

【170】

氏 名	植 木 稠 雄 うえ き しげ お
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	論 医 博 第 185 号
学位授与の日付	昭 和 40 年 3 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	アルキル化剤に対する Sodium thiosulfate の中和作用に 就いて
論文調査委員	(主 査) 教 授 荒 木 千 里 教 授 木 村 忠 司 教 授 伊 藤 鉄 夫

論 文 内 容 の 要 旨

Nitrogen mustard の発見以来、種々の制癌剤が相次いで実用化されてはいるが、正常造血組織への重篤なる副作用のために臨床的応用に大なる制約を受けている。制癌効果を高めるため副作用を減弱せしめんとして制癌剤と中和剤併用療法が試みられている。アルキル化剤中 Nitrogen mustard および Nitromin の毒性に対し、Sodium thiosulfate (Hypo) が中和作用を有していることが確認されているので、同じアルキル化剤であり、かつ臨床的に繁用されている Thio-TEPA および Endoxan に対しても Hypo が中和作用を有しているかを検討するために本実験を行なった。

(I) Thio-TEPA に対する Hypo の中和作用について

ラットに致死量の Thio-TEPA と、重量比で 50~1000倍の Hypo を併用投与した。さらに Hypo の投与時期を種々変え、Thio-TEPA 投与30分前、同時、30分後および 37°C 孵卵器中で30分間両剤混合液を incubate した後に投与した。ラットの生存日数、死亡率、中毒症状を示標として Hypo の中和効果を検討した。次に Thio-TEPA 投与量をさらに減じ、動物腫瘍治療量の Thio-TEPA と、重量比で200~800倍の Hypo を同時にラットに投与して、白血球減少症を示標として Hypo の中和効果を検討した。さらに in vitro における Hypo の中和効果を検討するため、マウスに致死量の Thio-TEPA と80倍の Hypo との aged mixed solution すなわち1時間以上 37°C の孵卵器中で incubate された溶液を投与し、マウスの死亡率を比較検討し、in vitro における Hypo の中和作用を検討し以下のごとき結論を得た。

- 1) in vivo では Thio-TEPA に対する Hypo の中和作用は認められなかった。
- 2) in vitro では Thio-TEPA を 37°C 孵卵器中に置いた場合80倍の Hypo を混合しても Thio-TEPA の毒性を減弱せしめるのに1時間以上を要した。
- 3) 要するに Thio-TEPA の中和療法剤として Hypo を臨床的に用いることはできないことが判明した。

(II) Endoxan に対する Hypo の中和作用について

ラットに致死量または治療量の Endoxan と重量比で40~200倍の Hypo を同時的に投与し、ラットの生存日数、死亡率、体重変動、末梢白血球、骨髓像、諸臓器組織像を示標として Hypo の中和効果を検討した。さらに Endoxan の制癌効果におよぼす Hypo の影響を検討するため、Crocker Sarcoma 180 担癌マウスに Endoxan と Hypo とを同時的に投与し、腫瘍の発育、生存日数を非併用群と比較検討し、次の結論を得た。

1) Endoxan 50mg/kg 隔日3回投与し、それに Hypo 2.0gm/kg 6日間併用しれところ、Endoxan の毒性は著しく減弱され、中毒死亡率、骨髓障害、脾臓組織障害の程度は軽減した。

2) Endoxan 10mg/kg によって起こるラットの白血球減少症は Hypo 0.5gm/kg 併用しても相当程度防止し得た。すなわち白血球減少率をきたすまでには、Endoxan 総量として、非併用群の2.5倍投与し得た。しかし上記量を1週間投与すれば、非併用群との差は少なくなった。

3) Endoxan 10mg/kg に Hypo 2.0gm/kg を併用投与すれば、1週間の連続投与後でも白血球減少率は50%以内にとどめることができた。

4) Endoxan の Crocker Sarcoma 180固型腫瘍に対する制癌効果は Hypo を併用投与しても減弱されなかった。

5) Hypo そのものを2.0gm/kg 7日間連日投与しても、ラットに何の副作用も現われなかった。

要するに Endoxan と Hypo とを併用すれば、制癌効果の減弱を伴わずに副作用を軽減出来、しかもこの方法により同程度の副作用をもたらすまでには、従来よりもはるかに大量の Endoxan を投与することができる。

論文審査の結果の要旨

ナイトロゼン・マスタードおよびナイトロミンの毒性に対して Sodium thiosulfate (ハイポ) の中和作用が認められているので、同じアルキル化剤で臨床的によく使われている Thio-TEPA および Endoxan に対してもハイポが中和作用を有するかどうかを検査した。

1) ラッテを用いての実験で Thio-TEPA に対してはハイポは中和作用がほとんどないことがわかった。したがって臨床的に応用できない。

2) Endoxan に対してはハイポは確かに中和作用があり、副作用もなく、また Endoxan の Crocker 肉腫180固型腫瘍に対する制癌効果はハイポを併用しても減弱されない。それで Endoxan とハイポとの併用は臨床に応用できる。

本論文は学術上有益にして医学博士の学位論文として価値あるものと認定する。