

悪性腫瘍の化学療法に関する実験的研究

第 2 編

悪性腫瘍に対する制癌剤投与と手術的療法 との併用に関する実験的研究

(本研究は文部省科学研究費の補助による)
(本論文の要旨は第19回日本癌学会総会において発表した)

岡山大学医学部第1(陣内)外科教室(指導:陣内教授)

大学院学生 榊 原 宣

[昭和36年7月20日受稿]

目 次

第1章 緒言ならびに文献

第2章 実験方法

第1節 実験動物

第2節 実験材料および実験方法

第3節 観察方法

第3章 実験成績

第1節 治癒生存率

第2節 延命効果

第3節 剖検所見

第4章 総括ならびに考按

第5章 結 論

第1章 緒言ならびに文献

最近、悪性腫瘍に対する補助療法の1つとして化学療法が重要視されるようになった。わたくしはまず第1編¹⁾で予備実験の意味から制癌剤の投与時期を検討する目的で、Nitromin を用い腹水肝癌MH 134 皮下腫瘍に対するその投与時期を検討した。すなわち、

1) C₃H/HeN (♂)×dd (♀): F₁ マウスの皮下に腫瘍を移植した後、Nitromin の投与をより早期に行えば、より抑制効果が大きく、移植後3日以内の投与開始によりその40%のものを治癒生存せしめうる。

2) 50%生存日数を検討するに、Nitromin 投与開始が腫瘍移植後早期であるほど生存期間が延長すること。

3) 剖検所見上、表在リンパ節は腫瘍移植後早い時期から制癌剤を投与した群に、肺転移は晩い時期から使用した群にみられる傾向を示すことなどを明らかにした。

さてわれわれ外科領域で取扱う癌腫に対しては制

癌剤のみによつてはいかなる方法でそれを使用するとしても、完全治癒にまでもちきたすことができないことはいままでもない。したがって現在における制癌剤の外科方面における応用でもつとも重要なことは、根治手術と併用していかに治癒成績をよくするかということであり、この考えは今日多くの諸家²⁾の支持をえているところである。またMartin³⁾も制癌剤は人体癌に対してはあくまでも補助的療法として重要性をもつていと強調し、手術によつて遊離した癌細胞こそ化学療法のもつとも好適な標的であるといっている。

しかし制癌剤の外科手術への併用についてはまだ適確な方法は確立されておらず、種々論議のあるところである。小林⁴⁾は手術操作によつて局所の荒廃をきたし、残存した腫瘍細胞に対して薬剤の充分量が到達しえないので、血行が隔々まで行きわたっている手術前に投与することによつて取り残しや撒逸する腫瘍細胞の撲滅をはかりながら、原発巣を手術的にとるといふ手術前投与が合理的であると述べている。また徳山⁵⁾は制癌剤は腫瘍細胞相互の結合を強化し、腫瘍細胞を集団塊として凝集させ、手術的

操作によつて腫瘍細胞をばらばらになりにくくする性質があることを実験的に明らかにし、術前に投与すべきことを提唱している。

他方、岩崎⁶⁾は吉田肉腫と Nitromin を用いて実験し、つぎのように報告している。すなわち手術という機械的刺激を一時期として腫瘍細胞が多数血中に流入し、手術時の創傷、細網内皮系機能の低下という悪条件が重なるとすれば、この時期に対してこそ化学療法を強力に行ふ必要のあるのは当然であり、実験的には腫瘍移植当日でも、3日目に与えても制癌剤の効果には大した差を認めないが、これに比して静脈内移植の1時間前に化学療法を行つたものの効果はほとんどないか、あるいはかなり劣つていたという。このことから手術前に投与するのは効果がないばかりでなく、不快な副作用を生ずるおそれが多分に存在するとのべ、手術後化学療法を併用するのがもつともよいのではないかといつている。

臨床例については制癌剤を根治手術と併用した遠隔成績はあるが、いずれも術後化学療法を併用した報告^{7,8)}であり、術前投与の報告はなく、悪性腫瘍の再発防止という観点から手術前の投与と手術後の投与と何れに用うべきかをもまだ決めえない状態である。癌腫の外科的手術療法に併用される化学療法の基本である制癌剤の投与時期を検討する目的でこの実験に着手した次第である。

第2章 実験方法

第1節 実験動物

実験動物には大沢飼育場で育成された C₃H/HeN (♂)×dd (♀): F₁ マウスで、生後4週間ものを購入し、さらに2週間以上飼育して、体重20g前後としたものを使用した。

オリエンタル酵母製の実験用固形飼料 MF および生鮮野菜をもつて飼育した。

飼育期間は1959年11月から1960年11月までの約1年間である。

第2節 実験材料および実験方法

1. 実験に使用した悪性腫瘍は佐藤ら⁹⁾¹⁰⁾により発表された腹水肝癌 MH 134 で、福島医科大学佐藤病理学教室から分与されたものである。

2. 使用にあつては教室において F₁ マウス腹腔内継代移植を行い、第256代～第260代ものを用い、これを皮下に移植して皮下結節型とした。すなわち F₁ マウス腹腔内で増殖し、移植後約7日の純培養状態にある腹水肝癌 MH 134 を毛細管ピペッ

トで腹腔より採取し、そのまま0.05 cc を他の F₁ マウスの背部皮下に移植した。

3. 投与制癌剤は Nitrogen-Mustard N-Oxide (Nitromin) で、投与法はすべて腹腔内への注射により1日1回投与した。

4. 手術法は皮下腫瘍を含んで広汎に皮膚および背筋をも根治的に切除した。

5. 第3節観察方法の項に記載するごとく、根治手術と化学療法との併用を種々の時期、ならびに順序に組合わせた各群につき、移植後1年に亘つて経過を観察するとともに、各群における治癒生存率を比較検討した。

6. 延命効果としては腫瘍死したものの生存日数を検討した。

7. 剖検所見としては死亡した全例について剖検し、転移の有無を検討し、疑わしいものは病理組織学的に検査した。

8. 事故死とは実験期間中、逃亡、共喰、他病死など剖検により腫瘍死でない判定されたものを一括したものである。使用実験動物から事故死を除いたものを有効例とした。

9. これら実験動物について1年間観察し、それまで延命した動物を治癒生存とした。

10. 1年間生存した F₁ マウスに対し、さきに移植したと同じ腹水肝癌 MH 134 の0.05 cc を腹腔内に再移植し、再移植群として正常の F₁ マウスに同様の処置を施した対照群とその経過を比較観察した。

第3節 観察方法

以上のごとき方法をもつて試獣をつぎの各群に分けて比較観察した。

第1群： 対照実験として F₁ マウスを10例用い、腫瘍移植のみを行い、制癌剤の投与も手術も行わなかつた無処置群。

第2群： F₁ マウス21例を用い、腫瘍移植後7日目に根治手術を行い、手術翌日から1日57/g の Nitromin を8日間連続投与した群。

第3群： F₁ マウス32例を用い、腫瘍移植後14日目に根治手術を行い、手術翌日から1日57/g の Nitromin を8日間連続投与した群。

第4群： F₁ マウス22例を用い、腫瘍移植後5日目から1日87/g の Nitromin を5日間連続投与し、投与終了翌日に根治手術を行つた群。

第5群： F₁ マウス14例を用い、腫瘍移植後12日目から1日87/g の Nitromin を5日間連続投

与し、投与終了翌日に根治手術を行った群。

第2および第3群では術後化学療法を行ったので以下術後併用群と記し、第4および第5群は術前化学療法を行なったので術前併用群と記載することとする。

第3章 実験成績

第1節 治癒生存率

治癒遠隔成績は第1表のごとくである。

I. 対照群： すべて腫瘍死しており、自然治癒

生存例はない。

II. 併用群：

1) 術後併用群： 腫瘍移植後7日目に根治手術をなし、翌日から8日間 Nitromin 投与を行なった第2群の治癒生存は14例中8例で57.0%である。

移植後14日目に根治手術をなし、翌日から8日間 Nitromin 投与を行なった第3群の治癒生存は14例中3例で21.4%である。

2) 術前併用群： 腫瘍移植後5日目から5日間 Nitromin の連続投与を行った後、根治手術を行な

第1表 根治手術と化学療法併用実験動物の転帰と治癒率

無処置群	実験数	事故死	有効数	治癒数	治癒率(%)	
第1群 (対照)	10	0	10	0	0	
術後併用群	第2群 (移植後7日目手術 術後8日間化学療法)	22	8	14	8	57.0
	第3群 (移植後14日目手術 術後8日間化学療法)	32	18	14	3	21.4
術前併用群	第4群 (術前5日間化学療法 移植後10日目手術)	23	2	21	14	66.7
	第5群 (術前5日間化学療法 移植後17日目手術)	14	2	12	5	41.7

つた第4群の治癒生存は21例中14例で66.7%である。移植後12日目から5日間 Nitromin の連続投与をおこなった後、根治手術を行った第5群の治癒生存は12例中5例で41.7%である。

第2節 延命効果

生存日数は第1図に示すごとくである。

I. 対照群 (第1群)： 移植後12~44日で全例10例とも腫瘍死し、自然治癒生存例はない。

II. 併用群：

1) 第2群： 第1図のごとく有効例14例中治癒

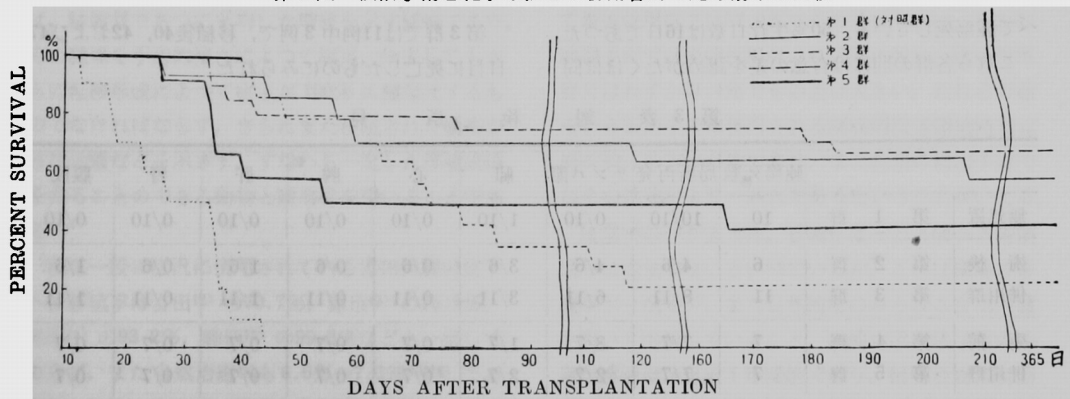
生存例は8例 (57.0%) で、その他は移植後26~208日で腫瘍死している。

2) 第3群： 第1図のごとく有効例14例中治癒生存例は3例 (21.4%) で、その他は移植後40~118日で腫瘍死している。

3) 第4群： 第1図のごとく有効例21例中治癒生存例は14例 (66.7%) で、その他は移植後34~185日で腫瘍死している。

4) 第5群： 第1図のごとく有効例12例中治癒生存例は5例 (41.7%) で、その他は移植後26~

第1図 根治手術と化学療法との併用各群の延命効果の比較



166日で腫瘍死している。

移植後90日までの腫瘍死は第2群では6例中4例(66.7%)、第3群では11例中9例(81.8%)、第4群では7例中5例(71.5%)、そして第5群では7例中5例(71.5%)で、腫瘍死の大多数は腫瘍移植後90日以内であつて、これら各群の間に有意の差を認めがたい。腫瘍移植200日以後に腫瘍死したものは第2群の1例のみで、移植後208日目であつた。

Ⅲ. 再移植群：

再移植群の生存日数は第2表のごとくである。

第2表 再移植後生存日数

生存日数	第2群	第3群	第4群	第5群	対照群
10~12日	1	0	2	0	0
13~15日	2	0	5	1	1
16~18日	3	2	5	2	3
19~21日	2	1	1	1	0
22~24日	0	0	1	1	0
50%生存日数	16日	17.5日	15日	17日	16日

1) 第2群の再移植群：第2群の生存例8例に対しその腹腔内に再移植を行った結果、再移植後12~20日で全例腫瘍死している。50%生存日数は16日であつた。

2) 第3群の再移植群：第3群の生存例3例は再移植後16~21日ですべて腫瘍死している。50%生存日数は17.5日であつた。

3) 第4群の再移植群：第4群の生存例14例は再移植後10~22日ですべて腫瘍死している。50%生存日数は15日であつた。

4) 第5群の再移植群：第5群の生存例5例は再移植後13~23日ですべて腫瘍死している。50%生存日数は17日であつた。

5) 対照群：対照群4例は移植後13~18日ですべて腫瘍死している。50%生存日数は16日であつた。

これら各群の間には有意の差を認めがたくほぼ同

一の経過で腫瘍死している。

第3節 剖検所見

剖検所見は第3表のごとくである。

I. 局所再発：

1) 対照群(第1群)：腫瘍死した10例ともすべて局所に肉眼的に明らかな腫瘍が認められた。

2) 併用群(第2~5群)：術後併用群において第2群では6例中2例、第3群では11例中3例に局所再発が全く認められなかつた。

術前併用群ではすべて局所に再発が認められた。

II. 表在リンパ節転移：

1) 対照群(第1群)：転移は10例ともに認められなかつた。

2) 併用群(第2~5群)：第2群では6例中4例に転移が認められ、移植後44, 56, 120および208日で死亡した。208日で死亡した症例では局所再発がなく、リンパ節転移による死亡であつた。

第3群では11例中6例に転移が認められ、移植後64, 72, 78, 84, 112および118日で死亡した。移植後112日および118日に死亡したものでは局所再発は認められなかつた。

第4群では7例中3例に転移が認められ、転移のあるものは移植後25日以後に死亡した症例であつた。

第5群では7例中2例に転移が認められ、転移のあるものは移植後54日以後に死亡した症例であつた。術後併用群の第2群では66.6%、第3群では54.6%、術前併用群の第4群では42.8%、第5群では28.5%に表在リンパ節転移を認めた。

Ⅲ. 肺転移：

1) 対照群(第1群)：10例中移植後36日に死亡した1例にみられた。

2) 併用群(第2~5群)：第2群では6例中3例で、移植後44, 56および59日目に死亡したものにみられた。

第3群では11例中3例で、移植後40, 42および47日目に死亡したものにみられた。

第3表 剖 検 所 見

		腫瘍死数	局所再発	リンパ節	肺	心	脾	肝	腎	腹膜
無処置	第1群	10	10/10	0/10	1/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
術後併用群	第2群	6	4/6	4/6	3/6	0/6	0/6	1/6	0/6	1/6
	第3群	11	8/11	6/11	3/11	0/11	0/11	1/11	0/11	1/11
術前併用群	第4群	7	7/7	3/7	1/7	0/7	0/7	0/7	0/7	0/7
	第5群	7	7/7	2/7	2/7	0/7	0/7	0/7	0/7	0/7

第4群では7例中1例で、移植後42日目に死亡したものにみられた。

第5群では7例中2例で、移植後40および42日目に死亡したものにみられた。

3) 局所再発および表在リンパ節に転移がなくて肺に転移のみられたものは第2群の移植後59日目に死亡した1例のみである。

IV. 肝転移:

1) 対照群(第1群): 1例も認められなかった。

2) 併用群(第2~5群): 第2群では6例中1例で、移植後56日目に死亡したものにみられた。この1例は同一動物に局所再発、表在リンパ節転移、肺転移および肝転移を認めたものである。

第3群では11例中1例で、移植後70日目に死亡したものにみられた。この1例は肝転移の他に腹膜転移がみられた。

第4および第5群では肝転移を全く認めなかった。

V. 腹膜転移:

1) 対照群(第1群): 腹膜転移は全く認められない。

2) 併用群(第2~5群): 第2および第3群の各1例に認められた。いずれも肝転移を認めたものである。

VI. その他の転移:

以上の諸転移の他、心、脾、腎および副腎などには各群とも全く転移を認めていない。

第4章 総括ならびに考按

悪性腫瘍の治療についての実験的研究、とくに根治手術と制癌剤との併用に関する研究では、その研究材料に十分な考慮が払われなければならない。臨床的経過に忠実な実験的研究材料として必要なことは、結節型であつて平均した増殖を示す腫瘍であり、その腫瘍を手術的操作によつて剔出、除去してもさらに転移形成によつて宿主が100%に腫瘍死するものでなければならず、さらにまた移植された腫瘍が自然治癒などを示さず、すなわち一定した移植成績を得ることのできる動物と腫瘍株を用いることである¹¹⁾。

現在一般に広汎に使用されている吉田肉腫の皮下への移植率は吉田¹²⁾の70.7%、保市¹³⁾の75.9%、梶原¹⁴⁾の93.2%、鋤柄¹⁵⁾の99.2%などと一定しておらず、また自然治癒率も6.6%~7.0%¹⁵⁾¹⁴⁾であるとされているので、腫瘍を手術的に剔出し、その

後に局所再発や転移形成を起して宿主が腫瘍死を遂げるという臨床経過をモデル化して動物に再現しようというような実験の場合には、その研究材料としては吉田肉腫は不適當であると考えられる。

佐藤⁹⁾¹⁰⁾、川島¹¹⁾によれば腹水肝癌 MH 134 は C₃H 系マウスには100%皮下移植可能であり、かならず腫瘍死するし、また移植された結節型腫瘍を外科的に剔出してもその後に局所再発および転移形成のためかならず腫瘍死するという臨床的な現実の姿を忠実に実験にあらわす特殊な動物と腫瘍株である。わたくしの実験対照群も皮下に移植された腫瘍のためにすべて腫瘍死している。このような材料で対照をとらないと制癌剤の効果ありと確実に言い切れることはできない。

一方、第1編¹⁾の実験において Nitromin の投与のみによつて腹水肝癌 MH 134 皮下腫瘍を治癒せしめたのは移植後3日以内に投与を開始したもので、移植後5日以後の投与開始群では治癒生存せしめえないことを知つた。

佐藤¹⁶⁾¹⁷⁾、川島¹⁸⁾は C₃H 系マウスに腹水肝癌 MH 134 を皮下移植し、これを手術的に剔出した後、Nitromin を使用し、移植後2週間目に手術した群では9%、1週間目に手術を行なつた群では66%に永久治癒があつたことから、癌腫の根治手術に化学療法が併用されるべきことを主張している。

わたくしは本編において腫瘍移植後根治手術と併用される制癌剤の投与開始時期について検討した結果、腫瘍移植後7~10日に手術を行つた各群を比較しても、また14~17日に手術を行つた各群を比較しても、制癌剤を根治手術前に投与した方が、術後に併用したものよりも生存治癒率が高いことがわかつた。すなわち腫瘍移植後早期根治手術への制癌剤の併用では、術前併用群の治癒生存率は66.7%に対して術後併用群では57.0%でその差は小さい。しかし晚期手術では術前併用群の41.7%に対し、術後併用群ではわずか21.4%でその差は大きい。これらの結果から根治手術に併用される制癌剤投与開始時期は術前投与の方が有効であり、また晚期の根治手術ではその意義がより一層大であるということがいえる。

緒言でのべたように、岩崎⁶⁾はその実験から術前投与は効果がないといつているが、これは腫瘍の移植率が一定せず、また自然治癒のみられる吉田肉腫を用いて実験していること、術前化学療法併用の時期が腫瘍細胞移植1時間前であり、担癌動物に制癌剤を投与したのではないことなど、その実験方法に

多くの問題を含んでいると考えられる。当教室の折田¹⁹⁾によれば制癌剤の投与時には血清 Properdin 値は一時的に低下するという。すなわち制癌剤の投与は抗癌抵抗性を低下させるのであつて、その時期を選んで移植すればむしろ制癌剤が有害に作用するであろうことは当然考えられることである。しかしこれはあくまでも正常動物に制癌剤を与えた場合であつて、担癌動物に与えた場合には全く異なる結果がえられることがわかつた。

すなわち、延命効果についてみるに、対照群はもつとも生存日数が短い。

また手術的療法と Nitromin とを併用した実験で、佐藤¹⁶⁾は皮下腫瘍の剔出後 $10 \text{ } \gamma/\text{g}/\text{day} \times 10$ 日または $5 \text{ } \gamma/\text{g}/\text{day} \times 20$ 日での投与の後死亡したものは133日以内にすべて死亡し、200日以後の腫瘍死はないといつている。わたくしの実験においても、第2群の1例(208日目死亡)を除いて移植後166日以内に死亡しているが、多くは90日以内に死亡しており、術前、術後併用群の間に一定の傾向はみられなかつた。これら早期に死亡した症例のほとんどが第3章第3節にのべたごとく局所再発を示していたことからみると、以上の事実は局所再発による腫瘍死の症例に対しては根治手術および化学療法が無効であつたことを示すものと考えられる。しかしながら、対照群に比べると制癌剤併用群は明らかに延命効果が認められている。佐藤¹⁷⁾は残存癌細胞の再発は手術後の Nitromin の投与によつて抑制されたと解することは誇張ではないであろうとのべているが、後刻再発あるいは転移を形成するにせよ、主腫瘍を手術によつて除去することは担癌動物の生体中の腫瘍細胞を減ずることになり、化学療法が一層充分抑制的に作用しうようになるわけで、したがつて延命効果に対してより有効であると考えられる。このことは癌腫の化学療法を行う際に、腫瘍細胞の数が少ない場合にはとくに有効であるという報告²⁰⁾²¹⁾に一致するものと考えられる。

移植1年後まで延命生存した動物、すなわち根治手術と化学療法によつて治癒したと考えられる F1 マウスに対して、再び MH 134 を腹腔内に移植した理由は、その動物(宿主)に何らかの腫瘍の自然治癒を起すような個体的要因があつて、そのために術後の再発や転移が抑制されたのであるかどうかを確かめるためである。もしそうであるならば、再移植は陰性または異常経過となり、通常の経過をとらないはずである。佐藤⁹⁾によれば腹腔内に移植した

ものの生存期間は8~20日である。わたくしの実験でも、再移植群はすべて10~23日で腫瘍死しており、各50%生存日数は16日前後で対照群と比べて有意の差を認めがたく、各50%生存日数の2倍以内ですべて死亡しているので、通常の経過を示したと考えられる。したがつて自然治癒を起すような個体的要因はなく、根治手術と化学療法が有効であつたものといふ。

剖検所見についてみれば、術後併用群も、術前併用群も肺転移に比してリンパ節転移を認めたものの方が多し。佐藤¹⁷⁾も手術に Nitromin 投与を併用すると肺転移の減少がみられ、一方生存期間の延長に伴いリンパ節転移が増加してくることを認めている。

術後併用群に局所再発をみないで他の部への転移により腫瘍死したものが5例あるが、これを除いて腫瘍死したものの全例に局所再発を認めている。これは根治手術が不十分であり、これに対して化学療法が徹底的に効果をあげるにはあまりにも腫瘍細胞が多く、効果をあげえなかつたためであり、より徹底的な根治手術によつて、再発を防止しえたと推察される。

術後併用群に局所再発をみないで、リンパ節転移その他の転移のみられたことは、もちろん手術操作によつて遊離した再発能力のある細胞の転移増殖によるものと考えられるが、このような症例は術前併用群には全く認められなかつた。この事実は一度遊離して他の部位に着床した腫瘍細胞に対して術後投与された Nitromin は徹底的に抑制効果を期待できないためと考えられる。この点について徳岡²²⁾²³⁾は Nitromin の血中、リンパ中の濃度測定に関する研究で、Nitromin は血中に有効成分が非常に高まるが、リンパ中にはきわめて低く、流入量に対して総量1.13%が出現するに過ぎないという。この点から考えて、一度リンパ節に潜伏した腫瘍細胞に対しては Nitromin は徹底的に抑制しえなかつたのではなからうかと考えられる。これに反して術前制癌剤投与はかかる細胞が遊離してリンパ節中に潜伏する前にその再発能力を減じ、たとえリンパ節中に潜伏しえたとしても再発能力はなく、したがつて再発原とはなりえないと考えられる。

リンパ節転移に比して肺転移の少いことは血中に有効成分が高まるためと考えられる。リンパ節転移、肺転移、肝転移および腹膜転移などは術前併用群に比して術後併用群に多くみられるが、これは術後併用群では局所再発によつて二次的に他の部位への転

移巣が形成されたものの他に、さらに局所再発より以前、すなわち手術操作時に他の部にも転移巣が成立していたものも含まれていると考えられ、これに対して術前併用群では局所再発前すなわち手術操作時に遊離して転移巣を形成するであろうところの腫瘍細胞に対して制癌剤がすでに有効に作用していて、後者のような転移例はなくなつたものと考えられる。

佐藤²⁴⁾、川島¹⁸⁾は心、脾、腎などにも転移を認めているが、わたくしの実験では認めえなかつた。

以上の実験結果より、制癌剤投与と手術的療法との併用に際しては術前投与が術後投与に比して明らかに有効かつ合理的であることが立証されたものと信ずる。

第5章 結 論

悪性腫瘍に対する外科的手術療法と化学療法との併用についてとくにその投与時期を検討する目的で、 C_3H/HeN (δ) \times dd (φ): F_1 マウスの腹水肝癌 MH 134 皮下腫瘍と Nitromin を用いて実験を行った結果、つぎのごとき結論をえた。

1) 根治手術に併用される制癌剤投与は、術前投与が術後投与より遠隔治癒成績からみて優れている

という結果がえられた。すなわち、治癒生存率が良好であり、とくに移植後晩い時期の根治手術への併用の場合により一層顕著である。

2) 腫瘍死したものの生存日数を検討するに、多くは腫瘍移植後90日以内に死亡し、術前、術後併用群に一定の傾向は認められない。

3) 化学療法併用群は無処置対照群に比して生存日数が大である。

4) 術後併用群では局所再発をみないで、リンパ節、肺、肝などに転移再発した例を認めるが、術前併用群ではかかる再発を認めない。これは手術操作時に遊離した腫瘍細胞の転移によるものと考えられ、制癌剤の術前投与はこれを抑制しうるが術後投与は抑制しえないことを示している。

稿を終るにのぞみ御指導、御校閲を賜つた陣内教授に深甚の謝意を表するとともに、本実験について種々御援助を賜つた東北大学抗酸菌病研究所佐藤春郎教授に感謝する。

文 献

- 1) 榊原：岡山医学会雑誌，73，469～476，1961
- 2) 清水ほか：外科，14，479～484，1952.
- 3) Martin, D.S. : Am. J. Surg., 94, 685～686, 1959.
- 4) 小林ほか：外科，21，1264～1269，1959.
- 5) 徳山：外科治療，4，39～44，1961.
- 6) 岩崎：外科の領域，7，1543～1552，1959.
- 7) 小原ほか：癌の臨床，3，554～560，1957.
- 8) 榊原ほか：外科，22，333～337，1960.
- 9) Sato, H. et al. : J. Nat. Cancer Inst., 17, 1～21, 1956.
- 10) Sato, H. et al. : Fukushima J. Med. Sci., 5, 155～173, 1958.
- 11) 川島：福島医学雑誌，10，433～446，1960.
- 12) 吉田：吉田肉腫，寧楽書房，1949.
- 13) 保市：日本医学放射線学会雑誌，14，827～835，1954.
- 14) 梶原：Gann, 43, 328～330, 1952.
- 15) 鋤柄：Chemotherapy, 7, 420～435, 1959.
- 16) Sato, H. : Acta U. I. C. C., 15 bis., 253～257, 1959.
- 17) Sato, H. : Acta U. I. C. C., 16, 765～768, 1960.
- 18) 川島：福島医学雑誌，10，447～454，1960.
- 19) Orita, K. : Acta Med. Okayama, 15, 27～76, 1961.
- 20) 神崎：Gann, 43, 326～328, 1952.
- 21) 石館ほか：Gann, 46, 480～482, 1955.
- 22) 徳岡：癌の臨床，5，462～473，1959.
- 23) 徳岡：癌の臨床，5，556～564，1959.
- 24) Sato, H. : Acta Pathologica Japonica, 9 Suppl., 685～706, 1959.

Experimental Studies on Chemotherapy of Malignant Tumor

Part 2 An Experimental Study on the Combined Therapy of Anti-tumor Agent with Surgical Operation to Malignant Tumor

By

Noburu SAKAKIHARA

1st Department of Surgery, Okayama University Medical School
(Director : Prof. Jinnai, D. M. D.)

1) This experiment was carried out to study the combined therapy of anti-tumor agent with surgical operation, especially for the analysis of its administration period. The ascites hepatomas MH 134 was subcutaneously transplanted to the mice, C₃H/HeN (♂) X dd (♀): F₁ hybrids, and nitromin was administered.

2) According to the survival rate in cases of the combined therapy of the agent with radical surgical operation, the preoperative administration appeared to be more effective than the postoperative. The survival rate is higher in the group with preoperative administration.

3) Death caused directly by tumor growth occurred in most of the cases within 90 days after tumor transplantation. There was hardly found any difference between the pre- and postoperative administrations.

4) The combined therapy seems to be apparent to increase the survival rate, compared with the non-treated group.

5) Some animals have metastases in lymphnodes, lung, liver and other organs without local recurrence in the group with postoperative combined therapy, while in that with preoperative combined therapy there was never seen a mode of such metastasis, but both of the local recurrence as well as metastases to those organs were observed. It seems to be due to the tumor cells in circulating blood at the time of surgical manipulation. It is therefore apparent that the preoperatively administered anti-tumor agent can inhibit the metastasis formation but the postoperative cannot.
