

表在性膀胱腫瘍に対する Aclacinomycin-A と Cytosine Arabinoside の併用による膀胱内注入療法の経験

安城更生病院泌尿器科（部長：和志田裕人）

津ヶ谷 正行・岩瀬 豊・阪上 洋・和志田裕人

OUR EXPERIENCE OF COMBINED INTRAVESICAL INSTILLATION THERAPY FOR SUPERFICIAL BLADDER TUMOR USING ACLACINOMYCIN-A (ACM) AND CYTOSINE ARABINOSIDE (CA)

Masayuki TSUGAYA, Yutaka IWASE,

Hiroshi SAKAGAMI and Hiroto WASHIDA

From the Department of Urology, Anjo Kosei Hospital

(Chief: Dr. H. Washida)

Thirteen patients with recurrent superficial bladder tumors were treated by combined intravesical instillation of Aclacinomycin-A (ACM) and cytosine arabinoside (CA). Prophylactic effects of this combined instillation therapy were studied in 7 patients. A solution of 200 $\mu\text{g/ml}$ of ACM and 600 $\mu\text{g/ml}$ of CA was instilled into the bladder. The instillation aimed for treatment was carried out once a week until ten treatments had been given.

Complete response was attained in 2 patients and partial response in 3 patients, but tumor size increased by more than 50% in 6 of the 13 patients. No change was observed in the remaining 2 patients. Recurrence of the tumors was observed in 3 of the 7 patients who were treated by this prophylactic combined instillation therapy.

Local side effects such as bladder irritability were found in 2 of the 20 patients. No systemic side effects were noted in any patients. Although the side effects were reduced, we were not satisfied with the results of this therapy.

Key words: Bladder tumor, Aclacinomycin-A (ACM), Cytosine arabinoside (CA), Intravesical instillation

緒 言

抗腫瘍剤の膀胱内注入療法は手技が簡単で抗腫瘍剤の投与を繰り返すことができ、また全身投与では用いることのできない高濃度の抗腫瘍剤の投与が可能で腫瘍表面に直接作用させることができるために表在性膀胱腫瘍の治療法として汎用されている。膀胱内注入療法は thio-tepa¹⁾ をはじめとして mitomycin C²⁾, adriamycin³⁾ などの薬剤を使用し⁴⁾ その抗腫瘍効果や再発防止効果は確かめられている。Adriamycin と同じ anthracycline 系に属する aclacinomycin-A (ACM) は膀胱内注入療法による有効性が報告されている⁵⁻⁹⁾。しかし、膀胱刺激症状の発現頻度が高い。

今回、この副作用を軽減する目的で、ACM の濃度を低下させ cytosine arabinoside (CA) を少量加えた併用療法を試みた。目的とした副作用軽減や腫瘍消失症例が認められる一方、腫瘍増大も認められた。多くの膀胱内注入療法の報告のなかでこのような失敗例は少なく、本剤投与上の難しさを痛感したので1つの問題提起として報告する。

対象ならびに方法

臨床的に表在性膀胱腫瘍 (Ta, T1) と診断された患者で、いずれも再発症例男11例、女2例、計13例を対象として抗腫瘍効果について検討した。また再発防止を目的として経尿道的手術で内視鏡的に腫瘍が消失

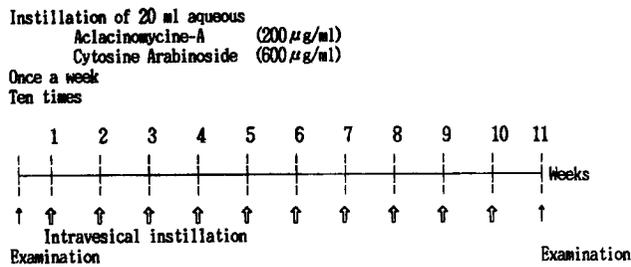


Fig. 1. Method of the combined instillation therapy using Aclacinomycine-A (ACM) and Cytosine Arabinoside (CA)

Table 1. Antitumor effects of the combined instillation therapy using Aclacinomycin-A (ACM) and Cytosine Arabinoside (CA)

Cases	Age	sex	Pathology	Tumor		Results	Side effects
				Size (Number)	Before → After Treatment		
1. K.K.	81	M	TCC G 1	rice large(2)	→ 0	CR	-
2. H.S.	50	M	TCC G 2	rice large(1)	→ 0	CR	-
3. K.T.	43	M	TCC G 1	rice large(1)	→ miliary-sized(1)	PR	-
4. I.H.	74	M	TCC G 2	pea large(1)	→ rice large(1)	PR	-
5. N.H.	74	F	TCC G 2	pea large(4)	→ pea large(2)	PR	+
6. T.S.	55	M	TCC G 2	rice large(1)	→ rice large(1)	NC	-
7. M.K.	78	M	TCC G 2	pea large(1)	→ pea large(1)	NC	-
8. A.K.	55	M	TCC G 1	pea large(1)	→ pea large(2)	PD	-
9. Y.S.	56	M	TCC G 1	pea large(1)	→ bean large(1)	PD	-
10. K.K.	61	M	TCC G 2	rice large(1)	→ rice large(3)	PD	-
11. G.N.	84	M	TCC G 1	pea large(1)	→ multiple	PD	-
12. T.T.	52	M	TCC G 2	pea large(1)	→ pea large(4)	PD	+
13. S.I.	56	M	TCC G 2	miliary-sized(1)	→ pea large(1)	PD	-

した男7例を対象とした。

方法は ACM 200 µg/ml と CA 600 µg/ml の生食溶液 20 ml を週1回、計10回膀胱内注入した (Fig. 1)。膀胱内注入療法の開始前および実施1週間後、膀胱鏡、尿細胞診、血液生化学的検査を行ない治療効果ならびに副作用を検討した。

治療効果の判定方法は、腫瘍の完全消失を CR、50%以上の縮小を PR、50%未満の縮小ならびに不変を NC、腫瘍の50%以上の増大ないし再発を PD と判定した。

成 績

I. 本療法による抗腫瘍効果について

抗腫瘍効果を目的として本療法が行なわれた13例を Table 1 に示した。成績は CR 2例 (15.4%)、PR 3例 (23.1%)、NC 2例 (15.4%)、PD 6例 (46.1%) で、有効率 (CR+PR/総数) は13例中5例 (38.5%) であった。

II. 本療法の再発予防効果について

経尿道的手術後 (23~314日、平均83.3日)、膀胱鏡ならびに尿細胞診で腫瘍が認められなかった7例に再発防止を目的として本療法が行なわれ、実施後の膀胱鏡検査で7例中3例 (42.9%) に再発を認めた (Ta-

ble 2)。再発が認められなかった4例中1例は本療法終了4カ月後に再発、残る3例は約1年を経るが再発は認められていない。

III. 副作用について

本療法において自覚症状として認められた副作用は頻尿、排尿痛などの膀胱刺激症状で、20例中2例 (10%) に認められた (Table 1, 2)。1症例は膀胱刺激症状に肉眼的血尿も加わり、本療法7回終了後に中止した。他の1例は膀胱刺激症状が一過性であったため予定の10回を実施した。本療法施行前後の血液、生化学的検査成績には変化は認められなかった。

考 察

ACM は adriamycin と同じ anthracycline 系の抗癌性抗生物質で、ACM の膀胱内注入療法は adriamycin の場合と類似した成績が報告されている。高井らは21例中16例 (76%)²⁾、広川7例中4例 (57%)³⁾、執印ら9例中8例 (89%)⁴⁾、野口ら19例中16例 (84.2%)⁵⁾ と高い有効率を示している。これらの ACM の投与量、投与間隔は報告によって異なり 300 µg/ml から 1,500 µg/ml で、週2回から連日注入されている。ACM は膀胱内注入をしても adriamycin と同様に血中への移行が少ないとされ、また組織親和

Table 2. Prophylactic effects of the combined instillation therapy using Aclacinomycin-A (ACM) and Cytosine Arabinoside (CA)

Cases	Age	sex	Pathology	Tumor		Results	Side effects
				Size (Number)	Before → After Treatment		
1. K.K.	66	M	TCC G 2	0	→ 0	NC	-
2. A.K.	55	M	TCC G 2	0	→ 0	NC	-
3. S.I.	76	M	TCC G 1	0	→ 0	NC	-
4. R.K.	83	M	Inverted papilloma	0	→ 0	NC	-
5. E.E.	56	M	TCC G 2	0	→ rice large(2)	PD	-
6. K.H.	78	M	TCC G 1	0	→ rice large(5)	PD	-
7. S.Y.	47	M	TCC G 2	0	→ pea large(1)	PD	-

性が強いといわれている⁹⁾。このため全身的な副作用は認められず、局所刺激による副作用が強く、膀胱刺激症状が発現頻度は33.3~100%と高率に認められている⁵⁻⁹⁾。この副作用軽減を目的として今回 ACM の濃度を 200 µg/ml に減量し、CA との併用を試みた。また投与間隔も週 1 回に減らしたため、副作用の膀胱刺激症状は20例中 2 例10%と著明に減少した。他方、治療成績は前記のように有効率38.5%、PD 46.1%と従来の報告に比べて不良な成績であった。また再発防止目的で実施した7例中 3 例42.9%に本療法中の再発が認められた。野口らは腫瘍再発防止目的で ACM 300~500 µg/ml を2週に1回膀胱内注入を実施したところ、再発腫瘍に対する再発予防効果は認められなかったと報告している⁹⁾。ACM は低濃度で時間依存性を有するとの報告から¹⁰⁾、投与間隔が長い場合腫瘍は ACM に対して抵抗性を生じたことが考えられる。

抗腫瘍剤の投与によって膀胱腫瘍やその他の癌が発生した報告¹¹⁻¹⁶⁾もあり、ACM 自体の膀胱発癌の可能性が考えられる。抗腫瘍剤の発癌性に関する研究報告は数多くみられ、cyclophosphamide, adriamycin, daunomycin, mitomycin C では発癌性ならびに変異原性が認められている¹⁷⁻²⁰⁾。また bleomycin, actinomycin D では発癌性は認められているが、変異原性は認められていないと報告されている²⁰⁾。他方、今回併用剤として用いた CA をはじめ vincristine や vinblastine には発癌性ならびに変異原性はともに認められないと報告されている²⁰⁻²²⁾。ACM のこの方面での研究は少なく、ACM の変異原性は認められていないが、発癌性に関しては明確な見解が得られていない²³⁻²⁵⁾。ACM は adriamycin や daunomycin と同じ anthracycline 系に属する抗癌性抗生物質ではあるが、これらの薬剤と異なり変異原性がないことから、発癌性も有しない可能性が考えられる。この問題の結論は今後の研究成果を待たなければならない。

ACM と CA の併用効果は、マウスの骨髄白血病

における実験で併用による相乗効果が認められており^{26,27)}、十分に期待されるものと考えられる。また両剤の配合に関しては、両剤を希釈しないで配合すると3時間後に混濁が認められるが、生食水で希釈し、遮光すれば配合変化は認められないと報告されている²⁸⁾。本法では希釈しており、しかも膀胱内注入という遮光状態であることから配合上の問題はなかったと考えられる。さらに本法の配合を24時間観察、実験したところ色調、pH、CA の残存率の変化はいずれも認められなかった。以上のことから ACM と CA の併用には問題はなかったと考えられる。

Adriamycin をはじめとして種々の薬剤による膀胱内注入療法は表在性膀胱腫瘍に対する1つの有用なる方法として数多く報告されている。これらの報告の中で無効症例に関する詳細は不明であるが、著者が経験したような腫瘍の増悪や再発はなかったのであろうか。今回の治療法は副作用の軽減を考慮し、投与量を減らし、投与間隔を長くしたことが抗腫瘍効果を弱め、むしろ腫瘍の増大を惹起させてしまったと思われる。膀胱内注入療法において抗腫瘍剤の投与量や投与間隔について慎重に検討しなければならないことを痛感した。

結 語

表在性膀胱腫瘍に ACM と CA の併用による膀胱内注入療法を施行した。抗腫瘍効果を検討する目的で13例に施行し、2例が CR、3例が PR、2例が NC で、6例に腫瘍の増大ないし再発を示す PD であった。再発予防効果を検討するため経尿道的手術後の7例に施行し、本療法後の検査で3例に再発が認められた。副作用は20例中 2 例に膀胱刺激症状が認められた。治療成績は不良で、むしろ腫瘍の増大や再発が認められたことから、抗腫瘍剤使用の問題を反省するとともに著者の使用経験を報告した。

本論文の要旨は1985年11月10日、第35回日本泌尿器科学会中部連合総会(於:金沢市)において発表した。

文 献

- 1) Jones HC and Swinney J: Thiotepa in the treatment of tumors of the bladder. *Lancet* 2: 615~618, 1961
- 2) 志田圭三・洞口龍夫・篠崎忠利・佐藤 仁・高橋薄明・田谷元佑・加藤宣雄・浦野悦郎・大越正秋・田崎 寛・尾関全彦・松永重昂・矢島暎夫・永田正夫・北村俊一・川井 博・小川秀弥・中神義三・中村雄一：膀胱腫瘍に対するマイトマイシンCの腔内注入療法（第1報）. *新薬治験* 21: 1057~1058, 1967
- 3) 新島端夫・松村陽右・近藤捷嘉・片山泰弘・尾崎雄治郎：膀胱腫瘍に対する Adriamycin の膀胱腔内注入療法（予報）. *泌尿紀要* 21: 233~241, 1975
- 4) 土田正義・熊谷郁太郎：膀胱腫瘍に対する Carboquone の膀胱内注入療法. *泌尿紀要* 22: 263~272, 1976
- 5) 新島端夫・小磯謙吉・上野 精・石井泰憲・横山博美：アクラシノマイシンの膀胱腔内注入療法について. 第3回アクラシノン研究会記録 134~140, 1976
- 6) 高井修道・西村隆一・執印太郎・宮島栄治・近藤猪一郎・岩崎孝史・吉邑貞夫・福島修司：Aclacinomycin 膀胱内注入による膀胱腫瘍の治療. *新薬と臨床* 29: 21~25, 1980
- 7) 執印太郎・森山正敏・窪田吉信・三浦 猛・西村隆一・高井修道：Aclacinomycin A による膀胱内注入療法の経験. *泌尿紀要* 27: 1119~1123, 1981
- 8) 廣川 勲：膀胱腫瘍に対するアクラシノマイシンAの膀胱内注入療法, 診療と新薬 16: 3049~3057, 1981
- 9) 野口純男・窪田吉信・執印太郎・三浦 猛・森山正敏・桜本敏夫・大島博幸：表在性膀胱腫瘍に対する Aclacinomycin-A (ACM) の膀胱内注入療法. *泌尿紀要* 30: 1153~1158, 1984
- 10) 宮本忠昭・田辺政裕・寺島東洋三：アクラシノマイシンAの投与スケジュールの基礎的検討—細胞分裂周期に対する効果—. *癌と化学療法* 8: 187~193, 1981
- 11) 渡辺政信・小松秀樹・高山智之・岩動孝一郎・大網 弘：Cyclophosphamide 投与中に膀胱腫瘍と悪性リンパ腫を併発した1例. *臨泌* 37: 253~256, 1983
- 12) Shuin T and Kubota Y: Cyclophosphamide-induced urinary bladder cancer: A case report. *Jpn J Clin Oncol* 13: 75~80, 1983
- 13) Dale GA and Smith RB: Transitional cell carcinoma of the bladder associated with cyclophosphamide. *J Urol* 112: 603~604, 1974
- 14) Chasko SB, Keuhnelian JG, Gutowski WT and Gray GF Spindle cell cancer of bladder during cyclophosphamide therapy for Wegener's granulomatosis. *Am J Surg Pathol* 4: 191~196, 1980
- 15) Schmähl D and Osswald H: Experimentelle Untersuchungen über carcinogene Wirkungen von Krebs-Chemotherapeutica und Immunosuppressiva. *Arzneim Forsch* 20: 1461~1467, 1970
- 16) Bertazzoli C, Chieli T and Solcia E: Different incidence of breast carcinomas or fibroadenomas in daunomycin or adriamycin treated rats. *Eperientia* 27: 1209~1210, 1971
- 17) McCann J, Choi E, Yamasaki E and Ames BN: Detection of carcinogens as mutagens in the Salmonella/microsome test: Assay of 300 chemicals. *Proc Nat Acad Sci USA* 72: 5135~5139, 1975
- 18) Weisburger JH, Griswold DP, Prejean JD, Casey AE, Wood HB and Weisburger EK: The carcinogenic properties of some of the principal drugs used in clinical cancer chemotherapy. *Recent Results Cancer Res* 52: 1~17, 1975
- 19) Benedict WF, Baker MS, Haroun L, Choi E and Ames BN: Mutagenicity of cancer chemotherapeutic agents in the Salmonella/microsome test. *Cancer Res* 37: 2209~2213, 1977
- 20) Seino Y, Nagao M, Yahagi T, Hoshi A, Kawachi T and Sugimura T: Mutagenicity of several classes of antitumor agents to *Salmonella typhimurium* TA98, TA100 and TA 92. *Cancer Res* 38: 2148~2156, 1978
- 21) Prejean JD, Griswold DP, Peckham JC, Casey AE, Weisburger EK and Weisburger JH: Carcinogenicity of clinically used anticancer agents. *Proc Am Asso Cancer Res* 14: 79, 1973
- 22) Weisburger EK: Bioassay program for carcinogenic hazards of cancer chemotherapeutic agents. *Cancer* 40: 1935~1949, 1977
- 23) Umezawa K, Sawamura M, Matsushima T and Sugimura T. Mutagenicity of aclacinomycin A and daunomycin derivatives. *Cancer Res* 38: 1782~1784, 1978
- 24) Westendorf J, Marquardt H, Ketkar MB, Mohr U and Marquardt H: Tumorigenicity in vivo and induction of mutagenesis and DNA repair in vitro by aclacinomycin-A and marcellomycin. Structure-activity relationship and predictive value of short-term tests. *Cancer Res* 43: 5248~5251, 1983
- 25) Shuin T, Moriyama M, Nishimura R, Takai S and Umeda M: Studies on the cytotoxicity, mutagenicity and chromosomal aberration-inducing activity of aclacinomycin A in cultured mammalian cells. *Gann* 72: 197~204, 1981
- 26) 奈良信雄：マウス骨髄性白血病に対する aclaru-

bicin と cytosine arabinoside の併用効果. 医学のあゆみ 124 : 973~974, 1983

27) 陣内逸郎・別所正美・室橋郁生・川瀬淑子・大谷正子・奈良信雄: ハツカネズミ骨髄性白血病に対する aclacinomycin-A と cytosine arabinoside との併用療法の効果. 医学と生物学 106 : 217

~219, 1983

28) 幸保文治・森 俊朗・中村新二: アクラシノン注射用の配合変化. 医薬ジャーナル 18 : 665~671, 1982

(1986年8月4日受付)

**アレルギー性疾患
慢性肝疾患に……**

■グリチルリチン製剤
強力ネオミノファーゲンシー

健保略称 強ミノC

●作用
抗アレルギー作用, 抗炎症作用, 解毒作用, インターフェロン誘起作用, および肝細胞障害抑制・修復促進作用を有します。

●適応症
アレルギー性疾患(喘息, 蕁麻疹, 湿疹, ストロフルス, アレルギー性鼻炎など)。食中毒。薬物中毒, 薬物過敏症, 口内炎。
慢性肝疾患における肝機能異常の改善。

●用法・用量 1日1回, 1管(2ml, 5ml, または20ml)を皮下または静脈内に注射。
症状により適宜増減。
慢性肝疾患には, 1日1回, 40mlを静脈内に注射。年齢, 症状により適宜増減。

包装 20ml 5管・30管, 5ml 5管・50管, 2ml 10管・100管
*使用上の注意は, 製品の添付文書をご参照下さい。

●内服療法には **グリチルリチン**錠二号

包装 1000錠, 5000錠

健保適用

会社 会社 ミノファーゲン製薬本舗 (〒160) 東京都新宿区四谷3-2-7