

制癌剤投与下の網内系機能に関する臨床的研究

服 部 隆 延

東京大学医学部吉利内科(指導:吉利 和教授)

癌研究会附属病院内科(黒川利雄院長)

(昭和 43 年 5 月 23 日受付)

目 次

第1章 緒 言
第2章 担癌生体における生体防衛反応の検討
第1項 網内系機能
第2項 鉄代謝
第3項 遅延型アレルギー反応
第3章 制癌剤投与下における生体防衛反応の変動
第1項 制癌剤投与下の網内系機能の変動
第2項 制癌剤投与下の鉄代謝
第3項 制癌剤投与とツベルクリン反応
第4章 制癌剤投与下における網内系機能低下防止の試み
第5章 総括並びに考按
第6章 結 語

第1章 緒 言

近時、悪性腫瘍の治療に際し、それが外科的療法、放射線療法、化学療法のいかに問わず、生体の側から再検討を加える風潮がみられる。これは、とくに化学療法の場合、顕著である。従来は悪性腫瘍の治療に際し、ややもすれば、Tumor の側のみに、観点が向けられていたが、生体側の腫瘍に対する抵抗因子が甚だ重要な因子として注目されて来たのである。すなわち、Tumor は Host との関連においてみる (Tumor-host-relationship) べきであるという考え方である。

腫瘍細胞に抗原性があることは、今日明らかとなっている^{1,2)}。そこで担癌生体が、腫瘍に対して、何んらかの免疫反応をもつて応じることは充分考えられるところである。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、その可能性を物語っている。そしてかかる Host の Tumor に対する抵抗性を問題にするさいには、当然のこととして先ず網内系の役割が考えられるであろう。

網内系については、ASCHOFF³⁾によつてその概念が提唱されて以来、現在までに多くの研究業績があり、我が国でも清野⁴⁾、赤崎等⁵⁾によつて優れた研究がなされて来た。細網内皮系とは生体染色陽性であり、喰作用の顕著な間葉性細胞群に対して、ASCHOFF 及び清野が名付けたものであるが、その本態あるいは分類に関しては議

論の分れるところである。しかしその機能としては、異物摂取能、免疫体産生、新陳代謝調節、解毒機能、造血機能等があり、種々の病的状態においては、その機能が障害を受けたり、或いは逆に生体防衛反応として亢進したりすることが認められている。初期に於いては、網内系は感染に対する生体防衛反応の場として、眺められて来た。感染時には、原則として網内系機能の亢進がみられることは、ほぼ明らかとなつた⁶⁾。

このほか各種の疾患に対して、網内系が何んらかの影響を受けることは考えられることであり、最近は腫瘍に対しても、生体側の抵抗性の重要な要因として注目されて来ている。腫瘍のさいの網内系機能については、動物実験においても、移植腫瘍か、自然発生癌かによつて、相違がみられるという報告がある⁷⁾。また臨床的にも、癌患者では、一般に網内系機能低下が認められるという報告が多い^{8,9)}。しかし、制癌剤投与下における網内系機能の変動については、なお充分分つていない。

腫瘍と免疫との問題に関しては、このほか更にリンパ球と形質細胞の問題がある。

網内系、リンパ球、形質細胞のいずれが、抗体産生細胞であるかについては、古くより議論の分れるところである。

KLEIN¹⁰⁾、ATTIA¹¹⁾等は実験的な立場より腫瘍に対する宿主側のリンパ球の役割を強調している。PARKER¹²⁾等は Hodgkin 病、白血病、悪性腫瘍の患者では、ツベルクリン反応陽性者が少いと述べており、LAMB¹³⁾等も Hodgkin 病の 53% が Anergy の状態であり、悪性腫瘍では末期になるに従つて、Anergy になると述べているが、以上はいずれもリンパ球が関与すると考えられている Delayed type の免疫反応である。

いつぼう、形質細胞が関与すると考えられている、Humoral type の免疫反応は、腫瘍に対してどのように働くかについていくつかの問題がある。平井¹⁴⁾の実験によれば、吉田腹水肝癌のうち、AH 49 を雑婚ネズミに移植した場合、抗移植性を呈したネズミの血清 γ -globulin は、対照のそれより 2 倍以上、逆に take したそれは、対照の 1/3 の γ -globulin 量であつたとしている。従来は、癌患者の血清 γ -globulin は、低下していると

されていたが、この実験は全く逆のことを示している。

最近臨床的にも、赤井¹⁵⁾は、手術後血清 γ -globulin 量の減少している癌患者に較べて、血清 γ -globulin 量の多い癌患者では、5年生存率が良いと報告している。

また、BURNET¹⁶⁾は Clone Theory を提唱し、GONÁLEZ-GUZMÁN 等¹⁷⁾は網内系、リンパ球、形質細胞の3者を全て一元のものと考えている。しかしその帰属に関しては、現在でも決定されているとは、いい難い。

以上のように、担癌生体における腫瘍抵抗性は、きわめて多くの問題を含んでいるので、著者は、担癌生体の腫瘍に対する防衛反応を臨床的な観点から追求する目的で、網内系機能、Delayed type の免疫反応、Humoral type の免疫反応がいかに関与しているかについて、検討を加えると共に、担癌生体の鉄代謝との関連についても研究を行なった。

ついで、制癌剤投与下における癌患者の防衛反応の変動も合わせて追求した。

そしてさらに進んで制癌剤を有効に投与するため、網内系機能賦活剤投与の臨床的意義の問題も検討した。

第2章 担癌生体に於ける生体防衛反応の検討

第1項 網内系機能

網内系機能検査法としては、種々のものが用いられてきたが、それらに共通した性質は、網内系の異物摂取能を利用したものであるといえよう。この機能検査法を大別すると次の2つの方法がある。

① 異物を静注して、流血中よりの異物消失時間を測定する方法。

② 局所の皮下結合組織内組織球の機能状態を観察する方法。

そして臨床的に最も一般的に用いられている方法は、①に属するコンゴ赤を静注して、血清アルブミンとの結合を比色するコンゴ赤法である。

著者は担癌生体の網内系機能を調べるため、このコンゴ赤法および②に属するトリパン青消褪法を併用した。

(対象および方法)

対象として腫瘍疾患 108 例、対照に非腫瘍疾患 53 例について検索した。

腫瘍疾患として胃癌、食道癌、膵癌、肝癌、肺癌、非腫瘍疾患として胃十二指腸潰瘍、胃炎、胃ポリープを選んだ。

また別に早期胃癌 13 例についても施行した。

(方法)

① コンゴ赤法

1% コンゴ赤溶液を肘静脈より 12 cc 静注し、4分後、60分後反対側の肘静脈より 0.2 cc 採血し、3.8 cc

の生理食塩水に混合し、遠心後上清を分光光度計 (510 μ) で比色してコンゴ赤係数 (以下 α 係数と略す) を算出した。

② トリパン青消褪法

これは以前結核患者の予度判定に用いられていた方法を改良したものである。

すなわち、2,000 倍トリパン青生理食塩水を 0.03 cc ツベルクリン用注射器で被検者の腕内側に皮内注射し、直径 4 mm 前後の色素斑を作り、その色素が消褪するまでの時間を測定した。

(結果)

腫瘍疾患では非腫瘍疾患に較べて明らかに、 α 係数が高く、トリパン青消褪時間の延長がみられた。

その結果を表 1、表 2 に示す (表 1、表 2)。

なかでも手術不能胃癌、肝癌、膵癌では特に著るしい網内系機能低下がみられた。

また早期胃癌 13 例では、 α 係数平均 74.0、トリパン

表 1 コンゴ赤係数と疾患との関係

疾患名	α 係数				計	平均値	
	~73	74~80	81~90	90~			
腫瘍疾患	胃癌	19	15	14	2	50	75.0
	手術不能	3	6	13	4	26	82.4
非腫瘍疾患	食道癌	3	5	2	0	10	77.3
	膵臓癌	0	1	1	1	3	86.4
	肝臓癌	0	1	4	1	6	87.4
	肺癌	3	5	3	2	13	79.5
非腫瘍疾患	胃十二指腸潰瘍	21	5	4	2	32	69.4
	胃炎	8	4	1	0	13	70.9
	胃ポリープ	5	2	1	0	8	70.1

腫瘍疾患 108 例 } 総計 161 例
非腫瘍疾患 53 例 }

表 2 トリパン青消褪時間と疾患との関係

疾患名	トリパン青				計	平均値	
	~24	25~35	36~47	48~			
腫瘍疾患	胃癌	17	26	5	2	50	25.6
	手術不能	2	11	2	11	26	37.8
非腫瘍疾患	食道癌	3	6	0	1	10	27.8
	膵臓癌	0	1	1	1	3	38.0
	肝臓癌	0	2	1	3	6	40.0
	肺癌	3	5	1	4	13	33.2
非腫瘍疾患	胃十二指腸潰瘍	27	5	0	0	32	17.4
	胃炎	10	2	1	0	13	19.8
	胃ポリープ	7	1	0	0	8	19.6

腫瘍疾患 108 例 } 総計 161 例
非腫瘍疾患 53 例 }

表 3 早期胃癌症例と網内系機能

No.	症 例			コンゴロー ート 係 数	トリパン青 消褪時間 (時 間)
	性	年齢	分 類		
1	♀	66	IIC	60.0	19
2	♂	50	IIC	88.5	16
3	♂	49	IIC+III	67.6	26
4	♂	62	IIC+III	82.4	8
5	♂	62	IIC+III	73.7	15
6	♂	32	IIa	95.4	38
7	♀	61	IIC	33.3	26
8	♂	41	IIC+III	68.0	8
9	♂	64	IIC	82.0	20
10	♂	49	IIC+III	72.0	21
11	♀	54	IIa	80.5	30
12	♂	69	IIC+III	79.0	28
13	♂	41	IIa+III	90.0	15
14	♂	47	IIC+III	75.0	36
15	♂	63	IIC+III	82.0	35
16	♀	63	IIC	53.1	25
平 均				74.0	23

図1 腫瘍疾患におけるコ係数とトリパン青消褪時間との相関関係

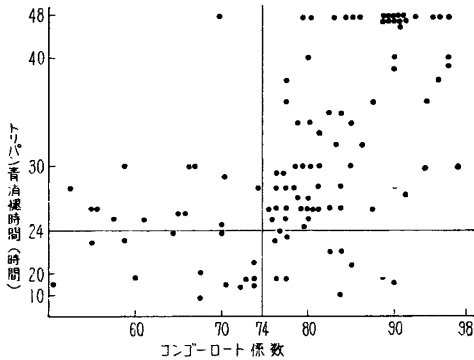
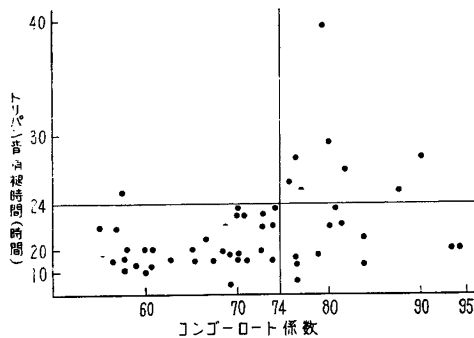


図2 非腫瘍疾患におけるコ係数とトリパン青消褪時間との相関関係



青消褪時間平均 23 時間と軽度の網内系機能低下の傾向を示している (表 3)。

次にコ係数とトリパン青消褪時間との関係を見てみ

た。

図1は腫瘍疾患、図2は非腫瘍疾患において示したもので、横軸にコ係数、縦軸にトリパン青消褪時間をとった。これで見ると、腫瘍疾患ではコ係数の高いものと、トリパン青消褪時間の長い区分に多く集まっているが、非腫瘍疾患では過半数がコ係数 74、トリパン青消褪時間 24 時間以内の区分に集まっている。

コンゴ赤法の批判として従来よりいわれていることは、そのコンゴ赤色素の胆汁内排泄に関して、はたして網内系細胞に属する星細胞が関与しているかどうかということであつた。

この点について肝細胞の意義を強調して、その影響を受けるのではないかと報告がある¹⁸⁾。

そこで著者は網内系の関与が少なく、もつぱら肝細胞によつて取込みが行なわれることが実証されている¹⁹⁾ B. S. P. との関係について調べてみた。

表4に示すごとく、コ係数 74 以上では、B. S. P. 45

表 4 B. S. P. テスト値とコンゴローート係数

疾患	コ係数		B. S. P.	
	73 以下	74 以上	5% 以下	5% 以上
腫瘍疾患	18%	5%	21%	20%
非腫瘍疾患	13%	0%	15%	8%

表 5

腫瘍疾患におけるコ係数と L. D. H. 及び Cholinesterase との関係

コ係数	L. D. H.		Cholinesterase	
	正常値 (190~350 u.)	上昇値 (360 u. 以上)	正常値 (0.8~1.1 ΔpH)	減少値 (0.7 ΔpH 以下)
73 以下	22	6	12	16
74~80	28	5	9	24
81~90	20	17	13	24
91 以上	4	6	2	8
計	74	34	36	72

腫瘍疾患におけるトリパン青消褪時間と L. D. H. 及び Cholinesterase との関係

トリパン青消褪時間 (時間)	L. D. H.		Cholinesterase	
	正常値 (190~350 u.)	上昇値 (360 u. 以上)	正常値 (0.8~1.1 ΔpH)	減少値 (0.7 ΔpH 以下)
24 以内	15	10	16	9
25~35	36	15	10	41
36~47	5	5	2	8
48 以上	7	15	5	17
計	63	45	33	75

分値5%以下, 5%以上の割合が等しく, このことはコ
 係数と B.S.P. は直接関係がないことを示している (表
 4)。

次に悪性腫瘍患者血清中にみられる酵素活性の異常と
 して, しばしば Lactic-Dehydrogenase (L.D.H.) 活性
 の上昇, Cholinesterase 活性の減少が認められる。

そこでこの2つの酵素活性とコ係数およびトリパン青
 消褪時間との関係を調べた。

表5に示す如く, コ係数の増加, トリパン青消褪時間
 の延長にともなつて LDH の上昇, Cholinesterase の減
 少がみられる。

その割合はいずれも Cholinesterase のほうに強くみ
 られる (表5)。

(小括)

網内系機能検査法として, コンゴ赤法とトリパン青
 消褪法を腫瘍疾患及び非腫瘍疾患に用いて網内系機能を
 検索した。

その結果, 腫瘍疾患ではいずれも網内系機能低下が認
 められた。

コ係数とトリパン青消褪時間は強い相関関係をもつて
 いることから, 網内系機能検査法として臨床的に用い
 ることを明らかにした。

またコンゴ赤法は肝細胞の影響を受けないであろう
 ことを B.S.P. との関係から推察した。

また L.D.H., Cholinesterase とともに網内系機能によつ
 てもその酵素活性の異常を示すことを認めた。

第2項 鉄代謝

担癌生体における鉄代謝異常は古くから知られている
 が, その機序に関しては充分解明されているとはいへ
 ない。

Toxohormone による鉄利用障害²⁰⁾, 出血あるいは鉄
 吸収障害によるとする考え方²¹⁾, また HEILMEYER⁶⁾ 等
 による網内系への鉄のとりこみとするものなど, 種々な
 考え方がある。

そこで著者は網内系の側より鉄代謝に対して検討を加
 えてみた。

(対象および方法)

症例は胃癌41例, 肺癌9例, 肝胆道系癌9例, およ
 び胃潰瘍, 胃炎, 胃ポリープ, 肝疾患の非腫瘍疾患35
 例である。

全症例について, 血清鉄, 不飽和鉄結合能, 鉄静注負
 荷試験の測定を行ない, さらにコ係数も調べた。

血清鉄は松原の手法, 不飽和鉄結合能は RATH の方
 法によつた。

鉄静注負荷試験はデキストラン鉄 50 mg を静注し,
 5分後および3時間後の血清鉄を測定し, 5分値に対す

る3時間値の血清鉄の減少率をデキストラン鉄指数 (以
 下, デ指数と略す) とした。

静注される鉄剤は血流内でイオン化して鉄の特異作用
 を発揮しないものが望ましい。イオン化する鉄は直ちに
 血漿中の β -globulin の一部である Transferrin と結
 合する。

デキストラン鉄 50 mg を静注後, 5分値, 3時間値の
 血清を免疫電気泳動により抗 Transferrin 血清で吸収
 したところ, いずれも血清中の β -globulin に結合して
 いないことが分つた。

以上の予備実験の結果, デキストラン鉄を鉄静注負荷
 試験に用いたのである。

次に手術不能で制癌剤投与を行なつた末期癌36例に
 ついては, 合わせて骨髓生検でその組織像を調べると共
 に鉄染色を行なつた。

(結果)

図3に腫瘍, 非腫瘍疾患の血清鉄, 不飽和鉄結合能を
 示した (図3)。

腫瘍では血清鉄, 不飽和鉄結合能ともに非腫瘍群に較
 べ低い値を示しているが, 臓器による差異は認められな
 い。

図3 腫瘍, 非腫瘍疾患の血清鉄(斜線), 不飽和鉄結合能(白線)上部

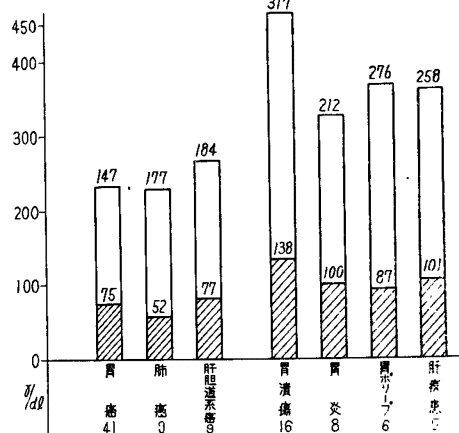


図4 腫瘍, 非腫瘍疾患に於けるコ係数とデキストラン鉄指数との相関関係

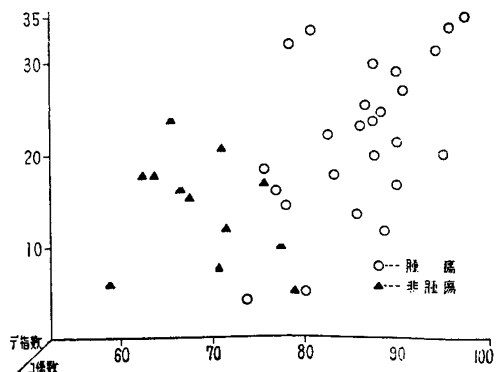


表 6 剖検例に於ける各臓器の鉄沈着

No.	姓 名	年令	性	診 断	輸 血	抗 癌 剤	骨 髄	脾 臓	肝 臓	脾 臓
1		♂	62	胆 囊 癌	800 cc	5 Fu 10.5 g M. M. C. 40 mg	(+)	(-)	(+)	(+)
2		♂	18	胃 癌	(-)	5 Fu 10 g M. M. C. 30 mg	(+)	(-)	(+)	(+)
3		♂	56	脾 臓 癌	(-)	5 Fu 6 g C. H. S. 18 mg	(-)	(-)	(+)	(+)
4		♂	36	肝 癌	9400 cc	5 Fu 7.75 g C. H. S. 156 mg	(-)	(-)	(-)	(-)
5		♂	41	胃 癌	(-)	M. M. C. 32 mg	(+)	(-)	(+)	(+)
6		♀	67	胃 癌	2200 cc	C. H. S. 86 mg	(-)	(+)	(+)	(+)
7		♂	67	赤 血 病	3400 cc	5 Fu 26.25 g	(+)	(-)	(+)	(+)
8		♀	50	子宮癌再発 肺 転 移	(-)	5 Fu 9.5 g	(+)	(-)	(+)	(+)
9		♂	50	胃 癌	3000 cc	C. H. S. 65 mg	(+)	(+)	(+)	(+)
10		♂	58	胃 癌	(-)	5 Fu 8.25 g	(-)	(-)	(+)	(+)

デ指数は胃癌 21, 肺癌 22, 肝胆道系癌 20 であった。いつぼう, 胃潰瘍 13, 胃炎 16, 胃ポリープ 13, 肝疾患 18 であった。

すなわち腫瘍群では, 非腫瘍群に較べて高い値が得られている。

次にデ指数とコ係数とを比較した。図 4 に示す(図4)。

横軸にコ係数, 縦軸にデ指数をとった。腫瘍群ではコ係数が高くデ指数の高い所に集中しているが, 非腫瘍群では両者とも低い値のところ集っている。

このことはデ指数も網内系機能を表わしていることを意味する。

次に抗癌剤投与を行なった末期癌 36 例の生検骨髄像をみると, 低形成像を呈したものは投与前は 18 例 (50%), 投与後は 28 例 (78%) で, ほぼ正常像は投与前 14 例 (39%), 投与後 2 例 (6%) であり, 逆に過形成像を呈したものは投与前 4 例 (11%), 投与後 6 例 (16%) であった。

いつぼう, 鉄染色の結果, 投与前 4 例 (11%), 投与後 9 例 (25%) に鉄沈着が認められた。鉄は主として細網細胞に沈着が認められた。

次に抗癌剤投与を行なった腫瘍患者 10 例の剖検例について, 骨髄, 脾, 肝, 脾の各組織の鉄染色を行なった(表 6)。肝, 脾には 9 例に高度の鉄沈着がみられるのに反し, 骨髄, 脾では鉄沈着は軽度であった(図 5, 図 6)。

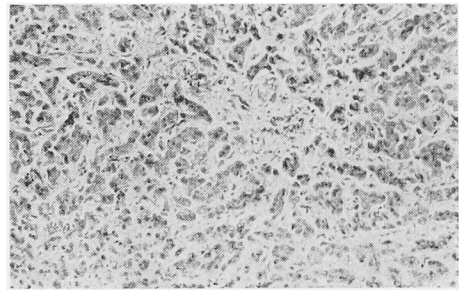
そしていずれも網内系細胞への沈着が著明にみられた。輸血の影響は特にみられなかった。

(小 括)

担癌生体における血清鉄の減少, デキストラン鉄指数の増加を網内系機能低下により起るものとする。

図 5 高度の鉄沈着を示す肝組織

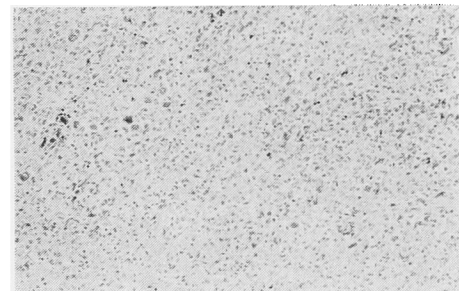
(×400)



♂ 58 胃癌

図 6 高度の鉄沈着を示す脾組織

(×400)



♂ 58 胃癌

骨髄における鉄沈着は貯蔵鉄をあらわすものであるから担癌生体では, とうぜん減少する。

いつぼう, 剖検例の検索では肝, 脾の網内系細胞には高度の鉄沈着が認められる。

この鉄を網内系が充分再利用することが出来ないため骨髄では殆んど鉄沈着が認められないか, あつても軽

度にしかみられないと考えられる。

また詳細は第3章で述べるが、制癌剤を投与した36例の末期癌中、13例の有効例の中で5例に生検骨髄の鉄沈着を認めた。

それとともに経過中コ係数の減少、血清鉄の上昇、デ指数の減少がみられた。

これらの事実は網内系機能の正常化傾向に結びつくものと考えられる。

第3項 遅延型アレルギー反応

さきへの述べた如く実験腫瘍において、抗移植性に作用する宿主の主要因子はリンパ球細胞にあるとする成績は多くある。このリンパ球が関与すると与えられる細胞性免疫には、この抗移植反応のほかにもう1つツベルクリンアレルギーで代表される遅延型アレルギー反応がある。

そこで著者は担癌生体の防衛反応を解析するためにこのツベルクリンアレルギー反応の問題をとり上げた。

(症例および方法)

対象は胃癌103例(うち手術不能癌43例)、肝胆道系癌14例、肺癌16例、乳癌7例を選び、その他対照として胃十二指腸潰瘍50例、人間ドックに入院した健康人50例である。別に早期胃癌18例がある。

ツベルクリン反応(旧2,000倍ツベルクリン液を0.1cc被検者の右前膊に皮内注射)を施行するとともに末梢血液中のリンパ球数を調べた。

またツベルクリン反応陰性であった手術不能癌20例に制癌剤を投与するとともにBCG(0.5mg/cc乾燥BCGワクチンを0.1cc上膊外側中央部に皮内注射)を接種してツベルクリン反応の経過をみた。

表7 癌患者のツ反応

疾患	ツ反mm	(-)	~10	10~20	20~30	30~	陽性率
胃 癌 (O.P)	(22)	36.6%	26.7%	25%	8%	3%	63.4%
胃 癌 (I.O)	(32)	74.4%	9.3%	7%	7%	2.3%	25.6%
肝胆道系癌 (I.O)	(10)	71.4%	7.1%	21.4%	0	0	28.6%
肺 癌 (I.O)	(8)	50%	12.5%	12.5%	25%	0	50%
乳 癌 (I.O)	(5)	71.4%	14.3%	0	14.3%	0	28.6%
I.O 群	(55)	68.7%	10%	10%	10%	1.3%	31.3%

表8 非癌患者のツ反応

疾患	ツ反mm	(-)	~10	10~20	20~30	30~	陽性率
健康人 (50例)	(12)	24%	16%	38%	6%	16%	76%
胃・十二指腸潰瘍 (50例)	(4)	8%	22%	22%	28%	20%	92%

(結果)

表7は腫瘍患者のツベルクリン反応をあらわしたものである(表7)。

手術可能の胃癌のツ反応陽性率は63.4%に比べ、手術不能の胃癌の陽性率は25.6%と著明に低下している。

次に胃・十二指腸潰瘍患者および健康人のツ反応を表8に示す(表8)。健康人のツ反応陽性率が76%に比べ、胃・十二指腸潰瘍患者は92%と上昇している。

次に腫瘍患者および非腫瘍患者の末梢血液中のリンパ球数を図7、図8で示す(図7、図8)。

図7 癌患者のリンパ球数

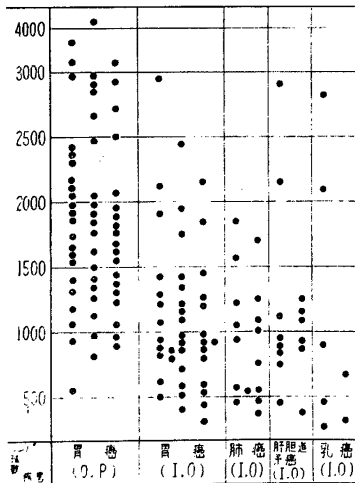


図8 非癌患者のリンパ球数

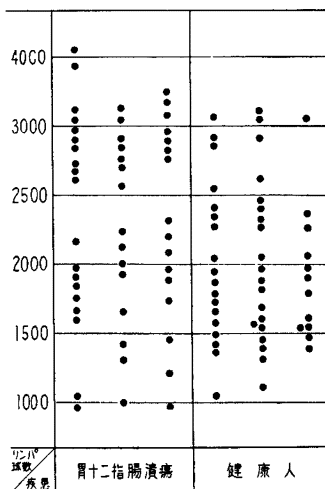


図9 胃癌に於けるツ反応とリンパ球数の相関関係

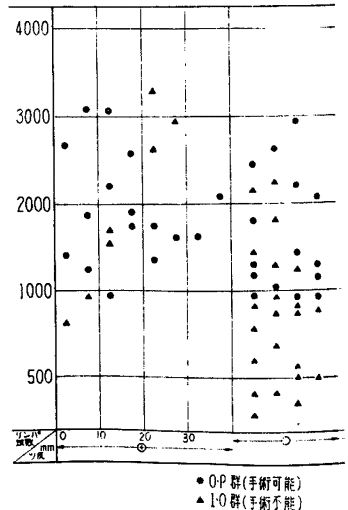


表 9 早期胃癌患者におけるツ反応とリンパ球数

症	例	診 断	ツ 反 応	リンパ球数
1	♂ 32	IIa	26×23	2,320
2	♀ 57	IIc+III	12×10	2,800
3	♂ 43	IIc+III	20×15	2,020
4	♂ 40	IIa	5×4	1,390
5	♂ 40	IIc	9×9	1,600
6	♂ 57	IIc	7×7	1,980
7	♂ 75	IIc	5×3	3,340
8	♂ 68	IIa	13×12	2,020
9	♂ 56	IIa	30×30 (二重発赤)	2,000
10	♂ 58	IIa	23×22 (二重発赤)	1,530
11	♀ 67	IIa	12×10	2,030
12	♂ 73	IIa+IIc	10×9	2,120
13	♀ 55	IIc	25×20	1,700
14	♀ 42	IIc	7×8	2,520
15	♂ 52	IIc+III	8×9	2,790
16	♂ 49	IIa	10×10	2,630
17	♂ 60	IIa	8×9	2,010
18	♀ 60	IIa+IIc	40×33 (二重発赤)	4,420

平均 2,290

なお日本人の健康正常人のリンパ球数は小宮によれば²²⁾、1,800~3,000 の間にある。手術可能胃癌のリンパ球数は1,000~2,000 の間に集中して分布し、その平均値は1,810 である。

いつぼう、手術不能胃癌は大部分1,500以下のリンパ球減少がみられ、その平均値は1,080 である。

また肺癌のリンパ球数の平均は1,080、肝胆道系癌は1,110、乳癌は1,050 である。健康人では2,020 であるのに、いつぼう胃・十二指腸潰瘍患者の平均リンパ球数は2,420 で、潰瘍患者の18% に3,000 以上のリンパ球増多が認められた。

また早期胃癌18 例のツ反応とリンパ球数を表9 に示す(表9)。ツ反応は全例が陽性を示し、リンパ球数の平均も2,290 と健康人の平均よりやや増加している。

次に胃癌におけるツ反応とリンパ球数の相関関係をみると、図9 に示す如く、リンパ球の減少にともなつて、ツ反応は陰性になり、特に手術不能群(I.O 群)に著しい(図9)。

次にツ反応陰性で癌化学療法を施行した20 例にBCG を接種した。そしてBCG 接種後1 月から1.5 カ月の経過をみたところ、このうち4 例が陽転するとともにそのうちの3 例に臨床的効果を認めた。

(小 括)

以上まとめてみると、担癌生体では細胞性免疫を表わす遅延型アレルギー反応が低下している。それと同時に末梢血リンパ球数も減少している。そしてツ反応とリンパ球数とは、ほぼ比例していることが分つた。

このことは、リンパ球がツベルクリン反応に関係していることを示している。

いつぼう、逆に胃・十二指腸潰瘍患者ではツ反応の上昇とともにリンパ球の増加がみられる。

また早期胃癌は潰瘍に似た傾向を示している。さらにツ反応陰性の末期癌では、BCG 接種によつてもツベルクリンアレルギー反応が陽性になり難く Anergy の状態になる。

第3章 制癌剤投与下における生体防衛反応の変動

第1項 制癌剤投与下の網内系機能の変動

前章で臨床的に担癌生体では、網内系機能が低下していることを示した。

そこで本章では制癌剤投与下において網内系機能がいかなる変動をきたすかについて述べる。

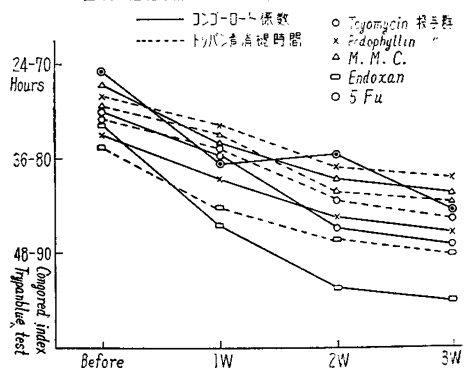
末期癌患者に癌化学療法を行なう場合、常に問題になるのは制癌剤の選択の問題である。今日一般感染症の化学療法の場合の感受性ディスクと較べられるものが、癌化学療法の分野でも発展しつつあるが、まだ制癌剤の選択には明確な基準はない。

そこで従来のごとく制癌剤側のみでなく、host の側にも留意すべきであるとの観点から、制癌剤投与下の網内系機能の変動を調べた。

対象はいずれも手術不能の消化器癌を各10 例ずつ5 つの group に分けた。

すなわち、① MMC 群(1日2 mg 静注)、② Endoxan 群(1日200 mg 静注)、③ Toyomycin 群(1日1 mg 静注)、④ 5FU 群(1日250 mg 静注)、⑤ Podophyllin 群(1日800 mg 静注)、の5 つの群である。

図10 癌化学療法中の網内系機能の変化



投与期間はいずれも3週間で1週間毎に網内系機能検査法としてコンゴ赤値とトリパン青消褪時間を測定した。結果は図10に示す。いずれの群も網内系機能低下が制癌剤投与を行なうにつれてみられる。すなわち、制癌剤の種類を問わず、癌化学療法時には、担癌生体の側では次第に網内系機能低下の傾向を示している。

第2項 制癌剤投与下の鉄代謝

著者は前章において担癌生体における鉄代謝が網内系

機能と密接な関係を有することについて述べた。

そこで次に制癌剤投与中において、鉄代謝はいかなる変動を示すかについて述べる。

症例として36例の末期癌を対象とした。胃癌19例、肝癌5例、腸癌4例、脾癌1例、肺癌3例、悪性リンパ腫3例、原発巣不明の肝転移癌1例である。

制癌剤として5Fu, MMC 各々単独, 5Fu, CHS, MMC 併用療法を用いた。

制癌剤の投与期間は3週間から5週間に及んだ。

なお各症例について血清鉄, 不飽和鉄結合能, 鉄静注負荷試験, コンゴ赤係数の検索を行なった。

癌化学療法の有効例は36例中13例に認められた。

図11は制癌剤投与下における血清鉄の変動を示したもので、有効例では投与後は投与前に較べて血清鉄の増加がみられるのに反し、逆に無効例では減少の傾向がみられる(図11)。

図12は制癌剤投与下のデキストラン鉄指数の変動を同様に示したものである。有効例ではデキストラン鉄指数の減少を示すのに、無効例では増加の傾向を示している(図12)。

また骨髄の鉄染色でも、有効例13例中5例に鉄沈着を認めた。

次に52才男子の肝癌の症例を図13で示す(図13)。

図11 癌化学療法に於ける血清鉄の変動

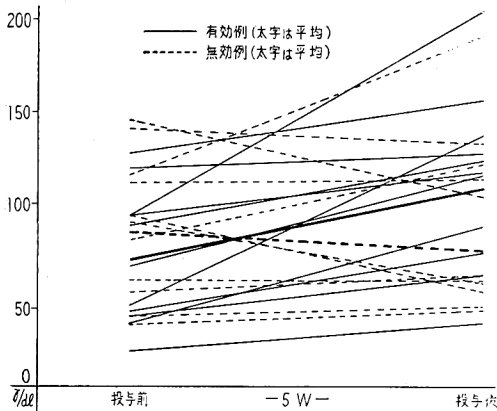


図12 癌化学療法に於けるデキストラン鉄指数の変動

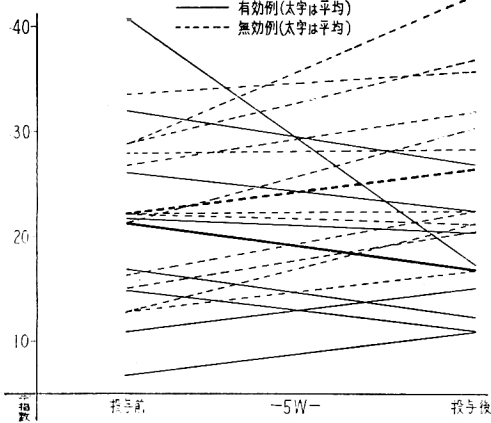


図13 肝癌 52

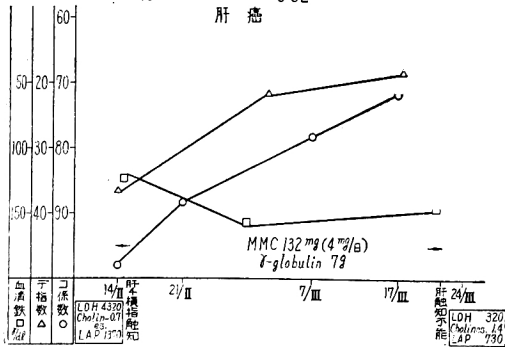


図14 制癌剤投与前の骨髄像

(×400)

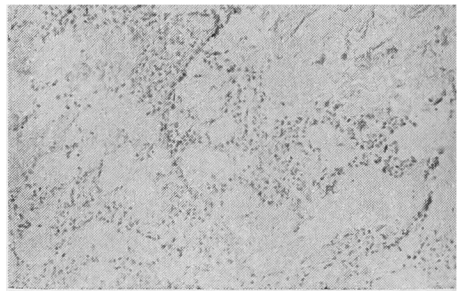


図15 制癌剤投与後の骨髄像
低形成像と軽度の鉄沈着みられる

(×400)

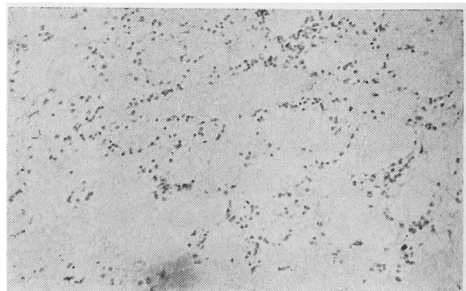


表 10 BCG 接種せる癌化学療法症例

No.	症 例			診 断	ツ 反 応		リンパ球数		抗 癌 剤	効 果
	氏 名	性別	才		前	後 (mm)	前	後		
1		♂	58	胃癌, 癌性胸腹膜炎	—	—	250	580	MMC 30 mg SP-I 5.4 g	無 効
2		♀	56	胆 囊 癌, 肝 転 移	—	—	940	560	MMC 56 mg One shot	無 効
3		♀	42	脾 臓 癌	—	—	720	390	MMC 44.5 mg One shot	無 効
4		♀	72	胃癌, 癌性腹膜炎	—	—	330	310	MMC 30 mg 5 Fu 3.75 g CHS 4.5 mg	無 効
5		♀	60	胃 癌	—	—	1,800	3,040	MMC 60 mg 5 Fu 7.5 g CHS 90 mg	無 効
6		♂	71	胃 癌 再 発	—	6×6	1,040	570	MMC 38 mg 5 Fu 4.75 g CHS 57 mg	無 効
7		♂	67	結腸癌, 肝転移	—	—	700	850	MMC 60 mg 5 Fu 7.5 g CHS 90 mg	無 効
8		♀	47	胆 囊 癌, 癌性腹膜炎	—	—	640	690	MMC 12 mg 5 Fu 5.5 g	無 効
9		♂	46	胃 癌, 癌性腹膜炎	—	—	820	1,190	MMC 60 mg 5 Fu 7.5 g CHS 90 mg	無 効
10		♀	39	胃癌, 癌性腹膜炎	—	31×13	2,010	1,830	MMC 18 mg 5 Fu 2.25 g CHS 27 mg	有 効 (胃 X P 改善)
11		♀	35	クルツケンベルグ腫瘍	—	—	950	560	MMC 38 mg 5 Fu 4.75 g CHS 57 mg	無 効
12		♀	52	胃癌, 癌性腹膜炎	—	—	930	210	MMC 46 mg One shot	無 効
13		♂	60	胃 癌, 肝 転 移	—	15×12	820	1,150	MMC 50 mg 5 Fu 6.75 g CHS 75 mg	有 効 (肝腫瘍縮小)
14		♀	72	胃 癌 再 発	—	—	730	110	MMC 18 mg 5 Fu 2.25 g CHS 18 mg	無 効
15		♂	46	胃 癌 再 発	—	—	480	1,010	MMC 58 mg 5 Fu 7.25 g CHS 87 mg	無 効
16		♀	38	クルツケンベルグ腫瘍	—	—	110	290	MMC 56 mg One shot	無 効
17		♂	38	悪性メラノーマ	—	—	320	220	Endoxan 5.0 g	無 効
18		♂	22	直腸癌, 肺転移	—	12×10	1,030	1,570	MMC 24 mg One shot	有 効
19		♂	62	脾臓癌, 癌性腹膜炎	—	—	720	780	MMC 60 mg 5 Fu 7.5 g CHS 90 mg	無 効
20		♂	68	胃癌再発, 肺転移	—	—	960	980	MMC 60 mg 5 Fu 7.5 g Endoxan 3.0 g	無 効

MMC 1日 4 mg を 33 日間静脈内に計 132 mg を注射した。他覚的に肝腫瘍縮少するとともに血清鉄の増加, デキストラン鉄指数の減少, コンゴ赤係数の減少がみ

られた。

また骨髓生検像では投与後著明な無形成が認められるとともに, 鉄染色でも投与後軽度の鉄沈着がみられた。

(図 14, 図 15)。

上の症例の如く制癌剤投与により効果の認められた例では、血清鉄の増加、デキストラン鉄指数の減少、コンゴ赤係数の減少の如き網内系機能改善の傾向が認められた。

第3項 制癌剤投与とツベルクリン反応

担癌生体ではツベルクリン反応低下が著しいことは前に述べたが、ここでは末期癌に BCG を接種した結果について報告する。

BCG を接種した目的は、ツベルクリン反応の陽転化の有無を検するためである。

症例はいずれも癌化学療法施行前に、ツ反応陰性であった 20 例の末期である。

制癌剤投与中に BCG を 0.05 mg 患者に皮内接種した。なお接種後 1 か月から 1.5 か月の経過を調べた。

表 10 に示すごとく BCG 接種により 4 例が陽転した(表 10)。

この陽転 4 例中 3 例にリンパ球数の増加を認めた。そして 4 例中 3 例に臨床的效果が得られた。

つきに有効例の症例を示す。

この症例は 39 才女子、胃癌兼癌性腹膜炎の例である(図 16)。

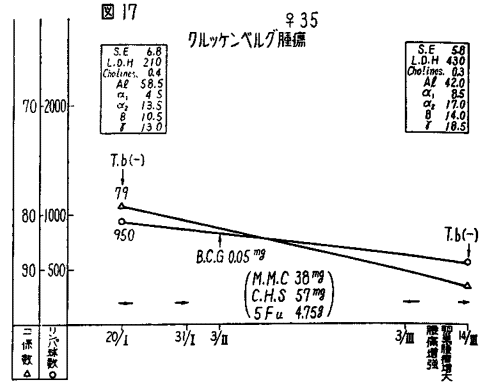
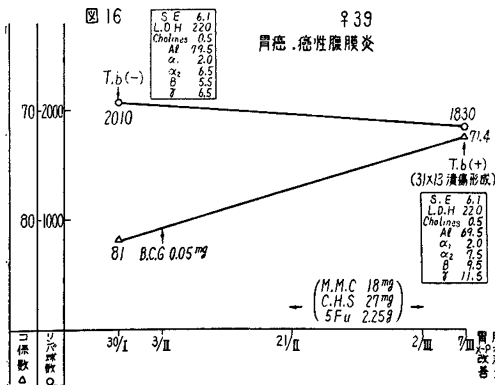
制癌剤として、MMC, CHS, 5Fu 3 者併用を行なうと、臨床的に腹水減少とともに胃レントゲン検査で狭窄像の改善が得られたのである。そして BCG 接種したところ、約 1 か月でツ反応陽性になるとともにコンゴ赤係数の減少がみられた。

リンパ球数は殆んど変りなかつた。

血清蛋白分画では γ -globulin 分画の増量がみられた。次に無効例を示す(図 17)。

この症例は 35 才女子の Krukenberg 腫瘍の患者である。

制癌剤として、MMC, CHS, 5Fu 3 者併用施行するとともに BCG 接種後 40 日経過して、ツ反応施行したと



ころ陰性のままであつた。

そしてコンゴ赤係数の増加、リンパ球数の減少がみられた。

また血清蛋白量の減少、LDH の増加もみられた。

以上、制癌剤投与で無効であつた症例は、ツ反応も陽転しないが、有効例では BCG 接種によりツ反応陽転するとともにリンパ球数も増加することが得られた。

また BCG 接種前後の血清に免疫電気泳動を行ない、抗 γ -globulin 血清で吸収したところ、有効群、無効群ともに γ -globulin の沈降線には異常が認められなかつた。

第4章 制癌剤投与下における網内系機能低下防止の試み

担癌生体では網内系機能は低下しており、癌化学療法に際して、さらにその機能低下が強まることについては今まで述べてきた如くである。

この点より制癌剤と網内系機能低下を防止するところの網内系機能賦活剤の併用の意義が考えられる。

そこで著者は網内系機能賦活剤として、1. γ -globulin, 2. ソルユセリル, 3. 蛋白同化ホルモン、を諸制癌剤に併用してみた。

1. γ -globulin

血清 γ -globulin 値の高いものほど抗移植性を示すという動物実験、及び一般に血清 γ -globulin 値の上昇した癌患者は予後が良好であるという事実に基づき、人血清から精製され、先天性並びに後天性免疫抗体の殆んど全部を濃縮保有している本剤を使用した。

症例は 20 例で、この内胃癌 12 例、肺癌、肝癌各 1 例、転移性肺癌 2 例、その他 4 例である。

制癌剤として 5Fu 9 例、CHS 8 例、MMC, Podophyllin, Endoxan 各 1 例に試用した。すなわち γ -globulin を 1 週 2,000 mg を週 2 回に分けて筋注した。

併用期間は平均 4 週から 6 週に及び γ -globulin の総量は 6~15 g である。

表 11 抗癌剤と γ -globulin の併用症例

No.	症 例		抗 癌 剤	γ -globulin (g)	網内系機能	他覚的改善	検査所見改善	自覚的改善	副作用	効果判定
	姓 名	性別 年齢 診断								
1		♀ 30 子宮癌再発 肺 転 移	5 Fu 7.5 g (250 mg×30)	8	上昇	(+) X P改善	(+)	(+)	(-)	有効
2		♀ 57 胃 癌	5 Fu 7.0 g (750 mg×9)	9	低下	(-)	(-)	(-)	(+) 悪心, 嘔吐	無効
3		♂ 59 胃 癌	5 Fu 5.5 g (250 mg×22)	6	低下	(-)	(-)	(+)	(-)	無効
4		♀ 57 胃 癌	5 Fu 7.0 g (250 mg×28)	9	上昇	(+) 腫瘍縮小	(+)	(+)	(-)	著効
5		♀ 32 乳癌再発 骨 転 移	5 Fu 7.0 g (250 mg×28)	15	上昇	(+) X P改善	(+)	(+)	(+) 悪心, 嘔吐	有効
6		♀ 50 子宮癌再発 肺 転 移	5 Fu 6.0 g (500 mg×12)	6	上昇	(+) X P改善	(-)	(+)	(-)	やや有効
7		♂ 53 脾 臓 癌	5 Fu 8.8 g (500 mg×17)	11	低下	(-)	(-)	(+)	(-)	無効
8		♂ 46 大 網 腫 瘍	5 Fu 13 g (500 mg×26)	9	上昇	(+) 腫瘍縮小	(-)	(+)	(-)	やや有効
9		♀ 54 セミノーム再発 腹 腔 転 移	CHS 60 mg (3 mg×20)	8	上昇	(-)	(+)	(+)	(-)	やや有効
10		♀ 54 乳 癌 再 発 皮 膚 転 移	Endoxan 2.2 g (100 mg×22)	7	上昇	(+) 腫瘍縮小	(+)	(+)	(-)	有効
11		♂ 50 胃 癌	CHS 65 mg (2 mg×33)	7	低下	(-)	(-)	(-)	(+) 食欲不振	無効
12		♂ 60 胃 癌 再 発	CHS 100 mg (5 mg×20)	8	低下	(-)	(-)	(-)	(-)	無効
13		♀ 66 胃 癌	CHS 100 mg (5 mg×20)	7	上昇	(-)	(+)	(+)	(-)	やや有効
14		♀ 53 胃 癌	CHS 66 mg (3 mg×22)	8	不変	(-)	(-)	(+)	(-)	無効
15		♂ 62 胃 癌	5 Fu 10 g (250 mg×40)	9	不変	(-)	(-)	(-)	(+) 嘔 吐	無効
16		♂ 53 胃 癌	SP-I 9.2 g (400 mg×23)	9	上昇	(-)	(-)	(+)	(+) 食欲不振	無効
17		♂ 52 肝 癌	MMC 136 mg (4 mg×34)	7	上昇	(+) 腫瘍消失 腹水減少	(+)	(-)	(-)	著効
18		♀ 67 胃 癌	CHS 86 mg (2 mg×43)	5	不変	(-)	(-)	(-)	(+) 嘔 吐	無効
19		♀ 46 胃 癌	CHS 60 mg (2 mg×30)	6	低下	(-)	(-)	(-)	(-)	無効
20		♂ 75 胃 癌	CHS 40 mg (5 mg×8)	4	低下	(-)	(-)	(-)	(-)	無効

そして各症例について網内系機能検査（コンゴ赤法及びトリパン青消褪法）、各種血清酵素、血清蛋白分画、免疫電気泳動を経過を追って測定した。

結果は表 11 に示す（表 11）。

20 例中 9 例に効果を認めた。

その中 5 例に腫瘍の縮小、腹水の減少、異常レ線所見の消失等の明かな他覚的改善を認めた。

そして 20 例中 15 例に癌化学療法時に起る網内系機能低下はみられず、むしろ機能の正常化がみられた。

図 18 は制癌剤と γ -globulin 併用例の網内系機能の変化を平均値で表わしたものである（図 18）。この図より網内系機能が正常化に向つていることが分る。

また血清蛋白分画では、制癌剤投与前にくらべ投与後は 20 例中 11 例に γ -globulin 分画の増量が見られた。

著しく効果のみられた 5 例中 4 例において、 γ -globulin 投与後の免疫電気泳動では、投与前のそれに比し、 γ_2 -globulin (Ig, G) の沈降線の著明な延長がみられた。

図 19 は 57 才女子胃癌の制癌剤投与前後の免疫電気

図 18 γ -globulin 併用と網内系機能の変化

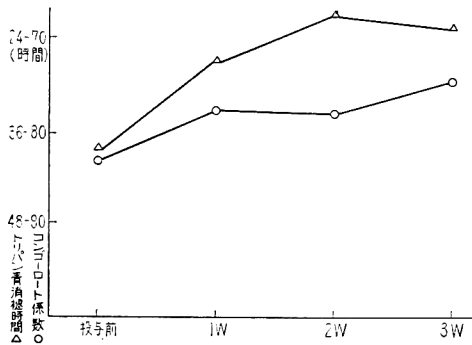
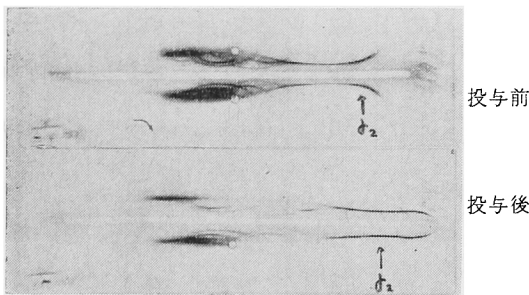
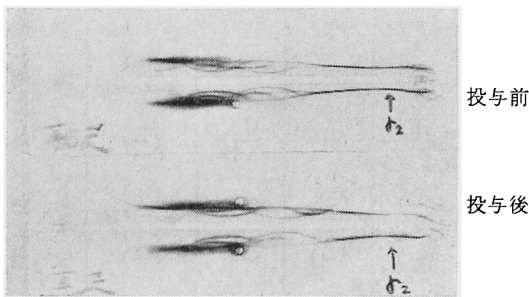


図 19 制癌剤投与後 γ_2 -globulin の延長を来した免疫電気泳動



♂ 57 胃癌

図 20 制癌剤投与前後で γ_2 -globulin の異常を認めなかつた免疫電気泳動



♂ 62 胃癌

泳動を示したもので、上は投与前、下は投与後の免疫電気泳動である (図 19)。

投与後に γ_2 -globulin (Ig, G) 沈降線の著明な延長がみられる。

この症例は 5 Fu (1 日 250 mg × 28 日) 計 7 g と γ -globulin 9 g を併用したところ、1 カ月後に腹部腫瘍の縮小を来すとともに検査所見の改善、自覚症状の好転を認めたものである。

図 20 は 62 才男子胃癌の無効例の免疫電気泳動を示したものである (図 20)。

同じく上は投与前、下は投与後の免疫電気泳動を示すが、特に沈降線の異常は認められなかつた。

この症例は 5 Fu (250 mg × 40 日) 10 g と γ -globulin 9 g を併用したが効果得られず、逆に嘔吐、食欲不振などの制癌剤の副作用がみられた。

なお γ -globulin 注射による副作用と考えられるものは全例に認められなかつた。

2. ソルコセリル

本剤は蛋白質を含まず、抗原性はないが高度の網内系機能活性化と強力な組織呼吸促進作用を有する。

症例として 13 例に投与した。

胃癌 7 例、肺癌 2 例、小腸癌、胆嚢癌、肝癌、細網肉腫各 1 例である。

制癌剤は 5 Fu 単独 7 例、5 Fu, MMC 併用 3 例、5 Fu, CHS 併用 1 例、MMC 単独 2 例を用いた。

ソルコセリルは、毎日 1 筒 2 cc を 30 日以上筋注した。

13 例中 7 例に臨床的効果を認めた。

また網内系機能 (コンゴ赤法及びトリパン青消褪法) は 13 例中 2 例に改善を認めたが、逆に 2 例に網内系機能の増悪を来した。

他の 9 例は投与前、投与後の網内系機能に殆んど差を認めなかつた。

すなわち制癌剤による網内系機能増悪を防止したといえる。

表 12 に症例を示す。

なお免疫電気泳動では本剤の投与前、投与後に変化認められなかつた。

3. 蛋白同化ホルモン

本剤の有する体組織蛋白合成の促進作用と生体賦活作用を網内系機能改善に応用した。蛋白同化ホルモンとして、メチル・アンドロステノロン・アセテート (プリモボラン) を使用した。

症例として 11 例に投与した。

胃癌 8 例、黒色腫、肺癌、子宮癌、各 1 例である。

制癌剤として 5 Fu 単独 6 例、5 Fu, MMC 併用 2 例、5 Fu, Endoxan 併用 1 例、5 Fu, MMC, Endoxan 3 者併用 1 例、Endoxan 単独 1 例を用いた。

プリモボランは 1 週 1 回 100 mg ずつ 4 週から 5 週筋注した。

11 例中 6 例に臨床的効果を認めた。

網内系機能改善を示したものは 1 例のみで、5 例に網内系機能増悪化を来した。

他の 5 例は投与前、投与後の網内系機能に差は認められなかつた。

表 13 に症例を示す (表 13)。

表 12 抗癌剤とソルコセリルの併用症例

No.	姓 名	症 例			抗癌剤	網内系機能	検査成績改善	自, 他覚的症状改善	効果判定
		性別	年齢	診断					
1		♂	65	小腸癌	5Fu 40.0 g	不変	+	+	やや有効
2		♀	35	胃癌	5Fu 6.2 g CHS 153 mg	不変	-	-	無効
3		♂	65	胃癌	5Fu 6.2 g	不変	-	-	無効
4		♂	25	細網肉腫	MMC 64 mg	不変	+	+	やや有効
5		♂	59	胃癌	5Fu 5.0 g MMC 50 mg	上昇	+	+	有効
6		♂	66	胃癌	5Fu 7.0 g	低下	±	-	無効
7		♂	62	胆嚢癌	5Fu 10.5 g MMC 40 mg	不変	±	-	無効
8		♀	50	子宮癌 肺転移	5Fu 9.5 g	上昇	±	+	有効
9		♀	64	脾臓癌	5Fu 6.0 g	低下	±	-	無効
10		♀	73	胃癌	MMC 48 mg	不変	±	-	やや有効
11		♂	18	胃癌	5Fu 10.0 g MMC 30 mg	低下	±	-	無効
12		♂	43	胃癌	5Fu 4.5 g	不変	±	+	やや有効
13		♂	75	肺癌	5Fu 5.5 g	不変	+	+	やや有効

ソルコセリル：毎日 2 ml 筋注，30 日以上

表 13 抗癌剤と蛋白同化ホルモンの併用症例

No.	姓 名	症 例			抗癌剤	網内系機能	検査成績改善	自, 他覚的症状改善	効果判定
		性別	年齢	診断					
1		♂	54	胃癌	5Fu 7.5 g	低下	±	-	無効
2		♂	51	胃癌	5Fu 7.5 g	低下	±	+	無効
3		♀	42	胃癌	5Fu 4.0 g MMC 12 mg	不変	±	-	やや有効
4		♂	28	悪性 黒色腫	Endoxan 2.5 g	不変	+	-	やや有効
5		♀	69	胃癌	5Fu 5.5 g MMC 56 mg	不変	±	+	やや有効
6		♀	32	肺癌	5Fu 2.75 g MMC 40 mg Endoxan 3.0 g	低下	+	-	無効
7		♀	57	子宮癌	5Fu 7.0 g	不変	±	+	やや有効
8		♂	68	胃癌	5Fu 4.0 g	低下	-	-	無効
9		♂	69	胃癌	5Fu 7.0 g	低下	+	+	やや有効
10		♂	33	胃癌	5Fu 7.0 g	低下	±	-	無効
11		♂	59	胃癌	5Fu 5.0 g Endoxan 2.5 g	上昇	+	+	有効

蛋白同化ホルモン：1週1回 100 mg 筋注 4~5回

ソルコセリルの場合と同様に免疫電気泳動では投与前、投与後に変化を認められなかった。

(小 括)

以上、制癌剤投与時に惹起される網内系機能低下を防止するために網内系機能賦活剤を臨床例 44 例に制癌剤と併用した。

その結果 γ -globulin を投与した場合、75% に網内系機能低下防止作用を認めた。

そして制癌剤による著効例においては、血清 γ -globulin 分画の増量とともに特に免疫電気泳動で著明な γ_2 -globulin (Ig, G) の沈降線の延長がみられた。

ソルコセリル、蛋白同化ホルモンの併用群では、特に積極的改善は認められなかった。

γ -globulin と制癌剤の併用によつて、網内系機能低下を防止するとともにさらに進んで血清 γ -globulin, その中で主として γ_2 -globulin の増量で示される癌抵抗因子、これは Humoral type の免疫に属するがその増強をもきたしうることを臨床例において示した。

第 5 章 総括ならびに考按

腫瘍を生体の側より検討しようとする立場の臨床的な観察として自然治癒癌の存在が挙げられる。

EVERSON²³⁾ はこれまで文献により報告された 1,000 例以上の自然治癒癌を詳細に検討した結果、130 例が確実に組織学的裏付けを有していることを明らかにした。その治癒機転として彼は内分泌の影響、熱、感染、アレルギー及び免疫などが関与するのではないかと推定している。

感染と宿主という問題より免疫学が 19 世紀後半、LOUIS

PASTEUR 以来華々しい発展を遂げた²⁴⁾。

最近この免疫学の問題を腫瘍に導入して、担癌生体の抗腫瘍性、すなわち腫瘍免疫の問題が多くの研究者によつて検討されている。

先ず OLD 等⁷⁾ は担癌生体の網内系機能に関して、詳細な基礎的研究を行なつた。すなわち担癌動物の肝、脾

の重量及び形態、炭末の血中よりの消失速度などによって示される網内系機能を指標として検討を加えた。それによると腺癌 755, EHRLICH 腹水癌, Sarcoma 180 の移植腫瘍では網内系機能亢進がみられるが、末期になると正常かやや低下する。

いつぼう、自然発生癌や癌原性物質誘発癌では網内系機能は殆んど変動しないとしている。すなわち網内系の腫瘍そのものに対する抵抗性には否定的である。

いつぼう、STERN⁹⁾は網内系が腫瘍の発生や増殖に深く関与していると述べている。すなわち網内系機能の低下している動物では自然発生癌の率が高く、また移植腫瘍の網内系をコーチゾン、X線照射等で抑制した場合、その動物の腫瘍の発育が大になるとした。そして臨床的にも癌患者に網内系機能低下が認められている。

つぎに SOUTHAM²⁰⁾は腫瘍に対する生体防衛反応を特異的なものと非特異的なものとに分けて考えている。特異的なものにワクチンや抗血清、非特異的なものに Properdin、網内系の役割を挙げている。

山形ら⁹⁾も臨床的にコンゴ赤法を用いて癌患者の網内系機能を測定したところ、悪性腫瘍では一般に網内系機能は低下し、症状の軽重に並行して網内系機能も変動を示したことを述べている。

著者は網内系機能、鉄代謝、遅延型アレルギー反応の3つの面より癌患者の抵抗性の低下を認めるとともに、さらにこれらの諸機能は癌化学療法施行によつて、特に無効例では悪化すること、そしてこれらの諸機能を改善することが制癌剤の効果と密接な関係があることを知つた。

まず網内系機能検査であるが、現在臨床的に最も多く用いられている検査法はコンゴ赤法である。著者は消化器癌を主とした種々な腫瘍患者 108 例にコンゴ赤法を用いて、 α 係数を測定したところ、対照とした非腫瘍疾患(胃・十二指腸潰瘍、胃炎、胃ポリープ)にくらべ網内系機能低下を認めた。

そして胃癌の場合、手術可能、手術不能の両群に分けると明らかに後者に著しい低下がみられた。

いつぼう、コンゴ赤法の他に色素斑吸収試験としてトリパン青消褪時間の測定を行なつたが、腫瘍では非腫瘍にくらべ消褪時間の延長を認めた。そして α 係数とトリパン青消褪時間はよく平行していることが明らかになつた。

また悪性腫瘍患者血清中にしばしばみられる酵素活性の異常として、LDH の上昇、Cholinesterase 活性の低下があるが、この2つの酵素活性の異常と α 係数の増加、トリパン青消褪時間の延長が平行していることが分つた。

コンゴ赤法は異物消失時間を表わしたものであるが、トリパン青消褪時間法は1局所の皮下結合織の喰作用状態を指標として全体の網内系機能状態を判断する方法である。この両方法がよく一致することから、臨床的な網内系機能検査としてコンゴ赤法とトリパン青消褪時間法は充分用いられることが分つた。

そしてこの方法によつて、担癌生体では網内系機能は明らかに低下していることがわかつた。

今日癌患者に制癌剤を投与する場合問題になるのは、各症例に対しての制癌剤の選択と投与方法である。

現在のところ、感受性試験として人癌に用いられているものに INK 法^{26,27)}、SDI²⁸⁾法などがある。これはいずれも Tumor の側だけに焦点が向けられており、ここに Host(宿主)の側にも留意すべきではないかという問題が起つてくる。

制癌剤の網内系機能に与える影響については、島田²⁹⁾はドンリニューラットを用いて広汎な研究を行ない、NMO, MMC, Prednisolone ではほとんど影響がなく、COPP, Durabolin の少量投与では亢進の傾向を示し、COPP の大量投与では亢進が著明であつたと報告している。

著者は臨床的に癌患者の網内系機能を測定しながら制癌剤の適応を検討して来た。

網内系機能検査法として同じくコンゴ赤法、トリパン青法及びデキストラン鉄負荷法を用いた。

そして Toyomycin, Podophyllin, MMC, Endoxan, 5 Fu の制癌剤を癌患者に投与したところ、(いずれも臨床的には少量持続投与)投与前にくらべて程度の差はあるが、いずれも網内系機能の低下がみられた。

そして制癌剤が無効であつた症例ほど低下が著しくみられた。

ここに制癌剤の投与に際して、Host の側の網内系機能低下を防止することが望まれる所以である。

第2に鉄代謝の面からの検討である。

担癌生体では鉄代謝異常が認められるが、その機序に関しては悉く解明されているとはいえない。

HEILMYER⁹⁾は網内系への鉄のとり込みのために血清鉄が減少するとしている。

腫瘍毒素による鉄利用障碍²⁰⁾を想定する考え方もある。

中尾らは³⁰⁾血清鉄は減少するが、血清不飽和鉄結合能の上昇を伴わないものが多いと述べている。

また川俣らは³¹⁾Fe⁵⁹による吸収試験を行ない、鉄吸収は癌患者においてほとんど阻害されておらず、鉄代謝の異常は鉄吸収以後の利用過程にあり、生体内の鉄が腫瘍部に多く集まることが担癌生体の鉄代謝異常の主要因

であるとしている。

著者の成績によれば、腫瘍患者では血清鉄、血清不飽和鉄結合能とともに非腫瘍患者にくらべ減少している。

また担癌生体ではデキストラン鉄指数が高く、すなわちこの点からも網内系機能低下が認められた。

制癌剤投与下では有効例において血清鉄の増加、デキストラン鉄指数の減少がみられる。逆に無効例では血清鉄の減少、デキストラン鉄指数の増加がみられる。

いつぼう、腫瘍患者の骨髓生検を行ない、組織像とともに鉄沈着の有無を調べたが、制癌剤投与前では11%に軽度の鉄沈着が細網細胞に認められたのみであるが、制癌剤投与による有効例のうち38%に投与後骨髓の鉄沈着を認めた。

また剖検例の検索では、骨髓では鉄沈着が軽度であるのに肝、脾では高度に認められた。網内系は鉄の再利用の過程において、貧血とともにフェリチン合成を行なっている。

従来は担癌生体の肝、脾の可溶性鉄顆粒は骨髓のそれと平行して減少しているとされた³²⁾。この可溶性鉄顆粒はヘモジデリンで全身の貯蔵鉄を端的に反映したものであるからである。網内系を種々の粒子で block した場合にも、血清鉄値の低下が認められている³³⁾。

著者は担癌生体における血清鉄の減少、デキストラン鉄指数の増加を網内系機能低下によりおこるものと考えた。

そして剖検例でみられる肝臓、脾臓の高度の鉄沈着を、網内系細胞が充分再利用することができないために、骨髓の鉄沈着の減少、血清鉄の減少を来すものと推察する。

第3に細胞性免疫の面からの検討である。緒言に述べたごとく、担癌生体では細胞性免疫が関与するという報告は多くある。

細胞性免疫は結核、トキソプラズマ症、野兔病、実験チフス症等の慢性感染症に関与するものである。

細胞性免疫と遅延型アレルギー反応の成立は、その機序が本質的に同一であると考えられている。

GRAHAM³⁴⁾は癌患者369例にツベルクリン反応を施行したところ、ツ反応陽性者は18%のみであったと述べている。

LAMB³⁵⁾も悪性腫瘍では、末期にAnergyの状態になるとしているし、元谷³⁶⁾も癌患者325名のうちツ反応陽性率は32.9%と報告している。

また、いつぼうHATTLER³⁶⁾はツベルクリンAnergyの癌患者にツベルクリン陽性の人からのリンパ球移入により、ツベルクリンアレルギーを転移させることができると報告している。

著者の成績でも手術不能の末期癌のツ反応陽性率は25.6%であつて、健康人の76%、胃・十二指腸潰瘍患者92%にくらべ著明に低下している。

そして手術可能癌は63.4%、早期胃癌は100%のツ反応陽性率を示した。

白神等³⁷⁾は担癌生体では runt 病と次の点で似ているとしている。

すなわち食欲不振、体重減少等の一般症状のほかに、貧血、リンパ球減少、骨髓低形成の点である。

著者の成績でも健康人のリンパ球数の平均は2,020にくらべ、手術不能の末期胃癌では、1,080と減少している。そしてリンパ球の減少にともない、ツベルクリン反応は陰性化する。

白神等は癌患者は早期にリンパ球減少がみられるので、リンパ球減少を末期癌における栄養不足や全身衰弱その他に基づく2次的変化としてしまうわけにはゆかないとしているが、著者が組織学的に確認した早期胃癌18例の検索ではツ反応は全例に陽性を示し、平均リンパ球数も2,290と健康人の平均よりやや増加し、消化性潰瘍患者に類似した現象を示している。

元谷はツ反応陰性であつた癌患者25例にBCGの接種をしたが、そのうち3例、すなわち12%に陽転化を示した。

著者はツ反応陰性であつた末期癌20例に制癌剤投与を行なうとともにBCGを0.05mg接種して、1カ月から1.5カ月の経過を調べた。その結果、接種後4例がツ反応陽転化した。そして陽転者4例中3例にリンパ球増加を示すとともに制癌剤の効果を認めた。

すなわち制癌剤投与によつて有効であつた症例はBCG接種によつて、ツ反応が陽転化するとともにリンパ球も増加する傾向を示している。

白神等はリンパ球系の防衛機能の低下が先行し、これが癌の発生に有利になつている可能性があるとして述べているが、著者はむしろ早期胃癌の症例より、細胞性免疫を示すリンパ球系の防衛機能は初めは発癌に対して拮抗しているが、末期になると次第に抗癌力を失なつていくものと推定している。

かかることから、HostのTumorに対する抵抗性を高めるということが、癌の治療に非常に重要なものとなつてくる。

癌の免疫療法としては先ずワクチン療法が挙げられる。FREUND's adjuvant型の自家ワクチンによつて癌に対する宿主の抵抗性を増そうとする試みがある^{38,39)}。

GRAHAM³⁹⁾は114人の癌患者にこの自家ワクチンを注射して、29人に効果のあつたことを認めている。

また石橋等⁴⁰⁾は腫瘍の異所的な発育がHostの抗移植

性を刺戟するであろうとの観点から癌の自家移植療法を試みているが、全体としては満足すべき結果を得ていないと云っている。特に全身に転移した末期の患者では無効であつたとしている。

いつぼう BCG^{7,41)}, Zymosan⁴²⁾, Properdin⁴³⁾ の網内系機能賦活作用も報告されている。

OLD 等⁴⁴⁾ は BCG, Zymosan は網内系機能を刺戟するのみでなく、抗体も産生すると云っている。

また最近では Humoral factor として白血病患者に対して、慢性骨髄性白血病患者から得られた多量の白血球を注入して効果を得た報告⁴⁵⁾や、輸血の抗腫瘍作用に関する実験的研究で⁴⁶⁾、白血球成分に顕著な抗腫瘍効果があるとする報告もある。

また BUINANSKAS 等⁴⁷⁾ は 3 例の乳癌再発患者に腫瘍を羊に接種して採取した γ -globulin を静脈内に投与したところ、腫瘍が縮小したと報告している。

著者は平井¹⁴⁾の血清 γ -globulin 値の高いものほど抗移植性を示すと云う実験、及び血清 γ -globulin 値の上昇した癌患者は手術後の 5 年無再発率が高いと云う赤井の臨床的報告^{15,48)}に基づき、正常人血清からブールし、抽出した γ -globulin 製剤を制癌剤と併用して網内系機能賦活効果を試みた。

その結果 20 例の癌患者のうち 15 例に網内系機能低下防止作用がみられた。

また 11 例に血清 γ -globulin 分画の増量がみられるとともに、他覚的改善（腫瘍の縮小等）を示した 5 例中 4 例に γ -globulin 投与後、 γ_2 -globulin (Ig. G) 沈降線の著明な延長がみられた。

この受け身の Humoral factor である γ -globulin がかなり強い網内系機能賦活作用を有することは興味のあるところである。

またこの他にソルコセリルと蛋白同化ホルモンの両者も網内系機能賦活剤として制癌剤と併用した。

島田は動物実験的に蛋白同化ホルモンの網内系機能亢進を認めているが、著者の臨床例ではソルコセリルと同様に蛋白同化ホルモンは γ -globulin 併用と異なり、積極的な網内系機能賦活効果は認められなかつた。

しかし両剤とも制癌剤投与によつて惹起される網内系機能低下の傾向は防止出来ることが分つた。

免疫についての抗体産生を考える場合、網内系細胞、リンパ球、形質細胞の 3 者がいかなる関係を有しているかは、むづかしい問題である。

GONÁLEZ¹⁷⁾ は動物を免疫した脾の組織培養の結果から、抗原を貪食した細網細胞が遊離して組織球となり、抗体を生成し、組織球が分裂、分化して形質細胞となり、抗体もこれらの細胞に移行するとする一元論的な考えを

示している。

いつぼう、天野⁴⁹⁾は細網細胞と形質細胞を発生が別のものとし、前者がリンパ球に移行して細胞性抗体を産生し、後者は血清抗体を作るとしている。

著者はこの論文で免疫についての抗体産生論に言及するつもりはなく、その実験事実も持ち合せていないが、ただ臨床的に腫瘍と免疫の問題を考える場合、網内系細胞による網内系機能、リンパ球が関与する Delayed type の免疫反応、形質細胞が関与する Humoral type の免疫反応の 3 者がいずれも担癌生体では低下していることが分つた。

そして制癌剤投与に際して、その低下がさらに助長されるためそれを防止することが、制癌剤の効果を高めることになると考える。

第 6 章 結 語

著者は癌患者における網内系機能、Delayed type の免疫反応、Humoral type の免疫反応、鉄代謝等を特に制癌剤投与下を中心に検索し、非癌患者を対照として詳細な臨床的研究を行なつた結果、次の事実を得た。

1. 担癌生体では網内系機能が低下していることを、網内系機能検査法としてコンゴ赤法、トリパン青消褪法及びデキストラン鉄負荷法を用いて臨床例において示した。

2. 担癌生体における血清鉄の減少、骨髄鉄の減少は肝及び脾の細網細胞への高度の鉄の沈着を網内系が充分再利用出来ないために生ずるものと考えられる。

3. 担癌生体では遅延型アレルギー反応が低下しており、それは末梢血のリンパ球数減少と平行している。

いつぼう、早期胃癌では遅延型アレルギー反応はむしろ亢進して、リンパ球数増加の傾向がみられる。

4. 制癌剤投与によつて担癌生体の網内系機能は低下の傾向を示す。

5. 網内系機能賦活剤として γ -globulin, ソルコセリル, 蛋白同化ホルモンの 3 種を制癌剤と併用した。

その結果 γ -globulin に著しい網内系機能賦活作用を認め、その一部に Ig. G の沈降線の延長を認めた。

このことは受身の Humoral factor が担癌生体の網内系機能改善に役立つことを示している。

御指導御校閲をたまわつた吉利教授に深謝致します。

また癌研 黒川院長の御教示及び終始暖かい御助言をいただいた古江内科副部長に厚く御礼申し上げます。癌研内科 西博士の御協力を感謝致します。

本論文の要旨は第 24 回, 25, 26 回日本癌学会総会, 第 14 回, 15 回日本化学療法学会総会及び第 5 回国際化学療法学会で発表した。

文 献

- 1) 武田勝男：癌の免疫，第17回日本医学総会講演，1967，名古屋
- 2) 平井秀松：ガンの免疫，生化学，39：241~253，1964
- 3) ASCHOFF, L.: Das Reticulo-Endotheliale System, *Erg. inn. Med.*, 26: 1~118, 1924
- 4) 清野謙次：生体粒色の研究，2版，1929
- 5) 赤崎兼義：網内系の概念，最新医学，17：168~175，1962
- 6) HEILMEYER, L.: *Der Eisenstoffwechsel, Handbuch der gesamten Haematologia*, Bd. 2, Halbband 1: 123~145, 1959
- 7) OLD, L. J. *et al.*: The role of the reticuloendothelial system in the host reaction to neoplasia, *Cancer Res.* 21: 1281~1300, 1961
- 8) STERN, K.: The reticuloendothelial system and neoplasia, *Reticuloendothelial structure and function*, 233~258, Ronald, New York, 1960
- 9) 山形徹一，等：内科疾患における網内系機能，最新医学，17：1119~1132，1962
- 10) KLEIN, G. *et al.*: Demonstration of resistance against methyl-cholanthrene-induced sarcoma in the primary autochthonous host, *Cancer Res.*, 20: 1561~1572, 1960
- 11) ATTIA, M. *et al.*: Immunology of spontaneous mammary carcinomas in mice, *Cancer Res.*, 25: 451~457, 1965
- 12) PARKER, F. *et al.*: Studies of diseases of the lymphoid and myeloid tissues, *J. Immunol.*, 22: 277~282, 1932
- 13) LAMB, D. *et al.*: A comparative study of the incidence of anergy in patients with carcinoma, leukemia, Hodgkin's disease and other lymphomas, *J. Immunol.*, 89: 555~558, 1962
- 14) 平井秀松：癌の生体防衛反応，日本臨床，23：51~58，1965
- 15) 赤井貞彦：癌の免疫療法，第25回日本癌学会シンポジウム，1966
- 16) BURNET, M.: The clonal selection theory of acquired immunity, 1959, U. S. A.
- 17) GONÁLEZ-GUZMÁN, I.: Some experimental data that show the presence of antibodies in histiocyte, reticulo-endothelial structure and function, 39~43, Ronald, New York, 1960
- 18) 青木正和，他：網内系機能測定法についての一考察，最新医学，17：228，1962
- 19) SHORE, M. L. and ZILVERSMIT, D. B.: Effect of India ink on bromsulfalein excretion, phagocytosis and circulation in the liver, *Am. J. Physiol.*, 177: 436~440, 1954
- 20) 遠藤英也：癌組織抽出物の研究，最新医学，13：2459~2465，1958
- 21) 河北靖夫：悪性腫瘍と貧血，綜合臨牀，11：936~976，1962
- 22) 小宮悦造編：日本人の正常血液像，南山堂，東京1962
- 23) EVERSON, T. C.: Spontaneous regression of cancer, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 114: 721~735, 1964
- 24) 川喜多愛郎：感染論，87~96，岩波書店，東京1964
- 25) SOUTHAM, C. M.: Applications of immunology to clinical cancer past attempts and future possibilities, *Cancer Res.* 21: 1302~1316, 1961
- 26) 西岡久寿弥：人の悪性腫瘍の制癌性ウイルスおよび化学療法剤に対する感受性試験のこころみ，日本臨牀，15：1937~1948，1957
- 27) BLACK, M. M. & SPEER, F. D.: *In vitro* and clinical effects of urethane plus triethylene melamine on human breast cancer, *Surg. Gyn. & Obst.*, 102: 420~426, 1956
- 28) 近藤達平：制癌剤の適応-感受性試験，最新医学，19：2304~2311，1964
- 29) 島田 馨：担癌生体と網内系に関する実験的研究，*Chemotherapy*, 13: 65~77, 1965
- 30) 中尾喜久，他：癌腫体の貧血とその成因，臨牀血液，5：小宮記念論文集，144~152，1964
- 31) 川俣健二，他：悪性腫瘍（特に胃癌）に於ける鉄代謝，癌の臨床，4：196~204，1958
- 32) 合田 伝：Sideroblast並びに骨髓可溶性鉄顆粒に関する臨床的研究，九州血液研究同好会誌，10：182~220，1960
- 33) 脇坂行一，他：網内系と貧血，最新医学，17：1086~1096，1962
- 34) GRAHAM, J. B. & GRAHAM, R. M.: Autogenous vaccine in cancer patients, *Surg. Gyne. & Obst.*, 114: 1~4, 1962
- 35) 元谷喜久夫：担癌生体の免疫反応に関する研究，癌の臨床，10：458~468，1964
- 36) HATTLER, B. G. & AMOS, D. B.: Reactions obtained with transferred lymphocytes in patients with advanced cancer, *J. Nat. Cancer Inst.*, 35: 927~935, 1965
- 37) 白神 峰，三好和夫：担癌症例の Wasting Syndrome，日本血液学会雑誌，30：35~45，1967
- 38) FINNEY, J. W. *et al.*: Studies in tumor autoimmunity, *Cancer Res.* 20: 351~356, 1960
- 39) GRAHAM, J. B.: The effects of vaccine on cancer patients, *Surg. Gyn. & Obst.*, 109: 131~138, 1959
- 40) 石橋幸雄：ガンの免疫，診断と治療，51：1619~1629，1963
- 41) BÖHME, D.: The effect of bacterial constituents on the resistance of mice to heterologous infection and on the activity of their reticulo-endothelial system, *J. Exp. Med.*, 107: 523~536, 1958
- 42) DILLER, I. C. *et al.*: The effect of yeast polysaccharides on mouse tumors, *Cancer Res.*, 23, 201~208, 1963
- 43) PILLER, *et al.*: The properdin system and immunity, *Science*, 120: 279~285, 1954
- 44) OLD, L. J. *et al.*: The reticuloendothelial sys-

- tem and the neoplastic process, Ann. N. Y. Acad. Sci., 88 : 264~280, 1960
- 45) SCHWARZENBERG, L. *et al.* : Attempted adoptive immunotherapy of acute leukemia by leucocyte transfusions, Lancet, Vol II : 365~368, 1966
- 46) 塚田 裕, 平井秀松 : 輸血の抗腫瘍作用に関する実験的研究, 第 25 回日本癌学会講演, 1966
- 47) BUINANSKAS, P. *et al.* : Experimental treatment of tumors with antibodies, Arch. Surg., 79: 432~439, 1959
- 48) 赤井貞彦 : 第 3 回腫瘍免疫研究会講演, 1965, 京都
- 49) 天野重安 : 抗体と免疫細胞とに関する総合的考察, 日本血液学会雑誌, 24 : 1~15, 1961

CLINICAL STUDIES ON RETICULOENDOTHELIAL SYSTEM FUNCTIONS DURING ANTI-CANCER CHEMOTHERAPY

TAKANOBU HATTORI

The First Department of Internal Medicine, Tokyo University School of Medicine

(Director : Prof. YAWARA YOSHITOSHI)

Department of Internal Medicine, Cancer Institute Hospital

(Director : TOSHIO KUROKAWA)

The functions of reticuloendothelial system (RES) in cancer patients are inactive and reduced further in all patients with cancer chemotherapy.

Such reduction of RES functions may be unfavorable to the effect of anti-cancer chemotherapy. The reduction of activities of delayed hypersensitivity appears also in accordance with lymphopenia in cancer patients.

With this point of view, the author studied on the value of RES function in anti-cancer chemotherapy. As activators of RES functions, the followings were studied : γ -globulin, Solcoseryl and Protein anabolic Steroids.

A marked effect was observed with γ -globulin combined with anticancer chemotherapy. Improvement of RES functions to normal level was found in majority of cases. Solcoseryl and Protein anabolic Steroids showed no effect. The principal change in the immunoelectro-phoretic pattern with injection of human γ -globulin was the extension of the γ_2 -globulin arc (Ig.G).

From these results, one one of the most promising approaches to anticancer chemotherapy seems to be in the prevention of the reduction of RES functions in cancer patients.