

主題 20 制癌剤の臨床

(168) 5-Fluorouracil の血中、病巣濃度について

藤田 浩・向島 達

国立がんセンター病院臨床検査部

木村禎代二・近田千尋・北原武志

内科

5-Fluorouracil (5Fu) は *Staphylococcus* 209 P 株 (MÜLLER-HINTON 培地) の発育を著明に抑制することが見出された。又この抑制曲線による濃度の測定値は紫外部吸収による値とほぼ一致する成績を得た。従つて、この Bioassay 法を利用し、癌患者及び実験動物の血中及び臓器内 5Fu の濃度の測定を試み、次の結果を得た。

1) 血中濃度：a) 実験動物一家兎に 5Fu を 15 mg/kg one shot 静注した場合、最高血中濃度は 5 分で 22 mcg/ml、その 1/2 値迄の減少時間は 21 分である。b) 臨床成績一同量を癌患者に 90 分間に亘り点滴静注した場合、最高血中濃度は平均 3.7 mcg/ml であった。その濃度の減少曲線は既に報告した MMC に比し、減退が緩徐であった。

2) 尿中濃度及び尿中排泄量：3名の癌患者に 15 mg/kg の 5Fu を one shot (2名) 及び点滴静注 (1名) した尿について、尿中 5Fu 濃度は 0~2 時間で one shot では最高 504, 477, 点滴投与では 39 mcg/ml で、其の後は急激に減少する。24 時間内の総薬剤排泄量は one shot では 36.6, 30.5 mg, 点滴投与では 5.7 mg である。即ち 1 日の排泄量は投与薬剤量の 1/20 以内であった。

3) 臓器内及び腫瘍内濃度：総数 41 匹のマウスに、100 mg/kg の 5Fu を静注し、投与後、10, 30, 45, 60, 90, 120 分に於て、臓器内分布をしらべ、更に正常マウスの外に EHRlich 腹水癌細胞移植マウスにも 5Fu を投与し、腫瘍細胞内及び腹水中の濃度の消長を検討した。時間により濃度の分布に異同があるが、投与後 10 分では腎、血清、腹水等が高値を示し、30 分では腹水、腫瘍細胞に高く、60 分後には胃、小腸等の消化器の臓器内濃度が高くなり、90~120 分後は脾、小腸、肝等で高値を示した。猶マウスに於ても、5Fu は尿に高濃度 (2,000~400 mcg/ml) 排泄されるが、胆汁中濃度は比較的低値 (50~10 mcg/ml) であった。

4) 各種臓器乳剤と 5Fu との接触実験：マウスの各種臓器乳剤 (10%) と 5Fu (0.5 mcg/ml) を混合し、好氣的に 37°C 60 分 incubate して、5Fu の抗菌活性

の低下 (不活性化) を検討した。その結果、5Fu は肝、腎、小腸、睪丸、胃乳剤により比較的強く、肺、心乳剤により軽度の不活性化されたが、筋、血清との接触では不活性化は認められなかった。猶、EHRlich 腹水癌細胞及び MM2 腹水型細胞との接触実験では、無細胞腹水による不活性化は認められなかったが、腫瘍細胞乳剤により 5Fu は中等度の不活性化された。

5) 5Fu の抗菌力に対する Uracil, Thymine, Thymidine の影響：5Fu と拮抗作用のある Uracil を種々の濃度に培地中に含有させて、5Fu の抗菌活性に及ぼす影響を検討した。その結果 100 mcg/ml 以上の Uracil は完全に、50~1 mcg/ml の Uracil は部分的に 1 mcg/ml の 5Fu の活性を抑制した。又 Thymine や Thymidine も部分的抑制効果を示したが、特に Thymidine により 5Fu は著明に抑制された。

[追加] 石山俊次・坂部 孝 汐沙都也
山形省吾・伊藤正憲・矢口 修
大島聰彦 (日大石山外科)

吾々も 5-Fu の基礎実験を行なつた。

体内濃度の生物学的測定をするため、5-Fu の抗菌力を平板希釈法にて測定したところ、*S. lutea* PC I-1001 最も高い感受性を示すので、これを検定菌として Cup assay を行なつた。

成人 3 名に 10 mg/kg 静注時の血中濃度は、15 分で 5.3~6.6 mcg/ml を示し以後急激に減少して 0.13~0.35 mcg/ml となり 2 時間以後は測定不能であった。

尿中濃度は、1 例は 15 分で最高 244 mcg/ml となり、他の 2 例は 30 分で最高 244 及び 207 mcg/ml である。以後次第に減少して 6 時間では 0.27~0.78 mcg/ml で、6 時間の回収率は 5.5% である。

臓器内濃度は 20 g 前後のマウスに 5-Fu 250 mg/kg を尾静脈より注入し、経時的に断頭し、Wash out を行なつた後、組織エマルジョンを作り、その上清について Cup assay を行なつた。

1 群 3 匹平均の成績は、30 分値で腎に最も多く、肺、心、脾、肝、脾の順であるが、1 時間値で急激に減少するものが多いが、脾では比較的高濃度の持続が見られ、肝は最高濃度は低いが、6 時間後まではほとんど変動が見られない。

(169) 5-Fluorouracil の使用経験

平田克治・伊藤 一二

服部孝雄・飯塚紀文

国立がんセンター外科

国立がんセンター病院外科では昨年 12 月より 5FU

を臨床的に使用している。

本年3月末日迄の使用症例は、胃がん術後21例、肝がん及び肝転移3例、計24例である。

胃がん21例はすべて進行例で、姑息的胃切除11例、切除不能で試験開腹、或は胃空腸瘻、胃腸吻合のみ行なったもの10例である。投与法はすべて全身投与、one shotで1日1,000mgを静注した。連日投与は7例、週2回の間歇投与は7例、MMC 8mgと5FU 1,000mgを週1回ずつ4週間に亘つて投与した併用例7例である。

臨床効果判定はもちろん未だ不可能であるが、切除不能例の中には、有効と判定し得るような症例がある。例えば噴門がんで通過障害高度のため空腸瘻を造設したが、MMCと5FUの併用投与で摂食が容易となり、空腸瘻を閉鎖してしまつた症例等がそれである。

肝がん、結腸がん肝転移、ゼミノーム肝転移の3例に対しては肝動脈内に5FUを1,000mgずつ連日one shotで注入した。この3例の中、最も有効と思われたのはゼミノームの症例で肝動注後、肝腫は著明に縮小し、その後も腫大する度に、5FU 2gの全身投与を行ない、その都度縮小している。

5FUの副作用には白血球減少、嘔気、食欲不振、下痢等があるが、連日投与でも3,000mg以下では頻度は少い。又、4,000mg使用しても間歇投与では比較的軽度である。又、白血球減少や顆粒球減少は出現しても恢復は早く、放置しても短期間に正常に戻る傾向がある。現在までに副作用が致命的な結果を招来した症例はない。従つて比較的安全に使用し得るものとする。

(170) 5-Fluorouracil の臨床的研究

古川一介・古江 尚・小泉博人

横山 正・中尾 功・西 一郎

服部隆延・久保 明・山名卓爾

癌研付属病院内科（院長 黒川利雄）

アメリカ、スウェーデンにおいて、肝癌、乳癌、結腸癌等にすぐれた効果ありと報告されている5-Fluorouracilを試用する機会を得たので、その結果を報告する。すなわち根治不能の諸種癌患者35例について、その使用法、自他覚的效果、副作用等について検討を加えたが、使用方法は個人差もあるが、日本人の体格を考慮し、1日5～10mg/kg/dayの点滴静注による少量長期投与を主として試みた。

効果は未だ例数が少く、臓器別の統計を出すに至らないが総量で5,000mg以上使用したものでは、どの臓器にもかなりの効果があつた。総量で5,000mg以上使用

した例と、それ以下とでは副作用は大差ないが、効果の点で明らかな差異が認められた。即ち5,000mg以上使用したものでは26例中14例、53.8%の他覚的效果を認めた。殊に肝腫瘍が著明に縮小したものが5例あり、このようなことは従来の制癌剤では余り経験しなかつたことである。しかしながら報告例の多くが、いずれかは死亡しており、やはり一時的効果で、耐性ということが当然考えられる。

副作用ではやはり初期の下痢が特徴のようであるが、これも少量長期投与法では比較的少く、軽度であり、白血球減少も少い。米国の報告にあるような口内炎、脱毛、皮膚炎、咽頭炎及び食道炎、鼻出血等は余り経験しなかつたが、我々は現在、長期間継続投与中の5例に、血管壁の硬化と色素沈着を伴う血栓性静脈炎を認めた。この事実は米国の報告にも見られないが、少量長期投与が好ましいと考えている我々にはショックであつたが、今後は耐性をも考慮して、コルチコステロイドの併用、或は7,000～8,000mgで暫時投与を中止するとか、間歇投与とする等、何等かの対策を講ずべきと考える。なお既にOektionした14例について、主として骨髄、骨、副腎、腸管、血管を調べたが、全長にわたる、かなり強い腸炎1例、2例の血栓性静脈炎のほかは余り変化がみられなかつた。

血液諸成分並びに酵素活性については、例数も少く、全例について、その傾向をみたに過ぎないが、有効例に血清鉄の上昇、血清銅の減少、ムコ蛋白の減少がみられたことは従来いわれている通りだが、LAP値の減少、Cholinesterase値の上昇、Alkali-phosphatase値の減少、LDH値の減少等は明らかでなかつた。

なお使用前後に骨髄穿刺を施行した7例では2例に赤芽球系の著明な減少、又、3例に組織像で明らかにHypoplasieを認めた。

これらの点に関しては更に症例を増し、検討を加えたい。

(171) 5-Fluorouracil の臨床的研究

芝 茂・田口鉄男・紺谷日出雄

宮 武 実・富 永 健・松 吉 甫

中野陽典・安 斗 宣・奥村福一郎

大阪大学微生物病研究所臨床研究部外科

我々は5-FUの提供を受け、主として末期癌の症例に使用しその効果、副作用、並びに投与方法について検討している。

現在までに試用した症例は、悪性リンパ腫耳下腺の悪性混合腫瘍、乳癌再発、胃癌手術不能例等の15例で未

だ症例が少く、結論を出すに至っていない。

本剤の投与方法は当初 15 mg/kg を 5 日間連日静脈内に投与し、その後副作用に注意しながらその半量を間歇的に投与することを原則とした。しかし、この投与方法では食欲不振、嘔気嘔吐、下痢等の消化器系統の副作用の強いものを経験したので、途中より 10 mg/kg 5 日間連用後、半量を間歇的に投与する方法をとった。又症例によつては静脈内投与のみならず、動脈内挿管投与方法、或は腹腔内投与方法をも行なっている。

臨床的效果としてはいずれも末期癌、或は再発癌であるため、現在までのところ特に 5-FU 単独の投与のみにて著効があつたと思われるものは認めないが一応効果があつたと思われるものとしては、男子 33 才 Seminoma の例で、昭和 40 年 11 月、巨大な Seminoma のため右睪丸剔除を受け昭和 41 年 5 月、右鼠径部に鶏卵大のリンパ節への転移腫瘍を認め、5-FU を 100 mg/kg を 6 回、総量 3,000 mg の静脈内投与をしたところ、腫瘍は拇指頭大まで縮少し可動性になつたので同腫瘍を摘出した。又、他の例としては男子 38 才の左耳下腺悪性混合腫瘍で昨年放射線療法で一時的に腫瘍は縮小していたが、本年 3 月初めより次第に増大し一部潰瘍形成をも認めるようになった。入院時 4×3.7×2 cm の硬い腫瘍であつたが 5 FU を 1-A. temporalis より挿管の上、動脈内に 1 回量 250 mg を 2 回投与、その後静脈内に 5,000 mg、総計 5,500 mg 投与後、Co⁶⁰ の照射療法に切り換えたところ、約 6 回 1,200 mcg で 1/2 の大きさに、2,800 mcg で 1/3 の大きさにと著明に縮小した。現在わずかに腫瘍を認めるのみでやがて消失するのではないかと思われる。

副作用については、消化器系統のものが多く、投与開始後 4～5 日目頃より出現しはじめ、まず全身倦怠感、食欲不振、口内炎、嘔気嘔吐、下痢等によつてはじまり、皮膚の発疹、色素沈着、脱毛がこれらにつづき、はなはだしきは 1 日数 10 回もタール様を排出するが如き者もあり、潜血反応は強陽性で消化器よりの出血を物語っている。しかし他の制癌剤でしばしば経験する白血球減少や出血傾向は比較的少く、しかも Co 照射を併用した症例にみられたのみであつた。また、肝機能障害を認めた例もなく、全体として食欲不振と下痢が非常に特徴的であつた。

〔追加〕 石山俊次・坂部 孝 汐 沙都也
山形省吾・伊藤正憲・矢口 修
大島聰彦（日大石山外科）

5 FU の臨床使用例は 10 例で、胃癌が最も多く、使用量は最初の 2 例は、15 mg/kg/day 5 日間、連日静脈内投与したが、胃症状が強いので、第 3 例からは 10 mg/

kg/day 5 日間連日、その後は 5 mg/kg/day 隔日としたところ副作用が殆んど認められず、使用総量は 9,900 mg に達する症例もある。

これ等の症例は、いずれも根治手術不能か再発例であるため、死亡例が多く、しかも観察期間が短いので、効果判定を行なう時期ではない。

副作用としては、消化器症状が主であるが他覚的には、白血球数の変動は減少のみられるものもあるが、最も著しい減少例でも 3,300 程度で、全体としては、白血球の変動は少いようである。

血小板数も、軽度の減少のみられるものもあるが、その変動は少い。

臨床使用に際しては、投与量が問題となるが、15 mg/kg/day では副作用が強く、5 日間連続静脈内投与の不可能な症例が、かなり出るように思われ、吾々は一応 10 mg/kg/day としたが、この使用量については、臨床効果との関係において、今後検討の余地があるように思う。

(172) Podophyllic acid 誘導体の臨床成績

武正勇造・木村 正・小山善之
国立東京第一病院癌相談室

Podophyllic acid の ethyl hydrazide である SP-I、及び Podophyllum emodi の総グルコシッドを benzyldene 化合物とした SP-G の臨床経験を報告した。

SP-I は 1 回 200～1,000 mg を 5% 糖 500 cc に混ぜ点滴静注。投与総量は 600～15,200 mg であり、治療した症例は、胃癌、細網肉腫各 6 例、直腸癌 3 例、鼻咽腔癌、肺癌及び子宮癌各 2 例、食道癌、肝癌、甲状腺癌、腎癌各 1 例、計 25 例である。

SP-G は 1 日 75～150 mg 内服使用。投与総量は 1,500 7,350 mg であり、治療した症例は胃癌 2 例、鼻咽腔癌、肺癌及びリンパ上皮腫各 1 例、計 5 例である。

効果は乳癌例でリンパ節転移の縮小、又細網肉腫 6 例中 3 例でリンパ節縮小を、1 例で下熱を認めた。即ち、30 例中 4 例で 13.3% である。細網肉腫の 1 例ではリンパ節の縮小を来すと共に、LDH、ALD、赤血球及び白血球値が正常値に移行した。我々が前回の日本医学学会総会に於て報告した全身効果、局所効果による判定法に従うと、第 1 回 SP-I 治療後の局所効果は 0.62、全身効果は 0.72 でやや有効、第 2 回治療後は局所効果は 0.6、全身効果は 0.42 と改善を示し、全身効果では有効であつたが、総合判定ではやや有効、第 3 回投与後は、リンパ節再び増大し、又各種検査成績も正常範囲値外に出て

全身効果 1.3 と増悪した。

全症例では局所効果が認められたもの、やや有効 4 例、全身効果では 1 例が有効、7 例がやや有効であり、他は大部分不変で、他の制癌剤の如く、局所効果で認められて全身効果が増悪したものはなかった。

副作用は食思不振及び悪心を 20%，嘔吐を 16%，その他下痢等の消化器症状の外、発熱、頭痛を認めた。白血球減少、血小板減少を来した例はなかった。

SP-I は当初 200 mg を投与して、副作用軽度であったが、600～800 mg に増量して、食思不振、悪心及び嘔吐強く中止した例が 2 例、その上発熱、血管痛がみられて中止した例 2 例、計 4 例であった。このうち 1 例は MMC 等他の制癌剤でも発熱等の副作用をみた。1 例は 1,000 mg 使用して何等副作用なく 11,400 mg 使用し得た。

SP-G は下痢が 150 mg 使用 5 例中 3 例にみられ、1 例で中止し、他の例では 75 mg に減量して、続けて投与し得た。

以上、SP-I、SP-G では他覚的効果は 4 例にみられたが軽度であった。副作用は消化器症状が強い例があり、1 回投与量は 400 mg までが適当と考える。

単独治療の経験を経たので、向後放射線療法、他制癌剤との併用を行ない検討する。

〔追加〕 木村禎代二（がんセンター病院内科）

原則として FAMT 1 法は腺癌に、VAMT 1 法は扁平上皮癌および諸肉腫に使用するようにしている。腫瘍細胞像或は組織像或はその生化学諸知見と抗癌剤に対する感受性に関する諸問題は目下追求中であるが、多剤併用療法中に代謝拮抗物質を加えた事が、FAMT 1 法の特質である。また如何なる場合でも抗癌剤投与時には、輸血、補液、その他抗生物質、副作用防止剤を投与する事、即ち Supportive therapy を実施する事は当然である。

(173) 産婦人科領域における Chromomycin hemisuccinate (CHS) の使用経験

徳田源市・松下光延・重永幸洋

身原正一・折野克彦

京都府立医大産婦人科

Chromomycin A₃ の新しい誘導体として Chromomycin hemisuccinate (CHS) が開発され、我々も、これを産婦人科領域での手術不能癌 13 例に用いた。本剤は静脈内投与により生体内で次第に Chromomycin A₃ に転換することを我々も Chromatography によつて証

明しており、Chromomycin A₃ の大きな欠点であつた局所刺激性が極めて少くなつた点が本剤の特長と考えられている。まず本剤を 1 日 1.5 mg から 2 mg ずつ連日総量 40 mg から 70 mg まで経静脈的に投与した時の投与中の検査成績につき述べると、赤血球数とヘモグロビンの推移はヘモグロビンにやや低下傾向が見られる程度で大した変動は見られなかった。白血球数については、やや増加傾向を示したものがあつたが、全体的に見て変化が見られず、特に白血球減少は 1 例も見られなかった。総蛋白と A/G に変化なく、肝機能でも、黄疸指数、アルカリフォスファターゼ、TTT、ZTT 総コレステロール、GOT、GPT にも変化がなかった。電解質についても、Na、K、Cl に変化なく尿素窒素にも全然変化が見られなかった。少い症例ではあるが、注射部位の血栓形成やもれによる壊死等も 1 例もなく、副作用は殆んどないものと思われる。

次にその効果については子宮癌の症例については 1 週 1 回 Vaginal smear の変化を観察してみたが、これには見るべき変化は認められなかった。そこで卵巣癌を原発とする癌性腹膜炎の患者に CHS を腹腔内に 1 日 2 mg ずつ投与し、腹水中の癌細胞の変化を逐日的に追求したところ、次のような変化があつた。

CHS 投与前の腹水中の癌細胞の状態は巨大核、濃染色性の比較的細胞質豊富な悪性細胞が見られた。投与後 7 日目、即ち 14 mg 投与後の腹水中の癌細胞は、著明な核の縮小が見られ、核膜が肥厚し集団形成の傾向が見られ、また細胞質の量は減少を起して来ていた。CHS 投与後 11 日目、即ち 22 mg 投与後の腹水の所見は一時集団形成を起した悪性細胞が、この頃になると離散し核膨化が見られ、染色性の低下を来し、また一方細胞質も不明瞭となつていた。

CHS 投与後 13 日目、即ち 26 mg 投与後の腹水の所見は核の崩壊を来し細胞としての形態をとどめていなかった。腹水量は腹囲で推測することにしたが減少が見られ、投与毎に全身状態も一時良くなつたかに見えたが、心不全により突然死亡した。その際の腹水像も 13 日目と同様であつた。もう 1 例卵巣癌で腹水の貯留のある患者に 1 日 4 mg の腹腔内投与を総量 60 mg 行なつたが、その腹水の細胞像にはほとんど変化が見られなかった。

結局 CHS の効果については大部分の子宮頸癌の症例では、はつきりした細胞効果は証明できなかったが、腹腔内に投与した 1 症例に細胞効果があつたと考えられた。

(174) Cyclophosphamide により著明改善を見た肺癌症例の検討

荒 武 和 彦・立 花 暉 夫
大阪府立病院内科

私どもは胸部レ線像で全肺野に撒布性陰影を呈し、右頸部リンパ節転移のあった肺癌（腺癌）症例に Cyclophosphamide を単独静注連日で、自・他覚的、特に胸部レ線像に於て著明な改善をみた1症例を経験したので報告する。患者は家庭の主婦・50才、軽度咳嗽、喀痰、右側胸痛を主訴とし、家族歴、遺伝関係等には特記すべきものがなく、既往歴は昭和37年慢性関節リウマチ、煙草を嗜まず、居住は大阪近郊、降下煤塵で問題の地区ではない。現病歴は昭和29年頃血痰1回、肺結核として6か月間自宅療養、その後異常なく経過、昭和39年4月始頃より軽度の咳嗽、喀痰（漿液性）、一時的発熱（38℃）2日間、10月半頃より右側胸痛特に咳嗽発作時増強、某医で肺結核として治療中のところ11月25日精検希望し当内科受診。12月2日入院、入院時検査所見、検査：結核菌・塗抹、培養共に陰性、一般細菌・*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*, 喀痰細胞診・class V, 胸水細胞診・class V, 右頸部リンパ節生検・Adenocarcinoma, 気管支鏡所見・右主気管支にTumor, 試験切片組織所見では腫瘍細胞陰性。血沈：1時間値80, 2時間値100。LDH：369u。検血：RBC. 385×10^4 , Hb. 75%, WBC. 5,200, PL. 30×10^4 。胃腸部透視所見及び頭部X線所見にて異常認めず。その他肝腎機能検査、直腸診にても異常所見なし。Cyclophosphamide 投与による胸部レ線像の経過は入院第11病日に右肺中野にまで胸水貯溜の陰影を認めたものが第15病日よりのCyclophosphamide 連日100mg 静注開始により28日目には著明な癌性胸水の減少を認め、投与開始後約2か月、約3か月の右肺門部を中心とした陰影は著明な改善をみるに至ったが、約5か月で白血球数3,000以下と減少のため約1週間Cyclophosphamide の投与を中止、以後連日50~100mg の経口投与に変更、その後も胸部レ線像所見改善のまま良好な経過をたどり、Cyclophosphamide 投与開始後276病日（24,900mg）でその投与を打ち切り、その後約1か月後、約2か月後の経過で、体重及び赤・白血球数、血小板数、喀痰細胞診等でも良好な経過をたどった。以上Cyclophosphamide 単独静注及び経口投与約7か月の化学療法のみで癌性胸水の消失、喀痰細胞診の陰性化、肺野のレ線像所見の著明改善を認め、しかも軽度の脱毛、食欲不振、白血球減少以外は認めるべき副作用もなく体重も増加し、一般状態良好

なまま診断確定後（治療開始後）約1年6か月後の現在なお生存している女性肺癌（腺癌）の1症例を経験したので報告した。

(175) SP-I の臨床的研究

横 山 正・古 江 尚・古 川 一 介
小 泉 博 人・中 尾 功・服 部 隆 延
西 一 郎・鑑 江 隆 夫
癌研究会附属病院内科

我々はポドフィリンの注射用製剤であるSP-Iを使用し当院内科入院の各種末期癌を対象にした。少数例には手術前使用を行なった。

対象例50例中、有効は11例22%である。ただし、化学療法効果判定基準については未だ確定したものがないので、今回は自覚的改善の著明なものが1つあるか、またには他覚的改善の1つある場合を有効の限界においた。著効、有効は僅か1例ずつであり、SP-Iの効果は余り期待出来ないと思われた。使用方法は400mg 静注が標準であるが、200mg 又は800mg の場合もあった。いずれの場合に副作用が著明であるかという問題に関して結論は出なかつた。

SP-I を単独に使用した症例は22例であるが、有効は2例に過ぎない。他制癌剤と同時にまたは継時的に使用した症例はそれぞれ13例、15例である。これらの場合も何れがすぐれているかということは言えない。ただ、単独では余り制癌作用が強くないと考えられる。有効群では自覚的改善として咳嗽・喀痰の消失、疼痛の軽減、出血斑の消失、体重の増加等が認められ、他覚的にも陰影の消失、腫瘍の縮小、胸腹水の減少が認められた。

臓器別効果は対象の多くが胃末期癌であるので他臓器癌との治療効果を比較することは困難であるが、これまでの症例では比較的転移性肺癌に効くようである。

投与総量5g未満の症例は死亡直前か、急速な効果を期待するあまり他剤に転換した場合が多く、一概にこの量では無効と断定出来ないが、有効例の大部分は10g以上を投与しているので、これ以上投与しないと改善は望めないと思われる。

副作用は注射初期にみられる血管痛、全身熱感等は一過性であり、減量、休止により消失する。これらは注射速度、濃度に関係する。

白血球減少例は8例あるが、この中、SP-I 単独では僅かに1例である。他剤にしばしばみられるような血液障害は余りないように思われる。もちろん、赤血球、血小板に対しても障害はない。

本剤の治療前後の生化学的検索では著明な所見が得ら

れなかつた。酵素活性値等の前後の差 % を各例について調べたが、血清鉄では有効例に上昇が認められた。が、この場合は輸血も考慮せねばならず断定は避けた。血清銅、LAP、コリンエステラーゼについては有効、無効群で差異を論ずることが出来ない。LDH では無効群に上昇の割合が高いようである。

以上、ポドフィリンの臨床効果について述べたが、本剤は特別の副作用なく長期間使用に耐えられ、とくに他制癌剤連用不可能の時でも代用が出来、制癌効果を期待出来るものと考えられるが、制癌作用は余り強いものではないと思われた。

〔追加〕 石山俊次・坂部 孝・汐沙都也
山形省吾・伊藤正憲・矢口 修
大島聰彦（日大石山外科）

吾々も、昭和 39 年 10 月より、SP-I、SP-G を、胃癌 15 例、肝・胆道癌 3 例、食道癌および結腸癌 2 例、その他、側頭部癌、脾臓癌、細網肉腫、直腸癌、それぞれ 1 例ずつ、総計 26 例に対し使用し、その臨床効果、および副作用について検討したので追加する。

SP-I の投与方法は、全例とも静脈内投与で、1 日量 200~400 mg を連日 1 週間投与、以後半量に減量し、出来るだけ投与した。

SP-G 投与例は 5 例であるが、全例とも SP-I 投与後、1 日量 150 mg を連日投与した。

23 例中臨床効果のあつたものは 3 例であり、その内、他覚的効果のあつたものは 2 例で、いずれも転移巣に対する効果であつた。1 例は直腸癌の肺転移巣に対する効果、他の 1 例は胃癌の側頭部、および腹壁転移巣に対し効果のあつたものである。

副作用は 26 例中 7 例 (29.6%) に発現、全て自覚的副作用で、他覚的副作用は 1 例も認められなかつた。

SP-I 投与例では、全身倦怠感 1 例、悪心嘔吐 3 例、食欲不振 1 例、下痢 5 例、発熱 3 例であり、SP-G 投与例では全例とも下痢がみられた。

以上副作用にて投与を中止した症例は 1 例もなかつた。

〔追加〕 松倉迪雄（東大伝研外科）

東大伝研外科において癌性腹膜炎又は癌性胸膜炎を伴う末期癌患者（胃癌、卵巣癌、肺癌、腹膜偽粘液腫など）14 例に SP-I を 1~2 回直接腹腔内又は胸腔内に注入し、総量約 1,000 mg 以下の少量投与によつても約 50% の症例において著しい腹水又は胸水の減少が認められ、局所の疼痛以外に重篤な副作用のないことを報告した。

〔追加〕 中沢昭三、板垣守正、山本郁夫（伝研）
Podophylic acid 誘導体の基礎的実験を行なつたので

追加する。まずマウスに対する試験管内抗腫瘍作用を、ついで、Ehrlich 腹水癌に対する作用を検討し、SP-I、SP-G 両者で、有意な差を認めた。

〔追加〕 石井良治 湯浅鏖介（慶大外科）

慶大外科に於て SP-I を投与した症例は胃癌 13 例、結腸癌 1 例、直腸癌 1 例、胆道癌 1 例の計 16 例である。投与方法は 200 mg~800 mg の週 2 回間歇投与法及び 400 mg 連日投与、400 mg より増量連日投与法を行なつた。

副作用として下痢、嘔気嘔吐が認められ、16 例中 6 例に下痢、4 例に嘔気嘔吐が見られた。SP-I の他覚的効果は腹水に対して有効で 3 例に腹水減少が認められた。その他腫瘤軟化縮小 2 例、食思好転したものが 1 例である。

〔追加〕 保刈恒雄（東大分院外科）

私共の教室に於いても約 30 例の患者に SP-I を単独投与した。手術後の再発或いは転移による末期癌と術前術後に併用したものとで約半数位づつである。後者については遠隔をみないと解らないが、末期癌患者では一時的にせよ自覚症状の改善を認めたものが約 30% であつた。1 例として直腸癌の再発、転移を起した 62 歳の男性では疼痛のためオセアトの使用量が日に 3~4 cc に達したが使用後漸減し 1 日 1 cc 位で済むようになり、食欲なども出て来た。本患者では SP-I 1,000 mg を 62 回使用したが、白血球は 7,500 から 4,500 に減少した程度である。一般的に副作用は大量長期にわたつたときに白血球の減少が徐々に現われるが下痢は約 30% に起つた。

〔質問〕 木村禧代二（がんセンター内科）

一般に植物より抽出された抗癌剤では、投与を重ねるに従いがい、骨髓内諸細胞の分裂が metaphase で抑制される傾向を有する。SP-I、SP-G の大量投与例でこのような所見が観察されたか。

私共の 200~400 mg 連日投与例ではこのような事実は見出し得なかつた。この様な立場から SP-I、SP-G は更に大量投与されるべき薬物と考えたい。そしてその効果が観察されるべきである。

〔答え〕 武正勇造（東京一病）

SP-I、SP-G 治療前後の骨髓を比較しなかつた。800~1,000 mg の大量投与では副作用が強く、連日投与法としては 400 mg 以下がよいと考える。

併し投与法を変え副作用防止剤を併用して向後大量投与を検討し度いと考える。