

## 根治手術不適応なる悪性腫瘍に対する制癌剤の持続（反覆） 的動脈内挿管投与の臨床的研究

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 12 回日本化学療法学会総会，第 13 回日本化学療法学会総会において発表した。

### 目 次

#### 緒 言

#### 第 1 章 臨床例

##### 第 1 節 術前投与例

##### 第 2 節 術後投与例

##### 第 3 節 末期癌患者に対する投与

#### 第 2 章 制癌剤投与方法に関する考察

##### 第 1 節 動脈内挿管の留置期間

##### 第 2 節 挿管部位の選択

##### 第 3 節 動脈内投与量とその影響

#### 第 3 章 治療効果と副作用

#### 第 4 章 考按ならびに総括

#### 結 語

#### 文 献

### 緒 言

悪性腫瘍の本態究明及び治療法の発見については、優秀な研究陣の活躍によつていくらかの曙光をみとめているとはいえ、その残酷な病状と治療の困難性は依然として現代医学の暗い一面を示すものである。

外科手術は悪性腫瘍に対する治療法として、今尚重要な位置を占めているが、術後再発の問題は未だ容易に克服されそうもない。1 例をあげると、BEAL<sup>1)</sup>、SHAGON<sup>2)</sup>、OLSSON<sup>3)</sup>、らは胃癌手術後 5 年生存率について 30~40% という数字をあげている。本邦ではこれよりも稍上昇の傾向が見られるが、その病型と生存率とに関連を認め、主病巣が浸潤型で転移巣を広くみた場合はこれを完全に外科的に廓清し得たとしても 12% の生存率に止まっている。

早期発見、早期治療という点においては、対癌啓発運動の発展によつて、過去 10 年の間に確かに成績が改善されているとはいえ、発見の遅きにすぎた症例がまだ少なくないことはわれわれの日常に経験する事実である。一方、外科的治療面においても、疑わしい転移病巣や腫瘍浸潤の範囲が薬剤の術前投与により確認され<sup>4)</sup>、あるいは超拡大根治術式による徹底的な廓清が行なわれるな

ど<sup>5-7)</sup>、次々に新しい工夫がなされているにもかかわらず 5 年生存率そのものにはさほど著しい改善がみられていない。

徳山<sup>8)</sup> は腹水肝臓をラットの皮下に移植し固形腫瘍を作り、移植後 1~7 日の肺および組織中に腫瘍細胞を認めており、佐藤<sup>9)</sup> は手術中癌患者の血中に 36.4% の癌細胞出現を報告し、その他多くの研究者によつても同様に血中に癌細胞の出現を報告されている。この様に血中癌細胞の遊出を 1 つの指標として考えるならば、発病のかなり早期より転移が形成されていると思われ、かつ術時に撒布する癌細胞の危険をも合せて考えるならば、いわゆる早期、拡大根治手術といえども完全に悪性腫瘍の再発を防ぎ得るとは断言できない。

このような諸点より放射線療法、制癌剤療法と外科手術に併用してこうした欠陥を改善するために種々の組合せが多くの研究者より発表され検討されて来た。

今、翻つて悪性腫瘍は全身疾患か或いは、限局的疾患であるかを省みると、あたかも車の両輪の如くに考えられ、限局的に悪性腫瘍が存在するとはいえ、それより流出する腫瘍細胞の全身撒布があり、また悪液質成生の根元となる事は以上の事実より明らかである。従つて単に限局性病巣のみを治療の中心と考えて行なうならば治療成績の向上もいつかは限界に到達するのではなからうか。積極的な根治手術に加えて化学療法剤の有効適切な投与により治療成績の向上に努めようとする試みも決して無意義なものではないかと思われる。

然しながら、今日知られている制癌剤は臨床使用に當つて副作用の多い事も事実である。臨床医として、より有効でより副作用の少ない薬剤の速かな出現を切望するものであるが、それまでは現在ある制癌剤の使用法を工夫する事によつて最大限の効果を發揮せしめることが肝要である。動脈内挿管留置による持続（反覆）的制癌剤投与もこうした問題の解決を得ようとして試みられたものである。本題目に関しては別に実験的研究を行ない Chemotherapy 14 卷 3 号に詳細な研究成果を発表している。

現存する制癌剤の最も大なる問題は、癌細胞にのみ特

表 1

No.	患者名	年齢	性別	病名	施行術名	挿管方法	制癌剤投与量	備考
1	S. M.	56	♂	上気道癌左乳突部転移	剔出術	上甲状腺動脈→外頸動脈	テスバミン 20 mg×10 D	1年後再発す
2	A. H.	53	♀	上顎癌	ウェーバー氏手術	上甲状腺動脈→外頸動脈	エンドキサン 200 mg×10 D	1年6ヵ月後再発
3	A. K.	54	♀	上顎癌術後頭部転移	剔出術	上腕動脈→総頸動脈	エンドキサン 200 mg×10 D	現在観察中, 1年

異的に作用するのではなく、Host の細胞に対しても強い作用を及ぼす事である。即ち、全身の網内系が障害を受け、白血球減少及び貪食作用の減弱、栓球減少によるためと思える出血傾向、溶血、抗体産生能の低下、血清蛋白の変動、また肝機能障害などがあらわれ、生殖細胞にも被害が及んでいる。従つてこれらの全身的副作用を少なくするためには、癌病巣における制癌剤濃度を高くし、全身的に循環する濃度を低くする様な、いわゆる局所投与法が考えられて来た。それらの方法を列挙すると次の如くなる。

#### 1) 腫瘍内注射法

鋤柄ら<sup>10)</sup>は吉田内腫皮下腫瘍中に制癌剤を注射し、遠隔皮下及び腹腔内注射にして著明な腫瘍抑制効果と延命効果を認めている。一方、臨床的には寺中<sup>11)</sup>が人の癌腫瘍内にマイトマイシンCの注射を行ない観察しているが、腫瘍全体の大いさに殆んど変化をみなかつたと報告している。

#### 2) 体内投与法

胸腔内に肺癌治療のために用いた報告があり、腹腔内投与は多くの報告をみている。徳山<sup>12)</sup>は術後にポリエチレン管を腹腔内に留置してエンドキサンを7~10日間投与してその効果について報告している。

#### 3) 腫瘍周囲の健康組織内注射

THOMAS<sup>13)</sup>は Au<sup>198</sup> を乳癌、子宮癌において行ない、かなりの腫瘍抑制効果をみている。

#### 4) リンパ管内投与法

恩師 河村教授は、早くから腹部内臓のリンパ系の構造を究明され、リンパ管内投与法<sup>15,16)</sup>を発表されている。殊に胃において、胃癌手術時にこの方法を応用し優れた効果<sup>16,17)</sup>とみとめ、またその他部位の腫瘍に対し下肢末梢リンパ管よりの注入法、後腹膜腔よりの注入法などリンパ管系からの悪性腫瘍制圧<sup>18)</sup>に工夫をこらしている。

#### 5) 門脈内投与法

峰<sup>19)</sup>は、術後腹腔内制癌剤投与と同時に門脈内注射を行なう事は転移防止に有効との発表を行ない、白羽ら<sup>20)</sup>は動物実験を基礎として、門脈内に制癌剤を投与しつつ手術を行なう事の有効性について述べている。

#### 6) 腫瘍部分局所灌流投与法

CREECH<sup>21)</sup>らは癌に効果を及ぼすに十分な大量の制癌剤を全身的に投与すれば、骨髄及び胃腸管に重篤な副作用があるため、人工心肺装置を用いて治療すべき部位の血管系を体循環より分離し、制癌剤を灌流する方法を考案した。この方法によれば全身投与法におけるよりも10~20倍の高濃度の制癌剤を作用せしめうる事が可能であるといわれる。教室においても既に報告<sup>22-25)</sup>した如く本法を応用して詳細な実験成績及び臨床経過を観察している。

#### 7) 動脈内挿管投与法

KLOPP<sup>26)</sup>により発表された本法は、BIERMANN<sup>27)</sup>、CROMER<sup>28)</sup>、GRADY<sup>ら</sup><sup>29)</sup>により同様の方法を臨床的に行ない、臨床経過を観察報告している。白羽ら<sup>30)</sup>も本法についての検討を行なつている。恩師 河村教授は胃動脈(胃網動脈)よりの挿管動注法を試み、1959年映画による発表を内外に於いて行なわれ、教室 佐藤がこれに関する実験的検討<sup>31)</sup>を加えている。

### 第1章 臨床例

著者が本法を臨床に應用した最初の目的は手術不能癌患者の疼痛或いは他覚的自覚的症狀の改善を計るべく行なつたのであるが、局所濃度を高く保てる事、制癌剤投与にあつたつての副作用が比較的少ない点に着目して、ただ単に手術のみで再発を免れ得ない症状や既に症状が根治手術の適応とは認め難い患者に対しても、術前、術後の併用療法として本法を試みた。

臨床応用例を大別すれば次の如くなる。

- 1) 術前投与例
- 2) 術後投与例
- 3) 末期癌患者に対する投与例

#### 第1節 術前投与例

この群に属する症例は3例で、いずれも来院時症状のかなり進行せる症例であつた。3使とも頭頸部に発生せる癌で姑息的手術の適応となるが如き患者である(表1)。

#### 臨床経過及び考察

症例1ではテスバミン投与によつて移動性を全く欠如していた左乳突部の鶏卵大腫瘍に移動性を生じ、大いさもやや小となつて来たので頭部廓清術を含む腫瘍剔出術

表 2

No.	患者名	年齢	性別	病名	施行術名	挿管方法	制癌剤投与量	備考
4	H. O.	42	♀	乳癌	根治術	内胸動脈逆行性	トヨマイシン 0.5 mg×5 D	局所刺戟性著しい 2年4カ月観察中
5	C. T.	39	♀	乳癌	根治術	内胸動脈順行性	マイトマイシン 4 mg×10 D	2年観察中
6	M. M.	45	♀	乳癌	根治術	同上	同上	2年観察中
7	C. I.	40	♀	乳癌	根治術	同上	テスバミン 10 mg×10 D	2年観察中
8	T. N.	70	♀	乳癌	根治術	上腕動脈→鎖骨下動脈	マイトマイシン 4 mg×10 D	2年観察中
9	A. T.	33	♀	甲状腺癌	根治術	上腕動脈→鎖骨下動脈	トヨマイシン 1 mg×20 D	2年観察中
10	T. Y.	33	♂	胃癌	剔出術	大腿動脈→腹腔動脈	トヨマイシン 1 mg×20 D	2カ月後再発入院 後12日目死亡す
11	S. M.	37	♂	ゼミノーム術後縦 隔洞リンパ節転移	剔出術	内胸動脈逆行性	エンドキサン 200 mg×10 D	5カ月後死亡

が可能となつた。剔出腫瘍より採取した標本を鏡検すると、制癌剤投与によると思える細胞の変化即ち、核の変性、壊死部分の存在等がみとめられた。然しながら本症は1年後右側頸部に転移をみたので、頸部廓清術は施行せず、放射線治療のみを行なつたが治療開始後2カ月で死亡した。

症例2及び3は同一患者に本法を2度応用した例である。症例3は初回来院時、既に骨破壊像著明な上顎癌で姑息的手術適応の範囲をこえなかつたが、本法により治療を開始後頑固な三叉神経痛の寛解を認めた。投与終了後、頸部廓清術を含むウェーバー氏手術を施行、経過を観察していたが、術後1年6カ月後左側頸部に転移再発をみたので再び本法を応用して制癌剤を投与した所、移動性をみる様になりかつ、訴えていた頸部圧迫感の寛解をみた。腫瘍剔出術施行したが剔出標本は中心部に壊死をみとめた。本例は現在経過観察中であるが、上顎癌手術創部には何等再発の徴候をみない。

この様にかかなりの効果をみており、副作用も殆んど発現していない点は注目すべきであろう。殊に上顎癌ではその殆んどが術後1年以内に再発死亡し、それも創部より発生する頻度が高い事よりしてみれば、自験は僅か1例ではあるが一応有効と判定されるのでこうした対象には試みて良い方法であると思える。

### 第2節 術後投与例

この群に属する8例は、切除術を行ないえた症例に対する術後併用療法として本法を応用したものである。

#### 臨床経過及び考察

8例中、5例が乳癌患者でそのうち4例が内胸動脈流域リンパ節廓清術施行後に内胸動脈にポリエチレン管を留置、制癌剤を投与したものである。これら症例はいずれも現在観察中であつて、効果を云々する迄に至つてい

ない。

症例10は胃癌にて胃切除術施行後7日目より大腿動脈より挿管し腹部大動脈内に制癌剤を20日間連日投与を行なつた症例で、投与期間中、何等の副作用もなく退院した。2カ月して腸閉塞症状を呈し再び入院、開腹術を施行したが、癌性腹膜炎の所見をみ、腸間膜には小豆大より拇指頭大の転移があり手術不能であつた。再手術後12日に死亡したが本例の如く、制癌剤投与によりかえつて再発を促がしたと考えられるものもあり、この点に関しては尚検討さるべき余地がある。

### 第3節 末期癌患者に対する投与

本群に属する患者は入院時既に姑息手術も極めて困難と思える様な所見を有するものや術後再発で到底再手術を行ない得ない症例である。この群に属する症例が訴える疼痛は頑固かつ激しい。また、患者の精神状態は常に不安よりくる絶望感が支配している。臨床医はこの事実から目をそらす事は出来ないし、何等治療といふ様な処置を施し得ない焦燥を覚え、新しい治療方法の発表を鶴首し期待するのである。期待された制癌剤も副作用の発現という大きな隘路をもつており、必ずしも臨床医の希望を満たすようなものではなかつた。然し、その使用法を工夫する事により副作用を抑えて治療効果を大にしようという試みはいろいろと行なわれており、著者の方法もそうした意味での1つの試みである。本群症例は31例でその半数は胃癌である。

#### 臨床経過及び考察

31症例中、現在生存し経過観察中の症例は2例あり、このうちの1例は3年11カ月の今日、日常生活を営んでおり、他の1例は4カ月を経過している。

この2例以外はすべて死亡しており観察期間は10日～1年6カ月にわたつている。末期癌症例であるので予

表 3

No.	患者名	年齢	性別	病名	施行術名	挿管方法	制癌剤投与量	備考
12	R. N.	70	♀	乳癌	ナ	内胸動脈	ナイトロミン 100 mg × 4 D	血栓形成使用不能
13	R. N.	70	♀	乳癌	ナ	上腕動脈	テスバミン 20 mg × 2 D	管理不十分血液凝固, 3 カ月後死亡
14	K. U.	32	♀	子宮癌	開腹	内腸骨動脈	テスバミン 20 mg × 20 D	3 カ月後死亡
15	H. M.	45	♂	胃	胃腸吻合術	網動脈	マーファイリン 50 mg × 3 D	投与時腹部不穏感あり, 患者は投与を拒否す, 2 カ月後死亡
16	A. T.	62	♀	胃	胃腸吻合術	網動脈	テスバミン 20 mg × 10 D	術後1年死亡
17	K. N.	60	♀	子宮癌, ウイルヒョウ氏転移	ナ	上腕動脈	テスバミン 20 mg × 5 D	尿毒症発現したため投与を中止す, 10 日後死亡
18	S. I.	55	♂	胃	試験開腹術	大君動脈	テスバミン 20 mg × 10 D	6 カ月後死亡
19	H. M.	63	♀	耳下腺癌再発	ナ	上腕動脈	マーファイリン 100 mg × 77 D	転医し中止す, 中止後3 カ月死亡
20	T. A.	57	♂	再発	ナ	大腿動脈	テスバミン 10 mg × 2 D	投与2 日にて死亡す
21	S. K.	59	♀	胃	試験開腹術	大網動脈	マイトマイジン 4 mg × 5 D	投与時腹部不穏感あり, 2 カ月後死亡
22	H. I.	55	♀	子宮癌, ウイルヒョウ氏転移	ナ	上腕動脈	テスバミン 20 mg × 20 D	7 カ月死亡, 疼痛軽快す
23	H. O.	64	♀	子宮癌, 直腸部浸潤	人工肛門造設	大腿動脈	テスバミン 20 mg × 20 D	4 年, 現在観察中
24	S. Y.	37	♂	胃	試験開腹術	大腿動脈	テスバミン 20 mg × 10 D	腹水癌細胞変化あり, 5 カ月後死亡
25	F. K.	78	♀	網膜癌	ナ	上腕動脈	エンドキササン 200 mg × 14 D	腫瘍消失, 4 カ月後再発
26	F. K.	78	♀	再発	ナ	上腕動脈	エンドキササン 200 mg × 12 D	誤飲, 肺炎併発死亡
27	M. N.	43	♀	胃	胃腸吻合術	大網動脈	マイトマイジン 200 mg × 5 D	投与時嘔気, 6 カ月後死亡
28	N. F.	49	♀	子宮癌再発	人工肛門造設	大網動脈	マイトマイジン 4 mg × 20 D	疼痛軽快, 10 日後死亡
29	N. U.	27	♀	胃	試験開腹術	大腿動脈	エンドキササン 200 mg × 10 D	腹水癌細胞変化, 2 ヶ月後死亡
30	B. K.	54	♂	胃	試験開腹術	大腿動脈	エンドキササン 200 mg × 15 D	投与に従つて衰弱す, 30 日後死亡す
31	S. K.	56	♀	胃	試験開腹術	大腿動脈	マイトマイジン 4 mg × 20 D	肝腫大縮少し腹水減少す 2 カ月死亡す
32	T. M.	53	♂	直腸癌, 肝転移	ナ	大網動脈	テスバミン 20 mg × 10 D	4 カ月後死亡す
33	T. I.	56	♂	胃	胃腸吻合術	大網動脈	トヨマイジン 1 mg × 10 D	局所刺激作用強し, 1 カ月後死亡す
34	H. I.	63	♀	乳癌再発	ナ	内胸動脈	エンドキササン 200 mg × 30 D	原発巣不明例エントキササン投与終了後発見, 2 カ月後死亡す
35	J. K.	52	♂	胃	鎖骨剔除術	網動脈	マイトマイジン 4 mg × 10 D	疼痛軽快, 6 カ月後死亡
36	F. Y.	65	♀	胃	試験開腹術	大網動脈	エンドキササン 200 mg × 10 D	2 カ月後死亡す, 脱毛をみる
37	S. K.	57	♂	肺癌, ウイルヒョウ氏転移	ナ	上腕動脈	エンドキササン 200 mg × 20 D	3 カ月後死亡す, 脱毛著明
38	R. I.	47	♂	上気道癌	ナ	上腕動脈	トヨマイジン 1 mg × 21 D	自殺す
39	T. T.	33	♀	胃癌, 癌性腹膜炎	試験開腹術	大網動脈	テスバミン 10 mg × 10 D	疼痛軽快す, 3 カ月後死亡
40	E. T.	67	♀	胃癌, 脾頭部浸潤	外胆	胃	マイトマイジン 4 mg × 20 D	ウイルスヒョウ氏転移消失腫癌転移不変,
41	S. S.	49	♀	子宮癌, ウイルヒョウ氏転移	ナ	上腕動脈	マイトマイジン 4 mg × 20 D	4 カ月後死亡
42	M. O.	24	♀	胃	ウイルス胃瘻	胃	マイトマイジン 4 mg × 15 D	経口摂取可能, 4 カ月観察中

後の不良なのは仕方ないとしても、自覚症状即ち疼痛の軽快、食思改善等一般状態の好転がみとめられ、一応有効であつたと思われる。然し、本群に属する患者は精神状態の不安定なのが常であつて、何らかの治療が行なわれている事によつて精神状態が安定し前途に希望をもつ事によつてあたかも一般状態が好転している様に振舞うことがある。疼痛に対しても以前の訴えと幾分違つた意味をもたす時があつて判定には充分注意を要する。一方、他覚症状即ち腫瘍の縮小又は消失、腹水の減少或いは貯留に要する時間の延長、X線所見の改善等を認める症例もある。然し逆に症状の増悪をみた例もあり症例の患者は試験開腹術（手術不能胃癌）術後直ちに本法による投与を行なつたが、投与開始後 20 日目には全身衰弱著しく 30 日目に死亡した。第 2 節に述べたと同様の推論が可能であらうと考える。

## 第 2 章 制癌剤投与方法に関する考察

### 第 1 節 動脈内挿入管の留置期間

著者の行なつた挿管方法を血流の方向に従つて分類すれば

#### 1) 順行性, 2) 逆行性

の 2 つに大別される。即ち、順行性挿管法は内胸動脈の中枢側を管を挿入し末梢部分にて細管先端を固定する様な方法で、逆行性は、大腿動脈より細管をその中枢方向に進めて腹部大動脈内に固定、留置するが如き方法である。

挿入留置方法において容易であるのは、逆行性挿入においてであるが、細管よりの色素注入による薬液灌注領域推定検査においては順行性挿管投与方法に予期した部分への着色に優位を認めるが、逆行性挿管法では腫瘍部分灌注動脈の分岐点に正しく位置している場合は、順行性投与方法には少しく劣るとはいへ、ほぼ満足さるべき結果をみとめている。

留置期間については、自験例より推論すれば、両法に特に差を認める事はないと思える。挿入管の開通期間は被挿管血管の直径が大であればある程、長期に及ぶといえるが血管壁にアテローム変性や腫瘍浸潤が及んでいる場合には短くなるし、血流速度が比較的緩慢な場合や、血管壁を挿入管が機械的に傷害して血栓形成の誘因を作る場合には長期の開通は期待し難い。この様にしてみると、順行性挿入は血管の中枢側より末梢側に向けて細管を挿入するので、細管径と被挿管血管径との比が小となる場合が多く、この点において留置期間が逆行性のそれに比して短くなる可能性が高い。

自験例における最長留置日数は 77 日間である。これは制癌剤投与による障害が現われたため投与を中止しなくてはならなかつたものでこの様な事情がなければ殆ん

ど無期限に留置し得る。

### 第 2 節 挿管部位の選択

動脈内挿管投与方法について、いずれの報告者も未だ暗中模索の感をいただいている様にみられる。然しこれらの報告を検討し、臨床有効例における挿管方法、投与量などを分析してみると、ほぼ局所的に薬剤が高濃度に投与されたと思える挿管方法において有効例がみられる事は注目されてよい。著者自験例においてもほぼ同様の事実が認められる。これに対して石館らが述べている佳外最少有効量<sup>32)</sup>がこれを支える根拠となり、臨床的に人癌についてもいい得ると考える。従つて本法を臨床的に行なうにあつては挿管を行なう血管の選択に充分注意を払い、例えば、色素投与試験などを行なつて薬液流入領域を確認する事が必要である。この目的のため細管を介して造影剤を注入し、レントゲン撮影による流入領域決定に就いては疑問を抱く、というのは、これを行なつた報告は造影剤に油性ヨード剤を用いており、その粘稠度及び比重は、水に比して遙かに高く、これを細管を介して血管内に注入した際の拡散分布は水または生理食塩水に溶解して行なう制癌剤投与時のそれとは物理的にもおのずと態度を異にするのは自明であり、中小血管が確かに腫瘍部分に灌注しているとはいえ、薬液の腫瘍部分に滲透するのは毛細血管によつてであるため、これらとレントゲンの造影するのは殆んど不可能であるため、予期せる薬剤流入状態をこの様な造影剤によるレントゲン像所見より推測するのは危険が多いといわねばならない。腫瘍の存在する位置により、挿管時に選択される血管は各個の症例により異なつてくるが、その腫瘍の存在する部分によつて選択さるべき血管は大体次のものである。

- 1) 脳—i. 上腕動脈より鎖骨下動脈或いは無名動脈を介して総頸動脈に
- ii. 内頸動脈直接に
- 2) 顔面、上顎部—i. 上甲甲状腺動脈を介して外頸動脈に
- ii. 外頸動脈直接に
- 3) 胸壁、殊に乳房—i. 内胸動脈に
- 4) 胃—i. 胃大網動脈或いは胃動脈に
- 5) 肝—i. 胃十二指腸動脈、右胃動脈或いは胃大網動脈を介して総肝動脈に
- 6) 骨盤腔臓器—i. 大腿動脈より総腸骨動脈に
- ii. 内腸骨動脈直接に
- 7) 四肢、—i. それぞれの四肢動脈直接に

肺に関して著者は経験をもたず、これに関して文献的にみれば肺動脈を選択すべきであらう。脾及び直腸を除く結腸の腫瘍での根治手術不能症例は相当範囲な浸潤及び転移が存在するので使用する血管の選択は困難である

ために本方法を施行しえない例が多い。自験例はまたないが結腸ではそれぞれ上, 中, 下結腸動脈のいずれかを腹部大動脈分節より切離しその部分より挿管する方法をとるべきであろうと考える。

制癌剤投与回数については, 有効症例においても, 各報告者により種々で, 24時間毎, 12時間毎, 6時間毎, 4時間間隔というように分れ, 一定していない。臨床使用にあたっては簡便かつ有効な方法をとるべきであるので, 著者は毎12時間或いは, 毎24時間投与を行なつた。この際における隘路は細管内に生ずる凝血であり, これを生じたため注入不能となつたり, 凝血を生じているのにもかかわらず圧を加えて凝血を血流内におし流したために生じたと考えられる臓器障害をみる例もある。著者は, 被挿管血管の直径に比して外径の小なるかつ内径/外径の小なるポリエチレン管を用い, 抗凝血剤として高濃度ヘパリン加生理食塩水を用いる事によりその隘路を解決し得<sup>39)</sup>, ほぼ満足すべき結果をみている。

### 第3節 動脈内投与量との影響

著者が制癌剤として臨床例に用いたのは次の6種である。

- 1) ナイトロミン
- 2) マーフィリン
- 3) テスパミン
- 4) エンドキサン
- 5) マイトマイシンC
- 6) トヨマイシン

以下, それぞれについて述べる。

#### 1) ナイトロミン

1例に用いた。即ち症例番号12の患者に対して1回量100mg, 1日2回, 4日間投与のみ行なつた。これは挿入方法に誤りがありかつその管理に充分でない点があつたためである。本例では格別の影響はみとめられなかつた。

#### 2) マーフィリン

症例番号15, 19の2例に対して投与した。No. 15では1回50mg, 1日2回, 3日間投与したが, 注入時に腹部不穏感があつて患者が注入を拒否した。No. 19は1回100mg, 1日2回, 77日間投与したが全身的副作用は認められず, 腫瘍部分の所見も進行はみられなかつた。従つて本剤は症例及び腫瘍存在部分の適応を誤らなければ充分長期間使用し得, 重篤な全身的副作用は来さない感をうけた。

#### 3) テスパミン

13例に用いた。いずれも1回10mg, 1日2回投与を原則とした。自験例での最高投与量は400mgで最小は20mgである。最も多い副作用は矢張り白血球数減

少である。個々の症例によつて減少の程度に差があるが, 平均100mg投与終了時より減少の傾向がみられるが著明に減少を来す症例はなかつた。然し, 胃大網動脈内へ注入した症例はすべて注入時に腹痛, 嘔気, 蠕動亢進等を訴えている。これは, 注入時の薬液濃度と注入速度に関係があり, 濃度が低ければ低いほど, 注入速度が小であればあるほど訴えは少なかつた。その他, 胃腸管出血等, 出血傾向はみなかつた。

#### 4) エンドキサン

12例に使用した。1回100mg, 1日2回, 連日投与を原則としたが, 最高投与量2g, 最小投与量1gであつた。最も著明な副作用は脱毛である。末梢血中白血球数減少の程度は軽度で食思不振等, 消化器症状を訴える事はなかつた。

#### 5) マイトマイシンC

9例に行なつた。1日2回, 1回2mg連日投与を原則とした。最高投与量80mg, 最小投与を原則とした。最高投与量80mg, 最小投与量20mgである。本剤もテスパミンと同様末梢血中白血球数減少がその主な副作用であるが出血傾向はみなかつた。胃大網動脈内投与時に腹痛を訴えた症例もあつたが全例にみたわけではなく, 注入速度に関係するもので薬剤濃度には殆んど関係がなかつたのは興味ある事実である。

#### 6) トヨマイシン

5例に用いた。本剤は高濃度で用いると局所刺激作用が強く, 殊に内胸動脈内に投与した場合, 注入速度には関係なく疼痛を強く訴え, 局所の発赤をみた。それゆえ投与時にはまつたくの低濃度にしなくてはならずかつ緩徐に投与せざるを得なかつた。然し, 末梢血中白血球数減少, 出血傾向はみなかつた。本剤でも1日2回投与を原則とし1回0.5mgを投与し, 最高投与量20mg, 最少2.5mgであつた。

以上の様に6種類を使用した。これら制癌剤の治療量は現在のところ確立されておらず単に副作用発現の面より凡その投与適量が推測されているにすぎないと感じる。著者の行なつた動脈内投与でも充分な治療量ということとは出来ないが, 一応静脈内投与量に準じてその2倍量を原則とした。

### 第3章 治療効果と副作用

治療効果の判定に就いては種々議論があり殊に制癌剤使用症例におけるそれは未だ一定の見解は見当らない。著者自験例における治療効果の判定は主として他覚的所見の明らかなものを取り, 自覚的所見については考えなかつた。これは末期癌患者にあつては精神身体状態は一定せず, 愁訴もその時の状態によつてかわるためである。



写真 1 症例番号1 術前

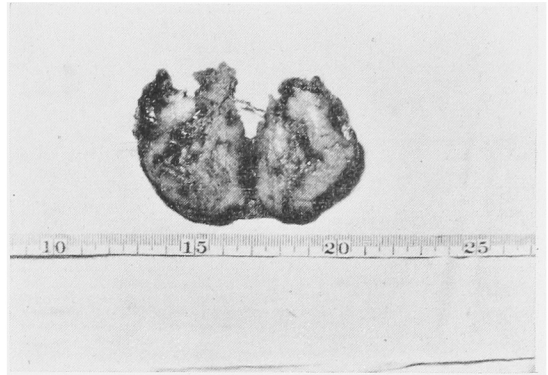


写真 4 症例番号3の剔出標本，中心部に壊死がみられる

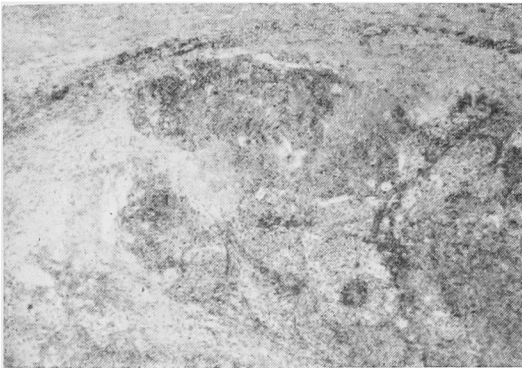


写真 2 症例番号1の患者より剔出せる腫瘍の組織所見，弱拡大 H.E. 染色



写真 5 症例番号25 動脈内制癌剤投与前

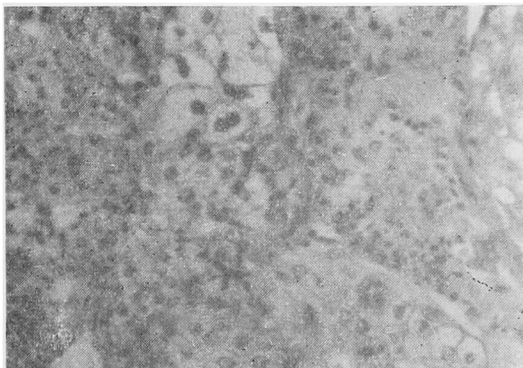


写真 3 同上 強拡大



写真 6 同上患者，治療後

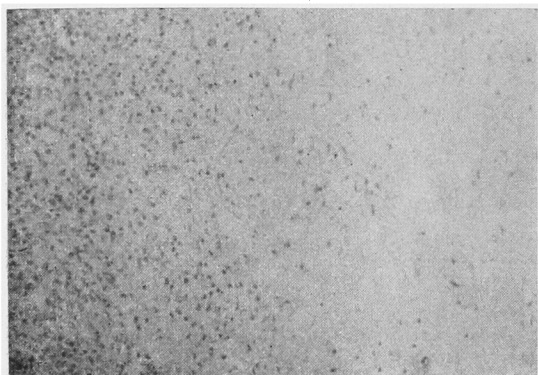


写真 7 症例番号26 死亡後剔出リンパ節組織  
所見 弱拡大 H. E. 染色

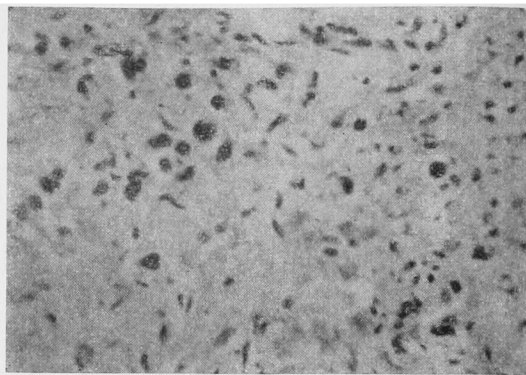


写真 10 同上患者, 治療中に採取した組織所  
見 強拡大, H. E. 染色

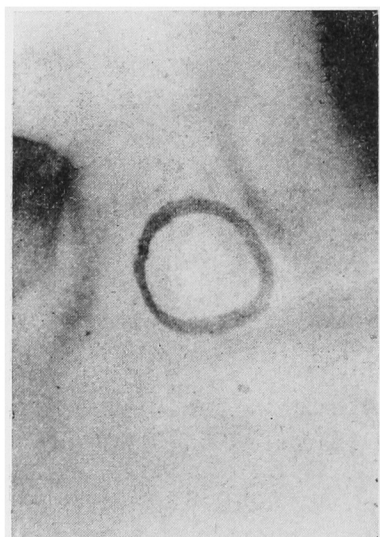


写真 8 症例番号41 動脈内制癌剤投与前



写真 11 症例番号42 術前X線所見, 著名な食道  
の拡張噴門部の通過障碍をみている

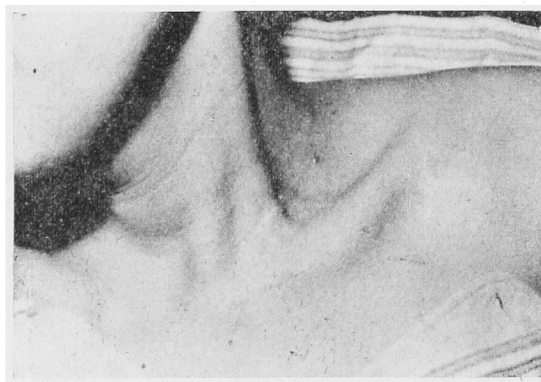


写真 9 同上患者 治療後, 腫瘍消失



写真 12 同上患者, 制癌剤投与により同上所見の  
寛解をみている



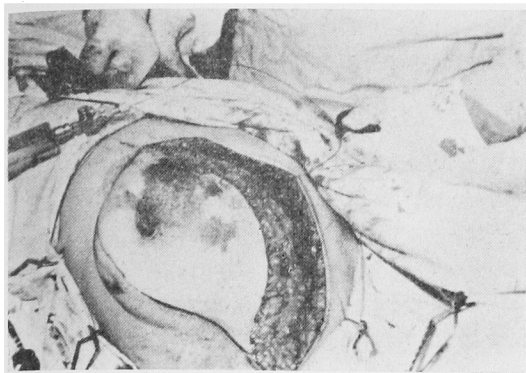


写真 13 症例 6 手術に先だつて色素注入試験を行つて薬液注入範囲を検討している

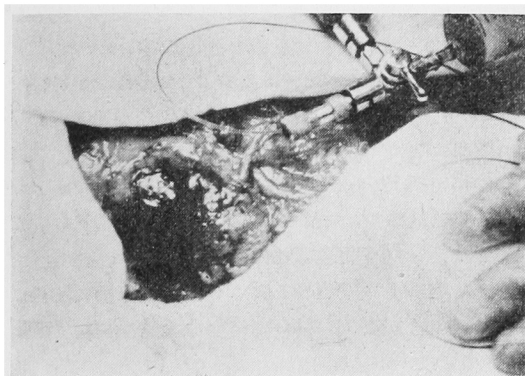


写真 14 症例 27 胃大網動脈に挿管し色素投与しその着色状態を検査し薬液の注入範囲を検討している



写真 15 症例 38 上腕動脈より総頸動脈に挿管したもの

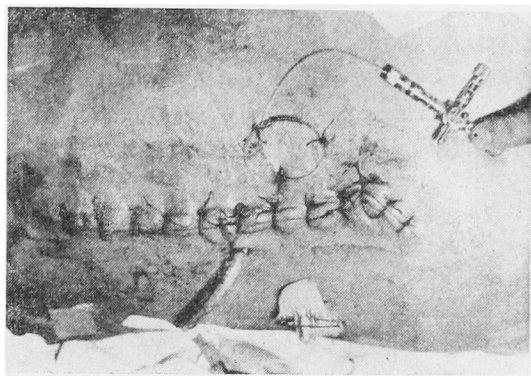


写真 16 症例 40 術後、腹部に器具を固定している

### 1) 術前使用症例

手術により腫瘍を剔除するためその組織所見及び肉眼の所見は明らかであるので効果判定は容易でありかつ術後観察によつても延命効果の点よりも判定が行なう事が出来る。症例番号 1 は左乳突部に上咽腔部原発癌リンパ節転移をみたもので上甲状腺動脈より外頸動脈に向け挿管し、テスパミンを投与したもので、腫瘍に移動性生じ大きさも減じた。腫瘍細胞は島状にあつて、空胞形成、核の濃縮、核の崩壊等壊死に陥つた部分のみとめた(写真 2, 3)。症例番号 3 では、上頸癌根治術後頸部リンパ節転移をみたもので、上腕動脈より挿管し総頸動脈内にエンドキサンを投与したものであつて、腫瘍はその大きさを減じ、かつて訴えていた咽喉部閉塞感は寛解した。剔除した腫瘍の断面は写真 4 にみられる如く、中心部に壊死部分のみとめている。

### 2) 術後投与症例

本群に属する症例での治療効果判定は再発の有無及び延命効果が主たるものとなるが、自験例での観察期間は短かく充分なものとはいえない。2年7月の平均経過日数をもつ乳癌症例では1例の再発をもみていないが、

症例番号 10, 11 の2例は再発、転移により死亡している。

### 3) 末期癌患者投与例

いずれも末期であり治療効果も充分満足し得るものではないが、その効果判定は腫瘍縮小又は消失、レントゲン所見の改善、組織学的所見の変化、延命効果等の点について行なつた。

症例番号 23 は子宮癌、それによる直腸部への強い浸潤があつて腸閉塞症状を来たしたもので人工肛門造設後、総腸骨動脈内にテスパミンを投与し、投与中・投与後数回にわたり直腸部分よりの生検で壊死組織のみを得たが、4年後の今日、日常生活を営んでいる。症例番号 25 は写真 5 にみられる如く頸部リンパ節細網肉腫をみ、呼吸困難著明なる患者であるが、左上腕動脈を介して左総頸動脈内にエンドキサンを投与した所、急激に症状の寛解をみたが、興味ある事に腫瘍は左側において右側にあるそれより速やかに大きさを減じ消失した(写真 6)。本例は4ヵ月後再発したが、その際においても右側において再発は著明であつた。右側上腕動脈を介し総頸動脈内に同様に投与を行なつたが、腫瘍は前回に比して縮小

は著明ではなかつたが徐々に数を減じた。然し、誤飲を行ない嚥下性肺炎を併発して死亡したが、死亡時採取したリンパ節標本で、腫瘍細胞の変性(写真 7)をみとめている。症例番号 32 の直腸癌肝転移があつて他病院にて人工肛門造設術をうけた患者は、本科入院時に右乳線上で臍高まで肝を触れた。左大腿動脈より腹腔動脈に向け挿管し、マイトマイシンCを投与したが、肝は徐々に縮少し右乳線上で3横指程度に触れる様になつたが本例では患者が誤つて留置管を抜去したため投与を中止するにいたつた。症例番号 41 は子宮癌手術後腰椎転移及びウイルスヒュウ氏転移をみとめ(写真 8)、左上腕動脈部にマイトマイシンCを投入したが、投与前鷲卵大であつたウイルスヒュウ氏転移は縮少し、投与中採取した標本で壊死所見(写真 10)を得、次第に腫瘤は縮少、遂に消失した(写真 9)が、腰椎部の転移はイントゲンの何らの変化もみとめなかつた。症例番号 42 は噴門痙攣症の疑で開腹術をうけた所、手術不能な噴門癌であつた症例で術前レントゲン像は写真 11 の様である。ウィッツェル氏胃瘻造設術とともに胃大網動脈を使つてマイトマイシンCを投与したところ、ウィッツェル氏胃瘻を介せずとも経口的に食餌がとれるようになり、レントゲンのにも改善がみられた(写真 12)。

以上のように改善をみた症例もみられる反面、逆に症状の悪化を来たしたものもある。これについては癌細胞に対する薬剤の親和性や投与量にも関係があると思われる、この点については尚検討を要するものと考えられる。使用前に薬剤を選択する方法<sup>34)</sup>についても検討されてはいるが、なお充分満足な方法とはいえない。著者自験例では、薬剤の使用基準は無作為的で或る一定の方法を用いたものではない。制癌剤を用いる以上挿管投与方法においても、静脈内投与の場合と同様の副作用即ち末梢血中白血球数減少、栓球数減少によると思える出血傾向、消化器障害等がみられる可能性がある。本法ではただその発現が遅く、投与量に比して程度も比較的軽くその回復が割合速やかであるという特徴をもつ。

挿管法それ自体の副作用といえるものに血栓及びそれによる栓塞、挿管部分の化膿、挿入管脱落による出血及び挿管手術時の偶発的事故などがあげられる。自験例では幸いにその様な症例はみられなかつたが、剖検により血管壁に血栓形成をみとめているのでこれによる栓塞の危険があつた事は否定出来ない。著者の選択したポリエチレン管は確かに異物反応が少ないとはいえ、この様に血管壁に障害を与える事については更に検討されねばならない。また、細管の管理が不充分であれば挿入管内に血液が逆流し血栓を生じる例も起り得る。この点についても注意を払わねばならない。

#### 第4章 考按ならびに総括

悪性腫瘍に対する化学療法剤の進展は悪性腫瘍治療面に一筋の光明をもたらすかみえたが、その臨床使用にあつて基礎的検討の段階でみとめられる如き飛躍的な改善はみられず、かえつて副作用の発現により充分な治療を行ない得ないことがあり、患者はもとより臨床医にも失望を与える事が多い。然し何らかの方法でその副作用を少なくし、かつ効果的に投与しようとする試みが行なわれてはいる。既に述べた如く、局所性投与法はこれらの点を考え、より効果的に治療を行なおうとするものに他ならない。

制癌剤動脈内投与については、1950年、KLOPP らが *Annals of Surgery*<sup>35)</sup> に発表した論文が最初で彼等は  $\text{HN}_2$  を用い静脈内投与に比して組織反応においてより強く、少量の反覆投与により腫瘍の Regression が認められると述べて以来、本方法に関する報告が相次いでみられる様になつた。

BIEMANN<sup>27,36)</sup> らは肝腫瘍患者にその肝動脈造影を試み、肝動脈が腫瘍を栄養している事実より肝動脈内に制癌剤を投与して 60% に改善を認めた。

然し、KLOPP ら<sup>26)</sup>は 21 例に  $\text{HN}_2$  を動脈内に投与した結果、4 例に電解質平衡にバランスを失ない、2 週間以内の死亡を報告した。

BONNER<sup>37)</sup> は 16 例の手術不能癌に  $\text{HN}_2$  を与え、44% に改善をみたが 3 例に挿管手術時の事故による死亡例を経験したことより、その術技に困難があり、それに比較しての改善率は思わしくないとのべている。

CROMER<sup>28)</sup> らは子宮癌患者に応用して  $\text{HN}_2$  を投与、約半数に改善をみたが、細管挿入部よりの出血、嘔気等を副作用として報告している。

GRADY<sup>29)</sup> らは 11 例中 8 例に無効、3 例に有効であつたとし、手術不能癌に投与したこれらの経験より大量の  $\text{HN}_2$  投与では静脈内投与と同様に白血球減少をきたし、また細管挿入には困難を伴ないその管理に充分な注意を必要とすることによりかなり批判的である。

同様に BYRON<sup>38)</sup> らは 34 例の末期骨盤腔内腫瘍患者に  $\text{HN}_2$  の大動脈内投与を行ない、7 例に著効をみたことより進行せるこの様な患者については試みるべき方法ではないかと述べ、この様な術式での  $\text{HN}_2$  投与量は 0.25 ~ 1.3 mg/kg が安全量と推論している。

中村<sup>39)</sup>は NMO が腫瘍を通過するのみで果して動脈内投与が静脈内投与よりも遙かに強い作用をもつのであろうかという問題を提出し、吉田肉腫を用いて実験を行ない、薬液がその動脈領域の組織内に静脈内投与時に比して大量の薬液が吸着されるためと推論し、その有効性を支えた。

徳山<sup>40)</sup>らは臨床例7例に NMO を動脈内投与を行ない、組織学的にそのうち4例に変化を認めている。

白羽<sup>20,30,41)</sup>らは積極的にこの問題にとりくみ、一連の報告をおこなっている。

制癌剤投与量について、報告者により一定していない。また有効量の決定はみられず、副作用の発現より安全量を論じているにすぎない。自験例でも有効量は推測し得ず、ただ安全量といえる薬剤量が考え得るにすぎなかった。これは現在の段階において制癌剤はその作用が腫瘍選択性をもたず、正常細胞にも同様に作用するため、また癌細胞と Host の正常細胞との間の性状の差異が殆んど解明されておらず、著者はこの解明の端緒ともなるべきものを得たく努力したが果し得なかつた。

著者が使用した制癌剤についての安全量ともいえる投与量を自験例より推測すれば次の如くなる。

1) マイトマイシンC：1日4mg 2回分割投与にて連日使用し40mg

2) テスバミン：1日10mg 2回分割投与にて連日投与し150mg

3) エンドキサン：1日200mg 2回分割投与にて連日使用し6g

4) トヨマイシン：局所刺激作用が強いため本法による投与には困難があるが、腹部大動脈内投与の如く大血管内投与を行なう場合には障碍はないと考える。然し、安全量の範囲は比較的大であり、1日1mg 2回分割投与にて連日使用し30mg程度と推定される。

5) マーフィリン：本剤の性質より考えるとむしろ静脈内系統的投与に価値があると思えるが、本法による投与を行なう場合の安全量は大きく長期間使用しても副作用発現の頻度は少ないと思える。

以上はすべて体重50kg成人について論じられる。かつ末梢血中白血球数が2,000以下になった際には休薬すべきであろう。

副作用については、各報告者とも末梢血中白血球数減少、栓球数減少それによる出血傾向の出現、食思不振等の消化器症状、肝機能障碍、体液電解質異常等を述べているが、著者の自験例では前記の投与量以内においては末梢白血球数減少、消化器症状(腹痛、嘔吐、悪心)を認めたのみで、他の忌むべき副作用の発現はみとめられなかつた。

挿管そのものによる副作用としては、血栓形成、栓塞、出血、感染及び挿管を行なう際の技術的事故等が述べられているが、自験例では幸いにこれらの副作用の経験はなかつたが、患者の不協力による細管の抜去をみている。

以上、制癌剤動脈内投与法を文献的に考察し著者の自

験例について述べた。同じような目的で CREECH は制癌剤局所体外循環法を行なっており、これに関して幾多の研究発表がみられる。教室においても亀井<sup>29)</sup>、信岡<sup>22)</sup>、好地<sup>24)</sup>らにより体外循環法による制癌剤投与法が検討された。然し、動脈内挿管投与法の簡便さは制癌剤腫瘍灌流法のそれとは比較にならない程であるし、症例成績でも決して劣るものとは考えられない。勿論、動脈内挿管投与法においても目的とする腫瘍の存在位置によつては腫瘍灌流法と同様、局所の高濃度投与の目的が果されず、他臓器への漏出が大となるため必然的に動脈内挿管投与法の適応が定められる。著者は文献にその様な記述がみられない事より種々の臓器に挿管投与法を応用した自験例と文献例での有効症例を併せて次の如くに定めたら如何と思う。

- 1) 末期癌患者の疼痛軽減、食思改善を目的として
- 2) 手術不能と推定される悪性腫瘍患者の自覚的、他覚的症状の改善を計る1手段として

また部位としては、

- 1) 脳、2) 顔面、3) 頸部、4) 乳房、5) 肝、6) 小骨盤腔、7) 四肢、などが適当と考えられる。胃腸管にては、挿管手技の困難、投与可能日数が比較的短かい欠点がある。

術後の癌細胞の播種、着床防止等の点より本法を行なつたものは8例であるが、いずれも観察期間が短かいため成績を云々するに至らない。

### 結 語

癌治療は現代医学に課せられた大きな問題であり、幾多の未開拓の分野が残っている。著者は、腫瘍部分に灌注する動脈内に細管を留置する動脈内挿管留置持続(反覆)投与法の簡便化を計るとともに、本法に伴う障碍についても基礎的な検討を加え、適切な管理を行なうならば充分臨床面に使用し得る事を明らかにした。ここでは著者の方法に従つて制癌剤を投与した臨床例の経験を中心としてその治療効果を検討し、本法の臨床適応を考察した。

現在の段階において本法は癌を根治し得る方法とはいえず、あくまでも補助治療法の位置にあるべきもので根治術可能症例、早期癌症例等に対しては、外科的治療が本道である事をあらためて確認した。然し、局所体外循環その他の制癌剤投与法のなかにあつて、動脈内挿管持続(反覆)投与法も適応を誤らない限り、優れた投与法の1つであるということが出来る。

終りに臨み、終始御懇篤なる御指導、御校閲を賜つた恩師 河村謙二教授に満腔の謝意を表します。

臨床例に関して絶えず御教示、御鞭撻頂いた北川司可助教授に厚く感謝致します。

なお、臨床例実施にあたって御協力下さった教室内各位に深謝致します。

文 献

- 1) BEAL, J. B. *et al.* : Surg. Gyn. Obst., 102 : 271, 1956.
- 2) SHAGON, D.B. *et al.* : Surgery, 39 : 204, 1956.
- 3) OLSSSEN, O. *et al.* : Dtsh. Med. Wschr., 81 : 1519, 1956.
- 4) 北川司良, 他 : 京府医大誌, 69 : 1999, 1961.
- 5) WANGENSTEN, O. H. : Surgery 38 : 675, 1955.
- 6) 峯 勝, 他 : 外治, 7 : 297, 1962.
- 7) 陣内伝之助, 他 : 外治, 7 : 316, 1962.
- 8) 徳山英太郎 : 第 15 回日本医学総会学術集談会講演, 1959.
- 9) 佐藤春郎 : Acta Path. Jap. 9 : 1959.
- 10) 鋤柄賢一, 他 : Chemotherapy 7 : 420, 1959.
- 11) 寺中達夫 : 阪市医大誌, 8 : 319, 1959.
- 12) 徳山英太郎 : 外治, 7 : 307, 1962.
- 13) THOMAS : Surg. Gyn. Obst., 103 : 51, 1956.
- 14) 河村謙二 : 日外会誌, 57 : 788, 1956.
- 15) 河村謙二, 他 : 最新医学, 19 : 2345, 1964.
- 16) 河村謙二, 他 : 癌の臨, 11 : 241, 1965.
- 17) 河村謙二 : The Journal of the Intern. Coll. of Surgeons. 42 : 1964.
- 18) 河村謙二 : 国際外科学会日本部会第 10 回総会講演, 1963.
- 19) 峯 勝 : 日外会誌, 60 : 1332, 1959.
- 20) 白羽弥右衛門 : 癌臨, 6 : 493, 1960.
- 21) CREECH, O. J. *et al.* : Ann. Surg. 148 : 616, 1958.
- 22) 信岡 亘 : Chemotherapy 11 : 1, 1963.
- 23) 亀井湜明 : 京府医大誌, 71 : 783, 1962.
- 24) 好地 衛 : 日本消化器病学会雑誌, 61 : 375, 1964.
- 25) 河村謙二, 他 : 臨外, 19 : 1483, 1964.
- 26) KLOPP, C. T. *et al.* : Cancer Res. 10 : 229, 1950.
- 27) BIERMANN, H. R. *et al.* : Cancer Res. 11, 236, 1951.
- 28) CROMER, J. K. *et al.* : Am. J. Obst. Gynec. 63 : 538, 1952.
- 29) GRADY, E. D. *et al.* : Ann. Surg. 137 : 366, 1953.
- 30) 白羽弥右衛門 : Chemotherapy 4 : 201, 1956.
- 31) 佐藤 透 : 京府医大誌, 69 : 6, 1961.
- 32) 石館守三, 他 : 癌, 47 : 382, 1956.
- 33) 中川郁三 : Chemotherapy 14 : 275, 1966
- 34) 五味淵昭太 : 日臨, 20 : 725, 1962.
- 35) KLOPP, C. T. *et al.* : Ann. Surg. 132 : 811, 1950.
- 36) BIERMANN, H. R. *et al.* : Am. Jour. Med. 11 : 625, 1951.
- 37) BONNER, C. D. *et al.* : Ann. Surg. 136 : 912, 1952.
- 38) BYRON Jr., R. L. *et al.* : Surgery 45 : 684, 1959.
- 39) 中村卓次 : 日外会誌, 55 : 389, 1955.
- 40) 徳山英太郎, 他 : 癌, 47 : 336, 1956.
- 41) 白羽弥右衛門, 他 : Chemotherapy 5 : 228, 1957,