Bleo-VEMF'HA 同調化学療法を試み

大川 正直・牧本 一男*・山内 民男**

飛田 収一・高橋 陽一***

Synchronized Chemotherapy with Bleomycin,
Vincristine, Endoxan, Methotrexate, FH
Predonin and Adriamycin (Bleo-VEMF'HA)

Masanao Ohkawa, Kazuo Makimoto, Tamio Yamauchi

(Kyoto University)

Shuichi Hida and Yoichi Takahashi

(Osaka Red Cross Hospital)

The detailed principle and theory of cell kinetics, which were derived from analysis by flow-micro-fluorometry, reveal significant implications for cancer chemotherapy. Bleo-VEMF'HA sequential synchronized chemotherapy has been established under the expectation that cancer cells will theoretically be synchronized first at the G2 phase and next at the S phase, according to cell kinetics.

Fifteen patients with head and neck cancer received this chemotherapy. Of the 15, 7 were 1-A, 7, 1-B, and 1, 0-A, according to Karnosky's evaluation. The total response rate was 93%. Two cases of malignant lymphoma showed complete remission.

Bleo-VEMF'HA sequential synchronized chemotherapy has been discussed on this theoretical base, and has been demonstrated to be a very effective therapy for head and neck cancer.

は じ め に

頭頸部悪性腫瘍に対する化学療法は、現在までに数多く試みられている。最近では頭頸部悪性腫瘍治療のため、癌細胞の細胞回転を考慮した多剤併用同調化学療法が試みられるようになっていく。癌細胞の細胞回転に関する知見は、近年著しく集積され、高本の行なった、Flow-micro-fluorometry を用いた各種抗癌剤特質の解析結果は悪性腫瘍治療にあたって示唆多い情報を呈供している¹⁾²⁾。また、Wasserman の腫瘍発生部位からみた抗癌剤感受性に関する研究は、抗癌剤選択に関する重要な指針を与えている。以上のような最近の癌化学療法についての知見を参照とし、我々は VEMFAH 療法⁶⁾に Bleomycin を加えた、同調化学療法を考案し、これを用いて頭頸部悪性腫瘍の治療に試みた。以下、これまでに得た経験を報告する。

*京都大学医学部耳鼻咽喉科学教室 (主任：松 学教授)

**京都大学医学部泌尿器科学教室 (主任：吉田修教授)

***大阪赤十字病院泌尿器科

治 療 対 象

昭和54年2月より, 大阪赤十字病院耳鼻科において, 本法を施行した20例のうち離脱症例5例を除いた15例が, 今回の報告の対象である. その内訳は, 上顎癌 4 例, 喉頭癌 4 例, 舌癌 2

例, その他 5 例である. 病理組織学的分類では, 扁平上皮癌12例, 悪性リンパ腫 2 例, 腺様癌 1 例である.

投 与 方 法

表 1 に示すように, 第 1 週目には連日 Met-hotrexate (MTX) 5mg, Predonin 10mg の内服投与, および Bleomycin (BLM) 5mg の筋注を行なった. これに第 1 日目と第 4 日目に Vincristine (VCR) 1mg の静注を加えた. 第 2 週初日に Endoxan (EX) 400mg の静注を行ない, また第 2 週初日より FH 細粒 (5FU 誘導体) の内服を開始し, これを第 5 週末まで続けた. 第 3 週初日に再び Endoxan 400mg の静

注, 第 4 週初日に Adriamycin (ADM) 30mg の静注を行なった. 補完療法として, 第 1 週より Krestin (PSK) 3.0g の内服投与を持続し, Picibanil (OK 432) の筋注を初回 0.5KE より始め, 徐々に増量した後, 維持量 5KE (3日に1回) で持続した. この 5 週間を 1 course とした. 最終 Course 終了後には維持療法として, FH 細粒 600mg, PSK 3.0g, Picibanil 5KE/W の投与を持続した.

表 1

1 Course は 5 週間としている.

判 定 基 準

本治療法の効果判定は Karnofsky 分類 (表 2) に従って行なった. この判定基準が適用

されない症例では自覚症状と他覚的所見の改善度をもって判定した.

表 2 Karnofsky の判定基準

	自覚的改善	腫瘍縮小	寛解期間
0-0	(-)	(-)	
0-A	(+)	(-)	1ヵ月未満
0-B	(-)	(+)	"
0-C	(+)	(+)	"
1-A	(+)	(+) <50%	1ヵ月以上
1-B	(+) 日常生活可能	(+) >50%	"
1-C	"	"	1年以上

治 療 成 績

表 3 に示してあるように、0-B 1 例、1-A 7 例、1-B 7 例であり、1-A 以上を有効と考えると、その有効率は93%となった。腫瘍の大きさが50%以上縮小したものは、15例中 7 例47%であった。また 7 例中腫瘍の完全消失をみたものは 2 例である。この 2 例は悪性リンパ腫症例であった。今回の対象には再発例が13例含まれているが、そのうち12例に効果をみとめた。これに対し新鮮例は 2 例であり、うち 1 例は手術を拒否し、他の 1 例は悪性リンパ腫であったが、いずれも 1-B を示し著効が認められた。組織学的分類との関係で、上の治療法の効果をみると、次の成績がえられた。すなわち、悪性リンパ腫に対する効果が最も優れており、上述したように、2 例とも腫瘍の完全消失を認めている。扁平上皮癌は12例中11例に効果がみられ、腺様のう胞癌の 1 例では50%以上の腫瘍の縮小が認められた。次に述べるのは卓効を示した 4 症例である。

症例 2 (69才)，女性，右上顎癌（扁平上皮癌， $T_2N_0M_0$ ）。昭和 53 年秋ごろより，右鼻閉，右鼻出血をきたすようになり，昭和54 年 3 月 9 日来院した。手術をすすめたが承諾が得られなかったので，本療法を 1 course 施行した。その結果，症状が軽快し Waters 氏撮影，上顎断層撮影などの X 線撮影で治療前に

比し，腫瘍の著しい縮小を示す所見をえた（図 1 参照）。

症例 3 (70才) 女性，舌癌（扁平上皮癌， $T_2N_0M_1$ ）。昭和52年12月ごろより，舌左側に腫瘍があるのに気づく。昭和53年 1 月 12 日に当科を受診し，舌癌（扁平上皮癌）と診断された。 ^{60}Co 4600 rad 照射の後，舌腫瘍切除術を受けた。局所再発はなかったが，昭和54 年 3 月 29 日，胸部 X 線にて肺転移が発見された。図 2 は治療前の胸部 X 線であるが，右側肺野中央に転移病巣と考えられる陰影が認められる。これに対し，上記の同調化学療法を行なうと，この転移病巣に著しい効果がみられた。すなわち，図 3（1 course 後），図 4（2 course 後）に示してあるように，肺転移病巣は漸次縮小し，治療11ヵ月後には，転移病巣はほとんど消失した（図 5 参照）。

症例 10 (66才)，女性，喉頭癌（扁平上皮癌，glottic $T_2N_2M_1$ ）。昭和 53 年末ごろより，嗄声，呼吸困難が増強し，昭和54 年 1 月 12 日来院した。診察の結果，頸部転移，肺転移，腋窩転移を伴う喉頭癌であることが，判明し，上記の同調化学療法を施行したところ，喉頭の腫瘍は縮少し頸部転移，腋窩転移の消失をみた。また，胸部 X 線では治療後，肺転移巣の透亮像が認められるようになった（図 6 参照）。

表 3 Bleo-VEMF' HA 同調化学療法の成績

症 例	年 令	性	病 名	組織診断	前 治 療	クール	効果
1	(51 y. o.)	♂	左上顎癌 左頸部転移	扁平上皮癌	手術 ^{60}Co 4500 R	2	1-A
2	(69 y. o.)	♀	右上顎癌	扁平上皮癌	なし	1	1-B
3	(34 y. o.)	♂	右上顎癌 頸部・肺転移	扁平上皮癌	手術 BM 3 クール ^{60}Co 4600 R	2	1-A
4	(47 y. o.)	♂	左上顎癌	扁平上皮癌	手術 Bleo 720mg ^{60}Co 4800 R	2	0-B
5	(53 y. o.)	♂	舌癌 頸部転移	扁平上皮癌	手術 BM 2 クール ^{60}Co 4600 R	2	1-A
6	(70 y. o.)	♀	舌癌 肺転移	扁平上皮癌	手術 ^{60}Co 4600 R	1	1-B
7	(74 y. o.)	♂	喉頭癌 頸部転移	悪性リンパ腫	なし	2	1-B
8	(54 y. o.)	♂	喉頭癌	扁平上皮癌	BM 4 クール ^{60}Co 4600 R	2	1-A
9	(72 y. o.)	♂	喉頭癌 頸部転移	扁平上皮癌	^{60}Co 4600 R	1	1-A
10	(66 y. o.)	♀	喉頭癌 左頸部転移, 左腋窩転移 肺転移	扁平上皮癌	手術	2	1-B
11	(68 y. o.)	♀	右咽頭癌 右頸部転移	扁平上皮癌	BM 4 クール ^{60}Co 5000 R	2	1-B
12	(51 y. o.)	♂	右頬部粘膜腫瘍	角化 扁平上皮癌	BM 3 クール ^{60}Co 6600 R	1	1-B
13	(63 y. o.)	♀	右口蓋腫瘍 右頸部転移	扁平上皮癌	BM 4 クール ^{60}Co 6000 R	3	1-A
14	(38 y. o.)	♂	左口蓋腫瘍	腺様のう胞癌	^{60}Co 4800 R	1	1-A
15	(56 y. o.)	♀	左扁桃腫瘍 頸部転移	悪性リンパ腫	BM 3 クール ^{60}Co 2800 R	1	1-B

症例12 (51才), 男性, 右頬部粘膜腫瘍 (扁平上皮癌, $T_4N_0M_0$). 昭和 49 年 5 月ごろより, 右頬部粘膜に腫瘤を認めたが放置していた. 昭和51年 5 月26日に来院した際には, 右顎骨部に, 表面不整, 易出血性の約 $5\text{ cm} \times 4\text{ cm} \times 3\text{ cm}$ 大の腫瘤を認めた. その組織学的所見は扁平上皮癌である. この所見に基づいて, ^{60}Co 外照射を行ない, 全線量 6600 rad を加えた.

その結果, 腫瘤の縮少をみた. しかし, 腫瘤の増大が再びみられるようになったので, 昭和53年 6 月より BM 療法を 3 course 施行した. その結果, 腫瘤は縮少した. しかし, 日を経ずして再び増大傾向をみたので, 同調化学療法に切りかえて, 治療を開始した. この療法の結果, 図 7 に示してあるように, 腫瘤は著しく縮少した.

図1 Waters氏撮影，上顎断層撮影において治療前（上）に比べ，治療後（下）は腫瘍の著明な縮小を示している．右上顎洞の透亮像，右鼻内の腫瘍の消失がみられる，

図2 （治療前）右肺野中央に転移巣を認める．

図3 （1 Course のち）

図 4 (2 Course の ち)

図 5 (11ヵ月後) 図3に認められた転移巣はほとんど消失した。

治療前 治療後
図 6 治療後の胸部レ線では転移巣の中心に透亮像を認める。

図 7 治療前(上)に比べ治療後(下)に著しい腫瘍の縮少を認める。

副 作 用

同調化学療法の結果、骨髓機能の抑制、口内炎の発生、食欲不振、全身倦怠感、脱毛が症例の大多数に認められた。また、高度の副作用のために、一時療法を中断せざるをえないものが15例中7例にみられた。なお、この7例のうち5例には骨髓機能の抑制が、2例にはかなり強い全身倦怠感がみられている。なお、口内炎の予防には、フラビタンの内服、MTXの毒性に対しては、ロイコポリンあるいはフォリアミン

の投与を行なった。骨髓機能抑制を来した症例では血清カリウム値の低下を伴っているものが多い。このような症例には、カリウム製剤を投与した。その結果、血液所見の改善が認められている。上記の様な副作用がおこなうことが知られているので、今回この療法を行なう場合にも週2-3回の血液検査、週1回の血清化学的検査、検尿、月1回の胸部X線撮影、心電図検査を行なっている。

考 按

Flow-micro-fluorometry (F.M.F) の導入により抗癌剤の細胞回転に及ぼす影響に関する研究は、ますます系統的に行なわれるようになっている。本装置を利用すれば細胞集団のDNA量の分散分布を瞬時のうちに、ヒストグラムとして表現可能であり、細胞回転の解析は極めて容易に行なえる¹⁾。高本らは、人羊膜由来の単層培養細胞FL株を用いた実験で、各種抗癌剤が Cycle progression へ関与する過程をF.M.F.を用いて明らかにしている。この実験は、固型癌に対する抗癌剤の関与についてのモデル実験と考えてよく、その成果は、ヒトの悪性腫瘍に関する多剤併用化学療法の有用性について貴重な手がかりを与えている。図8は抗癌剤を用いない場合のDNAヒストグラムと各細胞周期との関係を、F.M.F.を用いて示したものである。図示するように2峰性のヒストグラムが得られ、2Cには大きなピークが、4Cには小さなピークがみられる。更に、2CにはG₀またはG₁細胞群が、4CにはG₂およびM期細胞群が示され、この両群の間にはS期細胞群が示されている。これに対し、図9~13には各種の抗癌剤、すなわち、代謝拮抗剤、ビンカ・アルカロイド製剤、抗生物質性抗癌剤、アルキル化剤などを用いた際の成績を示してある。図示するように、それぞれの抗癌剤の濃度によって、細胞回転は異なる態度を示すことが明ら

かにされた。

さて、今回採用した同調化学療法では、第1週にはMTX、BLM、VCRが組み合わせて投与されている。これら薬剤を、上記の投与量及び、投与方法で与える場合の血中濃度を考えると、MTXは図9のAの濃度、VCRは図10のAの濃度、BLMは図11のBの濃度に比定しう。従って、Cell progressn は図12のように

図8 (高本ら²⁾)

Effects of Antimetabolites on Cell Cycle Traverse

図9 (高本ら²⁾) F.M.F.による代謝拮抗剤の細胞回転におよぼす影響 (模式図)

Effects of Vinca Alkaloids on Cell Cycle Traverse

図10 (高本ら²⁾) F.M.F.によるビンカ・アルカロイドの細胞回転におよぼす影響 (模式図)

G₂ block (あるいは accumulation) を示すと考えてよい. すなわち, 投与第1週では, MTX はDNA合成阻害作用によって, S期延長をはかるものと考えられる²⁾. ここで, S期感受性の強いVCRを投与すれば, total massを減ずるとともに, 核分裂阻止をもたらすことになる⁸⁾. また, 同時にBLMの連続投与を所なえ

ば, G₂蓄積作用により癌細胞群はG₂期に block されることになる⁹⁾¹⁰⁾. (図13参照) ここで, 第2週初めにEX (投与量及び静注法によるため濃度は図12のCに比定しうる) を用いる理由は, 蓄積されたG₂細胞群に, この薬剤を強力に作用させ, 腫瘍を減少させ, かつ同時にS期の延長をもたらすためである. 続いて, 投与す

図11 (高本ら²⁾) F. M. F.による抗生物質の細胞回転におよぼす影響 (Ⅱ) (模式図)

図12 (高本ら²⁾) F. M. F.によるアルキル化剤の細胞回転におよぼす影響 (模式図)

るFH (投与量と及び, 内服投与による濃度から図9の濃度Aに比定しうる)はS期に作用するものであり, 腫瘍を減少させつつ, S期の増加をはかるものと考えてよい¹¹⁾. 第3週の初めに再びEXを使用すれば, S期の延長と増加を期待できる. 更に4週目に特にS期感受性の強いADMを作用させ, 同期にS期の進行を停止

させたまま¹²⁾¹³⁾, FHを作用させると腫瘍の減少とS期の延長をもたらすことが可能となる. 以上が今回, 考案したBleo-VEMF'HA同調化学療法の理論的根拠である (図13参照).

さて, 進行性乳癌に対し, 1969年Cooperら¹⁶⁾は, VCR, EX, 5FU, MTX, Prednisoneを用いた多剤併用療法を行ない, 88%の

Bleo-VEMF'HA 同調化学法の理論 (模式図)

図13 本療法に残る細胞群は黒い部分である。腫瘍の縮小を確認するために週を重ねるにつれて、模式的に小さく示している。実際のF.M.F.ではヒストグラムの面積は変化しない。

完全寛解をみたと述べている。1978年、星野ら⁶⁾は、Cooperの用いた5剤にADMを加えた、6者併用のVEMFAH療法を、再発性進行乳癌に試み、効果判定可能な6例全例に著明な抗腫瘍効果を認めている。共著者の山内は、乳癌と前立腺癌の相似性に注目し、これら6者併用薬剤の有効性を期待した。また、これら6者併用薬剤は、Wassermann, Carter⁷⁾らの研究により頭頸部悪性腫瘍にもすぐれた感受性

を示すことが判明している。(表4参照)我々は、これらにBLMを加え7者併用とし、高本らの解析結果に基づき、G₂期、S期同調化学療法を組み立てた。

すでに、頭頸部領域で行なわれた同調化学療法にはPrice-Hill法¹⁴⁾、Livingston法¹⁵⁾、BM療法³⁾⁴⁾⁵⁾などがあり、それぞれ良好な成績を収めている。我々が考案した、Bleo-VEMF'HA同調化学療法を頭頸部領域で応用した場合は、

表4 諸剤の乳癌と頭頸悪性腫瘍に対する感受性

Breast cancer

Drugs	Activity	No. of responses/ No. of evaluable patients	Response rate %
EX	++	182/529	34
5-FU	++	324/1263	26
MTX	++	120/356	34
VCR	++	47/226	20
VBL	++	19/95	20
ADM	++	67/193	35
BLM	—	3/26	12

Head and neck cancer (all types)

Drugs	Activity	No. of responses/ No. of evaluable patients	Response rate %
MTX	++	298/630	47
BLM	++	24/158	15
EX	+	28/77	36
5-FU	+	18/118	15
VBL	+	10/35	29
VCR	NE	—	—
ADM	+	13/67	19

Todd H. Wasserman et al. (Cancer chemotherapy Reports part 3 Vol. 6 No. 2 : 399, 1975)

前述のように悪性リンパ腫の他、扁平上皮癌や腺様のう胞癌にも効果がみとめられた。また、本療法を共著者が泌尿器科領域の悪性腫瘍に応用したところ、以下のような成績をえている。すなわち、前立腺癌（6例）では1-Cが1例、1-Bが1例、1-Aが1例、0-Cが3例であった。また、膀胱癌（移行上皮癌3例、印環細胞癌1例）では、1-Bが1例、1-Aが2例、0-Cが1例であった。腎盂癌（移行上皮癌1例）では、1-Bであり、睪丸腫瘍（奇形癌1例）では1-Aであり、子宮頸癌（扁平上皮癌1例）では1-Aであり、皮膚扁平上皮癌1例では1-Bであった。すなわち、全症例14例中10例に、この療法の有効性が確かめられ、その有効率は71%であった。

これまでのところ、頭頸部悪性腫瘍に対する化学療法は手術的治療、放射線療法などでは、制御不可能と判定された、進行癌症例に行なわれることが多い。従って、化学療法に対する腫瘍の反応性は低下している場合が、多いと考えてよく、その効果は期待するほど大ではない。この問題をよく解するためには、今後、本療法のもつ副作用の軽減をはかるとともに、新鮮例への応用を積極的に試みるほかない。今後、この方向への努力を払い、今回、採用した同調化学療法が、これまでに報告されている、他の多剤併用同調化学療法と、どの点で相違するのか、また、その優劣はどのようなものであるかなどを検討したいと考えている。

む す び

G₂, S 期に同調させた、Bleo-VEMF'HA 同調化学療法を考案し、これを頭頸部悪性腫瘍15例に施行した。その結果、有効率93%の好成績を得た。とくに悪性リンパ腫2例には完全寛解がみられ、この種の症例への本療法の有用性が確かめられた。また、扁平上皮癌12例中11例には腫瘍縮小効果がみられ、腺様のう胞癌の1例には50%以上の腫瘍縮小が認められた。従って、その副作用防止策を考案し、さらに新鮮例に対しこの療法を応用すれば、その成果は一層、増大するものと考えた。

稿を終えるに臨み、御指導ならびに御校閲を賜った京都大学耳鼻咽喉科学教室主任松学教授に深謝します。本論文の要旨は、第41回耳鼻咽喉科臨床会総会において発表した。（昭和54年10月10日）

参 考 文 献

- 1) 太田和雄, 高本滋, 御供泰治: DNA瞬間自動測定装置。癌と化学療法 4: 179~185, 1977.
- 2) 高本滋, 太田和雄: F.M.F.による細胞回転と癌化学療法。癌と化学療法 5: 729~736, 1978.
- 3) 宮本忠昭, 高部吉庸, 渡辺道典, 寺島東洋三: ブレオマイシンとマイトマイシンの連続的併用(B-M)療法による末期子宮頸癌の治療成績について。癌と化学療法 4: 273~291, 1977.
- 4) 犬山征夫, 中島康夫, 浅岡一之, 堀内正敏, 高崎敬, 小津雷助, 松川純一: 頭頸部悪性腫瘍に対するBleomycinとMitomycinの連続的併用療法(B-M療法)の効果について。耳鼻臨床 70: 721~727, 1977.
- 5) 大野政一, 昇貞夫: 頭頸部悪性腫瘍に対するブレオマイシンとマイトマイシンの連続的併用療法の効果について。耳鼻 23: 499~504, 1977.
- 6) 星野章, 名倉英一, 大杉順一, 大口貞雄, 橋爪真言, 山崎健之, 広田敏行, 新実藤吉: 再発進行乳癌に対するAdriamycinを含む6者併用“VEM-FAH”療法の効果。癌と化学療法 5: 215~222, 1978.
- 7) Wasserman, T. H., Comis, R. J., Goldsmith, M., Handelsman, H., Penta, J. S., Slavik, M., Soper, W. T., and Carter, S. K.: Tabular analysis of the clinical chemotherapy of solid tumors. Cancer Chemotherapy Reports 6: 399~419, 1975.
- 8) Madoc-Jones, H. and Maruro, F.: Interphase

- actio of Vinblastine and Vincristine differences in their lethal action through the mitotic cycle of cultured mammalian cells. : J. Cell physiol. 72 : 185~196, 1968.
- 9) Barranco, S. C. and Hunphery, R. M. : The effect of Bleomycin on survival and progression in chinese hamster cells in vitro, Cancer Res. 31 : 1218~1223, 1971.
- 10) Tobey, R. A. : Arrest of chinese hamster cells in G_2 following treatment with the anti-tumor drug bleomycin. J. Cell. physiol. 79 : 259~266, 1972.
- 11) Bhuyan, B. K., Blowers, C.L., Neil, G. L., Bono, V. H., and Day, K. J. : Partial synchronization of L 1210 Cells by 5-fluouracil and its use in drug Combinations. Cancer Res. 37 : 3204~3208, 1977.
- 12) Kim, J. H., and Kim, S. H., : Lethal effects of Adriamycin of the division cycle of Hela cells. Cancer Res. 32 : 323~325, 1972.
- 13) Krishan, A., and Frei E. III. : Effect of Adriamycin on the cell cycle transvers and Kinetics of cultured human lymphoblasts. Cancer Res. 36 : 143~150, 1976.
- 14) Price, L. A. and Hill, B. T. : A kinetically based logical approach to the chemotherapy of head and neck cancer. Clin. Otolaryng 2 : 339~345, 1977.
- 15) Livingston, R. B., Bodey, G. P. Gottlieb J. A., and Frei, E. III : Kinetic Scheduling of vincristine and bleomycin in patients with lung cancer and other malignant tumors, Cancer chemotherapy, Rep. 56 : 183~195, 1972.
- 16) Cooper, R. : Combination chemotherapy in hormone resistant breast cancer. Proc. Am. Asssoc. Cancer Res. 10 : 15, 1969.
- （原稿到着：昭和56年2月17日
別刷請求先：大川正直
〒606 京都市左京区聖護院川原町53
京都大学医学部耳鼻咽喉科学教室）