

〔シンポジウム〕

カルチノフィリン

抗悪性腫瘍物質について

慶大外科 島田 信勝

私共が今日までカルチノフィリンを使用して比較的詳細に観察した悪性腫瘍患者は131例である。以下これ等の研究成績からいくつかの問題を取りあげて述べてみたいと思う。

最初にカルチノフィリンの投与方法と使用量を吟味すると、静注が最も普遍的であり、1日量1,000単位より次第に増量して副作用のない限り毎日5,000単位、稀に10,000単位を連続使用し、総量100,000単位以上に及べば1クールとして一応治療を中止し、1~2カ月の休止期間後再び同様なクールを繰り返すことにしている。1日の使用量が5,000単位で副作用があるならば、勿論2,000~3,000単位に減量すべきである。又総量100,000単位を越えても副作用がなければ、出来るだけ多量使用した方が有効である。部位によっては動注で使用することも効果的である。肝に転移のあるものには腹壁に縫合固定した大網静脈から1日量2,000~3,000単位を約1週間静注することも出来るが(所謂門脈注射)、この際は肝機能障害を来し易いので、BSPの増悪する傾向が明かに認められた場合は中止すべきである。腫瘍組織内或いはその周囲に1回量5,000~10,000単位を注射することもある。また腫瘍切除後周囲組織内に局所注射する方法も実施しが、このような局所注射は、動注と同様副作用を現わす傾向が少いので、最初から比較的大量を使用し得る利点がある。癌性腹膜炎に対する腹腔内注入、潰瘍を形成する悪性腫瘍に対する湿布等も同様である。要するに、以上の色々な方法で出来るだけ大量を使用するのが合理的と考える。

血管内注射液の調整には、添付してある1%重曹液2ccにカルチノフィリン結晶を先ず溶解した後、更に5%ブドウ糖液或いは生理食塩水(20%ブドウ糖は血管内使用のみ)に1,000u/ccの割合に溶解して必要量を使用すればよいが、局注又は湿布の場合は100u/cc程度、尚局注には少量のノボカインを添加することにしている。かかる溶液を小児の筋注に使用したこともある。又腹腔内注入は100~500u/cc程度としている。特に局注の際濃厚溶液を使用すると壊死を来す傾向があるので注意を要する。溶液調整後時間を経過すると力価の低下を来す傾きがあるので、調整後は速かに使用した方が合理的であ

る。

副作用について述べると、先ず臨床症状として現われた副作用は40例で、その中悪心嘔吐、食思不振、頭痛、黄疸その他表示(表1)の如くであるが、根治手術不能の末期患者が多いため、どこまでが真の副作用か或いは末期症状か不明なものが多い。検査成績にみられた副作用として尿中ウロビリニン体出現したもの16例で(表2)BSPの増悪をみ

表1 副作用

(1) 症状として現われた副作用(40例)

悪心嘔吐	10例
食思不振	7
頭痛	4
黄疸	4
発熱	3
全身倦怠	3
悪感	2
尿渇	2
口渇	1
下血	1
出血	1
心悸亢進	1
胸内苦悶	1

表2 副作用

(2) 検査成績にみられた副作用

尿中ウロビリニン体出現	16例
尿糖出現	1
尿蛋白出現	1
リンパ球減少	1
尿中ウロビリニン体出現	16例
(+)	13例
(++)	3
BSPの増悪をみたもの	11例
30分15%以下	7例
15%以上	2
30%以上	2
BSPの好転をみたもの	3例

表3 副作用(3) 白血球数の変動

A. 白血球減少が使用前になかったもの	100例
減少を認めない	36例
減少を認めた	1,000以下 17
	2,000以下 26
	2,000以上 21
B. 白血球減少(5,000以下)が	
使用前よりあつたもの	26例
減少を認めない	10例
減少を認めた	1,000以下 10
	2,000以下 4
	2,000以上 2
C. 白血球増多を認めたもの	1例
D. 白血球増多が正常になつたもの	1例

たもの11例であるが、逆に BSP の好転したものが3例ある。その他に血中好酸球の増加を認めたものが5例あるが、副作用か否か現在のところ不明である。白血球数の変動(表3)は、減少するものが半数以上であり、カルチノフィリン使用前に白血球減少のなかつたもの100例中64例、使用前から減少のあつた26例中16例に使用后白血球減少を認めている。詳細は教室の武石が学会誌上に近く発表する予定であるからそれを参照されたい。

以上の副作用中、最も注意を要するものは肝機能障害と白血球減少である。従つて BSP の検査は1週2回実施し、30分15%以上となつた場合、又白血球算定は隔日に行つて、3,000代に減少した場合は一時使用を中止した方が合理的ではないかと考えている。尚これ等副作用の防止或いは治療の意味で、本療法実施中又は治療後に輸血、混合アミノ酸、葡萄糖、葉緑素等を使用しているが、チステインはカルチノフィリンと併用すると、効果の減弱する傾向があるので、注意を要する。

私共は未だ本療法の確立されなかつた初期に顆粒白血球減少症のため残念ながら死亡した3例を経験したが、以上の諸点に注意すれば副作用についてはそれ程案ずる必要はない。

表4 臨床効果

効果	例数	病名
食思好転	7例	胃癌(2例) 下行結腸癌 S状結腸癌 上顎癌 肉腫 軟骨肉腫 神経膠腫
疼痛軽減	4例	皮膚癌 転移 細網肉腫 軟骨肉腫
悪心消失	1例	胃瘍
腹部不快感消失	1例	筋肉腫

根治手術不能例でカルチノフィリン使用前後に腫瘍の組織片を採取して、所見を比較し得た37例についての病理組織学的変化を述べる。主な組織変化は線維化、細胞の鬆疎化、壊死化及び核の変化である(表6)。線維化は肉腫と癌腫とでは少々所見を異にし、肉腫では腫瘍細胞そのものが細くなり、格子状線維或いは膠原線維を形成して行くが、癌腫では癌胞巢の縮小、壊死等に伴つて間質に線維化が生じてくる。又腫瘍細胞は膨化し、時に

表5 臨床効果

(2) 他覚的效果

効果	例数	病名	
腫瘍縮小	13	肉腫	細網肉腫 5例
		癌腫	胃肝S状結腸癌 2例
			直腸癌 1例
			性腹膜炎 1例
			転移膜癌 1例
			肉腫 1例
腫瘍軟化	6	肉腫	紡錘細胞肉腫 1例
		癌腫	胃S状結腸癌 1例
			神経膠腫 1例
全身状態好転	4	肉腫	軟骨肉腫 1例
		癌腫	胃腸癌 2例
血沈好転	2	癌腫	直腸癌 1例
腹水減少	2	癌腫	癌性腹膜炎 1例
			畸型腫瘍 1例
浮腫減少	1	癌腫	上顎癌 1例
脾腫縮小	1	癌腫	白血病 1例
分泌抑制肉芽良化	1	癌腫	皮膚癌 1例
褪色	1	癌腫	色素性乾皮症 1例
増悪抑制	4	肉腫	細網肉腫 1例
		癌腫	線維肉腫再発 1例
			メラウイツ腫瘍 1例

表6 組織変化の総括

所見	変性度	程度				
		卅	卅	+	±	-
肉腫	線維増生	0	6	4	4	3
	鬆疎化	2	10	2	2	1
	壊死形成	8	2	1	2	4
	核の変化	5	23	9	9	5
癌腫	線維増生	3	3	4	1	3
	鬆疎化	2	5	8	0	2
	壊死形成	2	5	3	0	7
	核の変化	5	15	9	4	17
ホジキン氏病	線維増生	0	0	0	1	1
	鬆疎化	0	1	1	0	0
	壊死形成	2	0	0	0	0
	核の変化	2	3	0	1	0

遊離状となり、ために組織全体が鬆疎となつて肉眼的に軟化の状態となるものと思われる。悪性腫瘍では腫瘍が大きくなつたり、又発育増殖の著しい場合にはよく中心部に壊死の存在することがあるが、ここでは少くとも使用前に壊死の認められなかつたもの或いはごく一部の壊死が使用后著しく著明なものを壊死化した。

肉腫、癌腫各17例についてこれ等の変化を比較すると、線維化は癌腫に少々多いだけで、鬆疎化、壊死化及

が核の変化は、肉腫の方が中等度或いは高度のものが少々多い傾向がある。尚、同じ種類の肉腫又は癌腫であっても治療効果に著しい差異のあることは、他の抗腫瘍性物質の治療成績とよく似ている。今以上の病理組織学的検索をした同じ症例について臨床効果を比較検討すると、少くとも効果のあつたものは肉腫 13 例、癌腫 6 例で矢張り肉腫に対する効果がより大であることがうかがわれる(表7)。

このような摘出標本に於ける変化を更に確めるために、次の如き動物実験を行った。即ち、吉田肉腫をラットの皮下に移植し、実験 4 日目からカルチノフィリン pro kg 250, 500, 1,000 及び 2,000 単位を毎日 7 日間移植腫瘍の周囲皮下又は移植反対側皮下に連続注射して、カルチノフィリンを使用しなかつた対照群と比較検討した。まず生存日数をみると(表8)、治療群は明かに延命効果があり、殊に 17 例は皮下腫瘍が消滅している。皮下腫瘍容積を毎日測定し、これを発育曲線として現わすと、図1の如く何れの使用法でも有効であるが、大量を皮下注射したもの、殊に局所注射したものが著効を取っている。その組織学的変化(表9)も、カルチノフィリンの使用量が増加するに従つて変性壊死が著明となつている。これ等のものについて、酵素としてはアルカリ及び酸フォスファターゼ、ペプチダーゼの変動と、その

表 7 臨床効果 (36 例)

臨床効果		疾患	著効	軽度の効果	効果なし	不詳
肉腫	癌腫					
17例	7	肉腫	7	6	4	0
17例	2	癌腫	2	4	6	5
2例	1	ホジキン氏病	1	0	1	0

表 8 吉田肉腫皮下移植テツテ生存日数

生存日数	非治療群	治療群	生存日数	非治療群	治療群
8	2	7***	20		1
9	6		21		1
10	4		22		
11	3	1	23	1	1
12	1	4	24		
13	1	1	25		1
14	1	2	33	1	
15		8	52		1
16		6	*	2	17
17		3	**	2	4
18		5			
19		3	計	27	63

* 皮下腫瘍の消滅したもの
 ** 特殊染色のため殺したのもの
 *** 10 日以内に衰弱死したのもの

表 9 実験例の組織化学陽性度

染色法	変性度 (H. E.)			酵 素		R. N. A.	P. A. S.	脂 肪
	纖維増生	鬆疎化	壊死形成	アルカリ	ペプチダーゼ			
CZP使用量								
250 u/kg	±	+	+	+	+	±	+	±
500 u/kg	-	±	±	±	±	+	±	±
1,000 u/kg	-	+	±	±	±	±	±	±
2,000 u/kg 遠隔筋注	±	±	±	±	±	+	±	±
対 照 (無処置)	-	-	±	±	-	±	+	±

他に RNA, 多糖類, 脂肪の状態を検索した。酵素は 3 者共カルチノフィリン使用例では増加の傾向にあるが, RNA は反対に減少して行く傾きがある。脂肪は次第に増量するが, 多糖類は少々増している程度である。

これ等実験成績を総括すると、腫瘍の縮小と共に延命効果があり、腫瘍組織は次第に変性を起してくるが、使用量と平行関係にあるものは脂肪のみで、その他は 250 単位で既に影響があり、500 単位以上はもはやカルチノフィリンの使用量を増しても不変の観がある。

5 例の臨床例について、動物実験と同様な組織化学的検索を行ったが、臨床的に有効であつた症例は何れも実験成績とよく似た傾向を示している。臨床効果のなかつた症例に於いては、酵素には何れも著しい変化がなく、又脂肪変性は全く陰性であつた(表 10)が、RNA, 多糖類は変化を示したのものもある。

一度に多数の組織片を採取して、変性の強い部分と弱

図1 吉田肉腫皮下結節発育曲線

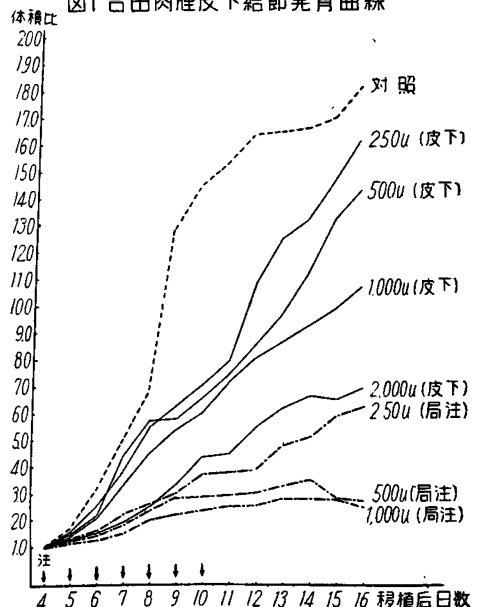


表 10 臨床例の組織化学陽性度

A. 前後比較

症 例	CZP使用量 (万)	臨床 効果	染 色 法		H. E.		酵 素						RNA		PAS		脂 肪			
			使 用 前	使 用 後	変性度		アルカリ		酸		ペプテ ターゼ		前	後	前	後	前	後		
					前	後	前	後	前	後	前	後								
H. K.	10.0	+	線	維	肉	腫	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Y. A.	5.0	+	細	網	肉	腫	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
F. T.	2.5	+	同			上	-	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+
Y. S.	2.5	-	同			上	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
K. K.	0.9	+	扁	平	上	皮	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ratte	1,000u/kg	+	吉	田	肉	腫	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+

表 11 臨床例の組織化学陽性度

B. 変性度強弱の部位の比較

症 例	臨床 効果	染 色 法		H. E.		酵 素						RNA		PAS		脂 肪			
		強	弱	変性度		アルカリ		酸		ペプテ ターゼ		弱	強	弱	強	弱	強		
				弱	強	弱	強	弱	強	弱	強								
I. W.	+	軟	骨	肉	腫	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
F. K.	+	扁	平	上	皮	腫	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
E. E.	-	細	網	肉	腫	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
T. O.	-	同			上	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

表 12 根治手術例

(手術後 10 ヶ月～2年6 ヶ月)

腫 瘍 名	例 数	生 存	死 亡	不 詳
胃 癌	7	3	0	4
直 腸 癌	5	5	0	0
乳 管 癌	3	3	0	0
膵 管 癌	1	1	0	0
肉 腫	1	1	0	0
回 腸 肉 腫	1	1	0	0
胃 肉 腫	1	1	0	0
計	19	15	0	4

い部分とを比較すると(表 11), 明かに変性の強い部分に組織化学的影響が著明である。殊に一時的にもせよ腫瘍の縮小した症例では変化が高度であった。

以上はそれが根治手術不可能な悪性腫瘍であつても, カルチノフィリンは或程度の臨床的並びに病理組織学的効果のあることを述べた。もとより薬物療法のみで根治せしめ得るような優秀な抗悪性腫瘍物質の出現は, 確かに理想には相異なるが, その実現は先ず当分の間不可能と考えなければならないと思う。

従つて次善の希望として, 少くとも根治手術後再発, 転移を防止出来るだけの効果を有する抗腫瘍性物質があ

れば極めて便利であり, その出現を切に期待しているというのが, 偽らざる外科医の当面の心境ではなからうかと考える。抗悪性腫瘍物質に関する研究が極めて暫新なためか, このような研究成績は極めて少い。先程山本教授から優秀な成績発表があつたが, 私共はまだ不十分ではあるが, 明かな根治手術後並びに浸潤或いは転移を多少残したと思われる準根治手術後にカルチノフィリンを使用した成績を述べる。根治手術例は術後 10 ヶ月～2年6 ヶ月の観察期間で 19 例中明かな再発例は今のところ経験していないが, 準根治手術例は術後 10 ヶ月～1年11 ヶ月の観察期間で 21 例中 3 例の死亡例を明かに認めている。然し何れも不詳例が数例あり, 遠隔期間が短く, 症例も少いので結論は今後の研究にまかたいと思う(表 12, 13)。

尚従来よりも姑息的な手術操作を加え, これにカルチノフィリン療法を行つて現在治療状態にある 4 例があるが, 時間の都合で省略し, 次に 2, 3 の症例を中心に述べる。

症例 1 37才, 男, 慢性骨髄性白血病

治療前の白血球数は 227,200 で著明な脾腫を認めた。カルチノフィリンを色々使用したが, 1 日量 5,000～10,000 単位が最も適量のように思われたので, 約 9 ヶ月間休止期間をおきながら入院治療した。白血球数の減少

表 13 準根治手術例
(手術後 10 ヲ月~1 年 11 ヲ月)

腫瘍名	例数	生存	死亡	不詳
胃 癌	12	5	1	6
直 腸 癌	2	0	0	2
膀 臓 癌	1	0	1	0
下 行 結 腸 癌	1	0	0	1
細 網 肉 腫	1	0	1	0
骨 肉 腫	1	1	0	0
畸 型 腫	1	1	0	0
神 經 膠 腫	1	1	0	0
脳 腫 瘍	1	1	0	0
計	21	9	3	9

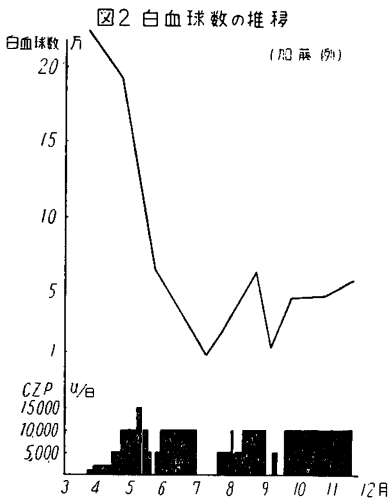


図2 白血球数の推移 (加藤例)

につれ脾腫も縮小する傾向があり、かなり有効に作用したが、治療を中止すると増悪の傾向があつた。結局白血球数50,000程度で退院したが、その後食道静脈瘤の破綻による出血で

例には無効であつた。

症例 2 57才, 男, 左上腕の線維肉腫

治療前には組織化学的に RNA が著明に認められたが、カルチノフィリン使用後、局所症状の好転と共に次第に RNA の減弱を来し、遂には殆んど消失したが、恰も薬剤耐性を思ひしむるが如き状態を来し、治療に抵抗した。この時の RNA は再び増強し、治療前と略々同様な所見を得た。今後注目すべき所見として述べておく。

症例 3 31才, 男, 細網肉腫

頸部、鼠径部及び腹部等に大小多数のリンパ節腫脹を認めた患者で、治療前に採取したリンパ節腫脹は、染色質の少い比較的大きな核を有し、原形質は突起を出しつつ増殖する合胞性の細胞によつて占められている。細胞は大小不同が著明で、核分割像もよく認められる。この患者は入院後約 1 ヲ月間にザルコマイシン計 36g を使用し、少くとも臨床的には大した症状の変化はなかつたが、組織像では或程度の好転像を示し、核分割像は稍々少く、1 視野に 1 個程度の好酸球が認められた。その後本患者は 18 日間にカルチノフィリン計 160,000 単位を静注で使用したところ、急速に全身のリンパ節腫脹が縮小し、一部は消失したが、顆粒白血球減少症で死亡した。剖検で得たリンパ節組織像は腫瘍というよりも悪性像がなくなり、むしろ肉芽組織化した感じである。

かつて誌上に報告したように、ザルコマイシンの無効例がカルチノフィリンに有効であるかと思えば、又その反対にカルチノフィリンの無効例がザルコマイシンに有効であつたり、或いは両者に無効であるというように、抗悪性腫瘍物質に対する感受性というようなことも実際の診療にはよく考える必要があるが、現在のところこれを容易に判定する方法のないことは遺憾である (表 14)。

表 14 カルチノフィリン・ザルコマイシン使用例

患者名	性	年齢	疾患名	カルチノフィリン	ザルコマイシン	備考
	♂	31	細網肉腫	*有効 16 万単位	無効 36 g	*腫瘍著明縮小
	♂	51	細網肉腫	*有効 6 万 4 千単位	無効 34 g	同上
	♂	25	セミノーム転移	無効 7 万 2 千単位	*有効 22 g	*腫瘍縮小腰痛軽減
	♂	17	細網肉腫	無効 10 万 8 千単位	無効 15 g	