

1例の投与前及び後の組織の検討を行なつたところ、投与前にくらべて、癌胞巣を囲む結合織の著明な増殖が認められた。

以上のような臨床成績からすれば口腔癌化学療法に際し適応制癌剤の動注という事は有意な方法であると考えられると同時に化学療法に際しては一定の条件にたえうるという事が必要条件と思われた。

(183) 頭頸部悪性腫瘍の制癌剤局所療法手術、放射線治療との関連について

佐藤靖雄・森田 守・高橋広臣

東京大学耳鼻科

林 進 武・鶴 津 邦 雄

東京大学口腔外科学

頭頸部悪性腫瘍の制癌剤局所療法は手術や放射線治療に代るほどの効果はないが、局所化学療法を併用した症例は手術侵襲を少く、また同時併用の照射量を少くしても効果に期待ができるかを検討した。

最初に治療法について述べると、上頸癌は放射線感受性物質の性質のある制癌剤の持続動注と同時に外部照射をした。広範囲進展口腔癌は感受性物質の持続動注と組織内照射がよく、喉頭癌は手術による癌細胞の撒布をふせぐ目的で腫瘍摘出前に局所灌流、同時静脈血脱血法、one shot 動注をした。

制癌剤局所療法で効果のある症例は、腫瘍が限局していて手術でも治つたであろうと考えられるものであるが、癌治療の陰路は広範囲進展症例に対する処置であるから、横途にそれるが、最近5カ年間に剖検した症例について検討してみると、 T_4 群は遠隔転移のないものが多く、死因も局所週辺障害によるものが多いことと、既に肺転移のあつた症例でも転移巣の発育速度を doubling time で測定すると経過の長いものもあるので、広範囲進展症例にも局所療法を実施してもよいものもある。

上頸癌について進展度で分類すると、後壁に腫瘍が拡がつていたものに局所化学療法を照射と併用して効果の少ないものもあるが、 T_4 は必ずしも効果がないとはいえない。すなわち、あらかじめ試験開洞した創孔より、上頸洞内の腫瘍を観察しながら浅側頸動脈より copp, 5 FU など放射線感受性物質の性質のある制癌剤の持続動注と同時に ^{60}Co の外部照射を併用すると、腫瘍が空胞変性におちいり、ついで壞死となり、臨床的にも腫瘍が消失したため、その後に上頸に手術操作を加えなかつた群と、骨の中の腫瘍に効果がないものがあるので、眼

窓下壁骨、口蓋骨は部分切除したが上頸全摘を実施しなかつた群と、動注後に上頸全摘や広範囲手術を実施した群に分類すると、部切、ネクロトミー群に再発・死亡が少く、術前診断で、腫瘍が浸潤しているため当然、眼球摘出や口蓋を含めた上頸全摘が必要と考えた症例でも、眼球や口蓋粘膜を保存し得た症例がかなりある。また、同時併用の照射量との関係では、腫瘍消失群の動注回数 T に対応した照射量の幾何平均的数値 D を近似的に動注回数 T の函数として計算すると、 $R^2=0.45$ で逆相関が成立して、 $D=12,000 T^{-0.25}$ の式が得られた。術後6カ月から1年3カ月の現在まで再発や合併症のない術後経過の良好群では $D=14,000 T^{-0.22}$ の回帰直線が得られた。臨床目標としては、動注10回後に照射と動注を30回併用の点と、6,000 r 照射後に動注と照射を10回併用の間が治癒域値となる。

5年後の成績をみなければならぬが、1次治癒率からでは制癌剤の局所療法を併用すると、手術侵襲を少くしても、同時照射の配量を少くしても効果に期待できるものがある。

〔追加〕 伊藤一二（がんセンター）

国立がんセンター放射線科では、頭頸部癌に対する放射線治療の sensitiser として、5 FU の動脈内持続注入及び高圧酸素室を使用し、放射線の治療線量を少くして著明な効果を認めた症例、或は放射線抵抗性を有するものを、再び sensitive になし得て効果を認めた症例を経験している。

〔質問〕 伊藤一二（がんセンター）

高圧酸素下に 5 FU の動注と照射を併用してよい成績を得ているが、これについて如何考えるか。

〔答え〕 佐藤清雄（東大耳鼻科）

5 FU と高圧酸素は理論的に合目的と考える。しかし私達は腫瘍の中心部壞死部は毎日ネクロトミーを併用して、辺縁部は 5 FU で放射線の効果をためている。X₆ はある配量でみられるが、病理所見でも臨床的にも腫瘍消失するにはある一定の治療量が必要である。

主題 21：制癌剤の生体反応

(184) 癌化学療法と生体防衛反応

γ -globulin 投与を中心

服部 隆延・西 一郎

古江 尚・小泉 博人

癌研究会附属病院内科

最近担癌生体の抵抗因子が Tumor-Host relationship の立場から注目されている。すなわち担癌生体が腫瘍に対して免疫反応をもつて応じるという観点からである。

自然治癒癌、手術により残された転移巣の消失等の臨床的事実がこれを裏付けている。

免疫反応の形式として体液性免疫と細胞免疫の2つに分けられる。前者は血清中に認められる抗体で主として形質細胞が生産する γ -globulin が参加するが、後者はリンパ球系細胞が抗体を生産すると考えられている。

従来腫瘍免疫のばい、細胞免疫が関与すると云われて来たが、我々はネズミに於いてその血清 γ -globulin が多いと吉田腹水肝癌に対する抗移植性が強いとする実験を根拠として（1964年北大平井秀松教授）、臨床的に20例の癌患者に抗癌剤と γ -globulin を併用した。

抗癌剤として 5-Fluorouracil 9例、CHS 8例、MMC, Podophyllin, Endoxan 各1例をそれぞれ使用し、 γ -globulin は1週 2,000 mg（週2回分注）、計 7~10 g 筋注した。併用期間は平均1カ月に及んだ。

各症例について網内系機能検査（コンゴーロート法とトリパンブルー消褪法）、各種血清酵素、血清蛋白分画、免疫電気泳動等を経過を追つて測定した。

20例中9例に効果を認めた。その中で5例に腫瘍の縮少、腹水の減少、異常レ線所見の消失等の明かな効果を認めた。

またその結果大部分の症例に於いて癌化学療法中に出現するところの網内系機能低下の防止作用が見られた。

γ -globulin 投与後の血清蛋白分画を投与前のそれと比較すると20例中11例に γ -globulin 分画の增量が見られた。

免疫電気泳動については γ -globulin 投与後半数に γ_2 -globulin の沈降線の延長が著明に見られた。

抗癌剤には代謝拮抗剤、アルキル化剤、抗生物質いずれも免疫反応抑制効果がある。

我々は γ -globulin と抗癌剤の併用によって免疫反応抑制効果を防止すると共にさらに進んで γ -globulin（主として γ_2 -globulin）の增量で示される癌抵抗因子の増強をも形成され得ることを臨床例に於いて示した。

〔追加〕 制癌剤と各種酵素剤の併用について

加藤重陽・岩森 茂（広大原医研外科）

中前恒則（広大一外）

昨年の本会で Mitomycin C 及び Endoxan と Chymotase, Varidase, Nagarse 等の Protease 製剤や Cytochrome C, Hyaluronidase 等を併用した場合の EHR-LICH 癌治療効果につき報告し、併用による明らかな癌発育抑制作用は認められないが、若干制癌助長効果を窺わし併用意義があると報告した。

しかしその後吉田肉腫を用いた実験では、これら酵素剤の併用が制癌剤単独群に比して特にすぐれているという結果は全く得られなかつた。

（185） 制癌化学療法剤の抗体産生能に及ぼす影響 第2報

19S 抗体、7S 抗体に及ぼす影響

太中 弘・沢 重博・石井 宏
井上雅晴・古川喜一郎・五味淵昭夫
日本赤十字社中央病院太中外科

我々は制癌化学療法剤が、担癌生体の抵抗性に及ぼす影響について、数次に亘り本学会にて報告してきたが、今回は体液性因子としての 19S 抗体、7S 抗体の産生への影響を検討したので、ここに報告する。

実験材料及び実験方法

動物は DDD 系純系雄ハサカネズミを、抗原はヒツジ赤血球を用いた。抗原量は1次反応が主として 19S 抗体よりも、2次反応は確実に 7S 抗体産生を伴うよう予備実験にて1回量 4×10^6 個と定め、この浮遊液 0.2 ml を尾静脈より静注、更に第1回免疫後 15 日目に同量静注した。

第1回免疫後、4, 6, 8, 10, 14 日目に第2回免疫後 3, 6, 10, 14 日目にそれぞれ眼窩静脈叢より穿刺採血、個体別に血清を分離し、微量法により 0.1M 2-ME 処理を行ない、抗体活性の残るものと 7S 抗体とし、失活するものを 19S 抗体として、各々について溶血価を Microtiter 法にて測定した。1群 10 匹とし、各種制癌剤は慣用人体投与量をハサカネズミ 30 g に換算、その5倍量を生食水 0.5 ml に溶解し1回投与量とし初回免疫の前後3日、計7日間腹腔内に投与した。各薬剤の投与量は、1) Nitromin 150 mcg, 2) Endoxan 600 mcg, 3) Tespamin 15 mcg, 4) 6-Mercaptopurine 150 mcg, 5) Iodouracildeoxyriboside (IUDR) 1 mg, 6) Bromouracildeoxyriboside (BUDR) 1 mg, 7) Mitomycin C 7.5 mcg, 8) Chromomycin A₃ (ChA₃) 1.5 mcg, 9) Cobalt-protoporphyrin (COPP) 75 mcg とし、対照群には生食水 0.5 ml を1回投与量とした。

実験結果

- (1) 1次反応における 19S 抗体が早期に出現し抗体価の抑制のないもの (ChA₃)、抑制のあるもの (COPP)。
- (2) 1次反応における 19S 抗体出現が遅れかつ抗体価の抑制があるもの (Endoxan, Tespamin)。(3) 1次反応における 7S 抗体産生を抑制するもの (Nitromin, Endoxan, Tespamin, IUDR, BUDR, Mitomycin C)。
- (4) 2次反応初期の 7S 抗体産生を抑制するもの (Endoxan, Tespamin, IUDR, BUDR)。

結語

抗体産生への影響に関しては各制癌剤は異なる態度

をとるが、就中 Endoxan では 19S, 7S 抗体産生が共に抑制されるのが特異的であり、他のアルキル化剤、代謝拮抗剤では 1 次反応における 7S 抗体産生が抑制される。もし担癌宿主と癌細胞との間に液性抗体が存在するならば、特異性の低い 19S 抗体、もしくはそれに近い形の自然抗体が主役を演じているものであろうと考えられる。一方 7S 抗体の産生は生体防禦機序の最終的かつ特異的段階であると考えうる。従つて制癌剤投与による抵抗性減弱は各薬剤の生体への General Toxicity により発現して来るものと思われる事からも大量投与の実験から、7S 抗体産生抑制する故をもつて制癌化学療法を戒める態度は批判されるべきであろう。

(186) 生体の Tryptophan 代謝に対する癌化学療法剤の影響

陣内伝之助・東 弘・野瀬泰一
山本孝紀・伊藤幸二・内藤弥栄子
大阪大学医学部陣内外科

わたくしたちは、さきにマイトイシン C (MMC) が生体の Tryptophan (Try) 代謝に変動を与えることを認めたので、本学会第 11 回中日本支部総会に発表したが、今回は、その詳細をラットを用いて検討した。

雄のどんりゆうラットを 4 群にわけ、正常群、正常+MMC 群、担癌群、担癌+MMC 群とした。

MMC は 1,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を 4 日間連続注射し、腫瘍は吉田肉腫を用いて 2×10^7 細胞をラット背部皮下に移植し、この 4 群に Try 800 mg/kg を腹腔内に注射し、24 時間尿に排泄される Try 代謝物を経時的に定量した。正常+MMC 群では MMC 注射終了後 4 日目に Kynurenine (Kyn) は正常の 60% 増量し、Anthranyl 酸 (A.A) は対照の 22% まで減少する。担癌動物の Try 代謝に関しては、すでに芝らの報告があるが、これに MMC を注射した場合、Kyn はさらに 50% 増量するがこの値は正常群値の 2.5 倍に相当する。A.A は担癌群の 14% まで減少する。他の metabolite では 3-OH-kynurenine が軽度増量する以外著変を認め得なかつた。この変動の原因を追求するために、これら 4 群の肝 Tryptophan pyrolase (TP), Kynureninase (Kase), Kynurenine transaminase (KTase) の活性を測定した。TP は正常+MMC 群では対照にくらべ 50% 上昇し、Kase は 30% 低下する。担癌動物でも TP 活性は MMC 注射により軽度ながら上昇し、Kase は低下の傾向を示す。以上の如く、Kyn. A.A の排泄ならびに TP, Kase 活性変動の傾向は、担癌非担癌に共通の現象と考える。

一方 TP は Cortisone によってその活性が上昇する酵素の 1 つで、MMC によりこの酵素活性が上昇することは副腎を介しての Stress によるとも考えられる。事実、MMC を注射したラットの副腎は肥大し、その重量は注射終了後 4 日目に最大となる。そこで、Cortisone によって誘導される他の酵素として、Tyrosine α -ketoglutarate transaminase (TKT), Glucose-6-phosphatase (G-6-Pase) の活性をも測定した。TKT は TP 同様注射により活性は上昇するが、G-6-Pase には MMC による影響はみられなかつた。そこでさらに、副腎を剥除したラットに MMC 750 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を連続 4 日間注射し、TP, TKT の活性を測定したが、TP, TKT は副腎剥出のみの群より 50% の活性上昇を認めた。この上昇度は未処置ラットに MMC を注射した場合の上昇度に一致するので、これらの酵素が MMC によって賦活される機序としては、副腎を介しての要素はむしろ少いものと言える。

ここで、TP, TKT の活性を上昇させる Cortisone 以外の誘導物質として Try を想定し、MMC 注射ラットの肝遊離 Try を測定したが、対照にくらべむしろ低値を示した。以上酵素活性の原因は未だ不明であるが、一方、Kyn, A.A 排泄の MMC による変化は担癌動物において、より顕著に認められるので、わたくしたちは、この事実を制癌剤使用上、副作用防止のための 1 つの指標として取扱い得る現象と考え、他の制癌剤についても検討中である。

(187) 転移性肝癌における抗癌剤の効果及び血清 Leucine aminopeptidase, Lactic dehydrogenase, 及び Choline esterase の相関について

古江 尚・小泉博人・横山 正
服部隆延・中尾 功・古川一介
西 一郎

癌研究会附属病院内科

癌化学療法の効果判定基準を客観的にきめるための一助として、われわれは以前より血清諸成分ならびに酵素活性値を指標としてきたが、担癌生体全てのこれらの値はばらつきがはげしく一定の傾向が出にくかつたので、今回は転移性肝癌に限り比較的の変動し易い血清 LAP, LDH, Ch.E につきその相互関係を検討し一定の傾向がみられたので報告する。

癌研内科に入院した転移性肝癌 45 例につき制癌剤投与による血清 LAP, LDH, Ch-E, 黃疸指数, GOT, GPT,