

## 制癌剤の肝機能に及ぼす影響についての実験的並びに臨床的研究

新井 松 雄

慶応義塾大学医学部外科学教室

(指導 島田信勝教授)

(昭和 40 年 8 月 4 日受付)

## 緒 言

KÜHLMAYER, HOWANITZ<sup>1)</sup> は 1963 年に胃癌の 5 年生存率改善は単なる手術の拡大根治性と予防的制癌化学療法の通常化のみでは期し難く、より適切な制癌化学療法の必要性和再発部位より見た手術の拡大性について述べた。拡大根治手術により根治手術可能例も増加する報告<sup>2)</sup>もあるが、手術と制癌化学療法の併用の必要性について動物実験で流血中にある癌細胞の破壊と癌の着床が減少する事実を挙げた MORALES<sup>3)</sup>, CRUZ<sup>4)</sup> 大野<sup>5)</sup>, 等, 又 MOORE<sup>6)</sup>, SANDBERG, WATNE, DENK<sup>7)</sup>, DENK, KARRER<sup>8)</sup>, DRUCKREY<sup>9)</sup> 等の臨床的報告がある。制癌剤の投与方法については副作用を少なく、且つ自覚的効果発現のための有効量の投与が研究されている<sup>10-14)</sup>。制癌化学療法に伴なう副作用の消化器症状及び白血球減少について張<sup>15)</sup>, 原田<sup>16)</sup>その他の報告, 血清蛋白に対する影響として武石<sup>17)</sup>, MURAMATSU<sup>18)</sup> その他の報告がある<sup>19, 20)</sup>。

HANO<sup>21)</sup>, 坂本<sup>22)</sup>の肝カタラーゼ, ユリカーゼの減少が制癌剤投与により改善する報告, 又制癌剤投与時の肝機能の軽微な変動の報告もある<sup>5, 9)</sup>。臨床的に石川等<sup>23)</sup>はマイトマイシン C, エンドキサン, Thio-TEPA, マーフィリン, COPP, クロモマイシン A<sub>3</sub> を使用していづれも肝機能の変動は少なく、正常範囲内の変動と一過性の軽微な変動を報告した。

1964 年 GOODMAN, WINTROBE<sup>24)</sup>, RHOADS<sup>25)</sup> のナイトロジェン マスタードの臨床的投与時の副作用は胃腸症状, 造血臓器に及ぼす影響及び局所反応が主で肝機能に変化を認めない。ZIMMERMANN<sup>26)</sup> はナイトロジェン・マスタードを投与した 15 例の肝 needle biopsy 及び肝機能検査に有意の成績変動を認めない。1961 年 STRAEUBER<sup>27)</sup>, GERHARTZ<sup>28)</sup> は 291 例の制癌剤投与経験で約 2.4% に肝実質障害を認めた。AMROMIN<sup>29)</sup> は制癌剤投与例の剖検で 22 例, 7.2% に肝の病的所見を認め、その内 3 例に制癌剤による肝障害を疑った。著者は制癌剤の肝機能に及ぼす影響について実験的並びに臨床的検討を加え知見を得た。

## 実験的研究

## 1. 制癌剤

a) Mitomycin C (MC)<sup>30-32)</sup>

1 管中 2 mg 入りのものを使用し 500 mcg/kg, 750 mcg/kg, 1,000 mcg/kg になる様に 5% 葡萄糖液に溶解し全量が 5 ml になる様に調整した。

b) Carzinophilin (CZP)<sup>33)</sup>

1 管中 5,000 u 入りのものを添付の溶解液に溶解し, 500 u/kg, 1,000 u/kg, 2,500 u/kg, 5,000 u/kg になり且つ全量が 5 ml になる様に生理食塩水にて調整した。

c) Endoxan "ASTA" (Endoxan)<sup>34)</sup>

1 管中 100 mg 入りのものを 5% 葡萄糖液に溶解し 10 mg/kg で全量が 5 ml になる様に調整した。

d) Nitromin (NMO)<sup>35, 36)</sup>

1 管中 50 mg 入りのものを 5% 葡萄糖液に溶解し 10 mg/kg で全量が 5 ml になる様に調整した。

e) Iyomycin (IYO)<sup>37)</sup>

1 管中 2 mg 入りのものを生理食塩水に溶解し 500 mcg/kg で全量が 5 ml になる様に調整した。

## 2. 検査方法

## 1) 体重の変動

制癌剤投与による栄養状態の変化, 肝障害, 胃腸障害の一部として制癌剤投与前及び後 1, 3, 5, 7, 14 日の体重を測定した。

## 2) 血清蛋白量の変化

制癌剤投与による栄養障害, 胃腸障害, 及び肝障害の一部としてアルブミン合成阻害を考え、制癌剤投与前及び後 1, 3, 5, 7, 14 日の血清蛋白量を日立血清蛋白屈折計を用いて観察した<sup>38)</sup>。

## 3) チモール混濁試験 (T. T. T.)

MAC LAGAN 単位で制癌剤投与前及び後 1, 3, 5, 7, 14 日に日立光電光度計 FPW-4 型を使用して測定した。<sup>39)</sup>

## 4) ブローム・サルファレイン排泄試験 (B. S. P.)

ブローム サルファレインは第 1 化学製の 5% ヘパトサルファレインを 5 mg/kg 投与し, 45 分後に日立光電光度計 FPW-4 型を使用し測定した<sup>40, 41)</sup>。

## 5) SGOT 及び SGPT

SGOT, SGPT の測定は REITMAN, FRANKEL 法により日立光電光度計 FPW-4 型を使用し制癌剤投与前及び後 1, 3, 5, 7, 14 日に行なつた<sup>42, 43)</sup>。

## 3. 実験動物, 薬剤投与方法及び投与量

1 群 3 匹の 3 kg 内外の雄性家兔につき前記制癌剤を

表 1 各種制癌剤投与群及び対照群の体重, 血清蛋白, TTT の平均値

| 検査                       | 制癌剤        | 量          | 日 | 前    | 1    | 3    | 5    | 7    | 14   |
|--------------------------|------------|------------|---|------|------|------|------|------|------|
| 体重変動<br>(kg)             | MC         | 500 mcg/kg |   | 2.77 | 2.5  | 2.3  | 2.3  | 2.1  | 1.97 |
|                          |            | 750 "      |   | 3.0  | 2.97 | 2.8  | 2.9  | 2.85 | 2.65 |
|                          |            | 1,000 "    |   | 2.7  | 2.77 | 2.63 | 2.75 | 2.8  | 2.63 |
|                          | CZP        | 500 u/kg   |   | 2.38 | 2.3  | 2.17 | 2.05 | 2.08 | 2.02 |
|                          |            | 1,000 "    |   | 2.47 | 2.47 | 2.43 | 2.5  | 2.17 | —    |
|                          |            | 2,500 "    |   | 2.5  | 2.47 | 2.42 | 2.5  | 2.0  | —    |
|                          |            | 5,000 "    |   | 2.52 | 2.4  | 2.5  | —    | —    | —    |
|                          | Endoxan    | 10 mg/kg   |   | 2.43 | 2.43 | 2.43 | 2.42 | 2.37 | 2.38 |
|                          | NMO        | 10 mg/kg   |   | 2.4  | 2.33 | 2.3  | 2.23 | 2.07 | 1.7  |
|                          | IYO        | 500 mcg/kg |   | 3.17 | 3.1  | 2.92 | 2.8  | 2.9  | 2.53 |
| 血清蛋白<br>量変動<br>(g/dl)    | Control-I  | 週 2 回      |   | 2.9  | 2.6  | 2.7  | 2.73 | 2.43 | 2.7  |
|                          | Control-II | 連日 6 日     |   | 2.75 | 2.73 | 2.73 | 2.82 | 2.65 | 2.5  |
|                          | MC         | 500 mcg/kg |   | 5.1  | 5.1  | 4.83 | 4.8  | 4.45 | 3.95 |
|                          |            | 750 "      |   | 5.37 | 5.63 | 5.67 | 5.1  | 5.3  | 5.2  |
|                          |            | 1,000 "    |   | 6.5  | 6.03 | 5.53 | 5.9  | 5.15 | 5.9  |
|                          | CZP        | 500 u/kg   |   | 5.95 | 5.9  | —    | 5.5  | —    | 5.7  |
|                          |            | 1,000 "    |   | 5.65 | 5.86 | 5.5  | 5.3  | 5.0  | —    |
|                          |            | 2,500 "    |   | 5.86 | 5.3  | —    | 3.9  | 4.8  | —    |
|                          |            | 5,000 "    |   | 6.0  | —    | 5.8  | —    | —    | —    |
|                          | Endoxan    | 10 mg/kg   |   | 5.73 | 5.13 | 5.5  | 5.76 | 5.9  | 5.4  |
| TTT 変動<br>(マクラー<br>ガン単位) | NMO        | 10 mg/kg   |   | 6.1  | 5.66 | 5.36 | 4.75 | 5.3  | 4.6  |
|                          | IYO        | 500 mcg/kg |   | 5.83 | 6.0  | 5.63 | 5.4  | 5.25 | 0.96 |
|                          | Control-I  | 週 2 回      |   | 5.9  | 6.0  | 5.85 | 5.4  | 5.5  | 5.05 |
|                          | Control-II | 連日 6 日     |   | 6.26 | 6.16 | 6.15 | 5.5  | 6.05 | 5.5  |
|                          | MC         | 500 mcg/kg |   | 0.8  | 0    | 1.5  | 0.6  | 0.5  | 0.4  |
|                          |            | 750 "      |   | 0    | 0    | 0    | 2.7  | 2.5  | 5.0  |
|                          |            | 1,000 "    |   | 0.4  | 0    | 0    | 0    | 0    | 0.3  |
|                          | CZP        | 500 u/kg   |   | 0    | 0.58 | —    | 2.42 | —    | 1.5  |
|                          |            | 1,000 "    |   | 0.07 | 0    | 0    | 0    | 0    | —    |
|                          |            | 2,500 "    |   | 0.07 | 0.1  | 0.1  | 0.75 | 1.65 | —    |
|                          |            | 5,000 "    |   | 0.67 | 0.05 | 0.45 | —    | —    | —    |
|                          | Endoxan    | 10 mg/kg   |   | 0.12 | 0.12 | 0    | 0.9  | 1.03 | 1.67 |
|                          | NMO        | 10 mg/kg   |   | 0.25 | 0.25 | 1.22 | 0.3  | 1.6  | 1.5  |
|                          | IYO        | 500 mcg/kg |   | 0.41 | 0.17 | 0.25 | 1.42 | 0    | 1.0  |
|                          | Control-I  | 週 2 回      |   | 0.57 | 0.83 | 1.08 | 0.25 | 0.4  | 0.5  |
|                          | Control-II | 連日 6 日     |   | 0.58 | 0.5  | 0.63 | 1.0  | 1.75 | 0.75 |

表 2 各種制癌剤投与群及び対照群の BSP, SGOT, SGPT の平均値

| 検査                      | 制癌剤        | 量          | 日 | 前    | 1     | 3     | 5     | 7     | 14    |
|-------------------------|------------|------------|---|------|-------|-------|-------|-------|-------|
| BSP 変動<br>(%)           | MC         | 500 mcg/kg |   | 19.0 | 30.5  | 26.8  | 32.0  | 33.7  | 27.0  |
|                         |            | 750 "      |   | 2.8  | 4.3   | 20.5  | 13.0  | 15.3  | 15.7  |
|                         |            | 1,000 "    |   | 10.0 | 10.2  | 21.3  | 22.5  | 11.3  | 5.0   |
|                         | CZP        | 500 u/kg   |   | 3.5  | 14.1  | —     | 8.0   | —     | 10.9  |
|                         |            | 1,000 "    |   | 25.8 | 12.3  | 18.3  | 21.0  | 22.0  | —     |
|                         |            | 2,500 "    |   | 7.7  | 28.3  | 45.9  | 78.0  | 7.7   | —     |
|                         |            | 5,000 "    |   | 23.0 | 14.6  | 45.9  | —     | —     | —     |
|                         | Endoxan    | 10 mg/kg   |   | 9.2  | 7.2   | 7.2   | 11.5  | 32.2  | 34.2  |
|                         | NMO        | 10 mg/kg   |   | 18.7 | 17.0  | 12.1  | 23.5  | 41.8  | 10.3  |
|                         | IYO        | 500 mcg/kg |   | 9.0  | 8.7   | 16.8  | 25.0  | 17.5  | 33.0  |
| SGOT 変動<br>(カルメン<br>単位) | MC         | 500 mcg/kg |   | 12.6 | 31.7  | 30.0  | 47.5  | 72.5  | 31.2  |
|                         |            | 750 "      |   | 3.0  | 1.7   | 3.3   | 17.5  | 22.5  | 40.0  |
|                         |            | 1,000 "    |   | 22.2 | 20.0  | 11.0  | 32.5  | 31.7  | 35.0  |
|                         | CZP        | 500 u/kg   |   | 12.5 | 26.6  | —     | 30.0  | —     | 55.0  |
|                         |            | 1,000 "    |   | 29.0 | 47.0  | 57.6  | 41.0  | 47.5  | 12.0  |
|                         |            | 2,500 "    |   | 36.5 | 20.0  | 40.0  | —     | —     | —     |
|                         |            | 5,000 "    |   | 58.0 | 185.0 | —     | —     | —     | —     |
|                         | Endoxan    | 10 mg/kg   |   | 28.0 | 42.5  | 62.0  | 25.0  | 79.3  | 91.7  |
|                         | NMO        | 10 mg/kg   |   | 55.5 | 47.5  | 35.8  | 27.8  | 72.5  | 30.0  |
|                         | IYO        | 500 mcg/kg |   | 11.7 | 8.3   | 8.3   | 43.2  | 25.0  | 76.3  |
| SGPT 変動<br>(カルメン<br>単位) | MC         | 500 mcg/kg |   | 41.7 | 40.0  | 62.5  | 97.5  | 102.5 | 40.0  |
|                         |            | 750 "      |   | 12.5 | 20.0  | 13.3  | 35.0  | 53.3  | 47.5  |
|                         |            | 1,000 "    |   | 37.5 | 32.5  | 20.0  | 42.8  | 11.7  | 23.3  |
|                         | CZP        | 500 u/kg   |   | 14.0 | 25.0  | —     | 21.6  | —     | 40.0  |
|                         |            | 1,000 "    |   | 47.6 | 28.7  | 39.8  | 106.0 | 115.0 | —     |
|                         |            | 2,500 "    |   | 37.0 | 96.3  | 106.7 | 80.0  | 140.0 | —     |
|                         |            | 5,000 "    |   | 45.0 | 112.5 | 365.0 | —     | —     | —     |
|                         | Endoxan    | 10 mg/kg   |   | 32.5 | 27.0  | 30.5  | 17.5  | 36.3  | 107.5 |
|                         | NMO        | 10 mg/kg   |   | 45.0 | 70.5  | 52.5  | 41.7  | 67.5  | 30.0  |
|                         | IYO        | 500 mcg/kg |   | 31.7 | 16.7  | 47.5  | 50.8  | 20.0  | 43.5  |
|                         | Control-I  | 週 2 回      |   | 35.8 | 40.0  | 24.1  | 9.0   | 18.7  | 20.0  |
|                         | Control-II | 連日 6 日     |   | 7.5  | 10.0  | 27.5  | 40.0  | 17.5  | 25.0  |

投与した。採血は家兎の食餌による影響を最小限にし、且つ一般栄養状態保持に留意し午後禁食とし夕方一定時に行ない、次いでプローム・サルファレインを投与して45分後に再度採血し、以上の採血終了後に対側耳静脈より所定の日に所定の制癌剤を投与した。

採血時家兎に与える影響及び障害を出来るだけ少なくするために採血量不足のときは血液を遠心分離 3,000 r. p. m. 10~15 分後、血清の完全分離を図り、血清を分離後生理食塩水にて稀釈して後に補正を加えた。対照群をI群及びII群とした。各薬剤群別に投与量、投与回数、投与期間を次の様に定めた。

a) MC

|              |       |      |
|--------------|-------|------|
| 500 mcg/kg   | 週 2 回 | 1 週間 |
| 750 mcg/kg   | 週 2 回 | 1 週間 |
| 1,000 mcg/kg | 週 2 回 | 1 週間 |

b) CZP

|            |         |
|------------|---------|
| 550 u/kg   | 連日 6 日間 |
| 1,000 u/kg | 連日 6 日間 |
| 2,500 u/kg | 連日 6 日間 |
| 5,000 u/kg | 連日 6 日間 |

c) Endoxan

|          |         |
|----------|---------|
| 10 mg/kg | 連日 6 日間 |
|----------|---------|

d) NMO

|          |         |
|----------|---------|
| 10 mg/kg | 連日 6 日間 |
|----------|---------|

e) IYO

|            |         |
|------------|---------|
| 500 mcg/kg | 連日 6 日間 |
|------------|---------|

f) 対照 I 群

|            |       |      |
|------------|-------|------|
| 5 ml 生理食塩水 | 週 2 回 | 1 週間 |
|------------|-------|------|

g) 対照 II 群

|            |         |
|------------|---------|
| 5 ml 生理食塩水 | 連日 6 日間 |
|------------|---------|

#### 4. 病理組織学的検索

所定薬剤投与を開始後その影響が発現しないと考えられる時期に他の原因で死亡した家兎は除外し、1群2匹以上について実験終了後、耳静脈より空気栓塞により屠殺し、屠殺後直ちに肝の一部を 10% フォルマリン水に固定し、パラフィン切片を作製し、ヘモトキシリン・エオジン染色、PAS 染色、Mallory 膠原線維染色、HEIDENHEIM 鉄染色を行なった。

#### 5. 実験成績 (表 1, 2)

##### a) 各種制癌剤投与による体重の変動 (図 1)

MC : 500 mcg/kg 群では制癌剤投与前の平均体重は 2.77 kg で漸次減少し、実験終了時平均は 1.97 kg で、0.8 kg の減少即ち投与前の 77.1% である。750 mcg/kg では制癌剤投与前平均体重は 3.0 kg であるが、同じく減少を示し終了時平均は投与前平均体重の 88.3% であり、1,000 mcg/kg 群では制癌剤投与前平均体重は

2.7 kg であり、終了時平均体重は 2.56 kg で投与前値の 94.8% である。

CZP : 5,000 u/kg より始めたが1群全部がその投与後3日内外で死亡したので、2,500 u/kg を投与したが、いずれも全身衰弱著しく約7日前後で死亡したので、更に減量し 1,000 u/kg を投与したが同じく 9, 11, 13 日目に死亡した。更に減量し 500 u/kg を投与した。

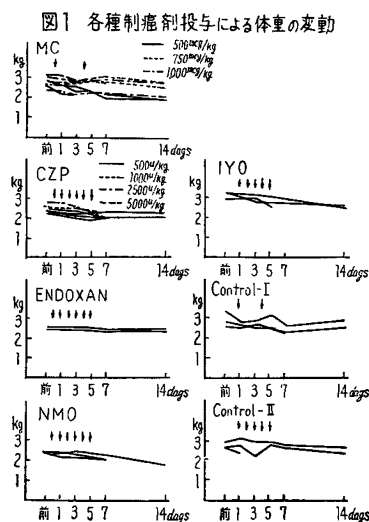
5,000 u/kg 群ではいずれも投与開始後3日内外で死亡したのでその体重減少は追うに至らない。2,500 u/kg 群では平均体重は 2.5 kg より 2.47, 2.47, 2.5, 2.17, とほぼ漸減を示し8日目には全群死亡した。1,000 u/kg 群でも投与前平均体重 2.47 kg のものが漸減し、7日目には 2.17 kg 又は投与前体重の 87.8% であり、500 u/kg 群では投与前平均は 2.38 kg が終了時平均体重は投与前の 84.5% である。

Endoxan : 10 mg/kg を投与した。投与前平均体重は 2.43 kg で体重は徐々に減少の傾向を見せ、終了時平均は 2.38 kg, 投与前平均値の 97.9% である。

NMO : 10 mg/kg を投与した。平均体重は制癌剤投与前平均 2.4 kg のものが 2.33, 2.3, 2.23, 2.07 と減少の傾向を示し終了時平均値は 1.7 kg, 投与前値の 70.8% である。

IYO : 500 mcg/kg を投与した。投与前平均 3.17 kg は漸減の傾向を示し、終了時平均は 2.53 kg, 投与前値の 79.8% である。

対照 I 群 : 体重は実験開始後1回目は減少を示したが、これは採血手技、BSP 試験、生理食塩水注射などの影響と考える。2回目の注射後又減少を示すが以後徐々に回復に向い、実験終了時平均は 2.7 kg であり開始前が 2.9 kg であるにくらべてその 93.1% である。



対照Ⅱ群：実験前平均 2.73 kg にくらべ終了時平均は 2.5 kg で開始前の 91.5% を示している。

b) 各種制癌剤投与による血清蛋白量の変動 (図 2)

MC: 500 mcg/kg 群では投与前平均は 5.1 g/dl で順次減少を示し、2 週目に入つてその傾向は強まり、実験終了時平均は 3.95 g/dl で、実験前値の 77.4% となる。750 mcg/kg 投与群では投与前平均が 5.37 g/dl であり、実験開始後 1, 3 日の値は軽度上昇しているが、波状に上下しながらほぼ一定の量を維持し、終了時平均は 5.55 g/dl で実験前値より 3.3% の上昇を示す。1,000 mcg/kg 投与群では投与前平均は 6.5 g/dl であり、全身衰弱と溶血のため時として不定の値があるが平均して減少の傾向を示し、終了時は 5.9 g/dl で投与前の 90.7% である。

CZP: 500 u/kg 群では投与前の平均は 5.83 g/dl で軽度の減少を示し、終了時は 5.7 g/dl、投与前値の 97.9% である。1,000 u/kg 群では CZP 投与前平均 5.63 g/dl で 7 日目の死亡前平均は 5.0 g/dl で、前値の 88.8% である。2,500 u/kg, 5,000 u/kg 群は全身衰弱著しく、栄養状態も不良で、殆んど食餌を摂取する元気がなく 2 日目、3 日目、4 日目に各 1 匹、5 日目に 1 匹、8 日目に 1 匹と全群死亡した。家兎では張<sup>15)</sup>の成績と同様に 2,500 u/kg, 5,000 u/kg 群は副作用強くその肝に対する影響を見る前に全身衰弱著明で死亡した。

Endoxan: 投与前平均は 5.73 g/dl で減少の後一時増加を示すが再度減少し、終了時平均は 5.4 g/dl、前値の 94.2% である。

NMO: 投与前の平均は 6.1 g/dl で次第に減少し、終了時平均は 4.6 g/dl、投与前値の 75.4% である。

IYO: 投与前平均は 5.83 g/dl のものが減少して 2 週目に入ると急激に全身衰弱を来し、終了時では 1 匹が

死亡したのを除いて 0.7 g/dl 及び 1.2 g/dl で、いずれも他の制癌剤投与群とくらべて著明な減少を示した。

対照Ⅰ群：実験開始前平均は 5.9 g/dl であり軽度の減少後はほぼ一定に安定したが実験終了時は 5.05 g/dl、開始前値の 85.6% である。

対照Ⅱ群：実験開始前平均 6.26 g/dl で軽過に従つて漸減傾向を示し、実験終了時平均は 5.5 g/dl、前値の 87.8% である。

c) 各種制癌剤投与によるチモール混濁試験(T.T.T.)の変動 (図 3)

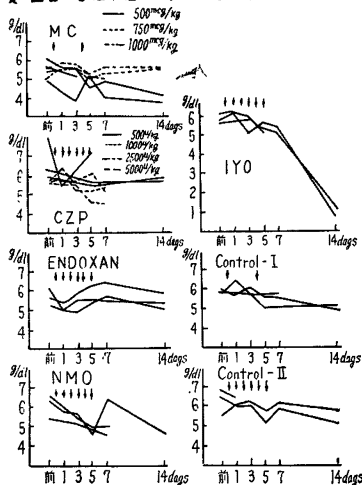
MC: 500 mcg/kg 群ではいずれも投与後変動は正常範囲内で 1 週間以後では一定している。750 mcg/kg 投与群では投与開始 5 日目より順次変動が起り、終了時には 5.0 単位ではほぼ正常範囲である。しかし全体的に見て上昇を示すことは栄養状態のみでなく、肝自体内の蛋白合成機転に一部障害が軽度につづいていることを疑わせる。同一制癌剤量で 1 群 3 匹を反覆したが、5 日目以後全群死亡した。死亡に至る迄の経過を見ると最高 2.1 単位の変動である。1,000 mcg/kg 群は 1 単位以下の変動である。

CZP: 500 u/kg, 1,000 u/kg では 500 u/kg 群の 1 例に死亡前 6.25 単位に上昇したものを除いて、他は全部 1.5 単位以下の変動を示し、2,500 u/kg, 5,000 u/kg 群は全身衰弱著しく全経過を見るに至らなかったがいずれも 0.2 単位以下の変動を認める。

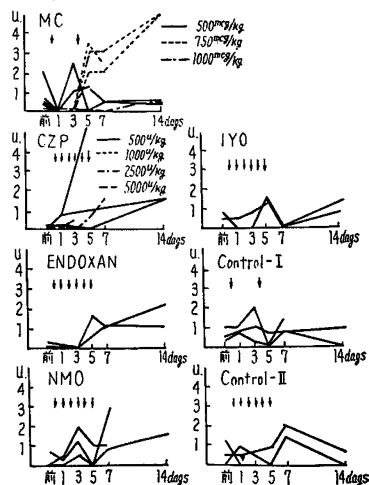
Endoxan: 投与群の変動は他の制癌剤投与群と異なり上下の変動なく順次上昇の値を示し、14 日目には最高 2 単位であつたが平均 0.116 u, 0.116 u, 0, 0.9 u, 1.03 u, 1.66 u, と上昇を続けた。この傾向は 1 群全部の実験例に見られた。

NMO: 正常範囲内の変動であるが平均 0.25 u より

▲ 図 2 各種制癌剤投与による血清蛋白量の変動



● 図 3 各種制癌剤投与によるT.T.T.の変動



開始されて上下に変動しつつ 0.5 u に終了している。特に有意の変動と認めない。

IYO: 連日 6 日間投与中は正常範囲内で最高 1.5 u の変動を示すが 2 週に入つては一定し、投与の影響は見られない。

対照 I 群: 最高 1.25 u 以内の正常範囲内の変動で生理食塩水の投与ではいずれも実験終了時値は実験前値と大差を示さない。

対照 II 群: この群も対照 I 群とほぼ同様の変動でいずれも検査手技、採血、生理食塩水の影響は無いと考える。

#### d) 各種制癌剤投与による B.S.P. の変動 (図 4)

家兎血清は溶血することが多く、又血清が人血清とくらべて薄桃色に着色して塩酸アルコール添加によつて透明化しないため、B.S.P. を負荷しない血清について同様の測定を実験期間中随時行ない、その変動を観察した。BSP を負荷しない血清での測定値は 40 例中 2 例に 0 を示すのみで、他は 3.0% より 10.4% 内外であり、平均して 6.5% の BSP 測定比色を示した。特に溶血を来したものは高い測定値を示した。

MC: 500 mcg/kg 群では投与後一過性に高値を示し、2 回目の投与後にも高値を示した。これは一過性の肝機能障害と考えるが、投与量が多くなるに従つて、その反応性ピークは低くゆるいカーブを画くことは 750 mcg/kg, 1,000 mcg/kg 群ではその障害が遅延する傾向があると考えられる。

CZP: 500 u/kg 群での BSP 蓄積は投与後一過性の上昇を示し、投与中止後正常範囲に復帰するかの観があるが、1,000 u/kg 群ではその変動範囲が大きく且つ BSP は高値のまま変動を示し、2,500 u/kg, 5,000 u/kg 群では制癌剤投与による肝に対する影響の消失しない内に全

身衰弱著しく死亡した。

Endoxan: 投与 6 日目以前は殆んど変動なく以後全例とも上昇を示すことは肝機能、肝細胞に対しての進展性障害の遅延化を思わせる。変動の範囲は軽度乃至中等度である。

NMO: 投与開始後 5 日目より BSP 蓄積の傾向を示し、実験終了時平均は実験前値に戻つた。MC 投与時変動の様に衝撃的一過性変動でなく、ある程度蓄積性のある遅延性一過性反応と考える。

IYO: BSP 蓄積値の変動は投与初期より速かに出現し、中等度の障害変動を示し正常値への復帰は遅れている。

対照 I 群: 生理食塩水投与により 1 回目は反応を示さないが 2 回目の投与では反応したと判る程度の上昇を示すが一過性で実験終了時には実験前値に戻り、投与、検査手技、採血、BSP 投与によつての検査値の変動はない。

対照 II 群: 生理食塩水連日投与 3 日目より、投与に対する反応が現われるが、その投与終了時には正常値に戻り、実験終了時値は実験前値に近く、連日投与によつて検査値に有意の変動を示さない。

#### e) 各種制癌剤投与による SGOT の変動 (図 5, 6)

MC: 500 mcg/kg 群では投与後上昇し、2 回目投与で SGOT 値は更に上昇した後 2 週間後には実験前値に戻る傾向を見せている。750 mcg/kg 群では同じく投与後上昇し 2 回目の投与で更に上昇し、その肝細胞に与える障害は機能的なものにとどまらないことを推測させる。1,000 mcg/kg 群では 750 mcg/kg 群と同様に第 1 回投与後上昇し、2 回目の投与により更に上昇を示し、実験終了時も尚その傾向はのこつた。

CZP: 500 u/kg 群では投与につれて SGOT は増加し

図4 各種制癌剤投与によるB.S.P.の変動

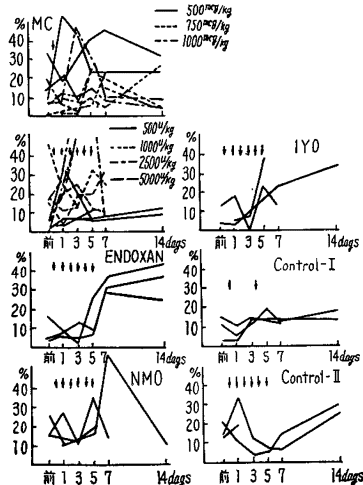


図5 各種制癌剤投与によるSGOTの変動

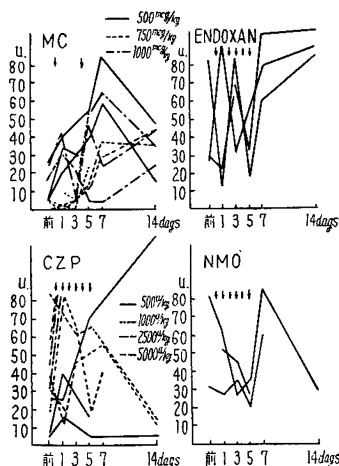
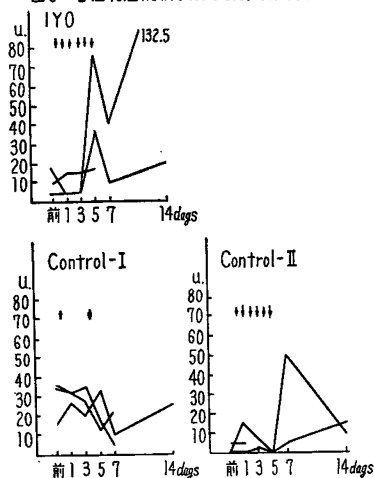


図6 各種制癌剤投与によるSGOTの変動



実験終了時にも明らかな障害をのこしている。1,000 u/kg 群では投与により上昇した SGOT 値はそのまま下降せず、投与中止と共に回復を示したが全身衰弱著しく死亡した。2,500 u/kg 及び 5,000 u/kg では投与と同時に障害を示しそのまま衰弱激しく死亡している。

**Endoxan**: 投与と同時に SGOT 値は上昇し常に行せる異常値を示し、実験終了時にも肝細胞性障害と思われる異常値の上昇の傾向を示した。

**NMO**: SGOT 値の上昇は投与につれて波状に変動しつつ上昇するが実験終了時には正常に戻り、一過性の変動と考える。

**IYO**: 投与初期では上昇値は少ないが投与連日 5 日目頃より上昇を示し実験終了時にもその傾向を一部示す例がある。

**対照 I 群**: SGOT 値は正常範囲内の変動で、投与手技による影響はない。

**対照 II 群**: SGOT 値は正常範囲内の変動を示した。

f) 各種制癌剤投与による SGPT の変動 (図 7, 8)

**MC**: 500 mcg/kg 投与群では SGPT 値の上昇は投与と同時に認め、その変動は 2 回目投与により更に上昇するが、実験終了時にはほぼ投与前値に戻る。750 mcg/kg 群では MC 投与後上昇を示し、2 回目投与により更に上昇し実験終了時も上昇を示すがやや減少の傾向にある。1,000 mcg/kg 群は 750 mcg/kg 群と同じく投与による上昇は波状の上下を示すが実験終了時には実験前値になる。

**CZP** 500 u/kg 群では制癌剤投与につれて漸増を示し、実験終了時にもその傾向はやや続行するかの観がある。1,000 u/kg では制癌剤投与中の上昇は著明でないが実験終了時も上昇した値を示しやや恒久的肝障害を思わせる。2,500 u/kg, 5,000 u/kg 群では投与につれて著明な

図7 各種制癌剤投与によるSGPTの変動

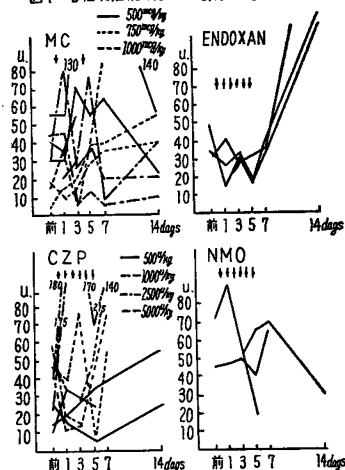
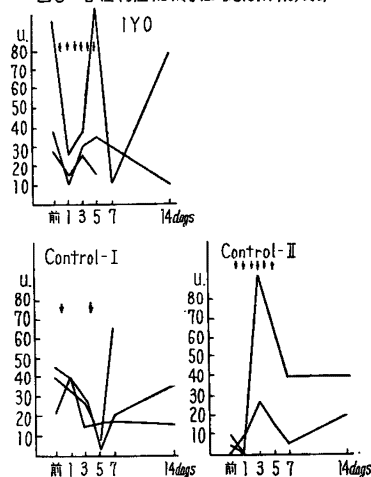


図8 各種制癌剤投与によるSGPTの変動



上昇を示し、全身衰弱著しく死亡している。

**Endoxan**: SGOT の変動と同じく SGPT は投与中は判然たる上昇はないが実験終了時には上昇を示すことより肝細胞性障害を思わせる。

**NMO**: NMO 投与による SGPT 値の上昇は投与中は上昇して下らないが、投与終了後次第に回復する一過性肝障害の変動と考える。

**IYO**: 投与初期ではその SGPT 値の上昇は低いが徐々に上昇を示し、実験終了時には障害を示す例もあるが回復している例もある。このことより考えて 500 mcg/kg の投与量は副作用発現の上から限界に達しているかと考える。

**対照 I 群**: 週 2 回生理食塩水投与群では投与による SGPT 値の変動は正常範囲内の変動を示すのみである。

**対照 II 群**: 連日 6 日間生理食塩水投与群での SGPT の変動は同じく正常範囲内の変動を示した。

g) 各種制癌剤投与による病理組織学的所見 (表 3)

表 3 各種制癌剤投与群並びに対照群の病理組織学的所見

|                     | 膨 化     |         | 萎 縮     |         | 透明化     |         | 空泡<br>変性 | ヘモ<br>ジデ<br>ロー<br>ゼ | 血管<br>充盈 | 間質<br>増生 | 細胞<br>浸潤 | 変性 |
|---------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|----------|---------------------|----------|----------|----------|----|
|                     | 中心<br>部 | 辺縁<br>部 | 中心<br>部 | 辺縁<br>部 | 中心<br>部 | 辺縁<br>部 |          |                     |          |          |          |    |
| MC 500 mcg/kg       | —       | —       | —       | +       | —       | —       | —        | ±                   | —        | —        | —        | ±  |
| "                   | —       | —       | —       | —       | —       | —       | —        | +                   | +        | —        | —        | —  |
| "                   | —       | —       | —       | +       | —       | —       | +        | —                   | —        | —        | —        | +  |
| 750 mcg/kg          | —       | —       | —       | —       | —       | —       | —        | —                   | —        | —        | —        | —  |
| "                   | —       | —       | —       | +       | —       | —       | —        | —                   | —        | —        | +        | —  |
| 1,000 mcg/kg        | —       | —       | —       | —       | —       | —       | —        | +                   | +        | —        | +        | —  |
| "                   | —       | +       | —       | —       | —       | —       | +        | ±                   | —        | —        | —        | ±  |
| "                   | —       | —       | —       | —       | —       | —       | ±        | +                   | —        | —        | ±        | —  |
| CZP 500 u/kg        | —       | —       | —       | —       | —       | —       | —        | +                   | —        | —        | —        | +  |
| "                   | —       | —       | —       | —       | ±       | +       | —        | ±                   | —        | —        | ±        | +  |
| "                   | —       | —       | —       | —       | —       | —       | —        | +                   | +        | —        | —        | —  |
| 1,000 u/kg          | —       | —       | —       | —       | —       | —       | —        | +                   | +        | —        | —        | —  |
| "                   | —       | —       | —       | —       | —       | —       | —        | —                   | —        | ±        | —        | —  |
| 2,500 u/kg          | —       | —       | +       | —       | —       | —       | ±        | —                   | +        | +        | —        | +  |
| "                   | +       | —       | —       | —       | —       | —       | —        | +                   | —        | ±        | ±        | +  |
| 5,000 u/kg          | —       | —       | —       | —       | —       | —       | ±        | —                   | —        | —        | —        | —  |
| "                   | +       | —       | —       | —       | —       | —       | —        | +                   | —        | —        | —        | ±  |
| Endoxan<br>10 mg/kg | —       | —       | ±       | +       | —       | —       | —        | +                   | +        | +        | ±        | —  |
| "                   | —       | —       | +       | +       | —       | —       | ±        | +                   | —        | —        | —        | +  |
| "                   | —       | —       | —       | +       | —       | —       | —        | +                   | —        | —        | +        | —  |
| NMO 10 mg/kg        | +       | —       | —       | —       | —       | —       | —        | —                   | +        | —        | —        | —  |
| "                   | +       | —       | —       | —       | —       | —       | ±        | +                   | —        | —        | —        | +  |
| IYO 500 mcg/kg      | +       | —       | —       | —       | +       | —       | ±        | —                   | —        | —        | —        | ±  |
| "                   | —       | —       | —       | —       | —       | —       | —        | ±                   | —        | —        | —        | —  |
| "                   | —       | —       | —       | —       | ±       | —       | +        | —                   | —        | —        | —        | ±  |
| Control-I           | —       | —       | —       | —       | —       | —       | +        | —                   | —        | —        | —        | +  |
| "                   | —       | —       | —       | —       | —       | —       | —        | +                   | ±        | —        | —        | —  |
| "                   | —       | —       | —       | —       | —       | —       | —        | —                   | —        | —        | —        | —  |
| Control-II          | —       | —       | —       | —       | —       | —       | —        | —                   | —        | —        | —        | —  |
| "                   | —       | —       | —       | —       | —       | —       | —        | —                   | +        | —        | —        | —  |
| "                   | —       | —       | —       | —       | —       | —       | ±        | —                   | —        | —        | —        | —  |

MC: 500 mcg/kg 群では小葉辺縁部 Sinusoid の拡大とそれに伴う肝細胞索の萎縮像が見られ、一部には原形質淡染と原形質顆粒の稀薄様所見、肝細胞索排列の不規則性や一部変性を思わせる肝細胞の出現、Sinusoid 中へのヘモジデローゼ等が見られた。750 mcg/kg 群では同じく辺縁部の萎縮像、グリッパ氏小円形、楕円形細胞の浸潤があるものがあるが、細胞核及び原形質には変性崩壊を思わせる所見はなかつた。1,000 mcg/kg 群では辺縁部肝細胞の空泡変性、淡染色原形質、細胞膨化像等が見られ又 Sinusoid の狭少とヘモジデローゼを認めた。

CZP: 500 u/kg 群では辺縁部に淡染色原形質、一部原形

質の流出による崩壊様所見を呈する細胞変性が見られた。Sinusoid 中への血球充盈及びヘモジデローゼ所見は随所に拡散してみられた。1,000 u/kg 群では血管充盈、ヘモジデローゼの他には特異な肝細胞自体の変化を呈しない内に死亡したものと推定される。2,500 u/kg 群では中心部膨化又は萎縮を呈し細胞の原形質流出、核の変形、空泡変性と間質の増生を思わせるグリッパ氏鞘及び中心静脈附近の線維化、肝細胞変性が見られた。5,000 u/kg 群では小葉中心部の肝細胞淡染色、原形質流失像による中心性壊死を思わせる変化が著しい。高単位投与による小葉中心部変化と思われる。

Endoxan: この群は概して他の制癌剤投与群より強い辺縁部の萎縮像、ヘモジデローゼ、血管充盈、及び一部に空泡変性を伴う肝細胞変性像がある。この変化はあるものでは辺縁部より中心部に多く崩壊に近い変性像を示している。

NMO: 肝小葉中心部の膨化像を呈する変性様原形質流失、淡染を呈するものもあるが、その変化は一定でなく単に小葉中心部膨化像で必ずしも細胞変性を伴うわけではない。

IYO: 原形質の逸脱による淡染部分と濃染部分が散在し、空泡変性、肝細胞索排列異常等いわゆる変性像のみられるものがある。

対照 I 群: 一部に軽いヘモジデローゼ、中心部 Sinusoid の拡大、肝細胞

索の狭少がみられたが、いずれも肝細胞変性は伴わなかつた。

対照 II 群: 一部血管充盈像、原形質淡染色化があつたが肝細胞変性、原形質、核、染色体の異常を呈するものはなかつた。

## 臨床的研究

### 1. 対象及び研究方法

昭和 38 年 1 月 1 日より昭和 39 年 4 月 31 日まで、に慶応義塾大学病院に入院又は外来通院して制癌化学療法を受けた悪性腫瘍患者のうちより MC 投与例 38 例、CZP 投与例 20 例、Edoxan 投与例 25 例、IYO 投与例 15 例、及び同期間の悪性腫瘍患者のうち、制癌剤投



表 4 制癌剤投与症例数

| 症 例       | 例 数 |
|-----------|-----|
| マイトマイシン C | 38  |
| カルチノフィリン  | 20  |
| エンドキサン    | 25  |
| イヨマイシン    | 15  |
| 制癌剤非投与症例  | 31  |
| 計         | 129 |

表 5 疾患別症例数

| 病 名      | 例 数 |
|----------|-----|
| 胃 癌      | 79  |
| 食 道 癌    | 12  |
| 肺 癌      | 11  |
| 直 腸 癌    | 8   |
| 乳 癌      | 5   |
| 結 腸 癌    | 2   |
| 甲 状 腺 癌  | 2   |
| 脾 臓 癌    | 1   |
| 肝 臓 癌    | 1   |
| 卵 巣 癌    | 1   |
| 細 網 肉 腫  | 1   |
| 神 経 肉 腫  | 1   |
| 悪性神経線維腫  | 1   |
| ホジキン病    | 1   |
| グラウィツツ腫瘍 | 1   |
| 不 明      | 2   |
| 計        | 129 |

表 6 各種制癌剤投与症例及び対照例の血清蛋白量, TTT, アルカリフォスファターゼ, SGOT, SGPT の平均値

|                         |         | 週     |      |       |       |       |       |
|-------------------------|---------|-------|------|-------|-------|-------|-------|
| 検査                      | 制癌剤     | 前     | 1    | 2     | 3     | 4     | 5     |
| 血清蛋白量<br>(g/dl)         | MC      | 6.82  | 6.74 | 6.69  | 7.0   | 6.72  | 7.4   |
|                         | CZP     | 7.1   | 7.08 | 7.73  | 6.35  | 7.77  | 7.3   |
|                         | Endoxan | 6.82  | 6.88 | 5.38  | 6.93  | 6.46  | 6.15  |
|                         | IYO     | 6.63  | 7.02 | 6.25  | 5.14  | 5.92  | 6.4   |
|                         | 対 照 群   | 7.1   | 6.0  | 6.97  | 5.97  | 6.22  | 7.66  |
| TTT<br>(u)              | MC      | 2.80  | 1.85 | 2.2   | 3.31  | 2.94  | 4.13  |
|                         | CZP     | 4.8   | 3.84 | 4.6   | 3.7   | 6.1   | 4.6   |
|                         | Endoxan | 2.67  | 2.6  | 2.66  | 2.66  | 2.75  | 2.9   |
|                         | IYO     | 2.46  | 2.76 | 2.17  | 1.72  | 3.62  | 2.03  |
|                         | 対 照 群   | 2.48  | 2.1  | 2.63  | 2.55  | 2.4   | 3.59  |
| アルカリフォ<br>スファターゼ<br>(u) | MC      | 5.94  | 6.75 | 5.45  | 8.21  | 9.0   | 20.0  |
|                         | CZP     | 6.98  | 3.7  | 3.0   | —     | —     | 2.2   |
|                         | Endoxan | 9.51  | 15.2 | 11.8  | 9.84  | 15.9  | 7.6   |
|                         | IYO     | 14.32 | 5.68 | 20.47 | 30.1  | 20.8  | 7.0   |
|                         | 対 照 群   | 8.55  | 8.96 | 8.95  | 12.43 | 19.96 | 11.94 |
| SGOT<br>(u)             | MC      | 38.2  | 20.6 | 29.0  | 61.5  | 12.5  | 64.0  |
|                         | CZP     | 22.6  | —    | 46.0  | —     | 35.0  | 52.0  |
|                         | Endoxan | 31.5  | 26.6 | 43.0  | 115.7 | 76.3  | 58.7  |
|                         | IYO     | 25.1  | 34.0 | 122.0 | 38.2  | 19.6  | 40.3  |
|                         | 対 照 群   | 16.8  | 23.5 | 28.9  | 21.5  | 50.0  | 46.0  |
| SGPT<br>(u)             | MC      | 42.2  | 22.5 | 30.5  | 35.8  | 11.0  | 64.0  |
|                         | CZP     | 15.8  | —    | 33.0  | —     | 17.0  | 32.8  |
|                         | Endoxan | 13.6  | 17.8 | 20.4  | 84.3  | 64.0  | 24.5  |
|                         | IYO     | 18.9  | 18.3 | 51.6  | 32.0  | 17.6  | 20.3  |
|                         | 対 照 群   | 8.0   | 10.9 | 12.2  | 6.83  | 27.7  | 22.7  |

与又は放射線照射等を受けなかつた例 31 例を対照例としてえらび調査の対象とした。手術を契期として癌の進展度を根治手術群(A), 準根治手術群(B), 姑息手術及び手術不能群(C), として分けると MC 38 例中 A 11, B 16, C 11 例であり, CZP 20 例中 A 6, B 9, C 5 例である。Endoxan 25 例中 A 4, B 7, C 14 例で, IYO 15 例中 A 0, B 5, C 10 例, 対照例 31 例では A 6, B 12, C 13 例である(表 4)。

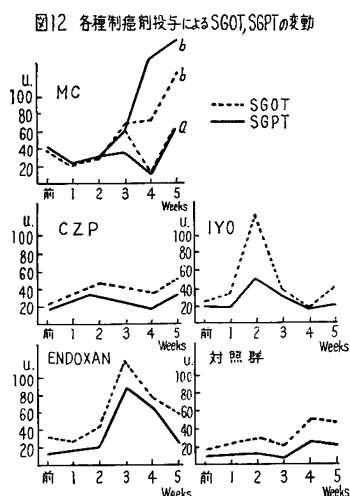
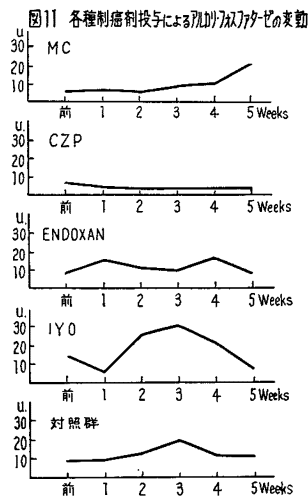
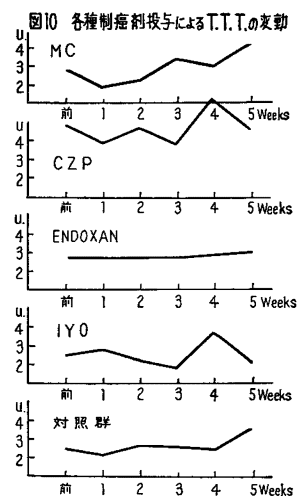
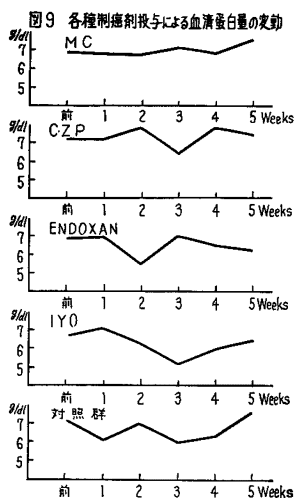
疾患別に見ると胃癌 79 例, 食道癌 12 例, 肺癌 11 例, 直腸癌 8 例, 乳癌 5 例, 結腸癌 2 例, 甲状腺癌 2 例, その他 10 例である。制癌剤投与を受けた例は治療開始前及び後, 週単位で調査し, その血清蛋白量, TTT, アルカリフォスファターゼ, SGOT, SGPT の変動について観察した。制癌剤非投与対照群では同上の検査を同様間隔で手術を契機として測定した(表 5)。MC 投与量は最少 6 mg, 最大 42 mg, 平均 35.1 mg であり, CZP

投与量は最少 3 万単位, 最大 10 万 3 千単位, 平均 7 万 6 千単位で, Endoxan は最少 450 mg, 最大 7.6 g, 平均 3,436 mg, IYO は最少 12 mg, 最大 102 mg, 平均 34.2 mg である。

## 2. 検査成績 (表 6)

### a) 制癌剤投与臨床例の血清蛋白量の変動 (図 9)

MC: 投与による影響は有意の差はなくむしろ改善している。CZP: 投与によつて有意の差はない。Endoxan: 手術不能例を含むため一般基準は少し低く, 且つ投与により 5 週目には幾分低下の傾向を認める。IYO: 手術不能例が大部分を占めているため, 血清蛋白値の変動は大きく且つ異常低値になることもあり, 不安定な一般状態を暗示する様であるが, 本剤投与による影響とは認め難い。対照群: 手術を契期として毎週測定すると 1 次的な減少を 1~3 週の間に認めるが漸次回復に向うことを示す。同様の傾向は MC, CZP 投与群に認めるが, Endo-



xan, IYO 投与群ではその傾向は見られない。

#### b) 制癌剤投与臨床例の TTT の変動 (図 10)

MC: TTT の軽度上昇を見るが概して正常範囲内の変動である。CZP: 投与 4 週目に一過性の上昇をみることで、連続投与により上昇するが、投与中止後は速かに前値に戻り、肝障害の機質的变化はないものとする。Endoxan: 臨床的には投与量の関係か、実験的に見られた遷延性の TTT の上昇は示さず正常範囲内での変動のみを示した。IYO: TTT の変動はいずれも有意の変動とは認め難い。対照群: TTT の変動は波状の不規則な変動を示すが、いずれも正常範囲内の変動である。

#### c) 制癌剤投与臨床例のアルカリ・フォスファターゼの変動 (図 11)

MC: 3 週以後幾分上昇を示すことは、制癌剤のみの影響とも言いがたいが、何等かの障害を一過性に起こすとも考えられる。CZP: 投与例に見る変動は正常範囲内

の変動でむしろ改善を示す。Endoxan: 肝障害は投与中止により改善される一過性変化と考える。IYO: 投与量の増大と比例して上昇するが、この変動は薬剤投与中止と共に正常範囲に戻る様で恒久的肝障害を残さないと考ええる。対照例: 対照例で手術後の経過と共に 4 週まで上昇を続け以後漸次減少を示し、反応性変動と考える。

#### d) 制癌剤投与臨床例の SGOT の変動 (図 12)

MC: 波状変動の上限は正常範囲外に及び肝細胞性機能の障害を MC 投与の進行と共に示すが、この変動は遷延性の上昇で後に正常範囲に戻る。CZP: 投与につれて軽度の上昇を示すが一過性の変化と考える。Endoxan: 投与につれて SGOT の上昇が目立つが、大部分の例で投与中止の 3~4 週を境として休薬後徐々に機能改善を示す。IYO: 投与 2 週後に SGOT の上昇を来す例が多く、肝細胞性機能障害を示すがその後改善する。対照群: SGOT の変動の範囲は正常限界又はもう少し上昇

するが、いずれも回復が遅れていると考える。

#### e) 制癌剤投与臨床例の SGPT の変動 (図 12)

MC: MC 投与と共に一過性の上昇を認め波状の経過を示しつつ恢復する。CZP: 変動の範囲はいずれも正常範囲内であり、有意の肝細胞性障害を認めない。Endoxan: SGPT の変動の範囲は大きく一時的な肝細胞性障害を来し、投薬中止により徐々に恢復する。IYO: 制癌剤投与初期に一過性肝細胞性機能障害を示す。対照群: SGPT の変動は低い正常範囲内での変動で特に有意の変動は認めない。

#### 3. 肝転移の肝機能に与える影響について (図 13, 14, 表 7)。

前述の臨床例について手術により肝転移の証明された

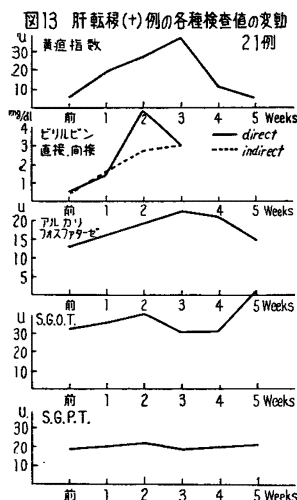
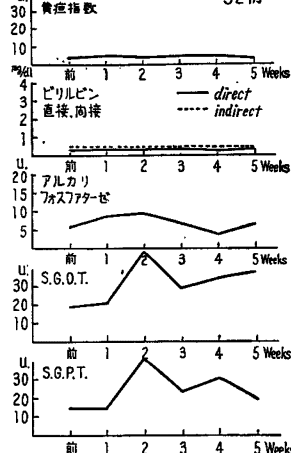


表 7 肝転移陽性例及び肝転移陰性例の黄疸指数, ビルルビン直接, 間接, アルカリフォスファターゼ, SGOT, SGPT 変動の平均値

| 検査                 | 肝転移 | 週     |      |      |      |      |      |
|--------------------|-----|-------|------|------|------|------|------|
|                    |     | 前     | 1    | 2    | 3    | 4    | 5    |
| 黄疸指数 (u)           | (+) | 5.2   | 19.8 | 28.7 | 37.5 | 12.0 | 5.5  |
|                    | (-) | 4.3   | 5.2  | 4.2  | 4.75 | 4.8  | 3.0  |
| ビルルビン (直接) (mg/dl) | (+) | 0.51  | 1.44 | 4.9  | 3.0  | —    | —    |
|                    | (-) | 0.2   | 0.27 | 0.3  | 0.3  | 0.2  | 0.3  |
| ビルルビン (間接) (mg/dl) | (+) | 0.49  | 1.5  | 2.7  | 3.0  | —    | —    |
|                    | (-) | 0.38  | 0.37 | 0.4  | 0.4  | 0.4  | 0.4  |
| アルカリフォスファターゼ (u)   | (+) | 13.03 | 16.1 | 19.9 | 22.5 | 21.5 | 14.3 |
|                    | (-) | 5.7   | 8.5  | 9.5  | 6.9  | 3.85 | 6.63 |
| SGOT (u)           | (+) | 32.0  | 35.2 | 40.0 | 30.0 | 31.0 | 53.0 |
|                    | (-) | 18.9  | 20.9 | 48.0 | 28.5 | 34.0 | 37.5 |
| SGPT (u)           | (+) | 18.2  | 19.9 | 21.0 | 18.0 | 20.2 | 21.1 |
|                    | (-) | 14.9  | 14.8 | 40.9 | 23.2 | 31.0 | 19.5 |

図 14 肝転移(-)例の各種検査値の変動 32例



もの及び肝転移を認められなかつた例, 各 21 例及び 32 例をえらび, その各群について黄疸指数, 直接, 間接ビルルビン, アルカリ・フォスファターゼ, SGOT, SGPT につき調査して肝転移陽性及び陰性例の肝機能検査上の変動について考察した。

肝転移陽性例は胃癌 15 例, 肺癌 2 例その他 3 例で, MC 2 例, CZP 3 例, Endoxan 4 例, IYO 6 例, 制癌剤非投与例 6 例の計 21 例であり, 肝転移陰性例は胃癌 19 例, 直腸癌 5 例, 食道癌 4 例, 肺癌 2 例その他 3 例で, MC 11 例, CZP 3 例, Endoxan 4 例, IYO 7 例, 制癌剤非投与例 7 例の計 32 例である。

#### a) 黄疸指数に与える影響

肝転移陽性例は陰性例にくらべて投与前値と手術前値に有意の差はないが週を追って上昇を判然と示し, その変動は 2~225 単位の範囲内で, 各週平均も上昇している。肝に負荷される侵襲のための影響は肝転移陽性例では陰性例にくらべて著明である。

#### b) ビルルビンに与える影響

直接及び間接ビルルビンを見ると肝転移陽性例には直接ビルルビン量は間接ビルルビン量にくらべて比較的増加があり, その割合は 1.0 より上昇を示すことが多い。肝転移陰性例ではその直接及び間接ビルルビンの比の変動は, 常に 1.0 以下であり何等の閉塞性機能障害を示さない。

#### c) アルカリフォスファターゼに与える影響

肝転移陽性例では肝転移陰性例に比

して大体 2~3 倍の上昇を示し、且つ肝転移陰性例では最低 2.6 乃至 18.9 単位、平均値は各週毎に 10 単位を越えない。肝転移陽性例では 3~55.4 単位で、平均値は 10 単位以上 20 単位内外に変動する例が多くを占めることは肝転移陽性例では転移による閉塞性肝機能所見を考える。

#### d) SGOT に与える影響

肝転移陰性例では 7~82 単位であるが、肝転移陽性例では 4~85 単位で各週平均で見ても有意の差は認めない。

#### e) SGPT に与える影響

肝転移陰性例では 1~85 単位の変動、肝転移陽性例では 1~88 単位の変動で、各週平均も SGOT の場合と同じく有意の差を認めない。

### 総 括 及 び 考 察

1961 年 GERHARTZ<sup>44)</sup> は 420 例の制癌剤投与臨床例でその 2.5% に肝実質障害を報告し、制癌剤は肝上皮細胞に障害を与えるが、制癌剤の種類又は量によらず、むしろ宿主の抵抗性の問題と述べ、更に副腎皮質ホルモンと制癌剤の併用により多くの例に肝障害が認められることはステロイドによる肝細胞及び間質の抵抗性減弱と解釈している。綿貫等<sup>45)</sup>は制癌剤投与による白鼠の肝 GOT、肝 GPT、肝カタラーゼは薬剤量の増加につれて減少するが拒癌動物では制癌剤投与により肝カタラーゼは増加し、肝 GOT、肝 GPT 活性は減少すると述べている。その他制癌剤投与による肝障害は MEACHAM 等<sup>46)</sup>の長期ウレタン投与による肝小葉中心部萎縮、壊死、空泡変性及び機能的に BSP 13% 以上、アルカリ フォスファターゼ 13.6 u 以上、直接ビリルビンの増加の報告、MCILVANIE<sup>47)</sup>の長期 6-Mercaptopurine 投与による 29 例の臨床使用の 14% に肝炎症状と TTT の異常、CCF の陽性化、直接ビリルビンの増加の報告や、KOLER<sup>48)</sup>による Chlorambucil 投与例の黄疸、腹痛、下痢、嘔吐の報告、URAM<sup>49)</sup>、BEEHLER<sup>50)</sup>、藤森<sup>51)</sup>等の径門脈制癌剤投与による肝障害の報告がある。著者は MC、CZP、NMO、Endoxan、IYO を投与して肝障害を臨床的並びに実験的に検討した。

臨床的に MC 投与による 38 例で血清蛋白量、TTT には特に変動はないがアルカリ フォスファターゼ値の一過性増加、SGOT、SGPT の一過性ないし遷延性の変動を認め、中里<sup>52)</sup>が MC 投与による総ビリルビン増加を述べているのと協調するかと思わせる。実験的には MC 投与により体重及び血清蛋白量の減少をみるが特に注目するのは BSP、SGOT 及び SGPT の一過性の変動で、その変動は 750 mcg/kg 群では遷延性一過性変動となるが 1,000 mcg/kg 群では機能的以上の変動を示すこ

とは何らかの障害をのこすと考え、これは実験的 MC 投与量が臨床的投与量より多いためと考え、前述の臨床投与量では肝機能障害は起きないと考え。又芝<sup>53)</sup>が MC 投与 62 例中 2 例に BSP 増悪を報告していることは考慮に値する。尚この機能上の変動は組織学的所見と相関を認めなかった。

CZP 投与によつては高橋<sup>54)</sup>、伊藤<sup>55)</sup>、三浦<sup>56)</sup>等の肝障害を与えないとの報告がある。著者の臨床例 20 例では SGOT に一過性の上昇をみたので他の肝機能検査上では前述の臨床投与量では肝障害を与えない成績と一致する。実験的には CZP 1,000 u/kg 以上の投与量では体重、血清蛋白量及び TTT には特に影響を与えないが、BSP では島田<sup>57)</sup>、久保田<sup>58)</sup>、梅森<sup>59)</sup>の報告した如くに一過性の上昇を認め、又 SGOT 及び SGPT に肝障害を思わせる変動を記録し、これらの所見は組織学的にも肝中心部膨化又は萎縮、細胞原形質の流失、核の変形等の肝細胞性変性が見られることと相関するようである。CZP 投与中には BSP、SGOT、SGPT に留意することが有意と考える。Endoxan では石川等<sup>23)</sup>は他種制癌剤にくらべて投与量の増加につれて回復の遅れている一過性遷延性変動を報告しているが、他方山本<sup>60)</sup>、BROCK 等<sup>34)</sup>の肝障害を認めない報告もある。著者は臨床的に 25 例の成績を考察すると血清蛋白量、TTT に有意の変動を認めないが、SGOT に幾分遅れた回復を見、実験的には血清蛋白量、体重には特に変動はないが TTT に軽度にも BSP、SGOT、SGPT で進展性肝障害の遷延化及び進行せる異常値をみることより肝障害をのこすものと推察する。組織学的にも他の制癌剤投与群より強い辺縁部萎縮像、ヘモジデロゼ、血清充盈及び一部に空泡変性を伴う変性像を認めることは上述の機能上変動と相関すると考える。Endoxan 投与に当つては BSP、SGOT、SGPT の変化に留意して投与量を規制する場合は肝機能障害は副作用の重要な部分を占めないと考える。NMO については徳山等<sup>14)</sup>の 21 例臨床報告、勝沼<sup>36)</sup>の 120 例臨床報告、大前<sup>61)</sup>の実験報告で肝による影響は殆んどないと述べている。著者の実験例でも体重、血清蛋白量、TTT に有意の変動を認めず、僅かに BSP、SGOT、SGPT に一過性変動を認めたが、その内 SGPT に見られる変動はやや高度で一過性肝障害と思われる。但し組織学的所見では細胞変性を伴わない小葉中心部膨化像を示したにすぎない。

IYO 投与時の肝機能に及ぼす影響は臨床例 15 例の成績では血清蛋白量は 6.63 g/dl より開始して最低時 5.14 g/dl であつた。TTT には変動なく、アルカリ フォスファターゼに機能的変動を認めたが、SGOT 及び SGPT の投与例に一過性の変動を認めたのみで実験的には体

重, TTT に有意の変動はなかつたが, 血清蛋白量の著減を示したことは溶血によるものと考ええる。BSP には中等度の一過性変動を示したが SGOT 及び SGPT 投与例の一部に肝障害を示すものを認めた。以上を総括すると臨床的には肝機能に与える影響は Endoxan が一番大きく, 次いで IYO, MC, CZP の順であり, 実験的には肝機能に与える影響は Endoxan が一番大きく, 次いで IYO, NMO, CZP, MC の順である。制癌剤投与時の肝機能及び肝に与える影響を観察する指標としては SGOT 及び SGPT が重要な肝細胞への制癌剤投与の影響の発見に有意義であり, 次いで BSP が有用と考える。通常制癌剤の現在の投与量及び投与方法では臨床的に肝障害を来す例は副作用の主なる部分を占めないと考えるが, 長期投与及び投与量の増大につれて肝機能を考察し, その増悪する例については投与の減量, 中止, 又投与期間の短縮に充分の注意を払うことにより重大な副作用を示さないうちに未然に防げるのではないかと考える。

肝転移陽性例及び陰性例の肝機能上に現われる影響については遠藤等<sup>62)</sup>は肝転移陽性例の SGOT に圧倒的上昇値及び SGPT に 33~98 u の上昇を報告し, SGOT, SGPT 等の変化のみを以て肝転移の有無の判断をすべきでないがある程度の参考資料になり得ると述べ, 峯等<sup>63)</sup>は血清酵素系の変化が他の検査より早く出ると述べ, 奥田等<sup>64)</sup>は BSP 異常値を肝転移陽性例の 90% 以上に認め, 二杉<sup>65)</sup>は胃癌肝転移例ではアルカリ フォスファターゼ, SGOT, SGPT が有意の変化を示すと述べ, BADEN<sup>66)</sup>は SGOT とアルカリ・フォスファターゼの上昇例の 55% に肝転移陽性を認め, WROBLEWSKI, LA DUE<sup>67)</sup>は肝転移陽性例では SGOT の 75 単位以上の上昇があるが SGPT の上昇例は少ないと述べている。著者は肝転移陽性例 21 例について SGOT 40 単位以上は 33.3%, SGPT 40% 単位以上は 16.6% の例に認めた。肝転移陰性例 32 例の 89.9% は SGOT 値は正常であつた。

FISHER 等<sup>68, 69)</sup>は WALKER 癌を移植したラッテに諸臓器特に肝臓の Homogenates を投与して腫瘍発育の促進をみた。又 Homogenates を 100°10 分又は -15°7 日間保存したもの投与でも同様の効果を見, 又肝障害, 例えば肝血流の変化, 網内上皮系機能障害, カーボン・テトラクロライドによる肝硬変等の際, 破壊された肝間質細胞の腫瘍細胞への作用による刺激, 発育促進を考えている。制癌剤投与時の宿主の腫瘍に対する態度として, 又制癌剤投与時の副作用としての肝障害の腫瘍に及ぼす影響については今後の考究にまたねばならないと考える。

## 結 語

1) 実験的に家兎に MC, CZP, Endoxan, NMO, IYO 投与例につき又臨床的に MC, CZP, Endoxan, IYO 投与例につき各々制癌剤投与の肝機能に及ぼす影響を検討した。

2) 血清蛋白量は IYO が最も著明な変動を示し, NMO がこれに次ぎ, MC, CZP, Endoxan では最も軽度で 10% 内外である。蛋白膠質代謝については MC 750 mcg/kg, Endoxan 群に肝実質性障害を疑わせる結果を示した。BSP 試験では投与量の増加と共に遅延した肝排泄障害が MC 及び CZP で見られ, Endoxan 群にやや肝実質障害を残すかと考えられる。SGOT, SGPT については程度の差はあれ制癌剤による肝細胞性機能障害は Endoxan, CZP 1,000 u/kg の他は一過性の変動を示す。病理組織所見との相関は CZP 2,500 u/kg, Endoxan, IYO の投与群で相関すると見えるが, 機能上の変動との関連については断定出来ないと考える。

3) 臨床例については現在投与している制癌剤の臨床投与量及び投与方法によつては血清蛋白量, TTT に有意の変動なく, SGOT, SGPT に一過性の上昇を投与中に見た。アルカリ フォスファターゼは制癌剤投与よりも肝転移の有無による変動を考える。

4) 肝転移陽性例では肝転移陰性例にくらべて黄疸指数の増加, 総ビリルビン値の増加が著明であり, 直接/間接の比が 1.0 を越える。又アルカリ フォスファターゼ異常値を示す例が 35.3%, SGOT 異常値が 33.3%, SGPT 異常値は 16.6% にあり, 肝転移陰性例ではそれらは各々 12%, 11.1%, 11.1% である。

擧筆するに当り, 本研究の御指導, 御校閲を賜つた石井良治講師に深甚の謝意を捧げると共に, 御指導, 御鞭撻を賜つた天晶武雄博士, 武石輝夫博士に深謝いたします。

尚本論文の一部要旨は昭和 39 年 2 月及び 10 月のマイトマイシン研究会で発表した。

## 文 献

- 1) KÜHLMAYER, R. & HOWANETZ, L.: Zur Radikaloperation des Magenkarzinom. Wien. Klin. Wchnshr. 75: 729~733, 1963.
- 2) 陣内伝之助: 胃癌に対する拡大根治手術 (Extended radical operation) 特に淋巴節廓清法について. 外科診療 3: 556~566, 1961.
- 3) MORALES, F. *et al.*: Prophylactic treatment of cancer at time of operation. Ann. Surg. 146: 588~595, 1957.
- 4) CRUZ, C. E. *et al.*: Prophylactic treatment of cancer, use of chemotherapeutic agents to prevent tumor metastasis. Surgery 40: 291~296, 1956.
- 5) 大野隆三, 他: 制癌剤の外科手術併用に関する基

- 礎的研究. 癌 19 回総会号 : 77~78, 1960.
- 6) MOORE, G. E., SANDBERG, A. A., WATNE, A. L. : Spread of cancer cells and its relationship to chemotherapy. JAMA 172 : 1729~1733, 1960.
- 7) DENK, W. : Weitere Erfahrungen mit der Rezidiv u. Metastasen prophylaxe nach Karzinom Operationen. Wien. Klin. Med. 13 : 426~429, 1958.
- 8) DENK, W., KARRER, K. Combined surgery and chemotherapy in the treatment of malignant tumor. Cancer 14 : 1197~1204, 1961.
- 9) DRUCKREY, H. *et al.* : Kombination von Operation u. Chemotherapie beim Krebs, modelversuche an einem resistenten Tumor der Ratte. Münch. Med. Wchnshr. 100 : 1913~1918, 1958.
- 10) 島田信勝, 石井良治 : 全身投与法. Chemotherapy 10 : 290~291, 1962.
- 11) 石井良治, 武石輝夫 : 抗腫瘍薬の副作用と対策. 総合医学. 20 : 437~443, 1963.
- 12) 北条重久 : 制癌剤投与法についての実験的研究. Chemotherapy 9 : 204~219, 1961.
- 13) 伊藤健次郎, 外 : 癌の化学療法. 千葉医会誌 38 : 260, 1963.
- 14) 徳山英太郎, 他 : N-mustard-N-Oxide 経口投与の制癌効果. 癌の臨床 4 : 301~306, 1958.
- 15) 張 逸朗 : 制癌剤投与による白血球減少防止に関する実験的研究, Chemotherapy 9 : 189~203, 1961.
- 16) 原田種一 : 制癌剤の家免白血球数並びに造血臓器に及ぼす影響について. Chemotherapy 9 : 173~187, 1961.
- 17) 武石輝夫 : 抗癌剤の血清蛋白像及び腫瘍組織呼吸に及ぼす影響. Chemotherapy 8 : 236~249, 1960.
- 18) MURAMATSU, M. & BUSCH, H. : Effect of thioacetamide on metabolism of proteins of normal and regenerating liver. Cancer Res. 22 : 1100~1104, 1962.
- 19) 岡本歌子, 他 : マイトマイシンC投与による血液及び組織プラスミン系の活性化とその防止について. Chemotherapy 11 : 24~28, 1963.
- 20) 柚木一雄, 他 : 悪性腫瘍に対する Uracil Mustard の使用経験. 日本内科会誌 52 : 172, 1963.
- 21) HANO, K. *et al.* : Influences of anticancer agents on the activities of liver catalase, uricase and xanthine oxidase in normal and tumor-bearing mice. Gann 54 : 47~58, 1963.
- 22) 坂元長男 : 抗癌剤の作用機序に関する研究. 鹿児島医誌 13 : 46~76, 1961.
- 23) 石川義信, 他 : 現行抗癌剤 (MC, END, TESPA, MH, COPP, Chromomycin A<sub>3</sub>) の肝機能に及ぼす影響. 日本臨床 22 : 148~157, 1964.
- 24) GOODMAN, L. S., WINTROBE, M. M. *et al.* : Nitrogen mustard therapy. JAMA 132 : 126~132, 1946.
- 25) RHOADS, C. P. : Nitrogen mustards in the treatment of prophylactic disease. JAMA 131 : 656~658, 1946.
- 26) ZIMMERMANN, H. J. *et al.* : The effect of the nitrogen mustard (Bis- $\beta$ -chloroethylamine) on liver functions and structure in patients with neoplastic disease. J. Lab. Clin. Med. 40 : 387~389, 1952.
- 27) STAEUBER, P. G. : Die Beeinflussung der Leberfunktion u. morphologie durch die Chemotherapie bei Hämoblastosen. Deutsch. Arch. Klin. Med. 207 : 300~328, 1961.
- 28) GERHARTZ, H., STAEUBER, P. G. : Die Beeinflussung der Leberfunktion durch die cytostatische Therapie. Acta Haemato. 25 : 273~281, 1961.
- 29) AMROMIN, G. D. *et al.* : Liver damage after chemotherapy for leukemia and lymphoma. Gastroenterology 42 : 401~410, 1962.
- 30) HATA, *et al.* : Mitomycin, a new antibiotic from streptomyces. J. Antibiotics, Ser. A 9 : 141~146, 1956.
- 31) HATA, *et al.* : Studis on antitumor activity of mitomycin. J. Antibiotics, Ser. A 10 : 120~127, 1957.
- 32) 芝 茂, 他 : Mitomycin X の実験的研究, Chemotherapy 5 : 322~323, 1957.
- 33) HATA, *et al.* : Carzinophilin, a new tumor inhibitory substance produced by streptomyces. J. Antibiotics, Ser. A 7 : 107~112, 1954.
- 34) BROCK, N. & WILMANN, H. : Wirkung eines zyklischen N-Lost-Phosphamidesters auf experimentall erzeugte Tumoren der Ratte. Deutsch. Med. Wchnschr. 83 : 453~458, 1958.
- 35) 石館守三, 他 : 吉田肉腫による化学療法の実験的研究, Nitrogen mustard 系 N-oxide の抑制効果. Gann 43 : 171~174, 1952.
- 36) 勝沼精蔵 : ナイトロゼンマスタード N-oxide の臨床実験. 日本臨床 10 : 377~380, 1952.
- 37) 秦 藤樹, 他 : 新抗生物質イヨマイシンの抗癌作用について. Gann 53 : 第 21 回癌学会総会記事 18~19, 1962.
- 38) 櫻田良精 : 血漿総蛋白国産血清蛋白屈折計による法, 臨床検査法, 南江堂, 158~159, 1962.
- 39) MACLAGAN, N. F. : The thymol turbidity test as an indication of liver dysfunction. Brit. J. Exp. Path. 25 : 234~241, 1944.
- 40) ROSENTHAL, S. & WHITE, E. C. Clinical application of the bromsulphalein test for hepatic function. JAMA 84 : 1112~1114, 1925.
- 41) GRODSKY, G. M. *et al.* : Biosynthesis of a sulfobromophthalein mercaptide with glutathione. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 106 : 526~530, 1961.
- 42) REITMAN, S. & FRAKEL, S. : A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxalacetic and glutaminic pyruvic trans-

- aminases. *Am. J. Clin. Path.* 28 : 56~63, 1957.
- 43) 工藤愛子, 加藤起佐子: 血清トランスアミナーゼ測定法. 臨床検査 7 : 31~35, 1963.
- 44) GERHARTZ, H.: Hepatoxische Nebenwirkungen unter cytostatischer Therapie, *Arzneimittel Forsch.* 11 : 191~194, 1961.
- 45) 綿貫重雄, 他: 消化器癌に対する術前化学療法の基礎的並びに臨床的研究. 日本消化機会誌 60 : 810, 1963.
- 46) MEACHAM, G. C., TILLOTSON, F. W., HEINLE, R. W.: Liver damage after prolonged urethan therapy. *Am. J. Clin. Path.* 22 : 22~27, 1952.
- 47) MCILVANE, S. K., MCCARTHY, J. D.: Hepatitis in association with prolonged 6-mercaptopyrine therapy. *Blood* 14 : 80~90, 1959.
- 48) KOLER, R. D., FOROGREN, A. L.: Hepatotoxicity due to chlorambucil, report of a case. *JAMA* 167 : 316~317, 1958.
- 49) URAM, H., FISHER, B., FISCHER, E. R.: Hepatotoxic effect of nitrogen mustard after direct intraportal injection. *Cancer* 9 : 144~147, 1956.
- 50) BEEHLER, C. C., MALETTE, W. G.: Portal venous nitrogen mustard infusion, the effect on liver function and hematopoiesis with protective agent. *Surgery* 51 : 628~631, 1962.
- 51) 藤森正雄, 他: 原発性肝臓癌並びに胃癌の肝転移に対するわれわれの考按せる制癌剤の肝動脈内動注の研究, (第2報), *Gann* 第22回癌学会総会記事, 124~125, 1963.
- 52) 中里博昭, 他: マイトマイシンの使用経験について. 癌の臨床 5 : 384~386, 1959.
- 53) 芝 茂, 他: Mitomycin C の臨床使用経験. 癌の臨床 5 : 399~402, 1959.
- 54) 高橋 弘, 他: Carzinophilin の臨床的研究. *Chemotherapy* 6 : 145~151, 1958.
- 55) 伊藤一二, 他: 抗腫瘍性抗生物質カルチノフィリンの使用経験, 新薬と臨床 7 : 463~469, 1958.
- 56) 三浦光恵, 他: カルチノフィリンの外科的使用経験. 新薬と臨床 7 : 649~653, 1958.
- 57) 島田信勝 カルチノフィリン, 抗悪性腫瘍物質について(シンポジウム). *Chemotherapy* 4 : 192~196, 1956.
- 58) 久保内一男: カルチノフィリンの臨床的研究Ⅱ, *Chemotherapy* 5 : 267~276, 1957.
- 59) 梅森 正, 他: カルチノフィリンの臨床経験, 新薬と臨床 7 : 901~902, 1958.
- 60) 山本俊幸, 他: Cyclophosphamid の使用経験, 日本内科会誌 52 : 1427, 1964.
- 61) 大前典俊: 正常家免及び制癌剤投与家免における非ヘミン鉄代謝に関する実験的研究. 京都府大誌 66 : 599~627, 1959.
- 62) 遠藤辰一郎, 他: 胃癌の肝転移と其の対策, 外科治療 10 : 87~94, 1964.
- 63) 峯 勝, 他: 胃癌の肝転移に関する研究, 日本外科会誌 62 : 1438~1440, 1961.
- 64) 奥田邦雄, 他: 肝機能より見た転移性肝癌, 日本内科会誌 52 : 1430, 1964.
- 65) 二杉和男: 肝機能検査の面より見た血清 alkali 性 phosphatase, Transaminase 測定の臨床的意義, 特に外科的疾患を中心として. 外科の領域 8 : 355~418, 1960.
- 66) BADEN, H., ENBERG, H., IVERSON, K.: Value of serum glutamic oxalacetic transaminase in detecting subclinical liver metastases. *Arch. Surg.* 81 : 608~610, 1960.
- 67) WROBLEWSKI, F., LADUE, J. S.: Serum glutamic pyruvic transaminase (SGPT) in hepatic disease, a preliminary report. *Ann. Int. Med.* 45 : 801~811, 1956.
- 68) FISHER, B. & FISHER, E. R.: Local factors affecting tumor growth, I Effect of tissue homogenates. *Cancer Res.* 23 : 1651~1657, 1963.
- 69) FISHER, B., FISHER, E. R. & SAFFER, E.: Investigations concerning the role of a humoral factor in liver regeneration. *Cancer Res.* 23 : 914~920, 1963.