

デル実験を行なつた。

1) *C. albicans* に DMCT を Incubate して、紫外線をかけたが、発育阻止はおこななかつた。

2) ヒト赤血球に DMCT を Incubate して、紫外線をかけたが、溶血をおこななかつた。すなわち細胞膜透過性に影響をあたえない。膜構造にある Esterase や ATPase 活性には作用しない。

3) DMCT に中波長紫外線 120 Finsen unit を照射したが、紫外吸収 Spectrum の変動はみられなかつた。

4) 紫外線は KJ にかけると J の遊離をおこす。DMCT および MOTC はともにこの反応を促進した。しかし、この実験には再現性がなかつた。何らかの補解媒が Contamination をおこしたものであろう。現在のところ、それが何であるかつかめていない。

5) 蛍光の有無と強さは必ずしも光化学的活性を意味しないが、光化学的活性物質はほとんど常に蛍光をもっている。TCs を Ca^{2+} と Barbitol とで Mix-Chelate を作ると、DMCT は MOCT より強い蛍光を出す。

TCs+ Ca^{2+} +DNA, TCs+ Ca^{2+} +RNA, あるいは TCs+ Ca^{2+} +Tripeptide(Tathion, 山之内)で蛍光の有無をしらべたが、何れも陰性であつた。

6) TC の 7 の位置にある Cl は、その附着する Benzen 核の光に対する共鳴を促進するものである。そのため CTC 系誘導体は光過敏症をおこしやすくなる。Cl を Br や I に代えることにより、この副作用は軽減出来るのであるまいか。

(148) 抗生剤副作用に関する研究

第 1 報

(誌 上 発 表)

木村章二・犬飼昭夫

名古屋市立大学第一外科

(主任：柴田清人教授)

Triacetyl oleandomycin, Erythromycin estolate, Tetracycline 系抗生物質等による肝障害が注目され、その報告例が増加して来た。使用例数に比し、肝障害報告例は僅かであるが、確定診断の困難なことから他の原因による肝障害として治療されているものが有ると考えられ、また抗生物質の小児、特に新生児に及ぼす影響についても未だ不明な点が多くこの問題も含めて副作用に関する研究が今後更に進められる必要がある。この点に於

いては Chloramphenicol でも同様である。今回我々は肝障害または腎障害家兎に於ける KM, Oxy-TC, CP の副作用のあり方を検討したので報告した。正常成熟家兎に硝酸ウラン 2 mg/kg/day 3 日間連続背部皮下注により腎障害を作製 (A 群) とこれに KM 100 mg/kg/day (B 群), Oxy-TC 20 mg/kg/day (C 群) を連続筋注したものと、KM 100 mg/kg/day (D 群), Oxy-TC 30 mg/kg/day (E 群) を単独に連続筋注したものにつき諸検査施行下記の如き結果を得た。A 群では BUN が 4 日目で処置前の 2 倍約 30 mg/dl 前後 1 週間後には処置前値にほぼ戻り尿蛋白も同様 4 日目で 30~100 mg/dl 1 週目からは蛋白を証明せず、SGOT, SGPT の上昇もなく体重減少もなかつた。B 群では BUN が 4 日目で 75 mg/dl を越え 7 日目も同じであるが 2 週目にはほぼ処理前値に戻り体重もこの頃より回復し始めたが尿蛋白は 3 週目まで 30 mg 前後の値が続いた。SGOT, SGPT 値には有意の差は認めない。C 群では B 群に比し BUN も高く尿蛋白値も高くなり 3 日目より 6 日目にその殆んどが死亡その内 1 例は完全に anuric state であり 7 日以上生存例なく SGOT, SGPT 値も上昇傾向も示した。D, E 群では 3 週目の E 群の 2 例に BUN の軽度異常値を認めた以外有意の異常成績を示したものは無い。正常成熟家兎に CP succinate を大量投与した場合について見ると one shot でも 100 mg/kg 投与群では SGOT 値, SGPT 値の明かな上昇を示す。SGOT 値は 7 日目には正常に復するが SGPT 値では 7 日目でも軽度の上昇を示した。50 mg/kg 投与群では SGOT 値には殆んど異常を認めなかつたが SGPT 値では 4, 7 日目にも軽度の上昇を示した。Al. ph 値では特に認められるような変化はなく血清電解質 (Na, K, Ca) 測定に於いても異常は認められなかつた。大量投与の場合一見 shock 状態を呈することから、直腸温、尿量、股動脈圧等について測定したが one shot 投与では投与量による差は認められなかつた。投与総量は同量でも 3 回に分割連続投与すると one shot 投与の場合よりも直腸温、股動脈圧の低下は著明であつた。これに対し四塩化炭素筋注による肝障害家兎を作製し 3 分割連続投与して見ると股動脈圧の低下は強度であり且つ血中濃度の上から見て蓄積を示さないように間隔をとつて投与した場合と蓄積を示すように間隔をとつて投与した場合とをくらべて見ると明らかな差を示した。すなわち前者に比し後者では直腸温、股動脈圧の著明な低下を来し死亡例も見られた。

(149) 眼科領域における化学療法と酵素剤の併用効果に関する実験的研究

葉田野博・萱場忠一郎
志賀信夫・今井克彦
東北大学眼科（主任：桐沢長徳教授）

近年医学に於ける酵素療法、特に消炎酵素剤の発展は目覚ましく、各種の酵素剤が出現しており、化学療法剤との併用に関しても幾多の報告がある。今回我々も急性期の眼感染症に対して CP を中心とし 2, 3 の酵素剤との併用効果につき検討を加えたので報告する。

1) 使用薬剤及び投与量、投与方法

使用動物は、いずれの場合も 3 kg 前後の成熟白色家兎で CP は 100 mg/kg 筋注、Chymotrypsin (Chy) は 5 u/kg 筋注、Lysozyme (Ly) 10 mg/kg 筋注、TSP 1,000 u/kg 内服にて実験を行なった。

2) 各酵素剤の消炎効果

Ly, TSP, Chy のうち Ly, Chy は古くから知られており、その消炎作用については数多くの報告がみられる。TSP は最近発見されたものでセラチア属から生産される蛋白分解酵素である。我々はこれら 3 つの酵素剤の消炎効果を第 2 房水の蛋白量の増減ということから検討した。第 1 房水蛋白量を基準にして酵素剤投与時に於ける第 2 房水蛋白量を測定すると、Ly, TSP は 9 時間以内に消炎効果が出現し、Chy は 24 時間で消炎効果が現われる。そして、その経過中コントロールよりも蛋白量が増減するところからむしろ一時的に炎症を増加せしめ、その後消炎作用を発揮するように思われる。

3) CP と酵素剤の併用効果

イ) 家兎の前房内に *Staph. aureus* 209 P を 10^8 を注入し同時に薬剤を投与し、その後の菌数推移を 1, 3, 6, 9, 12, 24 時間と経時的に追い、その菌数を指標にして併用効果をみた。はじめに酵素剤単独投与による菌数推移をみると Chy や TSP は無投与時のそれより菌の増加がはるかに多く Ly では少ない。次に CP と併用投与した場合 Ly+CP は拮抗、Chy+CP は平均作用、TSP+CP は協力作用を示すことが知られた。

ロ) 次に上記の如く前房に菌を注入し CP+酵素剤を 10 日間同時投与し、その臨床症状からその併用効果をみると TSP+CP 投与群は治癒が著しく Ly+CP, Chy+CP 投与群は CP 単独投与群より治癒が悪く、併用効果は拮抗、或いは平均作用を示したと考える。

4) CP+酵素剤併用による家兎血清内及び前房内濃度 CP 単独投与に比して併用群では血清内、前房内濃度

共に若干低くめで、従がつてこれらの酵素剤併用による CP の前房内移行を良くすると云うことは望めない。

(150) 熱傷の局所感染について

津村 整・石田 堅一
川崎市立病院外科
会田 義徳
稲城病院外科

熱傷治療に際して、感染の問題は重要なことである。熱傷局所の創面は種々の要素が加わり感染し易い状態である。

われわれは S 39 年～S 42 年 4 月までにあつた 142 例の熱傷患者の局所創面より、直接、細菌を採取、培養を行ない、菌の種類及びその推移について検討を加えてみた。

(1) 142 例の菌の陽性率について

142 例中 81 例、約 57% に菌陽性を認めた。

(2) 81 例の菌陽性例の菌の種類について

ブ菌……81 例中 42 例、51.9%、緑膿菌……81 例中 21 例、25.9%、その他、グラム陰性桿菌、プロテウス等である。

(3) 外来及び入院患者別に菌の陽性率をみると、

外来……43.3%、入院……67.1% に菌陽性がみられた。

(4) 外来、入院別、菌の種類をみると、

ブ菌は外来……56.5%、入院 50% で外来患者のほうが高い陽性率を示した。

緑の菌は外来 21.5%、入院 27.6% の陽性率で入院患者のほうが多い。

(5) 年度別、細菌陽性率をみると、年度別には特に有意な変動及び傾向があるとは思われなかつた。

(6) 年度別、細菌の種類の変動をみると、ブ菌は毎年高い陽性率を示すが 42 年度上半期ではやや低下した。緑膿菌はブ菌とは逆に 42 年度には上昇の傾向を示した。

(7) 受傷後の各種細菌の経日的推移をみると、ブ菌は受傷後 3 日目、1 週間日まで高い陽性率を示したが、その後低下をみる。緑膿菌は受傷後 1 週間目より増加して、2 週間目に最も多く、その後減少を見た。グラム陰性桿菌についても同様の傾向をみた。

(8) 次に薬剤の感受性について

ブ菌に対しては、TC, CP, EM, KM 等が有効であつた。緑膿菌に対しては CL, PB 等が有効であつた。

以上の如く、熱傷局所の細菌の状態より、適切な抗生剤の使用と共に、局所の無菌的な処置は熱傷治療上重要なことであろう。

(151) 尿中細菌簡易定量法に関する研究

清水喜八郎・島田 馨・奥村有史

東大吉利内科

我 謝 充 弘

東大中央検査部

尿路感染症の診断にさいして尿中細菌定量培養は有力な検査であり、その簡易法として、TTC法、カタラーゼ法、亜硝酸塩法が知られているが、広く用いられているTTC法の陽性率は76~85%である。菌種により陽性率に差を認める。

私どもの考案せる本法は、スライドグラス上に培地をかたまらせ、この培地に、検査する尿をかけるか、尿中にひたし、18~24時間培養する。培地上に発育する菌の集落の密度より菌数を判定する方法で、一定菌数の尿をつけた標準標本の表と比較して判定ができる。 10^5 以上、 10^6 以下は一見して判定可能であつた。

この方法による成績では、 10^5 以上の40検体中37検体が一致し、不一致の3例は 10^4 と判定、 10^5 以下の156検体では153検体が一致し、不一致の3例は、 10^5 以上と判定され、これらは、いずれも 10^4 の検体であつた。

以上のごとく、少量の培地で、検体接種量を一定にすることなく、きわめて簡単な操作と判定容易な点から多量の検体を処理する場合に有用な方法と考えられる。

(152) Biophotometer を用いた薬剤効果判定の試み

(誌 上 発 表)

徐 慶 一 郎

関東通信病院第一臨床検査科

三 辺 武 右 衛 門

耳 鼻 科

生 亀 芳 雄

泌 尿 器 科

従来、或る薬剤の起因菌に対する効果の試験管内測定法として、感受性ディスクによる阻止円の測定、寒天平板、或いは液体培地稀釈法による最小発育阻止濃度(MIC)測定法が行なわれ、起因菌に対するMICが期待される血中、尿中或いは組織内濃度より小さければ、有効であろうとの判定が行なわれている。

しかし、生体内においては、薬剤は、原構造と違つた形で吸収され、或る時には、試験管内において期待される以上に、また或る時は、期待に反して無効に終ることもしばしばである。また、実際の臨床効果は、薬剤が間接的に、生体側の条件を変化させて、薬剤効果を発揮させ得ることも当然考えられる。

そこで、実際には、薬剤投与後の血液、尿、その他の体液にある抗菌性物質の存在を薬剤投与前のそれと比較し、直接証明することが、より確実な方法と考えられる。

我々は、かかる見地から薬剤投与後の尿中及び、血清中にある抗菌性物質をBiophotometerを用いて判定することを試みた。

1) 尿中抗菌性物質の測定：尿路感染症の患者尿を、薬剤投与前及び投与(1~2時間)後に、なるべく尿道カテーテルを使用、無菌操作で採取し、両者にブイオン或いは10%血清加ブイオンの等量を加え10mlとなし、Biophotometerのキューベットに入れ、培養し、増殖曲線を描く。画かれた両曲線の対比から尿中細菌の薬剤投与による影響が、直接観察される。

2) 血清中抗菌性物質の測定：化膿症患者の病巣膿汁材料、及び薬剤投与前及び投与(1~2時間)後の血液を採取、血液より直ちに血清を分離する。膿汁を適当量のブイオンで稀釈均等化し、薬剤投与前後の血清等量と混じ、さらにブイオンを加え10mlとなし、Biophotometerのキューベットに入れ、培養、増殖曲線を描く。画かれた両曲線の比較から、病巣膿汁中に含まれる起因菌(時には混在菌)に対する、薬剤投与後血清中の抗菌物質が証明される。

以上の方法は、尿路感染症で尿中に、また、化膿症で病巣膿汁中に菌培養陽性の際に限られるが、従来の方法にくらべ、薬剤効果の判定をより生体内における実際に近附けたことに意味があると考えられる。

また、従来の方法では検出不可能な、薬剤のデリケートな効果を、増殖曲線の分析から可能にさせたことで、興味を持たれる。

尿中、或いは膿汁中に見出される細菌が、必ずしも起因菌かどうか問題になるが、病巣検出菌に対し、有効か、無効かは、効果判定にともかく有力な基礎を与えるものとする。

薬剤の併用効果、複数菌感染の影響なども分析可能と考えられるので今後検討を試みたい。

(153) *Treponema pallidum* に対する
数種ペニシリン剤の検討

(誌上発表)

五島 応安・都外川幸雄
村本 修敬・菊池 武英
九州大学皮膚科

今回 PC-G-K と比較して、MPI-PC-Na と AB-PC-Na の *Treponema* に対する態度を検討した。

Treponema pallidum NICHOLS 株 $4,000 \times 10^4$ /ml 条を含む、菌液 0.2 ml 宛、家兎背 5 カ所に皮内接種し、2 週後硬下疳発症時より、最小有効治癒量を知る目的で、それぞれ各 2 羽のグループに 10,000 単位/kg/日の筋注を 2 回行なつた。AB-PC-Na の 1 羽には 4 日後も生存せる *Treponema* を病巣穿刺液中に暗視野法にて認め、ほかはすべて対照群を残して既に翌日 *Treponema* を見せず、1 週後治癒したかに見えたが、3 週目頃より MPI-PC-Na, AB-PC-Na 注射群は、すべて *Treponema* が証明される病巣の再燃を来し、4 週目、PC-G-K の 1 羽に、1 度治癒せる病巣部に、軽度浸潤を示す小斑を認め、これよりの穿刺液に *Treponema* を認めた。

次に同 NICHOLS 株 500×10^4 /ml 条を含む菌液を用いて、上記の如き接種を行ない、同様硬下疳発症時、それぞれ 5,000 単位/kg/日の筋注を 1 回行なつた。PC-GK 注射群には、翌日よりトレポネマを認めず、MPI-PC-Na, AB-PCNa 注射群では、一定せず、5 日後すべてに *Treponema* を検出し、3 週後には PC-G-K 群を除く、すべてに TP を証明しうる病巣を再現した。

次に TPI-テストに準じて、牛血清：生理食塩水：pH 7.0 M/10 磷酸緩衝液 5：4：1 (Volume 比) の培地にて、 N_2CO_2 95：5 (Volume 比) の嫌気下に 33°C 17 時間の Incubation を行ない、*in vitro* の効果を判定した。

750×10^4 /ml の菌数において、PC-G-K は、0.00002 mcg/ml でも *Treponema* の生存を認めず、MPI-PC-Na でも同様であるが、AB-PC-Na では、上記濃度において対照に対し、26% の生存を認めた。

それぞれ 5,000 単位/kg 筋注時の血中濃度は、最高 r の Order にはあると考えられるので、一概には言えないが、PC-G-K と、AB-PC-Na においては、*in vivo*, *in vitro* の態度が一致するが、MPI-PC-Na においては、一致しないと言えよう。

更に今後 *in vivo* における最低有効量の決定のために、菌量と有効量の間の関係、血中濃度と、その持続の関係、*in vitro* における作用時間と、生存率の関係など、検討を必要とすると思われる。

主題 C-1 制癌剤の基礎的研究

第 1 群

(154) 植物多糖類の分画と、その抗腫瘍性に関する研究 第 2 報

岡 捨己・岡村 伸子
・加藤 嗣郎・佐藤 和男
東北大・抗研内科
小 熊 武・平井 秀夫
山陽パルプ K K
宮 尾 興 平
エーザイ K K

植物多糖類の抗腫瘍性に関する研究の一環として、先に報告したバガス由来の画分 (日本癌学会総会記事, p. 239, 1966) に引き続き、今回は新しい資源を主として木材パルプおよび yeast に求めて検討した。Primary screening のためには皮下型 Sarcoma 180 を用い、体重 25 g 前後の dd 系 δ マウスに移植後 24 時間目より連日 10 日間腹腔内注射し、移植後 1 カ月の観察期間を経て摘出した腫瘍の重量を、無処置対照群のそれと比較することから抑制率を求めると云う前回と同じ方式に従がった。投与量は 100 mg/kg または 10 mg/kg で試験し、同一の実験を少なくとも 2 回反復した上で、70% 以上の抑制率を示した画分に注目して更に検討を進めた。

この結果、木材パルプ・ヘミセルロース B 画分の 3 つと、A 画分の 1 つに有効なものを見出した。これは従来無効と報告されていたヘミセルロース A 画分の中にも有効なものがあることを明らかにした点でも、興味深く思われる。更に組成の上からは、通常ヘミセルロースは glucomannan と xylan の混合した形で得られるが、ここにわれわれは B 画分の 1 つとして、ほとんど xylan-free の純粋な glucomannan を得、一方 A 画分の 1 つに glucomannan-free の xylan を得て、その何れも 2 者の混合物として得られた画分と同程度の抗腫瘍性を示すことを明らかにした。また、yeast 由来の画分の中にも、80% 以上の抑制を示すいくつかが見出されているが、これら画分には多糖類の他に色々な割合で RNA が含まれていることが明らかとなり、従がつて抗腫瘍活性が果して多糖類成分だけに限局されているものか、あるいは RNA の関与がどの程度のものであるか等については、なお慎重な検討を要する時期と考える。

抗腫瘍性の発現は、バガス多糖類の場合と類似しており、投与開始後 2 週間前後から発育抑制をみるに到る。これら有効画分の何れについても、体重減少その他肉眼的に観察しうる範囲では、毒性は無視出来るものと思わ

れる。しかし、これら抗腫瘍性はあくまでも皮下型の腫瘍に限られていること、および直接の細胞効果が negative である点も、パガス多糖類の場合と一致している。すなわち、腹水型 Sarcoma 180 に対して移植後 24 時間目より、100 mg/kg を連日 10 日間直接腹腔内注射しても、腹水貯溜程度、生存日数共に無処置群との間に何らの差がみられないし、また、吉田肉腫について観察した直接の細胞効果も全く negative であつた。

いづつ、血清タンパク分画の変動を、アクリルアミドを支持体とする電気泳動法によつて追跡した。総タンパク量では、担癌動物で処置、無処置群共に約 10% 程度の減少を示しており、タンパク分画についてみられる共通の傾向としては、担癌動物処置群で albumin に対する globulin の割合がやや多くなることが指摘された。また、絶対量では albumin 分画が担癌群で処置、無処置群共にかなり減少していること、および僅かながら α_1 の上昇と β の下降する傾向がみられたが、 γ -globulin にはみるべき差がなかつた。

(155) 培養腫瘍細胞の制癌剤投与にも とづく生化学的変動

綿貫重雄・伊藤藤次郎・三枝一雄
藤本茂・渡辺顕・前島清
大河原邦夫・野村泰将・朱明仁
斎藤 滉

千葉大学綿貫外科

悪性腫瘍に対する制癌剤の効果は *in vivo* の場合には宿主の腫瘍抵抗性等々の因子が入るため厳密な解析は不可能である。このため吾々は培養された腫瘍細胞について現在まで検討を行なつて来た。しかしこの *in vitro* の細胞——特に primary short-term culture——は未だ未解決の問題が残されている。今回はこれに対する解決の緒を求め且つ制癌剤による primary short-term culture の細胞の生化学的変動について検討した。呑窠白鼠によつて継代移植している腹水肝癌 AH 130 を dilution bottle 内で最長 10 日間静置培養を行ない、培地は Penicillin 100 単位/ml と Streptomycin 100 μ g/ml を含む EAGLE MEM 80% + 犢血清 20% である。使用した制癌剤とその濃度は Mitomycin C 0.01, 0.1, 1.0, 4.0 μ g/ml である。培養終了後直ちに遠沈して培地を除去し次いで等張塩類溶液で 5 回洗浄と遠沈を繰返すことにより培地を完全に除去した後 0.25 M Sacrose に suspend して homogenize し、2,400 \times g、10 分間遠沈してその上清を使用した。生化学的検討として Catalase (藤本法——Cancer Res.; 25, 534, 1965), Malic dehy-

drogenase (SIEGEL-BING 法の変法——Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.; 91, 604, 1956), Lactic dehydrogenase (WROBLEWSKI-LADUE 法の変法——*ibidem*; 90, 210, 1955) の諸活性を測定し mg protein 当りの活性値として算出した。

1) AH 130 細胞の増殖——前記の条件による静置培養において AH 130 細胞は 27.1 ± 1.7 時間の doubling time をもつて培養当初より活潑に増殖した。

2) 培養細胞の酵素活性の変動——MD, LD 共に培養 24 時間以内に大きな peak を示し、2 日以後の活性値はほぼ安定している。Cat は培養 6 時間後に大きな peak があり次いで 24 時間目に dip を認め、4 日以後はほぼ安定している。

以上により MMC の投与を培養開始 24 時間後より行ない、前期の 4 濃度を 1 時間と 3 時間づつ投与し、投与 24, 48, 72 時間後の活性値を求めた。

3) MMC 投与による Cat の変動——1 時間、3 時間投与群共に MMC 投与 24 時間後に peak を認め、48 時間後に dip を認めた。

4) MMC 投与による LD の変動——① 1 時間投与群: MMC 投与 24, 48, 72 時間後共に濃度にほぼ反比例して活性値の低下を見たが、0.01 μ g 群は control とくらべて有意差をもつて高活性値を示し、0.1 μ g 群は control とほぼ同じであつた。② 3 時間投与群: ① とほぼ同じ経過を辿るが、0.01 μ g 群が control 以上の高活性は示さない。

5) MMC 投与による MD の変動——③ 1 時間投与群: 4) ① とほぼ同様であるが高濃度投与群と control の活性値の変動が LD のそれよりも少ないことが著明であり、また 0.01 μ g 群の活性値は LD のそれよりも遙かに有意差をもつて control より高活性を示した。④ 3 時間投与群: 0.01 μ g 群の活性値は control より高活性を示しており、それより高濃度の 0.1, 1.0, 4.0 μ g 群では濃度に反比例して活性値の減少を認めた。

(156) 化学療法的活性をもつ生体成分 の研究 (その 6)

EHRlich 及び Sarcoma 180 細胞接種マウス腹水中の抗腫瘍因子について

藤田晴久・豊島 滋
慶応大学薬化学研究所

私共は株化細胞を長く保持してゆくと、別にインターフェロン生産刺激の因子を加えなくとも、その培養液中にインターフェロンと異なる高分子ウイルス増殖阻止因子が形成されることを見出し、このウイルス阻止因子を

Antivirin と仮称した。そこで私共は今日までの Antivirin の研究から、培養細胞のみならず、細胞は一般にある化学療法的活性物質を作り出しているのではないかと云う考えを持つようになり、この考えを確めるためまず今回は EHRlich 細胞及び Sarcoma 180 細胞接種マウスの腹水中に抗腫瘍性因子が存在するかどうかについて、腫瘍細胞接種を受けた宿主の体重増加、腫瘍細胞数の増加及び延命効果の3つを指標として検討した。EHRlich 細胞接種マウスより採取したものを EH virin, Sarcoma 180 細胞接種マウスより採取したものを Sarco-virin と呼んでいる。実験の結果、抗体とは異なるタンパク性の物質で 50% 飽和硫酸分画に最も抗腫瘍性の活性があり、その各指標の効果の程度は Mitomycin C 及び Toyomycin の 1/10 LD₅₀ 量を4日間腹腔内に投与した場合の活性とはほぼ同程度である。またこの物質は抗ウイルス作用を有し細胞接種 10 日目のマウス腹水から調整した crude EH virin を Hep #2 の monolayer にポリオ 1 型 (マホニ株) を moi=1 に接種し 60 分吸着後加え 23 時間培養後細胞外ウイルスを assay したところ、ウイルスコントロールと比較して 99.3% の増殖阻止を示した。腫瘍細胞接種マウスに crude EH virin を体重 10 g 当り 0.5 ml (タンパク量約 11.0 mg/ml) を4日間腹腔内投与した群と crude EH virin の 50% 硫酸飽和の分画を体重 10 g 当り約 5.5 mg タンパク量を4日間投与した群とは共に無投与のコントロールと比較して体重増加で 67~80% 抑制、腫瘍細胞数の増加で 70~85% 抑制を、また延命効果でも有意の差が認められた。そして EH virin は Sarcoma 180 細胞接種マウスに対するよりも EHRlich 細胞接種マウスに強く作用し、また Sarco-virin は EHRlich 細胞接種マウスに対するよりも Sarcoma 180 接種マウスに強く作用するが、厳格な宿主特異性と云えるほどの差異は認められなかった。

(157) 抗腫瘍剤耐性細胞に関する研究 I

伊藤英太郎・弥生恵司・奥田 博

大阪大学医学部陣内外科

悪性腫瘍の化学療法の際に問題となる抗腫瘍剤に対する耐性細胞出現の機作としては、Mutation あるいは、Selection 等が推定されているが、なお不明の部分が多い。

われわれは、この点に検討を加え、更には腫瘍細胞の特性の一面を知るために実験をおこない次の如き結果を得ている。

細胞は、DBA/2 系マウスに腹水型腫瘍として継代さ

れてきた白血病細胞 L1210、及びこれを浮遊培養したもの、また薬剤は Amethopterin を用いた。

まず、小数細胞を Fibrin-Gel を含む培地内で培養することによつて 14 種の clone を得、その各々の clone 細胞の *in vitro* での Amethopterin 感受性を検して、そのうち 2 種の細胞は Amethopterin に対して軽度の自然耐性を有することを認めた。すなわち、この 2 種の clone 細胞は、*in vitro* で他の clone 細胞に比して、4~5 倍の濃度の Amethopterin を含む培地中でよく増殖する。また各 clone 細胞をマウスに復元して検したところ、その移植率、平均生存日数には、差を認めなかつたが、2 種の自然耐性 clone 細胞は *in vivo* でも Amethopterin に対して耐性を示した。

次に、これ等各 clone 細胞を DBA/2 マウス腹腔内に移植し、5 日後にその retroorbital sinus blood を採取して、これを 5 倍及び 10 倍に稀釈したものを別の DBA/2 マウスの腹腔内に注入して、腫瘍死亡率及び生存日数を検した。その結果、自然耐性 clone 細胞では、感受性 clone 細胞の場合に比して、腫瘍死亡率が低く、生存日数も永い傾向を認めた。これは耐性 clone 細胞では血管内への侵潤性が低下しているものと解釈される。

われわれは別に、もとの細胞群を、Amethopterin を添加した培地中で培養を続け、その濃度を漸次高くすることによつて、約 2 カ月の期間で、感受性細胞に比して約 500 倍の Amethopterin 濃度に耐える獲得耐性細胞を得た。

この獲得耐性細胞と、もとの感受性細胞との Karyotype を比較して、その modal number 及び marker chromosome に差異のあることを認めた。

更に、この獲得耐性細胞を動物に復元した場合、その移植性が非常に低下しており、また、放射線照射を受けた細胞により免疫したマウスでの実験では、獲得耐性細胞で免疫されたものに、より強い抗移植性を認めた。

今後は、この獲得耐性細胞出現までの経過を経時的に、これらの特性を指標として検討して、その出現機作及び自然耐性細胞との関係を解明したい。

(158) 癌の Immunochemotherapy に関する研究

井口 潔・服部孝雄・中村輝久

副島一彦・池田俊彦・池尻其行

犬尾修三・杉町圭蔵・小野正憲

九州大学井口外科

有効な癌化学療法を行なうには、宿主の抵抗性に対する充分な配慮が肝要であり、そのためには、先ず第 1 に

宿主抵抗性の減弱防止を加味した制癌剤投与方法の確立であり、第2には、更に抵抗性の積極的増強手段の併用である。先ず第1の点について、我々が行なっている胃癌に対する MMC 術中大量投与方法について述べる。我々は、胃癌に対し、MMC 術中大量投与を行なう際、胃癌病巣部附近に出来るだけ高濃度の MMC を作用させ、いっぽう高濃度の MMC 灌流で惹起される脾や骨髄の網内系の障害、ひいては宿主の抵抗性減弱を防止する目的で、脾及び腹部大動脈を一時的に遮断する方法を行なっている。本法を施行した胃癌 73 例の術後2年までの遠隔成績をみると、curative resection の stage I, II では、本法施行例、対照例共に生存率が高く、その間に大差を認めなかつた。しかし、stage III では、curative resection の2年生存率は 88.9%、non-curative のそれは 55.6% で、対照のそれぞれ 64.8%、33.3% にくらべ、生存率の向上が認められた。また、stage IV でも僅かではあるが生存率の向上が認められた。以上、未だ少数例の、しかも短期間の検討成績であるが、本治療法の今後に充分期待を抱かせるものである。

次に第2の点について、宿主抵抗性の積極的増強手段の1つとして、Freund's adjuvant type の癌 vaccine の効果を実験的及び臨床的に検討しているのでその成績を述べる。先ず実験成績としては、C₃H mouse の Methylcholanthren 誘発腫瘍を用いた同系移植実験で、vaccine 投与により移植率の低下を認めた。また、vaccine 投与と MMC 大量投与の併用効果をみた実験では、併用群に於いて、最も接種率が低く、延命効果も認められ、MMC 単独、vaccine 単独処置のものにくらべ併用の効果の大きいことが示された。以上は、癌移植前に免疫を行なつたものであるが、癌移植と同時の免疫では、増殖力が強く担癌期間の短い実験癌ではなかなか免疫効果が認められない。そこで、我々は、予め MMC によつて弱めた癌細胞の移植では、対照の移植率 55% にくらべ、vaccine 群では 20% と移植率の低下が認められ、この点でも、免疫療法と化学療法の併用の意義が示唆された。次に、臨床応用の成績について述べる。現在まで 94 例の経験では、注射局所の潰瘍形成以外重篤な副作用を認めず、vaccine 投与例の約 30~40% に網内系機能の亢進を認め、 γ -glob. も手術不能例を除く大部分の症例で上昇している。効果については、未だ論じる段階ではなく、なお長期の経過観察が必要と考えているが、少数例ながら末期癌に於いて、化学療法等との併用で臨床効果を認めた例も経験している。

以上、癌-宿主関係に立脚した癌治療法として、胃癌に対する脾及び腹部大動脈遮断下の MMC 一期大量投与方法の遠隔成績を述べ、併せて、FREUND'S adjuvant

type の autogenous vaccine の実験的、臨床的検討成績を述べ、癌治療に於ける、癌免疫療法と癌化学療法の併用の意義が大なることを強調した。

(159) Endoxan の生体内活性化に関する基礎的研究 第3報

神前五郎・寺沢敏夫・青木行俊
谷口健三・日下部博・高木英幸
大阪府立成人病センター外科

先に吾々は、組織培養 HeLa 細胞を用いて血中 Endoxan 活性化物質の濃度を測定する方法を考案し、それに FRIEDMAN-森田による比色定量法を併用して、主として犬を用いて Endoxan 投与後の特異な活性 Endoxan 濃度パターンや、その活性化が主として肝で行なわれることを明らかにして発表した(第1, 2報)。

今回は更に薄層クロマト法を用いて、Endoxan 投与後犬の血清中に現われる活性型の分離を試み、その性状について検討を加え、1, 2 の興味ある知見を得た。

1) Endoxan 活性型は nor-HN₂ と異なり、犬または牛血清と 37°C の Incubation を行なつてもそのアルキル化能の減少は至極緩慢であり、nor-HN₂ が半減期 20 分であるのに Endoxan 活性型は 3 日である。この事実は活性化物質が nor-HN₂ 以外の比較的安定な物質であるか、あるいは活性化物質には nor-HN₂ をも含むが、これ以外のいくつかの比較的安定な物質を含む可能性を推測せしめる。

2) Endoxan 投与後一定時間の血清を材料として、Endoxan 並びにその代謝産物の薄層クロマト法による展開を行なうと、Endoxan (Rf 0.60) とと思われるもの以外に少くとも 3 種の spot (Rf 0, 0.28, 0.81) が得られ、Rf 0.81 の spot は nor-HN₂ の移動性とほぼ一致する。

3) これらの spot について、その消長を Endoxan 投与後の時間を追つて見ると、投与直後では Endoxan と同じ移動性を示す spot しか出現しないが、1時間 30 分後になると活性型と思われる spot が出現し、時間の経過と共に減少する。

4) 展開後の sheet を一定の巾に切り、そのアルキル化能を調べると、Rf 0.28 及び Rf 0.81 の部分は殆んどが直接アルキル化能を示す物質で占められている。

5) 更にこれらの spot について biological activity を HeLa 細胞 50% 増殖抑制すなわち ID₅₀ で見たが、Rf 0.28 の部分には活性が認められず、原点並びに Rf 0.81 の部分に活性を認めた。

以上、Endoxan 投与後の血清には Endoxan 代謝産物として少くとも 3 種のものが認められ、その中で原点

並びに Rf 0.81 の部分が細胞毒性を有していることを明らかにしたが、現在、活性型と思われるこれらの物質の単離に成功していないので、それが如何なる物質であるかは不明である。今後更に鋭意追求して行きたいと考えている。

第2群

(160) 抗腫瘍性抗生物質 Prunacetin A に関する研究

新井 正・小山武一・榎方早苗
千葉大学腐敗研究所抗生物質部

Viomycin 生産菌菌種として知られている *Str. californicus* の1株 CD-270 の培養液の抗腫瘍成分は抗菌性を有するが抗腫瘍作用の認められない色素性補欠分子族と高分子部分の複合体であることは既に報告した。この物質の精製と単離を更に追求し、Sephadex G-75 ゲル濾過後、CM-cellulose column chromatography から step wise elution により4分画が得られた。そのうち CM-2 分画の電気泳動的に単一な主成分を Prunacetin A と命名した。Prunacetin A は赤紫色無定形の粉末であり 267°C で発泡するが明確な分解点を示さない。0.1 N NaOH に可溶であるが多くの有機溶媒、水、酸に不溶である。UV-spectrum は 0.1 N NaOH 中で 226 m μ , 280 m μ (s), 560 m μ , 590 m μ に吸収極大を有し、IR の主な吸収帯は 1651, 1535 cm⁻¹ の他蛋白に特有なものを示している。滴定曲線から得られた isoionic point は 6.4 である。元素分析値、C: 54.70, H: 7.14, N: 8.95 が得られハロゲン、硫黄は見られなかつた。アミノ酸分析によつて 14 種のアミノ酸が検出された。また、Prunacetin A の緩衝液にトリクロール酢酸を 0.5% の濃度に加え、Prunacetin A を沈澱させ、結合色素を acetone で抽出し減圧乾固後少量の chloroform に溶解させ、silicic acid column chromatography により精製された主要色素(AE)は次の物理化学的性質を有する。分解点 260~263°C, dioxane 等に易溶, acetone, chloroform 等に可溶, alcohol, ether 等に難溶, CCl₄, hexane, 水に不溶である。UV-spectrum は ethanol 中 231 m μ , 266 m μ (s), 280 m μ (s), 312 m μ , 360 m μ , 510 m μ , 546 m μ , 595 m μ に吸収極大を有する。その元素分析値は C: 61.84, H: 6.69, O: 31.47 (by difference) で N を含まず mass spectrum から分子量 412 が得られ、このことから分子式は C₂₀₋₂₁H₂₈₋₃₂O₈₋₉ の範囲であることが推定される。UV-spectrum の basochromic shift 及び IR の吸収帯から hydroxyl 基を持った naphthoquinone を分子内に有することが示され

た。AE は UV-spectrum, IR-spectrum を含む物理化学的性質が griseorhodin と類似するがその元素分析値は明らかに異なつていた。Acetone で抽出されない高分子部分(UEF)は 280 m μ のみ吸収極大を有し、Molisch, anthrone, Fehling, Elson-Morgan, Tollens, biuret, ninhydrin, Sakaguchi, xanthoprotein 等の陽性反応を示し、glycoprotein と考えられる。Prunacetin A はグラム陽性菌に中等度の抗菌性を示し、特に corynebacterium は 1 mcg/ml で完全発育阻止を示した。カビ及び大部分のグラム陰性菌には抗菌作用を示さなかつた。Prunacetin A は 5 mcg/ml で HeLa 細胞変性作用があり、EHRlich 固形癌には 25, 50, 100 mg/kg/day, 6 日間の腹腔内注射で腫瘍重量の平均 T/C が 66, 38, 26% の抗腫瘍性を示すが補欠分子族の AE 及び高分子部分の UEF 単独投与ではそれほどの抗腫瘍性がない。また、腹水癌には無効であつた。更に Prunacetin A は 5~10 mg/kg の静脈内注射によつてウサギの血圧を降圧させるがその降圧作用は補欠分子族の AE 部分に帰因することが示された。

(161) マイトマイシンの膀胱内注入による血中及び膀胱組織内濃度について

生亀芳雄・浅野美智雄・工藤三郎
鈴木 茲・小川秀弐
関東通信病院泌尿器科

最近、悪性腫瘍に対する化学療法は、放射線療法、アイソトープ治療などの発達と共に著しい進歩をとげたが、その制癌効果の割に、副作用が強く、従つて充分は薬剤投与は困難である。これに対し各領域で種々の投与法が考案され、大量間歇投与、動脈内注射、局所灌流、局所注入法等が行なわれ、その臨床効果及び副作用につき多くの報告がなされているが、泌尿器科領域に於いても、膀胱腫瘍に対し、制癌剤の膀胱内注入療法が行なわれ、或る程度の治療効果が発表されているが、基礎的実験に関する報告は余り見当たらない。今回我々は、膀胱腫瘍患者、家兎及び犬を用いて高濃度のマイトマイシンC溶液を膀胱内に注入し、その血中及び膀胱組織内への移行に付き検討した。実験(1)、膀胱癌患者の膀胱内にマイトマイシンC 1,000 mcg/ml 生食溶液を 80 ml 経尿道的に注入、30, 60, 120 分後の血中濃度を宮村氏薄層カップ法で測定し、また、1例について、膀胱部分切除術に際し、その腫瘍及び正常粘膜内のマイトマイシンC含有量を測定したが、血中濃度は 60 分で、最高濃度となるようである。なお 40 mg の膀胱内注入では、血中濃

度測定不能である。組織内濃度では、腫瘍表層部が最も高く、深部でははるかに低く、正常部粘膜では trace 程度であつた。実験(2), 5羽の家兎を用い、膀胱を開き、2mlの生理食塩水を、漿膜面より注射針で注入、粘膜下に水泡を作り、その後、膀胱壁を縫合、400mcg/mlのマイトマイシンC生食溶液5mlを経尿道的に膀胱内に注入し、30分間放置した後、膀胱を剔出し、水泡形成部分の膀胱壁と等量の膀胱壁とを採取し、組織内濃度を測定した。30分後に膀胱を開いて見ると、それぞれ水泡の状態が異なっており、水泡が完全なもの、不完全で限局性浮腫状のもの、更にこの浮腫状の範囲の拡つたものとに分けられたが、水泡が完全に近いものほどマイトマイシンC、組織内濃度は高く、等重量の正常部膀胱壁組織内濃度はいずれも同様の濃度であり、いずれの場合も水泡を含む部分の方がはるかに高濃度であつた。実験(3), 約10kgの犬4頭を用い、実験(2)と同様に、5mlの水泡を作り、1,000mcg/mlのマイトマイシン溶液を12ml、膀胱内に注入、30分後に、水泡を包む粘膜及び粘膜下組織④と、筋層部⑤との組織内濃度を測定した。結果、④の部分のほうが⑤にくらべて高濃度であつた。以上3つの実験より、マイトマイシンC 80mgを膀胱内に注入した場合、微量ではあるが血中への移行を認め、また粘膜及び粘膜下層へはかなりの移行が見られ、微量ではあるが、筋層にも証明された。なお、今回の実験は予備的なもので、今後実験を重ね、更に検討して行き度いと思つている。

(162) 制癌剤投与下担癌動物における プレドニゾロン併用の意義につ いて

斎藤達雄・大平貞雄・涌井 昭
横山正和・高橋 弘・金児 猛夫
前田掌子・野崎久男・金丸竜之介
姜 生玉・工藤俊雄

東北大学抗酸菌病研究所癌化学療法部門

今回、体重150~180gの雄ドブネウラットに、吉田肉腫変異亜系であるLY-7細胞200万個を腹腔内に移植し、マイトマイシンC(MMC)100mcg/kg、プレドニゾロン(Ps)15mg/kg、及びMMC100mcg/kg+Ps15mg/kg併用投与の3群にわかれ、これらを移植2日目または4日目に1回腹腔内に投与した。その後25日まで経日的に屠殺採血し、以下の各項について検討を加えた。すなわち血漿真性及び偽性コリンエステラーゼ、

鉄、赤血球数、血色素量、栓球数は吉田肉腫対照群よりLY-7腫瘍対照群で緩やかに下降する。Ps単独投与群ではこの変動に対する抑制傾向はみられなかつたが、MMC単独投与群では低下阻止傾向がみられた。MMC、Ps併用投与群でもMMC単独投与群と同様の成績を認めた。血漿GOT、GPT、酸、アルカリフォスファターゼ、LDH、ムコ蛋白、無機燐値はLY-7対照群で経日的に上昇がみられ白血球数も緩やかではあるが増加を示したが、Ps単独投与群では対照群に比較して上昇抑制傾向はみられず、ことにLDH及びムコ蛋白に於いてはむしろ上昇促進傾向すら認められた。これに対してMMC単独投与群では明瞭な正常化傾向がみられ、MMC、Ps併用投与群でもMMC単独投与群と同様な効果を認めたが、この2者の効果の間に著差はないものと考えられた。組織化学的に、肝、腎の偽性コリンエステラーゼ活性をみると、腎糸球体では腫瘍対照群が正常群よりごく僅かの活性増強を示した他、正常、腫瘍、制癌剤投与の3群間に顕著な差は認められなかつた。

LY-7は腹腔内移植の際、腫瘤形成や腫瘍性癒着が起らないので腫瘍の拡りの1指標として腹水貯溜傾向をみると、腫瘍対照群に比較してMMC単独投与群で最も腹水量は少なかつた。しかしコリンエステラーゼ、鉄、赤血球数、血色素量、栓球数の低下度と、LDH、GOT、GPT、ムコ蛋白、白血球数の上昇度は、腹水貯溜増大にほぼ平行するものの、吉田肉腫ラットで腫瘤、癒着、腹水を基礎としてみた腫瘍の拡りとの関係ほど密接なものではない。すなわち腹水量をもつて直ちに担癌生体の病態の表現とすることは出来ない。更に生存率を50日前後で観察すれば、MMC単独投与群と、MMC、Ps併用投与群との間に差は全く認められなかつた。

LY-7ラットの生存期間は吉田肉腫ラットのそれより長く、ほぼ25日内外であつたが、上述の病態生理的諸値も、これに一致して緩やかに正常域を離脱した。Ps単独投与は、以上の検索範囲では全く効果なく、生存率の上からも対照群との間に差はなかつた。更にMMC単独投与群と、MMC、Ps併用投与群での比較ではほぼ同等であり、吉田肉腫でみられたようなPsの相乗的効果はLY-7については明らかではなかつた。

制癌剤2日目投与と4日目投与の群の比較では制癌効果に差はみられなかつたが、LY-7では生存期間が長いことを考慮すべきであり、事実移植後制癌剤15日目投与よりは、10日目投与が、10日目投与よりは、2日目または4日目投与の群で生存率が大き、早期投与の有効性が証明された。

(163) 実験的腫瘍転移に対する制癌剤
及び高気圧酸素療法の影響につ
いて

原田善弘・田中承男・松本 甫

藤沢健夫・篠田正昭

京都府立医科大学第二外科

我々は高気圧酸素環境下に於ける実験的腫瘍転移に対する影響並びに制癌剤及び抗凝固剤の併用による効果を家兎 Brown-Pearce-Tumor を用いて実験したので報告する。

実験方法として、対照群、第1群、第2群、第3群の4群に分け、腫瘍細胞浮遊液を経耳静脈的に移植し、3週間後、全てを殺して転移程度を見た。対照群は移植後何の処置もしない群で、第1群は移植直後より絶対3気圧1時間の純酸素療法（以下 OHP と略す）を連日5日及び10日間行なつた群、第2群は OHP のもとで MMC (0.1 mg/kg) 連日5日及び10日間投与した群、第3群は OHP のもとで MMC (0.1 mg/kg) 及び Heparin (1 mg/kg) 連日5日及び10日間投与した群である。また、判定方法として、肉眼的転移が1臓器に数コ以内を +、少数の時 卍、多数の時 卍、無数の時 卍 とし、肉眼的に陰性でも組織学的に陽性の時は (+) とした。対照群では1例を除いて多数または無数の転移を示した例が多い。第1群では、5日群に於いて1例を除き、数コまたは少数の転移を示すが、10日群では多数または無数の転移を示す。第2群では、5日群に於いて1例を除いて、数コまたは少数の転移を示すが、特に或る1例では、肝、副腎には組織学的にも転移が見られなかつた。10日群では、5日群に比し転移がやや高度であつた。第3群では、5日群に於いて、肉眼的転移陰性例が多いが、或る2例の肝、腎では組織学的に転移を認めた。10日群では、多数及び無数の転移を認めた。次に、移植後5日間処置を行ない、1週間目に殺して精査したところ、肉眼的には各群とも転移を認めなかつたが、組織学的には、肺、肝、腎に転移の初期像を認めたものもあつたが、各群の間では著明な差は見られなかつた。以上より、10日群は5日群に比し、各群とも転移の程度が高度であつた。10日群を除いて各4群を比較した場合、対照群と OHP 使用群の間には著明な差が見られ、OHP 使用群では、転移程度が軽度であつた。第1群、第2群、第3群を比較した場合、第1群と第2群の間では差を認め難いが、Heparin を併用した第3群では転移の程度がより少なかつた。これらのことより、OHP 使用を無選択に長期間に施行すると、好い結果が得られないように思われる。

まだ腫瘍細胞が着床していない時期に適当な期間、OHP のもとで抗凝固剤を併用して制癌剤を投与すれば、転移防止に対して、一層よい効果が得られると思える。更に投与方法その他について検討して行きたいと思つておる。

(164) 脳腫瘍の化学療法、高気圧酸素環
境および steroid hormone の
Endoxan の活性化におよぼす
影響について

金井信博・山田良平・黒田良太郎

早川 徹・東 弘・最上平太郎

陣内伝之助

大阪大学陣内外科

私達は脳腫瘍の化学療法について研究を重ねてきたが、今回は Endoxan (cyclophosphamide) の活性化という点に関して高気圧酸素療法と steroid hormone の影響について報告する。使用動物は呑竜系雌性ラットおよび成犬で、Endoxan の測定は EPSTEIN-FRIEDMAN に基づく化学的定量法を用いた。まず *in vitro* で平圧空気下で Endoxan 500 mcg, ラット肝切片 1.5 g (湿重量) と Krebs-Ringer phosphate buffer 溶液 5 ml を 37°C, 1時間 incubate すると、いわゆる Endoxan の活性化物質が Endoxan 総量に対して約 26% 生じたが、平圧でも純酸素下ではその活性化が増強し平圧空気下の約 1.5 倍となつた。さらに高気圧酸素下では活性化の増強が一段と高まり絶対3気圧酸素下では平圧空気下の約2倍の活性化物質が生じるのを認めた。つぎに成犬を用い静脈内に Endoxan を投与し、血清および髄液中の Endoxan 濃度を経時的に測定したが、高気圧酸素下では平圧空気下のものに比して一般に Endoxan 総量の血清中濃度の減少が緩徐で長時間高濃度を維持する傾向を認めた。また血清中の活性化物質濃度は、平圧空気下でみられないほど極めて高値を示すものもあつたが、かなり個体差があり、条件づけについて検討中である。つぎに steroid hormone の併用効果であるが、Endoxan とラット肝切片を incubate する際 prednisolone を添加すると Endoxan の活性化が抑制されることを認めた。この抑制効果が肝を中心起ることを確認するため、prednisolone のみで preincubate した肝切片を洗浄した後、再び Endoxan と incubate して対照と比較するとやはり活性化の抑制がみられた。さらにラット腹腔内に Endoxan と prednisolone を同時に投与し、血清中 Endoxan 濃度を経時的に測定したところ、Endoxan のみを投与した対照群に比してその活性化が抑制されることを認めた。また prednisolone 同時投与群では血清中の Endoxan 総量お

よび活性化物質濃度の減少が遅延し、投与2時間以後の血清中活性化物質濃度は結果的に対照群に比して高値になるのを認めた。脳腫瘍の化学療法に際して制癌効果という点と共に副作用として発生してくる脳浮腫の予防および治療が重要な問題である。化学療法に対して高圧酸素療法あるいは steroid hormone の併用が制癌作用の増強と脳浮腫の予防という両面より有効なのではないかという見地にたつて研究してきたが、今回の実験により Endoxan の活性化という点に関しては、高圧酸素を含めて酸素分圧の上昇が促進効果をもつこと、prednisolone の併用が抑制効果をもつことが明らかとなつた。なお prednisolone の Endoxan 活性化に対する抑制機序に関しては未だ不明であるが、Endoxan の活性化を起す肝 microsome の酵素系に対して prednisolone が阻害作用をなすのではないかと推定し、現在研究中である。

(165) 5-FUの腎腫瘍に対する効果—— 主として核酸代謝について

高安久雄・阿曾佳郎・星野嘉伸
岡田清己・小磯謙吉・村橋 勲
東京大学医学部泌尿器科教室

臨床例として腎腫瘍8例で5-FUを使用した。

投与は、最初5日間は500 mg/d、以後は、250 mg/dを連日、静注により行なつた。副作用等を考慮して、投与総量は2,750~13,000 mgと様々であるが、大量投与例が多い。

その中で5-FU単独投与例として、62才、男子、右腎腫瘍例及び5-FUと放射線療法併用例として、9才、男子のWILM's腫瘍例を紹介した。前者は手術時、腎茎部から下大静脈にかけて広範な転移があつたにも拘わらず、術後7カ月現在、健在である。第2例は術前腹部全体を占めるほどの大きな腫瘍で、他病院でinoperableということで、当科に転科した症例であつた。術前、放射線療法で腫瘍縮小後、右腎摘除術を施行した。術後4カ月半頃より両肺野に転移が出現、放射線療法、5-FUとの併用療法で転移は消失したが、術後10カ月に直腸診で触れる、“りんご”大の骨盤腔転移が出現した。これも同様な併用療法で一応縮小し、現在、日常生活には差支えない。

次に、5-FUの核酸類代謝への影響であるが、この目的のため、³²Pの核酸類へのincorporationを*in vitro*、*in vivo*で検索した。対象は、動物実験には正常rat腎、人では腎結石等で機能的、組織学的にはほぼ正常と判定された腎、及び腎腫瘍組織を使用した。核酸抽出はDAVIDSON-SMELLI法により、核酸類の代謝及び薬剤効果を

みるために、DNA、RNAの比放射能(S.A.)、相対的比放射能(R.S.A.)、対照のR.S.A.を100として、各々の% inhibitionを算出した。動物実験では、5-FU投与により、DNA代謝がRNA代謝より抑制されていることは、R.S.A.でも% inhibitionをみても明らかである。正常人の腎のR.S.A.ではRNA代謝のほうが、DNA代謝より亢進している場合と、反対の場合がある。腫瘍例のR.S.A.をみると、腫瘍部ではDNAが著明に抑制され、反対に腫瘍外部でRNAが抑制されている例及び、これと全く逆の場合もある。DNAが著明に抑制されている事実が、薬剤がよく効を奏して、腫瘍のmitosisを抑制し、予後のよいことと直接関係しているかどうかは、今後解決さるべき問題である。DNAの大部分が核中にのみ存し、核分裂と関係していることを考えると、そのような可能性もあり得ると思われる。

本剤の臨床効果は、未だ短期間使用であり、決定的なことは云えないが、副作用も割合少く、また核酸類の³²P摂取実験結果より、腎の核酸合成の阻害も明らかであり、そのことより、腎腫瘍の治療効果も充分考えられ、今後検討を重ねて発表する予定である。

以上、腎腫瘍に対する5-FU投与の臨床経験及び、本薬剤の腎の核酸類代謝に対する影響を³²Pのincorporationの面より検討報告した。

(166) 5-Fluorouracilに関する薬理学的研究

荒谷春恵・山中康光・大西梨子
河野静子・楢垣雄三郎
広島大学医学部薬理学教室

Antipyrmidine剤としての抗腫瘍性物質5-Fluorouracil(FU)の薬理作用について検討し、つぎのような成績を得た。

マウスに対するLD₅₀は730(sc)、1,010(ip)および41-6(ic) mg/kgであつた。なお、中枢適用の際には伸展性痙攣、横転、回転運動がみられ、その際のCD₅₀(50%痙攣発生率)は18.15 mg/kgであつた。

亜急性毒性について、マウスに5~20 mg/kg/dayを20~60日間連続適用した際の死亡率は20 mg/kg適用群では30~40日後に50%であり、5~10 mg/kg適用群では50~60日後に10~50%であつた。その際の臓器重量では睾丸重量の減少および脾臓重量の増加がみられた。

摘出カエル心臓を亢進(2×10⁻⁴~5×10⁻⁴g/ml)および抑制(10⁻³g/ml以上)し、ウサギ心電図では2、4および10 mg/kgでR-R間隔をわずかに延長(bradycar-