

琉球大学学術リポジトリ

[原著] 肺癌に対する Bleomycin + Adriamycin + ACNU(BAA) 療法

メタデータ	言語: 出版者: 琉球大学医学部 公開日: 2010-06-30 キーワード (Ja): キーワード (En): Lung Cancer, Bleomycin+Adriamycin+ACNU, Combination Chemotherapy 作成者: 外間, 政哲, 金城, 勇徳, 久場, 睦夫, Hokama, Seitetsu, Kinjoh, Yutoku, Kuba, Mutsuo メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002015716

肺癌に対する

Bleomycin + Adiamycin + ACNU(BAA) 療法

外間 政哲* 金城 勇徳** 久場 睦夫***

*琉球大学医学部附属病院検査部

**琉球大学医学部第一内科

***国立沖縄病院内科

I 緒 言

われわれは肺癌に対して、Adriamycin (以下ADM) を中心とした併用方式や¹⁾ また、肺扁平上皮癌に対してはBleomycin (以下BLM) とADMとの併用方式、すなわちBA療法が、臨床的に評価しうる成績であったことを報告した²⁾ その後もわれわれは肺癌の化学療法の強化向上を計るために、いくつかの併用方式について検討を加えているところであるが、今回は先のBA療法に ACNU [1-(4-Amino-2-methyl-5-primidinyl) methyl-3-(2-chloro-1-thyl)-2-

nitrosourea hydrochloride] を追加した所謂、BAA 療法を考案し、臨床的に試みてみたので、その成績と問題点等について述べる。

II 対象症例

対象となった症例は、喀痰細胞診または病理組織学的に悪性と診断された9例で、組織別には、1例が小細胞癌で、他の8例が扁平上皮癌であった。全例ともⅢ期以上の原発性肺癌で、手術不能と判断された症例である。年齢は50歳から75歳で、全例男性であった。(Table 1)

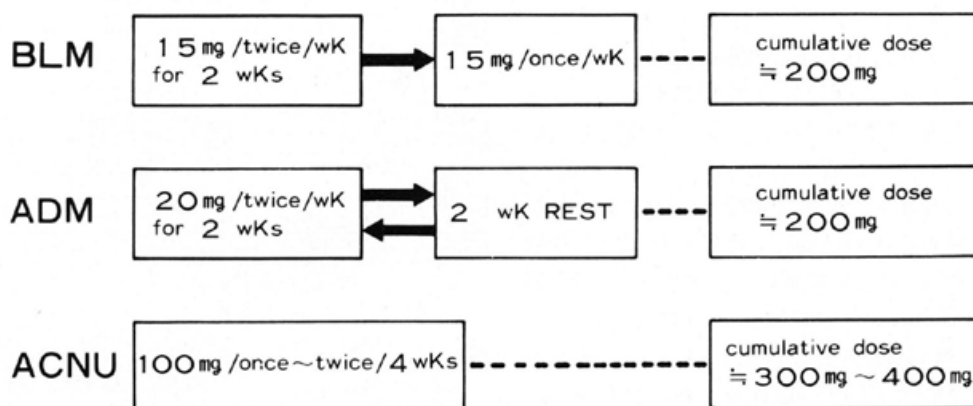
Table 1. Clinical Features of The Nine Cases Treated with BAA Combination Chemotherapy and Their Results

Cases	Sex	Age	Histology	Stage TNM	Complications	Induction of BAA Tx Continuity of The Tx	Survival Time (weeks)	Results
1. T.N.	M	73	small cell ca.	III T3N2M0	none	initial good	44	C R
2. K.F.	M	65	squamous cell ca.	IV T2N1M1	none	initial good	32	M R
3. H.H.	M	50	squamous cell ca.	IV T2N1M1	none	initial good	36	P R
4. Z.K.	M	71	squamous cell ca.	IV T2N0M1	none	secondary good	24	N C
5. B.U.	M	75	squamous cell ca.	IV T3N1M1	brain meta.	initial poor	4	N C
6. S.Y.	M	60	squamous cell ca.	IV T2N2M1	exanthema	initial poor	7	N C
7. T.C.	M	58	squamous cell ca.	III T2N1M1	none	secondary poor	12	N C
8. M.A.	M	75	squamous cell ca.	IV T3N1M1	SIADH	initial poor	4	N C
9. T.K.	M	59	squamous cell ca.	III T1N1M0	DIC	initial poor	3	N C

Good in continuity of the treatment : over three weeks

Poor in continuity of the treatment : less than three weeks

Fig. 1 BAA Regimen



III 投与方法

われわれの行った投与方法は、Bleomycin, Adriamycin, ACNUの三者併用療法である。Bleomycin (以下BLM)とAdriamycin (以下ADM)については、既報のBA療法と全く同じである。すなわちBLMは1回投与量15mgを5%ブドウ糖液500mlに混じて点滴静注し、ADMは1回投与量20mgを側管より急速に静注した。これら両剤に新たに追加したACNUは1回投与量100mgを5%ブドウ糖液500ml中にBLMとともに混じて点滴静注した。投与回数についてはBLM, ADMとも最初の2週間は週2回投与し、BLMはその後週1回投与を継続し、総投与量200mgを目安にした。ADMは最初の2週間で80mgを必要量として投与し、その後は2~3週間の休止期をおき、白血球数が4,000/mm³以上であれば最初の2週間と同様に投与、若し白血球数が下限ぎりぎりであれば、投与回数を減らして、総投与量200mg前後を目安とした。ACNUについては、初回の100mg投与後は原則として4週間の休止期をおいたが、場合によっては第2週目に、さらに100mgを投与した。総投与量は300~400mgを目安にした。(Fig. 1)

IV 臨床成績

1) 全自験例の解析(Table 1)

今回のBAA療法の対象となったのは全部で9例で、全例とも原発性肺癌であるが、組織別にみると、1例が小細胞癌で、他の8例が扁平上皮癌であった。

有効例はcomplete response(CR)を示した小細胞癌の1例(症例1)と、partial response(PR)を示した扁平上皮癌の1例(症例3)であったが、他の扁平上皮癌の1例(症例2)でもminor response(MR)とはいえ、ほぼ50%近くに腫瘍陰影は縮小し、明らかな反応を示した。これら認むべきresponseを示した3例に共通する点は、①初回治療であったこと、②BAA療法が4週ないし、それ以上継続できたこと、すなわち、BLM60~90mg, ADM40~50mg, ACNU100~200mgの投与に耐えることができたこと、③他に治療継続に影響をおよぼす重大な合併症がみとめられなかったこと等が挙げられる。

一方、全くresponseを示さなかった4例についてみると、先ず、performance statusの点からも不利な状態であったが、上記の①②③

の条件のいずれかに抵触していた。




2) BAA療法にresponseを示した3症例について(Fig. 2)




症例 1

73歳, 男性, 上大静脈閉塞症候群をきたし, 胸部レントゲン写真で右上肺野の縦隔に沿って略々手拳大の腫瘤をみとめ, 気管支鏡下での生検で小細胞癌と診断された。

入院当初は上大静脈閉塞症状が顕著なことから, 放射線療法の可能性も考慮したが, 取り敢えず, BAA療法を開始した。すなわち, BLM 15mg, ADM 20mgを最初の2週間は週2回, ACNUは100mgを2週間に1回とし, その後は末梢血液像その他一般症状を観察しながら, これら薬剤の投与を考えることにした。この症例は, 治療開始後第1週目の終りに, すなわち, BLM 30mg, ADM 40mg, ACNU 100 mgを夫々投与した段階で, 上大静脈症候群は消失し, 胸部レントゲン写真上も右上肺野にあった手拳大の腫瘤陰影はほとんど完全寛解といえる程に効果がみとめられた。(Photo. 1)

Fig. 2 The Three Responded Cases in BAA Treatment

Case 1	before t.	1 W	2 W	3 W	4 W
BLM		○	○	○	
ADM		○	○	○	
ACNU		○		○	
Findings					
WBC	6,200		4,200	2,400	800
RBC	365×10^4		350×10^4	317×10^4	268×10^4
Pl.	27.8×10^4		24.4×10^4	11.8×10^4	

Case 2	before t.	1 W	2 W	3 W	4 W
BLM		○	○	○	○
ADM		○	○	○	○
ACNU		○			
Findings					
WBC	13,200		6,900	3,200	5,100
RBC	363×10^4		345×10^4	338×10^4	288×10^4
Pl.	20×10^4		18×10^4	10×10^4	12×10^4




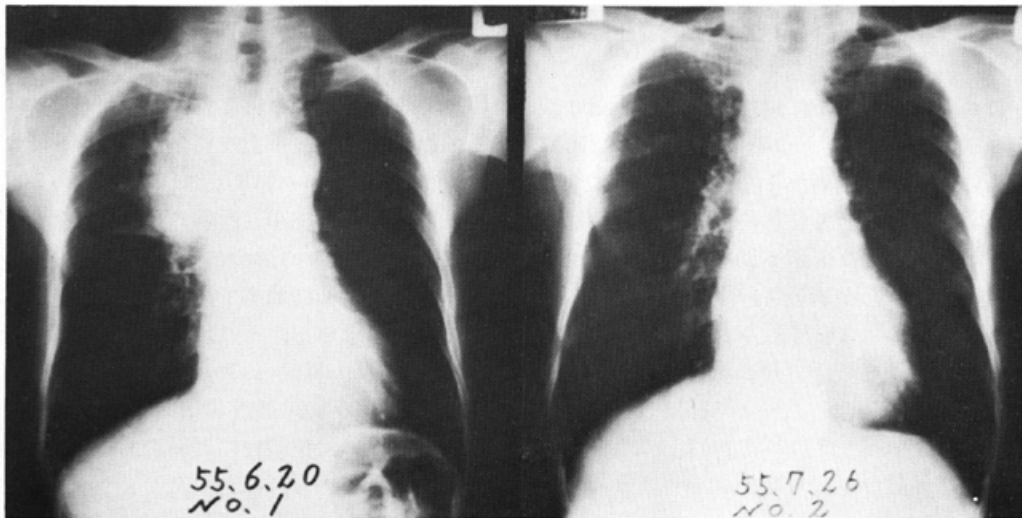
Case 3	before t.	1 W	2 W	3 W	4 W
BLM		○	○	○	○
ADM		○	○	○	○
ACNU		○			○
Findings					
WBC	7,400	7,700	3,900	6,900	8,700
RBC	448×10^4	458×10^4	439×10^4	427×10^4	445×10^4
Pl.		39.8×10^4	26.8×10^4	26.5×10^4	

Photo. 1



Case No. 1 Small cell lung cancer, demonstrating complete response to BAA combination chemotherapy

(Left; before the therapy, Right; after the therapy)

Table 2. Side Effects

-
- 1) Alopecia; Four cases (Case No. 1,2,3,4)
 - 2) Leucopenia (below 3,000/mm³); Two cases (Case No. 1,7)
 - 3) Exanthema; One case (Case No. 6)
 - 4) Nausea; One case (Case No. 7)
-

BAA 療法の効果が顕著であったので、放射線療法は行わず、BAA 療法をそのまま継続することにした。ところが、治療4週目にいたり、すなわち、BLM 60mg, ADM 80mg, ACNU 200mgを夫々投与した段階で、末梢血液の白血球数が800/mm³と激減したので、抗癌剤による化学療法をすべて中止し、新鮮血輸血を施行した。なお、この症例は上記のBAA 療法後11ヶ月目に頭部外傷により死亡したが、その時点でも臨床的に再発、転移の徴候はみとめられず、頭部外傷という不慮の事故がなければ、一年以上の生存は充分可能であったと考えられた。

症例 2

65歳、男性。胸部レントゲン写真上、右下肺野に5cm×5cmの腫瘤陰影をみとめ、同時に斜角筋部への転移もあり、病期としてはⅣ期で、T₂N₁M₁で、手術不能と判断された。気管支鏡下での生検では扁平上皮癌と診断され、直ちに、BAA 療法が施行された。治療開始後4週目にいたり、すなわち、BLM 90mg, ADM 80mg, ACNU 100mgを投与した段階で、右下肺野の腫瘤陰影は50%までとはいかないまでも、ほぼそれに近い明らかな縮小をみとめた。この症例では、これら薬剤による末梢血液像の変化は軽度であった。

症例 3

50歳、男性。胸部レントゲン写真上、左上肺野の腫瘤陰影と両側頸部リンパ節の無痛性の腫脹がみとめられ、この一部のリンパ節の生検により扁平上皮癌と診断された。病期はⅣ期で、T₂N₁M₁で、手術不能と判断されたので、早速BAA 療法を開始した。この症例も、治療開

始後4週目にいたり、すなわち、BLM 75mg, ADM 100mg, ACNU 200mgを投与した段階で、自覚的に明らかな改善がみとめられ、また他覚的にも、左上肺野の腫瘤陰影と両側頸部リンパ節腫脹とも50%ないし60%程度の明らかな縮小傾向がみとめられた。また、末梢血液の白血球数、赤血球数、血小板数に著変はなかった。

3) 副作用について

頻度としては脱毛が最も多く、9例中4例にみとめられ、薬剤の投与量に比例して発生した白血球減少は2例にみとめられた。すなわち、症例1ではACNUの投与間隔が短かったことが問題点として考えられ、症例7ではBAA療法の以前に60Co照射を受けていたことが骨髄抑制作用がさらに強く表現されたものであろう。その他、症例6では薬疹がみられ、嘔心も1例にみとめられた。心毒性、肺毒性を表わした症例はなかった。(Table 2)

V 考 按

既報のわれわれのBA療法²⁾をさらに強化する目的で、これにACNUを追加したBAA療法を臨床的に試みた。このACNUを追加したもう一つの動機は、BA療法にて1例は著効を示しながら、結局は脳転移で死亡したことにより、悪性腫瘍に対する多剤併用の場合、少なくとも1剤は血液脳関門を通過する薬剤を用いて脳転移を抑制し、阻止する必要があると考えたことであった。ACNUは、まさにその目的に沿った薬剤であり、従来は主として、小細胞型未分

化の肺癌に対してその有効性がみとめられて臨床的に用いられてきた³⁴⁾ 福岡らも⁵⁾ ACNU 単独投与により、小細胞癌の他に、扁平上皮癌に対しては6例中3例に、また腺癌に対しても同様に、6例中3例に抗腫瘍効果がみとめられたと報告している。これらの諸家のACNUに関する臨床成績や、先のわれわれのBA療法の臨床経験とに基づいて、これら3剤を組み合わせた併用方式、すなわち、BAA療法を考案し、初期のわれわれの目標とした①化学療法の抗腫瘍効果をより強化すること、②併用薬剤の中に少なくとも1剤は血液脳関門を容易に通過し、脳転移に対して阻的に作用するものを選択してさらに延命効果を計るという2点に期待しつつ、本併用方式の臨床的实施を試みた。

治療成績については、小細胞癌はわれわれの症例では1を例のみであったが、BAA療法で、Complete response(CR)の成績を示した。しかも、効果発現が治療開始後1週目で著効が得られ、寛解効果持続期間も11ヶ月とかなりの延長がみられた。他方、扁平上皮癌に対しては8例中1例がPartial response(PR)、他の1例がminor response(MR)で、残りの6例はno change(NC)の成績であった。No change(NC)の6例についてはperformance statusにかなりの問題があった。その他に、薬剤感受性の面から初回治療であるか否かもその治療効果を大きく左右するものである。

われわれは上述の経験から、新しい併用方式の効果を期待するためには、次の3点が基礎的条件として重要であることを強調したい。すなわち、①初回治療であること、②重大な合併症がないこと、③化学療法の継続に耐えることが可能であること等である。病期については少くとも最重要要因ではないと考える。

他剤との併用方式の中でのACNUの投与方法には、ACNUの有するdelayed myelosuppressionの作用のため難かしい点がある。われわれの方式では、1回投与量を100mgとし、その場合、少なくとも4週間の休止期間が必要と思われた。BAA療法で著効を示した小細胞癌の1例は初回投与の後、2週目に更に100mgを

再投与したが、4週目に著しい白血球減少がみとめられた。ADMとの併用により、myelosuppressionが増幅されたと考えられる。

その他の副作用としては、脱毛、発疹、嘔心等がみられたが、これらに注意を拂えば、このBAA療法は肺癌の寛解導入の併用方式として臨床的にも有力な方法と考えられる。

VI 結 語

先のBA療法に引き続き、今回は、これにACNUを追加した所謂、BAA療法を臨床的に次の成績を得た。

手術不能と判断されたⅢ期およびⅣ期の肺癌患者9名を対象とした。組織別には1例が小細胞癌で、他の8例が扁平上皮癌であった。

9例のうち、小細胞癌の1例はComplete response(CR)、扁平上皮癌の1例はminor response(MR)、他の1例はpartial response(PR)で、残り6例はNCの成績であった。NCを示したこれら6例については、performance statusに問題があったこと、また以前に⁶⁰Co照射や他の化学療法を受けた後の二次治療であったことや、さらに、重大な合併症のため、BAA療法の継続が困難であったことなど不利な条件があつて十分な効果判定の域に到らなかったものと考えられる。

ACNUは血液脳関門を容易に通過するという他の抗癌剤にない特徴ある薬剤で臨床的にも大いに期待できるものがある。ただし、副作用として、かなり強いdelayed myelosuppressionを示すが、われわれの経験からして、その投与間隔を考慮すれば、重大な副作用を生じずに使用可能であった。

文 献

- 1) 外間政哲, 源河圭一郎, 外間章, 比嘉一雄, 渡久地正和, 久場睦夫, 知名孝明: 肺癌に対するAdriamycinを中心とした併用効果に関する臨床成績について, 癌と化学療法, 3: 977-981, 1976.

- 2) 外間政哲, 久場睦夫: 肺扁平上皮癌に対する Bleomycin+Adriamycin(BA)療法, 癌と化学療法, 10: 2485-2492, 1984.
- 3) 西条長宏, 川瀬一郎, 西脇裕, 鈴木明, 仁井谷久暢: 原発性肺癌ならびに転移性肺腫瘍に対する ACNU の臨床成績. 癌と化学療法, 4: 579-584, 1977.
- 4) 坂東弘康, 赤松由隆, 小笠原望, 河内康憲, 小林正樹, 内田庸弘, 山下喬, 蝶良英郎: 肺小細胞癌に対する ACNU を中心とした多剤併用療法——臨床病期IV期の症例を中心として——, 癌と化学療法, 8: 1950-1956, 1981.
- 5) 福岡正博, 高田実, 玉井精雄, 橋本武志, 楠洋子, 長沢幸子, 根来俊一, 塩田憲三: ACNU による肺癌の治療成績. 癌と化学療法, 5 (Suppl. I): 209-217, 1978.

Bleomycin-Adriamycin-ACNU (BAA) Combination Chemotherapy in Lung Cancer

Seitetsu Hokama,* Yutoku Kinjoh,** Mutsuo Kuba***

*Dept. Clinical Laboratory, University Hospital
University of the Ryukyus

** Ist. Dept. Internal Medicine, School of Medicine,
University of the Ryukyus

***Dept. Internal Medicine, National Okinawa Hospital

Key words : Lung Cancer, Bleomycin+Adriamycin +ACNU, Combination Chemotherapy

We report in this paper, on the combination chemotherapy with BLM-ADM-ACNU (BAA) in treatment of lung cancer.

Nine cases with lung cancer, which were judged to be inoperable because of the advanced disease were treated with our newly devised BAA combination chemotherapy. Histologically they were confirmed having small cell cancer in one case, and squamous cell cancer in eight cases.

The administration of the drugs was as follows; 100 mg of ACNU was given through i. v. infusion once to twice every four weeks up to 300 to 400 mg, and BLM, 15 mg twice a week for the first two weeks and then the same dosis once every following week up to 200 mg and ADM, 20 mg twice a week for the first two weeks and then the same dosis two weeks later up to 200 mg.

One case with small cell cancer responded strikingly to the treatment showing complete response. In the cases with squamous cell cancer, partial response in one case, minor response in another case were observed, and the other six cases showed no change. These ineffective cases were rather poor in their performance stata having some serious complications such as SIADH, DIC and drug-induced exanthema, and so on, which might have had adversely influenced upon the result of the treatment.

As to the side effects of the treatment, alopecia was the most common manifestation and bone marrow suppression was observed in two cases. Regarding with ACNU, it was concluded that after the first administration of 100 mg of ACNU, about four-week interval is necessary for the second administration because of a delayed myelosuppressive reaction. None of the cases manifested cardiotoxicity bnd pulmonary fibrosis.