

— 臨 床 —

口腔領域疾患に対する Bleomycin の臨床成績

常 葉 信 雄 広 瀬 達 男 海 津 俊 樹
 新 藤 潤 一 岡 光 夫 松 木 容 人
 伊 藤 陸 生 田 島 洸 松 川 公 敏
 丸 山 修 一 新 家 昇*

新潟大学歯学部口腔外科学教室 (主任・指導 常葉信雄教授)

(*現 東京医科歯科大学歯学部歯科麻酔学教室)

(昭和46年10月10日受付)

Clinical Studies on Bleomycin Treatment in the Oral Region

Nobuo TOKIWA, Tatsuo HIROSE, Toshiki KAIZU, Junichi SHINDO,
 Mitsuo OKA, Youjin MATSUKI, Rikuo ITO, Takeshi TAJIMA,
 Kimitoshi MATSUKAWA, Syuichi MARUYAMA,
 & Noboru SHINYA*

Department of Oral Surgery, Niigata University School of Dentistry
 (Chief: Prof. Nobuo Tokiwa)

(*Department of Dental Anesthesia, Tokyo Medical and Dental University School of Dentistry)

1 はじめに

Bleomycin (以下BLMと略す)は、1962年梅沢等によって *Streptomyces verticillus* から発見された新抗腫瘍抗生物質であり¹⁾²⁾³⁾、皮膚、肺、腹膜、リンパ系等に特異的に集積することが知られている⁴⁾。市川等⁵⁾⁶⁾⁷⁾が、陰茎癌、皮膚癌等の扁平上皮癌に著効を示すことを認めてから、他の領域の扁平上皮癌や悪性リンパ腫などにも有効であることが実証された⁸⁾。口腔領域の扁平上皮癌にも当然効果が期待され、すぐれた効果が報告されている⁸⁾⁻¹⁶⁾。

我々は新潟大学歯学部附属病院口腔外科において、1967年10月よりBLMを口腔領域の疾患に使用し、今回そのうちの扁平上皮癌を中心にBLMによる治療成績について検討したので報告する。

2 治療症例

1967年10月より、1971年9月31日までに当科にてBLMの投与を終了した症例は38例である。年

表1 BLM使用症例

扁平上皮癌		30例
{一次症例	24	
{二次症例	6	
腺癌		2
腺様嚢胞癌		2
腺房細胞癌		1
末分化癌		1
前癌状態		1
乳頭腫症		1
計		38

齢は37歳～78歳で、男21名、女17名であった。その病理組織学的分類による内訳は表1に示した。扁平上皮癌については、先行治療のない一次症例(新鮮例)は24例であり、二次症例は6例であった。二次症例のうち他医院にて治療を受けたもの

表 2 扁 平 上 皮 癌

症 例	性	年 齡	部 位 TNM分類	臨 床 型	併 用	後 続 治 療
3) T. R.	♀	79	頬粘膜・歯肉 T ₃ N _{1a} M ₀	潰瘍・肉芽	⁶⁰ Co +MMC	
12) A. T.	♀	73	頬粘膜 T ₃ N _{2a} M ₀	潰瘍	⁶⁰ Co	
13) S. M.	♀	47	上顎歯肉・口蓋 T ₃ N ₀ M ₀	肉芽	⁶⁰ Co	手術・BLM
31) K. E.	♂	70	上顎歯肉・口蓋 T ₃ N _{1a} M ₀	肉芽・潰瘍		
6) T. T.	♂	67	下顎歯肉 T ₃ N _{2a} M ₀	腫瘤・肉芽	⁶⁰ Co +MMC	手術・BLM ⁶⁰ Co
11) O. Y.	♂	40	舌 T ₃ N _{1a} M ₀	腫瘤・潰瘍	頸部廓清	
18) T. S.	♂	70	軟口蓋 T ₂ N ₀ M ₀	潰瘍		手術
20) M. Y.	♂	37	舌 T ₂ N _{1a} M ₀	潰瘍		手術・BLM
22) O. K.	♂	61	頬粘膜・上下顎歯肉・ 口蓋 T ₄ N _{2a} M ₀	腫瘤・潰瘍		手術・BLM Linac
25) O. K.	♂	57	下顎歯肉・口底 T ₃ N _{1b} M ₀	潰瘍・肉芽		手術・BLM
26) H. K.	♀	57	頬粘膜・下顎歯肉 T ₃ N _{1b} M ₀	潰瘍・肉芽		手術・BLM
27) T. Y.	♀	78	口底・下顎歯肉 T ₄ N ₃ M ₀	腫瘤・潰瘍 肉芽	Linac	
32) M. T.	♂	56	下顎歯肉・骨 T ₄ N _{1b} M ₀	潰瘍	⁶⁰ Co	手術・BLM
36) S. J.	♂	67	下顎歯肉・口峽部・ 舌 T ₄ N _{1a} M ₀	潰瘍・肉芽	頸部廓清	⁶⁰ Co・5Fu
19) O. K.	♀	68	上顎洞 T ₃ N _{1a} M ₀	腫瘤	Linac	手術・BLM
21) O. Y.	♂	47	上顎洞 T ₃ N _{2b} M ₀	腫瘤	Linac	手術・BLM Linac
29) K. Y.	♂	42	軟・硬口蓋	腫瘤・肉芽		手術・BLM
30) W. Y.	♀	40	舌 T ₃ N _{2b} M ₀	腫瘤・潰瘍		手術・BLM
37) K. T.	♂	72	上顎歯肉・硬口蓋 T ₃ N _{1a} M ₀	腫瘤・潰瘍		Linac
38) M. T.	♀	59	頬粘膜 T ₁ N ₀ M ₀	潰瘍・肉芽		手術・Linac
9) I. Y.	♂	44	上顎洞・歯肉 T ₄ N _{2a} M ₀	腫瘤	⁶⁰ Co・5Fu	手術・5Fu MMC
2) O. K.	♂	50	上顎洞・歯肉 T ₄ N _{2a} M ₀	腫瘤・潰瘍	手術・ ⁶⁰ Co	⁶⁰ Co
5) Y. K.	♂	44	下顎歯肉 T ₃ N _{2a} M ₀	肉芽	手術・ MMC	
16) Y. K.	♂	47	上顎洞 T ₃ N _{1a} M ₀		手術	Linac・5Fu

一 次 症 例

B L M 總投与量	投与方法	分化度	異型性	角化度	効果	予後
210 mg	静注	I~II	+	+	消失	死
159	静注	II	++	+	消失	死
330	筋注				消失	観察中
260	筋注	I	+	+	消失	観察中
356	静注 (局注)				50%以上	再
385	動静注 注注	I~II	+	+	50%以上	再・死
207	筋注 (局注)	III	++	±	50%以上	観察中
375	筋注	III	+++	++	50%以上	観察中
414	筋注 (局注)	I	±	++	50%以上	観察中
354	筋注 (局注)	I~II	+	+	50%以上	観察中
300	筋注	I~II	±	++~+++	50%以上	観察中
180	筋注	II	++	++	50%以上	死
305	筋注	I~II	+	+	50%以上	観察中
300	動注 (筋注)	II	+	+	50%以上	観察中
420	筋注	III	++	-	50%以下	死
627	筋注 (局注)	II	+	±	50%以下	死
300	筋注	II	+	-	50%以下	観察中
270	筋注	II	++	++	50%以下	観察中
183	筋注 (局注)	II	++	+	50%以下	死
150	筋注	II	+	+	不変	観察中
294	静注 (局注)	III	+	-	増大	死
300	静注	III~IV	+	-	不明	死
150	静注	II	+	+	不明	死
300	静注				不明	再

表 3 扁 平 上 皮 癌

症 例	性	年 齢	部 位 進 行 度	臨 床 型	先 行 治 療	併 用
17) S. Y.	♀	73	頬粘膜・上顎歯肉 T ₄ N _{2b} M ₀	腫瘍・潰瘍	5 Fu Linac	
1) S. T.	♂	44	頬粘膜→下顎 T ₃ N _{1a} M ₀	潰瘍→腫瘍	⁶⁰ Co	手 術
14) S. K.	♀	65	上顎洞	肉芽・腫瘍	手術・5 Fu ⁶⁰ Co	手 術
10) I. Y.	♂	60	上顎歯肉・下顎歯肉 顎骨・頬粘膜・口蓋 (T ₄ N ₃ M ₀)	腫瘍・潰瘍	⁶⁰ Co β-トロン	手術・5 Fu
15) I. K.	♂	69	下顎・口底 (T ₄ N ₃ M ₀)	潰瘍	⁶⁰ Co	⁶⁰ Co
7) K. S.	♂	75	口底・歯肉 (T ₄ N ₃ M ₀)	腫瘍・潰瘍	⁶⁰ Co・EX MMC・5 Fu	手 術

* () 内のTNM分類は当科来院時の進行度を示す。

3例, 他の療法より変更したものが3例であった。またBLMなどによる治療後再発したものに再び投与した症例が4例あった。

3 使用 方 法

BLMの使用法は、初期の症例では他の化学療法や放射線との併用および早期手術への併用を行なったものが多く、また投与も局所注射を併用した症例もあるが主として静脈内注射で行なった。しかしその後は原則として根治手術を行なうことを目的とし、術前にBLMを単独で主として筋肉内注射で投与している。そして臨床的に明らかに腫瘍の縮小の続く限り投与を続行し、著明に縮小した後、または逆に腫瘍の縮小停止、もしくは遅延の傾向があらわれた段階で手術を施行している。しかし頬粘膜癌では手術は施行せず放射線療法と併用することが多く、上顎洞原発癌では現在のところ放射線療法と併用している。扁平上皮癌30例についての投与方法は表2, 表3の如くであるが、症例によっては一時的に局注を併用したものがあ

る。使用量は静、筋注はBLM1回15~30mgを週2回投与し、動注はSharpのinfusion pumpを使用した場合は1.5mg/mlの割合でブドウ糖液に溶解し持続注入を行ない、Atomのautomatic infusion pumpを使用する場合は2~3時間に1回15

mgを連日注入した。また局注は1.0mg/mlの割合でKlinitまたはXylocaineに溶解し、週2~3回腫瘍周囲組織に注射した。

4 使用 成 績

扁平上皮癌30例中、手術と同時併用などの理由で効果の判定ができなかった5例を除く残り25例のうち、一次症例は21例、二次症例は4例であった。

まず一次症例についてBLMによる使用成績をみると、腫瘍の消失したものは4例であった。4例のうちBLM単独投与による治療のみを行なったのは症例31であるが、現在再発もなく健在であり、生検にても腫瘍の残存は否定された。症例3は放射線とMMCの併用、症例12は放射線と併用し消失した。しかしこの2例はその後いずれも他病にて死亡したが原発巣に再発はなかった。残りの症例13は消失の後、同部を中心に摘出手術し、現在再発なく健在であり、摘出物の全割標本でも腫瘍の存在は証明されなかった。

腫瘍の50%以上縮小したものは10例であり、有効例は合計すると14例(67%)となる。また50%以下の縮小でもかなりの縮小効果のあった症例が3例あった。無効および効果のほとんど認められなかった症例はわずか4例であった(表2)。

二次症例についてみると、ほとんどが高度に進

二次症例

B L M 総投与量	投与方法	分化度	異型性	角化度	効果	予後
182.5 mg	局注 (筋注)				50%以下	死
285	静注	II	+	+	不明	再
315	筋注	II	+	+	不明	死
330	筋注	III	+	+	不変	死
195	静注	III	+	-	増大	死
355	静注 (局注)	III	++~+++	±	不変	死

行した末期癌であったためか、BLMなどによる治療はほとんど効果なく、多くは不幸な転帰をとった(表3)。

次にBLMを使用しその後再発した症例に再びBLMを投与したものが4例ある。舌癌の症例11は、初回BLM単独動注によりほとんど消失したが、その後舌下部に再発し、口底、咽頭、喉頭部さらには反対側下顎へと浸潤した。BLMをその都度投与するとかなりの縮小効果を認めるも完全に消失させるには至らず、手術、放射線などの併用を行なったが、末期にはBLMに強い抵抗を示し他界した。この症例はBLMを計4クール1495 mg投与した。また頬粘膜癌の症例1は、 ^{60}Co でほとんど消失、その後同側下顎に再発したためBLM・手術の併用療法を行なった。さらにその後反対側下顎へ再発し、BLM単独投与後下顎骨切除を行なった。臨床的効果は判明しなかったが、組織学的に摘出物全域について検索したがわずか1カ所に変性した癌組織を見いだしたにすぎなかった。その後1年を経過するが著変ない。

次に主な症例について、その臨床経過の概要をのべる。

症例31: K. E. 70歳 男性

初診: 昭和44年1月14日

主訴: う歯の治療

現病歴: う歯の抜歯を目的として来院したが、

7部歯肉より口蓋にかけて肉芽性潰瘍を発見され7抜歯, biopsy を行ない引き続き治療の予定であったが来院せず、約1年後に再来した。潰瘍は約1.5倍近くに拡大しており、1年前の biopsy では前癌状態と診断されていたが、今回の biopsy では扁平上皮癌と診断された。

現症: 7部歯肉より口蓋側粘膜にかけて肉芽様で表面はうすい白苔に被われた長径2.5 cmの表在性の潰瘍で、X線所見では骨の異常は認めない(図1)。

臨床診断: 67部歯肉癌 ($T_3N_{1a}M_0$)

病理組織診: 扁平上皮癌

処置および経過: 通院によりBLM筋注にて1回15 mg, 週2回投与し、2回投与後より表面から溶けるように縮小し始めた(図2)。135 mg頃より軽度の口内炎と食思不振が、210 mg頃より脱毛が出現、食思不振も強く、発熱、全身倦怠もみられたため15 mg, 週1回に減量した。腫瘍はほとんど消失し、255 mgで白斑を一点残すのみとなったため(図3)同部を中心に biopsy を施行したが、腫瘍の所見は全くみられなかったので投与を中止した。その後6カ月を経過するが再発の所見は認められない(図4)。

症例13: S. M. 47歳 女性

初診: 昭和44年10月22日

主訴: 右上顎臼歯部の咬合痛

現病歴: 8年前に上下顎総義歯装着、44年2月頃

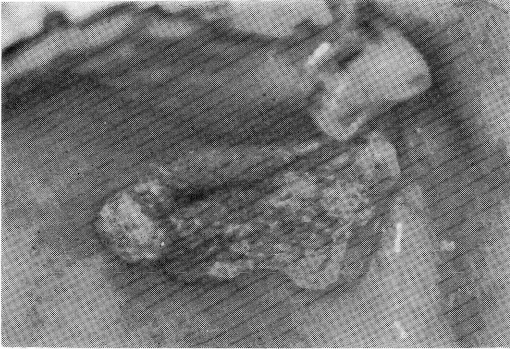


図 1

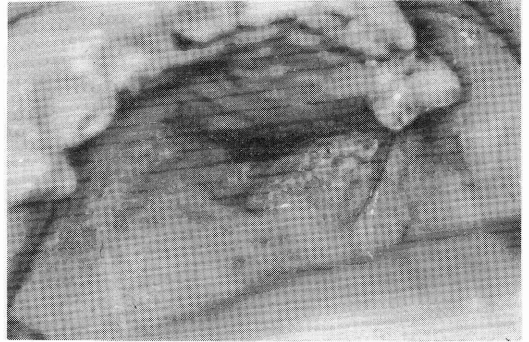


図 2

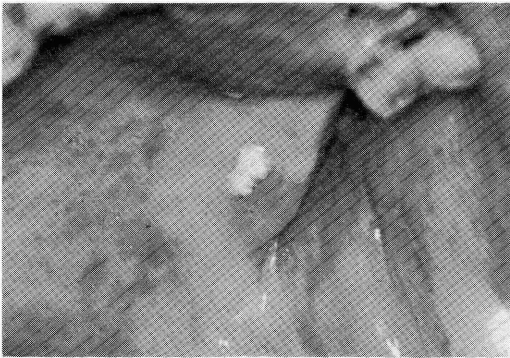


図 3

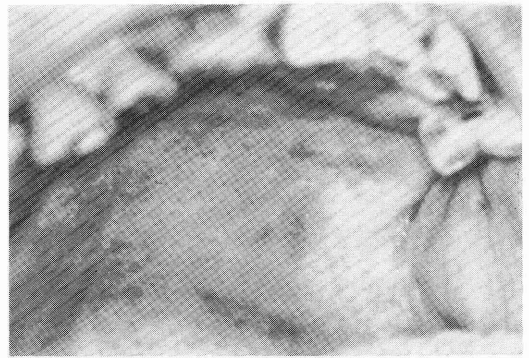


図 4

より右上顎臼歯部の潰瘍に気付くも放置，その後増大傾向あるため薬物塗布などを行っていた。

現 症：3|部より7|部に至り，頬側および口蓋側にわたる肉芽性の潰瘍を認める。接触痛あり，頬側では硬結を伴ない，レ線所見では骨の異常を認めない（図 5）。

臨床診断：右上顎歯肉癌（T₃N₀M₀）

病理組織診：扁平上皮癌

処置および経過：BLMと⁶⁰Co照射療法を併用。BLMは1回30 mg，週2回筋注にて投与した。BLM 90 mg，⁶⁰Co 1200R 頃より効果の発現がみられBLM 180 mg，⁶⁰Co 3000Rにて著明な口内炎のため中断，腫瘍はほぼ消失した（図 6）。しかし念のため同部を中心に部分切除を行ない，BLM

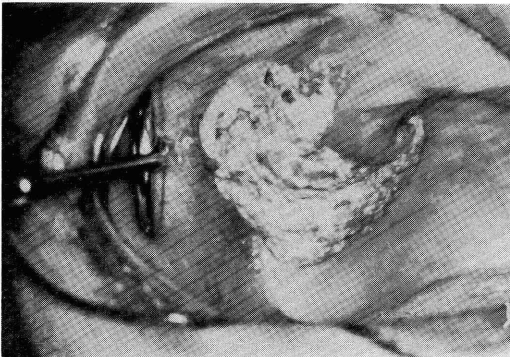


図 5

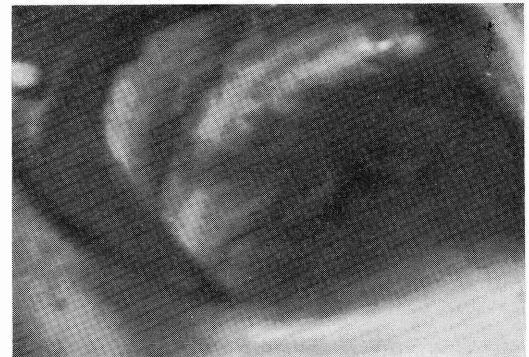


図 6

は計 330 mg 投与した。切除標本の全域にわたる病理組織学的検査でも、原発巣中央部の 1 カ所に変性した腫瘍細胞をわずかに認めたのみであった。その後約 2 年を経過するが再発を認めない。

症例 25: O. K. 57 歳 男性

初 診: 昭和 45 年 9 月 29 日

主 訴: 嚥下痛

現病歴: 45 年 2 月頃より $\overline{6}$ の動揺あり, 5 月末自分で抜歯した。その後治癒不良で疼痛も持続, 8 月頃には嚥下痛も出現, 9 月末日某歯科医を受診, 紹介された。同部腫瘍の発現時期不明である。

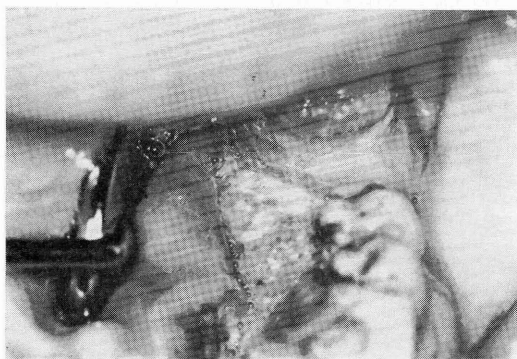


図 7

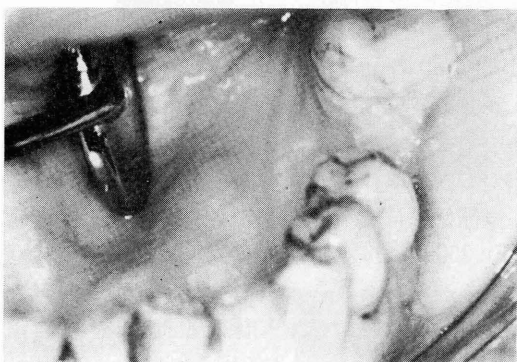


図 8

現 症: $\overline{6}$ 欠損部歯肉を中心に $\overline{2}$ 部舌側まで一部口底にかけて肉芽性の腫瘍と認める (図 7)。 $\overline{57}$ の歯牙動揺著明。レ線所見で $\overline{6}$ 部歯槽骨部に軽度の吸収と骨上縁部の粗造像をみる。

臨床診断: 左下顎歯肉癌 (T₃N₁bM₀)

病理組織診: 扁平上皮癌

処置および経過: BLM を筋注にて 1 回 15 mg,

週 2 回単独で投与, 途中局注 1 回 3 mg を併用した。筋注 5 回 75 mg の頃より縮小効果がみられ, 186 mg 投与で著明な縮小を認めた (図 8) ので, 左下顎骨部分切除および頸部廓清術を施行した。術後 BLM をさらに追加し計 354 mg 投与, 約 1 年を経過するが異常を認めない。

症例 22: O. K. 61 歳 男性

初 診: 昭和 45 年 8 月 21 日

主 訴: 左臼歯部の咬合不全と舌の異常

現病歴: 44 年 12 月下旬に義歯装着, 左臼歯部に異和感あり調整などを受けていたが改善されず, 咀嚼も不十分であった。45 年 7 月頃より舌の接触痛あり, 8 月に同歯科医にて義歯床削除を受けた後紹介された。

現 症: 腫瘍は左下顎臼歯部より頬粘膜, 臼後部から軟口蓋の口峽部さらに舌辺縁にかけてみられ, 肉芽様腫瘍で一部潰瘍をみとめた (図 9)。レ線所見では左下顎大臼歯部より下顎枝にかけて辺

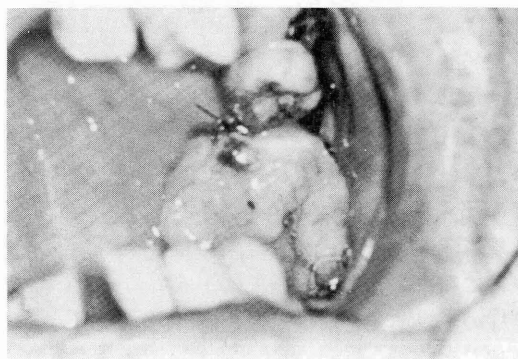


図 9

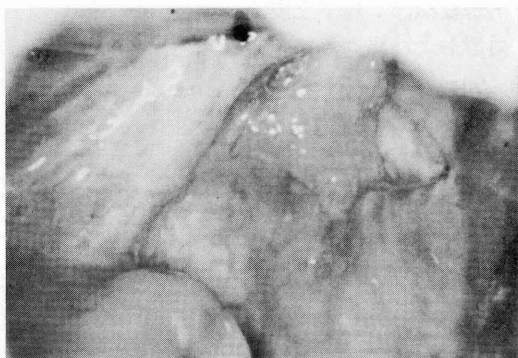


図 10

縁不規則な骨の欠損像を認める。

臨床診断：左上下顎臼歯部・頬粘膜・舌癌
($T_4N_{2a}M_0$)

病理組織診：扁平上皮癌

処置および経過：BLMを1回30mg筋注で週2回投与，60mg投与後より軟口蓋・頬粘膜の腫瘍が縮小を始め，ついで舌，歯肉にも効果がみられた。かなりの縮小をみたが，150mg以後は縮小はやや遅延の傾向があった(図10)。315mg投与後，左下顎骨部分切除，舌半側部分切除および頸部廓清術を施行した。病理組織学的には歯肉部の腫瘍は消失，舌部には残存がみられた。術後は頬粘膜，軟口蓋の腫瘍に対してBLM1回15mg，週2回を続けるとともにLinac照射を併用し，BLM総計414mg，Linac6000Rにてほぼ消失した。biopsyでも腫瘍部は肉芽組織に置きかえられていた。現在約1年を経過するが再発の傾向はない。

症例36：S. J. 67歳 男性

初診：昭和46年5月28日

主訴：嚥下痛

現病歴：46年2月頃風邪をひき内科医の診察を受けた際，舌・咽頭があれいていると指摘された。その後，食事のときに接触痛や出血があり，耳鼻科・歯科など数ヶ所に受診するもさらに増悪するため紹介され来院した。

現症：左下顎臼後部歯肉より舌根部，扁桃部さらに軟口蓋より口蓋垂部にかけての口峽部に肉芽様の腫瘍壊死と潰瘍形成を認め，舌部では硬結を伴っていた。

臨床診断：左口峽部癌 ($T_4N_{1a}M_0$)

病理組織診：扁平上皮癌

処置および経過：来院後直ちにBLM筋注を開始，90mg投与にても著変ないため，頸部廓清術を施行すると共に，上甲状腺動脈よりカテーテルを挿入し，BLM1回15mgを連日，Atomのautomatic infusion pumpにて動脈内注入を行なった。動注3回総計135mg頃より著明な縮小がみられ，計300mg投与にて口蓋部および臼後部歯肉の腫瘍は消失したが，なお舌根部，扁桃部に硬結を認めたため，さらに ^{60}Co 照射5000Rと5Fu2000mgを追加し，腫瘍はほぼ消失した。治療途中のbi-

opsyでは舌部はAnaplastic carcinomaの所見を呈していた。現在臨床的に腫瘍の増殖なく経過観察中である。なお本症は治療末期に急速な胸部レ線上的異常像の出現と共に呼吸困難，チアノーゼが出現し，重篤な肺症状を起した。内科転科とともにプレドニンの増量，ネブライザー療法，クロロキン製剤，抗生物質などの投与にて肺症状は改善された。

症例9：I. Y. 44歳 男性

初診：昭和44年5月17日

主訴：右上顎の疼痛

現病歴：44年4月中旬より右頬部に自発痛あり除々に増悪，5月14日某歯科受診，6 | 抜歯(う蝕なし)を受け，その際上顎洞へ穿孔した。その直後より腫張を来たし来院した。上顎洞炎の疑いにて化学療法を試みるも反応を示さず，biopsyにて確定診断を得た。

現症：右眼窩下部より頬部にかけて腫張および知覚麻痺を認め，口腔内は6 | 部頬側歯肉より頬部に腫張あり，6 | 部では母指頭大，弾性軟の腫瘤を認めた(図11)。

臨床診断：右上顎洞炎→右上顎洞癌

($T_4N_{2a}M_0$)

病理組織診：扁平上皮癌

処置および経過：直ちにBLM1回30mg筋注，週2回の投与を開始，さらに ^{60}Co 照射を併用するも腫瘍は縮小せず，5Fu500mg/週を追加した。しかし腫瘍はむしろ増大の傾向にあり(図12)，治療開始42日後，BLM210mg， ^{60}Co 照射4000R，5Fu2500mgでの頭部レ線所見では，右上顎骨の極めて急速な破壊の進行を認めた(図14—図13は投与前)。直ちに右上顎骨切除，頸部廓清術を施行したが，約1カ月後には右手指骨に転移(図15)，続いて肺に播種性の転移を来たし(図17—図16は投与前)，やがて意識障害も発現して，治療開始後わずか4カ月足らずで不幸な転帰をとった。剖検では，肺，肝，骨髄などに転移を認めた。BLMは総計300mg投与した。

扁平上皮癌以外の悪性腫瘍についてはほとんど効果はみられず，多くは初期のうちに他療法へ切り換えた。

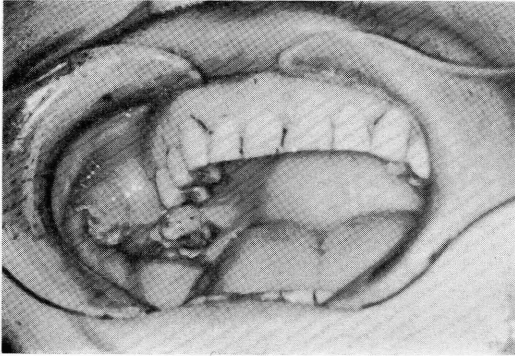


図 11

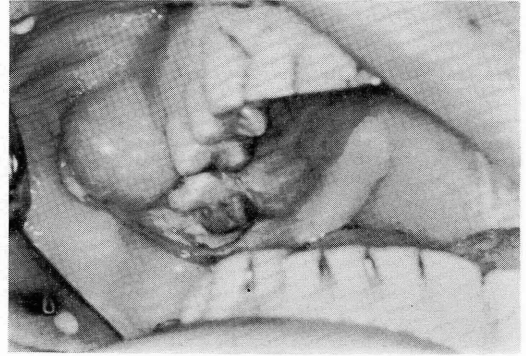


図 12

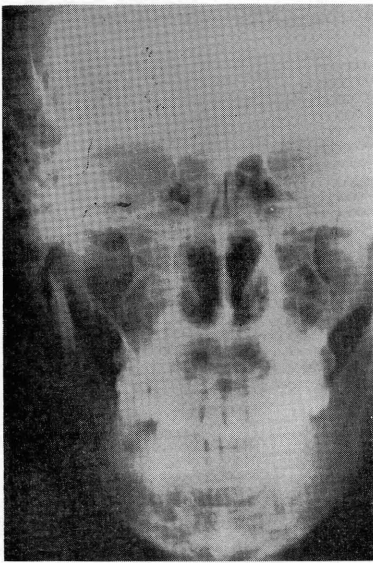


図 13
(投 与 前)

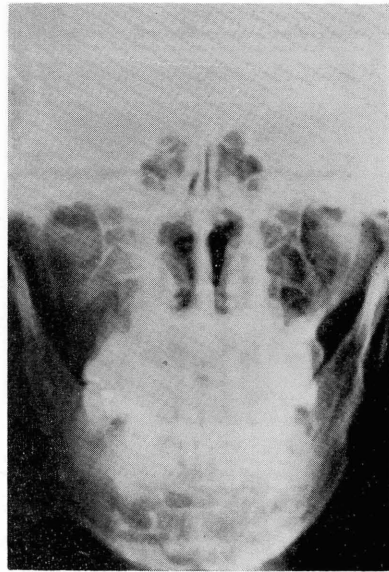


図 14

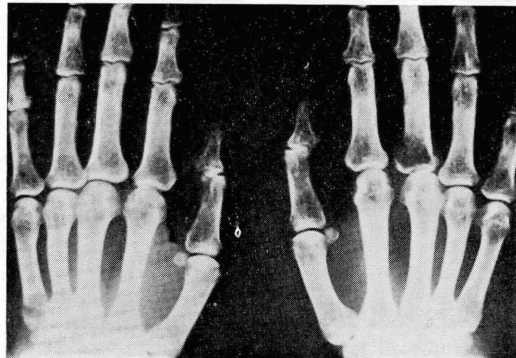


図 15

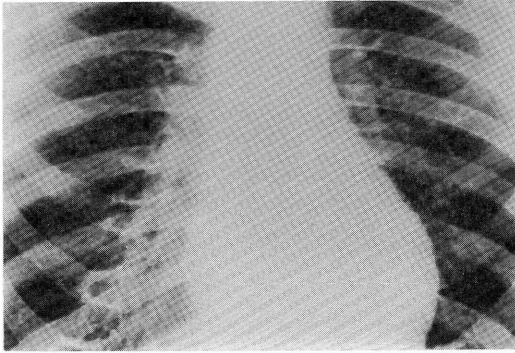


図 16
(投 与 前)

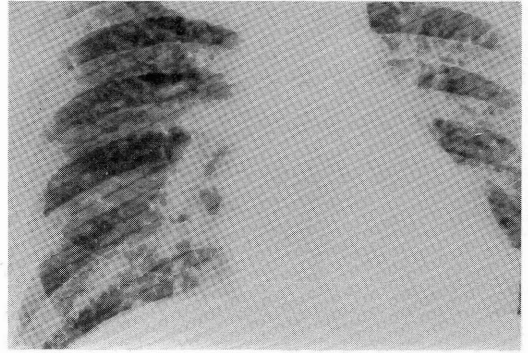


図 17

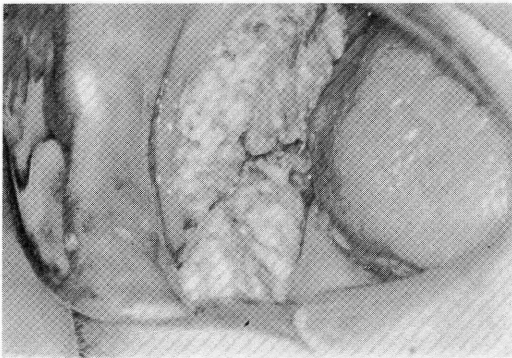


図 18

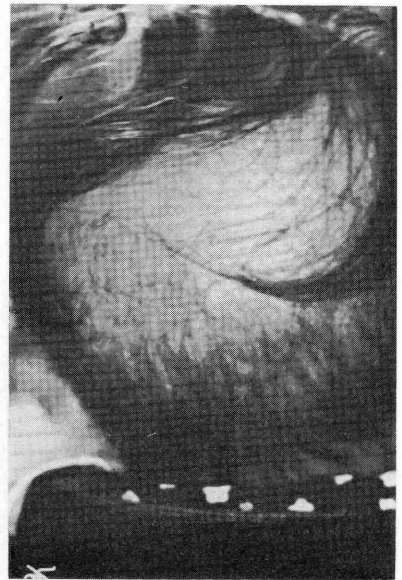


図 19 脱 毛

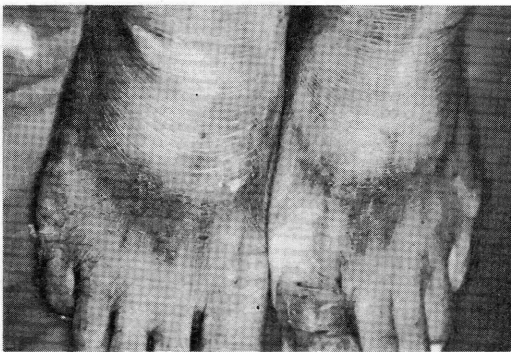


図 20
足の皮膚の硬化



図 21
胸部皮膚の脱色素

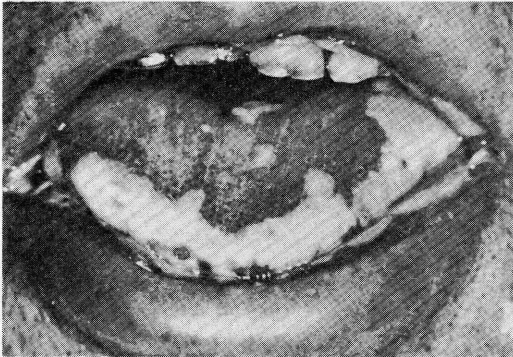


図 22
口 内 炎

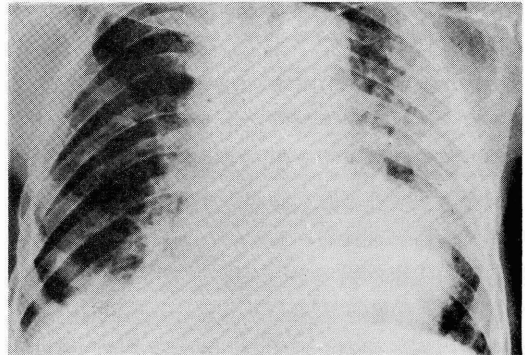


図 23
肺 線 維 症

舌潰瘍で前癌状態と診断された1例は、BLM筋注75mg, 局注25mg, 計100mgで消失した。また頬部癌を疑い、乳頭腫と診断された1例(図18)は、広範囲のためBLMを筋注および局注にて114mg投与し、50%近く縮小を認めたが消失するに至らないため切除術を施行した。いずれも現在再発の所見はみられない。

副作用に関しては、投与例全例についてみると表4の如くで、脱毛が最も多く26例、口内炎23例、食思不振18例、発熱17例、手足の皮膚の硬化16例の順に多かった。また全く副作用のなかった症例は3例であった。最も注意すべき副作用である肺症状についてはレ線異常像などの症状の出現をみたものが7例あり、うち5例に肺線維症と診断された。主な副作用について図19~23に示した。

表 4 主 な 副 作 用

症 状	症 例 数	%
脱 毛	26	68
口 内 炎	23	61
食 思 不 振	18	47
発 熱	17	45
手 足 部 の 硬 化	16	42
全 身 倦 怠	16	42
色 素 沈 着	9	24
呕 気	8	21
肺 症 状	7	16

5 考 察

BLMは梅沢等¹⁾²⁾³⁾によって1962年 *Streptomyces verticillus* から発見された新抗腫瘍抗生物質であるが、梅沢等は既に1956年新抗生物質 Phleomycin を発見し¹⁷⁾、この物質が抗腫瘍性のほかに腎機能障害を来すため、臨床への応用は断念され、さらに研究の結果、腎毒性を示さず抗腫瘍性を有する類似のBLMが発見されるに至った。BLMにはA₁₋₆, A_{2'}, B₁₋₆など13以上の成分があるが、現在臨床で使用されているものの主成分はA₂である²⁾¹⁸⁾。

BLMの作用機序としては、DNAがまずSH化合物と反応して、次にBLMと反応し、BLMと反応したDNAは低分子のDNAに切断され易い性質を有し、DNA-aseで容易に切断される¹⁹⁾²⁰⁾。DNAが切断される結果、生細胞でDNAへの³H-チミジンのとりこみが阻害される²¹⁾、更に低濃度のBLMで細胞分裂の阻害がみられると報告されている²²⁾。

動物に注射されたBLMは高い血中濃度を示し尿に主として排泄されるが、諸臓器では皮膚と腹膜に濃度が高い⁴⁾。また各臓器にはBLMを不活性化する性質があり、肝、腎、脾で強く、肺、皮膚では弱い⁴⁾。これらより梅沢は高濃度に分布し、不活性化作用の少ない組織の癌はBLMの作用を受け易いと推論している²³⁾。

また市川はメチルコラントレンをマウスの背面皮膚に塗布して発癌実験を行ない、BLMを投与

すると皮膚の扁平上皮癌の発生は著しく抑制されたと報告している⁸⁾。

寺島²⁴⁾はL細胞のDNAはX線照射によって切断されるが、切断分子鎖は再結合される。しかしBLMを投与するとこのX線損傷の修復に対してBLMが阻止することを認め、BLMが放射線効果を増強する可能性を示した。

BLMの臨床効果については、市川等⁵⁾⁶⁾⁷⁾によって1962年より臨床応用が始められ、陰茎癌などの扁平上皮癌に著効を示すことが認められて以来皮膚科、泌尿器科、頭頸部領域の扁平上皮癌を中心に使用されその有効性が報告されている⁷⁾。

我々は1967年より扁平上皮癌を主に38例の口腔領域の疾患にBLMを使用し、その成績について述べた。

一次症例については、効果の判定ができた21例中、腫瘍の消失したもの4例、50%以上の縮小を示したものの10例で有効例は計14(67%)であった。それら有効例は組織学的に、角化傾向の強いことが特徴であり、分化度の低いのが傾向のように思われた。口腔領域における全国的な治療成績をみると、1969年の集計²⁵⁾では、扁平上皮癌一次症例52例において、腫瘍の消失は36例中9例(25%)、縮小13例(36%)、潰瘍の消失43例中13例(30%)、縮小16例(37%)であった。1971年の集計²⁶⁾でも扁平上皮癌一次症例253例中腫瘍の消失62例(24.5%)、50%以上の縮小61例(24.1%)で合計有効率48.6%であった。組織型については1971年の全国集計²⁶⁾では分化度の高いもの、角化度の強いものに有効率が高い傾向があり、異型性の弱いものに有効率が高かった。他にも同様な報告があり⁵⁾⁶⁾⁸⁾⁹⁾¹⁵⁾、一般に角化傾向の強い分化した扁平上皮癌が、角化傾向の少なく、未分化なものより効果が期待できるといえよう。

治療方法については、前述の如く根治手術を行なうことを原則としているため、BLM単独による治療のみを行なった症例は2例であり、1例は消失、他の1例はほとんど消失したように思われたがその後再発した。手術を施行した症例で術前にBLMを単独に投与し術前にBLMによる効果を判定した症例8例と、BLM単独で治療しその

後さらに放射線療法を行なった症例で変更前にBLMの効果を見た2例、計10例の成績は、50%以上の縮小6例、50%以下の縮小3例、不変1例であった。同様に放射線と同時併用療法を行なった症例は9例あり、腫瘍の消失3例、50%以上の縮小3例、50%以下の縮小2例、増大1例であった。

放射線療法との併用については、粘膜症状が強く現われることより増感作用があると推測され²⁷⁾²⁸⁾、またそれぞれの単独例よりも癌細胞の変性壊死が更に高度であり²⁸⁾、組織破壊も急速であった¹¹⁾、という報告がある。我々の併用症例には高度に進行していたために併用した例もあり、上記の結果のみでは優劣は論じ難い。また多くの報告にある如く、口内炎は併用により増悪される傾向があり、そのために治療を中断せざるを得ない症例もみられた。

効果の発現は、早い症例は2回、30mg投与後よりみられ、多くは60mg~90mgにてみられた。腫瘍の表面より平坦化がみられ、縮小の傾向が始まり表面が白苔に被われるような症例が多いようであった。本年行なった全国集計²⁶⁾でも有効例では100mg投与までに60%以上の効果発現がみられ、他の報告でも同様な所見が述べられている⁹⁾¹⁴⁾¹⁵⁾。これらより90~120mg使用した段階での臨床所見がその後の治療方針を決定する目安となるように思われる。

投与方法については、現在筋注を主として行なっているが、効果の面で静注を行なった症例との差は明らかではなかった。動注については、動注法にすぐれた効果があり他の方法に優るといふ報告がある⁸⁾²⁷⁾が、また必ずしも動注の方が効果があるとは云えないようだといふ意見もある²⁹⁾³⁰⁾。我々の動注例は3例でいづれもよい結果を得ているが症例も少なく、今後は他の方法ではあまり著明な効果のみられなかったような症例を中心に試みることを検討している。

部位別にみると下顎や頬粘膜の癌に較べ上顎に発生した症例の効果は落ちるようであり、特に上顎洞癌には効果が少なかった。耳鼻科、口腔外科領域それぞれの全国集計⁸⁾²⁶⁾でも同様な傾向がみられるが、上顎の場合には骨の破壊が著明である

ことが多いことや、洞粘膜や口蓋腺由来の扁平上皮癌と考えること、BLMの分布が低いことなどが一般に原因として考えられる。

腫瘍の臨床的進行度との関連については、一般的には進行度の低い方が効果がよいのは当然であろうが、TNM分類T₃における著効例も多く報告されており⁸⁾⁹⁾¹⁵⁾、我々の症例でもT₃は勿論、T₄においてもかなりの効果を認めた症例があった。同じT₃、T₄でも腫瘍が表在性で、特に肉芽型を呈するような症例には有効であり、深部へ浸潤したもの、特に骨の破壊の著明なものには効果が少ないと考えられる。しかし顎骨癌でBLMによる治療後、レ線上で骨の再生所見がみられたという報告もある³¹⁾。

二次症例については、わずか6例であり、しかも末期癌が多かったためほとんど効果を認めなかった。二次症例については1971年の全国集計²⁶⁾では、110例中25例(22.7%)に有効であり、うち腫瘍の消失は15例であった。一般に一次症例と比較すれば、二次症例に対する効果は著しく劣る⁵⁾⁶⁾⁷⁾¹⁶⁾²⁵⁾。また竹田等³²⁾は、再発癌に局所注射を行ない著しい臨床的改善をみたと報告している。

リンパ節転移巣に対するBLMの効果は、原発巣と必ずしも平行しないといわれ⁵⁾⁶⁾²⁵⁾、あまり期待できないように思われる。我々の症例では4例に縮小効果のみとめているが、手術より得た標本について原発巣、リンパ節転移巣のBLMによる変化に関し現在検討中である。

良性病変にBLMを使用し好成績を得た報告があるが⁹⁾³³⁾³⁴⁾、我々も前癌状態の1例と乳頭腫症の1例に投与した。乳頭腫症はBLMによってかなり縮小したが消失させるに至らなかった。なおこれらの症例に対しては、投与量、方法については更に検討の要があると考えられる。

最後に副作用については、各科で使用したBLM使用例468例についての調査によると⁹⁾、副作用なしは85例(18.2%)で、主な副作用は発熱148例(31.6%)、食思不振140例(29.9%)、脱毛130例(27.7%)、手指、手背の腫張肥厚125例(26.7%)などで、肺線維症は16例(3.4%)と報告されている。また1971年度の口腔腫瘍全国集計では²⁶⁾、498

例の主な副作用は、脱毛221例(44%)、発熱211例(42%)、手足部硬化194例(39%)、食思不振175例(35%)、全身倦怠147例(30%)、口内炎140例(28%)などであり、何らかの肺症状を示した例は19%で、死因がBLMと考えられた症例は11例(2.2%)であった。

我々の症例についても口腔腫瘍集計とほぼ一致した結果がみられたが、口内炎については放射線との併用例が多く、それにより増悪され頻度も多くなっている。発熱については一過性であるが、BLM投与前に解熱剤を内服で投与することにより発熱を抑制するのに良好な結果を得ている。また従来の制癌剤に多くみられた白血球減少など造血臓器への障害はみられなかった。肺線維症については、胸部レ線撮影、肺機能検査、血液ガス測定などを頻回に行ない、本学医学部木下内科および放射線科との併診により密接な連絡をとりながら投与を行なっている。副作用防止のためには、副腎皮質ホルモン、クロロキン製剤、デキストラン硫酸、クロロフィブレート、グルタチオン、消炎剤、抗生物質などを主として併用している。しかし5例中3例は不幸な転帰をとっており今後さらに検討しなければならない重要な問題であると考えている。

6 ま と め

新潟大学歯学部附属病院口腔外科において口腔疾患38例に対しBLMを投与し、その臨床成績について報告した。

1) 扁平上皮癌は30例であり、一次症例は24例二次症例は6例であった。

2) 扁平上皮癌については、手術と併用などの理由で効果の判定ができなかった症例を除く一次症例21例についての、BLMによる治療成績は、腫瘍の消失したもの4例、50%以上縮小したもの10例、50%以下でもかなりの効果があったもの3例、ほとんど効果のなかったもの4例であった。

3) BLMの効果の判定できた二次症例は4例であったが末期癌であったためかほとんど効果は認めなかった。

4) 前癌状態の1例、広範囲な頬部乳頭腫瘍の

1例にBLMを投与し、前者は消失、後者にもかなりの効果をみた。

5) 副作用は、放射線と併用した症例に特に強い口内炎を認めた他、1例であるが皮膚の硬化とともに脱色素を認めた。肺線維症と診断した症例を5例認めた。

稿をおわるにあたり、病理組織学的診断および御助言いただいた本学口腔病理学教室石木哲夫教授、福島祥紘助教授および教室の皆様、さらに肺症状など内科的問題に関し御教示いただいた本学医学部木下内科近藤有好先生に深謝いたします。

本論文の要旨は昭和46年7月10日、新潟歯学会例会において報告した。

文 献

- 1) Umezawa, H. and Maeda, K. et al: New antibiotics, bleomycin A and B. J. Antibiotics, **19A**: 200, 1966.
- 2) Umezawa, H. and Suhara, Y. et al: Purification of bleomycins. J. Antibiotics, **19A**: 210, 1966.
- 3) 梅沢浜夫: プレオマイシン(Bleomycin)に関する研究, 癌の臨床, **13**: 735, 1967.
- 4) Umezawa, H. and Ishizuka, M. et al: Biological studies on each bleomycin. J. Antibiotics, **21A**: 592, 1968.
- 5) 市川篤二: 制癌剤プレオマイシンについて, 内科, **23**: 630, 1968.
- 6) 市川篤二: 新しい制癌剤プレオマイシン—その扁平上皮癌に対する特効について—, 日医会誌, **61**: 487, 1969.
- 7) 市川篤二: 新しい制癌剤プレオマイシン(BLM)による扁平上皮癌の治療, 日本医事新報, **2269**: 37, 1967.
- 8) シンポジウム: 新制癌剤プレオマイシン, 日癌治, **4**: 29, 1969.
- 9) 佐藤伊吉, 五十嵐盛夫, 他: 顎口腔領域(とくに扁平上皮癌)に対する抗腫瘍剤, Bleomycinの臨床応用, 口外誌, **14**: 69, 1968.
- 10) 上野 正: 口腔癌の治療に関する研究, 口病誌, **36**: 4, 1969.
- 11) 清水正嗣, 関山三郎, 他: 耳下腺原発癌の放射線・手術・抗腫瘍剤の三者併用治療の経験, 口外誌, **13**: 358, 1967.
- 12) 岡野博郎, 大隈義博, 他: 新制癌剤 Bleomycin 使用経験(その1), 歯科医学, **32**: 93, 1969.
- 13) 池尻 茂, 古本克磨, 他: 口腔癌に対するBleomycin 臨床応用経験, 九州歯会誌, **23**: 114, 1969.
- 14) 岡 達, 堀田 恒, 他: 口腔領域悪性腫瘍に対する Bleomycin 薬治効果の検討, 口科誌, **19**: 685, 1969.
- 15) 川勝賢作, 宮崎 正, 他: 口腔領域腫瘍に対する Bleomycinの 臨床使用経験, 第一編: 新鮮症例について, 口科誌, **20**: 14, 1971.
- 16) 川勝賢作, 宮崎正, 他: 口腔領域腫瘍に対する Bleomycinの臨床使用経験, 第二編: いわゆる二次症例(他療法との併用例)について, 口科誌, **20**: 619, 1971.
- 17) Maeda, K. and Umezawa, H. et al: A new antibiotic, phleomycin. J. Antibiotics, **9A**: 82, 1956.
- 18) Takita, T. and Muraoka, Y. et al: The chemical studies on bleomycins. 1. The acid hydrolysis products of bleomycin A₂. J. Antibiotics, **21**: 79, 1968.
- 19) Nagai, K. and Yamaki, H. et al: The combined effects of bleomycin and sulfhydryl compounds on the thermal denaturation of DNA. Biochim. Biophys. Acta, **179**: 165, 1969.
- 20) Suzuki, H. and Nagai, H. et al: On the mechanism of action of bleomycin. Scission of DNA strands in vitro and in vivo. J. Antibiotics, **22**: 446, 1969.
- 21) Suzuki, H. and Nagai, K. et al: Mechanism of bleomycin. Studies with the growing culture of bacterial and tumor cells. J. Antibiotics, **21**: 379, 1968.
- 22) Kunimoto, T. and Hori, M. et al: Modes of action of phleomycin, bleomycin, and formycin on HeLa S₃ cells in synchronize culture. J. Antibiotics, **20A**: 277, 1967.
- 23) 梅沢浜夫: シンポジウム: 新制癌剤プレオマイシン, Bleomycin の基礎的知見, 日癌治, **4**: 73, 1969.

- 24) 寺島東洋二: X線損傷の修復に対するブレオマイシンの効果, 日医会誌, **62**: 142, 1969.
- 25) 上野 正: 新制癌剤ブレオマイシン: 口腔外科領域, 日癌治, **4**: 3, 1969.
- 26) ブレオマイシン研究会: 日癌腫瘍部会誌 第2号: 154, ブレオマイシン研究会, 1971.
- 27) 鈴木安恒, 三宅浩郷, 他: 頭頸部悪性腫瘍に対するブレオマイシンの使用経験, 耳喉, **40**: 1015, 1968.
- 28) 曾田豊二, 武末正義, 他: Bleomycin による頭頸部悪性腫瘍の治療について, 耳鼻と臨床 **14**: 162, 1968.
- 29) 中村四郎, 村上嘉彦, 他: 頭頸部悪性腫瘍に対する Bleomycin の臨床成績とその病理組織学的所見について, 耳喉, **41**: 465, 1969.
- 30) ブレオマイシン研究会・口腔腫瘍部会誌第2号: 149, ブレオマイシン研究会, 1971.
- 31) 上野 正, 清水正嗣, 他: ブレオマイシンによる口腔癌治療の基礎的ならびに臨床的研究, 第3報ブレオマイシンによる顎骨癌治療後の骨の修復について, 口科誌(学), **20**: 255, 1971.
- 32) 竹田千里, 永野 明, 他: 頭頸部再発癌に対するブレオマイシン局所注射療法, 癌の臨床, **16**: 69, 1970.
- 33) 上野 正, 清水正嗣, 他: 顔面顎口腔領域に対する Bleomycin の臨床応用の使用経験, 口科誌(学), **17**: 313, 1968.
- 34) 本多芳男, 大森一弘, 他: 著大な上顎歯肉部における Papilloma へのブレオマイシンの使用成績, 耳鼻咽喉科展望, **12**: 247, 1969.