

化学療法 (8-Azaguanine) 施行子宮頸癌患者の永久治癒率について

山元清一・川島吉良・内田 正・益川昭夫

名古屋大学医学部産科婦人科学教室 (主任 山元清一教授)

(昭和 35 年 8 月 26 日受付)

緒 言

吾々は昭和 26 年 10 月より 8-Azaguanine (以下, Aza と略す) を婦人科領域の悪性腫瘍 (主として子宮頸癌) の治療に於て其の補助剤として臨床応用を開始し, 其の效果に就いては昭和 27 年 2 月第 10 回東海産科婦人科学会に於て初回報告を行なつて以来, 第 12 回日本癌学会 (昭和 28 年 4 月), 第 5 回日本産科婦人科学会 (昭和 28 年 5 月), 名古屋医学第 67 巻 1 号, 産科と婦人科 22 巻 1 号及び 9 号, 23 巻 4 号, 第 4 回日本化学療法学会 (昭和 31 年 5 月), 第 9 回日本産科婦人科学会 (昭和 32 年 6 月) 等の学会及び誌上に引続いて報告して来たところである。今迄に行なつた吾々の報告では治療後の日が浅く単に 1 次治癒状態に就いての観察に過ぎなかつたけれども, それ等の報告中には本剤の制癌効果が或程度期待出来るのではなからうかと云うことを述べた。其の後中間報告に於て本剤使用群の子宮頸癌患者の 3 年治癒率が非使用群に比して優れていることが判明し, 悪性腫瘍患者の永久治癒率を向上せしむる期待は持ち得るものと考え, 本剤の将来に新しい希望を抱いて其の後の経過を詳細に観察し乍ら今日に及んだ次第である。

制癌剤の治療効果判定の理想としては其の使用群と非使用群との両者の遠隔治癒成績, 即ち永久治癒率を比較することにあるは申す迄もない。このたび吾々は昭和 27 年より当教室に於て治療した子宮頸癌患者の中 Aza を

第 1 表 子宮頸癌治療患者数 (昭 23~昭 30)

年次	外 来 患者数	治 療 患 者 数					頸癌発見率
		I	II	III	IV	計	
23	155	5(5)	21(20)	27(14)	12	65(39)	155/2523=6.14%
24	127	6(6)	16(15)	16(2)	21	59(23)	127/2494=5.09
25	90	2(2)	20(18)	28(10)	13(1)	63(31)	90/2753=3.27
26	127	2(2)	21(15)	31(8)	14	68(25)	127/2940=4.32
27	123	3(3)	32(30)	29(8)	9	73(41)	120/3707=3.23
28	115	8(7)	26(25)	27(14)	20	81(46)	115/4098=2.80
29	143	4(4)	17(13)	37(10)	20(1)	78(28)	143/4829=2.96
30	138	2(2)	24(22)	34(21)	26	86(45)	138/4499=3.01
計	1,018	32(31)	117(158)	229(87)	135(2)	573(278)	1018/27843=3.65

() は手術例の再記

第 2 表

a. 手術療法と 8-Aza 併用群の頸癌患者の治癒率
(昭 27~昭 30. 3 月間の治療例)

進行期	治療数	1年後 健 存	2年後 健 存	3年後 健 存	4年後 健 存	5年後 健 存
I	14	14	13	13	13	13
II	68	67	64	61	58	56
III	32	30	25	22	19	18
IV	1	1	1	1	0	0
計	115	112	103	97	90	87
各年治癒率%		97.4	89.6	84.3	78.3	75.7

b. 照射療法と 8-Aza 併用群の頸癌患者治癒率
(昭 27~昭 30. 3 月間の治療例)

進行期	治療数	1年後 健 存	2年後 健 存	3年後 健 存	4年後 健 存	5年後 健 存
I	1	1	1	1	1	1
II	6	6	6	5	4	4
III	61	50	29	21	18	18
IV	48	38	21	18	16	15
計	116	95	57	45	39	38
各年治癒率%		81.9	49.1	38.8	33.6	32.7

併用した 231 例に就いて, 治療 5 年後の状態を知るに至つたので茲に其の永久治癒率を中心として Aza の効果に就いて考察を加えて報告する。

実 験 材 料

当教室に於ける昭和 23 年から昭和 30 年迄の 8 年間の各年次別子宮頸癌患者治療数を国際子宮癌委員会の規準に従つて示せば, 第 1 表の通りである。本表に於て Aza を併用して 5 年治癒率を求め得る迄に至つた症例は吾々が本剤の臨床応用を計画的に開始した昭和 27 年 1 月より昭和 30 年 3 月迄の 3 年 3 カ月間の頸癌治療患者総数 256 例の内 231 例である。これは同期間の頸癌治療患者総数の約 90% に相当する多数例で, 従つてこの期間の頸癌患者の治療に際しては殆んど Aza を併用し

第3表 8-Aza 使用群全例の頸癌患者 5 年治癒率
(昭 27~昭 30. 3 月)

進 行 期	治 療 数	5 年治癒率 %
I	15	93.3
II	74	81.1
III	93	38.7
IV	49	30.6
1-IV	231	54.1

第 4 表

a. 8-Aza 非使用群の頸癌患者治療成績手術療法
(昭 23~昭 26)

進行期	治療数	1年後 健 存	2年後 健 存	3年後 健 存	4年後 健 存	5年後 健 存
I	15	15	15	15	15	13
II	68	63	56	55	49	36
III	34	30	20	15	11	7
IV	1	1	0	0	0	0
計	118	109	91	85	75	56
治 癒 率%		92.3	77.1	72.0	63.5	60.2

b. 8-Aza 非使用群の頸癌患者治療成績照射療法
(昭 23~昭 26)

進行期	治療数	1年後 健 存	2年後 健 存	3年後 健 存	4年後 健 存	5年後 健 存
I	0					
II	10(7)	3	3	3	3	3
III	68(27)	35	24	18	16	12
IV	59(24)	24	7	5	4	4
計	137(58)	62	34	26	23	19
治 癒 率%		45.3 (78.6)	24.8 (43.0)	19.0 (33.3)	16.8 (29.1)	13.9 (24.0)

() は不明数の再記, 下段の() は不明数を除外したもの%

たことを意味している。

231 例の Aza 使用例の進行期別内訳は I 期 15 例, II 期 74 例, III 期 93 例, IV 期 49 例で, 又治療法別内訳は手術療法 115 例, 照射療法 116 例である (第 2, 3 表)。

対照としては Aza 使用群と同期間の非使用群を選ぶべきは云う迄もない事乍ら上述の如くこの期間の非使用群は手術療法 12 例と照射療法 13 例合計 25 例の少数例に過ぎないので, 昭和 23 年 1 月より昭和 26 年 12 月迄の 4 年間の頸癌治療患者 255 例を材料として検討する方が妥当と考え, これを以て治療成績の比較対称とした (第 4 表)。

頸癌治療法としては手術及び放射線療法を行ないこれに Aza を併用した。手術療法は広汎性子宮全剝出術を

施行した。放射線療法はレ線による SEITZ-WINTZ 氏全量一時照射法又は COUTARD 氏遷延分割照射法とこれに近接照射として Radium 又は体腔管レ線照射を適宜組合せて施行した。然し本調査でのレ線深部治療は現在吾々の所で行なわれている ^{60}Co 照射療法に比し入射病巣線量が少々少く, そのため将来更に行なわれる予想的調査成績との間に成績の上で多少の開きがみられるであろうけれども今回の調査に於ては対称群の照射もレ線深部療法を行なつたものを以てした。

Aza の投与方法, 投与量及び副作用等に就いては既述の諸報告に譲ることにする。

治 療 成 績

第 2 表は手術療法と Aza 併用群 115 例及び照射療法と Aza 併用群 116 例の頸癌患者の治療後 1~5 年治癒率を表わしているが, これによると 5 年治癒率は前者の 75.7% に対し後者は 32.7% であつて, 両者を合せた Aza 使用群全例のそれは第 3 表にある如く 54.1% である。又進行期別にこれをみると I 期 93.3%, II 期 81.1%, III 期 38.7%, IV 期 30.6% となつている。

第 4 表は非使用群の手術療法 118 例と照射療法 137 例の治療成績を示したものであるが, 5 年治癒率は夫々 60.2%, 13.9% である。然し乍ら後者群にのみ行方不明者が多くその為確実な成績は出し得ないが之等行方不明者を一応除外してみると 24.0% となる。非使用群全例の 5 年治癒率は 29.5% であるが上記の行方不明者を除外すると 38.1% となる。

Aza 使用群と非使用群との両者の 5 年治癒率を比較してみると, 第 5 表の如く本剤使用群の方が手術療法, 照射療法共に 5 年治癒率に於て優れ, 手術療法との併用群で 15.5%, 照射療法との併用群で約 9%, 両者全例では約 16% 上廻ることになる。又このことは進行期別にみても同様で各期共使用群が優れている。

化学療法剤の効果を云々するには使用症例の永久治癒率, 即ち少くとも 5 年治癒率を以て論ずべきでこの事については吾々が屢々述べて来たところである。而して従来の報告をみるとすべて 1 次治癒成績であつて未だ永久治癒率に関する報告を見ないのである。吾々が昭和 26 年 10 月 Aza を水溶性のものとして使用することに成功して以来, 特に本邦に於て多数の動物並びに臨床的研究が行なわれ, 本剤が代謝拮抗体として新しい癌化学療法分野を開拓して今日既に 8 年余を経過した。この間本剤の臨床実験例は可成り多数報告されているにも拘らず本剤使用患者の永久治癒率に就いても未だ報告を見ない状態である。

先に吾々が頸癌患者の 3 年治癒率について中間的に報告したものであるが茲では手術療法, 照射療法共に Aza

第5表 8-Aza 使用群と非使用群との頸癌患者治癒率の比較

a. 各治療法別の各年治癒率の比較

各年 治癒率	療 法 8-Aza	手 術		照 射	
		非使用群	使用群	非使用群	使用群
1 年 治 癒 率		92.3	97.4	45.3 (78.6)	81.9
2 "		77.1	89.6	24.8 (43.0)	49.1
3 "		72.0	84.3	19.0 (33.0)	38.8
4 "		63.5	78.3	16.8 (29.1)	33.6
5 "		60.2	75.7	13.9 (24.0)	32.7

() は不明数を除外した場合

b. 各期別の 5 年治癒率の比較

進 行 期	非 使 用 群		使 用 群	
	治療数	5 年 治癒率	治療数	5 年 治癒率
I	15	86.7	15	93.3
II	78 (7)	50.0 (55.0)	74	81.1
III	102 (27)	18.6 (25.0)	93	38.7
IV	60 (24)	6.7 (11.1)	49	30.6
1-IV	255 (58)	29.5 (38.1)	231	54.1

治療数欄() は不明数の再記, 5 年治癒率欄() は不明数を除外した場合

使用群の方が非使用群に比して約 16% 上廻る優れた成績を得たので永久治癒率に就いても有望であることを述べて置いた。今回の頸癌全体の 5 年治癒率に示した結果はこれを裏書きするものであつて, 231 例の頸癌治療に Aza 使用例中 5 年後健存者 125 例を得, 54.1% という良好な治癒率を挙げることが出来た。この治癒率は又 Aza 非使用例の治癒率を 16% 上廻る結果を得たことは Aza の効果に原因すると言うも過言ではないと思われる。Aza 使用例も非使用例も同一場所, 同一医師により同様な治療法の上に於て得たる両者の治癒率の差は只に偶然の相異として形付けることは出来ないと考え。又吾々の得た 54.1% の 5 年後の治癒率は吾々の症例の治療時期とほぼ同じくする他の教室に於ける頸癌治療成績についての報告と比較しても決して劣つていないと思われないのであつて, Aza の或程度の効果を認めざるを得ないのである。

神原等の胃癌根治手術不完例 24 例の治療後 3 年の調

査結果から化学療法は胃癌の根治手術療法に於ける補助療法としてその治癒率を向上せしめ得る可能性を肯定している反面, 末期胃癌や手術不能例では延命効果は期待出来ないとして述べている。けれども吾々の子宮癌治療の成績からすると非手術例の治療に際しても化学療法を併用することは治癒率を向上せしめ得ると結論したいのである。この結果は子宮癌と胃癌との相異によるものとせざるを得ないのであろうが, この両者の相異をなす原因的要素としては種々の因子が考えられるであろう。

結 語

1) 当教室に於ける昭和 27 年 1 月より昭和 30 年 3 月に至る 3 年 3 カ月間の子宮頸癌治療患者 256 例中, 頸癌治療の補助剤として 8-Azaguanine を使用した 231 例 (I 期 15 例, II 期 74 例, III 期 93 例, IV 期 49 例) に就いて 5 年後の治癒状態を知るに至つたので茲に永久治癒に就いて統計的観察を行ない 8-Azaguanine の効果に就いて検討した。

2) 手術療法と併用した 115 例及び照射療法と併用した 116 例の 5 年治癒率は前者は 75.7%, 後者は 32.7% で, 全例のそれは 54.1% であつた。

3) 進行期別に見た 5 年治癒率は I 期 93.3%, II 期 81.1%, III 期 38.7%, IV 期 30.6% であつた。

4) 以上の 8-Azaguanine を使用した頸癌治療成績を比較検討した結果, 本剤使用群に於てより一層良好な永久治癒率を挙げ得た。このことは本剤の影響する所と思われるので, 頸癌治療の補助剤として多少はその役割を果し得るものと考え, 子宮頸癌の治療に於て, 化学療法の有意義なることを茲に確認することが出来たものと思う。

参 考 文 献

- 1) 山元清一, 他: 8-アザグアニンによる悪性腫瘍の治療, 東海産科婦人科学会々報, 4 号, 21, 昭 27.
- 2) 山元清一, 他: 主として婦人科領域に用いられた 8-アザグアニンの臨床実験, 第 12 回日本癌学会, 昭 28.
- 3) 山元清一, 他: 悪性腫瘍の化学療法として 8-アザグアニンによる臨床実験, 日産婦誌, 5(3), 62, 昭 28.
- 4) 山元清一, 他: 婦人科領域の悪性腫瘍の治療に用いられた 8-Azaguanine の効果, 名古屋医学, 67(1), 59, 昭 28.
- 5) 山元清一, 他: 8-Azaguanine を併用した悪性腫瘍患者の其後の治療成績, 産と婦, 22(1), 35, 昭 30.
- 6) 山元清一, 他: 癌の化学療法剤について, 日本臨床, 13(3), 107, 昭 30.
- 7) 山元清一, 他: 核代謝拮抗剤 8-Azaguanine の臨床実験, 特に 8-Azaguanine Methansulfonic acid Na に就いて, 産と婦, 22(9), 829, 昭 30.

- 8) 山元清一：子宮癌と 8-Azaguanine, 産と婦, 23 (4), 403, 昭 31.
- 9) 山元清一：8-アザグアニン, Chemotherapy, 4 (4), 211, 昭 31.
- 10) 山元清一：癌の化学療法, 日産婦誌, 9(10), 1211, 昭 32.
- 11) 山元清一, 他：婦人科からみた癌の化学療法, 一般的臨床の諸問題, 最新医学, 13(11), 2843, 昭 33.
- 12) 山元清一, 他：化学療法, 産婦人科治療の実地手引, 診断と治療社
- 13) 田中正夫：8-Azaguanine の悪性腫瘍症例に対する使用経験, 外科の領域, 4(3), 155, 昭 31.
- 14) 岩脇 昭：吾科領域に於ける Azan 使用経験, 日本耳鼻咽喉科学会々報, 58(9), 1065, 昭 30.
- 15) 木村嘉一：悪性腫瘍に対する 8-Azaguanine の観察, 産婦の進歩, 6(6), 400, 昭 29.
- 16) 山瀬 馨, 他：悪性腫瘍に対する 8-Azaguanine の効果, 日外会誌, 55(5), 518, 昭 29.
- 17) 芝 茂：プリン拮抗剤 8-アザグアニンに依る癌治療の研究, 第 12 回日本癌学会, 昭 28.
- 18) 小林 隆：制癌剤の臨床的効果の判定, 日本の医学の 1959 年, 第 15 回日本医学会総会学術集会記録Ⅲ, 271.
- 19) 八木日出雄：国際子宮癌委員会の規定する治療成績発表の規準並びに之により調整した岡大婦人科の子宮癌治療成績 (第 13 回報告), 日産婦誌, 8(10), 1168, 昭 31.
- 20) 橋本 清：岡大婦人科に於ける子宮頸癌の治療成績, 最近 20 余年間の推移に就いて, 日産婦誌, 10: 663, 昭 33.
- 21) 橋本 清：岡大婦人科の子宮頸癌 15 年治癒率および 20 年治癒率について, 産婦の世界, 12(6), 735, 昭 35.
- 22) 榊原 宜, 三宅一忠：化学療法を併用した胃癌根治手術不完例の遠隔成績, Chemotherapy, Vol. 8, No. 3, 205 頁