

●原 著

扁平上皮癌に対するBleomycinと高気圧酸素
併用療法の効果と、随伴する肺の変化

大越基弘* 岡 達*

扁平上皮癌の化学療法としてはBleomycin (BLM) の出現¹⁾により、市川の報告²⁾以来極めて良好なる成績を得ており、関連報告も無数にある。しかし、そのもの単独では未だ完全とは云い難く、同薬剤の特に肺組織に対する副作用の点からも、その使用量にも制限がある³⁾⁴⁾⁵⁾。ところで、悪性腫瘍に対する adjuvant therapy としての高気圧酸素治療 (OHP) に関してはその直接的抗腫瘍効果⁶⁾の他に、放射線との併用療法⁷⁾⁸⁾、および抗癌剤との併用効果⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾が報告されている。

我々は過去に関連学会において、実験動物自家発生扁平上皮癌に対してOHP療法が有効であることを報告してきたが¹²⁾¹³⁾、今日は過去の実験に追加を試み、Bleomycin と OHP の併用療法を行った際の抗腫瘍性と、随伴して起る特に肺組織への副作用を観察し、同療法の治療計画を練る際に考慮すべき点について述べる。

The Effect of Combination Therapy of Bleomycin with Hyperbaric Oxygenation on the Growth of Squamous Cell Carcinoma in Mice

M. Ohkoshi and T. Oka

Department of Oral Surgery, Nagoya University School of Medicine. 65 Tsuruma-cho, Showa-ku, Nagoya, 466 JAPAN

The influence of Bleomycin (BLM) and hyperbaric oxygenation (OHP) on the growth of methylcholanthrene induced autochthonous carcinoma in ddY strain mice and also on the pulmonary changes induced by these therapy was studied. This experiment was started at the time when the tumors grew to 10mm in diameter.

Tumor bearing mice were divided into 4 groups: group A, control mice, were intraperitoneally administered with physiological saltwater, group B mice were intraperitoneally injected with Bleomycin of 0.3mg/kg in physiological saltwater, group C mice received OHP at 2.5 absolute atmosphere (ATA) for 2 hours, group D mice were treated with both BLM in the same condition as in group B and OHP as in group C. Each treatment of all the groups was done for 21 days everyday.

The tumor growth was significantly inhibited in group B ($P < 0.005$), C ($P < 0.005$) and D ($P < 0.001$). In some cases of group D, however, the severe pulmonary congestion or edema was observed. In

the combination therapy of BLM with OHP, the pulmonary complication should be carefully considered.

実験方法

生後5～7ヶ月のddY系雄マウス(体重約40g)の背中皮膚に20-methylcholanthrene acetone 溶液を塗布して扁平上皮癌を作製し、単発的に腫瘍が発生した担癌マウスを、I. 対照7匹、II. BLM 6匹、III. OHP 8匹、IV. BLM + OHP 8匹の如く4群に分類し、腫瘍が直径10mmに発育した時に治療を開始した。毎週1度、腫瘍の大きさ(長径×短径)とマウスの体重が計測された。3週後に担癌マウスは屠殺され、腫瘍重量が計測されたのちに、腫瘍および肺は10%ホルマリンで固定され、ヘマトキシリン・エオジンで染色して検鏡した。

BLMは0.3mgを生食水で溶解し、マウス腹腔内に連日注射した。対照群には0.5mlの生食水のみを連日腹腔内に投与した。OHPは、2.5ATAで2時間、連日施行した。高気圧酸素治療には、日本酸素K.K.と十合熔材K.K.合作の実験用加圧装置を使用した。これは、直径600mm、長さ1300mmの鋼製タンクで、10ATAまで加圧可能である。この装置を用いて純酸素加圧し、目的圧

*名古屋大学医学部口腔外科

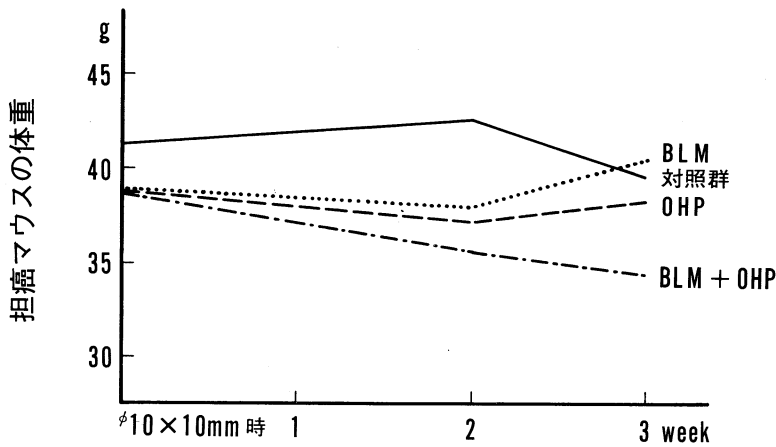


図1 治療の経過

対 照 群		B L M		O H P		B L M + O H P	
a		b		c		d	
腫瘍重量 (g)	肺損傷	腫瘍重量 (g)	肺損傷	腫瘍重量 (g)	肺損傷	腫瘍重量 (g)	肺損傷
2.57	—	0.76	—	0.40	—	0.40	±
3.80	—	0.55	±	0.20	—	0.53	±
5.90	±	0.50	—	0.96	±	0.53	+
6.00	—	0.10	±	0.75	—	0.50	±
5.10	—	0.55	±	2.40	±	0.20	+
1.42	—	0.55	—	1.40	—	0.20	±
1.05	—			0.65	—	0.20	+
				0.40	—	0.30	—
3.7 ± 2.1 ^e		0.5 ± 0.2 ^e		0.9 ± 0.7 ^e		0.4 ± 0.2 ^e	

e: mean ± SD.

a: b, a: c } P < 0.005 } t-検定
 a: d } P < 0.001 }

表1 BLM, OHP, BLM+OHPの抗腫瘍効果と肺の変化

まで10分間、所定の2.5ATAに達してから2時間圧力を維持し、減圧には15分を要した。BLM+OHP治療群では、BLM, OHPともに上記と同じ条件を連日施行した。尚、BLMは午前に投与され、OHPは夕刻に実施した。

成 績

体重：担癌マウス各群の体重の変動を、図1に示す。対照群では2週目より漸次減少が見られ、腫瘍重量を差引くと著しい体重の減少を示した。これに対してBLM単独、OHP単独群では、2週目より体重の回復或いは軽度の増大を示した。

BLM+OHP併用群では、実験開始時から平均して漸次体重の減少が見られた。

腫瘍重量：表1に示すように、BLM単独、OHP単独、BLM+OHP併用群は3群とも対照群に比べて明らかな腫瘍発育抑制効果を示している。但し、治療群の3者間に有意差はなかった。肉眼的計測で、BLM単独投与群では、6例中1例に著明な、2例に軽度な腫瘍縮小をみた。OHP単独施行群は、8例中1例に著明な、2例に軽度な腫瘍縮小効果を示した。BLM+OHP併用群では、8例中3例に著明な腫瘍の縮小が見られた。しかしそのうち2例は体重も著しく減少(4

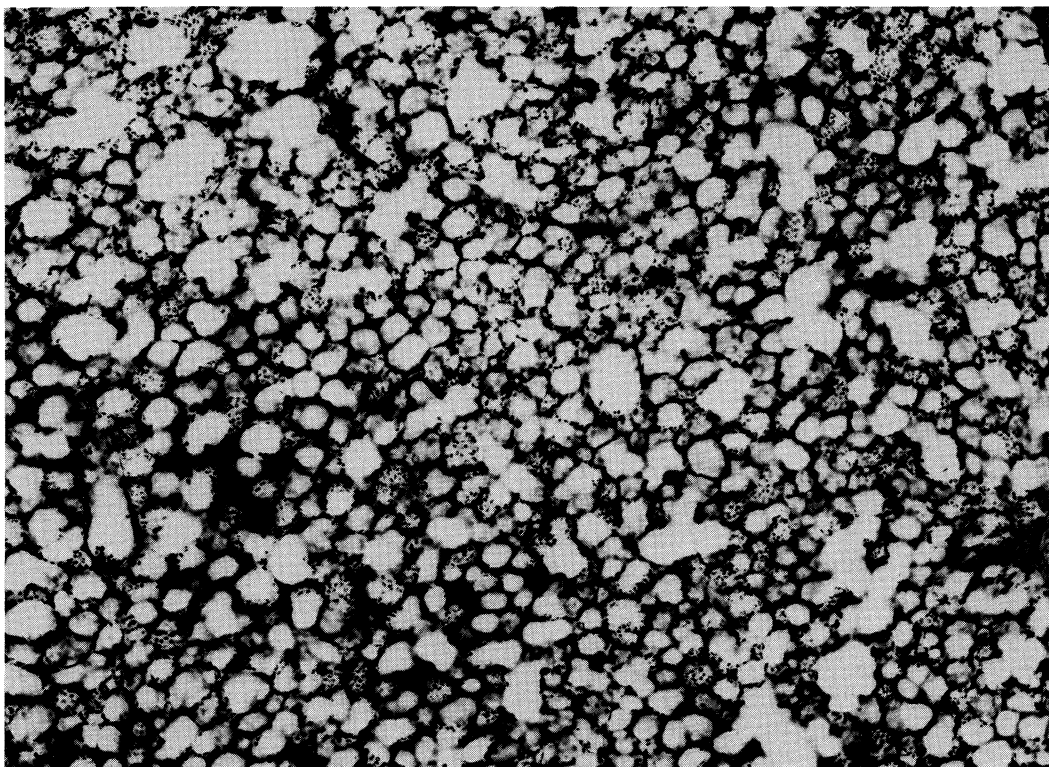


図2 対照群の肺

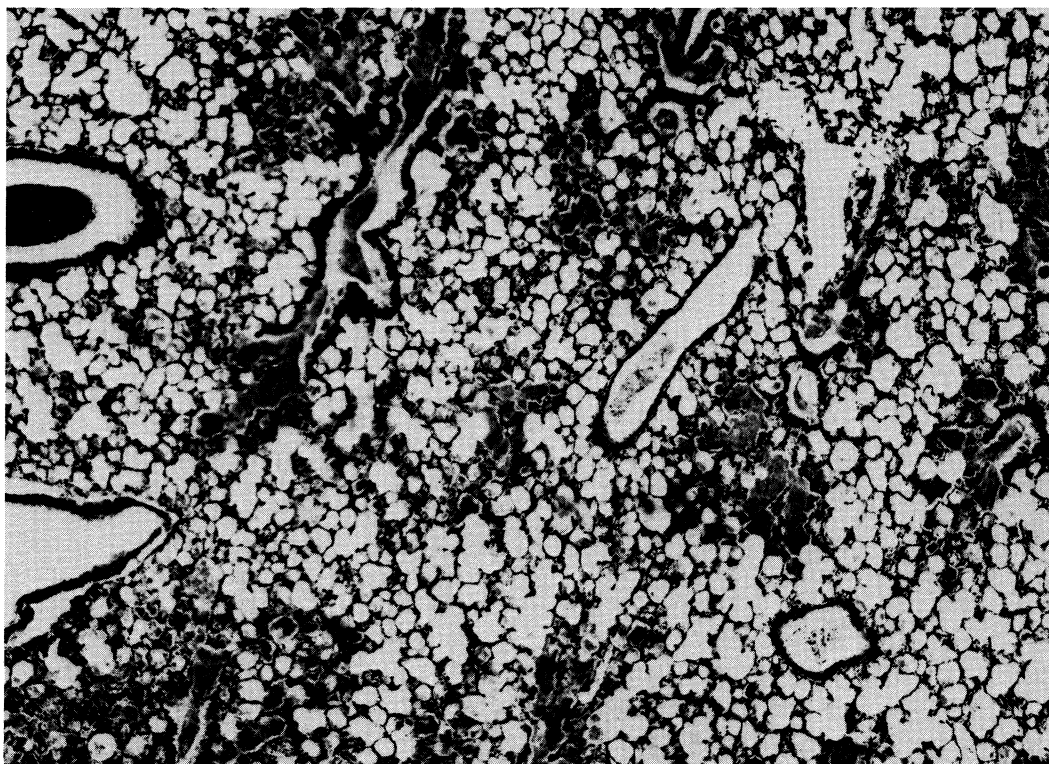


図3 BLM+OHP群の肺

～5 g) していた。また、3例に軽度な腫瘍の縮小が見られた。

組織学的所見

腫瘍：実験に供された腫瘍は全て浸潤性扁平上皮癌であった。BLM単独投与群で、肉眼的に腫瘍が殆んど消失した症例でも腫瘍細胞の残存を認めた。しかし、全般に腫瘍細胞浸潤は抑制された。OHP単独施行例では、腫瘍細胞周辺に多数の円形細胞浸潤を認め、一見腫瘍組織がOHPによりreactされているらしい様相が3例に見られた。しかし、腫瘍細胞自体には本質的な変性は見られなかった。BLM+OHP併用群では、全体に浸潤してゆく腫瘍細胞は弱々しく、分裂抑止傾向を呈し、核・細胞質比も小さい傾向を示した。

肺：対照群では、1例に肺泡に偏在して軽度なウツ血を認めた以外は全て健常であった(図2)。BLM単独投与群では6例中3例に肺泡に軽度な充血を認めた。OHP単独施行群では、8例中2例に肺泡に軽度な充血を認めた以外は肺組織に著しい変化は認めなかった。BLM+OHP併用群では、8例中2例に広範な、3例に中等範囲の、2例に小範囲の肺泡の充血、ウツ血を認め、2例には気管支内への出血さえ観察された(図3)。

考 察

OHPと抗癌剤の併用療法のうち、OHPとBleomycinの併用療法に関しては極めて少数の、我々¹³⁾および有村ら¹⁴⁾の実験報告と、臨床報告¹⁵⁾を見るに過ぎない。

今回の成績で、動物自家発生扁平上皮癌に対し、BLM 0.3mg/kg (i.p.) ($P < 0.005$)、OHP 2.5ATA, 2時間 ($P < 0.005$) がそれぞれ単独でも著明な抗腫瘍性があることが確認された。BLM+OHP併用療法は、対照群に比しさらに強い抗腫瘍効果 ($P < 0.001$) が得られ、単独療法に比べても明確な有意差は見られなかったものの、有意な傾向 ($P < 0.1$) を示した。

一方、有村ら¹⁴⁾は、マウスエールリッヒ腹水癌で、BLM 5, 10mg/kg, 3日間隔で3回、OHPは空気加圧2.5ATA下に純酸素吸入60分間の条件で10日間施行し、BLM+OHP併用群がBLM単独群に比してより高い抗腫瘍性を示す成績を得たと述べている。

ところで、扁平上皮癌の特効薬とも云えるBleomycinは、使用量により肺損傷が危惧されることは周知のとおりである。またOHPもその施行条件により肺に対する酸素中毒が、病理学的に充血、浮腫としてあらわれ、障害が進むと換気不全を惹起することが知られている¹⁷⁾¹⁸⁾。

我々の成績で、BLM, OHP単独使用例では、少数例に極めて軽微な肺の変化が認められたに過ぎないにも拘らず、前二者の同条件による併用療法では、可成りの頻度に比較的強い変化が観察されたと云う事実は、臨床応用には2重の負荷を考慮に入れ、その使用条件に慎重なる配慮を喚起し度い。しかし、その抗腫瘍性に特筆すべきものがあるところから、各々の治療条件に工夫が加えられるべき余地を残すと考える。最後に、OHP単独使用例には治療後に腫瘍発育のreboundを認める例のあることを付記しておきたい。

【参 考 文 献】

- 1) Umezawa, H.: Bleomycin and other antitumor antibiotics of high molecular weight. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 5: 1079—1085, 1965.
- 2) 市川篤二: 制癌剤ブレオマイシンについて. *内科*. 22: 630, 1968.
- 3) Ishizuka, M., Takayama, H., Takeuchi, T. and Umezawa, H.: Activity and toxicity of Bleomycin. *J. Antibiot.* 20: 15—24, 1967.
- 4) 下里幸雄他: 抗癌剤による肺病変. *癌の臨床*. 1721—34, 1971.
- 5) 下里幸雄, 馬場謙介: 悪性腫瘍に対する化学療法と関連した肺の病変について. *臨床病理*. 22: 159—167, 1974.
- 6) Kluft, O., Boerema, I.: Boerema (editor): *The Clinical Application of Hyperbaric Oxygen*. p.126. Amsterdam 1964.
- 7) Gray, L. H., Conger, A. D., Ebert, M., Hornsey, S. and Scott, O. C. A.: The concentration of oxygen dissolved in tissues at the time of irradiation as a factor in radiotherapy. *Brit. J. Radiol.* 26: 638—698, 1953.
- 8) Flicher G. H., Lindberg, R. D., Caderao, J. B. and Wharton, J. T.: Hyperbaric oxygen as a radiotherapeutic adjuvant in advanced cancer of the uterine cervix. *Cancer* 39: 617—623, 1977.
- 9) Mori, K.: Study on adjuvant therapies in cancer chemotherapy. Especially on the combination of hyperthermia and hyperbaric oxygenation. *Nagoya J. med. Sci.* 29: 275—316, 1967.

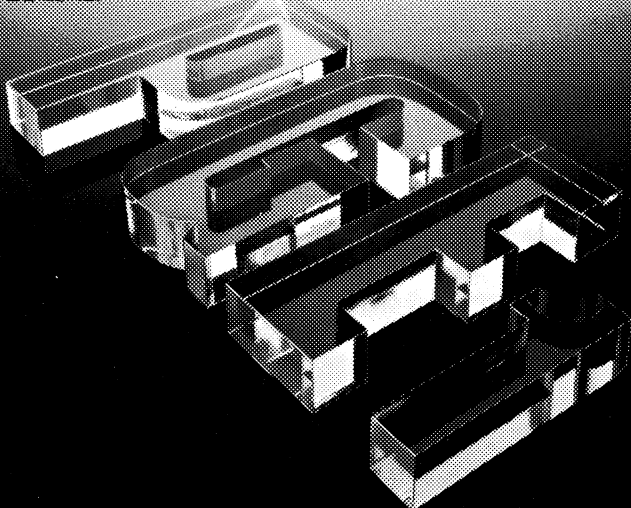
- 10) Okada, T.: A study on the influence of hyperbaric oxygenation on the resistance of tumor host. Especially on reticuloendothelial function and allograft reaction. Nagoya J. med. Sci. 31: 299-342, 1968.
- 11) Cosse, J. J. and Kogers, L. S.: Influence of high pressure oxygen and chemotherapy on the AMel 4 hamster melanoma. Cancer Res. 26: 287-292, 1966.
- 12) 大越基弘, 永田英生, 岡 達: 高気圧酸素環境の20-methylcholanthrene 誘発腫瘍に対する影響について. 高気圧環境医学会雑誌. 7: 30-31, 1972.
- 13) 大越基弘: 扁平上皮癌に対する高気圧酸素環境とBleomycin 併用時の肺組織に及ぼす影響に関する実験的研究. 高気圧環境医学会雑誌. 10: 117-120, 1975.
- 14) 有村徹, 竹中静広, 伊藤悦男, 湯佐祚子: 高気圧酸素環境下でのプレオマイシン併用による実験的研究. 琉大保医誌 1(4): 301-309, 1978.
- 15) 有村徹, 竹中静広, 伊藤悦男, 森一郎, 山田栄一郎: 高気圧酸素環境下での子宮頸癌へのプレオマイシンの持続動注法について一特に光顕的電顕的所見について一. 産婦誌. 28: 1025-1026, 1975.
- 16) 有村徹, 竹中静広, 東政弘, 永山孝, 伊藤悦男: 子宮頸癌に対する高気圧酸素環境下の各種制癌剤併用療法の検討. 産婦誌. 30: 922-923, 1978.
- 17) Fuson, R. L., Saltzman, H. A., Smith, W. W., Whalen, R. E., Osterhout, S. and Parker, R. T.: Clinical hyperbaric oxygenation with severe oxygen toxicity. The New Engl. J. Med. 273: 415-419, 1965.
- 18) 原利章: 高気圧環境下における酸素中毒の基礎的研究一特に肺の変化について一. 慈恵医誌. 87: 392-410, 1972.

循環器系のプロスタグランジン

難病に曙光!!

パージャー病、閉塞性動脈硬化症の新しい治療薬

(厚生省指定医薬)

プロスタグランジンE₁ 製剤

注射用 **プロスタンディン**
PROSTANDIN for Inj.

薬価基準
緊急収載

組成 1管中、アルプロスタジル20 μ gを含有。

作用 1.末梢血管拡張作用 2.血小板凝集抑制作用 3.潰瘍形成阻止作用 4.抗ショック作用 5.脳血管攣縮抑制作用 6.脂肪異化抑制作用

適応症 下記疾患における四肢潰瘍・壊死ならびに安静時疼痛の改善。慢性動脈閉塞症(パージャー病、閉塞性動脈硬化症)

用法・用量 1. 通常成人1日量アルプロスタジルとして10 μ g-15 μ g(およそ0.1ng-0.15ng/kg/分)を生理食塩液5mlに溶かし、インフュージョンポンプを用い持続的に動脈内へ注射投与する。2. 症状により0.05ng-0.2ng/kg/分の間で適宜増減する。

使用上の注意

意 1. 次の患者には慎重に投与すること。1) 心不全の患者(心筋収縮力の低下を起すことがある)。2) 緑内障、眼圧亢進のある患者(眼圧を亢進させる作用がある)。2. **副作用** 1) 注入肢 鈍痛・疼痛、腫脹、発熱、ときに発赤、服力感、痒痒があらわれることがある。2) その他 ときに頭痛があらわれることがある。また血漿蛋白分画の変動などの臨床検査成績に異常がみられることがある。3. **適用上の注意** 1) 本剤投与により、注入肢に鈍痛・疼痛、腫脹、発熱、発赤等の症状があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、すみやかに投与速度を遅くすること。2) インフュージョンポンプ使用に際しては、バッグあるいはシリンジ内に気泡が混入しないように注意すること。3) アンブルカット時にガラス微小片の混入を避けるため、カットする前にエタノール綿等で清拭すること。 **保険薬価** 1管(20 μ g) 3,611.00(54.9.27収載)



小野薬品工業株式会社
大阪市東区道修町2丁目14