に抗癌剤を用いる事が出来るのであつて 24 時間以内に使用したものは術中投与、8 日後のものは術後使用の状態にあたるものと考えられるのである。

以上述べた事から同量の抗癌剤を用いるならば術中に抗癌剤使用の開始をするのが最もよいという結果が納得出来ると思われ吾々は臨床的に此の方法によつて抗癌剤の投与を行なつてゐる次第である。

局所的投与法

(5) 体外循環装置による抗癌剤の局所投与法

—とくにその方法について—

橋本義雄・榊原欣作

名古屋大学橋本外科

最近、内外各所で試みられつつある体外循環装置による抗癌剤の局所的投与法について方法の概略を述べる。

1. 体外循環の装置について

生体から静脈血を脱血し、この血液に酸素を人工的に付加し、動脈血として再び生体に送入する人工心肺装置は、元來心臓外科の領域で研究され、現在では直視下心臓内手術の臨床に盛に使用されている。

装置の構造は各研究者によつて種々多様であるが、吾々は現在、metal-finger 型 pump を人工心とし、回転円板型人工肺をこれと組合せて使用している。

かような人工心肺装置は、心臓内の手術操作を行なう時間の間、心臓及び肺を by-pass し、全身の血液循環と、静脈血への酸素付加を行なうことを目的としたものであるが、同様の装置によつて生体の一部のみの体外循環と行なうことも勿論可能である。従つて癌その他悪性腫瘍の存在する局所だけを、体外循環に切換えこの体外循環回路中に抗癌剤を投与することによつて、生体に直接使用する場合には、到底使用することのできない高濃度、大量の抗癌剤を腫瘍の存在する局所に選択的に投与することができ、しかも全身投与に比較して抗癌剤の副作用を少なくし得る点がこの投与法の最大の特徴である。

この方法は従つて腫瘍の存在する局所に対する支配動脈が限定されている部位には最も効果を期待できるところから、四肢に最も広く応用され、次いで骨盤内臓器や、脳にも応用されている。

2. 体外循環の方法について

a) 上肢

上肢に対する局所体外循環は、通常、低位腋窩動脈灌流 low axillary perfusion と、高位腋窩動脈灌流 high axillary perfusion とに区分されている。

腋窩リンパ節に腫脹のみとめられない場合には、低位灌流を施行する。小胸筋の内側から腋窩動脈に canulation を行ない、それらの先端は三角筋の付着部に達するまで挿入する。この先端の位置よりも中枢に駆血帯による緊縛を行ない、抗癌剤を含有した体外循環の血液が全身循環の漏洩することを防止する。

腋窩リンパ節腫脹の存在がみとめられる場合には、高位灌流を施行する。これは灌流の流域を単に上肢だけでなく、腋窩にも拡大しようとするもので、canulae の先端は小胸筋の付着部付近に止めるので、駆血帯による緊縛を行ない得ない。

低位、高位いずれの場合も、体外循環の分時流量は 50~70 cc で、nitrogen mustard を 15~20 mg, nitromin では大凡その 3 倍量を使用する。

全身循環系への抗癌剤の漏洩は、駆血帯を使用することの可能な低位灌流では殆どあるいは全くみとめられないが、駆血帯緊縛による漏洩防止のできない高位循環では、殆どすべて全身循環系へ移行する。

b) 下肢

腫瘍の局在が膝関節より末梢の場合には、膝窩動脈灌流を施行する。大腿中央部に駆血帯緊縛を行ない、流量は 50~75 cc/min. の間に規定する。全身循環への漏洩度は非常に少なく、多い場合でも 10% までである。

膝関節よりも中枢に存在する腫瘍に対しては、大腿動脈灌流を施行する。この場合、動脈側 canulation は大腿動脈から行ない、その先端は大腿深動脈の分岐点よりも中枢に止める。静脈側では大伏在静脈から canula を挿入し、大腿静脈に達してから末梢へ向けて固定する。大腿動脈周辺に、もしリンパ節腫脹がみとめられれば、血管露出時に摘除する。

大腿動脈の露出が困難な場合、多くは血管周囲のリンパ節腫脹が高度なためであるが、この時には更に高位、即ち外腸骨動脈から灌流を施行する。Canulae の先端は、大腿灌流の場合よりも、更にやや中枢に止める。

大腿、外腸骨動脈灌流時には、いずれも下肢起始部に駆血帯を装着し、漏洩を防止するが、腸骨稜に骨釘を打ち、駆血帯をこれにかけることによつて、その滑脱を防止する方法が便利である。

いずれの灌流法においても灌流領域は殆ど同じであるため、いずれの場合も灌流流量は 100~120 cc/min. で施行し、全身循環への漏洩は 10~20% に止まる。

c) 骨盤内臓器

骨盤内臓器に発生した悪性腫瘍の術前又は術後治療として局所灌流法が応用される場合がある。

開腹し、腹部大動脈、下大静脈を露出し、いずれも腎動脈分岐点より末梢で一時血流遮断を行ない、遮断部

より更に末梢で canulation を施行する。腫瘍の存在する局所に關係のない各分枝も一時血流遮断を行なう。同時に大腿起始部に駆血帯緊縛を施行する。

流量は 150~200 cc/min. で行なうが、全身への漏洩は 50~70% に及び、かなりの移行がみられる。

d) 頸動脈流域：

口腔、鼻腔、咽頭部などの腫瘍に対して外頸動脈を介して体外循環血液を送入する外頸動脈灌流を施行する。

動脈側 canulation は、上甲状腺動脈よりやや末梢の外頸動脈に施行し、浅頭頸、頸、耳介後、後頭及び顔面各動脈などの諸分枝は灌流を必要とせぬ部位への流入部ですべて一時遮断し、要求される部分だけに対して局所灌流を行なうことを企図したものである。

静脈側では内頸静脈へ canulation を施行する。

頭部全体への灌流を目的とする場合には、総頸動脈から血液を送入する。

外頸動脈からの灌流の場合、75~125 cc/min. の流量で通常行なうが、全身への漏洩は 70~80% に達する。

3. 薬剤について

この方法に使用される薬剤の種類と量は、腫瘍の性質や各研究者によつて区々であるが、nitrogen mustard を例にとると 0.3~1.5 mg/kg の間にある。Nitromin では大凡その3倍量が使用されている。

4. 体外循環の時間

体外循環の継続時間は、使用する薬剤によつて規定される。

Short acting の抗癌剤、例えば nitrogen mustard は、循環中数回に分割注入する最後の注入から後、約 20 分位施行するのが例とされ、従つて全体では 30~40 分の循環を施行する。

作用時間の長い phenylalanin mustard などでは 60~90 分間の灌流を行なっているようである。

吾国で通常使用される nitromin, mitomycin, tespamin その他は大凡、30~40 分程度の灌流を行なっている。

5. Wash out について

体外循環の終了後、灌流の流域には抗癌剤を多量に含有した血液がそのまま残留しているため、これをそのまま全身循環系と接続すれば、抗癌剤は全身循環系へ移行流入し、本法の意図に反することとなるので、残存する体外循環系血液は灌流流域から除去しなければならない。この操作を wash out と呼び、種々の操作が各研究者によつて発表されている。

最も簡単には局所灌流の静脈側 canula から 500 cc 位の脱血を施行する。或いは動脈側から薬剤を含有しない血液を 1,000~1,500 cc 送し、略同量を静脈側から脱

血する。或いは 500~1,000 cc の Dextran を動脈側から送し、静脈側からこれを誘導、流出させ、血性をみとめなくなつてから、500 cc 程度の血液を送入し、尚同量を静脈側から流出させて後、全身循環系を接続する方法も報告されているが、いずれの方法が最も秀れているかについては、まだ結論を得ていない。

6. 映画の供覧

以上、要約した体外循環装置による抗癌剤の局所投与方法を施行した症例の映画を供覧する。63 才の男、左大腿内側の malignant melanoma で小児頭大に発育し、肺転移をみとめた症例であるが、大腿動脈灌流を施行した。

使用した薬剤は mitomycin C 20 mg, 4 回に分割注入し、循環時間 40 分、流量は平均 200 ccc/min. である。

7. 結 論

以上のべた体外循環装置による抗癌剤の局所投与方法は、抗癌剤投与方法の 1 つの新しい試みとして、近時次第に着目されつつあるものである。

この方法によれば、現在の抗癌剤の全身投与時に出現する不快な諸副作用を軽減しながら、しかも全身投与時に比較すれば非常に高濃度、大量の抗癌剤を腫瘍局所に灌流させ得るのであるが、部位によつてはかなりの量の薬剤が全身循環系へ移行することを適確に防止できない憾みをもっている。

また観血的投与方法であるために、頻回に反復できない点も、本法の欠陥である。

この方法は元来、その効果、副作用の点で未だ満足するに足らない現在の抗癌剤を基礎として考案されたものであつて、効果が完全で、副作用の全く見られない秀れた抗癌剤が出現すれば、本法の適応もまた極めて限定されたものとなるではあろうが、それまでの時期においては、前述のような本法の欠陥を技術的に克服しながら、本法を応用すべき適応はかなり広汎なものであると考える。

(6) 抗癌剤の局所性投与方法 とくに体外循環装置による投与方法と選択的肺動脈内注入療法について

砂田輝武

岡山大学医学部外科

人工心肺装置を応用した制癌剤の体外循環療法は、制癌剤の理想的な局所投与方法の 1 つであると考えられ、一昨年来諸種の基礎実験を重ねて理論と実施法の改善に努め、その成績は学会ならびに紙上に度々発表して来た

が、今日は時間の関係もあり、主として臨床応用例について検討を加え、本法の有効性を実証してみたい。

なお、私の処で昨年創始した肺癌に対する制癌剤の選択的肺動脈内注入療法についても、臨床例にメスを加えその成績を簡単に述べる。

使用している人工心肺装置は、本法実施をできるだけ簡略化するため改良したもので、ポンプはメタルフィンガー型1基のみを有する小型のもので、静脈血は毎常落差吸引により貯水瓶に採取している。

高濃度の制癌剤を局所に灌流する際問題となるのは、灌流域の正常組織耐性であり、これは投与薬剤の種類、灌流の条件、場所等により異なることはすろんであるが、一定条件下で成犬の片側後肢を、諸種の濃度の制癌剤で灌流し、組織学的検索からそれら薬剤の最大耐量(最大投与可能量)を決定した。すなわち、ナイトロミンでは体重1kgあたり5mg、テスパミンでは2mg、サナマイシン80mcg、カルチノフィリン2,500u、マイトマイシン0.8mg、クロモマイシン100mcgである。この量を基準として、灌流域の大きさ、患者の全身状態などを考慮し投与量を定める。

現在までに体外環流療法を施行した症例は24例で、環流回数の総計32回である。内訳は、上肢灌流1例(1回)、腋窩灌流2例(2回)、骨盤内肛門部灌流10例(12回){開腹によるもの6回、開腹せずバルーン附カテーテルを使用したもの6回}、上腿灌流1例(1回)、下肢灌流8例(14回)、下腿灌流1例(1回)である。これを診断別にみると、骨肉腫がもつとも多く、ついで直腸肛門部の悪性腫瘍である。使用薬剤は主としてマイトマイシン、ついでテスパミン、ナイトロミンである。同一症例で同一部位を2回灌流したのも8例におよぶ。

各部位の灌流方法であるが、上肢では腋窩動静脈から腋窩または肩胛部では鎖骨下動静脈から、骨盤内肛門部では開腹下に腹部大動静脈を遮断し灌流する方法、手術侵襲を少なくするために開腹を行わず、股動静脈よりバルーン附カテーテルを挿入して大血管を遮断する方法の2法を採用している。バルーンによる血管閉塞は圧曲線の描写によつてこれを確認している。そけい部、大腿上部の灌流は腸骨動静脈から、大腿下部では股動静脈、下腿以下では膝窩動静脈から、灌流を行なっている。

制癌剤を局所に灌流する際注意しなければならない他の1つは、薬剤の局所から体循環への漏出の問題である。これは通常その測定が容易であるRISA(Radioactive Iodinated Human Serum Albumin)により行なわれるが、P³²-TSPA、Mitomycinの生物学的微量定量法(薄層カップ法、*E. coli* B使用)の3法を比較検討し興味

ある結果をえた。膝窩動静脈よりの灌流では、30分灌流中のRISAとM・Cの測定結果、両者とも漏出率は0%に近い。下肢灌流で股動静脈から行なう場合は、RISAでは約30%、M・CおよびP³²-TSPAではその約1/10の成績である。上腿灌流ではRISAは40%、M・Cは1/10、骨盤灌流でもRISA45%、P³²-TSPAでは1/10である。腋窩灌流では漏出がもつとも多く30分で70%強(RISA)である。すなわち、RISAの成績では漏出率は高く、M・CおよびP³²テスパミンで低いのはいかにして説明するか。これは灌流中・後の薬剤の組織内濃度推移、ポンプ静脈側血中濃度の推移の比較、灌流中の薬剤漏出は僅少にもかかわらず、尿中排泄量を追究してみると24~48時間後に投与量の50~70%が検出できることによつて、灌流薬剤はかなり長時間灌流域組織内に固着または貯溜すると判断しうる。一方RISAはこの様な現象のみられないことから、両者の相違は説明しうると考えられる。

局所灌流療法の副作用としては、灌流域の浮腫、色素沈着、重症な場合には出血・壊死などをみる場合もあるが、薬剤の最大耐量と全身状態の考慮から、灌流条件の是正と投与量の決定を行なえば、かかる副作用はほとんどみられず、灌流前後の血液像も著明な変化を来さないのがふつうである。

ここで、局所灌流療法を施行した症例のうち主なものの、術前後の肉眼的ならびに組織学的変化を供覧する。まず第1例は32才の男子、左大腿骨軟骨肉腫であるが、ナイトロミン300mg、マイトマイシン20mgで2回灌流を行ない、著明な線維化と腫瘍細胞の変性・壊死をみた。次は35才の女子、肛門扁平上皮癌でマイトマイシンの灌流を行ない、腫瘍の壊死、腫瘍細胞の変性をみたが、灌流後1カ月で再び腫瘍増殖は活発となり、2回目同様の灌流を行なつて腫瘍細胞の著しい変化を証明した。次は35才の男子、右肺扁平皮癌の上肢骨転移症例で、肺葉切除術を行なつた後上腕の灌流を行ない、病巣除去骨移植を実施したが、組織所見では著明な変化をみた。ついで、49才男子、左膝部扁平上皮癌で2回の灌流を行なっているが、肉眼的にも組織学的にもその効果は顕著であつた。次は36才の男子、直腸平滑筋肉腫で切除不能、マイトマイシンの灌流を行なつた症例であるが、腫瘍細胞はほとんど破壊消失している。60才の女子、肛門扁平上皮癌で2回灌流を行なつたが、同様に肉眼的組織学的所見の変化は著しく、根治手術を併用した。最後に、70才の男子、左足趾のメラノーマで、膝窩動静脈よりマイトマイシン40mgを灌流したが、腫瘍の変化とともに、灌流肢の浮腫、皮膚剥離などの副作用をみた症例である。

灌流療法施行例の予後について、短期間ではあるがその成績をみると、根治手術との併用例では9例中7例が生存、最長は骨肉腫の2年である。死亡した2例のうち1例は骨肉腫で、切断後肺転移を来し6ヵ月で死亡、1例は肛門癌の根治切除後9ヵ月で急性肝炎により死亡したが、転移再発は認められなかつた。根治切除不能例に対しては15例に灌流を行なつたが、未だ観察期間も短かくその成績をのべるまでに至らないが、ほとんどの症例においては疼痛の軽快消失その他の自覚的症候の改善と、他覚的症候の改善がみられた。なお直接灌流により死亡したと思われる症例はない。

以上、局所灌流療法について臨床を主としてのべたが、本法の適応としては、四肢、骨盤内臓器、肛門部などの悪性腫瘍に対する根治手術との併用と、対症療法または延命効果としての手術不能例に対する応用とである。本法は、その方法手技を厳格に行なえば、悪性腫瘍の局所療法としてはもつとも理想的かつ有効な制癌剤の投与方法であるといつても過言ではない。

昨年来創始した肺癌に対する制癌剤の選択的肺動脈内投与療法について簡単にのべる。バルーン附カテーテルを上肢または下肢の静脈から1側肺動脈内に挿入し、これを一時的に閉塞して制癌剤を注入する場合と、閉塞せずに肺動脈内に注入する方法とを実施している。カテーテルを肺動脈内に挿入閉塞した場合のレ線所見であるが、閉塞が完全であるか否かは圧曲線によつてこれを確かめ、また同時に肺動脈造影術を併用することもある。

本法を実施した症例は12例で、計14回の注入療法を行なつた。これも、根治手術との併用例と、根治手術不能例に対する応用との2つに分けられるが、1例では術前診断が肺癌で本法施工後肺切除術を行なつたところ、術後診断は慢性間質性肺炎で、かかる症例のあることも避け難いと考えられる。

本法施行例の予後については言及する段階ではないが、2・3症例の組織検索上の変化を供覧するに止める。症例は61才の男子、細網肉腫の両側肺転移例で、片側肺動脈内にのみ制癌剤を注入したが、癌末期悪液質のため死亡、剖検所見では注入側の腫瘍の変性と非注入側との差は明らかで、効果が確認された貴重な症例である。次は、23才の男、悪性縦隔奇形腫の摘除後肺転移をみた症例で、マイトマイシン20mgを注入、腫瘍細胞の高度な破壊を証明した。最後は56才の男子、肺扁平上皮癌で本法施行後肺葉切除術を行なつた症例で、摘出標本所見では腫瘍細胞の著しい変性がみられるが、正常肺組織の障害は認められなかつた。

以上、選択的肺動脈内注入療法について、臨床例を分析検討したが、本法における注入薬剤の最大耐量は下肢

の場合の1/2量であり、実験成績については省略する。

本法は、その操作に習熟すれば、肺癌治療上極めて有効な1方法であり、今後ますます検討を加える所存である。

(7) 動脈内投与と体外循環装置による投与

白羽 弥右衛門

大阪市立大学外科教室

1. 腫瘍灌流用の装置

われわれが現在もちいている腫瘍灌流用の装置は、動、静脈血貯血槽、2台のsigmamotor pump, Lillehei型のbubble oxygenatorおよびBrown-Harrison型熱交換器(動脈側回路中)をもつた小型心肺装置である。なお、動脈側回路の流血温を測るために、熱交換器の前には、電気温度計を設置してある。

2. 腫瘍灌流の条件

i) Priming bloodとしては、新鮮血100mlにつきヘパリン・ナトリウム5mgを加えたものを、1,600~2,000ml使つた。Priming blood中に抗癌剤を、はじめに、1回、全量、混和するか、あるいは数回にわけて腫瘍灌流中分割混入したものもある。なお、灌流後にはヘパリンを中和するために、プロタミン・サルフェート40~50mgを使つている。

ii) 灌流時間は、いずれも60分間とし、灌流域動脈圧は、80~120mmHgに保つように、灌流血量を調節したが、流量は、四肢灌流の場合には280~330ml/min., 骨盤灌流では410~600ml/min.が必要であつた。

iii) 酸素流量は、microbubbleの発生を予防するために、すくない方がよいと考えられるので、1L/min.をもちいた。これによつて、動脈化血の酸素飽和度は、いずれも90~110%が保たれた。しかし、灌流開始後45分~60分を経過すると、やや低下するようである。

iv) 灌流血のpHの変化は、おおむね7.3~7.8の間にあるが、灌流後期には、やや上昇する傾向がみられる。

v) 灌流局所血温を38°C~40°Cに保つために、初期の灌流症例では、fanつきの恒温槽をもちいたこともある。しかし、このものでは、熱効率が低く、温度調節が困難であつたので、現在では、Brown-Harrison型熱交換器をもちいている。この熱交換器の血液容量は、300mlで、液温を42°C~48°Cに保ち、water flowを6L/min.にすれば、灌流開始後約30分間で、血液温が容易に38°C~41°Cに上昇し、しかも、流量変化に対応して、機敏に灌流血液温を調節することができる。

3. 挿管部位

上肢灌流を行なうには、鎖骨下動・静脈を、下肢灌流では大腿動・静脈をもちい、骨盤灌流の目的には、はじめに腸骨動・静脈を使った。ところが、骨盤内諸臓器の悪性腫瘍症例では、腸骨動・静脈に到達することができず、すでに存在する腫瘍の浸潤や癒着のために、血管を剝離して挿管できる程度に、これを遊離することが困難な場合がある。それゆえ、このような困難の予想される場合には、はじめに大腿動・静脈から挿管し、ついで開腹したうえ、腹大動脈および下空静脈を、それぞれ腎動・静脈よりも末梢側で遊離し、これを一時的に遮断している。

なお、局所灌流中抗癌剤が全身循環血中へ洩れるのを減少させる目的で、四肢灌流の場合には、挿管部位よりも中極側で、また、骨盤灌流のば合には末梢側で、pneumatic tourniquet を装着しているが、このときの緊迫圧は、600 mmHg を標準とした。

4. 局所灌流血と、全身循環血中の抗癌剤の濃度

局所灌流血中へ抗癌剤を混入するには、灌流のはじめに、予定全量を一度に投与したものと、予定全量を3~4回にわけて混入したものとがある。

わたくしどもの教室で工夫したナイトロミン（以下、NMO）定量法（資料中のNMOを、まず、ヘキセンで抽出したのち、ブロームクレゾールパープルで発色させて、比色定量を行なう）によつて、腫瘍灌流にNMOを使ったば合を検討してみた。その結果、たとえば、局所灌流血中にNMO 200 mg 全量を1回混入すれば、灌流開始15分後には平均32.8 mcg/ml、30分後には平均29.8 mcg/ml、45分後22.5 mcg/mlとなり、60分後には著減して、19.2 mcg/ml になつてた。他方、全身循環静脈血中NMOは、灌流開始後30分で、平均3.3 mcg/ml、45分後5.4 mcg/ml、60分目には平均5 mcg/ml となつていて、局所灌流血中NMOの濃度に接近した。

これに対して、NMO 200 mg を10分間々隔で、4回に分割して灌流血中へ混入してみた1例（症例8、腸骨動・静脈間灌流例）をみると、灌流開始20分後35 mcg/ml という高濃度を示し、これが持長したが、45分後には15 mcg/ml にまで減少していた。他方、全身循環静脈血中NMO濃度の推移をみると、局所灌流開始20分後、すでに、25 mcg/ml、40分後約15 mcg/ml となつていて、局所灌流血中NMOと全身循環血中NMO濃度とは、著るしく接近していた。

抗癌剤として、マイトマイシンC（以下、MMC）をもちいたときには、その微量定量に、大腸菌B株をもちいる生物学的定量法を応用した。

MMC 30 mg 全量を、1度に灌流血液中へ混入したば合には、局所灌流血中MMCは、灌流開始10分後0.35~0.6 mcg/ml となり、その後は比較的急速に減少して、すでに20分後には0.06~0.03 mcg/ml となつた。他方、全身循環血中濃度は、10分後0.006~0.008 mcg/ml、30分後0.01 mcg/ml となり、灌流局所血中濃度に一致するに至つた。ところが、MMC 30 mg を10分間毎に10 mg ずつ、3回にわけて灌流血中へ分割投与したところ、20~30分後の灌流血中MMCは、0.1~0.35 mcg/ml となり、その後もゆるやかに減少して、45分後には0.015 mcg/ml となつてた。他方、全身静脈血中MMCは、60分間にわたる灌流実施中0.005~0.01 mcg/ml の程度を維持して、非常にすくなかつた。

局所灌流血中薬剤濃度、ならびに全身循環血中へ薬剤のもれることは、局所血管の解剖学的関係や、tourniquet の装着条件によつても変化するわけであるが、すくなくとも、MMCを大量一時に灌流血中へ混入すれば、局所灌流血中MMC濃度は、速かに減少し、また、全身循環血中へ洩れることも多いようである。これに反して、10分間隔で、3~4回に分割して、灌流血中へ混入すれば、局所血中MMC濃度の低下は、比較的緩慢である。また、全身循環血中へのMMCの移行も、比較的すくないようである。しかし、灌流開始30~40分後には、局所血ならびに全身血中MMCの濃度が、しだいに接近する傾向がいちじるしい。したがつて、現在われわれが行なつている腫瘍灌流の諸条件下では、60分以上の腫瘍灌流は、その値がすくないのではないかと考えられる。われわれは、これまで、60分間の腫瘍灌流ののち、ヘパリン加新鮮血200~400 ml、デキストラン500 ml を併用して、いわゆるwash outを行なつて来た。しかし、上述のごとき局所灌流血ならびに全身循環血中薬剤濃度の推移からみると、かようなwash outの必要性は案外すくないのではないかと考えられる次第である。

5. 腫瘍灌流による骨髄障害

抗癌剤の腫瘍灌流を行なつても、末梢血中赤血球数には著明な変化がおこらない。しかし、末梢血白血球数はNMOあるいはMMCの腫瘍灌流後急激に減少する。この白血球減少症は、しかし、灌流後20~25日を経過すれば、ほぼ灌流前値にまで恢復するものが大部分であつた。NMO灌流前後の骨髄像を比較してみると、灌流の18日後にはほぼ前値に恢復していた。

6. 臨床例

われわれが腫瘍灌流を行なつた症例は、まだ多くはないが、NMO使用例が8例、MMC使用例は4例である。いずれも、すでに進行した悪性腫瘍患者で、手術的に腫瘍の剔出を行ないえないと考えられたものか、あるいは

再発ないし転移を来したものである。ここには、2, 3 症例の経過を供覧する。

症例 3: 44 才男, 左背線維肉腫で, 同部に 1.5×2.0 cm の腫脹があり, その中央部が壊死化していた。これに対して, NMO 200 mg をもちいて局所灌流を行なったところ, 肉芽創は, 急速に乾燥し, 新生肉芽でおおわれ, 灌流実施 28 日後の腫脹は, 大豆大に縮少していた。灌流後 3 日目の組織像でも, すでに, 腫瘍細胞核の変性と, 間質線維の増殖がみとめられる。

症例 7: 19 才女, 左骨盤骨肉腫例で, NMO 200 mg をもちいて腫瘍灌流を行なった。灌流 19 日後の組織像をみると, osteoid tissue 内の結合織増殖と, 腫瘍細胞の減少が著しい。

症例 8: 54 才男, 肛門部扁平上皮癌の症例で, 肛門部の強い疼痛と潰瘍形成がみられた。NMO 局所灌流 4 日目の局所所見を比較すると, 潰瘍面が著しく縮少, 自覚的には, 肛門部の激痛が消失した。

症例 12: 10 才男, 左大腿骨々肉腫で, MMC 30 mg をもちいる局所灌流 14 日後のレ線写真を比較してみると, 軽いながら, 骨の新生がみとめられる。

症例 11: 15 才男, 膀胱後面にできた後腹膜肉腫例で, 灌流前まで, 尿意頻数, 尿閉, 下腹部痛などを訴え, カテーテルによる導尿すらも困難であった。ところが, MMC の局所灌流ののちには, 上述の諸症状が著明に改善されて, 自然排尿もできるようになった。MMC 灌流後 40 日目の組織像をみると, 細胞分布が, やや粗になり, かつ出血がみられ, 核の濃縮像も多くて, 軽度ながら, 核変性を来しているようである。本例では, 灌流後別出手術をこころみしたが, 不可能であったので, 腫瘍灌流をくりかえしたい考である。

7. 抗癌剤の動脈内挿管投与

本法は, われわれが, 昭和 30 年来提唱しているところである。たとえば, MMC を本法によつて投与すれば白血球減少の程度が, 静脈内投与時に較べてすくないので, 大量の MMC を長期間にわたつて投与することができる。また, 腫瘍組織内抗癌剤濃度も他の径路による投与時よりも高い。したがつて, 本法によつてえられる臨床効果は, 静脈内投与時よりもいちじるしく, また, MMC によつて, 一旦白血球数が減少しても, その回復が, 速やかでかつ完全である。

7 追加) 悪性腫瘍に対する局所化学療法 of 検討

巽 亘・岡田英也・宮地英夫

佐藤史郎・高田光也

名古屋市立大学第一外科

近時, 人工心肺装置を利用するの抗悪性腫瘍剤の局所

療法が行なわれてきている。我々はほぼ犬の動脈圧を意味する如く, 1 米余の落差により犬の股動脈内へ点滴注入を行ない, 脱血は胸腔低圧吸引器を利用して下空静脈における吸引圧を想定して脱血し, 貯血槽には血液酸素化装置を附加して, 大井側後肢の局所灌流を実験的に行なつた。而して本装置は 20~80 cc/min. の循環灌流速度が維持可能であり, 約 40 分の局所灌流を実施し, その際における血流遮断方法としての大腿部緊縛遮断法, 総腸骨動脈遮断法, 無遮断法等を動脈注射法と共に比較検討した。即ち, 同法実施時の全身循環血中赤血球数, 灌流液中赤血球数の推移, ペニシリン 10 万単位を灌流に使用しての血中漏出同濃度の推移, ナイトロミン使用による皮下組織墨汁貪喰能への影響から考察するに, 一般に下肢局所灌流時に行なわれている大腿部緊縛遮断法は総腸骨動脈遮断法に較べ, 薬剤のもれ(漏出)が大であり, 従つて後肢灌流時においては内腸骨動脈のもれ(漏出)への関与が大きく, 血流遮断に際してこの点への考慮が必要であろう。

(8) 淋巴管内注入法 (特に胃癌に対して)

河村謙二・橋本 勇

京都府立医科大学河村外科教室

“は じ め”

悪性腫瘍に対する治療の問題は, 現今医学の最大の難関であると共に, その撲滅に対する努力も亦我々の最大関心事と言わなければならない。早期発見に次ぐ, 早期根治手術療法が漸く一般大衆にも理解され始めた現在に於ても, 外科的手術療法後 5 年間の死亡率が 85% という統計が見られ, 而もその殆んどが再発若しくは転移病巣に依る結果であることを知れば, 如何に根治手術が至難であり, 手術後の再発防止ないし転移病巣の死滅が治療上の重要問題であるかを知る。従つて手術的に除去しうる腫瘍並びに転移病巣以外の遺残腫瘍細胞を, 何等かの方法に依つて撲滅しうるならば, 再発転移を抑制し手術成績を更に向上し名実共に根治手術が可能であると考えられる。殊に胃癌の場合に於ては, リンパ節転移の存否が予後に著しい影響を与えと共に, リンパ管転移の問題が複雑である為, 手術時転移の廓清が十分に期待され難い。殊に漿膜下のものに於いて不十分になり易いことが知られている。即ち手術手技が進歩し, 手術侵襲範囲の著しく拡張せられた現在でも尚この問題は残されているばかりでなく, 放射線医学の発展, 更に諸種化学療法剤の発見等の目覚ましい治療法の向上を以てしても尚充分の解決法は見出し得ないでいる。

一方、抗癌剤自体は腫瘍細胞の発育を抑制し或いは破壊しうることも事実であるから、腫瘍の転移病巣ないしは手術時の遺残病巣にのみ集中的に該薬剤が投与されるならば、手術療法と相俟つて充分根治療法を期待しうるものと考えられる。この点から抗癌剤の局所投与法が検討せられるに到り多くの論議がなされるようになったが、胃癌の場合に於ては、リンパ転移道の複雑さから現在行なわれている血管内からの局所投与法を以てしては尚不充分な点が多い。従つて出来るならば解剖学的に転移の可能性を含むリンパ腺に対し、リンパ道から抗癌剤を集中的に大量注入し、廓清手術を免れて既に定着増殖しているリンパ腺転移巣、若しくは増殖以前の状態にある腫瘍細胞に、抗癌剤を直接作用せしめることが出来れば、他の治療法に比してより効果的な治療結果を期待しうるものと考えられる。茲に於て我々は胃腫瘍手術に際し胃切除前胃腫瘍領域の胃漿膜下リンパ管に色素と混合させる抗癌剤を注入する方法を考案し、胃リンパ管注入法と称し、転移リンパ腺廓清の指標に供するのみならず、抗癌剤の転移病巣に対する根治手術の一助としている。

“胃リンパ管注入法に就て”

河村式リンパ管注射器を使用し、注射針を胃漿膜下に刺入して弱い圧で徐々に注射すれば良い。注入せられた薬剤は注入局所に一部洩れて組織内に拡がるが、瞬時に付近の漿膜下リンパ管網に入り、細糸状のリンパ管を示し、胃体外で所属リンパ腺に到達するのが見られる。

“胃リンパ管注入法の意義と可能性に就て”

胃腫瘍の場合のリンパ道転移の問題に就ては、充分吟味されなければならない重要点が2つあるといわれる。その1つは噴門部のリンパの流れが示余のリンパ流とは逆方向に流れると言うことで、従つて小彎リンパ節が転移の為閉塞されるような場合胃壁内のリンパの流れの方向が変り、噴門部或いは胃底部胃壁内のリンパ道を通つて噴門リンパ腺に転移が起る様になるため単に噴門部の転移リンパ節のみを含めて胃切除術を施行すれば胃底部や噴門部の胃壁内に腫瘍細胞を残す可能性を生ずる。次は胃壁内リンパ管転移の廓清は仲々十分に行なわれにくいということである。而も胃壁では腫瘍から遠くはなれて転移巣を生ずることも屢々報告されている。現在転移リンパ節判定の為色素注入或いは同位元素投与等も行なわれてはいるがその判定が困難であるとされている。然るに我々の行なうリンパ管注入法に依つて色素と共に抗癌剤の注入を行ない該薬剤をリンパ道にのせれば、必然的に転移リンパ節に導かれ手術時廓清の指標になることは勿論、例え見落される場合に於ても抗癌剤による腫瘍細胞への効果を期待しうる意義があるものである。胃のリンパ管系の解剖学的検索は古くから行なわれ、NUCK

が初めて水銀をリンパ管内に注入して以来種々の色素剤が、その追究に用いられて、FOHMANN 以来数多くの研究が見られるが、現在では胃リンパ管系は次の様に理解されている。即ち胃リンパ管系は粘膜で盲端に始まり、胃腺の間を下向し腺底部にある毛細管網に入り、これより粘膜下組織内の広眼網絡に連なり、次で筋層を貫きその際層間リンパ管網を形成して筋層のリンパ管を收容し、更に漿膜下のリンパ管に連絡して之より胃体外に出るといわれる。一方胃から流出するリンパ管の走路に就ても多くの詳細な研究の結果が見られ、殊に外科方面に於ける生体での研究から漸次明らかとなつたが、何れも色素等の注入によつて検討されている。従つて逆に色素或いはこれと共に薬剤をリンパ管系に注入することの可能性を充分立証しえたものともいえる。而も前述したリンパ節閉塞を生じたような場合に於てさえ生体にあるがままのリンパ道を経て十分に薬剤を導き得ることも大きな利点と見えよう。殊に胃腫瘍の場合のリンパ逆行路形成とそれに伴う異方向転移形成等の際の手術療法の弱点を補う為充分活用されるべきであると考えられる。

“胃腫瘍転移リンパ腺へのリンパ管注入法施行に関する2, 3の問題に就て”

前に述べたようにリンパ管注入法によつて我々は薬剤を充分その所属リンパ節に合理的に導き入れられることを知つたが、果して胃腫瘍転移リンパ節へも充分に薬液を注入しうるか、又目的とする効果を期待しうるか否かに就ては尚2, 3の問題が残されている。先づその1つは、既に悪性腫瘍の転移が起つたリンパ腺に対しては諸種の色素剤の流入が阻害されるという諸家の見解である。更に放射性同位元素の臨床応用が行なわれるに到つて放射性膠状金 Au^{198} や、放射性磷酸クローム $CrP^{32}O_4$ 等を応用して行なわれた諸実験、殊に WHEELER 等の肺癌治療の基礎実験に於ける所属リンパ腺での所見、VELDHUIS 等の乳腺への注入、SHERMAN の子宮癌、THOMAS の乳癌子宮癌等に対する Au^{198} 応用の観察所見からは、転移癌細胞は Au^{198} を摂取することはなく、リンパ腺が未だ癌細胞に完全に占拠されていない場合に残存リンパ組織がこれを摂取するものであるという見解があり、本邦に於ても江崎等の胃癌に於ける報告では、腫瘍転移のあるリンパ腺には Au^{198} の入り方が少いと述べている。又 $CrP^{32}O_4$ を用いた実験に於ても岩井等は残存リンパ組織中には証明されるが、癌細胞自身に集中的に作用せしめることは困難であると述べている。即ち放射性同位元素に於ても、これを間質内或いは腫瘍組織内に注入してリンパ腺転移巣に到らしめ腫瘍細胞を死滅させる試みは十分に効を奏していると言えない。この難点に就て、転移リンパ腺に対する抗癌剤のリンパ管性投与

がどの程度有用であり、且如何なる影響を及ぼすかを検討した我々の実験結果は次に述べる通りである。ラッテ吉田肉腫腫瘍並びにその転移リンパ節に対し、リンパ管性に諸種抗癌剤を注入して検討した結果、抗癌剤の種類に依つて効果には差異が認められはするが、一応すべての薬剤によつて腫瘍細胞の発育抑制ないし破壊が見られた。就中ナイトロミン等によつては、単に腫瘍細胞分裂の抑制効果のみに止らず、静止核細胞にも作用して細胞破壊効果さえ見られ、又墨汁と混入して注入された抗癌剤の効果のあらわれと見るべきは、墨汁侵入部の腫瘍細胞が他の部分の腫瘍細胞に比して破壊程度が強いという事実で、これは明らかに抗癌剤の直達効果によるものと理解される。又一方抗癌剤皮下投与例に比してリンパ管注入例の方が多くの核濃縮ないし核崩壊に陥つた肉腫細胞を認めたことも直達効果のあらわれといえよう。殊にこの場合は核濃縮像より核消失像を示す細胞が多かつたのも1つの特徴である。更にこの実験に於て特記すべきことは、実験肉腫移植後4~5日後では所属リンパ腺には肉腫細胞が充満し、洞内は勿論、濾胞内の実質細胞も腫瘍細胞におきかえられたようになっていにかかわらず、これにリンパ管注入で抗癌剤を投与すると、一旦充塞されたリンパ洞が、薬液の流入によつて再び拡張し、内に貪喰細胞及び崩壊ないし強度に変性した腫瘍細胞並びに細網細胞を浮遊せしめる状態となつたことである。これは一旦腫瘍転移により充塞されたリンパ腺内へも腫瘍の種類性状によつては、尙薬液の流入が可能で、ひいてはその効果発現の期待が充分持ちうることを示すものと考えられる。これらの実験結果から我々は投与薬剤の選択によつては充分転移リンパ節への薬剤投与効果を挙げうるものであると信ずる。

第2の問題点は、胃リンパ管への抗癌剤注入による組織障害であるが、これは我々の実験結果の検討によれば、注入薬剤の濃度が適切である限り、注入部位局所の胃組織の浮腫性所見と軽度の炎症性細胞浸潤は見られるが、これらは3日目頃から減退し、7日後にもなれば注入薬剤の種類にかかわらず略々正常に恢復するものである。組織学的な細部の変化に就ては、胃腺細胞では各種抗癌剤に依つて差異はあるが、腺細胞の萎縮、細胞配列の乱れ、或いは一部胃腺の荒廃等の変化が認められ、流入リンパ腺は著明な洞カタルを起し特に細網細胞の増生が著明で、カルチノフィリン例では一部のリンパ腺の固有細胞が消失し、増生した細網細胞が充満して結締織に置換されたものも見られはしたが、其他大部分の変化が可逆性であり、且線維化や壊死と雖も代償ないしは治癒しうるものであるから、抗癌剤のリンパ管内注入による致命的な欠点は見当らないといえる。又他の臓器組織、

例えば肝、脾、腎、等には軽度の鬱血水腫の所見が見られるが、生体にさしたる影響を与えるものではない。又リンパ腺の実質細胞はアルカリ、フォスファターゼ反応が陰性となるものが多いが、洞内に増生する細網細胞等は多く陽性所見を示している。この実験結果からリンパ管注入法による組織障害は先づないと考えられる。

第3は注入回数とその効果の問題であるが、リンパ管注入が1回きりに終らず、例えば我々の実験に於て見られた結果では、1回注入例に比し3日間の連続注入例では腫瘍細胞の崩壊著しく、又動物の生存期間延長も認められていることから、出来うれば手術前に何回かのリンパ管投与を可能にすれば更に効果を期待しうるものと考えている。

第4は本法が充分その効果を發揮する為の注入時期の問題であるが、当然悪性腫瘍の原発巣から遊離した腫瘍細胞が、所属リンパ腺に流入してそこに未だ定着増殖しない間に、抗癌剤を直接強力に作用せしめえたら、腫瘍リンパ腺転移抑制に最も効果が期待できるものと考えられるが、我々の行なつた抗癌剤と吉田肉腫腹水との混合リンパ管内注入による注入局所胃及び所属リンパ腺での所見から検討すると抗癌剤を混入しない場合に比して肉腫の増殖が抑制遅延する結果が見られ、而も特徴的な所見としては注入部胃局所に肉腫が増殖したに不拘、所属リンパ腺ではその増殖が見られなかつたものがあり、又増殖があつたものでもその像は著しく劣つていたことが認められた。この結果は本法が悪性腫瘍の早期根治手術の際には一層有意義であることを示すものであろう。

以上の様な動物実験による検討から、胃悪性腫瘍手術時、胃リンパ管注射による転移リンパ腺への抗癌剤の高濃度投与が可能であり、且効果も充分期待しうるものであることを知つたので臨床に應用するに到つた。

“臨床的応用”

胃切除術に先立ち、墨汁或いはインヅゴカルミン、スカイブルー等を添加した各種抗癌剤を、腫瘍周辺の胃漿膜下リンパ管内に注入し、しかる後型の如く胃切除術及びリンパ腺廓清術を行なつている。更に手術後患者は同種或いは他の抗癌剤の全身投与か、放射性治療等の後療法をうけて退院せしめているが、本注射施行患者で1カ月以内に不幸の転帰をとつたものはなく現在遠隔成績の検討中であるが症例の選択と相俟つて充分に有用な方法であると信じている。

更に臨床例に於ける組織学的検索の結果では、検査しえた標本が抗癌剤注入後30分~1時間後に剔出された転移リンパ腺が大部分であるため、癌細胞の変化は軽微であるが、同時に墨汁を注入した例では、リンパ腺内転移巣への墨粒の侵入が見られ、而も転移初期で、未だリ