

# 悪性腫瘍に対する制癌剤の局所灌流療法に関する 実験的並びに臨床的研究

岡山大学医学部第2外科教室（主任：砂田輝武教授）

副 手 川 崎 明 徳

〔昭和40年3月15日受稿〕

## 目 次

第1章 緒 言	推移
第2章 諸種制癌剤の最大投与可能量（組織許容量）	第7項 酸素加による Mitomycin C の力価の推移
第1節 実験材料	第4節 小 括
第2節 実験方法	第4章 制癌剤の組織固着性
第3節 実験成績	第1節 実験材料
第1項 諸種制癌剤の濃度による組織障害の相違	第2節 実験方法
第2項 投与方法による組織障害の相違	第3節 実験成績
第3項 酸素加の有無による組織障害	第1項 犬後肢灌流時における灌流域ならびに非灌流域の筋肉内 Tespamin 濃度の推移
第4項 灌流域温度による組織障害の相違	第2項 下肢灌流後切断，非切断による Mitomycin C の尿中排泄の相違
第4節 小 括	第4節 小 括
第3章 灌流血中（域）制癌剤濃度の推移ならびに制癌剤の全身循環への漏出	第5章 腫瘍効果（家兎後肢移植 Brown-Pearce 腫瘍に対する）
第1節 実験材料	第1節 実験材料
第2節 実験方法	第2節 実験方法
第1項 RISA による測定	第3節 実験成績
第2項 P <sup>32</sup> 標識 Tespamin による測定	第1項 投与方法の相違による腫瘍効果
第3項 Mitomycin C の生物学的微量定量による測定	第2項 酸素加の有無による腫瘍効果
第4項 Mitomycin C の力価安定性に関する実験	第3項 灌流域温度の相違による腫瘍効果
第3節 実験成績	第4節 小 括
第1項 投与方法の相違による灌流血中濃度の推移ならびに漏出率の比較	第6章 臨床例
第2項 駆血帯の有無による漏出率の比較	第1節 局所灌流療法の適応
第3項 測定法の相違による灌流血中濃度の推移ならびに漏出率の比較	第2節 灌流方法
第4項 灌流部位による漏出率の相違	第1項 灌流装置
第5項 灌流部位の相違による灌流血中濃度の推移と全身血中濃度（漏出）との関係ならびに制癌剤の尿中排泄について	第2項 使用血液
第6項 温度による Mitomycin C の力価の	第3項 術前処置
	第4項 灌流部位
	第5項 灌流時間
	第6項 灌流量，灌流圧
	第7項 酸素加
	第8項 制癌剤の投与方法

- 第9項 漏出率
- 第10項 灌流終了後の洗い流しの問題
- 第11項 灌流直後の根治手術併用
- 第3節 臨床成績
  - 第1項 部位別症例
  - 第2項 診断別症例
  - 第3項 根治手術併用例ならびに姑息的症例
  - 第4項 組織学的所見(効果)
- 第4節 副作用の問題
  - 第1項 骨髄機能に対する影響

- 第2項 肝機能に対する影響
- 第3項 消化管に対する影響
- 第4項 局所の合併症
- 第5節 遠隔成績
  - 第1項 根治手術併用群
  - 第2項 姑息療法群
- 第6節 小 括
- 第7章 総括並びに考按
- 第8章 結 語

## 第1章 結 言

悪性腫瘍をいかにして根治するかという問題は今日我々に課せられた最大の使命である。早期発見、早期治療が叫ばれ、外科的拡大根治手術が行われるようになったが、遠隔成績は必ずしも良好とはいえない。又すでに手遅れで手術の適応にならないものや、解剖学的に摘除不能なもの、又術後の再発例に対しては従来充分な外科的考慮が払われていなかった。

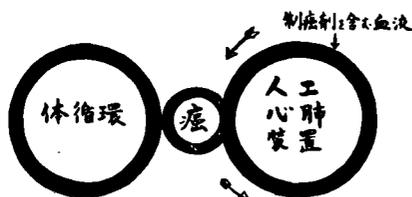
1899年米国ではじめられた放射線治療は装置の改良、照射技術の進歩によりその単独使用ならびに外科的療法との併用により画期的な成果を収め、悪性腫瘍に対する一治療法として確固たる地位を築きあげ今日に到っている。

悪性腫瘍に対する化学療法の歴史は、古くギリシヤ時代にさかのぼるといわれているが、この方面の研究が広く行われだしたのは、19世紀後半より20世紀の初頭にかけてであり、Urethane, Colchicin 等に続いて1931年 F. E. Adair, H. J. Bagg 等<sup>1)</sup>により Mustard gas が腫瘍発育抑制剤として臨床に応用され効果が確認されて以来、種々のアルキル化剤、代謝拮抗剤、放射性同位元素、ホルモン、抗生物質等が次々に合成又は発見せられ、広く臨床に応用されてきた。しかし全身投与の場合、その副作用の大であるのに反し効果はまちまちで、現存の薬剤のみでは根治は望めそうにない。そこで外科的根治手術との併用(術前、術中、術後投与)で遠隔成績の向上に好結果が得られつつあり、今日では根治切除術に化学療法または放射線療法を併用するのが常識となりつつある。これらの制癌化学療法剤は動物実験ではいずれもかなりの効果を示し、特に移植腫瘍に対しては大量投与により根治させることができるが、臨床では副作用の点より動物に投与する程大量に使用することは不可能である。即ち薬剤は腫瘍細胞のみに特異的に作用するのではなく、分裂の盛んな骨

髄、肝臓、腸管上皮、生殖細胞等にも同様に作用して、それらの組織に重篤な障害をもたらすため、骨髄癆、肝障害、胃腸障害等の副作用により死に到らしめることがある。

そこで制癌化学療法剤を局所に比較的高濃度で作用せしめ<sup>2)</sup>、腫瘍効果の増大とその全身副作用を軽減せんとする試み、即ち腫瘍を含む領域の栄養動脈より制癌剤を投与する動脈内注入療法(intra-arterial injection)が1950年 Klopp<sup>3)</sup>, Bierman 等<sup>4)</sup>によつて考案された。彼等は Nitrogen mustard (HN<sub>2</sub>) をもちいているが効果とともに造血臓器に対する障害も強かつた。そこで腫瘍領域の流出静脈を一時的に遮断する方法も試みられたが、期待された成果は得られなかつた。さらに進んで腫瘍を含む身体の一部を体循環より隔離して、その領域の動脈、静脈を人工心肺装置に連結し、回路中に高濃度の制癌剤を投与する方法に発展した(図1)。

図 1



すなわち本法は1950年 Klopp 等<sup>3)</sup>が暗示し、1957年6月 Creech 等<sup>5)</sup>により臨床第1例が行われ1958年に報告されている。以来本法は行き詰つた化学療法の期待をになつて諸家により追試検討され、その手技、使用薬剤等に関して幾多の報告がある。私は1959年本邦において始めて本法の研究に着手し、以来本法について、諸種薬剤の組織耐性、灌流領域濃度、漏出率、腫瘍効果等各方面にわたる基礎的実験を行い又これを臨床に応用し、いささかの知見を得たので報告する。

## 第2章 諸種制癌剤の最大投与可能量 (組織許容量)

### 第1節 実験材料

実験動物は体重10kg前後の成犬、ならびに2～3kgの家兎を用いた。

### 第2節 実験方法

犬では Ravonal, 家兎では Nembutal を用い静脈麻酔下に四肢を固定し、無菌的に片側股動静脈を露出後、2mg/kg体重の Heparin を静注し、中枢側にテープをかけ全身循環より遮断末梢側に向つて適当な太さのカニューレを挿入し模式図のごとき局所灌流用小型人工心肺装置(図2)に連結した。家兎の場合は股動静脈が細いため注射針を用いた。

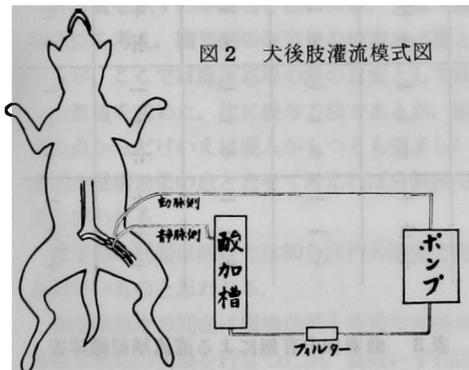


図2 犬後肢灌流模式図

灌流に用いる血液はあらかじめ交叉試験を行つた犬又は家兎より採血し、Heparin を加えたものを使用した。

灌流時間は30分間で、流量は犬では30～50ml/分、家兎では6～10ml/分とし循環が平衡を保つように流量を調節後、動脈側より制癌剤を注入した。灌流中1～2lの純酸素を酸加槽に送つた。灌流後カニューレを抜去し、血管縫合糸で動静脈壁を縫合、遮断を解除して正常循環に復帰させた。

灌流後5～7日目に屠殺し、皮膚、筋肉その他を組織学的に検索した。

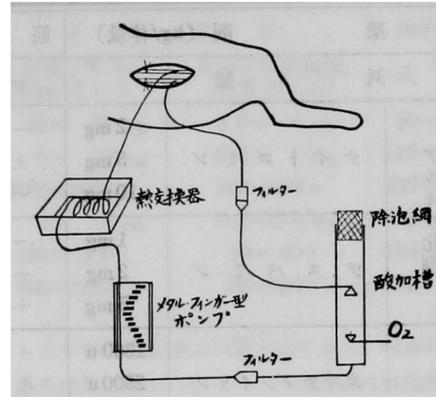
なお灌流域温度による組織障害の実験は模式図(図3)に示すごとき熱交換器を用い、高温灌流(40～50°C)と低温灌流(3～5°C)を行なつた。

### 第3節 実験成績

第1項：諸種制癌剤の濃度による組織障害の相違(犬片側後肢)

アルキル化剤2種、抗生物質4種について実験を

図3 家兎後肢灌流模式図



行なつた。制癌剤はすべて4回に分割、5分間隔で注入した。駆血帯は使用しなかつた。灌流後灌流肢の浮腫、創よりの出血、吐血、下血をきたしたものもある。結果を総括すると表1のごとくで、組織障害の程度はまったく変化のないもの(-)、軽い変化(±)、中程度の変化(+), 強度の障害(++)と4段階に分けた。

第2項：投与方法による組織障害の相違(犬後肢, 30分灌流)

Mitomycin C (以下MMCと略す) 0.8mg/kg体重を、1) 一時的、すなわち灌流開始後ただちに全量注入、2) 分割、すなわち5分間隔で4回に分けて注入する、3) 混入、すなわちあらかじめ灌流に用いる血液に薬剤を混しておくの3法により組織障害の程度を比較すると表2のごとくで(障害の程度を表わす符号は前項の基準と同じ)、当然のことながら障害の程度は一時的、分割、混入の順で強い、

第3項：酸素加の有無による組織障害の相違

30分間程度の局所灌流に際し、はたして酸素が必要かどうかを検するため犬後肢をMMC 0.8mg/kg体重で30分間灌流し、一方は1～2l/分の酸素を酸加槽に流し、他方は酸素を与えないで、両者の灌流域(静脈側より採血)酸素飽和度を比較すると図4のごとくである。しかし生検による組織障害の程度は両者に有意の差を認め難い(表3)。

第4項 灌流域温度による組織障害の相違

家兎をもちい図3に示したごとき熱交換器により高温灌流ならびに低温灌流を行なつた。使用制癌剤はMMC 1mg/kg体重、一時的投与と、Tespamin (以下TSPAと略す) 2mg/kg体重、一時的投与で両者とも高温の方が組織障害が強度である(表4)。

表1 諸種抗癌剤灌流による組織障害(犬片肢)

薬 剤 (kg/体重)		筋肉	動脈	静脈	皮膚	皮下組織	骨髄	肝	
対 照		-	-	-	-	-	-	-	
アルキル化剤	ナイトロミン	2mg	-	±	±	-	-	±	-
		5mg	±	+	±	±	±	+	+
		10mg	-	++	+	++	++	++	++
	テスパミン	1mg	-	-	-	-	+	+	-
		2mg	-	-	-	-	-	±	±
		5mg	+	±	±	±	+	+	+
抗 生 物 質	カルチノフィリン	1500 u	+	-	-	-	-	±	-
		2500 u	±	±	-	-	-	±	±
		3500 u	+	+	+	+	±	+	-
	マイトマイシン C	0.4 mg	-	-	-	-	+	+	-
		0.8 mg	±	±	±	-	-	+	±
		1.4 mg	++	+	±	±	±	++	+
	サナマイシン	40γ	-	-	-	-	-	-	-
		80γ	±	-	-	-	-	+	+
		120γ	+	+	+	+	+	++	+
	トヨマイシン	50γ	-	-	-	-	-	±	-
		100γ	-	±	±	-	-	+	±
		250γ	+	+	+	+	+	+	+

表2 投与法の相違による灌流域組織障害  
(犬後肢 30分)

マイトマイシン 0.8 mg/kg

投与方法	皮膚	筋肉	血管	骨髄	肝	腎	綜合
一時的	±	+	+	+	±	±	強
分割	±	+	±	+	±	±	中
混入	-	±	±	+	±	±	弱

表3 酸素加の有無による灌流域組織障害  
(犬後肢 30分)

マイトマイシン 0.8 mg/kg

酸素	皮膚	筋肉	血管	骨髄	肝	腎	判定
100%	±	±	±	+	±	±	有意の差
0%	±	+	+	++	±	±	なし

表4 灌流域温度による組織障害(家兎後肢30分)

マイトマイシン 1mg/kg 体重 } 1 時的投与  
テスパミン 2mg/kg 体重 }

温 度	薬 剤	正常組織障害
高 温 (40~45°C)	マイトマイシン C	++
	テスパミン	++
低 温 (3~5°C)	マイトマイシン C	+
	テスパミン	+

## 第4節 小 括

以上局所灌流時の局所組織耐性について実験成績をのべたが、これらの薬剤の最大投与可能量を50kg体重の人体量に換算すると表5のごとくで、

図4 酸素飽和度

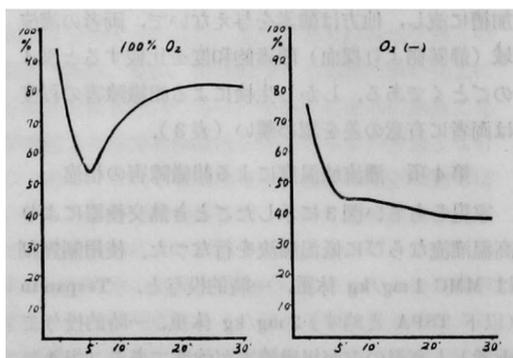


表5 諸種制癌剤投与可能量と局所濃度との比較 (片側下肢)

投与法 薬剤	局所灌流		全身投与		局所濃度の比較
	最大投与可能量 kg/Wt	1回投与量 (片側下肢)	1日量 (常用) 50kg として	片側下肢分配量 (体重の 1/10)	
ナイトロミン	5 mg	250 mg	25~ 50 mg	2.5~ 5 mg	50~100 倍
テスパミン	2 mg	100 mg	5~ 10 mg	0.5~ 1 mg	100~200
カルチノフィリン	2500 u	125000 u	3000~5000 u	300~500 u	250~300
マイトマイシン	0.8 mg	40 mg	2~ 6 mg	0.2~0.6 mg	60~200
サナマイシン	80 γ	4000 γ	100~ 400 γ	10~ 40 γ	100~400
トヨマイシン	100 γ	5000 γ	500~1000 γ	50~100 γ	50~100

四肢の場合であればかなり大量の制癌剤を一度に使用でき、その際の局所の制癌剤濃度は全身投与における常用1回量のそれに比し50~400倍に達する。

しかし正確には灌流域血液量を求め、薬剤の濃度で許容量を示すのが適当と思われる。又種々臓器の特殊性を考え、臓器別の許容量の検索が必要と思われるが、ここでは臨床応用の際の目安として体重当りの数値を求めた。次に投与方法であるが、組織障害の点からだけいえば混入がもつとも望ましいが、後述の腫瘍効果の点と合せて考えれば分割投与が適当と思われる。

酸素加の問題は四肢では30分以内の灌流であれば必要ないものと思われる。

灌流域温度の問題は腫瘍効果と密接な関係があり、高低2種類の実験を行なったが、高低いずれの場合でも常温より組織障害が強いようである。

第3章 灌流血中(域)制癌剤濃度の推移ならびに制癌剤の全身循環への漏出

第1節 実験材料

第2章と同様に体重10kg前後の成犬を用いた。灌流部位の相違による灌流血中濃度の推移と漏出率測定は臨床例で行なった。

第2節 実験方法

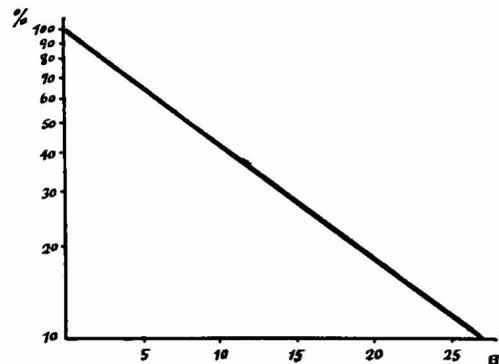
第2章の場合と同様 Ravonal 静脈麻酔下で片側後肢の股動静脈を露出し、カニューレを挿入して局所灌流装置に連結した。灌流時間は30分間で、流量は30~50ml/分、動脈側より次の各項のごとくRISA, P<sup>32</sup> 標識 TSPA, MMC を一定量注入し、注入後それぞれ1分, 3分, 5分, 10分, 20分, 30分に灌流血(静脈側)ならびに体循環(前肢静脈)より採血して濃度を測定した。又非灌流域の循環血液量を求め、これに濃度を乗じて薬剤量を計算し、投与量と比較して百分率で表わした(漏出率)。

犬の循環血液量は測定方法により、軽度の相違があるが<sup>6)</sup>、80ml/kgとし、片側後肢は体循環血液量の1/10とした。

第1項: RISA による測定

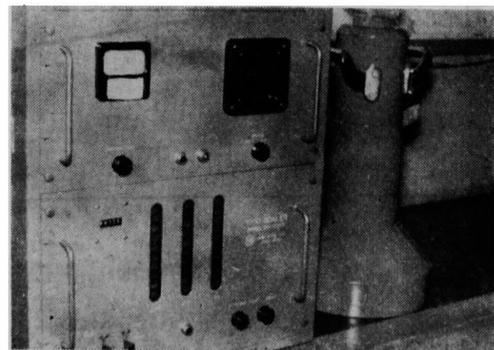
本法は主に臨床例で行なっている。米国 Abbott 社製の RISA (Radioactive Iodinated Human Serum Albumin), 半減期8日(図5)を用いた。バイアル瓶入で使用に際し生理的食塩水で適当に稀釈し、投与制癌剤に混じて使用した。使用量は50~200μc程度で半減期をすぎたものは大量を用いた。

図5 I<sup>131</sup> 崩壊曲線(半減期8日)



測定装置は神戸工業製の Scintillation Counter を使用した(図6)。

図 6



採取した血液をメスピペットで正確に1mlとり、厚肉試験管に入れ1分間計測した。

I. コントロールの作製：全血1mlにRISAを投与量の1/1000~1/2000混和し、同様の方法で1分間計測しそのカウント数を1000~2000倍して投与量をカウント数で表わした。

II. 漏出率の計算式：

$$L(\%) = 100 \times \frac{(a-n) \times (V-v)}{(b-n) \times P}$$

a……試料のカウント数

b……コントロールのカウント数

n……自然係数

V……循環血液量(犬80ml/kg, 人間70ml/kg)

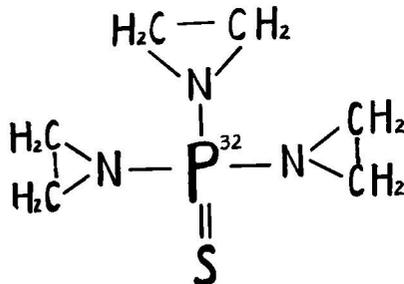
v……灌流域血液量

P……コントロール製作時の稀釈数

第2項：P<sup>32</sup>標識 Tespamin による測定

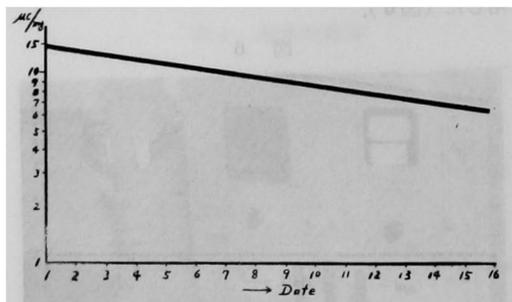
入手したP<sup>32</sup>標識 TSPA<sup>7)</sup>は住友原子力研究所で合成されたバイアル瓶入りで図7のごとき構造式を有する。使用に際しては適当な濃度に溶解稀釈した。

図 7 P<sup>32</sup>-labeled TSPA



合成日における力価は15μc/mgであり、その減衰カーブは図8のごとくである。

図 8 P<sup>32</sup>-テスパミン放射能減衰カーブ



測定装置は神戸工業製の Geiger-Müller 計数管を使用した。

I. 測定試料の調製：採取した血液又は尿をメス

ピペットにて正確に1mlとり、直径約2cmのアルミ製平底皿にうつし孵卵器中で水平位を保ち、表面に揮裂を生じないようにして乾固し1分間計測した。

II. コントロールの作製：全血1mlにP<sup>32</sup>標識 TSPAを0.01mg(0.15μc)を混和して試料と同様に乾固した。

III. 濃度の計算式

$$C = 100 \times \frac{a-n}{b-n}$$

a……試料のカウント数

b……コントロールのカウント数

n……自然係数

C……P<sup>32</sup> TSPA 濃度 (μg/ml)

IV. 漏出率の計算式

$$L(\%) = \frac{(a-n) \times (V-v)}{(b-n) \times c}$$

c……使用P<sup>32</sup> TSPA mg数

V……循環血液量(犬80ml/kg, 人間70ml/kg)

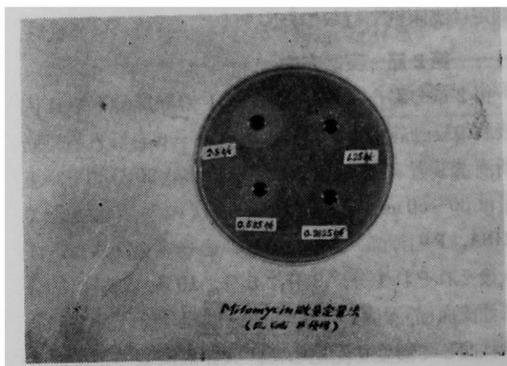
v……灌流域血液量

L……漏出率(%)

第3項：Mitomycin Cの生物学的微量定量による測定

MMCの力価測定にははじめはBacillus Subtilis ATCC 6633を被検菌とした薄層カップ法<sup>8)</sup>を用いたが、1γ/ml程度の濃度までしか測定できず实用価値がなかつた。宮村<sup>9)-12)</sup>らがE coli BがMMCに対し高い感受性を有していると報告しており、それにならい、岡山大学微生物学教室で継代培養のE coli Bで同様の実験を行なつたところ0.1γ/mlまで定量可能であつた(図9)。

図 9



しかし分譲をうけた新大E coli Bでは0.017γ/mlまで定量可能であることがわかり、以下の実験はす

べて本株を用いた。

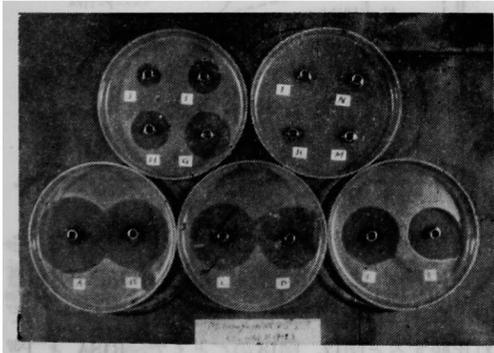
すなわち下記のごとき培地を作製し、一平板あたり 20ml を加熱溶解して 50°C に保ち、E coli B の 24 時間ブイオン培養液 0.2ml を接種し、

ペプトン	5g
肉エキス	3g
寒天	15g [PH 6.2~6.8]
蒸溜水	1l

底の平たい大型ペトリ皿に注入して薄層平板を作る。充分固つた後にステンレス製カップ（外径 8 ± 0.1mm、内径 6 ± 0.1mm、高さ 10 ± 0.1mm）を所要数たてて、その内に試料（採取した血液又は尿をそのまま）を充し、10°C 以下（冷蔵庫）に一夜放置し、次いで 37°C で 16 時間培養し出現した阻止円の直径を計測する（放置時間が長いほど阻止円は大きい）。

はじめのうちは血液、尿より MMC の抽出操作（Chloroform による）を行つたが抽出率が悪く誤差が大きいため中止し、血液、尿をそのまま直接に測定することにした（図10）。

図 10



I. 標準 MMC 液の調整ならびに標準曲線の作製：MMC 2mg を 1000γ/ml より 0.01γ/ml まで 10 倍希釈してこれを標準液として前記の方法で培養し、阻止円の直径を計測すると図11のごとくである。

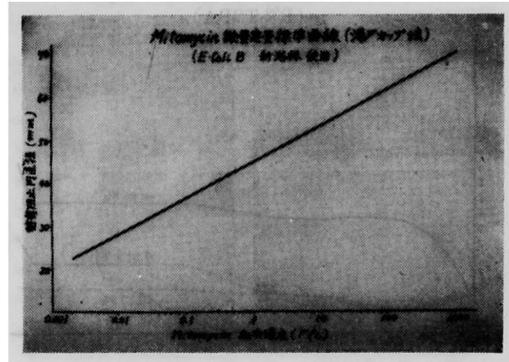
（片対数グラフ）

実験に際してはそのつど高濃度 100γ/ml、中濃度 1γ/ml、低濃度 0.01γ/ml の 3 つの標準液を作製しそれを基準にして標準曲線を補正し、試料の阻止円直径より MMC の濃度を求めた。

第 4 項：Mitomycin C の力価安定性に関する実験

I. 保存安定性について；前項にのべた MMC の力価測定に際し、試料の保存を要する場合があつたので血中の MMC の力価が経日的にどのような推移

図 11



を示すかについて実験した。すなわち、1) 37°C（孵卵器）、2) 27°C（室温）、3) 5°C（冷蔵庫）の 3 通りに保存し、全血ならびに血漿中の MMC の力価を前項に述べたごとく E coli B による薄層カップ法で測定した。

II. 酸素加による力価推移について；局所灌流（臨床）に際しほとんど全例酸素加を行なっているが、酸素加による MMC の力価変動の有無を検索した。すなわち試験管内に 100γ/ml の MMC 溶液を入れ、500ml/分で酸素をふきこみ、その際の MMC の力価を経時的に測定した。

### 第 3 節 実験成績

第 1 項：投与方法の相違による灌流血中濃度の推移ならびに漏出率の比較

I. 犬片側後肢を 30 分間灌流し、P<sup>32</sup> 標識 TSPA 10mg (150μc) を一時的（灌流開始後ただちに全量注入）、4 回分割（直後、5分、10分、15分）、混入（あらかじめ灌流血に混ざる）の 3 法に分けて投与し、灌流域血中濃度（静脈還流側で採血）を経時的に測定したところ図12のごとき結果を得た。又同時に前肢静脈より採血し、前節でのべた方法で漏出率を求めると図13のごとくである。漏出率は一時的>

図 12 投与方法の相違による灌流血中濃度

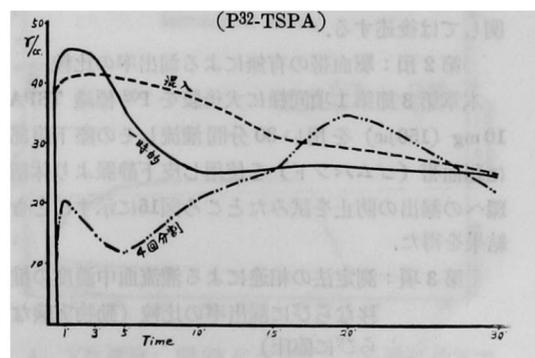
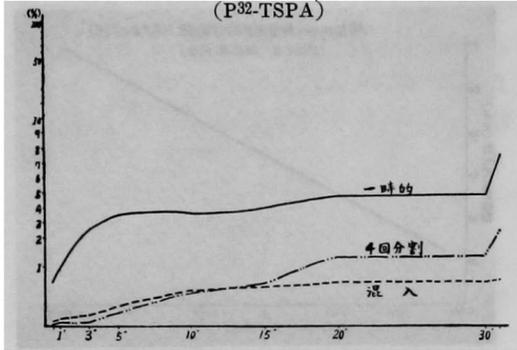


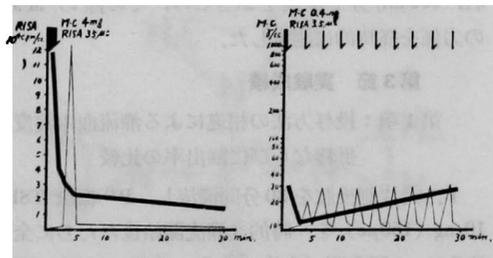
図13 投与法の相違による漏出率 (P<sup>32</sup>-TSPA)



分割>混入の順で高いが、いずれも10%以下であった。

II. 家兎後肢を30分間灌流し、MMC 4 mg に RISA (35 μc) を混入、一時的ならびに 10 分割注入における灌流域血中濃度を経時的に比較測定し図14のごとき結果を得た。すなわち一時的投与では MMC は注入直後に最高値を示すが、以後はごく微量しか検出

図14 還流静脈血中抗癌剤濃度の推移 (家兎後肢)  
RISA — M-C 定量 —  
1 時的投与 10 分割投与



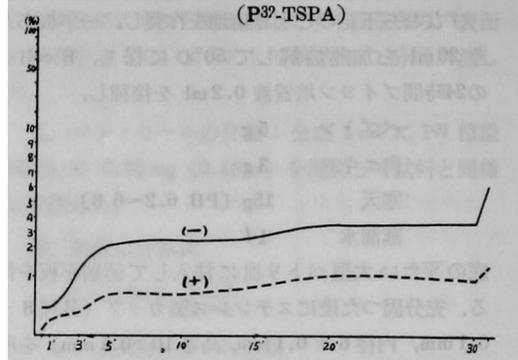
されず、RISA ではその減衰は注入直後急激で、5 分後からは緩徐であった。これに対し10分割投与では MMC は投与のたびに 30 γ/ml 程度の濃度になるがすぐ低下し、注入のたびにそれをくりかえすが増量は認められず、RISA は漸次増加して貯溜傾向がみとめられる。このように RISA と MMC そのものでは濃度測定上非常に相違を認めておりこの点に関しては後述する。

第2項：駆血帯の有無による漏出率の比較

本章第3節第1項同様に犬後肢を P<sup>32</sup> 標識 TSPA 10 mg (150 μc) を用い 30 分間灌流しその際下腹部に駆血帯(ゴムバンド)を使用し皮下静脈より体循環への漏出の防止を試みたところ図15に示すごとき結果を得た。

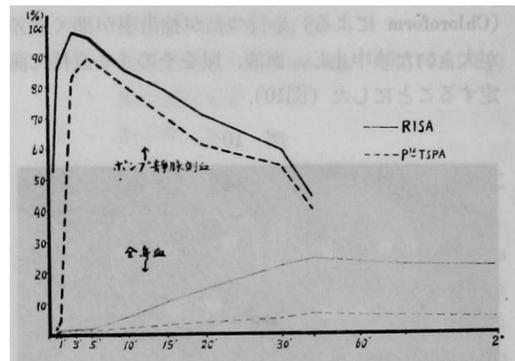
第3項：測定法の相違による灌流血中濃度の推移ならびに漏出率の比較 (動物実験ならびに臨床)

図15 駆血帯の有無による漏出率の比較 (P<sup>32</sup>-TSPA)



犬後肢の灌流に際し、一方では RISA、他方は P<sup>32</sup> 標識 TSPA を用い、それぞれの濃度を測定すると図16のごとくで、両者になんかの差違が認められる。

図16 測定法による漏出率の比較



同様の差違は臨床例でも認められた。すなわち下肢ならびに骨盤灌流に際し、RISA、P<sup>32</sup> 標識 TSPA、MMC 定量の3者で測定したものを、それぞれ比較すると図17、図18のごとくで、RISA と P<sup>32</sup> 標識 TSPA、MMC ではかなりの差違があり、P<sup>32</sup> 標識 TSPA と MMC は比較的類似した値を示している。

図17 下肢灌流時測定方法による漏出率の比較

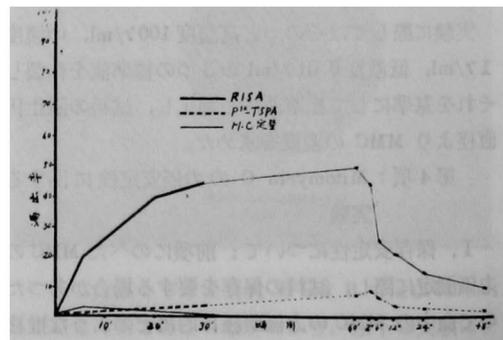
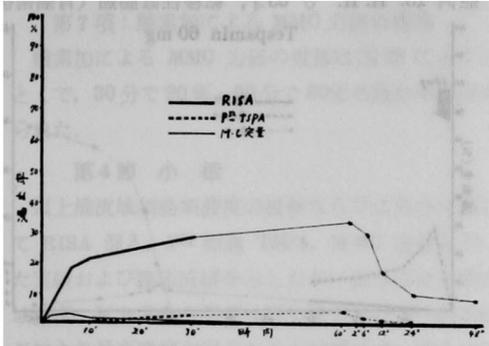
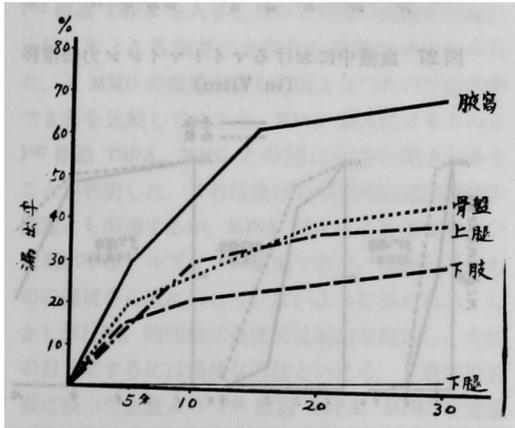


図18 骨盤灌流時測定方法による漏出率の比較



第4項：灌流部位による漏出率の相違(臨床例)  
RISAにより腋窩灌流，骨盤灌流，上腿灌流，下肢灌流，下腿灌流についてそれぞれ漏出率を測定しているが，図19に示すごとく，腋窩がもつとも高く，15分で60%，30分で70%に達する．骨盤，上腿では30分で40%前後，下肢では30分で25~30%，いちばん漏出の少ないのは下腿で30分で5%以下であった．

図19 灌流部位による漏出率の比較  
RISAによる測定)

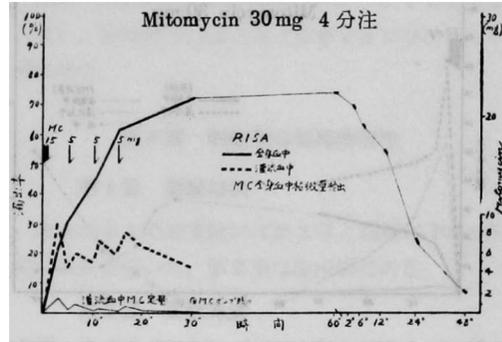


第5項：灌流部位の相違による灌流血中濃度の推移と全身血中濃度（漏出）との関係ならびに尿中排泄について（臨床例）  
灌流部位の相違については前項でのべたが，その際の灌流域の制癌剤の濃度を RISA 混入，P32 標識 TSPA ならびに MMC 定量によつて測定（濃度は残存率で示す）した．

I. RISA ならびに MMC 定量による測定

1) 腋窩灌流；図20に示すごとく4分割投与を行なつた．漏出が多く，灌流血中には投与標識物の20~30%しか検出されず，MMC は更に低い値を示

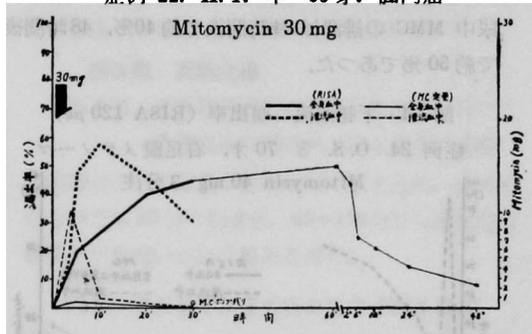
図20 腋窩灌流漏出率  
症例20. T.Y. ♀ 15才 右上腕骨肉腫



した．漏出が多いにもかかわらず全身血中の MMC は極めて微量であり又灌流装置に残存した血液からも全量1mg程度しか検出できなかった．

2) 骨盤灌流；図21に示すごとく一時的投与のためいずれも一過性の増量をみたが，RISA と MMC 定量との成績では著しい差違がある．

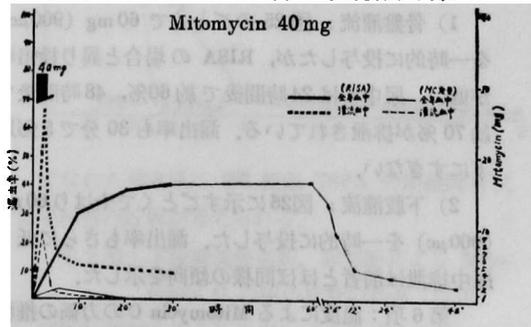
図21 骨盤灌流漏出率 (RISA)  
症例11. K.T. ♀ 60才. 肛門癌



3) 上腿灌流；図22に示すごとく本例も一時的投与である．解剖学的関係から漏出が多く灌流域薬剤濃度の低下が早い．

図22 上腿灌流漏出率 (RISA)

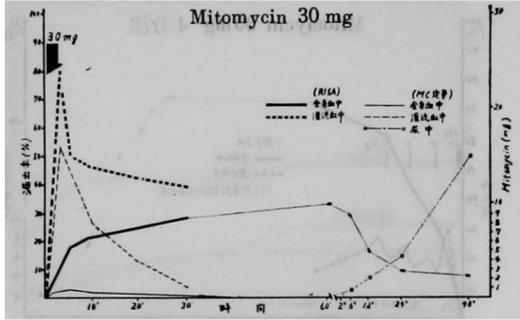
症例12. S.T. ♂ 46才, 左大腿線維肉腫



4) 下肢灌流；図23に示すごとく一時的投与で

図 23 下肢灌流 漏出率 (RISA)

症例 14. A. K. ♂ 34 才. 右大腿悪性巨細胞腫

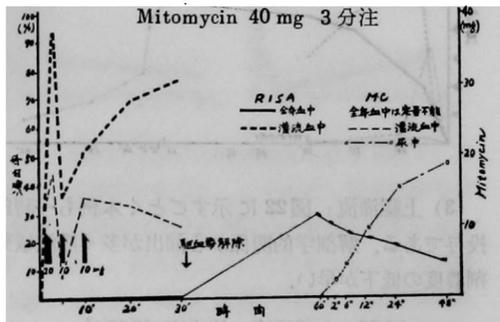


ある。本例では尿中 MMC を定量しており、灌流後 24 時間で約 20%, 48 時間で約 50% の MMC が尿中に排泄されている。

5) 下腿灌流; 図 24 に示すごとくで、駆血帯がかけやすく、漏出はごくわずかであり、3 分割注入を行なっているが灌流域濃度はよく維持されている。しかし駆血帯を解除して 30 分後には RISA で 30% の漏出に相当する全身血中濃度を測定しており、RISA が灌流域内に貯留していたものと思われる。尿中 MMC の排泄は 24 時間後で約 40%, 48 時間後で約 50% であった。

図 24 下腿灌流 漏出率 (RISA 120 μc)

症例 24. O. S. ♂ 70 才. 右足腫メラノーマ



II. P32 標識 Trespamin による測定

1) 骨盤灌流; 図 25 のごとくで 60 mg (900 μc) を一時的に投与したが、RISA の場合と異り検出率が低い。尿中には 24 時間後で約 60%, 48 時間後で約 70% が排泄されている。漏出率も 30 分で 5% 以下にすぎない。

2) 下肢灌流; 図 26 に示すごとくでやはり 60 mg (900 μc) を一時的に投与した。漏出率もさらに低く、尿中排泄は前者とほぼ同様の傾向を示した。

第 6 項: 温度による Mitomycin C の力価の推移 MMC の力価残存率は図 27 のごとくで冷蔵庫に保

図 25 骨盤灌流 漏出率 (P32-TSPA)

症例 13. H. H. ♂ 63 才. 転移性直腸癌 (胃癌術後)

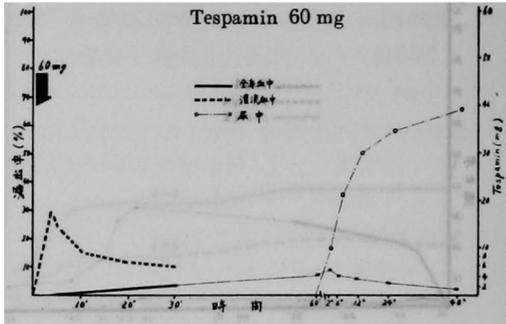


図 26 下肢灌流 漏出率 (P32-TSPA)

症例 14. A. K. ♂ 34 才. 右大腿悪性巨細胞腫

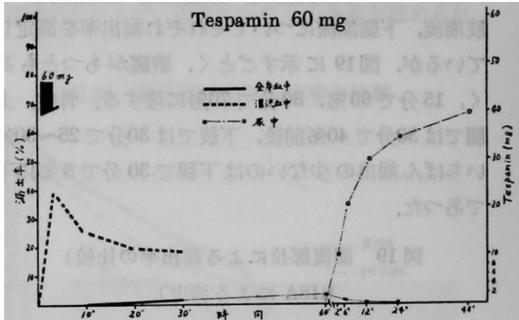


図 27 血液中におけるマイトマイシン力価推移 (in Vitro)

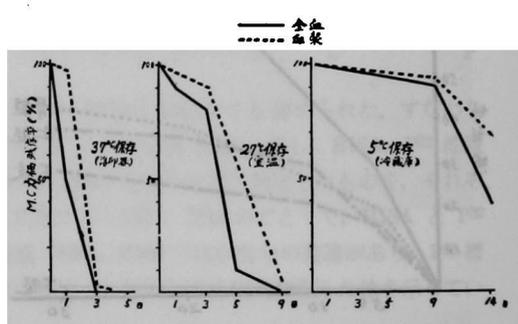
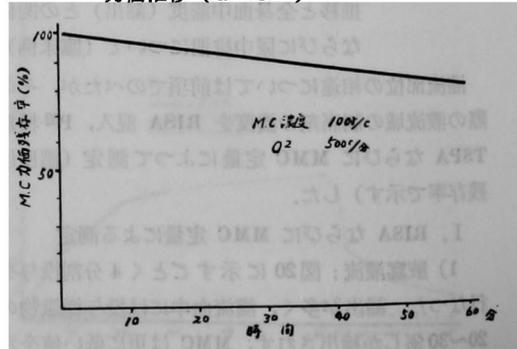


図 28 血液中マイトマイシンの酸素加による力価推移 (in Vitro)



管すれば全血、血漿とも一週間で90%以上であつた。

#### 第7項：酸素加によるMMC力価の推移

酸素加によるMMC力価の推移は図28に示すごとくで、30分で90%、60分で80%の残存率が認められた。

#### 第4節 小 括

以上灌流域制癌剤濃度の推移ならびに漏出に関してRISA混入、P<sup>32</sup>標識TSPA、MMC定量を用いた実験および臨床成績を示したが、投与方法と灌流域濃度、漏出率との関係は同じ量であれば一時的投与により最高濃度が得られるが持続せず、混入ではあまり高濃度は得られない。又組織障害、漏出、腫瘍効果(後述)を考慮に入れば分割投与がもつとも好ましいように思われる。最近の臨床例では最初に半量投与し、残量を2~3分割投与している。

駆血帯は灌流部位により使用不能もしくは使用困難の場合もあるが、皮下静脈よりの漏出を可及的に防止する意味で使用することが望ましい。

次に興味のあるのは測定方法の相違による灌流域濃度ならびに漏出の比較である。測定が便利のため従来RISA混入によりこれらを測定してきたが、P<sup>32</sup>標識TSPAを入手したので同様の実験を行ない比較したところ両者にかなりの差違がみとめられた。又MMCの微量定量も可能となつたので臨床例で3者を比較してみると、RISA混入によるものとP<sup>32</sup>標識TSPA、MMCとの間に相当の開きがあることが判明した。これは後述の制癌剤組織固着性の問題とも関連するが、RISA混入による濃度ならびに漏出率はアルブミンの測定であり、制癌剤そのものの濃度を正確に示していないように思われる。しかし部位別、時間的に濃度又は漏出を測定し、大体の目安にするには簡便な方法といえる。又灌流後装置に残つた血液よりP<sup>32</sup>標識TSPA、MMCを定量してみると両者とも極めて少量で、投与制癌剤の80~90%は体内に残存している結果となり、漏出率よりもこの残存率の方が意味があるように思われる。

灌流部位による漏出率は駆血帯装着の難易や副行枝の処理方法により多少異なるが、四肢末梢部ほど低い。

MMCの微量定量を行なう際、その力価の安定性について原田等<sup>13)</sup>が結晶、水溶液について報告しているが、私は血中MMCについてその温度影響を調べてみた、冷蔵庫(5°C)に保管すれば一週間

までは力価の低下は軽微であり、成績算定に支障はない。

MMCの酸素加による力価推移についても実験を行ない、短時間ではほとんど影響を受けないことを確かめた。

### 第4章 制癌剤の組織固着性

#### 第1節 実験材料

第3節第1項の実験には第2章と同様に10kg前後の成犬を用いた。第2項は臨床例である。

#### 第2節 実験方法

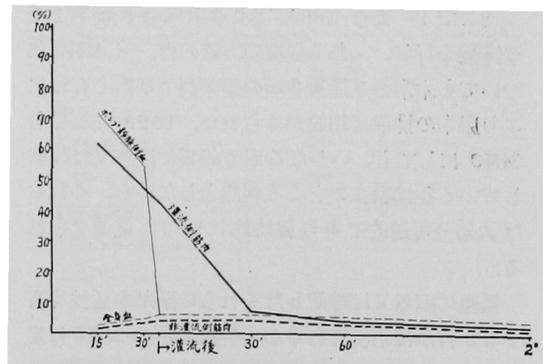
第3章第2節で述べたと同様の方法でP<sup>32</sup>標識TSPAを用い犬後肢の灌流を行ない、灌流開始後15分、30分、灌流終了後股動静脈を修復して全身循環に復帰してから30分、60分、120分後における灌流肢と非灌流肢の筋肉を少量ずつ採取し、直ちに血液を可及的に除去、その0.2gを尖鋭にて細切し、セロファン紙で包んで直径2cmのアルミ製平皿に均等に圧平し乾固、Geiger-Müller計数管でP<sup>32</sup>標識TSPAの濃度を追求した。臨床例(下肢灌流)は前章と同様RISA混入とMMCの定量を用いた。

#### 第3節 実験成績

第1項：犬後肢灌流時における灌流域ならびに非灌流域の筋肉内TSPA濃度の推移

図29のごとく灌流中はかなりの差を認め、灌流後においても30分で約2倍、60~120分でも灌流肢の濃度がやや高いという結果を得た。

図29 灌流域と非灌流域の筋肉TSPA濃度

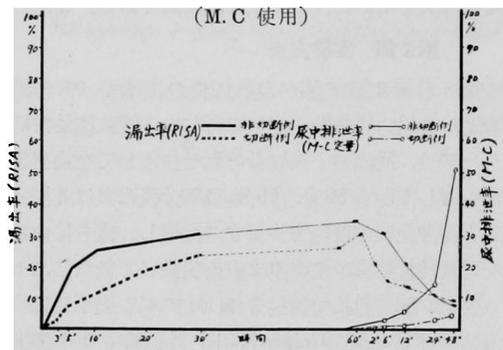


すなわち灌流域にP<sup>32</sup>標識TSPAの組織固着又は毛細管内貯留が考えられる。

第2項：下肢灌流後切断、非切断によるMitomycin Cの尿中排泄の相違(臨床)  
MMC(RISA混入)を用いて下肢灌流を行ない、

灌流後直ちに下肢切断術を施行した例と非切断例を比較し、その漏出率、MMC の尿中排泄を測定すると図30に示すごとくで、RISA による漏出率は両者に差がないにもかかわらず、非切断例では投与した MMC の50%が48時間以内に尿中に排泄されるのに反し、切断例では尿中に極めて少量検出されたにすぎなかつた。すなわち切断肢に MMC が固着あるいは残留していたものと思われる。

図30 下肢灌流例の漏出率および尿中排泄率の比較



#### 第4節 小括

薬剤の漏出や灌流域濃度を検索してみると RISA によるものと、P32 標識 TSPA, MMC 定量との間にかなりの差がみられた。RISA は甲状腺を除いて他の組織に固着することはほとんどないとされている。TSPA, MMC はその投与量に比して灌流血中濃度があまり維持できず、又漏出も薬剤そのものの定量ではあまり多くない。すなわち薬剤の不活化もしくは組織固着、毛細管内貯溜が当然考えられる。

そこで P32 標識 TSPA による本章第3節第1項の実験を行ない、ある程度の実証の得、又 MMC についても本章第3節第2項の臨床例で切断の有無により尿中の排泄に相違がみられた。TSPA にしても MMC にしても、いかなる形で組織に固着又は貯溜しているかは現在のところ判然としないが、それらは大部分可逆的であり経時的に尿中に排泄せられる。

組織に固着又は貯溜したこれらの薬剤が活性を有するか否かは不明であるが、排泄尿中の MMC は定量によると力価を有するようである。P32 標識 TSPA の場合、尿中の放射性を有するものは TSPA そのものだけでなく、その代謝物も含まれている<sup>14)-17)</sup>。

### 第5章 腫瘍効果 (家兎後肢移植 Brown-Pearce 腫瘍に対する)

#### 第1節 実験材料

Brown-Pearce 腫瘍<sup>18)</sup> を成熟家兎睾丸に接種し、2~3週後に開腹、無菌的操作のもとに大網および腸間膜に存する転移巣より壊死におちいついていない腫瘍を摘出し、これを約3mmの小片とし体重2kg前後の成熟家兎の一侧後肢の筋肉内に埋没した。移植後10日ないし2週間で腫瘍は図31に示すごとく直径約2~4cmに発育増殖をみた。

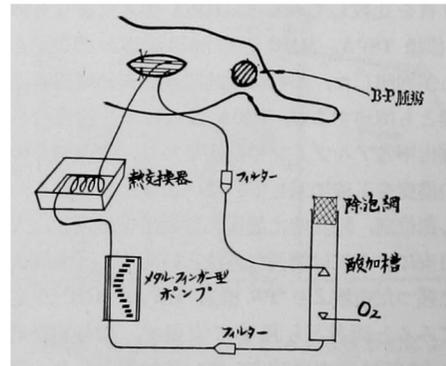
図 31



#### 第2節 実験方法

前述の Brown-Pearce 腫瘍後肢筋肉内移植家兎の一侧股動静脈を無菌的に露出し、中枢側を遮断し末梢方向に注射針を挿入、図32に示すような局所灌流用小型人工心肺装置に連結した。

図32 家兎後肢灌流模式図



灌流に用いる血液は同一家兎のもので、Heparin 10mg/kg 体重投与後動静脈側より20ml脱血し、耳静脈より5%ブドウ糖液を補給した。

灌流時間は30分間で、流量は6~12ml/分、ポンプの動脈側より MMC ならびに TSPA を一時的、10分割の2法にわけて投与した。又酸素加の有無、熱交換装置を用い温度の相違による効果についても追究した。

灌流後10日目に腫瘍の一部を試験切除し、病理組

織学的に検索し、その効果の程度を腫瘍細胞の完全崩壊、変性著明を(卍)、以下(卅)、(+)で表わした。同時に正常組織(筋肉)の障害の程度も(卍)、(+), (±), (-)と表記した。

### 第3節 実験成績

#### 第1項：投与方法の相違による腫瘍効果

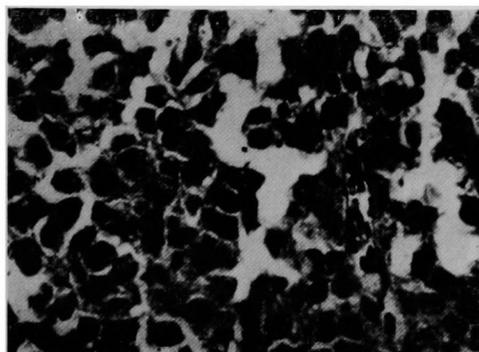
Brown-Pearce 腫瘍筋肉内接種家兎に前述の装置を用いて MMC 1mg/kg 体重, 2mg/kg 体重又 TSPA 2mg/kg 体重, 5mg/kg 体重を一時的ならびに10分割の2法で投与したところ表6のごとき成績を得た。すなわち MMC, TSPA とも一時的投与の方が腫瘍効果が大きい。又使用量が多ければ正常組織障害も増大するのは当然である。

図33は家兎後肢筋肉内移植 Brown-Pearce 腫瘍(接種後10日目)の無処置の組織像である。

表6 投与方法による効果の相違(組織学的)

	腫瘍組織に対する効果	正常組織障害
1 時的投与：		
Mitomycin 1mg/kg	卍	—
2mg/kg	卍	+
Tespamin 2mg/kg	卍	—
5mg/kg	卍	+
10分割投与：		
Mitomycin 1mg/kg	+	—
2mg/kg	卍	±
Tespamin 2mg/kg	+	—
5mg/kg	卍	±

図33 Brown-Pearce 腫瘍(無処置)



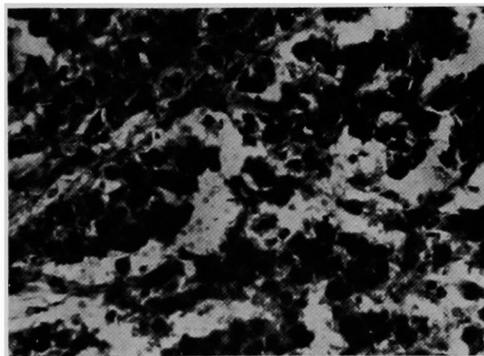
H-E×800

図34, 図35は MMC 1mg/kg 体重を一時的ならびに10分割投与した場合の組織像で、同じ量であれば一時的投与の方が優れていることがわかる。

#### 第2項：酸素加の有無による腫瘍効果

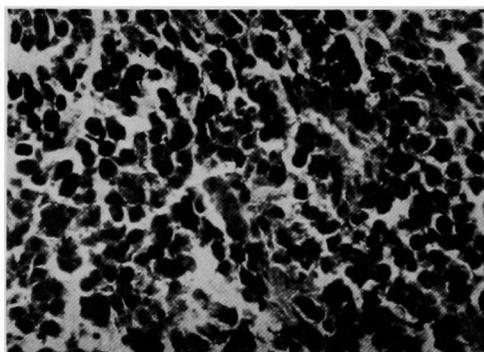
前項と同様の装置を用い MMC 1mg/kg 体重,

図34 MMC 1mg/kg 体重, 一時的投与



H-E×800

図35 MMC 1mg/kg 体重, 10分割投与



H-E×800

TSPA 2mg/kg 体重を投与し、酸素加の有無による腫瘍効果を比較すると表7のごとくで、MMC ではむしろ酸素加を行わない方が腫瘍効果が大きい。図36はその組織像である。TSPA では有意の差はみられなかつた。

表7 酸素加の有無による効果の相違(組織学的)

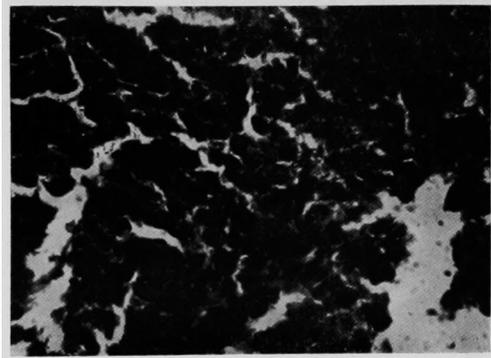
	腫瘍組織に対する効果	正常組織障害
Mitomycin：		
O <sub>2</sub> 100% 加	+	—
O <sub>2</sub> (—)	卍	±
Tespamin：		
O <sub>2</sub> 100% 加	+	—
O <sub>2</sub> (—)	+	±

#### 第3項 灌流域温度の相違による腫瘍効果

図32に示すような熱交換器に高温の場合は温湯を、低温の場合は氷片を用い動脈側注入口でそれぞれ40°~50°Cと3°~5°Cになるようにあらかじめ調節し、前述の Brown-Pearce 腫瘍筋肉内移植家兎後肢の灌流を行なった。

MMC 1mg/kg 体重, TSPA 2mg/kg 体重を一時的

図36 酸素加を行わない場合の MMC の腫瘍効果 (1mg/kg 体重)



H-E:×800

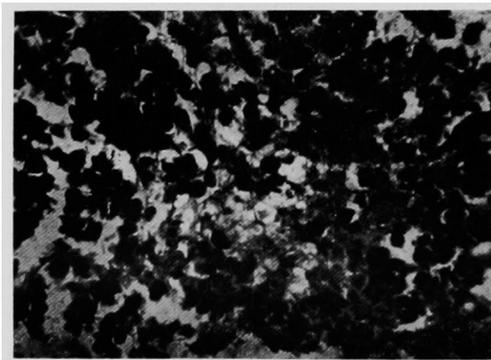
的に投与し、30分間灌流しその腫瘍効果(組織像)をみると表8のごとくなり、MMC, TSPA いずれも高温の方が顕著であった。

表8 灌流血液温度による効果の相違(組織学的)

	腫瘍組織に正常組 対する効果 織障害	
高温灌流(40~45°C)		
Mitomycin(1mg/kg.1時的投与)	卅	卅
Tespamin(2mg/kg " )	卅	卅
低温灌流(3~5°C)		
Mitomycin(1mg/kg.1時的投与)	+	+
Tespamin(2mg/kg " )	+	+

図37は MMC 高温灌流後の組織像で、図38は TSPA 高温灌流後の組織像である。

図37 MMC 1mg/kg 体重, 高温灌流

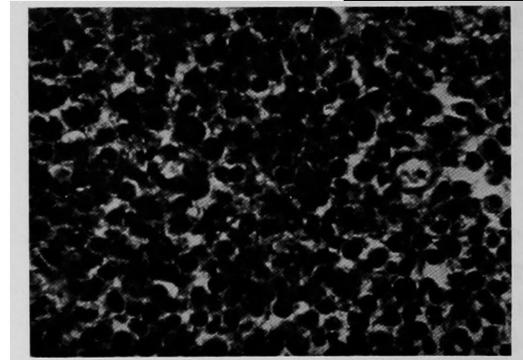


H-E×800

#### 第4節 小括

Brown-Pearce 腫瘍家兎における局所灌流療法の効果を病理組織学的にみると MMC, TSPA ともその方法の如何をとわず、MMC 1mg/kg 体重, TSPA 2mg/kg 体重以上使用群では全例効果を認め、直径

図38 TSPA 2mg/kg 体重, 高温灌流



H-E×800

2~4cm の腫瘍が灌流後1~2週間て直径1cm以下もしくは癬痕様となり完全に消失したものもある。

投与方法と腫瘍効果との関係では一時的投与の方が分割投与より優れているが、組織障害の程度、薬剤漏出の高低を考慮に入れなければならない。

酸素加の問題では MMC では酸素加を行わない方が腫瘍効果が大で、しかも30分間の灌流では正常組織障害も軽度であるから、四肢灌流では酸素加を必要としない。TSPAのごときアルキル化剤では酸素分圧を高めた方が腫瘍効果が大であるといわれているが、本実験においては両者に有意の差を認めなかった。

灌流域温度であるが TSPA, MMC とも高温でより強い腫瘍効果を認めたが、正常組織障害もかなり強く、家兎実験例で中毒症状を呈し死亡した症例もあり、今のところ臨床には応用していない。低温灌流の際も正常組織にかなりの障害が認められた。

## 第6章 臨床例

### 第1節 局所灌流療法の適応

前述の基礎実験に基づいて教室では昭和34年以来本法を臨床に応用し、身体諸所の悪性腫瘍に用いているが、その適応を以下の様に分けて施行している。

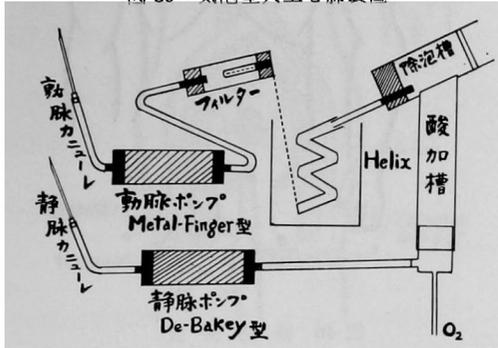
- すなわち
- I. 根治手術との併用
    - 1) 四肢の悪性腫瘍
    - 2) 内臓、特に骨盤内臓器、肛門部の悪性腫瘍、その他
  - II. 手術不能例に対する応用
    - 対症療法
    - 延命効果の期待
- 本法を根治手術の前あるいは後に施行して手術の

根治率を高め、転移を予防し遠隔成績の向上を計らんとするものである。又根治手術不能例に対しては疼痛その他自覚症状の軽減と延命効果を期待して本法を行なった。

第2章 灌流方法

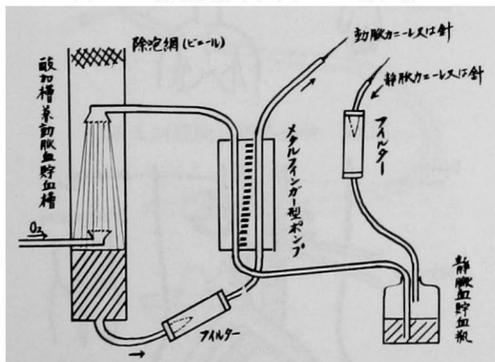
第1項：灌流装置

図 39 気泡型人工心肺装置



最初の頃は図39に示すごとく心臓手術に使用する装置をそのまま小型化し、送血側に Metal-Finger 型ポンプを、脱血側には De Bakey 型ポンプを用い酸加槽、除泡槽、Helix、フィルターに通ずる大がかりなものであつた。装置が大で回路が長いと使用する血液の量が多く無駄なため、還流側を落差吸引とし Metal-Finger 型ポンプ一台のみを用い、酸加、除泡、貯血をかねたポリエチレン槽よりなる新しい装置を考案した(図40)。

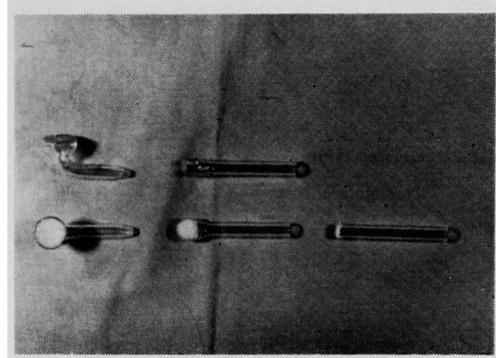
図 40 局所灌流用小型人工心肺装置



回路はポンプ部を除きすべて輸血セット用の塩化ビニール管を用いた。酸素吹出口はガラス製で直径1cmの断面にガラス砂をつめてその細孔より酸素を流出させた(図41)。

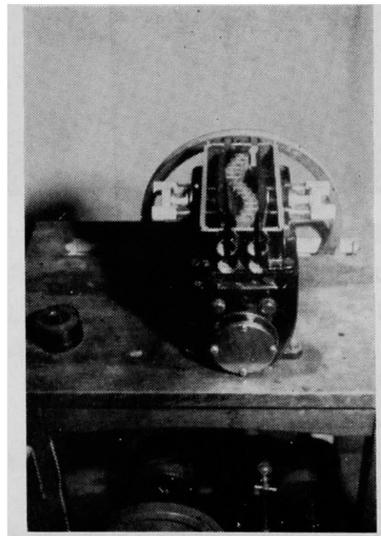
最近さらには簡略化し、静脈血貯血瓶も使用せず、静脈カニューレより直接酸加槽に連結し、手術台をできるだけ高くして落差吸引により還流を調節して

図 41



いる。このため回路が短かく使用血液量も200~600mlで充分となつた。装置は図42, 43, 44に示すごとくで、回路はあらかじめセットにして消毒(乾熱滅菌)しておく、耐熱性のないものは2%オスバン液に12時間浸漬した。Metal-Finger部のみゴム管を用いるが、その太さは流量により異なり、最近では低流量を用いているので、ネラトンカテーテルのNo.10, 9, 8とそれに類似する弾力性のあるゴム管を利用している。

図 42



第2項：使用血液

はじめの頃は装置が大きく回路が長いので1000~2000mlのHeparin加血を使用していたが、最近では200~600mlで、下腿灌流であれば200mlで充分である。又Heparin加血は時間的ならびに法規上の制約があるため、最近では96時間冷蔵後のA.C.D加血(バンク血)に10mg/100mlの割合にHeparinを加えたものを使用しており、溶血その他血液学的

図 43

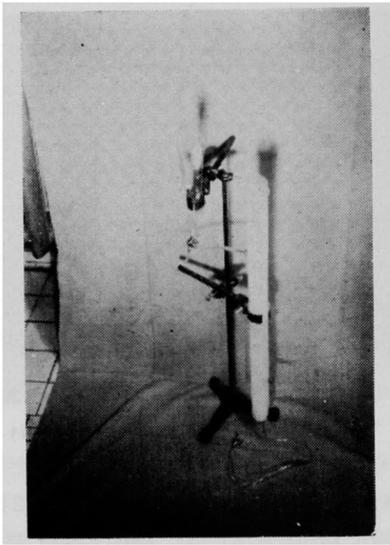
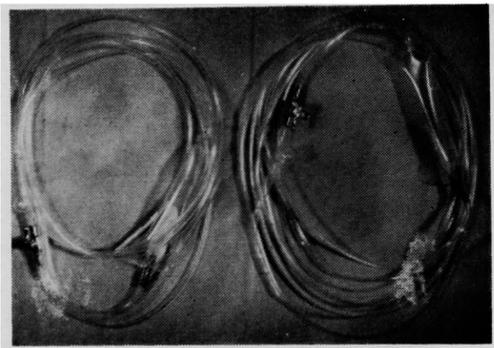


図 44



に何ら支障はない。

第3項：術前処置

挿管に用いる血管を露出したのち肘静脈より2.5 mg/kg 体重の Heparin を注入して全身の Heparin 化を行なっている。

第4項：灌流部位

教室で行なっている灌流方法を模式図で示すと

1) 上肢灌流

図45に示すごとく鎖骨下に皮膚切開を加え、鎖骨動静脈を露出し、テープをかけ一時的に遮断し末梢側にカニューレを挿入する。

2) 腋窩灌流

図46に示すごとく正中胸骨切開で入り、鎖骨下動静脈を露出しカニューレを挿入する。

3) 骨盤灌流

i) 開腹によるもの…図47のごとく下正中切開にて開腹し、腹部大動脈、下大静脈を露出して、腎

図 45 上肢灌流

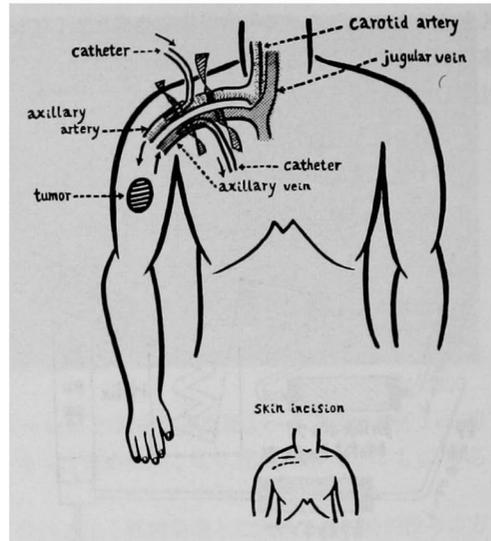


図 46 腋窩灌流

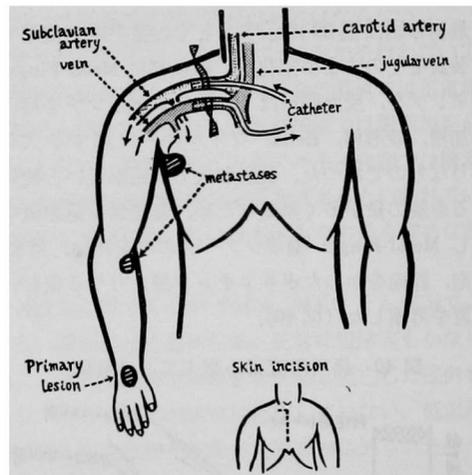


図 47 骨盤灌流（開腹による）

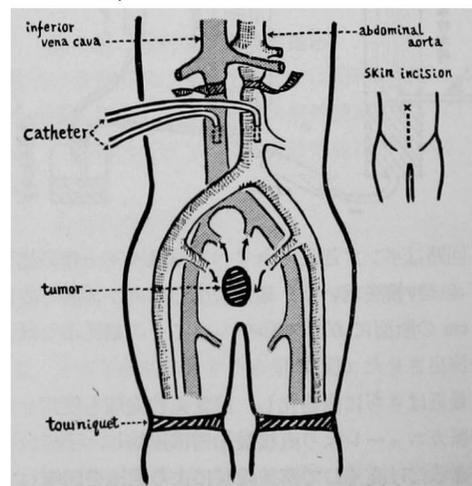
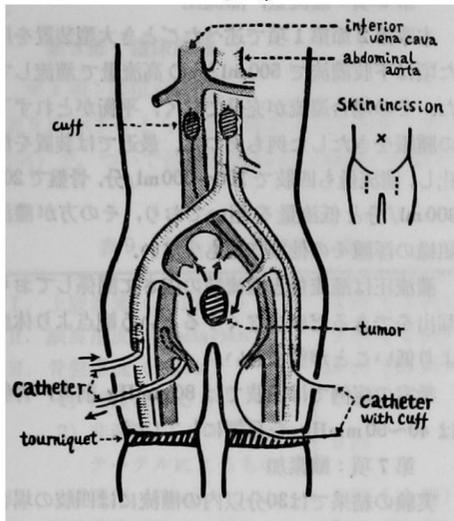


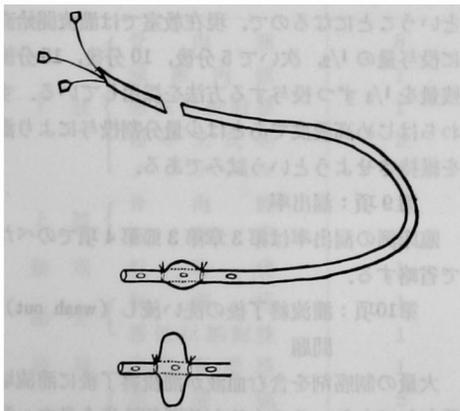
図 48 骨盤灌流 (非開腹, バルーン付カテーテル使用)



動静脈下で一時的に遮断しカニューレを挿入する。大腿部を駆血帯でしばり灌流域を狭くする。門脈よりの還流は行なっていない。

ii) 非開腹, バルーン付カテーテルによるもの…図48のごとく両側の大腿部に切開を加え大腿動静脈を露出し, 一侧の大腿動脈と大伏在静脈よりバルーン付カテーテル (図49) を腹部大動脈, 下大静脈

図 49 三重腔バルーン付カテーテル



まで挿入し, 一時的に遮断閉塞し, 他側の大腿動脈, 大伏在静脈よりカニューレを挿入して灌流を行なうものである。上腹部ならびに大腿部に駆血帯を用いて漏出を防ぐ。その際の腹部大動脈圧に挿入したカテーテル (3腔) をマンメーターに接続し描記すると図50のごとくで, この症例では灌流域は約40 mmHg の圧で保たれており, 解除後すみやかにもと通りに回復している。これを体血圧の測定(術中)

図 50 バルーンによる腹部大動脈閉塞時の圧曲線

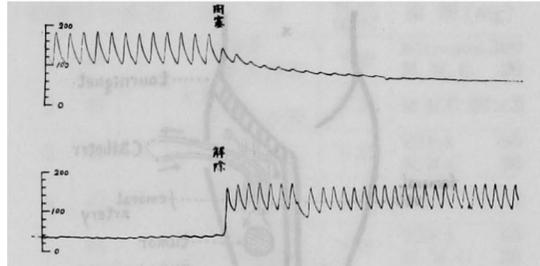
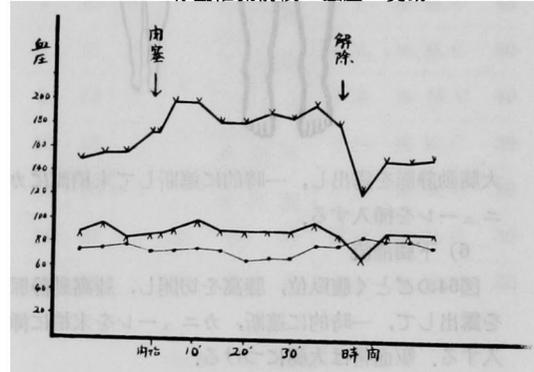


図 51 バルーン付カテーテルによる骨盤灌流前後の血圧の変動

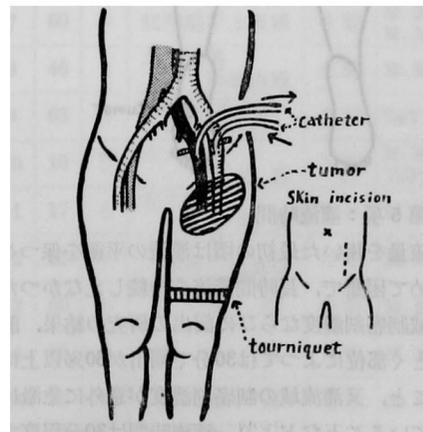


よりみると図51に示すごとくでバルーン閉塞により血圧が20 mmHg程度上昇しており, 解除後はやや急激に降下する傾向がある。

#### 4) 上腿灌流

図52のごとく傍直腹筋切開にて腹膜外に外腸骨動静脈に到り, 一時的に遮断して末梢側にカニューレを挿入し灌流を行う。膝上部に駆血帯をかける。本法は術野が深くカニューレの挿入がやや困難である。

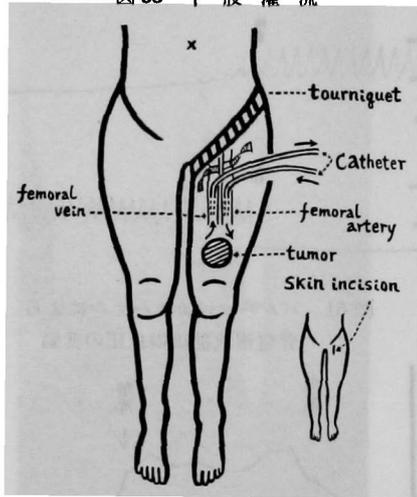
図 52 上腿灌流



#### 5) 下肢灌流

図53のごとくで手術操作が簡単で漏出も少ない。

図53 下肢灌流

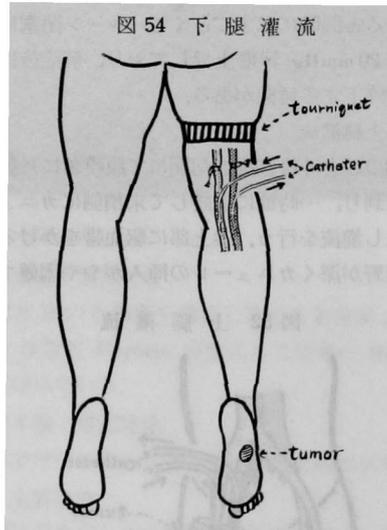


大腿動静脈を露出し、一時的に遮断して末梢側にカニューレを挿入する。

#### 6) 下腿灌流

図54のごとく腹臥位、膝窩を切開し、膝窩動静脈を露出して、一時的に遮断、カニューレを末梢に挿入する。駆血帯は大腿につける。

図54 下腿灌流



#### 第5項：灌流時間

大流量を用いた最初の頃は灌流の平衡を保つことが極めて困難で、長時間灌流を持続しえなかつた。灌流域制癌剤濃度ならびに漏出の研究の結果、前述のごとく部位によつては30分で漏出が60%以上におよぶこと、又灌流域の制癌剤濃度が意外に急激に低下していることなどより、灌流時間は30分程度で充分で、しかも限度であることを知り、以後は平衡の良否にかかわらず灌流時間は一応30分間ということ

に定めている。

#### 第6項：灌流量、灌流圧

本章第2節第1項で述べたとき大型装置を用いた頃は下肢灌流で500ml/分の高流量で灌流していた。その場合還流が充分でなく、平衡がとれず下肢の腫脹をきたした例もあつた。最近では装置を簡略化し、灌流量も四肢で100~300ml/分、骨盤で200~300ml/分と低流量を用いており、その方が灌流後組織の浮腫その他副作用も少ない。

灌流圧は灌流量と灌流域の広さに関係しており、漏出をできるだけ少なくするという観点より体血圧より低いことが望ましい。

教室の症例では四肢では80mmHg前後、骨盤では40~50mmHgを目標にしている。

#### 第7項：酸素加

実験の結果では30分以内の灌流には四肢の場合酸素加は必要ないのであるが、教室の症例では一応500ml~1l/分の流量で全例酸素加を行なつた。又アルキル化剤で高酸素分圧下に灌流する際には2~4l/分の大流量をもちいている。

#### 第8項：制癌剤の投与方法

前述の実験により、1) 組織障害をできるだけ少なくするためには混入又は分割投与、2) 漏出を可及的に少なくするためには混入又は分割投与、3) 腫瘍効果を最大にするためには一時的又は分割投与ということになるので、現在教室では灌流開始直後に投与量の1/2、次いで5分後、10分後、15分後に残量を1/3ずつ投与する方法を採用している。すなわちはじめ高濃度であとは少量分割投与により濃度を維持させようという試みである。

#### 第9項：漏出率

臨床例の漏出率は第3章第3節第4項でのべたので省略する。

#### 第10項：灌流終了後の洗い流し (wash out) の問題

大量の制癌剤を含む血液が灌流終了後に灌流域に残存しており、その血液が遮断解除後全身血へ混入することを防ぐ意味で、灌流終了直前に全血又はデキストランを用い灌流域の制癌剤の洗い流しを行なつたが、前述のごとく制癌剤の組織固着もしくは毛細管内貯溜の問題と関連して、少量の血液又はデキストランでは制癌剤の回収は極めて少量であつた。それ故最近では洗い流しは行なっていない。

#### 第11項：灌流直後の根治手術併用

灌流終了直後に根治手術を併用する際には通常

Polybrene (Hexadimethrine Bromide) を 1:1 で静注し Heparin を中和して、手術時の出血を防止した。

第3節 臨床成績

第1項：部位別症例

表9に示すごとく下肢灌流がもつとも多く17回(11例)で、ついで骨盤灌流15回(13例)の順である。

表9 局所灌流療法臨床例

I. 上肢灌流 (Axillary)	1回 (1例)
II. 腋窩灌流 (Subclavian)	2回 (2例)
III. 骨盤灌流 (Pelvic)	15回 (13例)
1) 閉腹によるもの	6回
2) 非閉腹, バルーン付カテーテルによるもの	9回
IV. 上腿灌流 (Iliac)	1回 (1例)
V. 下肢灌流 (Femoral)	17回 (11例)
VI. 下腿灌流 (Popliteal)	1回 (1例)
計	37回 (29例)

第2項：診断別症例

表10に示すごとく骨肉腫がもつとも多く9例、ついで直腸腫瘍7例の順である。

表10 局所灌流療法臨床例 (部位, 診断別)

診断名	例数
下肢 { 骨肉腫	8
線維肉腫	1
悪性巨細胞腫	1
扁平上皮癌	2
メラノーマ	1
上肢 { 骨肉腫	1
転移癌	1
腋窩 転移癌	1
腸骨 { 転移癌	1
悪性巨細胞腫	1
卵巣 悪性奇形腫	1
直腸 { 原発癌	5
転移癌	1
平滑筋肉腫	1
肛門 扁平上皮癌	2
腔癌	1

第3項：根治手術併用例ならびに姑息的療法例

表11, 12に示すごとくであり、13例は根治手術と併用している。

表11 根治手術併用例

症例	年齢	性別	診断	灌流部位	薬剤(mg)
1	32	♂	左大腿骨軟骨肉腫	下肢	Nitromin 300 M.M.C 20
2	49	♂	左膝部扁平上皮癌	下肢	M.M.C 20×2
3	13	♀	左大腿骨骨肉腫	下肢	TSPA 50 M.M.C 20
4	12	♂	右大腿骨骨肉腫	下肢	M.M.C 20×2
5	34	♂	右大腿骨悪性巨細胞腫	下肢	TSPA 60 M.M.C 30
6	43	♂	直腸癌	骨盤	TSPA 100
7	56	♂	左脛骨・腓骨内腫	下肢	M.M.C 40
8	15	♀	右上腕骨骨肉腫	腋窩	M.M.C 30
9	70	♂	左足蹠メラノーマ	下腿	M.M.C 40
10	16	♂	右下腿骨骨肉腫	下肢	M.M.C 20
11	16	♂	右大腿骨骨肉腫	下肢	M.M.C 30
12	61	♀	直腸癌	骨盤	M.M.C 30
13	26	♂	直腸癌	骨盤	M.M.C 30

表12 姑息療法例

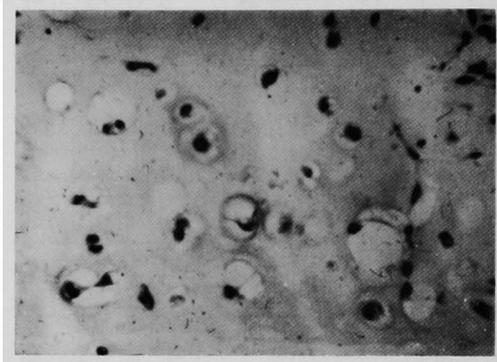
症例	年齢	性別	診断	灌流部位	薬剤(mg)
1	59	♂	右手背扁平上皮癌 肘・腋窩転移	腋窩	M.M.C 30
2	35	♀	肛門扁平上皮癌	骨盤	M.M.C 20 M.M.C 16
3	35	♂	右肺扁平上皮癌 右上腕骨転移	上肢	M.M.C 20
4	43	♀	悪性甲状腺腫 右腸骨転移	骨盤	M.M.C 20
5	56	♀	卵巣悪性奇形腫	骨盤	M.M.C 20 TSPA 20
6	36	♂	直腸平滑筋肉腫	骨盤	M.M.C 20
7	60	♀	肛門扁平上皮癌	骨盤	M.M.C 30 M.M.C 40
8	46	♂	左大腿部線維肉腫	上腿	M.M.C 40
9	63	♂	転移性直腸癌 (胃癌術後)	骨盤	TSPA 60
10	10	♂	左大腿骨骨肉腫	下肢	M.M.C 10 TSPA 30
11	17	♂	左大腿骨骨肉腫	下肢	M.M.C 40
12	21	♀	左坐骨悪性巨細胞腫	骨盤	M.M.C 36
13	60	♂	直腸癌	骨盤	M.M.C 30
14	68	♀	腔癌	骨盤	M.M.C 20
15	75	♀	直腸癌	骨盤	M.M.C 30
16	52	♂	左足蹠扁平上皮癌	下肢	TSPA 60

## 第4項：組織学的所見（効果）

灌流療法の効果を判定するために灌流前後に組織学的検索を行なっており、それらの数例を示すと、

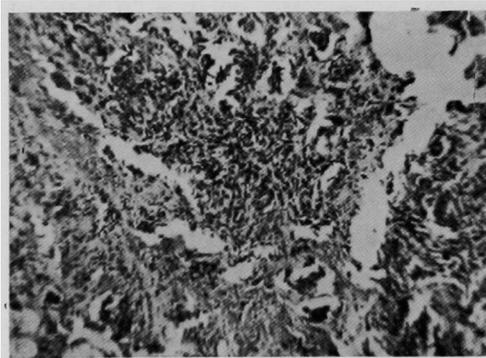
根治症例1：32才の男子，左大腿骨軟骨肉腫，図55は灌流前の組織像，図56は第1回灌流（Nitromin

図55 根治症例1の灌流前



H-E×600

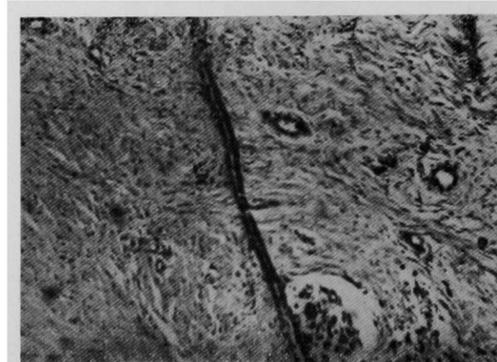
図56 根治症例1の第1回灌流後



H-E×100

300g) 後5日目の組織所見で腫瘍細胞の退行変性，核の濃縮，腫瘍組織の線維化がみられる。図57は第2回灌流（MMC 20mg）後7日目の組織所見で線

図57 根治症例1の第2回灌流後



H-E×100

維化が強く，腫瘍細胞の圧迫消褪像がみられる。本例は第2回灌流後40日目に患肢の切断術を施行している。

根治症例2：49才の男子，左膝扁平上皮癌。図58は灌流前の肉眼的所見，図59は灌流前の組織像である。図60は第1回灌流（MMC 20mg+TSPA 20mg）後7日目の肉眼的所見で腫瘍が脱落し縮少している。

図58 根治症例2の灌流前

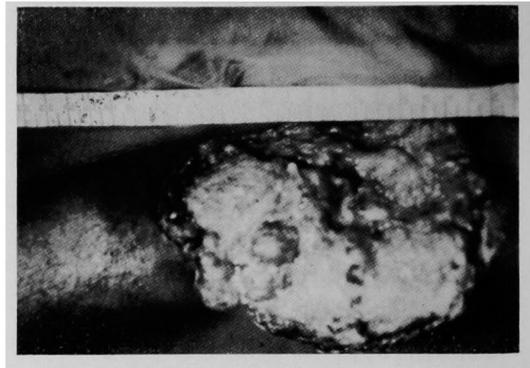
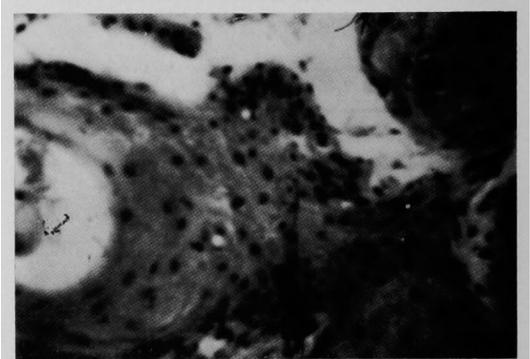


図59 根治症例2の灌流前



H-E×600

図60 根治症例2の灌流後

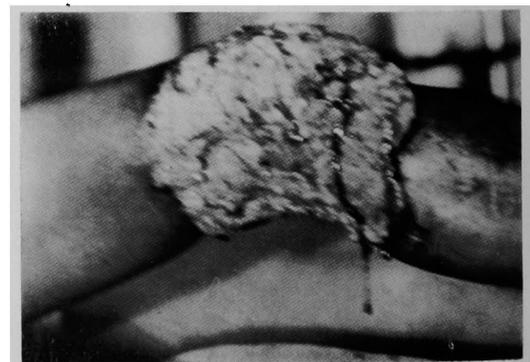
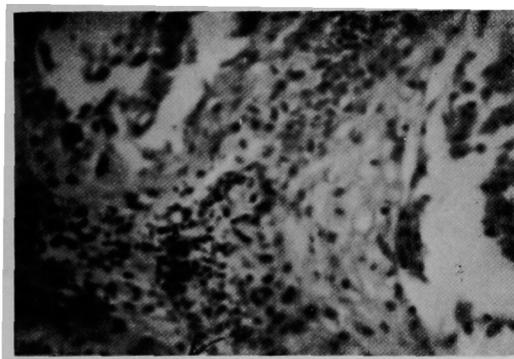


図 61 はその組織所見である。本例も第 2 回灌流 (MMC 20 mg) 後患肢の切断術を施行している。

図 61 根治症例 2 の灌流後



H-E×600

根治症例 4 : 12 才の男子, 右大腿骨骨肉腫。図 62 は灌流前の組織像, 図 63 は第 1 回灌流 (MMC 20 mg) 後の組織所見で腫瘍細胞の退行変性, 核の濃縮, 組織の膨化が認められる。

図 62 根治症例 4 の灌流前



H-E×800

図 63 根治症例 4 の灌流後

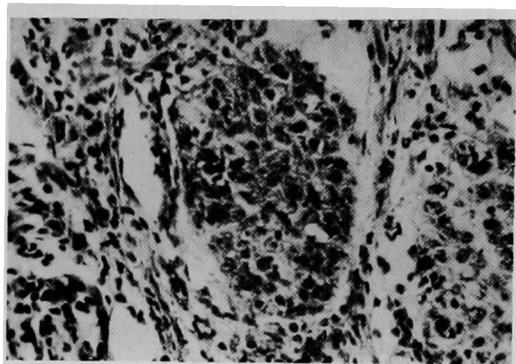


H-E×800

姑息症例 2 : 35 才の女子, 肛門扁平上皮癌。図 64 は灌流前の組織像で, 図 65 は第 1 回灌流 (MMC

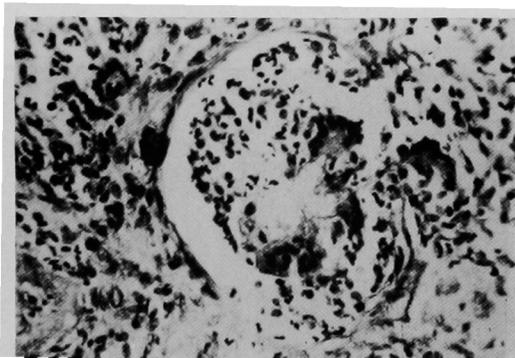
20 mg) 後 15 日目の組織所見で胞巣内の癌細胞は多数変性, 崩壊に陥り, 大小の腔を生じている。

図 64 姑息症例 2 の灌流前



H-E×600

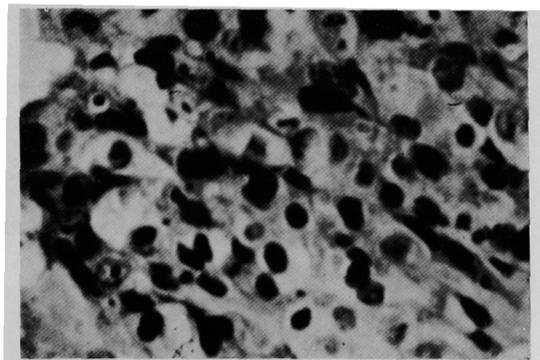
図 65 姑息症例 2 の灌流後



H-E×600

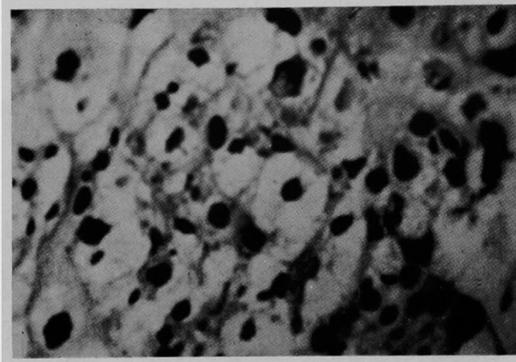
姑息症例 3 : 35 才の男子, 右肺扁平上皮癌, 右上腕骨転移。図 66 は灌流前の組織像, 図 67 は灌流 (MMC 20 mg) 後の組織所見で腫瘍細胞の空胞化, 核の濃縮が著明である。

図 66 姑息症例 3 の灌流前



H-E×800

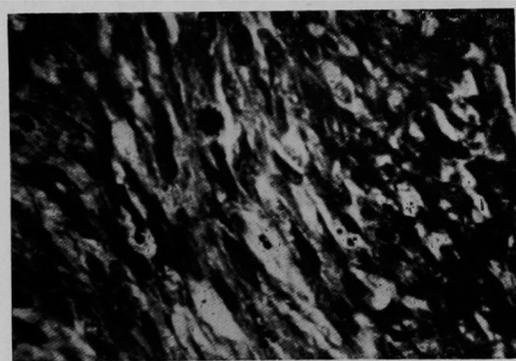
図 67 姑息症例 3 の灌流後



H-E×800

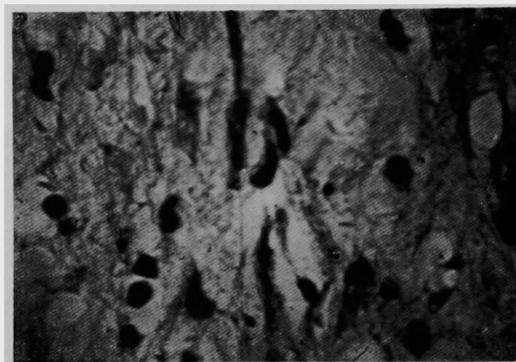
姑息症例 6 : 36才の男子, 直腸平滑筋肉腫. 図 68 は灌流前の組織像, 図 69 は灌流 (MMC 20mg) 後の組織所見で退行変性が強い.

図 68 姑息症例 6 の灌流前



H-E×600

図 69 姑息症例 6 の灌流後



H-E×600

姑息症例 7 : 60才女子, 直腸癌. 図 70, 71 は灌流前の肉眼的ならびに組織所見である.

図 70 姑息症例 7 の灌流前

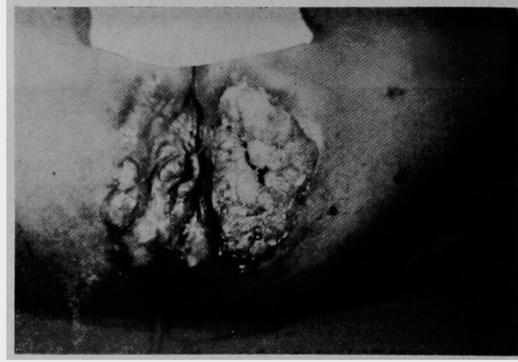


図 71 姑息症例 7 の灌流前



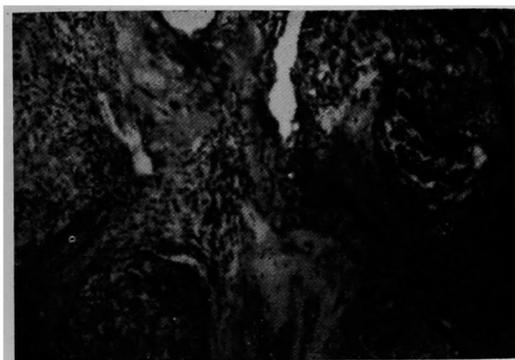
H-E×100

図 72, 73 は第 1 回灌流 (MMC 30mg) 後の肉眼的ならびに組織所見で, 腫瘍は縮小, 脱落し, 一部は壊死におちいつている. 腫瘍細胞は萎縮し, 間質の著明な増殖を認める. 図 74 は腫瘍切除術後の肉眼的所見である.

図 72 姑息症例 7 の灌流後



図 73 姑息症例 7 の灌流後



H-E×100

図 74 姑息症例 7 の腫瘍切除術後



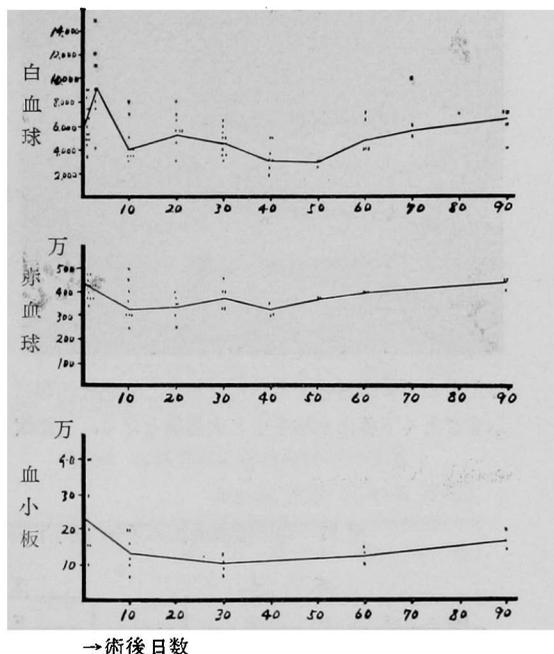
以上根治ならびに姑息症例の一部について灌流前後の組織像を示したが、いずれの症例も灌流後は腫瘍組織、腫瘍細胞に著しい変性像がみられ、組織学的に効果を認めることができる。

#### 第 4 節 副作用の問題

##### 第 1 項：骨髓機能に対する影響

局所灌流療法に際しては制癌剤を普通投与量の 10~20 倍も一度に投与することになり、漏出はすくなくとも、薬剤が組織固着又は毛細管内貯溜で灌流域に残存することとなるので多少の副作用はさげられない。副作用のうちもつとも著明なものは、骨髓機能に対する影響で教室の症例のうち長期に亘り検索（白血球、赤血球、血小板）できたものの経過は図 75 に示すごとくで白血球は一時増加し、ついで減少するが、2 ヶ月頃より次第に正常値に回復する。2000 以下になった症例もあるが、一例を除いて回復した。その一例は、悪性甲状腺腫の骨盤転移で本法施行前に多量の X 線照射を行なっており、骨髓機能がかなり障害されていたため無顆粒症（Agranulocytosis）を続発し、新鮮血その他の治療の効なく出血傾向のため死亡している。

図 75 局所灌流後の血液像



すなわち以前に放射線治療を頻回行なつたもの、制癌剤を多量に用いたことのある症例では本法施行にあたり充分に注意する必要がある。赤血球数は術後もほとんど減少しない。血小板は例数が少ないがやはり一時的に減少し、3 ヶ月後には回復している。

##### 第 2 項：肝機能に対する影響

灌流前後に膠質反応（高田氏反応、グロス氏反応その他）を行なっているが肝機能障害を認めていない。灌流後コバルト 60 照射併用例で G. O. T. の上昇をきたしたものがある。しかし本法施行後根治手術を行ない経過良好にて退院した症例で 6 ヶ月後に突然肝障害（急性黄色肝萎縮様の症状）を呈し数日のうちに死亡した 2 例を経験しており、これが制癌剤の大量投与、あるいは輸血による血清肝炎に起因すると考えるべきかは問題であろう。

##### 第 3 項：消化管に対する影響

制癌剤が腸粘膜上皮に作用して下痢その他の症状を惹起するといわれているが教室の症例では経験していない。しかしほとんど全例に軽い食欲不振がみられる。

##### 第 4 項：局所の合併症

はじめのうちは流量が多かつたためか、局所の浮腫、発熱等の副作用が認められたが、低流量では局所の障害はほとんどみられていない。ただ足蹠のメラノーマで下腿灌流を行ない、MMC 40 mg を投与

図76 足趾メラノーマ下腿灌流 (MMC 40mg)



したところ多少過量であつたためか、灌流後図76に示すごとく下腿に水泡を生じ火傷様となり、一部壊

死におちいつた症例を経験している。すなわち下腿灌流のように灌流域の狭い場合は、薬剤の投与量について充分注意する必要がある。

第5節 遠隔成績

本法を臨床に応用しはじめて未だ日が浅く遠隔成績を論ずる段階ではないが、根治手術併用例と姑息例に分けると下記のごとくである。

第1項：根治手術併用例

図77に示すごとく早期予後は比較的良好であり、本法の効果を期待していたが、3年以上経過するとやはり再発例がみられる。

第2項：姑息療法群（根治手術不能）

図78に示すごとく本群では末期患者、再発患者が多いため遠隔成績はあまり思わしくないが、それでも1年以上生存しているものもあり、ある種の症例では多少とも延命効果があつたものと思われる。又延命効果のなかつた症例でも自覚症状（疼痛、その他）の改善がみられた。

第6節 小括

以上当教室で今まで行なつてきた29例の臨床例を中心にその手技、腫瘍効果（組織学的）、副作用、遠隔成績等についてのべたが、本法は小型のポンプさえあればだれでも、どこでも、いつでも簡単に行なえるもので、悪性腫瘍に対しその根治率を高め、遠隔成績の向上をめざして行つてみるだけの価値がある。又姑息療法例でも浸襲が少なく、疼痛その他に対しかなりの効果が期待できるので、すすんで行なうべきである。局所の合併症でのべたが、足趾のメラノーマに対し下腿灌流を行ない、下腿に重篤な局所障害をみた場合でも、もちろんその時は腫瘍も変色脱落したが、2週後未だ組織障害が治癒しないうちに腫瘍の再発がみら

図77 局所灌流療法の子後（根治手術併用例）

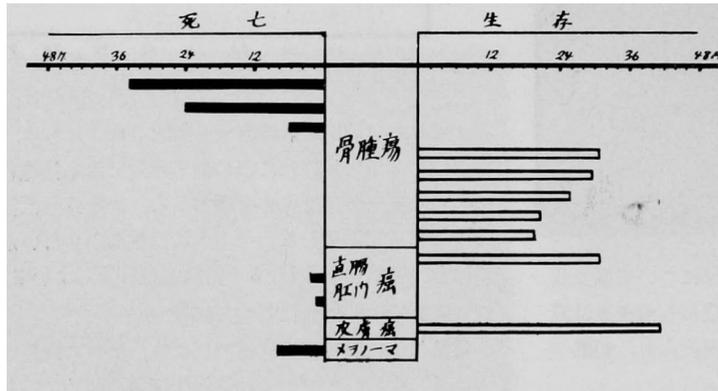
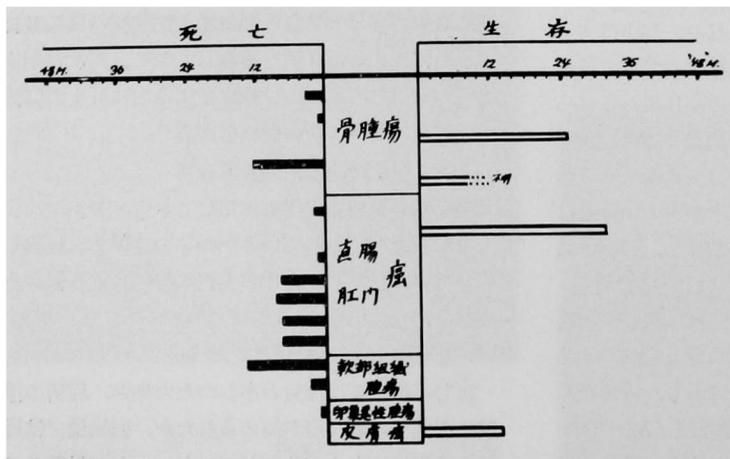


図78 局所灌流療法の子後（姑息灌流例）



れた。本例は3週後に下肢切断術を施行している。このように組織障害がおこる程の大量を投与しても腫瘍細胞はなお残存して根治にいたらず再発はまめかれなかつた。

副作用の点では前述のごとく本法施行前大量の放射線療法または制癌剤の投与をうけたことがある場合には特に注意して使用薬剤量を減量した方がよい。

遠隔成績は根治手術併用群でも2~3年後に再発がみられるため次第に悪くなるが、悪性腫瘍に対する化学療法の一法として、新しい効果ある制癌剤の開発とともに本法の有用性を確信している。

### 第7章 総括ならびに考按

悪性腫瘍に対する制癌剤局所灌流療法の実験的ならびに臨床的研究は、1958年米国の Crech<sup>5)</sup>, Ryan<sup>19)20)</sup> 等によつてはじめて報告され、以来その手技、成績等に関し多数の報告がみられ、又当教室について最近本邦でも諸家<sup>21)-26)</sup> により追試されはじめています。以下本法に対する私の成績と、内外諸家の報告をとりまとめ、いささかの考按を加えてみたい。

#### I. 組織許容量 (Local tissue tolerance)

組織許容量(最大投与可能量)に関しては Crech<sup>27)</sup>, Krementz<sup>28)</sup>, Ryan<sup>29)</sup>, Cohen<sup>30)</sup>, Hurley<sup>31)</sup>, Colomb<sup>32)</sup> 等の報告があり、それらを一括してみると表13のごとくである。

表13 諸家による組織許容量

薬 剤	mg/kg 体重
HN <sub>2</sub> (Nitrogen mustard)	0.37 ~ 1.0
PAM (Phenyl-alanin mustard)	1.5 ~ 2.0
TSPA (Thio-TEPA)	0.8 ~ 2.25
MTX (Methotrexate)	1.0 ~ 6.0
5-FU (5-Fluoro-uracil)	20 ~ 30
Uracil mustard	0.4
Endoxan	40
A-139	1 ~ 3
Actinomycin D	0.025 ~ 0.072
Mitomycin C	0.4 ~ 1.0
Dihydro E 73	0.2 ~ 1.1
CB. 1348	1.9
CB. 3025	1.0
Melphalan	0.25

教室ではアルキル化剤2種 (Nitromin, Tespamin), 抗生物質4種 (Sanamycin, Carzinophilin, Mito-

mycin C, Toyomycin) で実験を行なっているが、TSPA, MMC の成績は諸家の報告とほぼ一致している。MMC による灌流例は欧米ではほとんど行なわれていないが、Cohen<sup>30)</sup> は0.8~1.0mg/kg体重で骨肉腫に対し下肢灌流を行ない著効を得ている。前記の数値は主に犬後肢灌流実験による体重1kg当りの投与量で、灌流域の広さならびに臓器特異性が考慮されていない。臓器、組織により耐性が異なることは当然であり、この点に関し Crech<sup>33)</sup>, Cohen<sup>30)</sup> 等は表14のごとく頸首、上肢、下肢、骨盤灌流に分け、その投与可能量を記載しており、骨盤、下肢、上肢、頸首の順となつている。

表14 各種薬剤の部位別投与可能量

mg/kg 体重 (Crech 1959)

薬 剤	上 肢	下 肢	骨 盤	頸 首
HN <sub>2</sub>	0.4	0.8	0.8	0.2~0.3
PAM	1.0	1.5	1.5	
TSPA	0.6	0.8	1.0	0.6~0.8
5-FU	15.0	20.0	20.0	
Act-D	0.035	0.05	0.05	

又 Stehlin<sup>34)</sup> 等も HN<sub>2</sub>, PAM の投与可能量を部位別に規定している (表15)。

表15 灌流部位別投与量 (総量) Stehlin, 1960

部 位	薬 剤	HN <sub>2</sub> (mg)	PAM (mg)
腹部 (Aortic)		30~50	50~ 75
腋窩 (Axillary)		20~30	50~ 75
上腿 (Iliac)		25~40	75~125
下肢 (Femoral)		25~40	75~125
下腿 (Popliteal)		20~30	50~ 75
頸首 (Ext. carotid)		20~30	50~ 75

なお Jacobs 等<sup>35)</sup> は肺の灌流実験を行ない、肺組織そのものは比較的耐性が強いと報告している (HN<sub>2</sub> 1.6mg/kg 体重まで使用可能)。しかし Pierpont 等<sup>36)</sup> は同じく肺灌流を行ない HN<sub>2</sub> では最大投与可能量は0.4mg/kg 体重であるとのべている。教室では肺灌流は行なっていないが、犬で胃灌流実験 (MMC 1mg/kg 体重) を行なつたところ胃漿膜面に点状出血を生じるなど強度の障害を認めている。又第6章で述べたが、下腿灌流の際 MMC 0.8mg/kg 体重 (全量 40mg) をもちいて重篤なる局所障害を惹起した症例を経験しており、このように灌流域のはなはだ小さい場合は薬剤の使用量に対する

充分な検討が必要である。

又 Rayburn<sup>37)</sup>, Edelman<sup>38)</sup>等は転移癌(末期)に対して全身灌流(Total body perfusion)を行なっており、HN<sub>2</sub> 0.8 mg/kg 体重を用いているが、術後副作用防止のため骨髄移植を行なっている。

酸素加の有無、灌流域温度による組織障害については報告が少ないが、四肢の場合酸素を与えなくても30~60分間の灌流ではたいした障害は認められていない。又 Singleton 等<sup>39)40)41)</sup>は骨盤灌流に際し全身を低体温にしながら灌流域を高温(38~39°C)にすることにより腫瘍効果を増強せしめたとしているが、25例中1例に術後坐骨神経麻痺をおこしている。又 Woodhall 等<sup>42)</sup>は脳腫瘍に対し低温灌流(20°C)を行ない良好な結果を得ている。私どもの家兎後肢による実験の結果、高低温とも組織障害がかなり強く、未だ臨床に応用していない。

Hickey 等<sup>43)</sup>は P<sup>32</sup>, Au<sup>198</sup>による Isotope Perfusion を行なっており、又 Knock<sup>44)45)</sup>も抗原抗体反応を利用し、細胞毒物質(コロイド)による灌流療法を考案しているが、興味ある問題であろう。

## II. 灌流域制癌剤濃度ならびに漏出(Leakage)

本項に関しては Austen<sup>46)</sup>, Stehlin<sup>47)</sup>, Lawrence<sup>48)</sup>, Shingleton<sup>40)</sup>, Buckner<sup>49)</sup>, Field<sup>50)</sup>, 白羽<sup>25)</sup>等の報告があり、局所灌流療法でもつとも関心をもたれている問題である。Stehlin 等<sup>47)</sup>は RISA を用い身体各所灌流時の漏出率を求め表16のごとき数値を示している。

表 16 灌流部位による漏出率 Stehlin 1960

部 位	時 間	
	30分	60分
下腿灌流 (Popliteal)	1%	5%
下肢灌流 (Femoral)	} 15%	20%
上腿灌流 (Iliac)		100%
腋窩灌流 (Axillary)	} 50%	75%
骨盤灌流 (Pelvic)		75%
腹部灌流 (Aortic)		75%
頸首灌流 (Ext. carotid)	70%	80%

又 Austen<sup>46)</sup>は骨盤灌流に際し、静脈副側行枝を充分処理すれば漏出率は1.5%/分(すなわち30分で45%)、未処理の場合は4%/分(すなわち25分で100%)と約3倍の相違を認めている。私も RISA を用いて各所の漏出を測定しているが、静脈副側行枝の処置が不充分なため諸家の報告よりやや高い結果を得ている。Stehlin<sup>47)</sup>, Field<sup>50)</sup>等は RISA による漏出測定に際し Scintillation counter を用い漏出

率の連続描記を試みているが、私も図79, 80に示すごとき装置により本法を追試したが実用価値を認めえなかつた。

図 79

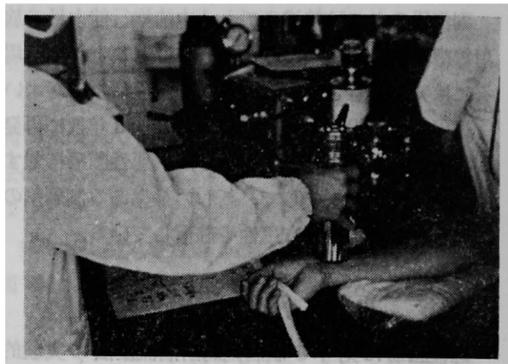
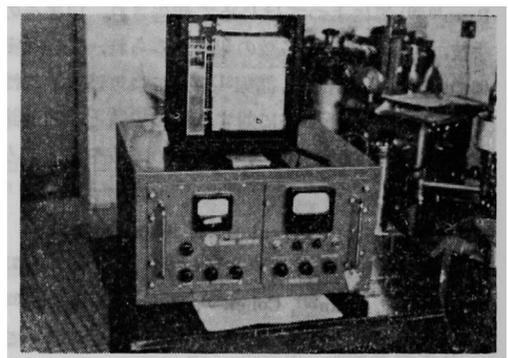


図 80



以上述べた漏出率は RISA の漏出率であり、投与薬剤そのものの漏出を意味するものではない。そこで私は同時に薬剤そのもの、すなわち MMC (生物学的微量定量)ならびに TSPA (P<sup>32</sup> 標識)を測定したところ、RISA よりもはるかに低い値を得た。Lawrence 等<sup>48)</sup>も RISA, Cr<sup>51</sup> 標識赤血球、その他各種の Isotope と薬剤そのものに測定上差違のあることを指摘している。

灌流血中の制癌剤濃度は薬剤の投与方法ならびに化学的性質により異なるが、どちらにしても短時間しか維持できない。特に MMC の場合は急速にその濃度は低下する。このことは後述の組織固着ならびに投与薬剤の尿中排泄とも関連して腫瘍効果ならびに副作用の両面に深い関係を有する問題である。

漏出が灌流圧、流量により増減し、時間に比例することは当然である。すなわち灌流圧は体血圧より低い方が望ましい。Buckner 等<sup>49)</sup>は流量の増減が漏出と併行し、静脈還流が悪いと漏出が増加するといっている。また灌流域の温度と漏出の関係は高温は

ど漏出が高く、低温にすると少ないという (Buckner<sup>49</sup>, Shingleton<sup>40</sup>)。なお Buckner 等<sup>49</sup>は Heparin 化すると漏出が多少増加する傾向を認めているが、本法施行上やむをえないものと思われる。とにかく漏出を少なくするには、1) 低流量、2) 還流 (静脈側) をよくする、3) 非灌流域を低温にすること等が望ましい。

以上のごとく漏出については諸家により種々論ぜられているが、漏出率を測定するよりも灌流終了後ポンプ回路に残存した制癌剤を定量する方が賢明で、使用薬剤量とその差が漏出もしくは組織固着せる実質投与量といえる。その量により惹起されうる副作用に対し充分な対策を講じるべきで、RISA その他により漏出率を求めても临床上あまり意味がないのではなかろうか。

### Ⅲ. 制癌剤の組織固着

Ausman 等<sup>51</sup>は局所灌流時の  $\text{HN}_2$  組織摂取に関して種々の実験を行なっており、1) 流量を増すと組織の薬剤摂取が減少する、2) 温度はあまり影響しないが少数例では低温の方が摂取率が增加する、3) 酸素加しない方が摂取率が高い、4) 植物神経遮断剤 (Papaverine, その他) を使用すると摂取率が增加すると述べている。しかし他方 Rochlin<sup>52</sup>は  $\text{P}^{32}$  標識 TSPA を用いた実験の結果、高温の方が組織の摂取率が增加すると報告している。

MMC や TSPA で局所灌流を行なつた場合、装置に残存する薬剤量は極めて少なく、又薬剤そのものの漏出も比較的少ないにもかかわらず 1~2 日間で投与薬剤の  $1/3 \sim 1/2$  量が尿中に排泄されることを認めている。そこで私は使用薬剤が灌流域の組織に一時的に固着 (吸着) 又は貯溜され、灌流終了後経時的に再び放出され全身血中に混じているのではないかと考え、 $\text{P}^{32}$  標識 TSPA を用い家兎後肢筋肉で実験を行ないある程度の組織固着性を確認することができた。MMC の組織固着についても検討したが、筋肉よりの薬剤検出率が悪いため成績をうるまでにいたっていない。しかし臨床経験 (下肢切断、非切断例の比較) より MMC の場合も組織固着もしくは貯溜が充分考えられ、このことは悪性腫瘍の治療上、作用時間をよりながらえ有利な点と思われる。他方その固着薬剤が経時的に全身血中に流出するため副作用に対し充分な対策を講じなくてはならない。

### Ⅳ. 腫瘍効果

局所灌流に際しその腫瘍効果を増強する要因 (酸

素圧、温度等) が諸家により論ぜられているが、Gray<sup>53</sup>, Davidson<sup>54</sup> 等は放射線治療に際し局所の酸素圧が高いほど腫瘍効果が増強するとしているが、制癌剤の場合でも Ryan<sup>55</sup>, Krementz<sup>56</sup> 等によるとある種のアルキル化剤では局所の酸素圧が高い方が腫瘍効果が増強されるとのべている。私も TSPA, MMC の両者について移植癌 (家兎後肢移植 Brown-Pearce 腫瘍) で実験を行なつたが、有意の差を認めることができなかつた。MMC ではむしろ酸素を与えない方が腫瘍効果が強かつた。又 Ausman<sup>51</sup> も高酸素圧には疑問をもっており、少し低い程度 (70%) がもつとも  $\text{HN}_2$  の組織摂取が良好であるといっている。

温度の相違による腫瘍効果については、Woodhall<sup>42, 58</sup>, Shingleton<sup>41</sup> 等の報告があり、全身低体温法と併用して効果をあげている。すなわち Shingleton は灌流域を  $38 \sim 39^\circ\text{C}$  に暖め、他方全身を  $31 \sim 32^\circ\text{C}$  に冷却することにより漏出を減少させ、かつ腫瘍効果を高めている。又 Rochlin<sup>52</sup> は  $\text{P}^{32}$  標識 TSPA を用いた実験で高温の方が犬後肢の薬剤の摂取が増強されることを見出している。しかし Ausman<sup>51</sup> は  $\text{HN}_2$  は高温では効果は高いが、 $37^\circ\text{C}$  の血液の中では 5 分間で約  $1/3$  が不活化されるので作用時間は短いとのべており、本項に関しても更に研究を要する。私の実験の結果は TSPA, MMC ともに高温 ( $40^\circ\text{C}$ ) の方が腫瘍効果は強かつたが、正常組織障害も平行して強いため臨床には応用していない。

### V. 臨床例

1957年 Creech 等<sup>57</sup>の第1例以来、諸家により多数の報告がみられる。まず本法の適応であるが、Creech 等<sup>57</sup>は下記の5項目をあげている。

灌流療法の適応：

- 1) 基本的療法に対する補助
- 2) 限局性であるが切除不能な腫瘍
- 3) 切除不能な病巣を切除可能とする
- 4) 末期癌に対する姑息療法
- 5) 適切な薬剤が出現した場合の根治療法

私は根治手術併用群と根治手術不能例に対する姑息療法群の2群に適応を分けており、特に前者に期待をかけている。

灌流に使用する装置は開心術に使用する人工心肺装置を小型化したもので、酸素加装置について Ausman 等<sup>58</sup>はプラスチック製の気泡型簡易酸素加装置を考案し 99~100%の酸素飽和度を得ている。又

Cartwright 等<sup>58)</sup>は Kay-Cross 型を改造した小型回転円板型酸加槽を考案し、流量は 100~150 ml/分まで使用できる。

使用血液であるが、ほとんどの報告例で Heparin 加新鮮血を使用している。しかし Hurley 等<sup>31)</sup>は患者よりあらかじめ採血し、それに plasma, dextran を混入して使っている。私は現在採血後 96 時間経過した ACD 加血に Heparin を加えて使用し良好な結果を得ている。

灌流時間は 30~60 分間が普通であるが、これも使用薬剤の化学的特性、漏出率によつて左右される。

灌流量、灌流圧は諸家により異なるが、漏出を少なくするために低流量を用いているものが多い。Cohen<sup>30)</sup>は上肢灌流では全身循環血量の 1/12, 下肢灌流では 1/8, 骨盤灌流では 1/6 と定めている。又 Shingleton 等<sup>40)</sup>は灌流量を平均 5~10 ml/分とし、Stehlin 等<sup>34)</sup>は流量を部位別に定めている(表 17)。

表 17 各灌流部位の灌流量 (Stehlin, 1960)

部 位	流量/分
下腿灌流 (Popliteal)	50~75 ml
下肢灌流 (Femoral)	100~125 ml
上腿灌流 (Iliac)	100~125 ml
腋窩灌流 (Axillary)	50~75 ml
腹部灌流 (Aortic)	150~200 ml
頸首灌流 (Ext. carotid)	75~125 ml

私も初期は大流量を用いていたが、最近は上下肢で 100~150 ml/分、骨盤で 200~300 ml/分で灌流を行なっている。

酸素加は諸家の報告によるとほとんど全例に行なっており、特に Krementz<sup>28)</sup>, Ryan<sup>65)</sup>等は腫瘍効果を強めるため 500~600 mmHg の高酸素圧を是としている(正常値 150 mmHg)。又 Stehlin<sup>34)</sup>, Garai<sup>60)</sup>等は O<sub>2</sub> 95% に CO<sub>2</sub> 5%, Cartwright 等<sup>59)</sup>は O<sub>2</sub> 97% に CO<sub>2</sub> 3%, Lawrence 等<sup>48)</sup>は O<sub>2</sub> 97.5% に CO<sub>2</sub> 2.5% というように CO<sub>2</sub> を適度に混入して生理的状态を保つようになっている報告が多い。私は実験の結果、酸素加の有用性を認めていないが臨床例では全例酸素加を行なっている。

つぎに投与方法に関しては、腫瘍効果の面よりみれば、大量一時的投与がよいが、漏出、副作用を併せて考えると分割投与が望ましい。Creech 等<sup>33)</sup>は HN<sub>2</sub>, 5-FU 等の short acting agent は 5 分間隔で 4~5 回分割、PAM, TSPA, Cytoxan 等の long

acting agent は 5~10 分間隔で 2 分割、Actinomycin-D は中間で 10 分間隔で 2~3 分割投与と、各薬剤の性質によつて投与方法を区別している。私は主に MMC と TSPA を用いているが、灌流開始直後半量、残りの半量を 5 分後、10 分後、15 分後の 4 分割投与で 30 分間灌流することを一応原則にしている。

漏出率については前述したのでここでは省略する。

灌流後の洗い流し (wash out) の問題は灌流域に残存した制癌剤を少しでも多く洗い出して、灌流終了後全身へ流入する薬剤量を少なくし副作用防止をはかるという意味で諸家により試みられており、Creech<sup>33)</sup>, Stehlin<sup>47)</sup>等は血液又は dextran を用いている。私も初めのうちは血液による洗い流しを行なっていたが、短時間ではほとんど薬剤を回収しえず洗い流しの意義を認めなかつたので、現在は全くそれを行なっていない。

Stehlin<sup>47)</sup>, Garai<sup>60)</sup>等は局所の浮腫、血管の痙攣を予防するため、灌流血中に植物神経遮断剤として papavelin (180~300 mg) を使用しており、Aushman<sup>51)</sup>は本剤を使用すると HN<sub>2</sub> の組織浸取が増加するとのべている。又 Longmore<sup>61)</sup>は灌流血中に histamine を加え、毛細管の透過性を亢進させ薬剤の腫瘍組織への浸透を容易ならしめんところみている。

臨床成績に関しては Ryan<sup>62)</sup>の 385 例 (418 回)、Creech 等<sup>27)</sup>の 145 例 (162 回)、Stehlin 等<sup>34)</sup>の 92 例 (116 回)、Columb 等<sup>32)</sup>の 48 例 (52 回)、Hurley 等<sup>31)</sup>の 30 例、その他 Hitchcock<sup>63)</sup>, Garai<sup>60)</sup>, Austen<sup>46)</sup>, Longmore<sup>61)</sup>, Monaco<sup>64)</sup>, Hickey<sup>43)</sup>, Reemtsma<sup>65)</sup>等の少数例の報告がみられる。灌流部位は四肢がもつとも多く、骨盤、首頸、その他の順となつている。

Creech<sup>57)</sup>, Stehlin<sup>66)</sup>等によると本法はメラノームに対しても効果をあげている。又 Ryan 等<sup>62)</sup>は頸部の扁平上皮癌で著効を認めているが、腺癌に対してはあまり有効でないとしており、Reemtsma<sup>65)</sup>も 18 例の腺癌 (卵巣癌 2, 乳房 9, 直腸癌 4, その他) に対し HN<sub>2</sub>, TSPA, Act-D で灌流を行なっているが、組織学的にあまり効果を認めていない。

Creech 等<sup>5)</sup>は子宮内膜癌で著効のあつた例を報告している。諸家の報告を一括すると、40~60% に何らかの形で効果 (寛解) を認めているが、今のところ治療の対象がほとんど末期癌患者であるため、その遠隔成績は必ずしも良好とはいえない。しかし Shingleton 等<sup>41)</sup>も指摘しているよう疼痛、その他自覚症状の改善がみられている (特に膀胱癌に著

効)。教室の症例でも姑息例 16 例のほとんどすべてに一時的ではあるが疼痛軽減等の自覚症状の寛解がみられた。腫瘍の縮少等の他覚的所見の改善は一時的なものが多く、本法施行後 1~2 週間で再び腫瘍の増大をみるものが少なくない。又時には本法施行によりかえつて増悪する例もあるとされ、この点に関しては使用薬剤の腫瘍に対する感受性の問題とからんで検討を要する。Colomb<sup>32)</sup> は組織培養感受性試験を行ない、その結果と臨床成績が一致すると述べている。又 Krementz<sup>28)</sup> も薬剤の感受性試験の必要性を強調している。

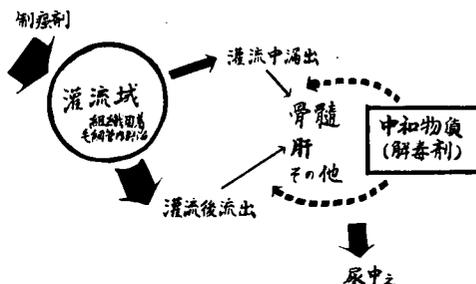
遠隔成績に関する記載は追求期間が短かく不十分であるが、姑息例がほとんどであり、いずれも 1~2 年で再発死亡している。それでもメラノーム等ではかなり長期間の寛解または時として根治と思われるものが得られており注目に値する。しかし一般的には本法のみで悪性腫瘍を根治することは現在の制癌剤ではとうてい不可能なことと思われる。そこで私は本法を根治手術と併用して遠隔成績の向上を試みており、現在のところその結果は必ずしも満足できるものではないが、なお症例を重ね長期観察によつてよりよい成績のえられることを期待している。

本法施行後惹起される副作用は大別して、局所障害、骨髄障害、肝障害の 4 つである。Shingleton 等<sup>41)</sup> によると 50% に食欲不振を認めており、Garai 等<sup>60)</sup> は局所の浮腫、紅疹の他に 48% に骨髄機能低下を指摘している。Stehlin<sup>47)</sup> は灌流後 7~14 日の 1 週間を Critical term と称し、この期間が白血球、血小板の減少がもつとも著しいため特に注意を要するとのべている。又 Austen 等<sup>46)</sup> も骨盤灌流時の白血球、赤血球、血小板の動向を詳しく追求し 10 日前後がもつとも骨髄障害が著明であると報告している。それ故 Jessiman<sup>67)</sup> は骨髄移植を同時に行なうことをすすめている。肝障害に対する報告は少ないが、前述したごとく本法施行約 6 ヶ月後に急性黄色肝萎縮様の症状で急死した症例を経験しており注意を要する。局所の副作用は軽度の浮腫以外は灌流が順調であれば問題にならない。Ryan 等<sup>62)</sup> は 231 例中 27 例に創感染、8 例に血栓静脈炎を認めている。又 Garai 等<sup>60)</sup> は灌流終了後血管内に Hydrocortisone を 100 mg 投与して浮腫、その他の副作用を予防している。Stehlin 等<sup>34)</sup> は HN<sub>2</sub> 50 mg, Carzinophilin 10 万単位を同時に用い下肢灌流を行い、壊死におちいり下肢を切断した症例を報告しているが、

私も前述したごとく下肢灌流で過量の薬剤を用いたため重篤な局所障害を惹起せしめたにがい経験がある。

このような副作用に対し、図 81 のごとくその防止対策として投与制癌剤に対する中和物質（解毒）

図 81 副作用防止対策



の併用が諸家により検討されつつある。すなわち Hurley 等<sup>31)</sup> は葉酸代謝拮抗剤である Methotrexate (MTX) 6 mg/kg に対し、葉酸製剤 (Citrovorum factor) 0.1 mg/1 mg MTX の割合で筋注 (3~6 mg を 30 分間隔) し漏出もしくは残存した薬剤の中和をはかり骨髄障害等を予防し、かなりの効果をあげている。又 Hurley, Phelan 等<sup>31)</sup> は, Nitrogen mustard (HN<sub>2</sub>) に対し, Sodium thiosulfate (パイポ) を用いて中和することを試みている。私も Mitomycin C (MMC) の毒性を中和する物質を求めたが、あまり有効なものは見出しえなかつた。本件に関しては教室の村田が研究を行なっており、最近 Streptomycin (SM) の併用により腫瘍効果を減弱することなく骨髄障害をある程度抑制することを実験的ならびに臨床で確認している。Mg<sup>++</sup> が E coli B 使用による MMC の定量実験で MMC の抗菌力を減弱させるのであるが、高濃度であるから臨床には応用できない。いずれにしても灌流療法では制癌剤をかなり大量に投与するのであるから、副作用防止に対しては格別の考慮を要する。

以上局所灌流療法に関し、諸家の報告をもとにしていささかの考按を加えたが、灌流後生検による組織学的考察では残念ながら腫瘍組織の完全崩壊をみた症例はなく、それ故本法が悪性腫瘍に対する切除療法に代る療法であるとはいえず、より強力な新しい制癌剤の開発が望まれる。又手技の改善、簡略化、局所組織賦活剤の併用等今後に残された問題が多い。しかし本法が諸家により、追試、研究され、切除療法を併用することにより根治率を少しでも高めることができれば幸である。

## 第8章 結 語

私は小型人工心肺装置を用い、悪性腫瘍に対する局所灌流療法について、薬剤の組織許容量、漏出率、腫瘍効果等について実験的研究を行ない、それを臨床に応用した。それを要約すると

1) 犬後肢を用いた実験によると、諸種制癌剤の最大投与可能量は Nitromin 5 mg/kg 体重, Tespamin 2 mg/kg 体重, Carzinophilin 2500 u/kg 体重, Mitomycin C 0.8 mg/kg 体重, Sanamycin 80 $\gamma$ /kg 体重, Toyomycin 100 $\gamma$ /kg 体重であった。

2) 四肢の場合は30分間の灌流では酸素加を行なわなくても組織障害は認められなかった。

3) 高温(40°C)ならびに低温(5°C)で灌流を行ったが正常組織障害が強かった。

4) 灌流血中濃度ならびに漏出率について RISA, P<sup>32</sup> 標識 TSPA, MMC 微量定量法の3法を用いて測定し、比較検討したところ、RISA の成績と薬剤そのものとの間かなりの相違がみられ、RISA による漏出率の測定は正確でないことが判明した。

5) MMC は30~60分間の酸素加(in vitro)では、ほとんど力価に変動をきたさないこと、又血中でも5°C(冷蔵庫)では約10日間は力価が低下しないことを確かめた。

6) P<sup>32</sup> 標識 TSPA を用い、家兎後肢の灌流を行ない TSPA の可逆的な組織固着を証明した。

7) 家兎後肢に移植した Brown-Pearce 腫瘍に対し本法を施行し、種々の条件で腫瘍効果(組織学的)を比較検討した。すなわち薬剤は一時的投与がもつとも効果があること、MMC では酸素加しない方がよいこと、MMC, TSPA とも高温灌流の方が有効であることを認めた。

8) 本法の臨床応用例は29例(37回)で、その内訳は上肢灌流1, 腋窩灌流2, 骨盤灌流15, 上腿灌

流1, 下肢灌流17, 下腿灌流1, である。診断別では骨肉腫8, 直腸腫瘍7, その他となつている。29例中13例は根治手術を併用し、残りの16例は根治手術不能例もしくは再発例で姑息療法として本法を施行した。

9) 臨床に使用した制癌剤は主に Mitomycin C と Tespamin で、組織耐性、漏出率、腫瘍効果を考慮して分割投与を行つた。漏出は腋窩灌流70%, 骨盤並びに上肢灌流40%, 下肢灌流25~30%, 下腿灌流5% (いずれも30分後, RISA による測定)であつた。

10) 副作用は灌流後1~2週間で白血球, 血小板の減少をみるが次第に回復し重篤な副作用を認めていない。ただし以前放射線治療もしくは制癌剤の投与を行なつている症例では特に注意を要する。又局所障害については灌流域の大きさ, 臓器特異性を充分考慮すべきである。

11) 本法の臨床効果は未だ症例が少なく、日も浅いので遠隔成績についてその詳細はのべられないが、姑息治療群でも疼痛の軽減等の自覚症状の寛解がみられ又少数例で延命効果を認めている。他方根治手術併用群では13例中1年以上生存を5例(最長3年生存)得ている。

擧筆に臨み、終始御懇篤なる御指導ならびに御校閲を賜つた恩師砂田輝武教授ならびに稲田潔助教授に対し深甚の謝意を表するとともに、日夜御教示、御鞭撻を賜つた佐野開三講師、御協力をいただいた癌研究班諸学士に謝意を表する。又 Mitomycin C の微量定量に関し御教示、御協力を賜つた本学微生物学教室村上栄教授ならびに松浦慶之博士に深謝する。

(本論文の要旨は第18, 20回日本癌学会, 第61, 62回日本外科学会総会, 第6回人工内臓研究会, 第9回日本化学療法学会中日本支部総会において発表した。)

## 文 献

- 1) Adair, F. E., Bagg, H. J.: Experimental and Clinical Studies on the Treatment of Cancer by Dichlor Ethylsulphide (mustard gas). Ann. Surg., 93: 190, 1931.
- 2) Henschke, U. K., Cole, D. R.: Local Cancer Chemotherapy. Surg. Gyne. & Obst., 112: 513, 1961.
- 3) Klopp, C. T., et al.: Fractionated Intra-arterial Cancer: Chemotherapy with Methyl Bis Amine Hydrochloride; Preliminary Report. Ann. Surg. 132: 811-832, 1950.
- 4) Bierman, H. R., Chimkin, M. B., Byron, R. L. Jr., Miller, E. R.: Effects of Intra-arterial Administration of Nitrogen Mustard. International (5) Cancer Congress, Paris, 1950: pp. 186-187.
- 5) Creech, O. Jr., Krentz, E. T., Ryan, R. F., Winblad, J. N.: Chemotherapy of Cancer; Re-

- gional Perfusion Utilizing an Extracorporeal Circuit. *Ann. Surg.*, 148: 616, 1958.
- 6) 林香苗編：日本人並びに日本産医学実験動物の解剖学及び生理学計数，解剖生理学計数刊行会。昭31.
  - 7) 佐野開三，村田雅彦，佐藤実，川崎明德，水田隆司：P<sup>32</sup>標識テスパミンの使用経験，癌の臨床，8: 81, 1962.
  - 8) 原田雄二郎，熊部深，宇津慶三，香川恒雄：薄層法による Mitomycin C の微量定量法，マイトマイシン基礎文献集 No. 0: 6: 120, 1960.
  - 9) 宮村定男：マイトマイシン C の微量定量について，第一回マイトマイシン研究会報告 No. 1, 昭35.
  - 10) 宮村定男，重野直也：Mitomycin C の低濃度測定に関する知見，第三回マイトマイシン研究会報告 No. 2, 昭36.
  - 11) 宮村定男：Mitomycin C の体液中濃度測定. *J. Antibiot. Ser. B*, 16: 251, 1961.
  - 12) 宮村定男：Mitomycin C の体液中濃度測定. *Chemotherapy* 9: 401, 1961.
  - 13) 原田雄次郎，熊部深，宇津慶三：Mitomycin C の保存安定性に関する研究.
  - 14) Nadkarni, M. V., Goldenthal, E. I., Smith, P. K.: Tissue Distribution and Excretion of N, N', N''-Triethylenephosphoramidate-P<sup>32</sup> and 2, 4, 6-Triethyleneimino-S-triazine-C<sup>14</sup> in Normal and Tumorbearing Mice. *Proc. Am. Assoc. Cancer Research.* 1: 39, 1953.
  - 15) Craig, A. W., Jackson, H.: The Metabolism of P<sup>32</sup>-labeled Triethylene-phosphoramidate in Relation to Its Anti-tumor Activity. *Brit. J. Pharmacol. & Chemotherap.* 10: 321, 1955.
  - 16) Craig, A. W., Fox, B. W., Jackson, H.: Metabolic Studies of P<sup>32</sup>-labelled Triethylenethio-phosphoramidate. *Biochem. Pharmacol.*, 3: 42, 1959.
  - 17) Mellett, L. B., Woods, L. A.: The Comparative Physiological Disposition of ThioTEPA and TEPA in the Dog. *Cancer Research*, 20: 524, 1960.
  - 18) Pearce, L., Brown, W. H.: Studies Based on a Malignant Tumor of the Rabbit. *J. Exper. Med.*, 37: 799& 811, 1923.
  - 19) Ryan, R. F., Krementz, E. T., Creech, O. Jr., Winblad, J. N., Chambls, W., Cheek, H.: Selected Perfusion of Isolated Viscera with Chemotherapeutic Agents. *Surgical Forum* 8: 158, 1958.
  - 20) Ryan, R. F., Winblad, J. N., Krementz, E. T., Creech, O. Jr.: Treatment of Malignant Neoplasms with Chemotherapeutic Agents Utilizing a Pump-oxygenater; Technics and Early Results. *Bull. Tulane Univ.*, 17: 133, 1958.
  - 21) 佐野，佐藤，勝村，木山，川崎：体外循環による癌の治療，癌の臨床，6: 昭35.
  - 22) 佐野，田中，佐藤，富岡，勝村，木山，古元，川崎：体外循環による癌の治療，総合医学，17: 499, 昭35.
  - 23) 砂田輝武，佐野開三：制癌剤の局所灌流，外科，23: 999, 1961.
  - 24) 竹内一夫，浅野献一：脳灌流法と脳腫瘍の化学療法，医科器械学雑誌，31巻，9号，
  - 25) 白羽弥右衛門，酒井克治：制癌剤の局所性投与方法，外科治療，6: 568, 1962.
  - 26) 上村良一，射場立文，増田哲彦，平田英，石井哲也，佐々木襄，二宮石雄，東信隆，坂下英明：下肢悪性腫瘍に対する制癌剤局所灌流療法を試み，外科治療，7: 1, 1962.
  - 27) Creech, O. J. Jr., Krementz, E. T., Ryan, R. F., Reemtsma, K., Elliot, J. L., Winblad, J. N.: Perfusion Treatment of Patients with Cancer. *J. A. M. A.*, 171: 2069, 1959.
  - 28) Krementz, E. T., Creech, O. Jr., Ryan, R. F., Wickstrom, J.: Treatment of Malignant Tumors of the Extremities by perfusion with Chemotherapeutic Agents. *J. Bone and Joint Surg.*, 41-A: 977, 1959.
  - 29) Ryan, R. F: Dosage of Chemotherapeutic Agents for Use with Perfusion Techniques. *Ca. Chemotherapy Reports*, p47, Dec., 1960.
  - 30) Cohen, D. H.: Massive Chemotherapy in Malignant Disease in Childhood. *Med. J. of Australia.*, Nov., 19, 1960, p. 807.
  - 31) Hurley, J. D., Wall, T., Worman, L. W., Schulte, W. J.: Experiences with Pelvic Perfusion for Carcinoma. *Arch. Surg.*, 83: 127, 1961.
  - 32) Golomb, F. M., Postel, A. H., Hall, A. B., Gumpport, S. L., Cox, K. R., Wright, J. C.:

- Chemotherapy of Human Cancer by Regional Perfusion. *Cancer*, 15 : 828, 1962.
- 33) Creech, O. Jr., Krementz, E. T., Ryan, R. F., Reemtsma, K., Winblad, J. N.: Experiences with Isolation-Perfusion Technics in the Treatment of Cancer. *Ann. Surg.*, 194 : 627, 1959.
- 34) Stehlin, J. S. Jr., Clark, R. L. Jr., White, E. C., Smith, J. L. Jr., Griffin, A. C., Jesse, R. H., Healey, J. E.: Regional Chemotherapy for Cancer. *Ann. Surg.*, 151 : 605, 1960.
- 35) Jacobs, J. K., Flexner, J. M., Scott, H. W.: Selective Isolated Perfusion of the Right or Left Lung. *J. Thoracic & Cardiovas. Surg.*, 42 : 546, 1961.
- 36) Pierpont, H., Blades, B.: Lung Perfusion with Chemotherapeutic Agents. *J. Thoracic & Cardiovas. Surg.*, 39 : 159, 1960.
- 37) Rayburn, A. L., Sayegh, S. F., Kastl, W. H., Knoepp, L. F.: Total Body Perfusion for Unresectable Malignancy. *J. Louisiana State Med. Society*, 112 : 249, 1960.
- 38) Edelman, S., Greenspan, E. N., Baronofsky, I. D.: Isolation-Perfusion in Cancer Chemotherapy. *New York State J. Med.*, 60 : 2877, 1960.
- 39) Shingleton, W. W., Reeves, T. W., Keppel, R. A., Mahaley, S.: Studies on Abdominal Organ Perfusion for Cancer Chemotherapy. *Ann. Surg.*, 151 : 741, 1960.
- 40) Shingleton, W. W., Parker, R. T., Mahaley, S.: Abdominal Perfusion for Cancer Chemotherapy. *Ann. Surg.*, 152 : 583, 1960.
- 41) Shingleton, W. W., Parker, R. T., Mahaley, S.: Abdominal Perfusion for Cancer Chemotherapy with Hypothermia and Hyperthermia. *Surgery*, 50 : 260, 1961.
- 42) Woodhall, B., Hall, K., Mahaley, S. Jr., Jackson, J.: Chemotherapy of Brain Cancer; Experimental and Clinical Studies in Localized Hypothermic Cerebral Perfusion. *Ann. Surg.*, 150 : 640, 1959.
- 43) Hickey, R. C., Johnson, C. A., Evans, T. C., Alftine, D.: Cancer Palliation. *Arch. Surg.*, 79 : 416, 1959.
- 44) Knock, F. E.: Perfusion of Chemically Modified Antibodies for the Therapy of Cancer. *Surg. Gyne. & Obst.*, 111 : 322, 1960.
- 45) Knock, F. E.: Disposable Pump Oxygenator for Perfusion in Small Animals. *Arch. Surg.*, 81 : 668, 1960.
- 46) Austen, W. G., Monaco, A. P., Richardson, G. S., Baker, W. H., Shaw, R. S., Raker, J. W.: Treatment of Malignant Pelvic Tumors by Extracorporeal Perfusion with Chemotherapeutic Agents. *New Eng. J. Med.*, 261 : 1037, 1959.
- 47) Stehlin, J. S. Jr., Clark, R. L. Jr., White, E. C., Healey, J. E. Jr., Dewey, W. C., Beerstecher, S.: The Leakage Factor in Regional Perfusion with Chemotherapeutic Agents. *Arch. Surg.*, 80 : 934, 1960.
- 48) Lawrence, W. Jr., Kuehn, P., Mori, S., Poppell, J. W., Clarkson, B.: Regional Perfusion of the Pelvis; Consideration of the "Leakage" Problem. *Surgery*, 50 : 248, 1961.
- 49) Buckner, D. M., Messmer, G., Busch, J., Ellenby, J. D., Economou, S. G.: Isolated Limb Perfusions. *Arch. Surg.*, 83 : 125, 1961.
- 50) Field, E. O.: Leakage Determination during Regional Perfusion. *Brit. Med. J.*, 1 : 1236, 1962.
- 51) Ausman, R. K., Aust, J. B.: Studies in Isolated Perfusion Chemotherapy. *Ann. Surg.*, 153 : 527, 1961.
- 52) Rochlin, D. B., Thaxter, T. H., Dickerson, A. G., Shiner, J.: The Effect of Tissue Temperature on the Binding of Alkylating Agents in the Isolation Perfusion Treatment of Cancer. *Surg. Gyne. & Obst.*, 113 : 555, 1961.
- 53) Gray, L. H.: Oxygenation in Radiotherapy. *Brit. J. Radiol.*, 30 : 403, 1957.
- 54) Churchill-Davidson, I., Sanger, C., Thomlinson, R. H.: High Pressure Oxygen and Radiotherapy. *Lancet* 1 : 1091, 1955.
- 55) Ryan, R. F., Winblad, J. N., Hottinger, G. C., Creech, O. Jr.: Effects of Various Perfusates in Isolated Vascular Beds Using an Extracorporeal Circuit. *Surgical Forum*, 9 : 195, 1958.
- 56) Krementz, E. T., Knudson, L.: The Effect of Increased Oxygen Tension on the Tumoricidal

- Effect of Nitrogen Mustard. *Surgery*, 50 : 266, 1961.
- 57) Creech, O. Jr., Kremenz, E. T., Ryan, R. F., Reemtsma, K., Winblad, J. N., Elliott, J. L.: The Treatment of Cancer by Perfusion. *Arch. Surg.*, 79 : 963, 1959.
- 58) Ausman, R. K., Aust, J. B.: A Regional Perfusion Oxygenator. *Surg.* 48 : 782, 1960.
- 59) Cartwright, R. S., Palich, W. E.: An Oxygenator for Isolation-Perfusion in the Treatment of Cancer. *Arch. Surg.*, 80 : 506, 1960.
- 60) Garai, O., Cooling, C., Staunton, D.: Isolated Regional Perfusion in Treatment of Malignant Disease. *Brit. Med. J.*, 1 : 1231, 1962.
- 61) Longmore, D. B.: Regional Perfusion with Cytotoxic Agents. *Lancet*, 1 : 673, 1960.
- 62) Ryan, R. F.: Chemotherapy Perfusion Techniques and Problems. *Surg. Clin. N. America*, 42 : 389, 1962
- 63) Hitchcock, C. R., Bascom, J. U., Strobel, C. J., Mueller, G. F., Shepard, R., Haglin, J.: Selective Intra-arterial Perfusion of Total Abdominal Viscera for Carcinoma. *Surg. Gyne. & Obst.*, 111 : 484, 1960.
- 64) Monaco, A. P., Austen, W. G.: Treatment of Kaposi's Sarcoma of the Lower Extremity by Extracorporeal Perfusion with Chemotherapeutic Agents. *New England J. Med.*, 261 : 1045, 1959.
- 65) Reemtsma, K., Ryan, R. F., Kremenz, E. T., Creech, O. Jr.: Treatment of Selected Adenocarcinomas by Perfusion Technique. *Arch. Surg.*, 78 : 724, 1959.
- 66) Stehlin, J. S. Jr., Clark, R. L. Jr., Smith, J. L. Jr., White, E. C.: Malignant Melanoma of the Extremities; Experiences with Conventional Therapy; A New Surgical and Chemotherapeutic Approach with Regional Perfusion. *Cancer*, 13 : 55, 1960.
- 67) Jessiman, A. G.: Pelvic Perfusion Technique. *Ca. Chemotherapy Reports*, p5, Dec. 1960.
- 68) Woodhall, B., Pickrell, L. L., Georgiade, N. G., Mahaley, M. S. Jr., Dukes, H. T.: Effect of Hyperthermia upon Cancer Chemotherapy; Application to External Cancers of Head and Face Structures. *Ann. Surg.*, 151 : 750, 1960.

## Experimental and Clinical Studies On the Regional Perfusion of Anticancer Agents for Malignant Neoplasms

By

Akinori Kawasaki, M. D.

IInd Surgical Dept., Okayama University School of Medicine  
(Director; Prof. T. SUNADA, M. D.)

Cancer chemotherapy by regional perfusion utilizing an extracorporeal circuit was studied experimentally and clinically, designing to investigate the local tissue tolerance, the leakage factor, the tumoricidal effect and so on. The following results were obtained.

1. The maximum safe doses of Nitrogen mustard N-oxide, Triethylene thiophosphoramide, Carzinophilin, Mitomycin C, Actinomycin D and Toyomycin when administered by perfusion into the femoral artery of dog were 5 mg/kg., 2 mg/kg., 2.500 units/kg., 0.8 mg/kg., 80r/kg. and 100r/kg. respectively.

2. Under perfusion of the hind limb for periods up to 30 minutes oxygenation of the perfusing blood has nothing to do with local tissue damage.

3. On isolation perfusion under hyperthermia (40°C) or hypothermia (5°C) utilizing a heat exchanger the normal tissue damage was higher than that of normothermia.

4. The fluctuation of concentration of the drugs and the leakage factor were determined in the perfused area and systemically by means of RISA, P<sup>32</sup>-labeled TSPA and bio-assay of Mitomycin C. The results obtained by RISA were always higher than those of the other two, and did not indicate accurate picture in estimation of the leakage into systemic circulation.

5. The titer of Mitomycin C was unchanged by pure oxygen insufflation for 30 to 60 minutes or by the preservation mixed with whole blood in refrigerator for ten days.

6. On perfusion of the hind limb of rabbit utilizing p<sup>32</sup>-labeled TSPA a reversible fixation or accumulation of the drug in the perfused area was actually proved.

7. The tumoricidal effect on Brown-pearce tumor of rabbit was much evident in one-shot administration of the drug, in non-oxygenation of the blood in case of Mitomycin C, and in hyperthermic condition in case of Mitomycin C or TSPA.

8. Employing these technics twenty-nine patients with malignant neoplasms have been treated thirty-seven times. One axillary, two subclavian, fifteen pelvic, one iliac, seventeen femoral and one popliteal perfusions were included in this series. The follow-up period is too short to allow complete evaluation, but the results suggest that this method is one of the most impressive maneuver treating malignant neoplasms.

9. The undesirable effect either in the perfused area or systemically was practically negligible.

---