Neocarzinostatin の口腔、上顎洞癌に対する使用経験とその安定性について

金田 敏郎・岡本 善博・小谷順一郎・川尻日出夫

Clinical experiences of oral and maxillary sinus cancer treated with Neocarzinostatin and its stability *in vitro*

Toshio KANEDA・Yoshihiro OKAMOTO・Junichiro KOTANI・Hideo KAWAJIRI

緒 言

Neocarzinostatin (以下 NCS と略) は石田 (1964) らにより放線菌 *Streptomyces carzinostaticus* 培養ろ液を精製することにより、単体制癌活性を示す物質を産生する菌株 (*Streptomyces carzinostaticus* var. F-41) から得られ¹⁻³⁾, 18種109個のアミノ酸から構成され、分子量 10,700 の酸性蛋白である⁴⁾. NCS の作用機序は腫瘍細胞の DNA 合成阻害と細胞分裂阻害が明らかにされており^{5,6)}, マウス、ラットなどの腹水癌⁷⁾, 下口唇癌⁸⁾や L-1210 白血病⁹⁾などにすぐれた抗腫瘍効果を示し、化学療法係数が大きい点の特徴とされている。また藤田ら¹⁰⁻¹²⁾の家兎、マウス生体内動態に関する実験では、腎、陰茎、肛門、皮膚、口唇、舌、顎、胃、直腸、肺に高濃度に移行することが確認され、口腔領域腫瘍に対し NCS 臨床応用の可能性が示唆された。

われわれは口腔および頭頸部癌11例 (1次症例6例, 2次症例5例) に本剤を単独投与した場合の臨床的抗腫瘍効果について検討した。その結果は優れたものではなく、むしろ否定的成績であった。そこでわれわれの行った薬剤投与法に疑問がもたれたので *in vitro* での安定性について検討を加えた。

臨 床 対 象

臨床対象は口唇癌2例, 頬粘膜癌2例, 舌癌2例, 口蓋癌1例, 下顎癌1例と上顎洞癌3例の11例で、臨床症型では1次症例6例, 2次症例5例である。病理組織診断は口蓋癌 (症例2) が腺様嚢胞癌であった以外はすべて扁平上皮癌であった (表1)。

TNM 分類は1次症例では T₃ 2例, T₂ 3例, T₁ 1例, Nは N₀ 1例, N_{1a} 1例, N_{2a} 3例 (症例1, 6

は術後検査で+と確認された), N_{2b} 1例で, Mはすべて M₀ であった。2次症例はTはすべて T₃, Nは N_{2b} でMは症例10が M₁ でほかは M₀ であった。

投与方法、投与量

投与方法は原則として持続動注法を採用したが、入院前の待機期間の関係より静注の先行したものが4例 (症例1, 4, 5, 6) あり、静注はすべて点滴静注とした。また1例 (症例9) は全投与を静注法のみで行った。

動注は大多数の腫瘍局在が顎動脈支配領域であったため、患側浅側頭動脈より逆行性に挿管し (症例1, 2, 3, 7, 10, 11) で顎動脈を、舌癌 (症例4) では舌動脈 (症例5) と上甲状腺動脈を、口唇癌 (症例6) は顔面動脈より口唇動脈まで、他の例 (症例8) では顔面動脈よりそれぞれ順行性に挿管した。

動脈内投与量は1日1~2mg (症例1, 2, 3, 7, 8, 10, 11) としたものが大多数であったが、試みに1日4mgの投与を行ったものがあった (症例4, 5, 6)。動注にはすべてシャープ動注器を用い24時間持続動注し、同時併用薬として urokinase 6,000 u/日と heparin 1,000 u/日を動注した。

静注はすべて点滴静注とし、1回2~4mgを週3回, urokinase 6,000 u/回を併用投与した (症例1, 5, 9) が、症例4, 6ではそれぞれ1回5mgを4回, 1回4mgを3回点滴静注した。

臨 床 成 績

臨床的に1時期でも腫瘍縮小効果を認めたものは5例 (症例1, 4, 6, 7, 8) で、4例 (症例2, 3, 5, 9) は腫瘍に縮小効果が認められず無効と判定した。なお症例10, 11は総投与量が少ないところより判定から除外した。腫瘍縮小を認めた症例について効果発現までの投与量を検討すると、症例1, 17mg, 症例2, 20mg, 症例6, 12mg, 症例7, 14mg, 症例8は7mgで腫瘍縮小効果は比較的早期に発現していた。しかしその後の効果は顕著でなく、最終的に52~100mgまで投与を継続

名古屋大学医学部口腔外科学講座 (主任: 岡 達教授)

Department of Oral Surgery, Nagoya University, School of Medicine (Chief: Prof. Toru Oka)

受付日: 昭和54年7月16日

表 1 対象症例と臨床効果

症例 番号	患 者 氏 名	性・年齢 (歳)	臨 診	床 断	前治療の 有無，内 容	病 組 診	理 機 断	TNM	NCS の用法，用量				同時 併用 療法	臨 床 効 果	副 作 用	後続療法	転 帰 (NCS 投 与開始よ りの経過 日数)
									点滴療法 mg×回数	持続療法 mg/日×日 数	稀 釋 動 脈 注 射	総 投 与 量 (mg)					
1	■	M. 71	頬粘膜癌	1 次症例	1 次症例	扁平上皮癌		$T_2N_{2a}+M_0$	2 × 6	1 × 42 浅→顎	54	—	+	脱毛 白血球減少	手，化	A_2 (19か月)	
2	■	F. 47	口蓋癌	1 次症例	1 次症例	腺様嚢胞癌		$T_3N_0M_0$		2 × 13 浅→顎	26 (中止)	—	—	隣接部炎症，壊死	手，化	A_1 (17か月)	
3	■	F. 61	上顎洞癌	1 次症例	1 次症例	扁平上皮癌		$(T_3N_{2b}M_0)$		1 × 66 浅→顎	66	—	—	食欲不振，脱毛 口内炎	手，放，化	D (9か月)	
4	■	M. 75	舌癌	1 次症例	1 次症例	扁平上皮癌		$T_2N_{2a}M_0$	5 × 4	4 × 20 浅→舌	100	—	+	隣接部炎症，疼痛 (血管炎?)，胃出血	放，化	D (3か月)	
5	■	M. 64	舌癌	1 次症例	1 次症例	扁平上皮癌		$T_1N_{1a}M_0$	2 × 3	4 × 20 上→舌	86	—	—	隣接部炎症，壊死 疼痛，口内炎	放，化	A_1 (6か月)	
6	■	F. 81	口唇癌	1 次症例	1 次症例	扁平上皮癌		$T_2N_{2a}+M_0$	4 × 3	4 × 18 顔→口唇	84	—	+	隣接部炎症，脱毛 貧血，白血球減少	放，化	A_1 (12か月)	
7	■	M. 52	下顎癌	2 次症例 (手，放，化)	2 次症例 (手，放，化)	扁平上皮癌		$T_3N_{2b}M_0$		2 × 48 浅→顎	96	—	—	下痢	化	D (3か月)	
8	■	F. 71	口唇癌	2 次症例 (放)	2 次症例 (放)	扁平上皮癌		$T_3N_{2b}M_0$		1 × 52 浅→顎	52	—	—	全身倦怠感，胃部 不快感，血管硬化， 脱毛，口内炎	化	D (4か月)	
9	■	M. 55	上顎洞癌	2 次症例 (放，化)	2 次症例 (放，化)	扁平上皮癌		$(T_3N_{2b}M_0)$	2~4×31		62	—	—	手指硬化 (血管炎?)	化	D (1か月)	
10	■	M. 34	上顎洞癌	2 次症例 (放，手，化)	2 次症例 (放，手，化)	扁平上皮癌		$(T_3N_{2b}M_{1a})$		2 × 1 浅→顎	2	—	?			D (1日)	
11	■	M. 62	頬粘膜癌	2 次症例 (手，放，化)	2 次症例 (手，放，化)	扁平上皮癌		$T_3N_{2b}M_0$		2 × 5 浅→顎	10 (中止)	—	?	下痢	化	D (1か月)	

挿管動脈

浅：浅側頭動脈 顎：顎動脈 舌：舌動脈 顔：顔面動脈 口唇：口唇動脈 上：上甲狀腺動脈

転

A₁：再発なし A₂：再発したが治療にて消失 A₃：再発し治療を受けたが病巣が残存 A₄：再発し治療を受けていない
A₅：治療を受けたが病巣が消失しない A₆：治療を受けていない D：死亡

表 2 副作用とその頻度

副作用	頻度 (例)
貧 血	1
白血球減少	2
血管硬化	1
胃 出 血	1
胃部不快感	1
食 欲 不 振	1
下 痢	2
頭 髪 脱 毛	4
手 指 硬 化	1
動注近傍局所炎症	4
口 内 炎	3
全身倦怠感	1

したが、症例 1, 4, 6 は不変、症例 3, 7, 9 では腫瘍は増大傾向を示した。なお症例 2 は腺様嚢胞癌で、腫瘍の縮小はみられず、動注側耳下腺下部に 1 部組織壊死が起こったので 13 日間動注 26 mg 投与で無効と判定中止した。全症例が本剤のみで完全に腫瘍消失せず、ひきつづき後療法が必要であった。

予後判定は最長 1 年 7 か月、最短 6 か月の観察であるが、2 次症例全例の 5 例と 1 次症例の 2 例(症例 3, 4) が 9 か月以内に死亡し、1 次症例の 4 例(症例 1, 2, 5, 6) のみ生存している。このうち症例 1 は NCS 投与開始より 7 か月後に反対側口底部に腫瘍(扁平上皮癌)が発生したが、早期に発見されたため、放射線と化学療法の併用により現在腫瘍は制御され生存している。症例 2, 5, 6 は NCS 治療後他療法に変更し、現在それぞれ 1 年 5 か月、1 年、6 か月を経過しているが、再燃、再発、転移の徴候はない。

各症例の死亡原因は症例 3 はあらゆる制癌治療にも抵抗をなし、9 か月後腫瘍残存のまま肺炎で死亡した。症例 4 は食道狭窄があり手術予定であったが、舌癌治療が先行したものである。すなわち NCS 100 mg 投与後改善は得られず、Bleomycin の筋注(137 mg)と ⁶⁰Co 照射(4,680 rad)を併用し、その後 Futraful 坐剤 1 日 1,500 mg の adjuvant chemotherapy を行っていたが、⁶⁰Co 照射終了後 6 日目突発性消化管出血で死亡した。症例 7, 8, 9, 10, 11 はいずれも腫瘍死であった。

副 作 用

同一症例でも数項目の訴えがあったので、例数は多くなっているが頻度を表 2 に示した。副作用として認められた項目ならびに頻度は従来の制癌剤と比較し大差はないと考えられた。このうち本剤特有の副作用として局所

図 1 症例 2. 左浅側頭動脈より顎動脈まで catheter を挿管、同側下顎角部を中心に発生した局所炎症。

炎症を指摘したい。局所炎症は 4 例にみられたが、動脈内挿管 catheter 先端部辺に薬剤の血管外漏洩によると考えられる組織障害が発生した。そのうちの 1 例症例 2 では(図 1)、本剤 2 mg/日 13 日間持続動注を行ったが、動注側耳前部から下顎角部にかけて腫脹、発赤、圧痛があり、激しい自発痛を訴えた。制癌効果も無効であったところより 26 mg 投与で中止し、消炎治療を行った。投与中止後 1 か月の硬結部生検では組織壊死と肉芽組織の増生を認め、薬剤漏洩による組織障害と判断した。症例 4, 6 では動注開始翌日より同様に catheter 先端部辺領域に炎症が発現し、全投与を終了するまでの炎症は持続した。特に症例 6 では本剤投与開始より 8 か月後に皮膚壊死を伴った痂皮を切除することにより、上皮形成が進み治癒した。そこで症例 5 では動注管設置後 9 日目より NCS の動注を開始したが、本例でも動注開始 10 日頃より catheter 挿入部の頸部に炎症が起こり、約 4 か月後壊死部を切除した所見では、真皮の膠原線維、弾性線維に変性がみられた。本剤最大の副作用は組織障害作用が強いことで(同様方法で投与しても局所炎症が発生しないものもある)、局所投与した場合制癌作用からは好ましく考えられるが、血管を介して全身投与する場合は特に血管外漏洩について十分なる配慮が必要であると考えた。なお症例 4 では NCS の投与終了後(100 mg)頻回に消化管出血が起こり死亡した。この大出血が本剤に起因したものか断定しかねているが、本剤の血管壁への影響より考察すると全く否定はできないと思う。

次に腫瘍縮小効果をみた症例 1 の経過を詳記する。

図 2 症例 1. 初診時 (■) 病態
右頬粘膜で頬唾液乳頭直下より，下顎歯槽頂部に
かけて円形 (25×25×5 mm) の腫瘍が認められる。

図 4 Bleomycin 22.5 mg + NCS 12 mg 静注後の
病態 (■)
臨床的に腫瘍の縮小傾向を認めた。

図 3 症例 1. 治療前病理組織所見
中等度分化型扁平上皮癌。(H-E ×40)

図 5 Bleomycin 22.5 mg + NCS 12 mg 静注 + NCS
19 mg 動注後の病態 (■)
腫瘍はさらに縮小した。

代 表 症 例

症例 1: ■ 70歳 男 ■

初 診: 昭和52年 8月 ■

主 訴: 右頬粘膜潰瘍。

家族歴: 特記事項なし。

既往歴: 特記することはないが，昭和45年に吐血を3回経験した。しかし特に治療は受けず放置しているが，その後現在まで出血はない。

現病歴: 昭和51年春頃より右頬部の腫脹感を自覚した。昭和52年5月頃より腫脹はしだいに増大傾向を示し，さらに自発痛を自覚するようになった。昭和52年8月 ■ 某歯科を受診し，頬粘膜病変部を指摘され紹介来院した。

現 症: 体格中等度，栄養状態は良好で，他部位への転移はないと考えられた。

局所所見: 右頬粘膜部で頬唾液乳頭直下より下顎歯槽頂部に大きさ 25×25×5 mm の大略円形腫瘍があり，表面は乳頭腫様で2か所に小さい不整形潰瘍を形成していた。右顎下リンパ節は拇指頭大1個（術後の病理組織検査で転移が確認された）を，左顎下リンパ節は米粒大3個を触知したが，いずれも可動性で圧痛はなかった。右浅顎リンパ節は小指頭大1個を触れたが，深顎リンパ節は触知し得なかった（図2，3）。

諸検査: X線検査で胸部転移巣や下顎骨へ腫瘍の浸潤は認められなかった。末梢血液検査で血小板の減少がある以外は肝，腎機能などに異常はなく，その他血清生化学，尿検査などにも異常はみられなかった。

診 断: 右頬粘膜癌， $T_2N_{2a}M_0$ ，中等度分化型扁平上皮癌。

表 3 NCS 投与量と

月/日	NCS 投与量 (mg)	末梢血液検査						白血球百分率					
		WBC × 10 ³	RBC × 10 ⁴	Hb g/dl	Ht %	Pl × 10 ⁴	網 状 赤血球 0/00	Baso	Eosi- no	Stab	Seg	Lm	Mono
9/■	NCS 投与前	6.4	483	15.2	45.2	7.7	3			5	64	29	2
9/■	19	5.2	484	15.2	45.1	5.8	5	1	1	5	59	31	3
9/■	29	4.6	428	13.1	38.8	10.3	2		1	8	62	24	5
10/■	37	3.7	445	13.6	41.0	6.2	6		1	7	61	23	8
10/■	44	4.7	446	14.1	40.8	5.4	8		1	6	62	25	6
10/■	50	3.9	404	12.9	36.3	8.1	1	1	7	2	56	24	10
10/■	60	廓清手術（頬部腫瘍摘出，下顎骨部分切除，顎部全廓清 局所皮弁移動による頬部即時再建，遊離皮膚移植）											
11/■	手術後	5.1	371	11.5	33.0	14.8	8			6	63	21	10

図 6 Bleomycin 22.5mg+NCS 12mg 静注+NCS 38 mg 動注後の病態 (■)

この時期での腫瘍縮小程度ははじめより顕著でない。

図 7 初診時腫瘍が存在していた辺縁部位の手術摘出標本
腫瘍細胞は認められない。(H-E ×100)

図 8 手術摘出標本腫瘍中心部
腫瘍細胞に NCS の効果は認められない。(H-E ×40)

図 9 術前転移なし (Na) と診断した右顎下リンパ節摘出標本
腫瘍転移があり，NCS の効果は認められない。(H-E ×40)

臨床検査成績

肝機能，血清生化学検査

T Prot g/dl	Al g/dl	Tch mg/dl	GOT unit	GPT unit	Al-P unit	LDH unit	CU-E ΔpH	総ビ mg/dl	直ビ mg/dl	BUN mg/dl	クレアチニン mg/dl
8.3	4.4	185	26	15	5.3	180	0.57	1.1	0.4	12.0	0.9
8.8	4.4	208	27	20	4.5	220	0.67	0.8	0.3	9.0	0.8
8.9	4.6	240	21	23	4.4	170	0.72	0.7	0.3	10.0	0.7
8.1	4.2	221	14	14	4.4	170	0.65	0.7	0.4	8.9	0.7
8.6	4.3	212	18	15	4.3	170	0.61	0.6	0.2	9.4	0.7
7.4	3.7	173	15	14	3.1	150	0.62	0.5	0.2	8.0	0.7
7.0	3.2	201	18	15	3.9	160	0.58	0.8	0.4	11.0	0.8

処置および経過：初診時悪性腫瘍疑診で病理組織検査を施行したが，この前後で Bleomycin 7.5 mg×3 の one shot 静注を行った。扁平上皮癌と確定診断後ただちに NCS 2 mg/回，1 日 2 回（4 mg）の点滴静注を 3 日間連続に行った。昭和52年 9 月10日右浅側頭動脈より catheter を逆行性に挿管し，1 mg/日で持続動注を開始した。動注内併用薬は urokinase 6,000 u/日，heparin 1,000 u/日である。なお腫瘍に接した境界粘膜下に日本墨を入れ墨して，腫瘍の縮小経過が臨床的に確認できるよう配慮した（図4～9）。

腫瘍は動注開始後 5 日，総投与量 17 mg 頃より縮小傾向を示しはじめ，投与開始後 10 日，総投与量 23 mg までは，臨床的に確実に腫瘍の縮小を認めた。さらに動注を継続したが以降の臨床経過では腫瘍の縮小傾向は顕著でなくなった。そこで動注開始後 42 日，総投与量 54 mg で NCS の動注療法を打ち切った。しかし腫瘍は残存していたので，昭和52年10月[]頬部皮膚を含めた腫瘍全摘出術，下顎骨部分切除，右頸部全廓清にあわせて，頬部皮膚局所皮弁の移動と遊離植皮による頬部即時再建術を施行した。なお術中に NCS 6 mg を投与したので NCS の総投与量は 60 mg となった。術後は adjuvant chemotherapy として Futraful と Picibanil を 6 か月間投与し良好に経過していた。しかし術後 7 か月の昭和53年 5 月[]に原発部位と反対側の左口底部に腫瘍（扁平上皮癌）を発見した。ただちに放射線と化学療法を行い制御することができた。現在 NCS 投与開始後 19 か月を経過しているが，継続的化学療法を行い経過観察中である。本例の NCS 投与中に発現した副作用は，動注側頭髪脱毛と軽度の一過性白血球減少で，これ以外に重篤な副作用はみられなかった。（表 3，図10）

外に重篤な副作用はみられなかった。（表 3，図10）

NCS の安定性に関する検討

持続動注を行う場合，動注器 Bag 内に NCS を注入したのち 3 日間は室温下でしかも体温の影響も受けて保持されるので，遮光状態にあるとはいえ NCS の安定性に危惧がもたれた。そこで *in vitro* での NCS，Urokinase，Heparin 混合液の pH 変化と NCS の活性残存率について検討した。検体の組み合わせは，1) NCS 2,000 u，2) NCS 2,000 u+urokinase 12,000 u+heparin 1,000 u，3) NCS 2,000 u+urokinase 12,000 u，4) NCS 2,000 u+heparin 1,000 u で，それぞれを生食水 15 ml に溶解し，38℃，遮光下条件で 7 日間測定した。

測定結果

各混合液の pH は，混合直後は urokinase を加えた検体は加えない検体より低値を示したが，活性残存率はいずれも 100% であった。pH は経日的にしたいに上昇する傾向にあったが，urokinase を添加した検体 2，3 では 3 日，4 日までは NCS の安全 pH 域にあった。しかし 6 日目より pH は急に上昇し，7 日目にはそれぞれ 6.90，6.89 と 7 に近似し，安定性は悪くなった。urokinase を添加しなかった検体 1，4 では混合直後から pH は高かったが，7 日目には urokinase を添加したものより低く，それぞれ 6.60，6.65 であった。pH の上昇とともに活性残存率は低下傾向にあったが，混合 3 日目までは 85～102.8% であった。しかし最終 7 日目で

表 4 NCS の安定性 (38°C 遮光)

岡崎, 岡田 (山之内製薬, 製剤研究部)

試料 No.	1		2		3		4	
	pH	残存率(%)	pH	残存率(%)	pH	残存率(%)	pH	残存率(%)
経過日数								
直 後	5.90	100	5.15	100	4.90	100	5.88	100
1 日	5.98	95.5	5.20	92.2	4.95	100.7	6.08	96.8
2 日	6.25	83.2	5.20	84.8	4.98	90.9	6.20	81.5
3 日	6.28	89.3	5.40	95.8	5.09	102.8	6.28	85.0
4 日	6.34	75.2	5.92	81.2	5.72	85.6	6.38	73.0
6 日	6.55	59.2	7.12	65.5	6.98	73.4	6.65	58.2
7 日	6.60	46.6	6.90	47.2	6.89	51.4	6.65	47.8

- 試料 No.
- 1. NCS 2,000 u.
 - 2. NCS 2,000 u.+urokinase 12,000 u.+heparin 1,000 u.
 - 3. NCS 2,000 u.+urokinase 12,000 u.
 - 4. NCS 2,000 u.+heparin 1,000 u.

図 10 症例 1. NCS 54 mg 投与後 () の動注側頭髮の脱毛.

図 11 NCS の安定性 (38°C 遮光)

はすべて46.6~51.4%と急激に低下していた。以上の結果より、われわれの行った NCS, urokinase, heparin 混合液は、動注器 Bag 内条件では3日間は抗腫瘍作用を示すに十分な NCS の活性が保持されていると判断した。

総 括, 考 案

NCS は他制癌剤と異なり作用機序はユークで、細胞膜に結合してその直下にある microtubulus に働き、DNA 合成阻害と G₂ ブロックによる細胞分裂阻害をひき起こすといわれている³⁾。藤田ら¹⁰⁾の詳細な基礎実験より NCS の生体内動態が解明され、2, 3 の領域では

ある程度治療法が確立されている^{14~23)}。しかし NCS の口腔癌に対する報告は皆無であった。われわれは藤田ら^{10~12)}の実験より口腔域への NCS 分布は Bleomycin と同程度かあるいはそれ以上に高濃度であるという示唆により、本剤単独投与による口腔癌および上顎洞癌の治療を試みた。主として持続動注法により投与を行ったが、投与開始初期に腫瘍縮小を認めた症例も、投与を継続したが臨床効果は顕著でなくなり、最終的に腫瘍は治療に抵抗して増大傾向すら示すものがあった。したがって本剤の制癌効果は優れたものではなかった。NCS は従来の制癌剤と異なり細胞膜 receptor に一度結合すれば、細胞内に入らなくても message が伝達され細胞増殖阻害作用を示すといわれている¹³⁾。従来の制癌剤でも

ある時までは効果が認められながら、それ以上投与を続けても効果がみられなくなることはしばしば経験することである。しかし NCS はその薬理学的性質が Bleomycin と類似していることにより考察すると、Bleomycin の制癌効果はほとんどの症例で投与中は腫瘍は縮小し、また本治験例中にも NCS 投与終了後 Bleomycin に変更して、より制癌効果を認めた症例があった。したがって正確な message が伝達されていたのか、NCS の制癌効果はこの程度が限界であるのか、さらにわれわれの投与方法に誤りがあったのか検討する必要があると考えた。

本剤は熱、光線、特に紫外線などの影響を受けやすく容易に失活するとされ^{10,24,25)}、また、肝、脾、小脳乳剤等により中等度不活化されるとともに、血清、食塩水溶液中の SH 物質による不活性化、また銅イオンによる不活化の促進など Bleomycin と異なった特性が指摘されている¹⁰⁾。ここで問題となったのは、われわれが採用した動注法で NCS が不活化されることはないかということであった。すなわち動注器薬液 Bag の容量は 20 ml であるため、薬液は 3 日ごとに補充する必要があった。Bag は動注器金属箱のなかにおさめ、皮製ケースに入れたのちこの上から自製衣袋で被覆した。動注器は常時前胸部に下げるため体温で温められ、Bag 内薬液温度は室温より高いことが予想された。さらに動注器本体の遮光には十分な配慮をしたが、Bag より動注部皮下内に入るまでの間の catheter は露光状態にあり、これによる不活化の危惧もあった。そこで *in vitro* での NCS の安定性について検討した。

NCS の安定した pH は 4.2~5.5 とされている^{24,25)}。われわれの実験条件下では混合薬液の pH は経日的に上昇し、これに比例して NCS の活性残存率は低下していた。しかし 3 日までは制癌作用を期待しうる 85% 程度の活性率が保存されていた。臨床的に腫瘍の縮小をみた症例もあり、不活化された NCS が注入されたとは考えられないが、臨床効果は期待したほど、かんばしくはなかった。したがって catheter 露出部に対する配慮が必要で、症例 5 以後の症例は完全遮光下に動注を行うようにしている。

本剤の 1 回あるいは 1 日の投与量については症例、投与方法、併用療法の有無などにより異なり、それぞれ独自の見解に基づいて決定されているようである。すなわち 2 mg^{17,20-22)}、3 mg^{15-18,23)}、4 mg²¹⁾、6 mg^{15,18,23)}、9 mg^{15,18,23)} と差異があり、最高は 15 mg¹⁶⁾ を 10 分間隔で 3 回分注した報告もある。しかし一方、本剤の組織障害作用を考慮して、放射線との併用であるが 1 mg 以下で十分とするものや、また BAR 療法と併用して 2~4 mg の局所貼布 4~5 回で腫瘍消失をみたとの報告もなされている。本剤は濃度依存性制癌剤のため、われわれは初期症例では 1 日 1~2 mg の動注を行ったが、臨

床的には 1 mg より 2 mg のほうが効果は優れているとの印象を受けた。その後 3 例ではあるが、1 日 4 mg に増量した症例での効果は必ずしも顕著ではなかった。したがって 1 回あるいは 1 日に投与する妥当量は併用療法も加味して検討したいと考えている。

副作用中間題とすべき事項に動注域健常組織に対する障害作用があった。竹田ら²²⁾も放射線との併用療法ではあるが、12 例中 3 例の動注隣接領域後炎症と 1 例の耳介壊死を報告している。われわれは 11 例中 4 例に動注近傍健常組織に局所炎症の発生を経験した。すなわち症例 2、4 では浅側頭動脈より逆行性に動注して、耳下腺下部から下顎角部にかけて、症例 5 では上甲状腺動脈より挿管して上顎部に、症例 6 では顔面動脈より挿管してオトガイ孔部辺にそれぞれ長期に持続する炎症が発生した。最終的にはそれぞれ数か月後に痂皮あるいは壊死部を外科的に切除することにより治癒せしめた。症例中には全経過中局所炎症が発生しなかったものもあるところより血管の脆弱化、透過性亢進など個人差によるところも大と考えられる。動注を行う場合には挿管に際して血管を剝離、露出するが、この操作中に生じた毛細血管損傷部は heparin 使用のため血栓閉鎖されないまま動注が開始され、NCS が血管外へ漏洩した結果とも考えられた。そこで症例 5 では挿管手術中に生じた損傷毛細血管が閉塞されたと考えられる術後 9 日より動注を開始した。しかし動注開始後 10 日頃より上甲状腺動脈近傍に炎症が発生した。いずれにしろ本剤の血管を含め組織に対する傷害作用は強力で、特に動注に際しては側枝の完全結紮はもちろん、血管外漏洩については厳重に注意せねばならぬと考える。

症例 4 に出現した消化管出血は、先記したごとく本剤の血管傷害の影響であるのか剖検ができなかったため不明である。竹田ら²²⁾も同様症例を経験し、病理組織所見で小動脈内膜の変性肥厚を認め、血管損傷の可能性を示唆している。したがって本剤の臨床応用に際しては、この点も十分に注意せねばならぬ問題と考えている。

結 語

口腔および頭頸部癌 11 例（1 次症例 6 例、2 次症例 5 例）に Neocarzinostatin を主として持続動注投与（1 例のみ点滴静注投与）して、その制癌効果を臨床的に検討した。

1. 臨床的に腫瘍の縮小作用を認めたのは 3 例で、他の 8 例には臨床的制癌効果はみられなかった。したがって NCS 投与終了後全例に後続制癌治療が必要であった。

2. 予後判定では 11 例中 4 例（6~19 か月）のみ生存中で、他の 7 例は死亡した。

3. 重篤な副作用としては動注域近傍健常組織に限局

した局所炎症が4例に、消化管出血が1例にみられた。

4. *in vitro* に Neocarzinostatin, urokinase, heparin 混合液を 38°C 遮光下条件においた場合、Neocarzinostatin は3日間は抗腫瘍作用を期待できる活性値を保持していた。

5. 頭頸部、口腔癌に対する Neocarzinostatin の臨床応用は、適応症投与量、投与方法などいまだ検討する余地が多いと考えられた。

引用文献

- 1) Ishida, N., et al.: Carzinostatin, a new anti-tumor substance. *Gann* 51: Suppl 1 1960.
- 2) Shoji, J.: Preliminary studies on the isolation of carzinostatin complex and its characteristics. *J Antibiotics Ser A* 14: 27 1961.
- 3) Ishida, N., et al.: Neocarzinostatin, an anti-tumor antibiotic of high molecular weight. Isolation, physicochemical properties and biological activities. *J Antibiotics Ser A* 18: 68 1965.
- 4) Meienhofer, J., et al: Primary structure of neocarzinostatin, an antitumor protein. *Science* 178: 875 1972.
- 5) Honma, M., et al.: Specific inhibition of the initiation of DNA synthesis in Hela cells neocarzinostatin. In: *Proceedings of the international congress on chemotherapy*, 6: 410, University of Tokyo Press, Tokyo, 1969.
- 6) 中村 徹, 他: Nitrourea 誘導体 ACNU の作用機序. 第16回日本癌治療学会総会抄録集, 1978, 163頁.
- 7) 佐藤 博, 市川宏子: 制癌剤の腹水癌スペクトラム, 制癌剤のスクリーニングにおける動物実験の成績を人癌に適用するための仮説. *日本臨床* 29: 1818 1971.
- 8) 村松英昭, 他: DMBA 誘発口腔扁平上皮癌に対する Neocarzinostatin (NCS) の病理組織学的影響. 第23回日本口腔外科学会総会抄録集, 1978, 214頁.
- 9) Baddner, W.T., D.J. Hutchison: Neocarzinostatin (NCS-69856), an antitumor antibiotic effective against ascitic leukemia L 1210 in mice. *Cancer Chemother Rep* 50: 79 1966.
- 10) 藤田 浩, 他: Neocarzinostatin 体内分布と不活性化. *Jap J Antibiotics* 23: 471 1970.
- 11) 藤田 浩, 他: 新抗癌剤の臨床応用のための吸収, 分布, 排泄, 代謝に関する研究. 新抗癌剤の臨床応用とその科学的評価に関する研究 (小山班), 昭和52年度第1回班会議.
- 12) 藤田 浩, 他: Immunoassay 法による Neocarzinostatin (NCS) の血中, 臓器内濃度について. 第16回日本癌治療学会総会抄録集, 1978, 164頁.
- 13) Ebina, T., et al.: Inhibition of surface immunoglobulin central capping of Daudi cells and cell spreading of Hela-S3 cells by Neocarzinostatin. *Cancer Res* 37: 4423 1977.
- 14) 吉田弘一: 胃痛に対する Neocarzinostatin の効果. *癌と化学療法* 1: 677 1973.
- 15) 姉齒安正, 他: 高分子抗癌剤 Neocarzinostatin の胃癌症例に対する投与について. *日本臨床* 32: 870 1974.
- 16) 工藤武彦, 他: 悪性腫瘍の切除不能性に対する Neocarzinostatin (NCS) の効果. *診療と新薬* 13: 1525 1974.
- 17) 石井兼央, 他: 抗癌抗生物質 Neocarzinostatin による肺癌の化学療法の共同研究. *癌と化学療法* 1: 433 1973.
- 18) 楠 義男, 他: Neocarzinostatin による肺癌の治療. *J Jap Soc Cancer Ther* 10: 502 1975.
- 19) 喜多島康一: 新抗白血病剤の臨床評価. *日血誌* 37: 767 1973.
- 20) 正岡 徹, 他: 急性白血病のネオカルチノスタチンによる治療. *臨床血液* 15: 1309 1974.
- 21) 喜多島康一, 他: 急性白血病に対する Neocarzinostatin の臨床効果——全国集計による単独投与52例, 併用投与74例の分析——. *基礎と臨床* 9: 1864 1975.
- 22) 竹田千里, 他: Neocarzinostatin 動注を併用する上顎洞癌の治療. *癌の臨床* 20: 937 1974.
- 23) 石原和之, 他: 2, 3皮膚腫瘍に対する Neocarzinostatin (NCS) の治験. *臨床* 29: 155 1975.
- 24) 河野通治, 他: 高分子抗癌性抗生物質 Neocarzinostatin の安定性に関する基礎的研究, I. Neocarzinostatin 水溶液の安定性. *Jap J Antibiotics* 27: 707 1974.
- 25) 河野通治, 他: 高分子抗癌性抗生物質 Neocarzinostatin の安定性に関する研究, II. Neocarzinostatin 注射液の安定性. *Jap J Antibiotics* 27: 715 1974.