

## カルチノフィリン(抗腫瘍性抗生物質)の臨床的研究

## I. 病理組織学的観察

久保内 一 男

慶応義塾大学医学部外科教室

(指導 島田 信勝 教授)  
(故 青木 貞章 教授)

(昭和 32 年 4 月 16 日受付)

悪性腫瘍に対する化学療法剤は、近年数多く発見され、実験的研究の結果、臨床的に応用されているものも多い。悪性腫瘍の治療には、外科的手術及び放射線療法が慣用されているが、決定的な治療法は確立されていない。この様な現状から、化学療法が次第に重要視されつつあり、新しい薬剤の発見及びその使用方法の改善等によつて、悪性腫瘍治療の補助的手段の域を脱し、併用療法としても使用され始めているが、更にこれら薬剤を単独使用することによつても、かなり有効であつた症例の報告も多い。

悪性腫瘍に対する化学療法剤として、YALE (1930)により使用されたイペリットは、GILMAN<sup>1)</sup>、GOODMANN<sup>2)</sup> (1946)等によつてナイトロジェン・マスタードと進歩し、更に STAHMANN & BERGMANN (1946)<sup>3)</sup>、石館等 (1951)<sup>4)</sup>は毒性の少ないナイトロジェン・マスタードの N-Oxide やナイトロミンを製作し、臨床的にも抗腫瘍性を確認されるに至つた (KARNOFSKY<sup>5)</sup>)。RYBON, BUCHENAL (1951)<sup>6)</sup>はイミノ化合物である Triethylene-Phosphoramidate 及び Triethylene melamine が、ホジキン氏病及び白血病に有効であるとし、KIDDER (1941, 1951)<sup>7)</sup>によつて合成せられた 8-アザグアニンは、山元等 (1952)<sup>8)</sup>によつてある程度の臨床効果が認められている。その他抗葉酸剤としてアミノプテリンが白血病に (FABER<sup>9)</sup>)、射性性ヨードが甲状腺癌に、拮抗性ホルモンが乳癌、前立腺癌に有効である事が知られている。

一方、抗生物質の抗腫瘍性については、COLLEY (1866)<sup>10)</sup>によつて溶連菌毒素が癌腫に有効であると云われて以来、遅々として発展しなかつたが、CORMANN & LEWIS (1944)<sup>11)</sup>は粗製ペニシリンの不純物が、KIDD (1947)<sup>12)</sup>は *Aspergillus fumigatus* の培養濾液が実験腫瘍に抗腫瘍性を有する事を述べ、近年に至つて臨床的にもある程度の効果を認め得たものに、BROCKMANN (1952)<sup>13)</sup>によるアクチノマイシン C、LEDERLE (1955)<sup>14)</sup>によるプロマイシン、アザセリン等があり、我が国でも梅沢、山本 (1953)<sup>15)</sup>が *Streptomyces erythrochromogenus* よりザルコマイシンを発見し、石山 (1955)<sup>16)</sup>に

よつて臨床成績が報告されている。

我々は北里研究所 秦博士 (1954)<sup>17)</sup>によつて発見された *Streptomyces sahachiroi* より分離されたカルチノフィリンを臨床的に使用する機会を得たので、特に悪性腫瘍組織に及ぼす影響を、病理組織学的に観察した成績について報告する。

## 研究材料及び方法

カルチノフィリン (以下 CP) を悪性腫瘍 131 例の臨床例に使用し、これらの症例について、腫瘍組織を採取出来たものは、すべて病理組織学的に検索を行った。その中 36 例は CP 使用前及び使用中或いは使用后、即ち 2 回以上腫瘍組織を切除又は摘出して比較する事が出来たので、この 36 例を中心に検討した。

切除標本は出来る限り同一腫瘍から切除し、又リンパ節等では、使用前略々同じ所見で同じ部位のものを、CP 使用に従つて摘出して比較した。標本は 10% フォルマリン水、無水アルコール固定を行い、パラフィン切片作成、ヘマトキシリン-エオジン染色、マロリー氏膠原線維染色、多糖類染色の他、氷結切片についてオイルレッド O 脂肪染色を行った。

36 例の内訳は、肉腫 17 例、癌腫 17 例、ホジキン氏病 2 例である。現在生存例は肉腫 4 例、癌腫 4 例で、癌腫の 1 例は直腸癌で根治手術を行い、その他すべて根治手術不能例である (表 1, 2)。

## 臨床効果

36 例の臨床効果は、表 3 の如くである。表中臨床効果の「著効」は現在治癒状態のもの、「中等度」は一時的にも腫瘍又は腫瘍細胞の消失したもので、手術を併用して生存している 4 例を含んでいる。「軽度」は腫瘍が縮小し、或いは腫瘍細胞が変性等により、減少又は萎縮を認めたものである。即ち、肉腫では 17 例中 13 例に効果があり、癌腫では 17 例中 7 例ホジキン氏病は 1 例に軽度の効果を認めた。

肉腫の生存 4 例 (治療後各 34 カ月、26 カ月、26 カ月、16 カ月後の現在生存中) は、すべて CP の静注及び局所使用 (局所注射及び湿布) を併用した。而も腫瘍

表 1 癌 腫

| 診 断     | 臨床効果 | 使用法 | 使用量<br>(単位<br>万u) | 線維<br>增生 | 鬆疎<br>化 | 壊死<br>形成 | その他       | 生死 |
|---------|------|-----|-------------------|----------|---------|----------|-----------|----|
| 扁平上皮癌   | 卅    | 静 局 | 50.0              | 卅        | +       | +        | 腹水中癌細胞減少  | 生  |
| 直腸癌     | 卅    | 局   | 15.0              | ±        | 卅       | -        |           | 〃  |
| 扁平上皮癌   | 卅    | 静   | 11.0              | 卅        | +       | -        |           | 〃  |
| 癌性腹膜炎   | +    | 静 腹 | 82.0              |          |         |          |           | 死  |
| 膵管癌     | 卅    | 静   | 6.0               | +        | +       | +        |           | 生  |
| 扁平上皮癌   | +    | 静 動 | 9.7               | +        | +       | -        |           | 死  |
| 胃癌      | -    | 静 筋 | 47.0              | 卅        | +       | 卅        |           | 〃  |
| 癌性腹膜炎   | +    | 腹   | 10.0              |          |         |          |           | 〃  |
| 直腸癌     | -    | 局   | 13.0              | -        | -       | -        |           | 不詳 |
| 乳癌転移    | -    | 静 局 | 4.0               | 卅        | +       | -        |           | 生  |
| 胃癌      | -    | 静   | 11.3              | -        | +       | +        | 死         |    |
| 胃癌      | -    | 静   | 16.6              | +        | 卅       | 卅        | 〃         |    |
| 癌性腹膜炎   | -    | 静 腹 | 8.0               |          |         |          | 腹水癌細胞著変なし | 〃  |
| 扁平上皮癌   | -    | 静   | 0.9               | +        | +       | -        |           | 〃  |
| 扁平上皮癌   | -    | 静 局 | 4.2               | 卅        | -       | -        |           | 不詳 |
| 癌リンパ腺転移 | -    | 静   | 10.4              | -        | +       | 卅        |           | 生  |
| 乳癌転移    | -    | 静 局 | 59.5              |          | +       | +        |           | 死  |

の少々大きなものは、CP 局注後腫瘍を大部分切除し、その後に来た潰瘍には、湿布として使用した。癌腫の生存例（治療後各 31 カ月、26 カ月、23 カ月、30 カ月後の現在生存中）では 1 例に静注及び湿布、1 例は局注のみ、2 例は静注のみである。

死亡例の中、腫瘍組織に対する影響の著明であつたものは、細網肉腫の 2 例で、全身リンパ節の腫張が殆んど消失し、又癌性腹膜炎では、腹水中癌細胞の減少した 2 例がある。巨大腫瘍の為に根治手術は不能であつたが、CP 局注及び湿布の併用により、腫瘍の軟化及び壊死等を生じ、腫瘍切除又は掻把手術を行つて、一時腫瘍組織が著明に減少した肉腫が 3 例ある。

表 2 肉 腫

| 診 断    | 臨床効果 | 使用法   | 使用量<br>(単位<br>万u) | 線維<br>增生 | 鬆疎<br>化 | 壊死<br>形成 | その他                   | 生死 |
|--------|------|-------|-------------------|----------|---------|----------|-----------------------|----|
| 紡錘肉腫   | 卅    | 静 局   | 27.5              | 卅        | 卅       | 卅        | 好酸球増加<br>部換は肉芽<br>化認む | 生  |
| 線維肉腫   | 卅    | 〃     | 18.9              | 卅        | 卅       | +        |                       | 〃  |
| 〃      | 卅    | 〃     | 10.0              | +        | 卅       | +        |                       | 〃  |
| 骨肉腫    | 卅    | 静 動 局 | 43.0              | 卅        | 卅       | 卅        |                       | 〃  |
| 軟骨肉腫   | 卅    | 静 局   | 94.9              | 卅        | 卅       | 卅        |                       | 死  |
| 紡錘肉腫   | 卅    | 静 動 局 | 87.4              | -        | 卅       | 卅        |                       | 〃  |
| 細網肉腫   | +    | 静     | 2.7               | +        | +       | +        |                       | 〃  |
| 〃      | +    | 〃     | 8.0               | -        | +       | -        |                       | 〃  |
| 〃      | 卅    | 〃     | 18.0              | -        | -       | -        |                       | 〃  |
| 〃      | 卅    | 〃     | 16.3              | 卅        | -       | -        |                       | 〃  |
| 線維肉腫   | +    | 静 局   | 72.0              | +        | 卅       | 卅        | 〃                     |    |
| 細網肉腫   | +    | 静 筋   | 44.0              | ±        | 卅       | -        | 〃                     |    |
| 淋巴肉腫   | +    | 静     | 16.3              | +        | 卅       | -        | 〃                     |    |
| 細網肉腫   | +    | 〃     | 30.0              | ±        | -       | -        | 不詳                    |    |
| 〃      | -    | 静 局   | 39.4              | ±        | ±       | ±        | 死                     |    |
| 〃      | -    | 静     | 2.5               | -        | ±       | ±        | 〃                     |    |
| 〃      | -    | 〃     | 3.3               | ±        | 卅       | 卅        | 〃                     |    |
| ホジキン氏病 | +    | 〃     | 18.0              | +        | -       | -        | 〃                     |    |
| 〃      | -    | 〃     | 2.6               | -        | -       | -        | 〃                     |    |

病理組織学的所見

36 例に対する CP の使用方法、使用量及び腫瘍組織の変化は表 1 A, B の如くである。これら 36 例の中、CP により臨床的並びに病理組織学的に著明な影響を認めた症例について記載する。

第 1 例 35 歳 男

軟骨肉腫（左仙腸関節）  
左仙腸関節に発生し、左臀部に於ける大人頭大の腫瘍である（図 1）。使用前の切除標本の組織像は定型的軟骨肉腫で、大小不同の核を有する細胞より成る硝子様軟骨の部分と、楕円形乃至卵円形の核を有し、原形質も紡錘形乃至卵円形の細胞から成る未分化な肉腫細胞の部分が交錯している（図 2）。硝子様軟骨の部分に軽度の小脂肪滴を見る他、

変性は比較的少い。腫瘍組織の一部には小壊死巣が認められた。

CP は初め静注のみを行つた。腫瘍部の疼痛が高度の為、5 回目から腫瘍に対し直接局所注射を併用した所、疼痛軽減したが、その後再び疼痛を訴えた為湿布に変更した。18 日間に局所使用 14 万単位、静注 6 万 1 千単位使用後、腫瘍が縮小軟化して来たので、腫瘍組織の

表 3 臨床効果

| 病 種 別  | 例数 | 著効 | 中等度<br>効果 | 軽度<br>効果 | 効果認め<br>ぬもの |
|--------|----|----|-----------|----------|-------------|
| 肉 腫    | 17 | 3  | 5         | 5        | 4           |
| 癌 腫    | 17 | 1  | 3         | 3        | 10          |
| ホジキン氏病 | 2  | 0  | 0         | 1        | 1           |
| 計      | 36 | 4  | 8         | 9        | 15          |

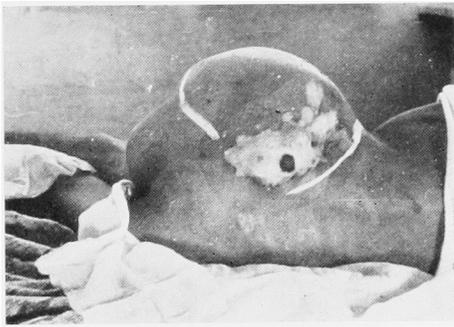


図 1

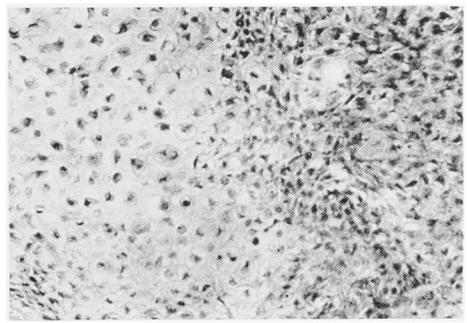


図 2

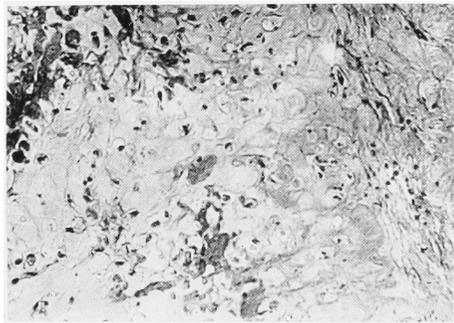


図 3

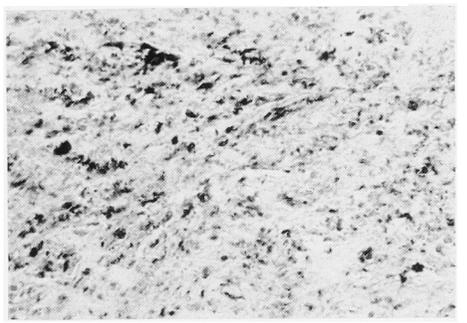


図 4

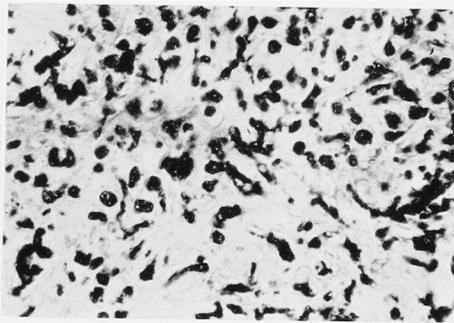


図 5

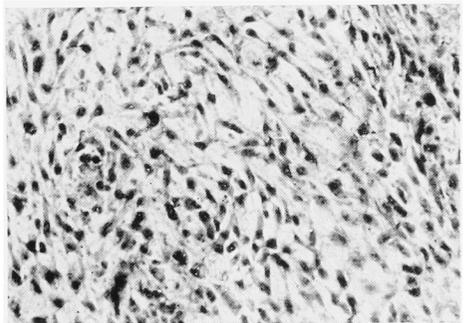


図 6

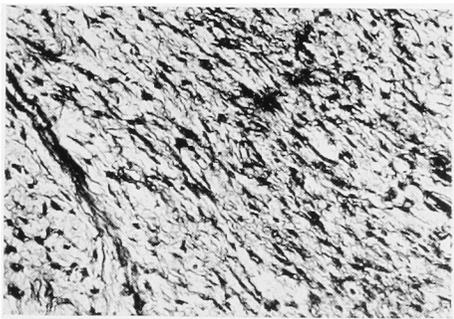


図 7



図 8

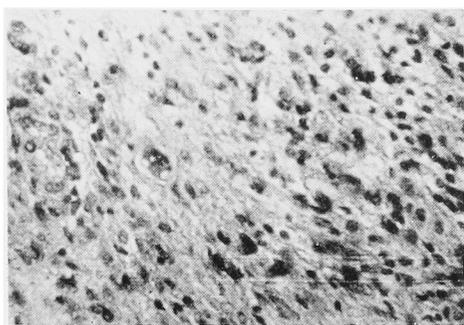


图 9

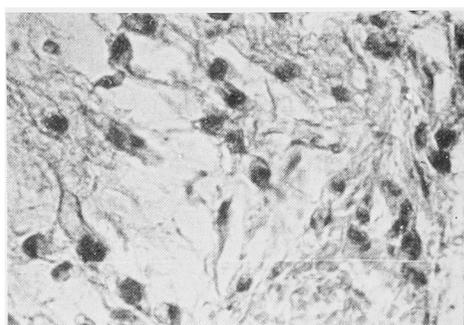


图 10

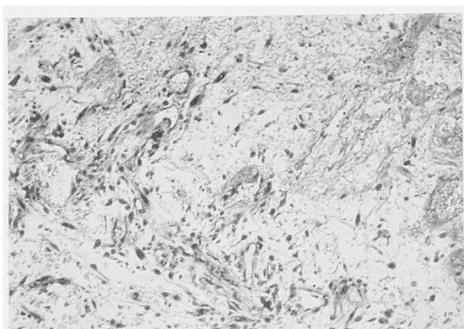


图 11

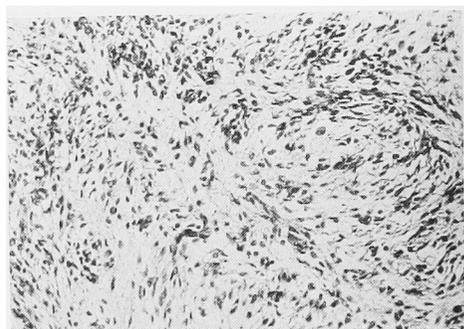


图 12

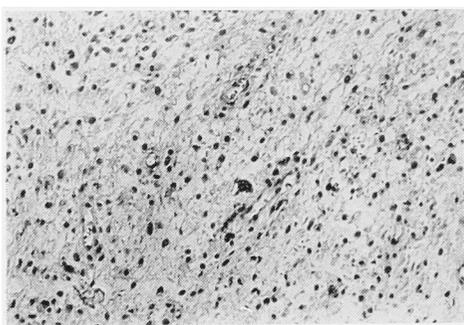


图 13



图 14

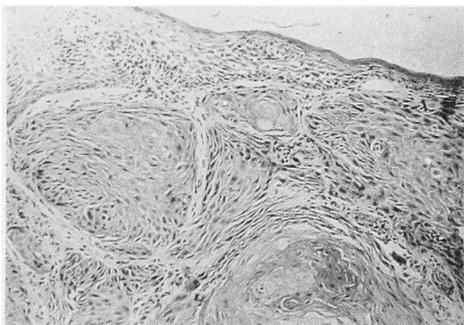


图 15

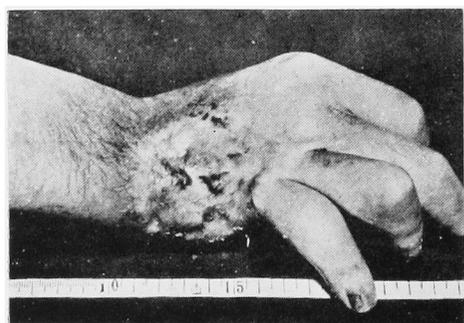


图 16

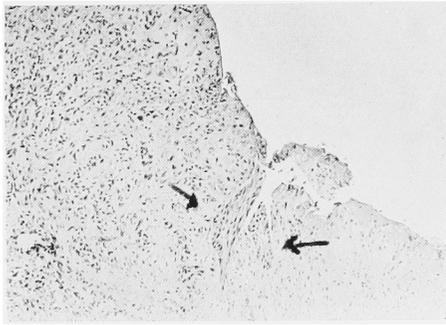


图 17

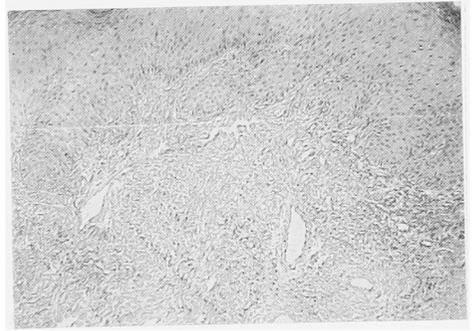


图 18

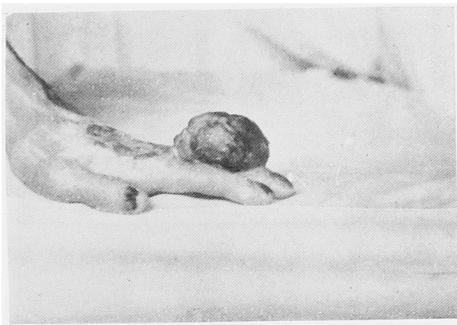


图 19

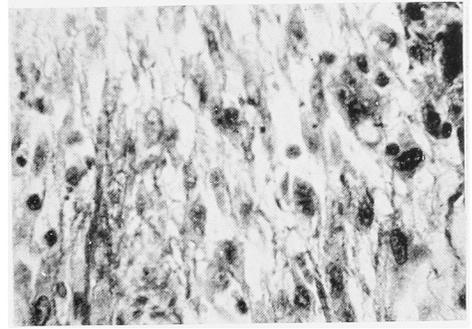


图 20

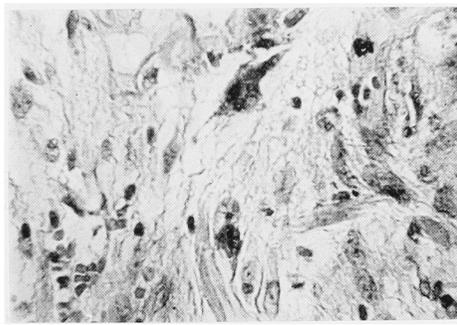


图 21

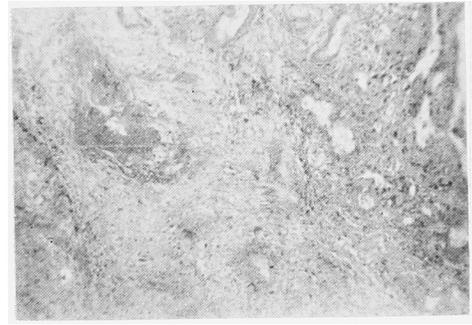


图 22

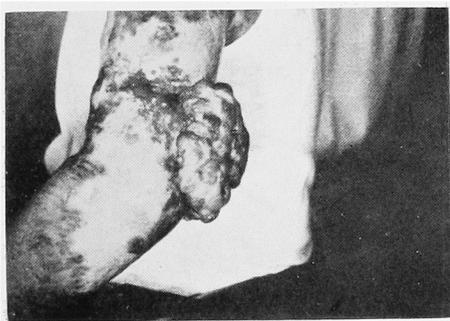


图 23

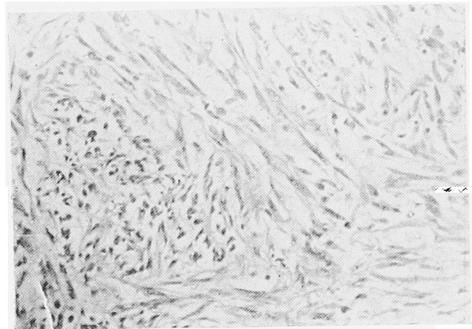
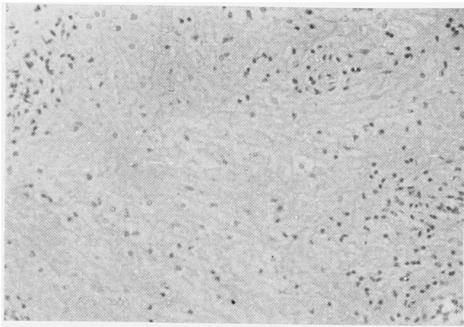
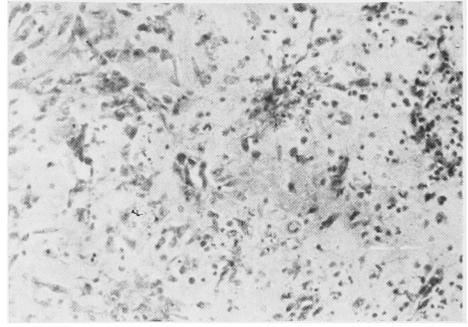


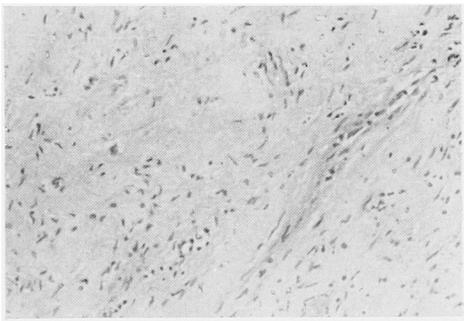
图 24



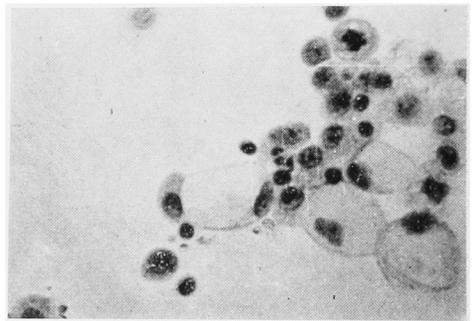
☒ 25



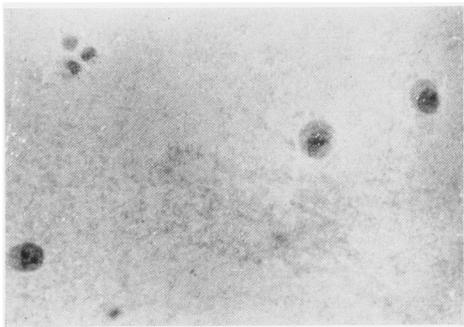
☒ 26



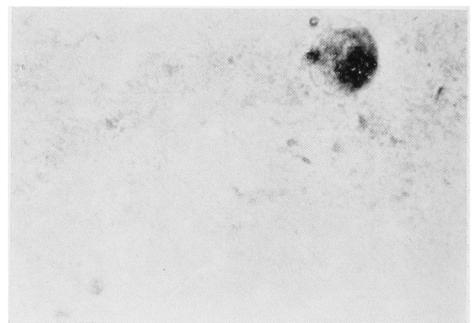
☒ 27



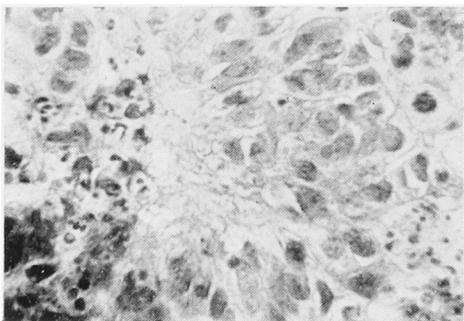
☒ 28



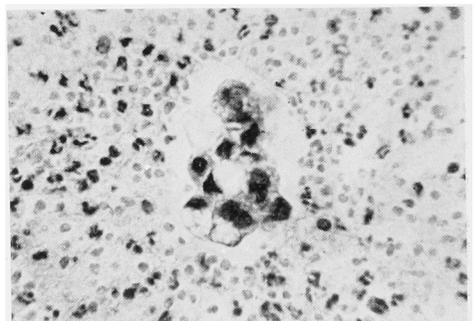
☒ 29



☒ 30



☒ 31



☒ 32

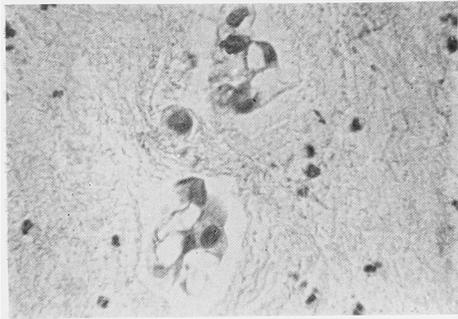


图 33



图 34

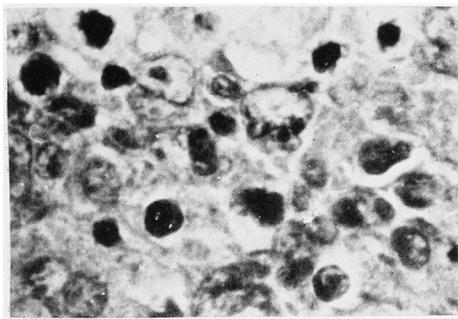


图 35

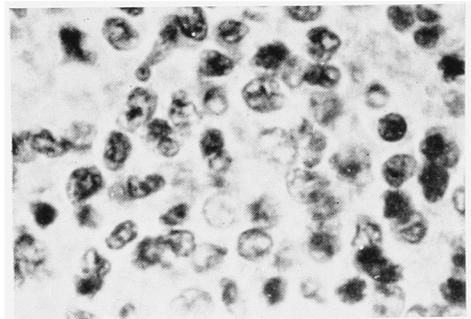


图 36

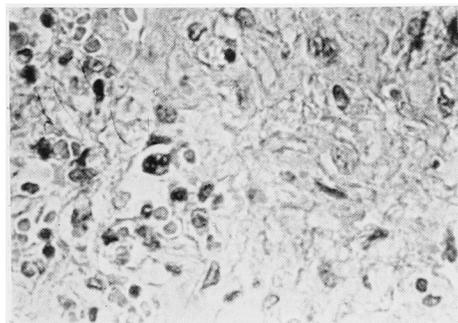


图 37

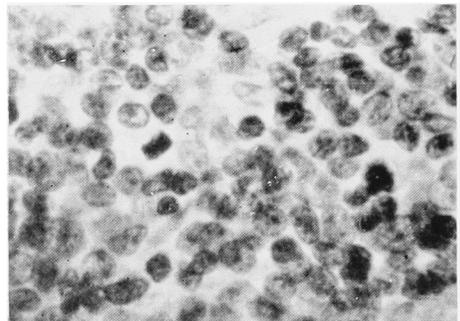


图 38

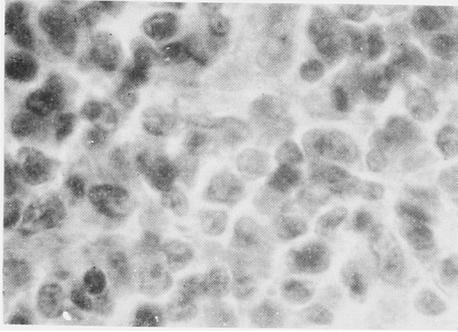


图 39

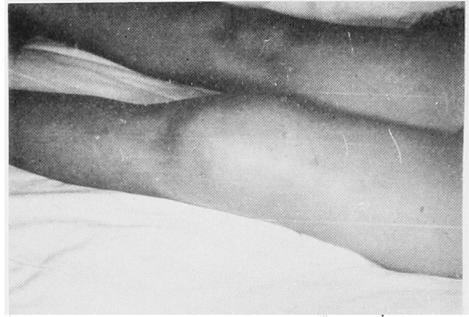


图 40

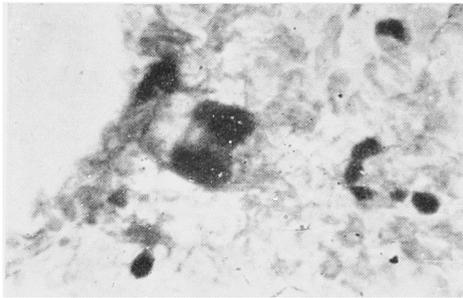


图 41

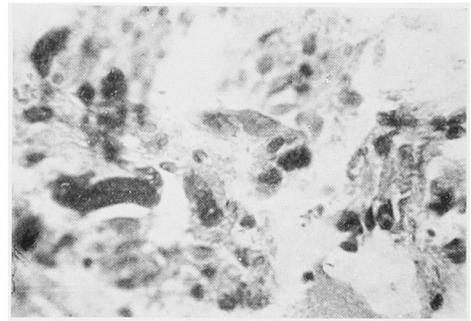


图 42

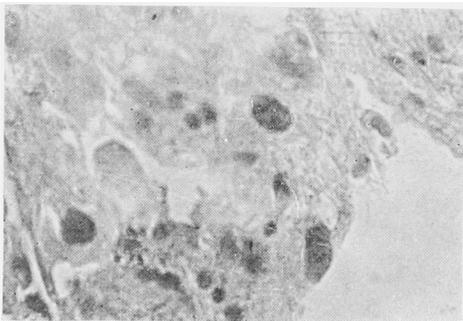


图 43

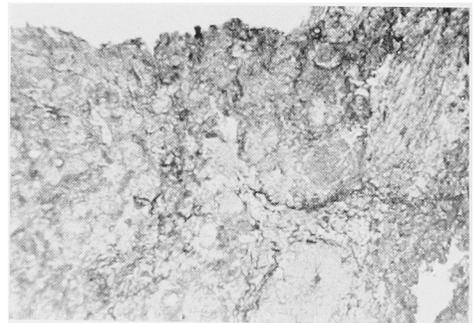


图 44

搔把手術を行つた。腫瘍組織は大部分が壊死化し(図 3, 4), そのために腫瘍部は巨大空洞を形成した。更に 18 日間に静注及び湿布により, 5 万 1 千単位使用して周辺部に残存した肉腫組織を切除検索すると, 硝子様軟骨の部分は空胞形成が著明となり, 次第に壊死化している像が認められる。これらの空胞は大部分脂肪滴であるが, 壊死化した部分の周辺では腫瘍細胞が個々に遊離疎開し, 次第に円形となり小さく萎縮し, 脂肪滴も増加して原形質が全く脂肪滴で充満されたものを多数認める(図 5)。このような脂肪化, 遊離疎開化は硝子様軟骨細胞の部分に著明である。前述の未分化肉腫細胞の部分は, 疎開, 遊離状とならず, すべて紡錘形となり(図 6), 線維芽細胞様となり, 線維化が次第に進行する(図 7)。然し白血球減少症のため CP 治療を中止すると, 再び空洞内に向つて腫瘍の増殖が著明となり, 未分化肉腫細胞の増殖を認めたので, 湿布を主として再度 CP 治療をすると, 腫瘍は一時的には縮小したが, その後は薬剤耐性を獲得した如く, 増殖は停止せず, 遂に全身衰弱により死亡した。CP は総量 94 万 9 千単位である。

#### 第 2 例 75 歳 女 紡錘形細胞肉腫(前額部)

前額部に生じた小児頭大の腫瘤で(図 8), CP 使用前の組織像は紡錘形細胞肉腫である(図 9)。CP を湿布及び静注により 28 万単位使用後試験切除を行つた。肉眼的にも腫瘤の表面に壊死形成を認めたが, 組織学的にも腫瘍表層は壊死に陥り, そのすぐ下層では肉腫細胞は 1 個宛遊離し, 紡錘形の腫瘍細胞が疎開, 鬆疎化している(図 10)。鬆疎化が高度な部位では, 腫瘍細胞が萎縮, 円形化し, 個々遊離している像が認められた。その後頸動脈よりの動注をも併用して, 47 万 9 千単位使用時に切除した組織は, 肉腫細胞の鬆疎化が更に著明で, 表面の壊死層も前回より更に厚くなつていた。壊死層に近い部分では円形化した肉腫細胞が多く, 核濃縮, 空胞変性等から壊死への諸過程が見られる(図 11)。

鬆疎となつた部分の細胞は, 使用前に較べて著しく細長となり, 核は楕円形より紡錘形となる傾向が著明である。その後治療を続行して 75 万 9 千単位使用後, 腫瘍を底部より切除摘出した。摘出腫瘍の中で組織が鬆疎となつた部分は, 腫瘍の表層のみならず深部にも認められた。腫瘍細胞は前回の切除標本よりも更に線維細胞様に細長となり, CP 使用前に認めた所見と同様に増殖した肉腫細胞の部分と交錯している(図 12)。然し腫瘍の深部には, 表層に認めた個々に遊離した円形化腫瘍細胞は殆んど認められない。

腫瘤摘出後局所に CP 湿布を行い, 一見通常的肉芽組織様となつたので, 更に試験切除片を採取して検索し

た。組織は一般に水腫性を呈し, 大部分の肉腫細胞は空胞形成, 核の膨化, 融解等の変性を呈して多くは個々に遊離し, 紡錘状或いは円形化腫瘍細胞が散在性に見られた(図 13)。その後局所に湿布 11 万 5 千単位使用後, 肉芽組織を含めて硬脳膜及び前頭葉の一部を切除した所, 手術侵襲過大の為か高熱を發して死亡した。

#### 第 3 例 48 歳 男 扁平上皮癌(右手背)

右手背の癌性潰瘍で(図 14), 組織学的には角化傾向を有する扁平上皮癌で, 皮下組織に多数の癌細胞巢の浸潤を認めた(図 15)。初め 25 日間に CP 18 万単位を静注したが, 効果を認めなかつたので, 潰瘍局所に湿布を行つた。8 日目から潰瘍は縮小し始め, その後 24 日間に 10 回使用, 潰瘍は急速に縮小した(図 16)。その試験切除片は, 肉芽組織中に萎縮した 2 個の癌細胞巢を認めたのみであつた(図 17)。その後更に 1 カ月局所湿布を継続し切除標本を検すると, 癌細胞は全く消失し(図 18), 同時に摘出した同側腋窩リンパ節(癌転移なりや否や不明)も, 非特異性炎症像のみで癌細胞を認めなかつたので, 全治院退した。2 年 7 カ月後の現在再発を認めていない。

#### 第 4 例 60 歳 男 紡錘形細胞肉腫(左中指)

左中指に 1 カ月前から鶏卵大腫瘍が発生した(図 19)。CP 使用前の組織像は紡錘形細胞肉腫である(図 20)。18 日間に静注, 局注及び湿布により 15 万 5 千単位使用後, 中指を切断せず底部より腫瘍を剔除した(図 21, 22)。剔除後底部は肉芽を形成したが, 所々に肉芽の小隆起を認めたので, その組織を切除して鑄検したところ, 肉芽組織中に変性した肉腫細胞を散在性に認めた。この様な試験切除検査を 2~3 回行いながら CP 湿布を継続し全く肉腫細胞を認めなくなつたので, 植皮を行つて治愈した。総量 27 万 5 千単位である。26 カ月を経過したが健康である。

#### 第 5 例 57 歳 男 線維肉腫(左上膊)

左上膊の線維肉腫で, 広汎な潰瘍形成を伴う超手拳大の腫瘤を形成した(図 23)。肉腫細胞の核は紡錘形, 原形質は細長で, 線維形成が著明である。細胞の配列は CP 使用前から鬆疎であつた(図 24)。然し個々に遊離した腫瘍細胞は認めなかつた。CP の静注及び局注湿布併用で治療を行つた所, 腫瘤は著しく縮小した。試験切除片の組織像は, 肉腫細胞が CP 使用前より著しく小さくなり, 合胞性の腫瘍細胞が遊離して散在し, 円形化した小腫瘍細胞を多数認め, 使用前と著しく異つた像を示した(図 25), 本例では腫瘍が著しく大で, CP の局所作用が不十分な為か, 或いは第 1 例の様に薬剤に対する耐性によるものか, CP 治療中から潰瘍底部組織が増殖を

始め、その部の切除片では、使用前の組織と殆んど同様な所見である(図 26)。更に治療を続行すると、再び縮小する部分もあつて、その部分では肉腫細胞が紡錘形のまま遊離化し、細胞の間は鬆疎化しているが(図 27)、第 2 回切除標本の様に(図 25)、高度の萎縮或いは円形化した腫瘍細胞は少い。本例は総量 72 万単位用いたが、白血球減少症のため巨大な腫瘍に充分な CP を使用出来なかつた症例で、事故退院し、その後間もなく死亡した由である。

#### 第 6 例 44 歳 女 癌性腹膜炎(腹部腫瘍)

原発巣不明のまま、腹水穿刺液中より癌細胞を検出した癌性腹膜炎例。CP 使用前の鏡検所見では、印環細胞を含む癌細胞が個々或いは集団状に多数認められる(図 28)。本例は我々が CP 治療を開始した初期で、初めから 4 万単位注入した。24 時間後は 1 視野に 3~4 個程度(図 29)、翌日 2 万単位注入後は、癌細胞は極度に縮小し、発見に努力を要する程であつた。その後毎日 1 万単位宛注入を継続していると、10 日間に巨細胞の出現をみた(図 30)。更に静注、皮下注を併用して、61 万単位使用したが、腹水は減少しない。癌細胞は発見困難の状態が続いたが、全く消失はしなかつた。総量 82 万単位で死亡したが、腹水は減少せず、剖検した所原発腹部腫瘍は縮小していない。

#### 第 7 例 36 歳 女 癌性腹膜炎(腹部腫瘍)

癌性腹膜炎で、腹水中に脱落した癌細胞の集団を認めた(図 31)。第 1 日目は腹水中に CP 1 万単位注入し、5 分毎に 5 時間迄連続腹水検査を行い、第 2 日目より連日 1 万単位注入、1 日 1 回検査を 10 日間行つた。検査成績は、CP 注入後 10 分より 1 時間迄の間に腫瘍細胞は急激に減少(図 32)、その後 4 日迄は癌細胞集団は徐々に減小し、6 日目頃には数個程度の少数となり、癌細胞には核濃縮、空胞化等の変性を認め(図 33)、10 日後には癌細胞も更に少数となり、空胞変性も高度となつたが、全身衰弱のため死亡した。

本例は総量 10 万単位で、腹水の減少を認めた。

#### 第 8 例 47 歳 女 直腸癌

直腸の腺癌。根治手術前腫瘍組織に向つて直腸内に CP を 15 日間、毎日 1 万単位、総量 15 万単位注入した後、直腸切断術を行つた。癌組織は定型的な腺癌の像を示している。注目すべき所見として、間質は所々限局性に水腫状及び粘液状を呈し、鬆疎化した結合織が散在している(図 34)。一方癌組織にも、これとよく似た粘液化の著明な部位を散在性に見出した。間質のこの様な変化は、第 2 例の摘出腫瘍組織に認めた鬆疎化した限局性腫瘍細胞と極めてよく似た所見であり、CP の影響による癌細胞の消滅に伴つた。一種の器質化の像と推定さ

れる。本例は術後 2 年 4 ヵ月後の現在健康である。

#### 第 9 例 31 歳 男 細網肉腫

両側頸部及び鼠径部に、多数のリンパ節腫脹を認め、腹部にも数個の腫瘍を触知した。この腫瘍は試験開腹により、腸間膜及び後腹膜リンパ節の腫脹である事を確かめた。その時の摘出リンパ節により、網状型細網肉腫(赤崎氏分類)と診断された(図 35)。入院後約 1 ヵ月間に、ザルコマイシン 36 g を使用したが、臨床的には大した効果は認められなかつた。その時試験切除した鼠径部リンパ節の組織像は、腫瘍細胞がザルコマイシン使用前と較べて稍々小型で、核の大小不同、分割像もより少く、略々均等な細胞より成つている。又 1 視野に 1 個程度の好酸球が見られる(図 35)。その後ザルコマイシンを CP に換え、18 日間に 16 万 3 千単位を使用した所、急激に全身のリンパ節が縮小し、一部は消失した。そして 2 回目摘出予定の、鼠径部リンパ節も摘出不能となつた。然しこの患者は、間もなく顆粒細胞減少症の為死亡したので、剖検の際摘出予定であつた鼠径部リンパ節の腫張していた部分を採取して検したが、リンパ節は発見出来ず、肉芽組織を見出したのみであつた(図 37)。

#### 第 10 例 51 歳 男 細網肉腫

網状型細網肉腫。来院時は両側の頸部、鼠径部、腋窩部及び右肘リンパ節が多数腫張していた。ザルコマイシンを 20 日間に 34 g 使用したが、殆んど影響がなかつた。ザルコマイシン治療後の組織像は、核分割像が多く、肉腫細胞は大小不同が軽度に認められた(図 38)。その後 CP を 10 日間に 6 万 4 千単位静注して使用したところ、るいといと腫張していたリンパ節が縮小し、硬度も軟化し、小なるものは大部分消失したが、大なるものは示指頭大のものが数個残留した。その時の切除リンパ節の組織像は、核分割像が減少し、細胞の大小不同も稍々少い。核の膨化、融解その他変性は殆んど見られないが、好酸球浸潤が高度に認められた事は注目すべき所見である(図 39)。

この患者は 18 万単位使用した所で治療を中止したが、第 9 例と同じく結局顆粒細胞減少症により死亡した。

#### 第 11 例 11 歳 男 骨肉腫(左大腿)

左大腿骨下端に発生した骨肉腫で(図 40)、レ線像で骨肉腫と診断された。CP 使用前第 1 回の穿刺により有糸分裂を行つている細胞を含む、数個の大きな幼稚細胞を認め(図 41)、2 回目の穿刺により、肉腫細胞の集団と思われるものを見出した(図 42, 43)。

CP 10 万単位を局注、静注で使用後、肉眼的に腫瘍の壊死化を認め、搔術を行つた。その組織像所見は、殆んど壊死組織のみであつた(図 44)。その後数回の検査で腫瘍細胞を認めなかつたので、一時 CP 治療を中止し

た。約1ヵ月後再び腫瘍掻把部から増殖を始め、組織検査により肉腫細胞を認めたので、遂に大腿切断を行い経過観察中である。総量43万単位使用。

#### 第12例 5歳男 線維肉腫(腹壁)

約3年前、某医により腹壁線維肉腫の切除術を受けたが、1年前から再び同部に腫瘤を認めて来院した。切除組織中に散在性の未熟な非上皮性の細胞があり、線維肉腫再発の診断でCP静注及び湿布を行った。同部は潰瘍を形成していたが、次第に縮小、清浄化し、12万単位使用時の組織には、変性に陥つた腫瘍細胞を数個認めるのみであった。更に治療を継続して13万単位使用後では、組織は硬化し、切除組織中に腫瘍細胞を認めず、軽快退院した。その後18万9千単位使用し、退院後2年2ヵ月現在再発を認めていない。

#### 総括並びに考察

梅沢(1953)<sup>15)</sup>、武田(1956)<sup>18)</sup>、SCHEAR(1947)<sup>19)</sup>等はナイトロジェン・マスタード、ナイトロミン、ザルコマイシン、細菌性多糖体等の実験腫瘍組織の影響を病理組織学的に検索し、腫瘍細胞の分裂抑制及び核濃縮、融解、膨化等の変化を認め、梅沢(1953)<sup>15)</sup>及び滝川(1952)<sup>20)</sup>は原形質中に空胞形成を認めた。山下(1955)<sup>21)</sup>は数種の化学療法剤を用い、腫瘍細胞に同様の病変を記載しており、更に武田<sup>18)</sup>及び山下<sup>21)</sup>は巨細胞の出現をも認めている。

臨床例に於ても、GANSLER(1948)<sup>22)</sup>はナイトロジェンマスタードを用い分化した気管支癌では腫瘍細胞の膨化、細胞の出現、核崩壊、異常分裂を、未分化気管支癌では有糸分裂の減少及び大壊死巣を認めた。新田(1955)<sup>23)</sup>はCo<sub>60</sub>及びP<sub>32</sub>により子宮頸部癌に好酸球浸潤の増加を、山元<sup>9)</sup>は8アザグアニンにより、殊に腺癌に於いて癌細胞の変性及び壊死、巨細胞出現及び線維化を、石山<sup>17)</sup>はザルコマイシンで病巣の出血及び壊死、軟化融解を報告している。

CPは青木(1955)<sup>24)</sup>等によつて腹水肝癌、吉田肉腫の実験腫瘍に使用され、組織化学的追及と共に、病理組織学的に原形質の膨化崩壊、線維増生、脂肪変性、核濃縮、崩壊、融解等の変化が認められた。久保(1956)<sup>25)</sup>は臨床例について巨細胞出現、空胞変性、鬆疎化及び高度の線維化を報告し、ナイトロミンと類似の成績であるという。

教室のCP治療は静注を主として行つて行っているが、白血球減少症を起す症例があるので、局所使用可能な症例には出来る限り局所注射又は湿布として大量使用した。

局注では第1例、第11例の如く、巨大腫瘍を形成する肉腫組織の中心部に壊死を生じ、掻把という悪性腫瘍の転移、増悪に対しては従来極めて危険と考えられてい

た方法を実施する事が可能となる場合がある。

局所に湿布を行うと、腫瘍組織の表面から、かなり深部に向つて厚い壊死層を生じ、壊死層の下部は変性に陥り円形化した遊離細胞を認め、或いは腫瘍細胞の鬆疎化を認める場合が多い。更に腫瘤の中心部に於いても腫瘍細胞の鬆疎化を来し、而も腫瘍細胞核は橢円形から維錘形に、更に細長となり線維細胞様に変化する傾向が著しい。癌腫においても第8例の如く、直腸癌に対する直腸内注入の結果、間質を主とする鬆疎化が認められた症例がある。これらの変化は何れも通常の腫瘍細胞の増殖過程の際には認められず、CPの効果と見做す事が出来る。

第9例、第10例に見られた如く、静注のみにより全身のリンパ節腫脹が著明に縮小した際にも、臨床効果が著明な割に、組織学的変化として好酸球浸潤の増加、悪性像の軽減を見たのみであった。これらの症例では剖検所見は別として、試験切除組織には壊死及び鬆疎化等を認めない。

癌組織に対する影響として、癌巣の中心壊死は、腫瘍細胞の増殖に伴つて見られる場合があるので、その場合との区別が判然としないものを除外すると、必ずしも壊死化はあまり著明ではない。却つて癌細胞が変性に陥り、癌巣が萎縮、縮小し、その為に間質の増加が見られるものが多い。この様な線維化もCPの効果と思われ、癌腫の方が肉腫よりも多く認められる。第3例はその明らかな場合である。

癌性腹膜炎に対するCP腹腔内注入は、局所使用と見做し得るもので、腹水中の浮遊癌細胞に対して可成り効果のある事は、秦<sup>17)</sup>、古賀(1954)<sup>26)</sup>、ROADS & STOCK(1956)<sup>27)</sup>等の実験腫瘍でCPがすべての腹水型に有効であるという報告と一致する。

これらCPによる変化を他の化学療法剤使用後の病変と比較すると、腫瘍細胞の発育を抑制し、或いは障碍する事によつて起る、変性及び核の病変に特异性を認めない。然しCPによる腫瘍細胞の変性は高度で、湿布等でよく見られる鬆疎化は、かなり特有な変化であると考えられる。

化学療法剤は臓器に対する副作用が少なく、腫瘍細胞に選択的に作用するのが理想であるが、その様な薬剤は得難いので、局所的に使用した方が良いとKARNOFSKY(1950)<sup>28)</sup>、BAUER(1949)<sup>29)</sup>も述べているが、CPは静注の他、局所的に使用しても腫瘍組織に対して影響があり、以上の症例でも局所使用可能な場合、病理組織学的効果の著明なものも多く認められた事から、成るべく併用療法を行うべきであると思う。

## 結 論

1. CP を 131 例の臨床例に使用し、その中 36 例について、使用前後の病理組織学的変化を比較検討した。
2. 36 例の中、1 例の根治手術例を含めて 8 例の生存例がある。
3. CP 使用による組織学的変化は、壊死形成、鬆疎化、線維化、脂肪変性又は核の変性等である。
4. CP 使用による腫瘍細胞の変性は著明で、殊に鬆疎化は特有な変化である。
5. 肉腫は癌腫に較べて、臨床効果及び病理組織学的変化が著明なものが多い。
6. 局所使用(注射及び湿布)を併用して、CP を多量に使用し得た症例に効果を認めたものが多い。殊に湿布は臨牀的にも有効で、病理組織学的変化も著明である。
7. 細網肉腫では CP 静注のみにより、臨牀的に著効を示す症例があるが必ずしも組織学的変化はその他の肉腫組織に認めた所見と一致しない。

擧筆するに当り、御指導戴いた恩師 青木貞章教授の御冥福を祈ると共に、本研究の御指導を戴いた石井良治講師、並びに病理組織学的検索につき種々御援助を戴いた佐藤雄次郎博士に深謝する。

尙本研究の一部は厚生省科学研究費に上ることを附記して謝意を表する。

## 主 要 文 献

- 1) GILMAN, A. *et al.*: Science, 130: 409, 1946.
- 2) GOODMAN, L. S., WINTROBE, M. M., *et al.*: J. A. M. A., 132: 126, 1946.
- 3) STAHMANN, M. A. & BERGMANN, M.: J. Org. Chem, 11: 586, 1946.
- 4) 石館, 他. 日本学士院紀要, 28(8):493, 1951.
- 5) KARNOFSKIE, A. A. *et al.*: Approaches to tumor chemotherapies, A. A. S., 319~337, 1947.
- 6) BURCHENAL, J. H. *et al.*. Cancer, 4(2):353, 1951.
- 7) KIDDER, G. W. *et al.*: Science 109, 511, 1941. 113, 61, 1951.
- 8) 山元, 他: Gann, 44. 135, 1952.
- 9) FABER: 石山, 公衆衛生, 15: 6, 5 (P 60).
- 10) COLLEY, W. B.: Berlin. Klin. Wschs. 3:245, 1866.
- 11) CORMANN & LEWIS: 秦, 日本医師会雑誌, 31: 6, 313.
- 12) KIDD, STOCK, C. C., SUGIURA, K., & RHOADS, C. P.: Acta Cancerologie 6: 550, 1949.
- 13) BROCKMANN, HACKMANN, C. H.: Z. Krebsfshg. 58: 603, 1952.  
SCHULTE, G.: Z. Krebsfshg. 58:500, 1952.
- 14) LEDERLE: Cancer Research, 3, 1955.
- 15) 梅沢, 山本 J. Antibiotics, 6: 45, 1953.
- 16) 石山: 総合医学, 11(6): 348, 1954. Jun.  
石山: 第 III 回化学療法学会宿題報告.
- 17) 秦 J. Antibiotics, Ser. A. vol. VII, 4, August 1954.
- 18) 武田: 腫瘍細胞, 永井書店, 1956.
- 19) SCHEAR, M. J. Approach to tumor chemotherapy, 236, 1947.
- 20) 滝川, 他 The Nogoya J. of M. S. 15, 1: 15 August 1952.
- 21) 山下: Gann, 46, Nos. 2~3, 1955 [181].
- 22) GANSLER, E. A.. Arch. Path. 46(6): 503, 1948.
- 23) 新田: Gann, 46: 1, 1955.
- 24) 青木, 他: Gann, 44, 1953 [31] 2 報.  
Gann, 46, 1955 No. 2~3 [183] 4 報.  
Gann, 47, 1956 [46] 5 報.
- 25) 久保: 最新医学, 11: 6, p. 70.
- 26) 古賀: J. Antibiotics, Ser. B, VII-8.
- 27) REILLY, H. C., SUGIURA, K. & STOCK, C. C.: 未発表. Sloan Kettering Institute よりの返信.
- 28) KARNOFSKIE, D. A.: Amer. J. Med, 8(6): 689, 1950.
- 29) BAUER Das Krebsproblem, 1949, Springer 参考文献(教室発表)
- 30) 島田 日本医師会雑誌, 33, 5: 265, 1956.
- 31) 島田, 他 J. Antibiotics, Ser. A, Vol. 8, 3: 10, Jun 1955.
- 32) 島田 Chemotherapy, Vol. 4, No. 4, July. 1956 [シンポジウム]
- 33) 島田, 他 Keio J. of Medicine 5, 1, March 1956.
- 34) 島田 Gann Vol. 47, No. 3~4, 1956 [シンポジウム]
- 35) 石井 Chemotherapy, Vol. 3, No. 4, 133, 1955.
- 36) 石井, 他 Gann, 47, Nos. 3~4: 360, 1956 [63]
- 37) 石井, 佐藤, 久保内 第 18 回日本臨床外科医学会発表 [31]
- 38) 佐藤, 他: 第 56 回日本外科学会発表, 1956.
- 39) 久保内: 第 36 回慶応医学総会発表, 1956 [47].