

膀胱腫瘍にたいするマイトマイシン C の 膀胱内注入療法の検討

昭和大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 赤坂 裕教授)

今村 一男, 吉田 英機
中野 博行, 池内 隆夫
矢島 七生, 芝木 国雄
越野 豊, 斉藤 豊彦

昭和大学医学部第二病理学教室 (主任: 田代浩二教授)

佐川 文明, 生田 目公夫

EFFECTS OF INTRAVESICAL TREATMENT OF BLADDER TUMORS WITH MITOMYCIN C

Kazuo IMAMURA, Hideki YOSHIDA, Hiroyuki NAKANO, Takao IKEUCHI,
Nanao YAJIMA, Kunio SHIBAKI, Yutaka KOSHINO and Toyohiko SAITO

*From the Department of Urology, School of Medicine, Showa University
(Director: Prof. H. Akasaka, M. D.)*

Fumiaki SAGAWA and Kimio NAMATAME

*From the Department of Pathology, School of Medicine, Showa University
(Director: Prof. K. Tashiro, M. D.)*

Intracavitary treatment with Mitomycin C (MMC) has been attempted on 32 cases of urinary bladder tumors and the results were as follows.

1. Complete disappearance of tumors was found in 11 out of 18 cases of papilloma and grade 1 of transitional cell carcinoma. On the other hand, in transitional cell carcinoma of grade 2, 3, 4, only 3 cases responded out of 14 cases. The result of clinical trial was that this treatment was more effective against low grade and small tumors.
2. Transmission of MMC into blood was very little. It'll explain the fact that serious side reactions of this treatment are very rare.
3. About the doses of MMC and frequency of this treatment, we suggest that trial of 20 mg of MMC twice a day and duration of 20 days are most satisfactory and effective.

結 言

膀胱腫瘍に対する治療法として従来化学療法, 外科的療法および放射線療法がおこなわれてきた。そのうち化学療法については, 抗腫瘍剤の発見または改良により著しい進歩をとげつつあるとはいえ, その全身投与は効果が必ずしも期待どおりのものではなく, それに比して副作用も無視できないという感がある。最近

膀胱腫瘍の局所療法ともいべき膀胱腔内直接注入療法がおこなわれるようになり, 腫瘍に対する効果が著明である一方, 副作用が少ないことが明らかになるにしたがって抗腫瘍剤の新しい使用方法として用いられるようになった。

今回われわれも 32例の膀胱腫瘍患者に mitomycin C (以下 MMC と略す) の膀胱内注入を試み, その治療効果について検討したので報告する。

症例の検討

対象とした症例は入院後生検にて組織学的に診断しえた30才から82才までの32症例で、男性24例、女性8例である。その年齢構成は Fig. 1 に示してある。組織学的にはつぎの5通りに分類した。

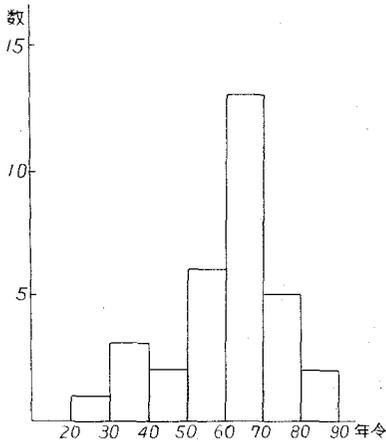


Fig. 1. 症例の年齢構成

- イ. 乳頭腫 (P)
- ロ. 悪性度1度の癌 (G 1)
乳頭状で割合によく分化しているもの
- ハ. 悪性度2度の癌 (G 2)
乳頭状で分化度の少ないもの
- ニ. 悪性度3度の癌 (G 3)
非乳頭状で割合によく分化しているもの
- ホ. 悪性度4度の癌 (G 4)
非乳頭状で分化度の少ないもの

これにしたがって症例を分類してみると Table 1 に示したように、Pは14例、G 1は4例、G 2は9例、G 3は4例、G 4は1例である。

このうち、はじめて膀胱腫瘍と診断され、直ちにMMC注入療法を施行したものは29例で、他の3例は以前に膀胱部分切除術をうけ再発したために本療法を施行した症例である。

Table 1. 症例の組織診断別区分

組織診断	例数	
乳頭腫 (P)	14	
移行上皮癌	1度 (G 1)	4
	2度 (G 2)	9
	3度 (G 3)	4
	4度 (G 4)	1

注入方法

溶解液は蒸留水を用い、いずれの場合も0.1%の溶液になるようにした。注入後はできるだけ排尿をがまんさせ、膀胱刺激症状の強いときには一時中止し、症状軽減後注入を再開した。

はじめは注入方法を決定するため、10 mg 1日1回、10 mg ずつ朝夕2回、20 mg 1日1回、20 mg ずつ朝夕2回等を試みたが、20 mg ずつ朝夕2回注入する方法が最も効果があると思われたので(比較成績の詳細は後述)それ以後は本注入法をおこない、20日間を1クールとした。

MMCの血行中への移行

(1) 実験方法

4例の膀胱腫瘍患者に、MMC 0.2% 溶液 5 cc を膀胱内に注入し、注入直前と注入後30分から48時間までの間に静脈血を採取し、宮村氏薄層カップ法にて定量した。施行した症例はつぎの4例である。

- 症例1：67才女性で母指頭大の単発の乳頭腫。
- 症例2：40才男性で母指頭大の単発の乳頭状癌 (G 2)。
- 症例3：58才女性でくるみ大1コ、大豆大2コの多発腫瘍で移行上皮癌 (G 4)。
- 症例4：60才男性で小豆大の乳頭腫。

(2) 結果

以上の4症例について経時的にMMC濃度を測定したところ、Fig. 2 に示したように一般的に注入後1時間から3時間で最高になる傾向がみられたが、その定量値は微量で、このことから膀胱内に注入されたMMCの血中移行はきわめて少ないものと思われる。

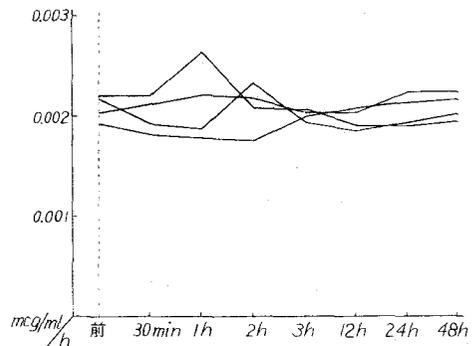


Fig. 2. MMCの血中レベル

効果判定

MMC注入後、膀胱鏡による所見からその治療効果を判定し、以下の4群に分けて検討した。

著効：腫瘍が完全に消失したもの
 有効：主腫瘍が著明に縮小し、娘腫瘍が消失し、治療継続により腫瘍消失が期待できるもの
 やや有効：娘腫瘍は一部消失し、主腫瘍も縮小したが、注入療法のみでは腫瘍消失が期待できないもの
 無効：全然変化ないもの、または副作用のために中止したもの

臨床成績

P, G1群とG2, 3, 4群の2群に分けて観察した。

1) 腫瘍の悪性と治療効果

Table 2 に示したように、著効例はP, G1群は18例中11例(61.1%)であるが、G2, 3, 4群は14例中3例(21.4%)である。腫瘍の著明に縮小した症例を加えてみると、P, G1群では18例中16例(88.9%)である。以上をみるとP, G1群のように悪性の低いものに対しては非常に有効と思われる。いっぽうG2, 3, 4群の場合でも注入療法により腫瘍の消失したものがあるということは注目される。

Table 2. 腫瘍の悪性と治療効果

	著効	有効	やや有効	無効
P	9	4		1
G1	2	1	1	
G2	1		5	3
G3	2		1	1
G4				1

2) 腫瘍の大きさと効果

Table 3 に示すように、小指頭大までの大きさでは、P, G1群では5例中5例(100%)に腫瘍消失をみたが、G2, 3, 4群でも腫瘍の消失がみられた。母指頭大の大きさではP, G1群で腫瘍の消失ないし著明な縮小は5例中3例(60.0%)であるが、G2, 3, 4群では3例中1例(33.3%)にみられている。くるみ大以上の大きになると、P, G1群では腫瘍の消失ないし著明な縮小は8例全例にみられたが、G2, 3, 4群では7例全例ともやや有効か無効であった。

3) 腫瘍の数と効果

単発性のものと多発性のものとに分けて比較しTable 4 に示した。単発性のものでは、P, G1群では腫瘍の消失ないし著明な縮小は13例中11例(84.6%)であるが、G2, 3, 4群では9例中1例(11.1%)

Table 3. 腫瘍の大きさと効果

		著効	有効	やや有効	無効
小指頭大以下	P	3			
	G1	2			
	G2	1		2	
	G3	1			
	G4				
母指頭大	P	2			1
	G1		1	1	
	G2				2
	G3	1			
	G4				
くるみ大以上	P	4	4		
	G1				
	G2			3	1
	G3			1	1
	G4				1

であった。多発性のものでは、P, G1群で5例全例(100%)に腫瘍の消失ないし著明な縮小がみられたが、G2, 3, 4群では5例中2例(40.0%)にみられた。これから考えると多発性の腫瘍に対して、より有効であったが、単発性のものと比較して多発性のものは個々の腫瘍が小さかったことを考慮すると、単発性と多発性との間には特別な差はないように思われる。

Table 4. 腫瘍の数と効果

		著効	有効	やや有効	無効
単発	P	6	3		1
	G1	1	1	1	
	G2			4	3
	G3	1		1	
	G4				
多発	P	3	1		
	G1	1			
	G2	1		1	
	G3	1			1
	G4				1

4) 注入量および注入方法と治療効果

前に注入方法の項で述べたように注入量を変えて(4方法)試みたが、20mg ずつ1日2回注入が最も多くなっている。結果をTable 5 に示した。20日以上注入したものについて観察してみると、P, G1群では腫瘍の消失ないし著明な縮小のみられたものは、20mg 1日2回注入では9例全例(100%)であり、

Table 5. 注入量および注入方法と効果

		著 効		有 効		やや有効		無 効	
		P, G 1	G 2, 3, 4	P, G 1	G 2, 3, 4	P, G 1	G 2, 3, 4	P, G 1	G 2, 3, 4
20 mg/20 cc(×2)	20日以上	6		3					
	20日以下	2					1		1
20 mg/20 cc(×1)	20日以上	2		1			2		1
	20日以下	1				1		1	2
10 mg/10 cc(×2)	20日以上		1				2		
	20日以下								
10 mg/10 cc(×1)	20日以上	1				1	1	1	
	20日以下								1

20mg 1日1回注入では3例全例(100%), 10mg 1日1回注入では3例中1例(33.3%)であった。いっぽう注入回数20回以下のものについてみると、腫瘍の消失ないし著明な縮小は20mg 1日2回は2例全例(100%), 20mg 1日1回注入症例では3例中1例(33.3%)であった。他方G 2, 3, 4群については注入量および回数とも有効な知見はえられなかった。しかし全体的にみて20mg 1日1回または2回注入する方法が効果があるようである。

MMC 注入前後の組織像

症例は5例ありその組織所見とともに Table 6 に示した。注入後の組織所見としては症例4に著明な間質の浮腫をみているが他の症例にも部分的な腫瘍細胞の膨化と間質の浮腫などがみられた。また症例1についてはむしろ悪性化の所見がみられたがMMCとの関係については注入前組織が経尿道的な生検標本であるため結論づけることはできなかった。なお、Photo. 1, 2, 3に注入前後の組織像の顕微鏡写真を供覧した。

Table 6. MMC 処置前後の症例の比較

症例	年齢	性	注入前組織像	MMC 総量	効果	外科的処置	注入後組織像	浸潤度	転 帰
1	40	男	G 2	800 mg	やや有効	膀胱部分切除術	G 2 細胞配列が不規則, 未分化もややつよい	B	全身転移にて1年8カ月後に死亡
2	52	男	G 1 ~ 2	1900 mg	やや有効	膀胱高位切開腫瘍切除術	G 2 著変なし	A	腸管出血にて術後2日目に死亡
3	53	男	G 2	200 mg	無 効	膀胱高位切開腫瘍切除術	G 3 細胞の異型性がつよいが一部間質の浮腫あり	B	尿毒症にて1カ月後に死亡
4	63	女	G 1 ~ 2	1600 mg	有 効	膀胱高位切開腫瘍切除術	G 1 ~ 2 間質の浮腫著明	A	1年10カ月腫瘍なし
5	30	男	G 1 ~ 2	340 mg	無 効	膀胱部分切除術	G 1 ~ 2 著変なし	A	8カ月腫瘍なし

著効例の再発

著効例14例の追跡調査により6例(42.9%)に再発をみた。P, G 1群では11例中3例(27.3%)であったが、G 2, 3, 4群は3例全例に再発がみられた。

再発までの期間は2月から14カ月, 平均7.6カ月である。いっぽう再発のなかった症例の観察期間は6月から2年5カ月, 平均1年4カ月である。

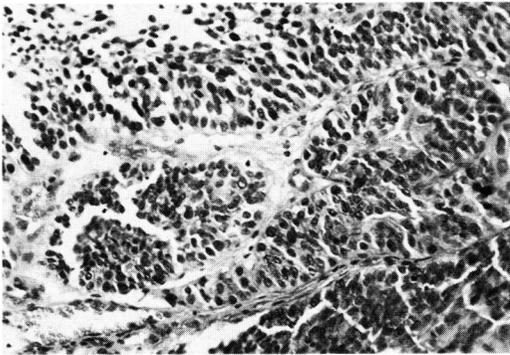


Photo. 1 A. 症例1の注入前組織像

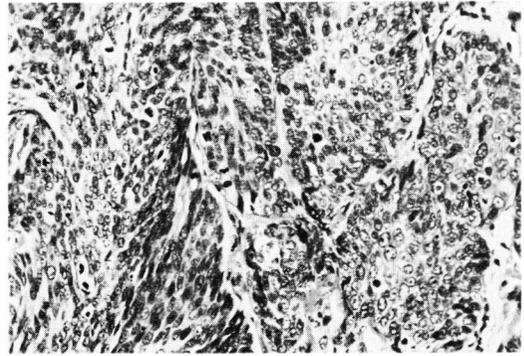


Photo. 1 B. 注入後の組織像で、腫瘍細胞の異型性が著しく不規則な配列を示し、未分化がつよい。

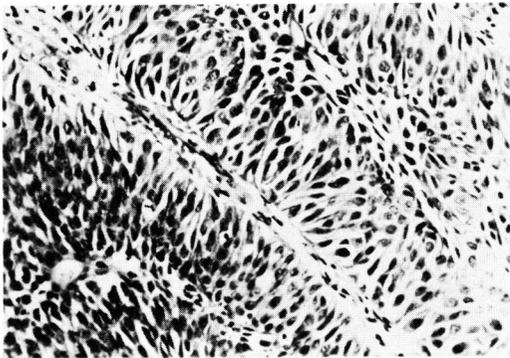


Photo. 2 A. 症例3の注入前組織像

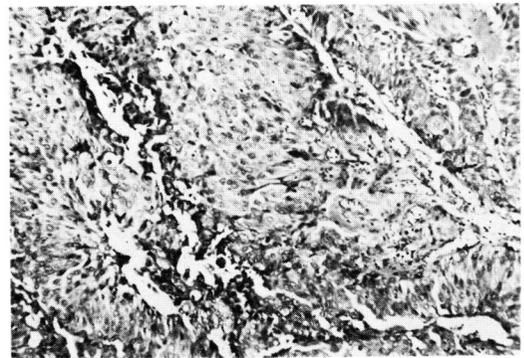


Photo. 2 B. 注入後組織像で、細胞の異型性は非常につよく、配列も不規則となり未分化がつよい。しかし一部間質の浮腫と細胞の膨化がみられる。

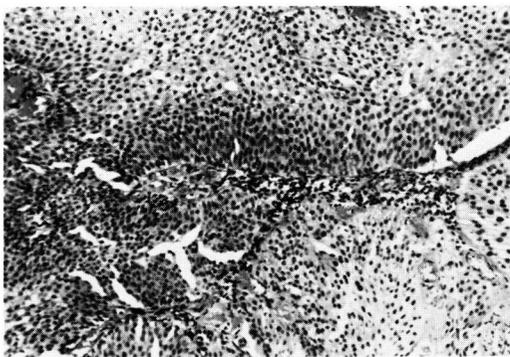


Photo. 3 A. 症例4の注入前組織像

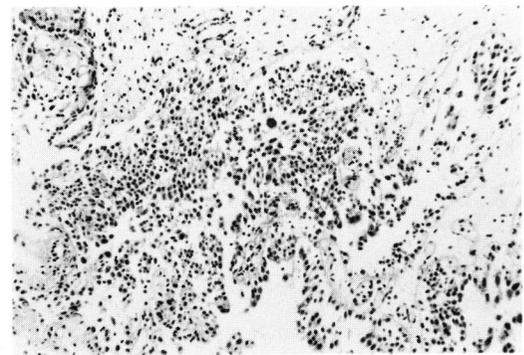


Photo. 3 B. 注入後組織像で腫瘍細胞そのものは注入前と変化ないが、間質の浮腫が著明で細胞配列はばらばらになっている。

副 作 用

MMC 投与中の副作用についてみると、ほとんどの症例に膀胱炎症状を認め、そのうち注入を全く中止しなければならなかった症例は6例あったが、他は7日間以内の休止期間で注入を再開できる程度のものであった。白血球減少例は1例もなく、肝機能、腎機能にも全く変化を認めなかった。貧血傾向はむしろ改善される方向にあり、これは腫瘍からの出血が改善されるためと思われる。

考 察

PとG1の区別は困難であるが、われわれは組織学的に5つに分類してみた。そして組織学的分類に沿って32例を検討してみると、著効例はP、G1群は18例中11例(61.1%)であり、G2、3、4群では14例中3例(21.4%)であった。このことは悪性度の低いものに対してより有効であるように思われる。また腫瘍の大小と効果との関係は腫瘍の小さいものほど有効であったが、これは注入されたMMCの血中移行がきわめて少ないことと考えあわせると腫瘍表面への接触による直接作用によって腫瘍の縮小が起こることが示唆されているようである。いっぽう、G2、3、4群においても腫瘍の消失を期待できるものがあり、また消失しないまでも縮小は著明にみられており、外科的処置の前後に本法を施行する価値があると思われる。

MMCの血中移行については、小川¹⁰⁾、富山¹³⁾も述べているごとくきわめて微量であり、本法の副作用が軽いことを一部立証しうると思われる。

MMC注入前後の組織像の変化について西浦ら⁸⁾は、腫瘍表面の細胞の空胞化と退行変性を認め、富山¹³⁾は腫瘍細胞では細胞質の空胞化、核の濃縮、細胞の接着性の減弱を認め、間質においては線維化と浮腫および円形細胞の浸潤を認めている。われわれの観察でも部分的に同様の変化が認められた。

副作用について、志田ら^{6,7)}、西浦ら⁸⁾、小川¹⁰⁾および富山¹³⁾は薬疹、白血球減少および血小板減少について注意を喚起しているが、われわれの症例では重篤な

合併症は1例もなかった。

再発の問題についてわれわれの観察期間はなおはなはだ不足で、さらに今後長期にわたる経過観察を必要とするであろう。一方、再発防止という意味から蔡ら⁹⁾、尾関ら¹¹⁾は外科的処置後に本法を施行しやや有効な結果をえているが今後この方向への本法の利用も大いに検討する価値があると思われる。

結 論

1) MMCの膀胱腔内注入の効果は、悪性度の低いもの、小型の腫瘍ほど有効であったが、悪性度の高いもの、大型の腫瘍に対しても腫瘍を縮小させるという意味で試みるべき価値があると思われる。

2) 注入MMCの血行中移行は、1時間から3時間で最高値に達するようであるが、その量はきわめて少ない。

3) 注入量および注入回数としては20mg 1日2回、20日間投与を1つの基準としたほうがよいと思われる。

文 献

- 1) Semple, J. E.: Brit. Med. J., 1: 1235, 1948.
- 2) Jones, H. C. and Swinney, J.: Lancet, 2: 615, 1961.
- 3) Veenema, R. J.: J. A. M. A., 206: 2725, 1962.
- 4) 宮村定男: J. Antibiot., Ser. B, 14: 251, 1961.
- 5) 秦 藤樹・ほか: J. Antibiot., Ser. A, 9: 141, 1956.
- 6) 志田圭三・ほか: 臨泌, 21: 1057, 1967.
- 7) 志田圭三・ほか: 診療と新薬, 3: 1855, 1966.
- 8) 西浦常雄・ほか: 医学のあゆみ, 65: 637, 1968.
- 9) 蔡 衍欽・ほか: 診療と新薬, 5: 1933, 1968.
- 10) 小川秀弥: 日泌尿会誌, 60: 746, 1969.
- 11) 尾関全彦・ほか: 臨泌, 23: 475, 1969.
- 12) 川井 博・ほか: 臨泌, 24: 1093, 1970.
- 13) 富山哲郎: 日泌尿会誌, 63: 497, 1972.

(1973年11月22日迅速掲載受付)