

線維芽細胞抑制剤による悪性腫瘍の治療に関する研究

第 2 編

間葉性悪性腫瘍に対するクロロキンの効果

岡山大学医学部平木内科（主任：平木 潔教授）

副手 白 井 孝 一

〔昭和48年10月31日受稿〕

内 容 目 次

第1章	緒 言
第2章	実験対象並びに実験方法
第1節	実験対象
第2節	投与方法
第3節	効果判定
第3章	実験成績
第1節	悪性リンパ腫その他間葉性腫瘍に対するクロロキンの効果
第2節	白血病に対するクロロキンの効果
第4章	総括並びに考按
第5章	結 論

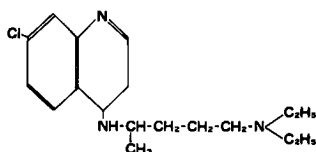
第1章 緒 言

悪性腫瘍は実質細胞及びそれを取りまく固有間質細胞より成立ち、これ等は互に密接な関連のもとに増殖し、又転移によって腫瘍を形成する。すなわち腫瘍細胞は間質結合組織或は血管より栄養を供給されかつ支持されているものであり、腫瘍組織は間質なしには到底満足な発育を遂げることは困難であり、従って両者は平行して互に密接な関連のもとに成育して腫瘍を形成するものと考えられる。すでに実験的には Fischer¹⁾ 以来、悪性腫瘍細胞の培養に際し線維芽細胞を併置すれば悪性腫瘍細胞の増殖がかなり促進されるという事実が報告されている。^{2)~5)} 一方クロロキン及びフィトナジンの線維芽細胞抑制作用については、クロロキンの場合は Haberland⁶⁾ も認める所であり、平木、木村等^{7)~9)} はかかる悪性腫瘍細胞と固有間質細胞との密接な関係をクロロキンを用いて障害し、二次的に悪性腫瘍の増殖を障害せしめ得ることを報告している。又フィトナジンに

ついては両者は全く同様の作用を有することが判明している。

本編ではこのうちクロロキンについてその臨床応用について述べるが、このクロロキンは1934年 Andersag¹⁰⁾ により合成されて以来、その薬理作用が漸時解明され、抗マラリア作用と共に寄生虫に対しても肝ジストマ¹¹⁾ などにも有効であることが判明した。一方 Haydu¹²⁾ はクロロキンに抗炎症作用の存在することを報告し、Blaich¹³⁾ 石原¹⁴⁾ 加藤¹⁵⁾ 等は抗アレルギー作用のあることを報告している。又、Haberland⁶⁾ 等により本剤は抗体不活性作用と共に線維芽細胞抑制作用を有することが認められた。更に木村等⁹⁾ は Haberland が述べたよりも更に強力な線維芽細胞抑制作用があることを報告している。著者はかかる作用を有するクロロキンを線維芽細胞と同じ間葉性の起原を有する間葉性腫瘍患者に投与し、その抗腫瘍効果を検討したので以下その成績について述べてみたい。(図1)

図 1

7-クロル-4-(4'-ジエチルアミノ-1'-メチルピペリジン-4-yl)-キノリン
クロロキン (構造式)

第2章 実験対象並びに実験方法

第1節 実験対象

取扱った対象はリンパ肉腫3例, 細網肉腫5例, 巨大濾胞性リンパ腫3例, 線維肉腫1例, ホヂキン氏病2例, 滑液膜肉腫1例, 急性リンパ性白血病3例, 慢性リンパ性白血病2例, 慢性骨髄性白血病4例の計24例である。(表1)

表1 実験対照

リンパ肉腫	3例
細網肉腫	5 "
巨大濾胞性リンパ腫	3 "
線維肉腫	1 "
ホヂキン氏病	2 "
骨液膜肉腫	1 "
急性リンパ性白血病	3 "
慢性リンパ性白血病	2 "
慢性骨髄性白血病	4 "
計	24 "

第2節 投与方法

投与方法は磷酸クロロキンを1回 250mg, 又はオロチン酸クロロキンを1回 200mgいずれかを1日1回或は2回極めて徐々に静脈内に連日投与し, 最高14ヶ月の治療を行った。(表2)

表2 投与方法

磷酸クロロキン
1回 250mg 1日1~2回
オロチン酸クロロキン
1回 200mg 1日1~2回
徐々に静脈内投与, 又は点滴静注

第3節 効果判定

治療効果の判定は悪性リンパ腫及びその他の固型腫瘍では自覚症及び他覚的所見の改善状態を参考に

明らかに自覚症の改善が見られ他覚的にも腫瘍の25%以上縮小したものを有効とし, 両者のやゝ改善したもの及び増悪の停止したものを稍有効, 自他覚的所見の改善の全く見られなかったものを無効とした. 又一方では木村等²¹⁾の判定基準に従って判定を行い比較検討した. 次に白血病についてはリンパ腺の縮小状況とか血液学的変化を記載するにとどめ, 同じく木村等²²⁾の判定基準と比較した.

第3章 実験成績

第1節 悪性リンパ腫その他間葉性腫瘍に対するクロロキンの効果

まず悪性リンパ腫及びその他間葉性腫瘍15例についてみると表3のごとくであり, クロロキンが有効であったもの5例, 稍有効であったもの1例, 無効であったもの9例であった. そのうちリンパ肉腫の1例においては著効を呈し, リンパ腺の消失, 肝脾腫の縮小及び腹水の消失等が認められ, 木村の判定基準で略々完全寛解が得られた. 又巨大濾胞性リンパ腫については, 全例にリンパ腺腫の縮小が見られ, これまた完全寛解に達した。(表3)

表3 悪性リンパ腫その他間葉性腫瘍に対するクロロキンの効果

腫瘍の種類	症例数	治療効果		
		有効	やゝ有効	無効
リンパ肉腫	3	1	0	2
細網肉腫	5	0	1	4
巨大濾胞性リンパ腫	3	3	0	0
ホヂキン氏病	2	0	0	2
滑液膜肉腫	1	0	0	1
線維肉腫	1	1	0	0
総計	15	5	1	9

先ずリンパ肉腫の症例について述べると, 症例は63才の男子で約3年前よりしだいに全身所々のリンパ腺の腫脹を認め, 治療前には胸水, 腹水の貯溜或は下肢の浮腫を来し, 肝2横指, 脾8横指を触知した. リンパ腺は図2のごとく両側鎖骨上窩, 両側腋窩部, 腹部, 及び両側鼠径部に示指頭大より鶏卵大のものを多数認めた. 検査成績では中等度の貧血があり, 白血球分類では幼弱型はなく, 腋窩リンパ腺の生検で組織学的にリンパ肉腫の像を認めた. かかる状態にオロチン酸クロロキン1日 400mgを2回に分けて投与し経過観察した所, 投与開始後1週間頃

よりリンパ腺は縮少を示し始め、1ヶ月後より殆んど触知不能なまでに縮少し、治療前8横指あった脾腫も4横指となり、胸水及び腹水もリンパ腺腫の縮少と共に減少し、殆んど消失した状態にまで達した。又全身状態においては食思不振の回復が著しく、体重も次第に増加し、約9ヶ月の入院治療の後に軽快退院した。その後地方医によりさらに投与を継続し、約1年間寛解状態にあったが、その後再び増悪し14ヶ月目に死亡した。(図2, 3)

図 2.

リンパ肉腫に対する
クロロキンの効果

須○市○ 63才 男

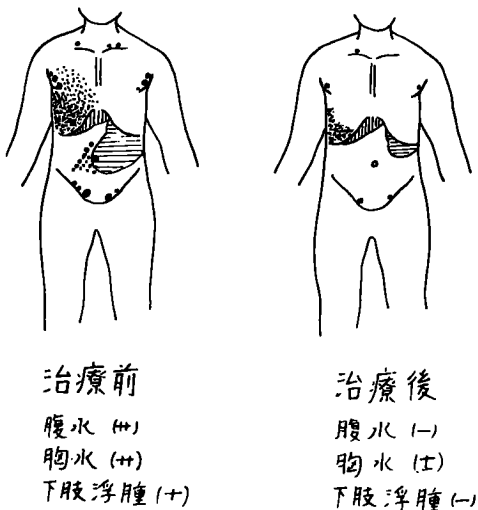
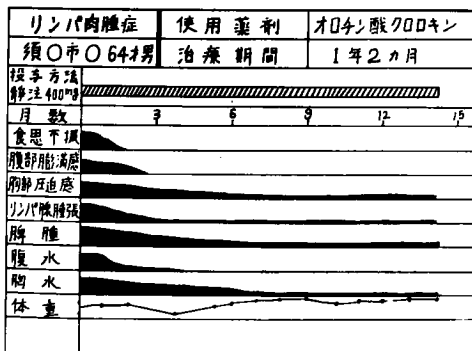


図 3.

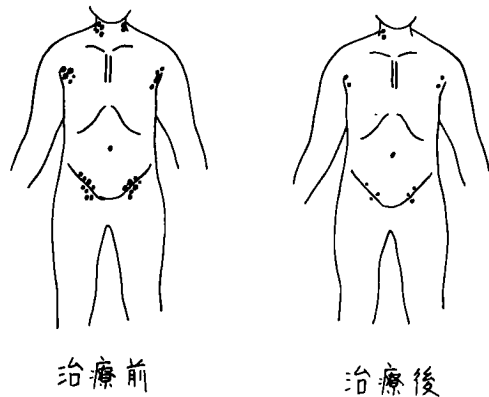


巨大濾胞性リンパ腫については3例すべてにおいてリンパ腺腫の縮少を認めたが、そのうち代表例について述べると、症例は24才の男子で2ヶ月前より両側頸部リンパ腺腫に気付き、当科を受診した。初診時両側頸部、腋窩部、鼠径部に拇指頭大よりクルミ大のリンパ腺腫が多数認められた。剔出リンパ腺の組織学的検査により巨大濾胞性リンパ腫と診断された。そこで燐酸クロロキン1日 250mgを静脈内に投与し経過を観察した所、治療開始後2ヶ月を経て剔出したリンパ腺の組織学的検査を行った所、慢性炎症の変化を認めるに止まり、治療前に比し著しい改善像が示された。その後14ヶ月でまず消失したと考えられる結果に達した。(図4)

図 4.

巨大濾胞性リンパ腫に対する
クロロキンの効果

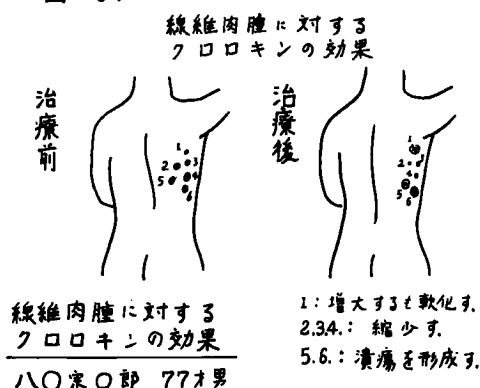
小○道○ 24才 男



線維肉腫の1例は77才の男子で、約2年前に右側胸部の皮膚に腫瘍を認め剔出術を受けたが、数ヶ月前より数個の腫瘍の再発が認められた為当科に入院した。入院時右側胸部に6個の拇指頭大の腫瘍があり、約2ヶ月間燐酸クロロキンを1日 250mg連日投与した所、縮少したもの3個、潰瘍を形成したもの2個を見た。これ等はいずれもクロロキンの作用によるものと思われる。(図5)

その他細網肉腫5例、ホデキン氏病2例、滑液膜肉腫1例については著明な改善は示されず、エンドキサン、マイトマイシンC、副腎皮質ホルモン剤等

図 5.



の併用を行い一部に改善されたものを見た。これ等の疾患については目下さらに追及中である。

以上主として悪性リンパ腫15例に対しクロロキンを投与しその効果を検索したが、前述のごとく有効と思われるものが5例(33.3%)あり、そのうちリンパ肉腫の1例において著効が示されたことは注目し値するものと考えられる。又効果発現までの期間を見ると7日～20日(平均10日)であり、有効例に

はその後1ヶ月以上に及ぶ長期間投与が可能であった症例が多い。

副作用は3例に見られ、食欲不振1例、悪心2例であったがいづれも高度なものではなく、減量或は一時的中止により経続投与が可能であった。(表4)

第2節 白血病に対するクロロキンの効果

白血病の症例は表5のごとく9例であり、リンパ腺の縮少及至血液学的変化から見てクロロキンが有効であったもの1例、稍有効であったもの5例、無効であったもの3例であるが、そのうち慢性骨髄性白血病の1例においては木村の判定基準による不完全寛解の状態が得られた。(表5)

まず急性リンパ性白血病の2例では磷酸クロロキン投与により何れも腫大したリンパ節の縮少傾向を

表5 白血病に対するクロロキンの効果

白血病の種類	症例数	治療効果		
		有効	やや有効	無効
急性リンパ性白血病	3	0	2	1
慢性リンパ性白血病	2	0	2	0
慢性骨髄性白血病	4	1	1	2
総計	9	1	5	3

表4 悪性リンパ腫その他間葉性腫瘍に対するクロロキンの効果

対象患者	年令	性	病名	薬剤	効果発現までの期間	投与総量 mg/日×日数	副作用
1	63	♂	* LS	*** C ₂	7日	400×256(1日2回)	(一)
2	26	♂	LS	C ₁		250×27	(一)
3	32	♂	LS	C ₂		200×7	(一)
4	64	♂	RS	C ₂		400×93(1日2回)	(一)
5	57	♂	RS	C ₁		250×38	(一)
6	31	♂	RS	C ₁		250×40	(一)
7	62	♂	RS	C ₂	7日	400×43(1日2回)	食欲不振
8	32	♂	RS	C ₂		400×80(1日2回)	(一)
9	29	♂	GL	C ₁	13日	250×41	(一)
10	20	♂	GL	C ₁	8日	250×34	(一)
11	44	♂	GL	C ₁	20日	250×38	(一)
12	68	♀	HD	C ₁		250×54	悪心
13	25	♂	HD	C ₁		250×83	悪心
14	77	♂	FS	C ₁	7日	250×91	(一)
15	17	♀	SS	C ₂		400×14(1日2回)	(一)

注* LS:リンパ肉腫

RS:細網腫

*** C₁:磷酸クロロキン

GL:巨大濾胞性リンパ腫

HD:ホヂキン氏病

C₂:オロチン酸クロロキン

FS:線維肉腫

SS:滑液膜腫

認めたが、血液学的には有意な改善は示されず、木村等の判定基準に従うと無効であるが、リンパ腺の縮少及び脾腫の縮少を認めた点はクロロキンの効果によるものと思われる。他の1例には燐酸クロロキン 250mgを2週間連日投与したにもかかわらず、全く変化が示されなかった。

そのうち有効例について述べると、症例は18才の男性で、約1ヶ月前より微熱とリンパ腺腫脹に気づき近医を受診し白血球増多を指摘され当科に紹介されて来た症例である。初診時顔面蒼白で両側頸部、腋窩部、鼠径部に小指頭大ないし拇指頭大のリンパ腺を多数認め、肝は4横指、脾は5横指触知され、いずれも軽度の圧痛を訴えた。頸部リンパ腺を試験的に切除し、組織診にて急性リンパ性白血病であることを確認した。入院当初より連日ベターメサゾン1.5mg及び新鮮血100ccを投与したが改善が得られず、脾腫は臍下1横指にまで腫大した為、治療開始後1週間目より燐酸クロロキンを併用した所、併用

開始後1週間後よりリンパ腺は著明に縮少し、脾腫も約2横指縮少した。燐酸クロロキンの併用開始後3週間後には併用前に触知されていた側頸部の小リンパ腺は触知されなくなり、腋窩部及び鼠径部のリンパ腺は縮少軟化した。しかし末梢血液像では改善は得られなかった為、以後は燐酸クロロキンを中止しプレドニソロンを1日80mg、新鮮血 200cc連日投与を行い軽快退院した。

この症例において燐酸クロロキンはベターメサゾンとの併用においてリンパ腺腫及び脾腫の縮少をもたらした効果は認められるが、木村等の判定基準によると無効であったと考えられる。(図6)

慢性リンパ性白血病については2例に燐酸クロロキンを使用し、いずれも腫大したリンパ腺の縮少を認めた。即ち第1例では右鎖骨上部に鳩卵大の腫瘤を認め、治療開始後1週間頃よりその縮少を認めた。第2例では主として両側頸部のリンパ腺腫脹があり、これも投与開始後1週間頃より次第に縮少を示した。しかしいずれの症例においても血液学的には全く改善は見られなかった。

図 6.
急性リンパ性白血病に対する
副腎皮質ホルモンとクロロキンの
併用効果

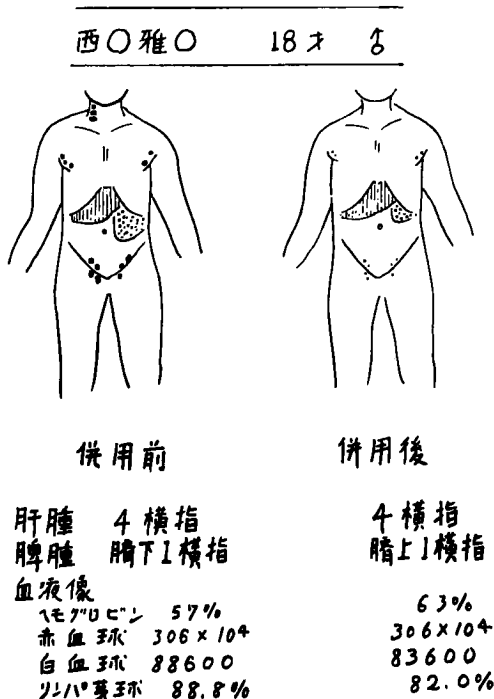
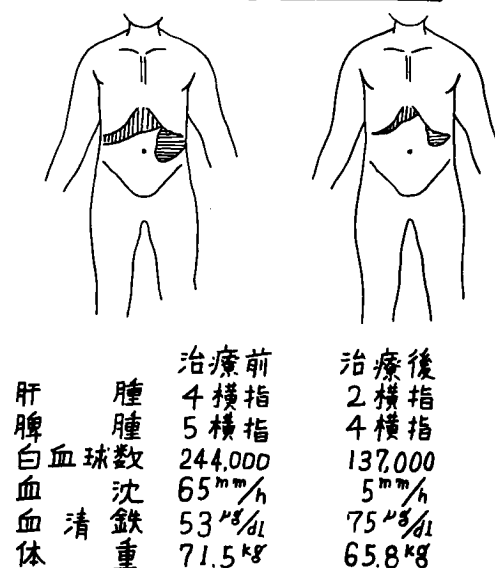


図 7.
慢性骨髓性白血病に対
するクロロキンの効果
中○賀○得 62才 男



慢性骨髄性白血病症例4例のうち1例に著効が認められたが、本例は62才の男子で日頃高血圧症があったがよくコントロールされていた。約1ヶ月前より労働に際し全身倦怠感を強く感じた為近医を受診し、肝腫、脾腫、心肥大と同時に白血球増多を指摘された為、精査の目的で当科に入院した。入院時眼瞼結膜は貧血色を呈し、心濁音界は左右に各1横指拡大し、胸部では右前後下部に湿性ラ音を聴取した。肝は肋弓下4横指、脾は5横指腫大し圧痛を認めた。入院後骨髄穿刺により慢性骨髄性白血病と診断された為、磷酸クロロキン 250mgを毎日静脈内に投与した所、治療開始後1週間頃よりクロロキンの副作用と考えられる軽度の食欲不振、船酔感を訴えたがそのまま投与を続けた所、18日目頃より肝脾腫の縮少が認められはじめ、24日目には白血球数の減少を認めた。この状態は約1ヶ半月持続したが、貧血が増強した為輸血を併用するに至った。しかしその後は白血球数は増加せず、全身状態も良好な状態が持続した為6ヶ月後に軽快退院した。本症例を木村等の判定規準で判定してみると、不完全寛解(55点)ではあるが、かなり良好な状態に達した。(図7、表6)

白血病の症例9例についてクロロキンの効果を検討したが、急性リンパ性白血病及び慢性リンパ性白血病において腫大したリンパ腺の縮少を認め、さらに慢性骨髄性白血病の1例では白血球数の減少及び肝脾腫の縮少を認め、木村等の判定規準によっても不完全寛解に達した症例があり、一応試みてよい治療法かと考えられる。又効果発現までの期間は7日

～30日(平均16日)であるが1週間目頃より効果の発現を見るものもあり、非白血病性間葉性腫瘍と同様に長期間投与され得たものに有効例が多いことが判明した。

副作用については9例中3例に認められ、食欲不振2例、眼瞼下垂1例、船酔感1例であり、いずれも高度なものではなく、減量或は一時的中止により回復した。(表7)

表 6 .

月 数	Hpyleran Blood					Predonin				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
白血球数	24.4×10^4	18.4×10^4	13.7×10^4	13.8×10^4	2.2×10^4					
血 清 鉄	53 μ g/l		75 μ g/l							
血 沈	65	25	5	12	8					
体 重	71.5	68.4	65.8	65.8	61.2					
腹部所見										
肝 腫	4QFB	3QFB	2QFB	2QFB	2QFB					
脾 腫	5QFB	4QFB	4QFB	3QFB	1QFB					

表7 白血病に対するクロロキンの効果

対象患者	年 令	性	病 名	薬 剤	効果発現 までの期間	投 与 総 量 mg/日 × 日数	副 作 用
1	18	♂	ALL*	C ₁	7 日	250×23	(-)
2	16	♂	ALL	C ₁	5 日	250×53	(-)
3	58	♂	ALL	C ₁		250×16	(-)
4	57	♂	CLL	C ₁	7 日	500×75 (1日2回)	眼瞼下垂
5	67	♂	CLL	C ₂	7 日	400×61 (1日2回)	食欲不振
6	62	♂	CML	C ₁	28 日	250×119	船 酔 感
7	46	♂	CML	C ₁	30 日	250×100	食欲不振
8	30	♂	CML	C ₁		250×54	(-)
9	43	♀	CML	C ₁		250×38	(-)

注* ALL:急性リンパ性白血病
CLL:慢性リンパ性白血病
CML:慢性骨髄性白血病

** C₁:磷酸クロロキン
C₂:オロチン酸クロロキン

第4章 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要であり、事実癌細胞は間質結合組織或は血管により栄養を供給され、かつ支持されている。このような間質の重要性については実験的には Fischer が組織培養において経維芽細胞が Raus 肉腫の発育に促進的に働くことを示して以来、多くの関連した業績を見ることができる。当教室においても柴田⁵⁾は吉田肉腫の培養に際し線維芽細胞を併置した場合、腫瘍細胞の増殖が著るしく促進されることを報告している。平木等^{7), 8)}はかかる腫瘍細胞と結合組織の密接な関係に着目し、この関係に対しクロロキンを用いて線維芽細胞に障害をあたえることにより、二次的に腫瘍細胞の増殖或は転移を阻害することを試みて良好な成績を報告している。

一方クロロキンの薬理学的作用に関しては本剤が Andersag により合成されて以来、単に抗マラリア作用のみならず、Haydu¹²⁾が本剤に抗炎症作用のあることを報告して以来、膠原病、腎疾患、気管支喘息と多岐にわたって使用され有効性が報告されている。又 Haberland⁹⁾は抗体不活性化作用と共に線維芽細胞抑制作用を認めているが、平木等¹⁰⁾は本剤に Haberland が報告したよりもより強力な線維芽細胞抑制作用があることを報告している。

著者は線維芽細胞と同様の起源を有する間葉性腫瘍細胞に対しても本剤は有効ではないかと考え、本剤による間葉性悪性腫瘍の治療を試みた所、線維肉腫の1例では腫瘍の縮少が見られ、巨大濾胞性リンパ腫の3例ではいずれもリンパ腺の縮少が認められ、さらにリンパ肉腫の1例ではリンパ腺の縮少のみならず、肝脾腫の縮少及び胸水と腹水の減少が認められ、後2者は木村等の規準でもすべて寛解に達した。しかし細網肉腫、ホヂキン氏病では現在までの所反応し難い様に見受けられる。又急性及び慢性白血病においてはいずれも一過性にリンパ腺の縮少を示したものが多く、慢性骨髓性白血病の1例においては肝、脾腫の縮少のみならず、白血球数の減少及び血沈値、血清鉄においても改善が見られた。以上の効果は本剤がかなり早期より奏効する所より見て、単に線維芽細胞抑制作用のみならず、本剤の有する抗炎症作用或は宿主に対する全身的影響についても考慮しなければならない。本剤の全身的な作用として Shelley¹⁷⁾及び Epstein¹⁸⁾のいうごとく、本剤が下垂体-副腎系に作用し、それを介しての抗炎症作用

が考えられるが、一方 Muller¹⁹⁾及び加藤¹⁵⁾のごとく本剤には抗炎症作用はあるが、下垂体副腎系に作用する可能性は極めて少ないこと意見もある。いづれにしろ、薬理学的にはクロロキンと副腎皮質ホルモンとの間には可成り相違した点があり、同一作用機序とは考えられないが、奏効疾患の類似性から作用過程または或種の作用において共通点のあることがうかがわれる。

一方、クロロキン剤の副作用については従来詳細に検討されており、その大部分は消化器症状であるが、著者の症例においても24例中6例(25%)に認められたがいづれも軽微であり、減量もしくはATPの併用により消失した。しかし本剤は長期投与を目的とする為に万一の角膜症或は網膜症の発生に備え投与期間中は定期的に眼科的検査を行うことが必要である。造血機能、肝機能については平木等²⁰⁾は気管支喘息患者 653名に本剤を使用しているが、重篤な副作用は認めていない。

以上の観点より考え、クロロキンは従来のいわゆる制癌剤の使用時に見られる様な骨髄障害等の重篤な副作用を考慮することなく長期間使用できるものであり、癌に対すると同様に間葉性腫瘍に対しても試みてよい治療法であると考えられる。しかしながらその作用機序に関しては比較的早期より特に自覚症の改善を得られる事より考え、間質抑制のみによるかどうか、或は又宿主に対する全身的な影響についてもさらに検討を要するものと考えられる。

第5章 結 論

間葉性悪性腫瘍患者24例に対し線維芽細胞抑制剤クロロキンの投与を行った結果、以下に示す結果を得た。

1) リンパ肉腫症3例については1例において完全寛解が得られた。

2) 巨大濾胞性リンパ腫3例については、いずれもリンパ腺の縮少が見られ略々完全寛解に達した。

3) 線維肉腫の1例は腫瘍の縮少及び壊死が見られた。

4) 細網肉腫、ホヂキン氏病、滑液膜肉腫においてはクロロキンの効果は見られなかった。

5) 急性及び慢性リンパ性白血病においては腫大したリンパ腺の縮少は見られたが、いわゆる寛解には達しなかった。

6) 慢性骨髓性白血病4例のうち1例では肝、脾腫の縮少と共に白血球の減少も見られ、完全寛解に

は達しなかったが血液学的な改善が示された。

7) 副作用は24例中6例に認められ、消化器症状が主でありいずれも軽微であって減量或は一時的中止により消失減退し、一般に通常使用量においては考慮すべきものではなかったが、一方角膜症、網膜症等の重篤な副作用も報告されており、定期的な眼

科的検査を行う必要があると考えられる。

稿を終るに臨み終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜った恩師平木教授に深甚の謝意を表すると共に子細にわたる木村講師の御教示と御高閲に深謝します。

文 献

- 1) Fischer, A.: Cytoplasmic growth, Principles of tissue Cell, Arch. exper. Zellforschung, 1, 369, 1925.
- 2) Lettre, H. Schleich, A.: Untersuchungen am Yoshida-Tumor, Naturwiss., 41, 505, 1954.
- 3) 桜井欽夫, 佐藤博, 今村博, 森脇純子: 腫瘍細胞の体外培養の研究(1), 癌, 47, 644, 1956.
- 4) 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遊培養による形態学的研究, 癌, 49, 138, 1958.
- 5) 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1編, 細胞浮遊培養法の検討, 岡医会誌, 73, 877, 1961.
- 6) Haberland, G. L.: Pharmakologische Untersuchungen zur Wirkungsweise von Antiphlogistica, Z. für. Rheumaforschung, 18, 220, 1956.
- 7) 平木潔, 木村郁郎: 線維芽細胞抑制剤による悪性腫瘍の治療に関する研究(第1報) 総合臨床, 10, 11, 1807, 1961.
- 8) 平木潔, 木村郁郎, 小谷秀成, 守谷欣明, 森俊雄, 永広哲, 林信広, 山名正俊, 井上修, 大熨泰亮, 白井孝一, 西崎良知: 線維芽細胞抑制剤による悪性腫瘍の治療に関する研究(第2報) 総合臨床, 15, 340, 1966.
- 9) 木村郁郎, 太田善介, 浅野健夫, 渋谷貢一, 小谷秀成, 松浦良三, 土田潤一, 瀬崎達雄, 平岡敏延, 姫井孟, 守谷欣明, 森俊雄, 山名正俊: 線維芽細胞抑制剤クロロキンによる悪性腫瘍の治療に関する基礎的ならびに臨床的研究, 日本内科学会雑誌, 52, 3, 1963.
- 10) Andersag, H.: Zur Entwicklung des Malaria-Heilmittels, Medicine und Chemie, 5, 168, 1956.
- 11) Fu, H. F. and Ma, M. C.: Chloroquine in the treatment of Chlonorchiasis, Chinese Med. J. 71, 135, 1953.
- 12) Haydu, G. G.: Rheumatoid arthritis therapy, Amer. J. med. science, 225, 71, 1953.
- 13) Blaich, W. and Gerlach, U.: Zum Wirkungs-mechanismus des Resochine beim Erythematodes, Hautarzt, 6, 267, 1955.
- 14) 石原勝: 抗マラリア剤 Chloroquine の諸種皮膚疾患に対する治療効果並びにその作用機序について, 日皮会誌, 69, 132, 1956.
- 15) 加藤浩志, 高橋昭治郎, 新見哲一: 抗マラリア剤 Resochin の臨床効果並びにその作用機序, 診断と治療 49, 1411, 1961.
- 16) 平木潔, 木村郁郎, 影山浩, 河西浩一, 守谷欣明, 森俊雄, 林信広, 永広哲, 山名正俊, 大熨泰亮, 西崎良知, 白井孝一, 高田宏美: 線維芽細胞抑制剤による悪性腫瘍の治療に関する研究, 癌の臨床, 12, 499, 1966.
- 17) Shelley, W. H. and Arther, R. P.: The failure of chloroquine to stimulate the human adrenal cortex, J. Invest. Dermat. 31, 109, 1958.
- 18) Epstein, J. H. Effect of chloroquine on adrenal cortical metabolism, J. Invest. Dermat. 32, 109, 1959.
- 19) Müller, W.: Die Chloroquine-Behandlung der chronischen Polyarthritis, Dtsch. med. Wschr. 84, 1072, 1959.
- 20) 平木潔, 木村郁郎, 松浦良三, 佐藤端, 渋谷貢一, 守谷欣明, 永広哲, 山名俊正, 大熨泰亮, 西崎良知, 白井孝一, 高田宏美, 水川士郎: 気管支喘息のクロロキン療法について, 治療, 49, 575, 1967.
- 21) 木村禧代二, 坂井保信, 近田千尋, 柏田直俊, 北原武志, 稲垣治郎, 三国昌喜, 坂野輝夫: 悪性リンパ腫の化学療法, 最新医学. 24, 816, 1969.
- 22) 木村禧代二, 坂井保信, 近田千尋, 柏田直俊, 北原武志, 稲垣治郎, 坂野輝夫, 三国昌喜: 白血病の化学療法, 22, 4, 別冊, 1970.

Study on the Treatment of Malignant Tumors with Fibroblast-Inhiting Agent

Part 2. Effect of Chloroquine on Mesenchymal Neoplasms.

By Kouichi SHIRAI

Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School

(Director: Prof. Kiyoshi HIRAKI)

Followings are the results derived from the treatment of mesenchymal malignant neoplasms with a fibroblast-inhibiting agent such as chloroquine, based on the unique idea of ours.

- 1) One of 3 cases of lymphosarcoma showed a complete remission.
- 2) All the 3 cases of giant follicular lymphoma showed a diminution of lymph nodes, and they were thought to be almost in a complete remission.
- 3) One case of fibrosarcoma showed a diminution and necrosis of tumors.
- 4) No effect of chloroquine was observed in such case as reticulum cell sarcoma, Hodgkin's disease and synovial sarcoma.
- 5) Lymph node diminution was observed in acute and chronic lymphocytic leukemias, but they did not reach to a complete remission.
- 6) One of 4 cases of chronic myelogenous leukemia showed a reduction of hepatosplenomegaly, a decrease of white blood cell counts associated with hematological improvement, but it did reach to a complete remission.
- 7) Side effects of chloroquine were observed in 6 of 24 cases, and included slight gastrointestinal symptoms. However, they were alleviated by either discontinuance or dose decrease of chloroquine. Since severe side effects such as retinopathy have been reported, periodical ophthalmological examination is necessary.