

肺 癌 の Bleomycin 療 法 に つ い て

— その 評 価 と 副 作 用 防 止 対 策 —

岡山大学医学部平木内科 (主任: 平木潔教授)

木 村 郁 郎・木 畑 正 義・半 沢 敦 正
守 谷 欣 明・大 熨 泰 亮・高 田 宏 美
西 崎 良 知・国 政 郁 哉・西 下 明
谷 崎 勝 朗・高 野 純 行

〔昭和45年12月21日受稿〕

内 容 目 次

緒 言

方 法

成 績

1. 原 発 性 肺 癌

a. 進 行 癌

b. 小 型 肺 癌

2. 転 移 性 肺 癌

3. 副 作 用

4. 肺 障 害 の 臨 床

5. 実 験 的 肺 障 害

6. 肺 障 害 の 防 止 対 策

a. Chloroquine (steroid hormone) の併用

b. dextran sulfate の併用

総括並びに考按

結 語

緒 言

Bleomycin (BLM) は1965年梅沢博士¹⁾により癌の化学療法剤として開発されたもので、市川博士²⁾³⁾によつて扁平上皮癌に対する効果が唱えられた結果、かかる組織型を有している癌として肺癌に対してでも使用される様になつたものである⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾。本剤はまた従来の制癌剤に見られ勝ちな造血に対する副作用のない¹⁰⁾ 反面、肺の障害¹¹⁾が問題となり、この副作用防止の対策を論ぜずには BLM 療法を評価出来ぬ段階にまで到達している。以下これらの諸問題について述べる。

方 法

本療法を実施した肺癌患者は35例で、うち原発性肺癌は28例、転移性肺癌は7例である。原発性肺癌中には小型肺癌が5例含まれている。投与方法は本剤1回15mgを週2回静脈内に投与し、総計300mgをもつて一応1クールとしているが、同時に効果をたかめ、副作用を防止する意味から線維芽細胞抑制作用乃至消炎作用を有する chloroquine (chloroquine diphosphate 250mg/1日 極めて徐々に静脈内

連日投与)、phytonadione (50mg×2/1日 徐々に静脈内連日投与) 或は steroid hormone (10mg/1日より漸減内服) の併用を行なつている¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾。治療効果の判定には手術所見による判定の他、進行癌に対しては癌化学療法効果判定委員会試案の判定基準¹⁵⁾を適用した。又肺障害については他の悪性腫瘍使用例を含めた67例について観察し、体液因子その他の変動については seromucoid¹⁶⁾、 α_1 -acid glycoprotein¹⁷⁾、血小板粘着能¹⁸⁾ 凝集能について検索を行なつた。

基礎実験としての肺障害についてはマウス (200匹)、家兎 (8匹) を用い、BLM の投与はマウスでは原則として 10mg/kg 腹腔内投与を実施し、家兎では 2mg/kg 静脈内投与を行ない、共に14日間連日投与し、投与終了後経過を追つて観察し、組織像、電顕像、血管構造¹⁹⁾、collagen 量²⁰⁾、脂質化学²¹⁾などについて追及を行なつた。尚、同時に肺障害の防止に対して chloroquine (25mg/kg 腹腔内)、prednisolone (10mg/kg 腹腔内) 或は dextran sulfate (60mg/kg 静脈内) の併用成績についても比較観察を行なつた。詳細は個々の項目で述べる。

成 績

1. 原発性肺癌

a. 進行癌

原発性肺癌のうち末期癌を主とする23例について見ると、本剤によって屢々有効な症例を認めるが、末期で悪液質に陥つた場合は一般に効果が望み難い様に思われる。前述の効果判定基準による判定では判定可能な16例中軽快4例、不変11例、悪化1例であり、一過性にしても進行を阻止する場合が多い。即ち進行癌の場合でも線維芽細胞抑制剤の併用のためもあつて、悪化例が少ないことは印象的であるが、軽快例に関しては従来の制癌剤に比して特に

優れているとは云い難い。

肺門型では腫瘍の縮小、或は崩壊による空洞化、出血などがあり、中でも2例に空洞化傾向を認め、その1例は咯血を繰返し、凝血塊による窒息を来しており、肺門に近い場合は注意が必要である。又肺野型で比較的小型肺癌に近い陰影の場合は可成り有効な症例があり、無自覚であつた2例は共に陰影の変形程度でレ線上さほど変化を認めなかつたにも拘らず、手術時の所見として肉眼的に癌病巣の著明な萎縮像を認め、1例は軟化傾向が明瞭に認められた。従つて更に小さい病巣の場合は一層本剤が有利に作用する可能性が考えられた(表1)。

表 1 Blomycin による原発性肺癌(進行癌)の治療成績(23例)

	投与総量	組 織 像	効 果	手術所見	副 作 用	
MS ♂ 61	270 mg	扁平上皮癌	軽 快		静 脈 炎	
OM ♂ 67	360		"		皮 膚 変 化	
HD ♂ 50	300	扁平上皮癌	"		肺 炎 様 症 状	
KT ♂ 53	300		"			
AK ♂ 78	230	扁平上皮癌	不 変			
OC ♀ 43	225	腺 癌	"			
IK ♂ 55	390		"		発 熱	
TY ♀ 48	300	未分化癌	"		脱毛, 皮膚変化	効果判定
NT ♀ 63	252.5		"		食思不振, 発熱	可 能 例
IH ♂ 62	275		"			
TR ♂ 68	255	扁平上皮癌	"			
KM ♂ 57	230		"			
NH ♂ 58	150		"			
TT ♂ 63	300		"			
IK ♀ 65	90		"		肺 炎 様 症 状	
OS ♂ 68	180	未分化癌	悪 化			
IK ♂ 54	180		不 明			
MT ♂ 68	90		"			
YS ♂ 75	60	扁平上皮癌	"		肺 炎 様 症 状	
TJ ♂ 70	45		"		食 思 不 振	
MZ ♂ 64	195		"		皮 膚 変 化	
YK ♂ 49	285	扁平上皮癌	レ線陰影不変	軟化著明		無 自 覚
FS ♂ 68	210	未分化癌	" 不変			"

b. 小型肺癌

小型肺癌5例について検討を行なつた結果以下に示す成績を得た。即ち小病巣では本剤が奏効し易く、又小転移巣を有する場合は特に予後に対して有利ではないかと考え、集団検診及び他疾患の治療中に発見された無自覚の5例の小型肺癌に本剤による

治療を試みた結果、先づレ線上では治療するにつれて陰影の縮小するものから淡くなるもの或は変形を示すもの、殆ど無変化に見えるものなどがあり、一方手術所見については手術を行なつた4例のすべてに程度の差こそあれ病巣部の軟化萎縮痕様化が認められ、中には肉眼的に癌と判断することが困難な

例もあり、明らかに早期癌の中には治療成績の優れたものがあることが判明している。又組織学的にも腫瘍の辺縁部に壊死を認める場合があり、周囲への浸潤像なく、まわりから本剤による効果が示され

たことは有意義で、本剤の有効性を如実に示すものと考えられる。又、扁平上皮癌に対する有効性はさておき腺癌に有効例のあることが示されており、この小型肺癌の4例は何れも腺癌である(表2)。

表 2 Bleomycin による小型肺癌の治療成績 (5 例)

	投 与 総 量	組 織 像	効 果	手 術 所 見	副 作 用
H T ♂ 53	150 mg	腺 癌	レ線陰影縮小	萎縮瘢痕化	肺炎様症状
T K ♂ 63	240	腺 癌	" 縮小	軽度萎縮	
T M ♂ 54	210	腺 癌	" 稍変形	軽度萎縮	
N T ♂ 65	150	腺 癌	" 稍変形	軽度萎縮	
K K ♂ 53	180	未分化癌	" 稍淡化		皮膚変化

以上術前における本剤の投与量としては副作用との関連もあり、宿主を良好な状態に保つておくために大体 150 mg 程度の総量が適当ではないかと考えられる。即ち原発性肺癌では小型肺癌の方が末期癌に比して効果が明瞭であり、早期診断、化学療法、手術を行なうことにより治癒を目標とした予後の改善が考えられ、又進行癌に対しても手術適応の範囲を拡大することも可能ではないかと考えられる。

2. 転移性肺腫瘍

次に本療法を行なつた転移性肺腫瘍は7例で、そ

の内訳は子宮癌2例、腸癌2例、甲状腺癌1例、grawitz 腫瘍1例、骨肉腫1例である。このうち子宮癌からの1例は腺癌で、両側肺に直径 1 cm 位の転移巣を数ヶ認めており、本剤によつて腫瘍陰影は縮小し、明らかに効果が示された。又 Grawitz 腫瘍では左上腹部の原発巣及び肺転移共に明瞭に縮小し、両側肺野の播種性の陰影の縮小により著明な効果が示された。その他本剤は骨肉腫の肺転移にも反応を示し、扁平上皮癌のみならず種々の組織型に有効であることが示された(表3)。

表 3 Bleomycin による転移性肺腫瘍の治療成績 (7 例)

	総 投 与 量	原 発	効 果	副 作 用
H Y ♀ 55	630 mg	子 宮 癌	軽 快	静脈炎、皮膚変化
I T ♀ 45	900	甲 状 腺 癌	不 変	" "
H H ♂ 52	300	結 腸 癌	"	
Y K ♂ 28	450	骨 肉 腫	"	脱 毛
M K ♀ 65	120	結 腸 癌	悪 化	
I M ♀ 40	180	子 宮 癌	"	脱 毛
I M ♀ 59	75	Grawitz 腫瘍	軽 快	口 内 炎

3. 副 作 用

BLM の副作用については、肺癌以外の悪性腫瘍の症例を含め、合計 67 例について検索した結果を述べると、発熱10例、肺症状8例、皮膚色素沈着8例、脱毛6例、静脈炎6例、皮膚角化5例、口内炎4例、食思不振4例、神経痛2例であり、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のものは存在しなかった。しかし肺炎様症状は後述の如く充分注意する必要があり、神経痛の場合と共に本剤を途中で中止

表 4 Bleomycin の副作用 (67例)

発 症	熱 状	10 例
肺 症	状	8
皮 膚 色 素 沈 着		8
脱 毛		6
静 脈 炎		6
皮 膚 角 化		5
口 内 炎		4
食 思 不 振		4
神 經 痛		2

している。一方他の制癌剤に通常見られる造血に対する障害は全く見られず、これは本剤の特徴の一つと考えられ、我々は骨髓の組織培養に本剤を添加し、高濃度でも白血球系、栓球系に影響のないことを実際に証明している。これは白血病細胞に本剤が影響を及ぼすことと対比して興味深く、その理由として臓器の不活性化、或は細胞選択性が考えられる(表4)。

4. 肺障害の臨床

BLM による肺障害については従来の制癌剤における造血障害に代る副作用として注目されており、かかる肺炎様症状、或は肺線維症に対して線維芽細胞抑制剤の併用がその予防に役立つとの考えのもとに、CPBP 療法の形で出来るだけ本剤の併用を行なっている。そして現在までに BLM を使用した悪性腫瘍患者67例のうち8例(12%)にかかる肺障害を

認めている。又これらの症例は男5例、女3例で、年齢は51才から75才までの間にあり、基礎疾患別には原発性肺癌では28例中4例、悪性リンパ腫では12例中4例で、悪性リンパ腫の方が高い発生率を示し、この原因として疾患の性質によることも考えられるが、或は悪性リンパ腫に線維芽細胞抑制剤を併用していないこともその理由として大いに考えられる。陰影発見までの期間は必ずしも使用量に平行せず、治療開始後1ヶ月以内が最高令者の1例で60mgの時点であり、1ヶ月から2ヶ月のもの2例、2ヶ月から3ヶ月のもの3例で、他の2例は休薬期間も含めて11ヶ月に及び、最高は705mgに達している。患者の自覚症状は咳、痰、胸痛、或は呼吸困難で、この時期に胸部に摩擦音の聴取されるものがある(表5)。

表 5 Bleomycin 投与により肺障害を来した症例

	診 断	Bleo. 総投与量	他制癌剤使用の有無	肺合併症の転帰
H D 52 m.	肺 癌	330 mg	(-)	軽 快
T K 63 m.	"	240	(-)	軽 快
I C 65 f.	"	90	MMC	進 行
Y S 75 m.	"	60	⁶⁰ Co. 5-FU	不 明
S K 55 f.	細 網 肉 腫	705	vincristin Endoxan	進 行
N K 59 f.	縦 隔 洞 腫 瘍	420	"	軽 快
Y T 57 m.	細 網 肉 腫	240	Endoxan	進 行
M Y 51 m.	ホジキン氏病	82.5	Endoxan, MMC	進 行

胸部レ線像では陰影は2種に大別され、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があり、前者が6例、後者が2例に認められている。又両側肺に存在するものが5例、一側性のものが3例であり、一般にかかる肺病変は下肺野の外側寄りに始まることが多く、次第に上肺野に向って進展して行く様に思われ、明らかに胸水貯溜を来したものは認められなかった。又既往に肺病変を有するものには発現し易い傾向が窺われ、或は又投与前後に他の制癌剤を使用している場合の多いことも考慮すべきかもしれない。かかる肺障害の転帰は軽快3例軽快せず進行を続けるか、そのまま悪液質に移行したもの4例、不明1例であり、進行例の多くは末期のもので、直接死亡の原因となつたかどうかは判然としない。剖検による組織像は肺胞構築の乱れ、肺胞壁の肥厚、foamy cell の出現、膠原線維の増加などが示された症例がある(写真1)。

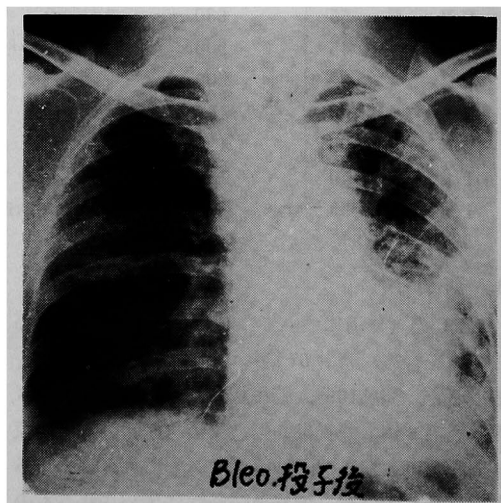


写真1 Bleomycin による肺障害(斑状影)

次にこの肺障害患者を中心に本剤投与による体液因子の変動を追及した所、先づ癌患者では seromu-

coid, α_1 -acid glycoprotein の増加があり、化学療法による悪化例では漸増し、軽快例では減少が認められるが、本剤を投与した場合は一時上昇の傾向があり、これは腫瘍の崩壊によるよりも、むしろ宿主側の反応であると考えられる。そして本剤による副作用の著明な症例では特に高値をとり、従つて副作用の発現を知る一指標としての意義を有しているものと考えられる。更に血小板粘着能の検討を行なつたところ、本剤の投与により、その亢進が示されており、又血小板凝集能についても軽度ながら同様の傾向が示されている (図 1, 2)。

図 1

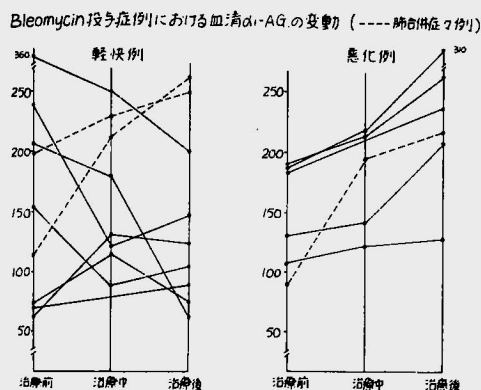
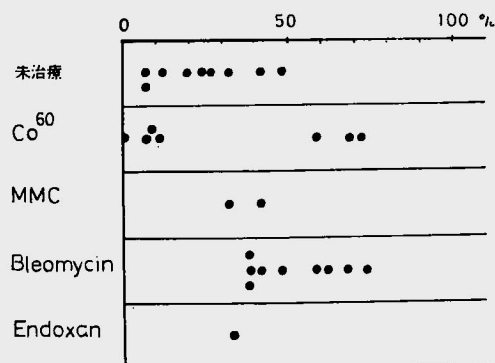


図 2

肺癌に於ける血小板粘着能



5. 実験的肺障害

かかる肺障害を実験的にマウス及び家兎を用いて惹起せしめ、その変化について追及を行なつた。

先づ組織学的には投与終了後 1 ヶ月を中心にした観察で、肺胞構築は乱れ、肺胞内には foamy cell 様の喰細胞が多数見られ、肺胞壁は肥厚し、肺胞腔は狭小化し、肺胞上皮或は血管内皮細胞の変性も認

められる。ワンギーソン染色、PAS 染色、アザンマロリー染色、鍍銀染色などの間質染色では肺胞間に膠原線維の増加が見られるが、その変化は部位により異なり、屢々肺肋膜に近い部分に強いことが特徴であると考えられる (写真 4, 5)。

電顕的観察では投与終了後 1 ヶ月の観察では基底膜は全体に肥厚しており、著明な肥厚のため肺胞毛細管間隙の著しく増大したところも見られる。又肥厚した基底膜では間質細胞の増生や膠原線維の増加が認められる。肺胞上皮細胞では核形の不整、細胞質内空胞の増加小胞体の減少なども認められている。投与終了後 6 ヶ月の時点では基底膜は著明に肥厚し、膠原線維の増加、間質細胞の増生による著しい線維化が認められた。これに対して本剤の比較的小量 (3 mg/kg を 9 日間) を投与した場合は上皮細胞及び基底膜共に著変を認めなかつた (写真 2)。

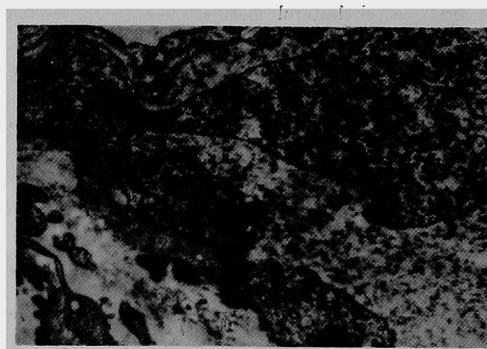


写真 2 Bleomycin によるマウス肺障害の電顕像。肺胞間基質の肥厚が見られる。

血管構築の変化については投与終了時及び 1 ヶ月後の各時点でマウスの尾静脈より墨汁色素を注入し、スパルテホルツ透明標本を作成し、その薄切片を実体顕微鏡で観察し、無処置対照群と比較検討し

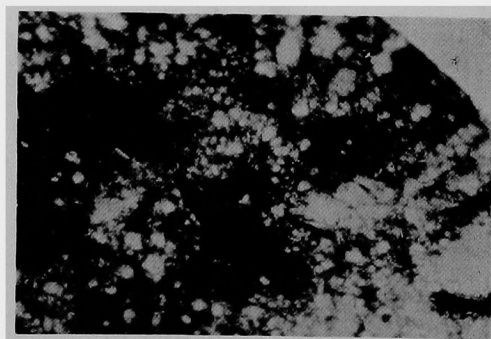


写真 3 Bleomycin による肺障害の血管構造血管破綻、不明瞭化が見られる。

た。その結果、肺細血管の破綻を思わせる肺野への墨汁色素の漏出が大小さまざまな形で認められ、又色素の漏出の認められない肺野においても肺胞毛細血管の消失乃至不明瞭化が認められ、その中枢側の肺動脈分枝は逆に稍拡張像を呈し、うつ血を思わせる所見が認められている（写真3）。

又生化学的に肺の collagen 量を hydroxyproline を指標として測定した結果、本剤投与マウスの肺では投与終了後 1 乃至 2 ヶ月の観察でその増加が認められ、前述の形態学的変化を裏付ける結果が得られた。

血液化学的变化については先づ血清蛋白について見ると総蛋白量は不変であるが、 α 、 β -globulin の増加が見られ、 γ -globulin も軽度ながら増加が示されている。血清脂質について見ると total lipid の著しい上昇があり、triglyceride も同じく上昇を示しており、又 cholesterol も増加が見られる。seromucoid, fibrinogen などについて見ると明瞭な上昇がこれまた認められている（図3, 4, 5）。

図 3

家兎血清蛋白像に対する Bleomycin の影響 (— Bleo 単投, --- D.S. 併用)

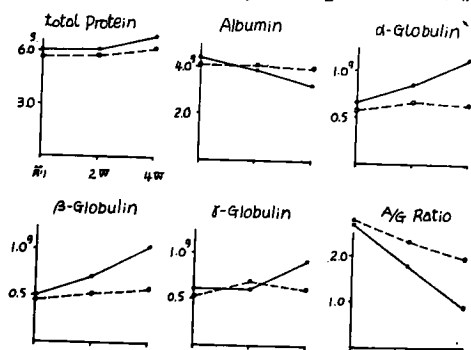


図 4

家兎血清脂質に及ぼす Bleomycin の影響 (— Bleo 単投, --- D.S. 併用)

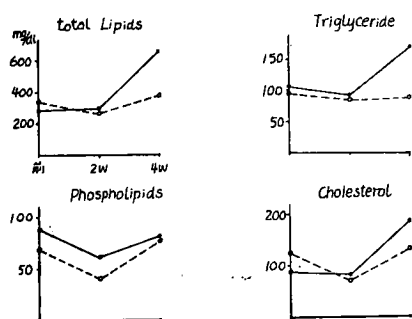
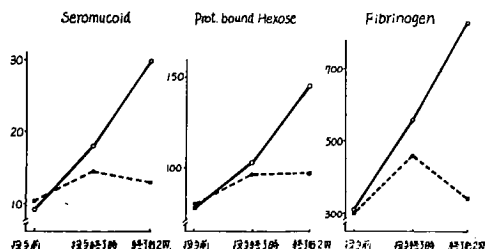


図 5

家兎に対する Bleomycin の影響と MDS 併用の効果 (— Bleo 2 mg/kg/day × 14 日 投与, --- MDS 60 mg/kg/day 併用)



次にかかる障害された肺に対して試験的に転移実験を行なった。即ち本剤 7.5 mg/kg を 10 日間マウスに投与した後、直後及び 10 日後に Ehrlich 癌細胞を 200 万個尾静脈より注入して肺転移を観察した結果、転移の率及び数、大きさによる転移の程度共に対照に比し増加が認められ、肺障害の病状進行に及ぼす影響について新たな問題を提示するものと考えられる（図6）。

図 6

Ehrlich 腫瘍細胞尾静脈注入による肺転移率及び転移数に対する Bleo の影響

	0	10	20	30	40	50	60	転移陽性率
対照群 (24匹)	1	1	1	1	1	1	1	63%
Bleo 単投 3 群 (14匹)	1	1	1	1	1	1	1	100%
Bleo + D.S. 併用群 (14匹)	1	1	1	1	1	1	1	86%

6. 肺障害の防止対策

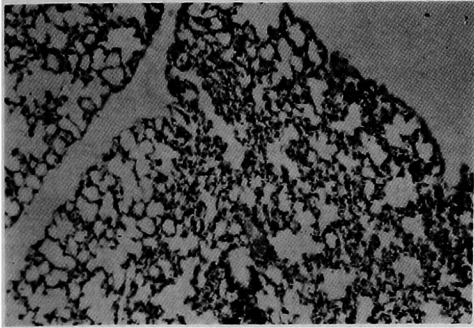
a. chloroquine (及び steroid hormone) の併用

先づ線維芽細胞抑制剤であり抗炎症剤である chloroquine 及び steroid hormone について、その併用効果を検討した。

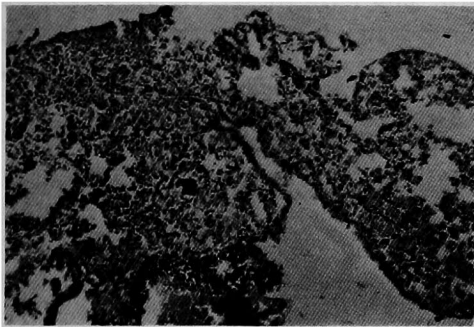
その結果先づ組織学的には両者共に BLM 単独投与時の様な著明な変化は見られず、肺胞の構築も可成り保たれており、対照に近い所見が示された。電顕的にも肺胞上皮の変化、肺胞間基質の肥厚など何れも併用群では軽度であり、生化学的検索と共に collagen の増加の抑制が示されている。又血管構造について見ても同様で、その変化は BLM 単独投与よりも軽度である結果が得られた（写真4）。

以上のうち chloroquine は前述の如く臨床的にも併用による肺障害の出現の低下が認められており、本併用療法を行なう上に有用な薬剤であると考えら

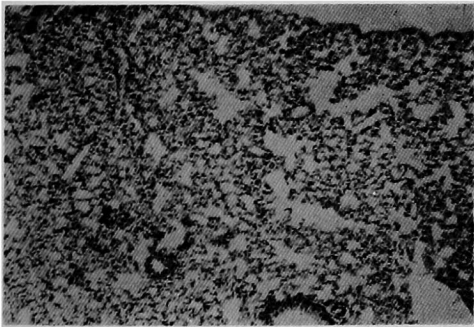
写真4 Bleomycin 大量投与によるマウスの肺所見



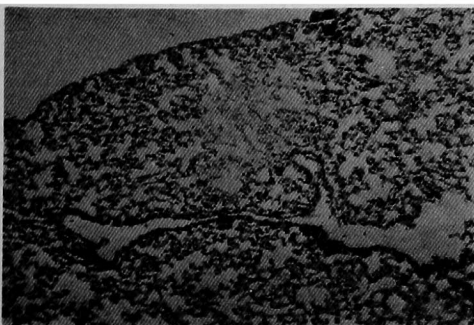
A. 対 照



B. Bleomycin 投与



C. Bleomycin + Chloroquine 投与



D. Bleomycin + Prednisolone 投与

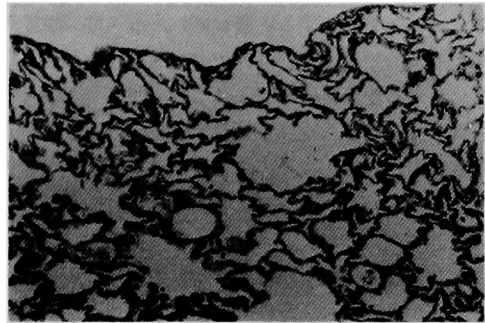
れる。

b. dextran sulfate の併用

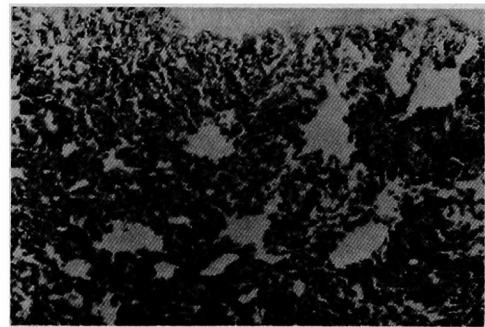
BLM による肺障害が血管系の障害に端を発していること、及び前述の seromucoid, fibrinogen の増加が dextran sulfate の併用で明瞭に抑制されることが判明した結果、血管を中心にした炎症性変化に際して fibrin の折出などの炎症性機転に対して dextran sulfate が抑制的に働き、修復機転としての意義を有しているのではないかと考え、家兎による併用実験を行なった。

その結果前述の如き肺障害は dextran sulfate の併

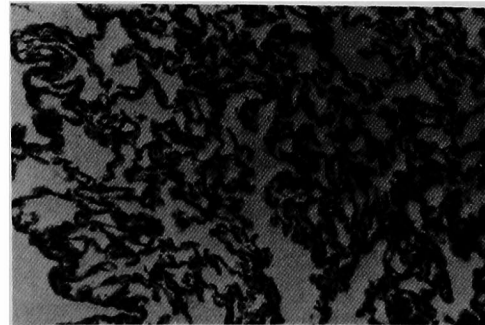
写真5 Bleomycin 投与による家兎の肺所見



A. 対 照



B. Bleomycin 投与



C. Bleomycin + dextran sulfate 投与

用によつて軽度にとどまり、組織学的にも軽度の変化が示されたに過ぎなかつた。又前述の如く増加を示した α , β -globulin, 各種脂質も dextran sulfate の併用では僅かな上昇しか認められず, BLM による変化を抑制することが可能であつた。又 BLM による障害肺には前述の如く静脈内転移の促進が見られるが, かかる変化に対しても dextran sulfate の併用が転移率その他で可成り抑制的に働くことが見出された (写真 5, 図 3, 4, 5, 6)。

総括並びに考按

肺癌の BLM 療法⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾を総括すると、一般に治療効果を云々する上にはその副作用を熟知し, しかもその対策を構ずる必要があり, 投与量の限界の向上によつて効果も自と改善されることが考えられる。しかし現段階での効果について述べると, 先づ原発性肺癌中の進行癌ではその効果は必しも著明ではないが, 一時的にしても進行を阻止出来る症例が多く認められた。早期の癌では手術所見において明瞭な効果が示されたことは特筆すべきで, 中等度に進行した場合でも手術適応を拡大することも可能ではないかと考えられる結果を得た。そして投与量については総量 300 mg が進行癌において大体の目標となるが, 早期癌では宿主の状態を考慮し術前投与には 150 mg 程度が妥当ではないかと考えられ, 副作用に留意し, 宿主を良好な状態におく必要があると考えられる。即ち我々の使用した小型肺癌ではレ線陰影の変形が略々 150 mg 程度で見えはじめる様であり, 又手術所見でもすべて萎縮が見られることからこの程度の投与量で略々目的を達するのではないと思われる。又小型肺癌に腺癌が多く, 転移性肺腫瘍も種々の組織型であることから, BLM は扁平上皮癌以外にも種々の組織型に有効な場合があることが示された。

次に BLM の肺障害について見ると 12% に認められているが, 肺癌時の発現率は悪性リンパ腫の場合の 1/2 以下であり, これは疾患による特異性か, 或は線維芽細胞抑制剤 chloroquine を肺癌では併用しているためによるものか, その何れかであると考えられる。更に肺癌の場合の肺障害は回復例が多く, その転帰にも差異が認められていることは注目すべき変化であろう。そこでかかる肺障害を実験的に惹起せしめ chloroquine 併用による防止効果を検討した所, steroid hormone の併用と共に, 明瞭な抑制効果が見られ, chloroquine 併用による臨床に

おける肺障害発現の低下を裏付ける結果が得られた。

肺障害に関連して血液化学的な変化を追及した結果は前述の如く種々の変化が示されたが, これらは BLM 投与による宿主の反応と考えられ, 中でも seromucoid, α_1 -acid glycoprotein の増量は副作用予知の指標としての意義を有する様に思われ, 血清蛋白, 血清脂質の変動は血管を中心とした炎症性変化と関連を有しており, triglyceride の増加は血管内皮細胞の変性による LPL の減少のために惹起されたものではないかと考えられる。その他 fibrinogen の増加, 血小板粘着能の亢進なども見られることもあり, BLM には血管に対して何か起炎性の因子があるのではないかと考えられ, 実験的肺障害の組織像, 血管構造の変化などもこれを裏付けるのではないと思われる。

かかる血管を中心とした炎症性変化の修復を目的として使用した dextran sulfate²³⁾ も実験的には可成り肺障害を抑制する様であり, 目下この臨床応用について検討中である。又 BLM によって惹起された肺障害は転移を促進し, 病状の進展とも関連を有していることが判り, 更に新たな問題を提起しているわけであるが, この転移の促進に対しても dextran sulfate が抑制的に働くことが見出され, dextran sulfate の併用の有利であることが示されている。

一般に以上の様な肺障害の防止については先づ高令者とか既往に肺病変の存在する場合はなるべく避けるべきであり, 又実施に当つては胸部レ線撮影, 肺機能検査を定期的 to 実施し, 又 α_1 位の糖蛋白の上昇をその指標として検索することも大切であり, そして投与前後に他の強力な制癌療法は出来るだけ控えることが好ましく, 又実際に肺障害を惹起した場合は本剤を即時中止し, 同時に抗生物質 (steroid hormone を併用して奏効することもある) を使用する必要がある。又最初から線維芽細胞抑制剤を併用しておくことも大切ではないかと考えられる。尚 steroid hormone については少量の場合は未だしも, 大量を投与する時には抗生物質の併用を常に考えるべきであろう。dextran sulfate については目下臨床応用を実施中であり, その詳細については後の機会にゆづりたい。

最後に我々は肺のみならず腫瘍血管にも BLM による障害像を実験的に認めており²⁴⁾, 本剤の作用機序の一端をなす可能性を認めている。しかし肺以外の臓器の障害については現在迄に検索した所では,

又一般的に言われているところでは、肺に比して僅少である。これは臓器における不活性化傾向の差異によるものと考えられるが、この点に関しても今後追及すべき多くの課題を含んでいる様に思われる。

結 語

肺癌の BLM 療法について治療効果及び副作用防止対策の双方の面から検討を実施した結果、本剤は早期の癌により効果を發揮する様であるが、本療法の実施に当つては副作用である肺障害に注意し、これを出来るだけ防ぎながら治療を進めて行くことが

肝要である。そして可能なる限りの充分量が投与出来れば、従来の化学療法剤に優る効果が示されるものと考えられ、今後臨床的に BLM のより効果的な投与方法を確立する所存である。

撰筆に臨み平木教授の御指導と御校閲を深謝する。

(本論文の要旨は昭和45年9月第9回日本肺癌学会中国四国地方会シンポジウムにおいて発表した)

主 要 文 献

- 1) Umezawa, H.: Bleomycin and other antitumor antibiotics of high molecular weight. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1079—1085, American Society for Microbiology, 1965.
- 2) 市川篤二: プレオマイシン (BLM) の紹介, 癌の臨床, 14: 295—296, 1968.
- 3) 市川篤二: 制癌剤プレオマイシンについて, 内科, 22: 630—633, 1968.
- 4) 香月秀雄他: 肺癌に対する Bleomycin の効果について, 日本癌治療学会雑誌, 4: 44—45, 1969.
- 5) Oka, S. et al.: Treatment of lung cancer with Bleomycin, *Sci. Rep. Res. Inst. Tohoku Univ. Ser. C*, 16: 30—36, 1969.
- 6) 佐藤和男他: 肺癌に対する Bleomycin の使用経験, 肺癌, 9: 85—86, 1969.
- 7) 木村郁郎他: 内科領域の悪性腫瘍に対するプレオマイシンの使用経験——白血病を含めて——, 治療, 51: 1097—1100, 1969.
- 8) 木村郁郎他: プ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.
- 9) 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.
- 10) 木村郁郎他: 制癌剤の骨髓造血機能に及ぼす影響——Bleomycin を中心に——, 現代の臨床, 3: 659—665, 1969.
- 11) 木村郁郎他: Bleomycin による悪性腫瘍の治療に関する研究 (第2報) 肺組織に及ぼす影響について, 日本癌会記事 (第28回) 総会 245, 1969.
- 12) 木村郁郎他: 癌の多剤併用療法——線維芽細胞抑制剤を基盤として—— *Chemotherapy*, 17: 993—996, 1969.
- 13) 木村郁郎他: 線維芽細胞抑制剤を基盤とした悪性腫瘍の多剤併用療法について, 日本臨床, 28: 2318—2321, 1970.
- 14) 木村郁郎他: 癌の化学療法——線維芽細胞抑制剤と制癌剤の併用—— *綜合臨床* 19: 1842—1845, 1970.
- 15) 山形敏一: 癌化学療法の効果判定基準, 日本癌治療学会雑誌, 2: 26—29, 1967.
- 16) Winzler, R. J.: Determination of serum glycoproteins, *Methods Biochem. Anal.*, 2: 279—311, 1955.
- 17) Clev, H. & Stromeyer, G.: Quantitative Variation von Serumglykoproteinen bei pathologischen Prozessen; Bestimmung von saurem α_1 -Glykoprotein, Gc und α_2 -Makroglobulin mit der radialen Immunodiffusion, *Klin. Wschr.*, 45: 1051—1054, 1967.
- 18) Shively, V. A. & Gott, C. L.: Studies on aggregation and adhesion of platelets, *Thrombosis et diath. haemorrhag.*, 17: 508—515, 1967.
- 19) Spalteholz, W.: Über des Durchsichtigmachen von menschlichen und tierschen Präparaten, 1911. (竹本昭: 岡医会誌, 68: 1—52, 1956. より引用)
- 20) Neuman, R. E. & Logan, M. A.: The determination of hydroxyproline, *J. Biol. Chem.*, 184: 299—306, 1950.
- 21) 柴田 進他: 日常臨床生化学定量法, P. 137, 中山書店 (東京), 1963.

- 22) 木村郁郎他：悪性腫瘍患者の血清糖蛋白について—— α_1 acid glycoprotein の化学療法による変動を中心に——，癌の臨床，16：809～814，1970。
 23) 山田弘三他：ヘパリン及びヘパリノイドの臨床的応用，最新医学，17：2605～2617，1962。
 24) 木村郁郎他：腫瘍及び肺の血管に及ぼす Bleomycin の影響について，脈管学，投稿中。

Treatment of Lung Cancer with Bleomycin

— Its Evaluation and Prevention of Side Effects —

Ikuro KIMURA, Masayoshi KIBATA, Atsumasa HANZAWA, Yoshiaki MORI-TANI, Taisuke ONOSHI, Hiromi TAKATA, Yoshitomo NISHIZAKI, Ikuya KUNIMASA, Akira NISHISHITA, Yoshiro TANIZAKI & Junko TAKANO

Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School
 (Director; Prof. K. Hiraki)

Bleomycin was administered to 35 patients with lung cancer (primary lung cancer in 28 cases, metastatic lung cancer in 7 cases), and produced following results. Fibroblast-inhibiting agents were simultaneously administered as multiple combination therapy, "CPBP", with chloroquine, phytonadione, Bleomycin and prednisolone. In consequence, beneficial effect was seen in a fairly large number of cases including small sized lung cancer and terminal cancer cases. In comparison with other antineoplastic agents, Bleomycin had the advantage of not causing hematopoietic disturbances in host.

It is considered, however, that the therapeutic efficacy of Bleomycin above mentioned can not be evaluated without prevention of its side effects. Of 67 cases given Bleomycin treatment 10 cases showed fever and 8 cases lung disturbances. Among these side effects lung disturbances rather than hematopoietic disturbances should be kept in mind. In 44 cases of cancer patients who were treated with combination of Bleomycin and a fibroblast-inhibiting agent, chloroquine, lung disturbances were seen in only 4 of them. On the other hand, in 12 cases of malignant lymphoma which were treated without the combined therapy, 4 of them showed lung disturbances—a high rate pulmonary complications than in cancer. In an experimental study of combination of Bleomycin and dextran sulfate inhibition of lung disturbances was observed histologically. And an increase of α and β globulin, triglyceride, seromucoid and fibrinogen was depressed by this combination therapy. This combination therapy also inhibited metastasis by intravenous inoculation of Ehrlich ascites tumor cell in lungs impaired by administration of Bleomycin. It is important that an effective method of preventing side effects of Bleomycin is established so that enough dose of the drug can be administered.