Bleomycin イオン導入法による組織内濃度と組織変化に関する研究

楊 徹 夫

Tissue responses to iontophoretically applied bleomycin

Chefu YANG

緒 言

悪性腫瘍に対する化学療法は抗腫瘍性物質の開発と投与方法の進歩により著しい向上をみている。しかし、腫瘍細胞と正常細胞との間に存在する細胞成分の構成や生化学的な活性、代謝の特異性について窮極の問題点はいまだ明らかでなく、腫瘍細胞のみに選択毒性を発揮する物質を得るに至っていない。現在臨床で使用されている抗腫瘍性物質の多くは十分とはいえないまでも腫瘍細胞に対する選択毒性を有しており、細胞増殖の比較的旺盛な造血臓器の悪性腫瘍などには効果をあげている。また、口腔癌など固型癌に対しても投与方法を工夫することにより、治療効果が期待できるようになった¹⁻⁵⁾。

一方、特定の臓器に親和性を示し腫瘍細胞毒性をより効果的に発揮する抗腫瘍性抗生物質が発見された^{6,7)}。Bleomycin (以下 BLM と略す) はその代表的なもので上皮組織に親和性を示し扁平上皮癌に優れた抗癌作用をもっており、口腔領域の固型癌にも広く用いられている⁸⁻¹⁰⁾。しかし特定の臓器に親和性をもつ薬剤であっても、生体に投与された物質が標的組織に到達するまでの輸送過程には多くの障壁が存在する。抗腫瘍物質は特に生体に与える障害が著しい。当然ながら表在性の病巣では、外用により薬物を作用させる試みがなされている。5-FU 軟膏や BLM 軟膏の塗布も皮膚科領域では効果をあげている¹¹⁻¹⁵⁾。しかし、口腔粘膜は唾液や咀嚼による物理化学的な影響を受けるため、外用により薬物を浸透させることが困難である。そこで、イオン導入法が局所濃度を高める方法のひとつとして再評価されてきた¹⁶⁻²²⁾。教室の飯田ら²³⁾は1975年以来口腔粘膜の角化性病変に BLM のイオン導入を行い、良好な結果を得ている。しかし、適切な導入条件、すなわち、通電量、通電時間、使用薬剤濃度に関する確立された報告はない。BLM

のイオン導入時条件と組織内濃度に関しては松本²⁴⁾、鈴木²⁵⁾の基礎的実験報告がみられる。これらの研究は人体応用量に準じて行われたもので、1回のイオン導入で非常に高い組織内濃度が測定されている。BLM が電氣的に粘膜から導入されたとき、健常組織の受ける障害も無視できないもので、導入後の潰瘍形成と上皮化の遅延は臨床に留意しなければならない点と考えられる。今回、著者は BLM イオン導入時の至適条件を検索すべく組織内濃度と組織変化の関係について検討を行ったので報告する。

実 験 材 料

1. 実験動物

オリエンタル固型飼料で飼育した体重約 2.5kg の家兎 60匹を使用した。実験には舌ならびに頬粘膜を用いた。

2. イオン導入器

J-10型イオン導入器(ケイセイ医科工業製)を用いた(写真1)。導入子(陽極)には直径14 mm の18-8鋼薄板の外側をプラスチックで被った導入子(八光商事製)を用いた。不関電極には直径2 mm 長さ12cm の18-8鋼針2本を使用した。

3. 使用薬物

BLM 脱銅硫酸塩 1 mg 重量約 1.5 mg 力価のものを

写真 1 イオン導入器具
導入子(右側下端)と不関電極針(矢印)

大阪歯科大学口腔外科学教室第2講座
(主任:岡野博郎教授)
The Second Department of Oral Surgery Osaka
Dental University (Chief: Prof. Hakuro Okano)
受付日:昭和58年4月11日

写真 2 舌背部粘膜へのイオン導入

使用した。

実験には蒸留水 5 ml 中 15 mg 力価 BLM 含有の溶液を 0.3% 溶液として用いた。さらに蒸留水を用いて倍数希釈を行い各々 0.003, 0.0003% 溶液とした。

実験方法

1. 実験 I: 組織内濃度の測定

任意の組織内濃度を得るため、導入条件のうち通電量を 3 mA、通電時間を 5 分と一定にした。BLM は 0.3, 0.003 および 0.0003% の 3 種の希釈溶液とした。各濃度の BLM 溶液を舌および頬粘膜にイオン導入後（写真 2）、組織の採取を行い藤田ら（1967）²⁰⁾ の BLM 薄層 Cup 法により定量した。

a. 検定菌

検定菌には *Bacillus subtilis* PCI 219 株を用い、Brain Heart Infusion (BHI) 斜面寒天培地により芽胞形成を確認後、加熱、洗浄を行い 1 ml 中 6×10^6 個となるように調整した。

b. 定量用培地

BLM 定量には Müller Hinton 培地（栄研製，MH 培地）を使用した。その組成は下記のとおりである。

牛肉抽出液	300 g
カザミノ酸	17.5 g
デンプン	1.5 g
カンテン	17.0 g
精製水	1,000 ml

c. 寒天平板の作製

平板の作製は MH 培地 5 ml を分注した試験管に 0.1 ml の芽胞液を加え混合後、水平面上で、9 cm のペトリシャーレに流し込み硬化させた。寒天平板上にベニシリンカップ（長さ 10 mm、外径 8 mm、内径 6 mm、ステンレス製）を 4 個置き、1 つのカップに被検液を満たし、他の 3 個のカップには BLM 標準液を満たした。平板を 4°C、24 時間静置拡散後に 37°C、18 時間培養し、形成された阻止円を計測した。被検液中の BLM 濃度は

図 1 BLM の標準曲線 (Cup 法)

BLM 標準曲線より求めた（図 1）。

d. 組織採取方法

イオン導入終了直後、ソムノベンチールにて麻醉死させ口腔内を洗浄し導入部の組織を 4 mm の深さに採取した。採取組織の 0.5~0.7 g を検体として用い、約 4 倍量の生理食塩水を加えてホモジネートし遠心分離（2,500 r.p.m., 15 分）後、上清を採取し被検液とした。

2. 実験 II: 組織変化

BLM の組織内濃度と組織変化との関係を観察するため、前述の組織内濃度測定に用いたものと同一条件のイオン導入を舌ならびに頬粘膜に行った。すなわち通電量、通電時間を 3 mA 5 分と一定にし、関電極側に用いた BLM 溶液の濃度を各々 0.3, 0.003, 0.0003% とした 3 群を用いた。0.3% 群は導入終了後 6, 12, 24 時間、1, 2, 3, 4 週、0.003% 群と 0.0003% 群は導入終了後 24 時間、1, 2, 3, 4 週後ソムノベンチールにより麻醉死させ、肉眼的観察を行ったのち導入部の舌、頬部組織を摘出し資料を作製した。採取組織は直ちに 10% ホルマリンで固定、パラフィン包埋後 4~6 μ m に薄切し、ヘマトキシリン-エオジン重染色（以下 H-E 染色と略す）を施し光顕用標本とした。さらに電子顕微鏡で観察するため 0.3% 群の頬粘膜のイオン導入終了後 15, 30 分、6 時間に上皮組織を採取し、直ちに 3% Glutaraldehyde (pH 7.45)・3 時間固定し、さらに 1% OsO₄ で 2 時間固定を行った。包埋はエポキシ樹脂（エポキシ 812）を用い、薄切後酢酸ウラニルと鉛で二重染色し、日立 HU-12A 型電子顕微鏡にて観察、撮影した。

実験結果

1. 実験 I

a. 組織内濃度

1) 舌粘膜

通電量 3 mA、通電時間を 5 分と一定にし、0.3% BLM

表 1 通電量 3 mA 通電時間 5 分時の組織内濃度

BLM 溶液	舌 粘 膜	頬 粘 膜
0.3%	52.6±7.1	15.7±5.3
0.003%	0.3	0.3
0.0003%	0.25以下	0.25以下

単位 : mcg/g ($M \pm S.E.$)(N=3) 写真 3 0.3% BLM 導入直後の舌粘膜
導入子に接していた部分が変色している 写真 4 0.3% BLM 導入後24時間の舌粘膜
導入部分は膨化した壊死物で被われる

溶液を用いたものでは 52.6 mcg/g, 0.003% BLM 溶液では 0.3 mcg/g, 0.0003% BLM 溶液では 0.25 mcg/g 以下であった(表 1)。

2) 頬粘膜

通電量 3 mA, 通電時間を 5 分と一定にし, 0.3% BLM 溶液を用いたものは 15.7 mcg/g で, 0.003% BLM 溶液では 0.3 mcg/g, 0.0003% BLM 溶液では 0.25 mcg/g 以下であった(表 1)。

2. 実験 II

a. 0.3% BLM 導入群

1) 舌粘膜

肉眼的所見: イオン導入終了直後, 導入子に接していた舌粘膜は灰白色あるいは暗赤色に変色した(写真 3)。

写真 5 0.3% BLM 導入後1週の舌粘膜
限局した潰瘍形成をみる 写真 6 0.3% BLM 導入後3週の舌粘膜
潰瘍中央部より上皮化がみられる

6 時間後導入部はやや赤味を帯び糸状乳頭部の膨化を認める。24 時間後, 導入部の粘膜は帯黄白色の膨化した壊死物で被われる。この苔状物の剝離された部分には潰瘍を認める(写真 4)。1 週後苔状物は消失し平坦な基底面をもった潰瘍形成をみる(写真 5)。潰瘍周囲の粘膜組織の炎症反応は軽度で, 潰瘍部分は限局している。上皮欠損部分は導入子にほぼ一致した円形を呈している。2 週後, 潰瘍面はさらに平坦となるが上皮化は認められない。3 週後, 導入部中央より上皮化が進み, 潰瘍の縮小が認められる(写真 6)。4 週後, 馬蹄状あるいは環状の浅い陥凹を残して上皮化が完了し, 潰瘍は治癒する(写真 7)。陥凹部分の乳頭は一部消失している。

組織学的所見: イオン導入終了後 6 時間, H-E 染色標本では固有層の毛細血管が拡張し軽度の細胞浸潤がみられる。基底細胞層の一部は乱れ, 棘細胞層, 顆粒細胞層の核や細胞膜の染色性が低下している。顆粒細胞層から表層の錯角化部分にかけて H-E に濃染した無構造な壊死組織が認められる。12 時間, 導入部の固有層に中等度の炎症細胞浸潤が認められる。上皮細胞の核には空胞化や萎縮がみられ, 基底細胞層内の一部に好中球の浸潤がみられる。24 時間, 導入部分は肉芽組織となり, 萎

写真 7 0.3% BLM 導入後4週の舌粘膜
潰瘍は治癒している

写真 8 0.3% BLM 導入後24時間の舌粘膜
導入子に接していた上皮層は消失し、肉芽
組織(矢印)となっている (H-E 染色, ×100)

縮、変性した上皮細胞が島状に散在している。固有層には炎症細胞浸潤が高度に認められ、筋層の間質にも浸潤が及んでいた。潰瘍に接した上皮は萎縮し、基底細胞の配列は不規則となり、核分裂像もみられない(写真8)。

1週；潰瘍に接した上皮層の基底細胞を含めて変性に陥り、角化と核の萎縮、好中球の浸潤が認められた(写真9)、潰瘍底では線維化が進み、肉芽の表面は壊死部分が多くなっている。2週；潰瘍底の線維化が進行し、肉芽組織は薄く、隣接した基底細胞層の配列および染色性が正常に回復している。しかし核の分裂像は認められず、潰瘍から離れた部分の上皮細胞の増殖が著明となっている。3週；潰瘍底の肉芽組織はさらに薄くなり、線維化が進むとともに、粘膜下組織における炎症細胞浸潤は軽度となっている。潰瘍面と接する基底細胞の増殖は認められないが、糸状乳頭が欠如した錯角化を呈する上皮細胞層の肥厚が近接部分にみられる(写真10)。4週；導入部分の潰瘍は消失し、糸状乳頭の欠如した比較的薄い錯角化上皮で被われる。粘膜下の炎症細胞浸潤は消退し、線維化と筋層の一部に乱れが認められる(写真11)。

写真 9 0.3% BLM 導入後1週の舌粘膜
潰瘍に接する上皮細胞の角化、変性と好中球の
浸潤がみられる (H-E 染色, ×120)

写真 10 0.3% BLM 導入後3週の舌粘膜
潰瘍に接する基底細胞の増殖はみられない
(H-E 染色, ×120)

2) 頬粘膜

肉眼的所見：イオン導入終了直後、導入子に接していた粘膜は識別可能な程度の帯黄白色に変化する。24時間；白色苔状物で覆われ限局した潰瘍を形成する(写真12)。1週；潰瘍面積は2/3程度に縮小し、表面は壊死物で覆われている。2週；潰瘍面積はさらに縮小する。3週；直径3～4mmの上皮欠損部に息肉をみる。4週；上皮化が終了する。

組織学的所見：導入終了後15分の電顕像では上皮細胞層に変化を認めた。すなわち細胞間隙が拡大し、Desm-

写真 11 0.3% BLM 導入後4週の舌粘膜
糸状乳頭を欠如した平坦な上皮で修復され
ている (H-E 染色, $\times 100$)

写真 14 0.3% BLM 導入後6時間の頬粘膜
上皮細胞は無構造状態を呈する

写真 12 0.3% BLM 導入後24時間の頬粘膜
苔状物に被われた潰瘍形成をみる (矢印)

写真 15 0.3% BLM 導入後24時間の頬粘膜
上皮は欠如し、筋層との間に肉芽層がみ
られる (H-E 染色, $\times 40$)

写真 13 0.3% BLM 導入後15分の頬粘膜上皮
細胞間隙は拡大し、核膜の凹凸が著明となる

写真 16 0.3% BLM 導入後3週の頬粘膜
肉芽組織が息肉状に上皮欠損部より突出
している (H-E 染色, $\times 60$)

osome 部分における突起の延長, 多くの Microvilli がみられた。基底細胞, 棘細胞の核膜は凹凸が著明となり, 核内における電子密度の高い微細顆粒の集合状態が不規則となっている。基底細胞と基底膜の間隙も拡大し延長した細胞突起が多数みられるが基底膜の連続性は保たれていた (写真13)。30分後のものでは, 上皮細胞の間隙がさらに拡大し, 特に基底細胞部分に著明となり, ミトコンドリア内にも空胞部分がみられる。6時間; 上皮細胞は一樣の高い電子密度をもった無構造の状態となり, 細胞の破壊を示している (写真14)。12時間; H-E 標本では導入部の上皮細胞の核は萎縮し空胞化がみられる。固有層には炎症細胞浸潤がみられる。24時間; 導入部の上皮は欠如し, 固有層から筋層までは薄い肉芽組織となっている。筋層の表層部には炎症細胞浸潤があり, 筋組織の一部萎縮が認められる (写真15)。1週; 潰瘍底の炎症は筋層深部に波及し, 筋組織の萎縮, 断裂がみられる。潰瘍に接した上皮細胞は萎縮, 変性し, 上皮層は薄くなっている。2週でも1週とほぼ同様の所見を呈する。3週; 肉芽組織の線維化が著明となり, 上皮欠損部に肉芽組織が増殖し息肉状に突出している (写真16)。4週; 錯角化をともなった上皮により潰瘍部は覆われる。しかし, 固有層の一部には炎症細胞浸潤が残存している (写真17)。

b. 0.003% BLM 導入群

1) 舌粘膜

肉眼的所見: イオン導入終了後, 導入子に接した粘膜は灰白色を呈する。24時間後導入子に一致してほぼ環状のびらん部分と一部に潰瘍を生じる。しかし中央部は正常粘膜色を呈し, びらん, 潰瘍の形態は不規則である (写真18)。

1週; びらん潰瘍面は限局し, 導入中央部は健常な粘膜の状態を呈している (写真19)。3週; 潰瘍は軽度の陥凹を残して上皮で被われ, 以後変化を認めない。

組織学的所見: 導入後24時間の H-E 染色標本では, 最も変化の強く現れた部分の上皮細胞は崩壊し, 粘膜下組織と角化層との間は浮腫状となり, 炎症細胞浸潤がみられる。この部と近接する基底細胞の核や原形質は淡く染色され, 棘細胞層, 顆粒細胞層は膨化変性している (写真20)。

1週; 潰瘍底部の肉芽組織は厚みを増している。潰瘍に近接する上皮細胞の増殖は認められない。2週; 肉芽組織の線維化が進み, 3週; 潰瘍は上皮で被われ, 以後変化を認めない。

2) 頬粘膜

肉眼的所見: 導入終了時, 粘膜にはわずかな色調の変化を認める。24時間後, 導入周縁部の数か所に2~3mm大の帯黄白色の苔状物と暗赤色斑を認める。1週; 点状の小潰瘍が導入部粘膜に散在している。2週以後では肉眼的変化はない。

写真 17 0.3 BLM 導入後4週の頬粘膜
上皮化は完了しているが炎症細胞浸潤がみられる (H-E 染色, ×100)

写真 18 0.003% BLM 導入後24時間の舌粘膜,
導入子に一致して環状にびらんを生じる

写真 19 0.003% BLM 導入後1週の舌粘膜
導入中央部は健常色を呈し, 周縁部に
びらん, 潰瘍を形成する

組織学的所見: 導入後24時間の H-E 染色標本では, 組織学的な変化が導入部全域に出現せず, 障害部分が散在している。障害部分では基底細胞の配列が不規則となり, 円形細胞の浸潤が上皮層に及んでいる。また角化層が欠如し, 粘膜下組織では中等度の炎症細胞浸潤がみられる (写真21)。1週; 導入部粘膜の角化層は厚みを増

写真 20 0.003% BLM 導入後24時間の舌粘膜
上皮細胞は消失し、細胞浸潤と浮腫を呈する (H-E 染色, $\times 60$)

写真 22 0.0003% BLM 導入後24時間の舌粘膜
わずかな色沢の変化を認める

写真 21 0.003% BLM 導入後24時間の頬粘膜
障害部分が散在し、上皮内への細胞浸潤を認める (矢印) (H-E 染色, $\times 40$)

写真 23 0.0003% BLM 導入後24時間の舌粘膜
糸状乳頭部角化層の部分的な欠如を認める (H-E 染色, $\times 60$)

し、最表層部は肥厚し、錯角化を呈している。棘細胞層は薄く、基底細胞の配列は不規則な部分があり、核分裂像も中等度の部分と全くみられない部分とがある。また、一部に潰瘍がみられる。2週；上皮の連続性は保たれているが、一部基底細胞層が乱れ粘膜下組織に軽度の炎症細胞浸潤を認める。3週；潰瘍は消失し、粘膜下組織の炎症細胞浸潤もみられない。基底細胞の配列も規則的となり、核分裂像も中等度にみられる。

c. 0.0003% BLM 導入群

1) 舌粘膜

肉眼的所見：導入終了後、導入子に接した粘膜上皮は灰白色様に色調が変化する。24時間；導入部粘膜の一部にわずかな色調の変化を認める (写真 22)。以後変化を認めない。

組織学的所見：導入後24時間の H-E 染色標本では導入部粘膜の部分的な糸状角化層の萎縮や欠如を認める。基底細胞の配列は規則的であるが、核分裂像は認めない。固有層には軽度の炎症細胞浸潤がある (写真 23)。

1週；糸状乳頭はほぼ正常な形態を保ち、基底細胞の配

列も規則的で核分裂像も中等度にみられる。以後経日的に変化を認めない。

3) 頬粘膜

肉眼的所見：導入終了後、導入部粘膜に肉眼的な変化はなく、24時間以後の観察でも色調などの変化をみなかった。

組織学的所見：導入後24時間の H-E 染色標本では、基底細胞層における核分裂像が少ない。以後経時的に変化を認めない。

考 察

BLM のような抗腫瘍薬剤を経皮的に吸収させる試みは、皮膚科領域で行われてきた。しかし深達性や臨床効果にばらつきがあり、病巣部分に十分量の濃度を到達、維持させるには高濃度の薬剤をくり返し塗布するか、閉鎖密封療法 (ODT) を行わねばならない。口腔粘膜病変にもこれらの薬物の外用が試みられ効果が報告されている^{27,28)}。しかし口腔内は咀嚼や自浄作用により薬物の粘膜保持が困難で、高濃度のものを頻繁に塗布すれば消化

管への影響や吸収による副作用が問題となる。BLM の経皮吸収に関する報告は少なく、田中ら²⁹⁾、徳田ら¹²⁾、池田ら¹³⁾の BLM 軟膏を用いた研究報告と鈴木²⁵⁾のイオン導入時の組織内濃度を測定した報告をみるにすぎない。また口腔粘膜からの吸収に関しては、松本²⁴⁾、鈴木²⁵⁾の報告があるのみである。一般に健康皮膚からの BLM の吸収はわずかであるといわれ²⁹⁾、Skin surface barrier^{30,31)}に何らかの障害がある部分では吸収のあることが認められている。一方、健康口腔粘膜からの吸収に関する⁵⁷Co-BLM を用いた鈴木²⁵⁾の研究では、粘膜上皮への吸収を認めている。著者の実験では0.3%の BLM 水溶液をイオン導入し、舌粘膜で平均52.6 mcg/g、頬粘膜で平均15.7 mcg/g と高い組織内濃度を検出した。舌と頬粘膜の組織内濃度に差を認めるが、原因の1つは上皮層の組織構造の違いによるもので、他の1つは電気抵抗の差異によるものと考えられる。BLM の組織内濃度と組織の障害状態を対比して観察してみると、高濃度の BLM が作用した舌粘膜の上皮層は12時間以内に壊死に陥るが、直下の粘膜下組織は炎症反応があるものの壊死や変性をきたしていない。24時間以後では障害部位の感染など二次的な因子が加わるため、粘膜下組織の変化と BLM の薬理作用とを結びつけて考えることは困難となる。しかしイオン導入による BLM の組織深達に関しては、粘膜表層に高濃度の移行をみるが、深部には移行が悪いことを示している。また、イオン導入時の BLM イオンの流れは電気抵抗の小さい部位を通るため、導入子に接した組織に均一な移行をみない。このことは導入後、舌粘膜上に現れた潰瘍の形態から推測できる。ことに BLM の濃度を下げてゆくと、組織内濃度差による上皮細胞の障害程度が明確に現れる。本実験では円形の関電極を用いたが、潰瘍は不規則な環状あるいは馬蹄状となりイオンの移動は電極周縁部において良好なことが推測できた。したがって病巣部分への均一な薬剤の導入を計るためには、導入子の条件も考慮する必要がある。BLM の作用機序は DNA と結合して DNA 鎖を切断し、DNA の合成阻害により細胞分裂を抑制するといわれている。また他の DNA に作用する薬物や放射線によって切断された DNA 鎖の修復酵素の作用をも阻害するといわれている^{32~34)}。したがって正常な細胞にも障害をもたらす。ことに基底細胞は分裂、増殖が著しいため BLM の影響を受けやすい。0.3% BLM のイオン導入後数時間で上皮組織はすべて死滅することを電頭像で観察できた。また、0.0003% BLM では角化層の一部消失をみる。この現象は山根³⁵⁾がラットに BLM の全身投与を行って観察した基底細胞の分裂や分化の促進とは異なるものである。これらの違いは、単に薬剤の組織内濃度によるものとは考えられない。吉岡ら³⁶⁾の BLM の腫瘍細胞内取り込みに関する研究では、腫瘍細胞外の濃度が高くて腫瘍細胞内には移行せず、細胞表面にイオン結合された状

態で大量の BLM が吸着していると述べている。したがって、イオン導入による BLM の移行は細胞内への BLM 移行にも影響するものと考えられる。一方、1回のイオン導入により影響を受けた障害部分の回復は通常の創傷治癒機序に比べ遅延することが認められた。また上皮化の状態も特異な様相を呈していた。イオン導入後に形成された潰瘍に接する上皮の増殖は3週後まで認められず、導入部より遠隔部位の上皮の増殖により潰瘍面が縮小するものと考えられる。したがって上皮端は肉芽に接した部分が角化層となり丸味のある上皮端となる。ことに頬粘膜では周囲組織による拘縮が起きるため、潰瘍面は早期に縮小するが上皮端は癒合せず、息肉を形成する。しかし、すべての潰瘍面は1か月を経過すると上皮化し治癒する。実際の臨床に応用するには更に多くの条件下で行ったイオン導入法と詳細なデータの観察検討が必要と考える。

結 論

家兎の舌および頬粘膜に3つの異なる濃度の BLM 溶液を用いてイオン導入を行い、組織内濃度の測定と組織変化を観察した。

1. 0.3% BLM の3mA、5分通電により舌粘膜で平均52.6 mcg/g、頬粘膜で平均15.7 mcg/g の組織内濃度を得た。0.003% BLM では舌粘膜で平均0.3 mcg/g、頬粘膜で平均0.3 mcg/g の組織内濃度を得た。また0.0003% BLM では舌粘膜で平均0.25 mcg/g 以下、頬粘膜で平均0.25 mcg/g 以下の組織内濃度を得た。

2. 0.3% BLM 3mA、5分通電後の舌粘膜は24時間後導入部上皮が壊死となり、潰瘍を形成する。潰瘍に接する上皮の増殖は3週後までみられず、修復には4週を要した。同様の条件下における頬粘膜の変化は、24時間後上皮が壊死脱落し潰瘍を形成する。3週後には周囲組織からの拘縮が進み、息肉がみられる。また電頭での観察では導入終了後15分で上皮細胞間隙が拡大し、核膜の凹凸が著明となり、6時間後には上皮細胞は電子密度の高い無構造物となる。

3. 0.003 BLM 3mA、5分通電後の舌粘膜で導入子に一致した不規則な環状のびらんや潰瘍を認めた。頬粘膜では数か所にびらんや潰瘍を認めた。これらの潰瘍の修復には3週を要した。

4. 0.0003% BLM 3mA、5分通電後の舌粘膜では24時間後、糸状乳頭角化層の萎縮や欠如が部分的にみられる。基底細胞層における核分裂像は認めない。しかし1週間後には正常に回復している。

以上の結果からイオン導入により薬物の均一な組織内移行を試みるにはさらに詳しい導入条件や導入子の検討を行う必要がある。

稿を終えるにあたり、ご懇切なご校閲を頂いた岡野博郎教授に深甚の謝意を表します。また、終始ご指導ご助言をいただいた飯田武助教授に深く感謝するとともに、種々のご援助を頂いた松本晃一博士、鈴木慶彦助手、小川文也学士および口腔外科学教室員各位に深謝します。また薬剤の提供をいただいた日本化薬株式会社に厚くお礼申し上げます。

なお、本論の要旨は、第5回日本口腔外科学会近畿地方会（昭和54年10月27日）、第34回日本口腔科学会総会（昭和55年5月16日）、第294回大阪歯科学会例会（昭和56年6月13日）において発表した。

引用文献

- 1) 中野陽典，他：抗癌剤の癌組織到達性の増強—抗癌剤の局所的投与方法—。癌と化学療法 6: 231 1979.
- 2) 古賀久保：口腔癌に対する制癌剤の動脈内挿管注入法の臨床ならびに実験的研究。九州歯会誌 28: 119 1974.
- 3) 竹田千里，他：頭頸部再発癌に対するブレオマイシン局所注射療法。癌の臨床 16: 406 1970.
- 4) 藤田 浩，他：抗がん剤の生体内動態からみた併用療法。最新医学 28: 860 1973.
- 5) 斎藤達雄：抗癌剤の使いかた。治療 50: 625 1968.
- 6) Umezawa, H., et al.: New antibiotics, Bleomycin A and B. J Antibiotics Ser A19: 200 1966.
- 7) Ichikawa, T., et al.: Biological studies on bleomycin A. J Antibiotics Ser A20:149 1967.
- 8) 白山任男，他：顎口腔領域の悪性腫瘍における化学療法に関する研究 1. 局所性投与方法についての検索。日口外誌 9: 300 1963.
- 9) 杉村正仁，他：口腔癌に対する固型および油性 Bleomycin(BLM)局所使用の有用性について。日口外誌 23: 75 1977.
- 10) 飯田 武，他：口腔癌に対するNK-631の使用経験。日口外誌 24: 983 1978.
- 11) Klein, E., et al.: Tumors of the skin, Topical 5-Fluorouracil for epidermal neoplasms. J Surg Oncolog 3: 331 1971.
- 12) 徳田安章，他：Bleomycin 軟膏療法の基礎的ならびに臨床的検討。薬物療法 7: 1265 1974.
- 13) 池田重雄，他：皮膚腫瘍に対する局所化学療法(Ⅱ)，ブレオマイシン軟膏の基礎。臨皮 29: 827 1975.
- 14) 石原和之，他：皮膚悪性腫瘍に対する0.5%ブレオマイシン軟膏の効果について。薬物療法 7: 1247 1974.
- 15) 山田瑞穂，他：ブレオマイシン軟膏を使用した棘細胞癌の電子顕微鏡的観察。皮膚科紀要 67: 67 1972.
- 16) Zierler, E.: Neue Methode zur Therapie gangränöser Zähne, Alveolar-Erkrankungen. Zahnärztl Rdsch 9: 413 1900.
- 17) Wirtz, R.: Die Iontotherapie in der Augenheilkunde. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde 36: 543 1908.
- 18) Shelley, W.B., et al.: Experimental miliaria in man, 1. Production of sweat retention anhidrosis and vesicles by means of iontophoresis. J Invest Derm 11: 275 1948.
- 19) Oester, Y.T., et al.: Iontophoresis with dye substance, inorganic compounds and organic drugs. Arch Phys Med Rehab 34: 627 1953.
- 20) Gordon, B.I., et al.: Eccrine anhidrosis due to glutaraldehyde, formaldehyde and iontophoresis. J Invest Derm 53: 436 1969.
- 21) Comeau, M., et al.: Local anesthesia of the ear by iontophoresis. Arch Otol 98: 114 1973.
- 22) Echols, D.F., et al.: Anesthesia of the ear by iontophoresis of lidocaine. Arch Otol 101:418 1975.
- 23) 飯田 武，他：口腔粘膜疾患に対する Iontophoresis. 日口外誌 23: 261 1977.
- 24) 松本晃一：イオン導入法による Bleomycin の組織内移行に関する実験的研究。日口外誌 26: 1201 1980.
- 25) 鈴木慶彦：イオン導入に関する実験的研究⁵⁷Co-BLM 使用時の組織移行と消失について。歯科医学 42: 323 1979.
- 26) 藤田 浩，他：抗癌剤の Bioassay について。メディヤサークル 92: 259 1967.
- 27) 天笠光雄，他：口腔白板症の治療5-FU軟膏による局所化学療法。日口外誌 21: 627 1975.
- 28) 瀧川富雄，他：白板症，乳頭腫症および扁平苔癬に対する5-FU軟膏の使用について。日大歯学 51: 781 1977.
- 29) 田中健志，他：ブレオマイシン軟膏の毒性実験—ウサギにおける亜急性および慢性毒性実験。Jap J Antibiotics 28: 3 1975.
- 30) Scheuplein, R.J., et al.: Permeability of the skin. Physiol Rev 51: 702 1971.
- 31) Elias, P.M., et al.: Mammalian epidermal barrier layer lipids. composition and influence on structure. J Invest Derm 69: 535 1977.
- 32) Miyaki, M., et al.: Inhibition of ligase reaction by bleomycin. J Antibiotics 24: 587 1971.
- 33) 梅沢浜夫，他：ブレオマイシンの化学と生物学的作用。化学と生物 11: 354 1973.
- 34) 滝田智久：ブレオマイシンが変わった—新構造決定の道程とその機能—。化学の領域 33: 695 1979.
- 35) 山根源之：抗癌物質の作用機序に関する電子顕微鏡的研究—第1編 Bleomycin のラット正常

口腔粘膜上皮におよぼす影響について, 歯科学
報 74: 83 1974.

みおよび細胞膜表面への吸着, 第31回日本癌学
会総会記事 122 1972.

36) 吉岡 修, 他: Bleomycin の腫瘍細胞内取り込