悪性腫瘍の化学療法に関する実験的研究補遺

(吉田肉腫皮下腫瘍を中心として)

鋤柄豎一

廖応義塾大学医学部外科教室 (指導 島田信勝教授)

(昭和 34 年 5 月 11 日受付)

悪性腫瘍に対する化学療法剤は古くから検索が続けられていたが、近時急速な研究発表を示し、今日まで実験に供された化学的合成剤、抗生物質、抗代謝物質、Hormone、一般細胞毒等数千に達し、一応の実験的乃至臨床的効果を示すものも決して少くない。

現在悪性腫瘍の治療には外科的療法及び放射線療法が 多く用いられているが、いずれにも限度があつて決定的 な治療法とは云い難い。

従つて化学療法に対する期待は大きく、抗癌剤に関する研究は極めて重要視されて来た。

微生物或いはその産生物を用いて悪性腫瘍の治療を試みた報告は COLLEY¹)(1866) 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、BUSCH²)(1868) は肉腫患者にたまたま丹毒が併発し、肉腫の臨床症状が好転した症例を観察し、又 UHLENHUTH³)(1910) 等が Pyocyanase を用いて実験的移植癌に腫瘍縮小効果のあることを報告している。其の後数多くの研究が行なわれたが毒性の強いこと及び効果の不確実なため実用に供するまでには至らなかつた。

CORMANN⁴⁾ (1944) は Penicillin が臨床上に応用さ れはじめた頃粗製ペニシリンが実験腫瘍の発育を阻止す ることを観察した。KIDD5)(1547) は Aspergillus fumigatus の培養濾液が実験腫瘍に抗腫瘍性を有することを 述べている。又 HACKMANN⁶⁾ (1952) は BROCKMANN の分離した Actinomycin C がラッテの腫瘍や EHRLICH 癌に抗腫瘍性のある事を確認している PORTER⁷⁾ (1952) は Streptomyces albaniger から産生される Achromycin を報告した。Achromycin は後に Puromycin と命名さ れたが、やはりその抗腫瘍性が強調されている。STOCK®) (1953) は各種抗生物質についてマウスの Sarcoma 180 の皮下腫瘍発育抑制作用を比較しているが、その中でも Oxytetracycline が著明な抗腫瘍性を示したと記述して いる。 又同年 STOCK⁹) が Azaserine が Sarcoma 180 に抗腫瘍性のあることを報告している。本邦に於ても梅 沢、山本10)(1953) が Streptomyces erythrachromogenes より Sarkomycin を発見し、石山11,12) により臨床的効 果が検討された。秦¹³⁾(1954)により Streptomyces Sahachiroi より分離された Carzinophilin が報告され、

古賀¹⁴⁾ は吉田肉腫, 7974 系腹水肝癌の両腹水型腫瘍に対して増殖を阻止し, 延命効果のあることを認め,島田¹⁵⁾等により臨床報告が行なわれた。

其の後 Mitomycin¹⁶⁾, Melanomycin¹⁷⁾, Pluramycin¹⁸⁾, Carcinomycin¹⁹⁾, Carcinocidin²⁰⁾, Gancidin²¹⁾ 等 本邦に於いて次々に抗癌性抗生物質が発見されている。

一方 YALE (1930) により使用されたイベリットはGILMAN, GOODMANN²²,²³⁾ 等により Nitrogen-Mustard と進歩し、石館、吉田²⁴⁾は毒性の少い Nitrogen Mustard N-oxide (Nitromin) を得、実験的、臨床的に数多くの報告が行なわれている。其の他 TEM, TEPA, thio TEPA (TESPA), RC4 等が実験的、臨床的に用いられている。

一方代謝拮抗剤として FARBER²⁵⁾ (1948) が Aminopterine が小児の急性白血病に作用すると報告して以来, KIDDER²⁶⁾ (1951) により核酸代謝拮抗剤として 8-Azaguanine が報告され, 山元²⁷⁾ (1952) により臨床的研究が行なわれた。

更に最近 2 種又はそれ以上の薬剤を併用することが行なわれている。1949 年SKIPPER²⁸)が Nitrogen Mustard と Urethane がマウスの Leucemia に用いて効果があると報告してより Falvon と 8-Azaguanine, 6 Mercaptopurine と Methotrexateの併用, Sarkomycinと Nitromin, Actinomycin, 又 Nitromin と 8-Azaguanine, Sarkomycin, TEM との併用実験等種々の薬剤の併用療法が検討されており、動物実験に於ては或程度の併用効果が報告されているが、臨床的には著効を認めたとの報告はない。

私は Carzinophilin (CP)、 Mitomycin A, C (MA, MC), Sarkomycin, Nitromin (NMO)、TESPA、RC4、8-Azaguanine, Gancidin 等の吉田肉腫皮下腫瘍に及ぼす影響を検討すると共に、Carzinophilin を中心とした各薬剤との併用療法につき検討したので、その成績を報告する。

I. 実験材料及び方法

実験に使用した悪性腫瘍は 1944 年吉田により発表された吉田肉腫で、これは腹水型の液体腫瘍であるが、私はこれを皮下に移植して皮下結節型として使用した。尚

吉田肉腫は北里研究所秦研究室より分与されたものを使 用した。

実験動物は体重 100 g 前後の雑系ラッテ(雌雄共)を 使用し、一定の固型飼料及び生食水で飼育した。

ラッテ腹腔内で増殖し、移植後 4~5 日後の純培養状態にある吉田肉腫腹水を毛細管ピペットで腹腔より採取し、生理的食塩水で倍量に稀釈して 0.2 cc を ラッテの右背部皮下に移植した。

薬剤投与方法はすべて皮下移植後4日目より各薬剤を 局所,皮下,腹腔等へ1週間連続注射を行なつた。注射 開始よりノギスで縦、横、高さの3径を測定して、注射 開始前の体積と比較する方法及び治療開始後一定時期, 即ち CP 1 回量を一定して 1 日 1~4 回投与実験, CP 1 日量を一定して1日1~4回分割投与実験, RC4投与実 験, CP, MC, NMO, TESPA, 単独及び併用局所投与実 験では注射開始後8日目(移植後11日目)に,又CP, MC, NMO, TESPA, 単独及び併用腹腔内投与実験では 注射開始後5日目(移植後8日目),10日目(移植後13 日目), 15 日目(移植後 18 日目) にラッテをエーテルで 屠殺し,皮下腫瘍を摘出して重量を比較する方法で,又 CP, MC, NMO, TESPA, Sarkomycin, 8-Azaguanine, Gancidin の治療実験及び併用実験では推計学を用いて 腫瘍発育抑制効果を検討し、又延命効果の有無も検討し た。尚腫瘍組織はフォルマリン固定及びアルコール固定 を行ない, ヘマトキシリンエオジン染色, 一部特殊染色 を行なつた。尚各臓器はフオルマリン固定、ヘマトキシ リンエオジン染色を行ない、病理組織学的に検討した。 脾については重量を測定して,肥大萎縮につき検討した。

II. 実 験 成 績

A) CP の吉田肉腫皮下腫瘍に及ぼす影響

1) 腫瘍局所注射,遠隔皮下注射による腫瘍発育抑制 及び延命効果

腫瘍局所注射群では CP pro kilo 250 u, 500 u, 1,000 u, 又遠隔皮下注射群では pro kilo 250 u, 500 u, 1,000 u, 2,000 u を 1 日量として, 腫瘍移植後 4 日目より連続 1 週間局所又は遠隔皮下に注射して, CP を使用しない 対照群と比較した。

生存日数(表1)をみると、治療群では非治療群に比し延命しているものが多く、殊に 17 例では皮下腫瘍が消穫して 60 日以上生存している。

ただし非治療群にも2例の皮下腫瘍消褪を認めた。各 治療群(表2)では局所注射250 u に5例,500 u に4 例,1,000 u に5例と皮下腫瘍の消褪を認めたが、遠隔 皮下注射250 u,500 u,1,000 u では1例も皮下腫瘍の 消褪を認めず2,000 u の場合のみ3例の皮下腫瘍消褪を 認めているに過ぎない。

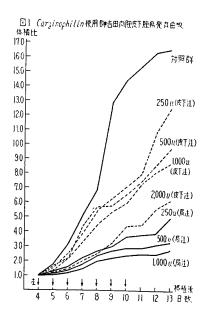
表 1 Carzinophilin 治療群生存日数

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***	19	3	
9	6		20		1
10	4		21 ·		1
11	3	1	23	1	1
12	1	4	25		1
13	1	1	33	1	
14	1	2	52		1
15		8	*	2	17
16		6	**	2	4
17		3			
18		5	計	27	63

- * 皮下腫瘍消褪せるもの
- ** 特殊染色にて殺す
- *** 10 日以内に衰弱死

表 2 Carzinophilin 治療群の腫瘍消褪数及び その平均生存日数

1 E	投 /kg/d	与量 ay	動物数	皮下腫瘍 の消褪せ るもの	平 均 生存日数
局 所	注	射 250 u	10	5	14.8
F	司	500 u	11	4	15.3
F	1	1,000 u	10	5	15.6
遠隔皮	下注!	計 250 u	6	0	12.7
Ī	ij	500 u	6	0	12.5
] [ij	1,000 u	6	0	15.2
[=	ij	2,000 u	10	3	23.1
対	照	群	25	2	12.8



腫瘍の消褪しなかつたラッテの平均生存日数は局所注射 250 u 群は 14.8 日,500 u 群は 15.3 日,1,000 u 群は 15.6 日と対照群の 12.8 日に比して軽度の延命効果を認めたが、遠隔皮下注射 250 u 群は 12.7 日,500 u 群は 12.5 日で、対照群 12.8 日と殆んど同値で延命効果を認めなかつた。1,000 u 群では 15.2 日,2,000 u 群では 23.1 日と高単位の場合は軽度の延命効果を認めた。

腫瘍発育曲線(図1)は局所注射の場合は各単位群共に対照群に比し著明な発育抑制を認めるが、遠隔皮下注射では 2,000 u 群に局所注射 250 u 群よりやや軽度ではあるが発育抑制を認めたが、250 u,500 u,1,000 u 群には殆んど抑制効果が認められなかつた。

2) 1回量を一定し、1日1~4回腹腔及び局所注射に よる腫瘍発育抑制効果

a) 腹腔内投与実験

吉田肉腫皮下移植後4日目より CP pro kilo 1,500 uを1回量とし.1日1回,2回及び4回注射を連続1週間行なつた群と対照の4群に分ち,治療群は1群6例,対照群は8例とした。注射開始後8日目にラッテの皮下腫瘍重量を比較した。

実験成績(表3)は対照群の平均腫瘍重量 3.51g に比較して、治療群では1回注射群 1.61g、2回注射群 1.85g、4回注射群 1.60g で治療群は対照群に比し 1/2程度に発育が抑制されているが、治療各群の間には殆んと差を認めなかつた。即ち、1日量を1,500u×2,1,500u×4 と増加しても効果は増大しない様に思われる。

表 3 Carzinophilin 1 回量を一定し、1 日 1~ 4 回治療群の平均腫瘍重量

/k	g/day	•		死亡 動物		最小	易重 (~最 (g)	量大	平腫瘍(均 重量 ()
CP 腹腔	1,50	0 u×	1 .	0	6	0.4	1~ 4.	5	1.	61
同	1,50	0u×	2	0	6	0. 9	9 ∼ 3.	5	1.	85
同	1,50	0u×	4	0	6	0.4	1∼ 3.	6	1.	60
CP 局注	30	0u×	1	0	6	0.4	4∼ 3.	6	1.	45
同	30	0u×	2	0	6	0.6	5 ∼ 1.	8	1.	03
同	30	0 u×	4	0	/6	0.4	4∼ 0.	8	0.	53
対	脛	群	ļ	0	/8	2.8	3∼ 4.	3	3.	51
移 植 □ □	2	3	注 1 ↓ 4	2 ↓ 5	3 _↓ 6	4 ↓ 7	5 ↓ 8	6 ↓ 9	7 ↓ 10	■ 屠殺 11

b) 腫瘍局所投与実験

CP 局所注射の場合は pro kilo 250 u 1 日 1 回投与で著明な腫瘍発育抑制効果を認めるが、更に 1 日 2 回, 4 回投与と増量した場合、腫瘍発育抑制効果が増大するか否かを検討する目的で本実験を行なつた。 CP は 1 回量 pro kilo 300 u とし、1 日 1 回, 2 回, 4 回注射及び対照の

4 群に分ち、治療群は1 群 6 例、対照群は8 例とした。 注射開始後8 日目にラッテの皮下腫瘍重量を比較した。

腫瘍平均重量(表3)は1回注射群は1.45g,2回注射群 1.03g,4回注射群 0.53g で対照の3.51g に比して著明な抑制効果を認め、又1回注射群より2回,4回と増量した場合、抑制効果も増大する傾向を認めた。

3) 1日量を一定し、分割注射 (1~4回) による腫瘍 発育抑制効果

a) 腹腔内投与実験

CP 1 日量 pro kilo 2,500 u とし, 1 日 1 回注射群, 2 回分割 (1,250 u×2) 注射群, 4 回分割 (625 u×4) 注射群及び対照の4群とし,治療群は1群4例,対照群は6 例とし,注射開始後8日目の腫瘍重量を比較した。

実験成績(表4)は1回注射群2.70g,2回分割注射群3.50g,4回分割注射群2.48g,対照群6.16gで治療群は対照群に比して1/2移度に発育抑制されているが、治療各群の間には殆んど差を認めなかつた。

表 4 Carzinophilin 1 日量を一定し、1 日 1~ 4 回分割注射群平均腫瘍重量

/k	g/da	y		死亡 動物		最小	易 重 (g)	量大		均 重量 g)
CP 腹腔	2,50	00 u×	1	0	/4	1.4	4~4 .	1	2.	70
同	1,25	50 u×	2	0	/4	2.	l∼4.	8	3.	50
团	62	25 u×	4	0	/4	1.4	4∼3 .	0	2.	48
対	照	群		0	/6	3.8	3∼8.	6	6.	16
CP 局注	25	50 u ×	1	0	/4	0. 9	9~2.	6	1.	40
ជា	12	25 u×	2	0	/4	1.3	3~2.	3	1.	80
[計]	62.	5 u×	4	0	/4	0.7	7 ∼ 2.	1	1.	42
対	照	群		0	/8	3.5	5∼7.	1	5.	31
移植八	2	3	注 1 4	2 ↓ 5	3 ↓ 6	4 ↓ 7	5 ↓ 8	6 ↓ 9	7 ↓ 10	▼屠殺

b) 局所投与実験

CP 1 日量を pro kilo 250 u とし、1 日 1 回注射群、2 回分割 (125 u×2) 注射群、4 回分割 (62.5 u×4) 注射群及び対照の4群とし、治療群は1群4例、対照群は6例とし、注射開始後8日目の腫瘍重量を比較した。

実験成績(表4)は1回注射群1.40g,2回分割注射群1.80g,4回分割注射群1.42g,対照群5.31g で治療群は何れも対照群に比して腫瘍発育は抑制されているが、治療各群の間には殆んど差を認めなかつた。即ち腹腔内、局所投与何れの場合も1日量を一定とし、これを分割して2~4回に注射しても1回注射に比し有意の差を認めなかつた。

B) MA, MC の吉田肉腫皮下腫瘍に及ぼす影響

1) MAの腫瘍局所注射による腫瘍発育抑制効果及び

延命効果

MA 治療群は pro kilo 10 mcg, 100 mcg 及び 500 mcg 投与群並びに対照群の4群に分ち,各群8例を以て1群 とした。

生存日数(表5)は治療群では非治療群に比して著明に延命を認め、腫瘍が消褪して 60 日以上生存したものが治療群に4例あるが非治療群には1例も認めなかつた。腫瘍が消褪しなかつたラッテの平均生存日数(表6)は10 mcg 群 14.8 日,100 mcg 群 16.5 日,500 mcg 群 19.5 日で対照群の13.3 日に比して延命を認めた。

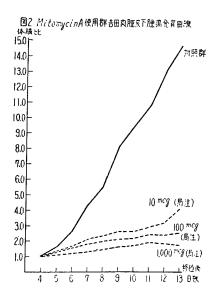
表 5 Mitomycin A 使用群生存日数

生存日数	非治療群	治療群	生存日数	非治療群	治療群
9	3		27		2
10	2	3	28	1	
11		7	29		2
12		1	30		2
13	1		*		4
15		1			
18	1	1	計	8	24
19		1			

* 皮下腫瘍の消褪せるもの

表 6 Mitomycin A 使用群平均生存日数

1日投与量 mcg/kg	動物	数 皮下腫瘍の消 褪せるもの	平均生存日数
500	8	1	19.5
100	8	1	16.5
10	8	2	14.8
対 照 群	8	0	13.3



腫瘍発育曲線(図2)をみると、各群何れも対照に比 し著明に腫瘍発育が抑制されている。

2) MC の腫瘍局所注射による腫瘍発育抑制効果及び 延命効果

MC 治療群は pro kilo 10 mcg, 100 mcg, 500 mcg 及 び 1,000 mcg 投与群の 4 群並びに対照群の 5 群に分ち, 各群 8 例を以て 1 群とした。

生存日数(表7)は治療群は対照群に比して著明に延命を認め、腫瘍が消褪して 60 日以上生存したものを 2 例認めた。対照群に自然治癒例は 1 例も認めなかつた。

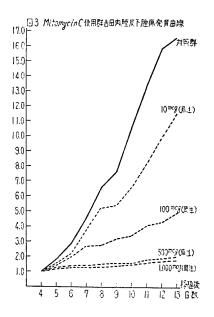
表 7 Mitomycin C 使用群生存日数

生存日数	非治療群	治療群	生存日数	非治療群	治療群
9	2	3	16		1
10	3	6	17		2
11		3	23		1
12	2	2	*		2
13	1	4		<u> </u>	
14		5	計	8	32
15		1		_	

* 皮下腫瘍の消褪せるもの

表 8 Mitomycin C 使用群平均生存日数

	-		
1 日投与量 mcg/kg	動物数	皮下腫瘍の消 褪せるもの	平均生存日数
1,000	8	1	16.0
500	8	1	14.3
100	8	0	11.3
10	8	0	10.6
対 照 群	8	0	10.6



平均生存日数 (表8) をみると 1,000 mcg 群 16.0 日,500 mcg 群 14.3 日と対照の 10.6 日に比し延命を認めるが,100 mcg 群 11.3 日,10 mcg 群 10.6 日と対照群の 10.6 日に比し延命を認めなかつた。

腫瘍発育曲線(図3)をみると、1,000 mcg 及び500 mcg 群では対照群に比し著明な発育抑制を認め、100 mcg 群では軽度の発育抑制を認めるが、10 mcg 群では発んど抑制効果を認めなかつた。

C) RC4 (P-phenylene-diphosphoric acid tetraethyleneimine) の吉田肉腫皮下腫瘍に及ぼす影響(表9)

腹腔内注射群は pro kilo 100 mg, 50 mg 及び 10 mg 投与群, 局所注射群は 50 mg, 10 mg 投与群及び対照群 の6 群に分ち,治療群は1 群8 例,対照群は 15 例とした。

表 9 RC4 治療群平均腫瘍重量

5	屠殺	月			注	射	開	始	後	8	E	ı])	署	殺			
1日 pro k	成 cilo		死動	亡数	腫褪	傷せぬ	但	種最 小		艾	腫	均瘍	1.1	世	る		本重	
投	与量_	<u> </u>			9//	170	奴	_(g)		里	里	到力	10)	奴	(g))_
RC4	100mg	g腹腔	1	7/8	1	1/	8	0	~0	. 1	0.	09		8/	8	-	13.	5
RC_4	50mg	了 同		0/8		5/	8	0	~0	. 3	0.	06		7/	8	-	10.	3
RC_4	10mg	g 同		0/8	i	2/	8	0	~0	. 4	0.	14		0/	8	+:	13.	0
RC_4	50mg	3局注		0/8		3/	8	0	~0	. 3	0.	09		7/	8	-	9.	9
RC_4	10mg	3 同		0/8		2/	8	0	~0	. 2	0.	10		0/	8	+:	15.	3
対	照	群		4/15		0/	15	2.8	~7	. 5	4.	72		1/	15	+:	16.	2
移				注												1		
植				1		2	3		4	5		6		7		屠		
•				<u>↓</u>		ţ	\		<u> </u>	<u></u>		<u> </u>		Į.		殺		
	1	2	3	4		5	6		7	8	1	9		10	1	11		

実験動物の死亡率は 100 mg 腹腔注射群で 8 例中 7 例が死亡し、生存した 1 例も下痢が著明で体重減少が著しかつた。其の他の治療群には死亡例がなく、対照群では15例中 4 例が死亡した。体重減少は 100 mg 腹腔注射群の全例に著明に認め、50 mg 腹腔或いは局所注射群では何れも 8 例中 7 例に体重減少を認め、10 mg 腹腔又は局所注射群では体重増加を認めた。

腫瘍発育抑制効果をみると、100 mg 腹腔注射群では 腫瘍消褪せるもの1 例で、腫瘍平均重量は 0.09 g であ つた。50 mg 腹腔注射群では腫瘍消褪したもの5 例で、 腫瘍平均重量は 0.06 g であり、10 mg 腹腔注射群では 腫瘍消褪せるもの2 例、腫瘍平均重量 0.14 g であつた。

50 mg 局所注射群では腫瘍の消褪せるもの3 例, 腫瘍 平均重量 0.09 g, 10 mg 局所注射群では腫瘍の消褪せるもの2 例, 腫瘍平均重量 0.10 g であり, 対照群には自然治癒は1 例も認められず, 腫瘍平均重量 は 4.72 gで,治療群は局所注射の場合は勿論, 腹腔を介して2 次

的に作用せしめた場合も、局所注射の場合と殆んど同程 度に抑制効果が認められた事は注目すべき点である。

D) MC と CP の併用局所注射による吉田肉腫皮下 腫瘍に及ぼす影響

CP 及び MC は単独使用でも局所注射の場合は吉田肉 腫皮下腫瘍に対して著明な抗腫瘍性を示すが、両者を併 用して局所注射した場合協力的に作用するか、拮抗的に 作用するかを検討する目的で本実験を行なつた。

治療実験は CP 及び MC の1日 pro kilo 投与量により I 群 CP 500 u+MC 100 mcg, II 群 CP 500 u+MC 100 mcg, II 群 CP 250 u+MC 100 mcg, II 群 CP 250 u+MC 100 mcg, II 群 CP 250 u+MC 10 mcg, II 群 CP 250 u+MC 10 mcg 及び対照の5 群に分ち,各群8 例を以て1 群とした。

表 10 CP, MC 使用治療群平均生存日数

Pro	kilo 1 日	投与量	動物数	皮下腫瘍 の消褪せ	平 均
C	P	МС	動物致	るもの	生存日数
(I)	500 u	100 mcg	8	4	32.0
(II)	500 u	10 mcg	8	4	21.5
(田)	250 u	100 mcg	8	4	30.3
(N)	250 u	10 mcg	8	3	31.0
対	照	群	8	0	12.8

生存日数 (表 10) をみると、腫瘍が消褪して 60 日以上生存したもの I 群 4 例、 II 群 4 例、 II 群 4 例、 IV 群 3 例で、対照群には認めなかつた。

腫瘍の消褪しなかつたものの平均生存日数は I 群32.0 日, Ⅱ群 21.5 日, Ⅲ群 30.3 日, Ⅳ群 31.0 日で対照群 の 12.8 日に比して著明な延命効果を認めた。皮下腫瘍 発育抑制(図4)は I 群が最も著明で, Ⅱ群, Ⅲ群は略

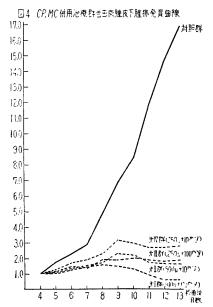


表 11 の 2 投与薬剤別の腫瘍容積比及び生存日数

表 11 の 2 授与条例別の腫瘍谷積比及ひ生仔日数																							
動物		47L 1	- 45	* 1 T	L w1*)	単位		腫瘍			生存	動物		in.	L -14-	det m	* * *	v		腫 瘍			生存
番号		12.	ナ栄	FII D	(O)	甲以		容積比 1週後	2週後	1	日数	番号		坟-	子榮	削力	とびi	単位		容積比 1 调後		増減 2週後	日数
1		Вз	Cs	D2		F2		0.42	消褪	+24.0	32 ⊟	41	İ	B.	Ca	Ds		ĺ	G ₂	0.41	消褪	+14.0	60日
2		Вз	C ₂		Es	1		0.98	"	+39.0		42		B ₂	1	1	E2	F2		0.37	死亡	12.0	11日
3		Вз		Ds	E2		Gs	1.00	"	+22.0	60日	43			1	1	Es		l	0.40	消褪	+48.0	60日
4		B2	Сs		E2		G2	0.64	"	+17.0	60日	44			1	1	E ₂		1 :	死亡	死亡		8日
5		$\mathbf{B_2}$	C ₂	Ds		F 2	Gз	1.00	"	+21.0	60日	45								20. 42	. –	+49.0	20日
6		B2		$\mathbf{D_2}$	Ез	Fs		0.88	"	+31.0	60日	46	Аз	Вз	Cs	D_2		Fs	G ₂	0.57	消褪	+69.0	60日
7			Сз	Ds	Еs	Fs	Gз	1.20	"	+37.0	60日	47	Аз	Вз	C ₂		Es		G۵	0.93	0.66	+65.0	24日\$
8			C ₂	\mathbf{D}_2	E 2			1.42	"	+18.0	44日	48	Аз	Вз		Ds	E2	\mathbf{F}_2		0.42	消褪	+35.0	60日
9						F2	G2	0.88	"	+22.0	60日	49	Аз	B2	Сs		\mathbf{E}_2	F 2	Gз	0. 26	"	- 1.0	17日
10	\mathbf{A}_2	Вз	Сз	\mathbf{D}_2	ļ		G۶	0.42	"	+29.0	60 日	50	As	B2	C ₂	Ds		Fs		0.25	"	-18.0	40 日
11	A_2	Вз	C ₂		Ез	F2		0.31	111	 +40.0	41日	51	As	B2		$\mathbf{D_2}$		Fз		0.75	,,	+24.0	60日
12	A_2	Вз		Ds		Fs	G ₂	消褪	10.3	+36.0	30 ⊞	52	As			Ds	Es	-		6. 00	9.00	+32.0	20日
13	A_2	\mathbf{B}_2	Сs			Fs		0.28	消褪	-11.0	50日	53	As		ĺ	1	E ₂	F2	G ₂	0.37	消褪	+27.0	60 ∄
14	\mathbf{A}_2	\mathbf{B}_{2}	C ₂	Dз			G2	0.18	"	+17.0	60日	54	Аз					Fs	Gs	3.50	"	+49.0	60日
15	A2	\mathbf{B}_2		\mathbf{D}_2	Еs	F2	G٥	0.37	死亡		13日	55		Вз	Cs	D_2		Fз	G ₂	0.89	"	+26.0	60 日
16	\mathbf{A}_2		Сз	Dз	Еs	F2	G2	0.15	消褪	+27.0	60日	56		Вз	C ₂		Es		Gs	1.20	"	+45.0	60日
17	\mathbf{A}_2		C ₂	\mathbf{D}_2	E2	Fs	G۵	0.15	"	+17.0	60日	57		Вз		Dз	\mathbf{E}_2	F2		0.73	0.98	+32.0	23日
18	\mathbf{A}_{2}							2.70	4.37	+40.0	40日	58		B2	Сз		E2	F2	Gs	0.42	消褪	+20.0	40日
19	\mathbf{A}_2	Вз	Сз	\mathbf{D}_2		Fз	G2	0.55	消褪	+22.0	25日	59		\mathbf{B}_2	C ₂	Dз		Fз]	0.75	"	+13.0	60日
20	\mathbf{A}_2	Вз	C2		Ез		Gз	0. 25	"	+ 3.0	50日	60		В2		D2	Ез		G_2	0.66	"	+25.0	60日
21	\mathbf{A}_2	Вз		Dз	E2	F 2		0. 26	"	+ 1.0	60日	61			C ₃	Dз	Ез			5. 77	,	+45.0	60 日
22	\mathbf{A}_{2}	В2	Сз		E2	i	Gз	0.62	11	-11.0	60日	62					E2	F2	G ₂	0.50	ij	+16.0	29日4
23	\mathbf{A}_2	1	C ₂	Dз		Fз		0. 29	"	-15.0	60日	63						Fз	G3	2. 33	"	+48.0	60日
24	\mathbf{A}_{2}			\mathbf{D}_2	Еs			0.66	死亡		15日	64	A2	Вз	Сs	$\mathbf{D_2}$		F2		0.62	"	+20.0	60日
25	\mathbf{A}_2		Сз	Dз	Ез			0.73	消褪	+52.0	60日	65	1			1	Ез	Fa	G2	0.66	"	+ 7.0	45日
26	\mathbf{A}_2		C ₂	\mathbf{D}_2	E2	F 2	G ₂	0.30	"	-11.0	60日1	66	A ₂	Вз		Dз	E2		G3	0.93	2.87	— 5.0	20日
27	\mathbf{A}_2					Fз	G۵	1.14	"	+52.0	60日	67	A2	B_2	Сз		\mathbf{E}_{2}		G ₂	0.69	死亡		15日
28	Аз	Вз	Сs			F2		1.00	"	+41.0	60日	68	A 2	B2	C ₂	Dз		F2	Gs	0.50	"		16日
29	Аз	Вз	C 2		Eз	Fз	G_2	0.46	"	+29.0	60日	69	A_2	В2		$\mathbf{D_2}$	Еs	Fз		0.50	消褪	+ 6.0	60日
30	Аз	Вз		D۵	E 2		Gs	4.19	9.15	+40.0	19日	70	A 2		Сз	Dз	Es	Fs	G₃	1.00	4.80	+42.0	21日
31	As	В2	Сs		E2		G ₂	0.15	消褪	- 4.0	23日	71	A_2		C ₂	$\mathbf{D_2}$	E 2			0. 20	死亡		16日
32	l 1	B2		Ds		F 2		0.55	"	- 4.0	15日	72	A2				- 1	F 2	G ₂	2. 50	消褪	+38.0	60日
33	Аз				Еs	Fs		0.49	"	+15.0	60日	73	As	Вз	Сз	$\mathbf{D_2}$	- 1	- 1	,	0.14		+36.0	60日
	Аз			1		1 1		1.06	"	+61.0	,	74					Ез			1.00		+29.0	
_	Аз				Ε2			0.21	1	+17.0										0.62		+19.0	
. 1	Аз						G2	0.66	i	+42.0		76								0. 33		+17.0	
37		Вз	Сs	D2				1.60		+61.0								- 1	i	0. 20		+30.0	
38		Вз	C2		Ез	F 2	- 1	0.82	0.10	+11.0	24日2	78	Аз	\mathbf{B}_2		$\mathbf{D_2}$	Eз			0. 26		+17.0	
39		Вз						1.10	消褪	+41.0	21日	79	Аз		Сз	D ₃	Ез	F 2	G2	0.83		+49.0	
40		B2			Ε2	, ,		0.73	"	+22.0	49日	80	As	ł			E 2			0.33		+ 9.0	
												81	Аз							9. 30	11. 33	+40.0	46日

 ¹ 移植後 33 日目に再発
 3 移植後 20 日目に再発

 2 " 21 " 4 " 21 "

略同程度,N群の抑制が最も軽度であつた。前回の CP, MC の単独局所注射実験と比較して CP+MC の局所注 射による併用は協力的に作用する様に思われる。

E) CP, MC, NMO, Sarkomycin, 8-Azaguanine, TESPA. Gancidin の単独及び併用使用による 吉田肉腫皮下腫瘍に及ぼす影響

吉田肉腫皮下腫瘍に対する上記各薬剤の抗腫瘍性を比 較検討し 特に CP を中心とした各種抗癌剤の併用効果 について検討した。

1) 推計学的検討

推計学を用いて7要因、3水準にて各種抗癌剤の吉田 肉腫皮下腫瘍に対する効果及び併用効果を検討した。

実	11	O	1	使用薬剤及び投与量	•

	薬 剤 名	使用单位 /kg/day				
A_2	Carzinophilin	2,000 u				
A_3	同	400 u				
B_2	Mitomycin C	500 mcg				
B_3	同	100 mcg				
C_2	Nitromin	2.5 mg				
C ₃	同	0.5 mg				
$\mathbf{D_2}$	8-Azaguanine	50 mg				
D_3	同	10 mg				
$\mathbf{E_2}$	Sarkomycin	150 mg				
E_3	同	30 mg				
$\mathbf{F_2}$	TESPA	1.5 mg				
F_3	同	0.3 mg				
G_2	Gancidin	2,000 mcg				
G ₃	同	400 mcg				

各薬剤使用量 (表 11 の 1) は CP は pro kilo 2,000 u, 400 u, MC 12 500 mcg, 100 mcg, NMO 12 2.5 mg, 0.5 mg, Azan /1 50 mg, 10 mg, Sarkomycin /1 150 mg, 30 mg, TESPA 12 1.5 mg, 0.3 mg, Gancidin 12 2,000 mcg, 400 mcg とし, 腫瘍移植 4 日後より 1 週間 連続腹腔内注射を行なつた。使用したラッテは 81 例で 腫瘍体積比, 生存日数 (表 11 の 2) をみると治療群で は何れも対照に比し腫瘍発育抑制、延命効果は著明に認 められた。対照の生存日数は 20 日であり、治療群には 腫瘍消褪して 60 日以上生存したものが 80 例中 45 例, 56% に認められた。これを推計学的に考察すると、延 命効果では各薬剤間及び併用法別に有意の差を認めなか つた。然し1週間後の腫瘍発育抑制効果では分散分析表 (表 11 の 3) の如く, 単 独 使 用に 於て MC, NMO. TESPA は他の薬剤に比し有意の差で有効であつたが、 CP を中心とした併用使用では特に有意な併用効果を認 めたものはなかつた。

2 11 10 0	/3	HX // 1/1	24
SS	ρ	MS	F
174825. 22	2	87412.61	1.816

率 11 の 3 分 勘 分 析 表

	1				
要 因	SS	ρ	MS	F	判定
A	174825. 22	2	87412.61	1.816	
В	557651. 29	2	278825.64	5.794	* *
С	366843.74	2	183421.87	3.81	*
D	261432. 03	2	30716.01	2, 716	
E	249199.74	2	124599.87	2. 589	
F	458927.00	2	22946.35	4. 768	*
G	301791.51	2	150895.75	3. 135	
$A \times B$	200445.82	4	50111.45	1.041	
$A\times C$	58102.64	4	14525.66	0. 301	
$A \times D$	86400.15	4	21600.03	0. 448	
$A \times E$	91620. 44	4	22905.11	0. 47	
$A \times F$	227935. 58	4	56983.89	1.17	
$A \times G$	234853.07	4	58713. 26	1. 22	
Eγ	2021016.77	42	48119. 44		
計	3270111. 23	80			

2) CP, MC, NMO, TESPA の単独及び併用腹腔内 注射による吉田肉腫皮下腫瘍に及ぼす影響

単独使用は pro kilo CP 1,500 u, MC 300 mcg, NMO ⁵ mg, TESPA 1 mg, 併用使用は CP 1,500 u+MC 300 mcg, CP 1,500 u+NMO 5 mg, CP 1,500 u+TESPA 1 mg 及び対照の8群に分ち、移植後4日目より1週間 連続注射を行ない、注射開始後 5,10,15 日目にエーテ ルで屠殺し、皮下腫瘍を摘出して重量を比較した。

5日目屠殺群の平均腫瘍重量 (表 12) は CP 単独 1.73 g, MC 単独 0.58 g, NMO 単独 0.25 g, TESPA 単独 0.37 g であり、併用使用では CP+MC 0.53 g, CP+ NMO 0.18g, CP+TESPA 0.33g である。対照群は

表 12 注射開始後5日目屠殺群(腹腔内注射) 平均腫瘍重量

一一一一一一一一一一一一一一一一一一一一	一一一一一一一一							
屠殺日	注射開始後5日目屠殺							
1日 成 pro kilo 續	腫瘍重量 平均 死亡数							
<u>投身量</u> CP 1,500 u	(g) (g) (g) (g) (g) $0/6$ $0.8 \sim 3.8 \cdot 1.73 + 11.75$							
MC 300 mcg	$0/6$ $0.1\sim1.30.58 + 8.00$							
NMO 5 mg	$0/6 \ 0.1 \sim 0.4 \ 0.25 \ -4.50$							
TESPA 1 mg	$0/6 0.1 \sim 0.5 0.37 + 7.75$							
CP 1,500u+MC 300mcg	$0/6 \mid 0.3 \sim 1.3 \mid 0.53 \mid + 1.25$							
CP 1,500u+NMO 5mg	$0/6 \ 0.1 \sim 0.3 \ 0.18 \ \pm \ 0$							
CP 1,500u+TESPA 1mg	$0/6 \ 0.1 \sim 0.6 \ 0.33 \ -0.90$							
対 照 群	$0/9 1.6 \sim 4.8 3.44 +17.57$							
7 注 植 1 : 1 : 1 : 1 : 1 : 1 : 1 : 1 : 1 : 1								
1141	∠ 3 4 4 ↓ ↓ ↓ 殺							

2 3 4 5 6 7

表 13 注射開始後 10 日目屠殺群 (腹腔内注射) 平均腫瘍重量

屠殺日	注射開始後10日目屠殺
1日 成	
pro kilo \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \	\\ \^\\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \
投 与 量	動物数 小 大 連
CP 1,500 u	1/3 2.8~3.83.30 + 7.33
MC 300 mcg	$0/3 \ 0.2 \sim 0.30.27 + 2.20$
NMO 5 mg	$0/3$ 0.1 \sim 0.50.23 - 8.00
TESPA 1 mg	$0/3 \ 0.1 \sim 0.30.17 + 18.66$
CP 1,500u+MC 300mcg	$0/3$ 0. 2 \sim 0. 60. 40 +11. 66
CP 1,500u+NMO 5mg	$0/3$ 0.1 \sim 0.20.13 - 4.33
CP 1,500u+TESPA 1mg	$0/3 \ 0.1 \sim 0.90.40 + 19.33$
対 照 群	0/6 3.5~9.16.07 +27.16
移 注	1
植 1 2	3 4 5 6 7 屠
₹ ↓ ↓	↓ ↓ ↓ ↓ <u>殺</u>
1 2 3 4 5	6 7 8 9 10 11 12 13

3.44g で治療群はそれに比して 1/2~1/40,程度に発育が抑制され、単独 使用 では NMO が 最も抑制著明で、TESPA、MC、CPの順で発育抑制された。併用使用ではCP+NMO が最も抑制著明で、CPに TESPA を併用した場合は TESPA 単独使用の場合と略々同程度で、CPにMC併用の場合も MC単独と略々同程度であつた。又ラッテの体重は NMO 単独、CP+NMO、CP+TESPAの場合注射開始前に比し減少か、又は増加を認めなかつた。

10 日目屠殺群 (表 13) の平均腫瘍重量は単独使用では CP 3.30 g, MC 0.27 g, NMO 0.23 g, TESPA 0.17 g であり、併用使用では CP+MC 0.40 g, CP+NMO 0.13 g, CP+TESPA 0.40 g であつた。対照群は 6.07 g で、CP 単独使用は対照の 1/2 程度に発育抑制を認めたに過ぎなかつたが、MC、NMO、TESPA 単独使用では略々同様に対照の 1/30 程度に発育が抑制された。併用使用では CP+NMO が各単独使用の場合より抑制著明であるが、CP+MC、CP+TESPA では MC、TESPA 単独使用の場合より抑制軽度であつた。

死亡例は CP 単独及び CP+MC に各1例を認めた。 体重は NMO 単独, CP+NMO 併用の場合のみに減少 を認めた。

15 日目屠殺群の単独使用では CP 群は 3 例とも移植後 10,14 日目に死亡した。又 MC 群では1 例が移植後 12 日目に死亡した。

平均腫瘍重量 (表 14) は MC 0.45 g, NMO 0.53 g, TESPA 0.83 g であり, 併用使用では CP+MC 1.03 g, CP+NMO 0.33 g, CP+TESPA 0.40 g で, CP に NMO, TESPA を併用した場合, 各単独使用より抑制効

表 14 注射開始後 15 日目屠殺群(腹腔内注射) 平均腫瘍重量

E				
屠殺日	挡	E射開始後1	5 日目月	習殺
1日 成 pro kilo 績	75 C #	腫 瘍 重 量 最小~最大		体重增减
投 与 量	動物数	(g)	(g)	(g)
CP 1,500 u	3/3			
MC 300 mcg	1/3	0.1~0.8	0. 45	+ 8.50
NMO 5 mg	0/3	0.1~1.2	0. 53	- 4.33
TESPA 1 mg	0/3	0.1~2.3	0.83	+15.25
CP 1,500 u +MC 300 mcg	0/3	0.1~2.8	1.03	+17.66
CP 1,500 u +NMO 5 mg	0/3	0.1~0.8	0. 33	-11.00
CP 1,500 u +TESPA 1 mg	0/3	0.1~1.0	0.40	+17.66
対 照 群	2/6	5.7~17.2	13.03	+44.00
移注				
植 123	4 5 6	7		屠 殺
1 2 3 4 5 6	7 8 9	10 11 12 13	3 14 15	

果著明であつた。

5, 10, 15 日目屠殺の全例を検討してみると、単独使用では NMO が最も抑制効果著明で、併用使用では CP+NMO が最も著しく、CPに NMO, TESPA を併用した場合、各単独使用の場合よりやや抑制効果著明で、CPに MC 併用の場合は MC 単独使用よりやや抑制効果軽度であつた。

3) CP, MC, NMO, TESPA の単独及び併用局所注 射による吉田肉腫皮下腫瘍に及ぼす影響

単独投与は CP pro kilo 300 u, MC 60 mcg, NMO 1 mg, TESPA 0.2 mg, 併用投与は CP 300 u+MC 60 mcg, CP 300 u+NMO 1 mg, CP 300 u+TESPA 0.2

表 15 注射開始後8日目屠殺群(局所注射)平 均腫瘍重量

		かり旭	E 7993 S	里里							
		屠	殺	日		量注	射開	開始後	8日	目月	图 殺
_	日 pro k 投	ilo 与	之 量	續	- -	E亡数 协物数	最小	重量 ~最 大 g)	腫均 (8	量	体重 増減 (g)
(CP		300	u		0/9	0. 3	~2.6	1. 1	10	+8.4
ľ	мc	60) mc	g		0/9	0. 7-	~3.0	1. 3	35	+6.0
1	OMN		1 m	g		0/9	0. 2	~0.4	0.3	31	+5.4
7	TESP	A 0.	2 m	g		0/9	0. 2	~2.2	1.0	01	+9.8
CP 3	00 u-	-MC	60	mcg		0/9	0.4	~2.0	1.0	03	+5.4
CP 3	00 u⊣	-NM	Ю	1 mg		0/9	0.2	~0.6	0.3	32	-0.8
CP 30	00u+	TES	PA	0.2mg	:	0/9	0. 2	~1.3	0.7	77	+7.6
7	対	照	į	觧		0/13	2.8	~8.5	5.8	30	+9.3
移植➡				注 1 ↓	2	3 ↓	4 ↓	5 ↓	6 ↓	7 ↓	■屠殺
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11

mg とした。各群共注射開始後8日目にエーテルで屠殺 し、皮下腫瘍重量を比較した。

腫瘍平均重量 (表 15) は単独投与群では CP 1.10 g, MC 1.35 g, NMO 0.31 g, TESPA 1.01 g であり, 併用投与群では CP+MC 1.03 g, CP+NMO 0.32 g, CP+TESPA 0.77 g で対照群の 5.80 g に比し何れも著明な発育抑制効果が見られる。

単独投与では NMO が最も腫瘍発育抑制著明であり、 併用投与では CP+NMO が最も抑制著明で、CP に MC、 TESPA を併用した場合、各単独使用の場合よりやや抑制著明であつた。 ラッテ体重は CP+NMO 群のみ注射 開始前に比し軽度の減少を認めた。

F) 各種抗癌剤の脾に及ぼす影響

吉田肉腫皮下腫瘍を移植した担癌ラッテの脾重量百分率 (表 16) は 1.57, 0.99, 0.99, 1.16, 1.29, 1.19 の如く, 非担癌ラッテの脾百分率 0.48 に比して 2~3 倍程度に肥大を認めた。脾重量百分率は脾重量を体重で割り, 之に 100 を乗じ, % とした。

治療群の脾重量百分率 (表 17) は CP 1,500 u/kg 1 ~4 回腹腔内注射群では対照の 0.99 に比し, 0.54, 0.58, 0.47 と何れも縮小を示し, 300 u/kg 1~4 回局所注射群でも対照の 0.99 に比し, 0.64, 0.67, 0.52 と縮

実験番号	最小~最大 (%)	平均值/動物数 (%)						
I	0.78~1.78	1.16/19						
п	0.67~2.67	1.29/13						
Ш	1.13~1.85	1.57/6						
IV	0.58~1.38	0.99/8						
v	0.72~1.56	0.99/8						
VI	0.63~1.90	1. 19/15						
総 平 均	0.58~2.67	1.19/69						
正 常	0. 42~0. 58	0.48/4						

表 17 CP 1 回量を一定にし, 1 日 1~4 回治 療群脾重量百分率

1日	成	績		平均值/動物数					
pro	kilo 投与量		(%)	(%)					
CP 1	l, 500 u×1	腹腔	0.36~0.73	0. 55/6					
CP 1	l, 500 u $ imes$ 2	同	0.34~0.96	0.58/6					
CP 1	$1,500~\mathrm{u}\times4$	同	0.31~0.74	0.49/6					
CP	$300 \text{ u} \times 1$	局注	0.32~1.32	0.64/6					
CP	$300 \text{ u} \times 2$	同	0.33~1.14	0.67/6					
CP	300 u×4	同	0. 23~0. 98	0. 53/6					
対		照	$0.72 \sim 1.56$	0.99/8					

表 18 CP 1 日量を一定とし, 1 日 1~4 回分 割注射群脾重量百分率

成 1日 pro kilo 投与量	績	最 小~最 大 (%)	平均值/動物数 (%)
CP 2,500 u×1	腹腔	0.42~1.67	0.91/4
CP 1, 250 u×2	同	0. 63~0. 75	0.69/4
CP 625 u × 4	同	0.89~1.19	1.02/4
対	照	1.13~1.85	1.57/6
CP 250 u×1	局注	0.53~1.10	0.74/4
CP 125 u×2	同	0.48~1.80	0.86/4
CP 62.5 u×4	同	0.48~0.85	0.72/4
対	照	0.58~1.38	0.99/8

表 19 RC4 治療群脾重量百分率

成 1日 pro kilo 投与量	最 小~最 大 (%)	平均值/動物数
RC4 100 mg 腹 腔	0.12~0.23	0. 16/8
RC ₄ 50 mg 同	0. 20~0. 42	0.30/8
RC ₄ 10 mg 同	0.29~0.63	0. 46/8
RC ₄ 50 mg 局 注	0.11~0.40	0.20/8
RC ₄ 10 mg 同	0. 22~0. 81	0.48/8
対照	0.63~1.90	1. 19/15

小を認めた。

又 CP 2,500 u/kg×1, 1,250 u/kg×2, 625 u/kg×4 腹腔内注射群 (表 18) では対照の脾重量百分率 1.57 に比し 0.90, 0.69, 1.02 と脾が縮小し,250 u/kg×1,125 u/kg×2,62.5 u/kg×4 局所注射群でも対照の 0.99 に比して 0.75, 0.86, 0.72 の如く脾の縮小を認めた。

RC4 治療群 (表 19) では、極めて著明な脾の縮小を認め、RC4 100 mg/kg 腹腔内注射群は 0.16,50 mg/kg 腹腔内注射群は 0.30,10 mg/kg 腹腔内注射群は 0.46,又 50 mg/kg 局所注射群は 0.21,10 mg/kg 局所注射群では 0.48 と対照群の 1.29 に比し著明に縮小するのみでなく、非担癌ラッテの脾重量百分率 0.48 より縮小している。又薬剤投与量の増大する程脾の縮小が著明であつた。

CP, MC, NMO, TESPA, CP+NMO, CP+TESPA 投与の場合 (表 20) も, 腹腔内注射群では 0.59~0.95, 局所注射群では 0.72~1.20 で何れも担癌ラッテの脾重量百分率 1.16, 1.29 に比し縮小を認めるが, 非担癌ラッテの脾重量百分率 0.48 よりは大であつた。

G) 病理組織学的所見

1) CP 治療群 (表 21)

非治療の対照群では極く一部に核濃縮及び核破壊等を 含むビマン性壊死を認めるものもあるが、壊死傾向を全 く認めないものもある。

	内 投 与	Ŀ	局 所	投 与	<u>. </u>
成 1日 pro kilo 投与量	最 小~最 大	平均值/動物数(%)	成 1日 pro kilo 投与量	最 小~最 大 (%)	平均值/動物数
CP 1,500 u	0.55~1.55	0.95/8	CP 300 u	0. 67~1, 50	1. 20/9
MC 300 mcg	0.31~1.27	0.60/11	MC 60 mcg	0. 38~0. 98	0.72/9
NMO 5 mg	0. 20~2. 00	0.71/12	NMO 1 mg	0.28~1.09	0.74/9
TESPA 1 mg	0.33~1.71	0.62/12	TESPA 0. 2 mg	0.41~1.52	0.74/9
CP 1,500 u+MC 300 mc	g 0.38~0.75	0.59/12	CP 300 u+MC 60 mcg	0.44~1.48	0.76/9
CP 1,500 u+NMO 5 m	g 0.44~2.26	0.87/12	CP 300 u+NMO 1 mg	0.43~1.18	0.80/9
CP 1,500 u+TESPA 1 m	g 0.44~1.23	0.70/12	CP 300 u+TESPA 0.2 mg	0.50~1.45	0.83/9
対照	0.71~1.78	0.16/19	対 照	0.67~2.67	1. 29/13
正常	0.42~0.58	0.48/4			

表 20 脾 重 量 百 分 率

表 21 CP 治療群病理組織的所見

染	変性	性度(H·E)			酵 素		R	P	脂
1日色	線維	髪	壊死形	アル		ペタ	N	A	
pro kilo 法 投与量	線維増生	疎化	形成	カリ	酸	ブーチゼ	A	s	肪
CP 250u局注	±	+	+	+	+	+	#	+	#
CP 500u 同	-	±	#	#	++	++	+	#	#
CP 1,000u 同	-	+	##	#	++	#	±	#	₩
CP 2,000u 遠隔皮下注	土	++	#	++	#	+	+	#	#
対照群	-	-	±	±	_	_	##	+	±

CP 治療群では CP 使用量が増加するに従がつて変性 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、ペプチター ゼの変動と其の他に RNA、多糖類、脂肪の状態を検討 した。酵素は3者共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、多糖類は稍々増加している程度である。腫 瘍組織の変性壊死の程度は CP 局注群では高度に見られ るが、遠隔皮下注、腹腔内注射の如く2次的に投与した 場合は変性壊死傾向は軽度であつた。

2) MA 及び MC 治療群 (表 22)

MA 治療群では 500 mcg 投与では中等度の限局性壊死及び軽度のビマン性壊死を認め、100 mcg 投与では軽度の限局性壊死及び中等 度のビマン性 壊死を認め、10

表 22 MA, MC 治療群病理組織的所見

使用薬剤	MA			MC					
1日 pro kilo 病 理 所 見 投与量	500 mcg	100 mcg	10 mcg	対照	1,000 mcg	500 mcg	100 mcg	10 mcg	対照
限局性漿死	#	+	±	土	#	#	+	±	±
ビマン性壊死	+	#	+	±	+	#	+	±	±
細胞 萎縮	_	+	#	_	+	#	+	-	_

mcg 投与では軽度のビマン性 壊死のみであつた。一方腫瘍細胞が萎縮性となる事があり、10 mcg に比較的著明で使用量が増すと却つてこの所見は少くなつている。MC 治療群では 1,000 mcg 投与に 相当広汎な中等度の限局性壊死と軽度のビマン性壊死を認めるが、500 mcg 投与では共に著明で、100 mcg 投与では共に軽度になつている。細胞 萎縮 は 500 mcg 投与に著明であるが、1,000 mcg、100 mcg 投与は共に軽度で、10 mcg 投与では対照に比し殆んど差を認めなかつた。

3) RC4 治療群

RC4 治療群では腹腔内注射,局所注射何れの場合も 10 mg 以上で腫瘍組織に著明な限局性壊死,ビマン性壊 死,細胞変性が認められた。

4) CP+MC 治療群

I 群では中等度の限局性壊死、Ⅱ、Ⅲ群では中等度の限局性壊死及び軽度のビマン性壊死を認め、Ⅳ群では何れも軽度であつた。

5) CP, MC, NMO, TESPA, 単独及び併用治療群 発育抑制効果の著明な場合程腫瘍組織の限局性壊死, ビマン性壊死が著明に見られ, 腫瘍細胞の減少は高度で あつたが, 各薬剤による特徴的な変化を知ることは困難 であつた。

6) CP 連続注射による各種臓器に及ぼす影響

ラッテ 32 匹を 8 群に分け 20 u/kg, 100 u/kg, 1,000

u/kg, 5,000 u/kg を毎日皮下注射し, - 20 日目,60 日目に屠殺して肝,肺,腎, - 脾の病理組織学的変化を検討した。

i) 肝 臓

肝に対する影響は比較的少い。20日間注射では殆んど変化を認めない。60日注射のものは稍々血管充盈が見られる。5,000 u/kg を連続注射して30日

目に死亡した1例に中等度の充盈を認めた。

ii) 肺 臓

20 u/kg では 60 日間注射しても全く変化がない。100 u/kg 20 日連続注射では著変はないが,60 日間注射すると一部に点状出血を認める。1,000 u/kg,5,000 u/kg では 20 日注射すると一部に点状出血及び気管分泌物を認めるが,60 日間注射では小出血を認める他,気管分泌物は却つて減少している。血管充盈像は軽度である。

iii) 腎 臓

血管充盈は各群により殆んど差を認めない。1,000 u/kg,5,000 u/kg 注射のものに皮髄 共小出血を見たものがあるが、実質細胞の変性はない。

脾には著変を認めない。5,000 u/kg のものに高度の血管充盈を認めた。

7) 治療実験ラッテの肝, 腎, 脾の病理所見

前記治療実験に於けるラッテの肝,腎,脾の病理組織学的所見は一般に著変を認めないものが多いが,一部に肝のグリソン氏鞘及び肝小葉中心部に血管充盈を認めたものがあり,又腎に於ては一部に皮質,髄質に軽度の血管充盈を認め,又皮髄共に小出血を認めたものがあるが,実質細胞の変性は認められなかつた。又脾に於ては対照群ラッテに於て細網細胞の増殖,腫大が認められ、濾胞は萎縮性であるが,鬱血は殆んと認められず,血鉄症,骨髄巨細胞の出現が認められた。治療群ラッテの脾は CP 治療群に於ては一般に赤髄の萎縮は極めて軽度であるが,RC4、MC、NMO、TESPA 治療群の一部には赤髄の萎縮が著しく,又繊維化の傾向が認められた。然し濾胞の萎縮は対照群に比し特に著明ではなかつた。血鉄症,骨髄巨細胞の出現は同様に見られた。

III. 総括並びに考按

現在一般に使用されている実験腫瘍は腹水型腫瘍として 1944 年吉田によりアゾ色素飼育後亜砒酸カリ塗布群中のラッテに発生した吉田肉腫を初めとして,弘前肉腫,武田肉腫、臼淵肉腫,腹水肝癌等多くの腫瘍があり,外

表 23 吉田肉腫皮下腫瘍移植率,自 然治癒率

全	実	験	動	物	数	618
移村	直腎	会 性	動	物	数	5
移		植			率	99.2%
治	療	群	動	物	数	481
対	照	群	動	物	数	132
生存	日第	数を	みた	動物	数	61
内	自	然	治	癒	数	4
自	然	治	掮	Ĭ	率	6.6%

国に於ても EHRLICH 癌, Sarcoma 180 を初めとして多くの腹水癌が実用に供されている。皮下腫瘍も C₈H 乳癌, 滝沢キノン癌, 果糖肉腫, 千葉系家鶏肉腫等本邦に於て発見されたものを初めとして, Sarcoma 180, Adenocarcinoma C₈HBA, Walker Sarcoma 等多くの結節型腫瘍が使用されている。

吉田肉腫に対する各種抗癌剤の効果については、腹水型に対しては吉田²⁹による詳細な研究があり、其の他多くの報告があるが、皮下 結節型に対しては 梶原³⁰) が Nitromin の著効を認め、入谷³¹)が Sarkomycin の抗腫 瘍性、殊にX線との併用効果につき報告し、浜口³²) が TESPA の抗腫瘍性につき報告しているに過ぎない。

人体悪性腫瘍は多くは結節型であり、その治療を目的とした実験的研究としては、腹水型腫瘍に対して抗腫瘍性が認められた薬剤について更に腹水癌を皮下に移植し或いは結節型腫瘍を移植して、これらに対する作用を検討する事は極めて重要なことである。又各抗癌剤は一般に腹水型に対する効果が著明でも、結節型腫瘍に血液又は体液を介して2次的に作用せしめる時は効果の減少する傾向が認められる。従つて私は CP を中心としてその有効投与量、投与方法及び他の薬剤との併用効果を検討するため吉田肉腫皮下結節型を選んだ。

吉田肉腫皮下腫瘍の移植率,自然治癒率 (表 23) をみると,全実験を通じて使用したラッテ数 618 例中対照群 132 例,治療群 481 例,移植陰性数 5 例で移植率は 99.2 % で,吉田²⁹⁾の 70.7%,保市³³⁾の 75.9%,梶原³⁰⁾の 93.2%等の成績より良好である。又対照群の内屠殺することなく生存日数を調べ得た動物数 61 例中自然治癒と思われる経過をとり一度増大した腫瘍が消褪し,60 日以上生存したものが 4 例で,自然治癒率は 6.6% で,梶原³⁰)による 7.0% と略々同値を示した。

吉田肉腫皮下移植動物の平均生存日数は吉田²⁸)によれば1カ月以上生存すると報告されているが、鍛治³⁴)は 8.4 日、梶原³⁰)は 17.3 日、臼淵³⁵)は 13.5 日、大里³⁶)は 15.4~23.8 日、入谷⁸²)は 13.5 日、島⁸⁷)は 14.9 日等

報告者により相 当のひらきが 認められ, 私の実 験では 14.2 日であつた。

尚生存日数の分布(図5)は 60% 以上は 14 日以内 に死亡した。

吉田肉腫は皮下に移植すると皮下結合織内でも細胞は 直ちに活潑な増殖を営み、局所の結合織は通常疎結合織 より肉芽性結合織への改造が行なわれ、結局それが腫瘍 の支持組織となる。

対照群の発育曲線(図6)は実験により多少の差は認められるが、移植後 13 日目には移植後 4 日目に比し約 15 倍程度に発育する。移植後摘出した腫瘍重量(表 14) は移植後 8 日目では平均重量 3.44 g、11 日目では実験により 3.51 g~6.16 g と差はあるが、総 平均重量は 5.07 g である。13 日目では 6.07 g、18 日目には 13.07 g の如く発育する。

各薬剤の各種移植腫瘍に対する報告と今回の実験成績 を比較してみると、

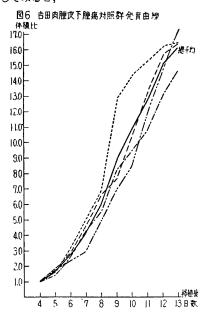


表 24 吉田肉腫皮下腫瘍対照群平均腫瘍重量(g)

注射開始後日数	5 日	8 日	10 日	15 日
実 移植 後日数 験番号	8 日	11 日	13 日	18 日
1	3. 44/9		6.07/6	13. 03/6
2		5. 80/13		
3		6. 16/6		
4		5. 31/8		
5	·	3.51/8		
6		4. 72/15		
平均	3. 44/9	5. 07/50	6.07/6	13.03/6

I. CP

古賀¹⁴⁾により吉田肉腫,腹水肝癌の両腹水型腫瘍に腹腔内,皮下注射何れの場合も著明な抗腫瘍性,延命効果を認め,特に反復注射の場合その効果が著明であつた。杉浦³⁵⁾は腹水型 EHRLICH 癌,Krebs 2, Sarcoma 180 に著明な効果を示すが,皮下結節型 EHRLICH 癌,Sarcoma 180 には殆んど効果を認めなかつたと報告している。相沢³⁵⁾は武田肉腫,吉田肉腫腹水型に強い障碍性,吉田肉腫に稍々高い延命効果を認めている。布施⁴⁰⁾は吉田肉腫腹水型を用いて CP の抗腫瘍性を検討して prokilo 10,000 u により1カ月以上の延命を認め,又著明な腫瘍細胞の減少及び全くの消失を認めている。青木⁴¹⁾は腹水肝癌皮下型に皮下移植後6日目より2,500 u/kgを20日間連日皮下注射して腫瘍縮小を認め,更に組織化学的に検討している。

私の実験成績は皮下腫瘍局所に 250 u/kg の CP を連続1週間注射した場合, 移植反対側皮下に 2,000 u/kg を連続1週間注射した場合よりやや抑制効果及び延命効果は著明で, 又腹腔内投与の場合は局所投与量の 10 倍量を使用しても局所投与の場合に比して抑制 効果が少い。このことは実地臨床に於て腹腔内に CP 10,000 u以上の大量を投与して局所に効果を認めても白血球減少作用の少いことと対比して興味ある所見である。又腹腔内投与の場合1日量を 1,500 u/kg×1, 1,500 u/kg×2,1,500 u/kg×4と増量しても効果が殆んど増大しないが,局所注射の場合は1日量と 300 u/kg×1, 300 u/kg×2,300 u/kg×4 と増量すると抑制効果が増大する。

又1日量を一定にしてこれを2回、4回と分割して注 射した場合,腹腔内,局所注射何れの場合も抑制効果は 略々同程度であつた。このことは実地臨床に於て同一量 を分割して頻回注射しても抑制効果は増大しない事を示 し臨床に使用する場合1日1回全量を注射する方が患者 の負担も少く優れている事を示している。 CP は吉田肉 腫腹水型には著効を示し,皮下型に対しては局所注射し た場合は著効を示すが、遠隔皮下注射、腹腔内注射の加 く体液を介して2次的に作用せしめた場合抗腫瘍性は著 滅する様に思われる。又臨床例に於ても教室の久保内42> は癌性腹膜炎に直接腹腔内に注射した場合や、腫瘍局所 へ湿布或いは局所注射した場合著効を認めている。又白 羽43)等は静脈注射より動脈注射により局所に高濃度の薬 剤を投与して良好な成績を収めたと報告している。臨床 的に使用する場合静脈注射により全身的投与を行なうこ とも必要であるが、腫瘍局所へ高単位の CP を投与し得 る様に動脈注射を行うとか、或いは局所に直接注射又は 湿布等の方法により高単位の CP を作用せしめる様にす る事が極めて必要である。

II. MA 及び MC

Streptomyces caespitasus の産生する抗生物質で1955 年秦44) により発見され、EHRLICH 癌、吉田肉腫に抗腫 瘍性を認め、後に Mitomycin A, B, C が分離された。 MA, MC については島45)等により吉田肉腫, EHRLICH 癌両腹水型腫瘍に MA 0.5 mg/kg, MC 2 mg/kg を腹 腔内に直接1週間連続注射して腫瘍細胞の著減及び延命 効果を認め、又 EHRLICH 皮下結節型に対しても同様1 週間連続腹腔内投与により腫瘍発育抑制効果を認めてい る。臼淵46)は2倍体弘前肉腫、4倍体弘前肉腫、武田肉 腫に対する MA、MC の著明な抗腫瘍性を認め、酒井47) は EHRLICH 癌の腹水型,皮下結節型, Sarcoma 180 皮 下結節型に CM の著明な抗腫瘍性を認め, 更に Walker's carcinoma の皮下結節型に動脈内投与により著効を認め たと報告している。私の実験では MA, MC は吉田肉腫 皮下腫瘍に対して、局所注射の場合共に著明な抗腫瘍性 を認め、MA は 10 mcg/kg, MC は 100 mcg/kg 以上1 週間連続注射で腫瘍発育抑制,延命効果を認める。更に MC を腹腔内投与した場合 300 mcg/kg 1 週間連続注射 で著明な抗腫瘍性を認め、局所注射の 60 mcg/kg 1 週 間連続注射より著明な抑制効果を認めた。

CP では腹腔内投与の場合は局所注射に比して皮下腫 瘍発育抑制効果が著明に減少するが、MC の場合は腹腔 内投与の場合でも著効を認め、且つ諸家の報告と同様に 結節型腫瘍に効果のある点は注目に値する。

III. RC4

RC4 は化学名 P-phenylendiphosphoric acid tetraethyleimid と云い、マウスに対する LD_{50} は静注で 215.9 mg/kg,腹腔内注射で 207.3 mg/kg である。Sloan Kettering Institute の Screening test では腹水型腫瘍は勿論,Sarcoma 180 (solid) に (\pm),EHRLICH carcinoma (solid) に (\pm),adenocarcinoma EO 771 に (\pm) と皮下結節型腫瘍にも著明な抗腫瘍性が報告されている。又 C_8 H 系マウス乳癌にも 40 mg/kg $7\sim20$ 回局所注射で,A系マウス乳癌にも 40 mg/kg $6\sim12$ 回局所注射で著明な抗腫瘍性を記め、特に 1-thio-3 Azazulene -2 one (Az) との併用により著効を認めている。

私の実験でも、吉田肉腫皮下腫瘍に対して 10 mg/kg 1週間連続注射で著明な抑制効果を認め、局所注射の場合は勿論腹腔内に 2 次的に投与した場合も略々同程度に抗腫瘍性を認めたことは MC と同様に注目すべき点と思う。又 LD50 207 mg/kg である点からして当然であるが、100 mg/kg 1週間連続腹腔内投与では注射終了前に90% 以上にラッテが死亡するが、50 mg/kg では1週間総計 350 mg/kg を注射しても 体重減少は認められるが

死亡したものはなかつた。 $10 \, \mathrm{mg/kg}$ では死亡例及び体 重減少は認められなかつた。

IV. NMO, Sarkomycin, 8-Azaguanine, TESPA, Gancidin

NMO の吉田肉腫皮下腫瘍に対する抗腫瘍性について 梶原^{\$0}) は移植後 4~7 日目より1回量 1~2 mg を 2~5 回で総量 4~10 mg を皮下注射して著明な延命効果及び 約 50% に腫瘍の完全消褪を認めており、安西⁴⁹)は果糖 肉腫、ヒノン癌に対して 1 mg/kg 連続1週間腹腔内注 射を行なつて腫瘍発育抑制及び延命効果を認めている。 海老名⁵⁰) は EHRLICH 皮下腫瘍に 50 mg/kg 連続8 日間 腹腔内注射して対照の平均腫瘍重量 2.78 g に対して治 療群 0.71 g と発育抑制効果を認めている。

私の実験に於ても 5 mg/kg 腹腔内, 1 mg/kg 局所連続 1 週間注射で注射開始後 5 日目では対照 3.44 g に対し 0.25 g, 10 日目では対照 6.07 g に対し 0.23 g, 15 日目では対照 13.03 g に対し 0.53 g と著明な腫瘍発育抑制効果を認め又局所注射の場合も注射開始後 8 日目で対照 5.80 g に対し 0.31 g と抑制効果は著明であつた。

Sarkomycin に対し海老名50)は EHRLICH 皮下腫瘍に 抗腫瘍性を認め、500 mg/kg 2 日間、100 mg/kg 8 日間 連続腹腔内投与で対照 2.78 g に対し 1.76 g と, NMO の 0.71g よりは軽度であるが 腫瘍発育抑制効果を認め ている。酒井51)は EHRLICH 皮下腫瘍に対する抗腫瘍性 を検討し、Sarkomycin 3 mg, NMO 0.5 mg, Azan 0.5 mg, Co₆₀ 20 mg/マウスとして連日 10 日間投与した場 合平均腫瘍重量 Sarkomycin 1.26 g, NMO 1.74 g, Azan 2.08g, Co₆₀ 2.35g で対照群 3.88g に比して何 れも抗腫瘍性を認めるが、Sarkomycin が NMO, Azan, Com 等に比して最も抑制が著明であつたと報告してい る。吉 田 肉 腫 皮 下 腫 瘍を使 用した私の実験に於ては Sarkomycin は腹腔内投与の場合 150 mg/kg では NMO 2.5 mg/kg, MC 500 mg/kg, TESPA 1.5 mg/kg 使用 の場合より腫瘍発育抑制は軽度であつた。これは腫瘍の 種類により各薬剤の効果が相異するためと思われ、臨床 例に於ても島田等により同一 腫 瘍に 於て CP が有効で Sarkomycin が無効のもの、又その反対に Sarkomycin が有効で PC が無効のものがあると報告している事と較 べ興味あることである。

8-Azaguanine につき山元⁵²⁾ は 300 mg/kg を吉田肉腫腹水型に使用して抗腫瘍性を認めたが,腹水肝癌により強い抗腫瘍性を認めており, 海老名⁵⁰⁾ は 500 mg/kg 3 日間,100 mg/kg 7 日間連続注射で EHRLICH 皮下腫 瘍に Nitromin,Sarkomycin に比し軽度ではあるが抗腫瘍性を認めている。

私の実験では 8-Azaguanine 50 mg/kg では NMO

2.5 mg/kg, MC 500 mcg/kg, TESPA 1.5 mg/kg に比し腫瘍発育抑制効果は軽度であつた。

TESPA については山口⁵³) が吉田肉腫腹水型に 1.5 mg/kg 2 回腹腔内投与で最長 15 日まで延命を認め、浜口⁸²)は吉田肉腫皮下腫瘍につき 1 mg を 4 分割局注で腫瘍発育抑制効果を認めている。

私の実験に於ても TESPA 1.5 mg/kg の使用は CP 2,000 u/kg, 8-Azaguanine 50 mg/kg, Sarkomycin 150 mg/kg, Gancidin 2,000 mcg/kg 使用より腫瘍発育抑制効果は著明であつた。又 1.0 mg/kg 使用の場合注射開始後5 日目で対照の腫瘍平均重量 3.44gに比し0.37 g, 10 日目で対照の 6.07g に比し 0.17g, 15 日目対照 13.03gに比し0.83gと著明な腫瘍発育抑制を認め、又局所注射の場合に於ても注射開始後8 日目で対照の5.80gに比し1.01gと著明な腫瘍発育抑制を認めた。

Gancidin については相磯**1)等の報告があり、EHRLICH 腹水型に於て 4 mg/マウス、8 mg/マウス の1 週間連続注射で体重増加の抑制と共に延命効果を認め、5 mg/マウス、8 mg/マウス の3 日連続注射で腫瘍細胞の著明な減少を認めている。

1種類の抗癌剤を使用した場合,動物実験でも又臨床 使用の場合でも充分な効果を認め得ないことがあり, 更 に悪性腫瘍の性質上短期間の投与では完全な効果を期待 することは不可能で長期間の投与が必要である。長期間 1種類の抗癌剤を使用した場合恰も耐性の出現を思わせ る場合もあり, 又副作用のため必要量の投与不可能な場 合も多く,此の点から2種或いはそれ以上の薬剤を併用 することも意味があるものと考える。 かかる見 地から CP を中心として MC, NMO, TESPA, Sarkomycin, 8-Azaguanine, Gancidin 等との併用効果を検討した。 然し実地臨床に使用する場合に於ては動物腫瘍と人体の 腫瘍では抗癌剤に対する感受性に大きな差異がある事を 考慮しなければならない。2種又はそれ以上の薬剤を併 用する方法は1949年に SKIPPER²⁸⁾が Nitrogen Mustard と Urethane がマウスの Leucemia に用いて 併用効果 があると報告されてから、WOODSIDE と KELTON54) は Flavon 60 mg/kg と 8-Azaguanine 50 mg/kg の併用が Mammary Adenocarcinoma EO 771, Lymphoid Leucemia, Lymphoma II に用いてかなりの成績を得, 又 LAW, SKIPPER⁵⁵) 12 6-Mercaptopurine & Methotrexate の併用実験でも相乗効果を認め、 又 HEIDELBERGER⁵⁶⁾ (1957) は OPSPA と Azaserine の併用が Sarcoma 180, Flexuer-Jobling carcinoma に併用効果を認め, 又 OPSPA と 6-Mercaptopurine に 著しい 併用効果が あると報告している。平山57)は EHRLICH 腹水癌を用い T Sarkomycin & CP, Actinomycin J, NMO, 8-

Azaguanine との併用効果を検討し、Sarkomycin と NMO, Sarkomycin と Actinomycin に移植阻止効果の 『増強,有系分裂抑制効果の増強を認めている。八田58)等 は吉田肉腫腹水型を用いて pro kilo NMO 1 mg, Sarkomycin 200 mg, 8-Azaguanine 50 mg, TEM 0.1 mg の投与量に於て, NMO と 8-Azaguanine, NMO とTEM 併用群に著明な併用効果, NMO と Sarkomycin では 軽度に 併用効果を 認めた。 然し 606 系腹水肝癌に 対し ては同様の使用量投与実験に於ても併用効果を認めたも のはなかつた。酒井⁵⁹⁾は MC を中心として NMO, CP, Azan, Sarkomycin, TESPA の併用効果を EHRLICH 腹水癌を用いて検討し、MC と CP, Sarkomycin, TESPA 併用の場合はやや延命効果を認め、特に MC と Sarkomycin 併用時は最もよい効果を得たと述べている。 亀山⁶⁰⁾等は臨床的応用に於て NMO と Sarkomycin に 協力作用のあることを報告している。

私は CP を中心として NMO, MC, Sarkomycin, TESPA, 8-Azaguanine, Gancidin との併用効果を検 討したが、私の使用した吉田肉腫皮下腫瘍に対し、私の 使用した投与量, 即ち pro kilo CP 2,000 u, 400 u, MC 500 mcg, 100 mcg, NMO 2.5 mg, 0.5 mg, 8-Azaguanine 50 mg, 10 mg, Sarkomycin 150 mg, 30 mg, TESPA 1.5 mg, 0.3 mg, Gancidin 2,000 mcg, 400 mcg の投与量では CP との併用療法に於て推計学上有 意の差で有効と認められたものはなかつた。更に CP と MC の併用効果について腫瘍局所注射により1日投与量 pro kilo CP 500 u+MC 100 mcg, CP 500 u+MC 10 mcg, CP 250 u+MC 100 mcg, CP 250 u+MC 10 mcg について検討したが、この場合何れも実験動物の約50% に腫瘍消褪を認め、CP、MC の単独局所注射実験に比較 して抑制効果は優つている。又 CP と MC, NMO, TESPA との併用効果を検討したが、腹腔内投与の場合 は CP 1,500 u/kg に NMO 5 mg/kg を併用すると注射 開始後5日目では CP+NMO の平均腫瘍重量 0.18g は CP 単独の 1.73 g, NMO 単独の 0.25 g に比し抑制著 明であり、 又注射開始後 10 日目では CP+NMO の平 均腫瘍重量 0.13g は CP 単独 3.30g, NMO 単独の 0.23 g に比し抑制著明であり、 又注射開始後 15 日目 CP+NMO の平均腫瘍重量 0.33 g は NMO 単独の 0.53 g,又 CP は3例共死亡して腫瘍重量測定不能に比し腫 瘍発育抑制が著明であつた。又局所 使用の 場合は CP 300 u/kg に MC 60 mcg/kg, TESPA 0.2 mg/kg を併 用すると注射開始後8日目では CP+MC の平均腫瘍重 量 1.03g は CP 単独の 1.10g, MC 単独の 1.35g に 比して発育抑制著明であり、又 CP+TESPA の平均腫 瘍重量 0.77g は CP 単独の 1.10g, TESPA 単独の

1.01g に比して発育抑制著明であつた。然し何れの場合も相乗的と思われる様な成績ではなかつた。

V. 脾に対する抗癌剤の影響

担癌ラッテの脾が肥大することはよく知られた事実で あり、ROFFO⁶¹) (1930) は癌又は肉腫を移植した白鼠の 血液、又は癌患者や妊婦の血液を皮下注射すると脾が腫 大することを報告している。酒井^{62,63)} (1938) は癌尿を 注 射しても脾の肥 大が起ることを 述べている。 渡辺64) (1944) は尿を pH 5.4 とした時に起る沈澱を家兎に連 続3日間注射すると、癌尿の場合では強力なX線照射を 受けたものの尿を除いては著明に脾が腫大することを明 らかにした。元来人体に於ける剖見所見では癌患者の脾 は腫大がみられず寧ろ萎縮に傾くものであつて、癌尿中 の脾腫大物質の存在は奇異に感ぜられるが、松本65)も脾 の腫大は吉田、MTK、弘前肉腫移植ラッテに於て著明 にみられ,これは腫瘍細胞浸潤の他に hematopoitic cell の増殖も関与すると思われ、武田肉腫移植ラッテのみ脾 の萎縮が認められたと報告している。鍛治66)は吉田肉腫 移植ラッテに脾の腫大を認め、特に皮下移植ラッテに於 て脾腫大が著明であつたと述べている。抗癌剤を使用し た場合脾の縮小傾向を認めるとの報告は WAKSMAN67) は Actinomycin C が脾の著明な萎縮, 淋巴結節の縮小 を認め、 又マウスの 脾重量が通常 100~250 mg である のに比して、Actinomycin C 10 mg 3 日間皮下注射し たマウスの脾は 30 mg に縮小すると報告している。 島45)等は Mitomycin A, C を使用した動物の脾が著明 に縮 小することを認め、 MA 1.0~2.0 mg/kg で 25~ 49%, MC $5\sim10 \text{ mg/kg} \approx 19\sim25\%$, $0.6\sim2.5 \text{ mg/kg}$ で 60~80% 脾が縮小したと報告し、MA、MC 共に淋 巴系統の造血臓器に作 用する と考え られると 述べてい る。岡崎⁶⁸⁾ は EHRLICH 癌移植マウスに於て、8-Azaguanine, Carzinophilin, Nitromin 等で治療すると治 療群の脾係数は対照群の脾係数より小さくなると報告し ている。私の実験に於ても正常ラッテの脾重量百分率は 0.48% であるが吉田肉腫皮下腫瘍移植ラッテでは 1.19 % と約2倍以上に脾の肥大を認めている。又 CP, MC, NMO, TESPA, RC4 等の薬剤で治療した場合には対照 群の 1.19% に比して何れの薬剤でも脾の縮小が認めら れ、特に RC4 治療群では 100 mg/kg 腹腔注射の場合は 0.16% と対照の 1/10 程度の著明な萎縮が認められた。 又脾の縮小が腫瘍発育抑制効果と一部平衡する様な傾向 も認められた。抗癌剤は一般に淋巴系統の造血臓器にも 強く作用するために脾が縮小する様に考えられる。

IV. 結論

1) CP の吉田肉腫皮下腫瘍に対する抗腫瘍性を検討 した所,腫瘍局所注射では著明な腫瘍発育抑制,延命効 果を認めたが、皮下注射、腹腔内注射の如く2次的に作用せしめると局所注射に比し効果が減少した。又1回量を一定として1日1~4回と増量した場合、腹腔内注射の場合は効果は殆んど増大せず、又局所注射の場合は効果の増大を認めた。更に1日量を一定としてこれを1日1~4回に分割注射した場合は腹腔内、局所注射何れの場合も効果は増大しない。

- 2) Mitomycin A, C の吉田肉腫皮下腫瘍に対する抗腫瘍性を検討した所、MA, MC 共に腫瘍局所注射の場合著明な腫瘍発育抑制効果、延命効果を認め、又 MC は腹腔内注射の場合でも著明な抗腫瘍性を認めた。
- 3) RC4の吉田肉腫皮下腫瘍に対する抗腫瘍性を検討した所、局所注射、腹腔内注射何れの場合も著明な腫瘍発育抑制効果を認めた。
- 4) CP, MC, NMO, TESPA, Sarkomycin, 8-Azaguanine, Gancidin の 腹腔内注射による吉田肉腫皮下腫瘍に 対する 腫瘍発育抑制効果を 推計学的に 検討した所, MC, NMO, TESPA が他の薬剤に比し有意の差で抑制効果著明であつた。又 CP を中心とした他の薬剤との併用効果では推計学上有意の差で有効と認めたものはなかつた。
- 5) CP, MC, NMO, TESPA の単独及び CP を中心とした併用療法による腫瘍発育抑制効果を検討した所, 単独使用では腹腔内, 局所注射共に NMO が最も抑制著明で, 併用使用では腹腔内注射では CP+NMO, CP+TESPA が, 局所使用では CP+MC, CP+TESPA が各単独使用の場合よりやや抑制著明であつた。
- 6) 実験動物の脾重量百分率を検討した所,吉田肉腫 皮下移植ラッテは正常ラッテに比し明らかに脾の肥大を 認め、又治療群では担癌ラッテの脾より縮小を認めた。 特に RC4 治療群では脾の縮小が著明で,正常ラッテの 脾より縮小を認めた。
- 7) 治療群の吉田肉腫皮下腫瘍組織は発育抑制効果著明な場合程,腫瘍組織の限局性及びビマン性壊死が著明で,腫瘍細胞の減少は高度であつた。実験動物の肝,腎,脾等の病理所見は一般に著変を認めないものが多いが,一部に肝の血管充盈,腎皮質,髓質の血管充盈,脾の赤髄の萎縮,繊維化の傾向を認めた。

擱筆に際し、多大の御指導をいただいた石井良治講師 及び病理組織学的検索に御指導をいただいた佐藤雄次郎 博士に厚く御礼を申し述べる。なお、北研 秦博士、並 びに協和醱酵株式会社の御援助を深謝する。

文 献

- COLLEY, W. B: Berl. Klin. Wscher., 3: 245, 1866.
- 2) BUSCH: Berl. Klin. Wscher., 5.173, 1868.

- UHLENHUTH: Ztschr. Immunitätsforsch.,
 6:654~664, 1910.
- 4) CORMANN, I. . Science, 99:247, 1944.
- 5) KIDD, J. G. Science, 105:511~513, 1947.
- HACKMANN, C.: Ztschr. f. Krebsforsch, 58: 607, 1952.
- PORTER, J. N., et al.: Antibiot. & Chemoth., 2:409, 1952.
- 8) STOCK, C.C., et al.: Cancer Research, 13: 684, 1953.
- STOCK, C. C., et al.: Nature, 173:71~72, 1954.
- 10) 梅沢 山本, 他: J. Antibiotics, Ser. A 6: 101, 1953.
- 11) 石山: 綜合医学, 11:348~357, 1954.
- 12) 石山: Chemotherapy 3:122~127, 1955.
- 13) HATA, T. et al.: J. Antibiotics, Ser. A 7: 107~112, 1954.
- 14) 古賀 J. Antibiotics, Ser. B 7:275~282, 1954.
- 15) 島田 日本医師会雑誌, 33, 5:263~274, 1956.
- 16) HATA, T. et al. J. Antibiotics, Ser. A 9: 141~146. 1956.
- HATA, T., et al.: The 100th Meeting of Japan Antibiotics Research Assosiation 10th. Oct. 1956.
- UMEZAWA, H., et al. J. Antibiotics, Ser. A 9:75~81, 1956.
- 19) 細谷 Gann, 47:442~444, 1956.
- Y. HARADA, et al. J. Antibiotics, Ser. A 9:113~117, 1956.
- 21) K. AIISO, et al. J. Antibiotics, Ser. A 9: 97~101, 1956.
- 22) GILMANN, A., et al. Science, 130: 409~415, 1946
- 23) GOODMANN, L. S., et al. J. A. M. A., 132: 126~132, 1946.
- 24) 石館, 他 日本学士院記要, 28(8):493, 1951.
- 25) FARBER, S. . New Eng. J. Med., 238:787~ 793, 1948.
- 26) KIDDER, G. W., et al.: Science, 109:511~ 514, 1949.
- 27) 山元,他: Gann,44:350~353,1952.
- 28) SKIPPER, H. E., et al.: Cancer, 2:475, 1949.
- 29) 吉田富三: 吉田肉腫, 1952, 寧楽書房.
- 30) 梶原: Gann, 43:328, 1951.
- 31) 入谷: ザルコマイシン文献集,第6号,明治製菓.
- 32) 浜口,他: Chemotherapy, 5:218~220, 1957.
- 33) 保市: 日・放・雑, 14:827~835, 昭 29.
- 34) 鍛治: 武田勝男編:癌細胞の抗原性,1957,南 山堂・
- 35) 臼淵 日・病・雑,42:417~418,昭 28.

- 36) 大里, 他: Gann, 41:161~164, 1949.
- 37) 島 日・放・雑、15:603~609、昭 30.
- 38) 杉浦,他: Sloan Kettering Institute よりの返信
- 39) 相沢: Gann, 47:321~322, 1956.
- 40) 布施 Chemotherapy, 4:173, 1956.
- 41) 青木: Gann, 47:319~321, 1956.
- 42) 久保内 Chemotherapy, 5:117~128, 1957.
- 43) 白羽, 他 Chemotherapy, 5:228, 1957.
- 44) 秦,他: 日・細・雑,10:629,1955.
- 45) 島,他: Chemotherapy, 4:304~305, 1956.
- 46) 臼淵: Chemotherapy, 5:222, 1957.
- 47) 酒井, 他 Chemotherapy, 5:222~223, 1957.
- 48) 佐藤, 他 Gann, 48:450~452, 1957.
- 49) 安西: 胸部外科, 9:543~551, 1956.
- 50) 海老名: Gann, 47:247~250, 1956.
- 51) 酒井 日本外科宝函, 25:699~726, 昭 31.
- 52) 山元: Chemotherapy, 4.211~215, 1956.
- 53) 山口、他: Gann, 47:399~400, 1956.
- 54) WOODSIDE, G. L.: Cancer Research, 15:390 ~393, 1955.
- 55) LAW, L. W.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 84:409~412, 1953.
- 56) HEIDELBERGER, C.: Cancer Research, 17: 277, 1957.
- 57) 平山 Chemotherapy, 4:176, 1956.
- 58) 八田, 他 Chemotherapy, 4:176, 1956.
- 59) 酒井, 他 Chemotherapy, 5:322, 1957.
- 60) 亀山, 他 Chemotherapy, 4:309, 1956.
- 61) Roffo: Z. Krebs f., 30:180~194, 1930.
- 62) 酒井: 東京医事新誌,3065:91~94,昭13.63) 酒井: 医学研究,13.861~916,昭14.
- 64) 渡辺: 北海道医誌, 22:878, 968, 昭 19.
- 65) 松本: 武田勝男編:癌細胞の抗原性, 1957, 南山堂。
- 66) 鍛治: 武田勝男編:癌細胞の抗原性, 1957, 南 山堂。
- 67) A. RAVINA: La Presse Médicale, 61 (63), 1270~1273, 1953. より引用。
- 68) 岡崎: Gann, 48:457~460, 1957.
- 69) 島田: J. Antibiotics, Ser. A 8:67~76, 1955.
- 70) 島田: Chemotherapy, 4:192~196, 1956.
- 71) 島田 Gann, 47:465~467, 1956.
- 72) 島田,他: Chemotherapy, 4:305~306, 1956.
- 73) 島田,他: Chemotherapy, 5:326, 1958.
- 74) 島田,他 Chemotherapy, 5:329~330, 1958.
- 75) 島田: 内科, 1:488~503, 昭 33.
- 76) 島田: 内科, 3:31~36, 昭 34.
- 77) 石井, 他 Gann, 47:360~363, 1956.
- 78) 石井: Chemotherapy, 3:123~133, 1955.
- 79) 鋤柄·武石: Gann, 48:417~419, 1957.
- 80) 鋤柄,他: Chemotherapy, 5:223~224, 1957.