

抗癌剤 Mitomycin C の副作用防止剤 に関する基礎的研究

大阪医科大学第2外科学教室（指導：板谷博之教授）

船 戸 茂 明

〔原稿受付：昭和48年10月30日〕

Studies on Preventing Agents for Side Effect of Mitomycin C

by

SHIGEAKI FUNATO

The 2nd Division, Department of Surgery, Osaka Medical College.

(Director : Prof. Dr. HIROYUKI ITAYA)

The necessity of the long term and high dosis administration of the anticancer drugs has been proved to be effective on cancer therapy.

But in clinical cases the sufficient administration of the anticancer drugs can not be completed practical, because of their serious side effects.

The purpose of this study was to evaluate the effects such as steroid hormone, reduced glutathione, activated V.B₆ and cepharanthin, against malignant tumor as well as the side effect of the mitomycin C using mice and rats for experiments.

The results were as follows:-

- 1) The leucopenia, which was the most serious side effect of anticancer drugs, was prevented in the group of reduced glutathione and cepharanthin administration.
- 2) The administration of steroid hormone, reduced glutathione and activated V.B₆ respectively improved the survival.
- 3) In the group on which steroid hormone susceptibility of tumor to Mitomycin C was increased by combination treatment with steroid hormone.
- 4) The concentration of Mitomycin C in the tumor tissue increased significantly in the group administered steroid hormone and/or activated V.B₆ with Mitomycin C.
- 5) The incidence of leucopenia was significantly prevented and the survival was remarkably prolonged in the group of the combined administration of all of the above mentioned drugs.

目 次

球減少に対する副作用防止剤の効果に関する
研究

第1章 緒 言

第2章 Mitomycin C による副作用, とくに白血

第1節 実験動物並びに実験薬剤

第2節 実験方法

第3節 実験成績

1. Steroid-Hormone.
2. 還元型 Glutathione.
3. リン酸ピリドキサル.
4. Cepharanthin.
5. 還元型 Glutathione, リン酸ピリドキサルおよび Cepharanthin の3者併用.
6. Steroid-Hormone, リン酸ピリドキサルおよび Cepharanthin の3者併用.
7. Steroid-Hormone, 還元型 Glutathione, リン酸ピリドキサルおよび Cepharanthin の4者併用.

小括

第3章 Mitomycin C 連続投与に対する副作用防止剤の延命効果（中毒防止作用）に関する研究

第1節 実験動物並びに実験薬剤

第2節 実験方法

第3節 実験成績

1. Steroid-Hormone.
2. 還元型 Glutathione.
3. リン酸ピリドキサル.
4. Cepharanthin.
5. 還元型 Glutathione, リン酸ピリドキサルおよび Cepharanthin の3者併用.
6. Steroid-Hormone, リン酸ピリドキサルおよび Cepharanthin の3者併用.
7. Steroid-Hormone, 還元型 Glutathione, リン酸ピリドキサルおよび Cepharanthin の4者併用.

小括

第4章 Mitomycin C の抗腫瘍性に対する副作用防止剤の影響に関する研究

第1節 実験動物, 実験腫瘍並びに実験薬剤

第2節 実験方法

第3節 実験成績

1. Steroid-Hormone.
2. 還元型 Glutathione.
3. リン酸ピリドキサル.
4. Cepharanthin.
5. Steroid-Hormone, 還元型 Glutathione, リン酸ピリドキサルおよび Cepharanthin の4者併用.

小括

第5章 Mitomycin C の腫瘍内濃度に及ぼす副作用防止剤の影響に関する研究

第1節 実験動物, 実験腫瘍並びに実験薬剤

第2節 実験方法

第3節 実験成績

1. Steroid-Hormone.
2. 還元型 Glutathione.
3. リン酸ピリドキサル.
4. Cepharanthin.
5. Steroid-Hormone, 還元型 Glutathione, リン酸ピリドキサルおよび Cepharanthin の4者併用.

小括

第6章 総括並びに考按

第7章 結論

参考文献

第1章 緒 言

従来から、悪性腫瘍に対する治療の主役をなしてきたものは手術的療法と放射線療法であるが、これらは共に局所療法であり、転移のみられる進行癌に対しては多くを期待することはできない。したがって、全身療法としての癌化学療法は現在癌治療には不可欠のものとなってきた。FISHER¹⁾らは大腸癌の患者の血中にかなりの癌細胞が存在していることを報告している。

一方、悪性腫瘍の手術にさいして、癌細胞が手術野に撒布されたり、遊離癌細胞が局所のリンパ管や静脈内に流入する危険性が極めて高いことは古くから認められている²⁻⁴⁾。MARTIN⁵⁾は手術によって遊離した癌細胞こそ癌化学療法のよい適応であるといっている。これらの遊離癌細胞を着床前に死滅させることは再発防止の点からも極めて重要な問題で、これが手術と抗癌剤の併用療法が行なわれる大きな理由となっている⁵⁾⁻²⁰⁾。

さて、Adjuvant Chemotherapy の有効性については既に異論の余地はないが⁵⁾⁻²⁰⁾、現在臨床的に使用されている抗癌剤の大多数は、その抗癌効果と副作用が薬剤効果の表裏をなしており、ある程度の副作用を伴うのは宿命的なものといえる。しかしながら、抗癌剤を手術療法と併用する場合には、副作用としての食欲不振、悪心、嘔吐、口内炎、下痢などの消化器症状が患者に与える影響は大きく、癌化学療法を続行し難い原因の一つとなっている。とくに根治手術の可能

な症例に対する Adjuvant Chemotherapy については、手術経過に影響を及ぼすと考えられる副作用の出現が大きな障害となっており、抗癌剤の投与量もおのずから制限をうけざるをえないというのが現状である。

癌化学療法の実施にあたって、もっともしばしば遭遇し治療続行に対する大きな障害となっている白血球減少については、その防止に関して多数の研究がみられるがなお確実な防止剤は見当たらないのが現状である。斎藤²¹⁾、黒川²²⁾ら、木村²³⁾らによれば抗癌剤の投与量がある程度以上に達しないと効果は期待し難いもので、Mitomycin C[®] (以下 MMC と略す) では少なくとも 60 mg 以上投与されなければならないと述べており、また 60 mg 以上の投与例に有効例が多いことも報告されている^{21)~23)}。

一方、芝¹⁶⁾らによれば MMC 60 mg 以下の投与量でも症例の60%になんらかの副作用が認められたとしており、このことは大量投与の困難性を示唆しているといえる。

従来から、その有効性が報告されている副作用防止剤の多くは、MMC の投与量を明らかに増加させうる迄にいたらないものが多く、さらに、副作用防止剤として最も重要な点は併用投与することにより抗癌剤の抗腫瘍性を減弱させてはならないという問題である。

教室では癌に対する Adjuvant Chemotherapy として MMC をとりあげ、その投与法の改善による副作用防止に重点をおいた研究を続けてきたが、多数の副作用防止剤のうちでも Steroid-Hormone、還元型 Glutathione、リン酸ピリドキサル (以下 V.B₆-P と略す) および Cepharanthin[®] の併用が予期以上の好成績をあげており、既に北出²⁴⁾²⁵⁾らにより報告されている。

著者はこれら4種の副作用防止剤について、動物実験によってその副作用防止についての有効性を基礎的に比較検討すると共に、これら薬剤が MMC の抗腫瘍性、さらには腫瘍内濃度に及ぼす影響についても検討を加え興味ある知見をえた。

第2章 MMC による副作用、とくに白血球減少に対する副作用防止剤の効果

第1節 実験動物並びに実験薬剤

実験動物としては4週令体重 20 gr 前後のスイス系純系雄マウスを使用した。

実験薬剤は抗癌剤として MMC を用い、副作用防止剤として Steroid-Hormone (Dexamethasone-Sulfat-Natrium)、還元型 Glutathione (γ -L-Glutamyl-L-Cysteinyl-Glycine)、リン酸ピリドキサル (Pyridoxal-5'-Phosphate)、Cepharanthin[®] (C₃₇H₃₈O₆H₂ の組成を有するアルカロイド) の各薬剤について検討を加えた。

第2節 実験方法

実験群としては以下の如き15群を作成した。即ち

- 1) 対照群 2) MMC 1mg/kg 単独投与群 3) MMC 1mg/kg と Dexamethasone 0.25 mg/kg 併用投与群 4) MMC 1mg/kg と Dexamethasone 0.5 mg/kg 併用投与群 5) MMC 1mg/kg と Dexamethasone 1mg/kg 併用投与群 6) MMC 1mg/kg と還元型 Glutathione 20 mg/kg 併用投与群 7) MMC 1mg/kg と還元型 Glutathione 100 mg/kg 併用投与群 8) MMC 1mg/kg と還元型 Glutathione 200 mg/kg 併用投与群 9) MMC 1mg/kg と V.B₆-P 15 mg/kg 併用投与群 10) MMC 1mg/kg と V.B₆-P 30 mg/kg 併用投与群 11) MMC 1mg/kg と Cepharanthin[®] 1mg/kg 併用投与群 12) MMC 1mg/kg と Cepharanthin[®] 10 mg/kg 併用投与群 13) MMC 1mg/kg と還元型 Glutathione 20 mg/kg, V.B₆-P 15 mg/kg および Cepharanthin[®] 1mg/kg 併用投与群 14) MMC 1mg/kg と Dexamethasone 0.25 mg/kg, V.B₆-P 15 mg/kg および Cepharanthin[®] 1mg/kg 併用投与群 15) MMC 1mg/kg と Dexamethasone 0.25 mg/kg, 還元型 Glutathione 20 mg/kg, V.B₆-P 15 mg/kg および Cepharanthin[®] 1mg/kg 併用投与群である。

MMC の投与にさいしては、濃度を均一にするために MMC 2 mg を使用直前に 10 ml の蒸留水に溶解し、MMC 1 mg/kg の割合で使用し、また各薬剤併用投与では、上記の如き濃度として不足量を生理食塩水にて補充し、1匹宛全量 0.2 ml になるように調整した。

実験方法はマウスの下腹部を70%アルコールにて消毒し、上記実験群別に調整した薬剤 0.2 ml 宛を腹腔内に連続6日間注射し、7日目に眼角動脈の流入部を鋭利なメスで破砕しえた血液について、白血球数をマイクロセルカウンターで算定した。以上の実験には各群10匹を使用した。対照群としては別に撰んだ20匹の血液について白血球数を算定し、その平均値を用いた。

第3節 実験成績

1. Steroid-Hormone.

成績は表1, 図1の如くで, 対照群では6320であった。MMC 1mg/kg 単独投与群では白血球数は4220で

あったのに対し, Dexamethasone 0.25mg/kg の併用投与群では6671, 0.5mg/kg の併用投与群では4875, 1mg/kg の併用投与群では4225であった。Dexamethasone 0.25mg/kg 併用投与群のマウス1匹に, 白血

表1 MMCの白血球減少に対する各種副作用防止剤の効果

実 験 群	例 数	白 血 球 数	標 準 誤 差
対 照 群	20	6320(3400~10500)	461.498
MMC 1 mg/kg	10	4220(2900~ 6600)	331.260
MMC 1 mg/kg ・ Dexamethasone 0.25 mg/kg	7	6671(5000~10600)	994.953
MMC 1 mg/kg ・ Dexamethasone 0.5 mg/kg	8	4875(2900~ 6300)	408.285
MMC 1 mg/kg ・ Dexamethasone 1 mg/kg	8	4225(2200~ 6100)	469.707
MMC 1 mg/kg ・ Glutathione 20 mg/kg	10	3350(1700~ 4700)	271.723
MMC 1 mg/kg ・ Glutathione 100 mg/kg	10	5080(3400~ 6900)	345.704
MMC 1 mg/kg ・ Glutathione 200 mg/kg	10	5890(3500~ 9000)	482.689
MMC 1 mg/kg ・ V.B ₆ -P 15 mg/kg	10	4909(3800~ 6700)	252.066
MMC 1 mg/kg ・ V.B ₆ -P 30 mg/kg	9	4611(3000~ 6100)	339.299
MMC 1 mg/kg ・ Cepharanthin 1 mg/kg	10	7310(5200~ 9500)	468.674
MMC 1 mg/kg ・ Cepharanthin 10 mg/kg	10	6470(3900~ 9000)	539.146
MMC 1 mg/kg ・ Glutathione 20 mg/kg ・ V.B ₆ -P 15 mg/kg ・ Cepharanthin 1 mg/kg	10	9390(5000~15700)	967.410
MMC 1 mg/kg ・ Dexamethasone 0.25 mg/kg ・ V.B ₆ -P 15 mg/kg ・ Cepharanthin 1 mg/kg	10	7620(5000~10000)	527.847
MMC 1 mg/kg ・ Dexamethasone 0.25 mg/kg ・ Glutathione 20 mg/kg ・ V.B ₆ -P 15 mg/kg ・ Cepharanthin 1 mg/kg	10	7850(5700~10200)	440.517

白血球数

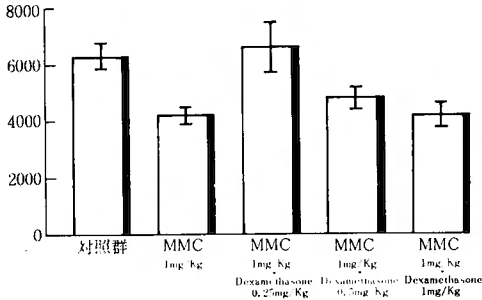


図1 MMCの白血球減少に対する Steroid-Hormone の効果

球数11260と異常に高くでたが、Smirnoff⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾の異常値の検定を行なうと、11260は異常値であると判定されたのでこの値は除外した。有意差検定を行なうと、MMC 単独投与群と Dexamethasone 各併用投与群との間には有意差は認められなかった。なお一群10匹に満たないのは、Smirnoffの異常値により除外したマウスと実験中事故死による減数のためである。

2. 還元型 Glutathione.

成績は表1、図2の如くで、対照群では6320であった。MMC 1mg/kg 単独投与群では白血球数は4220であったのに対し、還元型 Glutathione 20mg/kgの併用投与群では3350、100mg/kgの併用投与群では5080、200mg/kgの併用投与群では5890であった。有意差検定を行なうと、MMC 単独投与群と還元型 Glutathione 200mg/kgの併用投与群との間にも5%の危険率で有意差が認められた。

3. V.B₆-P.

成績は表1、図3の如くで、対照群では6320であった。MMC 1mg/kg 単独投与群では白血球数は4220で

白血球数

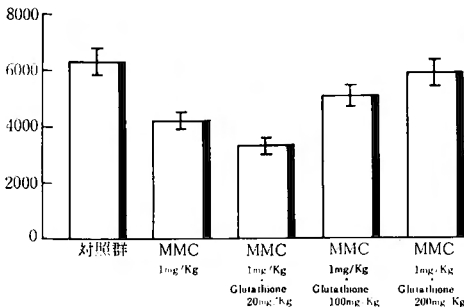


図2 MMCの白血球減少に対する還元型 Glutathione の効果

白血球数

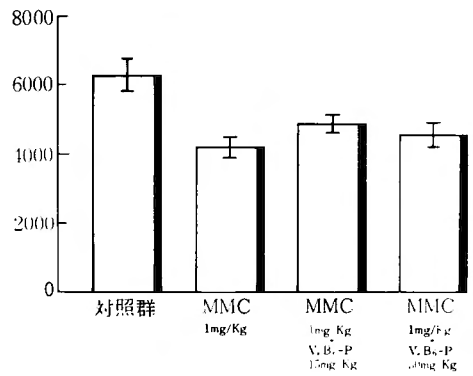


図3 MMCの白血球減少に対する V.B₆-P の効果

あったのに対して、V.B₆-P 15mg/kgの併用投与群では4909、30mg/kgの併用投与群では4611であった。有意差検定を行なうと、MMC 単独投与群と V.B₆-P 併用投与群との間には有意差は認められなかった。なお一群10匹に満たないのは実験中事故死による減数のためである。

4. Cepharanthin®.

成績は表1、図4の如くで、対照群では6320であった。MMC 1mg/kg 単独投与群では白血球数は4220であったのに対し、Cepharanthin® 1mg/kgの併用投

白血球数

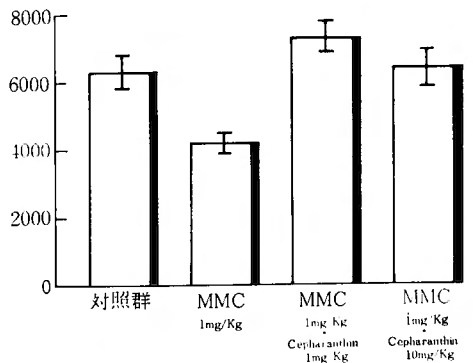


図4 MMCの白血球減少に対する Cepharanthin® の効果

与群では7310、10mg/kgの併用投与群では6470であった。有意差検定を行なうと、MMC 単独投与群と Cepharanthin® 1mg/kg、10mg/kgの各併用投与群との間には1%の危険率で有意差が認められた。

なお Cepharaanthin[®] 1mg/kg と 10mg/kg の各併用投与群との間には有意差はみられなかった。

5. 還元型 Glutathione, V.B₆-P および Cepharaanthin[®] の 3 者併用.

成績は表 1, 図 5 の如くで, 対照群では 6320 であ

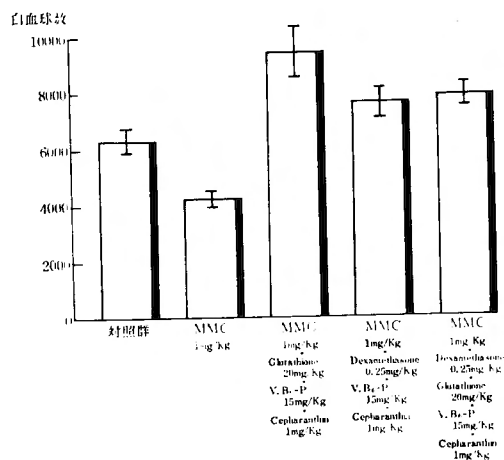


図 5 MMC の白血球減少に対する 3 者併用及び 4 者併用の効果

た。MMC 1mg/kg 単独投与群では白血球数は 4220 であったのに対し, 還元型 Glutathione 20mg/kg, V.B₆-P 15mg/kg および Cepharaanthin[®] 1mg/kg の 3 者併用投与群では 9390 であった。有意差検定を行なうと MMC 単独投与群と 3 者併用投与群との間には 1% の危険率で有意差が認められた。

6. Steroid-Hormone, V.B₆-P および Cepharaanthin[®] の 3 者併用.

成績は表 1, 図 5 の如くで, 対照群では 6320 であった。MMC 1mg/kg 単独投与群では白血球数は 4220 であったのに対し, Dexamethasone 0.25mg/kg, 還元型 Glutathione 20mg/kg, V.B₆-P 15mg/kg および Cepharaanthin[®] 1mg/kg の 3 者併用投与群では 7620 であった。有意差検定を行なうと MMC 単独投与群と 3 者併用投与群との間には 1% の危険率で有意差が認められた。

7. Steroid-Hormone, 還元型 Glutathione, V.B₆-P および Cepharaanthin[®] の 4 者併用.

成績は表 1, 図 5 の如くで, MMC 1mg/kg 単独投与群では白血球数は 4220 であったのに対し, Dexamethasone 0.25mg/kg, 還元型 Glutathione 20mg/kg, V.B₆-P 15mg/kg および Cepharaanthin[®] 1mg/kg の 4 者併用投与群では 7850 であった。有意差検定を行

なうと MMC 単独投与群と 4 者併用群との間には 1% の危険率で有意差が認められた。

小括

MMC 投与による白血球減少の防止効果についてみると, 還元型 Glutathione, Cepharaanthin[®] の 2 者においてのみ有意の差をもって効果がみられた。還元型 Glutathione では 200mg/kg の使用量のさいに防止効果がみられたが, Cepharaanthin[®] にはこのような量的関係はみられなかった。

また還元型 Glutathione, V.B₆-P および Cepharaanthin[®] の 3 者併用投与群, Steroid-Hormone, V.B₆-P および Cepharaanthin[®] の 3 者併用投与群, Steroid-Hormone, 還元型 Glutathione, V.B₆-P および Cepharaanthin[®] の 4 者併用投与群では, いずれも白血球減少防止に著効を呈するという成績がえられた。

第 3 章 MMC 投与に対する副作用防止剤の延命効果 (中毒防止作用)

第 1 節 実験動物並びに実験薬剤

実験動物として 4 週令体重 20gr 前後のスイス系統系雄マウスを使用した。

実験薬剤は抗癌剤として MMC を用い, この副作用防止剤として Steroid-Hormone, 還元型 Glutathione, V.B₆-P および Cepharaanthin[®] をとりあげ検討を加えた。

第 2 節 実験方法

使用薬剤, 投与量並びに投与方法は第 2 章の実験と全く同様に行ない, 実験群としても第 2 章と同様に 15 群を作成した。

実験方法はマウスの下腹部を 70% アルコールにて消毒し, 上記各薬剤を動物が死亡するまで連日腹腔内に投与し, 生存日数の変動を観察した。

なお一群 10 匹とし, 観察期間は 30 日とした。

第 3 節 実験成績

1. Steroid-Hormone.

成績は表 2, 図 6 の如くで, 対照群では全例 30 日の生存日数であった。MMC 1mg/kg 単独投与群では 15.5 日の生存日数であったのに対して, Dexamethasone 0.25mg/kg の併用投与群では 23.6 日, 0.5mg/kg の併用投与群では 18.4 日, 1mg/kg の併用投与群では 23.8 日の生存日数がえられた。有意差検定を行なうと, MMC 単独投与群との間には Steroid-Hormone 併用投与群のいずれの用量でも 5% の危険率で有意差が認めら

表2 MMC と各種副作用防止剤の連続投与による生存日数

実 験 群	例 数	生 存 日 数	標 準 誤 差
生 食 水 (対 照 群)	10	30.0 (30~30)	0.000
MMC 1 mg/kg	10	15.5 (11~19)	0.885
MMC 1 mg/kg ・ Dexamethasone 0.25 mg/kg	10	23.6 (20~30)	1.147
MMC 1 mg/kg ・ Dexamethasone 0.5 mg/kg	10	18.4 (16~21)	0.476
MMC 1 mg/kg ・ Dexamethasone 1 mg/kg	10	23.8 (15~30)	1.837
MMC 1 mg/kg ・ Glutathione 20 mg/kg	10	20.4 (12~26)	1.293
MMC 1 mg/kg ・ Glutathione 100 mg/kg	10	25.9 (13~30)	1.960
MMC 1 mg/kg ・ Glutathione 200 mg/kg	10	23.1 (17~30)	1.353
MMC 1 mg/kg ・ V.B ₆ -P 15 mg/kg	10	24.2 (20~28)	0.800
MMC 1 mg/kg ・ V.B ₆ -P 30 mg/kg	9	24.3 (16~30)	1.424
MMC 1 mg/kg ・ Cepharanthin 1 mg/kg	10	16.7 (14~21)	0.955
MMC 1 mg/kg ・ Cepharanthin 10 mg/kg	10	14.1 (6~21)	1.150
MMC 1 mg/kg ・ Glutathione 20 mg/kg ・ V.B ₆ -P 15 mg/kg ・ Cepharanthin 1 mg/kg	10	30.0 (30~30)	0.000
MMC 1 mg/kg ・ Dexamethasone 0.25 mg/kg ・ V.B ₆ -P 15 mg/kg ・ Cepharanthin 1 mg/kg	8	22.9 (14~30)	1.729
MMC 1 mg/kg ・ Dexamethasone 0.25 mg/kg ・ Glutathione 20 mg/kg ・ V.B ₆ -P 15 mg/kg ・ Cepharanthin 1 mg/kg	10	30.0 (30~30)	0.000

れた。

なお投与量による有意差はみられなかった。

2. 還元型 Glutathione.

成績は表2, 図7の如くて, 対照群では全例30日の

生存日数であった。MMC 1mg/kg 単独投与群では15.5日の生存日数であったのに対して, 還元型 Glutathione 20mg/kg の併用投与群では20.4日, 100mg/kg の併用投与群では25.9, 200mg/kg の併用投与群では

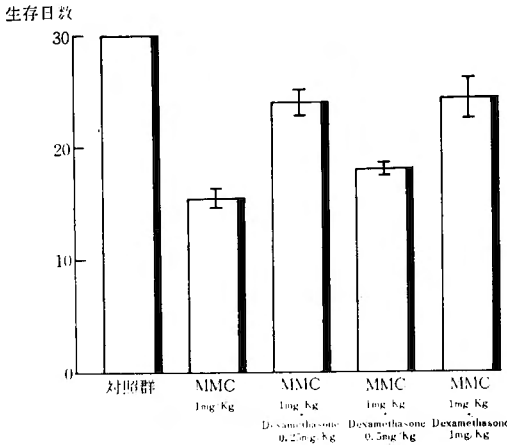


図6 MMC 連続投与に対する Steroid-Hormone の延命効果

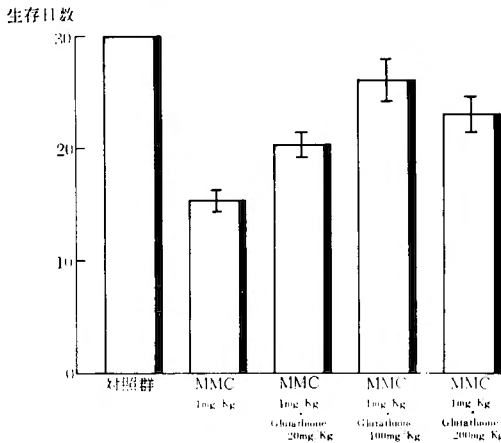


図7 MMC 連続投与に対する還元型 Glutathione の延命効果

23.1日の生存日数がえられた。有意差検定を行なうと、MMC 単独投与群との間には還元型 Glutathione 併用投与群のいずれもが5%の危険率で有意差が認められた。

なお投与量による有意差はみられなかった。

3. V.B₆-P.

成績は表2、図8の如くで、対照群では全例30日の生存日数であった。MMC 1mg/kg 単独投与群では15.5日の生存日数であったのに対して、V.B₆-P 15mg/kg の併用投与群では24.2日、30mg/kg の併用投与群では24.3日の生存日数がえられた。有意差検定を行なうと、MMC 単独投与群との間には V.B₆-P 併用投与群の

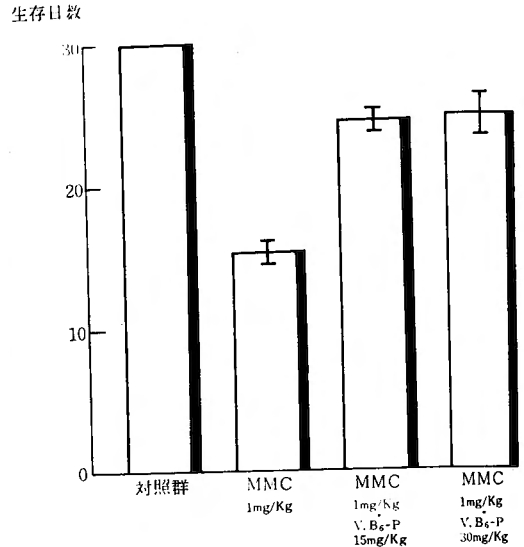


図8 MMC 連続投与に対する V.B₆-p の延命効果

いずれもが5%の危険率で有意差が認められた。

なお投与量による有意差はみられなかった。

本実験が10匹に満たないのは実験中事故死による減数のためである。

4. Cepharanthin®.

成績は表2、図9の如くで、対照群では全例30日の生存日数であった。MMC 1mg/kg 単独投与投では15.5

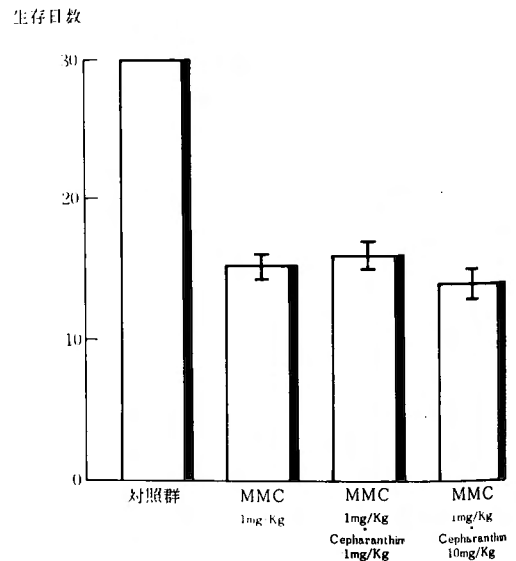


図9 MMC 連続投与に対する Cepharanthin® の延命効果

日の生存日数であったのに対して, Cepharaanthin® 1mg/kg の併用投与群では 16.7日, 10mg/kg の併用投与群では 14.1日の生存日数がえられた。有意差検定を行なうと, MMC 単独投与群との間には Cepharaanthin® 併用投与群のいずれの使用量においても有意差は認められなかった。

5. 還元型 Glutathione, V.B₆-P および Cepharaanthin® の 3 者併用。

成績は表 2, 図10の如くで, 対照群では全例30日の

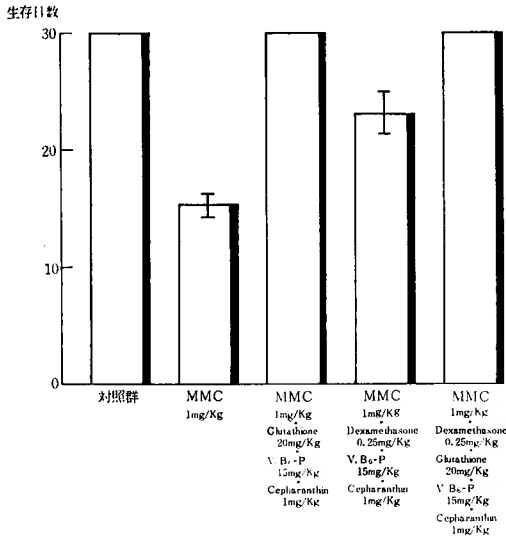


図10 MMC 連続投与に対する 3 者併用及び 4 者併用の延命効果

生存日数であった。MMC 1mg/kg 単独投与群では 15.5日の生存日数であったのに対し, 還元型 Glutathione 20mg/kg, V.B₆-P 15mg/kg および Cepharaanthin® 1mg/kg の 3 者併用投与群では全例30日の生存日数がえられた。有意差検定を行なうと, MMC 単独投与群との間には 1%の危険率で有意差が認められた。

6. Steroid-Hormone, V.B₆-P および Cepharaanthin® の 3 者併用。

成績は表 2, 図10の如くで, 対照群では全例30日の生存日数であった。MMC 1mg/kg 単独投与群では15.5日の生存日数であったのに対し, Dexamethasone 0.25mg/kg, V.B₆-P 15mg/kg および Cepharaanthin® 1mg/kg の 3 者併用投与群では 22.9 日の生存日数がえられた。有意差検定を行なうと, MMC 単独投与群との間には 5%の危険率で有意差が認められた。

なお本実験が10匹に満たないのは実験中事故死による減数のためである。

7. Steroid-Hormone, 還元型 Glutathione, V.B₆-P および Cepharaanthin® の 4 者併用。

成績は表 2, 図10の如くで, 対照群では全例30日の生存日数であった。MMC 1mg/kg 単独投与群では 15.5日の生存日数であったのに対し, Dexamethasone 0.25mg/kg, 還元型 Glutathione 20mg/kg, V.B₆-P 15mg/kg および Cepharaanthin® 1mg/kg の 4 者併用投与群では全例30日の生存日数がえられた。有意差検定を行なうと, MMC 単独投与群との間には 1%の危険率で有意差が認められた。

小括

MMC のもつ毒性のために, 連日投与を行なうと生存日数に大きな影響を与えるが, 生存日数の延長に効果のみられたのは Steroid-Hormone, 還元型 Glutathione, V.B₆-P, の各単独投与群及び還元型 Glutathione, V.B₆-P, Cepharaanthin® と Steroid-Hormone, V.B₆-P, Cepharaanthin® の各 3 者併用投与群ならびに Steroid-Hormone, 還元型 Glutathione, V.B₆-P, Cepharaanthin® の 4 者併用投与群であった。

Steroid-Hormone, 還元型 Glutathione, V.B₆-P の各単独投与にさいし, それぞれの使用量の増加と生存日数との間には平行関係はみられなかった。

併用投与群のなかでも還元型 Glutathione, V.B₆-P および Cepharaanthin® の 3 者併用投与群並びに Steroid-Hormone, 還元型 Glutathione, V.B₆-P および Cepharaanthin® の 4 者併用投与群では生存日数延長に関しては著効を呈するという成績がえられた。

なお延命効果について還元型 Glutathione 添加の有無を比較すると, 添加により一層良好な成績がえられた。

第 4 章 MMC の抗腫瘍性に対する副作用防止剤の影響

第 1 節 実験動物, 実験腫瘍並びに実験薬剤

移植癌を使用しての動物実験にさいしては近交系動物を撰ぶことが前提条件とされている²⁸⁾ので, 実験動物としては 4 週令体重 20gr 未満の ddN 系統系雄マウスを使用した。実験腫瘍としては山之内製薬中央研究所より譲り受けた Sarcoma 180 solid type tumor を使用した。

第2節 実験方法

トラカールの内腔に直径 3 mm 大の Sarcoma 180 solid type tumor を予め入れておき、マウスの右腋窩部を70%アルコールにて消毒し、同部に小切開を加え、この切開口よりトラカールを背部皮下に向って挿入し腫瘍塊を注入する。移植後 7~9 日を経過すると、この部に小指頭大の腫瘍が形成される。9 日目に動物を屠殺して腫瘍を摘出し、その重量を直視天秤により測定、これを対照群とした。実験群は以下の如く、7 群を作成した。即ち、1) 対照群 2) MMC 1mg/kg単独投与群 3) MMC 1mg/kgとDexamethasone 2 mg/kg 併用投与群 4) MMC 1 mg/kg と還元型 Glutathione 200 mg/kg 併用投与群 5) MMC 1mg/kg と V.B₆-P 30 mg/kg 併用投与群 6) MMC 1mg/kg と Cepharanthin[®] 10 mg/kg 併用投

与群 7) MMC 1mg/kg と Dexamethasone 0.25 mg/kg, 還元型 Glutathione 20 mg/kg, V.B₆-P 15 mg/kg および Cepharanthin[®] 1 mg/kg の 4 者併用投与群である。

実験方法は以上の各薬剤別に薬剤濃度を一定にするために第2章第1節と同様に調整した。先に移植された担癌マウスに、移植後24時間目から連日8日間にわたり下腹部から腹腔内に上記薬剤を注射し、9日目にマウスを屠殺し腫瘍を摘出、夫々の重量を直視天秤にて測定してその平均重量を求めた。

本実験では一群10匹とした。

なお測定時の腫瘍重量は移植腫瘍の差により、また使用する動物の個体差によって多少の変動が認められるので、実験の正確を期する意味で各実験毎に対照群を作成し比較検討した。

表3 腫瘍重量に対する副作用防止剤の効果

実 験 群	例 数	腫 瘍 重 量	標 準 誤 差
対 照 群	10	2.76 (1.62~3.94)	0.225
MMC 1 mg/kg	10	1.11 (0.36~1.83)	0.143
MMC 1 mg/kg ・ Dexamethasone 2 mg/kg	10	0.64 (0.21~1.64)	0.132
対 照 群	9	2.15 (1.12~3.77)	0.306
MMC 1 mg/kg	10	1.10 (0.02~2.44)	0.239
MMC 1 mg/kg ・ Glutathione 200 mg/kg	9	0.93 (0.07~2.07)	0.245
対 照 群	9	0.93 (0.04~1.51)	0.149
MMC 1 mg/kg	10	0.49 (0.13~1.00)	0.085
MMC 1 mg/kg ・ V.B ₆ -P 30 mg/kg	10	0.46 (0.19~0.79)	0.065
対 照 群	10	1.24 (0.79~2.01)	0.152
MMC 1 mg/kg	10	0.52 (0.29~0.83)	0.053
MMC 1 mg/kg ・ Cepharanthin 10 mg/kg	10	0.47 (0.06~0.88)	0.083
対 照 群	10	2.11 (1.16~3.31)	0.198
MMC 1 mg/kg	10	0.63 (0.24~1.02)	0.068
MMC 1 mg/kg ・ Dexamethasone 0.25 mg/kg ・ Glutathione 20 mg/kg ・ V.B ₆ -P 15 mg/kg ・ Cepharanthin 1 mg/kg	10	0.64 (0.19~1.30)	0.107

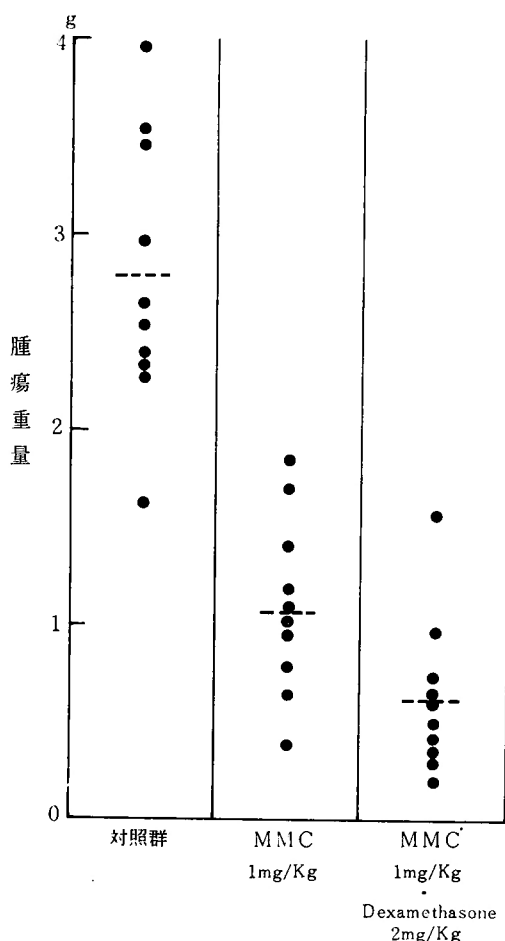
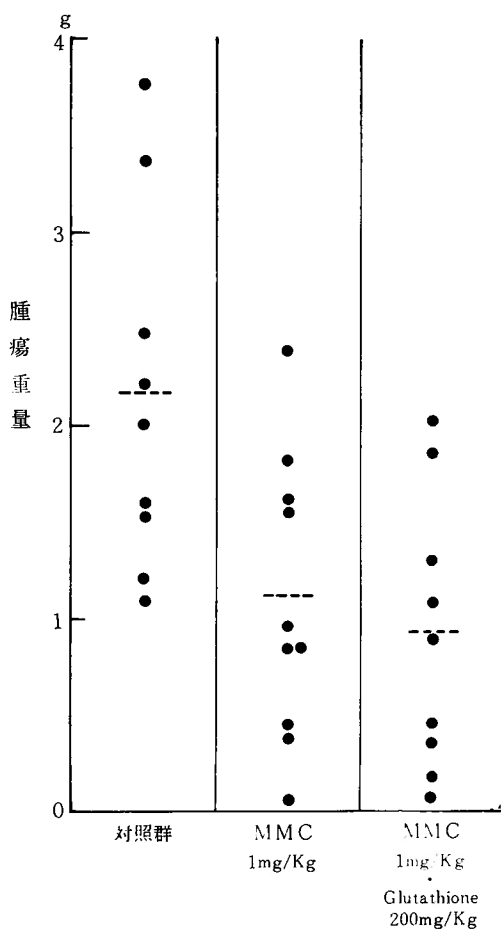


図11 腫瘍重量に対する Steroid-Hormone の影響



第12図 腫瘍重量に対する還元型 Glutathione の影響

第3節 実験成績

1. Steroid-Hormone

成績は表3、図11の如くで、対照群の重量平均は2.76grで、MMC 1mg/kg 単独投与群では重量平均は1.11gr、MMC 1mg/kg と Dexamethasone 2mg/kg の併用投与群の重量平均は0.64grであった。有意差検定を行なうと、対照群と MMC 単独投与群ならびに Dexamethasone 併用投与群との間には5%の危険率で有意差が認められた。また単独投与群と Dexamethasone 併用投与群との間にも5%の危険率で有意差が認められた。

2. 還元型 Glutathione.

成績は表3、図12の如くで、対照群の重量平均は

2.15grで、MMC 1mg/kg 単独投与群では重量平均は1.10gr、MMC 1mg/kg と還元型 Glutathione 200mg/kg の併用投与群の重量平均は0.93grであった。有意差検定を行なうと、対照群と MMC 単独投与群ならびに還元型 Glutathione 併用投与群との間には5%の危険率で有意差が認められた。一方、MMC 単独投与群と還元型 Glutathione 併用投与群との間には有意差は認められなかった。

なお一群10匹に満たないのは実験中事故死による減数のためである。

3. V.B₆-P.

成績は表3、図13の如くで、対照群の重量平均は0.93grで、MMC 1mg/kg 単独投与群では重量平均は0.49gr、MMC 1mg/kg と V.B₆-P 30mg/kg の併用

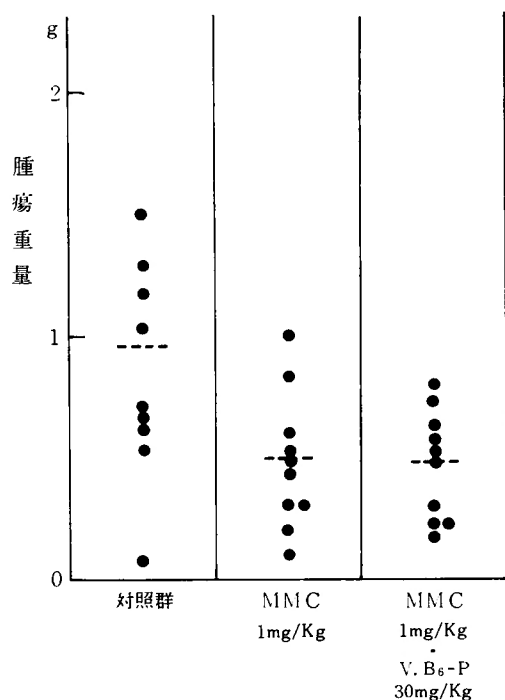
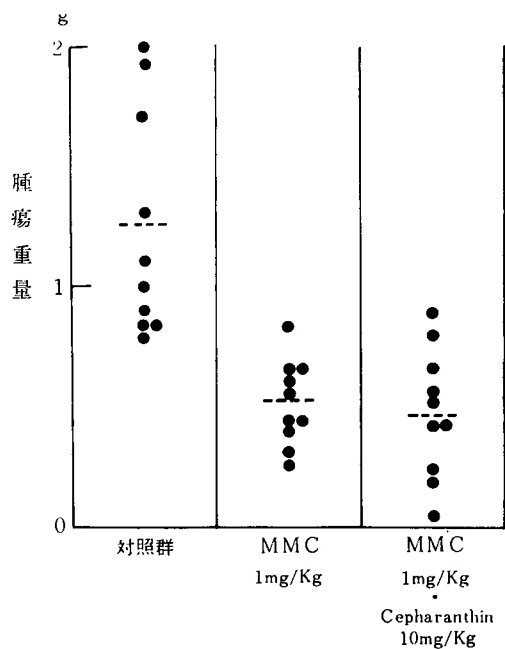
図13 腫瘍重量に対する V.B₆-P の影響

図14 腫瘍重量に対する Cepharanthin® の影響

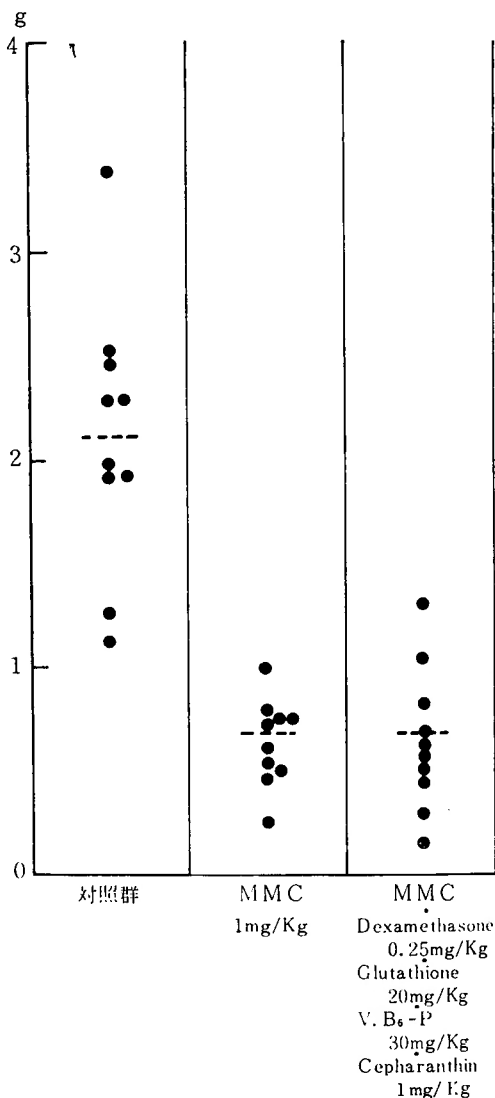


図15 腫瘍重量に対する四者併用の影響

投与群の重量平均は0.46grであった。有意差検定を行なうと、対照群と MMC 単独投与群ならびに V.B₆-P 併用投与群との間には5%の危険率で有意差が認められた。一方、MMC 単独投与群と V.B₆-P 併用投与群との間には有意差は認められなかった。

なお一群10匹に満たないのは実験中事故死による減数のためである。

4. Cepharanthin®.

成績は表3、図14の如くで、対照群の重量平均は1.24grで、MMC 1mg/kg 単独投与群では重量平均

は 0.52gr, MMC 1mg/kg と Cepharanthin® 10mg/kg の併用投与群の重量平均は 0.47gr であった。有意差検定を行なうと、対照群と MMC 単独投与群ならびに Cepharanthin® 併用投与群との間には 5% の危険率で有意差が認められた。一方、MMC 単独投与群と Cepharanthin® 併用投与群との間には有意差は認められなかった。

5. Steroid-Hormone, 還元型 Glutathione,

V.B₆-P および Cepharanthin® の 4 者併用。

成績は表 3、図15の如くで、対照群の重量平均は 2.11gr で、MMC 1mg/kg 単独投与群の重量平均は 0.63gr, MMC 1mg/kg, Dexamethasone 0.25mg/kg, 還元型 Glutathione 20mg/kg, V.B₆-P 15mg/kg および Cepharanthin® 1mg/kg の 4 者併用投与群の重量平均は 0.64gr であった。有意差検定を行なうと、対照群と MMC 単独投与群ならびに 4 者併用投与群との間には 5% の危険率で有意差が認められた。MMC 単独投与群と 4 者併用投与群との間には有意差は認められなかった。

小括

MMC 投与に際し、副作用防止剤を併用することによって MMC の抗腫瘍性への影響が問題となっているので、この点について動物実験を行なった。Steroid-Hormone は他の薬剤と異なり MMC の抗腫瘍性を若干強める作用が認められたが、還元型 Glutathione, V.B₆-P, Cepharanthin® の 3 者には抗腫瘍性に対する増強作用や抑制作用は認められず、MMC 単独群との間に抗腫瘍性についての有意差はみられなかった。

Steroid-Hormone, 還元型 Glutathione, V.B₆-P および Cepharanthin® の 4 者併用によっても MMC の抗腫瘍性増強ならびに抑制作用は認められなかった。

第 5 章 MMC の腫瘍内濃度に及ぼす副作用防止剤の影響

第 1 節 実験動物、実験腫瘍並びに実験薬剤

実験動物は 4 週令体重 100gr 未満の Wistar 系統系雌ラットを使用した。

実験腫瘍は塩野義製薬研究所より譲り受けた Walker carcinoma 256 を使用した。

使用した抗癌剤は MMC、副作用防止剤としては Steroid-Hormone, 還元型 Glutathione, V.B₆-P および Cepharanthin® を用い、これらの副作用防止

剤の腫瘍内 MMC 濃度に及ぼす影響について検討を加えた。

第 2 節 実験方法

トラカールの内腔に直径 3mm 大にした Walker carcinoma 256 の腫瘍塊を予め入れておき、ラットの右腋窩部を 70% アルコールにて消毒し、この部に小切開を加え、この切開口よりトラカールを背部皮下に向けて挿入し腫瘍を移植する。移植後 7～10 日をへると示指頭大から拇指頭大の腫瘍が形成されるので、このうちで皮膚に潰瘍を生じていないラットのみを撰んで実験に使用し、1 群 5 匹とした。

MMC 単独投与群および各薬剤併用投与群は全例 MMC 5mg/kg を投与し、薬剤は 1 匹宛全量 2ml になるように不足量は生理食塩水にて補充した。実験には以下の 6 群を作成した。即ち、1) 対照群 (MMC 5mg/kg 単独投与群) 2) MMC 5mg/kg と Dexamethasone 2mg/kg 併用投与群 3) MMC 5mg/kg と還元型 Glutathione 200mg/kg 併用投与群 4) MMC 5mg/kg と V.B₆-P 30mg/kg 併用投与群 5) MMC 5mg/kg と Cepharanthin® 10mg/kg 併用投与群 6) MMC 5mg/kg と Dexamethasone 0.25mg/kg, 還元型 Glutathione 20mg/kg, V.B₆-P 15mg/kg および Cepharanthin® 1mg/kg 併用投与群である。

投与直前に夫々の薬剤を均一になるようによく振盪し、担癌ラットの尾部を 70% アルコールにて消毒したのちこれら薬剤を尾静脈より注射し、30 分後に屠殺して背部の腫瘍形成部を 70% アルコールで消毒し、清潔下に腫瘍を摘出する。この摘出した腫瘍について宮村²⁹⁾らの MMC 微量定量法に準じて腫瘍内 MMC 濃度を測定した。

標準曲線は図16の如く、MMC の 0.2mcg から 0.005mcg の濃度を作成して、予め滅菌シャーレ (90×90mm) に表 4-1) の溶液を 10ml 分注して冷蔵庫内にて固め、E.Coli K-12 を表 4-2) の 4ml 溶液に 10 白金耳溶解したものを、0.5ml 吸引してシャーレに静置してあるカップ内に 4 滴宛滴下し、36℃ フ卵器に 24 時間静置後、ノギスにて阻止円直径を測定したものの平均値を採用した。即ち、この標準曲線は MMC 濃度を横軸とし、阻止円直径を縦軸に記載した。

なお測定時の阻止円直径は移植腫瘍塊により、また使用する動物によって多少の変動が認められるので、実験の正確を期す目的で対照 (MMC 5mg/kg 単独投与群) は各実験毎に作成し比較検討した。

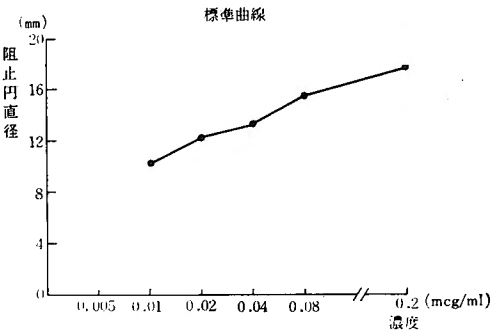


図16 MMC 濃度の標準曲線

表 4

培 地 組 成		
蒸 留 水	1000 ml	pH 7.0~7.2
ペプトン	10 g	
1) 肉エキス	15 g	
NaCl	5 g	
寒 天	25 g	
蒸 留 水	800 ml	pH 6.8
2) ペプトン	4 g	
肉エキス	2.4 g	

第3節 実験成績

1. Steroid-Hormone.

成績は表5、図17の如くで、対照（MMC 5mg/kg 単独投与群）の場合 0.055mcg（1.36cm の阻止円直径）の濃度に対して、Dexamethasone 2mg/kg の併

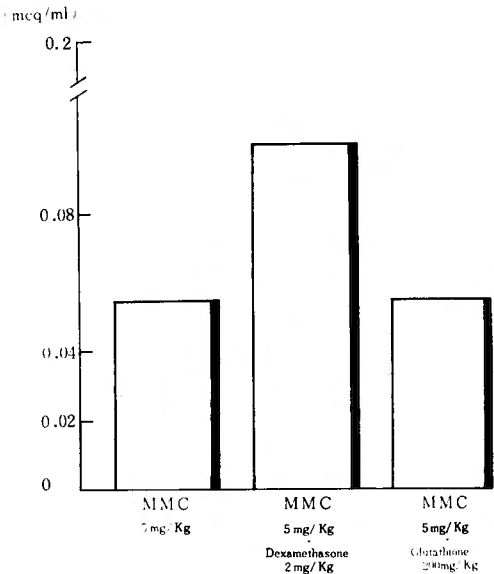


図17 腫瘍内濃度に及ぼす Steroid-Hormone 及び還元型 Glutathione の影響

表5 MMC の腫瘍内濃度に及ぼす副作用防止剤の影響

実 験 群	例 数	直 径 (cm)	標 準 誤 差
MMC 5 mg/kg	5	1.36 (1.12~1.72)	0.101
MMC 5 mg/kg	5	1.62 (1.19~1.82)	0.118
Dexamethasone 2 mg/kg MMC 5 mg/kg	5	1.37 (1.25~1.39)	0.066
Glutathione 200 mg/kg MMC 5 mg/kg	5	1.30 (1.21~1.35)	0.027
MMC 5 mg/kg	5	1.41 (1.25~1.46)	0.039
V.B ₆ -P 30 mg/kg MMC 5 mg/kg	5	1.31 (1.25~1.39)	0.034
Cepharanthin 10 mg/kg MMC 5 mg/kg	5	1.32 (1.25~1.42)	0.037
MMC 5 mg/kg	5	1.33 (1.25~1.37)	0.026
Dexamethasone 0.25 mg/kg Glutathione 20 mg/kg V.B ₆ -P 15 mg/kg Cepharanthin 1 mg/kg MMC 5 mg/kg	5	1.33 (1.25~1.37)	0.026

用投与群では 0.12mcg (1.62cm の阻止円直径) の濃度で、かなりの上昇がみられた。有意差検定を行なうと、対照に比して 5% の危険率で有意差が認められた。

2. 還元型 Glutathione.

成績は表 5, 図17の如くで、対照 (MMC 5mg/kg 単独投与群) の場合 0.055mcg (1.36cm の阻止円直径) の濃度に対して、還元型 Glutathione 200mg/kg の併用投与群では 0.055mcg (1.37cm の阻止円直径) の濃度であった。有意差検定を行なうと対照との間には有意差は認められなかった。

3. V.B₆-P.

成績は表 5, 図18の如くで、対照 (MMC 5mg/kg

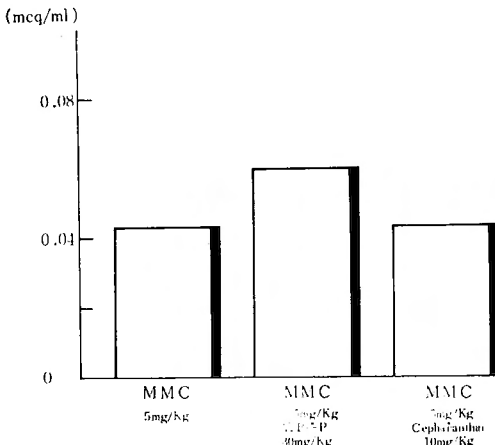


図18 腫瘍内濃度に及ぼす V.B₆-P 及び Cepharanthin® の影響

単独投与群) の場合 0.044mcg (1.30cm の阻止円直径) の濃度に対して、V.B₆-P 30mg/kg の併用投与群では 0.06mcg (1.41cm の阻止円直径) の濃度上昇が認められた。有意差検定を行なうと、対照に比して 5% の危険率で有意差が認められた。

4. Cepharanthin®.

成績は表 5, 図18の如くで、対照 (MMC 5mg/kg 単独投与群) の場合 0.044mcg (1.30cm の阻止円直径) の濃度に対して、Cepharanthin® 10mg/kg の併用投与群では 0.044mcg (1.31cm の阻止円直径) の濃度であった。有意差検定を行なうと対照との間には有意差は認められなかった。

5. Steroid-Hormone, 還元型 Glutathione,

V.B₆-P および Cepharanthin® の 4 者併用.

成績は表 5, 図19の如くで、対照 (MMC 5mg/kg

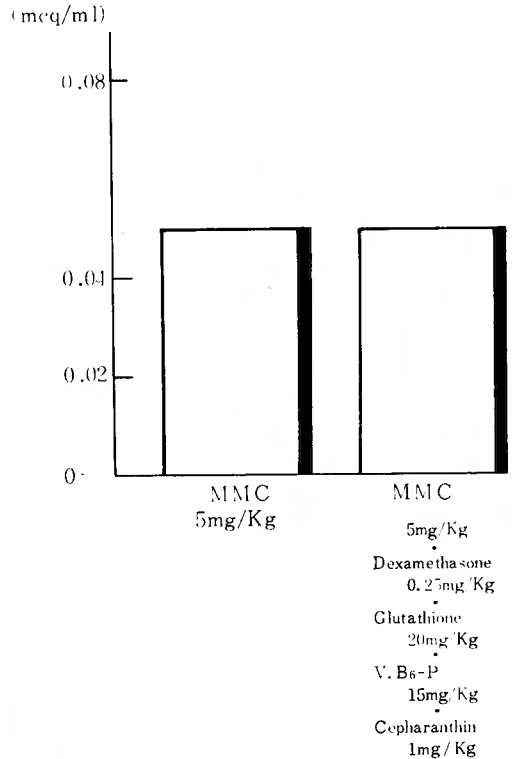


図19 腫瘍内濃度に及ぼす四者併用の影響

単独投与群) の場合 0.05mcg (1.32cm の阻止円直径) の濃度に対して、Dexamethasone 0.25mg/kg, 還元型 Glutathione 200mg/kg, V.B₆-P 15mg/kg および Cepharanthin® 1mg/kg の 4 者併用投与群では 0.05mcg (1.33cm の阻止円直径) の濃度であった。有意差検定を行なうと、対照との間には有意差は認められなかった。

小括

MMC と Steroid-Hormone, V.B₆-P の各併用投与群で MMC の腫瘍内濃度の上昇がみられた。

還元型 Glutathione, Cepharanthin® の各併用群, Steroid-Hormone, 還元型 Glutathione, V.B₆-P および Cepharanthin® の 4 者併用群ではいずれも腫瘍内濃度の上昇はえられなかったが、一方、MMC 濃度の低下も認められなかった。

第 6 章 総括並びに考按

Surgical Adjuvant Chemotherapy としての抗癌剤は、副作用を極力阻止することにより安全に投与されることが必要な第一条件となってくる。即ち、癌

化学療法によっておこった致命的な副作用のために、かえって生存期間が短縮されるようであれば Adjuvant Chemotherapy としての意義はない。現在のところ、副作用を生ずることなく、しかも強力な抗腫瘍性をもつ抗癌剤²²⁾はないといってよく、さらにその効果を十二分に発揮するためにはかなり大量の抗癌剤の投与がなされなければならない⁷⁾²²⁾²³⁾³⁰⁾。

MMC の場合には 60 mg 以上の投与例に有効例の多いということが報告されていることは既にのべたが、本邦では MMC が 60 mg 以上投与された例は比較的少ない。これは大多数の症例では何らかの副作用が出現したために途中で投与を断念せざるをえなかったためであり、副作用のなかでも白血球減少は諸家の報告をみても、最もしばしば現われている^{21)31)~53)}。

したがって、各種の副作用防止剤を併用することにより、制癌効果を低下させることなく副作用を可能な限り防止し、さらに制癌効果をより高めようとする試みが種々検討されてきた。

各種薬剤の併用による副作用ことに白血球減少防止の試みとしては、既に諸家の報告をみても多種多様^{21)31)~53)}で、たとえば服部^{44)~47)}は MMC の大量投与後における骨髓障害が骨髓移植によって回復することを報告している。

佐藤⁴⁸⁾らは TCA cycle を中心に検討し、MMC を投与すると代謝阻害がおり、このさい V.B₁, Co-carboxylase, アスパラギン酸, パントテン酸, ソルコセリルを併用すると代謝の低下が防止され副作用防止に役立ち、とくに Co-carboxylase の併用においてもっとも効果が大きいと述べている。また松永⁴⁹⁾⁵⁰⁾⁵¹⁾らはグリチルリチン製剤である強力ネオミノファーゲンCが MMC 大量間歇投与のさいに白血球減少や粒球減少に対して有効であると述べている。脇坂⁵²⁾らは動物実験によって、 α -Thiola は白血球減少に対して予防あるいは治療効果のあることを確かめ、臨床的にも弓削⁵³⁾らによって、MMC あるいは他の抗癌剤による骨髓の造血障害を完全に防止することはできないが、かなり有効であることが報告されている。また島田³⁶⁾らは抗癌剤と V.B₁₂, K₃, Cystine, AC-17, Cobalt Chlorophyllin, 強力ネオミノファーゲンC等を同時に投与する方法が有効であると述べているが、反面、小山⁵⁴⁾は副作用防止剤を抗癌剤と併用することにより、かえって抗癌剤の効力を低下させると報告している。

当教室でも各種の副作用防止剤を併用して MMC

の大量投与法を実施し、臨床的に予期以上の好成績をあげているので、著者はこれを動物実験によって基礎的な検討を行ない、白血球減少防止効果、延命(解毒)効果、抗腫瘍性への影響さらに腫瘍内濃度への影響について検討した。

Steroid-Hormone については現在もお作用機序の不明な点が多いが、宿主の体液性環境を変えることにより間接的に抗腫瘍性に働き、ひいては抗癌剤の副作用を改善するという報告³³⁾⁵⁵⁾がある。比企³²⁾は Steroid-Hormone 投与により白血球減少防止に良好な効果がえられたと述べているし、MACALPIN⁵⁶⁾らは移植腫瘍について大量投与によって腫瘍の発育抑制効果があり、生存期間も延長したことを報告している。

榎⁵⁷⁾、斉藤⁵⁸⁾らも Steroid-Hormone に制癌作用のあることを報告しているし、MACARTHY は末期癌患者に抗癌剤と Steroid-Hormone の大量を使用したところ、腫瘍の発育が抑制または停止したと述べている。一方、HANDLER⁶⁰⁾は Steroid-Hormone 投与によりかえって腫瘍の発育を認めたとしている。

著者の成績によれば、Steroid-Hormone を MMC と併用することによりかなりの延命効果がえられた。

Steroid-Hormone を併用したさいの MMC の腫瘍内濃度を測定した文献はみあたらないが、著者の成績によれば MMC の腫瘍内濃度の上昇がみられ、さらに抗腫瘍効果の増強という好ましい成績もあわせうることができた。以上のことから、Steroid-Hormone には白血球減少を防止するという作用はないが、宿主の抵抗力を増強させ、これが延命効果にも好ましい影響を与え、さらに抗腫瘍効果も若干存在するので、抗癌剤との併用により相乗効果が期待できるのではないかと考えられる。これは斉藤²¹⁾が Steroid-Hormone には抗癌剤の薬剤効果を増強させる働きがあるという報告と一致する。

還元型 Glutathione は生体の酸化還元作用、解毒作用、生体内の各種酵素の賦活に重要な物質で、これらの作用の多くは還元型 Glutathione の持つ SH 基にもとづくものとされている⁶¹⁾。この還元型 Glutathione を抗癌剤 (Nitrogen Mustard) の副作用防止の目的で用いたのは BRANDT⁶²⁾ら、清水⁶³⁾で、最近ではこの薬剤は抗癌剤の副作用防止剤として有効なことが諸家により報告されている。即ち、松永⁵⁰⁾、坪井⁶⁴⁾らは還元型 Glutathione が MMC の副作用防止に有効であったと報告しているし、坪井⁶⁴⁾らは白

血球減少防止効果がみられるのみならず MMC の持つ抗腫瘍性を減弱しないと報告している。

還元型 Glutathione を MMC と併用した著者の成績からみると、抗腫瘍効果への影響、即ち抗腫瘍性の増強作用ならびに腫瘍内濃度の上昇作用は共に認められなかったが、明らかに延命解毒効果があり、さらに 200 mg/kg 投与により白血球減少への防止効果もみられた。

V.B₆-P に関しては、放射線障害の緩和に有効であるということは古くから知られており、また抗貧血作用、肝障害の改善等に有効であるとされている⁶⁵⁾⁶⁶⁾。

抗癌剤と V.B₆-P を併用した報告例は少ないが、近田⁶⁷⁾、藤田⁶⁸⁾らは V.B₆-P が MMC の不活性化を促進させると述べ、これによって副作用を軽減し、MMC の投与総量を増すことが可能となり、さらに腫瘍効果を高めたと報告している。

著者のおこなった実験では、V.B₆-P は白血球減少防止効果は認められなかったが、MMC の急性毒性に対する延命(解毒)効果があり、この点 MMC の不活性化が促進されるのではないかと考えられる。一方、不活性化が促進されることによる抗腫瘍性への影響が心配されたが、抗腫瘍性の抑制作用は存在せず、むしろ若干腫瘍内濃度の上昇がみられた。

以上のことから、V.B₆-P を使用することにより MMC のもつ毒性を緩和して MMC の投与総量を増すことが可能であり、さらに腫瘍内濃度の上昇作用によって、より効果的な抗腫瘍効果がえられるものと考ええる。

Cepharanthin[®] に関しては、その薬理学的作用は多岐にわたっており、すべてが明らかにされていないが、網内系に対する機能亢進作用と造血機能促進の作用があるといわれている⁶⁹⁾⁷⁰⁾。一方、抗癌剤による副作用ことに白血球減少防止剤としての報告は⁷¹⁾⁷²⁾⁷³⁾少ない。

著者のおこなった実験では、白血球減少防止の効果はえられたが、MMC のもつ毒性の緩和に対しては効果はみられなかった。Cepharanthin[®] 投与時の MMC の腫瘍内濃度を測定した文献はみられないが、著者の成績では腫瘍内濃度の上昇作用はみられず、また抗腫瘍性の抑制作用も認められなかった。

以上の副作用防止剤の単独使用の実験成績のなかには、かなり満足すべき結果がえられたものもあるが、作用機序の異なる副作用防止剤を同時に併用した場合、相乗効果によって単独で使用するよりも良好な成

績がえられるのではなからうかと考えた。事実、当教室では既に臨床的には数年来副作用防止に役立っており、MMC の大量投与を可能にしている。

著者の実験成績から、還元型 Glutathione、V.B₆-P および Cepharanthin[®] の3剤を併用した場合と Steroid-Hormone、V.B₆-P および Cepharanthin[®] の3剤を併用した場合とを比較すると、両者とも白血球の減少防止にはかなり効果が認められたが、延命(解毒)効果に対する影響は還元型 Glutathione を含む3者併用の方が、より良好な成績がえられた。これは還元型 Glutathione と V.B₆-P のもつ解毒作用の相乗効果によって、抗癌剤のもつ毒性をより効果的に緩和したものと考えられる。

ここで Steroid-Hormone と還元型 Glutathione の副作用防止に対する作用機序を比較してみると、還元型 Glutathione は延命(解毒)と白血球減少防止に有効な作用をもっており、これに対して Steroid-Hormone は延命(解毒)効果もみられるが、それ以外に抗腫瘍性の増大、腫瘍内濃度の上昇という別の利点を併せもっている。

Steroid-Hormone、還元型 Glutathione、V.B₆-P および Cepharanthin[®] の4剤を同時に併用投与したさいには、上記の作用機序の異なる Steroid-Hormone および還元型 Glutathione の効果と、とくに白血球減少防止効果の大きい Cepharanthin[®] さらには V.B₆-P の作用も加わり、これらの相乗効果も期待しうると考えられ、事実、教室における臨床例でも従来考えられなかった程の MMC 大量投与が可能になっている。しかも、これら MMC 大量投与例の3年、5年遠隔成績は極めて良好な成績を示しており⁷⁴⁾、これら副作用防止剤の果す役割は大きいと考える。

第7章 結 論

Surgical Adjuvant Chemotherapy を行なうにあたって、副作用を最大限に阻止し MMC の投与総量を増加させる目的で、Steroid-Hormone、還元型 Glutathione、V.B₆-P および Cepharanthin[®] の4剤について、マウスおよびラットを使用し MMC の副作用防止効果、殊に白血球減少防止並びに延命(解毒)効果、さらに抗腫瘍性への影響等の基礎的実験を行ない、同時に Bioassay により腫瘍内濃度を測定して以下の如き結果をえた。

1) 還元型 Glutathione 並びに Cepharanthin[®]

には MMC の白血球減少防止効果が認められ、とくに Cepharaanthin[®] に著明であった。

2) Steroid-Hormone, 還元型 Glutathione 並びに V.B₆-P にはそれぞれ MMC による急性中毒に対する延命(解毒)効果がみられた。

3) Steroid-Hormone を MMC と併用投与することにより, MMC の抗腫瘍性がたかめられた。

4) Steroid-Hormone と V.B₆-P はともに MMC の腫瘍内濃度を上昇させた。

5) Steroid-Hormone, 還元型 Glutathione, V.B₆-P 並びに Cepharaanthin[®] の 4 剤を併用投与することにより, MMC のもつ抗腫瘍性を抑制することなく, これら薬剤の単独投与群に比して MMC の副作用防止に効果がみられた。

稿を終えるに臨み, 御指導, 御校閲を賜った恩師板谷博之教授に深謝すると共に, 直接御指導をいただいた北出文男講師並びに Bioassay について御教示を賜った本学細菌学教室中井益代助教授に深謝致します。

参 考 文 献

- 1) Fisher, E. R. and Turnbull, R. B. : The cytologic demonstration and significance of tumor cells in the mesenteric venous blood in patient with colorectal carcinoma. *Surg. Gyn. Obst.*, **100** (902) : 102, 1955.
- 2) 槇哲也, 他 : 胃癌における手術時癌細胞の撒布について. *外科治療*, **7** (3) : 277, 1962.
- 3) Smith, R.R., Thomas, L.B. and Hilberg, A.W. : Cancer cell contamination of operative wounds. *Cancer*, **11** (1) : 53, 1958.
- 4) 陣内伝之助, 田中早苗 : 胃癌の拡大根治手術, 術前化学療法の意義. *臨床外科*, **18** (3) : 305, 1963.
- 5) Martin, D.S. : An appraisal of chemotherapy as an adjuvant to surgery for cancer. *Amer. J. Surg.*, **97** (6) : 685, 1959.
- 6) 今永一 : 外科領域に於ける制癌剤の応用. *外科治療*, **6** (5) : 553, 1962.
- 7) 中里博昭 : 手術と制癌剤併用療法の臨床的検討. *手術*, **21** (9) : 934, 1967.
- 8) 徳山英太郎 : 手術との併用療法. *外科治療*, **6** (5) : 558, 1962.
- 9) 浜口栄祐, 他 : 外科手術と化学療法の併用に関する臨床的並に基礎的諸問題. *最新医学*, **13** (11) : 60, 1958.
- 10) Cole, W. H., Mrazek, R. G., Economou, S. G., McDonald, G.O., Slaughter, D. P. and Strehl, F.W. : Adjuvant Chemotherapy. *Cancer*, **18** (2) : 1529, 1965.
- 11) Economou, S.G. and Cole, W.H. : Chemotherapy of Cancer of the alimentary tract. *Surg. Clin.*, **42** : 1147, 1962.
- 12) Cruz, E.P., McDonald, G.O. and Cole, W. H. : The use of chemotherapeutic agents to prevent tumor metastasis. *Surg.*, **40** (8) : 291, 1956.
- 13) Emil Frei III : selected considerations regarding Chemotherapy as adjuvant cancer treatment. *Cancer Chemotherapy reports*, **50** (1-2) : 1, 1966.
- 14) 陣内伝之助, 東弘 : 悪性腫瘍の外科手術における再発予防. *最新医学*, **19** (9) : 2290, 1964.
- 15) 山本政勝, 他 : 制癌剤の術前投与の必要性の意義. *外科*, **27** (15) : 461, 1965.
- 16) 芝茂 : 手術と制癌剤の併用. *癌の臨床*, **14** (3) : 200, 1968.
- 17) 芝茂 : 胃癌手術と抗癌剤の併用. *内科*, **22** (3) : 673, 1968.
- 18) 徳山英太郎 : 外科手術と化学療法の関連. *最新医学*, **13** (11) : 2850, 1958.
- 19) 徳山英太郎 : 外科手術と化学療法の併用. *日本の医学の1959年 III*, 284, 1959.
- 20) Fisher, B., Rosemond, G., Holden, W., Shingleton, W., Howard, J.M. and Sokolic, I.H. : Chemotherapy as an Adjuvant to surgery. *Amer. J. Surg.*, **105** : 591, 1963.
- 21) 斉藤達雄 : 癌化学療法の臨床. *癌の臨床*, **8** (3) : 111, 1962.
- 22) 黒川利雄, 他 : 癌化学療法の現況と将来. *治療*, **42** (2) : 194, 1960.
- 23) 木村禧代二, 他 : 癌の化学療法. *外科診療*, **10** (3) : 279, 1968.
- 24) 北出文男, 他 : 抗癌剤の大量療法とくに手術との併用投与方法について. *日独医報*, **14** (5) : 571, 1969.
- 25) 北出文男, 他 : 手術と併用した抗癌剤の大量療法時におけるピロミジンの意義について. *診療と新薬*, **7** (2) : 135, 1970.
- 26) 増山元三郎 : 少数例のまとめ方. 竹内書店, 96, 1964.
- 27) 立川清 : 治療効果の統計的判定. 第一出版, 70, 1961.
- 28) 相沢幹, 板倉克明 : 移植に利用する実験動物の選び方とその意義. *移植*, **2** (4) : 351, 1968.
- 29) 宮村定男, 他 : Mitomycin C の体液中濃度測定. *The Journal of antibiotics*, **X N-5** (10) : 251, 1961.
- 30) Miller, E., Sullivan, R.D. and Chrysochoos, T. : The clinical effects of Mitomycin C by continuous intravenous

- administration. *Cancer Chemotherapy reports*, 21 (8) : 129, 1962.
- 31) 和田義夫, 他 : 癌化学療法副作用とその対策. 治療, 42 (2) : 279, 1960.
 - 32) 比企能樹 : 制癌剤による白血球機能障害の基礎的研究. *Chemotherapy*, 12 (7) : 222, 1964.
 - 33) 山形敏一, 宇塚善郎 : 制癌剤の副作用とその対策. 最新医学, 19 (9) : 2407, 1964.
 - 34) 張逸朗 : 制癌剤投与による白血球減少防止に関する実験的研究. *Chemotherapy*, 9 (3) : 189, 1961.
 - 35) 神前五郎, 他 : 制癌剤の副作用とその対策. 最新医学, 19 (9) : 2419, 1964.
 - 36) 島田信勝, 石井良治 : 制癌剤と白血球減少. *Chemotherapy*, 10 (1) : 1, 1962.
 - 37) 白羽弥右衛門 : 抗癌剤と白血球減少症. *Chemotherapy*, 10 (1) : 15, 1962.
 - 38) 脇坂順一, 弓削静彦 : 癌の化学療法における白血球減少症の対策. 治療, 45 (4) : 743, 1963.
 - 39) 石井良治, 他 : 抗腫瘍薬の副作用と対策. 総合医学, 20 (6) : 437, 1963.
 - 40) 久保明良 : 抗癌剤の副作用. 内科, 22 (3) : 616, 1968.
 - 41) 山田一正, 他 : 抗腫瘍薬の副作用. 内科, 11 (6) : 1077, 1963.
 - 42) 斉藤達雄 : 抗癌剤の使いかた. 治療, 50 (2) : 625, 1963.
 - 43) 中川自夫 : 制癌剤と出血傾向に関する臨床的並びに実験的研究. *Chemotherapy*, 14 (1) : 43, 1966.
 - 44) 服部孝雄, 他 : 骨髓移植を併用したマイトマイシン大量療法の臨床経験について. 癌の臨床, 7 (4) : 232, 1961.
 - 45) 服部孝雄, 他 : 骨髓移植を併用したマイトマイシン大量療法の臨床経験について一特に投与法の検討. 治療, 45 (3) : 568, 1963.
 - 46) 服部孝雄, 他 : マイトマイシンの術中大量投与. 癌の臨床, 10 (2) : 96, 1964.
 - 47) 服部孝雄, 他 : 胃癌の術中マイトマイシン大量投与法併用について. 癌の臨床, 11 (2) : 817, 1965.
 - 48) 佐藤八郎, 他 : 癌化学療法(癌の臨床別冊). 95頁, 医歯薬出版, 東京, 1966.
 - 49) 松永藤雄 : 胃癌の化学療法. 癌の臨床, 14 (1) : 68, 1968.
 - 50) 松永藤雄 : 静脈内全身投与法. 癌の臨床, 14 (3) : 176, 1968.
 - 51) 松永藤雄 : 内科領域における抗腫瘍剤の衝撃療法. 特に Mitomycin C による大量間歇投与法について. 癌の臨床, 9 (11) : 640, 1963.
 - 52) 脇坂順一, 他 : Thiolactoylglycine 誘導体の白血球増多作用に関する実験的研究. 久留米医学雑誌, 24 (7) : 2379, 1961.
 - 53) 弓削静彦, 他 : 新しい白血球増多剤 α -Thiola の優れた効果について(臨床実験). 久留米医学雑誌, 24 (10) : 2590, 1961.
 - 54) 小山善之 : 悪性腫瘍の化学療法. 癌の臨床, 2 (2) : 150, 1956.
 - 55) 小山善之, 他 : 制癌剤とコルチコイドの併用問題. 最新医学, 13 (11) : 2861, 1958.
 - 56) Macalpin, R.N., Blair, S.M., Gillies, D.R., Lyons, W.R. and Li, C.H. : The effect of long term administration of predonisolone and growth hormone on the growth of transplanted mammary adenocarcinoma in C₃H mice. *Cancer*, 11 (4) : 731, 1958.
 - 57) 槇邦弘 : 副腎皮質ホルモン剤の制癌効果. 治療, 42 (9) : 175, 1960.
 - 58) 斉藤達雄, 大平貞雄 : 腫瘍・内科, 19 (1) : 64, 1967.
 - 59) McCarthy, W.D. : The palliation and remission of cancer with combined corticosteroid and nitrogen mustard therapy. *The new England Journal of Medicine*, 24 (3) : 467, 1955.
 - 60) Handler, A.H. : growth of Tumors from children in the cheek pouch of the golden hamster. *Proceedings of the American Association for Cancer research*, 2 : 114, 1956.
 - 61) 平井秀松 : グルタチオンの代謝. *Glutathione in Medicine*, 1, 1972.
 - 62) Brandt, E.L. and Griffin, A.C. reduction of toxicity of nitrogen mustards by cysteine. *Cancer*, 4 (9) : 1030, 1951.
 - 63) 清水健太郎, 他 : ナイトロゼン・マスタード N-oxide の臨床経験. 外科, 14 (9) : 479, 1952.
 - 64) 坪井重雄, 他 : マイトマイシン C 大量衝撃療法に併用せる還元型グルタチオンの使用経験. 癌の臨床, 16 (2) : 129, 1970.
 - 65) 菅原正, 他 : 放射線科領域におけるビタミン B₆ の使用経験. 診療, 20 (12) : 149, 1967.
 - 66) 山田弘三 : ビタミン B₆ の臨床. ビタミン学の進歩, 第4集, 1962.
 - 67) 近田千尋 : 癌の化学療法に関する臨床的並びに実験的研究. 日本癌治療学会誌, 3 (3) : 259, 1968.
 - 68) 藤田浩 : Bioassay 法による抗癌剤の体内分布, 排泄, 不活性化の特性について. 総合臨床, 20 (7) : 1350, 1971.
 - 69) 本迫徹 : 制癌剤投与による造血系及び網内系機能障害の予防並びに回復に及ぼすセファランチンの効果. 京都府立医科大学雑誌, 74 (3) : 283, 1965.
 - 70) 矢野博道, 他 : 外科領域における白血球減少症に対するセファランチンの使用経験. 臨床と研究, 44 (9) : 2001, 1967.
 - 71) 弓削静彦, 他 : マイトマイシン C の比較的大量

- 投与時における副作用防止剤としてのセファランチンの効果について. 診療と新薬, 5 (1): 93, 1968.
- 72) 山本政勝, 他: 制癌剤による白血球減少症に対するセファランチンの使用経験. 臨床と研究, 44 (8): 1767, 1967.
- 73) 片倉国博, 他: 悪性腫瘍治療による副作用に対するセファランチンの効果. 診療と新薬, 8 (2): 335, 1971.
- 74) 北出文男: 胃癌における補助化学療法. 大阪府医師会医学雑誌, 8 (1): 36, 1973.