

制 癌 物 質 に 関 す る 研 究

第1編 当教室における制癌剤使用例の検討 特に制癌剤の効果判定について

昭和41年11月30日 受付
(特別掲載)

信州大学医学部産科婦人科学教室
(主任:岩井正二教授)

大学院学生 飯 沼 博 朗

Studies on Antitumor-substances

Part 1. Evaluation of patients treated with Chemotherapeutica, especially on the clinical Effect

Hiroo Iinuma

Departments of Obstetrics and Gynecology,
Faculty of Medicine, Shinshu University
(Director: Prof. S. Iwai)

緒 言

婦人科領域悪性腫瘍治療の主流は、手術と放射線療法とにあるが、近年、制癌剤の開発にともない補助的療法として化学療法が広く行われつゝあり、また奇胎後の管理等、制癌剤の予防的使用も漸次普及をみつつある。当教室でも昭和年38年以降最近(41年8月)までに化学療法の行われた入院患者は50例以上に達したので、今回これらの化学療法例について少しく検討を加え、更に制癌剤の効果を総合的に判定するための判定基準の設定を試みた。

1. 検討対象

38年1月より41年8月31日までの3年8ヶ月の間に信大婦人科に入院して何等かの形で化学療法を実施せる54例を対象とした。その年度別例数及び各期間中の入院患者総数に対する比率は表1の如くである。

表1 年度別化学療法例数

年 度	例 数	入院患者総数に対する比率
昭 和 38 年	11	4 %
昭 和 39 年	15	5 %
昭 和 40 年	18	6 %
昭和41年8月	10	5 %
計	54	5 %

また疾患別化学療法例数は、表2の如く胞状奇胎、破壊性奇胎、絨腫等、絨毛性腫瘍が29例で大半を占

表2 疾患別化学療法例数

疾 患	例 数	計
胞 状 奇 胎	14	29
破 壊 性 胞 状 奇 胎	5	
絨 毛 上 皮 腫	10	
頸癌転移, 再発(放射線療法)	11	15
頸癌(手術療法)肺転位	2	
頸癌(手術)予防的使用	2	
子 宮 体 癌	1	1
子 宮 肉 腫	2	2
卵 巢 癌	4	5
偽 粘 液 腫	1	
卵 管 癌	1	1
直腸癌腔壁転移	1	1
計	54	54

め、次に子宮頸癌が15例で、他は少数である。

2. 使用制癌剤とその投与法及び投与量

54例に使用した各種制癌剤は表3の如く現在、開発市販されている抗癌剤の殆ど、すべてが使用されており、薬剤別には表4の如く、Mitomycin C が最も多く、その投与量は表5に示す如く、42mg以下の使用例が25例、84mg以下20例、85mg以上3例(最多投与例は120mg投与の2例)である。

表3 制癌剤の種類

I	アルキル化剤 Nitromine, Endoxan
II	代謝拮抗剤 Methotraxate
III	抗生物質 Mitomycin C
IV	その他 Vinblastine, Copp

表4 使用薬剤別例数

使用薬剤	例数
Mitomycin C	44
Methotraxate + Mitomycin C	3
Methotraxate	2
Copp	2
Endoxan + Mitomycin C	1
Methotraxate + Vinblastine	1
Nitromine + Copp	1

表5 Mitomycin C の投与量

投与量	例数
~ 42 mg	25
~ 84 mg	20
85 mg ~	3

投与法は39年1月からは、1クール1回6mg週2回、計7回、合計42mgの間歇大量投与としており、主として経静脈投与である。

3. 副作用

Mitomycin C 投与例48例についての副作用は表6の如く、ほぼ全例に造血臓器への副作用が認められ、白血球減少(3000以下)は13例、栓球減少(10万以下)は10例に認められた。

表6 Mitomycin C の副作用

投与量	副作用		
	~42mg	~84mg	85mg~
例数	25	20	3
白血球減少3000以下	6	7	0
栓球減少10万以下	2	6	2
肝機能障害	1	1	1
血清肝炎	0	4	0
食欲不振	2	4	1
色素沈着	0	1	2
出血傾向	0	2	3

またZTTによる検査で肝機能障害を認めたものが3例あり、Mitomycin C によるものとばかり断定できないが、43~84mg投与例に投与中、血清肝炎を生じたものが4例ある。

その他食欲不振、色素沈着、出血傾向のみられた例もあり、全般的には42mgまでの投与例では副作用は比較的軽度であるが、それ以上では強くあらわれる傾向がある。

Methotraxate は、未だ使用例が少ないが、副作用として口唇の小潰瘍や食欲不振を経験している。

なお造血障害対策として、われわれは新鮮血輸血、血小板浮游液輸血、ステロイドホルモンを主として用い、補助的に各種アミノ酸投与を行っている。

4. 絨毛性腫瘍使用例の予後

胞状奇胎14例、破壊性奇胎5例、絨毛上皮腫10例(内2例は組織未確認)の計29例の予後は表7の如く、破壊性奇胎では4例に対し死亡1例で80%、絨毛上皮腫では生存8例に対し死亡2例で、同様80%となる。

表7 絨毛性腫瘍の予後

種類(例数)	予後	
	生存	死亡
胞状奇胎(14例)	14	0
破壊性奇胎(5例)	4	1
絨毛上皮腫(10例)	8	2

主治療法は表8の如く、このほかすべてに Mitomycin C を主体とした化学療法が併用されている。最近では、methotraxate と Mitomycin C, Vinblastine などと併用使用しているが、未だ予後を検討する段階に至っていない。

表8 絨毛性腫瘍の主治療法

	治療法	例数
胞状奇胎	子宮内容除去術	13
	単純子宮全摘	1
破壊性奇胎	単純子宮全摘	5
	単純子宮全摘	7
絨毛上皮腫	単純子宮全摘+Telecobalt	1
	単純子宮全摘+腔転移切除	1
	腔上部切断	1

5. 子宮頸癌使用例の経過

子宮頸癌使用例、15例のうち、放射線治療患者では

肺転位2例, Virchow 転移1例, 癌性腹膜炎を合併した皮膚転位1例, 膣前庭の転位1例, 骨転位1例, Desmoid 1例, 直腸狭窄例1例に制癌剤を使用した。これらのうち, 一時的に症状の寛解を認めたものがあつたが, 確実に生命延長効果があつたと思われるものはなかつた。また手術療法後の肺転位2例にも無効であつた。しかし術後, 予防的に投与した次の2例は健在している。

〔症例1〕 58才, 子宮頸癌Ⅱ期, 右下腹部リンパ節転移(+)

広汎全摘後, Telecobalt 4300R 照射, 照射終了時に肘静脈血から腫瘍細胞が認められ, 2ヶ月後から Mitomycin C 42mg を投与したが, 術後2年半の現在, 健在である。

〔症例2〕 50才, 子宮頸癌Ⅲ期, 右腸骨節, 左下腹節, 左閉鎖節に転移(+)

広汎全摘後, Telecobalt 4900R 照射後, リンパ節転位が広汎なため更に, Mitomycin C 42mg を投与した症例で, 術後1年半の現在, 転移の徴候なく, 一般状態も良好である。

なお頸癌患者にて化学療法以外に行われた治療は, Virchow リンパ節のように到達できる転移部位のものは摘出して, その部に更に, Telecobalt 照射を行っている他, ^{198}Au 腹腔内投与や男性ホルモン療法が行われている。 ^{198}Au は1例, 放射線療法後の皮膚転移と癌性腹膜炎を合併した症例に使用され, テスチノン³は3例に1日50mg, 計1000mg以上の大量が投与されている。

6. 特殊使用例の経過

原発性卵管癌と子宮肉腫に Mitomycin C を投与して, 夫々術後10ヶ月, 4ヶ月の現在, なお健在している2症例があるので, 経過の概要を述べる。

〔原発性卵管癌例〕 42才, 3回経産婦

昭和40年2月頃から全身の Lupus Erythematoses にかかり皮膚科で副腎皮質ホルモンを主とした治療を受けていた。40年8月頃より, コハク色の帯下が時々, 多量にあるようになり, 当科外来にて左付属器腫瘍を指摘され, 帯下につき, 再三 Papanicolaou 検査を行うも異常細胞は発見出来なかつた。そして40年12月16日, 開腹時には癌はすでに卵管及び子宮周囲に蔓延し, 腹水の貯溜も認められた。左付属器切除を行い組織学的に原発性卵管癌 (Anaplastische Adenocarcinoma) が確認され, その後 Mitomycin C 6mg 14回計84mg 静注と ^{198}Au 48mc の腹腔内注入を行ったが, 術後10ヶ月, 腹水貯溜は認められず健在している。

〔子宮肉腫例〕 43才, 2回経産婦

過多月経を主訴として来院, 外子宮口を通じて鶯卵大の硬い腫瘍をふれ, 粘膜下筋腫と診断され, 41年6月29日, 子宮単純全摘と右付属器切除を行った。摘出子宮について組織学的検索を進めたところ子宮肉腫 (Spindel cell sarcoma) であり, ただちに Mitomycin C 6mg 7回計42mg を投与した。術後4ヶ月の現在, 転移の徴候なく, 一般状態も良好である。

上記2例は何れも Mitomycin C が奏効したと断定はできないが, 興味ある症例と思われるので経過を厳重監視中である。

7. 制癌剤の効果判定に関して

制癌剤の効果の判定に関しては 制癌剤使用の目的が悪性腫瘍の蔓延防止と発育抑制乃至治療にある以上, 腫瘍自体に対する直接効果を目標とすべきことは論をまたないが, 一面化学療法⁴の原則として腫瘍担体に対する障害が軽微であることも重要な条件とせねばならない。特に悪性腫瘍の終末患者に用いられることの多い現状では尚更のことである。そこで著者は副作用の面をも考慮し, 総合的判定法として次の効果判定基準を作成した (表9)。

上に検討した54例の制癌剤使用例は①悪性腫瘍転移で病変を外部から視, 触診出来るもの, ②病変に外部からは遠せられないが確実な徴候のあるもの, ③絨毛性腫瘍の3つに分けられるが, このうち効果を判定し得るものは主として①の場合である。

治療を開始する前の状態を基準として各項目の満点を著効として不変までの各段階を5点段階で分けて採点し, 無効及び悪化は(-)の満点を最悪化として5点段階で採点する。評価は+50点以上を著効として, (+)を有効, 0点を不変として, (-)を無効及び悪化と判定する。

今回は既往使用例について病歴を繰って採点評価したが, 各患者の長い期間を追う評価であるから所見記載の欠如が, しばしば見られ, 記載がないから不変とすると全体の評価が(+)に向う傾向となるので項目が評価できないときは所見の特点を考慮して他項目に配分するようにした。例えば他覚所見の細胞, 病理変化がないときは腫瘍の大きさを25点, レ線所見を15点として他覚所見を3項目で評価した。また効果の判定を1クール毎とし, 更に追加及び予後追求のため1ヶ月毎の効果を再評価した。

具体的な評価の方法を a) 著効から, たちまち悪化に向つた症例, b) 有効状態を持続した症例及び c) まったく無効であつた症例の代表的症例各1例につい

表9 制 癌 剤 効 果 判 定 基 準

所見	点数	項 目	著 効	不 変	無効及び悪化	備 考
他 覚 所 見	60	腫瘍の大きさ (転移を含む)	+20	0	-20	消失又は殆んど消失を20点とする
		腹水又は胸水	+20	0	-20	全く消失を20点とする
		レ線写真所見	+10	0	-10	異常所見の消失を10点とする
		組織・細胞変化	+10	0	-10	腫瘍細胞の消失を10点とする
検 査 所 見	20	体 重	+10	0	-10	2 kgの増加を10点とする
		血 沈 値	+ 5	0	- 5	正常化を5点とする
		C R P 値	+ 5	0	- 5	陰性化を5点とする
自 所 覚 見	20	疼痛・咳・喀痰の改善	+10	0	-10	愁訴の消失を10点とする
		一般状態 (起拳・動作)	+10	0	-10	正常化を10点とする
計			+100	0	-100	

- ① 項目が評価できないときは所見全体の点数を考慮して他項目に配分する。
- ② 著効を満点として、5点段階に点数を与える。
- ③ +50以上著効, (+) 有効, 0 不変, (-) 無効及び悪化と判定する。

表10 著効からたちまち悪化に向った症例の効果判定

所見	項 目	点数	使用前 23/VI	1ターム終了 3/VIII	点数	2クール開始 3/IX	点数	2クール終了 3/X	点数
他 覚 所 見	腫 瘤	20	左下腹部小豆大 左腋下指頭大	皮膚転移ふれな くなる	20	皮膚転移ふれな い	20	皮膚転移ふれな い	20
	腹 水	20	腹囲87.5cm 腹水穿刺1450ml	腹囲72cm 腹水なし	20	腹囲76cm 軽度膨 隆、腹水穿刺500ml	5	腹囲82cm 腹水穿刺2000ml	-20
	レ線所見	10	左肺野, 第V肋骨	左肺野, 第V肋骨	5	左肺野, 第V肋骨	0	左肺野, 第IV肋骨	-10
	細胞変化	10	Class V	Class V, 大部分変 性, 少数あるのみ	5	Class V 少数あ るのみ	5	Class V	0
検 査 所 見	体 重	10	44kg	41.5kg	-10	39.0kg	-10	37.5kg	-10
	血 沈	5	11-18-31	10-31-41	0	9-27-40	0	/	/
	C R P	5	1.5 (+)	(-)	5	1 (+)	-5	2 (+)	-10
自 所 覚 見	疼痛・咳	10	呼吸苦しい 咳(+)	呼吸正常となり 咳(-)	10	腰痛が出て来て 強まる	-5	腰痛激しくなる	-10
	一般状態	10	腹部膨隆して気 息えんえん	廊下を歩いて談 笑も楽しそう	10	ベット上で起坐 しているのみ	-5	ベットから起き 上れない	-10
計		100			65		5		-50

て述べると次の如くである。

a) 著効からたちまち悪化に向った症例 (表10)。

本例は45才, 41年3月17日, 子宮頸癌Ⅲ期 (扁平上皮癌) で入院し, Telecobalt 振り照射 5000R, 中心回転 2100R, ⁶⁰Co 小線源子宮頸管 1900mch, 子宮陰部 2000mch 照射して, 41年6月3日退院した患者である。退院後間もなく腹水貯溜して呼吸困難となり, 腹壁と左腋窩に小指頭大の腫瘍を触れ6月23日再入院した。診断は癌性腹膜炎兼皮膚転移である。ただちに Mitomycin C 腹腔内に 6mg 3回計 18mg, 経静脈的に 6mg 7回計 42mg の投与と, ¹⁹⁸Au 130mc の腹腔内

投与を行い, これと共に腹壁の主な転移腫瘍の摘除を行った。

表の如く8月3日の所見は, 残存, 皮膚転移は触れなくなり腹水も全くみられなくなった。(評価点65点, 著効) ところが8月20日頃より, 腹囲の増加と波動を認め腹水貯溜が明らかとなったので, 再び Mitomycin C 腹腔内 6mg 4回計 24mg, 経静脈的に 6mg 7回計 42mg の投与と ¹⁹⁸Au 100mc の投与を行った。9月3日の所見は表の如く皮膚転移が触れないことのみが (+) の所見 (評価点5点) で, いくらか有効状態が残ると言う状態となった。その後, 徐々に全身状態は

悪化し(10月3日の評価点は-50点), 10月28日に死亡した。即ち効果は65点→5点→-50点の経過をとっている。

b) 有効状態を持続した症例(表11)

患者は46才, 37年4月に某病院で子宮頸癌にて試験開腹を受け37年5月18日, 当科へ入院した(子宮頸癌Ⅱ期, 扁平上皮癌)。Telecobalt 振子照射 5000R, ⁶⁰Co 小線源子宮頸管 2356mch, 子宮腔部 1925mchを照射して, 7月16日退院した。

退院後2年半経過した41年1月頃より下肢に放散する腰痛のため歩行出来ない状態となつたため, 41年6月7日当科に入院した。入院時, 左上肺野に7×8cm

の腫瘤を認め, 右下腹部にも5×13cm大の腫瘤を触れた。Mitomycin C 6mg12回計72mgとテストノン50mg40回計2000mgを投与しているが, 7月20日には, 右下腹部の腫瘤は, ふれなくなり, 左上肺野の腫瘤も, 多少縮小した(評価点は45点, 有効)。

1ヶ月後の8月20日も同様(評価点45点有効)であり, Mitomycin C 6mg7回計42mgとテストノン50mg18回計900mgの追加を行った。9月20日の所見では右中肺野に新しい転移腫瘤が認められ咳や動作時に呼吸困難が起り(評価点25点)10月20日には一般状態は更に悪化するに至つた(評価点0点)。

c) まつたく無効であつた症例(表12)

表11 有効状態を持続した症例の効果判定

所見	項目	点数	使用前 7/VI	1クール終了 20/VI	点数	20/VII	点数	2クール終了 20/IX	点数	20/X	点数
他覚所見	腫瘍	25	左上肺野7×8cm 右下腹部 5×13cm	左上肺野6×7cm 右下腹部はつき りふれない	15	左上肺野 4×6cm 腫瘍なく抵抗 として触れる	15	左上肺野5×9cm 右中肺野新腫瘍 腫瘍なく抵抗の み	10	左上肺野 6×9cm 右中肺野2×2 cm, 抵抗のみ	10
	胸水	20	なし	なし	0	なし	0	なし	0	なし	0
	レ線所見	15	左上肺野7×8cm L5の影像がみ だれる	左上肺野6×7cm L5の影像がみ だれる	5	左上肺野 4×6cm	5	左上肺野5×9cm 右中肺野新影像	0	左上肺野 6×9cm 右中肺野 2×2cm	-5
検査所見	体重	10	44kg	48kg	10	45.5kg (±)	5	47kg	10	—	/
	血沈	5	45-75-90	58-114-140	-5	—	/	20-75-124	-5	22-53-86	0
	CRP	5	3(+)	—	/	—	5	2(+)	5	3(+)	0
自覚所見	疼痛・咳	10	右脚の疼痛ひど い	右脚の疼痛消失	10	右脚の疼痛少 しあり	5	右脚の疼痛少 しあり咳が出て 来た	0	咳がひどくな るときあり	0
	一般状態	10	歩行できない	歩行できる	10	気分良く歩行 もできる	10	歩行すると呼吸 困難	5	ベットから起 きると呼吸困 難チアノー ゼ	-5
計		100			45		45		25		0

表12 まつたく無効の症例の効果判定

所見	項目	点数	使用前 7/IX	1クール終了 16/X	点数	2クール開始 17/XI	点数
他覚所見	腫瘍	25	両側肺門部, 右上肺野 右中肺野に腫瘍	肺転位の数が増す	-20	両肺に転位果一杯	-25
	胸水	20	なし	なし	0	なし	0
	レ線所見	15	両側肺門部, 右上肺野 右中肺野に影像	転位影像数が増す	-10	両肺に転位影像一杯	-15
検査所見	体重	10	60kg	59kg	-10	56kg	-20
	血沈	5	4-37-57	—	/	—	/
	CRP	5	(-)	—	/	—	/
自覚所見	咳・喀痰	10	なし	咳が出始め, 嘔声と なる	-10	咳(±), 血痰も出る 胸痛がひどい	-10
	一般状態	10	起坐普通	横臥のみ	-5	半坐位が少し楽のみ 呼吸困難あり	-10
計		100			-55		-80

46才の子宮肉腫症例で、39年6月15日、子宮筋腫として子宮単純全摘を行い、まず術後照射 Telecobalt 3600R を行つた。術後3ヶ月、レ線検査にて両側肺門部、右上肺野及び右中肺野に腫瘤を認め Mitomycin C 6 mg 12回計 72mg を投与したのであるが表の如く、10月16日の評価点-55点、11月17日の評価点は-80点と全然効果がなく、12月13日死亡した。

8. 総括並びに考按

昭和38年1月より41年8月末までの当科入院患者のうち制癌剤を使用した54名について検討を加えた。そのうち絨毛性腫瘍29例には主として予防的に投与されたものであり、その他の25例は悪性腫瘍末期患者に対してである。主として Mitomycin C が投与され、他の制癌剤との併用例をも加えると48例89%となり、投与方法は6mg 7回計42mgの大量間歇投与を行つたものが多い。これの副作用をみると、従来云われているように造血機能障害が多く、特に42mg以上の比較的大量投与例に副作用が強く認められた。

絨毛性腫瘍に対する methotrexate 及び Vinblastine 使用例は未だ少く、その成績は目下検討中であるが、術後、他の制癌剤を併用した例では破壊性奇胎では生存4、死亡1、絨毛上皮腫では生存8、死亡2の成績を得ている。

子宮頸癌に対しては再発、転移例に主として用いられているが、患者の生命延長に多少効果があるとみられるものがある程度である。しかし、末梢血流中に腫瘍細胞を認めた1例及び摘出リンパ節の多数に転移が認められた1例の夫々に、Mitomycin C を投与して、その後2年半及び1年半再発の徴候なく健在である症例もあり、また Mitomycin C の投与を行つた原発性卵管癌及び子宮肉腫の各1例で術後、夫々10ヶ月及び4ヶ月の現在、再発の徴候を認めない症例もある。これを直ちに本剤の効果に帰することは早計であるろうが、制癌剤は少くとも予防的には価値を發揮することのあることは明らかであり、効果を全く否定し去ることはできないと考える。

制癌剤の効果判定は今日まで内科領域、外科領域では種々の試みがなされている。婦人科悪性腫瘍にても、直接、間接的に視、触診できるものには判定が可能であり、更に自覚症状及び臨床病理所見を加えて、著者は効果を±100点で表現する、制癌剤の効果判定基準を作成した。この方法によれば、点数のタール毎、月毎の動きから患者の一般状態をも捕えることができる。

結 論

1. 最近までの3年8ヶ月間に制癌剤が使われた54例の患者につき、使用薬剤、投与方法、副作用、効果等を検討した。54例中、29例は絨毛性腫瘍であり、15例が子宮頸癌である。

2. 制癌剤の総合的效果を表現し、治療の便に資するため、その効果判定基準を作成した。これによる点数の消長は患者一般状態の推移をも示し、且つ薬剤の選定にも役立つと思われる。

稿を終るに臨み御指導御教閲を賜つた恩師岩井正二教授に感謝し、また絶えず御指導を賜つた福田透助教授、石井次男講師に深甚なる謝意を表します。

文 献

- ①F. R. Hurlbutt et al.: Obst. & Gynae; 21; 730, 1963
- ②小林隆:産婦人科臨床指針 中外医学社, 1966
- ③小山善之等:最新医学 19, 2396, 1964
- ④小野泰策:信州医誌 14, 813, 1965
- ⑤大口善市:日産婦誌 18, 1083, 1966
- ⑥吉田富三:最新医学 19, 2272, 1964
- ⑦吉野英明:信州医誌 13, 399, 1964
- ⑧Z. Hurky et al.: Zentralblatt fuer Gynaekologie 34; 1196, 1964