP 連日と間隔静注の末梢白血球数の変動の比較 2週間



肝。肝細胞の膨化は 500 u/kg 投与群に軽度で他は 250 u/kg 投与群の 1例を除いて全く認められず、逆に肝細胞が萎縮するものが多い。

原形質の透明化は 250 u/kg, 500 u/kg, 1,000 u/kg と投与量に従がつて少くなる傾向があり、グリコーゲンも 250 u/kg, 500 u/kg 投与群に中等度, 1,000 u/kg 投与群では軽度である。空胞変性は却つて 250 u/kg, 500 u/kg 投与群の方がよく認められた。ヘモンデローゼは各群とも認められず、血管充盈は軽度出現するものもある程度である。

骨髓。骨髓巨細胞は 250 u/kg, 500 u/kg 投与群では軽度の減少を示すものがある程度であるが、1,000 u/kg 投与群では大部分がかなりの減少を示し、変性も著明となつている。骨髓細胞も投与群に従がつて減少し、250 u/kg, 500 u/kg 投与群では幼若型に比して成熟型の数が著しく多いが 1,000 u/kg 投与群では成熟型と幼若型が略々同程度に認められる。ヘモンデローゼ並びに血管充盈を各群に 2~3 例宛認めるが、投与量との関係は認められない。

脾。濾胞の萎縮は投与群に従がつて著明である。胚中心の縮小は投与群と関係を認めない。ヘモンデローゼも略々全例に認められ、血管充盈は認めない。脾洞は軽度拡張を示すものが多い(表6)。

b) 連日2週間投与後翌日屠殺

(250, 500, 1,000 u/kg)

肝。膨化は 500 u/kg 投与群に中等度, 250 u/kg 投与群に軽度認められ、1,000 u/kg 投与群では1例を除いて出現しない。この変化は特に小葉の中心部に著しい。萎縮は 1,000 u/kg 投与群に軽度出現する。原形質の透明化は膨化より稍々軽度であり、グリコーゲンは2週間

表 6 CZP 連日 1 週間静注群の病理組織学的所見

投与量	実験動物番号	肝								骨 髄						脾								
		膨 化		萎 縮		透 明 化		グリコーゲン	空胞変性	ヘモシデローゼ	血管充盈	骨髄巨細胞			骨髄細胞			ヘモシデローゼ	血管充盈	濾胞の萎縮	胚中心	脾洞の拡張	ヘモシデローゼ	血管充盈
		中心部	辺縁部	中心部	辺縁部	中心部	辺縁部					減少	変性	減少	幼若型	成熟型								
250u/kg	3	-	-	-	-	++	++	++	+	-	-	±	-	++	+	##	++	++	+	±	+	+	##	-
	47	-	-	±	-	++	±	++	-	-	+	-	-	+	+	##	±	++	-	±	+	-	+	-
	71	-	-	±	+	++	++	++	+	-	-	±	+	++	+	##	-	-	-	-	±	+	+	-
	72	-	-	±	±	##	++	++	±	-	-	-	±	±	+	##	-	-	-	-	-	+	+	-
	73	##	##	-	-	##	##	++	+	-	-	-	+	±	+	##	+	-	+	+	+	+	+	-
500u/kg	2	-	+	-	-	±	+	##	-	-	±	-	±	+	##	±	-	+	±	±	±	±	±	-
	18	±	±	-	-	-	-	±	±	-	±	-	±	±	##	-	±	±	±	±	±	±	±	-
	68	-	-	±	+	-	-	-	+	-	-	-	±	±	##	-	-	±	±	±	±	±	±	-
	69	-	±	-	-	±	+	##	±	-	-	-	±	±	##	-	-	-	+	+	±	±	±	-
	70	-	-	+	-	±	±	±	-	-	-	±	±	+	±	##	-	±	±	±	±	±	±	-
1,000 u/kg	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	##	##	##	±	±	-	##	+	-	-	±	-	
	57	-	-	-	-	±	-	±	-	-	±	±	±	±	##	±	-	±	±	±	±	±	-	
	65	-	-	±	±	+	+	±	-	-	-	±	±	±	±	±	-	±	±	±	±	±	-	
	66	-	-	±	±	±	±	±	±	-	-	±	±	±	±	±	-	±	±	±	±	±	±	-
	67	-	-	±	±	±	±	±	-	-	-	±	±	±	±	±	-	±	±	±	±	±	±	-

表 7 CZP 連日 2 週間静注群の病理組織学的所見

投与量	実験動物番号	肝								骨 髄						脾				備 考					
		膨 化		萎 縮		透 明 化		グリコーゲン	空胞変性	ヘモシデローゼ	血管充盈	骨髄巨細胞			骨髄細胞			ヘモシデローゼ	血管充盈		濾胞の萎縮	胚中心	脾洞の拡張	ヘモシデローゼ	血管充盈
		中心部	辺縁部	中心部	辺縁部	中心部	辺縁部					減少	変性	減少	幼若型	成熟型									
250u/kg	C1	+	±	-	-	+	±	-	±	-	±	±	±	±	±	-	-	±	+	-	+	-	-		
	2	+	±	-	-	-	+	+	+	-	±	±	±	±	±	±	-	±	±	±	±	±	-		
	3	±	±	-	-	-	+	±	-	±	-	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	-		
	4	±	±	±	±	-	-	-	-	-	-	-	±	±	±	±	±	-	-	-	-	±	-		
	5	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	-	
500u/kg	6	±	±	-	+	-	+	-	-	-	##	±	±	±	±	±	±	±	-	-	±	-	-		
	7	±	±	-	+	+	±	±	##	-	±	±	±	±	±	±	±	±	-	±	±	±	-		
	8	±	±	-	+	-	±	+	-	-	-	±	±	±	±	±	±	±	±	-	±	±	-		
	9	±	±	-	+	-	-	-	-	-	-	±	±	±	±	±	±	±	±	-	±	±	-		
10	±	±	-	+	-	-	-	+	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	-	-	±	-			
1,000 u/kg	11	-	±	+	-	±	+	-	±	-	##	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	-		
	12	-	±	+	-	±	±	+	±	-	##	±	±	±	±	±	-	±	±	±	±	±	-		
	13	##	-	-	±	##	+	-	##	-	##	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	-		
	14	-	-	±	±	-	-	-	##	±	##	±	±	±	±	±	±	±	±	-	±	±	-		
	15	-	-	+	+	-	±	-	±	-	##	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	-		

12日目に死亡

表 8 CZP 1 回静注群の病理組織学的所見

投与量	実験動物番号	肝						骨 髄					脾				備 考			
		膨 化	萎 縮	透 明 化	グリ コー ゲン	空 胞 変 性	ヘ モ シ デ ロ ー ゼ	血 管 充 盈	骨髄巨細胞		骨髄細胞		ヘ モ シ デ ロ ー ゼ	血 管 充 盈	濾 胞 の 萎 縮	胚 中 心		脾 洞 の 拡 張	ヘ モ シ デ ロ ー ゼ	血 管 充 盈
									減 少	変 性	減 少	幼 若 型								
1,750 u/kg	39	±	±	—	—	+	—	+	±	—	—	±	+	±	+	—	—	+	+	
	62	卍	卍	—	—	卍	卍	—	—	—	—	卍	卍	—	—	—	—	卍	+	
	88	—	—	—	—	+	+	—	—	—	—	卍	卍	—	+	+	—	+	—	
	89	—	—	+	±	卍	+	—	—	—	—	±	卍	卍	—	+	+	—	+	
	90	—	—	+	±	—	—	—	—	—	—	±	+	+	+	+	—	—	+	
3,500 u/kg	34	—	—	—	—	±	+	卍	+	±	+	卍	+	卍	+	—	—	卍	—	
	63	—	—	+	±	+	±	卍	±	±	卍	卍	卍	卍	—	—	—	卍	—	
	33	—	—	—	±	—	—	卍	±	±	卍	卍	—	卍	卍	—	—	卍	—	
	86	—	—	—	—	+	卍	—	—	—	±	±	—	卍	卍	—	—	卍	+	
	87	—	—	±	±	—	—	—	—	—	±	+	+	卍	+	—	—	±	+	
7,000 u/kg	49	—	—	—	±	±	+	—	—	+	卍	卍	卍	卍	—	—	卍	+	+	
	75	—	—	±	±	+	±	±	—	—	—	—	+	卍	卍	—	±	卍	+	
	77	—	—	+	+	—	±	±	—	—	—	—	—	卍	卍	—	—	卍	+	
	53	—	—	+	+	±	±	—	—	—	—	—	—	卍	卍	—	—	卍	+	
	84	—	—	+	+	±	±	—	—	—	—	—	—	卍	卍	+	—	卍	+	

表 9 CZP 週 2 回 1 週間静注群の病理組織学的所見

投与量	実験動物番号	肝						骨 髄					脾				備 考			
		膨 化	萎 縮	透 明 化	グリ コー ゲン	空 胞 変 性	ヘ モ シ デ ロ ー ゼ	血 管 充 盈	骨髄巨細胞		骨髄細胞		ヘ モ シ デ ロ ー ゼ	血 管 充 盈	濾 胞 の 萎 縮	胚 中 心		脾 洞 の 拡 張	ヘ モ シ デ ロ ー ゼ	血 管 充 盈
									減 少	変 性	減 少	幼 若 型								
857 u/kg	51	±	±	—	+	+	±	+	±	±	—	卍	卍	卍	+	—	—	卍	+	
	61	卍	卍	—	卍	卍	卍	+	—	—	±	卍	卍	卍	+	—	—	卍	+	
	81	±	±	—	卍	卍	卍	—	—	—	±	卍	卍	卍	—	—	±	卍	—	
	82	+	+	—	卍	卍	卍	—	—	—	±	卍	卍	—	+	—	—	卍	—	
	83	—	—	+	+	+	+	—	—	—	—	+	卍	—	+	—	—	卍	—	
1,750 u/kg	50	—	—	±	±	—	±	+	±	±	卍	卍	+	卍	+	—	—	卍	+	
	59	卍	卍	—	卍	卍	卍	—	—	—	+	+	卍	卍	—	—	—	卍	+	
	79	—	—	+	+	±	±	—	—	—	+	+	卍	卍	—	+	+	卍	—	
	80	—	—	±	±	±	±	—	—	—	卍	卍	—	+	+	—	+	卍	—	
	85	—	—	+	+	±	±	—	—	—	+	卍	卍	—	+	+	—	±	+	
3,500 u/kg	52	+	+	—	—	卍	卍	—	—	±	卍	+	卍	卍	+	—	+	+	+	
	55	—	—	—	+	+	卍	—	—	—	卍	卍	卍	卍	+	—	卍	+	+	
	74	—	—	卍	卍	+	+	—	—	—	卍	卍	卍	卍	—	—	卍	+	+	
	31	—	—	—	+	卍	+	—	—	—	卍	卍	卍	卍	—	—	卍	+	+	
	78	—	—	—	+	+	+	—	—	—	卍	卍	卍	卍	—	—	卍	+	+	

後になると投与量が少くても減少することを示している。空胞変性は各群とも投与量に関係なく2, 3例づつ認められ、ヘモンデローゼは1,000 u/kg 投与群には明らかに認められるものが多い。充血は各群共軽度である。

骨髓。骨髓巨細胞及び骨髓細胞は投与量の増加に従って減少し、1,000 u/kg 投与群に於いては両者とも殆んど認められず、骨髓が結合織性の組織におきかえられている様に見えるものもある。巨細胞の変性は各群共認められる。骨髓細胞は成熟型の減少が著明である。ヘモンデローゼ、血管充盈も認められるものが多い。

脾。濾胞の萎縮は各群共に出現し、胚中心も消失しているものが多い。脾洞は投与量の増加に従って拡張が明らかとなる傾向にある。ヘモンデローゼは全例に於いて認められ、殊に500 u/kg, 1,000 u/kg 投与群に多く、血管充盈は却って認めない(表7)。

c) 1回注射後1週間観察, 翌日屠殺

(1,750, 3,500, 7,000 u/kg)

肝。1,750 u/kg 投与群に膨化を示すもの2例を除き、他は各群共膨化の傾向を示さない。原形質の透明化とグリコーゲンの蓄積量は略々平行し、各群に2, 3例出現する。空胞変性は3,500 u/kg 投与群に多く、ヘモンデローゼ、血管充盈は出現するものもあるが投与量により差を認めない。

骨髓。骨髓細胞の減少は投与量の増加に平行する。但し成熟型の減少は比較的軽度である。巨細胞の変化も同様である。

脾。濾胞は投与量の増加に従って萎縮する。胚中心は3,500 u/kg, 7,000 u/kg 投与群では各例共消失している。ヘモンデローゼは中等度乃至高度出現し、血管充盈も一般に軽度である(表8)。

d) 間隔注射週2回1週間(875, 1,750, 3,500 u/kg)

肝。875 u/kg 投与群では略々全例に軽度膨化の傾向を認める。1,750 u/kg, 3,500 u/kg 投与群では各1例に認めるにすぎない。萎縮は1,750 u/kg 投与群に軽度出現する。原形質の透明化は875 u/kg 投与群に中等度、それ以上の投与群に軽度認められる。グリコーゲンは一般に比較的多い。空胞変性、ヘモンデローゼ、血管充盈は著明でない。

骨髓。骨髓細胞は875 u/kg 投与群では殆んど変化しないが、1,750 u/kg 投与群で軽度、3,500 u/kg 投与群で中等度減少し、骨髓巨細胞の変性、骨髓細胞成熟型の減少は投与量と関係がみられる。ヘモンデローゼ、血管充盈は各群に認められるものもある。

脾。濾胞の萎縮は特に3,500 u/kg 投与群に著明であり、胚中心は全例消失している。脾洞は投与量の増加に

従って拡張し、ヘモンデローゼは各群共明らかに出現している。血管充盈は軽度である(表9)。

考 察

武田²⁸⁾の述べるように、腫瘍細胞は正常細胞と異なった性状を持つていても、母体から発生しているものであり、腫瘍に対して化学療法を行なう場合、その発生源母体に対する影響、即ち副作用の問題は、非常に重要な問題である。

制癌剤使用によつて、臨床上一般にみられる副作用としては、末梢白血球数の減少、悪心嘔吐、食欲不振、頭痛、全身倦怠、悪感、出血性傾向等が挙げられるが^{34)~40)}、これらの副作用は、アルキル化合物である Nitrogen mustard(NM)でも、抗生物質であるCZP, MCでもほぼ同様に出現し、使用する制癌剤の種類によつて、副作用の質には殆んどその差を認められていない。

GILMAN, PHILIPS¹⁾は、NMに対する細胞の感受性は、一般にその細胞の繁殖の能力に比例するといひ、CRAVER¹⁵⁾は、細胞の生長の速さに比例すると述べているが、制癌剤の副作用は、その大部分がいずれも上述の条件に近い細胞群、即ち腸管粘膜や造血臓器に対する影響により惹起されたものであり、又副作用として、その性質上、現在は余り考慮されていないが、性細胞にもかなりの障害^{41)~43)}があることはこの事を裏書するものである。

これら副作用の中、末梢白血球数の減少は、化学療法を中止のやむなきに至らしめる最大の原因であり、悪性腫瘍の化学療法を扱っている臨床医にとつて特に重大な関心を有する問題である。田坂³⁵⁾は臨床的にNMを使用して、末梢血中の白血球、特にリンパ球の減少、骨髓に於いては殊に白血球系の幼若細胞の減少を認め、武石⁴⁴⁾は同様にCZPを投与した患者の胸骨より骨髓穿刺を行ない、骨髓内有核細胞の増減率は幼若並びに成熟顆粒細胞のそれと“正”の相関関係を示し、骨髓有核細胞数の減少に関しては顆粒細胞が主役を演じ、末梢白血球の増減率と有核細胞の増減率とは無相関であることを観察している。

実験的にも末梢白血球数の変動並びに造血臓器に与える影響について幾多の研究がみられるが^{45)~50)}、その多くは1回投与によるものであり、臨床に使用されるような反復投与による実験は比較的乏しい。

姫野⁵¹⁾はNMOを家兎の皮下に週2回、10 mg/kg 15週間投与後長期間に亘り観察し、血液学的並びに組織学的に検討した結果、末梢白血球は注射後2週で急激に $\frac{1}{2}$ 近く減少するが、注射終了前後には再び正常値又はそれ以上に回復する事、骨髓細胞、殊に幼若骨髓細胞の激減、及びその異常な再生機転として著明な「成熟阻止」

例の出現、脾の濾胞破壊、赤色髓遊離細胞の減少、洞拡張、洞壁の線維性肥厚を認めた。渡辺⁵²⁾は ddN 系十日鼠を使用して NMO の微量頻回投与 (5 mg/kg~20 mg/kg) により白血病病変を起さしめる実験をなし、1 回投与量が低いもの程高率に白血病の発現を認め、これは骨髓に於いて、骨髓細胞の成熟の促進と阻止、再生の完全と不全との交代により、遂に白血病性の病変に移行し、発展するものと考えた。水野⁵³⁾も家兎を使用して、NMO の 1 回並びに連続投与による末梢血液像及び骨髓に於ける変化を調べ、末梢血液で白血球減少の主体をなすものは、顆粒球特に偽好為球であり、骨髓に於いては有機細胞の減少、特に白血球系中に於いて、成熟型の減少が著明であると述べ、辻村¹⁷⁾も同様の成績を発表している。

これらの成績は、肝について記載がないが、脾、骨髓の病理組織学的所見として惹起した病変の種類に関しては、ほぼ著者の成績と同様である。骨髓細胞に与えた影響のうち、田坂及び姫野は、主として若幼細胞、水野、辻村は成熟細胞が減少すると述べているが、著者の成績によれば、制癌剤の種類によつても稍々異なり、抗生物質とアルキル化物質の違いはあるとしても、核酸代謝を阻害するという NMO と MC では、その使用によつて起る病変が、肝、脾、骨髓とも似ており、解糖反応を阻害するといわれる CZP⁵⁴⁾ ではそれぞれの臓器に於ける病変の程度に違いが認められる。即ち 2 週間後の所見を比較すると、MC 及び NMO では肝細胞膨化及び透明化、更にグリコーゲン量が略々同様で、脾も共に、よく似ている。しかし骨髓では骨髓巨細胞及び骨髓細胞の減少程度は同じであるが、NMO では成熟型減少が高度であり、MC では投与量の増加と共に成熟型が減少するが、NMO より軽度である。CZP では肝細胞の膨化、透明化は少く、肝、グリコーゲン量も著明に減少し、脾、骨髓と共に、ヘモンデローゼが比較的著明である。骨髓ではそれぞれの細胞減少度は NMO, MC と略々同様であるが、幼若型と成熟型とくらべて、僅かに成熟型減少が著明であり、NMO と MC の中間位である。又骨髓細胞減少程度を CZP について 1 週間後と 2 週間後と比較すると、全体の減少程度は余り変らないが、1 週間後では幼若型の割合が少く 2 週間後になると、成熟型の割合が減少して来るようである。

間隔投与では、岩田⁴⁵⁾はラッテに NMO 25 mg/kg を皮下注射し、一度減少した白血球数が投与前の値に回復した 3 日後に繰返して注射を行ない、第 2 回の投与では第 1 回の投与時と同様の経過を示したが、第 3 回では前 2 回にくらべて復帰日数は遅延すると共に、個体差の大きいことを観察した。彼は最少致死量の約 $\frac{1}{2}$ と考えられるこの量を投与して起る実験的白血球減少症は、その

過程における個体差の少ない且つ可逆的な作用を起す限界量と見做し、白血球減少予防乃至は治療の研究上有用な基準になるとした。SOKOLOFF 等²¹⁾は、MC の実験的研究に於いて、腹水担瘤マウスに、0.04 mg と 0.05 mg の各々連続投与及び間隔投与を行ない、0.05 mg の間隔投与群のみが全例生存したことを認め、間隔投与は副作用がより少く、抗腫瘍作用には連続投与と差異がないと述べている。北条²³⁾は、ラッテ及びマウスに吉田肉腫、EHRlich 癌及び Sarcoma 180 を移植し、それぞれに MC, CZP 及び NMO を連続或いは間隔的に投与して比較検討し、腫瘍発育抑制作用、延命効果及び体重への影響を追及して、間隔投与は連日投与に劣らぬのみならず連日投与より好成績を収める場合もあることを認めている。

著者も MC を使用して、1,000 mcg/kg 週 3 回の間隔投与を行なつたところ、1,000 mg/kg 連日投与では 6 例中 4 例迄初回注射後 5 日目以内に死亡したにも拘らず、間隔投与では実験終了迄の 2 週間全例生存し、白血球減少率も軽度であつた。然しながら、CZP を使用して、1 週間で与える総量を一定とし、週 1 回~2 回注射を行ない、これを 1 週間及び 2 週間連続注射と比較したところ、その白血球数の減少曲線は連日注射とはほぼ同様であるが、3,500 u/kg 以上投与群は臨床上天の衰弱は間隔投与の方がはなはだしく、病理組織学的所見も、影響が多く、1 回投与量には限界があり、1 回投与量が連日投与可能最大量の 3 倍に達すると、1 回投与だけで生体に致命的作用を与えることがあり得ることを認めた。

制癌剤の腫瘍細胞に対する作用は、レントゲン線の作用に類似し^{1), 55)}、Radiomimetic compounds 若しくは Radiomimetica と呼ばれているが、レントゲン線の生体、特に造血臓器に与える影響について、HEINECKE⁵⁶⁾が白鼠、海猿、家兎に各種時間の放射を行ない、最も大きな影響を受ける臓器はリンパ組織、脾、骨髓であり、それらの変化は非特異的なものであることを発表して以来、幾多の実験的研究がある。各実験について、照射方法、条件、回数等が異なるので、その結果を同列には述べ難いが、これらの研究結果を総括すると^{55)~60)}、その肝、脾、骨髓に与える組織学的変化は次の如くである。

肝は少量若しくは反復微量照射に於いて、血管充盈、原形質の膨大、染色性の低下がみられ、中等量以上の照射では高度の血管充盈に加えて肝細胞の空胞変性、原形質のグリコーゲン減少、核の萎縮、濃染、変性等が出現し、脾では照射量の増加に従がい、細胞数の減少、色素顆粒の沈着、毛細血管の充盈、濾胞の萎縮、消失がみられる。骨髓に於いては充血、色素顆粒の沈着の他、骨髓実質細胞の減少が著明な変化であるが、特に骨髓細胞の

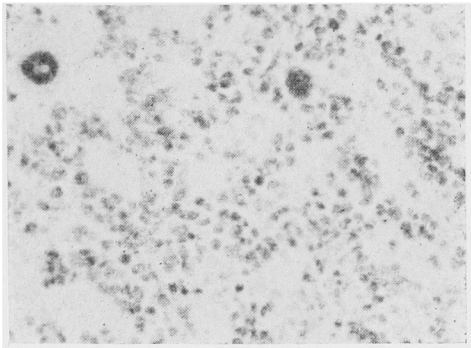


写真 1 正常骨髄像 (H-E 染色)

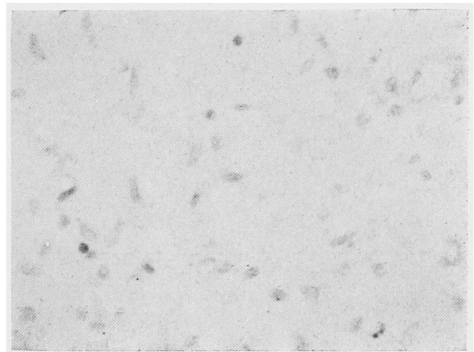


写真 2 骨髄細胞の消失 (H-E 染色)
CZP 1,000 u/kg 2 週間連続投与

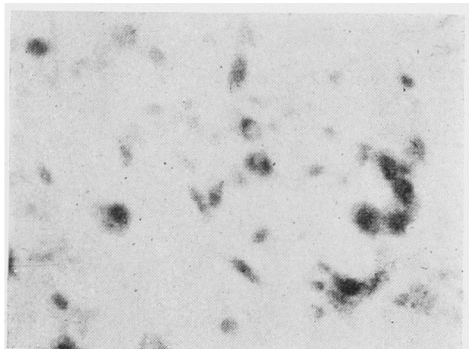


写真 3 骨髄細胞の減少軽度, 幼若細胞は比較的多数残存 (H-E 染色)
CZP 1,000 u/kg 1 週間連続投与

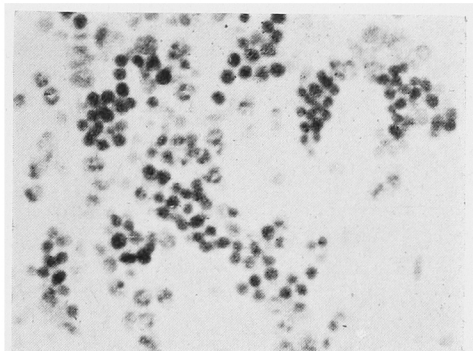


写真 4 骨髄細胞の減少中等度, 幼若並びに成熟細胞の減少ほぼ同程度 (H-E 染色)
CZP 500 u/kg 1 週間連続投与

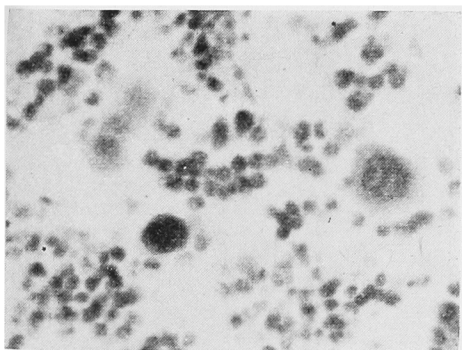


写真 5 骨髄細胞の減少軽度, 成熟細胞並びに骨髄巨細胞軽度減少 (H-E 染色)
CZP 250 u/kg 1 週間連続投与

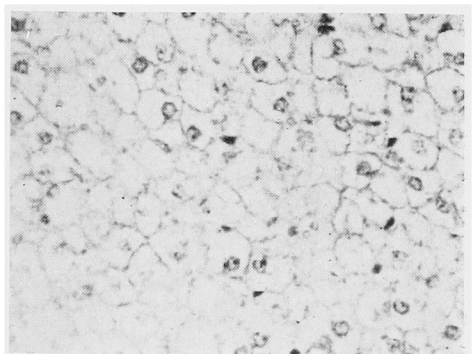


写真 6 肝細胞の透明化及び膨化 (H-E 染色)
CZP 250 u/kg 1 週間連続投与



写真 7 肝小葉周辺よりグリコーゲンの減少
(PAS 染色)
CZP 500 u/kg 1 週間連続投与

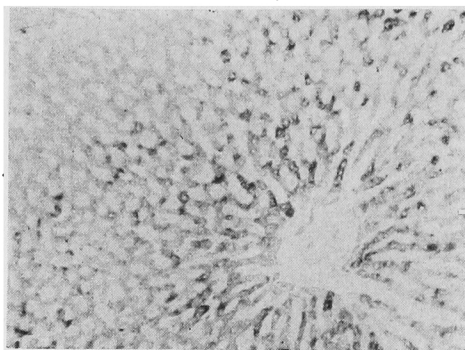


写真 8 肝細胞の萎縮並びにグリコーゲンの減少高度 (PAS 染色)
CZP 1,000 u/kg 2 週間連続投与

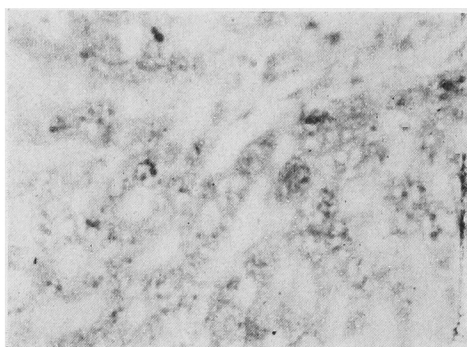


写真 9 肝細胞の空胞変性及びヘモシデローゼ
(タータンブルブラウ鉄染色)
CZP 500 u/kg 1 回投与後 1 週間

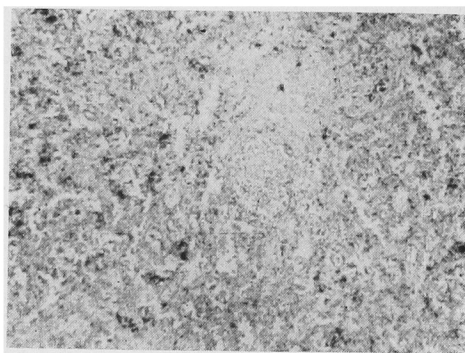


写真 10 脾濾胞の萎縮 (H-E 染色)
CZP 1,000 u/kg 1 週日連続投与

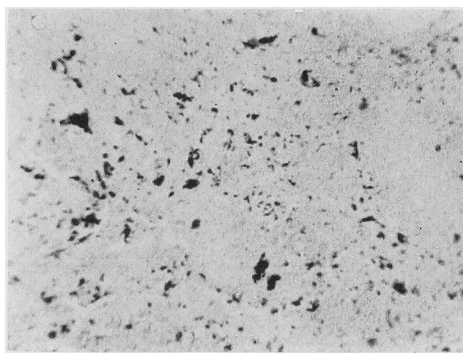


写真 11 脾ヘモシデローゼ (タータンブルブラウ鉄染色)
CZP 1,000 u/kg 1 週間連続投与

うち比較的幼若な細胞が影響を受けやすく、成熟型は抵抗性が高く、却つて成熟を促進されると云う。

即ち上述のレントゲン線照射による成績は、制癌剤投与による成績とよく似ており、HEINECKE がいうように、制癌剤についても非特異的なものであるということが出来る。しかし、レントゲン線照射によつて惹起されるこれらの所見は、制癌剤の投与量によつて、殊にNMO, MC の場合に類似が認められるが、骨髄細胞のうち、幼若型が早く影響を受ける点が、制癌剤と一般的にはやや異なる所見である。

結 論

1) 家兎に NMO, MC, CZP を連日或いは間隔静注し、その末梢白血球数の変動並びに肝、骨髄、脾について病理組織学的検索を行なつた。

2) 上記薬剤使用による2週間連続投与と可能の最大使用量は、NMO では 10 mg/kg, MC では 500 mcg/kg, CZP では 1,000 u/kg であり、末梢白血球数の減少は、CZP, MC, NMO の順に高度である。

3) 病理組織学的所見として、肝では小量投与で肝細胞の膨化及び原形質の透明化、大量投与でグリコーゲン量の減少が起り、萎縮に陥る。骨髄では骨髄巨細胞及び骨髄細胞が減少し、特に骨髄細胞では成熟型の方が著明に減少していく傾向がある。脾では投与量の増加に従がい、濾胞の縮小、胚中心の消失、洞拡張等が認められる。

4) 上記病変は制癌剤の種類及び投与量によつて、その程度が少々異なるが、MC と NMO とは比較的似ている。又 NMO は骨髄細胞減少のうち、成熟型の割合が最も少く、CZP は肝グリコーゲン減少及び一般にヘモシテローゼが著明である。

5) これらの病理組織学的変化は、レントゲン照射によるものとその性状が殆んど同一であり、非特異的な変化と考える。

6) 間隔投与法は連続投与法に比較し、抗腫瘍性及び副作用防止上秀れた方法である。

擱筆するに当り、本研究の御指導を載いた石井良治講師、佐藤雄次郎博士に深謝の意を表わし、共同研究者である北条重久、張逸朗学士及び薬品の提供を受けた協和発酵に対し感謝する。

文 献

- 1) GILMAN, MAJIR A. & PHILIPS, F. S.: The biological actions and therapeutic applications of the β -chloroethyl amines and sulfides. *Science*, 103, 409~415, 1946
- 2) RHOADS, S. P.: Nitrogen mustard in the treatment of neoplastic disease. *J. A. M. A.*, 131, 656~658, 1946
- 3) GOODMAN L. S. & WIHTROBE M. M.: Nitro-

gen mustard therapy. *J. A. M. A.*, 132, 126~132, 1946

- 4) JACOBSON L. O., *et al.*: Nitrogen mustard therapy. *J. A. M. A.* 132, 263~271, 1946
- 5) 石館・吉田・吉田肉腫による化学療法の実験的研究(Ⅲ). *癌*, 43, 171~174, 1952.
- 6) 小原・徳山: Nitromin の臨床. 医学書院, 1957
- 7) HATA, *et al.*: Carzinophilin, a new tumor inhibitory substance produced by streptomyces. *I. J. Antibiotics, Ser. A.* 7, 107~112, 1954
- 8) HATA, *et al.*: Mitomycin, a new antibiotic from streptomyces. *I. J. Antibiotics, Ser. A.* 9, 141~146, 1956
- 9) 梅沢: 放線菌の抗腫瘍物質の研究. *Chemotherapy*, 3, 117~121, 1955
- 10) UMEZAWA, *et al.*: Studies on antitumor substances produced by microorganism, III. *J. Antibiotics, Ser. A.* 6, 147~152, 1953
- 11) TAKEUCHI, *et al.*: Effect of sarkomycin on experimental animal tumors. *J. Antibiotics, Ser. A.* 8, 110~117, 1955
- 12) TAKEUCHI, *et al.*: Antitumor effect of pluramycin crude powder on Ehrlich carcinoma of mice. *J. Antibiotics, Ser. A.* 9, 22~30, 1956
- 13) MAEDA, *et al.*: A new antitumor substance, pluramycin. *J. Antibiotics, Ser. A.* 9, 75~81, 1956
- 14) JANAKA, *et al.*: Raromycin, a new tumor-inhibitory antibiotic produced Streptomyces. *J. Antibiotics, Ser. A.* 10, 189~194, 1957
- 15) CRAVER, L. F.: The nitrogen mustards, clinical use. *Radiology*, 50, 486~493, 1948
- 16) 脇坂, 他: レントゲン並びにナイトロミン療法に伴う白血球減少の予防並びに治療. *治療*, 37, 74~78, 1955
- 17) 辻村: 抗腫瘍性物質と白血球増加物質(第1報). *Chemotherapy*, 5, 217~218, 1957
- 18) 徳山, 他: 悪性腫瘍の Nitromin 療法中に於ける白血球減少予防剤の経験. *治療*, 40, 1044~1048, 1958
- 19) 島田・他: 白血球減少防止に関する研究(第2報). *Chemotherapy*, 7, 292~293, 1959
- 20) 樋口: アドレノクローム, AC17 によるナイトロミン血液障害の治療効果に就いて. *日本放射線学会誌*, 17, 131~133, 1957
- 21) SOKOLOFF, B., *et al.*: Experimental studies on mitomycin C. *I. Growth* 23, 109~136, 1959
- 22) 島田・他: マイトマイシンCの臨床経験を中心として. *癌の臨床*, 5, 397~399, 1959
- 23) 石井・他: 実験腫瘍に対する制癌剤使用方法の検討. *癌*, 49 総会号, 74~75, 1959
- 24) CREECH, Jr. O., *et al.*: Chemotherapy of cancer. Regional perfusion utilizing an extracorporeal circuit. *Annals of Surg*, 148, 616~632, 1958
- 25) CREECH, Jr. O., *et al.*: Experiences with

- isolation-perfusion technics in the treatment of cancer. *Annals of Surg*, 149, 627~640, 1959
- 26) KLOPP, C. T., *et al.* Fractional intra-arterial cancer. *Annals of Surg*, 132, 811~832, 1950
- 27) 中村: Methyl-amine-N-oxide 及び Iso-amyl-amine-N-oxide の悪性腫瘍に対する動脈注射療法に関する研究. *日外誌*, 55, 385~395, 1955
- 28) 白羽・他: 末期癌患者に対する Carzinophilin 及び Thio-TEPA 動脈内挿管投与法の成績について. *Chemotherapy* 5, 228, 1957
- 29) 中井: 束縛=依ル血液像ノ変化. *慶応医学*, 5, 151~162, 1925
- 30) 丹羽: 家兎白血球数の検査方法について. *北越医誌*, 43, 391~406, 1928
- 31) 近: 健康家兎ノ末梢ニ於ケル白血球ニ関スルニ, 三ノ観察. *実験医誌*, 12, 1112~1140
- 32) 安東・田島: 医学研究 動物 実験法, 朝倉書店, 1956
- 33) 武田: 癌の化学療法. 医歯薬出版株式会社, 1957
- 34) 勝沼: ナイトロゼンマスタード N-oxide の臨床実験. 10, 377~380, 1952
- 35) 田坂: 悪性腫瘍に対する化学療法剤の検討. 13, 809~822, 1955
- 36) 久保内: カルチノフィリンの臨床的研究 II. *Chemotherapy* 5, 267~275, 1957
- 37) 三浦 他: カルチノフィリンの外科的 使用経験一特にその副作用及び生体反応について一, *新薬と臨床*, 7, 649~653, 1958
- 38) 山本・他: 制癌剤の副作用に対する薬理学的考察. *最新医学*, 13, 2840~2813, 1958
- 39) 神前 他: マイトマイシンの使用経験殊にその副作用について. *癌の臨床*, 5, 391~394, 1959
- 40) 木村・他: マイトマイシンCの悪性腫瘍に対する臨床効果. *癌の臨床*, 5, 394~396, 1959
- 41) 山本・他: Nitromin はマウスの 睪丸の萎縮を起すか. *奈医誌*, 5, 55~59, 1954
- 42) 皆瀬: ナイトロミンのラット正常細胞核分裂に及ぼす影響. *癌*, 44, 389~390, 1954
- 43) 足立・他: カルチノフィリンの生殖細胞に及ぼす影響についての実験的研究. *Chemotherapy* 5, 43~45, 1957
- 44) 武石: カルチノフィリンの骨髄穿刺像に及ぼす影響. *Chemotherapy*, 4, 252~256, 1956
- 45) 石館 他: 「ナイトロミン」の毒性の研究一「ナイトロミン」毒性に対する Cystein の影響について一. *癌*, 44, 386~388, 1953
- 46) 佐藤 他: 「ナイトロミン」の毒性の研究(II). *癌*, 45, 516~518, 1954
- 47) 片平・他: 家兎血液及び造血組織の組織化学的観察一特に Nitromin, TEM の影響について一. *癌*, 45, 519~521, 1954
- 48) 岩田・他: ナイトロミンによる実験的白血球減少症について. *日薬理誌*, 50, 169~172, 1954
- 49) 飯田・他: ナイトロジエンマスタード静注によつて起る白血球減少症に関する実験的研究. *日薬理誌*, 51, 20~26, 1955
- 50) 神谷 諸種 bis- β -Chloroethylamine 誘導体の薬理作用. 53, 190~206, 1951
- 51) 姫野: ナイトロミン長期投与家兎の血液学的並びに組織学的研究. *日血会誌*, 18, 248~249, 1956
- 52) 渡辺: Nitrogen mustard N-oxide による廿日鼠の実験的白血病の病理解剖学的研究. *日血会誌*, 19, 267~268, 1957
- 53) 水野: ナイトロミン長期投与の実験的研究. *日大医誌*, 16, 2303~2317, 1957
- 54) 隈部: カルチノフィリンの基礎的研究. 未発表, 近く *Chemotherapy* に掲載予定。
- 55) 大内: 放射線の作用と化学療法剤(悪性腫瘍)の作用の比較研究. *慶応医学*, 31, 71~81, 1954
- 56) HEINECKE: Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf inner Organe. *Mitteil a. d. Grenzgebiet*, 14, 22~94, 1905
- 57) 都築: 硬「レントゲン」線ノ生物学的作用に關スル実験的研究. *日外誌*, 253~256, 1919
- 58) 清川: 「レントゲン」放射ニ由ル造血臓器及ビ肝腎ニ於ケル変化ニツイテノ実験的研究. *慶応レントゲン学叢書*, 4, 1~62, 1927
- 59) 高泉 小野: X光線ノ造血臓器に及ボス影響ノ組織学的研究. *北越医誌*, 44, 606~631, 1929
- 60) 松本: 大量「レ」線照射ニヨル生物学的変化ニ就イテ(造血臓器ノ態度). *日レ学会誌*, 17, 45~53, 1939