薬 物

上顎癌に対する Adriamycin と OK-432 による局所療法

中田 将風・菊屋 義則*・村上 譲**

A Clinical Trial of Adriamycin and OK-432 for Maxillary Cancer

Masakaze Nakata, and Yoshinori Kikuya

(Kure National Hospital)

Yuzuru Murakami

(Hiroshima University)

Eight patients with maxillary cancer had Adriamycin patched in the maxillary sinus and OK-432 locally injected into the tumor tissue. As a result, remarkable reduction of the cancer was recognized.

Twenty-four hours and 48 hours after Adriamycin patching, the Adriamycin concentration in the blood and in the tumor tissue were measured. The transition to the blood was low, whereas the transition to the tissue was high.

Side effects of fever and edema of the face were observed, but these disappeared quickly and were not serious.

は じ め に

Adriamycin (以下ADMと略す)は anthracycline 系の抗生物質で、制癌スペクトラムが広く、白血病のほかに各種の固形腫瘍に対してきわめて有効性の高い制癌剤といわれ、静脈内、動脈内、体腔内投与などが行なわれ、それぞれ高い抗腫瘍効果が認められている。

しかしながら、頭頸部領域の悪性腫瘍に対するADMの臨床効果についての報告はいまだ乏しく¹⁾²⁾、かつそれらも静脈内、動脈内への投与形式のもののみで局所使用の報告はないように思われる。

*国立呉病院耳鼻咽喉科

**広島大学医学部耳鼻咽喉科学教室

一方、溶連菌製剤OK-432は、宿主の抵抗性の強化、癌化学療法の際の併用効果の増強および副作用の軽減といった作用をもち、いまや免疫化学療法の中心的薬剤となっている観がある。その投与方法も静注、筋注、体腔内投与のほかに腫瘍局所へ直接注入する方法³⁾⁴⁾⁵⁾がさかんに行なわれている。

私たちは、最近、ADMの高い殺腫瘍細胞効果と強い組織吸着性、およびOK-432の免疫賦活機能に着目し、8例の上顎癌症例に対してADMの局所挿着、OK-432の腫瘍内注入を試みその臨床効果を検討し、あわせてADMの血中および腫瘍組織中への移行濃度の測定を行なったので、少数例の経験ではあるがその概要を報告する。

対 象 症 例

上顎扁平上皮癌8例(男5, 女3. 平均年齢60.4才)である。

その内わけは再発進展例3例, 初回3者治療後になお腫瘍が残存していたもの1例, 全身状

態の悪い高齢者T₄N₀の広範進行例1例, 動注挿管チューブの早期に脱落したT₃N₀2例, 初回治療のT₃N₀1例である。

投与方法および投与量

ADM5—10mg(症例1のみは20mg)を5mlの生食に溶解し、スポンゼルに吸着させ上顎洞内の腫瘍に接着しガーゼタンポンで圧迫固定する。同時にOK-432を2—5KE(症例1のみは10KE)を腫瘍内に局注した。スポンゼルは上顎洞内に1—2日間放置した。この操作を1週1—2回の割で行ない4—5週連続施行を一応の目安としたが、症例により接着濃度、局注

量、施行回数を適宜、増減した。

8例のADM挿着、OK-432局注施行回数は3—11回(平均5.5回)、総投与量はADMが15—140mg(平均48.1mg)、OK-432が10—70KE(平均25.5KE)であった。

また挿着操作後24時間と48時間後の血中および腫瘍組織中へのADM移行濃度を蛍光分析法にて測定した。

治療経過および成績

表1は8症例の治療内容および経過を総括したものである。表中の「効果」の項に関しては、薬剤や治療手段についての臨床効果判定基準にはいまだ確立されたものがなく、あまり細分化しても意味がないので、上顎洞内の腫瘍が消失したものを著効(+), ほとんど消失したがなお残存のあるものを有効(+), とし、縮小はしたがなお残存の著るしいものは縮小傾向のなかったものや増悪したものと一緒に無効果(−)の中に含めることにした。

ADM挿着、OK-432局注操作後は上顎洞内の腫瘍の浮腫、変性、壊死、脱落縮小が著るしく、これを連日、吸引、搔爬、鉗除といった手段で局所清掃を続けた。

再発広範進展の3例(症例1・2・7)は局所の腫瘍の脱落縮小は認めたものの、結局、病勢進行し死亡した。しかし症例1は1978年3月、本法を最初に試みた症例であったが、上顎洞内を充満した腫瘍が顔面皮膚にも浸潤していたが、ADM挿着、OK-432局注操作7回で驚ろくほどの腫瘍の脱落縮小がみられたものである。

症例3・4は浅側頭動脈より逆行性に挿管した持続動注チューブが数日で脱落し、通常の3者療法が不能となったため本法を試みたものである。放射線⁶⁰Co 6000 rad 照射後、腫瘍は全く消失し、それぞれ3年6ヶ月と2年10ヶ月を経過した現在も再発なく健在である。

症例5は、いわゆる定型的3者療法で ^{60}Co 4000 rad, 5-FU 3000mg 持続動注後なお上顎洞内に腫瘍の残存を認めたものであるが、本法5回施行で腫瘍は全く消失し、2年4ヶ月经過した現在も健在である。

症例6は77才と高令のうえ糖尿病、高血圧、腎障害の重い合併症をもった T_4 進行例であったが本法4回を放射線治療と同時に行ない一時的に腫瘍の縮小を認めたものの6ヶ月後に死亡した。

症例8は本法3回施行後、洞内腫瘍は肉眼的にも組織学的にも全く消失している。図1・2・3は治療前、中および後の組織像であり治療

効果が明らかであると考えられる。しかし、本例は6ヶ月後にくも膜下出血にて死亡した。

図2

図1

図3

表1

症例	年	性	施行時の病状	1回の使用量		施行回数	放射線の併用	効果	経過と転帰
				ADM (mg)	OK 432 (K E)				
1	59	男	再発進展	20	10	7	(-)	(++)	死(5ヶ月後)
2	45	男	再発進展	10-5	5-2	6	(+) → (-) (^{60}Co 5000 rad)	(+)	死(1年3ヶ月後)
3	68	女	$\text{T}_3\text{N}_0\text{M}_0$	10	2	5	(+) (^{60}Co 6000 rad)	(++)	3年6ヶ月, 生
4	69	女	$\text{T}_3\text{N}_0\text{M}_0$	10	5	5	(+) → (-) (^{60}Co 6000 rad)	(++)	2年10ヶ月, 生
5	62	男	残 存	10	2	5	(-)	(++)	2年4ヶ月, 生
6	77	男	$\text{T}_4\text{N}_0\text{M}_0$	5	2	4	(+) → (-) (^{60}Co 9000 rad)	(+)	死(6ヶ月後)
7	50	女	再発進展	10-5	5	11	(-)	(+)	死(5ヶ月後)
8	54	男	$\text{T}_3\text{N}_0\text{M}_0$	5	5	3	(+) (^{60}Co 6000 rad)	(++)	他病死(6ヶ月後)

血中濃度は24時間後で、0.06—0.26（平均0.119） $\mu\text{g/ml}$ ，48時間後で0.05—0.28（平均0.127） $\mu\text{g/ml}$ ．腫瘍組織内移行濃度は24時間後で4.83—87.9（平均30.6） $\mu\text{g/g}$ ，48時間後で3.8—122.0（平均43.24） $\mu\text{g/g}$ であった．

総括ならびに考按

上顎癌の治療は佐藤ら⁶⁾により開発されたいわゆる3者療法が定着して久しく、またこれにより機能と形態を保存しながらも治療成績の向上がみられるようになったのは周知のごとくである．

また制癌剤の支配動脈内注人が薬剤の腫瘍内到達、作用発揮には最も有効であることは容易に肯かれることであり、上顎癌の場合も持続動注療法が一般に行なわれ、それには主として5—FUが基調として用いられているようである．

しかしながら佐藤ら⁷⁾は、1974年後半以降は通常の上顎扁平上皮癌には動注は併用せず制癌剤軟膏（主として5—FU軟膏）と放射線照射で治療をすませるようになったと述べている．この理由として挿管チューブからの薬剤注入可能期間には限界があり早期に効果のあがらなくなるものがあること、細小血管が障害されて癌の治療過程にマイナスの作用をもたらすことなどが挙げられているが、この他に持続動注が患者にとって精神的、身体的にひどいような苦痛を強いることや動注に代る局所化学療法でもそれに劣らぬ効果が期待できることなども考えられよう．

局所動注を除く上顎癌の局所化学療法剤としてはブレオマイシン（油性ブレオマイシンの局注⁸⁾、固形ブレオマイシンの刺入⁹⁾、5—FU軟膏⁷⁾、ネオカルチノスタチン¹⁰⁾などの報告がある．

一方、ADMは殺腫瘍細胞効果が強く組織吸着性が強く、分子量が579.98と大きく全身への移行が低率であることなどから、泌尿器科領域で1975年頃より膀胱腫瘍に対して膀胱腔内注入

のように本法によるADMの血中への移行はきわめて微量であるが、これに反して接着腫瘍組織内への移行はひじょうに高いものであった．

療法が試みられ、他の制癌剤に比して著るしく効果的であることが報告されている^{11) 14)}．そして膀胱腔内注入療法では血中への移行は低く、全身投与の場合にみられるような副作用の発現はほとんどないとされている^{11) 13) 14)}．

上顎癌は膀胱腫瘍と同様に目的の部位に薬物の濃度を自在に調節して腫瘍の破壊過程を観察しながら必要に応じて反復処置が可能であるという他臓器とは異なる治療上の利点を有している．

しかもADMは分化型、未分化型を問わず扁平上皮癌に対しても有効性が高いとされ¹⁾，そのうえ殺細胞形式がいわゆるType 1 bに属する制癌剤で^{15) 16)}で、concentration dependentでありながらtime dependentな性格も併せもつものであり、こういった観点からも高濃度の薬剤を長時間接着させ得る上顎洞は、たかだか2時間の把持が限界である膀胱に比べると遥かに局所使用上の利点を持っている部位と言えよう．

しかもADM膀胱腔内注入療法で注入後1時間、2時間、6時間後について血中への移行量を測定した新島ら¹¹⁾によれば、血中移行濃度はきわめて微量でほとんど測定不能のようである．また尾崎は¹³⁾ADM60mgを200 $\mu\text{g/ml}$ の濃度で膀注後の血中濃度は0—0.4 $\mu\text{g/ml}$ であったと述べている．このようにいずれの報告でもきわめて低い血中移行値を示すにすぎない．

なお、ごく短時間の把持の膀胱腫瘍に比べ私たちの上顎癌の場合は長時間接着したが、24時間と48時間後に測定した血中濃度はそれぞれ0.06—0.26（平均0.12） $\mu\text{g/ml}$ ，0.06—0.28（平均0.13） $\mu\text{g/ml}$ であり、この値は膀注の場

合とほとんど差がないかむしろ低く、これから上顎洞内挿着では血中移行は低率であり、副作用発現の面からしても望ましいことと言える。

しかるに腫瘍組織中への取込みは強く、挿着24時間と48時間後でそれぞれ4.83—66.7 (平均30.6) $\mu\text{g/g}$, 3.8—122.0 (平均48.0) $\mu\text{g/g}$ とばらつきは大きいものの著るしく高い値を示している。これは種々の濃度で膀胱腔内ADM注入を行なった尾崎¹⁴⁾の実験の膀胱粘膜への移行濃度とほぼ同じ範囲の値を示しており、ADMの組織吸着性の強いことを物語るものである。

これらの事実から、ADMは比較的短時間の接触でも殺細胞効果があり、局所刺激性も少なく、血中への移行が低率であるといった制癌剤の局所療法に適する条件を具備しているうえ、扁平上皮癌にも感受性が高く、組織吸着性が強いことから上顎洞内挿着には至適の薬剤と考えられる。

また一方、直接的抗腫瘍作用および宿主介在性抗腫瘍効果をもつといわれる溶連菌製剤OK-432の腫瘍内注入効果についてはすでに多くの

報告があり^{3), 4), 5)}, とくにその免疫賦活作用は他剤にない特徴と考えられている。

元来、OK-432は腫瘍内投与を目標に開発された薬剤であり、頭頸部癌に対しての豊田ら⁴⁾, 関谷ら⁵⁾, 犬山ら¹⁷⁾の報告でも、腫瘍縮小効果は局注の場合に最も高いことが知られている。

OK-432は現在では immunochemotherapy として他の多くの化学療法剤と併用されているが、とくにADMとの併用で効果が高いという報告¹⁸⁾もある。

なお、ADMと放射線の強い共働作用を示唆する宇山ら¹⁹⁾の最近の報告もあり、強力な殺細胞効果を有するADMと直接腫瘍効果のほかに局所的・全身的免疫賦活効果を有するOK-432の併用は上顎癌の局所化学療法としても合目的と考えられよう。

しかし本法がすべての上顎癌に有効であることは言えないであろうが、高齢者や全身的合併症のあるもの、持続動注の困難なもの、動注挿管チューブの早期に脱落したもの、すでに動注を行なった後に再発をみたものなどには試みるに値する方法と考えている。

お わ り に

8例の上顎癌症例に対し上顎洞内ADM挿着とOK-432腫瘍内局注を試み著るしい効果を認めた。

また、ADM挿着後24時間と48時間のADM血中および腫瘍組織内移行濃度を測定した。ADMは上顎洞内に長時間挿着した場合でも血中への移行は低率であったが、組織内への移行は高い値を示した。

また免疫賦活剤OK-432の腫瘍内局注を併用することにより抗腫瘍作用はより促進され则认为る。

副作用として発熱や顔面浮腫・腫脹がみられたが、とくに処置を要することなくすみやかに消褪し、全身投与の際にみられるような重篤な副作用の発現はなかった。

なお、本論文の要旨は日本耳鼻咽喉科学会第6回中国四国地方部会連合講演会（1980年11月30日、岡山市）において発表した。

参 考 文 献

- 1) 堀口信夫ほか：頭頸部悪性腫瘍に対する各種療法の検討．癌と化学療法 6：385～393, 1979.
- 2) 犬山征夫ほか：頭頸部悪性腫瘍に対する Adriamycin の使用経験．癌の臨床 21：1301～1306, 1975.
- 3) 新本稔ほか：OK-432（ピシバニール）の腫瘍内大量投与．癌と化学療法 3：1017～1028, 1976.
- 4) 豊田文一ほか：溶連菌製剤“PC-B-45”の頭頸部悪性腫瘍に及ぼす影響．日耳鼻 72：1332～1338, 1969.
- 5) 関谷忠雄ほか：頭頸部悪性腫瘍に対する溶連菌製癌剤OK-432（PC-B-45）の臨床使用経験．耳鼻喉科 45：957～967, 1973.
- 6) 佐藤靖雄ほか：鼻副鼻腔腫瘍の3者併用療法．第70回日耳鼻総会シンポジウム, 1969.
- 7) 佐藤靖雄ほか：頭頸部癌の機能外科のありかたについて．耳展 20：317～359, 1977.
- 8) 犬山征夫ほか：頭頸部悪性腫瘍に対する油性プレオマイシン局注療法．耳鼻臨床 69：347～355, 1976.
- 9) 佐藤靖雄ほか：頭頸部再発癌に対する固型プレオマイシン刺入療法．癌の臨床 12：1159～1166, 1975.
- 10) 高橋広臣ほか：上顎癌における Neocartinostatin（NCS）の局所投与経験．癌の臨床 26：337～339, 1980.
- 11) 新島端夫ほか：膀胱腫瘍に対する Adriamycin の膀胱腔内注入療法．泌尿紀要 21：233～241, 1975.
- 12) 宇山健ほか：Adriamycin 膀胱腔内注入療法．西日泌尿 39：916～924, 1977.
- 13) 尾崎雄次郎：膀胱腫瘍に対する Adriamycin の膀胱腔内注入療法，その1．日泌尿 68：934～944, 1977.
- 14) 尾崎雄次郎：膀胱腫瘍に対する Adriamycin の膀胱腔内注入療法，その2．日泌尿 69：817～827, 1978.
- 15) 下山正徳：制癌剤の Cell-Kill-Kinetics と至適投与法．癌と化学療法 3：1103～1110, 1976.
- 16) 木村禧代二ほか：抗がん剤の殺腫瘍細胞作用型式とその投与法に関する知見．日本臨床 33：1862～1872, 1975.
- 17) 犬山征夫ほか：頭頸部悪性腫瘍に対するOK-432の効果について．耳鼻臨 72：1613～1620, 1979.
- 18) 松木啓ほか：がん性胸膜炎に併発した膿胸症例の免疫学的検討．癌の臨床 25：1033～1039, 1979.
- 19) 宇山健ほか：Adriamycin 膀胱腔内注入療法に対する少量放射線照射併用の意義．癌の臨床 27：131～137, 1981.

原稿到着：昭和57年2月12日
別刷請求先：中田将風
〒737 呉市青山町3番1号
国立呉病院耳鼻咽喉科