

G-3 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

名古屋大学医学部口腔外科

大越基弘

扁平上皮癌の化学療法としては Bleomycin の出現により臨床的に極めて良好なる効果を得ておりますが、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その用量にも制限がある。第7回本学会に於て 20-methylcholanthrene 誘発自家発生扁平上皮癌に対して OHP 療法が有効であると云う成績を報告した。今回は相加効果を期待して OHP と Bleomycin との併用療法を試み、その治療効果ならびに随伴して起る副作用特に肺組織への影響を観察し、Bleomycin と OHP の併用療法をおこなう際に注意すべき点に気付いたので報告する。

実験方法としては、生後5～7ヶ月の ddY 系マウス雄の皮膚に 20-methylcholanthrene 誘発扁平上皮癌を作製し、I. 対称 II. OHP 単独 III. Bleomycin 単独 IV. Bleomycin+OHP 併用の4群に分類し、腫瘍が直径10mm時に達してから療法を開始し、3週間後の腫瘍の肉眼的観察、体重、腫瘍重量の計測、更に腫瘍および肺組織の病理像の観察を行なった。Bleomycin は成人15mg/50kg/day に相当する量を連日投与、OHP は2.5ATA 2時間を連日施行した。

腫瘍重量

OHP 単独使用群では8例中6例は対称群に比べて $\frac{1}{2}$ ～ $\frac{1}{3}$ に腫瘍発育が抑制され、有効な治療効果が見られた。Bleomycin 単独使用群では対称群に比べ $\frac{1}{2}$ ～ $\frac{1}{3}$ に抑制され、うち1例は2週目に既に肉眼的には腫瘍は殆んど消失していた。

Bleomycin と OHP の併用群では対称群に比べて $\frac{1}{2}$ ～ $\frac{1}{3}$ に抑制され、治療前に比べて1例に腫瘍の著明な縮小を、また1例に僅かな縮小を認めた。更に単独使用群に比べて constant に腫瘍発育が抑制されていることに気付く。

病理組織像

OHP 療法後3週目の所見では腫瘍細胞周辺に多数のリンパ球の浸潤を認め、腫瘍組織が OHP により react されているのを観察した。しかし腫瘍細胞自体には本質的な変化は見られなかった。さらに無効の2例には組織像にも変化は見られなかった。

Bleomycin 単独使用群で肉眼的に腫瘍が消失した症例でも病理組織像では1部腫瘍細胞の残存を認めた。

Bleomycin と OHP の併用群では腫瘍組織は全般に変性し、腫瘍細胞の膨大化、多核化による細胞の不働化など腫瘍細胞は分裂抑制傾向にある。これはこの群の全例に共通する組織像であり、単独療法に比べて著しい組織変化を示している。

肺組織像

OHP単独使用群では8例中2例に軽度の充血を認めた外は肺組織に著しい変化は認められない。Bleomycin単独群では6例中4例に肺胞壁の軽度な浮腫を認めたが可逆性の状態である。BleomycinとOHPの併用群では5例中2例に強度な、また外2例にやや強い肺胞壁の充血と浮腫、中には肺胞内への出血さえ認められた。

体重の変化

対称群では2週間目より漸次減少が見られ、腫瘍重量を差し引くと著しい体重の減少を示す。このことは腫瘍増大に伴う宿主の悪液質を意味していると思われる。これに対してOHP単独、Bleomycin単独群では2週目より体重の増大を示す。このことはBleomycinおよびOHP療法が腫瘍発育抑制と共に宿主の全身状態の保善にも効果があることを意味している。さて、BleomycinとOHPの併用群では治療開始から平均して漸次体重の減少が認められ、脱毛等も著明であった。上記肺組織損傷の軽度なものは体重減少も少ないところから、併用群での体重減少は肺での副作用と相関があると考ええる。

以上、BleomycinとOHPの併用療法では単独療法に比べて実験的マウス扁平上皮癌に対して病理組織像では大きな治療効果を認めたが、一方、副作用に関しては逆に単独療法に比べて可成りの肺損傷を与え、一部では全身衰弱をも惹き起すと云う結果を観察した。

今回の実験は、はじめBleomycinとOHP療法の相加効果に主眼を置いたため、併用時の使用量、使用間隔のcombinationに複雑さを欠き、一部に強い副作用を起すという結果を招来したが、単独療法に比べてconstantな腫瘍の発育抑制効果を得ているので、最大の治療効果と最低の副作用を狙って今後使用量ならびに使用間隔の設定について検討し、併せて臨床応用時の参考としたいと考えている。

対 称 群

	φ 10mm×10mm時	1 W	2 W	3 W	腫瘍重量	肺 損 傷
I	11.0×10.0 39.7 g	12.5×12.0 40.2 g	14.5×14.5 39.4 g	17.5×17.5 36.1 g	2.57 g	
II	9.0×10.0 44.0 g	11.5×16.5 42.8 g	16.0×20.0 42.2 g	21.5×25.0 40.5 g	3.80 g	
III	11.5× 7.0 33.8 g	15.0×11.0 35.5 g	20.0×16.0 36.3 g	24.0×20.5 38.4 g	5.90 g	
IV	10.0×12.0 44.8 g	12.0×14.0 44.8 g	17.0×18.5 42.4 g	23.0×23.5 41.9 g	6.00 g	
V	14.5×11.0 43.5 g	21.0×17.0 44.8 g	24.0×20.0 42.3 g	28.0×23.5 39.8 g	5.10 g	
VI	11.0× 9.0 39.1 g	12.5×11.0 36.5 g	13.5×12.0 36.5 g	16.0×14.5 36.4 g	1.42 g	
VII	10.0× 8.0 40.9 g	11.5× 9.8 43.8 g	14.7×11.45 46.6 g	12.7×16.5 46.9 g	1.05 g	

Bleomycin

	φ 10mm×10mm時	1 W	2 W	3 W	腫瘍重量	肺 損 傷
I	10.5×11.5 45.3 g	9.0×10.5 48.3 g	9.5×11.0 49.9 g	10.0×11.5 54.9 g	0.76 g	—
II	11.0×10.0 35.6 g	12.0×12.5 32.8 g	11.5×12.0 32.6 g	10.5×11.0 34.9 g	0.55 g	±
III	10.0×10.0 39.2 g	9.5× 9.5 38.1 g	9.0×10.0 37.8 g	9.5×10.0 38.1 g	0.50 g	—
IV	11.0× 9.8 31.1 g	9.5× 9.0 31.7 g	7.0× 5.0 31.2 g	6.0× 4.5 30.2 g	0.10 g	±
V	11.0×11.0 37.1 g	13.0×13.5 36.1 g	13.5×14.0 36.3 g	12.0×13.5 36.7 g	0.55 g	+
VI	9.5×10.0 43.1 g	9.0×10.0 41.9 g	6.5× 9.0 41.6 g	7.0×12.0 42.0 g	0.55 g	±

OHP

	φ 10mm×10mm時	1 W	2 W	3 W	腫瘍重量	肺 損 傷
I	13.5× 9.0 34 g	14.0× 8.5 36 g	13.5× 7.8 37 g	10.0× 5.0 37 g	0.40 g	—
II	9.0× 9.5 41.2 g	8.0× 8.5 40.8 g	8.0× 7.0 40.8 g	6.0× 6.0 40.2 g	0.20 g	—
III	9.0×11.5 39.7 g	9.0×11.0 39.4 g	9.0×12.5 39.8 g	10.0×13.0 40.8 g	0.96 g	±
IV	8.5×10.5 39.7 g	10.0×10.5 38.7 g	11.0×12.5 38.2 g	11.0×13.5 37.8 g	0.75 g	—
V	11.0×11.0 38.4 g	12.0×11.5 38.6 g	14.5×14.0 37.9 g	15.5×14.5 38.2 g	2.40 g	±
VI	10.0×10.5 37.5 g	10.5×11.0 36.4 g	12.5×13.0 37.2 g	13.5×14.3 37.6 g	1.40 g	—
VII	10.5× 9.5 38.2 g	10.5×10.0 35.3 g	12.0×11.0 34.8 g	13.0×12.0 35.2 g	0.65 g	—
VIII	9.5× 9.0 40.8 g	10.0× 9.0 39.2 g	10.0× 7.5 38.9 g	10.0× 7.0 40.3 g	0.40 g	—

OHP + Bleomycin

	φ 10mm×10mm時	1 W	2 W	3 W	腫瘍重量	肺 損 傷
I	9.0× 9.5 37.4 g	9.5×10.0 36.2 g	9.0×10.0 34.7 g	9.0× 9.5 34.4 g	0.40 g	+
II	11.0×12.0 37.5 g	10.0×10.5 34.8 g	10.0×12.0 34.7 g	10.5×13.5 34.6 g	0.53 g	+++
III	11.0×11.0 40.4 g	8.5×10.5 38.0 g	8.5×11.0 36.2 g	8.0×11.0 35.0 g	0.53 g	++
IV	10.0× 9.0 37.4 g	11.0×10.5 35.3 g	11.0×10.0 31.5 g	10.0× 7.0 30.3 g	0.50 g	+++
V	14.0×10.0 35.4 g	14.0×10.5 33.8 g	11.0× 7.0 33.1 g	10.5× 6.5 31.3 g	0.20 g	++

《質問》 琉球大学保健学部 湯佐祚子

吾々は外ソケイ動脈より Bleomycin 計300mgを1週間、動脈内注入中の子宮癌患者に、2 ATA、100%O₂、60分のOHPを併用したが、治療後、2～3ヶ月後、36人中3名に肺水腫様の症状をみたが、これは併用の副作用と考えられるか。

《答》 名古屋大学口腔外科 大越基弘

1週間に300mgのBleomycinの投与量は臨床的に想像もつかない量ですので、この御質問には疑問を感じ、お答えを持ち合わせません。投与量の御記憶の間違いではないか。