

制癌化学療法と生体機能賦活療法の併用意義

助教授 岩 森 茂
広島大学原爆放射能医学研究所外科
(主任：江崎治夫教授)

(昭和 42 年 5 月 29 日受付)

I. 緒 言

同一臓器に発生し組織学的にはほぼ同様の悪性度を示す癌が、あるものは速やかに死の転帰をとり、あるものは恰かも良性腫瘍の如く長い経過を辿る事がある。また放置された癌が自然に発育を停止したり更には完全に消失してしまったりする、いわゆる spontaneous regression を来す場合のある事が稀ではあるが報告されておる。かかる事実はたとえ根治不能と思われる癌でも担癌体の内部環境如何によつては治癒の可能性のある事を示唆するものであり、かかる観点から最近腫瘍免疫の問題を含め担癌体の抗癌抵抗力と癌発育との相関性、すなわち host-tumor relationship の概念が腫瘍治療上重要な課題として登場して来た。

臨床上、手術操作に伴ない血流中に高率に剥離癌細胞がみられるにも拘わらず、転移が起り難い事^{1,2)}、原発巣切除により転移巣が縮小消失する事^{3,4)}、剔出した腫瘍組織を自家再移植した場合一般に生着するが増殖を続け得ない事⁵⁾、血中抗体の時に証明される事^{6,7)}、免疫反応と病勢との間に相関性が証明される事実等^{8,9,10)}から癌治療の可能性はしばしば示唆されて来た。

古く KONJETZNY¹¹⁾ は癌の発育蔓延には個体の全身状態が強く影響する事をその著書に述べており、STERN¹²⁾ も腫瘍の発育は担癌体の局所的、全身的の網内系機能の脆弱化～失調に伴なうという考えと発表しておるが、かくの如く担癌体では網内系を中心とした生体の防衛反応の低下や抗体発生能の低下が1次的～2次的に招来され、その結果癌発育が促される危険性が種々実証されて来ておる¹³⁻¹⁸⁾。

特に担癌体に抗体発生能の低下がみられる事は諸種細菌或いはその vaccine や toxoid 更には卵白アルブミン等を用い抗体価を測定する事により実験的に確認されている¹⁹⁻²⁶⁾。

また癌悪液質に並行して白血球喰食能の減退のみられる事も確認されておる²⁷⁻³¹⁾。

担癌生体の運命は遅かれ早かれ、いわゆる癌悪液質として表現される病態に移行し死への転帰をとるものであるが癌が発生した場合網内系を中心とした宿主抵抗は一途に漸進的低下をとるものではない。総体的な概念から

言えばそこには先ず homeostatic な生体反応が起り、網内系が主体となつた種々の形の防衛反応が繰りひろげられる事³²⁻³⁵⁾は癌に自然治癒や慢性経過をとるものがある事からも解る如く、病理学的にも積極的な網内系細胞活動や間質反応の態度等によつて全身的～局所的抗癌能の存在が確かめられておる^{36,37)}。

かかる時期は SELYE の stress 学説中のいわば alarm reaction, stage of resistance に相当するであろうし、癌が生体の抵抗に打勝つて更に進行する場合、生体は始めて悪液質という特殊な病態を呈するようになり、これが網内系障害、抗体発生能の障害等を示しつつ、いわゆる stage of exhaustion から非可逆的な advanced cancer へと移行するものと言う事が出来る。

既に COHNHEIM³⁸⁾ は生理的な防禦が低下している個体に腫瘍が発生した場合、始めてその悪性増殖が示されるとさえ極言しておるが、事実かかる防禦能の低下した状態、すなわち生体の老化につれて発癌率の上昇する事は今日一般の容認する所である。いつばう一旦生じた腫瘍が生体の抵抗に打勝つて増殖を続ける場合、そこに生じて来る間葉組織系～網内系を主体とする局所～全身の特異性反応と競合しなければならない。かかる防衛的色彩を帯びた間葉組織系の反応の強弱によつて癌進展度が推測される事が多くの報告³⁹⁻⁴¹⁾に示される通りであり、このさい内的～外的に加わつた stress がこれらの機能障害を除去して更に癌進展に拍車をかける事もまた証明されておる。

すなわち手術侵襲⁴²⁻⁴⁴⁾、physical trauma, emotional trauma 等による homeostasis の擾乱や⁴⁵⁻⁴⁹⁾人為的な網内系障害、すなわち網内系 block⁴⁸⁾肝障害、X^{49,50)}線照射⁵¹⁾や間質組織の機械的障害⁵²⁻⁵⁵⁾、薬剤による網内系障害等⁵⁶⁾が加わる事により腫瘍発育の促される事も実験的、臨床的に確認されておる。

従がつて我々臨床医が悪性腫瘍の治療を行なうに当つては、それが観血的～非観血的治療を問わず、生体の抗癌能力に直接関与すると思われる網内系を中心とした諸機能を常に保護賦活しその正常～亢進状態を保ち続けてやるべきだと思われる。

さて、現段階に於ける癌化学療法の治療的価値は未だ

悲観的であると言わざるを得ない。この事は癌の本態が未だに不明である点にその責を負わず事も出来ようが、また次のように考える事も出来よう。すなわち、たとえ癌が寄生体に起因するものにせよ、宿主臓器をかりて全く独自の生活環をくりかえす感染症と異なり、癌は形態学的には宿主内の臓器、更にその組織細胞に源を発しその発生母組織と酷似の組織像や代謝機能を示しながら、しかも宿主の統御に抗して自律的増殖を続けて行くものであるから、各種の化学療法剤が癌組織に親和性を有し細胞毒作用を発揮するにせよ、いつばう正常細胞に対してもまた、程度の差こそあれ親和性を有す事は当然の結果となつてくる。

放射線療法でもそうであるが、現今普及している制癌剤の多くは盛んに増殖を続ける幼若（未分化）な細胞に対し直接ないし代謝系を介し間接的に増殖抑制効果を発揮するものなるが故に、宿主の特に再生増殖の盛んな健全組織細胞、すなわち造血器、消化管、網内系細胞等に対してはその増殖再生抑制～細胞破壊作用が示される筈である。これらの障害が臨床上、制癌療法に因る副作用として出現して来る主たるものであり、ひいては抗癌力低下状態が誘発される危険性も生じてくる。

従がつて担癌体の諸生体機能を見捨てて制癌剤が連用される場合、前記障害から2次的に癌発育及び転移が促される、いわゆる adverse effect が惹起されて来るのであろう。

かかる事実は古くより radiation therapy の paradoxical effect として多くの記載があり、局所～全身X線照射が腫瘍の転移増殖を促がす事や制癌剤の大量連用による抗癌力の低下、或いはその気休め的な投与が直接或いは間接的に増瘍的に働く事が実証されておる⁵⁷⁻⁶⁰⁾。

かくて、現今に於ける癌の化学療法或いは放射線療法には自ら制約が生じ、従がつて効果もまたこれにほぼ平行するから、生体に許される限り大量を用い最大の効果を發揮せしめるためには上記の adverse effect を防止するような補助療法の必要性が生じて来る。

著者等は夙にこの点に注目し共同研究者と共にかかる方面、すなわち制癌剤と生体機能賦活療法の併用意義に就いての研究を続け現在に至つておるが、その実験的段階から臨床上の有用性に就いてどうにか取括められる段階に達したと思われるので、ここに現在までの成果をのべてみようとして企てたわけである。

II. 制癌剤と生体機能賦活療法の併用意義に関

する実験的検討

1) 制癌剤といわゆる網内系 (RES と略) 賦活剤の併用^{61,62)}

担癌個体に於て広義の RES がしばしば障害されてお

り、これらの障害が癌進展を促がす事は前述のとおりであり、従がつて制癌剤と RES 庇護剤の併用は有意義と考えられる。そこで著者等は EHRlich 癌を用い、4種制癌剤(NMNO, Thio-TEPA, Mitomycin, Chromomycin A₉)の制癌効果及び副作用に及ぼす下記 RES 賦活剤(表1)併用の影響を検討した。すなわち賦活剤としては、いわゆる RES 全般に stimulant として働くものを特に選んだが、薬剤によつては賦活剤とするには異議の生ずるものも含まれていよう。

表 1 被検網内系賦活剤

androgen (Enarmon)
estrogen (Robal)
insuline
anabolic hormone (Durabolin)
sodium succinate
photosensitizer (Platonin)
hematoporphyrin Hg (Merphyrin)

ここに附記しておきたい事は特に性ホルモンは吾々独自の考えから各々異性的に投与した。なお4種制癌剤は広義の網内系障害を起さしめるべく、体重比で人体投与量の10倍量を使用しておる。

その結果、腫瘍発育に対しては4種制癌剤連用は全般に抑制効果を認めたが一部逆に増瘍的であつたものもあり、大量投与の時にかけつて悪影響を示す事が示唆されたが、これに前記賦活剤を併用した場合はすべて制癌助長的で特に Enarmon, Platonin, insulin にその効果が著明であつた。また特に造血器に対しても併用群はその障害度は小であり中でも Enarmon, Platonin に庇護効果が窺われた。

2) 制癌剤と肝庇護剤の併用効果^{62,63)}

担癌個体に肝障害が証明された時には制癌剤の投与は自ら制約を受け、いつばう制癌剤連用によつても時に肝障害が惹起される危険がある事等から肝庇護剤の併用もまた慣習的に行なわれる事しばしばである。

さて吾々は制癌剤と肝庇護剤の併用意義を2つの実験から追求してみた。

まず、これ等⁶²⁾の併用が正常肝個体の場合と肝機能障害のある場合と、制癌効果に果して差があるかどうかにか就いて明らかにせんとした。すなわち、EHRlich 癌吉田肉腫を用い、制癌剤として Mitomycin を肝庇護剤として glucuronic acid, orotic acid, methionine の3者を混合投与する事にし、いつばう肝障害は CCl₄ 間歇投与により持続的に起さしめた。しかし実験群は表2

表 2 制癌剤と肝庇護療法実験群の構成

第1群	Mitomycin 単独連用群
第2群	Mitomycin+肝庇護群
第3群	肝障害下 Mitomycin 連用群
第3群	肝障害下 Mitomycin+肝庇護群

の如く構成し各々その皮下腫瘍発育状態を観察した。

その結果を略述すると、生存率は肝障害群に低く、Mitomycin 単独群に高かったが、肝障害或いは正常肝鼠に肝庇護剤を連用した場合にその差はみられなかった。腫瘍発育に対しては、Mitomycin 単独群に最も抑制効果が強く、次で肝障害時肝庇護群に強かった。いづれ肝障害群では制癌剤の効果は弱く、かつ正常肝鼠へのかくの如き組合せの肝庇護療法追加は無意義で時に逆効果を示す危険性が示唆された。

また制癌剤による造血機能障害はもちろん肝障害群に強く、肝庇護を行なったものでは殆ど示されなかった。

次に正常肝個体における制癌剤と諸種肝庇護剤単独併用の意義を追求するべく4種制癌剤(Mitomycin, Chromomycin, Endoxan, Thio-TEPA)とglucuronic acid, orotic acid, thiocetic acid, aspartic acidの4種強肝剤の併用効果に就いて皮下型および腹水型EHRICH癌を用いて検討した⁶³⁾。

その結果、制癌剤単独投与群にくらべ、強肝剤を併用連用した場合、綜括的にみると、腹水型、皮下型を問わず、その制癌効果はより著明で、かかる強肝剤単独連用群でも無処置群にくらべ制癌的であった。強肝剤別に眺めた場合、各薬剤の制癌助長効果に著明な差はみられなかったが、強いて云えばglucuronic acidにその作用がやや強い印象をうけた。また制癌剤別にみても大差はみられなかったが、概してEndoxan群に併用効果がやや著明であった。

3) 制癌剤と高蛋白療法併用効果⁶⁴⁾

放射線障害時、種々のアミノ酸や高蛋白食を与える事によりそのrestorative effectのある事が既に知られており、同じくradiomimeticな作用のある制癌剤使用時惹起される副作用に対してもかかる物質の投与が有効であろう事は容易に想像される所である。事実吾々は数年前より臨床上制癌療法施行時、総合アミノ酸製剤の大量投与を施行しその副作用防止的に働く事を知っておる⁶⁵⁾。しかし根本となる癌発育に対しかかる高蛋白療法が如何に働くかに就いては種々議論されておるものの、実験方法、実験動物、実験期間等が一定していないためにその何れも率直に肯定する事が出来ないのが現状である。そこで著者等は制癌療法に併用した高蛋白療法、すなわち総合アミノ酸製剤大量投与の癌発育への影響を知るために正常肝マウスおよび四塩化炭素肝障害による実験的低蛋白症の惹起されたマウスに於けるEHRICH癌発育に及ぼす7種制癌剤(NMNO, Thio-TEPA, Endoxan, Mitomycin, Chromomycin, Copp, Merphyrin)と総合アミノ酸製剤(以下「A」剤と略)大量併用投与影響に

就いて実験的検討を行なった。その結果、「A」剤単独投与は正常肝、肝障害マウス全てに血漿蛋白増量的に働いたが直接的な制癌効果は全く認められなかった。いづれ、肝実質障害が存在する場合、大量「A」剤の投与は肝の負担を増しひいては癌発育に有利な環境をもたらす危険があるが、本実験に於いては四塩化炭素自体による制癌性があるか? 全く危惧した傾向は示されなかった。しかして肝障害下に於いて制癌剤連用が特に生体に悪影響を及ぼしたとは思えないが一部の制癌剤連用は肝障害回復遅延的であり、制癌効果も又乏しかった。一方「A」剤併用群ではすべて肝障害回復促進的であり制癌効果は概して助長された。

4) 制癌剤と間質賦活剤の併用効果⁶⁶⁾

既に吾々は癌原性物質methylcholanthreneのマウス背部皮下接種による肉腫発生に及ぼす周辺間質組織の賦活~障害処理が如何に影響するかに就いて実験的検討を行なっており、冷水cortisoneの局所注射がその発育促進的に働きV.C, chondroitin 硫酸, Parotinの投与が抑制的に働く事を確め⁶⁷⁾、またhigh inbredマウスに於ける追加実験で単に蒸溜水局注とは云えその発生を促す事実と、特にV.Cに発育抑制的作用のある事を確めておる⁶⁸⁾。

かくて間質傷害の処置は発癌に促進的影響を与え、間質賦活の処置は抑制的影響を与えるのではないかとの印象を強く抱くようになった。そこで吾々は更に制癌療法に際し間質賦活剤併用の意義を検討するために、吉田肉腫、EHRICH癌発育に及ぼす制癌剤(Mitomycin, Thio-TEPA)と4種間質賦活剤(hyaluronidase, Chondroitin sulfate, Parotin, Solcoceryl)併用効果と比較検討してみた。その結果、これら間質賦活剤単独でもhyaluronidase, Parotinに腫瘍発育抑制効果があり、制癌剤と併用した場合、すべてその制癌助長効果が認められその効果は吉田肉腫の場合alkyl化剤と併用したほうが、またEHRICH癌ではMitomycinとの併用例により顕著に示された。

5) 制癌剤とV.A, V.C大量伍用療法の併用効果⁶⁹⁾

担癌体では種々の形のビタミン代謝障害がみられ、それを改善する事により、癌発育抑制的に働く事がしばしば報告されて来ており、特にV.A, V.Cは間質賦活的に働く事が立証されており、更にその大量伍用投与による制癌効果もまた実験的臨床的に検討されて来ておる。そこで著者等はこのV.A+V.C療法の併用意義に就いてEHRICH癌、吉田肉腫発育に及ぼす4種制癌剤(NMNO, Thio-TEPA, Mitomycin, Chromomycin)とV.A+V.C大量併用投与(V.A 25,000 IU/kg, V.C 100 mg/kg)の併用効果について比較検討してみた。その結果、

V.A+V.C の併用投与は担癌体に体し若干延命的に働くようであり、制癌剤と併用連用する場合、MMC、アルキル化剤の制癌助長効果を示すと同時に副作用、特に造血器障害防止的に働く事がわかったが Chromomycin と V.A+V.C との併用はかえって早期腫瘍死を促すが如き奇異の結果が得られた。

その機転の詳細は不明であるが、或いは特に V.C が Chromomycin の力価を減少せしめる事によりその制癌作用に対し拮抗的に働くのではないかとも思われる。

6) 制癌剤と骨髓賦活剤の併用効果⁷⁰⁾

且て吾々は制癌療法にもとづく造血器障害が顕著となり、既存の癌が急速に増悪した所謂 adverse effect を示した 1 症例を経験しておる。制癌剤連用時、必然的に現われる造血器障害に対し、それを庇護賦活する事もまた意義があると思われる。そこで正常マウスおよび X 線 450 r 一時照射により惹起された造血器障害マウスに対し、造血器障害を起し易い制癌剤 Mitomycin を選り造血器賦活剤として併用投与された Cobaltgreenpole 鉄剤, cystine, adenine 等の制癌助長効果に就いて EHRlich 癌を用いて検討してみた。その結果、非照射マウス群では全て白血球減少効果を示すが制癌助長効果は adenine にのみ軽度認められた。また照射マウス群では Mitomycin 連用がその造血器障害をより増悪さす危険性は殆んどないものの、その障害回復状態はやや遷延しており adenine にのみわずかに回復促進効果がみられたに過ぎず更に制癌助長効果は adenine, cystine 併用群に認められた。しかし本実験では鉄剤, Cobaltgreenpole の併用意義は何等認められなかつた。

7) 制癌剤と各種細菌ワクチン併用効果⁷¹⁾

一部の微生物由来の産物が間接的に制癌助長的に働く事が確められており、最近では更にこれら産物の制癌療法への応用または併用意義に就いても盛んに検討が始まっている。著者等は糸状菌由来の抗生物質をのぞき、臨床に種々の目的に普遍的に利用されておる種々の細菌性ワクチンを取上げてその制癌助長効果の有無に就いて検討してみた。

細菌性ワクチンとして矢追抗原 (PVL), チフスワクチン (チフス, パラチフス, 混合ワクチン), コレラワクチン, BCG を用い制癌剤 (NMNO, Thio-TEPA, Endoxan, Chromomycin, Mitomycin, Copp, Merphyrin) との併用による、吉田肉腫 EHRlich 癌発育に対する制癌効果について比較検討を行なつた。

その結果、チフス、コレラワクチンはその単独投与でも軽に制癌効果が認められ porphyrin 金属化合物を除いて他制癌剤との併用による制癌助長効果はほぼすべてのワクチンに認められたが特にチフス、コレラワクチン

に顕著であつた。また、宿主側の網内系細胞活動もワクチン併用群では亢進状態にある事が窺われた。

8) 制癌剤と γ -globuline 併用効果⁶¹⁾

担癌体に網内系機能の低下に並行して抗体産生能の低下がみられ制癌療法によつてこれが増悪される危険は大きい。

そこで担癌体の特異的・非特異的抗体産生能増進目的で γ -globuline をとりあげ、制癌剤との併用効果について吉田肉腫を用い検討してみた。その結果 γ -globuline 単独投与でわずかに制癌効果がみられたが、制癌剤と併用した場合、明かな助長効果を求める事が出来なかつた。

以上、著者等の行なつて来た実験的検討の結果を略したが、引続いて著者等の強調するいわゆる生体機能賦活療法の歴史的背景について諸文献を渉猟してみたい。

III. 癌治療目的としての生体機能賦活療法

癌が生体にとつてあたかも寄生体の如き発育環を示すものである以上、そこには必ずや免疫出現の、ひいてはその治癒への可能性が生じて来る。

生体の免疫現象には特異免疫と非特異免疫があり、1 つの抗原能力の大きい免疫元を生体に附与した場合、特異性抗体と一致平行して非特異性抗体の増生、すなわち非特異性免疫度もまた亢進される事が解明されておる⁷²⁾。この事は裏をかえせば、特異性抗体産生を促進さす 1 つの手段として非特異性抗体産生を促す事もまた可能であろうと思われる。

かかる考えから、過去に於ける網内系を中心とした生体の主要臓器機能賦活による制癌療法の展開は決して無意味ではなく、むしろ自然科学の癌制圧への挑戦の重要な礎石となつて来ており、現段階では再び脚光を浴びるようになった。

先ず古くより各種伝染病罹患者に癌発生頻度の低い事が粗統計学的に示されており、その機転を、多くは網内系機能賦活作用に求めているが、これも 1 つの passive は生体機能の賦活であるとも云えよう。

次で非担癌生体の種々の臓器よりの抽出物による制癌効果の追求も幾多か試みられて来ておる。すなわち網内系附属器官 (肝、脾、骨髓等) よりの抽出物⁷³⁻⁷⁸⁾、胃腸⁷⁹⁾、胎盤組織や⁸⁰⁻⁸¹⁾ その他正常臓器組織よりの抽出物⁸²⁻⁸⁷⁾、胸腺⁸⁸⁾、間質由来成分⁸⁹⁾ 等に就いてである。

これらの中で臨床上に応用されたものは、先ず RO-VATTI & GASPARINI⁷³⁾ は骨髓抽出物 Cx10 製剤を用いその静注を続行する事により転移癌に著効を呈したと記載しており、次で幼羊・羊胎子の肝脾、十二指腸等の抽出物である AF₂ 製剤の制癌効果が SCHWERTZGER, KAHR 等により検討されておる。また 1954 年頃より動物の創傷肉芽よりの extract を主成分とした WGH-

Solco なるものが制癌目的に使用され⁸²⁻⁸⁴、有効な事が強調されたが、その後の追試で否定された。

また胎盤組織よりの抽出物が制癌的に働く事は生物学的にも興味ある機転が考えられておるが⁹⁰、これが臨床応用は DOETSCH⁷⁹、ACKERMANN⁸⁰ により試みられ、それぞれ外耳道癌、前立腺癌に有効であつたと報じられておる。また吾国に於いても松原等⁹¹がその水溶性抽出物 chorionin の人癌への治効を説いておる。

次に種々体液成分由来物質による制癌療法の歴史を眺めてみる。

先ず 1943 年 BOGOMOLETS⁸⁸ 等は癌に対するその周辺組織の防衛反応様相を追求した事に端を発し、antire-ticular cytotoxic serum (ACS) という人臓器免疫血清が組織レベルに於ける非特異的免疫能を亢進せしめるといふ独自の考えを打樹てて、これを臨床に応用したが、本剤は anti-reticuline 或いは Polydyn なる製剤として一部の人に追試され有効である事が示された。その後 AMREICH⁹⁴ は本剤による治療を Indirekte Therapie と称し、これに上記人臓器抽出物、すなわち reticuline による Direkte Therapie を組合せる事になり抗癌能賦活果の増強させる事を血清学的、臨床的に立証した。

また正常人⁷⁷或いは動物血清⁹⁵、蛇毒免疫血清⁹⁶、妊婦尿⁹⁷、或いは人尿由来物質⁹⁸⁻¹⁰⁰ (H-11 物質)、羊水⁹⁷⁻¹⁰¹、精液¹⁰²、卵白¹⁰³製剤等による治療もかつて実験的、臨床的に試みられておるが、その殆んどは効果はともあれ、発想にのみ終つたようであり詳細は略した。

いづつ、特殊な組織抽出物でもあり体液性因子も含まれておるものに、腫瘍抽出物或いはそれに関連するものやホルモン様物質による治療がある。

すなわち先ず腫瘍抽出物或いはこれ由来の vaccine による制癌療法も、その直接細胞毒性を期待するよりもむしろ抗体産生能を高めようとする免疫学的色彩が強く、且つ本編の主目的とする non-specific な抗癌能を充める面からはここで云々すべきであろうが、かかる研究は腫瘍免疫の研究者により詳しく報告されておるので、簡単に例示するのみとする。すなわち新鮮腫瘍の自家移植¹⁰⁴⁻¹⁰⁷、腫瘍ワクチンの自家へ同種注入や腫瘍よりの特殊成分¹⁰⁸⁻¹¹⁰による制癌療法が報じられておる。また人癌免疫動物血清¹¹²或いは同免疫同種人淋巴球様細胞¹¹³による治療も試みられておる。

いづつ、ホルモンではホルモン依存癌に対するホルモンや副腎皮質ホルモンによる癌治療は本編の目的と些か異なるが、特に性ホルモンの場合、癌のホルモン依存性を問わず臨床同性・異性的に使用されて悪液質改善や網内系賦活効果のある事が報告されておる¹¹⁴⁻¹¹⁶。また胸腺ホルモン^{117,117}、蛋白同化ホルモン等も抗癌力増

強目的で使用されており insuline の応用も文献¹¹⁹にみられるが、本剤の場合むしろカロリー摂取効果を重視したものであろう。

次に微生物由来成分として、直接細胞毒作用の期待された物質を除き、飽くまでも抗癌力増強作用を 1 次的なものとしたもので、しかも臨床的に応用されたものを pick up してみると、先ず 1935 年頃より Trypanosoma cruzi の感染が抗癌能を充める事が確かめられ、その後該微生物抽出成分(KR 物質)に制癌性のある事が実証され¹²⁰、主としてソビエトで biotherapeutic として脚光を浴びたが、これも SHEAR 等の Serratia marcescens¹²¹ やその他の細菌やその多糖類¹²²⁻¹²⁵、COLEY's mixed toxine¹²⁶ 等と同様に、発熱、leucotaxis 作用ひいては網内系賦活的に働く事が確かめられておる反面、その主たる奏効機序は直接細胞毒作用に帰せられているようである。

いづつ、Yeast 菌由来の多糖物質 Zymosan に就いては BRADNER 他¹²⁷が生体の抗癌能増強効果を実証し、臨床例にも応用されており、更に BCG^{128,129} や PVL^{130,131} もまた同様目的で癌治療面に試みられた事もある。

重金属類の治療的応用の歴史^{132,133}も古い、これも最近特異な作用機序で注目されておる hematoporphyrin 水銀や cobaltprotoporphyrin と同様に網内系賦活→抗癌能増強作用にむしろ主目的がおかれている。

また一部のビタミン、すなわち V.A.V.C.⁶⁸ V.E.¹³⁴ V.K¹³⁵ 等も同様意義で用いられておる。

その他、理学的療法としての温泉療法¹³⁶、超音波や electromagnetic therapy¹³⁷ 等も多少網内系賦活的なニュアンスが含まれており、散て掲げておく。

IV. 制癌剤と生体機能賦活療法併用の歴史

制癌剤には直接制癌作用のある反面、免疫力低下作用があるので¹³⁸⁻¹⁴¹、担癌体に対し功罪両面作用が示され、かかる点からも生体機能賦活療法の併用は有意義となつてくる。

さて制癌剤投与時、その副作用を防止し間接的に制癌性を助長しようとする試みは吾々より他にも種々試みられて来ておる。すなわち臨床癌化学療法剤の登場した当時より、特にその白血球減少に対し種々の造血器賦活剤が使用されて来ておる。既に広く用いられており文献引用は避けるが、副腎皮質ホルモン製剤、葉緑素製剤、cystine 及び cysteine 製剤、adenine, Thiola, V.B₆, V.B₁₂, Cephalantine, 葉酸製剤等である。

また出血傾向に対しても adrenochrome monosemi-carbazone, 抗プラスミン剤, V.K, V.C が予防的・治療的に併用されておる。

いづぼう生物学的療法である輸血¹⁴²⁾はもとより、最近頗る盛んになつた骨髓の同種移植療法の併用は造血器庇護～賦活効果はもとより、担癌体の抗癌能を鼓舞する面^{143,144)}から、今後大いに試みられるべき治療法であると思われ、同様の見地から制癌剤と癌ワクチンの併用意義を説いた報告も¹⁴⁵⁾ユニークなものであろう。

次に広義の網内系賦活剤の併用も盛んに行なわれており、感光色素¹⁴⁶⁾、ゲルクロン酸単独或いは V.C との混合併用療法や¹⁴⁷⁾、その他の強肝剤¹⁴⁸⁾、パントテン酸¹⁴⁹⁾、 γ -グロブリン¹⁵⁰⁾、アミノ酸製剤(強力ミノファージン C)¹⁵¹⁾、アスパラギン酸¹⁵²⁾、蛋白同化ホルモン¹⁵³⁾等や先述の Zymosan の制癌剤との併用^{154,155)}はなお新しく、他の臓器抽出物としての Solcoceryl¹⁵⁶⁾、Sarvinal の併用^{157,158)}も現在一部の人により熱心にその効果の追求がなされておる。

特にパントテン酸の欠乏は PILLEMER の発見になる非特異的抗腫瘍因子…血清 properdine 値を低下せしめる事実¹⁵⁹⁾からその併用価値を高く評価する人もあり、同様見地から γ -globuline 併用効果も今後積極的に検討されるべき問題であろう。いづぼう脇坂¹⁶⁰⁾等の創製になる turpentine 油製剤の併用はその特異な作用機序から興味深いものがあり、その他 Perestone¹⁶¹⁾や dextrose¹⁶²⁾等の投与が副作用防止と共に病態改善に効ありとの報告もみられる。

V. 総 括

以上述べて来た如く、生体機能、特に宿主の抗癌闘争の尖兵となる広義の網内系に包含される諸臓器機能を庇護し刺戟して癌進展を阻もうとする試みは古くより行なわれて来ておる。理想的な癌治療法の発見されておらない今日、なお当分はこれらの単独或いは併用療法は価値あるものとして続けられるであろう。

癌が生体の内的～外的因子の複雑な関与によつて発生進展する事は、いまさら疑う余地もないのであるから、癌に対する攻撃的因子と共に宿主の防禦的因子にも作用する治療法を併せて用いる事は有意義であらうと思われる。

かかる観点から過去の歴史を顧みる時、不思議と癌治療に画期的な進歩の跡のみられないのは事実であるが、これらの 1 つ 1 つを積み重ねて今後の癌治療法を種々改善工夫して行く事もまた大切であり、特に BLOND¹⁶³⁾は癌発育における肝臓の役割を重要視し、biochemical method によつて肝機能を庇護賦活する事によりその治癌的效果のある事を強調しておるが、彼の仮説も吾々は謙虚に受入れるべきであると思つている。

さて著者等の行なつた一連の研究成果は過去に試みられた治療法を、新しい制癌剤に併用する事の意義を追求

したもので、決してユニークな試みだと思つておらないがしかし、かかる生体機能賦活療法は当然必要と思われるながら等閑視する人もまた多いようである。

例えば担癌体に肝機能低下があり、それが抗癌能低下に通じる事から強肝剤併用は意義があろうし、間質反応が抗癌闘争の組織学的表現とすればその賦活療法は当然 host に有利であらうし、更にたとえ hormone independent な癌であらうと、その発生頻度に性別差がある以上、多少の hormone dependency は疑われ、かかる担癌体への異性ホルモン療法も考慮されてよい筈である等々、…の点である。

吾々は先の実験と平行して、数年来臨床的に網内系賦活目的で高蛋白療法、V.A+V.C 大量併用療法、COPP 療法更には異性ホルモン療法等と制癌療法に併用実施して来ておる。その効果の多くは masked されてしまう事は致し方ないが、副作用防止効果は何れも明かに認められておる。今後慎重にその遠隔成績を追求して行きたいと思つているが、少くとも現段階に於いて制癌療法実施に当つて biotherapy とも言える吾々のいう生体機能賦活療法の併用は施行されるべきであると強調したい。

む す び

担癌体には網内系を中心とした生体諸機能の障害が先行或いは続発する。これが癌発育に悪循環となつて関与する。かかる観点にたつて、著者等は数年前より制癌療法、特に癌化学療法に併用した生体機能賦活療法の意義に就いて実験的検討を行なつて来た。その結果を括めてここに報告し、過去に於いて行なわれて来たかかかる方面の癌治療の数々を文献から渉猟してみた。癌の本態のなお不明な現在、宿主の抗癌能を賦活する治療法はますます応用されて価値あるものであると強調した。

稿を終るに臨み、江崎教授の御校閲を謝し、本研究続行に当り、終始御指導御協力頂いた恩師 上村教授及び今田、西田、永田、坪倉、松村、中前、谷本各協同研究者に深甚なる謝意を表します。

References

- 1) H. C. ENGELL: Acta Chir. Scand., 201, 1, 1955
- 2) G. E. MOORE *et al*: Ann. Surg., 146, 580, 1956
- 3) 河合(直)他: 癌, 30, 721, 1936
- 4) 杉本(正): 日・外・誌, 59, 94, 1958
- 5) J. T. GRACE & T. KONDO: Ann. Surg., 148, 633, 1958
- 6) B. J. GRAHAM & R. M. GRAHAM: Cancer, 8, 409, 1955
- 7) J. W. FINNEY *et al*: Cancer Res., 20, 251, 1960
- 8) G. E. MOORE & J. T. GRACE: S. G. O., 110, 234, 1960
- 9) J. J. MORTON: Surgery, 40, 641, 1956
- 10) L. PILLEMER: Science, 120, 249, 1954

- 11) G. KONJEZNY : "Der Magen Krebs", Henke-Lubarsch'sche Hdb., 1926
- 12) K. STERN : "The Reticuloendothelial System & Neoplasia", The Proc. 111 d Internat. Symposium on the Reticuloendothelial System, Ronald Press Co., New York, 1960
- 13) *Idem* : Ann. N. Y. Acad. Sci., 88, 1, 1959
- 14) 花田(昭) : 弘前医学, 13, 713, 1962
- 15) a) E. R. FISHER & B. FISHER : Cancer, 13, 860, 1960
b) *Idem* : Cancer Res., 21, 275, 1960
- 16) 石橋(幸)他 : 最新医学, 17, 1102, 1962
- 17) B. A. RUBIN : Proc. Am. Ass. Cancer Res., 2, 340, 1958
- 18) 鈴木(重) : 東北医誌, 65, 289, 1962
- 19) H. H. BALCH : J. Immunol., 64, 396, 1950
- 20) I. A. PARFENTIEV *et al* : Science, 113, 523, 1951
- 21) N. A. MICHISON : J. Exp. Med., 102, 157, 1955
- 22) J. I. TEITELBAUM *et al* : J. Lab. Clin. Med., 53, 536, 1959
- 23) J. E. SOKAL & N. PRIMIKIROIS : Cancer, 14, 597, 1961
- 24) 石橋(幸)他 : 最新医学, 17, 3027, 1962
- 25) 関口(守)他 : Gann, 53, 309, 1962
- 26) A. C. SOLOWEY & E. T. RAPAPORT : S. G. O., 121, 756, 1965
- 27) 山形(敏) : 癌, 47, 489, 1956
- 28) L. J. OLD : Ann. N. Y. Acad. Sci., 88, 264, 1960
- 29) 大森(幸) : 日・外・誌, 61, 1078, 1960
- 30) B. M. HALPERN *et al* : "Reticuloendothelial Structure & Function", pp. 256, Ronald Press Co., New York, 1960
- 31) 土高(義) : 第22回日本癌学会総会発表, 1963
- 32) 今永(一)他 : 日網内・誌, 4, 80, 1964
- 33) 鈴木(忠)他 : 日網内・誌, 4, 83, 1964
- 34) 遠藤(辰) : *ibid*, 4, 86, 1964
- 35) S. BENKÖ *et al* : Excerpta Med., 5, 217, 1960
- 36) 桂(佐) : 岩手医誌, 17, 271, 1965
- 37) 岩森(茂) : 広島医学, 20, 16, 1967
- 38) J. COHNHEIM : "Lectures on General Pathology", London, New Sydenham Society, 1889
- 39) a) 今井(環)他 : Gann, 47, 756, 1956
b) *Idem* : 最新医学, 11, 1808, 1956
- 40) 嶺井(達) : 癌の臨床, 3, 812, 1957
- 41) a) 堺(哲) & 大森(幸) : 最新医学, 19, 1133, 1962
b) 堺(哲)他 : 手術, 19, 205, 1965
- 42) M. R. LEWIS & W. H. COLE : Arch. Surg., 77, 621, 1958
- 43) P. BUINAUSKAS *et al* : Ann. Surg., 148, 642, 1958
- 44) W. E. SCHATTEN & W. M. KRAMER : Cancer, 11, 460, 1958
- 45) B. GOTTERIED & N. MOLOMUT : Unio Internat. Contr. Cancr., 20, 1617, 1964
- 46) J. D. GRIFFITH & E. HOPE : Proc. Soc. Exp. Biol. Soc., 104, 467, 1958
- 47) P. D. OLEH *et al* : Cancer Res., 19, 464, 1959
- 48) R. N. BAILLIFF : Cancer Res., 16, 479, 1956
- 49) G. E. MOORE & T. KONDO : Surgery, 44, 199, 1958
- 50) B. FISHER & E. R. FISHER : Am. Surg., 150, 731, 1959
- 51) V. ESSEN & H. S. KAPLAN : J. Nat. Cancer Inst., 12, 883, 1952
- 52) H. S. KAPLAN & E. D. MURPHY : J. Nat. Cancer Inst., 9, 407, 1947
- 53) S. KAAE : Cancer Res., 13, 744, 1953
- 54) B. GOTTERIED *et al* : Ann. Surg., 53, 138, 1961
- 55) K. P. ROBINSON & E. HOPPE : Arch. Surg., 85, 720, 1962
- 56) D. R. GORE *et al* : Proc. Am. Ass. Cancer Res., 3, 205, 1961
- 57) T. KONDO & G. E. MOORE : Surg. Forum, 9, 608, 1958
- 58) L. I. HUMPHREY *et al* : *ibid*, 9, 651, 1958
- 59) T. KONDO & K. TSUKUI : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 102, 384, 1959
- 60) B. SOKOLOFF : Growth, 25, 249, 1961
- 61) 上村(良)他 : 日・外・誌, 63, 824, 1962
- 62) 西田(勝) : 广大医誌, 12, 421, 1964
- 63) 岩森(茂)他 : 第12回日・化・療法学会総会発表, 1965
- 64) 松村(豪) : 广大医誌, 14, 283, 1966
- 65) 岩森(茂)他 : 第25回日・臨床外科医学会総会発表, 1963
- 66) 岩森(茂)他 : 第12回日・化・療法学会総会発表, 1965
- 67) 上村(良)他 : 第62回日・外科学会総会発表, 1962
- 68) 岩森(茂) : Hiroshima J. M. Sci., 14, 121, 1966
- 69) 中前(恒) : 广大医誌, 13, 413, 1965
- 70) 岩森(茂)他 : 第64回日・外科学会総会発表, 1964
- 71) 今田(之) : 广大医誌, 13, 143, 1965
- 72) 松田(五)他 : 京都府・医・誌, 52, 749, 1953
- 73) P. ROSENSTEIN : Rev. Brasil. Med., 4, 19, 1949
- 74) B. ROVATTI & G. GASPARINI : Krebsarzt, 7, 341, 1952
- 75) E. KAHR & G. WEISER : Krebsarzt, 7, 204, 1956
- 76) H. SCHWERTZEGGER & T. V. UEXHILL : Münch. Med. Wchschr., 94, 212, 1952
- 77) 辻村(明)他 : 名古屋医学, 79, 235, 1959
- 78) P. A. HERBUT & W. H. KRAEMER : Am. J. Path., 36, 105, 1960
- 79) A. RITTER *et al* : Schweiz. Med. Wchschr., 76, 386, 1946
- 80) H. DOETCH : Therap. d. Gegenwart., 95, 308, 1956
- 81) G. ACKERMANN : Hippokrates, 30, 143, 1959
- 82) A. KRESSNER : Münch. Med. Wchschr., 96, 855, 1954
- 83) J. HAMMERSCHMID : Münch. Med. Wchschr.,

- 97, 801, 1955
- 84) A. HERRMANN & G. LOEBELL : *ibid*, 97, 685, 1955
- 85) R. KIRSCH : Z. Arztl. Fortbild., 49, 552, 1955
- 86) D. SCHMAHL & J. V. EINEM : Deut. Med. Wchschr., 81, 293, 1956
- 87) H. DRUCKREY *et al* : Z. Krebsforsch., 63, 28, 1959
- 88) 原(弘) : 日・生化学誌, 19, 45, 1947
- 89) 竹内(純) : 第 23 回日・癌学会総会発表, 1964
- 90) L. PELNER : J. Am. Geriat. Soc., 10, 40, 1962
- 91) 松原(正) : 総合研究報告集, 医薬篇 (30 年), p. 341, 1956
- 92) A. A. BOGOMOLETS : Am. Rev. Soviet Med., 1, 108, 1943
- 93) H. E. GREW & H. E. SCHLITZER : Arzt. Wchschr., 8, 254, 1953
- 94) J. AMREICH : Wien Med. Wchschr., 20, 390, 1957
- 95) E. COULAUD : Rev. Tbc(Paris) 25, 287, 1961
- 96) W. DELEAN : J. Philippine M. A., 22, 1, 1946
- 97) R. DROBIL : Krebsarzt, 4, 103, 1949
- 98) L. H. THOMPSON *et al* : Med. Proc., 205, 334, 1943
- 99) W. E. GYE *et al* : Brit. Med. J., 2, 149, 1943
- 100) Research Council : Brit. Med. J., 2, 708, 1948
- 101) J. KRETZ : Krebsarzt, 4, 205, 1949
- 102) A. I. CALABRESE : Semana Med., 2, 909, 1945
- 103) I. I. KAPLAN : Am. J. Med. Sci., 207, 733, 1944
- 104) M. AIZAWA *et al* : Ann. N. Y. Acad. Sci., 87, 293, 1960
- 105) a) 石橋(幸) : Jap. J. Exp. Med., 31, 319, 1961
b) 外科治療, 6, 1, 1962
- 106) 河村(謙)他 : 臨床外科, 18, 336, 1963
- 107) 四方(統)他 : 外科診療, 82, 986, 1965
- 108) E. WEISS : Urol. Cutan. Rev., 56, 36, 1952
- 109) H. B. STONE & L. SCHNAUFER : Ann. Surg., 142, 329, 1955
- 110) J. B. GRAHAM & R. M. GRAHAM : S. G. O., 109, 138, 1959
- 111) G. MURRAY : Am. J. Surg., 109, 763, 1965
- 112) D. E. CARVALHO : Cancer, 16, 306, 1963
- 113) S. H. NADLER & G. E. MOORE : Surg. Forum, 16, 229, 1965
- 114) I. T. NATHANSON : Med. Clin. North. Amer., 34, 1409, 1950
- 115) 赤須(文) : 最新医学, 13, 46, 1958
- 116) 桑原(悟) : 内科, 3, 78, 1959
- 117) 加藤(篤) : 「ホ」と臨床, 8, 631, 1960
- 118) 広瀬 日・産・婦・誌, 9, 1183, 1957
- 119) O. NEUFELD : J. Am. Geriat. Soc., 10, 274, 1962
- 120) N. G. KLYIYEVA & G. ROSKIN : "Biotherapy of Malignant Tumours", translation edited W. J. P. Neish, Pergamon Press, New York, 1963
- 121) M. J. SHEAR & H. B. ANDERVONT : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 34, 323, 1936
- 122) J. LAVEDAN & J. COURTIAL : Paris Méd., 39, 193, 1949
- 123) P. A. ZAHL : J. Nat. Cancer Inst., 11, 279, 1950
- 124) K. O. HERRMANN : Münch. Med. Wchschr., 94, 1123, 1952
- 125) F. K. FEIKS : Krebsarzt, 17, 499, 1962
- 126) H. C. NAUTS *et al* : Acta Med. Scand., 145, 1203, 1953
- 127) a) W. T. BRADNER *et al* : Cancer Res., 18, 347, 1958
b) *Idem* : *Ibid*, 19, 673, 1959
- 128) R. PEARL : Am. J. Hyg., 9, 97, 1929
- 129) A. F. ROBBKIN *et al* : Terp. Arkh., 33, 12, 1961
- 130) Y. NOGUCHI *et al* : Yokohama Med. Bull., 11, 241, 1960
- 131) H. YAOI *et al* : Cancer Chemotherap. Rep., 13, 153, 1961
- 132) A. HAUER : Brasil Med., 61, 417, 1947
- 133) W. SCHOTTEN : Z. Ges. Inn. Med., 7, 901, 1952
- 134) 川島(吉) 日・産・婦・誌, 9, 339, 1957
- 134) 桜井(平) : 日本臨牀, 9, 1147, 1951
- 136) 岡田(俊) : 日・温・気候・誌, 9, 29, 1956
- 137) R. K. GILCHREST : S. G. O., 110, 499, 1960
- 138) M. C. BERENBAUM : Nature, 185, 167, 1960
- 139) W. EGER *et al* : Strahlentherapie, 119, 132, 1962
- 140) T. KONDO & H. ICHIHASHI : Gann, 53, 403, 1964
- 141) 姜(義) : 久留米医誌, 29, 359, 1966
- 142) 平井(秀) : 診療, 19, 886, 1966
- 143) 芦川(和) 最新医学, 18, 724, 1963
- 144) 服部(孝)他 : 癌の臨床, 6, 346, 1960
- 145) 井口(潔)他 : 癌・化学療法 pp. 311, 癌の臨床別冊, 医歯薬出版, 東京, 1966
- 146) 鶴飼(典) : 名古屋医学, 79, 1681, 1959
- 147) 和田(武) : 第 21 回日・癌学会総会発表, 1963
- 148) 松浦(梅) : 岡山医誌, 75, 591, 617 & 633, 1963
- 149) 佐藤(八) : 癌, 48, 413, 1957
- 150) 服部(隆)他 : 第 14 回日・化・療法学会総会発表, 1966
- 151) 松永(藤)他 : 内科, 17, 1101, 1966
- 152) 佐藤(八) : 第 1 回癌治療学会発表, 1963
- 153) 赤須(文) : 第 21 回日・癌学会総会発表, 1962
- 154) 青木(忠)他 : 日 内・誌, 51, 970, 1962
- 155) 赤井(貞)他 : 第 21 回日・癌学会総会発表, 1962
- 156) 佐藤(八)他 : 癌・化学療法, pp. 95, 癌の臨床別冊, 医歯薬出版, 東京, 1966
- 157) 徳山(英) : 第 60 回日・外科学会総会発表, 1960
- 158) 木暮(順)他 : 第 11 回日・化・療法学会総会発表, 1963
- 159) 小野(正)他 : 外科診療, 4, 1341, 1962
- 160) 脇坂(順) : 日・外・誌, 59, 727, 1958
- 161) 富山(健)他 : 医学通信, 589, 23, 1959
- 162) T. A. CONNOR *et al* : Biochem. Pharmacol., 13, 963, 1964
- 163) K. BLOND : "The Liver and Cancer", John Wright & Sons Ltd, Bristol, 1960

VALUE OF THE PHYSICAL STIMULATION THERAPY COMBINED WITH ANTI-CANCER CHEMOTHERAPY

SHIGERU IWAMORI, M. D.

Dept. of Surgery (Director Prof. HARUO EZAKI),
Res. Inst. Nuclear Med. & Biol., Hiroshima University

Abstract

Primary or secondary disturbances to various physical functions, especially those related to the reticuloendothelial system in cancer patients may be induced with relation to the malignant growth. The results of a number of investigations suggest that reduction of activities of the general defense mechanisms due to above factor may be favorable to malignant growth.

Therefore, the stimulation of the activities of the defense mechanism could be inhibited by the tumor growth.

With this point of view, the author and his collaborators have studied on the value of activation of the physical functions of a cancer bearing host and its combination with cancer chemotherapy; that is, the effect of administration of stimulating agents to the reticuloendothelial system (including liver tonics, stroma-affecting agents), of massive dose of protein (amino acid preparation), of various bacterial vaccine, and of hormone of the opposite sex.

Thus, it will be summarized that one of the most promising approaches to cancer therapy at the present time is a combination of anti-cancer chemotherapeutic agents together with agents that stimulate the activities of the defense mechanism of the host.