

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2篇〕 臨床的研究

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. 制癌剤の選択—とくに S.D.I. 法について

A. 研究材料および研究方法

B. 研究結果

II. 制癌剤の投与方法

III. 臨床例

A. 副作用

1. 血液像

2. 肝機能

3. その他

B. 手術予後

IV. 総括ならびに考按

結 言

文 献

緒 言

第1篇で述べたように、肺癌の手術時には、癌細胞の“shower”が招来され、血中の遊離癌細胞が激増し、それにより血行性転移が形成される危険性が最高に達する。動物実験により、このような遊離癌細胞に対しては、制癌剤が著効を示すことが判明した。のみならず、制癌剤が癌細胞の血管内侵入後24時間以内に投与される場合には、癌細胞をほとんどすべて死滅せしめるが、それ以後になり、転移巣が一旦成立してしまってからでは、制癌剤の効果がほとんど期待できないことが明らかとなった。したがって、肺癌の手術成績を向上せしめる目的で制癌

剤の投与を併用する場合には、感受性の高い制癌剤を、手術中ないし手術直後に大量に投与することが最も効果的だと考えられる。

ところで、制癌剤には、副作用の点で、臨床的には1回投与量にも総投与量にも一定の限界があり、たとえば Mitomycin C の場合には、1回投与量 20mg 以内、総投与量 40~60mg が一応の限界として広く認められている。

また、総投与量に制限のある制癌剤を効果的に使用するためには、

1) 治療対象である癌細胞が、その制癌剤に対して強い感受性を有すること、

2) 集中的に投与を行なって、血中濃度をできるだけ高くすること、

3) 遊離癌細胞のように、なるべく小集団の癌細胞であることが望ましいこと、

4) 適当な時期に投与すること、

などの条件が考慮されなければならない。

このような見地からするならば、手術後に化学療法を併用する場合には、手術中または手術後早期に行なうのが最も効果的であろうと考えられる。

肺癌手術と制癌剤との併用について、Mendez¹⁾, Hasselback²⁾, 卜部³⁾, 大畑⁴⁾らは、術前、術中、術後にわたり、長期間にわたって化学療法剤を投与すべきことを主張している。Hughes⁵⁾, Higgins⁶⁾は制癌剤の術中投与は早期死を増加させるとして、術後に短期間にわたって比較的

大量の投与を行なうべきことを主張している。また、Karrer⁷⁾、香月⁸⁾らは、術後2～3年という長期間にわたって化学療法を行なって、潜在性の小転移巣に対する制癌効果を図っている。しかしながら、第1篇の実験結果からわかるように、一旦成立した転移巣に対しては、化学療法の効果は著しく減弱するのである。

著者は、以上の事実を考慮しつつ、制癌剤の術中投与を中心とした、肺癌手術の補助化学療法に関する一定のスケジュールを作成し、そのスケジュールに従って制癌剤の投与を行なった。本篇では、著者の方式ならびにこれによる治療成績や副作用について述べる。

I. 制癌剤の選択—とくに S.D.I. 法について

杉浦⁹⁾が“tumor spectrum”として総括しているように、制癌剤に対する各種の移植腫瘍の感受性には、互いに異なった傾向がみられる。すなわち、同じ制癌剤であっても、ある種の腫瘍には著効を示すが、他の腫瘍に対しては全く無効であるといった場合が少なくない。

制癌剤に対する感受性の差異が、実験的腫瘍の場合のみではなく、人の腫瘍の場合においてもみられるであろうことは、容易に推定されるところである。

事実、肺癌症例においても、制癌剤に対して強い感受性を示すものとそうでないものとがみられ、症例によっては、制癌剤の投与によりかえって増悪する場合もあることは周知である。

一般には、制癌剤による臨床効果は、悪性腫瘍の30～40%にみとめられるとされている¹⁰⁾。最近では、肺の小細胞型未分化癌に対して endoxan (cyclophosphamide) が著効を示すという報告¹¹⁾や、多くの扁平上皮癌に対して bleomycin が有効であるといった報告^{12,13)}等が発表されており、肺癌の組織型と制癌剤に対する感受性との間には、何らかの相関関係があるのではなかろうかと考えられる。

制癌剤に対する人癌細胞の感受性については、従来培養細胞を用いる方法^{14,15,16)}、放射性同位元素を用いる方法¹⁷⁾、その他いろいろの試みがなされて来たが、それぞれに欠点が多く、臨床

的に応用価値のあるものはなかったといっても過言ではない。

1964年に、近藤¹⁸⁾は、制癌剤の効果をそれが癌細胞のコハク酸脱水素酵素活性を阻害する程度によって判定する方法を考察した。すなわち、彼はコハク酸脱水素酵素の活性の多少を、triphenyl tetrazolium chloride に対する還元能の低下により判定する方法を開発し、同法を S.D.I. (Succinic Dehydrogenase Inhibition) 法と名付けた。

この方法は、in vivo で活性化するような制癌剤、たとえば endoxan の効果を推定するには適さないが、操作が簡便であること、定量的に取扱えること、短時間で判定できることなどの利点を有している。著者もまた、制癌剤の選択にあたっては、原則として S.D.I. 法を用い、組織型と制癌剤に対する感受性との関係をも考慮した。

A. 研究材料および研究方法

S.D.I. 法に供する腫瘍細胞の浮游液は、京大胸部研 胸部外科で切除された34例の患者の肺癌組織から調製した。

すなわち、肺癌組織を細切、磨砕したのち細胞数が600万個/0.3cc になるように浮游液を調製した。

また、組織学的検査にあたっては、同一組織の一部を、ホルマリン固定後、型のようにパラフィン切片に作成し、これにヘマトキシリン・エオジン染色を施した。

本実験における制癌剤の濃度は、mitomycin C 10 γ /cc, endoxan 1mg/cc, toyomycin 1 γ /cc, COPP 25 γ /cc とした。

これは、われわれが通常臨床的に用いる制癌剤の量が1回あたり、mitomycin C では10mg, endoxan では1000mg, toyomycin では1mg, COPP では25mg なので、その1000分の1が1ccに含まれるような濃度にしたわけである。

著者が用いた S.D.I. 法の実施方法の詳細は表1の通りで、近藤の原法とほとんど同様である。inhibition index 75 以上は有効、75～50はやや有効、50以下は無効と判定した。

B. 研究結果

S.D.I. 法を行なった原発性肺癌症例の inhibition index の成績の一覧表は表2の通りである。

図1は、これを組織型別に分類して、それぞれにおける制癌剤の効果の程度をみたものである。

表1

S.D.I. 法

1. 肺癌組織 0.3~0.5g をつぶして癌細胞浮游液をつくる。
2. 癌細胞浮游液を細胞数 600万個/0.3cc に調整し、0.3cc 宛を小試験管に分注し、0.2cc 宛の各制癌剤溶液を加える。
3. この混合液を 37°C, 1時間 incubate したのち、Buffered Saline で洗滌し、Saline によって元の量にする。
4. 0.03% T.T.C. 液 ($\frac{1}{5}$ M Phosphate Buffered Saline pH 7.4 100cc 中にコハク酸ソーダ 2.70g, Triphenyl Tetrazolium Chloride 30mg) 0.3cc 宛を加え、37°C 15時間以上保温する。
5. 0.5%トリクロル醋酸加醋酸エチル 3cc を加注し振盪する。
7. 醋酸エチル層に移行した赤色ホルマザンを、480 μ で比色定量する。
8. Inhibition Index = $\frac{a-p}{a-m} \times 100$
 - a. 制癌剤を入れないもの
 - p. 制癌剤を入れたもの
 - m. 制癌剤も T.T.C. も入れないもの

これによれば、toyomycin は扁平上皮癌に対して有効なことが多く、mitomycin C は腺癌に対して有効なことが多い。

これは、気管支動脈からする mitomycin C 注入を行なう場合に、腺癌に有効例が多いという鈴木らの報告¹⁹⁾と符合しており、興味深い。また、未分化癌に対しては、制癌剤はあまり有

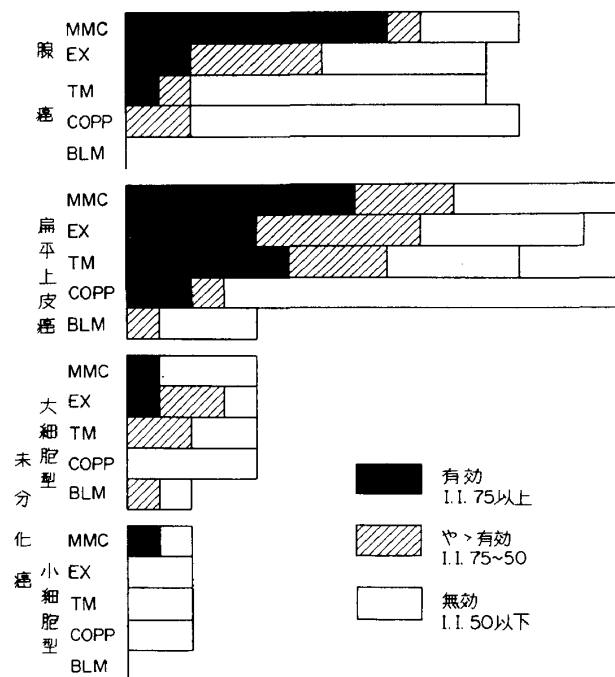


図1 S.D.I. 法によって判定した薬剤感受性

表2 肺癌における S.D.I. 法の成績

	氏名	型	MMC	EX	TM	COPP	BLM		氏名	型	MMC	EX	TM	COPP	BLM
1	G.F.	扁	87	—	—	78	—	18	H.U.	腺	22	10	16	16	—
2	H.N.	扁	13	33	67	10	—	19	T.K.	腺	94	88	48	36	—
3	I.T.	扁	0	68	27	0	—	20	T.I.	腺	91	100	7	0	—
4	M.Y.	扁	82	71	72	3	—	21	T.K.	腺	62	73	54	71	—
5	T.K.	扁	39	59	94	0	—	22	M.K.	腺	93	60	19	10	—
6	A.H.	扁	84	57	89	0	—	23	T.K.	腺	94	58	33	33	—
7	M.S.	扁	14	49	86	43	—	24	S.T.	腺	24	56	0	33	—
8	T.S.	扁	0	100	100	85	—	25	S.S.	腺	88	45	95	40	—
9	T.I.	扁	64	0	28	4	—	26	T.I.	腺	81	27	42	31	—
10	M.N.	扁	100	99	84	41	—	27	K.M.	腺	9	3	46	9	—
11	T.T.	扁	97	0	41	43	—	28	T.M.	腺	75	0	0	0	0
12	S.S.	扁	72	15	41	0	—	29	K.T.	小未	85	25	40	52	—
13	Y.N.	扁	51	100	52	42	41	30	K.U.	小未	34	0	20	7	—
14	S.K.	扁	89	67	—	62	55	31	K.K.	大未	3	59	0	41	—
15	T.H.	扁	60	0	—	0	0	32	M.N.	大未	21	49	37	5	—
16	A.M.	扁	79	96	—	—	9	33	Y.N.	大未	75	100	50	0	50
17	M.F.	腺	93	—	—	67	—	34	H.T.	大未	42	59	60	0	9

効ではないとの結果をえた。

S.D.I. 法にはなお検討すべき余地があり、また制癌剤の中には、endoxanのように、肝臓で活性化されたのちに作用するとされていて、in vitroでの感受性の判定には不適当なものもある。

周知のように、肺癌では、組織発生や組織像が多様であり、それぞれの生物学的性状もたがいに異なっている。

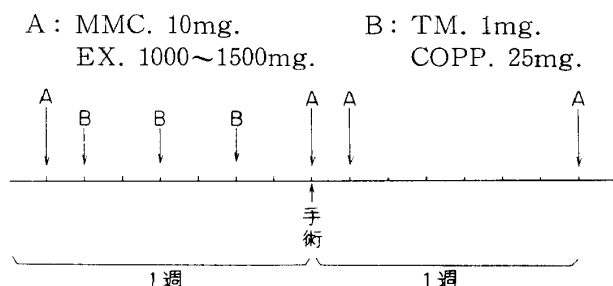
この関係から制癌剤に対する感受性も多様であり、化学療法の実施にあたっては、個々の症例に応じて制癌剤の選択がなされるべきだと考えられる。

II. 制癌剤の投与方法

Ehrlich 腹水癌細胞と mitomycin C とを用いた第1篇の実験結果から、肺癌手術中における癌細胞の“shower”による転移防止を主眼として、われわれは図2のような方式による制癌剤の投与を試みた。

すなわち、術前1週間から mitomycin C 10mg もしくは endoxan 1000~1500mg を基本的制癌剤として、また toyomycin 1mg もしくは COPP. 25mg を補助的制癌剤として、手術と化学療法との併用療法を開始し、手術時を中心としてとくに集中的に制癌剤を投与する方法を試みた。いずれの場合でも、制癌剤を静脈内に one shot で投与し、血中濃度を急激に上昇せしめている。

mitomycin C または endoxan を主体としたのは、両者の制癌効果が一応評価されているからであり、toyomycin または COPP. を併用し



但、手術翌日及術後1週目のA剤投与は、試験開胸例や、術後照射予定例では行わない。

図2 手術時を中心とした制癌剤投与のスケジュール

たのは、1剤よりも2剤を用いる方がより高い制癌効果を期待でき、しかもそれらが網内系に対して余り傷害作用を示さず、かえって網内系を賦活することがあるとされているからである。

投与量としては、臨床的にも大量間歇投与を行なった。これは、第1篇の実験結果から明らかのように、大量投与の方が好ましく、少量持続投与では、いわゆる“Adverse effect”がみられる場合があるからである。

1回投与量としては、大量投与の場合の一般量とされている量を採用した。

服部²⁰⁾によれば、mitomycin C では、1回量として 10mg を投与すると、血中の制癌濃度は 1.7γ/ml にあがるという。Ehrlich 腹水癌を用いた実験では、0.05γ/ml 以上の濃度であれば、“adverse effect”はみられないから、この濃度では十分な制癌効果が発揮されるものと思われる。

mitomycin 以外のもの、たとえば endoxan, toyomycin や COPP. の場合でも、大量投与量としての一般的な1回量、すなわち endoxan では 1000~1500mg, toyomycin では 1mg, COPP では 25mg を用いた。

制癌剤の選択にあたっては、術前例で癌細胞の感受性がいまだ不明の場合には、種々の制癌剤を無選択に用いたが、生検標本などについて S.D.I. 法を行ないえた症例では、その結果を参考にして特定の制癌剤を選択使用した。また、小細胞型未分化癌の場合には endoxan を用いるといったように、組織型の如何をも制癌剤選択の場合の参考にした。

術後投与にあたっては、原則として S.D.I. 法や組織型を参考にした。それらの検査を行ないえなかった症例では、術前と同様な制癌剤を継続して使用した。

III. 臨床例

本研究の対象は、昭和42年11月から44年1月までに、京大胸部研胸部外科で手術が行なわれた原発性肺癌患者のうちから、任意に選択した症例48例である。

その内訳は、表3のように、根治切除術をう

表3 化学療法施行療例一覽表

	氏 名	手 術	組織型	主たる制癌剤	副 作 用	予 後
1	E. S.	右上切 (根治的)	扁	MMC	なし	術後6ヶ月死亡
2	S. Y.	左全剔 (根治的)	扁	MMC	なし	〃 1年3ヶ月生存
3	S. H.	左全剔 (根治的)	扁	MMC	なし	〃 1年2ヶ月生存
4	G. H.	左全剔 (根治的)	扁	MMC	なし	〃 1年2ヶ月生存
5	T. T.	右下切 (根治的)	扁	MMC	なし	〃 4ヶ月死亡
6	T. N.	右上切 (根治的)	腺	MMC	食欲不振	〃 1年生存
7	S. M.	右上切 (根治的)	腺	MMC	なし	〃 1年生存
8	I. T.	左上切 (姑息的)	扁	MMC	なし	〃 10ヶ月生存 (Co ⁶⁰ 併用)
9	S. Y.	右全剔 (姑息的)	腺	MMC	なし	〃 4ヶ月死亡
10	M. D.	右全剔 (姑息的)	扁	MMC	なし	〃 10ヶ月死亡
11	H. U.	左全剔 (姑息的)	腺	MMC	なし	〃 10ヶ月生存 (Co ⁶⁰ 併用)
12	M. Y.	左上切 (姑息的)	扁	MMC	なし	〃 1ヶ月死亡
13	K. U.	試験開胸	腺	MMC	なし	〃 2ヶ月死亡
14	C. M.	試験開胸	扁	MMC	なし	〃 9ヶ月死亡
15	T. F.	試験開胸	大未	MMC	なし	〃 1年生存
16	A. H.	試験開胸	扁	MMC, TM,	なし	〃 6ヶ月死亡
17	T. I.	左全剔 (根治的)	腺	MMC	なし	〃 8ヶ月生存
18	M. S.	右上切 (根治的)	扁	MMC, TM,	なし	〃 8ヶ月死亡
19	K. Y.	試験開胸	腺	MMC	なし	〃 1ヶ月死亡
20	T. K.	左全剔 (根治的)	腺	MMC	なし	〃 8ヶ月生存
21	I. S.	右全剔 (根治的)	扁	MMC	—	〃 4日死亡 (手術死)
22	K. K.	右上切 (根治的)	扁	MMC, EX,	なし	〃 7ヶ月生存
23	T. N.	試験開胸	扁	MMC, BLM,	なし	〃 7ヶ月生存
24	P. K.	試験開胸	腺	MMC, EX,	—	〃 1ヶ月死亡 (胃潰瘍穿孔)
25	M. F.	試験開胸	腺	MMC	なし	〃 5ヶ月死亡
26	H. N.	試験開胸	扁	MMC	なし	〃 1年生存
27	T. K.	右上切 (姑息的)	腺	MMC	—	〃 4日死亡 (手術死)
28	M. K.	右上切 (根治的)	腺	MMC	—	〃 2日死亡 (心筋梗塞)
29	T. K.	左全剔 (根治的)	扁	MMC	なし(血清肝炎)	〃 9ヶ月生存
30	M. N.	試験開胸	大未	MMC, EX,	なし	〃 7ヶ月生存
31	M. N.	左下切 (根治的)	扁	MMC	なし	〃 5ヶ月生存
32	S. S.	右上切 (根治的)	腺	MMC	なし	〃 5ヶ月生存
33	S. T.	右全剔 (根治的)	腺	MMC, EX,	食欲不振	〃 5ヶ月生存
34	T. I.	左全剔 (根治的)	腺	MMC	なし	〃 5ヶ月生存
35	K. T.	右上切 (根治的)	小未	MMC, EX,	なし	〃 5ヶ月生存
36	K. M.	試験開胸	腺	MMC	なし	〃 5ヶ月生存
37	T. T.	右上切 (根治的)	扁	EX, MMC,	なし	〃 5ヶ月生存
38	K. U.	右全剔 (根治的)	小未	MMC, EX,	肝機能障害	〃 5ヶ月生存
39	S. S.	右下切 (姑息的)	扁	MMC	なし	〃 5ヶ月生存
40	U. S.	右上切 (姑息的)	扁	MMC, BLM,	なし	〃 3ヶ月生存
41	M. K.	右中下切(根治的)	扁	MMC	なし	〃 3ヶ月生存
42	C. M.	右上切 (根治的)	腺	MMC	なし	〃 2ヶ月生存
43	C. Y.	試験開胸	扁	MMC	なし	〃 3ヶ月生存
44	Y. N.	左全剔 (根治的)	扁	EX	なし	〃 1ヶ月生存
45	S. K.	試験開胸	扁	MMC	なし	〃 1ヶ月生存
46	A. M.	左全剔 (姑息的)	扁	MMC, EX,	食欲不振	〃 1ヶ月生存
47	H. Y.	左上切 (姑息的)	扁	MMC	なし	〃 4ヶ月生存
48	H. N.	試験開胸	腺	MMC	なし	〃 1ヶ月生存

けたもの24例，姑息的切除術をうけたもの10例，および試験開胸におわったもの14例である。これらの症例に対しては，いずれも前述のような制癌剤投与のスケジュールに則って，化学療法が行なわれている。

A. 副作用

このようなスケジュールにより，制癌剤の投与をうけた症例では，手術時に局所へ散布されたものをも加えると，手術前後の24時間以内にかなりの大量の制癌剤が投与されたことになる。

たとえば，mitomycin C の場合には，20mg以上が投与されたことになる。

したがって，消化器障害による悪心，嘔吐あるいは食欲不振などの症状が招来されたり，肝機能の低下，手術創治癒の遅延，あるいは造血機能の障害などの副作用の発現が心配されたので，それらに重点をおいて検討した。

1. 血液像

制癌剤投与のスケジュールの終了後1～4週後における血液像の変動をみると，血球成分の若干の減少がみとめられ，とくに栓球数の減少が著るしいようである。ただし，その変動は図3のように，±20%の範囲内で，重篤な変化とはいえない。

のみならず，調査対象となった症例はすべて手術をうけており，多少とも輸血が行なわれているので，血液像の変動のすべてが制癌剤の副作用によるとは考えられない。

出血傾向により血性下痢，血尿その他の症状を来したものもない。

要するに，前述の方式に則って制癌剤の投与を行なっても，血液像に重篤な変化を来したものは1例もみられなかった。

2. 肝機能

血清肝炎を起した症例を除いた症例における肝機能の変化は，図4の通りである。

すなわち，G.O.T. の上昇，G.P.T. の上昇などに代表されるように，術前に比べて，若干の肝機能低下がみられる。これは術後4～6週間にわたってみとめられるが，可逆的な範囲内で

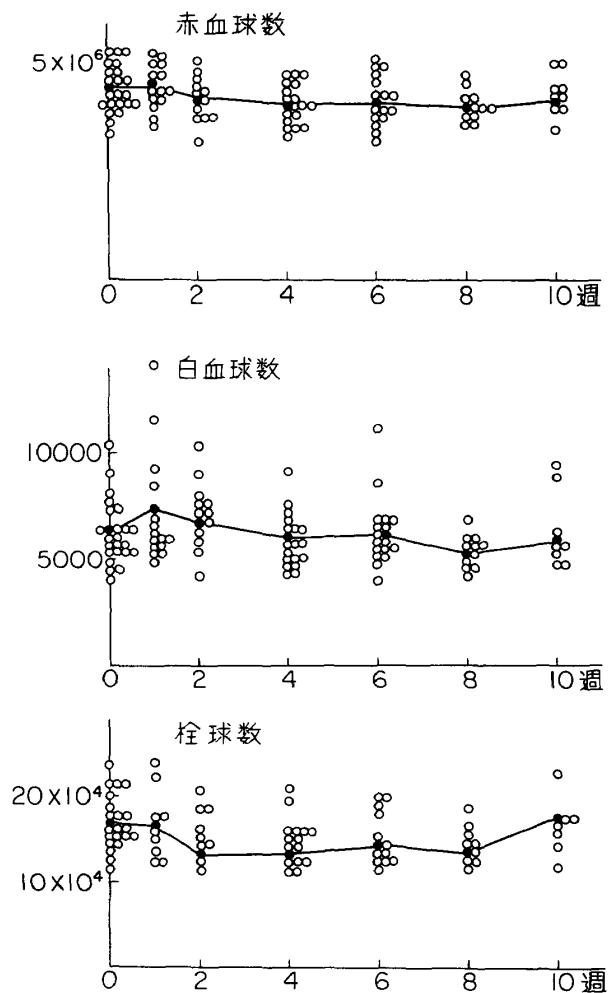


図3 血液像の変動

あって，術後8週前後には恢復し，その後に出て来る血清肝炎による肝機能障害とは異なるものと考えられる。

このような，術後4週で起る肝機能障害は一過性で，経過の観察中に正常に復帰しており，治療を要したものは1例もなかった。

3. その他

手術前後に制癌剤を大量に投与すると，手術創の治癒が遅延するともいわれている。しかしながら，われわれの症例では，創の縫合不全を招来したり，手術創の治癒の遅延や，気管支瘻の発生などの合併症を招来したものは1例もみられない。

術後1～4週間にわたって食欲不振を訴えたものが1例みられたが，表3のように，副作用により治療を要したものは1例もみられなかった。

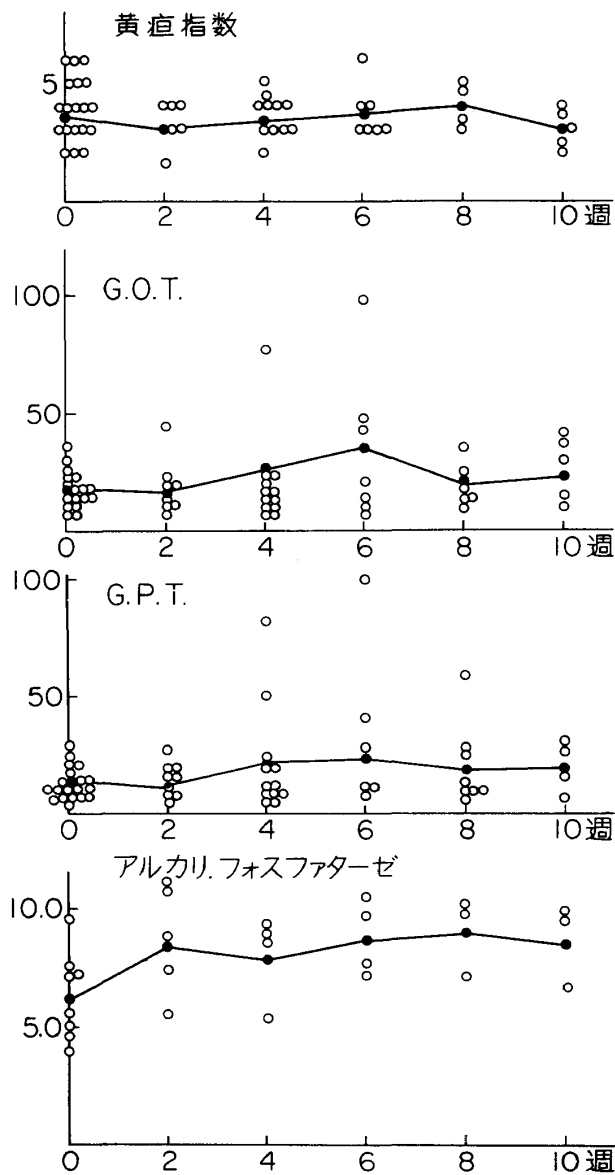


図4 肝機能の変化

B. 手術予後

前述のようなスケジュールに従って、化学療法剤を併用した症例での手術予後は、図5の通りである。

肺癌の根治切除例、姑息切除例および試験開胸例等のいずれにおいても、手術近接成績は、従来のそれに比べてかなり優れているように思われる。しかしながら、本方式による治療例は、術後最も長期間を経過したものでも、いまだ術後約1年3カ月にすぎないので、治療効果の評価については、遠隔成績の検討に待ちたいと思う。

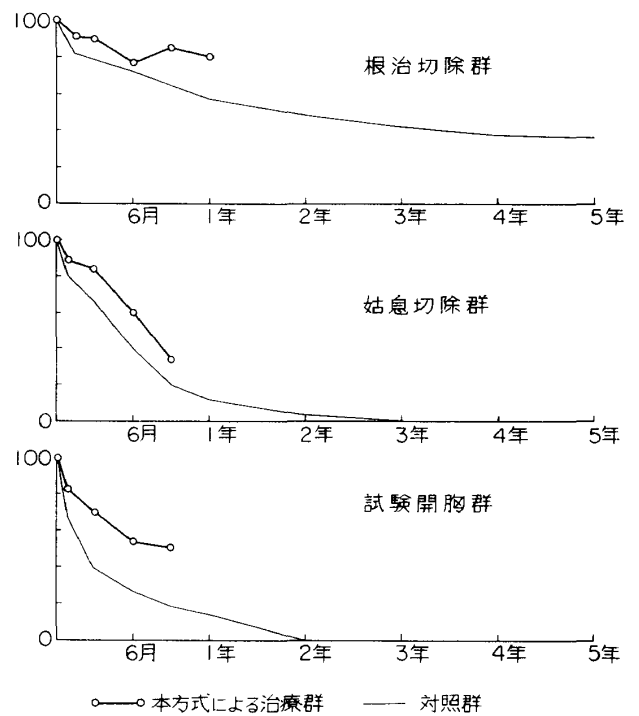


図5 治療成績

IV. 総括ならびに考按

癌の手術に制癌剤を併用する場合に、術中の癌細胞の“shower”による転移形成を防止するには、手術中または手術後24時間以内に大量の制癌剤を投与するのが最も効果的である。このことはすでに第1篇の動物実験で明らかにした通りである。

しかしながら、臨床的に同様な原則を適用して、肺癌の手術時前後に制癌剤の大量間歇投与を行なうことについては、なお種々の問題が残されている。たとえば、Higgins⁶⁾は、制癌剤の術中投与が早期死を増加せしめると報告しており、そのような制癌剤の投与法に関して疑問を抱いている。

また、制癌剤の投与量についても担癌個体に対する副作用の点で限界があるのは当然である。石橋ら²¹⁾は mitomycin C 50mg を1回に投与して大出血を起した症例を報告している。

松永ら²²⁾は、間歇的大量投与の一方式として、1回 16mg を2週間毎に投与する方式を採用している。

著者らは、手術中に 20mg の mitomycin C の投与を試みたが、副作用が強く、1回投与量

として一般に行なわれているように、10mg が適当量と考えるに至った。endoxan その他の制癌剤についても、手術に併用する場合には、大量投与量として一般に行なわれている量が適当と考え、前述のような制癌剤投与のスケジュールを定めた。

ところで、mitomycin C 10mg を患者の静脈内に投与する場合の血中濃度は、one shot 投与の場合には 1.7 γ /ml、点滴静注の場合には 0.3 γ /ml 内外であるとされている。

第1篇で述べたように、Ehrlich 腹水腫瘍細胞の血行性撒布を防止するのに要する mitomycin C 濃度は 0.3 γ /ml であるが、one shot 投与ではそれをはるかに上廻る血中濃度がえられるわけである。

したがって、人癌と移植癌の制癌剤に対する抵抗性の差を考慮に入れても、mitomycin C 10mg を one shot で静脈内に投与することにより、遊離癌細胞に対して十分な制癌効果を期待しうだけの血中濃度がえられるものと考えられる。

また、制癌剤の選択にあたっては、近藤氏の S.D.I (Succinic Dehydrogenase Inhibition) 法¹⁹⁾を採用した。同法による感受性テストの成績は前述の通りである。その結果をみると、肺癌の組織型により、制癌剤に対する感受性に若干の傾向がみられるようである。

すなわち、腺癌に対しては mitomycin C が有効であることが多く、扁平上皮癌に対しては mitomycin C, endoxan, toyomycin の各々がほぼ平均して感受性を示すことが多いようである。肺癌の組織型とその組織発生との間には、深い関係があるが、制癌剤に対するこのような感受性がその組織発生を反映しているとするならば、興味ある問題である。

組織型と薬剤感受性との関係については、松田らの小細胞型未分化癌に対して endoxan が著効を示すという報告や、気管支動脈への mitomycin C 注入を行なって、腺癌に著効例が多かったという鈴木²⁰⁾の報告などがある。

肺癌が組織学的に多様性を示すことは周知の通りであり、制癌剤に対する感受性については、

今後さらに組織型別に検討されるべきである。そして、制癌剤が盲目的に用いられている現況から一歩進んで、個々の肺癌の生物学的特性に応じた制癌剤の選択が行なわれるように努力するべきであろう。

本論文で述べた制癌剤投与のスケジュールに従って治療を行なう場合には、造血機能障害、肝機能障害その他の原因による早期死や、創傷治癒の遅延による縫合不全や気管支瘻などの合併症の発生が懸念された。しかし、われわれの症例では、制癌剤の術中大量投与に基因すると思われる早期死や合併症を来した症例は1例もみとめられなかった。

このような治療を受けた症例の中で、最も長期間にわたって経過を観察できたものでも、術後1年3カ月にすぎないので、その効果を十分に評価するまでには至っていない。

ただし、術後1カ年以内の近接成績では、根治切除群、姑息切除群および試験開胸群等の何れにおいても、対照群に比べて生存率がよく、われわれの治療方式については、将来にかなりの期待が持てそうである。

結 言

第1篇で得られた動物実験の結果を考慮して、制癌剤の術中大量投与を中心とする、制癌剤投与のスケジュールを定め、それに則って、肺癌に対して外科療法と化学療法との合併療法を行なった。その結果を要約すると以下の通りになる。

1. 制癌剤の選択にあたっては、それに対する癌細胞の感受性を考慮すべきである。近藤氏の S.D.I. 法で検討したところによると、組織型の如何により薬剤感受性に若干の傾向がみられるようである。今後さらに、個々の肺癌の生物学的性状に応じて制癌剤の選択が行なわれるよう努力すべきである。

2. 前述の方式により、手術を中心とした制癌剤の大量投与を行っても、重篤な副作用は招来されない。早期死あるいは創傷治癒の遅延や気管支瘻などの合併症を来したものは1例もみとめられず、血液像の変動も20%以内であった。

3. 前述の方式に則って合併療法を行なった症例の予後は、対照群に比べてかなり良好である。ただし、術後最も長期のものでも1年3カ月にすぎないので、その効果については今後さらに症例を重ね、5年以上の経過をまって評価したい。

文 献

- 1) Mendez, F.L. Clinical experience with chemotherapy for carcinoma of the lung. *Dis. Chest.* 41, 281, 1962.
- 2) Hasselback, K. Prinzipien der zytologischen kombinations-behandlung chirurgischen krebsskranker. *Zbl. chir.* 87, 2012, 1962.
- 3) ト部美代志：悪性腫瘍に対する化学療法の研究—肺癌の切除療法における化学療法剤併用の効果に関する考察—治療 42, 2223, 1960.
- 4) 大畑正昭：癌全剝手術に併用する化学療法剤の術前・術中・術後連続使用法について、マイトマイシンCの経験例 癌の臨床 7, 342, 1961.
- 5) Hughes, F.A. Veterans Administration Surgery Adjuvant Lung Cancer Chemotherapy Study—Present status. *J. thorac. Surg.* 44, 295, 1962.
- 6) Higgins, G.A. et al. Chemotherapy and lung cancer—Present status *J. thorac cardiovasc. surg.* 51, 449, 1966.
- 7) Karrer, K. Chemotherapy as an adjuvant to surgery and radiation therapy. 第9回国際癌会議, 1961.
- 8) 香月秀雄：がんの手術療法と化学療法の併用に関する研究・厚生省班会議, 1967.
- 9) Sugiura, K. et al. Studies in tumor spectrum I. *Cancer* 5, 382, 1952. II. *Cancer* 5, 579, 1952.
- 10) 今永 一：癌化学療法の臨床効果 第16回日本医学学会総会, 1963.
- 11) 松田実他：エンドキサンによる肺癌の治療, 殊に大量間歇投与について 最新医学22, 1808, 1967.
- 12) 岡捨巳他：ブレオマイシンによる肺癌の治療, 第6回日本癌治療学会総会, 1968.
- 13) 香月秀雄：『新制癌剤ブレオマイシン』肺癌, 第6回日本癌治療学会総会, 1968.
- 14) Eagle, H. et al. Cytotoxicity in human cell cultures as a primary screen for the detection of antitumor agents. *Cancer Res.* 18, 1017, 1958.
- 15) Miyamura, S. et al. A determination on method for anticancer action of antibiotics by the agar plate diffusion technique. *Antibiotics and Chemotherapy* 6, 280, 1956.
- 16) 西岡久寿弥：人の悪性腫瘍の制癌性ウィルスおよび化学療法剤に対する感受性試験のこころみ. 日本臨床 15, 1937, 1957.
- 17) McDonald, G.O. et al. In vivo and in vitro assay for drug effect on cancer cells. *Ann Surg.* 157, 785, 1963.
- 18) 近藤達平：制癌剤の適応—感受性試験, 最新医学 19, 2304, 1964.
- 19) 鈴木千賀志：肺癌に対する気管支動脈内制癌剤注入療法 癌の臨床 14, 219, 1968.
- 20) 服部孝雄他：マイトマイシンの術中大量投与—胃癌姑息切除時における理論と成績 癌の臨床 10, 96, 1964.
- 21) 服部孝雄：骨髓移植を利用したマイトマイシンC大量療法の臨床経験について 癌の臨床 7, 232, 1961.
- 22) 松永藤雄：抗癌剤の投与法の検討, 静脈内全身投与法 癌の臨床 14, 176, 1968.