

化 合 物 名	薬 量 mg/kg/day	死 亡 率		1 週後のマウスの 体 重 変 化 処置群 / 未処置群	制癌効果の判定	
		1 週後	2 週後		1 週後	2 週後
2-Imido-1, 3, 4-thiadiazoline	100	3/5	3/5	-5.2/+2.5	+	+
2, 5-Diamino-1, 3, 4-thiadiazole	300	0/5	0/5	+2.2/+2.5	-	+
2-Hydrazino-5-amino-1, 3, 4-thiadiazole	30	0/5	0/5	+1.4/+2.5	-	-
2-Hydrazino-1, 3, 4-thiadiazole	5	0/5	0/5	+1.9/+2.5	±	±
2-Amino-1, 3, 4, 5-triazosulfol	125	0/5	0/5	-0.8/+2.5	-	-
2-[4-Oxy-phenyl-1-azo]-5-amino-1, 3, 4-thiadiazole	125	0/5	0/5	-0.5/+2.5	±	±
2-[4-Oxy-phenyl-1-azo]-1, 3, 4-thiadiazole	125	0/5	1/5	-1.8/+2.5	±	-
2-[Pyridyl-4-azo]-5-amino-1, 3, 4-thiadiazole	80	0/5	1/5	-0.3/+2.5	-	±
2-[3-Methylpyridyl-4-azo]-5-amino-1, 3, 4-thiadiazole	60	0/5	0/5	+2.0/+2.5	-	-
2-[4, 2-Dioxyphenyl-1, -azo]-5-amino-1, 3, 4-thiadiazole	125	0/5	0/5	-0.3/+2.5	-	-
2-Amino-5-phenyl-1, 3, 4-thiadiazole	30	1/5	1/5	+1.7/+2.5	-	-
2-Amino-5-furanly-1, 3, 4-thiadiazole	125	0/2	0/5	+0.2/+2.5	-	-
2-Amino-1, 3, 4-thiadiazole-(5)-on	10	0/5	0/5	+2.3/+2.5	-	-
2, 5-Dimercapto-1, 3, 4-thiadiazole	125	0/5	0/5	+0.5/+0.3	-	-
2, 5-Dimercapto-1, 3, 4-thiadiazole-hydrazinsalt	125	2/5	2/5	-3.0/+0.3	-	-
3, 5-Dimercapto-1, 2, 4-thiadiazole-baliumsalt	20	0/5	0/5	-0.3/+0.3	-	-
1, 3, 4-Triazole	125	0/5	0/5	+1.2/+0.3	-	-

(120) 抗腫瘍剤 RC-4 の臨床ならびに 実験成績

北川 司良・岡本 良平・川上 博久
川口 力・林 章夫・北小路 博史
三浦 玄洋・山下 圭司・谷 向 光
好地 衛・金田 悌二郎・神山 敏男
矢野 想之輔

京都府立医科大学河村外科教室

RC-4 は, ethylenimine 系抗腫瘍剤であるが, 我々は 1957 年 9 月から本年 5 月迄に 77 例の悪性腫瘍患者について臨床研究を行ない同時に各種の実験的検討を試みたのでその成績を報告する。

臨床例の使用量は 1 日量 50 mg 静脈注射 10 日間投与を基準とし, 必要に応じて之を反復した。

副作用としては, 半数以上に血液の変化が現われ, 極めて大量を用いた場合は時に出血傾向を呈した。しかし基準量では血液の変化も軽度で, 肝, 腎の障害は殆んど見られない。又本剤は自覚的副作用が甚だしく, 臨床使用に際して障害となるものはない。

血液像を見ると, 赤血球数, Hb 量, Ht 値は著変を認めず, 赤血球抵抗は幾分減弱するが紫斑数は正常範囲内である。唯, 血小板数, 血清 Ca 量は大量使用に際して著しく減少し, 出血時間, 凝固時間ともに延長を示すの

で, RC-4 による出血傾向は主としてこれらの変化によるものと考えられる。白血球数の減少は左の如く, 1 日量 50 mg ではその程度も軽く回復は容易である。唯, 注射完了後もしばらくは減少傾向が持続し, 使用量の多い場合は回復が困難となつてくる。

白血球分類百分比でも, 顆粒細胞の減少は RC-4 使用量の増大と共に顕著となる。制癌効果に関する臨床的所見としては, 全身状態の好転や食思改善などが挙げられるが, 腫瘍の縮小や軟化を来たしたものもあり, 末期癌の疼痛が軽減される事は患者にとつて幸である。

RC-4 使用前, 及び使用後に於ける腫瘍の組織学的所見を見ると, 使用後は腫瘍細胞の崩壊が顕著であるが, この他殆んど全部の症例に空胞形成や間質増殖など相当な変化を認めた。

尚, 外科的切除に RC-4 を併用した場合, 胃癌, 乳癌ともに 1 年以上の遠隔成績では一応効果があるものと思われるが, 長期にわたる成績は今後の問題である。

次に実験的研究の成績であるが, 先ず大量静脈注射による生理学的反応を見ると, 心電図, 呼吸, 脈搏曲線とも 800 mg 位では殆んど認むべき影響が現われない。

又その溶血作用を他の制癌剤と比較してみると, 試験管内反応では Nitromin と TEPA の中間で Carzino-philin とほぼ同程度である。RC-4 の 30 日間連続静注が肝の燐代謝に与える影響を, P³² 皮下注射によつて測

定すると、P 50 kg/mg でもかなり低下が見られ、5 mg では核酸、特に RNA の燐代謝は著明に減退している。

動物実験に於ける白血球数の変動も大量投与に際する減少が甚だしく、その傾向は臨床例と同様である。又その百分比も 30 日間連用によつて好中球が著しく減少している。

この様な動物の各臓器を組織学的に検索した所見の主なものは次の様である。

先づ肝の HE 染色では 5 mg/kg 投与例で肝細胞の空胞形成を認め、次の脾臓核酸染色では白髄に集中していた DNA が、注射量の増加と共に周囲に分散されるのが見られた。

又、骨髄のアルカリ、フォスファターゼはかえつて濃染を示す事が多いが、細胞核には若干の変化が認められる。1 mg/kg 投与例で変化も少く、恐らく可逆性のものと考えられる。

次に P³² 標識 RC-4 で血中ならびに各臓器内の消長を追跡した結果、胃大網動脈及び同静脈の何れから注入しても、直後は P³² RC-4 の方が高い値を示し、24 時間後では無機 P³² の方がむしろ多くなつている。又 P³² RC-4 は肝及び腎に特に多いが、一般に無機 P³² より低い値を示している。

之は静脈注射の場合も同様で、尿中排泄状況などを併せ考えると、RC-4 の大部分は殆んど分解されずに 24 時間後には体外に排出される様である。

鶏胎児を用いた体外培養組織に与える RC-4 の影響を調べると、心臓組織では 32 mcg/ml 以上で发育抑制、それ以下 2 mcg/ml 迄は無影響、2 mcg/ml 以下ではかえつて发育促進的に作用しているが、脾臓組織では 0.01 mcg/ml 迄何れも相当な发育抑制が見られる。

以上の事実は RC-4 が一定臓器細胞に選択的影響を与える事を示すものとして興味がある。最後に吉田肉腫の移植実験に於ても著明な制癌作用を示して居り、その能力はほぼ Nitromin のそれに匹敵している。

以上の成績からみて、RC-4 はその使用方法に留意すれば、かなり有力な抗腫瘍剤として臨床的に応用し得るものと考えられる。

(121) Cyclopentanone 誘導体およびその類縁化合物の癌に対する影響 III

森 沢 清・岡 吉 彦

市川嘉一郎・嘉本陸子

山之内製薬株式会社基礎研究部

本研究は 2, 2, 5, 5-Tetramethylcyclopentanone (P)

及び 2, 2, 6, 6-Tetramethylcyclohexanone (H) の毒性、Ascites Tumor の延命効果、長期投与の際の Tumor の変化、特にその病理組織像を観察するために行なつた。病理組織用としては ddN Mouse ♀ 19~20 g に Ehrlich Carcinoma Cell $2 \times 10^6/0.2$ cc 生食水を 1 側股間皮下注 1 週間後或いは 2 週間後から P 及び H 0.6 mg/0.2 cc 生食水を 1 日 1 回腹腔内注 1 週間毎に Tumor 長短径を計測しその平均値を比較し 1 週毎に 2~3 匹の Mice を病理組織用に用いた (千葉医大病理藤本追加報告)。

Cell 移植後の日数	7	14	21	28	34	42	49
Tumor Diameter 平均値 mm (Cont.)	7.6	10.5	11.9	12.8	13.8	14.2	14.7
P 注後 Tumor Diam. 平均値 mm	7.6	8.7	8.0	4.3	0	0	0
		*					
P 注後 Tumor Diam. 平均値 mm	7.6	10.5	10.3	5.9	3.8	0	0
		*					
H 注後 Tumor Diam. 平均値 mm	7.6	8.5	6.8	4.1	0		
		*					
H 注後 Tumor Diam. 平均値 mm	7.6	10.5	10.2	5.4	5.0		
		*					

(* P および (-) の注射開始日)

Ascites Tumor の延命効果: Mouse Ehrlich Ascites Tumor, ddN Mouse ♀ 17~20 g Cell $3 \times 10^6/0.2$ cc 移植後 24 時間から dose 0.6 mg/0.2 cc 1 日 1 回腹腔内或いは筋注 P は腹腔内注にて延命効果あり H なし、Sarcoma 180 Ascites Tumor SM Mouse ♂ 18~22 g Cell $2 \times 10^6/0.2$ cc 移植後 24 時間 dose 0.6 mg/0.2 cc 1 日 1 回腹腔内及び筋注共延命効果あり、Yoshida Rats Ascites Tumor, Albino Rats ♀ 80 g Cell $1.5 \times 10^7/0.4$ cc 24 時間後 dose 3.0 mg/0.2 cc 1 日 1 回腹腔内或筋注 P, H 共効果なし。毒性: LD₅₀ なし。Rats に 50~173 日間 1 日 1 回 25~300 mg/kg 静注体重増加、白血球数及種類変化なし。注射直後から 370 分までの間に体温の著しい変化認めず。長期静注後各臓器の解剖所見外見上変化ない。

〔追加〕 岡林 篤 藤本輝夫 (千葉大病理)

演題 121 の実験材料の一部を病理組織学的に検索したので追加する。実験第 71 群 (Cyclopentanone 投与) では、Ehrlich 癌皮下移植部位の病巣の大きさは移植後 14 日 (投与開始後 7 日) 頃までは対照群と大差なく、移植後 42 日 (投与開始後 35 日) の例では著しい縮少がみられた。この病巣の縮少は、組織学的には、毛細血管周囲に組織球性細胞反応の著明な肉芽組織の形成、と癌細胞のつよい壊死化傾向にもとづくものであることがた

しかめられた。かかる肉芽組織の増殖は移植後 28 日（投与開始後 21 日）頃から出現するようである。対照例でも多少の肉芽組織の形成がみられたが、上記のような特長が少く、癌細胞の増殖が旺盛であつた。なお、長期の毒性実験を行なつたウサギの中 3 匹（Pentanone 2 匹、Hexanone 1 匹）の剖検によつて、組織学的に、全身にわたつて特記すべき変化に遭遇しなかつたことをも追加する。

〔追加〕 秦 藤樹（北里研究所）

制癌効果を測定する場合、皮下に固形癌切片を移植する場合も、腹水癌細胞を移植しても効果の測定は可能である。もし 2 Dimension の測定で不充分ならば 3 Dimension で測定すればよい。

次に Tumor の効果をしらべる場合、動物癌移植 3 週間後の Tumor は治療を行なわなくても自然に内部に壊死がおこり大きさが不定となるから、制癌効果の判定には充分の注意が必要である。

(122) 抗腫瘍剤 T. M. C. P. (Tetramethylolcyclopentanone) 及び T.M.C.H. (Tetramethylolcyclohexanone) の臨床的研究

志賀 巖・飯島 登

東京大学木本外科教室

芦 沢 真 六

東京大学田坂内科教室

緒 言

T. M. C. P. 及び T. M. C. H. は昨年 7 月日本生化学会総会に於て山之内製薬研究部の森沢氏等により発表されたものである。我々は昨年 10 月以降臨床的に使用する機会を得たので、その成績を報告する。

臨床成績

症例は東大木本外科入院患者 37 例であり、このうち胃癌 4、直腸癌、ゼミノームメタ各 1、計 6 例は、根治手術後再発予防の目的で使用されたものであり、目下経過観察中である。其他の 31 例はすべて試験開腹に終わったものか、胃瘻造設或いは胃腸吻合のみの行なわれたものであり大半が末期症例に属する。

使用方法及び使用量：T. M. C. P., T. M. C. H. 何れも使用上殆んど差が認められないので、投与方法、量は同一型式をとつた。即、体重を 20 mg/kg 標準とし、1 日 0.6 g から 2 g を筋注或いは静注した。使用量は最短 7 日 4.2 g、最長 60 日 83.3 g である。

副作用：前述の投与方法、量において、直接注射による

疼痛、発熱、其他の不快感は認められなかつた。貧血或いは白血球減少を来したものは、短期投与例は勿論、長期投与例においても本剤投与によると考えられるものは 1 例もなかつた。之は動物実験成績と一致した所見である。本剤投与により肝腎機能に悪化を来したものはない。以上の如く、副作用の点に関しては何等考慮さるべき点は認められなかつた。

臨床効果：(1) 自覚の効果。投与開始後 3~7 日で食思亢進を来すものが多く、疼痛の減少、気分的好転、体力恢復、体重増加の見られたものがある。(2) 他覚的效果。a) 長期 (14 日以上) 経過観察の出来た 9 例について、著明な腫瘍縮小は確認出来なかつたが、腫瘍の発育が抑制を受けたと考えられるもの 5 例である。b) 開腹時腹膜転移の認められた 14 日以上観察し得た 8 例について、腹水の増減を調査したが当初腹水の殆んど認められなかつた 4 例中、脾臓癌による門脈圧迫のため、脾腫増大と共に腹水滲溜を来した 1 例を除き、新たな腹水増加は認められなかつた。他方、当初著明な腹水滲溜を示した 4 例は何れも本剤投与後腹水増加起らず、かえつて徐徐に減少の傾向を示した。(3) 延命効果については現在迄最長 6 カ月であるので、今回は触れない事にする。

血清乳酸脱水素酵素活性値について

担癌生体の臨床生化学的研究は数多く行なわれているが、治療予後の判定に絶対的な検査法は確立されていない。本剤投与の影響を臨床生化学的に窺う目的から種々検討した結果、化学的構造其他から解糖酵素系に何等かの影響を与えるのではないかとの推論のもとに、若干の患者につき血清乳酸脱水素酵素活性値の変動を検討して見た。血清 L. D. H. の定量法は臨床的に比較的簡単に実施可能な WROBLESKI 及び CABAUD 等の比色定量法によつて行なつた。成績は対照としての胃潰瘍他 5 例の本法による L. D. H. 活性値は平均 550 (330~870)、癌患者では 8 例平均 1,365 (900~1,900) 概ね 1,000 以上の値を示した。この中本剤投与後活性値低下の見られたのは、長期投与例 3 例中 2 例で、10 日以内の短期投与例では影響が認められなかつた。

組織学的所見。比較的長期投与の行ない得たもので死後剖検の 3 例及び局所剖検の 1 例を中心に、又手術前 5~7 日投与後の組織像を参考にして本剤投与の影響をうかがうと、剖検例に於ては、全例 Peritonealkarzinose の状態を呈していたが何れも腹水滲溜軽度で腹腔内臓器の線維性癒着が強度であつた。又認む可き遠隔淋臓転移が証明され難かつた点も共通の興味ある所見であつた。尚骨髄脾其の他の臓器に本剤投与の影響と思われる所見は認められなかつた。次に 2, 3 の症例の組織像を供覧する。

(124) Papaver rhoeas Linné 及び Papaver orientale Linné 種 子抽出物質(主として不飽和脂 肪酸)の制癌効果に就いて

青木 孝好

日本医科大学衛生学教室

本実験には主として Papaver rhoeas Linné 種子(群馬県産)を用い P 物質, P' 物質及び多糖体を抽出した。P 物質は赤外分光分析(Nujol 法)では $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-$, $\text{C}=\text{O}$, CH_2 , $-\text{CH}_2-\text{CO}$ の CH_3- , $-(\text{CH}_2)_n(n>4)$, P' 物質は $-\text{CH}$, $-\text{C}-\text{OH}$, CH_2 , $\text{C}=\text{C}$, $>\text{C}=\text{O}$, $-\text{C}-\text{C}-$, $-(\text{CH}_2)_n(n>4)$ なる分子の存在を認め、不飽和脂肪酸及び不飽和脂肪酸誘導体と推定された。生物学的作用として移植後 10 日目エールリッヒ腹水癌細胞 2×10^6 個を使用して WARBURG 検圧法を行なうと、P 物質は呼吸阻害度 98% を維持し、P' 物質は賦活作用を示した。多糖体は対照と同様な直線を示した。なお多糖体は SCHWARTZMAN 試験に於て強い反応を示した。In vitro テストではエールリッヒ腹水癌腹水を移植後 7~10 日目の d-d 均一系のマウスの腹水を採取し直ちに生理食塩液で 10 倍に稀釈し、各検液の濃度は 1 mg/cc 量として各試験管に 0.5 cc 宛分注し、これと同量のエールリッヒ腹水癌細胞浮遊液を加え、十分に混和後 37°C に保存し、3 時間目に試液を取り出して 0.05 cc をスライドグラス上に載せ、直ちに 0.1% Eosin 液を等量加えて十分に混和し、白血球算定用のメランジュールを用い THOMA 氏算定板に平等に拡散させ、総細胞 200~300 個を算えて Eosin 赤染細胞の % を求めた(以下 E 赤変率と称す)。その実験成績は 3 時間値では対照 19.2%, P 物質 6.5%, P' 物質 96.3%, 多糖体 20.0% 及び飽和脂肪酸 20.5% を示した。In vivo テストでは吉田肉腫に対する方法では無菌的操作により毛細ガラス管で腹腔内穿刺を行なつて腹水を採取し、市販雑系 100 g 雄性ラット腹腔内に約 0.1 cc の腹水を注入し、移植 5 日目に腹水像を検べ、純培養状態を呈したラットについて P 物質 500 mg/kg, P' 物質 1 g/kg, 多糖体 400 mg/kg, 及び飽和脂肪酸 500 mg/kg を夫々 1 日 1 回 7 回連続腹腔内に注射し、対照ラットは無処置のまま放置した。各実験群は 5 匹宛実験を行なつた(P' 物質は臀部筋肉内注射)。

エールリッヒ腹水癌に対する方法を述べると、d-d 均一系 20 g 雄性マウスを用い、7~10 日目のエールリッヒ腹水癌腹水 0.05 cc を無菌的に腹腔内に行ない、吉田

肉腫と同様な方法を以つて実験を行なつた。その実験成績は吉田肉腫使用時の延命日数は対照群 9 日、P 物質群 90~100 日、P' 物質群は 100 日以上(筋肉注射)、多糖体 80~100 日、飽和脂肪酸群 9~10 日であり、エールリッヒ腹水癌腹水使用時の延命日数は対照群 10~14 日、P 物質群 90~100 日、P' 物質群 100 日以上(筋肉注射)、多糖体群 10~15 日、飽和脂肪酸群 10~14 日であつた。

ここに於いて P 物質及び P' 物質に抗腫瘍性を認めることが出来、特に P 物質の注射時に於ける場合は吉田肉腫細胞が注射回数と共に次第に縮小した所見と、P' 物質の注射時に於ける場合には N·F Sarcoma, エールリッヒ腹水癌皮下腫瘍型が漸次縮小した所見、即ち N·F Sarcoma 腫瘍組織を細切した切片を移植針で無菌的に移植し、24 時間後より臀部筋肉内に P' 物質 300~400 mg/kg 当量を 2~7 回注射して 79.8% の腫瘍発育阻害度を示し、エールリッヒ腹水癌腹水 0.1 cc を d-d 均一系マウスの背部皮下に移植し、4 日後径 5 mm の腫瘍のあるマウスを選出して P' 物質を 300~400 mg/kg を臀部筋肉内及び経口投与との 2 群に分け検討したところ、筋肉内注射群は 95%, 経口投与群は 88.7% 腫瘍発育阻害度を示した。

以上の実験により、P' 物質は経口投与によつても動物移植性腫瘍の腫瘍型に対して in vivo テストに於いて発育を阻止することを認めることが出来た。

〔質問〕 川俣順一(阪大微研)

1 g/kg 投与された場合、実際にマウスには、どのような濃度で与えられたか。

〔回答〕 青木孝好(日大衛生)

1 g/kg 注射量とは、原油約 1.02 cc となり、原油を注射する。

(125) 抗腫瘍性物質の鉄代謝に及ぼす 影響 第 2 報

肝カタラーゼ活性について

石川 隆

広島大学医学部薬理学教室

鉄代謝に及ぼす抗腫瘍性物質の影響のうち、担癌マウスにおいて著明に低下する肝カタラーゼ活性を中心に、1, 2 の実験を行ない、つぎの成績を得た。

EHRlich 腹水癌接種マウス(E 癌マウス)の肝カタラーゼ活性は 3 日後に 66.7% とあきらかに低下し、その後漸次減少し、18 日後には 38.7% となつた。

抗腫瘍性物質 6 日連続投与マウスでは、Nitromin (NM), 8-Azaguanine (Az), Actinomycin (Act),

Sarkomycin (Sk) 及び Sark-1NAH (S-1) では殆んど変化ないが、Carzinophilin (Carz) では減少の傾向を示した。

E癌マウス上記抗腫瘍性物質の制癌作用のみとめられる量を適用した場合、3日後には各薬物で20%前後の改善作用をみとめ、18日後にはCarz-20%、SK及びS-1-10%、並びにNM、Az及びActでは5%とそれぞれ改善され、すなわち、前3者では3~18日の間ほとんど同一程度の著明な改善作用をみとめるが、後3者では、前半期には著明な改善作用をみとめるが、後半ではその度が減少する。

かかる肝カタラーゼ活性の改善作用は、Carz>Act>SK>NM>S-1Azの順に大であり、制癌作用と比例する場合が多かつた。

以上のごとく、抗腫瘍性物質は担癌動物の肝カタラーゼ活性の低下を阻止するものである。

〔誌上発表〕

(126) 制癌剤の投与経路に関する研究 (第2報)

実験的肝癌発生の防止成績について

鳥居好美

大阪市立大学医学部外科学教室

(指導：白羽弥右衛門教授)

1955年フィッシャーおよびターンプルらは、25例の結腸ならびに直腸癌患者の摘出大腸の腸間膜静脈から32%の高率において癌細胞を発見したと報告している。さらに、手術をきわめて愛護的に行なわれた場合と、さもない場合とでは、腸間膜静脈から証明される癌細胞の発見率にいちじるしい差があるとのべている。このような事態に直面する外科医として、癌の根治手術に併用する抗腫瘍剤をいかなる経路と時期とを選んで投与すればよいか为本実験の目的の1つである。

腹水肝癌 AH 7974 (251代) 細胞を含む腹水 0.1 cc を体重約 200g の雌性 Wister 系 rat の腸間膜静脈に注射したのち、1分間、1時間および24時間目に、それぞれ腸間膜静脈、腹腔内、大腿静脈あるいは腹腔動脈開口部からナイトロミン (5mg/kg) を注射して、実験的肝癌発生の頻度を比較、検討した。

腹腔動脈開口部への制癌剤投与法は、Arteria femoralis から外径 0.61 mm、内径 0.28 mm のポリエチレン管を逆行性に挿入して、Arteria coeliaca の開口部まで達せしめ、このポリエチレン管を通じて経動脈的にナイトロミンを投与した。

癌細胞注射1分間後にナイトロミンを1回投与した場

合の肝癌発生の頻度は、経腸間膜静脈路が7.7%、経腹腔内路が28.6%、経大腿静脈路が21.4%、経腹腔動脈路が15.4%、さらには対照が60.0%であつた。以上の成績からみると、腸間膜静脈からナイトロミンを投与された実験群の肝癌発生がもつとも抑制されていることになる。

癌細胞注射1時間後にナイトロミンを1回投与した場合の肝癌発生の頻度は、経腸間膜静脈路で14.3%、経腹腔内路で30.8%、経大腿静脈路で38.0%、経腹腔動脈路で16.6%であつて、対照群では65.3%の肝癌発生が認められた。すなわち、経腸間膜静脈路と経腹腔動脈路によつて薬剤を投与すれば、肝癌発生がもつともすくない。

癌細胞注射24時間後にナイトロミンを1回投与した場合の肝癌発生頻度は、各系路間に著差がなく、またその抑制度も低かつた。

癌細胞注射後直ちにナイトロミンを注射しはじめ、その後連続5日間投与した場合の肝癌発生率は、経腸間膜静脈路0%、経腹腔内路15.4%、経大腿静脈路16.7%、経腹腔動脈路8.3%また対照では70.9%であつたから、経腸間膜静脈路薬剤投与群の成績がもつともよいことになる。

さらに、癌細胞注射後1週間を経てから、ナイトロミンを経肝動脈路によつて10日間連続投与したものでは、腫瘍細胞の最も著明な変性像がえられた。

このさい、腸間膜静脈から注入された腫瘍細胞は肝臓内の門脈側血管に栓塞をおこし、肝癌を発生するものと考えられる。もともと、肝臓内に流入する門脈と肝動脈とは肝小葉内で全く均等に混和されるのではなく、主として門脈血の流れる流域と、肝動脈血の流れる流域とに分たれ、最後に中心静脈に注いでいる。従つて、門脈側血管の腫瘍細胞栓子に対して、もつとも強く制癌剤を作用させるには、経門脈路がもつともよいことになるのであろう。

しかし、すでに肉眼的にも明らかな肝癌を発生してしまつた場合においては、やや趣を異にする。経肝動脈路から制癌剤を投与したものの癌細胞変性像がもつとも著明であることは、門脈血管を通じて肝臓組織内へ流入する血液の割合がすくなく、肝動脈系の血管がこれにあづかるからであると考えられる。それ故、肝癌発生後時日を経て制癌剤を投与する場合には、肝動脈を通じて抗癌剤を投与する方が、経門脈路からするよりも有効であらう。

以上の実験成績からみると、腹腔内臓器癌の手術後にみられる肝転移の予防には術中、経門脈路による制癌剤の

投与が望ましく、またすでに発生した肝転移に対しては経肝動脈路による抗癌剤の投与が考慮されるべきであると考えられる。

(127) 抗癌剤のステロイドホルモン併用療法に関する臨床並びに基礎実験成績

国立東京第一病院

内科 小山善之・武正勇造・林 康之
指田和明・坂本純郎
外科 久保田盈志

ステロイドホルモンが悪性腫瘍に果している役割を考慮して、抗癌剤との併用療法は極めて興味あるものと考え、臨床に応用している。

使用した抗癌剤は NMO (3 例), TSPA (7 例), RC-4 (7 例), ザルコマイシン (1 例), マイトマイシン (3 例), 合計 24 例である。コーチゾン誘導体はメチルプレドニゾロン, Triamcinolone を使用し、薬剤の使用は同時或いは異時併用した。

症例は細網肉腫, リンパ肉腫各 3 例, 肺癌 7 例, 胃癌 5 例, 膀胱癌 2 例, ホチキン病, 大腿骨肉腫, ユーイング腫瘍, 胆管癌 各 1 例, 計 24 例である。

以上の症例で, リンパ肉腫, 細網肉腫, ホチキン病例でリンパ節縮小し 2 週より 2 カ月間の寛解を来し, 肺癌例で咳嗽, 喀痰の減少, 胸膜水溜溜速度減退, 胸水性状改善等の他覚的症狀の改善の他, 特に解熱, 疼痛の軽減ないし消失, 食欲増進その他全身状態の改善等, 自覚症狀の改善に役立っている。

副作用では消化管に対する影響で従来食思不振, 悪心, 嘔吐等の出現で治療にあたって十分な量の投与が困難な症例が多いのであるが, コーチゾン誘導体併用で, これ等の副作用は少く 3 例にみたのである。

末稍白血球, 粒球減少は抗癌剤で多くみる処であり, これ等の例でも約半数にみている。併し, コーチゾン誘導体併用して増加する如く見られる例もある。

ステロイドホルモンの副作用と考えられる浮腫は 4 例にみられたが, 治療後の血液中の Ca, K, Na, Cl 値には著変なかつた。

以上の症例の約半数に何等かの他覚的改善をみているが, これはステロイドホルモン併用にて消化管系の副作用を軽減すると共に全身状態の改善を来たし, 抗癌剤を比較的大量使用し得る為とも考えられる。

次に吉田肉腫移植ラットでステロイドホルモンが ^{32}P 標識抗癌剤 (^{32}P Rc-4) の臓器内分布及び腫瘍組織内燐酸分画への ^{32}P 摂取率に及ぼす影響を観察した。即ち ^{32}P Rc-4 投与時 ^{32}P 活性の臓器内分布及びそれに及ぼすコーチゾン(コ), 拡散因子, 成長ホルモンの影響をみると, ^{32}P 活性は Rc-4 単独群もコ併用群に於ても腹水に最も多いが, コ併用群の方が多く増加している。拡散因子併用及び成長ホルモン併用時は何れも腹水で最も多いが次いで腎に多い事が目立っている。

対照の ^{32}P 正燐酸塩投与及びそれとコ併用をみると単独投与時血液に多く, ^{32}P Rc-4 投与時と異なり, 之にコを併用すると腹水に最も多く, 次いで血液で, 即ち血液での減少と腹水での増加が目立つ。

^{32}P Rc-4 投与時の腫瘍, 肝, 腹水の各々につき酸溶性燐, 脂質燐, 核酸燐の 3 燐分画に於ける ^{32}P 摂取率に及ぼすホルモン剤, 及び拡散因子の影響をみると, 腹水細胞及び腫瘍細胞の核酸分画 ^{32}P 摂取率は拡散因子及び成長ホルモン併用時に多く, コ併用で少い。肝組織では単独に比し前記 3 剤を併用するも大した変化をみない。対照の ^{32}P 正燐酸塩投与及びそれにコ併用の成績は核酸分画 ^{32}P 摂取率に及ぼすコの影響は軽微である。唯 ^{32}P 正燐酸塩投与と ^{32}P RC-4 投与との差は組織燐分画中の核酸分画の ^{32}P 摂取率が前者で他の燐分画に比し明らかに少いのこ, ^{32}P Rc-4 ではむしろ大である事である。

^{32}P Rc-4 投与時の核酸分画を食塩水抽出法により RNA, DNA 分画に分けて, その各々の ^{32}P 摂取率を測ると, 腫瘍及び腹水細胞では DNA に比し RNA の ^{32}P 摂取率の方が大である。腫瘍組織では前記 3 剤の併用で RNA の ^{32}P 摂取率は何れも増加するが, DNA の ^{32}P 摂取率はコと成長ホルモンで少し多く, 拡散因子併用時増加する。肝では 3 剤併用で RNA で増加し DNA で減少した。

以上, 抗癌剤投与した場合の体内分布で薬剤の腫瘍に特異的に集る所見はないが, コ併用する事により腫瘍組織の核酸分画, RNA 及び DNA 分画で ^{32}P 摂取率の増加を認め, 肝組織の核酸分画で変化ない点より, コの併用は癌の化学療法上有意義なものと考えられる。