

## 頭頸部悪性腫瘍に対する油性ブレオマイシンの使用経験

東家倫夫・高村善夫・富樫紀彦・佐藤武男

熊本大学耳鼻咽喉科学教室

(昭和51年6月24日受付)

## 1. はじめに

頭頸部悪性腫瘍に対するブレオマイシン (BLM) の抗腫瘍効果は、すでに多くの報告がなされている<sup>1,2)</sup>。その投与方法は、静注、筋注、動注、局注、固形などがあり、BLM はその作用が Concentration dependent であるため、腫瘍組織に、より高濃度に作用させる目的でさまざまな工夫がなされてきた。

最近、油性ブレオマイシン (油性 BLM) が開発され、その有効性が報告されつつある<sup>3,4)</sup>。今回、われわれは本

剤による局注療法を行なったので、その成績を報告する。

## 2. 対象および投与方法

治療対象は、昭和50年1月から昭和51年5月までの間に熊本大学耳鼻咽喉科で加療を行なった悪性腫瘍患者8例である。疾患の内訳は、上顎癌2例、口蓋癌、歯肉癌、前頭洞癌、篩骨洞癌、鼻前庭癌、喉頭癌の各1例であった。口蓋癌、歯肉癌の2例は新鮮例、他はすべて再発末期症例である。病理組織学的診断は6例が扁平上皮

Table 1. Cases received locally with bleomycin oil suspension (B. O. S.)

|   | Name  | Age | Sex | Site            | Histology   | Previous treatment                                       | Administration method | Effect               | Complication               | Reference            |
|---|-------|-----|-----|-----------------|---|--|-----------------------|----------------------|----------------------------|----------------------|
| 1 | Y. U. | 45  | m   | Maxilla         | Squamous cell carcinoma   | Partial resection<br>5FU<br>Irradiation                  | 15 mg×10              | Moderately effective | none                       |                      |
| 2 | S. S. | 77  | m   | Larynx          | Squamous cell carcinoma   | Total resection  | 15 mg×3               | Markedly effective   | fever                      |                      |
| 2 | N. A. | 72  | m   | Nasal vestibule | Squamous cell carcinoma   | Resection of tumor<br>Electron                           | 15 mg×3               | Moderately effective | pain                       |                      |
| 4 | H. A. | 63  | f   | Frontal sinus   | Squamous cell carcinoma   | Sinusotomy<br>Irradiation (Lineac)<br>BLM<br>METT        | 15 mg×10              | Moderately effective | pain<br>fever<br>lassitude |                      |
| 5 | H. T. | 64  | f   | Ethmoid sinus   | Transitional epithelium carcinoma                                       | Irradiation (Lineac)<br>5FU<br>BLM<br>Resection of tumor | 15 mg×3               | Slightly effective   | pain                       |                      |
| 6 | Y. T. | 47  | m   | Maxilla         | Transitional epithelium carcinoma                                       | Irradiation (Lineac)<br>5FU<br>BLM                       | 7.5 mg×2              | Moderately effective | none                       | With irradiation     |
| 7 | H. S. | 72  | f   | Gum             | Squamous cell carcinoma<br>T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> | (fresh case)   | 15 mg×10              | Ineffective          | pain                       | Changed to operation |
| 8 | M. Y. | 55  | m   | Palate          | Squamous cell carcinoma<br>T <sub>4</sub> N <sub>3</sub> M <sub>0</sub> | (fresh case)   | 15 mg×5               | Ineffective          | none                       | With irradiation     |

癌，上顎癌・篩骨洞癌の各1例は移行上皮癌であった。

油性 BLM は1回 15mg 力価 (1ml) を週1~2回とし，腫瘍周囲から3~4カ所に分けて注射を行なった。局注時に疼痛を訴える患者には，1% キシロカインの浸潤麻酔の前処置を行なった症例もある。油性 BLM の単独使用を原則としたが，2例は放射線療法を併用した。効果の判定は，腫瘍の消失したものを著効，腫瘍の1/3以上の縮小を有効，とくに縮小をみないものを不変とした。

### 3. 治療成績

対象とした8症例の概略は Table 1 のとおりである。著効は1例，有効は5例，不変2例で，つまり8例中6例に効果があった。有効例のうち No.6 は上顎洞に腫瘍を認めず，篩骨洞に一部腫瘍が残存した症例で，この時点で治療を中止した。No.5 は腫瘍の縮小が充分に認められたが，疼痛が強いため治療中止を余儀なくされた症例である。

### 4. 症例

#### 症例 1. 45 才 男

当科受診9カ月前に，上顎部分切除術， $^{60}\text{Co}$  4,000 rads, 5-FU の1次治療を受けている。受診時，左上顎

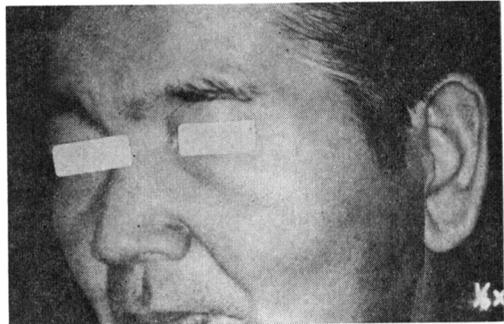
Fig. 1 Case 1 (Carcinoma of the left maxilla). before administration of BLM O.S.



Fig. 2 Case 1. After administration of 150 mg of BLM O.S.



Fig. 3 Case 1. After treatment with BLM O.S. Under observation



洞側壁から頬部に腫瘍は浸潤し耳前部は外側に突出し，顔面神経麻痺があり醜貌を呈していた (Fig.1)。すでにかなりの進行状態と判断され，油性 BLM の局注を開始した。腫瘍辺縁部に4カ所に分注を行ない，90 mg (6回) の時点で腫瘍は軟化しはじめ，皮膚との可動性が出現した (Fig.2)。150 mg (10回) に至ると著明に縮小し，外見上耳前部の腫脹も消失した。腫瘍はなお残存しているが，増大は抑制されている状態で，外来にて経過を観察している (Fig.3)。

#### 症例 2. 77 才 男

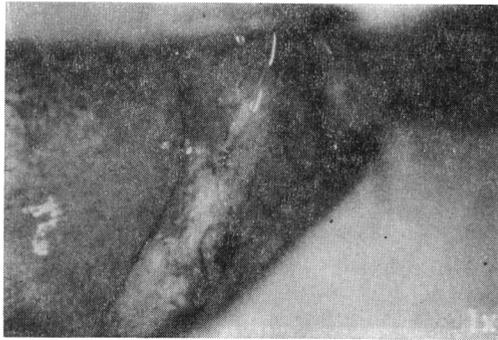
昭和50年6月19日喉頭全摘出術および頸部廓清術 ( $\text{T}_3\text{N}_3\text{M}_0$ ) を行ない，術後皮膚への浸潤が疑われ，Lineac 3,600 rads, BLM, 5-FU の併用で1次治療を終了した。3カ月後に前頸部気管孔周囲に8mm×8mmの腫瘍形成があり，油性 BLM 15mg×3回を施行した。腫瘍は消失し，8カ月後の現在も再発をみていない。

#### 症例 7. 72 才 女 ( $\text{T}_2\text{N}_0\text{M}_0$ )

Fig. 4 Case 7. (Carcinoma of the gingiva) Before administration



Fig. 5 Case 7. After administration of 150mg of BLM O. S.



手術を勧めたが患者は、了解をしなかった。そこで油性 BLM 局注を開始した (Fig. 4)。150mg (10 回) の投与をしても (Fig. 5), なお腫瘍の大きさは変化せず、摘出に踏みきった。摘出標本の検索では、腫瘍局注部には強い壊死巣があるが未だ深部には活動性のある腫瘍が密集していた。

#### 症例 8. 55 才 男

昭和 50 年 9 月から Lineac 3,800rads, BLM 静注を併用したが、口内炎が著明で一時治療を中断し、油性 BLM 局注を行なった。75mg (5 回) 局注の時点で腫瘍は著しく縮小し、健常組織が認められる状態になったが、腺瘍はより深部へ浸潤しており、牙関緊急が増強し、観察と局注が不能となったため局注を中止した。この間頸部リンパ節腫大は次第に増大傾向を示した。

#### 5. 副作用について

油性 BLM 治療における副作用は、疼痛 4 例、発熱 2 例、全身倦怠・食欲不振 1 例であり、8 例中 5 例に認められた (Table 2)。また腫瘍の増悪例は経験されず、血液学的検査、胸部 X 線写真によっても、とくに異常所見は認めなかった。

#### 6. 総括および考察

腫瘍組織に高濃度に薬剤を作用させるという点からは、局注療法は最も合理的な方法である。われわれの経験でも局注部には強い壊死効果が全例に認められた。しかし、実際の投与方法、効果、適応などでいくつかの問題がある。

われわれは 1 回 15mg (1ml) 週 1~2 回を原則とした。他の報告者もほぼ同様で、本法で充分と思われる。

Table 2. Side effect

|                           |         |
|---------------------------|---------|
| Pain                      | 4 cases |
| Fever                     | 2 cases |
| Lassitude }<br>Anorexia } | 1 case  |

注射部位については、1) 腫瘍実質内、2) 腫瘍実質と健常部の移行部、3) 健常組織、などが考えられる。1) の方法では、注入時の抵抗が大きく、また薬剤の漏れが多くなり、時に強い疼痛を訴える症例があった。われわれは 2) の方法で行なった。本法では薬剤の漏れを少なくすることができるし、腫瘍に対する効果も充分期待できる。腫瘍周囲組織との移行部に分注する方法が最良と考えられる。

効果についての評価は、その目的、根治か、palliation かによって違ってくる。また、腫瘍の大きさがその治療成績に影響があることは言うまでもない。大きな腫瘍では周囲より全周に分注することがより効果的と思われる。腫瘍が深部に浸潤している症例では、表存性には壊死巣を認めるが、壊死部をなるべく除去する方法をとったが、より深部に腫瘍が残存した例があり、病巣の広がり把握には十分な注意が必要と痛感した。また頭頸部では解剖学的に密であり、血管、神経など隣接部にも慎重な選択が必要である。

症例 2 の著効例は 8×8mm の腫瘍であった。犬山<sup>9)</sup>は平均直径 13.7mm で著効例が多いとしており、また、伊藤<sup>4)</sup>は、10mm 以下のものに著効が多いとしている。いずれにしても腫瘍が小さいほど有効であり、10mm 以内の症例では根治が期待できる。

Palliation の意味で使用した症例では、著明な腫瘍の縮小が観察され、ほぼ満足できる結果を得た。新鮮例 2 例の内、症例 7 は手術拒否例であり、症例 8 は強い口内炎のため 1 次治療を中断した症例である。再発例の症例 3 は、治療中に胃潰瘍からの大量吐血で緊急手術を行なった。この間に局注療法を適応したものである。

油性 BLM 局注療法時の、頸部転移巣に対する有効性についても観察したが、 $T_4N_3M_0$  症例のためか、効果は認められなかった。

副作用の内、疼痛は、前処置としての 1% キシロカインの局所浸潤麻酔により、かなり軽減されたが、症例 5 では、疼痛が強くと局注療法を中止せざるをえなかった。発熱は、38°C、39°C 程度で、解熱剤を使用した時もあるが、いずれも一過性であり、治療に支障はなかった。

#### 7. おわりに

頭頸部領域では、直接および、間接的方法で観察可能な部位が多く、腫瘍の治療の際にもその効果を経時的に追跡できる。今回、われわれの 8 例の投与経験では 6 例に有効であった。悪性腫瘍の、とくに再発あるいは末期進展例の処置に苦慮することは少なくない。このような症例に油性 BLM の局注療法は、容易に実施可能であり、その抗腫瘍効果は臨床的に応用価値のある治療法と思われる。

## 文 献

- 1) 鈴木安恒, 三宅浩郷, 坂本裕, 犬山征夫, 小林力, 松川純一, 藤井一省: 頭頸部悪性腫瘍に対するブレオマイシンの使用経験。耳喉 40: 1015~1020, 1968
- 2) 藤井一省: 頭頸部悪性腫瘍に対する制癌剤治療についての臨床的研究。耳鼻臨床 67: 367~389, 1974
- 3) 犬山征夫, 小津雷助, 堀内正敏, 浅岡一元, 中島康夫: 頭頸部悪性腫瘍に対する油性ブレオマイシン局注療法。耳鼻臨床 69: 347~355, 1976
- 4) 伊藤明和, 岩田洋, 稻福繁, 鈴木康之, 三宅弘, 大野晶子: 頭頸部癌の再発, 転移に対する新局所療法の検討。日耳鼻 78: 1010, 1975

## CLINICAL EXPERIENCE OF BLEOMYCIN OIL SUSPENSION FOR MALIGNANT CARCINOMA OF HEAD AND NECK

MICHIO TOYA, YOSHIO TAKAMURA,  
NORHIKO TOGASHI and TAKEO SATO

Department of Otorhinolaryngology, Kumamoto University School of Medicine

Eight patients with head and neck cancer received the local treatment with bleomycin oil suspension in our clinic. Usually one ml of the preparation containing 15mg units of bleomycin was injected into the marginal parts of the tumor 3 to 4 fractionated doses.

As a result, 6 cases of the disappearance or marked regression of the tumor (75%) and 2 cases of no response were recorded.

Side effects observed in 5 out of 8 patients include pain in the tumor after injection (4 cases), pyrexia (2 cases), lassitude (1 case) and anorexia (1 case).

The fact that the complete cure of some tumors in smaller size than 1cm in diameter and a satisfactory palliative effect even in more advanced tumors were achieved with this therapy, led us to such a conclusion that local injection of bleomycin oil suspension may be of great advantage for the management of recurrent or advanced but localized tumors of the head and neck.