

副作用としては1例に筋注局所に硬結、疼痛が残るといふ以外はみられなかった。

尚、上記14例いずれにも、菌の培養及び、抗生剤に対する感受性検査を施行した。その結果は、全例に *Staphylococcus* が検出され、カナマイシンに対し、very sensitive、又は moderately sensitive を示した。

以上、膿皮症に対するカナマイシン療法の効果をまとめてみると *Staphylococcus* のカナマイシンに対する Sensitivity はかなり高度であり、臨床的にも著効がみられ、且副作用が少ないと云える。ただ欠点として、入院患者の場合は問題ないが、外来で使用する場合には毎日通院が必要となり、この点が他の抗生剤内にくらべ劣るといえると思う。

### (144) 眼科領域の一般感染症に対する Kanamycin の効果

(誌上发表)

三国政吉・大石正夫・石田一夫  
新潟大学眼科

眼領域における一般感染症の起炎菌として多いものは K-W 菌、M-A 菌、肺炎球菌、ジフテリー菌、淋菌、レンサ球菌、ブドウ球菌並びに緑膿菌であるが、これ等細菌に対する KM の抗菌力に就ては本会席上屢々報告して来たところである。これら諸細菌による前眼部疾患に対する KM の局所応用として、点眼水及び眼軟膏の使用成績に就ても既に発表したので、今回は本剤を全身投与した場合の成績に就て述べる。

#### I. ブドウ球菌感受性

上記各起炎菌中日常最も屢々みられるものはブドウ球菌であるが、近時抗生剤耐性菌の多いことは周知のことである。眼化膿症から分離したコアグラゼ陽性菌 100 株に就て KM 及びその他抗生剤の感受性を倍数稀釈法により調査したところによると、KM の感受性分布の山は 2.5 mcg/cc (44%) にあり 98 株 (98%) が 5 mcg/cc 以下で発育を阻止され、残り 2 株は 10 mcg/cc の感受性を示した。同様 100 株の各種抗生剤耐性菌の出現率は、PC 89%, SM 5%, CM 2%, TC 8%, EM 0% であつた。

#### II. 血中濃度及び房水濃度

全身投与に先立ち成人 5 例に就て本剤 1 g 筋注後の血中濃度を薄層平板カップ法により測定した。Peak は 1 時間後にあらわれ、12 時間迄に漸減する傾向がみられた。5 例の平均値は 1 時間値 120 mcg/cc, 2 時間値 94.8 mcg/cc, 4 時間値 43.5 mcg/cc, 6 時間値 20.5 mcg/cc, 8 時間値 10.8 mcg/cc 及び 12 時間値 1.6 mcg/cc である。

次に本剤筋注後の房水及び髄液内移行を検査した。房水内へは 1 g 筋注 1 時間後では 2 例共測定不能であつたが、2 g 1 回筋注 1 時間後の 2 例では 1.24, 5.8 mcg/cc の前房内移行量を証明した。これはブドウ球菌発育阻止濃度 (0.6~2.5 mcg/cc) を含むものであるから、急を要する眼内感染症には KM 1 回 2 g 筋注が妥当かと思われる。

髄液内へは 1 g, 2 g 筋注例共測定不能であつた。

#### III. 臨床実験成績

実験症例は外麦粒腫 6 例、内麦粒腫 2 例、慢性涙囊炎 2 例の計 10 例で、これらに対し KM を 1 回 1 g 1 日 1 回筋注したが、時には 1 日 2 回筋注して経過を観察した。

ブドウ球菌による麦粒腫はいずれも眼瞼の発赤、腫脹と疼痛を訴えたもので、KM 筋注 1~2 g で既に疼痛は軽減し腫脹も減少して中には自然排膿をみたものもあるが、大部分は 3~7 日で化膿巣は硬結を残さず吸収されて治癒し有効であつた。

用いた KM 総量は 3~6 g である。

慢性涙囊炎 2 例は流涙甚だしく、涙嚢部を圧迫して膿性貯溜液の逆流をみとめ、検鏡により多数の肺炎球菌を証明したものである。涙道ブジーを併用して KM 5~7 g 筋注により涙嚢貯溜液は透明となり流涙も著明に減少して 7~10 日で臨床所見は著しく改善されたものである。

以上 10 例中忌むべき副作用は 1 例にもみられなかつた。

以上の如く KM は他抗生剤耐性ブドウ球菌にも感受性を示すこと及び 1 g 筋注で充分な血中濃度が得られ、且つ前房水内には 2 g 筋注で有効濃度が得られる等の点から、眼化膿症特に耐性菌による感染症に対する第 1 選択剤としてすぐれた臨床効果の期待できる薬剤と考えられる。

### (147) プロトポルフィリンによる腫瘍 螢光について

渡辺良三・佐古英二

西田正行・倉田自章

金沢大学医学部第二病理学教室

担癌生体にポルフィリン体を投与して、紫外光を照射すると腫瘍組織に紅色螢光を観察し得ることは FIGGE ら、神前、飯島ら、RIPSON らによつて報告されている。われわれはプロトポルフィリン (以下、PP と記す) を用いてその至適条件を検討して、25~50 mg/kg を静脈内投与、24 時間後に螢光を観察すると最も特異的に腫瘍を判別しうることを知つた。

腹水腫瘍を移植したマウスに PP を静脈内投与して、

24 時間後に腹水を取り出し、その蛍光を検すると、腹水の遠心上清に蛍光を検知しうることも知られているがその蛍光の強度を同一動物の血清のそれと比較してみると、腹水上清は約2倍の強さを示していた。また、そのときの血清中の蛍光強度は、同一条件で健康マウスに行なつた測定値と一致していた。すなわち癌性腹水中には特異的に蛍光が高まつていることを示しうる。

この腹水上清を 2.4-ルチジン：水=1：1 の溶媒でペーパークロマトグラフィーを行なうと、遊離の PP では Rf 0.98 の位置に蛍光が検知されるとき、これは Rf 0.48 の位置に蛍光が検知される。このことにより、腹水中の蛍光発現物質は遊離の PP と質的に相異していることが推察される。よつて腹水上清を磷脂質の分画法として知られている BLOOR の方法に従つて分画したところ、いわゆる粗磷脂質分画に蛍光物質が含有されてきた。ちなみに遊離の PP はこの分画中に入らない。以上により腫瘍腹水の蛍光物質は（恐らく結節腫瘍中のそれも）、腫瘍の存在に由来するある脂質と PP が結合したものであることが察知される。

次に、腫瘍に特異的様相を示す PP 蛍光とコバルトプロトポルフィリン（以下、COPP と記す）との関連性について実験を進めた。まず COPP を投与し、24 時間後に PP を投与して、対照の COPP 無投与群と、その腫瘍における蛍光の検知度を比較して写真で示した。明らかに COPP 投与群に蛍光の少ないことを知つた。また逆に PP 投与 24 時間後に  $^{60}\text{Co}$  でラベルした  $^{60}\text{COPP}$  を投与して、その腫瘍に対する集りの度を、同一動物の腫瘍と肝臓の cpm/mg 比で示した。PP 投与群では、その比が 14.4 であるのに対し、対照群では 20.1 であつた。すなわち、あらかじめ PP を投与した動物では、その腫瘍への COPP の取り込みが、投与しなかつたものより少ないことを示した。

以上により、COPP はプロトポルフィリンが示す腫瘍との、ある特異性と同様の結合の仕方では腫瘍に結合するものであることを推定した。

#### (148) コバルト・プロトポルフィリン の実験腫瘍に対する治療効果 (特に Mitomycin C 及び Nitromin との 併用成績について)

高橋正宜・浦部幹雄・蕪野朱美  
中央鉄道病院臨床検査科病理

コバルトプロトポルフィリンの dd 系マウスに対する  $\text{LD}_{50}$  は腹腔内投与で 1,000 mg/kg 以上といわれるが、担癌マウスの治療のために長期間の腹腔内投与を試みる

場合には 2 mg/kg/day 附近に有効濃度が示される。Sarcoma 180(腹水型)について、体重約 20 g の dd 系マウスに移植後 24 時間目から COPP 10 mcg, 20 mcg, 40 mcg, 80 mcg の連日腹腔内投与を始め、40 mcg 使用群にかなりの生命延長を認めた。その腹水中腫瘍細胞数の消長を検索したところ、対照群に較べ治療群では漸減して行くが、10 mcg 使用群では再び増加する傾向をとつた。40 mcg 使用では良好な下降線を示したが、1,000 個中の有糸分裂数が零に近くなるのは治療後 10 日目あたりからという遅効性のものであつた。そこで癌細胞を直接に攻撃する作用機序の異つた抗癌剤との併用効果に期待し、Ehrlich 腹水癌について Mitomycin C との併用を試みた。移植後 100 日に及ぶ観察の結果、COPP 40 mcg+MC 10 mcg の併用群で 7 例中 4 例に治癒をみたが MC 10 mcg の単独療法でも同様な成績を示し、併用による相加作用をみることは出来なかつた。

Ehrlich 癌皮下移植結節型に対し MC との併用を試みたところ、COPP 40 mcg の単独使用で 7 例中 5 例に腫瘍の消失或は縮小という著明な効果を認めた。COPP 40 mcg+MC 10 mcg 及び COPP 80 mcg+MC 10 mcg の併用群では著効例 30~40 % で少数例のため決論は下せないが COPP 40 mcg 単独の方がむしろ良いような成績を得た。著効例の組織像は、上皮性結合を失い変性崩壊に陥つた癌細胞の集団が円形細胞の浸潤した厚い肉芽線維組織に囲まれ、Foam cell の著しい浸潤が認められた。

次に Sarcoma 180 皮下結節型に MC との併用療法を行なつた。移植 7 日後から治療を開始し 32 日に及ぶ観察を試みたが、単独群でも併用群でも腫瘍の縮小を来したものはなく少数例に増殖の抑制がみられたのみである。組織的に対照群では周辺の肉芽形成が少なく、腫瘍細胞は密に並び有糸分裂も多いのに較べて治療群で増殖のやや抑制されたものでは、周辺の肉芽防禦反応が著明で壊死は広く周辺部の腫瘍組織は疎鬆となり、核、胞体の変性の著しいもの、或いは核濃縮を起して紡錘状となつたものなどが認められた。単独療法と併用療法の間に組織的效果の差は明らかにされなかつた。

Sarcoma 180 皮下結節型に対する Nitromin (0.5 mg) との併用では、NMO 単独、総量 5 mg で死亡するものが半数に達したので NMO は 10 回で中止し、併用群ではそれ以後 COPP のみ投与し続ける方法をとつた。その結果、COPP 80 mcg+NMO 0.5 mg の併用では 8 例中 3 例に途中死亡するものが出たが、治療にたえた 5 例中 4 例に組織的效果をみる事が出来た。即ち NMO との併用においては Nitromin による副作用を防ぐことは不完全にしる、今後併用方法を考慮することにより効果を期待出来るように思われた。

COPP 単独、或は他の抗癌剤との併用において、腫瘍増生に抑制効果のみられた例に肝の星細胞の肥大と鉄反応陰性の COPP と思われる褐色色素の貪食が著しく、無効例には星細胞の活動が比較的弱いように見受けられた。網内系の主要素である星細胞の機能と腫瘍の増殖とに、果して STERN の概念のように関係があるものかどうか、或はあるとしても制癌作用に積極的に関聯するのか、または単に統発的に発現するのか不明である。網内系機能に比較的に並行するといわれる（山形、木村、山田、石川）末梢白血球の墨粒貪食能を調べたところ、正常マウスに対する COPP の連日投与で初期にはごく軽度の低下と、7 回投与後の軽度の増加と、2 週後における著増を認めた。一方、担癌マウス（Ehrlich 皮下移植結節癌）の無処置群では貪食能の著明な低下に対し、COPP 治療（40 mcg/mouse/day）により増殖抑制のみられた例では治療 10 日後には軽度の低下と治療 20 日後にはほぼ正常の食作用を示した。白血球墨粒貪食作用のみで結論出来ないとしても、COPP の生体防衛機構に対する影響の少なくないことが暗示された。

#### (149) コバルトプロトポルフィリン(COPP) に関する臨床的基礎的研究

藤森速水・山田文夫  
菅本一三・木下博  
大阪市大産婦人科

日本ブラッドバンクよりプロトポルフィリン、コバルト錯塩(COPP)の提供をうけ、試用した結果、担癌動物の延命効果を認めた他、腹水癌細胞の種々の変性、有糸分裂の阻害などを証明した。更に担癌動物に<sup>32</sup>Pを投与し、本剤により癌組織の<sup>32</sup>P摂取率の低下される事を知った。之等の事実より本剤の制癌効果をうかがい知った。

更に臨床的に本剤投与時の血中濃度を測定する他、手術標本の組織学的検索と本剤の定量を併せ行ない、組織親和性の傾向ある事を知った。又血液、肝、腎などの諸検索を行ない、さしたる障害の惹起しない事を知った。ことに白血球の悪化しない点は注目に値する。副作用も検討したが、いずれも僅微であつた。之等の事より本剤は制癌剤として期待しうるものであると考えられる。

#### (150) コバルトプロトポルフィリン(COPP) の制癌作用に対する実験的研究 (第1報)

倉田自章・佐古英二  
井坂健一・渡辺良三  
金沢大学医学部第2病理学教室

COPP は種々の実験動物腫瘍に抑制的に働くが、EHRlich 癌の毒性の強い系統には有効性が乏しい。しかしこの場合も連日長期投与（4~12 mg/kg/日）によつて結節腫瘍の脱落・消失・対照の3倍以上の生命延長をきたすものがかなり高率に得られた。

<sup>60</sup>COPP の連続投与による臓器内蓄積を調べると、肝その他の正常臓器では直線的に<sup>60</sup>COPP 量が増加するが結節腫瘍では1~2回投与で最高水準に到達し、投与をやめると正常臓器の比較的早い turn over にくらべて、かなり徐々に減量する。このことは両者の COPP とりこみ機構の差を暗示する。形態学的にもとりこみ像に差があり、腫瘍細胞のとりこみはびまん性で、細胞は変性像を示す。プロトポルフィリンのリビド親和性から考えると、上記のような COPP とりこみは腫瘍細胞のリビドことに細胞膜系（不溶性リポ蛋白膜系）への結合を推定させる。*In vitro* においても不溶性リポ蛋白分画は<sup>60</sup>COPP に対する親和性が著しく高い。

正常臓器では COPP は細網内皮系に顆粒状にとりこまれ、細胞は何等の変性像を示さない。これは活潑な Pinocytosis によるとりこみと考えられる。COPP 連続投与は細網内皮系の増殖を起し、機能は昂進する。トリパン青発斑テストや鶏血球法では COPP 10 mg/kg 1 回投与の家兎で既に細網内皮系機能の上昇が認められ、連続投与ではそれが著明になる。

以上のごとく、COPP の制癌性の基盤には、腫瘍細胞膜との結合による直接作用と、Host の細網内皮系に対する賦活作用とがある。

[追加] C. A. P. 法、I. N. K. 法による COPP の制癌形果の検討

五味淵昭夫（日本赤十字社中央病院太中外科）

吾々は、提供をうけた COPP について、C. A. P. 法、I. N. K. 法によつてその制癌効果を検討したので、その結果を追加報告する。

まず、COPP の制癌例用が Co によるものと仮定して Ehrlich (4N) 腹水癌細胞、Sarcoma 180 腹水細胞に対する COPP と CoCl<sub>2</sub> の作用を C. A. P. 法で比較したところ、両実験腫瘍細胞いずれに対しても、CoCl<sub>2</sub> の方が COPP よりも作用が強く表われ、C. A. P. 法で一定の選

元阻止円を作るためには  $\text{CoCl}_2$  の方が少量ですむ。すなわち、プロトポルフィリンに  $\text{CO}$  をつけることによつて腫瘍細胞に対して  $\text{CO}$  の作用はむしろ抑制されるという結果を得た。

また一方、当外科において手術をうけた 33 例の胃癌患者の剔出癌組織を使い、COPP を I. N. K. 法にかけてみた。すなわち、Y. L. E. 培地 3 cc あたり COPP を 2 mg, 1 mg, 0.5 mg, 0.1 mg の 4 段階の濃度として検討したが、Y. L. E. 培地 3 cc あたり 2 mg の濃度では有効出現率は 54.5%, 1 mg では 21.2%, 0.5 mg では 6.06%, 0.1 mg では 0% の値を示し、I. N. K. 法で判断すると、慣用人体投与量では COPP の直接制癌効果は多くを期待し得ないように思われた。

このように、C. A. P. 法によつても、I. N. K. 法によつても、COPP の癌細胞、あるいは癌組織に対する直接作用は強力なものとは思われず、ことに COPP は  $\text{CoCl}_2$  に較べて作用がむしろ低い点からみても、COPP に可成りの制癌作用があるとするならば、その制癌作用は  $\text{CO}$  の作用のみでなく、担癌生体内で有効に作用する他の何等かの制癌作用因子を考えねばならず、この因子の追究が今後の重要課題であると考ええる。

〔回答〕 倉田自章(金沢大第2病理)

COPP の制癌作用の本質には、細網内皮系機能亢進があるが、腫瘍細胞に対する直接作用を否定するわけにはゆかない。細網素の関与しない実験系(腹水系や培養腫瘍細胞等)でも、細胞の破壊ないし発育抑制を認め得るからである。

### (151) コバルトプロトポルフィリン(COPP)の毒性に関する実験的研究

金丸光男・小黒義五郎

川野武彦・渡辺良三

株式会社日本ブラッド・バンク

COPP の臨床的応用の基礎的実験として、COPP の毒性に関して吟味を行なつた。

急性毒性: dd 系 (♂) マウスに対する  $\text{LD}_{50}$  は静脈内投与で 41.5 mg/kg である。腹腔内・筋肉投与では 1,000 mg/kg 以上で明確な値を得ないが、これは COPP 局所蓄積によること、COPP 投与後の血中濃度から示しうる。すなわち静脈内投与では、投与後 COPP の血中濃度は急激に上昇し、6 時間後に最高値となり再び下降するが、腹腔内・筋肉投与では極めて緩徐で、明確な血中濃度のピークを示さない。

慢性毒性: 家兎各群 6 匹宛を用い、0.5, 1.0, 10.0 mg/kg 及び対照群として M/15 磷酸緩衝液 ml/kg を連

続(休日を除く) 4 ヶ月間静脈内投与し観察した。一般症状ならびに体重の増加を毎日観察したが、各群ともに良好で各群ごとに体重平均値を求めて描いた成長曲線はいずれも対照群のそれと殆んど一致した。血液・尿・肝機能等の諸検査は最初の 1 ヶ月を 1 週間間隔、のちの期間を 10 日間隔で実施した。

赤血球数、ヘマトクリット値、ザリー値、網状赤血球比は全期間を通じて COPP 投与量のいずれの群においても有意の変化を示さず、対照群と比較して特別の差異を認めなかつた。白血球数は COPP 5.0 mg/kg 及び 10.0 mg/kg 長期投与群の末期においてやや増加、なかんづく好中球の増加傾向が認められた以外は血液像にも何ら異常を認めず、他の制癌剤に見られるような白血球減少の傾向は全く認められなかつた。

肝機能諸検査のうちモイレングラハト指数、CCF, Kunkel Test の結果はいずれの群も正常値で BSP Test, Thiopental 解毒試験では COPP 5.0 mg/kg 投与群にむしろ肝機能の亢進がうかがわれるような結果を得た。尿中の糖、蛋白、ウロビリノ、ウロビリノーゲンはいずれも陰性、血清 A/G 比は COPP 10.0 mg/kg 投与群でやや低下を認めた以外は正常値を示した。又長期投与を終つた動物は病理組織学的な検査を行なつたが見るべき変化を認めなかつた。

なお COPP 10.0 mg/kg の連続長期投与で家兎は死亡しなかつたが 30.0 mg/kg の投与では 4~5 日目に全数死亡した。この死亡例に関する組織検査でも血管の spasm が見られた以外は死因と考えられるような所見は得られなかつた。

以上のことから COPP の長期連続投与において少なくとも 5 mg/kg/day 以下の投与量では動物組織ならびに機能に何ら退行性的変化は起きないものと思われる。

### (152) 抗癌剤の交互使用法に関する研究(殊にコバルトプロトポルフィリン錯塩-COPP-及びナイトロミンとマイトマイシンについて)

山川 真・福井 亨・渡辺 巖

久原宗雄・山口貞夫

大阪大学医学部武田外科教室(主任教授 武田義章)

抗癌剤の実験腫瘍に対する交互使用法とその理論及び効果については第 18 回癌学会総会に於て既に発表して来たところであるが、今回、我々は此の交互使用法をコバルトプロトポルフィリン錯塩(COPP)に応用し、その制癌作用について検討を加えた。

エールリッヒ腹水癌を Na<sub>2</sub> 系マウスの肋膜腔内に移植、先ず抗癌剤投与に依る癌細胞の変化を位相差顕微鏡的に追求した。そして核分裂休止期に作用すると云われるマイトマイシンに核分裂の他の時期に作用するナイトロミン、或は COPP を交互に使用し良好な効果をみた。即ちマイトマイシン-ナイトロミン交互使用群についてみると、核の膨化、空胞形成、核の崩壊物質が細胞質内に流出して細胞質より発泡状突起の生ずる像が認められる。他方マイトマイシン-COPP 交互使用群でも核膨化、核質内の崩壊、細胞質の発泡が認められて共に変性崩壊の像を呈し、互いに 2 つの薬剤が協調作用を示すが、特にマイトマイシン-ナイトロミン交互使用群の方がその変性崩壊の程度は大であつた。

次に、移植後 3 日目よりマイトマイシン 40 γ/kg/day, ナイトロミン 1 mg/kg/day, COPP 1 mg/kg/day の投与量でそれぞれ単独使用、及び交互使用群をつくり、静脈内より投与して生存率を比較してみると、マイトマイシン-ナイトロミン交互使用群及び、マイトマイシン-COPP 交互使用群は対照並びに単独使用群に比して明らかに良好な延命効果を認めた。交互使用群の平均生存日数はマイトマイシン-ナイトロミンのそれは 13 日、マイトマイシン-COPP は 12.5 日で、之は対照群平均生存日数 8.5 日に比較するとそれぞれ 53 %, 47 % の延長であつた。尚単独使用群ではいずれも平均生存日数は 11 日以下であつた。

更に交互使用時の白血球数の変化を、各群 3~5 匹の平均値で追跡するとマイトマイシン-COPP 交互使用群ではマイトマイシン-ナイトロミン交互使用群に比して白血球減少はあまり認められなかつた。

そこで、我々は此の交互使用法を臨床的に主として末期癌患者に応用し、15 例の結果を得た(マイトマイシン-COPP 例は 5 例)。之では、症状改善はマイトマイシン-COPP 交互使用例により多くみられた。又マイトマイシン-ナイトロミン交互使用例では、その副作用、殊に白血球減少によつてしばしば抗癌剤投与中止のやむなきにいたる場合がみられたが、マイトマイシン-COPP 交互使用例の多くは長期使用にも拘らず白血球減少が殆んど認められなかつた。

以上の如く、細胞学的にはマイトマイシン-ナイトロミン交互使用の方が一見勝るかに思われるが、臨床的にマイトマイシンとの交互使用を施行するにあつては COPP の使用は延命及び、症状改善に、より効果的と考える。

## (153) コバルトプロトポルフィリン(CO-PP), Endoxan, Merphyrin の使用経験

佐藤 宏・高橋 希一  
佐藤 宮彦・野木 東洋  
東北大桂外科

我々は COPP, Endoxan, Merphyrin の使用知見を得たので報告する。

大沢系ラッテ 100~120 g のものに吉田肉腫細胞 1×10<sup>7</sup>~2×10<sup>7</sup> 個を腹腔内に移植し、移植 72 時間後、純培養の状態であることを確認した後、治療実験を開始した。薬剤を皮下注射後、経時的に腹水を採取し、細胞学的に検索を行なつた。COPP は 100, 50, 10, 5 mg/kg, Endoxan は 40, 20, 10, 5 mg/kg, Merphyrin は 10, 5 mg/kg, 各 1 回注射及び 24, 48, 72, 96 時間毎連続投与を行なつた。この中 Endoxan 20 mg/kg 1 回投与群では 20 % の治癒動物を得、10 mg/kg 24 時間毎連続投与で 2.3 倍の延命効果を得た。COPP, Merphyrin では対照例と大差なき経過をたどつた。

各薬剤を 10 mg/kg 24 時間毎に投与した例を示す。吉田肉腫正常分裂細胞は、Endoxan 注射後 24 時間にして減少し始め、48 時間後、分裂中期に凝集、散乱、粘着及び分裂後期、終期に橋形成、遅滞染色を認め、72 時間後には静止、核細胞の膨化、空胞変性が認められる。しかし注射後 1 週間目には再び腫瘍細胞は増殖し、やがて動物は腫瘍死する。COPP でも同様に注射後 48 時間、分裂中期に粘着、散乱が現われ、この変化は 72 時間後にも認められる。しかし分裂細胞も認められる。Merphyrin もまた注射後 48 時間分裂中期に粘着、散乱を認め、72 時間後にもこの変化を認めるが、分裂細胞も認められる。

臨床症例は COPP 20 例, Endoxan 21 例, Merphyrin 30 例, 合計 71 例である。このうち根治手術を行なつたものは COPP 8 例, Endoxan 7 例, Merphyrin 13 例でこれらの遠隔成績については今後更に検討を行なう予定である。

姑息手術例及び手術不能例について臨床効果を検討すれば、他覚的有効及びやや有効は COPP 42 %, Endoxan 43 %, Merphyrin 29 % であつて、COPP Endoxan が優れていた。

副作用に関しては、COPP 50 mg を使用した 1 例に脱力感等があつたが 25 mg 使用例では特に認むべきものがなかつた。即ち COPP は 1 回量を 25 mg とすれば長期連用し得るものである。Endoxan は約 38 % に消化器症状及び骨髄機能障害を認めたが Merphyrin は約 18 %

にのみ副作用を認めた。

以上の動物実験及び臨床例を総合して考察すれば Endoxan の制癌効果は優れており、一方副作用の少ない点及び自覚症状の改善の点からは COPP が長期連用し得る薬剤であると考えられる。

### (154) COPP 使用による臨床著効例

中川原儀三・福山 殖

金沢大学本庄外科

竹山 惣一

金沢大学石川病理

われわれは最近非根治的胃切除患者に制癌剤 COPP を微量持続投与し、臨床的に長期観察する機会を得た。即ち、患者は 43 才の女子で 1 昨年 6 月下旬某国立病院にて手術施行せるも癌性浸潤が広汎に及びおりしため胃腸吻合のみにとどまつた。術後 1 カ月で上腹部腫瘤を触知、悪心、嘔吐、経口摂取不能となり同年 12 月当科に転科、再手術を行なう。主腫瘤は胃体部から幽門部にかけて前後壁にわたり存在し、胃腫瘍は前壁で前腹膜に癒着浸潤し、後壁では脾体部に癒着、浸潤は更に結腸間膜根部に迄進展し、根治手術は不可能と判定された。しかしわれわれはたとえ根治的に手術不可能であっても主腫瘤のみは摘出する方針をとつているので脾体部との癒着を強力に剝離、胃部分切除による主腫瘤の剔出を行なつた。約 1 年後、食慾不振、悪心、嘔吐、胸やけ、腹痛、下血、体重減少、顔面浮腫、全身倦怠感を訴え、他覚的には上腹部に鳩卵大、凹凸不平、硬の腫瘤を触知し、拇指頭大のウィルヒョウリンパ節腫脹 4 コと拇指頭大及びそれ以下のシュニツラーの転移を多数認めた。再入院せしめ COPP 0.3 cc を 20%ブドウ糖 20 cc と混注し、持続投与を行なつた。投与後 3 日目食慾は増加し、全身倦怠感も消失、ウィルヒョウリンパ節並びにシュニツラー転移は縮少の傾向を示し、軽度の腹痛を訴えるのみとなつた。2 週にしてその腹痛は全く消失し、ウィルヒョウリンパ節腫脹も小指頭大 1 コ触知するのみとなつた。4 週目には体重増加し、ウィルヒョウリンパ節腫脹は完全に消失。5 週目に至りシュニツラー転移もアズキ大のもの 1 コ触知するのみで、他のものは触知不可能となつた。一方腹部腫瘤は一時軟化縮少の傾向を認めたが、その後の変化は著明でない。以上の如く入院時の愁訴は全くなくなり、その後の経過は良好であつたが、投与後約 6 カ月経過した頃、悪心、嘔吐、腹痛を認め、腸閉塞様症状が強くなり、経口摂取不能となり死亡した。剖検により腫瘤は胃断端に位置し、大きき手拳大で周囲の諸臓器と癒着し、死因は癒着性腸閉塞症であつた。組織学的検索により COPP の効果によると思われる所見を認

め得たが、残存胃断端の腫瘤では、間質結合織の増殖著明で、核濃縮が認められた。ウィルヒョウリンパ節では癌組織の壊死像は少ないが、網内皮細胞が増加し、周りに結合織が肝臓状に肥厚している。一方シュニツラーの転移でも結合織の増殖が著明である。

以上、我々は胃癌再発患者に COPP を微量持続投与し、腸閉塞症で死亡するまでの 6 カ月間愁訴は全く消失し、他覚的にも多くの改善所見が得られた 1 症例を経験したので報告する。

### (155) 婦人性器癌、特に子宮癌に対するプロトポルフィリンコバルト錯鉛 (COPP) の影響に対する細胞学的観察

水野潤二・榎木 勇・船曳和子

東山敏子・杉山彬子・塚原英克

関西医大産婦人科

婦人性器癌、特に子宮癌患者に COPP を投与し、臨床的観察と共に局所よりの癌細胞につき細胞学的観察を行ない、一方動物腫瘍 (ネズミの Ehrlich 腹水癌 Sarcoma 180 及び吉田肉腫) につき実験的検索を行なつた。

子宮癌に対する COPP の遠隔成績については未だ未知数の域を脱しないが、局所全身症状に何等かの改善を見たもの凡そ 2/3 を数え、白血球減少等の憂慮すべき副作用も殆んど認めなかつた。而して子宮頸癌の新鮮病巣部からの細胞には細胞質における空胞形成細胞の膨化、融解、核の濃縮等、あたかもレントゲン照射時におけると同様の退行性変化を来すことが認められ、又組織像においても、細胞質に著明な空胞形成核の濃縮、消失等の退行像が認められた。

一方、動物実験においても、対照 (Ehrlich 腹水癌移植後無処置群、及び移植後 COPP の溶剤である磷酸緩衝液注射群) に比し処置群 (体重 1g 当たり COPP 1, 5, 10  $\mu$ g 投与) においては、明らかな延命効果 (対照群では夫々 13.8 日、処置群では未だ生存中のものがあり 1  $\mu$ g 群 18.0 日 +  $\alpha$ , 5  $\mu$ g 群 21.6 日 +  $\alpha$ , 10  $\mu$ g 群 17.4 日 +  $\alpha$ ) が認められ、又経時的に検索した塗沫癌細胞像においては、細胞質の空胞形成、融解、核の濃縮、融解、細胞融合 (Syntytium 形成) 等の退行像の発現が認められた。而して更に吉田肉腫細胞につき電子顕微鏡的にも検索を試みたところ、未処置群における肉腫細胞においては細胞質内微細構造は判然とし、比較的密な RNA 顆粒も認められたが、COPP 投与群における肉腫細胞においては細胞質は粗でミトコンドリアは大小不整となり、フリスタ、ミトコンドリアリスは配列が乱れ、小胞体は