

氏 名	山 田 行 一 やま だ こう いち
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	論 医 博 第 287 号
学位授与の日付	昭 和 41 年 6 月 21 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	各種腫瘍性疾患に及ぼす Mitomycin C の影響 特に凝固因子の変動について
論文調査委員	(主 査) 教 授 三 宅 儀 教 授 脇 坂 行 一 教 授 高 安 正 夫

論 文 内 容 の 要 旨

著者は Mitomycin C (MMC) を悪性腫瘍の治療に使用する際に現れることのある出血傾向の出現機構を解明すべく、凝血学的に主として第一相、第二相について検索を行なった。すなわち MMC を悪性腫瘍患者に 2 mg 週 3 回または連日投与し、健康成犬に 100 γ /kg を週 3 回投与して検討した。また試験管内実験として薄層カップ法により測定した MMC 血中濃度を基とし、MMC 0.04 γ /cc, 0.004 γ /cc を家兎資料に、0.02 γ /cc を悪性腫瘍患者資料に添加しこれを室温並びに 37°C に放置し経時的に検討した。

患者53例について約40%に治療効果を認めたが、4例(8%)に副作用が出現し、うち2例は全身の皮下溢血斑であった。毛細血管抵抗試験の減弱を認めたのは2例でこれは先の皮下溢血斑の出現した例であり、出血時間、凝固時間、Ca 再加凝固時間ともに有意の差をもって延長した。

トロンボプラスチン生成試験において Ba 血漿因子は初期に、血清因子はやや遅れて減少傾向を示したが、その投与前後における平均値はそれぞれ前者が $98.0 \pm 1.4\%$, $93.3 \pm 1.8\%$, 後者は $106.0 \pm 1.7\%$, $99.2 \pm 1.6\%$ で有意差はなく、動物実験でも同様の結果を得た。血小板因子は悪性腫瘍患者においてはほとんど変化なく、むしろ末期に末梢血液中の血小板数の減少する時期には、投与前の $108.2 \pm 2.4\%$ より $110.9 \pm 2.2\%$ と増加し代償作用の存在を推定せしめた。動物実験では初期一過性に増加傾向を示した後著減し、投与中止後もなお緩慢な減少を認めた。悪性腫瘍患者に反して血小板因子減少を来した点は、投与量の相違が原因と考えられる。また初期一過性増加は悪性腫瘍患者における代償作用と同様な機序を示すものと考えたい。試験管内において検討しても Ba 血漿、血清因子の変動は軽度かつ一過性であったが、血小板因子の変動は漸減的であったことは注目値する。

Factor V は初期異常に高値または低値のものが正常値に近くなり、その後むしろ漸増して投与前平均 $90.0 \pm 2.8\%$, 投与後平均 $97.3 \pm 3.7\%$ となったが有意の差はなかった。動物実験でも同様に初期一過性減少後増加傾向を示した。試験管内においても初期一過性減少を認めたがその後の変動は少なかった。ただ 37°C に放置した場合時間の経過とともに安定性を失った。Factor VII は臨床実験、試験管内実験ともに

全く変化なく、動物実験においてはむしろ増加を示すものが多かった。Factor V, Factor VII の増加傾向についても血小板因子の増加と同じ機序が推定される。

プロトロンビン値は低下例の正常化を認めた。すなわち投与前後におけるプロトロンビン指数を示せば各々 1.06 ± 0.01 , 0.99 ± 0.01 であった。動物実験並びに試験管内実験においてもその変動は少なく減少を認めなかった。またフィブリノーゲンの減少、線維素溶解現象の亢進、末梢血液中のヘパリンの変動も認めなかった。

末梢血液像では各種血球の減少、特に血小板並びに白血球の減少が強く、なかんずく血小板に関しては投与中止後もなお減少傾向を示すものが多かったことは重要な所見である。骨髓像では顆粒球の減少が著明であり、特にその成熟障害が推定された。血清蛋白、肝機能には著変を認めなかった。

投与総量より類推するに、以上の諸変化は連日投与群に比し週3回投与群において著明であった。MMC使用時の出血は血小板数の減少を主因とし加うるにこれら凝固諸因子の代償機序が崩壊した時におけると推論される。すなわち凝固諸因子の複合素因によるものと考えられる。

論文審査の結果の要旨

著者は Mitomycin C 使用の際に起こる出血傾向の出現機構を解明するために、動物実験、臨床実験、試験管内実験によって凝血学的検索を行なった。本物質をあたえると出血時間、凝固時間、Ca 再加凝固時間はいずれも延長し、少数例では毛細血管抵抗の減弱をきたし、臨床的に皮下溢血斑を認めた。凝固諸因子において血小板数の減少と血小板第3因子の低下が特に顕著であったが、血小板第3因子においては血小板数減少に対する代償作用を思わしむるものがあつた。すなわち動物実験では初期一過性増加後著減し、一回投与量の少ない臨床実験においては末期血小板数減少時に増加傾向を示した。試験管内実験でもその変動は他の因子が一過性であるに対し漸減的であつた。その他 Ba 血漿因子、血清因子がいずれも軽度ながら減少を示したが、Factor V, Factor VII は上記諸因子と反対の傾向を示し、代償作用を推察せしめた。プロトロンビン、フィブリノーゲン、線維素溶解現象には著変を認めなかった。

以上の成績から著者は本物質使用時の出血傾向は血小板数の減少を主因とし、加うるにこれら凝固諸因子の代償機序が崩壊した時に起こるものと推論した。

以上本論文は学問的に有益であつて医学博士の学位論文として価値あるものと認める。