

膀胱腫瘍に対する Carboquone の
膀胱腔内注入療法

小 幡 浩 司¹⁾ 瀬 川 昭 夫²⁾
 鈴 木 茂 章³⁾ 深 津 英 捷⁴⁾
 吉 田 和 彦⁵⁾ 浅 野 晴 好⁶⁾
 加 藤 次 朗⁷⁾ 岡 直 友⁸⁾

INTRAVESICAL INSTILLATION OF CARBOQUONE
FOR THE TREATMENT OF BLADDER TUMORS

Koji OBATA¹⁾, Akio SEGAWA²⁾, Shigeaki SUZUKI³⁾,
 Hidetoshi FUKATSU⁴⁾, Kazuhiko YOSHIDA⁵⁾,
 Haruyoshi ASANO⁶⁾, Jiro KATO⁷⁾ and Naotomo OKA⁸⁾

- 1) *Department of Urology, Nagoya 1st Red Cross Hospital*
 2, 4) *Department of Urology, Aichi Medical University*
 3, 8) *Department of Urology, Nagoya City University Medical School*
 5) *Department of Urology, Nagoya National Hospital*
 6) *Department of Urology, Chukyo Hospital*
 7) *Department of Urology, Meijo Hospital*

Fifty cases of bladder tumors were treated by the bladder instillation of five to ten mg Carboquone. Cystoscopic diagnosis was used to evaluate the anti-tumor effect of Carboquone.

The tumors disappeared completely in four cases, and in 25 cases, the tumors decreased the size and numbers after ten times of Carboquone instillation.

Local side effects of Carboquone were bladder irritability, hemorrhagic cystitis and severe cystitis resulting in contracted bladder. No general side effect was observed in this series.

ま え が き

膀胱の移行上皮腫瘍の多くのものが、制癌剤の膀胱腔内注入によって、消失ないし縮小することは、同腫瘍に対する thio-TEPA¹⁾, MMC²⁾ を用いた成績で、1960年はじめより、数多く報告されており、low grade, low stage の膀胱移行上皮腫瘍の有力な治療手段となっている。膀胱腔内注入療法に用いられる制癌剤としては、現在 thio-TEPA¹⁾, MMC^{2),3)}, adriamycin⁴⁾ が選択され、いずれも一定の有効性が証明されている。今回、われわれは Carboquone を膀胱腔内に注入して、膀胱移行上皮腫瘍に対するその直接効果を検討し

たので報告する。

Carboquone について

Carboquone (Q または CQ と略記される) は、エチレンイミノキノンのアルキル化剤であり、抗癌活性基といわれるキノン基、エチレンイミン基、ウレタン基をもつ、分子量321.34の化合物である (Fig. 1)。

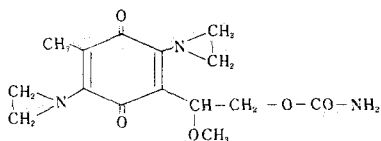
Carboquone の抗腫瘍効果は、L-1210 マウスに対する他剤の効果と比較すると、化学療法係数でみて、MMC の2～3倍、methotrexate, cyclophosphamide の約1.5倍の作用をもつとされている⁵⁾。本剤は、肺癌、胃癌、白血病などの悪性腫瘍に対して、全身投与による有効性のあることが報告されている。

- 1) 名古屋学第一赤十字病院泌尿器科
 2, 4) 愛知医科大学泌尿器科学教室
 3, 8) 名古屋市立大学医学部泌尿器科学教室
 5) 国立名古屋病院泌尿器科
 6) 中京病院泌尿器科
 7) 名城病院泌尿器科

一般名：カルボコン (CARBOQUONE)

化学名：2,5-bis (1-aziridinyl)-3-(2-calbamoyloxy-1-methoxyethyl)-6-methyl-benzoquinone

化学構造式：



分子式・分子量：C₁₇H₁₉N₃O₆ = 321.34

Fig. 1. Carboquone

投与対象

投与対象は、Table 1 に示した名古屋市にある、7つの医療機関より集められた50例の膀胱移行上皮腫瘍を有する症例であり、その性別、年齢構成を Table 2, Table 3 に示した。

50例中、4例は以前、膀胱腫瘍の診断のもとに、なんらかの手術的処置を受けていたが、他は新鮮症例である。

Table 1

| | 5 mg 注入 | 10 mg 注入 | 脱落 | 計 |
|-------|------------|-------------|----|----|
| 愛知医大 | 2 | 11 | 0 | 13 |
| 名古屋市大 | 8 | 0 | 0 | 8 |
| 第一日赤 | 10 | 1 | 1 | 12 |
| 中京 | 4 | 3 | 1 | 8 |
| 国立名古屋 | 3 | 0 | 2 | 5 |
| 陶生 | 3 | 0 | 0 | 3 |
| 名城 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| 計 | 31 | 15 | 4 | 50 |

Table 2

| | 5mg 注入 | 10mg 注入 | 脱落 | 計 |
|---|--------|---------|----|----|
| 男 | 28 | 15 | 2 | 45 |
| 女 | 3 | 0 | 2 | 5 |
| 計 | 31 | 15 | 4 | 50 |

Table 3. Age distribution

| | 5 mg 注入 | 10 mg 注入 | 脱落 | 計 |
|-------|------------|-------------|----|----|
| 30代 | 1 | 0 | 1 | 2 |
| 40代 | 4 | 3 | 0 | 7 |
| 50代 | 9 | 3 | 0 | 12 |
| 60代 | 11 | 5 | 1 | 17 |
| 70歳以上 | 6 | 4 | 2 | 12 |
| 計 | 31 | 15 | 4 | 50 |

投与方法

Qの5mgまたは10mgを添付の希釈用液で、10~20 mlに希釈し、カテーテルを用いて導尿後に膀胱内に注入し、少なくとも1時間、できれば2時間以上、膀胱腔内に滞留せしめた。Q 5 mg か 10 mg かの選択は各医療機関の自由にまかせ、その内容を Table 1 に示した。他の薬剤を併用したものは、dexamethasone (10~20 mg) 併用3例、dexamethasone 20 mg + Elase 1 vial 併用11例、urokinase 併用1例、hydrocortisone 100 mg + Elase 1 vial 併用1例の計16例(32%)であり、Qに混じて用いた。

注入回数は10回を1クールとし、注入間隔は、各医療機関で任意に決めたため、毎日のものは5mg群2例、10mg群6例、週2回は5mg群14例、10mg群1例、週3回は5mg群15例、10mg群8例、中止例は4例であった。

効果判定基準

膀胱鏡的に腫瘍が完全に消失したものを著効とし、腫瘍の縮小が明らかであったものを有効、腫瘍の大きさが不変のものを無効とした。増大例は1例もなかった。

脱落症例

50例中、治療が完結しなかったものが、4例あった。治療中止の理由は転医1例、膀胱刺激1例、出血性膀胱炎1例、合併症である心不全のための死亡1例であった。

成績

治療が完結した46例を総合した成績は、著効5例(10.9%)、有効25例(54.3%)、無効16例(34.8%)であった。中止例を無効に入れると、著効10%、有効50%、無効40%となる。これを発生腫瘍の数で見ると、単発と多発では、著効と有効とを合わせ、単発8例、多発

Table 4. Effect of carboquone instillation according to numbers of tumors.

| | 著効 | 有効 | 無効 | 計 |
|----|----|----|----|----|
| 単発 | 0 | 8 | 7 | 15 |
| 多発 | 5 | 17 | 9 | 31 |
| 計 | 5 | 25 | 16 | 46 |

Table 5. Effect of carboquone instillation according to type of tumors

| | 著効 | 有効 | 無効 | 計 |
|-----|----|----|----|----|
| 乳頭隆 | 3 | 20 | 10 | 33 |
| 膨隆 | 1 | 4 | 6 | 11 |
| 浸潤 | 1 | 1 | 0 | 2 |
| 計 | 5 | 25 | 16 | 46 |

Table 6. Effect of carboquone instillation according to size of tumors

| | 米粒大 | 小豆大 | 大豆大 | 小指頭大 | 親指頭大 | クルミ大以上 | 計 |
|----|-----|-----|-----|------|------|--------|----|
| 著効 | 2 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 4 |
| 有効 | 1 | 2 | 4 | 4 | 5 | 9 | 25 |
| 無効 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 7 | 16 |
| 計 | 5 | 4 | 6 | 6 | 7 | 16 | 46 |

Table 7. Effect of carboquone instillation according to grade of tumor

| Grade | I | II | III | IV | 不明 | 計 |
|-------|---|----|-----|----|----|----|
| 著効 | 0 | 2 | 0 | 0 | 2 | 4 |
| 有効 | 6 | 7 | 1 | 0 | 4 | 18 |
| 無効 | 0 | 2 | 1 | 1 | 5 | 7 |
| 計 | 6 | 11 | 2 | 1 | 9 | 29 |

Table 8. Effect of carboquone and instillation index

| | <50 | 50 ≤ <75 | 75 ≤ <100 | 100 ≤ <150 | 150 ≤ | 計 |
|---------|-----|----------|-----------|------------|-------|----|
| 著効 5mg群 | 0 | 1 | 1 | 2 | 0 | 4 |
| 10mg群 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 有効 5mg群 | 0 | 5 | 7 | 6 | 0 | 18 |
| 10mg群 | 0 | 0 | 0 | 1 | 6 | 7 |
| 無効 5mg群 | 0 | 4 | 1 | 4 | 0 | 9 |
| 10mg群 | 0 | 0 | 0 | 1 | 6 | 7 |
| 脱落 5mg群 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| 10mg群 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 計 | 4 | 10 | 9 | 13 | 13 | 50 |

Table 9. Clinical effect according to doses of carboquone

| | 5 mg 群 | 10 mg 群 | 計 |
|-------|--------|---------|----|
| 著効+有効 | 22 | 8 | 30 |
| 無効 | 9 | 7 | 16 |
| 計 | 31 | 15 | 46 |

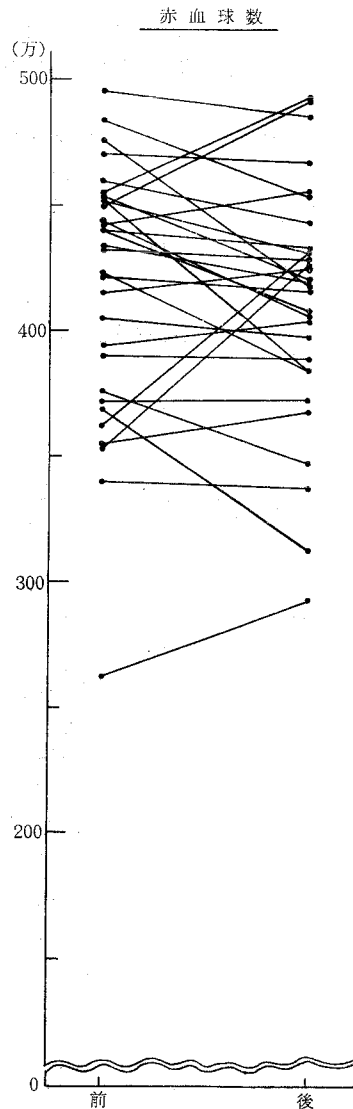


Fig. 2

22例，無効は，単発7例，多発9例で，多発の71%，単発の53.3%が有効以上の成績であったが，両者に χ^2 検定での有意差はなかった($\chi^2=0.72 < \chi^2(0.05)$ ，Table 4)．腫瘍形態別の効果は，Table 5に示したが，各群間に差はみとめない．腫瘍の大きさを，米粒大からクルミ大以上に分類したものをTable 6に示したが(ただし，多発例は最大腫瘍を分類の対象とした)，とくに小腫瘍に有効とはいえなかった．grade別では，5mg注入群の20例のみが，gradeの判定が可能であり，low gradeほど有効例が多かったが推計学的に有意であるとは判定できなかった($\chi^2=1.99 < \chi^2(0.05)$ ，Table 7)．

注入係数(注入量×回数×mg)²⁾と効果との関係はTable 8に示したが，係数と有効率とは関連をみとめない．

Q 5mg注入群と10mg注入群の効果を比較すると，Table 9となったが，有効以上と無効とを比べても，両者に有意差を認めることはできなかった($\chi^2=0.71 < \chi^2(0.05)$)．

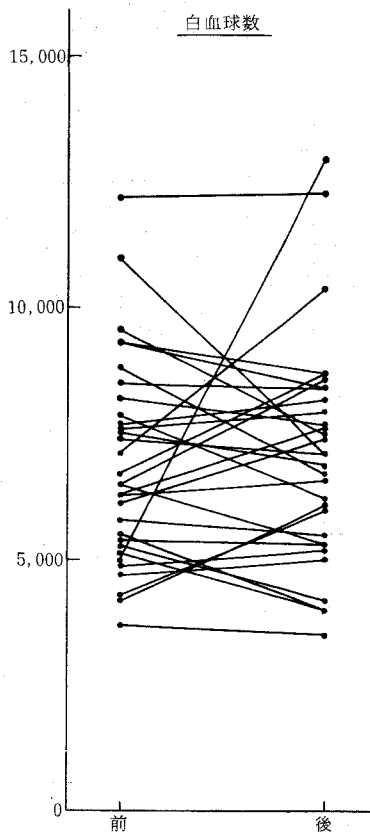


Fig. 3

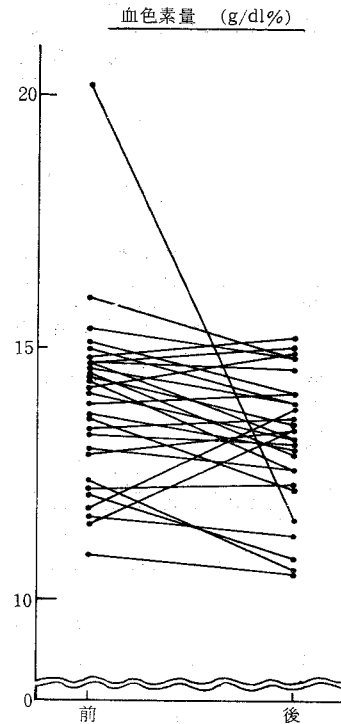


Fig. 4

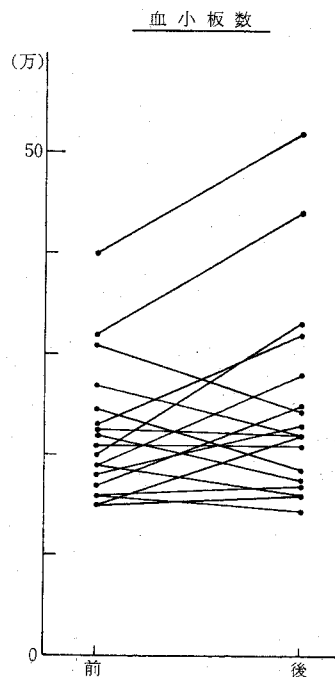


Fig. 5

副作用

Qを膀胱内に注入した結果、発生したと考えられる。直接的な副作用は膀胱萎縮3例、膀胱痛1例、出血性膀胱炎1例の計5例(10%)である。この中で、膀胱萎縮はとくに重大であり、3例中1例はこのため、膀胱全摘と、尿路変向を余儀なくされた。他の2例は、steroid 剤の大量投与によって、正常な膀胱容量を回復させることができた。

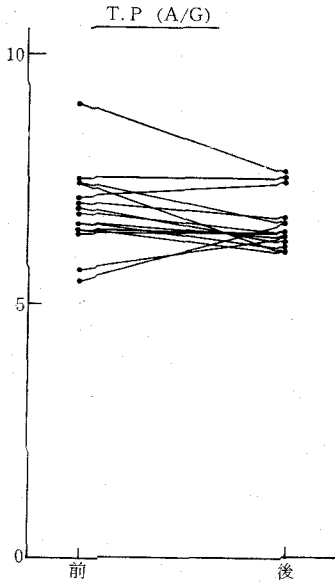


Fig. 6

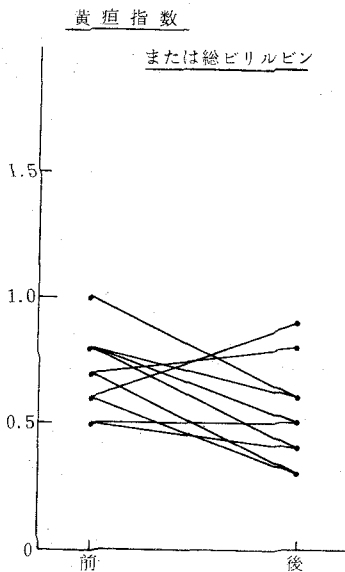


Fig. 7

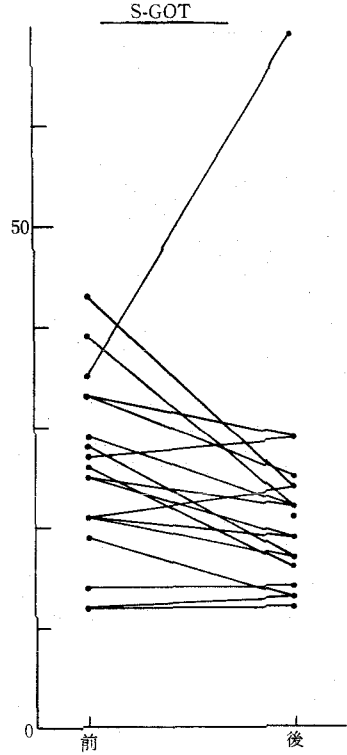


Fig. 8

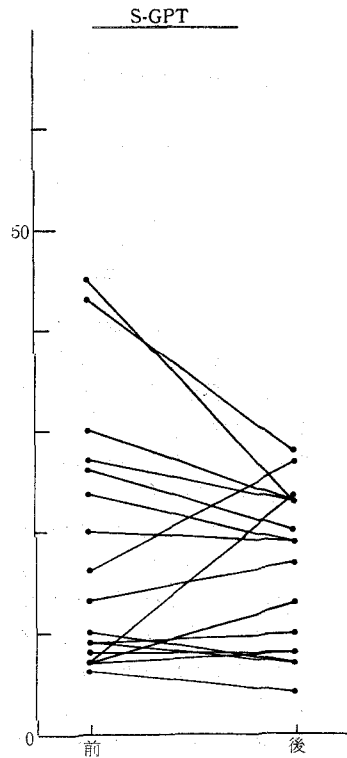


Fig. 9

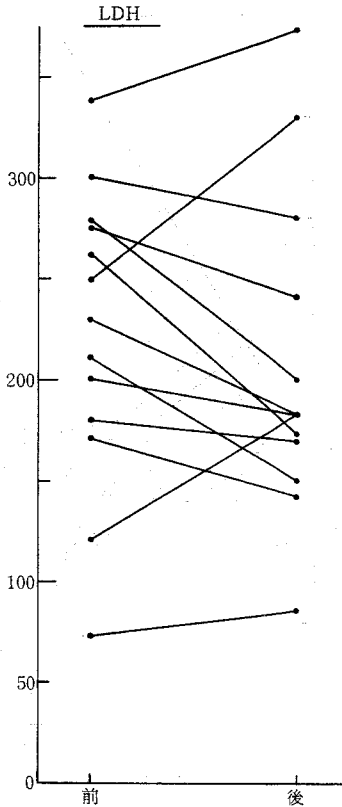


Fig. 10

Q注入に伴う血液学的、血液生化学的な変動を、赤血球数、白血球数、血小板数、血清蛋白、GOT、GPT、アルカリフォスファターゼ等について、Q注入前後の測定値から検討したが、いずれもQの注入により変動をみた例はなかった (Fig.2~10)。

考 察

膀胱腫瘍に対する腔内注入療法は、すでに膀胱腫瘍治療における第一次選択とされている現況であり、各種制癌剤が移行上皮性腫瘍に対して直接の抗腫瘍作用をもつことは明らかである。

現在まで、最も汎用され効果が確実とされている膀胱腔内注入薬剤は thio-TEPA と MMC であり、とくに後者は本邦では、腔内注入療法の主剤となっている。

QはMMCに対して約2~3倍の抗腫瘍作用を有すると考えられており、われわれはMMCが一般に1日10mg~20mg使用されている現況から算定し、5mg~10mgのQを膀胱内に注入した。

われわれのQの注入療法の成績は、著効10%、有効50%、無効40%であり、MMCの腔内療法の治験として最もまとまっている志田らの44例の成績である著

効36.3%、有効38.8%、無効25%とくらべると、必ずしもよくない²⁾。しかし、志田らのMMC注入量は、ほとんどが1日量40mgであり、注入回数も10日以上75日におよんでおり、注入回数の増加とともに有効率も上昇している。われわれの用いたQの注入量は、これに比べると、抗腫瘍力価でみて、1/2量以下であり、また注入回数も10回と、薬剤量、注入回数ともに、直接、比較の対象ではない。

しかし、比較的少量と考えられる5mgでも著効例がみられたことから、Qのもつ移行上皮腫瘍に対する有効性は明らかである。したがって、注入量と注入回数を増加すれば、治療成績も向上するであろうと考えられる。

Q注入による全身的副作用は1例もなく、すべて局所的な副作用であったが、MMCの注入による膀胱炎は、注入を中止すれば、自然に治癒するが、Qの場合、強力な治療をおこなわないと、萎縮膀胱へ移行することはQの腔内注入のさい留意すべき点である。

今回のQ注入療法の成績を省みて、今後Qの膀胱壁よりの吸収の問題、さらに大量長期投与をおこなった場合の成績の向上の成否、併用薬剤による効果の増強、膀胱刺激症状寛和の対策などが、検討されるべきと考えられる。

結 語

1. 50例の膀胱移行上皮腫瘍にQ1回5~10mg計10回を膀胱内に注入した結果、腫瘍の完全消失4例、腫瘍の縮小25例、無効16例の成績を得た。他の4例は脱落例であった。
2. Carboquone注入による抗腫瘍作用は、low gradeの多発例によいという傾向がうかがわれたが、推計学的な有意差はなかった。
3. 副作用としては、局所的なものがすべてで、症例の10%にみられ、とくに膀胱萎縮を生じた症例が、3例あり注意を要する。今回の投与量では全身的な副作用はみられなかった。

文 献

- 1) Veenema, R. J.: J. Urol., **88**: 60, 1962.
- 2) 志田圭三・ほか: 臨泌, **21**: 1057, 1967.
- 3) Mishina, T. et al.: J. Urol., **114**: 217, 1975.
- 4) 新島端夫・ほか: 泌尿紀要, **21**: 273, 1975.
- 5) Arakawa, M. et al.: GANN, **61**: 485, 1970.
- 6) エスキノン文献集 No. 1, 三共KK, 1975.
- 7) 九州泌尿器科共同研究: 西日泌尿, **36**: 535, 1974.
- 8) 浅野美智雄: 臨床と研究, **52**: 308, 1975.

(1976年5月17日受付)