

【132】

氏名	柴田大法 しば た たい ほう
学位の種類	医学博士
学位記番号	論医博第458号
学位授与の日付	昭和43年11月25日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	制癌剤の局所動脈内挿管投与法の肺転移に及ぼす影響に 関する実験的研究
論文調査委員	(主査) 教授 伊藤鉄夫 教授 木村忠司 教授 本庄一夫

論文内容の要旨

研究目的：

悪性骨腫瘍に対する四肢切断術、関節離断術は根治的であるにも拘わらず、遠隔転移形成のため、5年生存率は10%内外を越えないのが現状である。この治療成績を向上せしめるため教室では腫瘍栄養動脈内に挿管されたカテーテルを通じ高濃度の制癌剤を連続注入したのちに根治手術を併用する治療法を採用している。その狙いは原発腫瘍を抑制し転移の源を除くとともに流血中の腫瘍細胞を高濃度の制癌剤をもって追跡し肺への定着及び発育を阻止することにある。しかし臨床的には種々の要因が絡み、証明は困難である。そこでラット可移植性腫瘍を骨髄内に移植して、悪性骨腫瘍を作製し、局所動脈内挿管性癌剤投与を行ない、肺転移抑制効果を窺わんとした。骨腫瘍に対し上記の方法を行ないその肺転移抑制効果について論じたものは未だにない。

研究方法：

Donryu系ラットの右脛骨骨髄内に Walker's carcinosarcoma256 の組織細片を移植し、移植直後・2日後（早期）・6～8日後（中期）・11～14日後（晩期）の4期に、左大腿動脈より大動脈分岐部まで挿入された細管を通じて Mitomycin C 及び Endoxan の高・低両濃度を連続5日間投与した。更に動脈内挿管投与終了後、担腫瘍肢切断術を併用する実験を行ない、無処置群、静脈内及び腹腔内投与群と対照比較し、肺転移抑制効果について検討した。

研究成果：

1. 無処置対照群の骨髄内移植陽性率は79.4%、肺転移率は64.6% (78.1%～49.2%) を示したが、移植直後動脈内挿管制癌剤投与群では移植陽性率11.1%、肺転移率5.1%であり、腫瘍着生の抑制と肺転移抑制効果が平行して認められた。早期動脈内投与群でも移植陽性率15.4%、肺転移率7.7%を示し、直後投与群に次ぐ抑制効果が認められ、いずれも推計学的に有意の抑制効果であることが証明された。しかし中期及び晩期動脈内投与群では肺転移抑制効果は認められなかった。

2. 動脈内挿管投与群の肺転移抑制効果を静脈内及び腹腔内投与群における効果と比較検討した。直後及び早期投与では動脈内投与法が最も強い抑制効果を示したが、中期以後では投与経路による効果の差は認められなかった。

3. 制癌剤の種類による効果の差は認められなかった。濃度による差は、直後及び早期動脈内投与群では、高濃度群に強い肺転移抑制効果が認められた。

4. 動脈内挿管制癌剤投与後切断術を併用すると、直後及び早期群においては全例に肺転移陰性で強い抑制効果があることが証明された。中期群でも抑制が僅かながら認められたが、晩期群のみは全例に肺転移が証明され抑制効果はなかった。

5. 動脈内挿管制癌剤投与法を用いた場合、平均肺転移巣数は最も少なく、転移結節の径分布をみても、投与時期に一致した結節径の欠落がみられ、抑制効果を示す特徴ある転移型式を示した。

結 論：

ラット実験骨腫瘍栄養動脈内制癌剤投与法を行ない検討の結果、本法が、他の全身投与法に比し著明な肺転移抑制効果を有するが、実施時期として、肺内の腫瘍細胞栓子が定着発育を開始するまでに行なわれる場合にのみ有効であり、一旦増殖をはじめた転移巣を抑制することは困難であるとの結論を得た。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

悪性骨腫瘍においては、罹患肢の切断術が行なわれているが、肺転移のために術後5年以上の生存率は10%内外で、予後はきわめて悪い。この治療成績を向上させるために、腫瘍栄養動脈内にカテーテルを挿管し高濃度制癌剤を連日投与したのちに罹患肢切断術を行なっている。著者は本法のモデル実験を行なってその効果を検討した。すなわち、Donryu系ラットの脛骨骨髓内に Walker's carcinosarcoma 256 の組織片を移植し、直後、早期、中期、晩期に、大腿動脈より Mitomycin C および Endoxan を連続5日間投与した。この実験によって次のような成績をえた。

1) 移植直後動脈内投与群では、肺転移は著しく減少し、著明な転移抑制効果が認められた。さらに担腫瘍肢の切断術を合併したものでは、肺転移抑制効果は特に顕著であった。

2) しかし、制癌剤投与の開始時期が遅れるにしたがって肺転移率は増加した。

3) 動脈内投与法は静脈内投与法および腹腔内投与法に比して肺転移抑制効果が著しく大であるが、腫瘍細胞栓子が肺に定着して発育を開始した時期にはその抑制効果は期待されない。

本研究は悪性骨腫瘍の化学療法ことにその肺転移抑制効果の作用機転を解明した重要な研究であり、医学博士の学位論文として価値あるものと認定する。