

## 奈良医大泌尿器科における進行膀胱癌の治療成績

奈良県立医科大学泌尿器科学教室（主任：岡島英五郎教授）

平 松 侃  
本 宮 善 恢  
馬 場 谷 勝 廣  
岡 島 英 五 郎IMMUNO-CHEMOTHERAPY FOR ADVANCED CANCER OF  
THE URINARY BLADDER IN THE DEPARTMENT OF  
UROLOGY, NARA MEDICAL UNIVERSITYTadashi HIRAMATSU, Yoshihiro MOTOMIYA, Katsuhiko BABAYA  
and Eigoro OKAJIMA*From the Department of Urology, Nara Medical University  
(Director: Prof. E. Okajima M. D.)*

Since 1962, 35 cases of advanced cancer of the urinary bladder were treated with immuno-chemotherapy.

The patients in whom these therapy was discontinued because of marked side effects were excluded from this report. Single or combined administration with chromomycin A<sub>3</sub>, cyclophosphamide, mitomycin C, 5-fluorouracil, 1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil, adriamycin and OK-432 were examined. Intravenous, intraarterial, oral and transrectal administration were performed, otherwise cases given intracavitary were excluded from this report.

According to the criteria by Karnofsky, 35 cases were classified as follows 17 cases of 0-0, 6 cases of 0-A, 5 cases of 0-B, 4 cases of 0-C and 3 cases of I-A. Cases of combined administration with mitomycin C, 1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil, adriamycin and OK-432 showed relatively effective results.

## 緒 言

膀胱癌の治療に際して low grade, low stage のものと high grade, high stage の進行癌ではその治療法は異なり, low grade, low stage の乳頭状膀胱癌の場合には多中心性に発生するものが多く, 膀胱保存的治療をおこなった後, その再発に対し種々の局所的化学療法をおこなうことによって, すぐれた再発予防効果のあることが数多く報告されている. 一方根治的手術の不可能な進行膀胱癌の場合には特異的に有効な制癌剤もなく, 化学療法が有効な一部の固型癌を除いた多くの固型癌と同様に種々の化学療法剤の単独または多剤併用療法と放射線療法などの併用療法などいろいろの治療方法がおこなわれている現状である. しかし膀胱

癌に対して臨床的に効果の認められるものは adriamycin, 5-fluorouracil および mitomycin C などにすぎず, そのほかの抗癌剤はもちろんのこと有効な多剤併用療法も確立されておらず, 進行膀胱癌の予後はきわめて不良で悲観的である.

われわれは1962年以降末期進行膀胱癌症例に種々の化学療法および免疫療法をおこなってきたので, その結果を報告し反省するとともに進行膀胱癌の治療の開発の糧にしたい.

## 対 象 症 例

対象症例は1962年から1977年末までの奈良県立医科大学泌尿器科において入院治療した末期膀胱癌患者91例のうち化学療法および免疫療法を施行した35例であ

る。ただし副作用のため、ある程度効果が期待できる期間または投与量まで治療できなかつた症例は集計から除外した。また膀胱内注入療法のみ施行した症例も除外し、全身投与に膀胱内注入療法を併用しても局所注入の影響は考慮に入れなかつた。35例のうち23例に<sup>60</sup>Co,  $\beta$ -tron および Liniac 照射を併用した。

### 使用薬剤、投与量および投与方法

- (1) Chromomycin A<sup>3</sup>(CHRM): 0.5 mg/day 静脈内連日投与。
- (2) Cyclophosphamide (CPM): 100 mg/day 静脈内連日投与。
- (3) Mitomycin C (MMC): 4~6 mg/day 静脈内週2日投与。1 mg/kg B. W. 静脈内 one shot 投与。0.5 mg/kg B. W. 骨盤動脈造影後カテーテルより患側腸骨動脈内 one shot 投与。10~30 mg 術中内腸骨動脈内結紮ののち one shot 注入。
- (4) 5-Fluorouracil (5-Fu): 250 mg/day 静脈内連日投与。
- (5) 1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil (FT-207): 800~1,000 mg/day 静脈内連日投与。400~800 mg/day 経口連日投与。750, 1,000 mg/day 直腸内(坐剤)連日投与。
- (6) Adriamycin (ADM): 10~30 mg/day 静脈内へ2週間に3日連続投与。
- (7) OK-432: 2~3 KE/2~3 days 筋注。

### 効果判定

治療効果は Karnofsky<sup>17)</sup>の判定基準にしたがって判定した。ただし副作用については検討していない。

### 治療成績

I 単独投与群22例 (Table 1).

#### (1) CHRM 投与症例

投与例は3例で、そのうち1例は放射線療法を併用した。その治療効果は全例0-0であった。

#### (2) CPM 投与症例

投与例は1例で放射線療法を併用したが、その効果は0-0であった。

#### (3) MMC 投与症例

投与例は10例と各種制癌剤投与症例中もっとも多く、そのうち7例に放射線療法を併用した。その効果は0-0が3例、0-Aが2例、0-Bが3例、0-Cが1例、I-Aが1例であった。

#### (4) 5-Fu および FT-207 投与症例

投与例は5例で全例放射線療法を併用した。その効果は0-0が3例、0-Aが2例であった。

#### (5) OK-432 投与症例

投与例は3例で、放射線療法は全例とも施行しなかつた。その効果は0-0が2例、0-Aが1例であった。

以上単独投与群を総括すると、22例中0-0が12例、0-Aが5例、0-Bが3例、0-Cが1例、I-Aが1例であり、MMC投与群に比較的有效例が認められたにすぎない。

II 多剤併用投与群13例 (Table 2).

#### (1) CHRM+MMC 投与症例

投与例は1例で放射線療法を併用したが、その効果は0-0であった。

#### (2) FT-207+MMC 投与症例

投与例は1例で放射線療法を併用したが、その効果は0-0であった。

#### (3) FT-207+ADM 投与症例

投与例は1例で放射線療法を併用したが、その効果は0-0であった。

#### (4) MMC+OK-432 投与症例

投与例は1例で放射線療法を併用したが、その効果は0-Bであった。

#### (5) FT-207+OK-432 投与症例

Table 1. Effects of chemotherapy and immunotherapy for advanced cancer of the urinary bladder.

| Drugs          | No. of patients | Response     |             |             |             |             |
|----------------|-----------------|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|                |                 | 0-0          | 0-A         | 0-B         | 0-C         | I-A         |
| CHRM           | 3(1)            | 3(1)         |             |             |             |             |
| CPM            | 1(1)            | 1(1)         |             |             |             |             |
| MMC            | 10(7)           | 3(2)         | 2(1)        | 3(2)        | 1(1)        | 1(1)        |
| 5-Fu or FT-207 | 5(5)            | 3(3)         | 2(2)        |             |             |             |
| OK-432         | 3               | 2            | 1           |             |             |             |
| <b>Total</b>   | <b>22(14)</b>   | <b>12(7)</b> | <b>5(3)</b> | <b>3(2)</b> | <b>1(1)</b> | <b>1(1)</b> |

( ): Combined with radiotherapy

投与例は4例で、そのうち2例に放射線療法を併用した。その効果は0-0が1例、0-Bが1例、0-Cが1例、I-Aが1例であった。

(6) CPM+FT-207+OK-432 投与症例

投与例は1例で放射線療法を併用したが、その効果は0-0であった。

(7) FT-207+ADM+OK-432 投与症例

投与例は2例で、そのうち1例に放射線療法を併用したが、その効果は0-Aが1例、0-Cが1例であった。

(8) FT-207+MMC+ADM+OK-432 投与症例

投与例は1例で放射線療法を併用しなかったが、その効果はI-Aで、本症例について下記にのべる。

以上多剤併用投与群を総括すると、13例中0-0が5例、0-Aが1例、0-Bが2例、0-Cが3例、I-Aが2例で、OK-432併用の免疫化学療法施行例に比較的有效と考えられる症例が10例中5例にみられた。

症 例

FT-207+MMC+ADM+OK-432 併用例で I-A と判定した症例につきその臨床経過を報告する (Fig. 1).

症例：64才，男，皮革品製造業，主訴は肉眼的血尿。1977年5月始め肉眼的血尿に気づき，断続するので，同年5月26日当科受診。初診時膀胱鏡検査にて母指頭大の腫瘍を左側壁に2個認めた。同年6月15日入院。骨盤動脈造影にてB<sub>1</sub>～B<sub>2</sub>の診断であり，造影終了後カテーテルから左内腸骨動脈内へMMC 20 mg を注入した。注入1週間後の膀胱鏡検査で腫瘍表面は壊死組織でおおわれていた。<sup>99m</sup>Tc-phytateによる肝シンチグラムおよび肝動脈造影にて転移性肝腫瘍の所見が得られ，胸部レ線撮影にて肺腫瘍と考えられる所見が

認められたので，同年6月21日に生検を兼ねてTUR-Btを施行した。切除標本の組織学的所見は移行上皮癌 grade III, stage B<sub>1</sub> 以上であった。6月28日よりOK-432を隔日筋注，FT-207 800 mg/day 連日静脈内投与，ADM 20 mg/day を3日間連続静脈内投与で11日休業による投与方法で3者併用免疫化学療法を開始した。副作用としてOK-432は筋注後の発熱，疼痛を認めたが2KEに減量し軽減している。FT-207は胃腸症状が出るたびに休業または投与方法を変更した。さらにADMの影響とみられる脱毛は高度にみられたが，心電図にては異常所見は認められなかった。投与後4カ月目ごろに白血球減少(2,000/mm<sup>3</sup>)がみられたが，FT-207，ADM投与を2週間休業し回復したので治療を再開し，その後も一度白血球が減少したが休業によって速やかに回復している。免疫化学療法施行6カ月で肺腫瘍はレ線学的に増大傾向はなく，肝シンチグラム，肝動脈造影にて肝腫瘍も全く増大傾向は認められない。一方膀胱鏡的にTUR後，腫瘍の異所性ならびに局所性再発はなく，Karnofskyの效果判定基準によるI-Aと判定した。

考 察

癌患者の予後は癌の浸潤と転移によって左右されるものであり，癌の治療においては根治的治療は外科的手術を主とし，放射線療法，化学療法および免疫療法などの補助療法によってその浸潤や転移を抑制する努力がおこなわれている。そして全身的治療方法としては癌細胞の cell kill を目的とした化学療法が重要で，また宿主の免疫賦活などの免疫療法も必要であることはいままでもない。現在白血病，悪性リンパ腫，陰茎癌や皮膚癌などの扁平上皮癌，絨毛癌，胎児性睾丸腫瘍，Wilms腫瘍などの一部固型癌に対しては化学療法

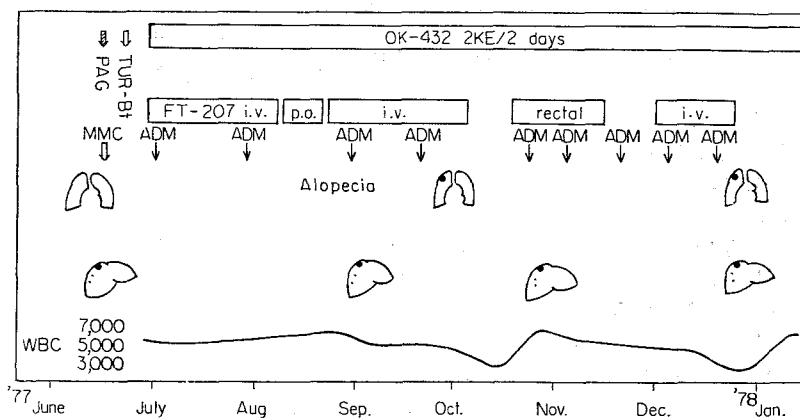


Fig. 1. Clinical course of a case of advanced bladder cancer treated with combined immunochemotherapy (FT-207+MMC+ADM+OK-432)

によって根治的効果に近い成績が得られているが、その多くは若年者に発生した増殖速度の速い腫瘍であり、これに対して増殖速度の遅い多くの固型癌では化学療法の効果はよくない。したがって化学療法の治療効果をも高めるために薬剤の生化学的作用機序、細胞周期上の作用時期、薬剤の濃度、作用時間などの特性を考慮に入れ、また相乗効果を得るために種々の薬剤の選択によって MF<sup>23,32)</sup>, METT<sup>22,32)</sup>, FAMT<sup>10)</sup>, FOBEM<sup>8,9,18)</sup>, METVFC<sup>22,32)</sup> などの2~6種の化学療法剤を併用する多剤併用療法が臨床的に検討されているが、いまだ根治的効果が得られるまでには至っていない。

進行膀胱癌の化学療法剤に関しては単独投与により評価できるものは5-Fu, MMC, ADMの三者のみで、その他 CPM, methotrexate, chlorambucil, hexamethylmelamineなどが使用されているにすぎず、そのほかの既存の多くの抗癌剤の膀胱癌に対する効果の検討はなされていない現状である<sup>1)</sup>。膀胱癌に対する5-Fu<sup>4,21,36)</sup>, MMC<sup>3,33)</sup>, ADM<sup>28,35)</sup>の単独療法は古くからおこなわれてきた治療方法で、また5-Fu<sup>24-26)</sup>, やMMC<sup>11,12,27)</sup>の局所動脈内持続注入療法も諸家によって試みられ、これらの薬剤の膀胱癌に対する有効性を示す結果が得られている。またFT-207<sup>18)</sup>およびADM<sup>20)</sup>についても膀胱癌に対して効果のあることが報告されている。

われわれは抗癌剤の単独投与としてはCHRM, CPM, MMC, 5-FuおよびFT-207を使用し、MMCに関して少数例であるが骨盤動脈造影時に内腸骨動脈内にMMC 0.5 mg/kg of body weightをone shotに注入して、膀胱内小腫瘍が脱落し、注入後45日間転移の増大を認めなかった症例も経験しており、大量

one shot投与ではあるが膀胱癌に対するMMCの有効性を示唆する結果と考える。骨盤動脈造影時にMMC 0.5 mg/kg of body weightのone shot投与は副作用もほとんどなく、stage T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>の腫瘍においては注入後1~2週間位の経過で腫瘍表面の壊死や脱落の認められるものもみられる<sup>30)</sup>。われわれ<sup>29)</sup>はFT-207がBBNによるラットの膀胱腫瘍発生に対して抑制効果のあることを報告したが、今回の進行膀胱癌に5-FuやFT-207を単独投与した結果は症例数も少ないためか有効例は得られなかった。

一方膀胱癌に対する多剤併用療法についてはADM+CPM<sup>19)</sup>, FAMT<sup>10,15)</sup>, MFC<sup>15)</sup>, necarcinostatine+methotrexate+MMC+CHRM+vincristine+FT-207+OK-432<sup>16)</sup>, FOBEM<sup>17)</sup>などが報告されており、それぞれの薬剤の単独治療よりも併用療法の方がすぐれているとの報告が多いが、末期膀胱癌の進行を止めることは困難なようである。

宿主の免疫能賦活剤としてBCG<sup>14)</sup>, CWS<sup>37)</sup>, OK-432<sup>6,13)</sup>, PSK<sup>5,31,34)</sup>およびlentinan<sup>2)</sup>など多くのものが開発され臨床応用されているが、いずれも非特異的免疫賦活剤であり、これらの薬剤の直接抗腫瘍効果、宿主の免疫反応を介しての抗腫瘍効果、癌細胞の抗原性の増強などを期待して化学療法剤と併用することによってさらにその相乗効果を得ようとするものであって最近免疫化学療法が注目されてきている。われわれもOK-432とADM, FT-207または三者併用などの免疫化学療法をおこなった症例において、一部はさらに放射線療法を併用しているがTable 2に示すごとく比較的有効例が10例中5例にみられ、その有効性を示唆する結果と考える。

Table 2. Effects of combination chemotherapy and immunotherapy for advanced cancer of the urinary bladder.

| Drugs                    | No. of patients | Response |      |      |      |     |
|--------------------------|-----------------|----------|------|------|------|-----|
|                          |                 | 0-0      | 0-A  | 0-B  | 0-C  | I-A |
| CHRM, MMC                | 1(1)            | 1(1)     |      |      |      |     |
| MMC, FT-207              | 1(1)            | 1(1)     |      |      |      |     |
| FT-207, ADM              | 1(1)            | 1(1)     |      |      |      |     |
| MMC, OK-432              | 1(1)            |          |      |      | 1(1) |     |
| ADM, OK-432              | 1(1)            |          |      | 1(1) |      |     |
| FT-207, OK-432           | 4(2)            | 1        |      | 1(1) | 1(1) | 1   |
| CPM, FT-207, OK-432      | 1(1)            | 1(1)     |      |      |      |     |
| FT-207, ADM, OK-432      | 2(1)            |          | 1(1) |      | 1    |     |
| MMC, FT-207, ADM, OK-432 | 1               |          |      |      |      | 1   |
| Total                    | 13(9)           | 5(4)     | 1(1) | 2(2) | 3(2) | 2   |

( ): Combined with radiotherapy

強力な化学療法をおこなう場合に副作用ことに骨髄抑制などの致命的副作用の出現が治療の妨げとなり、しばしば治療を中断せざるをえないことがある。しかしわれわれの経験では少数例ではあるが OK-432 を併用した免疫化学療法において制癌剤の副作用である骨髄機能抑制の発現が軽く、長期間の化学療法の維持が可能であった症例がある。

以上のごとく進行膀胱癌の化学療法はいまだ確立されたものはなく、免疫療法を含めて延命効果のみならず根治的治療をめざして既存の化学療法剤の選択に関する積極的な検討、さらには膀胱癌に対する特異的化療剤の開発が望まれるものである。

### 結 語

1962年以降の進行膀胱癌症例について化学療法、免疫療法を施行した35症例について検討した。

その結果単独投与では MMC が最も有効と考えられ、多剤併用投与では MMC, FT-207, ADM および OK-432 などを併用した免疫化学療法施行例に有効性が認められた。しかし有効例といえども予後は悲観的なもので、今後の検討が待たれる。

### 文 献

- 1) Carter, S. K. and Wasserman, T. H.: *Cancer*, **36**: 729, 1975.
- 2) Chihara, G., et al.: *Cancer Res.*, **30**: 2,776, 1970.
- 3) Early, K., et al.: *Cancer*, **31**: 1,150, 1973.
- 4) Glenn, J., et al.: *Cancer Chemother. Rep.*, **27**: 67, 1963.
- 5) 伊藤一二：癌と化学療法, **4**: 425, 1977.
- 6) 伊藤新一郎・ほか：癌と化学療法, **4**: 839, 1977.
- 7) Karnofsky, D. A.: *Clin. Pharmacol. Ther.*, **2**: 709, 1961.
- 8) 木村郁郎・ほか：癌と化学療法, **2**: 655, 1975.
- 9) 木村郁郎：癌と化学療法, **2**: 21, 1975.

- 10) 木村禧代二：癌の臨床, **14**: 184, 1968.
- 11) Klopp, C. T., et al.: *Ann. Surg.*, **132**: 811, 1950.
- 12) Klopp, C. T., et al.: *Cancer Res.*, **10**: 299, 1950.
- 13) 黒川利雄・ほか：癌の臨床, **15**: 1,056, 1969.
- 14) Mathé, G., et al.: *Lancet*, **i**: 697, 1969.
- 15) 松本恵一・ほか：臨泌, **31**: 135, 1977.
- 16) 松本恵一・ほか：第15回日癌治抄録集, 173, 1977.
- 17) 松村陽右・朝日俊彦：西日泌尿, **38**: 213, 1976.
- 18) 松村陽右・ほか：癌と化学療法, **3**: 556, 1976.
- 19) Merrin, C., et al.: *J. Urol.*, **114**: 884, 1975.
- 20) Middleman, E., et al.: *Cancer*, **28**: 844, 1971.
- 21) Moore, G., et al.: *Cancer Chemother. Rep.*, **52**: 641, 1968.
- 22) 村上 稔：癌と化学療法, **3**: 883, 1976.
- 23) 中尾 巧・ほか：癌と化学療法, **2**: 377, 1975.
- 24) Nevin, J. E., et al.: *Cancer*, **31**: 138, 1973.
- 25) Nevin, J. E., et al.: *J. Urol.*, **112**: 752, 1974.
- 26) Nevin, J. E. and Hoffman, A. A.: *Am. J. Surg.*, **130**: 544, 1975.
- 27) Ogata, J., et al.: *J. Urol.*, **110**: 667, 1973.
- 28) 小川一誠：日癌治, **10**: 147, 1975.
- 29) 岡島英五郎・ほか：癌と化学療法, **4**: 115, 1977.
- 30) 岡島英五郎・ほか：日本臨床, **35**: 187, 1977.
- 31) 太田和雄：癌と化学療法, **2**: 139, 1975.
- 32) 太田和雄：癌の化学療法—合併療法, 癌と化学療法社, 東京, 1976.
- 33) Pavone-Macaluso, M.: *Br. J. Urol.*, **43**: 701, 1971.
- 34) 沢井公和・ほか：日癌治, **12**: 328, 1977.
- 35) 下山 孝・ほか：日癌治, **9**: 153, 1974.
- 36) Wilson, W. L.: *Cancer*, **13**: 1,230, 1960.
- 37) Yamamura, Y., et al.: *Gann*, **66**: 355, 1975.

(1978年5月19日受付)

訂正 Fig. 1. 当初からすでに右上肺野に転移巣が存在していました。この印が抜けています。