

# Sodium polyacrylate 配合 oil Bleomycin 術前経口 投与による食道癌治療

—とくに組織内濃度と組織学的効果について—

順天堂大学第1外科 (主任: 榊原 宣教授)

片見 厚夫

## TREATMENT OF PREOPERATIVE ESOPHAGEAL CANCER WITH ORAL ADMINISTRATION OF SODIUM POLYACRYLATE AND OIL BLEOMYCIN —ESPECIALLY TISSUE CONCENTRATION AND HISTOLOGICAL EFFECTS OF BLEOMYCIN—

Atsuo KATAMI

The First Department of Surgery, Juntendo University, School of Medicine

食道癌術前患者36例に oil Bleomycin (oil BLM) 30-90mg+sodium polyacrylate/日を経口投与し、組織内 BLM 濃度・組織学的効果を投与量との相関から検討した。1. 腫瘍内では粘膜側より外膜側に高値を示す例が多く、リンパ節では第4群まで移行し、60, 90mg/日群は30mg/日群より、転移陽性群は陰性群より有意に高値を示した ( $p < 0.05$ )。2. 原発巣の多くは Ef 1であったが本剤単独で60, 90mg/日群の3例(2例中分化型)に Ef 2a を認め、リンパ節でも Ef 2a を3例認めた。3. 血中尿中濃度は低値を示し全例に副作用を認めなかった。本療法は経口投与という簡便な方法で長期投与が可能で、術前および種々の併用療法後の維持療法として有用と思われた。

索引用語: 食道癌術前化学療法, oil Bleomycin 経口投与, 食道癌巢内 Bleomycin 濃度,  
リンパ節内 Bleomycin 濃度, Bleomycin の組織学的効果

### I. はじめに

食道癌の治療成績はまだまだ満足すべき状態ではない。1982年10月に行われた第33回食道疾患研究会での全国集計による10年生存率は平均10.4%で、胃癌や大腸癌のそれと比較して著しく悪いのが現状である。化学療法剤としては Bleomycin (以下 BLM) が広く用いられているが、肺線維症・発熱などの副作用があり、投与方法・投与量にさまざまな工夫が試みられているものの、有効かつ安全性の高い方法はまだまだ確立されていない。

教室ではこれまで鎌野ら<sup>1)</sup>が胃癌に対して5-FU 経口剤を、直腸癌に対しては5-FU 坐剤を採用して直接効果を期待する局所化学療法の可能性を追究してき

ており、食道癌に対しても oil BLM による局所化学療法の可能性を指摘するところとなった。この可能性をさらに発展させるべく検討をすすめた結果、oil BLM に粘膜展着作用を有する sodium polyacrylate (以下 PANa) を配合した製剤を食道癌患者に経口投与する方法に到達した。この方法を食道癌の術前に適用し、組織内濃度ならびに組織学的効果を投与量との相関から検討したところ、食道癌の局所化学療法を検討していく上で興味ある知見をえたのでその成績を報告し、あわせて本法に関する諸家の報告との比較を中心に若干の考察を加える。

### II. 研究対象と研究方法

研究対象は1979年3月から1986年5月までに順天堂大学第1外科に入院した食道癌患者36例である。そのうち BLM として30mg/日投与症例は10例(表1)、60

<1987年7月8日受理>別刷請求先: 片見 厚夫  
〒113 文京区本郷2-1-1 順天堂大学医学部第1外科

表1 oil BLM 30mg+PANa/日術前投与症例

症例	性	年齢(歳)	部位	肉眼型	組織型	大きさ(cm)	オイルBLM		<sup>60</sup> Co (Gy)	進行度	Ef
							投与期間(日)	総投与量(mg)			
1.	♂	78	Im	隆起型	高分化型	4×1.5×0.5	22	660	—	I	1
2.	♂	67	Iu-Im	隆起型	癌肉腫	10×5×3	14	420	—	III	1
3.	♂	53	Im	潰瘍型	中分化型	5×3	7	210	—	III	1
4.	♂	71	Im	潰瘍型	中分化型	4×1	13	390	—	IV	1
5.	♀	61	Ea	潰瘍型	高分化型	4×3.3	14	420	—	III	1
6.	♂	64	Ei	潰瘍型	中分化型	5×1.5	28	840	10.8	IV	2b
7.	♀	66	Ei	潰瘍型	低分化型	3×1.8	25	750	30.2	IV	2b
8.	♂	52	Ea	潰瘍型	中分化型	4.5×2.8	26	780	30.8	II	2a
9.	♂	71	Ea	潰瘍型	中分化型	2.5×1.3	31	930	30.2	III	2a
10.	♂	52	Ei	潰瘍型	高分化型	5×3	20	600	—	IV	1

表2 oil BLM 60mg+PANa/日術前投与症例

症例	性	年齢(歳)	部位	肉眼型	組織型	大きさ(cm)	オイルBLM		<sup>60</sup> Co (Gy)	進行度	Ef
							投与期間(日)	総投与量(mg)			
1.	♀	73	Im	隆起型	中分化型	7.2×3	18	1080	—	III	1
2.	♂	58	Ei	隆起型	中分化型	4×3.5	6	360	—	IV	1
3.	♂	67	Ce	潰瘍型	中分化型	5×3.5	11	660	—	III	1
4.	♂	76	Iu	潰瘍型	高分化型	2×4	19	1140	—	IV	2a
5.	♀	75	Im	潰瘍型	低分化型	5×4	4	240	—	III	1
6.	♂	50	Im	潰瘍型	中分化型	3.5×2.5	8	480	—	III	1
7.	♂	71	Im-Ei	潰瘍型	中分化型	7×3	12	720	—	III	1
8.	♂	52	Ea	潰瘍型	高分化型	6.5×8	7	420	—	II	1
9.	♂	67	Ea	潰瘍型	低分化型	3×3	3	180	—	I	1
10.	♂	63	Iu	潰瘍型	中分化型	3.5×3	14	840	—	III	1
11.	♂	73	Im	潰瘍型	高分化型	5×4	11	660	32.2	III	1
12.	♀	51	Im-Ei	潰瘍型	中分化型	7.5×3	11	660	—	IV	1
13.	♂	66	Im-Ei	潰瘍型	低分化型	5.5×3	9	540	—	III	1
14.	♂	52	Ei	潰瘍型	中分化型	4×2	14	840	—	II	1
15.	♂	75	Im-Ei	表層型	低分化型	3.2×3.2	14	840	—	IV	1

mg/日投与症例は15例(表2), 90mg/日投与症例は11例(表3)であり, 投与期間は3日から最長31日までで平均14日, 投与量は180mg から1,980mg までで平均832.5mgであった。年齢は46歳から78歳までで平均64歳, 男性29例, 女性7例であった。食道癌取扱い規約<sup>6)</sup>による占居部位は, Ce 1例, Iu 2例, Iu-Im 1例, Im 11例, Im-Ei 7例, Ei 6例, Ei-Ea 2例, Ea 6例であっ

た。肉眼型は隆起型6例, 潰瘍型29例, 表層型1例, 組織型は高分化型扁平上皮癌(以下高分化型)9例, 中分化型扁平上皮癌(以下中分化型)19例, 低分化型扁平上皮癌(以下低分化型)6例, 癌肉腫1例, 腺様嚢胞癌1例であった。進行度はstage I 3例, stage II 5例, stage III 16例, stage IV 12例であった。

製剤の調製は, oil BLM 30mg, 60mgあるいは90mg

表3 oil BLM 90mg+PANa/日術前投与症例

症例	性	年齢(歳)	部位	肉眼型	組織型	大きさ(cm)	オイルBLM		<sup>60</sup> Co	進行度	Ef
							投与期間(日)	総投与量(mg)			
1.	♂	58	Im-Ei	隆起型	高分化型	6×5	17	1530	—	IV	1
2.	♂	68	Ei	隆起型	腺様嚢胞癌	3.5×3	16	1440	—	II	1
3.	♂	64	Im	潰瘍型	中分化型	6×3	11	990	—	IV	2a
4.	♂	72	Im	潰瘍型	中分化型	4.8×2.7	15	1350	—	III	1
5.	♂	54	Im	潰瘍型	低分化型	2.5×1.3	6	540	—	I	1
6.	♂	68	Im-Ei	潰瘍型	中分化型	4.5×4.5	20	1800	—	III	1
7.	♂	73	Im-Ei	潰瘍型	中分化型	3×2.4	12	1080	—	III	1
8.	♂	61	Ea	潰瘍型	中分化型	5.5×5	22	1980	—	II	1
9.	♀	67	Im	潰瘍型	高分化型	8×5	9	810	—	IV	1
10.	♂	46	Ei-Ea	潰瘍型	高分化型	6×5	16	1440	—	IV	2a
11.	♀	68	Ei-Ea	潰瘍型	中分化型	2.5×2.5	15	1350	—	III	1

表4 oil BLM 30mg+PANa/日術前投与症例の組織内 BLM 濃度 (μg/g)

症例	正 常											
	腫瘍			口側			肛門側			リンパ節		
	全層	粘膜	外膜	全層	粘膜	外膜	全層	粘膜	外膜	N <sub>1</sub>	N <sub>2</sub>	N <sub>3</sub>
1.	1.0	(5.4)	1.4	0.6	0.6	2.0	—	—	—	—	—	—
2.	0.6	t	0.3	0.6	—	—	0.2	—	—	—	—	—
3.	0.3	0.2	1.8	0.3	—	—	t	—	—	—	—	—
4.	1.6	—	—	0.7	0.3	0.8	1.5	0.6	0.4	—	—	—
5.	t	—	—	t	—	—	t	—	—	t*, t*, t*	—	—
6.	(4.6)	—	—	2.1	1.5	2.0	(3.0)	—	—	—	—	—
7.	t	t	t	t	—	—	t	—	—	t	—	—
8.	t	0.2	0.4	0.2	—	—	—	—	—	0.6	—	—
9.	t	—	—	t	t	t	t	—	—	t*	—	—

t: 0.2μg/g未滿 \* : 転移(+)

と PANa 1.0g を約5ml の0.9%生理食塩水で良く混合して糊状とし、原則として1日1回就寝直前に経口投与した。手術当日は執刀の約1時間前に本剤を内服させ、切除標本はただちに生理食塩水で洗浄し、腫瘍組織・正常組織および所属リンパ節を採取して組織内 BLM 濃度を測定した。食道組織は全層とあわせて可能な限り粘膜側、外膜側に分離して検索した。また初回投与後24時間までの経時的血中・尿中 BLM 濃度もあわせて検討した。各検体中の BLM 濃度測定は、Bacillus subtilis PCI 219株を検定菌とする paper

disk による薄層寒天拡散法を用いた。数値は平均値±標準偏差で表示し、平均値の差の検定は Student's t 検定(対応のない小標本法)によった。

### III. 結 果

#### A. 組織内濃度

組織内 BLM 濃度の測定が可能であったのは30mg/日群9例(表4)、60mg/日群9例(表5)、90mg/日群8例(表6)で合計26例であった。他の10例は、colon preparation などの理由で手術直前に抗生物質が投与された症例で、生物学的検定法による本測定法では

表5 oil BLM 60mg+PANA/日術前投与症例の組織内 BLM 濃度 (μg/g)

症例	正 常											
	腫瘍			口側			肛門側			リンパ節		
	全層	粘膜	外膜	全層	粘膜	外膜	全層	粘膜	外膜	N <sub>1</sub>	N <sub>2</sub>	N <sub>3</sub>
1.	0.30	0.20	0.60	0.60	0.20	0.30	t	t	t	—	—	—
2.	2.11	(32.9)	0.10	1.50	1.43	0.83	1.04	0.59	1.78	—	0.19,0.27*	0.10*
3.	1.32	0.79	1.41	—	0.66	0.16	1.42	0.14	0.19	2.78*	—	—
4.	t	t	t	t	t	t	t	t	t	—	—	—
5.	0.90	—	—	—	—	—	t	—	—	—	—	—
6.	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t,t	t	—
7.	0.21	t	t	t	t	t	t	t	t	t	—	—
8.	0.97	0.57	0.96	0.96	0.61	0.49	—	—	—	1.63*,1.77	1.0	—
9.	0.50	0.80	0.80	0.40	0.30	0.30	—	—	—	0.60,1.50	—	—

t: 0.1μg/g未満 \* : 転移(+)

表6 oil BLM 90mg+PANA/日術前投与症例の組織内 BLM 濃度 (μg/g)

症例	正 常												
	腫瘍			口側			肛門側			リンパ節			
	全層	粘膜	外膜	全層	粘膜	外膜	全層	粘膜	外膜	N <sub>1</sub>	N <sub>2</sub>	N <sub>3</sub>	N <sub>4</sub>
1.	0.97	1.51	2.25	0.91	0.87	0.77	—	—	—	0.56	0.28,0.50	t	0.50,0.57
											0.67,t		t,t,t
2.	t	t	t	t	t	t	—	—	—	0.39	0.28,0.32	—	—
											0.27,0.38		
3.	1.21	1.08	1.48	0.42	0.42	0.13	0.63	0.72	0.64	1.65*,1.98*	1.58*	1.64*	—
4.	0.87	t	0.48	0.66	1.64	0.22	—	—	—	—	0.68*	t,t	—
5.	0.99	—	—	0.98	1.08	0.84	0.62	0.94	0.74	—	—	—	—
6.	1.14	0.40	0.97	(6.11)	0.20	0.17	0.67	0.87	0.29	—	0.43	—	—
7.	t	t	t	0.19	0.88	0.21	—	—	—	t	t,t,t	—	—
8.	t	0.31	0.53	0.31	0.23	t	—	—	—	0.23	0.42,0.26,t	—	—
											0.25,0.13,t		

t: 0.1μg/g未満 \* : 転移(+)

BLM 濃度の分別定量が不可能であるため除外した。また測定の結果、粘膜と全層での BLM 濃度が3.0μg/g 以上の測定値は粘膜面における製剤の残留が疑われるため除外した。

各組織の平均 BLM 濃度は、腫瘍全層では0.60±0.61μg/g(25例, 25個), 正常食道全層では0.45±0.53 μg/g(26例, 39個), リンパ節全体では0.44±0.62μg/g

(17例, 54個)であり、各組織間に有意差はみられなかった。

各組織内平均 BLM 濃度を図1に示す。腫瘍内濃度は、30, 60および90mg/日群ともに粘膜側よりも外膜側に高い傾向がうかがわれたが、有意差は認めなかった。正常食道組織の粘膜側では、90mg/日群 (0.71±0.47 μg/g; 8例, 11個) が、60mg/日群 (0.28±0.42μg/g

図1 各組織内 BLM 濃度

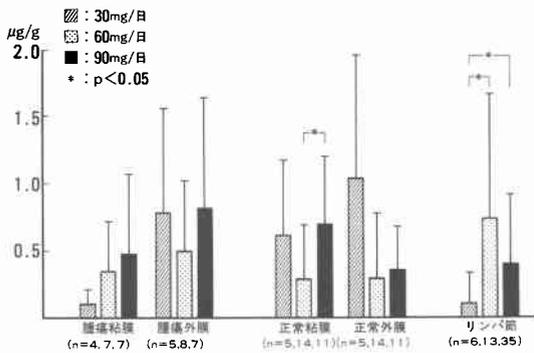


図3 腫瘍内 BLM 濃度

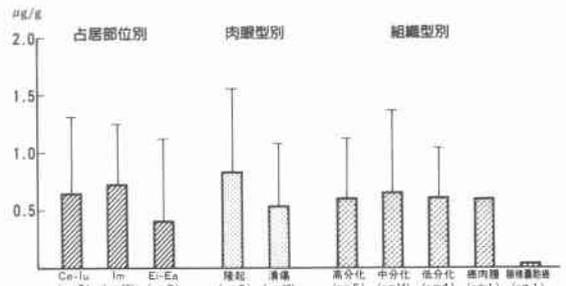


図2 総投与量 (mg) と腫瘍内 BLM 濃度 (µg/g)

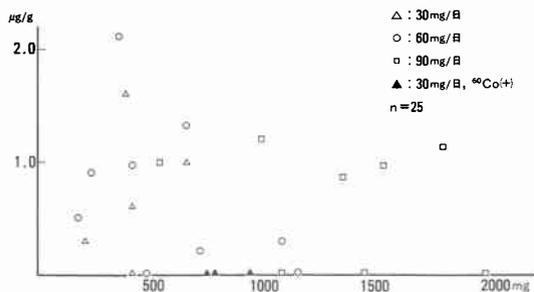
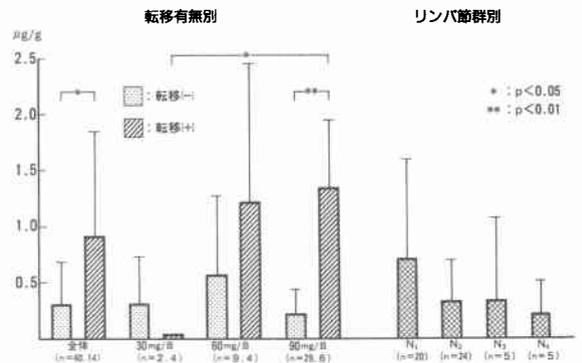


図4 リンパ節内 BLM 濃度

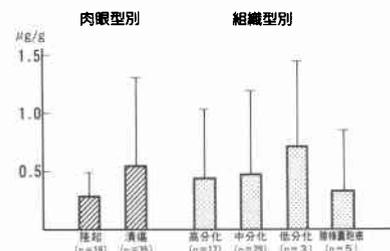


g ; 8 例, 14個)より有意に高値を示したが( $p < 0.05$ ), 30mg/日群 ( $0.60 \pm 0.56 \mu\text{g/g}$ ; 4 例, 5 個)との有意差は認めなかった。リンパ節内 BLM 濃度は, 60mg/日群 ( $0.76 \pm 0.96 \mu\text{g/g}$ ; 6 例, 13個)および90mg/日群 ( $0.40 \pm 0.53 \mu\text{g/g}$ ; 7 例, 24個)が, 30mg/日群 ( $0.10 \pm 0.24 \mu\text{g/g}$ ; 4 例, 6 個)より有意に高値を示した ( $p < 0.05$ )。また $^{60}\text{Co}$ 照射併用例の組織内濃度はいずれも低値を示した。

本剤の BLM としての総投与量と腫瘍内 BLM 濃度との相関は, パラッキが多く一定の傾向を示さなかった(図2)。また, 腫瘍内 BLM 濃度を占居部位別, 肉眼型別, 組織型別に検討してみたが, 特定の傾向を認めなかった(図3)。

図4にリンパ節内 BLM 濃度を転移有無別, リンパ節群別に示した。転移陽性リンパ節内 BLM 濃度 ( $0.91 \pm 0.93 \mu\text{g/g}$ ,  $n=14$ )は, 転移陰性リンパ節内 BLM 濃度 ( $0.29 \pm 0.40 \mu\text{g/g}$ ,  $n=40$ )より有意に高値を示した ( $p < 0.05$ )。また90mg/日群の転移陽性リンパ節内濃度 ( $1.33 \pm 0.62 \mu\text{g/g}$ ,  $n=6$ )は, 同群の転移陰性リンパ節内濃度 ( $0.21 \pm 0.22 \mu\text{g/g}$ ,  $n=29$ )および30mg/日群の転移陽性リンパ節 (0,  $n=4$ )より有意

図5 原発巣とリンパ節内 BLM 濃度



に高値を示した ( $p < 0.01$ )。リンパ節群別では, 1 群 ( $N_1$ )から4 群 ( $N_4$ )まで有意差なく BLM 濃度が移行していた。

食道癌原発巣の肉眼型および組織型とリンパ節内 BLM 濃度の関係を図5に示した。潰瘍型癌の所属リンパ節 ( $0.55 \pm 0.76 \mu\text{g/g}$ )においては, 隆起型癌の所属リンパ節 ( $0.28 \pm 0.22 \mu\text{g/g}$ )より高値を示したものの, 有意差は認めなかった。また組織型と所属リンパ節内 BLM 濃度の間には一定の傾向はみられなかった。

血中濃度を測定しえた19例中17例では, いずれの測定時点においても測定限界値である  $0.03 \mu\text{g/ml}$  未満

図6 血中尿中BLM濃度推移

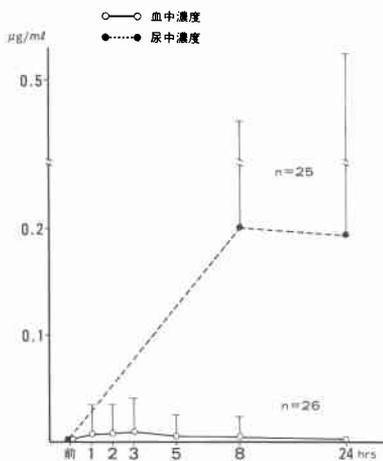


表7 投与量と組織学的効果

	30mg/日	60mg/日	90mg/日
Ef 1	6	14	9
Ef 2a	2*	1	2
Ef 2b	2*	0	0
Ef 3	0	0	0

\*: <sup>60</sup>CoH

であった。検出可能であった2例でも最高0.16µg/mlという低値で推移した。尿中濃度は個体差が大であったが、8~24時間後に最高値(平均0.20µg/g)を示す傾向がうかがわれた(図6)。

最長31日間、最大総投与量1,980mgの術前投与がなされたが、この間本剤の服用に関して味が悪い、喉元になまわりつくような感じがするという訴えがあった以外、全例に特記すべに消化器症状を認めず、胸部X線写真、呼吸機能、血液検査でも異常を認めなかった。

B. 組織学的効果

本剤の術前投与による治療効果を矢ヶ崎ら<sup>7)</sup>の組織学的判定基準により評価した。すなわち、食道癌取扱い規約<sup>9)</sup>のEf 2は範囲が広いので二分し、Ef 3に近くviable cellsのわずかししか認められないものをEf 2bとし、それ以外のEf 2をEf 2aとした。症例別判定結果を表1~3に示し、投与量別判定結果を表7に示した。36例中29例はEf 1(図7)と判定された。30mg/日群にEf 2aを2例(症例8, 9)、Ef 2bを2例(症例6, 7)認めたが、これらはいずれも<sup>60</sup>Co照射併用例であった。図8にEf 2bの所見を示した。

しかし、60mg/日群の1例(症例4)および90mg/日

図7 Ef 1の組織像(HE染色, ×100)

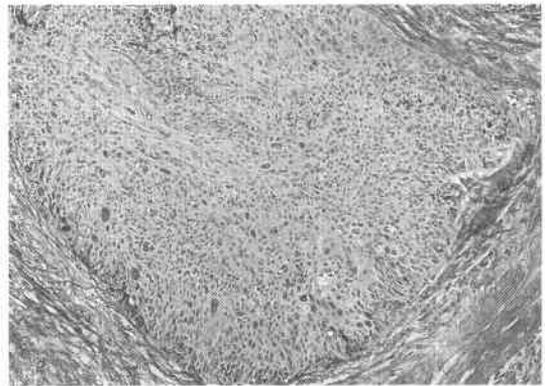
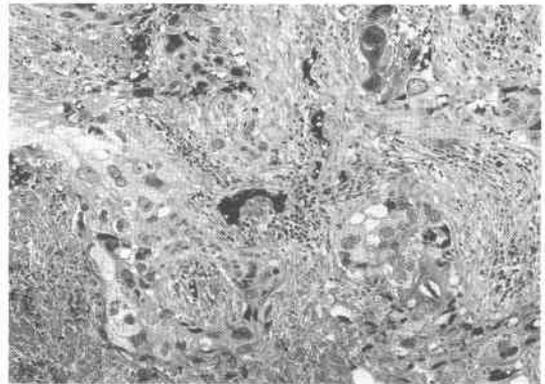


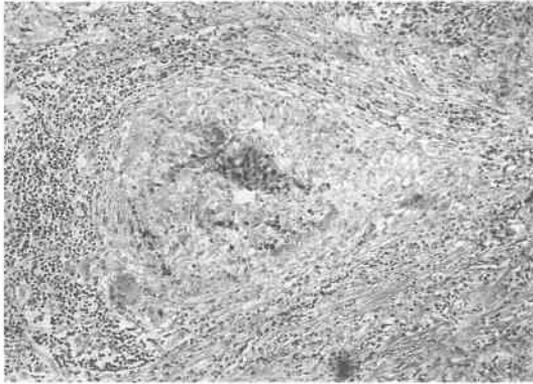
図8 Ef 2bの組織像。30mg/日群の症例6で、Granulomaを認め、viable cellをわずかに認める。(HE染色, ×100)



群の2例(症例3, 10)では本剤単独でもEf 2aと判定しうる組織学的効果が認められた。また60mg/日群の症例2, 13は原発巣はEf 1の判定であったが、所属リンパ節(N<sub>2</sub>)においてはEf 2aの所見がえられ、特に90mg/日群の症例3は原発巣のみならず、Virchowリンパ節(N<sub>3</sub>)においてもEf 2aの組織学的効果が認められた(図9)。

組織内濃度と組織学的効果との相関は図10に示すごとくで、腫瘍、リンパ節いずれにおいても組織内濃度と組織学的効果はかならずしも相関しないが、本剤単独でEf 2aの所見がえられたのは60mgと90mg/日投与症例であった。また、Ef 2aと判定された症例の原発巣の組織型は3例中2例が中分化型で、Ef 2aの判定がなされたリンパ節は2例とも中分化型であった。なおEf 2bの所見が認められたのは低分化型であった。

図9 Ef 2a の組織像, 90mg/日群の症例3の転移陽性リンパ節で, Granulomaを認めるが viable cell もやや多い。(HE染色, ×100)



復投与によらざるをえず, この場合, BLM 特有の肺線維症の発現が危ぐされることになる. 総投与量が100 mgを超えると副作用の発現率が高くなるといわれており<sup>8)</sup>, 飯塚ら<sup>9)</sup>によれば BLM 総量45mgでも全身投与群の術後肺炎は手術直接死亡に連なる確率が非常に高いという. かかる事情から副作用の軽減をはかり, なおかつ高濃度の BLM を癌巣部に到達・作用せしめるために種々の局所投与法が試みられている.

丸田<sup>10)</sup>は食道固有動脈内への BLM 30~45mg の one-shot 動注は症例によっては BLM 300mg 全身投与以上の効果を示し, さらに遠隔リンパ節への効果も期待できると報告している. また篠原ら<sup>11)</sup>も BLM 20~30mg の選択的動注で X 線の組織学的に有効で, 照射線量軽減の可能性を指摘している.

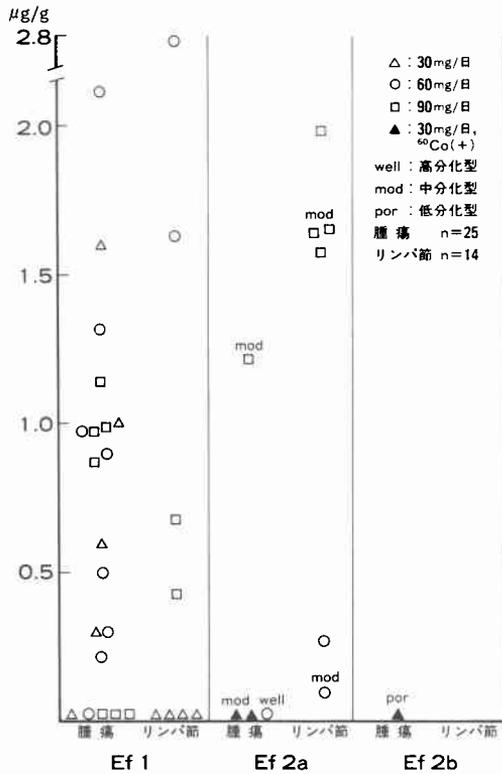
石上ら<sup>12)</sup>によれば, BLM の各投与方法別の食道内 BLM 濃度は食道壁内局注, 静注, 左胃動脈上行枝からの選択的動注の順となり, 一方肺内濃度は静注, 選択的動注, 局注の順で, 肺合併症の予防の点からも局注法がすぐれていると主張している. 局所注入法は諸家の報告にみるごとく<sup>13)~16)</sup>, 内視鏡下に行われるのが一般的である. しかしながら動注法も内視鏡的局注法も頻回に繰り返すには患者の苦痛が大きいのが欠点である.

その他の局所投与法には石上<sup>17)</sup>, 安本ら<sup>18)</sup>の double balloon catheter を用いる食道内腔内 BLM 投与法, 術中投与法としては渡辺<sup>19)</sup>の徐放性固型 BLM チューブ法, 生田目ら<sup>20)</sup>のバイパス術後食道外瘻チューブよりの oil BLM+PANa 注入法, 中村ら<sup>21)</sup>の術中 BLM・スポンゼル投与法, 夏田<sup>22)</sup>の emulsion-BLM 術中経リンパ節的投与法などの報告がある.

粘膜展着剤を配合した oil BLM 製剤の経口投与法は教室における初期の成績を報告すると同時に, 食道癌手術補助療法として諸家の興味をひくところとなり, 少なからぬ臨床研究が検討されてきている. 三品ら<sup>23)</sup>は, oil BLM 15mg+PANa に<sup>99m</sup>Tc を混合した製剤を内服させて, 経時的にシンチグラムを撮影し, 内服8時間後も癌巣部にこの製剤が付着していたことを報告している. 自験例では就寝直前と術当日執刀の1時間前に投与し, その4~6時間後の手術室での標本検査で, 全例に食道壁への製剤の付着・残留を確認している.

本製剤経口投与群の腫瘍内 BLM 濃度に関して, 斉藤ら<sup>24)</sup>は11例の食道癌に術前平均11.5日, 総量平均344 mg を投与したところ, 食道正常部組織で

図10 組織内濃度と組織学的効果



IV. 考 察

食道癌に対する化学療法の奏効率は概して低く, 扁平上皮癌に比較的特異性が高いとされている BLM が広く用いられているが, 全身投与法で充分量の薬剤濃度を標的臓器である食道に到達させるためには大量反

0.11~4.15(平均1.78) $\mu\text{g/g}$ 、腫瘍部で0.22~10.60(平均2.35) $\mu\text{g/g}$ と腫瘍内濃度がやや高かったものの、有意差は認められなかったとしている。門馬ら<sup>25)</sup>は20例に15~30mg/日、1~21日間投与したところ、平均BLM濃度は粘膜側より外膜側で高値を示し、腫瘍外膜側で0.11~8.98(平均2.39) $\mu\text{g/g}$ と最も高値を示したと報告している。山下<sup>26)</sup>は投与量・投与日数の記載はないが、本剤を術前投与し、食道正常部で平均0.25 $\mu\text{g/g}$ 、腫瘍部で平均0.45 $\mu\text{g/g}$ であったと報告している。腫瘍組織内BLM濃度に関するこれら諸家による検討結果は、本報に示した自験例での成績とおおむね一致するものであり、しかも用量に相関して腫瘍部は正常部より高値を、また腫瘍部外膜側は内膜側より高値を示す事実は、局所化学療法の可能性を検討する上で注目すべき知見といえよう。

なお、組織型別腫瘍内濃度に関し、斉藤ら<sup>24)</sup>は中分化型が高値を示す傾向を指摘しているが、自験例においては部位別、肉眼型別、組織型別に特定の傾向は認められておらず、いずれの因子にも関係のない薬剤の移行が認められたといえよう。

リンパ節内濃度に関する諸家の検討成績であるが、斉藤ら<sup>24)</sup>は8例において0.11~5.56(平均1.16) $\mu\text{g/g}$ で、群別の濃度順位は $N_2 > N_3 > N_1 > N_4$ 、門馬ら<sup>25)</sup>は0.11~4.56 $\mu\text{g/g}$ で腫瘍局所>腫瘍口側>腫瘍肛側>腹腔内(No. 7)、横田ら<sup>27)</sup>は食道胃重複癌の1例で0.10~7.32(平均2.06) $\mu\text{g/g}$ 、 $N_2 > N_1$ 、山下<sup>26)</sup>は平均0.31 $\mu\text{g/g}$ となっており、平均0.31~2.06 $\mu\text{g/g}$ の濃度移行が認められているとみることができよう。なお、局注法では田辺ら<sup>14)</sup>はemulsion-Lipiodol-BLMを腫瘍口側正常粘膜内に局注したところ平均リンパ節内濃度は0.82 $\mu\text{g/g}$ であり、大熊ら<sup>15)</sup>はPepleomycinを主薬とする検討で、Lipiodol懸濁液を局注後3~19日後の郭清リンパ節の54%に0.1~1.44 $\mu\text{g/g}$ のPepleomycinを検出しており、これらは経口投与時と大差のない薬剤濃度といえることができる。

高橋ら<sup>28)29)</sup>は転移の有無とリンパ節濃度に関して、胃癌への制癌剤emulsion投与により検討しており、転移が軽度・中等度のリンパ節へは高率にemulsionが到達したが、転移高度例では到達しなかったと報告している。これに対しては転移の有無による影響はみられなかったという夏田<sup>22)</sup>の報告もある。

自験例での成績をこれら諸家の報告と比較すれば、 $0.44 \pm 0.62 \mu\text{g/g}$ と、移行濃度はほぼ同等であったが、60、90mg/日投与が30mg/日投与よりも有意に高値を

示しており、用量がリンパ節への移行の重要な因子であることがほぼ明らかになった。また転移陽性リンパ節は転移陰性リンパ節よりむしろ有意に高値を示し、 $N_1 > N_3 > N_2 > N_4$ の順の移行であった。リンパ節内BLM濃度勾配が食道癌取扱い規約<sup>9)</sup>のN-numberと一致しないのは、諸家の報告<sup>22)30)~32)</sup>にみるごとく、食道においては長軸方向のリンパ流が多く、また食道との位置関係からも複雑な様相を呈しているためと思われる。

原発巣と所属リンパ節内濃度に関して、安本ら<sup>18)</sup>は潰瘍型癌の方が隆起型癌よりもBLMの内腔からの吸収が良好である可能性を指摘しており、自験例でも潰瘍型癌のリンパ節内BLM濃度は隆起型癌のそれよりも高値を示したが、有意差は認めなかった。また原発巣の組織型別にみても特定の傾向はみられなかった。

血中・尿中濃度は低値を示し、門馬<sup>25)</sup>の報告でも同様であるが、このことは中村ら<sup>33)</sup>がイヌを用いた実験でBLMが癌病巣表面から吸収されて所属リンパ節に達し、正常消化管からは吸収されがたいとした報告と考えて合わせて、全身投与によりじゃっ起される副作用が全く認められなかったことを裏付けているものと思われる。

組織学的効果に関して、BLM全身投与方法でも<sup>60</sup>Co照射を併用し有効であったという報告は多く<sup>34)35)</sup>、組織型別では高分化型に効果が高いとする報告が多い<sup>26)36)~38)</sup>。これに対して浅川ら<sup>34)</sup>は原発巣が腫瘍型のものに効果が高く、組織型とは無関係であったとしている。また諸家の報告ではリンパ節転移にも有効であったとするものが多く、川口<sup>32)</sup>、藤巻ら<sup>35)</sup>は $N_2$ 、 $N_3$ 群にも変性像が証明されたと報告している。

自験例ではoil BLM単独では大半がEf 1にとどまる成績であったが、本剤単独治療でも60mg/日群に1例、90mg/日群に2例のEf 2aを認めた。原発巣の肉眼型と効果の相関は特に認められなかったが、Ef 2a例には中分化型が多い印象を受けた。また所属リンパ節においても、60mg/日群の2例の $N_1$ 、 $N_2$ 、90mg/日群の1例の $N_3$ にEf 2aを認めた。

副作用に関する報告は現在のところみられず、自験例でも肺合併症・呼吸機能異常・発熱・血液検査異常などは1例もみなかった。また、自験例では味や飲みにくさで服薬できなかった症例は経験しなかったが、今後は症例により矯味剤を適宜添加することも検討中である。

以上のごとく、おのおのの因子を用量との相関から

解析した結果、至適投与量は60~90mg/日が適当と思われる、食道癌の術前補助化学療法に有益な方法であると考えられた。また本剤は経口投与という簡便な方法で副作用なく長期投与が可能であり、リンパ節への移行が良好なため、術前投与のみならず非切除例では特記すべき治療法のない現在、種々の併用療法後の維持療法として試みてよい方法と思われた。

### V. 結 論

食道癌術前患者36例に oil BLM 30mg, 60mg あるいは90mg+PANa 1.0g/日を経口投与し、投与量・組織内 BLM 濃度ならびに組織学的効果を投与量との相関から検討し、以下の成績をえた。

1. 正常部で $0.45 \pm 0.53 \mu\text{g/g}$ 、腫瘍部で $0.60 \pm 0.61 \mu\text{g/g}$ で、腫瘍内においては粘膜側より外膜側に高値であったが、有意差は認めなかった。

2. リンパ節内濃度は $0.44 \pm 0.62 \mu\text{g/g}$ で、第1群から第4群まで移行し、60, 90mg/日群は30mg/日群より有意に高値を示し ( $p < 0.05$ )、特に転移陽性リンパ節では転移陰性リンパ節より有意に高値であった ( $p < 0.05$ )。

3. 原発巣の組織学的効果は、36例中29例では Ef 1 であったが、60mg/日群の1例、90mg/日群の2例は、本剤の単独投与でも Ef 2a であった。30mg/日群で<sup>60</sup>Co 照射を併用した症例に Ef 2a, Ef 2b をそれぞれ2例ずつ認めた。Ef 2a 以上の症例は中分化型が多かった。

4. リンパ節の組織学的効果は、60mg/日群に原発巣が Ef 1 であっても本剤単独で Ef 2a を2例認め、90mg/日群の1例では原発巣のみならず、Virchow リンパ節においても Ef 2a であった。

5. 血中・尿中濃度は低値を示し、全例に副作用を認めなかった。

以上、本療法は経口投与という簡便な方法で長期投与が可能で、術前および種々の併用療法後の維持療法として有用と思われた。

稿を終るにあたり、御校閲を賜った榊原 宣教授、直接御指導いただいた鎌野俊紀博士に深謝いたします。また研究に御協力下さった第1外科学教室諸氏に御礼申し上げます。なお本論文の要旨は第45回日本癌学会総会(1986年10月23日、札幌)で発表した。

### 文 献

- 1) 栗原 稔, 宮坂圭一, 鎌野俊紀ほか: 5-FU 錠の消化器癌に対する応用と基礎的検討. 癌と化療 5: 369-376, 1978
- 2) 鎌野俊紀, 栗原 稔, 宮坂圭一ほか: 5-FU 坐剤の

直腸癌に対する応用と基礎的検討. 癌と化療 5: 631-636, 1978

- 3) 鎌野俊紀, 岸野 洋, 水上 健ほか: 粘膜展着剤配合オイルブレオマイシン経口投与による食道癌治療について. 癌と化療 9: 1394-1399, 1982
- 4) 田村順二, 鎌野俊紀, 岸野 洋ほか: 粘膜展着剤配合オイルブレオマイシン経口投与による食道癌治療について. 消内視鏡の進歩 23: 166-169, 1983
- 5) Katami A, Kamano T, Mizukami K et al: Treatment of esophageal carcinoma with oral administration of sodium polyacrylate and oil Bleomycin. Edited by Ishigami J. Rec Adv Chem. Tokyo, Univ of Tokyo Press, 1985, p1258-1259
- 6) 食道疾患研究会編: 食道癌取り扱い規約. 東京, 金原出版, 1976
- 7) 矢ヶ崎喜三郎, 加藤 洋: 食道癌術前照射(3000-4000rad)の意義とくに深達度の改善の予後に及ぼす影響について. 日消外会誌 18: 1784-1792, 1985
- 8) 唐沢和夫: 食道癌の治療-外科療法における合併療法. 癌と化療 8: 958-964, 1979
- 9) 飯塚紀文, 加藤抱一, 横川陽子: 食道癌治療の現況. 外科治療 49: 32-36, 1983
- 10) 丸田憲三: 食道癌術前 Bleomycin 動注療法の病理組織学的研究-とくに核 DNA 量を指標として. 日外会誌 83: 1377-1386, 1982
- 11) 篠原慎治, 田之畑修朗, 伊東祐治ほか: 食道癌放射線治療における Esophageal Arterial Infusion. 癌の臨 27: 1534-1536, 1981
- 12) 石上浩一, 若林信生, 柴田眼治ほか: 治療の進歩と予後の変貌. 診断と治療 64: 1433-1436, 1976
- 13) 赤坂裕三, 川井啓市, 西家 進ほか: 内視鏡的直視下局注法の試み. 京都府医大誌 81: 365-381, 1972
- 14) 田辺 元, 稲津一穂, 馬場政道ほか: 食道壁層造影と同時併用制癌剤局注法. 日消外会誌 15: 737-743, 1982
- 15) 大熊利忠, 佐田英信, 上原範常ほか: 食道癌に対する Cisplatin, Peplomycin による合併療法. 日消外会誌 17: 1973-1979, 1984
- 16) 大熊利忠, 萩原直樹, 岡村健二ほか: 食道癌に対する Cisplatin, Peplomycin 併用による術前合併療法としての意義. 日消外会誌 19: 2333-2340, 1986
- 17) 石上浩一: 食道癌治療に関するわれわれの研究. 日消外会誌 14: 1347-1360, 1981
- 18) 安本忠道, 石上浩一, 柴田眼治ほか: 食道癌の局所化学療法-とくに Double Balloon Catheter と電気泳動を併用する食道腔内 BLM 投与法. 日胸外会誌 26: 354-356, 1978
- 19) 渡辺 寛: 食道癌の手術・補助化学療法. 癌と化療

- 9: 2067—2076, 1982
- 20) 生田目公夫, 片場嘉明, 岡村隆一郎ほか: 切除不能食道癌に対するバイパス手術と注入接触法. 癌と化療 12: 1502—1509, 1985
- 21) 中村輝久, 奥平恭之, 嶺 博之ほか: 食道癌に対する術中制癌剤局所投与方法—とくにBLM・スポンゼル法について. 癌と化療 2: 869—875, 1975
- 22) 夏田康則: 胸部食道癌における術中経リンパ節的制癌投与方法の実験的臨床的研究. 日外会誌 83: 264—276, 1982
- 23) 三品 均, 奥山信一, 林 仁守ほか: 放射線療法および化学療法併用による食道癌の治療. 癌と化療 10: 1272—1277, 1983
- 24) 斉藤寛文, 佐々木喜一, 紙田信彦ほか: 食道癌に対する油性Bleomycin経口投与方法. 外科診療 26: 944—948, 1984
- 25) 門馬公経, 田島芳雄: 食道癌患者に経口的に投与したBleomycin組織内濃度の測定. 外科治療 54: 362—363, 1986
- 26) 山下精彦: 食道癌の発生と治療に関する臨床的ならびに実験的研究. 日消外会誌 16: 507—514, 1983
- 27) 横田和彦, 加藤康行, 小林伸行ほか: 粘膜炎着剤(ポリアクリル酸ナトリウム)配合オイルブレオマイシン経口投与が食道病変に有効であった食道胃重複癌の1手術治験例. 癌と化療 13: 3256—3260, 1986
- 28) 高橋俊雄, 水野光邦, 渡辺信介ほか: 転移性リンパ節腫に対する化学療法—とくに制癌剤Emulsionによる選択的化学療法について—. 外科診療 15: 1064—1069, 1973
- 29) 高橋俊雄, 河野研一, 山口俊晴: リンパ系における癌細胞の消長と転移に対する対策. リンパ学 1: 37—40, 1978
- 30) 森 堅志: 気道及び食道のリンパ管. 日気管食道会報 19: 85—98, 1968
- 31) 加藤抱一, 飯塚紀文, 照井頌二: 食道リンパ節シンチグラフィによる食道リンパ流の考察. 日消外会誌 18: 599—606, 1985
- 32) 川口正樹: 食道癌の臨床病理学的研究—とくにリンパ節転移を中心に—. 日胸外会誌 21: 575—586, 1973
- 33) 中村輝久, 奥平恭之, 嶺 博之ほか: 進行食道癌に対するブレオマイシン持続接触療法. 癌と化療 3: 137—142, 1976
- 34) 浅川 洋, 小田和浩一, 渡会二郎: 食道癌に対する放射線治療とブレオマイシンとの併用療法(第1報). 癌と化療 2: 813—819, 1975
- 35) 藤巻雅夫, 曾我 淳, 川口正樹ほか: 食道癌に対するブレオマイシンの使用経験について. 外科 33: 921—930, 1971
- 36) 天野富薫: 食道癌に対するブレオマイシンの効果—術前投与例の病理組織学的所見を中心として—. 日外会誌 72: 803—816, 1971
- 37) 猪口嘉三, 岩本元一: 食道癌の転移リンパ節に対するブレオマイシンの後縦隔経路持続投与. 胸部外科 29: 735—740, 1975
- 38) 渡辺 寛, 唐沢和夫, 岡田慶夫ほか: 食道癌に対する合併療法. 癌の臨 20: 655—662, 1974