

# 肺癌手術に対する補助化学療法に関する 実験的ならびに臨床的研究

## 〔第1篇〕 実験的研究

京都大学結核胸部疾患研究所・胸部外科学部（指導：長石忠三教授・岡田慶夫講師）

伊 藤 元 彦

### 〔目 次〕

緒 言

I. 実験的肺転移巣の作成  
A. 実験材料および実験方法  
B. 実験結果

II. 制癌剤の選択ならびに投与時期  
A. 実験材料および実験方法  
B. 実験結果

III. 制癌剤の投与方法  
A. 実験材料および実験方法  
B. 実験結果

IV. 制癌剤の投与量と血中濃度  
A. 実験材料および実験方法  
B. 実験結果

V. 制癌剤の濃度と制癌効果  
A. 実験材料および実験方法  
B. 実験結果

VI. 総括ならびに考按  
結 言  
文 献

### 緒 言

肺癌では、根治的切除が行なわれたにも拘わらず、術後遠隔転移が招来されて死亡する症例がきわめて多い。京大胸部研胸部外科において、肺癌の根治手術後5年以上を経過した症例、すなわち昭和38年以前に根治手術をうけた症例91例についてみると、そのうち42例が癌の再発により死亡している。その内訳は表1のように、

表 1

肺癌根治切除後5年以上経過例の予後	
生 存	25
癌 死	42
遠隔転移	24
局所再発	13
局所再発+遠隔転移	4
不 明	1
手術死	6
非癌死	8
(うち5年以上生存 後の非癌死)	7
死因不明	10

遠隔転移24例(根治手術例中の27%)、局所再発13例(根治手術中の14%)であって、術後再発の原因としては、遠隔転移の占める割合が甚だ大きいことがわかる。同じような傾向は、多くの人々によっても認められている<sup>1-3)</sup>。

したがって、肺癌の手術予後をさらに向上せしめるためには、術後の遠隔転移を防止することが最も重要な課題であるといえよう。

このような術後にみられる遠隔転移には、術前すでにいわゆる潜在転移として存在していたものが成長増大したものの他に、手術操作によって流血中あるいはリンパ管内に放出された癌細胞が着床、増殖して形成されたものをも少な

からず含んでいると考えねばならない。

腫瘍のマッサージが腫瘍転移を促進するという事実は、すでに動物実験によっても確かめられている<sup>4,5)</sup>。

一方、臨床的にも、手術時には癌病巣をマッサージするために、領域静脈内に、癌細胞のいわゆる“Shower”なる現象が起るとされている<sup>6-10)</sup>。

著者もまた、佐藤一宗像のグルコース・アラビアゴム法<sup>11)</sup>によって、流血中の癌細胞を検索したが、肺癌手術中には**写真1**のような癌細胞の集団が、肺静脈血中にしばしばみとめられた。

**表2**は、肺癌患者における流血中への癌細胞の出現に関する諸家の報告を表にまとめたものである。検出法などによって成績はいろいろであるが、肺静脈血についてみると、全例のほぼ30~60%の高率に癌細胞が見出されている<sup>11-21)</sup>。

これら流血中の癌細胞のすべてが転移巣を形成するわけではなく、大部分は血中もしくは着床後間もなく変性消滅していくものと考えられるが、流血中癌細胞の陽性例の手術予後は、陰性例のそれに比べてかなり劣っているから<sup>6,22,23)</sup>、転移形成に血中の癌細胞が重要な役割を演じていることは否めない事実である。特に、手術操作中には、前述の如く、癌細胞の“Shower”なる現象が招来され、遠隔転移形成の危険性が

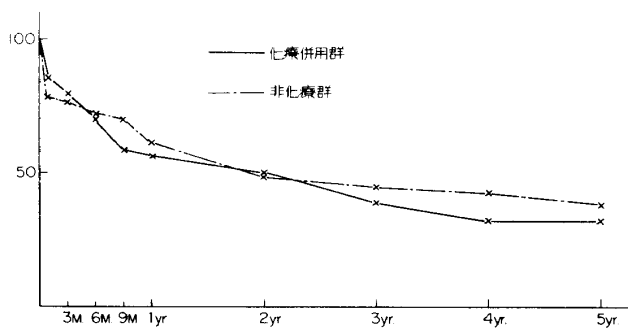
**表2** 肺癌における血中癌細胞検出率

報告者(年)	肺静脈	末梢静脈
Engell (1955)	50%	50%
Sandberg, Moore (1957)	33	57
Colombo (1958)	—	15
Kuper (1961)	30	8
Nedelkoff (1962)	—	1
Sheinin (1963)	22	0
Pruit (1962)	47.1	30.8
Klassen (1965)	—	54
宇野 (1958)		73
若狭 (1960)	64.3	37.5
林 (1963)	—	34.5
著者 (1965)	27.3	0

頂点に達するものと思われる。

以上で判るように、肺癌における術後再発、とくに遠隔転移を減少させて、手術成績を向上せしめるには、化学療法剤の併用が必要であり、遠隔転移が形成される危険性が最も高い手術時に、血中の遊離癌細胞の死滅を図ることが最も効果的であろうと推定される。

ところで、現在までのところでは、肺癌の根治切除例について、手術単独群と制癌剤併用群とについて予後を比較してみても、**図1**のように、両者の間にはほとんど有意の差が認められない。石川<sup>24)</sup>、河合<sup>25)</sup>、Moore<sup>26)</sup>、Higgins<sup>27)</sup>などの報告でも同様の結果がみられる。



**図1** 肺癌根治手術後5年以上経過例の予後

これらの統計は、バックグラウンドが統一された統計ではないが、制癌剤を併用してもあまり有効でないかのような印象を与える。

その主な理由は、十分に有力な制癌剤が未だ存在しないことにあると思われるが、制癌剤の感受性などの問題も含めて、制癌剤の選択や投与方法にもなお検討すべき余地があるからでもある。

そこで著者は、手術時の癌細胞の“Shower”による転移抑制を目的として、手術に関連して、如何なる様式によって制癌剤を投与するのが効果的であるかを検討した。

### I. 実験的肺転移巣 (Artificial Metastasis) の作成

原発巣から二次的に転移が招来される人癌の血行性転移の場合と、いわゆる実験的転移 (Artificial Metastasis) の場合とでは、すべての因子を同一視しうるとはいいい難い。しかしな

がら、実験的に癌細胞を静脈内に移植すれば、手術中に招来される癌細胞の“Shower”なる現象と同様な状況をもたらさうものと考えられる。一方、静脈内に移植された腫瘍細胞数と肺に形成された転移巣の数との間には比例関係が認められ<sup>28),29)</sup>、一定の細胞数を移植するとほぼ一定の数の転移巣が生ずることが知られている。したがって、静脈内への移植細胞数を一定にして各種の処置を施せば、肺への転移巣の多少から、転移形成に及ぼすそれらの処置の影響をある程度定量的に知ることができる。

そこで、まず Ehrlich 腹水癌を DDD マウスの尾静脈内に注入し、その場合の腫瘍細胞の数、肺転移巣の有無およびその数、肺の組織所見などについて検討した。

#### A. 実験材料および実験方法

実験動物としては、京大純系動物センターから提供を受けた体重 25g 内外の DDD 系の雌マウスを使用し、腫瘍細胞としては Ehrlich 腹水腫瘍細胞を用いた。

腫瘍細胞としては、移植後 7～10日目の腹水内のものを用い、生理的食塩水でこれを 3 回繰返して洗滌し、 $10^6$  cells/0.1cc の濃度になるように、腫瘍細胞の生理的食塩水浮游液を調製した。

このようにして調製した腫瘍細胞浮游液の 0.1cc を、ラボナール麻酔下で、マウスの尾静脈内に注入し、注入後 28 日目まで観察した。途中で死亡したマウスは直ちに剖検し、28 日目まで生存したものはすべて頸椎脱臼 (Cerrical Dislocation) により屠殺して剖検した。

肺転移巣の観察にあたっては、剔出肺の気管内からホルマリンを注入して肺を再膨張せしめて固定し、肉眼的に転移巣の数を算定した。さらに、肺の連続切片をつくって、顕微鏡下で転移巣の数を算定すると共に、転移巣の病理組織学的観察をも行なった。

#### B. 実験結果

ホルマリン固定された肺では、転移巣は写真 2 のように、胸膜下に白色の小結節としてみとめられ、周囲の健常部分からはわずかに隆起してみとめられる。したがって、肉眼的にも容易に転移巣を算定することができる。

$10^6$  cell/0.1cc の腫瘍細胞を静注したマウス 21

匹中 9 匹 (43%) において、肺に肉眼的に転移巣がみとめられた。肉眼的に転移巣がみとめられたそれらの肺の連続切片を作成し、顕微鏡的に転移巣の数を算定したところ、その数は肉眼的に算定したものにほぼ比例していることが確かめられた。したがって、同一実験群内で肺転移巣の数を比較する場合には、肉眼的にみとめられる転移巣の数を算定し、比較すればよいことになる。

実験に用いたマウスの肺について病理組織学的に検討してみると、腫瘍細胞静注直後の肺では、写真 3 のように、肺血管内の随所に腫瘍細胞がみられるが、24 時間後あるいは 72 時間後には、腫瘍細胞はほとんどみとめられなくなる。したがって、肺血管に栓塞した腫瘍細胞の大部分はこの 24～72 時間の間に通過してしまうか、あるいは変性消失するものようである。そして、生残ったごく一部の癌細胞が肺に生着、増殖して、転移巣を形成するに至るものと考えられる。

出来あがった転移巣では、写真 4 のように、腫瘍細胞の集団と、それをとりまくリンパ球浸潤がみとめられる。また、28 日後に屠殺したマウスの肺では、転移巣の認められない部分で、しばしばフィブリンの析出、線維化、閉塞性動脈内膜炎、肺胞壁の肥厚などの像がみられた。これらの変化は、肺血管に栓塞した腫瘍細胞や、肺に着床した腫瘍細胞に対する防禦反応、なかんずく免疫学的反応の表現のように思われる。この点については今後の検討が必要である。

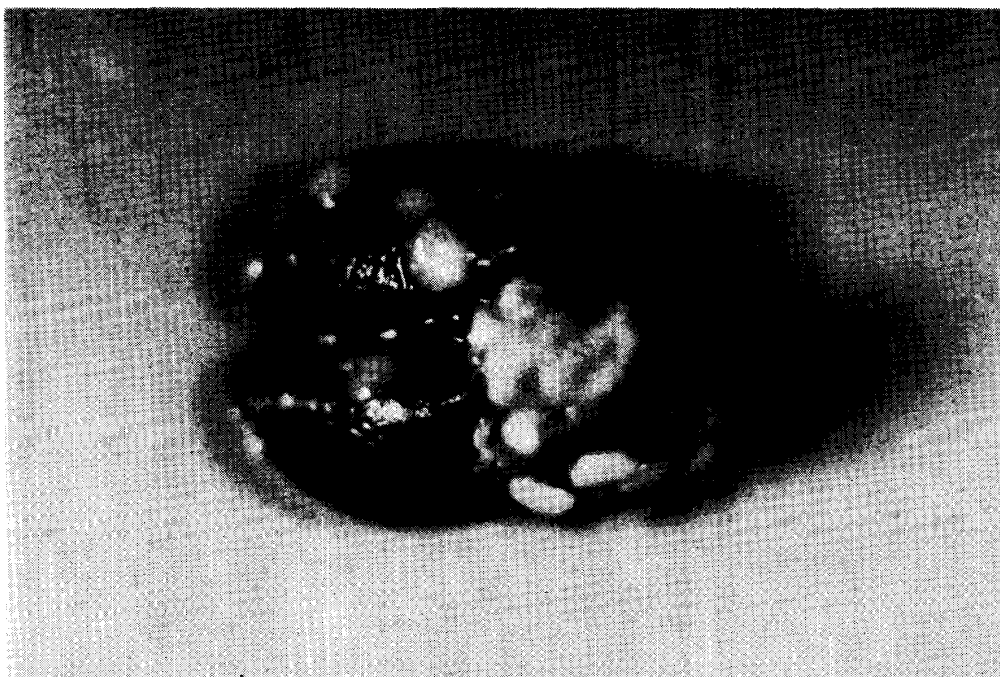
## II. 制癌剤の選択ならびに投与時期

実験腫瘍の制癌剤に対する感受性については、個々の腫瘍によってかなり差があることが知られている。杉浦ら<sup>30)</sup>は、このような各種腫瘍の制癌剤に対する感受性の傾向を“Tumor Spectrum”として体系化している。

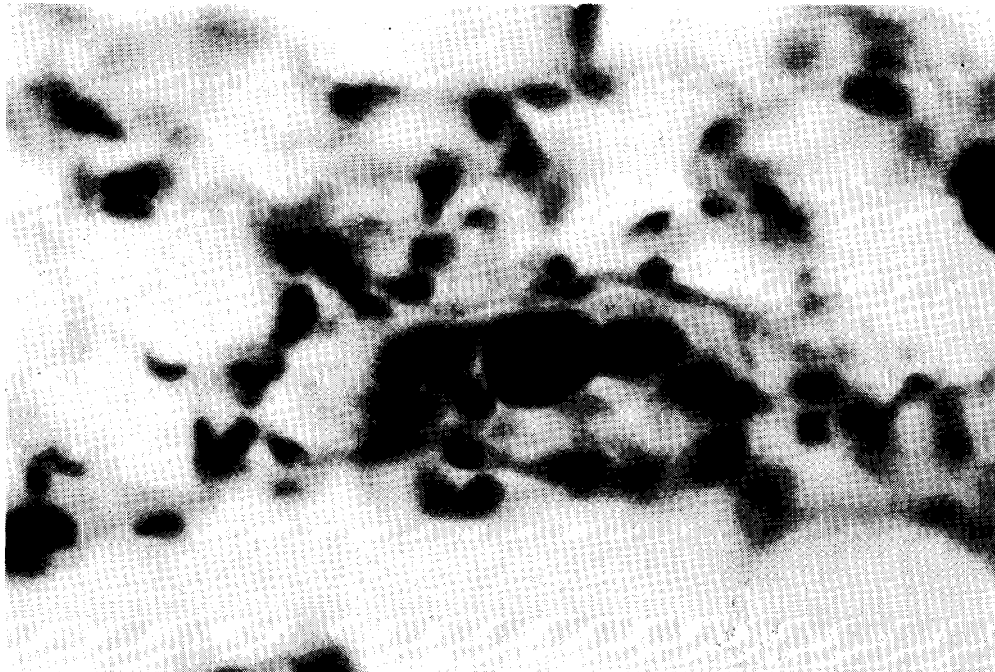
著者は、Ehrlich 腹水癌に対する Mitomycin-C, Endoxan, Toyomycin, COPP. などの制癌効果を、in vitro-in vivo の移植法により検討した結果、最も効果がみられた Mitomycin-C を以下の実験に用いることにした。そしてまず、



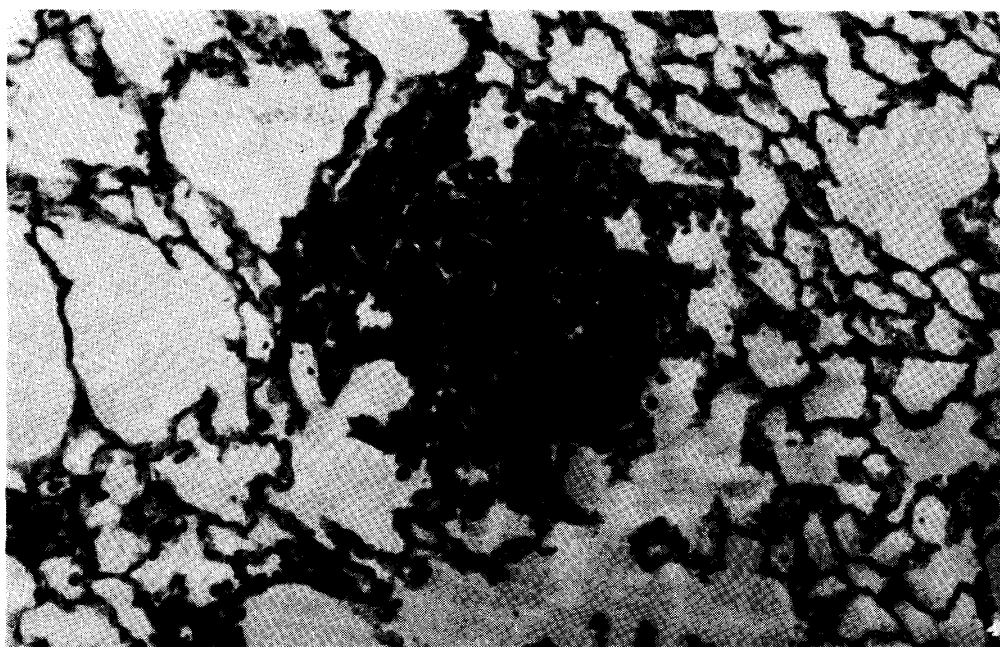
**写真1** 肺腺癌患者の肺静脈血中にみられた癌細胞：グルコース・アラビアゴム法，メイ，ギムザ染色による。



**写真2** 実験的肺転移巣の肉眼的所見：転移巣は胸膜下に白色の小結節としてみとめられる。



**写真3** 腫瘍細胞を尾静脈内に移植した直後のマウスの肺：腫瘍細胞が血管内の随所にとめられるが、24—48時間後にはこのような所見は殆どみとめられない。



**写真4** 肺の小転移巣の顕微鏡所見：腫瘍細胞集団と、その周囲に若干の反応細胞浸潤をみることがある。

制癌剤の投与時期別にみた制癌効果について比較検討した。

**A. 実験材料および実験方法**

実験動物としては、体重 25g 前後の雌の DDD マウスを用い、腫瘍細胞としては 0.1ml 中に  $1 \times 10^6$  個の腫瘍細胞を含むように調製された Ehrlich 腹水癌を用いた。

制癌剤としては Mitomycin-C を用い、腫瘍細胞のマウス尾静脈内移植の直後、24時間後、および72時間後等に、その  $100\gamma$  ( $\equiv \frac{1}{4}LD_{50}$ ) を腹腔内に投与した。そして、各マウスの生存日数を記録し、生残ったマウスは28日後に頸椎脱臼により屠殺・剖検し、転移の有無、および転移巣の数を比較検討した。

静脈内移植直後とは、腫瘍細胞がなお血管内にあると考えられる時期で、24時間後とは腫瘍細胞の血管外遊出 (Extravasation) が終了するとされている時期である。また72時間後とは、小転移巣が一応完成して増殖を開始する時期をいう。

著者は、それぞれの時期に大量の制癌剤を作用させた場合に、効果に差異がみられるか否かについて検討した。

**B. 実験結果**

図 2, 3 は、各群における生存日数と転移巣の有無を示すものである。制癌剤を腫瘍細胞静注直後に投与した群では、24時間後や72時間後に投与した群に比べて生存日数は延長し、肺転移巣の形成も著るしく抑制されている。

このことは、制癌剤は血流中にある癌細胞、すなわち、いわゆる “Loose Cancer Cell” に対しては強く抑制的に作用するが、すでに血管外に遊出したり、着床して増殖を開始したものに対しては、あまり抑制効果を示さないことを物語るものである。

つぎに、マウス 1 匹あたりの転移巣の数を比較してみると、図 4 のように、生存日数の場合と同様に、早期に制癌剤の投与をうけたものほど転移巣の数が少ない。また、腫瘍細胞静注後72時間を経て制癌剤の投与をうけたものでは、転移巣の数は対照群とほぼ同数である。

すなわち、制癌剤は血流中にある癌細胞に対して最も効果的に作用するが、一旦 “Extravasation” を起したものに対しては、余り効果的ではないのである。

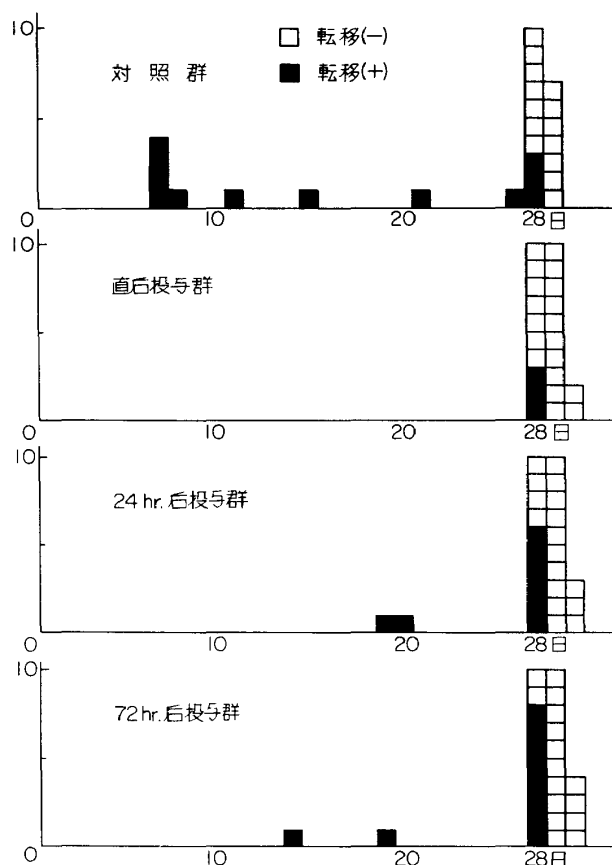


図 2 Ehrlich Ascites Tumor の転移に及ぼす Mitomycin-C の影響  
生存日数および転移の有無  
(100mcg/mouse 1 回投与の場合)

	実験に用いたマウス数	転移を有するマウス数	%
対照群	25	12	48.0
直後投与群	22	3	13.4
24 hr. 後投与群	25	8	32.0
72 hr. 後投与群	26	10	38.4

図 3 Ehrlich Ascites Tumor の血行性転移に及ぼす Mitomycin-C の影響  
(100mcg/mouse の場合)

**III. 制癌剤の投与方法**

**A. 実験材料および実験方法**

動物、腫瘍細胞および使用した制癌剤は、前項の実験の場合と同様である。全例を、制癌剤の投与方法別に、 $100\gamma$  の Mitomycin-C を腫瘍細胞の静脈内移植直後に 1 回だけ投与した群と、 $10\gamma$  宛を、移植直後から週 3 回、合計 10 回にわたって投与した分割投与群とにわけし、生存日数、転移巣の有無、および転移巣の数などについて比較検討した。

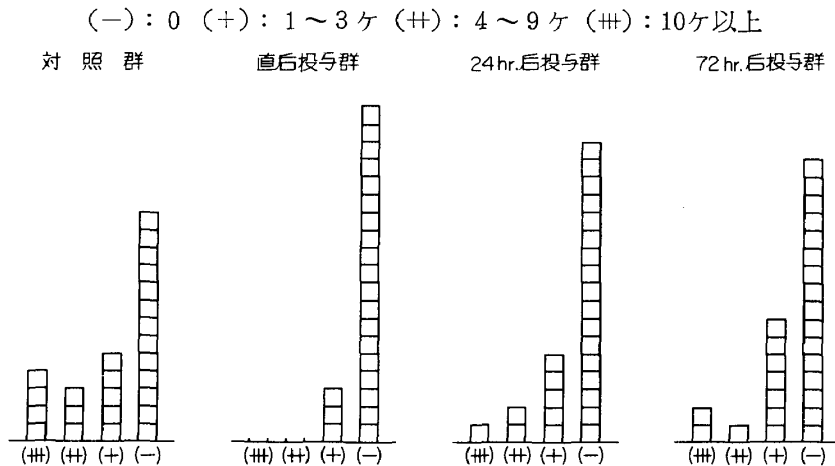


図4 Ehrlich Ascites Tumor の転移に及ぼす Mitomycin-C 投与の影響 (1匹あたりの転移巣の数) (100mcg/mouse の場合)

B. 実験結果

1回投与群および分割投与群における生存日数、および転移巣の有無は、図5、6の通りである。分割投与の場合でも、全体としてみた場合には、対照群に比べてかなりの転移抑制効果

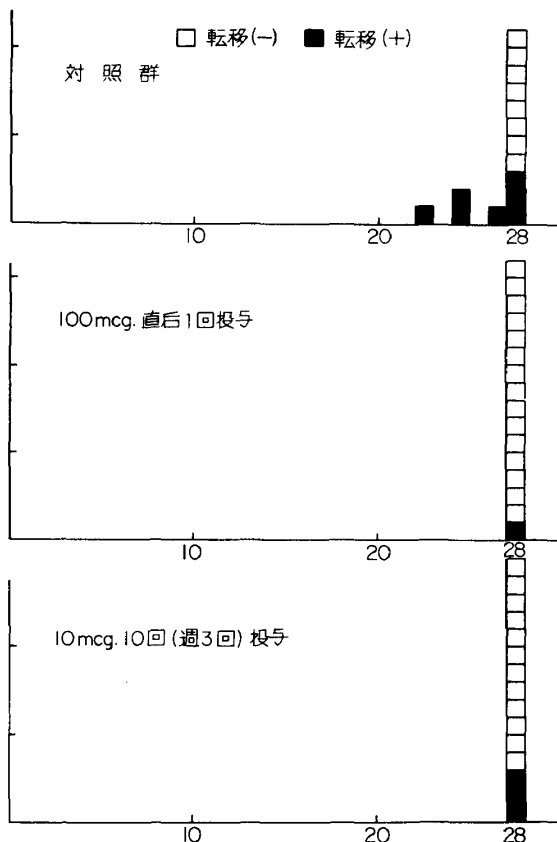


図5 Ehrlich Ascites Tumor の血行性転移に及ぼす Mitomycin-C の影響—生存日数及び転移の有無 (100 mcg 1回投与と 10 mcg 10回投与の場合)

がみられる。しかしながら、マウス1匹あたりの肺転移巣の数をしらべてみると、図7のように、分割投与群では、対照群に比べて、転移巣の多いマウスがみとめられ、そこには、いわゆる“Adverse Effect”(増癌作用)がみとめられている。このことは、臨床例に制癌剤の少量持続投与を行なう場合に、とくに注意すべきことである。

IV. 制癌剤の投与量と血中濃度

前項の実験により、Mitomycin-C 100γを1度に腹腔内投与する場合には、血行性転移に対する抑制効果がみとめられるが、10γずつ10回に分割して投与する場合には、転移抑制効果がみられる反面、中には“Adverse Effect”を示すものもみられることがわかった。この場合の制癌剤の血中濃度の消長をしらべる目的で、

	実験に用いたマウス数	転移を有するマウス数	%
対 照 群	15	7	46.6
100mcg. 1回投与群 (直後投与)	16	1	6.3
10mcg. 10回投与群 (週3回投与)	15	4	26.7

図6 Ehrlich Ascites Tumor の血行性転移に及ぼす Mitomycin-C の影響 100mcg/mouse 1回投与と 10mcg/mouse 10回投与の場合

(-) : 0 (+) : 1~3ヶ (++) : 4~9ヶ (###) : 10ヶ以上

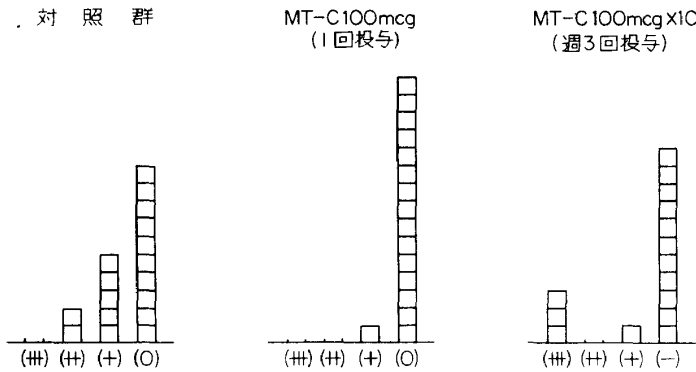


図7 Ehrlich Ascites Tumor の転移に及ぼす Mitomycin-C 投与の影響 (1匹あたりの転移巣の数) (100mcg/mouse 1回投与と 10mcg/mouse 10回投与の場合)

E. coli を用いた宮村氏の薄層カップ法<sup>32)</sup>により, Mitomycin-C の血中濃度を測定した。

**A. 実験材料および実験方法**

実験動物としては, 体重 25g 前後の雌の DDD マウスを用い, 腹腔内に Mitomycin-C の 100γ を注射したのち, 15分, 30分, 1時間, 2時間, 3時間, 5時間後と経時的に採血した。そして宮村氏の薄層カップ法により, 細菌の発育阻止円の直径を計測し, その値から, それぞれの血中に含まれる Mitomycin-C の濃度を算定した。検定菌としては, 阪大微研菌株保存値から提供をうけた E. coli B. を用いた。

**B. 実験結果**

図8は, Mitomycin-C 100γ を腹腔内に投与した後における血中濃度の経時的推移である。すなわち, 血中 Mitomycin-C の濃度は, 腹腔内投与後徐々に上昇し, 投与後2時間で最高に

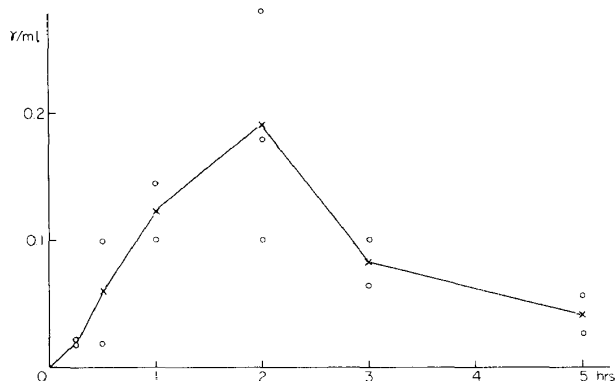


図8 Mitomycin-C 100γ. マウス腹腔内投与後の血中 Mitomycin-C 濃度 (宮村氏法による)

達する。この時の濃度は, 0.1~0.5γ/ml で, Mitomycin-C の投与後1時間目から約2時間にわたって, 0.1γ/ml 以上の血中濃度が持続する。

**V. 制癌剤の濃度と制癌効果**

以上の動物実験の場合の制癌剤の血中濃度により, どの程度の制癌作用がみられるかを検討した。すなわち, 種々の濃度の Mitomycin-C 溶液をつくり, 37°C に保温した溶液中で腫瘍細胞を一定時間 incubate したのち, マウスの腹腔内に移植し, マウスの生存日数をしらべた。

**A. 実験材料および実験方法**

試験管内に 50γ/ml, 5γ/ml, 0.5γ/ml, 0.05γ/ml, および 0.005γ/ml 等の各種濃度の Mitomycin-C の溶液を調製し, 各試験管内に 10<sup>6</sup>cells/0.1cc の Ehrlich 腹水癌細胞を一定時間浮游させたのち, 同細胞をマウスの腹腔内に投与した。incubate した時間は10分間および60分間で, その後生理的食塩水で Mitomycin-C を洗い落とし, 再び同量の生理的食塩水にそれを浮游せしめて, その 0.1cc ずつをマウスの腹腔内に投与した。対照群には, 生理的食塩水に浮游させた無処置の Ehrlich 腹水癌細胞を投与した。

**B. 実験結果**

図9は, Ehrlich 腹水癌細胞を腹腔内に投与した後のマウスの生存日数を示すものである。

すなわち, 0.005γ/ml という低濃度の Mitomycin-C で処置された Ehrlich 癌細胞を投与したマウスでは, 対照群に比べて生存期間の短縮がみられた。これは, いわゆる “Adverse Effect” によるもののように思われる。Mitomycin-C 100γ をマウスに投与する場合の血中濃度は, ほぼ 0.2γ/ml に相当する。この濃度の Mitomycin-C で処理する場合には, ある程度の延命効果がみとめられるが, 完全に腫瘍細胞を死滅せしめるにはほど遠いようである。

また, 10γ を投与した場合の血中濃度と同程度の環境, すなわち 0.02γ/ml の濃度は, “Adverse Effect” を示す濃度とある程度の転移抑制効果を示す濃度との境界にあると考えられる。



また, incubation の時間が10分間であっても60分間であっても, 両者の間には著るしい差はみられない。したがって, Mitomycin-C の制癌効果は, その作用時間の長さとは余り関係がないように思われる。

以上の結果から, Mitomycin-C についてみると, その血中濃度が in vitro で腫瘍細胞を完全に死滅させるほどの高濃度でなくても, 転移形成を抑制する効果が発揮されるようである。

このような in vitro-in vivo の実験では, 制癌剤の Host に対する影響を一応除外できる。にも拘わらず, 本実験で “Adverse Effect” のみられたことは注目すべきである。少量分割投与の場合にみられた “Adverse Effect” の原因は, 制癌剤により Host の抵抗性が減弱したためではなくて, 低濃度の Mitomycin-C が癌細胞の発育に逆に促進的に作用したためであろうと考えられる。

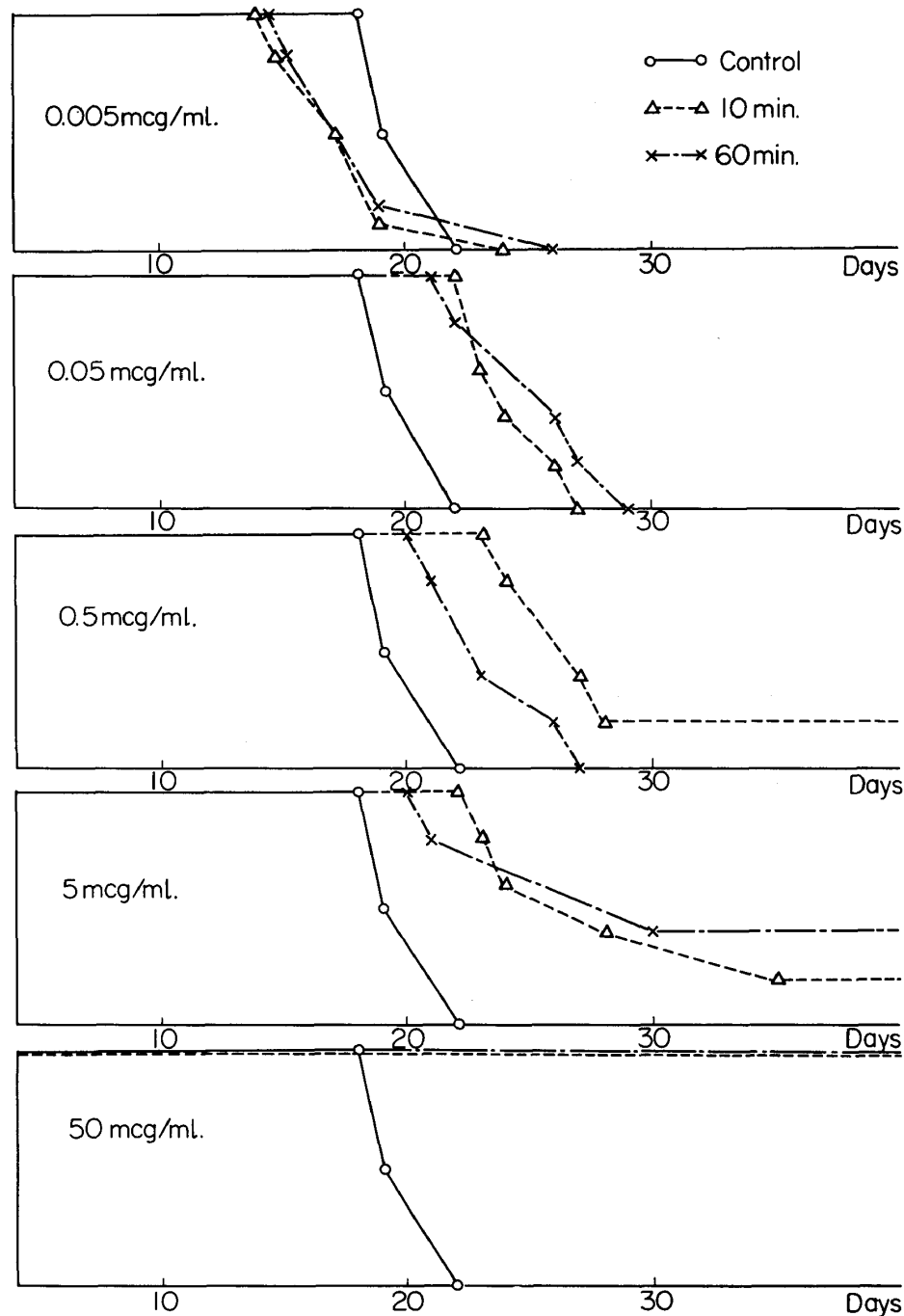


図9 制癌剤の濃度, 作用時間と Ehrlich 担癌マウスの生存日数

さらに、Mitomycin-C の作用時間についてみると、短時間（10分間）でも、長時間（60分間）でもほぼ同様であり、その効果には時間的な差がほとんどみとめられない。制癌効果は主として濃度により決定されるものと考えられる。したがって、制癌効果を高めるには、高い血中濃度が得られるような投与方法を工夫することが必要である。

## VI. 総括ならびに考按

肺癌の根治手術後の再発を部位別にみると、局所再発よりも血行性の遠隔転移の方がはるかに多い。したがって、肺癌の手術成績を向上せしめるには、血行性転移を抑制するような対策を講ずることが必要である。ことに、肺癌手術時に招来される癌細胞の“Shower”による癌の血行性撒布は、遠隔転移を形成する大きな因子の一つであり、その防止、抑制は手術予後の改善に大きく寄与するものと思われる。

本論文では、以上の観点から、手術時の癌細胞の“Shower”のモデルとして、マウスの尾静脈内に Ehrlich 癌細胞を注入し、各種の実験的処置を加え、それにより肺転移の形成が如何に影響をうけるかについて検討した。

まず、 $10^6$ cells/0.1 ml の Ehrlich 癌細胞を無処置のマウスの尾静脈に静注した場合には、ほぼ40%内外のマウスに肉眼的に肺転移が見出された。1匹あたりの肉眼的転移巣の数は、せいぜい10~20個であった。

また、制癌剤としては Ehrlich 癌細胞に対して制癌効果の強い Mitomycin-C を用い、前述のような肺転移巣の数量を指標として、制癌剤の投与時期や投与方法別にみた転移抑制効果や、血中濃度と制癌効果との関係などについて検討した。

すなわち、 $100\gamma$  ( $\equiv \frac{1}{4} LD_{50}$ ) という大量の Mitomycin-C をマウス腹腔内に投与する場合、血管内に移植された腫瘍細胞がまだ流血中にあるとされている24時間以内に投与すると著効がみられるが、投与時期がそれ以上遅れると効果がたつにつれて効果は減少する。すなわち、制癌剤の効果は、一旦血管外に出て着床、増殖を

はじめた癌細胞に対しては、余り期待できないといえる。

又、 $100\gamma$  を1回に投与せず、 $10\gamma$  ずつ10回に分割して投与すると、ある程度の制癌効果はみられるが、個体によっては肺転移巣の数が増加し、いわゆる“Adverse Effect”を示すことが知られた。

ところで、薄層カップ法で Mitomycin-C の血中濃度を測定すると、マウス1匹あたり  $100\gamma$  を投与した場合、最高濃度はせいぜい  $0.3\gamma/ml$  程度である。 $0.3\gamma/ml$  という濃度は *in vitro* で癌細胞を完全に死滅させるにはほど遠い濃度であるが、動物実験では血行性転移を抑制する効果がみられる。したがって、血行性転移を抑制するためには、*in vitro* で癌細胞を死滅させるほどの高濃度は必要でないようである。又、マウス1匹あたり  $10\gamma$  を投与した場合には、かえって腫瘍細胞の発育に促進的に働く場合もあるようである。この場合の“Adverse Effect”は、Host の抵抗性減弱によるのではなく、低濃度の制癌剤が癌細胞の発育を促進するために起るものと考えられる。

人癌の場合を考えてみると、Mitomycin-C  $10\text{ mg}$  を One Shot で投与した場合の血中濃度は、報告によってかなりの差がみられるが、最高  $0.5\sim 1.0\gamma/ml$  程度である。この程度の濃度は、*in vitro* では癌細胞を完全に死滅させる濃度にはほど遠いものであるが、*in vivo* では血行性転移を抑制する効果を示すことが期待できる。すなわち、遊離癌細胞に対する化学療法が期待される所以である。

以上のような事実から、制癌剤を投与する場合には、癌細胞がまだ血流中に存在するとされている、癌細胞の血管内侵入 (“Intra-vasation”) 後24時間以内に、可能な限り高濃度で投与するのが最も望ましいといえる。

これを実地臨床に適用すると、肺癌の術後遠隔転移を防止するためには、手術時を中心にして大量の制癌剤を投与すべきであるということになる。ただし、術中大量投与を中心としたこのような投与方式が、Higgins<sup>27)</sup> らのいうように早期死の増加をもたらすか否か、気管支瘻の

発生や手術創治癒の遅延などが招来されるか否かなどの問題も含めて、広く臨床的に検討すべきであろう。

### 結 言

肺癌手術時には、癌細胞の“Shower”なる現象がみられ、それが血行性転移形成の主な原因の一つとなっている。著者はそのような血行性転移の防止策を検討する目的で、Ehrlich 腹水癌細胞と Mitomycin-C を使用して動物実験を行ない、以下のような結論を得た。すなわち、

1) 制癌剤は、癌細胞の血管内侵入後24時間以内、すなわち癌細胞がまだ血流中に存在するとされている時間内に作用させると著効を示すが、それ以上遅れると時間の経過と共に効果は減少する。

2) 制癌剤の濃度が低い場合には、癌細胞の発育を促進して、いわゆる“Adverse Effect”を示すことがある。

3) 制癌剤は、in vitro に於けるよりも in vivo に於てより効果的であって、in vivo では、かなり低濃度でも“Loore Cancer Cell”に対して制癌効果が発揮されるようである。

4) 制癌剤と腫瘍細胞との接触時間は、制癌効果に余り影響を及ぼさず、制癌効果は主として制癌剤の濃度に支配される。

5) 以上のような実験結果から、“Shower”による血行性転移を防止するためには、術中又は術直後に可能な限り大量の制癌剤を、One Shot で静脈内に投与することが最も効果的であると思われる。したがって、肺癌手術の補助化学療法も、このような観点にたって計画されるべきであろう。

### 文 献

- 1) 石川七郎他：転移の臓器特異性，肺癌，癌の臨床，13, 4, 1967.
- 2) 林 源信：肺癌における流血中癌細胞の研究，日胸外会誌，11, 873, 1963.
- 3) Spjut, H.J. Recurrent and metastatic carcinoma in surgery treated carcinoma of lung. An autopsy study. Cancer, 18, 1462, 1965.

- 4) Knox, L.C., The relation of massage to metastasis in malignant tumors. Ann. Surg. 75, 129, 1922.
- 5) Marsch, M.C., Tumor massage and metastasis in mice. J. Can. Res. 11, 101, 1927.
- 6) Roberts, S. et al. Relationship of cancer cells in the circulating blood to operation. Cancer 15, 232, 1962.
- 7) Ross, C.A. Tumor cells in blood in bronchogenic carcinoma. Ann. Meeting, Trudeau Ass. Philadelphia, 1958. Griffith et al. “Circulating cancer cells” より引用
- 8) Cole, W.H. et al Dissemination of cancer. New York, Appleton Century-Crafts, 1961.
- 9) Griffith, J.D. The dissemination of cancer cells during operative procedures. Ann. Roy. Coll. Surg. Engl., 27, 14, 1969.
- 10) Sheinin, T.M. Effect of surgery upon the occurrence of circulating malignant cells in lung cancer. Acta Chir. Scand. 124, 287, 1962.
- 11) 宗像秀夫：腫瘍転移の研究X，ラット腹水肝癌細胞の血行性撒布について，福島医学雑誌 11, 1263, 1961.
- 12) Engell, H.C. Cancer cells in the circulating blood. Acta Chir. Scand. Suppl. 201. 1955.
- 13) Sandberg, A.A. and Moore, G.E. Examination of blood for tumor cells. J. Nat. Can. Inst. 19, 1, 1957.
- 14) Colombo, C. et al. Presence of neoplastic cells in the peripheral blood of patients with bronchial cancer. Minerva Med., 59, 725, 1958.
- 15) Kuper, S.W.A. et al. A quantitative method for studying tumor cells in blood. Lancet 1, 852, 1961.
- 16) Nedelkoff, B. et al. A study of abnormal cells in the peripheral circulation of patients with lung cancer. Acta cytol. 6, 4, 1962.
- 17) Sheinin, T.M. Factors influencing the occurrence of circulating malignant cells in lung cancer. Cancer 16, 639, 1963.
- 18) Pruitt, J.C. et al. Quantative study of malignant cells in local and peripheral circulating blood. Surg. Gynec. & Obst., 114, 179, 1962.

- 19) Klassen, K.P. The prognostic value of cytologic studies of the blood of patients with bronchogenic carcinoma. *J. Thoracic. and Cardiovasc. Surg.* 50, 127, 1965.
- 20) 宇野広治：癌患者の静脈中の癌細胞の検索. 最新医学 13, 2641, 1958.
- 21) 若狭一夫：Cancer cells in the blood of lung cancer. 第19回日本癌学会総会記事 1960.
- 22) Collier, F.C. et al. Carcinoma of the lung: Factors which influence five year survivals with special reference to blood vessel invasion. *Ann. Surg.* 146, 417, 1957.
- 23) Spriggs, A.I. et al. Discussion of exfoliative cytology in the diagnosis of malignant disease. *Proc. Roy. Soc. Med.* 53, 169, 1960.
- 24) 石川七郎：肺癌の治療. 胸部疾患 8, 632, 1964.
- 25) 河合直次：わが国における肺癌の実態. 日本医学会総会講演集 3, 275, 1964.
- 26) Moore, G.E. Review of chemotherapy for surgeons. 第64回日本外科学会. 名古屋 1964.
- 27) Higgins, G.A. et al. Chemotherapy and lung cancer, present status *J. thorac. cardiovasc. surg.* 51, 449, 1966.
- 28) Baserga, R. et al. The dose-response relationship between the number of embolic tumor cells and the incidence of blood-borne metastasis. *Brit. J. Cancer* 14, 173, 1960.
- 29) Zeidman, I. et al. Factors affecting the number of tumor metastases. Experiments with a transplantable mouse tumor. *Cancer Res.* 10, 357, 1950.
- 30) Sugiura, K. et al. Studies in tumor spectrum, I: *Cancer* 5, 382, 1952 II: *Cancer* 5, 579, 1952.
- 31) Kondo, T. and Moore, G.E. The limitation of adverse effect of cancer chemotherapy. *Surgical Forum* 9, 607, 1958.
- 32) 宮村定男：マイトマイシンの体液中濃度測定 *J. Antibiotics Ser. B.* 14, 251, 1961.