

油性ブレオマイシンによる悪性リンパ腫、肺癌の化学療法

沢井公和・三沢信一・園田精昭・大熊誠太郎

井出透・門野昭博・滝野辰郎

京都府立医科大学第三内科学教室

森田益次・阿部達生

同 公衆衛生学教室

(昭和 51 年 6 月 24 日受付)

緒 言

Bleomycin は梅沢¹⁾らにより発見され、1965 年に臨床に応用されて以来、肺癌、皮膚癌などの扁平上皮癌に対する効果は広く認められている²⁾。また悪性リンパ腫に対しても優れた効果を示し、1969 年以来多くの報告を見る^{3,4,5,6)}。

最近、木村らにより Bleomycin の油性懸濁液である油性 Bleomycin (以下、油性 BLM) が開発され、その臨床応用に興味を持たれている。今回我々は、この油性 BLM を用いて悪性リンパ腫、肺癌などの治療を行なったので報告する。

対 象

昭和 49 年 12 月から昭和 51 年 6 月までに、我々の教室を受診した悪性リンパ腫 11 例、肺癌 4 例、その他 2 例に対して油性 BLM を投与した。悪性リンパ腫は、ホジキン氏病 4 例、細網肉腫 4 例、リンパ肉腫 1 例、浮腫性リンパ腫 1 例、組織型不明のもの 1 例の計 11 例である。肺癌は、扁平上皮癌 3 例、未分化癌 1 例であった。

投与方法および効果判定

油性 BLM は 1 回 15 mg を筋注で用い、週 1 回投与した。悪性リンパ腫では、2 例に対し油性 BLM の単独療法を行ない、他は Cyclophosphamide, 6-Mercaptopurine (6-MP), Procarbazine, Prednisone などとの併用による BEMP 療法⁷⁾を行なった。肺癌およびその他の癌には全例、油性 BLM を単独で用いた。Keratoacanthosis の 1 例には局注を行なった。

効果判定は悪性リンパ腫では、木村らの効果判定基準⁸⁾を用い、肺癌等については日本癌治療学会の効果判定基準⁹⁾および KARNOFSKY の効果判定基準⁹⁾を用いた。

臨床成績

Table 1 に症例を示す。悪性リンパ腫は 11 例に対し 13 回の治療を行なったが、効果判定可能な治療回数 12 回であった。まず腫瘍効果をみると、著効 7、有効 3、無

効 2 であり、宿主効果は有効 10、無効 2 で、有効率は 83% であった。寛解効果は完全寛解 6、不完全寛解 4、無寛解 2 であった。なお油性 BLM 単独による治療を行なった 2 例のうち、ホジキン氏病の 1 例では完全寛解、細網肉腫の 1 例では不完全寛解が得られた。

組織型と油性 BLM の効果を Table 2 に示す。ホジキン氏病では、4 例 5 回の治療で完全寛解 3 回、不完全寛解 2 回とすべて寛解が得られ、寛解率は 100% であった。細網肉腫では、4 例 5 回の治療で完全寛解 3 回、不完全寛解 1 回で、寛解率は 80% であった。無寛解の 1 例は油性 BLM を含む BEMP 療法により完全寛解が得られたが、2.5 カ月後に再発した症例で、油性 BLM を再度寛解導入に用いたところ、腫瘍増大の抑制はみられたが縮小はみられなかった。他の無寛解例は、初回治療のリンパ肉腫の 1 例であった。効果発現までの期間をみると、第 1 週に効果をみたものが 4 例で、残りの 6 例も第 2 週には効果の発現をみている。また寛解に到るまでの期間も早く、第 2 週に寛解に達したものの 1 例、第 3 週に 3 例、第 4 週に 5 例、第 5 週に 1 例であり、平均約 3.5 週であった。寛解持続期間は、寛解後 6-MP, Prednisone など維持療法を行なった症例では、4.2 カ月であり、Vincristine (以後 VCR) を含む強化療法を行なった症例を含めると平均 5.4 カ月であった。

次に肺癌の治療成績を述べる。扁平上皮癌の 3 例のうち 2 例は、軽快 (1-B) と軽快 (0-B) が得られた。他の 1 例は、現在総量 90 mg まで投与中であるが、まだ腫瘍の縮小はみられていない。未分化癌の 1 例は、軽快 (0-C) であった。

食道癌の 1 例は、副作用として高熱がみられたため総量 45 mg で中止した。Keratoacanthosis の 1 例は、局注を試み、総量 60 mg を投与したが無効であった。

次に油性 BLM で治療を行なった症例のうち興味ある経過を示した 3 例について述べる。

Y, T, 63 才 男 (Fig. 1)

昭和 50 年 8 月末から頸部リンパ節腫脹に気づいた

Table 1 Summary of cases treated by BLM depo

Name	Diagnosis	Treatment		Previous treatment	Clinical effects			Side effects	Remission duration
		BLM depo	others		tumor	subjective			
T. Y. (67 f)	Hodgkin's D. (stage IV)	15mg × 6	CPA. Pred. 6-MPR.		excellent	excellent	P. R.	Fever	5.0M
Y. M. (37m)	Hodgkin's D. (stage III)	15mg × 9 7.5mg × 1	CPA. Pred. 6-MPR	CO. radiation	good	good	C. R.	Fever, leukopenia. Stomatitis	1.5M
K. M. (14 f)	Hodgkin's D. (stage I)	15mg × 6			excellent	good	C. R.		12.0M
N. M. (46 f)	Hodgkin's D. (stage III)	15mg × 6	CPA. Pred. 6-MPR.		excellent	excellent	C. R.		5.5M
N. M. (47 f)	Hodgkin's D. (stage III)	15mg × 7	Pred. 6-MPR.	*BEMP VEMP	good	good	P. R.		10.0M
T. T. (51m)	R. C. Sarcoma (stage II)	15mg × 5	6-MPR.	CO. radiation	excellent	good	C. R.		1.0M
T. M. (71 f)	R. C. Sarcoma (stage IV)	15mg × 8	CPA. Pred. PLR.		excellent	good	C. R.	Leukopenia Diabetes M. Fibrosis (lung)	12.0M
Y. T. (63m)	R. C. Sarcoma (stage IV)	10mg × 1 15mg × 8			good	good	P. R.	Fever	6.0M
A. M. (39 f)	R. C. Sarcoma (stage IV)	15mg × 8	CPA. Pred. PLR.		excellent	good	C. R.	Fever Alopecia	2.5M
A. M. (39 f)	R. C. Sarcoma (stage IV)	15mg × 7	CPA. Pred. PLR.	*BENP.	poor	poor	Non. R.	Fever Leukopenia	
H. O. (53m)	Lymph. S. (stage IV)	15mg × 2	CPA. Pred. 6-MP.		poor	poor	Non. R.	Fever	
Y. K. (67 f)	G.F.Lymphoma (stage IV)	15mg × 9	CPA. Pred. 6-MP.		excellent	good	P. R.	Leukopenia	2.5M
T. K. (72m)	Malignant L. (stage IV)	15mg × 1			Interrupted				
I. T. (42m)	Lung Ca. (undiff.)	15mg × 5			good	good	O-C		
Y. S. (58 f)	Lung Ca. (squamous)	15mg × 7			excellent	good	I-B	Fibrosis (lung)	
N. Y. (71 f)	Lung Ca. (squamous)	15mg × 6			poor	poor	O-O		
T. T. (75m)	Lung Meta. (squamous)	10mg × 1 15mg × 5			good	good	O-B		
K. T. (71m)	Esophagus C. (squamous)	15mg × 3			Interrupted			Fever	
I. K. (86 f)	Kerato-acanthosis	15mg × 4			poor	poor	O-O	Edema (face)	

*B=BLM depo C. R. =Complete Remission P. R. =Partial Remission

が放置していたところ、左側頸部から左鎖骨上窩にかけて増大傾向を示すため、10月15日に当科を受診した。初診時、両頸部に3.5cmまでのリンパ節を十数個触知し、右鼠頸部にもリンパ節を認めた。また肝を2横指触

知し、肝シンチグラフィーにより数個所の陰影欠損がみられた。さらに胸部レ線で右肺門リンパ節腫脹が認められた。右鼠径リンパ節の生検により細網肉腫の診断を得たので、油性 BLM の単独による治療を開始した。第1、

Fig.1 Y. T. 63 yr. M. Reticulum cell Stage NA

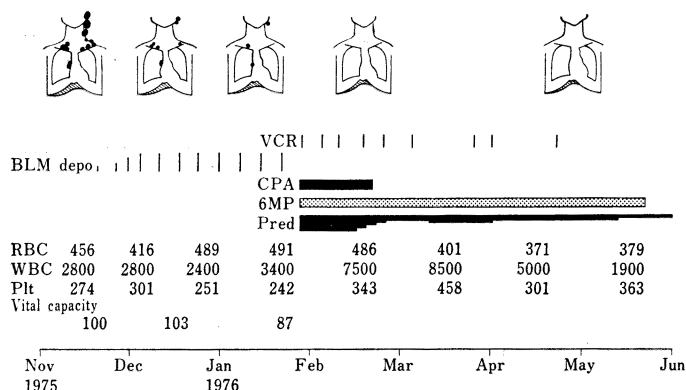


Fig.2 T. M. 71 yr. F. Reticulum cell sarcoma Stage NA

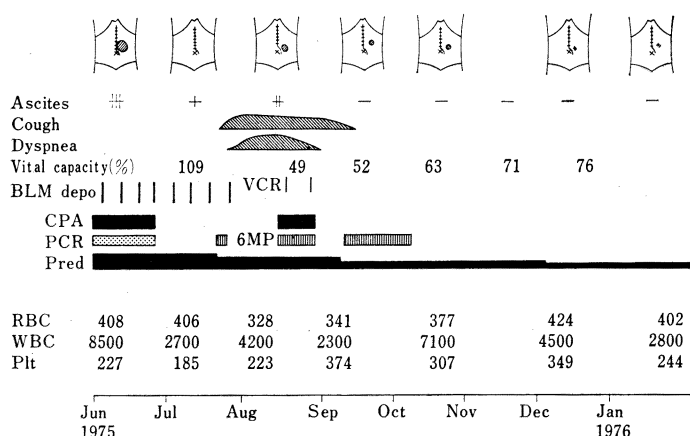


Table 2 Effects of BLM depo classified by diagnosis

Diagnosis	No. of cases	Complete R.	Partial R.	Non R.
Hodgkin's D.	5	3	2	0
R. C. Sarcoma	5	3	1	1
Lymph. S.	1	0	0	1
G. F. Lymphoma	1	0	1	0
Total	12	6	4	2

2週目は油性 BLM を 2.5 mg, 5 mg, 10 mg と漸増し, 第3週からは15 mg を週1回, 筋注にて用いた。腫瘍の縮小は 5 mg 投与の時点で, すでに明らかであり, 第3週には最大径 1 cm 程度に縮小し, 自覚症も改善して不完全寛解に入った。しかし第5週から腫瘍の縮小傾向が緩やかとなり, 油性 BLM を総量 137 mg 投与した後も, 直径 0.5 cm 程度のリンパ節が右頸部に2個残存した。また肝シンチグラフィーによる陰影欠損も縮小したもの

の残存していた。そこで強化療法として VCR 1 mg 週1回投与を含む VEMP 療法⁷⁾を行なったところ, 第2週にリンパ節は消失し, 完全寛解に入った。VCR 5回投与で VEMP 療法を終了した。昭和 51 年 6 月現在, 完全寛解を維持している。なお経過中, 油性 BLM 投与日に一致して 38°C 以下の発熱がみられた。また油性 BLM 投与中肺活量に変化はなかった。

T, M, 71 才 女 (Fig. 2)

昭和 50 年 4 月から腹部膨隆に気付き, 4 月16日に来院した。初診時, 左臍上部に手拳大の腫瘤を触知した。諸検査を行なったが腫瘤の原発巣が明らかとならないため, 試験開腹を行なった。腫瘤は後腹膜から発生しており, 小児頭大であった。試験切除により細網肉腫と診断されたので, 6 月9日から油性 BLM 15 mg 週1回筋注と, ナチュラン 50 mg, エンドキサン 100 mg, プレドニン 30 mg 連日投与による治療を開始した。治療開始後1週間腹部腫瘤は触知なくなり, 第3週には自覚症状も著明な改善をみて完全寛解に入った。第4週には白血球 1,900 まで低下したが, ナチュランとエンドキサンを中止したところ, まもなく回復した。第7週に心悸亢進と呼吸困難が著明となり, 胸部レ線で間質性肺炎様の所見を認め, 肺活量も 49% と著明に低下したため, 総量 105 mg の油性 BLM の投与で終了した。その後, 強化療法として VCR の投与を行なったが白血球の減少のため 1 mg を2回投与して中止した。その後, 6-MP-R 100 mg, プレドニン 20 mg で維持療法を行なっている。現在 12 カ月経過しているが寛解持続中である。

Y, S, 58 才 女 (Fig. 3)

昭和 51 年 1 月から背部痛と咳嗽があり, 3 月末に胸部レ線にて異常陰影を指摘され, 4 月19日に当科を受診した。初診時, 右側頭部に 4.0×3.5 cm, 左胸部皮下に 2.5×1.0 cm, 左大腿部皮下に 5.0×3.0 cm の腫瘤を認め, 胸部レ線でも右中肺野に 6.0×5.5 cm の陰影を認めた。気管支造影および生検により, 扁平上皮癌と診断された。6 月7日から油性 BLM 週1回筋注による治療を開始したところ, 3 週目には背部痛の軽減と食欲不振増進などの自覚症状の改善をみ, 第6週には胸部レ線上, 腫瘤陰影はほぼ消失した。総投与量 105 mg で肺活量が 66% に低下し, 動脈血 O₂ 飽和度も 94.3% と低下したため, 油性 BLM による治療を終了した。しか

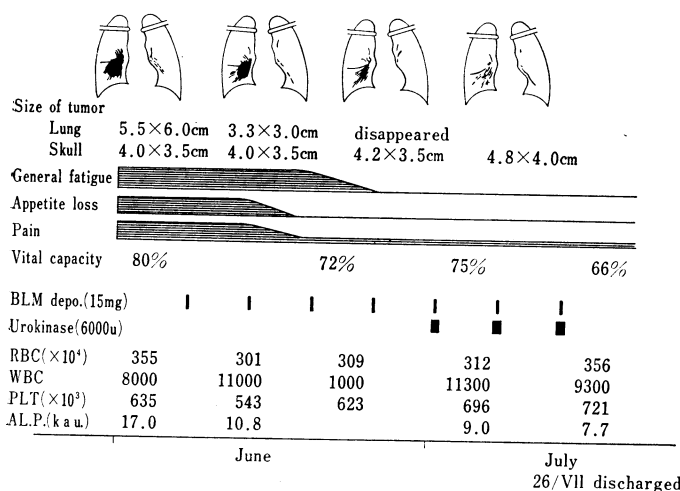
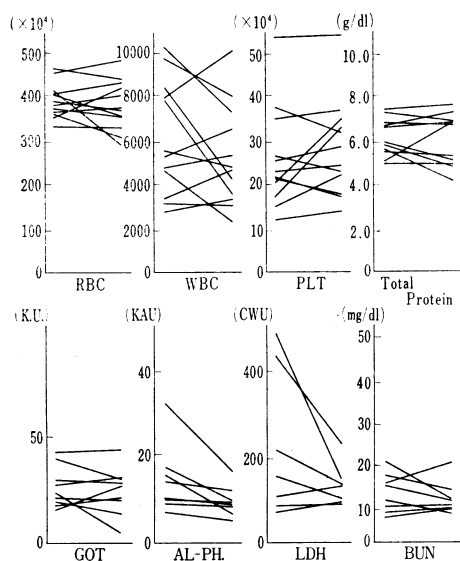
Fig. 3 Y. S 58 yr. F. Lung cancer
Squamous cell carcinoma

Fig. 4 Blood and biochemical data of patients with malignant lymphoma before and after the treatment with oil-BLM



し、肺線維症による呼吸困難はみられず、全身状態も良好であったので7月26日に退院した。

血液生化学検査への影響および副作用

Fig. 4 に油性 BLM 投与前後の血液生化学検査の変動を示す。血液検査では、赤血球数、血小板数には著変はみられなかったが、3例に3,000以下の白血球数の減少をみた。しかし、これは併用薬剤とくにエンドキサンおよびナチュランの投与中止により回復し、油性 BLM 投与終了後に3,000以下の白血球減少がみられたものは1例であった。

生化学的検査では、GOT および BUN は投与前後に著変なく、油性 BLM は、肝機能、腎機能に影響を及ぼさないことが知られた。アルカリフォスファターゼ、LDH は、投与前に高値を示したものは、寛解に入るとともに正常値となった。

副作用としては、Table 3 に示したように17例中6例に発熱、1例に脱毛、1例に顔面浮腫、1例に口内炎がみられた。また2例に肺線維症と思われる呼吸機能の低下を認めた。

考 察

油性 BLM は、BLM の分散剤（アルミニウムモノステアレート）入りゴマ油懸濁液で、従来の BLM にくらべて、血中濃度の極大値はやや低い、持続時間の長い点に特徴がある¹⁰⁾。また局所への残留が長く、局所投与にも興味を持たれ、すでに良好な成績も報告されている¹¹⁾。

今回の治療では、悪性リンパ腫に対する効果が著明であった。2例をのぞき、Cyclophosphamide, 6-MP, Procarbazine, Prednisone との併用で使用したところ、83% という高い寛解率を得た。とくに初期効果の発現が早く、すべての有効例で、第1～2週（総量30mg以内）の時点で効果の発現をみている。また平均寛解到達期間3.5週と早く、8例が4週以内に寛解に達し、残り2例も第5週には寛解に達している。さらに、腫瘍効果と寛解効果がよく一致し、高い腫瘍効果がそのまま寛解につながっていることが示された。これらの点から油性 BLM は、従来の BLM と同様^{3,4,5)}に寛解導入剤として優れた薬剤であると認められる。しかし、Table 1 に示したように、油性 BLM を用いて寛解導入を行なった症例のうち4例に、1～2.5 カ月以内という早期の再発がみられた点に問題が残る。さらに、従来の BLM で一度縮小したリンパ節が BLM 投与中にもかかわらず腫大したという報告もある¹²⁾が、我々も2例に同様のことがみられた。この点について、強化療法を含めて考察してみたい。

Table 3 Side effects with BLM depo

Side effects	No. of cases (in 17 cases)
Fever	6 (35%)
Leukopenia	4 (24%)
Pulmonary fibrosis	2 (12%)
Stomatitis	1
Alopecia	1
Edema (face)	1

Table 4 Result of BLM depo treatment in malignant lymphoma

	Total No.	Complete R.	Partial R.	Remission rate	R. duration
*B *BEMP *BENP	12	7	3	10/12 83%	5.37M.
CO. radiation (& steroid)	9	5	1	6/9 67%	3.25M.
V VMP VEP VEMP	13	7	2	9/13 70%	4.32M.
B BMP BEP BEMP	5	3	0	3/5 60%	
Others	19	3	5	8/19 42%	
Total	58	25	11	62%	3.70M.

*B=BLM depo

今回我々は、寛解に到った 10 例中 4 例に対して、完全または不完全寛解中に寛解維持療法としての 6-MP, Prednisone だけで維持療法を続けた。早期に再発した 4 例はすべて維持療法だけの症例であった。維持療法だけの群の平均寛解期間は、4.2 カ月であったが、強化療法を行なった 4 例では、平均寛解期間 7.3 カ月以上であった。また全例の平均寛解期間は、5.4 カ月であった。さらに強化療法を行なった 4 例中 2 例は寛解持続中である。Table 4 に我々の教室での悪性リンパ腫の化学療法の治療成績を示す。今回の油性 BLM による化学療法での平均寛解期間は、従来の BEMP 療法、VEMP 療法の平均寛解期間 4.3 カ月と比較して著明に延長している。これらのことから、油性 BLM による化学療法の際には寛解導入後の強化療法を充分に行なうことにより、早期の再発を予防し、長期間の寛解が得られることが知られた。従って油性 BLM の寛解導入剤としての優れた特性を充分に発揮させるためには、寛解導入後の維持および強化療法が問題である。

肺癌およびその他の癌については症例が少なかったが、肺癌 3 例においても総量 47~75 mg という少ない投与量で優れた効果がみられている点は、注目に値する。

BLM による肺線維症について多くの報告をみる^{4,13,14)}。末原ら¹⁵⁾は高令者と肺癌患者に高い比率で肺線維症が出現することを報告している。今回我々の経験した 2 例のうち 1 例は 72 才の高令で、105 mg 投与の時点で発症し、もう 1 例は肺癌で 120 mg 投与の時点で発症している。両者とも油性 BLM 投与中止後には、症状の進行はみられていないが、油性 BLM も従来の BLM と同様に高令者と肺癌患者への投与の際には十分な注意が必要である。なお他の症例でも経時的に肺活量を測定したが著変を認めたものはなかった。

発熱は最も多い副作用で、BLM 投与日に一致してみられた。自然に解熱する例が多かったが、2 例では発熱

のために投与を中止せざるを得なかった。解熱剤に対する反応は良好であったが、発熱してから解熱剤を投与しても全身倦怠感などの自覚症状が強く残った。YAGODA ら¹⁶⁾は BLM の発熱には diphenhydramine の前投与が有効と報告している。我々は 1 例ではあるが、毎投与時に 40°C 以上の発熱と強い自覚症状を訴える例に、油性 BLM 投与の 30 分前にインドメサシン坐剤を投与することによって、発熱は 38°C 以下となり、それに伴う自覚症状もほとんど認めなくなって、予定量を投与し得た例があった。

結 語

油性 BLM を悪性リンパ腫、肺癌その他に使用し、優れた成績を得た。とくに悪性リンパ腫に対しては腫瘍効果、宿主効果の発現が早いこと、寛解率の高いこと、さらに腫瘍効果と寛解効果がよく一致することから、油性 BLM は寛解導入後、早期に再発する例がみられ、強化療法への配慮が必要と思われた。我々は VCR を強化療法として使用し、寛解期間の著明な延長を得ている。副作用としては従来の BLM 同様、発熱と肺線維症が主なものであったが、とくに後者については、高令者肺癌患者では投与時の注意が必要と思われた。

筆を置くにあたり、御指導を賜りました京都府立医科大学第 3 内科教室 増田正典教授、同公衆衛生学教室 川井啓市教授に深甚なる感謝の意を表します。

文 献

- 1) UMEZAWA, H.: Bleomycin and other antitumor antibiotics of high molecular weight. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 5: 1079~1085, 1965
- 2) 市川篤二: 新制癌剤ブレオマイシンについて。内科 22: 630~633, 1968
- 3) 木村禰代二, 坂井保信, 近田千尋, 柏田直俊, 北原武志, 稲垣治郎, 坂野輝夫, 藤田 浩, 飯塚紀文, 三国昌喜: 悪性リンパ腫の化学療法—Bleomycin の効果を中心に—. *日臨* 27: 1593~1601, 1969
- 4) 木村郁郎, 大野泰亮, 国政郁哉, 高野純行: Bleo-

- mycin による造血器腫瘍の治療—悪性リンパ腫を中心に—。臨血 12: 58~60, 1972
- 5) KIMURA, I.; T. ONOSHI, I. KUNIMASA & J. TAKANO: Treatment of malignant lymphomas with bleomycin. *Cancer* 29: 58~60, 1972
 - 6) 木村禧代二, 坂井保信, 近田千尋, 下山正徳, 北原武志, 坂野輝夫, 三国昌喜, 野村紘一郎, 吉村博子: 悪性リンパ腫の化学療法。綜臨 20: 1556~1562, 1971
 - 7) 木村禧代二, 坂井保信, 近田千尋, 柏田直俊, 北原武志, 稲垣治郎, 三国昌喜, 坂野輝夫: 悪性リンパ腫の化学療法。最新医学 24: 816~824, 1969
 - 8) 日比野進, 山村雄一, 増田正典, 平木 潔, 佐藤八郎, 小山善之, 山形徹一: 癌化学療法の効果判定基準。日癌治 2: 58~79, 1967
 - 9) KARNOFSKY, D. A.: Meaningful clinical classification of therapeutic response to anticancer drugs. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2: 709~712, 1961
 - 10) 木村禧代二: 悪性腫瘍における薬物療法の工夫とその成果。Geriat. Med. 13(11): 97~101, 1975
 - 11) 犬山征夫, 小津雷助, 堀内正敏, 浅岡一之, 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
 - 12) 小川一誠, 栗田宗次, 亀井良孝, 今井邦之, 村上稔, 尾上淳, 太田和雄: Bleomycin による悪性リンパ腫の治療経験。薬物療法 4: 39~44, 1971
 - 13) SHASTRI, S.; R. E. SLAYTON, J. WOLTER, C. P. PERLIA & S. G. SLYLOR III: Clinical study with bleomycin. *Cancer* 28: 1142~1146, 1971
 - 14) 木村郁郎, 大髭泰亮, 国政郁哉, 高野純行, 大沢汎, 安原尚蔵, 渡部達夫: 悪性リンパ腫の Bleomycin 療法における肺障害について。臨血 13: 655~656, 1972
 - 15) 末原幹久, 武正勇造, 小山善之: Bleomycin の使用経験。Chemotherapy 19: 238~240, 1971
 - 16) YAGODA, A.; B. MUKHERJI, C. YOUNG, E. ETCUBANAS, C. LAMONTE, J. R. SMITH, C. T. C. TAN & I. KRAKOFF: Bleomycin, an antitumor antibiotic. Clinical experience in 274 patients. *Ann. Int. Med.* 77: 861~870, 1972

CHEMOTHERAPY WITH BLEOMYCIN DEPO FOR MALIGNANT LYMPHOMA AND CANCER

KIMIKAZU SAWAI, SHINICHI MISAWA, YOSHIAKI SONODA, SEITARO OKUMA,

TORU IDE, AKIHIRO KADONO and TATSURO TAKINO

Third Department of Medicine,

Kyoto Prefectural University of Medicine

MASUJI MORITA and TATSUO ABE

Department of Preventive Medicine,

Kyoto Prefectural University of Medicine

Bleomycin depo was administrated 12 times to 10 patients with malignant lymphoma, including 4 cases of Hodgkin's disease, 4 reticulum cell sarcoma, 1 lymphosarcoma and 1 giant follicular lymphoma. It was also given to 4 patients with lung cancer, 1 esophagus cancer, and 1 keratoacanthosis. Eight patients with malignant lymphoma were treated with combination therapy of BLM depo, 6-mercaptopurine, cyclophosphamide, procarbazine and prednisone. Other 2 were treated with BLM depo only. Five patients with lung cancer and esophagus cancer were also treated with BLM depo only. In effective cases of malignant lymphoma, enlarged lymphnodes shrunk rapidly after administration of 15 to 45 mg of BLM depo and remission obtained in 10 of 12 cases. BLM depo was also effective in 3 of 4 patients with lung cancer but not effective for keratoacanthosis. The mean duration of remission was 4.2 months without consolidation therapy. It was vigorously prolonged by consolidation with VEMP therapy during remission in 4 cases. Fever developed in 6 of 17 patients. Pulmonary dysfunction, suggesting fibrosis, occurred in 2 of 17 cases but it was not fatal.