

日本化学療法学会第 11 回総会 パネルディスカッション

制 癌 剤 の 腫 瘍 灌 流

緒 論

上 村 良 一
 広島大学第 1 外科

我々は 1961 年以來 制癌剤局所灌流療法を悪性腫瘍に
 試み、他方 *in vitro* にカタラーゼ、コリンエステラー
 ゼ等の酵素及びチロジン値を Indicator として各種制癌
 剤についてその濃度、反応温度、反応時間その他の条件
 を検討した。その検査は、色々な条件で犬及び人の血
 清、肝、癌組織を使つて行なつたのであるが、その結果
 を要約すると、表 1 のような条件の場合に制癌剤は有効
 に作用するのではないかと云うことになる。

我々は当初心臓手術用の大型の人工心肺を用いたが、

表 1 制癌剤の量、濃度、温度に関する
 一試験管内実験

実験目的：
 制癌剤と組織又は血清を接触させて、組織又は血清
 の性状変化をみる。

実験方法：
 試 料：犬及び人の血清、肝、癌組織
 制 癌 剤：Azan, MMC, NMNO, Merphyrin
 変域温度：0°C, 室温, 37°C, 42°C
 変域時間：30, 60, 90, 120 min.
 変域濃度：局所灌流操作より推定し 4~8 段階
 調査対象：カタラーゼ及びコリンエステラーゼ活性、
 ムコ蛋白チロジン値

実験結果：
 1) 30 分及び 60 分値がよい。
 2) 37°C 値がよい。
 3) 高濃度群がよい。
 4) 各薬剤で反応態度に特殊性がある。

表 2

No.	症 例	年 齢	性	病 名	灌流時間 (min.)	灌流量 (cc/min.)	血管	制癌剤 (mg)	併用手術	結 果	
1	HS	14	♂	右大腿骨骨肉腫	30	510	F	T: 35	切断術	死 亡	
2	RA	72	♀	左大腿脂肪肉腫	30	300~400	F	T: 35	剔出術	再発(-)	
3	SF	30	♂	右膝窩部火傷瘢痕瘻	30	300~500	F	T: 35	切除術	再発(-)	
4	MH	15	♂	右脛骨骨肉腫	40	300	F	T: 35 N: 25	切断術	再発(+)	
5	TM	63	♂	左大腿部骨肉腫	25	300	F	T: 100	切除術	再発(+)	
6	TT	36	♂	左大腿火傷瘢痕瘻再発	30	160	F	M: 40	}	}	} 著 効
					30	200	F	M: 22 T: 35			
7	HT	21	♂	右腓骨骨肉腫	30	150	F	M: 30	切断術	再発(-)	
8	AT	72	♀	右足悪性黒色腫	30	135	P	M: 16 N: 450	}	}	} 著 効
					40	100	P	M: 16 E: 800 N: 200			
9	IT	29	♂	左下腿脂肪肉腫	40	200	F	M: 300	剔出術	再発(-)	
10	SK	10	♂	右大腿骨骨肉腫	30	130	F	M: 16 N: 250	股関節 離断		
11	KT	16	♂	右脛骨 Ewing 腫瘍	30	150	F	M: 20 N: 500	切断術	死 亡	
12	ST	26	♀	脳腫瘍再発	30	300	C J	T: 100		死 亡	
13	AT	61	♀	左乳癌	20	120	S	M: 20	切断術	再発(-)	
14	FN	51	♀	左乳癌	20	150	S	M: 20	切断術	再発(-)	
15	YN	45	♀	左乳癌	20	150	S+M	M: 20	切断術	再発(-)	
16	UK	60	♀	左乳癌	20	210	S+M	M: 20	切断術	再発(-)	
17	TN	24	♀	直腸癌再発	20	300	A·V	M: 34		組織像有効	
18	EK	68	♂	直腸癌再発	40	150	A·V	M: 30 N: 250		疼痛消失	

(注) 血管：F: Femoral, P: Popliteal, C.J: Carotis-Jugularis, S. Subclavian, M: Mammarian, A.V: Abdominal Aorta-V. cava inf.

制癌剤：M: Mitomycin-C, N: Nitromin, E: Endoxan, T: Tespamin.

表3 灌流前後の酵素変化

No.	試料	疾患名	カタラーゼ活性		コハク酸脱水素酵素活性	アルカリ性フォスファターゼ活性	酸性フォスファターゼ活性	総合判定
			白川氏滴下法	西山・小林法	Somenoff 法	Gomori 法	Gomori 法	
1	メラノーム組織	悪性メラノーム	(+)	(±)	(+)			良
2	胃組織	胃癌	(+)	(±)				良
3	肝組織	胃癌	(+)	(+)	(+)			良
4	乳腺近接組織	乳癌	(+)	(±)		(±)	(±)	不変
5	肝組織	胃癌	(+)	(±)		(±)	(±)	不変
6	筋組織	Ewing 腫瘍	(±)					不変

(+) 上昇, (±) 不変, (-) 下降

表4 副作用

全身			局所		
症状	例数	%	症状	例数	%
白血球減少	7	39	色素沈着	10	56
悪心・嘔吐	3	17	浮腫	5	28
胃腸出血	1	6	感染	2	11
肺水腫	1	6	筋萎縮	2	11
肺虚脱	1	6	創出血	2	11

灌流総数 18 例

表5

教室名	灌流例(著効例)	動注例(著効例)
虎の門・脳神経外科	21(1)	0(0)
国立がんセンター	0(0)	12(2)
群大・藤森外科	28(2)	29(0)
和医大・竹林外科	19(6)	7(1)
阪大・微研外科	0(0)	5(0)
阪市大・白羽外科	51(6)	8(1)
九大・井口外科	4(0)	22(3)
名大・今永外科	7(2)	0(0)
名大・橋本外科	18(2)	
京府大・河村外科	26(2)	15(2)
広大・上村外科	18(2)	7(1)

その後は小型に簡易化し、酸化槽は熱交換の為の銅製クロームメッキのヘリックス管を内蔵するステンレススチール製のもので、酸化に必要な装置内の血液は 400 cc で充分である。ポンプは De Bakey 型の小型を用い、静脈血の還流は落差吸引によつておる。灌流血は 37~39°C に加温して、当初の例以外は毎分 100~200 cc の低流量で灌流してきた。頻回の灌流を可能にするためには、血管壁の損傷を最小限にとどめる必要があるため、ステンレススチール製又はポリエチレン管を外套とした套管針を試作し使用している

表6 灌流著効例

No.	疾患名	制癌剤 (mg)	結果	報告
1	左前頭葉腫瘍	TSPA 100	日常生活可能 (15m)	竹内
2	左足悪性黒色腫	Endoxan 500	治療 (24m)	今水
3	左足悪性黒色腫	NMNO 500	治療 (12m)	
4	乳癌	MMC 30 TSPA 50	腫瘍縮小	藤森
5	左腋窩部肉腫	MMC 6 NMNO 120	腫瘍縮小	
6	右前腕皮膚癌	MMC 20	腫瘍変性壊死	竹林
7	左前腕巨細胞腫	MMC 30	腫瘍縮小	
8	右肺癌	MMC 40	症状寛解	白羽
9	左肺癌	MMC 40	症状寛解	
10	左足皮膚癌	MMC 40	腫瘍瘢痕化	河村
11	子宮癌	MMC 40	症状寛解*	
12	左上腕骨肉腫	NMNO 200	2年8ヵ月後生存	上村
13	左足脊肉腫	NMNO 200	7年7ヵ月後生存	
14	直腸癌再発	(第1回)MMC 30 (第2回)MMC 50	1年4ヵ月後死亡	上村
15	乳癌再発	MMC 50	10ヵ月後生存	
16	胃癌ウイルヒョウ転移	MMC 40	腫瘍縮小・症状寛解	河村
17	細網肉腫	Endoxan 800 Carzinophilin 15,000 u	腫瘍縮小	
18	肛門癌	Sarkomycin 2g Carzinophilin 15,000 u	腫瘍脱落縮小	上村
19	左大腿肉腫	Merphyrin 250 (第1回)MMC 40 (第2回)MMC 22 TSPA 35	腫瘍消失	
20	左大腿瘢痕癌	(第1回)MMC 16 NMNO 450 MMC 16	腫瘍消失	上村
21	右足悪性黒色腫	(第2回)Endoxan 800 (第3回)MMC 16 NMNO 200	腫瘍消失	

* 動法併用 Toyom. 14 mg

が、これを使うと動脈壁は抜去後に必ずしも血管縫合を必要としない。制癌剤は 2, 3 等分して 10 分毎に回路

が、これを使うと動脈壁は抜去後に必ずしも血管縫合を必要としない。制癌剤は 2, 3 等分して 10 分毎に回路

中に注入し、灌流時間は 20~40 分間としておる。

臨床例は、下肢悪性腫瘍 11 例、乳癌 4 例、直腸癌再発 2 例、脳腫瘍再発 1 例、計 18 例であり、灌流回数は 21 回である。その中 14 回は灌流血を 37~39°C に加温し、1 回は同時に全身低体温を併用した。これらの症例中灌流後に外科的根治術を行なつたものでは効果の判定が困難であるが、その他の症例では脳腫瘍再発例を除いて自覚的ないし他覚的に症状の改善を認めておる。特に症例 6, 8 では繰り返して灌流を行ない興味ある知見を得た。症例 6 は、病理組織学的には扁平上皮癌であつた。これに 3 回の切除術、制癌剤の全身投与及びレントゲン照射を行なつたが、再三再発し難治性潰瘍を形成したので、マイトマイシン C の左下肢灌流を行なつた。灌流後潰瘍部に痂皮を形成し、これが 49 日目に脱落して柔い上皮に覆われておる。第 8 例は右足に生じた悪性黒色腫で、これに灌流療法を行ない、灌流後第 3 日目には腫瘍は肉眼的にも組織学的にも著しい壊死及び萎縮性変化をおこしていた。初回灌流から 24 日目及び 83 日目に再び下腿灌流を行ない、最近では腫瘍は殆んど消失し、その底部は癒痕組織に置換されつつある。この例では腫瘍に対する効果は全く刮目に値するものがあるが、同時に周辺部の健康組織の障害も高度である。

尚灌流にマイトマイシン C を使用した場合灌流域及び全身の静脈血中濃度を測定すると、0.6 mg/kg 使用例で、2~3 回の分割投与にも拘らず、灌流域の最高濃度は 10 mcg 程度であり、一方全身血中への漏出は骨盤灌流例に於いて相当量に認められたが、その他の例では 0.5 mcg 以下であつた。

腫瘍及びその近接組織の酵素活性を灌流前後で検査した結果は表 3 に示すようなものであつて、術後胃腸出血をきたした 1 例以外は灌流に起因する副作用によつて死亡したものはない (表 4)。

本邦に於ける局所灌流及び動注法の現況をくわしく知るために全国主要 13 施設にアンケートを送り、11 施設から御解答を得たので、これらをまとめて紹介すると、表 5, 6, 7 の如くである。

要するに、本邦での灌流療法は歴史も浅く、例数も 200 例に満たない現状であるが、このように効果の著明例も認められるので、制癌剤の進歩と共に、灌流方法や装置を一層改善すれば大いに今後の成績向上に寄与するであろう。それと同時にそれを阻むものには、(1) 全身

表 7 動注著効例

No.	疾患名	制癌剤 (mg)	結果	報告
1	胃癌肝転移	MMC 30	29 日目死亡 癌細胞崩壊・壊死	石川
2	食道癌肝転移	MMC 20	25 日目肝転移巣消失	
3	肝癌	Endoxan 8,000	腫瘍縮小	白羽
4	左側頸部肉腫	Endoxan 2,400	腫瘍消失	
5	左耳下腺癌	Methotrexate 455	腫瘍縮小	井口
6	胃癌	Methotrexate 120	転移リンパ節縮小	
7	頸部細網肉腫	Endoxan 2,500	腫瘍消失	河村
8	上気道癌	TSPA 200	腫瘍膨化	
9	胃癌	MMC 44	狭窄症状消失	上村

血流から遮断することが困難な臓器が多い、(2) 長時間の灌流や反復操作が難しい、(3) 灌流域の正常組織に対する障害を避け難い、のような点が挙げられるが、その解決こそ灌流法発展の鍵と思う。

脳腫瘍

竹内一夫

虎の門病院脳神経外科部長 兼 東京大学講師

緒言

制癌剤の発見以来脳腫瘍に対しても本剤が大きな期待をもつて投与されたが、初期には主に全身投与によつたため、強い副作用のわりには余り好ましい効果が得られなかつた。しかし幸に脳腫瘍は転移が非常に稀であり、此に血液を供給している血管は比較的容易に、しかも徹底的に捕捉することができるので、脳腫瘍は動脈系を介した局所的化学療法之最適応症とも云えよう。

われわれは約 3 年間に 21 例の脳腫瘍に対して、22 回にわたり脳灌流法による化学療法を行なつた。症例はどれも根治手術の困難な悪性腫瘍でその診断及び局在は表 1 に示す通りである。

灌流方法

臨床上簡便にしかも安全に灌流ができる様に、しかも十分な効果が期待できる様に、灌流装置も方法も種々改

表 1 灌流法により化学療法を行なつた脳腫瘍の種類及び局在

		前頭	頭頂	側頭	広汎
Glioblastoma	13	3	7	3	0
転移性腫瘍	4	1	0	1	2
Astrocytoma	3	0	1	2	0
髄膜黒色腫	1				1
合計	21	4	8	6	3

灌流不成功 3

良を重ね、現在では体外循環回路には局所灌流用の小型ポンプとプラスチック製の気泡型酸素化装置を用いている。初期には酸素化装置を使わないで、コイル型熱交換装置により低温灌流を行なった(2回)。しかし現在ではすべて常温灌流を行

ない、ただ最後の Wash-out には脳浮腫の予防をかねて冷却した新鮮血を使用している。

1側でも両側灌流でも、灌流回路よりの漏洩度には余り差がないので、1側性腫瘍の場合にはその側の総頸動脈と内頸静脈にカニューレを挿入し、外頸静脈は一時的に遮断する。他側の動・静脈と椎骨動脈はそのまま放置する。両側又は広汎な腫瘍に対しては両側灌流を行なった(3回)。

現在までに使用した制癌剤の種類及び量は TESPA (50~100 mg), Endoxan (1,000 mg), Alanin N.M. (200 mg) である。灌流時間は 10~40 分。灌流量は1側常温灌流の場合 7~8 cc/min./kg である。なお1例を除く全例に灌流前に脳手術を行ない、出来るだけ減圧をはかつてあるが、実際はこれが灌流中及び後に合併する脳浮腫に対して非常に有効であると思われる。

灌流中は一般検査のほか、必要により EKG・EEG・直腸・食道 脳温などを測定し、更に脳→全身漏洩度は Evans blue や P³² 標識 TESPA などを用いて測定した。灌流前・後にわたる諸状態は安定している。

灌 流 成 績

最も興味がある灌流療法の臨床効果と副作用を、制癌剤の種類・量・灌流時間により分類すると表2の如くである。副作用についてみると、本療法の目的は高濃度の制癌剤を安全に投与することにあるが、TESPA などはたとえ 50 mg でも 30~40 分と比較的長時間灌流すると重篤な副作用を伴う。これは専ら制癌剤の洩れによるため、白血球・血小板の減少が主なものである。直接この原因による死亡例が残念ながら3例を算えるが、その他の例ではたとえ著しい血液像の変化がみられても、やがては回復している。なお 10 分程度の短時間灌流群では殆んど副作用はなく、Endoxan では 20~30 分の灌流でも著しい副作用はない。その他薬剤の局所作用によると思われる頭皮の壊死などはみられない。又灌流そのもの影響による脳浮腫も余りみられなかつた。われわれのシリーズでは僅か1例がこの原因で死亡したが、これは肺癌脳転移例で灌流前より著しい浮腫が存

表 2 制癌剤の種類・量・灌流時間と副作用及び臨床効果

制 癌 剤	量 (mg)	灌流時間 (分)	例数	副 作 用					臨 床 効 果				
				-	+	++	+++	?	-	+	++	+++	?
TESPA	100	30~40	6			3	3		1	2	1		2
		10	7	2	5			3	1	2	1		
	50+50	10	1	1						1			
		50	30~40	3	1		1	1	1		1		1
Endoxan	1,000	20~30	4		4			1	3				
Alanin N.M.	200	10	1	1						1			

在していた。

効果の判定は困難な問題であるが、一応一般・局所・神経所見・動脈撮影像・組織像・遠隔成績などを参考にした。Endoxan は一般に効果が少なく、TESPA 投与群では効果は特に灌流時間とは無関係な様である。したがって現在は主に TESPA 100 mg を(此は分割投与が好ましい) 10 分灌流している。

全例中現在なお7例が生存して居り、最長のものは手術後2年、灌流後 14 カ月を経た Glioblastoma の1例で、現在有為の生活を送っている。その他灌流後に頭蓋内圧が著しく減つた例、動脈撮影による腫瘍像が消失した例、組織学的に著しい変化のみられた例、神経症状が著しく改善された例などがある。

結 語

われわれがこの治療法を開始した当時は多くのことが未知であり、ただ根治手術の不可能な、死を待つばかりの悲惨な症例に対して、「薬をもつかむ」気持ちでこの方法をとつたのである。しかし今迄の成績を振り返ってみると、現在入手できる制癌剤でも、余り重篤な副作用をみることなく、かなりの好成績、即ちおよそ放射線療法程度の効果が、しかも早期に得られる様である。これは極めて短時間ながら今迄の方法では達成できなかった高濃度の制癌剤を直接腫瘍に投入できると云う理由によると思われる。

今後、より有効な制癌剤の発見・最も有効な薬剤の選択法の確立・灌流後の持続的動脈内注入療法の併用などにより更に治療成績の向上が十分に期待できると思う。

頭・頸・胸部腫瘍

酒 井 克 治

大阪市立大学医学部第2外科学教室 講師

頭、頸、胸部に発生した末期の悪性腫瘍、とくに再発例に対しては、定型的腫瘍灌流法を行ないえないばあいが多い。このような、上半身の悪性腫瘍の治療法の1つとして、私どもでは、1961年以來、域外低温下腫瘍灌

流法, differential tumor perfusion を行なつておる。すなわち, 腫瘍の存在する上半身に大量の制癌剤を投与し, 一方下半身には冷却灌流をほどこして, 下半身の造血臓器および消化管に対する制癌剤の副作用をふせぐものである。

片側大腿動・静脈から挿入した catheter 先端の cuff を, それぞれ横隔膜直上部で膨らませて, 下半身を体循環から遮断する。一方, あらかじめ他側の大動脈・静脈内に catheter を挿入し, これを熱交換器をもつた人工心肺装置に接続して, 下半身を冷却灌流する。また, 上半身を積極的に加温するため, さきに挿入された cuff つき catheter の体外端を接続して, A-V shunt をつくり, そのなかへもう 1 台の熱交換器を挿入し, 上半身血を加温する。上半身温度, 下半身の温度はそれぞれ食道内, 直腸内に挿入された電気温度計によつて継時的に測定する。また, 上腹部には, 薬剤の leakage を防ぐために, pneumatic tourniquet を装置し, 300 mgHg 圧で, 腹壁の動静脈を圧迫しておく。

冷却灌流開始後, 直腸温は急速に下降しはじめ, 5~10 分後には 20~24°C に低下する。直腸温下降と同時に, 片側の肘静脈から制癌剤を投与する。われわれのもちいた制癌剤は, mitomycin C 50~60 mg, Endoxan 1,500~3,000 mg で, これを 3~4 回に分割投与した。食道温はやや低下の傾向を示すが, ほぼ 35~37°C を保つことができた。

灌流中, 上半身静脈血, 下半身灌流血を継時的に採取し, 制癌剤の濃度を測定した。その結果, 灌流開始後 40~50 分たつと, 両者の薬剤濃度がいちじるしく接近して来る。したがつて, 本法の実施時間は 40 分が限度であろうと考えている。しかし, 灌流終了時にもなお, 上半身血中には 0.2~0.3 mg/dl の mitomycin 濃度が証明される。それで, 灌流終了後ただちに, cuff つき catheter の体外端を利用して, 上半身血の wash-out を行なつている。この方法によれば, 5 分以内に 2,000~3,000 ml の血液をおきかえることができ, 上半身血中の mitomycin 濃度は急速に低下する。

また, 本法の実施により, 上半身骨髄が強くおかされるところと思われるので, 灌流前にあらかじめ, 胸骨骨髄血を採取しておき, 灌流後 24~48 時間目に自家移植した。

本法が行なわれたのちには, 末梢血白血球数が一時増加するが, その後は急速に減少し, 術後 4~10 日目には最低値となり, 1,000 以下に減少するものもすくなくない。なかには, 白血球数が減少の一途をたどり, agranulocytosis におちいつて死亡した例もある。しかし, 多くの症例では, 術後 3~4 週間目にほぼ正常血液像に回復した。

現在までに本法が行なわれた症例はまだ 14 例, 17 回であつて, うち 3 例には 2 回にわたつて本法が実施された。すなわち, 肺癌 5 例, 喉頭癌 3 例, 上顎癌再発 2 例, 甲状腺癌肺転移 2 例, 耳下腺癌 1 例, 乳癌再発 1 例であり, いずれも根治手術不能例もしくは術後の再発例である。現在 14 例中 5 例が生存しているにすぎず, 延命効果という点では満足すべきものとはいえない。しかし, 本法施行後には, 全症例とも, 自覚症状とくに疼痛, 咳嗽が軽減もしくは消失し, 癌末期の耐えがたい苦痛をとり除くことができた。また, 他覚的にも腫瘍が縮少し, 乳癌再発例では, 再発腫瘍が消失し 10 カ月を経た今日, まだ再発のきざしがみられない。

しかし, 本法の適応である癌患者には, 高令者が多く, なかには高度の動脈硬化性病変のため, cuff つき catheter を大動脈内へ挿入しえないことがある。このような症例や全身転移をおこしている症例に対して, われわれは全身灌流ともいえる治療法を行なつておる。これを実施した症例はまだ 6 例にすぎないが, 6 例中 3 例に著明な効果がみられた。とくに症例 3 では, 術前癌のために噴門および幽門が狭窄して, 食物を経口摂取できず, 空腸瘻を造られていたが, 本法実施後には, 固形物質がとれるようになった。本例のビルヒョウ転移の術前, および本法施行後 2 週目のものを示す(略)。

四肢腫瘍

三木 威 勇 治

東京大学

私に与えられた演題は, 四肢腫瘍であるが, 私の専門とする骨腫瘍にして述べる。

骨の悪性腫瘍の予後のよくないことは御存知の通りで, 我国での成績は大体そうであるが, 5 年生存率は約 10% である。そのうち骨原性肉腫のそれは更に悪く, 私どもの症例では 35 例中 1 例にすぎない。

このように悪い予後をよくするための 1 つの方法として, 外科的治療に制癌剤の局所灌流を併用することをごく数年来行なつてきたので, これまでの経験を中間報告的に述べる。

只今まで, 灌流を行なつた症例は 27 例で, 骨原性肉腫が 16 例を占めて最も多いものである。

局所灌流の方法は, 既に「癌の臨床」9 巻 2 号, 1963 に木本外科と共同発表しておるので詳細は省略する。

装置は二重円筒型小型人工肺を用い, 漏出率は R.I. S. A. を用いて術中連続描記し監視しておる。四肢は制癌剤の漏出を防ぐのは比較的容易な部位であり, 下肢に於いては駆血帯の改良によつて, 殆んど漏出のないとこ

らまで行つておる。尚我々は、四肢切断を併用することが殆んどであるので、四肢に於ける腫瘍以外の健常部への顧慮もあまり必要でない強味をもっている。

用いた薬剤は Nitromin D で 5 mg/kg, 灌流時間 30~60 分, 灌流量は毎分 300~400 cc を規準とした。

局所灌流を始めた初期には、漏出もかなりあり、灌流による全身の影響をたしかめるため、外科的療法、主に切断術は 1~4 週以後に行なつた。その後灌流方法が確立してからは、灌流後直ちに切断しておく。この両者の優劣については、未だきめかねておるが、更に、初回灌流後 1~4 週をおいて切断する時に、更に第 2 回の灌流を行なう方法も試みて見たいと思つておる。

只今まで灌流を行なつた 27 例中未確認の 2 例を除き 25 例中 5 例が死亡し、5 例が肺転移をもつたまま生存している。その死亡率を 1 年以上経過したもの 16 例、内未確認の 2 例をのぞいた 14 例について見ると 15.4% にすぎないし、又骨肉腫の方は 10 例中 1 例 11.1% にすぎない。これを灌流を行なわなかつた症例の 50% 以上の 1 年後死亡率に比して格段の差異である。

このように有効に作用した理由は何であらうか、少し考えて見たいと思う。

今のべたのは 1 年後の死亡率であるが、只今までの灌流法施行後 2 年半の経過を見ると、年を経ると共に死亡率がへるカーブは、灌流を行なわなかつた症例と同様である。従つてこれは、見かけの有効さではないだろうと考えているが、確言はできない。

次に、我々の方法による腫瘍への抗癌剤の作用を組織学的に見てみると、

初めの例は、11 才の男で脛骨の上端の desmoplastische Fibroma と診断されて掻爬・骨移植後再発した Fibrosarcoma に灌流を行なつたところ、大組織標本に見られるように腫瘍の殆んど全部が退行変性をおこしておるし、術前の試験標本と比較しても、抗癌剤が十分に作用したと考えられる。

次の例は、18 才の女の大腿骨下端の骨原性肉腫であるが、灌流後に腫瘍の一部は Necrobiose をおこしておる。

このように、腫瘍の種類により、効果の差異は認められるが、何れも、腫瘍細胞の生活力を低下させておるので、我々が企図したように外科的侵襲による腫瘍細胞の転移の危険を少くする可能性は十分にある。

実際に転移が完全に防げるかという点必ずしもそうではなくて、生存例 22 例中 5 例に肺転移を生じておる。尚骨肉腫の死亡は殆んどすべてが転移で死亡するのでこの 5 例も早晚死亡するものと考え、25 例中既に死亡した 5 例を加えて 10 例が術後 2~3 年の間に死亡する

と仮定する。これを灌流前の 3 年迄の死亡率と比較して見ると 40% 対 66% となり、まだ良好である。

従つて希望的に考えると、この転移は、灌流前に既にその源を有したものとも考えられる。しかしその証明は勿論ない。

灌流法と外科的処置との間に、日時をおくかどうかの問題も、腫瘍の免疫又は抗癌剤による個体の抵抗減弱とのかねあいで、どちらがよいか不明である。幸い私どもには、灌流直後切断とその間に 1~4 週間間隔をおいた両群があるので比較して見た。しかし両者の経過年数がちがうので、はつきりしたことは言えない。転移から見ると期間をおいたもの 5/12 例、直後切断例 3/15 で又死亡例は前者のみに 3 例ある。即ち今のところ経過年数の短い直後切断例がよくなつている。

私どもの経験は日未だ浅く何も決定的のことは述べられないが、局所灌流法の併用が有望であるということはいえよう。また薬剤の撰択、作用量の問題、外科的治療併用の時期並びに方法等種々の問題が残っているので更に研究をつづけたいと考えている。

作用機序に対する考察

白 淵 勇

弘前大学医学部病理学教室

われわれは先に癌化学療法の実験的研究において薬剤投与の方法として間歇大量投与が連日投与に比して優れていることを報告し、その根拠として大量の薬剤に接して弱化した腫瘍細胞は担癌動物に発生する免疫力のために薬剤そのものの連続的投与によらなくても屢々消失してゆくことをあげた。

今日の問題としてあげられた腫瘍灌流法においても結局は短期間局部的に大量の薬剤を作用させて優秀な治療効果をえられるということの根拠として、われわれの行なつた間歇大量投与方法と同様の腫瘍細胞に対する免疫力の働きを考察することができる。この意味においてわれわれの行なつた実験腫瘍に対する薬剤の間歇大量投与とそれによつて生ずる免疫についての実験を述べたいと思う。

1) ラットの腹腔内に吉田肉腫、弘前肉腫、白淵肉腫、肝癌 130、肝癌 7974 等の腹水腫瘍を移植して 2~7 日後に Mitomycin C の腹腔内間歇大量投与を行なつた所、0.5 mg/kg から 2 mg/kg の主として 1 回投与で屢々腫瘍の完全治癒がみられ、その成績は連日投与に比して明らかに優れていた。この際移植してから 4~7 日後の時期に治療開始したものにおいても屢々著しい効果のみられたこと、治療によつて腹水腫瘍細胞の消失後に

腹壁の結節性腫瘍も薬剤を追加することなくして屢々消失すること、治療によつて腹水腫瘍細胞が急速に崩壊してから再び増殖してくるものが、その後何等の処置を加えることなく屢々消失することから、これらの現象は腫瘍免疫によるものであらうと考えられた。

2) 弘前肉腫ラット腹腔移植4日後に Mitomycin C 1 mg~2 mg/kg を投与したラットの3匹が前述の如くその後4~7日で完全に治癒したが、薬剤投与後3日後にこの腹水腫瘍細胞を予め3日前に Mitomycin C のそれぞれ 1 mg~2 mg/kg を投与された別のラットに移植したものはその後凡そ1週間の経過で全例が腫瘍死したということは、治癒例における免疫の発現を考えることによつてのみ説明される現象である。

3) 一般に移植腫瘍に免疫があるのは腫瘍細胞と移植動物の遺伝学的の差のためであつて発生動物においては免疫は生じないという考えが強いのであるが、われわれは同種動物の種々の腫瘍細胞間には交叉免疫のあることを証明することによつてこの問題を理論的に解決した。即ちラットの吉田肉腫、弘前肉腫、白濁肉腫、肝癌 130、肝癌 7974 の何れかを移植されたラット腹腔内に Mitomycin C を投与することによつて治癒した動物は、同一腫瘍の再移植に対して強い抵抗を示すことは勿論、ここにあげた異なつた同種腫瘍の移植に対しても殆んど同様の強い抵抗性を示した。このことは同種動物の種々の腫瘍細胞間には共通の抗原性のあることを示すものであつて、この共通の抗原性は発生腫瘍自身にも当然含まれていると考えられる。腫瘍が移植された場合にこの共通の抗原性に対して抗体を作るのであるから、当該動物に発生した腫瘍について考えてみると、この発生腫瘍に含まれている共通の抗原性に対しても当該動物は同様に抗体を作るであらうという理論が成立する。

4) KLEIN はマウスの足につくつた methylcholanthrene 肉腫を手術的に除去してこれを同種マウスに移植保存すると共に、この一部にX線を照射して弱体化させた腫瘍を原動物に移植するという方法を反復して遂に発生動物における腫瘍免疫の成立することを報告した。われわれも前述の理論から更に進んで、methylcholanthrene によつてラットの皮下組織につくつた肉腫を摘出して、これを同種ラットに移植保存したものを再び原動物に移植するという実験を反復している間に、数例のラットにおいて弱いけれども発生腫瘍においても免疫の生ずることを認めることができた。

むすび：癌化学療法において免疫を利用できるとすれば、薬剤の連日投与によつて継続的に腫瘍細胞を抑えなくても、薬剤の間歇大量投与によつて腫瘍細胞を一時的に強く障害することができれば、その後は免疫の発現に

期待することが可能となつてくる。

制癌剤の腫瘍局所の灌流は全身的副作用を最も少なくして薬剤の大量投与を行なつて免疫の発現をもたらすという意味において、現段階における最もよい制癌剤投与方法の1つとして期待されるであらう。

〔追加〕 橋本義雄・大村 豊・服部竜夫・鈴木光夫
鈴木一男・斎藤喜八・早瀬友博・大橋大造
小松克己 森 澄・川村陽一・加藤壬干
(名古屋大学橋本外科)

1 昨年来悪性腫瘍に対して制癌剤の局所灌流を行なつて居り臨床例 19 例、灌流回数 26 回を経験した。吾々は人体腫瘍の消滅を目標とし、制癌剤は可能な限り大量投与を心掛けている。

基礎実験として正常組織が制癌剤の如何なる量及び濃度まで耐え得るかを知らるために、犬を用いて局所灌流実験を行なつた。ナイトロミン投与による 21 匹の股動脈灌流(灌流時間、投与後 30 分、常温)では 20 mg/kg、濃度 50 mg/dl までは下腿組織に障害を認めなかつた。テスバミン投与による 32 匹の頸動脈灌流(灌流時間、投与後 15 分、常温)では 1.5 mg/kg では濃度 22.5 mg/dl、2.0 mg/kg では濃度 5.0 mg/dl までは脳組織に障害を認めなかつた。尚此等の量及び濃度を越える場合には、何れの場合に於ても投与濃度の高い程、組織障害は高度であつた。薬別の投与に当つては投与量ばかりでなく投与濃度も重要であると思われる。

臨床例 19 例の中、悪性腫瘍の消失したと思われるもの 3 例ある。四肢についてナイトロミンの投与量と腫瘍の消長をみると、灌流域が上肢の場合には投与量 1.9 mg/kg、投与濃度 42 mg/dl 及び 3.0 mg/kg、濃度 37 mg/dl で腫瘍は消失している。下腿の場合、投与量 4.2 mg/kg、投与濃度 63 mg/dl で腫瘍は消失している。然し下肢全体の場合には最大投与量 5.2 mg/kg、投与濃度 55 mg/dl で再発、大腿のみの場合最大投与量 8.0 mg/kg、投与濃度 80 mg/dl で再発している。尚臨床例については局所加温 40~45°C を併用している。少数例ではあるが人体腫瘍を消失せしめるには制癌剤の如何なる量及び濃度が必要であるかについて言及した。

〔追加〕 橋本 勇(京都府立医科大学河村外科)

体外循環法を応用する制癌剤投与は、その効果が顕著な為、可成り活用されておる。吾々も3年前からその実験並びに臨床経験を経て、その効用は充分に認めておるが、一方実際応用上、未だ多くの問題があることも亦否定できない。従つてその2,3の点に就て追加する。第1は、吾々の少数例の経験ではあるが、本法に依つて著効を示し腫瘍が壊死脱落して瘢痕形成が見られた症例に於ても、再発が殆んどさけられない様である。即ち余程

症例を選択し、薬剤を初めとする灌流諸条件を適正にしない限り、根治療法として期待できないと考える。

第2は、灌流領域の正常組織障害の問題である。これは勿論灌流の諸条件に依つて左右されるものであるが、この諸条件は又灌流部位、臓器、或いはその範囲等によりその適正值に可成りの差がある。従つてこの点を充分吟味して本法を施行しない限り、正常組織障害は免れないものといえる。修復機転の旺盛な部位、或いは軽度の障害が問題にならない四肢等では、その障害は目立たないままに過されるが、例えば脳、消化器等では一応考慮されなければならない。吾々の実験所見でも、消化器、肺等では、浮腫、血栓、出血、壊死並びに修復機転とし

ての線維化等は程度の差こそあれ、さけられない組織障害である。出血、腺構造破壊、血管壊死、肺胞構造の破壊像をみると、これらは何れも灌流法の不適當、抗癌剤濃度、抗凝固剤の問題等で互に相關連して障害を助長すると云える。第3に漏出と組織障害の問題がある。即ち一般的に漏出が大きい程、組織障害は軽度で、これは当然流圧、流量の減少がその原因であるが、漏出が過度の流圧流量を緩和し、漏血管からの体循環血補給は、障害を軽減し、修復を援けるものと考えられる。従つて灌流部位によつては、或る程度の漏出を許容する方法が、腫瘍に対する効果と関連して十分に検討されなければならないと思う。