

カルチノフィリンの臨床的研究 II

臨床成績及び組織化学的観察並びに剖検例の検討

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)

(昭和 32 年 6 月 27 日受付)

カルチノフィリン (CP) の臨床的研究として、病理組織学的に観察した成績を先に報告したが、その後 195 例の悪性腫瘍患者に使用した成績を得たので続いて報告する。

即ち、私は上述の臨床例に及ぼす影響 (自覚的、他覚的)、副作用及び遠隔成績について統計的観察を行い、更に剖検による病理組織学的所見、或いは切除組織の組織化学的变化、及び腫瘍の CP に対する感受性等から、諸家の記載する他の抗腫瘍性物質の成績と比較検討した。

研究材料及び方法

195 例の悪性腫瘍に使用したが、その中根治手術後使用 40 例、準根治手術後 32 例であり、姑息的手術又は根治手術不能例は 123 例である。表 1 の如く腫瘍は 141 例で、肉腫は 38 例、その他 15 例であつた。疾患別には胃癌、細網肉腫症、直腸癌、癌性腹膜炎等が比較的多かつた。

表 1 症例 195 例

I. 癌 腫 141 例		II. 肉 腫 38 例	
胃 癌	60	細 網 肉 腫	20
直 腸 癌	13	線 維 肉 腫	4
癌 性 腹 膜 炎	12	筋 肉 腫	4
転 移 癌	8	紡錘形細胞肉腫	3
肝 癌	7	肉腫(頸, 脊, 大腿)	3
皮 膚 癌	6	骨 肉 腫	2
胃 癌 再 発	5	軟 骨 肉 腫	1
乳 癌	5	淋 巴 肉 腫	1
脾 臓 癌	4		
結 腸 癌	4	III. そ の 他 15 例	
膵 管 癌	3	ホジキン氏病	2
肺 癌	3	白血病(急性・慢性)	2
乳癌術後再発	2	畸 型 腫	2
乳癌術後転移	2	ゼミノーム	2
上 顎 癌	1	畸 型 芽 腫	1
食 道 癌	1	グラヴィッツ腫瘍	1
直腸癌再発	1	神 經 膠 腫	1
脾癌術後転移	1	脳 腫 瘍	1
皮膚癌術後再発	1	色 素 性 乾 皮 症	1
甲 状 腺 癌	1	黒 色 腫	1
子 宮 癌	1	巨 大 細 胞 腫 瘍	1
		ケ ロ イ ド	1

使用方法は血管内使用法として、静脈注射を最も多く用い、病巣に大量投与するため動脈注射や、肝転移がある場合は腹腔外に大網を固定し、門脈内注入を試みたものもある。

使用量は 1 回 1,000 単位より始め、白血球減少がなければ 2,000, 3,000, 或いは更に 4,000, 5,000 単位と増量した。その他の全身の投与として、皮下筋肉内の使用は局所の壊死や疼痛を伴つたものがあり、経口投与は悪心嘔吐のため少数例で中止した。

次に局所使用としては湿布が最も多く使用せられ、5,000~10,000 単位を 1 回量としたが、白血球減少は認められなかつた。又局所注射として 100~500 単位/cc を 0.5% ノボカインと共に使用し、癌性腹膜炎等は腹腔内に 1 回量 5,000~10,000 単位を使用したものがあるが症例は少い。

死亡例中剖検し得たもの、臨床例中組織化学的に追及し得たものについては、何れもそれら腫瘍組織を 10% ホルマリン固定、純アルコール固定、冷アセトン固定を施し、パラフィン或いは氷結切片よりヘマトキシリン-エオジン染色、マロリー氏膠原組織線維染色、バツプ氏格子線維染色、オイルレッド O 脂肪染色、Unnapapenheim 法によるリボ核酸染色、過ヨード酸シッフ法による PAS 染色、Gomori 氏変法によるアルカリフオスファターゼ、高松氏変法による酸フオスファターゼ、花房氏法によるペプチダーゼの各染色を行つた。

臨 床 成 績

1. 臨 床 効 果

根治手術不能の 123 例中、線維肉腫 2 例(治療後々々、34 カ月、26 カ月生存)、紡錘型細胞肉腫 1 例(26 カ月)、皮膚癌 2 例(夫々、31 カ月、6 カ月)、畸型芽腫 1 例(6 カ月)、黒色腫 1 例(10 カ月)の計 7 例は切断術等の根治手術を行う事なく腫瘍の大半剔除術、又は原発巣のみ切除し、残存腫瘍に対して CP を使用して現在治癒の状態となつている。

その他症状の緩解したものは数多く、表 2 の如くである。即ち、自覚的には食思好転は 14 例で胃癌に多く、疼痛軽減は 11 例で皮膚癌、肉腫系疾患に多かつた。その他腹部不快感の消失、通過障碍の軽減、難聴、倦怠感、悪心

表 2 臨 床 効 果

(I) 自覚的効果

効 果	例数	病 名	
食思好転	14	癌腫	胃 腸 癌腫 6例
			下行結腸癌腫 1
			上行結腸癌腫 1
疼痛軽減	11	肉腫	軟骨肉腫 2
			網膜肉腫 1
			大腿部肉腫 1
腹部不快感消失	2	癌腫	胃 癌腫 1
			胃 筋 肉 腫 1
通過障碍軽減	2	癌腫	胃 癌腫 1 癌性腹膜炎 1
難聴消失	1	肉腫	細網肉腫 1
倦怠感消失	1	癌腫	甲 状 腺 腫 1
悪心消失	1	癌腫	胃 癌 1

の消失軽減等があつた。他覚的には腫瘤の縮小17例、腫瘍の軟化9例で細網肉腫症等に多く、試験開腹術のみに終つた癌性腹膜炎等にも認められた。又当然増悪を予想された手術不能症例で悪化を抑制したと思われるもの8例、全身状態の好転したもの7例、腹水減少したものの4例、血沈好転2例、体重の増加2例等がある。一般に臨床症状の緩解したものは癌腫より肉腫に多く認められた。

2. 副作用

CP 使用による副作用の中、白血球の減少する症例は比較的多かつた。その他の副作用と思われるものでも末期患者に投与した場合が多く、真の副作用か否か疑わしいものも含まれている。

(1) 臨床症状に現われたものとしては、表3の如くで、悪心嘔吐、食思不振各12例、全身倦怠、発熱の各6例であつたが、何れも末期の症例の悪液質が増加したものが多く、CP療法を中止したものは発熱した2、3の症例に止つた。

(2) 検査成績に見られたものとしては、表3の如く尿中ウロビリン体の出現18例、BSPの増悪13例、尿糖、尿蛋白の出現各3例、白血球の百分率でリンパ球の増加したものの3例、減少したものの2例であつた。これら

(2) 他覚的効果

効 果	例数	病 名	
腫瘤縮小	17	肉腫	細網肉腫 9例 淋巴肉腫 1 胃肝S状結腸癌腫 2 直腸癌腫 1 性腹膜炎 1 結腸腹膜癌腫 1
		癌腫	網膜肉腫 1 結腸癌腫 1 腹膜癌腫 1
腫瘍軟化	9	肉腫	細網肉腫 3 紡錘型細胞肉腫 1
		癌腫	S状結腸癌腫 1 皮膚癌腫 1 その他 神 經 膠 質 腫 1 畸 型 芽 腫 1
増悪抑制	8	肉腫	細網肉腫 2 線維肉腫 2
		癌腫	乳癌再発 1 胃癌性腹膜炎 1 その他 グラヴィッツ腫瘍 1
全身状態好転	7	肉腫	軟骨肉腫 1 胃 筋 肉 腫 1
		癌腫	胃 癌腫 3 脾 癌腫 2
腹水減少	4	癌腫	癌性腹膜炎再発 2 胃 癌 腫 1
		その他	畸 型 腫 1
血沈好転	2	癌腫	直 腸 癌腫 1 胃 癌腫 1
体重増加	2	癌腫	胃 癌性腹膜炎 1 癌腫 1
浮腫減少	1	癌腫	上 顎 癌腫 1
分泌抑制・肉芽良化	1		皮 膚 癌腫 1
出血消失	1		皮 膚 癌腫 1
脾腫縮小	1	その他	白 血 病 1
褪 色	1		色素性乾皮症 1

表 3 副 作 用

(1) 症状として現われた副作用 (53例)

悪心嘔吐	12例	黄 疸	4	出 血	1
食思不振	12	悪 寒	2	心悸亢進	1
発 熱	6	乏 尿	2	胸内苦悶	1
全身倦怠	6	口 渴	1		
頭 痛	4	下 血	1		

の肝機能障碍も内臓癌の自然増悪によるものが殆んどでCPによるものとは断定し難い点もある。

(2) 検査成績にみられた副作用

尿中ウロビリニン体出現	18 例
(+)	15
(+)	3
尿中ウロビリニン体消失	3
尿糖出現	1
尿蛋白出現	1
リンパ球増多	3
リンパ球減少	2
BSP の増悪をみたもの	13
30 分 15% 以下	9
15% 以上	2
30% 以上	2
BSP の好転をみたもの	6

(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	151 例
減少を認めない	72
減少を認めた (+) 1,000 以上	37
(+) 2,000 以上	33
(+) 3,000 以上	9
B. 白血球減少 (5,000 以下) が使用前よりあったもの	36 例
減少を認めない	15
減少を認めた (+) 1,000 以下	12
(+) 2,000 以下	7
(+) 2,000 以上	2
C. 白血球増多を認めたもの	3
D. 白血球増多が正常になったもの	2

(3) 白血球数の変動

白血球数の変動の程度については、表3の如く、使用前より白血球減少のなかった151例中約半数の79例に減少を認め、白血球数2,000以上減少したものは42例であった。使用前より既に減少のあった36例中、1,000以上減少したものは9例であった。A, B群中減少程度(+)以上のものはCP継続投与の中止をよぎなくされたものもあり、(+)のものは全て中止し、輸血、シスチン、コバルトグリーンポール等を投与して、白血球数の回復を待った。又逆に白血球数の増加したものの3例、正常となつたもの2例がある。

3. 遠隔成績

CPを使用し始めて未だ経過期間も短く、真の遠隔成績より見た効果については決定しかねるが、現在の所ではCP使用例は昭和29年より31年末迄、非使用例は26年より28年迄の悪性腫瘍症例を対照として32年3月末に調査を行い、組織学的に診断の確定したもののみにつ

表4 遠隔成績

I. 全症例につき

a.	根治手術			準根治手術			根治手術不能			計
	生	死	不詳	生	死	不詳	生	死	不詳	
CP使用例	29	2	11	8	17	7	10	95	14	193
非使用例	22	17	29	0	16	10	0	39	17	150

b. 根治手術例

生存例	0~6月	6月~1年	1~2年	2~3年	3~4年	4~5年	5年以上
使用	2	7	12	7	1		
非使用					12	5	5
死亡例							
使用		1	1				
非使用		7	5	3	2		

c. 準根治手術例

(生存)+(死亡)	0~3月	3~6月	6月~1年	1~2年	2~3年	例数	平均生存期間
使用	3	4	11	4	4	25	11.4月
非使用	3	4	4	4	1	16	8.53月

d. 根治手術不能例

(生存)+(死亡)	0~3月	3~6月	6月~1年	1~2年	2~3年	例数	平均生存期間
使用	49	27	13	11	5	105	5.6月
非使用	23	11	4	1		39	2.65月

II. 胃癌

a.	根治手術			準根治手術			根治手術不能			計
	生	死	不詳	生	死	不詳	生	死	不詳	
CP使用例	14	1	5	4	13	3	0	24	3	66
非使用例	6	7	12	0	10	7	0	23	9	74

b. 根治手術例

生存例	6月~1年	1~2年	2~3年	3~4年	4~5年	5年以上
使用	5	6	2	1		
非使用				2	2	2
死亡例						
使用	1					
非使用	3	3	1			

c. 準根治手術例

(生存)+(死亡)	0~6月	6月~1年	1~2年	2~3年	例数	平均生存期間
使用	6	6	3	2	17	9.74月
非使用	5	3	2		10	5.75月

表 6 カルチノフィリン使用剖検例組織像 (肉腫・その他)

症 例	診 断	臨 床 効 果	使 用 法	使 用 量 (万)	腫 瘍 組 織					肝		腎		脾		
					線 維 増 生	鬆 疎 化	壊 死 形 成	核 濃 縮	核 融 解	核 崩 壊	充 血	変 性	充 血	変 性	充 血	変 性
K. H.	細網肉腫	+	静	18.0	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-	+
T. Y.	"	+	"	16.3	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-	+
K. M.	"	+	"	18.4	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
K. N.	"	-	静門	4.3	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
H. K.	淋巴肉腫	+	静	16.3	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
I. W.	軟骨肉腫	+	静局	60.9	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Y. Y.	細網肉腫	-	静	2.0	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+
R. H.	"	+	静筋	44.0	-	+	-	+	+	-	-	+	+	+	+	+
K. K.	"	-	静	3.3	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+
T. T.	ホジキン氏病	+	"	18.0	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
S. S.	"	-	"	2.6	-	+	+	+	+	+	-	+	-	+	+	-
S. K.	急性白血病	-	"	1.0	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	+	+
K. K.	"	-	"	1.8	-	+	-	+	+	-	-	+	+	+	-	+

表 7 カルチノフィリン非使用剖検例組織像

症 例	病 別	診 断	療 法	腫 瘍 組 織					肝		腎		脾				
				線 維 増 生	鬆 疎 化	壊 死 形 成	核 濃 縮	核 融 解	核 崩 壊	充 血	変 性	充 血	変 性	充 血	変 性		
M. S.	癌	胃	レントゲン	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
T. H.		"		-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Y. N.		"		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
S. I.		"		-	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
T. Y.		"		+	+	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+
S. T.	腫	膀胱	レントゲン	-	-	+	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	
R. G.		肝		+	+	-	+	-	-	+	+	-	+	+	+	+	
B. M.		膀胱		+	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+	-	-	
T. M.	肉 腫	軟骨肉腫	レントゲン	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Y. N.		細網肉腫		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
K. U.		"		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Y. K.		"		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
N. S.		"		+	+	+	+	-	-	-	+	+	-	+	-	+	
Y. Y.	そ の 他	ホジキン氏病		+	+	-	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	
F. S.		"		-	+	-	-	+	-	-	+	-	+	+	+	+	
I. T.		急性白血病		-	+	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	+	
M. I.		"		-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	+	

に延長を認める(表4)。根治手術不能例(姑息的手術を含む)でも僅かに生存期間が延長しているが、これは6カ月以上生存するものが非使用例よりも多いためである。即ち、試験開腹術に終わった症例でも1年以上生存するものが2例認められた(表4)。

結腸、直腸癌の成績は表4の如くであるが、使用、非使用に差違を認めなかつた。

最後に肉腫では非使用例が少く比較は出来ないが、姑息的手術又は手術不能例中4例(12, 20, 26, 34カ月)が生きている。死亡例のみの平均生存期間も5.32月で非使用例2.25月に較べ延長している(表4)。

4. 剖検例での組織所見

通常剖検時の腫瘍組織は、死後の変化や腫瘍自体の特異性等の複雑な因子から、抗腫瘍剤によって生じた変化を見出すことは困難である。私はCP使用25例と非使用17例について、剖検時腫瘍組織を採取し比較検討した。

その成績は表5, 6が使用例、表7が非使用例で、腫瘍組織における線維の増生、腫瘍細胞の鬆疎化、壊死形成、核の変化等を病変の程度によって+, ++, +++とした。使用例では変性、壊死を高度に認めるものが多く、CPの使用量が比較的多いもの程退行性変化が強い(図1)。

次にCPが腫瘍組織以外の臓器に与える影響を肝臓、腎臓、脾臓で見る

と、臓器の実質障害は腎臓にやや強い程度であつた。一方上記臓器に於ける循環障害を見ると、非使用群に比してCP投与群では脾臓では軽度に、肝臓では中等度に、腎臓ではやや高度に、血管充盈像が増加するのを認めた(図2, 3)。

図1 剖検例腫瘍組織変化(%)

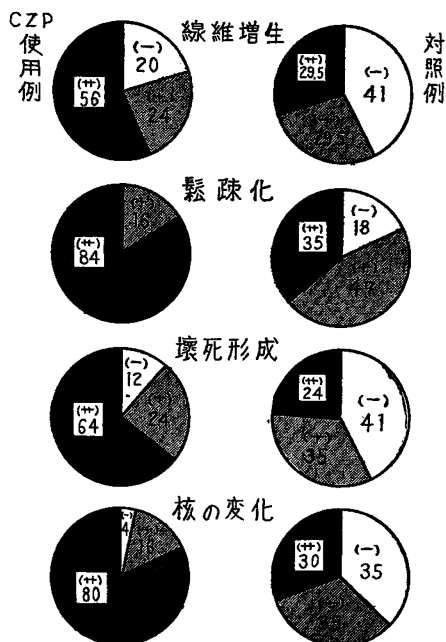
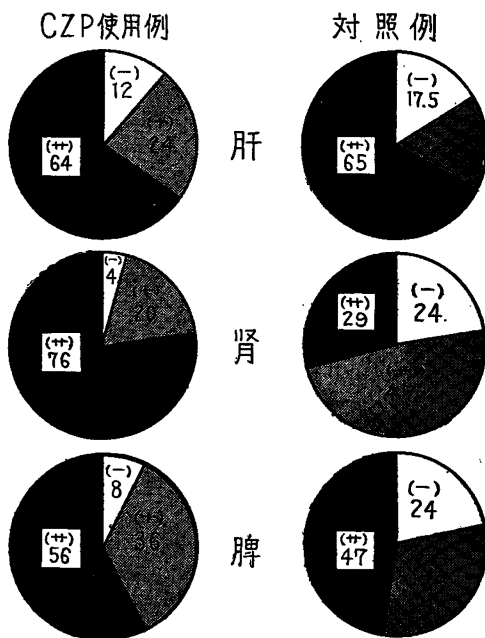


図2 剖検例臓器實質障害(%)



5. 組織化学的追及

腫瘍細胞の変性と組織化学的变化の研究については、欧米では GREENSTEIN (1945)¹⁾, KOLLER (1947)²⁾, STOWELL (1949)³⁾, CAPERSSON (1936)⁴⁾等、本邦では杉本 (1955)⁵⁾, 青木 (1953, 1955, 1956)⁶⁾, 越宗 (1956)⁷⁾, 花房 (1955)⁸⁾等の報告があるが、これらは全てが実験的腫瘍に対するものであり、臨床例での報告は見ない。

私は臨床例でこれを追求し、表8の如き結果を得た。即ち、CP 使用によつて腫瘍組織に退行性变化の生ずるのはすでに報告したが、この変化に伴つて CP 使用前

の腫瘍組織を比較すると、アルカリフォスファターゼ、酸フォスファターゼ、ペプチダーゼの酵素はその活性度を増加し、原形質内の空胞形成部に脂肪滴及び多糖類の増量を認める。これに反してリボ核酸は次第に減量する。壊死部ではこれらはすべて消失した(表8)。

次にCPの使用の有無にかかわらず、同時に採取した数カ所の腫瘍組織の中、変性の強い部分と弱い部分について上記の組織化学的検索を行つた所、前述と同様の組織化学的变化が腫瘍細胞の変性に伴つて認められた(表9)。

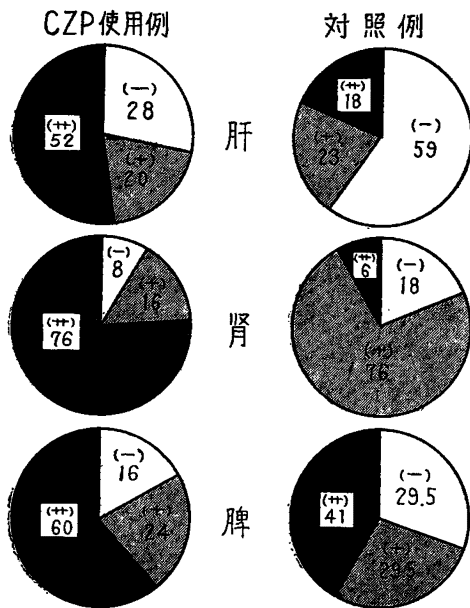
6. 細網肉腫症の分類とCPの効果

同じ種類の悪性腫瘍でも、臨床的にCPの影響の著しいものと、然らざるものがあるので、私はCPに対する腫瘍の感受性の相違であると考え、細網肉腫症について検討した。即ち、細網肉腫症を赤崎 (1952)⁹⁾に従つて分類し、14例中、未分化型2例、網状型3例、多型細胞型1例に臨床的効果を認め、これらは組織の退行性変化も著明なものが多かつた。組織球

表8 カルチノフィリン使用前後の組織化学的变化

症例	使用量(万)	臨床効果	染色法 使用前後 診断	HE		酵 素						R N A		P A S		脂 肪	
				退行性变化		アルカリ Ph.		酸 Ph.		ペプチダーゼ		前	後	前	後	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	+	"	-	+	-	±	±	±	-	+	+	+	+	+	+	+
M.K.	10.0	+	ホヰキン氏病	±	+	+	+	+	+					±	±	+	+
Y.N.	8.0	±	"	+	+	+	+	+	+					±	±	+	+
M.A.	11.0	-	細網肉腫	±	±	±	±	+	+					+	+	+	±
Y.S.	2.5	-	"	+	+	-	±	+	+	±	+	+	+	+	+	-	-
K.K.	0.9	±	扁平上皮癌	-	+	±	±	±	±	+	+	+	+	+	+	±	±
M.Y.	5.0	+	癌性腹膜炎	+	+	±	±	+	±					+	+	±	±
Ratte	1,000 u/kg	+	吉田肉腫	±	+	±	±	-	±	+	+	+	+	+	±	±	±

図3 剖検例臓器循環障碍(%)



型4例、多型細胞型3例は臨床効果もなく、組織変化も少なかった(表10)。

考 按

近年化学療法剤の発達に伴って炎症性疾患の治療率には目ざましい進歩を示しているが、悪性腫瘍に関する研

表10 細網肉腫の分類と効果

症 例	分 類	臨 床 効 果	使 用 量 (万)	組 織 像					
				格 子 線 維	膠 原 線 維	組 織 球 様 細 胞	核 大 小 不 同	網 状 形 成	退 行 性 変 化
H.K.	網 状 型	++	18.0	+	+	-	-	+	+
H.R.	未分化型	+	44.0	+	-	-	+	+	+
M.K.	"	++	16.0	±	±	-	+	±	+
Y.T.	網 状 型	++	16.3	+	+	-	±	+	+
A.Y.	多型細胞型	++	19.0	+	-	+	+	±	±
T.F.	網 状 型	±	5.0	+	±	+	-	+	±
S.Y.	組織球型	-	18.2	±	±	+	±	-	-
A.Y.	"	-	2.0	-	+	+	±	-	-
N.K.	多型細胞型	-	4.3	+	+	+	+	+	+
K.Y.	"	-	3.3	+	+	±	+	+	+
O.T.	網 状 型	-	10.0	+	±	-	+	+	+
H.K.	組織球型	-	30.9	+	+	+	-	-	±
A.T.	多型細胞型	-	2.0	+	-	+	+	+	-
U.K.	組織球型	-	39.4	±	+	+	-	-	+
K.H.	淋巴球型	+	16.3	±	-	+	-	-	+

究は洋の東西を問わず、盛んに行われているのかかわらず、その発生率は増加の傾向を示し(HELLER(1955)¹⁰⁾、治療率も芳しくない。又その治療法に関しては現段階では早期発見、完全切除術以外に根治を望めぬとする人々が多い。然し臨床上私達は根治手術の望めぬ場合

表9 病理組織像と組織化学的变化の比較

症 例	臨 床 効 果	使 用 前 後	染 色 法 強 弱 診 断	HE		酵 素				R N A		P A S		脂 肪			
				退 行 性 変 化		アルカリ Ph.		酸 Ph.		ペプチダーゼ							
				弱	強	弱	強	弱	強	弱	強	弱	強	弱	強	弱	強
I.W.	+	後	軟骨肉腫	±	+	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
K.Y.	+	"	紡錘細胞肉腫	+	+	-	+	-	-	+	+	+	+	+	-	-	
M.S.	+	"	骨肉腫	+	+	±	+	-	+	-	+	+	+	±	+	+	
F.K.	+	"	扁平上皮癌	±	+	-	+	±	+	±	+	+	±	+	+	+	
E.E.	-	"	細網肉腫	+	+	+	+	±	+	-	+	+	+	+	+	+	
T.O.	-	"	"	+	+	+	+	+	+	±	+	+	+	+	+	+	
K.H.	-	"	"	±	+	-	-			+	+	+	+				
S.K.		前	ゼミノーム	±	+	-	±	-	+		+	±	-	±	±	+	
Y.F.		"	扁平上皮癌	-	+	-	+	+	+		+	+	+	+	-	+	
A.K.		"	乳 癌	-	+	-	+	+	+		+	±	-	±	±	+	
S.T.		"	結腸癌	-	+	-	+	+	+		+	+	+	+	-	+	
K.I.		"	ホヱキン氏病	-	+	-	-	-	+		±	-	+	+			
N.S.		"	胃癌転移	-	+	-	±	-	+		+	-	+	+	-	±	
T.F.		"	胃 癌	-	±	-	+	-	±		+	+	±	+			
M.Y.		"	"	-	+	-	+	-	+		+	+	-	+			

に屢々そう遇するもので、かような症例に放射線療法や化学療法を施行して延命を期待し得るならば、今後の悪性腫瘍の治療に光明を見出したものと云えるであろう。

慶大外科で使用したCPは抗生物質に属するものでKARNOFSKY(1950)¹¹⁾の分類に従えば、腫瘍組織の血液供給を阻害するものと考えられるが、組織学的には第1報で報告した様に、腫瘍細胞の原形質を空胞膨化せしめると同時に核に迄も影響を及ぼしている。この作用機序は Nitrogen mustard, Nitromin 等の有

糸分裂毒(石館(1953)¹²), 武田(1956)¹⁸), 8-Azaguanine等の細胞代謝拮抗の抑制作用(KIDDER(1951)¹⁴), 拮抗性ホルモン剤の細胞環境に影響を及ぼすもの(HERGER(1947)¹⁵), NATHANSON(1947)¹⁶), 及び放射線, 放射性同位元素等の細胞破壊作用(山下(1955)¹⁷), KARNOFSKY(1950)¹¹)等とは少しく趣きを異にする。KARNOFSKY(1953)¹⁸は抗腫瘍剤の効果の判定には臨床症状の改善と生検腫瘍組織の変貌が規準になるとしているが, 後者についてはすでに報告したので, 今回は臨床効果について検討した。田崎(1955)¹⁹は8-Azaguanine, Sarkomycin, Carzinophilinについて効果を述べているが, 自覚的, 他覚的效果では大差を認めない。尙各種抗腫瘍剤とCPの影響を比較すると, Nitrominに関しては鈴木(1953)²⁰は105例の悪性腫瘍に使用して27例に効果を認め, 殊に肺癌に有効であるとし, 小山(1953)²¹は26例中10例に一時的効果ありとしている。Sarkomycinでは石山(1955)²²は144例中著効18.8%, 有効34%と述べ, 山元(1953)²³は8-Azaguanineが138例の婦人科悪性腫瘍患者に用い, 特に腺癌に有効であったと記載している。又, Triethylene-melamine, Triethylene-thio-phosphor-amideではそれぞれ30例, 29例に使用して慢性骨髄性白血病, ホジキン氏病に効果があり(GLENTI(1953)²⁴), 小山(1956)²⁵), 芝(1956)²⁶), 大星(1956)²⁷)はActinomycin Jをそれぞれ15例, 13例に使用して淋巴系組織への侵襲を認め, 細網肉腫症, オジキン氏病に有効であったと述べている。

CPの効果については畔柳(1956)²⁸による33例中13例に効果を認めた(自覚的に6, 他覚的に11)と云う文献以外には, 極く少数症例に使用した2, 3の発表を見るのみであり, 私達の195例でも島田(1955, 1956)²⁹), 石井(1955, 1956)³⁰), 佐藤(1956)³¹)等によつて報告されている通り, 根治手術を行わずに6例の略治例を認めている。自覚的, 他覚的には特に他の抗腫瘍剤に比し特別な効果をおさめた症例はないが, 概して一般の抗腫瘍性物質が白血病, ホジキン氏病, 前立腺癌, リンパ肉腫, 肺癌, 甲状腺癌等に有効であった(KARNOFSKY(1953)¹⁸)のに対して, CPでは線維肉腫, 細胞肉腫症, 紡錘型細胞肉腫等の肉腫症や, 扁平上皮癌, 腹水癌等の局所使用と静脈注射の併用が可能であった症例, 慢性骨髄性白血病等に臨床効果が著明であった。

副作用については, 山元(1953)²³), 石山(1955)²²), GLENTI(1953)²⁴), 小山(1956)²⁵), 大星(1956)²⁷)等は8-Azaguanine, Sarkomycin, Actinomycin Jに中毒疹, 悪心嘔吐, 全身倦怠, 発熱等を挙げ, 石館(1953)¹²), 小山(1956)²⁵)はNitromin, Triethylene-melamine, Triethylene-thio-phosphor-amideで, 白血球数の減少

を警告し, 小山(1953)²¹)は白血球数が3,000になれば薬剤投与を中止すべきだとしている。CPでは畔柳(1956)²⁸)が食思不振, 全身倦怠, 血栓性静脈炎等の副作用を述べ, 白血球数減少は33例中23例に認めているが, 私達の症例でも同様に食思不振, 悪心嘔吐, 発熱, 全身倦怠を認め, 検査成績でも軽度の肝機能低下があつたが, これらは内臓癌等の末期の症例に増加したもので, 自然悪化によるものが多数あり, 真の副作用か否か決定の困難な場合もある。唯白血球数の減少は, 約半数に認められたが, 投与量の制限, 休薬, 輸血, 混合アミノ酸, 葉緑素, シスチン等の投与で回復している。高度に減少するか, 3,000以下になつた場合の使用中止は小山(1953)²¹)の報告と同様であるが, CPでは局所使用で効果のあつた症例も多く, かかる湿布や腹腔内注入等では白血球数減少は認められなかつた。

次に遠隔成績について見ると, BAUER(1949)³²)は根治手術を行い得たと思われる症例でも5年後の永久治癒率は17%であると記載しているが, これが放射線や抗腫瘍剤で幾分でも治癒率の向上を望める様になれば幸いと考える。未だ経過期間は短いが(6~42カ月), 表4に示した様にCPを使用した根治手術例では2例の死亡を見るのみである。尙準根治手術例に8例, 姑息的手術を含む根治手術不能例に10例の生存を見ており, 表4の如く非使用例に比し延命を認めた。

胃癌については, 梶谷(1956)³⁴)によれば, 根治手術を行つた381例中, 3年生存46.9%, 5年生存40%であり, 姑息的切除術を行つたものでは2年生存5.5%, 3年生存1.9%, 吻合術のみのものでは2年生存1.9%, その他は1年半迄ですべて死亡している。小原(1956)³⁵)はNitrominを使用した胃癌で, 根治手術の3年生存は50%(非使用39%), 2年生存58%(非使用43%), 非根治手術は1~2年で全部死亡している。CPを使用した私達の症例では, 根治手術例に1例の死亡を見るのみで(経過期間は6~42カ月), 準根治手術例に4例の生存を見ており, CP使用開始後荷日が浅く, 今後の成績に待たねばならない。然し表4の如くCPによつて準根治手術例(使用例は現在迄の生存例も含めて)に平均約4カ月の生存期間の延長を認め, 根治手術不能例(姑息手術を含む)でも僅かに延命を認めた事は, 今後の悪性腫瘍の治療に関して注目すべき事柄である。

肉腫では非使用例が少く比較が困難であるが, 姑息手術及び手術不能例に4例の生存(12, 20, 26, 34カ月)があり, 非使用例ではすべて死亡している。

剖検例について

大星(1955)²⁶), 岩井(1955)²⁷)はSarkomycin, Azanの使用後の剖検腫瘍組織の変化について報告している

が、これらの退行性変化は腫瘍のもつ特異性や複雑な変化のため、果して化学療法剤によるものか否かは決定し難い。それで私は CP 使用と非使用の剖検例について、腫瘍組織の変性壊死、線維化等の所見を比較すると、使用例の腫瘍細胞にこれらの変化が高度に認められるものが多い事実から、CP の使用が腫瘍組織に影響を与えるものであらうと考えている。尙剖検例の腫瘍組織以外の肝臓、腎臓、脾臓に軽度の実質障害や、血管充盈像を認めるのは、CP の血液像に及ぼす変化 (武石(1955)³⁸⁾) と対照して興味ある所見である。

組織化学的追及について

腫瘍細胞が CP の使用により退行変性に傾く事はすでに述べたが、変性の程度及び作用機序について知り得る指標が少い。それで私は腫瘍組織の組織化学的追及を行って、CP の及ぼす影響を考察した。DEMSEG(1945)³⁹⁾、市川(1953)⁴⁰⁾によればフォスファターゼは核蛋白及び核酸代謝に寄与するもので、STEDMANN(1947)⁴¹⁾、CAPERSSON(1945)⁴²⁾はリボ核が減少するのは腫瘍細胞の増殖抑制を意味すると云う。PREICE & MILLER(1949)³⁴⁾、KOLLER(1947)²⁾は腫瘍の発育には細胞質内のリボ核酸が多量に必要であると述べている。又杉本(1955)⁵⁾はレントゲン照射で実験腫瘍組織の酸及びアルカリフォスファターゼの増加を認めているが、私は少数の臨床例ではあるが、青木(1956)⁶⁾等の実験と略々同様の成績を得、腫瘍細胞の退行変性の増加に従って酸及びアルカリフォスファターゼ、ペプチダーゼ共に活性度を増加し、リボ核酸は減少した。壊死に至れば両者共に消失した。然し表 9, 10 の如く、CP の使用によつて特異的に上記の酵素及びリボ核酸が動くものでなく、ただ CP を使用して病理組織学的変化の強いものは組織化学的変動もこれに伴う事を認めた。

次に形態学的変化として認めた原形質の空胞、或いは膨化は、主に脂肪変性によるもので、時に多糖類の増加を認め青木(1956)⁶⁾の実験成績と一致した。

抗腫瘍性物質の撰択について

島田(1956)²⁰⁾は薬剤によつて同じ腫瘍でも効果が異ると述べているが、私は表 10 の様に赤崎(1952)⁹⁾に従つて細網腫瘍症を分類し、CP が或る程度、各型によつて効果を異にする事を知つた。これは SUGIURA & STOCK(1952)⁴⁴⁾の唱える腫瘍スペクトルの確立に重要な事柄で、今後輩出するであらう幾多の抗腫瘍性物質を撰択的に使用すれば、更に悪性腫瘍の治癒率を向上せしめるものと考えられる。

結 論

(1) 悪性腫瘍 195 例に CP を使用し、現在の所根治手術を行わずに 10 例の生存例と、6 例の略治例を得

ている。

(2) 自覚的、他覚的效果では、他の抗腫瘍性物質とほぼ同様の効果を認めた。特に肉腫系の疾患、局所使用の可能な皮膚癌、腹水癌等に有効であつた。

(3) 副作用上注意すべきものは白血球数の減少で、全症例の約半数に認められ、その他の副作用は末期の悪性腫瘍症状と区別が困難である。

(4) 遠隔成績では現在の所、根治手術例で 2 例の死亡を見るのみであり、非使用例に較べて準根治手術例、根治手術不能例共に平均生存期間の延長を認める。

(5) 胃癌のみの遠隔成績でも同様に、根治手術例で 1 例の死亡を見るのみであり、他の手術例で延命を認めた。

(6) 剖検例で CP の影響と思われる腫瘍組織の退行性変化を認めた。

(7) 腫瘍組織の組織化学的变化として、退行性変化に伴うフォスファターゼの増量、リボ核酸の減量を認め、壊死部では共に消失した。

(8) CP が細網肉腫症の各型により効果を異にする事から、各種抗腫瘍性物質の撰択的使用が必要であると考える。

擱筆に当り、御指導御鞭撻を戴いた石井良治講師、並びに佐藤雄次郎博士に深甚の謝意を表す。尙本研究は厚生省科学研究費の援助による事を附記して深謝する。

主要文献

- GREENSTEIN, J. P.; F. HOMBURGER & W. H. FISHMANN 編; Physiopathology of Cancer, Hoeber-Happer, N. Y. (1945)
- KOLLER, P. CH.; Symp. Soc. Exp. Biol. 1; 270~290 (1947)
- STOWELL, R. E.; Cancer 2; 121 (1949)
- CAPERSSON, T.; Skad. Arch. Physiol. Suppl., 73 (1949)
- 杉本; Med. J. Osaka Univ. 4; 1, 135 (1955)
- 青木, 他; Gann 44; (31) 1953, Gann 46; Nos. 2, 3 (183) 1955, Gann, 47; Nos. 3, 4(43) 1956
- 越宗; 岡山医学会誌, 66; F, 1599, 1956
- 花房, 他; Gann 46; No. 1 (123), 1955
- 赤崎; 日本病理学会会誌, 41; 総会号, 1952
- HELLER, J. R. et al.; J. A. M. A., 159 (17); 1628, 1955
- KARNOFSKY, D. A.; Amer. J. Med. 8 (6); 689, 1950
- 石館; 日本臨床, 10 (10); 851, 1953
- 武田; 腫瘍細胞, 永井書店, 1956
- KIDDER, G. W. et al.; Science, 113; 61, 1951
- HERGER, C. C.; New York State J. Med. 47; 494, 1947
- NATHANSON, I. T.; Surg. Clinic. North.

- Amer. 27; 1144, 1947
- 17) 山下; Gann 46; Nos. 2, 3 (181) 1955
 - 18) KARNOFSKY, D. A.; F. HOMBERGER & W. H. FISHMANN 編; The physiopathology of cancer, Hoeber-Harper, N. Y. 1953 (p. 621~663)
 - 19) 田崎; 臨床内科小児科 10; 13, 821, 1955
 - 20) 鈴木; 診療, 6; 7, 594, 1953
 - 21) 小山, 他; Gann 44; (165), 1953
 - 22) 石山, 他; 通信医学, 7; 6, 467, 1955
 - 23) 山元, 他; Gann 44; (135), 1953
 - 24) GLENTI, F. GAVOSTO; Minerva Medica, June, 1953
 - 25) 小山, 他; Gann, 47; (40) p. 313, 1956
 - 26) 芝; Gann 47; (60) p. 355, 1956
 - 27) 大星, 他; Gann 47; (41) p. 315, 1956
 - 28) 畔柳, 他; Gann 47; (62) p. 359, 1956
 - 29) 島田; 日本医師会雑誌 33, 5; 261, 1955
島田, 他; J. Antibiotics, Ser. A, 8 (3); 10, 1955
島田, 他; Keio. J. of Med. 5, 1; March, 1956
島田; Chemotherapy, 4; 4, July, 1956
島田; Gann 47; Nos. 3, 4, 1956
 - 30) 石井; Chemotherapy 3; 4, 133, 1955
石井, 他; Gann 47; Nos. 3, 4 360, 1956
石井, 他; 第18回日本臨床外科医会発表 (31), 1956
 - 31) 佐藤, 他; 第56回日本外科学会総会発表, 1956
 - 32) 石館; 綜合医学, 10 (10); 641, 1953
 - 33) BAUER, K. H.; Das Krebsproblem Springer, Verlag, Berlin, 1949
 - 34) 梶谷, 他; Gann 47; (191) p. 652, 1956
 - 35) 小原, 他; Gann 47; (46) p. 326, 1956
 - 36) 大星, 他; Gann 46; No. 1 (200) 1955
 - 37) 岩井, 他; Gann 46; No. 1 (208) 1955
 - 38) 武石; Chemotherapy, 4; 5, Sept. 1956
 - 39) DEMSEG, E., WISLOCKI, G.; Ann. J. Anat, 76; p. 277~301, 1945
 - 40) 市川; 細胞化学, 本田書店, 1953
 - 41) STEDMANN, E.; Cold Spring Harb. Symp. 12, 1947
 - 42) CAPERSSON, T.; Cold Spring Harb. Symp. 10, 1945
 - 43) PRICE, MILLER; Cancer Res. 9; 3980, 1949
 - 44) STOCK, C. C., SUGIURA, K.; Cancer Res. 5; 382, 979, 1952