

癌治療法としての動脈内挿管留置による薬剤投与に関する研究

中 川 郁 三

京都府立医科大学第二外科学教室

(主任：河村謙二教授)

(昭和 40 年 6 月 15 日受付)

本論文の要旨は第 11 回及び第 12 回日本化学療法学会にて発表した。

目 次

緒 言

第 1 編 動脈内挿管投与に関する基礎的検討

第 1 章 挿管用細管および抗凝血薬の選択と開通性

ならびに生体動脈に与える影響について

第 1 節 挿入留置用細管の種類と抗凝血薬

第 2 節 動物実験

第 2 項 家兎を用いた場合の操作

第 2 項 留置細管の開通性

第 3 項 血管の肉眼的および組織学的変化

第 4 項 犬における血管壁の変化

第 3 節 人の血管壁に与える影響

第 4 節 考按ならびに小括

第 2 章 動脈内挿管投与による注入液の血液ならびに組織内分布

第 1 節 挿管部位について

第 2 節 放射性同位元素による検討

第 1 項 実験方法

第 2 項 実験成績

第 3 項 考按ならびに小括

第 2 編 制癌剤の動脈内挿管投与に関する検討

第 1 章 制癌剤の投与経路-静脈および動脈内挿管-がその副作用出現に及ぼす影響について

第 1 節 末梢血中白血球数の変化

第 2 節 Kongored 係数により推測せる細網内皮系の変化

第 3 節 骨髓細胞体外培養による骨髓機能の変化

第 4 節 考按ならびに小括

第 2 章 制癌剤動脈内挿管持続投与法の実験腫瘍に対する効果

第 1 節 Brown-Pearce 家兎癌について

第 2 節 動脈内に投与された放射性同位元素の血液、正常組織および腫瘍内分布-静脈内投与との比較

第 3 節 制癌剤投与による腫瘍の変化

第 1 項 生存日数および肉眼的変化

第 2 項 組織学的所見

第 3 項 本節小括

第 4 節 考按ならびに小括

総括ならびに結論

文 献

緒 言

種々の薬剤を動脈内に投与し、直達的作用を利用して治療効果をあげるという試みは古来より行なわれており、たとえば慢性潰瘍に対するボド-糖液の衝撃的動脈注射療法¹⁾、結核性疾患²⁾や、慢性中耳炎に対する動脈注射療法³⁾等、その他⁴⁾枚挙にいとまがない。また実験的にもいろいろ検討⁵⁻¹⁰⁾が行なわれており、とくに悪性腫瘍に対しては制癌剤の発見と共にその投与方法の1つとして検討¹¹⁾され、動物実験及び臨床の効果についての発表をみている。こうした動脈内薬剤投与を持続(反覆)して安全に行なうためにはどうしても動脈内に注入管を挿入留置することが必要となるが、近年高分子化学の発展と共に合成樹脂の研究が進歩し、ポリビニール管やポリエチレン管が臨床医学領域に広く応用されるようになってきた。その他テフロン管等は代用血管、代用気管としても臨床に使用されているが、それらは人体内に留置しても異物反応で少ないという利点から、広く用いられてきたのである。静脈内にポリエチレン或いはポリビニール管を挿入する事は現在一般に行なわれているがこれによつて幼小児に対する困難な輸液、輸血の手技もある程度容易となり、しかも挿入管を留置することによつて反覆、頻回の輸注が可能となつたことは注目すべき事実である。

こうした利点を応用して、動脈内に合成樹脂性の細管を挿入し、ある期間留置して持続的に適当な薬剤を必要な時間間隔で投与すれば困難な動脈穿刺を反覆する必要もなく、選択的に薬剤を適当な部位に投与することができ、薬剤の効果をより大にすることも可能である。

教室においても、河村教授指導のもとに悪性腫瘍患者の治療に際して動脈内に細管を留置し、これを介して制癌剤の投与を行なうことにより臨床的には一定の治療効果を収め得ることを認めている。然し、血管内、殊に動脈内にたとえ異物反応が少ないとはいえ、細管を挿入す

る事は血栓形成その他何らかの障害を来すことも考えられる。また挿入管で凝血を生ずるまでの期間が比較的短かいため、制癌剤の効果を充分發揮出来ない恨みもあり、出来るだけ長期間の持続留置が可能となるような一段の工夫が必要と考えられる場合も少なくない。

著者は、これら動脈内挿管に伴う諸条件を追究するため、以下の実験を行ない、いささかの知見を得たのでここに報告する。

第1編 動脈内挿管投与に関する基礎的検討

第1章 挿管用細管および抗凝血薬の選択と開通性ならびに生体動脈に与える影響について

DEBAKEY¹²⁾らが第2次大戦の戦傷者中、血管損傷によつて四肢切断をうけた患者は3,000例中、19.5%を占めると報告した事が今日、臨床に数多く用いられている代用血管研究の端緒となつた。この研究の初期において、INGRAHAM¹³⁾らがポリエチレンが生体異物反応が少ないと報告したことより、ポリエチレン管を血管欠損部に移植し代用血管とする試みがDONOVAN¹⁴⁾により紹介された。この報告は、ポリエチレン管そのものを人工血管として使用する事については幾多の問題を残していたが、血栓形成が予想外に少ない点についてポリエチレン管の秀れている事を示した。そしてポリエチレン管の一部に側管をもうけて、ヘパリン液を注入する事により管内での血液凝固を阻止しようと試み、全身循環血の凝固時間を延長する事なく、ヘパリンの適当な量を局所的に用いることによつて、血栓形成を阻止しうる可能性を報告した。

著者の行なつた以下の実験は一応これらの報告を参考にしたものである。

第1節 挿入留置用細管の種類と抗凝血薬

本実験に当り、著者の入手し得た細管の材料は次の4種類である。

- 1) ポリビニール管
- 2) ポリエチレン管
- 3) ダクロン管
- 4) シリコンラバー管

このうち、3)についてはその硬度が高く加塑性に欠けているため、実験に当り血管壁に損傷を来す事が多く使用を中止した。従つて実際に検討したのは5通りの細管であるが、その物理的性質は表1の如くである。

このうち、塩化ビニール管(以下PVと略す)においては、製品に乱れがあり、管径の不一致が多く購入にあたり一定の製品が揃わず、加塑剤によるためか、消毒液浸漬中に管径及び所定の長さに変化を来したのでこうした実験には不適当と思われた。

シリコンラバー管(以下SRと略す)については種

表 1

	PE # 5	PE # 10	PE No. 10	P. V.	S. R. 00
外径 mm	0.71	0.58	1.14	1.12	1.15
内径 mm	0.31	0.31	0.61	0.46	0.55
外径/ 内径	2.3	1.9	1.9	2.1	2.1
断面積 mm ²	1.28	0.76	2.36	3.27	3.20
伸び %	228	327	656	222	493
引張強さ g/mm ²	522.2	652.2	493.4	635.3	164.2
同上 g	669	748	1166	2080	526

種の秀れた特性が発表されてはいるが、管径比に比して柔軟度が高く、血管への挿入時に困難を伴ない、その固定時に管壁を圧迫し、内腔を閉鎖する事が往々にしてみられた。

ポリエチレン管(以下PEと略す)には、PE No. 10(米国 Clay Adams 社製) #5, #10(五十嵐社製)の3種類があるが、本実験においてはPE No. 10及び#10を採用した。これらは温度20°C~40°Cの間においては硬度に殆んど変化なく、伸び率でも同様である。

また管内を生理食塩水にて洗滌し、乾燥注射器にて採取した家兎血液をみたした後、その両端を絹糸にて結紮閉鎖し、37°Cの孵卵器にいれ、30秒毎にとりだして調べたところ、両者とも凝固時間に大差なく平均約4分で凝血を形成するのが認められた。なお管長は10cmに一定して行なつた結果である。

次に、管長を50cmに一定して、注射器を接続、指圧により水を注入したが、最大分時流量はPE No. 10は 5 ± 1 cc/min.であるに対し#10が 33 ± 2 cc/min.と著るしい相違があることが判つた。両者の内径比が2対1である割合に流量比の差が著るしい点は重要である。

これらの細管を動脈内に留置して薬液注入を反覆するためには、細管内に逆流してきた血液の凝固を防ぐ必要がある。著者は血管内に挿入した細管に逆流してきた血液を抗凝血剤で駆逐し、細管内をそれらの液でみたとすことにより血栓の生ずるのを防止しようとした。この場合、いかなる抗凝血薬を用いるのがもつとも適当であるが問題となるが、血液凝固に関しても現在なお種々の説があり、臨床で用いられている抗凝血薬にも1)二重磷酸塩、2)クエン酸ソーダ、3)ヘパリンなどがある。このうち、1)及び2)の抗凝血作用は脱カルシウム作用によるもので、3)は抗トロンビン作用によるものとされているが、留置細管内の血液は採取血と循環血との中間的性格を有するものであり、抗凝血剤の血液内拡散因子やその他の因子についても検討を要する。

第2節 動物実験

第1項 家兎を用いた場合の操作

実験動物としては体重 2 kg 前後の成熟雄性雑系白色家兎を用い、購入後一定量の乾燥固形飼料で飼育し水は適量に与え、1 週間以上飼育し充分環境に馴れたと思える頃に実験に供した。

挿管に用いた細管は PE 管で No. 10 (外径 0.6 mm, 内径 0.3 mm) 及び #10 (外径 1.1 mm, 内径 0.6 mm) の2種類で、長きは 50 cm に統一した。消毒は 0.1% 逆性石鹼液に 24 時間以上浸漬した後、滅菌生理食塩水で充分よく洗滌して用いた。

細管内にみたす抗凝血剤としては、3.8% テトラート液、10% チトラート液、ヘパリン加生理食塩水を用い、対照として生理食塩水を選んだ。

ペントバルビタールを家兎体重 kg 当り 12.5 mg を耳静脈より注射し麻酔を行ない、固定台に仰臥位に固定し右大腿内側部を剃毛、ヨードチンキにて消毒し次亜硫酸酒精にて脱色後後肢の長軸に沿ひ皮切約 3 cm をおき、大腿動脈を露出する。大腿動脈の末梢側を結紮、中枢側の血管壁に作った小横切開創より PE 管を予め計測した長さだけ中枢方向に挿入した後、血管と共に結紮固定する。挿入管の他端は皮下を通して背部に導き皮膚の小切開創より創外にひきだし、所定の操作を加えた後に、体外端を確実に結紮或いは熱を加えて閉鎖し、皮下に還納して創を縫合した。次回よりは、背部小切開創をひらいて皮下の PE 管をひきだし閉鎖部分を切断して注射針を接続、所定の薬剤を注入した後、結紮或いは熱を加えて断端を再び閉鎖して皮下に埋没した。これらの操作は可及的無菌的に行ない、操作終了後は家兎体重 kg 当りペニシリン 1 万単位、ストレプトマイシン 0.2 g を筋注し感染を予防した。

第2項 留置細管の開通性

前記の如く処置した家兎で挿入した PE 管の体外端より抗凝血剤を 0.5 cc あて注入し、直ちにその体外端を閉鎖する。24 時間後、皮下に埋没した PE 管をひきだし閉鎖部分を切断して直ちに血液の流出をみる場合を (+)、注射針をその断端に接続し注射器で僅かに陰圧を加えて血液の流出を認める際には (±)、この様な操作を加えても血液の流出をみない時は (－) と判定した。実験に使用した PE 管は挿管操作中に折れ曲ることは全くなく、また結紮固定を行なつても管腔が閉塞される事はない。しかも固定操作終了後に背部皮膚創よりひきだした PE 管から血液の流出が確認されていれば、こうした原因による血液の流出障害はないものと考えられる。従つて 24 時間後に PE 管体外端を切断し、血液逆流を認めない時は、挿入管腔か、挿入管の動脈内開口部

表 2 生理食塩水群 (対照群)

挿管長	家兎番号	体重 kg	挿管部血管外径	先端部血管外径	日 数							
					1	2	3	4	5	6	7	8
#10	3 cm	101	2.0	0.6	0.6	—	—					
		102	2.3	0.8	0.8	—	—					
		103	2.1	0.7	0.8	—	—					
	5 cm	104	2.1	0.6	0.7	—	—					
		105	2.0	0.5	0.8	—	—					
		106	2.2	0.7	0.8	—	—					
	7 cm	107	2.0	0.5	1.1	—	—					
		108	2.3	0.6	1.1	—	—					
		109	2.3	0.7	1.2	—	—					
PE. 10	3 cm	120	2.0	0.6	0.6	—	—					
		121	2.2	0.6	0.7	—	—					
		122	2.0	0.6	0.6	—	—					
	5 cm	123	2.3	0.6	0.7	—	—					
		124	2.1	0.7	0.7	—	—					
		225	2.1	0.5	0.7	—	—					
	7 cm	226	2.0	0.5	1.0	—	—					
		227	2.2	0.7	1.1	—	—					
		228	2.2	0.7	1.1	—	—					

表 3 3.8% チトラート群

挿管長	家兎番号	体重 kg	挿管部血管外径	先端部血管外径	日 数							
					1	2	3	4	5	6	7	8
#10	3 cm	130	2.5	0.7	0.7	—	—					
		131	2.3	0.6	0.7	—	—					
		132	2.3	0.6	0.7	—	—					
	5 cm	133	2.5	0.8	0.9	±	—					
		134	2.0	0.5	0.7	—	—					
		135	2.2	0.6	0.7	±	—					
	7 cm	136	2.2	0.6	1.2	±	±	±	—			
		137	2.3	0.7	1.0	±	±	±	—			
		138	2.2	0.7	1.2	±	±	±	—			
PE. 10	3 cm	110	2.0	0.5	0.6	±	—	—				
		111	2.5	0.7	0.7	±	±	±	—			
		112	2.3	0.7	0.7	±	—	—				
	5 cm	113	2.5	0.8	1.0	±	±	±	±	—		
		114	2.5	0.9	1.0	±	±	±	±	—		
		115	2.2	0.6	0.9	±	—	—				
	7 cm	116	2.2	0.7	1.2	±	±	±	±	±	—	
		117	2.3	0.7	1.2	±	±	±	±	±	—	
		118	2.3	0.7	1.2	±	±	±	±	±	—	

表 4 10% チトラート群

挿管長	家兎番号	体重 kg	挿管部血管外径	先端部血管外径	日 数							
					1	2	3	4	5	6	7	8
# 10	3cm	140	2.1	0.6	0.7	±	—	—				
		141	2.2	0.6	0.6	±	—	—				
		151	2.2	0.6	0.6	+	±	—	—			
	5cm	142	2.2	0.5	0.7	±	±	—	—			
		143	2.3	0.6	0.7	±	—	—				
		152	2.2	0.7	0.8	±	—	—				
	7cm	144	2.3	0.7	1.2	+	+	±	±	±	±	—
		145	2.3	0.6	1.2	+	+	+	+	—	—	
		153	2.5	0.7	1.3	+	+	+	+	±	±	—
PE. 10	3cm	150	2.0	0.6	0.6	+	+	+	±	—	—	
		154	2.2	0.5	0.6	+	+	±	±	—	—	
		160	2.2	4.6	0.7	+	+	+	—	—	—	
	5cm	155	2.2	0.5	0.7	+	±	±	±	±	—	—
		156	2.3	0.7	0.8	+	±	+	+	±	±	—
		161	2.2	0.6	0.8	+	+	±	±	±	±	—
	7cm	157	2.3	0.6	1.2	+	+	±	+	±	±	—
		158	2.2	0.6	1.1	+	+	+	±	±	±	—
		162	2.2	0.6	1.3	+	+	±	±	±	±	—

または動脈内に血栓が形成されて流出を妨げていると考えてよい。もし血管内に血栓を生じた場合は少々の陰圧を加えても血液の流出を認めない事は、本実験中(一)と判定した全例について確認した。かつ(一)の判定を2日間継続した例はすべてその原因として、血管内の血栓形成によるもので PE 管の走行や、血管内挿入端の血管壁との密着によるものではなかつた。また一旦、(一)と判定したものが、その後(+), 或いは(±)に変わった例は1例も認められなかつた。

表2は生理食塩水を用いた対照群の成績であるが、PE No. 10, #10ともに最初の14時間でいずれも完全に閉塞しているのがみられた。表3は3.8%チトラートを用いて凝血を阻止した場合であるが、細管管径の細いものが良く最長5日間にわたって PE 管から流動血液を吸引証明することが出来た。

動脈内に挿入された細管の長さはこの場合成績と直接の相関を証明することが出来なかつたが、アメリカ製 PE 管の方が日本製のものよりも成績が良いように思われ、これは製品規格の一定していることも関連があるのではないかと考えられる。

10% チトラート群では表4の如く更に凝血時間が延長しているが、この場合、細管の挿入長が長く血管径の太いものの方が成績が良いようである。その理由は明ら

表 5 1cc 中 50 単位ヘパリン加生理食塩水群

挿管長	家兎番号	体重 kg	挿管部血管外径	先端部血管外径	日 数							
					1	2	3	4	5	6	7	8
No. 10	3cm	170	2.2	0.6	0.6	—	—					
		171	2.0	0.5	0.6	—	—					
		172	2.2	0.6	0.6	—	—					
	5cm	173	2.3	0.7	0.7	—	—					
		174	2.4	0.6	0.7	—	—					
		175	2.2	0.7	0.9	—	—					
	7cm	176	2.3	0.7	1.2	±	±	—	—			
		177	2.5	0.7	1.3	+	±	±	—	—		
		178	2.4	0.7	1.2	+	±	±	—	—		
PE. 10	3cm	179	2.2	0.5	0.6	±	—	—				
		180	2.2	0.6	0.6	±	—	—				
		182	2.4	0.6	0.6	±	—	—				
	5cm	184	2.3	0.6	0.6	±	±	±	—	—		
		185	2.3	0.5	0.7	—	—					
		188	2.5	0.5	0.6	±	—	—				
	7cm	186	2.2	0.5	1.0	+	±	±	+	+	—	—
		187	2.4	0.6	1.1	±	±	±	±	—	—	
		189	2.4	0.5	1.2	±	±	—	—			

表 6 1cc 中 100 単位ヘパリン加生理食塩水群

挿管長	家兎番号	体重 kg	挿管部血管外径	先端部血管外径	日 数							
					1	2	3	4	5	6	7	8
No. 10	3cm	050	2.2	0.5	0.6	—	—					
		051	2.2	0.5	0.5	—	—					
		052	2.5	0.6	0.6	±	—	—				
	5cm	055	2.0	0.6	0.7	+	—	—				
		056	2.4	0.6	0.6	—	—					
		059	2.3	0.6	0.7	+	±	—	—			
	7cm	060	2.5	0.6	1.0	+	+	+	+	±	±	+
		061	2.2	0.5	0.9	±	±	+	+	±	±	—
		062	2.2	0.6	1.1	+	+	+	±	±	±	—
PE. 10	3cm	065	2.0	0.6	0.6	+	+	+	±	+	—	—
		066	2.2	0.6	0.6	+	±	±	±	±	±	—
		067	2.2	0.6	0.6	±	+	+	±	±	±	—
	5cm	070	2.3	0.5	0.6	+	+	±	+	±	±	±
		071	2.5	0.7	0.7	+	+	+	±	±	±	±
		072	2.3	0.6	0.7	+	+	+	±	±	±	—
	7cm	074	2.5	0.6	1.2	+	+	+	+	+	+	±
		075	2.5	0.7	1.1	+	+	+	+	+	±	±
		076	2.3	0.6	1.1	+	+	+	±	±	±	±

かでないが、動脈の挿管部に血栓が生じ中枢に向つて延びていつてもこれが細管の動脈内開口部に達するのに時間がかかることと、細管内のチトラートと血液が開口部附近でよく混合し長期間にわたつて凝血阻止に有効な濃度を維持し得るためなどではないかと思える。

これに対してヘパリンは表5の如く、1cc中50単位の割合で用いた場合あまり凝血阻止効果が期待出来ないのに、表6の如く濃度を倍にして100単位含有生理食塩水を用いた時は本実験最高の8日間(+)3例を得ている。もつともこのヘパリン量は家兎の場合概ね体重kg当り0.5mgに相当するので、全身循環血にも或程度の凝固能低下をきたしていることが考えられるが、いずれにしても動脈内挿管に伴用する抗凝血薬の使用基準として充分参考になるのではないかと思われる。ヘパリン100単位を1ccの生理食塩水に溶解して用いた場合は適当なPE管を用いる限り概ね5日間の連続的薬剤投与が可能となり、動脈内挿管投与の果す役割もまた大なるのではないかと考えられる。

第3項 血管の肉眼的及び組織学的変化

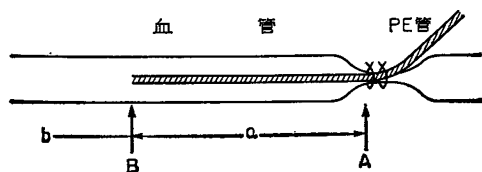
本調査の対象には、前項の実験で7日間以上操作が可能であつた例を用いた。即ち、表7に示した11羽で、すべて耳静脈より空気を注入して致死せしめたものを直ちに実験に供した。

肉眼的にPE管挿入部分、図1によるa部分では周囲組織との癒着がみとめられ線維性膜性に固定され、鋭的

表 7

家兎番号	挿入細管 外 径	抗 凝 血 剤	挿入長	先端血管 外 径
157	0.6 mm	10%チトラート液	7 cm	1.2 mm
158	"	"	"	1.1 mm
144	1.1 mm	"	"	1.2 mm
070	0.6 mm	1 cc 中 100 単位 ヘパリン	5 cm	0.6 mm
071	"	加生理食塩水液	"	0.7 mm
072	"	"	"	0.7 mm
074	"	"	7 cm	1.2 mm
075	"	"	"	1.1 mm
076	"	"	"	1.1 mm
062	1.1 mm	"	"	1.1 mm
060	1.1 mm	"	"	1.0 mm

図 1



に剥離しうるが、鈍的にはやや困難である。殊に家兎番号070, 071, 072の挿管長5cmの群においてその傾向が強い。然し全例とも感染、化膿を示す所見はなく、挿管操作時に血管を周囲組織より剥離した如き手術時の影響が強いと思える。癒着は中枢方向に進むに従つて少なくなっている。図のb部分に至ると殆んど認められない。挿管長5cm群でaの部分は鋭的に行なわねば剥離は困難であり、血管壁の色調も白濁していたが、b部分に至れば通常の血管の外観をみせている。挿管長7cm群中、挿入管外径1.1mm群(家兎番号144, 060, 062)では、a部分は血管外壁の色調はやや白濁し、血管に小切開をいれPE管を挿入した部、図のA点より計測して最長5cm、最短2cmで周囲組織よりの剥離は鋭的に行なわねばならなかつた。それより中枢側では鈍的に行ない得た。b部分に至れば殆んど通常の血管壁外観と大差なく周囲組織よりの癒着も極く軽度である。挿入管外径0.6mm群(家兎番号157, 158, 074, 075, 076)では、A点より最長4cm、最短2cmにては前記と同様の所見をみ、血管壁もやや白濁しているが、それより中枢部分では剥離は容易である。全例ともb部分の血管が拡張している所見はなかつた(表7)。

次に、血管内壁について、挿入管外径1.1mm群ではA点より最長5cm、最短2cmにわたり挿入管と密に附着しているが潰瘍形成はない。然し血管を開くに通常の血管壁よりも硬く開き難い。B点で挿入管にフィブリン様の附着物をみとめ、その部に一致して内壁が少しく肥厚している様にみられたが、糜爛、潰瘍形成はなかつた。挿入管外径0.6mm群中、挿入長5cm群ではa部分全長にわたり血管と挿入管とは附着し血管弾性はやや減じている感があつたが、内壁に潰瘍、出血斑等はない。然し挿入管先端部分に長さ0.7~0.3cmにフィブリン様物の附着が末梢側に向いみられた。b部分は殆んど通常の内壁外観を呈している。挿入長7cm群では、A点より計測し最長4cm、最短2cmにわたり血管と挿入管が附着している所見を認めたがその部には出血斑、潰瘍等はなく、ただ瘢痕化している様な感をみた。その他のa部分では血管弾性に少しく硬い感をもつのみで潰瘍等は認めない。挿入管先端より末梢側へ0.2~0.5cmのフィブリン様物の附着が挿入管壁にあつたが、内壁には異常所見はなく、b部分では全く変化はない。

これら血管はB点及び1/2a部分の2カ所で長さ1cmに横切し10%中性ホルマリンで固定後、アルコール脱水、パラフィン包埋にて6μ切片とし、ヘマトキシリン・エオジン染色を施して鏡検した。

1/2a部分においては、内膜の肥厚はみられず、ほぼ

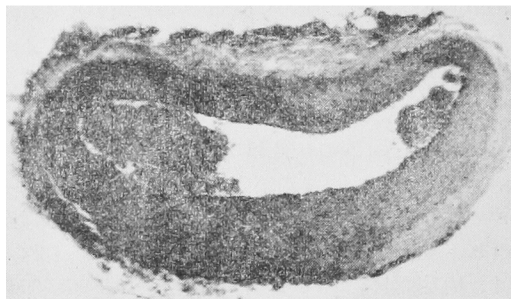


写真 1



写真 2

正常所見がえられ、挿入管により惹起されるが如き炎症所見もみられない。B点においてもほぼ同様で内膜部分に肥厚もなく中膜、外膜に円形細胞浸潤所見もなかった(写真 1, 2)。

以上の成績から、挿入管による血管壁の炎症反応は極めて軽度なものであり、PE管を持続的挿入管として留置しても重大な障害を惹起する危険のないことが判った。

第4項 犬における血管壁の変化

体重 10 kg 前後の成犬を選び約 10 日間以上飼育し環境に馴れたと思える頃にペントバルビタールにて麻酔を施し、仰臥位に固定した。剃毛、消毒後大腿動脈を露

出し、その末梢側を結紮、それより中枢側で小横切開創を作り、その創より挿管する。挿入細管としては 24 時間、0.1% 逆性石鹼液にて浸漬消毒し、生理食塩水にて充分洗滌した外径 1.1 mm, 内径 0.6 mm の PE 管を用いた。PE 管の内腔は 1 cc 中 100 単位ヘパリン加生理食塩中でみだし一方の端を絹糸にて結紮閉鎖したものの開放端より挿入して中枢方向に向つて進め長さ 10 cm 挿入した後絹糸で血管と共に結紮固定、皮膚創は縫合閉鎖した。術後感染予防の目的で 3 日間、テトラサイクリン 100 mg を筋注した。術後、剖検するまで、細管には何らの処置も加えず放置し、7 日目、10 日目、12 日目に脱血死せしめ剖検した。

皮膚創部に炎症々状なく癒痕状に一次的治癒している。PE 管を挿入した A 点は線維性に幅 2 cm にわたり周囲組織と強く癒着し鋭的に剥離しなければならない。その部より中枢側に向かうに従い、この変化は少なく前回の手術操作が加えられていない部分では通常の血管の如き外観を呈している。従つてこれらは手術操作により起つたもので、挿入管によるための癒着でないと思える。A 点で平均 3 cm にわたり周囲組織と癒着している血管壁はその弾性にやや減少を認め白濁している。その他の a 部分の血管壁は殆んど通常で鈍的に剥離し得る。内腔を開くと挿入管先端より最長 3 cm, 最短 1 cm に挿入管周囲にフィブリン様白色線維様物を認めた。No. 1 の例では A 点より中枢側に長さ 2 cm に同様物質の充満があつたが、容易に血管壁より剥離することが出来た。

内膜をみるに、a 部分の肥厚、出血斑等はなく、特に変化をみなかつた。B 点で No. 4 の例に長径 4 mm, 短径 1 mm の潰瘍形成の如き所見を得たが、その他の例では特別な所見はみられなかつた。外膜には著変なく、b 部分では内膜も正常の所見を呈していた(表 8)。

挿入管腔では、その血管内開放端より最長 3 cm, 最短 0.5 cm まで血液の進入が認められたが、いずれも凝血はみられず、流動性であつた(写真 3, 4)。

これらの標本は B 点において幅 1 cm に横切し、10% 中性ホルマリン液で固定、パラフィン切片となしヘマトキシリン エオジン染色を施し鏡検した。

No. 4 においては、組織学的にも写真 5 の如くに血栓形成がみられ、内膜はその血栓部分周囲よりやや肥厚がみられる。血栓部分は線維素が折出し、血球成分が点在している。然し円形細胞浸潤はみられず、中膜、外膜にも細胞浸潤はない。それら以外の周囲血管部分はほぼ正常で円形細胞浸潤もな

表 8

No.	挿入管径	挿入長さ	留置日数	血管所見
1	0.6 mm/1.1 mm	7 cm	7	著変なし
2	0.6/1.1	10	7	やや膨隆した点状の癒痕様の部分をみとめる
3	0.6/1.1	7	10	著変なし
4	0.6/1.1	10	10	潰瘍の如き形をもつ凝血塊をみとめる
6	0.3/0.7	7	12	著変なし
8	0.6/1.1	10	12	著変なし

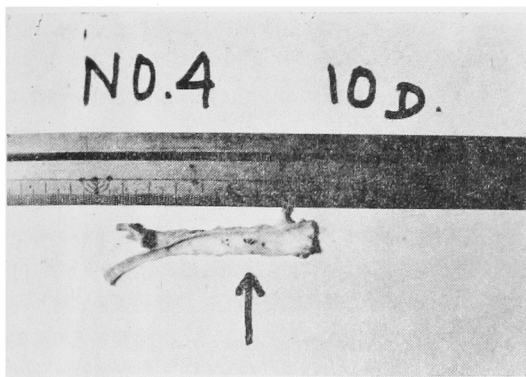


写真 3

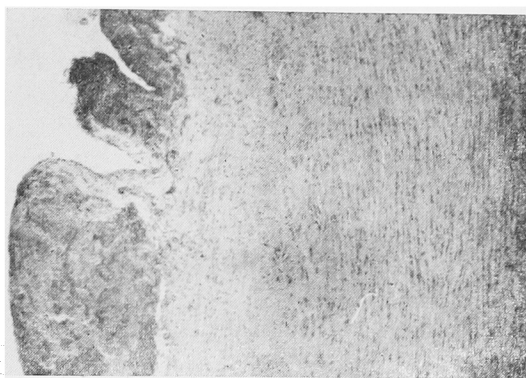


写真 6

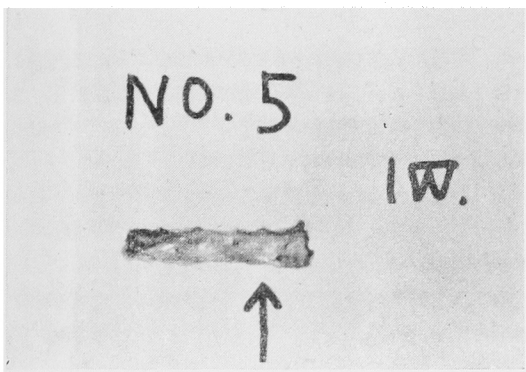


写真 4

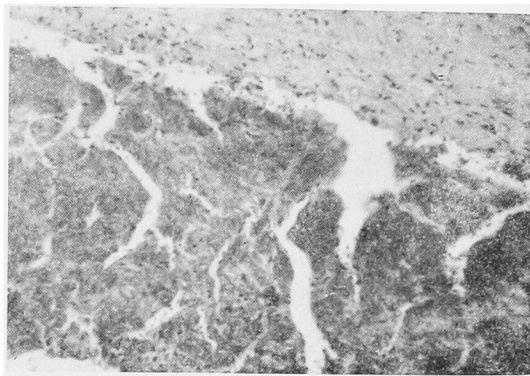


写真 7

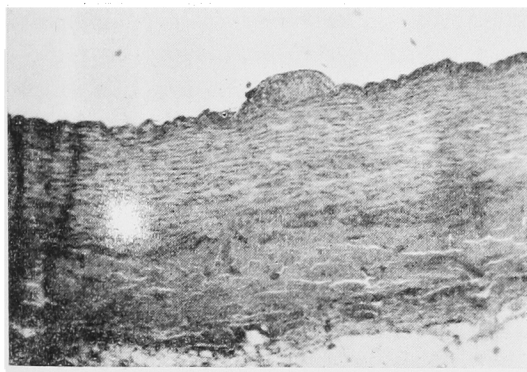


写真 5

く、内膜の肥厚もみられない、従つてこれは、挿入管先端の機械的刺戟によるもので、挿入管先端を充分鈍とすれば、内膜損傷がさけられこの様な結果を来すことはないと思われる。事実、他の標本ではほぼ正常な内膜を保持している事からみても挿入管先端を更に工夫することによりこうした障害を避けることが出来ると考えられる。

第3節 人の血管壁に与える影響

人における血管壁に与える影響は剖検により検索した。症例は 27 才、女、胃癌巨大肝転移ある患者で、左

大腿動脈より分岐する筋肉枝を求め、その部より外径 1.7 mm、内径 0.6 mm の PE 管を中枢側に向け 35 cm 挿入、ほぼ腹腔動脈が腹部大動脈より分岐すると推定される部分迄挿入固定し、その管を介して連日エンドキサンを 1 回 100 mg、1 日 2 回投与したが、術後 10 日目に死亡し死後約 10 時間にて剖検された。

挿管部分の血管の全長にわたり肉眼的にその外観に著明な変化はなく、挿管を行なう際に加えた手術部分に癒着をみたが、炎症変化は軽度である。内腔を開くと挿入管の血管内端より長さ 2 cm にフィブリン様線維性附着物を少量認めたが、挿入管との附着は疎で用手的に簡単に剝離出来る。挿入管内には凝血を認めず流動性の血液を約 2 cm にわたつてみた。血管内膜はその全長に殆んど変化をみないがただ PE 管の血管内端が内膜と接触していたと思える部分に長径 7 mm、短径 2 mm の潰瘍部分を認めた。それ以外は殆んど変化はなく、内腔のいづれにも肉眼的には血栓、凝血はみなかつた。

組織学的検索は、10% 中性ホルマリン固定後パラフィン切片となし、ヘマトキシリン エオジン染色を施し鏡検した。

写真 6 の如くに一部血管壁に血栓形成所見がみられ、線維素析出に混在して写真 7 の如く血球成分が認められ

るが、円形細胞浸潤はない。即ち、細管の機械的刺戟によつて内膜が傷つけられその部分にこの様な変化が来たと考えるのが妥当であろう。その他の部分の血管内膜及び中膜外膜にはいずれの部分も異常所見は認められないし、円形細胞浸潤もみられない。以上の所見は犬の実験における場合と極めて類似しており、PE管が生体に異物反応をおこす事が少ないとはいえ、挿入管先端を充分鈍にかつ滑らかにする事がこれら障害の発生を防止するために重要なことがわかる。

第4節 考按ならびに小括

KLOPP¹⁵⁾¹⁶⁾, BIERMANN¹⁷⁾¹⁸⁾等は挿入管の選択に當つて特に注意は払つていない様にみられ、そのために来す障害については基礎的検討を行なつていないし、かつ留置するに當り細管内に生ずるであろう血栓についても記載をみていないが、これは何らかの障害がみられなかつたためではなく、臨床に特に重要な障害とならなかつたと判断したためであろう。然し本邦の報告では細管内或いは血管壁に生じた血栓による障害の報告がある。また本邦報告での細管の血管壁にあたる障害についての検討は白羽¹⁹⁾らが報告しているのみであるが、これとても血管径と挿入細管外径との検討等は行なつておらず、単に内膜の肥厚があつたのみに記載がとどまつている。著者はこれらの点について検討した。

挿入細管に関しては、KLOPP¹⁵⁾¹⁶⁾, BIERMANN¹⁷⁾¹⁸⁾, BYRON²⁰⁾, GRADY²¹⁾, BONNER²²⁾, SULIVAN²³⁻²⁵⁾, 白羽¹⁹⁾, 徳山²⁶⁾らはPE管、藤森²⁷⁾はPV管を使つてそれぞれの経験を述べてはいるが、これを選択した理由についての記述はみられない。

細管内に逆流した血液を駆逐し、凝血を防ぐ抗凝血剤についても未だ充分な検討はないようである。単にチトラート液、ヘパリン液、生理食塩水等を使っているにすぎず、著者の如く24時間後に挿入細管の閉鎖端を開放すれば直ちに血液が細管内を逆流するのを認めるという厳密な条件を附した検討は行なわれていない。これらの点について上記の実験成績を要約すれば、高濃度ヘパリン加生理食塩水液を用いる事によつて24時間放置しておいても留置細管の開通を5日以上確保することが可能となる。然しこれは挿入細管径と被挿管血管径に関連があり、その比が大なる場合には細管が血栓により閉塞され使用不可能になることが少ない。

血管内膜に与える障害について白羽¹⁹⁾らは犬を用いた実験を行ない、細管先端が存在した血管内膜に48時間で損傷があり32日目では器質化され、組織学的に肥厚があつたとしている。著者の場合は犬で10日目の血管内膜に潰瘍形成をみ、組織学的には血栓が証明されているが、それはいずれも他臓器に対する障害を惹起してい

ない事より、臨床的には支障なしと見做して良いと考えられる。

然し乍ら、挿入細管については尚、検討を要する点が残つており、その硬度、組織刺戟性について更に秀れた合成樹脂製品の出現がまたれる。

以上、本章実験ならびに臨床例の成績を要約すると、

i 動脈内に挿入する細管に就いて物理的検討を行なつた結果、PE管がもつとも適当と思われる。

ii 家兎を用いて挿入細管径と被挿管血管径、挿入長及び抗凝血剤について検討したところ、血管外径と挿入管外径の比が大であつて、抗凝血剤として高濃度ヘパリン加生理食塩水を用いた群に長期間にわたる挿入細管の開通を認めた。

iii 家兎、犬及び人について挿入管による血管内膜の損傷を調査したが、挿入管先端の機械刺戟による血管内膜の小潰瘍或いは組織学的な血栓形成などを1, 2の例に認めたほか、重篤な障害は発見していない。

iv 挿入管先端を充分鈍及び滑にする事によりこれらの障害を回避出来ると思われるが、こうした事が臨床とくに重大な結果を招来するとは考え難い。

第2章 動脈内挿管投与による注入液の血液ならびに組織内分布

第1節 挿管部位について

動脈内挿管投与法はKLOPP (1950)¹⁵⁾らが悪性腫瘍に灌注する動脈内にPE管を血流の方向、即ち順行性に挿管しナイトロジェン・マスタードの反復投与を行なつたのを最初として種々の方法が行なわれているが大別すれば次の如くなる。

A) 解剖学的順行性投与法

目的とする部分に灌注する動脈の中枢側より末梢側に向い挿管する方法で、BIERMANN¹⁷⁾らが発表した肝腫瘍に対する肝動脈内挿管投与法がこれに当る。

B) 生理学的順行性投与法

目的とする部分に灌注する動脈の中枢側にて挿管しその動脈血流に従つて薬液を目的とする部分に流入する様に計る方法で、Aとの相違は本方法では目的部分に高濃度流入するが他の部分にも流入は免れない。GRADY²¹⁾らが脳内腫瘍、頸部腫瘍の治療に用いた如く、総頸動脈に挿管し、内頸或いは外頸動脈部分迄は挿管しないもので注入された薬液は総頸動脈流域に流れる。

C) 解剖学的逆行性投与法

動脈の末梢部分より挿管し中枢側に向つて進め、目的とする部分へ灌注する動脈の開口する部に止め、薬液は血流の方向に従い流入せしめようとする方法で、白羽¹⁹⁾, 寺中²⁸⁾が消化器腫瘍の治療に応用したもので、例えば胃癌の場合、動脈末梢側より腹部大動脈内に挿管し腹腔動

脈開口部に至らしめ薬剤を投与するもので血流により目的とする部分より以外の部位へも薬液の流入をみる事がある。

D) 生理学的逆行性投与法

動脈の末梢側より中枢側向に挿管し、その動脈の末梢側は結紮或いは薬剤投与時に圧を加え血流を変化せしめて血流にさからつて目的とする部分に薬液を到達せしめようとする方法である。本法は教室の佐藤²⁹⁾が実験を行ない、殊に胃において結紮部位と注入圧に関して検討を行なつた。臨床的には藤森²⁷⁾の方法がこれに当る。

以上の如く、報告書により種々の方法がとられているが目的とする部分に高濃度の薬液を流入せしめるには勿論Aの方法が合目的なのは自明であるが技術的に困難な事が多く殊に胃では血管吻合が多く挿管血管部位の選択に困難を伴う事が予想される。

本実験において著者は、A及びBの方法が合目的であろうと考え、臨床的に応用される機会が多いと予想されるBの方法を用いた。

第2節 放射性同位元素による検討

動脈内挿管投与法の一つの目的として局所高濃度薬剤投与があげられる。またその組織部分に薬剤が停留、沈着する割合が高いとも考えられる。それにより病巣に浸入する集中的な薬剤効果を期待し、然も全身的な副作用を軽減せしめ得ると考えられる。著者は放射性同位元素を追跡子として投与経路を異にして投与し、組織沈着度及び全身循環系へ漏出した追跡子の全身臓器組織への分布及び血中の状態を検討した。

第1項 実験方法

目的とする薬剤そのものを使用して行なうのが理想であるが、制癌剤その他大部分の薬剤は定量に困難がありかつ不正確となり易い生物学的定量法によらねばならないことが多い。従つて動脈内挿管投与時の薬剤分布を推測するため、次の放射性同位元素を実験に用いた。

1 Y⁹¹

2 Radioactive Iodinated Serum Albumin

投与経路として、静脈内投与法では家兎の一側耳静脈より、動脈内投与法では一側大腿動脈より中枢側に挿管し腹部大動脈が総腸管動脈に分岐する部分に先端が正しく位置する如く固定されたPE管を介して行なつた。

血中濃度の測定にあつては耳静脈より経時的にヘパリンで処置した時計血内にとり、正確にその1mlを測り、内径15mmの無鉛試験管にいれ、Well-type Scintillation Counter (Automatic scaler type EKCO Electronics Ltd., England) にて cpm/Wet tissue を求めた。

組織内濃度を測定する場合、各臓器組織を磨砕し、正

確に湿重量1gを秤量し検体とした。副腎の如き1gにみえない臓器では正確にその全重量を秤量し放射能測定後に1g値に換算し比放射能とした。検体は内径15mmの無鉛試験管にとり前記のScintillation Counterにてcpm/g. organを求めた。いずれの場合においても試料は5~7mm程度の厚さを生ずるのでSelfabsorption back scatteringによる測定誤差が問題となるが、同一材料について3回計測しその平均値をとって誤差の大なるを防いだ。

第2項 実験成績

Y⁹¹を静脈ならびに動脈内に投与した時の血液内RSAの時間的推移は図2に示した如くである。静脈内投与では3分後に9.8%、動脈内投与では6.8%を示しているが、5分後では両者がほぼ同じ値に達し、静脈内投与では下降、動脈内投与では上昇して8.3%前後を示している。然し全体の傾向として注射後30分までは静脈内投与の方が動脈内投与よりも血中RSA値は高くその後はこうした差を認めない様になる。

またこの時の各臓器におけるY⁹¹のSA値を測定してみると表9の如くで、静脈内投与では排泄路に当る腎でその値が高くなっているが、体の頭側半部と尾側半部との間に著しい差はなく、肝や睾丸などY⁹¹と親和性ある臓器の値が高くなっているにすぎない。

一方動脈内投与の場合は、明らかに尾側半部に属する臓器の値が高く、大腿筋肉や大腿骨髄のRSA値が静脈内投与の2倍以上に達しているのは当然のことながら興味がある。動脈内挿管先端の位置は総腸骨動脈分岐部においてあつたに拘わらず腎のSA値が著しく高い

図2 Y⁹¹

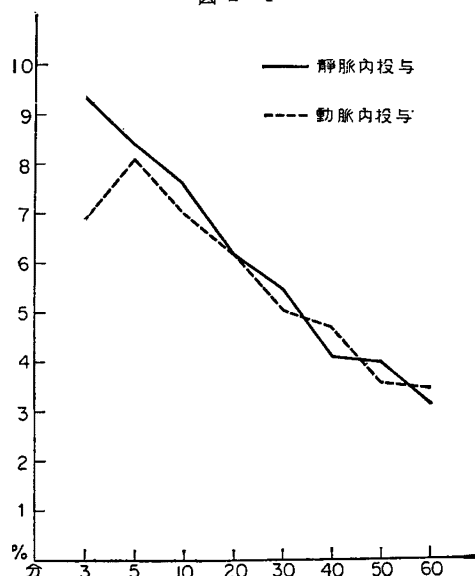


表 9 Y^{91} 投与時臓器分布

	静 脈 内 投 与				動 脈 内 投 与			
	Y-1	Y-2	Y-3	平 均	Y-11	Y-12	Y-13	平 均
心	2416	2051	2355	2274	2577	2594	2519	2363
肝	4458	4825	4792	4358	2434	2755	2509	2566
肺	3550	3254	3677	3294	3792	3799	3875	3789
胃	2799	2593	2543	2645	2498	2111	2401	2337
小 腸	1536	1498	1530	1521	2049	2000	2215	2088
大 腸	1559	1500	1549	1536	1318	1515	1329	1387
脾	2483	2210	2591	2428	2180	2421	2455	2349
腎	18737	18823	19922	19161	35353	40591	46980	40975
副 腎	2530	2410	2621	2521	3117	3229	3198	3181
大腿筋肉	1083	1009	1215	1302	4435	5233	5005	4891
大腿骨髓	1479	1397	1129	1335	3781	3994	3671	3682
辜 丸	4528	4239	4099	4288	1816	1905	1840	1854

ことは種々の理由が考えられるが、いずれにしてもこうした投与法を行なう場合に留意しておく必要があると思われる。

次に RISA- I^{131} を用いて同様の実験を行なうと、血中濃度においては静脈内投与と動脈内投与の間に著しい相違が現われてくる。即ち静脈内投与による RISA- I^{131} の血中 RSA 値は注射 3 分後に 22% を示すが、時間の推移と共に直線的に下降し、60 分後には 17% 以下となるが動脈内投与では 3 分後の値が平均 26.7% で静脈内投与と同じく高いにも拘わらず、30 分後には更に 31% に迄上昇し、60 分後でも

25% の高値を保っている。

各臓器における SA 値をみると表 10 の如く動脈内投与の方が高い値を示しているが、これは或程度血中濃度と関連するものと考えられる。然し、動脈内挿管投与によつてもつとも大量の RISA- I^{131} が流入すると考えられる大腿筋肉の値が Y^{91} の場合と同様に高く出ているのにくらべて、大腿骨髓ではかえつてその値が低くなっているのは興味がある。

第 3 項 考按ならびに小括

末梢血中同位元素濃度を静脈内投与と動脈内挿管投与のそれぞれについて検討したが、 Y^{91} 及び RISA- I^{131} いずれの場合も動脈内投与によつて最高値に達する時間は静脈内投与のそれより長くかつている。これは、動脈内に投与した同位元素は組織内に一時停留し、徐々に放出されるためと考えられる。一方、臓器内濃度をみると、それぞれの同位元素の性質を示して沈着する臓器に強い放射能を認めるが、動注部分の組織内には特に高い放射能を認める。これを血中濃度分布とくらべてみれば一度吸着し徐々に血中に放出されていると推論しても差し支えないと思える。ところが骨髓内の比放射能は、動脈内投与のそれより静脈内投与における値の方が高く現われており、誠に意外な成績を示した。その原因が何であるか即断することは出来ないが、この成績よりみれば制癌剤の動脈内投与時に末梢白血球数減少の程度が少ない事実もあながち血中濃度が低いためばかりではないかも知れない。

以上本節を要約すると

i 放射性同位元素を静脈及び動脈の異なる経路から投与し、それぞれの末梢血中濃度及び臓器分布について検討した。

ii 血中分布は動脈内投与時、最高値を示すのは投与

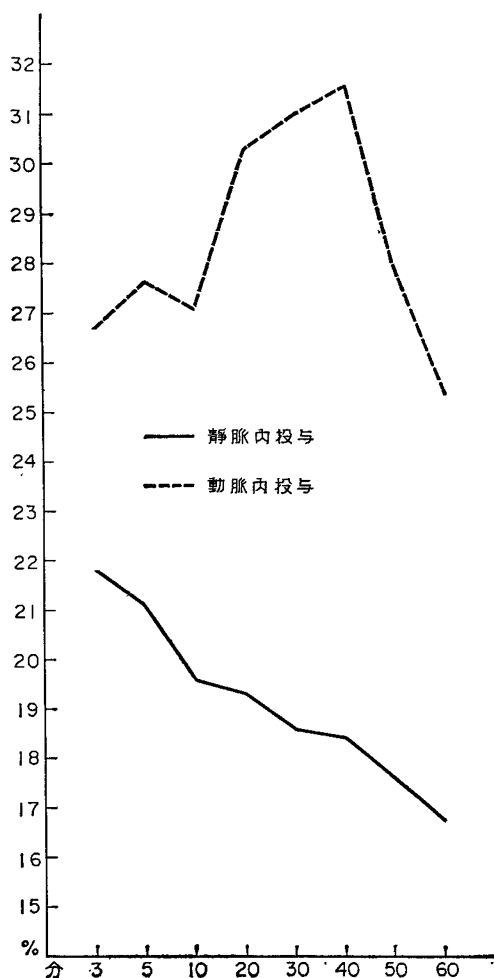
図 3 I^{131} 

表 10 RISA-I¹³¹ 投与時臓器分布

	静 脈 内 投 与				動 脈 内 投 与			
	R-1	R-2	R-3		R-11	R-12	R-13	
心	19629	38055	29757	29147	49201	39559	51101	46620
肝	27210	54763	51109	42674	57634	59999	55324	57652
肺	28457	66157	60999	45204	66715	67779	69197	67897
胃	8921	20722	21557	17067	20072	19105	16332	16503
小 腸	4942	10236	11522	8900	10523	9992	10090	10020
大 腸	3765	8917	7954	6812	8117	8117	8529	8254
脾	18960	27272	28255	24829	22277	25593	22354	33408
腎	44159	78888	81177	68075	79951	80184	88211	82782
副 腎	23653	36656	35544	31951	36755	36665	34118	35846
大腿筋肉	3345	4533	4004	3961	14435	15520	12332	14096
大腿骨髓	18855	43473	39728	34019	8473	7959	9350	8594
辜 丸	10062	16747	15746	14152	17446	19929	20366	19247

後暫時経過してからであり、これは組織内に一度停留し徐々に放出されるためと思える。

iii 臓器内分布は、動脈内投与を行なった場合、その支配下組織内に強い放射能を検出するが、骨髓中の放射能は静脈内投与に比して動脈内投与の方がかえって小であった。

第2編 制癌剤の動脈内挿管投与に関する検討

第1章 制癌剤の投与経路——静脈及び動脈内挿管——がその副作用出現に及ぼす影響について

第1節 末梢血中白血球の変化

実験動物として体重 2 kg 前後の雑系雄性成熟白色家兎を使用した。家兎末梢血液中の白血球数は極めて動揺しやすいもので³⁰⁾、家兎はなるべく愛護的に扱い、1羽を1飼育箱にいれ一定量の乾燥固形飼料を与え水は適当に与えた。家兎は購入後約1週間放置し環境に慣らした後、更に約1週間、末梢白血球数を測定しほぼ一定したところで実験を開始した。測定にあたっては日差及び食餌による影響をさけるため、午前中、飼料を与える前に測定したが、家兎は静かに金属性円筒型固定器に入れ、定めた側の耳静脈を注射針により傷つけ流出する血液の最初一滴はガーゼにて拭きとり、検定済の白血球測定用のメランジュールの目盛1まで血液を吸い、チュルク氏液にて目盛まで稀釈し、これを約5分間振盪、ピュルゲル型血球計算盤を用いて5回算定しその平均をとった。尚、同一家兎に実験終了まで同一のメランジュールを用いて測定した。

静脈内投与は一側耳静脈より、動脈内投与は第1編に述べたと同様の方法にて一側大腿動脈より逆行性にPE管を挿入し、他側大腿動脈に薬液が流入する様に固定し、この細管を通じて投与した。両群とも実験終了までテトラサイクリン 20 mg/kg を投与したが、これは動脈

内挿管時の感染を予防するためと、静脈内投与群では動脈内投与群と同一の条件とする目的で投与したのである。

実験に使用した制癌剤はエチレンイミン系のテスパミン（住友化学製）及び抗生物質系のマイトマイシンC（協和酸酵製）を選び、薬剤の濃度は次の如くに定めた。

テスパミン（以下、TSP とす）

0.1 mg/cc/kg, 0.3 mg/cc/kg, 0.5 mg/cc/kg

マイトマイシンC（以下、MMC と略）

0.04 mg/cc/kg 0.2 mg/cc/kg 0.2 mg/cc/kg

薬剤は使用直前に生理食塩水にて 1

cc 当り上記の濃度になる様作製、使用した。

家兎群は、それぞれ薬剤濃度各群について5羽をもつて1群とし、静脈内投与群、動脈内挿管投与群に分け計12群 60羽を用いた。

薬剤投与期間は連続7日間とした。

図4は TSP 0.1 mg/cc/kg を静脈及び動脈内に投与した時の白血球数の変化を表示したものであるが、最初の算用数字は TSP 投与前3日間の経過を示し、次のアラビア数字は投与中、あとの算用数字は投与中止後の変化

図 4 TSP 0.1 mg/cc/kg

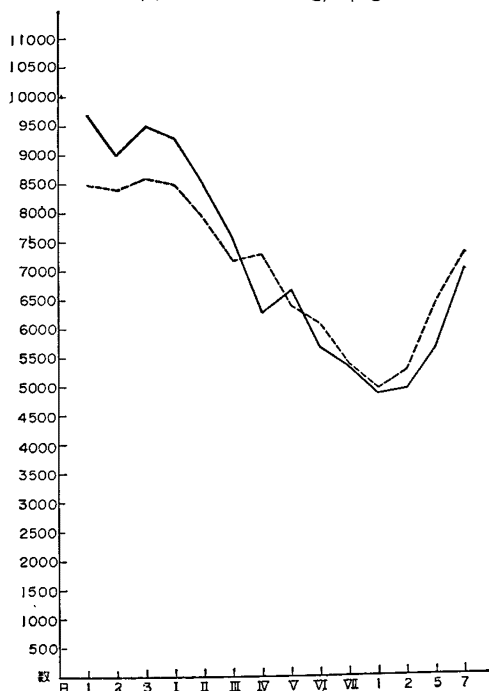


図 5 TSP 0.3 mg/cc/kg

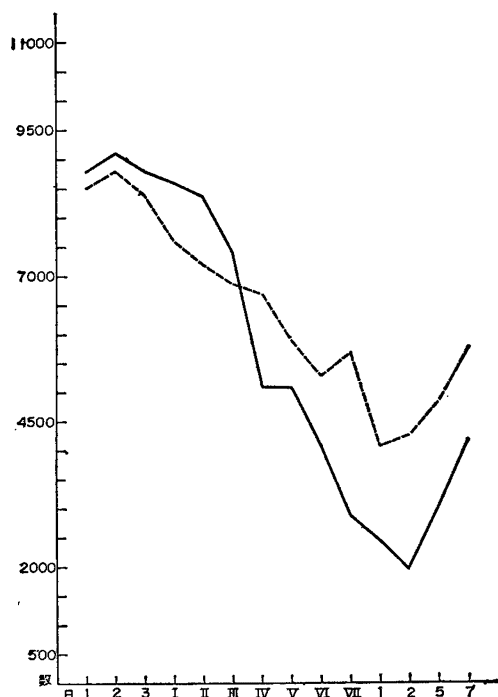


図 7 MMC 0.04 mg/cc/kg

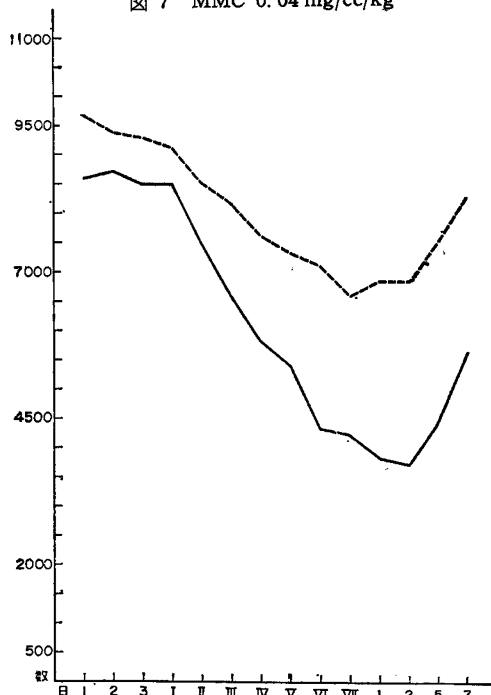
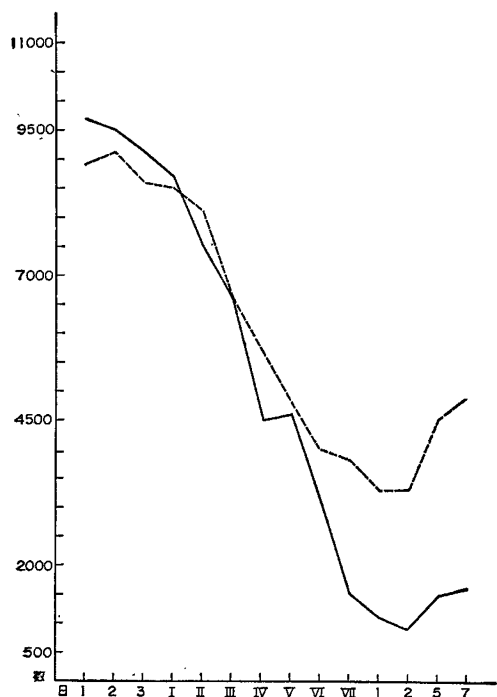


図 6 TSP 0.5 mg/cc/kg



を表わしている。図中の実線は静脈内投与の、破線は動脈内挿管投与の各々5羽の平均白血球数を表わしている。前述の如く家兎の末梢白血球数は動揺がかなり甚だしいとはいえ、両曲線の経過は或程度静脈内投与と動脈内投与との相違を示唆しているように見える。

この傾向は次の TSP 0.5 mg/cc/kg 投与群において図5にみられる如く、更に顕著となり連日静脈内投与を継続することによって著しい末梢白血球数の減少を来たすのに、動脈内投与の場合はその程度がかなり軽減されている事が判る。

図6の TSP 0.5 mg/cc/kg 投与群では、静脈内投与と動脈内投与の相違は更に著明となり、投与法が家兎末梢血中白血球数の減少程度と強い関連を有することが明らかとなった。

次に MMC 投与による末梢血中白血球数の変化を調べたが、図7は MMC 0.04 mg/cc/kg の静脈内投与と動脈内挿管投与の場合における各々5羽の家兎白血球数を平均して経日の推移を曲線で示したものである。

経過日数の数字は TSP 投与群の場合と同様であるが、静脈内投与による白血球数の減少はここでも著明に現われており、動脈内挿管投与の場合に比較して明らかな相違が認められる。

MMC の投与量を 0.12 mg/cc/kg に増加した群ではこの傾向が一層強くなり、図8にみられるように破線で示した動脈内挿管投与群の白血球数は静脈内投与群より

図 8 MMC 0.12 mg/cc/kg

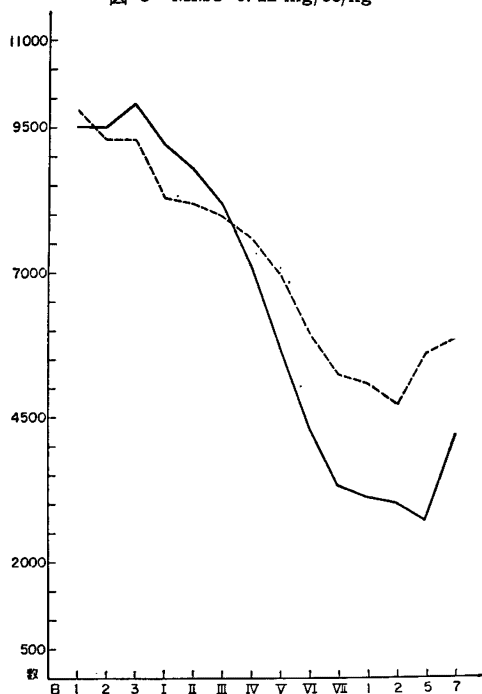
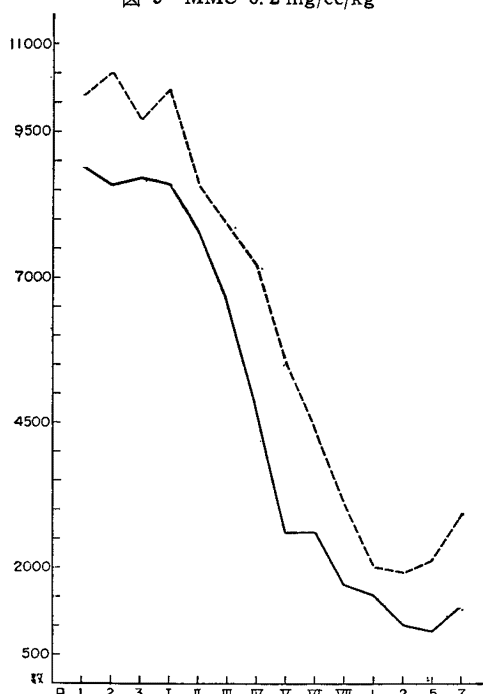


図 9 MMC 0.2 mg/cc/kg



も減少程度が遙かに軽くなり、恢復もまた比較的速度い。

更にこれが投与群となると図 9 の如く動脈内投与でも静脈内投与でも白血球数減少の傾向はほぼ均しくなるが、投与中止後の恢復において動脈内投与群に若干の利点がある様である。

以上、本節においては家兎末梢血中白血球の推移を示標として、各種濃度の TSP, MMC を静脈内及び動脈内に投与し、両投与方法が白血球数に及ぼす影響の相違を検討してみた。その結果、いずれも投与中に白血球数の減少を来すことは同じであるが、その降下曲線は静脈内投与の方が遙かに急激であり、しかも投与中止後においては動脈内投与群の白血球数恢復は極めて急速に行なわれることが判つた。

これらの事実から動脈内挿管投与法は白血球減少という抗癌剤の重大な副作用を少なくする上に極めて好都合な投与方法であることが明らかとなつた。

第 2 節 Kongo-red 係数により推測せる細網内皮系の変化

網内系機能検査法は数多くあるがその大部分は異物摂取能を目標としてその機能を判定しているもので、1) 生体染色の応用、2) 異物を静注し血中よりの消失速度をみる、3) 皮下結合組織内組織球の機能状況より判定する、の 3 つに大別出来るが今日もつとも広く用いられている方法は ADLER & REIMAN³¹⁾ の Kongored 法である。本法に関しては網内系機能検査法としての意義を否定

し、むしろ肝機能検査法と見做している研究³²⁾³³⁾もあるが、多数の報告者は網内系の機能をあらわしているものと考えており、特に三好³⁴⁾は皮下組織球貪喰能より、山形³⁵⁾は Prothrombin 指数より、また内藤³⁶⁾はその他の網内系機能との関係より本法の意義を確認している。従つて著者も本法によつて網内系機能を推測し得るものと考え、以下の実験を行なつた。

前節での実験家兎を用い、各群とも抗癌剤投与前、投与終了翌日及び 1 週間後の 3 回、及び動脈内挿管投与群では挿管後 2 日目にも測定を行なつた。

確実に 24 時間絶食せしめた家兎について、1% Kongored 溶液 (Merck 製) を家兎体重 1 kg に対し 1.0 cc 正確に一側静脈より約 1 分間に注入し、4 及び 60 分後の 2 回他側耳静脈よりヘパリンにて処理した注射器にて静かに 0.5 cc 正確に採血し、このうちの 0.2 cc を正確にとり、3.8 cc 生理食塩水に混合し、2,000 回転 5 分間遠心沈澱を行ない、その上清を Leitz 製光電比色計 (波長 520 mμ) で測定し、予め作製した機量曲線より Kongored 係数を求めた。この場合、Kongored 溶液注入前に採血した血液を盲検として用い、Kongored 係数は次式により算定した。

$$\text{Kongored 係数} = \frac{60 \text{ 分後の血漿内 Kongored 濃度}}{4 \text{ 分後の血漿内 Kongored 濃度}} \times 100$$

従つて Kongored 係数の低下は網内系機能亢進を、上昇

は機能減退を示すが、本実験においては制癌剤投与前の Kongored 係数を 100 として投与後の値をその百分率で

表 11 MMC

	濃度/kg	家兎番号	投与前	挿管後	投与終了後	投与終了後 1 週目
静脈内投与	0.04 mg	205	100		110	112
		206	100		120	115
		207	100		110	110
	0.12 mg	233	100		120	120
		234	100		140	110
		235	100		135	110
	0.2 mg	237	100		125	140
		238	100		140	140
		240	100		130	110
動脈内投与	0.04 mg	200	100	100	110	105
		203	100	100	110	106
		204	100	100	125	110
	0.12 mg	241	100	101	135	120
		242	100	105	130	115
		245	100	100	132	114
	0.2 mg	248	100	105	130	122
		249	100	100	130	122
		250	100	100	130	120

表 12 TSP

	濃度/kg	家兎番号	投与前	挿管後	投与終了後	投与終了後 1 週目
静脈内投与	0.1 mg	210	100		120	110
		211	100		120	112
		213	100		119	105
	0.3 mg	216	100		130	120
		217	100		136	130
		218	100		140	140
	0.5 mg	256	100		135	130
		258	100		140	135
		259	100		140	140
動脈内投与	0.1 mg	220	100	100	110	105
		222	100	100	110	106
		223	100	100	125	110
	0.3 mg	226	100	101	135	120
		227	100	105	130	115
		229	100	100	132	111
	0.5 mg	251	100	105	130	125
		252	100	100	130	122
		253	100	100	130	120

表わした。この場合、百分率の数値が 100 よりも上の値を示す時は網内系機能低下を意味し、下の値をとれば機能亢進を示している。

実験成績は表 11 の如く MMC 投与終了時には静脈内投与群、動脈内挿管投与群ともに 10~40% の機能減退を示すが、その程度はやはり静脈内投与群の方が著しい様である。また投与終了後 1 週目の測定値では明らかに動脈内挿管投与群の方が機能回復状態が優れていることが判る。

また TSP 投与群でも表 12 の如く、ほぼ同じ傾向がみられ、Kongored 係数を示標とした網内系機能の変化は概ね末梢白血球数の変化と平行的な経過をたどるものように思われる。

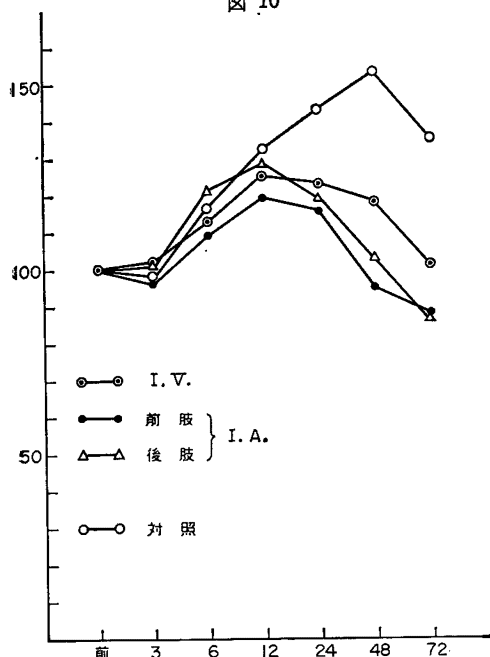
第 3 節 骨髓細胞体外培養による骨髓機能の変化

実験動物として体重 2 kg 前後の雑系雄性成熟白色家兎を用い、購入後一定量の乾燥固形飼料にて飼育し、環境に慣れたと思える頃より、毎日一定時に末梢白血球数を算定しほぼその数が安定して来た頃より実験を行なった。

静脈内投与群と動脈内挿管投与群とに分け、静脈内投与では一側耳静脈より、動脈内挿管投与群では、一側大腿動脈より PE 管を挿入、他側大腿動脈内に薬液が流入する如くに固定しその細管を介して投与した。

制癌剤としては、TSP 及び MMC を選び、使用直前に生理食塩水で 1 cc 中 TSP は 0.2 mg、MMC は 0.04 mg 含まれる様に作製した。その各々について、家兎体重 1 kg あたり 1 cc を 2 週間連日投与し、終了後翌日脱血死せしめて可及的無菌に前肢骨及び後肢骨を採取、次いでヨードチンキ及び次亜硫酸アルコールで消毒した後、無菌箱内で骨髓をとりだし、ハンクス氏液で稀釈しつつ骨髓細胞を分離し、1 分間 5,000 回転で遠心沈澱せしめ細胞層と脂肪層とを分離、細胞層のみをとりハンクス氏液でよく洗滌、再び 5 分間、2,000 回転で遠心沈澱を行ない、細胞層をピペットでとり予じめ採取しておいた成熟健康白色家兎血清を 10% の割合に加えたハンクス液 10.0 cc 中に加えて、検定済白血球用メランジュールの目盛 1 までこれを吸い、チュルク氏液で目盛 11 まで稀釈、よく振盪しビュルゲル型血球計算盤の 1 区劃内に細胞が 5 ± 1 個となる様に作成する。この稀釈液の 1.0 cc を正確にとり、直径 15 mm の滅菌試験管に入れ 37 °C 恒温孵卵器内に 20 度の傾斜を与えて静置する。これを経時的に取り出して細胞数の変化を調べた。細胞数算定にあたっては、1 本の試験管をとり 2 分間よく振盪し均等に細胞が浮游した状態として、検定済白血球用メランジュールの目盛 1 までこれを取り、目盛 11 までチュルク氏液で稀釈しよく振盪した後、ビュルゲル型血球計

図 10



算盤にとり全区劃の細胞数を5回算定し、同一の検体より3回同様に算定した後、その平均をとつた。取り出した試験管はその回の調査にのみ使用し、一度とりだしたものはその回だけに用い、経時的にそれぞれの検体を用いた。

標準曲線作製にあつては、同様の方法で成熟健康白色家兎を用いて前肢と後肢に分けて培養を行ない定められた如く算定したが、本実験では前肢と後肢との培養細胞数に経時的な変動化はそれぞれの間に殆んど差がみられず、従つて標準曲線は1つの曲線として平均値をとつて表わした。

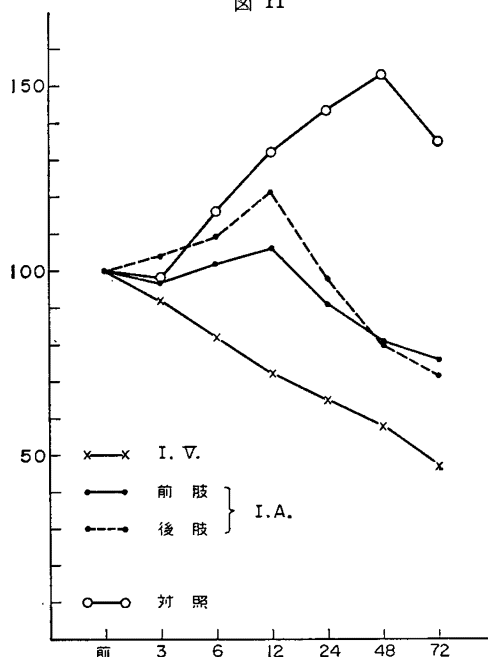
TSPにおける骨髓細胞数の変化は図10における如くで動脈内挿管投与群では対照曲線にやや似た曲線を示し、12時間において最高を示している。前肢の骨髓細胞増加率は後肢のそれに比してやや弱い。静脈内投与群では減少の傾向が強い。

図11は、MMC群を示しているが、TSPにおけると同様12時間で最高となる。然し、静脈内投与でも動脈内挿管投与でもほぼ同様の曲線をえがく。動脈内挿管投与群での前肢の骨髓細胞増加率は後肢のそれよりやや低い。

第4節 考按ならびに小括

現在使われている制癌剤のもつ最大の欠点は、癌細胞にのみ特異的に作用するのではなくその個体の正常細胞に対しても強い作用をもつ事である。即ち全身の網内系が障害をうけ白血球の減少及び喰食作用の減弱、粒球減少によるためと思える出血傾向、溶血、抗体産生能の低

図 11



下等がみられる。そのために目的とする薬剤の充分な量をいかに投与するかについて幾多の検討が行なわれ、临床上、大量間歇的投与法、局所灌流法等が工夫され報告されている。

著者の行なつた動脈内挿管投与法において制癌剤を投与した際に、より強くこれらの副作用がみられるならば制癌剤投与経路としての価値は無に等しくなる。従つてこれらに就いて家兎を用いて実験を行なつた。この点に関して白羽³⁷⁾、寺中²⁸⁾、酒井³⁸⁾らの実験があり、末梢血中白血球数減少は静脈内投与に比して少ない事、恢復率も優位を示す点について述べ、これらの解明については単に推論におわつている。投与量については単に一定量投与で検討されており、少量投与時及び大量投与時における静脈内投与と動脈内投与との検討は行なわれていない様に見られる。従つて著者は制癌剤としてTSP及びMMCを選び、投与量を3群に分け、末梢血中白血球数減少の程度を静脈内投与時のそれと動脈内投与時のそれとを比較し、かつ投与終了後の恢復について調査した。

少量投与時では、両者の間にあまり差は認めないが、動脈内挿管投与法に優位を認めた。大量投与時にはどちらも減少の程度は強く、両者の間に優劣はつけ難いが、中等量投与にあつては、まったく動脈内挿管投与法に優位をみとめた。その恢復においても速やかである。この投与量は通常臨床的に静脈内投与を行なっている量の3倍量に匹敵する。勿論、これをもつて直ちに臨床例の副作用を云々することは出来ないが、少なくとも動脈内に

投与した方が副作用の発現が少ないであろうことは容易に推論出来る。

生体抵抗を推測する1つの手段として網内系機能検査を施行したが、これにおいても大量投与群では静脈内投与も動脈内投与でも障害は強い。然し、中等量以下の投与では動脈内挿管投与群に幾分か優位を認めている。

制癌剤投与によつての骨髓機能障害がみられ、臨床的に汎骨髓癆を来した例の報告がある。動脈内に制癌剤を投与した際においてはその配下骨髓に強い障害を来すと予想される。著者は単に形態学的にこれを検索するのは意義が少ないと考え、組織培養法により骨髓細胞の分裂機能に重点をおき検討したところ、予想に反して動脈内投与によつては支配下骨髓に充分分裂機能が証明され、静脈内投与時のそれよりも優位を示した。ここに末梢血中白血球数減少の程度が静脈内投与時よりも動脈内投与時の方が軽度である1つの原因があると考ええる。この事実の解明には尚一層深く検討されねばならないが、一般的にいつて著者は組織内に停留或いは定着する薬剂量が多く、かつそこにおいて不活性化されるためではないかと考える。また前編における放射性同位元素の組織内分布においても同様の興味ある成績を得ている。

以上の事項を小括すると、

i 家兎を用いて制癌剤投与経路の相違による副作用発現の程度の差について検討した。

ii 制癌剤としては TSP, MMC を選び、少量、中等量、大量の3群に分け、それぞれの経路で投与し、末梢血中白血球数の減少の程度及びその回復率について調査すると共に、投与の前後に Kongored 係数による網内系機能検査を行なつた。

iii 中等量投与では、動脈内挿管投与法に優位を認め、白血球数回復も良好である。一方網内系機能でも動脈内挿管投与法に概して優位がみられる。

iv 骨髓細胞体外培養法により、その分裂状態より動脈内挿管投与法が骨髓機能保持に優位を占めている。

第2章 制癌剤動脈内挿管持続投与法の実験腫瘍に対する効果

第1節 BROWN-PEARCE 家兎癌について

BROWN-PEARCE 家兎癌³⁹⁻⁴⁴⁾(以下 BP 癌と略す)は、BROWN-PEARCE 可移植性家兎悪性腫瘍、BROWN-PEARCE 可移植性家兎上皮細胞腫又は可移植性家兎上皮性腫瘍等の名でよばれ、1961年6月11日、BROWN 及び PEARCE は白色雄性家兎の両側陰囊皮下に ZINSSER-HOPKINS 株の *Treponema pallidum* に罹患せる睪丸組織を切片として移植し、両側ともに所期の梅毒感染の成立をみたが、それより約4年3ヵ月後、左側陰囊にかつて梅毒初期病巣部に一致して光沢ある滑沢な表面をもつた1つの小

な半透明の結節を発見、これが本腫瘍の初発病巣となつた。本邦に本腫瘍が初めてもたらされたのは、1931年、京大 松本教授が Rockefeller 研究所、PEARCE より分与をうけたことに初まる。本邦における本腫瘍の移植方法についての初めての記載は石田の前眼房内移植実験⁴⁵⁾である。

著者が実験に用いたものは、住友化学薬理部研究科によつて累代移植されたものを親株として継代したもので、移植方法は住友化学薬理部で行なつている方法に準じた。即ち、剔出した腫瘍組織を約5分間水道水にて洗滌し、10 ml 中にペニシリン 5,000 単位、ストレプトマイシン 0.5 g を含んだ滅菌生理食塩水中に5分間浸漬した後、無菌箱内に移し滅菌シャーレ内で前記濃度に抗生物質を加えた生理食塩水中で約2 cm³ に細切して壊死組織を除き腫瘍部分のみをとりだして再び前記溶液中に10分間浸漬、次いで腫瘍組織を約3 mm³ に細切、溶液を更新、10分間浸漬する。これを前記溶液を新しくしてそのなかで20% 乳剤となしてこの1 cc を睪丸内に注射器を用いて注入する方法をもつて移植を行なつた。一方、大腿筋肉内移植を行なう時は、乳剤を作るまでに細切した腫瘍組織細片を3箇所とり、及切を加え、鈍的にひらいた大腿筋肉内に埋没する方向を用いた。著者の行なつた腫瘍移植成功率は、睪丸内では90%、大腿筋肉内は80%であつた。

睪丸内移植担腫瘍家兎の生存期間は BROWN 及び PEARCE によれば6週日より9週日にわたっているが、著者の行なつた限りでは、ほぼ3週間目に悪液質を来して死亡し、6週日にわたることはなかつた。

大腿筋肉内移植担腫瘍家兎は約5週日に死亡する。著者の行なつた実験では、約2週日に胡桃大の硬結を触れたものは約4週日に鶏卵大の腫瘍となる。この様な経過をとるものは5週日±3日で全例死亡する事を知つた。死亡の原因は悪液質である。接種後2週日で胡桃大に腫瘍発育をみない例は、不台型におわり腫瘍の発育は非常に緩慢で8週日より10週日頃死亡するか自然治癒の経過をとつた。写真8, 9は4週目の状態を示す。

腫瘍転移については、BROWN 及び PEARCE の詳細な記述があり、著者の場合も殆んどこの記述に一致する結果を得た。即ち、睪丸内移植家兎では、肝、腎、肺、大網、後腹膜リンパ節等がその主たるもので、腸間膜、副腎、胃、骨にも認められる。腹水をみる事も多くその殆んどは10 cc 内外で血性、放置すると凝固する事が多い。

大腿筋肉内移植時の転移は、睪丸内移植のそれとはやや異なり、肝、肺、腎には転移巣をみるが、後腹膜リンパ節に強い転移をみる事は少ない。腸間膜及び大網にも



写真 8

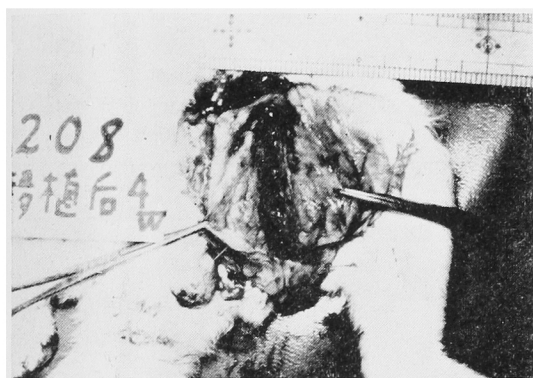


写真 9

転移巣をみるが、一塊をなす様な高度なものは殆んど認めなかつた。腹水をみる例もあつたが、全くこれを欠く場合もあつた。

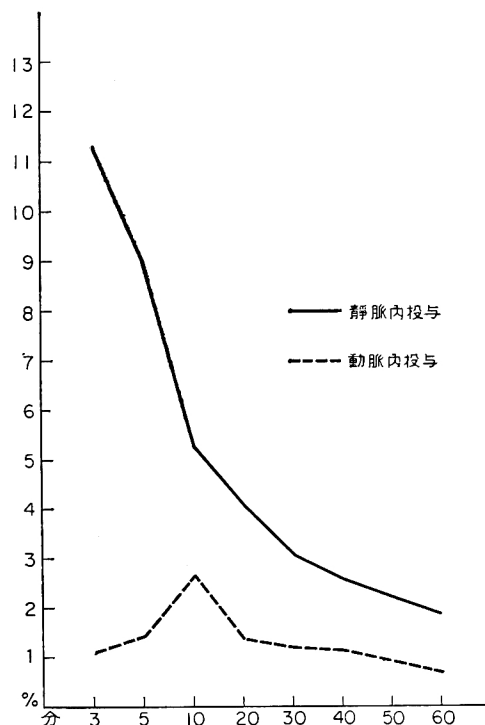
第2節 動脈内に投与された放射性同位元素の血液、正常組織及び腫瘍内分布——静脈内投与との比較

第1編第2章にのべたと同じ目的で本実験を行なつたが、腫瘍組織に貯留または蓄積の割合が他の臓器に比して少であれば単に局所高濃度投与を行なつたとしても充分な治療効果をあげる事は少ないと考えたためである。

BP 癌を一側大腿筋肉内に移植した家兎で2週間目に胡桃大となり、4週目に鶏卵大となつたものを実験対象とし、耳静脈よりペントバルビタールを体重 kg あたり 12.5 mg を投与して麻酔を施し、固定台に仰臥位に固定し、静脈内投与にては耳静脈より、動脈内挿管投与法では腫瘍移植部と反対側の大腿動脈を露出してその末梢側を結紮した後、血管壁に小切開を加えて、PE 管を中枢側に向つて挿入し腸骨動脈分岐部に先端が正しく到達した事を確かめるため、色素液をその細管を介して投与して腫瘍部分に着色する事を確認した後、その細管を固定しそれを介して所定の放射性同位元素を投与した。

血液内濃度測定は、耳静脈より経時的に採取した静脈

図 12 Y-91



血を、臓器組織内濃度測定は、1時間後に空気栓塞で屠殺した直後に各臓器組織より採取した組織片を用いた。

放射能測定にあつては第1篇の実験と同様の検体量で、測定器も同一のものを使用し同じ条件にて測定した。

本実験において用いた放射性同位元素は Y⁹¹ である。

実験成績は図 12 及び 表 13 の如く、末梢静脈血中の Y⁹¹ RSA の推移は静脈内投与群と動脈内投与群との間に著しく差がみられる。これは第1篇の実験におけるものと同様であるが、異なる点は動脈内挿管投与群における注射直後の RSA 値上昇度が極めて低いことである。これが担癌動物の有する何かの機能的变化によるものか、あるいは単に実験操作上の問題であるのかは明らかでないが、いずれにしても静脈内投与群と動脈内挿管投与群との間に明らかな差を認める。

また Y⁹¹ の各臓器内及び BP 癌内分布の状況は表 13 の通りであつて、腸骨動脈分岐部に注入された Y⁹¹ が大腿筋肉や腎に多く証明されるのは前編実験の場合と同様であるが、骨髓では静脈内投与の場合よりもかえつて SA 値が低く出ている。腫瘍組織内分布では動脈内挿管投与で中心部に強く周辺部に SA 値が低く出ている事はいささか興味がある。

表 13 Y-91 投与時臓器分布

静脈内投与					動脈内投与			
	TY-1	TY-2	TY-3	平均	TY-11	TY-12	TY-13	平均
心	2510	3100	2413	2674	4826	3291	4411	4176
肝	2511	5151	3260	3641	5143	4231	6240	5204
肺	3044	6229	5930	5068	4940	3511	4444	4298
胃	2624	2517	5270	3470	3575	3250	2599	3141
小腸	1515	1530	1442	1496	4306	2530	2933	3256
大腸	1206	1000	950	1052	2498	1988	1560	2015
脾	2042	2519	4931	3164	3200	3576	4862	3879
腎	11120	19880	25561	15520	23529	25594	29331	26151
副腎	5470	5346	5880	5565	4684	4845	4599	4709
筋肉	763	909	430	700	1498	2223	2550	2090
骨髄	3538	3229	4920	3998	2977	3610	2533	3040
辜丸	3262	3006	3284	3150	2599	1887	2985	2490
腫瘍中心部	5388	5219	3426	4677	5878	5553	6211	5880
腫瘍周辺部	5885	5851	5865	5867	2728	3792	3457	3325

第3節 制癌剤投与による腫瘍の変化

実験動物として、片側大腿筋肉内に移植した腫瘍が3週間目に胡桃大となり4週目に鶏卵大となつた担BP 癌白色雑系雄性成熟家兎を用い、他側大腿動脈を露出してその末梢側を結紮し血管壁に小切開をおき、PE管を挿入し、確実に腫瘍部分に薬液が注入しうる様に管を固定した後、その細管を介して制癌剤を投与し、生存日数、腫瘍の肉眼的変化及び組織学的検索を行ない、これと静脈内投与時のそれとを比較した。

制癌剤としてはTSP, MMCを選び、TSPは0.3 mg/cc/kg, MMCは0.12 mg/cc/kgの濃度になる様に使用直前に生理食塩水で稀釈した。

静脈内、動脈内挿管投与群はそれぞれの制癌剤について1群5羽とし、制癌剤投与期間は担BP 癌家兎が死亡する迄とした。

第1項 生存日数及び肉眼的変化

表14の如く本実験の対照には無処置担BP 癌家兎を用いた。これらは平均34.2日で死亡した。

静脈内投与群では生存日数は延長し、最短35日、最長45日、平均39.1日であつた。TSP, MMC群とも、生存日数に著明な差は認めなかつた。

動脈内挿管投与群のうち、MMC群は最短39日、最長50日、平均42.2日、TSP群は最短35日、最長48日、平均43日となつた。

無処置対照例における死亡時の腫瘍の肉眼的所見はその大きさが鶏卵大より鶯卵大となり、断面は中心部に壊死部分をもつが灰白色の色調で、黒赤色の斑点の如くに血液成分にとむ部分が点在する。全体としての硬度は柔軟であつた。開腹すると、後腹膜リンパ節転移は著明で

表 14

対照群 (無処置群)			
No.		生存日数	
C-101		35	
C-102		32	
C-103		34	
C-104		35	
C-105		37	
平均		32.6 日	
静注群			
TSP	生存日数	MMC	生存日数
T-111	39	M-121	37
T-112	35	M-122	39
T-113	37	M-123	40
T-114	39	M-124	38
T-115	45	M-125	42
平均	39 日	平均	39.2 日
動注群			
TSP	生存日数	MMC	生存日数
T-131	35	M-141	50
T-132	48	M-142	39
T-133	40	M-143	40
T-134	45	M-144	37
T-135	47	M-145	45
平均	43.2 日	平均	42.2 日

出血斑をみるものもあり、肝転移及び腎周囲リンパ腺転移、腎転移は全例にみられるが一定の傾向は認められなかつた。

静脈内投与群では、腫瘍の大きさは鶏卵大にとどまり、断面は中心性壊死がみられ色調は灰白黄色で所々に赤黒色の斑状の出血巣が点在している。線維性硬な部分を含み、全体として柔軟である。後腹膜リンパ節転移は全例にみられるが部分的に壊死あるいは線維化した如き

所見をみるが、所々に出血斑をみとめる。肝転移は対照例と同様に全例にみられ、腹水はほぼ 10°C 程度に止り、血性で凝固する。

動脈内挿管投与例で早期に死亡したものは静注例所見とかわらず、ただ長期生存例での腫瘍の大きさに変化がみられ、胡桃大となつた例 (M 141) もあるが、鶏卵大以下に止つたものが殆んどであつた。腫瘍断面は中心性壊死部分が大で部分的に線維性に癒痕化しているが如き所見がみられた。色調はやや白色の強い灰黄白色で赤黒色の斑点が点在し、やや血液成分の乏しい印象をもつ。殊に M 141 では、全体的に線維化した如き硬度と色調をもつていた。後腹膜リンパ節転移、肝転移等は静注例とはほぼ同様の所見をみとめ、特に増悪している様な所見は得られなかつた。腹水は血性で平均 10 cc で易凝固性である。

第2項 組織学的所見

組織学的検索は全例に腫瘍部分に就いて行ない、壊死部分はすて、肉眼的に腫瘍部分とみられる個所を標本として採取し、10% 中性ホルマリン固定後、パラフィン切片となし、ヘマトキシリン エオジン染色を施し鏡検した。

対照群では腫瘍細胞は全視野にわたつてみられ、血液

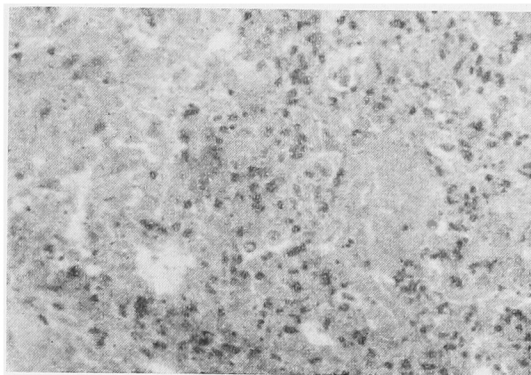


写真 12

にとみ、筋肉内に腫瘍細胞が浸潤している像がみられる (写真 10, 11)。

静脈内投与例、動脈内挿管投与例とも組織所見に殆んど差はみとめられなかつたが、腫瘍細胞は静脈内投与群に所々にみられ、動脈内挿管投与群では壊死部分に富み、腫瘍細胞成分は少ない。核の濃染、崩壊、空胞形成もみられ、腫瘍細胞の発育は停止している感を与える。両群ともに血液成分は対照群に比して乏しい。写真 12 は MMC 0.12 mg/cc/kg 動脈内投与後 17 日目 (M 145) の組織像を示している。

制癌剤の種類による変化は特に認められなかつた。

第3項 本節小括

本実験ではその開始が既に末期に近く、移転も既に形成されているが、処置群は無処置群にくらべ生存期間は延長している。処置群でも動脈内挿管投与群は静脈内投与群に比して生存日数もやや長い。静脈内投与群、動脈内挿管投与群とも転移リンパ節部分における肉眼的変化はほぼ同様である事よりみれば、動脈内挿管投与例にても静脈内投与例におけると同程度の循環薬剤濃度があつたと考えられる。一方、主腫瘍部分における効果は、その肉眼的所見よりみて動脈内挿管投与群でより強力であつたと思える。この様に考えると主腫瘍部分に一時的とはいえ、充分高濃度の制癌剤が流れる動脈内挿管投与が静脈内投与によるよりも効果は大で、全身的に漏出する薬剤もいわゆる Adverse effect を来たす事もないといえる。

第4節 考按ならびに小括

制癌剤を投与する際、腫瘍組織に充分な効果を与えるためには或る程度以上の薬剤濃度が必要であるのはいうまでもないが、その有効量について今日までに報告されているものはかなり高濃度を必要としている。

動脈内挿管投与法によつて、充分に高濃度の薬剤を一時的に腫瘍部分に流入さす事が可能であつても、それが単にその腫瘍部分に流れるのみで、定着あるいは貯留さ

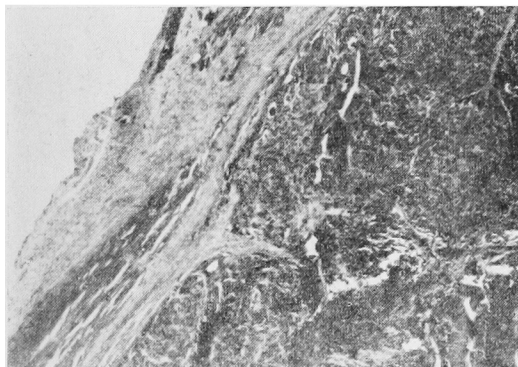


写真 10

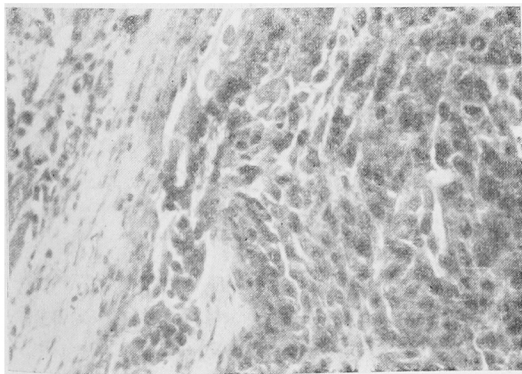


写真 11

れる事が可能であろうかという疑問がある。

従つて前篇におけると同様に放射性同位元素を追跡子として実験を行なつた。動脈内挿管投与法によつて投与すると、腫瘍中心部に強い放射能を検出した。これは Y^{91} の特性によるものか、腫瘍自体の性質によるものかは明らかではないが、これが制癌剤投与にあつても同様にみられるならば、腫瘍中心部に強い変化がおこつてくると考えられるので制癌剤投与を行なうと、腫瘍部分の断面にあつて矢張り中心部に壊死部分が強くみられ、これは静脈内投与法によるものよりも明らかであつた。この成績の解明については尚疑問点も多く今後の問題として残されるが、腫瘍部分の血管分布も関係するのではないかと考えられる。

生存期間の延長については、酒井⁴⁶⁾の報告も同様に動脈内制癌剤投与を行なつた担癌実験動物群に延長を認めている。

然し一方局所投与法の1つである局所灌流法にあつては、遠隔転移形成の例やいわゆる Adverse effect をみた症例の報告がみられるが、本法においてこの様な事例がみとめられるならば制癌剤の種類やその投与量について再検討されねばならないが、本実験に関する限り、この様な事実はみられなかつた。

以上、本章を小括すれば

1 実験腫瘍として BP 癌を用い、家兎大腿筋肉内に移植し、第4週日目よりそれぞれの実験に用いた。

2 放射性同位元素を追跡子として、担 BP 癌家兎に静脈内投与、動脈内挿管投与を行ない、血中及び臓器組織内分布を調査した。

3 末梢静脈血中分布は、両者の間に明らかな差があり、動脈内挿管投与群では静脈内投与群に比し低い値を示す。また腫瘍部分では、動脈内挿管投与群により強く放射能が検出され、しかもその中心部分に強かつた。

4 制癌剤をそれぞれの経路より投与し、生存期間、死亡時の全身的及び腫瘍部分の肉眼的観察、腫瘍部分の組織学的検査を行なつた。動脈内挿管投与群は静脈内投与群に比し生存期間は延長し、主腫瘍に与える効果も強い所見を得た。

総括ならびに結論

緒言にも述べた如く、以前より動脈内与に薬剤を投し、集中的効果を挙げようとする試みがなされているが、注射という方法をもつてこれを行なう場合、経皮的に穿刺し得る部位には制限もあり技術的にもかなり困難を伴ないこれを頻回繰り返すならば動脈壁を損傷する危険が全く無いわけではない。従つて細管を動脈内に誘導しそれを介して所期の臓器組織内に十分な薬剤を投与するならば爾後の操作は簡単となり、術者の期待する薬剤濃度を

維持し得るという利点が生ずる。然し、使用する細管の種類によつては、血管壁を損傷する事や、炎症反応を惹起する事により生体に障害を来す場合も考えられる。

血管内に細管を誘導挿入する事に成功したのは、FORSSMAN (1929)⁴⁷⁾ が輸尿管カテーテルを正中静脈より右心に挿管した事に初まるが、これは1回のみの挿入であつて留置したものではない。動脈と静脈との差はあるが、SAMUEL ら⁴⁸⁾ (1948) は ZIMMERMAN⁴⁹⁾ (1945), MEYERS⁵⁰⁾ (1945) らが静脈カテーテルとして用いた PE 管を犬の門脈に留置し、最高 34 日間採血可能であつたと報告し、DENTON ら⁵¹⁾ (1953) はプラスチック管を使用、門脈内に留置した。

動脈内に細管を留置したのは、制癌剤投与の目的での KLOPP¹⁵⁾ (1950) が用いた PE 管が最初である。その後 BIERMANN¹⁷⁾, GRADY²¹⁾, ARIEL⁵²⁾, SALIVAN²⁸⁾ 等が使用したのもいずれも PE 管である。彼等の使用した PE 管についての検討はその報告中に見当らず、使用に際しての根拠となる記載はないが、白羽ら¹⁹⁾²⁸⁾ の一連の実験に僅かにみられる。また、細管内に生ずると予想される凝血を防ぐ方法についての記載は全くみられないといつてよい。わが教室においても、制癌剤投与の目的で動脈内留置持続挿管法を以前より試みてはいたが、いずれもその持続が余りにも短かく、各報告者と同様の方法をそれぞれ用いてもその打開に成功しなかつた。かつ、細管内に生じたと考えられる凝血をおし流したため該動脈支配下組織に重篤な障害を来した不幸な症例もみている。著者はこの点に注目し、留置用細管の物理的性質を調べ血管内に挿入留置する事によつておこる血管の肉眼的及び組織学的検索を行ない、細管内に生ずる凝血を防止するに必要な抗凝血剤に就いて検討し、挿入細管外径及び被挿管血管径との間に関連があり、また挿入管長にも関係する事を知つた。即ち、挿入用細管には PE 管がこの目的のために充分とはいえないまでも、現在の段階ではまず条件を充たし、その径の小なる程、被挿入血管の細管留置部分での内径が大であつて挿入管長がある程度以上長く、挿入管内をみたく抗凝血剤としては高濃度ヘパリン加生理食塩水を使用したならば、持続日数は延長されかつ凝血等による臓器組織障害は避け得る。

以上の様な方法を用いて、制癌剤を投与するならば、十分な治療効果を期待し得、かつ制癌剤投与により惹起される副作用がどの程度に減少するかという問題がおこってくる。

制癌剤が悪性腫瘍治療に用いられるようになって 20 年余りを経過しているが現在までに紹介された制癌剤は病源である癌細胞にのみ特異的に作用するものでなく、宿主の細胞に対しても強い作用を有しており、これによ

り種々の副作用、即ち出血、骨髓機能低下、長期にわたる悪心、嘔吐、下痢、全身抵抗力減退等が認められている。このうち臨床上もつとも顕著にかつ早期にみられるものに末梢白血球数減少があり、これによつて制癌剤投与を中止しなければならない事は日常経験するところである。

吉田富三博士は、“悪性腫瘍が、それが上皮性であっても、非上皮性であっても細胞の本質的差異があるのではない。それゆえナイトロミンの臨床効果の差異は主として腫瘍細胞に到達する薬剤量に由来する。”と述べられたときいている。決村ら⁵³⁾も種々制癌剤を用いてその有効濃度を推定しているが、相当高濃度を維持しなければならない事実を指摘しており、石館ら⁵⁴⁾も佳外最少最効量という発表をしている。これらより推定して悪性腫瘍治療を行なうに必要な濃度を保たすだけの制癌剤を全身系統的に投与を試みるならば、現在の制癌剤では相当大量を用いねばならず、これは臨床的に不可能に近い。従つて、癌病巣における制癌剤濃度を充分高くし、これに反して全身をまわる濃度を低くする様な方法を用いるならば、治療目的を達するのではないかと考え、局所投与法が発表されるに至つた。著者の行なつた動脈内留置挿管法による制癌剤投与もこれに属するものである。

著者は、白羽ら⁵⁵⁾の報告を参考として、アルキル化剤である TSP、抗生物質たる MMC を用いて末梢血中白血球数を1つの指標として投与量を検討すると共に、それらについて生体抵抗を推測する手段として Kongored 法による網内系機能検査を行ない、それと同時に骨髓細胞体外培養法を用いて骨髓細胞の経時的变化を観察する事により骨髓機能を検討した。白羽らは MMC、カルチノフィリン等において投与実験を行なつたがその1回量についての検討はみられない。著者は現在一般的に静脈内投与量とされている量を標準としてその3倍量、5倍量を1回量と定めて実験を行なつたが既述の如く3倍量において静脈内投与に比して動脈内挿管投与法が優位を保つ結果を得た。

次いで BP 癌を実験腫瘍にえらび、制癌剤投与を行なつたが、生存日数の延長をみると、静脈内投与に比して動脈内挿管投与法に長期生存例を得た。然しながら本実験において、投与量の理論的根拠は得るに到らなかつた。これは今後の課題として残される。

ここで局所投与法の1つである局所灌流法と動脈内注入法について比較を行なつてみると、GREECH ら⁵⁶⁾により臨床的に応用された局所灌流法の特徴は、非常に高濃度の薬剤を腫瘍部分に作用しうろという点にある。だが、その投与量は灌流域外への薬剤漏出濃度により大きく左右される事は、教室信岡⁵⁷⁾の報告がある。また漏

出率は灌流時間に平行し、灌流圧、灌流量との間に相関関係はなく、また1回投与と分割投与との間に差はなく⁵⁸⁾、動脈内のバルーン及び駆血帯が有効に作用しているか否かが重要⁵⁸⁻⁶⁰⁾で、これが正しく施こされた四肢灌流の場合の漏出は1時間で5%であるが、このような処置の不可能な骨盤、胸壁、腹部、脳、頭頸部の灌流では、はるかに高い漏出率を示すし、灌流時間は灌流液の生化学的性状の変化等の理由で長時間は行ないえず30分から1時間程度にすぎない。かくの如く種々の条件が満足された状態において灌流したとしても約1時間程度の薬剤の接触で腫瘍が根治されうものとは考えられず、KREMENNTZ⁶¹⁾、HESTER⁶²⁾、ARST⁶³⁾ とも同様の事実を指摘しているし、灌流法実施における副作用をみれば、本法実施のための手術によるものと制癌剤自身によるものとがあり、重篤な合併症となる危険が多分に認められる^{56,58,59,62,64)-69)}。しかも本法は実施にあつて灌流装置を必要とするので、容易に行ないえないことなどを考えてみれば、比較的簡単に、かつ重篤な合併症の危険もなく、ある程度まで長期間に投与し得る利点などから、症例によつては動脈内留置持続挿管投与法に臨床応用上の優位を認めるべきであろう。

稿を終るに臨み、恩師 河村謙二教授の終始御懇切なる御指導を、また御校閲いただいたことを満腔より感謝致します。

また、常に適切な御助言、御鞭撻をいただいた北川司良助教授に深謝致します。

文 献

- 1) 西村静一：海医会誌，33：798，1944.
- 2) 中山恒明：日臨，5：200，1947.
- 3) 河野久米雄：日耳鼻会報，51：36，1946.
- 4) 瀬尾貞信，他：日臨，4：4，1946.
- 5) 中山恒明：最新医学，2：349，1947.
- 6) 今井五郎：日外会誌，47：27，1947.
- 7) 高瀬晴夫：日外会誌，48：208，1947.
- 8) 荻野周三：臨眼，3：287，1949.
- 9) 橋場輝芳，他：日外会誌，50：89，1949.
- 10) 吉住好夫，他：日内会誌，39：85，1950.
- 11) 河村謙二：癌の臨，3：19，1957.
- 12) DEBAKEY, M. E. *et al.*: Ann. Surg. 123：534，1946.
- 13) INGRAHAM, F. C. *et al.*: J. A. M. A. 135：82，1947.
- 14) DONAVAN, T. J.: Ann. Surg. 130：1024，1949.
- 15) KLOPP, C. T. *et al.*: Ann. Surg. 132：811，1950.
- 16) KLOPP, C. T. *et al.*: Cancer Research. 10：229，1950.
- 17) BIERMANN, H. R. *et al.*: Cancer Research, 1：236，1951.
- 18) BIERMANN, H. R. *et al.*: Am. Jour. Med. 11：

- 625, 1951.
- 19) 白羽弥右衛門：癌の臨，2：534，1956.
- 20) BYRON, Jr., R. L. *et al.*: Surgery, 45: 634, 1959.
- 21) GRADY, E. D. *et al.*: Ann. Surg., 137: 366, 1953.
- 22) BONNER, C. D. *et al.*: Ann. Surg., 136: 912, 1952.
- 23) SULLIVAN, R. D. *et al.*: Cancer, 6: 288, 1953.
- 24) SULLIVAN, R. D. *et al.*: Cancer, 14: 744, 1961.
- 25) SULLIVAN, R. D. *et al.*: J. A. M. A., 179: 293, 1962.
- 26) 徳山英太郎，他：癌，47：330，1956.
- 27) 藤森正雄，他：手術，17：447，1963.
- 28) 寺中達夫：阪市大医誌，8：81，1959.
- 29) 佐藤 透：京府医大誌 69：6，1961.
- 30) 原田種一：Chemotherapy, 9：173，1961.
- 31) ADLER, H. *et al.*: Zschr. exper. Med., 47：617，1925.
- 32) 葛谷覚元：京府医大誌，47：233，1950.
- 33) 武田徳靖：実験医学，14：631，1930.
- 34) 三好為一：十全会誌，42：2405，1935.
- 35) 山形徹一，他：日内会誌，41：338，1952.
- 36) 内藤義郎：米子医誌，8：198，1957.
- 37) 白羽弥右衛門：Chemotherapy 10：15，1962.
- 38) 酒井克治，他：Chemotherapy 5：322，1957
- 39) BROWN, W. H. *et al.*: J. Exp. Med., 37：601，1923.
- 40) 同 上：同 上，37：631，1923.
- 41) 同 上：同 上，37：811，1923.
- 42) 同 上：同 上，38：347，1923.
- 43) 同 上：同 上，38：367，1923.
- 44) 同 上：同 上，38：385，1923.
- 45) 石田重直：皮紀，25：463，1935.
- 46) 酒井克治：外宝，25：727，1956.
- 47) FORSSMAN, W.: Klin. Wschr. 8：2085，1929.
- 48) SAMUEL, L. C. *et al.*: J. Lab. & Clin. Med., 33：1957，1948.
- 49) ZIMMERMAN, B.: Science 101：657，1945.
- 50) MEYERS, L.: Am. Nursing, 45：930，1945.
- 51) DENTON, A. Z. *et al.*: J. Biol. Chem., 206：455，1954.
- 52) ARIEL, I. M.: Am. J. Surg. 102：647，1961.
- 53) 河村謙二，他：Chemotherapy, 10：313，1962.
- 54) 石館守三，他：癌，47：382，1956.
- 55) 白羽弥右衛門，他：Chemotherapy, 5：228，1957.
- 56) CREECH, D. J. *et al.*: Ann. Surg. 148：616，1958.
- 57) 信岡 亘：Chemotherapy, 11：1，1963.
- 58) 坂内五郎，他：癌の臨，9：59，1963.
- 59) 竹内一夫：脳と神，14：759，1962.
- 60) MILLER, D. G. *et al.*: Cancer Chemoth. Rep., 18：43，1963.
- 61) KREMENTZ, E. T. *et al.*: 同上，10：85，1960.
- 62) HESTER, F. P. *et al.*: N. York State J. M. 62：465，1962.
- 63) ARST, J. B. *et al.*: Cancer Chemoth. Rep., 10：89，1963.
- 64) SHINGLETON, W. W. *et al.*: Ann. Surg., 152：583，1960.
- 65) REEMTSMA, K.: Cancer Chemoth. Rep., 10：83，1960.
- 66) HAKSTIAN, R. W. *et al.*: Canad. J. Surg., 6：288，1963.
- 67) ROCKLIN, D. B. *et al.*: Surg. Gyn. Obst. 116：71，1963.
- 68) REEMTSMA, K.: Am. J. Surg. 105：645，1963.
- 69) 河村謙二，他：臨床外科，19：1483，1964.