

岡山医学会雑誌

第79巻7,8合併号(第872,873号)

昭和42年8月30日発行

615, 771, 7 : 612, 41

制癌剤の副作用防止に関する研究

岡山大学医学部第二外科教室(主任:砂田輝武教授)

助手 村田 雅彦

(昭和42年6月30日受稿)

目次

第1章 緒言	
第2章 実験材料並びに方法	
第1項 実験動物	
第2項 実験に使用した薬剤	
第3項 実験方法	
第3章 実験成績	
第1項 生存日数	2, 一回投与群
1, 連日投与群	
2, 一回投与群	
第2項 体重の変動	第4項 赤血球の変動
1, 連日投与群	1, 連日投与群
2, 一回投与群	2, 一回投与群
第3項 白血球の変動	第5項 血小板の変動
1, 連日投与群	1, 連日投与群
	2, 一回投与群
	第6項 腫瘍細胞に及ぼす影響(細胞効果)
	1, 連日投与群
	2, 一回投与群
	第4章 総括並びに考按
	第5章 臨床例
	第6章 結語

第1章 緒言

悪性腫瘍の根治的療法は外科手術を原則とするが、病勢の進行した切除不能癌に対しては、従来まったく姑息的な対症療法に終始していたのが実状である。癌の切除療法に関しては、手術手技のみでなく術前術後の管理および麻酔などの発達、癌の病態生理の理解向上の結果、飛躍的な進歩を遂げるに至ったが、治癒率の面では期待された成果を挙げられず、本切除療法にも超え難い限界のあることが痛感させられ

る。したがって今日現時点において、癌の治癒率を向上させるより良い手段方策としては、早期発見と切除療法の補助施策の関与にあるといつても過言でない。癌の早期診断の問題はさておき、この補助手段としては主として放射線療法、化学療法であり、今日特に後者の抬頭は目覚ましく、切除不能の悪性腫瘍に対しても積極的療法の一つとしての意義が期待されるようになった。

制癌効果を有する薬剤は多種多様で枚挙にいとまがないが、いずれも癌に特異的に作用するものでは

なく、ために正常の細胞器官特に造血臓器、消化管等に及ぼす副作用も軽視しえない現状で、時として制癌効果はきわめて顕著であるにも拘らず、毒性のために不幸な転帰をとる症例もあり、満足すべき有効量の薬剤を投与しえないことも多い。したがって、かかる制癌剤の副作用を軽減し、しかもより大量の薬剤を用いて制癌効果を高めようとする努力が払われ、今日まで種々の手段方法が発表されてきた。

制癌剤の投与経路の問題をついてみれば、静脈内注射による全身性投与よりも、腫瘍局所の動脈内に注射する方が薬剤の有効濃度も高く、しかも全身に及ぼす副作用もまた軽微である。このため局所流入動脈内への one shot 注入、概動脈内挿管による間歇的または持続注入療法などが施行され、特殊なものとして人工心肺を用いる局所灌流療法などが開発されるに至った。その他の投与経路としてはリンパ管内注入、体腔内注入などがあり、腫瘍局所への散布を行なうこともある。

制癌剤の1回の投与量または投与間隔の問題としては、小量持続、大量間歇投与など種々の組み合わせがあり、それらの長短が論じられている。

制癌剤自体の投与方法とは別に、その副作用を軽減する方法の一つとして、薬剤投与に骨髓移植を併用するもの、その他併用薬剤としてアデニン、チスチン、ステロイドホルモン等の有効性を強調するものなど数多あり、輸血も時に賞用される。さいきんでは、積極的副作用防止策として、制癌剤を中和する薬剤の研究開発が盛んとなり、2~3の薬剤がすでに登場し、その成果が期待される。

以上、制癌剤の副作用軽減策、防止策の概略をみたが、現状からより一步の前進を目途として、制癌効果を減弱せずに、しかも副作用を軽減し、日常簡単に使用しうる有効な薬剤を実験的に探索し、その結果これを一部臨床例に応用していささかの知見をえたので併せて報告する。

第2章 実験材料並びに実験方法

第1項 実験動物と実験腫瘍

実験用動物は体重 30g 内外の C₃H 均一雄性マウスで、固形飼料 MF で飼育した。これに Ehrlich 腹水癌細胞を生理的食塩水にて希釈し 0.2 ml 中に癌細胞 300×10⁴ 個を含んだ液を腹腔内に注入接種し使用した。

第2項 実験に使用した薬剤

Mitomycin C (以下 MMC と略記する): 1956年

泰¹⁸⁾により発見された抗腫瘍性抗生物質で、*Streptomyces Coespitosus* より産生される。現有制癌剤中もつとも広範なスペクトラムを有する薬剤の一つである。2 mg の MMC を生理的食塩水によつて希釈し 0.2 ml 中 0.01 mg ~ 0.1 mg として使用した。

塩化マグネシウム (以下 Mg と略記する): 日本薬局法の塩化マグネシウムを蒸留水で希釈して 0.2 cc 中 Mg を 1 mg として使用した。

Streptomycin (以下 SM と略記する): 硫酸 Dihydrostreptomycin で *Streptomyces griseus* によつて産生される抗菌性抗生物質である。1 g の SM を生理的食塩水にて 0.2 ml 中 2.25 mg として注射した。

Sarvinal: 移植悪性腫瘍に免疫抗性を示した動物の臓器より抽出除蛋白し、血液と等張とした免疫抗体を有する制剤である。

OX 物質 (以下 OX と略記する): X線照射した動物の正常臓器から抽出した不飽和脂肪酸で、抗腫瘍性があるといわれるものである。

Orotic acid: 核酸前駆物質の一つで細胞の代謝賦活に関係する。

Kidola: Orotic acid と Chloroquine との合成物質であり Orotic acid よりもその作用が強力であるといわれる。

第3項 実験方法

制癌剤としては MMC を使用し、投与量、投与方法、投与期間を変えて検討した。

被検マウスは6匹1群とする34群を作り、連日体重を測定し、一定間隔で白血球、赤血球、血小板数を測定、同時に腹水を採取してその性状を観察し、may-giemsa 染色と位相差顕微鏡により、腹水内細胞の変化を検索した。各群の投与薬剤、投与量、投与方法は表1に示す。

第3章 実験成績

第1項 生存日数

1, 連日投与群

癌接種後24時間より連日投与した群である。対照群の生存日数は14日より22日まで平均20日である。

MMC 単独群では17日より33日まで平均27.3日であり対照群に比し約7日の生存日数の延長がみられる。

MMC と SM 併用群においては、両者を腹腔内に混注したものは33日より64日まで平均45.3日、また SM を筋注したものは、25日より61日まで平均41日で、MMC 単独群に比し生存日数のかなりの延長

表 1 投与薬剤, 投与量, 投与方法, 投与期間

		投与薬剤および量	投与方法	投与期間	投与開始時
連 日 投 与 群	対照	Nacl 0.2ml/m	腹腔内	7日	24時間後
	1	MMC 0.01mg/m	腹腔内	"	"
	2	MMC 0.01mg/m + SM 0.255mg/m	腹腔内混注	"	"
	3	MMC 0.01mg/m + SM 0.225mg/m	MMC 腹腔内 SM 筋注	"	"
	4	MMC 0.01mg/m + Mg 1mg/m	腹腔内混注	"	"
	5	MMC 0.01mg/m + Mg 1mg/m	MMC 腹腔内 mg 筋注	"	"
	6	MMC 0.01mg/m + kidola 0.12mg/m	腹腔内混注	"	"
	7	MMC 0.01mg/m + Orotic Acid 1mg/m	"	"	"
	8	MMC 0.01mg/m + OX 2% 0.1ml/m	"	"	"
	9	Sarvinal 0.1ml/m	腹腔内	"	"
	10	MMC 0.01mg/m + Sarvinal 0.1ml/m	Sarvinal 3日間投与後癌接種	24時間後より	MMC 5日間
11	MMC 0.01mg/m + Sarvinal 0.1ml/m	腹腔内混注	7日	24時間後	
一 回 投 与 群	対照	Nacl 0.2ml/10g	腹腔内	1回	24時間後
	1	MMC 0.1mg/10g	腹腔内	"	"
	2	MMC 0.1mg/10g + SM 2.25mg/10g	腹腔内混注	"	"
	3	MMC 0.1mg/10g + SM 2.25mg/10g	MMC 腹腔内 SM 筋注	"	"
	4	MMC 0.1mg/10g + Mg 1mg/10g	腹腔内混注	"	"
	5	MMC 0.1mg/10g + Mg 1mg/10g	MMC 腹腔内 Mg 筋注	"	"
	6	MMC 0.1mg/10g + Kidola 0.12mg/10g	腹腔内混注	"	"
	7	MMC 0.1mg/10g + Orotic Acid 1mg/10g	"	"	"
8	MMC 0.1mg/10g + OX 2% 0.2ml/10g	"	"	"	
投 与 群	1	MMC 0.05mg/10g	腹腔内	1回	24時間後
	2	MMC 0.05mg/10g + SM 2.25mg/10g	腹腔内混注	"	"
	3	MMC 0.05mg/10g + SM 2.25mg/10g	MMC 腹腔内 SM 筋注	"	"
	4	MMC 0.05mg/10g + Mg 1mg/10g	腹腔内混注	"	"
	5	MMC 0.05mg/10g + Mg 1mg/10g	MMC 腹腔内 Mg 筋注	"	"
	6	MMC 0.05mg/10g + Kidola 0.12mg/10g	腹腔内混注	"	"
	7	MMC 0.05mg/10g + Orotic Acid 1mg/10g	"	"	"
	8	MMC 0.05mg/10g + OX 2% 0.2ml/10g	"	"	"
	1	MMC 0.05mg/10g	腹腔内	1回	3日後
	2	MMC 0.05mg/10g + SM 2.25mg/10g	腹腔内混注	"	"
	3	MMC 0.05mg/10g + SM 2.25mg/10g	MMC 腹腔内 SM 筋注	"	"
	4	MMC 0.05mg/10g + Mg 1mg/10g	腹腔内混注	"	"
	5	MMC 0.05mg/10g + Mg 1mg/10g	MMC 腹腔内 Mg 筋注	"	"

がみられるが, SM 使用法の違いによる生存日数の間には有意の差がない。

MMC と Mg 混注群では14日より33日まで平均23.5日, Mg を筋注したものは, 11日より33日まで平均27.7日であり, 生存日数は, MMC 単独群との間, また Mg 使用法の間にも有意の差はない。

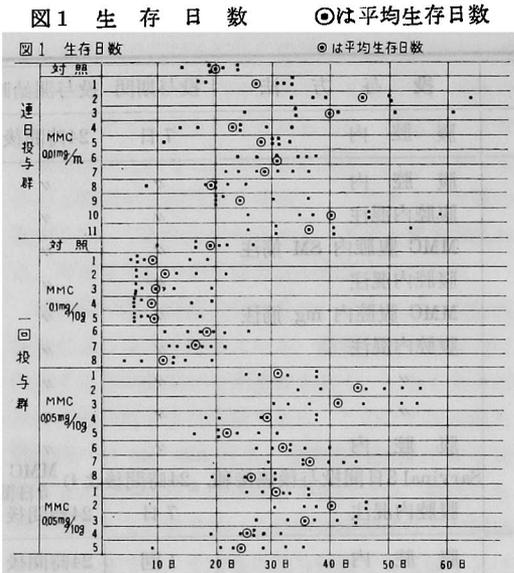
MMC と Kidola 併用群では24日より37日まで平均31.3日である。

MMC と Orotic acid 併用群では22日より36日まで平均28.8日である。

MMC と OX 併用群では9日より25日まで平均18.8日である。

Sarvinal 単独群では20日より36日まで平均24.3日である。

MMC と Sarvinal 併用群では25日より53日まで平均36.5日である。



Sarvinal を正常マウスに3日間投与後癌を接種し、これに MMC を5日間投与したものは25日より58日まで平均40.8日である。

2, 1回投与群

対照群の生存日数は、10日より26日まで平均18.5日である。なおこの1回投与群は癌接種24時間後 MMC 0.1mg/10g 使用群、MMC 0.05mg/10g 使用群、癌接種3日後 MMC 0.05mg/10g 使用群の3群に分ける。

1, MMC 0.1mg/10g 使用群

MMC 単独群では、5日より18日まで平均8日である、

MMC と SM 混注群は、6日より21日まで平均11.7日、また SM を筋注した群は6日より19日まで平均9.3日である。

MMC と Mg 混注群では、6日より19日まで平均8.1日、また Mg を筋注した群では6日より17日まで平均8日である。

MMC と Kidola 併用群では、11日より25日まで平均18日である。

MMC と Orotic Acid 併用群では13日より21日まで平均16.3日である。

MMC と OX 併用群では、4日より19日まで平均11.3日である。

2, MMC 0.05mg/10g 使用群

MMC 単独群では、25日より37日まで平均31.7日である。

MMC と SM 併用群では34日より55日まで平均45.6日、また SM を筋注した群では30日より54

日まで平均41.5日である。

MMC と Mg 併用群では、18日より37日まで平均28.5日、Mg を筋注した群では16日より30日まで平均22.7日である。

MMC と Kidola 併用群では27日より39日まで平均32.5日である。

MMC と Orotic Acid 併用群では29日より44日まで平均35.7日である。

MMC と OX 併用群では19日より30日まで平均25.7日である。

3, MMC 0.05mg/10g 使用群

(3日後)

MMC 単独群では、25日より36日まで平均31.3日である。

MMC と SM 併用群では30日より52日まで平均41日であり、SM を筋注した群では27日より44日まで平均35.8日である。

MMC と Mg 併用群では、19日より31日まで平均26.7日であり、Mg を筋注した群では、9日より35日まで平均24.7日である。

第2項 体重の変動

I. 連日投与群 図2

対照群は、腹水の貯溜により1週間後まで1日1gの割合で増加、以後ややゆるやかなカーブで増加し20日で死亡した。死亡時には全例10~16gの体重増加をみた。

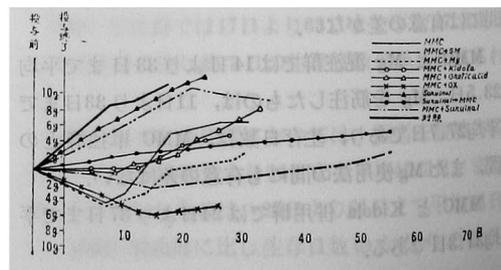
MMC 単独群では、投与終了後1週間で約4.3g減少し、以後増加の傾向を示し、17日後には投与前の体重に復し、その後は増加の一途を辿る。

MMC と SM 併用群では、投与終了14日後がもつとも減少せる時期で、平均3.2gの減少となる。以後非常にゆるやかなカーブで増加しはじめるが、30日後も投与前の体重に復さないものもあり、以後もゆるやかなカーブで増加してゆく。

MMC と Mg 併用群では、投与終了7日後がもつ

体重の変動

図2 連日投与群



とも減少せる時期で平均 3.8g 減少, 以後急激に増加の傾向を示し, 20日後には投与前より 6g 前後の増加をみるが, それ以後はあまり増減をみなかつた。

MMC と Kidola 併用群では, 全例において14日後まで増減なく, 以後漸次増加の傾向をしめし, 25日後には投与前より平均 4.2g の増加があり, それ以後もゆるやかなカーブで増加する。

MMC と Orotic acid 併用群では, 投与終了7日後まで増減なく, それ以後は1週間に 1g の割合で増加の一途を辿る。

MMC と OX 併用群では, 1例は投与終了7日後より1週間に 1g の割合で増加したが, 他はすべて14日後まで平均 4.8g 減少し, それ以後2例は増加の傾向を示さず死亡, 3例は 0.2~0.8g 増加して死亡した。

Sarvinal 単独投与群では, 投与終了3日後より1日 0.3~0.6g の割合で増加を示し, 20日後には全例 10g 以上増加した。

Sarvinal 投与後癌接種し以後 MMC を投与せる群では, MMC 投与後より21日間は全く増減をみず, 以後1週間に 1g の割合で増加し長期間生存した。

MMC と Sarvinal 併用群では, 投与終了20日まで漸次増加し平均 10g 増加するが以後やや減少の傾向がみられた。以後1週間に 1g の割合で増加する。

II. 1回投与群 図3

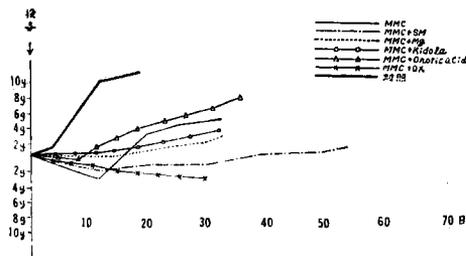
対照群は5日後より急に増加しはじめ, 20日後に1例は投与前より 18g 増加した。

MMC 単独群では, 投与後12日まで減少の傾向を示すが, 3g を限度として以後急激に増加を来す。

MMC と SM 併用群では, 連日投与群とほとんど差はないが, 連日投与群に比較して減少度がやすすくない。

MMC と Mg 併用群では, まつたく減少はみられず, 投与後よりゆるやかなカーブで減少する。

図3 一回投与群



MMC と Kidola 併用群では, 1例のみ投与後3日より増加しはじめたが他の例はすべて7日後より増加の傾向をしめた。しかしながら, MMC 単独群に比較するとゆるやかなカーブで増加する。

MMC と Orotic acid 併用群では, 連日投与群より増加の傾向が強く, 7日後より1日 0.2g の割合で増加した。

MMC と OX 併用群では, 1例のみ6日後より増加したが, 他はまつたく増加の傾向がみられず, 30日後全例死亡した。

第3項 白血球数の変動

I. 連日投与群 図4

対照群は, 投与終了7日後より減少を示し, 15日後より急激に減少し死亡した。

MMC 単独群では, 1例において投与終了時までに急に投与前の20%増加したが, その他は4日で投与前に復し, 以後全例漸次減少し, 14日後には投与前より平均22%の減少をみた。それ以後はきわめて徐々に増加の傾向を示した。

MMC と SM 併用群では, 投与終了時にもつとも高度の減少をみ, 5日後には16%減少, 14日後には逆に投与前より11%増加ときわめて急速に回復, それ以後はまつたく増減を示さなかつた。

MMC と Mg 併用群では, 投与終了時0.3%の減少をみたのみで, 以後はむしろ増加の傾向を示した。

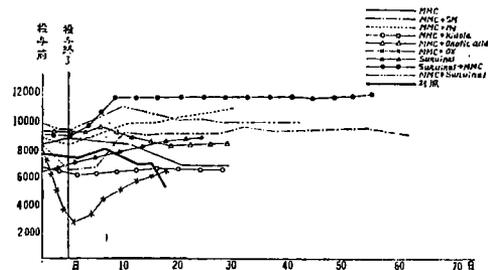
MMC と Kidola 併用群では, 投与終了時8%の減少をみたが, 14日後には投与前に復し, 以後著明な増減をみなかつた。

MMC と Orotic acid 併用群では, 投与終了時には増減なく, 7日後約0.8%増加したが, 20日後には逆に8.6%減少を来し, 以後増減をみなかつた。

MMC と OX 併用群では, 投与終了時64%と著明な減少を来し, 3日後には, 55%, 5日後には48%

白血球の変動

図4 連日投与群



とやや増加してきたが、18日後なお38%減少しており、それ以後は殆んど変動なく、40%近い減少を示したまま死に至つた。

Sarvinal 単独群では、投与終了3日後にやや増加の傾向あり、7日後には約15%増加、15日後には22%増加した。

Sarvinal を3日間投与した後癌接種し、その後MMCを投与した群では、投与終了時約2%減少、7日後には投与前より19%増加、以後はまったく減少をみながつた。

MMC と Sarvinal 併用群では、投与終了時2%減少したが、3日後には投与前に復し、7日後急に17%増加をみ、20日後には再び投与前に復し、以後著明な変動をみながつた。

II. 1回投与群 図5

対照群は、16日まで増減をみながつたが以後急激に減少した。

MMC 単独群では、ゆるやかなカーブで11日後まで12%の減少をみたが、以後1週間に5~6%の割合で増加した。

MMC と SM 併用群では、まったく増減をみず、投与前の値を上下するのみであつた。

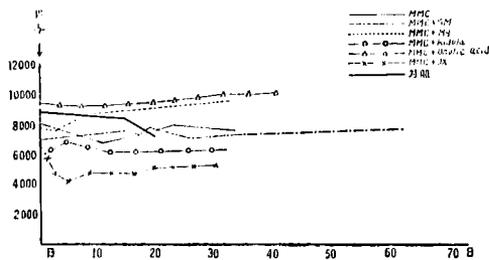
MMC と Mg 併用群では、投与後3日に0.5%減少し以後急に増加し7日後には投与前より4%増加、それ以後はゆるやかなカーブで増加した。

MMC と Kidola 併用群では、投与後3日には24%増加ときめて急激な増加をみたが、10日後には8%の増加とやや減少した。しかしそれ以後は増減をみながつた。

MMC と Orotic Acid 併用群では、投与後3日には変化なく、10日後には0.8%減少した。

MMC と OX 併用群では、投与後3日に41%減少し、10日後には36%減少となつた。

図5 一回投与群



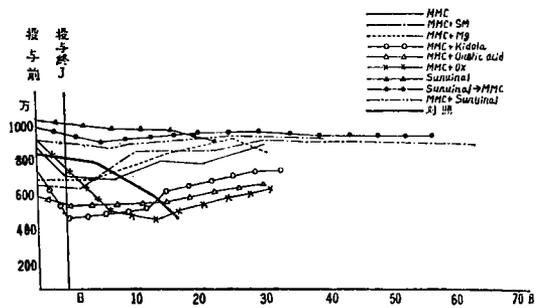
第4項 赤血球の変動

I. 連日投与群 図6

対照群では、投与終了後3日まではやや減少した

赤血球の変動

図6 連日投与群



が、それ以後急激に減少の傾向をしめし、18日後には33%減少した。

MMC 単独群では、投与終了時には約15%減少、7日後には24%減少したが、12日後には投与前に復し、以後著明な変動はみられなかつた。

MMC と SM 併用群では、投与終了時に1%減少しており、5日後まで変化なく、6日後より増加の傾向を示し、30日後には投与前に比較して28%増加した。

MMC と Mg 併用群では、投与終了後5日に3%減少し、それ以後増加し、17日後には20%増加した。その後やや減少の傾向を示したが、27日後なお16%増加していた。

MMC と Kidola 併用群では、投与終了後7日には40%と著明な減少をみ、12日後には37%、以後急に増加し、30日後には投与前に復した。

MMC と Orotic Acid 併用群では、投与終了時には9%減少、17日後も8%減少と増加せず、以後は回復の傾向強く、30日後には投与前よりやや増加した。

MMC と OX 併用群では、投与終了後7日には48%減少、14日後には56%ときわめて著明な減少をみた。以後やや回復の傾を示したが、30日後なお32%減少していた。

Sarvinal 単独群では、投与終了時8%の減少があり、そのままの状態増減なく、17日後よりやや減少の傾向がみられたのみであつた。

癌接種前に Sarvinal を投与し、その後MMCを投与した群では、投与終了5日後には10%減少したが、11日後には投与前に復し以後増減をみながつた。

MMC と Sarvinal 併用群では、投与終了後7日に2%減少、10日後には投与前に復し以後増減はみられなかつた。

II. 1回投与群 図7

対照群は、5日後より減少し、17日後には20%減少した。

MMC 単独群では、明らかな変動はみられなかった。

MMC と SM 併用群では、まったく増減をみなかった。

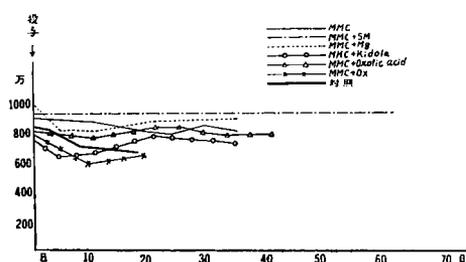
MMC と Mg 併用群では、投与後3日に20%減少し、9日後までその状態が持続し、以後漸次増加の傾向を示した。

MMC と Kidola 併用群では、投与後7日に18%減少したが、20日後には投与前に復した。

MMC と Orotic Acid 併用群では、連日投与前とほとんど差がなく、10日後わずかに減少をみた。

MMC と OX 併用群では、投与後7日に22%減少し、17日後には16%減少とやや回復の傾向がみられた。

図7 一回投与群



第6項 血小板数の変動

I. 連日投与群 図8

対照群では、投与終了後3日に13%減少し、13日後には34%減少、以後減少の一途を辿った。

MMC 単独群では、投与終了時は32%減少、5日後には40%減少し、以後徐々に回復したが、30日後においてなな12%の減少を示した。

MMC と SM 併用群では、投与終了時39%減少していたが、3日後より急激に増加の傾向を示し、9日後には投与前に復した。以後増減なく経過した。

MMC と Mg 併用群では、投与終了後5日に67%減少し約1/3となつたが、以後回復は速く13日後には20%減少となつた。しかし投与前に復することなく死亡した。

MMC と Kidola 併用群では、投与終了後5日には2%減少、15日後には34%減少し、以後徐々に回復したが、30日後においてなお16%の減少を示していた。

MMC と Orotic Acid 併用群では、投与終了後5日に12%減少、14日後には投与前よりむしろ増加し、以後増減なく経過した。

MMC と OX 併用群では、投与終了後5日に20%減少、7日後36%、14日後には62%減少となつたが、以後17日目よりやや回復の徴候を示した。しかし30日後なお30%の減少を示した。

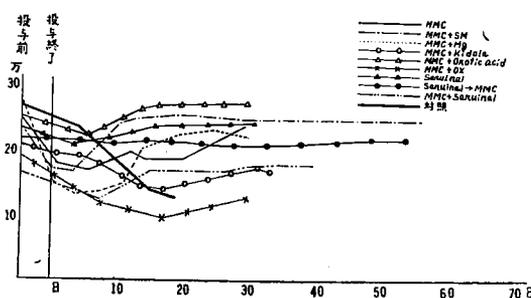
Sarvinol 単独群では、投与終了時に12%の減少を来し、以後ほとんど増減をみなかった。

癌接種前に sarvinol を投与し、その後 MMC を投与した群では、殆んど増減なく経過した。

MMC と sarvinol 併用群では投与終了後7日までに22%減少したが、以後回復に向い、14日後には投与前よりやや増加し、それ以後はまったく増減をみなかった。

血小板の変動

図8 連日投与群



II. 1回投与群 図9

対照群は、投与後5日に10%減少し、17日後には22%減少した。

MMC 単独群では、投与後7日に28%減少し、17日後には10%、30日後には6%の減少を示した。

MMC と SM 併用群では、投与後3日に19%減少し以後増加して、15日後には投与前に復した。その後はやや増加の傾向を示したが、ほとんど変動はなかった。

MMC と Mg 併用群では、投与後3日に22%減少し、17日後には投与前に復した。

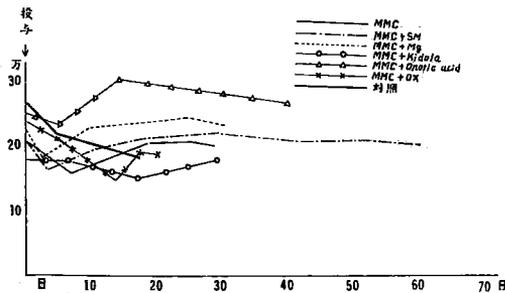
MMC と Kidola 併用群では、投与後7日まで変化なく以後減少し、14日後には17%減少となつたが、28日後には投与前に回復した。

MMC と Orotic Acid 併用群では、投与後5日に8%減少、6日後より増加しはじめ、14日後には投与前より16%の増加となつた。

MMC と OX 併用群では、投与後7日に18%減少、

14日後には32%減少となるが、以後急激に増加し、17日後には17%の減少となった。

図9 一回投与群



第6項 腫瘍細胞におよぼす影響 (細胞効果)

I. 連日投与群

MMC 単独群では(写真1), 投与終了後3日で腫瘍細胞は著しく減少し, 染色体の散乱した細胞がみられ, 5日後には細胞の減少はあるが, 正常に近い細胞も散見される。しかし, 原形質の離断をみる細胞もかなりあり, 腹水は出血傾向の出現のためか血性となる。7日後には細胞数はさらに少なくなり, 核の崩壊著明, 10日後には前者と著変はないが, 14日後には巨細胞の出現をみ, 原形質の離断, 核の変性著明な細胞が多いなか正常腫瘍細胞が出現する。21日後には腹水は血性でなくなり, 腫瘍細胞が増加し, 28日後には多少の変性があるが正常腫瘍細胞がほとんど全部を占める。

MMC と SM 併用群では(写真2), 投与終了後3日目に腫瘍細胞の崩壊像著明で, 5~7日後には原形質の流出したもの, また核の断裂したものがみられる。10~14日後では, 腫瘍細胞はきわめて少なく数視野に1個あるのみであり, また腹水は血性を帯びてくる。なお, やや異相に乏しくなる。21日後もほとんど変化なく, 28日後には原形質内に空泡を有する細胞をみるが, 正常に近い細胞もわずかに出現する。42日後では細胞は一般に小さいが, 正常腫瘍細胞がかなり増加して来る例もある。

MMC と Mg 併用群では(写真3), 投与終了後3日で細胞数はきわめて少なくなり, 5日後はさらに減少し腹水は血性となる。7日後は前者とほとんど変化なく, 10~14日では細胞は一般に小さくなり, 原形質の離断強く, 変性細胞が多くなる。21日後には巨細胞が出現し, 核の崩壊が著明, しかし正常腫瘍細胞もみられる。28日後には, 細胞数はかなり増

加するが変性像を示す細胞も多い。

MMC と Kidola 併用群では(写真4), 投与終了後3日で原形質の分裂流出せるもの, 核の崩壊著明な細胞もあり, 7日後には位相差に乏しくなり原形質の変性, 染色体の崩壊著明となる。14~21日後には腹水は血性となり, 細胞数は少なく高度の変性を来した細胞を散見する。28日後には正常に近い細胞の出現をみ, 35日後にはさらにその数を増す。

MMC と Orotic Acid 併用群では, 投与終了後3日で原形質の膨化流出, 染色体の断裂あり, 7日後では位相差に乏しくなり細胞の崩壊著明となる。14日後には巨細胞がみられ, 原形質の突起流出がみられる。21日後には, 腹水中の出血著明で正常な細胞もみとめられる。

MMC と OX 併用群では, 投与終了後3日で腫瘍細胞は少なく, 7~14日後には原形質の断裂, 核の変性著明となり, 21日後には腫瘍細胞はきわめて少なく, 変性も高度であつた。

Sarvinal 単独群では(写真5), 投与終了後3日で核の崩壊せる細胞がみられ, 5~7日後には, 細胞原形質内に空泡の散在する細胞が多くなり, 14日後では前者と著変はないが, 原形質内に大空泡があり, また印環細胞等が出現する。21日後には正常腫瘍細胞が多くなり, 28日後には腫瘍細胞が密集する。

癌接種前3日間 Sarvinal を投与し, その後 MMC を投した群では(写真6), 投与後3日で原形質の離断, 核の崩壊が強く, 7日後には, 細胞の縮小化がみられる中に巨細胞があり, また細胞数が減少する。14~21日後には著変なく細胞数はきわめて少ない。28日後には, 2例に正常な腫瘍細胞の出現をみた以外には著変なく, 42日後も生存せるものでは細胞数はきわめて少なかった。

MMC と Sarvinal 併用群では(写真7), 投与終了後3日で核の崩壊が著明で, 7日後には, 巨細胞, 印環細胞が出現し, 14~21日後には, 原形質の離断著明となり, 28日後には正常に近い細胞も出現するが, 35日後も巨細胞, 原形質内に大空泡を有する細胞がなお多数にみられた。

II. 1回投与群

1. MMC 0.1mg/10g 使用群(写真8)

MMC 単独群では, 投与後1時間では細胞の変性は殆んどみられない。3時間後では原形質内に小さい空泡のみられる細胞があり, 6時間後には空泡の数が増加するとともに染色性もやや低下し, また原

形質の流出をみる細胞もわずかに認められる。12時間後では細胞数が少なく、原形質内の空泡が著明となり、また原形質の離断もみられる。24時間後には分裂途中において変性を来すものがあり、染色体の断裂がみられる。48時間後では破壊された細胞が多数あり、巨細胞の出現、染色体の断裂は一層著明となる。7日後には破壊された細胞が散見されるのみとなる。

MMC と SM 併用群では(写真9)、投与1時間後すでに原形質周辺に小空泡小突起がみられる。3時間後では著変なく、6時間後では巨細胞が出現し、原形質の突起があり染色性の低下がみられる。12時間後では細胞数が減少し、原形質の断裂あり、破壊された細胞は数個づつ凝集した像を示し、これは24時間後でもあまり変化がない。正常な細胞は全視野に数個存し、48時間後には完全に破壊された細胞、ないし分裂途中で強い変性を示す細胞がほとんどである。7日後には正常細胞はまったくみられず、血球の中に破壊された細胞が散見される。

MMC と Mg 併用群では(写真10)、投与1時間後は変化なく、3時間後では染色性の軽度の低下を示し、6時間後では細胞数が少なくなるとともにやや腫大し、染色体の癒合がわずかにみられる。12時間後では腹水はやや血性となり、細胞は原形質内に空泡がみられ、一部では空泡が密集している。24時間後では出血傾向が強くなり細胞数はさらに減少する。48時間後では前者と著変はないが、変性が強く原形質の離断、核の崩壊が著明となり、破壊された細胞が凝集してくる。7日後には細胞数はきわめて少なく、それもほとんど原形質を止めぬくらいに破壊されており、血性腹水であった。

MMC と Kidola 併用群では、投与後3日で細胞数はきわめて少なく、やや凝集して散在し、染色体の断裂をみた。5~7日後では原形質の流出、核の変性高度となり位相差に乏しくなった。10~14日後では、1視野に2~3個のやや小さくなった変性の強い細胞をみるのみで、21日後にも正常細胞はみられなかった。

MMC と Orotic Acid 併用群では、投与後3日で細胞数の減少があり、5~7日後では原形質の膨化流出があり、10~14日後ではきわめて変性高度であり細胞数もさらに減少する。21日後には細胞の凝集化がみられ、核の崩壊が著明であった。

MMC と OX 併用群では、投与後3日で細胞数は少なくなり、5日後ではさらに少なくなり、7日後

には出血傾向のため腹水は血性となり、原形質に空泡形成、核の断裂が著しい、10日後には強い変化を示す細胞がわずかに散見される程度となった。

2, MMC 0.05mg/10g 使用群(写真11)

MMC 単独群では、投与後3日で核の離断、原形質の断裂があり、5~7日後では原形質の流出および断裂があり、染色性が低下する。10~14日後では、細胞は全般に小さくなり、数もさらに減少する。21日後には巨細胞が散見され、原形質内に巨大な空泡を有するもの、また原形質の離断がさらに著明にみられる。28日後になると所々に正常に近い細胞が出現し、35日後になるとさらにその数を増すが位相差に乏しく、破壊された細胞もみられる。

MMC と SM 併用群では(写真12)、投与後3日で核の崩壊がみられ、7~14日後では染色体が断裂し散乱した像を呈する。また原形質の流出離断が著明である。21日後には細胞はきわめて小さくなり凝集塊をつくり、まったく変性に陥った細胞がみられる。28日後には位相差に乏しく、著明な変性像を呈する細胞が大多数を占め融解した細胞もみられる。42日後においては、正常に近い細胞の出現をみた例もあるが、多くはまったく細胞の消失したものであった。

MMC Mg 併用群では、投与後3日で細胞は全般的に小さくなるが、5~7日後には原形質内に空泡を形成する細胞が多く、核の断裂像がみられる。14日後には腹水はやや血性となり、細胞数はあまり減少しないが染色性が低下し核の崩壊した細胞が多い。21日後になると細胞数は減少して3~10個ぐらいの凝集塊をつくり、28日後には正常細胞が出現しはじめ、35日後になるとさらにその数を増す。

MMC と Kidola 併用群では、投与後3日で核の崩壊がみられ、7日後には原形質の流出せる細胞が出現するほか、細胞は全般的に小さくなる。10~14日後には原形質の離断および染色体の崩壊した細胞とともに、巨細胞の出現をみる。21日後には細胞数はきわめて少なくなり、強い変性に陥った細胞が散見されるていどで、28日後もあまり変化がなく、正常細胞はほとんどみられなかった。

MMC と Orotic Acid 併用群では(写真13)、投与後3日で原形質の離断せる細胞および巨細胞が出現し、7日後にはこれら細胞はさらに強い変性像を示す。14日後には位相差に乏しくなり、染色体の断裂散乱が著明となる。21日後には原形質の膨化、流出、あるいは突起を出すものなど、いろいろの異常を呈

する細胞が多く、28日後には正常に近い細胞の出現をみる。

MMC OX 併用群では(写真14)、投与後3日で原形質に空泡形成、巨細胞がみられ7日後には核の崩壊著明、14日後にはさらに高度となり、数も減少し位相差に乏しくなる。また出血が著明となる例もあった。28日後には細胞は互に融合し、変形が著明であった。

第4章 総括及び考按

制癌剤の副作用を軽減し治療効果を増大させるため、従来より種々の方法が考案、実施され、それぞれにあるていどの効果を挙げている。すなわち、動脈内投与法としては Kloop⁴⁾ らに始まり、白羽¹⁾、Sullivan⁸⁾ らと飛躍的な進歩を遂げ、特殊な方法としては Creach⁵⁾ らによる局所灌流療法 of the 創始により、本法が副作用軽減、腫瘍効果増大の一理想型として脚光を浴び、本邦でも砂田⁶⁾⁷⁾ らに始まり各地で多数の有効例をみるようになった。動脈内持続投与法と局所灌流法には共に長短があり、砂田⁶⁾ らはこれを併用することによつてきわめて顕著な効果が期待しようといっている。友田²⁾ は消化器癌の手術は、手術操作により癌細胞の手術野への散乱と門脈内流入を考慮して、制癌剤を腹腔内および門脈内に注入している。また山田³⁾ は末期癌患者に対し、抗癌剤を100~300mlの5%糖液にうすめて人工腹水を作り、これを腹腔内に注入した。制癌剤の投与間隔、投与量などについても、小量、大量、連日、間歇と種々の組合わせがあり、島田¹²⁾ は MMC 4~6 mg 週2回投与がもつともよいとしている。制癌剤の大量投与に際して骨髓移植を併用すると、副作用をかなり軽減しようという服部¹⁰⁾ の報告もある。根治手術と制癌剤の併用も、術前、術中、術後と各期にわたり投与することが望ましいが、副作用の点でいずれかに重点を置くべきかを検討する必要がある。小林¹¹⁾ は術前投与により、摘出したリンパ節内の転移巣に著しい変化を認めており、術後合併症を考慮した上で適宜投与する必要がある。薬剤の併用に関しても諸種の研究があり、佐藤¹³⁾、石原¹⁴⁾ は副腎皮質ホルモンの併用を、徳山¹⁵⁾、山形¹⁶⁾ は制癌剤の数種併用を推奨している。なお山下¹⁷⁾ は化学療法と放射線療法の併用が、きわめて有効であるという。

制癌剤の副作用を軽減する方法の一つとして、抗腫瘍性のない薬剤の併用も盛んで、アデニン、コパ

ルトグリンボール、チスチン、総合アミノ酸、アドレノクローム、各種ビタミン剤、強力ミノファーゲンC等その報告は板挙にいとまがない。

抗腫瘍性抗生物質として本邦で発見され、しかも現有薬剤中もつとも抗腫瘍スペクトラムの広い MMC を投与するとき、SM, Mg, Orotic Acid, Kidola, OX, sarvinal を併用して、それらがいかに MMC の抗腫瘍性を減弱させず、しかも副作用を軽減するかを実験的に追究した。

MMC はその構造式中に、それぞれ抗癌性を有するキノン、ウレタン、エチレンイミン環を持ち、強力な抗腫瘍性を発揮する。MMC の静脈内注射による LD₅₀ は 0.05mg/10g、腹腔内投与では 0.052mg/10g、皮下注射では 0.078mg/10g であるといわれる。streptomycin と塩化マグネシウムに関しては Tatum¹⁹⁾ が MMC は DNA の生合成を阻害するが、この作用は Mg⁺⁺ の存在を必要とし SM で拮抗されるという興味ある報告を行なつている。Sarvinal については抗癌補助剤として、また副作用防止としての効果が期待される。Orotic Acid, Kidola では核酸前駆物質としての働きで、細胞の賦活、蛋白質、糖質、脂質の代謝にも好影響を及ぼすことによる効果がうかがわれる。OX 物質は、山本、伊丹²¹⁾ のいう X 線照射を受けた正常細胞から産出される一種の細胞毒で、これが腫瘍細胞の破壊を導くものであり、人体に使用して骨髓障害のほとんどみられない抗腫瘍剤である。

以上により、実験成績の総括と、それに対していささかの考按を加えてみたい。

1. 生存日数について

白淵²²⁾ は MMC 10γ/m 連日投与により、大多数は腹水腫瘍細胞は消失し著明な延命効果があつたといひ、酒井²³⁾ は 5~20μg/m 投与で体重増加が抑制され、生存日数の延長を認めており、芝²⁴⁾ は 2.5~20μg/m の投与で延命効果があり、特に 10μg/m で著明であつたと報告している。また鎌田²⁵⁾ らは MMC の投与量が多すぎるとその毒性のため早期に死亡したが、適当な量によつては MMC は生体内で非常に安定であり、腫瘍細胞をつよく破壊しないが細胞代謝に重要な酸化還元を阻害し、増殖を抑えるため少量の投与で担癌動物の延命がみられると報告している。

私の実験では連日投与の場合 MMC 0.01mg/10g 単独投与の生存日数、最高33日、平均27.3日に比較して S. M 0.025 mg/m 併用群においては最高64日、

平均45.3日とはるかに延命効果があつた。また sarvinal を併せ投与した群も MMC 単独群より有効であつた。Kidola 併用群はわずかに有効であり、Orotic Acid 併用群では有意の差はなく Mg 併用群、OX 併用群ではむしろ生存日数は短縮した。1回投与群においては MMC 0.1mg/10g 使用群と MMC 0.05mg/10g 使用群に分けたが、MMC 0.1mg/10g 使用群はすべて対照群（食塩水投与群）に比し短命であつた。これは MMC の毒性の方がより表面化したためであろう。鎌田は6日間 5mg/kg 使用し腫瘍細胞はまったく消失したが、投与終了後6日の間に全例死亡したと報告していることに相似している。MMC 0.05mg/10g 単独群は平均31.7日であつたが、これに SM 2.25 mg/10g を併用すると 45.6日と、これまた連日投与と同様にきわめて有効であつた。なお、他の薬剤使用群では、Sarvinal を前もつて投与した後 MMC を投与した群で延命効果があつたほか、他の群では有意の差がないか、またわ生存日数が短縮した。

2. 体重の変動について

連日投与群では、腹水はみとめられるが癌細胞は少なくなる。そして、腹水があるにもかかわらず体重が一時的に減少するのは、MMC の副作用の1つである食欲不振によるものと考えられる。MMC 単独群では、1週間で 4.3g 減少するが、以後体重増加とともに腹水も増加し、正常癌細胞が出現する。SM 併用群では、2週間後 3.2g 減少し腹水のまったくなくなつた例もあり、30日後にも体重の増加を示さず、50日後やや増加したものがあつた。Sarvinal 投与後 MMC 投与を行なつた群では、体重の増減はなく延命効果があつた。他の群、すなわち Kidola、Orotic Acid 併用群ではまったく減少がみられず、1～2週間後より増加した。OX 併用群では、1例のみ増加の傾向がみられたが、その他の例はすべて減少した。

1回投与群における MMC 単独群では一時減少するが、後急激に増加する。SM 併用群は連日投与群とほとんど変りないが、減少度がやや少ない。Mg 併用群では、減少はまったくなく漸次増加する。Kidola 併用群では、1例をのぞきゆるやかなカーブで増加し、Orotic Acid 併用群は、連日投与群より増加の傾向が強い。OX 併用群はまったく増加をみなかつた。

3. 白血球の変動について

MMC の副作用のうちでもつとも注目されるもの

であり、これについては従来から多くの報告がなされている。すなわち、山本²⁶⁾は、白血球減少のため制癌剤投与療法を中止しなければならないことがあるが、白血球減少は違和感、感染、血球再生能物質代謝障害、および局所組織障害等の問題と複雑に関連しているから、白血球のみを指標とするわけにゆかず、全身的な代謝状況を検討することが必要であること、また白血球の減少は、リンパ球の減少で回復時に増加する白血球は桿状核白血球とリンパ球にあるとし、骨髓系障害とリンパ系障害は分けて考えられるべきだといっている。山田²⁷⁾はさらに、白血球減少は全身的な因子が関係するが肝機能、腎機能が重大な関連を有するとし、白血球増多剤は抗癌剤を投与する以前に投与を開始すべきであると強調している。現在白血球増多剤として多くの薬剤が発表されているが、主なものでは、Lecoq²⁸⁾がプリン誘導体の一種であるアデニンが白血球増加作用があることを明らかにして以来、東²⁹⁾は制癌剤とアデニン（ロイコン）を1日 10～60mg 併用して81.3%の効果を認め、宮崎³⁰⁾は1日 20mg 筋注して6例中5例に有効であつたとし、また Zara³¹⁾は1日 200～240mg 使用している。山口は、アデニンと抗癌剤の投与量の最適比に関する検討が肝要であるというなど、アデニン使用報告はきわめて多い。このほか季³²⁾は、Adenin に Adenochrome monosemi carbazone を加えた制癌剤レオポンを、1日 20mg 使用して効果があつたと報告、田口³³⁾は Vitamin B6（塩酸ピリドキシン）30mg に葡萄糖 100mg、さらに、肝の解毒機能を高める胆汁成分 50mg を加えた製剤グラビトンを使用し有効率85%を挙げ、グラビトンとアデニンを併用するならさらに有効率が高くなると報告している。これらの報告者の多くは、いずれも白血球数が3000になることを限度として、投与中止または制限を提唱している。

私の行なつた実験によると、連日投与群において、Sarvinal を投与した後 MMC を使用せる群、および Orotic Acid 併用群ではまったく減少をみず、MMC と Sarvinal の併用群は、一時2%の減少をみたのみでただちに投与前に復し、Mg 併用群は、投与終了時わずかに減少をみたのみで漸次増加し、SM 併用群は、投与終了後5日には投与前の16%減少を示したが、2週間後には投与前より11%増加した。これに対して MMC 単独群は、投与終了2週間後には22%減少し以後漸次回復したが、回復速度は非常に緩慢であつた。OX 併用群では、投与終了時

64%減少と投与前の約1/3となり、減少率がきわめて高く、回復しないまま死亡した。

1回投与群では、連日投与群と大差なく、Kidola併用群、Orotic Acid併用群では、まったく減少せず、むしろ増加の傾向にあり、Mg併用群では、わずかに減少をみたが速やかに回復、SM併用群では、まったく増減をみなかつた。MMC単独群では、投与後11日目に12%減少したのがピークで23日後には投与前に回復した。OX併用群は、連日投与群と同様に減少率は極めて高度であつた。

以上の如く、白血球数の変動に関しては、Kidola、Orotic Acid、Sarvinal、Mg併用群は、減少を阻止するのみならずむしろ増加の傾向を示し、SM併用群においても、一時的に軽度の減少をみたが回復はきわめて早かつた。ただOX併用群においてのみ結果は不良であつた。

4. 赤血球の変動について

連日投与群におけるSM併用群では、投与終了時1%減少するのみで6日後より増加、Mg併用群、Sarvinal併用群、Jarvinal投与後MMC使用群、Orotic Acid併用群では1~2週間後約10%の減少をみたが、17~21日の間には投与前に回復し、また増加した。MMCの単独群では、投与終了時には15%減少し、2週間後には投与前に回復した。Kidola併用群では、投与終了後7日には40%と減少著明であつたが、1カ月後には投与前に回復した。OX併用群では、投与終了後7日には投与前の約1/2となり、回復はきわめて悪かつた。対照群は、11日後より減少しはじめ、死に至るまで減少の一途を辿つた。

1回投与群では、MMC単独群およびSM併用群はまったく変化なく、Orotic Acid併用群は連日投与群と大差がない。Kidola併用群は、7日後18%減少するが20日後には投与前に回復する。Mg併用群は3日後20%の減少を示すが、10日後より漸次増加する。OX併用群では、7日後22%の減少を示すのみで、連日投与群に比較するとやや軽度であつた。

以上赤血球に関しては、SMを併用することがもつとも有効でありSarvinal併用、Orotic Acid併用、Kidola併用群がこれに次いたが、OX併用群では結果は不良であつた。

5. 血小板の変動について

友田³⁴⁾は出血傾向の発現は第一に血小板の減少であり、MMCにおいてもつとも著明で、投与量の増

加とともに血小板は減少し、MMC 40~50mgより顕著となり、投与中止後も2~3週間は減少の傾向があり、出血時間、毛細血管抵抗におよぼす影響は、血小板数減少の著しい例にのみみられたと報告した。Jones³⁵⁾は、抗腫瘍性の点でもつとも有望であるMMCにおいても、白血球減少とともに、遅延性の出血性素因が、臨床的に第一に注意されなければならないといつている。Elson³⁶⁾、Philips³⁷⁾等も動物実験で、各種抗癌剤が共に骨髓への障害が著明であり、白血球の減少と血小板の減少が起ることを指摘している。真坂³⁸⁾は、血小板が6万以上あれば回復が速いが、5万以下になると回復は困難であると報告、山形³⁹⁾は、血小板減少の限度は3~4万といつている。勝美⁴⁰⁾は、MMCの投与による出血傾向は、ただ血小板減少のみでなく、血小板の質的異常、A. H. G.、フィブリノーゲン等の各因子低下による複合素因であると報告しており、服部⁴¹⁾は、MMCを短期間に投与した場合、消化器粘膜の障害、ことに大腸に多発する出血性潰瘍の発生と、全身リンパ系組織の強い萎縮が避けがたいが、Citrus Vitamin P (C. V. P.)といわれる柑橘類より分離されたFlavonoid複体の経口投与が、MMC大量投与による晩期出血傾向の発現をかなり抑制し、延命効果があると報告している。このほか、新鮮血輸血も有効であるといふことは論をまたない。

私の行なつた実験によると、連日投与群におけるSM併用群では、一時的に急に減少するが、7~10日後には投与前に回復し、以後出血傾向はみられない。Orotic Acid併用、Sarvinal併用の各群では5~7日後まで12~22%の減少をみるが、2週間後には投与前に回復する。MMC単独群は、投与終了時より5日までに40%減少し、1カ月後には血便をみて死に至るものがあり、対照群は、17日後まで漸次減少する。

1回投与群ではKidola併用群、Orotic Acid併用群、Mg併用群、SM併用群は一時的に減少するが、15~17日後にはすべて投与前に回復する。MMC単独群は、連日投与群に比較して軽度であるが、1カ月後もなお6%減少している。OX併用群も一時やや増加するが、投与前に回復することなく死に至る。

6. 腫瘍細胞効果について

白淵はMMCの効果は細胞の有糸分裂像の減少、およびその後みられる異常分裂像の増加、腫瘍細胞の巨細胞化であるといふ。加藤⁴²⁾、寺中⁴³⁾、芝、酒

井、鎌田等も MMC の腫瘍細胞に対する効果は大であると報告している。

私の実験では写真に示した通りであつて、連日投与群では、OX 併用群が早期より、もつとも高度の細胞変性を来したが、他群においては有意の差はない。また1回投与群においても、OX 併用群の作用がもつとも高度であつた。

以上の結果から MMC 単独群、SM 併用群、Mg 併

用群、Kidola 併用群、Orotic Acid 併用群、OX 併用群、Sarvinal 併用群を総合してみるに造血臓器（赤血球、白血球、血小板）に対する障害の程度、腫瘍効果、そして延命効果について、著効あるものを（ \equiv ）、有効なるものを（+）、無効なるものを（-）、悪影響をおよぼすものを（ \times ）で一括表示すれば次の通りである（表2）。

すなわち MMC 使用にさいして、SM 併用群がも

表 2

	薬 剤	造 血 臓 器			腫瘍効果	延命効果
		白血球	赤血球	血小板		
連 日 投 与	MMC 単独	\times	-	\times	+	+
	SM 併用	+	+	-	+	\equiv
	Mg 併用	\equiv	+	-	+	\times
	Kidola 併用	+	+	\times	+	+
	orotic acid 併用	\times	+	-	+	+
	OX 物質併用	\times	\times	\times	\equiv	\times
	Sarvinal 併用	+	+	-	+	\equiv
一 回 投 与	MMC 単独	-	-	\times	+	+
	SM 併用	+	+	-	+	\equiv
	Mg 併用	-	-	-	+	\times
	Kidola 併用	+	-	-	+	+
	orotic acid 併用	+	+	-	+	-
	OX 物質併用	\times	\times	\times	\equiv	-

つとも造血臓器に対する障害も少なく、かつ腫瘍効果の減弱も来さず延命効果においては他群よりはるかに有効であつた。Tatum のいう MMC の作用に対する SM の態度から、SM は MMC の副作用を減弱することは理解しうが、同時に MMC の腫瘍効果をも減弱させるだろうとの予想をくつがえす結果をえたことは興味があり、MMC に対する SM の拮抗作用は選択性を有していると解釈せざるをえない。今後の検討にまつところ大である。

第5章 臨床例について

動物実験において SM 併用の有効性が明らかとなつたので、癌患者の手術に際し、術後使用する MM G の副作用防止、感染の予防のため SM 併用を試みた。症例は表3の如くである。

MMC と SM を併用した症例は40例である。これらの症例のうち、MMC を 40mg 以上使用し、白血球が投与前より増加せるもの、また減少しても投与前より 1000 以内の減少に止まるものを著効（ \equiv ）

30mg 以上使用して減少が投与前より 2000 以内の減少に止まるもので、白血球数が 5000 以上あるものを有効（ \equiv ）、とすると著効、有効は 40 例中 23 例 57.5% となる。30mg 以上使用して減少が投与前より 3000 以内とし、それ以上あるものを、やや有効とすると、40 例中 36 例 90.0% が効果があつたものとみられる。使用量が 30mg 以下である 2 例を除外すると、やや有効であつたと思われるもの以上は、実に 38 例中 36 例、94.7% であり、2 例のみまったく効果がなかつた。

対照として MMC を 30mg 以上使用し、SM を併用しなかつた 40 例では、全例において白血球減少がみとめられ、ことに 21 例 52.5% は投与前の 1/3 以下となり著明な減少がみとめられた。16 例は約 1/2 となり、白血球が投与前より半数以下になつたものは 40 例中 37 例、92.5% にみとめられた。他の 3 例においては減少は軽微であつた。ただしこれらの症例は SM 併用、非併用全例において総合アミノ酸を使用し、白血球検査は MMC 投与終了 7~10 日後行なつ

表 3

年 令	性	診 断	手術法	マイトマイシンC				ストマイ 投与法 ・量	血液所見			投与前 投与後	効果	
				術 前	術中	術後投与法・量	総量		Hb%	万 R.B.C.	W. B. C.			
1	59	♂	胃癌	亜全摘	2mg×2	4mg	週2回	6mg×6	44mg	週2回 0.5×6	83 75	330 288	6500 4200	+
2	42	♀	胃癌	亜全摘	2mg×2	4mg	連日	2mg×16	40mg	連日 0.5×15	73 91	339 327	6100 4200	+
3	64	♂	胆管癌	胆管切除	2mg	4mg	連日	2mg×19	44mg	連日 0.5×19	84 94	470 391	6850 6600	+
4	45	♀	乳癌	根治手術		2mg	週2回	2mg×2 4mg×6	30mg	週2回 0.5×6	96 100	463 450	9350 6000	+
5	51	♂	胃癌	全摘	2mg×5	4mg	連日	2mg×15	44mg	隔日 1.0×8	84 75	438 355	5800 7550	+
6	59	♂	術後胃癌	腸吻合			連日	2mg×15	30mg	連日 0.5×15	95 86	468 392	3950 5600	+
7	69	♂	胃癌	胃瘻	2mg×2	4mg	連日 週2回	4mg×4 6mg×3	32mg	週2回 1.0×3	93 84	423 320	19700 16800	+
8	56	♂	胃癌	亜全摘	2mg×2	4mg	連日	2mg×20	48mg	週2回 1.0×2 0.5×3	63 66	322 370	18250 19200	+
9	55	♂	肛門癌	根治手術	2mg×2	4mg	連日	2mg×15	38mg	週2回 1.0×6	100 83	447 388	6400 5600	+
10	62	♂	胃癌	全摘	2mg×2	4mg	連日	2mg×12	32mg	連日 0.5×10	86 83	391 415	6800 8100	+
11	41	♂	胃癌	亜全摘		4mg	週2回	6mg×7	48mg	週2回 0.5×7	53 61	396 380	10800 9000	+
12	60	♂	胃癌	亜全摘	2mg×2	2mg	連日	2mg×15	36mg	連日 0.5×15	91 84	353 336	6700 8650	+
13	33	♀	胃癌	試開腹		4mg	週2回	6mg×4	28mg	週2回 0.5×4	71 70	461 397	8250 7000	
14	22	♀	直腸癌	試開腹	2mg×7	4mg	連日	2mg×20	58mg	連日 0.5×10	49 59	354 390	10650 8800	+
15	70	♂	胃癌	試開腹		4mg	腹腔 連日	2mg×7 2mg×9	36mg	連日 0.5×10	108 88	500 482	9100 8600	+
16	56	♂	直腸癌	根治手術	2mg×2	4mg	連日	2mg×18	44mg	連日 1.0×14	100 63	392 347	8350 7900	+
17	57	♂	胃癌	全摘	2mg	6mg	週2回	6mg×5	38mg	週2回 1.0×3	81 86	387 435	12250 9750	+
18	66	♂	胃癌	亜全摘	4mg×2	4mg	隔日 週2回	4mg×8 4mg×4	60mg	連日 0.5×20	89 76	444 322	10050 9850	+
19	74	♂	胃癌	2/3切除	2mg×2	4mg	週2回	6mg×6	44mg	週2回 0.5×6	84 69	370 267	7000 4200	+
20	61	♂	胃癌	亜全摘	2mg×2	4mg	連日	2mg×18	44mg	連日 0.5×12	90 85	350 335	6000 7200	+
21	62	♂	胃癌	試開腹	2mg×2	4mg	腹腔 連日	2mg×4 2mg×4	24mg	連日 0.5×10	91 80	440 402	8050 8750	

22	49	♂	直腸癌	根治手術	2mg×2	4mg	週2回	6mg×9	62mg	週2回 0.5×9	58 71	402 414	7500 4650	+
23	48	♂	胃癌	2/3切除	2mg×5	2mg	連日	2mg×14	40mg	連日 0.5×12	78 91	380 412	7000 4900	+
24	52	♂	胃癌	試開腹	2mg×2	4mg	腹腔 連日	2mg×5 2mg×10	38mg	連日 1.0×7	103 97	457 451	11850 12100	+
25	33	♀	胃癌	亜全摘		4mg	連日	2mg×13	30mg	連日 1.0×6	91 84	447 430	10450 10400	+
26	45	♀	胃癌	試開腹	2mg×2	4mg	腹腔 連日	2mg×7 2mg×8	38mg	隔日 0.5×8	66 60	397 360	6500 5800	+
27	58	♀	胃癌	全摘	2mg×2	4mg	隔日	4mg×9	44mg	隔日 0.5×9	88 69	412 327	4850 5650	+
28	63	♂	胃癌	全摘	2mg×2	4mg	連日	2mg×16	40mg	週2回 0.5×5	97 95	449 408	5700 3700	-
29	48	♀	胃癌	亜全摘	2mg×3	4mg	連日	2mg×15	40mg	連日 0.5×15	85 75	495 429	10150 8250	+
30	65	♂	胃癌	亜全摘	2mg×2	4mg	連日	2mg×16	40mg	連日 0.5×10	90 84	397 361	5900 4600	+
31	63	♂	胃癌	亜全摘	2mg×2	4mg	連日	2mg×16	40mg	連日 1.0×2 0.5×5	101 74	445 367	7300 4600	+
32	60	♂	胃癌	亜全摘	2mg×2	4mg	隔日	6mg×8	56mg	連日 1.0×7	84 81	331 372	10250 5650	+
33	69	♂	胃癌	亜全摘	2mg×2	4mg	連日	2mg×16	40mg	連日 0.5×15	106 81	506 457	14450 12200	+
34	59	♂	胃癌	3/4切除		4mg	連日	2mg×18	40mg	週2回 0.5×10	88 79	372 343	10500 7200	+
35	62	♂	胃癌	亜全摘	2mg	2mg	週2回	4mg×10	44mg	週2回 0.5×10	87 73	402 388	16850 10200	+
36	65	♂	胃癌	亜全摘	4mg×2	4mg	週2回	4mg×11	56mg	連日 0.5×20	89 78	440 384	9800 8850	+
37	39	♀	乳癌	根治手術		2mg	連日	2mg×19	40mg	隔日 0.5×10	68 55	413 282	6700 3650	-
38	60	♂	胃癌	亜全摘	2mg×2	2mg	連日	2mg×15	36mg	連日 0.5×15	81 74	343 316	6000 4300	+
39	62	♀	直腸癌	根治手術	2mg×2	4mg	週2回	4mg×12	56mg	週2回 0.5×15	78 63	392 330	7200 5450	+
40	51	♂	胃癌	3/4切除	2mg×2	4mg	連日	2mg×12	32mg	連日 0.5×10	73 51	374 340	8200 4800	+

たものである。

かくの如く MMC の使用に際し、実験的にもまた臨床的にも、SM の併用がその副作用防止に役立ち、MMC の腫瘍効果を阻害することなく、延命効果が著明であった。これを MMC 以外の制癌剤を使用する場合にも、同様な効果を期待して適用しうるか否かは、今後に課せられた問題である。

第6章 結 語

現在もつとも広範な抗腫瘍スペクトラムを有すると考えられる MMC を使用するに際し、当然起ることが予想される副作用、ことに造血臓器に対する障害に対し、その防止策として Streptomycin, 塩化マグネシウム, Kidola, Orotic Acid, OX-物質, Sarcinal 等の併用を試みた。すなわち Ehrlich 腹水癌

を接種せるマウスを使用してこれらの薬剤を種々の量で連日投与、1回投与を行ない、また投与期間を変えて多方面よりその是非を検討した。

連日投与群と1回投与群の間には、有意の差はみられなかつた。なお、1回投与群で0.1mg/10g使用群は、MMCの毒性が強く全般的に短命であつた。

癌接種後3日経過して投与した群と、24時間後に投与した群では後者においてより有効であつた。

MMC単独使用群に比較して造血臓器におよぼす影響については、

1. 白血球に対しては、Mg併用群がもつとも有効、次いでSM、Kidola、Sarvinal併用群であり、Orotic Acid、OX併用群ではいずれもかえつて不良の結果を示した。

2. 赤血球に対しては、SM、Mg、Orotic Acid、Kidola併用群が有効であり、OX併用群では減少が著明であつた。

3. 血小板に対しては、有効なものはなく、Kidola、およびOX併用群では不良であつた。

総合的にはSM併用、Sarvinal併用Mg併用群が有効とみとめられた。

腫瘍効果については、OX併用群においてもつとも有効であり、他の群においては有意の差はみとめられなかつた。

延命効果については、SM併用群がもつとも有効であり、次いでsarvinal併用群となり、Mg併用群、OX併用群ではむしろ生存日数は短縮した。

以上の成績より、MMCを使用するに際しては、SMを併用することが有効であることが明らかであり、Sarvinalを併用することも有効である。

臨床的にも、MMC投与に際しSMの併用を行ない94.7%の有効率を挙げえた。今後種々の薬剤の併用を試み検索を進めたい。

擱筆するにあたり御懇篤なる御指導と御校閲を賜つた恩師砂田輝武教授に対し衷心より感謝の意を表す。また、本研究の実施にあたり常時教導を与えられた教室の佐野開三博士に対し深く御礼を申上げる。なお、研究に御協力を惜まれなかつた教室の癌研究グループ一同に対してもその労を謝す。

本論文の要旨は昭和37年10月第21回日本癌学会総会に於いて発表した。

文 献

- 1) 白羽ほか：抗癌剤の動脈内挿管投与，日本臨床 15 (11)：1958, 1957.
- 2) 友田ほか：抗癌剤の腹腔内撒布および門脈内注入について，癌の臨床 6 (11)：688, 1960.
- 3) 山田ほか：制癌剤を含む人工腹水療法による癌性腹膜炎の治療，治療 42 (6)：1166, 1960.
- 4) Kloop, CT. et al.: Ann, Svrg, 132: 811, 1950.
- 5) Creech, CT. et al.: Ann. Svrg, 148: 614, 1958.
- 6) 砂田ほか：制癌剤の局所灌流，外科，23 (10)：999, 1961.
- 7) 佐野ほか：体外循環による癌の治療，癌の臨床 6 (4)：237, 1960.
- 8) Sullivan, R. D. et al.: Cancer chemotherapy by prolonged Arterial infusion. S. C. D. 118: 3, 1964.
- 9) 砂田ほか：制癌剤の局所灌流，外科診療，8: 527. 1966.
- 10) 服部：骨髓移植を併用したマイトマイシン大量療法の臨床経験について，癌の臨床，7 (4) 232, 1961.
- 11) 小林ほか：制癌剤術前大量投与による網内系機能と制癌効果に関する研究，日本外科会雑誌，63 (4)：49, 1962.
- 12) 島田ほか：マイトマイシン間歇投与方法，マイトマンシン文献集，No. 125.
- 13) 佐藤：制癌剤と副腎皮質ホルモンの併用について，岡山医学会雑誌，71 (722)：34, 1959.
- 14) 石原：制癌剤の副作用とその治療，産科と婦人科，29 (1)：28, 1961.
- 15) 徳山：制癌剤 (2者~3者) 併用について，癌の臨床，6 (5)：312, 1962.
- 16) 山形：制癌剤の副作用とその対策，薬局，13 (4)：435, 1962.
- 17) 山下：腫瘍の放射線療法と各種制癌剤の併用効果に関する実験的研究，癌の臨床，5(5)：266, 1959.
- 18) Hata: T. et. al.: Mitomycin a new antibiotic from Streptomyces: J. Antibiot, Ser, A. 9:

- 147, 1956.
- 19) Tatum, E. L. et al.: Bacteriocidal action of mitomycin C.: *Biochim, Biophys. Acta*, **45** : 608, 1960.
- 20) H, Silk. M. H : *Cancer Res.* **18** : 1257, 1958.
- 21) 伊丹 : Ehrlich 癌におよぼす OX の影響, **72(3)** : 951, 1960.
- 22) 白淵 : マイトマイシン C の実験腫瘍に対する効果. *最新医学*, **14 (7)** : 1837, 1959.
- 23) 酒井 : 実験腫瘍に対する Mitomycin の抗腫瘍性について, *chemotherapy*, **5 (5)** : 222, 1957.
- 24) 芝ほか : Mitomycin X の実験的研究, *chemotherapy*, **5 (7)** : 322, 1957.
- 25) 鎌田ほか : Mitomycin C の抗腫瘍性に関する研究. マイトマイシン文献集, No. 010.
- 26) 山本 : 癌患者の白血球減少とその治療. *産科と婦人科*, **28 (8)** : 1038, 1961.
- 27) 山田 : 白血球減少とその対策, *産科と婦人科*, **28 (10)** : 1390, 1961.
- 28) Lecoq, R : *Reu. inter. vitamrol*, **27** : 291, 1957.
- 29) 東ほか : 制癌剤使用時に於けるアデニン (ロイコン) 併用の白血球減少予防効果について. *新薬と臨床*, **9 (11)** : 768, 1960.
- 30) 宮崎 : 制癌剤使用による白血球減少に対するアデニンの使用経験, *新薬と臨床*, **10 (4)** : 343, 1961.
- 31) Zara, M : *La presse Medicale*. **65** : 437, 1957.
- 32) 李 : 抗癌剤による白血球減少症に対するレオホンの効果について. *新薬と臨床*, **16** : 5, 1962.
- 33) 田口 : グラビトンの白血球減少防止作用について. *診療*, **14 (2)** : 1799, 1961.
- 34) 友田ほか : 悪性腫瘍治療における抗癌剤の血液凝固におよぼす影響について. *産婦人科の世界*, **13 (8)** : 1427, 1961.
- 35) Jones, R, et al. : *Cancer chemotherapy*, **2** : 9, 1959.
- 36) Elson, L. A. : *annals of the new york akademy of sciens*, **72 (4)** : 10, 1958.
- 37) philips, F. S. et al. : *Cancer* **9** : 1092, 1956.
- 38) 真坂 : 化学療法剤の副作用とその対策. *産婦人科の世界*, **13 (8)** : 1427, 1961.
- 39) 山形 : 制癌剤の副作用とその対策. *薬局*, **13 (4)** : 435, 1962.
- 40) 勝美ほか : 血液凝固におよぼす Mitomycin C の影響 (抄録) *日本内科学会雑誌*, **48(3)** : 479, 1959.
- 41) 服部ほか : Mitomycin C 大量投与時の出血傾向に対する C. U. P. の応用について. *新薬と臨床*, **11 (7)** : 641, 1962.
- 42) 加藤ほか : マイトマイシン C 及びアクテノマイシン C の吉田肉腫細胞におよぼす影響 (抄録), *chemotherapy*, **8 (1)** : 37, 1960.
- 43) 寺中 : Mitomycin C の抗腫瘍性に関する研究, マイトマイシス文献集, No. 007.

Studies on the Prevention of Side-Effects of the Anticancer Agent

By

Masahiko MURATA, M. D.

IInd. Dept. of Surgey, Okayama University Medical School
(Director; Prof. Terutake SUNADA, M. D.)

Preventive measure of the side-effects of an anticancer agent, Mitomycin-C (MMC), was investigated on Ehrlich tumor mice, by using several agents which had originally no tumoricidal effects except last one: such as orotic acid (OA), chloroquine orotate (QO), magnesium chloride (Mg), Sarvinal (SV), dihydrostreptomycin (SM), and so-called OX-substance (OX; unsaturated fatty acid fraction extracted from the liver of X-Ray irradiated rabbit). Results obtained were as follows.

1. Mg had a most preventive effect on the reduction of WBC due to MMC, following

by SM, CO and SV.

2. On the fluctuation of RBC, SM, Mg, OA and CO showed better results.
3. No agents tested were effective on the prevention of reduction in platelets.
4. No unwilling decrease in tumor-effects were noted in these agents.
5. Survival time was markedly extended in case of using SM.

Summarizing the results obtained above, streptomycin was a most useful agent for the prevention of side-effects of Mitomycin-C.

Under the fundamental investigation, streptomycin was clinically used in case of giving Mitomycin-C, and the side-effects were remarkably reduced as seen in the experiment. Further studies would have to be continued on the other anticancer agents.

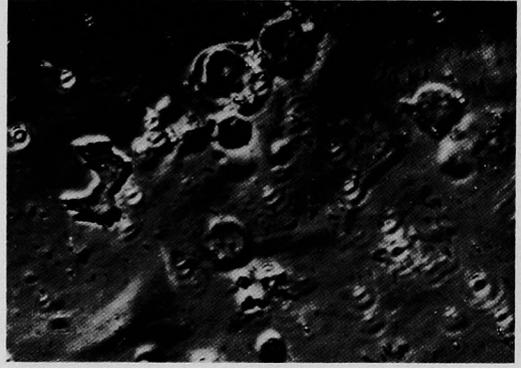
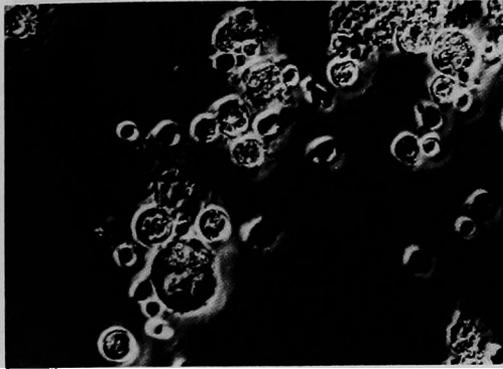
村田論文附図

写真 1. MMC 0.01mg/m

写真 2. MMC 0.01mg/m+SM 0.225mg/m

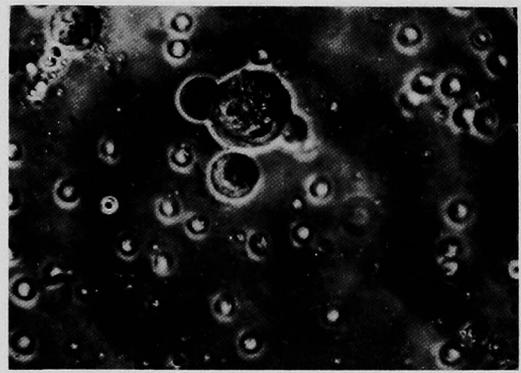
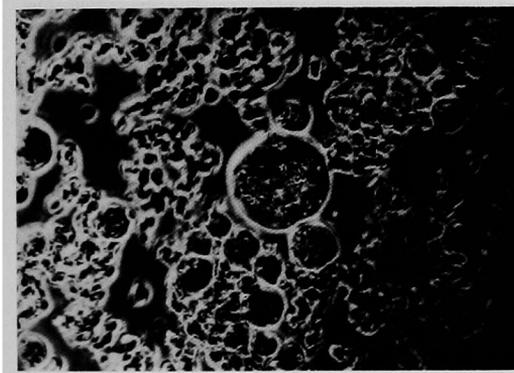
A 3日後

A 3日後



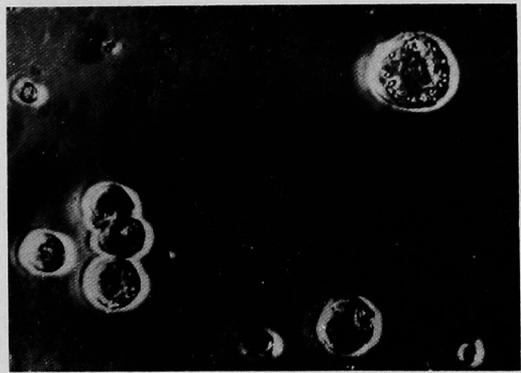
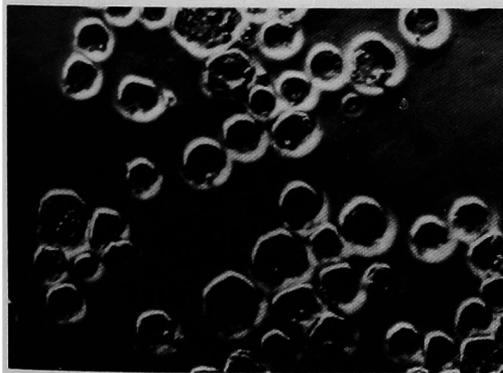
B 14日後

B 14日後



C 28日後

C 28日後

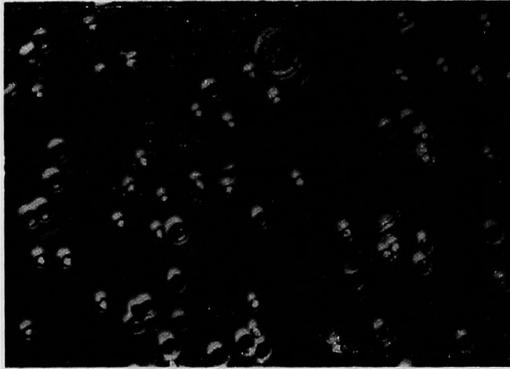


村田論文附図

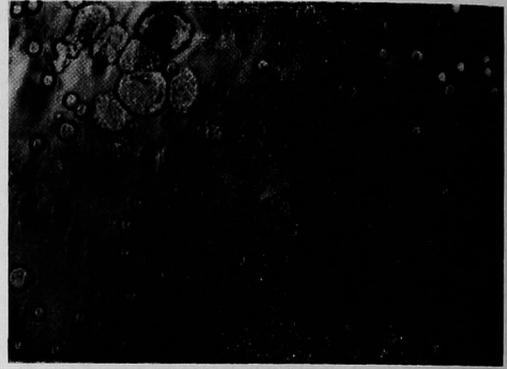
写真 3. MMC 0.01mg/m+Mg 1mg/m

写真 4. MMC 0.01mg/m+Kidola 0.12mg/m

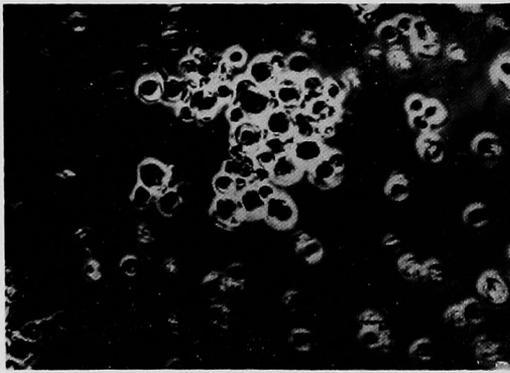
A 3日後



A 7日後



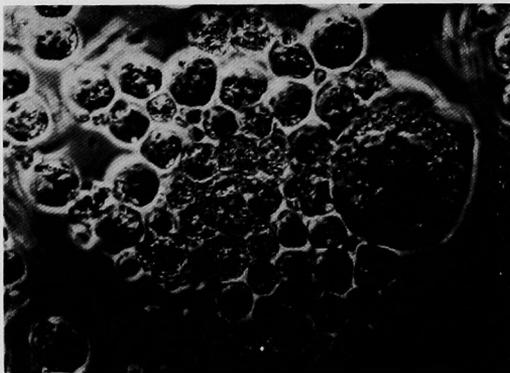
B 7日後



B 21日後



C 14日後



C 35日後



村田論文附図

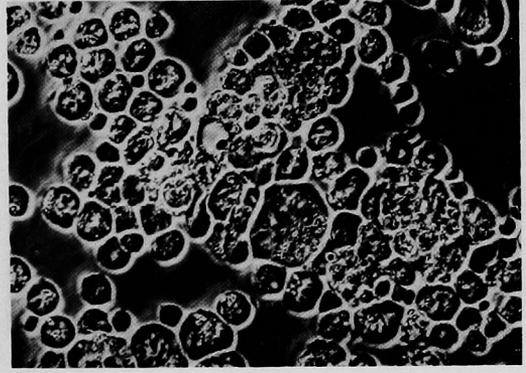
写真 5. Survival 0.1ml/m

写真 6. Survival 0.1ml/m 3日投与後癌接種
MMC 0.01mg/m

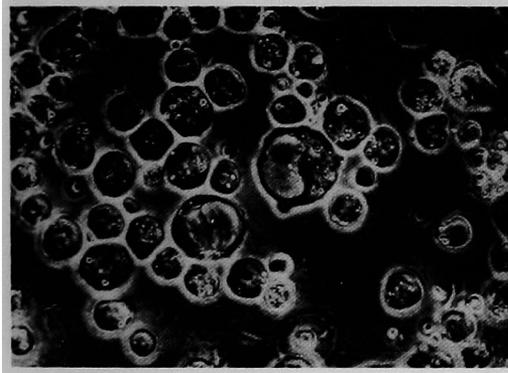
A 3日後



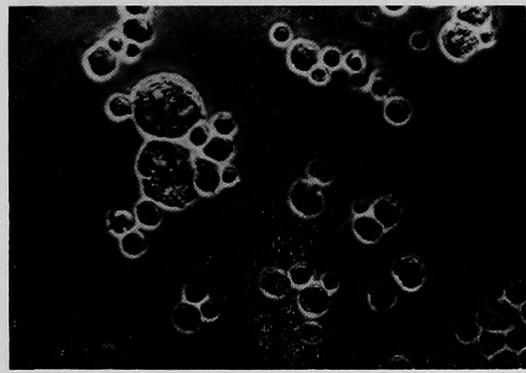
A 3日後



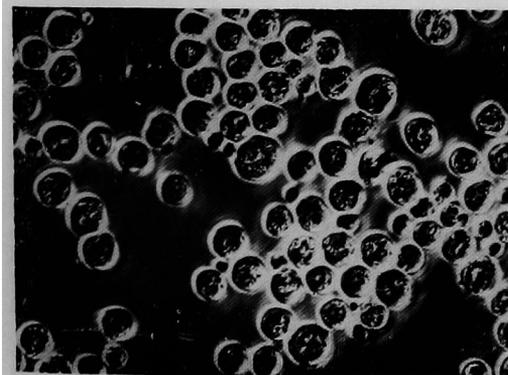
B 14日後



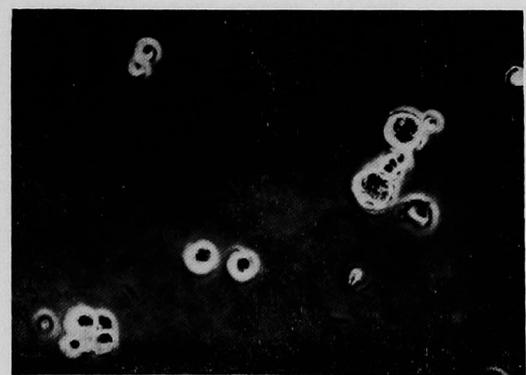
B 7日後



C 21日後



C 21日後



村田論文附図

写真 7. MMC 0.01mg/m+Survival 0.1ml/m

写真 8. MMC 0.1mg/10g

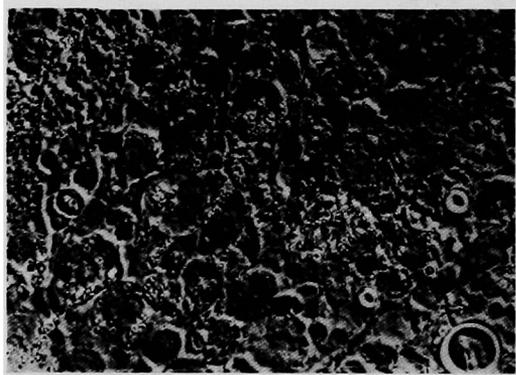
A 3日後



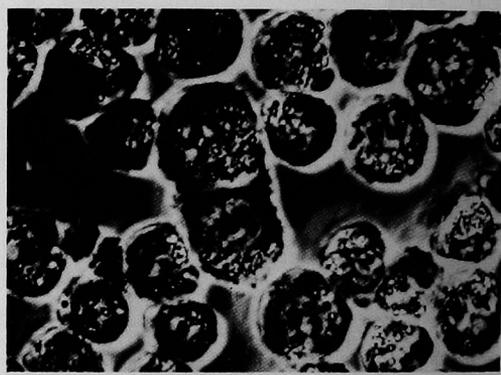
A 6間時後



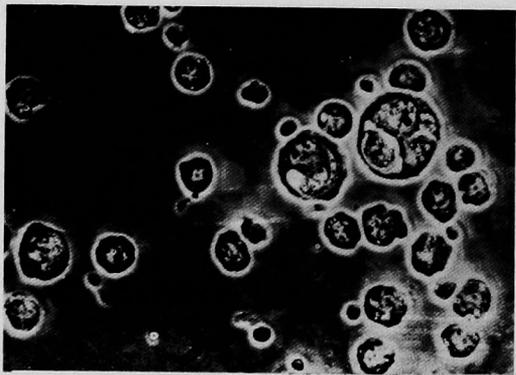
B 14日後



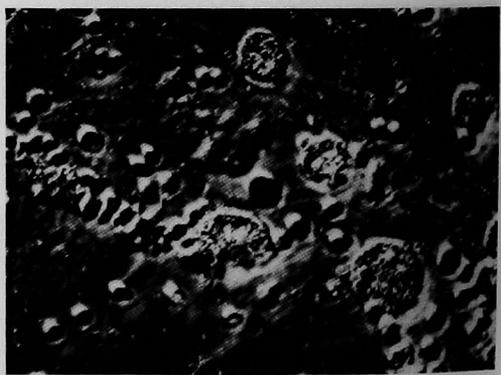
B 24間時後



C 35日後



C 7日後



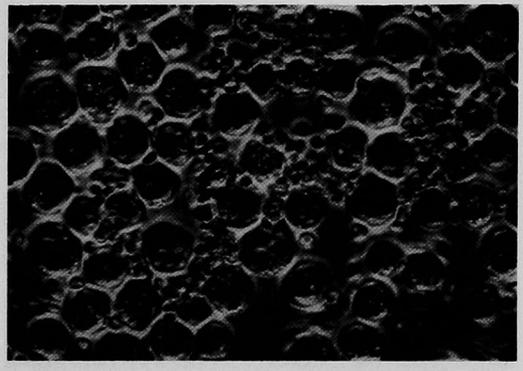
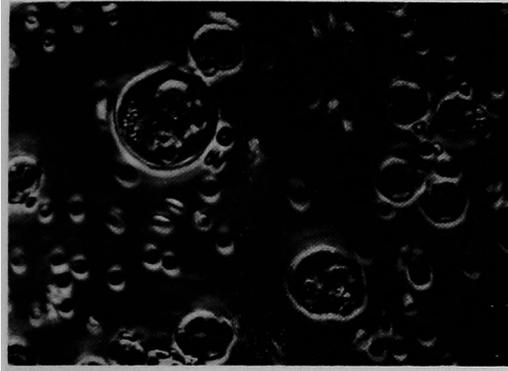
村田論文附図

写真 9. MMC 0.1mg/10g+SM 2.25mg/m

写真 10. MMC 0.1mg/10g+Mg 1mg/10g

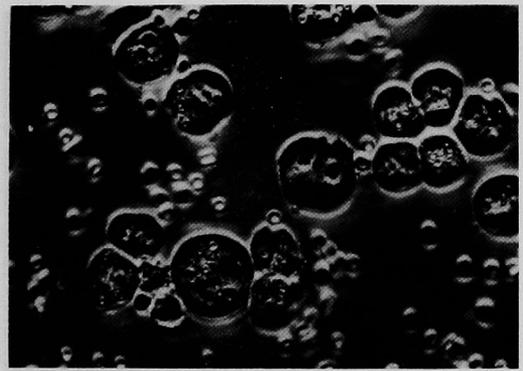
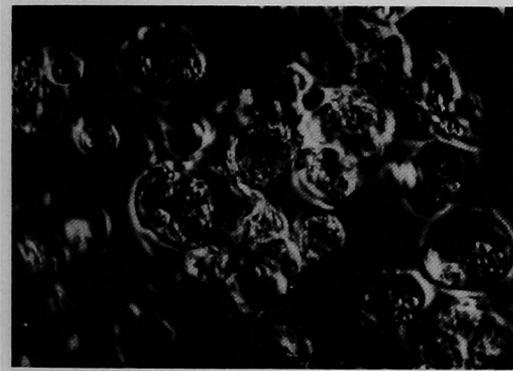
A 6時間後

A 6時間後



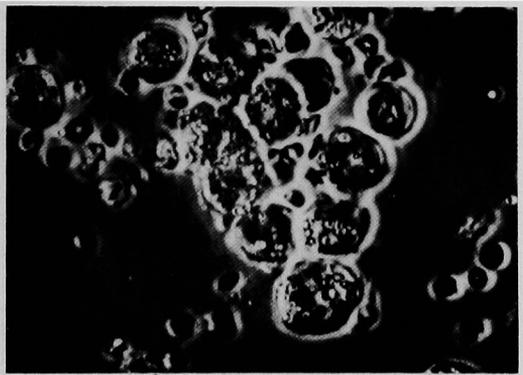
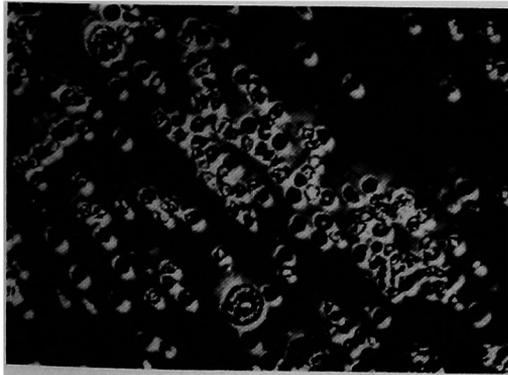
B 24時間後

B 24時間後



C 7日後

C 7日後



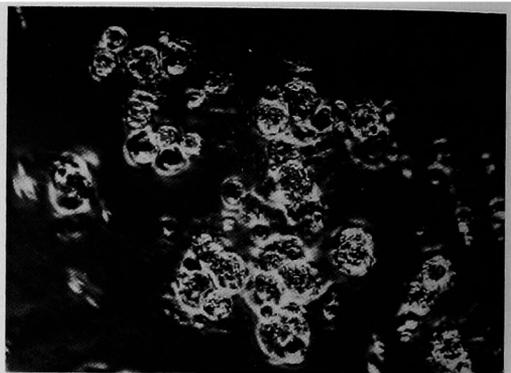
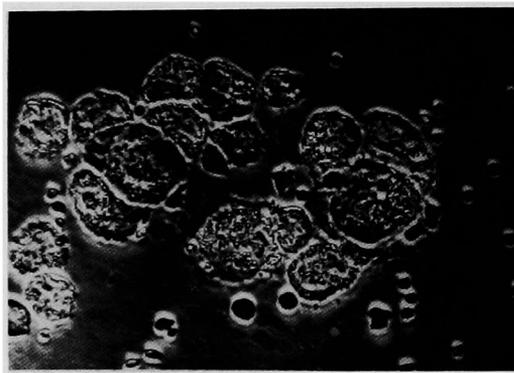
村田論文附図

写真 11. MMC 0.05mg/10g

写真 12. MMC 0.05mg/10g+SM 2.25mg/10g

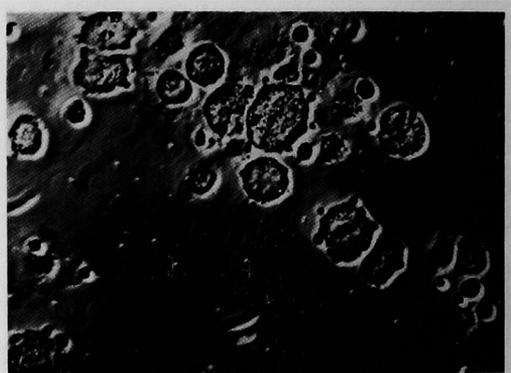
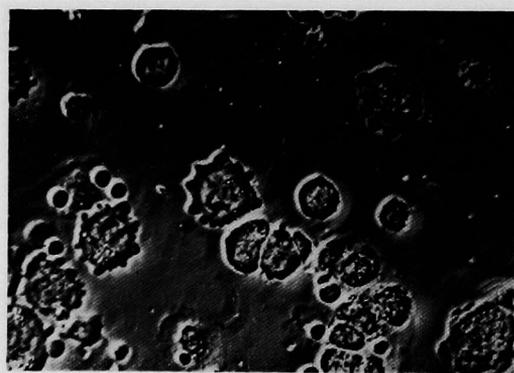
A 3日後

A 3日後



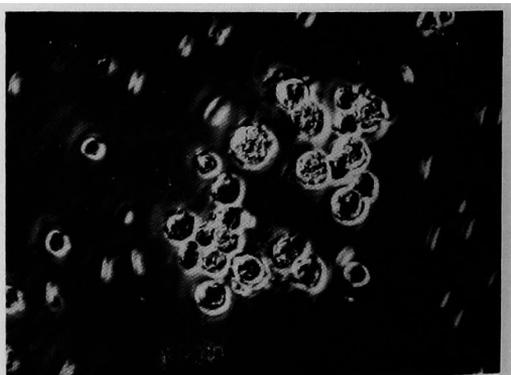
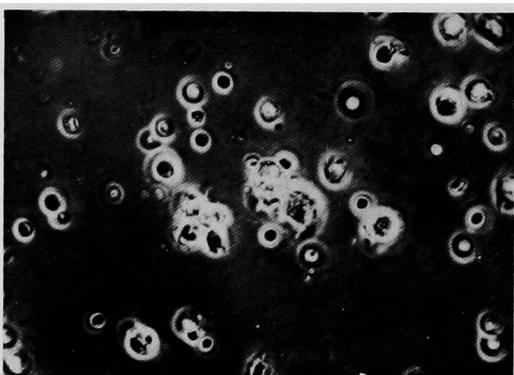
B 7日後

B 7日後



C 14日後

C 14日後



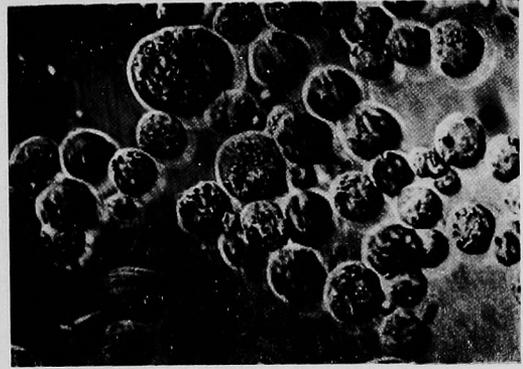
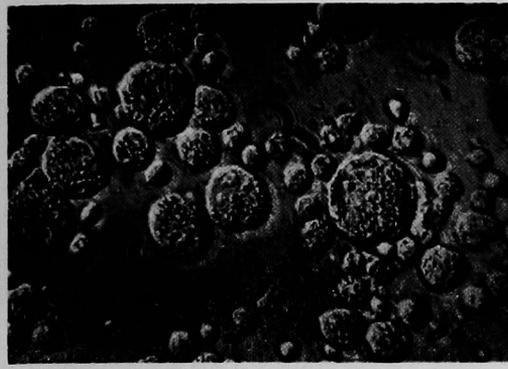
村田論文附図

写真 13. MMC 0.05mg/10g+Orotic Acid 1mg/10g

写真 14. MMC 0.05mg/10g+OX 2% 0.2ml/10g

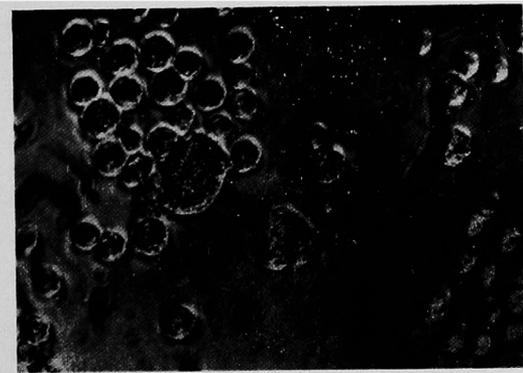
A 3日後

A 3日後



B 7日後

B 7日後



C 14日後

C 14日後

