

対称に比し層板型が減少し、オスミオフィリックな小型顆粒が認められ、又細胞質内の所々に空胞変性を認め、電子顕微鏡的にも細胞質、核の両者に退行像が認められた。

以上、一連の臨床的並びに実験的観察の結果、COPPは癌、肉腫等の悪性腫瘍細胞に対し或る程度の破壊的影響を及ぼしうるものと認められ、人における遠隔成績については未だ未知数の域を脱しないが、或る程度の近接効果は認められ、而も白血球減少その他憂慮すべき副作用は殆んどなく、又動物実験においては明かな延命効果が認められた事等から、COPPは制癌剤として用うるに足るものとの一応の結論を得た。

### (156) コバルトプロトポルフィリン(COPP)の臨床効果について

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提供をうけたCOPPを子宮頸癌患者のべ50数例に用い、臨床的に効果を検討した。その方法は腔内容塗抹標本検査、組織学的検査、コルボスコープ、コルボミクロスコープによる検査などで、比較的長期間観察し得た、20数例中に多くの改善所見をみとめた。

制癌剤の効果は速断を許されず、更に長期、更に多数例の観察を要するが本剤は現在までの処、すぐれた制癌剤として、その効果を期待してよいものと考え。

### (157) 皮膚癌(扁平上皮癌)に対するコバルトプロトポルフィリン錯塩(COPP)軟膏の使用経験

柿下正雄・柚木実  
金沢大学放射線科

コバルトプロトポルフィリン錯塩(以下、COPPと略す)の抗腫瘍作用が報告されているが、此度血液銀行の御好意により、COPP軟膏を作成し、皮膚扁平上皮癌患者に使用し、有効と思われる成績を得たので報告する。

〔症例〕62才♂ 工具

昭和35年11月頭部全体に火傷を負い、治療により治癒したが、昭和36年10月頃より、右耳介前方に腫瘍を生じ、漸時増大したので、某医により試験切除を受けた所皮膚扁平上皮癌と診断された。試験切除後腫瘍は急激に増大し、激しい自発痛を訴え、本年1月5日当科に入院した。

〔入院時身体所見〕患者は体格、栄養中等度で、頭部、全体、特に頭頂部より、右耳介部かけて著明な火傷瘢痕

創を認め、右耳介前方に底7cm高さ4cmの硬い腫瘍を認めた。その頂点は提防上に隆起し、中心部は壊死に陥り、出血傾向を認め、底部は広く顔面の皮膚に浸潤し発赤腫脹を認めた。

その他特記すべき事はない。

〔検査成績〕では1)赤沈値の亢進2)白血球増多、就中好中球増多及び核の左方移動を認めた。頭蓋レ線検査では骨破壊像は認められない。入院後直ちに腫瘍に対して接線方向に、前後より約20回にわたり、空中線量5,000rの<sup>60</sup>Co遠隔照射及びコバルトピーズの局所療法を併用し腫瘍は縮小したが、表面の壊死巣は益々増大し、出血も甚だしく、時にはガーゼ包帯の上に、したたり落ちる様な出血が長時間続き、貧血も加わってきた。疼痛も以前にまして強く、時には麻薬の使用も余儀なくされ、又腫瘍周囲の皮膚の損傷も強かつた。

ここに我々はCOPP軟膏を作成し、連日腫瘍組織内にすりこんだ所、約3週間は認むべき効果はなかつたがその後漸時、出血傾向が減少し、約1カ月後には腫瘍は著明に縮小し、壊死巣も吸入され始め、疼痛も著しく改善された。

更に1カ月後には腫瘍は殆んど消失し、僅かに小さな潰瘍創を残すのみとなり、疼痛も殆んど訴えず、3月23日に退院した。

退院時、赤沈値及び貧血傾向も改善された。胸部レ線像において入院当初転移像は認められなかつたが、入院2カ月頃より肺転移像を認めたので直ちにCOPP静注0.5~1ccを行なつたが漸時増大の傾向にあつたが顔面腫瘍改善の為、患者は退院し、COPP静注も中止した所僅かの間に転移像は増大した。

〔考案ならび結語〕

本症例ではコバルト照射を先に行なつていたので、COPP軟膏単独の効果は判定し得ないが、皮膚癌等、体表面に生じた腫瘍に対して局所塗布が有効ではなからうか。特に放射線療法の補助療法として役立つのではなからうか、と推測されるので報告した。

### (158) 諸種癌疾患に対するコバルトプロトポルフィリンの使用経験

男全正三・原武敏  
慶大内科(相沢研究室)  
宮崎 柏・蔵原惟恭  
済生会宇都宮病院

癌の化学療法に関しては従来より種々の薬剤が使用されて来たが、副作用の強いものが多く、最近発見された制癌剤もその臨床効果の判定については、種々の問題が

残されている。此度新しい癌化学療法剤として発表されたコバルトプロトポルフィリン(COPP)はポルフィリンの癌親和性と、コバルトキレート化合物の未分化細胞成長抑制に立脚して作られた抗癌剤である。吾々は日本ブラ、ドバンク社より本剤の供与を受け、臨床的に使用する機会を得たので、少数例ではあるが報告する次第である。

#### 症例及び投与方法

対照とした症例は肝癌4例、胆道系の癌1例、胃癌4例、食道兼胃癌1例、肺癌1例、計11例である。

投与方法は5mg~100mgを1日1回20%葡萄糖に混じて静脈注射を行ない、投与期間は3日~20日間である。

#### 使用成績

自覚症状について見ると、有効例は肺癌に於てCOPP使用後2~3日で肋間神経痛様の疼痛が消失した1例であった。

又他覚症状について、有効と思われる例は肝癌に於て本剤を約2週間使用後腫瘍がやや縮小して来た1例、又胃癌の1例で本剤使用後12日目位で腹水中に認められた腫瘍細胞が消失したもの、計2例である。

本剤使用前後の諸検査成績を比較すると、いずれも特に変化なく、白血球数の減少、肝機能の悪化等は認められなかつた。

又副作用については、血管障害(脆弱化)が起り、注射続行を中止したもの2例、心悸亢進を認めたもの1例、下痢を起したものの2例、注射時胸部熱感を訴えたもの1例であった。しかし注射量を減ずる事により注射続行は可能であった。

本剤の臨床効果については種々議論のある処であるが吾々の使用した11例では3例に於て有効と認められた。

投与量についても、福山等は1日量0.3ccを投与する微量投与方法が副作用も少なく効果も充分であると云い、又武田等は0.5mg/kgを長期間に亘り連続投与するのが効果的であると云つて居り、種々であるが、吾々の使用経験では減量する事により副作用は或る程度防げられると思われ、今後更に例数を増やして検討すべき問題と考へる。

以上、吾々は諸種癌疾患にコバルトプロトポルフィリンを使用した、いまだ症例が少なく、長期間に亘る使用経験は無いが、副作用が比較的少なく、一応試みるべき薬剤と思われる。

〔追加〕 松田 実(大阪府立成人病センター)

臨床効果判定の比較的容易な肺癌4例にCOPPを使用し、レ線学的にその効果を検討したが、癌性肋膜炎を併発した1例において、肋水の著明な減少と、肋水中腫

瘍細胞の消失を認めた。他の3例は効果はなかつた。また全例とも副作用を認めなかつた。

### (159) COPP の外科領域における使用成績

福山 殖・中川原儀三

金沢大学本庄外科

悪性腫瘍の手術症例及び再発症例75例に新制癌剤COPPを使用、臨床的観察並びに組織学的検索を行ないその効果と副作用及び最適使用量についての知見を得たので報告する。

副作用は一般に一過性で比較的軽微であり、従来他の制癌剤にみられた白血球減少、栓球減少等の現象は全く認められず、又肝機能検査所見でも異状を認めたものはない。然し不適合大量使用時に発現する食欲の減退、胸内苦悶感、全身倦怠感等の自覚症状は患者にかなりの苦痛を与え連用を忌避せしめる原因となり、更にはその症状が一過性なる理由で敢えて連用を続行すると、末期癌患者においてわれわれの経験した1症例のごとく不幸な帰転をとることも予測され一考を要する。然しこれ等の副作用は不適合過量投与によるものと考えられ、大量使用群にその副作用多く、然もその発現症状も重篤なるに比し、微量使用群では副作用もすくなく又比較的軽微である。われわれは臨床的観察所見より、その使用量及び癌進展度と副作用との間に一連の相関関係の存在することを想定し得たので、癌進展度に応じて使用量を規定する必要性を痛感しているが、現在の段階では指標とすべき適当な方法がないので、不適合過量投与による重篤な副作用並びに致死の危険性を避けるため、通常0.3ccの微量持続使用を原則として行なつて来た。更に現在では、われわれの動物実験における延命効果判定のデータより1cc投与群とそれ以上の投与群との比較ではほぼ同様の延命効果を認める事実と、臨床的に例え1ccの微量でも癌進展度により副作用発現する事実とよりして、初回量を0.3ccとし副作用発現を認めない範囲で漸次増量し、1cc投与可能な場合には、その量で維持連用する方法を行なつている。

臨床効果として一般に自覚的には食欲の増加、悪心嘔吐の軽快、食道癌における嚥下困難の消失、癌性浸潤による疼痛の軽快ないし消失等が認められたが、特に使用前食欲不振を訴えていた48名中45名に投与後食欲の増加を認めたことは特異的であつた。が又他覚的には転移リンパ節が約5~7日の持続使用により漸次縮少の傾向を示し約3週間の連用により触知不可能となる場合が多く認められた。これに反し腫瘍の軟化、縮少の傾向を示

すものは例数において比較的すくないが、転移性肝癌の腫瘍は軟化傾向著しく、3週間連用で触診上囊腫様軟となり、更に長期使用例においては癌組織は完全に壊死におちいり、壊死物質は吸収されず粥状となるが、膿瘍壁では少数の癌細胞を認めるのみとなる。又癌性イレウス症状の改善、癌性囊腫の閉鎖、癌性潰瘍面の肉芽良性化等の他覚的所見改善も得られている。その他癌性腹膜炎の腹水貯留患者において腹水の増加傾向は認められなかつた。

理化学的検索では血清蛋白値低下の傾向を認めるものすくなく、A/G比の増加、特にアルブミン値の増量を来たすことが多い。血中血球カタラーゼ値はCOPPの3週間連用により活性増高の傾向がうかがわれる。

組織学的検索では、2週間で癌細胞未だ顕著な変性像を示さず、3週目に至り始めて壊死傾向を示している。壊死は病巣周辺にまで及び癌巣周辺部では変性を受けない癌細胞を全く認めず、又壊死巣は結合織に隣接する像を示している。更に長期にわたり連用したものでは、腫瘍組織は原発、転移巣とも結合織の増生強く、腫瘍細胞中には胞体が腫大し黄色色素を取り入れ核崩壊を示す細胞があり又核濃縮の傾向も大である。その他転移巣によつては壊死の傾向を示すものもある。脾、リンパ節、肝の網内系細胞と脂肪組織の一部には黄褐色色素摂取の傾向を認めた。

以上当教室で行なつたCOPPの臨床使用成績について述べたが、組織学的には癌巣における壊死傾向の顕著なこと、又われわれの提唱する微量ないし増量投与方法により副作用は一過性且つ軽微であり、多数の症例において全く副作用のみられなかつた事実、更には又各症例の予後が必ずしも明るいものではないにしても、癌による堪え難い疼痛から解放され、食慾も増進して一時的にもせよ自他覚的に多少改善所見が得られた事等は、現在の段階においてCOPPの制癌剤としての果す役割を期待し得るものと考えている。

#### (160) 地衣成分の抗腫瘍作用に関する研究 (第5報)

一特に既知制ガン物質との併用効果について一

中沢昭三・小松信彦・山本郁夫  
東大伝染病研究所

藤川福二郎・平井邦夫・沢田乙吉  
山本泰子・矢原靖司・横田芳武  
京都薬科大学

地衣類の1種“ぼんたいのきのり”より得られる Psoromic acid (プソローム酸)の抗腫瘍作用に関しては既

に報告を続けて来た。又この Psoromic acid (PSA) を既知制ガン物質たる Mitomycin (M-M) に併用すると明らかな協力的効果が認められた (第9回日本化学療法学会総会に於て発表した)。そこで吾々は更に多くの既知制ガン物質と併用効果を調べたところ、Sarkomycin (SKM), Actinomycin C (ACM), Chromomycin A<sub>3</sub> (CRM) 等との併用に於ては何ら明瞭な併用効果を得ることは出来なかつたが、Carzinophilin (CZP) との組合せに於て実に著明な相剋的效果が認められた。

即ち CZP 単独群のマウス Ehrlich 腹水癌に対する効果は1日後の治療開始で 0.1 mcg/mice × 6日 (6/10匹有効), 0.05 mcg/mice × 6日 (1/10), 0.025 mcg/mice × 6日 (0/10) であり、PSA 単独群の効果は 0.5 mg/mice × 6日 (7/10), 0.25 mg/mice × 6日 (2/10), 0.125 mg/mice × 6日 (0/10) であるが、両者の併用群に於ては CZP 0.1 mcg + PSA 0.25 mg (9/10), 特に CZP 0.05 mcg + PSA 0.25 mg (8/10) と著明な効果が認められ、マウス Sarcoma-180 腹水型での成績は更に顕著で、CZP 単独群 0.1 mcg/mice × 6日 (6/10), 0.05 mcg/mice × 6日 (3/10), 0.025 mcg/mice × 6日 (1/10) で PSA 単独群 0.5 mg/mice × 6日 (8/10), 0.25 mg/mice × 6日 (3/10), 0.125 mg/mice × 6日 (1/10) であるが両者併用群 CZP 0.1 mcg + PSA 0.25 mg (8/10) であり、CZP 0.05 mcg + PSA 0.25 mg (8/10), CZP 0.025 mcg + PSA 0.25 mg に於ても (8/10) の完全延命効果が得られた。現在 CZP と PSA の併用群について固型癌に対する効果を追求するとともに化学的、生物学的な面よりこれらの相剋的效果の作用機序の究明に努力している。

#### (161) S 180, C 63 に対する直接染料, 酸性染料, 塩基性染料, 硫化染料, 螢光染料, 媒染染料の制癌効果と腫瘍染色性の試験 (第3報)

遠藤英夫・多田雅夫  
東北大・抗研

S 180 及び C 63 に対する染料の制癌効果と腫瘍染色試験を行なつた。まずスクリーニングの方法は S 180, C 63 の固定癌を Trocar 法により、マウスの皮下に移植し2日後より染料を加えた餌と水を10日間与えた。10日後、癌を摘出し、対照群と癌重量比を求めた。染料を混合した割合は餌の場合1%、飲用水の場合0.1%に調製しこれを充分に与えた (染料の毒性大の場合投与量はその1/2~1/8にして行なつた)。

使用した染料の数は直接染料32, 酸性染料26, 塩基性

染料 16, 硫化染料 3, 蛍光染料 7, 媒染染料 14, 合計 98 種である。

前述の制癌成績を見ると, 直接, 酸性, 硫化, 蛍光, 媒染染料群に較べて概して塩基性染料群には毒性あるが比較的顕著な効果を表わしているものが多い。

次に腫瘍染色試験は染料 0.01% 含む牛血清 10% 加 Dulbecco 培地に移植 10 日後の S 180 を入れ, 37°C, 24 時間保存した後取出し染色状態を外部及び内部について肉眼的に観察した。そのうち塩基性染料群には癌の外部のみならず内部まで浸透し染色性を有するものが多い。この染色成績を制癌成績と比較すると染色性良好のものは制癌効果も良好であることが認められる。

さて制癌効果良好の染料の癌重量比 (S 180, C 63) を見ると, Direct Black BH (0.30, —), Direct Bown BC (—, 0.26), Nissen Red Brown 6 R conc. (0.23, 0.26), Whitex R extra conc. (0.29, —), Chrome Black PB (—, 0.20), Basic Cyanine BX (—, 0.13), Rhodamine 6 GCP (0.04, 0.15), Rhodamine B (0.13, —), Safranine OK 70/100 (—, 0.27), Nile Blue Sulphate (0.23, —), New Methylene Blue NX (0.19, 0.04), Methylene Blue B conc. (—, 0.28), Basic Blue GO (0.23, 0.29), Toluidine Blue (0.24, 0.33) である。

制癌試験及び染色試験双方に良好の染料は Xanthene 系, Thiazine 系, Oxazine 系, Azine 系染料であり骨核は異原子を中央環に含む Anthracene 型の化合物であることが判る。

現在これらの骨核を有する染料並びに化合物を合成し実験を継続中である。

最後に染料の提供を受けた住友化学工業 K K に厚く感謝する。

〔追加〕 秦 藤 樹 (北研)

1. Psoromic acid と Carzinophilin の併用効果は相乗効果と思われ, 非常に興味深い。固型癌についても実験してもらいたい。

2. 私共は以前に Mitomycin と Carzinophilin の併用効果をしらべたが, その成績は Psoromic acid の場合より弱かった。

〔追加〕 川 俣 順 一 (阪大微研)

最近われわれは, カルチノフィリンの作用機序において, マイトマイシン C に共通点のあることを微生物を用いる実験で明らかにした。マイトマイシン C とブソム酸との相乗効果, カルチノフィリンとブソム酸との相乗効果という只今の成績は, われわれの作用機序の研究から見ても, 興味あるものと思う。

## (162) Vincalukoblastine (VLB) の抗腫瘍性に関する研究

海老名敏明・岡村伸子・佐藤和男  
渡辺民朗・佐藤正弘・青木 豊  
東北大学抗酸菌病研究所

吾々は, 昨年末塩野義製薬から提供をうけた VLB (Lilly 社製) の抗腫瘍性を, 種々のラット腹水肝癌 (AH 13, AH 13 R, AH 66 F, AH 130, AH 7974) 及び吉田肉腫に就いて検討し, 興味ある知見を得たので報告する。

(1) 腹水型に対する延命効果: 上記の各種腫瘍細胞約 1,000 万個づつを, 体重 100 g 前後の大沢雑雄ラットの腹腔内に移植し, 24 時間目より VLB 0.25 mg/kg 或は 0.5 mg/kg を連日 10 日間腹腔内に注射して経過を観察した。この結果 0.25 mg/kg 投与群で, AH 13, AH 13 R, AH 130 及び AH 66 F の場合著合著明な延命効果がみられ, 特に AH 13 の場合 6 カ月を経過した後もなお 30% の動物が生存しており, これらを剖検した結果, 腹腔内に全く腫瘍細胞が存在しないことを確認し得た。なお 0.5 mg/kg 投与群では毒性のためか対照群よりむしろ早目に死亡するものもあつた。

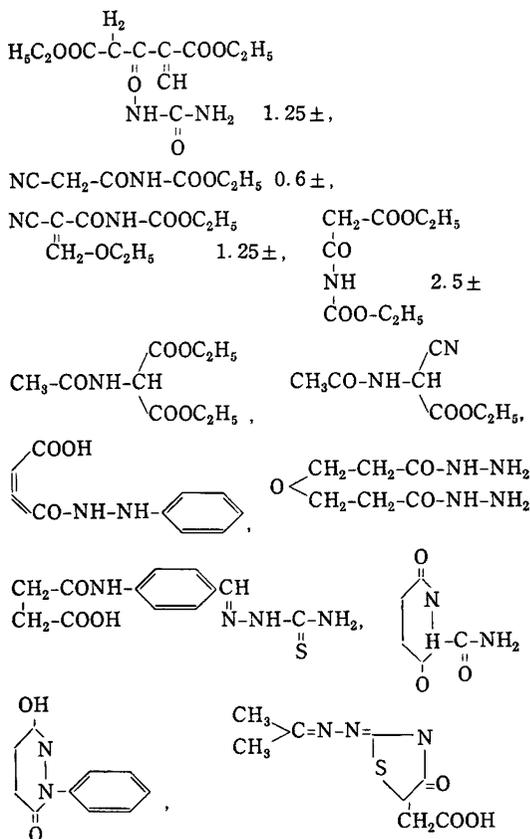
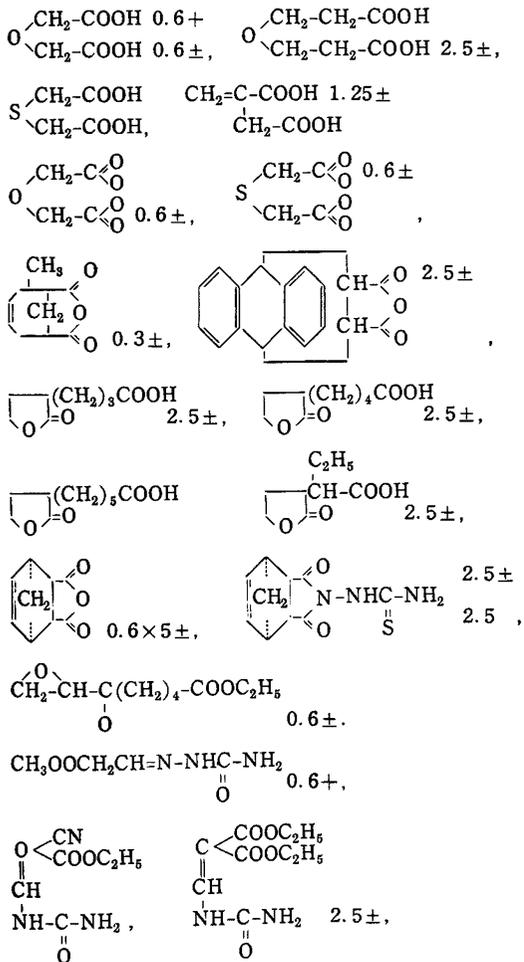
(2) 皮下型腫瘍発育抑制効果: 上記の皮下腫瘍をローカーでラットの皮下に移植し, 24 時間目より VLB 0.25 mg/kg を連日 10 日間腹腔内に注射し, 更に 1 週間を経過した後これら腫瘍を摘出して, 無処置対照群のそれらと重量を比較した。皮下型の場合も, AH 13 及び AH 13 R では約 50% 近くの著明な抑制効果がみられ, 又 AH 7974 でも 40% 程度の抑制がみられた。ただ吉田肉腫の場合対照群との間に有意の差はみられなかつた。

(3) 細胞効果: 上記各種腫瘍をラットの腹腔内に移植後 4 日目に, VLB 0.5 mg/kg を 1 回腹腔内に注射した後, 1, 3, 6, 9, 12, 24, 48, 72 時間目に腹水を採取して塗抹標本を作製し, ギムザ染色を施して観察した。注射後初期より, 有糸分裂中期の頻度の著しい増加を特徴とし, これら細胞は典型的なコルヒチン効果を思わせる異常分裂の諸像を示しており, 中期以後の細胞は殆んど見当らなくなる。これに対し分裂前期には殆んど影響がみられないことから, VLB には紡錘体に働いて有糸分裂を阻止する作用があるものと考えられる。

(163) 抗癌性脂肪酸及びその関連化合物の探究 (第3報)

森沢 清・市川嘉一郎・岡 吉彦  
嘉本陞子・勝野啓志・今井一夫  
山之内製薬基礎研究部

我々は本題のもとに従来2報まで報告したが、これまでの結果を総合すると、Dilactone,  $\gamma$ -Butyrolactone- $\alpha$ -propionic acid が興味ある化合物であるが、その後、下表の通り、これ等関連化合物はアルキル化剤と異なり新陳代謝に関係ある物質と見做される故、7日間抗与によりかなり効果を示すものは尚 2~3 週間連続投与を試みてその効果を見る必要があると思われる。 $\gamma$ -Butyrolactone- $\alpha$ -propionic acid に関して  $\alpha$ -位のカルボン酸の炭素の数を増加してみたが  $\alpha$ -propionic acid が optimum と思われる。以下数字は薬用量 mg/マウスとし上部はE, 下部はSである。



(164) 抗癌性アルキル化剤及び其の構造類似化合物の探究 (第1報)

森沢 清・市川嘉一郎・岡 吉彦  
嘉本陞子・引地 学・今井一夫  
山之内製薬基礎研究部

抗癌性スルホン酸エステル誘導体にはマスタード型として種々のエチルスルホネートが窒素に結合したものと、及びミレラン (GT 41) 型としてアルキルスルホネートが窒素に結合していない誘導体が報告されている。我々もマスタード型スルホン酸エステルの幾多の物質について研究してきたが、その内特に有効な物4種を得た。

