

大阪府医師会共催

## シンポジウム 化学療法剤と他の療法との併用

座長 大阪市大皮泌科 桜根好之助

## I. ステロイドホルモンと化学療法との併用

座長 大阪市大内科 小田俊郎

## (A) 臨床的研究

大久保 凜

関西医科大学第1内科

## I. 緒言

1951年 SCHWADEL, WOODWARD が腸チフスにクロランフェニコルとコーチゾンとの併用療法を行なつて劇的な効果を取めたと報告して以来、副腎皮質ホルモンを感染症の化学療法に併用する試みが内外の研究者によつて行なわれて来ておる。1958年の日本化学療法学会において、真下・勝阿氏によつて、此の問題に関する特別講演がなされ、それぞれ豊富な臨床経験と、広汎な動物実験に基づき、この併用療法についての指針を与えられた。又、1958, 59の両年度にわたり、文部省科学研究費による所の「感染と副腎ホルモンに関する研究班」が生まれ、伝研 北本教授を班長とし、この問題に取組み、私もこの研究班に加わつた。今回、桜根会長の御指名により、本シンポジウムに参加することとなつたが、私自身の経験と、既に発表されている研究班の成績を引用して述べる。

演題は「ステロイド・ホルモンと化学療法の併用」となつてゐるが、これ迄実際に応用されておるのは、殆んどすべて副腎皮質ステロイド・ホルモン、殊に Gluco-corticoid であるので、以下専ら Gluco-corticoid の併用について述べる。

Gluco-corticoid が感染症の症状、経過に及ぼす作用としては次の如きものが考えられる。抗毒素、抗アレルギー作用は感染症の経過に対し良い影響を与えるものであるか？一方、抗体産生抑制、RES 機能低下、線維化、肉芽形成の抑制等、生体防禦機能に対する悪影響もあり、白血球貪食能に対しても抑制的であるとする報告がある。私共が行なつた副腎摘出ラットの好中球の貪食能についても、これに Comp. F 1日 5mg を投与すると、貪食能は却つて低下する。しかし、好中球の生成については Comp. F は DOCA と反対に促進的であり、副腎摘出後、Nitromin と併用しても末梢血中好中球は却つて増加の傾向を示す。この様に Gluco-corticoid は

感染生体に対し、有利な面と不利な面を持つており、従つてその応用について慎重であらねばならぬ。

このホルモンを感染症に應用する目的は2つある。1つは補償的應用であり、感染症を持つ生体が、副腎の負荷の為にその機能低下を起していることが考えられ、これを補おうとするものであり、他の1つの目的はこのホルモンの薬理学的作用を應用しようとするものである。実地臨床においては後者の目的が主であり、前者はこれに伴つておのずから達せられるものである。

## II. 併用療法の適応とその成績

現在迄、感染症において、このホルモンを併用する適応としては、重篤な症例、病原体又は化学療法剤に対するアレルギー反応の強い症例、及び漿膜炎であることは多くの学者の一致する所である。以下これらの症例について、私の経験を中心として述べ、又肺結核に対する應用については研究班でまとめられたものを紹介したい。

(1) 重篤例：これに属する自験例は敗血症6例、肺炎3例である。併用が有効であつたと考えられるもの4例、やや有効5例である。この様な重篤例に於いても、治療を決定的にするものはあく迄も適切な化学療法を強力に行なうことにある。副腎ホルモンはむしろ敗血症に伴う中毒症状、あるいはアレルギー症状を軽減し、化学療法が効果を發揮する迄の時をかせぐと云う意味が大きいものと考えられる。

たとえば、村田例は菌敗血症で、肺炎、蜂巣織炎を伴い、既にチアノーゼを来していた瀕死の重症であつたが、SM, PAS とブレドニソロン (以下, PSL) 併用によつて危機を脱した。しかし決定的な治療は菌の感受性が最も強かつたオレアンドマイシンを用いることによつて達せられた。阪部例はパラコロンによる敗血症であるが、PSL と CM の併用は無効で、菌の感染性検査の結果、唯1つ感受性を示したカナマイシンと PSL とを併用する事によつて漸く救うことができた例である。小島例は菌性肺炎で、PSL を CM 又は TC と併用し、高熱その他の重篤な症状からは脱したが、起炎菌が最も感受性であつた EM と PSL とを併用して治療させることができた。佐藤例は肝硬変に併発した肺炎であるが、喀痰が出ないので、起炎菌を確定できず、CM と PSL との併用が或程度有効であつたが、結局衰弱死亡した。

以上の症例から、前述の如く、副腎ホルモンは重篤な

感染症の諸症状を軽減し、時を稼ぐ意味で有効であることが多いが、適正な化学療法を十分強力に行なわねば最後の治癒は得られないものと考えられる。

(2) アレルギー・副腎皮質ホルモンは強力な抗アレルギー作用を持っている。感染症に於ては往々病原菌に対するアレルギー反応が強く、それが病状を重篤にしている場合がある。さきに重篤例の中に加えてあつた1例はカンジダ敗血症で、前に本学会で報告したことがあるが、トリコマイシンによつて或程度軽快したが、尙、尿及び糞便中の菌は陽性で治癒に至らず、自家ワクチン療法を試みようとする病原菌のワクチンを皮内注射した所、全身の発疹その他の強いアレルギー反応を呈した。動物実験では副腎ホルモンは真菌症を誘発又は悪化させることが知られているが、この症例では病原カンジダに対するアレルギー反応が非常に強いことがわかり、思い切つてコートゾン或いはPSLをトリコマイシンと併用し、完全に治癒させることができた。この様に、病原体に対するアレルギー反応の強い症例はたしかに副腎ホルモン併用の適応症であり、このホルモンが抗アレルギー作用によつて感染症に併用効果を発揮することが、それを意図すると否にかかわらず、実際上少なからずあるものと考ええる。

このホルモンの抗アレルギー性を応用する場合として、今1つは化学療法剤に対するアレルギーがある。通常このような場合には別の化学療法剤に切換えるものであるが、副腎ホルモンによりアレルギー反応を抑制しながらその化学療法剤を続け、あるいは又積極的に副腎ホルモンを併用しつつ脱感作を行なうことも可能である。ここに示す症例は徳久氏のものであるが、PASアレルギーの患者にPSLを投与しながら脱感作に成功している。

(3) 漿膜炎：漿膜炎に対して副腎ホルモンの併用療法は明らかに有効であると云うことが一般に認められて来ている。これは、おそらく、副腎ホルモンの滲出抑制、抗アレルギー作用が最も効果を発揮する疾患であり、又滲出液を採取し、起炎菌ひいては化学療法を確実に決定でき、一方、副腎ホルモンの線維化抑制作用が、癒着、肝臓の形成を防止するのに役立つことが予想されるからであろう。

肋膜炎について、私は11例の滲出性肋膜炎、1例の血胸、1例の膿胸に、全身的な化学療法を行ないながらPSLの胸腔内注入を行なつた。方法は胸水排除後PSL懸濁液5~20mgを週1回~2回、計2~30回、注入した。著効ありと判定したものは2例、他の11例は有効と判定した。次にその2例を示す。松本例ははじめPSL 10mg 10日間の経口投与で、滲出液の減退を認め

たが、中止後増加し、PSL注入により滲出液はなくなつたが、2カ月後又少量の液を証明する様になり、再びPSLを注入、間もなく液は消失した。田中例も同様、PSL注入により滲出液が消失、1カ月后感冒についで再発したが、再び注入により消失した。

元来、肋膜炎は化学療法のみでもかなり速やかに治るものである。化学療法のみを行なつた症例と、PSL注入を併用した症例とを較べてみると、全般的には、PSL注入後熱が急に下る傾向がみられる。血沈値についても併用により正常化が速い様な印象を受けるが、対照例に於いても改善は速やかであり、著しい差異があるとは云えない。しかし前述の様に個々の症例を検討し、又、飯田例の様に、8年来持続した気胸後の肋膜炎滲出液がPSL 5mg 2, 3回の注入で速やかに消失し、以後再発しないと云う様なことを経験すると、PSL注入は滲出性肋膜炎の治癒を促進すると云つて差支えないと考える。この注入法を行なつた場合と、経口投与の場合とを研究班の成績から集計して比較すると、平熱化迄の期間、血沈正常化迄の期間、転帰、総合判定、何れも大差のない成績であり、しかも局所注入法は用量が少なくすみ、その為Rebound現象がみられず、副作用も頭面円形化の様なものはみられず、経済的でしかも無害な方法である。又、治癒後の肋膜炎癒着、肝臓の生成状況を、私の経験例について比較すると、副腎ホルモン注入例では化学療法のみ症例にくらべて、明らかに癒着形成が少ないのがみられる。注入例にみられた癒着中の1例は、発病8カ月目にはじめて注入を開始したもので、時期が遅れ、既に癒着が起つてしまつていたと考えられる症例である。

髄膜炎については、結核性4例、葡萄菌性3例、流菌性3例、溶連菌性1例、計11例に併用療法を試みた。大多数の例には髄膜腔内にPSL 5mgを注入し、週1~3回、計2~10回反復し、一部に経口投与或いは筋注を行なつている。11例中死亡例は1例(木口例)で、これはSM 10mcg耐性菌によるものであり、耐性菌による症例には本併用療法は無効であることを示すものである。他の10例中、併用が有効であつたと判定したものの6例である。岩本例は結核性髄膜炎で、SM注入と全身的化学療法とによつて意識障害からは回復したが、デキサメサゾンの髄腔内注入により急速な下熱と細胞数の減少とを認めた。村岡例は流行性髄膜炎で、PCのみでは十分な効果なく、PSL注入によつて急速な下熱と髄液所見の改善とを来した。望月例は葡萄菌によるものでPC, SMで軽快したが、髄液所見はPSLの注入によつてはじめて正常化した。これら髄膜炎に対する併用療法の効果を、化学療法単独の場合と比較することは、同一起炎菌による症例を多数集めることが困難である為にむ

つかしいが、今、結核性髄膜炎のみについて少数例ながら比較してみると、副腎ホルモン併用により下熱が速やかであると云うことは云える様である。髄液圧、髄液細胞数ならびに蛋白量等についても比較してみたが、症例が少く一般的なことは云えない。唯上述の様に、個々の症例をみると、ホルモン併用開始を契機として髄膜炎の改善がみられることが屢々である。尙、併用例では Spinal block 等の髄膜炎後遺症状は1例にもみられなかった。髄膜炎も亦、本併用療法のよい適応症である。

(4) 肺結核・結核に副腎ホルモンを併用することについては、このホルモンが往々粟粒結核を誘発することなどからかなりの危惧が持たれる。学研の研究班でも、多数の症例を集める為に投与方法を統一して、結核に対する併用療法の効果を検討した。その投与方法は、PSL 20~25 mg からはじめ、漸減して 5~10 mg とし、1~1 $\frac{1}{2}$  月使用し、その間2週毎に 20~30 単位の ACTH 注射を挿入した。私が経験したのは 22 例で、陳旧例が多かった為か、学研の化学療法効果判定基準によると、著しい改善を認めたのは1例にすぎない。しかし、北本教授の許で、諸メンバーの成績を集計し、詳しく検討された所によると、対照例(化学療法のみ)にくらべて、下熱迄の期間が短く、その他の一般症状については、体重、血沈、咳、痰については対照とあまり差はみられないが食欲の改善が顕著で、しかもこれは早期に、又学研分類 C, F 群でも、同様に認められている。肺の基本病変については、A, B, E 群、即ち比較の新鮮な症例に於いて、対照よりも速やかな改善がみられる。増悪例は極く少数である。空洞については、改善率は対照にあまり差がない。喀痰中結核菌は2カ月後の成績で、併用群の方が対照群よりも、塗抹培養共陰転率が高い傾向がみられた。尙、この結核に対する併用療法で、副腎ホルモンの副作用と思われる副作用は約 20% にみられている。

以上の様に、肺結核に対する副腎ホルモンと化学療法との併用は、特に A, B, E 型の基本病変の改善、結核菌の陰性化を促進し、下熱及び食欲改善の効果もみられる。肺結核に対しても、耐性菌の場合を除き、本併用療法を試みて差支えないものと考えられる。

### III. 本併用療法実施上の注意事項

以上、諸疾患に対する本併用療法の効果について述べたが、最後にこれを実施するに当つて注意すべき事項を述べる。

(1) 本併用療法を行なうべき症例は、病原体が明らかで、有効な化学療法のあるものでなければならない。但し、瀕死の重症例では、検査を待たずに開始するのは止むを得ない。

(2) 投与量と方法については、あまりに大量のホル

モンを長期に亘つて投与することは、副腎の萎縮を来すので避けねばならない。尙、諸家の動物感染治療実験から、このホルモンの大量は却つて化学療法の効果を減殺することが知られており、又、化学療法は、ホルモンと同時にはじめ、十分な量(非併用時より多い目に)投与し、ホルモン中止後尙数日間つづけること、副腎ホルモンは漸減的に使用することが最も有効であるとされている。

(3) 新たな感染症の誘発に注意すること。本併用療法は時として、使用化学療法剤の無効な病原体による新たな感染症(粟粒結核、耐性菌感染症、真菌症等)を誘発することがあり得るので、これらについて細心の注意が必要である。

これら3点について注意して行なうならば、副腎皮質ホルモンと化学療法との併用は試みるべき方法であると考えられる。

## (B) 基礎的研究

岩田和夫・松田 明

米倉幸夫・一色義人

東京大学医学部細菌学教室

上塚 昭・田中静司

東京大学伝染病研究所

下垂体・副腎皮質系ホルモン剤の過剰投与による諸種微生物の感染促進作用を緩和せしめるような療法を見出すべく、2, 3 の基礎的実験をおこなつて、次のような成績をえた。

1. Cortisone の *Candida albicans* によるマウスの実験的感染に対して、生長ホルモンの投与は、その使用量ならびに使用時期によつて、助長的にも抑制的にも作用するものようである。

2. ACTH, Cortisone の *Candida albicans* マウス感染促進作用に対して、Trichomycin, Nystatin 等の抗生剤の併用は、死亡率の低下をもたらす。

この場合、それらホルモン剤は接種菌のみならず、腸内細菌群の量的変動をもたらし、即ち接種菌(*Candida*)並びに球菌を増加せしめ、逆に桿菌を減少せしめる。このような変動が感染促進の1因をなすものと思われるが、抗生物質によつて、かかる変動が減少せしめられることを認めた。

3. *In vitro* において、上記の如き抗生剤と Cortisone succinate とを共存せしめるとき、後者の量が多いと前者の抗菌力を低下せしめる傾向があることを認めた。このことは臨床的適応において、後者を併用するとき、前者の単独使用の場合よりも、前者をより多く使用

する必要性を示唆するものではあるまいか。

上述の如き諸実験を通じて、それらの成績を臨床の實際に直接結びつける意図はない。ただし感染に対して促進的に作用するにせよ、抑制的に作用するにせよ、抗生剤を使用するにせよ、しないにせよ、ステロイドホルモン剤の生体に及ぼす著しい影響を考えると、過剰投与による試験管内または生体内実験の成績は、それ自体種々の内容をもつものである故、臨床の実際とは別個のものとして片付けるわけには行かないであろう。

〔追加〕 岩田和夫(東大細菌)

出血性、抗体産生の低下などが基礎的研究から考えられるが、こうした背景を考慮に入れて臨床面に使用して頂きたい。次に、投与量の問題について臨床家の意見をききたい。

大久保 澁(関西医大1内)

補助的な療法の必要量はよく判らないが、普通ブレンソロンでは5mgで充分といわれている。しかし感染後の場合であると、こういう少量できくかどうかは不明である。通常感染症の場合は副腎皮質もBelastigされているし、それが続くとき非常に機能も低下する。詳しい方におききたい。感染者に併用する場合、なかには副腎機能が衰えてしまったという例もあるが、大多数は20~30mgできくようである。

〔追加・質問〕 阿多実茂(名大細菌)

I 大久保先生へ

トリコマイシン投与により糞便の細菌学的性状が正常化したに拘わらず出血等の臨床症状の良くならなかつたドイツでの1腸カンジダ症にコルチゾンを続いて投与し治癒させた例から考えて、真菌症におけるこういう使用法もありうるのではないか。

II 岩田先生へ

1. 副腎皮質ホルモンの少量投与は、実験的真菌症における宿主の抵抗力を高める。

2. 副腎皮質ホルモンの少量と抗真菌剤の併用効果は、実験的カンジダ症、クリプトコックス症およびアスペルギルス症において著明である。

3. ステロイドホルモンと化学療法剤との併用には、それぞれの投与量の検討を要するのではないか。

岩田和夫(東大細菌)

ス・ホ剤の量の問題は大へんデリケートなようであるが、宿主側の感染の状態、菌の種類、毒素の程度により異なる。ス・ホ剤は増加しないで、抗生物質のほうを増すのがよいと思う。

塩田憲三(阪市大内科)

ス・ホ剤併用の臨床例が若干あるので、大久保先生に追加する。私共は肺結核および胸膜炎について行なつ

た。3者併用であまり効果がなく、耐性菌であるかの印象をうけて実は感受性菌であることがある。こういう場合には4~6錠からはじめて漸減法で投与して効果をあげている。

大久保 澁(関西医大1内)

結核で高熱を出し、下りにくい場合には併用して有効なようである。

小田俊郎(阪市大皮泌)

両者の併用により、しばしばよい効果をあげており、その上手な使い方により一そう効果をあげられることが大久保先生の話で明らかにされたと思う。岩田先生の話では、基礎と臨床との結果をもちよつて研究すれば、もつとハツキリした結果がでるのではないかと思う。

## 2. ガンマ・グロブリンと化学療法との併用

座長 東大伝研 山本郁夫

### (A) 基礎的研究

堀田 進

神戸医科大学微生物学教室

研究対象とした感染系は主としてマウス腹腔内接種による肺炎双球菌(I型およびIII型)感染であり、その他にマウス脳内接種による百日咳菌感染が用いられた。全実験を通じ各種の条件を可及的同一ならしめるため、供試菌および薬剤につき次のような予備的検討を行なつた。

供試菌を夫々マウスをくりかえし通過せしめ、高度なしかも安定な毒力のものとした。その結果供試菌のLD<sub>50</sub>が夫々ほぼ一定となつたことを確認した上、供試マウス各頭当り10~100×LD<sub>50</sub>の菌量を接種することとした。

供試γGは無選択的にとり出した2~3瓶の内容を混合して用いた。γGの体外培養細胞に及ぼす影響を検討するため、ニワトリ胞児心組織の面積測定法、L細胞の核数計算法により夫々の細胞発育に対する阻止作用をしらべた。前者においてはγGの100倍希釈、後者においてはγGの1,000倍希釈は細胞の発育にほとんど認むべき抑制効果を示さなかつた。γG原液0.1mlを筋肉内に注射されたマウスは見掛け上何らの異状を呈しなかつた。

供試薬剤は、サルファ剤としてサルファダイアジン(SD)、抗生物質としてペニシリン(Pc)、ストレプトマイシン(SM)、アクロマイシン(AM)、クロラムフェニコール(CM)、カナマイシン(KM)であつた。予めマウスにおける肺炎菌感染に対する50%治効量(CD<sub>50</sub>)並に試験管内殺菌力が測定された。その結果にもとづいて、SDは1×CD<sub>50</sub>が供試マウス各頭当りに経口投与さ

れた。抗生物質については、投与されたものがマウス体内に均等に分布されると仮定して、そのマウス単位体重当りの濃度が試験管内最少殺菌量の2~4倍に相当するように投与量を定め、これを経口的または筋肉内注射により投与した。

$\gamma$ G に対する対照として、健康ヒト血清(NHS)、抗肺炎球菌ウサギ免疫血清(IRS)、ポリビニールピロリドン(PVP)、コンドロイチン硫酸(CS)、Plasminogen(Pl)、ヒト血清アルブミン(AI)などが用いられた。

以上の点を考慮して治療実験が行なわれた。体重12g前後の雑系白色マウスに10~100 $\times$ LD<sub>50</sub>の菌を接種し、通常その1時間以内に $\gamma$ Gあるいはその対照物質の所要量を筋肉内に注射し、化学療法剤の所要量を経口的または筋肉内注射により投与した。2回あるいは3回投与を必要とする場合は、夫々菌接種の24および48時間後に行なわれた。

得られた成績の要点を列記すれば次の通りである。

(1)  $\gamma$ G は単独でも前記感染をある程度阻止した。しかし $\gamma$ G とSDあるいはCMを併用することによって著明な治療効果が発揮せられた。その併用効果は相加的であるよりもむしろ相乗的であると認められた。

(2) 抗生物質の内、Pc, SM, AM, KMの各々と $\gamma$ Gとの併用効果はあまり著明でなく、 $\gamma$ G-CMの併用が最良の効果を挙げた。この場合 $\gamma$ GとCMとを別々に与えても、その混合物を同時に与えてもほぼ同様の成績が得られた。

(3) NHS, PVP, CS, Plなどは各々 $\gamma$ Gと併用しても特殊な治療効果を示さなかつた。Serine, アスパラギン酸が*in vitro*でCMの効力を増強するという報告にかんがみ、これを上述の感染系に適用してみたが、*in vivo*での併用効果は全く認められなかつた。AIは単独もしくはCM併用のいずれにおいても全く無効であつた。また、AIが*in vivo*で $\gamma$ Gの上記の作用を阻害するという成績も得られなかつた。

(4) IRSは肺炎菌に対し著明な莢膜膨化、凝集、オプソニン効果などの諸反応を呈したが、供試 $\gamma$ Gのこれらの作用は弱度であるかまたはほとんど認められなかつた。また、供試 $\gamma$ Gは*S. typhi*, *S. paratyphi* A et B, *Sh. flexneri*などに対する凝集素を有したが、その力価は $\gamma$ Gの濃縮度から考えて特に高いものではなかつた。試験管内で $\gamma$ GまたはIRSもしくはそのいずれか1つとCMとの混合物に夫々菌を接触せしめ、時間の経過にともなう生菌数(菌集落数)の変化を検したところ、時間の経過と共に集落数減少の傾向を一様に示したが、しかし上記各々の場合の間に有意の差を認めなかつた。一方、*in vivo*における併用効果を比較すると、 $\gamma$ G-CM

の併用効果はIRS-CMのそれよりもすぐれており、少なくとも前者が後者に劣るという傾向は証明出来なかつた。

以上の成績から $\gamma$ Gがある種の化学療法剤たとえばSDまたはCMと共同してマウスの実験的細菌感染に対し特殊の治療効果を発揮することは明らかである。かような併用効果を $\gamma$ Gに含まれる抗体(この場合特に完全抗体)と関連づけることは決して不合理ではないが、しかしそれのみをもつて説明することはやや困難のように考えられた。それで、この現象に關与する因子の一端を明らかにするために実験が進められ、以下の成績が得られた。

(i) 試みに菌接種に先立つて治療を開始する実験を行なつてみると、SD, CMともに単独では菌接種の4~8時間前に投与すると無効であつた。しかるに、これを $\gamma$ Gと併用すると菌接種の2~8時間前に投与しても常に有効であつた。すなわち、 $\gamma$ Gは若干depot作用を有するように考えられた。

(ii)  $\gamma$ GとCMとがある種の結合を営むのではないかとの想定の下に、 $\gamma$ G単独または $\gamma$ G-CM混合物について濾紙電気泳動を行なつたが、上記両者の間に有意の差は認められなかつた。

(iii)  $\gamma$ Gを45°Cまたは65°Cに30分間加熱しても上記の併用効果は阻害されなかつた。0.2%トリプシン処理30~60分では影響はなかつたが、120分では効果の減弱を来した。

(iv) 供試 $\gamma$ Gの吸収曲線を検したところ、280m $\mu$ の部に1つの極大を示した。

(v) 供試 $\gamma$ Gをセルローズ・カラム・クロマトグラフイーにより処理し、280m $\mu$ における吸光度を指標として検討すると、大別して5の分画に分たれることが知られた。各分画について上述のCM併用効果を比較すると、F-1の効力が最も強く、F-5がこれにつぎ、F-2, F-3, F-4の効力は弱いことが示された。この点についてはさらに検討を進める必要があると考えられた。

## (B) 皮膚科領域における臨床的研究

須貝哲郎・品川 猛・浜田稔夫

大阪市大医皮泌科

演者らはガンマ・グロブリン(以下、 $\gamma$ Gと略す)と化学療法との併用を皮膚科領域において試み、若干の結果をえたので報告する。

臨床的研究を行なつたのは、先ず帯状疱疹に対するエメチンと $\gamma$ Gとの併用療法、第2に不全 $\gamma$ G血症性進行性牛痘疹の1例に対する $\gamma$ Gとクロランフェニコールと

の併用療法、第3に天疱瘡ないしデューリング氏皮膚炎に対する $\gamma$ Gとサルファ剤との併用療法、第4に慢性葡萄球菌性皮膚疾患に対する $\gamma$ Gとクロラムフェニコールとの併用療法、最後に癌腫でないし“ヨウ”に対する $\gamma$ Gとサルファ剤との併用療法である。

帯状疱疹に対する治験は昨年近畿支部総会で報告し、その原著がChemotherapy Vol. 8, No. 5に掲載されたので簡単に述べる。帯状疱疹の発生率は35~40才の間で急減し、40才を境として2個の発病分布峰をつくり、40才以上の高令者では重症の発生頻度も多くなることが証明された。演者らは50才以上の高令者の帯状疱疹について、塩酸エメチン及び $\gamma$ Gの各単独療法群、両者併用群を従来の治療群を対照として推計学的に比較検討した。治療開始後治癒日数及び神経痛消失日数、発病後治癒日数の3者を基準として各群を相互に検討した結果、新療法群は従来の治療による群より何れも効果のまさっていることを証明しえたが、エメチン又は $\gamma$ G各単独療法と両者併用群との間にはこの例数で有意の差を認めえなかつた。即ちエメチン及び $\gamma$ G併用療法は各単独療法と大差がないという結果であつた。重症者は例数が少ないので統計的に扱えなかつたが、従来の治療群では疱疹後神経痛やピラン潰瘍などの後遺症を示して40日以上経過を示したのに反し、新療法群では3週間の経過で治癒し、エメチン療法群では疱疹後神経痛を示したものなく、又 $\gamma$ G療法群では疱疹後ピラン潰瘍を示した症例を認めなかつた。尚疱疹後神経痛に対して両者とも無効であつたが、疱疹後のピラン潰瘍に対して $\gamma$ Gは有効のようであつた。

52才女子、右第1及び2胸椎神経領域における帯状疱疹。 $\gamma$ G療法により10日後治癒をみている。次は73才男子、右第4及び5仙椎領域における帯状疱疹で汎発性水泡を伴う重症型であつたが、 $\gamma$ G及びエメチン併用療法により3週後全治した。尚エメチンは毒性の点を考慮し、1回40mgの腎筋注、隔日6回総量240mgを最高使用量とした。この範囲内では注射時疼痛以外の副作用は認めなかつた。

次に不全 $\gamma$ G血症性進行性牛痘疹と考えられる稀有な1例に遭遇し、 $\gamma$ Gとクロラムフェニコール(以下、CMと略す)との併用療法を行なつたのでその治験を報告する。本例は1才6ヵ月男児で、喘息その他アレルギー性疾患の家族歴を認めず、又種痘時湿疹状皮膚疹を有しなかつた。種痘約2週後より副疹を認め、3週後には種痘部位は直径約5cmの瘰癧を呈し、次いで高熱と共に殆んど全身に散在性の強い紅暈を伴う孤立性膿疱を発生し、各皮膚疹とも何ら治癒の傾向を示さず、壊死性膿疱の状態に進行した。種痘後26日入院時及びそれから5日後の種

痘部位皮膚疹を示す。次は入院時前面全身像及び5日後の顔面及び下半身を示す。5日間で種痘部位の乾性瘰癧は黒色調となり、境界分画を生じ、全身の各皮膚疹は致及び大きさ共に増大しているのが認められる。本例に対して $\gamma$ GとCMの併用療法(毎日 $\gamma$ G 10ccの筋注とCM パルミテート 300mg内服)を行なつたが、効果を認めず、その後桃山病院に転送して同様の療法が行なわれたが皮膚疹は進行性に拡大し、患児はルイスウして遂に種痘後60日で死の転帰をとつた。死亡時顔面及び下腿部の皮膚疹はピラン潰瘍状を呈し、種痘部位の皮膚疹は筋層深部にまで達する壊死となつていた。入院時行なつた血清濾紙電気泳動像は血清 $\gamma$ Gの正常値を示し、 $\gamma_2$ Gの高値認をめた。1955年KEMPE及びBENENSONは種痘後に牛痘ウイルスに対する特異性免疫抗体を全く形成しえず、種痘部位及び全身に膿疱性壊死性皮膚疹を発生して進行性拡大を来し死の転帰をとる併発症を進行性牛痘疹と命名した。次いで1957年LEWIS及びJOHNSONは之を無 $\gamma$ G血症性と不全 $\gamma$ G血症性とに分類した。無 $\gamma$ G血症性のものは現在まですべて死の転帰をとつているが、定量的に血清中の $\gamma$ G量が正常な不全 $\gamma$ G血症性の症例では1955年BARBEROらの報告した1例は牛痘ウイルス過免疫性の $\gamma$ G製剤を用いて4ヵ月後に治癒したとのことである。不全 $\gamma$ G血症性進行性牛痘疹は現在まで演者らの症例を入れて世界で5例にすぎず、本邦では勿論初めてなので、その免疫学的研究は今後の課題であろう。無 $\gamma$ G血症性牛痘疹の報告は10例をこえるが、無 $\gamma$ G血症の乳幼児は遙かに多く、しかもその大部分が正常な種痘経過を示したとAPTらは報告している。かかる結果は非特異性免疫系、特にProperdin系の存在を重要視させるものであろう。

第3に天疱瘡及びDUHRING氏疱疹状皮膚炎に対する $\gamma$ Gとサルファ剤との併用について述べる。天疱瘡及びDUHRING氏皮膚炎はウイルス説が一時重きをなしたが、最近では之を否定する人が多くなつてきている。現在尚病因不明の疾患の1つである。1955年BALO及びFÖLDVARIは尋常性天疱瘡及びDUHRING氏皮膚炎に対して $\gamma$ Gの筋注が有効なことを初めて報告した。演者は尋常性天疱瘡2例と落屑状天疱瘡1例に対して $\gamma$ G腎筋注を毎日行なつたが、無効で粘膜天疱瘡を伴つた重症型は死亡するに至つた。演者はBALOらの報告より遙かに大量の $\gamma$ Gを注射したにも拘らず、彼らのような効果を認めえなかつた。しかし $\gamma$ G皮内注射法を採用してレダキン内服を併用したところ、順調な表皮形成を認めその効果は一応みるべきものがあつた。即ち尋常性天疱瘡2例、落屑状天疱瘡1例及びDUHRING氏皮膚炎1例に対して行なつた治験では先に $\gamma$ G腎筋注の無効であつ

た尋常性天疱瘡の1例は著明な改善を示し、52日後に全治退院するに至つた。粘膜炎を伴う重症型でも徐々に表皮形成を認めたが、一般状態の改善を認めえなかつたので、治療を中止した。又先にス・ホ剤、ゲルマニン及び $\gamma$ G腎筋内注射の無効であつた落屑状天疱瘡の1例に対しても徐々に表皮形成の進行を認め、治療開始3カ月後には殆んど全身を蔽つていた痂皮も消失し、散在性に小水痘、ピラン及び痂皮を認めるにすぎず、大部分が健康皮膚となり、脂漏性天疱瘡(セニア・アツシャー症候群)の状を呈するに至つた。同様に疱疹状皮膚炎の1例にも順調な表皮形成を認めえた。 $\gamma$ G皮内注射法とサルファメトキシピリダジソン(レダキン)内服との併用ACTHやス・ホ剤のような速効の効果は存しないが、後者を使用しえないような場合には期待される治療法であろうと思う。著効をみた尋常性天疱瘡の治療開始2週後及び43日後(治療終了時)を示す。次に落屑状天疱瘡の治療前及び治療終了時、更に治療終了1カ月後を示す。

第4に慢性葡萄球菌性皮膚疾患に対する $\gamma$ GとCMとの併用療法を4例に行なつた。水疱性表在性の2例には何れも著効を示したが、丘疹状膿血疹の1例にはやや効果が劣つた。更に深部膿瘡を思わせる壊死状膿血疹の形の1例にはやや有効の程度であつた。本例は組織像でも相当数の好酸球の浸潤を混じ、検出された菌は被檢抗生物質のすべてに耐性を有した。その後フェノキシエチルペニシリン内服とパスポート除感作療法の併用により1カ月後略治し、2カ月後に全治に至つた。興味ある症例である。本例の $\gamma$ G・CM併用療法の前後を示す。壊死状膿血疹を有する症例は治療も困難で、診断も容易につけにくい例が多い。次は55才女で10年来殆んど全身に亘る落屑状紅斑を有し、又5年来右下腿潰瘍を有した1例である。末期に至つて咽喉部及び外陰部にも潰瘍を生じ、全身の壊死状膿血疹は一そう増加してきた。膿血疹、紅斑鱗屑及び喉頭偽膜より*Candida*の検出をみ、*albicans*と同定されたので、皮膚真菌症と考へて、 $\gamma$ Gとトリコマイシンの併用療法を行なつたが、殆んど効なく死の転帰をとつた。

最後に癰腫症に対する $\gamma$ Gとサルファ剤との併用療法について簡単に述べる。7例について治験をえているが、1例は項部湿疹に併発した後頭部の鳩卵大のヨウ、1例は膿痂疹状湿疹に併発した癰腫、3例は脂漏性湿疹に併発した癰腫症、2例は尋常性痤瘡に併発した癰腫症である。演者らの印象ではペニシリン注射、フェノキシエチルペニシリン内服に比して効果が劣り、サルファ剤単独よりはまさつているようである。又脂漏性湿疹や尋常性疱瘡における癰腫症の再発はしばしばみられるが

$\gamma$ Gもその再発を防止しえないようである。

演者らの臨床的研究の結果は以上のものであるが、之を再び總括すると大体次の通りである。

帯状疱疹に対するエメチン・ $\gamma$ G併用療法は各単独療法とはほぼ同じ結果をえたが、従来の治療よりは遙かにまさつていた。後遺症の予防の意味では併用療法は望ましく、重症型の治癒日数を著しく短縮しうる。不全 $\gamma$ G血症性進行性牛痘疹の興味ある1例を報告すると共に $\gamma$ G・CM併用療法が無効であつたことから牛痘ウイルス免疫性 $\gamma$ G製剤の必要を痛感した。天疱瘡及びDUHRING氏皮膚炎に対して $\gamma$ G腎筋内注射は無効だが、 $\gamma$ G皮内注射とサルファメトキシピリダジソン内服との併用が有効なことを見出した。慢性葡萄球菌性皮膚疾患に対する $\gamma$ G・CM併用療法を追試し、表在性水疱型のものには極めて有効だが、深在性膿血疹型のものには効果が劣り、殊に壊死状を呈するものには殆んど無効なことを知つた。同じく壊死状膿血疹型ないし潰瘍型の皮膚真菌症の1例に $\gamma$ G・トリコマイシン併用療法を試みたが無効であつた。癰腫症に対しては $\gamma$ G・サルファ剤併用を試み、ペニシリン注射、フェノキシエチルペニシリン内服に劣るが、サルファ剤単独よりまさることを認めた。しかし再発を繰り返す症例に対して再発を防止しえないようである。

### (C) 抗療梅毒症に対する S. $\gamma$ G と薬剤併用による梅毒反応終価に及ぼす影響

本 多 一

大阪大学医学部皮膚科

近年基礎実験によりS. $\gamma$ Gが家兎梅毒の発症を一定期間阻止する事が明らかとなつた(これは既に日本細菌学雑誌15巻4号に掲載)。

其の後日本ブラッドバンクの協力によつて人の梅毒患者血清よりS. $\gamma$ Gを分画精製し、雑菌試験、シヨック、発熱反応を家兎、モルモットを用い行ない、全く副作用の無い事を確認した。患者は抗療梅毒8例、先天梅毒2例に就いて健 $\gamma$ G及びS. $\gamma$ Gを前者は7日間隔、後者は10日~14日間隔、1回15cc、筋肉注射とした。尚治療期間は1クール3回とし、薬剤治療期間は原則として1~2クールペニシリン(バイシリン)、サルバルサン、蒼鉛その他の療法継続としているが、これは担当医に一任する事とした。上記10例の患者はスピロヘーター(+)梅毒反応強陽性を示した者で何れも長年月化学療法を受け、現在では何等症状なく、唯反応が未だ陰転化しない為、本人は勿論医療関係者を困惑させているのが現状で

ある。まず、(1) S.  $\gamma$ G の使用条件と目的は常に溶血終価は 30 倍 (現保有) 以上可能ならば 120 倍位の終価を望んでいる。(2) 陰転化によつて精神面の安定化を計る。尙作用機序に関しては  $\gamma$ G 分画中の 1~2 (中和抗体及び結合抗体) 間にある様に考えられるが、この問題は遠隔成績は対照的に  $\gamma$ G を後天性患者 2 例、先天性 1 例に接種したが例数が少ないので決定的な事は云えないが効果は薄い。S.  $\gamma$ G 接種は 7 例中 1 例陰転、3 例好転、2 例無効、外に先天性患者 1 例は注射中終価の復元をみているので効果は無いと思われる。化学療法はペニシリン 1,000 万単位以上、外に薬剤はサルバルサン、蒼鉛等を多量に行なつている。

〔追加〕 須貝哲郎 (阪市大皮膚)

天疱瘡に対して  $\gamma$ G の筋注では BALO らの報告に反して無効であつたにも拘わらず、皮内注射法では有効であつたことは、 $\gamma$ G が免疫抗体としてではなく、何か他の機構、たとえば除感作的な意味に解釈するほうがよいと思う。天疱瘡はかつてウイルス説が強く主張されたが、現在では否定的でおお病因不明の疾患の 1 つである。私共は日本皮膚科学会雑誌 70 巻 640 頁に報告したように、 $\gamma$ G の皮内注射の作用機序に 1 つの仮説をもつている。この意味で石坂氏の aggregated  $\gamma$ G 説に強い関心をもつものである。

〔追加・質問〕 阿多実茂 (名大細菌)

追加 1) 人ガンマー - グロブリンは実験的カンジダ症に弱いながら効果的であるがトリコマイシンとの併用では著しい効果を示す (1951 年 1 月 耐性菌症のシンポジウムで発表)。

2) 家兔免疫血清およびこれより調製した  $\gamma$  グロブリンは実験的カンジダ症に効果的で、抗真菌剤トリコマイシンとの併用効果にはみるべきものがある (先きの真菌症に対する化学療法のシンポジウムで発表)。

質問 1) 人ガンマー グロブリンの対照に別の健康人血清および免疫血清等を使用されているが、同一健康人の血清およびガンマー グロブリンならびに免疫血清およびそれよりのガンマー グロブリン等を使用されれば更に適切な検討ができるのではないか。

〔回答〕 堀田進 (神戸医大微生物)

まことに適切な御質問であるが、まだやつていない。 $\gamma$ G に含まれている物質の問題であるが、市販品では蛋白安定剤としてグリシン、防腐剤としてエチル水銀チオサリチル酸ソーダ (マーゾニン) を含んでいるが、これらのみでは効果はない。しかし私共は市販品ではなくてブラッド・バンクで特別に作つてもらつた  $\gamma$ G のみのものを用いている。第 2 に阿多先生の御質問はまことに尤もで、私共も動物免疫血清から  $\gamma$ G を精製して使用した

りしている。ただ問題は実験的に困難な点のあることである。

鈴木成美 (京都府医微生物)

われわれの教室の水野は数年来、日脳患者の  $\gamma$  グロブリン療法をおこない卓効を納めている。このさい市販の  $\gamma$  グロブリン中の日脳ウイルス中和抗体価を測定するとあまり高い価が見られないので  $\gamma$  グロブリン療法による効果は特異抗体の作用のみに帰する訳に行かぬ。 $\gamma$  グロブリン分画特異性などによる RES や  $\gamma$  グロブリン形成細胞に対する刺激作用もその作用機序の一部と考えられる。

### 3. 制癌剤と他の療法との併用

座長 阪市大医外科 白羽弥右衛門

#### (A) 外科的療法及び放射線療法との併用

芝 茂

大阪大学微生物病研究所

近年、癌の化学療法に関する研究は著しく発展し、種類の制癌剤の発見とともに、それらの制癌効果についての研究成果はすでに数多く報告された。しかしその臨床応用面での実際をみると、その成績は、従来用いられてきた外科的ならびに放射線療法に較べていまだ遙かに劣つていると言わざるを得ない。しかし一方、外科的療法にしても、また放射線療法にしても、いずれも単独ではなおよく癌を制圧すると言ひ得ない。

このように考えると、この化学療法は、その程度に差こそあれ、今の段階においても、上述の 2 つの治療法につぐ第 3 の武器として、癌治療の場で 1 つの位置を占め得るものであり、従来行なわれてきた手術、放射線の組合せに加わり、さらに種々の併用療法の形式を構成し得ると考えられる。

私は本シンポジウムがこの問題を採択された主な理由の 1 つもここにあると考え、これについての小私見ならびに現在までに行なつた小実験の成績をお話したい。

#### (1) 外科的療法との併用

制癌剤と手術の併用の場合、最も重要な投与法であると思うが、これについても手術を中心として投与の時期、投与経路等考えなければならない問題は多い。

私共は昭和 33 年以来、胃癌症例について術後マイトマイシン C を静脈内に投与しその経過を観察しているが、興味あることは、Less curative operation を行ない、当然再発を予想していた症例が、併用療法により約 2 年を経過し、何等再発の徴候をみないものがあるかと思つると、curative operation ができたと思つていた症例

に、さらにマイトマイシンを投与したが、早期に再発死亡したこともあったということである。

そこで、胃癌術後のマイトマイシン使用の適応を探究する目的で、患者の年齢、腫瘍の発生部位ならびに大きさ、肉眼的にみた癌型、胃壁浸潤度、切除した胃周囲リンパ節の転移の有無、癌腫の組織型ならびにマイトマイシン投与に反応する白血球減少との関係等、あらゆる角度から検討を加えているのでその概要をお話しする。

## (2) 放射療法との併用

これに関係ある従来の文献をみると、放射線療法とともに制癌剤あるいは他の薬剤を投与することにより主として悪性腫瘍の radiation curability を高めようとする面での研究が多く、この目的に向つて、大別して3つの方法が考えられ、試みられてきたようである。すなわちその1つは制癌剤との協同作用をねらう試みであり、第2は noncartinostic agents によつて腫瘍の放射線感受性を高めようとする試み、第3は secondary radiation や nuclear disintegration 等により腫瘍線量を増加するような薬剤を腫瘍内に導入しようとする試みである。

私は、基本的な radiobiology の知識をもっていないのでこの問題の詳細を論じる資格はない。しかし、たまたま、私は「細網肉腫の発生夙疾からみた治療」というテーマについての研究を行なつている中、その臨床的研究の場で、次のような興味ある現象をみた。すなわち、アクチノマイシンを投与した患者で腺腫の消退しないものに放射線療法を行なうと、極めて少ない線量で腺腫が急速に縮小消失することを知つた。これを実験的に移して検討を加えたが、上述の臨床でみられた現象は決して偶発的なものではないことをある程度確かめ得た。またその理由の一面を解明しようとして、腫瘍細胞の SH 量の面から観察を行なつたが、これもある程度納得できる結果を得た。そこでその概要をお話ししたい。

## (B) 外科領域における抗癌剤の応用

白羽弥右衛門

大阪市立大学医学部第2外科学教室

### 1. Canceremia

現今、癌の治療法としてもちいられているものは、i) 観血的手術、ii) 放射線治療、および iii) 化学療法、である。外科医は、観血的手術によつて、癌腫をふくむ病巣を切除することをもつて、もつとも信頼できる癌の治療法であると考えている。しかも、その反面においては、いわゆる根治的切除療法なるものの効果の限界をもつともあきらかに感得しているものも、外科医自身である。

SMITHら(1958)が、消化器癌 41 例、乳癌 25 例、

泌尿器癌 14 例、そのほかの癌 20 例について、それぞれの病巣部位から流出する静脈血をしらべたところ、観血の処置がまだ充分できるものでは 17% において、また、末期癌と思われるまでに進行した癌患者では 31% という高率において、静脈血中から癌細胞が見出された。また、TURNBILL(1955)らは、76 例の消化器悪性腫瘍患者の観血の処置にさいして、腫瘍に手をふれることなくきわめて愛護的に手術を行なつた場合でも、13% において、その静脈血中に癌細胞が見出されたとのべている。同じ事実を指摘する本邦学者もすくなくない。それゆえ、癌患者では、いわゆる canceremia なる状態がおこつているとの病態観が成立するわけである。ところが、いわゆる根治的観血手術なるものは、ただ局所療法にとどまるものである。それゆえ、canceremia なる観点からすれば、単なる手術療法ははなはだ不完全な癌の治療法であると申さねばならない。ここに、手術に関連して、全身療法として、抗癌剤を応用する意義がある。第2にあげられる癌の化学療法は、すでに著るしく進行した癌患者で、手術や放射線療法によつては、到底治療できないと考えられるものに対して行なわれる場合である。

### 2. 抗癌剤の投与経路

教室の鳥居好美博士は、腹水肝癌 AH 7974 の腹水(Ht 3.5% にあたるもの 0.1 ml) を Wistar 系ラット(80~90 g, ♀) の腸間膜静脈内へ注射して、癌細胞が肝内に着床増殖することを確かめたのち、さらにひきつづく実験においては、癌細胞注入1分後 NMO(ナイトロミン)5.0 mg/kg を種々な経路を経て投与して、NMO がいかに肝癌の発生を抑制できるかを検討した。その結果、NMO の投与経路として、腸間膜静脈をえらぶ場合には、肝癌発生抑制効果をもつとも著るしくあらわれ、これにつぐものは、NMO の腹腔動脈内投与であることがわかつた。ここにいう腹腔動脈内投与とは、試験の大腿動脈を露出して、そのなかへポリエチレン管を挿入し、動脈内の先端が腹腔動脈の腹大動脈分枝部に位置することく固定したのち、このポリエチレン管を通して、NMO を投与する方法である。つぎに、癌細胞浮遊腹水を腸間膜静脈内に注入したのち、1時間を経てから NMO を投与した場合には、腸間膜静脈路によつたものと、腹腔動脈路によつて NMO を投与したものと肝癌発生率がほぼ同じ頻度を示した。さらに、癌細胞を腸間膜静脈内に注入したのち、24 時間を経てから NMO を投与したところ、肝癌発生率は比較的多くなつた。しかもこのさい、やはり腸間膜静脈路による NMO 投与が肝癌発生率をもつともひくからしめた。癌細胞の腸間膜静脈内注入後ただちに NMO を投与しはじめ、連続5日間1日1回づつ

NMO を投与したもので、肝癌の発生抑制効果もつとも顕著であつた。しかも、腸間膜静脈路による NMO 投与後の成績もつともすぐれていた。この実験の結果からみると、

i) 腹腔内悪性腫瘍の観血的手術にさいしては、手術時腸間膜静脈内すなわち門静脈内へ抗癌剤を注入して、肝内転移の発生を抑制するがよい。

ii) また、できうれば、その後もひきつづき、同じ経路を経て抗癌剤を投与するがよい、これには当然門静脈内に、あらかじめ挿入留置されたポリエチレン管を介して、抗癌剤を投与することが考えられる。

iii) ひとたび肝内に癌が発生し、根治的切除を行なえないならば、腹腔動脈路による抗癌剤の投与、すなわちわれわれのいう動脈内挿管投与を行なうがよい。これは、抗癌剤の腹腔内注入や全身性静脈内投与にまさる発癌抑制効果をもたらすからである。

### 3. 抗癌剤の動脈内挿管投与

腫瘍を栄養している主幹動脈内へあらかじめポリエチレン管を挿入留置しておき、これを通じて抗癌剤を投与する方法は、5年前からわれわれが提唱してきたものである。このポリエチレン管にはアダプターをつけると便利である。たとえ、長期間にわたつて、動脈内にポリエチレン管を挿入、留置しても、血栓形成のおこらないことは、110日間留置された人の材料や動物実験によつてたしかめられている。われわれが、とくに抗癌剤の動脈内挿管投与を有利な方法であると考えた理由は、およそつぎのごとくである。

i) 本法によれば、腫瘍組織内の抗癌剤の濃度をたかめることができる。

ii) したがつて、腫瘍の発育を顕著に抑制することができる。

iii) 現今の抗癌剤使用時には必発する白血球の減少症をある程度抑制することができる。

iv) したがつて、他の投与経路をえらぶよりも、長い期間にわたり、大量の抗癌剤を投与することができる。

v) 抗癌剤のために、たとえ末梢血白血球数が減つても、動脈内挿管投与ののちの方が、その回復が速かである。

vi) 以上の理由から、実際に抗癌剤を動脈内挿管法によつて投与された末期癌患者では、臨床所見の改善が他の投与経路による場合よりもいちじるしかった。

### 4. 抗癌剤の緩速動脈内投与

ところが、上述のごとき抗癌剤の動脈内挿管投与を行なつても、腫瘍組織内抗癌剤は、たかだか3時間位しか持長しないことが、NMO に関する石田博士らの実験によつてあきらかにされた。また、癌細胞の分裂周期をも

考慮に入れると、一定時間にわたり、きわめて徐々に抗癌剤を動脈内に投与することがのぞましい。そこで、われわれは、100 ml を24時間で、加圧注射できる緩速注射装置を利用している。この方法は、まだようやく緒についたばかりであるが、Endoxan 400 mg を50 ml に溶解し、8時間を要して腹腔動脈目標に4日間注入された原発性肝癌例では、腫瘍が顕著に縮小し、あわせて腹水も消退したものがある。今後、腫瘍細胞の分裂周期をカバーする期間にわたり持続的に抗癌剤を投与し、骨髄疵謔と抗癌作用發揮に役立つ投与方法となるものと思われる。

### 5. 人工心肺装置をもちいる抗癌剤の投与

近時、直視下心臓手術を可能ならしめたものは、体外循環用の人工心肺装置である。われわれは、シグマモーターと気泡型肺からなる人工心肺装置を使つて、悪性腫瘍存在部位に体外循環を行なつた。経験症例はまだ少なく、わずかに5例にすぎないが、そのうち44才の男子右足背にできた繊維肉腫に対して1時間にわたる部分体外循環を行なつたところ、局所の病理組織学的所見がいちじるしく改善され、臨床所見もこれに応じてよくなつたものをみている。このさいの局所体外循環は、右大腿動脈静脈間に行なわれ、灌流血液量1,600 ml、ヘパリンは6.25 mg% の割合に加え、NMO 200 mg を与えた。そのほか、鎖骨下動脈静脈間、あるいは総腸骨動脈静脈間に、灌流血液量2,000 ml、NMO 80~200 mg を加えて、45分~1時間局所灌流を行なつたところ、とくに駆血帯をもちいなかったが、局所灌流血液中には40 mcg/ml の NMO がみとめられ、全身循環血液中に逸脱する NMO の濃度は、その5~10分の1であつた。局所部分体外循環実施後の腎肝、血液には著変がみられなかつた。

### 6. 結 辞

演者は、今日における抗癌剤の作用を強化し、かつその副作用を軽減する上に、観血の方途が役立つことを立証しようとして、本演題をのべた。

## (C) 悪性腫瘍に対する放射線治療の立場 (特にいわゆる「組合せ療法」について)

重 松 康

大阪大学医学部放射線医学教室

放射線治療の立場から悪性腫瘍の化学療法を論ずる場合に、基礎的な未解決な問題はさておき、実際的にある程度の解決を見ている放射線治療の適用術式を振り返り、化学療法の実際面の検討に及ぶのも1方法であろう。放射線治療が細胞組織の放射線感受性に大きく支配さ

れ、腫瘍細胞の致死線量に対する健常組織の耐容性の比が大きく問題となることは周知の事実である。これを治療可能比というが、この概念は化学療法における治療量と中毒量との比を論ずるに似ている。而してこの両者の最大の相違点は前者が局所的な条件から出発していることである。またこの2つの治療法には照射ないしは投与の条件は種々であつても、量的ないしは時間的な配分の考え方にも相通するものがある。ただ、50年の歴史に基づき放射線治療には適応疾患なり、腫瘍の根治に必要な線量の水準がかなり明確であるが、化学療法は未だそれ単独で根治療法としての域には達していない。

従来、放射線治療の立場が論ぜられてきたのは外科手術との選択ないしは組合せに関してであつて、手術より優先されるものは、放射線感受性の非常に高い腫瘍（ゼミノーム、ディスゲルミノーム、悪性リンパ腺腫など）と中等度の感受性のある腫瘍のうち処理し易い位置にあるもの（皮膚癌、頭頸部癌、子宮癌など）に要約され、その前者においては転移経路を含めた広い照射野を用いての比較的低線量の照射が、後者では局所に出来るだけ大線量を集中することが照射法に関する基本的な考えとなる。手術との組合せは第2義的なものであるが、従来しばしば見られるような手術局所をただ漫然と後照射を行なうことの利益は殆んどないといつてよく、組合せの方法には手術後照射よりも手術前照射法に大きな期待がよせられる。それは手術中に転移を起す危険の阻止と、手術不能例を可能の域までもたらしめて手術に結びつけること、更にまたある程度の照射を施行したのち、感受性の悪い残存腫瘍を剔出に委ねることなど、後照射よりも論理的且つ實際的だからである。

化学療法にそれらの組合せに関する考え方を導入しようとする場合に、個々の腫瘍に対する致死量の根本的な把握に欠けていることは致命的である。原発病巣の根治例をもたぬこの薬剤の中途半端な量で、放射線の手術前

後の照射に匹敵するだけの腫瘍制禦、転移防止などの成績の期待は疑問であろう。また化学療法を放射線治療と組合せる場合には、全身的な耐容性に関する具体的な資料は不可欠である。それは、たとえ放射線と化学剤が腫瘍に対して相乗的な作用を示すとしても、副作用が同様であつては治療面にもたらす利益は殆んどないだろうからである。

然しまた姑息的とはいえ白血病の治療の主軸が化学療法に移された今日、多中心性原発の網内系腫瘍の治療は化学療法を軸として更に検討されるべき当面の課題であろう。

〔質問〕 柴田清人（名市大外科）

局所から全身へ流れる制癌剤の毒性の問題、および制癌剤の大量投与の上界について見解をとらう。

〔回答・質問〕 白羽弥右衛門（阪市大外科）

体外循環を1時間以上やる場合には全身に対するこいナイトロミンの影響は現われないが、駆血帯をはめなときは局所には30~40 mcg/ccのかかなりこいものであるが、全身血に流れる後日に現われる影響と局所の影響とを考へる必要がある。短時間でも大量を与えるとその下の骨髄にはそうとうの障害が与えられるが、一部では他の骨髄により代償され、自家輸血が行なわれるものと思われる。

細胞肉腫に対し芝博士は放射線照射がよく、重松博士は反対のようであるが、その理由。

〔回答〕 芝 茂（阪大微研外科）

細胞肉腫にはその抵抗性に差が大きく、腫瘍の引きかける線量と根治しうる線量との間に差がある。

〔回答〕 重松 康（阪大放射線）

原則的なことを申しただけで、とくに follicular reticulosis のように folliclic に発展してゆくものに対して化学療法をやらねば、多発性に発展してゆくのを抑えるには局所療法だけでは治らないと思う。