

に関して確証を得るに到つてない現段階では、これに決定的な説明を与えることは出来ないが、おそらく Host を介しての間接的なものであろうことを推察させるいくつかの事実を考え合わせて、注目に値する成績ではなからうかと考えている〔1)日本化学療法学会総会発表, 1967; 2)日本癌学会総会発表, 1967〕。

### (299) マイトマイシン誘導体 (T-39) の臨床的研究

横山 正・小泉博人・大橋泰彦  
古江 尚・服部隆延・西 一郎  
金 孟和・中尾 功・久保明良  
鑑江隆夫

癌研内科  
青木 幹雄  
癌研病理

T-39 はマイトマイシン誘導体の 1 種で WEBB らにより 1962 年 MMC の構造式が決定されて以来百余種に及ぶ誘導体の中から選ばれたもので、その構造は 7 $\alpha$ -N-Isopropyl-Mitomycin C である。我々は過去半年間に 22 症例に本剤を投与したのでその臨床的効果を報告する。症例は手術不能の胃癌を主とする各種癌ならびに再発癌であり、その内訳は胃癌 13 例、子宮癌 2 例、乳癌、卵巣癌、直腸癌、肺癌等々各 1 例である。また転移のある症例は 17 例 77% を占める。使用方法 T-39 は 10 mg と 20 mg 含有に分れ我々の症例の中、6 例は 20 mg を隔日投与、他は 10 mg 連日投与をした。それぞれブドウ糖溶液またはアミノ酸溶液と混注した。注射総量は 60 mg より 370 mg に及ぶが平均 220 mg であつた。この他、腹腔内にも 1 回 40 mg から 60 mg に及ぶ量を注入。

血中濃度は MMC の場合と相似の経過を辿る。すなわち注射後やがて T-39 は最高濃度に達しその後は急激に減少、7 分半で約 1/2、12 分で 1/3、60 分後には 0.07  $\mu$ g/ml (20 mg one shot) にまで低下する。

化学療法効果判定基準によると「軽快」は 2 例約 9%、86%は「不変」、5%が「悪化」と判定された。それゆえ、本剤は MMC、5-FU に比して有効率は低率である。「軽快」2 症例は腹水貯溜抑制と胸水の減少がその主所見であるが、他に腹水貯溜を来した症例は 6 例あるが、いずれもなんらの効果を認めなかつた。一般的に本剤は主病巣ならびに転移巣に対する効果は極めて弱いと言わねばならない。自覚所見の改善は腹満消失、食欲増進等 16 件認められた。

副作用。白血球減少は 3,000 以下となり T-39 投与

を中止した症例が 5 例 23% 認められ従来の MMC よりは良く 5-FU と同率である。栓球減少は 7/22(33%) に認められたが他制癌剤同時併用が 2 例含まれる。出血傾向の検索では出血時間、プロトロンビン消費試験、血餅収縮能、溢血等の異常が 1/3 症例に認められた。生化学的には LDH, GOT, LAP は増加、GPT, A/G, SP は減少の傾向を示すが平均的には正常値域内の変動であるに対し ACP は異常値を呈した。胃癌 5 症例の病理的観察では papillotabulare の 2 症例では原発巣に対する変化が乏しいのに転移巣では癌細胞は広汎な壊死に陥り、細胞の解離、核の濃縮、巨細胞の形成がみられた。これに対し tabulare medullare, scirrhusum の 2 型では効果はみられていない。骨髄も前者は hyperplasia, 後者 2 型には hypoplasia を認めた。以上 22 症例についての T-39 の効果は臨床的他覚効果が劣る反面、自覚的效果、病理学的効果には著明なものがあり、今後の本剤の使用法の改良、例えば他制癌剤併用により臨床と病理効果とを相関せしむることが期待出来ると思われた。

### 第 25 群 制癌剤 VI

#### (300) Bleomycin による皮膚癌 (陰茎癌を含む) 及び皮膚良性腫瘍の治療

市川 篤二  
国立東一、院長  
村田 貢  
国立東一、皮膚科  
中野 巖  
国立東一、泌尿器科  
広川 勲  
国立東一、泌尿器科

梅沢等の発見した Bleomycin は扁平上皮癌に著効を呈することから、市川はその後身体各部の扁平上皮性組織から発生する腫瘍に対しても有効であると推定し、耳鼻科、口腔外科、婦人科方面にも応用しすぐれた治療効果が得られ、市川のこの考えが正しいことが実証された。

BLM 自身もその後さらに改良され従来のものよりも脱銅したものがより制癌作用が強く、しかも毒性が少ないことが判明し、我々の臨床的追試でも副作用が少ないことが確かめられ現在は脱銅性 BLM が使用されている。

我々は皮膚科泌尿器科領域に於ける扁平上皮性悪性腫瘍 15 例と良性腫瘍 6 例に BLM を使用した。悪性腫瘍例は陰茎癌 8 例、陰囊癌 2 例その他の皮膚癌 5 例で、良性腫瘍症例は尖炎コンヂローム 2 例、Bowen 氏病、Paget 氏病、疣贅症および乳頭腫症、各 1 例である。

治療効果を肉眼的ならびに組織学的に治癒したと考え

られる状態のものを著効、肉眼的に腫瘍の明らかな縮小をみたものを有効、全く反応のみられないものを無効とした。陰茎癌 8 例では著効 3 例、有効 3 例、無効 2 例で、皮膚癌症例では著効 1 例、有効 5 例、無効 1 例であった。良性腫瘍に対しても有効であつて著効 3 例、有効 2 例、無効 1 例という成績であつた。BLM 単独療法で著効例が悪性腫瘍 15 例中 4 例、有効例 8 例という成績は従来の制癌剤に比し遙かにすぐれた結果であると言える。BLM はとくに新鮮例に対して効果を発揮するが、陳旧例で、しかも放射線治療を受けた症例にはあまり効果はみられない。

副作用としては BLM が皮膚に高濃度に分布するためか皮膚症状が主体である。すなわち手指、足指の腫脹、硬化、知覚過敏等の他、爪の変形、色素沈着、脱毛等がみられた者が多いが、いずれも可逆性のものである。BLM は他の制癌剤と異なり白血球減少を来さないため安心して使用できる。BLM 使用中最も注意しなければならない副作用は肺炎様症状であるが、皮質ホルモンを使用することによつて軽快せしめることが出来た。

BLM が扁平上皮性の良性および悪性腫瘍に有効であつたことはその臓器分布が 1 因をなしていると考えられるゆえ、制癌剤の使用は臓器または組織別分布を調べることによつて最も親和性の制癌剤を使用することの妥当性を示したものと注目される。

### (301) 頭頸部悪性腫瘍に対するブレオマイシンの使用経験

鈴木安恒・斎藤成司・三宅浩郷  
坂本 裕・藤井一省  
慶大耳鼻科

(1) 我々は 1967 年 10 月以来慶大耳鼻科において、頭頸部悪性腫瘍患者 17 例に対し新しい抗癌性抗生物質ブレオマイシンを使用した。

(2) 投与方法としては上顎癌のように局所動脈内注入を行ない易いものに対しては動注法、喉頭癌のように動注効果のあまり期待できないものに対しては静注法を用いることを原則とし、1 日 1 回 10~15 mg を連日投与し総量 300~450 mg 程度を目標として行なつた。動、静注症例の比率は 12:5 であり動脈内注入のほうが多い。

(3) 他の治療は原則として行なわなかつたが、2, 3 の症例に対しては放射線治療を併用した。

(4) 治療効果を動注法、静注法についてそれぞれ比較すると、動注法では 12 例中 10 例有効であり有効率 83.3%、静注法では 5 例中 1 例有効であり有効率 20%

であつた。

(5) このことから、使用対象に相違があるため早急な結論は下し得ないが、いちおう傾向として動注法が静注法にくらべて優位に立つことが考えられる。

(6) 副作用は発熱、発疹、食欲不振が特徴的であり白血球減少などの造血臓器に対する障害は認められない。

(7) 動注、放射線同時併用の 1 例において高度の口内炎がみられ正常粘膜が著るしくおかされておられ、これはブレオマイシンの放射線に対する増感作用の存在を示唆するものではないかと思われる。

### (302) Bleomycin の臨床応用、特に進行期悪性腫瘍における成績

井原幹久・木村 正・武正勇造  
小山善之・金子 仁

国立東京第一病院癌相談室

手術適応以外の進行期悪性腫瘍 42 例に Bleomycin を使用し、投与量、副作用およびその効果について検討した肺癌 10 例、胃癌 9 例、食道癌 4 例、前立腺癌 3 例、膀胱癌 3 例およびその他癌 14 例である。投与方法および量：静注または筋注で 1 週 2 回、1 回量は当初 30 mg または 20 mg であつたが後に 15 mg とした。1 クール 150 mg 以上を目標としたが 42 例中総量 150 mg 以上は 19 例、150 mg 以下 23 例である。150 mg 以下の群は注射による副作用、または全身状態悪化のため投与を中止せざるを得なかつたものである。効果：本剤投与により他覚的改善をみたものは 4 例、卵巣癌リンパ節転移、前立腺癌リンパ節転移、上咽頭癌リンパ節転移および肺癌で、ともに転移巣ならびに腫瘍陰影の縮小を認めた。投与総量 150 mg 以上の例で投与前後の白血球数、栓球数、血清蛋白量、A/G および血清諸酵素その他肝、腎機能に異常を認めなかつた。副作用：①注射後の発熱 42 例中 17 例、静注、筋注の別なく注射 1~2 時間後悪感を伴ない 38~40°C に発熱、数時間後に平熱となつた。②静注例の静脈の硬化 8 例、ほとんどが 150 mg 以上の群にみられ、注射部位を中心として血栓性静脈炎をみた。その部の組織学的所見は血管内膜の肥厚、線維化であつた。③皮膚・爪の変化 6 例、とくに手足の色素沈着、手指関節部皮膚肥厚膨隆、手掌の皮膚肥厚扁平化および爪の変色等を認めた。④肺の変化、5 例、いずれも 150 mg 以上の投与でみられ、胸部 X 線上、斑点状の肺炎様陰影出現し、病理・組織学上は間質性肺炎の所見であつた。その他口内炎、脱毛、薬疹等を認めた。以上のように肺の間質の変化、血管内膜の肥厚、手掌等

の鞏皮症様変化等がみられたので手指毛細血管の観察を行ない、一部の例に毛細管係蹄の先端を中心とする血管の拡張がみられ、1例では著明な出血斑を認めた。このことについては目下検討中である。

結語：本剤は進行期、ことに内臓癌に対しては我々の経験ではあまり期待される効果を得られなかつたが、本剤が扁平上皮癌に勝れた効果を示すこと、造血障害、肝・腎機能異常等のない点より、今後さらに検討すべき薬剤と考える。なお副作用として、注射後の発熱、皮膚の変化、間質性肺炎、血管の変化等をみる例のあることから、本剤使用にあたっては充分注意して投与すべきであり、またさらに症例を重ね、その副作用の防止についても検討すべきと考える。

### (303) Bleomycinの血中、尿中、組織内濃度について

藤田 浩・木村禎代二・中山 昇

沢部孝昭・松本 恵一・中内浩二

国立がんセンター、臨床検査部、泌尿器科

目的：Bleomycinの生体内濃度、排泄、不活性化等を考究し、その適正な使用法、使用量を確立し、癌の化学療法に資す。

方法：Bacillus subtilis ATCC 6633株の芽胞を試験菌とし、カザミノ酸、澱粉、寒天より培地を用いて、薄層カップ法により、Bleomycinの濃度を測定する。本法による最低測定可能濃度は0.1 mcg/mlである。

結果：陰茎癌患者に15 mgのBleomycinを静注した際、最高血中濃度は投与後5分、3.3 mcg/mlで、30分までは比較的急激に下降し、その後は低濃度であるが緩やかに下降する。同量を筋注した場合、30～60分後に最高値：0.97 mcg/mlに達し、その後数時間にわたり、極めて緩やかな曲線を書いて徐々に下降する。すなわち、筋注に於いては静注に比し、最高値は1/3以下であるが、中等度の薬剤濃度が長時間持続する。

尿中濃度は血中より1桁高値を示し、静注の場合、その38%が24時間内に、筋注の場合19%が6時間内に排泄された。全体的にBleomycinはMitomycin Cや5-FUよりも、遙かに高率の薬剤が尿中に排泄される。

組織内濃度はマウス(ddN)に於いて、腎に最も高く、肺、肝、皮膚、脾に比較的少量に、辜丸、横紋筋、胃、小腸、心筋等に少量が検出された。本薬剤がとくに肺および皮膚に比較的高値を示すことは他の薬剤と異なつた特徴であると考えられる。

腫瘍内濃度は胆癌 ddN および Swiss マウスに 10

mg/kg 静注後30分に於いて、本剤はSR 61, Sarcoma 180, Ehrlich Carcinomaの腹水腫瘍中の腹水中に、最高値あるいは最高値に次ぐ値の高濃度が証明された。しかし、遠沈して集めた腹水細胞中には微量あるいは証明不可能であつた。マウス皮下腫瘍であるNF-sarcoma中には中等度量のBleomycinが検出された。

臨床的に陰茎癌および子宮頸癌患者各4名の測定の結果、これらの癌組織中には15 mg投与後30分に、0.5～0.08 mcg/gの比較的高値の薬剤が分布したが、患部隣接の正常組織には検出されなかつた。

Bleomycinを正常マウスの各種組織乳剤と混合し、好気的および嫌気的条件下に37°C、60分incubateし、組織による吸着および不活性化を検するに、本薬剤はこれらの現象が、MMCや5-FUに比し軽度である結果を得た。

### (304) ブレオマイシンの作用機序に関する一考察

特に酸性ムコ多糖類代謝に及ぼす影響

川村 太郎・石川 英一

森 俊二・鎌倉 和江

東京大学皮膚科

ブレオマイシンの大量投与により動物(マウス)に鞏皮症様変化を起こし、また人の治療例でも時に皮膚の硬化を起こすことがある。この事実を出発点として我々は動物実験および人癌治療例について組織学および組織化学的検索を行なつた結果、ブレオマイシンが結合組織酸性ムコ多糖類代謝に影響を与えることを認めた。

マウスにブレオマイシンを大量投与した場合20 mg/kgを14日間連続腹腔内注射した後の前肢皮膚の組織は真皮の上層にエオジンで淡染する物質の沈着による、いわゆる結合組織の均質性変化が見られる。これをHale-PAS染色で見ると、コントロールとくらべてHale反応は減少し、PAS反応は増強し、糖蛋白の沈着が起こっている所見で、Sclerodermaの極期に類似している。

たほう、比較的投与量の少ない10 mg/kgを14日連続した所見は、正常に比し、膠原線維の間にあるHale反応は逆にやや増加していることがあり、これはSclerodermaの初期像を思わせる。なお汎発性鞏皮症と同様な血管壁の硬化も著明に認められた。

人癌治療例の場合、人に対する治療量(1クール、300 mg前後)でも癌周囲結合組織や、とくに指趾の皮膚硬化部に、結合組織の硬化を示唆するPAS染色の増強とともに、Hale陽性の増加がより顕著に見られ、酸性ムコ多糖類代謝に明らかに影響を及ぼすことを示す。かつ、

この変化は Scleroderma で言えば硬化初期ないし中期の変化に相応するものである。

我々は当初、ブレオマイシンの治療効果は、腫瘍細胞周囲結合組織の酸性ムコ多糖類の増加によつて腫瘍の発育が抑制されるという、間接的な効果があるのではないかと考えたが、治験例を重ねるに従つて、かかる結合組織の変化は、必ずしもブレオマイシンの癌治療効果と平行しないことを知つた。そこで腫瘍細胞に対する直接作用について検索中であるが、その一つとして扁平上皮癌細胞および正常表皮細胞に対してブレオマイシンが角化傾向を著明に促進させることを Pontacylblauschwarz を用いた Aldehydfuchsin-Dreifachfärbung により確かめた。このことは腫瘍細胞の分化促進による腫瘍の退缩傾向を示すものと考えられ、興味深い事実である。

### (305) Bleomycin の臨床治験

川村 太郎・池田重雄・水谷ひろみ  
高岩 堯・宮里 肇・新村 真人  
矢尾板 英夫

東大皮膚科

関 健 次 郎

横浜市立大学医学部皮膚科

渡 辺 靖・水 島 敬 士

中央鉄道病院皮膚科

寺 山 勇

茨城県立中央病院皮膚科

我々が過去1年間に BLM を使用した症例は有棘細胞癌9例、基底細胞癌2例、ロイコプラキエ1例、汎発性疣贅症1例、陰茎皮角(疣贅)1例、悪性黒色腫1例、陰部 Paget 病1例、細網肉腫1例の計17例。そのうち1クール以上使用し得た11例について臨床効果を検討してみるに、有棘細胞癌7例中2例、Leukoplakia buccalis 1例、汎発性疣贅症1例に有効。他の有棘細胞癌5例、基底細胞癌、悪性黒色腫各1例には無効。有棘細胞癌7例中、まだ臨床上是つきりとした転移巣の認められない原発巣のみの症例では、3例中2例に著効を認む。この2例はいずれも皮表より exophytisch に著明な増殖を示していた。症例1. 32才男子。足背の再発癌(手術)。BLM 1クール終了後には縦、横、高さがそれぞれ約1/2に縮少。症例2. 34才家婦。頭部の火傷瘢痕癌。BLM 3クール終了後、腫瘍の完全なる扁平化と全身状態の改善が認められたが、X線上、両肺野に著明な鬱血像が認められ、その後原因不明の肺炎様症状を起こして死亡。有棘細胞癌中原発巣は既に手術ないしレ線療法等

により治療されており、皮膚、リンパ腺および内臓に転移巣の認められた4例では全例無効。症例1. 33才家婦。転移性外陰癌。BLM 1クール終了時、皮膚病巣およびリンパ腺ともに著明に腫大。症例2. 57才男子。organoid nevus(頭部)上に生じた稀有な有棘細胞癌。原発巣の手術後3ヵ月に植皮片下方および頸部リンパ腺に転移を認む。BLM 1クール施行せるも転移巣は軽度に腫大。Leukoplakia buccalis. 67才男子。BLM 1クール終了時、右頬部潰瘍の軽度縮少と、潰瘍面上の偽膜形成が見られた。BLM 投与前の組織はいわゆる carcinoma in situ の所見を示し、一部に Hornperlen が散見されたが、BLM 1クール後の潰瘍全体を切除し詳細に検討した組織では、異型性を示す上皮病巣は全く消失し、ところどころ角化壊死に陥つた上皮が散見された。汎発性疣贅症。15才男子。10才頃よりほぼ現状と同様の所見を来すようになったという尋常性疣贅の汎発型と考えられる症例。スピール膏、Electrokoagulation, Skin abrasion, PDL 局注、Dermopan 照射等種々の治療に頑強に抵抗した症例。上記治療後の瘢痕上にも疣贅の再発が認められる。BLM 1クール後、明らかに手指背の疣贅の扁平化と縮少が見られたが、完全なる消失には到らなかった。

### (306) ブレオマイシンによる皮膚癌の治療成績

北村清隆・荒井邦夫・福井米正  
小西喜朗・池田真康・福代良一

金沢大・皮膚科

治療した症例は下記の10例である。方法はブレオマイシン1回15mg、週2回静注、20回または30回を1クールとした。効果判定は腫瘍の肉眼的ならびに組織学的にはほぼ消失を著効、腫瘍縮少を有効、不変または増大を無効、判定困難を不明とした。

症例1: 62才、男、陰茎癌。4年前に発病。陰茎下面に鶏卵大、花野菜状の腫瘍がある。組織学的に角化傾向の少ない棘細胞癌。ブレオマイシン(BLM)6回注射後に腫瘍の扁平縮少化と表皮再生が見られ、18回後には生検像に癌巣は認められず、24回後に腫瘍はほぼ消失した。以上で著効と判定。ここで患者の都合により治療をいちおう打切つたところ、まもなく再発。ただちに注射を再開したが、再発後の治療効果は再発前のそれよりやや劣つた。そこで第2クールは10回で打切り、あと陰茎切断術を施行した。術後3ヵ月後の現在、再発はない。副作用として肺線維症(1クール終了後の休薬中に発見)、頭痛、静脈硬結などが見られた。

症例 2: 56 才, 女, 熱傷瘢痕癌。30 年前イロリに落ちて両下肢後面に熱傷, あと瘢痕治癒。1 年前から右膝屈の瘢痕上に潰瘍発生, 次第に増大した。現症は同部に 27×15 cm の凹凸不平の潰瘍性腫瘍がある。組織学的に角化傾向の少ない棘細胞癌。BLM 6 回注射後から効果が出はじめ, 9 回後には生検像に癌巣なく, 20 回後に腫瘍は全く扁平化し, 30 回後(第 1 クール終了時)には辺縁は瘢痕治癒し潰瘍も半分位に縮小した。ここで著効と判定して治療を中止。休薬 2 週間後に一部に再発。そこで第 2 クールを開始した。10 回後に腫瘍は再び扁平化した。すなわち, 再発後の治療効果は再発前とほぼ同様であった。ここで潰瘍を全切除し植皮した。3 カ月後の現在, 再発はない。副作用としては脱毛と爪床の変化が見られた。

症例 3: 43 才, 女, 熱傷瘢痕癌。36 年前(7 才)焚火で両下肢後面に熱傷。あと瘢痕治癒。6 カ月前, 右膝屈に潰瘍を生じた。現在: 同部に 13×7 cm の深い潰瘍があり, 辺縁は堤防状, 潰瘍底の一部は腫瘍状に隆起。組織学的に棘細胞癌。BLM 10 回注射後に潰瘍底がかなり平坦となり, 20 回後にはさらに改善されたが, 27 回注射頃から辺縁の一部が増殖, 隆起してきた。2 週間の休薬の後, 第 2 クールを 10 回行なつたが, 再発腫瘍は増大した。効果判定は第 1 クールを有効, 第 2 クールを無効とした。その後, 他の抗癌剤の局注に切り代えたが, 腫瘍の増大は止まなかつた。現在, BLM を再開, 30 mg 週 2 回で経過観察中。副作用として発熱・脱毛・爪床の変化・静脈硬結などが認められた。

症例 4, 5, 6 の 3 例はいずれも皮膚癌(棘細胞癌)の再発, 転移例で, 効果は不明。症例 7 は下腹部の色素性基底細胞癌で, 外来で週 1 回 BLM 15 mg 注射 15 回で, 中心の潰瘍は乾燥化, 辺縁隆起はやや平坦化した。これはいちおう有効と判定。症例 8 は乳房外 Paget 病(陰股部)で無効, 症例 9 は皮膚血管肉腫(?) (右足蹠)で有効, 症例 10 は皮膚リンパ球腫(前額)で効果不明。

### (307) プレオマイシンによる皮膚癌治療

木村恭一・徳丸伸之  
岡山大学医学部皮膚科

新しい制癌剤 BLM を有棘細胞癌 3 例に使用したのでその結果を報告する。症例 1 は 40 才男子の頭部に発生したもので一度手術を受け, 2 ヶ月後再発し, デルモパンを合計 14,000 r 照射している。最初 BLM 300 mg を投与したが, 200 mg を終つた頃より指の関節部に knuckle pad に似た角化局面と足蹠に色素沈着が出現した。300 mg 終了時では潰瘍面がわずかに縮小し, 同時に頸部リンパ腺の腫脹もわずかに縮小し, 頑固に続い

ていた疼痛が軽減したが血管痛, 血管閉塞が著明になつたので中止し, 3 ヶ月の休止期間をおいてさらに 115 mg を投与したが静注が困難となり筋注にきりかえたところ嘔気があり中止した。第 2 例は 63 才の男子で右側頭部に腫瘍を生じ短期間に増大し頭頂部にも紅色浸潤を来した。腫瘍にはデルモパン 10,400 r を照射し, 途中より BLM の併用を試みた。420 mg 投与後頭頂部のデルモパンを照射しない部の紅色調がわずかに減じそれまで進行性に拡大していた浸潤がいちおう stationär になつたように思えたが皮膚生検で投与前と同じく腫瘍細胞がみられた。この例も 400 mg 終了時より指腹に角化局面, 色素沈着, 胸部レ線で肺線維症の増強を思わず所見が認められた。1 カ月の休止期間をおき, さらに 330 mg を投与したところで急性肝炎を併発したので投与を中止した。第 3 例は 65 才のこれも頭部に生じた症例ですでに放射線は 14,000 r 照射していた。BLM 300 mg を投与したが皮疹は不変で疼痛の軽減のみがみられた。この例でも食欲不振, 口内炎, 指関節部の硬化, 介甲下色素沈着等が見られた。以上, 我々は手術の適応になり難い 3 例<sup>1)</sup> しかもそのうちの 2 例は投与前に放射線療法を行なっている症例に BLM を投与してみたが 3 例とも副作用が認められた。症例が少い, 投与量が 2 例は 500 mg 以下, 病状がいずれもかなり進行していた, 放射線療法をすでに行なつていたという点から効果についての結論は出ないが, 今後適応となる症例の検討を行なつてみたい。

### (308) 皮膚悪性腫瘍に対するプレオマイシンの治療成績

樋口謙太郎・五島応安・村本修敬  
栗田 諒一・深川宗男  
九州大学皮膚科

我々はこの 1 年間に 30 例の皮膚悪性腫瘍にプレオマイシンを用いたのでその結果を報告する。

30 例の内訳は棘細胞癌 6, 角質棘細胞腫 4, 基底細胞癌 7, 悪性黒色腫 4, 転移癌 5, 乳房外ペーゼット病 1, 血管肉腫 1, 茸状息肉腫 2 であつた。効果の判定は従来の癌化学療法に於けるよりも厳しい基準で行なつた。手術あるいは放射線療法との併用のため判定を保留した 7 例を除き, 23 例中著効および有効が 13 例で有効率 56.5% と高い値を示した。

疾患別に見ると棘細胞癌には有効であるが, 未分化の角化傾向の少ない棘細胞癌には無効であつた。角質棘細胞腫には有効, 基底細胞癌には効果が少ない。悪性黒色腫には有効なものもあつた。転移癌には原則的に無効と

考えられる。血管肉腫には極めて良く効いた。茸状息肉腫に対しても反応するようである。

著効例2例を供覧する。

本剤の副作用としてとくに興味を引くことは、手指の皮膚硬化、爪の色素沈着、脱毛である、これらの変化と、いつぼう本剤が悪性腫瘍の中でも角化傾向の強いものにより効果を示したことを思うとき、BLMと角化機転との問題は興味深い。また血管障害傾向のあることは血管肉腫を示したことを対比して考えると興味がある。

本剤の体内分布については皮膚、肺、腎等に多く集まるといわれているが、我々も血中濃度および癌潰瘍滲出液中の濃度をしらべた。血中濃度は30分後0.7 mcg/ml, 1時間0.23 mcg/ml, 6時間後にほとんど痕跡的となるのに滲出液中濃度は、2時間0.38 mcg/ml, 4時間0.39 mcg/ml, 6時間0.22 mcg/mlでかなりの値を保っている。また発疱粘貼布による水疱内容液中の濃度もしらべたが、12時間値でひじょうに高い値を示した。

BLM投与と白血球数血小板数の推移をしらべたが著明な変化は見られなかった。

### (309) 皮膚腫瘍、とくに皮膚癌に対する Bleomycinの使用成績 (第1報)

皆見紀久男・田代正昭・山口真吾  
鹿児島大学皮膚科

Bleomycinを皮膚腫瘍12例に使用した。投与法は主として1日量15mg, 週2回の筋注とした。有棘細胞癌5例中4例に有効であった。第1例は頭頂部に発生した鶏卵大の潰瘍で辺縁が堤防状に隆起している状態であったが、Bleomycin 260mg使用時は潰瘍は扁平化してきた。さらに250mgを投与した後は、潰瘍底面の清浄化をみとめ、有効であると判定した。第2例は下口唇部の有棘細胞癌で、小指頭大の腫瘍を形成している。225mgの投与後は腫瘍は消失し、一部に糜爛面をみるだけとなったが、発熱のため、投与を中止したところ、再び再発してきた。第3例は右下肢に火傷を生じ、有棘細胞癌と診断し、大腿中央から切断術を行なったが、鼠径リンパ節の転移を生じ、次第に潰瘍となり、拡大してきたので、Bleomycin 315mgの投与により、潰瘍は静止の状態となり、扁平化の傾向を認め、第2クール375mg終了時は、第1クール終了時とはさほど変化はみられなかったが、壊死物の排出が著明であった。第4例は頭部の火傷癩痕癌で、鶏卵大半球状の腫瘍、凹凸不平で一部潰瘍を呈し、Bleomycin 300mgの終了時は腫瘍は縮小、扁平となり、第2クールを始めて225mgでさらに凹凸も扁平となつて、潰瘍部も清浄となつてきたが、突然熱発と

ともに意識不明となり死亡した。第5例は両臀部に湿疹の放射線治療を行なつて、潰瘍を発生したもので、Bleomycin 300mgを投与したが、潰瘍面は変化をみない。基底細胞癌の2例は、治療中であるが、さほど効果をみていない。菌状息肉症の1例では、15mgの筋注で毎回高熱を発するので、全身衰弱がはげしくて、治療をつづけることが不能であった。軟骨肉腫の疑いがある患者はBleomycinの投与によつても腫瘍の発育を抑制することができなかつた。悪性リンパ腫の1例はBleomycin 125mg投与しても効果はみられず、むしろ白血球は増多して白血病様反応を呈した。疣贅表皮発育異常症はBleomycin 290mgを使用して、疣贅様の皮疹は扁平化した。完治するには至らなかつた。尋常性疣贅の1例は両手背、両足背に無数の疣贅が多発したが、200mgをこえても、疣贅には影響をみとめなかつた。以上より12例中6例が有効で有効率は50%、有棘細胞癌5例では4例が有効、80%の有効率と考えている。検査所見では、血液、尿、肝機能、血清蛋白分画、胸部X線などに著しい変化をみとめたものは少く、悪性リンパ腫に白血球数の増多をみただけであった。副作用は12例中11例と多く、発熱、血管硬化などはほとんどの症例にみられ、角化性局面、色素沈着、紅斑、脱毛、水疱などをみとめたが、肺の線維化はまだみとめていない。

### (310) プレオマイシンによる皮膚悪性腫瘍の治験と小実験

荒川忠良・武田克之・佐川慎昭  
徳島大学医学部皮膚科学教室

私らはプレオマイシンを皮膚悪性腫瘍、皮膚癌10例、悪性黒色腫2例、細網肉腫、肺癌の皮膚移転各1例に経静脈投与し71.4%治効をえた。うち8例は単独投与であり、口唇癌の2例は著効を収めた。なお投与開始6週、約300mg投与前後に、手指の硬化感、爪の変色、脱毛などの副作用を認める症例もあつたが、治療終了後4ヵ月前後に軽快ないし消滅する。かかる症例に於いて血液、血液生化学所見ならびに尿所見の異常はみられなかった。次いで臨床的、組織学的に明らかな制癌作用を示すプレオマイシンについて、DNA合成の面から検討し、吉田肉腫を用い、<sup>14</sup>C-チミジンのDNAへの取込み阻害を実証した。また皮膚癌患者の病巣組織はチミジンカイネース活性が著しい高値であり、本剤投与後は著明に低下することを知つた。

### (311) 皮膚癌に対するブレオマイシンの効果とその電顕的検討

徳田安章・堀内信之  
信州大皮膚科

放射線皮膚癌の皮膚転移例に対するブレオマイシンの効果と、使用前後に於けるその電顕像を供覧する。症例は51才の男子で、11年前右足背部の痒痒性皮疹に数人の非皮膚科医よりレントゲン照射を受けた。約3年前肩部が潰瘍化したので当科を受診、生検にて慢性潰瘍と診断、植皮術を奨めたが放置しており、約半年後に一部腫瘤状の増生を来したため42年7月入院した。生検にて典型的な有棘細胞癌第Ⅱ度と判定、右鼠径リンパ節への転移を認めたので右下腿切断術と右鼠径部のリンパ節廓清を行なった。術後1ヵ月して右鼠径部に皮膚転移を生じた。この症例にブレオマイシンを全身投与した。75mg投与後転移巣が一斉に壊死に陥入り始め、165mg投与にて著明な壊死化を認めた。また、ブレオマイシン投与開始後転移巣の新生は認めなかつた。したがって臨床的には有効と判定する。なお本症例は225mg投与後右大腿動脈より出血を来して死亡した。

本症例につきブレオマイシン使用前後の電顕像を比較した。治療前では核が不正で、核小体が塊状となり、胞体内にはミトコンドリア Palade 顆粒が豊富で代謝のおうぎな細胞が見られた。135mg投与後では、核が円形となり、細胞質、核が空胞状となり、Lysosome 或いは Microbody の発達した著しいものがみられた。またミトコンドリアは極めて少数となつていた。これらの所見は治療前には決して見られなかつたもので、いずれも退行過程であると考えられる。

### (312) 新制癌剤 Bleomycin の使用経験

高安久雄・阿曾佳郎・浅野美智雄  
広瀬欽次郎・星野嘉伸・岡田清己  
小磯謙吉・村橋勲  
東京大学泌尿器科

本剤は *Streptomyces verticillus* から梅沢等により抽出され、市川により広く臨床応用の進められている新抗腫剤である。特徴は、主として、皮膚、肺に蓄積され、皮膚の扁平上皮癌のみでなく、他臓器から発生した扁平上皮癌に有効であるということである。

当教室では、昨年1月から現在までに7例に本剤投与を試みている。投与法は15mg、週2回静注を行ない、総量300mgを1治療量とし、間隔をおいて、副作用が

ない限り、できるだけ大量投与の方針をとっている。治療対象の内訳は次のとおりである。

症例1 50才、女、尿道腺癌・300mg投与終了後、臨床的にはあまり変化なく、組織学的に一部細胞質の空胞化、核の濃縮がみられるのみであった。副作用はあまりなかつた。

症例2 62才、男、陰茎扁平上皮癌：300mg投与後、病巣は著明に縮小し、周囲の硬結も少なくなつた。さらに間隔をおいて継続投与を与えていたが、患者の事状により、正常包皮部を含み病巣を充分摘除した。その後1年現在、全く健康である。副作用として、手指先端の sclerodermic な変化、手指関節部伸側に色素沈着がみられた。

症例3 57才、女、子宮頸癌、肺転移：子宮全摘後、再発、膀胱への浸潤を疑われて当科受診。その際、肺転移が発見され、諸抗癌剤を使用したが無効。昨年3月より本剤を使用、300mg投与後、転移巣は著明に縮小。

その後、副作用に注意しながら、現在まで治療が続いているが、病巣は縮小したままになつている。副作用として、静脈炎、注射部位を含めての四肢の浮腫、sclerodermic な皮膚変化がみられた。

症例4 55才、女、尿道移行上皮癌：最初の病理診断が扁平上皮癌とのことで本剤を使用したが無効。病状は悪化している。副作用として、静脈炎、浮腫がみられた。

症例5 82才、男、陰茎扁平上皮癌：300mg使用で、cauliflower 状だった亀頭の病巣、陰茎の硬結が縮小した。副作用としては食思不振、微熱、静脈炎、注射局所の浮腫がみられた。

症例6 66才、男、陰茎扁平上皮癌：前例よりさらにひどい病巣で、そけい部リンパ腺転移がみられたが、300mg投与で病巣の縮小のみならず、転移は消失した。しかし、その直後、肺合併症により高熱を発生し、steroid でいちおう改善したが、肺線維化症の状態となり、死亡した。

症例7 51才、男、陰茎扁平上皮癌：現在治療中、195mg投与で、著効がみられている。

以上、要約すると、市川の言うとおり、本剤は扁平上皮癌に特異的に有効であり、まれに間質性肺炎様な重篤な副作用があるのみで、画期的なよい薬剤であると言えるのである。症例3はこの事実を裏付ける好臨床例と思われる。

### (313) 陰茎の扁平上皮癌に対するブレオマイシンの使用経験

赤坂 裕・今村 一男  
甲斐 祥生・近藤 常郎  
昭和大学泌尿器科

陰茎癌3例にブレオマイシンを使用する機会を得たので報告する。

症例1 79才, 男子, 昭和42年1月頃より陰茎に腫瘍のあるのに気附いていた。7月当科を訪ずれ, 陰茎癌の診断の下に入院した。治療前の病理組織診断は扁平上皮癌であつた。ブレオマイシン1回 15 mg, 週2回(14回まで静注, 以後筋注)の治療を始めた。13回の注射を終つたところで, 試験切片をとり病理学的検索を行なつたところ, 細胞の空胞化が目立っていた。合計20回まで注射を行なつたが胃の症状が強いので, その後経過観察中である。

症例2 65才, 男子, 半年ほど前より亀頭から包皮にかけ潰瘍状となり一部に小豆大の腫瘍ができていたが気にしなかつた。当科で試験切片をとり検査したところ扁平上皮癌であつた。ブレオマイシン1回 15 mg, 週2回の治療を開始(初めの2回のみ静注, 以後筋注)した。27回注射後試験切片をとり検査したところ, まだ一部癌細胞が残っていたが, 大部分は他の組織で置き換えられつつあるという印象を強く受けた。40回注射後患者の希望により経過観察中であるが, 現在は全く腫瘍は消失している。

症例3 65才, 男子, 昭和42年5月某病院で, 陰茎癌の診断の下に, 陰茎部分切断術をうけた。当時すでに右鼠径淋巴節の腫脹に気附かれている。42年9月より当院放射線科に入院, 治療をうけていた。現在までに $Co^{60}$ 総計 14,600 レントゲン, 5-FU 250 mg 9回注射をうけていた。当科に転科時すでに局所(右鼠径部)は皮膚が破れてリンパ節に転移した腫瘍が皮膚にまで浸潤しているのがみられた。ブレオマイシン注射前の病理組織では扁平上皮癌で, 核の大小不同や分裂像もみられる。脱銅ブレオマイシン1回 15 mg の筋注週3回の投与方法をとり, 20回終了後試験切片をとり検査してみると, 腫瘍細胞の核は小型化しており, 細胞は空胞化の傾向がみられた。

以上3例について纏めてみると

1. 血液一般, 腎機能検査, 生化学検査等でブレオマイシン投与後も変化は起こっていない。
2. ブレオマイシン注射により起つたと思われる副作用としては, 症例1で胃の障害, 症例2で爪廓炎を起こ

した他は, 症例3では(脱銅ブレオマイシンを使用)このような症状は起こさなかつた。

3. ブレオマイシンの扁平上皮癌に対する有効性であるが, 症例1, 症例2では有効と判定されてよいと思われる。症例3は放射線療法等をすでにうけていた患者であるが, 病理組織学的にも癌細胞の核の小型化, 空胞化の傾向がみられるがこれがブレオマイシン投与によつて起つた変化であるが, 有効であると断定できるところまでは行っていない。もう少し経過を観察したいと思う。

### (314) Bleomycinの泌尿器科領域における応用

大越正秋・田崎 寛・鈴木恵三  
慶大泌尿器科

8例の泌尿器科的疾患に Bleomycin を投与した。症例の内訳は, 陰茎癌4例(このうち陰茎切除後の皮膚転移1例を含む), 膀胱癌, 男子原発性尿道癌それぞれ1例で, 以上の6例は組織学的に扁平上皮癌であつた。あとの2例は陰茎に発生した尖圭コンジロームである。

Bleomycinは症例によつて, 脱銅, 含銅まちまちである。投与方法は静注1回 15 mg, 週2回を原則とした。1例を除いて総投与量は 120~300 mg である。

臨床効果は陰茎癌において, 1例のみ完治したと考えられ, 22例(陰茎癌, 尿道癌)に組織学的に有効であつた。皮膚転移, 尖圭コンジロームには無効であつた。

末梢血, 血液化学による腎機能, 肝機能検査ではいずれも本剤による影響は認められなかつた。

4例に自覚的作用を認めた。その主なものは, 皮膚の角化傾向, 胃腸障害, 注射部位の血管障害, 全身の発作であつた。

### (315) ブレオマイシンの肺癌に対する臨床的並びに病理組織学的効果について

山口 豊・小山 明・香月秀雄  
千葉大学医学部肺癌研究所 臨床部門  
小形岳三郎・井出源四郎  
同・病理部門

ブレオマイシンの基礎的研究で, ブレオマイシンが肺に比較的高濃度に集まること, また肺組織, とくに細小血管を主体とした変化がみられることが明らかにされている。われわれはブレオマイシンの肺癌に対する効果および肺組織に対する影響について, 主としてブレオマイシンの術前投与の行なわれた症例で切除された肺癌につ