エールリッヒ腹水癌およびヌードマウス移植頭頸部扁平上皮癌 に対するシスプラチンとペプロマイシンの併用効果について

慶応義塾大学医学部耳鼻咽喉科学教室（主任：斎藤成司教授）

増 野 精 二

EFFECT OF THE COMBINATION OF CISPLATIN AND PEPLOMYCIN ON EHRlich ASCITES CARCINOMA AND ON HEAD AND NECK SQUAMOUS CELL CARCINOMA TRANSPLANTED TO NUDE MICE

SEIJI MASHINO, M. D.

Department of Otorhinolaryngology, Keio University, School of Medicine, Tokyo

For the purpose of developing the optimal combination regimen with Cisplatin (CPDD) and Peplomycin (PEP), fundamental studies of the combination were made.

In the experiment No. 1, Ehrlich ascites carcinoma, known to be sensitive to both cisplatin and peplomycin, was used as the experimental tumor. Six-week-old, male ICR mice, transplanted with this experimental carcinoma, were divided into 35 groups: the groups dosed with 8, 4 or 2mg/kg of cisplatin, or 32, 16 or 8mg/kg of peplomycin alone, respectively, or in combination, with cisplatin as the preceding medication or peplomycin as the preceding medication or both administered simultaneously, a control group, and an intact control group. Both drugs were administered intraperitoneally by one-shot injection. The mean survival time and median survival time were used as parameters for the evaluation of drug effect.

In the experiment No. 2, head and neck squamous cell carcinoma transplanted to nude mice was used as the experimental tumor. The doses of the drugs were the intermediate of those applied in the experiment No. 1; that is, cisplatin 4mg/kg and peplomycin 16mg/kg. Both drugs were administered intraperitoneally by one-shot injection. The mice were divided into 4 groups: control group, a group receiving peplomycin alone, a group receiving cisplatin alone and a group receiving the combination of the two drugs. The antitumor effects of the drugs were evaluated by the changes in the volume of the tumor in each group.

The results indicated following conclusions.

1. In the experiment No. 1, the combination of CPDD and PEP proved to exert a synergistic effect on more than half of the so treated groups. The administration of CPDD as the preceding medication was found to be more effective but less toxic than the other two administration sequence, and its difference from the findings in the group treated with PEP as the preceding medication was of statistical significances.
2. In the experiment No. 2, the antitumor effects were highest in the group of combination treatment, and it was confirmed by the statistical analysis that the synergistic effects were obtained by the combined administration of both drugs.
3. The mechanism of the observed synergism in these combined administration was discussed

from following three viewpoints: pharmacodynamic, cell kinetic and DNA repair; and the last seemed to be of the most probable mechanism.

4. From the findings in these preclinical studies and the mechanism of the synergism, the administration of CPDD as the preceding medication seemed to be the desirable medication sequence.

Key words: 実験的化学療法, シスプラチン, ペプロマイシン, 併用効果

A88—0502—00395

はじめに

頭頸部扁平上皮癌に対する化学療法として従来より, methotrexate (以下 MTX), bleomycin (以下 BLM) 等を中心とした単剤, または, 多剤併用療法が行われてきた。とくに, 多剤併用療法においては, その組み合わせによってかなり高い奏効率も得られているが, 概して効果の持続時間が短く, 再発癌や進行癌に対する延命効果という点からは必ずしも満足すべき結果が得られていない。

これに対し, 近年注目されている cis-platinumdiaminedichloride (以下 CPDD) は, 欧米^{1)~9)} および 本邦での報告, 並びに当教室における単独投与の結果¹⁰⁾からみると, 奏効率という点からは必ずしも高いとは言えないが, complete response (以下 CR) を示す症例もみられ, しかも, 効果の持続時間が比較的長いという特徴を持っている¹¹⁾。一方, peplomycin (以下 PEP) は, BLM の新しい誘導体として開発された薬剤で, 頭頸部扁平上皮癌に対して BLM と同等または, それ以上の抗腫瘍効果を持つとの評価がなされており, 当教室での単独投与でもかなりの効果をみている¹²⁾。

そこで, 著者は, 次の段階としてこの両薬剤による新しい併用療法を開発するため, 種々の基礎的研究を行い, 両薬剤の相乗効果, 並びに, 投与方法につき検討を行った。

Experimental schedule

図1 エールリッヒ腹水癌を用いた実験のスケジュール

1. 材料および方法

a) エールリッヒ腹水癌による実験

使用したマウスは, ICR-SLC, 雄性 6 週齢である。

表 1 エールリッヒ腹水癌を用いた実験の方法

tumor	: Ehrlich carcinoma B
animal	: ICR-SLC (Swiss mouse), ♂, 6w
inoculation	: site; i. p. level; $1 \times 10^6/0.2\text{ml}$ medium; HBSS
injection	: site; i. p. schedule; qld $\times 1$ or 1 (day 1) vehicle; saline 0.1ml/10g B. W.
parameter	: mean survival time median survival time
drug	: Cisplatin (CPDD) Peplomycin (PEP)

表 2 エールリッヒ腹水癌を用いた実験の薬剤濃度および各群の内訳

Drug	PEP	CPDD
dose	32.00	8.00
(mg/kg/inj)	16.00	4.00
	8.00	2.00
Group • intact control		1
• control		1
• PEP only		3
• CPDD only		3
• PEP→CPDD		9
• PEP+CPDD		9
• CPDD→PEP		9
Total		35(group)

腫瘍の接種は 1×10^6 cells/0.2ml の細胞数を、HBSS (Hanks 液) に浮遊してマウスの腹腔内に行った(表 1). 薬剤の濃度は PEP は 32.0mg/kg, 16.0mg/kg, 8.0 mg/kg の3通りとし、また、CPDD (NK-801) は 8.0 mg/kg, 4.0mg/kg, 2.0mg/kg の同じく3通りとし、それらの組み合わせにより薬剤を投与した。観察の対象は PEP 単独3群, CPDD 単独3群, 併用群では PEP 先行投与9群, 同時併用9群, CPDD 先行投与9群であり、対照群, 健常対照群を含めて、合計35群とした(表2)。なお、1群につきマウスはそれぞれ8匹とした。投与スケジュールは、腫瘍移植後24時間後、および48時間後に薬剤を腹腔内投与した。対象群, 健常対照群は2回とも、また単独群では、48時間後に薬剤のかわりに生理食塩水を同様に投与した。最初の薬剤投与より24時間までを day 1 とし、以後、day 50 まで50日間観察した。また、死亡したマウスはすべて剖検し、毒性死か腫瘍死かを判定した(図1)。

b) スードマウス移植頭頸部扁平上皮癌による実験
使用したマウスは、nu/nu-BALB/C/A/JCL 雄性、6週齢(日本クレア株式会社)である。

腫瘍は、著者らが現在まで移植継代に成功した腫瘍のうちの2株を使用した。1つは Sq/M 株で、原腫瘍は上顎洞癌で組織型は低分化型扁平上皮癌である。また、他の1つは Sq/S 株で、原腫瘍は口唇癌で、組織型は高分化型扁平上皮癌である。それぞれ腫瘍増殖曲線が安定していることを確かめ、Sq/M 株は33代目、また、Sq/S 株は17代目を使用した。移植は、継代マウスより採取した腫瘍をカミソリの刃を用い壊死部を除き、 $1 \times 1 \times 2$ mm のブロックとし、直径1.5mm の套管針によりスードマウスの左右腋皮下に行った。薬剤の濃度は、エールリッヒ腹水癌の実験にて用いた中間の濃度、つまり CPPD 4 mg/kg, PEP 16mg/kg とし、各単独群, 併用群, 対照群の4群に分け、併用群は CPDD を先行投与する方法で行った。腫瘍は、(長径) $\times$ (短径)²/2 が 100mm^3 以上になってから実験を開始し、第1の薬剤(および生理食塩水)投与24時間後に第2の薬剤(および生理食塩水)を投与した。以後、約2週間観察し、腫瘍の長径および短径を測定した。各群とも、腫瘍の数は4～8個とした(表3, 4)。

2. 効果判定方法

a) エールリッヒ腹水癌による実験

パラメーターには mean survival time および median

表 3 Sq/M を用いた実験の方法

Tumor	: Sq/M
Animal	: nu/nu BALB/C, ♂, 6w
Drug	: Peplomycin 16mg/kg, CPDD 4mg/kg
Injection	: I. P.
Parameter	: tumor volume
Weight day	: day 14
Evaluation	: day 14

表 4 Sq/S を用いた実験の方法

Tumor	: Sq/S
Animal	: nu/nu BALB/C, ♂, 6w
Drug	: Peplomycin 16mg/kg, CPDD 4mg/kg
Injection	: I. P.
Parameter	: tumor volume
Weight day	: day 15
Evaluation	: day 15

survival time を使用した。また、50日以上生存数、毒性死数も参考とした。各群の survival time をそれぞれ % ILS (increase in life span) で表わした。% ILS は、対照群に対する治療群の survival time の増加率を % で表わしたもので、つまり、それぞれの群の survival time の % より 100 を減じた数である。従って、併用群の % ILS が、それに相当する各単独群の % ILS の和より大きければ相乗効果ありと判定した。なお、50以上の生存は50日として計算した。また、各併用群での効果の差は、同じ濃度の % ILS の値をすべて比較し t 検定により統計的処理を行った。

b) スードマウス移植頭頸部扁平上皮癌による実験

スードマウスに移植後、腫瘍の大きさをその長径(a)、短径(b)を計測し、 $a \times b^2/2$ が 100mm^3 以上になってから実験を開始した。 $a \times b^2/2$ により腫瘍体積を求め、腫瘍増殖曲線を描き、また、実験終了時の腫瘍増殖阻害率を $1 - \left(\frac{TB}{TA} \div \frac{CB}{CA} \right)$ で示し (T: 薬剤投与群, C: 対照群, A: 実験開始時腫瘍体積, B: 実験終了時腫瘍体積) 各群につき腫瘍体積の平均値と標準偏差を求め t 検定にて統計的処理を行った。また、対照群に対する

増殖率 $\left(\frac{TB}{TB} / \frac{CB}{CB}\right)$ を求め、併用群の増殖率が、各単独群の増殖率の積より大きいときに、相乗効果ありとした。また、毒性については、対照群に対する体重差により判定した。

3. 実験成績

a) エールリッヒ腹水癌による実験

対照群の mean survival time は 15.2 日、また median survival time は 15.9 日であった。前述の基準に従って効果判定を行うと、PEP 先行投与群では、mean survival time でみると、9 群中 6 群（図の暗色群）に、median survival time でみると、9 群中 4 群に相乗効果を認めた。また、毒性死数は 3 匹、50 日以上生存数は 7 匹であり、十分に相乗効果ありと判定した（図 2）。同時併用群では、mean survival time でみると、9 群中 4 群に、median survival time でみると 9 群中 7 群に相乗効果を認めた。また、毒性死数は 6 匹、50 以上の生存数は 7 匹であり、相乗効果ありと判定した（図 3）。CPDD 先行投与群では、mean survival time で 9 群中 8 群に、median survival time でみると 9 群中 8 群に相乗効果を認めた。また、毒性死数は 6 匹、50 日

PEP → CPDD

Mean Survival Time(%ILS)

		Peplomycin(mg/kg)			
		0	8	16	32
CPDD (mg/kg)	0	0	24	29	24
	2	26	60 ¹	68 ¹	69
	4	56 ¹	56	54	84 ¹
	8	43	80 ²	106 ¹	62 ¹

Median Survival Time(%ILS)

		Peplomycin(mg/kg)			
		0	8	16	32
CPDD (mg/kg)	0	0	18	20	26
	2	20	32 ¹	51 ¹	46
	4	28 ¹	53	46	72 ¹
	8	45	57 ²	83 ¹	40 ¹

図 2 エールリッヒ腹水癌を用いた実験の結果

PEP 先行投与群：（暗色部が併用効果ありと判定された群、各マスの右上の数字は 50 以上の生存数、各マスの右下の数字は毒性死数。（図 3、図 4 と同様））

上の生存数は 13 匹であり、この群でも相乗効果ありと判定した（図 4）。

なお、PEP 先行投与群と CPDD 先行投与群の間には mean survival time および、median survival time とともに、統計的に有為差（ $p < 0.05$ ）を認めた。

PEP + CPDD

Mean Survival Time(%ILS)

		Peplomycin(mg/kg)			
		0	8	16	32
CPDD (mg/kg)	0	0	24	29	24
	2	26	48	128 ⁴	57
	4	56 ¹	89 ¹	84 ¹	52
	8	43	125 ²	45 ²	30 ⁴

Median Survival Time(%ILS)

		Peplomycin(mg/kg)			
		0	8	16	32
CPDD (mg/kg)	0	0	18	20	26
	2	20	45	213 ⁴	56
	4	28 ¹	76 ¹	62 ¹	53
	8	45	102 ²	89 ²	76 ⁴

図 3 エールリッヒ腹水癌を用いた実験の結果：同時併用群

CPDD → PEP

Mean Survival Time(%ILS)

		Peplomycin(mg/kg)			
		0	8	16	32
CPDD (mg/kg)	0	0	24	29	24
	2	26	40	91 ¹	100 ¹
	4	56 ¹	96 ²	107 ¹	100 ²
	8	43	88 ²	125 ²	99 ³

Median Survival Time(%ILS)

		Peplomycin(mg/kg)			
		0	8	16	32
CPDD (mg/kg)	0	0	18	20	26
	2	20	34	57 ¹	76 ¹
	4	28 ¹	62 ²	95 ¹	65 ¹
	8	45	95 ²	113 ²	114 ³

図 4 エールリッヒ腹水癌を用いた実験の結果：CPDD 先行投与群

Schedule	Tumor (n=)	Weight (g)	Tumor volume(%) mean±SD	Inh. (%)
Control	8	0	553.7 225.2	0
PEP16mg/kg	8	-0.08	366.0 170.0	33.9
CDDP4mg/kg	5	+0.33	413.8 104.7	25.3
CDDP4mg/kg → PEP16mg/kg	5	-0.93	270.4 64.6	51.2*

(*P<0.05) (Sg/M)

図 5 Sq/M を用いた実験の結果

(腫瘍増殖曲線 および 実験終了時の腫瘍体積, 抑制率)

b) ノードマウス移植頭頸部扁平上皮癌による実験

Sq/M 株を用いた実験では、腫瘍増殖抑制効果は、併用投与群が最も強く、次いで PEP 単独投与群、CPDD 単独投与群の順であった。対照群に対する各群の阻害率でみると、PEP 単独投与群 33.9%、CPDD 単独投与群 25.3%であるのに対し、併用投与群では 51.2%で対照群に対し統計的に有為の差 ($p<0.05$) が認められた (図 5)。一方、併用効果についても、前述の 計算方法により、相乗効果があることが確かめられた。なお、死亡や体重の激減したマウスは認めず、体重差も -1.0g を越えなかった。

Sq/S 株を用いた実験では、併用投与群、CPDD 単独投与群、PEP 単独投与群の順に、腫瘍増殖抑制効果が認められた。阻害率でみると、PEP 単独投与群では 9.9%とほとんど効果は認められなかったが、CPDD 単独投与群では 43.0%とかなりの効果を認め、また、併用投与群では 56.0%と 著明な 効果を認め、対照群に対し、統計的に有為の差 ($p<0.01$) がみられた (図 6)。また

Schedule	Tumor (n=)	Weight (g)	Tumor volume(%) mean±SD	Inh. (%)
Control	5	0	299.1±53.8	0
PEP16mg/kg	5	-2.72	269.5±26.5	9.9
CPDD4mg/kg	4	-2.97	170.4±43.5	43.0*
CPDD4mg/kg → PEP16mg/kg	4	-3.54	131.7±21.7	56.0**

(*P<0.05, **P<0.01) (Sq/S)

図 6 Sq/S を用いた実験の結果

(腫瘍増殖曲線 および 実験終了時の腫瘍体積, 抑制率)

相乗効果も同様の計算により確かめられた。Sq/M 株を用いた実験と同様に、死亡したマウスは認めなかったが、体重差は併用投与群では約 -3.5g で、Sq/M 株を用いた実験と比べるとやや大きくなった。

考 察

cis-platinumdiamminedichloride (CPDD) は 1965年 Rosenberg ら¹³⁾ により抗菌性が見い出され、次いで、実験腫瘍に対する抗腫瘍性も認められた。本剤の作用機序については、従来、intrastrand crosslinks の形成や interstrand crosslinks の形成とされていたが、最近では、DNA-protein crosslinks の存在も示唆されている¹⁴⁾。1972年より、アメリカの National Cancer Institute で本剤の臨床試験が開始され、尿路性器腫瘍に対する高い有効性が示された。一方、頭頸部癌に対する治験は、1977年 Wittes ら³⁾ によって行われ、26例中、CR (complete response) 2例、PR (partial response) 6例で、奏効率 31%という成績が示された。その後も、Jacobs

ら⁹⁾, Sako ら⁶⁾, Paretti¹⁰⁾ により成績が報告されている。これらの報告をみると、奏効率は大体 30～40%で必ずしも高くはないが、CR を示す例が多いこと、また、寛解持続期間が比較的長いという結果が示されている。本邦では、頭頸部癌に対して phase II study が終了したところである。当教室においても、16例中 CR 2例, PR 3例で奏効率 38%と欧米の報告と同様の結果を得ている¹²⁾。従って、CPDD は、現在、欧米を中心に methotrexate (MTX), bleomycin (BLM) と共に、頭頸部癌に対する第 1 選択の薬剤として使用されている。

一方、peplomycin (PEP) は、梅沢により開発された BLM の新しい誘導体であり、作用機序は BLM と同様で、DNA 鎖を切断し、また、細胞の DNA repair を阻害すると言われている。動物実験においては、BLM より抗腫瘍効果が強く、低肺毒性で、腺組織およびリンパ節への分布が高いことなどが報告されている¹¹⁾。臨床面においても、1976年より臨床試験が開始され、BLM と同等ないしはそれ以上との評価がなされている¹⁵⁾。当教室の報告¹²⁾ では、頭頸部扁平上皮癌 32例に投与し、18例に 50%以上の腫瘍縮小を認め、奏効率は 58%であり、効果の面では BLM と同等の評価を得ている。

以上、これらの単独使用の報告ならびに、使用経験により、これら 2 薬剤の特質を生かした併用療法を開発するための基礎的実験を行った。

a) エールリッヒ腹水癌に対する実験

この腫瘍は、CPDD および PEP の両薬剤に対し、高い感受性を持ち、海老原らの報告¹¹⁾ では、LD₅₀ は CPDD が 2.0mg/kg/日、また、PEP が 9.4mg/kg/日 (10日間連続投与) であり、著者はこの実験では LD₅₀ の約 1/5 の量を中間の濃度の目安とした。この実験の結果をみると、各併用群では、3 群とも半数以上において著明な相乗効果を認め、CPDD と PEP の併用は十分に相乗効果の期待できる組み合わせであることが示された。

次に、併用群 3 群を比べてみると、同時併用群では、相乗効果は比較的良好であったが毒性死数が比較的多く、体重の激減したマウスが他の 2 群に比し多く認められ、毒性が他の 2 群より強いことが示唆された。PEP 先行投与群と CPDD 先行投与群とを比べると、CPDD 先行投与群の方がはるかに相乗効果が強く、また、50日以上の生存数も圧倒的に多かった。以上の結果から、CPDD と PEP の併用では、CPDD を先行させ、あとから PEP を投与するのが、毒性および効果の面から望ま

しいと考えられた。

b) ノードマウス移植頭頸部扁平上皮癌による実験

Sq/M 株、Sq/S 株ともに、併用群においては相乗効果を認めた。また、単独投与群においては、Sq/M 株では、PEP 単独投与群の方が CPDD 単独投与群より阻害率は大きく、Sq/S 株ではその逆になっているが、これは腫瘍の制癌剤に対する感受性の差にあると思われる。特に、Sq/S 株では PEP に対する感受性が非常に低いことがわかる。また、体重差においても、Sq/M 株では 1.0g であるのに対し、Sq/S 株では 3.5g となったが、これは、Sq/S 株の方が腫瘍の発育が緩徐で、そのため薬剤の投与までの期間が Sq/M 株に比べ長くなり、それだけマウスの状態が悪くなったためであろうと思われる。

c) PEP と CPDD の相乗効果について

CPDD と BLM の併用効果については、Drewinko ら¹⁶⁾ が human lymphoma cell を用いて、相乗効果があると報告して以来、Merker ら¹⁷⁾, Mabel ら¹⁸⁾, Bergerat¹⁹⁾, Schabel ら²⁰⁾ により、実験腫瘍において、相乗効果、または、それに近い効果が報告されている。一方、浴本ら²¹⁾ は、エールリッヒ固型癌を用いて、CPDD と PEP による isobologram を描き、この組み合わせは強い相乗効果を示したと報告している。著者の実験結果においても同様に、CPDD と PEP は強い相乗効果を認めた。

一般に、2 薬剤の相乗効果の機序を考える場合には、薬動力学的作用、細胞回転による作用、DNA repair などに注目すべきであろう。

まず、薬動力学的にみると、PEP は BLM と同様に、one-shot 静注の場合、すぐに最高血中濃度に達し、そこから比較的速やかに下降し、その半減期は約 2 時間と比較的短い。そして、4～5 時間で血中濃度はほとんど測定不能となる。これに対し、CPDD は、Gullo²²⁾、当教室の堀内ら²³⁾ の報告では、投与後速やかに 90%は血中蛋白と結合し、非結合型 Pt は、投与終了後に濃度は急速に低下し、2 時間後には 0.1μg/ml の測定限界に達する。また、蛋白結合型 Pt は、長時間血中にとどまり、半減期は 100 時間内外である。現在のところ、in vitro の研究では非結合型 Pt のみ抗腫瘍性があることが示されている。このことから、PEP が蛋白結合型の Pt を非蛋白結合型の Pt に変換させることにより相乗的に働くということも推測させる。従って、PEP が血中より消失した後に CPDD を投与する方法より、蛋白結合型

Pt の存在下に PEP を投与する方が、血中において薬剤が overlap し その結果、相乗効果が出るという考え方もできる。しかし、最近の知見によると、この可能性は否定的であるが²⁴⁾、今後、なお詳細な検討が必要であろうと思われる。

一方、細胞回転からみると、PEP は BLM と同様に G₂, M 期に感受性を有し、また、G₂期において cell progression を阻害 (G₂期 block) することが良く知られている²⁵⁾²⁶⁾²⁷⁾。これに対し、CPDD はすべての期に感受性を有すが、特に G₁ 期に最も感受性があると言われている²⁸⁾²⁹⁾。また、cell progression に及ぼす作用としては、Bergerat ら³⁰⁾、高橋ら³¹⁾ は、投与初期においては S 期の延長と G₂期 block を、時間経過と共にさらに G₁ 期ないしは G₁, S 境界での block を惹起し、最終的には G₂ および M 期に細胞が蓄積されると報告している。

このことから併用効果について考えると、Merker¹⁷⁾ らの言うように、CPDD により G₂, M 期に蓄積された細胞を、ここに最も感受性のある PEP によりたたくという考え方が最も一般的に考えられているが、また、PEP により、G₂期 block を起こし、それをのがれて G₁ 期に移行した細胞を CPDD でたたくという逆の考え方もでき、細胞回転に与える作用という点から相乗効果や、著者の実験の投与順序の違いによる効果の差をすべて説明することは、今の段階では無理があると思われる。今後、さらにこの点についての検討も必要と思われる。

次に、DNA repair について、高部³²⁾、渡辺ら³³⁾³⁴⁾は、培養細胞を用いて BLM の dose response curve を描くと、それは 2 相性の曲線を描き、BLM の低濃度のところでは、生残率は急速に下降し効率良く細胞を殺すが、高濃度では曲線は横ばいとなり、それ程殺細胞効果は上がらないとし、さらに投与 6 時間後に細胞をとり出して同様の dose response curve を描いてみると、殺細胞効果は減弱するとしている。これは、損傷の回復、つまり、DNA repair と呼ばれている。このことから考えると、BLM または PEP の効果を増強する方法として DNA repair を阻害することが挙げられる。Israel³⁵⁾ は、CPDD によって引き起こされた障害からの DNA repair を BLM が特異的に抑制することにより相乗効果を生みだしていると述べている。また、最近では、CPDD の存在下では、BLM の DNA repair による 2 相性の dose response curve は消失することが

示唆されている。しかも、この DNA repair は今まで考えられていたような、投与後数 10 分という単位よりはもっと早く数分という単位で起こっていると言われている³⁶⁾。これは、勿論、数時間単位で起こる cell cycle における作用によって説明することは困難である。この作用機序は現在のところ不明であるが、非常に興味深い点であり PEP と CPDD の併用による相乗効果は、この点において起こっていると考えるのが妥当であると思われる。

d) 臨床効果について

さて、最近、欧米を中心に CPDD と BLM、さらに他の薬剤を加えた多剤併用療法が頭頸部癌に対して盛んに行われ、すぐれた成績が報告されている。その奏効率をみると、Israel ら³⁷⁾、Shapshy ら³⁸⁾ は CPDD と BLM との併用でそれぞれ 84%, 97%, Caradonna ら³⁹⁾、Ervin ら⁴⁰⁾ は、CPDD, BLM, MTX の併用でそれぞれ 75%, 100%, Spaulding⁴¹⁾ ら、Weaver ら⁴²⁾ は、CPDD, VCR (ビンクリスチン), BLM の併用でそれぞれ 97%, 80% という良い成績を報告している。また、当教室の成績⁴³⁾ でも、CPDD と PEP の併用は、奏効率 75% というこれらに匹敵する成績を得ている。これらの結果からみても、CPDD と BLM または PEP の併用療法は、それぞれの単独の効果に比べてはるかに優れており、著者が行った動物実験の結果を臨床的に裏付けているといえる。

e) CPDD と PEP の投与順序について

最後に投与順序についてであるが、著者の実験では、CPDD 先行投与群が他の 2 群に比して最もすぐれているという結果が示された。前述の緒家の臨床での報告においては、CPDD 先行投与、同時投与、PEP (または BLM) 先行投与とさまざまである。

著者は、この相乗効果はやはり DNA repair の阻害によって起こると考えているので、少なくとも、PEP が血中より消失した後に CPDD を投与する方法より、血中に CPDD の存在下に PEP を投与する同時投与、または、CPDD 先行投与の方が優れていると考えている。さらに、同時投与と CPDD 先行投与ではやはり、CPDD 先行投与の方が相乗効果が強く、しかも毒性が低いので、これが最もすぐれていると思われる。

結 論

CPDD と PEP の併用療法を開発する目的でエールリッヒ腹水癌および、ヌードマウス移植頭頸部扁平上皮

癌を用いて、実験的化学療法を行い、下記の結論を得た。

1. エールリッヒ腹水癌に対する併用実験では、CPDD 先行投与群、同時併用群、PEP 先行投与群のいずれにおいても相乗効果が認められた。
2. 各投与方法の比較では、CPDD 先行投与群が他の2群に比し、相乗効果が最も強く、かつ毒性は比較的低く、とくに PEP 先行投与群に比し、効果の面で統計的に有為の差 ($p < 0.05$) を認めた。
3. ノードマウス移植頭頸部扁平上皮癌に対する併用実験では、Sq/M 株、Sq/S 株ともに、併用群に相乗効果を認めた。
4. 上記の実験結果より、投与順序としては、相乗効果が強く、毒性が低い CPDD 先行投与が最もすぐれていると結論した。

参 考 文 献

- 1) Lippman AJ et al: Clinical trials of cisdiamminedichloroplatinum (NBC-119875). *Cancer Chemother Rep* 57: 191-200, 1973.
- 2) Hill JM et al: Clinical studies of platinum coordination compounds in the treatment of various malignant diseases. *Cancer Chemother Rep* 59: 647-659, 1975.
- 3) Wittes RE et al: cis-diamminedichloroplatinum (II) (DDP) in the treatment of epidermoid carcinoma of the head and neck. *Cancer Treat* 61: 359-366, 1977.
- 4) Randolph VL and Wittes RR: Weekly administration of cis-diamminedichloroplatinum (II) without hydration or osmotic diuresis. *Europ J Cancer* 14: 753-756, 1978.
- 5) Jacobs C et al: 24-hour infusion of cisplatin in head and neck cancers. *Cancer* 42: 2135-2140, 1978.
- 6) Sako K et al: Chemotherapy for advanced and recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck with high and low dose cisdiamminedichloroplatinum. *Am J Surg* 136: 529-533, 1978.
- 7) Wittes R et al: cis-dichlorodiammineplatinum (II) — Based chemotherapy as initial treatment of advanced head and neck cancer. *Cancer Treat Rep* 93: 1533-1538, 1979.
- 8) Davis S and Kessler W: Randomized Comparison of cis-diamminedichloroplatinum versus cis-diamminedichloroplatinum, methotrexate, and bleomycin in recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Chemother Pharmacol* 3: 57-59, 1979.
- 9) Panettiere FJ et al: Cis-platinum therapy of previously treated head and neck cancer. *Medical and Pediatric Oncology* 8: 221-225, 1980.
- 10) 犬山征夫 他: 頭頸部癌に対する NK-801 (Cis-platin) の効果について 耳鼻臨床 74: 2701-2711, 1981.
- 11) 海老原知雄 他: 硫酸ペブレオマイシン (NK-631) の抗菌性、抗腫瘍性および肺線維化能に関する基礎的研究 *Jap J Antibiotics* 31: 872-885, 1978.
- 12) 犬山征夫 他: 頭頸部悪性腫瘍に対する NK-631 (Peplomycin) の臨床効果 耳鼻臨床 71: 1517-1527, 1978.
- 13) Rosenberg B: Cisplatin; Its history and possible mechanisms of action, Cisplatin. Current status and New Developments. p. 9-20, Academic Press, Inc. 1980.
- 14) Zwelling LA and Kohn KW: Effects of cisplatin on DNA and the possible relationships to cytotoxicity and mutagenicity in mammalian cells. Cisplatin. Current Status and New Developments, p. 21-35, Academic Press, Inc., 1980.
- 15) 和田達雄 他: NK-631 の Phase I & II Study: 1977.
- 16) Drewinko B and Gottlieb JA: Action of cis-dichlorodiammineplatinum II (NSC-119875) at the cellular level. *Cancer Chemother Rep* 59: 665-673, 1975.
- 17) Merker PC et al: Analog comparison, combination chemotherapy, and combined modality studies with cis-platinum (II) diamminedichloride (NBC 119875) using in vivo animal tumor model. *Wadley Medical Bulletin* Vol. 7, No. 1: 301-321, 1976.
- 18) Judith A Mabel et al: Combination chemotherapy against B 16 melanoma; bleomycin/vinblastine, bleomycin/cis-diamminedichloroplati-

- num, 5-fluorouracil/BCNC and 5-fluorouracil/methyl-CCNV. *Cancer* 42: 1711-1719, 1978.
- 19) Bergerat JP et al: Combination chemotherapy in vitro. IV. Response of human colon carcinoma cells to combinations using cis-diammine-dichloroplatinum. *Cancer Biochem Biophys* 3: 173-180, 1979.
- 20) Schabel FM Jr et al: cis-dichlorodiammine-platinum (II); Combination chemotherapy and cross-resistance studies with tumor of mice: *Cancer Treat Rep* 63: 1459-1473, 1979.
- 21) 沼本久雄: Peplomycin を中心とした 2 剤併用療法における効果ならびに副作用について プレオマイシン類に関する治療研究会 第 3 回: 9-14, 1983.
- 22) Gullo JJ et al: Pharmacokinetics and Protein binding of cis-dichlorodiammineplatinum (II) administered as a one hour or as a twenty hour infusion. *Cancer Chemother Pharmacol* 5: 21-26, 1980.
- 23) 堀内正敏 他: Cis-dichlorodiammineplatinum (II) の体内動態 癌と化学療法 9: 632-637, 1982.
- 24) 藤井正人 他: cis-Platinum と peplomycin 併用療法における薬動学的検査 — 血清蛋白との関係について 第 21 回癌治療学会: 1983.
- 25) Clarysse A, Kennis Y and Mathe G: *Cancer Chemotherapy, its role in the treatment strategy of hematologic malignancies and solid tumors.* Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 1976.
- 26) 松田 明 他: 人癌移植マウスを用いる化学療法の研究 癌と化学療法 6 (supplement I): 77-86, 1979.
- 27) 甲能直幸: 頭頸部癌に対する外剤併用療法 耳鼻と臨床 29: 177-197, 1983.
- 28) Drewinko B, Green C and Loo TL: Combination chemotherapy in vitro with cis-dichlorodiammineplatinum (II). *Cancer Treat Rep* 60: 1619-1625, 1976.
- 29) Curtis PS et al: In vivo cell cycle phasepreferential killing of murine fibrosarcoma cells by cisplatin. *Cancer treat Rep* 65: 845-851, 1981.
- 30) Bergerat JP et al: Invitro cytotoxic response of human colon cancer cells to cis-dichlorodiammineplatinum (II). *Cancer Res* 39: 621-630, 1980.
- 31) 高橋克俊 他: Cis-dichlorodiammineplatinum(II) の抗腫瘍効果および細胞周期内進行に及ぼす作用 癌と化学療法 9: 632-637, 1982.
- 32) 高部吉庸 他: プレオマイシンのエーリッヒ腹水腫瘍細胞に対する致死効果およびその最適投与法の提案 癌と化学療法 3: 927-934, 1976.
- 33) 渡辺道典 他: 細胞に対するプレオマイシン作用と腫瘍治療 癌と化学療法 2: 923-933, 1975.
- 34) Takabe I, Miyamoto T, Watanabe M et al: Bleomycin; Mammalian cell lethality and cellular basis for optimal schedule. *JNCI* 59: 1251-1255, 1977.
- 35) Israël J: Results of continuous bleomycin and cis-platin in squamous cell carcinoma of the lung. 第 3 回プレオマイシン類に関する治療研究会: 29-46, 1982.
- 36) 宮本忠昭: 第 4 回プレオマイシン類に関する治療研究会: 1983.
- 37) Israël J et al: Traitment des cancers epidermides par bleomycine et platine en administration continue prolongee. *Nouv Presse Med* 10: 1817-1824, 1981.
- 38) Shapshay SM et al: Prognostic indicators in induction cisplatin bleomycin chemotherapy for advanced head and neck cancer. *Am J Surg* 140: 543-548, 1980.
- 39) Caradonna R et al: Methotrexate, bleomycin and high-dose cis-dichlorodiammineplatinum(II) in the treatment of advanced epidermoid carcinoma of the head and neck. *Cancer Treat Rep* 63: 489-491, 1979.
- 40) Ervin TJ et al: Treatment of advanced squamous cell carcinoma of the head and neck with cisplatin, bleomycin and methotrexate (PBM). *Cancer Treat Re* 65: 787-791, 1981.
- 41) Spaulding MB et al: Adjuvant chemotherapy in the treatment of advanced tumors of the head and neck. *Am J Surg* 140: 538-542, 1980.
- 42) Weaver A et al: Combined modality for advanced head and neck cancer. *Am J Surg* 140: 549-552, 1980.

- 43) 犬山征夫 他: 頭頸部癌に対する Cisplatin と Peplo-
mycin による併用療法の検討 癌と化学療法 10:
97-102, 1982.

稿を終えるに臨み、御指導、御校閲を賜った斉藤成司教授ならびに、御校閲、御助言をいただいた薬理学教室加藤隆一教授に深謝致します。また、直接、親身なる御指導と御教示を賜った犬山征夫講師に謝意を表します。さらに本研究に御協力をいただいた頭頸部腫瘍研究班の諸兄に感謝いたします。また動物実験に際し、御指導、

御助言をいただいた日本化薬株式会社生物研の高橋克俊氏、西川清広氏に深謝致します。

なお本論文の要旨は、第19、20回日本癌治療学会総会、第6回頭頸部腫瘍学会、第13回国際化学療法学会において発表した。本研究の一部は文部省科学研究費(357514 および 557398)の援助によるものである。

(原稿受付 昭和59. 11. 24日急載)

別刷請求先 〒754-12 山口県吉敷郡阿知須町

阿知須共立病院耳鼻咽喉科 増野精二