

# 岡山医学会雑誌

第85巻3, 4合併号(第940, 941号)

昭和48年4月30日発行

## Bleomycin の造血器に及ぼす影響に関する研究

### 第 1 編

Bleomycin の正常家兎骨髓白血球系造血に対する影響について

岡山大学医学部平木内科教室(主任:平木潔教授)

国 政 郁 哉

(昭和48年3月8日受稿)

#### 第1章 緒 言

1965年梅沢<sup>11,2)</sup>らによって発見された Bleomycin は放線菌 *Streptomyces Verticillus* の一菌株より分離された抗腫瘍性抗生物質であるが、臨床的には市川<sup>3)</sup>らによって扁平上皮癌にすぐれた治療効果を認めることが報告され、その作用機序については田中<sup>5)</sup>梅沢<sup>6)</sup>らによると Bleomycin (BLM) は intact の大腸菌, Ehrlich 癌細胞, Hela 細胞の DNA 合成を阻害するとされているが、特筆すべきことは副作用として従来の制癌剤にみられたような造血障害が臨床投与によってまず認められないことである。市川<sup>7)</sup>らも 468例について、BLMの副作用の統計的観察を行ない、BLM治療に関する限り造血臓器障害に対しては全く考慮する必要がないとしている。一方 Mitomycin C (MMC), 5-Fluorouracil (5-FU) の如き制癌剤ではその投与によって副作用である白血球減少の如き骨髓障害は程度の差こそあれほとんどの例に認められている。<sup>8)9)10)11)</sup> この理由としてMMC, 5-FU の如きDNA代謝阻害作用を有する制癌剤は腫瘍細胞のみならず骨髓等の正常細胞をも障害するので、当然の結果として骨髓造血障害

が惹起されることになるわけである。<sup>10)12)</sup>では、BLMは上記の如く腫瘍細胞のDNA合成を障害するにもかかわらず、いかなる理由によって造血障害を示さないのだろうか。そしてこれを解明することはBLMの生体内での作用機序を解明する重要な手掛かりになるものと考えられる。その一助として私は骨髓に対するBLMの直接の影響を検討するために骨髓の組織培養を行ない、これにBLMを添加し、更に対照としてMMC, 5-FUを添加してその影響を経時的、動的に観察して比較検討した。尚骨髓培養法は、教室に於て多数の系統的研究がなされ、骨髓造血能をよく反映することが認められている教室考案の臨床組織培養法<sup>13)14)15)16)</sup>を用いた。これによれば骨髓組織培養上の組織増生は殆んど白血球系統の増生によるものであるから、比較成長価、細胞密度及び細胞の機能状態の検索として遊走速度、更に墨粒貪喰能を観察することにより、まず第1編では白血球系造血に対する各制癌剤の影響について検討したので以下その成績を述べる。

#### 第2章 実験方法

##### 第1節 実験材料

## 1) 実験動物

体重1.5~2kgの健康な雄性白色家兎を実験の都度撲殺し、大腿骨を骨鉗骨を用いて割り、速かに取り出した骨髄を滅菌シャーレ中に入れた Ringer 氏液中で均一な約1mm<sup>3</sup>の細片にして培養材料とした。以上の操作は総て無菌的に行った。

## 2) 血 清

予め絶食せしめた健康家兎を背位固定後心臓穿刺により血液を滅菌試験管に採取し、1分間3000回転で10分間遠沈して血清を分離した。

3) VB<sub>12</sub>

市販の1ml中に100γ含有する注射液を使用した。

## 4) 添加制癌剤

添加したMMC, 5-FU, BLMは市販の粉末又は注射液を Ringer 氏液を溶媒として稀釈して用い、その濃度は各々の临床上の常用量が投与された場合の最高血中濃度<sup>65)66)67)</sup>の近似値及びこれより10倍, 100倍, 1000倍の高濃度について実験した。即ちMMCでは0.002mg/cc, 0.02mg/cc, 0.2mg/cc, 2mg/cc, 5-FUでは0.005mg/cc, 0.05mg/cc, 0.5mg/cc, 5mg/cc, BLMでは0.0005mg/cc, 0.05mg/cc, 5mg/ccの培地濃度とし、これらの対照には同量の Ringer 氏液を用いた。

## 5) 墨 汁

市販のペリカン墨汁を Ringer 氏液にて稀釈して使用した。濃度は教室角南<sup>17)</sup>の指滴の如く森氏の方法<sup>17)</sup>に従い、墨汁の液柱の高さを5mmとして60W電球を高さ20cmの所より照し、下に置いた白紙上の墨の辺縁が見え始めるところをとった。尚かくして得られた墨汁は煮沸滅菌し直ちに使用した。

## 6) 組織培養盤及び被覆ガラス

クロム硫酸、水洗、キシロール、アルコール内貯蔵を経て清拭し、更に乾熱滅菌した、教室考案の平木式臨床組織培養盤No.2 (Depth 600μ)を用いた。被覆ガラスは24×32mm大のものを用いた。

## 7) 実験器具

メス等はオートクレーブで、他はすべて乾熱滅菌して用いた。

## 第2節 実験方法

## A) 培養骨髄の細胞増生並に細胞運動に及ぼす制癌剤の影響について

臨床組織培養盤No.2の中央にツベルクリン用注射器(1ml, 1/2針)を用いて血清2滴を滴下し、ガラス棒にて直径1.5cmの円形に拡げる。次いでその中央に骨髄組織片を置き、更にVB<sub>12</sub>及び各制癌剤及

び Ringer 氏液の各々2滴を添加し、ガラス棒を用いて血清をよく混和し、被覆ガラスで覆い、その周囲をパラフィンで十分に封じる。しかる後に37℃の孵卵器中に静置し、適宜取出して後述の方法により増生面積及び遊走速度の観察を行なう。

## B) 家兎偽好酸球墨粒貪喰能に及ぼす制癌剤の影響について

臨床組織培養盤No.2の中央にツベルクリン用注射器(1cc, 1/2針)を用いて血清2滴を滴下し直径1.5cmの円形にガラス棒を用いて拡げる。その中央に骨髄組織片を置き、更にツベルクリン用注射器を用いて、予めVB<sub>12</sub>と墨汁を1:1の比に混和しておいたもの2滴を滴下する。更に各制癌剤及至は対照液(Ringer氏液)を2滴添加し、ガラス棒を用いてよく混和し、被覆ガラスで覆い、その周囲をパラフィンで十分に封ずる。しかる後に37℃の孵卵器中に被覆ガラスの面を下に向けて静置する。観察する時は再び元に戻して油浸対物レンズにより後述の方法で観察する。

## 第3節 観察方法

培養標本は培養後3, 6, 12, 24の各時間毎に孵卵器より取り出し、37℃の保温箱中に顕微鏡を入れて生態観察を行った。

## A) 細胞増生並に細胞運動の観察

## 1) 比較成長価の測定

培養した骨髄の原組織及び新生増生帯をアッペの描画器を用いて描画し、その面積をプランメーターで測定して実面積に換算し、増生前後の差、即ち絶対成長価の原面積に対する比率を求め、比較成長価とした。

## 2) 細胞密度の測定

接眼10倍、対物100倍のレンズを用いて増生帯の周辺部、中間部、中心部の3部について各々1視野の細胞数を算出し、その和を細胞密度指数とした。

## 3) 細胞遊走速度の測定

家兎偽好酸球の移動を逐時的に形態をアッペの描画器を用いて描画し、その細胞中心点の1分間の移動距離を曲線計で測定し、実距離に換算して遊走速度とした。

## B) 墨粒貪喰能

教室角南<sup>17)</sup>によれば家兎偽好酸球の墨粒貪喰能は人好中球に比して甚だ低いものであるから、貪喰能の最も高い増生帯周辺部のみの偽好酸球について観察を行なった。又墨粒貪喰能の分類は谷<sup>18)</sup>に従って次の如く表した。即ち、

- 0度：全く墨粒を貪喰していないもの
  - 1度：小墨粒を1及至数個、これにまだ中墨粒を形成するに至らぬ半月状墨粒を混ざる程度のも
  - 2度：中墨粒を1及至3個、これに小墨粒数個を混ざる程度迄のもの、或は小墨粒のみの時は全体の $\frac{1}{2}$ 以下の範囲に貪喰されているもの
  - 3度：中墨粒4及至5個以上、或は大墨粒2個迄を有し、これに小墨粒数個を混ざる程度迄のもの、或は小墨粒のみの時は全体の $\frac{1}{2}$ ~ $\frac{2}{3}$ の範囲に貪喰されているもの
  - 4度：大墨粒3個以上、或は巨大墨粒1個以上を有するもの、或は小墨粒のみの時は全体の $\frac{2}{3}$ 以上の範囲に貪喰されているもの(図1)
- 以上の基準のものに杉山<sup>19)</sup>の方法に準じ偽好酸球100個を数え細胞1個の平均貪喰度を算出した。

第3章 実験成績

実験はいずれも5例について行ない、以下その平均値をもって比較検討した。

A) 比較成長価に及ぼす影響

1) MMC添加の場合(表1, 図1)

MMCの2mg/cc, 0.2mg/ccの添加により培養3時間ですでに比較成長価は対照(Ringer氏液添加)に比し明らかに低値を示し、6時間後にはますますその差が大きくなり、12時間ではMMC 2mg/ccの添加

表1 正常家兎骨髓に対する Mitomycin C添加比較成長価

時間 /cc	3	6	12	24
対照 (Ringer)	4.98	11.02	28.04	44.30
2mg	0.58	0.72	0.72	0.72
0.2mg	2.80	5.10	12.06	14.00
0.02mg	4.00	9.87	25.03	40.02
0.002mg	4.20	8.47	28.02	43.30

表2 正常家兎骨髓に対する 5-Fu添加比較成長価

時間 /cc	3	6	12	24
対照 (Ringer)	4.98	11.02	28.22	40.01
5mg	0.52	0.67	0.81	0.93
0.5mg	2.30	6.73	13.02	13.80
0.05mg	5.20	10.32	26.39	39.08
0.005mg	4.80	12.30	29.32	39.05

図1 墨粒貪喰度分類

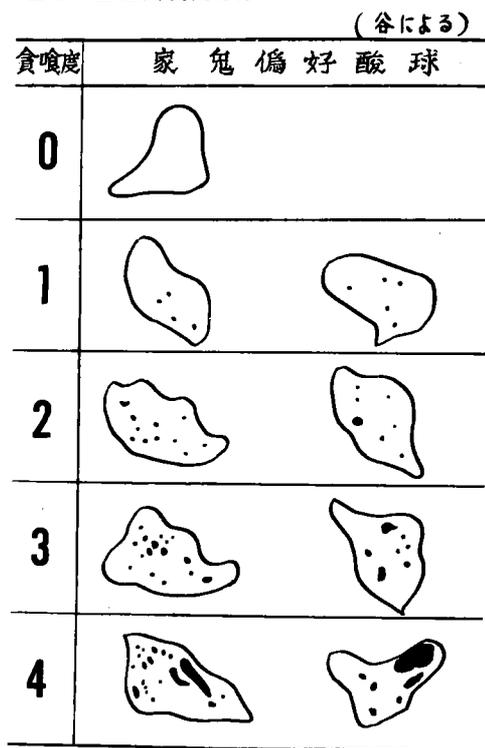
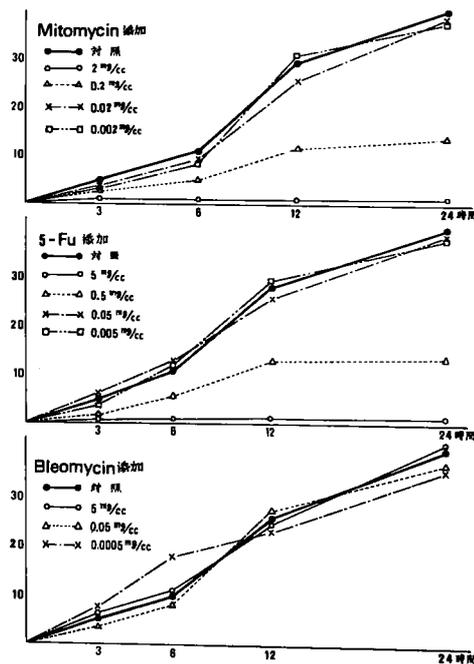


図2 比較成長価



ではもはや増生帯の成長はみられず、肉眼的にも骨髄組織の変性を思わせる色調を呈し、0.2mg/cc添加では対照との差がますます大きくなり、以後同様の傾向をたどった。これに対しMMC0.02mg/cc, 0.002mg/ccの低濃度添加では対照と有意の差を認めなかった。

2) 5-FU添加の場合(表2, 図2)

5-FU 5mg/cc, 0.5mg/ccの添加により比較成長価は培養後3時間ですでに対照に比して明らかに低値を示し、6時間後にはますますその差が大きくなり、中でも5mg/cc添加ではほとんど比較成長価ののびがみられなかった。これに対し5-FU0.05mg/cc, 0.005mg/ccの低濃度添加では対照と有意の差を認めなかった。

3) BLM添加の場合(表3, 図2)

BLMでは0.005mg/cc, 0.05mg/cc, 更には5mg/ccの添加によっても、培養後3, 6, 12, 24時間迄の観察で、比較成長価は対照と有意の差を認めなかった。

B) 細胞密度指数に及ぼす影響

1) MMC添加の場合(表4)

MMC 2mg/cc添加により細胞密度指数は培養後3時間ですでに対照に比して明らかに低値を示し、以後24時間にわたり同様の低値を示したが、MMC 0.2mg/cc, 0.02mg/ccの各濃度の添加では対照と有意の差がみられなかった。

2) 5-FU添加の場合(表5)

5-FU 5mg/cc添加により細胞密度指数は培養後3時間ですでに対照に比し明らかに低値を示し、以後24時間にわたり同様の低値を示したが、5-FU0.5mg/cc, 0.05mg/ccの各濃度の添加では対照と有意の差がみられなかった。

3) BLM添加の場合(表6)

BLM0.0005mg/cc, 0.05mg/cc, 更に5mg/ccの各濃度の添加によっても細胞密度指数は24時間にわたり、対照と有意の差が認められなかった。

C) 家兎偽好酸球遊走速度に及ぼす影響

1) MMC添加の場合(表7, 図3)

MMC 2mg/ccの添加により家兎偽好酸球の遊走は認められず、0.2mg/cc添加では、培養後3時間で平均遊走速度は対照に比してやや低値を示し、6時間ではますますその差が大きくなり、12時間以後はその遊走を認めなかった。MMC0.02mg/cc, 0.002mg/cc添加では培養3時間以後24時間にわたり対照と有意の差を示さなかった。

表3 正常家兎骨髄に対するBleomycin添加比較成長価

時間 /cc	3	6	12	24
対照(Ringer)	5.10	10.26	26.67	42.01
5mg	6.48	10.03	24.83	45.22
0.05mg	4.37	8.60	27.53	37.15
0.0005mg	6.13	18.74	27.02	30.98

表4 正常家兎骨髄に対するMitomycin C添加細胞密度指数

時間 /cc	3	6	12	24
対照(Ringer)	198	201	207	202
2mg	60	57	62	51
0.2mg	188	178	207	188
0.02mg	196	204	209	210
0.002mg	203	204	201	198

表5 正常家兎骨髄に対する5-Fu添加細胞密度指数

時間 /cc	3	6	12	24
対照(Ringer)	178	188	186	167
5mg	88	70	58	60
0.5mg	168	188	162	154
0.05mg	164	187	171	164

表6 正常家兎骨髄に対するBleomycin添加細胞密度指数

時間 /cc	3	6	12	24
対照(Ringer)	203	206	200	208
5mg	201	196	203	210
0.05mg	192	206	201	200
0.0005mg	208	210	198	203

表7 正常家兎骨髄に対するMitomycin C添加家兎偽好酸球遊走速度(μ/min)

時間 /cc	3	6	12	24
対照(Ringer)	5.4	4.2	3.4	2.4
2mg	0	0	0	0
0.2mg	3.3	1.9	0	0
0.02mg	5.1	4.0	3.0	2.1
0.002mg	5.3	4.1	3.1	2.3

図3 遊走速度

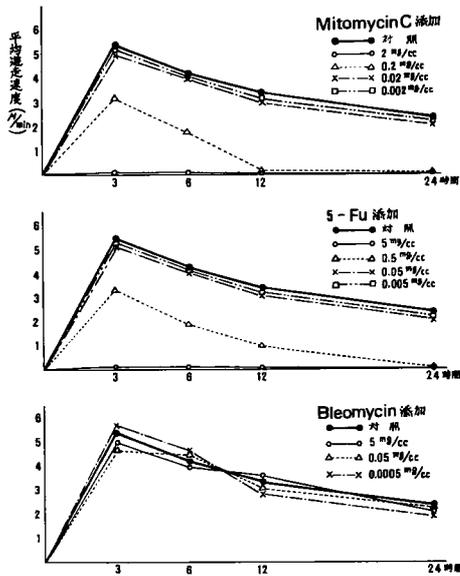


図4 墨粒貪喰能

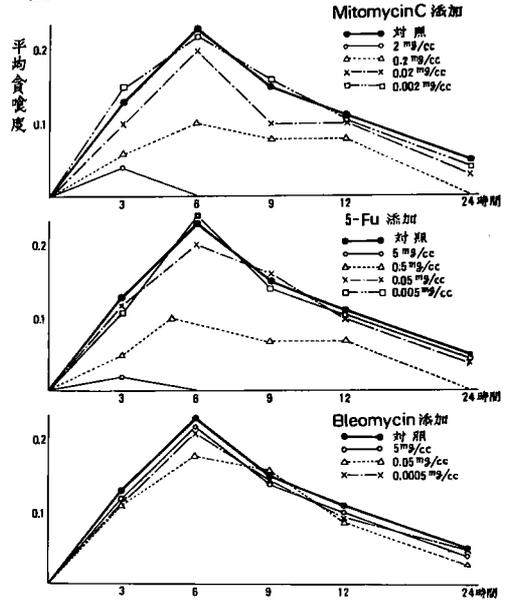


表8 正常家兎骨髓に対する5-Fu添加  
家兎偽好酸球遊走速度(μ/min)

時間 /cc	3	6	12	24
対照 (Ringer)	5.4	4.2	3.4	2.4
5 mg	0	0	0	0
0.5mg	3.4	2.0	1.1	0
0.05mg	5.3	4.0	3.0	2.0
0.005mg	5.2	4.1	3.2	2.2

2) 5-FU添加の場合(表8, 図3)

5-FU 5 mg/cc添加により家兎偽好酸球の遊走, は認められず, 0.5mg/cc添加では培養後3時間では対照に比して低値を示し, 6時間後及び12時間後にはますますその差が大きくなり, 24時間後にはもはや遊走が認められなくなった. 5-FU 0.05mg/cc, 0.005mg/ccの低濃度の添加では対照と有意の差を認めなかった.

表9 正常家兎骨髓に対するBleomycin添加  
家兎偽好酸球遊走速度(μ/min)

時間 /cc	3	6	12	24
対照 (Ringer)	5.3	4.2	3.4	2.4
5 mg	5.1	4.1	3.5	2.3
0.05mg	4.9	4.3	3.3	2.4
0.0005mg	5.3	4.3	3.3	2.3

表10 正常家兎骨髓に対するMitomycin C添加  
墨粒貪喰能

時間 /cc	3	6	12	24
対照 (Ringer)	0.13	0.23	0.11	0.05
2 mg	0.04	0	0	0
0.2mg	0.06	0.1	0.08	0
0.02mg	0.10	0.20	0.10	0.03
0.002mg	0.15	0.22	0.10	0.04

3) BLM添加の場合(表9, 図3)

BLMでは0.0005mg/cc, 0.05mg/cc, 更には5 mg/ccの添加でも家兎偽好酸球の平均遊走速度は対照に比し有意の差を示さなかった.

D) 家兎偽好酸球墨粒貪喰能に及ぼす影響

1) MMC添加の場合(表10, 図4)

MMC 2 mg/cc添加では, 培養後3時間には対照に比して極めて低い墨粒貪喰能を示したが以後全く墨粒貪喰現象はみられなかった.

0.2mg/cc添加では3時間ですす対照に比して低値を示し, 以後6, 9, 12時間とますますその差が大きくなり, 24時間ではもはや墨粒貪喰現象はみられなかった. 0.02mg/cc添加では, 3, 6, 9時間ともに対照に比しやや低値を示したが, 12時間以後はまず対照と有意の差を示さなかった. 更に0.002mg/cc添加では全く対照と有意の差を認めなかった.

2) 5-FU添加の場合(表11, 図4)

5-FU 5mg/cc添加では3時間で対照に比して極めて低い墨粒貧喰度を示したが、以後は全く墨粒貧喰現象はみられなかった。0.5mg/cc添加では3時間ですでに対照に比して極めて低値を示し、以後6, 9, 12時間とますますその差が大きくなり、24時間では全く墨粒貧喰現象は認められなかった。0.05mg/cc, 0.005mg/ccの低濃度添加では全く対照と有意の差を示さなかった。

表11 正常家兎骨髓に対する5-Fu添加墨粒貧喰能

時間 /cc	時間 3	6	9	12	24
対照	0.13	0.23	0.15	0.11	0.05
5mg	0.02	0	0	0	0
0.5mg	0.05	0.1	0.07	0.07	0
0.05mg	0.12	0.20	0.16	0.10	0.04
0.005mg	0.11	0.24	0.14	0.10	0.04

表12 正常家兎骨髓に対するBleomycin添加墨粒貧喰能

	3	6	9	12	24
対照	0.13	0.23	0.15	0.11	0.05
5mg	0.12	0.22	0.14	0.10	0.04
0.05mg	0.12	0.18	0.16	0.09	0.03
0.005mg	0.12	0.21	0.14	0.10	0.04

3) BLM添加の場合(表12, 図4)

BLMでは0.0005mg/cc, 0.05mg/cc, 更には5mg/cc添加によっても対照とまず有意の差を認めなかった。

第4章 総括並びに考按

BLMの造血障害を惹起しない特異な機転について探索し、その抗癌剤としての生体内での作用機序解明の一助とするため、まずBLMの骨髓白血球系造血への直接の影響を観察し、DNA合成阻害という同一作用機序を有するMMC, 5-FUと比較検討したのでその成績の各々について考按を加える。

MMCは1956年北里研究所の秦<sup>20)</sup>並びに若木らによって発見された抗癌性物質であり、その後 Sloan-Kettering Institute の K. Sugiura らははじめとして多くの人々により実験的悪性腫瘍に対するスクリーニングテストが行なわれ、その有効性が確認され、今日我国で最も広く臨床的に用いられている抗癌剤

の一つである。又その強力な抗癌性と抗癌スペクトルムの広さにおいて本剤は特異な存在である。その化学構造式の中には、従来特定分子構造の中で抗癌効果と関係があると思われる3つの構造、すなわち Quinone, Urethane, Ethylenine が組合わされたような外見を呈している。その製用機序については芝らにより大腸菌B株で、この物質が蛋白及びRNA合成には影響しないで、DNA合成のみを特異的に阻害することを報告して以来、癌細胞についてもDNA合成を阻害することが報告されている。<sup>21)</sup> MMCによる化学療法上、白血球減少は最も憂慮すべき副作用の1つであるが、MMCの実験的及び臨床的投与によって殆んどすべての例において末梢白血球の減少を来しており、<sup>22) 23) 24) 25) 26) 27) 28)</sup> 骨髓に対する抑制も強いとされている。<sup>29)</sup> 更に白血球減少と併行して白血球の機能も低下し、<sup>28) 30)</sup> 末梢白血球数減少が認められる時期には骨髓像に於てもすでに骨髓有核細胞数が減少しているとされている。<sup>26) 30) 31) 32)</sup> しかし本剤の骨髓に対する直接の影響についての研究はあまり見当たらないが、教室鍋島<sup>33)</sup>は健康人骨髓の組織培養にMMCの添加を行ない、0.2mg/cc以上の濃度では骨髓増生を抑制すると述べている。私の実験成績でも健康家兎骨髓はMMCの低濃度添加では何ら影響がみられないが0.2mg/cc以上の高濃度では明らかに骨髓組織の増生が抑制され、更に墨粒貧喰等の細胞機能も0.2mg/cc以上の濃度で同様に障害され、教室鍋島の健康人骨髓に対する本剤の影響と同様の傾向を示した。以上により in vitro に於る MMC が骨髓白血球系造血への障害を示したことは、MMCの癌細胞への作用機転<sup>21)</sup>と同様の機転によるものかもしれない。

次に5-FUは1965年 R. Duschinsky<sup>68)</sup>らによって合成され、C. Heidelberger<sup>24) 35)</sup>らによってその抗癌効果が認められ、今日欧米で発表されている抗癌剤中 cyclophosphamide と並んで最も広くその効果が評価されている。その作用機序に関しては Handschumacher,<sup>69)</sup> Reichard,<sup>70)</sup> その他の研究によると5-FUは uracil と本質的には全く異なる物質であるが、その型が非常によく類似しているため生体内では正常の基質と間違っ取り込まれることになる。正常の核酸代謝では uracil はRNAの中に組込まれてゆくわけであるが、5-FUを与えると、5-FUがしばしばRNAの uracil と、置き代り取り込まれていることが証明されている。しかし5-FUの抗癌効果はRNAへ間違っ取り込まれることによ

りその核質の変化をきたし、核本来の生物学的作用を失う結果、腫瘍細胞の発育増殖が障害されるというよりはむしろ、DNA合成にあづかる酵素 thymidilate Synthefase の表面で deoxyuridylate と、拮抗阻害を行うことがその機序と考えられている。その結果DNA合成阻害が起ると説明されている。その臨床効果は消化器系の癌、乳癌その他に有効であるとされており、又その副作用としては消化管の粘膜障害が最も強く、末梢血の白血球減少は比較的軽度であるとされているが<sup>37)59)</sup>Heidelberger<sup>34)35)</sup>及び Philips<sup>71)</sup>らは骨髓造血組織の機能低下を指摘している。しかし本剤の骨髓造血に対する直接の影響についての研究はあまり見当たらない。私の実験成績によると5-FUは、健康家兎の骨髓増生を0.5mg/cc以上の添加で明らかに抑制し、これに平行して偽好酸球遊走速度、墨粒貧喰度の低下がみられ、やはり白血球機能の低下がうかがわれた。以上により *in vitro* に於て5-FUが骨髓白血球系造血への障害を示したことは5-FUの癌細胞への作用機転<sup>69)70)</sup>と同様の機序による可能性が考えられる。

さてBLMは皮膚癌、陰茎癌、食道癌、肺癌、悪性リンパ腫等に有効であり<sup>21)36)</sup>その作用機転に関してはその一次作用点はDNA合成の阻害にあることは種々の実験からほぼ間違いないとされている。<sup>4) 5) 61)62)</sup>即ちBLMがよくとり込まれ、しかも不活性化されなかった扁平上皮癌その他の組織細胞ではSH化合物又はH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>のどちらかの協力によって、細胞のDNAにBLMが働きDNA鎖に切断を起すと考えられている。<sup>60)63)64)</sup>上記の如く、BLMはMMC、5-FUと同様にDNA合成阻害という共通点を有しながら、後2者では臨床上当然の結果とされている白血球減少等の骨髓造血障害がまず認められていない。即ち市川<sup>7)</sup>らは468例のBLM投与症例に於て<sup>7) 36)</sup>主たる副作用は肺及び皮膚に認められたが、白血球減少は4例(0.8%)、赤血球減少9例(1.9%)で、BLM治療に関する限り造血障害に対しては考慮する必要は全くないと述べている。又梅沢<sup>38)</sup>らは犬に対するBLMの毒性実験で、全く白血球減少を認めなかったと述べている。しかしこれまでにBLMの骨髓組織への直接の影響についての研究はなく、私の組織培養による研究が最初である。私の実験成績によると、*in vitro* に於てBLMは5mg/ccという高

濃度でも骨髓白血球系造血への障害はまず認められなかった。この濃度はBLMの臨床的常用量15mg/ccが静注された場合の最高血中濃度3.2mcg/cc<sup>67)</sup>と比較して極端な高濃度である。この成績から、BLMは何らかの選択作用により、骨髓細胞のDNA合成のみは阻害しないものであろうかと推察される。この理由の1つとしては、骨髓ではBLMを不活性化することが考えられる。更にBLMの作用機序から推論すると、もしBLMのDNAへの反応が、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>との協力によるものであれば、梅沢<sup>38)</sup>の述べる如くカタラーゼが少ないほどBLMに対する感受性が強いといえるが、一方癌組織ではカタラーゼは少ないと云われている<sup>38)39)40)</sup>ので、BLMに感受性が強くそのDNA合成阻害が惹起されるのではなかろうかと考えられる。これに対し骨髓造血細胞では梅沢<sup>38)</sup>の述べる如くカタラーゼが多いためにBLMに対する感受性が弱く、従って骨髓造血障害が惹起されないのかも知れない。いずれにしても、BLMにはMMC、5-FUのような従来の制癌剤とは全く作用機序、を異にする新しい制癌剤であり、上記の如き推論に基づいて造血臓器の細胞がBLMに強い抵抗性を有する理由を解明することは逆に、BLMの生体内での作用機序、中でもその選択作用の機序を明らかにするのに役立つと考えられる。

## 第5章 結 論

骨髓白血球系造血に対するBLMの影響を*in vitro* に於て検討するため正常家兎を用いて臨床組織培養法により検討し以下に示す結果を得た。先ず対照に用いた制癌剤では、MMCは高度に骨髓白血球系造血を抑制し、5-FUでも明らかに骨髓白血球系造血を抑制する。これに対してBLMは骨髓白血球系造血を抑制しない。以上によりBLMは一般に臨床上用いられる濃度では従来の他の制癌剤に見られるような白血球系造血障害がなく、特異な選択性を有する制癌剤であると考えられる。

擧筆するにあたり、御指導と御校閲を賜った恩師平木教授に深甚の謝意を表すと共に、終始御助言、御援助下さった木村郁郎講師に感謝致します。

尚、本稿の要旨は第31回日本血液学会総会において発表しました。文献は第3編末尾に記した。

**Influence of Bleomycin on Hematopoietic Organ**

**Part I**

**Influence of Bleomycin on Leukopoietic Functions  
of Bone Marrow from Normal Rabbits**

**By**

**Ikuya KUNIMASA**

Department of Internal Medicine, Okayama Medical School  
(Director : Prof. Kiyoshi Hiraki)

**Author's abstract**

In order to observe the influence of Bleomycin on the bone marrow leukopoiesis, clinical Tissue culture of bone marrow from normal rabbits was conducted. Bleomycin solution at various concentrations were added directly to the culture media and observations were carried out on the outgrowth, cell density, wandering velocity of pseudoeosinophils, carbon particle phagocytosis.

The experimental results demonstrate that the leukopoietic functions of bone marrow were not inhibited in the medium containing 0.0005mg/ml, 0.05mg/ml and 5mg/ml of Bleomycin.