

## シンポジウム 抗腫瘍剤療法における薬剤投与法の検討

## 制癌剤の種類とその投与法の検討

和田 義夫  
国立名古屋病院内科

## I. 緒 言

現存する種々の制癌剤の効果については既にある程度の批判が成立していて、ある意味では堅い壁につきあたつているとも言える。従つてこのような段階で最も重要なことは、現存する制癌剤をどのような方法で、又どのような場合に用いるのが最も効果的であるかを検討することにある。

## II. 各種制癌剤の治療効果

ここ十数年間に亘つて私どもが経験した種々の手術不能の癌及び白血病 916 例に対する諸種制癌剤の他覚的改善率は 17.8%，副作用出現率は 21.4% である。この際 20% 以上の他覚的改善率を示したもののは Nitromin, Endoxan, Actinomycin J 及び Mitomycin C である。又諸種制癌剤のリンパ腺腫瘍、肺癌、胃癌に対する効果スペクトラムを作つてみると、一般にリンパ腺腫瘍が最も感受性が高く、次いで肺癌であり、胃癌に効果を示すものは最も少ない。又ある制癌剤がある特種の腫瘍にのみ効果を示すというような著明な傾向は認められない。

制癌剤を単独、標準量、連日使用する場合、その最小有効量をみると、Nitromin 400 mg, Tespamin 100 mg, Endoxan 2,000 mg, Azan 640 mg, Actinomycin J 1,000 mcg, Sarkomycin 20 g, Carzinophilin 10 万単位, Mitomycin C 40 mg である。

副作用は恶心、嘔吐、食思不振等が一般にみられ、その他薬剤により発熱、発疹、皮膚色素沈着、口渴、血管痛、脱毛、出血性素質等がみられた。

白血球減少は殆んどすべての制癌剤にみられるが、白血球減少率と効果について検討すると臨床的効果著明なものには一般に白血球減少率も高度であり、又化学療法終了時白血球減少高度なもの予後は必ずしも不良ではないから、あまり白血球減少を恐れない方がよいと思われる。白血球減少よりも恐ろしいのはむしろ栓球の減少である。

白血球減少の出現を予防あるいは治療する手段としては輸血及び副腎皮質ホルモンの投与が最も有効で、その他総合アミノ酸製剤、チステイン及びアデニン製剤、コハルトグリーンボール、セファランチン等も用いたが此等の間には著明な効果上の差違はない。

## III. 併用療法の問題

a) 副腎皮質ホルモンは既述した如く白血球減少防止のためにも用いられるが、其自身制癌作用を有することも認められており、殊に急性白血病に対してしかりである。近時欧米及び本邦においてもその大量使用の効果が検討されているので、私どもは国立病院共同研究班を組織して此の問題を検討し既に約 3 年を経過した。その結果は、急性骨髓性白血病に対しては 6 MP との併用療法において、15 才以下のものでは小量（標準量）使用群の方が却つて寛解率、生存率共に良好であり、15 才以上のものでは小量使用群、大量使用群間に著差はない。又慢性骨髓性白血病に対しては標準量を Mitomycin C (MM) に使用してみたが、MM 単独使用群との間に効果上の差違は認められなかつた。ただ細網肉腫に対しては本剤の標準量併用は MM 単独使用群に比しかなり良好な効果を示した。

b) 作用機序を異にする 2 種以上の制癌剤を併用するのは合理的な方法である。併し多くの制癌剤はかなりの副作用を発現するから、副作用の強い 2 者を併用することは好ましくない。この意味で Toyomycin は一般的な副作用及び白血球減少作用も少なく、又脇坂によると、本剤は多くの他の制癌剤と相違して DNA 合成には何らの障害も及ぼさないので RNA 合成は著明に阻害すると言わわれているので、私どもは近時本剤を併用剤としてとりあげ、殊に DNA 合成を阻害すると言わわれている制癌剤に併用することを試みている。未だ症例が少なく確実な結果は分らないが、乳癌の肝転移に Tespamin と併用した 1 例では著明な肝腫瘍の縮少がみられ、又慢性骨髓性白血病の再発例に 6 MP と併用した 1 例にも著効が認められた。今後検討すべき方法であろうと思われる。

c) 放射線療法への併用も諸家により試みられ相当の効果が認められている。私ども国立病院共同研究班でも肺癌、子宮癌に対する効果を検討中であるが、かなり良好な効果が得られつつある。

d) 手術への併用効果は同じく私どもの国立病院共同研究班で試みつつある。まづ胃癌については、小原が本年国際癌学会で発表した如く、根治手術に Tespamin 及び MM を併用すると、前者 80 mg 以上投与群及び MM 投与群は何ら化学療法を施さない対照群に比してその 2 年半生存率が高い。又子宮癌については、対象が I, II 期のもので本来手術のみの効果も著るしいものであるためか、Tespamin 併用群の 2 年生存率は対照群に比し大差なく、又 MM 併用群ではむしろ低い傾向が認められた。

以上の如く手術への併用は今後尙 5 年生存率をみない

得が消失し、食欲が頓に昂進した。それまでの6週間、殆んど摂取不能であつた食餌の通過が極めて容易となり、体力が著しく恢復した。この症例でも白血球增多が著明であった。

しかしながら、腹腔内に注入する治療法では、MC 投与後腹水内の癌細胞に退行変性の現象がみられたけれども、その愁訴や一般状態は静脈内注射法による場合程好転しなかつた。

#### 薬剤投与による諸酵素活性値の変動について

われわれは MC 大量投与前後及び経時的な諸酵素活性値の変動を観察した。

概して ATP-ase は MC 投与により下降する傾向にあり、その経時的変動は一時上昇し漸次下降する。GP-ase は pH 9.2 で血清中の活性上昇する場合が多いが、血球中では下降する。その経時的变化は漸次下降の傾向が強い。

G 6 P-ase は癌患者の血清中では一般に低いが、MC 投与後に上昇する例が多くみられた。血球内 G 6 P-ase は MC 投与後下降するが、SNMC を併用すると、その値の下降を防止する如き作用のあることを推測せしめる。

RN-ase は通常癌では減少するが、MC 投与後にその殆どの症例が正常値に恢復し、衝撃療法後約2週間に亘つてこの値を維持する傾向がある。DN-ase は MC 投与により殆どその影響をうけない。GOT, GPT でも MC 投与によると考えられる特別の変化は観察されなかつた。

#### 特に考察したい 2, 3 の問題について

##### 1. 投与量の問題

MC 療法で一応 10 mg 以上を大量療法と呼ぶ場合、文献では1日量 20~50 mg 投与の報告の発表がある。それらの症例では短期間に投与する場合が多いが、その殆どの症例で愁訴及び他覚的症候の改善を認めてゐる。しかし、1日量 50 mg 投与の場合は 1 mg/kg に近く、実験動物においても中毒量に近い投与量である。即ち一時的には臨床症状が改善されても、その投与量がむしろ毒性が多い結果となり、又延命効果も少なく、この大量をくりかえす事にはなお多くの問題がある。従つて癌細胞に対しては有効量でありながら同時に生体に対しても無毒であることが大量療法の理想である。

われわれはこの意味で、衝撃療法として 16 mg を、原則として 10~20 日に 1 回の割で投与する方法が適当と考える。

##### 2. 白血球減少防止に関する問題

MC 治療中の白血球減少防止の目的で使用される文献

上の薬物は、コバルトグリーンポール、ビタミンK、アドナ、レオポン、グロンサン、NMC などである。これらを使用した場合には更に多くの MC 量の投与が可能であろうとする報告もある。しかし他方、コバルトグリーンポール、ペミールチン、アデニン、副腎皮質ホルモン、アミノ酸などには白血球減少防止の効果のない事を主張する報告もある。

われわれは MC 16 mg 投与後 SNMC 20 cc を連日注射することにより、白血球の減少を最少限度に防止し得た。又出血傾向は 2 mg 連続投与の場合にはみられたが、SNMC 併用 16 mg 間歇投与群では 1 例もみられなかつた。

又、酵素活性変動の面から見ても、MC 使用は SNMC との併用に依つて、非投与時の癌血清と異なる活性値を示し、生体防衛の様相がうかがわれる。

16 mg 投与後に一時的に白血球の增多を認めたが、これは癌組織破壊による壞死巣からの物質が一時に大量吸収されて、異種蛋白療法の場合の如き刺戟作用を来たしたためとも考えられる。

腹腔内注入法は単独では余り効果を期待出来ない如く考えられるが、同時に静脈内注射療法を併用してやや良好の結果が得られるものであろう。

#### 結 語

MC の大量衝撃間歇療法は自覚症状の改善に効果があり、しかも從来屢々問題となつた白血球減少現症も、併用する薬剤によつて相当良く防止出来ることが知られた。又出血傾向もみられなかつた事などから、SNMC を併用する MC 16 mg 前後の MC 大量間歇療法は臨床上の実用療法としてとり上げられてよいと考える。

われわれの実験症例は、手術不能又は術後再発の症例であるが、この方法によつて可成りの長期に亘る寛解の状態をくりかえすことが出来た。

癌治療法今後の研究に対して、われわれのこの観察が些さかでも示唆を有するとすれば幸いである。

終りに本講演の光栄をお与え下され、終始御指導、御鞭撻をいただいた松永藤雄会長に厚く御礼を申上げます。

#### 共 同 研 究 者

梶原 実、石田 実、黒瀧良宏、小原徹也、丸尾文明、鈴木竹一、田村克美、下山 孝、鈴木啓充、花田雅寧、三川 清

弘前大学医学部大内外科教室（大内清太教授）

青森県立中央病院外科（部長・小林勝太郎博士）

〃 第三内科（部長早川光久博士）

花岡鉱山病院内科（部長：中谷敏三博士）

と確実ではないが、ある程度の再発防止には役立つようと思われる。併し非常に大きな効果は期待できないのではないかと推測せられる。

#### IV. 宿主との関係

担癌宿主側の条件を色々変化せしめて腫瘍が制癌剤に対し感受性を増すようにするとか、あるいは生物の持つ自然抵抗力を増強して治療を行なう試みが近來注目を浴びかけている。私どもも次の如き試みを行なつた。

a) 吉田肉腫で Omnidin を注射して R.E.S. 機能増強の影響を検討したが、延命効果は全く認められなかつた。

b) WARBURG は癌細胞の増殖エネルギーは嫌気的解糖により供給されると言つてゐる。この考え方を GRAY らは X 線療法に応用し、高圧酸素タンク内に人体を入れて照射を行なうと治療効果の増強が見られる報告している。私どもは此の事実を化学療法に応用してみた。即ち吉田肉腫の治療実験で Tespamin 治療群を対照とし、Tespamin 注射前後に一定時間充分な酸素を吸入せしめた群の延命効果をみると、酸素吸入併用群に延命効果がより顯著であつた。

c) 私どもは年来の研究により血中好塩基球、組織肥厚細胞が何らかの生体防衛作用を有することを認めており、しかもその作用は細胞顆粒成分に因るものであろうと推測している。そこで本顆粒中に含まれている粘液多糖類に属するある物質を吉田肉腫治療に応用してみると著明な延命効果が認められた。その作用機序は未だ明らかではないが、生体防衛作用の増強もその 1 因をなしているのではないかと想像している。

#### V. むすび

現存する制癌剤は未だ極めて微力であると言わなければならぬ。従つて現在我々に課されている重要問題は、これら制癌剤をいかなる方法で、又いかなる場合に使用するのが最も能率的であるかを検討することにある。その 1 つの方法として近時多くの学者により注目せられ始めた生体防衛力増強あるいは担癌宿主側の腫瘍に対する条件の変更整備等を考慮に入れることが必要であろう。

#### 薬剤の種類とその投与法の研究

石井 良治  
慶大 外科

從来我々は各種制癌剤について間歇投与法を検討して来たので、ここに比較的多数の臨床例について観察出来た制癌マイトマイシン C (MC) とカルチノフィリン (CZP) について報告する。外科の立場ではこの投与法

と手術との組合せの問題があるが、まだ充分な成績を得ていない。

実験的に CZP 1 日量を一定にして、1 日 1 回から 4 回分割腹腔内注射をし、8 日目の吉田肉腫腫瘍重量を比較すると、治療群は対照群の約 1/2 程度に発育が抑制され、各治療群の間には著明な差が認められない。局所注射の場合も同様である<sup>1)</sup>。

CZP 500 u/kg 及び 1,000 u/kg を連日 6 日間投与した群と 1,500 u/kg 及び 3,000 u/kg を週 2 回投与した群、即ち 1 週間の投与総量が 3,000 u/kg となる連日及び間歇投与群とそれが倍量の 6,000 u/kg となる群を作成して、それについて吉田肉腫腫瘍発育曲線、延命効果、体重の増減、腫瘍組織像、肝転移の有無等を比較すると、1 週間の投与総量による成績の相違はあるが、3,000 と 6,000 各単位群の連日法と間歇法との間には著明な相違は認められない。

MC についても同様に 100~250 mcg/kg 連日投与群と 300~750 mcg/kg 週 2 回投与群について同様の観察を行なつたが、同様に連日、間歇法の間には著明な相違がなく、特に 750 mcg/kg 週 2 回法の発育抑制効果は著しかつた<sup>2)</sup>。

以上のことは 1 回投与量が有効量であるならば、1 日 1 回の投与で有効であり、しかもそれを連日投与する必要を認めないことを示唆するものと考えて臨床成績を検討した。

MC を投与した胃癌 101 例中手術不能な 62 例の効果では腫瘍縮少、腹水減少、食思好転等が目立つてゐるが、従来報告された成績と著明な相違はない。

これら手術不能例の緩解率は 1 日 1 回 6 mg 週 2 回投与法が 29.6% で最も良く、次いで 1~2 mg 連日投与法の 20% であった。又手術不能悪性腫瘍 124 例の緩解率では 6 mg 週 2 回法が 45% で最も良く、4 mg 或は 8~10 mg 週 2 回法では著明な相違がなく、1~2 mg 連日法は 14.2% で比較的悪い成績であつた。

同様な 124 例について他覚的効果発現率を投与法別にみると、やはり 6 mg 週 2 回法が 27.5% で最も良く、4 mg 及び 8~10 mg 週 2 回法では殆んど相違がなく、1~2 mg 連日法では 10.7% で最も悪い成績であつた。

胃癌 101 例の副作用をみると白血球減少が 36.8% で最も多発し、次で栓球減少、尿中赤血球出現、食思不振等が多く認められる。

副作用発現率を投与法別にみると、1 回投与量が増すにつれて高率となり、8~10 mg 法が最も著明で、1~2 mg 連日法はそれに較べてはるかに低い。然し胃癌群の 1~2 mg 法では各種悪性腫瘍 186 例の成績に較べてかなり高率に認められている。

投与法別に投与中止時の投与総量とその症例数との関係をみると、1~2 mg 法では総量 20 mg 迄で中止したものが最も多い。4 mg 法では 21~40 mg 迄に中止したものが多く、6 mg 法では 41~60 mg 迄に中止したものが最も多く、その他の投与法に比してより多量の投与が可能なことを示している。

更に副作用、主として白血球減少のために投与を中止した症例のみについて、その割合と投与中止時の投与総量との関係をみると、1~2 mg 法では総量が 20 mg となる迄に投与継続可能なものは急速に減少して、40 mg を越える症例は極めてわずかである。4 mg 週 2 回法でも殆んど同様な傾向を示している。6 mg 週 2 回法では殆んど全例が 35~40 mg 投与可能であり、白血球減少により投与中止したものでも、その 60% 以上は 50 mg 以上投与出来ている。8~10 mg 週 2 回法では 40 mg で中止したものは少ないが、50 mg 以上を投与出来たのも又少ない。

MC の出血傾向を投与法別に検討した。栓球数を測定した 63 例中 13 例に 4 万以下の減少を認め、4 mg 及び 8~10 mg 週 2 回法は共に 27.3% の栓球減少発現率であるが、6 mg 週 2 回法では 30 例中 4 例、13.3% に減少を認めたに過ぎない。又尿中赤血球と栓球検査を共に行なつた 32 例についてみると、栓球減少はやはり 6 mg 法が 11.7% の発現率で最も低い。尿中赤血球を認めたものは 8~10 mg 法が 14.3% で意外に少なく、4 mg 及び 6 mg 法はほぼ同様な割合で約半数に認められている。

栓球減少と尿中赤血球との関係で両者共に認めなかつたものは 50%，共に認められたものは 15.6% である。栓球減少を認めないで、尿中赤血球の認められたものが 28.1% あつた点は腎障害の問題と共に今後更に検討を要するものと考えている。

MC の投与量と栓球減少及び尿中赤血球出現との関係をみると、栓球減少は投与総量の比較的少ない時期、即ち投与後比較的早期に現れ、それより投与総量の多くなつた、即ちそれよりおそい時期に尿中赤血球を認めた例が多い。

以上のことから MC の投与法を考案すると 6 mg 週 2 回法が効果も比較的良好であり、投与中止する様な副作用も少なく、比較的長期の投与も可能で、これらの投与法中では最も良好な成績があつた。

CZP を投与した各種悪性腫瘍 238 例のうち、1 日 1 回 5,000 単位迄を連日投与 (5,000 連) した症例が 112 例で最も多く、1 日 1 回 5,000 単位週 2 回投与 (5,000 連) したものの 36 例、1 日 1 回 10,000 単位連日投与 (10,000 連) したもの 28 例、1 日 1 回 10,000 単位週

2 回投与 (10,000 連) したもの 26 例、10,000 単位以上を連日投与したもの 8 例、その他 28 例について検討した成績について述べる。

167 例の手術不能例の自、他覚的効果は既に多数の発表にみられるもの或は他の制癌剤にもみられるものと特に変りはない。

投与法別に他覚的効果発現迄の投与総量をみると、5,000 連では総量 5 万単位迄に効果の認められたものが多い。その他の方法ではこの関係は明瞭ではないが、総じて 10 万単位迄に効果の発現するものが多い。

副作用では白血球減少が 21.2% で最も高率にみられ、食思不振がこれについている。肝障害もみられるが、投与の最も障害となるものは白血球減少である。

投与法別に副作用発現迄の投与総量をみると 5,000 連、5,000 連では投与総量が 5 万単位となる迄に副作用が認められたものが圧倒的に多いが、10,000 連及び間では投与総量による相違がそれ程著明ではない。

白血球減少発現迄の投与総量と白血球減少例との関連を一括すると、5 万単位迄に現れたものが 51 例中 25 例 49%，5~10 万単位迄に現れたものが 23.5%，10~20 万単位迄が 9.8%，20~30 万単位迄が 3.9% で大部分は 5 万単位迄に発現をみている。

投与法別に白血球減少発現率をみると 5,000 連では 17.9% で最も低く、次いで 5,000 連が 22.2%，10,000 連が 26.9%，10,000 連が 28.5% となる。然し白血球減少のため 10 万単位迄投与出来なかつた症例の割合をみると、10,000 連が 10.7% で最も低く、次いで 5,000 連が 16%，5,000 連と 10,000 連が殆んど同様な割合であつた。これでみると 1 回投与量が増すと白血球減少例は多くなるが、必ずしもそれが投与の障害となるものではなく、10,000 連は白血球は減少するが、とにかく投与を中止することなく 10 万単位を投与するには良い方法であるといえる。

この関係を白血球減少のため投与中止した症例について、中止迄の投与量でみると一層明瞭である。即ち 5,000 連では 63.2% は 5 万単位以下で中止となり、10 万単位以上投与出来たものは極めて僅かである。10,000 連では半数が 10 万単位以上投与出来た。この場合は間歇投与法が副作用の点でおとつている。然し未だ症例数も少ないので更に検討を要すると考えている。

全例について投与法別に投与出来た投与総量とその症例数をみると 5,000 連では 5 万単位迄が 112 例中 55 例、10 万単位迄が 39 例で 10 万単位以上は極めて少ない。5,000 連でも同様な傾向である。10,000 連では 10 万単位以上投与したものが半数以上である。10,000 連では 5~10 万単位投与したものが最も多くなつている。即ち

総じて 10,000 連が他の方法に較べて一層多量に投与出来た症例が多くなつている。

全副作用の発現率を投与法別にみると余り著明な相違は認められず、投与法を検討する上では余り参考にならない。

CZP の緩解率を手術不能の 167 例についてみると、5,000 連では 21.1%，5,000 間では 8.3% で最も低い。10,000 連では 30% で最も良好であり、次いで 10,000 間の 27.3% であつた。

これを他覚的効果発現例のみについてみると、10,000 連が 25% で最も良好な成績であり、次いで 5,000 連の 18.8%，10,000 間の 9.1%，5,000 間の 4.2% であつた。

以上の CZP の成績を総括すると、5,000 連は副作用の発現、殊に白血球減少例は最も少ないが、連続多量投与の可能性が少ない。10,000 連は白血球減少例は前者に較べて多数であるが、投与総量 10 万単位迄にそのために投与中止した症例は前者より少なく、効果発現では前者よりはるかに優れているので、10 万単位を 1 クールとして繰返し投与するには最も適応した方法といえる。

本剤の間歇投与法の成績が動物実験成績と異つて意外に悪い点については、1 回投与量が未だ少量に過ぎたのではないかと考えている。

以上 2 つの制癌剤のみについて投与法を検討した成績についてのべたが、連続投与、間歇投与それぞれに特徴もあり、又薬剤の作用の相違によつても投与法は当然異なるものと考えられ、今後尚研究を続ける必要を感じている。

#### 共同研究者

武石輝夫、湯浅鎌介、椎名栄一、馬場正三、吉崎聰、比企能樹、中山祐、山本修三、中川自天、守谷考夫、松田博青、東条慧、榎本耕治

#### 引用文献

- 1) 鋤板賢一: Chemotherapy 7: 420~434, 1959
- 2) 北条重久: Chemotherapy 9: 204~218, 1961

#### 外科手術と抗腫瘍剤の併用について

石川義信

弘前大学石川外科

術後再発防止の目的に用いられる手術と抗腫瘍剤の併用について、その意義及び 2, 3 重要臓器の障害される程度につき述べる。

#### A. 実験的事項

##### 投与量ならびに投与方法の影響

#### 1. Mitomycin (MC) 投与量と DNA 量の消長

AH 130 をラットの腹腔内に移植し、移植後 4 日目に腹水を採取後、MC を投与して癌細胞中の DNA 量を顕微分光度計により経時的に測定した。

MC 0.05 mg/kg 投与では DNA 量に殆ど変化がないが、MC 0.5 mg/kg では 48 時間目に 50% に減少し、72 時間に 70% に回復する。MC 1.5 mg/kg を投与すると 12 時間 60%，24 時間 45%，48 時間 20%，72 時間 10% と減少の一途を辿る。

MC は核酸合成を阻害し AH 130 に有効な薬剤とされているが、投与量により効果が異なり一定量以上を与える必要がある。

#### 2. 投与法と治癒率

AH 130 をラットの皮下に移植し、移植後 7 日目より MC 全量 5 mg/kg を 1 回の投与量及び投与間隔を変えて投与した場合の治癒率を検討した。

MC 0.2 mg/kg を 1 日 1 回 25 日間投与した時の治癒率は 9% (中毒死率 9%) であるが、1 回 1 mg/kg 7 日毎 5 回投与すると、これが 60% (中毒死率 0%) に上昇する。また 1 mg/kg を 3 日毎に同一全量を投与した場合の治癒率は 27% (中毒死率 13%) となる。Endoxan についても全量を 200 mg/kg として、1 日 1 回 8 mg/kg 25 回連日投与すると治癒率は 27% (中毒死率 0%) であるが、40 mg/kg を 7 日毎 5 回投与した場合は 42% の治癒率 (中毒死率 22%) を示し、3 日毎投与では 18% の治癒率 (中毒死率 64%) となる。

この様に同一腫瘍に対して同一全量を与える場合でも、投与方法によつて効果、副作用が異なり、AH 130 に対する MC, ED の効果は連日投与より大量間歇的投与に於いて効果著明で、投与間隔を加減することで副作用も軽減される。

#### 3. 腫瘍細胞数と効果の関係

AH 130 の腫瘍細胞  $10^6$  個をラットの皮下に移植し、移植後 24 時間目より MC 0.2 mg/kg を 25 回連日腹腔内に投与せる時は 10% の治癒率に過ぎない。しかし同一投与法によつても移植される腫瘍細胞数が 3,000~4,000 個と少なければ、治癒率は 88% である。

即ち多数の腫瘍細胞が存在する場合には効果を示さぬ治療法でも、腫瘍細胞が少数の時は効果を発揮するという事は、手術に抗腫瘍剤療法を併用する事にとつて有利な事象である。

#### 4. 抗腫瘍剤療法開始時期と治癒率

同項同様に AH 130 の  $10^6$  個を皮下移植して、24 時間後より MC 0.2 mg/kg 連日投与した場合は 10% の治癒率であるが、 $10^6$  個皮下移植後 30 分~1 時間後より同様の投与を開始すると 30% の治癒率が得られる。

即ち確立された癌病巣には効果のない投与法でも、撒布された遊離癌細胞の着床以前、或はその後間もなく投与する事により再発防止の効果を挙げ得ると考えられる。

### 5. 切除と抗腫瘍剤療法併用の再発率

AH 130 皮下移植後の腫瘍を肉眼的に完全に剥出しても 65% の局所再発をみると、これに全量 1.5 mg/kg の MC を術前または術後に投与したり、或は術前、術中、術後に投与したり、更に投与間隔を 24 時間または 48 時間毎とするなど種々の投与方法における再発率を検討した。

術前 1.5 mg/kg 1 回投与においては再発率 30% であるが、死亡例は術前 24 時間群に多い。術後 1 回投与では 48 時間後投与群で 30%，24 時間後投与群で 10% の再発率をみると、死亡率は 40% と最も高率である。術前及び術後の分割投与においては死亡率は減少するが再発率が 30% 以上となる。術前、術中、術後投与においては、48 時間間隔で 1 回 0.5 mg/kg 投与が再発率 17%，死亡率 17% で各投与群中最も成績がよい。手術に近接して大量投与した場合には、薬剤の影響と手術侵襲とのため一般に死亡率が高くなる様であり、特に術後投与に著しい。

1 回投与量を減じて分割投与する場合には術中投与を施行しないと再発率は上昇する。

### 6. 血中癌細胞の消長

AH 130 皮下移植 7 日後のラットの血中癌細胞は 90% 陽性であるが、これに MC 1 mg/kg 1 回投与すると 24 時間後には 27% の陽性率に減少する。48 時間後には 36%，72 時間後以降は 55% の陽性率と幾分増加する。また 1 mg/kg ではなく 0.2 mg/kg を連日投与した場合は 48 時間後においてなお 80% の陽性率を示している。

従つて手術に際しては術前衝撃的に抗腫瘍剤を投与することにより、遊離癌細胞の出現を抑制しうると考えられる。

以上、移植実験腫瘍 AH 130 に MC 及び ED を使用し、再発防止効果を挙ぐるため種々の投与量、投与法を検討したが、これらの結果が直ちに臨床における人癌に利用しうるか否かはなお今後の問題であり、腫瘍の薬剤感受性、耐性獲得、免疫学的問題、host の抗癌性、その他多くの未解決の問題が山積している。しかしこれらの実験成績は次の臨床的事項より推定すれば、或程度臨床的応用の理論的根拠となりうると考えられる。

### B. 臨床的事項

#### 1. 対象ならびに抗腫瘍剤投与基準

手術と抗腫瘍剤を併用した対象患者は 85 例で、消化器癌が 69 例とその大部分を占めている。

使用薬剤は MC, ED, T<sub>SPA</sub> の 3 種で、小量連日投与は MC 2 mg, ED 200 mg, T<sub>SPA</sub> 5 mg を連日投与せるもの、大量間歇投与は MC 0.2 mg/kg 3 日或は 7 日毎、ED 10 mg/kg, 3 日毎、T<sub>SPA</sub> 0.4 mg/kg 3 日毎に投与せるもので、大体 4 回投与をもつて便宜上 1 クールとし、小量連日投与においては、全量が MC 40 mg, ED 2 g, T<sub>SPA</sub> 80 mg に達せる時をもつて 1 クールとした。

投与症例については術前に小量連日投与せるもの 7 例、術前大量間歇投与を実施して、投与終了後 24 時間に手術を施行した所謂近接投与せるもの 25 例である。術後投与は小量連日投与 35 例、大量間歇投与 18 例であるが、何れも術後 1 カ月程度経過し、体力の回復を待つて投与を開始した所謂遠隔使用である。

#### 2. MC 投与と癌細胞 DNA 量の消長

直腸癌に MC 0.8 mg/kg を衝撃的に投与せる時の癌細胞の DNA 量は 48 時間後に 50% の減少を認め、5 日後には再び 80% まで上昇してくる。また MC 0.2 mg/kg を 48 時間毎に 4 回投与した際の癌性腹膜炎の腹水中癌細胞の DNA 量も下降を示している。即ちこれらの現象は実験腫瘍の成績に類似している。

#### 3. 抗腫瘍剤投与と組織像

抗腫瘍剤療法の効果判定を組織学的に見出す事は、なお幾多の問題があり、これに関しては本年病理学会、癌学会に於いて教室 宇野が述べているので細部は省略するが、抗腫瘍剤を使用せる癌巣の壊死部の形態、非壊死部の形態、間質反応などに、非使用群の癌巣壊死とは異なる特徴ある壊死像が見出される。

抗腫瘍剤を小量連日 1 クール量投与せる癌巣と、同一患者にその全量と 1 回衝撃的に投与せる癌巣とを比較すると、後者に於いて特徴ある壊死が著明に発現する。

#### 4. 1 クール量における効果

抗腫瘍剤 1 クール量とは前項 1 に述べた如くであり、効果判定の基準として臨床像中客観的に把握しうる腫瘍、胸腹水の消長、疼痛の減少を選ぶと、有効と思われるものは 58 例中 17 例であつたが、小量連日投与の場合は 18% であるに比して、大量間歇投与の場合は 35% と有効率が高い。また組織像上特徴ある壊死発現を認めたものは、61 例中 14 例であつたが、同一薬剤量では同様に小量連日投与群の 6% に比して大量間歇投与群では 30% の発現率を認めた。

#### 5. 切除と抗腫瘍剤療法併用の 1 年後再発

1 年の成績で投与の効果を云々する時期でない事は言を俟たないが、一応これまでの成績をまとめてみると、肉眼的に癌病巣の一部を残せしめた姑息切除例では、凡て 1 年以内に癌症状著明となり、殆どは死亡している。即ちかかる場合は前述の如き方法にて手術と抗腫瘍

剤療法を併用しても余り期待は持てない様である。

肉眼的に癌病巣を剔除し得たと思われる根治及び準根治切除群では、1年後に48%の再発を認めているが、この場合術前近接投与群は33%の再発率で術後遠隔投与群の56%より成績がよくなっている。

#### 6. 副作用に関する事項

##### 1) 事故死亡例について

抗腫瘍剤併用による事故死亡例は85例中4例であり、何れも薬剤投与量が所謂1クール以上で、しかも手術侵襲が一定程度以上大である事が共通してみられる。各例の死因については、第1例（噴門癌で胃全剥、脾剥、脾体尾部切除施行）は術後1週目に腸出血で死亡した。第2例（胃癌）は術前薬剤投与終了後に下血で死亡した。第3例（中部食道癌）は中山式3次手術に準じて、第2次の食道切除後腹胸を来たした感染死で、第4例（胃癌、胃全剥、脾尾、脾切除施行）は術後40日目より抗腫瘍剤を投与し、無形成貧血にて死亡した。

これらの入院時或は抗腫瘍剤投与前の血液像、骨髄像、栄養、肝機能、出血傾向などを検討してみると、貧血、低蛋白血、脱水その他一般状態の著しく低下せる所見がみられる。

##### 2) 抗腫瘍剤の投与量と副作用

副作用としての各臓器機能の障害程度の基準としては、骨髄有核細胞数15,000以下、白血球数2,000以下、血小板数100,000以下、出血傾向は、出血時間7分、凝固時間開始15分30秒、終了25分、ルンベル・レーデ(+)、プロトロソビン時間15.1秒、フィブリノーゲン5本、血餅収縮率32%という範囲を超えて障害されたもの、肝機能は高田反応(+)、CCF(+)、BSP30分値20%以上に障害されたもの、及び自覚症として全身倦怠、恶心嘔吐、食欲不振の増悪せるものをもつて障害例とすると次の如くである。

即ち1クール量においては症例の2~16%約10%以下に障害をみるが、2クール量になると9~41%と2~3倍の障害率を示す。しかし自覚症状においては投与量により大差は認められなかつた。

##### 3) 投与間隔と副作用

1クール量の連日投与では殆ど障害を認めないが、間歇投与では末梢血液像に症例の15%程度に障害を認めた。2クール量になると連日投与と間歇投与との間に大差なく、何れも症例の20~30%程度障害されている。

##### 4) 投与時期と副作用

術前近接投与と術後遠隔投与との間には一定の傾向が見出されないが、1クール量の骨髄像、自覚症状は術前投与より術後投与の方が障害度が高い。2クール量では1クール量に比して何れも相当高度に冒されるが、やや

術前近接投与の方が軽度の傾向にある。

#### 7. 現在実施している投与方法について

現在は術前、術中、術後48時間間隔で0.2mg/kg宛4回のMCを手術に併用している。

入院時の一般状態の悪い所謂Poor riskにおいては、手術予定日が定まるとその6日前より、ヘマトクリット値、体重減少率その他を参照して大量の輸血（症例によつては1日800ccを連日投与の必要もあつた）を施行して、赤血球数、血清蛋白量、ヘマトクリット値などを大体正常値近くまで改善せしめ、その上で手術に前後して抗腫瘍剤を投与しているが、術後3週目の諸検査にてこれらの値は入院時より正常に復帰している。副作用面においても殆んど障害を認めていない。

#### 8. 大量衝撃投与と骨髓同種移植

再発防止効果を十分發揮するためには、抗腫瘍剤の可及的大量を手術に近接して投与することが望ましいが、副作用特に造血機能に対する障害が問題となる。これに對して骨髓同種移植を試みているが、抗腫瘍剤投与終了後24時間以内に10<sup>9</sup>個の骨髓を与えると相当障害度が緩和される。

#### 結語

手術に際し抗腫瘍剤を使用することの効果は、多数症例を重ねて遠隔成績を以て決定されるべきであるが、現段階においても術後再発防止に期待しうると考えられる。しかしてこの目的のためには、手術に可及的近接して抗腫瘍剤を衝撃的に使用し、肉眼的に癌病巣残存のない所謂curative resectionの症例を対象とし、手術時撒布された少数の癌細胞或は残存癌細胞としても顕微鏡的癌細胞を問題とすべきである。肉眼的に癌病巣残存を認める如き姑息切除例においては、本併用療法のみでは効果を期待し得ない。かかる場合はhostと癌の共存の方向に治療方針を向けるべきであろう。

また一方手術に近接して衝撃的に抗腫瘍剤療法を使用することにより、かなり副作用の出現することは否定し得ない。従つて併用療法の実施に當つては適応の厳選と、慎重にして万全の対策が要求されるものである。

#### 抗癌剤の大量間歇投与の実験的根拠

白 淵 勇

弘前大学医学部病理学教室

癌化学療法における薬剤投与の方法としては一般に連日投与が行なわれ、Mitomycin Cの投与法に関しても主として連日投与法が行なわれているが、間歇投与に関しては先づSOKOLOFFがEhrlich癌およびSarcoma180において数日の間隔をおいてMitomycin Cの間歇

投与を行なつて副作用が少なくて全量としては大量を使用できると述べた。秦も Ehrlich 癌について Mitomycin C の間歇投与として 1 回投与が優れた成績をあげられると述べた。臨床的にも既に諸家によつて Mitomycin C の比較的大量の間歇投与が試みられている。

我々も主として Mitomycin C を用いて実験腫瘍における連日投与に引続いて大量間歇投与の実験を行なつて、間歇投与の優れた効果を認めると共に、その際における腫瘍免疫の役割を明らかにすることができた。

### I. 各種実験腫瘍における Mitomycin C の連日投与実験

吉田肉腫、2倍体弘前肉腫、4倍体弘前肉腫、白淵肉腫、武田肉腫、肝癌 130 および肝癌 7974 の 7 種のラッテ腫瘍および Ehrlich 癌、SN 36 の 2 種のマウス腫瘍について Mitomycin C の連日投与によつてラッテの肝癌 7974、武田肉腫を除く全ての腫瘍に延命効果を認め、Mitomycin C が広い spectrum をもつた優れた抗癌剤であると報告した。その際我々は比較的大量の連日投与の際は腫瘍細胞の消失と同時に屢々実験動物に中毒作用の認められることを報告した。

一方比較的大量の薬剤の 1 回投与を行なつてみると細胞効果は長時間におよび、屢々引続いて完全治癒のみられることがから、各種のラッテ腫瘍についてこの間歇投与として比較的大量の 1 回投与実験を行なつた。

### II. 各種実験腫瘍における Mitomycin C の大量間歇投与実験

実験に用いた腫瘍は吉田肉腫、弘前肉腫（2倍体型）、白淵肉腫、肝癌 130、肝癌 7974 の 5 種類のラッテ腹水腫瘍である。実験動物は全て市販雑種系で体重 100 g 前後のものであつた。

治療法としては上記腫瘍をラッテの腹腔移植後 2 日または 4~7 日後に達したものに Mitomycin C を 0.25 mg~2 mg/kg を 1 回腹腔内に投与し、経過をみて 1 週後に同量を反復投与した。

実験動物は 1 群 3~9 匹を用い、腹水は隔日採取して腫瘍細胞の増減、形態学的変化を追及し、死亡例は剖検して検索した。治癒の判定は 100 日後の屠殺剖検によつた。

実験例は生存例百分率曲線によつて検討し、その 50% 生存日数が対照例の生存日数の少なくとも 2 倍以上に達してはじめて延命効果あるものと認めた。

#### a) 吉田肉腫

無処置対照群は腹腔移植後 6~13 日で腫瘍死した。

本腫瘍の腹腔移植 2 日後に腹腔内に Mitomycin C 0.5 mg/kg を注入したものは対照例と変りなく全例腫瘍死したが、2 日後に 1 mg/kg、4 日後に 1 mg/kg、また

は 2 mg/kg を注入したものは明らかに効果が認められ、大部分は完全に治癒した。

#### b) 弘前肉腫

無処置対照群は腹腔移植後 6~18 日で大部分が腫瘍死した。

本腫瘍の腹腔移植 2 日後に腹腔内に Mitomycin C 0.5 mg/kg、4~6 日後に 0.5 mg/kg を注入したものは対照例と著しい差がなく腫瘍死したが、2 日後に 1 mg/kg、4~6 日後に 1 mg/kg、2 mg/kg を注入したものは大部分は完全に治癒した。

#### c) 白淵肉腫

無処置対照群は腹腔移植後 7~21 日で大部分は腫瘍死した。

本腫瘍の腹腔移植 2 日後に腹腔内に Mitomycin C 0.25 mg/kg を注入したものは殆んど効果を認められなかつたが、0.5 mg/kg または 1 mg/kg を注入したものは大部分が完全に治癒した。

#### d) 肝癌 130

無処置対照群は腹腔移植後 8~16 日で腫瘍死した。

本腫瘍の腹腔移植 2 日後に Mitomycin C 0.5 mg/kg または 1 mg/kg を投与したものは著しい効果は得られなかつたが、4~7 日後に 0.5 mg/kg または 1 mg/kg を投与したものには明らかな効果が認められ、とくに 1 mg/kg のものは大部分が完全に治癒した。

#### e) 肝癌 7974

無処置対照群は腹腔移植後 10~20 日で腫瘍死した。

本腫瘍の腹腔移植 2 日後に Mitomycin C 0.5 mg/kg、1 mg/kg、2 mg/kg を投与したものは軽度の延命効果を認められたが、4~7 日後に 2 mg/kg を投与したものは明らかな延命効果が認められ、半数は完全に治癒した。

以上の大量間歇投与の成績は同一腫瘍についての連日投与成績に比して遙かに優れていて、特に肝癌 7974 を含む全ての腫瘍に対して治療効果のあること、移植 4~7 日後の投与において一層有効であることおよび完全治癒例の多いことは注目すべきことである。この実験に使用した薬剤の 1 回投与または 1 週の間隔での数回投与は 2 mg/kg のときの稀な例を除けば殆んど副作用のない量であつて、大量連日投与の際に屢々みられた高度の副作用を考えれば極めて優れた投与法であると思われる。

### III. Mitomycin C 投与後の腹腔内弘前肉腫細胞の消長

前述の実験において Mitomycin C 投与後の腹水を連續して採取してみると、薬剤の効果の最も著しいものは腫瘍細胞は既に 24 時間後に著明に減少し、そのまま治癒してしまうこともある。しかし一般に最も代表的に弘前肉腫にみられる成績では、腫瘍細胞は 48 時間後に

最も著しい変性を示し、その後次第に回復して健常細胞を混在してくるのにもかかわらず、引続いて何等の処置を加えることなくこの増加した健常細胞がその後の経過において再び急激に崩壊消失することが多い。

このことは腫瘍細胞の移植に引続いて次々と崩壊してゆく腫瘍細胞に対する抗体が次第に増加して、Mitomycin C の投与によつて弱化した腫瘍細胞はこの抗体の作用によつて崩壊したものと想われる。特に治療実験において移植 2 日後に治療開始した場合よりも 4~7 日後に治療開始した場合に治療効果が一層優れていたことは、この抗体の作用によつて最もよく説明されると思われる。

#### IV. Mitomycin C 投与後の腫瘍細胞の移植実験

Mitomycin C の 1 回投与によつて高度に障害された腹腔内弘前肉腫細胞がその後一時的に回復してくるのにもかかわらず、再び何等の処置を加えることなく消失することは、その個体に生じた抗体によるものと思われる所以、その腫瘍細胞を抗体の生じていない他の動物に移植して両者の腫瘍細胞の消長を比較した。

4 匹のラット腹腔内に弘前肉腫を移植し、1 例を対照として、他の 3 例に 4 日後に Mitomycin C 1.0 mg/kg または 2 mg/kg を腹腔内に 1 回投与した。

この結果、対照例は 7 日後に死亡し、Mitomycin C 投与例は薬剤投与後 2 例は腹腔内の腫瘍細胞は一時減少してから再び増加し、ついで減少消失した。他の 1 例は減少の一途をたどつて治癒した。これらのラットから薬剤投与後 3 日目の腹水をとつて、予め 3 日前に Mitomycin C を 1 mg/kg または 2 mg/kg 投与された別のラットに移植したときに、この移植されたラットは全て腫瘍死した。

このことは治療されたラットでは抗体が大きく作用して動物を治癒させたのに反して、これを移植されたラットでは抗体の作用が充分発現されなかつたためとしてのみ説明される。

#### V. 発生腫瘍の治療における免疫の役割について

以上の成績によつて移植腫瘍の治療においては薬剤の連日投与を行なわなくても、抗体の助けを期待して間歇投与を行なうことができる事が明らかにされた。

しかしながら腫瘍の研究において究極の目標とする所は人体発生腫瘍の治療である。我々の移植腫瘍においてみられた抗体の作用を発生腫瘍においても期待することができるであろうか。

我々は同種動物の腫瘍細胞間に存在する交叉免疫の証明によつてこの問題を解決しようとした。前述の如く各種の実験腫瘍は Mitomycin C の 1 回投与によつてよく治癒するのであるが、この治癒ラットに種々の間隔をお

いて同一腫瘍を再移植してみると、移植陰性となることが多い。このことは同一腫瘍に関する限りは、はじめの移植のときの抗体が次に移植された同一腫瘍細胞を崩壊させたものとして説明される。更に進んで、この治癒ラットに種々の異なるラット腫瘍を移植すると、どの腫瘍に対しても殆んど同様の強い抵抗性が示された。このことはラットという同一動物の腫瘍に関する限り常に認められるので、同種動物の腫瘍細胞間に存在する共通な抗原性によるものであろうと思われる。

この様にラットという 1 つの動物の全ての腫瘍に共通な抗原性があるとすれば、ラットの発生腫瘍にもまた、この移植腫瘍と共に抗原性があるべきであつて、腫瘍発生動物はこれに対して抗体を形成できるものと考えられる。

更に我々はマウスにラットの腫瘍である弘前肉腫を移植して自然治癒したものに、マウスの腫瘍である SN 36 を移植したところが、対照に比して生存日数の延長するものがあるのを認めた。このことはラットとマウスとが近縁の動物であるために両者の腫瘍細胞間にいくらかの共通の抗原性があつたためにおきた免疫現象であろうと考えられる。

以上によつて発生腫瘍が当該動物に対して理論的に抗原性を有していることが推定されるのであるが、これを実際的に証明することができるであろうか。

既に KLEIN はマウスの発生腫瘍を手術的に除去して、これに X 線を照射したものを反復注射して自家免疫を行なつたあとで、予め同種動物に移植して保存した腫瘍をこの発生動物に移植すると強い抵抗性を示すことを認めた。

我々も Methylcholanthrene によるラットの発生腫瘍を手術的に除去して、これを自家移植したものに Mitomycin C を投与して消失せしめた後に、予め同種動物に保存していた同一腫瘍を移植したところが強い抵抗性を示し、再三の反復移植を試みたが常に陰性であった。更に引続いて 2 例のラットにおいて、自家移植と手術的除去を反復している間に次第に抵抗性は増強して、自家移植は全く成立しない状態をつくるのに成功した。

かくて KLEIN および我々の実験によつて発生腫瘍にも実際的に免疫の存在することも証明することができた。しかしながらこの免疫は移植腫瘍の場合に比してかなり弱いものであつて、この弱い免疫をいかにして実際的治療と結びつけるかは重要な問題であると思われる。

我々は先に述べた如く、Methylcholanthrene による発生腫瘍の移植実験を行なつたのであるが、その際当該動物の皮下に移植したもののが対照として別のラットに移植したものよりも既に移植当初の発育が抑制され

て既に免疫の発現のあるのを思わせるものがあつた。一方発生動物の発生部からの再発腫瘍は殆んど抑制されず、増殖していくことから、移植という操作によって弱らせられた腫瘍においては発生腫瘍に対する免疫が認められ易いものと思われた。この人工的に自家移植された腫瘍は自然の状態における血行性または淋巴行性の転移に相当するものと思われる。

かく考えを進めてくると、発生腫瘍の治療には、よく根がついて抗体の作用を期待し難い発生部の腫瘍は手術的またはX線的に局所的に治療し、化学療法の目標は根つきが悪くて抗体の作用を期待し易い転位巣に主として向かれる可きであろうと思われる。更に理想的なのは術後に発生する転移巣の成立を化学療法によって抑制することであろう。

### 内科における衝撃療法の実際

山 口 保

弘前大学松永内科教室

#### 緒 言

Mitomycin (以下、MC とする) の抗腫瘍性に関しては、実験的に、又臨床的にも制癌・延命の効果のある事実は既に 1956 年以来多くの発表で明らかである。この抗腫瘍剤の臨床使用上の種々の批判の中心は、第 1 にその投与量の問題についてであり、第 2 にはその投与に依つて派生する副作用の点である。

われわれは MC の少量連続投与の経験から、癌腫に対しては 1 回量を大量に、所謂衝撃療法として投与する方法が臨床症状をよりよくし、また副作用も連続投与の場合よりも少ないと着目した。即ち、内科臨床の立場で大量衝撃療法を試み、併せて投与後の白血球減少防止の目的で強力ネオミノファーゲン C (SNMC) を使用した。

これらの方針による臨床成績を検討し、ここに 2, 3 の知見を得た。

#### 臨床例と投与量決定の根拠及び併用した薬剤について

治療の対象とした症例はすべて手術不能例、又は術後再発例である。これらの症例は主として胃癌であり、その他少数例の肺癌・大腸癌・細網肉腫症および白血病である。

連続投与例としては 1 日 2 mg 群 21 例、4 mg 4 例、6 mg 2 例である。大量衝撃療法群では 1 日 10 mg 投与群 8 例、16 mg 群は 19 例で、そのうち 16 mg 連続例 3、SNMC 併用 14 例、併用せざる 16 mg 間歇投与例 2 を含む。

投与量を 16 mg とした理由はわれわれの治療対象とした臨床例の体重は凡そ 40~50 kg であり、使用する MC 量をほぼ 0.4 mg/kg を標準としたためである。この投与量は白瀧教授の動物実験で制癌・延命効果の著しかった量に近い。又 2 mg 含有のアンプルを用いる実際上の理由からも、端数を無駄にせずに使用するため 16 mg とした理由もある。

併用した薬剤 Stronger Neo-Minophagen C (SNMC) は、Glycirrhizin, Cystin 及び Glycin を主成分としているが、これを 20 cc、MC 投与後 5 日連続して使用した。

以上の症例に就いて、少量投与群及び SNMC 非投与群中の衝撃療法例を対照としながら、われわれの言う 16 mg 衝撃間歇療法の成績を述べる。

#### 臨床成績

対照及び衝撃療法の種々の投与法による自覚症状や他覚的所見の改善の状態を比較すると、SNMC 併用の 16 mg では 2 mg 連続投与例よりも明らかに効果的である。集計した文献例でも大量療法の症例がこれらの症候の改善に対しては有効であったことが報告されている。

改善された主な症候は、食欲増進・腫瘍縮小の傾向が最も多く見られ、次いで疼痛の軽快・下熱などである。投与により、嚥下困難などの通過障害の消失した場合も少なくない。

副作用について、これを投与量群別に観察すると、投与期間が長くなるにつれて、これらの副作用の症状が増加する傾向がある。その主なる症候は発熱・食思不振や疼痛などがある。これらの副作用のなかで、特に白血球数の減少は、SNMC を併用した場合には少なく、またその程度も軽い。即ち、MC 16 mg に SNMC を併用した衝撃間歇療法では、2 mg, 6 mg および 10 mg, 16 mg の連続投与などに比して、白血球減少の発生が最も少なく、又出血傾向は 1 例も見られなかった。

白血球数の変動を示せば、このことは一層明らかになる。即ち SNMC を投与しない群に比して、SNMC 併用 16 mg 投与群は白血球数の減少は少く、MC 投与をくりかえしても、その減少程度は急激ではない。

MC 投与後に数例に一時的に白血球增多を認めた。殊にその投与前から增多傾向を示す症例に多い。このことは癌組織の破壊物質の吸収による 1 種の異種蛋白質療法の如き機転に依るものではないかと考えられる。

この症例は胃癌の術後肝転移例であるが、注射前 6,400 の白血球数が投与後 19,200 と増加を示した。剖検で肝に壞死巣が認められた。

次の症例は噴門部から穹隆部にかけての癌であるが、MC 16 mg 投与の翌日から主訴である食道下部の通過障