



Title	放射性金コロイド液の腫瘍内注入による悪性腫瘍治療の実験的並びに臨床的研究
Author(s)	松本, 市平
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1960, 20(3), p. 646-666
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/15591
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

特別載掲

放射性金コロイド液の腫瘍内注入による悪性腫瘍治療の実験的並びに臨床的研究

神戸医科大学放射線医学教室 (指導 楢林和之教授)

松本市平

(昭和35年5月23日受付)

目次

- | | |
|--|--|
| <p>I. ^{198}Au コロイド液による悪性腫瘍治療の実験的研究</p> <p>緒言</p> <p>A. 皮下注入実験</p> <p>1. 皮膚に及ぼす作用</p> <p>a. 実験方法</p> <p>b. 実験成績</p> <p>1) 100~300μc 注入群</p> <p>i. 肉眼的観察所見</p> <p>ii. 病理組織学的所見</p> <p>2) 400~600μc 注入群</p> <p>i. 肉眼的観察所見</p> <p>ii. 病理組織学的所見</p> <p>3) 1mc 注入群</p> <p>i. 肉眼的観察所見</p> <p>ii. 病理組織学的所見</p> <p>2. ^{198}Au の体内分布及び局所分布</p> <p>B. 血管周囲, 肝臓, 胃壁注入実験</p> <p>1. 血管, 肝臓, 胃壁に及ぼす作用</p> <p>a. 実験方法</p> <p>b. 実験成績</p> <p>1) 血管周囲注入群</p> <p>2) 肝臓内注入群</p> <p>3) 胃壁注入群</p> <p>2. ^{198}Au の体内分布及び局所分布</p> <p>C. エールリッヒ腹水癌皮下移植腫瘍内注入実験</p> <p>1. 腫瘍に及ぼす作用</p> <p>a. 実験方法</p> <p>b. 実験成績</p> <p>1) 300μc 注入群</p> <p>i. 肉眼的観察所見</p> | <p>ii. 病理組織学的所見</p> <p>2) 500μc 注入群</p> <p>i. 肉眼的観察所見</p> <p>ii. 病理組織学的所見</p> <p>3) 1mc 注入群</p> <p>i. 肉眼的観察所見</p> <p>ii. 病理組織学的所見</p> <p>2. ^{198}Au の体内分布及び局所分布</p> <p>小括</p> <p>II. ^{198}Au コロイド液による悪性腫瘍治療の臨床的研究</p> <p>緒言</p> <p>A. 対象及び注入方法</p> <p>B. ^{198}Au の体内分布及び局所分布</p> <p>C. 治療成績</p> <p>D. 副作用</p> <p>小括</p> <p>総括並びに考按</p> <p>結論</p> <p>文献</p> <p>I. ^{198}Au コロイド液による悪性腫瘍治療の実験的研究</p> <p>緒言</p> <p>悪性腫瘍に対する放射線治療の進歩には目醒しいものがある。近年原子科学の発達によるラジオアイソトープの医学への応用が盛んとなっている。従来悪性腫瘍の放射線治療はX線, ラジウム等が用いられ, 近年 ^{60}Co 等のγ線治療が行われているが, 之等はいづれも外部照射源として用いられる為, 腫瘍に有効な線量を与える為には皮膚及び腫瘍周囲の健康組織に対しても可成りの障</p> |
|--|--|

がさけられない。又ラジウム針、 ^{60}Co 針等の組織内挿入法も挿入孔を作り、自然脱落することもあり、又皮膚障害が著しい。その上治療後線源を抜去する必要がある。しかし ^{198}Au はその物理的並びに化学的性状に優れた特性を有し¹⁾、注射針により容易に任意の部位に注入が出来、ある種の悪性腫瘍の治療に期待が持てる。

^{198}Au コロイド液 (以下単に ^{198}Au とす) の物理的性状はその粒子の大きさ $20\sim 50\text{m}\mu$ で、その半減期は 2.7日、線量は 0.98Mev. の β 線 (95~90%) と 0.41Mev. の γ 線 (5~10%) で、 β 線の最大透過力は水中 3.8mm で平均 0.38mm である。比放射能は約 $15\sim 40\text{mc/ml}$ で色は暗紫色を呈し、形状は膠状液で葡萄糖液或は生理的食塩水に対して安定である。 ^{198}Au がラジウム針やラドンシード等の内部照射源より理論的に相違する点は、半減期が短いこと、その線質が大部分 β 線であること、その形状が液状であること等である。即ち半減期が短いのでラジウム及び半減期の長いアイソトープの様に後日放射線源を取除く必要がない。 β 線は透過力が短いから注入部位に局限した照射を行いえて、隣接する健康組織に障害を及ぼす心配がない。又少量の γ 線を放出することは体外よりその分布状態を直接 G.-M. 管、或はシンチレーション計数器で測定しうる。液状である為容易に各部位に注射することが出来る。即ち腫瘍内に多数の点線源を散布することが可能になる。又コロイド状である為注入した場合、異物としての作用が非常に少く、毒性も少い。粒子の大きさを適当にして注入局所に沈着せしめうる長所がある。しかし β 線の透過力が弱い為、注入が行きわたらずに残った腫瘍の部分や、数mm以上の厚さがある腫瘍では不完全照射になる傾きがある。

この ^{198}Au は 1947年 Hahn et al.²⁾³⁾ により臨床的に人体の悪性腫瘍に應用され、以後多くの学者^{4)~26)29)~33)} により各種悪性腫瘍の治療に使用され、その治療効果も高く評価されつゝある。しかし大部分は癌性肋、腹膜炎に対する腔内注入療法に終り、組織内注入法を行つた報告は少く、

しかも ^{198}Au の注入量には可成りの差があり、多くは大量を使用している。直接腫瘍内乃至はその周囲に注入する際大量に過ぎると不快な合併症の難治性潰瘍を惹起することがある事実から、このような副作用なく腫瘍を治癒しうる治療線量を正確に知るために動物実験を試み、併せて腫瘍に ^{198}Au を注入した場合腫瘍に隣接した血管壁に対しては如何なる作用を及ぼすか、換言すれば手術に際し腫瘍の大部分を剔除しえても一部リンパ節転移が血管壁に癒着し完全に摘除困難な場合、その腫瘍に ^{198}Au を注入して血管壁の障害なしに放射線治療するには幾何の線量を用うべきか、或は肝臓癌、胃癌等の切除不能の遺残組織に注入した場合肝臓或は胃に如何なる変化をもたらすかも検するため本実験も併せ行つた。

A. 皮下注入実験

1. 皮膚に及ぼす作用

a. 実験材料及び実験方法

体重平均 15g の雑系マウスに麥、キャベツ、魚粉を与えて約 2 週間飼育し、その後これを実験に供した。

^{198}Au は英国 Amersham, Radiochemical Centre で製作され日本放射性同位元素協会から配布されたものである。これに滅菌蒸留水を加え 0.2cc 中に ^{198}Au 100~300 μc , 400~600 μc 及び 1mc を含む様稀釈し、ツベルグリン注射針でマウス臀部皮下に ^{198}Au 100~300 μc , 400~600 μc 及び 1mc 注入した。0.2cc としたのはマウス皮下組織では約 1cm^2 の拡がりをもつことがラジオオートグラフで判り、これ以上の量を 1 個所に注入すると逆流の危険があるので 0.2cc を注入量とした。その後日々その局所の肉眼的、且適時病理組織学的変化をヘマトキシリンエオジン重染色法により観察した。注入局所以外その他臓器についても組織学的に観察した。

b. 実験成績

1) 100~300 μc 注入群

i. 肉眼的観察所見

100~300 $\mu\text{c}/0.2\text{cc}$ を 31 匹のマウスに注入し、初日に該部皮膚に大きさ $10\times 8\text{mm}^2$ の暗紫色の

第1表 100~300 μ c 皮下注入群皮膚肉眼的観察所見

観察日 動物 No.	7			21			35			49			63			77			91			105			119		
	H	K	D	H	K	D	H	K	D	H	K	D	H	K	D	H	K	D	H	K	D	H	K	D	H	K	D
1	+	-	-	-	+	±	-	+	+	-	+	+	-	+	±	-	+	-	±	-	-	+	-	-	+	-	-
2	+	-	-	-	±	-	-	+	±	-	+	+	-	+	±	-	+	-	±	+	-	+	±	-	+	±	-
3	+	-	-	-	±	-	-	+	+	-	+	+	-	+	±	-	+	±	-	+	-	±	±	-	+	-	-
4	+	-	-	+	-	-	-	+	+	-	+	+	-	+	±	-	+	-	-	+	-	±	±	-	+	-	-
5	+	-	-	-	+	-	-	+	±	-	+	+	-	+	±	-	+	-	±	+	-	+	±	-	+	-	-
6	+	-	-	+	-	-	-	+	±	-	+	±	-	+	±	-	+	-	±	+	-	±	-	-	+	-	-
7	+	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	+	-	+	±	-	+	-	-	+	-	±	-	-	±	-	-
8	+	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	+	-	+	±	-	+	-	±	+	-	+	±	-	+	±	-
9	+	-	-	-	+	±	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	±	-	+	±	±	-	-	+	-	-
10	+	-	-	-	+	-	-	+	±	-	+	±	-	+	-	-	+	-	-	±	-	±	-	-	+	-	-

(註 H:毛髮 一は脱毛 十は発毛 K:痂皮 D:組織欠損)

着色を見た。注入後7日目頃には全例に皮膚と筋層との癒着を生じ、17~18日目頃より徐々に注射部の脱毛を生じた。この脱毛部の大きさは $3 \times 5 \text{ mm}^2$ から $10 \times 7 \text{ mm}^2$ で、ほぼ中央に大きさ約 $1 \times 2 \text{ mm}^2$ の小潰瘍を生じ痂皮の附着を見るが、漸次時日の経過と共にその大きさを増し、 $5 \times 5 \text{ mm}^2$ より $10 \times 10 \text{ mm}^2$ にまで達し、30日目頃には軽度の組織欠損を認める様になった。この組織欠損は50日目頃高度に達し、以後次第に回復に向い、平均65日目頃には治癒傾向を示したが痂皮形成はその後尙40~50日程続いた。90日目頃には創傷部が淨化され、漸次皮膚の再生及び発毛を見る。又他臓器にはいづれも肉眼的変化は見られない。(表1)

ii. 病理組織学的所見

^{198}Au 注入後

11日目皮膚所見:真皮層に軽度の白血球,小円形細胞,大喰食細胞の浸潤が認められる他特記すべき所見はない。

46日目皮膚所見:痂皮形成を認め、その周囲に線維芽細胞の増殖,毛細血管の新生著明で肉芽組織の形成を認め、黒色顆粒を喰食した細胞浸潤を見る。又その周囲は浮腫状を呈し小円形細胞,大円形細胞の浸潤を認める。一部痂皮の剝離したあとと思われる潰瘍底が見られる。(図4)

91日目皮膚所見:真皮層に若い線維芽細胞著明

で毛細血管の新生が著明,又表皮層が数層に厚く増生しているのが見られ、ほぼ完成した肉芽組織形成が著明に進行している像を示す。

182日目皮膚所見:全く正常像を示す。(図5)

注入部以外の各臓器は肉眼的変化を示さぬが、 ^{198}Au を皮下に注入した際最も分布が高いのは肝臓である。従つて肝臓の組織学的所見をしると次の如くである。

肝所見:11日目に於ては星細胞が軽度に増殖し、黒褐色の ^{198}Au らしき顆粒を摂取しているが、肝細胞は正常である。46日目になると類洞内に白血球,小円形細胞浸潤が軽度に見られ、拡張した類洞内に白血球及び星細胞が小結節性に集合している部分が見られる。91日目では大型の円形細胞の結節性増殖巣が多数存し、類洞内にもこれに類似した細胞及び小円形細胞がびまん性に軽度に浸潤している。(図6)。182日目では著変を認めない。(図7)。

2) 400~600 μ c 注入群

i. 肉眼的観察所見

マウス27匹に1)と同様400~600 μ c/0.2cc注射,全例に該部に暗紫色の着色を見、7日目には前実験と同様に皮膚と筋層との癒着を生じ、14日目頃には数匹に注射部の脱毛を認め、平均16日目頃

第2表 400~600 μ c 皮下注入群皮膚肉眼的観察所見

観察日 数 動物 No.	7			21			35			49			63			77			91			105			119			
	H	K	D	H	K	D	H	K	D	H	K	D	H	K	D	H	K	D	H	K	D	H	K	D	H	K	D	
1	+	-	-	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	±	-	+	±	-	+	-	+	+	-	+	-	-	
2	+	-	-	-	+	-	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	±	-	±	-	-	±	-	-	±	±	-
3	+	-	-	-	+	±	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	±							
4	+	-	-	-	+	-	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	±	-	+	-	±	+	-	+	-	-	
5	+	-	-	+	+	-	-	+	±	-	+	+	-	+	±	±	+	±	±	+	+	-	±	+	-	+	±	-
6	+	-	-	-	+	±	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	±	-	+	±	-	-	+	-
7	+	-	-	-	+	±	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	±										
8	+	-	-	-	+	-	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+										
9	+	-	-	-	+	-	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-
10	+	-	-	-	+	-	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	±							

(註 H:毛髮 一は脱毛 十は発毛 K:痂皮 D:組織欠損)

は大部分脱毛を生じ(図1), 20日頃には脱毛部に痂皮の附着を認めた. その脱毛部の大きさはほぼ1)と同様である. 又少数例に軽度の組織欠損を生じ, 30日頃には殆んど全例にこの組織欠損を認める様になり(図2), 40~50日頃1)群と同じく組織欠損は高度に達し, 漸次回復に向うが, この群では80日頃に組織欠損消退し, 100日頃になって始めて注射部に発毛を認める(図3). この成績から400~600 μ c/0.2ccの注入量では難治の潰瘍を作らない量であることを知った(表2).

ii. 病理組織学的所見

¹⁹⁸Au 注入後

11日目及び46日目の皮膚所見: 1)群のそれと同所見を呈した.

68日目皮膚所見: 表皮の欠損, 痂皮を認め, その下に小円形細胞浸潤が認められた. 一部再生しつつある部分は細胞層が厚く, その下に肉芽形成の傾向を認め前群に比較して量的皮膚障害は強い.

101日目皮膚所見: 表皮層に再生像を認めるが一部組織欠損があり痂皮の附着を見, この下に肉芽組織が認められる. 線維芽細胞は幼若で肉芽組

第3表 1mc 皮下注入群皮膚肉眼的観察所見

観察日 数 動物 No.	7			21			35			49			63			77			91			105			119			
	H	K	D	H	K	D	H	K	D	H	K	D	H	K	D	H	K	D	H	K	D	H	K	D	H	K	D	
1	+	-	-	-	+	+	-	+	±	-	+	±	-	+	±	-	+	+										
2	±	-	-	-	+	+	-	+	+	-	+	±	-	+	+	-	+	+	-	+	±	-	+	-	-	±	-	
3	+	-	-	-	+	+	-	+	±	-	+	±	-	+	±													
4	±	-	-	-	+	+																						
5	+	-	-	-	+	+	-	+	±																			
6	+	-	-	-	+	+	-	+	±	-	+	±	-	+	±	-	+	+	-	+	+	-	+	±	-	-	+	-
7	+	-	-	-	+	+	-	+	±	-	+	±																
8	+	-	-	-	+	+	-	+	±	-	+	±	-	+	+	-	+	+	-	+	+							
9	+	-	-	-	+	+																						
10	+	-	-	-	+	+	-	+	±	-	+	±	-	+	+	-	+	+										

(註 H:毛髮 一は脱毛 十は発毛 K:痂皮 D:組織欠損)

織の間には白血球，金顆粒を吸収した組織球細胞の浸潤が認められる。

136日目皮膚所見：表皮の再生，真皮，皮下組織の線維芽細胞の増殖による肉芽形成を認め，周囲に白血球の浸潤を認める。

肝に於ては前群と殆んど変化なく，肝細胞には著変をみない。

3) 1 mc 注入群

i. 肉眼的観察所見

マウス23匹に1)と同様1 mc/ 0.2cc注射，全例に該部に暗紫色の着色を見，4～5日頃に該部皮膚と筋層との間に癒着を見る。この群ではすでに8日目頃より脱毛を認め，同時に痂皮の附着を見る。脱毛部の大きさは8×8ないし12×8 mm²程度より12×10 mm²程に及ぶ様になる。組織欠損も早く15日目頃より生じ，最初6×6 mm²程度のものが日を経るに従い高度となり，10×8 mm²程に達する。100日以上生存したものが2匹あるが尙皮膚の回復を見ず，140日に於ても該部に脱毛を見ない。しかし組織欠損及び痂皮は消退する。これより1 mc/ 0.2ccが注入出来る最大限量であることを知った。(表3)。

ii. 病理組織学的所見

¹⁹⁸Au 注入後

11日目皮膚所見：真皮層より皮下組織にかけて膨化及び軽度の浮腫があり，又軽度の白血球，淋巴球の浸潤，金顆粒を喰食した大喰食細胞が浸潤し，一部軽い鬱血及び出血が見られる。表皮は欠損し，その下に肉芽組織の形成のあるところがあり，こゝにも金顆粒を喰食した大喰食細胞が存する。

60日目皮膚所見：皮下組織にヘマトキシリンエオジンで染つた菌塊が所々に存し，その周囲に軽度の肉芽形成が見られる。筋肉の間及び真皮層に白血球，小円形細胞の浸潤があり，脂肪組織の間に金顆粒をみる。

102日目皮膚所見：皮下組織に線維化した癒着組織があり，その間に線維芽細胞，軽度の白血球浸潤，組織球細胞が散在し，多少炎症像が残つている。

肝に於ては前二群とはほぼ同様で肝細胞自身には著変を認めない。

2. ¹⁹⁸Au の体内分布及び局所分布

前実験と同様に体重約15 gのマウス臀部皮下に¹⁹⁸Au 100 μc/ 0.2cc注入後7日目にこれを撲殺し注入局所，肝，脾，腎，心及び肺を摘出しトーションバランスで秤量後湿性灰化し，一定条件のもとに G.-M. 計数管にて夫々のカウント数を計数した。その結果臓器分布を各臓器1 g当りに換算して比較すると表4の如く注入局所に99.13%とゞまり，肝に0.48%，次いで脾，腎に0.12%，肺，心に0.05%で良く注入局所にとゞまることが判明した。

第4表 ¹⁹⁸Au 皮下注入時体内分布 (組織1 g当り counts/min. 及びその比率)

臓器	counts/min.	%
局所	1501820	99.18
肝	7530	0.48
脾	1790	0.12
腎	1770	0.12
肺	640	0.05
心	710	0.05

又注入局所の分布状態をマクロオートグラフ，マイクロオートグラフで検した処，0.2ccでは約1 cm²の拡がりをもち，且均等に分布していることも判つた(図8，9)。これは亦潰瘍を形成した際概ねこの大きさに達するものが多いこととよく一致している。

これによると¹⁹⁸Auを皮下腫瘍に注入する場合，このような注入量で他臓器中で最も集り易いのは肝であるが，この組織像によると前記のように高度の障碍は認められず，従つて¹⁹⁸Auの腫瘍内注入は危険でなく可能であると解することが出来た。

マウス皮下注入で最も安全なのは400～600 μc/ 0.2ccであるが，注意して注入すれば1 mc/ 0.2cc位も可能であり，又この際他臓器に対する影響も殆んど心配することなく使用出来ることを知った。

B. 血管周囲，肝臓，胃壁注入実験

^{198}Au 1 mc の皮下注入を人体の表在性腫瘍に適用させる場合、それがたまたま血管に近く存していたり、又癒着している例もあることを考慮にいれなければならない。又手術時に転移病巣、切除不能病巣等にも注入を要することもあり、それらは屢々主要血管との癒着を伴うことが多く、従つて放射線の血管に及ぼす影響を検査する必要もあり、又肝転移巣或いは切除不能胃腫瘍への ^{198}Au 応用を考慮し、血管周囲、肝、胃への注入実験も試みた。このような実験的研究はまだ報告に接しない。

1. 血管、肝臓、胃壁に及ぼす作用

a. 実験方法

体重約 2 kg の家兎を使用した。

血管周囲注入群では 8 匹は耳静脈周囲、4 匹は皮膚切開を加え頸動脈周囲、15 匹は股動脈周囲に ^{198}Au 500 μc , 1 mc / 0.2 cc を注入し、1 カ月後撲殺し病理組織学的に観察した。

肝臓注入群では 5 匹に腹壁切開を加え肝に ^{198}Au 1 mc / 0.2 cc を注入し、1 カ月後撲殺し病理組織学的に観察した。

胃壁注入群は 5 匹に腹壁切開を加え胃壁に ^{198}Au 1 mc / 0.2 cc 注入し、1 カ月後撲殺し、その変化を病理組織学的にしらべた。

b. 実験成績

1) 血管周囲注入群

耳静脈周囲注入例に於ては注入後該部に淡黒色の着色が見られ、1 カ月後に注入部の脱毛及び落屑形成が見られる。又注入部より末梢にも所々に落屑形成がある。頸部、鼠蹊部に於ては血管周囲組織に黒色顆粒の沈着をわづかに認めるのみで耳静脈周囲注入群に比して肉眼的に著変を認めない。

病理組織学的にも血管壁には特記すべき変化なく、耳静脈注入例では皮下注入と同じく表皮の萎縮、真皮、乳頭層の浮腫、真皮、皮下にかけて橢円形細胞増殖、線維芽細胞の増殖のみである。又股動脈周囲注入例に於ても動脈周囲結合織内に浮腫、軽度の小円形細胞浸潤及び金顆粒を摂取した大喰食細胞の浸潤、増殖を認め、淋巴管の拡大及

びその中にエオジンに淡染した淋巴液の貯留を認めるのみで、血管壁組織は内、中、外膜共正常で、弾力線維の断裂、増殖等異常像は全く認められない(図10)。

2) 肝注入群

肝注入後 1 カ月で撲殺、1 例に皮膚と腹膜が癒着し膿瘍形成を認めたが之は手術時の感染によるものと考える。1 例に肝注入部が白色癭痕組織となつていた他肉眼的に著変を認めない。

病理組織学的には癭痕形成を示したものでは線維癭痕組織の間に肝細胞の集団が存し、細葉構造がみだれ、又軽度の鬱血が存する。癭痕組織の間に偽胆管の形成が見られる。肝細胞及び星細胞には形態学的な変化を見出しえない(図11)。

3) 胃壁注入群

胃壁注入後 1 カ月で撲殺、肉眼的には明瞭な金顆粒の沈着を認めず、その他の肉眼的変化もない。

病理組織学的には 1 例にごく軽度のカタル性炎症を粘膜に認めたのみで他に著変をみない。(図12)

2. ^{198}Au の体内分布及び局所分布

家兎の鼠蹊部股動脈周囲、肝、胃壁に ^{198}Au 1 mc / 0.2 cc を注入し 7 日後体外より G.-M. 管を用いて注入局所、肝部、脾部、頸部よりの β 並びに γ 線の 1 分間のカウント数を計測した。各群と

第5表 ^{198}Au 鼠蹊部注入時体内分布(体外より計数)

部位	counts/min.	counts/min.
鼠蹊部	57492	28476
肝部	1421	4486
脾部	1689	5612
頸部	132	3496

第6表 ^{198}Au 肝注入時体内分布(体外より計数)

部位	counts/min.
肝部	11993
脾部	5403
鼠蹊部	1553

第7表 ^{198}Au 胃壁注入時体内分布 (体外より計数)

部位	counts/min.
胃部	2487
肝部	2871
脾部	2326
頸部	887

第8表 ^{198}Au 胃壁注入時体内分布 (組織1g当り counts/min. 及びその比率)

臓器	counts/min.	%
胃局所	462254	94.0
肝	20686	4.3
脾	5678	1.2
腎	1696	0.3
肺	910	0.2
胸腺	128	0.0
心	120	0.0

第9表 ^{198}Au 肝注入時体内分布 (組織1g. 当り counts/min. 及びその比率)

臓器	counts/min.	%
肝	48936	91.2
脾	2604	4.8
胸腺	941	1.8
胃	514	0.9
腎	442	0.8
肺	204	0.4
心	50	0.1

も肝, 脾に比較的分布が多い (表5, 6, 7).

次に家兎を注入7日後撲殺し, 肝及び胃壁注入例につき, その肝, 胃, 脾, 肺, 心, 腎及び胸腺の1gをトーションバランスで秤量, 後湿性灰化し, 一定条件の下に G.-M. 管にてその1分間のカウント数を計測した. 何れも注入局所に90%以上存し, 次いで脾或いは肝に分布をみる (表8, 9).

又注入局所分布をシンチレーションレイトメーターを利用して描記し, 中心部を100%とすればそこより5mm離れた所で90%, 1cmで60%, 2cmで15%の線量分布を得た. (図13).

血管周囲, 肝, 胃へ ^{198}Au を1mc/0.2cc注入

した場合でも危険は全くない. 局所分布は注入量の90%以上ではあるが皮下注入より体内分布はやや広くなり, 肝注入により脾への分布密度は4.8%で高く, 胃注入の場合は肝, 脾にも4.3%及び1.2%の分布率がみられる. しかし1mcの少量では細胞変化は起らない.

C. エールリツヒ腹水癌皮下移植腫瘍内注入実験

マウス皮下及び家兎血管, 肝, 胃への ^{198}Au 注入実験から, 1mc/0.2ccの ^{198}Au 注入の安全性を証し得た. 特にマウス皮下実験から回復しうる皮膚障害は1mc以下であることも判つた. Sherman⁴⁾ はマウスに2mc以上の ^{198}Au を使用し, その過照射により全例の死亡をみ, 腫瘍をもつたマウスでは1.5mc以上で生存しなかつたと述べている.

しかし果して1mcでどの程度腫瘍に肉眼的又は組織学的な破壊を惹起するか, これは ^{198}Au の注入治療に関して重要な問題となる.

0.2cc注入による組織1gへの滲透が腫瘍組織1gを破壊しうる線量を与えることが出来るか否かをエールリツヒ皮下移植腫瘍を indicator として次の実験を試みた.

1. 腫瘍に及ぼす作用

a. 実験方法

Aと同条件のマウスを用い, その臀部皮下にエールリツヒ腹水癌 (以下 E.T. と略す) マウスの腹水0.04~0.06ccをツベルグリン注射針にて移植し, 移植後7~10日目, 即ち腫瘍の大きさ平均 $7 \times 7 \times 7 \text{ mm}^3$ の E.T. に ^{198}Au 300 μc , 500 μc , 1mc/0.2ccを可及的腫瘍内に均等に分布する様, 腫瘍内及び腫瘍周囲, 腫瘍底部に注入した. この際注射針孔より ^{198}Au が逆流することがあるので, 刺入箇所は1箇所としたが腫瘍が大きい場合は2箇所とした. その後経日的に肉眼的, 病理組織学的に観察した. 又他臓器の中, 前実験成績より比較的カウント数の多かつた肝について組織学的にしらべた. 組織標本はヘマトキシリンエオジンで重染色を行つた. 尚腫瘍の容積は (横径 \times 縦径 \times 高さ) で計算した.

第10表 300 μ c 腫瘍内注入群 肉眼的観察所見

観察日 動物 No.	14			28			42			56			70			84			98			112			126		
	T	K	D	T	K	D	T	K	D	T	K	D	T	K	D	T	K	D	T	K	D	T	K	D	T	K	D
1	+	-	-	±	+	-	-	+	+	-	-	+	+	+	-	+	±	-	+	±	-	-	-	-	-	-	-
2	+	±	-	±	+	-	-	+	-	-	-	±	±	±	±	+	+	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	+	-	-	±	-	-	±	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	+	-	-	±	-	-	±	±	-	±	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	+	+	+	+	+	+	±	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	-	-	+	±	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	+	+	-	+	+	+	±	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	+	+	-	±	+	-	+	+	+	±	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	+	-	-	-	±	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ko. 1	±	-	-	±	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ko. 2	±	-	-	±	+	+	±	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ko. 3	±	-	-	±	+	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ko. 4	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ko. 5	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

(註 Ko: 対照 T: 腫瘍 一は消失 十は腫瘍有り K: 痂皮 D: 組織欠損)

b. 実験成績

1) 300 μ c 注入群

i. 肉眼的観察所見

E.T. の大きさ平均 $7 \times 7 \times 7 \text{ mm}^3$ のもの30匹に ^{198}Au 300 μc / 0.2cc 注入し、5匹は対照として無処置のまま放置した。対照群はどれもその腫瘍の大きさは日を経つに従つて漸増し、2週後にはその径において2~3倍となり、3週後には3~4倍、4週後には4~6倍となつた。又半数は25日頃死亡し、最長の生存期間は48日である。

治療群では7匹に ^{198}Au 注入後2週頃より腫瘍の縮小乃至消失が認められた。ことに7匹の中、外部より觸診で腫瘍の消失を見たものが6匹あつた。しかしこの中3匹は4週目頃死亡した。又一時腫瘍の觸知しえなくなつた1匹は2カ月後に再び腫瘍を觸れる様になつた。1匹は4カ月後にも腫瘍の再発を見なかつた。他の例に於ても腫瘍の増大の速度は対照群に比しどれも緩徐で、腫瘍の發育抑制効果が見られた。(表10)。

ii. 病理組織学的所見

^{198}Au 注入後5日目腫瘍: 腫瘍細胞の増殖が見られ、その一部は完全な壊死に陥り、この壊死巣

の周囲に未だ健全な腫瘍細胞巣があり、この塊の間に壊死巣が帯状入り込んで見られる(図14)。

21日目腫瘍: 觸診で腫瘍を觸れえなかつたが解剖の結果内部へ腫瘍が浸潤していたもので腫瘍細胞は一部壊死に陥り、周囲に殆んど線維化した肉芽形成が見られ、腫瘍内にもこの肉芽組織が入り込んでいる。

300 μc の ^{198}Au でも E.T. に及ぼす腫瘍破壊効果は可成り高いが、完治したのは1例のみで、他のマウス E.T. では未だ腫瘍細胞の残留をみると、 ^{198}Au の注入量の不足を物語っている。肝ではやゝ星細胞多く、金顆粒が見られ、靜脈に大型の円形細胞の結節性集合像が見られる。

2) 500 μ c 注入群

i. 肉眼的観察所見

E.T. の大きさが1)と同様平均 $7 \times 7 \times 7 \text{ mm}^3$ のもの27匹に ^{198}Au 500 μc / 0.2cc 注入し、12匹に2~3週後腫瘍の縮小乃至消失を見た。腫瘍の消失した9匹の中3匹に2.5カ月後再び腫瘍を觸知した。腫瘍の増大のしかたは1)群より時間的にやゝ緩徐で、腫瘍の消失したものの中3匹は3

第11表 500 μ c 腫瘍内注入群 肉眼的観察所見

観察日数 動物 No.	14			28			42			56			70			84			98			112			126					
	T	K	D	T	K	D	T	K	D	T	K	D	T	K	D	T	K	D	T	K	D	T	K	D	T	K	D			
1	+	-	-	±	-	-	-	+	+	-	±	+	-	-	+	±	+	+	±	+	+									
2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	+	+																		
3	+	+	+	+	+	+	+	+	+																					
4	+	-	-	+	+	+	+	+	+	±	+	+																		
5	-	-	-	-	+	±	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	±	±	-	-	-	-	-	-						
6	+	-	-	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	±	-	+	+	-	+	+									
7	+	-	-	±	+	+	-	+	+	-	+	+	+	+	+	±	+	+												
8	±	-	-																											
9	+	-	-	±	+	+																								
10	+	-	-	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	±	-	±	±	-	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ko. 1	±	-	-	±	+	-																								
Ko. 2	±	-	-	±	+	+	±	+	+																					
Ko. 3	±	-	-	±	+	±																								
Ko. 4	±	-	-																											
Ko. 5	±	-	-																											

(註 Ko: 対照 T: 腫瘍 ±は消失
+は腫瘍有り K: 痂皮 D: 組織欠損)

～4カ月後も腫瘍を觸知していない(表11).

ii. 病理組織学的所見

198Au 注入後17日目腫瘍: 腫瘤を觸知し組織学的に膿瘍を認め、その周囲に線維芽細胞の増殖した肉芽組織の形成が見られ、一部に大形で円形で、核の比較的明るい結節性の腫瘍細胞の増殖巣が見られる。

18日目腫瘍: 腫瘤を觸知しえないが膿瘍が存し、その周囲に細胞反応軽度で大喰食細胞が金顆粒を喰食し、膿瘍の外側に胞体の不規則に膨化した腫瘍細胞があり、一部は壊死に陥っている。この壊死病巣は腫瘍細胞と思われる大きな細胞で、その周囲に肉芽形成が認められる。

24日目腫瘍部: 腫瘤を觸知せず、従つて腫瘍細胞は認めない。肉芽組織の形成があり、その周囲皮下組織は浮腫状で、金顆粒を喰食した細胞が認められる(図15)。

98日目腫瘍部: 腫瘤を觸知せず、腫瘍細胞は認められない。

この成績から 300 μ c 群に比して可成り E.T. への効果が高くなっている。しかし未だ腫瘍細胞が残ることもある。

肝では大型の円形細胞の結節性巣を認め、この細胞の増殖巣を見、且血管周囲にも認められ、類洞内の星細胞は金顆粒を喰食し、その数は正常である。

3) 1 mc 注入群

i. 肉眼的観察所見

E.T. の大きさ平均 $7 \times 7 \times 7 \text{ mm}^3$ のもの10匹に 198Au 1 mc/ 0.2cc 注入し、7匹に腫瘍の縮小乃至消失を見た。腫瘍の縮小乃至消失のしかたは 1), 2) 群より早い、組織欠損も顕著である。一旦消失して後再発をみたものが1匹ある。又前2群より生存日数が短い。觸診で腫瘍の消失した2匹に解剖により尙腫瘍を認めた(表12)。

ii. 病理組織学的所見

198Au 注入後17日目腫瘍: 腫瘍組織の中央に壊死病巣を認め、又崩壊した白血球浸潤があり、その周囲に線維化した菲薄な肉芽巣をみる。

38日目腫瘍部: 腫瘍細胞なく、軽度の肉芽組織の形成、軽度の白血球、小円形細胞の浸潤がある。

肝では星細胞数がやゝ多く、顆粒をとつている他著変を認めない。

第12表 1mc 腫瘍内注入群 肉眼的観察所見

観察日 動物 No.	14			28			42			56			70			84			98			112			126		
	T	K	D	T	K	D	T	K	D	T	K	D	T	K	D	T	K	D	T	K	D	T	K	D	T	K	D
1	+	-	-	-	+	+	-	+	+																		
2	+	+	+	±	+	+	-	+	+	-	+	+															
3	+	+	±	-	+	+																					
4	-	+	±	-	+	+	-	+	+	+	+	+															
5	+	+	-	+	+	+																					
6	+	+	+																								
7	+	+	+																								
8	-	+	+	-	±	+	-	±	+	-	+	+	-	+	+												
9	+	+	+	-	±	+	-	+	+	-	-	+	-	+	+	-	+	+									
10	+	+	+																								
Ko. 1	+	-	-	+	+	-																					
Ko. 2	+	-	-	+	+	+	+	+	+																		
Ko. 3	+	-	-	+	+	±																					
Ko. 4	+	-	-																								
Ko. 5	+	-	-																								

(註 Ko: 対照 T: 腫瘍 -は消失
+は腫瘍あり K: 痂皮 D: 組織欠損)

第13表 ¹⁹⁸Au 腫瘍内注入時体内分布 (組織1g当り counts/min. 及びその比率)

臓器	counts/min.	%
腫瘍	2975870	98.67
肝	28570	0.94
脾	6920	0.23
腎	3470	0.11
肺	800	0.02
心	380	0.01
血液	900	0.02

この成績から1mc 群では前2群に比し、腫瘍の縮少乃至消失を来するのが早い、組織欠損も著明で、早期に死亡するものが多い様である。従つて E.T. マウスでは1mc は過剰線量であると考えられる。

2. ¹⁹⁸Au の体内分布及び局所分布

E.T. マウスに ¹⁹⁸Au を300μc/2.2cc 腫瘍内注入した時の体内分布をA. 2. 実験と同様、G.-M. 管にてカウントしたものを各臓器1g当りに換算して比較してみると、局所に98.67%、肝に0.94%、脾に0.23%、次いで腎、肺、心にごく僅か分布することが判つた(表13)。

第14表 ¹⁹⁸Au 腫瘍内注入時体内分布 (組織1g当り counts/min. 及びその比率)

臓器	counts/min.	%
腫瘍	181400	62.4
肝	92720	31.9
脾	12920	4.4
腎	1900	0.7
肺	1640	0.6

又局所分布を同様にマクロ及びマイクロオートグラフを用いて検したが、マクロオートグラフで腫瘍部に一部黒化欠損部が見られた(図16, 17)。1例に局所に62.4%、肝に31.9%、脾に4.4%の分布を見たものがある(表14)。

これは注入時に血管内に一部注入したか、或いは腫瘍が血管にとんでいるためにおこつたものと考えられる。このことは臨床上注入治療に当り注意すべき問題となる。

小括

1) ¹⁹⁸Au の皮膚に及ぼす作用は300μc/0.2cc 注入群31匹では17~18日頃より注入部の脱毛、小潰瘍、痂皮形成をみる。30日頃組織欠損を生じ、50日頃高度に達するが、65日頃には大部分治

癒傾向を認め、90日頃には浄化を示し、12匹に皮膚の再生、発毛をみる。400~600 μc /0.2cc注入群27匹に於ては前者とほぼ同所見を呈し、6匹に100日頃より皮膚の再生、発毛を見る。1mc/0.2cc注入群23匹では前2群に比し、脱毛、組織欠損の発生が早く、且強度で2匹に皮膚の再生をみたが発毛するに至らない。又肝にはいづれも著変を見出し得ぬ。

皮下注入時の ^{198}Au の体内分布をしらべると、大部分注入局所にとどまり、ごくわずか肝、脾に移行する。又局所をマクロオートグラフでしらべると0.2ccでほぼ均等に1 cm^2 の拡がりをもつている。

以上の成績からマウス皮下注入で難治性の潰瘍を作らない安全な注入量は400~600 μc /0.2ccであり、注意して注入すれば1mc/0.2ccが可能であるが、マウスに於ては死亡するものが多くなっている。又この際他臓器に対しては殆んど心配なく使用しうる。

2) 血管周囲、肝、胃へ ^{198}Au 1mc/0.2cc注入した場合でも、家兎の実験に於ては何等危懼すべき危険はない。局所分布は注入量の90%以上ではあるが、皮下注入と異り、体内分布が高くなり、肝、胃注入の場合脾或いは肝、脾に可成りの分布が見られ、1mcの少量の場合は細胞学的変化がない。

3) マウスエールリツヒ腫瘍に及ぼす作用は全例とも対照に比し腫瘍の発育抑制効果を認め、平均 $7 \times 7 \times 7 \text{mm}^3$ の腫瘍に対し、300 μc /0.2cc注入群では30匹中1匹、500 μc /0.2cc注入群では27匹中6匹に腫瘍の消失をみた。又1mc/0.2cc注入群では10匹中5匹に腫瘍の消失をみたが、壊死乃至組織欠損が顕著で、且生存期間が前2群に比し短い。E.T. マウスに於ては1mcは過放射線量である。

マウス腫瘍内注入時の ^{198}Au の体内分布をしらべると、皮下注入時と同様大部分局所にとどまり、わずかに肝、脾に分布する。しかし1匹に可成り高率に肝に分布したものがあつた、このことは臨床的に腫瘍内注入治療に当り血管内注入等注意

すべき問題が存すると考えられる。

II. ^{198}Au コロイド液による悪性腫瘍治療の臨床的研究

緒言

^{198}Au を最初に臨床上に応用したのはHahn et al.²⁾³⁾で、ホチキン氏病、淋巴肉腫等の悪性腫瘍の治療に有効であると報告した。その後多数の学者により人体悪性腫瘍に ^{198}Au が用いられたが、その多くは癌性肋、腹膜炎に対しての使用である。悪性腫瘍の組織内注入治療は子宮⁴⁾、前立腺¹²⁾、その他に対して行われている。その何れも20~150mc 或いはそれ以上という大量の ^{198}Au を使用している。

著者は基礎的動物実験によつて独自の注入量と注入法を考え、乳癌術後淋巴腺転移及び皮下再発腫瘍、口腔、咽頭、喉頭腫瘍及びその他癌の淋巴腺転移等表在性の肉眼で観察しうる腫瘍に対し腫瘍内注入を行い、 ^{198}Au の悪性腫瘍に対する効果を臨床的に研究した。

A. 対象及び注入方法

選んだ対象は腫瘍の大きさが何れも米粒大より鳩卵大位迄の小腫瘍を主とし、一部X線深部治療で効果のなかつたものも含んでいる。対象を次の3群に分類した。

I群は ^{198}Au 単独使用群で、乳癌術後皮下再発小腫瘍及び頸部、腋窩部淋巴腺転移腫瘍、口腔、咽頭、喉頭部の悪性腫瘍等である。

II群はX線治療、テレラジウム治療等を行い、未だ残存する浸潤或いは腫瘍等で、 ^{198}Au を併用治療する群である。

III群は根治出来る望みは全くないが、放射線治療を行い効果のあがらなかつた腫瘍に対して ^{198}Au を用いた群である。

注入方法はツベルクリン注射器を使用し、針は $1/32$ 針或いは腰椎穿刺針を使用した。余り太い針を用いると注入部の針穴より ^{198}Au が逆流するので注意しなければならない。 ^{198}Au を滅菌蒸留水で適當の濃度に稀釈し、腫瘍の大きさより体積を概算し(横径 \times 縦径 \times 高さ cm^3)、組織1g当り1~1.5mcを注入した。 ^{198}Au よりの放射線は90~

95%がβ線である為、その組織内飛程はわづか数mmにすぎず、従つて腫瘍に出来る限り均等に線源を分布させる様1カ所に 300~500 μ c/0.2ccで0.5~1cm間隔で腫瘍の中央、周辺及び腫瘍の底部にも注入した。この際必ず血液の逆流の有無を確かめ血管内流入を極力さけた。

B. ^{198}Au の体内分布及び局所分布

^{198}Au 注入後24時間及び1週後に体表面より局所、肺、肝、脾、膀胱部に G.-M. 管をあて、そのカウント数を計測したが第15, 16表の如く、肝、脾、肺に主として分布する。しかしHidalgo et al.¹²⁾の云う如く体表面より分布をしらべると、注射部からの γ 線放射により、それが幾分加算されて正確を期し難い欠点がある。著者の動物実験に於け

第15表 ^{198}Au 腫瘍内注入後24時間に於ける体内分布

部位	counts/min.	counts/min.
左 肺 部	179	109
右 肺 部	329	93
肝 部	1204	1075
脾 部	381	472
膀 胱 部	79	73
大 腿 部	0	0

(体外部より G.-M. 管にて計数)

第16表 ^{198}Au 腫瘍内注入後7日に於ける体内分布

部 位	counts/min.
左 肺 部	619
右 肺 部	503
肝 部	785
脾 部	265
膀 胱 部	0
大 腿 部	0

(体外部より G-M管にて計数)

る灰化による計測によつても、肝、脾、肺に ^{198}Au の分布が高かつたが人体に於ても同じ結果をみる事が出来る。

局所の分布状態をコリメイトしたシンチレーションレイトメーターで描記すると図の如く、中心を100%とすれば1cmで50%、2cmで25~20%に減弱している。

C. 治療成績

対象を肉眼的に確認出来る腫瘍に限つたので、

治療効果の有無は腫瘍の縮少度によつて判定した。これによると第17表に示す如く I 群に於ては全例に有効であるが、 ^{198}Au 滲透が不十分な故か腫瘍の消失を見ながら後に再発をみた例がある。即ち注入後 2.5か月して16例中2例に再発を見た。II 群に於ても全例に腫瘍の縮少及び消失が見られた。X線照射又はラジウム照射後、更に線量を附加したいが、皮膚障碍の心配される場合にも、何んらの皮膚障碍もなく、g 当り 80000rep. 前後の線量を本 ^{198}Au 注入により追加しうることは治療効果を一層高めることが出来る。III 群に於ては本質的に放射線感受性が低い故もあつて、局所に対して僅少の効果しか期待出来なかつた。(表18, 19, 20, 図20, 21, 22)

第17表 ^{198}Au 腫瘍内注入治療成績

群	例数	有効		無効	再発
		縮少	消失		
I	16	4	12	0	2
II	15	8	7	0	0
III	9	6	0	3	0

^{198}Au の局所注入は前述のように転移腫瘍が多いために注入腫瘍への一次効果は著明に認められるが、遠隔成績の向上は期待出来なかつた。即ち原発部位の癌増悪により死亡する場合が多い。

D. 副作用

1. 宿酔症状

症例40例中には宿酔症状を認めたものは全くない。

2. 血液像

著者の行つている ^{198}Au の注入量では40例中白血球減少を認めたものは1例もない。その一部は第21表の如くである。

3. 肝機能

B.S.P. による肝機能検査では注入前及び注入後顕著な変化は認められない(表21)。

4. 局所作用

3例を除いて全例に注入部の淡黒色の着色及び

第18表 ^{198}Au 腫瘍内注入法による第I群治療成績

症例No.	部 位	効 果	生存期間	死亡原因
1	喉 頭 癌	+	2 ヲ月	増悪
2	乳癌術後右頸部リン巴節転移	卅	25 ヲ月	転移増悪
3	喉 頭 癌	卍	2 ヲ月	増悪
4	後 咽 頭 癌	卅	4 ヲ月	増悪
5	後 咽 頭 癌	卅	3 ヲ月	増悪
6	左乳癌術後皮下再発腫瘍	卍	11 ヲ月	増悪
	〃 左腋窩リン巴節転移	卅		
7	左乳癌術後左腋窩リン巴節転移	卅	32 ヲ月生存中	
8	左乳癌術後皮下再発腫瘍	卅	28 ヲ月生存中	
9	左乳癌術後皮下再発腫瘍	卅	14 ヲ月	増悪
10	左乳癌術後皮下再発腫瘍	卅	13 ヲ月生存中	
11	咽頭癌右側胸部転移	+	1 ヲ月	増悪
12	右乳癌術後右頸部リン巴節転移	卅	22 ヲ月	増悪
13	左乳癌術後皮下再発腫瘍	卅	12 ヲ月生存中	
14	左軟口蓋肉腫	卅	4 ヲ月生存中	
15	右軟口蓋リン巴肉腫	卅	6 ヲ月生存中	
16	右乳癌術後皮下再発腫瘍	卅	4 ヲ月生存中	
	〃	卅		

注入量 1 ~ 1.5mc/g +, 卍: 腫瘍の縮小, 卅: 腫瘍の消失

第19表 ^{198}Au 腫瘍内注入による第II群治療成績

症例No.	部 位	効 果	生存期間	死亡原因
1	左乳癌術後左腋窩リン巴節転移	卅	25 ヲ月	増悪
2	左乳癌術後左腋窩リン巴節転移	卅	36 ヲ月生存中	
3	悪性甲状腺腫術後再発腫瘍	卅	39 ヲ月生存中	
4	肺癌右頸部リン巴節転移	卅	5 ヲ月	増悪
5	肺癌右頸部リン巴節転移	卅	6 ヲ月	増悪
6	子宮癌右鼠蹊部リン巴節転移	+	5 ヲ月	増悪
7	肺癌右頸部リン巴節転移	卍	2 ヲ月	増悪
8	下顎部軟骨肉腫	+	8 ヲ月	増悪
9	右 咽 頭 癌	卍	2 ヲ月	増悪
10	右 咽 頭 癌	+	1 ヲ月	増悪
11	左 涙 腺 癌	+	2 ヲ月	増悪
12	悪性甲状腺腫術後再発腫瘍	卅	10 ヲ月生存中	
13	軟 口 蓋 癌	卅	6 ヲ月生存中	
14	軟 口 蓋 肉 腫	卍	2 ヲ月	増悪
15	舌 根 部 癌	卅	6 ヲ月生存中	

注入量 1 ~ 1.5mc/g. +, 卍: 腫瘍の縮小, 卅: 腫瘍の消失

軽度の落屑を見る程度で危懼する反応はみられぬ。又粘膜下に注入した例では注入後約1週間反応性の腫脹乃至浮腫を認めるが間もなく消退する。Botsford et al.¹⁴⁾ は ^{198}Au の50mc以上使

用例に骨髓の変化を認めた事を報告し、又その他の学者も白血球減少を報じているが何れも大量使用の場合にのみこのようなことが起る。著者も初期に甲状腺癌再発例に30mcを用い、該部に難治

第20表 ^{198}Au 腫瘍内注入法による第Ⅲ群治療成績

症例 No.	部 位	効 果	生存期間	死亡原因
1	直 腸 癌	+	3 ヶ月生存中	
2	喉頭癌左頸部リンパ節転移	-	1 ヶ月	増悪
3	喉 頭 癌	+	2 ヶ月	増悪
4	右乳癌術後右腋窩リンパ節転移(右腕浮腫)	+	4 ヶ月	増悪
5	右 頸 部 肉 腫	+	3 ヶ月	増悪
6	子 宮 癌	-	5 ヶ月	増悪
7	直腸癌術後外陰部再発腫瘍	+	9 ヶ月	増悪
8	胃癌左頸部リンパ節転移	-	3 ヶ月	増悪
9	悪性甲状腺腫術後右頸部腫瘍	+	4 ヶ月生存中	

注入量 1 ~ 1.5mc/g. - : 無効, + : 腫瘍の縮小

第21表 ^{198}Au 腫瘍内注入治療後白血球数及び肝 B.S.P. の変化

症 例	病名及び注入部位	注入量	検査項目	治療前	治療後 1 週	治療後 1 月
1	乳癌術後腋窩リンパ節転移及び皮下再発腫瘍	1mc	白血球数	3700	3500	3500
			B.S.P. (45分後)	0%		0%
2	咽 頭 癌	6.7mc	白血球数	8900	8000	7500
			B.S.P. (45分後)	5%		15%
3	左乳癌術後頸部リンパ節転移	1.08mc	白血球数	4500		5300
			B.S.P. (45分後)	0%		0%
4	悪性甲状腺腫術後再発腫瘍	30mc	白血球数	4800	4700	4800
			B.S.P. (45分後)	5%		5%
5	軟口蓋淋巴肉腫	6.7mc	白血球数	7500	7000	6400
			B.S.P. (45分後)	0%		0%

性の潰瘍を形成し、13ヵ月後に漸く癒痕治癒した例を経験している。又1例に ^{198}Au 注入後約2週頃より該部に発赤(6×10cm²)、灼熱感を生じたが3週後消退し、その部に痂皮の附着をみた例がある。

小括

1) 乳癌術後再発皮下小腫瘍及びリンパ腺転移腫瘍、口腔、咽頭、喉頭腫瘍並びにその他悪性腫瘍のリンパ腺転移腫瘍等の表在性小腫瘍40例に ^{198}Au を腫瘍内注入治療し、一次効果の有効例37、無効例3の成績を得た。しかし遠隔成績の向上は期待出来なかつた。

2) ^{198}Au は注入局所に大部分沈着するが、一部は肝、脾、肺に分布する。

3) 副作用は殆んどないが軽度の炎症及び浮腫を来すことがあり、大量を用いると難治性潰瘍を

生ずるので腫瘍組織1g当り1~1.5mcを腫瘍の大きさに応じ数カ所注入が適当である。

総括並びに考按

放射線の癌治療は体外照射法と体内照射法とに分つことが出来る。体外照射は遠距離照射が主体となつてゐるが、この遠隔照射法はそれがX線、 ^{60}Co 或いは ^{137}Cs の何れを問わず、目的とする部位以外にも均等な線量分布をなし、周囲の健康組織に可成り広範に照射する。之に反し体内照射の場合、殊に ^{198}Au の如きβ線を主とした照射では注入部位以外は著しく線量が少く、同時に容積線量が少いことが大きな特徴である。又遠隔照射では目的部位に所要線量を投与するには皮膚障壁をみることは行へない。

^{198}Au を1mc注入するとその線量はMarinelli et al.²⁸⁾の式より、

$D_{\beta} = K_{\beta} C$ e.r. (e.r.: equivalent roentgen)

$K_{\beta} = 88\bar{E}_{\beta} T$ e.r. per $\mu\text{cd/g}$.

D_{β} : total dose (e.r.) C : μc

\bar{E}_{β} : average energy per disintegration of β rays (Mev.)

T : half-life (days)

即ち、 D_{β} 76000e.r. となり、 β 線の R.B.E. (relative biological effectiveness) が γ 線と同じであるので、1 mc ではその附近の腫瘍致死線量以上を照射出来、注入された部位及び β 線の飛程内は完全に癌を破壊することが出来る。従つて遠隔照射治療の外に ^{198}Au の組織内注入即ち内部照射は Rn シード、Ra 針、 ^{60}Co 針等と共に癌放射線治療上是非検討しなければならぬ課題である。

1) マウス皮下注入実験から、 ^{198}Au 注入により脱毛、潰瘍形成、痂皮の附着をみ、100~300 $\mu\text{c}/0.2\text{cc}$ 注入群では31匹中12匹に90日頃より、400~600 $\mu\text{c}/0.2\text{cc}$ 注入群では27匹中6匹に100日頃より皮膚の再生、毳毛を認め、1 mc/0.2cc 注入群では23匹中2匹に100日頃より組織欠損消退、皮膚の再生を見た。マウス皮下注入にあつては1 mc/0.2ccが潰瘍の恢復しうる最大量であることが判つた。又体内分布を見ると、その99%は注入局所に留り、0.2ccで約1 cm^2 の拡がりをもち、均等に分布している。又肝には注入量の0.48%、脾には0.12%が移行することを知り得た。この僅少量では組織学的には肝並びに脾に著変を見出さない。

2) 血管、肝、胃に及ぼす作用を見ると、家兎に於ては ^{198}Au の500 μc 、1 mc/0.2cc注入により1カ月後殆んど著変を認めず、僅かに1匹に肝に癒痕形成がみられた。又体内分布をみると、体外より G.-M. 管で測定したものでは肝、脾に比較的多く、又摘出臓器1gについての分布では局所に90%以上が留まり、肝、脾には僅少量の移行をみるのみである。従つてこのような臓器に ^{198}Au の応用は可能である。Hahn et al.²⁹⁾は犬に ^{198}Au 10mc/kg を2~3週間隔で数回静脈内注射し、肝に26000~88000rep. の照射をみ、2~3カ月

後その部に線維症及び実質の障害があつたと報告している。

3) 次に皮下実験で証し得た1 mc/0.2ccの量で腫瘍にどの程度の効果があるかを実験すると、マウス E.T. に及ぼす作用は各群とも対照に比し、腫瘍の発育を抑制し、腫瘍の縮小乃至消失を来した。300 $\mu\text{c}/0.2\text{cc}$ 注入群では30匹中1匹、500 $\mu\text{c}/0.2\text{cc}$ 注入群では27匹中6匹に腫瘍の消失を見た。又1 mc/0.2cc 注入群では10匹中5匹に腫瘍の消失を見たが、壊死乃至組織欠損が顕著で且生存期間が前2群に比し短かつた。Sherman⁴⁾は扁平上皮癌を移植したマウスで腫瘍の容積を $\frac{1}{2} D^3$ (D は直径)として計算し、腫瘍1cc当り200~300 μc で完全に治癒したと報告しているが、著者は腫瘍の容積を(横径×縦径×高さ)で計算し、E.T.の大きさ平均 $7 \times 7 \times 7 \text{mm}^3$ のものに300 μc 、500 μc 、1 mc を注入した実験で腫瘍の消失、生存期間等を考え、500 $\mu\text{c}/0.2\text{cc}$ 注入群、即ち腫瘍1g当り1.5mcが適用法があるように考えられる。然し全例の治癒がみられなかつたので ^{198}Au 注入のみで満足することは出来ず、この他に外面照射の附加が必要である。この理由は線量の腫瘍内乃至周囲に於ける分布が全く均等でなく、変性崩壊を遂げぬ腫瘍細胞の遺残がおこるためであろう。又 Shermanはマウスに於ては腫瘍の有無に拘わらず2 mc 以上の使用は過照射により全部死亡し、1.5mc 以上使用した腫瘍をもつた動物も生存しなかつたと云つてゐる。

4) 乳癌術後再発皮下小腫瘤及び淋巴腺転移腫瘍、口腔、咽頭及び喉頭腫瘍並びに其の他悪性腫瘍及びその淋巴腺転移腫瘍等の表在性小腫瘍をもつた患者40例に ^{198}Au を腫瘍内注入法により、腫瘍組織1g当り1~1.5mc 使用し、有効例37、無効例3の成績を得た。

線量の計算は Marinelli et al. の式を用い組織1g当り ^{198}Au が均等に分布されるならば、1 mc で76000rep. を放射することになる。

腫瘍内に ^{198}Au を注入治療する際の投与線量に関しては一致した報告を見ず、Hahnはg当り約20000rep. と云い、Wheeler et al.¹⁾は腫瘍



Fig. 1. ^{198}Au 500 μc 皮下注入14日後脱毛を認める



Fig. 2. ^{198}Au 500 μc 皮下注入30日後脱毛, 組織欠損瘻皮を認める

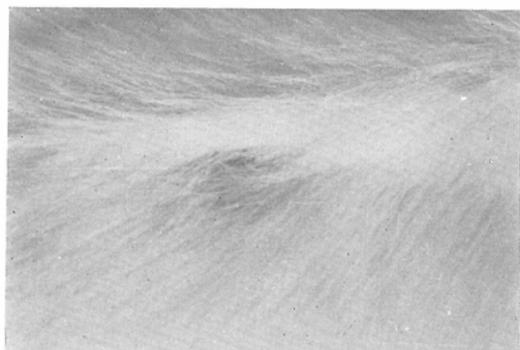


Fig. 3. ^{198}Au 500 μc 皮下注入 120日後皮膚回復し 発毛を見る



Fig. 4. ^{198}Au 300 μc 皮下注入46日後表皮欠損, 瘻皮形成, 白血球浸潤及び結合線浮腫を呈す

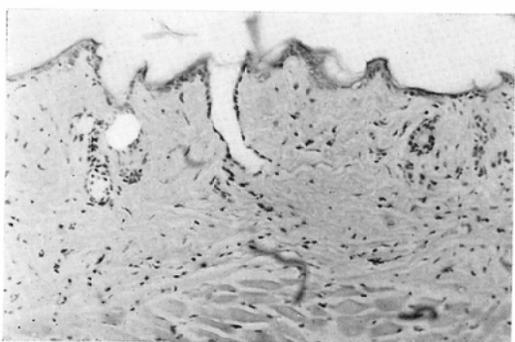


Fig. 5. ^{198}Au 300 μc 皮下注入 182日後皮膚正常像を示す

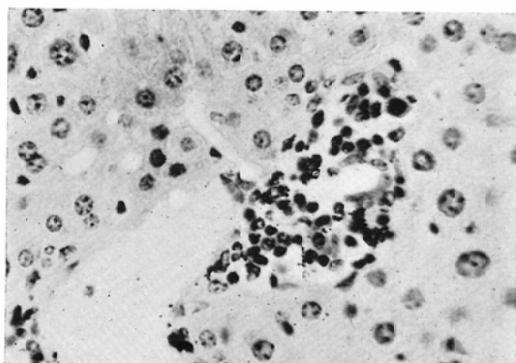


Fig. 6. ^{198}Au 300 μc 皮下注入91日後肝類洞内に大型の円形細胞を認める

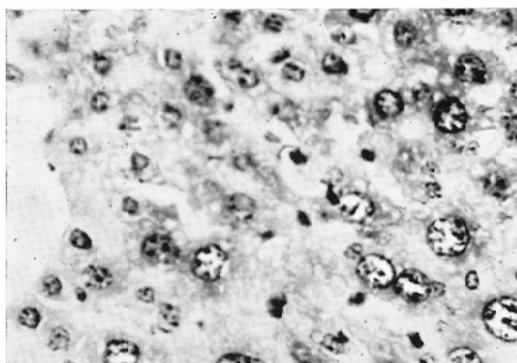


Fig. 7. ^{198}Au 300 μc 皮下注入 182日後肝著変を認めず

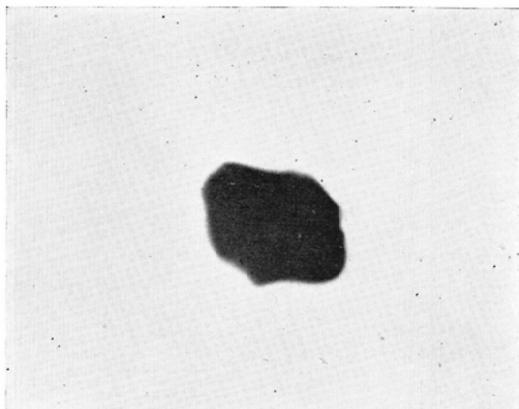


Fig. 8. ^{198}Au 100 μc / 0.2cc 皮下注入時局所マクロラジオオートグラム

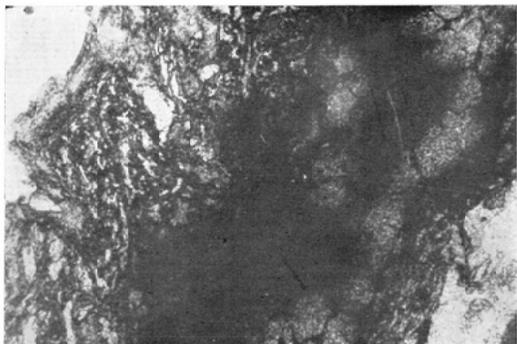


Fig. 9. ^{198}Au 100 μc 皮下注入時局所マイクロラジオオートグラム

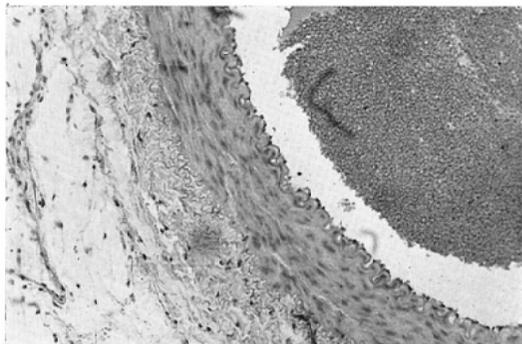


Fig. 10. ^{198}Au 1mc/ 0.2cc 家兎血管周囲注入1ヵ月後血管壁に著変を認めず

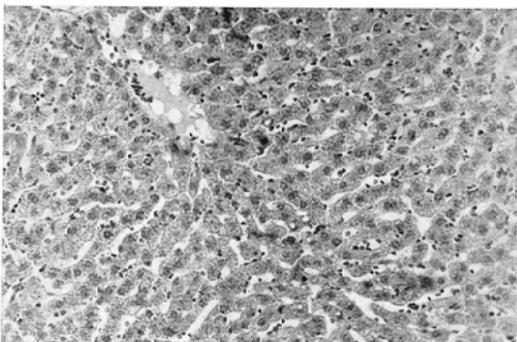


Fig. 11. ^{198}Au 1mc/ 0.2cc 肝注入1ヵ月後小円形細胞軽度浸潤, クッペル氏星細胞の軽度増殖を認める

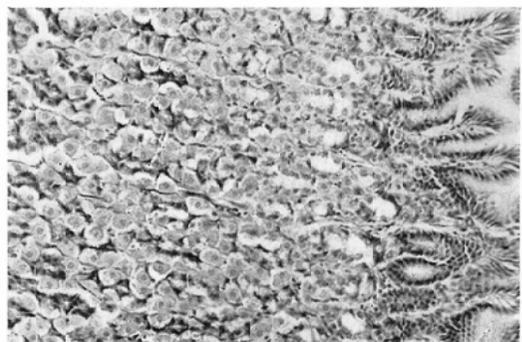


Fig. 12. ^{198}Au 1mc/ 0.2cc 胃壁注入1ヵ月後胃壁に著変を認めず

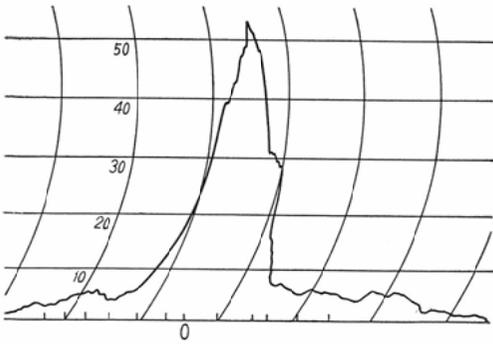


Fig. 13. 家兎血管周囲 ^{198}Au 注入時局所線量分布曲線

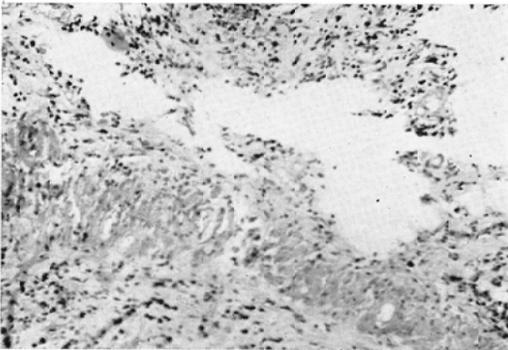


Fig. 15. ^{198}Au 500 μc 腫瘍内注入24日後腫瘍細胞認められず

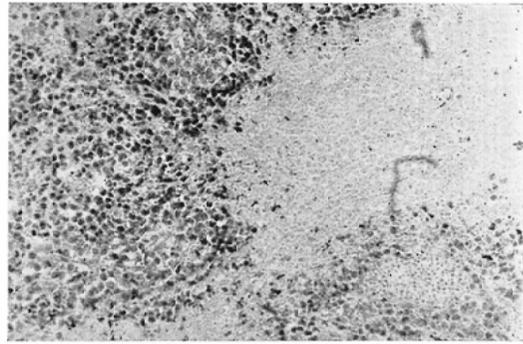


Fig. 14. ^{198}Au 300 μc 腫瘍内注入5日後壊死巣の周囲に未だ腫瘍細胞集がみられる

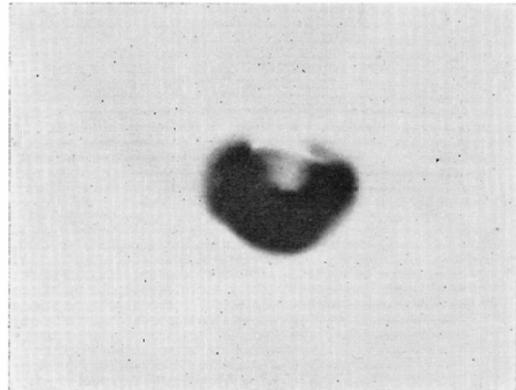


Fig. 16. ^{198}Au 300 μc / 0.2cc 腫瘍内注入時局所マクロラジオオートグラム

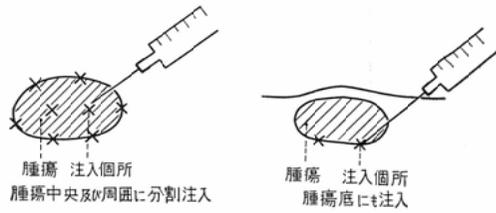


Fig. 18. ^{198}Au 腫瘍内注入法

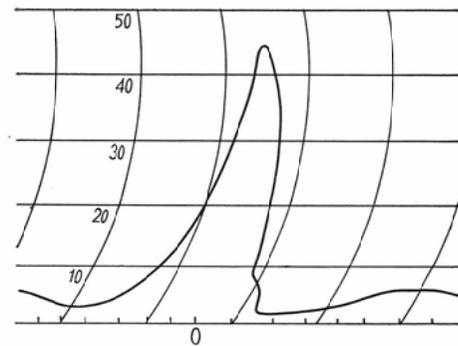


Fig. 19. 人体に於ける ^{198}Au 局所線量分布曲線

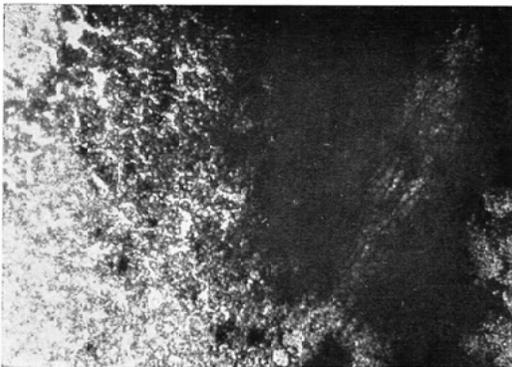


Fig. 17. ^{198}Au 300 μc 腫瘍内注入時局所マイクロラジオオートグラム

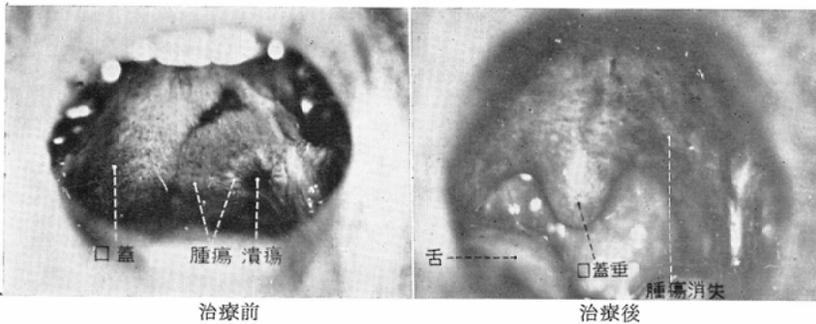


Fig. 20. 軟口蓋肉腫に 1.5mc/g の ¹⁹⁸Au 局所注入治療施行

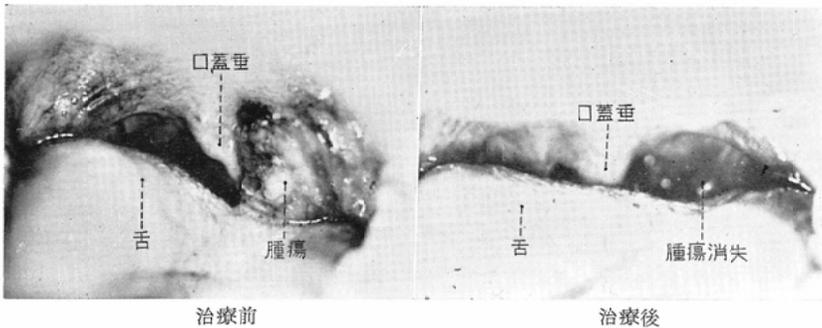


Fig. 21 咽頭癌に1.5mc/g の ¹⁹⁸Au 局所注入治療施行



Fig. 22. ¹⁹⁸Au による潰瘍形成

には 100mc を越えないで腫瘍に入るだけの液を投与し、線量の制限をしなかつたと報告している。Hart¹¹⁾ は g 当り 20mc を注入、Flocks et al.³³⁾ は g 当り 2 mc を注入している。

¹⁹⁸Au の人体悪性腫瘍注入時の体内分布を体外より G.-M. 管を用い計測すると、動物実験と同様大部分が局所に留まり、ごく一部が肝、脾、肺に分布していることが判つた。又局所分布状態

をシンチレーションレイトメーターで描記し、中心部を 100% とすれば、5 mm の所で 90%、1 cm で 50%、2 cm で 15% の線量分布を示した。Sheppard et al.²⁾²⁶⁾ は白血球、ホチキン氏病及び各種癌の末期患者に ¹⁹⁸Au を静脈内に注入し、死後その分布を検べ、心筋を基準として、脾に 93~ 430 倍、肝に 28~ 800 倍、腎に 1.9~ 26 倍、その他には低く、流血中には注射後 30 分で完全に消失すると述

べている。Thomas et al.²⁷⁾は悪性腫瘍に注入した際、その区域淋巴節の細網内皮系細胞により喰食されると報じている。又 Harsha⁵⁾は tracer dose の ^{198}Au が流血中に注入されると10時間後には大きなコロイド粒子 (150~300 μ) の高濃度が肝、脾に見られ、小さな粒子 (10~100 μ) は肺、淋巴腺に見られ、組織内に注入すると97%がその組織に留まるといつている。体外より G.-M. 管を使用して分布をしらべることは注射部からの放射による計数値により不正確になることはまぬがれない¹²⁾が、肝に対する影響を注意する上では充分意義があると考える。

副作用は白血球数については一過性の軽い白血球減少を来すものがあるが、それらはいづれも X 線、或いは ^{60}Co の併用照射を受けており ^{198}Au のみによるとは云い難い。又肝 B.S.P. に於ても著変を認めていない。初期に30mc 使用した患者に1年1カ月で治癒した難治性潰瘍を生じたものがあり、又軽度の炎症、浮腫を来したものもある。Botsford et al.¹⁴⁾ 及びその他の報告²⁰⁾²¹⁾²²⁾²³⁾は骨髄の hypoplasia、軽度の肝機能障害等の副作用を報告しているが、いづれも20~100mc 或いはそれ以上の大量使用によるものである。

以上の研究により著者は ^{198}Au の腫瘍内注入法で、腫瘍のg当り1~1.5mc を使用し、腫瘍の大きさ5g以下のものを対象に選び、簡易に、しかも何等の副作用の心配もなく、又腫瘍に大線量を投与し、皮膚及び周囲健康組織に障害を与えず、腫瘍の治療成績を向上させることが出来た。

結 論

1) ^{198}Au のマウス皮下注入により生ずる潰瘍の治癒しうる安全量は400~600 μc /0.2cc/cm²で、最大量は1mc/0.2cc/cm²である。

2) ^{198}Au 1mc/0.2ccで家兎血管に著変を認めない。

^{198}Au 1mc/0.2cc肝注入により1例に癭痕形成が見られる。

^{198}Au 1mc/0.2cc胃壁注入により胃壁に著変をみない。

3) マウス E.T. 注入実験により、腫瘍1g当り ^{198}Au 1.5mc が適量であることを知った。

4) ^{198}Au の組織内注入実験で、その90%以上が局所に留まり、ごく一部が肝、脾、肺に分布するが、組織学的には著変を認めない。

5) 肉眼で見うる表在性小腫瘍に、腫瘍組織1g当り1~1.5mc の ^{198}Au を注入治療し、40例中37例に有効であつた。

6) ^{198}Au の腫瘍内注入法による悪性腫瘍の治療は X 線、Ra., ^{60}Co 等の外部照射源或いは Ra 針、Rn シード、 ^{60}Co 針等の γ 線組織内照射源に比し、皮膚及び腫瘍周囲健康組織の障害を心配することなく腫瘍に大線量を投与出来る。

7) 本治療では特記すべき副作用なく、安全に治療し、悪性腫瘍の放射線治療成績の向上をはかることが出来た。

(本論文の要旨は日本医学放射線学会第9回中、四国、第54回関西合同部会及び第17回日本医学放射線学会総会に於て発表した)。

稿を終るに 臨み御指導と御校閲を賜つた恩師植林教授に深甚の謝意を捧げ、直接御指導と御援助を戴いた木村助教授並びに教室員諸兄に厚く感謝します。又病理組織学的所見については第一病理学教室(主任家森教授)松浦覚博士の御教示をうけたことを深謝します。

文 献

- 1) Wheeler H.B. et al.: Ann. Surg., 141: 208, 1955—
- 2) Sheppard C.W. et al.: J. Lab. & Clin. Med., 32: 1437, 1947. —
- 3) Hahn P.F. et al.: J. Lab. & Clin. Med., 32: 1442, 1947. —
- 4) Sherman A.I. et al.: Am. J. Roent., 64: 75, 1950. —
- 5) Harsha W.N.: West. J. Surg. Obstetr. & Gyne., 59: 358, 1951. —
- 6) Soule S. D.: West J. Surg. Obstetr. & Gyne., 61: 297, 1953. —
- 7) Sherman A.I. et al.: Am. J. Roent., 66: 624, 1951. —
- 8) Andrews G.A. et al.: Ann. Surg., 137: 375, 1953. —
- 9) Wheeler H.B. et al.: Arch. Surg., 65: 283, 1952. —
- 10) Storaasli J.P. et al.: Surg., Gyne. & Obstetr., 96: 707, 1953. —
- 11) Hartl H.: Fortschr. Röntgenstrahlen., 85: 610, 1956. —
- 12) Hidalgo J.U. et al.: Am. J. Roent., 72: 658, 1954. —
- 13) Ter-Pogossian et al.: Am. J. Roent., 74: 116, 1955. —
- 14) Botsford T.W. et al.: J.A.M.A., 151: 788, 1953. —
- 15) Moses C. et al.: Cancer, 8: 417, 1955. —
- 16) Chang C.H. et al.: Am. J. Roent., 77: 486, 1957.

— 17) King E.R. et al.: *Am. J. Roent.*, 68: 413, 1952. — 18) Fisher E.R. et al.: *Am. J. Med. Science*, 223: 502, 1952. — 19) 石川七郎他: 胸部外科, 12: 740, 1959. — 20) Seaman W.B. et al.: *J.A.M.A.*, 153: 630, 1953. — 21) Andrews G.A. et al.: *Cancer*, 6: 294, 1953. — 22) 山下久雄: アイソトープ 医学的应用技術, 161, 昭31. 地人書館. — 23) Kepp R.K. et al.: *Deut. Med. Wochens.*, 80: 19, 1955. — 24) Cowan I.I. et al.: *Am. J. Obstetr. Gyne.*, 69: 312, 1955. — 25) Hahn P.F. et al.: *Brit. J. Radiol.*, 31: 240, 1958. — 26) Low-Beer: *Clin. use*

of radioactive isotopes. Springfield. 1950. — 27) Thomas C.G. et al.: *Surg. Gyne. & Obstetr.*, 103: 51, 1956. — 28) Marinelli L.D. et al.: *Am. J. Roent.*, 59: 260, 1948. — 29) Hahn P.F. et al.: *Am. J. Roent.*, 77: 476, 1957. — 30) Hahn P.F. et al.: *Brit. J. Radiol.*, 26: 595, 1953. — 31) Rubinfeld et al.: *Am. J. Roent.*, 76: 367, 1956. — 32) Muller J.H.: *Schweiz. Med. Wochens.*, 84: 509, 1954. — 33) Flocks R.H. et al.: *J. Urol.*, 71: 628, 1954. — 34) 山下久雄他: 治療, 35: 84, 昭28. — 35) 山本登: 日医放誌, 19: 2185, 1960.

Experimental and Clinical Studies on the Treatment of Malignant Tumor with the Intratumor Injection of a Radioactive Colloidal Gold Solution

By

Ichihei Matsumoto

(Director: Prof. Kazuyuki Narabayashi)

Department of Radiology, Kobe Medical College

The effectiveness of radiotherapy for malignant tumors can be increased by the intratumor injection of a ^{198}Au colloidal solution.

But when the tumor is situated in the subcutaneous region, a very refractory ulcer is caused by a careless administration of this solution.

In the present investigation the effective, but non-ulcer-producing dose of the solution was determined through animal experiments; and further drawing on the results of these experiments, the solution was clinically applied to malignant tumors in order to obtain better therapeutic results.

1) 0.2 c.c. of a ^{198}Au colloidal solution, when subcutaneously injected, spread in a circle measuring 1 cm. in diameter. The maximum usable dose of ^{198}Au colloidal solution was 1 mc.. When this dose was used, an ulcer was produced, but it was curable.

2) One mc./0.2 c.c. of a ^{198}Au colloidal solution was injected into the liver, the perivascular tissue and the stomach wall of the rabbit, but no marked changes occurred in them.

3) The Ehrlich tumor subcutaneously transplanted was treated by the injection of a ^{198}Au colloidal solution. An adequate dose was considered to be 1.5 mc./g..

4) A ^{198}Au colloidal solution, when given in 1.5 mc. quantities per g. of tumor tissue, proved effective in 92.5% of 40 clinical cases of superficial tumor.

5) Over 90% of a ^{198}Au colloidal solution injected into the tissue stayed at the site of injection; the remaining small amount distributed in the liver and the spleen.

6) No marked side effects were observed.