

愛知県医師会共催シンポジウム 抗癌剤の投与法とその治療成績

全身性投与法

(1) 間歇的投与法

島田 信勝・石井 良治

慶応義塾大学医学部外科教室

動物移植癌については数種の制癌剤が連続投与よりも間歇投与した場合に副作用、効果の点で臨床使用に適していることを認めたが、多数の臨床例について検討出来た Mitomycin C (MMC) の成績について述べる。本剤を投与した悪性腫瘍は 92 例で、そのうち 77 例は癌症例で、胃癌が 50 例で大多数を占めている。

投与法別投与総量とその症例数：MMC の投与法を 1 回の経静脈投与量によつて 3 群に分類した。即ち A 群は 1~2 mg 連日投与、B 群は 4~6 mg 週 2 回投与、C 群は 8~10 mg 週 2 回投与とした。各投与法別症例数は A 群 22 例、B 群 48 例、C 群 22 例である。それらのうち A 群では投与総量 20 mg 迄が 14 例で大部分は 40 mg 以下であるが、B 群では 41~60 mg 迄が 16 例、C 群では 10 例で最も多く、投与例の半数以上は 40 mg 以上投与可能であつた。

臨床効果と投与法：臨床効果の種類は諸家の報告と大差はないが、それらを投与法別にみると、1~2 mg 連日静注群では他覚的所見の改善 5 に対して、4~6 mg 週 2 回静注群では 20、8~10 mg 週 2 回静注群では 15 で、比較的大量を週 2 回投与した群に他覚的所見の改善が一層顕著にみられる。

臨床効果発現迄の投与総量をみると、1~2 mg 連続群では大多数が MMC 20 mg 迄に効果が発現しているが、4~6 mg 週 2 回群では 20 mg 迄が 6、40 mg 迄が 7、60 mg 迄が 4、100 mg 迄が 2、101 mg 以上が 1 であり、投与総量と効果発現との間には特に関連がみられないことは 8~10 mg 週 2 回群に於ても同様である。

自覚的所見の好転も週 2 回群に圧倒的に多く、殊に食思好転は屢々認められ、しかも比較的早期、即ち MMC 20~40 mg を投与後にみられた例が多かつた。

副作用 自覚的には全身倦怠、食思不振、悪心、嘔吐、皮膚癢痒感等を認め、他覚的には舌炎、浮腫等を認めた。検査成績では白血球減少が最も多く、39 例あり、本剤投与前正常値より投与後減少したもの 35 例、投与前正常値以下より投与後更に減少したもの 4 例がある。尿蛋白陽性 20 例、尿糖陽性 15 例、尿ウロビリネ体陽性 18 例、尿中赤血球出現 12 例で、これらの大部分は 1 視野に数コノ赤血球であるが、多数の赤血球を認めたものが

2 例ある。又浮腫はこれらのうち 3 例に認められた。又これらの症例の大部分に出血、凝固時間延長が認められた。

副作用と投与法：1~2 mg 連日群では副作用の発現が比較的早く、投与総量が 20 mg 迄に現れるもの 15 で最も多い。4~6 mg 週 2 回群では投与総量 21~40 mg で現れるもの 55 で最も多い。8~10 mg 週 2 回投与群では投与総量 41~60 mg で出現するもの 20 で比較的多くなつている。即ち間歇投与法では副作用発現迄に一層多量の MMC 投与が可能である。

副作用の種類は多様であり、殊に 1 回量の多い群にそれが著明に認められる。又それらの出現時期については特に早期に多いものや遅れて現れるもの等の特徴は認められない。

白血球減少は最も治療の障害となるものである。1~2 mg 連日群中白血球減少例は 10 例あり、その大部分の 7 例は 20 mg 迄に認められている。4~6 mg 週 2 回投与群中には 27 例あり、そのうち 13 例は 21~40 mg 迄に認められ、20 mg 迄に認められたものは僅かに 6 例である。8~10 mg 群では 12 例あり、うち 7 例は 41~60 mg 迄に認められ、20 mg 迄に減少をみた例はみられない。即ち週 2 回法では白血球減少する迄に 40 mg の投与可能な症例がより多く認められる。一方 MMC 投与中止後に白血球減少する場合もあり、白血球減少からみた本剤投与中止時期は白血球数が 3,000 となつた時と考えている。

出血傾向は週 2 回群に出現頻度が多い。92 例中 21 例にこれが認められ、出血、凝固時間延長、栓球減少、鼻出血、尿中赤血球出現等があり、8~10 mg 週 2 回投与群には必ずしも多く認められていない。これらのうち鼻出血の 1 例を除いては投与を中断した症例はない。又これらのうち 2 例は本剤投与中止後に出血傾向が出現している。

本剤が白血球減少、その他の副作用のために投与中止に至るまでの投与総量と投与法との関係を癌症例 56 例についてみると、1~2 mg 連日群では 40 mg 以上のものは 63.6% とかなり多いが、50 mg 以上になると僅かに 9.1% と著明に減少し、60 mg 以上は認められない。4~6 mg 週 2 回群では 40 mg 以上 74.1% と更に多くなり、50 mg 以上は 51.8%、60 mg 以上は 40.7% と前者に較べて多量投与可能なものが多い。8~10 mg 週 2 回群では 40 mg 以上 88.9% で最も高率であるが、50 mg 以上は 55.6% で前者と余り相違がなくなり、60 mg 或は 70 mg 以上はそれぞれ前者に比してかなり少

くなっている。即ち週2回投与法では1回量も多く、投与例の約半数は総量50mg以上投与可能である。この場合でも1回量の増加するにつれて、長期多量投与の可能性は少くなる。

白血球減少防止を行なった場合、即ちコバルトグリーンポール、ビタミンK、Ac-17、Leopon、Neomynophagen C等を同時使用した例では一般により多量の投与が可能であり、更に間歇投与した2群を較べると、4~6mg週2回群が、8~10mg週2回群よりも長期間使用可能例が多く、最大投与量は191mgであつた。

副作用発現症例数と発現率をみると、1~2mg連日群では18.1%、4~6mg週2回群では27.1%、8~10mg週2回群では50%と半数に何らかの副作用が発現し、少量連日群に副作用が少い様にみえるが、これらの副作用についてはその質と程度が問題となるわけで、間歇投与群でも50~60mgを境として、それ以上投与継続不能な例は8~10mg群に多くなっている。又白血球減少のカーブは8~10mg群が急峻であり、且つ投与中止後も減少を続けるもの或は恢復の極めて緩慢なものが認められる。

各投与群の緩解率をみると1回量の増すに従つて高くなり、8~10mg週2回群では45.5%と連日群の約2倍を示している点には魅力があるが、副作用の点を考慮すれば、殊に長期治療を要する場合にこの量を投与するには更に副作用、殊に白血球減少防止に対する工夫が必要である。

結 語

1) 間歇投与法は1回量が比較的多量で効果の発現例が多いが、長期投与可能な方法として、週2回法では1回量は6mgが適当と考えている。

2) 1クール量の決定は再発防止に連なる問題でにわかに決定し難いが、投与総量20~40mgに至つた際に自他覚的効果の発現する場合が多く認められているので有効投与総量と言う意味で4mgを1クール量とし、短期間に有効量を投与するために6~10mg週2回法を行なっている。

(2) 制癌剤の術前投与法について

陣内伝之助・小野正員・岡島邦雄

小林淳一・折田薫三・榊原宣

三宅一忠・亀山英之・森下和郎

岡山大学第一外科

最近、癌に対する化学療法はめざましい進歩をとげたが、今日においてもなお制癌剤のみで癌を根治させることはほとんど不可能である。従つて癌治療の大部分は依

然として手術的療法に頼らなければならない現状である。しかしながら、すでに血管やリンパ管の中に侵入した癌細胞、あるいは周囲に撒布された癌細胞に対しては、これを完全に除くことは不可能であり、このようなものに対しては他に何らかの強力な補助的療法の併用が必要となる。最近進歩した化学療法はこのような意味から重要な意義を持つようになった。申すまでもなく、この両者の併用が現在最も有効な治療法の1つとなつてゐることは周知の事実である。

さて、私ども臨床家としてはこの両者をいかにうまく組合せて最大の効果をあげるかということが当面の大きな課題であろう。これには投与時期、投与量、投与方法など多くの問題を含むが、ここでは投与時期の問題を取上げ、従来あまり行なわれていなかった術前投与法について私どもの見解をのべてみたい。

まず第1に術前投与法の制癌効果についてのべる。術前に投与された制癌剤がはたして腫瘍の増殖、転移を抑制し、術後の再発を防止しうるかどうかは全く未知の問題であつた。そこで私どもは実験的にこれを確かめることにした。

使用した動物は、 C_3H とddとの雑種第1代 F_1 マウスで、腫瘍としては腹水肝癌MH134を使用した。この腫瘍は C_3H 系マウスには100%皮下移植が可能で、しかも自然治癒がなく、移植したものは全例腫瘍死する。またその上、移植後5日以上経過したものは制癌剤のみで治癒させることは不可能であり、さらに結節型腫瘍を外科的に剔出してもその後には局所再発あるいは転移形成のため極めて高い死亡率を示すという特殊な腫瘍である。このように本腫瘍は私どもが取扱っている人癌の臨床像に極めて類似した経過を取るため、この種の実験には最適の腫瘍である。

さて、実験動物は次の5群にわけた。すなわち、対照としては腫瘍移植のみを行ない、制癌剤を投与しない群、第1群は腫瘍移植後7日目に根治手術を行ない、手術翌日から8日間ナイトロミンを投与したもの、第2群は移植後14日目に根治手術を行ない、翌日から8日間ナイトロミンを投与したもの、第3群は移植後5日目からナイトロミンを5日間投与し、投与終了の翌日に根治手術を行なつたもの、また第4群は移植後12日目からナイトロミンを5日間投与し、投与終了の翌日に根治手術を行なつたものである。

すなわち、第1、第2群は術後投与群、第3、第4群は術前投与群である。また、第1、第3群は早期手術群、第2、第4群は晩期手術群である。以上の各群について1年間にわたつて経過を観察した結果は、第1群の生存率57.0%に対して第3群の66.7%、また第2群の21.4

% に対しては第4群の41.7%と、いずれも術前療法の方が有効であり、また早期手術群にくらべて晚期手術群の方がより一層有効であつた。

このような実験結果から直ちに人癌に対する化学療法のあり方を論ずることは冒険かもしれないが、少なくとも臨床像により近い条件のもとで私どもが行なつた実験結果からみると、術前療法は極めて有効な方法であり、とくに晚期手術の多い人癌に対しては一層有効に作用することが期待できるものである。

次に術前に投与した制癌剤の流血中癌細胞に対する制癌効果について考えてみよう。血中に流入した癌細胞が着床して転移を形成し、術後再発の大きな原因をなしていることはすでに周知の通りである。諸家の臨床的報告をみても、癌患者の10数%から60%内外は流血中に癌細胞をみとめており、またこれらは手術操作によつて一時的に増加することも知られておる。このように癌患者はすでに術前から転移の危険にさらされているわけであるが、とくに全身の抵抗力の低下した術後では転移の形成に恰好な条件を提供しているのにも拘らず、色々な制約のために徹底した化学療法を行ないがたい状態にある。そこで術前にあらかじめ投与した制癌剤がこのような転移を防止するのに有効であるならば術前療法の意義はまことに大きいというべきであろう。

さて、術前療法のこのような効果はさきに示した実験成績からもほぼ推察できるところであるが、私どもはさらに積極的にこの問題を究明するために次のような実験を行なつた。

すなわち F_1 マウスの背部皮下に MH 134 を移植し、一定時日後に右心室から血液を採取して、これを他のマウスの尾部皮下に移植し、腫瘍の発生状態を比較した。なお、マウスは5群において、第1群は制癌剤を使用せずに14日目に採血し、第2群は14日目より7日間ナイトロミンを投与し、投与終了翌日に採血、第3群は制癌剤を使用せずに21日目、第4群は21日目より7日間ナイトロミンを投与し、投与終了の翌日、また第5群は制癌剤を投与せずに28日目の心血を夫々他マウスの尾部皮下に注射し腫瘍が移植されるかどうかを1年にわたつて観察した。

その結果は、第1群8例中1例、第3群5例中1例、第5群4例中2例にそれぞれ腫瘍の形成をみた。しかしながら、これらはいずれも制癌剤を使用しなかつた群であり、投与群では11例中腫瘍の形成をみたものは1例もなかつた。以上の結果は血中に遊離している腫瘍細胞に制癌剤が有効であつたことを示すものであり、ひいては術前に投与した制癌剤が術後の転移防止に有効である1つの証拠とも考えて差支えないと思う。

第3にこのような投与法における副作用について考えてみよう。

まず一般的に申して制癌剤を術前に投与することは、手術侵襲によつて全身的な抵抗力の低下した術後に行なうよりも、副作用が少なく一層徹底した治療を行ないうる利点が考えられる。しかしながら、その反面欠点を有していることも否定できない。と申すのは、すべて制癌剤はある一定量以上投与しなければ臨床効果は期待できないことが経験上わかつておるので、術前の限られた期間内にこの量を投与しようとするれば、いきおい1回の投与量は大量とならざるをえない。このような短期間の大量投与では副作用もある程度増加するし、さらに制癌剤の投与時期と副作用の発現する時期との間に多少の時間的なズレを生じてくるために、患者の状態に応じて投与量あるいは投与法などを適当にコントロールすることが極めて困難である。そこでいきおい機械的投与に陥りやすく、思わない事故を招くこともないとはいえない。

さて、副作用であるが、私どもはこれを自覚症状と他覚症状とにわけて観察することにした。まず、自覚症状としては、食欲不振、はきけ、全身倦怠などの項目について調査し、全期間を通じてこのようなものがあつたものを(+)とした。また、他覚症状は、赤血球数、白血球数、血小板、出血時間その他の検査項目について、制癌剤投与前、投与直後、および手術前日にそれぞれ測定した。なお副作用の発現状態を一層明らかにするために輸血、輸液などを併用しない非処置群と、副作用防止の目的でこれらを併用した処置群とにわけて観察した。

マイトマイシンの例をみると、このように輸血あるいは輸液を併用すると、副作用は自覚的にも他覚的にも著明に軽減せられる。また、これはその他の薬剤についても同様である。

次に副作用が比較のおくれて発現する点より術後の経過に悪影響を及ぼすのではないかという懸念が起る。之に対しては私どもは最終投与日より5~7日間、白血球、血小板、出血時間などの推移を観察して、これらの副作用が増強する傾向にあるものは手術を延期して不測の事故を防止するように心掛けておる。現在までこのような状態で手術を延期したものは2例であり、いずれも1か月以上の延期を余儀なくされた例である。

術前投与法を行なつた症例の術後経過は対照例にくらべて原因不明の発熱、回復の遅延、縫合不全、膿瘍形成などが幾分増加する傾向にあるが、いずれも致命的なものではない。従つて術前投与法における副作用は短期大量投与にもかかわらず比較的軽度で、輸血、輸液などを併用し、あるいは患者の管理を適切に行なえば安全に手術を遂行しうるものである。

最後に術前に投与した制癌剤が癌病巣に対していかなる組織学的変化を与えるかという点について述べてみたい。術前にあらかじめ制癌剤を投与した後、手術的に癌組織を取出し、その組織学的変化を観察することにより私どもは投与した制癌剤に対する癌組織の感受性を知ることができる。これは術前療法の大きな利点であるとともに、胃癌のように他覚的に効果を判定するのが困難な癌においては、最も確実な効果の判定法ということができる。

私どもは前に述べた方法で胃癌の術前に制癌剤を投与し、術後剔出した癌組織について組織学的にその変化を観察した。

その結果、主腫瘍にはほとんど変化を認めなかつたが、転移巣には種々の程度に癌細胞の変性を証明することができた。すなわち、剔出した全リンパ節について連続切片を作製し、とくに癌巣の中心壊死を除外するために長軸が7mm以下のリンパ節で、正常のリンパ構造が未だ保たれておるといような微小転移巣に注目して鏡検した。マイトマイシンの例でスライドをみると、核の融解、濃縮や、核質脱出、核破壊があり、強いメタクロマジーを起しておるもの、核酸染色でほとんど染まらないもの、また、多核の巨細胞を形成するといったような核障害の所見のもの、細胞質の染色性も低下し、結局は凝固壊死に移行していくもの、等が認められる。

さて、制癌剤の効果を総括的に判定するためには、以上のような所見が5カ所以上の転移リンパ節に共通して存在したものを私どもは(+)と判定した。このような方法で判定すると、少数例ではあるが、35.3%に有効という結果を得た。ここで、注目すべきことは有効例はすべて40mg投与群であり、30mg以下のものは有効像を認めることができなかったことであり、これは従来報告とよく一致しておる。なお、当初私どもが期待していたような癌型あるいは癌腫と生体側の条件などによつて感受性に差異があるかどうかについては一定の傾向を見出すことはできなかったが、この点は今後の検討に待ちたい。

以上、術前療法に対する私どもの考えについて述べた。

私どもがここに示した投与方式は未だ完成されたものではなく、なお検討を要するいくつかの問題を残してはおるが、術前療法にはこのように多くの利点があり、すぐれた方法であるので、今後手術と併用する化学療法の面において、術後投与法とともに大きく取上げられなければならない問題であると考ええる。

(3) 術後のマイトマイシン療法に関する臨床的ならびに実験的研究

芝 茂・田口 鉄男

大阪大学微生物病研究所

臨床研究部外科

抗癌剤の臨床応用の実際については、いまなお考えねばならない多くの問題を残すわけであるが、基本的には重要なことは、治療しようとする癌腫と、用いる抗癌剤の適応性の問題であると思う。

しかし、このシンポジウムのテーマとなつておる投与法の問題も、決して軽視すべきものではなく、今後ともなお慎重に考究されるべきものであつて、とくに、外科的療法に化学療法を併用する場合には、手術という操作が当該癌細胞の脈管内への移行ならびに腹腔内への撒布ということを当然の結果として助長するものであるから、薬剤投与の時期という問題もまた、重要な意義をもつことになる。

私どもは、これら2つの事項を十分に考えのうちにに入れて、目下、胃癌の術後にマイトマイシン療法を併用し、これがよく胃癌の術後成績を向上せしめ得るか否かを観察しておる。

現在までに、この療法を行なつた症例は58例で、治療後1年以上を経過している症例は45例、その中26例はすでに2年以上、10例は3年以上を経過しておる。

これらの症例を、手術時の印象から大別すると、less curative operationに終つたと思われるものが32例ある。

いうまでもなく、これら術後マイトマイシン併用の臨床的效果判定の最後のきめ手は、生存率であるから、まず、これら症例の現在までの生存率をみると、1年生存率は67%、2年生存率は54%である。なお、3年以上経過したもの10例の中、5例はいまなお生存しておる。

そして、この5例の中には、このように、残胃漿膜に多数の結節性癌病巣の存在していたものも含まれておる。

もとより、このような併用療法の手術単独の場合との優劣の判定は、観察症例、手術術式等の極めて近似した条件のもとで、その5年生存率を比較して、はじめて決定すべきものである。

しかし、いまかりに、私どもの同じ手術場で手術した胃癌症例について、マイトマイシン療法を併用したものと、しなかつたものという条件だけで比較すると、併用療法群の2年生存率は、手術単独の場合のそれよりも、25%高く、数字だけからみた3年生存率も、ほぼそれに近似した成績である。

いずれにしても、いまだ症例数も少なく、観察期間も短かいので、マイトマイシンの術後併用が胃癌の手術成績を向上せしめ得るとは断言できない。

しかし、いくらかでも効果があり、少しでも手術単独の群に勝るものがあるとすると、その原因を追究することは、治療上極めて重要なことであり、さきの成績に根拠を与えることになるので、私どもはこの研究の当初から、各症例について、ここに示すような、手術の予後に影響をもつと考えられる諸因子を詳細に調査検索し、現在、それと生存期間との関係を吟味しておる。

本日は、1年以上経過例について、これら観察事項のうち、とくにこの併用療法に関係の深いと思われる6項目のみについて述べる。

まず、腹膜ならびに周囲臓器への転移の有無との関係では、転移陽性のものでも、すでに2年以上、または3年以上に達するものが相当数にある。

切除標本の肉眼的癌型との関係では、全例、予後不良とされているⅡ型以下に属しておるが、現在すでに2年をこえて生存しているものが、14例、約1/3ある。

なお、この場合興味あることは、この分類での硬癌例で、2年以上生存しているものもあるということである。

癌組織の胃壁浸漬度との関係をみると、一般的に、壁浸潤の高度なものほど生存期間の短かい点、手術単独療法の成績に似ておるが、漿膜に達する第Ⅲ度で、2年以上経過した12例の中、6例は生存し、3年経過例8例の中、3例がなお生存しておる。

手術の切除範囲という問題のうち外にあると考えられる組織型との関係は、マイトマイシンとの適応という点で興味をもつて観察しておるが、未分化髄様癌の症例13例でも、2年経過例5例の中3例は生存しておる。この点については、今後充分に吟味してゆきたいと思う。

CPL分類との関係を、まず、CP型の方に分けて検討すると、PⅡ、PⅢ型の症例25例の中、2年以上経過したものは14例であるが、7例はなお生存しておる。

一方、L型の方の分類で、胃癌の予後に極めて悪い影響を及ぼすものと考えられる。LⅡ型以上の所見を示した症例は、僅かに5例であるが、いずれもなお生存し、2年10ヵ月に達するものもある。

この成績のみを見ると、loose cell cancer に対して、術後マイトマイシン療法が何等かの意義をもつようにも考えられる。

胃区域リンパ節との関係では、もちろん、転移のなかったものがあつたものより良好ではあるが、転移陽性のものでも、3年以上の長期生存者がみられる。

以上、現在までの成績を要約すると、マイトマイシン療法が、手術の予後に深い関係をもつ諸因子のいずれか

に、効果的に働いたという積極的な事実はなく、僅かにその一部にそれを思わせるような成績を得たにすぎない。

なお、私どもは、この臨床面での術後マイトマイシン併用の研究に平行して、MH 134 腫瘍を用いて、モデル実験を行なつておる。

この腫瘍を、C₃H マウスと dd マウスとの F1 交配第1代のマウスに移植すると、その移植率は100%で、自然治癒はなく、マウスは約40日以内に必ず腫瘍死するものである。

そこで、この腫瘍を尾部皮下に移植して、移植後3日、7日、および10日目に、腫瘍部を含めて尾部を切断、その後一定量のマイトマイシンを腹腔内に投与、120日まで観察した。

同一マウスの腹水を尾部に移植して、3日後ならびに7日後に尾部を切断、ついでマイトマイシン 10 mcg/mouse を5日間腹腔内に投与した場合のそれぞれの成績をみると、いずれもマイトマイシン併用群の生存率は、手術単独群のそれより良好である。

また、他のシリーズで、移植10日後尾部を切断、5 mcg/mouse のマイトマイシンを5日間投与した群では、120日間、100% 生存しておる。

なお、マイトマイシン単独投与群では、70日で90%が死亡、手術単独群では、60日までに約40~50%は死亡する。

以上、私は、癌の手術成績を向上させる目的で、術後に抗癌剤を投与した場合の成績を述べた。そして、この術後投与法については、私は私なりの1つの考えをもつておる。しかし、最終的にいい得ることは、手術を中心として、術前から術後までの、いずれの時期が、抗癌剤投与の時期として適当であるかについて結論を出すことは、現在の段階としては、時期尚早であろうということである。

この、手術を中心とした抗癌剤投与の時期の問題に限つても、なお、今後、多くの研究者が種々の抗癌剤を術前術後に投与し、それぞれの場合の5年生存率をみた上で、はじめてその良否は判定さるべきものだと思う。

(4) 併用投与法

—合理的投与法の考察—

近 藤 達 平

名古屋大学今永外科

外科手術と併用して癌化学療法剤を用いる事は日本、ポーランド、ドイツ、ロシア等で始められた事であり臨床的に又実験的にその効果が認められて来ている。此の

方法の原理は静脈内或いは各種の場所に腫瘍が遊離状態にある時に化学療法を行なえば有効に作用せしめる事が出来るという点にあると考えられる。

現在入手しうる制癌剤は体にある大きな腫瘍に非常によく効くとは言いがたいのが現状であるが例外的に効く事もある。例えば Alkylating agents は卵巣の癌にはよく効くしそれ程ではないにしても乳癌にもよく効く。とはいえ腫瘍の大いさが 25% 減少する事は稀にしか見られないのであつて固形腫瘍が明らかに破壊されている事が認められても大部分の腫瘍は影響されずに残っている事が多いのである。然し悪性腫瘍を含んでいる浸出液は抑制されるし制癌剤を直接体腔内に入れてやると腫瘍細胞の数は明らかに減少して制癌剤はよく効いているのである。此処に吾々の症例で胃癌による癌性腹膜炎の患者に腹水中癌細胞を検索し乍ら Endoxan を投与した症例を示しておく。

以上述べた事から手術と化学療法とを併用すれば効果的である事が分るのであるがそのモデル実験として次の様な研究を行なつた。即ち吉田肉腫を皮下に移植し 2 週間目に可成り大きくなつた時にその 2/3 の切除手術をする。そして其後にナイトロミン或いはマイトマイシンを投与し併用療法を行なつたわけである。対照としては全く処置を行なわないもの、2/3 切除手術のみ行なつたもの、ナイトロミン投与のみ行なつたものを観察した。その結果対照の 3 群では生存動物は全く見られないのであるが手術と制癌剤とを併用すると著明な効果が見られ 60% 以上が治癒するのであり、此の併用療法が如何に大切であるか分るのである。同様な実験としてマイトマイシン C を手術に併用して行なつた時もほぼ同一の結果が見られているが、制癌剤単独でも或程度の効果がみられている。

以上の実験で手術に制癌剤を併用すると有効な事が分つたと思うが、然らば制癌剤を投与するには如何にしたら最もよいかという事が問題となるであろう。先づ手術前に制癌剤を投与する事であるが吾々も 6 例の患者について術前投与を追試してみた。すべて胃癌と思われた症例である。開腹時に胃癌組織及び所属淋巴腺をとり組織学的にしらべたのであるが、例えば第 1 例加藤例に於てはマイトマイシン 10 mg 4 日間、即ち全量 40 mg 使用した結果、副作用は全く認められない。腫瘍組織は腺癌であつて制癌剤を使用した結果、主病竈及び転移淋巴腺に著明な効果が認められている。淋巴腺の転移は全く壊死におち入り癌組織は全く認められないのである。又第 3 例堀例に於ては副作用として食欲不振、全身倦怠が見られたが、同じ腺癌であつても主病竈たる癌組織には全く効果が認められる事がなかつたのである。又第 5 例

の梅村例であるがマイトマイシンを使用して副作用は見られなかつたが、開腹の結果は胃癌は認められず誤診である事が明らかとなつた。第 6 例の鷲野例は胃癌例であり主病竈及び転移淋巴腺に或程度の効果は見られているのであるが副作用として出血が甚しく出血時間も 3 分から 6 分に延長し術後出血の為遂に死亡するに至つた。所で第 5 例の様に誤診例に制癌剤を使用し若し悲惨な副作用をおこす事のあるべきを考え教室の最近の胃癌例につき統計的観察を行なつてみた。即ち 82 例の中術前術後診断共に胃癌であつたものは 65 例であるが残る例の中 9 例は術前診断が胃癌であつたものにも拘らず開腹により胃癌でない事が制明したのであつて胃潰瘍 4 例、胃炎 3 例、胆道癌 1 例、肺炎 1 例を含んでいる。私は 1 例と雖も上述第 5 例の様な例を起すことは極力さけるべきであると信ずるものであり、即ちあやまつて制癌剤を使用する例が 12% にも達する事は決して軽視してはならないと考えるのである。

次に術前に制癌剤を投与する事に賛成しかねる理由として制癌剤は大きい腫瘍より小さい腫瘍に有効であることがあげられると思われる。例えば実験的に各種細胞数、即ち 1,000 万、800 万、100 万、50 万、10 万、1,000 の吉田肉腫細胞をラッテに腹腔内移植し移植の翌日から 4 日間マイトマイシンを 333 mcg/kg ずつ投与して治癒率をみたのであるが、明らかに細胞数が少ない方が治癒率が極めて良好であり又 10 万以下では飛躍的に治癒率が上昇する。外科的根治癌切除手術の前と後とを比較すれば細胞数に格段の差がある事は明らかであるから同量の制癌剤を用いるならば術後に用いるべき事は言を俟たないであろう。又同じ種類の実験としてラッテに腫瘍 A を皮下移植し此れが十分大きくなつてから腫瘍 B を移植し B 腫瘍がふれうる程発育した時に A 腫瘍を切除して直ちに制癌剤を 3 週間にわたり投与した場合、A 腫瘍を除去した時と除去しない時における B 腫瘍の大いさを観察しその治癒を比較したのである。つまり A 腫瘍の残存しているものは術前投与に相当し A 腫瘍を切除（浸潤は残存）したものは術後投与に相当すると考えてよからうと思う。然る時は A 腫瘍除去動物の B 腫瘍の治癒は 62% であるのに A 腫瘍残存せる時は 25% であつて此の事から制癌剤は術後に投与すべき事が分ると思われるのである。

次に第 3 の理由として adverse effect があげられると思う。即ち腫瘍を切除してあれば転移元となる腫瘍塊がないのであるから adverse effect の危険も極めて少いと考えられるのであつて此れにつき少く述べてみよう。此の adverse effect という名前は比較的無効な制癌剤を使用する際に腫瘍が逆に大きくなつたり転移が逆

に増加したりする現象に対し吾々が命名したものであつて動物実験でも証明する事が出来る。例えばラッテに吉田肉腫を皮下移植し1週間目より此れに対しナイトロミンを5mg/kg 7日間投与すると内臓の転移が著しく増大するのであつて対照に比し転移所有臓器数は1.7倍に迄上る。又エルリヒ腫瘍細胞をマウス尾静脈内に注射して2週間目よりHN₂を0.5mg/kg注射してやると2回投与した時にadverse effectとして肺臓内転移が最も多く見られ、3回、4回投与すると再び次第に転移数が減少し始める。此の追加量で転移がへり始めたのは真の制癌作用が現れ始めたものと考ええる。同じ事はActinomycin Dでも言えるのであつて、50mcg/kg 3回投与でadverse effectは最高となるが4回、5回投与では転移の数は次第に減少する。

此の様にadverse effectが現われる理由として比較的無効な制癌剤を担癌動物に投与した場合、制癌剤が腫瘍に作用するよりも宿主に強く作用して腫瘍に対する宿主の抵抗を下げる作用の方が強い事が考えられるが、此の内制癌作用のみを分離して宿主に対する影響をみる為に腫瘍移植前の制癌剤投与を試みた。即ちActinomycin D, HN₂, TEM, NMO又は6MPを4日間投与しその翌日にエルリヒ腫瘍細胞数10,000個を皮下に移植し後腫瘍の目方を比較測定したのである、その結果Actinomycin D, TEM等で処置した場合に最も腫瘍の発育が著明である事が認められた。移植細胞数を1,000にへらした時には対照では移植不能であるのにTEM前処置では可能であつた事から、此の制癌剤前処置は腫瘍発育に対してのみならず腫瘍移植法をも容易にする事が分つたのである。

此際制癌剤で前処置を行なつても腫瘍の発育が良好にならない場合もあるが、此れは制癌剤が体外へ排泄されるか又は破壊される速度と関連して、制癌作用が生体に対する作用よりも長く残っているか又は制癌作用が体外排泄の為速かに消失する為であると考えられ、此の事は制癌剤の投与中止直後に移植した場合と時間をおいて移植した場合とについて転移発生状況を比較すれば明らかとなるのである。例えばNitromin, 8-Azaguanineは此等投与中止後6時間に移植した場合には転移発生状況は共に著しいのであるが4日後に移植するとNitrominの時は大差がないのにAzaguanineでは転移発生が甚しく減弱する事からも分る事である。

以上述べた様な宿主に対する作用は制癌効果のない薬剤を使用して宿主抵抗のみ下げる事によりモデル実験として示す事が出来る。例えばCCl₄を投与して宿主抵抗を下げて腫瘍移植を試みるとラッテにCCl₄ 0.1投与により可成りの転移増大が認められるが0.1を2回投与又

は3回投与すると投与回数の回を重ねる程腫瘍転移増大が著明に見られるに至るのである。又コーチゾン投与しても同じ傾向が見られるのであつて、例えばコーチゾン2.5mgを4日前ないし移植4日後の間に1回投与する事により尾静脈内注入エルリヒ腫瘍細胞の肺転移が増大し、更に肝臓転移迄も認められる様になつてくるのである。更に種々の数のエルリヒ腫瘍細胞を移植する時にはコーチゾン処理により極めて少数細胞でも、殊に皮下移植の時には単一細胞でも移植可能となつて来るのである。以上述べたadverse effectは臨床例でどの位おこるかという私の見た患者で約10%に認める事が出来た。即ちTSPA使用例では91例中9例、Actinomycin D使用例では50例中4例に見られたのである。

次に第4の理由としてあげられる事は担癌動物に比較的低効な制癌剤を投与した場合血中癌細胞は必ずしも減少する事なく時にはむしろ増大する事である。此事はAdverse effectの他の1つの説明となりうると思われ内臓転移増加を来す1因となる。吾々はラッテ尾静脈内に吉田肉腫を注入し肺転移を作らしめ此れに制癌剤を投与して血中細胞の消長を追及したのである。

以上述べ来た理由により吾々は制癌剤の術前投与には賛成しないのであるが然らば如何なる投与法が最もよいか、吾々の成績をお目に掛けたい。即ち吉田肉腫皮下腫瘍の2/3切除手術に併用して制癌剤を種々の時期に投与した。何れも4回投与で術前、術中投与開始及び術後の3種類である。その結果は術中投与開始に最も良好な成績が見られ術後投与が此れに次ぐ成績であつた。又内臓転移も術中投与開始及び術後投与に最も転移が少ない成績が得られた。以上の成績から術中投与開始が最もよいと考えられる。

然らば何故術中投与が術後投与よりも良好な成績が得られるのであろうか。それにつき述べる前に腫瘍切除手術自体が転移に及ぼす影響につき述べる必要がある。吉田肉腫皮下腫瘍の2/3切除手術を行なつた時は対照として皮膚切開のみの場合に比較して内臓転移状況は1.6倍に増大しているのであるが此事は手術操作によつて腫瘍細胞が血中に遊離せられ此れが内臓転移を示すものと考えられるのである。従つて手術中に第1回の制癌剤投与を初めるならば血中遊離癌細胞が組織内に定着しない内に制癌剤が働く事になり最もよく作用するものと考えられる。細胞が定着しない内に制癌剤を用いると最も有効に働く事は腫瘍細胞転移後色々な間隔をおいて制癌剤を用いてみると分る。例えば移植後24時間、8日、2週間後に用いてみると24時間では100%治癒するものが後になつて来ると治癒率が低下する。即ち制癌剤を早期に用いる程つまり定着しない内に用いるならば頗る効果的