



(166) 悪性リンパ腺腫の化学療法

松本康夫・杉浦 清・長谷川弥人
慶応大学内科

我々は種々のいわゆる抗腫瘍物質を用いて、悪性リンパ腺腫を治療し、多様な結果を得たので報告する。

我々が用いた抗腫瘍物質名ならびにその使用法を示すと、薬剤は計 9 種である。症例は計 13 例で、悪性リンパ腺腫の分類は病理学上甚だ問題点の多いところであるがこれらはいずれも生存中治療開始前に行なつたリンパ腺生

検の病理的所見と臨床症状から診断したものである。

先ず、アクチノマイシンC使用例は計8例で、初回使用時には自覚症状が4例において著明に、1例中等度に計5例、すなわち62.6%改善をみ、発熱に対しては、使用経過中全く発熱のない例を除き、2例において、すなわち40%に下熱、肝脾腫に対してはいずれも66.6%に改善をみた。またリンパ腺腫脹は、初回使用時には全例において縮小したが、再発後用いた3例では、逆に全例において全く無効であつた。

また本剤使用による副作用は、8例中6例にみられた。以上、総合的に判定して本剤有効と思われる例は8例中6例75%の高率であつたが、全例において再発し、種種の原因にて死亡した。

次に、ナイトロジェンマスタードNオキサイド使用例では、リンパ腺腫脹に対し半数の3例、すなわち50%に有効であつたのに対し、自覚症状、発熱に対しては1例16%にのみ有効であつた。また著明な白血球減少が3例にみられた。

サイクロフォスファミドを用いた例では、4例中1例にのみ有効と思われたが、無効であつた3例中2例はいずれも以前にナイトロジェンマスタード使用例で、無効または再発したものである。次にステロイドホルモン単独使用例では、1例にのみ有効であつたが1カ月後に再発した。

クロモマイシンA₃使用例は、リンパ腺腫脹にのみ4例中2例において有効であつたが、いずれも著明な縮小とみた。次に6MP、マイトマイシンCの使用例は各々1例ずつであるが、いずれも無効であつた。

サイオテパ使用例は、自覚症状、リンパ腫脹に対してのみ、4例中2例において軽度で有効であつた。水銀ヘマトポフィリンは2例に使用し、いずれも無効であつた。次に、2, 3の症例について述べると、

23才、男子で発熱、リンパ腺腫脹を主症状として入院、生検にてホジキン淋巴瘤と診断された例で、入院後、過去1年にわたり発熱、白血球増加、赤沈の促進、全身リンパ腺腫脹、という発作を1カ月1度の割合で定期的に反復し、典型的なPel-Ebstein型を示すが、現在まで用いた種々の抗生物質および抗腫瘍物質、すなわちクロモマイシンA₃、サイオテパ、ナイトロジェンマスタードNオキサイド、ステロイドホルモン、サイクロフォスファミド等いずれもこのパターンを変えるのに無効で現在に至っている症例である。

次は、27才、男子で咳嗽、呼吸困難の主訴で入院した患者で、レ線上一両側肺門リンパ腺の著明な腫大の他、末梢血にリン芽球様細胞が多数出現していたが、アクチノマイシンC使用により自覚症状、末梢血、胸部レ線像すべ

て2カ月で正常に復したが、約40日後に再発、全身リンパ腺腫脹で再入院し、サイクロフォスファミドで押えられていたが、アクチノマイシンCに変えたところ、以前の著効に反し全く無効で、全身リンパ腺が急激に腫脹し脳出血で死亡した例である。

第3例は23才男子で、頸部リンパ腺腫脹と発熱で入院、末梢血中細網細胞が多数にみられ、生検にて細胞肉腫と診断されたが、クロモマイシンA₃使用20日後、著明なリンパ腺縮小、遂には全く消失したが、イレウスとファングスによる肺炎を併発して、死亡した例であるが、剖検時にはリンパ腺腫脹は全身に全くみられなかつた。

考按並びに結語

(1) 我々は悪性リンパ腺腫13例に9種の抗腫瘍物質を使用し、延べ33種の薬剤使用例を経験したが、33例中15例、すなわち45%に多少なりとも効果がみられたが、18例すなわち55%は全く無効という結果を得た。有効なものでもあくまでも一時的の有効例であつて、すべて再発している。また、抗腫瘍薬剤の悪性リンパ腺腫に対する効果判定は非常に難しい問題で、今後の検討を要する。

(2) 悪性リンパ腫に於たかも薬剤耐性があるかの如く、再発例においては以前に有効であつた薬剤または同系統の薬剤は全く無効であつた。

(3) 病理学的に同一診断名の悪性リンパ腫において同一薬剤の効果は不定であり、特定の疾患に対して特異的效果を示す薬剤は認められなかつた。

(4) 有効とみられる薬剤でも副作用が強く、根治に至るまでの使用が不能で、現在の段階における製剤の不備を痛感し、今後よりよき薬剤の出現を切望する。

〔追加〕 Malignant lymphoma に対する制癌療法に併用した腫瘍自家移植の小実験

岩 森 茂 (広大原医研)

西田勝実、堀川嘉也、伊達辰之進 (広大上村外科)

制癌剤による腫瘍破壊産物が原腫瘍毒性に働くという臼淵等の示唆を加味して、Chemotherapy に併用し、石橋等の行なっている免疫療法の1つ、腫瘍自家移植療法を34才男のHodgkin氏病72才♀のMalignant lymphomaの2例に試み、後者にその寛解をみておるので、この経過の大略を報告し、かかるmulticentricな発育を示す悪性腫瘍にこそ免疫療法併用の有意義性を強調した。

〔追加〕 大向良和 (阪大微研外科)

SCHULTZE 等によるHodgkin氏病の治療で、HACKMAN 等による脾萎縮作用にヒントを得て、相当以前からActinomycinを悪性リンパ腺腫、中でも細網肉腫に対して使用している。投与量は2,000~2,500 mcg であ

り、約半数に腺腫の縮少をみた。興味あることは、Actinomycin 投与により腺腫の縮少をみなかったものでも、直ちに放射線治療を行なった場合各 200~600r という比較的少い量で劇的な腺腫の縮少をみたことである。そこで Sarcoma 180 をもちいモデル実験を行なったところ、Actinomycin さきレ線あとの例で延命効果をみた。詳細な実験で Actinomycin は放射線の感受性を高めるような成績を得た。化学療法剤と放射線の併用として興味ある問題と思う。

〔追加〕 四方 統男（京都府医大外科）

自家移植後はたして血中抗体の増加を認められたか。人癌自家移植組織が regress するというのは間違いである。自家移植組織は約 85 %に生着する。その時期（移植後の）は種々で術後3週目で take するもの、あるいは10ヵ月後はじめて take と判定できるものがある。この take, not take は宿主抵抗性を反映し、また腫瘍組織の抗原性の差違にもよるのではないかと思う。

〔回答〕 岩 森 茂（広大原医研外科）

我々の対象とした症例がすでに多くの治療を行なつて効かないような advanced のものなので、敢て血中抗体は測っていないが、第1例における剖検時移植部位の所見から、間質の著明な増殖と異物反応がみられる点、移植腫瘍は生着はするが、局所の間質の侵襲と共に漸次吸収され、その破壊（融解）産物が生体の抗腫瘍性を充めるのではないかと推論に留まっている。

(167) ユラシルマスタードによる癌化学療法

草間 悟・松岡健司・大城 勲
金沢暁太郎・菱本久美郎・平野 勉
東京大学清水外科

我々は、新しいアルキル化剤系の抗癌物質ユラシルマスタード (U-M) を種々の悪性腫瘍症例に使用して来たが、ここにその臨床成績の一部を発表する。

U-M は1958年アメリカの LYTTLE と PETERING によつて報告されたナイトロジエンマスタード系のアルキル化剤で、核酸合成のもつとも盛んな場所へマスタード基が入る様に核酸の前駆体であるユラシルをマスタード基と結合した化合物である。1959年 LANE と KELLY によつて種々の動物腫瘍に対して有効なことが確認されたが、1960年には SPURR 等によつて18例の臨床治療が発表され、更に同年 SHAMBRON らにより130例の臨床報告があり、ユラシルマスタードは他のマスタード化合物と大体同様のスペクトラムを持つきわめて有効な経口的アルキル化剤で造血系の腫瘍白血病は勿論、固

形腫瘍に対しても有効な例があること、他のアルキル化剤が無効の症例に対しても有効なことが確認されている。

我々は、東京大学清水外科において、悪性腫瘍患者のうち手術後及び手術不能例に U-M を1日量1mg ないし2mg づつ長期にわたつて連日経口的に投与して最高5ヵ月にわたつてその臨床経過を観察して来た。

ここに報告するのはそのうち27例で、このうち術後に再発防止の目的で投与したもの19例、手術不能で腫瘍触知可能なもの8例である。術後併用例では胃癌がもつとも多くて14例、結腸癌2例、直腸癌1例、早状腺癌2例、乳癌1例で19例中5例は1クール3ヵ月をすでに終了、他は副作用である白血球減少をコントロールしつつ一時的に中止、あるいは継継中のものである。

腫瘍触知可能な症例について U-M の効果は腫瘍の大きさと硬さを効果の判定規準とした場合、8例中4例、つまり直腸癌、細網肉腫、グラヴィッツ腫瘍、肺癌の肩甲骨転位の各1例に有効であり、食道癌頸部リンパ節転位、胃癌の臍転位、甲状腺癌のリンパ節転位、繊維肉腫の再発には無効であつた。術後投与例及び非手術例ともに U-M 投与中に体重増加、食欲増進など自覚的改善を示した症例がかなりあるが、我々の統計には入れていない。U-M が特に著効を示した1例である肺癌の肩甲骨転位の場合 U-M 7mg 投与時すでに著しい腫瘍の縮少をみたが U-M 23mg 投与で疼痛は消失、腫瘍もほとんどめだたなくなり、生検による組織学的検査では癌巢の著明な壊死と癌細胞の著しい変性の進行を経時的に観察し得た。

次に U-M の副作用については造血系への抑制と消化器系統の症状とが主で、嘔吐、嘔気、食欲低下、下痢、上腹部膨満感などを訴えているが、1日1mg を1回夕食後又は就寝時に投与すれば大部分さけることが出来る。外国の文献では皮膚科的副作用として、掻痒、脱毛、皮膚炎、色素沈着などを、又中枢神経への副作用として意識濁濁、神経過敏、抑うつ状態などをあげているが、我々の症例では1例もなかつた。

造血系への副作用はアルキル化剤一般の特性として避けがたいもので、白血球減少、栓球減少ともに軽度認められるが一時的な投薬の中止で再び投与可能になり、無顆粒細胞症あるいは出血性素因をおこした例は1例もなかつた。赤血球系への抑制は更に軽度である。肝機能はテモール濁濁反応と硫酸亜鉛テストともにやや投与後低下する傾向がある。

以上を要約するに、U-M は少量で有効な経口的投与可能なアルキル化剤で、かつ副作用少なく長期間連用出来る点において、我々がかねがね主張して来た「癌細胞の世代時間にもとづく連続投与法」に用いることの出来

るすぐれた抗癌剤である。

(168) 2, 3 新制癌剤の臨床使用経験

小山善之・武正勇造

木村正・杉山正

国立東京第一病院癌相談室

Uracil Mustard は 5-bis-[2 Chloroethyl] amino uracil で経口的にも非経口的にも使用し得る新抗腫瘍剤である。

Uracil Mustard を投与した症例は 10 例で細網肉腫、慢性骨髄性白血病各 3 例巨大濾胞性リンパ腫、縦隔腫瘍、胃癌、乳癌再発各 1 例である。投与方法は 1 回量 1mg で連日内服使用を行なつたが、好影響がみられないので 2~3 mg に増量した。使用総量は 14~203 mg である。

好影響は細網肉腫 3 例でリンパ節の縮少をみた。併しこれは著明なものではなかつた。慢性骨髄性白血病では 3 例中 2 例で肝脾腫の縮少をみたが、血液所見では 1 例で末梢白血球数の減少、幼若細胞の減少をみた。その他の例ではよい影響をみていない。

悪影響は食欲不振を 3 例に認め、胃癌例では 2 mg で副作用なく、4 mg に増量して悪心、嘔吐を来したたので中止した。末梢白血球数減少、血小板減少を来たし中止した例はなかつた。

Uracil Mustard は内服治療し得る点、又副作用がアルキル化剤及びマイトマイシン C に比し軽度である点より、向後検討してよい薬剤と考える。

次に VELBE は *Vinca rosea* Linn から抽出したアルカロイド Vinblastine Sulfate ($C_{46}H_{58}O_9N_4$) で、リンパ節腫瘍に対し効果があると云われるが、吾々の治療した症例は 5 例でホジキン病、悪性リンパ腫、巨大濾胞性リンパ腫各 1 例、及び細網肉腫 2 例である。使用方法是 0.1~0.15 mg/kg 1 週 1 回~2 回を原則として静注して治療した。使用総量は 17.5~56 mg である。

ホジキン病、悪性リンパ腫、巨大濾胞性リンパ腫の 3 例で合成ステロイドホルモン治療にて軽快せず、VELBE を併用して、リンパ節の縮少、下熱をみた。

悪性リンパ腫の例ではテキサメサゾン投与で下熱、リンパ節の縮少を来たしたが、減量すると共に、再びリンパ節腫大し、体温上昇を来したたので、プレドニゾロンに変えたが体温 39°C 以上に上昇したので VELBE を併用し、体温下降、リンパ節の著明な縮少を来たした。この例の VELBE 使用前のリンパ節の組織像に比し治療後の組織像では線維性の構造が著明となり、最初の様な異型性のある細胞は少なくなつていた。

細網肉腫の 2 例は前に種々の制癌剤の治療を受けた例

で、特に好影響とみられるものはなかつた。

副作用は白血球数減少を 2 例にみた。血小板減少は 1 例で 30 万より 11 万に減少をみた外減少していない。消化器に対する影響は以上の 5 例では特に認めていない。

以上 VELBE はリンパ節腫瘍にのみ使用し、内 3 例に一時的であるか好影響をみているが、著明な白血球減少を来たす場合があり注意して使用すべきである。

COPP を使用した症例は 13 例で胃癌 7 例、肺癌 3 例、乳癌、耳下腺癌、癌性腹膜炎各 1 例である。1 回使用量は 10~25 mg で、連日又は隔日に静注して使用し、総量は 50~1100 mg である。他覚的には好影響と考えられるものではなく、副作用としては 1 回 100 mg 投与例で静注時血管痛を訴えた外、認められていない。

COPP は副作用は少ないが、直接的な好影響も少なく、長期使用して検討すべきものと考ええる。

以上 3 種の新抗腫瘍剤につき報告したが、更に症例を重ね結論を得たいと考える。

(169) 悪性腫瘍に対する Chromomycin A₃ の使用経験

高田明夫・福村 豊・成川正治

青柳芳夫・後藤宣政・西川雅美

横浜市立大学医学部福島内科

最近、我々は抗腫瘍性抗生物質 Chromomycin A₃ (Toyomycin) を手術不能なる悪性腫瘍患者 10 例に使用し得たのでその経験を報告する。

使用方法：Toyomycin 0.5 mg を 5%ブドウ糖液に溶解し、点滴静注した。

臨床成績：各例を表示すれば、3 例に稍効果を認め、7 例には殆んど影響を認めなかつた。

以下、各例につき簡単に臨床経過並びに成績を報告する。

症例 1. 39 才の男子、35 年 5 月以来、左肩甲部痛を訴え、胸膜炎の診断のもと加療を受くるも軽快せず、8 月頸部リンパ腺腫脹に気付き試験切除、癌細胞を証明し以来 Pancoast 腫瘍の診断を受けコバルト照射等を受く。

37 年 7 月入院、主訴は左頸部疼痛、並びに左上肢萎縮、運動障害。

臨床経過は、7 月 17 日以降約 1 カ月テスパミンを使用せるも特効なく、9 月 20 日より Toyomycin 投与、第 4 日目に 40°C の発熱悪心を訴えるため投与中止、9 月 27 日死亡。

剖検により鱈性癌による Pancoast 腫瘍を確認。

症例 2. 61 才の男子、36 年 1 月以来次第に増悪せる嚔

下障害を主訴とし8月31日入院、食道レ線検査により食道癌の診断決定、9月22日以降 Toyomycin 投与、投与前後の成績では貧血の改善を認めた他、自他覚的に著変なく、11月25日死亡。

症例 3. 58才の男子、主訴、左前胸部疼痛、36年5月16日入院、胸部レ線上、左縦隔洞膨隆並びに横隔膜高位を認め、発熱、白血球増多を伴うため縦隔洞腫瘍並びに胸膜炎を疑い、Streptomycin、Predonin 使用、一端軽快せるも9月再び同様の所見を呈し来院、左胸膜滲出液を認めたため試験穿刺、病理組織診により肺癌細胞を証明。

臨床経過は、10月27日より Toyomycin 使用、使用前後に於ける肝機能著変なく、白血球のみ軽度の減少を認めたが、自覚的に圧重感軽快し、頸部リンパ腺腫脹減少、体重は3kg増量、然し縦隔洞の腫瘍本体にはレ線上著変を認めなかつた。本患者は現在尚加療中である。

症例 4. 66才の男子、診断は食道癌である。36年9月21日入院。レ線上著明な通過障害を認め、10月5日より Toyomycin 投与するも著変を認めず10月27日死亡。

症例 5. 51才の女子、診断悪性リンパ腫、発熱関節痛、左腋窩リンパ腺腫脹を主訴とし来院、リンパ腺摘出組織診により上記診断決定。11月7日より Toyomycin 投与。5日目より全身に掻痒性発疹を生じたため投与中止、中止後数日で発疹は消褪したが、一般症状の改善を見ずに12月5日死亡。

症例 6. 61才の女子、腹部膨満、羸瘦を主訴として36年8月25日入院、胃レ線上、胃体部小彎に巨大なる陰影欠損を認め、Virchow の転移巣触知、直ちに Toyomycin 0.5 mg 投与するも自他覚的に著変を認めず、9月事故退院。

症例 7. 36才の男子、上腹部膨満、羸瘦を主訴とし10月9日入院、胃レ線検査により陰影及び腫瘍状抵抗を認め、11月腹水を認め試験穿刺、組織診により癌細胞証明し、直ちに Toyomycin 投与するも特記する改善なく12月15日死亡。剖検により肝癌、胃体前後壁の浸潤、癌性腹膜炎を証明。

症例 8. 34才の男子、診断は癌性腹膜炎で肺転移を認めた。一般状態不良で対症療法施行するも軽快せず、11月23日より Toyomycin 投与するも依然好転せず、11月26日死亡。剖検上肝癌、癌性腹膜炎並びに肺転移を認めた。

症例 9. 81才の男子、噴門部陰影欠損、食道下端浸潤を認め、37年1月23日より Toyomycin 投与、20日間投与後狭窄感軽快せるも全身状態著変なく3月28日死亡。剖検上噴門癌、食道浸潤並びに肝転移を認む。

症例 10. 49才の男子、倦怠感上腹部腫瘍を主訴として来院、肝は季肋下12cmに触れ、シニチクラムで著明な Rate Down を認む。1月30日より Toyomycin 投与、26日間投与するも著変なく、3月26日死亡。剖検上巨大なる肝癌を証明。

総括：我々の経験し得た症例は何れも末期症状を呈した悪性腫瘍患者であるが、10例中少くとも2例（第3例、第9例）に自覚的愁訴の軽快を認め、1例に貧血の改善を認めた。

副作用は比較的軽微で、白血球減少、悪心、発熱、発疹等を見たが何れも投与中止により容易に軽快する。

その延命効果は明らかではなかつたが、かかる患者に使用を試みてもよい薬剤の1つであろうと考える。

〔追加〕 朝田 庄（日本医大真柄産婦科）

我々は子宮癌11例、卵巢悪性腫瘍2例、合計13例にクロモイシンを使用した。子宮癌については術後摘出した骨盤内リンパ節を検索し、転移のある症例にだけクロモイシンを使用しているので、その臨床効果については以後5カ年間の検討を要する。現在まで認められた副作用としては、白血球減少1例、BSP値の増悪5例、血小枝数減少（追求し得たもの6例中）1例であつた。

(170) 制癌剤と異性ホルモン併用療法の試み

上村良一・西田勝実・平田 英

林 和也・松村豪晃・中前恒則

広島大学上村外科（主任 上村良一教授）

岩 森 茂・今田之夫

広島大学原医研

かつて乳癌と診断され家庭の都合で放置していた処、腫瘍が自潰脱落して癒痕化した、いわゆる癌の自然治癒を示した症例を経験している。たとえ癌が難治なものであるにせよ、生体内部環境如何によつては治癒の可能性もある事を吾々に教えてくれる。

また、一方副作用を無視した制癌剤の連用や、気休めの投与を行なうと、反つて癌増悪的、即ち Adverse effect を起す危険性のある事を吾々は経験している。

かかる観点から吾々は2年前より制癌療法と生体機能賦活療法の併用意義について実験的、また臨床的に検討を続けて来ており、その成果は数次に亘り発表して来た。本日は性ホルモンがホルモン関与性の癌は勿論、たとえホルモン不関与性の悪性腫瘍例でも何等かの形でホルモン環境異常が関与しておる幾多の実証に鑑み、制癌療法に異性ホルモンを併用してその制癌相乗効果と共に副作

用, 特に Adverse effect の防止効果を求めて来ておるので現在迄の成果を報告する。

先ず異性ホルモン併用の実験癌に対する制癌助長効果に就いて述べると, 造血管障害を起し易い Mitomycin C, Thio TEPA, Nitromin の3種制癌剤を選び, 各2剤混合し, 実験癌 (Ehrlich 腹水癌) 移植前及び移植後に連用し, 一方では異性ホルモン及び比較目的で網内系賦活剤として Merphyrin, Platonin を各々併用投与して, その制癌効果を検べてみた。その結果, 制癌剤及び被検剤を癌移植1週前より連用し, 其後の癌発育状況を検べたのであるが, 興味ある事は制癌剤の大量併用投与が時に Adverse effect を起す事で示され, 賦活剤併用群では全て, 特に Androgen, Estrogen 投与群に著明な腫瘍発育抑制効果が示された。又癌移植後1週目より同様薬剤を投与したものも, 前と同様の結果が得られた。

かくの如く異性ホルモン, 特に Androgen に Adverse effect の防止と共に制癌助長効果が認められたので吾々は更にこれを臨床に応用した。

先ずその使用例を目的別に分けると, 根治手術後再発予防目的で使用したもの11例, 末期癌に対しては12例であり, 従つて真の制癌効果を追求する事は困難である。このうち乳癌に対するかかる目的で使用したもの13例で, 根治術後併用例ではその制癌効果はともあれ, 副作用の防止効果は充分認められ, 再発癌に於ては多少なりとも制癌助長効果は認められた様である。

症例 49才 ♀, 乳癌根治術後局所再発及び肺転移を起した症例で, Chromomycin, Mitomycin C, Merphyrin の交互投与と共に Androgen (Enarmon) の併用連用により比較的, 副作用防止と共に肺転移巣の一時的寛解をみた。

次に一般にホルモン不関与性と考えられている症例に対する併用例は未だ10例に過ぎないが, その半数以上が末期癌であり, 予後はともあれ何等 Adverse effect を起す事なく副作用防止効果は充分認められた。

症例 57才 ♀, 左鎖骨上窩腫瘍を主訴とした腺癌で精査の結果右肺癌が発見された所謂潜伏癌の症例で, これに強力な制癌療法と共に Estrogen を連用し, 何等その増悪を認める事なく現在経過観察中である。

以上, 異性ホルモン使用例の副作用防止効果を無選択的に抽出したホルモン非使用例の癌化学療法施行例と比較すると, 副作用発現率は造血管障害では前者が34.5%, 後者が41.4%, 消化器障害では前者が4.3%, 後者が20.7%である。また, 白血球減少度を比較すると使用前に白血球数の少いものに特にその防禦効果が示されている事は注目に値する。

次にホルモン使用に起因する副作用を挙げると少数例

に女性乳房, 皮膚掻痒等を認めたのみで, この為にホルモン投与を中止した症例はない。

吾々が異性ホルモンを一般悪性腫瘍に対しかかる制癌補助剤として用いた理由はまだ他にもある。即ち TRE-ADWELL, POTT 等は雄マウスに対する女性ホルモンの, また SPELLMANN 等が同性に対し男性ホルモンの, 各々 X線障害防止効果を認めておる事から, 同じく radiomimetic な制癌剤連用時にも, その造血管障害の防止作用が期待出来るし, また一方これらホルモンの網内系庇護作用のある事, 特に Androgen に蛋白同化促進作用のある事, 更に間葉賦活, Antimitotic action 等も認められている事はその有意義性を, より評価してくれるが, 逆に Estrogen が時に癌原性がある事が実験的に認められている事を忘れてはいけない。

何れにせよこの効果の判定は数年先に委ねるべきで, 現在のところ逆効果は示されておらないし, 今後慎重にその効果を追求して行く積りである。

〔質 問〕 島田 信 勝 (慶大外科)

只今のような場合, 直ちに抗癌剤の Adverse effect としてすべてを考えるよりも, Tumor の Hormone 依存性というものとをわけて考えたほうがよくはないか。

〔回 答〕 西田 勝 実 (広大上村外科)

お説のような考えも充分考慮に入れておる。実験, および少ないが臨床例の観察から, いわゆる Hormon independent な癌でもなんらかの形でホルモン異常が関与していると考えておる。

(171) 実験癌に対する抗生物質と免疫学的療法の併用に関する実験

川上保雄・遠山啓一郎・里見智正

昭和医大第一内科

我々はエーリッヒ腹水癌に対する免疫学的処置の効果, および抗癌抗生物質を併用した効果について検討したので, その成績を報告する。

先ず卵白アルブミンのような異種抗原の注射によつて発生する免疫学的反応がエーリッヒ癌に如何に影響するかを見た。

エーリッヒ腹水癌接種と同時に, 1%卵白アルブミン皮下注したものに, 8日目後再び卵白アルブミンを皮下注したものの, これに更にマフィリンを同時に皮下注したものの, 腹水癌接種後8日目にマフィリンのみ皮下注したものの, SICを皮下注したものとに於て, 延命効果を見たが対照との差は余り著明でない。次に不活性化した癌細胞をあらかじめ注射して何らか癌細胞の発育を阻害する因子の発生があるかを見た。エーリッヒ腹水癌に同

量の生食水を加え 56°C 30' 熱処理し 2 週間前、1 週間前に皮下注した後腹水癌を接種した群および腹水癌接種当日および 3 日目、また 8 日目および 10 日目に同様熱処理した腹水癌を皮下注し、各群の延命効果を見たが、各群とも明らかな延命効果は見られなかつた。

不活性化された癌細胞の前処置を繰返した場合、および癌細胞以外の他の臓器細胞をもつて前処置した場合、これらに更に抗癌剤を加えた場合の効果を検討した。実験の結果は熱処理癌細胞をあらかじめ 2 週間前と 1 週間前注射したもの、および此れに腹水癌接種後カルチノフィリンを併用した群に明らかな延命効果がみられた。また肝細胞をもつて前処置した群に於ても明らかな延命効果が見られた。

不活性化した癌細胞の注射処置と腹水癌接種との時間的關係の延命効果への影響を見た。熱処理癌細胞をあらかじめ 2 週間前に注射したもの、および腹水癌接種後 8 日目より連続 5 日間注射した群に於て延命効果が見られたが、1 週間前に前処置したものは延命効果が見られなかつた。

不活性化癌細胞の前処置と腹水癌接種後更に不活性化癌細胞を注射、或はカルチノフィリンの注射を併用したものの効果を見た。その結果 3 週間前及び 2 週間前に熱処理した腹水癌を皮下注後腹水癌を接種したもの、これに 8 日目より 5 日間カルチノフィリン皮下注した群、及び腹水癌接種後 8 日目に熱処理した腹水癌を皮下注した此等各群に、各々対照より延命効果が見られた。

同じく 3 週間前熱処理した腹水癌を、皮下性後腹水癌を接種、更に 8 日目同様熱処理した腹水癌を皮下注したものと及び、次いで 8 日目より 5 日間カルチノフィリンを皮下注したものと較べた。此等は対照より明らかな延命効果が見られた。

次にあらかじめ熱処理癌細胞を兎に注射してエーリッヒ癌に対する抗血清を造り、この抗血清が癌細胞の発育に如何に影響するか、また、抗血清とカルチノフィリン併用の効果を検討した。腹水癌を接種後 8 日目より抗癌家兎血清単独及びカルチノフィリン併用したものの効果を見ると、カルチノフィリンと抗癌血清を併用腹腔内注射群に著明な延命効果が見られ、ついで抗癌家兎血清を用いた群に延命効果が見られた。

〔追加〕 四方 統 男（京都府医大河村外科）

Origin より離れ異所に移植された腫瘍に対し host は免疫学的に抵抗していると考えられる。これらの抵抗性は腫瘍発育の過程に生ずると思われる。演者の言われる前処置する場合、果して細胞を死滅させるのがよいか、或いは生きた細胞がよいか、この点どう考えるか。

吾々はレ線で腫瘍細胞を死滅させたものと、少量の生

きた腫瘍細胞を混合移植した場合、また腫瘍細胞を凍結乾燥したもので前処置した後移植した場合、いずれも発育を阻止せず、かえつてその促進を認める。

また、臨床的に腫瘍組織を破壊した場合でも Metastase に対し影響を与えず、かえつてその発育を促進すること等、以上のことからやはり宿主に抵抗性を与えるのは、生きた細胞であろうと思う。しかし、演者等の処置により生存率が高くなるのは非特異的な抵抗因子、すなわち Properdin 等の増加をきたすのではないか。

〔追加〕 白羽 弥右衛門（大阪市大外科）

ナイトロジェン・マスタード、各種の熱処理によつて attenuate した腫瘍細胞をもちいて前処置すれば、移植腫瘍細胞の take がかなりかわることを、教室の吉川和利博士が報告したことがある（大阪市大医学雑誌英文号 36.3 参照）。

(172) 血清中諸因子による癌化学療法 の適応

伊藤健次郎・桐原重徳・三枝一雄
内田威郎・藤本 茂・今留 淳
漆原 理・松木 茂・榎本勝之
小倉孝道・原沢寿三男・綿貫重雄
千葉大学綿貫外科

癌患者の病態とくに悪液質を生化学的に検討し、既に第 62 回日本外科学会、第 14 回日本胸部外科学会、第 48 回日本消化器病学会に発表した。その間主に血清中の諸因子より癌化学療法についても併せて検討していたが、若干の知見を得たのでここに報告する。

臨床上抗癌剤投与の際効果判定の指標としては現在一定の基準がなく、多くは自覚症状の改善と他覚症状の改善であるが、これらの事項を全て信頼することは当を得ていないことが屢々であり、また正確に把握することも多くの困難を伴う。開腹時に摘除した臓器よりの癌細胞の培養が先ず不可能な今日に於いて、最も信頼の置けるものは組織学的検査であるが、一般に薬剤使用前後に同一に近い条件で組織を採取する事は困難である。と同時に患者に大きな負担をかけ、特に抗癌剤で臨床上効果が著明であつても早晚再び悪化して死亡するような場合、改善を見た時の所見は得られない事が多い。ここに於いて私達は血清、尿、胆汁、胃液等は患者に比較的苦痛を与えず採取出来、しかも反覆採取が可能であるのでこれらを取り上げて観察を行なつた。

随つて悪性腫瘍が生体に発生した際に起る系統的变化は、血色素の低下、肝カタラーゼの低下、副腎の肥大と云われているが、腫瘍の発育に際してはそれに要するエ

エネルギーとその蛋白合成素材としての体蛋白の消耗、即ちアルブミンの減少、更に腫瘍細胞の分裂増殖に直接関係する核酸等が問題となる。以上の理由により私達は、血清鉄、血清銅、血清カタラーゼ (Cat)、尿中 170HCS、A/G 比、主要なエネルギー生産経路と考えられている糖質代謝の内アルドラーゼ (ALD) と乳酸脱水素酵素 (LDH)、核酸関係酵素としてリボヌクレアーゼ (RNase) とデオキシリボヌクレアーゼ (DNase) を取り上げ、アルブミンの消長と密接な関係にあるコリンエステラーゼ (ChE) も測定した。これらは肝機能と直接関係があるのでロイシンアミノペプチダーゼ (LAP)、グリシンアミノペプチダーゼ (GAP)、ソルビットデヒドロゲナーゼ (SDH)、アルカリフォスファターゼ (AP)、GOT、GPT を対照として測定した。なお血清カタラーゼと肝カタラーゼには並行関係が認められた。

私達の教室では以前より肺癌・乳癌の術前照射を行なっていたが、消化器系癌に対しては主として術前抗癌剤投与を行なっており、TESPA 30~50 mg, Endoxan 500~900 mg, Chromomycin A₃ 5~8 mg, Mitomycin C 10~20 mg を投与している。投与方法は TESPA 15 mg, End. 300 mg, ChA₃ 2 mg のいずれかを手術迄に 3 回、隔日に投与しているが現在迄に大なる副作用、全身状態の障害を見ていないので先ず適当量と思われる。この際の成績を、肺癌・乳癌で腫瘍線量 2,000~3,000 r の術前照射時の成績と比較すると、鉄銅比、A/G 比、Cat, RNase, DNase, ALD, LDH 等いずれも術前照射より劣るようであるが、消化器癌は放射線療法に適応とならないことが少なくないので、私達の行なっている術前抗癌剤投与が必要であるが、投与に際しては食欲減退、白血球減少等の副作用の少ない薬剤、TESPA, End, ChA₃ 等を特に短期間に間歇投与すべきであろう。

次に術中には腹腔内に End. 100 mg か TESPA 5 mg を投与し、更に術真後に静脈内に End. 200 mg, TESPA 10 mg, ChA₃ 1 mg のいずれかを投与している。これは手術操作による癌細胞の血行散布を考慮した為である。

術後の抗癌剤投与を私達の教室では術後 4~5 病日に TESPA 10 mg, End. 200 mg, ChA₃ 2 mg のいずれかを投与し、8~9 病日にそれぞれ 10 mg, 300 mg, 2 mg のいずれかを投与し、11~12 病日にそれぞれ 15 mg, 400 mg, 3 mg を、更に 15~16 病日にも前回と同量を投与している。

退院後は術後 1 カ月、3 カ月、6 カ月に来院させ検査し必要に応じ抗癌剤の投与を行なっている。このようにして当教室に於ける術後の抗癌剤の投与総量は、TESPA 50~270 mg, End. 1,000~4,000 mg, ChA₃ 10~25 mg, MMC 10~75 mg であるが、その効果判定には遠隔成績

を十分に検討しなければならない。

今回は切除不能にて試験開腹に終った症例を検討した。切除不能症例 18 例の平均では、鉄銅比、A/G 比、ChE, RNase, DNase は好転しているのに対して、Cat, ALD, LDH は悪化している。

切除不能症例を更に比較的軽症群と比較的重症群に分けた場合の抗癌剤使用前後の成績は、比較的軽症群に於いては、鉄銅比、17 OHCS, Cat, A/G 比, ALD, LDH, RNase, DNase が共に正常範囲に近づいて行くのに反して、重症群では抗癌剤の投与にも拘らず正常範囲より更に遠ざかつて行き、明らかに悪化を示している。これが抗癌剤投与により一般状態を更に低下させた為であることは A/G 比, ChE の低下によっても明らかであり、また対照として測定した LAP, GAP, SDH, AP, GOT, GPT の変動より見て肝機能の減弱していることも推測し得るが、このような症例では化学療法の投与適応がないのではないかと思われる。

結局臨床上重症例で諸検査値が正常範囲より異常に離れた値を最初から示す症例、或いは抗癌剤投与中にそのようなになった場合は、白血球数等の臨床症状から見ると未だ投与に耐えられる場合であつても投与をしないか、或いは投与を中止すべきと思う。

以上私達は抗癌剤の術前投与、術中・術後投与の有用性を客観的方法により検討し、とくに抗癌剤の効果を予測し得る指標を求め、その為抗癌剤の投与限界と投与中止の時期を詳細に吟味した。これが今後の抗癌剤投与の指針となれば幸いである。

(173) リンパ管内薬剤投与方法について の実験的並びに臨床的研究

島田 信勝・石井 良治
吉崎 聡・馬場 正三
慶応義塾大学外科学教室

私共は悪性腫瘍患者の局所リンパ節とそのリンパ流域に、少量で高濃度の薬剤を投与し副作用を可及的に少なくして、手術操作中のリンパ行性遠隔転移を防止するために、腸間膜の主リンパ管内に直接薬剤を注入する新しい投与方法を試みておるので、ここに報告する。

手技及び方法はすでに第 61 回及び第 62 回の日本外科学会総会に於て私共が発表した、リンフォグラフィの手技を応用した。

I. 実験成績

先ず犬の腸間膜主リンパ管より、リンフォグラフィを行なつて薬剤の注入領域を確めた。

これを見ると、腸間膜リンパ管、腸間膜根部リンパ節

及び胸管造影されているのが判り、乳び嚢と胸管も造影されておる。また胸管が単管でなく複管の場合でも両方共ほぼ均等に造影された。

次に頸静脈角に於ける胸管の開口部を剥離して、そこから胸管内にポリエチレンチューブを挿入して、リンパ液を持続的に採取する事により、その動態を観察した。

リンパ流量には、種々の要素が影響していると考えられると考えられるが、通常運動と食餌時間、及びその内容によつて大きく左右されるので、私共はそれを Control するために、実験条件を定め、この条件のもとに3種の薬剤投与法を試み、胸管内薬剤濃度より比較検討を加えた。

RIHSA 10 μ c を腸間膜主リンパ管内に直接注入して得た、胸管内濃度を示す曲線、および同量の RIHSA を胃漿膜下に注入したものをみると、直接リンパ管内投与法では、注入後約5分で胸管内濃度は急に上昇し、約15分後には最高値を示す。以後は急激な下降を示すが、約1時間後より減少傾斜は緩徐となり、二相性の下降曲線となる。また同時に血中濃度も測定したが、両者相似の曲線が得られた。これは静脈内投与法が急激な血中濃度下降を来すのと異り、恐らくリンパ管内投与の特性を示すものではないかと考える。漿膜下投与では、注入後約20分間は胸管内に RIHSA は出現しなかつたが、30分頃より現われ、約1時間後に最高値を示し、以後徐々に減少してゆく傾向が見られた。

また RIHSA 50 μ c の静脈内投与を行なつた場合の胸管内濃度を検討すると、投与後約30分頃より出現し、高濃度を示す事なく、約6時間ではほぼ一定の値を示し、以後非常に緩徐な下降曲線を示した。

マイトマイシン C 1mg を直接リンパ管内投与した際の胸管内濃度を示し、マイトマイシン C 2mg を胃漿膜下投与し、対照として比較したものでは、濃度測定は重層法による生物学的定量法を用いた。濃度の変動は RIHSA と殆んど似て、直接リンパ管内投与では二相性の曲線を示し、最高値は約 120 mcg/cc に及び、腫瘍発育抑制に、充分有効と思われる濃度が得られると考えられる。家兎を使用してマイトマイシン C の直接リンパ管内投与を行なつた流域のリンパ管像によると、共に壊死出血等著変を認めなかつた。

以上の結果から、手術中のリンパ行性遠隔転移を防止する意味に於ては、直接リンパ管内投与法が最も適していると考え、これを臨床に応用した。

II. 臨床成績

これらの知見を基礎として、私共は胃癌患者 12 例の手術に際し、術前オリーブ油を約 30~50 cc 胃ゾンデより注入、開腹時、手術操作に先立ち、直接リンパ管内に

マイトマイシン C 2mg の注入を行なつた。

先ずトライツの靱帯より約 1m 肛門側の、空腸リンパ管を充分剥離露出すると、オリーブ油を吸収して拡張したリンパ管が認められ、これに注射針を刺入して、マイトマイシン C を注入する。

マイトマイシンと同時に Indicator として 50 μ c の RIHSA を注入し、その血中への移行を測定すると、胸管内濃度曲線と似た二相性の曲線を呈する。この事は先の実験より考えて、人に於ても、充分な胸管内濃度を得る事が出来る事を示唆するものと考えられる。同様に漿膜下投与を行なつたものについては、対照として示した。また注入方法の改良として、技術的に容易な症例に於ては主リンパ管内に極めて細いポリエチレンチューブを挿入し、これを腹腔外に導いてインフュージョンポンプに接続し、持続的に直接リンパ管内投与も行なつておる。

結語：私共は悪性腫瘍患者手術操作中のリンパ行性転移を出来るだけ防止する目的で、直接リンパ管内抗癌剤投与を試みておるので報告した。

〔質問〕 白羽弥右衛門（大阪市大外科）

リンパ管の造影はまことにお美事で、いろいろな方面に応用の広がるものと考え。胃癌の患者で、とくに病巣をさけて、小腸間膜のリンパ管を選んでリンパ管内投与を試みるのは何故か。かようなリンパ管内投与、ひいては胸管内投与と経口投与による吸収路を利用するのと、どう違うか。

〔回答〕 吉崎 聰（慶大外科）

1) 胸管内癌細胞に対して行なうのであり、主腫瘍に対してではないので腸間膜リンパ管を使用した。

2) 手術操作で癌細胞が増えるので、わりあい容易にリンパ管が出せるので術中投与として施行した。

(174) 体外循環装置による抗腫瘍剤の投与について

酒井克治・白羽弥右衛門・林 敬三
福住 弘雄・土居 進・浜中 良郎
上 道 哲・乾 慶助・光 吉 聖
大阪市立大学医学部外科学教室

我々は、昭和 35 年以来、制癌剤の局所灌流法について検討を加え、実験的に灌流条件の改善をはかるとともに、臨床にも応用して来た。

我々の教室でもちいている腫瘍灌流用人工心肺装置は動脈側、静脈側にそれぞれ接続する 2 台の sigma-motor pump, Lillehei 型気泡型酸化装置, Brown-Harrison 型熱交換器からなっている。なお、動脈側回路の流血温度を測定するために、熱交換器の前後に電気温度計を設