

場合でも、とくに制癌助長効果は得られなかつた。つまり、皮下型吉田肉腫に対しては Atropine の単独または MMC との併用が他にくらべわづか発育抑制効果の強いことが示されておるが有意とはいえない。しかし Ach, Imidaline の投与はわづか両皮下腫瘍の発育を促すが如き結果が示された。

次に腹水型吉田肉腫発育への影響をみると、皮下型の場合と異なつた結果を示し、これら被検剤の単独投与時でもその発育を促がす傾向はなく、とくに Adrenaline は単独でも、併用の場合、なおさら、担癌ラットの腹水増加抑制、延命的効果のあることが窺がわれた。また腹水型 Ehrlich 癌発育への影響を検べてみると、とくに Ach. 単独投与の発育促進的作用が示され、逆に Adrenaline は単独投与でも多少の延命効果を、さらに MMC との併用は制癌助長的に働くことが判つた。次にその重要臓器への転移あるいは網内系機能に対する被検剤連用の影響につき、とくに両腫瘍の腹腔内接種群を対象として組織学的に検討を加えてみた。その結果、先ず吉田肉腫転移に対しては、とくに Imidaline, Ach. 連用が、また Ehrlich 癌転移に対しては Imidaline 連用が有利な内部環境をかもし出したようであるが、MMC と併用した場合、その悪影響は殆んどなかつた。また網内系細胞活動に対してもこれら被検剤と MMC との併用が明らかに相加、相乗的悪影響を示すとは思われなかつた。

以上の実験成績を総括してみると、Ach., Atropine 等の副交感神経作動剤は腫瘍型により不定の影響を示したが、強いて言えば Ach. 投与は両腫瘍に対し発育促進的に働くようであり、また交感神経刺激的処置、すなわち Adrenaline 連用は逆に制癌～制癌助長的作用を示し、とくに腹水型に効果的であつた。しかも、その拮抗剤 Imidaline にも adverse effect のあることがうかがわれた。しかしながら全般的にこれら薬剤の影響は顕著でなく、かつ、これらの併用が MMC の制癌作用を不利にするようなことはなかつた。

さて、とくに腹水型腫瘍に対し Adrenaline が発育抑制的に、Ach. が促進的に働いた事実は、あるいはその作用機転の 1 因に exsudation～transudation への影響を考慮に入れることも可能であろうと按じた。

第 23 群 制 癌 剤 IV

(289) 頭頸部悪性腫瘍の制癌剤局所療法、手術、放射線療法との関連について

上 顎 癌 (Ⅲ)

佐藤靖雄・森田 守・高橋広臣

東京大学耳鼻咽喉科

かつては手術が主であつた頭頸部悪性腫瘍も制癌剤の局所療法や放射線療法を併用して治療法が一変した。すなわち、制癌剤の局所療法と放射線療法および局所の清拭を併用すると、広範囲進展症例でも手術侵襲を少なくして社会復帰している症例が多い。腫瘍の位置や拡がりによつて多少違いはあるが、昨年 1 ヵ年間の教室の頭頸部悪性腫瘍の治療件数を疾患別に分類すると、喉頭癌や咽頭腫瘍は放射線療法例が多いのに対して、上顎腫瘍は局所化学療法と照射の併用例が多く上顎全摘術症例はない。上顎癌治療として上顎全摘術が普通に広く実施されているが、制癌剤の局所化学療法をはじめた昭和 38 年以後は上顎全摘術症例が年々減少して 5FU の動注を実施した昭和 40 年以後現在にいたるまで併用療法後に上顎全摘術が必要の症例がなくなつた。

しかし 5FU を使用した 61 例の鼻・副鼻腔悪性腫瘍の治療成績では 1/3 の症例は併用療法後も腫瘍が残存しているので上顎部や腔内照射の追加が必要であつた。腫瘍が鼻腔や中甲介にある症例は上顎腫瘍とくらべて併用療法後も腫瘍が残存する傾向があるので、鼻 副鼻腔腫瘍治療の隘路となつている鼻腔中甲介腫瘍の治療法を検討してみた。解剖学的にも鼻腔や中甲介は前・後篩骨動脈など内頸動脈の分枝もあるため内頸動脈を利用した局所化学療法も必要である。この際は合併症を予防するために減圧開頭などの処置もあらかじめ実施しているが、それでも術後に片麻痺をきたした症例があつたので、耳鼻科医が手軽に実施できてしかも重篤の合併症のない治療法を試みている。まず、上顎洞を犬歯窩から開放して鼻腔側壁をおとして上顎洞から鼻腔内の腫瘍を観察できるようにしておく。ついで 2 本のポリエチレン管を浅側頭動脈に挿入して 1 本は頸動脈分岐部に達しておいて 5FU の動注を照射と併用する。他の 1 本は浅側頭動脈の細小分枝の分岐部近くにおいてタチオンなどの薬剤を動注して照射による皮膚障害を少なくするように試みている。また、照射効果をさらに向上させるために 5% CO₂ を加えた常圧 O₂ の吸入を照射と同時に併用している。この治療は広範囲進展例や頸部転移例、既治療例に試みているが経過良好である。以上の処置を併用して全線量

照射後4週間観察してなお腫瘍残存症例には上顎経由で篩骨蜂巢を開放して¹³⁷Csの腔内照射を追加している。以前には全摘出術も実施できず適切な治療法がないとされていた中甲介腫瘍も、これらの処置で17症例中10例が平均6ヵ月でもとの職業に復帰している。

結論 1. 上顎腫瘍は制癌剤の局所化学療法と照射の同時併用で腫瘍が消失したものはその後局所に手術操作を加えなくてもよいが、併用療法後も腫瘍残存症例には上顎部や症例によつては追加腔内照射実施したほうがよい。

2. 鼻腔・中甲介腫瘍は各種併用療法後も篩骨蜂巢を開放して腔内照射を追加した症例に社会復帰しているものが多い。

(290) 悪性腫瘍に対する放射線と制癌剤の併用効果について

齋藤俊孝

東京医科歯科大・医・放射線医学教室

目的：我々は悪性腫瘍の治療を行なう場合に、たとえ臨床的には局所性病変に止まっていると考えられる症例でも転移を来すことの多い点を考慮して、放射線治療に併せて制癌剤の投与を試みてきた。今回は我々の教室で症例数の多い頭頸部腫瘍のうち遠隔転移を来し易い細網肉腫と舌癌、比較的転移の少ない上顎癌の3群につきそれらの生存について検討した。

方法：上記の3群につき現在まで3年以上観察し得た(1961～1964)症例(舌癌8例：細網肉腫12例：上顎癌10例)に制癌剤を併用した。使用薬剤はマイトマイシン、エンドキサン、トヨマイシン等で一定していない。併用は原則として放射線治療と同時にまた治療後すぐに行なつた。

結果：①各群について検討してみると

イ) 舌癌8症例では生存は4例であるが、3例は早期の症例で臨床的には局所リンパ節転移を認めにくかつたもので1例のみリンパ節転移例であつた。死亡例は治療時すでに、なんらかの転移巣を有しており、このことから単純に考えても明らかな転移巣があれば併用しても効は少ないとも考えられる。また薬剤については死亡例は全てマイトマイシン使用例であるか症例も少ないので何ともいえない。

ロ) 細網肉腫12例については7例生存しているが、臨床的に1度のものが6例で殆く術では1度は1例のみである。この群ではマイトマイシン使用で3例生存している。

ハ) 上顎癌では転移より局所再発が致命的な場合が

多いが10例中生存は4例である。骨の破壊(初診時)より考えると側方・下方への例は浸潤域決定が行ない易いためか生育が多い。

② 以上の3群につき放射線単独群と併用群の3年生存率は、イ)舌癌では単独41%、使用50%、ロ)細網肉腫は単独37%、併用58%、ハ)上顎癌は単独37%、併用40%である。上顎癌については差はないが、他の群、ことに細網肉腫群ではかなりな差が認められた。

考按 ①：舌細網肉腫・上顎の頭頸部の悪性腫瘍に放射線単独と制癌剤併用群につき3年生存につき比較したが、病期(初診時)を考慮しても細網肉腫、舌癌群では併用群のほうが結果がよい。上顎群では差は明らかでない。遠隔転移率の高い舌細網肉腫群で差があることは、制癌剤の併用が遠隔転移の防止に役立つとも考えられよう。

②：薬剤は、いずれがよいかは症例も少ないので結論的なことはいえない。

③：併用による副作用に困つた症例は1例もなかつた。

(291) 制癌剤と高圧酸素の併用に関する基礎的ならびに臨床的研究

井口潔・服部孝雄・八木博司

池田俊彦・田中靖邦・貝原信明

森 彬・坂本 誠

九州大学井口外科

癌の放射線治療に高圧酸素療法(以下OHP)を併用することにより治療成績が向上するという事は、すでに一般に認められるところであるが、制癌剤に関しては、なお不明である。我々は実験的ならびに臨床的にこの問題を追究したので報告する。

1. 実験：ddN系マウス、エールリッヒ腹水癌の系で、エールリッヒ腹水癌細胞 2×10^6 個を腹腔内に移植し、マウスを各群10匹として4群にわけ、移植後一定時間を経過して下記の処置を行なつた。i) 無処置群、ii) OHP群、純酸素にて絶対3気圧まで加圧し60分放置、iii) MMC群、MMCの一定量を腹腔内注射、iv) MMCとOHP併用群、MMC腹腔内注射後ただちにOHP60分、処置後は各群とも動物飼育室にて飼育し、生存日数を観察した。

2. 結果：まず移植後2日目に行なつた場合はi) ii) 群ともに全例腫瘍死しその間に有意の差を認めない。MMC 0.5 mg/kg ではiii) 群は10例中5例が28日以内に腫瘍死し、残りは全例延命したが、iv) 群では腫瘍死したものは10例中4例で39日以内に死亡した。

MMC 0.2 mg/kg および 0.1 mg/kg では iii) iv) 群ともに全例腫瘍死をきたすが、その生存日数には有意の差がみられなかつた。移植後 5 日目に行なつた場合は、i) ii) 群間には差を認めないが、MMC 1 mg/kg を注射すると iii) 群は 10 例中 6 例、iv) 群は 10 例中 3 例が腫瘍死し、残りは全例延命した。MMC 0.5 mg/kg では iii) 群は 10 例中 9 例、iv) 群は 10 例中 8 例が腫瘍死した。移植後 7 日目の場合でも、i) ii) 群間に差を認めないのは同様であるが、MMC 2 mg/kg を注射すると iii) 群は 10 例中 5 例が、43 日以内に腫瘍死するに反し、iv) 群ではわずかに 1 例しか腫瘍死をきたさず、残りは全例延命した。以上の実験結果から、MMC の投与量および投与時期が適正であればかなりはつきりした併用効果が認められたが、MMC が無効の場合でも OHP を併用することにより、担癌マウスの生存日数の延長がみられない限り、MMC と OHP の併用が有効であるということは断定出来ないと思われる。現在引き続き実験中である。臨床面では、血行障害、イレウスの治療などに OHP を応用して治療成績の向上をはかっているが、胃癌再発症例に MMC と OHP を併用して著効を認めたのであわせて報告した。

(292) 制癌化学療法剤の免疫機構に及ぼす影響 第 4 報

“5FU および Vin-blastine の免疫機構に及ぼす影響”

太中 弘・井上 雅晴・沈 重博
石井 宏・古川喜一郎
日赤中央病院太中外科

制癌剤の免疫機構に及ぼす影響に関する一連の研究の 1 つとして、Vin-blastine および 5-FU の免疫細胞貪食現象、補体、および抗体産生に及ぼす作用について実験を行なつた。

免疫細胞貪食現象：体重 400~500 g のモルを用い、1 群 5 匹とし、Vin blastine, 5FU および対照の 3 群とした。投与量は慣用人体投与量から体重換算し、1 回量は Vin blastine 50 mcg, 5-FU 1,000 mcg で、5 日間腹腔内に投与した。投与終了後 2, 6 日目に 8% カゼイン加 K-Glucose Gelatine Veronal Buffer 50 ml を腹腔内に注入して、16~19 時間後に 0.005% ヘパリン加生食水を用いて、腹腔内遊走細胞を採取した。細胞浮遊液に最適量の抗ヒツジ赤血球ウサギ血清で感作し、さらにモル補体 1, 4, 2, 3 成分を反応させたヒツジ赤血球、いわゆる EAC' 1, 4, 2, 3 を混じ、37°C 60 分反応させ、遠沈後その上清中の Hb 量を測定した。対照群では

約 30% の貪食能を示すのに比し、Vin blastine 群では 23.2~27.9% とやや低下し、5-FU 群では 10% と高度の低下が見られた。

モル補体：実験動物、投与薬剤、投与方法は前述の如くである。測定法には C'H₅₀ および Immune Adherence を採り、経時的に測定した。Vin Blastine 群では対照群と差異はない。5-FU 群については昨年報告した。

抗体産生：体重 20 g 前後の ddD 系ハツカネズミを用い、1 群 10 匹とし 1 回量は、Vin Blastine 20 mcg, 5-FU 600 mcg で、初回免疫の前後 7 日間腹腔内に投与した。抗原はヒツジ赤血球で、1 次反応で主として 19S 抗体が産生され、2 次反応で 7S 抗体産生を伴うような条件を満たす量、 4×10^6 を尾静脈より注入した。

さらに 15 日目に同量で追加免疫を行なつた。採血は眼窩静脈叢より経時的に行ない、マイクロタイターを用い、溶血素価および凝集素価を測定した。また Mercaptoethanol 処理後の抗体価も測定した。Vin Blastine, 5-FU 群とも対照群と有意の差が見られなかつた。

Vin Blastine はモル貪食細胞の免疫細胞貪食能を軽度低下させるが、モル補体活性および ddD 系ハツカネズミのヒツジ赤血球に対する抗体産生には影響を与えない。5-FU は、モル貪食細胞の免疫細胞貪食能を高度に低下させ、モル補体活性を低下させるが、ddD 系ハツカネズミの抗体産生には影響を与えない。この貪食能、補体活性と抗体産生能の不一致については、第 1 に動物差、第 2 に *in vivo* での貪食能測定値と *in vivo* での貪食能の相異、第 3 に貪食を前提としない抗体産生経路の存在が考えられる。

いずれにせよ、ある種の制癌剤が生体防禦の一機転である貪食および免疫貪食現象を抑制する事実を考えると、これらの制癌剤の使用に際しては、適当な補助薬剤の使用が必要であると思われる。

(293) 癌の免疫化学療法に関する臨床的研究

同種骨髓移植の制癌性について

中島佐一・寺脇朝治・山口 晃
清水裕之・四宮洋一・笠松 稔
海老 徹

奈良医大第一外科学教室

現在癌治療の分野に於いて、手術療法および癌化学療法に加えて近年注目されているものに免疫化学療法がある。すなわち癌は宿主に対し異種のものであり宿主はこれに対し免疫反応をもつて反応しているという事実が多量に証明されていることから当然であろう。我が教室に

於いても、昭和 32 年以来 8-Azaguanine を初めとして最近の 5-Fu に至る各種制癌剤を用いて種々検討して来たが進行癌に対しては、未だ期待した効果は得られていない。我々はこの対策として昭和 37 年以来同種骨髄移植を併用し、stage IV の胃癌患者に於いては 2 年生存率で約 2 倍の成績を得た。すなわち担癌末期になると移植組織を reject する免疫能力が低下する結果、移植骨髄細胞が宿主に生着増殖してその機能を発揮したものと考えられる。次に骨髄移植の効果のあつた stage IV の胃癌患者を中心に検討してみると骨髄移植の時期では手術および mitomycin C 40 mg 大量衝激投与後 1~2 週間に骨髄移植を行なつた群に最も良い成績が得られた。いつばう移植時の白血球数、栓球数でみると白血球数では 3,000 以上、栓球数では 16 万以上の群に良い成績が得られた。このことは手術および mitomycin C 40 mg 大量投与後 1~2 週間が、移植骨髄細胞が担癌患者に生着増殖してその機能を発揮するのに良いと考えられる。いつばう移植骨髄細胞がその機能を発揮するには宿主の免疫能力がある程度低下していることが必要ではあるが白血球数で 3,000 以下、栓球数で 15 万以下というように骨髄障害の大きい患者では骨髄移植の効果が現われないと考えられる。次に骨髄移植の制癌性の機作を宿主抵抗性の 1 つの指標と見做される血清蛋白の変動の面より観察した。Ouchterlony の寒天平板法でみると 32 例の胃癌患者のうち 19 例に正常人血清より正常蛋白成分の減少しているのがみられたのに反し対照とした胃潰瘍の患者では 1 例も認められなかつた。次にこの蛋白分画について免疫電気泳動法を用いてみると α -glo. 領域では増加し、 β -glo. および IgM は減少している傾向がみられたが、血清総蛋白、A/G 比、臨床肝機能検査および癌進行度とはとくに関係は認められず、従がつて従来の Tiselius の電気泳動では認められない極く微細な変化であると思われる。次に骨髄移植を併用した群に於ける免疫電気泳動上の変化をみると、術後 4 週目、骨髄移植後 3 週目では対象群に比して術前減少していた β -glo. および IgM が、正常または増加する傾向にあり、この血清蛋白分画パターン正常化が同様骨髄移植による一般的な宿主抵抗性の強化として解釈されようが、 β -glo. および IgM の増加が骨髄移植の制癌性とのように結びつくかは今後の問題であろう。

第 24 群 制 癌 剤 V

(294) 抗癌剤の腹腔内投与による実験的癒着形成

斎藤達雄・涌井 昭・高橋 弘
東北大学抗酸菌病研究所
癌化学療法部門

現今の制癌剤がもつ副作用回避を目的として、局所的投与、その 1 形式として漿膜腔内投与が行なわれているが、これ自体にも副作用が全く皆無ではなく、ある種制癌剤に癒着発生あるいはイレウス様状態発生の可能性を報告するものがあり、定説をみない。我々は、吉田肉腫呑竜ラットに、各種制癌剤を腹腔内投与し、それらの制癌効果を検討した際に、クロモマイシン A₃ またはこれを含む制癌剤併用投与群に、他制癌剤投与群に比して、癒着が多発し、高度であることを知つた。健常呑竜ラットにても、各種濃度クロモマイシン A₃ 腹腔内投与で癒着の発生をみ、腹腔内癒着を回避するクロモマイシン A₃ のいわば 1 回安全腹腔内投与量は 2.5 mcg/kg であつた。しかし、この投与量では制癌効果を認めることは出来なかつた。癒着抑制剤としてブレドニゾロンを併用したが、軽度の癒着抑制効果がみられるのみであつた。クロモマイシン A₃ 腹腔内投与時の癒着は、局所障害による線維性の癒着と考えられた。腹腔内投与後、経日的に食細胞を主体とする腹腔内遊離細胞の増加がみられた。

クロモマイシン A₃ を隔日 20 回または 13 回腹腔内投与したところ、腹腔内の癒着は高度となり、腹腔内漿膜面の著しい線維性の肥厚が認められた。このような漿膜面の肥厚を腫瘍浸潤に対する結合織性の防壁とみなせないであろうかとの想定の下に、これら前処置ラットへの吉田肉腫腹腔内移植時の生存率を検討したが、生存率は対照より低下するのを認めた。

(295) 鉄代謝より見た制癌剤の副作用の検討

綿貫重雄・伊藤健次郎・山崎 武
三枝一雄・藤本 茂・今留 淳
原沢寿三男・渡辺 颯・小倉孝道
木暮順一・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

制癌剤の副作用予防に関しては本総会でしばしば報告して来た。副作用として認められるものは骨髄、腸粘膜等の障害に由来する症状が多く、また時としてはこれが

致命的となることがある。今回は制癌剤の骨髓機能に対する影響を鉄代謝の面より検討したので報告する。

消化器癌症例 47 例を対象とし、胃十二指腸潰瘍 9 症例を対照とした。制癌剤は Mitomycin C(MMC) の間歇投与を行ない投与総量は 24~100 mg であり、これらの症例を投与総量の違いと切除可能、切除不能により分類した。検査は入院時(或いは手術前)、MMC 投与後(或いは手術後)に行ない、検査方法は HUFF の方法にはば準拠した。すなわち患者血漿を無菌的に採取しこれに $^{59}\text{FeCl}_3$ を加え 30 分後にその 0.5 ml を Standard として残し、残りを肘静脈より静注、反対側より経時的に採血しその血漿中の放射能を測定して Plasma iron disappearance, T 1/2 と Percentage of red cell utilization を算出する。測定値はすべて各群の「算術平均±標準偏差」で現わし、各測定値間の比較は「Student」*t* 値により検定した。切除可能胃癌群と切除不能胃癌群間の PIDT 1/2, % RCU は後者が低値を示した。MMC の平均 30 mg 投与により PIDT 1/2 は低下したが、MMC の平均 60 mg 投与では PIDT 1/2 投与前とほぼ同じ値を示す群と、減少する群、増加する群の 3 つに分れた。この際 PIDT 1/2 の減少と白血球減少は $P < 0.05$ を以つて逆反例することが判明したが、これら 3 群間の年齢には有意差を認めなかつた。以上、PIDT 1/2 は白血球減少の指標となるものである。

(296) 癌化学療法における造血系への副作用について

斎藤達雄・檜森 巽
菅原一布・氏家重紀
東北大学抗酸菌病研究所
癌化学療法部門

我々の部門が癌化学療法をはじめから約 5 年になり、造血系に対する副作用についてもある程度の知見を得たので今までの成績を検討したのを機会にこれを報告する。

使用した制癌剤は MMC, CHRМ, Azetepa, S-261, No. 838, CHS, SPG, SP-I, 5 FU, COPP, MH, Prednisolone(PS と略す) 等で、これらにつき PS を除いてそれぞれ単独投与を行ないある程度の知見を得て後 MMC, CHS, PS の 3 者併用, MMC, 5 FU, Azetepa, SPG, CHS および PS の 6 者多剤併用、さらにはこれら Azetepa を除いた 5 者多剤併用療法を行なつてきた。白血球減少および粒球減少はアルキル化剤である No. 38, S-261, Azetepa および多剤併用に著明で MMC 単独、3 者併用がこれについていた。5 FU においてはこれら副作用は軽度で CHS,

CHRМ, SPI, SPG, MH, COPP にはほとんど認められなかつた。

制癌剤投与前後における骨髓血の変化をみるに白血球減少例では骨髓有核細胞数が減少していたがそれは主として顆粒球系細胞の減少によるものであり、造血障害がさらに高度になると赤芽球系細胞も減少していた。制癌剤投与前骨髓有核細胞数と制癌剤投与量との間の相関関係の有無についても検討したが両者の間に相関は認められなかつた。また白血球減少時の骨髓有核細胞数が他の白血球減少例の投与前有核細胞数よりも多い例もあり有核細胞数がそのまま骨髓造血能の程度を表わしていないことを示している。従がつて制癌剤投与前の骨髓有核細胞数がそれをもつてただちにどの程度まで制癌剤を投与できるかという indicator にはならないことが判る。しかし白血球減少のまま死亡した 7 例のうち 5 例においては投与前骨髓有核細胞数が 10 万以下であつたことより、たとえ骨髓有核細胞数が骨髓造血能をそのまま反映していないとしても、投与前有核細胞数が 10 万以下の例では、癌化学療法を行なう際、より慎重に経過を追うべきであることを示唆していると考えられる。

(297) 各種制癌剤に対するオロチン酸クロロキンおよびイノシンの副作用防止に関する実験的研究

石井良治・中津喬義
宮崎道夫・藤山 実
慶応義塾大学医学部外科学教室
(島田信勝教授)

われわれは第 14 回本学会日本支部総会および第 26 回日本癌学会総会において、マイトマイシン C (以下 MMC), オロチン酸クロロキン (以下 OCQ), イノシン (以下 INO) 等の併用投与による動物動験成績を報告し、臨床応用例においては、OCQ は MMC の白血球減少、その他の副作用を著明に抑制し、より大量の MMC の投与を可能にすることを明らかにした。今回は、これらの研究に引続き、その他の制癌剤に対する OCQ および INO の併用効果について動物実験を行なつた。すなわち、1 群 8~10 匹の ddN 系正常雄性マウス、体重約 20 g に対する亜急性毒性試験では、5-FU 30 mg/kg 連日腹腔投与の場合は、18 日で全例が死亡し、20 mg/kg では 50 日後 12.5% が、10 mg/kg では全例が生存する。

そこでまず、5-FU 30 mg/kg に OCQ 50 mg/kg を併用投与すると 17 日で全例が死亡し、毒性抑制効果はみとめられない。また同量の 5-FU に、INO 40 mg/kg を加えても、14 日で全例が死亡し、毒性抑制に関する

差異はみとめられない。

次にクロモマイシン A₃(以下 CHRM) の亜急性毒性と、OCQ および INO の毒性抑制効果の有無について実験を行なった。

ddN 系正常雄性マウス、1群 8~10 匹に対し、CHRM の連日腹腔内投与を行なうと、1,000 mcg/kg および 500 mcg/kg では 7 日および 8 日で、全例が死亡し、100 mcg/kg および 50 mcg/kg では、20 回投与後の遷延性毒性はみとめられないが、50 日後の生存率は 10% および 63% を示す。

CHRM 50 mcg/kg に OCQ 50 mg/kg を加え連続 20 回腹腔内投与を行なうと、50 日後の生存率は 80% でその毒性抑制効果は軽度であつたが、CHRM 50 mcg/kg に INO 40 mg/kg を加えた場合は、100% の生存率を示し、有意の差がみとめられた。

次に CHRM を 100 mcg/kg に増量し、OCQ および INO は前回と同量にして実験を行なった結果では、OCQ 併用群には毒性抑制効果はみとめられなかつたが、INO 併用群では 100% 生存し、CHRM に対する著明な毒性抑制効果を示した。この実験成績をもとに今後臨床的効果について追求する予定である。

最後にカルチノフィリン(以下 CZP)による白血球減少と OCQ 併用に関する動物実験を行なった。家兎は体重 2.5 kg 前後のもの 4 羽を 1 群とし、対照群、併用群とも CZP を第 1 回 5,000 u/kg、3 日後第 2 回 5,000 u/kg、第 3 回は、初回より 8 日後 2,500 u/kg を静脈内に投与した。OCQ 併用群では、OCQ 15 mg/kg を連日静脈内に投与した。

しかし、白血球減少と、その回復状態には有意の差はみとめられなかつた。

(298) 植物多糖類の分画と、その抗腫瘍性に関する研究 (第 4 報)

岡 捨己・熊野伸子
加藤嗣郎・佐藤和男
東北大・抗酸菌病研・内科
玉利勤治郎・松田和雄
東北大・農学部
小熊武・平井秀夫
小川和鋭・清岡繁夫
山陽パルプ K. K.
宮尾興平
ユーザイ K. K.

これまでに最も注目すべき総合成績を得たものとして、Yeast 熱水抽出画分および木材パルプ・アルカリ抽

出画分の 2 つを中心に、新たに追加し得た知見を報告する。

抜群の抗腫瘍性を示す Yeast 由来画分には、糖成分の他に N が混在することはすでに指摘したとおりで¹⁾、先に紫外部吸収と ribose の検出から RNA の存在を明らかにした。その抗腫瘍性に対する関与如何²⁾について、さらに分画、精製を重ねた上で抗腫瘍性試験を反復した結果、抗腫瘍性は常に RNA とは無関係に Mannan を主とする区分にのみ観察されることが確認され、ここに抗腫瘍性に対する混在 RNA の関与なしとの結論を得た。さらにこの有効画分は、Mannose 70%、Glucose 10%、N 2.5%、P 0.3% という化学組成を示し、銅・Folin 反応およびピウレット反応陽性で、 $\alpha_D + 73^\circ$ 、 \overline{DP} 40 程度、分子量約 6,500 に相当するものであることを明らかにした。そこでこのタンパクが如何なる形で存在するものであるかを伺うべく、Sephadex G-75 によるカラム クロマトグラフィーを試みた結果、これが糖と一致して溶出されることから、おそらく糖と結合した形として存在するものであろうと推察された。これに対し、RNA は独立したピークを示すことから混在物と考えられる。また、この溶出パターンを示す主成分糖の単一性は、本画分が Yeast mannan に特有の赤外線吸収スペクトルを示すことによつても裏付けられた。

いつぼう、有効成分の Yeast 細胞内分布に関しては次の成績を得た。高圧下に破碎した Yeast に細胞分画法を応用して 4 つの画分を得、電顕下にそれぞれ細胞壁(粗)、膜構造(粗)、リボゾーム(純)、およびその上澄から成ることを確認した上で、各々に、熱水抽出操作を加えて whole cell からのそれに対応すべき画分を得て、各々の化学組成と抗腫瘍性を追跡した結果、圧倒的な抗腫瘍性は上澄からの抽出物に限局しており、これが Mannan を主とし少量の Glucan とタンパクから成るものであることを明らかにした。このように組成の上からも whole cell から得られる有効画分との間に一致を認めたことは興味深く思われる。

以上、Sarcoma 180 に対する効果と併せて、同じく皮下移植 Ehrlich 癌および NF sarcoma に対する効果(100 mg/kg × 10, i. p.) を比較した成績を加えたが、抜群の成績は Sarcoma 180 で得られ、NF sarcoma に対してはほとんど無効であつた。

今回さらに Mitomycin C(MMC) との併用(2 mg/kg × 4、多糖体 100 mg/kg × 10)を試みた結果、Sarcoma 180、NF sarcoma いずれの場合にも、パルプ Xylan 画分の組合せでは各単独群をしのぐ明らかな改善成績を得、これが MMC の副作用に対して保護的に働くことは血液所見からも伺われた。これら多糖体の作用機作