原 著

切除不能癌に対する徐放性 MMC カプセル留置療法の試み

徳島大学第 1 外科

田 村 利 和   武 原 正 夫   芳 川 博 哉
郷   正 宏   国 友 一 史   宇 高 英 憲
古 味 信 彦

徳島大学第 1 病理

広 瀬 隆 則

日本原子力研究所・高崎研

嘉 悦   勲   吉 田   勝

A CLINICO-PATHOLOGICAL STUDY OF SLOW-RELEASING MITOMYCIN C CAPSULE IN THE TREATMENT OF INOPERABLE CANCERS

Toshikazu TAMURA, Masao TAKEHARA, Hirochika YOSHIKAWA,
Masahiro GO, Kazufumi KUNITOMO, Hidenori UDAKA
and Nobuhiko KOMI

The First Department of Surgery, School of Medicine, The University of Tokushima
(Director. Prof. Nobuhiko KOMI)

Takanori HIROSE

The First Department of Pathology, School of Medicine, The University of Tokushima
(Director. Prof. Kazuo HIZAWA)

Isao KAETSU and Masaru YOSHIDA

Takasaki Radiation Chemistry Reserach Establishment

切除不能癌15例に対して、徐放性 MMC カプセル留置療法を試み、その臨床効果、副作用、組織学的効果について検討を加えた。

臨床効果については、小山・斉藤班の判定基準では、15例中 PD 7 例、NC 8 例と明らかな腫瘍縮小効果を認めなかった。発熱、消化器症状等の全身性の副作用はなく、検血一般、肝・腎機能検査値への影響も認められなかった。また、著しい癌性疼痛改善効果が肺癌再発例で認められた。

組織学的には、4 例で剖検あるいは試験切除にて組織学的効果を検索した。徐放性 MMC カプセルの組織学的効果は留置局所の壊死、線維化が主体であった。MMC 針では MMC 針に隣接する部位よりむしろ少し離れた部位で組織障害が強く、その薬剤到達距離は MMC 針より 5～10mm 程度と考えられた。また、MMC 針に隣接する部位に癌細胞の残存を認めたが、この所見はほとんどすべての MMC 針で認めた。

切除不能癌に対する徐放性 MMC カプセル留置療法は、東京女子医大が中心となりその臨床試験が全国各大学、施設で行われており、現時点では遠隔成績を改善させるに至っていないが、① 全身性の副作用がないこと、② 肺癌での頑固な癌性疼痛を改善すること、③ 組織学的には留置局所に一定範囲の癌細胞壊死をおこすこと等から、剤型、至適用量、放出率の諸条件を改良することにより、有力な局所化学療法剤として従来の治療法に比べ十分な臨床効果を期待できると考えられる。

索引用語：徐放性 MMC カプセル、切除不能癌

I. 緒 言

徐放性マイトマイシンCカプセル(以下MMCカプセル)は低温過冷却状態における放射線重合を利用し、高分子担体中にMMCを含有させ徐放性を賦与した新しい型の制癌剤で切除不能癌の局所化学療法剤として注目されている¹⁾。今回、著者らは切除不能癌15例に対してMMCカプセルの留置療法を試み、臨床効果、副作用、組織学的効果等について検討を加え若干の知見を得たので報告する。

II. 対象および方法

1. 対象

今回、MMCカプセル留置療法の対象となったのは、治癒切除不能癌あるいは再発癌の15例で、その内訳は胆嚢癌3例、胆管癌2例、肺癌2例、食道癌1例、胃癌2例、直腸癌3例、頭頸部癌1例、甲状腺癌1例であった(表1)。

2. 方法

MMCカプセルの2種類の剤型であるボタン型(以下MMCボタン、MMC含有量20mg)と針型(以下MMC針、同5mg)(図1)を原発部位、転移部位あるいは腫瘍遺残部の腫瘍内およびその周辺にMMC総量で15~100mg(平均46.7mg)留置し、術後腫瘍径測定のため腫瘍周囲にclippingを行った。また、血中MMC濃度の測定は、E.coli B株を被検菌とする薄層カップ法により、測定限界は0.0063 μ g/mlでそれ以下はtraceとした。なお、MMC針を用いた胆嚢癌2例、

肺癌1例、甲状腺癌1例については、剖検あるいは試験切除にて組織学的効果を検索した。

III. 成 績

1. 臨床効果

全身的な化学療法、免疫療法、放射線療法を併用した症例が7例含まれMMCカプセル単独の効果判定は困難であるが、剖検あるいはレ線的にclip径にて腫瘍径を計測し効果判定の基準にした。厚生省小山、斉藤班の判定基準による評価では、15例中PD7例、NC8例と明らかな腫瘍効果を認めなかった(表1)。しかし、症例12の肺癌再発例は、MMCボタン留置後417日の生存を得られ、著しい疼痛改善効果を認めた。

図1 MMCカプセル

右: MMC針(5mg). 左: MMCボタン(20mg)

表1 徐放性 MMC カプセル留置症例

症例	年 令	原疾患、病期	徐放性MMCカプセル			併 用 療 法	生存期間	副作用	効 果	併 用 手 術
			留 置 部 位	留 置 数	総量(mg)					
1	73 F	胆 嚢 癌 IV	肝右葉下面	針 10	50	な し	30	な し	PD	試 験 開 腹
2	74 F	胆 嚢 癌 IV	肝右葉、胆嚢	針 5	25	な し	23	な し	PD	試 験 開 腹
3	82 M	肺 頭 部 癌 IV	肺 頭 部	針 10	50	な し	66	な し	PD	胆嚢空腸吻合
4	65 M	甲状腺癌再発	皮膚転移部	針 3	15	な し	45	な し	PD	な し
5	27 F	胃癌再発	骨盤内腫瘍	針 10	50	MFC ヤマフル	197	な し	NC	試 験 開 腹
6	81 F	胃 癌 IV	肝右葉	針 5	25	な し	49	な し	PD	胃瘻、空腸瘻
7	51 F	胆 嚢 癌 IV	胆 嚢	針 12	60	な し	92	な し	NC	試 験 開 腹
8	70 F	頭頸部癌再発	頸部遺残腫瘍	針 5	25	ペブレオマイシン MMC	171	な し	PD	腫 瘍 切 除
9	80 F	直腸癌再発	骨盤内腫瘍	針 5	25	OK-432 ヤマフル	282 (生存中)	な し	NC	試 験 開 腹
10	55 F	直 腸 癌 IV	骨盤内遺残腫瘍	針 5	25	な し	132	な し	NC	直 腸 切 断 術
11	71 F	直腸癌再発	骨盤内腫瘍	ボタン 4	80	5-Fu	61	な し	PD	ハルトマン手術
12	52 F	肺癌再発	SMA根部腫瘍	ボタン 3	60	MMC, 5Fu Limec 5,000rads	417	な し	NC	試 験 開 腹
13	57 F	胆 嚢 癌 IV	肝右葉下面	ボタン 5	100	ヤマフル	199	な し	NC	試 験 開 腹
14	54 F	食 道 癌 IV	心外膜浸潤部	ボタン 2	40	ヤマフル	427	な し	NC	食 道 切 除
15	50 F	胆 嚢 癌 IV	SMA根部腫瘍	ボタン 2	40	な し	321	な し	NC	膵頭十二指腸切除

図2 臨床検査値の推移

2. 副作用

MMC カプセルに起因すると思われる発熱、消化器症状等の副作用は全く認められなかった。MMC カプセルの徐放が完了すると考えられている1カ月後までの臨床検査値の推移を検討したが、白血球、血小板はむしろ増加する傾向にあった。症例1では4週間後に著明な白血球減少($1,000/\text{mm}^3$)、血小板減少($32,000/\text{mm}^3$)および出血傾向を認めたが、これらは末期のDICによるものと思われた。肝機能検査ではGOTの一過性上昇を症例1, 3, 15で認めたがまもなく回復した。腎機能検査ではBUNの上昇を症例1, 2で認めたが、2例とも末期の腎不全によるものと思われた(図2)。

3. 血中MMC濃度

血中MMC濃度は症例1, 5, 7, 12の4例で測定したが、症例5(MMC針50mg)で3週間後に $0.021\mu\text{g}/\text{ml}$ 、症例7(MMC針60mg)で3日後に $0.007\mu\text{g}/\text{ml}$ の値を示したが、それ以外はすべてtraceであった。

4. 組織学的効果

MMC針を用いた症例1～4については剖検あるいは試験切除により組織学的効果を検索する機会を得た。

(1) 症例1：胆管癌、73歳、女性。

図3 剖検標本肉眼所見

腫瘍周辺に数本のMMC針が認められる(矢印：MMC針)

図4 MMC針周囲はびまん性の壊死を示す(PAS × 20)

肝門部を経て肝内に発育した腫瘍辺縁部に数本のMMC針が認められ、肉眼的にはMMC針周囲直径約5～10mmの部分はほぼ同心円状に灰白色を呈し壊死を思わせた(図3)。組織学的には、MMC針周囲は細胞構造がほとんど破壊され好中球を主体とする炎症性細胞浸潤を伴うびまん性の壊死層であった(図4)。また、その外側には結合織性の被膜を介して細胞密度の乏しい線維化を示す部分が認められ(図5)、肝ではMMC針がかなり広汎な領域に影響を及ぼすことが考えられた。しかし、MMC針に隣接した部位では変性は認められるが、核が明瞭な癌細胞を認めた(図6)。また、他のすべてのMMC針に隣接した部位に同様に癌細胞の残存を認めた。

(2) 症例2：胆嚢癌、74歳、女性。

胆嚢のMMC針周囲は肉眼的に直径約10mmの部

図 5 壊死層の外側に結合織性の被膜を介して線維化層を認める (HE ×50)

図 8 MMC 針に隣接する部位ではむしろ有核細胞 (矢印) が多い (HE ×50)

図 6 MMC 針に隣接した部位に viable な癌細胞の残存を認める (PAS ×50)

図 9 MMC 針より約5mm の部位で結合織性の被膜を認める (HE ×50)

図 7 MMC 針周囲の癌細胞は主に凝固壊死の像を示す (HE ×20)

分が灰白色を呈していた。組織学的には、MMC 針周囲の癌細胞は主に凝固壊死の像を示した(図 7)。壊死は MMC 針より少し離れた部位でむしろ強く、MMC 針

に隣接する部位では有核細胞が多い(図 8)。また、MMC 針より約5mm の部位で結合織性の被膜を形成し、その周辺に組織球系の細胞の遊出が認められた(図 9)。

(3) 症例 3：膵頭部癌、82歳、男性。

膵頭部の MMC 針は膵管分枝と交通し、その部位で一部膵組織の融解壊死を起こしていた(図10)。組織学的には MMC 針周囲は壊死および線維化が主体であったが、膵小葉の萎縮性変化が認められた(図11)。

(4) 症例 4：甲状腺未分化癌、65歳、女性。

皮膚転移部位に留置した MMC 針周囲直径約5～7 mm の部分は灰白色を呈し壊死を思わせた(図12)。組織学的には、MMC 針周囲はびまん性の壊死を示したが、その程度は軽く、MMC 針周囲にも未分化癌の残存を認めた(図13)。

IV. 考 察

癌に対する集学的治療法が発達した今日でも切除不

図10 剖検標本肉眼所見（症例2）

MMC 針は後方で膵管分枝と交通し一部融解壊死をおこしていた（矢印：MMC 針部）

図11 膵は線維化を示し小葉の萎縮を認める（HE × 50）

図12 甲状腺癌皮膚転移（症例4）

MMC 針周囲は灰白色を呈している（矢印：MMC 針）

図13 MMC 針周囲はびまん性の壊死を示したが軽度である（HE × 20）

能癌の治療は困難を極めており²⁾、肺癌、胆嚢癌等の切除不能癌には、全身的な化学療法、動注療法、免疫療法、放射線療法、温熱療法等が行われているが予後改善するに至っていない。また、このような切除不能癌では全身状態が悪い例が多く、大量の制癌剤使用は、副作用の点で問題が多く、こうした状況下で制癌剤を腫瘍局所に効率よく停滞させ、全身的な副作用を防ぐ工夫が試みられている。

MMC カプセルは制癌剤としての MMC を効率よく腫瘍局所に停滞させるという目的で MMC を 10% ポリメタクリメチルを含有するガラス化性モノマーと混合し相互分散させ、 -80°C 凍結下に ^{60}Co を 1×10^6 rads 照射し徐放性を賦与した複合組成物である³⁾⁴⁾。現在、MMC カプセルは、東京女子医大および日本原子力研究所・高崎研での基礎実験を経て、徐放性制癌剤研究会に所属する全国各大学および施設にて切除不能肺癌を中心に臨床試験が行われている。

今回の著者らの検討では、MMC の one shot 静注時致死量といわれる 50~100mg 程度の MMC カプセルの使用では徐放がほぼ完了する 1 カ月以内には著明な白血球・血小板減少は認められず、むしろ増加する傾向にあった。これは、術後という特殊な状態にあったためと考えられるが、浅野ら⁵⁾の大量使用では骨髄抑制をきたした症例も報告されている。肝・腎機能検査では一過性の GOT の上昇が 3 例に認められたが、3 例とも肝・膵系の癌腫であり MMC カプセルの副作用とはいえない。MMC カプセルは主として切除不能肺癌の頑固な癌性疼痛の改善に効果があることが諸家⁶⁾⁷⁾により報告されており、著者らも膵癌再発例で MMC ボタン 60mg を使用し頑固な癌性疼痛が消失し、それが 1 年以上持続した症例を経験した。また、

浅野ら⁵⁾は MMC ボタンにて重症肺炎例を経験しており、著者らが指摘した MMC 針による肺管分枝部の損傷と考え合わせて今後の問題となろう。

予後については、著者らの15例でははっきりした改善効果を認めなかった。真辺ら⁶⁾は切除不能肺癌に対して MMC カプセル80mg 以下の使用量では平均5.9ヵ月と予後を改善するに至っていない。羽生ら⁷⁾も切除不能肺癌41例に MMC ボタンを使用した結果、遠隔成績の向上を認めていないが、1年以上の生存例を6例得ている。著者らも肺癌再発例で427日の生存を得ているが、腫瘍効果については剖検が行われていないので確認できなかった。

MMC カプセルの組織学的効果については、すでに MMC ボタンについては中村ら¹⁾、真辺ら⁶⁾、MMC 針については著者ら⁸⁾の報告がある。今回、著者らは4例の MMC 針使用例で組織学的効果を検索する機会を得た。MMC 針からの MMC の徐放はあくまで単純拡散であり、それによる組織障害は MMC による組織壊死、線維化が主体である。MMC 針からの薬剤到達距離は臓器、癌腫の種類により差があると考えられるが、著者らの4例では肝、胆嚢、肺、皮膚の順であったが、これらは剖検あるいは試験切除の時期でも異なるとも考えられた。しかし、MMC 針の薬剤到達距離は MMC 針を中心にしてほぼ同心円状に半径約5～10mm と考えるのが妥当であろう。また、以前、著者らが指摘した MMC 針に隣接する部位の癌細胞の残存は、検索し得たすべての MMC 針で認められた。しかも、MMC 針周囲の癌細胞の残存が全周性に様でなくばらつきが存在した。これは、MMC 針の小孔の存在、重力のため MMC 針からの徐放が様でなく薬剤濃度差が存在することから解釈可能である。また、胆管癌、胆嚢癌例で MMC 針から約5～7mm の部位で結合繊性の被膜を形成し、その周辺に組織球系の貪食細胞の遊出を認めた所見は、徐放がほぼ完了した後の組織の修復機転とも考えられる。

MMC ボタンの組織学的効果については浅野ら⁵⁾は留意部位に癌壊死を認めず、ボタン内の MMC 残量も多いことから MMC ボタンより MMC 針の有効性を指摘している。著者らは、MMC ボタン例の剖検例を経験していないが、成犬を用いた実験では、MMC ボタンは留置局所に臓器との間に組織壊死によると思われる薄い偽膜を形成し、薬剤の浸透が障害され、組織障害は減弱するので、むしろ MMC 針を直接組織内に留置する方が組織障害が強いと考えられる。したがって、

MMC カプセルの使用方法として MMC 針を腫瘍局所に1.0～2.0cm 間隔で留置するのがよいと考えられる。

今後、MMC カプセルが疼痛改善効果のみでなく、遠隔成績の向上に寄与するためには、組織障害性、大量使用時の重症肺炎、骨髄抑制等の副作用の問題が解決されなければならない。しかし、全身的には one shot 静注時致死量程度の使用量では副作用はなく、組織学的には留置局所に一定範囲の癌細胞壊死をおこすことは事実であり、剤型、賦形材質、至適用量、放出率等の諸条件を検討すれば切除不能癌の局所化学療法剤として従来の治療法に比べ十分な臨床効果を期待できると考えられた。

V. 結 語

切除不能癌15例に対して MMC カプセル留置療法を試み、若干の知見を得たので報告した。

なお、本論文の要旨は第2回(1982年2月、高崎)、第4回(1983年2月、名古屋)徐放性制癌剤研究会、第58回中国四国外科学会(1983年11月、米子)にて発表した。

文 献

- 1) 中村光司, 高田忠敬, 高崎 健ほか: 切除不能肺癌に対する徐放性 MMC カプセルの使用経験, 癌と化学療法, 7: 1824—1831, 1980.
- 2) 木南義男, 新村康二, 滝田佳夫ほか: 切除適応外肺癌に対する化学療法の評価, 癌と化学療法, 6: 1267—1272, 1979.
- 3) 嘉悦 勲, 吉田 勝, 山田明夫ほか: 埋め込み化学療法用制がん剤—高分子複合体の形状・構造の機能の関係, 人工臓器, 9: 1128—1131, 1980.
- 4) 嘉悦 勲, 吉田 勝, 浅野雅春ほか: 徐放性制癌剤カプセルの開発とその適用, 人工臓器, 11: 217—220, 1982.
- 5) 浅野栄一, 神野正博, 沢 敏治ほか: 進行型肺癌に対する徐放性制癌剤大量投与の経験, 外科診療, 25: 1203—1208, 1983.
- 6) 真辺忠夫, 戸部隆吉, 嘉悦 勲ほか: 治癒切除不能肺癌に対する徐放性制癌剤の使用経験, 臨外, 37: 1397—1403, 1982.
- 7) 羽生富士夫, 中村光司: MMC 徐放性カプセルによる切除不能肺癌の治療, Medicina, 4: 582—583, 1983.
- 8) 田村利和, 郷 正宏, 和田大助ほか: 切除不能消化器癌に対する徐放性 MMC カプセルの使用経験—剖検例における病理組織学的変化を中心にして—, 癌と化学療法, 10: 41—45, 1983.