吉田肉腫及び 606 系腹水肝癌に対する 各種抗腫瘍性物質の併用療法に関 する実験的研究 (第 1 報)

日本医科大学衛生学教室 (指導 八田貞義教授)

藤 田 洋 一
Youiti Fujita

ま え が き

近時悪性腫瘍の生態に関する系統的な実験的研究方法が樹立され、あまつさえ種々の作用機作を異にする抗腫瘍性物質の発見とに相俟つて、薬剤による従来困難視された悪性腫瘍の化学療法が確立され、注目すべき幾多の業績がみられるに至つた。然し現在なお抗腫瘍性物質の効果は、臨牀的には悪性腫瘍自体のもつ複雑な特殊性、制癌物質の癌細胞に対する選択性、毒性等の問題に左右されて、腫瘍細胞のみに致命的な障害を与えることが屢々困難な場合があり、化学療法による悪性腫瘍の抜本的治療には未だ種々の難事が横たわつてゐる。従来この方面の報告の多くもまた各種抗腫瘍性物質の腫瘍細胞傷害機作の究明に終始される向きが強い。

そこで著者は之の点を更に慎重に再検討しながら、この成績を基に従来余り試みられない、二種以上の抗腫瘍性物質の組合せによる併用効果を実験的に検討し、より確実な治療効果と使用量の減量、毒性の軽減に努めてみた。また抗腫瘍性物質の併用作用を細菌を基とした場合についても検討し比較を試みたので、以下この成績について報告する。

I. 各種抗腫瘍性物質を併用した際の 抗菌作用について

著者は供試抗腫瘍性物質の中には抗腫瘍作用のほか抗菌作用をも有するものがあるという点に着目し、悪性腫瘍に対する併用効果を探るまゝに試剤を色々に組合せて細菌に対する場合の協同作用を In Vitro で系統的に究明し、併用効果の発現状態を基体が細菌の場合と悪性腫瘍の場合とについて比較しその相関性について吟味してみた。

(1) 実験の方法

供試培地にはなるべく適確な判定が得られるように拮抗物質或いは障害物質を含まない合成培地を用い

た。培地の組成は菌によつて幾分違ふがアンモニウム塩、磷酸塩、食塩、ブドウ糖とそれに 2, 3 のアミノ酸からなるもので、使つた菌株は大腸菌 (*Aerobacter aerogenes*) と鼠チフス菌 (*S. typhimurium*) とである。試剤には抗腫瘍性物質は Nitrogen mustard *N*-oxide (Methyl-bis- β -chloroethylamine *N*-oxide 以下 NMNO. と略す), Sarkomycin, 2,4,6-Triethylenimine-*s*-triazine (以下 TEM. と略す), Urea (尿素, 詳細は後述する) を選び、これらとの組合せを行うと共に、伝染性疾患における代表的化学療法剤である高級 Sulfonamide 剤をも用いて併用させてみた。試剤は Sulfathiazole (2-Sulfanilamidothiazole), Oxazin (3,4-Dimethyl-5-sulfanilamidoisoxazole), Erycon (6-Sulfanylamido-2,4-dimethyl-pyrimidin) の 3 種に止めた。

組合せ濃度は Sarkomycin, NMNO. では 1,000, 3,000, 5,000, 8,000, 10,000, 30,000 倍稀釈液, Urea, TEM. は 100, 300, 500, 800, 1,000 倍稀釈液, Sulfathiazole, Erycon および Oxazin は 100,000, 300,000, 500,000, 800,000, 1,000,000 倍稀釈液としそれぞれとの組合せ液を作り、対照としてはおのこの単独の試剤だけを含む各種稀釈液を用いた。移植菌量は合成培地に 3 代以上継代培養したものを生理食塩液で稀釈しピペットの 0.1 cc 量 (10,000~50,000 個) を用いた。成績の判定は 37°C に培養して 24 時間ごとに 168 時間観察した。

(2) 実験の成績

実験の成績は第 1 図其の 1, 其の 2 に示す様に、抗腫瘍性物質のうちで協同作用のみられたのは NMNO. Sarkomycin, Urea で、このうちでも NMNO. と Urea に於いて特に顕著であつた。しかしその併用作用も主に高級 Sulfonamide 剤との間に鮮明で、抗腫瘍性物質との間では僅かに NMNO. と Sarkomycin とを併

用した場合にのみ認められ、他の抗腫瘍性物質間では併用しても効力には変化なく相乗的にも拮抗的にも作用しないようである。

今 *S. typhimurium* を用い NMNO. と Sarkomycin とを併用した場合についてみると、Sarkomycin は単独では 3,000 倍濃度でも菌の発育を阻止し得なかつたものが、併用した場合には 5,000 倍濃度でも有効的に作用し一方 NMNO. は約 1.7 倍と増強された。

しかし高級 Sulfonamide 剤とはかなり期待される相乗作用がみられる。即ち NMNO. と Oxazin との併用は *A. aerogenes* および *S. typhimurium* とともに認められ、NMNO. の力価は約 2.7~5.0 倍、Oxazin では約 1.6~1.7 倍増強された。Erycon とでは、*A. aerogenes* に対し NMNO. Erycon 共に約 3.0 倍、Sulfathiazole とでは *S. typhimurium* に対し NMNO. Sulfathiazole 共に約 1.7 倍増強されるのを認めた。

次に Urea は抗腫瘍剤である NMNO. Sarkomycin, TEM. とでは殆んど併用効果はみられないが、供試 Sulfonamide 剤とは鮮明な協同作用が認められる。即ち *A. aerogenes* に対し Erycon, Sulfathiazole では約 3.0 倍、Oxazin は約 1.7 倍増強しており、Urea は 100 倍濃度でも阻止し得ないものが併用により 330~500 倍稀釈濃度でも有効的に作用した。TEM. はすべての試剤に対し相加的にも相乗的にも作用しなかつた。

以上の成績から協同作用機作の一端をうかがつてみるに、臨牀領域を異にする高級 Sulfonamide 剤と良好な併用効果の現われることはこの作用に於いて両者

第 1 図其の 1

A. aerogenes 及び *S. typhimurium* に対する Nitrogen Mustard N-Oxide と各種抗腫瘍剤及び Sulfonamide 剤との併用効果

の細菌に対する作用力、作用点の異なることに起因するものと思われる。いずれにしても抗腫瘍性物質の悪性腫瘍に対する併用効果を、細菌を基体とした時の併用像で類推することはかなり困難なようで、悪性腫瘍に対する併用効果は悪性腫瘍について慎重な査定を試みる事が望まれた。

第 1 図其の 2

A. aerogenes 及び *S. typhimurium* に対する Urea と各種 Sulfonamide 剤との併用効果

II. 各種抗腫瘍性物質の Shwartzman 反応に及ぼす影響

各種抗腫瘍性物質が抗腫瘍作用のほか抗菌作用を有し、その作用は他種化学療法剤との併用により効力の増強することを明らかにしたが、このほかどのような生物作用を有するか、Shwartzman 試験（以下 Sh. 試験と略す）を中心に吟味してみた。

(1) 実験の方法

健常白色ウサギを用い予め毛を切り消毒した腹部に試剤の 0.25 cc 量ずつを皮内注射 (Preparatory factor) し、ついで Reacting factor として緑膿菌から精製した細菌多糖体 2 mg (1 mg/kg) を脈管内注射し、注射後 1, 2, 3 および 24 時間の 4 回にわたり判定を行った。このときの試剤及び準備注射量は第 1 表に示した。

(2) 実験の成績

試みた 5 種の抗腫瘍性物質及び Sarkomycin の対照として求めた Penicillin, Streptomycin 等は共に特記すべき Sh 作用は具備しないことを知った。たゞ Sarkomycin, 8-Azaguanine, Urea, NMNO. では皮内注射すると上皮の損傷が中等度にみられた (8-Azaguanine は予め注射液となっており、溶解の関係で主

剤の作用かどうかは明らかでない。

著者は更に Sarkomycin が臨牀的に血管に影響を与えるとの報告¹⁾に基き、確実鮮明な Sh 反応を発現させる緑膿菌々体成分(多糖体)を基体とし、予めこのものゝ一定量を準備注射し、翌日惹起注射するに際し Sarkomycin (1mg/kg) を注射1時間前に前処置した場合と、注射1時間後に後処置した場合について試験を行い、Sarkomycin が Sh 物質の Sh 作用にどのような影響を与えるか調べてみた。この結果は第2表に示す如く、Sh 物質のみで定法の如く試験した時に較べると、Sarkomycin を処置したものは Sh 性は強く鮮明に現われ、この際 Sarkomycin を主剤注射1時間後に注射した時の方が主剤注射前に注射した時よりも反応の発現が強かつたことは興味深く、Sarkomycin が Sh それ自身ではその作用は単に上皮の損傷に止まつたものが Sh 物質と併用すると作用を活性化させて注目された。著者はこの現象は同一の実験を再び繰返し確認し得た。

III. 各種抗腫瘍性物質の吉田肉腫及び 606 系腹水肝癌に対する併用効果について

著者は抗腫瘍性物質の併用効果を細菌について調べた結果、抗菌性と抗腫瘍性との間にはほとんど相関性がみられず、悪性腫瘍の併用療法に対する基礎資料としての価値は乏しかつた。そこで新たにラットを基に吉田肉腫及び腹水肝癌について併用療法を実験的に行った。実験には NMNO, Sarkomycin, 8-Azaguanine, TEM. および Urea の5種を試剤に選んだ。

1. 吉田肉腫に対する併用効果について

第1表 各種抗腫瘍性物質及び Penicillin, Streptomycin の Sh 作用

試 剤	準備注射量 (mg)	判定時間 (時)			
		1	2	3	24
NMNO.	4.0	* 0 ()	0	0	0
	2.0	0	0	0	0
TEM.	0.05	0	I ?	I ?	I ?
8-Azaguanine	3.2	** 0 ()	0	0	0
	1.6	0	0	0	0
Urea	50	** 0	0	0	0
Sarkomycin	50	** 0	0	0	0
	40	** 0	0	0	0
	20	** 0	0	0	0
Penicillin	3.0	0	0	0	0
	1.5	0	0	0	0
Streptomycin	3.0	0	0	I ?	I ?
	1.5	0	0	I ?	I ?
Polysaccharide	0.2	I	I	II	V
	0.1	I	I	II	V

註：1) * 軽度の上皮損傷

2) **中等度の上皮損傷

第2表 Sarkomycin の Sh 作用に及ぼす影響

供 試 薬 準備注射量 (μg)	A Polysaccharide 2 mg (1 mg/kg)			B Sarkomycin 2.2 mg (1 mg/kg) Polysaccharide 2.2 mg (1 mg/kg)			C Polysaccharide 2 mg (1 mg/kg) Sarkomycin 2 mg (1 mg/kg)		
	3	5	24	3	5	24	3	5	24
100	IV	IV (27)	IV (31)	IV	IV (38)	IV (37)	IV	IV (29)	IV (29)
50	III	IV (6)	IV (19)	IV	IV (30)	IV (28)	IV	IV (29)	IV (28)
10	II	IV (6)	IV (10)	II	IV (12)	IV (12)	III	IV (29)	IV (29)
5	I	I	II	II	IV (7)	IV (8)	II	IV (17)	IV (14)
1	0	0	0	III	IV (9)*	IV (8)	I	III	III
0.5	0	0	0	0	0	0	I	II	II
0.1	0	0	0	0	0	0	I	II	II

註：1. B は Polysaccharide で惹起する一時間前に Sarkomycin を静注した。

2. C は Polysaccharide で惹起して1時間後に Sarkomycin を静注した。

3. * は出血斑が点状のものを示す

1) 実験の方法

実験に使用したラットは予め実験室内にて5日間以上飼育し、良好な発育を示した健常ラット(平均体重100g 雑系白雄)のみを選んだ。吉田肉腫細胞の移植には佐々木研究所より分与され当教室で継代保存された吉田肉腫を用いた。即ち無菌的操作により毛細ガラス管で腹腔内穿刺を行つて腹水を採取し、約600~900万個の肉腫細胞を供試ラット腹腔内に注入した。次に各試剤の単独又は併用群毎に投与前及び投与後の所定時期に腹水を採取し、薬剤を投与した時の肉腫細胞の数的、並びに形態的变化の推移について検討を加えると共に、供試動物の腫瘍死するまでの期間引続き生育状態を肉眼的に観察し、単独又は併用投与群、対照群との延命効果を比較した。

検液中の肉腫細胞数は、白血球算定用のメランジュールを用い1mm³中の総細胞数を算定し、同時に作製した塗抹標本(Giemsa染色)を基に200個の細胞数中より肉腫細胞数と白血球数を算定し其の百分率を求め、1mm³中の総細胞数に乗じて肉腫細胞の実数を算出した。(表中の腫瘍細胞数単位はすべて千単位で表わした。)又Giemsa染色を施した塗抹標本により1,000~2,000箇の肉腫細胞中の細胞分裂像を調べ、之を前期(Prophase-表中P.と略す)、中期(Metaphase-表中M.と略す)、後期(Anaphase-表中A.と略す)、及び終期(Telophase-表中T.と略す)の四期に分類しMitosisに及ぼす薬物の影響を検べると共に、分裂細胞及び休止細胞の形態的变化をも観察した。尚各試剤の投与法は全実験を通じ腹腔内注射により、1日の注射回数は1回のみとした。

③ NMNO., Sarkomycin, 8-Azaguanine, TEM.等の抗腫瘍性濃度については既に屢々報告されている所であるが、著者は各試剤の併用投与の実験を行う前に、併用に際して各試剤の投与量について再検討した。即ち各試剤の投与量はこれを4段階に分け、各群毎に吉田肉腫移植ラットに注射し吉田肉腫に対する有効及び無効量について検索した。各試剤の投与量はNMNO. では1.5 mg/100 gm, 1.0 mg/100 gm, 0.5 mg/100 gm, 0.1 mg/100 gmとし、Sarkomycin では30.0 mg/100 gm, 20.0 mg/100 gm, 10.0 mg/100 gm, 5.0 mg/100 gm, 8-Azaguanineでは30.0 mg/100 gm, 20.0 mg/100 gm, 10.0 mg/100 gm, 5.0 mg/100 gm, TEM. では0.2 mg/100 gm, 0.1 mg/1000 gm, 0.05 mg/100 gm, 0.01 mg/100 gm, Ureaでは0.25g/100 gm, 0.1 g/100 gm, 0.05 g/100 gm 及び0.01 g/100 gm. と

した。試剤の投与(注射)開始時期は制癌作用と密接な関係があり、肉腫細胞移植後早期に治療を開始する程良いといわれ教室の新井もこれを確認している。そこで著者は、著者自身の予試験並びに諸家の成績を基として一応投与開始時期を移植3日目と定めた。又各試剤の比較的抑制効果の認められる量を1回投与し、投与前及び投与後24時間以内における肉腫細胞の傷害状態について綿密な観察を加え、各試剤の吉田肉腫に対する作用機作について精細な検討を加えた。

④吉田肉腫に対する併用療法に関しては薬剤の組合せ方法、投与方法とにより幾多の併用方法が考えられるが、著者は吉田肉腫に対し特に抑制効果の顕著な薬剤を選択し、これを主剤とし他の抗腫瘍剤を副剤として組合せた。併用投与量は、吉田肉腫に対し抑制効果の殆んど認められない無効に近い濃度とし、その併用方法も主剤および副剤を同時に連続5日間投与した場合と、他の方法は副剤を連日、主剤を間歇的に投与した場合とについて実験した。実験はラット5匹を1群とし、このうち3匹は所定日毎に腹水を採取して肉腫細胞の質的、量的変化について究明し、残りの3匹は放置群としてそのまゝ肉眼的経過観察のみを行つた。なおこの際腹水採取のための穿刺がラットにどのような悪影響を与えるかを知る指針ともした。

2) 実験の成績

(i) 併用濃度の選択

(a) NMNO.

NMNO. 1.5 mg/100 gm, 1.0 mg/100 gm 投与群では、注射後腹腔内肉腫細胞数は漸減傾向を示したが、一定日後は復帰現象がみられた。しかしこの値も対照群に較べると顕著な増加を示すことなく経過し、実験群並びに放置群とも100日以上生存日数を示した。肉腫細胞は、第1回の注射後間もなく休止細胞では細胞の膨化、原形質内空胞形成、原形質の融解、流出、裸核等の形態的变化を惹起したが、これらの傷害変化は注射回数の増加と経過日数につれ著しく、原形質、核などの変性は高度となり、終には肉腫細胞の大部分が障害されるに至つた。この頃から次第に細胞は小形を呈し吉田肉腫細胞の所謂第一期型に属するものが其の大部分を占めるに至つた。一方分裂細胞では、その分裂数は第1回の注射直後即ち移植4日目頃より急激な減少を示し、染色体の凝集、散乱、膨化短縮、球状化、又は染色体橋の形成等多彩な変化がみられ、分裂期も前期若しくは中期で阻止され、移植6日目以降では有糸分裂像は全く認められなかつた。

0.5 mg/100 gm 投与群では、肉腫細胞数の顕著な増加は認められず、傷害細胞の形態変化は略々上記投与群の変化に類似し、細胞の分裂が阻止され、軽度の抑制効果が認められ対照群に較べると 9.7 日の死期延長を示した。

0.1 mg/100 gm 投与群においては、肉腫細胞数の減少は余り認められなかつた。たゞ注射期間中分裂細胞数の一時的減少が見られ、移植4日目には分裂細胞における染色体の散乱、凝集などが少数の細胞に僅かに認められるに過ぎなかつた。移植6日目即ち第3回注射後には多数の健全な肉腫細胞の間に、休止細胞の原

形質内空胞形成，原形質の硝子様の透明化，融解又は核の崩壊等の変化が稍々多く，また鮮明に認められた分裂像も移植 6 日目，8 日目には殆んど認められなかつた。然し移植 10 日目，13 日目に至ると分裂細胞が再び認められ分裂数も増加し遂には純培養の状態となり，対照群に較べ 3.3 日の死期延長を示すに止まつた。以上 N MNO. の投与量を 4 段階に分けて較べたとさる吉田肉腫に対し 1.5 mg/100 gm, 1.0 mg/100 gm 量は有効的であり，0.5 mg/100 gm, 0.1 mg/100 gm 量は無効的に近いものと思われる（表 3 其の 1，其の 2 参照）。

第3表其の1 NMNO. の量を変えて投与した時の肉腫細胞数の変化と生存日数

[illegible]

註：表中数値の単位は $N \times 1,000$ とす。以下の表もこれに準ず。

第3表其の2 NMNO. の量を変えて投与した時の有糸分裂像の変化

[illegible]

0.5	No. 5	P. M. A. T.	$\begin{matrix} 4 \\ 0 \\ 0 \\ 2 \end{matrix} \left\{ \begin{matrix} 6 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} \right.$	$\begin{matrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} \left\{ \begin{matrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} \right.$	$\begin{matrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} \left\{ \begin{matrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} \right.$	$\begin{matrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} \left\{ \begin{matrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} \right.$	$\begin{matrix} 4 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{matrix} \left\{ \begin{matrix} 5 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} \right.$	$\begin{matrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} \left\{ \begin{matrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} \right.$	$\begin{matrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} \left\{ \begin{matrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} \right.$	$\begin{matrix} 1 \\ 6 \\ 1 \\ 0 \end{matrix} \left\{ \begin{matrix} 8 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} \right.$								
	No. 6	P. M. A. T.	$\begin{matrix} 1 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{matrix} \left\{ \begin{matrix} 2 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{matrix} \right.$	$\begin{matrix} 6 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{matrix} \left\{ \begin{matrix} 7 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{matrix} \right.$	$\begin{matrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} \left\{ \begin{matrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} \right.$	$\begin{matrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} \left\{ \begin{matrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} \right.$												
0.1	No. 7	P. M. A. T.	$\begin{matrix} 19 \\ 2 \\ 1 \\ 5 \end{matrix} \left\{ \begin{matrix} 27 \\ 10 \\ 1 \\ 2 \end{matrix} \right.$	$\begin{matrix} 7 \\ 1 \\ 2 \\ 2 \end{matrix} \left\{ \begin{matrix} 20 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} \right.$	$\begin{matrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} \left\{ \begin{matrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{matrix} \right.$	$\begin{matrix} 21 \\ 28 \\ 5 \\ 1 \end{matrix} \left\{ \begin{matrix} 55 \\ 12 \\ 3 \\ 1 \end{matrix} \right.$	$\begin{matrix} 12 \\ 12 \\ 3 \\ 1 \end{matrix} \left\{ \begin{matrix} 28 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} \right.$											
	No. 8	P. M. A. T.	$\begin{matrix} 4 \\ 2 \\ 0 \\ 1 \end{matrix} \left\{ \begin{matrix} 3 \\ 1 \\ 3 \\ 2 \end{matrix} \right.$	$\begin{matrix} 3 \\ 1 \\ 3 \\ 2 \end{matrix} \left\{ \begin{matrix} 9 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} \right.$	$\begin{matrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} \left\{ \begin{matrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} \right.$	$\begin{matrix} 4 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{matrix} \left\{ \begin{matrix} 5 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{matrix} \right.$												
対照	No. 9	P. M. A. T.	$\begin{matrix} 2 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} \left\{ \begin{matrix} 3 \\ 3 \\ 3 \\ 0 \end{matrix} \right.$	$\begin{matrix} 2 \\ 3 \\ 3 \\ 0 \end{matrix} \left\{ \begin{matrix} 8 \\ 13 \\ 0 \\ 1 \end{matrix} \right.$	$\begin{matrix} 20 \\ 13 \\ 0 \\ 1 \end{matrix} \left\{ \begin{matrix} 34 \\ 3 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} \right.$	$\begin{matrix} 21 \\ 3 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} \left\{ \begin{matrix} 24 \\ 13 \\ 3 \\ 4 \end{matrix} \right.$	$\begin{matrix} 15 \\ 13 \\ 3 \\ 4 \end{matrix} \left\{ \begin{matrix} 35 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} \right.$											
	No.10	P. M. A. T.	$\begin{matrix} 10 \\ 7 \\ 2 \\ 2 \end{matrix} \left\{ \begin{matrix} 21 \\ 22 \\ 5 \\ 5 \end{matrix} \right.$	$\begin{matrix} 29 \\ 22 \\ 5 \\ 5 \end{matrix} \left\{ \begin{matrix} 61 \\ 15 \\ 2 \\ 1 \end{matrix} \right.$	$\begin{matrix} 24 \\ 15 \\ 2 \\ 1 \end{matrix} \left\{ \begin{matrix} 42 \\ 4 \\ 0 \\ 1 \end{matrix} \right.$	$\begin{matrix} 12 \\ 4 \\ 0 \\ 1 \end{matrix} \left\{ \begin{matrix} 17 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} \right.$	$\begin{matrix} 2 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} \left\{ \begin{matrix} 2 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} \right.$											

(b) Sarkomycin

Sarkomycin 30.0 mg/100 gm 投与群では、肉腫細胞数は注射期間中特に顕著な増加を示さなかつたが、注射終了直後から増加を示した。肉腫細胞は移植 6 日目即ち第 3 回注射後に至つて形態の変化が目立つた。即ち休止細胞の原形質融解、核の崩壊、消失等の変性像を散在的に認めた。分裂細胞も同一時期に傷害が認められ、分裂数は減少し一部の細胞では染色体の散乱、凝集がみられた。

20.0 mg/100 gm, 10.0 mg/100 gm, 5.0 mg/100 gm

第 4 表其の 1 Sarkomycin の量を変えて
投与した時の肉腫細胞数の変化と生存日数

注射量 (mg/ 100 g)	動物 番号	注射前及び移植後 の日数 (N 日目)					生存 日数 (日)	平均生存 日数(日) (実験群 + 放置群)
		注射 前	移植 4	" 6	" 8	" 10		
30.0	No. 1	95	115	78	88	116	12	11.6
	No. 2	44	39	34	36	106	11	
20.0	No. 3	52	67	70	106	122	11	11
	No. 4	144	101	85	73	96	11	
10.0	No. 5	76	88	122	142	162	11	10.3
	No. 6	133	68	113	148	229	10	
5.0	No. 7	46	33	111	172	220	12	10.6
	No. 8	72	91	200	149		10	
対照	No. 9	88	123	314	293	159	11	10.6
	No.10	113	153	193	320		10	

第 4 表其の 2 Sarkomycin の量を変
えて投与した時の有糸分裂像の変化

注射量 (mg/ 100 g)	動物 番号	分裂 期	注射前及び移植後の日数 (N 日目)				
			注射前	移植 4	" 6	" 8	" 10
30.0	No. 1	P. M. A. T.	$\begin{matrix} 35 \\ 1 \\ 3 \\ 1 \end{matrix} \left\{ \begin{matrix} 40 \\ 6 \\ 4 \\ 2 \end{matrix} \right.$	$\begin{matrix} 24 \\ 6 \\ 4 \\ 2 \end{matrix} \left\{ \begin{matrix} 36 \\ 0 \\ 4 \\ 0 \end{matrix} \right.$	$\begin{matrix} 16 \\ 0 \\ 4 \\ 0 \end{matrix} \left\{ \begin{matrix} 20 \\ 1 \\ 1 \\ 1 \end{matrix} \right.$	$\begin{matrix} 12 \\ 1 \\ 1 \\ 1 \end{matrix} \left\{ \begin{matrix} 15 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} \right.$	$\begin{matrix} 7 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} \left\{ \begin{matrix} 7 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} \right.$
	No. 2	P. M. A. T.	$\begin{matrix} 28 \\ 7 \\ 6 \\ 1 \end{matrix} \left\{ \begin{matrix} 42 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} \right.$	$\begin{matrix} 2 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} \left\{ \begin{matrix} 2 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} \right.$	$\begin{matrix} 10 \\ 2 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} \left\{ \begin{matrix} 12 \\ 1 \\ 1 \\ 3 \end{matrix} \right.$	$\begin{matrix} 43 \\ 1 \\ 1 \\ 1 \end{matrix} \left\{ \begin{matrix} 48 \\ 4 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} \right.$	$\begin{matrix} 19 \\ 4 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} \left\{ \begin{matrix} 23 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} \right.$
20.0	No. 3	P. M. A. T.	$\begin{matrix} 15 \\ 1 \\ 0 \\ 1 \end{matrix} \left\{ \begin{matrix} 17 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} \right.$	$\begin{matrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} \left\{ \begin{matrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} \right.$	$\begin{matrix} 29 \\ 0 \\ 0 \\ 2 \end{matrix} \left\{ \begin{matrix} 31 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} \right.$	$\begin{matrix} 8 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} \left\{ \begin{matrix} 9 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} \right.$	$\begin{matrix} 10 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} \left\{ \begin{matrix} 10 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} \right.$
	No. 4	P. M. A. T.	$\begin{matrix} 23 \\ 1 \\ 3 \\ 5 \end{matrix} \left\{ \begin{matrix} 32 \\ 2 \\ 4 \\ 0 \end{matrix} \right.$	$\begin{matrix} 28 \\ 2 \\ 4 \\ 0 \end{matrix} \left\{ \begin{matrix} 34 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} \right.$	$\begin{matrix} 24 \\ 0 \\ 0 \\ 8 \end{matrix} \left\{ \begin{matrix} 32 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} \right.$	$\begin{matrix} 11 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} \left\{ \begin{matrix} 11 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} \right.$	$\begin{matrix} 4 \\ 1 \\ 0 \\ 1 \end{matrix} \left\{ \begin{matrix} 6 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{matrix} \right.$
10.0	No. 5	P. M. A. T.	$\begin{matrix} 3 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} \left\{ \begin{matrix} 3 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} \right.$	$\begin{matrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} \left\{ \begin{matrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} \right.$	$\begin{matrix} 6 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} \left\{ \begin{matrix} 7 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} \right.$	$\begin{matrix} 18 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} \left\{ \begin{matrix} 24 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} \right.$	$\begin{matrix} 5 \\ 0 \\ 0 \\ 2 \end{matrix} \left\{ \begin{matrix} 7 \\ 0 \\ 0 \\ 2 \end{matrix} \right.$
	No. 6	P. M. A. T.	$\begin{matrix} 12 \\ 1 \\ 5 \\ 5 \end{matrix} \left\{ \begin{matrix} 23 \\ 1 \\ 5 \\ 0 \end{matrix} \right.$	$\begin{matrix} 8 \\ 1 \\ 5 \\ 0 \end{matrix} \left\{ \begin{matrix} 14 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} \right.$	$\begin{matrix} 7 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{matrix} \left\{ \begin{matrix} 8 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{matrix} \right.$	$\begin{matrix} 13 \\ 0 \\ 0 \\ 2 \end{matrix} \left\{ \begin{matrix} 18 \\ 0 \\ 0 \\ 2 \end{matrix} \right.$	$\begin{matrix} 29 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} \left\{ \begin{matrix} 29 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} \right.$
5.0	No. 7	P. M. A. T.	$\begin{matrix} 2 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} \left\{ \begin{matrix} 2 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} \right.$	$\begin{matrix} 4 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} \left\{ \begin{matrix} 4 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} \right.$	$\begin{matrix} 10 \\ 2 \\ 1 \\ 0 \end{matrix} \left\{ \begin{matrix} 13 \\ 2 \\ 1 \\ 0 \end{matrix} \right.$	$\begin{matrix} 14 \\ 2 \\ 4 \\ 0 \end{matrix} \left\{ \begin{matrix} 20 \\ 2 \\ 4 \\ 0 \end{matrix} \right.$	$\begin{matrix} 5 \\ 1 \\ 0 \\ 1 \end{matrix} \left\{ \begin{matrix} 7 \\ 1 \\ 0 \\ 1 \end{matrix} \right.$

	No. 8	P. M. A. T.	4 0 0 0	28 2 4 2	10 0 2 0	14 2 0 0	16
	No. 9	P. M. A. T.	3 2 0 1	8 8 1 1	18 22 2 2	35 13 4 6	18 3 2 2
対照	No.10	P. M. A. T.	5 3 0 0	2 1 2 1	20 22 2 2	14 13 5 7	39

投与群では、肉腫細胞数並びに細胞分裂の抑制は殆んど認められず、腫瘍細胞も注射による傷害と思われる変化は殆んどみられなかつた。生存期間については、対照群と比較して有意の差は認められなかつた。したがって本実験からは 30.0 mg/100 gm 量は有効濃度、20.0mg/100 gm 以下は無効濃度と概括された（第4表其の1、其の2参照）。

(c) 8-Azaguanine

30.0 mg/100 gm 投与群では、肉腫細胞は第1回注射翌日より減少し初め注射期間中減少状態を保っていたが、注射終了直後より再び増加し注射前の細胞数を凌ぎ、実験群、放置群とも対照群に較べ3.4日の死期延長を示し腫瘍死した。

休止細胞には、原形質内の空胞形成、アメーバ様変化、融解、核の消失等がひきつゞき見られ、分裂細胞においても分裂数の顕著な減少、特に後期、終期状態の分裂細胞の減少並びに染色体の膨化短縮、球状化、凝集等の変化を認めたが、注射終了直後より分裂細胞数は再び増加し純培養の状態となり斃死した。即ち 30.0 mg/100 gm 投与群では、投与期間中は一時腫瘍細胞に種々の傷害を与えたが、結局投与中止により直ちに肉腫細胞の増加を来し斃死した。20.0 mg/100 gm, 10.0 mg/100 gm 及び 5.0 mg/100 gm 投与量の3群は、注射により肉腫細胞数及び分裂細胞数共に何等の著変なく、肉腫細胞も殆んど形態的傷害を受けずに経過し、生存日数も対照群より1.7日～2.7日の延命効果を示したに過ぎない。以上4段階に分けた 8-Azaguanine の吉田肉腫に対する抗腫瘍性については、30.0 mg/100 gm 量投与群において当該試剤の侵襲による腫瘍細胞の種々の変化を示したが、20.0 mg/100 gm 以下の投与量においては特に有意の傷害差異は認められなかつた（第5表其の1、其の2参照）。

(d) TEM.

本実験において供試ラットは実験の都合で2匹をもつて一群とした。

第5表其の1 8-Azaguanine の量を変えて投与した時の肉腫細胞数の変化と生存日数

注射量 (mg/ 100 g)	動物 番号	注射前及び移植後の日数 (N日目)						生存 日数 (日)	平均生存 日数(日) 実験群 + 放置群
		注射 前	移植 4	" 6	" 8	" 10	" 13		
30.0	No. 1	85	24	26	49	143	171	14	14
	No. 2	72	22	48	117	219	321	14	
20.0	No. 3	56	83	59	113	152		13	13.3
	No. 4	87	93	100	123	128	218	14	
10.0	No. 5	89	92	101	171	176		12	12.6
	No. 6	88	85	108	122	235		12	
5.0	No. 7	140	84	131	166	128		12	12.3
	No. 8	67	122	126	130	167		11	
対照	No. 9	88	123	314	293	159		11	10.6
	No.10	113	60	193	320			10	

第5表其の2 8-Azaguanine の量を変えて投与した時の有糸分裂像の変化

注射量 (mg/ 100 g)	動物 番号	分裂 期	注射前及び移植後の日数 (N日目)					
			注射 前	移植 4	" 6	" 8	" 10	" 13
30.0	No. 1	P. M. A. T.	7 11 5 2	4 0 0 0	6 4 1 1	8 9 0 2	11 16 3 3	7 9 0 0
	No. 2	P. M. A. T.	13 6 3 4	1 0 0 0	3 0 0 0	0 0 0 0	17 28 2 0	15 12 2 1
20.0	No. 3	P. M. A. T.	7 2 0 0	16 9 4 1	6 7 1 3	7 2 1 6	24 18 4 1	
	No. 4	P. M. A. T.	6 0 0 1	3 6 0 0	15 3 2 1	18 24 1 1	21 15 2 5	3 9 0 0
10.0	No. 5	P. M. A. T.	7 5 1 1	14 13 3 8	33 13 1 3	19 29 4 2	17 20 1 2	
	No. 6	P. M. A. T.	6 1 0 0	11 11 2 1	5 4 1 1	20 12 5 3	16 31 5 3	
5.0	No. 7	P. M. A. T.	9 3 0 3	6 0 0 1	6 7 2 2	23 21 6 5	11 13 2 5	
	No. 8	P. M. A. T.	9 0 0 1	6 5 1 3	20 14 5 11	32 17 10 5	24 5 3 1	

対照	No. 9	P. 3 M. 2 A. 0 T. 1	6	8 1	18 2	44 2	35 4 6	58 2	18 3 2	25
	No. 10	P. 5 M. 3 A. 0 T. 0	8	2 1	20 2	46 2	14 5 7	39 7		

0.2 mg/100 gm, 0.1 mg/100 gm 投与群では、特に前者において可成りの肉腫細胞数の減少を来した。肉腫細胞は、移植 4 日目には殆んど変性像を示していなかったが、6 日目に至つて休止細胞原形質の軟化、融解、流出又は核の崩壊、消失或いは分裂細胞における染色体の濃縮、散乱等の変化を示すものが出現した。且つ細胞分裂数もこの時期において減少したのに拘らず、対照群と同日に斃死し延命効果はみられなかつた。

0.05 mg/100 gm, 0.01 mg/100 gm 投与群では、肉腫細胞数、細胞分裂数は斃死直前ではむしろ減少したが、このほかには特記すべき変化はなく、たゞ移植 6 日目に少量の裸核細胞又は無核細胞がみられた外は著変を認めなかつた。

TEM. に関する本実験においては、0.2 mg/100 gm, 0.1 mg/100 gm の投与群において一時細胞傷害が認められた外は、抑制効果は余り顕著ではなかつた (第 6 表其の 1, 其の 2 参照)。

(e) Urea (尿素)

著者は、腫瘍細胞の核分裂を抑制する Urethan ($\text{CO} \begin{smallmatrix} \text{NH}_2 \\ \text{OC}_2\text{H}_5 \end{smallmatrix}$) と同一誘導体たる Urea ($\text{OC} \begin{smallmatrix} \text{NH}_2 \\ \text{NH}_2 \end{smallmatrix}$) に着目し、Urea それ自体では感染菌に対する抗菌作用は軽微であるにもかかわらず、化学療法剤との併用が

第 6 表其の 1 TEM. の量を変えて投与した時の肉腫細胞数の変化と生存日数

注射量 (mg/ 100 g)	動物 番号	注射前及び移植後 の日数 (N 日目)				生存日数 (日)
		注射前	移植 4	" 6	" 8	
0.2	No. 1	321	86	90		8
	No. 2	130	73	80	59	8
0.1	No. 3	434	209	223		7
	No. 4	124	320	248		8
0.05	No. 5	263	214	80		8
	No. 6	175	148	112		8
0.01	No. 7	183	91	66		8
	No. 8	162	187	87		8
対照	No. 9	338	446	250		6
	No. 10	55	314	169	123	8

第 6 表其の 2 TEM. の量を変えて投与した時の有糸分裂像の変化

注射量 (mg/ 100 g)	動物 番号	分裂 期	注射前及び移植後の日数 (N 日目)				
			注射前	移植 4	" 6	" 8	" 10
0.2	No. 1	P. 15 M. 11 A. 6 T. 0	32	16 17 2	3 3 1	7	
	No. 2	P. 8 M. 11 A. 0 T. 2	21	16 8 4 1	5 5 1 1	6 1 0 0	7
0.1	No. 3	P. 15 M. 8 A. 2 T. 2	27	13 12 3 3	6 3 0 1	10	
	No. 4	P. 13 M. 9 A. 4 T. 3	29	16 7 3 3	12 6 1 1	20	
0.05	No. 5	P. 17 M. 9 A. 3 T. 0	29	11 9 4 1	12 8 3 3	26	
	No. 6	P. 7 M. 13 A. 3 T. 2	25	13 12 5 2	4 3 4 2	13	
0.01	No. 7	P. 7 M. 10 A. 0 T. 0	17	14 11 3 3	5 3 1 1	10	
	No. 8	P. 6 M. 10 A. 2 T. 0	18	14 16 2 1	2 1 1 0	4	
対照	No. 9	P. 5 M. 11 A. 1 T. 1	18	5 2 0 0	5 3 0 0	8	
	No. 10	P. 10 M. 8 A. 1 T. 1	20	12 17 3 1	7 10 4 0	3 21 1 1	9

屢々その抗菌力を増強するという興味ある事実と照合し、これを他の抗腫瘍性物質と併用させた時の制癌作用について実験を試みた併用の実験に入る前に予試験として他試剤と同様、先ず Urea 単独の抗腫瘍効果の検討を試みた。各投与群におけるラットは 2 匹を以て一群とした。

肉腫細胞数は各群とも一部において、注射後軽度の減少を示したが、この減少は Urea 投与の影響によるものではなく、これらのラットには多量の腹水滯溜があり、腫瘍細胞の腹腔内臓器への浸潤が認められ、み

かけ上の腹水中の腫瘍細胞数減少によるものと思われる。

0.25 g/100 gm, 0.1 g/100 gm 投与群では、腫瘍細胞特に休止細胞の少数に移植 4~6 日目の時期において、一時原形質、核の肥大(淡染)、崩壊乃至は消失等の変性像がみられ、0.05 g/100 gm, 0.01 g/100 gm 投与群においても同時期に、原形質、核の破壊等が極く少数の細胞にみられた他は著明な傷害は認められなかった。又分裂細胞に及ぼす影響は効果不定で、すべての投与群とも顕著な影響をうけず、分裂数の減少は勿論増加抑制も特に見るべきものがなかった。生存期間は、対照群の平均生存日数と略々類似の成績であつたが、0.25 g/100 gm 投与群においては、3 日の平均生存日数の延長が認められた。

Urea 単独投与の際における制癌作用は、腫瘍細胞に与える傷害が甚だ軽微であり、抑制効果は不定であつた(第7表其の1, 其の2参照)。

(ii) 試剤投与後短時間内にをける細胞傷害状態

本実験における各試剤の投与量は、NMNO. 1.5 mg/100 gm, Sarkomycin 30.0 mg/100 gm, 8-Azaguanine 30.0 mg/100 gm, TEM. 0.1 mg/100 gm 及び Urea 0.1 g/100 gm とし、各投与群はラット 2 匹を以て一群とし、肉腫細胞移植 5 日目に各試剤の 1 回投与を行つた。そして注射前、注射 1, 3, 6, 9, 12, 24 時間後の穿刺腹水について検計を加えた。

NMNO. および 8-Azaguanine 投与群は、試剤との接触時間が増すにつれて肉腫細胞の数的、質的変動がみられ、特に有糸分裂像では著しい。肉腫細胞数は

第7表其の1 Urea の量を変えて投与した時の肉腫細胞数の変化と生存日数

注射量 (g/100 g)	動物 番号	注射前及び移植後の日数(N日目)						生存 日数 (日)
		注射 前	移植 4	" 6	" 8	" 10	" 13	
0.25	No. 1	268	180	195	242	120		10
	No. 2	295	155	183	174	256	730	14
0.1	No. 3	324	215	151	176	62	24	14
	No. 4	195	190	148				7
0.05	No. 5	273	237	132	81			9
	No. 6	184	186	99				8
0.01	No. 7	231	170	113	77	70		10
	No. 8	259	374	183	231			8
対照	No. 9	84	314	190				8
	No.10	180	178	180	181			10

第7表其の2 Urea の量を変えて投与した時の有糸分裂像の変化

注射量 (g/100 g)	動物 番号	分裂 期	注射前及び移植後の日数 (N日目)					
			注射 前	移植 4	" 6	" 8	" 10	" 13
0.25	No. 1	P.	11	10	4	2	0	
		M.	12	18	6	3	0	
		A.	3	5	0	1	0	
		T.	1	1	0	0	0	
0.25	No. 2	P.	14	19	6	5	6	3
		M.	14	16	6	10	7	4
		A.	4	5	1	1	1	0
		T.	1	3	0	5	1	0
0.1	No. 3	P.	7	12	5	5	1	0
		M.	11	13	13	4	0	0
		A.	2	3	3	1	0	0
		T.	0	4	3	3	0	0
0.1	No. 4	P.	13	15	3			
		M.	10	10	5			
		A.	1	4	2			
		T.	3	0	2			
0.05	No. 5	P.	8	8	6	4		
		M.	12	9	7	6		
		A.	6	1	1	1		
		T.	2	1	0	4		
0.05	No. 6	P.	6	9	2			
		M.	18	3	6			
		A.	3	0	1			
		T.	0	0	0			
0.01	No. 7	P.	12	12	7	3	0	
		M.	14	10	11	2	0	
		A.	2	3	3	0	0	
		T.	1	2	1	0	0	
0.01	No. 8	P.	13	8	5	2		
		M.	10	8	11	5		
		A.	2	1	3	3		
		T.	0	1	4	1		
対照	No. 9	P.	11	10	8			
		M.	16	11	9			
		A.	4	4	0			
		T.	0	6	2			
対照	No.10	P.	9	1	10	3		
		M.	0	0	14	8		
		A.	0	0	4	3		
		T.	0	0	4	0		

1 回の投与のみで漸減傾向を示したが、これに反し分裂像は 6 時間を境にして最も顕著で、多くの場合分裂前期および中期までは細胞は分裂したが、以後は停止し抑制が窺われた。

Sarkomycin 投与群は細胞数には特に目立つた数的減少はみられないが、有糸分裂抑制ははっきりと認められ 6 時間前後に中期以後の分裂数の減少がみられた。

しかしいずれの試剤でも 6 時間以後は分裂数は増加し復元現象がみられ、抑制現象も一過性に推移した。

NMNO., Sarkomycin 及び 8-Azaguanine を投与したときの24時間内における肉腫細胞の推移像に関しては、本教室の新井²⁾ 及びそのほかの報告にもみられるが著者と類似の成績を示している。しかし TEM. 及び Urea については報告に乏しいので一応これの所見については特に詳記した。

TEM.: TEM. 投与群においては、試剤投与6時間後に肉腫細胞数の軽度の減少を認めた。肉腫細胞も試剤投与初期には健全な腫瘍細胞の間に、休止細胞の原形質融解又は消失したもの或いは裸核細胞等の介在が稍々多く見られたが、注射3時間後には更に分裂細胞原形質のアメーバ様変化、染色体の散乱等の傷害もみられるようになり、更に6時間後には分裂核の崩壊が目立ち、9時間後にはこれらの変化像が高度に且つ鮮明となり、同時に分裂細胞数の減少が認められた。即

ち分裂像においては、細胞分裂は前期、中期に阻止され且それらの数の減少を示した。然し 12 時間以後は再び分裂数は増加し初めると共に、健全な第一期型、第二期型の細胞が増加し 24 時間以後には純培養の状態近くなつた。

Urea: Urea を注射すると 6~9 時間後に肉腫細胞数の軽度の減少を来した。注射3時間後には、肉腫細胞においては、休止細胞の方の変化は認めなかつたが、分裂細胞には染色体の散乱又は凝集等の変化が若干みられ、6時間後には細胞分裂数は軽度の減少を示すと同時に休止細胞の原形質の軽微な損傷が散在性に見られた。しかし 12~24 時間後には再び健全な肉腫細胞の充満状態を呈するにいたつた。結局 Urea では 1 回投与の際の吉田肉腫に対する抑制効果は殆んどないものと思われた(第8表其の1, 其の2参照)。

第8表其の1 各種抗腫瘍性物質を1回投与した時の24時間内における肉腫細胞数の変化

供試薬及び注射量 (mg/100g)	動物番号	注射前及び注射後の時間 (N時間後)						
		注射前	注射1	"3	"6	"9	"12	"24
NMNO. 1.5	No. 1	256	193	210	178	154	158	54
	No. 2	239	215	163	110	95	72	61
Sarkomycin 30.0	No. 3	178	134	121	115	118	139	146
	No. 4	236	245	253	248	259	243	189
8-Azaguanine 30.0	No. 5	159	133	133	145	98	153	128
	No. 6	152	143	157	130	125	179	289
TEM. 0.1	No. 7	181	296	414	234	366	319	289
	No. 8	206	158	208	119	158	149	124
Urea * 0.1	No. 9	245	155	242	185	168	199	183
	No.10	172	171	132	134	193	114	216

注 * の注射量単位は g/100 g

第8表其の2 各種抗腫瘍性物質を1回投与した時の24時間内における有糸分裂像の変化

供試薬及び注射量 (mg/100g)	動物番号	分裂期	注射前及び注射後の時間 (N時間後)						
			注射前	注射1	"3	"6	"9	"12	"24
NMNO. 1.5	No. 1	P. M. A. T.	10 12 1 3	6 8 3 3	6 3 1 0	2 0 0 0	0 2 1 1	1 0 1 0	8 4 0 0
	No. 2	P. M. A. T.	7 8 5 1	2 3 0 0	4 2 1 0	0 0 0 0	2 1 1 1	2 2 1 0	8 2 0 0
Sarkomycin 30.0	No. 3	P. M. A. T.	12 7 5 0	8 2 1 0	3 1 0 0	5 0 1 0	2 0 0 0	4 5 1 0	7 8 2 0

	No. 4	P. M. A. T.	$\left. \begin{matrix} 10 \\ 16 \\ 5 \\ 1 \end{matrix} \right\} 32$	$\left. \begin{matrix} 8 \\ 3 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} \right\} 11$	$\left. \begin{matrix} 4 \\ 2 \\ 1 \\ 0 \end{matrix} \right\} 7$	$\left. \begin{matrix} 2 \\ 1 \\ 1 \\ 0 \end{matrix} \right\} 4$	$\left. \begin{matrix} 3 \\ 6 \\ 0 \\ 1 \end{matrix} \right\} 10$	$\left. \begin{matrix} 6 \\ 1 \\ 2 \\ 1 \end{matrix} \right\} 10$	$\left. \begin{matrix} 8 \\ 11 \\ 2 \\ 2 \end{matrix} \right\} 23$
8-Azaguanine 30.0	No. 5	P. M. A. T.	$\left. \begin{matrix} 8 \\ 6 \\ 3 \\ 2 \end{matrix} \right\} 19$	$\left. \begin{matrix} 7 \\ 11 \\ 3 \\ 2 \end{matrix} \right\} 23$	$\left. \begin{matrix} 11 \\ 8 \\ 2 \\ 1 \end{matrix} \right\} 22$	$\left. \begin{matrix} 2 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} \right\} 3$	$\left. \begin{matrix} 3 \\ 5 \\ 1 \\ 0 \end{matrix} \right\} 9$	$\left. \begin{matrix} 4 \\ 4 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} \right\} 8$	$\left. \begin{matrix} 10 \\ 3 \\ 4 \\ 2 \end{matrix} \right\} 19$
	No. 6	P. M. A. T.	$\left. \begin{matrix} 9 \\ 7 \\ 3 \\ 0 \end{matrix} \right\} 19$	$\left. \begin{matrix} 11 \\ 6 \\ 4 \\ 1 \end{matrix} \right\} 22$	$\left. \begin{matrix} 9 \\ 8 \\ 1 \\ 0 \end{matrix} \right\} 18$	$\left. \begin{matrix} 3 \\ 4 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} \right\} 7$	$\left. \begin{matrix} 4 \\ 3 \\ 1 \\ 0 \end{matrix} \right\} 8$	$\left. \begin{matrix} 3 \\ 5 \\ 2 \\ 2 \end{matrix} \right\} 12$	$\left. \begin{matrix} 4 \\ 6 \\ 5 \\ 2 \end{matrix} \right\} 17$
TEM. 0.1	No. 7	P. M. A. T.	$\left. \begin{matrix} 7 \\ 6 \\ 1 \\ 0 \end{matrix} \right\} 14$	$\left. \begin{matrix} 4 \\ 8 \\ 2 \\ 1 \end{matrix} \right\} 15$	$\left. \begin{matrix} 6 \\ 10 \\ 2 \\ 4 \end{matrix} \right\} 22$	$\left. \begin{matrix} 11 \\ 6 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} \right\} 17$	$\left. \begin{matrix} 2 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} \right\} 3$	$\left. \begin{matrix} 4 \\ 8 \\ 2 \\ 0 \end{matrix} \right\} 14$	$\left. \begin{matrix} 7 \\ 15 \\ 2 \\ 0 \end{matrix} \right\} 24$
	No. 8	P. M. A. T.	$\left. \begin{matrix} 8 \\ 6 \\ 3 \\ 2 \end{matrix} \right\} 19$	$\left. \begin{matrix} 10 \\ 6 \\ 0 \\ 3 \end{matrix} \right\} 19$	$\left. \begin{matrix} 6 \\ 6 \\ 2 \\ 1 \end{matrix} \right\} 15$	$\left. \begin{matrix} 5 \\ 9 \\ 0 \\ 1 \end{matrix} \right\} 15$	$\left. \begin{matrix} 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} \right\} 1$	$\left. \begin{matrix} 2 \\ 8 \\ 0 \\ 1 \end{matrix} \right\} 11$	$\left. \begin{matrix} 6 \\ 2 \\ 1 \\ 1 \end{matrix} \right\} 10$
Urea ※ 0.1	No. 9	P. M. A. T.	$\left. \begin{matrix} 15 \\ 12 \\ 1 \\ 0 \end{matrix} \right\} 28$	$\left. \begin{matrix} 13 \\ 11 \\ 1 \\ 2 \end{matrix} \right\} 27$	$\left. \begin{matrix} 7 \\ 10 \\ 1 \\ 1 \end{matrix} \right\} 19$	$\left. \begin{matrix} 3 \\ 11 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} \right\} 14$	$\left. \begin{matrix} 7 \\ 3 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} \right\} 10$	$\left. \begin{matrix} 4 \\ 4 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} \right\} 8$	$\left. \begin{matrix} 5 \\ 7 \\ 1 \\ 0 \end{matrix} \right\} 13$
	No.10	P. M. A. T.	$\left. \begin{matrix} 8 \\ 9 \\ 2 \\ 1 \end{matrix} \right\} 20$	$\left. \begin{matrix} 16 \\ 15 \\ 1 \\ 1 \end{matrix} \right\} 33$	$\left. \begin{matrix} 13 \\ 8 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} \right\} 21$	$\left. \begin{matrix} 5 \\ 8 \\ 1 \\ 2 \end{matrix} \right\} 16$	$\left. \begin{matrix} 5 \\ 8 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} \right\} 6$	$\left. \begin{matrix} 6 \\ 9 \\ 3 \\ 0 \end{matrix} \right\} 18$	$\left. \begin{matrix} 1 \\ 9 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} \right\} 10$

註 ※の注射量単位は g/100 g

(iii) 併用効果

(A) 抗腫瘍性物質及び NMNO. を連続投与した時の併用効果について

併用投与の主剤には、これまでの実験成績を慎重検討の結果、吉田肉腫に対する抑制効果の比較的顕著にみられた NMNO. を選び、これに他の抗腫瘍性物質並びに Urea を組合せた。この併用投与量は、NMNO. はいずれの試剤とも 0.1mg/100 gm 量とし、Sarkomycin は 20.0 mg/100 gm、8-Azaguanine は 5.0 mg/100 gm、TEM. は 0.01 mg/100 gm、Urea は 0.05 g/100 gm とし、試剤毎に NMNO. と組合せ計 4 群に分けた。

試剤の投与は、吉田肉腫移植 3 日目より 1 日 1 回、各群とも最初に NMNO. を、次に併用試剤を腹腔内注射した。なお薬剤投与を全く行わなかった群と、各試剤のみを 5 日間投与した群とを、併用投与群の対照群とし比較検討した。

(a) NMNO. 0.1 mg/100 gm と Sarkomycin 20.0 mg/100 gm との併用効果

この併用投与群においては、肉腫細胞数は第 1 回注射翌日より顕著な減少を示し、この状態はラットが斃死直前に吉田肉腫が再び増加し初めようとした頃まで

続いた。肉腫細胞は、移植 4 日目より既に休止細胞及び分裂細胞に、原形質、核の肥大、淡染或いは原形質の軟化、流出、裸核、核の崩壊等の変性像並びに染色体散乱、凝集等の急激な変化が著明に認められた。移植 6 日目においては肉腫細胞は一般に小形となり、第一期型の細胞が大部を占めそれら細胞原形質は淡染性で注目された。分裂細胞数の減少も顕著で、分裂も後期および終期への進行が阻止されていた。このような肉腫細胞の急激にして著明な変化は、NMNO. 及び Sarkomycin の同一量を単独投与した時には認められなかったものである。更に 10 日目には塗抹標本面には僅少の肉腫細胞のみしか認められなかった。然し 13 日目以降には再び健全な肉腫細胞の出現、増加するところとなり遂にはすべての動物が腫瘍死した。

併用投与群の生存期間についてみると、平均生存日数は 16.2 日で薬剤非投与の対照群に比し 7 日の死期延長を示したが、NMNO. 単独投与群に比較すると 1.7 日の死期延長を示したのみであつた。然しながら併用投与群中の 2 匹は 18 日及び 22 日生存し、NMNO. 単独投与群中の最長生存日数 (16 日) を示したもののより 2~6 日の延命日数を示しており、その肉腫細胞に対する作用機作よりみて NMNO. と Sarkomycin の併用投与は少くとも相加的な効果に止まるものと思われる。

(b) NMNO. 0.1 mg/100 gm と 8-Azaguanine 5.0 mg/100 gm との併用効果

両試剤併用投与により、肉腫細胞数は移植 6 日目に著明に減少し、細胞分裂は前期、中期の状態で停止し分裂数もまた著減した。肉腫細胞においては、移植 4 日目即ち第 1 回投与翌日に第一期型、第二期型細胞の原形質融解、中等度の空胞形成、核の崩壊並びに染色体の散乱、凝集がみられた。移植 6 日目にみられた肉腫細胞は一般に小形であり、其等の細胞の核の形も異常を呈し散在性に認めるにすぎなかつた。

本群における生存期間は、5 匹中の 3 匹が、薬剤非

投与の対照群の平均生存日数に比し 4.4 日の死期延長を示したが、NMNO. 単独投与群と比較すると生存日数の延長は認められなかつた。然し残りの 2 匹は、1 匹が 40 日、他の 1 匹は 60 日以上も生存し NMNO. 単独投与群中の最長生存日数の約 2.5 倍以上の延命効果を示した。

注射開始早期より始まつた種々の変化像は、両試剤の同一量単独投与時に倍加する高度の著変であり、生存日数の延長と相まつて可成りの抑制効果が観察された (第 9 表其の 1, 其の 2 参照)。

第 9 表其の 1 NMNO.+Sarkomycin, NMNO.+8-Azaguanine を併用投与した時の肉腫細胞数の変化

供試薬及び注射量 (mg/100 g)	動物番号	注射前及び移植後の日数 (N 日目)										
		注射前	移植 4	" 6	" 8	" 10	" 13	" 16	" 20	" 25	" 32	" 39
NMNO. 0.1	No. 1	149	81	80	72	116	503					
	No. 2	285	163	41	57	199	319					
Sarkomycin 20.0	No. 3	163	86	233	126							
	No. 4	264	65	201								
NMNO. 0.1 + Sarkomycin 2 0.0	No. 5	317	94	116	33	22	19	40	272			
	No. 6	121	19	21	48	56	71	129				
8-Azaguanine 5.0	No. 7	197	96	116	312							
	No. 8	273	177	125	322							
NMNO. 0.1 + 8-Azaguanine 5.0	No. 9	207	179	57	81	73	64	79	95	75	61	756
	No. 10	222	216	55	116	185	472					
対 照	No. 11	206	312	232								
	No. 12	264	251	157								

第 9 表其の 2 NMNO.+Sarkomycin, NMNO.+8-Azaguanine を併用投与した時の有糸分裂像の変化

供試薬及び注射量 (mg/100 g)	動物番号	分裂期	注射前及び移植後の日数 (N 日目)										
			注射前	移植 4	6	8	10	13	16	20	25	32	39
NMNO. 0.1	No. 1	P. M. A. T.	22	6	0	5	8	6					
			8	8	2	2	5	2					
			1	0	0	0	3	0					
			1	0	0	0	5	0					
No. 2	P. M. A. T.	16	11	1	2	6	0						
		5	8	0	5	6	0						
		3	2	0	0	0	0						
		2	0	0	1	2	0						
Sarkomycin 20.0	No. 3	P. M. A. T.	14	9	12	6							
			7	12	8	4							
			3	4	1	1							
			4	0	0	0							
No. 4	P. M. A. T.	19	9	8									
		9	11	4									
		2	5	2									
		1	3	0									

NMNO. 0.1 + Sarkomycin 20.0	No. 5	P. M. A. T.	24 10 4 1	39 12 0 0	21 9 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0	1 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0			
	No. 6	P. M. A. T.	13 6 1 0	20 7 1 0	9 1 0 0	2 2 0 0	0 0 0 0	2 2 0 0	4 3 0 0	4 3 0 0	0 0 0 0			
8-Azaguanine 5.0	No. 7	P. M. A. T.	12 12 2 4	30 11 3 1	25 10 0 0	9 8 0 0	4 7 1 0	12 12 0 0						
	No. 8	P. M. A. T.	10 10 2 0	22 9 3 1	21 8 0 0	8 4 1 0	2 2 0 1	5 5 0 0						
NMNO. 0.1 + 8-Azaguanine 5.0	No. 9	P. M. A. T.	16 9 10 1	36 7 2 0	26 17 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0	1 1 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0	5 2 0 0	7
	No.10	P. M. A. T.	11 7 1 2	21 10 1 0	20 9 0 0	3 0 0 0	0 1 0 0	11 7 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0	
対 照	No.11	P. M. A. T.	17 11 4 3	35 11 4 4	31 12 0 0	7 4 0 0	11 11 0 0							
	No.12	P. M. A. T.	17 16 1 2	36 17 1 3	47 26 0 0	4 2 1 0	7 7 0 0							

(c) NMNO. 0.1 mg/100 gm と Urea 0.05 g/100 gm との併用効果 併用投与群においては、肉腫細胞数は移植 6~8 日目頃に一時減少したが、その後再び増加した。肉腫細胞は第 1 回注射翌日においては、分裂細胞における染色体の散乱、凝集等の変化が軽度に見られたほかは著変がなかつたが、第 3 回注射後即ち移植 6 日目にいたつて、休止細胞の原形質の破壊、軟化、裸核、多数の空胞形成及び核の融解等の変化が可成り顕著に認められた。

細胞分裂もこの時期頃になつてその増加が抑制され、後期、終期の分裂期を示す細胞が減少し、移植 6 日目には全く分裂細胞を認めなかつた。経過が進むにつれて原形質の淡染性の小形肉腫細胞が多く認められていたが、遂には強い好塩基性の第一期、第二期型の健全な腫瘍細胞が出現すると同時に再び正常分裂がみられ動物は斃死した。

生存期間は平均生存日数が 19.4 日で薬剤非投与の対照群に較べ 10.2 日、NMNO. 単独投与群より 4.9 日の死期延長を認め、其の中の 2 匹は NMNO. 最長生存日数より 7 日及び 12 日の延長を示した。Urea 単

独投与時においては、対照群と略々同日に腫瘍死し、肉腫細胞に及ぼす影響も極微であつたのかゝらず NMNO. との併用投与が相加作用を生じ、吉田肉腫に対し種々の影響を与えたことは、Urea が化学療法剤との併用によつてその抗菌力を相加する事実と照合し興味あることと思われる。

(d) NMNO. 0.1 mg/100 gm と TEM. 0.01 mg/100 gm との併用効果 NMNO. と TEM. との併用投与の際における肉腫細胞数の数的推移については、特に著しい減少をみなかつたのに拘らず、細胞分裂は、既に第 1 回注射後に後期、終期の分裂細胞が減少し、第 3 回注射後には最早分裂状態を示す細胞は全然認められなかつた。

肉腫細胞に対しては、第 1 回注射後において特に分裂細胞に対し、染色体の散乱、凝集等の変化を可成り多数の細胞に与えた。移植 6 日目には標本中の肉腫細胞の多くは原形質淡染性の小形のものによつて占められ、他の肉腫細胞も原形質は淡染性で、その内には広汎なるアズール顆粒の散乱がみられ、或いは原形質の融解、流出、裸核を呈するもの、大空胞の形成、核の

破壊等極めて強度の変性像が観察された。動物が純培養の状態で斃死する時期に至る迄、標本中においてみられた肉腫細胞は、小形の細胞がその多くを占め、この間分裂細胞は認められなかった。

この併用投与群の生存日数は、5匹中の3匹平均生存日数が39日で、薬剤非投与の対照群より28.8日、NMNO. 単独投与群より24.5日の生存日数の延

長を認め、他の2匹は3.0倍以上の延命効果を示し生存中である。

NMNO. 或いは TEM. の単独投与に比較すると遙かに勝れた生存期間の延長であり、明らかに併用投与が吉田肉腫に対する抑制効果を高めうるものといえた(第10表其の1, 其の2及び第11表参照)。

第10表其の1 NMNO.+Urea, NMNO.+TEM. を併用投与した時の肉腫細胞数の変化

供試薬及び注射量 (mg/100g)	動物番号	注射前及び移植後の日数 (N日目)													
		注射前	移植4	"6	"8	"10	"13	"16	"20	"25	"32	"39	"46	"53	"60
NMNO. 0.1	No. 1	130	77	81	34	105	225								
	No. 2	305	51	34	89	141	160								
Urea * 0.05	No. 3	59	126	207	260	340									
	No. 4	283	286	290											
NMNO.0.1+ Urea * 0.05	No. 5	188	139	71	89	67	130								
	No. 6	132	123	79	44	145									
TEM. 0.01	No. 7	130	132	163											
	No. 8	109	116	141											
NMNO. 0.1 + TEM. 0.01	No. 9	70	103	59	58	50	45	61	53	45	68	221	470		
	No.10	133	88	85	93	100	101	89	68	32	45	180	30	10	
対 照	No.11	322	275	229											
	No.12	80	113	178	174	242									

註 * の注射量単位は g/100g

第10表其の2 NMNO.+Urea, NMNO.+TEM. を併用投与した時の有糸分裂像の変化

供試薬及び注射量 (mg/100g)	動物番号	分裂期	注射前及び移植後の日数 (N日目)												
			注射前	移植4	"6	"8	"10	"13	"16	"20	"25	"32	"39	"46	"53
NMNO. 0.1	No. 1	P.	12	18	0	4	8	4							
		M.	16	7	0	4	4	1							
		A.	1	0	0	1	1	0							
		T.	3	1	0	0	0	0							
	No. 2	P.	13	8	0	0	0	0							
		M.	10	14	0	0	0	0							
		A.	1	1	0	0	0	0							
		T.	1	0	0	0	0	0							
Urea * 0.05	No. 3	P.	5	6	19	9	0								
		M.	3	2	12	6	1								
		A.	1	2	0	0	0								
		T.	0	1	3	0	0								
	No. 4	P.	10	16	5										
		M.	14	11	4										
		A.	1	3	0										
		T.	0	1	0										
NMNO. 0.1 + Urea * 0.05	No. 5	P.	13	4	0	0	4								
		M.	12	8	0	0	0								
		A.	3	0	0	0	0								
		T.	1	0	0	0	0								

	No. 6	P. 17 M. 6 A. 1 T. 6	30 12 0	32 1 0	0 0 0	0 1 0	1 6 2	25										
T E M. 0.01	No. 7	P. 11 M. 14 A. 1 T. 0	26 1 1	37 1 0	4 0 0													
	No. 8	P. 13 M. 7 A. 2 T. 3	25 17 0	28 11 0	17 5 0													
N M N O. 0.1 + T E M. 0.01	No. 9	P. 12 M. 5 A. 3 T. 2	22 7 0	17 2 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	1 1 0	2	8 5 2	16 2 1	1 4 2	7
	No. 10	P. 10 M. 7 A. 1 T. 3	21 8 1	24 15 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0	12 3 1	16 0 0	0 0 0	0
対 照	No. 11	P. 6 M. 4 A. 0 T. 0	10 5 2	24 1 0	21 11 0													
	No. 12	P. 6 M. 5 A. 2 T. 0	13 7 4	12 4 1	22 7 0	23 12 2	2 0 0	2										

註 * の注射量単位は g/100 g

第11表 NMNO. と各種抗腫瘍性物質とを
併用投与した時の生存日数一覧表

供試薬及び注射量 (mg/100 g)	動物番号	生存日数 (日)	平均生存日数 (日) (実験群放置群)
N M N O. 0.1	No. 1	14	14.5
	No. 2	16	
	No. 3	12	
	No. 4	14	
	No. 5	16	
	No. 6	14	
	No. 7	14	
	No. 8	15	
	No. 9	16	
Sarkomycin 20.0	No. 10	9	9.0
	No. 11	8	
	No. 12	9	
	No. 13	9	
	No. 14	10	
N M N O. 0.1 + Sarkomycin 20.0	No. 15	9	16.2
	No. 16	8	
	No. 17	9	
	No. 18	9	
	No. 19	10	

8-Azaguanine 5.0	No. 20	10	9.0
	No. 21	9	
	No. 22	8	
	No. 23	8	
N M N O. 0.1 + 8-Azaguanine 5.0	No. 24	10	13.6
	No. 25	16	
	No. 26	12	
	No. 27	13	
	No. 28	40	
Urea * 0.05	No. 29	0	9.0
	No. 30	11	
	No. 31	8	
	No. 32	7	
N M N O. 0.1 + Urea * 0.05	No. 33	7	19.4
	No. 34	12	
	No. 35	16	
	No. 36	13	
	No. 37	17	
T E M. 0.01	No. 38	23	8.4
	No. 39	28	
T E M. 0.01	No. 40	6	8.4
	No. 41	7	

	No. 42	7	
	No. 43	8	
	No. 44	14	
NMNO. 0.1 + TEM. 0.01	No. 45	35	} 39.0
	No. 46	30	
	No. 47	52	
	No. 48	0	
	No. 49	0	
対 照	No. 50	7	} 9.2
	No. 51	11	
	No. 52	7	
	No. 53	8	
	No. 54	11	
	No. 55	13	
	No. 56	8	

註 1) * の注射量単位は g/100g
2) 0 印は 60 日以上生存

(B) 抗腫瘍性物質を連続投与しこれに NMNO. を間歇的投与した時の併用効果について 著者は先に NMNO. を基体とし、これに各種の抗腫瘍性物質を組合せた併用による抑制力増強を企て、興味ある注目すべき幾多の所見を得たが、併用療法の要諦は適確な投与量と巧妙な投与方法によるといふことは言を俟たない。そこでこの点の吟味の目的で、前回の単に二種以上の抗腫瘍性物質を配合し同時に短日時投与するという方法の代りに、主剤は比較的長日時連続投与し、この間併用の目的で副剤 (NMNO.) は一定間隔毎に投与する方法を試みた。

第12表其の1 NMNO. の投与間隔を変えて注射した時の肉腫細胞数の変化と生存日数

注射間隔	動物番号	分裂期				生存日数 (日)
		注射前	第 I 回	第 II 回	第 III 回	
1 日間隔	No. 1	135	125	94	108	9
	No. 2	140	64	88	116	9
2 日間隔	No. 3	119	56	68	89	13
	No. 4	274	52	68		9
3 日間隔	No. 5	198	119			9
	No. 6	160	44	65	119	17
4 日間隔	No. 7	100	199			9
	No. 8	234	203			9
対 照	No. 9	21				9
	No. 10	47				9

第12表其の2 NMNO. の投与間隔を変えて注射した時の有糸分裂像の変化

注射間隔	動物番号	分裂期	注射前	第 I 回	第 II 回	第 III 回
1 日間隔	No. 1	P.	8	10	4	3
		M.	1	5	1	2
		A.	1	3	0	0
		T.	1	0	0	0
2 日間隔	No. 2	P.	11	8	0	0
		M.	5	7	1	0
		A.	2	4	0	0
		T.	2	3	0	0
3 日間隔	No. 3	P.	14	0	9	16
		M.	14	0	3	6
		A.	2	0	0	0
		T.	3	0	0	0
4 日間隔	No. 4	P.	8	3	0	0
		M.	7	5	0	0
		A.	1	0	0	0
		T.	0	2	0	0
5 日間隔	No. 5	P.	10	15		
		M.	13	2		
		A.	0	0		
		T.	0	0		
6 日間隔	No. 6	P.	12	2	2	11
		M.	11	1	5	3
		A.	0	1	0	0
		T.	0	1	0	0
7 日間隔	No. 7	P.	20	19		
		M.	16	12		
		A.	3	2		
		T.	5	0		
8 日間隔	No. 8	P.	13	8		
		M.	9	7		
		A.	1	1		
		T.	0	0		
9 日間隔	No. 9	P.	20			
		M.	12			
		A.	2			
		T.	1			
10 日間隔	No. 10	P.	2			
		M.	0			
		A.	0			
		T.	0			

実験に先立つて NMNO. 0.1 mg/100 gm 量を吉田肉腫細胞移植 3 日目から、1 日、2 日、3 日、4 日間隔で投与し併用副剤である NMNO. の投与間隔についてまず究明した。この成績は第 12 表其の 1、其の 2 に表記したが、概して治療開始時期を早く併用副剤の注射間隔が短いもの程抑制効果は確実で、従つて生存日数の延長および細胞分裂抑制像が鮮明にみられた。そこで著者は毒性をも考慮して注射間隔を 2 日おきとした。

次に併用実験に吉田肉腫移植 3 日目より治療を開始

	No. 2	P. 15 M. 8 A. 1 T. 2	26	18 1 0 0	19	5 6 0 1	12	4 2 0 0	6	0 0 0 0										
Sar- komycin 20.0	No. 3	P. 14 M. 5 A. 0 T. 0	19	7 5 0 1	13	8 4 5 2	19	1 0 0 0	1	5 2 0 1	8									
	No. 4	P. 12 M. 12 A. 4 T. 1	29	11 2 2 1	16	6 7 0 1	14	2 0 0 0	2											
NMNO. 0.1 + Sar- komycin 20.0	No. 5	P. 7 M. 7 A. 5 T. 2	21	7 8 3 1	19	8 7 2 1	18	6 2 1 1	10	10 3 4 0	17									
	No. 6	P. 19 M. 17 A. 2 T. 2	40	14 10 3 1	28	15 7 1 1	24	1 1 0 0	2	3 4 0 0	7									
8-Aza- guanine 5.0	No. 7	P. 5 M. 2 A. 1 T. 3	11	8 2 0 1	11	11 9 0 0	20	1 2 0 0	3	12 6 1 1	20									
	No. 8	P. 4 M. 5 A. 1 T. 1	11	8 4 0 0	12	9 2 1 3	15	5 4 0 0	9	12 5 1 1	19									
NMNO. 0.1+ 8-Aza- guanine 5.0	No. 9	P. 19 M. 5 A. 1 T. 0	25	3 1 1 0	5	0 0 0 1	1	0 0 0 0	0	0 0 0 0	0	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0	1 1 0 0	2 1 2 0	5
	No. 10	P. 6 M. 1 A. 1 T. 4	12	12 3 1 2	18	4 10 1 1	16	3 3 0 0	6	10 7 1 2	20	12 3 1 0	5 4 1 0	10						

第14表其の1 Urea 或いは TEM. を連続投与し、之等に NMNO. を
間歇的に併用投与した時の肉腫細胞数の変化

供試薬及び注射量 (mg/100 g)	動物番号	注射前及び移植後の日数 (N日目)						
		注射前	移植 4	6	8	10	13	16
Urea * 0.05	No. 11	156	133	125				
	No. 12	120	264	158	282			
NMNO. 0.1+ Urea * 0.05	No. 13	151	75	102	50	62		
	No. 14	82	86	116	24	53		
TEM. 0.01	No. 15	224	193	223	225			
	No. 16	261	259	236	201			
NMNO. 0.1+ TEM. 0.01	No. 17	150	126	102	47	103	140	319
	No. 18	93	50	137	166	184		
対 照	No. 19	104	181	212				
	No. 20	195	193	193	310			

註 * の注射量単位は g/100 g

第14表其の2 Urea 或いは TEM. を連続投与し、これ等に NMNO. を間歇的に併用投与した時の有絲分裂像の変化

供試薬及び注射量 (mg/100 g)	動物番号	分裂期	注射前及び移植後の日数 (N日目)						
			注 射 前	移 植 4	6	8	10	13	16
Urea * 0.05	No. 11	P. M. A. T.	17 11 4 1	16 7 0 0	3 4 1 1				
	No. 12	P. M. A. T.	17 5 1 2	7 4 0 1	3 4 2 0	0 0 0 0			
NMNO.0.1+ Urea * 0.05	No. 13	P. M. A. T.	15 11 0 0	7 11 0 1	7 3 0 3	2 0 0 0	5 2 0 0		
	No. 14	P. M. A. T.	2 0 0 0	11 12 5 0	7 5 2 3	5 1 0 0	3 9 1 1		
TEM. 0.01	No. 15	P. M. A. T.	20 9 1 1	3 8 0 0	6 4 0 1	2 0 0 0			
	No. 16	P. M. A. T.	14 6 3 2	13 10 2 1	10 4 2 1	2 0 0 0			
NMNO.0.1+ TEM. 0.01	No. 17	P. M. A. T.	13 12 2 0	13 8 1 2	0 0 0 0	3 0 0 0	10 2 0 0	6 5 3 4	3 5 0 0
	No. 18	P. M. A. T.	19 9 1 1	12 16 2 0	9 6 3 1	2 0 0 0	1 0 0 0		
対 照	No. 19	P. M. A. T.	16 13 0 2	4 12 4 0	13 5 1 0				
	No. 20	P. M. A. T.	18 12 1 0	23 9 1 3	5 5 0 2	1 2 0 0			

註 * の注射量単位は g/100 g

て較べてみた。

2. 606 系腹水肝癌に対する各種抗腫瘍性物質の併用効果について

(1) 実験の方法

実験には予め健常ラットに腹水肝癌を移植し腹腔内で十分に発育瀕瀕した中期の頃(移植後 5~7 日目)の新鮮細胞を用い、実験ラットの腹腔内にその 0.1 cc 量ずつを移植した。移植 3 日目から試剤の一定量を連続 5 日間投与し、投与後はそのまゝ飼育を続け、試剤を併用した場合と単独のときの生存日数の差異につい

ラットは 3 匹を 1 群とし、1 回の投与量は前記吉田肉腫細胞のときと同一量である。

(2) 実験の成績

実験の成績は第 16 表に示すように生存日数から併用効果を考察すると、Sarkomycin, 8-Azaguanine, TEM., Urea と供試抗腫瘍性物質のすべてが、NMNO を中心とした併用療法において顕著な抑制効果の増強を期待することが望めず、これら実験群の生存日数は対照群或いは単に試剤のみを投与した群と大差なく終

第15表 各種抗腫瘍性物質を連続投与し、之等に NMNO. を間歇的に併用投与した時の生存日数一覧表

供試薬及び注射量 (mg/100 g)	動物番号	生存日数 (日)	平均生存日数 (日) (実験群+放置群)
NMNO. 0.1	No. 1	10	11
	No. 2	10	
	No. 3	11	
	No. 4	12	
	No. 5	12	
Sarkomycin 20.0	No. 6	12	10
	No. 7	9	
	No. 8	9	
	No. 9	10	
	No. 10	10	
NMNO.0.1+ Sarkomycin 20.0	No. 11	12	15.4
	No. 12	12	
	No. 13	12	
	No. 14	12	
	No. 15	29	
8-Azaguanine 5.0	No. 16	12	10.8
	No. 17	12	
	No. 18	10	
	No. 19	10	
	No. 20	10	
NMNO.0.1+ 8-Azaguanine 5.0	No. 21	19	14.7
	No. 22	10	
	No. 23	14	
	No. 24	16	
	No. 25	63	

Urea * 0.05	No. 26	8	8.6
	No. 27	8	
	No. 28	8	
	No. 29	9	
	No. 30	10	
NMNO.0.1+ Urea * 0.05	No. 31	12	12.8
	No. 32	11	
	No. 33	12	
	No. 34	12	
	No. 35	17	
TEM. 0.01	No. 36	9	8.4
	No. 37	9	
	No. 38	8	
	No. 39	8	
	No. 40	8	
NMNO.0.1+ TEM. 0.01	No. 41	18	14.6
	No. 42	12	
	No. 43	10	
	No. 44	14	
	No. 45	19	
対 照	No. 46	8	9.25
	No. 47	9	
	No. 48	10	
	No. 49	10	
	No. 50	×	

註 * の注射量単位は g/100 g ×印は事故死に併用効果を確認するには至らなかった。この成績は実験群毎に個々の生存日数或いは平均生存日数で較べても肯定された。

第 16 表 606 系腹水肝癌に対して各種抗腫瘍性物質を併用投与した時の生存日数

供試薬及び注射量 (mg/100 g)	NMNO. 0.1			Sarkomycin 20.0			NMNO. 0.1 + Sarkomycin 20.0			8- Azaguanine 5.0			NMNO. 0.1 + 8-Aza- guanine 5.0			対 照		
生存日数(日)	11	12	15	14	18	32	11	30	×	9	9	14	11	13	18	9	10	10
平均生存日数(日) (実験群+放置群)	12.7			21.3			20.5			10.7			14.0			9.7		

供試薬及び注射量 (mg/100 g)	Urea * 0.05			NMNO. 0.1 + Urea * 0.05			TEM. 0.01			NMNO. 0.1 + TEM. 0.01		
生存日数(日)	10	11	12	10	11	14	10	11	12	10	11	16
平均生存日数(日) (実験群+放置群)	11.0			11.7			11.0			12.3		

註 * の注射量単位は g/100 g ×印は事故死

そこで試剤を単独に投与した時の腹水肝癌に対する抑制力を平均生存日数から通覧すると、対照群の 9.7 日に較べると Sarkomycin は 21.3 日で主位を示し、次が NMNO. の 12.7 日 TEM. Urea の 11.0 日、8-Azaguanine の 10.7 日の順で、吉田肉腫に対する抑制像と較べると、抗腫瘍性物質は腫瘍細胞の種類によつて抗腫瘍像がかなり異なることが窺われた。

総括および考察

Ehrlich により化学療法への道が拓かれたが、殊に細菌感染に対する化学療法剤としての Prontosil に端を発する Sulfonamide 系化合物及び Antibiotics などの発見は、所謂 Synergistic な或いは Additive な効果⁴⁾を期待する併用投与法の検討へと進展した。この併用療法は、抗菌力—耐性—毒性—副作用等の問題に重要な相関性と利点の有することが実験的に確認されるに及んで、更に深い関心が払われるようになった。

しかし悪性腫瘍の治療領域にあつては、実験と理論、基礎と臨床との間を幾たびか往復して、最近に至り漸く悪性腫瘍に対する化学療法が確立されたが、なおこの方面の研究の多くは腫瘍細胞傷害機作の究明にそゝがれ、この領域における併用療法に対する吟味は今後に残された餽がある。そこで著者は NMNO. を初めとして Sarkomycin, 8-Azaguanine, TEM. 及び Urea などの諸剤を選び、悪性腫瘍に対する化学療法を吉田肉腫および腹水肝癌について基礎的に検討し、更に従来余り試みられていない併用療法へと進めてみた。

梅沢⁵⁾は、Sarkomycin の Ehrlich 癌に対する抗腫瘍性効果はブドウ球菌 (FDA 209 p) に対する抗菌力と略々平行関係にあると興味ある報告をしている。したがつて細菌に対する併用成績から抗腫瘍性併用効果を類推することが可能であるとすれば、今後の実験の指針ともなり得るので、著者は供試菌に *S. typhimurium* (S. 9) と *A. aerogenes* (327) とを用い抗腫瘍性物質 4 種、高級 Sulfonamide 剤 3 種とを組合せたときの併用効果について調べてみた。この結果抗腫瘍性物質のうちで併用効果のみられたのは、NMNO. Sarkomycin, Urea の 3 種でその併用作用も主に臨床領域を異にする高級 Sulfonamide 剤との間に顕著で抗腫瘍性物質との間では、僅かに NMNO. と Sarkomycin とを併用した場合のみ認められ、他の抗腫瘍性物質間では併用しても効力には変化なく相乗的にも拮抗的にも作用しない。野嶽⁶⁾は、NMNO., 8-Azaguanine,

Penicillin, Streptomycin, Sarkomycin の 5 種の薬剤を用い、溶血性連鎖球菌について重層法により併用効果を測定したところ、NMNO. と Sarkomycin が最も著明で 8-Azaguanine と Sarkomycin, Penicillin と Streptomycin がこれに次ぎ、Sarkomycin と 8-Azaguanine とではむしろ拮抗したと述べており著者と類似の成績を報告している。いずれにしても抗腫瘍性物質の悪性腫瘍に対する併用効果を細菌を基体とした時の併用像で類推することは時にはかなり困難で、悪性腫瘍に対する併用効果は悪性腫瘍について試みるのが望まれた。著者は更に抗腫瘍性物質が抗腫瘍性或いは抗菌性のほかにどのような生物作用を有するか、Shwartzman 試験を中心に探つてみた。新井⁷⁾は、緑膿菌々体から多糖体を精製しこのものは良好な Sh 性を有する一方、吉田肉腫及び 130 系腹水肝癌に対し延命効果を認め、吉田肉腫細胞では有糸分裂像の変化、原形質及び核の変性が見られるといふ Shear, Turner⁸⁾等も *S. marcescens* の濾液から多糖体を精製し、このものと 1 microgram の投与で腫瘍組織に出血性傷害を与えることを報告した。Shwartzman⁹⁾等は、ラットやマウスの様に比較的 Sh 現象にかゝりにくい動物の腫瘍は、細菌性濾液の組織内投与によつて出血性となることを見出した。しかしこの作用は、緩慢な進行を示す慢性系のものよりも急性症のものに反応し易いという。Eddy¹⁰⁾は、Sh 物質 (細菌多糖体) とアスコルビン酸とを用いると、腫瘍破壊の領域は単独の時よりも 5.3 倍も大きかつたと述べており、若し抗腫瘍性物質が Sh 作用をも具備しているものがあれば、その腫瘍傷害作用も強く傷害機作も特異的なものといえる。

著者は、抗腫瘍性物質では NMNO, 8-Azaguanine, TEM, Sarkomycin, Urea の 5 種と、Sarkomycin の対照として Penicillin 及び Streptomycin とについて調べたがいずれも特記すべき Sh 作用は認められなかつた。ただ Sarkomycin, 8-Azaguanine, NMNO. では皮内注射すると上皮の損傷が中等度にみられた。しかし著者は、Sarkomycin が臨床的に血管に影響を与えるとの報告に基き、八田, 新井等¹¹⁾の Sh 物質を基体とし予め準備処置をしたウサギに惹起注射の際、その注射の前或は後に Sarkomycin の一定量を注射したところ、Sarkomycin それ自身では Sh 性はないのかゝわらず、Sh 物質と併用するとむしろ刺激的に作用した。即ち Sh 物質のみで定法の如く試験した時に較べると Sarkomycin を処置したものは反応は強く

鮮明にみられ、この際 Sarkomycin は主剤注射前よりも注射後に投与した方が反応の発現は強く興味深い。白羽⁹⁾も Sh 物質に大腸菌々体濾液を用い、惹起注射の前後に Sarkomycin を注射したところ、Sarkomycin を主剤注射前に投与したときには Sh 作用に抑制的に、主剤注射後に投与したときには刺激的であつたと報告している。著者も主剤注射後に投与すると刺激的に作用したが、主剤注射前に投与しても抑制的には作用しなかつた。これは Sh 物質の差異に基因するものと思われるが、いずれにしても Sarkomycin が血管に何等かの影響を与えることが推察された。

併用療法において試剤投与量の選択は、併用効果の発現及び副作用と密接な関連があるので、まず投与量を4段階に分け吉田肉腫に対する制癌効果を吟味し併用投与量を定めた。この結果毒性の問題をも考慮して各試剤の殆んど無効に近い濃度、即ち NMNO. は 0.1 mg/100 gm 量、Sarkomycin は 20.0 mg/100 gm 量、8-Azaguanine は 5.0 mg/100 gm 量、TEM. は 0.01 mg/100 gm 量、Urea は 0.05 g/100 gm 量を選択し併用療法をうける併用投与量とした。

併用試剤の作用機作が異つている場合、或いは作用機点は相似しているが、抑制効果の発現時間若しくは薬剤の吸収排泄状態の異つている場合など併用投与を試みると、その治効性を充めるであろうという事は想像に難くない所である。この点に関して、著者は各試剤の有効量を吉田肉腫移植ラットに注射し、24時間内におけるそれらの作用機作、制癌効果などに精細なる比較検討を加え、併用の組合せに対する基礎的考察を試みた。

NMNO. (1.5 mg/100 gm) 投与群において腫瘍細胞数は注射直後より著しい減少を示したが、他の投与群においては全経過を通じて特に鮮明な減少状態を示さなかつた。之に反し有糸分裂像に対する影響は Urea を除いて各投与群とも顕著なものがあり、NMNO. Sarkomycin (30.0 mg/100 gm)、8-Azaguanine (30.0 mg/100 gm) 投与群とも注射 3~6 時間後に、TEM. (0.1 mg/100 gm) 投与群は 6~9 時間後に分裂細胞数の減少が最も顕著に窺われ、同時に染色体の異常を呈する細胞が多く認められた。休止細胞の変化もまたこの時期に高度に現われた。NMNO. と TEM. とは所謂 Alkylating group に属する薬剤だが、前者の方が稍々制癌作用の奏効が早い様に思われる。

著者は4種の抗腫瘍性物質と共に Urea を選び、上述した通り感染菌に対する併用効果やその抗腫瘍性効

果について検討を進めてみたが、この Urea は古くから細尿管下痢をその作用主体とする利尿剤として慣用されてきたが、若干の防腐作用を有することも知られていた。Holder⁸⁾、宮本⁹⁻¹¹⁾、塩田¹²⁻¹³⁾等は局所的治療剤として創傷感染治療に Sulfonamide 剤との併用が効果的であつたことを報告し、Vilter¹⁴⁾は細菌性心内膜炎に Sulfathiazole との併用投与を行い治療効果の有効であつたことを報告している。大城等¹⁵⁾は Urea と Sulfonamide 剤との併用が、Sulfonamide 剤耐性赤痢菌に対し、その抗菌力を増強することにより極めて効果のあつた事を報告した。

近年抗腫瘍性物質の一環物質として Urethan がとりあげられているが、Urethan が Walker 肉腫の発育を抑制することを Hadeow & Sexton¹⁶⁾は見出したが、Paterson¹⁶⁾ はこれが慢性骨髓性白血病における白血球数を減少せしめることを報告している。

著者はこの Urethan と同系炭酸誘導体である Urea が、一時に極めて大量 (1 日常用量 10.0~50.0 g) を投与する事が可能で且つ副作用の少い点、また腫瘍細胞を傷害する能力が若し乏しいとしても、二次的細菌感染の防禦によつて患者の一般状態の改善に資するなどの点に着目し、抗腫瘍性物質との併用に供し実験を試みた次第である。

抗腫瘍性物質を併用した時の毒性の件については、Daniel Spapiro¹⁷⁾ は 755-tumor (A transplantable mouse mammary adenocarcinoma) に対し 8-Azaguanine と Testosterone および Stibestrol とを併用投与すると、8-Azaguanine と Stibestral との併用は、755-tumor に対して各々の単独投与の時より遙かにすぐれた打撃的效果を示すと同時に副作用として供試動物の体重が著明に減少したが、更にこの両者の併用投与に Testosterone を加えると、8-Azaguanine と Stibestral の制癌作用も害うことなく、供試動物の体重の減少を阻止し得たと述べている。この事は悪性腫瘍における併用療法の合目的性に対し、抗腫瘍性物質の組合せ方法、或いは投与方法等の選択に一つの示唆を与えるものといえよう。

そこで著者は臨牀面をも加味して、吉田肉腫に対し NMNO. を中心とする併用実験を展開した。まず NMNO. 及びその他の抗腫瘍性物質を同時に一定期間連続投与したところ、NMNO. と Sarkomycin との併用投与群においては、投与直後より斃死前に至るまで肉腫細胞数の減少状態を持続すると同時に、注射早期より急激な休止細胞の変性、分裂細胞における分裂数の減

少、分裂進行の抑制、染色体の異常等の変化が惹起された。これらの急速にして且高度な著変は、後述の併用投与群においても比較的特徴づけられる所見であり、各試剤の同一量の単独注射時においては観察し得ないものであつた。動物の生存日数も5匹中の2匹は、NMNO. 単独投与群中の最長生存日数(16日)に比較し2~6日の延命効果を認めた。

Alkylating agents と Antibiotics の併用に関しては、Bateman et. al.¹⁸⁾ が Mouse heart の組織培養において、Nitrogen mustard (HN₂ と略す) と Aureomycin (AM と略す) との併用投与が細胞にどのような傷害を及ぼすかについて実験を行い、HN₂ 0.4 r/ml と AM 40 r/ml との併用により、HN₂ 0.8 r/ml 或いは AM 80/ml 単独投与時と略同程度の細胞傷害を与えたことを述べている。

一般に悪性腫瘍に対して Sarkomycin の抗腫瘍性効果を期待するのには、可成り大量の連続投与を必要とする傾向が強いので、悪性腫瘍に対し侵襲力の比較的早く且つ強い NMNO. との適確な併用は、著者の試みた実験によつても臨牀的により良い効果の可能性を暗示するものがあるのではないと思われる。

NMNO. と 8-Azaguanine との併用投与群においては、移植6日目頃より肉腫細胞の数的及び形態的抑制現象が可成り明瞭にみられた。供試動物5匹のうち、3匹は NMNO. 単独投与群と略々同日間生存したにすぎなかつたが、残りの2匹は夫れぞれ40日、及び60日以上生存し約2.5倍以上の延命効果を示した。

8-Azaguanine は葉酸拮抗剤と異つて癌細胞においてのみ代謝拮抗が行われ、従つて癌細胞に対し選択性を有するであろうという見地から種々の研究がなされたが、併用療法においても Mandel¹⁹⁾ 等は DBA/2, CDF₁ マウスの白血病において、8-Azaguanine 5.0 mg/kg と 4-amino-5-imidazolecarboxamide 20.0 mg/kg との併用投与が 8-Azaguanine 20.0 mg/kg 単独投与時と略々近似の生存日数の増加を来させたことを報告し、Shapiro & Gellhorn²⁰⁾ は C₅₇BL マウスの Adenocarcinoma に 8-Azaguanine と Desoxy-pyridoxine, Folic acid, 7-Methylfolic acid, Vitamin B₁₂ などの併用が、8-Azaguanine 単独投与より大なる効果を得たと報告している。8-Azaguanine と Aminopterin との併用がマウス白血病に対し効果的ではあるが、生存日数の延長には余り有効的でなかつたと Goldin²¹⁾ 等は述べており、又 Woodside²²⁾ は C₅₇ B/L6 mouse の Mammary adenocarcinoma に

8-Azaguanine と Flavontin とを併用投与すると、8-Azaguanine を単独投与した時よりも癌の重さの減少や脾臓容積の減少等が著明にみられたが、生存期間は反つて短縮した事を報告している。更に Dietrich & Shapiro²³⁾ は C₅₇ female mice にをける 755-tumor に対する 8-Azaguanine と Flavontin の併用療法に際し効果の認められたのは、Flavontin 投与1時間後に 8-Azaguanine を投与した場合のみで、同時に投与した場合若しくは Flavontin 投与前に 8-Azaguanine を投与した場合には効果がみられなかつたと述べているのは、投与方法の究明に関して興味深い成績である。

NMNO. と Urea との併用投与群では、肉腫細胞数の減少に及ぼす影響は前述の群に較べると遙かに少かつたが、肉腫細胞の形態的变化は一時可成り顕著であり、細胞分裂の抑制も著明に認められた。供試動物の平均生存日数も、NMNO. 単独投与群に比較し4.9日の延長を認め、そのうちの2匹は7~12日の延命効果を示した事は注目される。

NMNO. と TEM. との併用投与群においては、特に細胞分裂が注射直後より著明に抑制され、後期、終期を示す分裂細胞が減少し、第3回注射以後より斃死前に至るまで殆んど分裂像を認められなかつた。且つ細胞の形態的傷害も甚しかつた。供試動物5匹中の3匹の生存日数は、NMNO. 単独投与群に較べ24.5日の延長を認め、他の2匹は共に約3.0倍以上の延命効果を示した。

河北等²⁴⁾ は臨牀的に白血病患者に対し NMNO. と TEM. との併用療法を行つて、臨牀症状及び血液像の緩解状態を得られると共に副作用の少かつた症例を報告しているが、著者の行つた NMNO. と TEM. の併用投与も吉田肉腫に対し、頗る顕著な制癌作用を呈し、動物の延命効果も大であつた。

各試剤の併用投与量はいずれも殆んど無効量を用いて制癌効果を観察したため、吉田肉腫に対する各試剤の併用作用の優劣は同一に論じ難いが、本実験においては NMNO. と TEM. との併用が、最も顕著に Synergistic activity を発現したといえた。

次に主剤を連続投与しこれに副剤(NMNO.)を間歇投与した時の併用効果について検べた。それぞれの試剤のみを投与した群は、1回の投与量が殆んど無効量に近いために延命効果は見られなかつたが、このような無効量でも併用すると併用群の生存日数は、対照群とは明瞭に判別出来る程度にまで延長した。試剤のう

ちでは、Ureaとの併用は比較的弱い、Sarkomycin 8-Azaguanine, TEM. では三者は大体同程度と思われた。即ち併用効果を平均延命日数から考察すると、NMNO. と Sarkomycin との併用群は 4.4 日、NMNO. と Urea との併用群は 1.8 日、NMNO. と TEM. との併用群は 3.6 日、NMNO. と 8-Azaguanine とでは 5 匹中 1 匹は 63 日生存したが、残りの 4 匹の生存日数で平均すると 3.7 日でその併用効果はいずれの場合でも相加的といえた。したがって供試抗腫瘍性物質間では投与方法を変えても併用効果を確かめることが出来た。

大星等も²⁵⁾、弘前肉腫皮下移植ラットについて Sarkomycin と NMNO. との併用療法を試み、この際 Sarkomycin は連続、NMNO. は間歇的に投与したが、皮下巨大腫瘍及び淋巴節転位は治療 20 日間で完全に消失治癒し併用効果が期待されることを述べている。

腹水肝癌に対する併用効果は、ラット 3 匹を 1 群とし試剤の一定量を連続 5 日間投与したが、供試抗腫瘍性物質のすべてが NMNO. を中心とした併用療法に於いては、対照群との間に差異がみられず抑制効果の増強を期待することが出来なかつた。

著者は 5 種の供試剤の悪性腫瘍に対する化学療法について基礎並びに併用実験を行いその成績について述べたが、今後に残された課題の一つに悪性腫瘍の薬剤耐性の問題を上げることが出来、著者もこの点について目下究明中である。

む す び

著者は 4 種の抗腫瘍性物質並びに Urea の併用効果を、まず細菌について検討し次に吉田肉腫及び腹水肝癌についてラットを基に実験的に究明した成績について報告した。

稿を終るに臨み、日本医科大学長塩田広重先生に敬意を表すると共に、御指導御校閲を賜った恩師八田貞義教授に深甚の敬意を表します。なお実験に御援助下さった本教室の青山博士及び新井医学士、宮沢、栗栖、赤坂、青木の諸氏に対し御礼申し上げます。なお最後に、貴重なる吉田肉腫及び腹水肝癌を御分与下さった

佐々木研究所の井坂先生及び其の他の研究員の方々に厚く感謝致します。

参 考 文 献

- 1) 白羽：第 14 回日本医学会総会第 43 分科会日本化学療法学会総会口演、(1955)
- 2) 新井：日医大誌, **22** (9), 796 (1955)
- 3) 吉田：吉田肉腫、寧楽書房 (1949)
- 4) Kolmer, J.A.: Am. J. Med. Sci., **215** (2), 136 (1948)
- 5) 野嶽, 服部, 栗原, 高田, 勝野, 牧野, 磯村, 鈴木, 李, 伊藤：産科婦人科, **22** (9), 101 (1955)
- 6) Reilly, H.C.: Cancer Res. **13** (12), 821 (1953)
- 7) 八田, 新井, 青山, 藤田：第 14 回日本医学会総会第 36 分科会日本公衆衛生学会口演 (1955)
- 8) 第六改正日本薬局方 (1951); Holder and Mackay: Surgery, **13**, 677 (1943)
- 9) 宮本：化学療法とホルモン療法, **1**(7) 267 (1948)
- 10) 宮本：医学と生物学, **13** (5) 344 (1948)
- 11) 宮本：最新医学, **4** (3) 169 (1948)
- 12) 塩田：最新医学, **3** (12) 594 (1948)
- 13) 塩田：日医大誌, **17** (3) 17 (1950)
- 14) 第六改正日本薬局方 (1951); Vilter, Cincinnati. Med. J. **24**, 193 (1943)
- 15) 大城, 湊川：Jap. Med. J. 1506, 924 (1953)
- 16) Boyland, E., Koller, P.C.: Brit. J. Cancer **8** (4), 677 (1954)
- 17) Shapiro, D.M.: Cancer Res. **12** (10), 713 (1952)
- 18) Bateman, J.C., Corman, I., Grice, P.M., Konnelly, J.M., Jr., Klopp, C.T.: Cancer **6** (2), 275 (1953)
- 19) Mandel, H.G., Law, L.W.: Cancer Res. **14** (11), 808 (1954)
- 20) Shapiro, D.M., Gellhorn, A.: Cancer Res. **11** (1), 35 (1951)
- 21) Goldin, A., Greenspan, E.M., Schoenbach, E.B.: Cancer, **5** (1), 153 (1952)
- 22) Woodside, G.L.: Cancer Res. **15** (6) 390 (1955)
- 23) Dietrich, L.S., Shapiro, D.M.: Cancer Res. **13** (10), 699 (1953)
- 24) 河北, 橋本, 野津原, 佐分利, 福田, 鳥井, 宮津, 川辺, 松本：新薬と臨牀 **3** (12) 1 (1954)
- 25) 大星, 青木, 石倉：J. Antibiotics, Ser. B. **7** (7), 251 (1954)