

〔近畿支部第7回総会 シンポジウム〕

制癌剤の臨床効果判定を如何にすべきか (臨床, 外科方面)

(座長 白羽弥右衛門)

石 山 俊 次

関 東 通 信 病 院

座長 外科の立場というものは、いつも手術と関連がある。その治療対象となるのは、比較的限局した病巣、あるいはその限局した病巣から、全身化した病巣である。従つてわれわれとしては抗癌剤の効果を判定する場合に、特殊の外科の立場を考えれば、手術に関連して、それがいかなる効果、あるいはいかなる動きをするかということを見るべきであろう。その薬剤を投与する場合でも、単に経口投与、静脈投与というほかに、外科的手技を応用した投与方法というものが、あり得るわけである。従つて、抗癌剤の判定ということになると、単に腫瘍の運命、延命効果ということのほか、当然そのバックグラウンドになつた諸種のファクターも十分に考慮に入れてこれを行なわなければならない。

さきほど小山博士も述べられたとおり、われわれの当然自他覚の症状を尊重するわけであるが、さらに私どもが特に問題にしなければならない、しかも比較的そういう数字を出しやすいのは、いわゆる生存率、治癒率である。永久治癒率である。その外科の領域でこれまでに各種の抗癌剤を比較的多くとり扱つた方を2, 3あげることができる。

きょうはまず最初の発言者として、石山俊次博士にお願いする。

石山 制癌剤の効果ということになると、はたして、内科と外科とが本質的に相違があるかどうか、私は、はたはだ疑問に思う。おそらくは、要は一本であろうと思う。ただ、ただいま座長からお話があつたようにその現われ方、あるいは材料のとり方、あるいはその手技等で多少とも相違があるということではないかと思うので、少しく補足の意味で申し上げてみたい。制癌剤の臨床効果といつても、主要な症状、あるいは苦痛等のいわゆるパリエーション(寛解)からその治癒根絶にいたるまで、いろいろな段階があり、制癌剤が何を目標しているかということ、あるいはその効果の中でも、局所の腫瘍そのものに対する効果、あるいは全身、その生存、生残(サバイバル)を含み全身に対する効果にいたるまで、いろいろである。これに加えて、臨床例においては、患者そのもののいろいろな要素が加わってくるので、まず

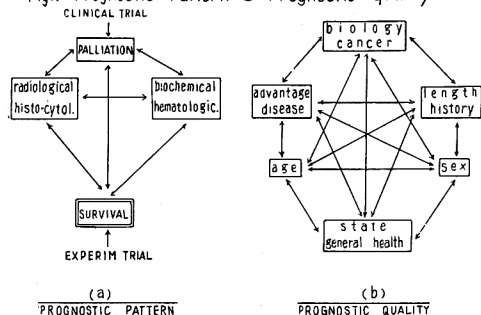
現在のところではこれらの悪性腫瘍に対する制癌剤の効果を一括して、なんでもかんでもあてはめるような形式において方式化するのには困難ではないか。

それで古い話を申し上げると、私も制癌剤の臨床応用をはじめて試みた頃は、いろいろ批判があつた。このうちに動物実験を経過しないような薬剤を人間に使うということは無謀な話であるというような批判があつたのである。しかし、事実は当時すでにある程度までの動物実験を完了しており、問題は動物実験で効くはずである、効かなければならないようなものが、これを人体に適用してみると、なかなかうまく効かない。見ようによつては、効いたように思うが、しかしまた、それは自然現象のある部分であつて、薬の影響ではあるまい。あるいは効かないようにも思われるというようなことであつた。結局問題のひとつは、いわゆるスクリーニングテストで、動物の腫瘍では確かに有効であるという薬剤が、そのまま人体には有効なはずであると言えるかどうか。これが非常に問題である。

このことは実験腫瘍学の発達した現在でもなお全く同様である。これには何が原因であるかと言へば、1つは臨床面の証明方法が不完全であつて、動物実験で有効である程度の効果が人体内でも起つているのにそれをキャッチすることができないのか、あるいは動物実験そのものが、不十分であつて、その結果をそのまま人体に適用できるところまでいつていないか、そのいずれかでなければならない。そこで私は図のようにプログノチックパターンを想定してみることにした(Fig. 1(a))。

もしも化学療法、制癌剤が有効であるとすれば、このような関係がその現われた現象の中になり立つてはいないか。ところで、動物実験使用時における制癌剤の効果判定と、臨床における効果判定とはその過程が異つてゐる。たとえば動物実験では、その延命効果を直接みてそれからそれに相応する、病態生理学的な状態を追求することができるが、臨床では、これが、なかなか困難である。まず臨床症状の寛解(主として主観的)。局所の質としては、レントゲン所見による病状の追求、病理組織等の形態学的な意義づけ。それから一方ではより全身的

Fig.1 Prognostic Pattern と Prognostic quality



なこととして、化学的血液的な、病態生理学的質を捉えて意味づけをしていくのが普通であつて、それが生残（従つて癌の根治）とどの程度の関連があるかは多くのばあい未知である。そこでよく考えてみると、こういうことは動物実験でも、臨床経験でも、その筋道は、そう

変りはないが、もしも臨床症状の寛解現象から制癌剤の効果を判断するならば、その寛解現象の1つ1つが最後に延命効果、生残ということ、生き伸びるということに連らなつたものであることを判然させなければならない。ところで、臨床の場合にひとつの症状を把握したとしても、その現われ方は個体に具つた種々の条件によつて影響される。その条件を仮にプログノステック・クオリテズとすると、Fig.1b のようになる。たとえば悪性腫瘍そのものの生物学的な性状、種類、病期そのものの進行状態、これはさきほどからもお話があつた。それからこれに関連して病状の経過期間、年齢、性、患者自体の全身的な状態、こういうようなもの、これが相互に関連しつゝ、さらに化学療法の効果の中へ、まぎれこみやすいので、その判定は甚だまぎらわしいものになりやすいということは当然である。

ここに最近経験した悪性絨毛上皮腫の1例を申し上げてみると、手術後、2カ月経つてから、写真1のように両側の肺に転移を起した。昭和32年の6月の状態であるが、これに対して、制癌剤の使用をしたところ、2カ月後には次の写真(2)のように多数の腫瘍陰影のうち右下肺野のものから漸次影がうすれてきておる。それから6カ月後の12月には愈々縮小、消失して昨年の1月には写真(3)の様に殆んど全く消失して、これに伴つて全身症状も著しく改善されている。その後の5カ月は再発の徴候がない。治療開始後1年5カ月でも写真(4)のように肺野に異状陰影を殆んど見ない。

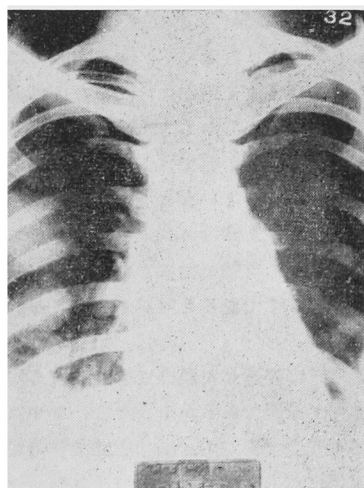


写真1 悪性絨毛上皮腫の肺転移

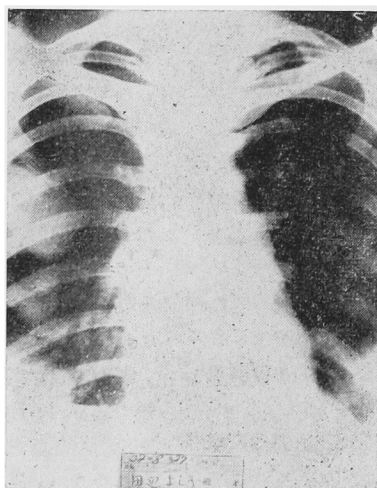


写真2 同前例 治療2カ月後

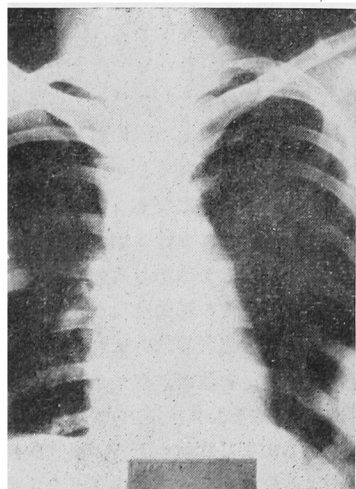


写真3 同前例 治療6カ月後

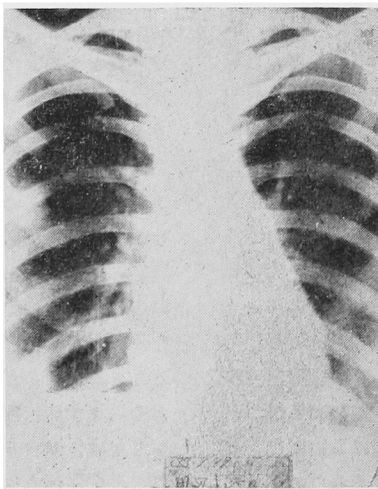


写真3 同前例 治療7カ月後

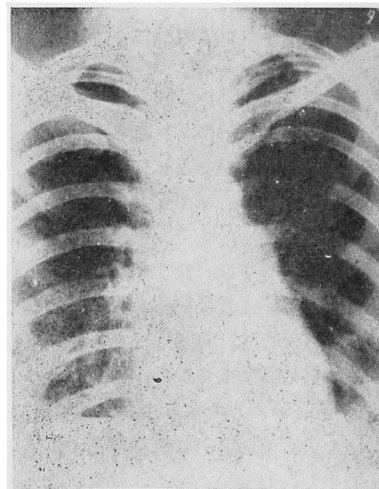


写真4 同前例 治療1年5カ月後

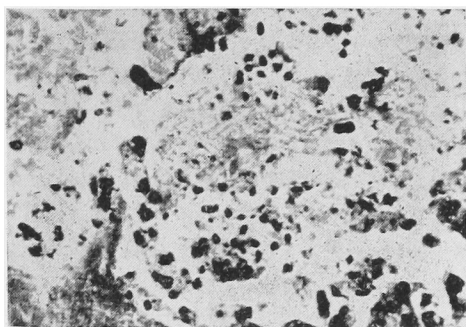


写真5 乳癌転移に対する制癌剤使用後にみられた癌細胞の変化

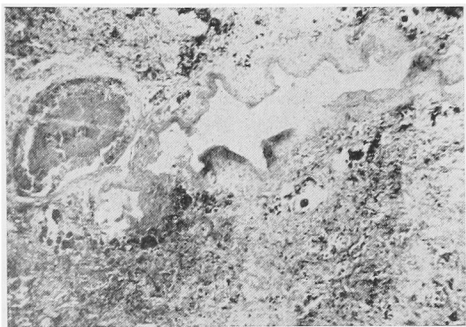


写真6 肺門部に転移した乳癌の制癌剤使用後の変化

このように肺のX線所見による腫瘍の陰は次第に消失して、ほとんど全くそのあとを残さないというような状態になつたけれども、よく考えてみると、こういうことも結局これだけで確かに制癌剤の効果であつた。同じようなことを第2、第3の症例におよぼしていいかということには何となく物足りない。確実な対照をおいて観察することができないからである。後にお話があると思うが、組織学上の所見、化学、血液学的な所見でも同様のことが起りうる。

そこでこの項で言えることは種々臨床パターンで把握

Fig.2 制癌剤と血清蛋白分層
SKM使用前後の血清電気泳動図
55才肺臓癌

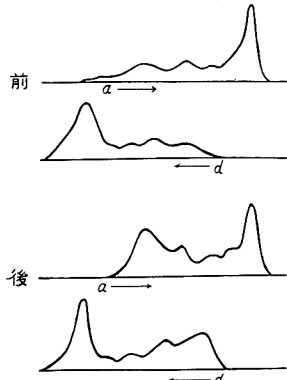


Fig.3 制癌剤と血清総蛋白量
SKM使用後の血清総蛋白量増減
A-B群 C群

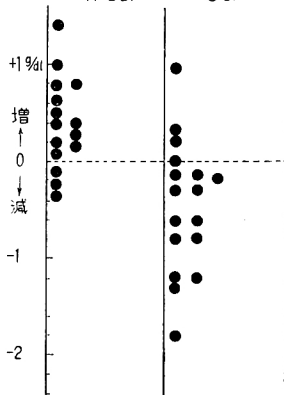
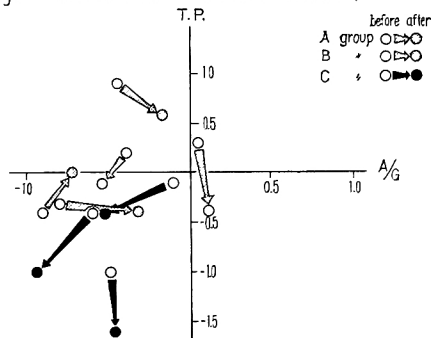


Fig.4 制癌剤とA/G比 SKM投与前後のA/Gの変化



できる制癌剤の好影響というのは、結局延命、生残と連りをもつという証明がないと確かに有効だとは言えない。そこに臨床制癌剤の困難がある。

話は少しく前後するが、制癌剤を試用してみると、確かにその効果ではあるまいかと思うような自他覚的症状の変動をみるのがしばしばある。そしてそのようなばあいには何か経過の指標となるパターンが得られるのではないかと考えて種々の検索を行なつたことがある。例えば生検による組織学的変化、写真(5)(6)でみるような癌細胞の変化、組織化学的な変化もそのひとつであり、また図(2)(3)(4)のような血漿蛋白分層の移動、総蛋白量、赤、白血球数の変動。グロブリン・アルブミン比の移動、解磷酵素の増減、血中電解質の変動等を調査してみた。

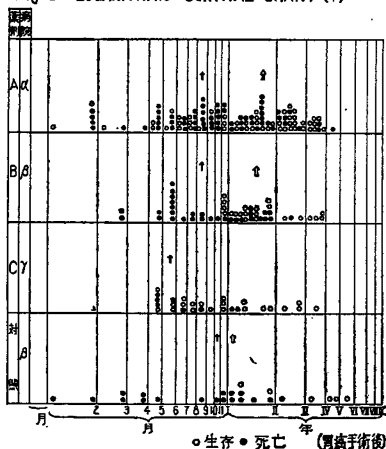
しかしそれらの成績を帯癌者について動態として観察してみても所詮はプログノステック・クオリティによつて種々様々であり、何かひとつのパターンから制癌剤の効果を規制することは困難であるというふうに思われる。

癌の治療過程において、最も明瞭で、しかもまぎれのないのは、サバイバルである。しかしそのサバイバルを

みる、あるいは他のグループのサバイバルと比較するということは、なかなか困難を伴うもので、よほど厳密な統計学上の数字をもたないと、ことによるとミスリーディング、あるいは意味がないことを有意に如く数字として取扱いがちである。そういう危険が常にあるということを、われわれは注意しなければならないのであるが、問題は、そういう統計学上の処理をするまでのデータを日常の臨床においてどう整理するかというのが1つの問題になると思う。

手元で実行できて、おそらくは制癌剤の効果判定にも将来に役立つのではないかという2、3のことについて申し上げてみた

Fig.5 LOGARITHMIC SURVIVAL CHART (I)



い。

そのひとつはカレンダーシステムの表現の仕方である。これは、1952年頃すでに癌の成績の表現に使われている。それをさきほど小山博士のお話になつた材料と同じ、やはり厚生省化学研究班の成績をお借りして、書き表してみたのがこの表 (Fig.5) である。12分の1の半対数スケールになつてから1年間の何か月というところから、ちょうど9年間のところまで書き表せるわけであり、手術後10年目までの生死を示すようになってるので、刻々の事情をよく読みとることができるように思う。手術後2, 3カ月で死んだのと、9カ月で死亡されたのでは、実感、われわれの感じ方が多少違う。ところが3年2カ月で亡くなられたのと、3年6カ月で亡くなられたのはそう感じない。現わされた感じとかなりよく似ておるといふことと、それから1人、1人のケースをこういうプロットしていく、そのときになお生存したというのは、中を空けてある。そうして、臨床上の連絡のとれ次第、あるいは、調査の時期を見計らつて、これを記録し、死亡した症例で示す。

さて、これから何がわかるかということであるが、すべてこういう表現は、もしも非常に簡単であれば、明瞭であるけれども、その読み方において、間違いを起しやすい。あまり複雑だと、何が何だかわからないと、こういうような両長短を持つておるわけである。この場合には、50%死亡率を黒い矢印で示し、もしも、時々刻々の状態を知りたいければ、その矢印をその都度動かすことによつて、知ることができるし、それをもつと正確な統計学上の処理にかけたいときには、そのまま1つ1つの症例が表されておるから、そのままの状態に数字を詳しくとり出すことができるという利点もある。ことに、この場合には、まださきほどの小山博士の成績もそうであつたけれども、発表されていないので、薬剤やその細か

いデータについて述べることは遠慮させていただくが、上の欄はアルキレート剤で、その下の欄は抗生物質関係の制癌剤の成績である。こういう成績はしばしば%でとり扱われる場合、われわれの犯しやすい読み違いを、あるいは表現の間違いを訂正できるように思う。

結局、手術後の生存期間、生残率でいくと、手術後にアルキレート剤と抗生物質を使用してみると、果して生残率が改善されたかという問題であるが、少なくともこの研究班で集められた成績の範囲では、そういうような意味では有効な結果はみられていないと、どの場合でも同様である。下は、何もやらない場合であるが、あまり影響を受けていない。しかしまた、他の場合に多少なりとも、これを使つた方が、術後の長生きする成績が多いということになる。これはやはり、基礎をしつかりして、あまり早く%で比較するということをしらずに、統計学上の処理をまたなければ、ことによると間違いを起すのではないかと思う。

次にこれ (Fig. 6) もやはりカレンダー式で個々の例示をつみかさねていくパーシステムであり、結果は同様であることを示している。胃癌で手術後の生残状態である。最近はいろいろその症例の内容を組合わしていい成績が示されておるけれども、しかしまだまだ全体としてみると、その半数は、1年前後で死亡しているという結果であり、こういう状態が、このいまの、総括的には制癌剤を使用してもあまり改善されていないということである。

それからもつと少い症例について、1人の患者についてわれわれの手元で、その経過を追及して記録すること、これも非常に大事なことはないかと思うが Fig.7 は、各患者個人のカレンダータングスケールにおける表現を化学療法をはじめる前の状態でそれからあと

Fig.6 LOGARITHMIC SURVIVAL CHART (II)

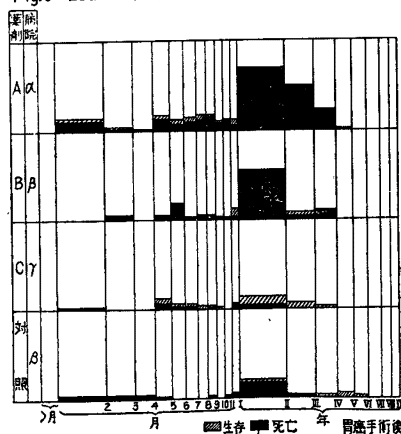
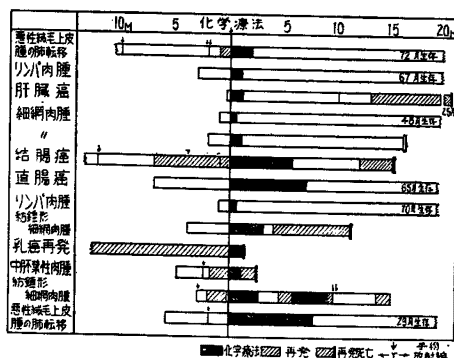


Fig. 7 INDIVIDUAL CALENDAR CHART



の状態でこういうものを1つ1つ記録しておいて、これをさらに追跡して、十分な数になつてから統計学上の処理をする、こういうためには、これはまあいろいろなものが含まれておるが、1つのやり方ではないかと思う。この表でわかることは、大体において化学療法を開始する前の状態が、時期が短い。

すなわち、早い時期に化学療法を開始したものの方がどうしても一般に長い間の生存者が多いということ、もう1つは、長く生存するような症例では、必ずしも、そういう70カ月、60カ月というような長い間の経過をみたくとも、比較的短期間に5カ月とか、3カ月とか、2カ月とかいう間のことで、およそその判断をつけることは可能ではあるまいかと、いいものは早くから、経過の動揺のはげしいのは、なかなか長引いては困難だということも、この表からわかる。従つて、最後のとりまとめということに関係があるが、やはり制癌剤の臨床効果判定ということは、臨床上的症状をうまく整理して、短期間に判断することは、可能である、何もそう3年も4年もみなくてもよろしいと、申し上げて差支えないのではなからうかと思う。

次に Simple graph chart (Fig. 略) であるが、本邦で最もしばしば使用される方法で、はじめから % でスタートするが、ある程度しつかりしたデータ。かなり多数の症例の場合には、もちろん結構であるけれども、少数例は早く判断しようという場合には往々にして間違いを起しやすい。この例では、たとえば左の方の例をいうと、制癌剤を使つたのは、制癌率においていように思うけれども、吟味してみると、何等有意の差はない。

次に、採点法 (Fig. 略) であるが、これは研究班で試みに使用されたもので、その結果については小山博士からお話があつた通りである。

なおいろいろ検討すべき点があるし、ことに手術後の再発防止のような意味で使われた制癌剤の効果を判定するには、どうもつかみどころがない、点数のつけようが

ないということであり、このものを採用するにしても、なお内容については検討する必要があると思う。

以上補足的な意味であれや、これやを申し上げてみたけれども、結局制癌剤の臨床効果の判断、判定というものは、やはり当然のこととして、臨床諸像所見、種々の臨床上的所見、自覚的症状あるいはレントゲン、ラジオロイタの所見、あるいは組織学的所見、あるいは培養試験からの所見、X線学的所見というようなことから、しかも短期間に判断することが、どうしても必要であると思うが、それについては、私は、とにかくそれらの症状、サバイバルにつながるものでないと、本当の判断がむずかしいというふうに思う。

それからサバイバルは非常に面倒な感じは受けるし、長い間の観察には、しばしば患者の連絡がとれなくなつたり、記録の間違ひというようなことで、懸念もあるのであるが、手をたずさえて、ある一定期間行なうことを処理していけば、そう困難な問題もあるまい。そうしてそれから必要において、十分な臨床所見を整理して、臨床効果の判断の目安を作り、方式化していくことは決して困難でも不可能でもない、また一通りはどうしてもやらなくては行けない。ただその場合に一括してどんな制癌剤にもまたどんな系統の悪性腫瘍にもあてはまるような、簡単で普遍的な方式化をつくることは現在のところではおそらく不適当であり、それぞれの悪性腫瘍については、それぞれの系統の制癌剤についての判定方式を選ぶことが必要である。

これに対しては、1人、1個所というような努力ではなかなかまとまりつかないので、こういう機会を得て共同でなるべく有効にして、読み誤りのない方法が作られればよいと思う。

質疑応答

竹内(慶大外科) 教室における制癌剤の効果判定について一言追加する。悪性腫瘍患者に対して根治手術、あるいはそれに準ずる手術により、主病巣を除去し得た場合には、その投与制癌剤は再発、転位の予防を目的としておるから、その効果判定は、遠隔成績にまつべきであると思う。それに対し手術不能例に制癌剤を投与する場合には、その効果判定は基礎学的になると思う。

慶大外科におけるカルチノフィリン、マイトマイシンを手術不能の102例および40例の悪性腫瘍の患者に投与した臨床効果をみる。いずれも腫瘍の縮小、軟化、腹水減少、食思好転、疼痛軽快などが主な項目となつておる。その点については、多くの他の制癌剤についての報告、他の多くの報告者の報告とおおむね一致しておる。これらの臨床効果はシンポジウムの次の課題の臨床病理の部で教室の佐藤から具体的な説明があるので詳細はは

ぶくが、試験切除あるいは剖検によつて病理組織学的にその効果を裏付けられることもあるが病理組織学的に検索した結果と臨床効果とずれていることもある。しかもその病理組織学的な変化は、そのみをもつて、ただちに抗癌剤の影響と断定することが、極めて困難であるので、また試験切除あるいは剖検を実施できない場合もあるので、実際には、臨床医は前述の臨床症状のみでも効果を判定しなければならない。

特殊な場合について、2, 3 述べる。

吉村例をみる。教室の佐藤からのちほど説明があるはずであるが、左の中支肺部に鶏卵大の紡錘形細胞肉腫で、カルチファイリン 15 万 5 千単位静注、局注湿布にて使用したのち種子を切断することなく腫瘍を切除し、その直後は、切除部に、なお腫瘍細胞を認めていたのであるが、さらにカルチノファイリンを継続して、腫瘍細胞の消失するにおよび、一応退院せしめた症例で、術後数カ月持続し、腫瘍が次第に大きく、再入院後マイトマイシン 73 mg を静注して使用したところ、その腫瘍の著明な縮少軟化を認めたので、再手術により、胃全摘術が行なえた。吻合術にとどまつた症例を再手術で、準根治手術にまで可能ならしめたということは、やはりマイトマイシンの効果だつたと考える。

島田 抗癌剤を使いはじめると、いままで経験があまりないような場合には、案外非常に効速的な効果が出てくると、これは非常に効くんじやなかろうかと、また実際沢山やつておると、前にみた速効的な効果がそれほどあときは効果がなかつたというようなことが、次第に出てくるものである。

しかし、実際には、この抗癌剤の使用量、現在の抗癌剤が中毒を現わす量と、有効量との幅が非常に狭いということも非常に関係して、大量使うと、かなり有効に出てくるが、半面またアザンナチトーゼなどを起して死亡するという苦い経験をしておる。いろんな薬の量、使い方、もちろん薬の種類によろうが、また患者側の条件ということも非常に関係する。ことにさきほどからいわれておるように、外科の方では、とれるものは外科的療法をやつてしまうと、とれないものに使うことになると、なぜ根治療法ができなかつたか、また効果判定ということが非常に意味が出てくる。いま教室からちよつと 1 例お目にかけたふうに、根治療法のできなかつたものができる場合もある。

また、準根治手術をして、残つた転移、あるいは浸潤等に有効に作用させようといふことも出てくる。従つてそういう面の効果を判定することは、なかなかむずかしい問題が加わる。

どうしても外科的な場合には臨床的な症状、ことに自

覚的な症状もそうであろうが、他覚的な症状に重点をおき、できればさきほどいふ話のような、数字で表わす法が私以前からそう思つていたのであるが、合理的な方法と思う。しかし、これもなかなか一様にでき得ない場合もある。どうしても、あとからお話のある病理組織学的、あるいは生化学的な所見が臨床的所見と結ばれて、検討されるということがいしばん大事なことでなかろうかと考える。いいかえると、病理組織学的な所見や生化学的な所見が、ひどく有効なものがあつても、あくまで臨床的所見と比較検討の上でないと判定は非常にむずかしいであろう。結局の問題は、臨床的の治癒ということであるから、この点非常に重要なことと考える。

なお延命効果のことについて、石山博士からお話があつたが、日本には、こういう統計がないので、非常にこの点、まあこれにかぎつたことはないが、癌の治療成績というか、遠隔成績というものは、日本には非常に少いということを、痛感しておる。

座長 外科では、やはり外科の治療の立場に終始するという特徴があり、その点から抗癌剤の効果を判定する上にやはり寄与するところがあるはずである。幸いにも、たとえば胃癌の場合を例にとると、手術ののちの効果判定についても繰り返して手術することができる。単に抗癌剤の効果を延命率のみから判定するのではなしに、その後次々に、たとえば胃癌の場合は、回復してセカンドリックオペレーションをやることができる。

芝 2 例ほど前に手術をやり、とてもとり得ない患者で、その後抗癌剤を用いて相当腫瘍が小さくなつたという感じで、今度はとれるかもしれない。もちろん中には、セカンドリックの意味が多分に含まれていたようなわけであつたが、触診上腫瘍が小さくなるということと、セカンドリックにおけるチャンターの所見というものが、相当違うということを経験しておる。具体的に申すと、とれるだろうと思つて開けてみたら腹の中ではまだ腫瘍が相当に大きいということを経験しておるので追加する。

座長 そうということなので、やはりわれわれ臨床家の立場から申せば、当然延命率に直接つながる所見を正確に求めてそれを集積して判断しなければならないと考えざるを得ない。単に臨床上に得られる所見のみならず、やはり他の各種の補助手段、病態生理学的な所見をも合せて抗癌剤の判定にしなければならぬ。従つて外科の立場からあるいは内科の立場からだけで臨床所見のみによつて抗癌剤の判定をできるものではないということ、これからあとの 2 つのテーマによる講演が期待されるわけである。

〔近畿支部第7回総会シンポジウム〕

制癌剤の臨床効果判定を如何にすべきか（臨床病理）

（座長 太田邦夫）

佐藤雄次郎

慶大外科

座長(太田) 次は臨床病理、ことに私には形態病理学と判断されるが、この方面から制癌剤の臨床効果の判定が、どういふふうになるかということを非常に期待する。

佐藤 私は臨床病理学という狭い範囲だけにかぎって申し述べてみたい。さきほど申されたように、制癌剤の使用法ということも問題であり、やはり局所的にも、全身的にしても、それを系統的に使用することは必要ない前提条件である。

この点も当然のことであるが、これに対して、今回はそういう系統的方法で実際にやりえた症例に限って報告するというだけ申し述べて、その方法論については省略する。現在癌の治療が手術だけによつてその成績が必ず満足すべきところまでいくこともなく、また制癌剤だけによつて、これを根治せしめるということは、非常にまれである。従つて一般に臨床効果の判定ということも、さきほどからたびたび申されておるが、癌の病巣を摘出し、その後制癌剤を使用して、制癌剤を使わない症例よりも、術後成績をより向上せしめ、或いは、術前に制癌剤を使用し、癌病巣の摘除を可能又は容易ならしめるということが現段階においては必要であると思う。手術の不能例に対しては、腫瘍が縮小するか、腫瘍細胞の消失ということを期待するわけであるが、この場合には、やはりいろいろ副作用のために、治療の障害を伴うこともあるので、それに対する対策も必要である。臨床医としては、癌を治療し、その現われた効果の指標として、基礎的な成績を非常に重視するが、基礎的な成績というものはその判定が、多くは非常に困難である。

臨床病理というこの演題に対しても制癌剤治療効果の判定を病理形態学に求めるというふうにとれる。しかし癌組織に対する制癌剤の影響を病理組織学的に判定することは、非常にむずかしい。癌腫、あるいは肉腫は生体を見捨てて増殖するが、壊死とか、癌細胞の変性等は通常の癌組織にも認められ、制癌剤を使用した場合でも、制癌剤によつて生じた変化か、あるいはこれと無関係なものであるが、区別のできないものがある。スライド(略)は、皮膚癌の組織像であるが扁平上皮癌でリボ核酸が多量に認められておる。カルチノファイリンを使用し

て臨床的にはこれはあまり効果はみられなかった。ただ次にとつた標本では、拡大がちよつと違つておるし、少し見にくいと思うが、リボ核酸がやや減少しておる。この例では、臨床的な効果としては、腫瘍の縮小とか、その他の変化が見られない。そのような症例にこの組織学的所見だけを効果判定の根拠とすることは、非常に慎重を要する。また臨床的に一度効果があつて、腫瘍が縮小し、一時全く消失したようにみえても、そこから再発した腫瘍組織を採取してみると、使用前と全く異ならない組織を見いだすことがある。しかも効果があつた時期には標本を採取することは非常に困難である。これらのことを考慮に入れながら制癌剤を使用して、採取し得た腫瘍組織を、病理組織学的に検索した所見を中心に、これらの問題を考えてみたい。

1. 制癌剤使用に基づく病理組織学的変化。症例は前額部にできた紡錘形細胞肉腫である。カルチノファイリンを静注動注及び局所に使用したところ、腫瘍は軟化して肉眼的、組織学的に、表在性の壊死形成がみられた。少し深部にいくと、肉腫細胞が散在性となつて、細胞の間が水腫様になつておる。拡大を数百倍にしてみると、さらにその所見がよく認められて、細胞1個、1個がばらばらになつておる。腫瘍を摘出してみると、摘出した腫瘍の深部であるが、ここでも同様に肉腫細胞が、こういうふうには緊密となつておるところが含まれておる。腫瘍を切除して、その残つた底部は、その後肉芽様の組織ができてきた。一見普通の、何かあまりよくない、不良の肉芽のようにみえたが、その一部をとつてみると、写真(略)のような組織が現われた。細胞は円形の核をもつた1つ1つの細胞が、これは実際には変性した肉腫細胞であつたが、臨床的にはそれからどんどん増殖していくような傾向はみられなかった。

この症例は、のちに死亡したが、カルチノファイリンを局所ならびに全身的に使用して、使用前の組織像が現われたということと、剖検して、全身のどこにも転移が全くみられなかったということなどからカルチノファイリンにより腫瘍組織への影響、あるいは転移の抑制等が一応考えられた症例である。

そこでこれらの変化が制癌剤によるものであるかどうか、

かということ調べるために、実験腫瘍について検索した。腹水肝癌の肝転移巣でみると、対照群の腫瘍組織には略々陰性であったアルカリ・フォスファターゼがカルチノフィリン有効例では著明に陽性となつてゐる。酸・フォスファターゼも使用後にはかなり陽性度が著明になつてゐる。ペプチターゼも使用前より、使用後の腫瘍組織にはかなり増加してゐる。次のカタラーゼも稍々多くなつてゐる。リボ核酸は対照群の腫瘍細胞には多くて、周囲の肝細胞には少し少くみえるが、使用後は腫瘍細胞の方は却つて少くなり周囲の肝細胞の方が多くなつてゐる。脂肪は通常対照群にも高度に認められるが、使用後中心変性部では特に多くなり、線維の増生もかなりあつて、一般的所見としては、変性崩壊像は使用前に較べて著明である。臨床例で腫瘍組織に、このような実験成績と似た変化が認められるかどうかを、腰部に巨大な軟骨肉腫を形成した症例についてみると、制癌剤使用前の腫瘍軟骨肉腫細胞には軽度の空胞を持つてゐる程度であるが、脂肪変性はほとんど認められていない。

カルチノフィリンで静注および局所注射を行なつたところ軟化縮小したので、腫瘤をこの場合には掻爬切除した。その後には掻爬したために出来た大きな空洞が形成された。当然そこには肉眼的にも大きい壊死形成があり、そのときの壊死組織をみると、もとの構造のまま壊死化しているようにみられる。

あるいは核に種々の変性を伴つて染色性が低下し、壊死に向つてゐるものもある。周辺部で、カルチノフィリンの影響が比較的少い部分の肉腫細胞でも、核の変性が使用前よりやや多くて、空胞も多くなつてゐるようである。さらに静注および局所湿布をつづけると、空洞内は深部まで壊死化し、肉眼的にも、組織学的にも細胞の空胞化はますます著明となつて、脂肪滴が増加しているのが認められる。また腫瘍組織で、軟骨の部分でない未分化細胞のところでは線維形成も多くなつてゐる。その後白血球減少等のためにカルチノフィリンを中止すると、空洞内に再び腫瘍組織が増殖して来た。

そのときの組織像は、使用前とよく似てゐるが、肉腫細胞は細長く、あるいは萎縮したようにやや小さくなつてゐるように思われる。

この時期に採取した組織で酸・フォスファターゼを比較してみようと思つて調べたが、萎縮して細長くなつた肉腫細胞でも、このように増殖しているところではこの活性度が少くなつてゐるが、高度に変性した部分では、活性度が著明になつてゐるところがみられる。ペプチダーゼでみると、同様に増殖の著明なところでは少くて、変性したところでは著明に陽性である。

このように腫瘍組織を数回にわたつて採取し得るよう

な症例では、組織像の変化を追及することができるが、そのような症例は少くて、得られた成績は貴重である。数回にわたつて標本を採取し得て、組織像の推移を認めた症例は実際にはあまり多くないが、そのような症例について検討してみたい。

2. 再発または再増殖等を起こす場合と病理組織学内変化。この症例は上膊にできた線維肉腫で、写真(略)はリボ核酸を染めたものである。カルチノフィリンの静注および湿布を行ない、腫瘤は縮小した。そこで腫瘤を摘出し、それは切除という、非常に姑息的な方法であるが、残つた部分に、肉腫細胞がやはりまだ認められるが非常に少くて次第に遊離状になつてゐる。カルチノフィリンを使用して、その後の切除標本をみると、肉腫細胞もまた小さく、円形核のようにみえるものが多く、鬆硬化が著明である。しかしまた底部から腫瘍が増大してきたので、そこをとると、肉腫細胞が前と違つてややふえ、そこにリボ核酸もふえてゐる。酸、フォスファターゼをみると、増殖しているはじめの所見では、軽度である。最後の、再増殖したところでも、使用前よりはかなりふえているようである。

以上の所見は制癌剤を使用して、使用前とかなり違つたような変性像を示したにもかかわらず、腫瘍細胞は、そのまま消失することなく再び増殖したことは、腫瘍組織が巨大なために制癌剤が十分に効果をあげ得なかつたということのほか、いかに腫瘍細胞が変性に陥つても、完全に消失していかなければ再び増殖してくるということを示したものである。

このように制癌剤を使用して肉眼的に腫瘍組織が縮小して、壊死化すれば、病理組織学的にも何らかの変化を認め得ることができる。しかしその所見をもつてただちに制癌剤で効果があつたというふうに断定することの困難なことは、これらの症例の臨床経過が示しているとおりでである。

しからば病理組織学的変化を臨床的效果判定に用いることは、非常に困難であるということになるが、そこで、制癌剤を使用して、癌が治癒したことは別に病理組織学的検索の結果、癌細胞が消失し、発見ができなくなつたという症例について考えてみたい。さきほど武石が示した症例であるが、左中指背部の紡錘形細胞肉腫について、カルチノフィリンを静注及び湿布で使用して、腫瘤が軟化縮小した。これは腫瘤を底部から剝離切除した。このとき底部に残つた肉腫細胞は変性に陥つてゐるが、写真(略)はまだそれが、比較的よく残つてゐるところである。その後、切除部に肉芽形成を認め、そこにカルチノフィリンを湿布で使用した。その肉芽を、再三切除して検索したが、肉腫細胞がついに認められなくな

り、線維の増殖が著明になつたので、これに対して植皮を行なつて創は治癒し、現在この患者は健康で働いておる。

次は右手背の癌性潰瘍、組織学的には扁平上皮癌であり、カルチノフィリンの静注であり効果がなかつたので、湿布として使用したところ潰瘍が縮少しはじめて、組織学的検索で肉芽組織中に萎縮した小さな癌細胞巢を認めるのみである。その後潰瘍はきれいになつて、再発を認めていない。この2例は組織学的に癌および肉腫細胞が全く認められなくなつたもので、その後の経過観察により、この場合の組織学的所見が一応の治癒という効果判定に役立ついると考えられるものである。

次にあげる数例は、腫瘍の縮小、あるいは組織学的に変化を認めたが、死亡した症例である。

スライド(略)は左頬部にできた皮膚癌で扁平上皮癌である。前の例でカルチノフィリンが扁平上皮癌によく効いたので、これは静注と湿布を併用して約30万単位を使用した。が、臨床的にも、組織像でも、数回の検索によつて常に同様な癌細胞巢の浸潤が認められたので、これはRC-4に変更した。その変更したときの所見である。RC-4を使い、全部静注であるが、肉眼的にも癌性潰瘍が壊死化していく。非常にこれが著明となつてきて、組織像をとつてみると、何か炎症性の浸潤細胞と間違えるような小さな細胞が多数認められるようになった。さらに注射をつづけていくと、壊死組織は広範となり採取した標本では癌細胞が全く認められなくなつた。

しかしこの患者は、すでに全身衰弱が加わつてついに死亡した。

次は全身リンパ節腫脹を示す細網肉腫例でカルチノフィリンを使用したのであるが、初めのスライド(略)は臨床効果があまり変わらないとき使用途中のリンパ節の所見である。ところが全身のリンパ節は、急激に縮少し、全く触知できなくなつた。同時にこの患者は白血球減少が高度となつて死亡した。生前ソケイ部にはリンパ節が触れておつたが、死亡時は全く触れず、剖検では全くそれを認めることができなかった。何かそこらにリンパ節様の組織がなかつたかというわけで組織をとつてみたところ、やはりこういう肉芽様組織だけではかには何にもない。

腹腔内、その他にはリンパ節があつたが、肉眼的にも肉腫様のところがなく、そのようなリンパ節ではプラズマ細胞を主とした炎症性的変化を認めるものや、肉芽組織化したようなものが認められた。マイトマイシンを使用したその次の例も、全身のリンパ節腫脹の細網肉腫である。やや縮小したときには、巨大濾胞の形成と線維化が認められた。リンパ節が入院時の半分に縮小したときには濾胞は小さくなつて通常のリンパ節とほとんど変

らない所見がみられた。その後1カ月で、臨床的にはリンパ節腫脹が全く消失した。この例もその後数カ月で全身の浮腫、胸腹水、衰弱のために死亡した。

最後に癌性腹膜炎の腹水中に証明された癌細胞に対する変化をみると、これはクルケンベルク氏腫瘍であるが、カルチノフィリンを腹腔中に注入して24時間後、2日後、10日後の所見である。使用前に高度に証明された癌細胞が、数回の検索で非常に少く、ときには巨細胞が出現した。このようにして腹水中の癌細胞は著明に減少したが、死亡までに完全消失はなかつた。

最近末梢流血中にも癌細胞が証明され得るようになったが、癌の局所治療が成功しても再三の検索によつて、発見し得ないような部位に侵入した癌細胞からも再発は起こり得る。主病巣及び転移巣について病理組織学的に種々の変化が認められ、あるいは腫瘍細胞が完全に消失、または発見が困難な状態になつた症例についてはその後の経過が、真の意味の効果判定に役立つわけである。このように考えると、病理形態学的変化が、制癌剤の最終的效果をただちに決定できない場合も多いが、制癌剤を使用して、臨床的に腫瘍が縮少し、あるいは消失していくような過程があるとすればそれぞれの期間の、ことに制癌剤を使用した前後における同一部位の病理組織学的所見は、制癌剤の効果判定に役立つものであると信ずる。

質 疑 応 答

服部(阪大堂野前内科) アルカリ性のホスファターゼの染色法は、ゴブリの方法であるか。

私どもは組織化学的にいろいろ調べてみて、アルカリ性ホスファターゼは大体RNAの像と一致するように思う。癌でもプロスタータのクレプスなど酸性ホスファターゼが多いとかいうことであるが、大体増殖の盛んなところにホスファターゼがおいて、エチレンを起こしたところには、ホスファターゼになくて、磷酸なんかがあるから、ツウステップのゴブリの方法であればむしろ濃く染まつてくるのがあたり前で、それをもつてホスファターゼが多いということはいえないと思う。だから私の考えでは、RNAが多い少いはいえるけれども、ホスファターゼの場合には、先生の御意見は、むしろ反対だと思う。

佐藤 完全に壊死形成のところについてしまうと、やはり減少して消失してくる。壊死形成の周辺部にいくと、ちよつと変性の強い部分に、多くなつていようである。これは、全部の、癌腫とか、肉腫にさういふふうにあるというわけではなく私もその後種々検索しておるが、実際にアルカリ性ホスファターゼが本当にふえていることが多いが又減つてくることもあつて、その理由は

組織化学ではまだわからないところが多い。一応検索してみたときに、変性が起つたところに多くなっているという程度の判定にとどめておきたい。

座長 私ども考えるのにコウソ組織化学は、その特殊性についてまだ疑を持たれている点が非常に沢山あるので、その現状が何かインジケータになれば、いまデスカッションのレベルにおいては間に合うかとも思う。話が細部にわたるので、あるいはもう少し大きな面から論じると結構だと思う。最初の問題として、このような形態学組織形態学的な変化を追うことが化学療法の効果判定に役に立つという意見と立たないという意見の二派がある。

座長 癌の化学療法は、1種の試験段階にあると思う。基礎的な研究からいうと、これは臨床的の実験段階であつて、その実験のあるインジケータにかかるような方法を、非常に確かな1つのポイントを押えていくという点では、私自身としては形態学的方法が意味があるかと思う。ただその際にいろいろの保留があつて、いろいろな条件が具備されていなければならないんじゃないかと思う。

スライド(略)。このような連続セイケンというものが、ある意味ではヘモグラフィの研究には役に立つんじゃないかと思う。というのは、第1番に治療をはじめる前に、癌が確かにあるということを、最も確実に指示するものはセイケンである。それからその癌の種類とか、性格とか、ナチュラルリストーリーというのは、その所見から出てくる。もし、化学療法の経過中に、はつきりした腫瘍組織の変成像が漸次追究できてその効果がある程度スベフィックであるということがはつきりし、かつそのエセプトに同時に避け得られない、サイジョセプトも、一緒にあるということであれば、その効果がその制癌剤によつてもあるということが考えられる。もし、治療が非常に進んでしまった場合には、瘢痕が残らないと組織形態学的に判定できないのではないかと思うが、しかもその瘢痕がある場合に、その瘢痕が癌の瘢痕であるという何かの証拠があるという場合には、少なくともその証拠においては、両方の効果があつたんじゃないかというふうにいつてよかろう。

滝 われわれの観察した組織像、細胞学的な所見は、おそらく抗癌剤によつたものだと思う。しかし症例に応じてできない場合もあるが、いろいろ工夫をしてやれば、やつたその間は確かに効いたということはいえる。ただこれによつて治癒することができなかつたから、そ

れは効かなかつたのだ、そういう所見は効果を示していないということはいえないと思う。また、剖検所見の方で非常に判定に困つたのは、投与方法のいろいろかわつておること、いろんなその他の療法が合併されておることであり、これは、実際の症例についてもいえることではないかと思う。われわれの例でも放射線と化学療法を合併してやつた場合にはあるが、こういう場合にははなはだ効果は判定しにくい。最も判定しやすいのは術前に相当量を投与して、術後の摘出標本について行なつた観察である。

佐藤 ただいま大田先生から剖検例のことと、それから最後の効果判定のことで、瘢痕化ということと、2つの問題をおつしやつたが、剖検例では私どもも大部調べたが、やはり効果判定が非常にむずかしいので、効果判定の項目から、今回は全然除外した。死後みた癌組織内の変化が、果して制癌剤のためにそういうふうになつたかどうかという判定は非常に困難だと思う。ただ臨床例で、変化がだんだん出てくる場合、最終的には、癌細胞が消失して瘢痕化が起り或いは肉腫細胞がなくなつて、そこに肉芽を形成した後瘢痕化が起つて治癒するという事例について、肉腫の症例と癌腫では頬部及び手背の皮膚癌について御覧に入れたけれども、結局瘢痕化までいかなければ制癌剤の効果判定を形態学的にできないかどうかを大田先生に判定していただくつもりでお話したわけである。しかし、それぞれの時期において完全な瘢痕化までいかなような状態において肉眼的に壊死が少し進んでいるとか、腫瘍が縮少してきたとか、その時期に標本をとつて、もし使用前の組織像と少しでも差があつたときにこの程度では、形態学的に変化があるとは断定できないというふうに、いわれるかもしれないが、臨床的に、腫瘍がいくらか軟化なり縮少があつたことを認めたときには、この程度の病理形態学的変化を以て効果があつたのではないかというようなことを大田先生に教えていただきたい。

座長 私がいままで非常に少い経験から申すと、化学療法だけで癌が治つた例をみていない。ということは、その癌は必ず再発したということであるから、私どもが小さな切片をとつてその部分に癌がなくても、癌が減つておるといふ証拠が他にあり、もし、組織学的なレベルでいうと、確かにその変成の段階を追えれば、多少とも効果があるということは決定していいのではないかと思う。

〔近畿支部第7回総会 シンポジウム〕

制癌剤の臨床効果判定を如何にすべきか (臨床病理)

(座長 太田 邦夫)

滝 一郎

阪大産科

我々は、産婦人科領域に於ける悪性腫瘍に対し制癌剤 ー石塚、真下らによつて絨毛上皮腫に対する「ナイトロ
を使用する機会を得たが、我が教室に於いては、早くか ミン」療法が行なわれておる。その効果については既に

第 1 表

番号	氏名	年齢	病名	投与法	1回量	総量	投与期間	放射線	増血治療			白血球			赤血球		肝機能		効果	転帰
									輸血(cc)	パニールチン	コバルトグリニル	投与前	投与後	恢復	投与前	投与後	投与前	投与後		
1	47		子宮頸癌Ⅲ期	{カ静 マ坐	5000 u 1~2 丈	14000 u 25 丈	24日 25 35日	中X線 2100 r	200		7 時	5600	2300	5 週間	320×10 ⁴	340×10 ⁴	正常	正 常	卅	40週後 死亡
2	56		同上	{カ静 マ坐	5000 u 1~2 丈	105000 u 26 丈	26日 26 30日	前 Ra 4550 mg/h	700		50	6000	2200	4 週後	310×10 ⁴	340×10 ⁴	〃	〃	卅	不明
3	66		同上	I {カ静 マ坐	5000 u 1~2 丈	135000 u 26 丈	32日 26 50日	—	900	14箇	102	12300	2600	3 週後	420×10 ⁴	420×10 ⁴	〃	〃	卅	8W 後 死亡
				II {カ静 マ坐	5000 u 1~2 丈	150000 u 34 丈	35日 34 35日	—	1500	35	40	4500	1800		330×10 ⁴	260×10 ⁴	ccf 24h + 48h 卅	ccf 24h 卅 48h 卅	+	
4	45		同上	マ静	2 mg	40 mg	20日	—	1000			12200	9200		293×10 ⁴	412×10 ⁴			+	12W 後死亡
5	61		同上	同上	2 mg	24 mg	13日	—				6200	3800						+	生存
6	64		同上	同上	2 mg	40 mg	20日	前X線 2700 r				10000	3000		476×10 ⁴	402×10 ⁴	正常	正常	+	20W 後死亡
7	42		同上	同上	2 mg	44 mg	22日	前 Ra 3950 r	800			9700	11000		240×10 ⁴	260×10 ⁴	〃	〃	不明	12W 後死亡
8	33		頸癌術後再発	同上	2 mg	52 mg	35日	前X線 3000 r				9400	6300		427×10 ⁴	338×10 ⁴	正常		+	治療中
9	47		同上	同上	2 mg	32 mg	40日	—				5000	4700		380×10 ⁴	415×10 ⁴			+	生存
10	48		同上	{マ静 マ局	1~2 mg 1 mg	42 mg 6 mg	28日 6 日	—	700	27	27	6400	2800		330×10 ⁴	450×10 ⁴	正常	正常	卅	生存
11	50		同上	マ静	2 mg	64 mg	32日	—	1800			9800	4500		260×10 ⁴	266×10 ⁴	正常	正常	+	1 W 後死亡
12	69		腺癌	I マ静	2 mg	56 mg	35日	前X線 7100 r	200			5300	4000		380×10 ⁴	330×10 ⁴			+	14 W 後死亡
				II 同上	2 mg	42 mg	66日	—				6200	5800		410×10 ⁴	396×10 ⁴			不明	
13	58		同上	I マ静	2 mg	30 mg	21日	—				13800	8600		408×10 ⁴	460×10 ⁴			+	生存
				II 同上	2 mg	44 mg	50日	—				8900	8900		312×10 ⁴	318×10 ⁴			+	
14	73		外陰癌	マ静	1~2 mg	20 mg	12日	前 Ra 4200 mg/h				9700	5000						卅	治療中
15	45		同上	I マ静 マ局	2 mg 2 mg	26 mg 12 mg	25日 22日	後X線 900 r	400	29	29	7000	2500	3 W 後	380×10 ⁴	390×10 ⁴	正常	正常	+	9 W 後死亡
				II マ静 マ局	2 mg 2 mg	26 mg 2 mg	21日	後 Ra 3600 mg		7		5300	3900	4 W 後	390×10 ⁴	420×10 ⁴	〃	〃	+	
16	38		同上	マ静 マ局	1 mg 1 mg	20 mg 10 mg	20日 10日	後X線 900 r	800			12000	3100		350×10 ⁴	350×10 ⁴	〃	〃	+	生存
17	62		同上	I マ静 マ局	1 mg 1 mg	12 mg 18 mg	14日 18日	後X線 1800 r	600	20	20	6900	5100		400×10 ⁴	370×10 ⁴	〃	〃	+	12 W 後死亡
				II マ静 マ局	2 mg 4 mg	24 mg 16 mg	18日 6日	前X3000 r 後 Ra 3300 mg		7	15	5900	3200		320×10 ⁴	209×10 ⁴				
18	32		外陰癌術後再	マ静 マ局	2 mg 2~4 mg	36 mg 62 mg	21日 35日	Ra 5800 mg CO 2400 r				6700	7200		324×10 ⁴	209×10 ⁴		正常	+	治療中
19	38		クルーケンベ ルグ腫瘍術後 癌性腹膜炎	マ静 マ腹	2 mg 1~2 mg	22 mg 32 mg	14日 37日	前X線 2400 r 中 1200r	2400			5400	5000		380×10 ⁴	430×10 ⁴			+	死亡
20	30		卵巣癌 術後癌性 腹膜炎	I マ腹	1~2 mg	41 mg	27日	前X 6900	800	38		4200	4300		350×10 ⁴	410×10 ⁴	正常	正常	卅	死亡
				II マ胸 マ静	2 mg 2 mg	34 mg 26 mg	24日 14日	中X線 1100 r	2900	49		3500	2400		340×10 ⁴	300×10 ⁴	BSP 120%	ウロビリ ノーゲン +	+	

は局注、静注を行なつた症例である。第3表に示す様に肉眼的観察によると、腫瘍表面は清浄となり、止血、悪

臭分泌物の減少という効果を得ておる。これ等の症例では、連日腔内容塗抹標本についての観察を行なつたが、

第3図



「カ」及び「マ」投与前子宮腔部所見、腔部は腫瘍により殆んど破壊され、出血傾向大、腔門蓋の一部にも腫瘍性浸潤あり。

第4図



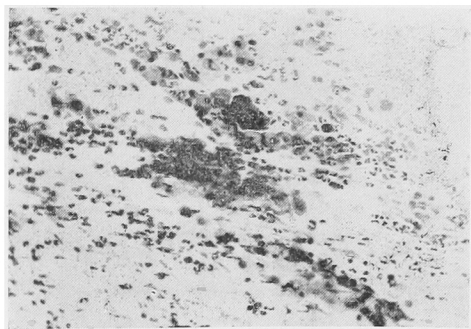
投与後子宮腔部は殆んど消失腔より直接鉛筆大の頸管に通ずる。「カ」14,000単位、「マ」坐薬25錠、X線2,100r使用。

第3表

症例	投与前 腫瘍、肉 眼的所見	「カルチノフィリン」投与後所見					治 療
		腫瘍、表 面清浄化	止血	悪息 減少	分泌物 減少		
1	花 菜	7	8	7	7	坐 薬	
2	潰 瘍	6	6	3	9	〃	
3	花 菜		8	8		〃	
4	潰 瘍		6	6		〃	
5	結節潰瘍		6	6	6	〃	
6	結 節	3	3	3	3	(マイトマ イシン)	
7	花 菜		4	4		局 静 注	
8	頸管内 噴火口	3	3	3	3	〃	

数字は効果発現迄の投与回数を示す。

第5図

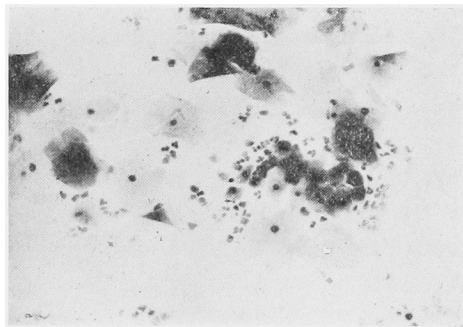


パバニコラウ氏染色：「マ」投与前腔内容塗抹標本。多数の癌細胞、白血球、その他遊走細胞がみられる。

治療開始後数日間は変性した腫瘍細胞が多く、後に減少して、白血球その他の遊走細胞も減少し、正常の腔内容塗抹標本に似て来る様である。勿論、これは表面的な効果を示すものであるが、第5・6図は投与前のものと投与後のものである。根治手術を行なつた後に腔部の組織標本を見ると、腫瘍表面は2・3層の変性した細胞でおおわれていたり、あるいは線維組織が出来て来たりするものがあり、無処置根治手術例と比較すると表面は一般に整然としている感がある。第7・8図は処置前のものと術後のものとを示す。第9図は「マイトマイシン」を術前に14mg投与した症例のコルボスコープによる写真である。表面が非常にきれいになっておる。

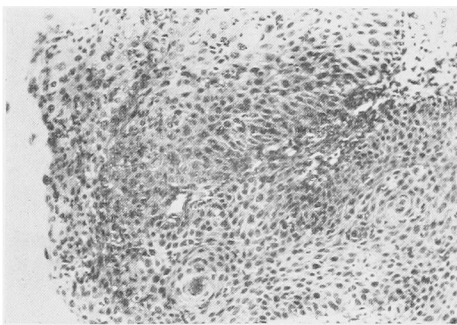
この症例の術後の腫瘍組織は第10・11図の様に腫瘍細胞が間質から離れて浮き上つたり、あるいは腫瘍細胞間の結合が弱く

第6図



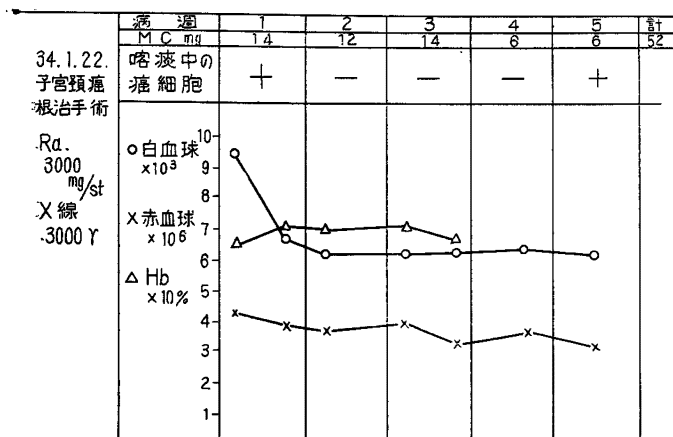
パバニコラウ氏染色：「マ」投与後腔内容塗抹標本。癌細胞、白血球、その他の遊走細胞の減少をみる。

第7図

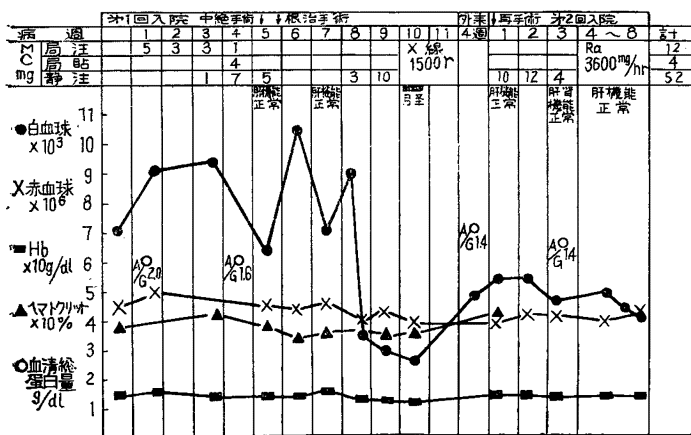


H. E. 染色：「マ」14mg投与前。異性のより扁平上皮の増殖がみられる。

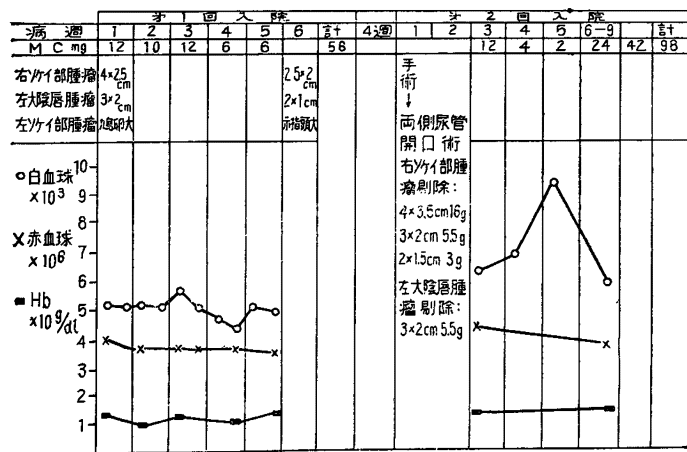
第5表 33才 子宮頸癌再発 (第8例)



第6表 45才 外陰癌(妊娠4ヵ月) (第15例)



第7表 69才 膣 癌 (第12例)



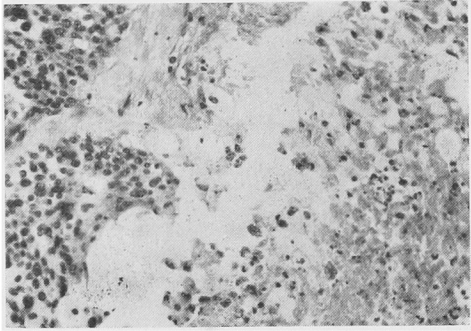
と放射線治療を繰返し行なつたが、遂に死亡しておる。剖検によると、局所から漸次に進展した腫瘍塊が認められ、又肺に転移を証明しておる。

次は、69 才の腔癌例（第 12 例）で、経過は第 7 表に示しておる。第 15 図の様な腫瘍を認めたが、化学療法後縮小した。そこで、この局所の腫瘤を摘出し、その組織像を見ると、第 16 図の様に非常に壊死が強いことが判明した。

次の第 17 図は、外陰癌術後再発例（第 18 例）である。第 8 表の如く「マイトマイシン」を非常に大量投与してゐる。その結果やや腫瘍が縮小した様な傾向がある。数回の連続的組織検査を行なつたが第 18 図の様に腫瘍の壊死傾向と線維の増殖を認めてゐる。

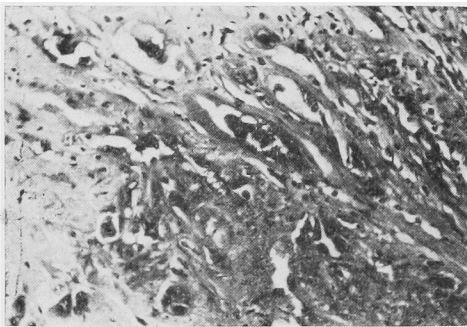
次の第9表は癌性腹膜炎の症例(第20例)であるが、これは両側の原発性卵巣癌、および腹膜転移術後、腹水の貯溜傾向が出てきたので、「マイトマイシン」腹腔内注射を継続し、その後胸水を生じたので、胸膜内注射を行なった。経過は表に示す様に術後34週の長期にわたって観察し、相当の延命効果があつたものと考ええる。この例では腹水、および胸水の腫瘍細胞の形態の変化を逐次観察したが、第19・20・21図の様に、最初は腫瘍細胞の集簇傾向が非常に強かつたが、化学療法開始後だんだん個々に遊離する様になり、細胞質内空胞出現、膨大等が起る。又、核の膨化、縮小、あるいは染色体の不揃一、更に核の消失等を示す細胞が多くなり、又腫瘍細胞数が少くなる。しかし投与を中止すると、約4週間で再び腫瘍細胞の集簇傾向が現れ、一時押えられたものが、又増殖を始めるという現象を認めた。この様な癌性腹膜炎の他の1例について腹水を採取し、これに一定量の抗癌剤を加えて一定時間インキュベートした後に腫瘍細胞を位相差顕微鏡で観察して見た。第23図は「マイトマイシン」50 mcg/cc, pH 6.90, 37°C. 30分後のものである。

第 12 図



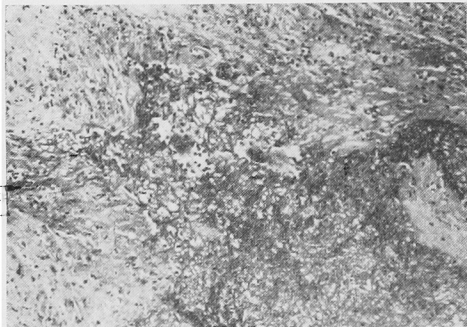
H. E. 染色：「マ」48 mg 投与後。つよい壊死がみられる。

第 13 図



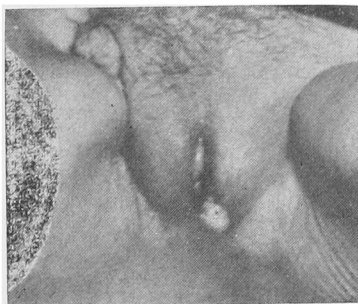
H. E. 染色：「マ」29 mg 投与後。癌細胞の散在、核膨大、縮小、空胞化等の変性像がみられる。

第 14 図



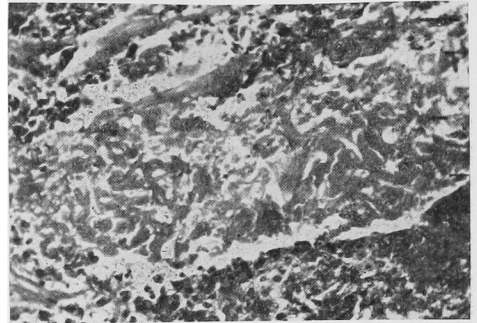
H. E. 染色：「マ」29 mg 投与後。癌組織中の壊死巣、略中央上部に変性、多核化した癌細胞集団がみられる。

第 15 図



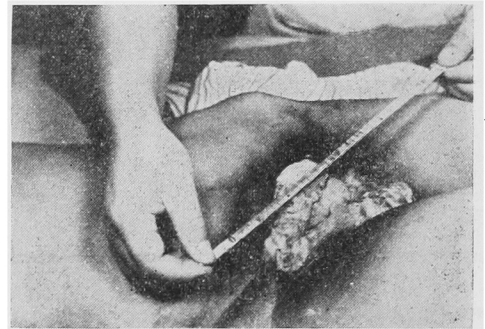
69 才、陰癌（第 12 例）。左大陰唇、左右ソケイ部に腫瘤をみとむ。

第 16 図



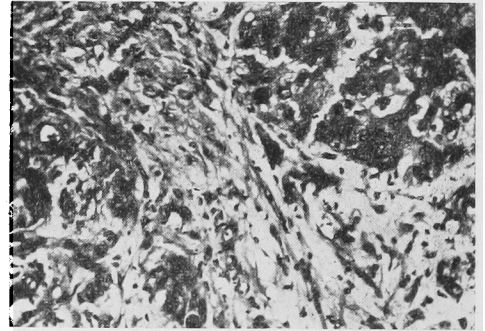
H. E. 染色：「マ」56 mg 投与後。深部腫瘍組織に広汎に強い変性像をみとめる。

第 17 図



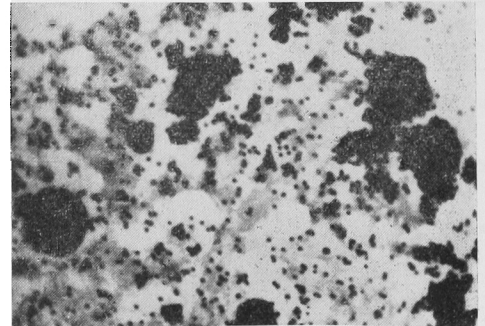
32 才、外陰癌術後再発（第 18 例）。右ソケイ部に腫瘤をみとむ。

第 18 図



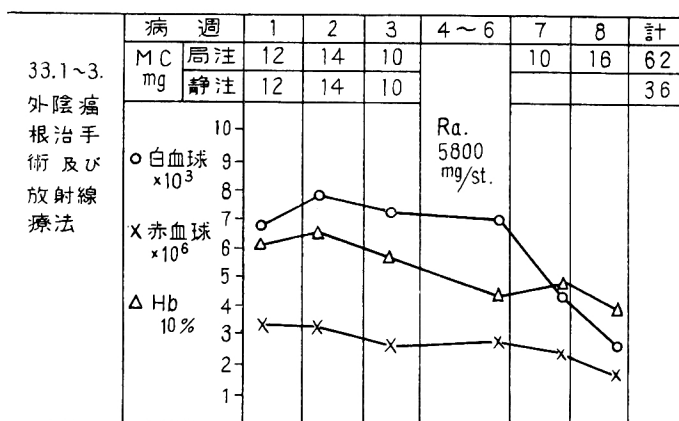
H. E. 染色：「マ」98 mg 投与後。癌細胞の壊死及び線維の増殖をみとむ。

第 19 図

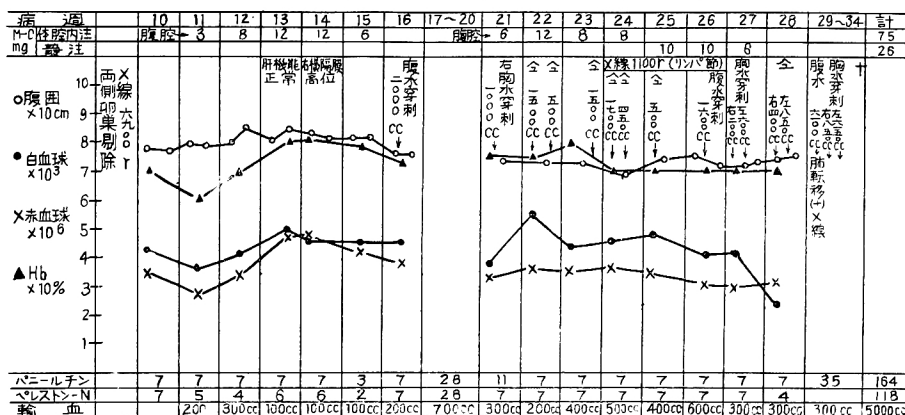


パパニコラウ氏染色：「マ」投与前。腹水癌細胞は多数集簇し一塊となつて浮遊している。ミトーゼも盛んである。

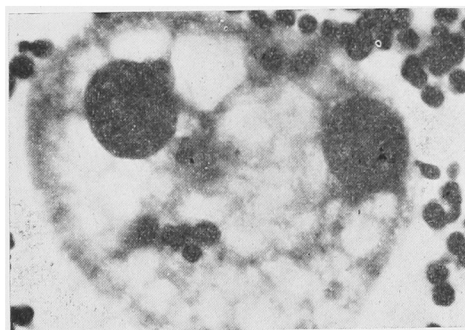
第8表 32才 外陰癌(術後再発)(第18例)



第9表 30才 卵巢癌,癌性腹膜炎,癌性胸膜炎,リパ節,肺転移(第20例)

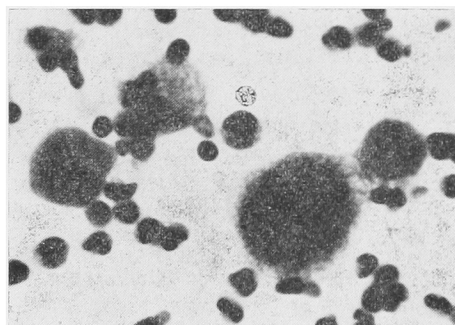


第 20 図



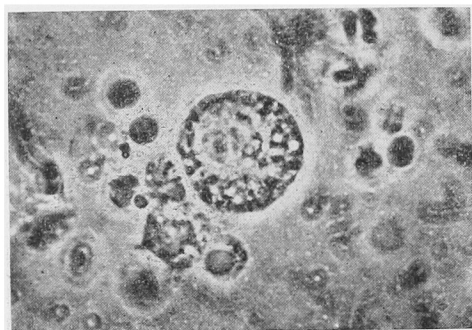
パパニコラウ氏染色：腹水「マ」注入後，癌細胞
原形質の空胞化と核の膨大により巨大細胞を形成。

第 21 図



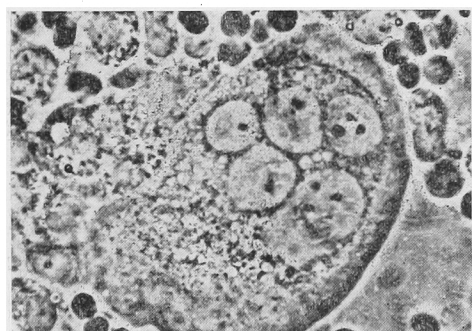
ババニコラウ氏染色：腹水「マ」注入により，癌細胞は個々に遊離する傾向を示し，ミトーゼ少く，原形質の空胞化，核の膨大，多核細胞の出現をみる。又多形核白血球，漿膜細胞，組織球が多く出現。

第 22 図



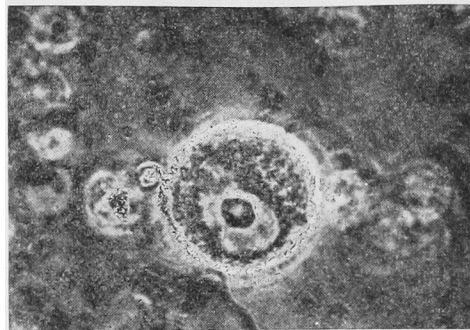
癌性腹膜炎の腹水の位相差顕微鏡所見。
癌細胞を示す。

第 23 図



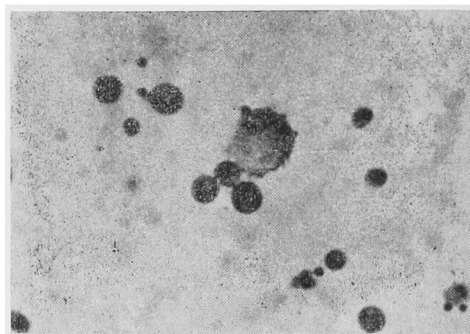
癌性腹膜炎の腹水に「マ」50 mcg/cc (pH 6.9, 37°C) を加え 30 分後の位相差顕微鏡所見。染色体の変化, 核膜の不明瞭化, 糸粒体の変化を示す。

第 24 図



癌性腹膜炎の腹水に「マ」20 mcg/cc (pH 6.9, 37°C) を加え 2 時間後の位相差顕微鏡所見, 核質の融解と核膜の破壊, 核の濃縮を示す。

第 25 図



パパニコラウ氏染色: 癌性腹膜炎の腹水に「マ」を加えたもの。核の濃縮を示す。

第 10 表

	原 発	転 移	組織学的診断	化 学 療 法 剤			中止 より剖検 日迄の日 数	
				種 類	量	投与 期間		
1 ♂	胃	両肺, 肝, 胆嚢膵, リンパ節	腺 癌	ア ザ ン	1,505 mg	31 日	23 日	
2 ♂	胃	リンパ節	腺 癌	ナイトロミン	1,100 mg	14 日	4 日	
3 ♂	胃	リンパ節	腺 癌(再発)	カルチノフィリン	10万単位	20 日	6 日	
4 ♂	胃	肺, 肝, 脾, 膵, 腸, 膀胱, リンパ節	腺 癌	H-11-Exudat	12 本	12 日	20 日	
5 ♂	胃	肝, 両肺, リンパ節	腺 癌	マイトマイシン	{ 静注 18.5 mg 腹腔内 "	21 日	20 日	
6 ♂	胃	肺	腺癌(再発)	クロモマイシン		17.2 mcg	10 日	22 日
7 ♀	肝	両肺, 左腎, 副腎, 骨髄, リンパ節	胆 管 癌	ナイトロミン	70 mg	2 日	1 日	
8 ♀	子 宮	胃, 腸, 大網, リンパ節(腹水癌)	腺 癌	クロモマイシン	17,500 mcg	50 日	30 日	
9 ♂	膵	肝, 小腸 (腹水癌)	腺 癌	カルチノフィリン	静注 3,500 単位	7 日	17 日	
10 ♀	舌	リンパ節	扁平上皮癌	R. C. 4	腹腔内 7,000 "	500 mg	10 日	2 日
11 ♀	腹 壁	(一)	線 維 肉 腫	カルチノフィリン	235,000 単位	36 日	26 日	
12 ♂	リンパ節	肺, 脾, 乳腺, 皮下, リンパ節	細 網 肉 腫	ナイトロミン	700 mg	10 日	30 日	
13 ♂	リンパ節	全身リンパ節	細 網 肉 腫	マイトマイシン	64 mg	25 日	19 日	
14 ♂	リンパ節	リンパ節	ホヰキン氏病	アクチノマイシン	2,600 mcg	23 日	13 日	
15 ♂	リンパ節	肝, 脾, 副腎, リンパ節	リンパ肉腫	アクチノマイシン	6,500 mg	65 日	27 日	
				テスバミン	200 mg	27 日		
				カルチノフィリン	85,000 単位	25 日		
				ナイトロミン	500 mg	19 日		

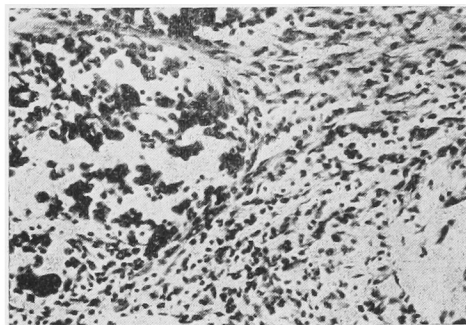
第 24 図は「マイトマイシン」20 mcg/cc, 2 時間後のものである。これを対照 (第 22 図) と比較すると、核質の融解、核膜の破壊、核の濃縮、染色体やミトコンドリアの変化等を示す細胞が多く見られた。この様な方法は、従来、動物の腹水腫瘍組織、あるいは培養株等で観察されている如く、腫瘍細胞数やミトーゼ数を算定したり、細胞分裂の観察をするという様な正確な方法ではない。又そういう方法は、臨床的には仲々行ない難い。これを塗抹標本にして見ると、第 25 図の如く核濃縮が著明に現れる。

以上説明した様に、各症例に於て、化学療法により腫瘍細胞、あるいは組織の形態学的変化が起つたことは事実である。又我々は、これを抗癌剤による効果と信じたのであるが、腫瘍細胞、あるいは腫瘍組織には変性がつきものであり、このすべてが抗癌剤の効果とすることは、はなはだ危険と考える。それで我々は、1 法として、病理学教室にお願いして、化学療法を行なつた悪性腫瘍の剖検例から、白血病を除いた 56 例の臨床経過と、剖検、および組織所見を見せていただいた。しかし、これを一律に集計、分類するのに非常な困難を感じたので、このうち比較的大量を投与し、臨床経過の詳細が明らか

で、治療終了後、剖検迄の日数の比較的短いものを抽出すると第 10 表の様に 15 例になる。これについて更に詳細に検討したが、この所見を判定する基準の設定が、はなはだ困難であつた。癌の種類、臨床経過、薬剤及び投与量が各々異つていること、又放射線との併用という様なことがその困難の原因であり、この所見から正確な結論を下し難いのであるが、個々の症例について申すと、胃癌の 1 例では壊死が非常に強く現れておる (第 26 図)。第 27 図はやはり胃癌例であるが、腹膜の腫瘍組織の壊死と、線維増殖が非常に強い様である。次の第 28 図は、子宮体部腺癌例であるが、腹膜、腸間膜の転移部の変化が強く、壊死が他の転移巣よりも著しく、これは腹腔内投与の効果ではないかと考える。

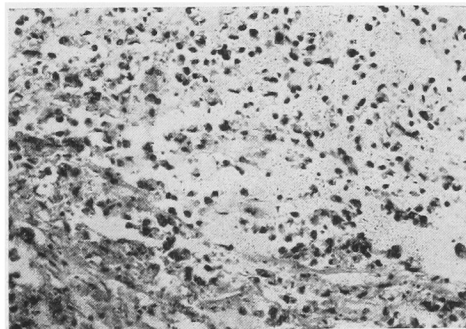
次の第 29 図は、腹壁の線維肉腫例である。投与前の組織と較べると、投与後は壊死が非常に強度に現れておる。次の第 30 図は、ホジキン氏病例である。この例ではどの部を見ても壊死が強度であるということがいえる。しかし、以上の 15 例についてその効果の判定、特に、特定の化学療法剤に特有の変化というものを知り難かつた。又、第 9 例、第 11 例では臨床効果として、腫瘍の縮小、あるいは腹水の減少という様なことが明瞭

第 26 図



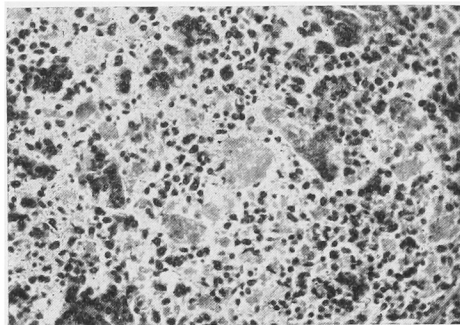
H. E. 染色：胃癌。制癌剤投与後つよい壊死がみられる。

第 27 図



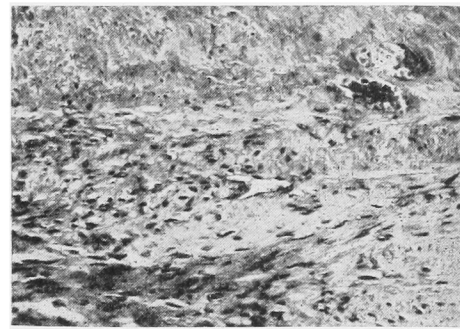
H. E. 染色：胃癌。制癌剤投与後つよい壊死と線維の増殖をみる。

第 28 図



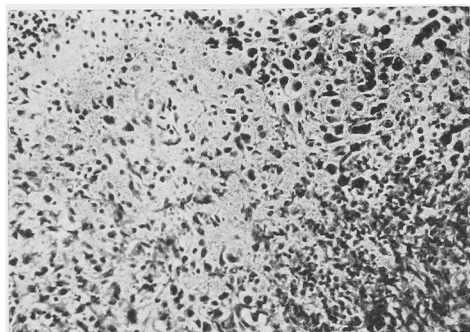
H. E. 染色：子宮体部腺癌。制癌剤投与後つよい壊死がみられる。

第 29 図



H. E. 染色：腹壁線維肉腫。制癌剤投与後つよい壊死がみられる。

第 30 図



H. E. 染色・ホジキン氏病，制癌剤投与より壊死が強度である。

に記載されているが，他の多くは，臨床効果はマイナスと記されているという様な不可解な点があり，これは臨

床医の主観にもよろうが，剖検所見と臨床効果を比較する時には幾多の問題があり，剖検所見による効果判定は更に研究されなければならない。しかし，壊死が非常に広範囲であること，あるいは線維増殖があるという2点を根拠とするならば，この15例のうち8例は効果があつたと考えざるを得ない。

以上我々の経験の大略を各症例について説明したが，形態学的な観察を各症例に於ける特殊性，および可能性（可能性というのは，出来る場合もあるし，出来ない場合もあるということであるが）に応じ，出来る場合は積極的にこれを行なうべきである。方法を種々に工夫して，しかも頻回に行なうならば，制癌剤の効果をうかがい得るのではないかと考える。

会長，ならびに関係の諸先生方，更に恩師 足高教授並びに協同研究者に深く謝意を表する。

〔近畿支部第7回総会 シンポジウム〕

制癌剤の臨床効果判定を如何にすべきか（臨床生化学）

（座長 三 浦 義 彰）

芝 茂
阪 大 徹 研

私に課せられたことは、制癌剤の効果を臨床生化学的にどの様にしてみていくかということである。この様に効果判定の範囲を限局しても、大きな問題である。

私はこの事に関連して、治療上必要にせまられ行なつた小実験、およびその結果から出発した臨床面での成績を少し持ち合せておるので、それを中心としてお話ししたい。

癌患者に制癌剤を投与した場合に、患者の食欲がとみに増進し、一般状態が非常に改善されるようなことは、日常よくみる所見である。たとえば、図1に示した患者は悪性絨毛上皮腫の肺転移で入院したものであるが、入院時は呼吸困難、胸痛等を訴えて、高度の悪液質がみら

れた。マイトマイシンCを用いると、非常に元気になる、28 mg 投与後では、呼吸困難は著しく軽快して、胸部の疼痛も軽減、気分も全く良好となり、見違える様に元気になった。しかし、この患者のマイトマイシン治療前後のレ線像は図2、図3のように治療前後ではほとんど変りない。

すなわち、この患者では、レ線像でみた範囲では腫瘍の縮小等の所見はなく、悪液質と考えられる所見のみが判然と消失したのである。しかし、この様な例は特別のものであり、全般的にみると、確かに一般状態が改善されているが、何か判然とせず、さらに臨床という複雑な条件も加わつて、その判別に、またその程度の分別に相

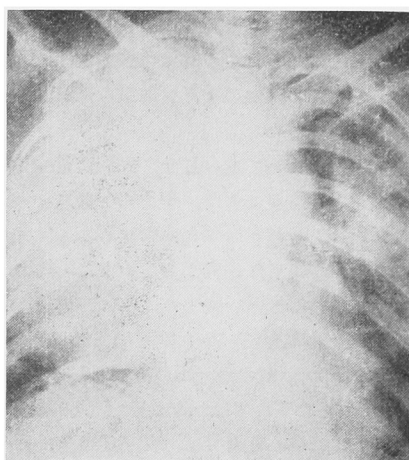
図1 中○郁○ 29才♀ 悪性絨毛上皮腫肺転移

32 年	33 年												34	
31/ I	17/Ⅷ	4/Ⅸ	23/ X	3/Ⅺ	5/Ⅺ	6/Ⅺ	14/Ⅺ		22/Ⅺ	24/Ⅺ	28/Ⅺ	24/Ⅻ	7/ I	14/ I
↓	X 治 療			↓		MC 静 脈 内			T. D. 70 mg			↓		↓
子宮剥出	肺 転 移	X線深部治療 (10,000 r)	呼吸困難(++) 胸痛(++) 悪液質(++) 著明喀痰(++)	入院 (潜血反応++)	↑ 胸部レ線検査	↑ M C 投与	疼痛軽減 呼吸困難軽快 気分良好増進	28 mg	60 mg	呼吸困難消失 全身状態良好	胸部レ線検査	退院	腸出血	死亡

図2 治療前



図3 治療後



当困難を感じる場合も少くない。

しかも、この悪液質の増強、緩解というような所見は、医師の主観が入りやすく、また患者が治療を受けているという心理的な影響から、医師の判断を誤らせやすい。

この癌悪液質解除という様な、癌の治療上極めて重大な所見の判定が、この様に確実性を欠き、どちらかといえば、曖昧であるというところに、臨床生化学的な判定の必要性があると考えられる。

私は、この辺りの消息を適確、且つ具体的に表現する方法はないかということを担当以前から考えておつた。

考え方として多くのものがあると思うが、理想としては、臨床でみられる癌悪液質に1次的に結びつき、しかも担癌状態に特異性のあるもので、悪液質の増強、あるいは緩解と並行して消長する様な物質があれば、それを制癌剤との関連において云々することが、もつとも望ましい方法であると思う。

この様な意味からすると、癌悪液質の場合みられる肝カタラーゼ活性低下という現象は、癌悪液質に1次的につながるものであり、他の慢性消耗性疾患の終局状態と違い、癌悪液質に極めて特異性のあるものであり、しかも、癌の存在とは全く可逆的で、癌切除によりその活性は高まり、癌増大によつて低下するという性質のものであるから、これを indicator として追跡することは、最も理想的な方法だと言ひ得る。

しかし、残念なことには、その検査は臨床上、常時意に任し得ないうらみがある。そうなると、次に考えられることは、よしそれが癌悪液質に特異的なものでなくても、臨床検査で比較的容易に測定できる物質で、癌の存在に、あるいはこの肝カタラーゼ活性低下物質の存在に一次的に結びつき、それに並行して増減する物質を求め、それを indicator とする方法も、理想的ではないにしても、1つの有力な方法だと言ひ得る。

この様な意味から、私は、癌悪液質に深い関係をもつ鉄代謝と脂質代謝に注目し、臨床検査の難易とも考え合せて、血清鉄並びに尿中アセトン体量の消長をみることにした。

まず、血清鉄について述べると、癌悪液質の場合、血清鉄が減少するという事は、すでに一般に知られていることであるが、そのうちでも興味あることは、血清鉄の減少が血色素の低下に先行するということである。

私どもの成績をみると、表1のように、健康人および非癌患者の血清鉄は、男子15人の平均では148 mcg/dl、女子10人のそれは120 mcg/dlである。

胃癌患者28例の平均値は、およそ85~90 mcg/dlで、相当減少しておるが、乳癌では、女子健康人、女子非癌患者のそれよりわずかに低い程度である。

表1 悪性腫瘍患者の血清鉄

疾 患 名	症 例 数	血 清 鉄 mcg/dl
健康人及び非癌患者 { 男	15	148
女	10	120
胃 癌 { 手 術 可 能 例	16	90
手 術 不 能 例	12	85
乳 癌 { 手 術 可 能 例	4	116
手 術 不 能 例	4	100
他の癌 { 消 化 器	9	97
他 の 部 位	19	90
細 網 肉 腫	6	95
そ の 他 の 腫 瘍	5	116
計	100	

全般的にみると、乳癌を除いた他の癌患者では、血清鉄は減少しておる。

血清鉄とヘモグロビンとの関係をみると、表2の様で、全症例についても、また胃癌患者についても、血清鉄100 mcg/dl を割る症例は、ヘモグロビン70% 以下を示す症例よりも多い。何か血清鉄の減少がヘモグロビンの減少に先行する様な印象をうける。

また、最近 KAMPFSCHMIDT はトキソホルモンを投与すると血清鉄は著明に低下することを報告し、同時に、血清鉄はトキソホルモンに対し、肝カタラーゼ活性より200倍~250倍敏感であると述べておる。

私どもの研究室の土肥は、伊藤、沢田らとともに、この方面の実験を行なつたが、それによると、トキソホルモンの投与量をラット当り10 mg, 50 mg, 100 mg と変えて投与し、血清鉄ならびに肝カタラーゼ活性を測定した場合、図4に示すように、血清鉄、肝カタラーゼ活性とも、トキソホルモンの投与量の多い程、減少、低下は大きく、特に血清鉄の方が著明である。

次に、ラット当り50 mg 投与の系列について時間的

表2 悪性腫瘍患者の血清鉄とHb値との関係
全症例 76 例

	例 数	%
Hb 値 70% 以下	24	31.5
血清鉄 100 mcg/dl 以下	37	48.7
Hb 値 70% 血清鉄 100 mcg/dl 以下	19	25.0

胃 癌 28 例

	例 数	%
Hb 値 70% 以下	12	43.8
血清鉄 100 mcg/dl 以下	18	64.3
Hb 値 70% 血清鉄 100 mcg/dl 以下	8	28.5

図4 ラット血清鉄ならびに肝 Catalase 活性低下に
対する Toxohormone の量的関係 (投与後20時間)

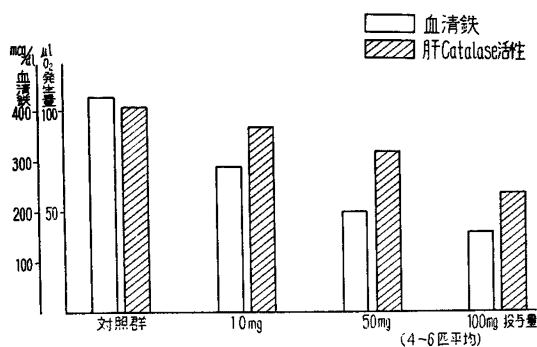


図5 ラット血清鉄ならびに肝 Catalase 活性低下に対する
Toxohormone の 時間的關係 (投与量50mg)

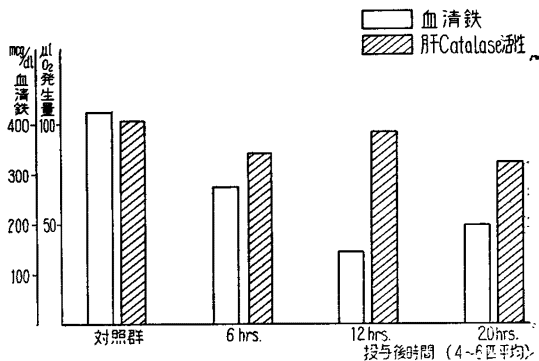


図6 Toxohormone 投与時の血清鉄ならびに
肝Catalase 活性減少率(量的関係)

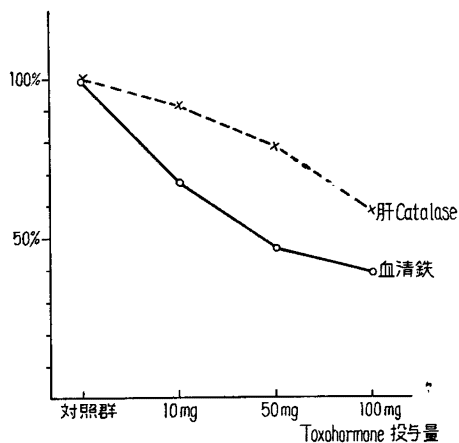


図7 Toxohormone 投与時の血清鉄
ならびに肝Catalase 活性減少率
(時間的關係)

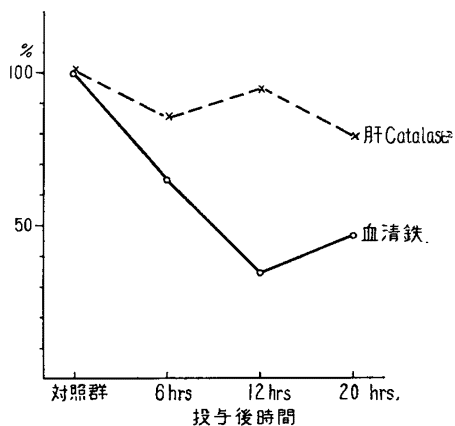


図8 Rat Rhodamine Sarcoma の 血清鉄
肝 Catalase 活性ならびに肝Ferritin量
(移植後20日)

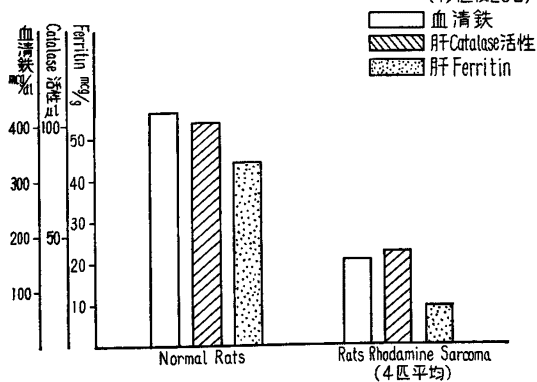
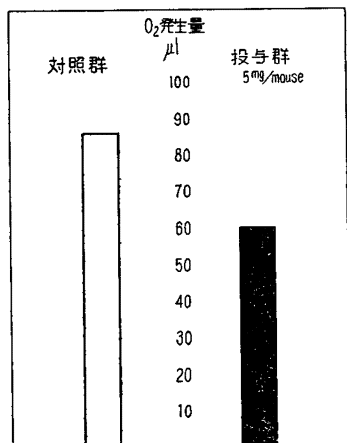


図9 Toxohormone 投与群と対照群の
マウス肝Catalase 活性(平均値)の比較



な関係を見ると、図5に示す様に、肝カタラーゼ活性は20時間後の成績で軽度の低下をみるに過ぎないが、血清鉄はすでに6時間後でも明らかに減少し、12時間後においては、もつとも高度である。

これら量的ならびに時間的にみた成績から、減少率を算出すると、図6、図7の様で、血清鉄はトキソホルモンに対し、量的にも、また時間的にも、肝カタラーゼ活性より鋭敏に反応する様である。

また、この実験に用いたトメソホルモンの精製材料である Rhodamine Sarcoma をもっているラットの血清鉄、肝カタラーゼ活性を測定したが、図8の様に著明に減少、低下しておる。

すなわち、血清鉄は癌患者あるいは担癌状態において、明らかに減少し、トキソホルモンに対し、量的にも、また時間的にも、肝カタラーゼ活性よりも鋭敏に反応する。しかもその減少の程度は、投与トキソホルモンの多寡に並行するので、悪液質の増強あるいは緩解を充分教えるに足るものだと考えられる。

次に尿中アセトン体について述べる。

癌患者において、尿中アセトン体が増量し、また脂血症、すなわち Lipemia が癌末期にしばしばみられることは、すでに古くから知られているところである。

私どもの研究室で調べた成績は、表3に示す様で、夏季と冬季で相当な差がみられる。いま、冬季の成績を見ると、健康人および非癌患者23例の24時間尿中アセトン体量の平均値は11mgである。

胃癌では全般に著明に増量しており、特に手術不能例において顕著である。乳癌の場合は健康人のそれと、ほとんど変らないが、手術不能例では、わずかに増加しておる。

表3 悪性腫瘍患者の尿中アセトン体量

疾 患 名		尿中アセトン体量 mg/day			
		夏 期		冬 期	
		症例数	アセトン体量	症例数	アセトン体量
健康人及び非癌患者		6	6.25	23	11.0
胃 癌	{ 手術可能例	11	11.5	12	41.8
	{ 手術不能例	9	13.3	10	75.2
乳 癌	{ 手術可能例	3	6.0	4	7.8
	{ 手術不能例			6	19.0
他の癌	{ 消化器	6	9.6	4	33.0
	{ 他の部位	10	6.5	11	13.1
細 網 肉 腫				5	17.1
そ の 他 の 腫 瘍				6	18.1
小 計		45		81	
計		126			

表4 胃癌患者における尿中アセトン体量と肝機能との関係

肝 障 害	症 例 数	尿中アセトン体量 mg/day (平均値)
+	7	57.8
-	12	50.3

肝障害との関係は、表4に示す様に、肝障害を認めない12例においても、尿中アセトン体の増量がみられる。

しかし、この尿中アセトン体増量の発現機序という様な事になつて来ると、従来ほとんど顧みられず、これに関する文献も少く、確たる実験的事実もないままに放置されて来た様である。

研究室の辻は、癌悪液質に関する研究の一環として、この発現機構を解明する目的で、1つの実験を行なつた。

手術により摘出した胃癌、乳癌等の切除標本から、肉眼的な癌部分を取り、中原、福岡らの方法に従がつてトキソホルモンを精製し、まずこのトキソホルモンがよくマウス肝カタラーゼ活性を低下させることを確めた後(図9)、これが、以後実験に使用する天竺鼠肝カタラーゼ活性をも低下させ得るか否かをみた。すなわち、正常天竺鼠肝カタラーゼ活性は表5に示す様に、1/5,000g 当り3分間酸素発生量は77μlである。

トキソホルモンの種々の投与系列についてみた成績

表5 対照群：モルモット肝 Catalase 活性 (O₂ 発生量3分値 μl, 38°C per 1/5,000 g)

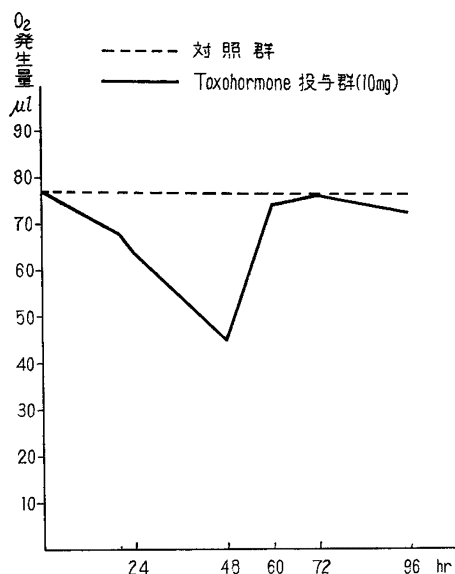
動物番号	体 重 g	性	肝 Catalase 活性	平均値
51	400	♀	68	
52	"	"	81	
53	"	"	82	
54	"	"	66	
55	"	"	89	
56	"	"	76	77

表6 Toxohormone 投与群モルモットの肝 Catalase 活性

(O₂ 発生量3分値 μl, 33°C per 1/5,000 g)

Toxohormone 投与量 mg	Toxohormone 投与後時間 hr	匹 数	肝Catalase 活性平均値
50	10	2	76
50	20	6	死
10	20	4	68
10	24	4	63
10	48	4	45
10	60	4	74
10	72	4	77
10	96	2	73
5	48	4	76

図10 Toxohormone 投与群と対照群の
モルモット肝Catalase 活性の比較



は、表6に示す様であるが、50 mg 投与の時の10時間後の成績は76 μ l であり、ほとんど正常と変りない。10 mg 投与で48時間後では45 μ l のように非常に低下する。5 mg 投与の場合にはほとんど変化ない。

いま、10 mg 投与の場合の肝カタラーゼ活性の消長のみを図示すると、図10の様で、48時間後において活性低下は最も著明である。

以上、トキソホルモンは天竺鼠の肝カタラーゼ活性を低下させ、投与量あるいは投与後の時間によつて、その低下に差を示すことを知つた。

この様な予備実験を行なつた後、この研究の目的であるトキソホルモンの脂質代謝に対する影響をみた。

脂肪酸として酪酸をとり、TCA Cycle 上の物質としてクエン酸及びリンゴ酸をとつて、種々の結合を作り、天竺鼠に経口的に投与し、尿中アセトン体の消長を日を追つてみた。

その成績は表7、図11に示す様で、35% あるいは40% の酪酸ソーダを体重100 g 当り1 ml を3回に分け、毎日経口的に投与すると、ただそれだけで尿中アセトン体量は日を追つて増量する。2~3日後では7.5 mg 前後の値を示す。この場合、35% 酪酸ソーダに35% クエン酸ソーダ、あるいは40% 酪酸ソーダに40% リンゴ酸ソーダの等量を混じたものを投与すると、酪酸ソーダ単独投与の場合にみられたアセトン体の増量は抑えられる。

35% 酪酸ソーダと25% クエン酸ソーダを等量に混じたものを投与した場合は、太線で示した様に、およそ2

mg 前後の軽度アセトン体増量の状態が得られる。

この様な状態にある天竺鼠に、トキソホルモン10 mg を腹腔内に投与した場合の成績をみると、35% 酪酸ソーダのみを与えた系列では、対照のそれとほとんど変ら

表7 予備実験 モルモット尿中アセトン体量と酪酸ソーダクエン酸ソーダ、リンゴ酸ソーダ投与との関係

B. C. M. 投与量 (経口的毎日1日3回)	匹数 ♀ 400 g	24時間尿中アセトン体量 (mg)		
		第1日	第2日	第3日
35~40% B 1 ml/100 g	6	3.4	7.6	7.2
35% B+35% C "	4	0.9	0.2	0.6
40% B+40% M "	7	0.5	0.9	0.3
35% B+25% C "	6	2.4	1.2	1.8

B: 酪酸ソーダ C: クエン酸ソーダ,
M: リンゴ酸ソーダ

図11 予備実験:モルモット尿中アセトン体量と酪酸ソーダクエン酸ソーダ、リンゴ酸ソーダ投与との関係

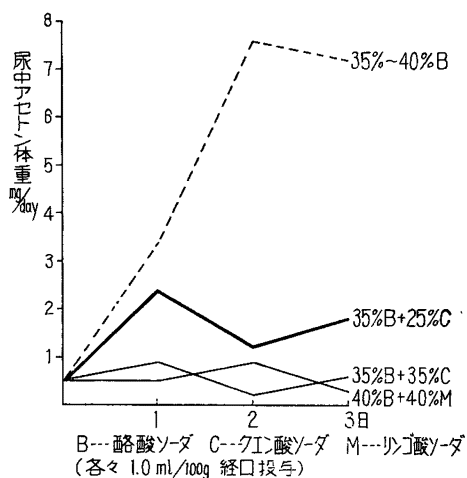


図12 Toxohormone 投与群の尿中アセトン体重 (1)

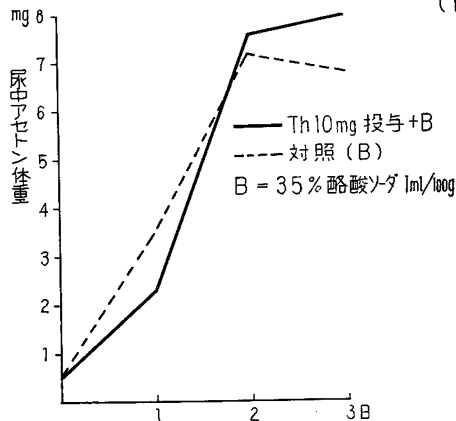


図13 Toxohormone 投与群の尿中アセトン体量
(2)

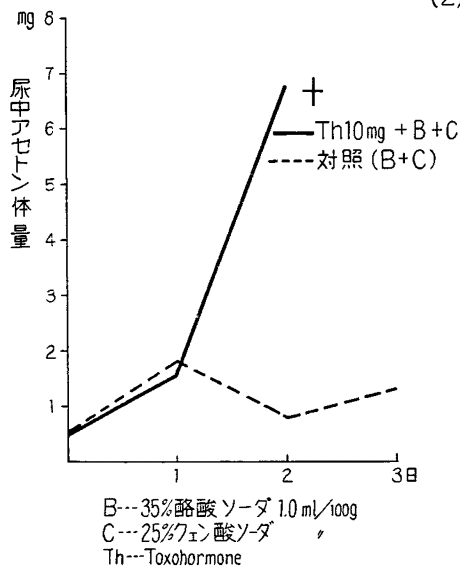
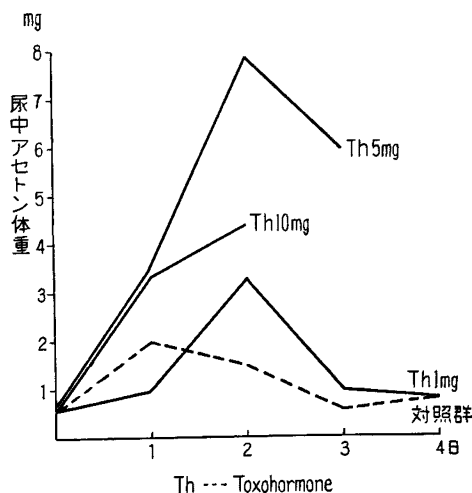


表 8 Toxohormone 投与量と尿中アセトン体量

	B.C. 投与量 (経口)	匹数 ♀ 400g	Th. 投与 量 mg	尿中アセトン体量 mg/day			
				第1日	第2日	第3日	第4日
対照群	40% B+25% C 0.5 ml/100 g	18	0	2	1.5	0.6	0.8
Th. 投与群	"	10	10	3.3	4.4	死	
		10	5	3.3	7.9	6.0	死
		10	1	1.0	3.3	1.0	0.8

但し B : 酪酸ソーダ, C : クエン酸ソーダ,
Th : Toxohormone

図14 Toxohormone 投与量と尿中アセトン体量



ない (図 12)。

次に、35% 酪酸ソーダ、25% クエン酸ソーダ等量 (各々 1 ml/100 g/day) を同時に与えて 軽度 Ketonurie の状態を作つた動物にトキソホルモンを投与すると、2 日目に尿中アセトン体量は著明に増加した (図 13)。

次に、40% 酪酸ソーダ、25% クエン酸ソーダ等量 (各々 0.5 ml/100 g/day), 同時投与の系列に、投与するトキソホルモン量を種々に変えて、尿中アセトン体増減をみたのであるが、その成績は表 8, 図 14 に示す様で、トキソホルモン 10 mg 投与の場合は、1 日後から対照のそれに較べて僅かに増加、2 日後には相当に増加した。5 mg 投与では 3 日後まで観察することが出来た。やはり 2 日目に著明に増量、3 日目も相当に増加した状態である。1 mg 投与の場合は、4 日迄みられたが、2 日目に軽度増量をみたのみである。

以上の成績から、トキソホルモンを投与すると、天竺鼠尿中アセトン体量は肝カタラーゼ活性の消長とほぼ並行して 48 時間後にもつとも著明に増量を示し、しかもトキソホルモン投与の多寡とアセトン体増量の程度とは、これもまた、ほぼ並行する事を知つた。

私達の実験成績を、須田、竹田、原および WEST らの成績と合せ考えると、少くともトキソホルモンは TCA cycle 酵素系の機能不全を起し、酪酸の代謝的酸化をその終末において阻害し、アセト酢酸を中心としたアセトン体の増量を来すものと考えられる。

従つてこの成績は、癌患者における尿中アセトン体の増加という臨床的な現象の発現機構を、少くとも 1 つの側から説明するものと考えらる。

いずれにしても、アセトン体増量の程度は投与されたトキソホルモン量にはほぼ並行し、肝カタラーゼ活性の消長とも一致するから、悪液質の増強、緩解を追跡する indicator として十分役立ち得ると思う。

そこで私は、この様な基礎実験の成績が、どの程度実際の癌化学療法の場合で癌悪液質の増強、緩解の臨床所見と一致するかという様なことを観察した。

すなわち、マイトマイシン C による癌治療の場合、治療前後に、あるいはその治療の途中で、尿中アセトン体量及び血清鉄を測定しておいて、この検査成績と全く無関係に臨床所見として認められる一般状態を詳細に観察し、それを、有効、やや有効および無効の 3 群に分け、後にそれらの臨床所見と検査成績を総合検討してみた。

これを一括すると、表 9, 10, 11 の様であり、有効例では多く尿中アセトン体は減少し、血清鉄は増加してゐる。また、やや有効の程度の症例群でもある程度この傾向がみられる。しかし、これらの症状改善をみなかつた症例では尿中アセトン体量が増加し、血清鉄は減少傾向

表 9 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 (1)

氏 名	診 断 名	食思の好転	活力の増強	全身状態の好転	腫瘤の縮小	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	-	-

表 10 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 (2)

氏 名	診 断 名	食思の好転	活力の増強	全身状態の好転	腫瘤の縮小	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	+	+	±	-	やや有効	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	-	-

表 11 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 (3)

氏 名	診 断 名	食思の好転	活力の増強	全身状態の好転	腫瘤の縮小	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	4.3	95	130	-	-
	紡錘形細網肉腫	-	-	-	-	"	3.4	6.2	100	90	-	-

にある。症例が少ないので確実なことはいえないと思う。

2~3 の臨床例をみると、図 15 に示す症例は 55 才男子肺癌で、マイトマイシン治療にもかかわらず、何ら症状改善が認められず、次第に全身状態の増悪をみた。この症例では尿中アセトン体は増加し、血清鉄は減少しておる。

次に図 16 に示す症例は、49 才男子の胃癌切除例で、胃切除後では血清鉄は増加し、尿中アセトン体は減少しておる。マイトマイシン投与後もこの傾向にvariしない。

次に、図 17 の症例は、51 才の男子、胃癌兼癌性腹膜炎の患者である。マイトマイシン治療により一般状態が

改善され、腹水ならびにその中にみられる癌細胞数も減少した。なお、これらの症状の改善に一致してアセトン体、血清鉄は増減しておる。退院後病状が再び悪化して、腹水の増加と共に胸水をも認めて再入院したときは、アセトン体は退院時に較べて増加、血清鉄は減少しておつた。この患者には再度マイトマイシンを用いたが、この場合にはまた、アセトン体の減少、血清鉄は増加の傾向を認め得た。

以上私は、マイトマイシンによる癌治療の経験を通じて、この血清鉄ならびに尿中アセトン体量が、悪性腫瘍患者、特に胃癌患者の場合の悪液質の程度、またはその

図15 55才♂ 肺癌

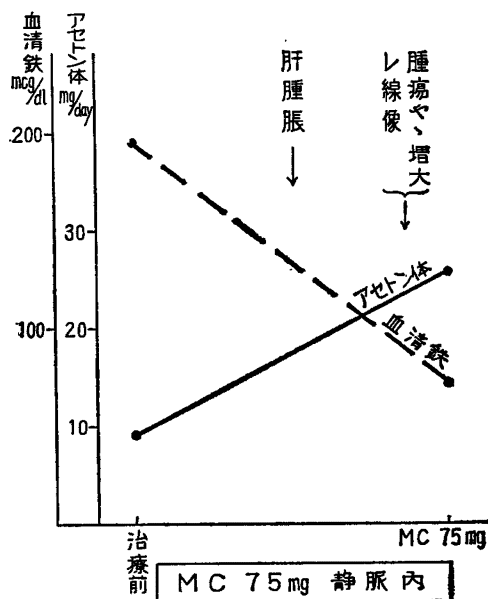
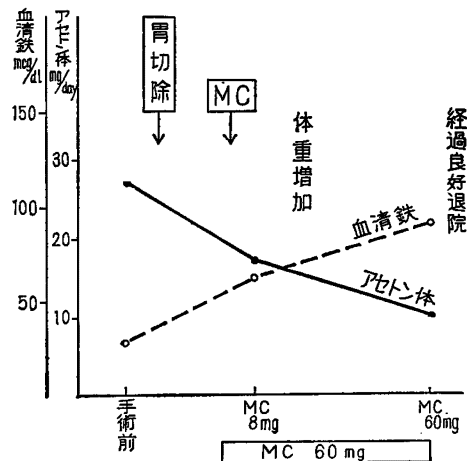


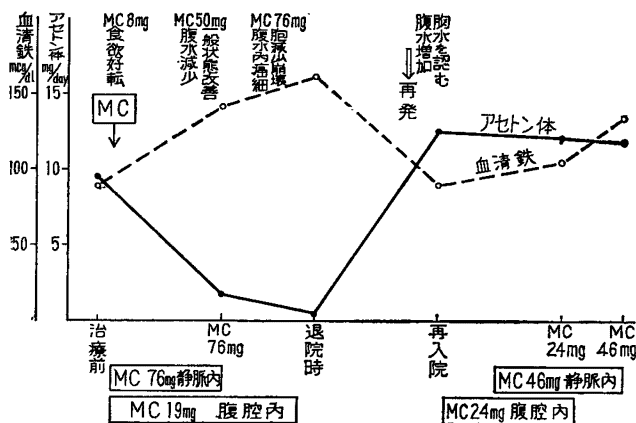
図16 49才♂ 胃癌(胃切除例)



質疑応答

座長 ただいままでに一体どのようなことが、この生化学的に診断、あるいは、制癌剤の臨床効果ということについて、調べられているかということ、ごく簡単にサマライズして申し上げてみたい。元来この問題は例の癌の生化学的診断という問題とも関連してくるので、非常に議論が多いところであるが、いままで知られておるものを、ごく簡単に申し上げてみる。血液の症状でなんかみられるが、たとえば A, B, C の変化というようなこと、もちろんこれは決して癌に特異的ではない。それからヒフィノーゼンの増加と、これはもちろんアセティックなものではないが、こういうことも考えられる。第3にムクロペインの増加、これは非常に問題があるところで、今年の4月の日本医学会総会で正宗先生がお話になったが、ある特種のフラクションが増してくるという説がある。しかしこれに対して、何か制癌剤をやつた、そのときどうなつたということは、実はまだ私知らないが、御存知の方があつたら教えていただきたい。次に何か結晶蛋白と色素と結びついた、そういう結びつきの変化、たとえば色素はフェイル赤だとか、アドルミンとか、そういうものが、結びつきが変化するという癌のときは変化するということがいわれておる。それからまた熱を加えて、しかも凝固しない蛋白質が非常にふえてくる。そういうものがふえてくるというのも、癌の1つの症状という方もある。第5番目が、ただいまお話になつた血液にある無機塩の変化である。ただいまお話があつたような鉄と銅の変化がある。この血清鉄が減少して、癌のときは減少する。それがいまのお話でマイトマイシンを用いた場合は上昇する。また8アザグアニンが、やはりそうであつたという報告があつた。それから癌が再発した場合は鉄と銅の比が変つてくるということ

図17 51才♂ 胃癌(癌性腹膜炎)



経過を比較的鋭敏に且つ、具体的に示すものであることを立証し得たと考える。

はじめにも述べた様に、この血清鉄ならびに尿中アセトン体は、癌悪液質に対し、決して特異的なものではないが、少なくとも、これらのものは癌悪液質に1次的に結びつくものであり、また悪液質の程度に並行して増減するとともに、悪液質に特異性のある肝カタラーゼの活性低下という現象にも一致するから、これを制癌剤投与との関連において追跡することは、癌治療上最も重視すべき悪液質の増強緩解を臨床生化学的な立場から具体的に知る1つの有力な方法であると考えられる。

もいわれておる。だから、その辺のことは、制癌剤の効果という点では注目すべきことだと思う。それから血液中にあるステルミンの量の変化ということが最近いわれておる。これは例のマルキノリキイというようなものが、やはりステルミンを含んでおるというようなこと、それからそういうようなところから出てくる磷を含んだステルミンを血液中で調べてみると、これが増量することが慶応大学の方から今回の生化学総会で報告されておる。それからもう1つ赤血球にエチレンブルウを添加すると、この赤血球の酸素呼吸が増してくる。血中の代謝が変ってくるからだというのが、これが悪性腫瘍のときには変化するという報告がある。それが血液中の物質変化であるが、同じく物質であつても、ちよつと別のものとしていわゆる血液中にいろんな酵素があるが、その変化をみる方法が最近いろいろいわれており、癌にかぎらないが、トランスアミナーゼの変化、いわゆるG・O・CとかG・T・Pとかいろいろな名前がついておる。これも肝癌の場合には、先がふえるかということがあるが、決して特異的なものではない。その次に磷酸パクチノト酵素、これは腫瘍患者でふえるという。手術をしたり、レントゲン照射をしても、正常に復さないだけでなく、動物実験をしても、動物の腫瘍を手術して摘出して6ヵ月後でもなお高いという。つまり全然癌がなくなつても、なお高いとすると、何をみているのかわからなくなつてくる。誤つて、こういうもので制癌剤を判定すると、その判定が狂つてくる場合がある。そういう意味でこういうものは、使えないという1つのいい例だと思う。

それから特別の腫瘍ではアルカリ性のホスタターゼがふえる。これはそういう特別の腫瘍、骨の腫瘍という点では、確かにいいのであり、摘出すると軽快して、再発すると、上昇する。こういう点では、これは使えものになるわけである。それから酸性ホスタターゼ、これも前立腺癌では非常に特異的であるので、エストロゼンの注射というようなことで、非常に軽快する。第5は、アルドラーゼ、これはフラシッドシグマイホセツが分解して炭酸素を入れた1つの酵素であるが、やはり悪性腫瘍のねずみでは血清が増加する、これはかなり古くから知られており、1943年頃にワールドブルグ、リスセンなどという人がいいだしておるが、これのいいことは、外科的に腫瘍をとり除くと、正常値に戻るという。それからまた、前立腺癌にホルモン療法を行なうと正常値に戻るというようなことで、しかも酸性ホスタターゼよりも前立腺癌のときは非常に敏感で、ただし白血病のときにはうまくいかないという話である。エステラーゼは腫瘍では低下する。

ただし制癌剤の有効な例では上昇するというような、

東大の黒川先生の方から報告がある。こういう場合は、特別な例では使えるかと思う。それから蛋白分解酵素、ことにその抑制物質はアンチヒノトリプシ、アンチレニンなどが上昇する。ただしナイトロセンマスタートを投与すると、それが変化をするということが報告されておる。それからベーターグルマウス、ベーターグルクロスミーマーゼ、そんなようなものが知られておる。血液中の酵素というものは一体何を指すのか、癌そのものから出てくるのか、それとも何か悪液質に伴うものかという点である。癌そのものから出るとしたら、はなはだあやしくなつてくる。癌をとり去つてもなお出てくるというのは、おかしい。こういう血液中のものに較べて、たとえば胃液による癌診断の方がむしろ癌そのものによつて出てくるものが多いと思う。たとえばKIK反応とか、それから胃液のメタノール診査のインシュデリン反応、あるいはそういつたものに使えるんじゃないかと思う。ただいまのお話にあつた、場でもアセトンカ、ウロトクシンそういうものが昔から報告もある。それから癌そのものではグラドフロピンを計るような方法、生化学的ではないが、そういうのは非常に特異的である。それから全然そういうものとは別にアイソトープによる診断というのは、生化学的な領域に入るものと思うが、現在のところでは生化学的な癌診断はまずあやしい。そういうものをあやしい、あやしいといつておつたのでは、全然発達しない。できれば化学療法学会みたいところで、癌患者について、そういうものなどの項目を調べた場合は、これが効いたときも、効かなかつたときも1度知らせて欲しいということで統計でもおとりにならないかぎりには、この問題は解決つかない。

またきょうの内科あるいは外科の先生方からお話のときにもあつたように生化学の方には何かあるだろうと、思うが、どうぞそういう方から発言されたい。

小山(東一) 私どもの方では尿中の尿酸排泄量が化学療法をやると、ふえてくる。それを1日の排泄量を体重で割つて、単位体重の排泄量で追つてくると、かなり早くふえるので、参考になるのではないかと思う。

そのようにして、いろんな薬で較べ、沢山の症例の平均値をみると、ナイトロセンマスタートに早く効くものは早く上つてやめると、下つてくる。それからナイトロミンまたはテスバあたりはわりあいだだらだと上つて相当長い間山がつづく。これは1つには治療期間が長いということと関係しておる。その間に入るのはマイトマイシンであり、ザルコマイシンはずつと下になる。8アザグアニンはこの場合に1例も効果のあるものがなかつた関係からかもしれないが、全く平行の平らな線を示しておる。

そのようにして、いろいろな薬について、単位体量の尿管排泄増加量を治療の当初と5日目、つまり第1週の終りで較べると、ナイトロゼンマスタードでは、はつきりした境が出ないが、マイトマイシン、テスバである。それとマイトマイシンではある程度の有効例というか他覚的改善のあつた例となかつた例との間に筋が引けるようである。これを臨床効果で、化学療法をやつた場合の将来臨床効果が出そうかどうかという判定に使われるのではないかと思う。

大体3日から4日から非常にふえてくる。これはゲルブランデイあたりが、すでにそういうことをいつておるが、大体1週間の終りでははつきりふえておるので、いまの表は治療の前の排泄量を零点にする。1日目はまだそんなにふえないので、1週間の終りと、第1日目との差をとつたわけである。どのへんをとつたらいいかむしろ三浦先生に教えていただきたいと思う。

石山 私の方は大体さきほど申し上げたが、癌そのものの局所の変化と、いま化学方面からお話があつたように、全身の変化とこういうように分けてやつておる。それで局所ということであると、手術をすると、これは零になる。そこで主として、こういう全身的な影響について多少とも調べ、いろいろ細い点、たとえばホスタターゼなどもやつてみたけれども、結局困るところはスペシケイトと化学療法に特有の変化という点が、なかなか把みえないので、全身的な影響という点、たとえば、エーシなどは普通ルジンの臨床でやつており、これがかなり予後という点でははつきりするようであるけれども、これも結局は制癌剤との特異の結びつきという点でわれわれのところでは、とうてい結論が出ない。そこでこういう機会に種々の検査方法の成績のうちから特異性をピックアップするには、どうしたらいいかという点をむしろ教えていただきたいと思う。

芝 こういつた癌悪液質を対象とする検査の場合には、この悪液質に直接結びつく現象を、制癌剤との関係においてみなければならぬと考える。

実際問題として、臨床でみられる悪液質の原因は決して一元性のものでないと思うが、いま、トキソホルモンにしばつて考えてみると、このトキソホルモンで起ってくる様な変化の中、臨床検査で把えやすい変化を探究することが必要だと思う。この様なことから、いま申し上げた様に血清鉄とアセトン体をみているわけであるが、今年の医学総会で黒川内科からのお話でも、また、ここに三浦先生のお書きになつた様な、あらゆるものを検査された成績の結果も、やはり血清鉄とアセトン体あたりが良いのではないかという様な成績のように了解される。しかもこの私どもの成績は、黒川内科との間には

何の関係もなく、前から私どもの所でやつておる実験で、偶然にも一致をみたのである。手前味噌の様であるが、やはり私、血清鉄、アセトン体という様なものは制癌剤の臨床効果をみる上で、比較的適当なものではないかという考えを持つ。

それと、先程からお話の癌組織にできる物質とか、またその診断に役立つ物質ということになると、効果判定に関係する物質といくらか違つて来るのではないかと考える。いずれにしても、その検査する物質が、悪液質と同じ様に増減するようなものということが非常に大事なことだと思う。

座長 癌の悪液質と、ほかの病気による悪液質というよとなことに差があれば非常に面白いと思うが、ただいまのようなトキソホルモンでおこつたものは、確かにそうだと思うけれども、そうでなく単に、これは悪液質ということではいつてしまうと具合の悪い診断法もあるかもしれない。それからどれもこれも癌に特有な反応というのは現在見つかつておらない。実際に癌細胞をとつて、いろいろのメタボリスをみても、量の差こそあれ、癌に特有というのはちよつと現在見つかつていないように思うので、そういうものを利用しての診断法ということもいまのところできかねておる。もう1つ気をつけなければいけないことは、制癌剤の場合で、たとえばナイトロジェンマスタードみたいにアルキリエージェントの場合は、エステラーゼなどをみるときに、やはりそういうものに相当影響があると思う。薬理学的にみて、制癌剤そのものが、エステラーゼの阻害体であるというような場合もあり得るので、何をみているのかわからないということも当然現われてくると思う。

島田 2ヵ月ほど前に東京の方で、日本化学療法学会の幹事の方から、最近方々の学会、研究会、その他で癌の化学療法ということが検討されておるが、この化学療法学会としては、かなり以然から、あるいは宿題報告、特別講演、あるいはシンポジウムのテーマとして今日まで検討されてきておるのであるが、それだけに、このへんでまちまちの方々の御意見を1つ学会として、今後重要なテーマをとり上げてまとめてやつたならば、あるいは今後研究される方に非常に便利ではなからうかという様な話が出たのである。早速近畿支部の幹事の方々とお話しして、本日の催が行なわれたわけであるが、おそらく私ばかりでなく、まだなんだか漠然としているところが、かなりあることと思う。もちろん一定の結論をここで出すことは最初から期待もしていなかつたが、それにかかなり近づいておると思う。しかし、いうまでもなく、癌の化学療法というものは今後の問題である。