

## 抗腫瘍性抗生物質による白血球減少家兎に対する anti-leucopenic action

添 田 百 枝

防衛庁技研, 2 研

齋 藤 祐 貴 子

東邦大学理学部, 学生

(昭和 38 年 6 月 6 日受付)

## 緒 言

悪性腫瘍の治療学的研究は、近来著しく進展し、外科的切除の外に、放射線療法の発達のみならず、各種アルキル化剤の応用、戦後抗腫瘍性抗生物質の発見は、ますますその治療法に曙光を与えている。しかしこれらのすぐれた治療法にも不可避の副作用があり、造血臓器に対する副作用の内重要視されているのは、末梢白血球減少症であることはすでに諸家の痛感している処であるが、この予防および治療が可能であるならば、悪性腫瘍の治療は更に改善され、適切な治療法が推進されると思われる。

さきに筆者は、X線照射による白血球減少家兎に、Marinamycin<sup>1-4)</sup> (以下 M<sup>2</sup> と略称) を用いて、その予防および治療効果<sup>5-8)</sup> をみたことを報告した。即ち、1) X線照射前にくりかえし、M<sup>2</sup> を注射しておく、又は照射 2 時間前に注射しておいても、白血球減少はおこらないか、わずかに減少しても、直ちに回復する結果を得ている。又、2) X線照射して、いかなる時期<sup>9,10)</sup> (24 時間、2, 4, 7, 14, 35 日目) から M<sup>2</sup> の注射を行なつても、24 時間以内に白血球数は上昇し、特異の Pattern を示しながら、回復することを報告した。3) 更に、家兎の実験で、正常家兎に M<sup>2</sup> を注射したときの Hemogram<sup>9)</sup> について、又 X線 (182 r) 照射した場合、予防および治療家兎の Hemogram 等に関しては、すでに報告し、この実験の範囲では白血球減少以外は、Hemogram の間に相互関係はみられない結果が得られた。

本年 4 月の日本細菌学会総会<sup>8)</sup> (昭和 37 年 4 月 1 日) において、X線照射の Leucopenia の対照実験として、抗腫瘍性抗生物質である秦博士等の Mitomycin C, Carzinophilin を用いた場合の末梢白血球数の消長について検査し、之に対する M<sup>2</sup> の anti-leucopenic action について検討し、報告したが、更に各種の抗腫瘍性抗生物質 (Sarkomycin, Toyomycin 等) と、anti-cancer substances (Nitromin および Tespamin) による Leucopenia についても検討したので報告する。

## 実 験 材 料

1) 実験に用いられた M<sup>2</sup> は、1957 年、添田<sup>1)</sup> が自

由ヶ丘の土壌から分離した *Streptomyces mariensis* の培養濾液から抽出、精製された新抗腫瘍性物質で、X線照射および <sup>60</sup>CO 照射<sup>9)</sup> 等による、白血球減少症に対し、白血球増多作用を示すことを認めたので、この方面の応用に資した。

本報に用いられた M<sup>2</sup> 材料は、明治製菓 K. K. の好意によつて作られた、a) M<sup>2</sup> II r. p. (T-7, T-8), b) 更に精製された M<sup>2</sup> (final r. p.) が用いられた。後者の急性毒性は、東邦大学薬理教室 戸木田菊次教授<sup>10)</sup> の data で、マウス腹腔内注射で 426.6 mg/kg であり、当教室とも一致した。慢性毒性についてはラットが用いられ、M<sup>2</sup> 10 mg 群と 20 mg 群が毎日連続 2 カ月間、皮下注射されたが、慢性毒性はなかつた。

本物質は水溶性で、有機溶媒系には不溶で、分子量は RAST 法で 467、その生化学的性状から、糖の誘導体と推定された。

2) Carzinophilin, Mitomycin C は秦博士を通じ協和醸酵 K. K. より分与をうけた。

3) Sarkomycin は梅沢博士を通じ万有 K. K. より分与をうけた。

4) Toyomycin は市販品である。

5) Nitromin は市販品、Tespamin は住友 K. K. より分与をうけた。

6) 実験に用いられた家兎はすべて雄、雑種で、体重 2.5 kg 内外のものが用いられた。

## 実 験 方 法

1. M<sup>2</sup> の投与方法は、静脈内および皮下注射、他剤はすべて静脈内注射によつた。

2. 白血球数 (以下、W. B. C. (white blood cell count) を略記) の検査は家兎の耳静脈から 1/3~1/4 針、ツベルクリン用注射器を用い、約 0.1~0.2 ml を採血し、常法に従い TÜRK 氏液で 10 倍に稀釈し、BÜRCKER-TÜRK 氏の計算盤上で数え、10 区割の平均数が求められ、表示した。

## 実 験 成 績

予備試験として家兎 3 頭 (No. 7 (体重 2.5 kg), 8 (体重 2.4 kg), 9 (体重 2.6 kg)) について、正常時に

おける、末梢血液中の W.B.C. の状態を観察した。

家兎の場合、人間の正常時白血球数と異り、日々の変動があり、毎日、同時刻に2週間に亘つて検査した結果を Fig. 1 に示した。即ち正常時においても、3,000~4,000 の巾をもつて、5,700~10,000 の間を上下することが知られた。

**I. Anti-tumor antibiotics によつておこる leucopenia に対する M<sup>2</sup> の予防および治療試験**

この実験に選ばれたのは Carzinophilin, Mitomycin C, Sarkomycin, Toyomycin の4つである。

**A. Carzinophilin による実験**

実験 1) 家兎 No. 39 (体重 2.2 kg) に Carzinophilin (以下、C.H. と異称) 2,500 単位を5日間隔で静脈内に注射した。即ち2回注射後、そのまま放置すると、自然回復には6週間を要することが認められた (Fig. 2)。

実験 2) 家兎 No. 42 (体重 2.3 kg) に C.H. 2,500 単位を13日間隔で2回静脈内に注射し、Leucopenia を示した後に、M<sup>2</sup> 2.0 mg を静脈内に注射すると、24時間以内に W.B.C. は上昇し、Fig. 3 に示した後の結果を記すと、M<sup>2</sup> 2.0 mg を1回注射したのみで、30日目 W.B.C. は6,340、50日目 8,660 に快復した (Fig. 3)。

実験 3) 家兎 No. 40 (体重 2.4 kg)、No. 41 (体重 2.1 kg) の2頭に、C.H. 2,500 単位を静注する2時間前に M<sup>2</sup> 2.0 mg を前処置しておく、Leucopenia は防禦出来る結果が得られた (Fig. 4)。

実験 4) No. 44 (体重 2.58 kg) に C.H. 5,000 単位と M<sup>2</sup> 2.0 mg を混和して、静脈内に注射した。16日目に再び同様に C.H. 5,000 単位と M<sup>2</sup> 2.0 mg を混和して、同じように注射したが Leucopenia を示さなかつた (Fig. 5)。

以上の実験から C.H. による Leucopenia は M<sup>2</sup> 投与によつて、防禦および治療が可能であり、効果のあることが認められた。

**B. Mitomycin による実験**

実験 1) 家兎 No. 17 (体重 2.3 kg) に Mitomycin C (以下、M.C. と略記) 2.0 mg

Fig. 1 Changes in WBC of normal rabbits (No. 7, 8, 9)

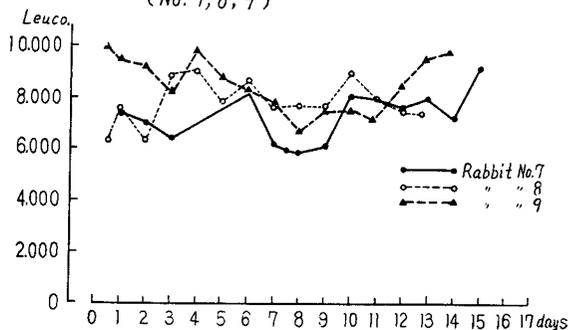


Fig. 2 Changes in WBC after administration of carzinophilin (No. 39)

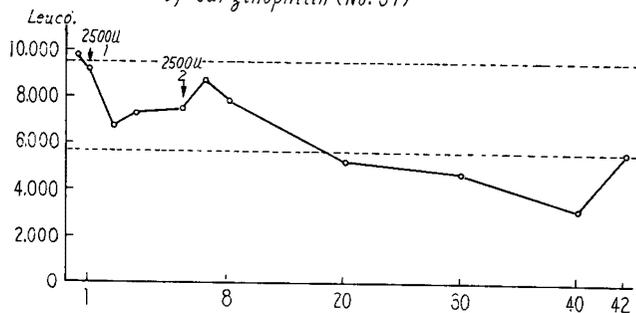


Fig. 3 Changes in WBC in case of therapeutic M<sup>2</sup> administration subsequent to leucopenia-induced of carzinophilin (No. 42)

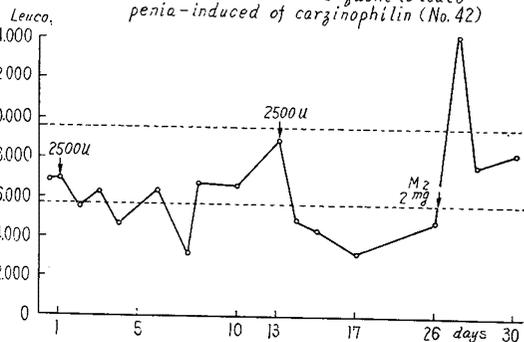


TABLE Fig. 4 Changes in WBC in case of prophylactic M<sup>2</sup> administration prior to leucopenia-induced of carzinophilin (No. 40, 41)

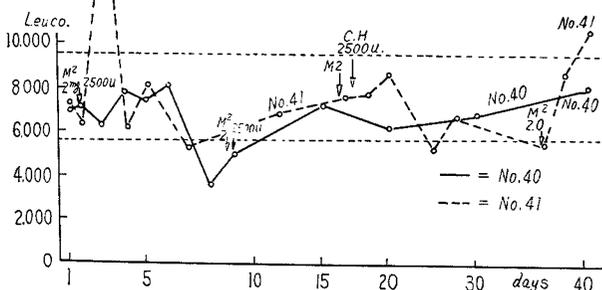


Fig. 5 Changes in WBC in case of combined administration of leucopenia-induced of cyclophosphamide with M<sup>2</sup>, (No. 44)

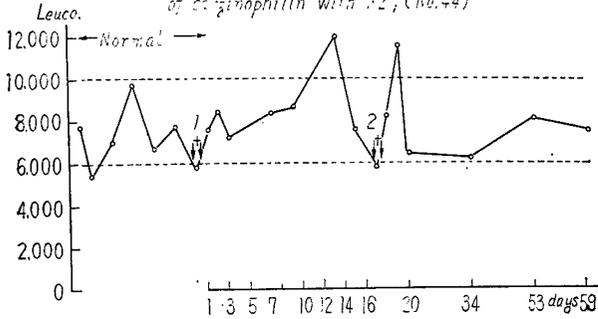


Fig. 6 Changes in WBC after administration of mitomycin C (No. 17)

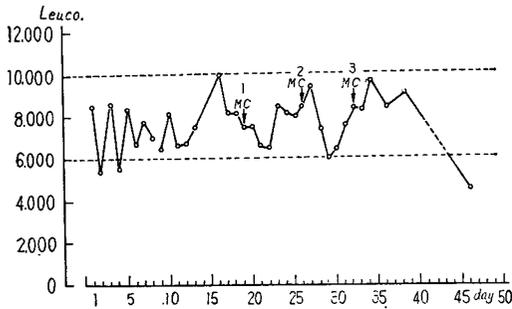
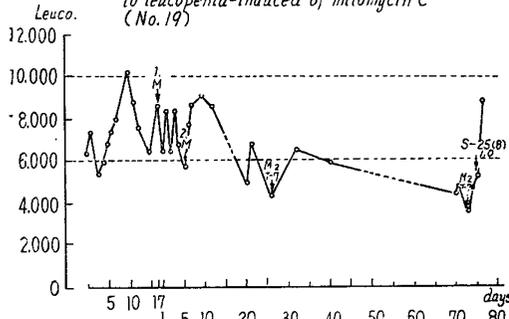


Fig. 7 Changes in WBC in case of therapeutic (1) M<sup>2</sup> (I.r.p.) administration subsequent to leucopenia-induced of mitomycin C (No. 19)



宛を 3~8 日間間隔で 3 回静注した処、C.H. の様な急激な Leucopenia は見られなかつたが、2 週間後次第に W.B.C. は下降し、4,750 を示した。Fig. 6 の前半は正常時における W.B.C. を示した。

実験 2) 家兎 No. 19 (体重 2.5 kg) に M.C. 2.0 mg を 6 日間隔で 2 回静注し、2~3 週間目、W.B.C. は 4,820~4,200 を示したので、M<sup>2</sup> I.r.p. (T-7) を 2 回静注すると、Leucopenia は、すみやかに快全されることを認めた (Fig. 7(1))。

同じ家兎に 3 カ月を経て M.C. 2.0 mg を静注した。3 日後 M<sup>2</sup> 2.0 mg を静注すると、Leucopenia は速かに快全された。この後 2 週間目に再四 M.C. 2.0 mg を静脈注すると再び徐々に Leucopenia が起る。M<sup>2</sup> 注射

Fig. 7 Changes in WBC in case of therapeutic M<sup>2</sup> (2) administration subsequent to leucopenia-induced of mitomycin C (continued) (No. 19)

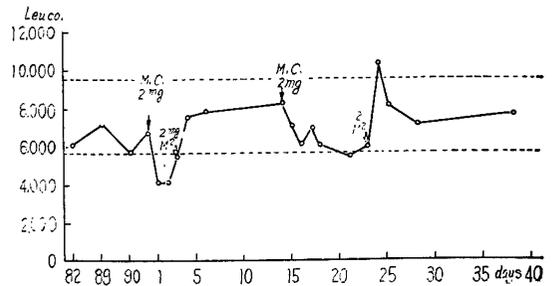


Fig. 8 Changes in WBC in case of combined administration of mitomycin C with M<sup>2</sup> (No. 43)

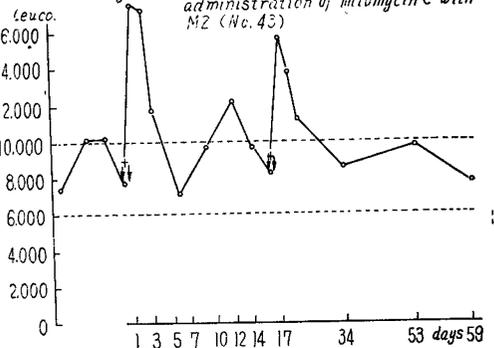
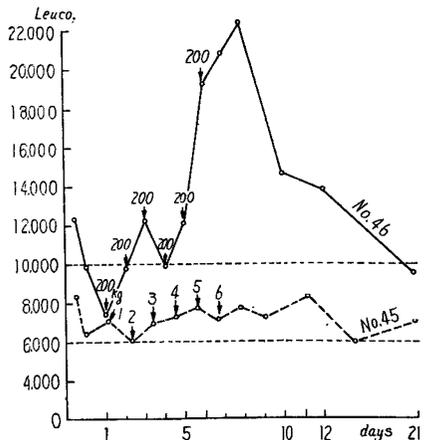


Fig. 9 Changes in WBC in cases after administration of sarkomycin (No. 45, 46)



によつて再び Leucopenia は快全されることを認めた (Fig. 7(2))。

実験 3) No. 43 (体重 2.1 kg) に M.C. 2.0 mg と M<sup>2</sup> 2.0 mg を混合し、静注した。17 日後再び同量を同じように注射したが、Leucopenia を示さなかつた (Fig. 8)。

以上のごとく、M.C. 投与によつては急激な Leucopenia はおこらないが、徐々に起る Leucopenia を M<sup>2</sup> 混合注射によつて防禦出来るし、たとえおこつた

Leucopenia も M<sup>2</sup> 投与によつて、速かに快全させることを認めた。

C. Sarkomycin による実験

家兎 No. 45 (体重 2.42 kg), No. 46 (体重 2.4 kg) の2頭に各々 Sarkomycin salt 200 mg を1日1回毎日6日間連続静脈注射を行なつたが、Leucopenia は2頭とも示さなかつた (Fig. 9)。

D. Toyomycin による実験

家兎 No. 36 (体重 2.4 kg) に Toyomycin (Chromomycin-A<sub>3</sub>) 0.25 mg 毎日2日間、更に1日おいて 0.5 mg (1 Ampule) を静脈内に注射して、W.B.C. を観察したが、46日間 Leucopenia を示さなかつた (Fig. 10)。

以上 M<sup>2</sup> の予防および治療試験は Sarkomycin および Toyomycin については除外された。

II. 制癌剤 (Nitromin, Tespamin) による Leucopenia に対する M<sup>2</sup> の予防および治療試験

1. Nitromin による実験

実験 1) 家兎 No. 13 (体重 2.78 kg) に Nitromin 10 mg 宛を 1~2 日間間隔で3回静脈内

Fig. 10 Changes in WBC in case after administration of toyomycin (No. 36)

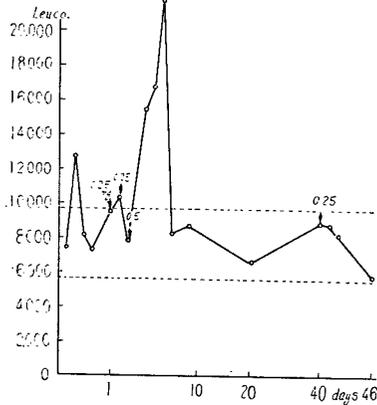


Fig. 11 Changes in WBC in case of therapeutic M<sup>2</sup> administration subsequent to leucopenia-induced of nitromin (No. 13)

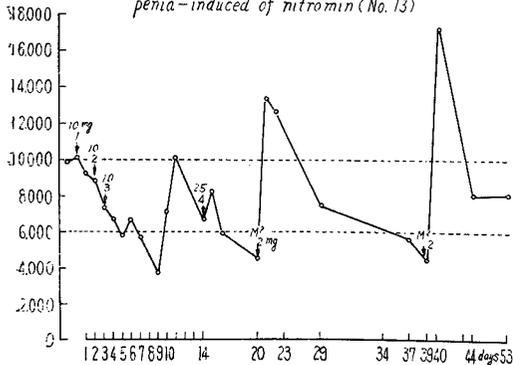


Fig. 12 Changes in WBC in case of therapeutic M<sup>2</sup> administration subsequent to leucopenia-induced of nitromin (No. 14)

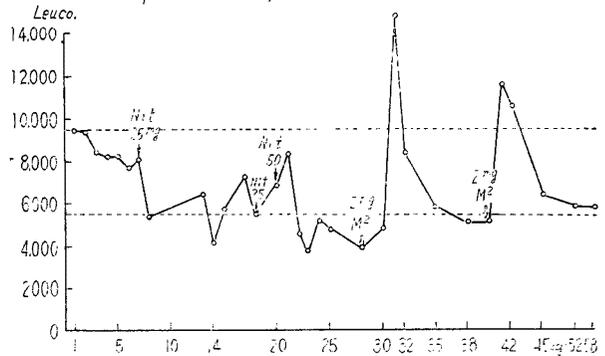


Fig. 13 Changes in WBC in case of combined administration of nitromin with M<sup>2</sup> (No. 46)

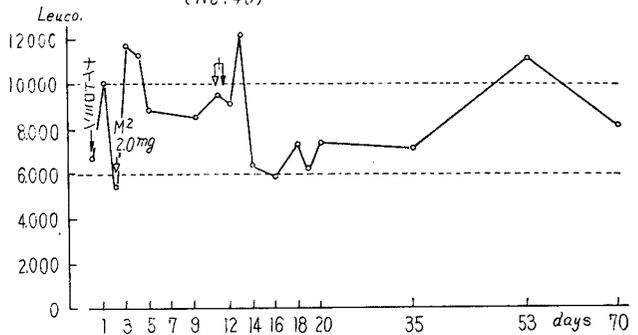


Fig. 14 Changes in WBC after administration of Tespamin (No. 49)

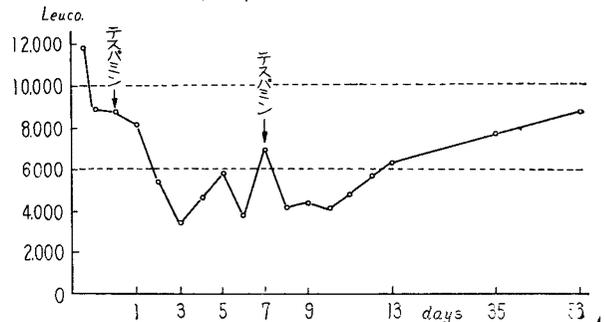
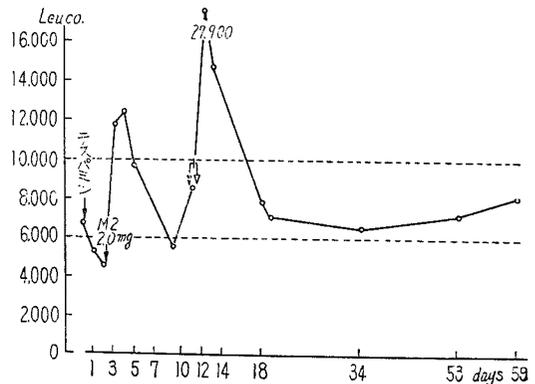


Fig. 15 Changes in WBC in case of combined administration of Tespamin with M<sup>2</sup> (No. 45)



に注射すると、W.B.C. は段階的に下降し、数日で再び快復するが、更に 25 mg を静注すると、再び W.B.C. は下降する。この下降時に M<sup>2</sup> 2.0 mg を静脈内に注射すると、Leucopenia は速かに快復する (Fig. 11)。

実験 2) 家兎 No. 14 (体重 2.7 kg) に、Nitromin 25 mg を 2 回、50 mg を 1 回、静脈内に注射し、おこつた Leucopenia に対して M<sup>2</sup> 2.0 mg を 2 回位静脈内に注射すると、W.B.C. は正常値にすみやかにもどることが認められた (Fig. 12)。

実験 3) No. 46 (体重 2.65 kg) に Nitromin 1 Ampule (50 mg) を生理食塩水 1.0 ml に溶解し、M<sup>2</sup> 2.0 mg と溶解混和し、静脈内に注射した。Fig. 13 の如く、Nitromin の Leucopenia を防禦することが認められた。尚この図の前半において Nitromin 1 Ampule (50 mg) を静注し、3 日後 M<sup>2</sup> 2.0 mg を投与することによつて、治療的にも効果があることが認められた。

## 2. Tespamin による実験

実験 1) No. 49 (体重 2.83 kg) に Tespamin 1 Ampule (5.0 mg) を静脈内に注射した。7 日目後快復するが、2 度目に 1 Ampule (5.0 mg) を再び静脈内注射した。Fig. 14 の如く、約 1 週間で Leucopenia は快復することを認めた。

実験 2) No. 45 (体重 2.42 kg) に Tespamin 1 Ampule (5.0 mg) を静脈内注射すると、Leucopenia がおこるが、3 日目に M<sup>2</sup> 2.0 mg を静脈内に投与すると、Leucopenia を示さない。12 日目に Tespamin 5 mg と M<sup>2</sup> 2.0 mg を混合静注すると、Leucopenia をおこさず耐過することが認められた (Fig. 15)。

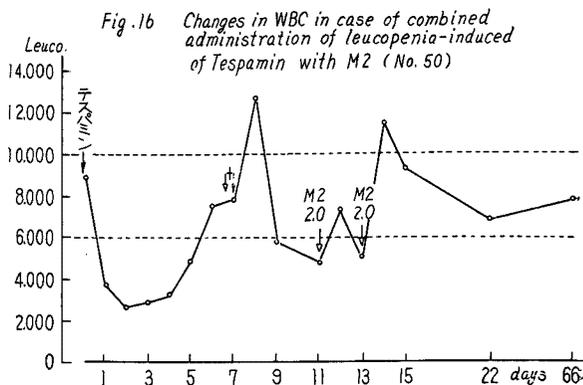
実験 3) No. 50 (体重 2.1 kg) に Tespamin 1 Ampule (5.0 mg) を静注し、Leucopenia を 2 日目から 6 日目までおこし 7 日目位で快復することは Fig. 14, 15 で認められた処であるが、かかる例に Tespamin 5.0 mg と M<sup>2</sup> 2.0 mg を混合静注すれば、同じように Leucopenia は防禦されることが認められた (Fig. 16)。

## 結 論

1) 抗腫瘍性抗生物質 Carzinophilin, Mitomycin C, Sarkomycin および Toyomycin の 4 種につき、抗癌剤、Nitromin および Tespamin の 2 種類について、家兎に静脈内注射しておこる Leucopenia が検査された。この実験の範囲では Sarkomycin と Toyomycin については、Leucopenia は見られない結果が得られた。

2) Carzinophilin, Mitomycin C 等についての Leucopenia も、Nitromin および Tespamin による Leucopenia も M<sup>2</sup> の静脈内注射によつて防禦出来る結果が得られた。

3) 以上の抗癌性抗生物質 (C.H. および M.C.) お



よび抗癌剤 (Nitromin, Tespamin) 等によつておこる Leucopenia も M<sup>2</sup> の注射によつて速かに快全されることを認めた。

本研究の概要は第 10 回日本化学療法学会総会 (昭和 37 年 6 月 1 日) および一部は第 22 回日本放射線医学会総会 (昭和 38 年 4 月 4 日) に報告した。

この研究は科学技術庁、原子力平和利用試験研究費に負う処大である。

終りに臨み、防衛庁技術研究本部長、守屋富次郎東大名誉教授並びに技本高官各位、第 2 研究所長 石館文雄博士並びに部長 松野正徳博士に深謝する。

## References

- 1) SOEDA, M.: Studies on marinamycin, anti-tumor antibiotic substance. *J. Antibiotics, Ser. B* 12(4): 300~304 (1959) Translated in full in *Cancer Chemotherapy Reports, No. 18, May 1962, in English.*
- 2) SOEDA, M., SUMIYAMA, H., MITOMI, M., OKUMURA, S. & KAMIKO, K.: Studies on the production of marinamycin. *J. Med. Soc. of Toho University, 8(1961): 1534, in English.*
- 3) OKUMURA, S., SOEDA, M. & SUMIYAMA, H.: Chemical studies on marinamycin, an anti-tumor substance. On purification of marinamycin. *J. Med. Soc. of Toho University, 8(1961) 1537, in English.*
- 4) SOEDA, M. & MITOMI, M.: Chemical studies on marinamycin. II. Fundamental chemical studies on marinamycin. *J. Antibiotics, Ser. A* 15(4): 182~186 (1962)
- 5) SOEDA, M., MITOMI, M., FUKAZAWA, Y., & OZAWA, K.: Hemograms in rabbits by X-irradiation and injection of marinamycin. *Nat. Def. Med. J. 9(1962): 251, in Japanese.*
- 6) SOEDA, M., MITOMI, M., OZAWA, K. & FUKAZAWA, Y.: Therapeutic results on rabbits demonstrated leucopenia induced by X-irradiation. *Nat. Def. Med. J. 9(6): 399 (1962) in Japanese.*
- 7) SOEDA, M.: Prophylaxis and therapy of leuco-

- penia induced by X-irradiation. Nipp. Act. Radiol. 22(3) : 199 (1962) in Japanese.
- 8) SOEDA, M. & MITOMI, M.: Anti-leucopenic action on rabbits demonstrated leucopenia induced by X-irradiation. Presented at the 35 General Assembly of Japanese Society of Bacteriology held on April 1, 1962. (In press to be published in Jap. J. of Bact. in July 1963, in Japanese.)
- 9) SOEDA, M.: Studies on the prophylactic and therapeutic effects on leucopenia of rabbits caused by exposure to Cobalt-60. Presented at the 22 General Assembly of Japanese Society of Act. Radiol. held on April 4, 1963. (In press to be published in Jap. of Act. Radiol. in September 1963, in Japanese.)
- 10) TOKIDA, K.: Studies on pharmacological test of marinamycin. Presented at Marinamycin Study Meeting held on December 21, 1962. (To be published in English).