

以上、局所の濃度、それを高める方法、及び副作用を検討した。

〔追加〕 大久保 滉（関西医大内科）

外科側の人々によつて盛んに行なわれて来た抗癌剤の動脈内投与に対し、内科医として私も関心を持っているが、この方法では時々血栓形成がみられているようである。この血栓形成が抗癌剤の種類によつて差があるか、またその予防にはどのような方法をとつておられるかを教示願いたい。

〔質問〕 酒井克治（大阪市大白羽外科）

Perfusion にさいして腫瘍存在部位の Extravasation をたかめるために、すでに灌流血の加温、血管拡張剤の併用などを行なつている。Infusion では長期治療を目的とするので、infusion にさいしての演者らのいわれる血管拡張剤の使用は、生体側の薬剤の馴れを来し、血管拡張の目的を果さなくなりほしくないか。

〔回答〕 北条慶一（東大石川外科）

当然考えられるであろうが、積極的に拡張させるようなことは望めなくなつても、Spasmus など起している時には、その緩解に役立つものと考えていいと思う。

(174) 抗癌剤の局所性投与法に関する研究、とくに動脈内持続注入法について

白羽弥右衛門・酒井克治・乾 慶助
浜中良郎・土居 進・前田貞邦
川 清 隆
大阪市立大学医学部第2外科学教室

抗癌化学療法を強化する目的で、我々は、抗癌剤の局所性投与法に関する一連の研究を行なつてきた。そのうち、抗癌剤の動脈内持続注入法は、1962年から臨床例に応用してきた。

我々は、頭、頸部の悪性腫瘍に対しては、腫瘍の存在する部位によつて、患側の浅側頭動脈、上甲状腺動脈、頸横動脈あるいは深上腕動脈からポリエチレン管を外頸動脈内あるいは総頸動脈内まで挿入する。挿管したのちには、ポリエチレン管を通じて5% fluorescein 溶液を注入し、挿管動脈支配下領域を蛍光発色させて、管の位置を確認している。0.5% Evans blue をもちいても、同様に支配下領域を確認することができる。また、原発性肝癌および肺癌に対しては、開腹のうえ、ポリエチレン管を右胃大網動脈から肝固有動脈内、または胃・十二指腸動脈分枝部に位置させる。剔出不能の胃癌患者に対しては、深大腿回旋動脈からポリエチレン管を腹部大動脈内に逆行性に37cm挿入し、腹腔動脈の分枝部に位

置させる。末期乳癌に対しては、深大腿回旋動脈からポリエチレン管を逆行性に胸部大動脈内に挿入し、経管的に抗癌剤を持続注入する。なお、抗癌剤持続注入中は、もちいる抗癌剤に適した中和拮抗剤を全身性に投与すれば、抗癌剤の副作用をすくなくすることができる。すでに、Methotrexate の中和剤には folic acid である leucovorin がもちいられているが、我々は、あらためて基礎的に、Endoxan および Mitomycin C の中和拮抗剤としてチオ硫酸ソーダあるいは活性 VB₆ が有効であることをあきらかにしえたので、すでに臨床にももちいている。Mitomycin C に対し、チオ硫酸ソーダまたは活性 VB₆ を同時併用すると、末梢白血球数の減少は軽度であつた。

Infusion の行なわれた全症例51例中、頭、頸部悪性腫瘍21例、腹腔内臓器悪性腫瘍27例、下肢悪性腫瘍2例、他の1例は末期乳癌である。51例のうち、29例には Mitomycin C 1日2~4mg、13例には Endoxan 1日100~300mg、他の9例は Methotrexate 5~50mg を投与した。51例中5例に腫瘍の消失が認められた。

薬剤による副作用としては、薬剤分布領域の疼痛を訴えたものがすくなくない。

挿管に伴なう合併症は、51例中5例では、ポリエチレン管が挿入後10日以内に自然抜去した。なお、上顎癌の1例では、上甲状腺動脈から逆行性にポリエチレン管を外頸動脈内へ挿管したのち、12日目に脳栓塞をおこし、死亡した。

〔質問〕 五島 忠安（九大皮膚科）

(1) マイトマイシンCの中和拮抗剤としてチオ硫酸ソーダを使用しているが、それはSH-基による解毒機構を考えてのことか。又そうであれば無機物より有機物の方がよいと思うがどうか。又ハイボがマイトマイシンCの中和剤になるという理論的根拠はあるのか。

(2) 酒井先生へ

例えばグルタチオンに近い形のものであればその方がよいというわけか。

〔回答〕 酒井克治（大阪市大白羽外科）

Nitrogen mustard の中和に、チオ硫酸ソーダ（ハイボ）が有効であるとの報告は多い。MMC は ethylenimine 基をもつているので、実験的に MMC とハイボを併用投与してみた。その結果、試験の生存率は延長し、白血球減少もすくなくなつた。しかし、*in vitro* でのハイボの MMC inactivation はみられなかつた。

MMC の中和拮抗剤については今後検討をつづけたい。

〔回答〕 乾 慶助（大阪市大第2外科）

(1) 血栓予防に対し、我々は Heparin 10mg を制

癌剤に加え、本法を施行している。

(2) MMC の中和拮抗剤として、Hypo を用いているのは MMC は ethyl-imine 基をもち、Alkylating agents に似た制癌剤と考え、*in vivo* にて延命効果、白血球減少症を予防しえたので臨床に応用したが、理論的根拠があつて投与したものではない。

(175) 制癌剤の局所性投与方法に関する研究

上村良一・平田英・佐々木襄
山下憲次郎・東信隆・坂下英明
広島大学外科学第1教室

我々は数年来、悪性腫瘍に対する強化化学療法として、制癌剤の動注法や局所灌流療法を臨床に応用して来た。そのうち局所灌流療法については、昨年の本学会及び臨床外科医学会で報告したが、今回はその後検討を加えた結果の一部を報告し、更に最近行ないつつある持続動注法について検討を加える。

制癌剤の局所灌流時の生体に於ける血清酵素の変動を知る為に、 δ の成犬後肢を灌流した。制癌剤は MMC を用い、0.6 mg/kg を 3 分割して 10 分毎に投与し、室温で 30 分灌流した。灌流域血清 MMC 濃度は略々 5~10 mcg/cc であつた。この際、灌流血及び全身血の血清酵素の変動を、GPT, GOT, Cholinesterase, Al-phos, Acid-phos, LAP について検討した結果を述べる。即ち、GPT, GOT は時間の経過と共に軽度の上昇傾向を認めた。ChE. は灌流血で MMC 投与に一致して活性値の上昇を示した。Al-phos. は灌流血で灌流開始直後一時的に増加し、その後減少して 30 分後には略々前値に復した。それに比して、Acid-phos. の灌流血の変化は特異的で、灌流開始後 15~20 分に極めて高いピークを示し、30 分後には略々前値に復した。LAP は灌流開始直後より著明な減少を示し、これは特に灌流血に著しく、その後漸次上昇傾向を示すが、30 分後も前値には復さなかつた。

以上に示す如く、灌流中の酵素活性の変動は灌流血に著しいのは当然であるが、全身血も或る程度の変動を免れ得ていない。

局所灌流を施行した臨床例は 21 例で、灌流回数 は 24 回である。これらの症例のうち、下肢灌流を行なつた 2 例で腫瘍の肉眼的消失を認めたが、同時に灌流域の正常組織に対する障害作用も極めて高度であつた。更にそのうちメラノームの 1 例では、原発巣は殆んど消失したにも拘らず脳転移症状を来たして死亡し、死後の剖検で全身諸臓器に血行性転移と考えられる多数の転移巣を認め

た。このように局所灌流療法が当初予期した程の結果をもたらさない点より、我々は最近再び動注療法に重点を置き、特に微量注入ポンプによる持続動注法を行なつていたので、少数ではあるが現在迄の経験例について検討を加えてみた。

現在迄に動注療法を施行した症例は 17 例である。これを疾患別にみると、胃癌を除く 9 例に持続動注法を行なつた。

持続動注には 1 例のみにナイトロミンを使用し、他は全て MMC を、5% ブドウ糖 500 cc に 4~6 mg 加えて、小型ポンプを用い、毎分約 0.6 cc で注入した。注入日数は 4~20 日で平均 9 日間、MMC の使用量は 20~114 mg、平均 58 mg である。

臨床効果は、特に癌性疼痛や不快な苦痛に対する効果は顕著であつて、舌癌例の頑固な三叉神経痛が動注中は全く消失したのを始め、疼痛を訴えた症例の殆んどに或る程度の緩解を認めた。しかし、対象とした症例の殆んどが再発癌や根治術不能例であるので、動注療法を中止すると間もなく症状が再発し、根治的な効果を示した症例はない。上顎癌の症例では、9 日間に亘り MMC 50 mg の持続動注を行ない、腫瘍の縮小を認めた。

副作用については、食欲不振、悪心、嘔吐等の胃腸症状が強く、止むなく動注を中止したものが 9 例中 5 例あつたが、白血球数が 3,000 以下に減少して動注を中止したのは 1 例に過ぎなかつた。これらの副作用は、動注を中止すると数日以内に消失又は軽快しており、敗血症等の重篤な合併症は経験していない。

今後症例を重ねて、本療法に於ける制癌効果の増強及び副作用防止策について検討を進めたいと考えている。

(176) 各種制癌剤腹腔内投与に関する実験的研究

斎藤達雄・大平貞雄・涌井昭
横山正和・高橋弘・檜森巽
東北大学抗酸菌病研究所癌化学療法部門

今日、抗癌剤として種々のものが使用されているが、夫々の薬剤について全く副作用をみないものは稀である。我々は癌性肋膜炎及び癌性腹膜炎患者に抗癌剤を胸腔内又は腹腔内に投与しているが、この内のあるものに腹腔内臓器の癒着及び腸管壁肥厚強度な例をみた。

抗癌剤の胸腹腔内投与を再検討する意味から次の動物実験を行ない、吉田肉腫ラットに於ける抗癌剤腹腔内投与時の腫瘍増殖抑制、腹水及び腹腔内臓器の態度を一部検索した。

腫瘍移植後 2 日目及び 8 日目マイトマイシン C 500

mcg/kg 投与群及びクロモマイシン A₃ 20 mcg/kg 投与群を比較すると、対照群に比して共に抗腫瘍性をみるのが、クロモマイシン A₃ 群には腹水貯溜及び腫瘍増殖傾向が著しく、又腫瘍死を多くみ、主腫瘍附近及びそれ以外の部の癒着傾向も強くみられる。

腫瘍移植後4日目に同様投与を行なったもの、云わば晩期投与群は早期投与群に比して、程度は劣るが同様の傾向をみる。

次にクロモマイシン A₃ を 60 mcg/kg に増量し同様の投与法を行なつてみた。対照群に比して2種薬剤投与群共に死亡率は低い、クロモマイシン A₃ 投与群はマイトマイシンC投与群より死亡率は高い。

肉眼的な腹腔内腫瘍存在率をみると、2種薬剤共2日目投与群に抑制傾向が強く、マイトマイシンCに一層その傾向が強い。晩期投与である4日目投与群は2剤共全例に腫瘍の存在をみ、対照に比して有意な抑制効果を見ない。

次に肉眼的な主腫瘍部附近の癒着存在率については、マイトマイシンC投与群に癒着は少なく、浸潤を抑える傾向がある。4日目投与ではほぼ全例に、2剤共癒着をみた。

主腫瘍部附近以外と思われる腹腔内臓器の癒着はクロモマイシン A₃ に多くみられる。これを癒着の程度及び数からみても、クロモマイシン A₃ 投与群に癒着度が高い。

尚、腹水についてもクロモマイシン A₃ はマイトマイシンCに比して多く貯溜する傾向がある。

癒着傾向を確認する為、健康呑竜ラットに6日に1回クロモマイシン A₃ 20 mcg/kg 及びマイトマイシン C 500 mcg/kg を腹腔内投与し、6日目及び12日目に屠殺したが2剤共に癒着は認められなかつた。次いでクロモマイシン A₃ 60 mcg/kg 及びマイトマイシン C 500 mcg/kg を連日腹腔内投与を行なつたが、5日目にクロモマイシン A₃ 投与群に自然死例を3例中2例見た。自然死例及び屠殺例とも癒着が存在した。尚、マイトマイシンC投与群及び対照としての生理的食塩水 0.2 cc 投与群には癒着、その他の異常所見は認められなかつた。

以上、我々は抗癌剤を吉田肉腫ラットに腹腔内投与したが、先に述べた使用量に関してのみ結論するならば、腫瘍移植後2日目薬剤投与群は4日目投与群に比して、死亡率、腫瘍増殖、腹腔内癒着等に効果が著しかった。

又、クロモマイシン A₃ の腹腔内投与に際し癒着傾向が認められたので、今後この点に関し、更に検討をすすめたい。

〔質問〕 岩 森 茂 (広島大原医研外科)

1. Chromomycin A₃ 腹腔内投与時の癒着傾向に就

てその Mechanism は如何お考えか。

2. 吾々は犬に於ける実験に於て ChM に脂肪親和性がある為に特に脂肪組織の多い臓器 (例えば大網) に接触し脂肪変性を起す事から癒着傾向を示す事を3年前の日本外科学会で発表しておる。この方面からの検討を行なわれたら如何かと考え追加した。

〔質問〕 武石輝夫 (慶大外科)

腹腔内投与と制癌剤の量についての検討の他に、濃度についての検討はされたか。

〔回答〕 高橋 弘 (東北大抗酸菌病研究所)

(1) 癒着発生のメカニズムについては、今後検討を加えたいと思つている。

(2) 各種濃度については、こん後種々のシリーズを作り検討したいと思う。

(177) 抗癌剤の投与量についての考察

星川 信・立岩道正・亀井秀雄

石川 通夫・竹内 吉弥

名大分院外科

最近当外科に入院治療を行なつた悪性腫瘍患者で Endoxan の 100 mg 連日投与例と 50 mg 連日投与例について比較して見たところ、100 mg 連日投与例では悪心、嘔吐、胃出血等の症状が比較的早く現われ投与を中止した例がかなり多く見られた。又白血球数の変動、血清鉄の変動を比較してみても 50 mg 投与例のほうが結局は総量に於て大量投与が可能である事が示された。腫瘍抑制に対する効果は判定方法に於て困難であるが、全経過を通じて 50 mg 投与のほうが延命率、腫瘍の縮小ないし増生抑制効果、或は臨床経過の延長等に於て優位を示したと考えられる。

次に動物実験で AH 130 の Rats 腹水形担癌群で Endoxan 及び Mitomycin-C の長期連日投与と同量ないし大量の短期投与群で比較すると長期投与を行なつた群では Control にくらべ延命効果を認めて居るが、短期投与群では比較的生存日数が短かく、Control よりも短縮する例を数多く認めた。

YOSHIDA Sarcoma の 10⁷ 個を Rats の右大腿部筋内に注入すると、大腿部の注入部局所に腫瘍増生を認めるが、腰部のリレパ節群にも転移巣を認める事が出来る。此れ等 Rats に移植後5日目と6日目に Nitromin を 100 g body weight あたり 4 mg, 1 mg 及び 0.3 mg を投与し翌々日に殺し、腫瘍細胞の変性度を組織的に検索して見た。大腿部に於ける腫瘍は外側の部で最も新しい腫瘍細胞増生部と考えられる比較的毛細血管に富み、間質結合線維成分の粗な部分ではどの群に於ても最も

容易に腫瘍細胞変性壊死像を認めたが、その程度は 0.3 mg か 4 mg 投与例でも比較的僅少な差しか認めなかつた。次にその腫瘍塊内側で Connective tissue の比較的増生の著明な部で、腫瘍細胞としては増生が緩慢と見られる部位では 0.3 mg 投与例であまり抑制効果は認められなかつた。しかし 1 mg ないし 4 mg 投与例でかなりその部の腫瘍細胞変性像を認めても、未だ未変性の細胞を多数に残して居り、此の部より抗癌剤投与中止後、再び腫瘍細胞増生が行なわれる事が充分に考えられる。リンパ節転移群では原発巣に比しかなり容易に変性壊死を認め、0.3 mg 投与例でも、1 mg 投与、4 mg 投与例に比し大差を認め得なかつた。特に 1 mg と 4 mg 投与例では殆んど差を認めて居ない。かかる事よりして腫瘍が増生する率の大きい所とか、新生転移巣では比較的少量の抗癌剤でも抑制する事が考えられる一方、腫瘍が陳旧化した部位ではかなり大量投与しても現今の抗癌剤では完全治癒を望めないで、比較的少量を長期に持続投与する事に依り腫瘍増生ないし転移も圧える様に努力する事とし、短期間投与で副作用の為に中止せざるを得なくなつた状態に於てしばしばみられる adverse effect をさけて、最初より長期投与が可能な範囲の投与量を充分に考慮して行なう必要があると考えられる。

〔質問〕 草間 悟 (東大石川外科)

長期とはどれくらいの長さを目標としておるのか。われわれもかねて癌細胞世代時間を考慮して長期間投与をとなえており、演者の趣旨には賛成である。

〔追加〕 伊藤 一二 (国立がんセンター外科)

短期間大量投与より、少量長期間投与の方が効果大とお話ですが、DRUCKREY は Endoxan を用いた実験で、total dosis を同じとした場合 1 回に少量の連日長期間投与は有害無益であり、制癌効果を得るためには、1 回に大量を投与すべきことを強調しており、我々の Mitomycin C を用いた実験においても、そのことは明かである (191 席で服部が発表)。少量投与なれば成程、副作用は少いと思うが、制癌効果の面では有効血中濃度には遙かに及ばず、従つて制癌効果は期待出来ないと考える。又動物実験では 1 回比較的大量短期間投与で control に比しかえつて生存日数が短縮するような成績を拝見したが、これは急性毒性のため早く死亡したのではないかどうか、その投与量をお聞きしたい。

〔回答〕 亀井 秀雄 (名大分院外科)

(1) 小量と云つても比較的少量の意味であり、投与中止後に起ると予想される adverse effect を起さぬ様に長期投与の可能な限りで量を決定すべきと思う。

(2) 抗癌剤の直接毒性を起す程の量は実験で使用していない。

(3) Endoxan の 50 mg 投与例では、100 日以上連続投与可能であるものが多数に認められる。

(4) 固形腫瘍の担癌動物では延命効果の実績は無意味であり行なつていない。表に示したのは腹水形担癌動物である。

(178) 癌化学療法に於ける併用療法の実験的研究

中島 佐一・寺脇 朝治・増井 義弘
島田 健太郎・深井 泰俊・榎本 泰久
山口 晃・伊藤 福太郎・小西 陽一
海老 徹・吉村 寛・梅原 寛
西 沢 禎 造
奈良医大第一外科

癌化学療法に於いて単独療法に多くの期待を持っていない今日、併用療法が重要である事は云う迄もない。現在併用療法の組合せとして種々なものがあるが、我々は制癌剤と癌悪液質に関係の深い体内微量活性物質である Vitamin との併用効果を検討したのである。その成績はこの様であり、MMC 単独投与群と各種 Vitamin 投与群に於ける生存率を比較する時、Vit. B₆、Vit. B₁₂ 投与群では生存日数の著明な短縮を認めたのである。以上の成績より我々は吉田肉腫皮下型を用い、その腫瘍発育状態を観察した。即ち吉田肉腫細胞 500 万個を呑毛系ラットの大腿部内側皮下に移植、48 時間後に MMC 200 μg/kg 単独並びに MMC と Vit. B₆ 50 mg/kg 併用の 2 群に分け、各々 7 日間処置した後腫瘍の発育状態を無処置群と比較観察したのである。これを表に示すと無処置群は日数経過と共に漸次腫瘍の発育増大を認めた。一方 MMC 単独投与群では著明な腫瘍発育抑制を認め、MMC 投与後約 2 週間、即ち吉田肉腫移植後 20 日余りで無処置群と稍類似した発育を示した。これに対して Vit. B₆ 単独投与群は無処置群と殆んど同様の発育を見た。以上 Vit. B₆ 単独投与群では腫瘍発育増大が著明であると言う事実、並びに MMC 投与後急速な腫瘍発育増大という成績を得たのである。以上の成績より、Vit. B₆ が MMC の腫瘍発育抑制機転並びに腫瘍発育に大きく関与しているのではないかと考え、その研究の一端として吉田肉腫腹水型及び皮下型に於ける肝 PAL-P 含有量の変動を経時的に測定した。腹水型においては吉田肉腫細胞 100 万個を呑毛系ラット腹腔内に移植し、48 時間後より MMC 200 μg/kg 単独、Vit. B₆ 10 mg/kg 単独を 7 日間毎日処置し、無処置群と比較観察した。腹水型に於ける肝 PAL-P 含有量の変動を示すと、無処置群では漸次減少の傾向を示した。又、Vit. B₆ 及び MMC 投与群では投

与終了後比較的急激な減少を認めたのである。皮下型に於いては腫瘍発育実験と同様の条件の下で行ない、肝PAL-Pを測定したが、腹水型と比較的良く似た成績を得たのである。以上の成績よりして我々の実験条件に於いてPAL-Pは腫瘍の発育に大きく関与しているのではないかと云う成績を得たのである。一方我々は臨床的にMMC投与による白血球数減少の対策として骨髓移植を行なつて来た。その結果著明な白血球の増加を認めたのである。今、白血球増加並びに減少を白血球像特に好中球並びにリンパ球を中心に検討する時、白血球減少時には好中球並びにリンパ球共に著明な減少を認め骨髓移植後の著明な白血球の増加は好中球によるものである。この成績を検討する為、我々は正常呑竜系ラットを使用しMMC 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 7日間注射し経時的に白血球の変動を観察すると共に同種骨髓移植を行ない観察した。又900rを全身照射し同様検討したのである。その成績を示すと、我々のMMC投与量では著明な白血球減少を示さず、又MMCと骨髓移植併用群に於いても正常動物との間に有意な差異は認めなかつたのであるが、レントゲン照射群に於いては著明な白血球の減少を認め骨髓移植により著明な回復を示したのである。この著明な変動を白血球像より観察する時、好中球ではMMC処置群では変動はなく、レントゲン照射と骨髓移植群のみに著明な増加を示したのである。一方リンパ球に於いてはMMC処置群では好中球と同様有意な差異はなく、レントゲン照射群に於いてのみ初期に軽度の減少を認めたのである。以上の実験的研究並びに臨床的観察を考へ合せる時、白血球減少は主としてリンパ球であり、骨髓移植後の増加は好中球が大きく関与している成績を得たのである。尚我々は担癌動物並びにMMCに関する白血球変動について更に詳細に追求中である。

〔追加〕 藤本 茂 (千葉大学綿貫外科)

1. ControlとしてV.₈ free diet群を作つたかどうか。ふつう市販食で実験をする場合はV.₈がそれに既に含まれているからである。

2. V.₈を50 mg/kg投与しておるが、他に違う投与量を行なつたか。

3. V.₈投与によりEHRlich sarcomaの皮下腫瘍が大きくなつていようであるが、

(1) Inoculationの際cell countを行なつているか。

(2) 腫瘍の急速増大期では、Tumor-weightの計測日数(Inoculationよりの時間)を厳格にする必要がある。

(3) 皮下腫瘍のGrowth rateは漸増期、急速増大期、ついで緩速増大期に分れるが、漸増期でのTumor-

weightの比較は慎重でなければならない。それはsubcutaneous inoculationの少しのtechnic fallorでもその時期の長短があるからである。

〔追加〕 藤本 茂 (千葉大学綿貫外科)

1. 私のdataではV.₈投与(i.p.)により演者が云われた如き差違を認めなかつた。私の処では呑竜雌性白鼠に腫水肝癌AH 130の実験である。

2. Desoxypyridoxinを使用した場合、正常餌ではTumor-weightに影響がないが、B₆ free diet白鼠にDesoxypyridoxineを与えた担癌白鼠では有意の腫瘍増大抑制が見られたが、結局全例腫瘍死する。この場合のSurvivalについては何んとも云えない。

〔追加〕 高見元敏 (微研外科)

正常ラットにMMCを投与した場合の肝内ピリドキサル麟酸(PALP)の変動はどうか(我々の実験では、MMC投与による肝内PALPの変動は殆どみられなかつた)。

〔回答〕 深井泰俊 (奈良医大第一外科)

A. 千葉大学藤本先生へ

I) 吉田肉腫皮下型実験では、Vit.₈ mangel食飼育による実験は行なつていない。但し、昨年の癌学会に於いて、吉田肉腫腹水型の延命効果実験を行ない、延命効果を認めている。

II) 我々のVit.₈使用量は日本薬局法の10倍量を一応の指標として行なつた。他に違つた投与量は行なつていない。

III) 1) 行なつている。500万個を大腿内側皮下に移植している。

2) 御質問の通りである。我々も計測時の日時に十分注意を払つている。

B. 阪大微研芝外科の先生へ

正常ラットにMMC 200 mcg/kg 7日間連日投与の肝PAL-P値は無処置群に比して、実験値の幅が広くなり有意差はないようである。

(179) 制癌剤と間質賦活剤の併用効果に関する研究

岩森 茂・今田之夫・永田信雄

谷本潤一・石原一郎

広大原研外科

松村豪晃・中前恒則

広大第1外科

既に我々はMC肉腫発生に対し、間質賦活剤連用が抑制的に、間質障害処置が逆に促進的に働く事を実証しており、又一方制癌剤のadverse effectを防止し、その

効果を助長する為に、生体機能賦活療法の有用性に就き、多方面より検討を加え、その成果に就いては日本外科学会、その他で逐時報告して来ている。

今回は、更に移植実験癌に対する制癌剤の効果に対し、間質賦活剤の併用が如何に影響するかを知る為に実験的検討を加えた結果について報告する。

実験動物に ddN 系マウス及び donryu ラットを用い、各々 EHRlich 癌、吉田肉腫を接種し、制癌剤として MMC 0.2 mg/kg, Thio-TEPA 0.5 mg/kg を使用し、間質賦活剤として、Chondroitin 硫酸 8.0 mg/kg, Parotin 0.5 mg/kg, Hyaluronidase 500 VuM/kg, Solcoseryl 0.4 ml/kg の 4 種を用いて、それぞれ併用し、該実験癌抑制効果に就いて検討してみた。

その結果、先ず EHRlich 癌皮下接種マウスに対し、間質賦活剤を一括的に検討すると、間質賦活剤単独でもわずかに制癌性が認められたが、MMC, Thio-TEPA に対する間質賦活剤の併用は、全般的には特に制癌助長的とは言えないようである。

しかして個々の被検剤別に検討してみると、MMC との併用群では、MMC と Hyaluronidase, 次いで Solcoseryl, Chondroitin 硫酸の各併用群に制癌助長効果が認められたが、Thio-TEPA との併用群では、Parotin を除いては、殆んど協力効果はなかつた。

次に EHRlich 癌腹腔内接種マウスに対する延命効果の面から追求してみると、先ず、全般的に間質賦活剤の併用は、MMC, Thio-TEPA をとわず延命的であり、間質賦活剤単独でもわずかに延命効果がみられた。

更に被検剤別に検討してみると、MMC との併用群では、Parotin, Chondroitin 硫酸に著明に、更に Solcoseryl, Hyaluronidase にも若干の延命効果を認め、Thio-TEPA との併用群では、MMC との併用の場合ほど明らかな延命効果はうかがわれないものの、Parotin, Chondroitin 硫酸との併用群に、又更に Hyaluronidase, Solcoseryl 単独でも若干の延命効果がうかがわれた。

次に吉田肉腫に対する実験成績を検討してみると、間質賦活剤の一括的效果検討では、MMC, Thio-TEPA 各併用群共に制癌助長効果の著しいものがあり、更に間質賦活剤各々の効果検討では、MMC と Hyaluronidase, Thio-TEPA と Hyaluronidase, Parotin, Solcoseryl との各併用群に著明に、又その他の併用群全てに制癌助長効果のある事が解明された。

次に本吉田肉腫皮下接種実験群を選び、その主要臓器組織像から被検剤併用効果を追求すると、先ず転移度に於ける検討では、対照群に於て、肺、肝に著明に、又、腎、心にも若干の転移を認め、間質賦活剤投与群では、全般的に単独投与群でも軽度の制癌性のあるかの如く、

特に Hyaluronidase, Chondroitin 硫酸にうかがわれ、更に制癌剤との併用群では、全て転移抑制助長効果がある事が認められた。

次に肝、脾、骨髓に対する障害度や、網内系機能の状態をうかがつてみると、制癌剤単独では、可視し得る骨髓障害はないものの、髓外造血の出現が認められる事から、軽度の骨髓抑制のある事、更に網内系の障害がうかがわれるに反し、間質賦活剤の連用では、特に Solcoseryl, Hyaluronidase, Chondroitin 硫酸群に、脾濾胞肥大、網内系細胞活動亢進が示唆されている。しかし、この網内系の機能亢進と制癌助長効果の平行関係は、全てに於てはみられないようである。

しかし、何れにしても、間質賦活剤との併用は、制癌助長効果がうかがわれ、特にこれ等の実験成果を総体的に眺めると、Hyaluronidase, Chondroitin 硫酸等に明らかにその有用性が認められ、更にこれ等の単独投与時全て増癌傾向を示す事なく、大半に制癌助長的に働く事が認められた事は、担癌体に於て間質賦活剤療法の有意義な事を立証したものと考える次第である。

〔質問〕 亀井秀雄 (名大分院外科)

Rats の AH 130 及び YOSHIDA Sarcoma の皮下固形腫瘍に対し、Hyaluronidase 又は Chondroitin Sulfate を単独投与した場合にはむしろ腫瘍の増大が見られ、Parotin 単独投与で抑制作用があつたが、抗癌剤との併用では Chondroitin Sulfate 及び Hyaluronidase が効果があつた。これは腫瘍細胞間の Connective tissue の影響がかなりあると思われるが組織的検索は行なつたか。

〔回答〕 中前恒則 (広大原医研外科)

(1) 間質賦活剤 Parotin, Hyaluronidase, Chondroitin 硫酸, Solcoseryl と制癌剤 (MMC, Thio-TEPA) との各併用が腫瘍組織そのものに如何に働くか、組織学的検討を行なつていない。

(2) 広義の網内系賦活は担癌体の抗癌力を増大せしめて、制癌剤の効果を助長すると云う考えから、その 1 つとして Stromal stimulant を取上げ制癌剤の制癌助長効果の有無を検討したわけで、従つて腫瘍組織及びその周辺間質に対する影響の検索は行なつていない。

(180) 制癌剤と数種強肝剤の併用効果

(誌上発表)

岩森 茂・今田之夫・永田信雄

谷本潤一・松村豪晃・中前恒則

石原 一郎

広島大学原医研外科

担癌体に肝機能障害が高率に存し、且つ肝機能の如何

が悪性腫瘍の進展に及ぼす影響の大きい事は幾多文献の示す所である。故に制癌療法を行なうに当つては肝機能を保護する事は大いに意義あると考えられる。既に我々は制癌剤に併用した glucuronic acid, methionin, orotic acid 3 者混合による肝癌療法が特に CCl₄ 肝障害時制癌助長効果を示す事を確認している。

今回は更に強肝剤別即ち glucuronic acid, orotic acid, aspartic acid, thiotic acid の4種を取り上げその各々を制癌剤 Mitomycin C, Chromomycin, Thio-TEPA, Endoxan に併用し制癌助長効果について実験的に検討した。

即ち実験方法は体重約 20g の dd 系雄性マウスに EHRlich 癌を腹腔内及び右背部皮下に移植した2群を作り移植後4日目より各制癌剤群に対し各強肝剤併用の実験群と各制癌剤、各強肝剤単独群、無処置群の対照群併せて50群を作り1群6匹として比較実験を試みた。

その結果 EHRlich 癌腹水型ではその生存日数を観察した所、制癌剤単独投与群は勿論無処置群と比較し明らかに延命効果を認めたが、Endoxan 投与群では却つて無処置群より生存日数の短縮が認められた。しかし制癌剤別に眺めて Mitomycin との強肝剤併用群では Mitomycin 単独群と何等差を認めず併用の意義がない様と考えられる。Chromomycin と強肝剤併用群では明らかにその生存日数の延長を認めた。又 Endoxan 群は単独群が無処置群よりも生存日数の短縮を認めたが、orotic acid, thiotic acid, aspartic acid 併用群で明らかにその延命効果を認めた。Thio-TEPA に対する併用群ではすべての併用群に Thio-TEPA 単独群より却つて生存日数の短縮を認めた。これを強肝剤別に眺めてみると強肝剤単独投与に於いて無処置群に比しやや生存日数の延長を認め何等癌増悪的に働くことなく制癌剤と併用して強肝剤別に特に有意の差は認められなかつた。

EHRlich 癌皮下結節型に於いて18日生存動物の皮下結節平均重量を比較してみると、制癌剤別に観察して制癌剤単独群では腹水型と同じく Endoxan のみは無処置群より平均重量はやや増加しており、Mitomycin, Chromomycin では無処置群と大差なく Thio-TEPA 投与群ではかなりの制癌効果を認めた。腹水型で各種強肝剤別に見て特に有意の差を認めなかつたが皮下結節に於いても同様のことが観察され皮下結節型では特に Mitomycin, Endoxan と強肝剤併用群に著明な腫瘍発育抑制傾向が認められた。

以上の実験結果より各単独に強肝剤を併用してもその間に有意性は認め難く又比較的効力の低かつた Endoxan 投与群に併用した場合、その効果を助長すること、及び強肝剤単独に於いても癌発育増悪の傾向は認めなかつた。

(181) 制癌剤と蛋白分解酵素の併用について (第1報)

柴田清人・佐藤史朗・芦刈 誠
名古屋市立大学医学部第一外科学教室
(主任 柴田清人教授)

我々は本学会に於て外科的感染症の治療に於ける蛋白分解酵素剤と抗生剤との併用について、実験的臨床的にその有効性を立証し、感染症の治療に大きな効果のあることを屢々報告して来た。我々は此等蛋白分解酵素剤を癌の化学療法に応用する為、

1. 制癌剤の腫瘍組織内への透過性について
2. 腫瘍細胞の細胞膜透過性に対する作用
3. 転移形成に対する影響
4. 実験的臨床的併用効果

について基礎的検討を行なつてゐるが、今回は第1報として1, 2 についての成績を述べる。

1. 制癌剤の腫瘍組織内への透過性について

実験腫瘍としてラッテ腹水肝癌 AH 130 を用い、これをラッテ背部皮下に約1,500万個注射して固形腫瘍となし、注射後10日目に癌性潰瘍を形成したものを実験に供した。制癌剤として MMC を用い、濃部測定は抗生物質測定の場合と同じ様に大久保氏培養法に依り、枯草菌 219 株の発育阻止帯を計測し、蛋白分解酵素として α -chymotrypsin, Varidase, Bromelain を使用した。

ラッテ背部皮下腫瘍中 MMC 透過性を α -chymotrypsin, Varidase, Bromelain 投与前後に各々測定すると、何れも蛋白分解酵素の投与前に比して投与後には MMC の透過性が亢進している。直腸癌根治術後の再発例について腫瘍組織分泌物中の MMC 濃度を Bromelain 投与前後に測定し比較すると、投与前 MMC 10mg 静注30分後ではまだ証明されなくて、1時間で0.24mcg/ccを示すが、Bromelain 投与3日目には30分後で既に0.26mcg/cc、1時間で0.5mcg/ccを示し、更に長時間高濃度を持続している。

癌性腹膜炎での腹水中 MMC 移行量を Bromelain 投与前後に測定したが、投与前では6時間で既に測定不能であるが、投与7日目には6時間後も尚0.15mcg/ccの値を示している。

2. 腫瘍細胞の細胞膜透過性に対する作用について

ラッテ腹水肝癌 AH 130 及び EHRlich 腹水肝癌を用い、此等細胞の制癌剤に対するコハク酸脱水素酵素活性 (S. D.) を蛋白分解酵素処置群と非処置群について測

定した。

腫瘍細胞を Varidase, α -chymotrypsin と 37°C 1 時間作用させた後に Toyomycin, Tespamin を作用させた場合の SD 活性は、非処置群と共に制癌剤の量が多量となるに従って低下するが、処置群では非処置群に比して活性の低下は著しい。同様処置後 MMC を作用させた場合、やはり処置群の活性は低い。しかし MMC は腫瘍に対するある一定の濃度では腫瘍細胞の SD 活性を阻害するけれども、その濃度が高くなると反対に著明な酵素賦活作用が認められ興味深い。Endoxan を同様処置腫瘍細胞に作用させた場合、Endoxan は *in vitro* に於て SD 活性に何ら影響しない。

考案；蛋白分解酵素を癌の治療に初めて応用したのは TOREY で細菌性蛋白分解酵素を用いてラットの FLE-XNER-JOBLING 癌の治療に当り、GHIRON は 1933 年に鼠肉腫の治療に動物性蛋白分解酵素を使用しているが、いずれも蛋白分解酵素により腫瘍細胞の破壊を企てたもので、ある程度効果があつたと云つている。

我々の目的とする所は既に述べた如く蛋白分解酵素により、腫瘍組織内への制癌剤の透過性の亢進のみならず、腫瘍細胞相互の粘着力を低下させて各個自由細胞に分離させることにより、癌細胞の制癌剤に対する感受性を亢進させ、又癌細胞の附着力をも低下させて遠隔転移の形成を最小限に阻止せしめ、現在の化学療法をより有効に更により副作用を少なくしようとするものである。

尚 MMC により実験腫瘍細胞のコハク酸脱水素酵素活性の測定に際し、MMC はある一定濃度以上では逆にコハク酸脱水素酵素活性を賦活せしめ、従つてその腫瘍に対する最適値が必要であることを知り、これが adverse effect を引き起す 1 因ではないかと考える。事実臨床的にも 2, 3 の症例で MMC 投与により腫瘍の急速な増大、疼痛の増強等 adverse effect を経験しているので、MMC 使用に当つては腫瘍の大きさ、拡がり等を考慮に入れて、充分な監視の下に投与されるべきであると考えらる。

結語；各種蛋白分解酵素が腫瘍組織内への制癌剤の透過性を増加させ、又腫瘍細胞の制癌剤に対する感受性が亢進するのを証したので報告した。

(182) 胃癌の手術制癌剤併用療法に関する実験的研究

芝 茂・藤田昌英・中西久仁夫

大阪大学微生物病研究所臨床研究部外科

今日胃癌の治療には、手術療法に制癌剤を種々併用す

る方法が広く行なわれている。しかし現在もなお併用効果に関しては、その評価がまちまちである。そこで私は、動物に人の胃癌に近似した状態を作り、これを用いて、手術化学療法併用の問題を詳細に検討したいと考えた。実験上種々の点を考慮した結果、胃癌に最も近似した状態という意味で、AGOSTINO らの方法にならい、ラットに模倣結腸癌を作成した。動物は自家繁殖した Sprague Dawley 系ラット、腫瘍は Walker 256 癌肉腫を用いた。予めゼラチンカプセルに小腫瘍片を詰めておき、これを盲腸先端に包埋移植する。ほぼ 1 週間で腹壁を通して触知可能の大きさとなる。切除方法は、腫瘍から充分離れた盲腸根部で結紮、切除するのである。その根治的切除の条件は、1) 周囲臓器への直接浸潤ならびに腹膜転移は認めない。2) 肝臓転移は認めない。3) リンパ節転移は認めない。4) 露頭等漿膜面への浸潤は認めない。5) 盲腸部腫瘍は切除可能な大きさである（長径 25 mm 以下）。以上 5 項の条件を満さないものは切除不能例とした。まず雌雄の比較を目的として、雄 217 例、雌 128 例につき、移植後 11 日目に開腹、切除を行なつた。肉眼的に着床と認めたものは、雄 90%、雌 83% で、この内、切除可能であつたものは共にそのほぼ 70% であつた。この中から切除手術のみを行なつた症例につき、その予後を 8 週間追求した結果、雌雄共ほぼ 60% が再発死亡した。死亡例はその都度、8 週間後なお生存していたものは殺、剖検した。再発例の剖検所見では、局所リンパ節、肝、肺の順に高率に転移を認めた。その他局所再発、癌性腹膜炎を示すものもあつた。8 週間後生存例中には雌雄共 1 例も再発は認められなかつた。再発死亡曲線を見ても雌雄による差は殆ど見られないが、雌では切除時の手術死亡が多いため、以後生後 51~56 日今の雄性ラットを用いて実験を行なつた。以上の成績からもわかる如く、このラット模倣結腸癌はその再発転移の状況が胃癌とかなり似通つている。

そこで、腫瘍切除単独例 83 例につき、切除した腫瘍の肉眼的所見、組織学的所見と予後との関係について調べた。その 2, 3 について述べる。1) 盲腸腫瘍基部の腫瘍の浸潤度と予後について述べると、腫瘍がよく発達した結合織により囲まれている INF α はその 8 週間生存率 51% (22/43) で腫瘍細胞の浸潤の著明な INF β , γ の 23% (9/40) に較べてかなり高い。2) 腫瘍基部附近の脈管内に腫瘍細胞の栓塞が認められたものは、83 例中 19 例で、その生存率は 32%、腫瘍細胞の認められなかつた 64 例のそれは 39% で、前者がやや低い傾向を示すにすぎない。3) 切除時の腫瘍の大きさについてみると、腫瘍の長径が 9 mm 以下のものは、それ以上のものと較べて、生存率が高い。

次に、この様な切除症例に対するマイトマイシンCの併用効果について検討した。手術単独群とマイトマイシン併用群は確率的に選別したが、当然の事ながら、予後に関係する諸因子は両者の間でほぼ均等に分布している。マイトマイシンCの投与法は、人の胃癌の場合にない、切除手術時、腹腔内に0.5 mg/kg及び術後第1, 2日に先と同量を静脈内に投与した。手術単独群は61例、手術マイトマイシン併用群は59例で、その内、8週間の観察の後なお生存していたものは、単独群の31.2%に対し、併用群は64.4%で著明な併用効果が認められた。8週間以内死亡例は、1, 2の例外を除き、他は全て腫瘍死した。生存曲線を見ると、単独群では、切除術後8日目から死亡し始め、殊に術後15日から35日にかけて、かなり急激に死亡し、以後少くなり、8週間生存例には肉眼的に再発中のものは1例も見られなかった。一方手術マイトマイシン併用群では、術後12日目から死亡し始め、術後27, 8日に一時急激に死亡する他は、全般に単独群に較べ、ゆるやかな曲線を描いている。8週間生存例中、剖検で、2例に局所リンパ節に再発が見られたのみで、他は全て再発の徴候を認めなかった。再発例数は、単独群61例中41例に対し、併用群59例中20例で、併用群が著明に少い。再発例の転移状況をみると局所リンパ節転移が両群共最も高く、ほぼ80%に認められる。肝、肺への転移率も単独群で、再発例の56%, 34%, 併用群で50%, 25%と、両群の間に余り差は見られない。この様に切除手術にマイトマイシンCを併用することにより、著明な延命治療効果が得られた。一方、開腹時、すでに切除不能の状態であつた34例についてみると、移植後34日以前に全例が死亡した。これに開腹当日より切除群の場合と同様の方法でマイトマイシンCを投与した群で、明かな延命効果は認められたが、8週間以内に全例腫瘍死した。

以上私共は、ラットに人の胃癌に近似した状態を作成し、これを用いて手術と制癌剤併用の意義を検討しているが、術後にマイトマイシンを用いて著明な併用効果を納めた。これは臨床レベルで未だ評価のまぢまぢな併用療法が、癌の再発防止に役立ち得ることを示唆するものと考えられる。

(183) 制癌剤の併用療法に関する研究

木村 正・杉山 正
武正 勇造・小山 善之
国立東京第一病院癌相談室

RNA合成阻害剤であるクロモマイシンA₃とアルキル化剤の併用例を纏めたので報告する。当初は隔日交互

併用療法で、クロモマイシンA₃とエンドキサンの併用は20例、1回投与量はクロモマイシンA₃ 0.5 mg, エンドキサン 100~200 mg, 総投与量はクロモマイシンA₃ 4 mg~34 mg, エンドキサン 800 mg~17,900 mgである。症例は胃癌3例, 直腸癌, 胆嚢癌, 肺癌, 子宮癌各2例, 結腸癌, 肝癌, 卵巣癌, 腎癌, 皮膚癌, 鼻咽腔癌肺転移, 細網肉腫, ホジキン病, リンパ肉腫各1例である。クロモマイシンA₃とエンドキサン以外の制癌剤との併用は18例で、使用薬剤は、Thio-TEPA, ナイトロミン, ナイトロミンD, E-39-S, マイトマイシンCで、症例は胃癌7例, 肺癌6例, 肝癌, 胆道癌, 子宮癌, 鼻咽腔癌, 細網肉腫各1例である。

武田研究所に依頼してクロモマイシンA₃とエンドキサンの混注試験を行なつたが、両剤を混合しても、外觀、力価、局所作用に変化がなく、抗腫瘍性試験では単独使用に比較してむしろ効果の増強を見た。そこで両剤の混合静注は差支えないことが判つたので、臨床に適用した。混合静注は23例で、1回使用量はクロモマイシンA₃ 0.5 mg, エンドキサン 100 mg~200 mg, 総量はクロモマイシンA₃ 4.5 mg~59 mg, エンドキサン 900 mg~11,800 mg, 症例は胃癌10例, 肺癌5例, 肝癌, 胆嚢癌, 舌癌肺転移, 廻盲部癌, 直腸癌, 卵巣癌, 悪性畸形腫, 脳腫瘍各1例である。手術と併用した場合は治療効果を判定する対象がないか、又はあつても手術前と条件が異つて居る上に、副作用の点でも手術侵襲が加わつて増強されるために、別に纏めて集計した。手術と併用した混注例は胃癌8例, 脂肪肉腫1例, 合計9例で、1回使用量はクロモマイシンA₃ 0.5 mg, エンドキサン 100 mg~200 mg, 使用総量はクロモマイシンA₃ 7.5 mg~16 mg, エンドキサン 1,200 mg~7,700 mgである。

クロモマイシンA₃とエンドキサンの併用時と単独使用時の末梢血液に及ぼす影響を比較すると、白血球数が治療開始前の1/2以下に減少したものはエンドキサン単独では22%, クロモマイシンA₃単独では7%であつたが、両剤交互使用時は15%, 混注時は22%であつた。交互使用時はエンドキサンが隔日に投与されたためと考えられる。手術と両剤混注を併用した症例では50%に白血球減少が現れ、手術侵襲が加われば副作用が増強するものと思われる。血小板数が5万以下に減少した例はエンドキサン単独使用時は5%, クロモマイシンA₃単独使用時は皆無であつたが、交互併用時は0%, 混注時15%, 手術と混注を併用した場合は33%であつた。

クロモマイシンA₃単独使用例は17例で、5例に効果を認めたが、著効を呈した血管肉腫の1例を除き、細網肉腫, ホジキン病に見られた効果は何れも緩やかであつた。エンドキサン単独使用66例中19例に効果を認

めたが、併用療法例では交互使用 20 例中 9 例、混注 23 例中 3 例、合計 43 例中 12 例 28% に有効で、ナイトロミン、Thio-TEPA、マイトマイシン C 等とはほぼ同等の効果であった。

併用療法の副作用は前述の白血球、血小板への影響の他は静脈炎を 52 例中 7 例 13% に認めた以外に殆んどなく、両剤の作用機序の異なる点、長期使用が可能な点、単独使用時よりより良い効果が期待出来る点から両者の併用療法を推奨したい。

〔追加〕 大久保 澁 (関西医大内科)

本日の演題には、制癌剤と種々の薬剤あるいは X 線との併用の問題は出ているが、副腎ステロイドとの併用についてのものは出していない。私は最近、全身のリンパ腺転移を来した子宮癌の患者に、Endoxan、副腎ステロイドの併用療法を行なった所、驚くべき効果がみられ、リンパ腺転移はほとんど消失し、子宮癌の摘出にも成功し、すでに半年以上良好な経過をたどっている経験を持っている。制癌剤と副腎ステロイドとの併用効果について実験的なデータを持つておられる方があれば御教示願いたい。

〔追加〕 荒谷 春 恵 (広島大学医学部薬理)

制癌剤と Steroide Hormone の伍用効果を、EHRlich 腹水癌マウスについて検討したところ、制癌作用が増大した。Hormone 単独ではむしろ腫瘍発育促進作用のある適用量でも伍用効果はみられた。

〔追加〕 斎藤 俊 孝 (東歯医大)

我々の所でも臨牀的に副腎皮質ホルモンを放射線及び制癌剤と同時に用いて有意的によい結果を得た場合がある。基礎的な意味づけを御教示願えれば幸いである。

(184) 吉田肉腫に対する制癌剤と放射線との併用効果について (第 2 報)

斎藤 俊 孝

東京医科歯科大学放射線科

前年と同様に放射線と制癌剤を吉田肉腫を移植した白鼠に併用し、効果を示すか否かを処置終了後他の健康白鼠に移植しこれの生存をもつて検討した。

薬剤としてマイトマイシンの他、エンドキサンを使用した。

〔材料、方法〕 雄性 (100 g 前後) 白鼠に吉田肉腫を移植後、

- i) 対照 (無処置)
- ii) X 線照射のみ (500 r×1 ; 500 r×3 ; 300 r×5)
- iii) X 線照射後制癌剤投与
 - ① マイトマイシン群

(300 r×5 ; 500 r×3+200 μg/kg×5 ; 100 μg/kg)

② エンドキサン群

(500 r×3 ; 300 r×5+5 mg/kg×5 ; 2 mg/kg×5)

iv) 制癌剤投与後 X 線照射

③ マイトマイシン群

(100 μg/kg×5 ; 200 μg/kg×5+300 r×5 ; 500 r×3)

④ エンドキサン群

(5 mg/kg×5 ; 2 mg/kg×5+300 r×5 ; 500 r×3)

v) X 線照射と制癌剤同時投与

⑤ マイトマイシン群

{ 100 μg/kg×5 ; 200 μg/kg×5
300 r×5 ; 500 r×3

⑥ エンドキサン群

{ 5 mg/kg×5 ; 2 mg/kg×5
300 r×5 ; 500 r×3

vi) 制癌剤投与のみ

⑦ マイトマイシン群

(100 μg/kg×5 ; 200 μg/kg×5)

⑧ エンドキサン群

(5 mg/kg×5 ; 2 mg/kg×5)

各群の白鼠は対照群を除き処置終了後翌日健康白鼠腹腔内に腹水を移植する。この移植された白鼠の生死をもつて効果の判定に資した。

又各群について、移植後処置開始迄の期間を 2 日及び 5 日の 2 群に分けた。

〔結 果〕

各実験群について mean survival (day) のみ記すと

i) 対 照 6.3

ii) X 線照射のみ

① 500 r×3 T₂ 16.8 ; T₅ 14.7

② 300 r×5 T₂ 15.0 ; T₅ 11.8

iii) X 線照射後制癌剤投与

③ マイトマイシン群

① 300 r×5+100 μg/kg×5
T₂ 19.3 ; T₅ 17.0

② 300 r×5+200 μg/kg×5
T₂ 19.6 ; T₅ 17.7

④ エンドキサン群

① 300 r×5+2 mg/kg×5
T₂ 13.1 ; T₅ 11.5

② 300 r×5+5 mg/kg×5
T₂ 13.1 ; T₅ 11.5

③ 500 r×3+2 mg/kg×5
T₂ 14.8 ; T₅ 13.5

④ 500 r×3+5 mg/kg×5
T₂ 14.0 ; T₅ 13.0