

〔西日本支部第2回総会特別講演〕

マイトマイシン C による癌治療に関する研究

芝 茂

大阪大学微生物病研究所
附 属 病 院 外 科

は じ め に

癌の化学療法は今日なお相当辛辣な批判をうけながらも、その研究は恰かもそれに拮抗するように盛んとなり数多い抗癌剤の発見と共に、種々の観点からなされた研究業績はいまや枚挙にいとまのない状態である。

Mitomycin C (以下、MC と略称する) は極めて幅の広い抗腫瘍性スペクトラムをもつことから、多くの人々の注目をうけ、これの実験的ならびに臨床的研究は現在なお引続き行なわれつつある。

MC の発見の過程、その理化学的ならびに生物学的性状、動物癌に対する抗腫瘍性等の紹介は省略して、私共の所で行なつた研究成績の中、その作用機作に関係あるもの、および、これを臨床に用いた成績を中心に述べる。

抗癌剤の使用に当って、私共臨床医として怠つてならないことは、その薬剤の適切な使用法に関する研究である。もちろん、この研究の範囲は、投与方法に関するもの等、極めて広範にわたるものであるが、もつとも基礎的なものは作用機序に関する研究である。

いうまでもなく、それは薬剤の適確な使用法に直接結びつくものであり、また2種以上の薬剤の併用、或いはレ線と抗癌剤の併用の場合の問題にも重要な意味をもつものである。このような意味から、まず、私共の行なつた MC の作用機作に関する実験成績から述べる。

作用機作について

1955 年、OTTO WARBURG は癌細胞の代謝の研究から、発癌機構に対し生化学的な仮説をたて、癌細胞の起源は非可逆的な呼吸阻害を第1過程として、引続いて起る代償的な酵解過程の増大にあると述べた。

これは、その後 WEINHOUSE 等によりきびしい批判を受けたのであるが、いずれにしても癌細胞の旺盛な発育という点から考え、それとエネルギー発生反応とを切り離して考えることはできない。

そこで、私共は MC の作用機作を追究する第1の手段として、そのエネルギー代謝に及ぼす影響を観察しようと考えた。

1. MC のエネルギー代謝に及ぼす影響

研究室の寺脇、田口等は、ctk マウスのエールリツヒ

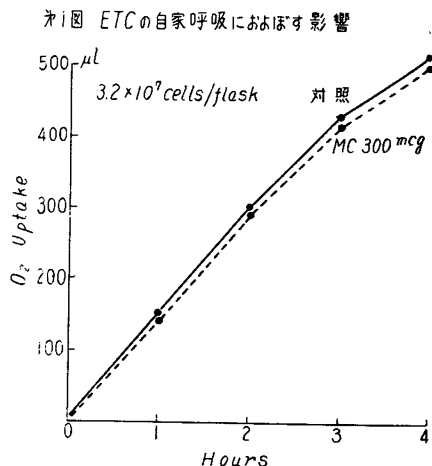
腹水癌細胞(以下、ETC と略称する)を Krebs-Ringer 液で洗滌、取り出した癌細胞を 実験材料として、Warburg 検圧計を用い、呼吸に及ぼす影響を観察した。

i) 呼吸に及ぼす影響

まず、自家呼吸に及ぼす影響をみると、第1図に示すように MC 300 mcg/cc 以下の濃度では対照のそれと同様、4 時間以内ではほぼ直線的な酸素消費を示し、ほとんど影響はみられない。

基質添加時の呼吸を第1表に示すように、主として TCA サイクル上の物質を添加して測定してみると、全般に自家呼吸よりやや高く、焦性ブドウ酸では 59%、グルタミン酸添加時は約 88% と増加している。

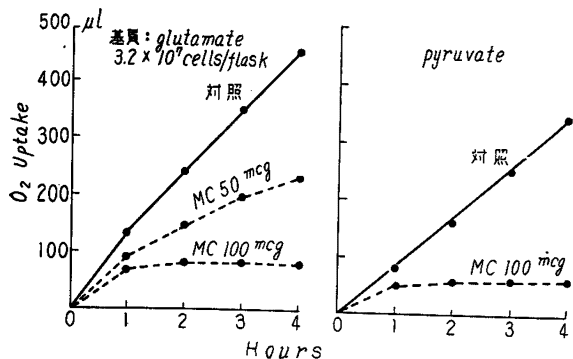
そこで、MC と呼吸酵素系との関係をみる目的で、比較的良く基質利用のみられたグルタミン酸ならびに焦性



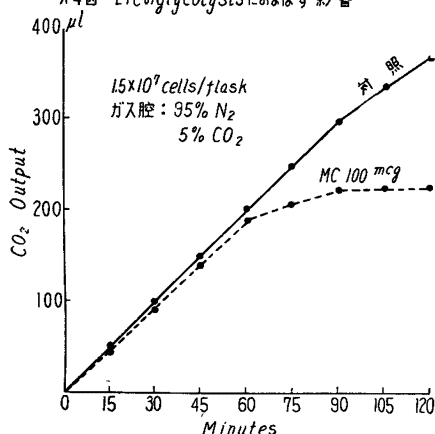
第1表 ETC の基質利用

自家呼吸 (4時間値)	基質 (10 mM/l)	基質添加時 の呼吸	基質利用率
520 μ l	グルタミン酸	980 μ l	88%
"	焦性葡萄糖	830	59
"	コハク酸	680	30
"	フマル酸	705	35
"	リンゴ酸	635	22
"	クエン酸	640	23
"	α -ケトグルタル酸	630	21

*2図 ETCの基質利用におよぼす影響



*4図 ETCglycolysisにおよぼす影響



ブドウ酸添加時の呼吸に対する影響をみたが、第2図に示すようにグルタミン酸添加基質呼吸は 100 mcg/cc では 95% 以上、50 mcg/cc でも 30~40% の阻害がみられた。焦性ブドウ酸添加時の呼吸に対してもこれとほぼ同じ程度の阻害がみられた。

しかし、腹水癌細胞を homogenate したものを酵素標品として、まず、コハク酸基質呼吸を測定してみると、cell level でほとんど利用されなかつたコハク酸も、homogenate の場合は $QO_2=15$ を示した。なお、この場合の自家呼吸はほとんど無視できる位に少なかつた。

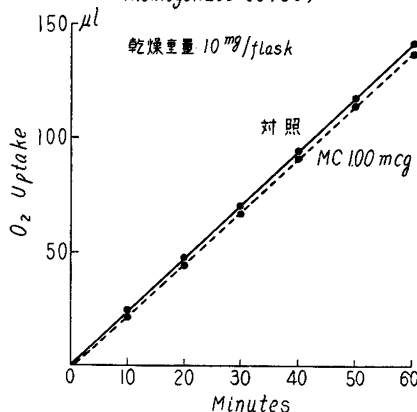
この反応系に対する MC の影響をみると、第3図に示すように 100 mcg/cc のような高濃度でも対照と同じ O_2 -uptake を示し、阻害はみられなかつたのである。

すなわち、MC は自家呼吸を阻害しない範囲の比較的高濃度でエールリツヒ腹水癌細胞の cell level における基質呼吸を阻害するが、homogenate level では全然阻害しないことを知った。

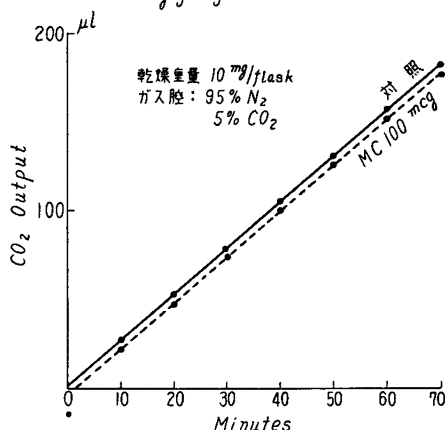
ii) 解糖に及ぼす影響

解糖実験は ETC を 0.2% のグルコースを含む Krebs-

*3図 ETCのコハク酸酸化におよぼす影響 (homogenate level)



*5図 ETCglycolysisにおよぼす影響



Ringer bicarbonate buffer に浮遊し、ガス腔を 95% の窒素と 5% の炭酸ガスで満して Warburg 検圧計で発生する CO_2 を測定すると同時に反応前後の乳酸量を BARKER-SUMMERSON の方法で定量してみた。

その成績は第4図に示すように cell level では MC 100 mcg/cc 作用させると、60 分後 CO_2 の発生は急激に減少を示した。

LE PAGE の原法に従った homogenate level の反応組成では、第5図に示すように MC を作用せしめたものも、対照のそれと同様、直線的な CO_2 発生を示し、MC による阻害は見られなかつた。

Cell level でみた反応前後の乳酸量は、対照が 100cc 中 52 mg であつたのに対し、MC 100 mcg/cc 作用させたものでは 38 mg であつた。

このように、解糖においても、MC は cell level では阻害を示すが homogenate level では全く阻害を示さない。

次に、ETC の homogenate を cytoplasmic particle として、コハク酸酸化と coupling している酸化的磷酸

第2表 ETC の酸化的磷酸化におよぼす影響

MC 濃度 mcg/cc	P μ M	O microatom	P/O
0	-6.0	4.5	1.33
100	-6.4	5.0	1.28

化を測定したが、その成績は第2表に示すように MC を加えた場合の O_2 uptake ならびに無機磷の減少は対照のそれとほぼ変りなく、P/O もほとんど同じ値であった。

以上の成績からすると、MC の cell level における呼吸ならびに解糖の抑制は、これらの反応に関与する酵素系を1次的に阻害したために起つたものではなく、むしろ高濃度の薬剤作用下に起つた basic change に引続く2次的な現象であると考えられる。

そこで、私共は MC による basic change の究明を計画した。そして、1つの薬剤によつて引起される basic change とは、少なくとも最低条件として、その薬剤が細胞の分裂増殖に結びつくような機構を1次的に障害するようなものでなければならないとの構想の下に実験を進めた。

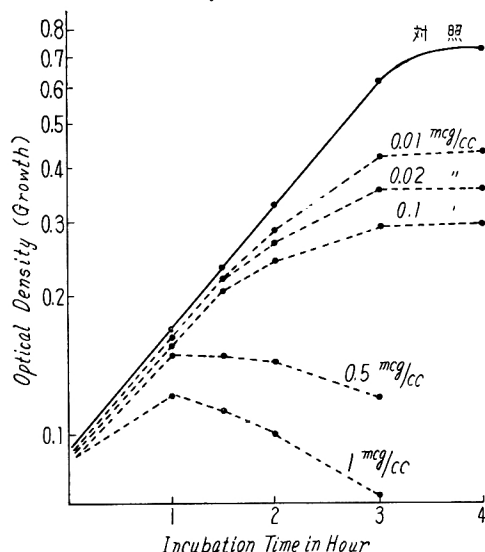
2. MC の核酸ならびに蛋白代謝に及ぼす影響

研究室の寺脇、田口らは細胞のうける変化を総合的に把握できやすく、また、代謝機構の解析に有利な大腸菌を用いて、蛋白及び核酸代謝を中心として検索を行なつた。

i) 大腸菌B株の増殖に及ぼす影響

まず、大腸菌B株の growth, viability, 形態、呼吸ならびに β -galactosidase の適応的形成におよぼす MC の影響を観察した。

第6図 大腸菌B株のgrowthにおよぼす影響



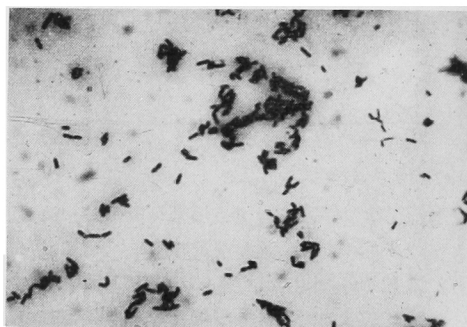
第3表 MC 作用下における生菌数の変化

MC 濃度 mcg/cc	培養時間	生菌数 1 cc 中
0	0	0.8×10^8
	90	2.6×10^8
0.001	0	0.8×10^8
	90	2.9×10^8
0.01	0	0.8×10^8
	90	6×10^6
0.02	0	0.8×10^8
	90	2.8×10^6
0.05	0	0.8×10^8
	90	1.8×10^6
0.1	0	0.8×10^9
	90	1.2×10^6

すなわち、glucose-Simons 培地で 35°C 、2.5時間振盪培養して得た対数増殖期にある菌に MC を作用させて、一定時間間隔にその growth を比濁度で見て行くと第6図に示すように、MC 1.0 mcg/cc 作用下では 30 分後から非常に抑制され、0.1~0.02 mcg/cc では 90 分後に至つてはじめて急激に阻害を受けた。

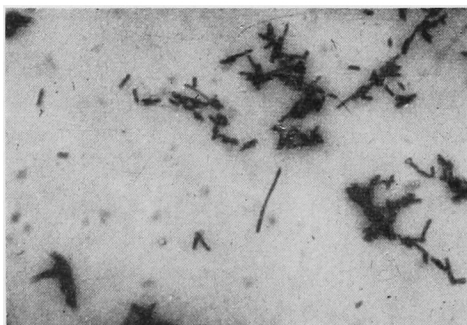
しかし、これと同じ条件下で生菌数をみた成績は、第3表に示すように 90 分後の対照の生菌数が、はじめの

第7図 MC 存在下における菌の形態変化(対照)



註 対数増殖期の大腸菌B株をGS培地で90分間培養した後Pfeiffer液にて染色

第8図 MC 存在下における菌の形態変化 (MC を作用せしめたもの)



註 対数増殖期の大腸菌B株にMC 0.1 mcg/cc 90分作用せしめた後Pfeiffer液にて染色

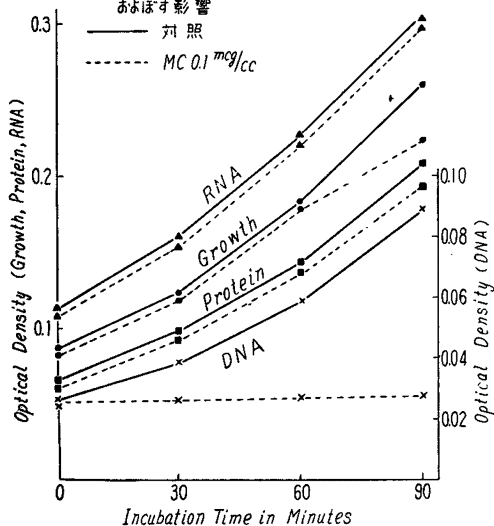
約3倍になって、growthの増加とほぼ並行している。しかし、MC 0.1~0.01 mcg/cc を作用させたものでは、growthの阻害をいまだ認めない90分後において、生菌数はいずれも著しく減少を示した。

また、MC 0.1 mcg/cc を作用せしめた時の90分後の菌の形態は第7図及び第8図に示すように対照に較べて著しく細長くなっている。

これらの成績はMCによる菌の発育阻止が、単にbacteriostaticではなく、むしろ、bactericidalであることを教えるものであり、それと同時に、MC作用下のgrowthが生菌数の増加なきabnormalなgrowthであることを示唆するものである。

このようなことから、大腸菌B株の核酸および蛋白合成におよぼすMCの影響を検討してみた。

※9図 大腸菌B株の蛋白、並びに核酸合成におよぼす影響



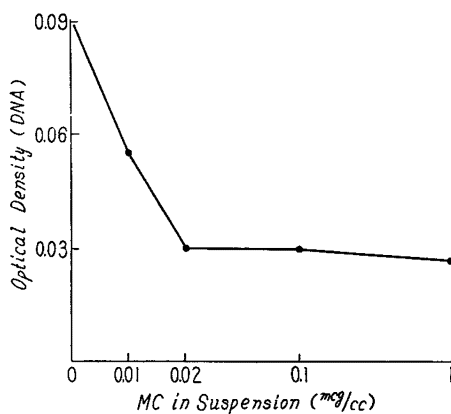
ii) 核酸および蛋白合成におよぼす影響

核酸はさきに用いたと同じ2.5時間培養菌液2.0ccをSCHNEIDERの方法で抽出、RNAはorcinol反応、DNAはdiphenylamine反応でそれぞれ発色せしめ、蛋白は菌液0.5ccをとりFolin反応により、いずれも、Coleman分光光度計で比色定量した。

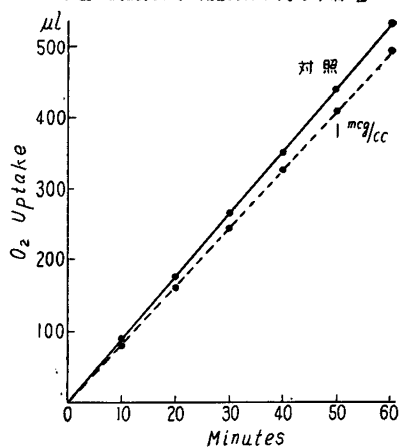
対数増殖期にあるdividing cellにMC 0.1 mcg/ccを作用させた場合には、第9図に示すように、growth、RNAならびに蛋白量は対照のそれとほぼ同じ割合で増加するが、DNAの合成のみは作用直後から完全に阻害されている。また、第10図に示すように0.02 mcg/ccまでは殆んど同じ程度の阻害がみられ、0.01 mcg/ccでも60%の阻害が認められた。一方、蛋白およびRNAの合成ならびにgrowthは1.0 mcg/ccに至つてはじめて阻害を受けている。

そこで、このMCによる特異的なDNA合成阻害が、他の変化に伴う2次的な現象ではないかという点を確認するため、まず、この合成に必要なエネルギー供給反応である呼吸についての観察を行ない、さらに、酵素蛋白合

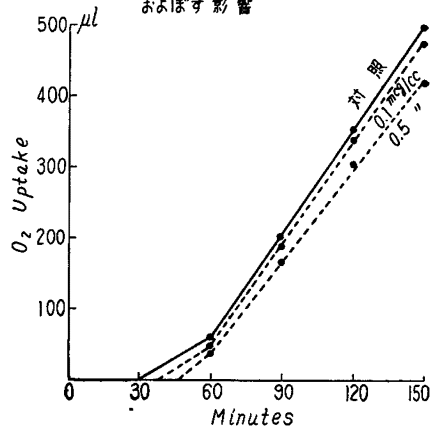
※10図 大腸菌B株のDNA合成に対する作用



※11図 Glucose oxidationにおよぼす影響



※12図 β -galactosidaseの適応的の形成におよぼす影響



第4表 大腸菌B株におよぼす MC の影響

MC 濃度 mcg/cc	0.01	0.1	1
分 裂	++	+++	+++
Growth(菌濁度)	—	—	+
呼 吸	—	—	—
RNA 合 成	—	—	+
DNA 合 成	+++	+++	+++
蛋 白 合 成	—	—	+
適応酵素形成	—	—	++

成に影響を与えるか否かを知る1手段として、 β -galactosidase の適応的形形成に対する作用を検討してみた。

すなわち、対数増殖期の菌に MC を 35°C で 15 分間作用させ、それを洗滌したものを酵素標品として、glucose を基質とした呼吸をみたが、第 11 図に示すように、1.0 mcg/cc 以下の濃度では対照と同じ O_2 uptake を示し、その阻害はみられなかった。

また、lactose を inducer とする β -galactosidase の適応的形形成も第 12 図に示すように、MC 0.5 mcg/cc では対照のそれとほとんど変わりなく、阻害は認められなかった。

以上の成績を要約し一表にまとめてみると第4表に示すようになる。すなわち、DNA 合成が阻害されているにもかかわらず、蛋白および RNA の合成、ならびに呼吸は何ら障害をうけず、また、代謝活動も営まれているということはきわめて注目値することであつて、MC の DNA 合成阻害が、代謝全体の抑圧に由来する2次的なものではなく、DNA の合成そのものが特異的にかつ1次的に阻害を受けたことを教えるものである。

そこで、この MC の DNA 合成阻害について、さらに、2, 3 の検討を加えてみた。

3. DNA 合成阻害に関する 2, 3 の検討

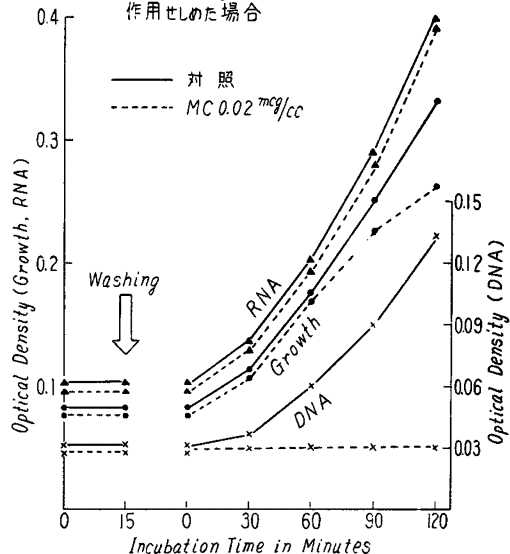
i) Non-dividing cell に対する作用

まず、上述の DNA 合成阻害は対数増殖期にある菌についてのものであるから、non-dividing cell に対してはどのような態度を示すかを検討した。

すなわち、まず、増殖期にある菌を、glucose を含まない Simmons 液に移し、この medium の中では菌は分裂せず、核酸、蛋白の増加もなく、また、1 時間以内では菌数の減少のないことを確めた後、この菌に MC を作用させ、その後 Simmons 液で 2 回洗滌、菌を再び glucose-Simmons 培地にもどして DNA 合成の状況を観察した。

その結果は、第 13 図に示すように RNA および growth は対照と同じように増加するのに対し、DNA の増加は最初から完全に阻害されている。

*13図 Non-dividing state の菌に作用せしめた場合



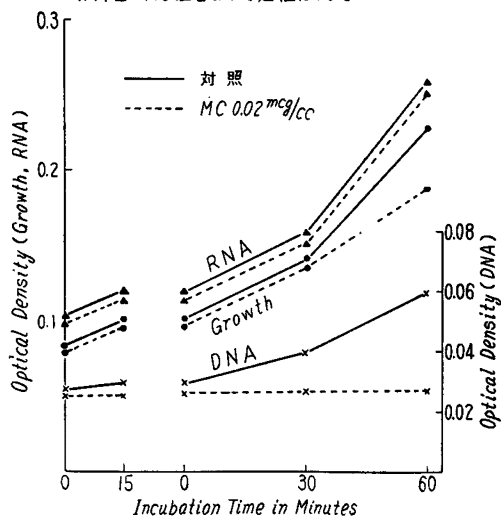
すなわち、この成績からみても MC は分裂周期の 1 つの過程にある細胞に作用して、菌の分裂を抑制し、分裂細胞の比率が全般として少なくなり、その結果として DNA 量の低下を見たものではなく、やはり DNA 合成そのものが阻害を受けるのであろうと考えられる。

ii) DNA 合成阻害は可逆性か否か

つぎに、この DNA 合成阻害が可逆性か否かについて検討してみた。

Dividing cell に MC を作用させた後、菌液を 20°C 以下に保つて、可及的速かに遠沈、生理的食塩水で 2 回洗滌、その後、再び glucose-Simmons 培地にもどして

*14図 MC 阻害の不可逆性について



培養してみたが、その成績は第14図に示すように、MCで前処置したものでも、その growth, RNA は対照と同様に60分間は増加する。しかし、DNAのみは全然増加しないのである。

これは、MCが菌体と相当強固に結合し、この実験の程度の洗滌では離れないことを教えるもので、ACKERMAN and POTTER が antimycin A について述べているような Pseudo-irreversible の概念を含めての irreversible な阻害であろうと考えられる。

また、従来、大腸菌B株のDNA合成を特異的に阻害するものとして、紫外線および mustard derivative 等が報告されているが、いま、それらの成績と比較してみると、MCがDNA合成のみを阻害する濃度とRNAおよびgrowthをも阻害する濃度との差は、前2者に比べて甚だしく大きく、その作用特異性も大である。

そこで、このDNA合成阻害がB株以外の大腸菌にも見られるか否か、さらに、従来、大腸菌のDNA合成を特異的に阻害するといわれる紫外線および mustard derivative との間に交叉耐性が成立するか否か等について検討してみた。

iii) 大腸菌 K₁₂ 株に対する影響

まず、大腸菌 K₁₂ 株に対するMCの影響をみてみると、第15図に示すように、growth ならびにRNA合成はMC 10 mcg/cc でも60分後までは、ほとんど阻害されないが、DNAは作用後30分において完全に阻害されている。

iv) N-mustard 及び紫外線との交叉耐性

また、大腸菌 K₁₂ 株のMC耐性菌ならびにN-mustardの耐性菌をつくり、Nitrogen mustard 及び紫外線の作用を比較検討してみた。その結果は第5表に示すようである。すなわち、N-mustard は K₁₂ 原株ならびにMC耐性 K₁₂ 株に対して、25 mcg/cc でDNA合成を特異

第5表 生菌数におよぼす影響

	原 株	MC 耐性菌
N-マスタード	50 mcg 70% 減少	50 mcg 70% 減少
紫 外 線	20 秒 55% 減少	20 秒 15% 減少

DNA 合成におよぼす影響

	原 株	MC 耐性菌	N-M 耐性菌
MC	5 mcg 70%阻害		20 mcg 70%阻害
N-マスタード	25 mcg 60%阻害	25 mcg 65%阻害	
紫 外 線	20 秒 80%阻害	20 秒 100%阻害	

的に阻害し、生菌数の減少も両者同様である。しかし、同じ K₁₂ 株より作った N-mustard 耐性菌に対するMCの影響をみてみると、DNA合成を70%阻害する濃度は原株では5 mcg であるが、N-mustard 耐性菌では20 mcg であった。

また、紫外線の影響はDNA合成に関しては、MC耐性菌の方がむしろ感受性が強い位であるが、生菌数をみると原株は20秒の照射で50%以上減少するのに反しMC耐性菌は15%以上減少するにすぎない。

したがって、一応MCとN-mustard および紫外線とは、そのDNA合成阻害の機構において、やや趣きを異にするものと考えている。

v) エールリツヒ腹水癌細胞に対する作用

なお、ETCのDNA合成に対する影響をみたが、第16図に示すように蛋白、RNAの合成を阻害しない濃度範囲で、DNAの合成は明らかに阻害をうけている。しかし、大腸菌の場合ほど明瞭には現れてない。しかも、この場合細胞数の増加は少し抑えられているようである。

以上述べた成績から、私共はMCがきわめて特異的にDNA合成を阻害することをほぼ明らかにすることができた。

そこで、目下DNA合成阻害機構の本態を追究している。いまだ結論は得ていないが、2, 3の実験成績について述べる。

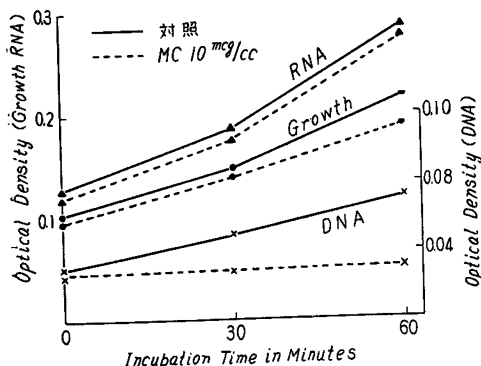
4. DNA 合成阻害の機構

i) 回復実験

まず、その1つの方法として、MCによる阻害がどのような物質によつて回復するかを検討してみた。

すなわち、glucose-Simmons 培地に第6表に示すような種々の物質を加えたものに、菌を浮遊せしめ、MCを添加、2時間 incubate した後、DNA量を測定する

第15図 大腸菌 K₁₂ 株の核酸合成におよぼす影響



第6表 種々の核酸代謝関連物質による MC 阻害の回復

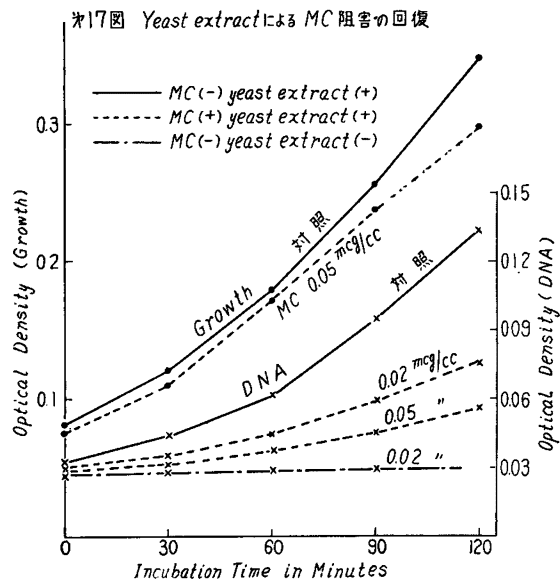
添加物	2時間培養後のDNA量 E.600m μ
対照	0.125
+yeast extract	0.135
+MC 0.05 mcg/cc	0.032
+MC.yeast ext.	0.060
20mcg/cc	0.034
+MC.adenine 30mcg/cc	0.030
+MC.guanine "	0.030
+MC.cytosine "	0.030
+MC.uracil "	0.030
+MC.thymine "	0.030
+MC.thymidine "	0.035
+MC.folic acid 5mg/cc	0.030
+MC.casamino acid 10mg/cc	0.030

と、核酸代謝に関連している adenine, guanine, thymine, uracil, thymidine, 葉酸等でも DNA 合成阻害の回復は全く見られなかった。

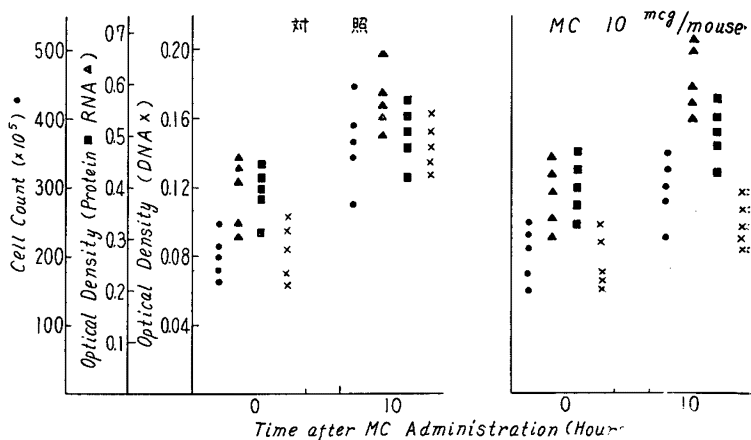
ただ yeast extract 20 mg/cc を菌液に加えておいた場合のみ、MC 0.05 mcg/cc による阻害は約 25~30% 回復した。

また、第 17 図に示すように、DNA 合成を完全に阻害する最低濃度 0.02 mcg/cc 添加の場合では、約 60% 以上回復がみられた。

なお、対照に yeast extract を加えて MC を作用させ、その growth をみると、yeast を加えなかった場合にみられた 90 分以後の阻害は認められず、120 分後に至つても阻害は無視しう程度であつた。



※16図 エールリット腹水癌細胞の核酸合成に及ぼす影響

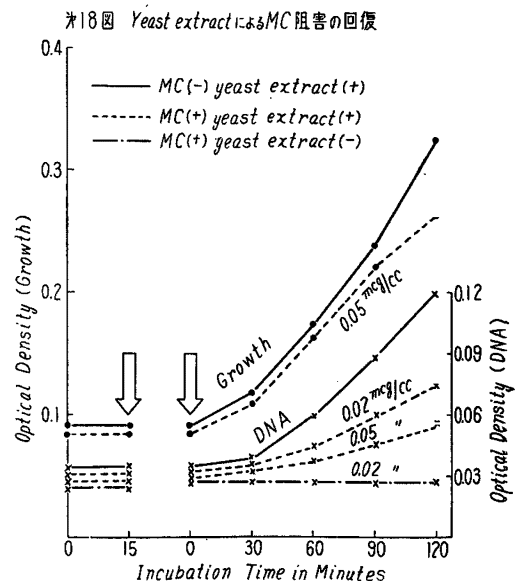


つぎに、non-dividing cell に MC を作用させ、洗滌を行なつた後、yeast extract を含む glucose-Simmons 培地に戻して、その growth ならびに DNA 合成阻害の状況をみたが、MC の各作用量の成績は第 18 図に示すように dividing cell に直接作用させた場合のそれと同じ程度に回復している。

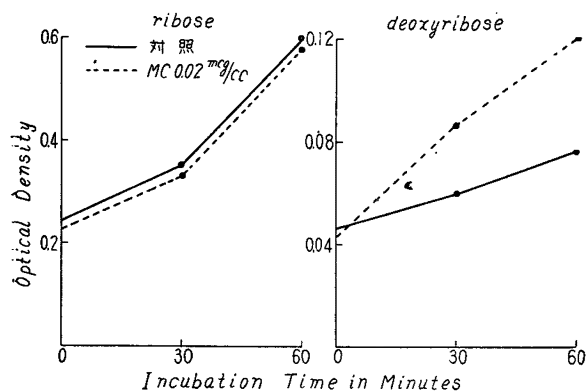
しかし、この yeast extract がどのような機構で回復せしめるかはいまだ説明できていない。

ii) DNA 合成阻害による蓄積物質の追求

一方、私共は DNA 合成阻害があればそれに至るまでの中間物質に蓄積が起るだろうとの考えから、MC 作用下にある大腸菌の酸可溶性分画中の ribose ならびに deoxyribose 量の変動を追跡してみた。



第19図 酸可溶性分割中の ribose, 並びに deoxyribose 量に及ぼす影響



その成績は第 19 図に示すように、60 分後において、ribose 量の方は MC を作用せしめたものも、対照のそれとほとんど変化ないが、deoxyribose 量は対照の増加に比べて約 2 倍の増加を示している。しかし、この deoxyribose として測定され増加を示した物質が何であるかはいまだ検討中である。

以上のように、私共はいまだ MC の DNA 合成阻害

の本態を解明していないが、MC が大腸菌 B 株ならびに K₁₂ 株およびエールリツヒ腹水癌細胞の DNA 合成を特異的に阻害するという点だけは確である。

私共は、この大腸菌で得た成績が、直ちに MC のもつ抗癌性の本態に通ずるものとは考えないが、少くとも MC の抗癌作用の機序を説明する場合、この特異的な DNA 合成阻害の事実を枠外におくことはできないと考えている。

臨床に応用するための薬理作用

この MC を臨床に応用するために必要な程度

第 7 表 MC の毛細血管透過性に及ぼす影響 (Soudi 氏法)

トリパンプブルー 静注後時間	生食水	ヒスタミン	MC
1 分	— — —	十 十 十	— — —
2	— — —	十 十 十	— — —
3	— — —	十 十 十	— — —
4	— — —	十 十 十	— — —
5	— — —	十 十 十	— — —
8	— — —	十 十 十	— — —
10	— — —	十 十 十	— — —
15	— — —	十 十 十	— — —

第 8 表 MC の毛細管抵抗性に及ぼす影響
MC 6 回投与後 4 日目の成績

対 照				MC 50 mcg/mouse				MC 5 mcg/mouse			
肉眼的 所見 (肺出血)	比 重		判 定	肉眼的 所見 (肺出血)	比 重		判 定	肉眼的 所見 (肺出血)	比 重		判 定
	水	ベン ゼン			水	ベン ゼン			水	ベン ゼン	
—	浮	浮	—	卅	沈	沈	十	十	半浮	浮	—
—	〃	〃	—	卅	半浮	半浮	十	卅	沈	沈	十
—	〃	〃	—	卅	沈	沈	十	卅	〃	〃	十
—	〃	〃	—	卅	半浮	浮	—	十	〃	〃	十
—	〃	〃	—	卅	沈	沈	十	十	〃	〃	十
—	〃	〃	—	卅	〃	〃	十	十	〃	〃	十
—	〃	〃	—	卅	〃	〃	十	十	〃	〃	十
十	〃	半浮	—	卅	〃	〃	十	十	〃	〃	十
—	〃	浮	—	卅	〃	〃	十	十	〃	〃	十
—	〃	〃	—	卅	〃	〃	十	卅	沈	〃	十
十	〃	〃	—	卅	〃	〃	十	卅	〃	〃	十
—	〃	〃	—	卅	半浮	〃	十	卅	浮	半浮	—
—	〃	〃	—					十	〃	〃	—
								卅	沈	沈	十
								卅	浮	浮	十
								卅	〃	〃	十
								十	浮	〃	十

薬理作用について実験を行なつてみた。

研究室の田口は MC の循環系、呼吸ならびに腸管運動におよぼす影響を治療量以上の一定範囲内で観察したが、特別な変化を認めなかつた。また、発熱性物質試験でも体温の変化を認めていない。

MC 投与の場合の出血に関係ある事項として、毛細血管の透過性ならびに抵抗性に対する MC の影響を検討してみたが、Soudi 氏法でみた毛細血管の透過性は MC 1.0 mcg/cc までの濃度では第 7 表に示すように 15 分までは陰性であつた。

毛細血管の抵抗性は MAJORSKI 氏法に準じて観察しているが、その成績は第 8 表に示すように MC 50 mcg/mouse では全例抵抗は減弱し、5 mcg/mouse でもその半数以上に減弱を認め、いずれも肺の出血を証明しえた。したがつて、MC を人癌の治療に用いる場合 10 mg 以上を連続投与することは危険であると思われる。以上のことより MC は出血にさへ注意すれば十分に臨床に用い得ると考えるにいたつた。

臨床使用経験

私共が MC を試用した症例は第 9, 10 表に示すように手術不能のいわゆる末期癌に用いたもの 101 例と、主として胃癌切除術に用いた 31 例の計 132 例である。

i) 臨床的効果

手術不能例 101 例の治療効果を従来の慣例に従つてみると、第 11 表に示すようになる。すなわち、自覚的な

第 9 表 臨床例 (I)

手術不能例 101 例

癌腫	89例	皮膚癌	1
胃癌	40	舌癌	1
乳癌	10	口腔粘膜癌	1
肺癌	7	癌性腹膜炎	1
上顎癌	6	喉頭癌	1
脾癌	4	脊髄腫瘍	1
腎腫瘍	3	子宮癌骨転移	1
肝癌	2	縦隔洞腫瘍	1
直腸癌	2	肉腫	12例
ゼミノーム	2	細網肉腫	6
悪性絨毛上皮腫	1	リンパ肉腫	3
甲状腺癌	1	線維肉腫	1
食道癌	1	紡錘形細胞肉腫	1
小腸癌	1	多形性細胞肉腫	1

第 10 表 臨床例 (II)

手術例 31 例

癌腫	30例	乳癌	1
胃癌	22	卵巣癌	1
直腸癌	2	肝癌	1
陰茎癌	2	肉腫	1例
上顎癌	1	メラノーム	1

第 11 表 症状よりみた治療効果

自覚的効果	例数	他覚的効果	例数
食思の好転	33	腫瘍の縮小	29
疼痛の軽減	20	腫瘍の軟化	8
悪心嘔吐の消失	12	全身状態の好転	28
腹部不快感の消失	8	腹水の減少	9
咳嗽喀痰の軽減	6	浮腫の軽減	4
活力の増強	26	増悪の抑制	9
		通過障碍の改善	6
		組織像の改善	7

第 12 表 手術不能例に対する MC の臨床的効果 (101 例)

病名	例数	自覚的改善				他覚的改善			
		著効	有効	稍有効	計	著効	有効	稍有効	計
胃癌	40	2	6	17	25	2	7	17	26
乳癌	10		2	4	6	2	1	3	6
肺癌	7		1	2	3		1	1	2
上顎癌	6			1	1			1	1
脾癌	4		2		2		2		2
腎腫瘍	3			2	2			1	1
肝癌	2	1			1	1	1		2
直腸癌	2								
ゼミノーム	2		1		1	1			1
悪性絨毛上皮腫	2	1			1		1		1
甲状腺癌	1						1		1
食道癌	1							1	1
小腸癌	1	1							
皮膚癌	1							1	1
舌癌	1								
口腔粘膜癌	1			1	1				
癌性腹膜炎	1		1		1			1	1
喉頭癌	1								
脊髄腫瘍	1								
子宮癌骨転移	1							1	1
縦隔洞腫瘍	1			1	1			1	1
細網肉腫	6					1	2		3
リンパ肉腫	3			1	1	1		1	2
線維肉腫	1			1	1			1	1
紡錘形細胞肉腫	1			1	1				
多形性細胞肉腫	1			1	1				
計	101	4	13	32	49	8	16	30	62

効果として食思好転、疼痛の軽減、悪心嘔吐ならびに腹部不快感の消失、咳嗽喀痰の軽減、活力の増強などが多くみられ、他覚的なものとしては腫瘍の縮小軟化、全身状態の改善、腹水の減少、浮腫の軽減等が目立っている。

これらの効果を総合して著効、有効、稍有効、無効の 4 段階に分け一応臨床的效果を判定して一表にしてみる

と第 12 表に示すようになる。著効をみたものは 8 例のみであるが、何らかのかたちで臨床的効果があつたものは 62 例である。

癌の化学療法研究の究極の目的は、確実な臨床的効果を挙げうる薬剤の発見にあることはいうまでもないが、それだけに、この臨床効果の判定には慎重な態度で臨まねばならないことになると思う。

臨床効果の判定は純臨床的な観察、臨床病理形態学的な吟味、ならびに臨床生化学的な検討等から得た成績を総合して判断されるべきであるが、腫瘍の縮小等の有無は別として何はともあれ、まず、患者の一般状態が改善し、臨床的にみられる悪液質が解除されて生命の延長、さらには全治に導かれることが、もつとも望ましいのであるから、臨床効果の判定も、いきおいここに焦点が絞られねばならないと思う。

このような考えから、私は一般状態の改善あるいは悪液質の解除等を臨床的効果判定の重要な最初の条件であると考えている。しかし、このような所見は治療にあた

る医師の主観の入り易い所であり、また患者自身が治療をうけているという心理的な影響から、医師の判断を誤らせることの多い所見である。私はこのような点をなにか具体的な方法で現したいと考えた。

私はこれとは別に癌の悪液質に関する研究を行なつてゐるが、研究室の辻は癌患者における尿中アセトン体の増量の原因の 1 つは癌悪液質に直接関係をもつトキソホルモンによる TCA サイクルの機能不全にあることを立証した。

また、土肥は、ラツテにトキソホルモンを投与する場合、その血清鉄は量的にも時間的にも肝カタラーゼより鋭敏に反応することを証明している。

したがつて、もしも 1 つの抗癌剤により、癌悪液質が解除され、一般状態が改善されるものとすれば、臨床的な現象として尿中アセトン体量あるいは血清鉄に何か変動が起るのではないかと考えられる。

そこで、MC 治療を行なつた症例について、その治療前後に尿中アセトン体量ならびに血清鉄を測定し、これ

第 13 表 MC 治療の効果と尿中アセトン体ならびに血清鉄について

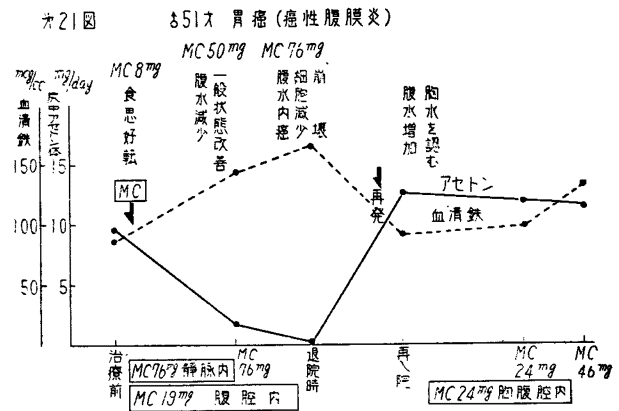
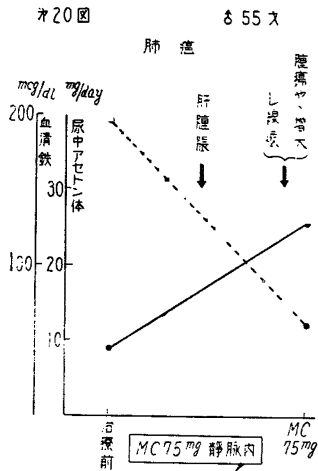
氏 名	診 断 名	食思の 好 転	活力の 増 強	全身状 態好転	腫瘍の 縮 小	効果	尿 中 アセトン体		血 清 鉄		肝 障 害	
							治療前	治療後	治療前	治療後	治療前	治療後
	胃 癌	+	++	+++	—	有効	22.2	6.9	70	70	—	—
	胃 癌	++	++	++	±	"	9.4	1.8	90	140	—	+
	胃 癌	+	+	+++	—	"	14.2	3.2	130	130	—	—
	胃 癌	++	++	++	++	"	4.9	3.9	85	200	±	±
	悪性絨毛上皮腫	++	++	+++	±	"	31.8	6.3	105	180	—	—
	乳 癌	+	+	+	±	"	11.0	5.4	135	140	—	—
	脾 癌	+	+	+	+	"	11.5	5.9	100	118	—	—
	脾 癌	++	+	+	+	"	39.0	4.7	110	180	±	±
	細 網 肉 腫	+	+	+	++	"	18.7	7.1	80	100	±	±
	ゼ ミ ノ ーム	+	+	+	++	"	24.9	9.4	120	180	—	—

第 14 表 MC 治療の効果と尿中アセトン体ならびに血清鉄について

氏 名	診 断 名	食思の 好 転	活力の 増 強	全身状 態好転	腫瘍の 縮 小	効果	尿 中 アセトン体		血 清 鉄		肝 障 害	
							治療前	治療後	治療前	治療後	治療前	治療後
	胃 癌	+	+	±	—	稍有効	53.0	16.4	110	160	±	±
	胃 癌	+	±	+	—	"	28.0	10.9	130	150	±	±
	胃 癌	+	+	+	+	"	6.9	17.1	70	190	±	+
	胃 癌	+	+	—	—	"	4.2	3.1	180	—	—	—
	胃 癌	—	—	—	+	"	9.4	8.0	125	160	+	+
	胃 癌	—	—	+	—	"	24.0	5.6	70	170	—	±
	食 道 癌	—	—	—	+	"	22.3	15.6	130	220	—	—
	肝 癌	+	+	++	++	"	9.0	12.8	100	200	±	+
	細 網 肉 腫	+	+	+	—	"	19.5	15.9	160	170	±	±
	甲 状 腺 癌	—	—	—	+	"	14.1	14.6	120	130	—	—

第 15 表 MC 治療の効果と尿中アセトン体ならびに血清鉄について

氏 名	診 断 名	食思の好転	活力の増強	全身状態の好転	腫瘍の縮小	効果	尿中アセトン体		血 清 鉄		肝 障 害	
							治療前	治療後	治療前	治療後	治療前	治療後
	肺 癌	—	—	—	—	無効	8.7	23.7	200	70	—	—
	乳 癌	—	—	—	—	"	14.2	43.0	95	130	—	—
	紡錘形細胞肉腫	—	—	—	—	"	3.4	6.2	100	90	—	—



とは別個に癌悪液質の解除に関係すると考えられる食思の好転、活力の増強ならびに全身状態の好転等観察し、後にこれらを照合検討したが、それらの成績を一括してみると第 13, 14, 15 表のようになる。

すなわち、第 13 表に示すように、これら症状の好転せる症例では多く尿中アセトン体は減少し、血清鉄は増加している。

また、第 14 表に示すように、やや有効の程度の症例でもある程度この傾向が認められた。

しかし、第 15 表に示すように何ら症状の改善をみなかった症例では、尿中アセトン体は増加し、血清鉄は減少する傾向を認めた。

これらについて、1, 2 の臨床例を述べる。

第 1 例(第 20 図)。この症例は 55 才男子、肺癌であるが、MC 治療にも拘らず何ら症状の改善はみられず、次第に全身状態の増悪をきたした。病状の悪化につれて尿中アセトン体量は増加し、血清鉄は減少を示している。

第 2 例(第 21 図)。これは胃癌兼癌性腹膜炎の患者であるが、MC 治療により、一般状態は改善され、腹水ならびにその中の癌細胞が減少をきたしたが、症状の改善に一致して、尿中アセトン体量は減少し、血清鉄は増加している。しかし、退院後病状再び悪化、腹水の増加と共に胸水をも認めて、再び入院した時は尿中アセトン体量は退院時のそれに較べてふたたび増加、血清鉄は減少

していた。

この患者は再度 MC 治療を行なつたが、この場合もやはりある程度のアセトン体の減少、血清鉄の増加を認めた。

この関係は胃癌手術の切除例、非切除例の間にも認められる。

したがって、この検査は悪性腫瘍患者の症状経過を比較的鋭敏に、また具体的に示すもので、私は MC による治療経験を通じて、本法が癌化学療法の効果判定に 1 つの具体的な基準を与えるものであると考えている。

ii) 副作用について

つぎに、MC の副作用について述べる。

副作用は特にこれを重視して観察したが一括すると第 16 表に示すようである。

すなわち、症状として現れた副作用の主なものは食思不振、全身倦怠であるが、これらはいずれも比較的大量投与された後に現れたものである。

臨床検査にみられた副作用の中、最も顕著なものは、白血球減少症である。

1 日 2 mg 投与の場合と 4 mg の場合にわけて観察すると、第 17 表に示すように 4 mg 投与の場合が、その発現の日も早く、また高度に現れるようである。

白血球減少症の回復率は第 18 表のようで、4 週後には大約 90% は回復している。

第 16 表 副作用

1. 症状として現われた副作用

食思不振	24 例
全身倦怠	17
出血斑	15
発熱	4
麻疹様発疹	2
眩暈	2
眠い感じ	1

2. 検査成績にみられた副作用

白血球減少	65 例
血小板減少	24
赤血球減少	10
RUMPEL-LEDE 氏現象陽性	21
出血時間の延長	3
尿蛋白出現	1
尿中ウロビリソ体出現	8
肝機能の増悪	22
BSP	3
CCF	11
コバルト	6
高田	2
グロス	1
黄疸指数	1

第 17 表 投与量による末梢白血球数の減少率

投与量	2 mg/日	4 mg/日
1 週	18%	37%
2	26	66
3	54	
4	67	

第 18 表 MC 投与終了後における白血球減少症の回復率 (28 例)

MC 投与終了後	回復率
1 週	14%
2	42
3	71
4	89

出血斑を認めた症例が 15 例あるが、これは前に述べた毛細血管抵抗性の実験成績と思い合せて、きわめて注目すべき副作用であると思っている。

これら出血斑を証明した症例の概要を一括してみると第 19 表のようになる。これらの症例は白血球減少を伴っているのが注目される。これの対策については目下検討中である。

以上、132 例の悪性腫瘍に対する MC による治療の総括的な成績ならびに副作用について述べた。最後に、これら治療症例の中、比較的興味のあつた個々の症例を拾つて、その間に感じたことを述べる。

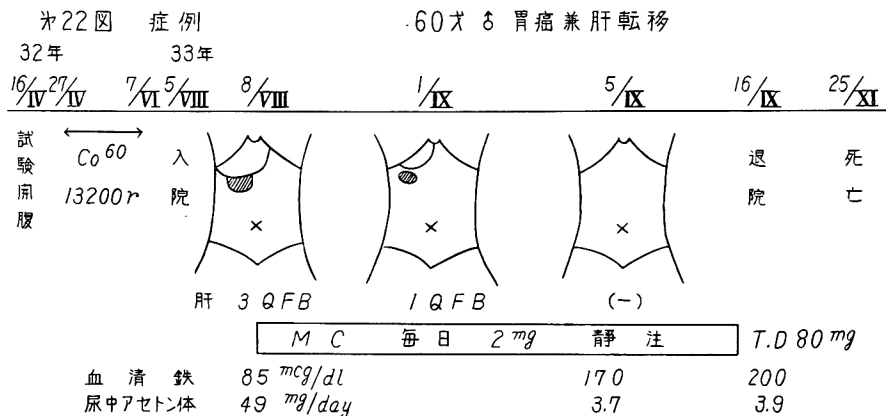
iii) 興味ある 2, 3 の臨床例について

症例 1 (第 22 図) これは胃癌兼肝転移の症例で MC 使用後右季肋下部の腫瘍が高度に縮小し、一般状態也非常に好転した。しかし、退院 2 カ月後急激な腹水渾濁と共に死亡した。

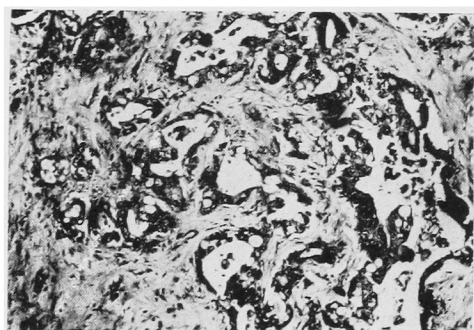
死後剖検により第 23 図に示すように胃に腺癌を証明し、肝にも第 24 図に示すような多くの転移を証明したので、MC によつて縮小した腫瘍は癌腫であつたことは確である。

第 19 表 出血斑を認めた 15 例について

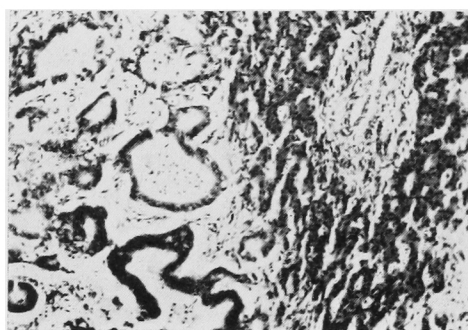
氏 名	病 名	MC 投与量	出血斑出現までの		MC 総量	白血球減少	血小板減少	備 考
			MC 量	日 数				
	胃 癌	2 mg	30mg	15日	30mg	+	+	
	肺 癌	2	52	26	52	+	+	
	ゼミノーム	2	50	33	50	+	+	出血時間延長
	ゼミノーム	2	54	27	62	+	+	
	肝 癌	2	209	107	247	+	+	出血時間延長
	腎 腫瘍	2	50	33	50	+	+	
	メラノーム	2	54	28	60	+	+	第 2 回目の治療中に出現
	子宮癌骨転移	2	20	10	50	+	+	
	甲状腺癌	4	50	23	50	+	+	
	脾 癌	4	62	18	62	+	+	出血時間延長
	胃 癌	4	74	19	74	+	+	
	陰 茎 癌	4	36	10	40	+	+	
	乳 癌	4	54	14	80	+	+	
	胃 癌	4	52	21	50	+	+	
	胃 癌	4	52	14	52	+	+	



第 23 図



第 24 図



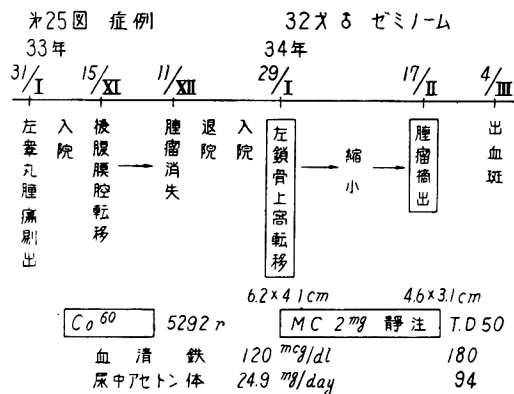
症例 2 (第 25 図) これは 32 才男子, seminoma の左鎖骨上窩リンパ節転移の症例で小児手拳大の腫瘍があった。MC 28 mg 投与時には腫瘍は縮小し外見上ほとんどみられなかった。

36 mg 投与後、残存していた小腫瘍を摘出したが、そ

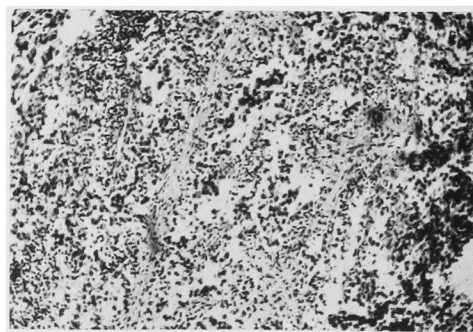
の組織像は第 26 図に示すように胞巣は荒廃し、間質中の lymphocyte は非常に増加している。組織形態学的にみて MC が効果的に働いたと思われる所見である。

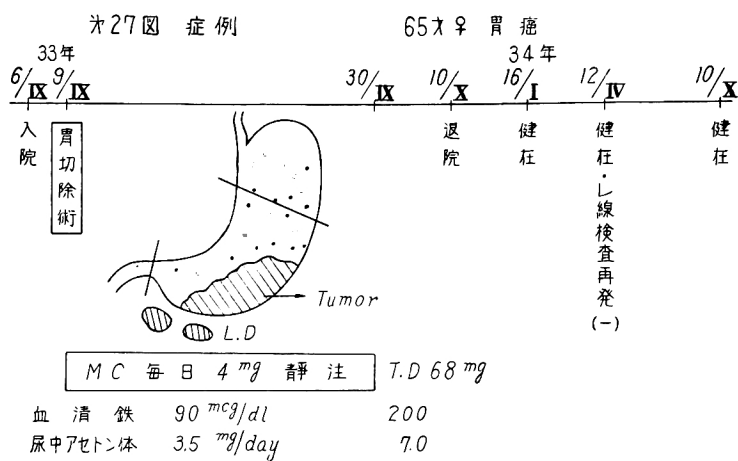
以上、2 つの症例でも見られることであるが、MC は癌転移にも有効に作用するものと思われる。

症例 3 (第 27 図) この症例は 65 才女子の胃癌で幽門部大彎側に大きな腫瘍があつて、型の如く切除したが

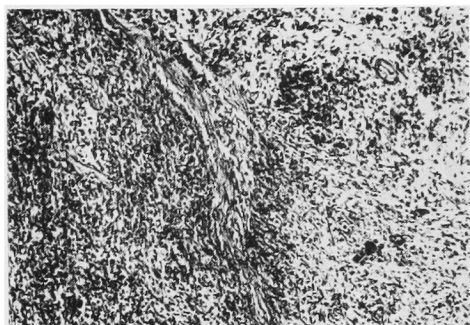


第 26 図

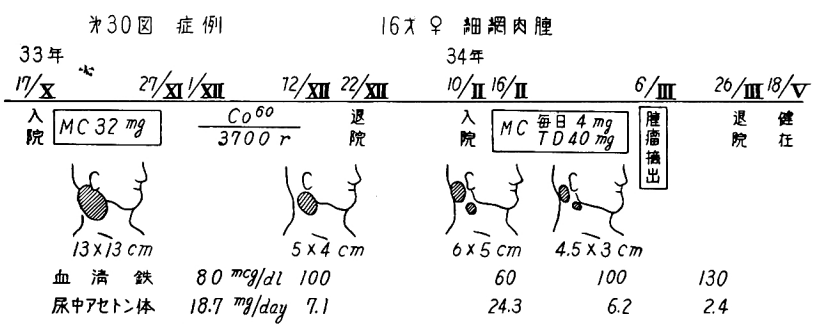
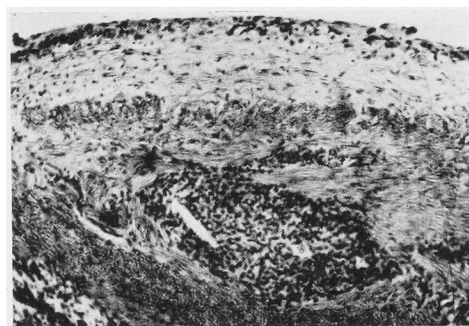




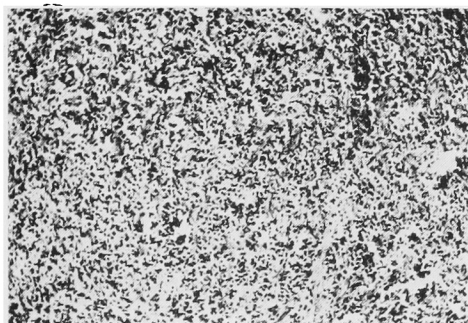
第 28 図



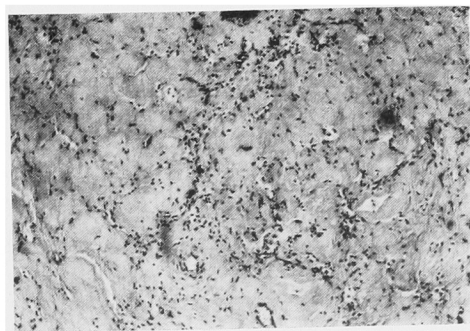
第 29 図



第 31 図



第 32 図



し、これについて actinomycin レ線併用療法を行なうと、第 33 図に示すように、やはり actinomycin 先、レ線あとの場合は生存日数が対照のそれに較べて著しく延長することを知つたのである。

したがつて、私がさきに臨牀的にみた事実は決して偶発的なことではなく、なおかつ、細網肉腫のようなリンパ系の細胞を発生母細胞とする腫瘍は元来がレ線感受性が高いと云うことだけでは説明できないと考えたのである。

そこで LANGENDORFF の SH 阻害剤とレ線感受性に関する実験にならつて、各種制癌剤で前処置した正常動物にレ線を照射したが、第 34 図に示すように actinomycin のみならず、この MC もそれで前処置した後レ線を照射すると、レ線単独照射の場合より、その生存日数は著しく短縮することを知つた。

第 20 表 各観察群腫瘍細胞 SH 量の比較
(単位は glutathione mg/10⁹ 腫瘍細胞)

	対 照	ACM 800mcg/kg	レ線 1,000r	併用療法
soluble (GSH) SH	1.420	0.589	1.492	0.449
protein native SH	1.585	2.629	5.034	2.542
protein total SH	4.033	4.296	4.351	2.156
soluble SS (GSSG)	0.394	0.318	0.304	0.320
protein SS	※	※	0.728	1.156

(※印は測定不能、各群 5 匹平均、対照のみ 8 匹)

引続き山下は sarcoma 180 腫瘍細胞の SH 量の消長を actinomycin の種々の投与系列について色々な組合せを作つて測定してみた。

その成績の 1 つを示すと第 20 表のごとくなる。すなわち、この成績から考えられることは、actinomycin は soluble SH を減少せしめ、まず、protein native SH の酸化を防護しにくい状態が作られ、レ線により protein の奥の SH 基が unfolding された時、これを酸化の方向に追いやるのではないかと云うことである。

そしてこれが顕著な併用効果の 1 つに結びつくものとして、さらに実験を進めている。

もつとも、MC についてはいまだ実験は行なっていないが、この症例の成績は非常に興味あることだと考え、目下、MC 治療の臨床例についてそのような現象の有無を吟味中である。

む す び

以上で MC による癌治療に関する研究についての話を終るが、抗癌剤の一般的な通弊として、動物癌に相当に有効であるものでも実地臨床面の成績はきわめて悲観的で、いまだ十分に効果をあげているとはいえない現状である。MC も決してその枠外にあるものではなく、そのもつ強力な動物癌に対する抗腫瘍性から考えると、臨床面の成績ははなはだ不満足なものである。しかし、私は只今述べた治療成績から今少し、使用法を攻究すれば現段階としては最も期待のもてる抗癌剤ではないかと思つている。