

膀胱腫瘍に対する Carboquone の膀胱内注入療法

秋田大学医学部泌尿器科学教室（主任：土田正義教授）

土 田 正 義
熊 谷 郁 太 郎INTRAVESICAL INSTILLATION OF CARBOQUONE
FOR THE TREATMENT OF TUMOR
OF THE BLADDER

Seigi TSUCHIDA and Ikutaro KUMAGAI

From the Department of Urology, Akita University School of Medicine, Akita Japan
(Director: Prof. S. Tsuchida M. D.)

Carboquone(CQ) was given to 7 patients with vesical tumor by instillation into the bladder. Doses of 10 mg of CQ in 100 ml of normal saline solution were administered every other day to the total amount of 100 mg of CQ.

The effect of the drug was evaluated on cystoscopic findings as well as histological findings. When the tumor disappeared, the drug was considered to be markedly effective. When the shrinkage of the tumor was more than 50% in size as compared with the initial size of the tumor, it was judged as effective. When the shrinkage was less than 50%, it was considered to be a little effective. When no shrinkage or increase in size was observed, it was regarded as noneffective.

If evaluated according to above criteria, the drug was markedly effective in 2 cases, effective in 2 cases, a little effective in 1 case and noneffective in 1 case. There was one case that could not be judged because the patient did not visit the hospital.

Two patients complained of burning on urination, and decrease of WBC count was found in 2 cases.

緒 言

従来、膀胱癌に対する抗癌剤の膀胱内注入療法には MMC および thio-TEPA が使用されてきており、その効果についても種々の報告がみられる。しかし、その他の抗癌剤の注入療法についてはあまり報告がなされていないようである。最近新しく合成されたアルキル化剤の一種である carboquone (以下 CQ と略す) が外科、内科領域における化学療法にかなりの効果を発揮し、いわゆる“切れ味のよい抗癌剤”との評価を得つつある。そこでわれわれはこの CQ を膀胱内注入療法に使用して若干の知見を得たので報告する。

対象および方法

対象は膀胱癌と診断された男性 6 例（うち 4 例は膀

癌再発）、女性 1 例の計 7 例である。投与方法は生食 100ml に CQ 10mg を溶解して注入し 1 時間停滞後排液させた。この溶解液の濃度 0.01% はモルモットの背部皮内注射により全く刺激性を認めないことが確認されている¹⁾。1 時間の停滞中は腫瘍の位置を考えてじゅうぶん腫瘍が CQ 溶解液に埋没されるように種々の体位をとらせた。このような注入法を隔日施行し計 10 回、総量 100 mg で 1 クールとした。

治療効果を知る目的で投与経過中、膀胱鏡により腫瘍の大きさおよび数の変化を観察し、また投与前後に生検をおこなった。組織学的診断の grade は Broders の分類²⁾に従った。効果判定には、腫瘍消失を著効、50%以上の腫瘍縮小を有効、50%未満の腫瘍縮小をやや有効、腫瘍不変または増大を無効として 4 段階の基

準を設けた。また効果判定の時期はほとんどの症例について1クール終了した段階でおこない、有効以上の効果があった症例でもそれ以上の投与はおこなわずTUR等の手術療法を施行した。

成 績

症例1 伊○長○郎 男性 69歳

1975年3月より肉眼的血尿があり、某医で膀胱癌の診断のもと電気凝固術を2回受けたが再発したため当科に入院し注入療法が施行された。腫瘍は非乳頭状広基性腫瘍で頂部の右側壁に近い部位にあり、注入前の大きさは約1.0×1.0cmであったが50mg注入後には腫瘍は不明瞭となった。しかし90mg注入後には腫瘍はふたたび明瞭となり、むしろ注入前よりも大きく1.5×1.0cmとなっていた(Fig. 1)。組織学的には移行上皮癌 Grade III であり注入前後においてとくに変化はみられなかった(Fig. 2, A, B)。

以上のように本症例では注入前後において腫瘍がむしろやや増大し無効と思われた。なお自覚症状、白血球数の異常等は認められなかった。

症例2 斉○ミ○ 女性 59歳

1974年末より肉眼的血尿があり、1975年5月当科を受診し膀胱癌と診断された。

非乳頭状の瓢箪形をした腫瘍(それぞれ1.5×1.5cm, 1.0×1.0cmの大きさ)が膀胱頂部に認められたが100mg注入後には約50%以上縮小しほぼ球形の1.0×1.0cmの腫瘍となった(Fig. 3)。組織学的にはきわめて異型性の強い細胞よりなる移行上皮癌 Grade IIIまたはIVであった(Fig. 4, A)。注入後には腫瘍表層部に壊死が認められたが、腫瘍中心部には注入前と比べて変化はみられなかった(Fig. 4, B)。

以上のように腫瘍が50%以上縮小し有効と認められた。白血球数は注入前6,100から注入後3,600と減少傾向を示したが自覚症状には異常はみられなかった。

症例3 西○伝○郎 男性 81歳

1973年4月に一過性の肉眼的血尿がみられ、1975年2月ふたたび肉眼的血尿が現われたため当科を受診し、膀胱癌と診断された。腫瘍は三角部中央に位置する2.5×2.0cmの乳頭状腫瘍であり、100mg注入後には2.0×2.0cmとやや縮小を示し、やや有効と判定された(Fig. 5)。

組織学的には Fig. 6 に示すように移行上皮癌 Grade II であったが、注入後の組織学的変化については検討できなかった。白血球数は4,600から3,300へと減少傾向を示し、赤血球数345万から279万への軽度の貧血を呈したが自覚症状では異常は認められなかつ

た。

症例4 佐○木○之○ 男性 73歳

1975年2月肉眼的血尿があり膀胱癌と診断された。腫瘍は両側尿管口の上方にそれぞれ1個ずつ存在し、左尿管口上方のものは非乳頭状腫瘍で馬蹄形を呈し、1.5×1.0cmの大きさであり、右尿管口上方のものは直径0.2cmの乳頭状腫瘍であった。30mg注入後には馬蹄形の腫瘍は中央部で断裂し“ハの字”形となって縮小し、他の腫瘍は不変であった(Fig. 7)。しかしながら30mg注入後自発的に退院したため注入療法を中断せざるを得ず、3ヵ月後外来受診時には腫瘍はもとの大きさ以上に増大していた。

組織学的には移行上皮癌 Grade III であり(Fig. 8 A)。3ヵ月後外来受診時には細胞の異型性も強くなっていた(Fig. 8 B)。

白血球数、自覚症状には異常はみられなかった。

症例5 千○武○ 男性 60歳

1971年膀胱癌のため他医でTURを施行され、1973年再発のため水圧療法を受けたが、1975年7月当科で膀胱癌再発と診断された。

注入前には大小18個の乳頭状腫瘍が頂部、両側壁上方および後壁に散在してみられ、最大のものは1.0×1.0cmであった。100mg注入後腫瘍は8個に減少し最大の腫瘍も0.8×0.8cmとやや縮小を示した(Fig. 9)。

組織学的には Grade I から III を示す移行上皮癌であったが(Fig. 10A)、注入後に残存していた腫瘍は Grade III であり、注入前と比べると細胞の萎縮、空胞変性が著しく、細胞の離解脱落している部分もみられた(Fig. 10B)、以上のように注入前後において腫瘍の数が半減していることより有効とみなされた。自覚症状、白血球数の異常は認められなかった。

症例6 大○金○ 男性 78歳

1972年膀胱癌のためにTURを受け、その後も再発のため年に1回TURを施行されていた。1975年6月定期検査で左尿管口から約1cm上方に直径0.2cmの腫瘍再発を指摘された。100mg注入後には腫瘍は消失し(Fig. 11)。腫瘍が存在していたと思われる部位に対してTURを施行し組織学的に検索したが移行上皮細胞は脱落しており腫瘍は認められなかった(Fig. 12)。

以上より著効と考えられた。白血球数には変化はみられなかったが、膀胱刺激症状が現われ、膀胱鏡検査により膀胱粘膜全体に充血が観察された。

症例7 永○新○郎 男性 53歳

1972年に膀胱癌のため膀胱部分切除術を受け、1975

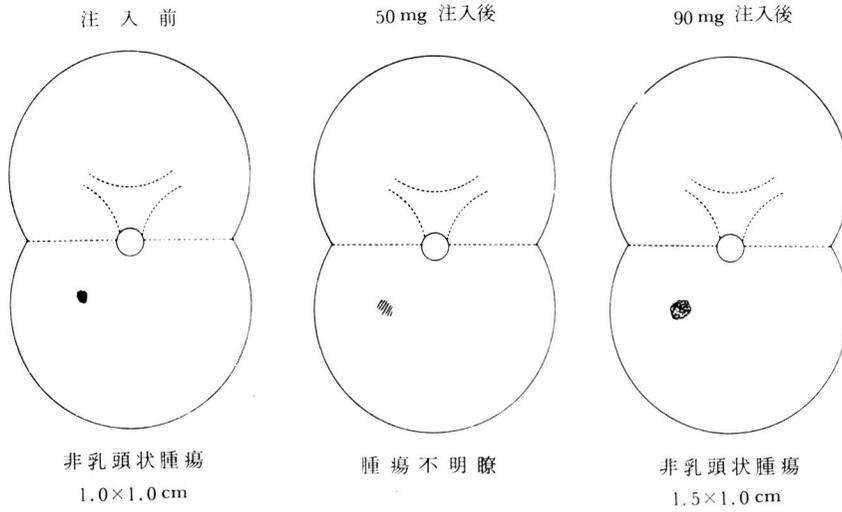


Fig. 1

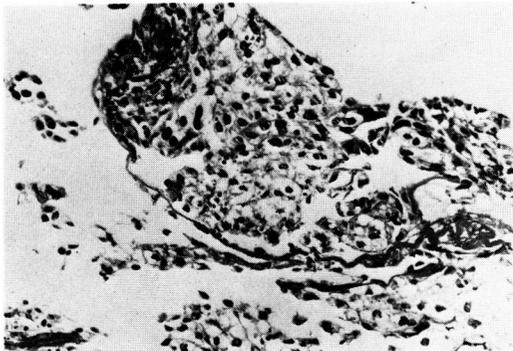


Fig. 2A. 移行上皮癌 Grade III, 注入前 (×100)

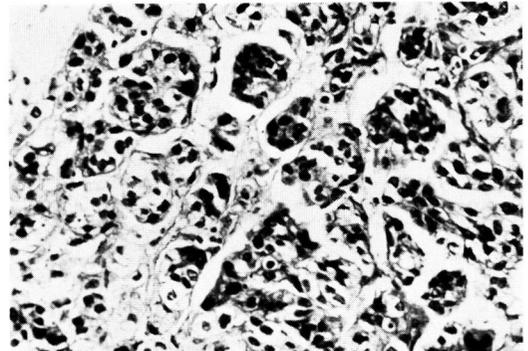


Fig. 2B. 注 入 後 (×100)

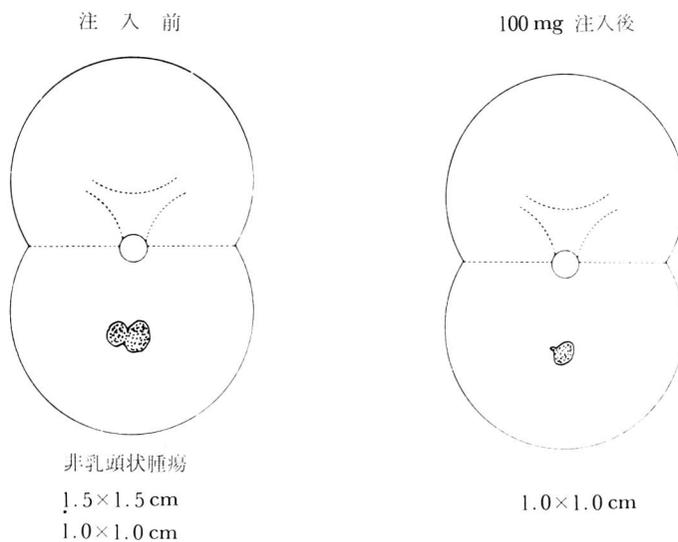


Fig. 3

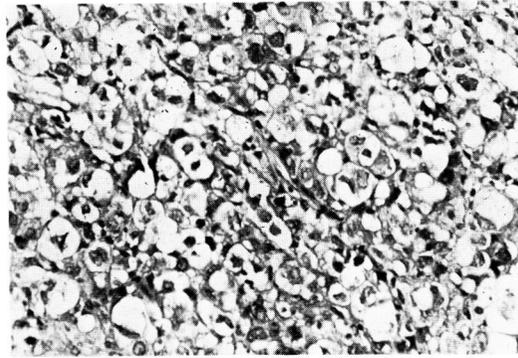


Fig. 4A. 移行上皮癌 Grade III または IV. 注入前 (×100)

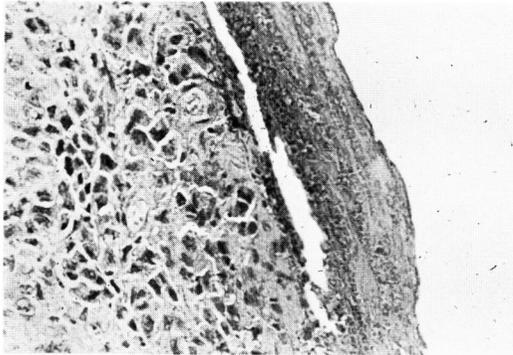


Fig. 4B. 腫瘍表層部. 注入後 (×100)

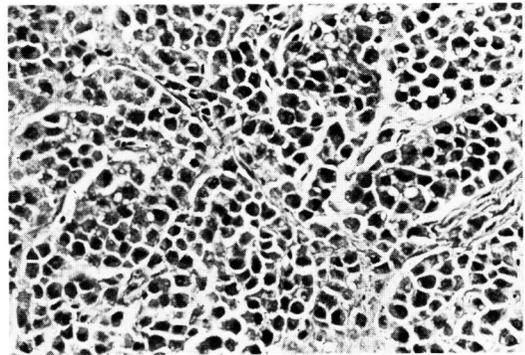


Fig. 4B. 腫瘍中心部. 注入後 (×100)

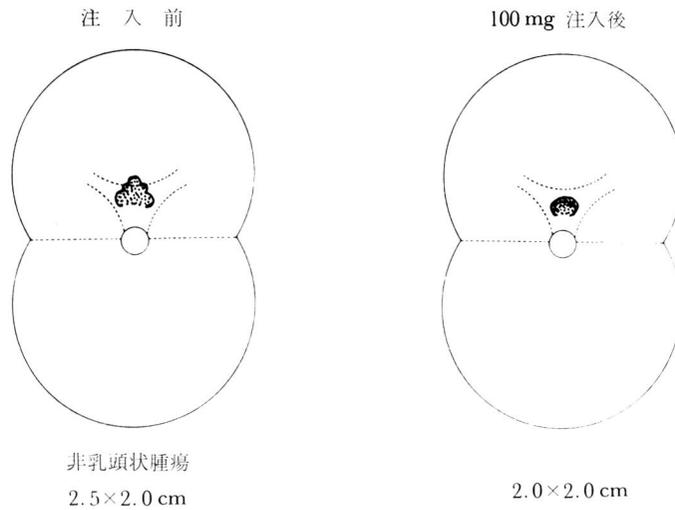


Fig. 5

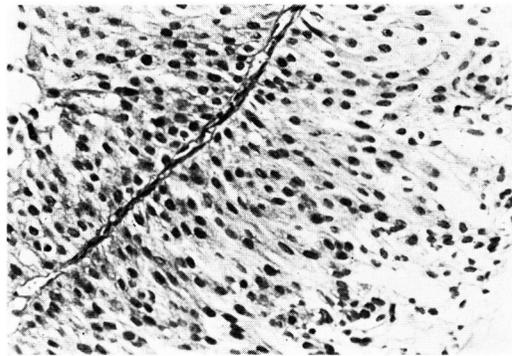


Fig. 6. 移行上皮癌 Grade II. 注入前 (×100)

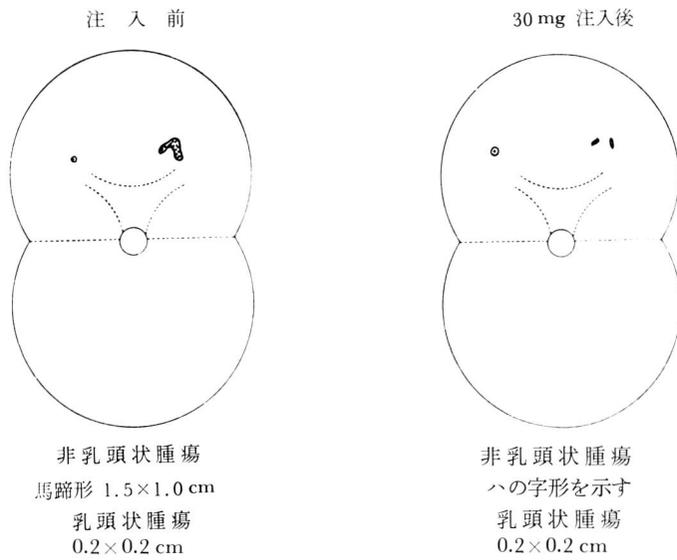


Fig. 7

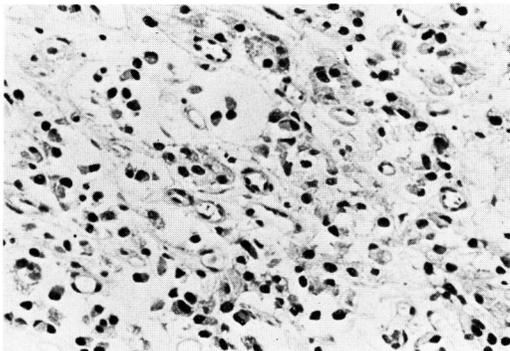


Fig. 8A. 移行上皮癌 Grade III. 注入前 (×100)

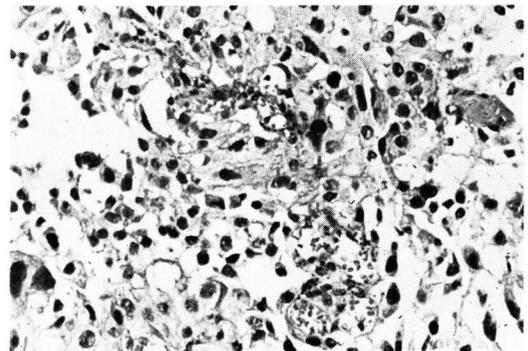


Fig. 8B. 3ヵ月後 (×100)

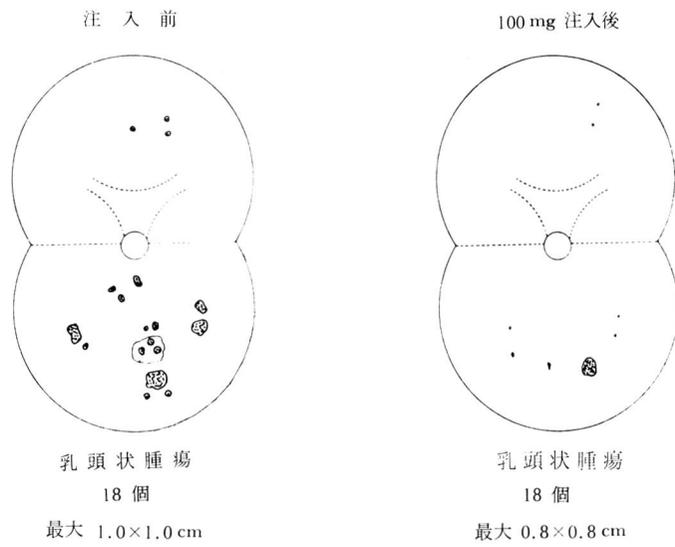


Fig. 9

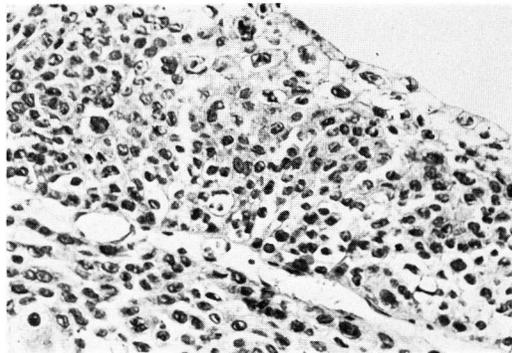


Fig. 10A. 移行上皮癌 Grade III. 注入前 (×100)

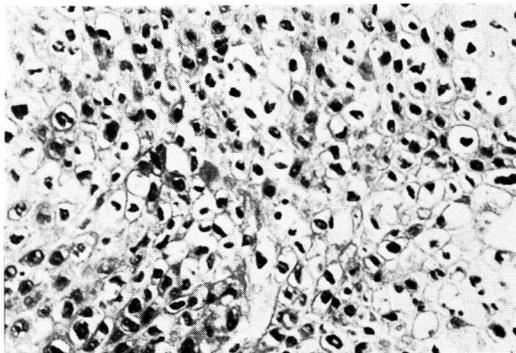


Fig. 10B. 移行上皮癌 Grade III. 注入後.
細胞の萎縮, 空胞変性著しい部分 (×100)

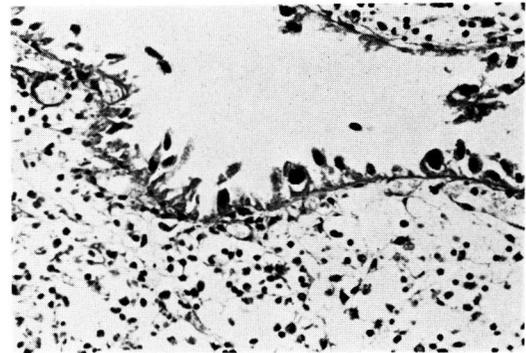


Fig. 10B. 注 入 後
細胞の離解脱落している部分 (×100)

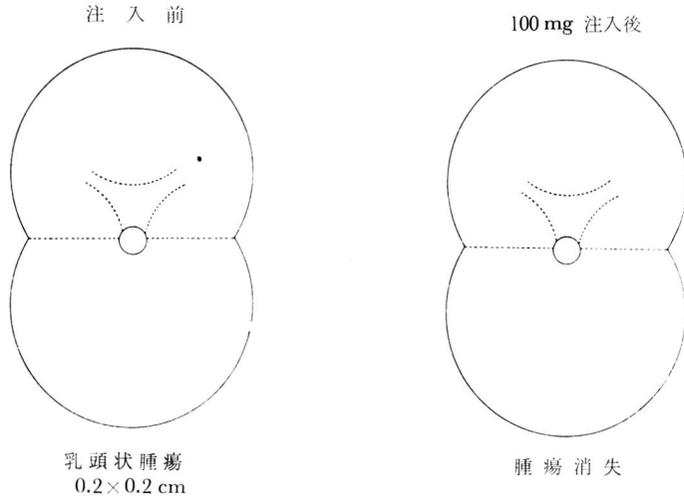


Fig. 11

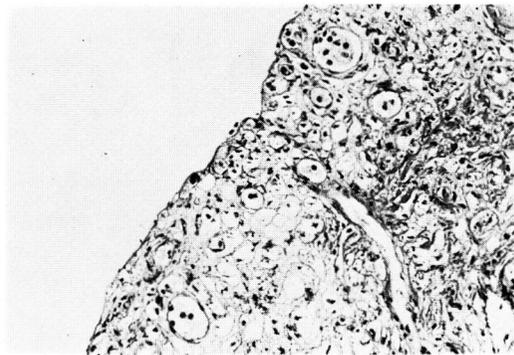


Fig. 12. 注 入 後 (×64)

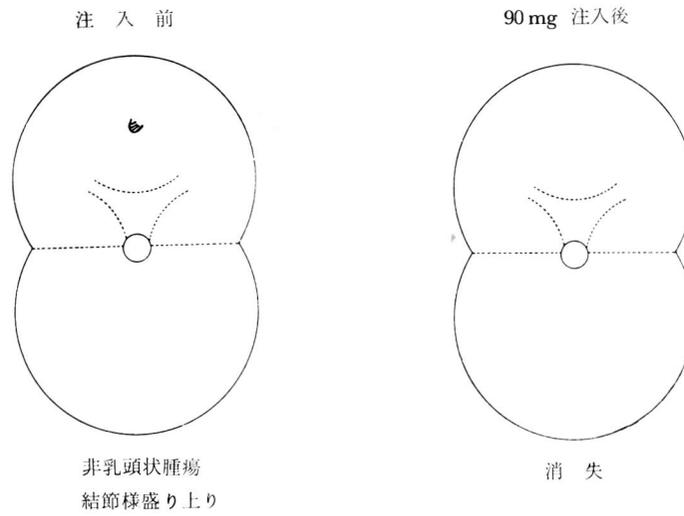


Fig. 13

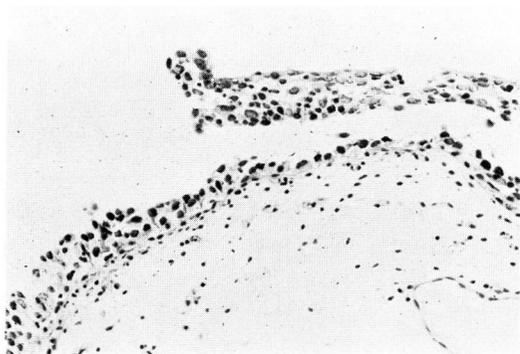


Fig. 14A. 移行上皮癌 Grade III. 注入前 (×64)

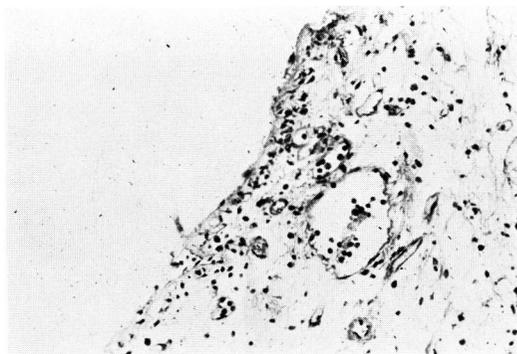
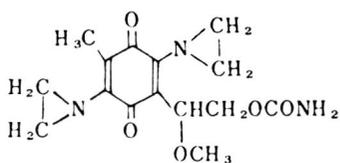


Fig. 14B. 注 入 後 (×64)



Carboquone (Esquinon)

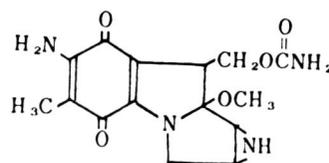
Mitomycin C
(Mitomycin)

Fig. 15. Carboquone および Mitomycin C の化学構造式

Table 1

症例	氏名	年齢	性	初発再発	病理組織学的見所	注入量 (mg)	注入前腫瘍の数および大きさ (cm)	注入後腫瘍の数および大きさ (cm)	腫瘍効果	副作用その他
1	C. I.	69	男	再発	非乳頭状移行上皮癌 Grade III	90	1 個 1.0×1.0	1 個 1.5×1.0	無効	なし
2	M. S.	59	女	初発	非乳頭状移行上皮癌 Grade III or IV	100	1 個(瓢箪形) 1.5×1.5 1.0×1.0	1 個 1.0×1.0	有効	白血球減少傾向あり
3	D. N.	81	男	初発	乳頭状移行上皮癌 Grade II	100	1 個 2.5×2.0	1 個 2.0×2.0	やや有効	白血球減少および貧血傾向あり
4	K. S.	73	男	初発	移行上皮癌 Grade III	30	2 個 1.5×1.0 0.2×0.2	1 個は縮小 他は不変	判定不能	30 mg 注入後自発的退院
5	T. C.	60	男	再発	乳頭状移行上皮癌 Grade I~III	100	18 個 最大 1.0×1.0	8 個 最大 0.8×0.8	有効	なし
6	K. O.	78	男	再発		100	1 個 0.2×0.2	消失	著効	膀胱刺激症状あり
7	S. N.	53	男	再発	非乳頭状移行上皮癌 Grade III	100	1 個 結節様盛り上り	減少	著効	膀胱刺激症状あり

年5月定期検査で膀胱後壁に結節様盛り上りが発見され、細胞診では Papanicolaou class V であった。100 mg 注入後には結節様盛り上りは消失し (Fig. 13)、細胞診では Papanicolaou class I となった。

組織学的には、注入前には核が大きくかつ色質が濃い異型性を示す移行上皮細胞がみられ Grade III とみ

なされた (Fig. 14A)。しかし注入後の TUR による標本では上皮細胞が剥脱しており腫瘍を思わせる所見は存在しなかった (Fig. 14B)。以上より著効とみなされた。白血球数には変化はみられなかったが、強度の膀胱刺激症状が合併症として認められた。

以上をまとめると Table 1 のようになるが、7例

中2例に著効，2例に有効，1例にやや有効，1例に無効，1例に判定不能という結果が得られた。副作用としては3,000以下の白血球減少はみられなかったが3,000台にまで低下を示した例が2例存在した。また局所の副作用としての膀胱刺激症状が2例に現われた。

考 察

carboquone はアルキル化剤の一種の aziridine 系化合物に属し，quinone, aziridine, methane 構造を有し MMC に類似しており (Fig. 15)，MMC が分子量334.34であるのに対し321.34とはほぼ同じ大きさである。斎藤ら⁹⁾によれば本剤はゼミノーム，卵巣癌，腎盂癌，悪性リンパ腫，慢性骨髄性白血病，胃腸癌，骨肉腫などに有効であるという。

抗癌剤の膀胱内注入療法については Jones ら⁴⁾の thio-TEPA の報告以来 actinomycin D, 5-FU, MMC 等の報告があり，とくに本邦では志田ら⁵⁾が MMC の使用例を報告して以来 MMC についての報告が多くみられるが⁶⁻⁹⁾，最近では新島ら¹⁰⁾による adriamycin の注入療法の報告もある。

膀胱内注入療法に適した抗癌剤としては，新島ら¹⁰⁾が述べているように血中への移行が低率であること，正常膀胱粘膜への刺激性がないこと等が具備すべき条件としてあげられる。前者の血中への移行については，Yeates¹¹⁾より引用)によれば，分子量が200以下の場合には単なる拡散により膀胱粘膜から吸収されるが，200以上の場合には吸収されないとしており，富山⁹⁾，新島ら¹⁰⁾も血中濃度測定結果によりこの説を認めている。

carboquone は前述したごとく分子量321.34と粘膜から吸収されない大きさを有しているが，自験7例中2例に白血球減少傾向が認められており，今回は血中濃度，膀胱からの回収率については検討しなかったが，血中へある程度移行するのではないかと考えられる。

もう一つの条件として膀胱粘膜に対する刺激性については，抗癌剤という薬液の性質もさることながら，注入液の濃度に左右されることも考えられる。われわれはモルモットの背部皮内注射により全く刺激性を認めない濃度0.01%¹⁾を注入液の濃度と定め100ml 生食水に10mg carboquone を溶解して使用した。しかし自験7例中2例に膀胱刺激症状を認めており，消失するまで約1週間を要している。しかしながら富山⁹⁾の thio-TEPA による34%の発現率，小川⁸⁾の MMC による25例中14例，新島ら¹⁰⁾の adriamycin による11例中5例の発現に比較すれば刺激性はむしろ弱いといえよう。

膀胱内注入療法の効果については，これまで種々の報告があるが，Jones ら⁴⁾は thio-TEPA を使用して13例中8例にほぼ消失をみており，直径0.5cm以下の腫瘍では満足すべき結果が得られると述べている。志田ら⁵⁾は MMC により10例中7例に腫瘍の消失ないし縮小を認め，西浦ら⁶⁾は9例中6例に消失ないし著明縮小を，小川⁸⁾は最大径1cm以下のものは90%が著効(内視鏡的に消失)，1~2cmのものは著効と有効縮小が60%と40%で，2cm以上では著効を示すものはなかったとしている。新島ら¹⁰⁾は adriamycin により11例中著効(90%以上の縮小)4例，有効(50%以上の縮小)3例，無効4例の結果を得ている。また Esquivel ら¹¹⁾は actinomycin D を7例に使用して縮小はみられず，5-FU を9例に使用したが partial destruction が1例にみられたのみで無効であったと述べている。

自験の7例では著効2例，有効2例，やや有効1例，無効1例，判定不能1例という結果であり，腫瘍直径0.5cm以下であるなら消失ないしは著明な縮小をきたしうが，0.5cm以上である場合には縮小率は小さいように思われた。症例が少ないため断定することはできないが，thio-TEPA, MMC とほぼ同程度の効果が期待しうるのではないかと考える。また自験例では注入療法後の再発率については期間が短いため検討し得なかったが，今後の問題となる。

副作用としての白血球減少傾向は2例にみられたが3,000以下の白血球減少症には至っていない。しかしクルを重ねることにより白血球減少症をきたす可能性があることが示唆される。膀胱刺激症状については前述のごとくであり，その他の副作用は認められていない。

結 語

新たに開発された抗癌剤 carboquone を膀胱腫瘍に対する膀胱内注入療法に使用し，7例中2例に著効，2例に有効，1例にやや有効，1例に無効，1例に判定不能の結果を得た。

副作用としては，白血球減少傾向が2例，膀胱刺激症状が2例に認められた。

病理組織学的所見についてご教示いただいた秋田大学医学部第二病理学教室高梨利一郎助教授に深謝する。

文 献

- 1) 高木 弘・ほか：応用薬理，8：519，1974。
- 2) Broders, A. C.: Ann. Surg., 75: 574, 1922。
- 3) 斎藤達雄・横山正和：日本臨床，33：1768，1975。

- 4) Jones, H. C. and Swinney, J.: *Lancet*, **2**: 615, 1961.
- 5) 志田圭三・ほか：臨泌, **21**: 1057, 1967.
- 6) 西浦常雄・ほか：医学のあゆみ, **65**: 637, 1968.
- 7) 蔡 衍欽・早川 常彦：診療と新薬, **5**: 1933, 1968.
- 8) 小川秀弥：日泌尿会誌, **60**: 717, 1969.
- 9) 富山哲郎：日泌尿会誌, **63**: 497, 1972.
- 10) 新島端夫・ほか：泌尿紀要, **21**: 233, 1975.
- 11) Esquivel, E. L. et al.: *Invest. Urol.*, **2**: 381, 1965.

(1976年1月6日受付)