

|         |                              |
|---------|------------------------------|
| 氏 名     | 黄 學 成<br>こう がく せい            |
| 学位の種類   | 医 学 博 士                      |
| 学位記番号   | 論 医 博 第 95 号                 |
| 学位授与の日付 | 昭 和 38 年 6 月 25 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  | 癌の化学療法と感光色素との関係についての実験病理学的研究 |

論文調査委員 (主 査)  
教 授 鈴 江 懐 教 授 山 田 肇 教 授 岡 本 耕 造

### 論 文 内 容 の 要 旨

近年悪性腫瘍化学療法剤の研究が進歩し、数多くの薬剤が相次いで発見されている。これ等を大別すると、細胞毒物質、代謝拮抗物質、抗生物質およびホルモン剤である。それらのうちナイトロミン (Nitrogenmustard-N-oxide hydrochloride) は強力な抗腫瘍性を持つにもかかわらず、他の正常の臓器組織細胞に強い障害を与えるため、その薬効量と中毒量の間がきわめて近く、使用に当って、かなり困難な技術的問題を蔵していた。そのためとするとその強い優秀な制癌の薬理作用を十分に生かし切れなかった。もしここにその制癌性を損うことなく、その毒性のみを緩和する薬剤があれば、癌化学療法の発展の上にもきわめて益するところが多い。

尾形等により創製された一連の感光色素のうちチオシヤニン系のプラトニンは、先人の研究により種々の実質障害を非特異的に軽減し、特に網内系を中心とした細胞賦活作用を持つことが知られている。

著者は、このナイトロミンの制癌作用と副作用、およびこれに対するプラトニンの毒性緩和作用を追求する目的で、まず、移植腹水腫瘍等よりもより自然発生に近い、山極、市川のテール癌を兎の耳翼に発生せしめ、これにナイトロミンとプラトニンの両者をそれぞれ単独にあるいは併用して、その相互関係を追求して見た。

その結果、次のことがわかった。すなわち、ナイトロミンは 3mg ですでに体重 2500gm 前後の家兎に発生したテール癌の発育を抑制するが、同時に骨髓、リンパ系組織、睾丸等に強い障害を与える。6 mg を負荷すると制癌作用の促進よりも副作用としての一般組織障害が強く現われて来る。

プラトニンはそれ自身としては弱いながらもテール癌の発育を促進する傾向がある。この作用はナイトロミン 6mg とプラトニン 20 $\gamma$  を使用した時に強く現われるが、ナイトロミン 3mg と併用した場合にはプラトニンはナイトロミンの制癌作用を生かしたままで、副作用の一般組織障害を緩和するというきわめて好ましい結果をもたらす。

このようなテール、ナイトロミン、プラトニンの相互薬理作用について、病理組織学的ならびに血液学

的な観察考案を試みた。一般的な傾向として、ナイトロミンによる障害は、その量が適量 3mg ならばプラトニンによってきわめて顕著に緩和される。ところがナイトロミンを 6mg も与えると、そのための強い組織障害は、内分泌系の一部を除いては、プラトニン 20 $\gamma$  によってももはや回復困難であり、その個体の細網内皮系を中心とした個体抵抗性の減弱とプラトニン自身の癌に対する軽い発育促進作用とが相まって悪い影響を与えるものと思われる。

テールそのものによっても臓器組織特に肝臓等にある程度の障害を与えるが、プラトニンはこの障害緩和には大して役立たない。

以上要するにチオシヤニン系感光色素プラトニンの適量 (20 $\gamma$ ) は、制癌剤ナイトロミンの薬効適量 (3mg) と併用した場合には、ナイトロミンの制癌作用を残したままその副作用を軽減するというすぐれた薬効を示すが、もし制癌剤ナイトロミンの量が適量を越え中毒量 (6mg) になると、癌の発育や副作用の両観点からして好ましくない結果を残す。

## 論文審査の結果の要旨

第2次世界大戦以後、わが医療界においては各種の抗生物質があいついで発見せられ、多くの疾病の治療がはなはだ容易となった。ことにいろいろの感染症については、まことに驚異に値する成果をあげているものが多い。ところが悪性腫瘍の化学療法となると、多くの研究と大きな期待がありながら、今一步というところで足ぶみの状態であるとの感をまぬがれない。

回顧してみると、わが国における悪性腫瘍の化学療法も世界にさきがけてさかんに行なわれており、ことにナイトロミンの創成は、強力な抗腫瘍性をもつ薬剤としてもっともはや見出されたものの一つであった。ところが強力な抗腫瘍性は、やがて正常組織細胞へのはげしい障害性と相通ずるところのものがあるのは他の腫瘍治療剤とまったく同様であった。これは、その後に見出された多くの制癌剤にも共通する癌化学療法上の大きな隘路をなすものである。

そこで著者は、制癌剤の抗腫瘍性を減ずることなく、その毒性を緩和することができれば、癌化学療法に大きな光明をもたらすことができるという考慮のもとに、古くから多くの先人の研究によって、いろいろの実質障害を軽減し、とくに網内系を中心とした細胞賦活作用があるとされている、シヤニン系感光色素プラトニンをもちいて本研究をこころみたのである。

腫瘍としては、もっとも自然発生のそれにちかいテール兎耳癌を使用している。

その結果、テール、ナイトロミン、プラトニンの3者間には複雑な相互薬理作用があり、血液学的な検査、主要内臓、ことに内分泌臓器の病理組織学的検索により、その薬効適量の選択に重大な鍵があることを示唆しているのである。

以上は本方面の研究において、将来に対する重要な指針をなすもので学術上興味ある有益なものと考えられる。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定する。