

## 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・大巽泰亮

西崎良知・白井孝一・高田宏美

西下明・谷崎勝朗・国政郁哉

岡山大学医学部平木内科 (主任: 平木 潔教授)

(昭和 43 年 7 月 29 日受付)

## 緒言

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使用し、悪性腫瘍を間質の面から攻撃することにより二次的に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、かなり良好な成績をおさめて来た<sup>1-9)</sup>。またクロロキン以外にもフィトナジオンに同様の作用を認め、副作用のない利点を強調した。その後、さらに実質を障害する、いわゆる制癌剤の併用が腫瘍を実質、間質の両面から障害するために、さらにより有効ではないかと考えて臨床応用を実施し、少量の制癌剤の投与により副作用をほとんど認めずに著明な効果を得る場合のあることを経験した<sup>10)</sup>。

今回は線維芽細胞抑制剤を基盤にした多剤併用療法について述べるが、線維芽細胞抑制剤としてはクロロキン、フィトナジオンを使用し、また制癌剤としてはマイトマイシンCあるいはサイクロフォスファミドを用い、またステロイドホルモンは自覚症の改善を目的として、またその有する線維芽細胞抑制作用にも期待して併用薬剤に選んだ。以下、かかる薬剤の多剤併用療法について基礎的ならびに臨床的な成績を述べる。

## 研究方法

基礎実験としては吉田肉腫細胞静注による肺転移腫瘍ならびに EHRlich 腹水癌を用い、これに下記の投与量で各種薬剤併用の検討を行なった。すなわち使用した薬剤は磷酸クロロキン(100 mg/kg)、フィトナジオン(ラッテ 15 mg/kg、マウス 50 mg/kg)、プレドニソロン(5 mg/kg)、マイトマイシンC(0.25 mg/kg) [サイクロフォスファミド(2.5 mg/kg)] であり、うち制癌剤は2回投与を行ない、線維芽細胞抑制剤は連日投与を実施した。

臨床試験では各種悪性腫瘍患者 17 例について下記の投与方法で4者併用を実施した。

クロロキン: 磷酸クロロキン1日 250 mg (オロチン酸クロロキン1日 200 mg) を極めて徐々に静脈内に投与する。

フィトナジオン: 1回 50 mg を1日 1~2 回徐々に静脈内に投与する。

マイトマイシンC: 1日 2 mg を数日間静脈内に投与し、2週間休業の後反復投与する。

サイクロフォスファミド: 1日 10 mg を3週間投与し、後1カ月休業して反復投与する。

プレドニソロン: 1日 100 mg より内服し漸減する。

以上の薬剤のうち制癌剤としてはマイトマイシンCとサイクロフォスファミドのいずれか1つを使用した。また我々は頭文字をとってマイトマイシンCの場合をCPMP療法、サイクロフォスファミドの場合をCPCP療法と呼ぶことにしている。

効果の判定には癌化学療法効果判定委員会試案の癌化学療法効果判定規準<sup>11)</sup>に従がつて判定を行なった(表1)。

## 成績

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者併用が延命の点でかなり他の単独投与群よりも優れているように見受けられた。また EHRlich 腹水癌の場合では腹水細胞数を指標として判定したが、4者併用は単独投与に比してかなりその減少が示されている(図1, 2)。

臨床的には悪性腫瘍患者 17 例について検討したが、その結果はかなり早期より自覚症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褪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、われわれはマイトマイシンCあるいはサイクロフォスファミドのいずれの投与の場合でもかなり軽快例を認め、また不変例が多くて進行の一端を辿る悪化例が極めて少く、4者併用療法によつて癌患者の多くは一時的であるにせよ進行を阻止することが可能なようである。また臓器別に見ると肺癌および悪性リンパ腫に有効例が多く、悪化例は先づ認められていない。消化器癌では進行を阻止する程度のものである(表2, 3)。

表 1 癌化学療法効果判定基準  
(癌化学療法効果判定委員会試案)

判定項目		自覚症状 (B)	他覚所見 (C)	検査成績 (D)
腫瘍 (A)	腫瘍 (A <sub>2</sub> )			
原発巣	転移巣	1. 食欲	1. 体重	1. 血沈
肺, 肝, 腹 膜(腹水), リンパ節, その他		2. 主症状	2. 可動性	2. 貧血(HbあるいはR)
(A <sub>1</sub> )	(A <sub>2</sub> )			3. A/G
				4. 血清鉄
				5. LDH

各項目についての判定

- A<sub>1</sub>: 軽快 -26%~100%  
 不変 -25%~+25%  
 悪化 +26%以上
- A<sub>2</sub>: 軽快 縮小ないし消失  
 不変 不変  
 悪化 悪化
- B: 軽快 2項目とも軽快  
 不変 一方のみ軽快, 他は不変, あるいはいずれも不変
- C: 悪化 いずれか1つ, あるいは2項目とも悪化  
 軽快 2項目とも軽快  
 不変 一方のみ軽快, 他は不変あるいは, いずれも不変
- D: 悪化 いずれか1つ, あるいは2項目とも悪化  
 軽快 5項目のうち, 3項目以上正常化  
 不変 軽快, 悪化が2項目以内のもの  
 悪化 5項目のうち, 3項目以上悪化

効果判定

- 軽快 1) A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> 共に軽快あるいはいずれか1つが軽快, 他は不変(B, C, Dの如何にかかわらず軽快)  
 2) A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> 共に不変で, B, C, Dすべてが軽快
- 不変 A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> 共に不変で, B, C, Dのうち, 1つでも軽快しないものがある場合
- 悪化 1) A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>のうちいずれか1つ, あるいは2つとも悪化  
 2) A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> 不変で B, C, Dすべて悪化

表 2 悪性腫瘍患者に対する4者併用の効果

(癌化学療法効果判定委員会試案による)

	軽快	不変	悪化	計
クロロキン単独	13	6	10	29
4者併用	8	6	3	17
{ CPMP	6	5	2	
{ C P C P	2	1	1	

個々の症例については先づ全身倦怠, 背痛, 咳嗽を主訴とした肺癌の症例に4者併用を行なったところ, 約1週間でもかなり良好な状態に到達し, 患者の苦痛も軽減したようである。全身的にも血清蛋白, 血清鉄, LDH活性の改善が見られ, 腫瘍陰影もやや縮小が見られている。次に悪性リンパ腫の症例では全身倦怠, 側胸部痛を訴え, 胸水の貯留を認め, またリンパ腺腫脹も右鎖骨上窩に認

表 3 各種悪性腫瘍患者に対する4者併用の効果  
(癌化学療法効果判定委員会試案による)

	軽快	不変	悪化
肺癌	6	4	2
{ CPMP	4	1	0
{ C P C P	0	1	0
胃癌	4	0	2
{ CPMP	0	2	2
{ C P C P	—	—	—
肝癌	2	0	2
{ CPMP	0	2	0
{ C P C P	—	—	—
悪性リンパ腫	4	4	0
{ CPMP	2	0	0
{ C P C P	2	0	0
後腹膜腫瘍	1	0	0
{ CPMP	0	0	1
{ C P C P	—	—	—

図1 吉田内腫細胞静注による転移性肺腫瘍に対する各種薬剤の延命効果

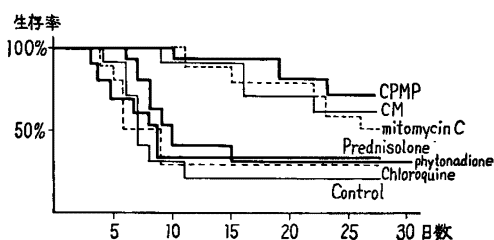
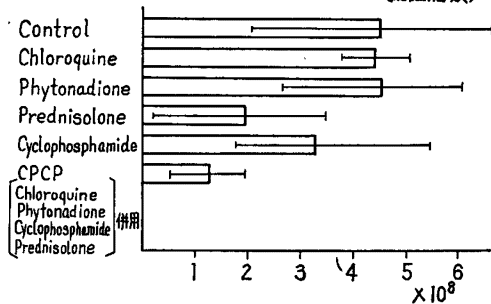


図2 Ehrlich 腹水癌細胞に及ぼす各種薬剤の効果 (総細胞数)



められたが, 4者併用により胸水の消失, 腫大リンパ腺の縮小を認め, 体液因子にも改善が認められた(図3, 4)。

なお本療法に於ける副作用はほとんど認められなかつた。

総括ならびに考按

悪性腫瘍の化学療法については現在これによつて癌を

図3 症例 NY 71才♀ 肺癌

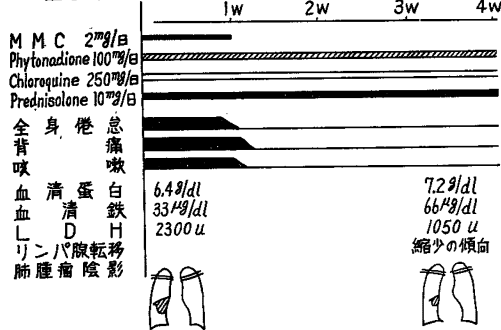
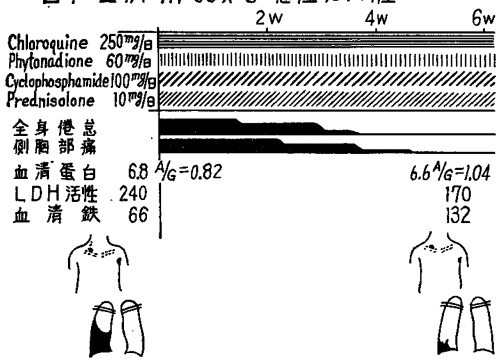


図4 症例 HI 68才♂ 悪性リンパ腫



治癒せしめることは、もちろん不可能である。従がつて患者の自覚症を軽減して延命をはかることが先づ第1の目標であると考えられる。しかしながら現在の化学療法剤には欠点として多くの場合かなりの副作用があり、遠隔成績を見ると制癌剤によつて延命の悪い場合も報告されているようである。これは従來の制癌剤はほとんど宿主に対してあまり好影響をおよぼさない結果、このような現象が時としておこるものと考えられる。それゆえ近年癌の化学療法についても Host-Tumor-Relationship が問題となり<sup>12)</sup>、宿主の生体反応が抗腫瘍性に関係していることが考えられる。制癌剤の立場からも腫瘍に対する直接作用もさることながら、宿主の防衛に対しても好結果をもたらす薬剤が望まれるわけである。われわれは線維芽細胞抑制剤による治療によつて、ある程度宿主と癌の両面から治療を考えて来たが、これに制癌剤を投与する場合も少量間歇投与を原則として、副作用の出現をほとんど見ないように考慮し、宿主を障碍することなく、しかも効果を高めようと努力して来た。またステロイドホルモンの使用は本剤が悪性腫瘍細胞のうち淋巴系細胞に親和性を有し、また線維芽細胞抑制作用をも有していると同時に、悪性腫瘍患者の自覚症を多少とも軽減せしめる可能性を有していることなどから線維芽細胞抑制剤と制癌剤との併用に加えたものである。

われわれは間質の役割の重要性を強調し、悪性腫瘍を實質、間質の両面より障碍することを目的として線維芽細胞抑制剤と制癌剤の併用を行なつて来たが<sup>10)</sup>、これまで絶えず宿主の立場を考慮するように努めて来たわけである。また線維芽細胞抑制剤にしても間質の障碍のみでなく全身的な影響も考えられ、体液因子の改善されることの多い点も、ある程度これを示唆していると考えられる。目下、悪性腫瘍の化学療法には腫瘍の積極的な縮小による全身的な改善と、一方では全身的な改善による発育の阻止が考えられるが、いずれにしても常時延命を考慮に入れて治療を行なうことが肝要であろう。

結 語

線維芽細胞抑制剤クロロキン、フィトナジオンの投与を基盤として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ファミドを投与し、これにプレドニソロンを加えた4者併用療法を担癌生体ならびに悪性腫瘍患者について追及し、以下に示す結果を得た。

1. 基礎的検討では吉田肉腫細胞静注による肺転移腫瘍あるいは EHRlich 腹水癌において、それぞれの単独投与よりも4者併用が有効である結果を得た。
2. 臨床応用では悪性腫瘍患者に対して4者併用を行なつたところ、悪化進行する症例が極めて少く、一過性ではあるが進行を阻止出来る場合の多いことを認め、なかでも肺癌とか悪性リンパ腫に著明に認められた。

摺筆に臨み平木教授の御指導と御校閲を深謝する。

(本論文の要旨は昭和43年第16回日本化学療法学会総会に於いて発表した。)

主 要 文 献

- 1) 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) 一実験癌におけるクロロキンの効果を中心に。綜合臨牀 11: 1807~1820, 1962
- 2) 平木 潔, 木村郁郎, 他 12名: 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)。岡医会誌 75: 297~316, 1963
- 3) 木村郁郎, 他 13名: 線維芽細胞抑制剤クロロキンによる悪性腫瘍の治療に関する基礎的ならびに臨床的研究。日内会誌 52: 213~222, 1963
- 4) HIRAKI, K. & KIMURA, I.: Studies on the treatment of malignant tumors with fibroblast-inhibiting agents. I. Fibroblast-inhibiting action of chloroquine. Acta Medicinæ Okayama 17: 231~238, 1963
- 5) HIRAKI, K. & KIMURA, I.: Studies on the treatment of malignant tumors with fibroblast-inhibiting agents. II. Effects of chloroquine on animal tumors. Acta Medicinæ Okayama 17: 239~252, 1963
- 6) HIRAKI, K. & KIMURA, I.: Studies on the treat-

- ment of malignant tumors with fibroblast-inhibiting agents. III. Effects of chloroquine on human cancers. *Acta Medicinæ Okayama* 18 : 71~86, 1964
- 7) HIRAKI, K. & KIMURA, I.: Studies on the treatment of malignant tumors with fibroblast-inhibiting agents. IV. Effects of chloroquine on malignant lymphomas. *Acta Medicinæ Okayama* 18 : 87~92, 1964
- 8) 平木 潔, 木村郁郎, 他 10 名: 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) —各種癌患者に於けるクロロキンの効果について—。総合臨牀 15 : 340~348, 1966
- 9) 平木 潔, 木村郁郎, 他 11 名: 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) —悪性淋巴瘤に対するクロロキンの効果—。総合臨牀 15 : 1170~1173, 1966
- 10) 平木 潔, 木村郁郎, 他 11 名: 線維芽細胞抑制剤による悪性腫瘍の治療に関する研究。癌の臨牀 12 : 499~511, 1966
- 11) 山形敏一: 癌化学療法の効果判定基準。日本癌治療学会雑誌 2 : 26~29, 1967
- 12) 桜井欽夫: 癌化学療法剤の研究の現状。癌の臨牀 6 : 215~219, 1960

## STUDIES ON THE COMBINED CHEMOTHERAPY OF MALIGNANT TUMORS: BASED ON THE ADMINISTRATION OF FIBROBLAST-INHIBITING AGENTS

IKURO KIMURA, YOSHIKI MORITANI, TAISUKE ONOSHI,  
YOSHITOMO NISHIZAKI, KOICHI SHIRAI, HIROMI TAKATA,  
AKIRA NISHISHITA, YOSHIRO TANIZAKI and IKUYA KUNIMASA  
Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School  
(Director : Prof. K. HIRAKI)

For the purpose of arresting both stromal connective tissue and parenchymal cancer cells, the combined therapy with fibroblast-inhibiting agents (Chloroquine and Phytonadione), anti-cancer agent (Mitomycin C or Cyclophosphamide) and Prednisolone was studied. The results were as follows.

In experimental studies of metastatic lung tumors of YOSHIDA sarcoma and EHRlich ascites cancer, the combined therapy was more effective than each single administration. In clinical application, considerable therapeutic effects of this combined therapy were obtained in various human cancers, particularly in lung cancers and malignant lymphomas. It is very interesting that transient prevention of aggravation was observed in the majority of these cancer patients.