

Bleomycin による肺障害に関する研究

第 1 編

Bleomycin 肺障害の臨床的観察について

岡山大学医学部平木内科教室 (主任: 平木 潔 教授)

高 田 宏 美

(昭和46年3月18日受稿)

内 容 目 次

- | | |
|------------------|----------------------------------|
| 1. 緒言 | VI) 臨床症状 |
| 2. 研究対象ならびに研究方法 | VII) Bleomycin 投与前の肺レ線所見(既往の肺病変) |
| 3. 研究成績 | VIII) 他制癌剤の使用 |
| 1) 副作用の種類および発生頻度 | IX) 肺障害の転帰 |
| 2) 肺障害について | X) 肺障害の胸部レ線所見 |
| I) 発生頻度 | XI) 症例示 |
| II) 基礎疾患との関係 | |
| III) 年齢, 性別との関係 | 4. 総括ならびに考按 |
| IV) 投与量との関係 | 5. 結語 |
| V) 陰影発見迄の期間 | |

1. 緒 言

Bleomycin (BLM) は梅沢ら¹⁾により福岡県の土壤より得られた水溶性塩基性 peptide の抗腫瘍性抗生物質である。本剤は paper-chromatography により A 群 (A₁・A₂・A₃・A₅および A₂) と B 群 (B₁・B₂・B₃・B₄・B₅・B₆) との計13種に分類される複合体であり、临床上使用される BLM は A₂を50%以上, B₄を3% B群総量を35%以下含まれるものである²⁾。作用機転について田中ら³⁾は, 2-mercaptoethanol, dithiothreitol, glutathione 等 SH 化合物の存在下で DNA と本剤は反応し, 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。そのため細胞の分裂が阻害され, よくとりこまれる細胞が癌細胞であるときは制癌効果を示すと解析している。一方注射された BLM は高い血中濃度を示して主として尿に排泄され, また諸臓器に分布し皮膚, 腹膜の濃

度は高い。又肺にも比較的高い濃度に分布する²⁾。BLM の不活性化は各臓器に認められ, 脾・肝・辜丸・消化管・横紋筋・血球では強く, 肺・皮膚・血清・尿などでは弱い⁴⁾。従って梅沢ら²⁾は高濃度に分布し, 不活性化作用の少い組織の癌は BLM の作用を受け易いと推論している。

市川ら⁵⁻⁷⁾は本剤の扁平上皮癌に対する最初の動物実験を行い, その有効性を実証し, 臨床面では扁平上皮癌として先ず陰茎癌に著効を認めた。その後ひきつづいて皮膚癌, 舌癌, 口唇癌, 歯肉癌, 上顎癌などに高率に奏効することがわかった。⁸⁻¹⁰⁾最近悪性リンパ腫, 白血病等の非上皮性腫瘍にも使用され, 特に悪性リンパ腫に極めて有効なことが報告されている^{11-13), 15-17)}。その他頑固な疣贅症, 口腔ロイコプラキア, 声帯乳頭腫など癌以外の異常増殖に対しても著効が認められている⁷⁾。梅沢ら²⁾は本剤の有効である扁平上皮癌組織における不活性化は弱く, 本剤の無効な Sarcoma 組織による不活性化は

強い。すなわち薬剤の効果と組織の不活性化作用の間に逆関係があるとしている。しかしながら本剤の著効を呈する悪性リンパ腫のリンパ組織はBLMを高率に不活性化するという報告もあり⁴⁾、悪性リンパ腫の場合は異なった機序で作用している可能性が考えられる。

Bleomycinの副作用としては発熱、口内炎、皮膚の色素沈着、皮膚の角化、脱毛、神経痛、食思不振、肺炎様症状ないし肺線維症などがあるが、従来の制癌剤にみられる造血に対する障害は全く認められていない²⁾。これに関して教室の木村、国政ら¹⁴⁾はBleomycinの造血に対する影響について検討し、正常家兎骨髄の組織培養に本剤の添加を行い、高濃度でも増生の抑制を認めず、また正常海馬の骨髄組織培養における巨核球機能に対しても全く影響を認めないことを報告している。

以上の如くBLMはその治療効果及び作用機序に関して従来の制癌剤に見られない種々の特異性が示され、又化学療法上重要な選択毒性に関しても一歩前進した感があったが、近年BLMによる肺障害が報告²⁾されるに及んで、従来の制癌剤における造血障害に代る重大な副作用として注目されてきた。しかもその詳細については不明の点が多く、十分な検討が行われていない現状である。著者は教室入院例についてその発生頻度、基礎疾患との関係、投与量との関係、出現迄の期間、胸部レントゲン写真の特徴及び分類について検討し、本症発生の予防及び早期発見に関して若干の知見を得たので以下そのあらましを述べる。

2. 研究対象ならびに研究方法

研究対象は平木内科教室に入院した各種悪性腫瘍患者65例で、その内訳は男性46名、女性19名である。年齢別には10~19才3例、20~29才4例、30~39才6例、40~49才5例、50~59才21例、60~69才19例、70才以上7例である。又基礎疾患別には原発性肺癌30例、転移性肺癌6例、悪性リンパ腫14例、胃癌3例、白血病9例、骨肉腫1例、原発性肝癌1例、食道癌1例である。

Bleomycin投与方法は原則として15mg週2回静注

法を行い、5~20%糖液に溶解して徐々に静脈内に投与した。場合によっては時折1回量を7.5mgに減量して用いたが、1例のみには1回30mgの投与を実施した。そして何れにしても総計300mgをもって一応1クールとした。

3. 研究成績

1) 副作用の種類及び発生頻度

Bleomycinを投与した悪性腫瘍患者65例中の副作用の発現は発熱10例(15%)、皮膚の色素沈着8例(12%)、肺障害8例(12%)、脱毛6例(9%)、静脈炎6例(9%)、皮膚の角化5例(8%)、口内炎5例(8%)、食思不振3例(5%)、神経痛2例(3%)であり、このうち発熱は最も多いが投与後一過性に認められるもので投与を中止せねばならぬ程ではなかった。しかし肺炎様症状は病状を悪化するものであり、神経痛の場合とともに一応直ちに本剤を中止している。一方造血に対する影響は全く認められなかった。肺障害の詳細は次項で述べる。

2) 肺障害について (Fig. 1)

I) 発生頻度

Bleomycinによる肺障害の発生頻度について述べると胸部レ線写真上で65例中8例(約12%)に肺炎様陰影又は肺線維症を認める。そのうち2例は病理解剖により、又他の1例は手術により摘除された肺組織について病理組織診断がされている。

II) 基礎疾患との関係

基礎疾患別には悪性リンパ腫では14例中4例(29%)に、原発性肺癌では30例中4例(13%)に肺障害が出現しており、悪性リンパ腫に高頻度に出現している。但し癌では線維芽細胞抑制剤の併用がなされている。

III) 年齢、性別との関係

49才以下のBLM使用例は18例であり、その内には肺障害の出現は認められない。しかし50~59才ではBLM使用者21例中5例(24%)に、60~69才では18例中1例(6%)に、70才以上では8例中2例(25%)に出現しており、若年者には出現していな

Fig. 1. BLM使用により肺合併症を呈した症例

症例	年齢	性別	原疾患	投与量	他制癌剤	肺合併症の転帰
1	57	男	細網肉腫	240mg	Endoxan	進行
2	63	"	原発性肺癌	240"	(-)	軽快
3	51	"	ホジキン氏病	82.5"	MMC, Endoxan, Vincristine	進行
4	52	"	原発性肺癌	330"	(-)	軽快
5	75	"	原発性肺癌	45"	5FU+Cobalt	明快
6	59	女	悪性リンパ腫	420"	Endoxan, Vincristine	軽快
7	55	"	細網肉腫	727.5"	Endoxan, Vincristine	進行
8	70	"	原発性肺癌	90"	MMC	進行

いことは興味深い。BLM 使用の男性は46例でその5例(11%)に、女性は19例でその3例(16%)に肺障害を認め、特に男女差は無い様に思われる。

IV) 投与量との関係

BLM 使用量が100mg以内で陰影が出現したものは3例で101~200mgのもの0例, 201~300mgのもの2例, 301~400mgのもの1例, 401mg以上のものは2例で、そのうち1例は長期間断投与で727.5mgの時点で出現している。一方100mg以内の中には45mgで出現したのものもあり、特に投与量との関係は認められない。

V) 陰影発見迄の期間

BLM 投与開始後1ヶ月以内に陰影の出現したと思われるものは2例で、そのうち1例は9日目に出現している。1ヶ月より2ヶ月以内のものは1例で、2ヶ月より3ヶ月以内のものは3例、4ヶ月以後のものは2例で、その1例は休薬期間を含めて11ヶ月に及んでいる。

VI) 臨床症状

胸部レ線写真で肺障害を発見した際の呼吸器症状は7例に咳嗽を、3例に喀痰を、又5例に呼吸困難を認める。その他には脱毛、色素沈着、口内炎、発熱等を認めるが、肺障害を伴わない症例における出現率との間に差は認められない。検査所見では体液因子の変動として癌患者では α_1 -acid glycoprotein並びに血中 fibrinogen の増加があり、化学療法による悪化例では漸増し、軽快例では減少がみられる。そして本剤による肺障害例では特に高値をとる傾向がある。(Fig. 2, 3)

Fig 2.
Bleo.投与による血清 α_1 -Acid glycoproteinの変動
(---肺合併症)

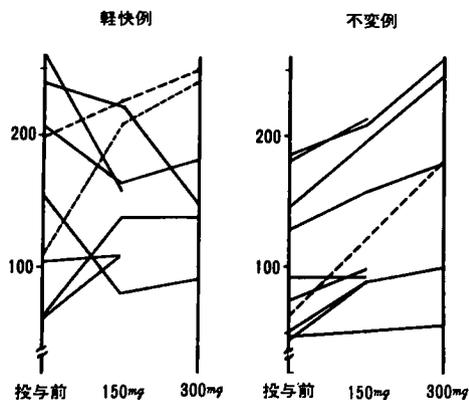
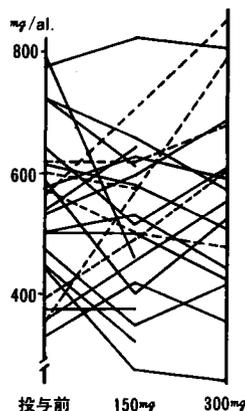


Fig 3.

Bleo.投与による血中Fibrinogenの変動
(---肺合併症)



Ⅶ) BLM 投与前の肺レ線所見
(既往の肺病変)

2例に著明な異常所見を認める。即ち1例では左下肺野は腫瘍に圧迫され無気肺となり、又右下肺野には肺気腫を認める。他の1例では左側の胸膜肺腫が著明で%V, C,は55%と低下している。

Ⅷ) 他制癌剤の使用

BLM 使用前に Cyclophosphamide を使用しているもの1例、コバルト照射と5FUを使用しているもの1例、Cyclophosphamide と Vincristine を併用のもの2例、BLM 使用前に MMC と Cyclophosphamide を使用し、BLM 使用後に Vincristine を使用しているもの1例、BLM 使用後に MMC を使用しているもの1例で、即ち8例の肺障害例中そのうちの6例は治療前から後にかけて何等かの形で他制癌剤を使用している。

Ⅸ) 肺障害の転帰

肺障害発見の時点で全症例とも BLM を中止して抗生物質、副腎皮質ホルモン、線維芽細胞抑制剤であるクロロキン或いはフィトナジオン等を使用しているが、その転帰は軽快3例、軽快せず進行をつづけるか、そのまま悪液質に移行したものの5例である。但し進行例の多くは末期のもので、直接死亡の原因となったかどうか判然としないものもある。軽快の3例中2例は原発性肺癌で線維芽細胞抑制剤を併用し、又他制癌剤を使用していない。

X) 肺障害の胸部レ線所見 (Fig 4, 5)

陰影は索状乃至斑状影を主とするものと線維性網状影を主とするものの2種類に大別され、前者が6例、後者が2例である。又両側肺に存在するものは

5例で、一側肺に存在するものは3例である。全般にかゝる肺病変は下肺野の外側寄りに始まり、次第に上肺野に進展している傾向がみられる。レ線明らかな胸水貯留を来したものは認められない。又肺の一部に肺気腫や無気肺の存在する場合は他の健常部に肺病変の出現する傾向がある。

XI) 症例呈示

患者は70才の女性で咳嗽、喀痰、呼吸困難を主訴として教室に入院する。胸部レ線像で左肺門部の腫瘤とそれに起因すると思われる下葉の無気肺、右下肺野の肺気腫を認める。気管支鏡では左上幹の上区枝と舌枝の分岐部に小豌豆大の腫瘤あり、そのため上幹は狭窄を呈している。細胞診は class II であったが、肺癌と診断して BLM 15mg 週2回静脈内投与を行う。しかし BLM 総量90mgの時点で激しい咳嗽、喀痰あり、胸部レ線像で右上肺野に索状影を認めたため、BLM を中止して Prednisolone と A-B penicillin を投与する。1ヶ月後には咳嗽、喀痰軽快し、又腫瘤の増大を認めたため MMC を6mg 週2回法で投与する。しかし計36mgの頃に微熱、食思不振を来し、又咳嗽が増強し呼吸困難も現われている。胸部レ線像では右上葉に著明な索状影を認め、又右下葉の肺気腫も著明に増強していた。以上のため MMC を中止し、酸素吸入その他対症療法行っても索状影は急速に増強して死亡する。病理診断は左S₃S₄の肺癌、気管支肺炎、左下葉の無気肺、間質性肺線維症であり、線維症は両側上肺野に著明であった。肺線維症の部分の組織所見としては下記のごとくであった。すなはち肺胞中隔の線維化が高度に認められ著しい肥厚と肉芽組織の形成をみる。この部には好中球、リンパ球、単球及び形質球の浸潤を認め、異物型巨細胞の出現もみられる。このため、ほとんどの肺胞は肉芽組織で埋まり、周囲には著明な拡張を示す肺胞が散見される。しかし、foamy cell の出現は少数みられるのみである。肺のうっ血は軽度であるが、肺胞上皮の硝子膜様変性は著明にみられる。尚細気管支上皮の扁平上皮化生が2ヶ所に認められる。(Fig. 6, 7)

4. 総括ならびに考按

内科における制癌剤投与はもっぱら手術の適応を逸した重症例の如き末期癌を対象とすることが多く、腫瘍効果と同時に宿主効果を重要視して、もっぱら延命を目標に治療を行なっている現状である。

Bleomycin は梅沢ら¹⁾により発見された抗癌抗性

物質であり、市川ら⁵⁻⁷⁾によって扁平上皮癌に有効とされてきた。しかし教室での使用では腺癌あるいは間葉性腫瘍にも有効であることが判明した¹¹⁻¹³⁾。この BLM は教室における基礎実験或は臨床投与において、骨髓に対する抑制を認めず¹⁴⁾、このことは他の制癌剤に比べ極めて特記すべき特長であるが、しかし一方では肺炎様症状あるいは肺線維症などの肺障害による死亡例が可成りの頻度に報告されてきている²⁾。すでに従来の制癌剤においても folic acid Antagonist, Myleran, Cyclophosphamide などの使用例において肺を含む各種諸臓器の上皮細胞あるいは間葉系細胞の異型化¹⁸⁻²¹⁾や Myleran の肺線維症²²⁾などの報告をみるが、その頻度は極めて低く、これまで一般の注目するところでは無かった。しかし Bleomycin 肺障害発生率は7.6-16%と各医療機関で差はみられるも可成りの高率であり、その予防、早期診断並びに治療法の確立は極めて重要な問題となってきている。教室の Bleomycin 投与の65例中の肺障害の発生は8例(12%)で、市川ら²⁾の7.5%よりはやや多いようであるが、市川らの症例には局所投与例が含まれており教室のは全て全身投与によるものであり、或は又かゝる相違は内科で取扱う癌の進行状況とも関係がある様に思われる。

基礎疾患別の肺障害の発現率は悪性リンパ腫では肺癌の2倍以上であり、これは悪性リンパ腫に発現しやすい特異性があるのか、或は肺癌では線維芽細胞抑制剤 Chloroquine^{23, 24)}を併用しているため発現が抑制されたのか、或は他の制癌療法の影響を受けたのか、その何れかと考えられる。

次に性別による発生差は認められない。又年齢による差異については、50才以上の高齢者に発生しており、特に BLM 投与量100mg以下で発病した3例中2例は70才以上であるのは興味深い。一方49才以下の若年者では18例に使用しているが、1例も認められていない。これに関して梅沢らは動物実験で肺、皮膚の BLM 不活性化能は老令になると弱くなり、皮膚での BLM 濃度が高くなることとしており²⁾、この臨床での特長と大いに関連があると推察される。

陰影発見迄の BLM 投与量は45mgから727.5mgにわたっており、100mg以下のものが3例あり、必ずしも使用量と平行しなく、極めて個人差が強く感じられる。陰影発見迄の期間は1ヶ月以内から11ヶ月に及んでおり、6例は3ヶ月以内の短期間に出現しており、この事からも投与初期よりの肺に対する嚴重な観察が望まれる。

肺障害発現時の臨床症状としては、8例中7例に咳嗽の増強を認めており、この出現はその他喀痰、呼吸困難などの症状とともに肺障害を疑う一応の根拠となる。又肺障害に関する血液化学的な変化については、本剤の副作用の著明な例では α_1 -acid glycoprotein ならびに fibrinogen が高値をとり、これらは Bleomycin 投与による宿主の反応と考えられ、副作用発見の一指標として意義を有するものと思われる。

肺障害発現8例のうち6例は Bleomycin 使用前あるいは使用後に Cyclophosphamide, MMC, 5FU, Vincristine 等の制癌剤を使用しており、又そのうち2例は Cyclophosphamide と Vincristine を併用しており、2種以上の制癌剤を使用した場合の肺障害に関しては薬剤の加算効果を考慮する必要があるように思われる。又1例には Cobalt-60 照射を行っており、その作用機転は Bleomycin と極めて似ているところから、その加算効果も考える必要があると思われる。又本剤作用発現例中1例は無気肺と肺気腫があり、又他の1例では左側胸膜肺腫が著明で% V.C. は55%と低下しており、両例とも可成りの肺有効実質量の減少が考えられる。この2例以外の症例も全例50才以上であり、老人性の肺器質的変化の可能性もあり、これらは肺障害の発現に何らかの関連を有している可能性も考えられる。殊に100mg以下の投与量での肺障害3例中2例は老令の症例であり興味深いことと思われる。

肺障害の転帰については3例は軽快し、4例は進行し、1例は不明である。しかし末期のものが多いため直接死因となったかについては判然としないものも含まれている。軽快した3例中の2例は原発性肺癌で両例共にBleomycin以外の制癌剤は使用していない。一方悪性リンパ腫では肺の変化を惹起した4例のすべてに他制癌剤を前後に使用乃至併用しており、うち1例のみが軽快している。この悪性リンパ腫における軽快例の乏しさは他制癌剤の加算効果による影響、或は悪性リンパ腫自体の特殊性も考慮する必要がある。

Bleomycin 肺障害の胸部レ線像は索状乃至斑状影を主とするものと線維性網状影を主とするものとに大別出来、又下肺野より始まることが多いようである。咳嗽、喀痰、呼吸困難などの自覚症状の極めて軽い時期に胸部レ線像では異常所見の認められる例があり、定期的な胸部レ線診断の重要性が窺われる。肺障害の病理組織診断は3例で実施されており、剖

検例の病理診断は間質性肺線維症、気管支肺炎であった。

以上のことから Bleomycin 使用については先づ適応を考え、高令者や既に肺病変の存在する症例はなるべく避け、又実施に当っては自覚症に注意して定期的に肺機能検査や胸部レ線撮影を実施する必要がある。又下里ら²⁵⁾は Bleomycin 1回量30~60mgの比較的大量投与と肺障害の関係を指摘しており、1回投与量についても考慮する必要がある。肺機能検査については肺活量は可成りの進行例でないとも異常を示さず、金上ら²⁶⁾は拡散能低下は自覚症発現前、胸部レ線異常所見出現前の極めて早期より認められ有意義と報告している。又動脈血酸素分圧が初期より低下し、極めて鋭敏であるとの報告もある²⁷⁾。又 α_1 -acid glycoprotein や fibrinogen の上昇も一指標として有意義と考えられる。

なお Bleomycin 使用の場合は他制癌剤の肺障害発生に関する加算効果も考えられるので、出来るだけ単独使用が望ましい。又抗炎症作用を期待し、肺線維症を防止する目的で線維芽細胞抑制剤である Chloroquine 或は Phytonadione を Bleomycin 使用当初より併用することは CPBC 療法²⁸⁾として効果の増強のみならず副作用を防止する上からも望ましいと考えられる。又仁井谷ら²⁹⁾は Dextran sulphate にはライソゾームラビライザーとして LPL 活性を高め抗癌剤の効果を増強すると報告しているが、Dextran sulphate は教室の木村、大塚らにより動物実験で肺線維化を抑制することを認めているためこれまた抗癌剤の効果を高め、Bleomycin 副作用防止の両面から併用は有意義と考えられる³⁰⁾。そして肺障害を惹起した場合は Bleomycin を即時中止する必要があり、更に2次感染に対して抗生物質を投与し、前述の Chloroquine, Phytonadione 或は steroid hormone の投与が勿論望まれる。

本剤の肺以外の臓器の障害については、腎障害の報告もあるが²⁵⁾、教室のこれまでの症例では異常を認めていない。これは臓器における Bleomycin の濃度差と又その臓器の不活性化能の差異に関連したものと考えられ、腎障害の発生は低率と考えられる。

以上 Bleomycin の肺障害に関しては、本剤の有する血管起炎性の因子が想定されるが、その原因には尚不明の点があり、早期診断、治療、予防に関しても今後追及すべき多くの課題を含んでいるように思われる。

5. 結 語

教室入院の Bleomycin 使用者65例につき Bleomycin の肺障害につき検討し、又その早期診断及び予防についても追及し以下に示す結果を得た。

1) Bleomycin の副作用としての肺障害は本剤使用65例の8例(12%)に認められ、その出現は比較的高令者が多く、49才以下の若年者には認められない。又投与量、投与期間との間には厳密な相関は認められない。

2) 自覚症状としては咳嗽、喀痰、呼吸困難が多く認められ、体液因子では α_1 -acid glycoprotein 並びに fibrinogen が高値とる傾向にある。胸部レ線の上では、索状乃至斑状影を主とするもの6例と線維性網状影を主とするもの2例に大別出来る。

3) かゝる肺障害例中既往に肺病変のある症例が2例存在した。又前後に他の制癌剤を併用したものに発生が多く、又悪性リンパ腫では発生率が高い傾向がある。

4) 以上により本剤の投与に当っては以上の結果から示されるその適応を熟慮し、胸部レ線撮影或は肺機能検査を定期的実施し、肺症状が発現した際には直ちに本剤を中止し更に出来れば線維芽細胞抑制剤を併用することが望ましいと考えられる。

拙筆に臨み御指導、御校閲を賜った思師平木 潔教授に深甚の謝意を表するとともに終始御懇篤なる御指導を賜った木村郁郎講師に深謝します。

[本論文の要旨は第10回日本胸部疾患学会学術大会において発表した。]

文 献

- 1) Umezawa, H. : Bleomycin and other anti-tumor antibiotics of high molecular weight. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1079-1085, 1965.
- 2) 市川篤二他：新制癌剤ブレオマイシン，日本合同癌会議シンポジウム記録，P335, 1968.
- 3) 田中信男：Bleomycin の作用機作，医学のあゆみ，**69**：255～256, 1969.
- 4) 藤田浩他：Bleomycin の不活性化，癌の臨床 **16**：89～92, 1970.
- 5) 市川篤二：ブレオマイシン (BLM) の紹介，癌の臨床，**14**：295～296, 1968.
- 6) 市川篤二：制癌剤ブレオマイシンについて，内科，**22**：630～633, 1968.
- 7) 市川篤二他：新制癌剤 Bleomycin (BLM) による皮膚腫瘍 (陰茎癌を含む) の治療，**16**：882～903, 1968.
- 8) 鈴木安恒他：頭頸部悪性腫瘍に対するブレオマイシンの使用経験，耳鼻咽喉科，**40**：1015～1020, 1968.
- 9) 伊藤伊吉他：顎口腔領域腫瘍 (とくに扁平上皮癌) に対する抗腫瘍剤 Bleomycin の臨床応用，日本口腔外科学会雑誌，**14**：69～77, 1968.
- 10) 上野 正：口腔癌の治療に関する研究，口腔病学会雑誌，**36**：4～19, 1969.
- 11) 木村郁郎他：内科領域の悪性腫瘍に対するブレオマイシンの使用経験—白血病を含めて—，治療，**51**：1097～1100, 1969.
- 12) 平木 潔：ブレオマイシンによる悪性腫瘍の治療について—肺癌，悪性リンパ腫，白血病を中心にして—，日本医師会雑誌，**62**：173～178, 1969.
- 13) 木村郁郎他：ブレオマイシンによる悪性腫瘍の治療—内科領域における応用—，内科，**25**：317～328, 1970.
- 14) 木村郁郎他：制癌剤の骨髄造血機能に及ぼす影響—Bleomycin を中心にして—，現代の臨床，**3**：659～665, 1969.
- 15) 木村郁郎他：白血病の化学療法—抗白血病剤の実際—，日本臨床，**27**：1671～1678, 1969.
- 16) 平木 潔他：癌の化学療法—内科の立場から—，臨床と研究，**47**：132～139, 1970.
- 17) 平木 潔他：癌化学療法の適応と抗癌剤の使用法，内科，**25**：1163～1169, 1970.
- 18) Weston, J. J. & Guin, G. H. : Epithelial atypias with chemorapy in 100 acute childhood Leukemias, Cancer, **8**：179-186, 1955.
- 19) Nelson, B. M. & Andrews, G. A. : Breast cancer and cytologic dysplasia in many organs after busulfan (Myleran), Amer. J. Clin. pathol, **42**：37-44, 1964.
- 20) Forai, A. M., et al : Cytological study of the effect of Cyclophosphamide on the

- epithelium of the urinary bladder in man, *Cancer*, **17** :1348-1355, 1964.
- 21) Koss, L. G., et al. : The effect of busulfan on human epithelia, *Amer. J. Clin. pathol.*, **44** :385-397, 1965.
- 22) Oliner, H., et al. : Interstitial Pulmonary Fibrosis Following Busulfan Therapy, *Amer. J. Med.*, **31** :134-139, 1961.
- 23) 木村郁郎他 : 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** :213~222, 1963.
- 24) 平木潔他 : 線維芽細胞の癌細胞の増殖に及ぼす影響, *抗酸菌病研究雑誌*, **19** :136~138,
- 25) 下里幸雄他 : 抗癌剤による肺の病変, 癌の臨床, **17** :21~34, 1971.
- 26) 金上晴夫他 : プレオマイシンの肺機能に及ぼす影響, とくに肺線維性変化と関連して, *肺癌*, **9** :28 1969.
- 27) 望月博之 : プレオマイシン研究会, 第3回肺癌部会誌
- 28) 木村郁郎他 : 肺癌の化学療法 (CPBP) 療法 - 早期肺癌と Bleomycin -, *肺癌*, **10** :1~7, 1970.
- 29) 仁井谷久暢他 : lysosome labilizer と抗癌剤の併用効果, *最新医学*, **25** :172~176, 1970.
- 30) 木村郁郎他 : Bleomycin による悪性腫瘍の治療に関する研究 - 肺障害の防止対策について -, 第29回日本癌学会総会記事, P252, 1970.

写 真 説 明

Fig. 4 症例8の患者, 主として索状影を見る。

Fig. 5 症例7の患者, 主として線維性網状影を見る。

Fig. 6 症例8の病理組織像, 肺胞中隔の著しい肥厚と肉芽組織の形成を見る。又肺胞上皮の硝子膜様変性を見る。H-E 染色, 10×10

Fig. 7 症例8の病理組織像, 細気管支上皮の扁平上皮化生をみる。H-E 染色, 10×40

Studies on Pulmonary Disorders Induced by Bleomycin
Part I . Clinical Observation on Pulmonary Disorders Due to Bleomycin
By
Hiromi TAKATA

Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School
(Director: Prof. Kiyoshi Hiraki)

We have studied 65 patients, who were treated with Bleomycin in this hospital, with regard to the pulmonary disorders induced by Bleomycin, and obtained the following results. Their early diagnosis and prevention were also discussed.

1) Pulmonary disorders, as side effects of Bleomycin, were recorded in 8 out of 65 cases (12%). They developed in the relatively old patients. The patients under 49 years old had no pulmonary disorders. There was no strict correlation between the development of side effects and the drug dose or the duration of administration.

2) The patients frequently had the subjective symptoms such as cough, sputum, and dyspnea. As for humoral factors, α_1 -acid glycoprotein and fibrinogen tended to show their high levels. Roentgenographically, the six cases revealed mainly funicular or patchy shadows in the lung field and the two, mainly fibrous reticular shadows.

3) Two of the patients with pulmonary disorders had previous lung diseases. The pulmonary disorders developed more frequently in the cases where the other anticancer drugs were used before and after the administration of Bleomycin. The disorders tended to appear frequently in the cases of malignant lymphoma.

4) The results shown above indicate that administration of Bleomycin requires careful consideration of its indication. It may be better to perform periodically chest roentgenography or pulmonary function test. When the development of pulmonary symptoms are detected, administration of Bleomycin should be discontinued immediately. Furthermore, it may be desirable to use, if possible, the fibroblast inhibiting agents together with Bleomycin.

Fig. 4

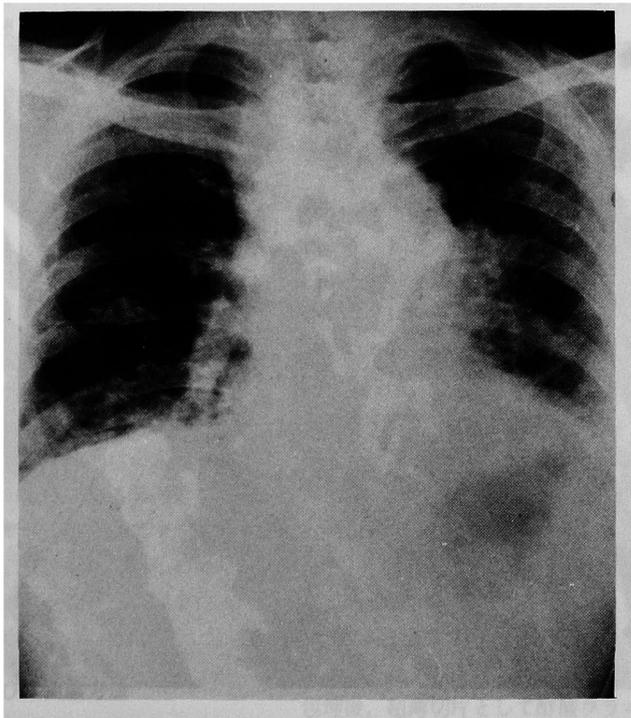


Fig. 6

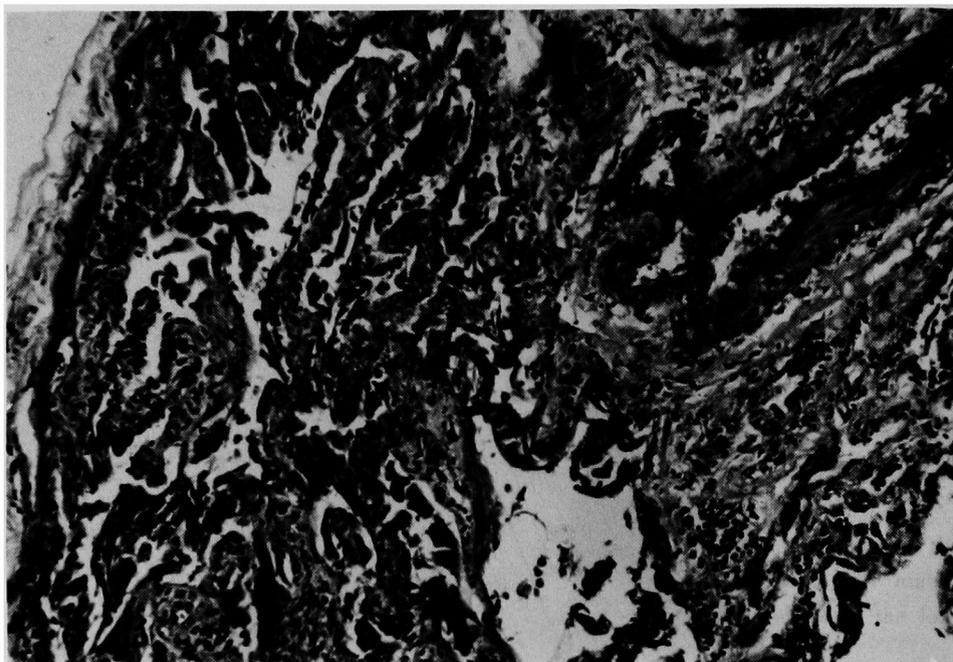


Fig. 7

