

新制癌剤 Bleomycin (BLM) による皮膚腫瘍(陰茎癌を含む)の治験

院 長 市 川 篤 二
 泌尿器科医長 中 野 巖
 同 医 員 広 川 勲
 皮膚科医長 村 田 貢
 国立東京第一病院

(昭和 43 年 6 月 24 日受付)

I. 緒 言

II. BLM の血中, 尿中及び臓器内濃度

III. 臨床成績

(A) 投与方法, (B) 症例, (C) 副作用

IV. 考 按

V. 結 語

文 献

I. 緒 言

梅沢らは Phleomycin の研究^{1,2)}を経て Bleomycin (BLM) を発見したが³⁾, 我々(市川 中野・広川)によつてその臨床試験が開始されたのは 1965 年 10 月であつた。1966 年 10 月第 9 回国際癌会議において梅沢が BLM について 2 回目の報告を行なつたとき, 市川は陰茎癌と陰囊癌で得たすばらしい効果について追加したが, この会議は追加演説を印刷しないので, 当時の日刊新聞が証拠として残っているだけであるのは残念なことである。市川らの臨床実験はその専門の関係上, 膀胱癌(主に移行上皮癌), 前立腺癌(主に腺癌)が多く, これに腎や睪丸の癌が少数あるという状態で, その何れの症例にも著効はみられなかつた。従がつて研究意欲を失ないかけたときに, あまり多くはみられない陰茎癌患者が来院した。これは従来ならば陰茎切断術の対象にするような症例であつたが, まだ BLM を試みていない型の癌(扁平上皮癌)であつたので, これに BLM を試みたところ, 驚くべき著効を認めたのである。この成果を市川は BLM の皮膚癌に対する特効, 若しくは扁平上皮癌に対する特効ではあるまいかと考えて研究をすすめた。まづ本文の共著者村田博士の好意により皮膚癌に試み予期の如き著効を得てその成果を前述のように第 9 回国際癌会議で追加発表したのである。同じ内容は市川¹¹⁾により第 4 回癌治療学会で報告された。その後市川が世話人となつてブレオマイシン研究会を設立し, まづ本病院内で耳鼻科, 口腔外科, 婦人科, 内科, 外科の協力を求めて広く扁平上皮癌の治療を研究しはじめたところ, いわゆる頭頸部癌に驚異的な効果がみられるので, 研究会の規模を全国的に拡張し, 現在では凡そ 100 の研究機関によつて研究

が行なわれていて, 扁平上皮癌, 殊にその定型的な新鮮例に対し, 著効を呈することは確認されようとしている。それらの成績の一部は各専門家によつて, 第 16 回日本化学療法学会総会(1968 年 5 月)で発表された。

我々は既に数回¹²⁻¹⁶⁾, 我々の見解を発表したが, ここに従来を一通り一括記載するものである。

BLM は *Streptomyces verticillus* の培養濾液から精製された抗生物質で, 分子量 1,500 内外, 塩基性, 水溶性のペプチドである。クロマトグラフィーにより A_{1-6} , B_{1-6} , A_2' の 13 分画から成ることが証明されている⁴⁾。初期に提供されたものは銅を含有する青い粉末であつたが, 後に脱銅の白い粉末として提供され, 現在に至つている。動物実験で後者のほうがすぐれているという。なお現在我々が試験しているものは A_2 を主成分としており, A_2 は 7 個のアミノ酸と分子量 300 内外の構造未決定の物質よりなり, 連続投与により特に皮膚, 肺, 腹膜などに高濃度に集ることが知られている⁵⁾。

これらの基礎的実験の詳細は梅沢ら⁶⁾, 石塚ら⁷⁾, 市川ら⁸⁾, 梅沢ら⁹⁾の記載にゆづるが, 重要な点を引用すると次のようである。

(1) マウスの EHRlich carcinoma 及び CROCKER's sarcoma 180 の腹水型, 固定型の両者に対し Mitomycin C などの既存の抗腫瘍性物質よりも高い治療係数を示す。

(2) 急性毒性に比し, 亜急性毒性が著しく少い。

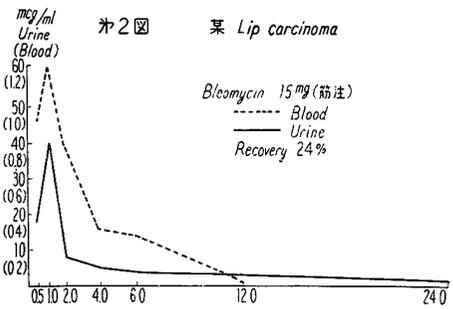
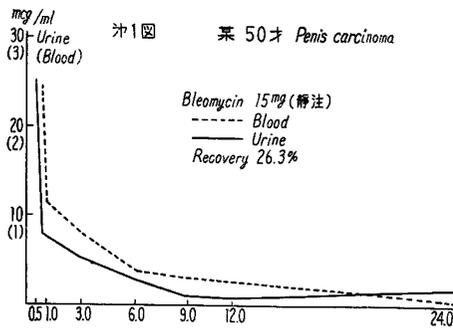
(3) 小動物と大動物との LD₅₀ の間に大きな差がないこと。

(4) MTD 以下の投与で脱毛, 皮膚の硬化などがみられるが, 肝, 腎の機能を障害せず, また従来制癌剤に必ずみられた血液像の変化, 殊に白血球減少は絶対におこらない。

(5) 吸収, 排泄, 臓器分布などの点で, 含銅のものも脱銅のものも根本的な差はない。

II. BLM の血中・尿中及び臓器内濃度(臨床実験)

BLM の濃度測定には生物学的検定法が用いられている。薄層カッパ法を使用し試験菌としては *Bacillus*



第1表 臨床例における血清及び臓器内濃度

	I	II	III	IV
症例	M. A. 23才 辜丸腫瘍 BLM 30 mg 静注 1時間 後に手術	F. K. 28才 辜丸腫瘍 BLM 30 mg 静注 20分 後手術	K. T. 26才 辜丸腫瘍 BLM 30 mg 宛 10回投 与(計 300 mg) 投与後 7 日目に手術	A. I. 辜丸腫瘍 BLM 15 mg 静注 50分 後手術
血清濃度	1.1 mcg	1.3 mcg	0 mcg	trace
臓器濃度	腫瘍内濃度 0.25 mcg/g	腫瘍内濃度 22 mcg/g	腫瘍内濃度 4 mcg/g 皮膚内濃度 430 mcg/g	腫瘍内濃度 0 mcg/g 皮膚濃度 45 mcg/g 皮下脂肪 186 mcg/g

(定量は日本化薬松田博士による)

第2表 陰 茎 癌 症 例

No.	症 例	年令	組織所見	BLM使用量	副 作 用	効果	備 考
1		73	扁平上皮癌	1,000 mg	手指, 足趾, 手掌硬化, 口内炎, 食欲不振, 脱毛	著効	死 亡
2		50	〃	1,010 mg(120 mg)	発熱, 手指, 足趾の硬化, 知覚過敏, 排尿痛	著効	
3		58	〃	810 mg(225 mg)	手指, 足趾の腫脹, 硬化, 色素沈着, 肺炎	有効	加療中
4		32	〃	1,185 mg(585 mg)	手指, 足趾の硬化, 脱毛, 排尿痛	無効	(以前放射線加療)
5		53	〃	225 mg(105 mg)	手指の知覚過敏	著効	
6		39	〃	580 mg(210 mg)	手指の腫脹, 排尿痛	無効	(以前放射線加療)
7		82	〃	105 mg(105 mg)	(-)	有効	加療中
8		65	〃	120 mg(120 mg)	(-)	有効	加療中

() 内は脱銅BLM量

subtilis PCI-219 の孢子浮游液を使用した。BLM 15 mg を静注した場合の血中及び尿中濃度は、注射直後最高の血中・尿中濃度を示し、時間と共に急激に低下し 24 時間後には全く認められない(第1図)。

BLM 15 mg を筋注した場合には1時間後に最高血中及び尿中濃度に達するが、時間と共に血中及び尿中濃度は低下し 24 時間後には血中及び尿中には認められない(第2図)。

辜丸腫瘍4例について予じめ BLM を投与し術中の血清及び腫瘍内濃度を測定したのが第1表である。ここで注目したいのはⅢ例で BLM 30 mg×10=300 mg 投与7日後の辜丸剥出時の皮膚に、BLM が 430 mcg/g の高濃度に存在したことで、BLM の連続投与によつて皮膚

内に蓄積されることが予測された。

III. 臨床成績

(A) 投与方法

BLM は次の3法によつて投与された。

(1) 静注法: 15~30 mg を 20% 糖 20 ml によく溶解し、充分血液と混同した後緩徐に静注した。

(2) 筋注法: 15 mg を生食水 5 ml に溶解し腎筋内に注入した。

(3) 局所使用法: 0.1% Bleomycin 軟膏を使用した。また 15 mg を 1% Procaine 液 15 ml に溶解し局所内に注入した症例もある。

静注及び筋注の場合は原則として週2回投与し総量 300 mg で投与を中止し、1~2月の休薬後治療の再開を

行なつた。臨床研究を進める一方、BLM の製剤にも進歩改良があり、殊に 1967 年 11 月から使用している脱銅の白色のものは副作用が少ないから、300 mg を越えても症状が残つていれば注意しながら連用している。

投与方法については今後の研究の発展に伴ない若干の変更があるものと思われる。

(B) 症 例

我々の皮膚科及び泌尿器科に於いて BLM を使用した症例は 20 例で、うち悪性腫瘍は 15 例、良性腫瘍は 5

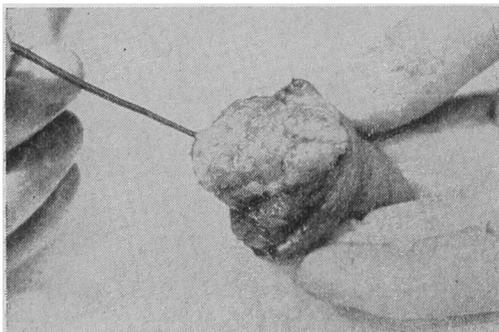
例である。なお我々の症例はすべて BLM 単独療法であつて、他の制癌剤及び放射線療法との併用療法を行なつたものはない。

(1) 皮膚の扁平上皮性悪性腫瘍症例について

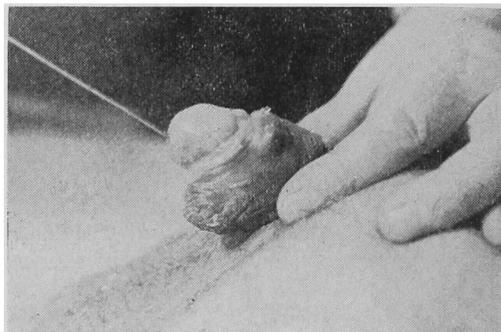
扁平上皮性悪性腫瘍 15 例中陰茎癌は 8 例で、残りの 7 例が他部皮膚より発生した悪性腫瘍症例である。

(i) 陰茎癌症例について

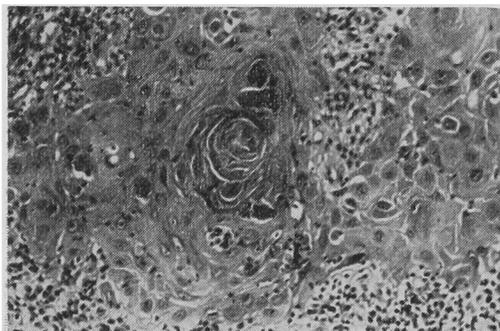
陰茎癌 8 例の治療成績は第 2 表に示した如くで、組織学的には全例扁平上皮癌であつた。



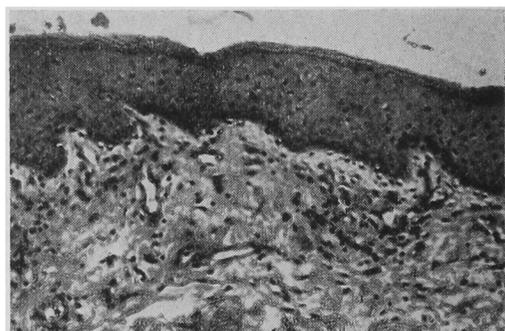
第 3 図 治 療 前



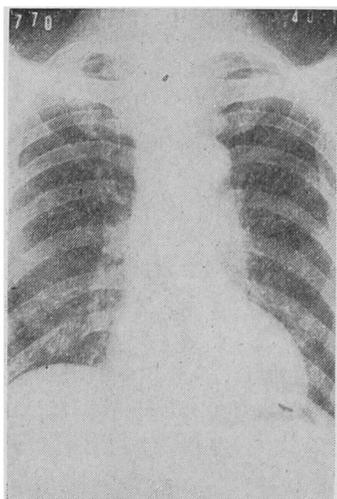
第 4 図 治 療 後



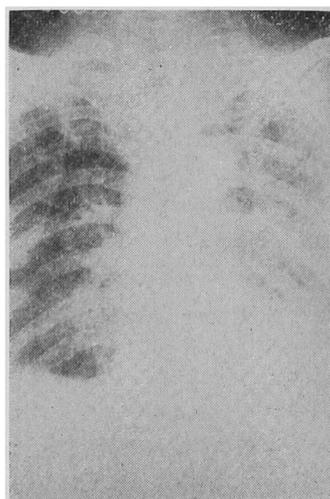
第 5 図 治 療 前



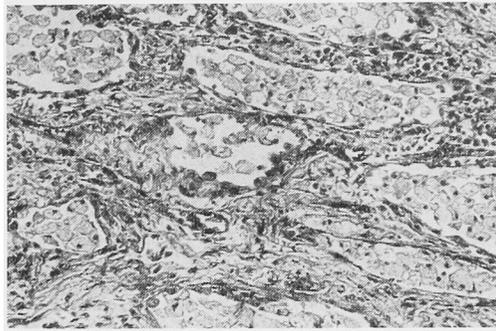
第 6 図 治 療 後



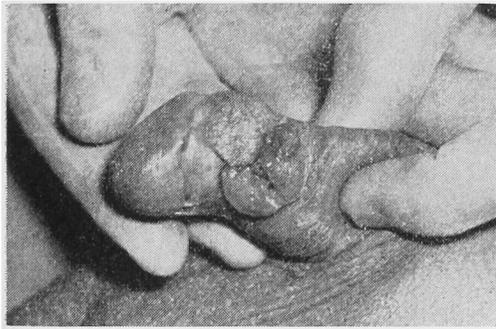
第 7 図 入 院 前



第 8 図 肺炎をおこしたとき



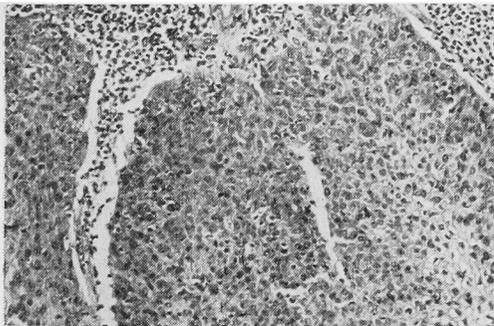
第9図 肺の組織所見



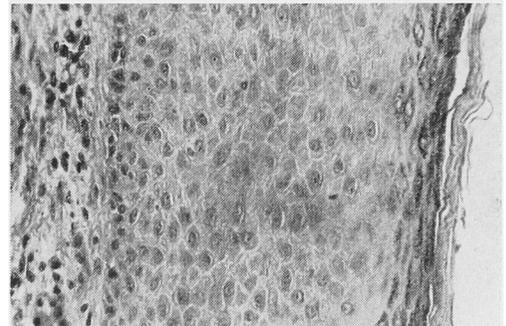
第10図 治療前



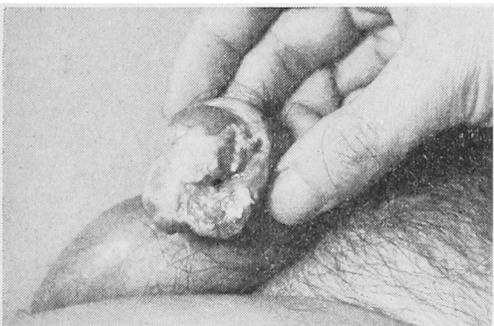
第11図 治療後



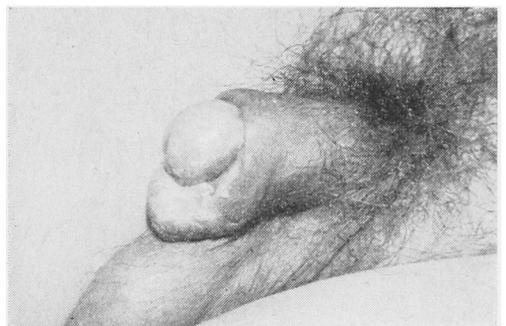
第12図 治療前



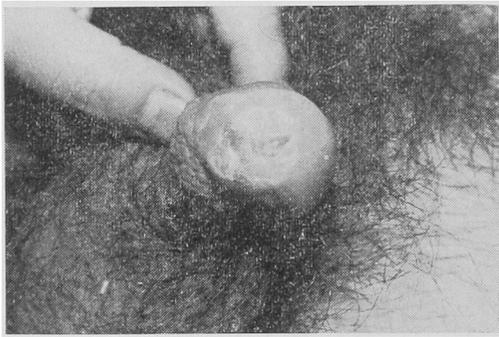
第13図 治療後



第14図 BLM 75 mg 投与時



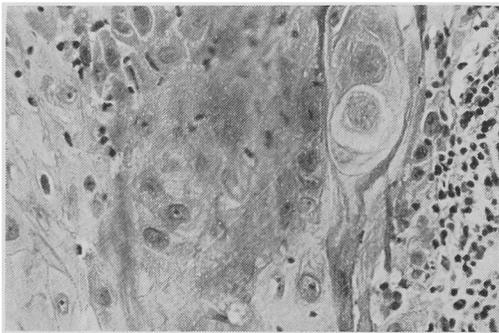
第15図 治療中



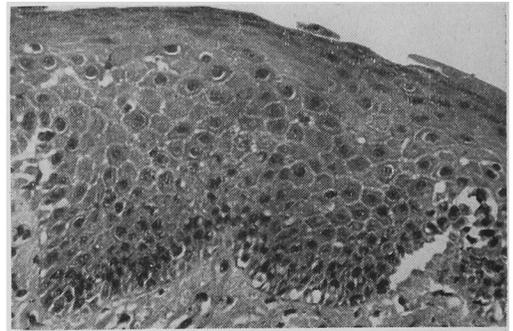
第 16 図 治 療 前



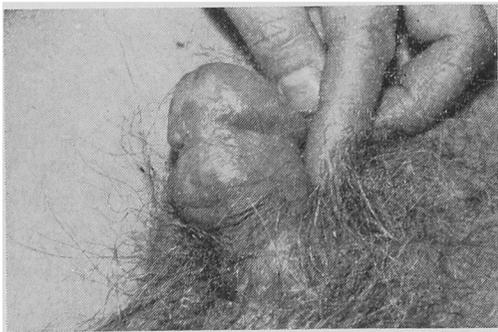
第 17 図 治 療 後



第 18 図 治 療 前



第 19 図 治 療 後



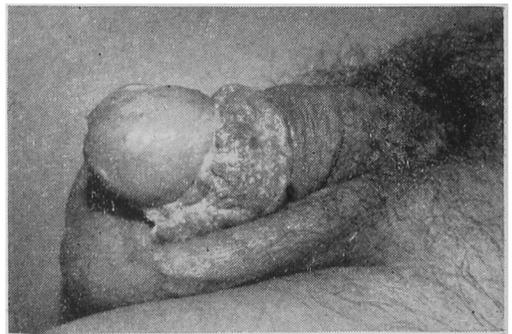
第 20 図 治 療 前



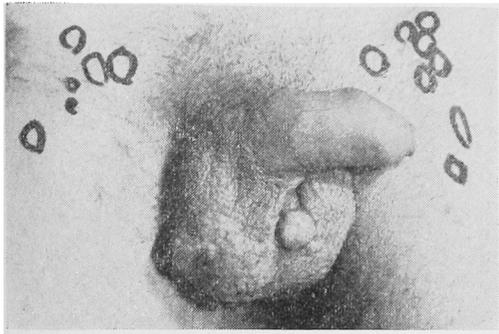
第 21 図 180 mg 投 与 時



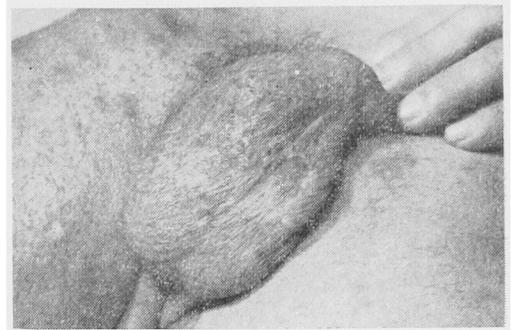
第 22 図 治 療 前



第 23 図 75 mg 投 与 時



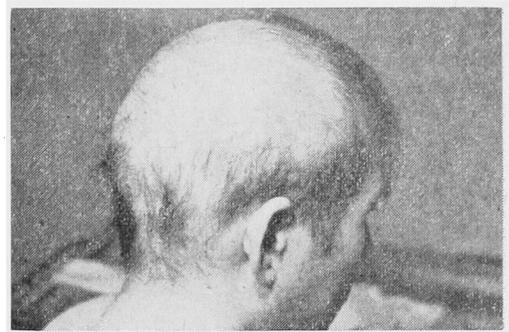
第 24 図 治 療 前



第 25 図 900 mg 投 与 時



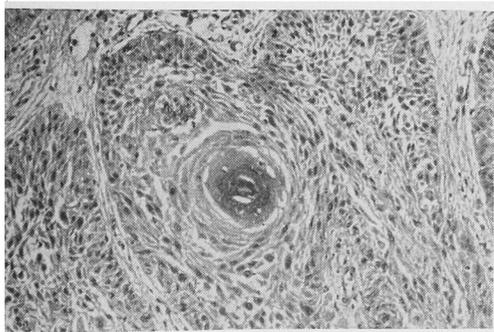
第 26 図 治 療 前 の 頭 髪



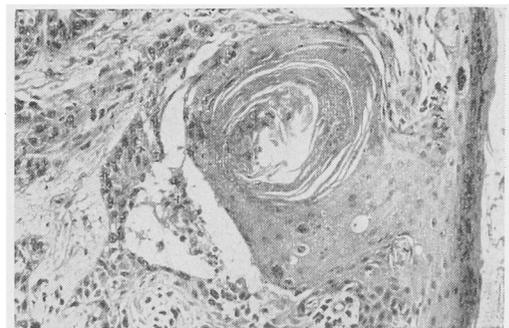
第 27 図 900 mg (78 日 間) に よ る 禿 頭 状 態



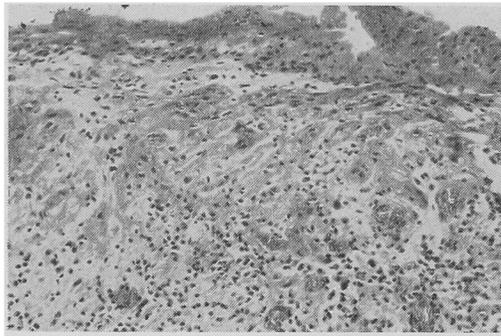
第 28 図 回 復 後 の 頭 髪



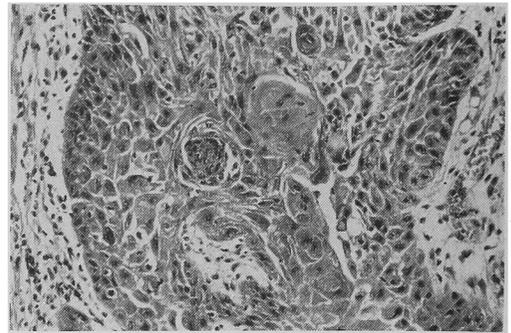
第 29 図 治 療 前 右 側 腫 瘍 の 組 織



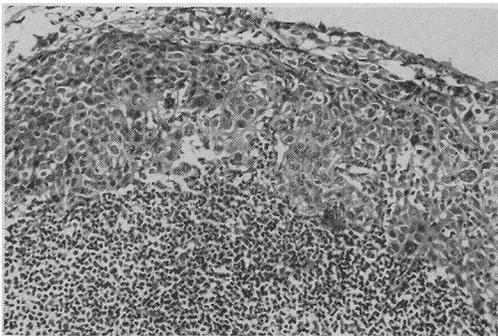
第 30 図 治 療 前 左 側 腫 瘍 の 組 織



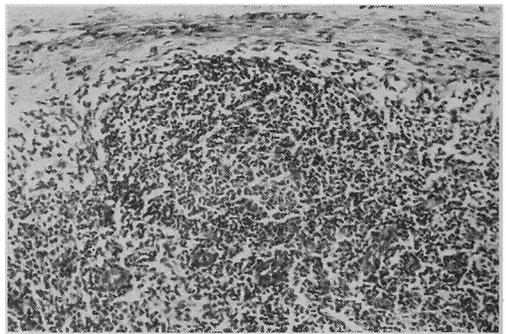
第 31 図 治療後の右腫瘍の組織



第 32 図 治療後の左腫瘍の組織



第 33 図 治療前鼠径リン巴節組織



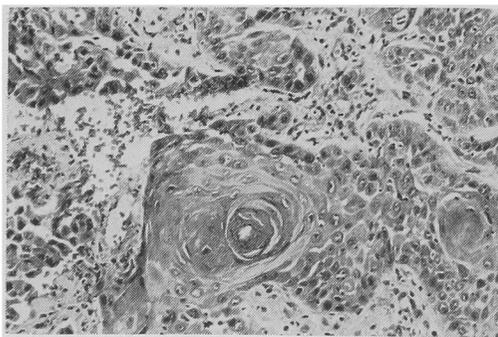
第 34 図 治療終了5月後の鼠径リン巴節



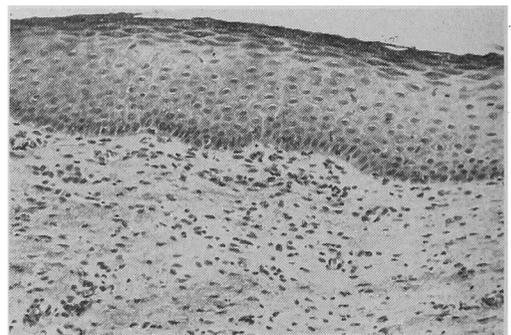
第 35 図 治 療 前



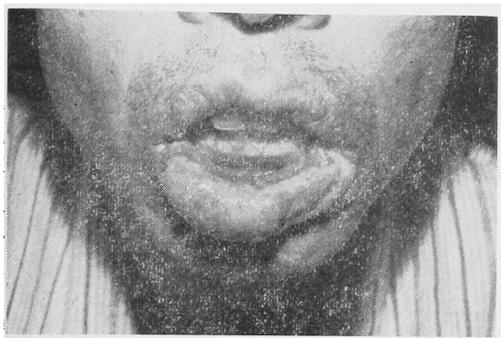
第 36 図 治 療 後



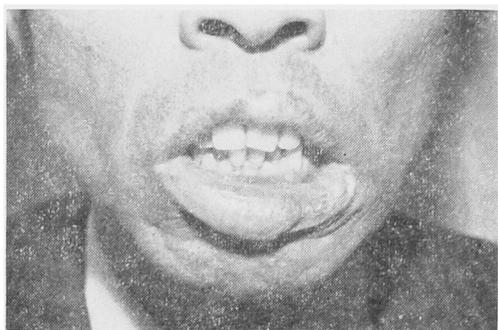
第 37 図 治 療 前



第 38 図 治 療 後



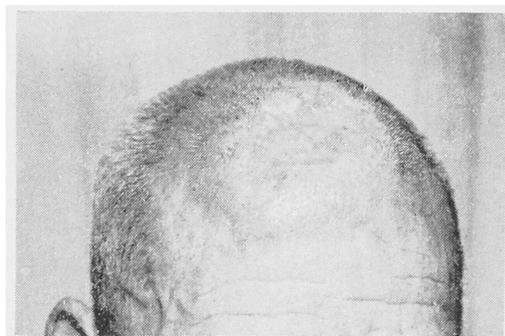
第 39 図 治 療 前



第 40 図 治 療 後



第 41 図 治 療 前



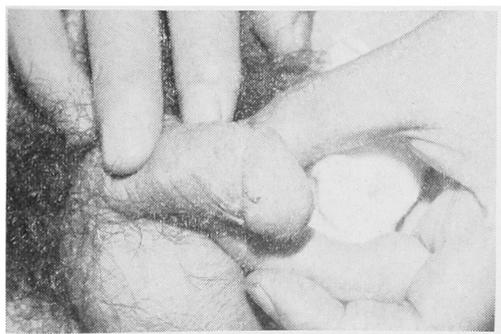
第 42 図 405 mg 投 与 時



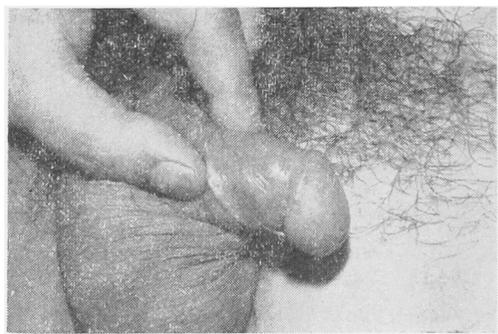
第 43 図 治 療 前



第 44 図 治 療 後



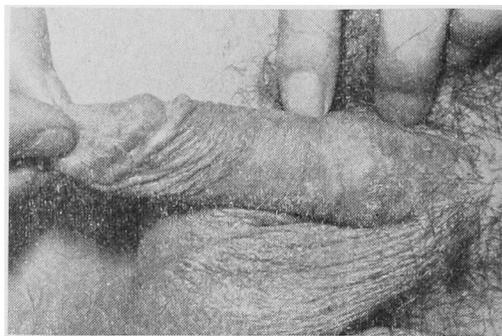
第 45 図 治 療 前



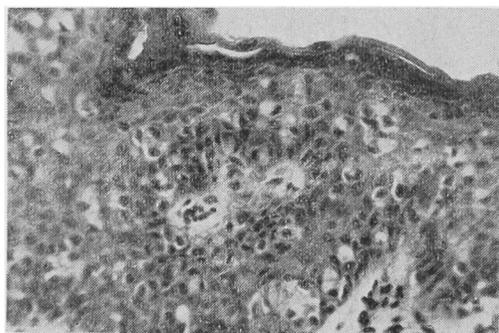
第 46 図 治 療 後



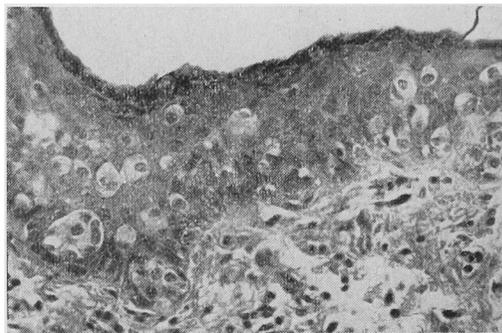
第 47 図 治 療 前



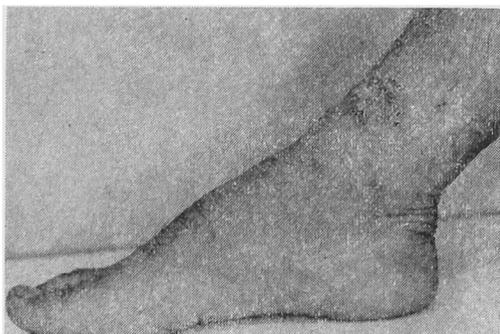
第 48 図 治 療 後



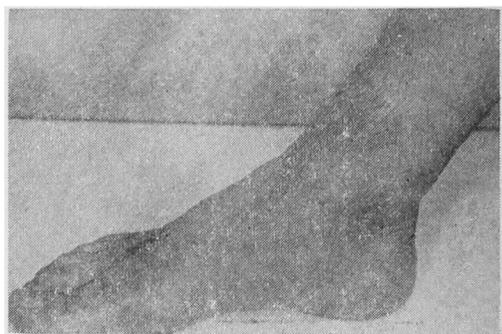
第 49 図 治 療 前



第 50 図 治 療 後



第 51 図 治 療 前



第 52 図 治 療 後

症例 1: 某, 73 才, 男

現病歴: 生来包茎であつた。昭和 40 年 8 月頃より陰茎龟头左側より腫瘤を生じ, 次第に増大して来たため来院し, 陰茎腫瘍と診断され入院した。

局所所見: 陰茎は包茎で腫瘍が一部突出し, 試験切除を行なうため包皮の切開を行なつたところ, 龟头部に乳頭状の腫瘍が存在した(第 3 図)。

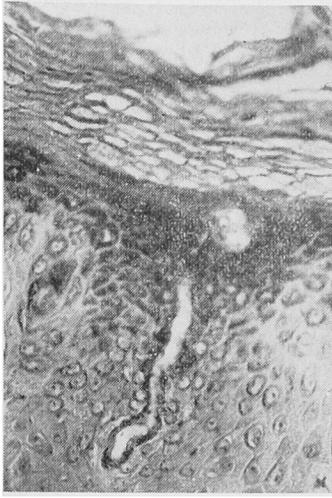
組織所見: 異型性の強い扁平上皮細胞が漏潤性に増殖し, 癌真珠の形成, Dyskeratose が著明で分化した扁平上皮癌の像である(第 5 図)。

治療及び経過:

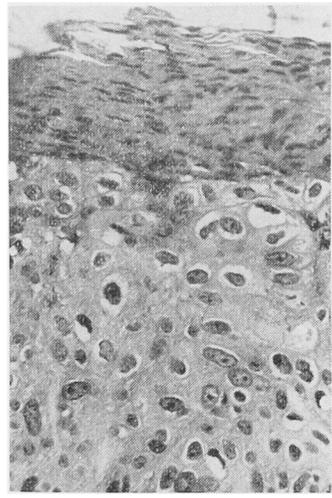
BLM 投与量

- (1) 22/XI '65→12/II '66: 週 2 回 30 mg 宛
計 460 mg
 - (2) 8/II '66→29/III '66: 週 2 回 60 mg 宛
計 420 mg
 - (3) 17/IV '66→28/IV '66: 連日 10 mg 宛
計 120 mg
- 総量 1,000 mg

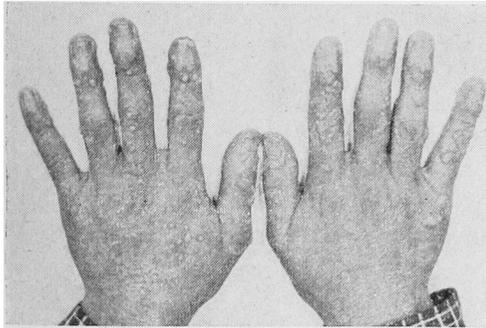
BLM の使用と共に腫瘍の縮少がみられ 460 mg 投与時には腫瘍存在部に硬結がみられるのみとなつた。しかし脱毛, 手指, 手掌の硬化, 口内炎, 食欲不振を来した



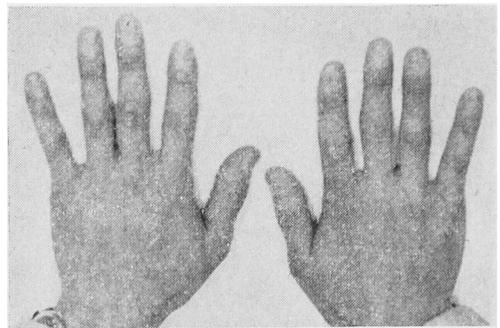
第 53 図 治 療 前



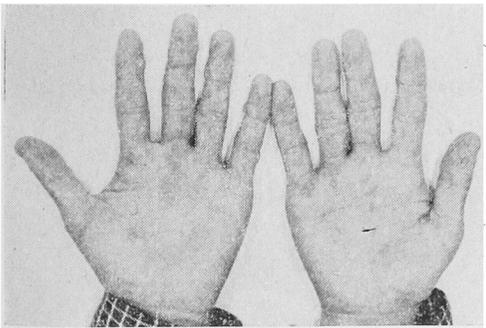
第 54 図 治 療 後



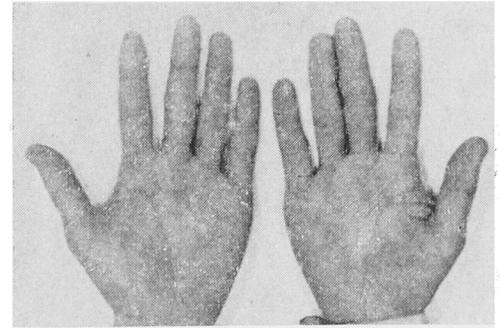
第 55 図 治 療 前



第 56 図 治 療 後



第 57 図 治 療 前



第 58 図 治 療 後

ため休業し約1月後に治療を再開した。局所は硬結と共に乳頭状構造がみられたため420 mg 投与したが、口内炎、食欲不振のため中止した。局所にはわずかに乳頭状の部分が存在したため、更に120 mg の投与を行なったところ、肉眼的には腫瘍は認められなくなった(第4図)。

しかし4月下旬に発熱、咳、喀痰があるようになり、胸部所見で水泡性ラ音を聴取し、レ線撮影で両側肺野に

陰影を認めたため(第7図及び第8図)、TCなどによる化学療法を施行したが漸次全身衰弱著しく死亡した。

剖検所見

(1) 陰茎：肉眼的には癌形成はなく表面平滑である。腫瘍存在部の組織所見では龟头は成熟した扁平上皮で被われ、表皮下には淋已球を主とする細胞浸潤が中等度に見られる(第6図)。

(2) 肺：右 700 g, 左 550 g。硬度は増加し含気量は少なく肺炎状である。組織学的には間質の肥厚と肺胞内には剥離した肺胞上皮が著明にみられ、間質性肺炎の所見が認められた。

(3) 高度大動脈硬化症。

(4) 老人性萎縮腎（軽度）及び数個の嚢胞形成。右腎 110 g, 左腎 180 g。表面凹凸不平で動脈硬化性の瘢痕が認められるが、組織学的に変化は認められない。

(5) 肝臓は黄褐色、肉眼的及び組織学的には変化はみられない。

症例 2： 某, 50 才, 男

現病歴：生来包茎であつた。約 2 年位前より陰茎先端にしこりを生じたが、疼痛等の自覚症状がないので放置していたところ、次第に増大して来たため来院し、陰茎腫瘍と診断され入院した。

局所所見：陰茎は包茎で先端より腫瘍が一部突出し、包皮をほん転するとこの腫瘍は左側包皮内板より冠状溝にかけて存在し、大きさは拇指頭大である（第 10 図）。鼠径淋巴節は左側に小指頭大のもの 2~3 個をふれる。

治療及び経過

BLM 投与量

- | | | |
|-------|------------------------------------|----------|
| (i) | 16/XI '66→21/II '67：週 2 回 15 mg 静注 | 計 300 mg |
| (ii) | 25/III '67→9/VI '67：週 2 回 15 mg 筋注 | 計 290 mg |
| (iii) | 1/VIII '67→1/X '67：週 2 回 30 mg 静注 | 計 300 mg |
| (iv) | 8/I '68→7/II '68：週 2 回 15 mg 静注 | 計 120 mg |
| | 合計 1,010 mg | |

BLM の投与と共に腫瘍の縮少がみられ、第 1 クール終了後約 1 月間休薬したがこの間にも腫瘍は縮少し、第 2 クール開始時には小指頭大となり、第 2 クール投与中に腫瘍は潰瘍状となった。本例は注射当日発熱がみられ、また副作用として手指の硬化、知覚過敏と排尿痛がみられた。第 2 クール終了時は肉眼的には腫瘍は認められず、黄色の膿苔が附着した状態でその周辺の皮膚の硬結がみられた。休薬中は、BLM 軟膏を局所に使用した。第 3 クール終了時には腫瘍存在部位は潰瘍と膿苔がみられるのみで、その後この潰瘍部に再発を思わせる乳頭状のものが発生したため BLM の局所注入が行なわれた。冠状溝より亀頭部にかけての糜爛面がなかなか消失しないので、第 4 クールを行なつたところ糜爛面はやや縮少した（第 11 図）。その後試験切除で腫瘍が認められないため現在経過観察中である。

BLM 使用前の組織所見：クロマチンに富む紡錘形の

腫瘍細胞よりなる扁平上皮癌で角化傾向は少ない（第 12 図）。

最近の組織所見：扁平上皮細胞の配列のみだれ、増生がみられるが癌細胞はみられない。表皮下にはプラズマ細胞及びリンパ球の浸潤と線維化が著明である（第 13 図）。

症例 3： 某, 58 才, 男

現病歴：生来包茎であつた。42 才の時包茎の手術を受けたが、その後亀頭左側より中央にかけて薄い痂皮形成を繰返した。昭和 41 年 2 月頃包皮左側に赤い小腫瘍を形成し、次第に増大し亀頭に波及して来た。昭和 41 年 11 月 12 日某大学病院で試験切除後 BLM 75 mg の投与を受けてから来院した。

局所所見：陰茎は亀頭は露出しているが包皮左側下端より亀頭にかけて一部膿苔で被われた乳頭状の腫瘍が存在した（第 14 図）。

組織学的には異型性の扁平上皮細胞の浸潤性増殖、角化傾向と癌真珠の形成がある扁平上皮癌の像がみられた。

治療及び経過

BLM 投与量

- | | | |
|-------|-------------------------------------|----------|
| (i) | 12/XI '66→14/II '67：週 2 回 15 mg 宛 | 計 285 mg |
| (ii) | 12/IV '67→6/V '67：BLM 15 mg 筋注 8 回 | 計 120 mg |
| | 23/V '67→1/VI '67：BLM 15 mg 静注 12 回 | 計 180 mg |
| (iii) | 10/I '68→2/IV '68：BLM 15 mg 静注 15 回 | 計 225 mg |
| | 合計 810 mg | |

BLM 投与と共に腫瘍の縮少がみられ 285 mg 投与終了時には局所は膿苔と糜爛のみとなり、明らかな腫瘍はみられない。組織学的には扁平上皮癌が認められた。第 2 クール終了時には局所所見は更に改善がみられ、亀頭左側より冠状溝にかけて糜爛がみられるのみとなつた（第 15 図）。副作用として手指、足趾、足背の腫脹、硬化が著明となつた。試験切片では局所に扁平上皮癌の像がみられ、左鼠径淋巴節にも転移が認められた。第 2 クール終了約 1 月して発熱をみ、胸部の理学的検査で両側下肺野にラ音を聴取し、レ線撮影でも陰影を認めたため、皮質ホルモンと抗生物質の投与を行なつたところ、漸次胸部所見は改善せられた。局所はその後悪化する所見がみられないため BLM 軟膏や BLM の局所注射を行なつたが、相変らず冠状溝の糜爛と、これに接した包皮に硬結と疼痛があるため、第 3 クールを投与し現在経過観察中である。

症例 4： 某, 32 才, 男子, 陰茎癌

現病歴 昭和 40 年 5 月頃より陰茎先端の無痛性腫脹に気付き、某医大を受診した。当時真性包茎の状態で腫瘍が包皮内板及び亀頭右下方に存在していたため、環状切除と試験切除を受け扁平上皮癌と診断された。その後某病院にて陰茎腫瘍部及び両側鼠径リンパ節部に対し放射線照射を受けた。昭和 42 年 4 月頃より亀頭部潰瘍が増大して来たため来院した。

局所所見 陰茎亀頭右下方に大きき 3×3 cm の深い潰瘍が存在し、海綿体まで露出している。この潰瘍の周辺には広く糜爛が存在し膿性分泌物が著明に認められる。

両側鼠径リンパ節部は照射のため皮膚は硬く色素沈着が認められる。リンパ節はふれられない。

治療及び経過：

- (i) 1/Ⅷ '67→1/K '67 : BLM 週 2 回 30 mg 静注 計 300 mg
- (ii) 6/K '67→10/Ⅺ '67 : BLM 週 2 回 15 mg 宛筋注 計 300 mg
- (iii) 18/Ⅺ '67→18/Ⅳ '68 : BLM 週 2 回 15 mg 宛筋注 585 mg

総量 1,185 mg の投与が行なわれた。

第 1 クールの投与で局所所見の改善、すなわち潰瘍面の肉芽の上昇と清浄化がみられたが、第 2 クール投与 17 回目頃より潰瘍の上下の部分より乳頭状の腫瘍の再発がみられるようになった。第 3 クール 5 回目頃より再発腫瘍部の消失がみられたが、潰瘍面が次第に増大し現在では殆んど陰茎根部まで潰瘍が進行し、亀頭部は次第に縮小している。

副作用として第 1 及び第 2 クールでは脱毛、手指の硬化及び知覚過敏、歯の浮く感じが出現した。第 3 クールでは脱銅 BLM を使用した。脱毛は消失したが、手指の硬化、色素沈着、爪の変形、排尿痛がみられる。

現在経過観察中である。

症例 5： 某，53 才，男，陰茎癌

現病歴：約 3 年位前より外尿道口の乾燥と排尿困難があり、最近外尿道口にしこりがあるのに気付き来院した。

局所所見：陰茎は冠状溝が消失し亀頭と包皮が癒着し、外尿道口は狭く包皮小帯は乾燥した痂皮で被われ約 2.0×2.0 cm の硬結がある（第 16 図）。

組織所見 扁平上皮細胞の異型性が強く角化傾向のみられる扁平上皮癌の像である（第 18 図）。

治療及び経過：Bleomycin 投与量、13/Ⅺ '67→7/Ⅱ '68 まで週 2 回 15 mg。宛 17 回、計 255 mg を筋注で投与した。

Bleomycin 投与 7 回目頃より硬結の縮小と排尿困難が軽快して来た。10 回目頃より手指の硬結と色素沈着及

び知覚過敏がみられた。17 回投与後は第 17 図の如く局所には痂皮形成はなく硬結もない。組織学的には第 19 図の如く腫瘍細胞は認められず表皮下の線維化が著明である。現在経過観察中である。

症例 6： 某，39 才，男子，陰茎癌

現病歴：生来包茎で 25 才の時包茎の手術を受けた。昭和 38 年夏頃亀頭が腫脹してきたため切除を受けた。その後再び腫脹して来たため某医大で放射線照射 10 回受け腫瘍は消失したが、そのあとが潰瘍状となり治癒しないため切断をすすめられた。切断をきらい某医大で潰瘍状の部分だけの切除を受けた。昭和 42 年 6 月頃より再び腫脹し切除をすすめられたが、BLM のことを知り来院した。

局所所見：陰茎は亀頭全体が腫瘍状となり、所々が壊死状となり、軽度の悪臭ある分泌物がみられる。

治療及び経過

17/Ⅺ '67→20/Ⅱ '68 迄 BLM 580 mg の投与を行なった。

BLM 投与量 280 mg 頃より腫瘍の縮小がみられると共に、この頃冠状溝より陰茎長軸に沿って 3 本の長さ 1~2 cm の細長い潰瘍がみられたが、恐らく淋管内腫瘍浸潤が破壊されたため潰瘍化したものと考えられる。385 mg 頃には腫瘍は更に縮小し、所々に膿苔で被われるのみとなつた。

しかし 505 mg 頃より再び亀頭部の腫瘍が増大する傾向がみられた。580 mg 投与時には手指の腫脹が高度となり、血管閉塞のため静注困難のため投与を中止した。

副作用としては 205 mg 投与頃より排尿痛、食欲不振、局所痛があるようになり、280 mg 投与時には排尿痛、脱毛がみられるようになった。脱銅 BLM を使用してからは脱毛も軽度となつたが、手指、手背、足趾及び足背の腫脹は著明となつて来た。

BLM 中止後 1 月後には再び腫瘍の増大を来したため、腫瘍の切除を行なうと共に BLM 週 1 回の 15 mg の投与を開始した。しかし腫瘍は増大し続けたため、BLM 週 2 回 30 mg 宛の投与を行なうと共に、排尿困難を来したため腫瘍切除を行ない現在経過観察中である。

症例 7： 某，82 才，男子，陰茎癌

現病歴：生来包茎であつた。4~5 年前より包皮内側に小豆大の腫瘤を生じたが、疼痛がないため放置していたところ、次第に増大して来たため、42 年 7 月包茎手術と共に腫瘍切除を受けた。術後傷口が治癒しないため某医大で更に切除を受けたところ、癌の疑いがあるといわれて来院す。

局所所見：陰茎は包茎の手術痕跡がみられると共に亀頭部では包皮小帯より包皮にかけて硬結があり、この部

分の皮膚は赤色を呈し一部糜爛状である(第20図)。

治療及び経過: BLM 週1回 15 mg 宛の静注を行ない、現在まで12回総量 180 mg の投与を行なった。BLM 3回(45 mg) 投与頃より局所硬結は軟くなり、5回(75 mg) 頃より赤色が褪色した。現在では全く硬結はみられない(第21図)。

本例は全く副作用としての皮膚症状はみられなかつたが12回頃より軽度のせきのみられるようになったため、投与を中止し経過観察中である。

症例8: 某, 65才, 男子, 陰茎癌

現病歴: 生来包莖であつた。約2年位前より陰茎先端の掻痒感と膿性分泌物があるようになったため、色々の塗薬を使用した軽快しなかつた。局所痛がないため放置していたところ、昨年夏頃より腫瘍が突出すると共に、悪臭ある分泌物をみるようになったため、43年2月某病院より紹介された。

局所所見: 陰茎は冠状溝より亀頭にかけ全周に亘り乳嘴状の腫瘍が存在し、一部は潰瘍化し悪臭ある分泌物がみられる(第22図)。陰茎根部には豌豆大の淋巴節と思われるものが存在し、両側鼠径淋巴節は右豌豆大、左小指頭大のものをふれるが、転移とは考えられない。

治療及び経過: BLM 週1回 15 mg 宛の静注を行なった。BLM 投与と共に著明に腫瘍の縮小がみられた(第23図)。即ち入院時腫瘍周囲は25 cmであつたが、BLM 90 mg 投与後は20 cm、150 mg 投与後には15 cmと、約10 cmの縮小がみられた。現在加療中である。

小 括

陰茎癌8例中肉眼的並びに組織学的に腫瘍が認められない治療の状態となつたものは3例、明らかに腫瘍の著

明な縮小を来し現在加療中のもの3例、無効例は2例である。無効の2例は何れも陳旧例で、しかも放射線治療を受けたものであり、これを除外すれば有効率は100%である。

著者の1人市川の経験中には、陰部の掻痒性皮膚疾患に不規則なレ線治療を受け陰茎が潰瘍に陥り遂に振子部の大半が欠損したものに陰茎形成術を行なったものがあるが、上記の2例は恐らく陰茎が欠損状態に陥るものと想像される。

(ii) 陰茎以外の皮膚癌症例について

皮膚癌7例の臨床成績は第3表に示した如くである。次に著効を呈した症例について述べる。

症例1: 某, 35才, 男, 陰囊癌

現病歴: 6年前陰囊部に湿疹を生じ、某病院で超軟レ線を3日毎に、紫外線は連日3年間照射を続けたところ、陰囊部に潰瘍を発生し、某大学病院で潰瘍切除と鼠径淋巴節の切除を受けた。1年後に再び両側陰囊部に疣状の腫瘍を生じたため当院に入院した。

局所所見: 陰囊部には右側に2.5×2.0×0.8 cm, 左側に1.6×1.7×1.0 cmの腫瘍が存在した。両側鼠径淋巴節は大豆大から小指頭大のものを数個ふれる(第24図)。

治療及び経過:

BLM 投与量(何れも1966年)

(i) 18/II→4/III: 週2回 30 mg 宛, 計 150 mg

(ii) 8/III→29/III: 週2回 60 mg 宛, 計 420 mg

(iii) 1/IV→6/V: 週2回 30 mg 宛, 計 330 mg

合計 900 mg

両側陰囊部腫瘍の大きさは第4表の如くBLMの投与と共に縮小し、右側は1月後には潰瘍状となり左側も縮小

第3表 皮膚癌 症例(陰茎を除く)

No.	症 例	年令	性	病 名	BLM使用量	副 作 用	効果	備考
1		35	♂	陰 囊 癌	900 mg	手指, 足趾の腫脹, 硬化, 色素沈着, 脱毛	著効	治療中
2		73	♂	陰 囊 癌	390 mg	肺炎	著効	
3		34	♂	口 唇 癌	300 mg(105 mg)	軽度の手指硬化, 食欲不振	有効	
4		72	♂	前 額 部 癌	405 mg(405 mg)	軽度の手指腫脹, 局所痛	有効	
5		77	♂	鼻 部 癌	300 mg(195 mg)	手指, 足趾の腫脹, 硬化	無効	
6		75	♂	手掌・手指癌	450 mg	食欲不振, 口内炎	有効	
7		39	♀	火傷瘢痕癌	105 mg(105 mg)	(-)	有効	

() 内は脱銅 BLM 量

第4表 BLMの投与と腫瘍の大きさの変化

	使用前	90 mg	150 mg	330 mg	450 mg	690 mg	780 mg	900 mg
右腫瘍	2.5×2.0×0.8	2×1.5×0.5	1.8×1.5×0.3	1.8×1.5 扁平化	1.7×1.2 扁平化	1.5×1.2 扁平化	1.0×1.0 扁平化	1.0×1.0 扁平化
左腫瘍	1.6×1.7×1.0	1.5×1.5×0.8	1.5×1.5×0.8	1.5×1.5×0.8	1.5×1.5×0.5	1.5×1.5×0.5	1.5×1.0 扁平化	1.0×1.0 扁平化

したが右側にくらべ抵抗していた。900 mg 投与終了時には右側は小さい浅い潰瘍となっていたが(第 25 図)、左右とも手術的に剔除した。

本症例の副作用: 330 mg 投与頃より手指のつつばる感じと脱毛, 570 mg 頃より手指の知覚過敏と硬化, 食欲低下を来した。700 mg 頃には更に手指の腫脹, 硬化, 脱毛が増強し皮膚の各所に色素沈着をみるようになった。900 mg 投与時には頭髪は殆んど脱落したため投与を中止した(第 26, 27 図)。この脱毛は 1.5~2.0 月後には再生をみ, その後の来院時に全く回復している(第 28 図)。

組織所見:

治療前 右側: 腫瘍細胞の異型性は強くないが乳頭状の配列が著明で, 浸潤性の発育があり, 所々に癌真株を認める(第 29 図)。

左側: 異型性の強い腫瘍細胞が深部に向つて増殖し, 癌真珠の形成や角質形成異常がみられ分化した扁平上皮癌である(第 30 図)。

淋巴節: 腫瘍細胞の浸潤がある(第 33 図)。

治療後 左側(450 mg 投与直後): 異型性の扁平上皮癌細胞の深部増殖がみられ, まだ癌の像を呈している(第 32 図)。

右側(900 mg 投与直後): 腫瘍細胞はなく肉芽組織である(第 31 図)。

淋巴節: 治療終了後 5 カ月たつてから採取した淋巴節はもはや転移をもっていない(第 34 図)。

症例 2: 某, 73 才, 男, 陰囊癌

現病歴: 昭和 41 年 11 月右陰囊部に小豆大の腫瘤を生じ, 次第に増大して来たため近医より加療を受けていたが, 治癒しないため来院した。

局所所見: 陰囊は右側に 2×2 cm, 深い潰瘍状の腫瘍が存在し辺縁は鋸歯状を呈し硬結が著明である。触診で疼痛があり悪臭のある膿性分泌物が著明である(第 35 図)。

組織所見: 腫瘍細胞は種々な Nest を形成して発育し, 癌真珠の形成がみられると共に細胞の異型性も著明で角化傾向の強い扁平上皮癌である(第 37 図)。

治療及び経過:

BLM 投与量

- (1) 22/V '67→24/VI '67: 週 2 回 30 mg 宛
計 300 mg
- (2) 25/VII '67→3/VIII '67: 週 2 回 30 mg 宛
計 90 mg
合計 390 mg

治療開始と共に著明に局所所見の改善がみられた。BLM の投与量と大きさとの関係は第 5 表の如くである。

第 5 表(1) BLM 投与量と局所大きさの変化

来院時大きさ	90 mg	300 mg	390 mg
2×2 cm	1.5×1.5 cm	1.0×1.0 cm	0.8×0.6 cm

すなわち 3 回投与後には悪臭は消失し潰瘍面より肉芽の発育がみられ, 10 回投与時には周辺の硬結は殆んど消失した。300 mg 投与終了時は大きさ 1.0×1.0 cm となり殆んど癒痕化したが一部份に糜爛がみられたため 1 月間休薬後 BLM の投与を開始した。3 回 90 mg 投与したところ, 右胸痛, 咳, 咯痰の排泄をみると共に理学的にラ音聴取とレ線所見で陰影がみられたため, 直ちに皮質ホルモンと抗生剤を投与し軽快せしめることが出来た。

その後局所は全く癒痕状となり(第 36 図), 試験標本でも(第 38 図)全く腫瘍細胞は認められないため退院した。

症例 3: 某, 34 才, 男子, 口唇癌

現病歴: 昭和 34 年風邪に罹患した際薬を服用したところ, 上口唇, 頭部及び頸部に発疹を生じアンチピリン疹と診断された。上口唇部の発疹はなかなか消失せず漸次下口唇に波及した。昭和 42 年始め頃より下口唇左口角内側に乳頭状の腫瘍を生じ, 組織学的に扁平上皮癌と診断され, レ線照射 300 r×25=7,500 r 受けた。レ線治療と共に腫瘍の縮少をみたが 15~16 回照射頃より潰瘍を生じ, BLM 治療を希望して来院した。

局所所見: 下口唇部は潰瘍を形成し一部膿苔で被われ, 左口角部には乳頭状の腫瘍が存在した(第 39 図)。

治療及び経過

BLM 投与量: 週 2 回 15 mg 宛 10 回計 300 mg。

BLM 投与と共に腫瘍の縮少がみられ, 90 mg では膿苔の縮少, 180 mg では膿苔の縮少と腫瘍存在部位の平滑化がみられ, 285 mg では膿苔は消失し, 300 mg 投与終了時には潰瘍, 膿苔, 腫瘍は認められず, 癒痕性治療の状態で, 疼痛もなく大きく開口も出来るようになり, 現在経過観察中である(第 40 図)。

症例 4: 某, 72 才, 男

現病歴: 8 年前前額毛髪部に小指頭大の腫瘤を生じ潰瘍状となつた。最初 2 年間は拇指頭大であつたが, 悪臭と頭全体にひびく疼痛があるようになったため医師より加療を受けていたが次第に増大し, 昭和 41 年 5 月より 3 月間に亘り切除を受けたが更に潰瘍が増大して来たため当科に紹介された。

局所所見: 前額部には毛髪部にかけて大きさ 7.5×8.5 cm の辺縁は隆起し硬結があり, 中心部は扁平潰瘍状の腫瘍が存在し, 出血が著明である(第 41 図)。

組織学的には基底細胞癌であつた。

第5表(2) BLM投与量と局所大きさの変化

来院時	90 mg	165 mg	210 mg	225 mg	300 mg	405 mg
7.5×8.5 cm	7.0×7.0 cm	7×6.5 cm	6.5×6.0 cm	6.0×5.0 cm	6.0×5.0 cm	5.5×4.5 cm

治療及び経過：

本症例は初めて脱銅 BLM が使用された。

(i) 21/X '67→27/XI '67：週3回 15 mg 宛
計 255 mg

(ii) 5/I '68→9/II '68：週2回 15 mg 宛
計 150 mg
合計 405 mg

BLM 使用と共に局所の縮小傾向が第5表(2)の如く著明に認められ、10回投与頃より潰瘍面よりの出血がみられなくなった。

第42図は405 mg 投与後の局所所見である。

本例は BLM 注射当日は注射後1～2時間してから局所痛があり翌朝まで持続する現象がみられた。

本症例は血管の硬化、手指の硬化・腫脹、脱毛等、従来の BLM にみられた副作用が極めて軽度であり、脱銅 BLM は副作用が少ないことが観察された。

症例5： 某，77才，男子。鼻部皮膚癌

現病歴：約2～3年位前より鼻部左側に黒色のほくろ様のものを生じ次第に増大して来たため来院した。

現症：鼻部左側に0.7×0.8 cmの黒色の隆起した腫瘍が存在した。

なお来院時鼻部下方にも同様の小さい腫瘍が存在し、切除標本ではメラニンに富む基底細胞癌の所見であった。

治療及び経過

鼻部左側腫瘍も同様の腫瘍と考えて BLM の投与を行なった。

(i) BLM 15 mg (筋注) 7回 計 105 mg

(ii) BLM 15 mg (静注) 13回 計 195 mg

計 300 mg

局所所見は大きさは全く不変で、副作用として血管の硬化、手指の腫脹及び硬化がみられたため、総量 300 mg 投与後切除した。

組織所見：

(1) BLM 使用前の組織所見

基底細胞層に連続して増殖がみられ、個々の細胞はメラニンを有している。基底細胞癌の所見である。

(2) BLM 使用後の組織所見

腫瘍は異型性があり、メラニン色素を含有し同様に基底細胞癌の像である。

症例6： 某，75才，男

現病歴：28才の頃手掌部の多汗症のため、不規則なレ線照射を行なった。45才頃手掌に潰瘍を形成、65才のとき某大学病院で皮膚癌(有棘細胞癌)と診断され植皮術を受けたが再び潰瘍を形成し現在に至った。

局所所見：両側手掌にレ線皮膚炎の所見があり、左中指第3節に潰瘍があり、右側は手掌の中央部に手掌の約1/2を占める、やや深い潰瘍があり、そのため手掌の進展運動が不可能である。また疼痛甚だしく時には自殺を考える程だったという。

治療及び経過：

BLM 投与量

(i) 週2回 15 mg 宛 静注 15回 計 225 mg

(ii) 週2回 15 mg 宛 筋注 15回 計 225 mg

合計 450 mg

注射3回頃より食欲不振、口内知覚過敏、口角炎などのため 225 mg で中止した。その頃より局所の改善がみられ、左中指小潰瘍は治癒、右手掌部の潰瘍も著しく縮少し疼痛も軽快した。BLM 中止と共に副作用は漸次軽快した。約2月間休業後再び疼痛著明となり BLM を筋注で使用 225 mg の投与を行なったが、疼痛に対しては効果なくその後右手の切断を行なったとのことである。

症例7： 某，39才，女子。火傷瘢痕癌

現病歴：昭和20年両側下肢の火傷を受けた。その後3回に亘り皮膚移植を受けたが、昭和42年9月に右膝関節の内上方で移植した部分と移植を受けない部分の糜爛部分より鶏卵大の腫瘍が発生したため切除を受けたが、12月には再び同じ大きさとなり、本年2月試験切除で皮膚癌と診断されトヨマイシン22本、レ線照射19回を受けたが全く変化がみられないため来院した。

局所所見 右膝関節内上方に5×5 cm、高さ1 cmの腫瘍があり、表面は厚い黄色の膿苔で被われ、悪臭があり周辺皮膚は硬結が著明である。右鼠径部には小指頭大のリンパ節に触れる。

治療及び経過：

BLM 週1回 15 mg 宛の静注を行なった。BLM 3～4回投与頃より大きさは不変であるが、高さの減少と膿苔がとれ、悪臭も軽快し現在治療中である。

小 括

皮膚癌7例についてみるにレ線皮膚炎の上に発生した陳旧例とメラニン色素に富む基底細胞癌の症例以外には極めて有効であった。陰囊癌の1例には78日間に900 mg を使用し、皮膚に高度の副作用を認めたが休業により回復し、同時に癌も治癒し、満2年を経て再発を認めない。この症例において、肺に副作用が出現しなかつたことは、本剤使用上参考となるが多かつた。

(2) 皮膚の扁平上皮性良性腫瘍及び前癌症

第6表 皮膚(陰茎を含む)の扁平上皮性良性腫瘍及び前癌症例

No.	症 例	性	年令	病 名	BLM 投与量	副 作 用	効 果	備 考
1		♂	29	尖圭コンデローム	① BLM 軟膏 ② 90 mg(静注)	手指の知覚過敏	著 効	
2		♂	50	尖圭コンデローム	BLM 軟膏	(-)	著 効	
3		♂	68	Paget 氏 病	① 60 mg(静注) ② 300 mg(筋注)	手指の腫脹, 硬化, 知覚過敏	無 効	
4		♂	48	Bowen 氏 病	225 mg(静注)	手指の腫脹・硬化, 脱毛	や や 効	再発を来し加療中
5		♂	22	疣 贅 症	225 mg(静注) (30)	(-)	著 効	

() 内は脱銅 BLM 量

第6表に示すように5例に BLM を試みた。

症例1 某, 29才, 男子, 尖圭コンデローム

現病歴: 生来包莖であつたが, 昭和42年3月頃より龟头及び包皮包皮内板に疣状の腫瘍が発生し, 次第に増大して来たため来院した。

局所所見: 陰莖は包莖で龟头及び包皮内板に米粒大ないし小豆大の乳白色, 乳嘴状の腫瘍が少数認められた(第43図)。

治療及び経過: BLM 軟膏を約2週間局所使用したところ, 殆んど消失した(第44図)。しかし2月後に包皮内板に数個の米粒大, 同様の腫瘍の再発をみたため来院した(第45図)。そこで BLM 30mg×3計90mg 静注したところ, 腫瘍は消失しその後再発はみられない(第46図)。

症例2: 某, 50才, 男子, 尖圭コンデローム

現病歴: 昭和41年12月頃より陰莖根部に疣状の腫瘍が発生し, 次第に増大すると共に冠状溝にも疣状の腫瘍が発生したため来院した。

局所所見: 陰莖根部左側に大豆大, 黒褐色, 乳嘴状の腫瘍が存在し, 冠状溝には米粒大, 灰白色, 乳嘴状の腫瘍が認められた(第47図)。

治療及び経過: 陰莖根部は一部組織検査を行うと共に, 根部及び冠状溝の腫瘍に対し BLM 軟膏を使用したところ, 約1月後には腫瘍は全く消失した(第48図)。

症例3: 某, 68才, 男子, Paget 氏病

現病歴: 約2年前より陰莖根部より右陰囊部にかけて皮膚が硬く疼痛を感じるようになった。昨年6月某病院でこの部分の皮膚切除を受けた。BLM 加療を希望して来院した。

局所所見: 病変部は切除後のため不明であるが, 陰莖根部より右陰囊部にかけて手術痕があり, この周辺の皮膚はやや隆起し赤褐色を呈している。

治療及び経過

(i) BLM 15mg 宛静注4回計60mg

(ii) BLM 15mg 宛筋注20回計300mg

総量360mgの投与を行なつた。

局所所見は BLM 投与終了時には癒痕部に沿い, 赤褐色やや糜爛した部分のみみられる。副作用として筋注10回頃より手指の腫脹, 硬化と知覚過敏のみみられるようになり, 次第にこの症状は増強して来た。

組織所見:

(i) BLM 使用前所見(第49図)

主として基底層, 一部有棘層にかけて Paget 細胞が認められる。

(ii) BLM 使用後所見(第50図)

治療前と同様の所見で Paget 細胞が多様認められる。

症例4: 某, 48才, 男子, Bowen 氏病

現病歴: 約1年前より右下肢足関節の内上方に小豆大, 赤褐色, 円形の発疹を生じたため各種軟膏を使用したが無効で, 次第に増大して来たため来院した。

局所所見: 右足関節の内上方に大きき 3.3×3.8cm の赤褐色, 表面にかなり厚い痂皮で被われた発疹が存在する(第51図)。

治療及び経過:

11/X '67→6/XI '67迄 BLM 週2回15mg 宛静注を行なつた(総量225mg)。

BLM の投与と共に痂皮の減少がみられ, 150mg 投与時には痂皮は殆んど消失し225mg 投与時には円形の赤褐色の色調を残すのみとなつた(第52図)。

副作用としては150mg 投与時頃より手指, 手背の腫脹, 脱毛, 歯の浮く感じがあるようになったため225mg で投与を中止した。投与中止後2月で再び局所は厚い痂皮で被われるようになったため治療を再開し, 現在加療中であるが局所所見の改善がみられている。

組織所見

(i) BLM 使用前の所見(第53図)。

Hyperkeratosis, Parakeratosis 及び Acanthosis が著明で, 構成細胞はクロマチンに富み異型性が目立ち, Bowen 氏病の所見である。

(ii) BLM 225mg 投与後の所見(第54図)。

第7表 血液

BLM 投与量 (総投与量)		症例 U. T. 73才 陰茎癌						症例 K. H. 50才 陰茎癌							
		前	460mg	前 (460)	420mg (880)	前 (880)	120mg (1,000)	前	300mg	前 (300)	290mg (590)	前 (590)	300mg (890)	前 (890)	120mg (1,010)
血液	血沈	41/71	58/87	36/70	22/54	50/80	73/99	10/22	15/38		22/51	17/41	38/79	20/47	6/18
	血色素 g/dl	14.1	12.9	12.7	12.7	11.8	14.5	14.5	13.1	13.1	13.1	12.2	12.9	14.1	12.9
	Hct 値	43	41	37	38	37	42.5	45	38	41	40	38	37	42.5	40
	赤血球数×10 ⁴	500	455	492	434	404	487	443	446	464	444	427	451	475	400
	白血球数	13,600	9,200	7,100	8,300	6,200	10,600	5,000	10,400	7,200	6,700	6,300	7,500	5,400	5,900
所見	St	22	23	8	18	12	13	8	8	1	4	6	7	3	6
	Seg	65	47	47	56	64	73	50	39	51	59	51	42	37	43
	E	1	3	1	5	2	0	1	1	0	0	7	9	1	4
	B	0	1	0	0	0	0	3	0	1	0	1	0	0	0
	Mo	1	2	9	4	5	1	8	6	10	7	3	8	2	3
	Ly	11	24	35	17	17	13	29	46	37	30	32	34	56	48
	その他													1	

第8表 血液

		症例 U. T. 73才 陰茎癌						症例 K. H. 50才 陰茎癌							
		前	460mg	前 (460)	420mg (880)	前 (880)	120mg (1,000)	前	300mg	前 (300)	290mg (590)	前 (590)	300mg (890)	前 (890)	120mg (1,010)
血液化学所見	蛋白 g/dl	8.4	7.1	7.2	6.4	6.6	7	8	6.4	7.2	6.9	6.8	6.9	7.9	6.9
	A/G	1.07	0.67	0.73	0.64	0.58	0.44	1.27	1.0	1.07	0.85	1.0	0.93	0.85	0.83
	Urea-N mg/dl	16	13	13.5	14.5		13	11.5	13	12	5	10.5	8.5	15	9
	Meulengracht	8.5	5	6	3.5	6	6	8	4	5	4	6	4.5	6	8
	チモール混濁反応	1.0	2.1	2.7	1.9	2.5	1.2	2.5	2.5	3.1	2.9	3.1	2.6	4.4	4.1
	亜鉛混濁反応	11.7	13.7	14.2	9.6	12.3	10.4	10	13.1	13.5	12.5	11.9	14.8	12.6	18.1
	Cl mEq/L	99	97	94.5	88	96.5	86	102	101	102	96	102	98	90	97
	Na "	140	135	142.5	140	135	135	140	132.5	142.5	137.5	142.5	135	135	138
K "	3.9	3.7	3.8	3.9	4.4	3.9	4.4	3.6	4.4	3.6	3.8	3.1	4.0	3.7	
酵素値	Al-Phosphatase	9.1	7.6	7.1	6.9	6.5	8.1	8.8	6.9	9.8	3.7	7.4	4.9	7.9	11.8
	Acid-Phosphatase	2.4	2.1		2.4	2.0	2.6	2.7	1.9	2.1	1.9	1.9	1.4	2.4	2.1
	GOT	15	21.8	24	14.3	12.5	15	27	21	16	20	22	21	28	46
	GPT	12	15	10	3	5	10.5	15	12	12	18	17	12	25	23
	LDH	250	270	220	140	160	260	120	150	180	150	220	250	170	270
	LAP	11.9	12.1	13.3	10.9	13	10.2	17	9.6	12.1	8.8	10.9	14.3	10.9	13.0
	ALD	5.0	3.6	5.1	1.3	1.4	4.2	2.3	4.4	3.0	2.5	1.5	5.5	4.5	8.0

扁平上皮細胞に異型性が認められ、Hyperkeratosis, Parakeratosis が認められる。

症例 5: 某, 22 才, 男子, 疣贅症

現病歴: 17 才頃より右小指, 右肘関節部に疣状の腫瘍が発生して来た。昭和 41 年 5 月頃より急速に両側手指に多発して来たため, 近医より種々加療を受けたが治癒しないため来院した。

局所所見: 両側手指の手背部及び手掌部には米粒大ないし蚕豆大の円形一部融合した広基性の硬い扁平の隆起

した腫瘍が多数存在する(第 55 図及び第 57 図)。

治療及び経過: 週 1 回 BLM 15 mg の静注を施行した。最初の数回は全く変化は化みられなかつたが, 8 回(120 mg)頃より高さの減少がみられ, 9~10 回頃より高さの減少がみられ, 9~10 回頃にはかなりの腫瘍の消失がみられ, 11 回投与時には殆んど腫瘍の消失がみられた(第 56 図及び第 58 図)。

総量 225 mg 投与されたが, 本例には全く副作用はみられなかつた。

所 見 (1)

症例 N. H. 58才 陰茎癌						症例 Y. T. 32才 陰茎癌						症例 M. S. 35才 陰囊癌				
前 (75)	210mg (285)	前 (285)	300mg (585)	前 (585)	225mg (810)	前	300mg	前 (300)	300mg	570mg (600) (1,170)	前	390mg	330mg (720)	180mg (900)	6月後	
3/12	4/13	5/16	9/25		15/37	9/22	16/40	17/43	10/25		5/15	7/18	9/22	10/26	2/5	
14.3	13.9	13.1	12.7	15.1	13.6	12.7	14.3	14.3	16.2	14.6	14.8	14.1	13.6	13.1	14.3	
41	42	39	41	41.5	41.5	35	41	41	44.5	38.5	42	42	43	39	42	
493	513	468	542	481	501	457	466	471	514	498	521	455	449	449	466	
5,100	9,700	5,600	6,900	6,800	7,700	8,000	5,200	6,600	6,600	12,000	6,100	6,700	8,000	7,600	4,600	
8	2	3	4	16	8	12	7	4	7	16	10	25	14	13	3	
42	33	28	56	28	47	47	54	55	51	63	63	33	45	58	42	
1	0	2	3	0	2	2	2	4	4	0	3	11	13	4	9	
0	0	1	0	0	0	2	1	0	2	1	0	0	0	0	2	
13	5	4	10	12	13	7	11	3	12	9	4	15	7	7	7	
36	60	64	27	44	30	50	25	34	24	11	21	16	21	18	37	

所 見 (2)

症例 N. H. 58才 陰茎癌						症例 Y. T. 32才 陰茎癌						症例 M. S. 35才 陰囊癌				
前 (75)	210mg (285)	前 (285)	300mg (585)	前 (585)	225mg (810)	前	300mg	前 (300)	300mg	570mg (600) (1,170)	前	390mg	330mg (720)	180mg (900)	6月後	
7	8	7.4	7.4	8	7.8	6.4	8	7.5	8.4	8.0	6.6	7.0	6.5	6.2	6.8	
0.78	0.75	1.2	0.67	0.67	0.69	1.12	0.88	1.0	0.87	1.0	1.09	1.0	0.73	0.71	1.0	
21.5	18	12	13	16.5	17	11	10	10.5	9	15.5	10	9		9	6	
7	4	5	6	4	6	6	5	5.5	6		6.5	6	4	5.5	8	
6.9	7.7	6.7	6.7	5.9	5.6	1.5	1.7	1.5	3.0	3.3	1.7	2.9	3.1	2.3	2.7	
29.2	25.4	24.6	20	22.2	32.2	7.7	10.8	8.9	11.1	10.7	10.4	10	10.8	10.8	13.1	
111	101	101	95	91	95	103	103	103	92	98	103	103	103	107	104	
140	140	140	130	135	130	140	140	140	137.5	143	135	135	142.5	132.5	140	
4.4	3.8	3.8	3.7	4.1	3.9	3.8	3.7	4.8	3.7	3.8	3.9	3.6	4.2	3.9	3.8	
13.3	10.1	13.3	5.4	11.3	13.0	5.4	5.4	8.6	9.6		8.6	6.6	7.2	6.2	7.6	
4.5	5.7	3.6	3.9	4.3	4.3	2.8	4.0	3.8	3.3		2.9	2.4	2.5	2.1	3.3	
91	38	46	50	35	40	30	22	30	46	27	21.5	15	15	20	18	
91	33	52	53	17	28	25	25	27	55	41	17	11	9	10	14	
150	180	340	140	190	150	250	300	240	170	150	220	370	220	200	100	
15.3		10.1	13	13	8.3	11.7	10.4	9.4	13.0		16.6	15.3	14.9	13.3	17.2	
3.6	5.9	7.2	7.4		2.5	2.9	5.5	3.3	6.6		8	3	2.6	5.5	4.2	

小括：尖圭コンヂロームと多発性疣贅症に対し著効を呈したが、Bowen 氏病にはやや有効、Paget 氏病には効果がなかつた。後2者に対するBLMの奏効状態は、これらの疾患の病理発生に参考資料を提供するものではなからうか。

(C) 副作用・急性副作用、慢性副作用とも個人差が大きい。急性のものとしては、静注後ハキケ、発熱、食欲不振などがあることがある。発熱は静注後2、3時間以上をたておこり10時間以上つづく場合がある。同

時に患部に疼痛を訴える場合もある。発熱は1回投与量を減ずることにより軽減することが多い。

また注射した静脈に添うて血管痛を訴える場合があり、また稀に軽い排尿痛や咽喉部不快感を訴えることもある。

慢性副作用としては口内炎、食欲不振、歯のうく感じ、使用した静脈の閉塞などの他に頻度の高いのは皮膚の症状であり、頻度は高くないが警戒を要するのは肺の症状である。

第9表 尿 所 見

B L M 投与量	症例 U. T. 73才 陰茎癌				症例 K. H. 50才 陰茎癌					
	前	460mg (460)	前 (880)	120mg (1,000)	前	300mg	290mg (590)	300mg (890)	120mg (1,010)	
蛋白	30	0~30	0	30	0	0~30	0~30	0~100	0~30	
糖	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
赤血球	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
白血球	50/1	-	1/5	2~3/1	1~2/1	2~3/1	1/1	1~2/1	4~5/1	
上皮細胞	50/1	1~2/数	1/数	1~2/1	1~3/1	50~60/1	15~20/1	7~8/1	15~26/1	
細菌	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
B L M 投与量	前 (75)	210mg (285)	前 (285)	300mg (585)	前 (585)	225mg (810)	前 (585)	300mg (720)	180mg (900)	6 月後
蛋白	0~30	0~30	0~30	0~30	0~30	0~30	0~30	0~30	0	0
糖	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
赤血球	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
白血球	1~2/1	1/7~8	1/100	1/2	1/8~10	1/1~2	1/80~190	1/15~20	1~2/1	1~2/1
上皮細胞	8~10/1	6~7/1	12~13/1	2~3/1	7~8/1	1~2/1	1/5~6	1/2~3	3/1	1/1~2
細菌	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

(1) 皮膚の症状について：個人差もあるが、150 mg 前後の投与で手掌、手指、足趾の知覚過敏、硬化など皰皮症様変化や、爪の変形、変色、身体各部の皮膚の色素沈着、脱毛などがみられる。しかし手指の変化が比較的長期間持続するのみで、他は休薬により回復する。

(2) 肺の症状について：咳、喀痰、発熱などの症状ではじまり、肺下葉にラ音が聞える。間質性肺炎の症状でレ線で陰影を認める。直ちに休薬し、皮質ステロイドと適当な抗菌抗生物質を投与すれば回復する。

肺炎の発生は老人で肺機能の不良な場合に限っておこるようであるから老人を治療する場合には殊に注意する必要がある。我々の症例中3例に肺症状を認めたが年齢は73才、82才、73才及び58才で、82才と58才の2例の陰茎癌、73才の陰茎癌の計3例は上記の治療により回復したが73才の陰茎癌は肺炎の治療をつづけながらBLMの投与をつづけたところ、肺線維症をおこして死亡した。

この死亡例は127日間に1,000 mgを投与(1日平均7.8 mg)し、陰茎癌は完全治癒し、剖検により全く転移を認めなかった。

他方において、この死亡例とはほぼ同期間に35才の陰囊癌のBLM治療を行なっており、この患者には78日間に900 mg投与(1日平均11.5 mg)し、遙かに高度な皮膚症状を認めたが、全く肺症状をおこさずに全治状態に至り昭和43年5月末において治療中止後2年を経過したが全く健康で家業に従来しており、手掌の硬化が少し残っているが自動車の運転が可能であり、一時禿頭となつた頭髪も全く回復している。

(3) 血液及び尿所見について
血液所見(血沈、血色素、ヘマトクリット値、赤血球数、白血球数とその百分率)、血液化学所見(蛋白、A/G、Urea-N、Meulengracht、チモール濁濁反応、亜鉛濁濁反応、Na、K、Cl)、血清酵素(Al-P、Acid-P、GOT、GPT、LDH、LAP、ALD)、尿所見(蛋白、糖、沈渣)につい

て BLM 使用に伴う変化を追求したが、下記の如く殆んど変化がない。

(a) 血液所見

第7表の如く血沈、血色素値、ヘマトクリット値、赤血球数、白血球数とその百分率には使用症例について有意な変化はみられなかつた。特に白血球減少を来さなかつたことは注目すべき所見である。

(b) 血液化学所見及び血清酵素値所見

第8表の如く血液化学所見では軽度の A/G の低下がみられたものもあるが、その他の所見には注目すべき変化はみられなかつた。血清酵素値には変化はみられなかつた。以上から我々の用量では肝及び腎障害は来さないようである。

(c) 尿所見

尿蛋白、糖、ウロビリノーゲン、赤白球、白血球、上皮細胞及び細菌について追求したが第9表の如く殆んど変化はみられなかつたが、BLM には抗菌力があるので尿細菌の減少することがある。

IV. 考 按

(1) Bleomycin と扁平上皮性腫瘍について

BLM が基礎的研究から従来の制癌剤に比しすぐれた治療成績を有すること、臨床例で陰茎癌及び陰囊癌症例ですぐれた治療成績が得られたこと、慢性副作用が主として皮膚に出現すること、その後の基礎的並びに臨床的研究から皮膚に高濃度に分布することから皮膚癌に有効であることが我々によって実証された。更に市川は皮膚の腫瘍すなわち扁平上皮性腫瘍に有効であることから、身体各部で類似の扁平上皮組織より発生する腫瘍にも有効ではないかと考え、当院耳鼻科、口腔外科、婦人科方面に於いて臨床治療が試みられ、すぐれた治療成績が得られ、扁平上皮性腫瘍に著効を呈すると考えた市川の考え方が正しいことが実証された訳である。更に BLM は扁平上皮性の悪性腫瘍のみならず、良性腫瘍及び前癌性疾患に対しても著効を呈することが我々の臨床例から明らかとなつた。

Bleomycin はかくの如く扁平上皮性腫瘍に有効である筈なのに、治療効果のみられない症例があつた。それはいずれも陳旧症例で、しかも放射線治療を受けたものであつた。かかる症例では一般には局所の癌痕化のため薬剤の分布が充分でないため効果が挙がらないのではないかと考えられる。

陰茎癌を含めて皮膚癌に対して既に化学療法が試みられている(局等、樋口等、五島等)。樋口(1966)は72例の皮膚癌に対して8-Azaguanine, Carzinophilin, Mitomycin C, Chromomycin, Merphyrin, Uracil mustardを試み、有効16例(22%)でうち治癒の状態ま

で到つたものは基底細胞癌2例で薬剤は Chromomycin 及び Mitomycin C であつたと述べている。CHENG & VEENEMA(1965)は陰茎及び尿道腫瘍の6例に対し、Thio-Tepa の局所治療を試み、4例の尖圭コンゴロームにかなりの効果を認めたが、陰茎及び後部尿道の扁平上皮癌には表在性の破壊を認めるのみで効果はなかつたと述べている。

一方、我々の使用した BLM では観察期間が短いため永久治癒については言及の限りではないが、肉眼的並びに組織学的に腫瘍を認めない治癒の状態4例(26.7%)、有効8例(治療中)(53.3%)、無効3例(20%)であつて、従来の制癌剤に比して驚くべき治療成績であるといえる。

これは BLM が臓器並びに組織分布から特に扁平上皮と親和性がある故に、より強力に制癌作用が発揮出来ることによるものと考えられ、今後の制癌剤のあり方について1つの考え方を示したものとして注目すべきことであると考えられる。

(2) Bleomycin の投与方法について

制癌剤の投与方法にはまだ我々は最適の方法を決定していないが、一般には薬剤の少量長期投与方法、大量間歇投与方法及び薬剤併用療法等が行なわれている。BLM も当初15~30mg 週2回投与が試みられたが10回前後より皮膚症状が出現し、静注を繰返すことにより血管閉塞を来し投与が困難となつて来ることが多い。副作用を出来るだけ少くして長期間多量の制癌剤が投与出来ることが化学療法之最も望ましいことであるが、制癌剤は癌細胞のみならず正常細胞に対しても抑制作用を呈するため長期間の投与が困難なことが現状である。我々は疣贅症例に週1回投与で全く副作用なしに治癒せしめることが出来た経験から、現在少数例ではあるが週1回投与方法を試みているが、いずれも皮膚症状も軽度で、血管硬化も軽度であるため長期投与が可能でないかと考えており現在検討中である。この場合最も問題となるのは薬剤に対する腫瘍細胞の抵抗性の問題である。

(3) 副作用について

制癌剤は多少とも副作用を併なうもので従前から市場にあるものは自覚的には食欲不振、悪心、嘔吐などを、他覚的には白血球減少、出血傾向などを併なうものである。癌の化学療法に於いて最もしばしば遭遇し、かつ困難な問題である白血球減少は、BLM にはみられない。BLM は血液像、血液化学所見及び尿所見には殆ど変化を来さないため安心して使用出来る。BLM の主要な副作用としては皮膚症状が挙げられる。すなわち皮膚の硬化、腫脹(特に手指及び足指)、色素沈着、脱毛、爪の変形等がみられるが、これらの皮膚症状は投与を中

止することによつて軽快するものである。また BLM 投与当日発熱をみることもあるが、これは恰かも梅毒に於ける Herxheimer 氏現象の如く考えられるもので考慮する必要はないが松本²²⁾はネオレスタミンの併用が有効であるとしている。注射後数時間後に局所痛を訴えた症例もある。かかる症例では BLM 使用前の局所痛はさすような痛みであつて、その後は自発痛が軽快するということは興味深い。

BLM の副作用中最も注意を要するものは呼吸器症状、すなわち肺炎様症状であり、我々の貴重な剖検例から一般細菌性肺炎と異なり間質性肺炎の所見を呈することが判明した。皮膚変化が硬皮症様変化を呈するため皮質ホルモンが有効に作用するものと考え、その後経験した 2 例には早期より皮質ホルモンを使用し何れも軽快せしめる事が出来た。従つて BLM 使用症例には充分なる胸部所見の管理が必要である。その後の研究で含銅の BLM が血管透過性が高いこと、含銅 BLM 中に含まれる B₄ 成分が毒性が強く且つ肺には B₄ 成分が特に高濃度に存在することが原因したものの如く考えられ、最近開発された脱銅 BLM は A₂ を 50~65%、B₂ を約 20% 含み、この A₂ 成分が扁平上皮癌に最も好ましい成分であることが判明し、肺合併症の減少が期待されている。

V. 結 語

(1) 新制癌性抗生物質 Bleomycin は扁平上皮性の良性及び悪性腫瘍に対して著効を呈する。

(2) 我々が Bleomycin を使用した症例は皮膚の扁平上皮性悪性腫瘍 15 例と良性腫瘍及び前癌性疾患 5 例である。悪性腫瘍 15 例中陰茎癌の 8 例では著効 3 例、有効 3 例、無効 2 例で、無効例の 2 例は陳旧例で且つ放射線治療を受けたものであつた。皮膚癌 7 例ではレ線皮膚炎上に発生したものと、メラニンに富むものとの 2 例以外には著効を示している。

良性腫瘍及び前癌性疾患 5 例では著効 3 例、有効 1 例及び無効 1 例で、無効例は Paget 氏病であつた。

(3) Bleomycin の使用によつて血液所見、血液化学所見及び尿所見には変化はみられない。特に他の制癌剤にみられる白血球減少がみられないことは特長というべきである。

(4) Bleomycin の主要な副作用はその分布から皮膚症状が主としてみられる。すなわち手指、足趾、手背及び足背部の腫脹、硬化、知覚過敏、爪の変形及び着色、脱毛等がみられるが、使用中により軽快する。使用当日悪心、嘔吐、局所痛、発熱等をみる場合もあり、長期使用で血管閉塞を来す。

最も注意すべき副作用は肺炎様症状であるが、早期発見と皮質ホルモンの使用が奏効する。最近開発された脱

銅 Bleomycin は副作用が比較的少ない。

(5) Bleomycin が扁平上皮性腫瘍に対してすぐれた治療効果を呈したことは、制癌剤は臓器または組織親和性を有する制癌剤を使用すべきであるとの必然性を示したものとして注目される。

(6) 本剤の投与方法についてはなお研究の余地があり、更に大きな効果をあげ得る方法を開発中である。

文 献

- 1) MAEDA, K., H. KOSAKA, K. YAGISHITA & H. UMEZAWA. A new antibiotic phleomycin. J. Antibiotics, Ser. A 9: 82, 1956
- 2) ISHIZUKA, M., H. TAKAYAMA, T. TAKEUCHI & H. UMEZAWA: Studies on antitumor activity, antimicrobial activity and toxicity of phleomycin. J. Antibiotics, Ser. A 19: 260, 1966
- 3) UMEZAWA, H., K. MAEDA, T. TAKEUCHI & Y. OKAMI: New antibiotics, bleomycin A and B. J. Antibiotics, Ser. A 19: 200, 1966
- 4) UMEZAWA, H., Y. SUBARA, T. TAKITA & K. MAEDA: Purification of bleomycins. J. Antibiotics, Ser. A 19: 210, 1966
- 5) T. TAKITA *et al.*: Chemical studies on bleomycins, J. Antibiotics, 21: 79, 1968
- 6) Brochure of Bleomycin. (基礎篇). 1966
- 7) ISHIZUKA, M., H. TAKAYAMA, T. TAKEUCHI & H. UMEZAWA: Activity and toxicity of bleomycin. J. Antibiotics, Ser. A 20: 15, 1967
- 8) ICHIKAWA, T., A. MATSUDA, K. YAMAMOTO, M. TSUBOSAKI, T. KAIHARA, K. SAKAMOTO & H. UMEZAWA: Biological studies on bleomycin A. J. Antibiotics, Ser. A 20: 149, 1967
- 9) 松田 明・第 3 回ブレオマイシン臨床研究会報告, 1967, 未印刷, 私信による
- 10) UMEZAWA, H., M. ISHIZUKA, K. MAEDA & T. TAKEUCHI: Studies on bleomycin. Cancer, 20: 891, 1967
- 11) 市川篤二, 他: 新制癌抗生物質ブレオマイシンの臨床的研究について。第 4 回日本癌治療学会総会, 1969
- 12) 市川篤二: 新しい制癌剤ブレオマイシン (BLM) による扁平上皮癌の治療。日本医事新報 No. 2269, 37~40, 1967
- 13) 市川篤二, 中野 巖, 広川 勲: 抗腫瘍剤 BLM による泌尿器腫瘍の治療について。日泌尿会誌 58: (9) 960, 1967
- 14) 市川篤二, 中野 巖, 広川 勲: 新制癌性抗生物質ブレオマイシンの臨床的研究(第 2 報)。第 5 回日本癌治療学会総会, 1967
- 15) 市川篤二, 中野 巖, 広川 勲: 泌尿器及び生殖器腫瘍に対する Bleomycin の臨床使用症例について(第 1 報~第 5 報)。第 1 回~第 5 回 Bleomycin 研究会。未印刷
- 17) 村田 貢, 広川 勲: 皮膚腫瘍に対する Bleomycin の臨床使用症例について。第 5 回 Bleomycin 研究会, 未印刷

- 18) 局 幹夫, 中牟田秀孝, 玉井恭子: 8-Azaguanin (Azam) による陰茎腫瘍治療の1例。皮と泌 18: (5) 553~557, 1956
- 18) 樋口謙太郎, 植松一男: マイトマイシンCの皮膚癌に対する効果。皮と泌 21: (1) 42~47, 1959
- 19) 五島応安, 村本修敬, 中垣謙一: 皮膚悪性腫瘍に対する5-Fluorouracilの治療成績。癌の臨床 13: (11) 992~997, 1967
- 20) 樋口謙太郎: 皮膚癌の化学療法。癌化学療法(癌の臨床別冊), 415~418, 1966
- 21) CHENG, S. F. & VEENEMA, R. J.: Topical application of Thio-Tepa to penile and urethral tumors. J. Urol. 94(3): 259, 1965
- 22) 松本恵一, 中内浩二, 藤田 浩: Bleomycin臨床例。第3回 Bleomycin 研究会

組織所見については本院研究検査科大橋部長, 金子仁博士に, BLM 定量については日本化薬株式会社研究室松田博士に負う所が多い。記して感謝の意を表する。

ON THE TREATMENT OF SKIN TUMORS, INCLUDING PENILE CANCER, WITH BLEOMYCIN

Dr. TOKUJI ICHIKAWA
Director

Dr. I. NAKANO and Dr. I. HIROKAWA
Department of Urology

Dr. M. MURATA
Department of Dermatology

(From The First National Hospital of Tokyo)

After ICHIKAWA presented preliminary report of bleomycin treatment of skin cancer in the 5th Congress of International Society of Chemotherapy (1967), he expanded clinical research with cooperation of various specialists and confirmed that bleomycin is effective not only skin cancer, but also for the squamous cell carcinoma in various organs namely in tongue, gingiva, oral cavity, pharynx, larynx, maxilla, mandible, vulva, uterine cervix and so on. A few cases of improved carcinoma of lung, esophagus and peritoneum are reported. In this article excellent effects of bleomycin on skin cancer, including penile cancer, are described both clinically and histologically and furthermore, the effects on verrucosis cutis and condyloma acuminatum of penis are reported.