

生体内における腫瘍細胞の制癌剤に対する感受性試験に関する研究 第3報

諸条件下の宿主における制癌剤感受性の差異について

副島清治・稲葉馨・西田伝・永野勲

弘前大学医学部第1外科

(昭和51年5月17日受付)

I. はじめに

癌化学療法をさらに有効にするため、個体の癌に有効な制癌剤の選択のための制癌剤感受性試験に関して、著者らは、第1報¹⁾として、実験腫瘍腹水型を用いて、1) Diffusion chamber 内において腫瘍は非常によい発育を示すこと、2) Diffusion chamber の宿主への挿入は皮下が望ましいこと、3) Diffusion chamber を用いた感受性試験は腫瘍の制癌剤感受性をよく表現したこと等を報告し、また第2報²⁾として、実験腫瘍結節型を用いて、1) Diffusion chamber を用いて、腫瘍結節も制癌剤の有効性、無効性をよく表現しうること、2) 腫瘍細胞の形態学的変動、酵素活性の変動、核酸合成能の変動の観察は、制癌剤感受性判定の指標となりうること、3) Diffusion chamber を用いた制癌剤感受性試験は、Diffusion chamber の挿入宿主として、同種生体においても異種生体においても程度の差は認められるが、両者とも腫瘍結節の制癌剤感受性をよく表現すること等を報告した。

癌化学療法に際しては、第1に制癌剤自身の制癌効果、第2に癌細胞の制癌剤感受性、第3に担癌宿主の制癌剤効果に及ぼす影響等が考慮されなければならないことは周知の事実であり、著者らの報告した第1報¹⁾および第2報²⁾は主として第2の因子に関する検討であった。さらに著者らは制癌剤の感受性試験はその時点の担癌宿主の条件下において判定されるべきであると考え、生体内における感受性試験の必要性を主張し、検討してきたが、一方 Diffusion chamber 内腫瘍の発育は、Diffusion chamber が挿入された宿主の状態により異なることが認められ、その一部は第26、27回東北癌集談会において報告し、詳細は有賀が誌上に報告³⁾しており、生体を用いた制癌剤感受性試験において、前述第3の因子に関する検討を含めて、宿主の影響が Diffusion chamber 内腫瘍の発育および制癌剤の効果表現におよぼす影響を検討するため、次の基礎的実験を試みた。

II. 実験材料と実験方法

Donryu rat 皮下に誘発させた Methylcholanthren 腫瘍 (以下、MC腫瘍と略す) を極小細片として Hanks

液と共に Diffusion chamber (以下、DCと略す) 内に封入し、諸条件を与えた Donryu rat 皮下に挿入、制癌剤 MMC 100 μ g 局所投与を施行した。腫瘍の観察は DC 挿入後 1, 3, 5, 10 日目とし、DC 内腫瘍の組織像、酵素活性、³H-Thymidine 標識率 (以下、³H-Th と略す) を検討し、腫瘍の発育および MMC の効果、各宿主における感受性の表現の程度を観察した (Table 1)。

宿主に与えられた条件としては、飢餓、⁶⁰Co 照射、Evans blue 投与、Typhoid vaccine 投与、アミノ酸過剰投与、Predonin 投与、抗腫瘍性因子移入とし、実験過程において、DC 内腫瘍が発育維持のための宿主との体液交流だけの環境下におかれた。すなわち体液性因子の影響下と、諸条件が与えられた宿主の脾細胞混入による直接宿主の影響下、すなわち細胞性因子の影響下とに2分して腫瘍の態度を観察した (Table 2)。

III. 実験結果

1) 正常 (無処置)

正常宿主内に挿入された DC 内 MC 腫瘍は、3日目までは組織像、LDH、SDH 活性、³H-Th 標識率に DC

Table 1 Method

Methylcholanthren sarcoma (M. C. Tumor)
↓
Diffusion chamber → Donryu rat
Anticancer drug : Mitomycin 100 μ g
Observation : 1, 3, 5, 10 days
Histology
Enzyme histochemistry
Labeling index of ³ H-Thymidine

Table 2 Various conditions in the hosts

Starvation	
⁶⁰ Co 600 r	
Evans blue 0.3% 1 cc × 3	
Typhoid vaccine 0.1 cc × 3	
Amino acid phenylalanine 0.1 g × 20	
tyrosin 0.1 g × 20	
Predonin 10 mg/kg	
M. C. Tumor Antitumor activity	Tumor extirpation
	MMC 1 mg/kg

内挿入前と比較して著変を認めず、その発育がよく保たれていることを示しているが、5日目摘出標本では腫瘍細胞壊死の増加、LDH、SDH 活性の低下、³H-Th 標識率の低下を認め、DC内MC腫瘍の発育抑制傾向を示し、10日目標本ではさらに進行的であった。MMC 投与によるDC内MC腫瘍の受ける影響は、SDH 活性においては1日目に対照に比してMMCにより活性の低下を示し、3日目標本では腫瘍の壊死、LDH 活性の低下、³H-Th 標識率ともに対照に比してMMCにより明らかな差異を示した。

DC内にMC腫瘍を封入する際に、同時に正常脾細胞を混入し、正常宿主内に挿入すると、前項に比して明らかに腫瘍細胞の壊死、LDH、SDH 活性の低下、³H-Th 標識率の低下を示して発育抑制傾向を呈し、またMMCの投与によるMC腫瘍の影響は、対照が既に明らかな発育抑制傾向を呈しているため、MMCによるMC腫瘍の発育抑制との差異が観察し難い傾向を示した (Table 3 a, b)。

すなわち、脾細胞混入はDC内MC腫瘍の発育抑制を強くし、MMCの有効性、無効性、いわゆる感受性の判定のためには宿主の体液性因子だけの条件下においてMC腫瘍のMMC感受性がよく表現された。

2) 飢餓

宿主に与えた飢餓条件は、10~20日間水だけで飼育し

たもので、宿主の体重は12~24%の減少をみた。

飢餓宿主内に挿入されたDC内MC腫瘍は3日目までは各観察項目において、DC内挿入前と比較して著変を認めず、発育はよく保たれているが5日目標本から腫瘍の発育抑制傾向を示し、10日目とさらに進行的である点、正常宿主における場合と類似した。MMC投与によるDC内MC腫瘍の受ける影響は、各観察項目において、対照に比して、3日目、5日目、10日目標本とも明らかな差異を示した。

DC内にMC腫瘍と共に飢餓宿主脾細胞を同時に混入封入した場合、前項に比して著明ではないがややMC腫瘍の発育抑制傾向を示し、またMMC投与によるMC腫瘍の影響は、対照に比して3日目標本に明らかな差異をみるが、5日目、10日目と対照群とも発育抑制傾向が進行的でその差異が表現され難いことを示した (Table 4 a, b)。

3) ⁶⁰Co 照射

⁶⁰Co, 600 r 1回全身照射後3日目の宿主を用いた。

⁶⁰Co 照射宿主内に挿入されたDC内MC腫瘍は、3日目から発育抑制傾向を示し始めるが著明ではなく、MMC投与により、対照に比して明らかな差異を示す群も多い。

DC内に⁶⁰Co照射宿主脾細胞を同時混入した場合、MC腫瘍の発育、対照とMMC投与により示される差異

Table 3-a Changes of tumor in diffusion chamber inserted in normal rat

Control	Necrosis		LDH		SDH		³ H-Th%	
	—		‡		‡		23.0	
	C	M	C	M	C	M	C	M
1 day	—	—	‡	‡	‡	‡	18.4	16.8
3	—	+	‡	‡	‡	+	12.8	8.6
5	±	+	+	+	+	+	8.8	8.2
10	+	‡	+	±	+	±	3.8	2.0

Table 3-b Changes of tumor in diffusion chamber with spleen cell of normal rat

Control	Necrosis		LDH		SDH		³ H-Th%	
	—		‡		‡		23.0	
	C	M	C	M	C	M	C	M
1 day	—	—	‡	‡	‡	‡	16.6	16.2
3	—	+	‡	‡	‡	+	13.8	10.0
5	±	+	+	+	±	±	5.8	5.2
10	‡	‡	±	±	±	±	1.8	2.2

C : Control
M : MMC 100 μg

Table 4-a Changes of tumor in diffusion chamber inserted in starvating host

Control	Necrosis		LDH		SDH		³ H-Th%	
	—		‡		‡		23.0	
	C	M	C	M	C	M	C	M
1 day	—	—	‡	‡	‡	‡	15.8	13.6
3	—	+	‡	‡	‡	+	10.8	8.0
5	±	+	‡	+	‡	+	6.4	6.0
10	+	‡	+	±	+	±	3.6	1.2

Table 4-b Changes of tumor in diffusion chamber with spleen cell of starvating host

Control	Necrosis		LDH		SDH		³ H-Th%	
	—		‡		‡		23.0	
	C	M	C	M	C	M	C	M
1 day	—	—	‡	‡	‡	‡	15.0	15.8
3	—	+	‡	‡	‡	+	12.0	6.6
5	+	‡	+	+	+	±	6.2	4.8
10	‡	‡	±	±	±	±	2.0	2.0

C : Control
M : MMC 100 μg

ともに前群の体液性因子の影響だけを受けた場合とほぼ同様の傾向を示した (Table 5 a, b)。

4) Evans blue 投与

0.3% Evans blue 1 ml 隔日 3 回投与後 1 日目の宿主を用いた。

Evans blue 投与宿主内に挿入された DC 内 MC 腫瘍は、3 日目から発育抑制傾向を示し始めるが著明なものではない点、⁶⁰Co 照射宿主内の場合と類似し、MMC 投与により 3 日目に対照に比して明らかな差異を示している。

DC 内に Evans blue 投与宿主脾細胞を同時混入した場合、前群の体液性因子の影響だけを受けた場合とほぼ同様の傾向を示したが、MMC 投与による影響は、対照に比して明らかな差異を示す群が体液性因子の影響だけを受けた場合よりもむしろ増加している (Table 6 a, b)。

5) Typhoid vaccine 投与

Typhoid vaccine 0.1 ml, 5 日間隔, 3 回皮下投与後 1 日目の宿主を用いた。

Typhoid vaccine 投与宿主内に挿入された DC 内 MC 腫瘍は 1 日目において発育抑制傾向を呈して、体液性因子だけの影響も非常に大きい傾向を示し、MMC 投与により対照に比して MC 腫瘍の発育に明らかな差異を示す群も少くなっている。

Table 5-a Changes of tumor in diffusion chamber inserted in ⁶⁰Co irradiated host

Control	Necrosis		L D H		S D H		³ H-Th%	
	—		‡		‡		23.0	
	C	M	C	M	C	M	C	M
1 day	—	—	‡	‡	‡	+	17.4	16.0
3	+	+	‡	‡	+	±	10.6	9.8
5	+	+	‡	+	+	±	6.0	5.0
10	‡	‡	+	+	+	±	3.8	1.8

Table 5-b Changes of tumor in diffusion chamber with spleen cell of host by ⁶⁰Co irradiation

Control	Necrosis		L D H		S D H		³ H-Th%	
	—		‡		‡		23.0	
	C	M	C	M	C	M	C	M
1 day	—	±	‡	‡	‡	+	15.8	12.6
3	±	+	‡	‡	‡	+	7.8	6.0
5	+	+	+	+	+	±	4.8	4.0
10	‡	‡	+	±	±	±	2.0	2.0

C : Control

M : MMC 100 μg

Table 6-a Changes of tumor in diffusion chamber inserted in host treated with Evans blue

Control	Necrosis		L D H		S D H		³ H-Th%	
	—		‡		‡		23.0	
	C	M	C	M	C	M	C	M
1 day	—	—	‡	‡	‡	‡	16.8	15.8
3	±	+	‡	+	‡	+	14.4	10.8
5	±	+	+	+	+	+	9.0	8.6
10	+	‡	+	+	+	±	4.0	2.8

Table 6-b Changes of tumor cell in diffusion chamber with spleen cell of host treated with Evans blue

Control	Necrosis		L D H		S D H		³ H-Th%	
	—		‡		‡		23.0	
	C	M	C	M	C	M	C	M
1 day	—	—	‡	‡	‡	‡	16.0	12.4
3	±	+	+	+	‡	+	9.2	10.0
5	±	+	+	±	+	±	5.6	2.6
10	‡	‡	+	±	+	±	2.0	1.0

C : Control

M : MMC 100 μg

Table 7-a Changes of tumor in diffusion chamber inserted in host treated with typhoid vaccine

Control	Necrosis		L D H		S D H		³ H-Th%	
	—		‡		‡		23.0	
	C	M	C	M	C	M	C	M
1 day	+	+	‡	‡	+	+	12.2	10.0
3	+	+	‡	‡	+	+	8.8	9.0
5	‡	‡	+	±	+	±	6.8	3.2
10	‡	‡	±	—	±	±	1.8	1.0

Table 7-b Changes of tumor in diffusion chamber with spleen cell of host treated with typhoid vaccine

Control	Necrosis		L D H		S D H		³ H-Th%	
	—		‡		‡		23.0	
	C	M	C	M	C	M	C	M
1 day	+	‡	‡	+	‡	+	14.6	12.0
3	‡	‡	‡	‡	+	+	10.0	9.2
5	‡	‡	+	+	+	+	4.0	4.0
10	‡	‡	+	±	±	±	2.4	2.2

C : Control

M : MMC 100 μg

D C内に Typhoid vaccine 投与宿主脾細胞を同時混入した場合、M C腫瘍の発育、対照と MMC 投与により示される差異の程度ともに前群の体液性因子の影響下における場合とほぼ同様の傾向を示した (Table 7 a, b)。

6) アミノ酸投与

アミノ酸過剰投与によるアミノ酸インバランス宿主の作製は、フェニールアラニンおよびチロジンを連日各々 1g/kg 投与 10 日間とし、D C挿入後も投与を続した。

アミノ酸インバランス宿主内に挿入された D C内 M C腫瘍は、3 日目から発育抑制傾向を示し始め 5 日目、10 日目と著明になる。MMC 投与により、対照に比して明らかな差異を示す群も比較的多い。

D C内にアミノ酸インバランス宿主脾細胞を同時混入した場合、体液性因子の影響下における場合に比して、M C腫瘍の発育抑制傾向増大し、対照と MMC 投与により示される差異の表現も非常に少ない (Table 8 a, b)。

7) Predonin 投与

Predonin 10 mg/kg 投与後 3 日目の宿主を用いた。

Predonin 投与宿主内に挿入された D C内 M C腫瘍は 3 日目から発育抑制傾向を示し、MMC 投与により M C腫瘍のうける影響は、対照に比して明らかな差異を示す群は少ない。

Table 8-a Changes of tumor in diffusion chamber inserted in host treated with amino acid

Control	Necrosis		L D H		S D H		³ H-Th%	
	—		‡		‡		23.0	
	C	M	C	M	C	M	C	M
1 day	—	—	‡	‡	‡	‡	13.8	14.2
3	+	+	‡	+	+	±	6.2	4.0
5	+	‡	+	+	+	±	3.8	2.2
10	‡	‡	+	±	±	±	2.0	2.0

Table 8-b Changes of tumor in diffusion chamber with spleen cell of host treated with amino acid

Control	Necrosis		L D H		S D H		³ H-Th%	
	—		‡		‡		23.0	
	C	M	C	M	C	M	C	M
1 day	—	—	‡	‡	‡	‡	11.0	10.6
3	+	+	‡	+	+	+	10.2	10.2
5	+	‡	+	±	±	±	7.6	6.8
10	‡	‡	±	±	±	±	4.2	3.0

C : Control

M : MMC 100 μg

D C内に Predonin 投与宿主脾細胞を同時混入した場合、M C腫瘍の発育は前群の体液性因子の影響下における場合と同様の抑制傾向を示し、MMC 投与による対照との差異の表現も同程度に少ない (Table 9 a, b)。

8) 抗腫瘍性因子作製

宿主に M C腫瘍に対する抗腫瘍性因子を与えるため、Methylcholanthren 投与により生じた皮下腫瘍結節を剔除、MMC 1 mg/kg 投与後、M C腫瘍を 2 回 challenge し、take しないものとした。

M C腫瘍抗腫瘍性宿主内に挿入された D C内 M C腫瘍は、3 日目から発育抑制傾向を示し、5 日目、10 日目と発育抑制傾向は著明となった。MMC 投与により M C腫瘍の発育に対照に比して明らかな差異を示す群も非常に少ない傾向を示した。

D C内に M C腫瘍抗腫瘍性宿主脾細胞を同時混入した場合、M C腫瘍の発育抑制傾向非常に大きく、また M C腫瘍の発育の、対照と MMC 投与により示される差異の表現も非常に少ない (Table 10 a, b)。

IV. 考 按

癌化学療法に際して、生体内において賦活され、さらに有効性を発揮する制癌剤がしばしば使用されていること、個体において癌の進行と共に当初有効だった制癌剤が効果を示さなくなる症例をみることに、癌の進行度によ

Table 9-a Changes of tumor in diffusion chamber inserted in host treated with predonin

Control	Necrosis		L D H		S D H		³ H-Th%	
	—		‡		‡		23.0	
	C	M	C	M	C	M	C	M
1 day	—	—	‡	‡	‡	‡	11.8	11.2
3	±	+	‡	+	+	±	7.0	5.0
5	+	+	+	±	+	±	5.6	5.0
10	‡	‡	+	+	±	±	2.8	2.4

Table 9-b Changes of tumor in diffusion chamber with spleen cell of host treated with predonin

Control	Necrosis		L D H		S D H		³ H-Th%	
	—		‡		‡		23.0	
	C	M	C	M	C	M	C	M
1 day	±	+	‡	‡	‡	+	13.0	10.2
3	+	+	‡	‡	+	±	12.6	10.2
5	‡	‡	+	+	±	±	5.0	4.0
10	‡	‡	+	±	±	±	2.8	2.0

C : Control

M : MMC 100 μg

Table 10-a Changes of tumor in diffusion chamber inserted in host with antitumor activity

Control	Necrosis		L D H		S D H		³ H-Th%	
	—		##		##		23.0	
	C	M	C	M	C	M	C	M
1 day	—	—	##	##	##	##	13.6	10.0
3	##	##	##	+	##	+	7.2	5.2
5	##	##	+	+	+	±	4.8	4.2
10	##	##	±	±	±	±	2.2	1.4

Table 10-b Changes of tumor in diffusion chamber with spleen cell of host with antitumor activity

Control	Necrosis		L D H		S D H		³ H-Th%	
	—		##		##		23.0	
	C	M	C	M	C	M	C	M
1 day	—	—	##	##	##	##	12.4	10.0
3	##	##	+	+	+	+	8.0	5.2
5	##	##	+	+	+	±	4.2	4.4
10	##	##	±	±	±	±	1.6	0.8

C : Control

N : MMC 100 μ g

り各制癌剤の有効性が異なることを経験することは、制癌剤感受性試験を施行するに際して、その都度、生体内における試験が望ましいことを示すと共に、癌の進行のためであるにせよ、種々の治療によるためであるにせよ、担癌個体の変化が、癌の発育や制癌剤の効果に、影響を与えていることを示すものとも考えられる。

担癌宿主に対する種々条件の添加による影響に関しては、網内系機能と腫瘍について多数の論文があり、網内系機能と腫瘍との直接の相関を論じた STERN⁴⁾、網内系抑制による腫瘍の増大⁵⁾、亢進による腫瘍増殖抑制⁶⁾、手術侵襲による変化⁷⁾、またチフスワクチンの影響^{8,9)}、エヴァンスブルーの影響¹⁰⁾、⁶⁰Co の影響¹¹⁾、アミノ酸インバランスについて、HARPER¹²⁾、ELVEHJEM¹³⁾ の制限投与、田中¹⁴⁾ の過剰投与の影響、副腎皮質ホルモンと腫瘍について、コーチゾンの腫瘍発育抑制¹⁵⁾、転移増加¹⁶⁾、ブレドニン比較的大量投与の発育抑制¹⁷⁾等、抗腫瘍性因子について Diffusion chamber を用いた実験では、体液性因子に関する AMOS¹⁸⁾、細胞性因子に関する ALGIRE¹⁹⁾らの報告をみる。

これらの先人の業績は、我々が癌患者を治療する際、また現在検討中である制癌剤感受性試験を施行する際、個々の患者のその時点での状態をよく把握検討しなければ

ばならないことを痛感させるものであり、多様性を示す癌患者の状態に適切な正しい制癌剤感受性判定の条件を見出すため、癌の進行上、また癌の治療途上宿主が呈する諸状態のなかから、網内系の賦活、抑制、低栄養、アミノ酸インバランス、副腎皮質ホルモン投与、抗腫瘍性因子の影響等を選出し、実験的にこれら条件を与えた場合の宿主における腫瘍の発育と、制癌剤感受性の表現度を比較検討した。

著者らの実験的検討では、Diffusion chamber に腫瘍を封入してその発育を観察した場合、宿主の条件が種々異なっても、宿主の体液性因子の影響だけを受けた場合が、宿主の細胞性因子の影響を受けた場合よりも Diffusion chamber 内腫瘍の発育が大であり、これらの結果は Diffusion chamber 内腫瘍発育に関する一般的見解と一致した。

宿主に既述の諸条件を与え、それらの宿主に各々挿入された Diffusion chamber 内腫瘍の発育を観察すると、腫瘍の発育は、飢餓宿主、正常宿主、さらに Evans blue 投与宿主、⁶⁰Co 照射宿主、さらにアミノ酸インバランス宿主、Predonin 投与宿主、抗腫瘍性宿主、さらに Typhoid vaccine 投与宿主の順に発育抑制傾向が大となった。これら宿主の影響下において、MMC が投与され、その制癌作用が加えられると腫瘍の発育抑制傾向は各々さらに増加する傾向を示した。一方、制癌剤の感受性を知るため、対照群と制癌剤投与群との間の差異をみることを目的として観察した場合、宿主の状態が種々異なっても制癌剤感受性の判定は可能ではあるが、その表現される程度は各々異なり、飢餓宿主、さらに Evans blue 投与宿主、正常宿主、⁶⁰Co 照射宿主、さらにアミノ酸インバランス宿主、Predonin 投与宿主、Typhoid vaccine 投与宿主、抗腫瘍性宿主の順に対照と MMC 投与による Diffusion chamber 内腫瘍の発育の差異の表現が少くなる傾向を示した。つまり、宿主に対する種々の条件添加により、対照と制癌剤の影響との間の差異が観察され難くなる場合があることを示すものであり、しかも宿主の細胞性因子の影響を受けた群が、体液性因子だけの影響を受けた群よりも差異の表現が少い傾向を示した。すなわち、宿主の何らかの形の抗腫瘍性の存在の有無およびその程度は、生体内における制癌剤感受性試験に影響を与え、同一腫瘍の同一制癌剤に対する感受性も異なって表現される。

以上の事項は生体内における制癌剤感受性の判定の重要性を示すと共に、生体内における制癌剤感受性の判定に際しては、宿主の状態を常に考慮しなければならないことを示すものとする。従って我々のように、生体内において制癌剤感受性試験を試みる場合、宿主の影響が

制癌剤感受性の判定を目的とした腫瘍に及ばないような手段を講ずべきであるが、宿主の腫瘍に対する何らかの形の抗腫瘍性因子を完全に除去することは、生体を使用する限り不可能に近いので、強い抗腫瘍性因子の影響が及ばないよう、少なくとも体液性因子の影響だけに止まるような手段を選択して、感受性試験を施行して行かなければならない。

V. 結 語

諸条件下の宿主における、腫瘍の発育と、腫瘍の制癌剤に対する感受性の表現を比較検討して、次のような結果を得た。

- 1) 腫瘍の発育に対して与える宿主の影響は宿主の体液性因子に比して細胞性因子が大であった。
- 2) 制癌剤感受性の程度は、宿主の状態により、異なっており表現された。
- 3) 制癌剤感受性の表現は、宿主の体液性因子だけの影響下において明らかであった。
- 4) 従って腫瘍の制癌剤に対する感受性の判定においては、*in vivo* において施行されるのが望ましく、また生体内感受性判定に際して目的とする腫瘍ができるだけ宿主の影響を受けないような手段を選ぶべきであり、この点においても、制癌剤感受性判定における Diffusion chamber の意義が見出された。

本論文要旨の一部は第28回日本癌学会総会、第36回東北癌集談会、第2回制癌剤適応研究会において発表した。

文 献

- 1) 副島清治, 佐藤公生: 生体内における腫瘍細胞の制癌剤に対する感受性試験に関する研究 (第1報)。Chemotherapy 19: 147~152, 1971
- 2) 同上 (第2報)。Chemotherapy 19: 288~293, 1971
- 3) 有賀文敏: 実験腫瘍同種移植時に発現する抗腫瘍因子の局在に関する研究。弘前医学 22: 580~600, 1970
- 4) STERN, K.: Effect of sulfonated azo dyes on mouse tumors. Cancer Res. 10: 565~570, 1950
- 5) 鈴木重男: 網内系機能と腫瘍増殖に関する実験的研究。東北医誌 65: 289~300, 1962
- 6) 曾和融生: 網内系機能と悪性腫瘍に関する実験的研究。阪市大医師 13: 401~422, 1964
- 7) 藤代国夫: 食道癌手術前後の白血球粒食喰度の变化について。千葉医誌 26: 114~117, 1951
- 8) 佐藤春郎: 腫瘍と網内系。日網会誌 3: 35~42, 1963
- 9) 鈴木忠彦: 腫瘍と網内系機能に関する研究。日網会誌 4: 83, 1964
- 10) 赤崎兼義, 小島 瑞: 炎症防衛機構に於ける細網内皮系統の役割に就て。最新医学 13: 986~1003, 1958
- 11) 高橋次雄: 腫瘍床の環境変化が腫瘍の発育並びにエックス線感受性に及ぼす影響。日医放線会誌 20: 1844~1867, 1960
- 12) HARPER, A. E.: Amino acid imbalance, toxicities and antagonisms. Nutrition Rev. 14: 225~227, 1956
- 13) ELVEHJEM, C. A.: (American Institute of Nutrition) Symposium on amino acids and proteins amino acids imbalance. Federation Proc. 15: 965~970, 1956
- 14) 田中正躬: Phenylalanine, tyrosine の過剰投与による腫瘍発育抑制効果。術後代謝研究会誌 3: 104, 1968
- 15) SUGIURA, K.: Effect of various compounds on the EHRLICH ascites carcinoma. Cancer Res. 13: 431~441, 1953
- 16) BASSERGA, R. & P. SHUBIK: The action of cortisone on transplanted and induced tumors in mice. Cancer Res. 14: 12~16, 1954
- 17) MACALPIN, R.N.; S.M. BLAIR, D.R. GILLIES, W.R. LYONS & C.H. LI: The effects of long term administration of prednisolone and growth hormone on the growth of transplanted mammary adenocarcinoma in C₃H mice. Cancer 11: 731~739, 1958
- 18) AMOS, D. B. & J. D. WAKEFIELD: Growth of mouse ascites tumor cells in diffusion chambers. J. Cancer Inst. 22: 1077~1092, 1959
- 19) WEAVER, J. M.; G. H. ALGIRE & R. T. PREHN: The growth of cells *in vivo* in diffusion chambers. J. Nat. Cancer Inst. 15: 1737~1767, 1955

SENSITIVITY TEST OF ANTICANCER DRUG
FOR TUMOR CELL *IN VIVO*. III

The Difference of Sensitivities of Anticancer Drugs for Tumor
Cell in the Hosts with the Various Conditions

SEIJI SOEJIMA, KAORU INABA, TSUTAE NISHIDA
and SATOSHI NAGANO

First Department of Surgery, Hirosaki University, School of Medicine
(Prof. YOSHINOBU ISHIKAWA)

The sensitivities of anticancer drugs for tumor cell in the hosts with the various conditions were compared.

- 1) Growth of tumor cell was strongly effected by cellular factor than by humoral factor in host.
- 2) The grade of sensitivity of anticancer drug for tumor cell showed difference by the conditions of host.
- 3) Sensitivity of anticancer drug for tumor cell was exactly showed by only humoral factor in host.
- 4) So, in order to obtain sensitivity of anticancer drug for tumor cell, the test must be investigated *in vivo*. And tumor cell must not be strongly influenced by host. Therefore the diffusion chamber technique is useful as sensitivity test of anticancer drug for tumor cell.