



Title	放射線とMitomycin C の併用療法
Author(s)	石田, 哲哉; 高橋, 直彦; 近藤, 健爾 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1962, 22(7), p. 847-853
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/16177
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

放射線と Mitomycin C の併用療法

神戸医科大学放射線医学教室（指導 植林和之教授）

石田 哲哉, 高橋 直彦, 近藤 健爾, 木村 修治

(昭和37年8月22日受付)

Radiation Therapy Combined With Mitomycin C

By

Tetsuya Ishida, Naohiko Takahashi, Kenji Kondo, Syuji Kimura

Department of Radiology, Kobe Medical College (Director, Kazuyuki Narabayashi)

During one year and ten months from June 1960, to April 1952, 68 patients with malignant tumors received radiation therapy combined with Mitomycin C in our clinic.

The results were as follows:

1. Fourteen cases (20.6%) showed complete disappearance of tumor shadow or regression of tumors to hardly unpalpable size. In 32 cases (47.1%) apparent regression of tumors were observed. In 22 patients (32.4%) no regression of tumors, even their enlargement were observed (Table 2).

2. Time of administration of Mitomycin C, that is before, during and after radiation therapy, showed no difference on the effects of the therapy (Table 3).

3. In 53 cases, it was able to discriminate the effects of Mitomycin C and radiation. In 26 cases, both Mitomycin C and radiation were effective, in 5 cases radiation was effective but Mitomycin C was ineffective. In only 1 case, radiation was ineffective, while Mitomycin C was effective. In 21 cases neither Mitomycin C nor radiation were effective. Therefore Mitomycin C should not always be administered to the patient who does not respond to radiation therapy (Table 4).

4. We could not recognize the difference of the effects of combination therapy between primary lesions and metastatic tumors, or between cancer and sarcoma (Table 4).

5. Leucopenia as side effect appeared in greater numbers in combination therapy than in radiation therapy alone. Thrombocytopenia and bleeding in subcutane and digestive organs also appeared 2-3 times more frequently in combination therapy than in radiation therapy alone. These side effects have no correlation to the effect of combination therapy, and no disturbances in liver function and serum protein were observed (Table 5,6,7).

1. 緒言

放射線療法は手術療法と並んで悪性腫瘍に対する有力な武器であり、発生部位、組織像、進展の程度により2者を単独に又は併用することによつ

て根治療法としての顕著な成績が得られる。最近の放射線治療法殊に Radioisotope 及び Super-voltage 領域の進歩は注目すべきものがあり、今後の治療成績の向上が期待されている。併しながら

らこれら2方法は何れも局所療法であるため広範な浸潤、遠隔の転移等に対しては対症療法として用い得るのみで根治療法としての限界を否定出来ない。

一方化学療法は全身的療法としての意味が大きく、既に作用機序の異なる種々の薬剤が症例に応じて用いられ、かかる効果が得られている。とは云いながら本法は未だ根治的療法と云い得る段階には達していない。

我々は局所療法としての放射線療法と、全身的療法としての化学療法との併用を試みることにより治療効果の上昇を期待し、更に癌疾患の多様性に鑑み作用機序の異なる2つの治療法を併用することに興味をもつてきた。Mitomycin C(以下MCと略す)は本邦の奏等により発見された抗生物質で既に諸家の臨床成績が報告され効果的な薬品とされている。今回は放射線とMCを併用した療法について得たいくばくかの知見を報告する。

2. 対象

放射線治療とMCによる併用症例は昭和35年6月より昭和37年4月迄の1年10ヶ月間の外来及び入院患者の中91例である。疾患別症例数は癌59例、肉腫32例であつて、Table 1に示す通り肺癌が19例で最も多く乳癌術後再発が12例、次で細網肉腫、淋巴肉腫、胃癌、甲状腺癌、舌癌、下腿骨肉腫、縫隔腫瘍の順になつてある。

Table 1. Summary of Cases
Total Cases 91

Cancer 59cases	Lung cancer	19
	P.O. relapse of mammary cancer	12
	Stomach cancer	6
	Malignant struma	4
	Tongue cancer	3
	Miscellaneous cancer	15
Sarcoma 32cases	Reticulosarcoma	11
	Lymphosarcoma	8
	Osteogenic sarcoma	2
	Mediastinal tumor	2
	Miscellaneous sarcoma	9

3. 併用法

(1) 放射線照射法

放射線の種類はX線単純照射法、X線篩照射法及び⁶⁰Co遠隔照射法であり夫々症例に応じて施

行した。

X線単純照射法は島律信愛号を用い、1回の空中線量は200～300r、照射は1～4門を用い総空中線量は2000～3500rである。X線篩照射法は同じく信愛号を用い面積比40%の篩を使用した。1回の空中線量は500r、照射は1～2門で1門当たりの総空中線量は8000～15000rになっている。⁶⁰Co遠隔照射は線源1000Cの島津製RT-2000型では線源病巣中心距離50cm又は75cmで用い、東芝製の240Cの気送式装置では線源皮膚間距離10cm及び25cmで用いた。1回病巣線量200r前後、症例によつては適宜固定、廻転及び振子照射法を採用した。総病巣線量は4000～8000rになつてゐる。

(2) Mitomycin C 投与法

MC投与には全例静脈内投与法を行つた。MCの紫色結晶2mgを含むアンプルに5ccの20%葡萄糖を加え、約60°Cの温水中で加温振盪しながら溶解し完全に溶解してから更に20%葡萄糖で稀釈し、全量が20ccになるようにして静脈内に注射した。この際血管外に漏れると激痛を訴えるばかりでなく後に壞死を残すので慎重に注射した。投与は毎日法を原則とし総量は20～70mgである。数例には1回4mg隔日法を用いた。猶総量20mgに達しないものはこの症例から省いた。

(3) 併用時期

併用時期については放射線療法を基準にして、

- i 放射線治療開始前にMCを投与。
- ii 放射線治療開始と同時、或いは放射線治療中に投与を始め放射線治療終了迄にMC投与を完了。
- iii 放射線治療終了後MC投与を開始。

の3つの場合が考えられるが、我々は併用時期を変えることによつて効果に差が現われる可能性を推考した。iの症例即ち放射線治療開始前MC投与は9例、iiの場合即ち放射線治療と同時MC投与は51例、iiiの場合即ち放射線治療後MC投与は31例である。尙放射線治療の前及び後夫々6週間以上の間隔をおいてMCを投与した症例は併用療法の枠からはずした。

4. 臨床成績

悪性腫瘍の治療成績が5年生存率をもつて検討

るべきは論をまたない。併し我々の併用症例は殆んどが末期癌であり又併用療法を開始してからの期間が未だ短いので今回は一次的な改善率をもつて臨床効果判定基準とした。

臨床効果判定については、腫瘍の大きさ、形状の変化、レ線像上の変化等の他覚的所見の他に、全身的、局所的自覚症の変化や諸検査成績が基準とされる。併し自覚症による効果判定には医師及び患者の心理的影響が大きく関与し成績が不正確になり易いので、こゝでは他覚的所見即ち視診、触診、レ線診断所見の3者を以て判定基準とした。この所見を著快、軽快、無効と表現し下記をもつて判定した。

著快：腫瘍が消失するか又は殆んど触れなくなつたもの

軽快：腫瘍の縮少の明瞭なもの。

無効：腫瘍の縮少が殆どないか、全く縮少しないか、或いは治療に抵抗して増大の傾向をもつもの。

放射線治療とMC治療の併用成績をTable 2に示した。即ち91例の併用症例中経過を観察することの出来た症例は68例である。著快は癌に7

Table 2. Results of Combined Radiation and Mitomycin C Therapy

Effects	Cancer	Sarcoma	Total	Percentage
remarkably improved	7	7	14	20.6
improved	20	12	32	47.1
ineffective	17	5	22	32.4
total	44	24	68	

例、肉腫に7例計14例で20.6%になる。軽快は癌に20例、肉腫に12例、計32例で47.1%に、又無効は癌17例、肉腫5例、計22例で32.4%に相当する。著快14例の内訳は、乳癌術後再発症例が4例、細網肉腫3例、淋巴肉腫2例、肺癌、頸部癌、腎盂癌、骨肉腫、縦隔腫瘍各1例である。

次にMC併用時期による成績を検討した。放射線治療開始前にMCを投与した症例は9例あるが、効果判定可能症例は5例であつて著快0、軽快2、無効3となつてゐる。放射線治療と同時に

MCを投与した症例は51例で、効果判定可能症例は37例、この中著快7、軽快21、無効9である。又放射線治療終了後MC投与症例は31例で、この中効果判定可能症例は26例あり、著快7、軽快10、無効9となつてゐる。これ等の成績をTable 3に示した。

併用療法においても治療効果を放射線によるものとMCによるものとに分けて観察し得る場合がある。即ち放射線治療前MC投与群でMCにより既に腫瘍の縮少の見られる場合、及び放射線治療後にMCを投与して腫瘍の他覚的推移を観察し得る場合である。更に放射線治療と同時にMCを投与する際にも上述の様に効果を分離して観察し得る場合がある。例えば次に述べる症例の如きである。

Table 3. Effects of Combined Radiation and Mitomycin C Therapy

Effects MC administered	remark- ably im- proved	improv- ed	ineffec- tive	total
before Redia- tion	0	2	3	5
during Radi- ation	7	21	9	37
after Radiat- ion	7	10	9	26

症例

前○こ○る、68才女子。2ヶ月前に右腋下の腫瘍に気付いた。徐々に増大したが疼痛等の苦痛がないので放置した。1ヶ月前より咳嗽を訴える様になり頑固で壳葉で軽快しないので医を訪れX線胸部撮影にて右肺門腫大を指摘されて当科を受診した。

体格中等、栄養普通の女子であるが、右頸下部に小指頭大、左頸下部に大豆大の腫瘍を触れる。右鎖骨上窩には大豆大から米粒大の腫瘍6個を、左鎖骨上窩には同様大きさのもの3個を触れる。右腋下部には鶏卵大の腫瘍1個の他小豆大から米粒大のもの5個、左腋下には大豆大の腫瘍3個を認める。右鼠蹊部には鳩卵大及び雀卵大の腫瘍夫々1個づつ及び豌豆大のもの5個を触れる。何れも硬く、一部融合性で移動性はかなり保たれている。胸部レ線像上右肺門部に腫瘍影を認める。右

腋下部から剥出した腫瘍の組織学的所見は細網肉腫であつた。

右腋下部に1回空中線量 200r 宛X線治療を開始、3日後よりMCを毎日 2mg宛投与を開始した。X線照射20日間3600r 照射で該部の腫瘍は全く消失した。MC 40mg投与後即ち投与開始25日後には非照射部位の腫瘍は軟化し縮少し又は完全に消失したものもあるが、未だ鼠蹊部の雀卵大以上のものは殆んど変化せず且左腋下に3個、左右鎖骨上窩に数個の小腫瘍を残した。又右肺門部腫瘍影はやゝ縮少したに止まつた。そこで左右鼠蹊部及び左腋下に同一条件でX線照射を行つたところ各門2400~3600r で消失した。併し、1ヶ月後未照射で腫瘍の少いまゝ放置してあつた左右頸下及び左右鎖骨上窩より腫瘍は増大し、且數を増し更に腹部に腫瘍を触れるに至つたが照射部位よりの腫瘍の発生は見られなかつた。

血液所見はMC投与終了時、白血球数は8000から4200に、栓球数は15万から68000に夫々減少したが赤血球数は280万から450万へ増加の傾向を示した。輸血及び輸液により白血球数は6000に、栓球数は15万に回復し赤血球数は450万のまゝであつた。この経過をFig. 1に模型的に示した。

この様に腫瘍数が部位を異にして2個以上あり全てに放射線照射を行うことの出来ない症例に遭遇する機会も多い。我々は化学療法のみの効果と放射線の効果を分けて観察出来る症例を選び出しTable 4 のように原発巣及び転移巣について夫々放射線及びMCの効果を検討した。こゝに有効とは効果判定基準の著快と軽快との合計である。

この様にして放射線とMCの効果を別々に判定することの出来た症例は53例で、放射線治療、MC治療共に有効に作用したと見られる症例が原発巣では10例、転移巣では16例計26例である。放射線が有効でMC治療が無効であると見做されるものが原発巣に対しては5例、転移巣では0例である。又放射線が無効でMCが有効と認められる症例は原発巣ではなく転移巣に1例見られるのみであり、両者共無効な例は原発巣では12例、転移巣では9例計21例である。

5. 副作用

MCの副作用は他の多くの癌化学療法剤と同様に白血球数減少が顕著である。著者等の如く放射線療法とMC投与を併用すれば副作用は夫々の単独使用と比べて遙かに高度になるのではないかとの懸念がある。副作用についても効果判定の際と同様自覚的所見は主観、暗示等により正確を欠くおそれがあるので、ここでは皮下、臓器内出血及び造血器に対する副作用即ち赤血球数、白血球数、栓球数を取り上げた。赤血球数、白血球数は治療前の数値の1/4減少をもつて減少と表現し、栓球数(Fonioによる)は1/2減少をもつて減少とした。

副作用を観察し得た症例は91例中53例である。赤血球数減少は3例(5.7%)に、白血球数減少は27例(50.9%)に、栓球数減少は17例(32.1%)に見られた。皮下及び消化器出血は6例(11.3%)に見られ、これらの所見の何れも見られない症例は14例(26.4%)である。又副作用と効果との関係も検索したがこれらをまとめてTable 5に示した。Table 6は同じ時期に放射線治療のみを行

Table 4. Effects of Combined Radiation and Mitomycin C Therapy

Effects	Radiation (+) MC (+)	Radiation (+) MC (-)	Radiation (-) MC (+)	Radiation (-) MC (-)	total
Primary lesion < Carcinoma Sarcoma	4	3	0	9	16
	6	2	0	3	11
	10	5	0	12	27
Metastatic lesion < Carciroma Sarcoma	7	0	1	7	15
	9	0	0	2	11
	16	0	1	9	26
Total	26	5	1	21	53

Table 5. Relations between Effects and Side Reactions of Combined Radiation and Mitomycin C Therapy

Side Reactions		53 Cases				
Effects		Anemia	Leucopenia	Thrombo-cytopenia	Bleeding	None
remarkably improved		1	6	7	1	2
improved		1	9	4	3	7
ineffective		1	12	6	2	5
total		3 (5.7%)	27 (50.9%)	17 (32.1%)	6 (11.3%)	14 (26.4%)

Table 6 Side Reactions of Radiation Therapy
40 Cases

	Anemia	Leuco-penia	Thrombocyto-penia	Bleeding	None
Cases	2 (5.0%)	15 (37.5%)	5 (12.5%)	2 (5.0%)	17 (42.5%)

Table 7 Serumprotein and Liverfunction

Serumprotein	< 6.1 g/dl	2/63	3.2%
Urobilinogen	increased	9/71	12.7%
B.S.P Test	>7.5%/30min.	1/54	1.8%
Serumcobalt Test	~R ₃ R ₄ ~	3/30	10.0%

つた症例から無差別に40例を選び出し、同一基準で副作用をみたものである。赤血球数減少は2例(5%)にみられ、白血球数減少は15例(37.5%), 血栓球数減少は5例(12.5%), 皮下、消化器出血は2例(5%)に見られる。

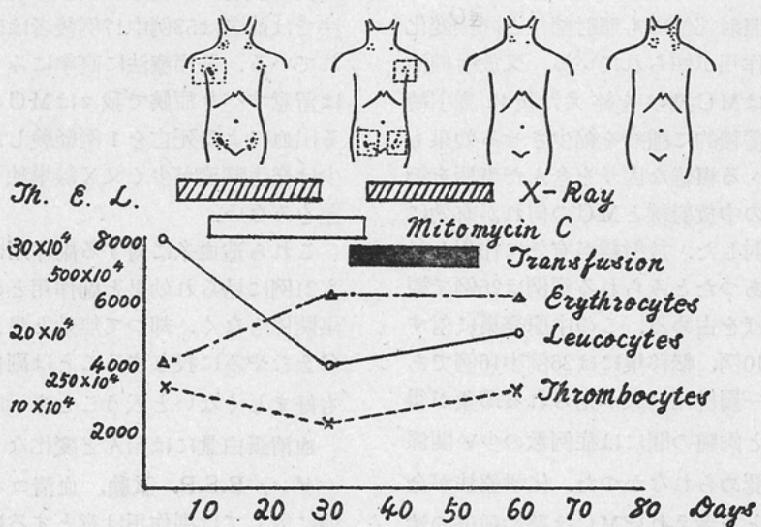
猶、其の他の副作用を血清蛋白量、尿ウロビリ

ノーゲン値、B.S.P. 試験、血清コバルト反応等として肝機能検査よりみた。この成績を Table 7に示した。血清蛋白量は減少して 6.0g/dl 以下になつたものは63例中2例、尿ウロビリノーゲンは増加したもの71例中9例、B.S.P 試験では45分値が 7.5%以上となつたものが54例中1例、血清コバルト反応は～R₃ R₄～になつたものが30例中3例である。

6. 総括、考按

悪性腫瘍に対する放射線療法と化学療法との併用に関して、実験的並に臨床的報告は国内外を問わず散見する。一般的に見て、放射線治療は手術と共に局所療法であり、化学療法は全身的治療が本来の姿である。このことから結核に於ける化学療法の進歩が結核手術の実をあげたように放射線治療に化学剤を併用すれば癌でも可成り治療

Fig. 1



成績を上昇させうと考えられる。又同じく結核においてストマイ、バス、ヒドラと云う3者併用治療は結核菌を3つの方面から攻撃することから当然治療成績を高めうる。それと似た形でNitrogen Mustard N-oxide, Thio-Tepa, 8-Azaguanin, Carzinophilin等との相互併用も単独制癌剤治療よりは有効率が高くなろうという印象が強い。しかし副作用の出現率ともからんで複雑な因子があつてデータの解析は困難であろう。現にMCは増子によれば動物実験成績から放射線併用による相乗効果の優れた薬剤とされている。

我々が放射線とMCを臨床的に併用した他覚的所見からみた臨床成績を総括すれば68例中著快14例、20.6%，軽快32例47.1%で有効率は46例67.6%，であり、相乗的効果は得られなかつたがいさゝか治療成績を向上させることが出来た。これを考案するに局所治療に全身治療をほどしたことには起因するものであろうと考えられる。

次に併用時期による効果の相違については臨床上有意の差は認められない。端的に云うを許されるならば放射線の効果がMCのそれよりはるかに優つていているためにMCとの併用を時期的に操作してみても治療成績に及ぼす影響が現われないのであろう。併し放射線治療前MC投与自験群は症例数が少ないのでこの点確定的でなく今後症例を増して結論を出したい。

放射線には非照射部位にも照射部位と同様変化の現われる遠隔作用が知られている。又放射線治療を終了し、或はMC投与を終えた後に猶引続き、換言すれば蓄積的に腫瘍を縮少させる効果も想定出来る、かゝる複雑な因子を含んだ事柄を無視して併用療法の中放射線とMCの何れが有効に作用したかを検討した。放射線が有効に作用し、MCも亦有効であつたとみられる症例は26例で観察可能症例の半ばを占める。この中原発巣に対するものは27例中10例、転移巣には26例中16例であり転移巣により一層併用効果が見られる印象が得られた。併し癌と肉腫の間には症例数の少い関係もあるが著差は認められなかつた。化学療法が全身療法であることを考えればMCは悪性腫瘍の治

療に放射線と併用して効果的な手段であると推定出来る。併し放射線療法が有効でMCが無効に終つた症例は転移巣ではなく原発巣に4例ある。更に、放射線が無効でMCが有効に作用したと見られる症例が癌に1例見られるのみである。このことはMCが選択的に細胞のDNA合成を阻害する事実、又放射線も同様DNA阻害作用を根本的作用機序とすると云うこと、この同一作用機転が前述の成績を生み出す原因ではなかろうか。従つて放射線治療にて必要にして充分な線量を与えてなお縮少の見られない症例にMC投与をむやみに行なうことは意味がないと思われる。

放射線療法と化学療法の副作用は重複することが多く、殊に白血球数の減少は注目され両者の併用はこれら副作用のため夫々の治療が共に不完全になりはしないかとの不安がある。白血球数減少は放射線治療単独の場合では40例中15例、37.5%に見られたが、MC併用症例では53例中27例50.9%にみられ、猶2例にMC投与終了後4～5日で著明な(1000以下)白血球減少を経験した。併用療法においては白血球に対する副作用を充分考慮しながら治療を行うと同時に治療終了後も注意を怠つてはならない。

栓球数減少及び皮下、消化器内出血は危険な副作用であるが、放射線治療単独では前者は40例中5例、後者は40例中2例に出現するに反し、併用法では前者は53例中17例後者は53例中6例にみられている。併用療法に高率にみられる。殊に出血は留意すべき症候で我々はMCの副作用と思われる出血による死亡を1例経験した。赤血球数の減少は発生頻度が少く又X線単独と併用治療の間に差をみない。

これら造血系に対する副作用は無効症例22例にも21例に見られ効果と副作用との間には何らの因果関係もなく、却つて無効と思える症例に対しMCをむやみに投与することは副作用の点からみても好ましくないと云うことを示唆している。

血清蛋白量には殆んど変化なく、尿ウロビリノーゲン、B.S.P. 試験、血清コバルト反応等肝機能に対しては副作用は意とするに足りない。

7. 要約

昭和35年6月より昭和37年4月迄の1年10ヶ月間に91例の悪性腫瘍患者に放射線、Mitomycin C併用療法を施行した。

1) 他覚的に腫瘍の縮少を指標として成績を検討したが、効果判定可能症例68例中著快、軽快、無効は夫々14例(20.6%) 32例(47.1%), 22例(32.4%)である。

2). 放射線療法前MC投与、放射線と同時MC投与、及び放射線治療終了後MC投与群相互間に効果の上の有意の差は認められない。

3). 放射線治療とMC治療の効果を別個に観察し得た53例中、両者共に有効な例は26例、放射線治療有効MC治療無効症例は5例、放射線無効MC有効例は1例、共に無効例は19例である。従つて放射線治療で無効な症例にむやみにMCを投与することは無意味に近い。

4). 原発巣と転移巣の間に併用療法による効果の差を認めない。

5). 副作用として白血球減少、栓球数減少及び出血は警戒せねばならない。而もこれらは効果と関係なく発生する。又血清蛋白量及び肝機能に著変は認められない。

稿を終えるに臨み、御指導をいたいた植林和之教授、並に御協力を戴いた河野通雄、釜江玄司君始め神戸医科大学放射線医学教室員各位に感謝の意を表します。

猶本論文の要旨は第20回日本癌学会総会及び第4回マイトマイシン研究会に発表しました。

主要文献

- 1) Sugura, K.: VIII The Effect of Mitomycin C on the Growth of a Variety of Mouse, Rat and Hamster Tumors. *Cancer Research*. 19, 4, 1959.
- 2) Usubuchi, I. et al.: The Effect of Mitomycin C on the Growth of a Variety of Rat and Mouse Tumors. *Gann*, 49, 209, 1958.
- 3) Ord, M.G. and Stocken, L.A.: The Effects of X and γ Radiation on Nucleic Acid Metabolism in the Rat in vivo and in vitro. *Bioch. J.* 63, 3, 1956.
- 4) 柴田篤弘: 放射線とデオキシリボ核酸の合成。蛋白、核酸、酵素. 2, 271, 1957.
- 5) 芝茂: マイトマイシンの作用機序。最新医学, 14, 7, 1959.
- 6) Kersten, H. et al.: Degradation of Deoxyribonucleic Acid in Escherichia coli Cells treated with Mitomycin C. *Nature*, 190, 1961.
- 7) Takagi, Y. et al.: Synthesis of Deoxyribonucleic Acid by phage-infected Escherichia coli in the presence of Mitomycin C. *Nature*, 183, 1959.
- 8) 増子正敏: 腫瘍の放射線療法と各種抗癌剤の併用効果に関する実験的研究、癌の臨床, 5, 5, 昭34.
- 9) 金田浩一他: 各種薬剤と放射線の併用効果に関する研究(第一報), 日医放誌, 16, 4, 昭31.
- 10) 松川和夫: X線及び諸種抗癌物質の吉田肉腫細胞に及ぼす影響についての比較研究, 日医放誌, 17, 8, 昭32.
- 11) 若林勝他: 放射線と各種薬剤の併用効果に関する実験的研究, 日医放誌, 20, 4, 昭35.
- 12) 金田弘: 篩照射法, 最新医学, 14, 2, 昭34.
- 13) 芝茂: 制癌剤と他の療法との併用(A)外科的療法及び放射線療法との併用, 日本化学療法学会誌, 9, 3, 1961.
- 14) 清水健太郎: マイトマイシンCによる出血傾向について, 癌の臨床, 5, 7, 1959.
- 15) 神前五郎他: マイトマイシンの使用経験殊にその副作用について, 癌の臨床, 5, 7, 1959.
- 16) 黒川利雄他: 制癌剤の進歩と選択, 診療, 13, 6, 1960.