

ザルコマイシンの臨床成績

福井光寿・須藤政彦

慶応義塾大学医学部外科学教室 (島田教授)

(昭和30年9月14日受付)

最近の数年間に多数の抗生物質が相次いで発見され、細菌性疾患の治療は画期的進歩を遂げた。更に悪性腫瘍の化学的療法へと研究は進められ、ナイトロミン、ナイトロジェンマスタード、アクチノマイシンC、ザルコマイシン、アザゼリン、プロマイシン、カルチノフィリン等の発見を促した。

これ等抗腫瘍性物質の臨床応用に就いては、種々報告があるが、我々は慶大外科に入院した悪性腫瘍患者中、27例(表1)にザルコマイシンを使用してその効果に就いて検討を行った。

表1 ザルコマイシン使用例

根治手術不能例 25例		
胃	癌	9例
直腸	癌	4
細網肉	腫	4
結腸	癌	2
癌性腹膜炎		1
食道	癌	1
乳	癌	1
ゼミノーム	転移	1
淋巴肉腫		1
肉	腫	1
根治手術施行例 2例		
胃	癌	1例
乳	癌	1

使用方法

ザルコマイシン 5% 葡萄糖, 20% 葡萄糖, 生食水に溶解或いは血液と混じ、すべて静脈注射した。用量は初回 200 mg とし毎日或いは隔日に増量し、1日量 1.5~2.0 g を維持量とし、最少 2 g, 最大量 36 g, 平均 19 g である。

使用期間は最短 5 日, 最高 35 日間で平均 15 日間である。

使用量, 使用期間の少い症例は副作用発見のため使用中止した症例がある。

症例

○ 73 胃腸吻合術施行

食後心窩部痛, 嘔吐, 胃部膨満感を訴え, 当院内科に入院胃癌の疑いにて外科に転科した。全身状態は一般に低下し, ウイルヒョウ腺 2 コを触知する。腹部は少々膨満し, 心窩部は滯滯性に抗あり, 軽度の圧痛

を訴えるも, 肝・脾等は触知しない。

開腹するに, 幽門部に約手拳大の癌性浸潤著明で, 小彎に沿い噴門部に迄浸潤を触知する。胃周囲のリンパ腺及び後腹膜のリンパ腺は, 椎体, 大動脈に沿い約大豆大に腫脹しその数約 10 コに及ぶ, 膝は触知するに硬く, これ迄癌性浸潤を疑わせた。胃腸吻合術 (Gastrojejunostomia antecolica mit Braunsche Anastomose) を行つた。

術後ザルコマイシンを使用した。5 g 使用後, 長年全く暗黒色であつた糞便は黄褐色となり, 嘔吐も軽減した様に思われ, 22 g 使用後は, 触知された心窩部腫瘍が少々縮小した如くであつた。25.8 g 使用後に白血球減少 (3,400) を来したので使用を中止したが, 前後して (術後 31 日) 嘔吐を (内容壊死塊) 訴え, 突然激烈なる心窩部痛あり, 腹部は全般に膨満し圧痛著明, 腹膜炎の徴候が明らかになつたので再手術を行つた。開腹するに, 胃幽門部癌腫瘍の中央前壁に約米粒大の穿孔を認め, 腹腔内に膿汁を認めた。更に廻盲部には新しき癌転移を認めた。術後 4 日目肺水腫の徴候著明となり死亡した。剖見により穿孔部は幽門部癌腫瘍の中央で少々小彎に偏し, 胃を開くに癌性潰瘍の穿孔したものであつた。癌組織が特に軟化した如き所見は認めなかつた。後腹膜には両側の腎の上方に小手拳大の癌腫瘍を認め, 且つ椎体に沿い大豆大のリンパ腺約 10 コを認めたが, 何れもザルコマイシンの影響と考えられる所見は肉眼的には見出されなかつた。

然し乍ら, 第 1 回手術時採取した胃周囲のリンパ腺は単純癌の転移像であつたが (写真 1), 剖見時に採取し

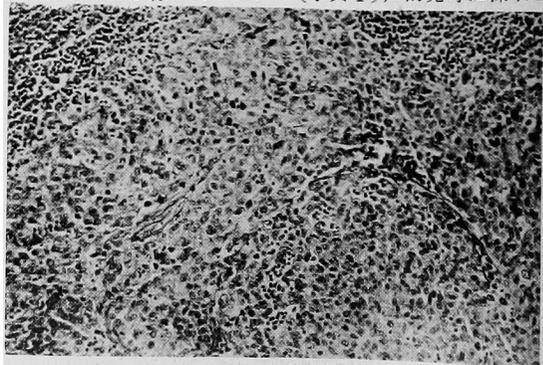
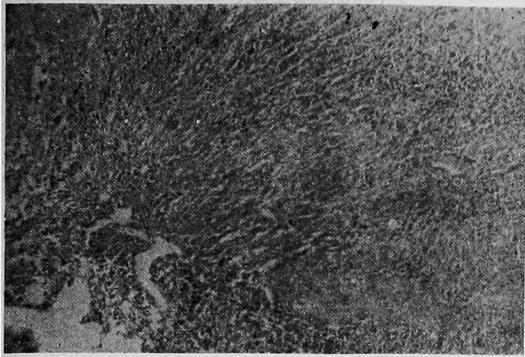
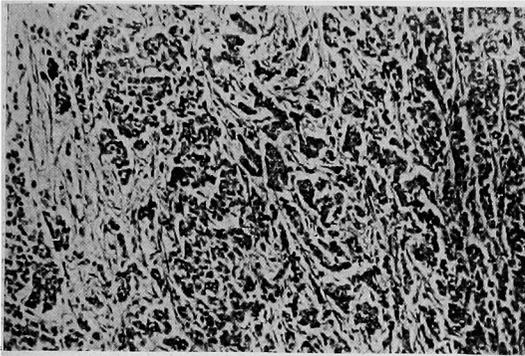


写真 1



写 真 2



写 真 3



写 真 4

た原発巣及び転移リンパ節と比較して、明らかに癌細胞の縮小(写真2)と一部線維化(写真3)、更に一部癌組織の壊死像(写真4)を認めた。

♀ 62 胃癌再発 手術不能

昭和29年3月胃癌にて胃切除術を受けたが、1年半後悪心、嘔吐を訴え再発と診断され入院した。

栄養は極めて低下し、腹部は軽度に膨隆し手術創を中心に左右上腹部全体に硬度硬靱にして圧痛を訴える腫瘤を触知する。

入院後直ちにザルコマイシンを使用した。注射後口喝を訴うる他に特別な副作用を認めなかつた。全身状態悪化し8.5g使用して中心するの止むなきに至つた。

剖見所見として、腹腔内諸臓器に著明な転移あり、即ち肝、胃、横行結腸は一塊となり脾は萎縮し、西側卵巢、子宮及び肺に転移を認めた。又原発巣は軟化し膿瘍を形成していた。

♂ 25 ゼミノーム転移

昭和28年9月左睾丸腫脹を来し、某病院にて左睾丸摘出術を受けゼミノームと診断された。昭和29年1月よりレントゲン照射20回、ナイトロミン注射10回を受けたが白血球減少(4,200)を来したので中止した。4月末、本院泌尿器科を訪れゼミノームの転移の疑いで検査を行い、左下腹部、左季肋部に夫々小指頭大、小児頭大の腫瘤を触れるに至つた。依つて外科外来にてナイトロミン注射1回25mg~50mg、18回、総計825mgを受けたが効果なく、白血球数3,200となり加うるに右頭部に拇指頭大の腫瘤を触れるに至つたので中止した。

白血球数の回復を待つて入院し、カルチノファイリンの使用を行つたが効果認められずザルコマイシン注射療法に改めた。

ザルコマイシン4g使用後腰痛が軽減し時には訴えない日もあつた。6g使用後には腫瘤は稍々縮小が認められた。白血球減少を来し一時中止し、再び回復を待つて使用開始し総計22g使用したが、一時軽減した腰痛は再び増強したので脊髄索切術を施行した。又一時縮小した腫瘤も再び大きくなり心衰弱により死亡した。

♂ 31 細網肉腫 試験開腹術

昭和27年3月嚔下困難を訴え、当院放射線科で口蓋扁桃腺の肉腫と診断され深部治療を受けた。3月末頃左鼠蹊部に拇指頭大の腫脹を来し、更に軽度の心窩部痛(食後30分~1時間)肩甲骨部痛を訴えたが、5月に入り増悪し両側頸部に小指頭大の腫瘤を触れるに至つた。胃部透視の結果十二指腸下部に転移の疑いありと診断され当科に入院した。入院時、心窩部から臍部周辺に数個の腫瘤を触知し、大なるものは約鶏卵大、表面扁平で硬度硬靱で圧痛を訴えた。又両側頸部及び鼠蹊部には小指頭大から拇指頭大のリンパ腺腫脹が多数認められた。

試験開腹術を行い、拇指頭大から手拳大の腸間膜及び後腹膜リンパ節が多数腫脹し、組織検査の結果、細網肉腫転移であつた。

直ちにザルコマイシンを使用し約1カ月、総量36g用いたが、臨床的には効果は認められなかつた。然し左頸部リンパ腺の試験摘出標本では核分割像の軽度の減少、腫瘍細胞の僅かながらの縮小と好酸球浸潤を認めた。その後カルチノファイリンを使用したところ急速に全身のリンパ節腫脹は縮小し、一部では消失した。カルチノファイリン使用後の組織標本では悪性像なく、炎症像を呈し肉芽組織様であつた。然し初回より大量のカルチノフイ

リンを使用した為に、顆粒白血球減少症で間もなく死亡した。

3 51 細網肉腫

昭和 29 年 4 月頃、前胸部に「いぼ」状の腫脹を来し化膿した為本院外科を訪れた。診察時、両側頸部、腋窩、鼠蹊部にリンパ腺腫脹あり試験抽出を行ったが、組織検査の結果細網肉腫で直ちに入院した。リンパ腺腫脹は小指頭大より超拇指頭大で多数腫脹していた。この患者にザルコマイシンを 20 日間に総量 34g 使用したが、臨床的にも組織学的にも効果認められずカルチノフィリンに改めた。

カルチノフィリン使用後は腫脹せるリンパ腺は縮小し、軟化し、一部は消失した。組織学的にも核分割像は減少し、大小不同も減少し高度の好酸球浸潤を認めた。然し前例と同様の転帰をとつて死亡した。

表 2 ザルコマイシンの副作用

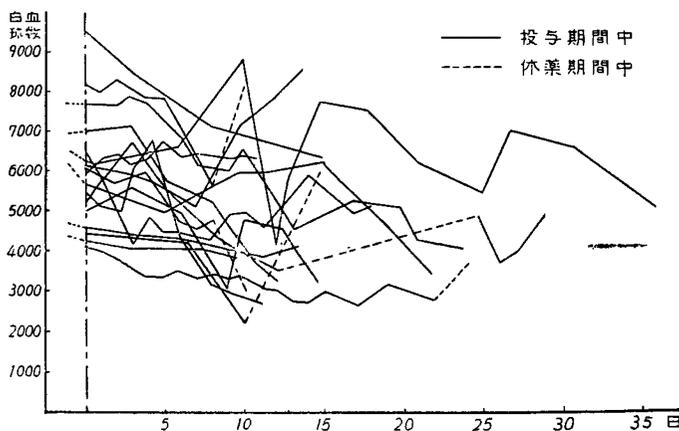
症例数	白血球減少	血管痛	食思不振	頭痛	全身倦怠	患部疼痛
27	9	3	1	1	1	1

副作用

副作用は表 2 の如くであり、血管痛は 3 例にみたが初期の製品を使用した症例に経験した。肝障害は認められなかつた。一般に他の抗腫瘍性物質に比して副作用は少いようであるが、流血中の白血球減少(白血球数 4,000 以下に減少)を 9 例に認めた。その逐日的変動は図 1 の如くであるが、投与前白血球数が正常値以下の症例に多くみられる傾向にあり、又休業により比較的短期間に投与前の数値に回復するものが多い。

尚ザルコマイシンの影響によるものか不明であるが、ザルコマイシン使用中胃穿孔を起した上記の関根例を経験している。

図 1. サルコマイシン使用例の白血球数の変動



臨床効果と病理組織学的変化

27 例の症例中、胃癌、乳癌各 1 例、計 2 例は根治手術施行後、再発予防の目的で使用したが、その効果に就いては、観察期間が未だ半年に満たないので不明である。

表 3 ザルコマイシン使用成績

症例	所見	他覚的所見		自覚的所見	
		効果あり	なし	効果あり	なし
胃 癌	9	1 腹水浮腫減少 1 腫瘤一時縮小	7	1 食思好転 1 疼痛軽減 1 嘔吐やや軽快	7
直腸癌	4	0	4	1 睡眠良好	3
細網肉腫	4	0	4	0	4
結腸癌	2	0	2	0	2
癌性腹膜炎	1	0	1	0	1
食道癌	1	0	1	0	1
乳 癌	1	0	1	0	1
ゼミノーム転移	1	1 腫瘤一時や縮小	0	腰痛軽減	0
リンパ肉腫	1	0	1	0	1
肉 腫	1	0	1	0	1
計	25	3	22	4	21

残りの 25 例は何れも根治手術不能の悪性腫瘍患者で、ザルコマイシン投与後の症状の変化は表 3 の如くである。即ち、他覚的症状の好転として、胃癌の 1 例に腹水及び浮腫の減少、他の 1 例に於ては心窩部腫瘤の一時的縮小及び組織学的に癌胞巣の縮小、一部線維化、壊死を認めた。ゼミノーム後腹膜転移患者 1 例にも、腫瘤の一時的縮小が認められた。又臨床的には無効であつた細網肉腫の 1 例には組織学的に好酸球の浸潤と肉腫細胞の縮小が認められ、胃癌の 1 例に死後剖見により原発巣の一部軟化、壊死を認めた。

自覚的症状の好転としては、胃癌の 1 例に食思の好転、心窩部痛の軽減が、他の 1 例には嘔吐回数の減少が認められた。又直腸癌の 1 例に睡眠障害の好転と、ゼミノーム転移例に腰痛の軽減を来したものがある。

延命効果に就いては、症例数と観察日数の不足及び途中他の抗腫瘍性物質に切替えた症例もあり未だ不明な点が多い。

尚、ザルコマイシンを使用したが無効認められず、他の抗腫瘍性物質使用により効果を認めたものもあり、又逆の場合も経験した。

考 按

(1) 副作用は他の抗腫瘍性物質に比し

程度である。流血中の白血球数の変動に就いては、我々は 27 例中 9 例に減少 (4,000 以下に減少) を認め使用中心に至つたものがある。減少を来す症例は白血球数が正常値以下のものに多く、従つて正常値以下の症例に使用する場合には同時に輸血等の併用が望ましい。

(2) 臨床効果が有効であるという証明は甚だ困難なものであり、加うるに臨床実験を行つた 27 例の殆んど全部が手術不能の悪性腫瘍患者であり断定し難いが、他覚的或いは自覚的に好転を明らかに認めたとするものがある。組織学的には出血と壊死が生ずると報告されているが、我々の症例には出血は見られなかつた。小数ではあるが壊死、軟化、線維化、好酸球浸潤、癌・肉腫細胞の縮小を認めたものがある。

又前述の如く、ザルコマイシン使用中、組織の軟化、壊死により胃穿孔を起したとも思われる症例があるが、これがザルコマイシンの影響によるものか、或いは癌組織の自然融解によるものかは、にわかに決定し難い。

癌細胞或いは肉腫細胞の消失したものは 1 例もないが、■■■■例の如く胃周囲リンパ腺転移癌の癌胞巢の縮小、一部線維化、一部壊死化を認め、ザルコマイシンによる変化と思われるものもある。

前述の ■■■■・■■■■例の如く、ザルコマイシンの効果は認められず、カルチノフィリンを使用することによつて効果を認め、或いは中村例の如くカルチノフィリンは効果なく、ザルコマイシンに換えたところ効果を認め、更

にはザルコマイシン無効で、アザゼリンに効果らしきものを認め、或いはナイトロミンにより腫瘍の縮小した症例があり、腫瘍の薬物に対する感受性というものがあるように思われる。而してザルコマイシンが如何なるものに適するかという事は、未だ明言し得ない。

結 語

以上、我々が少数ではあるが、ザルコマイシンを臨床使用した症例 27 例に就いて検討したが、使用例が少数であり、就中根治手術不能例が多数でその効果の即断は困難であるが、ザルコマイシンの抗腫瘍性は或程度期待し得ると思われる。

然し副作用は軽微乃至はないと云われているが、白血球減少が使用悪性腫瘍患者の 3 分の 1 に認められた。

終りに、御指導を受けた石井講師、佐藤雄次郎博士に謝意を表す。尚、薬品の提供をうけた明治製菓株式会社に感謝する。

文 献

- 1) 島田：日本医師会雑誌，35・5・264-274 昭 30.
- 2) 秦：日本医師会雑誌，31・6・313-318 昭 29.
- 3) 石山：総合医学，11・6・348-357 昭 29.
- 4) 梅沢，石山：ザルコマイシン，昭 30，4.
- 5) 国立病院協同研究班：悪性腫瘍共同研究班報告集，昭 28，29.
- 6) 日本抗生物質学術協議会：ザルコマイシン臨床使用報告集 I~V，昭 29，10-11.