

## 〔日本化学療法学会第3回総会宿題報告〕

(昭和30年4月2日—第1日)

## 放線菌性抗腫瘍物質の研究

(ザルコマイシンの臨床)

関東通信病院 石山 俊次

## 1. 緒 言

悪性腫瘍に対する化学療法は、現在未だ細菌感染症に対するそれに比較し得る程進歩しているわけではない。私は、これを、次のように定義することによつて、この報告の意図と内容とに、予め限界を与えておきたいと考えるものである。すなわち、悪性腫瘍の化学療法とは、全身的に投与された化学物質により、宿主に対しては比較的無害に、新生物の発育を変形し、破壊し、或は新生物によつて惹起される、宿主の頽廢効果を緩和することである。

さて、悪性新生物の化学療法は、実験腫瘍学の分野で、すでに実証された多くの知見があり、目下のところでは人の癌に対しても、これと同様な治療効果が、期待できるか、どうかという点に問題があると思う。

そこで私は、本報告では、抗腫瘍性物質を放線菌産生のザルコマイシン(以下、SKM)に限定して、主として、その臨床効果に関する経験を述べ、あわせてこれを理解する必要な若干の実験結果を申上げてみたいと思うものである。

なお、この研究は、関東通信病院外科、同臨床検査科、昭和医科大学病理学教室の諸兄の協同研究になるものであつて、ここにあらためて敬意を表する次第である。

研究の対象とした悪性腫瘍患者は、昭和28年9月から、同30年1月までの、関東通信病院入院者を主とし1部通院加療のものを含んでいる。

疾患の診断は、病理組織学的に確診されたものだけに限り、臨床症状を具備していても、病理組織学的証明のないものは、暫くこれを除外することにした。

## 2. SKM の 抗 腫 瘍 性

## 生物学的観察

悪性腫瘍の化学療法剤は、動物の実験的腫瘍に対する治療効果から出発する。現在までのところ、実験的悪性腫瘍に有効な化学療法剤が、人の悪性腫瘍に必ずしも有効でない事は、既に多くの経験の示すところであるが、しかし反対に、動物の腫瘍に有効でないようなものが、人癌に対してのみ有効でありうるという、積極的な証明

もないからである。

SKM は、溶連菌、ブドウ球菌、などの細菌に対して試験管内では、表のように明かに抗菌性を示すのであるが、しかし、その抗菌力は弱く、一般に細菌感染症に対する臨床効果は、期待されないものである。

これに反し、EHRlich 腹水癌を移植した(ddN)マウスの静脈、腹腔内等にこれを投与すると、癌細胞の増殖と定着を抑制し、動物を延命する効果のあることは、既に多くの証明がある。この点、EHRlich 癌はSKM に対して、最も感受性の高い悪性腫瘍の一つである、と吾々は考えている。

いま、予め試験管内で、EHRlich 癌細胞の、生理的食塩水浮遊液をつくり、これにSKMを $0^{\circ}$ 、3時間作用させたのち、同様の方法で、マウスの腹腔内、或は皮下に接種してみると、SKMの0.78 mg/cc以上の作用を受けたものは、もはや動物に対する移植性を示さないことがわかる。

この試験管内の効果から、SKMの抗腫瘍が、癌細胞に対する直接の影響であつて、宿主に対する間接的效果でないことが、略明かである。

さて、EHRlich 癌を移植したマウスに対するSKMの治療効果は、その投与開始の時期によつて、甚しく異なるものであつて、早期、即ち接種後24時間以内に、投与を開始すれば、その効果は完全である。

図(略)の赤線は、SKM投与例の体重増加と延命を示して居り、青線は、対照動物のそれを示している。

ところが、SKM開始の時期がおくれて、接種後2日或は3日後に、投与を開始してみると、その効果の不十分なものが、出現してくる。

明かに腹水の貯留した接種5日目から投与した実験では、もはや、殆んど、対照群の成績と変りない結果を示している。このさい、SKMの投与量を、日増に増量し、或は、極量に近い大量を投与してみても、結果は同様である。これらの実験成績の意義は、臨床応用にあつても軽視することは出来ない。何故ならば、動物実験でこそ接種後極めて早期に治療を開始することが可能であるけれども、人の癌について、体内に癌の発生した当日或は翌日から投与を開始しうる場合は、まず考えられない

からである。

さてしかし、SKM にはまた更に他の投与条件のあることを、次の実験を通して知ることが出来る。

上述の成績は、すべて SKM を1日1回投与したさいの結果であるが、試みに同量の SKM を1日2回投与してみると、結果は甚だ異つたものとなる。この場合にはたとえ投与開始の時間が3日、或は6日間おくられても腹水に溜らず、動物は長く生存するのである。何故に2回投与がより有効であるかは、SKM の体内滞留と、有効持続の時間的關係を考慮すれば、これを理解するのは、さほどの困難はないものと思う。

EHRlich 癌に対する SKM の効果は、皮下に接種した腫瘍型のものに対しても、腹水型と同様に有効である。図(略)は、皮下腫瘍形成と SKM の濃度との関係。腫瘍形成の明かな 11 日目から、SKM を投与すると、腫瘍増大の速度が著しく遷延するばかりでなく、腫瘍の中心に生ずる壊死巣の割合が、甚だしく顕著であつて、対照実験の成績と比較してみると、到底偶然とは思えないほど、高度且広範囲である。

#### 形態学的観察

図(略)にみるように、腹水中に増殖した EHRlich 癌細胞の大多数約 80% は円形の静止核、或は有糸分裂の種々相をもつた腫瘍細胞であるが、これがひとたび SKM の作用をうけると、核並に細胞質は著しく変性して、このような状態では、もはやマウスに対する移植性は全くみられないものである。

試験管内で SKM の投与を受けたばあいに、正常細胞の rate は、SKM の濃度に応じて、著しく減少し、或は全くこれをみないで、全細胞がすべて変性細胞からなつて居ることがわかる。

腹水中に出現する有糸分裂の頻度は、世代を通じてかなり動揺するものであるが、SKM の1回投与で、短時間のうちに急速に減少し、3時間後には最低となり、それから再び漸増して 8~9 時間後には、もとの値に回復する。

早期に投与された SKM は、明かに腹水癌の定着を防止するが、ひとたび定着した癌に対しては、浮遊癌細胞に対するよりも、効果が少ないようである。

内臓諸臓器の表面、或は臓器内部に定着増殖し、腫瘍を形成した EHRlich 癌は、円形或は卵円形の細胞の集塊であるが、これに充分な SKM を投与したのちには、癌組織内の広汎な出血と、壊死が目立つて居り、壊死に移行する種々相の細胞学的変化を示している。

以上を要約すれば、SKM は *in vitro* 並に *in vivo* で、EHRlich 癌の形態並に生物学的性状を変形させ、そしてその最小有効濃度は、通常 0.78~1.56 mg/cc の間にあ

る。かつ有糸分裂の抑制を指標としてみれば、SKM の直接の効果の持続は 8~9 時間を越えないものであるということが出来る。

### 3. 体液内濃度

SKM の力価測定は、はじめ、その抗腫瘍性が、黄色ブドウ球菌に対する抗菌性と比例するという仮定に基づいて Cup 法が用いられた。しかし、この方法は、注射後体液内に出現する SKM の微量を定量するには、必ずしも適当でない。

吾々は、次の3つの方法を試みて、各々その測定値を比較検討してみた。方法の詳細については、一般演題で同僚 石山功がすでに報告しているので、ここでは、その概要を述べるに止めたいと思う。

重層法は、溶血性連鎖球菌を試験菌として、その培地、接種菌量等に、少しく改良を施して実施した。この方法では、尿中の SKM 毎 cc 62 mcg の濃度まで、測定可能であつた。

比色定量法は、硫酸加 Anthrone 試薬に対する SKM の呈色を利用したもので、尿中 SKM 毎 cc 50 mcg の濃度まで測定可能であつた。

移植定量法は、*in vitro* の実験成績からヒントを得て、考案実施したものである。この方法は EHRlich 癌の接種細胞数を略一定にすれば、その移植性を阻上する SKM の最低濃度が、常に一定である事実を基礎としたものである。

#### 尿中 SKM の排泄

2,000 mg の SKM を静脈内に注射した際に、尿中に排泄される SKM の量を、重層法及び Anthrone 法で測定した値の平均値は図(略)に示されているようである。

これらの時間的経過が略一致するところから、次のように推論して支障ないものと考ええる。すなわち、通常成人患者に対して 2,000 mg の SKM を静注すると、その 18.4% が尿中に排泄される。かつその最大量は、注射後の最初の 1~2 時間にあつて、その量は総排泄量の約 1/2 に当り、漸次減少して 5~13 時間(平均 10 時間)までこれを尿中に把握することが出来る。

#### 血中濃度

血清中の微量定量は一層困難であつた。その理由の一つは SKM が血清或は血液有形成分に多量に吸着されるからであると思われる。

犬で大量の SKM を静注したのち、その血中濃度を測定したところでは、注射直後から、急速に低下して、1時間後には 200 mcg/cc、2 時間後には殆ど 0 になつていた。

これを要約して次のように言うことが出来ると思う。体液中の SKM は、重層法、Anthrone 法及び移植定量法で測定することが出来る。

静注された SKM の約 18.4% は、注射後 5~13 時間の尿中に証明される。血中濃度は、注射後比較的速かに低下して、長期滞留は考えられない。

#### 4. 投 与 条 件

動物実験の結果によれば、SKM は、静脈注射、動脈注射、腹腔内注入、骨髄内注入、腫瘍内注入、経口投与、皮下注射、筋肉注射など、いずれの方法でも、ほぼ同様に有効である。

しかしながら、皮下及び筋肉注射は、ときに注射部位に広範な壊死を起すことがあるので、現在までのところ、臨床経験はない。経口投与で、口内炎や粘膜潰瘍などを生ずることはない。

動脈注射や骨髄内注入は、連日反覆投与にあつて、時に不都合である。従つて最も一般的な方法としては、静脈注射が選ばれるわけであるが、状況により、腹腔内或は腫瘍内への直接注入も、有意義な投与方法である。

SKM の、EHRlich 癌に対する最小有効濃度は、0.78~1.56 mg/cc の間にある。また成人静脈内に 2,000 mg を 1 回投与したさいの体内滞留は、13 時間を越えないものであると推定し得る理由がある。SKM の 1 回投与で、癌細胞の有害分裂を抑制する効果の持続は、8~9 時間を越えないものである。

従つて、概ね次のように推論することができるわけである。すなわち、治療を目的とする SKM の投与にあつて、もし、癌細胞に対する SKM の持続的作用が望ましいとするならば、SKM は少なくともその 2,000 mg を 1 日 2 回注射する必要があるといえるのである。

#### 5. 臨 床 成 績

昭和 28 年 9 月から今年 1 月までの、1 年 5 カ月の間に、病理組織学的に診断の確実な悪性腫瘍 28 種類 193 例に対して SKM 投与を試みた。そのうち、再発防止などの目的で使用した 49 例を除き、144 例について臨床成績を総括してみると、概ね表示するようであつた。

144 例のうち、SKM 投与総量 20 g 以上のもの 82 例で、30 日以上継続投与したもの 83 例、最高 434 日間に 724 g に達している。

それらの症例のうち、27 例 (19%) においては、腫瘍或はその陰影の縮小或は消失をみ、49 例 (34%) では、疼痛、食欲、体重、腹水、喀痰、狭窄症状、倦怠感、浮腫、圧迫症状などの、自覚的軽快感をきたした。そして 68 例 (47%) では、全く無効であるか、或はあつても極

めて 1 時的であつた。

有効症例 27 例のうち、腸癌の 2 例、原発性肝臓癌の 1 例、絨毛上皮腫の肺転移の 1 例、リンパ肉腫の 2 例、細網肉腫の 2 例、合計 8 例では、腫瘍の縮小、消失とともに、全身状態も著しく改善され、治癒の状態にまで恢復してから、3~16 カ月間再発の徴候なく、予後を観察されている。これらの症例をかりに著効例とする。

#### 著 効 症 例

##### 症例 1 悪性絨毛上皮腫の肺転移

S. I. 27 歳婦人、昭和 28 年 1 月胞状鬼胎

同年 6 月試験切片によつて、定型の悪性絨毛上皮腫と診断。翌日子宮全剝手術を施行した。

昭和 28 年 8 月、咳、血痰、ルイ瘦等の症状とともに肺転位、10 月 26 日の X 線写真では、両肺に境界の鮮明な円形の陰影が、多数証明された。

11 月 SKM 治療を開始するまでには、更に増悪の徴候を示していた。1 日 2 g づつ 1 カ月の治療の後には、血痰等の臨床症状は全く消失し、転移の陰影も殆んど全くみられなくなつていた。2 カ月後に軽い再発の徴候をみたが、その陰影も再治療で消失し、その後 1 カ月毎の検査では、全く再発をみず、1 年 4 カ月後の今日まで健康で体重も 5 kg 以上増加して頗る健康な生活を送つている。

##### 症例 2 リンパ肉腫、42 歳婦人

昭和 29 年 1 月、右、左の大腿、右肩胛間部に腫瘍であられ、同年 6 月、試験切片によりリンパ肉腫と診断された。X 線写真では、骨と関係のない腫瘍で、SKM を試みると、約 1 週間頃から、軟化縮小して、30 日間に 51 g で全く消失治癒した。この症例は 8 カ月の今日まで、再発の徴候なく健康である。

##### 症例 3 若年者原発性肝臓癌 22 歳男子

昭和 29 年 4 月、上腹部膨隆、全身倦怠感、食思不振、ルイ瘦などの症状があり、同年 6 月左腋窩リンパ節の腫脹をきたした。

試験切片により、肝細胞性肝臓癌の転移を確認した。X 線写真では、横隔膜の挙上と、気腹による肝臓左葉の著しい腫脹が明かであつた。

昭和 29 年 6 月 11 日 開腹手術を試みたが腫瘍は左だけでなく右葉にまで及んでいたので腫瘍の切除は断念した。その際、肝腫瘍の一部を切除して鏡検してみると、腋窩リンパ節の転移と全く同様な組織像を示していた。この症例は、SKM 41 日間で 97 g で著しい効果はみられず、1 カ月自宅で静養後は、腹水、黄疸、ルイ瘦著明となり、全く絶望と思われた。再入院後 27 日間に 53.5 g (総計 100.5 g) を投与し終つたときも臨床的には著しい効果がみられなかつた。

しかし、その後徐々に症状改善され、約 2 カ月の後には食欲も恢復し、腹水、黄疸も消失し、同年 11 月始めには、通院が出来るようになり、5 カ月後の今日では、殆んど健康に近い状態で漸次勤務に復するようになっていた。もはや横隔膜挙上もない。

##### 症例 4 細網肉腫 33 歳男子

昭和 29 年 11 月 アゴの下に無痛性の腫瘍ができ、始め炎症性リンパ節炎と見え、多くの抗生物質療法を試みたが全く無効であつた。のみならずその間に左側頸部にも腫脹してきた。試みに穿刺塗抹標本をつくつてみる

と、炎症像はなく、新生物であることがわかった。

SKMを試みると、数日で縮小しはじめ13日間に36gを投与し終るころには、側頭部の腫瘍は全く消失し（アゾの下）も、腫瘍としては、殆んど触知しえないまでになった。念のためにここで試験切片をとつてみると、細胞数が減少して、線維の多い細網肉腫の像であつた。通院してその後の経過を観察して居る。

症例5 細網肉腫 56歳、婦人の場合も同様であつて治療前には、写真(略)にみるように合胞型の細網肉腫の像であつたが、有効に治療された後には線維性要素の多いreticular type へ変つていた。

症例6 結腸癌手術後再発例 42歳男子  
昭和28年7月廻盲部腫瘍のために手術をうけ、腫瘍をふくめて廻盲部切除を行つている。その組織像は、円柱上皮癌であつた。

その後再発して、昭和29年3月初旬には、再び小児頭大の硬い腫瘍が側後腹壁に固定されていた。

SKM投与を試みると、腫瘍は漸次軟化し、皮下に腫脹してきた。切開してみると、泥状になつた壊死組織を多量に排除することが出来、腫瘍は一挙に縮小した。鏡検すると全く壊死融解した泥状物中に、癌の組織が浮遊していることが分つた。これまでにSKM 113日間に292gを要した。

その後もSKMをつづけ、更に65日間に122gを投与したが、患者の一般状態もよくなり、歩行可能となり一時退院した。

約3カ月ののち、再入院して、糞瘻瘻置手術をするために開腹してみたが、その時の所見では、腹腔内に癌を思わせる変化は、もはやどこにも見当らなかつた。

症例7 Co<sup>60</sup>を局所に併用した。手術不能の直腸癌、43歳婦人。

症例8 SKMの腫瘍内注入を併用したリンパ肉腫、12歳女児、でも、ほぼ同様な経過であつた。

## 6. 剖検所見

SKMを使用した悪性腫瘍の27例に就いて、剖検する機会を得た。

その中現在までに検査の終了した症例は、臨床的に有効だつたと思うもの5例、無効だつたと思うもの10例、合計15例であつた。

症例1 胃癌 52才 婦人

昭和28年6月、不定の胃症状をもつて、発病し、同年8月左鎖骨上窩のリンパ節転移が明らかとなり、その試験切除切片では、円柱上皮癌であつた。この頃では縦隔の腫脹もX線写真で証明し、臨床的には著しい食欲不振、ルイ瘦、咳、時には血痰等の症状があつた。

SKMを投与すると、

当時鶏卵大のVirchow転移は軟化消失し、縦隔の腫脹も明らかに縮小した。そこで、この間に、約1ヵ月22.9gのSKMを要した。

昭和29年1月手術をしてみると、胃前庭部の潰瘍型の胃癌であつた。

この症例は約5ヵ月後の昭和29年5月末、急速に腹部膨隆をきたし、短日時の経過の後に虚脱状態となつて死亡した。

剖検すると腹腔は新鮮な血液と泥状の壊死物で充満して居り、腹部諸臓器、ことに副腎に巨大な転移が証明された。これらの転移は大小、すべて高度の壊死に陥つて居り、或るものは、融解して波動を証明した。腹腔内の血液と泥状物は、転移リンパ節が破裂したためであることが分つた。

組織学的には、癌組織内への出血と壊死が著明であり、後腹壁リンパ節、縦隔リンパ節等、どの転移をとつても全く同様な変化で、その強拡大では正常な癌細胞から、壊死、融解に移行する種々相の細胞学的変化を明らかに見ることができる。他の胃癌、腸癌、肺癌、甲状腺癌の肺転移等の多くの症例でも、所見は全く同様であつた。脳に転移したために癲癇発作をおこしていた乳癌の症例でも、SKM投与で、癲癇発作が消失したが、衰弱が強く、ついに死亡した。此の例でも、脳の転移は、極めて高度の壊死に陥つていた。

又、これ等のあるものでは、壊死領域の著しい組織化あるいは、石灰沈着がみられた。

これらの形態学的変化は、いま直ちに、SKMの直接の影響と推論することは、困難である。しかし、その変化の程度と範囲、並にその頻度は、とうてい偶然とは考えられない程顕著なものであることを指摘しなければならない。

そして自然にも起り得るこの様な変化が、SKMの何等かの機作によつて、醸成促進されるものと考えれば、甚だ好都合であるが、それは果して言い過ぎであろうか。

さて、これらに反して、硬性癌の3例では臨床的に、いづれも無効であつたが、癌組織の壊止と出血は殆どみられないか、或は、あつてもその程度は極めて小範囲のものであつた。

VATER氏乳頭癌の1例では、硬性癌の性状の著明な部分では、壊死はなく腺癌の構造を示す部分にのみ、広汎な壊死がみられた。

## 7. 病態生理学的観察

臨床で取扱われる悪性腫瘍患者は、悪性腫瘍が、人体という特殊な宿主を母体として、發育するところに、その特殊性がある。臨床家は発癌(carcinogenesis)、栄養関係、ホルモン等については、実験腫瘍学の知識に負うところが多いが、しかし、治療という点になると、生物学的知見の何ひとつとして、そのまま臨床に利用出来るものはない、といつても、決して過言ではあるまいと思う。そしてこの問題の解決は、人の悪性腫瘍に対する研究にまつより他に方法はないものである。

此の意味において、吾々は腫瘍の大小、増減等の所見のほかに、悪性腫瘍患者の病態生理学的所見に目を向け

てみることにした。癌の治療手段が微力であつて、所詮は病勢に打勝つことが出来ないとしても、若しそれが部分的にせよ有効であるならば、病態生理学的に何等かの徴候を把握することが出来る筈であると考えたからである。

#### 体重の増減

SKM を投与して、臨床病状と共に、腫瘍の形状やその陰影に好影響を与えた症例、換言すればこの報告の最初に約束したような癌化学療法に合致するような影響をみた症例をA、臨床症状のみ改善された症例をB、無効例をC群として、まず症例の体重増減をみると、

A及B群では漸増、或は経過の途中から漸次増加する傾向をうかがうことが出来るのに、

C群の多くのものは、大なり、小なり、体重の漸減が目立っている。

#### 白血球数の変動

健康な人及び動物に、SKM を長期投与しても、白血球数の減少をみない。ところが、悪性腫瘍患者のSKM 治療中の経過をみると、あるものは減少し、或ものは増加していることが分る。

この意味は、悪性腫瘍患者では、他に特別な合併症のない限り、蛋白代謝異常、貧血等に相伴つて、血球有形成分のひとつとして、白血球も減少する。このことが必ずしも造血臓器に癌転移がある、なしに関係しないことは、すでに SHEN, HOMBURGER 等の証明するところである。

しかし、SKM が有効に投与された場合には、これ等の減少した白血球は漸増し、これに反して無効症例では結局遁滅の一途を辿るものである。

#### 赤血球と血色素量の動態

造血機能の頹廃と蛋白利用能の低下とは、悪性腫瘍患者の貧血という形で表われる。此の際輸血は、有効な唯一の対策であるが、その効果も多くは1時的で、赤血球の減少と Hypochrome とは、窮極に於て、防ぎ得ないのが、通常の経過である。

SKM が有効に投与された場合 (A, B, 群) では、其の減少は比較的軽度で、

これに反して、C群では特に Hypochrome が漸次顕著となる。

#### 赤血球滲透圧抵抗の変化

SKM によつて溶血反応をみられたことはない。その投与の前後で、赤血球抵抗に著しい差異はみられない。

総体的には、最小抵抗、最大抵抗共に、やや増大する如く、移動するという事が出来よう。

#### 血沈値の変動

A-B 群では、血沈値はもともと低く、且、治療後に更

に低下して、正常値に近づく如く変化する傾向があるが、C群では、しばしば増加(悪化)の一途を辿るものである。

#### 血清晶質の動態

血清中の Ca は多くは減少し、K も僅かに減少、Na は不変、Alkali-phosphatase はしばしば増加する傾向がみられる。

#### Brom-sulphalein 試験値の変動

健康者に SKM を投与しても、腎或は肝機能障害をきたさない。

悪性腫瘍患者の B. S. P. 試験の結果は、

有効に投与された群 (A, B 群) では減少、C群では増加(悪化)する傾向がうかがわれる。

#### 血清蛋白量の増減

悪性腫瘍患者の最も著しい代謝障害の一つは、其の蛋白代謝の低下にあるとされている。低蛋白症は、貧血と共に、進展した悪性腫瘍の最も著しい現象のひとつであつて、これらのものに如何に豊富な窒素源を補給しても、体内でこれを利用する事がない。

ところが SKM で有効に治療された症例 (A, B 群) では治療開始と共に、或は中途から、血清総蛋白量の漸増する傾向がみられ、これに反して、

C群では、多くは輸血、輸液等の治療を施しても、その効果は1時的で、結局遁滅を免れないものである。

#### 血清蛋白分層の動態

癌患者の血清を電気泳動法によつて、その蛋白分層をしらべてみると、総蛋白量の減少のほか

Albumin 分層の低下と、 $\gamma$ -globulin 分層の増加とが目立っている。

ところが、SKM の有効に投与された症例は、albumin の増加と、 $\gamma$ -globulin の減少がみられ、無効症例ではこれと反対であることが分る。

これを albumin-globulin 比でも、有効症例では正常値に近づくように、変動し、無効例では、これと反対に、正常値から、偏倚するように変化することが分る。

## 8. 副作用

SKM は、それ自体の作用として、白血球減少をきたさず、溶血反応をおこさず、肝機能障害及び腎機能障害を起すことはない。

吾々の経験した193例の調査では、2週間から、1年6カ月間のSKM 連続使用で、副作用としてあげられるものは、次の様なものであつた。

最も多いのは、血管痛で、29例(15%)にみられ、中2例はそのために投与を中止するに至つた。顔面紅潮は多くは胸内苦悶に伴つて起り、血管神経症状のひとつ

して理解して居るが、1 過性で投与を中止すれば、暫時にして消失するものである。

嘔気、嘔吐等は、屢々その臭氣に原因する事が多いようである。

悪感発熱等は、製品の形によつて差異があり、近時粉末として発売されるようになってから、稍々頻発するよう思う。

血管痛は血性性静脈炎によるものと思われ、或ものでは甚だ高度であるが、やがて組織化、再交通が起つて、恢復可能のものである。

犬で甚だ大量の SKM を静脈注射すると、前房性期外収縮が起る。胸内苦悶、心悸亢進等は、これと関連する症状であるように思われる。

或る剖検例で、癌組織の壊死の部分に、石灰沈着の著明な例、腎臓の lower nephron の上皮細胞の石灰化や、又胃底腺の基底膜の石灰沈着等が見られる例がある。

それらの意義に就いては、目下のところ不明であるが、壊死、融解等の機転と、何かの関連を思わせるものがある。

同様に肺癌の例で、癌組織の壊死巣に夥しい類脂質の像をみた。

アレルギー様反応としては、蕁麻疹、湿疹、喘息発作等がみられたが、しかし、これらの症状と薬剤との因果関係に就いては、猶、不明の点が多い事を指摘するに止めたいと思う。

## 9. 結 語

H. M. DEYER によれば、1949 年までに、癌の治療薬として報告されたものが、2213 の文献に、5031 種類にのぼっているが、そのうちには、特異的に腫瘍を破壊するものは、殆んどひとつも見当らなかつたということである。

それにも拘らず、ここ数年間の動勢は、悪性腫瘍の化学療法に関する知見が、世の異常な関心を呼んでいるように思われる。

手術的療法の進歩と、放射線療法の発達とが、早期診断法の普及と相俟つて、その適応の範囲をひろめ、悪性腫瘍の治療成績を著しく向上させつつあることは、何人もこれを疑う余地はないのであるが、それでも尚且、吾々の目に映ずるのは、悪性腫瘍と診断がついたときに、既にこれら古典的療法の適応をこえた primary incurable の症例、また再発と転移に空しく失われていく secondary incurable の症例が如何に多いかという現実の問題があるからである。

幸に吾々は 144 例の症例のうちで、少くとも 8 例の治療例を経験し、その予後を観察して、ここに報告する機

会を得た。

これらの症例は疑もなく、病理組織学的に診断を確実にされたものであり、手術や放射線療法の明確な適応の範囲をたしかに越えた primary 或は secondary incurable の症例ではあるが、その経過と投与された薬剤の効果との関係については、それが対照をとりえない臨床例であるだけに、それだけ多くの検討さるべき問題を残していると思う。

しかし、症例の個々については、上述の意味において、たしかに貴重な経験であつて、若し将来、その意味づけにおいて、仮に別途の理解が行われる時があるとしても、症例の経験そのものの貴重さには、変りないものであると私は考える。

悪性腫瘍患者が、部分的に症状の軽快を示すだけで、完全な形で治癒にまで到達しない場合に、問題はいつそう複雑なものになる。

病理組織学的に、また病態生理学的に把握しえた所見についても、吾々は牽強附会に陥らないように出来るだけ努めたつもりである。

従つて本報告には、未だ結論はない。また結論を急ぐべきではないと考えるものである。真の結論は 5 年或はそれ以上の長期間の経験の後に、自ら決定さるべきものと考えるからである。

また、SKM の選択性や適応等についても、僅かに数種の実験的悪性腫瘍については知られているだけで、臨床諸例については、全く今後の問題に属している。

現状のままでは、まだ悪性腫瘍の化学療法を手術や放射線療法の成績と比較して、考えるまでに到つていない。

要は、この種の疾患に対しては、今後手術の適応あるものには手術を、放射線の有効なものには、放射線を行うだけでなく、化学療法もその適応に応じ、これらの方法と総合按配して行うのでなければ、到底満足すべき効果を期待し得るものではないと考える。

私見を述べて結語とする。

報告を終るにあたり、この報告の機会を与えられた前会長 堂野前教授、現会長 青柳教授、並に会員諸賢に対し、深甚なる謝意を表するものである。

〔追加〕 豊島 滋 (慶応薬化学研)

癌の化学療法の定義は、石山先生が言われたのは適切でないと思うから、個人の意見として留めておいて欲しい。有効と云う言葉は、新しい薬を見つける時には、完全に出来上つた時に用いるべきで、それ迄は、癌細胞に作用する、又は癌の発育を延長すると云う具体的な表現をして欲しい。