



TITLE:

# 進行膀胱癌に対する療法

AUTHOR(S):

池田, 達夫; 小松, 洋輔; 吉田, 修

---

CITATION:

池田, 達夫 ...[et al]. 進行膀胱癌に対する療法. 泌尿器科紀要 1978, 24(7): 553-556

ISSUE DATE:

1978-07

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/122236>

RIGHT:

## 進行膀胱癌に対する療法

——とくに化学療法および放射線との併用療法について——

京都大学医学部泌尿器科学教室（主任：吉田 修教授）

池 田 達 夫  
小 松 洋 輔  
吉 田 修COMBINED TREATMENT OF CHEMOTHERAPY AND  
IRRADIATION FOR ADVANCED BLADDER CARCINOMA

Tatsuo IKEDA, Yosuke KOMATZ and Osamu YOSHIDA

From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University

(Chairman: Prof. O. Yoshida, M. D.)

Three modalities of chemotherapy for advanced carcinoma of the bladder were presented with their clinical results.

1) FT-207 associated with radiation was applied for the cases in which further surgical treatment was aimed. FT-207 might act as a sensitizer to radiation thus reducing the total radiation dosis. The hazard at the surgery due to previous radiation might be lessened.

2) MFC therapy gave no clear cut clinical result. On this treatment, the side effects were enhanced.

3) Adriamicin was the most potent agent as a single agent. The cumulation toxicity, however, is remarkable. Further investigation must be done in order to localize the distribution of the drug preferably by means of adsorption by tissue.

## はじめに

進行膀胱癌は、広義には遠隔転移巣が認められなくても膀胱壁外への浸潤が強く、手術療法の適応とならないものを含み、狭義には転移を有し、もはや手術による根治性は望めない末期進行癌を指す。いずれにしてもその予後はきわめて不良であり、現在までに多くの治療法が試みられているが、治療成績を改善するところまで至っていない。根治的手術療法が適応でない場合、化学療法に期待がかけられるのは当然のことではあるが、進行膀胱癌に対する化学療法はきわめて困難な課題として残されている。

われわれは、1975年5月より1977年4月までに、京大泌尿器科において6例の進行膀胱癌ならびに2例の進行尿管癌に対し、化学療法あるいは放射線照射との併用療法をおこなった。その成績を報告し、若干の文

献的考察を加えたい。

## 治療方法と治療成績

## I. FT-207 と放射線の併用療法 (Table 1)

FT-207 400~1,200 mg を、連日経静脈的に投与するとともに、1回 200 rad・週6回の回転照射をおこなった。FT-207 の総投与量は 11.2~50.4 g、総照射線量は 4,000~5,400 rad であった。

3例ともに膀胱癌に対する直接効果が認められ、肉眼的な癌の消失を1例に、癌の縮少を2例に認めた。症例 S.M. は膀胱鏡的に癌の消失と、IVP による水腎症の改善所見、リンパ節転移に起因する下腿浮腫の消褪が約1カ月にわたり認められたが、肺転移巣への効果はなく全身衰弱をきたした。他の2例は、いずれも膀胱癌の縮少が認められ、TUR による切除をおこなったが、3カ月後には萎縮膀胱を呈し、尿路変向が

必要となった。リンパ節転移巣は不変であり、大腿浮腫が増悪した。

II. MFC 療法 (Table 2)

太田<sup>1)</sup>にしたがって full dosis を初めの2週は週2回投与し、その後週1回投与をおこなった。

症例 M. N. は他覚的に水腎症の改善を認めたが、肺転移巣は増大し、消化器症状と疼痛の増悪があり、白血球減少が著しくなったため MFC 療法継続が不可能となった。症例 Y. K. には自覚症状・他覚症状とも

に認めるべき効果はなく、むしろ副作用の出現のため継続治療は中断された。

III. Adriamycin (ADM) 療法 (Table 3)

Bonadonna ら<sup>2)</sup>は、ADM 0.4~0.8 mg/kg を a) 4日連日投与後3日休薬、週1~2回投与、b) 隔日に4~6回投与後3日休薬、週1~2回投与、c) 3日連日投与後4日休薬を2回繰り返す、週1~2回投与、d) ADM 0.4~0.6 mg/kg を3日連日投与後7日休薬を繰り返す投与、e) ADM 20~25 mg/kg を3日

Table 1. FT-207 と放射線の併用療法

| 症 例   | 年 齢 | 性 | 病 名             | 一 回 投 与 量                                    | 投 与 法            | 総投与量                | 効果・判定                 | 副 作 用 |
|-------|-----|---|-----------------|--|------------------|---------------------|-----------------------|-------|
| S. M. | 67  | M | 膀 胱 癌<br>肺 転 移  | FT-207 1,200 mg<br>Radiation 200 rad         | I. V.<br>回 転 照 射 | 42.0 g<br>5,400 rad | 水腎症改善<br>膀胱癌消失<br>0-C | 白血球減少 |
| I. S. | 65  | M | 膀 胱 癌<br>リンパ節転移 | FT-207 800 mg<br>Radiation 200 rad           | I. V.<br>回 転 照 射 | 50.4 g<br>4,600 rad | 膀胱癌縮少<br>0-B          | (-)   |
| T. K. | 65  | M | 膀 胱 癌<br>リンパ節転移 | FT-207 400 mg<br>800 mg<br>Radiation 200 rad | I. V.<br>回 転 照 射 | 11.2 g<br>4,000 rad | 膀胱癌縮少<br>0-B          | (-)   |

Table 2. MFC 療法

| 症 例   | 年 齢 | 性 | 病 名                      | 一 回 投 与 量  | 投 与 法                       | 総投与量  | 効果・判定        | 副 作 用                    |
|-------|-----|---|--------------------------|--|-----------------------------|---|--------------|--------------------------|
| M. N. | 52  | F | 膀 胱 癌<br>リンパ節転移<br>肺 転 移 | MFC<br>(5 Fu 500 mg<br>MMC 4 mg<br>CA 40 mg<br>ADM 15 mg<br>OK-432 | I. V.<br><br>I. V.<br>I. V. | 3,000 mg<br>24 mg<br>240 mg<br>90 mg<br>8.55 K.U. | 水腎症改善<br>0-A | 白血球減少<br>皮膚色素沈着<br>嘔気・嘔吐 |
| Y. K. | 48  | F | 尿 管 癌<br>リンパ節転移          | MFC<br>(5 Fu 500 mg<br>MMC 4 mg<br>CA 40 mg                        | I. V.                       | 5,000 mg<br>40 mg<br>400 mg                       | 0-0          | 白血球減少<br>血小板減少<br>嘔気・嘔吐  |

Table 3. ADM 療法

| 症 例   | 年 齢 | 性 | 病 名                      | 投 与 方 法  | 総投与量   | 投 与 法 | 効果・判定                                     | 副 作 用                           |
|-------|-----|---|--------------------------|--|--------|-------|---|---------------------------------|
| T. N. | 72  | M | 尿 管 癌<br>リンパ節転移<br>肝 転 移 | 20 mg 1日<br>休薬4日<br>10 mg 連日3日<br>休薬7日<br>10 mg 連日3日<br>休薬7日<br>20 mg 連日3日 | 140 mg | I. V. | 肝転移巣縮少<br>下疳浮腫消失<br>I-B                   | 脱 毛<br>口 内 炎<br>食 思 不 振         |
| R. S. | 57  | M | 膀 胱 癌<br>リンパ節転移<br>大腿骨転移 | 30 mg 連日3日<br>休薬7日<br>30 mg 連日3日<br>休薬7日<br>20 mg 連日3日                     | 240 mg | I. V. | 疼 痛 改 善<br>歩 行 可 能<br>I-A                 | 禿 食 思 不 振<br>嘔 嘔 嘔<br>白 血 球 減 少 |
| S. K. | 64  | M | 膀 胱 癌<br>リンパ節転移          | 30 mg 連日3日<br>休薬7日<br>30 mg 連日3日<br>休薬20日<br>20 mg 連日<br>休薬50日<br>30 mg 連日 | 330 mg | I. V. | 左鎖骨窩<br>リンパ節縮少<br>転移巣縮少<br>疼 痛 改 善<br>0-B | 禿 食 思 不 振<br>白 血 球 減 少          |

連日投与し、投与開始後 3 週休薬を繰り返すという 5 つの方法を試みている。われわれは、d 法に従い 90 mg/m<sup>2</sup> を 3 分割 3 日連続投与を 3 週ごとに繰り返すことを原則として、副作用とくに骨髄機能抑制の程度により休薬期間を延長して使用した。

症例 R.S. は、大腿骨転移による運動麻痺の消失と歩行機能の回復を他覚的に認め、初回投与 2 週後より右下肢痛の減退と、3 週目には疼痛の完全消失を自覚的に認めた。

症例 S.K. は、他覚的に左鎖骨窩リンパ節転移巣の有意な縮少を認めた。

症例 T.N. は、肝センチにおいて転移巣の縮少を認め、リンパ節転移に起因する下腿浮腫の軽減が認められた。

### 副作用

FT-207 と放射線の併用療法では萎縮膀胱が最大の副作用である。反面生化学的検査にはとくに異常なく、骨髄機能抑制も軽度である。後述するごとく、照射方法を二門照射より回転照射に変えてより、直腸への障害は全く認められていない。

MFC 療法では臨床効果を得る以前に、消化器症状が顕著となり、嘔気のため食事摂取が不可能となり、中心静脈栄養が必要となった。また骨髄機能抑制も早期より出現する。

Adriamycin 療法では臨床効果が速効性である反面、その蓄積性・遅延毒性による副作用として消化器症状・脱毛・骨髄機能抑制・口内炎が最も多く出現したが、Bonadonna ら<sup>3,4)</sup> が指摘する cardiotoxicity は認められなかった。

### 考察

進行膀胱癌に対する化学療法にあまり多くを期待することはできないが、Carter らの集計<sup>5)</sup>によると、単剤投与では ADM, 5-Fu に効果があると指摘している (Table 4)。

FT-207 は 5-Fu の masked compound として合成され、体内において活性化され抗腫瘍性を示すものであり、すでに多くの投与方法による詳細な治療効果の検討がなされている<sup>6-8)</sup>。岡田ら<sup>9)</sup> は、前立腺癌に対する FT-207 と放射線の併用療法の検討において、FT-207 を経静脈的に 1,000 mg 投与した際の血中濃度 43 mg/g、腫瘍内濃度 16 mcg/g を得ている。また、町田ら<sup>10)</sup> は、5-Fu の膀胱内注入と放射線の併用療法を 24 例におこない、浸潤性腫瘍の 27.5% に腫瘍の縮少を認めている。また二門照射と回転照射を比較した場

Table 4. Single agent activity in bladder cancer (Carter et al.<sup>5)</sup> より引用)

| Drug activity | Drug                 | No. responses/<br>No. evaluable<br>pts. | Response<br>rate (%) |
|---------------|----------------------|---|----------------------|
| ++            | Adriamycin           | 30/87                                   | 35                   |
| +             | 5-Fluorouracil       | 26/74                                   | 35                   |
|               | Mitomycin C          | 13/51                                   | 25                   |
| -             | None                 |   |                      |
| NE            | Cyclophosphamide     | 2/10                                    | —                    |
|               | Nitrogen mustard     | —                                       | —                    |
|               | Chlorambucil         | 0/10                                    | —                    |
|               | Melphalan            | —                                       | —                    |
|               | Busulfan             | —                                       | —                    |
|               | Methotrexate         | 4/11                                    | —                    |
|               | 6-Mercaptopurine     | —                                       | —                    |
|               | 6-Thioguanine        | —                                       | —                    |
|               | Cytosine arabinoside | —                                       | —                    |
|               | Vincristine          | —                                       | —                    |
|               | Vinblastine          | —                                       | —                    |
|               | Actinomycin D        | —                                       | —                    |
|               | Mithramycin          | —                                       | —                    |
|               | Daunomycin           | —                                       | —                    |
|               | Bleomycin            | —                                       | —                    |
|               | BCNU                 | —                                       | —                    |
|               | CCNU                 | —                                       | —                    |
|               | Methyl CCNU          | —                                       | —                    |
|               | Streptozotocin       | —                                       | —                    |
|               | DTIC                 | 0/7                                     | —                    |
|               | Hexamethylmelamine   | 3/10                                    | —                    |
|               | Dibromodulcitol      | 0/4                                     | —                    |
|               | Hydroxyurea          | 4/7                                     | —                    |
|               | Procabazine          | 1/3                                     | —                    |
|               | L-asparaginase       | —                                       | —                    |
|               | Dibromomannitol      | —                                       | —                    |
|               | 5-Azacytidine        | —                                       | —                    |

合、治療効果の点では差異を認めなかったが、全症例中 33.3% に放射線直腸炎を認めており、これらは全て二門照射をおこなった症例であったと述べている。しかしこの際 1 回の照射量に問題があり、軽々しく回転照射の有意性を論議できないが、直腸炎に対する防禦法として回転照射が有効であることは指摘できると考える。われわれは、FT-207 の全身投与と放射線の併用療法を、進行膀胱癌に用いたが、膀胱癌に対する直接効果は認められても、転移巣に対する効果は期待できず、これに起因する自覚症状の改善がないため 0-B 以上の結果は得られるに至っていない。この治療法は浸潤性腫瘍の stage をより低める目的で放射線療法に

際し、活性化された FT-207 を放射線増感剤として用いたものであり、手術療法へ移行せしめる可能性のある広義の進行膀胱癌に応用することが望ましいと考える。

多剤併用療法としての MFC 療法<sup>11)</sup>は、主として消化器癌に用いられている<sup>11,12)</sup>。MFC 療法を構成する三剤が、いずれも骨髄機能抑制と消化器症状の強い副作用をもち、併用によって副作用がさらに増幅され、安全性の点より投与間隔に問題が残る。すなわち臨床効果の発現以前に副作用が先行し、正常造血細胞の回復までに相当期間の休業期間を必要とし、消化器症状の強い副作用は患者の全身状態の悪化を増長する恐れもある。胃癌において FT-207 内服単独療法でも多剤併用療法に匹敵する効果を示すという報告もあり<sup>14)</sup>、われわれはわずか2例に MFC 療法を試みただけではあるが、進行膀胱癌への応用には効果発現をみる以前の副作用の対応に苦慮し、いま一步積極的な取組みに逡巡している。

ADM は細胞核に取り込まれ、細胞分裂を阻害し DNA および RNA 合成を阻害する<sup>1,15)</sup>。藤田<sup>16)</sup>は本剤の組織吸着性が強く、抗腫瘍スペクトラムが広いことを報告している。この利点は、一方では ADM の排泄遅延、組織内長時間貯留による蓄積毒性を強く発現する因となり<sup>16,17)</sup>、本剤をいかに副作用を少なくして使用するかが今後の問題となっている。

Gottlieb<sup>18)</sup> は、膀胱癌に対する ADM の有効率が 28% (26/93) あることを集計しており、膀胱癌に対する単独使用剤として最も有効なものであることを指摘している。われわれの3例についても、原発巣・転移巣ともに ADM の効果を認めることができたが、効果の持続は短期間であり、全身投与における副作用の発現期間よりみて、投与期間の改善と全身投与に代わる投与方法、たとえば胸腔内投与・動脈内注入・リンパ節内注入などの組織吸着性の利点を応用した方法が活用されるべきであろう。

### おわりに

進行膀胱癌に対して用いた三種類の化学療法について、われわれの経験を述べた。症例数が少ないので、結論を述べるには至っていないが、次のごとく要約することができよう。

①FT-207 と放射線の併用療法は、広義の進行膀胱癌に用い、浸潤度をより低くして手術療法が可能となる症例に適応し、活性化された FT-207 を放射線増感剤として用いることにより、手術療法の弊害となる照射線量の減少が目的となる。

②MFC 療法は、副作用の発現が増強される点に問題があり、われわれの症例では明確な臨床効果を得られなかった。

③ADM 療法は、単独使用剤として最も有効なものである。しかし体内蓄積毒性を強く発現するため、今後は組織吸着性を利用した局所投与方法の研究、開発が必要と考える。

### 文 献

- 1) 太田和雄：最新医学，28：881，1973.
- 2) Bonadonna, G. et al.: *Cancer Res.*, **30**: 2,572, 1970.
- 3) Bonadonna, G. et al.: *Brit. Med. J.* **3**: 503, 1969.
- 4) Bonadonna, G. et al.: *Comunicazione al X Congresso Internazionale del Cancro-Houston maggio*. 1970.
- 5) Carter, K. et al.: *Cancer*, **36**: 729, 1975.
- 6) 近田干尋・ほか：医療，29：612，1975.
- 7) 服部隆延・ほか：癌の臨床，19：50，1973.
- 8) 伊藤一二・ほか：癌の臨床，10：412，1964.
- 9) 岡田謙一郎・ほか：癌と化学療法，33：53，1977.
- 10) 町田修三・ほか：日本臨床，34：51，1977.
- 11) 星野 章・ほか：第17回日本化学療法学会総会，1969.
- 12) 星野 章・ほか：医学のあゆみ，85：121，1973.
- 13) 太田和雄・ほか：総合臨床，20：1,368，1971.
- 14) 原 義雄・ほか：癌の臨床，21：1,057，1975.
- 15) 根岸嗣治・ほか：薬学雑誌，93：1,498，1973.
- 16) 藤田 浩：総合臨床，20：1,350，1971.
- 17) 北浦皓三・ほか：*Jap. J. Antibiotics*, **25**: 65, 1972.
- 18) Gottlieb, J. A.: *The American experience*, 8th, *Internat. Congr. chemother., Abstracts C*, Athens, 1973.

(1978年5月19日受付)