

## 皮膚転移癌に対するアドリアシン軟膏療法

川崎医科大学 耳鼻咽喉科学教室

森 裕 司, 折田 洋造, 沖田 容一  
 稲垣千果夫, 山本 英一, 宮本 永祥  
 桜井 敏恵

(昭和59年2月27日受付)

### Adriacin Ointment Therapy for Metastatic Skin Cancer

Hiroshi Mori, Yoza Orita  
 Yoichi Okita, Chikao Inagaki  
 Hidekazu Yamamoto, Hisayoshi Miyamoto  
 and Toshie Sakurai

Department of Otorhinolaryngology,  
 Kawasaki Medical School

(Accepted on February 27, 1984)

乳癌の皮膚転移例に対する福田らのアドリアシン軟膏療法に注目し、耳下腺未分化腺癌の皮膚転移例に使用したところ好結果を得たので報告した。基剤としてはポリエチレングリコール(PEG)を使用し、0.5%のアドリアシン軟膏を作製した。PEGは吸湿性、混合性及び主薬の皮膚面からの吸収にすぐれており、抗癌剤の軟膏作製における基剤としては適していると思われた。アドリアシンは全身投与では非常に強い副作用をきたすが、軟膏として使用した場合副作用は全く認めなかった。一方アドリアシン軟膏は皮膚面からよく吸収され、すぐれた抗腫瘍性を示したが、単独では効果に限界があった。今回COMFP療法を併用し、好結果を得たが他の抗癌剤との併用を考慮し、改良を加えるのが今後の課題と思われた。

The good effect of adriacin ointment therapy, which had been used previously for the metastatic skin lesion of breast cancer by Fukuda, on the metastatic skin lesions of parotid undifferentiated adenocarcinoma, is reported. 0.5% adriacin was dissolved in polyethylene glycol (PEG) which is excellent in hygroscopicity, affinity and absorption through the skin of dissolved drug. Though adriacin causes a severe side effect when administered generally, we experienced no side effects when we administered it transdermially. Adriacin was absorbed well through the skin and showed a good effect, but the effect was not complete when it was used alone. Thus, we achieved a more success using COMFP therapy together. It appears that much more remission can be achieved if adequate general chemotherapy is used together.

Key Words ① Parotid carcinoma ② Chemotherapy ③ Adriacin ointment

## I. はじめに

頭頸部悪性腫瘍の末期患者における皮膚転移に対しては、現在全身的な抗癌剤や免疫療法、あるいは、5-Fu やブレオマイシン軟膏の局所使用にて対処している。しかし、全身投与ではその強い副作用のため中止せざるを得ない場合が多く、局所使用では十分な効果が得られないのが現状である。今回著者らは、アドリアマイシンを福田ら<sup>1)</sup>が、乳癌の皮膚転移例に軟膏として、使用し、効果を認めたことに注目し、頭頸部悪性腫瘍の皮膚転移例にアドリアマイシン軟膏を使用し、効果を認めたので若干の文献的考察を加え報告する。

## II. 症 例

症 例：71歳，男性。

主 訴：下顎部及び右鎖骨上部腫瘍。

既往歴：特記すべき事なし。

家族歴：特記すべき事なし。

現病歴：昭和50年1月に右耳介後部の腫瘍に気付くが、放置していたところ、徐々に増大するため当科受診，生検にて右耳下腺の未分化腺癌と病理診断が得られたため，昭和51年3月に右耳下腺全摘出術及び右耳介部分切除術を施行した。翌52年10月に右頸部にリンパ節転移を認めたため，右頸部郭清術及びLinac X線を5000 rad術後照射し，外来にて経過を観察していたが，昭和55年7月右頸部に斑点状の皮膚転移が出現したため，再度，Linac X線

10000 rad を照射するとともに，アドリアシン，エンドキサン，フトラフルの3者併用によるACF療法を1クール及びOK-432 96.0 KEにて加療，一時寛解していたが，昭和56年1月，下顎及び右鎖骨上部に腫瘍を認める皮膚転移が再発したため今回の入院となった。

## III. 治療及び経過

入院時，下顎部に3 cm×10 cm，右鎖骨上部に母指頭大の腫瘍形成を認める皮膚転移があり（Fig. 1）その周囲の皮膚も暗赤調に変化していた。放射線はすでに15000 rad照射している事から断念し，また，全身的な抗癌剤投与も，その強い副作用を考え初期治療としては使用せず，アドリアシン軟膏の局所使用とフトラフルの内服のみで治療を開始した。アドリアシン軟膏を使用し始めて3日目頃より，腫瘍は縮小し始め，2週目頃にはほぼ腫瘍は消失し，暗赤色の色調を残すのみになった（Fig. 2）。腫瘍表面のびらんは，壊死に陥った癌組織をアドリアシン軟膏を使用する前に除去したためのもので，この様な状態にした上で1日1回直接塗布した。

連日使用していたが，5週目頃には腫瘍は再び増大し始め，6週目にはほぼ入院時の大きさと同程度になった（Fig. 3）。そこで全身的な抗癌剤投与の併用を考え，副作用の少ないと思われる，エンドキサン，オンコビン，メソトレキセート，5-Fu，プレドニンの5剤併用によるCOMFP療法を施行した。併用後2週目に



Fig. 1. Metastatic skin cancer are seen in the right cervix



Fig. 2. Remission was recognized 2 weeks after the application therapy



Fig. 3. Recurrence is noted

は再び腫瘍は縮小した(Fig. 4). 入院後約6カ月はアドリアシン軟膏と COMFP の併用により腫瘍は退縮, 増大をくり返していたが, 7カ月目頃より, 徐々に拡大し始め, アドリアシン軟膏の効果も認められなくなり, 自潰し始めた. また, 全身への転移も認め10カ月目に死亡した.

#### IV. アドリアシン軟膏の製法

基剤としては福田ら<sup>1)</sup>と同様ポリエチレングリコール軟膏を使用した. また下顎部に附着させる必要性からある程度の粘着性を持たせるため流動パラフィンを混合した. それぞれの量は, アドリアシン軟膏 500 mg, ポリエチレングリコール(局方マクロゴール)軟膏 100g, 流動パラフィン 5 ml を使用し, 0.5% のアドリアシン軟膏を作製した(Fig. 5).

マクロゴール軟膏は分子量がそれぞれ4000及び400のマクロゴールを1対1で混合したものである. マクロゴール軟膏<sup>2)</sup>が基剤としてすぐれている点は,

- 1) 他の薬品との混合性が良い.
  - 2) 主薬, 今回の場合はアドリアシンの皮膚面からの吸収がワセリンを基剤とした場合よりすぐれている.
  - 3) マクロゴール軟膏自体は吸収されず吸湿性にすぐれている.
- などが上げられる.

皮膚転移の末期状態では, 腫瘍が自潰し, 大きな潰瘍を作ったり, 浸出液が多く, 非常に困る事が多いが, 元来, マクロゴール軟膏は, 漿



Fig. 4. Remission was recognized again after the application therapy and COMEP therapy

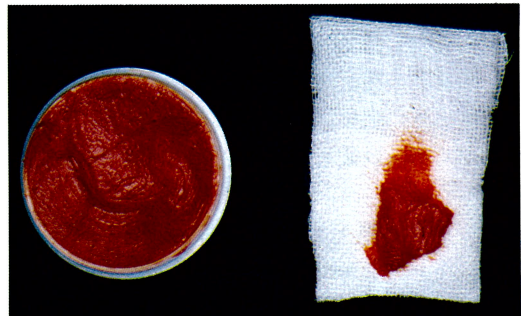


Fig. 5. 0.5% Adriacin ointment

液性ビランなどに用いられる様に, 皮膚面の水溶性分泌物を吸収して除く作用が強く, この点非常に潰瘍面をきれいに保つ事ができ抗癌剤の基剤として適していると思われた.

#### V. 考 案

アドリアシンは生体投与後は, DNA と結合し, DNA polymerase 反応を阻害し, その結果 DNA の合成が阻害され, 次いで RNA ひいては蛋白の生合成を阻害する事が実験的に確認されており<sup>3)</sup>, この合成障害により, 抗腫瘍性を示すと考えられている. 実際最近では広く, 悪性腫瘍に使用され, 有効例も多く報告されて

いる。しかし反面、副作用が強く、Benadonna<sup>4)</sup>によれば、脱毛、口内炎、骨髄抑制の3症状が高頻度で、その他重篤なものとしては、心筋障害も報告されており、使用に関しては十分な注意が必要である。

今回、著者らは、アドリアシンを軟膏として全量 600 mg 使用したが、副作用は全く認めなかった。しかし、腫瘍表面からの吸収は、非常に良く、塗布面は徐々に壊死巣となり、あたかも一層ごとに剝離するかの様に脱落、縮小した。アドリアシン軟膏の単独使用で著効を示したと考えられるが、やはりその効果には耐性を持つ癌細胞が残るためか、限界があった。今回は COMFP 療法を併用し、再度腫瘍の縮小を得る事ができたが、これにも限界があり完治させるまでには至らなかった。しかし、手術、放射線治療を行ったあとの再発癌には、今まで抗癌剤の全身投与のみで、副作用、特に骨髄抑制の程度をうかがいながら、恐る恐る使用し、しかも期待した結果が得られなかった事を考えれ

ば安全でしかも簡単な手技で行えるアドリアシン軟膏は、局所化学療法の一素材として十分な有効性を示すものと考えられる。

最近では、中島ら<sup>5)</sup>が篩骨洞の再発癌に対し基剤を親水ポロイドにし、無水エタノールでアドリアシンを溶解し、アルコール添加による皮膚 old barrier の破壊（透過性の上昇）を考えた改良を行い、著効を示している。

この様に、まだ、改良面はあると思われるが今後、頭頸部領域の表在性の悪性腫瘍に対し、再発例のみでなく、新鮮例にも使用し、改良を加えながら、検討していきたいと考える。

## VI. 結 語

耳下腺未分化腺癌の皮膚転移例にアドリアシン軟膏を局所使用し、十分な効果を認めたのでその製法も含め、若干の考察を加えた。

本論文の要旨は、日本耳鼻咽喉科学会第6回中国地方部会連合会(昭和56年6月7日鳥取)にて発表した。

## 文 献

- 1) 福田 護, 柳川忠二, 猪狩次郎, 小森山広幸, 浜口 実, 金杉和男, 山口 晋, 田中美雄, 荒井 栄, 渡辺 弘: アドリアマイシン軟膏の乳癌局所再発例への使用. 癌と化学療法 8: 134-138, 1981
- 2) 日本薬局方. 第9局 D-833-842, 1979
- 3) 太田和雄, 加藤武俊, 天羽弘行, 星野 章, 村上 稔, 杉浦孝彦: Adriamycin の作用機作とその臨床. 医学のあゆみ 9: 161-166, 1974
- 4) Bonadonna, G., Monfardini, S., de Lena, M. and Fossati-Bellani, F.: Clinical evaluation of adriamycin, a new antitumor antibiotics. Br. med. J. 30: 503-506, 1969
- 5) 中島幸洋, 竹山 勇, 大竹英夫, 石倉幹雄, 中島久美, 柳川忠二, 遠藤 賢, 福田 護: 篩骨洞再発癌に対するアドリアマイシン軟膏の使用経験 (第1報): 耳展 25: 375-379, 1982