

放射性同位元素 P^{32} の臨床的応用経験

第Ⅱ編 治療的応用

京都大学医学部外科学教室第2講座（指導 青柳安誠教授）

九間外喜雄・三瀬 真一・斎藤 隆司・吉田 良行

（原稿受付 昭和34年1月12日）

THE CLINICAL USE OF RADIOACTIVE PHOSOPHORUS (P^{32}).

II. THERAPEUTIC USE

by

TOKIO KUMA, SHINICHI MISE, RYUJI SAITO and YOSHIYUKI YOSHIDA

From 2nd Surgical Division, Kyoto University Medical School
(Director: Prof. Dr. YASUMASA AOYAGI)

Radioactive phosphorus was used for the therapeutic purpose in 9 patients with malignant tumors such as a case of giant cell tumor, Hodgkins disease, oesophageal carcinoma, embryonal carcinoma, retroperitoneal fibrosarcoma, prostatic carcinoma, lymphosarcomatosis and chronic leucemia.

The patient with pelvic giant cell tumor treated by a combination of P^{32} , Röntgen and Nitromin has been healthy for 18 months after the therapy. For Hodgkin's disease, only a single use of P^{32} remained markedly effective for about 7 months. For one case of oesophageal carcinoma and two cases of lymphosarcomatosis, the effect of P^{32} , either combined with Röntgen therapy or not, were provisional in all cases.

For one case of chronic leucemia, a single use of P^{32} has been highly effective. The other three moribund cases with severe symptoms died before any evaluation of the effects of P^{32} could be obtained. Four out of 9 patients of this series were picked up and reported in detail in this paper.

The authors emphasize that radiophosphorus therapy is available in some cases with malignant tumor if it will be performed with most care.

結 言

P^{32} の慢性白血病，真性赤血球増多症に対する治療効果については数多い報告があり，極めて有効であることが現在定説となつてゐるが，一般の悪性腫瘍に対しては甲状腺に対する I^{131} のように高度の選択性がない為，余り利用されていない。併し，或いは P^{32} とレントゲン及び他の抗癌剤とを併用すれば，かなりの

成績を挙げ得るかもしれないと考えて，敢えて治療に使用してみた。

使用方法は，最高1ヵ月1回，5m.C.まで，皮下，筋肉内或いは局所に使用した。一般に副作用は殆んど認めないが，注射当日軽度の全身倦怠，嘔気等を訴えるものがあり，レントゲン宿酔によく似ている。

症例は9例であるが，その結果は表示の通りであつて，その一部について報告する。たゞ第9例，慢性白

表 1

例	診 断 名	年齢及び性別	効 果	備 考
1	腸骨巨大細胞腫	21才 女	著 明	レ線治療ナイトロミン併用
2	ホヂキン氏病	43才 女	著 明	単 独
3	淋 巴 肉 腫 症	22才 女	一過性著明後に死亡	レ線治療併用
4	淋 巴 肉 腫 症	54才 女	著明に縮小して死亡	ナイトロミン治療後の末期状態
5	胎生癌後腹膜腔転移	1才 女	効 果 な し	末期状態レ線治療併用腹腔内出血
6	食 道 癌	53才 女	一過性著明	手術不能
7	後腹膜繊維肉腫	72才 女	効 果 不 明	術後再発
8	前 立 腺 癌	70才 女	効 果 不 明	末期状態
9	慢 性 白 血 病	女	効 果 不 明	観 察 中

血病の1例は、著効を得ているが、観察期間が短いので省略する。

症 例

第Ⅰ例. 21才, 女(昭和31年9月27日入院)

診断: 骨盤肉腫。

主訴: 左腰臀部, 鼠径部の有痛性腫脹。

現病歴: 昭和30年6月頃から, 股関節部が瀰漫性に腫脹し, 更に同部の鈍痛と左脚全般にシビレ感を来たして, 疼痛の為に歩行は不能となつた。併し約1ヵ月後歩行が可能となつた。而もなお, 該部の腫脹は次第に増強し現在に至っている。発病来発熱を来した事はないが, 現在全身倦怠感がある。食欲睡眠共に良好便通1日1行。

入院時所見:

全身所見に異常を認めない。血液, 尿尿所見は正常。

局所々見: 左側腸骨窩及び左側股部から大腿前面に互つて, 瀰漫性に腫脹し, 皮膚は緊張し, 一部暗紫色に着色, 静脈怒張はなく, 触診すると, 腫脹に一致して, 新生児頭大の表面平滑弾性硬の腫瘤を認め, 上内縁は境界鮮明, 外下縁は不鮮明, 基底部から全く移動できない。股関節の運動は強く制限されて著しく跛行する。

図Ⅰは入院時のレントゲン像で, 腫瘤は骨膜を破つて軟部組織に広く浸潤し, 僅かに石灰化を認めた。骨肉腫の診断の下に, P^{32} , レントゲン, 及びナイトロミンの3者併用療法を行つた。約5ヵ月の間に, P^{32} , 10.5m. c. レントゲン3門から計約1万レントゲン単位(空中線量として)ナイトロミン900mg及び輸血2100ccを行つた。図2は入院2ヵ月後のもので腫瘤は全く



図1 31年9月27日



図2 31年11月28日

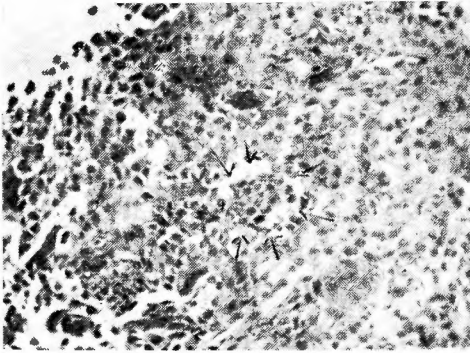


図3 巨大細胞腫悪性第2度



図4 32年1月9日



図5 32年9月24日



図6 33年1月24日

縮小しない。軟部組織への浸潤がより著明である。その後多少レントゲン像で腫瘍は縮小したが、局所々見は殆んど変わらず、約5ヵ月後に退院した。退院10日前に、Biopsy によつて巨大細胞腫と診断された。

第3図のように間質細胞の多型性が著明ではなく悪性度第2度と診断された。退院後外来患者としてレントゲン像で経過を追っているが、図4, 5, 6. のように腫瘍はその後次第に縮小して、境界明瞭となり、石灰化が著明で、治癒状態となつて、現在家庭の主婦として殆んど不都合なく生活しており、妊娠3ヵ月の後、中絶を行つたが(33年1月29日)このことは、この程

度の P^{32} , ナイトロミン等の使用では、生殖腺に何等大きな障害を残さない事をも立派に証明しているものである。

第Ⅱ例. 43才、女(昭和31年8月9日入院)

診断; ホザキン氏病

主訴; 両側頸部の無痛性腫瘍、全身の掻痒感及び呼吸困難。

現病歴; 昭和30年11月頃、右鎖骨上窩に、拇指頭大の無痛性の腫瘍を生じ、某病院でストレプトマイシンの注射、その他の治療をうけたが消失せず、次第に数を増したので他の病院で患者には不明の注射をうけな

がら、レントゲン治療を3ヵ月間に13回うけて、腫瘤は殆んど消失した。31年夏、誘因がなくて全身に搔痒感を來たすようになり、種々注射をうけたが次第に増強し、この搔痒感は現在も続いている。10月頃から右側頸部の腫瘤が次第に数を増し、増大しているのに気付く。32年2月頃風邪をひいてから、咳嗽に悩まされるようになった。併し喀痰は現在もない。その頃から左側頸部にも同様の腫瘤をいくつか生じているのに気付いた。2月末頃より、嚥下時に咽喉の奥につかえる感じが、咳嗽も次第に増強したので、内科的治療をうけたが軽快しない。6月に左側前胸部が瀰漫性に膨大しているのに気付いた。現在、左、右いずれの側臥位でも殆んど苦痛はないが、仰臥位をとると激しい咳嗽と呼吸困難を來たす。33年7月、本院内科に入院し、レントゲン治療、その他の治療をうけたのにも拘らず、呼吸困難は増強し、窒息の危険がある為に当外科に転科した。食欲、睡眠共に障碍、便通1日1行。

入院時所見：

全身所見：胸部では、左側前胸部は瀰漫性に膨隆、表面皮膚には異常を認めない。呼吸度は粗、打診上該部に一致して濁音を呈し心濁音界不明。肝は正中線及び右乳頭線上で夫々4横指触診可能、脾は明らかに触れない。

血液所見：赤血球数396万、ゼーリー62%、白血球数7900、赤血球沈降速度中等価75.5mm。肝機能略々正常。尿正常。

局所々見：両側頸部、鎖骨上窩に互つて拇指頭大から大豆大の弧立性、弾性硬、表面平滑、よく移動する

腫瘤を両側共数個触れるが、他部のリンパ節は殆んど触れない。

図7は入院前の胸部レ線写真を示し、図8は当時の断層写真を示す。頸部腫瘤の試験切除によつて、ホヂキン氏病と診断された。第9図は典型的な Sternberg 氏巨細胞、或いはホヂキン氏細胞は見当たらないが、リンパ濾胞、形質細胞、細網細胞の増殖、被膜の肥厚、線維芽細胞の増生が著明でホヂキン氏病の像である。

P^{32} 5m. C. を全身性に使用し、約1週間後から呼吸困難は軽快し、仰臥位でも安眠出来るようになり、咳嗽も軽度となつた。図10は1ヵ月後のレ線写真である。明らかに縦隔洞腫瘤は縮小している。(血液所見：赤血球数330万、ゼーリー55%、白血球数4100(好中球77.6%、好酸球2.4%、リンパ球18.4%))。この時更に2.06m. c. を全身性に使用したが、更に1ヵ月後の写真は図11である。(10月22日血液像は赤血球数370万、ゼーリー73%、白血球数7350)。胸部レ線写真は好転していたが、この時両側頸部腫瘤は増大して入院時と同じような状態になつていた。そこで5m. C. を局所の7ヵ所に分注したところ、3日後から約1週間、最高40度の弛張熱を來たし全身搔痒感は極度に増強した。併し解熱するにつれて頸部腫瘤はみるみる縮小し殆んど消失した。図12は局所注射後1ヵ月のレ線像である。次の図13は更に2ヵ月後の胸部レ線像である。最近になつて頸部腫瘤も縦隔洞腫瘤も多少の増大傾向がみられ、搔痒感が多少増強した程度で他は全く無症状である。その後治療を中止した為次第に増悪したが、経済的事情によつて地方の病院に入院治療中であ

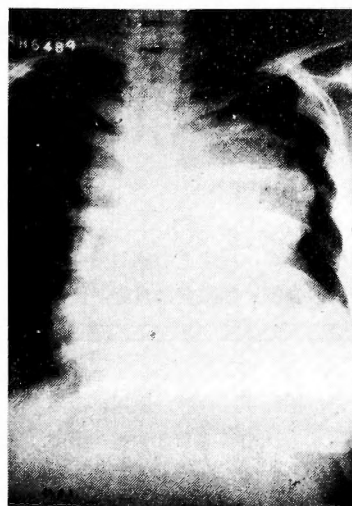


図7 32年8月2日(入院前)



図8 32年8月16日(断層撮影)



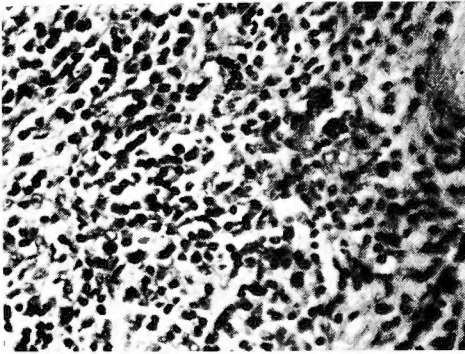


図 9

図 9 典型的な Sternberg 氏或は Hodgkin 氏細胞は見当たらないが、Hodgkin 氏病の像を呈す

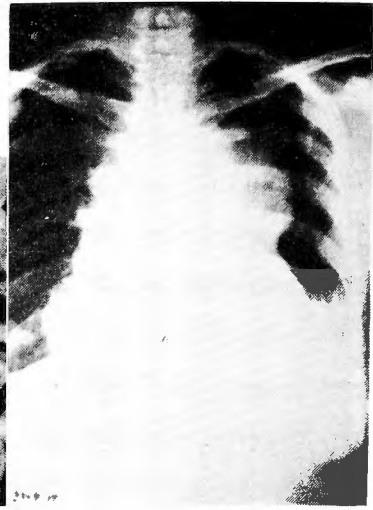


図 10

図10 32年9月19日 P³² 5mC 全身性に注射後 1 ヶ月

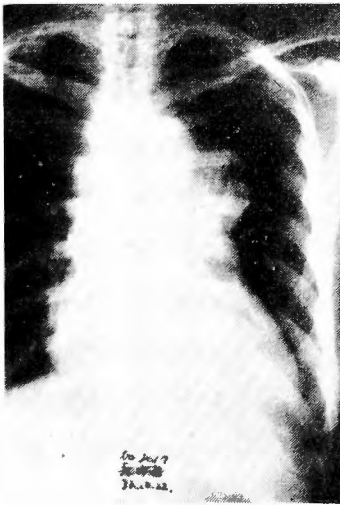


図11 32年10月22日

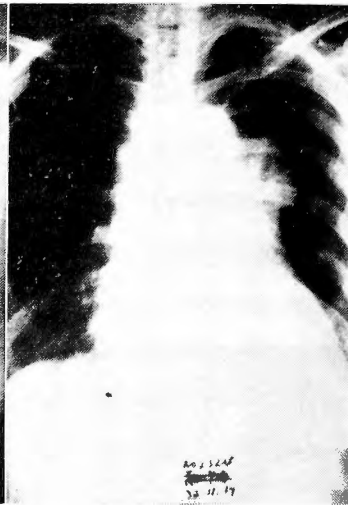


図12 32年11月19日

る。

第Ⅲ例. 18才, 男 (昭和32年8月17日入院)

診断: リンパ肉腫症。

主訴: 左側頸部の無痛性腫瘍。

現病歴: 昭和31年12月柔道の練習に際し, 左側頸部を打つたことがあり, その頃から, 左側頸部に拇指頭大の無痛性腫瘍のあるのに気付き, 某医師から内科的治療を受けたが, 腫瘍は縮小せず, 32年頃から著しく増大し, 6月頃には成人手拳大となり, 7月23日, 某

病院で剔出術をうけたが, 周囲との癒着強度のため引出は不能に終つた。食欲, 睡眠共に良好, 便通1日1行。

入院時所見:

全身所見: 肝脾は触れず, 血液, 尿尿には異常所見なく, 肝機能正常, 赤沈中等価14.5mm, 頸部以外のリンパ節腫脹はない。

局所々見: 左側頸部に超手拳大の膨隆を認め, 表面皮膚に約5cm長の手術癒痕を認める他に異常所見はな

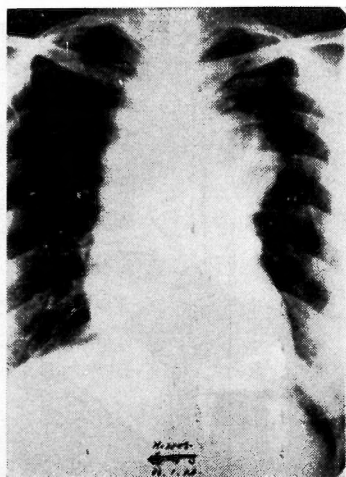


図13 33年1月20日

い。局所体温の軽度上昇を認め、膨隆に一致して手拳大並びに拇指頭大の腫瘤を触れる。共に境界鮮明、表面平滑、弾性硬、前者は基部並びに表面皮膚から移動性がなく、後者は何れからもよく移動する。右側頸部には腫瘤は全く触れない。

左側頸部の腫瘍の剔出を行ない、リンパ肉腫症と診

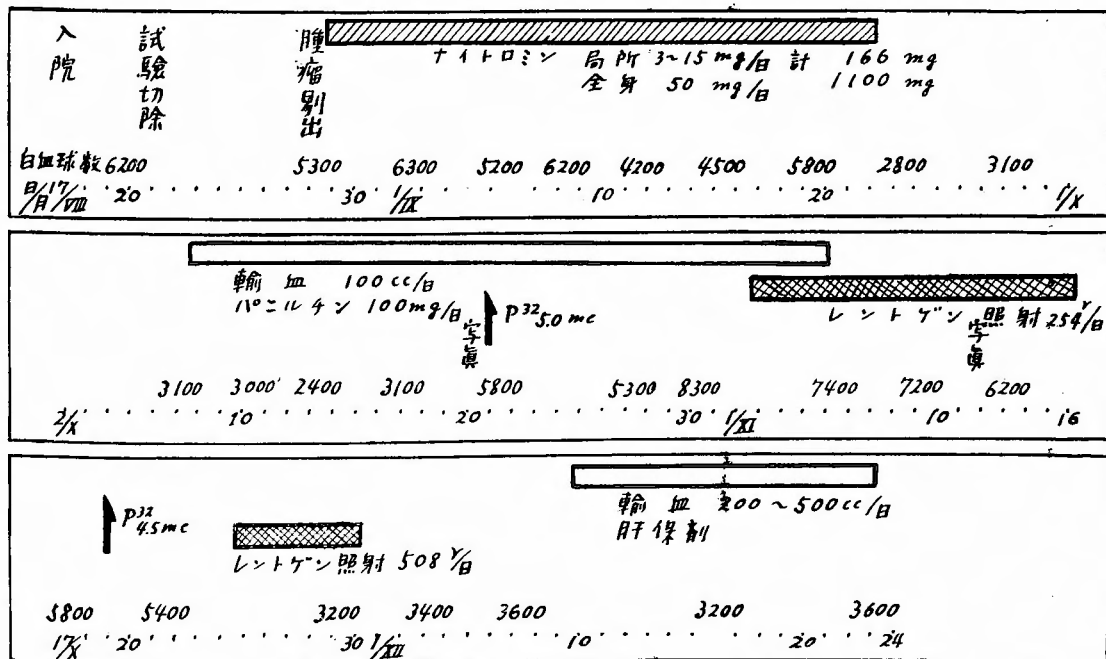
断された。図14は第Ⅲ例の経過を示している。一部皮膚及び筋肉に浸潤した部分を取り残したので、ナイトロミンを使用した。白血球減少を防ぐ為に、Paniltin 100mg を毎日併用したが、全然効果を認めなかつたので、Paniltin の使用はやめた。残存腫瘤は毎日に縮小して殆んど消失。併し白血球数2800となつたのでPaniltin の再注射と輸血を始めたが、腫瘤は急速に増大硬化した。図15はその時の局所写真を示すものである。そこでP³² 5m. C. を局所数ヵ所に分注した。すると数日後、一部腫瘤は消失し、最も大なる腫瘤は次第に軟化し、更に12日目からレントゲン治療を併用したところ、2〜3日後には液化し、翌日殆んど吸収されて、大なる腫瘤も殆んど消失した(図16)。図17は腫瘤の縮小の経過を示した。ところがその後再び周辺部が腫脹して来て、この度は再び同様のことを試みたがその効がなく、腫瘤は急速に増大し、激しい頭痛と嘔吐に悩まされながら全身衰弱の為遂に死亡した。

部檢所見摘要 (31年12月24日)

1) リンパ肉腫症, i) 頸部リンパ節, 胸腺, 腸間膜リンパ節, 傍大動脈リンパ節, 脳底部脊髄管付近リンパ節, 左右鼠径リンパ節, 右骨盤腔リンパ節に於け

图 14

入院後の主要處置



現病歴：昭和31年10月頃、左側頸部に無痛性膨隆のあるのに気づき、某病院で腫瘤の剔出並びにレントゲン照射をうけ、腫瘤は縮小し殆んど消失したが、白血球減少の為に中止された。6月初旬頃から、右頬部、前胸部、右腋窩に無痛性腫瘤を生ずると共に、7月初旬頃から、嚥下困難、全身倦怠等を来すようになった。発病来、発熱を来したことはない。食欲障碍、睡眠良好、便秘1日1行。

入院時所見：

全身所見：肝は右乳頭線上にて約2横指触れる。脾は触れない。脈搏1分間100。両側前上肺は打診上短、全般に乾性ラ音聴取。

血液所見：赤血球数373万、ザリー80%、白血球数5000。

尿所見：グメリン氏法(+)ウロビリノーゲン(++)、ミロン氏反応(+)。

肝機能：ヘパトサルファレイン排泄試験30分で27.5%以上。入院後9月14日までにカルチノフィリン計5万単位、ナイトロミン計600mgの投与を行い白血球数最低1800となり、赤血球数262万、ザリー42%となったので中止した。腫瘤の気管圧迫のため9月14日気管切開を行った。



図 18

図18に示すように末期状態となつたのであるが、9月17日P³² 5m. C. を全身性に使用した。本例はPaniltin 併用にも拘らず、みるみる頸部、前胸部、頬部の腫瘤は縮小したが、約2週間後の10月2日に死亡した。

剖検所見摘要。(32年10月2日)

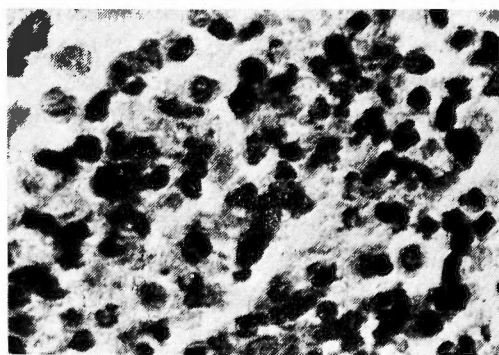


図19 P³² 局所注射部位の腫瘍は組織学的に最も強い核崩壊像を示した

- 1) リンパ肉腫症 i) 縦隔洞リンパ節：鶏卵大～豌豆大、無数。 ii) 頸部リンパ節：雀卵大～豌豆大、多数。 iii) 右腋窩リンパ節：鶏卵大～大豆大、多数。 左腋窩リンパ節：拇指頭大、数箇。 iv) 左側頸部及び胸骨前部皮下浸潤。 2) 心臓、肝臓の褐色萎縮。心臓の前面に臍斑2個。 3) 肺下葉のうつ血水腫及び両側肋膜線維性癒着。 4) 胃の出血性壊死性炎及び大腸起始部粘膜の点状出血。 5) 腎脾のうつ血。 6) 甲状腺萎縮。 7) 胸水症 (左1000cc. 右900cc)。 8) 骨髓低形成。

以上何れも非上皮性腫瘍に対する使用例であるが、嚥下不能の食道癌患者に使用して一過性に嚥下可能となつた例もある。

考 按

第I例は、組織学的には、巨大細胞腫の悪性度第2度のものであり、比較的良性で、放射線に極めて鋭敏なもので外科的療法とその優劣が論じられるものである。巨大細胞腫は真の悪性腫瘍とは云えないかも知れないが、臨床像は全く悪性であり、退院時も予後は悪いと判断されたものである。相当大量のレントゲン治療も行われたが、レントゲン科医も、殆んど気安めの積りで照射していたと述べているような所見であつた。P³² は最後は、磷酸カルシウムとして、最も大量に骨に沈着するものであるので、単独使用でも可成り効果が期待出来るのであるが、併用療法を行つて、更に充分の効果を挙げ得たものと考えることが出来る。

ホザキン氏病に対して、Hoster, Doan & Schumacher 等はその11例にP³² を使用して、治療の価値がなかつたことを報告し、また1954年 Meyer は、放射線、Nitrogen Mustard、或いは両者の併用、或いは、Triethylen melamin 等が最も効果的であると報告し

ているが、現在本邦でも大体之と同様の治療が行われている。また以上と趣の異つたところでは、1949年 Hoster 等は、肝炎ウィルスを13例に接種して、7例に Remission をみたと報告している。Meyer 自身は P^{32} を使用はしなかつたが、 P^{32} を使用するならば、個々の例によつてその量を決定しなければならないと述べている。レントゲンやナイトロミンのような Radiomimetica が効果的であるならば、当然 P^{32} も適当量を使用すれば、必ず効果があるものと考えねばならない。われわれの症例は、レントゲンもナイトロミンも発熱、全身倦怠感等の副作用の為、治療に用いることが不可能であつたので、 P^{32} を使用して劇的に効果をみた例であり、何時迄この Remission の状態が続くか、興味深いところである。

第Ⅲ例のリンパ肉腫症の例に於いて、ナイトロミンとSH化合物である Paniltin の併用がナイトロミンの治療効果を減殺したことは、局所作用のみでなく、全身性の効果をも考えねばならないことを示唆し、一部報告もあるように、Radiomimetica の使用に当つては、無分別にSH化合物等を使用すべきではないことを物語っている。第Ⅲ例は、第1回の P^{32} 注射部位には、後に腫瘤の増大が致んど認められなかつたのであるが、その部の縮小した腫瘤は核崩壊像を最も強く示した(図19)。レントゲン線を照射しない鼠径リンパ節、腋窩リンパ節、膵間膜リンパ節等にも核崩壊像がみられた。これは P^{32} の効果と考えてまず間違いはないであろう。第Ⅳ例の末期状態に使用して、腫瘤がみるみる縮小したことは、 P^{32} のみの効果と一概には断定出来ない。一般に悪性腫瘍の経過中、重篤な合併症で斃れなければ、個体が悪液質となり、衰弱するにつれて腫瘍も全般に次第に縮小することがあるからである。事実われわれは最近このような見事な例を経験し剖検によつて確めることが出来た。悪性腫瘍の治療に際して、全身衰弱、貧血或いは高熱の持続等の個体生活の極悪条件にもたらすことは、鳥居が報告し強調しているように、確かに新しい一つの方角であり、悪性腫瘍の治療に際して充分念頭に置くべき事実であると考えられるものである。

又第Ⅱ例は、局所に P^{32} を分注した3日後から発熱し、解熱と共に腫瘤の縮小が顕著であつたが、これは癌のレ線治療による発熱後に縮小消失したという腓周囲リンパ節転移の今井氏の報告例と酷似している点がある。

発熱と悪性腫瘍の発育とは、密接な関係があること

は古くから知られているところであり、大槻氏によれば、現在までの世界各国の報告にみられる悪性腫瘍の自然治癒例のうちその半数の約200例は、発熱後にみられたものであるという。第Ⅱ例は発熱が Remission の原因となつたものとは考え難いけれども、放射線治療、或いは Radiomimetica の使用後の発熱は、激烈であればある程、或いはむしろ、その効果が期待出来るものであることを意味するものかも知れない。

一方、レ線治療、Radiomimetica、或いはコーチゾン等による悪性腫瘍の不完全な治療は、全身の種々な生体反応力を低下せしめて、転移を促進する結果に終ることもよく知られており、われわれの第Ⅲ例及び第Ⅳ例も或いは全身転移がこれによつて誘発されたものであるかも知れない。

更に又、長期間の P^{32} の使用が、肉腫の発生を来すことは、倉光氏の動物実験によつて実証されているので、 P^{32} による治療に際しても、充分の注意が必要であることを強調したいのである。

結 語

P^{32} を臨床的に応用した結果、診断学的にも応用価値のあるものであり、又症例によつては、単独或いは他の治療との併用によつて、極めて良い治療効果を期待出来るものであることを強調したい。併しその使用に当つては、細心の注意が必要であることを同時に提唱するものである。

病理組織学的所見に就いては本学病理学教室翠川助教授、第Ⅱ例のホザキン氏病例に就いては、本院内科第Ⅰ講座大江啓治氏の協力を得たことを附記して深く謝意を表する。

尚本論文要旨は昭和33年5月、近畿地方外科学会にて報告した。

文 献

- 1) 福田保、都築正男：腫瘍の治療。日本外科全書 29, 1957.
- 2) 藤浪修一：リンパ系の疾患。日本外科全書, 9, 161, 1955.
- 3) 平出順吉郎：SHの進歩 その後。生体の化学, 7, 225, 1956.
- 4) 今井昭和：興味ある経過をたどつた Krebs の1例。日・外・宝, 23, 671, 1954.
- 5) 倉光一郎：放射性磷 P^{32} による実験的腫瘍発生。癌 47, 606, 1956.
- 6) 近藤達平、津久井要：Nitrogen-Mustard-N-Oxide, X-線および Cortisone によるラッテ腫瘍の転移発生について。癌, 47, 339, 1956.

- 7) Meyer, O. O.: Treatment of Hodakin's Diseases and the Lymphosarkomas. J. A. M. A 154, 114, 1954.
- 8) 中原和郎・吉田富三監修：癌研究の進歩。医学書院, 1956.
- 9) 大柳菊男：癌治療の現況。1956年仙台に於ける日本外科学会特別講演より。
- 10) Schärer, K.: Die Anwendung der radioaktiven Isotope in der Medizinische Diagnostik und Therapie. Schweiz. med. Wschr., 86, 1385, 1956.
- 11) 桜井欽夫・松井英一：Nitromin と Cystein の併用時に於ける吉田肉腫ラットの生命延長について。癌, 47, 337, 1956.
- 12) 鳥居好美・奇異な経過をとつた一癌患者について。日・外・宝, 26, 318, 1957.
- 13) 吉川春寿他2名：ラヂオアイソトープの医学的応用。東西医学社, 1953.
- 14) 山下久雄：アイソトープの医学的応用。医学書院, 1954.

輸血後のいわゆる血清肝炎について*

大阪医科大学外科教室（指導：麻田栄教授）

鈴木 昭二・高山 晴夫・栗山 隆興・竹本 普三

大阪医科大学内科教室（指導：原 亨教授）

高 須 輝 也

（原稿受付 昭和33年1月21日）

SERUM HEPATITIS DUE TO BLOOD TRANSFUSION

by

SHOJI SUZUKI, HARUO TAKAYAMA, TAKAOKI KURIYAMA,
SHINZO TAKEMOTO and TERUYA TAKASU.

From the Surgical and Medical Division, Osaka Medical College
(Directors: Prof. Dr. SAKAE ASADA and Prof. Dr. KYO HARA)

Twenty seven cases of so-called serum hepatitis, experienced in our clinic during this 4 years, were reported.

All of these cases were observed after the transfusion of conserved blood or plasma, and morbidity revealed 5.5 per cent.

The incubation period was from the shortest of 36 days to the longest of 186 days.

In preicteric stadium, all of the cases complained of general and gastrointestinal subjective symptoms such as fatigue and loss of appetite, and these prodrome were considered to be very useful to early diagnosis.

Most of these cases recovered completely except for 5 cases: one death, one relapsed icterus and three chronic hepatitis.

Liver needle biopsy findings in both cases of good and wrong prognosis were also demonstrated.

* 要旨は第1回日本輸血学会近畿支部総会において発表した。