

リエチレン管に封入して測定試料とした。

測定はウィル型シンチレーションカウンターを用い、その臓器および尿の全量について放射能を1分間計数した。

実験成績

第I群の ^{203}Hg ヘマトポルフィリン錯塩の連日投与における ^{203}Hg の蓄積状態について。

正常マウスにおける第1日目の各臓器への分布をみると、先に報告したごとく、腎、肝に多く、腸、骨、血液、筋、皮膚、脳等に比較的少ない。

その後、日をおつて各臓器ともにカウント数は漸次増加して行くが、 ^{203}Hg の蓄積状態は脾において最も著しく、また肝と腎を比較すると、腎の蓄積は肝に比し、次第に緩徐になることが認められた。

尿への排泄状態について

^{203}Hg ヘマトポルフィリン錯塩を連日投与すると、第1日目においてはその9.2%が排泄され尿とともに次第にその排泄量は増加するが尿への排泄量増加の割合がやや減少する傾向を示した。

7日間における総投与量に対する尿総排泄量の割合は約20%であつた。

第II群、第III群における ^{203}Hg ヘマトポルフィリン錯塩連日投与例について

第II群においては、 ^{203}Hg の各臓器内への蓄積状態は、正常マウスの場合とほぼ同様であるが、腹水におけるカウント数は常に血液よりも高く、その蓄積傾向はほぼ血液と同様であつた。

第III群においても、 ^{203}Hg の各臓器内への蓄積傾向は正常マウスの場合とほぼ同様であるが、腎部皮下に形成された腫瘍部における ^{203}Hg は皮膚、筋より多く、連続投与によつてその蓄積傾向は脾について強くみられた。

^{203}Hg ヘマトポルフィリン錯塩1回投与における ^{203}Hg の分布ならびに、連続マーフィリン投与後における ^{203}Hg ヘマトポルフィリン錯塩投与時の ^{203}Hg の体内分布について

各群について、 ^{203}Hg ヘマトポルフィリン錯塩のみの1回投与を行なつた場合の24時間後における各臓器の分布率をみると、各実験群における各臓器の分布率はほぼ同様である。

ついで各実験群についてあらかじめ連日6日間マーフィリンを投与した後、 ^{203}Hg ヘマトポルフィリン錯塩を1回投与し、24時間後における各臓器の分布率をみた。

すなわち、 ^{203}Hg ヘマトポルフィリン錯塩1回投与例と、連続マーフィリン投与後における ^{203}Hg ヘマトポルフィリン錯塩投与例、とを臓器別にその分布率を比較すると、肝、脾、腫瘍部では後者にその分布率が高く、血

液では両者ほとんど同様で、腎では連日投与例においてやや減少する傾向が認められた。

以上の実験結果からマーフィリン連日投与の際は各臓器とも水銀が蓄積され、とくに腎、肝に高度に蓄積されるが、連続投与により次第に脾、腫瘍部に強く蓄積される傾向をしめしたことは興味深い。

一方水銀の排泄を見ると、連日投与の際には、1週間で全投与量の20%が排泄されるのみであり、したがつて投与された水銀の大部分が未だ体内に蓄積されていることが分る。またその水銀の排泄は主として、肝、腎によるものと考えられるが、連日投与の場合における尿への水銀排泄量の消長から考えて、腎においては肝よりも水銀の摂取率が早く低下するものとする。

21) 抗癌剤の溶原ファージ形成誘導作用とその作用機序との関係について

矢島 行賢・田子 勝彦

松前 昭広・秦 藤樹

北里研究所

従来から、X線、紫外線、発癌剤等による、大腸菌の溶原ファージ(入)の誘導作用は認められていたが、近年に至り Azaserine, Mitomycin C, Gancidin 等の抗癌剤によつても同様の現象の認められることが報告されている。われわれは、この現象を抗癌剤のスクリーニングに応用する目的で、放線菌培養濾液について検討を行なつた。方法は、九大の遠藤等の迅速測定法に倣ひ、比濁法を用いた。大腸菌 K-12(入)のペプトン水培養、対数増殖期の初期の菌を用いて、同培地で、L字管内で振盪培養し、放線菌培養濾液を混じてから、濁度の変化を660 m μ で追ひ、成熟ファージの遊離に伴う溶菌を示標とする方法である。この結果放線菌培養濾液の、プロファージ誘導能力と、抗癌力との間に、可成り良い一致を認めた。このことから、ファージ誘導の有無を調べることは、抗癌剤スクリーニングの、補助法の1つとして使用し得るのではないかと考えられる。

既知の抗癌剤につき同一の方法でプロファージ誘導を検した結果、溶菌による濁度変化の曲線の形状により、次の3型に分けられることを知つた。すなわち、定型的に溶菌の現われる Mitomycin C, Carzinophilin, Iyomycin B, 非定型的な Chromomycin A₃, Nitromin, Sarkomycin, Iyomycin B₄ (ブラック法によりファージ形成は認められている)。陰性、すなわちプロファージ誘導能のない 6-MP Iyomycin A の3型である。われわれの用いた抗癌剤のうち、Iyomycin 群の抗生物質が3型に分れたので、これを利用して、プロファージ誘導

能と、その物質の作用機序との関連を検討した。また別に、黄色ブドウ球菌の溶原株においても、同じくプロファージ誘導の現われることを知つたので、作用機序の実験には、黄色ブドウ球菌 FDA 209-P 株を用いた。C¹⁴-グリシンの核酸、蛋白質、細胞壁内へ取り込み、および、C¹⁴-アデニンの DNA, RNA への取り込みを調べた結果、Iyomycin B₁ は 1 次的に DNA の生合成を阻害し、Iyomycin B₄ は RNA の合成阻害が先行し、やや高濃度で DNA の合成阻害が現われ、Iyomycin A は RNA、蛋白質の合成には影響するが、DNA 代謝には変化を与えなかつた。この結果と、われわれの用いた、他の抗癌剤の作用機序とを総合すると、1 次的にせよ、2 次的にせよ、宿主細菌の、DNA 合成阻害乃至は破壊をもたらすような物質はプロファージ誘導能を持ち、DNA 代謝に影響を与えぬような物質は、その能力を持たぬものと考えられる。

なお、非定型的な溶菌を示す群に属する物質は、DNA に対する作用が 2 次的であるような機序をもつものである。

22) 抗癌性物質の細菌形態に及ぼす変化 (II)

抗癌性物質の各種細菌に及ぼす形態学的変化

松前昭広・泰 藤 樹

北 研

緒 言

抗癌性物質を含めて抗生物質が細菌形態におよぼす影響については今までに多くの報告がある。私達はわれわれの見出した抗癌性物質 Carzinophilin, Mitomycin C, Iyomycin, Melanomycin を始め各種の抗癌性物質および抗生物質の大腸菌 B 株の形態変化を 3 group, 6 type に分類し第 1 群糸状化群に多くの抗癌性化学療法剤が含まれ、これらの物質の多くは DNA の合成阻害効果を示し、糸状化を目標とした Screening は動物癌を用いる癌スクリーニングとはほぼ平行して優れた方法である事を知り、本年 6 月化学療法学会に報告したが今回は本分類と phage induction activity との関連および大腸菌以外の細菌に対しても形態変化を示す事を知つたので報告する。

実験方法

形態変化は前回と同じく薬剤希釈系列の peptone 水に菌液を接種し 4 時間、27°C で振盪培養した後 Giemsa 染色を行ない、600 倍の光学顕微鏡で観察した。

Phage induction は九大遠藤から分与された *E. coli* K-12(λ) 株を用い日立製光電比色計で 6600 Å で比濁法

によつて 120 分観察した。

実験成績

大腸菌 B 株の形態によつて分類した形態および物質をみる。この中で Type A に属する Mitomycin C, Carzinophilin および Iyomycin, Type D に属する Chromomycin A₃, Merphilin および Leucomycin, Type E に属する Streptomycin, Chloramphenicol および Type D および E に属する Tetracycline, Type F に属する 6-MP の 10 物質を用いて各種細菌について形態変化をしらべた結果は、Gram 陰性菌は *E. coli* B におけると同様な形態変化を示した。Gram 陽性菌の中で元来連鎖するもの、伸長するものあるいは房状に増殖を示す菌群では変化を認めるが、極くわずかで一見して変化があつたとは云い難く、そこで *B. subtilis*, *B. anthracis*, *B. megatherium* 等に、吉田教授等の磷タングステン酸を用いる cell wall 染色法をほどこして Control の菌よりも Septa 間隔の長い事および *Staphylococcus* で菌の膨化、無定方向の分裂等をみたが、いずれも分裂を行なっているように思われる。しかるに *Diplococcus* では明瞭に連鎖は長くなり、連鎖球菌状にみえるが、これも分裂を行なっているようにみえる。*Streptococcus* は連鎖がなくなるようであるが、これは別に追求する心算である。また Gram 染色法を行なうと Gram 陽性菌は陰性化した。電顕像によると伸長化した菌体はくびれを示さず、分裂をも行なっていない。切断した像は核と思われる場合は分裂を行なっているが完全な分離を行なっていない。Cell wall 染色によつても細胞壁の分裂を認めていない。

Phage induction では、Type A, C に属する物質、Mitomycin C, Carzinophilin, Iyomycin, Azaserine, Phleomycin, Pluramycin, Aureothricin like は矢島等の云う typical induction を、Type B, D に属する Nitromin, Sarkomycin, Leucomycin, Chromomycin A₃, C. T. C. 等は atypical induction, そして Type E, F に属する Cerulenin, Chloramphenicol, Streptomycin, 6-MP は non phage induction type であつて、これは形態変化よりみれば糸状化する Type A, C と、菌が伸長もしくは連鎖状化と凝集化を示し、高濃度の薬剤の存在下で初めて phage induction を起す Type B, D と凝集化または変化を示さない Type E, F の 3 つの group に分れることを観察した。

既知抗生物質を生産する放線菌の培養濾液には未知物質の含まれている可能性および生産力価の少量または皆無である可能性は否定し得ないが、物質で行なつた phage induction とほぼ同じ結果を得た。

結 論

結論として抗癌性物質は大腸菌B株における形態変化と同様な変化をGram陰性の諸菌に示し、Gram陽性菌では一見してわかる変化は見当らないが強拡大、特殊染色法によつて変化を生じており、また elongation と phage induction activity とはほぼ一致することを報告した。

23) Biuret 関連化合物の S 180, C 63に 対する制癌試験

多田雅夫・遠藤英夫
東北大抗酸菌病研

Biuret は尿素をゆるやかに加熱するか、あるいは Ethyl Allophanate にアンモニアを作用させることにより得られる。これをアルカリにとかし硫酸銅を加えると青色を呈しいわゆる Biuret 反応を示すものである。

Biuret 誘導体の制癌試験はこれまで 1,5-Diamino-biuret, 1,5-Dihydroxymethylbiuret などが個々に試験された程度である。

今回私共は Biuret の新化合物 21 種を合成し、既知化合物を含めて 26 種 (Biuret, 1-Nitro-, 1-(2-Cyanoethyl)-, 1,1-Di-(2-cyanoethyl)-, 1-(2-Phenylethyl)-, 1-Allyl-, 1,1-Diallyl-, 1-(ac-Tetrahydro-2-naphthyl)-, 1-Phenyl-, 1-(p-Methoxyphenyl)-, 1-(p-Acetamidophenyl)-, 1-(p-Phenylazophenyl)-, 1-(p-Dimethylaminophenyl)-, 1-(p-Diethylaminophenyl)-, 1,1-Cyclotetramethylene-, 1,1-Cyclopentamethylene-, 1-(2-Pyridyl)-, 1-(3-Methylpyridin-2-yl)-, 1-(3-Pyridyl)-, 1-(3-Quinolyl)-, 1-(8-Quinolyl)-, 1-(2-Pyrimidinyl)-, 1-(4-Antipyrinyl)-, 1-(2-Thiazolyl)-, 1-(1,2,4-Triazol-3-yl) biuret および Morphorino-carbonylurea) の化合物について制癌試験を行なった。

スクリーニングに使用した tumor は mouse tumor Sarcama 180 および Carcinoma 63 の固定癌である。Trocac 法で tumor を dd 系 mouse の右腋下に移植し 24 時間後より薬剤液を i. p. に毎日 1 回 13 日間注入した。14 日後 tumor を摘出し、重量を測り対照群に対する tumor の重量比を求めた。

Biuret は結晶時において数分子が集まって、ラセン構造を取るなど蛋白に類似した諸性質があるのでなんらかの相互作用を期待して本実験を行なったのであるが、1-(2-Cyanoethyl) biuret, 1-(4-Antipyrinyl) biuret については効果がやや見られる程度であり、その他はいずれも negative であった。

最後に原料の Biuret の提供を受けた東北大学工学部会田教授に厚く感謝する。

24) Ehrlich Ascites Cancer に対する Solcoseryl の抑制作用の研究

添田百枝・大友道子・藤原美恵子
防衛庁技術研究本部第2研究所

Ehrlich ascites carcinoma の発癌因子の研究に関しては 1961 年第 34 回日本細菌学会総会において添田によつて報告されたがその後微細因子は電子顕微鏡の撮影に成功した。添田等により各種細菌および酵母菌属による Specific, soluble substance の制癌作用について報告し *Pseudomonas fluorescens* から抽出した Polysaccharids は前処置の後に Ehrlich ascites, carcinoma cells の攻撃その後で同材料を注射することにより 100 万個の感染をくいとめることを認めた。従つて発癌因子の抗体産生に類似する異種免疫治療を与える物質の探求中に Anti Leucopenic Action を示す Solcoseryl について検討し、合せて Ehrlich ascites cancer cells の感染量の検討を行ない興味ある知見が得られた。Solcoseryl の Ehrlich ascites cancer cells に対する作用機序は明らかではないが腹腔内攻撃においては 1 万個位の癌細胞の感染を防禦することが認められた。また Solid tumor に対しては tumor を局在せしめる作用を認めた。

25) マリナマイシンの白血球減少に及ぼす臨床的効果

北原哲夫・本田盛宏・荻原 浩
東京通信病院外科
添田 百枝
防衛庁第二研究所

マリナマイシンは添田の発見した対癌抗生物質であるが、他の多くの制癌剤と異なり、動物実験で著明な白血球増多作用が認められるので、われわれはこれを臨床的に使用してみた。今日はその制癌効果については触れず、悪性腫瘍の治療として行なう放射線照射や化学療法のために白血球減少を来した症例に使つて、白血球数がいかなる推移を示すかを報告する。

対象は悪性腫瘍患者 15 名にベンゾール中毒例 1 名を加えた 16 症例、92 回例である。悪性腫瘍例はいずれもコバルト照射、エンドキサン、マイトマイシン投与等のため、白血球数が 3,000 前後に減つたものである。

マリナマイシンは注射時の疼痛を避けるため 1% プロカイン、あるいはキシロカイン液に 1~10 mg を溶かし、1 日 1 回皮下注射する。まず対照として白血球数が

正常範囲のものにマリナマイシン 5 mg を刺すと、著明な影響が現われ、24 時間後には平均 1,500 の白血球増加がみられる。しかしその翌日にはほぼ正常値に戻り、その後一時減少するものもあるが、これも 4 日目には自然に旧に復する。次に白血球減少を来した患者に使用した場合を代表的症例について示す。

症例 1 54 才男性、肺癌。コバルト照射中白血球数が 2,600 に低下した。数日ごとにマリナマイシン 5 mg を皮下注射したが、その都度白血球数は著明に増加し、特に初回は 7,000 に近くまで増し、1 回の持続効果も 3 日におよんで、コバルト照射を予定通り続け得た。

症例 2 47 才女性、直腸癌。直腸切断を行ない、さらにエンドキサン 4,300 mg の投与に引続きコバルトを照射したため、白血球数は 2,600 に減少した。ここでマリナマイシン 1~10 mg を 19 回、36 日間に亘り反復注射したところ、ほぼ毎回白血球数の増加を認め、予定通り 8,600 mcg のコバルト照射を完遂できた。

症例 3 52 才女性、直腸癌。すでに根治手術の時期を失っていたため、外科的には人工肛門造設に留めた。コバルト照射の終わるころから白血球減少に対し、マリナマイシンを 5 日の間隔で 5 mg づつ 2 回使用したところ、コバルト中止後であつたためか、白血球数の回復は極めて順調であつた。

症例 4 19 才男性。塗料を扱う職業からベンゾール中毒にかかり、貧血、出血傾向を主訴として来院した。輸血を反復し、チスチン、コバルトグリーンボール等を投与しても白血球が容易に増加しなかつたが、マリナマイシンを使い始めてから白血球数の順調な増加と、血小板数の正常値への復帰がみられた。

以上の症例からも判る通り、白血球数が病的に減少した患者にマリナマイシンを使用すると、大多数の場合 24 時間後に著明な白血球増加を来し、その効果は 2~3 日続く。これは他の白血球増多剤、例えばパニールチン、コバルトグリーンボール、レジソール（ビタミン B₁₂）等の緩慢な効果とはかなり趣を異にしている。これらの白血球増多剤は 1 回では通常みるべき効果はなく、1 週間、2 週間と連用して初めてある程度の効果が期待できる。また輸血も赤血球やヘモグロビンの回復には役立つが、白血球を増加させる効果はさほど著明でない。

次にマリナマイシンの薬用量の効果の関係であるが、1 回の皮下注射により 24 時間後の白血球数増加が 10% 以下のものを無効とし、10~50% を有効、50% 以上を著効とし、一方第 1 群 2~3 mg 投与、第 2 群 5 mg、第 3 群 8~10 mg の 3 群に分けて比較すると、無効例は第

1 群 36%、第 2 群 28%、第 3 群 21% で、やはり使用量の少ない場合に無効例は多い。逆に著効例は使用量の多い第 3 群で最も比率が高く 50% を含め、第 2 群 33%、第 1 群 27.5% と順次減少している。

次にマリナマイシンの尿中排泄であるが、マウスに 5 mg を腹腔内注射した場合、注射後 2 時間ですでに尿中に現われ、48 時間後まで認められる。しかし人間の場合は動物実験と異なり、使用量が体重に比して非常に少ないためか、10 mg の皮下注射では 6 時間後から 24 時間後までの尿にのみマリナマイシンの排泄が認められたに過ぎない。

副作用としては注射部位の軽度の発赤、一過性硬結が比較的しばしばみられ、ときに微熱、頭重感、全身倦怠等を訴えるものもあるが、格別の処置を施さなくても約 1 日で軽快し、左右の腕を交互に使えば連日注射も十分可能である。

結 語

われわれは悪性腫瘍の治療中白血球の減少した 15 名、およびベンゾール中毒 1 名、計 16 名の患者にマリナマイシンを使用（皮下注射）したところ、従来の白血球増多剤ではみられぬほどの効果を認め、しかも憂慮すべき副作用はなかつた。これは悪性腫瘍の場合、短期間により強力な放射線照射や大量の制癌剤投与を可能ならしめ、しかもマリナマイシン自体にも制癌作用のある点、まことに興味深い。マリナマイシンの白血球増多作用の機序については現在なお不明で、今後の研究にまたなくてはならない。

〔質問〕 25) 長谷川弥人（慶大内科）

末梢血液の白血球の増減は種々の条件により影響されるので、例えばキューでも皮下膿瘍を作つても、白血球数が増加するものであつて、その効果判定は注意を要するものである。最後のベンゾールに使用した例は、中止後すぐ原値にもどつていたので白血球産生に好影響をおよぼしたとは考えにくい。演者は骨髓機能にも好影響をおよぼしたと思つているか、御意見を伺いたい。

〔回答〕 25) 北原哲夫（東通病院）

マリナマイシンの白血球増多作用の機序については、今述べたように現在では未だ不明の点が多く、目下検討中である。しかし動物実験において放射線の大量全身照射によるマウスの死亡率が、マリナマイシンの使用によつて実際に減少するデータが出ているのを見ても、これが単なる膿瘍形成等の際の白血球増加のようなものではないと考えている。なお、ベンゾール中毒例はその後も順調に白血球数が増し、現在全く正常に戻っている。

26) ^{60}Co 照射による白血球減少家兎の治療研究

添田百枝・藤原美恵子・大友道子

防衛庁技術研究部第2研究所

^{60}Co ならびにX線照射によつて起る白血球減少の予防および治療に関する研究は、過去数回にわたつて、添田によつて報告されたが、本実験は白血球増多物質 Marinamycin (1967) の対照実験として Solcoseryl が用いられた。その結果は

- 1) Solcoseryl の静注量は多量を必要としない。
- 2) 照射前の投与による白血球減少に対する予防効果は、この実験の範囲においては確立し得なかつた。
- 3) ^{60}Co またはX線の全身照射後、家兎1匹につき、10~20 mg の投与量の範囲で、7~8日間、継続的に Solcoseryl を静脈内投与すれば、無処置対照に比し、かなり(2週間位)早く回復が早められることを認めた。

〔追加〕 26) 長谷川弥人(慶大内科)

放射線、抗癌剤使用による白血球減少を種々の薬剤で防止しようと考えて使用されているが、これらが有効であるように見えるのは骨髓機能に予備力のあるときのみであつて、その薬剤を長く使用したときとか、ベンゾール中毒のような症例では、薬剤使用中にもかかわらず白血球は再び減少する。このことは本当に白血球生成に有効でないことを示す。単に末梢の白血球数が増すことを効ありとするのであれば、下熱剤はすべて感染症に有効だということと同じ理論であると思う。本当に有効な薬剤の出現を切に希望するものである。

27) クロモマイシン A_3 による細網系腫瘍の新大量療法

明石哲二・千葉一夫・小宮正文

佐々隆之・大塚恭正・杉下靖郎

町田喜久雄・高瀬修・井口欽之丞

東大上田内科

1961年クロモマイシン A_3 が広く使用されるようになったが、細網系腫瘍に対しては、山口、小山らその他多くの研究者によつて効果があることが知られておつて、また、一定の群に効果があるともされ、なお、動物実験も臨床と合わないといわれ、INK法その他もまだ普及していない現状では、まず長間隔大量療法が、み落されないのは当然であつて、すでに島田は4本までの可能性を示しているが、太中は3本以上は危険であるとしている。われわれもそれに賛成であつて、ある症例で5

本で激しい副作用を示したのをみたけれども、偶然な機会に、ホジキン病において、かなりの安全性をみたので、その事実を報告する。

まず、危険な方の例としては、昨年7月、全身転移を伴う脾臓腫瘍の患者で、5本の点滴静脈によつてショック状態となり、その後からの衰弱状態となつたのを経験したので、クロモマイシン A_3 の大量療法はかなり注意が必要があると考えていた。

本年7月、ホジキン病の患者に、注意しながら、使用量を増加していった所、偶然7本に至つても、臨床的に全く異常をみなかつた。その患者の概要は次の通りである。

33歳、無職の女子。主訴は腰背痛と、腹痛であつた。昭和35年頃から夜間腰痛をうつたえ、昭和36年10月、外科において、右鎖骨下リンパ節の試験切除をおこない、ホジキン病と診断された。 ^{60}Co 、ナイトロミン、エンドキサンでリンパ節の縮少があつて、後また、プレドーン、クロモマイシン A_3 などを使用した。本年7月、われわれの内科に入院したが、腰背腹痛は第5腰椎がつぶれていることによるものであつて、その原因は、ホジキン病による可能性が強かつた。前回のプレドニソロンの使用は10mgであつたが、今回は入院翌日から、1日30mg投与し、約2週間後に、クロモマイシン A_3 の大量療法を開始し、その頃から、右頸部リンパ節の大きさは縮小し、小豆大となつて、他部リンパ節は、ほとんどふれなくなつた。クロモマイシン A_3 は第1日目は1本0.5mg、第2日目は2本1mg、1日において第4日目に3本、2日において7日目に4本2mgと増量、以後3日おきに5本2.5mg、6本3mg、7本3.5mgと増量、臨床何らの副作用をみとめなかつた。以上は各回とも普通の静脈内注射によるものであつた。その後3日において8本に増量したときに嘔気、嘔吐をおこしたが、その時は、半ば過誤で、16gのブドウ糖が同時に入つて、気温も37.2°であつた。しかしその1週間後には、溶解を蒸留水(溶液は等調)としたが、7本で再び嘔気、嘔吐があつたので、1週後に6本に減量、2~3日おきに3回注射したが、その際には何らの副作用はなかつた。腰部痛は軽快した。現在外来治療中である。

昭和37年11月の鎖骨下リンパ節と、昭和38年9月のその病理組織像をみると、大きさにおいて、後の方が小さくて、効果があつた可能性と、違う2つの段階をみている可能性と両様の解釈が成り立つものである。なおこの例で、紫斑計で、出血点7個の所見があつた。ただし規格円の中では0で、その他では出血傾向を示さなかつた。血清総蛋白は低下を示した。

第2例は細網肉腫の症例で、昭和37年10月頃から、

両鼠径リンパ節の腫大に気づき、それ以後、その腫大は消失出現をくり返した。入院時検査所見をみると、入院後上腹部に ^{60}Co の照射を開始し、同時に、Endoxan, Steroid を併用した。後には鼠径部リンパ節も照射したが、縮小傾向はなかつた。その後クロモマイシン A_3 の7本までの大量療法をおこなったが、臨床的には効果はなかつたが、嘔気、嘔吐の副作用もなかつた。

末期に血清ナトリウムの低下がみられた。またこの症例は死亡して、剖検の結果では、末期的な胃潰瘍があつたが、それが、クロモマイシン A_3 によるものと限らず恐れられた出血傾向はみられず、軽い血栓様のものが、リンパ節にわずかにみられた。紫斑計では3個の出血点を示した。

効果としては、リンパ節によつては、壊死および、嚢腫化がみられた。肝転移のものも多少壊死性になつていた。

次の症例は、すでにある地方会に発表したものであるが、現在、死亡して、診断不明の状態にあるので、詳細は省略する。

最初は予定通りでなく、通常の方法で開始されたので、1度に4本にしてある。興味があることは、1日1本のときは、体温が、上向きに経過する傾向があつたのにもかかわらず、4本にしたところ数時間後に熱が上昇したが、みられるとおり、翌日から翌々日にかけて、急激な下熱をみた。当時、ホジキン病の発熱に対する効果と考えられたが、現在のところ、感染に対するクロモマイシン A_3 の特別な効果か、あるいは、1種のストレスが、副腎皮質ステロイドを多量に生産させたのかの可能性もある。当時ステロイドは使用していなかつた。このようなことを、5本と6本でくりかえしている。

この剖検では、胃潰瘍、出血傾向、血栓性静脈炎は肉眼的にはみとめられなかつた。

考按としては、現在、クロモマイシン A_3 の副作用に関して、大量の場合、胃障害、出血傾向、腎障害による電解質の平衡の破壊などがおそれられているが、われわれの細網系腫瘍の症例では、胃障害は必ずしもみられず、出血傾向はほとんどなく、電解質は1例で、ナトリウムの低下がみられた程度である。なお1例で血清総蛋白量の低下がみられた。

しかしわれわれも、脾臓腫瘍の患者で5本ですでにショック状態となる患者を経験したので、やはり、細網系腫瘍のように、抑制効果があつて、刺激効果がない疾患に、大量療法がむくと思われる。なお、総量は、治療の後期に却つて、異常を認めなかつた例があるので、かなりの希望をもっている。

28) 制癌剤長期投与と短期大量投与との網内系に及ぼす影響

内田威郎・綿貫重雄・伊藤健次郎
桐原重徳・山崎武・三枝一雄
藤本茂・漆原理・今留淳
小倉孝道・原沢寿三男・木暮順一
前島清・渡辺頌・真島吉也
千葉大学医学部綿貫外科

現在癌の治療には癌の摘出手術、放射線および制癌剤の併用等、抗腫瘍効果を示す方法が行なわれているが、一方 Host-Tumor Relation の立場から Host の腫瘍に対する態度も腫瘍の発育進展および予後に影響することが考えられる。この場合網内系が主体の防禦機構の主役をなしているものとみなされ、この網内系の状態が担癌動物の抗腫瘍作用に密接に関係していると思われる。

以上の観点からわれわれは癌患者の網内系機能の変動および移植腫瘍ラットによる網内系の変動について研究し、すでに本年6月の化学療法学会総会に発表した。今回は制癌剤投与による網内系機能の推移、殊に制癌剤短期大量投与および長期連用による網内系機能の変動について正常ラット、AH 130 皮下移植ラットおよび人工的肺転移腫瘍ラット (AH 130 細胞を尾静脈より静注) を使用して検討した。網内系機能検査法は Pelikan Ink 静注による Halpern の Carbon particle clearance 法を用い、Phagocytic Index・K を測定した。制癌剤として Tespamin を用いた。

正常ラットに Tespamin を投与する場合、短期大量投与として LD_{50} の $1/3$ 量を隔日に2回、また長期連用投与として LD_{50} の $1/50$ 量を14日間連日腹腔内に投与した。まず LD_{50} $1/3$ 量2回投与では K は投与直後より上昇し、1週後急に低下、約2週後正常範囲に復帰する傾向を示す。一方 LD_{50} の $1/50$ 量連用では1週間後まで漸次 K は上昇し以後徐々に低下、投与終了後より正常値以下に下り、投与終了後2週で大体正常範にもどる。次に腫瘍移植ラットの網内系の変動は次のごとくである。皮下結節腫瘍では移植後 1W~2W にかけて K は軽度上昇し以後低下するのに対して、AH 130 細胞尾脈静注による人工的肺転移を作成したラットでは、移植後5日目まで上昇し以後急に低下、動物が腫瘍死するまで K は低下の一途を辿る。

次に AH 130 皮下移植ラットの Tespamin 投与による網内系の変動を調べた。皮下接種後 1W より Tespamin 投与を開始した。まず LD_{50} $1/3$ 量投与の場合、移植直後 K は急激に上昇し投与開始1週にて最低を示し

以後正常に近づく。一方 LD₅₀ 1/50 連用では投与開始後1週～10日まで漸次上昇し以後低下、投与終了時に最低を示し以後正常値に近づく。

次に AH 130 肺転移腫瘍ラットに Tespamin を投与してKの変動を調べた。Tespamin 投与の時期は移植後5日より開始した。まず LD₅₀ 1/3 量投与例では移植直後より急激にKは低下し以後徐々に低下する。同様に LD₅₀ 1/50 連用でも一方的に低下の傾向を示すが、LD₅₀ 1/3 量よりもゆるやかに低下する。しかし以上の傾向は制癌剤を投与しない肺転移ラットにもみられるものであり、肺転移腫瘍ラットの場合制癌剤投与による網内系機能の変動はほとんどみられないといえよう。

以上 Tespamin 大量間歇、長期連用投与による正常および移植腫瘍ラットの網内系機能の変動について調べた。正常ラットに Tespamin を投与する場合 LD₅₀ 1/3, 1/50 両投与共に投与開始後一過性にKの上昇を示し、以後低下し漸次正常範囲に復帰する共通の pattern を示した。しかし少量連用投与の方がKの変動は軽度である。皮下移植ラットの場合は両投与法共に腫瘍は消失するが、LD₅₀ 1/50 量の方が網内系機能の低下は少ない。肺転移腫瘍ラットに制癌剤を投与する場合、恐らく肺内転移という高度病変のために網内系機構の破綻を来たし、制癌剤投与という刺激に対してすでに反応する能力を失ったものと考えられる。

以上より一般に制癌剤短期大量投与、長期連用ともに初期には網内系機能に刺激的に作用する傾向を示し、移植腫瘍ラットに Tespamin を投与すると癌病変進展の程度、および腫瘍作成臓器によつてラット網内系の反応が異なることを知った。従つて肺転移等の癌病変が高度進展した場合は制癌剤投与による網内系機能も減弱しているので、かかる病機以前に用いることが望ましく、網内系機能よりみれば長期連用が短期大量より有利と考えられる。

29) 消化器癌手術に於ける制癌剤併用の臨床効果

伊藤健次郎・桐原重徳・山崎 武
三枝 一雄・内田威郎・藤本 茂
漆 原 理・今留 淳・小倉孝道
原沢寿三男・渡辺 颯・木暮順一
真島吉也・前島 清・綿貫重雄
千葉大学医学部綿貫外科

私達は主として消化器癌に対して、術前、術中、術後に制癌剤の間歇大量投与を行なつており、今回は手術に制癌剤を併用した症例の遠隔成績とその生化学的検索と

を対比して、些かの知見を得たので報告する。

対象は私達が検討した239名の胃癌症例についてであり、胃癌根治手術118名、姑息的胃切除術60名、試験開腹乃至は胃腸吻合術66名で、これらの症例に Mitomycin 40～60 mg, Toyomycin 15～25 mg, Tespamin 150～200 mg, Endoxan 2,000～2,500 mg, Metphyrin 500～800 mg のいずれかを退院時まで投与するのを目的とした。その投与方法は術前投与が術前7～8日間に3～4回間歇的に投与し、次いで術中は静脈内と腹腔内に投与する。術後は第3～4病日より間歇投与を開始し、大体術後2～3週の退院時まで続行する。退院後は、術後2, 4, 6カ月に来院させ必要に応じて再投与するようにしている。

今回調査し得た胃癌症例の中、根治手術を施行した症例の遠隔成績を制癌剤非併用群と比較すると、併用群の1年生存率81%, 2年生存率57%, 3年生存率46%に対して、非併用群はそれぞれ64%, 43%, 33%であり明らかに併用群の生存率は優れている。この中、前記のごとき投与量に到達した症例と、その量に達しなかつた少量投与症例に分けてみると、一定量到達群の1年生存率は91%, 2年生存率73%, 3年生存率50%に対して、少量投与群ではそれぞれ75%, 52%, 36%と一定量到達群の方が優れた生存率を示している。

姑息的手術症例では、制癌剤非併用症例の全てがほぼ1年以内で死亡しており、制癌剤併用症例もこれと大体同一の経過を辿っているが、前記の一定量を遙かに越えて投与されている症例では、その25%が2年以上生存して現在も健在であるのは注目されよう。

切除不能症例ではほとんど全例に制癌剤を使用したが、試験開腹のみの術後生存年月は3.4カ月であるのに対して、吻合術施行群のそれは3.4カ月であり、さらに試験開腹時に肝転移を認めた症例のそれは2.8カ月であり、認めなかつた症例のそれは5.1カ月である。

これらの生存率より私達の行なっている制癌剤の術前、術中、術後の大量投与は有効であることが判明したが、今回は本調査症例中経過を追つて血清学的変化を追及したものの血清中諸因子の検討をした。根治手術施行症例の生存例の術前、退院時、退院後約1年後の血清鉄は52→78→81と漸次上昇し、血清 Catalase も2.47→2.49→2.77と血清鉄と消長を共にしている。また血清 LDH は555→450→410、血清 ALD は8.9→7.8→7.4と活性値の減少を見ており、これら4因子より見れば大体正常値になつている。また姑息的手術に制癌剤を併用して現在生存している症例の値はS-Fe 56→72→75, S-Cat 2.21→2.00→2.70, S-LDH 580→490→400, S-ALD 8.7→8.5→7.9と根治手術群とほぼ同一の経過を

辿っているのに対して、試験開腹症例群の値はそれぞれ 48→52→40, 1.90→2.30→1.96, 860→760→890, 8.7→7.4→9.6 と制癌剤投与により一時正常値に向う傾向を示しても再び異常値を示すようになる。

最後に私達は術後投与を第 3~4 病日より行なっているが、これに関して基礎的検討を行なつた。呑竜純系雄ラットの尾静脈より腹水肝癌 AH 130 を注入し、確実に 100% 転移性肺腫瘍を生ぜしめ得る細胞数を決定した後同一個数の細胞数を注入し、その直後、2 日目、3 日目、4 日目、5 日目、6 日目、10 日目と静脈内に制癌剤の $1/3 LD_{50}$ 量を 2 回投与した。対照として制癌剤非投与のラットは注入後 3 週間位で 100% 死亡するが、注入直後より 3 日目までに制癌剤を投与したラットでは、ほぼ 100% の治癒率を認め以後は漸次生存率の減少を見る。しかしながら術中血液中に遊離する癌細胞と、実験で注入する腫瘍細胞を同一視することはできず、また投与制癌剤の量的関係も問題を含んではいるが、制癌剤の創癒合への影響や全身状態への障害等の問題より考え、術中次いで術後第 3~4 病日よりの術後投与を行なっている。これは前記の実験より見て合理的であり、生存率に大きな影響を与えるであろうことを示唆していると思われる。

以上、胃癌の術前、術中、術後の制癌剤投与による臨床効果をその生存率、血清の生化学的変動より検討すると同時に、術後投与開始の時期に関して基礎的に検討した。

30) 脳腫瘍の化学療法の諸問題

早川 勲・佐藤 修・佐野圭司
東大脳神経外科

教室における脳腫瘍の経験は約 2,000 例にのぼるが、その中の約 30% はビマン性浸潤性の発育を示し手術的に剔出困難な glioma である。これらの症例に対しては従来 X 線術後照射あるいは制癌剤経口投与の併用が行なわれて来たが、その効果は他の悪性腫瘍の場合と同様極めて不満足なものである。

脳腫瘍がその例外的な場合を除き他に遠隔転移をしないこと、およびいかなる場合にもその主栄養動脈は頸動脈乃至は椎骨動脈であるということは、その化学療法を行なうに当って第一に注目すべき点である。このような見地から私達も WOODHALL らと同様、灌流回路により制癌剤の脳局所灌流について検討したが、技術的に脳循環を体循環より分離することがほとんど不可能なこと、体外循環使用による Venous Return の減少、脳活性の低下等の理由により到底長時間の灌流の不可能なことが判明した。しかも灌流法にあつては多勢の人と、種

々の装置、大量の保存血を要する等幾多の欠点が見出せる。

以上のような脳局所灌流法に較べ、ほとんど同一の発想に出發した主幹動脈内制癌剤注入法は幾多の利点を有する。私達は経皮的に、あるいは内径 0.7 mm シリコンチューブ、外套針を用い手術胸に病側総頸動脈にカニューレを挿入し、臨床例につき Endoxan 大量分割投与を試みてみた。カニューレは最高 2 カ月間留置した。

症例の内訳は大多数が組織学的に glioma と診断されたものであるが一部 Meningioma、頭蓋骨細網細胞肉腫もある。Endoxan は 4~10 mg/kg 0.1% 液として隔日に間歇的注入を行ない、総量 1,500~3,000 mg で中止した。効果の判定は、神経症状の改善、頸動脈撮影像の変化、気脳撮影、髄液中 GOT, LDH 活性値の変動、頭部膨隆の減少、眼底所見、等によつた。

その結果、また例数は少ないが glioma および細網細胞肉腫について可成りの効果を認めた。これは EULLIVAN の Methadrexale による 16 例の脳腫瘍に対する効果とほとんど同一の良好な結果といえる。しかし延命効果については、まだ最初の例でも 6 カ月経過にすぎず効果判定の資に供することはできない。

次に本法による 2, 3 の症例をお目にかかる。

後頭葉 Actinocytoma (21 才) の症例 (以下、スライド略) で、左は化学療法開始前、右は Endoxan 2,200 mg 注入 43 日目のもので、頭部膨隆の著るしい減少がみられる。

同じく後頭の頂部 Astroblastoma (15 才) の症例で、右は Endoxan 1,000 mg 投与 10 週後のものである。

同一症例の動脈撮影像であるが、腫瘍血管数の著るしい減少と、中大脳動脈の偏位の改善をみる。

次は 24 才♀、同じく Astroblastoma の症例の Echoencephalogram であるが、Endoxan 1,000 mg 使用により明らかに midline Echo の shift の減少が認められ、このことは腫瘍圧迫による第三脳室の偏位の減少したことを意味する。

Oligodendroglioma 症例の Endoxan 注入による髄液中および血清 GOT, GPT の変動を示すと、L-GOT 値はよく Endoxan 投与に反応して変動しておるが、Meningioma 例では L-GOT 値にほとんど変動がみられず Endoxan の腫瘍組織に無効なことがうかがえるのである。

このような投与方法による Endoxan の副作用をみると、Anorexia と白血球減少が最も顕著で、Alopecia は文献で見られる程多くはなかつた。

Endoxan 1,600 mg 使用後 12 日目の毛髪腫瘍を示した例である。