

|         |  |
|---------|--|
| 氏名      | 堂前尚親<br>どう まえ なお ちか  |
| 学位の種類   | 医学博士   |
| 学位記番号   | 論医博第845号   |
| 学位授与の日付 | 昭和55年7月23日   |
| 学位授与の要件 | 学位規則第5条第2項該当   |
| 学位論文題目  | 家兎における Adriamycin (ADR) 長期投与時の副作用と、<br>Coenzyme Q <sub>10</sub> 及び Verapamil による防御効果の検討<br>—ADR 誘発心筋症を中心に— |

論文調査委員 (主査) 教授 河合忠一 教授 星野一正 教授 内野治人

### 論文内容の要旨

Adriamycin (ADR) は悪性リンパ腫や白血病を始め、悪性固型腫瘍などの種々悪性疾患に優れた抗腫瘍効果を有する anthracycline 系に属する抗腫瘍性抗生物質である。しかしながら anthracycline 系抗生物質には、心筋傷害、骨髄抑制、脱毛、口腔内潰瘍などの副作用が報告されており、特に最終的には心不全を来し致死的ともなる心筋傷害は、本剤の十分量を投与出来ず、従って治療目標を達成しえない場合がしばしば経験される。

このような副作用発現機序の解析と、それら副作用を防御ないし軽減して、anthracycline 系抗生物質の抗腫瘍効果を増強する可能性を検討するために、家兎を用いて上記の副作用発現のモデル動物作成を試みた。

さらに、anthracycline 系抗生物質がキノン環を有し、Coenzyme Q<sub>10</sub> (CoQ<sub>10</sub>) などの生体内に存在するキノン化合物と化学構造が類似している事に留意し、これらモデル動物を用いて、CoQ<sub>10</sub> による ADR の副作用防御の可能性を合わせて検討した。

対象は New Zealand White Rabbit, 雄, 体重 2.5 kg を使用した。ADR 単独群 (4羽) は ADR 1.0 mg/kg/day を、CoQ<sub>10</sub> 併用群 (4羽) は ADR 1.0 + CoQ<sub>10</sub> 2.5 mg/kg/day をそれぞれ週3回静注にて投与した。又、Ca-Antagonist である Verapamil を CoQ<sub>10</sub> と併用投与し、その防御効果が増強し得るか否かを合わせて検討する為、5羽に ADR 1 + CoQ<sub>10</sub> 0.5 + Verapamil 0.15 (mg/kg/day) を週3回静注にて投与した。

ADR 総投与量と生存期間を比較すると、単独群では 12 mg/kg で、併用群では 23 mg/kg, 24 mg/kg でそれぞれ1羽づつの死亡をみ、併用群に生存期間の延長が認められた。ADR 総投与量 20 mg/kg より、単独群家兎には著明な体重減少と脱毛が認められたが、併用群では体重はむしろ増加傾向を示し、脱毛も軽度であった。ADR 総投与量増加に伴い、両群家兎に、赤血球数、Hb、白血球数、血小板数の減少傾向を示し、CoQ<sub>10</sub> は ADR の骨髄抑制は防御しえない事が示唆された。単独群では ADR 総投与量の増加

と共に、頻脈、平低T波、T波逆転、低電位及び心室性期外収縮などの心電図変化と共に、CPK、LDHの異常高値を認めたが、併用群では1羽にT波の逆転を認めるのみで、CPK、LDHの上昇も認めなかった。

ADR 総投与量 25 mg/kg に達して生存した家兎を、O<sub>2</sub> 吸入下で開胸し、左心室筋の透過電顕による組織学的検索に供した。ADR 単独投与家兎左心室には、mitochondria (Mt.) の変性所見を主体とし、それに伴って惹起されたと考えられる心筋細胞の種々の変性、壊死所見、及び心筋内毛細血管内皮細胞の変性などが特徴的所見として認められた。一方、心筋細胞核には一般に顕著な変化は認めなかった。これに比し併用群家兎では Mt. の軽度の変性は認めたが、その他の形態学上の変化は認めなかった。

上記の如く ADR 誘発心筋症の組織学的所見は、核の変化は軽微で、Mt. の変性所見を主体とし、それに付随して生ずると考えられる心筋細胞退行変性及び壊死巣が代表的所見であり、さらに、この Mt. の傷害を CoQ<sub>10</sub> が軽減し得た点から、ADR の心毒性の pathogenesis に、Mt. における酸化還元系の障害が関与している事が推察された。

一方、anthracycline 系薬剤の抗腫瘍効果は、これら薬剤が特異的に腫瘍細胞の DNA 鎖に結合して、之を障害し核酸合成を阻害すると考えられており、抗腫瘍効果と心毒性の発現機序が異なる事は、本剤の作用における一つの特殊性と云う事が出来よう。

この事実は、L-1210 細胞において CoQ<sub>10</sub> が ADR の殺細胞効果を減弱せず、むしろ増強したと云う成績に符合する。

尚、今回の実験系においては、CoQ<sub>10</sub> と Verapamil の混在は ADR 誘発心筋症の防御効果を増強しえなかった。

CoQ<sub>10</sub> は ADR の抗腫瘍効果を減弱する事なく、その心筋傷害を防御しうるので、ADR 投与時に CoQ<sub>10</sub> を同時投与する事が、ADR の安全な投与総量を増加せしめ、その結果、ADR の抗腫瘍効果をも増大せしめるであろう事が推測された。

### 論文審査の結果の要旨

著者は、Adriamycin (ADR) 長期投与時にみられる副作用、特に心筋傷害の発生機序の解析と、Coenzyme Q<sub>10</sub> (CoQ<sub>10</sub>) の同時投与および Verapamil 添加による ADR 副作用防御を家兎を用いて検索した。

ADR 単独投与家兎には、体重減少、脱毛、骨髄抑制、CPK、LDH 値の上昇、T波異常を主体とした心電図変化を認めた。一方、CoQ<sub>10</sub> 併用群では骨髄抑制のみを認めた。電顕形態学的検索では、ADR 単独投与家兎は Mitochondria (Mt.) の変化と心筋線維の種々変性所見を主体とし、核の変化は軽微であった。これに比し、CoQ<sub>10</sub> 併用家兎ではこれら形態学的変化をほぼ防御しえた。しかし、CoQ<sub>10</sub> と Verapamil 併用群では防禦効果を増強し得なかった。以上より、(1)ADR 誘発心筋症の病因に Mt. における酸化還元系の障害の関与が推察され、ADR の抗腫瘍効果と心毒性の発現機序の相違は、本剤の作用の一つの特殊性と考えられた。(2)CoQ<sub>10</sub> は ADR の抗腫瘍効果を減弱する事なく、その心毒性を防御しうる可能性を示した。

以上の研究は抗腫瘍剤の副作用を防御する事により、その抗腫瘍効果を増強しうる事を示し、悪性腫瘍化学療法に寄与する所が多い。

したがって本論文は医学博士の学位論文として価値あるものと認める。