

Title	局所進行乳癌に対する持続動注法と放射線治療との併用療法：治療効果向上に対する2つの試み
Author(s)	小川, 伸一郎; 大川, 智彦; 金田, 浩一 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1976, 36(12), p. 1069-1081
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/19652
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

局所進行乳癌に対する持続動注法と

放射線治療との併用療法

治療効果向上に対する2つの試み

癌研附属病院放射線科

小川 伸一郎 大川 智彦

金田 浩一 津屋 旭

東京医科歯科大学第2外科

宇都宮 讓二

(昭和51年5月31日受付)

(昭和51年8月16日最終原稿受付)

Experiences in Treatment of Locally Advanced Breast Cancer with Various Combined Treatment

—A Trial to Improve the Effectiveness of Arterial Infusion
Cancer Chemotherapy—

Shinichiro Ogawa, Tomohiko Okawa, Koichi Kaneta and Akira Tsuya

Department of Radiology, Cancer Institute Hospital, Tokyo, and

Joji Utsunomiya

The 2nd Department of Surgery, School of Medicine, Tokyo Medical and Dental University

Research Field Code: 610

Advanced breast cancer, Arterial infusion chemotherapy, ¹³³Xe-scintiphotogram, Clearance rate.

Thirty-three patients of advanced breast cancer were treated with arterial infusion chemotherapy at the Radiology Department of the Cancer Institute Hospital, Tokyo. These cases consisted of 12 primary, 12 locally recurrent, and 9 patients with liver metastasis. For 13 patients, a daily dose of 250 mg of 5-fluorouracil was administered continuously through a catheter placed in the corresponding regional artery. The combination of daily dose of 250 mg of 5-fluorouracil and 6,000 unit of urokinase was administered to 11 patients, and radiation therapy was combined simultaneously in 11 patients. In some patients, regional blood flow in the tumor and its surrounding tissues was studied using xenon-133 clearance technique, and the following results were obtained.

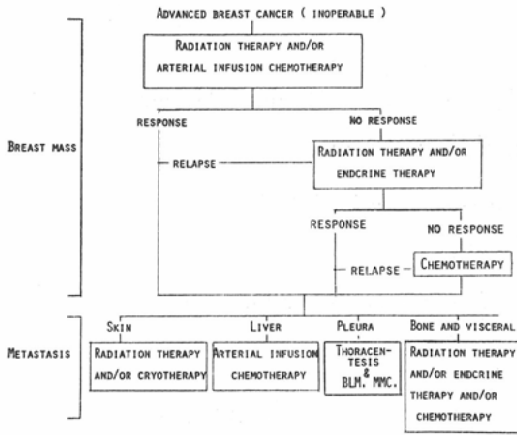
- 1) Primary local effect of arterial infusion chemotherapy, with or without simultaneous irradiation, was obtained in 79.2% for breast tumor, but only in 22.2% for liver metastasis.
- 2) The combination of arterial infusion chemotherapy of 5-fluorouracil, urokinase, and irradiation seemed to be most effective in treating locally advanced breast tumor, with longer symptom-free

period.

3) The study of dynamics of regional blood flow was found useful for predicting and estimating the effectiveness of chemotherapy in each individual.

はじめに

乳癌は発生、生物学的性質、経過など他の癌とは比較にならぬ程多種多様であり²⁾³⁾⁹⁾¹⁸⁾¹⁵⁾¹⁹⁾、病期別、病態別に治療法の個性化をはからなくてはならない。根治手術不能乳癌に対しては、筆者らの局所動注法単独又は放射線治療の同時併用は採用すべき治療法のひとつであり、全体の治療方針の中での位置づけを考えると Fig. 1 の如くなるう。



BLM : Bleomycin MMC : Mitomycin

Fig. 1. A policy of therapy of advanced breast cancer

乳癌に対する化学療法剤としては、5-Fluorouracil (5-Fu) は Cyclophosphamide とともに最も賞用されているものの一つであるが⁵⁾、本剤を一層有効に利用する試みとして、筆者らはかねてから、持続動脈内注入化学療法（以下持続動注法と略す）を単独または他の治療法との併用を行ってきた²¹⁾²⁶⁾。今日までの経験では、注入液の中に線溶酵素剤である Urokinase を加え、放射線治療の同時併用を行うことが、最も効果的であることがわかつたのでここに報告したい。

筆者らのひとり小川は、同じ方法で動注法を行つても、症例によつては局所効果に大きな差がある機構を解明する目的で、¹³³Xe-クリアランス法

を応用し一部は既に報告した²⁰⁾²¹⁾。本報告のいまひとつの目的は、腫瘍および腫瘍床に対する薬剤分布状況及び血流動態の分布を、電算機利用によつて“region of interest” ごとに求め、治療効果との関係を追求し、興味ある結果を得たので併せて報告することである。

I. 症 例

今回の対象となつた進行乳癌は33例であつた。Table 1 に示す如く、胸壁占居のもの24例（手術不能進行新鮮症例12, 局所再発症例12), 肝転移症

Table 1. Breast cancer treated with arterial infusion chemotherapy

Primary patients	12	Arterial infusion	6
		+ Radiation therapy	6
Recurrent patients	12	Arterial infusion	7
		+ Radiation therapy	5
Liver metastasis	9		
Total	33		

例9例である。胸壁群の13例は持続動注法と放射線治療との同時併用が行なわれた。又、肝転移症例は、1例を除いて他は全て他臓器に同時期に転移が確認されたものである。いずれの症例も、その適応に従つて他の治療法が併用されている。

II. 治療法及び手技

1. 持続動注法

持続動注用のカテーテルとしては外径1mm ポリエチレンカテーテルを使用、頸甲状動脈より挿管固定した²⁶⁾。カテーテル先端の位置の適否は色素テストにより判定した。挿入後持続注入ポンプをこれに装着し、原則として5ml/24時間の注入速度で、出来るだけ長期にわたり連続投与した。

又、局所への浸潤の反対側の胸腔に及んでいる場合には、両側の鎖骨下動脈にカテーテルを挿入し、病巣の治療効果を観察しつつ、左右交互に薬

剤の注入を行つた。

使用薬剤は、全症例に 5-Fu を用い、1日量は 250mg、又、胸壁群の13例については Urokinase の1日量 6,000単位を併用した。

肝転移症例への持続動注法は、6例は腹腔動脈を経て固有肝動脈にカテーテルを挿入固定し、1例は門脈、他の2例は開腹することなく深部大腿動脈より腹腔動脈の上部にカテーテルを挿入し固定した。使用薬剤及び量は原則として胸壁群に対するものと同じであつた。

2. 照射方法

4.3MV Liniac X 線を用いた。胸壁腫瘍の状態によつては一部症例に 8 MeV 電子線が用いられた。1回の組織線量は 150—200rad、週5回、計 5,000—6,000rad である。照射と動注法の同時併用症例は13例であるが、照射群は2群に大別される (Fig. 2)。1群は所謂 Mantle 照射法に準じたもの、即ち、広い照射野を鉛ブロックでトリミングして両腋窩リンパ節、両鎖骨上下窩リンパ節、胸骨旁リンパ節を1門内を含むもの¹⁵⁾、及び

	MEAN DOSE 5-Fu, MG IRRADIATION, RADS/DAYS	No. OF PATIENTS
1.	5-Fu: 8,719 (21,000 - 2,575)	11
2.	5-Fu: 8,818 (17,750 - 2,250) LINIAC OR ELECTRON BEAM 5,825 / 55.2 LINIAC 5,968 / 63.7	11
3.	5-Fu: 13,200 AND 3,200 LINIAC 6,000 / 49	2

1 : Arterial infusion only (5-Fu 250mg/day)
2, 3 : Arterial infusion+Radiation therapy

Fig. 2. Modalities of arterial infusion chemotherapy and/or radiation therapy for advanced breast cancer

原発腫瘍に対する接線照射を加えたものと、他の群はリンパ節領域のみを上記の大照射野で照射するが、原発腫瘍は接線照射を行わず持続動注法のみを期待するものである。両群の選択は case by case によつたが、最近はその群が多くなつている。

3. 病巣部血流動態の観察

動注法による ¹³³Xe を用いた局所血流動態の観察に際しては、¹³³Xe 300~1,000μCi を動脈内に挿管されたカテーテルより注入し、scintiphotogram 及びクリアランス曲線を求め、薬剤の分布状況及び局所血流動態を観察した²⁰⁾。これまでの筆者らの成績を総括すると、腫瘍部位の ¹³³Xe-クリアランス曲線は2相性を示すことが判明したが、今回は東芝製シンチカメラ Model GCA 401 と TOSBACK 40A (32K byte) とを on line で結び、data 収集、処理は DAP 5,000N system を使用し、腫瘍及びその周辺に4ヶ所の region of interest を設定し、Fig. 3 に示すように、30秒間

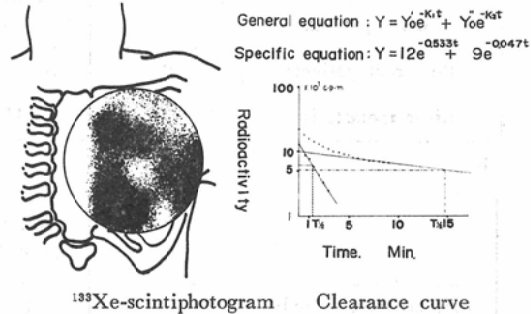


Fig. 3. Regional blood flow by xenon-133 method Y.T. 32. ♀ Breast cancer

隔に10分間のカウント値 (クリアランス曲線) を分析し、第1相、第2相の2つの exponential curve を求め、夫々のクリアランス率から各部の血流動態の多少と局所効果との関係を見た。なお本報告では胸壁群の14例についての結果を述べ、肝転移症例についての分析は次の機会にゆづった。

III. 成績

1. 局所効果

33例の症例各群の治療効果を比較検討した。

Table 2. Arterial infusion chemotherapy for liver metastasis of breast cancer

Catheter placed in	Drug	Mean dose, mg	No. of patients	Other metastasis
Hepatic artery	5-Fluorouracil	7,583.3 (11,250 — 5,750)	6	Lung 2 Bone 3 Skin 1
Abdominal aorta		5,000 and 14,000	2	Skin Lymph nodes
Portal vein		13,250	1	

一次局所治療効果の判定は、1975年、UICC の Commission of Clinical Oncology での提案中の規準に基づいて判定した^{12)*}。

(1) 新鮮症例、術後再発症例に対する治療効果。

新鮮症例 12例、術後局所再発症例 12例、及び

肝転移症例 9例の持続動注法による局所効果を Table 3 a に示した。照射の有無は本項では無視した。胸壁群では、新鮮症例に 91.7% と高い治療効果を認めたが、術後局所再発症例の 64.7% との間には有意差は得られなかった。効果持続期間については、今回はとりあげなかった。上述の胸壁群の全症例についての治療効果は 79.2% と良成績であつたのに対し、肝転移例については、9例中 2例にのみ明確な治療効果がみられたが、他の症例は無効であり、今後の改良に期待するところが多い。

(2) 持続動注法及び放射線同時併用群の治療効果

持続動注法単独治療 13例と本法に Liniac X 線もしくは電子線 6,000rad の局所照射併用の行なわ

Table 3. Local response of advanced breast cancer treated with arterial infusion chemotherapy and/or radiation therapy

a

	No. of patients	Local response			
		Complete (%)	Partial (%)	Total (%)	
Primary patients	12	6 (50.0)	5 (41.7)	11 (91.7)	19/24 79.2%
Recurrent patients	12	5 (41.7)	3 (25.0)	8 (66.7)	
Liver metastasis	9	1 (11.1)	1 (11.1)	2 (22.2)	

b

	No. of patients	Local response		
		Complete (%)	Partial (%)	Total (%)
Arterial infusion only	13	5 (38.5)	5 (38.5)	10 (76.9)
Arterial infusion + Radiation therapy	11	6 (54.5)	3 (27.3)	9 (81.8)

c

Drug	No. of patients	Mean duration of therapy, day	Mean dose, mg	Local response		
				Complete (%)	Partial (%)	Total (%)
5-fluorouracil	13	30.2	6,873.7	5 (38.5)	4 (30.8)	9 (69.2)
5-fluorouracil and Urokinase	11	38.5	9,916.7	6 (54.5)	5 (46.5)	11 (100)

Complete : Disappearance of the tumor

Partial : Decrease \geq 50% change

*腫瘍の肉眼的消失を Complete remission, 個々の腫瘍の 2 方向計測の積の和が 50% 以上の減少を partial remission とする。又、肝転移例については、触診による 1 方向計測により上記の判定を行なった。

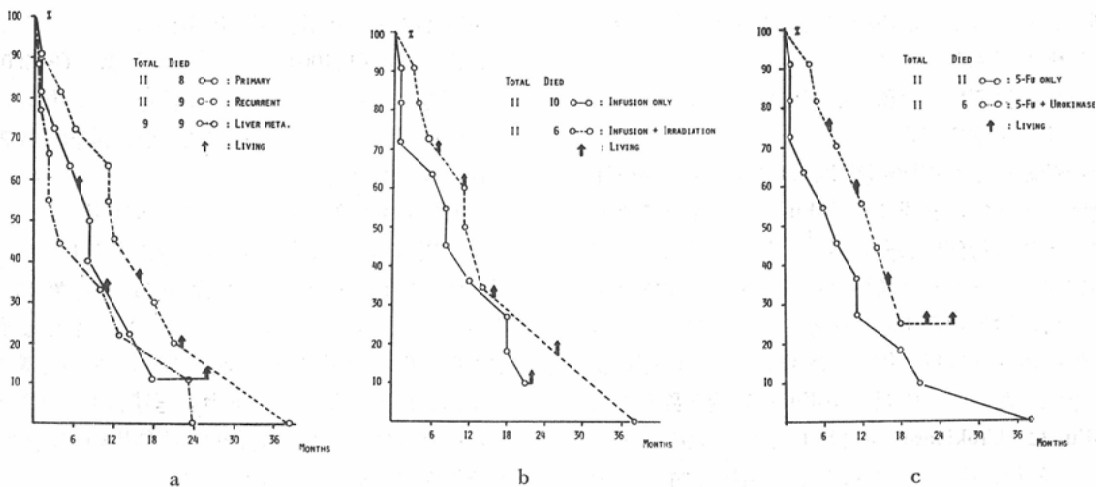


Fig. 4. Survival period from the start of arterial infusion chemotherapy of the breast cancer

れた11例の成績は、単独群は13例中10例(76.9%)の有効例がみられ、併用群は11例中9例(81.8%)で、両者の間に有意の差は得られなかつた (Table 3 b). 併用群の方が効果持続期間が長かつたことは遠隔成績の項で述べる.

(3) 5-Fu 及び Urokinase の同時併用持続動注法の局所効果

Urokinase (1日量6,000単位)と5-Fuとの同時併用持続動注法を行なつた11例と、5-Fu 単独投与群13例(肝転移例を除く)との局所効果の比較を Table 3 c に示した. これによれば、Urokinase 併用群は11例中全例に有効であり、5-Fu 単独投与群の13例中9例(69.2%)の有効率に比して良成績を示したが、例数が少い為、推計学的には有意の差は得られなかつた.

2. 遠隔成績

Fig. 4 は、全症例の持続動注法開始からの生存月数を示したものである. 持続動注法終了後は必要に応じてホルモン療法, 化学療法, 局所には放射線療法が追加されている. Fig. 4 a は、新鮮症例, 再発症例及び肝転移症例に群別, Fig. 4 b は持続動注法単独群と放射線治療同時併用群に群別, Fig. 4 c は注入薬剤別に、5-Fu 単独投与群と Urokinase 同時併用群とに群別したものの生存率を比較したものである.

その結果は、局所効果では良好な成績が得られたにもかかわらず、その遠隔成績はいづれも不良で、局所治療の限界を示した.

持続動注法と放射線治療との同時併用群の1例で38ヶ月生存後死亡した症例が現時点での最年長生存症例であり、全症例の約半数は1年以内に死の転帰をとつた. 肝転移症例では、1例が2ヶ月最長生存例で、全例それ以内に死亡した.

唯、昭和50年12月現在、生存例は新鮮症例3例(26ヶ月, 11ヶ月, 7ヶ月)再発治療症例は2例(22ヶ月, 16ヶ月)がある. 新鮮症例の3例はいづれも、5-Fu 及び Urokinase の併用による持続動注法に局所への放射線治療を同時併用した症例で、腫瘍消失を示しており、内2例は本療法後 estrogen 療法, 1例は腫瘍残存が疑われ単純乳房切断術を施行し、現在無症状生存中である.

又再発治療症例の2例も、やはり5-Fu に Urokinase を同時併用投与した症例であり、内1例が放射線照射を同時併用した. 両者共本療法終了後、局所再々発、癌性胸膜炎を来したが、放射線療法, 及び estrogen 療法により鎮静された状態にある.

3. 副作用

持続動注法に発現する副作用としては、食欲不振等の全身症状と、局所皮膚炎等の局所症状に大

別される。以下、治療内容別に副作用発現の特徴を比較してみた。

(1) 局所症状 (胸壁群24例)

(i) 手掌皮膚炎

持続動注法の選択動脈領域、すなわち、鎖骨下動脈の末梢端に発現する 5-Fu による手掌皮膚炎は、本法施行例に必発と考えられる。今回の症例中14例は、とりわけ著明な症状を呈し、手掌部全体、特に関節部を中心に発赤、びらん形成、疼痛を伴い治療の進行に従って増強し、一時治療休止の原因となった。内訳は 5-Fu 単独投与群6例、5-Fu に Urokinase を併用したもの8例であった。発現時期についてみると、治療開始後、前者は約2週間後、後者は約1週間後にみられ、Urokinase が本症状を増強させることが推察された。

(ii) 病巣部の放射線皮膚炎

3例が治療途中で照射野内にびらんを生じ治療の一時休止を余儀なくされた。これは線量にして3,000rad前後で発現し、持続動注法による高濃度の 5-Fu が放射線作用増強効果を示したと思われる症例であった。持続動注法単独例では上記の症状の発現はみられなかった。

(iii) その他

カテーテル挿入部に生じた事故として、カテーテルの血管外脱転の症例が2例、カテーテルの自然抜去による出血例が2例、挿入部の膿瘍形成が1例認められた。これらは出血例の1例を除いて、いずれも持続動注法と放射線照射の同時併用例であり、併用によつて正常組織への損傷が増強された為に生じたものとも推察されるが定かではない。

(2) 全身症状

(i) 胸壁群24例についての食欲不振と骨髄障害

症例中5例において治療開始後2週間後で、嘔気、嘔吐を伴う著しい症状を訴え、治療の一時休止の原因となった。うち4例は持続動注法単独施行例であり、本症状は主として 5-Fu の消化管への障害と考えられる。

持続動注法と放射線照射併用例のうちで、著しい白血球減少(1,100)が1例、血小板減少(8,000)が1例認められたが、いずれも治療の一時休止により快復した。その他の症例では骨髄障害は無視し得る程度の所見であった。

(ii) 肝転移群9例についての副作用

本治療の休止の原因となつた副作用としては、局所的にはカテーテルの血管外脱転、閉塞による腰痛が3例にみられ、全身的には、著明な食欲不振4例、下痢1例、血尿1例、白血球減少(3,000)1例などがみられ、当然のことながら、胸壁群に比べて、全身的な副作用の発現頻度及び程度は高いようであった。

4. 局所血流動態の比較

あらかじめ、鎖骨下動脈内に固定した動脈用カテーテルを利用して、¹³³Xe を one shot 注入し、薬剤の分布領域を ¹³³Xe の放射能で確認すると同時に、腫瘍及び腫瘍周辺の4つの関心領域を設定して、夫々の血流動態の観察を行つた。即ち、two component 分析法により各領域の2相性のクリアランス曲線の勾配 (K₁, K₂) を求め、その比較検討を試みた (Fig. 5)。その成績を代表的症例別に供覧する。

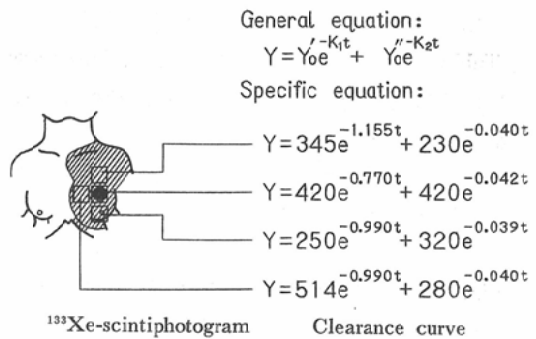


Fig. 5. Regional blood flow in the tumor and its surrounding areas by xenon-133 method

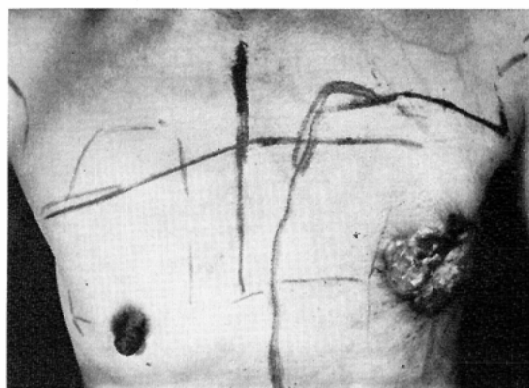
症例1. E.S. 57歳. 女性. 臨床診断: 左側乳癌 (根治手術不能). 組織診断: 腺癌

〔臨床経過〕

腫瘍の自覚から約2年を経過して来院した。発症当時の大きさは拇指頭大であつたと云う。



a. Before treatment



b. Two months after the start of arterial infusion cancer chemotherapy and irradiation. Partial regression of tumor has occurred.



c. Four months after treatment. Complete regression has occurred.

Fig. 6. Case E.S.: Advanced breast cancer

初診時、閉経後8年を経過しており、原発巣は、 $7.8 \times 7.6\text{cm}$ の硬い固定した腫瘤を形成。左乳輪を中心として乳房全体に亘り、皮膚浸潤がみられ、中央部に潰瘍の形成を伴っていた。左腋窩には最大 $4.2 \times 4.7\text{cm}$ に及ぶ多数のリンパ節腫脹を認め、左鎖骨上窩にも数枚の固定したリンパ節腫脹を認めた。(UICC 新分類 T4cN3M1) (Fig. 6 a).

初診時検索の結果、根治手術不能と判断し、入院後早速左鎖骨下動脈に挿管術を施行。5-Fu 及び Urokinase の併用による持続動注法に加えて、両側腋窩、両鎖骨上窩及び胸骨旁リンパ節領域を含む大照射野と腫瘍の接線照射を加えた Liniac X 線3門による放射線同時併用を行った。

治療経過は最初に期待した程の効果は得られず、それでも2ヶ月強、漸く腫瘍の50%以上の縮少をみた (Fig. 6 b) この時点での治療内容は、持続動注法により総量 5-Fu 11,500mg 及び Urokinase 348,000単位投与。Liniac X 線 6,000 rad/20 f/45days であった。

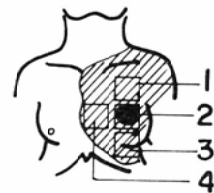
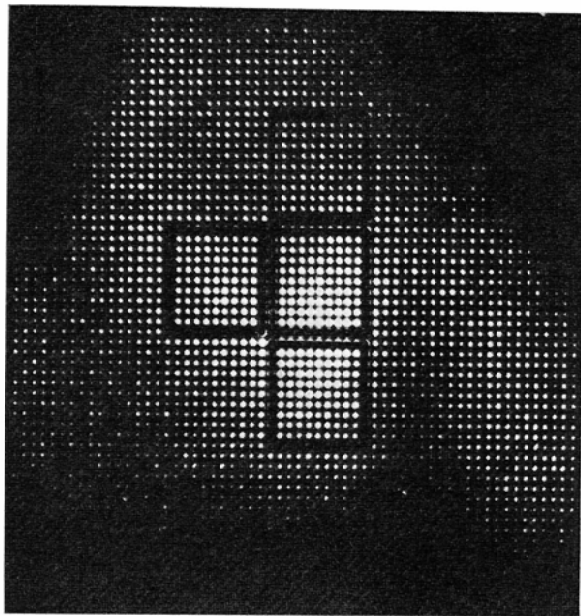
2ヶ月半後、estrogen (Diethylstilbesterol 50 mg/day) の内服を併用開始した。

約4ヶ月後、腫瘍は肉眼的に消失し、中央に痂皮形成を残すのみとなつた (Fig. 6 c)。治療開始後7ヶ月を経て、本症例は無症状生存中である。

〔血流動態〕

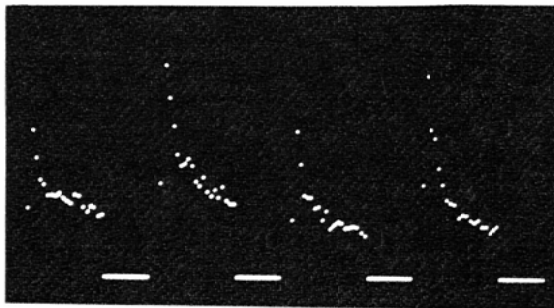
本症例の治療開始にあたり、 ^{133}Xe による局所血流動態の観察を行ない、Fig. 7 aの如き薬剤の分布領域が確認された。次いでこの領域内で、腫瘍領域を含む4関心領域を Fig. 7 aの如く設定し、各領域のクリアランス率 K_1 , K_2 を求めた (Fig. 7 b, c)。この結果、先ず、いづれの領域においても、クリアランス曲線はほぼ2相性を示すことが確認された。この際腫瘍部の K_1 , K_2 、特に K_1 は腫瘍周辺部よりも低値を示した。即ち、本症例の腫瘍組織は比較的血流状況が悪く、従つて薬剤の分布が不十分であり、持続動注法による効果の発現が遅れた原因の1つであろうと推定された。

症例2. T.K. 43歳. 女性. 臨床診断: 左側乳



a. ¹³³Xe-scintiphotogram and areas of interest

1 2 3 4



b. Clearance curve

General equation: $Y = Y_0 e^{-K_1 t} + Y_0'' e^{-K_2 t}$

	K ₁	K ₂
1	1.155	0.040
2	0.770	0.042
3	0.990	0.039
4	0.990	0.040

c. Clearance rate

Fig. 7. E.S. 57. ♀ Breast cancer
Regional blood flow in the tumor and its surrounding tissues

癌（根治手術不能）.組織診断：髄様癌.

〔臨床経過〕

腫瘍の自覚から約1年8ヶ月を経て来院した。当時腫瘍は拇指頭大であつたと云う。

初診時2ヶ月前まで、生理は定期的に順調であつた。腫瘍は左内下方を中心として11.9×12.5cmで硬く固定し、皮膚浸潤を伴い、中央はカリフラワー状であつた。左腋窩には最大3.5×3.5cmに達する多数のリンパ節腫脹を認め、左鎖骨

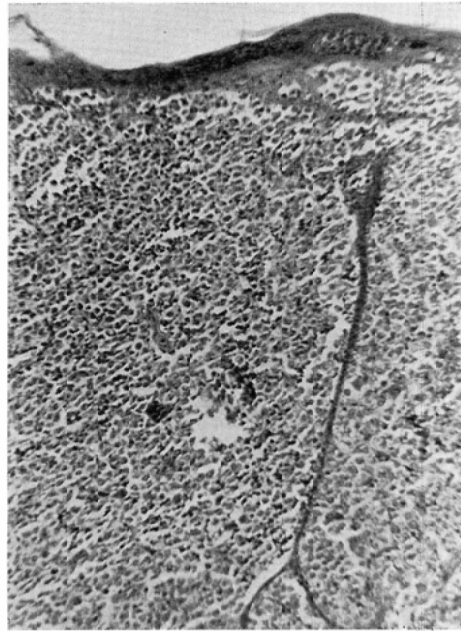
上窩にも数ヶのリンパ節が触れた。（UICC新分類 T4cN3M1）（Fig. 8 a）。

初診時検索の結果、根治手術不能と判断し、入院後早速左鎖骨下動脈に挿管術を施行。5-Fu及びUrokinaseの併用による持続動注法を開始した。又症例1と同様の方法で、放射線療法の同時併用を行つた。

治療効果は極めて良好で、約2ヶ月後には肉眼的に腫瘍は消失し、組織学的にも生検では、腫瘍



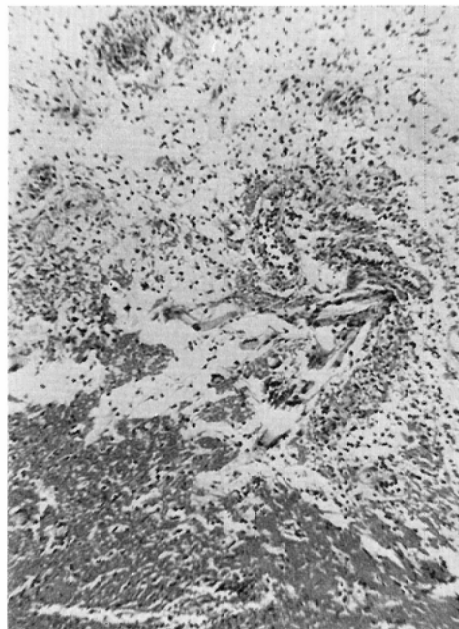
a-1 Before treatment



a-2 Histologic findings of adenocarcinoma of the breast

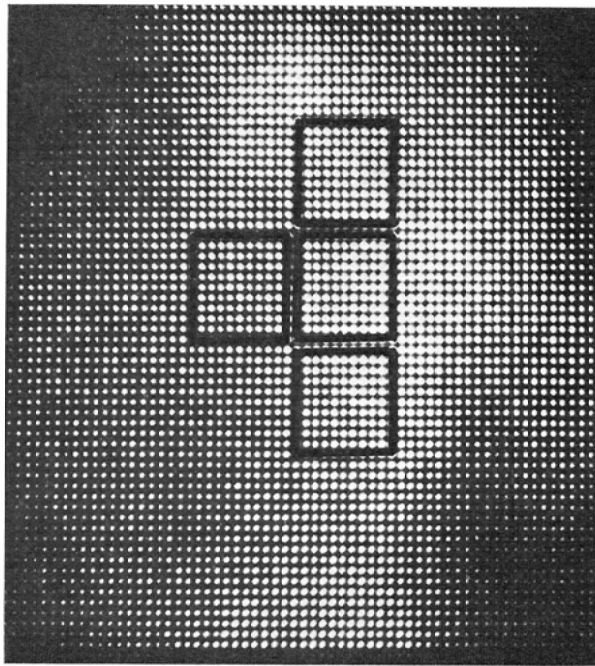


b-1 Two months after the start of arterial infusion cancer chemotherapy and irradiation. Complete regression has occurred

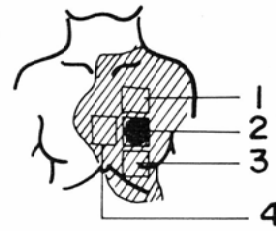


b-2 No carcinoma cells remaining after treatment

Fig. 8. Case T.H. : Advanced breast cancer



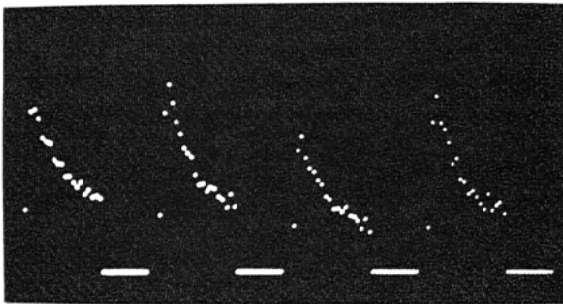
a. ¹³³Xe-scintiphotogram



General equation :

$$Y = Y_{0e}^{-K_1t} + Y_{0e}^{-K_2t}$$

1 2 3 4



b. Clearance curve

	before treatment		2 months after	
	K ₁	K ₂	K ₁	K ₂
1	0.578	0.053	0.630	0.053
2	0.770	0.082	0.578	0.057
3	0.578	0.056	0.578	0.069
4			0.770	0.054

c. Clearance rate

Fig. 9. T.K. 43♀ Breast cancer. Regional blood flow in the tumor and its surrounding tissues

細胞は認められなかつた (Fig. 8 b). この時点での治療内容は、持続動注法で、5-Fu 10,000mg, Urokinase 240,000単位で投与され、Liniac X 線 6,000rad/20 f/48days であつた。又、反対側の胸壁にも腫瘍の浸潤が疑われた為、右鎖骨下動脈挿管により、5-Fu 6,900mg, Urokinase 166,000単位を追加投与した。

その後は無治療のまま順調であつたが、11ヶ月

後治療領域に 1.0× 1.0cm の結節状の再発を認めた為、単純乳房切断術を施行した。本症例は目下術後照射を追加施行中である。

〔血流動態〕

治療開始にあつて施行した本症例の ¹³³Xe 動注法による scintiphotogram は Fig. 9 a に示した。又、設定した4領域のクリアランス曲線は症例1と同様、いずれも2相性を示した (Fig. 9 b)。

この際得られたクリアランス率 K_1 , K_2 と、2ヶ月後腫瘍消失時のそれとの比較を行つた (Fig. 9 c).

先ず、治療開始時の腫瘍領域の血流動態は周辺の3領域に比して、 K_1 , K_2 共に高値を示し、腫瘍部への薬剤分布が高濃度に保たれていることが推定された。

治療2ヶ月後の結果をみると、腫瘍部の血流は、他領域のそれとほぼ等しい値に回復していた。このことは、著しい治療効果が得られた為腫瘍が消失し、血流動態が復旧したものと考えられる。即ち、治療経過中も終了後も血管損傷が少なく、且つ *revascularization* が充分行なわれ、制癌剤が効果的に作用したものと考えられた。

IV. 考 案

選択的動脈内注入化学療法は上顎癌の治療にとりいられ、本法と手術的清掃操作及び照射はいわゆる三者併用¹¹⁾と称され標準的上顎癌治療となつている。乳癌に対しては新鮮症例の根治手術に動注法の併用が報告されている¹⁷⁾。末期癌を対象としても各臓器にわたり試みられており、多くの報告がみられる¹⁴⁾¹⁸⁾²⁷⁾。筆者らもこれまで各種の悪性腫瘍の持続動注法の成績を報告してきた²³⁾²⁵⁾²⁶⁾。そのうち特に末期乳癌に対する本療法の効果が著しいことに注目し、乳癌に対する一層の良効果をあげるべく、これまでの持続動注法にいくつかの改良を試みた。即ち、その1つは注入薬剤として、従来用いられている 5-Fu に Urokinase を併用したこと、第2には、5-Fu の放射線効果増感作用を期待して放射線治療との同時併用を試みたこと、第3には、¹³⁸Xe を用いた病巣部の血流動態の分析を行い、本法の治療効果予測可能性の有無についての検討を行つたことである。以下、今回の成績から、これらの諸点について検討を加えてみたい。

1. Urokinase の効果

Urokinase の直接的及び間接的制癌効果については、(1) 高凝固系、低線溶系に傾く癌塊に対し、線溶系の活性化を促す直接制癌効果¹⁵⁾。(2) 凝固系を抑えることによる転移の抑制⁹⁾。(3)

Lysosome labilizer としての制癌効果¹⁶⁾。(4) 制癌剤との併用による病巣部への薬剤分布濃度の上昇を促す効果²⁸⁾。等があげられる。

乳癌の持続動注法についても、本薬剤を併用することにより上記の効果が充分期待されることであるが、特に ¹³⁸Xe を用いた私達の臨床実験では、Urokinase が病巣部の血流を約30%程度上昇させることを認め、本薬剤が持続動注法の薬剤の分布濃度をたかめることを確認した²¹⁾。

今回の臨床成績のうち、5-Fu 及び Urokinase の併用群が100%の局所有効率で、単独投与群のそれに比して高く、少数例の為有意の差は得られなかつたが、併用療法の有効性をうかがわせるものであつた。

又、現在生存中の5例はいづれも Urokinase 併用例であり、本薬剤の血流増加に加えて制癌及び転移抑制の直接効果に因るものと考えられ、今後期待したい。

2. 放射線治療と持続動注法の併用効果

持続動注法は、薬剤の全身投与法に比して局所に高濃度の薬剤分布が得られること、大量投与にもかかわらず骨髄機能障害、胃腸障害等の全身的な副作用が少ないことが利点である。Ansfield 等の676例の乳癌に対する 5-Fu の全身投与法による有効率は23.1%程度にすぎぬ¹⁾が、今回の筆者らの方法では、局所効果が79.2%と高く、極めて有効な方法と考える。

又、一方、金田等は手術不能進行乳癌に対して、4.3MV の Liniac X 線を用いて8例中6例に一時的腫瘍消失を認めているので¹⁵⁾、放射線効果増感作用をもつ制癌剤である 5-Fu を併用し⁷⁾¹¹⁾、更により高い局所効果を期待し得るか否かを試みたものである。しかしながら、今回の症例の治療成績をみると、目下のところ、確かに局所効果は良好であるが、遠隔成績をあげる為には将来化学療法又は免疫療法の発展を期待したいところである。

3. ¹³⁸Xe を用いた病巣部の血流動態の観察

¹³⁸Xe-scintiphotogram による薬剤分布の観察及び局所クリアランス法を用いた血流動態の分析結

Table 4. Local response of arterial infusion chemotherapy and ^{133}Xe -clearance rate (patients of 6 primary and 8 locally recurrent advanced breast cancer)

Response	No. of patients	Clearance rate	
		k_1	k_1
Complete	6	1.101 ± 0.365	0.073 ± 0.026
Partial	4	0.891 ± 0.152	0.065 ± 0.022
No response	4	0.819 ± 0.378	0.054 ± 0.022

* Radiation therapy was combined simultaneously in 6 patients

果は、局所の治療効果の予知のみならず効果の判定に役立つことを知った。(Table 4).即ち、

(1) 病巣部と病巣周囲組織は異つた血管分布と異つた動態を示す。

(2) 病巣部及び周囲組織のクリアランス曲線もほぼ2相性を示した。

(3) 血管分布の不良な場合には、動注法の効果を期待することは無理であろう。

病巣部のクリアランス率 (K_1 , K_2) が高値の症例は、持続動注法の治療効果が著明であり、逆に K_1 , K_2 が低値を示す症例では治療効果が低下する傾向がみられた。クリアランス曲線の各相分析については、Dobson 等は、各臓器の構成する組織はクリアランス曲線の中で各々特異の相を示す、とし⁶⁾、又、腫瘍血管構築の複雑性を考慮すると、病巣部の K_1 , K_2 が如何なる組織のそれに相当するかを同定することが現在のところ困難である²²⁾。しかし大略この2つに分けられることは意味があり、その解決は今後待ちたい。現在教室の土田は、皮膚について検討中である²⁴⁾。

結 語

5-Fu 持続動注法単独又は放射線治療との同時併用により手術不能進行乳癌33例を治療して次の結果を得た。

(1) 胸壁群(原発巣あるいはその部に再発したもの)24例の局所有効率は79.2%と良成績を示したが、肝転移群では成績が不良で、有効率は9例中2例のみであつた。又、局所一次有効率に比

して遠隔成績は何れも不良であつた。進行乳癌は特に全身化しやすいのでホルモン、化学療法などによる適切な全身療法の併用の必要性も強調された。

(2) Urokinase 及び 5-Fu 併用持続動注法と放射線治療との同時併用群に長期無症状生存例がみられ、Urokinase の併用効果について考察した。

(3) ^{133}Xe の留置カテーテル動注法による局所血流動態の観察は、動注法又は放射線治療との併用療法の局所効果の予測及び判定に有用であつた。

文 献

- 1) Ansfield, F.J., Ramirez, G., Mackman, S., Bryan, G.T. and Curreri, A.R.: A ten-year study of 5-fluorouracil in disseminated breast cancer with clinical results and survival times. *Cancer Res.*, 29 (1969), 1062.
- 2) Beckett, V.L. and Brennan, M.T.: Treatment of advanced breast cancer with fluoxymesterone (Halotestin). *S. G. O.*, 109 (1959), 235.
- 3) Chu, F.C.H., Nisce, L., Baker, A.S., Satter, A. and Laughlin, T.S.: Electron-beam therapy of cancer of the breast. *Radiology*, 89 (1967), 216.
- 4) Clifton, E.E. and Grossi, C.E.: Effect of human plasmin on the toxic effects and growth of blood-borne metastasis of the brown-pearce carcinoma and the V₂ carcinoma of rabbit. *Cancer*, 9 (1956), 1147.
- 5) Cline, M.J. and Haskell, C.M.: *Cancer Chemotherapy*. Second Edition. W.B. Saunders Company, Philadelphia London Toronto, 1975.
- 6) Dobson, E.L. and Warner, G.F.: Measurement of regional sodium turnover rates and their application to estimation of regional bloodflow. *Am. J. Physiol.*, 189 (1957), 269.
- 7) 柄川 順: 放射線増感剤としての 5-Fluorouracil. 癌の臨床, 13: 9, 1967.
- 8) Fisher, B. and Fisher, E.R.: Experimental studies of factors which influence hepatic metastasis. VIII. Effect of angiocoagulants. *Surgery*, 50 (1961), 240.
- 9) Gottlieb, J.A., Rinkin, S.E., Spigel, S.C., Hoogstraten, B., O'Bryan, R.M., Delaney, F.C. and Singhakowinta, A.: Superiority of adriamycin over all nitrosoureas in patients with advanced breast carcinoma. *Cancer*, 33 (1974), 519.

- 10) Haagensen, C.D.: Disease of the breast. W.B. Saunders Company, Philadelphia. London Tronto, 1971.
- 11) 橋本省三, 大蔵丈太郎: 化学療法と放射線療法. 癌・放射線療法(癌の臨床別冊); 96, 東京医歯薬出版株式会社, 1969.
- 12) Hayward, J.L. (Chairman), Carbone, P., Heuson, J.C., Kumaoka, S. and Segaloff, A.: Assessment of Therapy in Breast Cancer. UICC, Geneva, 1975. (Unpublished)
- 13) 深見敦夫, 久野敬二郎: 乳癌. 外科治療, 32: 154, 1975.
- 14) 石田正統, 三浦 健: 動脈内挿管注入, 消化器癌. 外科治療, 33: 268, 1975.
- 15) 金田浩一, 津屋 旭, 岡野滋樹, 五島英迪, 菅原正: 手術不能の進行乳癌に対する 4.3 MV リニアック X 線治療. 臨床放射線, 15: 818, 1970 及び 20: 1079, 1975.
- 16) 木村禮代二, 仁井谷久鴨, 鈴木 明, 下山正徳: Lysosome を巡る最近の展望とその癌治療への応用の試み. 最新医学, 21: 2268, 1966.
- 17) 小山博記, 寺沢敏夫, 神前五郎: 動脈内挿管注入, 乳癌. 外科治療, 33: 276, 1975.
- 18) Massey, W.H., Fletcher, W.S., Judkins, M.P. and Dennis, D.L.: Hepatic artery infusion for metastatic malignancy using percutaneously placed catheters. Amer. J. Surgery, 121 (1971), 160.
- 19) Moore, F.D., Woodrow, S.I., Aliapoulis, M.A. and Wilson, R.E.: Carcinoma of the breast. (Concluded). A decade of new results with old concepts. The New Eng. J. Medicine, 277 (1967), 460.
- 20) 小川伸一郎: ^{133}Xe 使用による動脈内注入化学療法の薬剤分布の研究. 癌の臨床, 19: 335, 1973.
- 21) 小川伸一郎, 津屋 旭, 菅原 正, 河合恒雄, 内田正興, 宇都宮譲二: ^{133}Xe 使用による動脈内注入化学療法の薬剤分布の研究—Urokinase の局所血流動態に及ぼす影響—. 日本癌治療学会誌, 9: 122, 1974.
- 22) 田中敬正: 局所腫瘍血流状態と放射線感受性. 日本癌治療学会誌, 32, 425, 1972.
- 23) 津屋 旭, 金田浩一, 内田正興, 小川伸一郎, 大川智彦: 放射線療法と化学療法. 外科診療, 15: 1047, 1973.
- 24) 土田幸英: ^{133}Xe 使用による有茎皮弁の局所血流動態に関する研究—Delayed delfopectral flap を中心に—. 形成外科, 19: 206, 1976.
- 25) 宇都宮譲二, 小川伸一郎, 駒瀬元治, 岡本良平, 五島英迪: 骨盤内腫瘍に対する持続動脈内注入化学療法. 癌の臨床, 16: 13, 1970.
- 26) 宇都宮譲二, 馬米忠道, 小川伸一郎, 津屋 旭: 前胸壁, 鎖骨上部の悪性腫瘍に対する動脈内持続注入化学療法. 臨床外科, 27: 1603, 1972.
- 27) Watkins, E. and Sullivan, R.D.: Cancer chemotherapy by prolonged arterial infusion. S.G.O., 118 (1964), 3.
- 28) 山本政勝, 山田武夫, 福永州宏, 長島 明, 永松正守, 日置敏士郎: 制癌剤の効果増強策について—Urokinase 併用の意義—. 癌の臨床, 17: 750, 1971.