

癌化学療法におけるオロチン酸クロロキンの治療的価値

東 条 慧

慶応義塾大学医学部外科学教室

大学院 (指導: 島田信勝教授)

(昭和 42 年 10 月 13 日受付)

I. 緒 言

悪性腫瘍の治療の困難性の大部はその転移巣制圧の不可能なことにあると云える。今日治療の主体となつてゐる外科療法, 放射線療法もこの点についてはなお極めて局所的な, 限られた範囲に適応を認めざるを得ない。それ故にこれら転移巣に対して経体液性制圧の可能性を有する癌化学療法は将来治療の主体をなすものとして期待は大きい。

悪性腫瘍に対する系統的, 理論的な化学療法は 1946 年 Nitrogen mustard^{1), 2)} の人癌への応用に始まり, わが国においても 1951 年 Nitromin^{3), 4)} 以来種々の制癌剤が発見され, 臨床的にも広く使用, 研究されて来た。しかし, これまで発表された制癌剤の抗癌作用が微力なため, その制癌剤の抗癌効力を増強せんとする種々の研究が最近報告せられている。その 1 つとして従来の制癌剤の抗癌作用とは異なり腫瘍間質を抑制することにより 2 次的に制癌効果を得ようという考えが近年登場した。1925 年 FISCHER⁵⁾ は Raus 肉腫細胞の組織培養において線維芽細胞を併置すると腫瘍細胞の発育が促進されることを認めたが, この事実に着目した平木等⁶⁻¹¹⁾ は悪性腫瘍の治療への応用を試み, 線維芽細胞抑制剤としてクロロキン (CQ), ビタミン K₁ 等を用いた基礎実験および臨床成績を発表している。

腫瘍間質の問題に関心をもつていた著者等もオロチン酸クロロキン (OCQ) 単独投与による基礎実験と臨床的応用を行ない, さらに他剤併用による動物実験を行なつてマイトマイシン C (MMC) と OCQ の併用が MMC の毒性を著明に減少させ, しかも制癌効果を保持することを発表¹²⁾ した。そしてこれらの結果に基づいた臨床的応用においても同様の成績が得られ, 従来より多量の MMC 投与が可能となつたので報告する。

II. 動物実験

1 Bashford 癌に対するオロチン酸クロロキンの影響

i) 実験動物および腫瘍

実験動物は dd 系雄性マウス (約 20 g) を, また Bashford 癌は岡山大学平木内科より分与された担癌マウスから累代移植したものをを用いた。

ii) 実験方法

上記腫瘍細片を背部皮下に移植した dd 系雄性マウスを 3 群に分け, 各群 10 匹として次の如き処置を行なつた。

A 群: オロチン酸クロロキン注射液 (20 ml 中に OCQ 200 mg, ブドウ糖 686 mg を含む) 0.05 ml を蒸留水で 2 倍に稀釈した液 0.1 ml (25 mg/kg/日) を腫瘍移植後, 第 1 日目から実験終了日まで連日腹腔内に投与した。

B 群: 滅菌蒸留水 0.1 ml を腫瘍移植後第 1 日目から実験終了日まで連日腹腔内に投与した。

C 群: 対照無処置群とした。

上記の各群について腫瘍移植後 9 日目から隔日に体表から腫瘍の大きさを計測し, 縦径と横径の算術平均の各群平均値により腫瘍発育経過を観察した。また各群マウスの生存曲線により延命効果を観察し, さらに各群腫瘍の組織学的検索を行なつた。

iii) 実験成績

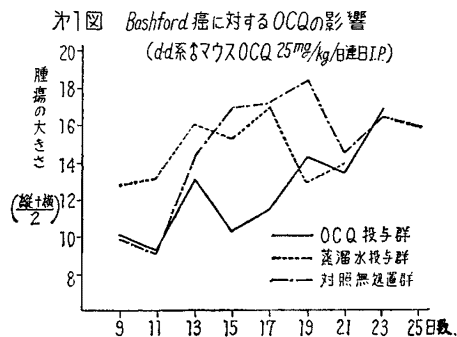
a) 腫瘍発育抑制効果 (第 1 図)

各群とも腫瘍は移植後 4 日目頃より急速に増大する。OCQ 治療群では多少発育抑制傾向が推定されるが, 対照群との間に明らかな有意の差は 3 回にわたる反覆実験でも認められなかつた。

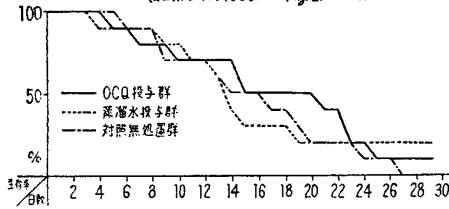
b) 延命効果 (第 2 図)

各群とも腫瘍移植後 3~5 日目より次第に死亡しはじめ, 対照無処置群では 27 日目まで全例死亡したが, 40 日後に蒸留水投与群 20%, OCQ 投与群 10% の生存を示した。

c) 組織学的検索



ホ2図 Bashford癌マウス生存率に対するOCQの影響
(dd系♂マウスOCQ 25mg/kg/日連日I.P.)



実験中死亡したマウスから腫瘍を剔出し 10% フォルマリン固定後パラフィン包埋し、ヘマトキシリン、エオジン染色により組織学的検索を行なった。各群腫瘍とも腫瘍細胞には著変がなく、壊死部の増大の点でも各群に大差がなかった。

2. Sarcoma-180 結節型に対するオロチン酸クロロキン、マイトマイシンCおよび両者併用投与による影響

i) 実験動物および腫瘍

実験動物動物は dd 系雄性マウス (約 20g) を用い、Sarcoma-180 結節型は北里研究所秦研究室より分与された担癌マウスより累代移植したものをを用いた。

ii) 実験方法

Sarcoma-180 の細片を背部皮下に移植したマウスを 1 群 11~12 匹の 4 群に分けて次の処置を行なった。

A 群: OCQ 注射液 0.05 ml を蒸留水で 2 倍に希釈した液 0.1 ml (OCQ 25 mg/kg/日) を腫瘍移植後第 1 日目から連日 20 日間腹腔内投与した。

B 群: MMC 2 mg を蒸留水 20 ml に溶解した液 0.1 ml (500 mcg/kg/日) を腫瘍移植後第 1 日目から連日 20 日間腹腔内投与した。

C 群: 上記 A 群および B 群で使用した薬液各 0.1 cc を注射時混合して同様に 20 日間連日腹腔内投与した。

D 群: 対照無処置群とした。

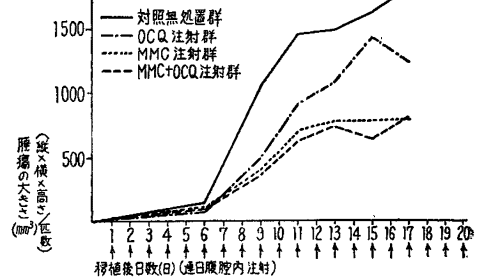
上記各群マウスの腫瘍を移植後第 6 日目から 17 日目まで 6 回にわたって計測し、その 3 径を乗じてその各群の平均値を経時的に比較検討し、腫瘍発育抑制効果の有無を観察した。また各群マウスの生存率を追求し延命効果を観察し、さらに同条件で繰り返した実験で各群各時期の剔出腫瘍の組織標本を作成し、ヘマトキシリン、エオジン、PAS、マロリー、脂肪染色、弾力線維染色、鍍費染色による組織学的検索を加えた。

iii) 実験成績

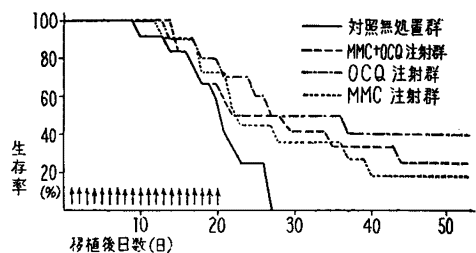
a) 腫瘍発育抑制効果 (第 3 図)

各群腫瘍とも移植後 6 日目頃から急速に増大してくるが、17 日目の腫瘍の大きさは MMC 単独治療群および MMC、OCQ 併用治療群が最も小さく、対照無処置群のほぼ 1/2 である。また OCQ 単独治療群の腫瘍の発育は

ホ3図 S-180治療実験・腫瘍発育曲線
(dd系マウス・各群11~12匹)



ホ4図 S-180治療実験生存曲線



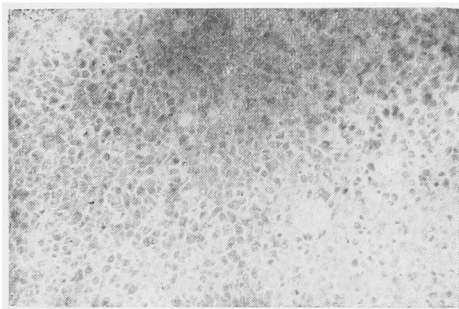
対照群のほぼ 3/4 程度に抑制されている。MMC 単独群と MMC、OCQ 併用群との間には腫瘍発育の面で有意の差は見出し得なかつた。各群腫瘍とも 17 日目以後では壊死傾向が強く、計測値の変動が大きくなり有意性を見出せぬため以後の計測は中止した。

b) 延命効果 (第 4 図)

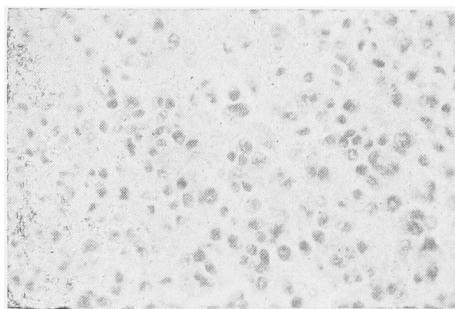
各群腫瘍とも腫瘍移植後 10 日目頃から次第に死亡し始め、対照無処置群は移植 27 日目までに全例死亡するが、治療各群では 50 日後なお OCQ 単独群 40%、MMC、OCQ 併用群 25%、MMC 単独群 17% の生存率を示した。

c) 組織学的検索 (第 5~10 図)

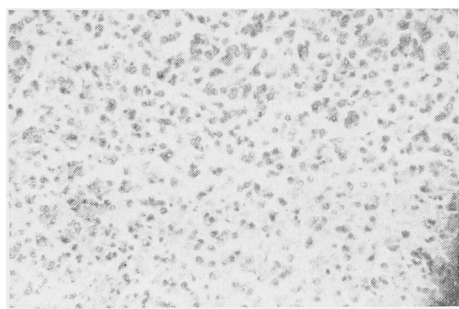
対照無処置群の発育初期 (移植後 6 日目) 例においては、腫瘍細胞は異型性に富み、胞体は PAS 染色で弱陽性に染まり、腫瘍細胞の配列は敷石状の部分とやや粗造な部分とがあり、比較的少量の腫瘍固有間質の結合組織線維が認められる。その後日数の増加につれ腫瘍は肉眼的には大きくなるが、組織学的には壊死への過程が進行し、移植後 15~17 日目の発育末期では集団性の壊死が増加して、残存する腫瘍細胞には細胞異型度および敷石状配列部分の減少が認められ、胞体の形は円みを帯び、且つ縮小して好塩基性を減ずる傾向がある。また壊死および類壊死におちいつた細胞では、胞体の PAS 陽性度が増し脂肪顆粒の増加が認められる。MMC 単独投与例では対照にくらべ、集団性および細胞単位の壊死が初期より著明に進行し、末期には前述の諸変化が遙かに強く



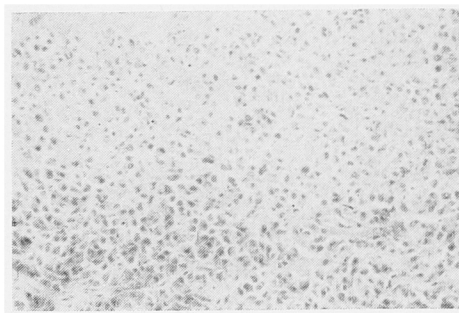
第5図 Sarcoma 180 対照 12 日目, H・E 染色



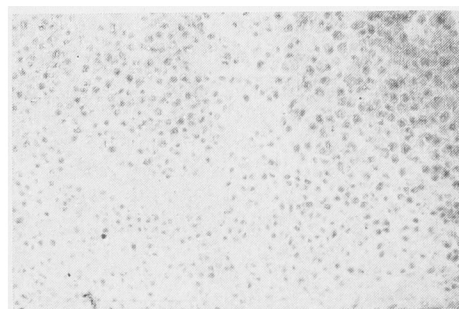
第6図 Sarcoma 180 クロロキン 12 日目, H・E 染色



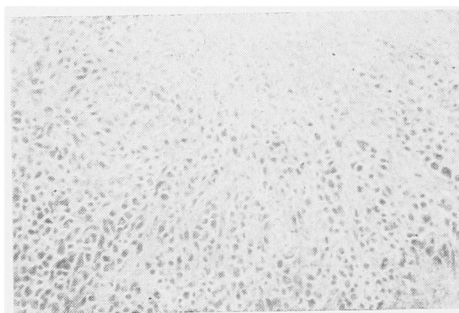
第7図 Sarcoma 180 マイトマイシン 10 日目, H・E 染色



第8図 Sarcoma 180 対照 17 日目, H・E 染色



第9図 Sarcoma 180 併用 15 日目, H・E 染色



第10図 Sarcoma 180 併用 15 日目, マロリー染色

出現する。OCQ 単独投与例では胞体および核に MMC 単独の場合と同様な変化がみられるが、一般にその程度は前者にくらべ、より軽度であり、胞体の好塩基性が一部残存している例も認められる。

しかし腫瘍固有間質の結合繊維は、マロリーおよび鍍銀染色による標本の検索によると、日数の経過につれて部分的ではあるが軽度の増加傾向さえ認められる。またこの所見は対照無処置群および MMC 単独投与例にもほぼ同程度にみられ、Sarcoma-180 においては腫瘍固有間質の結合繊維の増減が OCQ 投与によつて影響を受けているとは思われない。また MMC, OCQ 混合投与群の組織学的所見は、腫瘍細胞の胞体および核の変化

の点で MMC 単独例に近く、腫瘍固有間質の結合繊維量も対照無処置群その他の単独投与群とはほぼ同様の所見を得た。

3. 正常マウスに対するオロチン酸クロロキンおよびマイトマイシンCならびに両者併用の毒性試験

実験2の成績にみられるように、Sarcoma-180 結節型の治療に際し MMC 投与群では OCQ 単独投与群より腫瘍発育抑制効果が優れているにもかかわらず、延命効果の点で後者より劣っていることは、MMC の毒性による影響ではないかと考え、正常マウスに対する毒性試験を行なつた。

i) 実験動物

dd 系雄性マウス (約 20 g) を用いた。

ii) 実験方法

上記マウスを1群7匹とし、各群に後述する薬剤を連日 20 日間腹腔内に注射し 50 日後までの生存率を観察した。

A群: OCQ 注射液 0.05 ml を蒸留水で2倍に稀釈した液 0.1 ml (25 mg/kg/日) を注射するもの。

B群: OCQ 注射液 0.1 ml (50 mg/kg/日) を注射するもの。

C群: OCQ 注射液 0.2 ml (100 mg/kg/日) を注射するもの。

D群: OCQ 注射液 0.4 ml (200 mg/kg/日) を注射するもの。

E群: OCQ 注射液 0.8 ml (400 mg/kg/日) を注射するもの。

F群: MMC 2 mg を蒸留水 20 ml に溶解した液 0.1 ml (500 mcg/kg/日) を注射するもの。

G群: F群で使用した薬液 0.2 ml (1000 mcg/kg/日) を注射するもの。

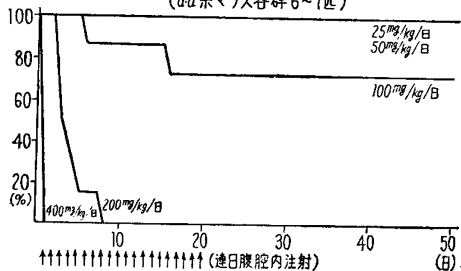
H群: A群で使用した薬液 0.1 ml (OCQ 25 mg/kg/日) およびF群で使用した薬液 0.1 ml (MMC 500 mcg/kg/日) を注射直前に混合して用いるもの。

I群: B群に使用した薬液 0.1 ml (OCQ 50 mg/kg/日) およびG群で使用した薬液 0.2 ml (MMC 1000 mcg/kg/日) を注射直前に混合して用いるもの。

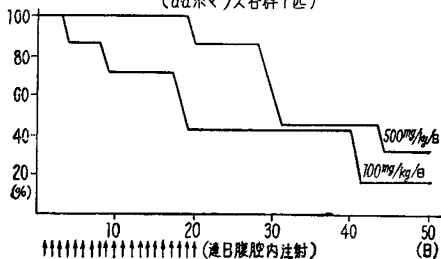
iii) 実験成績

OCQ 単独投与群ではA群(25 mg/kg/日) およびB群(50 mg/kg/日) で 50 日後の生存率は 100% であり、C群(100 mg/kg/日) では注射開始5日目から死亡し始

ホ11図 正常マウスに対するオロチン酸クロロキンの毒性 (dd系マウス各群6-7匹)



ホ12図 正常マウスに対するマイトマイシンCの毒性 (dd系マウス各群7匹)



め 50 日後生存率は約 70% となるが、D群(200 mg/kg/日) は 8 日目までに 100% 死亡し、E群(400 mg/kg/日) では第 1 回注射直後から数分以内に 100% 死亡した (第 11 図)。

いっぽう、MMC 単独投与群では 20 回の注射終了後も致命的な毒作用の影響が持続してみられる。すなわち F群(500 mcg/kg/日) では 20 回注射終了時約 85% の生存率を示すが 50 日後には 28% に下降する。また G群(1000 mcg/kg/日) の 20 回注射終了時の生存率は 40% 50 日後には 15% が生存するに過ぎない (第 12 図)。

しかしながら、これに OCQ を併用した H群(OCQ 25 mg/kg/日, MMC 500 mcg/kg/日) および I群(OCQ 50 mg/kg/日, MMC 1000 mcg/kg/日) の 50 日後生存率は著明に改善され、それぞれ 100% および 86% と MMC 単独群との間に著しい差異を認める (第 13 図)。

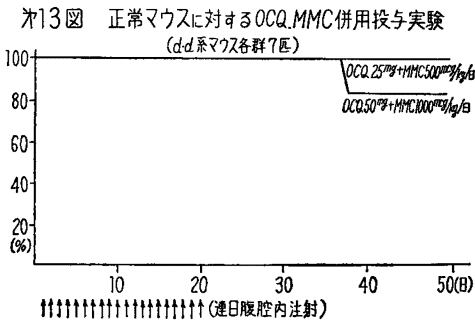
4. マウス皮下異物による肉芽組織におよぼすオロチン酸クロロキンの影響

i) 実験動物

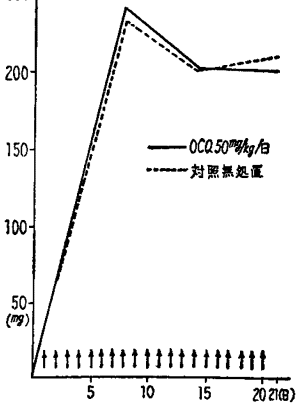
dd 系雄性マウス (約 20 g) を用いた。

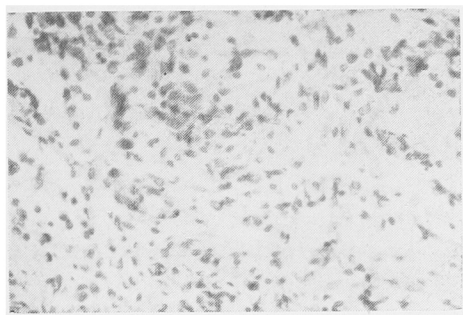
ii) 実験方法

ポリウレタンフォームを 5 mm 立方に細切し重量 10 mcg として上記マウスの背部皮下に無菌的に挿入し、対照無処置群、治療群を各々 9 匹とした。治療群には第 1 日目から OCQ 注射液 0.1 ml (50 mg/kg/日) の連日

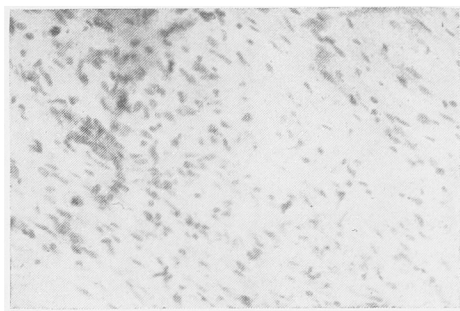


ホ14図 マウス異物肉芽に対するオロチン酸クロロキンの影響

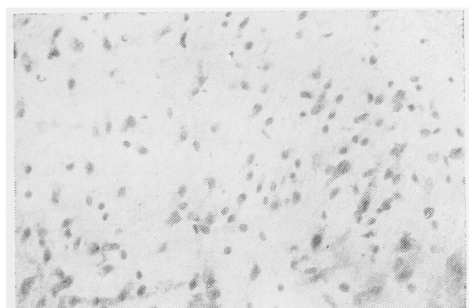




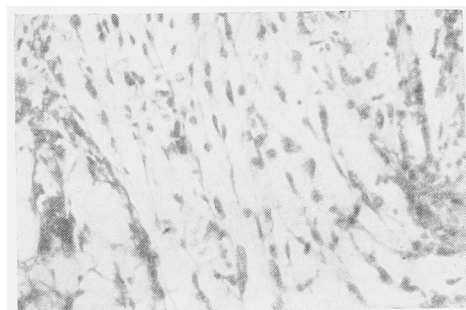
第 15 図 対照 8 日目



第 16 図 対照 21 日目



第 17 図 クロロキン 8 日目



第 18 図 クロロキン 21 日目

腹腔内注射を開始し、8日、14日、21日目に異物肉芽の入り込んだポリウレタンフォームを剔出し、重量測定および組織学的検索を行ない対照群と比較検討した。

iii) 実験成績

剔出肉芽腫およびスポンジの重量計測の結果で、8日目には対照群平均値 230.6 mg, OCQ 群平均値 241.8 mg と後者がやや重い、14日目では各々 200.1 mg, 203.2 mg とほぼ差がなく、21日目では 209.3 mg, 200.0 mg と OCQ 群がやや軽くなる (第 14 図)。

剔出腫瘍の組織学的検索によると8日目では両群の間に肉芽新生に関し明らかな差は認め難い。14日目には両群とも肉芽の新生があるが周辺部からの侵入傾向の点で OCQ 群は対照群よりやや弱く、また毛細血管新生の点でも OCQ 群のほうが少ない。21日目になると新生肉芽はスポンジのほぼ中央部にまで達するが、OCQ 群では対照群にくらべその程度はやや弱い。また新生毛細血管は周辺部には両群ともやや乏しく中央部に比較的多いが、対照群にくらべ OCQ 群ではその量がやや少ない。各時期における両群組織とも炎症性反応が中等度に認められる (第 15~18 図)。

III. 臨床成績

1. オロチン酸クロロキン単独投与による悪性腫瘍の治療

悪性腫瘍に対する OCQ の単独臨床使用例は入院患者 32 例である。使用患者は非切除胃癌 11 例、胃切除後再

発胃癌 13 例、胃切除後非再発胃癌 1 例、膵臓癌 1 例、胆嚢癌 1 例、結腸癌 1 例、再発直腸癌 1 例、肺癌 1 例、前胸部扁平上皮癌再発 1 例、細網肉腫症 1 例である (第 1 表)。

OCQ は 1 日 200 mg, one shot 静注, 400 mg, one shot または点滴静注, 600 mg 点滴静注し最高 86 日まで出来るだけ長期間連日投与した。点滴静注に際しては 5% ブドウ糖液 200~500 ml に上記量の OCQ 注射液を混じて投与した。

有効例は 32 例中 11 例で、自覚的効果のみのももの 4 例、他覚的効果のみのももの 5 例、自他覚的共に効果を認めたもの 2 例である。自覚的効果は 6 件あり、食思好転 3 件、疼痛軽減 2 件、心窩部膨満感軽減 1 件であつた。他

第 1 表 オロチン酸クロロキン臨床使用症例

胃	癌	25 例
非切除	胃癌	11 例
胃切除後再発	胃癌	13 例
胃切除後非再発	胃癌	1 例
膵臓	癌	1 例
胆嚢	癌	1 例
結腸	癌	1 例
直腸	癌	1 例
肺	癌	1 例
前胸部扁平	上皮癌	1 例
細網肉腫	症	1 例
合計		32 例

覚的効果は9件あり、腹壁腫瘍縮小3件、腹腔内腫瘍縮小2件、ウィルヒョウ氏転移縮小1件、外痲孔周囲腫瘍発育抑制1件、腹水消失1件、一般状態改善1件であった(第2表)。

副作用は12例にみられ、悪心6件、眩暈3件、物がゆがんでみえる。全身不快感、口囲しびれ感、上腹部絞扼感、下肢脱力感、下痢、全身けいれん各1件を認めた。これらの症状はいずれもあまり著明なものではなく、注射後数時間内に消失するものが殆んどで、静脈注射の速度を遅くするか点滴静注に変更することにより軽減し得る(第3表)。

また他の制癌剤と異なり白血球数の減少は認められな

第2表 オロチン酸クロロキシン単独使用例の効果

自覚的变化			他覚的变化		
食思好転	3		腫瘍縮小	4	
心窩部膨満感軽減	1		(ウィルヒョウ氏) 転移縮小	1	
疼痛軽減	1		腫瘍発育抑制	1	
一般状態改善	1		腹水消失	1	

第3表 オロチン酸クロロキシン単独使用例の副作用

悪心	6件
眩暈	3件
物がゆがんでみえる	1件
全身不快感	1件
口囲しびれ感	1件
上腹部絞扼感	1件
下肢脱力感	1件
下痢	1件
全身けいれん	1件

第4表 MMC+OCQ 併用症例

No.	氏名	年性	病名	MMC			OCQ	白血球数		回復状況	備考	転帰		
				投与方法	mg/kg	回数		総量	前				後	
1	C.K.	62	♂	MK胃切後	8mg 2×/W	0.19	10	80mg	400mg 点 600mg 内	5,800	2,700	Pred-nisolone 使用回復	INO	生
2	S.A.	72	♀	MK胃切後	20mg I.P 16mg 点	0.45 0.36	1 2	52	300mg 内	5,800	2,600	回復	B ₆ B ₁₂ INO	生
3	S.M.	65	♂	MK胃切後	6mg 2×/W	0.12	8	48	300mg 内	7,800	7,000	回復		生
4	S.S.	64	♂	MK再発	6mg 2×/W 8mg 2×/W	0.11 0.15	6 5	76	400mg 点	4,600	2,600	回復	C.Z.P100,000 4×I.P. 併用	死
5	M.T.	51	♀	Coecum K切 非	8mg 2×/W	0.15	12	72	400mg 点 300mg 内	8,500	3,100	回復		死
6	S.U.	67	♂	MK胃切後	8mg 2×/W	0.18	8	64	400mg 点	6,000	3,100	回復	INO	生
7	T.K.	33	♂	MK再発	6mg 2×/W 8mg 2×/W	0.13 0.17	5 6	78	400mg 点	5,800	900	非回復	MMC後-OPE	死
8	M.K.	64	♂	MK吻合後	8mg 2×/W	0.18	9	72	400mg 点	5,200	1,000	非回復	末期にMC 8mg 2日連日投与	死

かつた。本剤使用中白血球数が3,000以下となつたものが2例あるが、使用を続行したにもかかわらず回復している(第19図)。

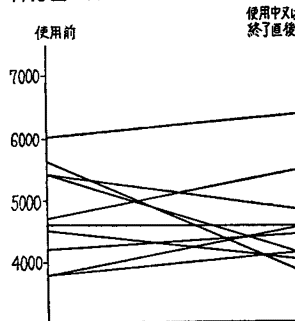
栓球数についても本剤使用による特別な変動は認められなかつた(第20図)。

本剤使用開始後他覚的に効果が認められるまでの日数は比較的短かく平均12日である。

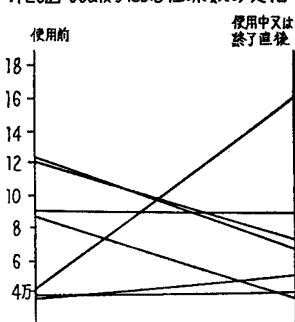
2. オロチン酸クロロキシン、マイトマイシンCの併用による悪性腫瘍の治療

悪性腫瘍に対するOCQ,MMC 併用臨床使用例は入院

第19図 OCQ投与による白血球数の変化



第20図 OCQ投与による栓球数の変化



患者 8 例で、そのうち 5 例は退院後の外来通院治療をひき続き行なったものである。また患者は胃切除後再発胃癌 4 例、胃切除後再発胃癌 2 例、非切除胃癌 1 例、非切除盲腸癌 1 例である (第 4 表)。

MMC は 6 mg 週 2 回 one shot 静注 2 例、8 mg 週 2 回 one shot 静注 3 例、6 mg 週 2 回法で開始後 5~6 回目から 8 mg 週 2 回法に増量したもの 2 例で、これらの総投与量は 48~80 mg であるが、その他手術中 20 mg を腹腔内投与し術後 2 週目、4 週目に 16 mg を 5% ブドウ糖液 500 ml で点滴静注したもの 1 例がある。

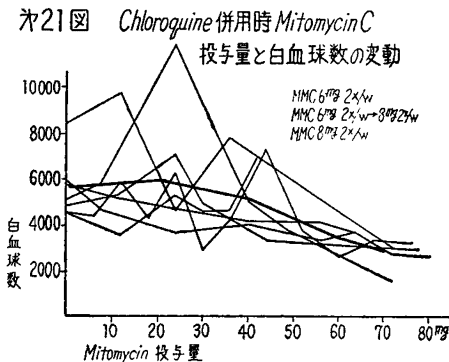
OCQ は 400 mg を 5% ブドウ糖液 200 cc またはその他の点滴液 500 ml と混じり連日点滴静注し、退院後は 300~600 mg を 1 日 3 回食後に分服させた。

これら 8 例の他覚的効果としては盲腸癌の 1 例に腫瘤縮小を、再発胃癌の 1 例に心窩部腹壁転移性腫瘤の縮小を認め、自覚的には食嗜好転を示したものが 2 例あった。

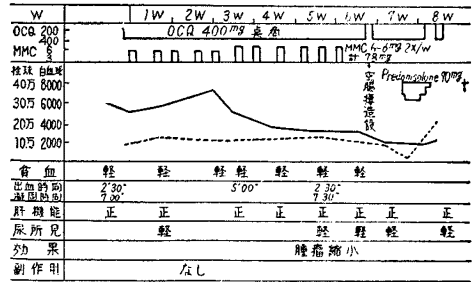
副作用の面では動物実験におけると同様、OCQ による MMC の副作用防止効果が明らかに認められ MMC 投与中の白血球減少は MMC 単独投与にくらべてより軽度である。すなわち併用療法による末梢白血球の変動をみると、MMC 16 mg 点滴静注の 1 例を除いた 7 例の MMC 投与前の末梢白血球平均値は 5,700 で、40 mg 使用時の平均値は 5,200、60 mg 使用時 3,500、70 mg 使用時 2,900 となる。MMC 術中腹腔内 20 mg 投与後隔週に 2 回 16 mg 点滴静注した例では、2 回投与後白血球数 2,600 にまで減少した。末梢白血球数が 1,000 以下となつたものは 2 例であるが、1 例は末期癌の状態 MMC により白血球減少が起つている時に手術侵襲が加わつたためであり、他の 1 例もやはり末期状態で MMC による白血球減少が起きているところへ 8 mg one shot 静注を 2 日間連続行なつたためである (第 21 図)。

また全例において出血傾向、肝、腎障害は臨床および臨床検査上認められていない。

なお 8 例中 4 例は経口投与により OCQ を使用したが



第 22 図 T.K.33 才 胃癌全摘後 6 月で再発



MMC の副作用防止に関しては経静脈投与と大差ない効果をおよぼすことが出来た。

次に本併用療法後剖検し得た症例を挙げる。

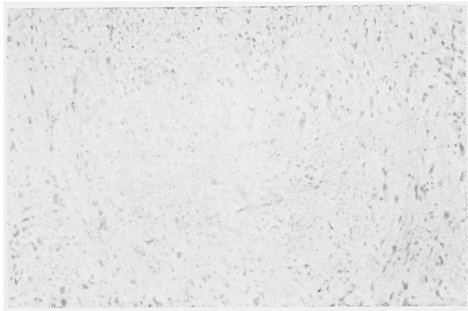
症例 1. T.K. 男、34 歳、胃切除後再発胃癌 (第 22 図)。

胃癌で胃全摘術後 MMC 6 mg 週 2 回静注総量 42 mg 使用し、約 6 カ月後再発のため再入院した。この症例に OCQ 1 日 400 mg を 5% ブドウ糖液 200 ml に混じり連日点滴静注し 51 日間総計 20.4 g 使用、この間 MMC 6 mg 週 2 回静注法を併用、総計 30 mg 以後は 8 mg 週 2 回に増量し総計 78 mg 使用し白血球数 3,000 となつたため使用を中止した。

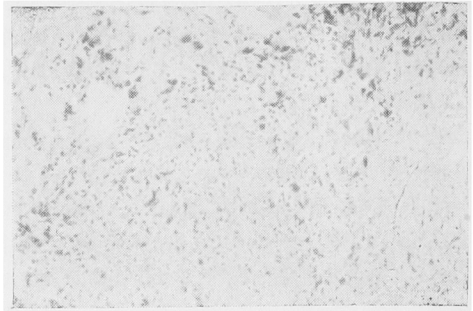
本療法中自覚的にはみるべき変化が明らかではなかつたが、他覚的には治療前創状突起部直下の上腹部皮下にあつた鶏卵大の転移性腫瘤の軟化縮小が触診上認められた。しかし全身状態は次第に悪化し本療法開始後約 3 カ月で死亡した。

また本併用療法開始前の白血球数は 5,800 で、開始後徐々に減少し MMC 78 mg 使用後 3,000 となり、翌日開腹による空腸瘻造設術を全麻下に施行した。術後 1 週目に白血球数は 900 まで減少しプレドニゾン投与により 2,300 まで回復したが、術後 2 週目に死亡した。全期間中貧血、肝機能、出血凝固時間に特別な変化は認められず、粒球数は MMC 使用中に一時的に減少傾向を認めたが MMC 中止後 OCQ 単独使用を続けても回復している。尿所見では MMC 60 mg 使用した頃から尿蛋白の出現とウロビリノーゲンの悪化がみられたが、ウロビリリン、ビリルビンに異常なく、MMC 中止後ウロビリノーゲン、尿蛋白の陰性化をみた。尿沈渣では末期に少量の赤血球出現を認めた。

本例の剖検時所見をみると、胃空腸吻合部再発胃癌の組織学的所見は第 1 回切除胃組織像と大差ないが、上腹部腹壁腫瘤の所見に関しては、上記併用療法開始前の組織像にくらべ療法中の組織像では癌細胞の変性、消失、線維化が著明であり、剖検時には癌細胞が全く認められず、線維化、硝子化は一層著明となつていた (第 23~25 図)。



第 23 図 T.K. 例, 上腹部腹壁腫瘍治療前



第 24 図 T.K. 例, 上腹部腹壁腫瘍治療中



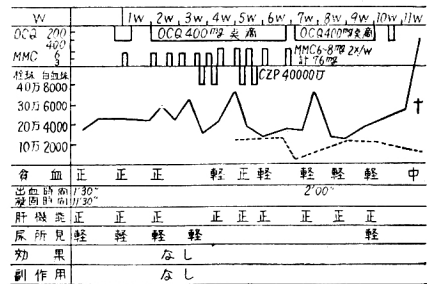
第 25 図 T.K. 例, 上腹部腹壁腫瘍剖検時

25 図)。また肝臓、腎臓に著変はなく、骨髓、造血機能の低下を示す所見もみられなかつた。睾丸は両側とも萎縮著明で精細胞は消失しセルトリ細胞のみであつた。その他脾臓の線維化が著明であつた。

症例 2. S.S. 男, 44 歳, 胃切除後再発胃癌, 癌性腹膜炎 (第 26 図)。

胃癌根治術後 4 年で再発入院した。入院時腹部は膨満し緊張性で腹水を認め、上腹部は全体に硬結性、左下腹部にはほぼ鶏卵大の腫瘤を触れた。レ線所見で明らかに残胃に再発所見を認めている。本例に OCQ 400 mg を 5% ブドウ糖液 200~500 ml に混じて連日点滴静注し、約 60 日間にわたり総計 23.2 g 投与し、この間 MMC 6 mg 週 2 回 one shot 静注法で計 36 mg 投与、以後は 1 回量 8 mg にして同様に投与し、総計 76 mg を使用した。さらにこの間に 4 回にわたり週 2 回カルチノフィリン 10,000 単位ずつを腹水穿刺排液後腹腔内に注入した。上記併用療法施行期間中自、他覚的に特別な変化は認められず、一般状態は徐々に悪化し、本療法開始後約 3 カ月で死亡した。全期間中発熱はなく、白血球数の変動をみると、MMC 投与前は 4,600 で、40 mg 使用時頃まではむしろ軽度の増加傾向が認められたが、以後減少をきたし、60 mg 投与後 2,700 までとなり、総計 76 mg にて MMC 投与を中止した後 2 週間目を最低として OCQ 単独使用を続けて次第に回復して来た。栓球

第 26 図 S.S. 44 才 胃癌胃切後 4 年で再発



数に関しては特別な変化を認めなかつた。出血・凝固時間に著変なく、貧血は病期の進行とともに軽度の増強がみられた。肝機能に関してはアルカリフォスファターゼ値が末期に上昇して来たほか、ほぼ正常である。尿所見では本療法開始前から全期間尿蛋白陽性であつたがその他特別な所見はなかつた。

剖検時所見では、死因は再発胃癌による悪液質と考えられ、転移および浸潤は残胃筋層および漿膜、脾臓、腹膜、両側睾丸、前立腺、精囊、第 6, 7, 8, 10 胸椎、第 1, 2, 3 腰椎にあり、印環細胞を主とする浸潤で、抗癌剤の影響は明らかでない。肝臓では肝細胞索に異常なく、肝内胆管周囲炎があつた。脾臓では濾胞のうつ血と萎縮があり線維化傾向は認められない。骨髓造血機能は軽度の低下を示し、睾丸でも造精囊の低下があるが転移著明のため制癌剤の影響が否かは判明し難い。

IV. 考 按

1. 動物実験について

BASHFORD^{12), 13)} 癌に対する CQ の治療効果に関し平木等は Strong A 系マウスに磷酸クロロキン 25 mg/kg/日連日腹腔内投与を行ない、ある程度の腫瘍発育抑制効果および延命効果を認め、組織学的検索では CQ 治療群で対照群にくらべて壊死部が広範で腫瘍組織辺縁部の結合織細胞の形成不良および酸性粘液多糖類の減少をうかがわせる所見を報じている^{6) 9) 10) 11)}。しかし dd 系マウス

を用い、OCQ 25 mg/kg/日を同様に投与した著者の実験成績では明らかな発育抑制効果および延命効果は認められず、組織学的所見でも対照群との間に著明な差がなかった。また Sarcoma-180 結節型¹²⁾¹³⁾を用いた著者の実験では著明な腫瘍発育抑制効果および延命効果が認められた。以上の各実験の腫瘍発育抑制或いは延命効果がそれぞれ相違していることについては色々の因子が関与すると思われるが、BASHFORD 担癌実験の場合には実験動物が異なっていたこと、また著者の行なつた実験では移植腫瘍が異なり OCQ に対する感受性が相違したものと考えられるが詳細は明らかでない。

Sarcoma-180 治療実験における組織学的検索で腫瘍細胞の変性壊死傾向は MMC 単独群に著明にみられ、酒井²⁰⁾の報告と一致するが、併用群もほぼ同様の所見を呈する。OCQ 単独群でもより軽度ながら同様の変化が認められ、これらの組織学的所見は腫瘍発育曲線における各群の差とよく相関し、前述の投与量では OCQ の抗腫瘍性は MMC より軽度のものと考えられる。また OCQ 単独投与群の組織学的検索では腫瘍間質に変化を認めず腫瘍細胞に対する明らかな影響を認める点から、Sarcoma-180 結節型に対する OCQ の制癌作用は平木等のいう間質抑制による 2 次的結果よりも腫瘍細胞に直接作用して起るものが主体であると考えられる。

また腫瘍発育抑制の点で OCQ, MMC 併用群は MC 単独群にほぼ一致し、抗腫瘍性が保持されているとはいえ併用による相乗相乗作用は認められていない。2 種以上の制癌剤の併用に関しては多数の報告があり^{15)~20)}, GOLDIN²¹⁾等はその作用機序に関する説を述べているが、著者の実験成績の機序分析については今後の追求により解明したいと思う。

Sarcoma-180 治療実験で腫瘍発育抑制の最も強かつた MMC 単独群の 50 日後生存率が最も悪く、逆に発育抑制の最も弱かつた OCQ 単独群の生存率が最も良い。これは毒性試験の結果 20 日間の注射終了後も遷延的に続く MMC の毒作用によるものであることが判明したが、OCQ との併用は MMC の致命的毒性を強く抑制し、また明らかな制癌効果を保持するために MMC 単独投与時より優れた延命効果を示しているものと考えられる。しかし延命効果の点では OCQ 単独群が併用群より優れているが、この点は担癌マウスであるために正常マウスの毒性試験と同条件の投与であつてもなお MMC の致命的毒性が多少残存するためではないかとも考えられる。

OCQ による Sarcoma-180 治療時の組織学的所見に間質抑制がみられなかつた点に関連して行なつた著者の異物肉芽形成実験では、HABERLAND²²⁾, 平木⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾等の報告とやや異なり OCQ は日をおうに從がつて組織学

的に軽度の抑制効果を示すにすぎない。前述のように OCQ の間質抑制が Sarcoma-180 結節型にみられず異物肉芽で認められたことは、前者では投与量が 25 mg/kg/日で腫瘍間質であること、後者は致命的副作用なく 20 日間マウス腹腔内に連日投与し得る最大量に近い 50 mg/kg/日であること、また異物肉芽であることの差によるのかもしれない。

文献によれば CQ は細胞核に集まり、核酸、とくに DNA に選択的親和性を有し²³⁾, DNA 合成を抑制する²⁴⁾といわれ、NEFF²⁵⁾はその DNA 合成抑制は 5-Fu や Actinomycin-D と極めて類似すると述べており、また諸家による薬理作用を集約した水島²⁶⁾によれば CQ の DNA に作用する有効濃度は 10^{-6} mol, 線維芽細胞抑制作用は 10^{-5} mol のオーダーで生じ、DNA に対し最も低い濃度で作用するといわれ、これらのことも前述の諸成績と関連を有していると思われる。またオロチン酸も癌発育に対し抑制的に働くと報告されている²⁷⁾。

なおクロロキンと類似した化学構造を有するキナクリン、キノリンおよびキノン誘導体による制癌効果の検索も種々行なわれ、その有効性が認められており^{28)~32)}, とくにキナクリンは動物癌の他に臨床的にも悪性腫瘍に有効と報告されている^{33)~35)}。

2. 臨床例に対するクロロキン単独投与について

CQ による悪性腫瘍治療の臨床的応用に関しては種々の報告^{7)~11), 36)~41)}がありその有効性が認められている。著者は 32 例中 11 例に臨床上有程度有効と思われる症例を得た。使用症例の多くは末期癌であつたが、有効例中腫瘍の縮小軟化傾向を 4 例に認めたことは興味あることである。しかし組織学的にはこれを解明し得なかつた。いつぼう、全身状態の改善や食欲増進等自覚的な効果を示すものも多かつたが、これらは治療開始後比較的早期から認められ、制癌効果によるものか、または CQ のもつ抗炎症作用その他の結果によるものかは断定し難い。

副作用に関しては一般に軽度で、他の抗癌剤にしばしば白血球減少、粒球減少が CQ によつても軽度に認められるという報告もあるが^{37) 42) 43)}, 著者の経験では両者とも減少傾向を認めなかつた。また出血・凝固時間の延長、肝機能検査、尿所見に関して OCQ によると思われる異常所見は認められず、著者等の投与法の範囲内では従來の制癌剤と異なり副作用に関しては重篤なものは認められない。

3. 臨床例に対するクロロキン、マイトマイシンの併用投与について

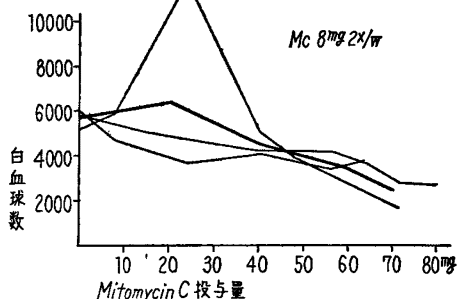
MC の投与法に関して島田等は早くより間歇投与法を提唱し^{44)~46)}, 鋤柄⁴⁵⁾, 北条⁴⁷⁾等の動物実験の成績を臨

床に応用し、MMC 4~6 mg または 8~10 mg 週 2 回投与が 1~2 mg 連日投与より優れていること、1 回投与量に関しては 4~6 mg より 8~10 mg のほうが副作用が強まること、総投与量は 40 mg 以上となると副作用発現頻度の高くなること、また自、他覚的效果発現は総投与量 20~40 mg で生ずることの多い点から一応 40 mg をもつて 1 クールとしている^{46)48)~50)}。

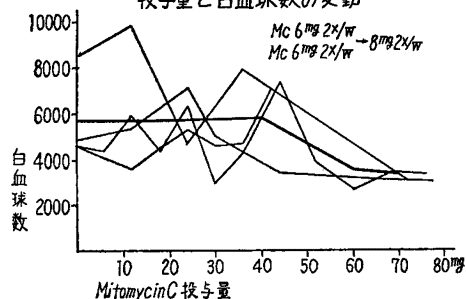
いつぼう、木村²⁰⁾は MMC の間歇投与臨床例の分析から体重あたりの投与量の増加に従って有効率の上昇することを述べ、とくに総量 60 mg 以上投与例では 59 mg 以下に比べ有効率が 2 倍以上になつていと報告している。黒川⁶¹⁾も 60 mg 以下での効果は著明でなくこれ以上になるにつれ有効例が増加すると述べている。いつぼう、制癌剤投与による adverse effect⁵¹⁾⁵²⁾、個体の防禦機構の低下等も考慮すべきであるが、一般に制癌剤による腫瘍効果を大にするには一定量以上の量を一定濃度以上にして投与することが必要と思われる。いつぼう、投与量の増加に伴ない、とつぜん副作用も増強し投与不能となることが多い。MMC の副作用に関しては種種の報告がありその種類も多様であるが、出血傾向⁵³⁾⁵⁴⁾、白血球減少⁵⁵⁾⁵⁶⁾、肝^{57)~59)}、腎⁴⁸⁾⁶⁰⁾への影響等が主なるものである。

これら副作用防止のため種々の薬剤が用いられており⁶²⁾⁶³⁾、島田等^{56),66)~69)}はコバルトグリニボル、ビタミン K₃、アドレノクロームモノセミカルバゾン、アデニン、チスチン、グリシン、抱合グルクロン、ビタミン C、ビタミン B₁₂、プレドニゾン等を挙げ、木村²⁰⁾は生体内での MMC の不活性化を目的としてビタミン B₆ その他の併用投与を推奨している。また作用機序の異なる制癌剤を種々少量併用して副作用の発現を少くし制癌効果の点で相乗作用をねらつて種々の試みがなされているが、著者等は制癌剤としての OCQ が MMC の致命的毒性を著明に防止し、なお優れた制癌効果を有するという前述の動物実験結果を臨床に応用し、OCQ の併用により更に大量の MMC を間歇投与することを試みた。その結果、臨床併用全 8 例において各種の副作用防止効果を認めることが出来た。すなわち文献上白血球減少に関し島田等は MMC の投与方法別に白血球数の変動を調べ、8~10 mg 週 2 回投与群では白血球平均 50% 減少時の MMC 投与総量は 43 mg、4~6 mg 週 2 回投与群では 58 mg と報告しているが⁵⁶⁾、著者の例で 8 mg 週 2 回投与は 3 例であるがその白血球平均 50% 減少時には 65 mg (第 27 図)、6 mg 週 2 回法および 6 mg 週 2 回法を途中から 8 mg 週 2 回法に増量したものを含めた 4 例では 70 mg 投与によつてもなお白血球数は投与開始前の 50% 以上であり (第 28 図)、16 mg 点滴投

第 27 図 Chloroquine 併用時 Mitomycin C 投与量と白血球数の変動



第 28 図 Chloroquine 併用時 Mitomycin C 投与量と白血球数の変動



与した 1 例を除いた 7 例の平均でも 70 mg 以上となつて、MMC 単独投与例にくらべて明らかに白血球減少傾向の軽減が認められる。また肝、腎の障害は MMC 投与量の増加にもかかわらず临床上、剖検上著明なものはみられていない。また 8 例中 4 例は OCQ を経口投与しているが同様の副作用防止効果がみられ、特に外来患者の治療を容易にすることが出来た。CQ はほぼ 100% 腸管から吸収されるといわれているが⁷⁰⁾⁷¹⁾、これらの結果からみて OCQ もおそらくかなり高い吸収率を示すものと思われる。CQ は現在臨床的に抗マalaria 剤の他、抗炎症剤としてリウマチ性疾患に広く使用され、更には皮膚疾患、慢性腎炎、肝炎⁷²⁾、エリテマトーデス、原虫性疾患等、種々の方面に利用されている。ことに腎に対しては糸球体毛細血管に生ずる難治性炎症性反応を直接鎮静するといわれ、蛋白尿の改善に効果があり⁷³⁾、また CQ は肝内に高度に蓄積されると⁷⁰⁾⁷¹⁾⁷⁴⁾⁷⁵⁾報告されている点など MMC の副作用防止機序に関与しているものと思われるが、詳細はなお今後の研究を要するものがある。

併用による制癌効果では 2 例に臨床腫瘍の縮小を認めており、これらの剖検で 1 例に腹壁腫瘍の線維化および腫瘍細胞の完全消失を、他の 1 例に主腫瘍ならびに肝転移巣に顕著な壊死傾向を認めている。これらの組織学的所見が直ちに制癌剤の影響を示すものとは断定し難いが、臨床上の所見を充分に説明し得るものであろう。また剖検時比較的若年者であるにもかかわらず 2 例の卵丸

に精細胞の完全消失を認めていることは、MMCの影響⁷⁶⁾と考えられ、前述のOCQがMMCの制癌作用を抑制しない成績と同様なものと考えられる。

V. 結 語

1) OCQはd・d系マウスに移植したBASHFODR癌に対し、発育抑制、延命効果を示さず組織学的検索上でも対照群との間に著明な差異を認めなかつた。

2) OCQはSarcoma-180結節型に対し発育抑制、延命効果を有するが、組織学的所見からみてこの制癌効果は腫瘍間質発育抑制による2次的効果よりむしろ腫瘍細胞に対する直接作用によるものと考えられる。しかしマウスの異物肉芽形成試験においてOCQを大量に投与した場合には軽度の抑制が認められる。

3) Sarcoma-180結節型の治療実験において、OCQ, MMCの併用は優れた制癌効果を示す。

4) 正常マウスに対しOCQ, MMCの併用投与を行なうとMMCの致命的毒性が著明に減少される。

5) 悪性腫瘍患者に対するOCQ単独投与では32例中、自覚的效果6例、他覚的效果7例を認めた。

6) 悪性腫瘍患者に対するOCQ, MMC併用投与はMMCによる副作用の明らかな減少が認められる。とくに白血球減少は軽度となり6~8mg週2回投与で総量70~80mgの投与が可能となつた。またMMCの投与総量の増加にもかかわらず著明な肝、腎の障害は認められない。腫瘍に対する効果としては剖検3例中1例において前腹壁浸潤の癌細胞の完全消失が認められた。

7) OCQは経口投与でもMMCの副作用防止に関しては経静脈投与とほぼ同様の効果を示すものとする。

稿を終るにあたり、直接御指導を賜つた石井良治助教授に深甚の謝意を表すると共に、種々御教示頂いた中津喬義博士に深謝する。また剖検資料の呈供をいただいた慶大病理学教室、BASHFORD癌を分与いただいた岡山大学平木潔教授、並びにSarcoma-180を分与いただいた北里研究所所長秦藤樹博士に感謝する。

文 献

- GOODMAN, L. S.; WINTROBE, M. M.; DAME-SHEK, W.; GOODMAN, M. J. & GILMAN, M. A.: Nitrogen mustard therapy. Use of methyl-bis(beta-chloroethyl) amine hydrochloride and tris(beta-chloroethyl) amine hydrochloride for Hodgkin's disease, lymphoma, leukemia and certain allied and miscellaneous disorders. *J. Amer. Med. Ass.* 132(3): 126~132, 1946
- RHOADS, C. P.: Nitrogen mustards in the treatment of neoplastic disease. *J. Amer. Med. Ass.* 131(8): 656~658, 1946
- 石館守三, 小林幸吉, 桜井欽夫, 佐藤春郎, 吉田富三: 吉田肉腫動物を用いた悪性腫瘍増殖の化学療法の実験的研究(2), Nitrogen mustardのN-oxide誘導体の効果. *Proceedings of the Japan Academy* 27(9): 493, 1951
- 石館守三, 桜井欽夫, 吉田富三, 佐藤春郎, 小林幸吉: 吉田肉腫による化学療法の実験的研究(III) Nitrogen mustard系N-oxideの抑制効果. *Gann* 43: 171~173, 1952
- FISCHER, A.: Cytoplasmic growth principles of tissue cells. *Arch. exp. Zellforsch.* 1: 369~377, 1925
- 平木潔, 木村郁郎: 線維芽細胞抑制剤による悪性腫瘍の治療に関する研究(第1報)。実験癌におけるクロロキンの効果を中心に。総合臨床 11(10): 1807~1820, 1962
- 平木潔, 木村郁郎, 小谷秀成, 守谷欣明, 森俊雄, 永広哲, 林信広, 山名正俊, 井上修, 大野泰亮, 白井孝一, 西崎良知: 線維芽細胞抑制剤による悪性腫瘍の治療に関する研究(第2報)。各種癌患者におけるクロロキンの効果について。総合臨床 15(2): 340~348, 1966
- 平木潔, 木村郁郎, 河西浩一, 小谷秀成, 守谷欣明, 永広哲, 森俊雄, 林信広, 山名正俊, 井上修, 大野泰亮, 白井孝一, 西崎良知: 線維芽細胞抑制剤による悪性腫瘍の治療に関する研究(第3報)。悪性淋毒性腫瘍に対するクロロキンの効果。総合臨床 15(6): 1170~1173, 1966
- 平木潔, 木村郁郎, 太田善介, 浅野健夫, 影山浩, 渋谷貢一, 小谷秀成, 松浦良三, 土田潤一郎, 瀬崎達雄, 平岡敏延, 姫井孟, 守谷欣明, 山名正俊: 線維芽細胞抑制剤による悪性腫瘍の治療に関する研究——クロロキン剤の基礎と臨床(第1報)。岡山医学会誌 75, 297~316, 1963
- 平木潔, 木村郁郎, 影山浩, 河西浩一, 守谷欣明, 森俊雄, 林信広, 永広哲, 山名正俊, 大野泰亮, 西崎良知, 白井孝一, 高田宏美: 線維芽細胞抑制剤による悪性腫瘍の治療に関する研究。癌の臨床 12(8): 499~511, 1966
- 木村郁郎, 太田善介, 浅野健夫, 影山浩, 渋谷貢一, 小谷秀成, 松浦良三, 土田潤一郎, 瀬崎達雄, 平岡敏延, 姫井孟, 守谷欣明, 森俊雄, 山名正俊: 線維芽細胞抑制剤クロロキンによる悪性腫瘍の治療にかんする基礎的ならびに臨床的研究。日内会誌 52(3): 213~222, 1963
- STEWART, H. L.; SNELL, K. C.; DUNHAM, L. J. & SCHLYEN, S. M.: Transplantable and transmissible tumors of animals. *A. F. I. P.*, XII, F. 40: 239~243, 324~329, *Nat. Res. Council.* Washington. D. C. 1959
- SUGIURA, K. & STOCK, C. C.: Studies in a tumor spectrum. I. Comparison of the action of methyl-bis(2-chloroethyl) amine and 3-bis(2-chloroethyl)aminomethyl-4-metoxymethyl-5-hydroxy-6-methylpyridine on the growth of a variety of mouse and rat tumors. *Cancer* 5: 382~402, 1952
- 酒井克治, 寺中達夫: 実験腫瘍に対するMitomycinの抗腫瘍性について。Chemotherapy 5

- (5) : 222~223, 1957
- 15) 鋤柄賢一: 悪性腫瘍の化学療法に関する実験的研究補遺(吉田肉腫皮下腫瘍を中心として)。Chemotherapy 7(6) : 420~435, 1959
 - 16) 徳山英太郎, 溝田成, 佐藤博, 常松匠, 松崎淳: 制癌剤混合投与法の基礎的研究。癌の臨床 11(5) : 256~261, 1965
 - 17) 山形敬一, 齋藤達雄, 宇塚善郎, 大平貞雄, 小山内信昭 各種制癌剤の併用療法。日本癌学会記事第 21 回総会 12~13, 1962
 - 18) 木村正, 杉山正, 武正勇造, 小山善之: 制癌剤の併用療法に関する研究。Chemotherapy 13(1) : 57~58, 1965
 - 19) 太田和雄, 栗田宗次, 西村稔, 杉山雄一, 村上敏, 小川一誠, 中村有行, 亀井良孝, 今井邦之, 有吉寛: 悪性腫瘍の化学療法に於ける多剤併用療法(METT療法)に関する研究(第1報)。日本癌学会記事第 24 回総会 299~300, 1966
 - 20) 木村禧代二, 金上晴夫, 高谷治, 服部信, 仁井谷久暢, 桂敏樹, 坂内昇, 多賀須幸男, 鈴木明, 中山竜, 坂井保信, 近田千尋, 有馬道雄, 柏田直俊, 下山正徳, 北原武志, 稲垣治郎, 服部孝雄, 平田克治, 飯塚紀文, 藤田浩, 熊岡爽一, 三国昌喜, 草間光俊: 癌の化学療法——制癌剤の間歇投与と併用投与を中心に——。癌の臨床, 別冊, 癌・化学療法 172~193, 1966
 - 21) GOLDIN, A & MANTEL, N.. The employment of combination of drugs in the chemotherapy of neoplasia. Cancer Res. 17 : 635~654, 1957
 - 22) HABERLAND, G. L. *et al.*: Pharmakologische Untersuchungen zur Wirkungsweise von Antiphlogistika. Z. Rheumaforsch. 18 : 220~232, 1959
 - 23) PARKER, R. S. & IRVIN, J. L.. The interaction of chloroquine with nucleic acids and nucleoproteins. J. Biol. Chem. 199 : 897 : 909, 1952
 - 24) COHEN, S. N. & YIELDING, K. L.. Further studies on the mechanism of action of chloroquine. Inhibition of DNA and RNA polymerase reactions. Arthritis and Rheumatism 7 : 302, 1964
 - 25) NEFF, R. J. & NEFF, R. H.. Induction of differentiation by antibiotics, antimetabolites and cytostatic agents. J. Cell. Biol. 31 : 80 A, 1966
 - 26) 水島裕: 関節リウマチの病因と薬物療法についての最近の研究とその動向。最新医学 20(1) : 104~111, 1965
 - 27) 砂田輝武, 松浦梅春: 悪性腫瘍に及ぼすオロチン酸の影響について。第 35 回中国四国外科学会発表 1962
 - 28) VASSEY, J. W., EDMONDS, J.; IRVIN, J. L.; GREEN, J. A. & IRVIN, E. M.: Studies on the administration of quinacrine to tumor-bearing mice. Cancer Res. 15 : 573~578, 1955
 - 29) BAHNER, C. T.. Effect of compounds related to 4-(*p*-dimethylamino-styryl) quinoline methiodide on lymphoma 8. Cancer Res. 15 : 588~592, 1955
 - 30) SAKAI, S.; MINODA, K.; SAITO, G. & FUKUOKA, F.. On the anticancer action of quinone derivatives. Gann 46 : 59~66, 1955
 - 31) SAKAI, S.; MINODA, K.; SAITO, G.; AKAGI, S.; UENO, A. & FUKUOKA, F.: On the anticancer action of quinoline derivatives. Gann 46 : 605~616, 1955
 - 32) MULLER, M.; KEMMER, C. & WELCKER, E. R.: Kombinierte Wirkung von Chloroquin und Predonison auf das Ehrlich Ascites-Carcinom der Maus. Naturwiss. 51 : 42~43, 1964
 - 33) GELLHORN, A.; ZAIDENWEBER, J.; ULTMANN, J. & HIRSCHBERG, E.. The use of atabrine (quinacrine) in the control of recurrent neoplastic effusions. Chest 39 : 165~176, 1961
 - 34) ULTMANN, J. E.; GELLHORN, A.; OSNOS, M. & HIRSCHBERG, E.: The effect of quinacrine on neoplastic effusions and certain of their enzymes. Cancer 16 : 283~288, 1963
 - 35) ROCHLIN, D. B.; SMART, C. R.; WAGNER, D. E. & SILVA, A. R. M.: The control of recurrent malignant effusions using quinacrine hydrochloride. Surg. Gynec. Obstet. 118 : 991~994, 1964
 - 36) 小池藤太郎, 難波克一, 藤井昌富, 菅野卓, 渋谷貢一, 井上修, 近藤慶二, 吉村晴夫, 金田象顕: オロチン酸クロロキン(ONKi-2)の悪性腫瘍に及ぼす影響(第1報)。臨牀と研究 41(2) : 341~346, 1964
 - 37) 増田正典, 滝野辰郎, 谷口正美, 中島吉弥, 田所久賢, 木村政美, 阿部達生: オロチン酸クロロキン(キドラ注)の制癌作用に対する臨牀的研究(第1報)。臨牀と研究 42(4) : 761~765, 1965
 - 38) 辻昇三, 入江一彦, 富永周作, 藤田小四郎, 渡辺泰利, 藤口宏子, 大田喬久: 胃癌の化学療法——とくに Chloroquin 物質ならびに蛋白同化ホルモンの投与験例について——。癌の臨床 11(6) : 358~359, 1965
 - 39) 早坂滉, 野崎成典, 小西健三, 三浦進, 小池淳: 抗癌剤の併用投与による癌細胞の形態学的変化に関する研究, とくにクロロキンの併用について。日癌治会誌 1(1, 2) : 51, 1966
 - 40) 浅野健夫, 福留正郎, 高安正雄, 和氣由紀子: 移植腫瘍による 2, 3 の抗癌剤の制癌効果と効果判定基準としての血清 LDH 活性の意義について。癌の臨床 12(9) : 559~562, 1966
 - 41) 福原有光, 森田専, 高橋尚, 渡辺晋: 肺癌患者腹水にかんする研究。肺所見ならびに磷酸クロロキン投与によるその変動。日内会誌 52(5) : 532, 1963
 - 42) 水島裕: クロロキンの抗炎症作用, 特にその作用機構について。レゾヒン文献集, 第 6 輯 1~11, バイエル薬品
 - 43) DUBOIS, E. L.: Systemic lupus erythmatosus. Recent advances in its diagnosis and treatment. Ann. Intern. Med. 45(2) : 163~184,

- 1956
- 44) 島田信勝, 石井良治, 佐藤雄次郎, 武石輝夫, 鋤柄賢一, 北条重久, 張逸郎, 原田種一, 椎名栄一, 湯浅瞭介: マイトマイシンCの投与法の研究。岡山医学会誌 71(11~2) 別巻: 46~47, 1959
- 45) 島田信勝, 石井良治, 佐藤雄次郎, 武石輝夫, 鋤柄賢一, 北条重久, 張逸郎, 原田種一, 椎名栄一, 湯浅瞭介, 馬場昭三, 吉崎聰, 比企能樹, 中山裕, 山本修三, 中川自夫: マイトマイシンCの間歇投与法。マイトマイシン文献 No. 125. 協和醸酵 1961
- 46) 島田信勝, 石井良治: 間歇的投与法。Chemotherapy 10(4): 290~291, 1962
- 47) 北条重久: 制癌剤投与法についての実験的研究。Chemotherapy 9(3): 204~219, 1961
- 48) 石井良治: シンボ。抗腫瘍剤療法における薬剤投与法の検討, 薬剤の種類とその投与法の研究。Chemotherapy 11(3): 155~157, 1963
- 49) 島田信勝, 石井良治, 武石輝夫: 悪性腫瘍の化学療法における小量持続投与と大量間歇投与。最新医学 19(9): 2319~2325, 1964
- 50) 島田信勝: 癌化学療法の現状。慶応医学 41(4): 337~344, 1964
- 51) KONDO, T. & TSUKUI, K.: Effect of nitrogen mustard N-oxide, X-rays and cortison on Yoshida sarcoma metastasis development. Proc. Soc. Biol. Med. 102: 384~389, 1960
- 52) 近藤達平, 市橋秀仁, 山田久義, 桃井能正, 志津有一: 制癌剤の Adverse effect の発生機転。癌の臨床 9(5): 241~247, 1963
- 53) 中川自夫: 制癌剤と出血傾向に関する臨床的並びに実験的研究。Chemotherapy 14(1): 43~52, 1966
- 54) 山本修三: 制癌剤とプラスミン活性値に関する実験的研究。Chemotherapy 14(1): 53~65, 1966
- 55) 島田信勝: 抗癌剤の副作用, 第16回日本医学学会総会学術講演集Ⅲ 649~654, 1963
- 56) 島田信勝, 石井良治: 制癌剤と白血球減少。Chemotherapy 10(1): 1~14, 1962
- 57) 中里博昭, 鶴飼典司, 大山峻, 伊藤泰逸: マイトマイシンCの使用経験について。癌の臨床 5(7): 384~386, 1959
- 58) 田口鉄夫, 伊藤一二, 芝茂: マイトマイシンの臨床使用経験。癌の臨床 5(7): 399~402, 1959
- 59) 新井松雄: 制癌剤の肝機能に及ぼす影響についての実験的並びに臨床的研究。Chemotherapy 14(3): 260~274, 1966
- 60) 島田信勝, 石井良治: マイトマイシンCの臨床経緯を中心として。癌の臨床 5(7): 397~399, 1959
- 61) 黒川利雄, 山形敏一, 斎藤達雄, 宇塚善郎, 宮森昭郎, 村田栄治, 今谷英男, 伊藤正敏, 大平貞雄, 大屋昭次, 川上淳, 桑野昭彦, 内山樹: マイトマイシンの臨床。治療 42(4): 748~756, 1960
- 62) 入江正美: 悪性腫瘍に対する各種抗腫瘍剤の併用による治療効果並びに抗腫瘍剤による白血球減少症に関する研究。昭和医学会誌 20(10): 1373~1391, 1961
- 63) 脇坂順一, 弓削静彦: 癌の化学療法における白血球減少症の対策。Chemotherapy 10(5): 338~342, 1962
- 64) 吉田久: ナイトロミン白血球減少症に関する実験的研究。特にコバルトグリーンボールおよび強力ネオミノファーゲンCの影響について。東北医誌 62: 683~701, 1960
- 65) 弓削静彦, 山内胖, 高木繁幸, 田中博治, 中村康広: 癌の化学療法における白血球減少の防止対策——ADONA, SOH-AMINについての小実験——。久留米医学会誌 25(3, 4): 177~181, 1962
- 66) 石井良治, 武石輝夫: 抗腫瘍剤の副作用と対策。総合医学 20(6): 437~443, 1963
- 67) 石井良治, 張逸郎, 湯浅瞭介, 椎名栄一, 比企能樹, 中山祐, 山本修三, 中川自夫: V. K₃, AC-17併用投与による制癌剤の白血球減少防止効果。癌の臨床 9(1): 34~43, 1963
- 68) 中山祐, 新井松雄, 守谷孝夫, 東条慧: 制癌剤による白血球減少に対する Cyanocobalamin(Redisol) の効果。新薬と臨床 13(10): 1168~1171, 1964
- 69) 石井良治, 武石輝夫: 副作用とその対策。癌の臨床別冊, 癌化学療法 209~216, 1966
- 70) BERLINER, R. W. *et al.*: J. Clin. Invest. 27: 98, 1948. —71)より引用
- 71) 石原勝: 抗マラリア剤クロロキンの諸種皮膚疾患に対する治療効果並びにその作用機序に就いて。日皮会誌 69(2): 132~146, 1959
- 72) CORONEL, A. P.: Treatment of viral hepatitis with chloroquine. Amer. J. Gastroent. 39: 288~298, 1963
- 73) 辻昇三, 藤田嘉一, 西口睦, 生野敏夫, 広瀬陽二郎, 岡本綱子, 小倉一, 是枝哲也, 山田格, 猪尾崇, 大野健, 後藤武男, 日和佐一良, 石橋将孝, 藤田小四郎: 腎炎の薬物療法——特に Chloroquine 療法に就いて——。総合臨床 7(12): 107~115, 1958
- 74) 宮垣信海: アテブリン及びレソピンの臓器分布に関する実験的研究。阪市大医誌 9(12補5): 4587~4602, 1960
- 75) SCHMIDT, L. H.; HUGHES, H. B. & SCHMIDT, I. G.: The pharmacological properties of 2,4-diamino-5-*p*-chlorophenyl-6-ethylpyrimidine (Daraprim). J. Pharmacol. 107: 92~130, 1953
- 76) 山本武: 実験的睾丸障碍の研究。第1篇, 諸種薬品並に放射能の影響について。泌尿器科紀要 7(1): 53~72, 1961
- 77) 石井良治, 中津喬義, 東条慧, 宮崎道夫: クロロキンの制癌効果について。日本癌学会総会記事, 第25回総会 241, 1966

THERAPEUTIC EVALUATION OF CHLOROQUINE ON VARIOUS CARCINOMA

SATOSHI TOJO

Department of Surgery, School of Medicine, Keio University, Tokyo, Japan

(Director : Prof. NOBUKATSU SHIMADA)

Summary

Although intraperitoneal injection of chloroquine diorotate had no antitumorous effect on BASHFORD carcinoma of mouse, it revealed growth inhibition and life prolonging effect on solid Sarcoma-180 tumors of mouse. Combined administration of the chloroquine with mitomycin C for normal mouse showed remarkable decrease of lethal side effect of mitomycin C. Marked changes of tumor cells of Sarcoma-180 were seen histologically, among either the mitomycin C administered group or the group of combined administration of the chloroquine and mitomycin C. However, the single administration of the chloroquine demonstrated similar histological changes in less extent. Although the stromal tissue of Sarcoma-180 was not inhibited by the chloroquine injection, foreign body granuloma formation was slightly inhibited by large dosis injection of the chloroquine.

Clinically, thirty-two cases of malignant tumors were treated by chloroquine diorotate, eleven effective cases were observed, and side effects were found not to be serious. Eight cases of malignant tumors were treated by combined therapy of the chloroquine and mitomycin C. Two of them revealed decrease in size of tumors. Leukopenia was more mild in the cases of combined therapy comparing to that of single administration of mitomycin C. Another side effects were not observed. In one of the two foregoing tumors, the tumor in epigastrium, ascertained by biopsy to be completely tumor cell free fibrous tissue at autopsy after the combined therapy.