

マウスの胸腺および脾臓重量よりみた 放射線・制癌剤併用効果について

大阪大学微生物病研究所臨床研究部放射線科

三 浦 貴 士・浜 田 辰 巳

(昭和40年8月20日受付)

On the Combined Effect of Radiation and Antitumor Agents Measured by Mouse Splenic and Thymic Weight

Takashi Miura and Tatsumi Hamada

Department of Radiology, Research Institute
for Microbial Diseases, Osaka University

In this experiment, we attempted to demonstrate graphically whether the combined treatment of X-irradiation and some antitumor agents has synergistic effect on mouse splenic and thymic weight. Whole body X-irradiation and intraperitoneal administration of Mitomycin C and Endoxan were used. As the shape of each dose-response curve is almost similar, doses of two agents having the same effect are plotted on a common abscissa to get a single curve for both. If the dose-response curve for the combination of the agents is displaced downward, it would be synergistic.

The result is that the combined effect of X-irradiation and Mitomycin C or Endoxan is synergistic, on the other hand, that of Mitomycin C and Endoxan is merely additive.

緒 言

悪性腫瘍に対する放射線と制癌剤の併用療法に關しては、臨床的および実験的に多数の報告がある。実験的には担癌動物を用いることが多いが、この場合実験条件が種々で効果の評価が難しい。われわれはできるだけ実験条件を単純にする意味からマウスの脾臓および胸腺の重量を指標として併用効果を調べることにした。放射線全身照射によつて胸腺および脾臓の重量減少はきわめて敏感に反応し、線量と重量減少率との間に相関関係が認められており、このことを利用して従来より放射線生物学に於てRBE, 放射線感受性等の研究が行われている⁴⁾⁹⁾。

近時、制癌剤の開発がさかんに行われ、それら薬剤によつて併用効果も種々であるが、マイトマイシンCを用いた場合に特に有効であるとの報告

が多い²⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁹⁾¹²⁾¹⁴⁾。またアルキル化剤であるエンドキサンについても併用効果が認められている¹⁾¹¹⁾。

併用効果には相乗作用、相加作用あるいは拮抗作用があるが、實際上それらを区別することは難しい場合が多い。それは定義がまちまちである一方、効果を定量的に表現し難いためでもある。E.L. Schoeniger 等¹³⁾は、もし作因PのA量がXなる効果を生じ、作因QのB量が同じXなる効果を生ずるとして、Pの $\frac{1}{2}$ A量+Qの $\frac{1}{2}$ B量がXより大きい効果を生じた時 potentiation が存在すると定義している。われわれはこの定義に準拠して、X線、マイトマイシン、およびエンドキサン三者間相互の併用効果をマウスの胸腺および脾臓の退縮を指標として定量的に観察せんと試みた。

実験方法

実験動物は生後5～6週で体重18～22gのddo均一系雄マウスを用い、水と固型飼料のみで飼育した。

X線照射条件は島津製信愛号で200kVp, 15mA, 濾過板0.9mmCu+0.5mmAl, 距離40cm, 線量率72R/分で一回全身照射を行った。

制癌剤投与方法は必要量を一回、腹腔内注射を行った。

以上の条件で各々10匹ずつの単独または同時併用処置群をつくり、3日目に屠殺し臓器重量を測定した。

実験結果

E.L. Schoeniger 等の方法によつて横座標に放射線または制癌剤の量を取り、縦座標に臓器重量の正常値に対する%の対数をとつて図に表す。

胸腺および脾臓重量はマイトマイシンC, エンドキサンまたはX線の単独処置に対して類似のdose-response curveを示し、従つて夫々をほぼ一本の共通の曲線上にのせることができる (Fig. 1～Fig. 3の実線)。こうして定まつた横座標の目盛を対比することによつて放射線と薬剤または薬剤間の等効果量を知ることができる。例えば胸腺に

対してはX線300RとマイトマイシンC10.0mg/kgが等効果量関係となつている (Fig. 1左図)。この関係を併用群にあてはめると、このものの横座標はおのずから定まり (Fig. 1～Fig. 3の横座標最上段)、従つて併用処置群のdose-response curveも単独のものと同じ図表上に表現できる (Fig. 1～Fig. 3の点線)。もし併用群の曲線が単独群のそれと重なるなら相加作用が存在するのであり、併用群が単独群より下に位置するなら相乗作用、逆に上に位置するなら部分的相加作用あるいは拮抗作用が存在するとみることができよう。

マイトマイシンCとX線を併用した場合 (Fig. 1) 胸腺に対しては相乗作用であり、脾臓に対しても量の少い所では単なる相加作用にすぎないが、大きい範囲では相乗作用である。

エンドキサンとX線を併用した場合 (Fig. 2) 胸腺では量の大きい所で、併用群がずつと下方に位置しているが、全体的にみて相加的である。脾臓については併用群の勾配は単独群よりはるかに急で、量の多くなるに従つて強い相乗作用を示す。

マイトマイシンCとエンドキサンの併用につい

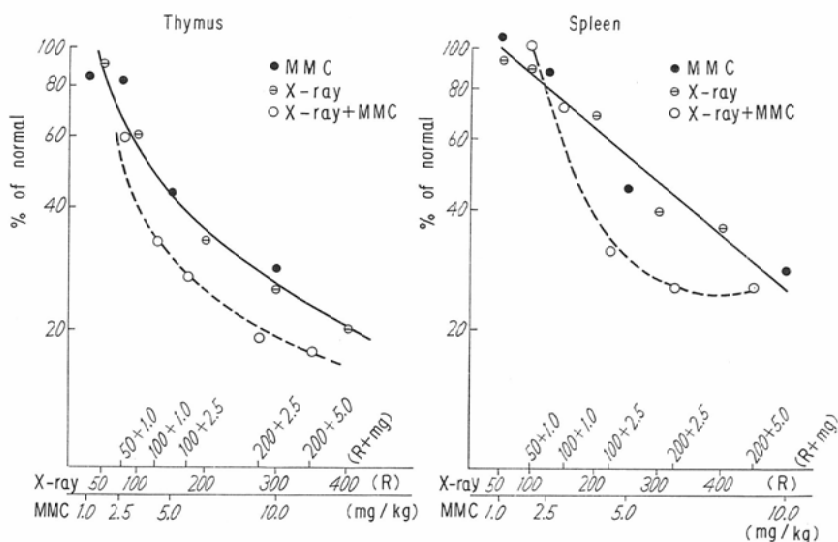


Fig. 1. Dose-response curves of organ weight of mice treated with Mitomycin C (MMC) and X-ray.

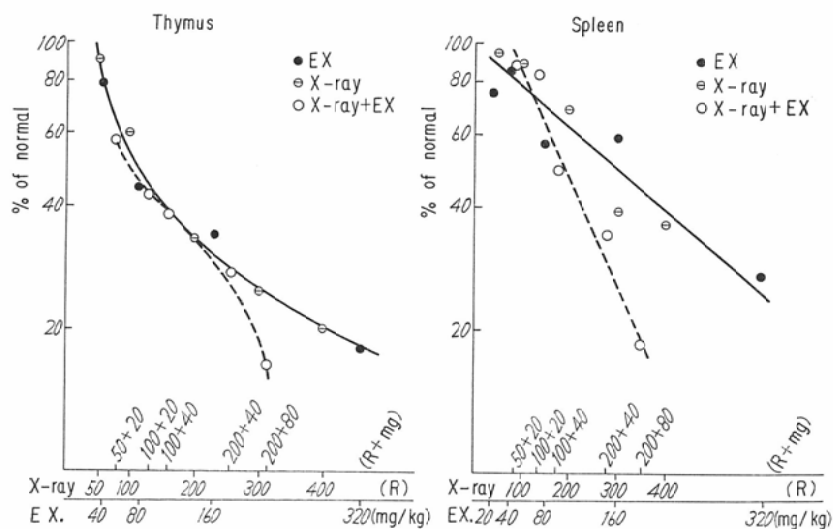


Fig. 2 Dose-response curves of organ weight of mice treated with Endoxan (EX) and X-ray.

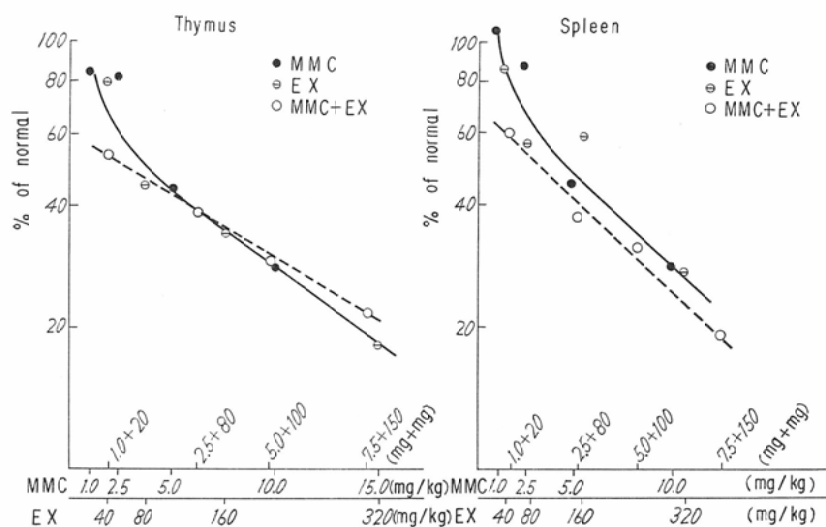


Fig. 3 Dose-response curves of organ weight of mice treated with Mitomycin C (MMC) and Endoxan (EX).

ては Fig. 3 にみるように両臓器について単独併用共に平行ではば重なっている。即ちこの場合全く相加的であるとみてよい。

考 察

相加作用 additivity および相乗作用 synergism の定義については諸説があり、sensitization および potentiation と共に決定的な定説はないようである。一般的に additivity は二つの作因の組合

せがそれらの単純な加算から期待されるだけの併用効果をあらわす場合を全て含めて用いられる。Oliver C.A. Scott¹⁰⁾ はこれを分析して、併用効果の発現する過程として二つのモデルを示している。

1. 二つの作因が同じ径路を通して作用すると考えられる時。この場合には dose-response curve の形は全く同一でなければならない、一つの作因は

一定の比率で他とおきかえられ得る。

2. 二つの作因が異つた径路をへて作用すると考えられる時、この場合には、もし一つの作因が P_1 なる効果を、他が P_2 なる効果を生ぜしめるとすれば、期待される併用効果 P は $P_1 + P_2 - P_1 P_2$ となる。

synergism については Goldin 等³⁾は数種の定義を引用しているが、これを Oliver C.A. Scott は二つに要約している。即ち1) synergism を additivity と同義に用いる場合、2)二つの作因が協同して働いて、個々の作用から期待しうる以上の効果を生ぜしめる時 synergistic であるとする場合。この定義では主観的要素が入ってくるので、より望ましい方法として彼は additivity の項でのべた数学的モデルを用いて論じている。

われわれが実験に用いたX線とマイトマイシンCあるいはエンドキサンが全く同一の径路をへて作用するか否かはわからないが、得られた dose-response curve の形を同一とみなして 1. のモデルに従うものとした。もし dose-response curve の形が全く異なる二つの作因について併用効果を調べる場合には E.L. Schoeniger の方法は用い得ない。いずれにしても併用療法の実験に於ては相当広範囲にわたつて dose-response curve を調べておく必要があり、この重要性は Oliver C.A. Scott も指摘している。

すでに述べたように単独群の dose-response curve を重ねることにより各作因の等効果量関係を知ることができる。この関係にもとづいて併用群の曲線を同図上にのせると併用効果の定量的判定が可能である。胸腺および脾臓の重量減少を指標として得た結果は、マイトマイシンCとエンドキサンの併用では相加効果が、X線とマイトマイシンCまたはエンドキサンの併用では相乗効果が現れた。作因が同一である場合、各図の左右を対照してわかるように胸腺と脾臓の反応曲線は互に相似しているが、併用効果の現れ方は脾臓の方が多少著しい。臓器による反応の差異が存在するものと考えられる。また本実験は障碍の進行する過程または回復過程の一断面をみていることに留意すべきで、処置後3日目に観察しているが、経過

時間を変えることによつてこれらの曲線も連続的に変動して行くはずである。この点は興味ある問題である。最後に胸腺および脾臓を指標として調べた併用効果を悪性腫瘍の治療に直ちに適用しうるかと云う問題があるが、これは腫瘍および宿主の両面を考慮した Goldin 等の云う “therapeutic synergism” の問題として解決すべき事柄であると考えられる。

結 論

1. 二種の作因の dose-response curve が相似である場合、これを重ねることによりそれらの等効果量関係を知ることができる。

2. この関係にもとづいて併用の dose-response curve を同図上にのせると、併用効果の定量的判定ができる。

3. 胸腺および脾臓の重量減少を指標として得た結果は、マイトマイシンCとエンドキサンの併用では相加効果が、X線とマイトマイシンCまたはエンドキサンの併用では相乗効果がみられた。

文 献

- 1) Chevallier, et al.: Study of the combined action of cyclophosphamide (Endoxan) and x-ray on the medullary cells in the rat. C. R. SOC. BIOL. 156 (1962), 376—379.
- 2) Fujiwara Y. et al.: The combined action of antitumor chemicals and ^{60}Co gamma-ray on the mouse strain L cells cultured in vitro. I. Effect of Mitomycin C., The Kobe Journal of Medical Sciences 10 (1964), 47—54.
- 3) Goldin A. et al.: The employment of combinations of drugs in the chemotherapy of neoplasia: A review., Cancer Research 17 (1957), 635—654.
- 4) 早川純一郎, 他: 3近交系マウスにおけるX線全身照射後の脾臓胸腺の重量変化, 日医放誌, 24 (1964), 370—376.
- 5) 本田昂: Ehrlich 腹水癌に対するマイトマイシンと放射性金膠質浮遊液 (^{198}Au) 併用効果, 癌の臨床, 7 (1961), 241—243.
- 6) 石田哲哉, 他: 放射線と Mitomycin C の併用療法, 日医放誌, 22 (1962), 847—853.
- 7) 増子正敏: 腫瘍の放射線療法と各種抗癌剤の併用効果に関する実験的研究, 癌の臨床, 5 (1959), 266—277.
- 8) 増子正敏: Mitomycin C と放射線の併用効果について, 癌の臨床, 5 (1959), 381—382.
- 9) 永井春三, 他: 脾臓核酸量に及ぼす Noradrenaline の放射線防禦効果, 日医放誌, 17 (1958).

- 7—10.
- 10) Oliver C.A. Scott: Nuclear Science Series Report No. 35, Research in Radiotherapy 117—126. NAS-NRC 888 (1961).
- 11) René du Mesnil de Rochemont et al.: Therapeutische Erfahrungen mit der Kombination von Röntgenbestrahlungen und einem Zytostatikum im Modelversuchen am Jensen-Sarkom der Ratte. Strahlentherapie 109 (1959), 211—225.
- 12) 佐々木寛: 分裂細胞に対する放射線と各種薬剤との併用効果に関する研究, マイトマイシンCに関する実験, 日医放誌, 19 (1959), 2134—2145.
- 13) Schoeniger E.L.: Studies of the combined effect of Actinomycin D and X-radiation. Radiology 79 (1962), 310—315.
- 14) 杉森茂: 抗腫瘍性物質とX線の併用効果について, 日医放誌, 17 (1957), 977—987.
-