

〔シンポジウム〕

ナイトロミン

抗悪性腫瘍物質について

主としてナイトロミン (Nitrogen Mustard N Oxide) の動脈内挿管投与について

白羽 彌右衛門

大阪市立大学医学部外科学教室

緒 言

青山会長からナイトロシン (以下 NMO と略記する) の効果を臨床的に批判してみよという御命令を受けた時に思い出されたのは、吉田富三教授がかつて述べられた言葉である。即ち「悪性腫瘍はそれが上皮性であつても、非上皮性であつても、細胞に本質的な差があるのではない。それ故 NMO の臨床効果の差は主として、腫瘍細胞に到達する NMO の量に由来するのだ」ということであつた。それでは結局、臓器組織に所属する動脈内へ薬剤を与えるのが、投与経路として、最も適切ではあるまいかと考えられる。しかし今日の抗腫瘍性物質をもつては、ただ1回の投与だけで、すでに治療効果に徹底を期しうるものは存在しない。けれども注射針を用いる在来の動脈内注射では、頻回の動脈穿刺によつて、動脈壁を損傷する危険が少くはないし、また腫瘍が深部臓器のなかに存在する時には、動脈内注射によつて、薬剤を選択的に目標臓器へ到達させることが困難である。それで私達はポリエチレン管 (以下 PE 管と略記する) の動脈内挿管を行い、これを通して NMO を繰返し注入してみることにした。

I. NMO の作用機序

以下、述べるところに関連があるので、NMO の作用機序について簡単に報告する。

I-1 : 実験癌細胞に対する NMO の作用 : NMO の主な抗癌作用は分裂細胞に対する直接作用ではなくて、分裂中間期の癌細胞を膨化させて、巨細胞をつくり、その分裂への進行を抑制するにある。

I-2 NMO による変性の病理組織学的特徴 実験腫瘍でも、また臨床例においても、NMO によつてかような巨細胞が比較的規則正しく出現することは特徴的であつて、これによつて、自然退行変性と NMO 作用による変性を病理組織学的に区別することができるのではないかと考える。

I-3 腫瘍血管壁の透過性に与える NMO の影響 (略)。

I-4 : 試験管内末梢血と骨髓血とに与える NMO の影響 : 試験管内の末梢血や骨髓血に対しても、NMO は

著明な退行性変化をおこさせる。とくに骨髓系白血球と非骨髓系白血球の比率が逆転するに至る。

II. 動脈内挿管投与

私達が動脈内挿管投与 intra-arterial intubation というのは病巣所在の臓器組織を目標として、一定部位の動脈枝から PE 管を挿入し、その動脈内端が目標臓器の所属動脈に一致するように固定した後、これを通して薬剤を繰返し注入しようとするものである。ビニール管は少し柔いので、動脈内血流に逆行して挿管、固定するのに不適である。

II-1 : ポリエチレン管とアダプター : PE 管としては PE 190~160 を用いているが、体外に残された管端にはアダプターをつけておき、用に臨んでこれに注射器を接続する。

アダプターはバネ仕かけになつているので、動脈血が逆に流出することはない。また薬剤の注入が終つたならば、ヘパリン液またはクエン酸ソーダ液などをさらに少量注入しておく、動脈血が管内に残らないので、血液が管内で凝固するのを防ぎうるし、また治療期間がすぎたならば、そのまま PE 管を引きぬいて、暫く圧迫するだけで止血してしまふ。

II-2 : 注入目標臓器と挿管部位 : PE 管挿入部位とその先端の到達部位とは注入目標臓器によつてそれぞれ異なる。今日のところ私達はこの表のように考えている。また PE 管挿入の後には必ず沃度ピラセトン管から注入して、動脈撮影を行い、管をコントロールしているが、その 1, 2 の例をお目にかける。

これは胃癌例で、左大腿深動脈の枝から挿管し、腹腔動脈と脾動脈とがみえている。つぎの例は子宮癌で挿管の部位は同様であるが、内腸骨動脈の範囲に薬液の流入しうることを示している。

II-3 被挿管動脈内壁の態度 : 動脈内に PE 管を挿入留置しても、その内膜に著変をおこして、副作用を惹起することはない。

犬の大腿動脈枝から管を入れて、48 時目から 33 日間におわたつて放置し調査したところ、挿管部位の動脈枝には僅かな血栓が形成されている。しかしここから上位で

は、たとえば腹部大動脈分枝部や、腹腔動脈分枝部はもちろん、さらに胸部大動脈でも、その内膜には殆ど変化をおこしていない。臨床例でえた材料のうちで、最も長い期間にわたり、挿管留置したものは 110 日間であつた。この症例は腸骨窩肉腫で、結局死亡したが、挿管動脈にはやはり異変がみられない。もともと挿管部位では管を固定するために、管と血管壁とを結紮するので、ここに血栓ができるのは当然であつて、これは無害である。

II-2 : 動脈内挿管 NMO 投与後の配下組織の態度(略)。

III. NMO の体内分布

III-1 組織反応からみた体内分布 : Walker's carcinosarcoma ラットで、同量の NMO を同じ期間内に腹腔内注射したときと、動脈内投与を行つたときとを比較してみると、後者の変化の方が大きい。また臨床例で、動注配下の骨髓像と対照部位骨髓像とを較べてみると、やはり動注配下で顕著な退行性変化がみられる。このことから NMO は注入配下組織により多く分布されて、その作用を発揮することがうかがえるわけである。

III-2 : NMO の体液内濃度測定法(略)。

III-3 : NMO の臓器内濃度と腫瘍内濃度 : NMO 投与後の臓器濃度を有機溶媒抽出法によつて調べてみると、一般に腎を除いては、動脈内投与時後の臓器内濃度が高いようである。腹腔動脈分枝部附近の動脈内投与によつて、肝内 NMO がとくに高くなつてゐる。静注例で腎内 NMO 濃度が高いのは、NMO が速に腎に到達して、尿中へ排泄されるためであらう。

腫瘍内 NMO の示す濃度は腫瘍の部位によつてやや違うが、いずれにしても、静注時にはえがたい高い組織内濃度を動注時に示している。

III-4 : NMO の尿中排泄量(略)。

IV. 骨髓像と末梢血像に与える NMO の影響

VI-1 : 動脈内投与例の骨髓像 : 原発性肝癌のために挿管した 1 症例において、NMO 注入に伴つておこる骨髓像の悪化を腸骨髄穿刺によつて追及し、対照とした胸骨穿刺血とを比較してみたところ、NMO 注入側ないし配下では、有核細胞の総数が次第に減少するとともに、核影がふえるほか、種々な形態学的な変化をおこして来る。そのうちでも、とくに目を惹くことは骨髓系白血球と非骨髓系白血球それぞれの比率が相互に接近して、やがて逆転し、曲線が交叉してしまうことである。これを一応、臨界交叉と称えることにする。NMO 注入をさらにつけると、対照部位でも約 1 週間ばかり遅れて、同じ臨界交叉があらわれて来る。

IV-2 静注例の骨髓像 : NMO の静注を続けてい

ると、20 日間 1,000mg 位の投与量で、骨髓像の変化は上にのべた基本型に準じて進展し、休薬してもなおこれが持長し、やがて臨界交叉を示すようになる。

IV-3 : 静注例の末梢血像 : NMO の静注によつておこる末梢白血球の変化はその骨髓像に準じておこる。臨界交叉を示した後、休薬しても非骨髓性白血球比率の優位はさらに持続するが、この時期において著目すべき変化は末梢血中に、赤芽球の出現することである。この後さらに NMO 投与をつづけると、その予後は不良である。

IV-4 動脈内挿管投与時の末梢血像 : これに反して NMO の動脈内挿管投与時には、投薬量が相当多くなつて、末梢血中白血球数が減少しても、これに応じて、骨髓性、非骨髓性白血球比率の示す曲線は容易に接近せず、いわゆる交叉を示すに至らないのが甚だ特徴的である。のみならずこの時期にはすでに末梢血中に、赤芽球が見出される。しかしこの時期でも、仔細に同時に骨髓像を検索すると、注入側配下では、臨界交叉の寸前であることがわかる。もともと NMO の動脈内注入によつて、注入側骨髓が選択的に障害されるのであるが、その結果が末梢血中にあらわれても、他部健全骨髓によつて造血機能が代償され、全身血によつて平均化されるので、臨界交叉が末梢血像にあらわれるのが、遅くなるものと考えられる。従つて動脈内 NMO 投与時には末梢血中に赤芽球が比較的早期に出現することも、これによつてよく理解できるわけである。

IV-5 : NMO 投与量決定の示標 : NMO の投与量を決定するものはその治療効果でなければならない。けれども NMO の投与を阻むものは、その副作用ことに造血臓器に対する障害作用である。それでこれまでは末梢血中白血球数が一応、NMO の投与量決定の目印とされて来た。しかし私達は NMO によつて、白血球数が一旦 1,000 以下になつた 69 才の男子が、たまたま虫垂炎性膿瘍をつくつたところ、その白血球数が忽ち 12,000 に増加したものを経験した。それで NMO によつて障害された造血能の残存余力の限界を、臨牀的に容易に知りうる方法を検討してみた。

いま健康人の静脈内へ腸チフスワクチンの少量を注射すると、一旦白血球数の減少を来した後、長時間にわたつて、白血球増多症が継続する。それで、NMO で白血球減少症をおこしているものについても、同じく腸チフスワクチン検査をしてみると、上述の対照とほぼ同じような経過を示して、NMO の継続投与がなお許容される場合がある。しかしこの検査には若干の危険を伴うものである。ことにワクチン検査が結局は陰性に終る例では、かえつて、ワクチン注射によつて白血球減少症が増

悪して死亡するものすらある。

それで、予め実験的に NMO の大量を動物に与えておいて、白血球減少症に陥つたものについて、ワクチン検査を行い、その骨髓像と末梢血像とを吟味してみた。するとワクチン検査陽性例では、末梢血像、骨髓像ともに骨髓系白血球の比率が非骨髓系のものに較べて、なお大きく、他方ワクチン検査陰性例では、これが全く逆になっていた。

すなわち、NMO の投与によつて、末梢血でも骨髓においても、骨髓系白血球の比率が非骨髓系白血球比率に接近し、やがてそれが交叉し逆転する。この時期にはワクチンの静注に反応する余力すらも失われている程、骨髓機能の障害されているものがある。これを第 1 に現れる NMO 休薬の示標とすることができる。この後さらに NMO を投与しつづけると、やがて赤芽球が末梢血中に現われて、白血球減少症のもとに、患者の生命が脅かされる。これが最も強い、また危険な休薬の示標である。

V. 末梢血に与える NMO の影響

末梢血の諸要因に与える NMO の影響を静注時と動注時とにわけて、比較検討してみた。

V-1 : NMO による末梢血白血球の初期増加 : NMO 投与の初期には、末梢血白血球数が、一過性に与えることを知った。これはおそらくは、NMO の異物作用に基づくものと思われるが、その程度は静注時の方がはるかに大きく、後述する血中抗体ないし内網系機能の態度と、軌を一にするもののようである。

V-2 : 末梢血白血球数の減少と回復 静注時の白血球数減少は動注時に較べてはるかに著明で、2 倍だけ速である。しかも白血球数減少症の回復に要する日数は動注時の方がかなり少くてすむ。

つぎに NMO によつて減少した白血球数の回復に向つて、NMO 投与終了後 cystine を与えることは有効であるが、NMO と cystine とを同時に併用しても、白血球の減少症を抑制しがたい場合がある。のみならず NMO と cystine を同時に併用すれば、NMO の抗腫瘍性がかえつて抑制されることのある事実を、岸和田が Ehrlich 癌マウスにおいて立証した。

V-3 赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビンの変化 (略)。

V-4 : 血小板、出血時間、凝固時間、プロトロンビン作用の変化 (略)。

VI. 生体諸機能の NMO による変化

VI-1 肝機能 (略)。

VI-2 血清蛋白 (略)。

VI-3 : 尿中 17 KS の排泄。

VI-4 : 血清電解質とその尿中排泄 血清電解質の

なかで、とくに著変を示すものは K である。NMO 静注例では、投与開始とともに、血清中 K が減少し、尿中排泄量が増加する。動注例でもほぼ同様である。それゆえ NMO 投与時には、K を補うことが大切である。

VI-5 : 血中抗体 : NMO の静注によつて血中には暫定抗体が出現する。しかしブドウ球菌ワクチン単独を連日静注するときと、ワクチンにさらに NMO を同時併用したときとを比較すると、特異抗体の産生は、NMO によつて抑制されることが判つた。アレルギー性疾患に対して NMO が効くことがあるのは、かような事実によつて説明できるのではあるまいかと考える。

VI-6 : 内網系機能の態度 : アドラー・ライマン法によつて調べてみると、NMO の少量によつて、内網系機能が一過性に亢進するが、その連続注射または大量投与によつて、内網系の機能はあきらかに低下し、コンゴローット係数が上昇する。

VI-7 : 白血球貪食能の態度 : NMO は試験管内でも、生体内においても、低濃度において、白血球の貪食能を亢進させるが、高濃度では、かえつて著明に貪食能が阻害される。

VII. NMO の臨床成績

VII-1 : 本邦における NMO の応用報告 : 本邦におけるこれまでの NMO 使用報告を集めてみた上で、手紙をもつて報告者の方々に、その遠隔成績を照会してみた。御返事を戴いた方々には、厚く御礼を申し上げたい。そのうちで悪性腫瘍が NMO によつて治癒しえたと考えられているのは、絨毛上皮腫 3 例、細網肉腫 1 例、胆道癌 1 例、などである。

VII-2 : 自家静注例 : この半年余の間に、私達が 500 mg 以上の NMO を静注した症例は主として悪性腫瘍剔除の後のものである。しかし例数が少く、しかも観察期間が短いので、まだ論ずるにはたらない。それで東一病院外科から頂いた御返事を参考にすると、胃癌で胃切除を行われた後、NMO 500 mg 以上を投与された群と無処置群とを較べてみると、確に前者の方の成績が良好である。

VII-3 : 自家動脈内挿管投与群 500 mg 以上の NMO を動脈内挿管によつて投与したものは、その大部分が 1 日 100 mg、平均 19 日間、総量 1,300 mg を与えられている。これによつて、比較的短期間に軽快を来したものが約半数以上であつた。

たとえば、症例番号 3 番の 52 才の女は右前腕に大人頭大の腫瘤をつくつた紡錘形細胞肉腫で、これには右上腕深動脈から挿管、8 日間で 1,300 mg を注入した。薬液注入時の灼熱感、嘔心、嘔吐を来したことがあるが、食欲は低下せず、腫瘍表面の壊死部が著しく拡大し、ま

た周囲との限界が鮮明になったので、肩胛帶離断術が行われた。

症例番号 2, 4, 6, 7 などでは臨床的軽快が著明で、腫瘍は縮小した。

症例 8 は 46 才女、子宮頸部の基底細胞癌で、左大腿深動脈の分枝から挿管して、管端を大動脈分岐部の上に固定。1 日 100 mg の NMO を 1, 2 回ずつ注入したところ、6 日目 550 mg 投与後には、腫瘍細胞が少くなつて、核の濃縮がみられ、14 日目、1,350 mg では、腫瘍細胞は島のように疎で、少くなり、巨細胞が形成せられ、また細胞の崩壊も著明である。この症例ははじめから、その白血球数が少くて、わずかに 3,700 しかなかったが、NMO 総量 1,560 mg を投与できたのは、動脈内挿管法を投与経路として選んだためかと考えている。

症例 9 は肝臓に原発した腺癌で、腹腔動脈を目標に挿管した。NMO 1,000 mg を与えたところ、腹水がとれて、しかも白血球減少症をおこさず、臨床的軽快が著明であつた。

また症例 14 も原発性肝癌であるが、やはり NMO 1,000 mg の動脈内挿管投与で腫瘍が著しく硬化し、病理組織学的にも、それに一致した所見をえられた。

VII-4 : 剖検所見 (略)。

VII-5 副作用 : 私達の NMO 使用例であらわれた副作用は、動注例でも、静注例でもよく似ている。これは動注群でも、全身性影響があらわれるまで、NMO を投与して、その全治療期間を観察したからであろう。そのうちでも、とくに動注群の副作用として、注目すべきことは、排尿障害を訴えるものが多くみられたことであ

る。これは動脈内挿管投与が主として、大動脈間に行われたためではあるまいかと考える。まことに興味ある問題であるから今後においてその機序を究明したい考であるが、臨床的には全く一過性でしかなかった。

結 語

以上で私の報告を終わりたい。研究の期間が短かつたために、私達の仕事の緒しか伝えることができず、また講演時間の都合で省略しなければならぬ項目も多かつたから、御期待にはそいえなかつたかも知れない。しかしこれまでの教室の研究に参加された多くの協同研究者があるので、さらに検索をつづけて、別の機会をえて報告したい考である。

私達は実験腫瘍に対して顕著な拮抗作用を示すことができる NMO を生体内で、もつとも容易かつ多量に腫瘍細胞に到達させようとして、動脈内挿管法を選び、その効果を検討してみた。そうしてこの治療の対象となつた悪性腫瘍の約半数以上において、臨床的改善または病理組織学的改善を認めることができた。けれどもこれによつて治癒させることができたものはまだ経験しえていない。もちろんわれわれの治療対象は、まだその数が少く、しかも末期のものが多かつたのであるから、今回の成績をもつて結論を下そうとは思わない。それにしてもこれまでにえた臨床的諸事実は、今後におけるこの方面での研究の必要性をさらに痛感させるものである。

最後に私達の今回の研究に対して多大の御援助を与えられた各位に、協同研究者とともに厚く御礼を申述べる次第である。