

最近のトピックス

### 新しく開発された抗腫瘍性抗生物質 Pepleomycin について

新潟大学歯学部口腔外科学第2教室  
大橋 靖

近年、癌化学療法剤の進歩にはみるべきものがあり、手術療法、放射線療法と並んで、化学療法も広く行われるようになってきた。口腔癌に対しても各種の化学療法剤が適応されるが、なかでも Bleomycin (以下 BLM と略す) の有効性が知られている。

そもそも、BLM は、1966年梅沢らによって発見され、市川らにより臨床に導入された扁平上皮癌や悪性リンパ腫に有効な抗腫瘍性抗生物質である。口腔癌は、その大多数が扁平上皮癌であることから、BLM 臨床応用の初期から多くの治験例が積み重ねられてきており、その有用性について多数の報告がみられる。一方、BLM には各種の副作用がみられ、なかでも重篤なものとして肺線維症の発症が知られており、時に致命的な結果を招くことから、薬剤の改良、投与方法の検討がはかられてきた。

今回、BLM の誘導体で、効果は BLM と差がなく、しかも肺線維症の発症が少ない、Pepleomycin (以下 PEP と略す。商品名: ペプレオ) が開発されたので、著者らの経験をも加えて、その概要を紹介する。

PEP は、BLM 酸のカルボン酸と N-C3-アミノプロピル)- $\alpha$ -フェネテルアミンの1級アミノ基を脱水縮合した図の如き構造をもつ BLM 誘導体の硫酸塩である。BLM 類に共通な3個の塩基性基のほか、側鎖に1個の塩基性基を持つ。銅をキレートして青色を呈し、紫外部

吸収は 292 nm および 243 nm に極大を示すが、銅をキレートしていない状態では 243 nm における吸収は極大でなく、肩を示す。この点は一般の BLM 類と同様である。結晶化せず、無色無定型粉末として得られる。

基礎実験において、BLM に比して、マウス・エールリツヒ癌 (固型癌) およびラット腹水肝癌のおのののに対する制癌力がやや強く、また、臓器内分布は各種臓器で高濃度を示し、胃で約3倍、その他の臓器においても約1.5倍という高い分布を示した。一方、大きな特徴として、肺線維症について、マウスにおける実験で、肺線維化の程度は BLM の約1/4、その発症頻度は約1/5という優れた成績が得られた。

臨床成績についてみると、全国37施設で実施された phase I~III study をおいて、頭頸部悪性腫瘍362例中、扁平上皮癌229例では、著効44例、有効70例で有効率は49.8%であったという。これをさらに新鮮例と陳旧例に分けてみると、新鮮例では59.3% (96/162例) であるのに対して、陳旧例では26.9% (18/67例) とかなりの差が認められている。一方、部位別治療成績では、舌癌、口腔底癌、頬粘膜癌などの口腔癌では60~70%と有効率が高いのに比較して、上咽頭癌、下咽頭癌、喉頭癌などでは33%前後の有効率であったという。自験例についてみると、対象症例8例中、腫瘍が90%以上縮小し著効と判定されたものは4例 (舌癌、頬粘膜癌各1例、上顎洞癌2例)、50%以上の縮小を示し有効と判定したものの2例 (上顎洞癌、口咽頭癌各1例) で有効率は75%であった。これは BLM の全国集計73.5%と比較してその抗腫瘍効果はほぼ同等と判定しうる結果と考えられる。

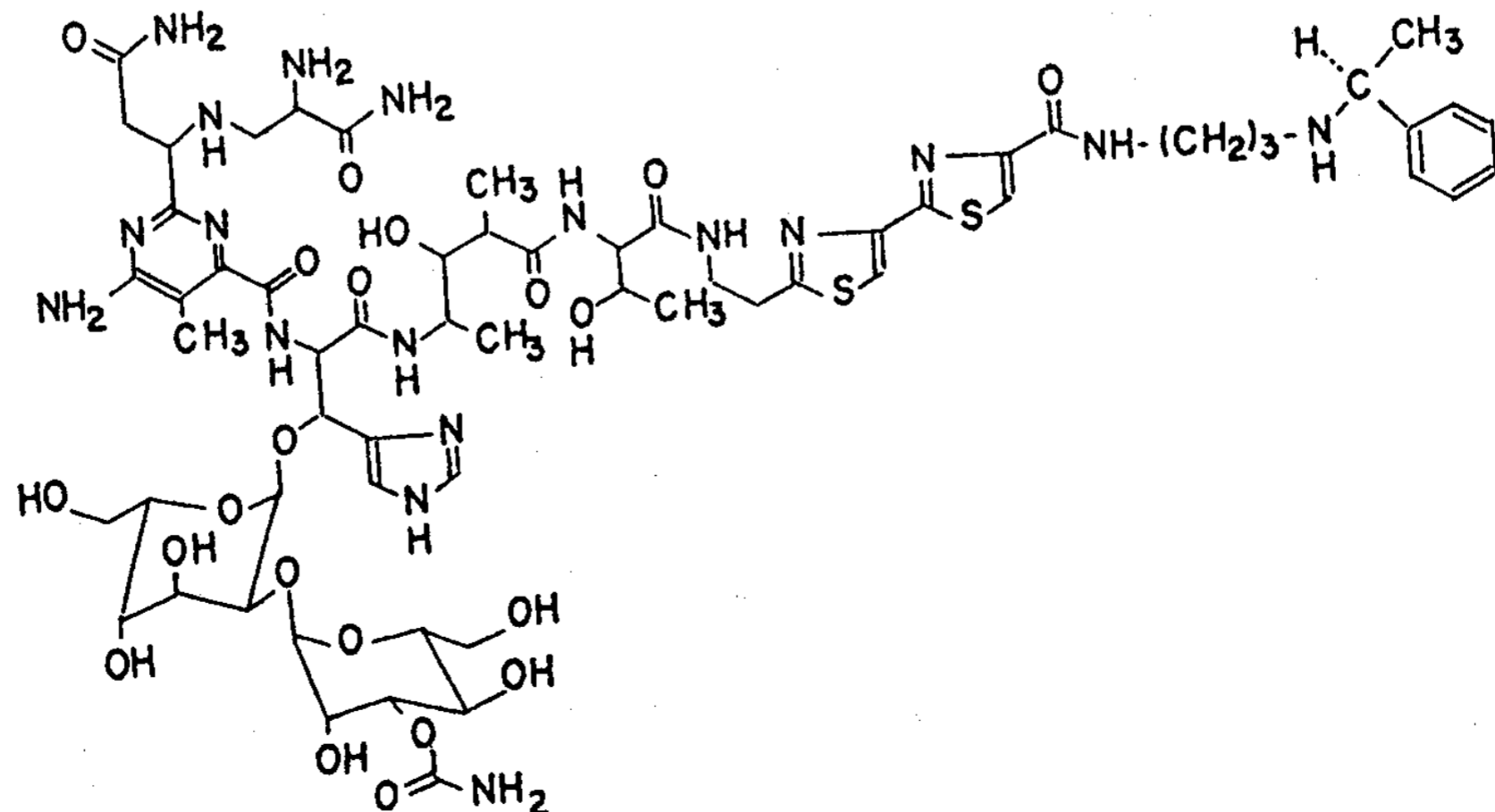


図 Pepleomycin の構造式

また、リンパ節転移巣に対しても40%余の有効率が得られ BLM より優っているとされている。

副作用としては、先程の phase study において、PEP 単独投与例397例中263例 (66.2%) にみられ、発熱、脱毛、食慾不振、口内炎などが比較的高率に認められている。肺症状は25例6.3%に認められ、BLMの肺症状発生頻度10.2%に比較して低率であった。その他の副作用を PEP と BLM で比較すると、PEP では発疹が高く、BLM では発熱、皮膚の硬化・肥厚、悪心・嘔吐などが PEP に比較して高い値を示している。自験例では77歳女性の頬粘膜癌で 87.5 mg 投与後胸部X線写真に陰影

出現し、その時点では PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub> に異常を認めず、自覚症状もなかったが、X線所見の増悪を認めたため 95 mg で投与を中止した1例を経験した。

#### 文 献

- 1) 大橋 靖ほか：口腔癌に対する NK631 の効果に関する臨床的研究. Jap. J. Antibiotics **32**: 259-264, 1979.
- 2) 犬山征夫：ペブレオマイシン. 癌と化学療法, **7**: 1498-1504, 1980.