

線維芽細胞抑制剤による悪性腫瘍の治療に関する研究

クロロキン剤の基礎と臨床 (第一報)

岡山大学医学部平木内科

教授 平 木 深

講師 木 村 郁 郎

" " 太 田 善 介

浅野健夫, 影山浩, 渋谷貢一
 小谷秀成, 松浦良三, 土田潤一郎
 瀬崎達雄, 平岡敏延, 姫井孟
 守谷欣明, 山名正俊

内 容 目 次

緒 言

実験方法

実験成績

I 基礎実験

緒 言

悪性腫瘍は実質及び間質から成り, これらは互に密接な関連のもとに発育し, 或は転移により腫瘍を形成する. 従つて腫瘍の実質について見れば, これに伴う間質の発育なくしては到底満足すべき発育を遂げることは困難であると考えられる. 既に Fischer¹⁾ も指摘している如く, 我々がかねてより悪性腫瘍細胞と線維芽細胞の密接な関係から^{2),3),4),5),6)} 癌の間質の占める重要な役割に注目し, この幼若な組織と目される癌の個の間質を線維芽細胞抑制剤であるクロロキンにより障害すれば, 二次的に癌の実質をも障害することが可能ではないかと考え, かかる我々独自の理念に基いて過去数年に亘り動物癌並びに人癌について基礎的臨床的研究を行つて来た. この様な考えの下に悪性腫瘍の治療を試みたものは従来全く存在しない様である. クロロキンの線維芽細胞抑制作用については既に Haberland⁷⁾ も認める所であるが, 我々は本剤の作用機序解明の一端として本剤が更により強力な線維芽細胞抑制作用を有することを見出している. 以下先づ我々の認めたクロロキンの線維芽細胞に対する抑制効果を述べ, 次いで本剤の動物癌に対する効果, 更には人癌に対する

II 動物癌に対するクロロキンの効果

III 人癌に対するクロロキンの効果

総括並びに考按

結 語

臨床的应用について論じて見たい.

実 験 方 法

実験対象としては動物の移植腫瘍では Strong A 系, C₃H 系, RIII系, RF 系などの純系マウスによる Bashford 癌, Ehrlich 腹水癌及び固型癌, MH₁₃₄ 皮下結節性腫瘍, 次いで Wistar 系, 雑系ラットの吉田肉腫及びその皮下結節, 或は又白色雄性家兎による Brown-Pearce 癌などを使用した. 又臨床試験は一応主として手術不能の各種癌患者75例について実施したが, このうち生検, 手術, 剖検により組織診断上癌と確定したもののみ40例を選び, 治療効果の判定を行つた. 又この40例のうち32例は当内科入院の癌患者であり, 残りの8例は本学泌尿器科に治療を依頼した膀胱癌の症例である. (表1)

実験方法としては先づ動物の移植腫瘍では磷酸或はオロチン酸クロロキンをクロロキン量として Pro Kg 6~15mg を移植24時間後より連続腹腔内, 静脈内, 皮下又は経口投与を行い, 本剤投与による影響について下記の検索を行つた. 即ち担腫瘍動物の延命効果の観察を行うと同時に, 腫瘍の発育については腫瘍の計測 $\left(\frac{\text{縦径}+\text{横径}}{2}\right)$ 及び剔出重量の測定を

表1 実験対象 (75例)

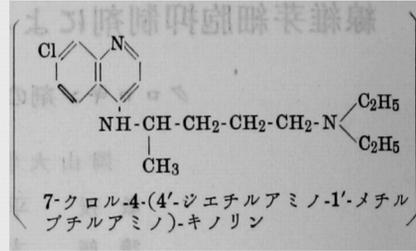
組織診断確定例 (効果判定例)	
肺癌	9例
胃癌	12例
癌性腹膜炎	3例
肝癌	2例
腸癌(切除後再発)	2例
膵癌	1例
子宮癌(腸浸潤)	1例
肺転移癌(乳癌切除後)	1例
肝転移癌(胃癌切除後)	1例
膀胱癌	8例
組織診断なき例(効果判定から除外).....35例	

施し、肝カタラーゼ活性は Euler-Josephson⁸⁾ 法に準じてその活性値を求め、鉄代謝については臓器鉄量を Brückmann-Zondek⁹⁾ 法に従つて測定し、組織学的にはヘマトキシリン・エオジン染色を行うと同時に、PAS 反応、トルイジン青によるメタクロマジー法、ヘイル反応、アザン・マロリー染色、ワンギーソン染色、鍍銀染色などを実施し、又腹水腫瘍細胞の観察には位相差顕微鏡を用いた。

次に臨床試験に於いて、癌患者に対する投与方法は磷酸クロロキン 1回 250mg, オロチン酸クロロキン 1回 200mg を、共に 1日1~2回極めて徐々に静脈内投与を行つた。即ち上述の1回量を5%葡萄糖溶液で 20cc 程度として、そのまま極めて徐々に静注、或は5%葡萄糖溶液の大量点滴静注に混じて使用し、急速な血中濃度の上昇によると思われる注射時の副作用を可及的に防いだ。投与期間は最高投与例では約1ヶ年間の連続投与を行つたが、一般に可能なる限り投与を継続し、又原則として毎日投与を行つた。治療効果の判定には癌は不可逆性の疾患なるが故に、自覚症或は他覚的所見の改善されたものを有効例とし、又進行停止し稍改善の示されるものを稍有効例とし、これに対して進行の一途を辿るものを無効例とした。又治療経過に従つてレントゲン、胃カメラ、腹腔鏡、膀胱鏡などの諸検査或は組織学的検索を行うと同時に、血清乳酸脱水素酵素、アルカリフォスファターゼ、トランスアミナーゼ、コリンエステラーゼ、血清鉄、銅などの諸検査をも実施し、更に主として剖検による臓器のクロロキン量についても Brodie¹⁰⁾ の方法により追及を行つた。

尚クロロキンの線維芽細胞に対する作用の検討方法については実験成績の項で述べる。

図1 クロロキン (構造式)



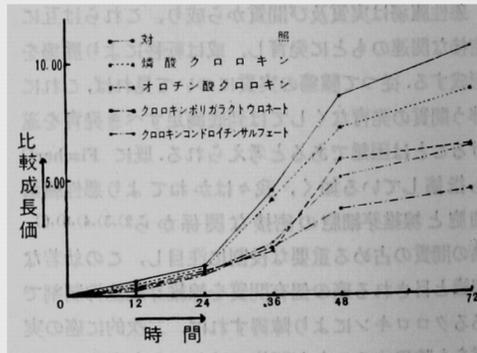
実験成績

I. 基礎実験

前述の如く悪性腫瘍にクロロキンを使用する基礎となつた本剤の線維芽細胞に対する抑制効果について述べる。

先づ平木式組織培養盤 No. 2. を用いた組織培養に於いて、クロロキン添加による鶏胎児心線維芽細胞の増生に及ぼす影響について検討した結果は、図の如く数種のクロロキン剤について夫々クロロキン培地濃度 2% の低濃度に於いて既に比較成長価の低値が示され、本剤添加により線維芽細胞増生の抑制を認めた。(図2)

図2 組織培養に於ける各種クロロキン剤添加による鶏胎児心線維芽細胞の比較成長価 (クロロキン濃度各2%)

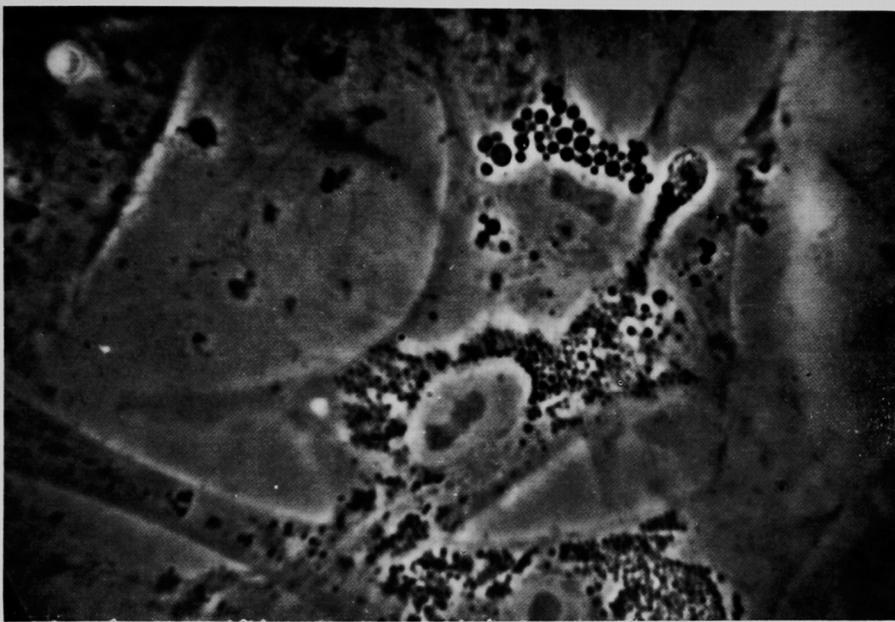


次いでローラーチューブによる短冊培養に於いて鶏胎児心線維芽細胞の培養を実施し、48時間後に磷酸クロロキンを培地濃度 200% の割合に添加して、培養後72時間目に位相差顕微鏡により形態学的な変化を追及した所、明かに胞体内に大小不同の空胞の増大を認め、本剤添加により明瞭な形態学的変化が示された。(図3)

ラッテの寒天肉芽腫の発育に及ぼす影響については数種のクロロキン剤により検討した結果、何れも別出重量の低値を認め、寒天を取囲む結合織の発育

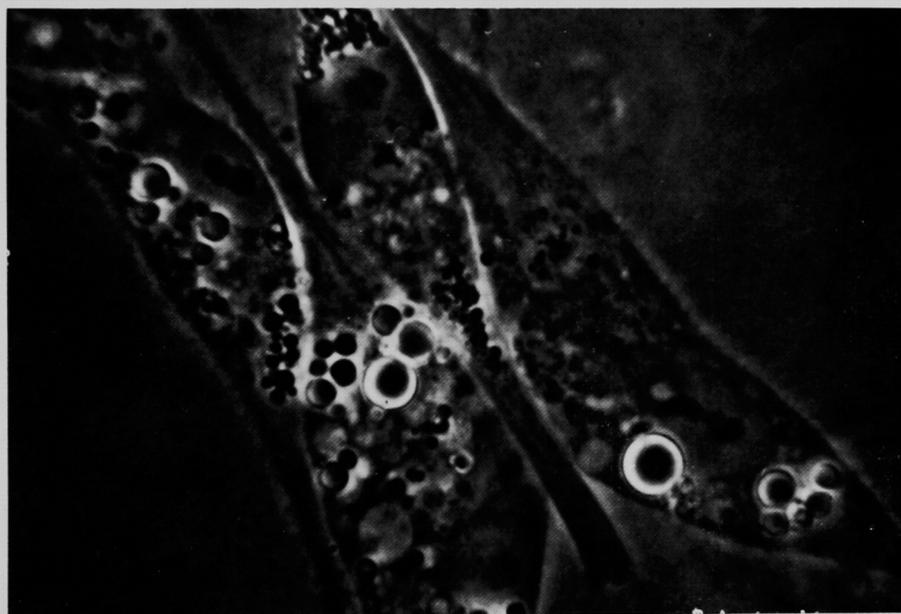
図3 鶏胎児心線維芽細胞の位相差顕微鏡所見

(A)



(対照例)

(B)



(磷酸クロロキン添加例)

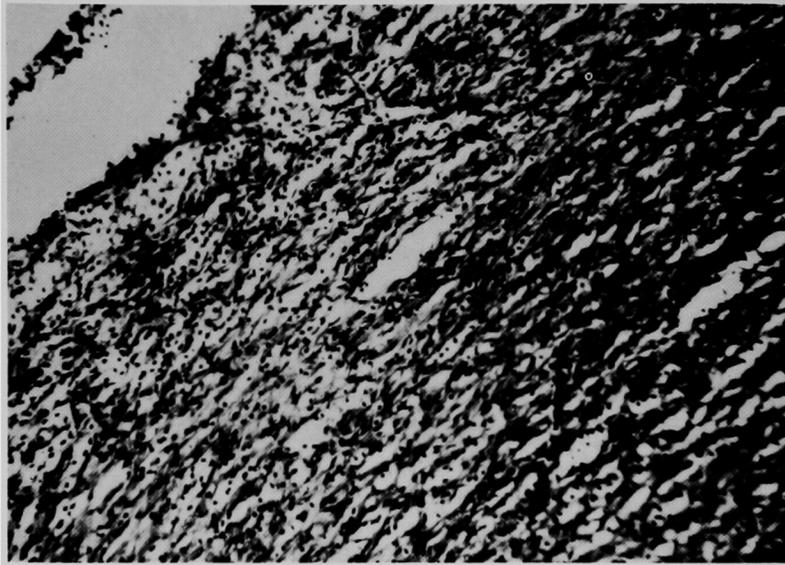
は不良で菲薄となり、膠原線維の生成も悪く、かかる変化はワンギーソン染色により明瞭に認められた。(図4, 5)

グラスローマポーチ作成による検討に於いても同

様ポーチ壁重量の低値が示され、本剤の線維芽細胞抑制作用と同時に抗炎症作用をも認め、又かかるポーチ壁の肉芽組織に分布するクロロキン量は正常皮下組織に比して高い分布を示した。(表2, 図6)

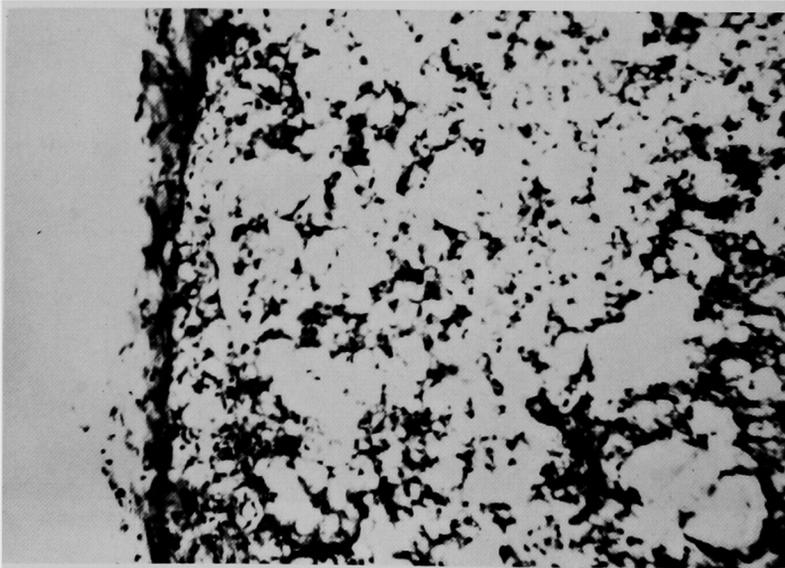
図4 ラッチ寒天肉芽腫の組織所見 (ヘマトキシリン・エオジン染色)

(A)



(対照例)

(B)



(磷酸クロロキン投与例)

図5 寒天肉芽腫に対するクロロキンの効果
ウイスター系ラット 130~180g
クロロキン換算 15mg/kg 経静脈投与

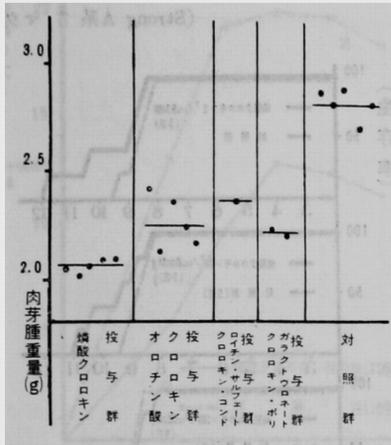


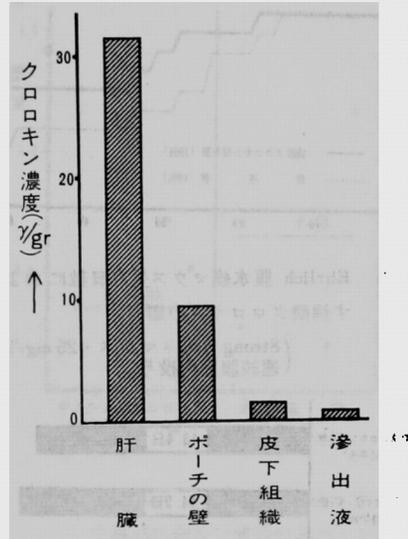
表2 Granuloma Pouch に対するクロロキンの効果
(磷酸クロロキン 25 mg/kg・14日連続腹腔内投与)

	ラット番号	総重量 (gr.)	臓重量 (gr.)	滲液 出量 (cc)	空気量 (cc)	滲細胞液数 (mm ³)
投与群	1	3.0	0.8	2.0	0	3,200
	2	12.0	1.7	10.0	0	4,300
	3	11.0	2.6	8.0	0	1,800
	4	17.0	3.4	13.2	0.5	3,300
	5	20.0	1.7	18.0	0.5	5,000
	6	12.5	1.8	10.4	0.2	2,000
	平均	12.6	2.0	10.3	0.2	3,270
対照群	1	28.6	4.0	24.0	4.0	3,500
	2	24.0	4.0	19.2	0.3	6,200
	3	14.0	2.0	11.6	0.5	1,800
	4	19.0	3.2	15.4	0.9	9,700
	5	17.5	2.5	14.4	1.3	2,400
	6	19.0	3.2	15.2	0.8	7,600
	7	26.0	3.5	22.0	1.2	8,100
平均	21.2	3.2	17.3	1.3	5,610	

II. 動物癌に対するクロロキンの効果

先づ本剤投与による担腫瘍動物の延命効果について見れば、Bashford 癌、Brown-Pearce 癌に於いては対照に比して生存率の高値が示され、延命効果が一応認められたと考えられる結果を得た。これに対して Ehrlich 癌、吉田肉腫などの腹水腫瘍では生存

図6 Granuloma Pouch 作成
ラットに於けるクロロキンの分布
(磷酸クロロキン 25 mg/kg)
(14日連続腹腔内投与)



日数に於いて対照との間に有意の差を認めず、これは又 Ehrlich 癌、吉田肉腫、MH 134 などの皮下結節性腫瘍の場合に於いても全く同様であつた。又 Ehrlich 癌細胞に in vitro で 24 時間本剤を添加 (2, 20, 200 γ /cc) した後、移植を行つた場合は、何れも殆んど延命効果を見出し得なかつた。更に Ehrlich 腹水癌に於いて移植前 1 週間より移植前後を通じて本剤の投与を行つた場合に於いても、全く延命効果を見出し得なかつた (図7, 8, 9, 10, 11)

腫瘍の発育に及ぼすクロロキンの影響については Bashford 癌、Brown-Pearce 癌共に対照に比して腫瘍の計測並びに剔出重量に於いて明瞭な発育抑制

図7 Bashford 癌マウス生存率に及ぼす磷酸クロロキンの影響
(Strong A系マウス 25 mg/kg)
(連続腹腔内投与)

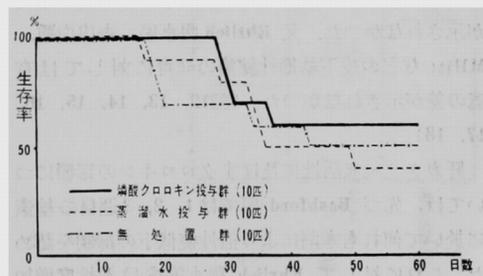


図8 Brown-Pearce 癌家兎生存率に及ぼす磷酸クロロキンの影響
(白色の家兎・10 mg/kg 連続静脈内投与)

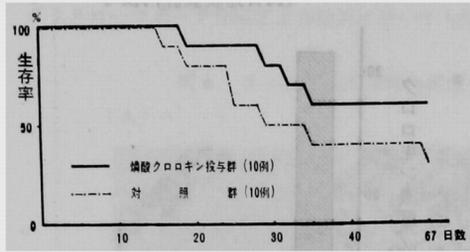


図9 Ehrlich 腹水癌マウス生存日数におよぼす磷酸クロロキンの影響
(Strong A系♀マウス・25 mg/kg) 連続腹腔内投与

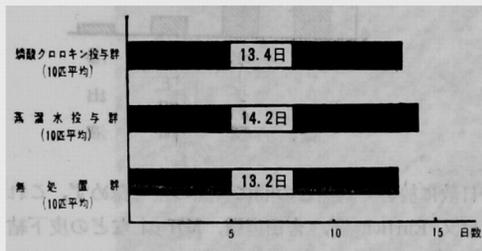
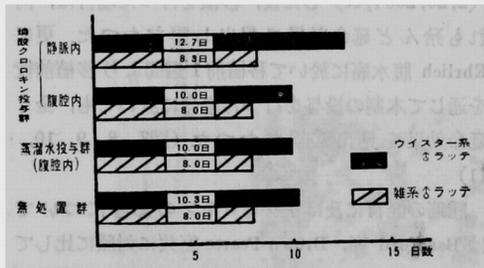


図10 吉田肉腫ラット生存日数におよぼす磷酸クロロキンの影響 (25mg/kg投与)



像を認めた。Ehrlich 腹水癌、吉田肉腫に於いては腹腔内投与のみならず経口或は静脈内投与に於いても腹水量及び腹水細胞数の減少傾向が示されたが、前述の如く移植前 *in vitro* でのみ本剤を添加した Ehrlich 腹水癌の場合では、全く対照との間に差異が示されなかつた。又 Ehrlich 腹水癌、吉田肉腫、MH134 などの皮下結節性腫瘍の発育に対しては有意の差が示されなかつた。(図12, 13, 14, 15, 16, 17, 18)

肝カタラーゼ活性に及ぼすクロロキンの影響については、先づ Bashford 癌では1, 2, 3週目の検索に於いて何れも本剤により活性値低下の抑制を認め、これに対して Ehrlich 腹水癌或は悪性度増加

図11 Ehrlich 腹水癌細胞に対する磷酸クロロキンの影響
試験管内添加後移植せるマウスの生存率 (Strong A系♂マウス)

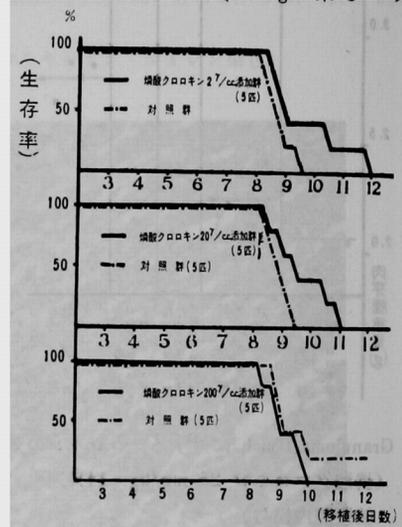
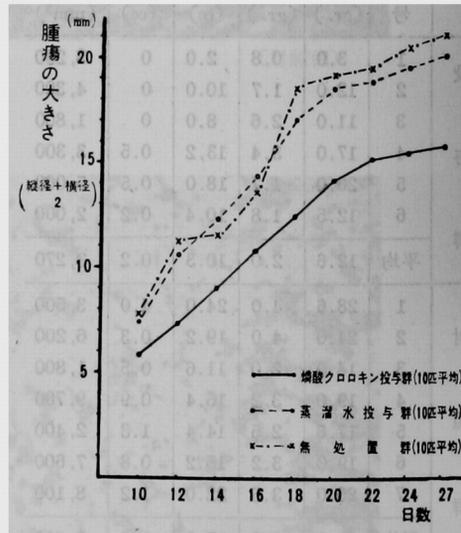


図12 Bashford 癌の発育に及ぼす磷酸クロロキンの影響

(Strong A系♂マウス 25 mg/kg 連続腹腔内投与)



し腹水貯溜を認め、而も発育抑制傾向を認め難い Brown-Pearce 癌に於いてはかかる活性値低下の抑制が示されなかつた。一般に延命を認め腫瘍の発育の明かに抑制される場合に於いて肝カタラーゼ活性低下の抑制が本剤により認められた。(図19, 20, 21)

鉄代謝に及ぼすクロロキンの影響については、

図13 Brown-Pearce 癌の発育に及ぼす磷酸クロロキンの影響
(白色の家兎・10mg/kg 連続静脈内投与)

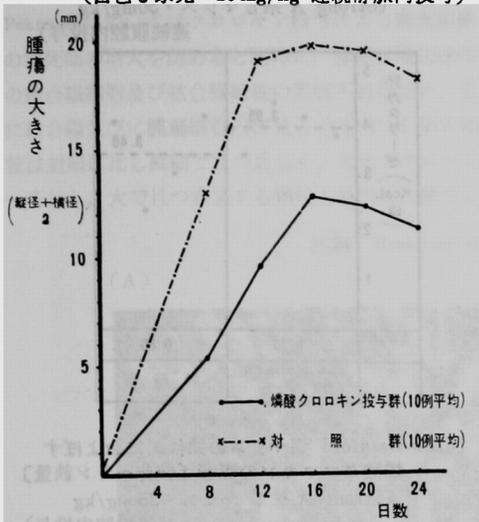


図16 Bashford 癌の重量におよぼすオロチン
酬クロロキンの影響
(Strong A系♂マウス・30mg/kg 連続腹腔内投与)

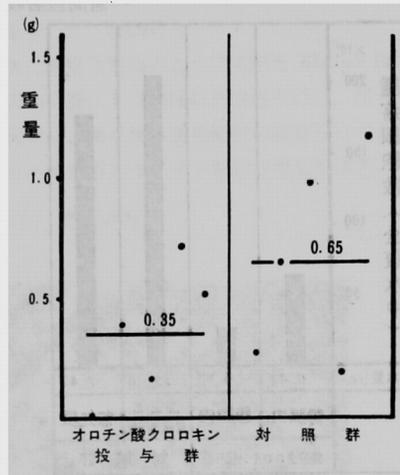


図14 Bashford 癌の発育に及ぼす磷酸クロロキンの影響
(剔出標本) (Strong A系♂マウス)

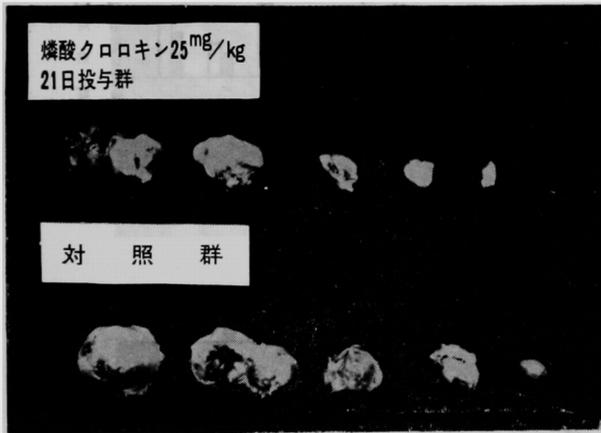
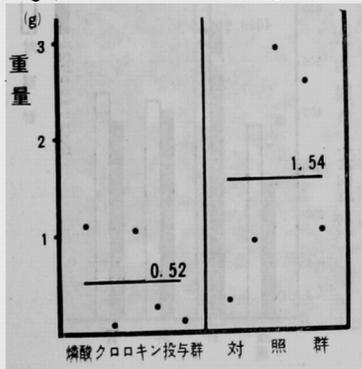


図15 Bashford 癌の重量におよぼす磷酸クロロ
キンの影響
(Strong A系♂マウス・25mg/kg 腹腔内投与)



Bashford 癌, Brown-Pearce 癌に於いて腫瘍組織及び臓器の非ヘミン鉄量は本剤の投与により総量の明かな減少傾向を認め, 又 Ehrlich 癌に於いても対照に比し投与群では腹水に減少, 肝に増加の傾向が示された。即ち延命及び腫瘍の発育抑制の不明瞭な場合に於いても, 既に鉄代謝上その改善によると思われる変動が認められた。(図22, 23)

図17 Ehrlich 腹水癌 マウス 斃死時の腹水細胞数におよぼす磷酸クロロキンの影響
(Strong A系♀マウス・25mg/kg 連続腹腔内投与)

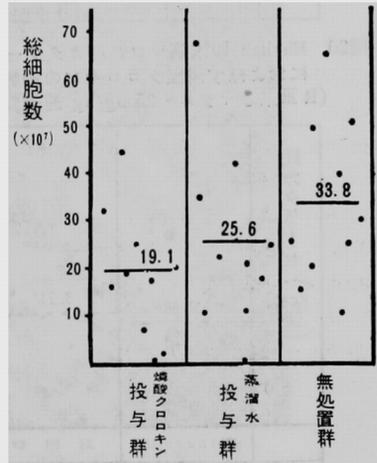


図18 吉田肉腫ラット腹水腫瘍細胞におよぼす
 燐酸クロロキンの影響
 (雑系♂ラット・25 mg/kg 連続投与,
 一週間後屠殺)

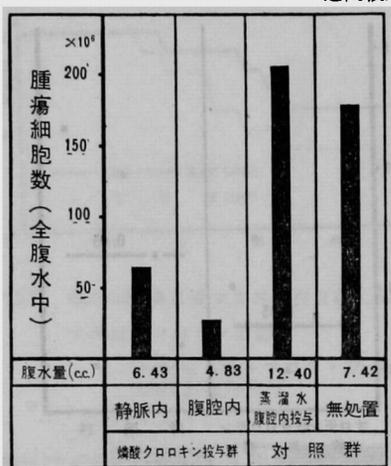


図19 Bashford 癌マウス肝カタラーゼ活性におよぼす燐酸クロロキンの影響
 (Strong A 系♂マウス・25 mg/kg
 連続腹腔内投与)

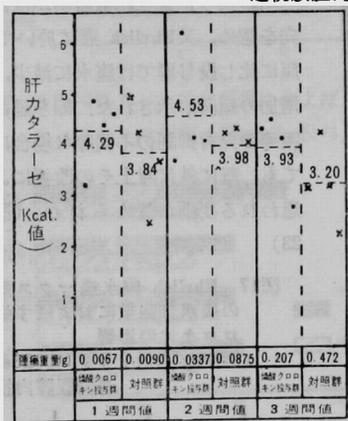


図20 Ehrlich 腹水癌マウス肝カタラーゼ活性
 におよぼす燐酸クロロキンの影響
 (R III系♂マウス・25 mg/kg 連続腹腔投与)

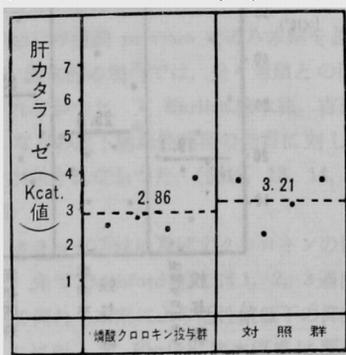


図21 Bashford 癌マウス肝カタラーゼ活性におよぼすオロチン酸クロロキンの影響
 (Strong A 系♂マウス・30mg/kg
 連続腹腔内投与)

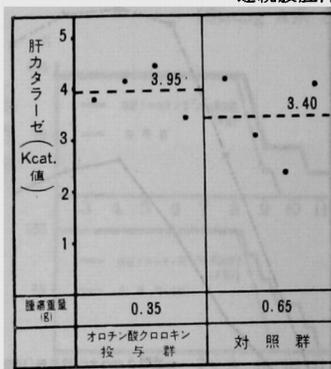


図22 Bashford 癌マウスの鉄代謝におよぼす
 燐酸クロロキンの影響 [総非ヘミン鉄量]
 (Strong A 系♂マウス・25 mg/kg
 連続腹腔内投与)

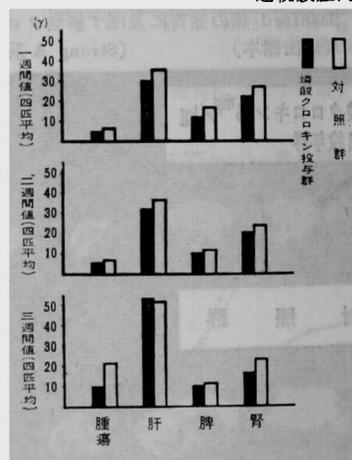
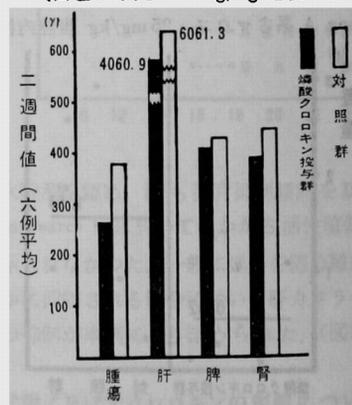


図23 Brown-Pearce 癌家兎の鉄代謝におよぼす
 燐酸クロロキンの影響 [総非ヘミン鉄量]
 (白色♂家兎・10 mg/kg 連続静脈内投与)



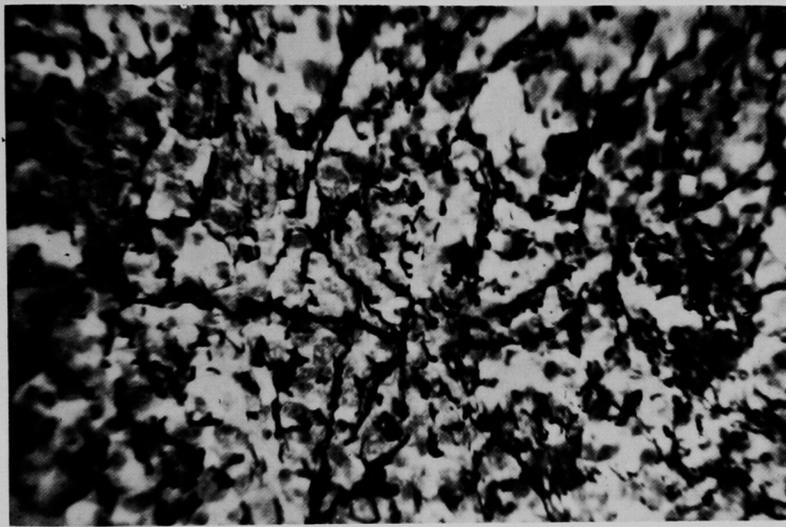
組織学的検索では腫瘍組織について前述の如く種々の検討を実施した結果、Bashford 癌及び Brown-Pearce 癌に於いてはクロロキン投与により腫瘍組織の壊死部の増大を認めると同時に、腫瘍組織辺縁部の結合織細胞及び結合織線維の形成不良を認め、更に結合織並びに腫瘍細胞内に見られる PAS 陽性顆粒は対照に比し微細で且つ乏しく、又メタクロマジンを呈し、大で且つ濃染する顆粒も減少し、酸性ム

コ多糖体の減少を示すと思われる所見を認めた。一方 Ehrlich 固型癌或は吉田皮下結節では結合織に乏しく、従つて本剤による変化も殆んど見出し難い所見を呈した。(図24)

次に細胞学的検索として本剤を Ehrlich 腹水癌或は吉田肉腫に5日間腹腔内投与を行い、然る後位相差顕微鏡により腹水腫瘍細胞の観察を行つた結果、何れも原形質にリポイド顆粒の増加を認め、又ゴル

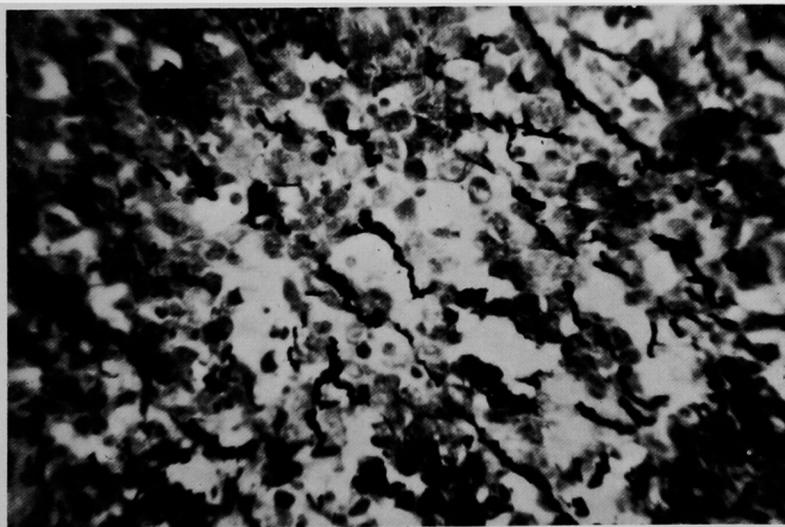
図24 Bashford 癌の組織所見(鍍銀染色)

(A)



(対照例)

(B)



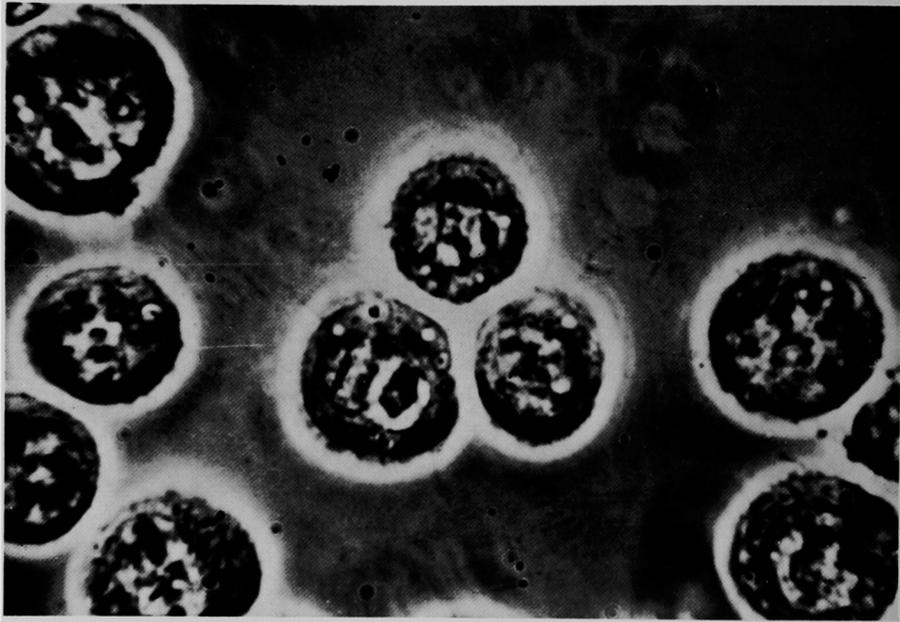
(磷酸クロロキン投与例)

ジー野に於ける空胞の増大を認めたが、一般にその変化は軽度であつた。かかる軽度の変化は又 *in vitro* に於いて線維芽細胞との併置培養に本剤を添加した場合でも同じく認められた。(図25, 26)

腫瘍の転移に関しては Brown-Pearce 癌の転移状況を斃死時に観察した所、斃死時に於いてさへも一般にその減少傾向が認められ、特に胸部臓器に於いて可成り明瞭に認められた。(表 3)

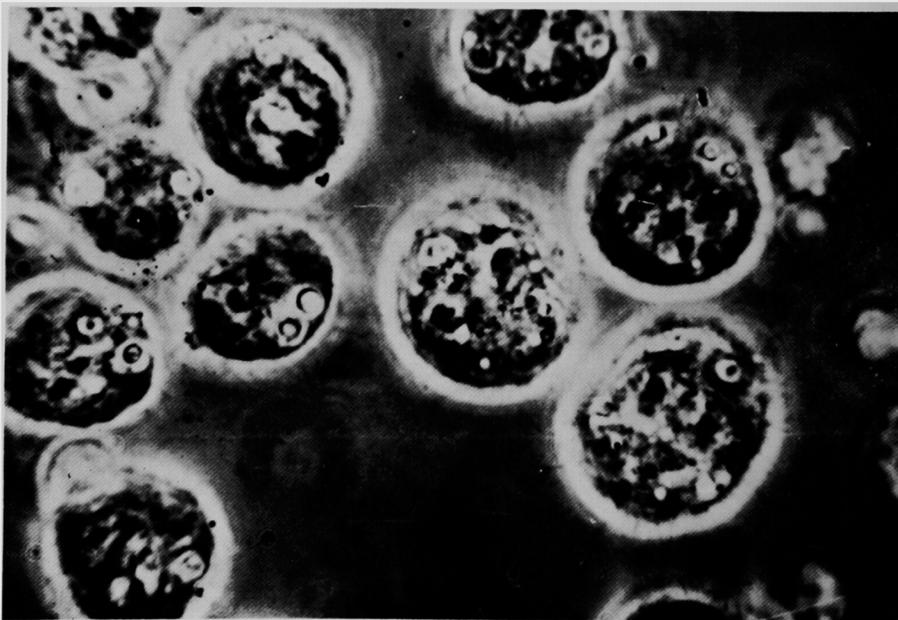
図25 Ehrlich 腹水癌細胞の位相差顕微鏡所見

(A)



(対照例)

(B)



(磷酸クロロキン投与例)

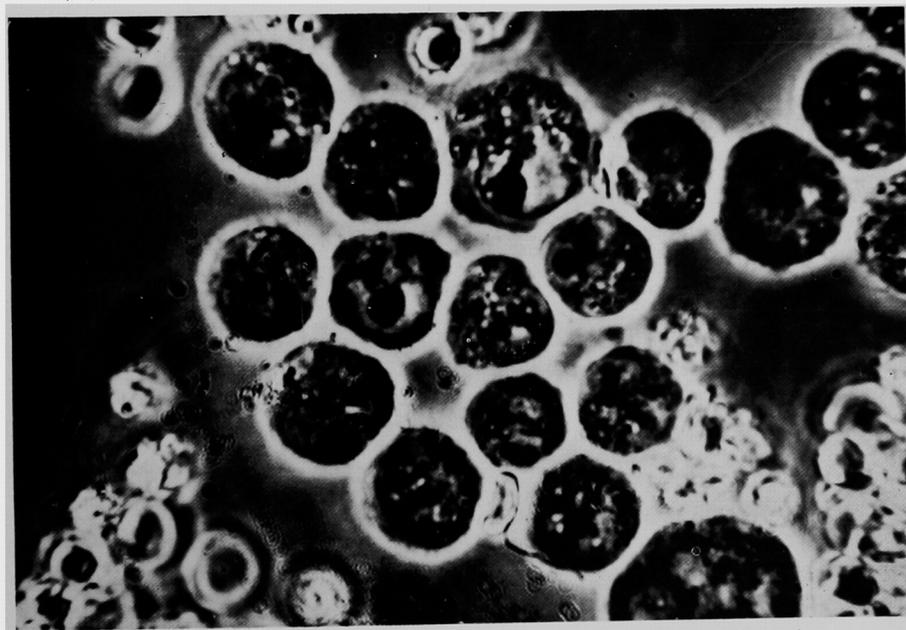
図26 吉田肉腫細胞の位相差顕微鏡所見

(A)



(対照例)

(B)



(磷酸クロロキン投与例)

表 3 Brown-Pearce 癌家兎斃死時における転移状況におよぼす磷酸クロロキンの影響
(白色 ♂ 家兎・10mg/kg 連続静脈内投与)

生 存 期 間 (日)		対 照 群						磷酸クロロキン投与群				
		2~3 週		3~4 週		4~5 週		5 週以上	2~3週	3~4週	4~5 週	
		16	19	25	25	29	35	67	19	29	32	34
家 兎 番 号		23	41	21	25	37	39	35	24	30	26	43
被	皮 膚	+	+			+	+			+		+
	脳 眼	+					+	+			+	+
検	心 肺		+	+		+	+	+		+	+	
	肋 膜	+	+	+	+	+	+	+			+	+
臓	横 膈 膜	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	腹 胃 腸	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+
器	肝 腎		+	+	+	+	+		+	+	+	+
	大 網	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	淋 巴 腺	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	腹 水	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Ⅲ. 人癌に対するクロロキンの効果

前述の組織学的診断の確定した癌患者40例中、先づ内科領域の癌患者32例について述べると、このうち有効であったものは22例である。即ちその内訳は肺癌8例、胃癌6例、癌性腹膜炎3例、腸癌の再発2例及び膀胱癌、乳癌、子宮癌の進行せる状態のもの各1例である。これに対して無効は9例又不明は1例である。然しながら我々の取扱つた癌患者の進行程度はまちまちであり、一応末期癌を区別するため治療期間2ヶ月を境に全体を2群に分けて検討した所、無効の9例はすべて2ヶ月以内の治療例であり、これに対して2ヶ月以上の治療例では不明の1例を除いて全例に有効である結果が得られた。(表4, 5)

臓器別に見ると、先づ肺癌に於いては可成り優れた効果が示され、9例中8例の殆んど全例に近く改善が認められた。一般に呼吸困難、咳嗽、胸痛、胸部圧迫感などの自覚症状はすべて1週間以内に改善の兆候を認め、早ければ1日以内の短時間に示されることもある。又その後の経過については様々で、殆んど無症状のまま10ヶ月を経過したもの、或は早晚胸水貯溜により増悪したものもある。更に縦隔洞症状を有するものでは呼吸困難などの自覚症のみなら

表 4 諸種癌患者に対するクロロキンの治療効果

癌の種類	症例数	治 療 効 果				備 考
		有効	稍有効	無効	不明	
肺 癌	9	8		1		切除後の肝転移1例を含む
胃 癌	13	5	1	6	1	
癌性腹膜炎	3	2	1			切除後の再発
腸 癌	2	1	1			
肝 癌	2			2		
膀 胱 癌	1	1				腸 浸 潤 切除後肺転移
子 宮 癌	1	1				
乳 癌	1	1				
総 計	32	19	3	9	1	

表 5 諸種癌患者のクロロキンによる治療期間とその効果

治 療 期 間	症例数	治 療 効 果			
		有効	稍有効	無効	不明
2 カ月以上	17	14	2	0	1
2 カ月以下	15	5	1	9	0

ず、顔面の浮腫、静脈怒張などの減退が示された。又クロロキンの投与量を増すことにより、2例に大咯血の誘発を認めている。次に胸部レ線所見は多くの例に改善像が示され、略1週間頃より改善され始め、3~4週間頃に至り明瞭となる傾向にある。その変化については一般に腫瘍陰影の縮小及び淡化、周囲の陰影の減少による辺縁の鋭利化、又は無気肺の軽減などが見られるが、一方では改善像を認め難い場合も存在している。(図27, 28, 29, 30, 31)

胃癌に於いては約半数が末期癌であり、肺癌の成績には稍劣るけれども、12例中6例に有効であった。

図27 肺癌患者におけるクロロキンによる治療効果発現までの期間

症例番号	患者名	効果発現の時期(治療後日数)								主訴
		1	2	3	4	5	6	7	8	
1	岡○寿○恵	1日								呼吸困難
2	土○幸○								7日	咳 嗽
3	三○房○	1日								縦隔肉症状
4	真○清				3日					咳 嗽
5	緋○初○								7日	胸 痛
6	井○鈴○	1/2日								呼吸困難
7	関○か○						5日		胸 痛	
8	小○一○				3日					咳 嗽

図 28

肺癌(扁平上皮癌)		使用薬剤	燐酸クロロキン
岡○寿○恵 61才		治療期間	1年1ヶ月
投与方法	静注 500 mg	月数	
	200 mg		
自覚症	咳 嗽	消失	
	呼吸困難	消失	
	圧迫感	消失	
	胸 痛	消失	
	血 痰	消失	
	胸 水	消失	
胸部レントゲン	陰影の減少	淡くなるも徐々に上下に拡がる	
尿酸脱水素酵素	310	170	380

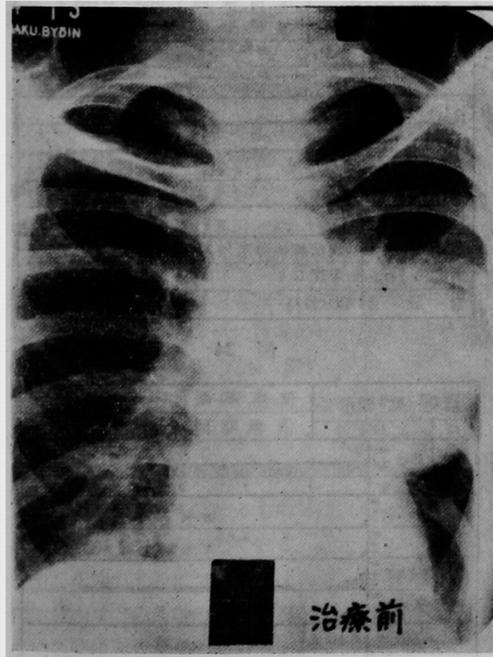
図 29

肺癌(未分化癌)		使用薬剤	燐酸クロロキン
小○一○ 70才		治療期間	2ヶ月
投与方法	静注 500 mg	月数	
	250 mg		
自覚症	咳 嗽	殆ど消失	
	喀 痰	殆ど消失	
	乾 移 腫 瘍 (左鎖骨上窩)	縮 小	
胸部レントゲン	右肺門部腫瘍陰影縮小、周囲浸潤軽減		

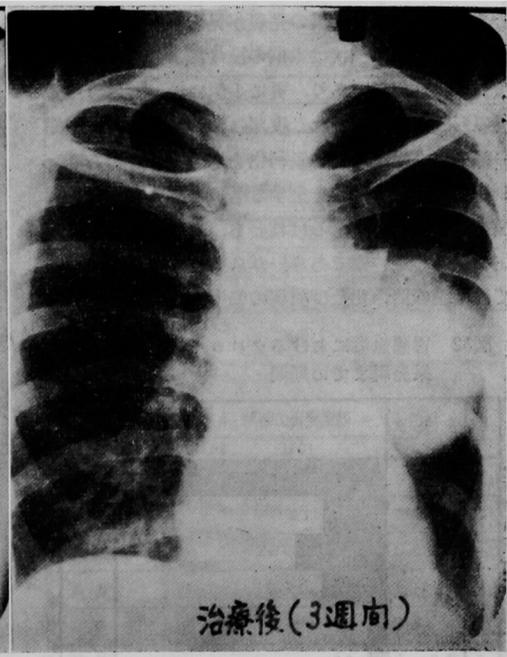
図30 岡○寿○恵 肺癌(扁平上皮癌)

(A)

(B)



治療前

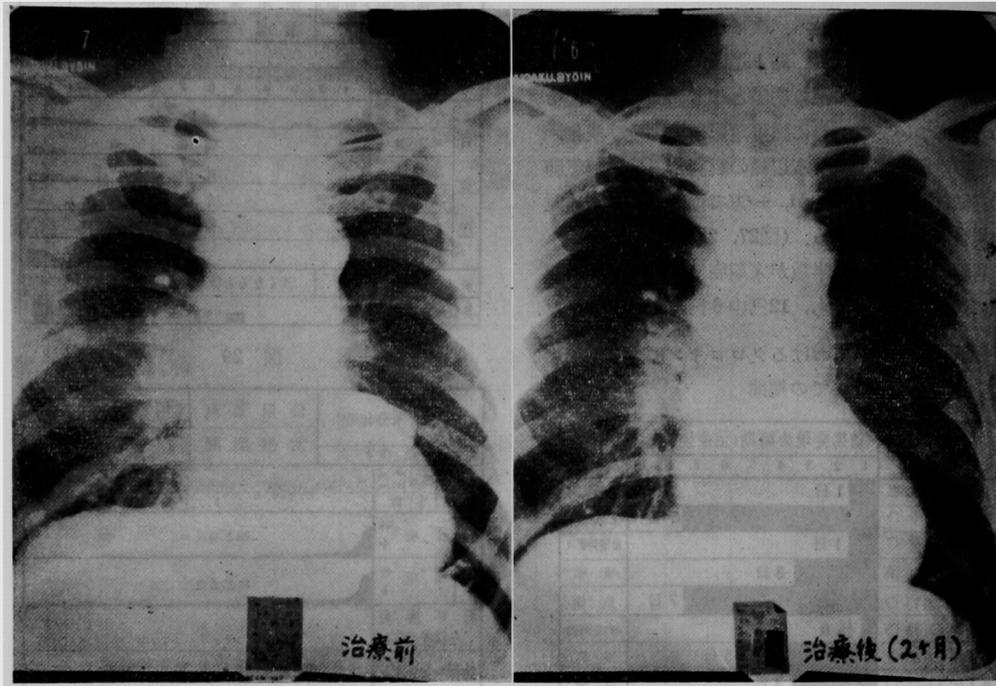


治療後(3週間)

図31 小〇一〇 肺癌（未分化癌）

(A)

(B)



治療前

治療後(2ヵ月)

自覚的には腹部膨満感，心窩部痛，嘔吐などの諸症状の改善が認められ，而も早ければ1週間頃，遅くとも1ヶ月以内に効果の発現が見られている。又噴門，幽門の狭窄梢状は本剤の投与により可成り屢々改善される傾向にあり，更に1例に於いては腹壁膿瘍の形成が認められた。腹部の触診に於いては腫瘤の軽度縮小或は辺縁の鋭利化を認めることがある。レ線の上では狭窄症状を呈するものの中に著明な改善像を認めることがあるけれども，一般に肺癌程の変化を見出し難い様である。ガストロカメラ像に於いては粘膜の清浄化及び膿瘍の軽度縮小傾向を認めた

図 33

胃癌(単純癌)		使用薬剤	硝酸クロロキン
河〇ヨ〇エ 61才 男		治療期間	6.5ヶ月
投与法	静注 500mg	死亡	
与法	月数	1 2 3 4 5 6 7	
自覚症	心窩部不快感	[Graph showing improvement]	
	嘔吐	[Graph showing improvement]	
	嘔吐	消失	
	膨満感	[Graph showing improvement]	
全身倦怠	[Graph showing improvement]		
体重	現状維持乃至増加	減少	
胃部レントゲン	著変なし	徐々に浸潤増強	
血液像	現状維持	改善	

図32 胃癌患者におけるクロロキンによる治療効果発現までの期間

症例番号	患者名	効果発現の時期(治療後日数)			主訴
		10日	20日	30日	
1	河〇ヨ〇エ			25日	嘔吐
2	安〇慎〇	7日			膨満感
3	田〇春〇		10日		心窩部痛
4	山〇シ〇子	7日			腹痛
5	小〇雅〇	2日			腹痛
6	横〇充	2日			嘔吐

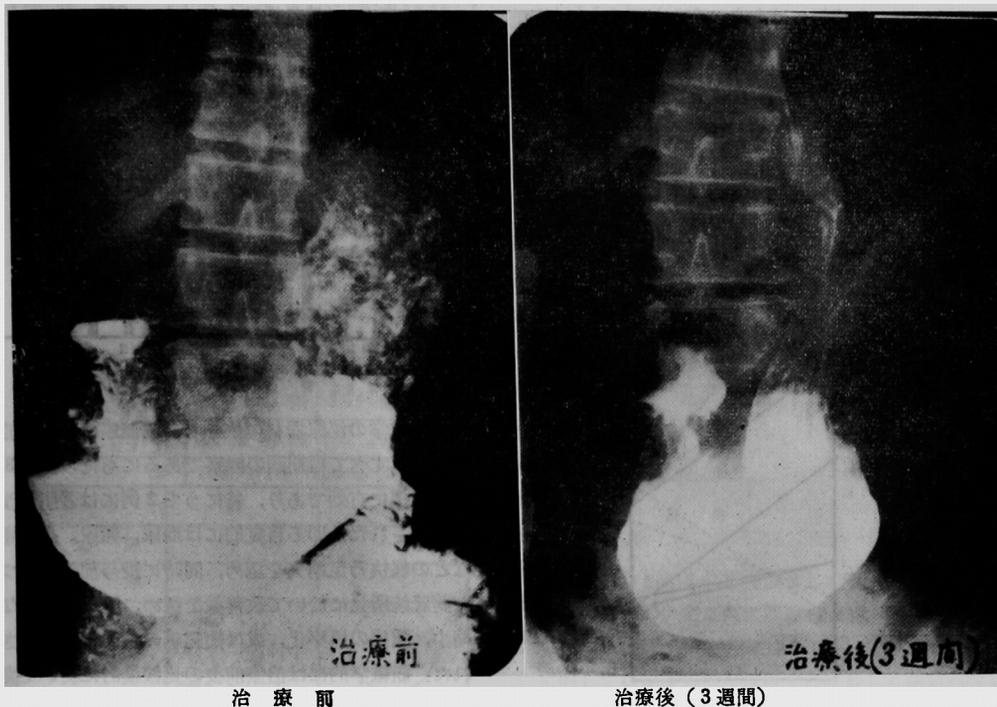
図 34

胃癌(腺癌)		使用薬剤	オロチン酸クロロキン
横〇充 48才 男		治療期間	4.5ヶ月
投与法	静注 400mg	手術	
与法	月数	1 2 3 4 5	
自覚症	嘔吐	消失	
	嘔吐	消失	
	腹部膨満感	[Graph showing improvement]	
	食欲不振	消失	
体重	現状維持	増加	
胃部レントゲン	高度の胃拡張像の消失および正常化を認める		

図35 横〇 充 胃癌 (腺癌)

(A)

(B)



ものもある。更に又狭窄症状の改善により著効を奏した2例は何れも硬性癌であつた。(図32, 33, 34, 35)

癌性腹膜炎の3例に於いてはすべてに有効であり、腹部膨満感の軽快、腹囲の短縮或は腹水の著明な減少乃至消失を認めることが多く、かかる改善された状態で一応軽快退院した例もあり、可成り著明な効果が認められた。その他膀胱癌、腸癌、乳癌、子宮癌などの進行せる状態のものに於いても、夫々可成り有効である結果を得ているが、肝癌では2例共末期癌で進行も速く殆んど改善像を認め得なかつた。然しながら最近肝癌の1例に腫瘍の縮小及び全身状態の改善を認めている。(図36, 37)

尚以上全症例を通じて自覚症の改善に見られる疼痛の軽快乃至軽減は可成り著明で、特記すべきものと考えられる。又これらの症例について触知し得るリンパ腺転移腫瘍を認めるものでは、その縮小を認めたものが2, 3存在している。

全身状態の改善については、体重、血沈、血清蛋白、貧血などの改善を見る症例が可成り存在し、又血清乳酸脱水素酵素が測定例に於いて有効例のすべてに減少を示したことも特記すべきである。その他

図 36

癌性腹膜炎(腺癌)		使用薬剤	燐酸クロロキン
川〇増〇 48才 男		治療期間	7.5ヶ月
投与方法	静注 500mg	125mg	1 2 3 4 5 6 7
	静注 250mg		
自覚症	心窩部不快感	消失	
	腹部膨満感	消失	
	全身倦怠感	消失	
	食欲不振	消失	
	腹水	消失	
血清鉄	漸増	正常化	
血液像	改善		
体重	増加		

図 37

癌性腹膜炎(腺癌)		使用薬剤	燐酸クロロキン
長〇康〇 67才 女		治療期間	2ヶ月
投与方法	静注 500mg	1 2	
	静注 250mg		
自覚症	膨満感	消失	
	心窩部不快感	消失	
	嘔気	消失	
	全身倦怠感	消失	
	浮腫	消失	
腹水	消失		
腹囲	減少		

血清鉄は時に軽度の増加を示すことがあり，アルカリホスファターゼ，トランスアミナーゼ，コリンエステラーゼ，血清銅には有意の変化が認められない。又死後剖検例に於いては厳密には本剤の影響と断定することは困難であるにしても，多くの例に腫瘍の軟化，壊死の傾向を肉眼的或は組織学的に認めており，更に腫瘍組織に於けるクロロキンの分布は比較的少ない傾向が示された。(図38, 39)

図38 癌のクロロキン療法に於ける血清乳酸脱水素酵素の変動

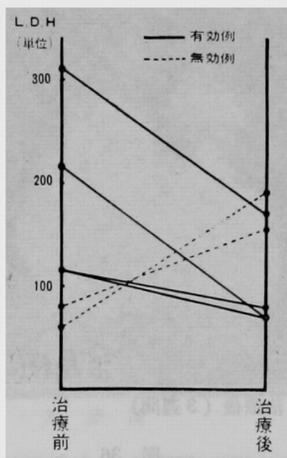
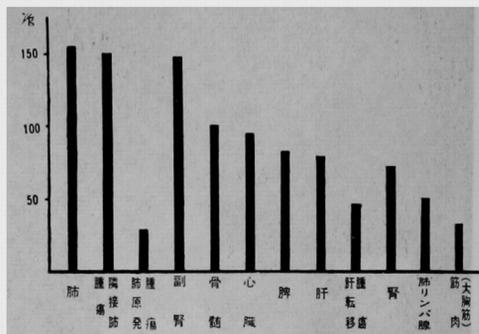


図39 肺癌患者剖検例におけるクロロキンの臓器内分布
(連日磷酸クロロキン 250 mg
14カ月静脈内投与)



次に本学の泌尿器科に依頼した膀胱癌の検索に於いては，すべて短期間の観察であるにも拘らず，8例中6例に有効であり，特にうち2例には著明な改善が示された。即ち自覚的には血尿，頻尿，排尿痛などの軽快乃至消失を認め，同時に投与前後に行つた膀胱鏡所見に於いて改善像を認め，腫瘍の明かな縮小，腫瘍の扁平化，或は娘腫瘍の消失などが示された。組織学的には治療前後の比較検討に於いて実質細胞の変化は著明でなく，間質結合織に於いてはその抑制像が認められ，細胞浸潤の減少傾向及びび

表6 膀胱癌に対するオロチン酸クロロキンの治療効果

症例	氏名	年齢	主訴	組織像	治療期間 (投与量)	自覚症 の改善	内視鏡的変化	効果
1	妹○健○	66 ♂	血尿	移行上皮癌	26日 (100mg×2 200mg×24)	軽減	腫瘍 著変なし 粘膜面 清浄	稍有効
2	齊○正○	62 ♂	血尿 頻尿	移行上皮癌	20日 (200mg×20)	消失	腫瘍 縮小 娘腫瘍消失，充血消褪	有効
3	大○米○	67 ♂	排尿痛 血尿 頻尿	移行上皮癌	14日 (200mg×14)	消失	腫瘍 縮小著明 充血 消褪	有効
4	今○幸○	43 ♂	排尿痛 血尿	未分化癌	26日 (200mg×26)	軽減	腫瘍 扁平化 噴火口状	稍有効
5	福○米○	65 ♂	血尿	移行上皮癌	13日 (200mg×13)	著変なし	腫瘍稍縮小，周囲浸潤 消褪，頸部境界明	稍有効
6	高○チ○子	38 ♀	血尿	腺癌	8日 (200mg×16)	著変なし	著変なし	無効
7	横○安○	64 ♂	血尿 頻尿	移行上皮癌	15日 (200mg×15)	消失	著変なし	稍有効
8	筒○繁○	62 ♂	血尿 頻尿 残尿感	移行上皮癌	20日 (200mg×24)	著変なし	著変なし	無効

図 40

膀胱癌 (移行上皮癌) 大○栄○ 67才		使用薬剤	オロチン酸クロロキン
		治療期間	14日
投与方法		静脈内投与 (200mg×14回)	
		前	後
自觉症	排尿痛	+	-
	血尿	+	-
	頻尿	+	-
膀胱鏡所見			

図 41

膀胱癌 (移行上皮癌) 齊○正○ 62才		使用薬剤	オロチン酸クロロキン
		治療期間	20日
投与方法		静脈内投与 (200mg×20回)	
		前	後
自觉症	血尿	+	-
	頻尿	+	-
膀胱鏡所見			

形細胞えの置換も見受けられた。(表6, 図40, 41)

以上の40症例に於ける副作用は軽微で、うち10例に胃腸症状、神経症状、眼症状などが認められ、中でも悪心が最も屢々見受けられたが、かかる例に於いても減量により長期継続投与が可能であつた。以上は本剤の継続投与による副作用であるが、尚注射時及び直後に見られる一過性の酩酊感、眩暈、複視などについては、臥位にて極めて徐々に静脈内投与を行うことにより、軽減せしめることが出来た。

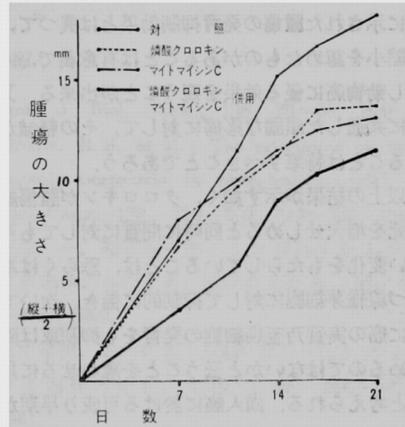
尚クロロキンと所謂制癌剤との併用効果については、現在本剤とマイトマイシンCとの併用による効果が動物実験に於いて可成り著明に認められ、図の如く両者何れの単独投与にも勝る結果が Bashford 癌に於いて示された。(図42)

総括並びに考按

悪性腫瘍細胞の増殖には、それに伴う間質の発育が必須であり、事実癌細胞は間質結合織或は血管により栄養され且つ支持されているものと考えられる。悪性腫瘍に於ける間質のかかる重要性については、既に先賢により理解され、1925年 Fischer¹⁾ は組織培養に於いて線維芽細胞が Raus 肉腫の発育に好影

図42 Bashford 癌の発育に及ぼす磷酸クロロキン、マイトマイシンC併用の効果

(Strong A系6マウス: 磷酸クロロキン 25mg/kg 連日腹腔内投与、マイトマイシンC 0.25 mg/kg 5日間連日腹腔内投与 (各5例平均))



響をもたらし、これを促進せしめることを認め、その後内外に於いてこれに関連した業績が散見される^{2),3),4)}。当教室に於いても柴田⁵⁾は吉田肉腫の培養に際して線維芽細胞を併置すれば著しく増殖が促進される事実を認めている。我々はいかかる現象から悪性腫瘍に於いて線維芽細胞を抑制すれば、その結果として腫瘍細胞の増殖も抑制出来るのではないかと考えるに至つた。

我々の実施した線維芽細胞抑制剤による悪性腫瘍の治療の試みは、かかる我々独自の理念から出発したものであり、而も我々の認めた強力な線維芽細胞抑制剤であるクロロキンをを用いて、悪性腫瘍の間質の増殖を抑制することにより、ひいては悪性腫瘍乃至その実質の発育を阻止せんとすることにある。

実験の結果を要約すれば、先ず動物癌に対しては一般的に他の所謂制癌剤に勝る程の効果は認め難かつたけれども、尚且つ明かな腫瘍の発育抑制像を捉えることが出来た。即ち Bashford 癌、Brown-Pearce 癌に於いては延命、腫瘍の発育、肝カタラーゼ活性、鉄代謝などに対し可成り優れた効果をおさめ、腫瘍組織の壊死の増加と同時に、結合織成分の抑制像を認め、且つ酸性ムコ多糖体の代謝に関連を示す所見が得られた。これに対し Ehrlich 癌、吉田肉腫、MH 134 などの腹水腫瘍に於いては、かかる変化が軽度か或は殆ど示されることが多く、従つて一般に比較的間質に富む腫瘍に於いてより有効である所見が得られ、更に間質に富む人癌に於いて一層優れ

た効果が期待された。臨床に於いて諸種の癌患者に対する本剤の効果は、末期癌を除いて一応有効と考えられ、中でも特に肺癌、膀胱癌に於いて著明であり、又その他の癌に於いても可成り有効な結果が得られた。即ち自覚症の改善のみならず、実験癌の場合に示された腫瘍の発育抑制効果とは異つて、腫瘍の縮小を認めたものがあることは有意義で、人癌に対し動物癌に優る効果を窺うことが出来る。又癌患者に共通した頑固な疼痛に対して、その軽減が示されることは特筆すべきことであろう。

以上の結果が示す如く、クロロキンは腫瘍組織の壊死を増大せしめると同時に間質に対しても可成り強い変化をもたらしていることは、恐らくは本剤が先づ線維芽細胞に対して抑制的に働き、次いで二次的に癌の実質乃至癌細胞の発育をも抑制或は障碍せしめるのではないかと云うことを窺わせるに足るものと考えられる。尚人癌に於ける可成り早期からの奏効については以上の他に本剤の有する抗炎症作用或は宿主に対する全身的影響も考慮に入れる必要がある。

悪性腫瘍とムコ多糖体との関連については従来癌性変異に於いてその増加が認められると云われ^{(11),(12)}、又腫瘍の増殖との間に可成り密接な関係を認めているものもある^{(13),(14)}。我々はこの点に関してクロロキンの投与により癌組織に於ける結合織成分の減少を認めると共に、酸性ムコ多糖体の減少を思わせる所見を得ている。従つてかかる酸性ムコ多糖体の減少が腫瘍の発育抑制の原因であるか否かは尚詳かでないにしても、本剤の投与が悪性腫瘍のムコ多糖体代謝に関連を有することは充分理解し得ることである。何れにしてもかかる所見は本剤の悪性腫瘍に対する作用機序の解明に重要な手掛りを与えるものであり、且つ特異な変化として留意すべきものであろう。

尚これまでに我々の理念とは異り、所謂制癌剤の一連の実験としてキナクリン、或はキノリン及びキノゾ誘導体など二三類似物質の検索が行われ^{(15),(16),(17),(18)}、而もこれらの有効性が云々されている所から、一方ではクロロキンの癌細胞に対する直接効果についても考慮される必要がある。然しながら我々の認めた *in vitro* で腹水腫瘍細胞に本剤を添加した後移植した Ehrlich 腹水癌に於いて腫瘍の発育抑制が示されなかつたこと、或は又動物癌、人癌の組織並びに細胞学的検索に於いて、壊死範囲の増大にも拘らず、一般に個々の癌細胞の変化が僅少であつたことなどは、本剤の癌細胞に対する直接作

用は極めて軽微なことを物語っている様に思われる。

又本剤の臨床応用について、我々は兎に角現在の段階に於いては悪液質に陥つた末期癌は別とし、手術不能例に其の後の進行を出来るだけ阻正する目的で、又手術例では再発を可及的に防ぐという意味から臨床応用の価値があるのではないかと考えている。目下更に一層強力な線維芽細胞抑制剤を見出すべく努力中であり、又前述のマイトマイシンCとの併用実験の如く、所謂制癌剤との併用についても基礎的臨床的検討を実施中である。

結 語

線維芽細胞抑制剤（クロロキン）を我々独自の理念に基いて、動物癌並びに人癌の治療に応用し、以下に示す結果を得た。

1) 動物の移植腫瘍については比較的結合織に富む Bashford 癌、Brown-Pearce 癌に於いて延命効果、腫瘍の発育抑制、肝カタラーゼ活性低下の抑制、鉄代謝の改善、組織学的に壊死の増大、結合織成分の抑制、酸性ムコ多糖体の減少などを認めたが、結合織に乏しい Ehrlich 癌、吉田肉腫、MH 134 では腹水、腹水細胞の減少以外に殆んど効果を認めなかつた。

2) 人癌については75例に本剤による治療を試み、うち組織診断確定の40例を選び自、他覚所見の改善という点から効果の判定を行つた所、有効28例、無効11例、不明1例であり2ヶ月以上の治療例に無効例なく、末期癌を除いて一応有効であつた。又臓器別には肺癌、膀胱癌に優れた効果が示され、胃癌では前二者に稍劣り、癌性腹膜炎その他進行せる癌でも有効であることが多かつた。又有効例に於いては効果の発現は比較的早期におこり、自覚症は勿論腫瘍の縮小を屢々認め、血清乳酸脱水素酵素の減少、全身状態の改善及び組織像に於ける壊死傾向、間質の抑制などが認められた。

3) 以上の結果は結合織に富む腫瘍に於いてより有効であることを示し、更にクロロキンの悪性腫瘍に対する作用機序には間質結合織の抑制による二次的な障碍作用が考えられるが、その他本剤の有する抗炎症作用や宿主に対する全身的影響も考慮に入れる必要がある。又本療法は手術不能例、術後の再発或は手術前後に於いてその適応が考えられ、目下他のより強力な線維芽細胞抑制剤の探索と同時に、所謂制癌剤との併用についても検討中であり、現在マ

イトマイシンCとの併用に可成り著明な効果が認められている。

拙筆に臨み膀胱癌の症例に関して御援助を戴いた

本学泌尿器科教室に深謝する。

(本論文の要旨は第21回日本癌学会総会並びに第72回岡山医学会総会に於いて発表した。)

主 要 文 献

- 1) Fischer, A.: Cytoplasmic growth principles of tissue cell, *Arch. exper. Zellforsch.*, 1; 369~377, 1925.
- 2) Lettré, H. & Schleich, A.: Untersuchungen am Yoshida-Tumor, *Naturwiss.*, 41; 505, 1954.
- 3) Schleich, A.: Wachstum einzelner explantierter Zellen des Yoshida-Tumor, *Naturwiss.*, 42; 50, 1955.
- 4) 桜井欽夫, 佐藤 博, 今村 博, 森脇鞠子: 腫瘍細胞の体外培養の研究(1) 吉田肉腫細胞の試験管内継代培養について, *癌*, 47; 644~646, 1956.
- 5) 大藤 真, 嘉村淳太, 浅香隆一, 柴田凡夫: 吉田肉腫細胞並びに人腹水腫瘍細胞の細胞浮游培養による形態学的研究, *癌*, 49 (附録); 183~184, 1958.
- 6) 柴田凡夫: 吉田肉腫細胞の組織培養による形態学的研究, 第一編, 細胞浮游液培養法の検討, *岡医会誌*, 73; 877~883, 1961.
- 7) Haberland, G. L. et al.: Pharmakologische Untersuchungen zur Wirkungsweise von Anti-phlogistika, *Zeitschr. f. Rheumaforschung*, 18; 220~232, 1959.
- 8) Euler, H. V. & Josephson, K.: Über Katalase. I., *Ann.*, 452; 158~181, 1927.
- 9) Brückmann, G. & Zondek, S. G.: an improved method for the determination of non-hemiron, *J. Biol. Chem.*, 135; 23~30, 1940.
- 10) Brodie, B. B. et al.: The estimation of basic organic compounds in biological material, *J. Biol. Chem.*, 168; 299~309, 319~325, 1947.
- 11) 正宗 一, 箱守仙一郎: ムコ蛋白体およびムコ多糖体の癌性変異, *医学のあゆみ*, 30; 471~478, 1959.
- 12) 田中幸男, 武内睦哉: DAB 肝ガンにおけるムコ多糖体の变化, *生化学*, 33; 596~597, 1961.
- 13) 青木貞章, 大根田玄寿, 望月昇, 小林 勇, 花房 厚: 癌組織の組織化学的研究(第二報), *癌*, 44; 122~124, 1953.
- 14) 竹内 純: 腫瘍発育と結合組織基質の態度について, *日本癌学会記事(第20回総会)*, 2, 1962.
- 15) Vassey, J. W. et al.: Studies on the administration of quinacrine to tumor-bearing mice, *Cancer Research*, 15; 573~578, 1955.
- 16) Bahner, C. T.: Effect of compounds related to 4-(p-dimethylaminostyryl) quinoline methiodide on lymphoma 8, *Cancer Research*, 15; 588~592, 1955.
- 17) Sakai, S. et al.: on the anti-cancer action of quinone derivatives, *Gann*, 46; 59~66, 1955.
- 18) Sakai, S. et al.: on the anti-cancer action of quinoline derivatives, *Gann*, 46; 605~615, 1955.

Studies on the Treatment of Malignant Tumors With Fibroblasts Inhibiting Agents

Basic and Clinical Studies of Chloroquine Derivatives. (1)

By

Kiyoshi HIRAKI, Ikuro KIMURA, Zensuke OTA, Kenwo ASANO,
Hiroshi KAGEYAMA, Koichi SHIBUYA, Hidenari KOTANI,
Ryozo MATSUURA, Junichiro TSUCHIDA, Tatsuo SEZAKI,
Toshinobu HIRAOKA, Hajime HIMEI, Yoshiaki MORITANI, and
Masatoshi YAMANA.

Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School. Okayama, Japan.

(Director: Prof. K. HIRAKI)

Followings are the results derived from the treatment of animal and human cancers with a fibroblasts inhibiting agent such as chloroquine, based on the unique idea of ours.

1). In implanted tumors of animals, the effect was noted in Bashford cancer and Brown-Pearce cancer relatively rich in connective tissue in terms of life prolongation, an inhibition of tumor growth and of decrease of liver catalase activity, an improvement of iron metabolism, an enlargement of necrotic area in histology, an inhibition of connective tissue components, and a decrease of acid mucopolysaccharides. A tendency for a decrease of amount and cell numbers of ascites was almost the only effect noted in Ehrlich cancer, Yoshida sarcoma, and MH 134 poor in connective tissue.

2). 75 cases of human cancer were treated with this agent and among these 75 the effect was evaluated in 40 cases with definite histological diagnosis in respects with subjective and objective improvement. It was effective in 28 cases, resulted failure in 11 cases, and gave an obscure result in 1 case. Cases which were treated for more than 2 months never resulted in therapeutic failure, indicating that the agent was somehow effective for all cases but those in the last stadium. In respect with organs involved, the effect was most prominent in lung cancer and urinary bladder cancer, somewhat less in gastric cancer, and often seen in carcinomatous peritonitis and many other advanced cancers. This effect was noted in a comparatively short period in terms of subjective improvement, regression in size of tumors in a number of cases, a decrease of serum lactic acid dehydrogenase, and improvement of general condition, a tendency for necrosis of tumor and an inhibition of interstitium.

3). The above results indicate that the agent is more effective for tumors rich in connective tissue and that its secondary effect on tumors through the inhibition of interstitial connective tissue is considered as the operative mechanism of chloroquine against malignant tumors, but its anti-inflammatory effect and generalized influence on hosts are to be taken into consideration. The agent is indicated in inoperable cases, postoperative relapse, or prior and following an operation. A search for stronger fibroblasts inhibiting agents and an evaluation of combined therapy with so called anti-cancer agents are being made and that with mitomycin C is giving a fairly promising result.
