

第 21 群 制 癌 剤 II

(279) 制癌剤動注による担癌ラット肝細胞の電子顕微鏡的検討

前嶋 清・伊藤健次郎, 山崎 武
三枝一雄・藤本 茂・今留 淳
原沢寿三男・木暮 順一・大河原邦夫
斉藤 滉・朱 仁明・綿貫重雄
千葉大学第一(綿貫)外科

制癌剤動注法の基礎的研究として donryu rat の皮下に移植した実験腫瘍 AH 130 に対し制癌剤の動注を行ない種々検討して来たが, 今回はその際の肝細胞に及ぼす薬剤の影響を電顕的に検討したので報告する。

実験方法は donryu rat (♂) の大腿内側皮下に AH 130 約 1.5×10^7 個を移植, 移植後 5~6 日目に対側の大腿動脈より polyethylene catheter を大動脈分枝部まで挿入し mitomycin C(MMC) を 1.0 mg/kg, 0.5 mg/kg, 1.25 mg/kg の 3 群に分け動注し, 投与後 24, 48, 72 時間に肝を切除, 光顕ならびに電顕にて観察した。なお皮下移植結節については演題 280 にて報告した。

光顕的には H-E 染色標本では肝細胞は対照に比しいずれの投与群もやや萎縮の傾向を示すが, 核の染色性はよく保持されており壊死像および細胞浸潤は認められない。また epon 包埋の truisine blue 染色標本では MMC 投与群で肝小葉の中心静脈周辺の肝細胞に大小の空胞がみられ, 1.0 mg/kg, 0.5 mg/kg 群で高度で, また経時的には MMC 投与後 24 時間に強く出現し時間の経過とともに減少する傾向がみられた。

電顕的には細胞質で小胞系器官の発達と脂肪球の出現が目立つ。前者はとくに粗面小胞体の発達が著しく, 1.0 mg/kg, 0.5 mg/kg 群で投与後 24 時間にすでに著明にみられ, ほとんど細胞質全体をしめる。またこの変化はわれわれの観察した時間内では全経過中にみられる。0.25 mg/kg 群では投与後 48 時間頃より発達してくるが前 2 群ほど高度ではない。脂肪球は細胞質辺縁部にみられこれも高濃度投与群で投与後 24 時間に高度にみられた。糸粒体は軽度の膨化と cristolysis, cristorrhexis が全ての投与群で投与後 24 時間より認められた。Lysosome はいずれの群でもやや増加しているが対照に比し著変はない。しかし 0.5 mg/kg 群の投与後 48 時間で cytoplasmic focal necrosis と思われる large dense body の出現した細胞がみられた。核は核膜の多少のみ変化がみられるが形はとくに変化をみず, 核質も著変はない。核小体は 1.0 mg/kg 群で投与後早期に小さくなり, 時間の経過に従って増大または数が増加する傾向が

みられ, また 0.25 mg/kg 群で投与後 24 時間で大きな核小体を持つ細胞がみられ時間の経過とともにもとに復する。

以上, MMC 動注時における肝細胞への影響を電顕的に検討したが, 細胞質の粗面小胞体, 核における核小体の変化は誠に興味あるものである。しかしながらこれらの細胞生物学的意義については生化学的細胞化学的な面よりの検討が必要であろう。

(280) 悪性腫瘍細胞の制癌剤動注法による電子顕微鏡的検討

前嶋 清・伊藤健次郎・山崎 武
三枝一雄・藤本 茂・今留 淳
原沢寿三男・木暮 順一・大河原邦夫
斉藤 滉・朱 仁明・綿貫重雄
千葉大学第一(綿貫)外科

実験腫瘍および人癌に対し制癌剤の動脈内投与を行ない薬剤による影響を電顕的に検討したので報告する。

実験方法は腹水肝癌 AH 130 を donryu rat (♂) の大腿内側皮下に約 1.5×10^7 個移植, 移植後 5~6 日目に対側の大腿動脈より polyethylene catheter (P-E 管) を大動脈分枝部まで挿入制癌剤を投与した。使用薬剤は mitomycin C(MMC) で 1.0 mg/kg, 0.5 mg/kg, 0.25 mg/kg の 3 群に分け one shot で投与した。MMC 投与後 24, 48, 72 時間に皮下移植結節を切除, 光顕ならびに電顕にて観察した。

組織学的には対照の腫瘍組織は小出血および小壊死像がみられるが, ほとんど腫瘍細胞でしめられている。MMC 投与群ではどの群でも著明な出血と広範な壊死像がみられ, とくに 1.0 mg/kg 群で強く出現した。またこれらの変化は我々の観察した時間内では経時的差は認めなかつた。

電顕的に MMC による変化は小胞系器官の発達, lysosome の出現, RNA 顆粒の変化, 核の変化に大別される。小胞系器官の発達は vesicle の増加が著しく薬剤の量, 投与後の経過時間に無関係にみられた。Lysosome は MMC 投与後 24 時間でどの群でもみられたが 1.0 mg/kg 群で多く出現し, また BRANDES 等のいう large lysosome とよく類似した dense body がみられた。RNA 顆粒は 0.25 mg/kg 群で増加し, 1.0 mg/kg 群で減少する傾向にある。糸粒体は対照に比し著変はない。核は深い切れ込みを示すことが多く, 1.0 mg/kg 群で複雑な形を示し細胞質へ細長い突起を認めることがある。核膜は二重構造の乱れ, 多くは幅の増大がみられた。核小体は高濃度投与群で小さくなり見みにくく

なることが多い。以上 MMC の AH 130 に対する影響をのべたが、前述と同様に薬剤を投与し AH 130 皮下移植結節の発育及び AH 130 皮下移植 rat の生存率を観たが、1.0 mg/kg 群で強い発育抑制効果を示し、生存率も延長を認めたが他の 2 群では両者とも対照に比し有異差を示さず、0.25 mg/kg 群でむしろ結節の発育亢進を示す傾向がみられた。

次に胃癌に対し腹壁小切開による制癌剤術前動注を行なった症例に対し電顕的に検討した。方法は術前約 7 日に臍直上にて 2 cm の切開を加え、大網を引き出し右胃大網動脈より P-E 管を挿入 MMC 10 mg/day を 2~3 日間投与、手術時 P-E 管より evans blue を注入、薬剤の注入域を見、薬剤の注入域と非注入域を比較検討した。注入域の組織学的所見は出血壊死が著明で壊死に陥らない細胞でも空胞の出現が多数みられた。電顕的には核質の淡明化、不均等を見るが核の形および核膜には著変はない。核小体は小さくなり、時に dispersion を示す。また核小体 components の Segregation を示した細胞がみられた。細胞質では dense body, 脂肪球, Vesicle の増加が目立ち、とくに focal cytoplasmic degradation と考えられる大きな dense body がみられる。この変化を示す細胞では RNA 顆粒が減少している。糸粒体は対照に比し著変は認め難い。

以上、制癌剤動注による腫瘍細胞への影響を実験ならびに臨床例につき電顕的に検討した。

〔追加 280〕 坂内五郎、塩崎秀郎、馬場憲臣
近藤和徳、北条 靖、中嶋靖児
(群大藤森外科)

我々は進行乳癌に対し内胸動脈より制癌剤の持続動注を行ない、腫瘍の縮小する症例をしばしば経験しているが、今回は 5Fu を用いて有効と考えられた 1 例の電顕的観察を行ない、興味ある所見を得たので追加報告する。

症例は 72 才の女性で、入院時中央に潰瘍を伴った 7×5 cm の左乳腺腫瘤を有し、ほとんど可動性が認められなかった。左内胸動脈より挿管し 3 日間にわたり 5Fu 2,400 mg を持続動注し、以後全身投与により合計 12 g を使用した結果、腫瘤は 5×4 cm に縮小するとともに著明に軟化し可動性を示すに至った。

組織所見は Od-Ca Scirrbusom であつたが、治療前の電顕像では種々な形の大きな核を有する癌細胞集団が、筋上皮細胞に似た細胞にかこまれて存在し、個々の細胞内小器官はさしたる特徴を有しない。治療後の弱拡大をみると、最も著しい変化は ER にみられる。すなわち ER は亀裂状に拡大し、付着顆粒が減少して平滑化を示しているが、部分的に膜構造を失なうようにみえる部分

もある。その他核小体の濃縮を示す細胞が増加し、核膜は不規則さを増し、核質の辺縁部への集積傾向がみられる。

弱拡大をみると、癌蜂巣の比較的辺縁部を示しており、辺縁部では ER はむしろ空胞状にまるみを帯び、亀裂状変化は中心部に多いようにみられる。強拡大をみると、Mt. そのものにはさしたる変化を認めない。しかし全体として Mt. が細胞の一隅に偏在する傾向があるように思われる。

また、癌蜂巣を包む間質細胞にも差が認められ、治療後では細胞の萎縮の他 Lysosome を含む細胞が増加するようである。

(281) 経皮的頸動脈内持続注入法による 脳腫瘍の局所的化学療法

竹内一夫・厚地政幸
小柏元英・小田正治
虎の門病院・脳神経外科

脳腫瘍に対してわれわれは制癌剤を脳灌流法によつて局所的に投与したところ、全身の化学療法にくらべて予想以上の好成績がみられた。しかし脳灌流法はその装置も手技もかなり複雑で、残念ながら臨床的には余り実用的ではない。しかも体外循環回路からせつかく高濃度の制癌剤を投与しても、脳循環から全身循環への漏洩も著しく、短時間の灌流しか意味がないことが判つた。そのためわれわれは灌流法にかわるべき投与方法として、持続的頸動脈内投与方法を検討してきた。

頸動脈内挿管法には種々の方法があるが、われわれは専ら経皮的挿管法を実施している。この方法では頸部に手術創がないので出血や感染を合併する危険が少なく、患者にも不快感を与えることなく、携持ポンプをさげたまま起居動作ができるし、照射療法中も中絶する必要がない。しかも本法に要する器具は簡単で、あたかも頸動脈撮影程度の手技で実施できる利点がある。

この方法によつてわれわれは今までに 18 例の脳腫瘍 (glioblastoma 5 例, astrocytoma 8 例, 転移性脳腫瘍 5 例) に対して 5Fu と 1 日 250~350 mg 連続投与した。途中で一時中絶した症例もあるが、投与期間はおよそ 2~4 週間である。

全症例とも手術的治療があらかじめ実施されているが、もちろん根治手術に成功しているものはない。また放射線療法を実施したものも多いが、注入療法と同時にこなつた例は 1/3 である。5Fu は放射線増感作用をもつていられるといわれているので、できるだけ同じ時期に照射療法を組合せるべきであろう。

本療法の効果といちおう意識状態・神経症状・脳圧亢進症状の点から追跡すると、全く効果のみとめられなかった症例もある（5例）が、いつぼうでは意識状態や神経症状に著明な効果がみとめられた症例もある（7例）。これらの臨床効果は一般に投与量の多い症例により良い成績がえられるようである。なお放射線療法を同時に実施した症例において、とくにすぐれた効果がえられたと言ふような傾向はみとめられない。また転移性脳腫瘍では 5Fu を全身的にも投与した例が含まれているが、一般に glioma ほどの効果はえられていない。

副作用としては最も心配されていた血液像に対する影響はいずれも軽微で、その点は局所的投与法の利点と思われる。また制癌剤が外頸動脈流域にも流入した例では、局所的副作用として顔面・口腔粘膜のびらんがみとめられたものがある。そのほか注入部の頸動脈内腔が閉塞した症例がある（4例）。この中の3例はたまたま注入ポンプの故障とともにみられた合併症であり、今後ポンプの改良、抗凝固剤の併用などによって解決されるものとおもう。

以上のごとく脳灌流法によつてはじまつたわれわれの脳腫瘍に対する化学療法は、すでに簡便な頸動脈内注入法に変つてきているが、おそらく本法によつても同様の効果が得られるものと思われる。

(282) 脳腫瘍の化学療法、制癌剤の頸動脈内間歇注入法、腫瘍局所投与法並びに髄腔内持続注入法の臨床経験

山田良平・金井信博・黒田良太郎
早川 徹・池田卓也・東 弘
最上平太郎・陣内伝之助

大阪大学陣内外科

わたしたちは脳腫瘍とくに glioma や転移性脳腫瘍に対する手術療法の補助療法として放射線療法とともに化学療法を行なつている。基礎実験として実験動物を用い制癌剤の各種投与後の血清・髄液・脳の濃度分布の変動や副作用については、すでに本学会に発表したが、今回はさらに VX 2 腫瘍脳内移植家兎を用いて各種投与法による制癌剤の濃度分布を腫瘍・正常脳・血清・髄液について測定するとともに、これらの実験成績に基づいて行なつているわたしたちの脳腫瘍に対する化学療法の臨床経験について報告する。まず VX 2 脳内移植家兎を用いた実験では脳内移植 VX 2 腫瘍組織では正常脳に比して約2倍の制癌剤濃度を認めた（制癌剤としては Endoxan を用い化学的定量法により濃度を測定した）。

臨床的には内頸動脈内間歇注入法は Mitomycin C(MMC) を 0.2 mg/kg を 1 日量とし 5 日間つづけて 1 治療単位としている。注入前に原則として脳室ドレナージや減圧開頭術を行ない脳浮腫にそなえているが、注入側の一過性眼球腫脹以外には著明な副作用は認められない。症例は未だ 8 例であるが運動麻痺等の神経症状の改善、骨片除去部の膨隆の減少、脳血管写での異常所見の改善等のかなりの効果を得ている。腫瘍局所ないし髄腔内投与法は、術中に glioma 等の悪性腫瘍と診断されたとき、切除部とくに腫瘍の浸潤があると思われる部位に閉頭前に Endoxan 20 mg/ml または MMC 20 mcg/ml を散布したり、Spongel, Oxycell に浸したものを貼布している。局所投与は術中の 1 回投与に終ることが多く、その効果については云々することは出来ないが、20 例に用いたが明らかな副作用は MMC 4 mg を局所散布した初期の 1 例を除いて認めていない。髄腔内投与法に関して、さらに積極的な髄腔内持続注入法も行なつている。これは使用制癌剤として methotrexate を用い Chronofusor を利用して 5 mg per 24 hours で脳室内あるいは腫瘍局所に持続注入し、計 50 mg 10 日間を 1 治療単位の目標としている。まだ 3 例の経験にすぎないが、注入による痙攣発作等の副作用の出現もなく、注入中・注入後の髄液の検査にても圧・性状等にたいした変化を認めなかった。ただ 1 例に注入後次第に階段状に上昇する発熱を認めたが注入中止により自然に寛解した。本投与法の効果については例数も少なく、追跡期間も短いので一定の評価を下す段階ではないが髄液の制癌剤の濃度は他の投与法では得られない高濃度を維持できるので症例を選べば臨床効果を期待できると考えている。

(283) 末期悪性腫瘍患者に対する Mitomycin C 動注法の検討

政田明徳・酒井克治・浜中良郎
前田貞邦・宮口正美・川 清隆
木下博明・藤本幹夫
大阪市立大学医学部第 2 外科学教室
(主任：白羽弥右衛門教授)

われわれの教室では、昭和 30 年から今日までの末期悪性腫瘍患者 242 症例を対象として、MMC の動注療法を行なつた (one-shot 動注 151 例、持続動注 91 例)。これらの症例のなかにはかなりな高率で臨床効果が認められた反面、制癌剤による副作用および動脈内挿管・留置自体に伴なう合併症も発生している。

制癌剤自身による副作用は、one-shot 動注 151 例中 80 例 (53.3%) に、持続動注 91 例中 59 例 (64.8%) に

みられた。このなかでもつとも多かつたのは、もちろん末梢血中白血球減少である。そこで、白血球数が 3,000 以下に減少した症例と MMC の投与量との関係をしらべたところ、one-shot 動注群では、投与総量 30 mg 以内 151 例中 10 例 (6.7%) しか白血球減少をおこさなかつた。しかし、投与総量 32~60 mg 95 例中 21 例 (22.1%), 62~90 mg 33 例中 12 例 (36.4%) が白血球減少をおこした。持続動注でも MMC の投与総量が 60 mg をこえると、白血球減少を来たしたものが多い。しかし、両投与群の成績を比較すると、同じ MMC 量を投与された場合、持続動注群のほうが白血球減少症の発生頻度が高い。さらに、動注終了後の白血球減少の回復状態を比較すると、one-shot 動注例のほうが速いようである。

動脈内挿管に伴なう合併症は、one-shot 動注で 151 例中 31 例 (20.5%), 持続動注で 91 例中 26 例 (28.6%) あつた。

MMC 投与総量と腫瘍効果との関係についてしらべると、投与総量 30 mg 以内の one-shot 動注で腫瘍効果のみられたものは 151 例中 33 例 (21.9%) にすぎないが、投与総量が 32~60 mg に達すると 95 例中 30 例 (31.6%), さらに投与量が多くなると有効率が高かつた。また、持続動注群では、投与総量 30 mg 以内 91 例中 7 例 (7.7%), 32~60 mg 投与 75 例中 19 例 (25.3%), やはり投与量が多いほど有効率が高い。いずれにしても、MMC 動注の臨床効果があらわれるには、すくなくとも投与総量 30 mg 以上を必要とするものと考えられる。しかし、投与総量を 92~120 mg にふやしても、臨床効果はさして向上しない。

いつばう、MMC の one-shot 動注総量が 60 mg をこえると、白血球減少が顕著になり、またこれを持続動注しても投与総量約 60 mg から白血球減少症の発生頻度が高くなる。

MMC 持続動注時の累積注入時間と投与量との関係についても追求したが、MMC を長期間にわたつて持続動注しても、短時間注入にまさる臨床効果を期待できないことがわかつた。

また、MMC 総量 32~60 mg を間歇的または連日 one-shot 動注されたものについて効果、副作用の頻度を比較してみると、間歇投与 29 例中 10 例 (34.5%) で有効、連日投与 32 例中 9 例 (28.1%) でも有効であつた。ことに、1 回投与量 6~10 mg を間歇投与された症例に有効例がもつとも多かつた。しかし、副作用の発現率は間歇投与时 27.6%, 連日投与时 59.6% であつたから、副作用の面からみても、間歇投与のほうがすぐれているといえる。したがつて、MMC 動注するには、1 回 6~

10 mg を週 2 回間歇的に、投与総量が 60 mg になるよう one-shot 動注することがのぞましいと考えている。

第 22 群 制 癌 剤 III

(284) 胃癌に対する手術と化学療法との融合療法について

佐藤 博・山下泰徳・中野喜久男
植松貞夫・牧野耕治・磯野 可一
下鳥隆生・原田康行・中山 博
齊藤全彦・三井 静

千葉大第二外科

胃癌に対する手術療法と化学療法をそれぞれ独立した型で併用するのではなく、一体のものとして融合させ、もつて治療成績を高めようとする期待し、外科的立場で以下のような方法を工夫し、研究中であるので、その方法を紹介する。

すなわち、剔除可能な胃癌に対し、開腹直後、十二指腸後部の後腹膜を剥離して脾後部を大動脈前面に到り、上腸間膜動脈基始部まで剥離を進める。次いで腹腔動脈の頭側でカテラン針をもつて大動脈を穿刺して、0.5 mg/kg 程度のマイトマイシン C を注入する。注入に際して上腸間膜動脈基始部を含めて大動脈を圧迫遮断する。

また、大動脈穿刺の代りに、上腸間膜動脈の分枝からカテーテルを大動脈に挿入し、腹腔動脈基始部から頭側に到らせ、先と同様の圧迫遮断下に同量のマイトマイシン C を注入する方法も実施している。

いずれも操作が簡単であり、腎動脈へのマイトマイシン C の流入を防止し、胃癌占拠部位およびその周辺に高濃度の制癌剤を流し得るので、微細残存癌病巣や術中散布される癌細胞による再発を或る程度防ぎ得る方法であると期待する。

なお、作用については目下のところ重篤なものは経験していないが、白血球減少症、肝機能障害等、一過性の障害を来す症例もある。それらの症例に対しては、輸血、アミノ酸、VB₆ 等の投与および肝疵護療法で改善させている。

(285) 癌の多剤併用療法

線維芽細胞抑制剤を基盤として

木村郁郎・守谷欣明・大野泰亮
西崎良知・白井孝一・高田宏美
西下 明

岡山大学平木内科

我々はこれまでに線維芽細胞抑制剤であるクロロキンをを用いて悪性腫瘍の間質を障害することにより制癌効果を得ることを目的としてその臨床効果を検討し、さらにまた実質を障害する制癌剤との併用がより有効であることを報告した。また、フィトナジオン(ビタミン K₁)に同じく線維芽細胞抑制作用を認めたので、この制癌効果を述べるとともに悪性腫瘍の線維芽細胞抑制剤を基盤とした多剤併用療法について今回は述べて見たい。

先づフィトナジオンの制癌効果については、Bashford 癌あるいは Sarcoma 180 において発育抑制効果とか腹水細胞数の減少などを認め、また Sarcoma 180 では肝カタラーゼ活性低下の抑制を認めた。臨床効果については悪性腫瘍患者 16 例に投与したが、単独投与では 10 例中 6 例に自覚症の改善を、また 3 例に他覚症の改善を認め副作用は全く認められず、連続投与が極めて容易であった。またクロロキンの併用も有意義であると考えられる結果を得た。

次に線維芽細胞抑制剤を基盤とした悪性腫瘍の多剤併用療法について述べる。すなわち我々は先づ延命を考慮に入れて多剤併用を行なっているが、線維芽細胞抑制剤としてクロロキン、フィトナジオンを用い、これに制癌剤としてマイトマイシン C あるいはサイクロフォスマイドの少量を併用し、しかもこれにステロイドホルモンを用いる 4 者併用を行なっている。

基礎実験として吉田肉腫細胞静注による肺転移腫瘍ではこの 4 者併用がかなり延命の点で他の単独投与よりも優れているように見受けられ、また Ehrlich 腹水癌の場合でも腹水細胞数の減少に対して単独投与に比しかなり良好な成績が示された。

臨床的には 17 例の悪性腫瘍患者で検討したが、その結果はかなり早期より自覚症状を改善させるようであり、他覚症の改善も続いてしばしば示され患者の自覚症を早く消滅せしめ延命をはかる意味で有意義であると考えられる。すなわち我々はマイトマイシンあるいはサイクロフォスマイドのいずれの投与の場合でもかなり軽快例を認め、また不変の例が多く進行の一途を辿る悪化例が極めて少く、この 4 者併用療法によつて癌患者の多くは一時的ではあるが進行の阻止が可能なのであ

る。また臓器別には肺癌あるいは悪性リンパ腫に有効例が多く、消化器癌では進行を阻止する程度のものである。

最近新しく線維芽細胞抑制剤として Ubiquinone に同様の作用のあることを見出し、鶏胎心線維芽細胞に対して 20 mcg/dl の濃度で抑制のあることを認め、目下悪性腫瘍に対する効果について検討中である。

以上、線維芽細胞抑制剤を中心にしてこれを基盤とした悪性腫瘍の多剤併用療法について述べ、一過性ではあるが進行を阻止する症例の多いことを述べた次第である。

(286) 癌化学療法に於ける多剤併用効果に関する実験的研究

鈴木 明・稲垣 治郎

国立がんセンター内科

三国 昌喜

同 研究所

木村 禧代二

同 内科

癌化学療法における多剤併用療法の有用性に関して、臨床面での検討を中心として従来しばしば報告して来ている。けれどもその効果をより高いものとするためには、薬剤の組合せ、投与量、投与方法など解明さるべき多くの問題を残している。

今回はこれらの点に関して若干の実験的検討を行なつたので報告する。

実験動物は雄性呑電ラットで、体重 80~100 g のものを使用した。実験腫瘍には吉田肉腫、腹水肝癌 AH-13 および AH-7974 を用い、それぞれ 10⁶ 個を腹腔内に移植、30 日間観察した。なお、AH-13 は従来報告によれば各薬剤に対する感受性が高く、AH-7974 はこれに反して低い感受性しか示さないとされている。

使用薬剤は 5-Fluorouracil(F.と略)、Alkyl 化剤—Endoxan(A.)、Mitomycin C(M.) および Chromomycin A₃—Toyomycin(T.) の 4 者で、各薬剤の最大耐量の約 1/10 を基準量とした。すなわち F(20 mg/kg)、A(10 mg/kg)、M(0.25 mg/kg) および T(0.04 mg/kg) である。

薬剤は移植 3 日目から腹腔内投与を開始し、連日投与群は 8 日間、間歇投与群は 4 日に 1 回、計 2 回の投与とし、これらをさらに単独投与群と併用投与群にわけ比較検討した。各群はいずれも 10 頭から成っている。

得られた結果を要約すると、

1. 単独連日と単独間歇には差がない。

2. 単独連日に比して併用連日はより有効である。
3. 1回投与量を等しくすると、併用連日と併用間歇には差がない。総投与量を等しくすると、併用間歇は低感受性腫瘍において特に有効となる。
4. 併用間歇と単独間歇を比較すると、それぞれの腫瘍によつて主役を演ずるとされる薬剤の存在が見出される。
5. 主役を演ずるとされる2剤のみの併用よりも4剤併用の効果がすぐれている。各薬剤の量的組合せを変えることによつて、さらに高い効果が期待され得る。

(287) 多剤併用療法 (5-6 者) の臨床的 知見

齊藤達雄・大平貞雄・横山正和
朝村光雄・吉川順一・金丸竜之介
野崎久男・青木久・姜生玉
工藤俊雄・前沢祥・春日井貴子
林義人

東北大学抗酸菌病研究所癌化学療法部門

我々は昭和42年日本癌治療学会総会において、Mitomycin(MMC), 5-Fluorouracil, N-N'-Diethylene-N''-ethyl-N''-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)Phosphoramidate(Azetepa), Chromomycin A₃-hemisuccinate, Podophyllo-toxin-beta-D-benzylidene-glucoside (SP-G) および Prednisolone の6者による多剤併用療法の成績を報告し、本療法はすぐれた臨床効果を示すが、副作用としての白血球減少が著明で治療中止の止むなきにいたることが多いことを発表した。今回は、アルキル化合物である Azetepa を除いた5者併用療法を施行し、6者併用療法と比較検討した。

6者および5者併用療法施行症例はそれぞれ58例、22例で胃癌症例が最も多い。有効率は、6者併用療法67%、5者併用療法60%で、前者がすぐれた成績を示す。

自覚的効果としては、6者では、嚥下困難、気分、咳嗽喀痰、腹部不快感、食思不振および疼痛の改善、5者では、むねやけ、食思不振および腹部膨満感等の改善がみられ、両群の平均改善率はそれぞれ34.6%、20.3%である。他覚的効果としては、6者では、発熱、血沈、腹水、浮腫および腫瘤等の改善、5者では、出血、腹水および腫瘤等の改善をみるが、腫瘤縮小は余り著明ではない。両群の平均改善率はそれぞれ29.8%、16%で自他覚的改善ともに6者併用療法がすぐれている。

副作用は、造血系に対するものを除くと、両群とも下痢が最も多く、6者では40.4%、5者では15.7%を占

める。この他、悪心、嘔吐および腹部不快感は両群に共通した副作用であり、6者には、食思不振、全身倦怠感および肝障害等もみられる。また、本療法中の中止の理由は、両群とも、白血球減少が最も多く、約70%を占め、Azetepaを除いた5者併用療法においても白血球減少が著明である。

本療法におけるMMCの平均投与週数は、両群とも約4週間で、両群間に差は認められない。

病態生理学的変動としては、血清コリンエステラーゼは、癌患者で低値を示すが、両群とも、無効例において、その傾向が著明である。また、血清LDHおよびムコ蛋白は、癌患者で上昇するが、両群とも、無効例において、その傾向が強調される。血清鉄、血清無機燐および血清総蛋白等は、従来、我々が発表している傾向と同様である。

この他、多剤併用療法の毒性試験をも兼ねて、肝機能、腎機能および血清電解質等の各種検査成績に及ぼす影響についても検討を加えたが、無効例において、黄疸指数、GOT、アルカリフォスファターゼおよびNPNの上昇が観察された。

以上、5-6者による多剤併用療法の臨床成績を報告したが、有効率は6者併用療法において僅かに勝つていとはいいながら、両群とも、白血球減少が特徴的で、このため本療法中の中止にいたることが多いので、今後、さらに多剤併用療法の工夫改善を重ね、臨床効果の向上を計る予定である。

(288) 制癌剤と自律神経作働剤の併用効果

岩森茂・石原一郎・永田信雄
広大原医研外科

担癌個体の自律神経異常の存在は古くより知られており、また、その切除切断の腫瘍発育への影響に就いても種々検討されて来ているが、その結果は不定である。我々は数年前より制癌剤と諸種生体機能賦活剤の併用効果につき検討を重ねて来ているが、今回は自律神経作働剤の併用効果につき検討した結果につき報告した。すなわち4種自律神経作働剤 (Acetylcholine, Atropine, Adrenaline, Benzylimidazoline=Imidaline) を用い、各々 Ach 1mg/kg, Atropine 0.1 mg/kg, Adrenaline 0.1 mg/kg, Imidaline 1 mg/kg の単独連用と Mitomycin (0.2 mg/kg) との併用連用時の、吉田肉腫、Ehrlich 癌 (皮下型および腹水型) 発育への影響に就いて検討した。その結果、皮下型 Ehrlich 癌に対してはこれら被検剤の単独投与はもちろん、MMC と併用した