

## 膀胱腫瘍に対するカルバジールキノン (エスキノン) の膀胱内注入療法

名古屋大学医学部付属病院泌尿器科

荻 須 文 一

### INTRAVESICAL INSTILLATION THERAPY FOR TUMOR OF THE BLADDER

Bunichi OGISU

*From the Department of Urology, Nagoya University School of Medicine*

Intravesical instillation of carbazilquinone (Esquinone) or its lyophilized agent, CS 310-7, was attempted and the following results were obtained.

- 1) Out of 29 cases, one responded remarkably, 9 well, and 15 none. The effective cases, therefore, occupied 34.5%.
- 2) The tumors which responded were mostly within the size of walnut.
- 3) The cases treated with CS 310-7 responded better (57.1%) and the vesical irritability was observed only in one out of 7 cases (14.3%).

#### 序

膀胱腫瘍に対する膀胱内注入療法は、Jones ら<sup>1)</sup>の thio-TEPA 使用に始まり以後多数の報告を見る<sup>2~15)</sup>。本邦では多くの mitomycin C の報告<sup>16~19)</sup>があり、非浸潤性、多発傾向に有効といわれる。Vecnema は thio-TEPA を用い約65%に有効であり、特に再発をくりかえす表在性腫瘍の予防に有効と述べている。

著者は今回カルバジールキノン (エスキノン、以下 CQ) およびその凍結乾燥剤である CS 310-7 を用い、膀胱内注入療法に関する若干の経験をし、その治療効果および適応について文献的考察を加えながら報告する。

#### 対 象

1977年1月から1978年5月における名古屋大学付属病院およびその関連病院泌尿器科の膀胱腫瘍患者を対象とした。

#### 方 法

CQ は1回1mg から5mg を、週1回、2回、3回、または2週間に1回注入し、CS310-7 は1回5mg を連日注入した。膀胱内注入時間は全例1時間とし

た。効果判定は膀胱鏡観察により、腫瘍の完全消失を著効とし、完全消失はないが腫瘍の部分的壊死、縮小のみられた例を有効とし、全く変化のみられなかった例を無効とした。著効と有効の総和の割合を有効率とした。

#### 結 果

CQ については、29症例に膀胱内注入療法を施行し、著効1例、有効9例、無効15例、不明4例であった。有効率は34.5%であった (Table 1)。CS310-7 は7症例に膀胱内注入療法を施行し、著効1例、有効3例、無効3例で有効率は57.1%であった (Table 2)。

以下 CQ の各条件における直接効果について述べる。

年齢別有効率は (Table 3) に示すごとく、ばらつきが多い。

性差別に、男性症例の有効率は29.2%で女性は60%であった (Table 4)。

(Table 5-1) に示すように、腫瘍形態と直接効果は、多発性と孤立性においてその有効率はほとんど差がなく、乳頭状か非乳頭状かについても同様であった (Table 5-2)。

Table 1. CQ 注入群 (注入時間：1時間)

No.	症 例	年 齢	性	効果判定	総合判定	腫 瘍 型			併用薬剤	エスキノロン 注 入 量 (mg)	注 入 間 隔 (/週)	総 量 (mg)	膀 注 後 併 用 療 法	組織診断	副作用
						形 態	大 き さ	場 所							
1	H.S.	59	男	腫瘍縮少	有 効	多発性, P	くるみ大	後壁, 内尿道口	なし	4	2~3	160	Total cystec +Ileal conduct	CCT G II~III	膀胱刺激
2	Y.R.	68	女	〃	〃	〃	小指頭大	後壁, 後三角部	〃	5	1	10	TUR-Bt	?	なし
3	Y.M.	53	男	再発防止	〃	孤立性, P	くるみ大	左尿管口付近	〃	4	2	40	〃	?	〃
4	N.M.	65	男	腫瘍縮少	〃	多発性, non-p	小指頭大	左尿管口付近	消炎鎮痛 グルカロン	5	3	40	TUE	G II	〃
5	S.S.	82	男	腫瘍不変	無 効	孤立性, non-p	鶏卵大以上	内尿道口	血栓溶解剤	2	2	6	?	?	〃
6	I.T.	62	男	〃	〃	多発性, non-p	米粒大	後 壁	なし	5	2	40	TUE	?	膀胱刺激
7	H.G.	66	男	?	?	孤立性, P	ゴルフボール 大	〃	〃	2	1	8	?	?	なし
8	S.M.	69	女	腫瘍不変	無 効	孤立性, non-p	くるみ大	内尿道口	〃	2	1	6	TUE-Bt	?	〃
9	Y.K.	29	女	〃	〃	孤立性, P	小指頭大	右尿管口付近	〃	4	3	20	TUE-Bt	G II	〃
10	N.T.	51	男	?	?	〃	くるみ大	〃	〃	4	1	4	TUR+TUE	G II	〃
11	T.Y.	71	男	腫瘍不変	無 効	多発性, non-p	ゴルフボール 大	後三角部, 内尿 道口	〃	4	1	16	両側尿管皮フ 瘻術	?	〃
12	N.M.	64	男	〃	〃	〃	鶏卵大以上	内尿道口	〃	4	2	132	なし	?	膀胱刺激
13	N.M.	72	男	〃	〃	孤立性, 〃	鶏 卵 大	〃	〃	4	2	40	右尿管皮フ瘻 術	?	なし
14	T.I.	56	男	〃	〃	孤立性, P	小指頭大	右尿管口付近	〃	4	2	16	TUR-Bt	G I~II	〃
15	W.T.	66	男	腫瘍増悪	〃	多発性, non-p	〃	後 壁	〃	5	2	50	TUR-Bt	?	〃
16	Y.N.	39	男	腫瘍不変	〃	〃	ゴルフボール 大	内尿道口	消炎鎮痛 グルカロン	2	1	12	TUE 2回 TUR 1回	乳 頭 腫	〃
17	H.S.	72	男	〃	〃	孤立性, 〃	米粒大	後 壁	なし	4	3	40	TUR-Bt	G II	〃
18	U.T.	48	男	〃	〃	多発性, non-p	ゴルフボール 大	後三角部 後壁 内尿道口	〃	2	2	10	Total cystec + Ileal conduct	G IV	〃
19	O.K.	66	男	再発防止	著 効	孤立性, 〃	くるみ大	内尿道口	血栓溶解剤	2	1	30	Partial cystec	G II~III	〃
20	T.S.	64	男	腫瘍不変	無 効	〃	小指頭大	尿道口付近	なし	2	1	38	TUE	?	〃

21	W.S.	68	男	〃	〃	〃	, P	米 粒 大	左尿管口付近	ステロイド (オルガド ロン)	4	3	100	TUR-Bt	?	〃	
22	H.S.	65	男	尿道への 浸潤防止	?	多発性,	non -p	鶏卵大以上	内尿道口	なし	1	1	1	Total cystec	G II	〃	
23	S.K.	42	男	?	?	〃	, P	小 指 頭 大	後 壁	血栓溶解剤	5	3	50	?	?	〃	
24	T.M.	25	男	腫瘍縮少	有	効	多発性,	P	〃	後 壁	なし	4	3	40	TUE	?	膀胱刺激
25	D.M.	33	男	〃	〃	孤立性,	P	〃	後 壁	〃	4	2	20	腫瘍粘膜下 切除術	?	〃	
26	K.H.	60	女	〃	〃	〃	, non -p	くるみ大	後三角部	ステロイド	4	3	40	Total cystec	G III~IV	膀胱萎縮 膀胱刺激	
27	Y.U.	67	男	〃	〃	〃	〃	小 指 頭 大	〃	〃	4	3	40	Partial cystec	G III		
28	T.Y.	63	女	再発防止	〃	〃	〃	〃	後 壁	なし	4	1	40	Total cystec + cutaneous	G III	〃	
29	N.M.	44	男	腫瘍不変	無	効	多発性,	〃	鶏卵大以上	内尿道口 及三角部	なし	4	2	40	Total cystec + Ileal conduct	G II	なし

\* P: papillary tumor  
non-p: non papillary tumor

Table 2. CS-310-7 (CQ (凍結乾燥剤) 注入群 (注入時間: 1時間)

No.	症 例	年 齢	性	効 判	果 定	総 判	合 定	腫 瘍 型			併 用 剤	注 入 量	注 入 間 隔	総 量	併 用 療 法	組 織 診 断	副 作 用	
								形 態	大 き さ	場 所								
1	M.N.	79	男	不	変	無	効	多 有 發 性	性 性	米 粒 大	後 壁	無	5	連 日	50		無	
2	N.O.	69	女	腫 縮	瘍 少	有	効	多 有 發 性	性 性	米 粒 大 ~ 小 指 頭 大	全 壁	無	5	連 日	50	TUR-Bt	無	
3	I.M.	57	男	腫 消	瘍 失	著	効	孤 立 性	性 性	粟 粒 大	頂 部	無	5	連 日	50		乳 頭 腫 膀胱刺激	
4	E.K.	54	男	腫 縮	瘍 少	有	効	孤 立 性	性 性	米 粒 大	左 尿 管 口 付 近	無	5	連 日	50	TUR	TCC G I ~ II	無
5	S.N.	58	男	表 面 壊 死		有	効	孤 立 性	性 性	小 指 頭 大	左 尿 管 口 付 近	無	5	連 日	50	TUR-Bt	TCC G I	無
6	H.A.	69	男	不	変	無	効	多 有 發 性	性 性	小 指 頭 大 ~ くるみ 大	内 尿 道 口 お よ び 三 角 部	無	5	連 日	35	ホルマリン 固 定	TCC G II	無
7	T.I.	50	男	不	変	無	効	孤 立 性	性 性	米 粒 大	左 尿 管 口 付 近	無	5	連 日	25	TCC-Bt	TCC	無

Table 3. 年齢と直接効果

年齢	症例数	著効	有効	無効	不明	有効率(%)
20~29	2		1	1		50
30~39	2		1	1		50
40~49	3			2	1	0
50~59	3		1	1	1	33.3
60~69	14	1	5	6	2	42.9
70~79	3			3		0
80~	2		1	1		50
計	29	1	9	15	4	

Table 4. 性差と直接効果

性差	症例数	著効	有効	無効	不明	有効率(%)
男	24	1	6	13	4	29.2
女	5		3	2		60
計	29	1	9	15	4	

Table 5-1. 腫瘍形態と直接効果

腫瘍形態	症例数	著効	有効	無効	不明	有効率(%)
多発性	14		5	7	2	35.7
孤立性	15	1	4	8	2	33.3
計	29	1	9	15	4	

Table 5-2. papillary または non-papillary 別有効率

	症例数	著効	有効	無効	不明	有効率(%)
papillary	13		5	5	3	38.5
non-papillary	16	1	4	10	1	31.3
計	29	1	9	15	4	

Table 6. 腫瘍の大きさと直接効果

腫瘍の大きさ	症例数	著効	有効	無効	不明	有効率(%)
米粒大	3			3		0
小指頭大	11		6	4	1	54.5
くるみ大	6	1	3	1	1	66.7
ゴルフボール大	4			3	1	0
鶏卵大	1		1			0
それ以上	4			3	1	0
計	29	1	9	15	4	

腫瘍の大きさに関し、くるみ大以下の症例に有効率が高い (Table 6).

悪性度と直接効果は (Table 7) に示すように悪性

度3で4例中全例有効または著効であり、以下有効率の高い順に悪性度4, 悪性度2, 乳頭腫と続き, 不明26.7%であった。

1回注入量と直接効果は, Table 8-1 に示すように, その有効率は1回 5 mg 注入例で40% 4 mg で43.8% 2 mg で14.3%であった。

総注入量と直接効果は, (Table 8-2) に示すようにばらつきが多いこと, 症例数がかたより, 総量 160mg

Table 7. grade と効果判定

	症例数	著効	有効	無効	不明	有効率(%)
乳頭腫 (papilloma)	1			1		0
移行上皮癌 grade II	7		1	4	2	14.3
移行上皮癌 grade III	4	1	3			100
移行上皮癌 grade IV	2		1	1		50
不明	15		4	9	2	26.7

Table 8-1. 1回注入量と直接効果

注入量	症例数	著効	有効	無効	不明	有効率(%)
5 mg	5		2	2	1	40
4 mg	16		7	8	1	43.8
2 mg	7	1		5	1	14.3
1 mg	1				1	0
計	29	1	9	15	4	

Table 8-2. 総注入量と直接効果

総量(mg)	症例数	著効	有効	無効	不明	有効率(%)
160	1		1			100
132	1			1		0
100	1			1		0
50	2			1	1	0
40	10		6	4		60
38	1			1		0
30	1	1				100
20	2		1	1		50
16	2			2		0
12	1			1		0
10	2		1	1		5
8	1				1	0
6	2			2		0
4	1				1	0
1	1				1	0
計	29	1	9	15	4	

が1例で有効率は、100%，総量 40 mg が10例で、有効率は60%であり、総量 1 mg が1例で有効率は0%であった。

注入間隔と直接効果は (Table 9) に示すように、有効率の高い順に、1カ月に2回注入例1例が100%で、以下週3回法で8例中50%に有効週1回法で6例中33.3%，週2回法で11例中27.3%に有効であり、2週に1回と1回のみ注入例は有効率0であった。

発生部位別有効率は (Table 10) に示すように、後三角部に発生した腫瘍の有効率が60%であり、つづいて

Table 9. 注入間隔と直接効果

注入間隔(/週)	症例数	著効	有効	無効	不明	有効率(%)
1	6	2	3	1		33.3
2	11	3	8			27.3
3	8	4	3	1		50
1/2W	1		1			0
2/M	1	1				100
1回	2			2		0
計	29	1	9	15	4	

三角部の28.6%，多発20%，内尿道口付近14.3%であった。

Table 10. 発生部位別有効率

発生部位	症例数	著効	有効	無効	不明	有効率(%)
10	後三角部		6	3	1	60.0
7	三角部		2	4	1	28.6
7	内尿道口	1		5	1	14.3
5	二部以上(多発)		1	3	1	20.0
合計	29	1	9	15	4	

以下興味ある2, 3の症例を示す。

症例1. 70歳, 女性, 移行上皮癌。

膀胱三角部を中心にして米粒大の腫瘍が多発性に発生しており、生検による病理診断は、移行上皮癌の浸潤型であった。エスキノン 5 mg を生理的食塩水 20cc に溶解し、週2回の間隔で総量 50 mg 注入後、米粒大の腫瘍の数が、全体的に半減した。

症例2. 53歳, 男性, 移行上皮癌。

右壁に鶏卵大の乳頭状腫瘍が存在し、腫瘍茎部は、

副作用と投与方法

副作用あり (膀胱刺激症状)			副作用なし		
1回注入量(mg)	注入間隔(/週)	総量(mg)	1回注入量(mg)	注入間隔(/週)	総量(mg)
4	2~3	160	5	1	10
5	2	40	4	2	40
4	2	132	5	3	40
4	3	40	2	2	6
4	2	20	2	1	8
4	3	40 (萎縮を含む)	2	1	6
4	3	40	4	3	20
4	1	40	4	1	4
			4	1/2	16
			4	2	40
			4	2	16
			5	2	50
			2	1	12
			4	3	40
			2	2	10
			2	2/M	30
			2	1	38
			4	3	100
			1	1	1
			5	3	50
			4	2	40
平均: 14.	平均: 2.4	平均: 64	平均: 3.4	平均: 1.9	平均: 27.5

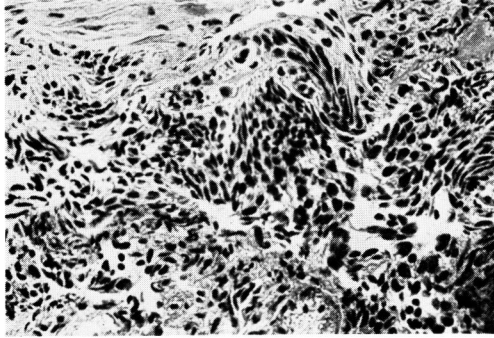


Fig. 1-A. 症例2. 膀胱前

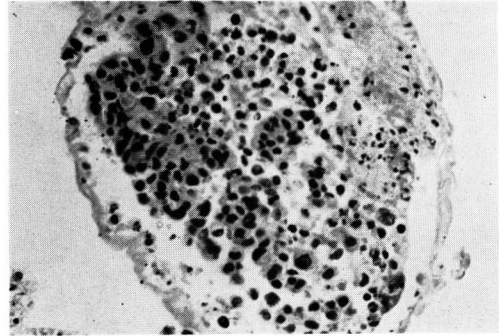


Fig. 1-B. 症例2. 膀胱後

はっきりしなかった。エスキノン 5 mg を生理的食塩水 20 cc に溶解し、連日 8 回注入後、尿意頻数のため中止し TUR を施行した。注入後乳頭状形態が変化し、表面が壊死におちいていた。病理診断は移行上皮癌であり、注入前と比較して核クロマチンは凝集または崩壊しており、細胞質の染色性は低下していた。細胞境界は不明瞭であり、細胞間の結合がゆるかった。

症例 3. 58 歳、女性、移行上皮癌（悪性度 1）。

有茎性の小指頭大腫瘍が左尿管口やや上方に存在した。CS310-7, 5 mg を溶解液 50 cc に溶かし連日 7 回注入した。注入後の腫瘍の大きさはほとんど変わらなかったが、腫瘍表面が壊死におちいていた。

## 考 察

### (1) CQ について

性差に関し、有効率に大差があるが女性症例が少なくさらに検討を要す。注入量は 4 mg 10 回を 1 クールとした症例が多く、1 回 4 g 注入例の有効率は 43.8% と最も良かったが、総注入量の症例数にばらつきが多く、総量 160 mg および総量の 30 mg おのおの 1 例の有効率が 100% だった以外では 4 mg を 10 回、つまり総量 40 mg の症例が有効率 60% と高かった。注入間隔は 2 週間に 1 回という症例を除けば、週 3 回、1 回、2 回の順に有効率が高く、外来患者の場合臨床的にも週 2～3 回注入する方法が適切と考える。腫瘍の悪性度と直接効果に関し、乳頭状腫瘍か非乳頭状腫瘍か、腫瘍数、腫瘍の大きさのおのおのについて検討した。腫瘍数、乳頭状か否かに関しては有効率に差はなく、腫瘍の大きさにおいて、くるみ大以下に有効症例のほとんどがあった。文献的に膀胱内注入療法は直径 0.5 cm 以下の膀胱腫瘍に効果がある<sup>10)</sup>といわれるが、今回の検索ではそれよりもやや大きい症例にも有効例がみられた。副作用は、27.6% に膀胱刺激症状が

みられ、1 回注入量、注入間隔、総量ともに多い症例に膀胱刺激症状がみられ、その内 1 例は萎縮膀胱となった。副作用の点からみた投与方法は、1 回 3 mg で週 2 回、総量 30 mg が適切である。

CQ による肉眼的変化は、腫瘍表面が壊死におちいった有効症例が多く、7 例に腫瘍の縮小がみられ良好な結果を得た。

組織学的に、抗癌剤による一般的な変化として、下里ら<sup>21)</sup>は核の融解や核質の凝出がみられるとし、管野ら<sup>22)</sup>は、変性した癌細胞とその周囲の繊維化や、反応性の細胞浸潤、巨細胞化に着目し報告している。今回の検索による抗癌剤による癌細胞の変化も、核クロマチンの凝集や細胞質の染色性の低下、細胞境界の不明瞭化および細胞間の結合がゆるくなった点が認められた。

### (2) CS310-7 について

CQ と同一成分であるが水溶性の凍結乾燥注入剤である CS 310-7 は、今回の検索では症例数が少ないが、有効率は、57.1% と高く、膀胱刺激症状発生率も 7 例中 1 例 (4.3%) と低く、冷暗所保存の必要性もなく有用であると判断した。

## 結 語

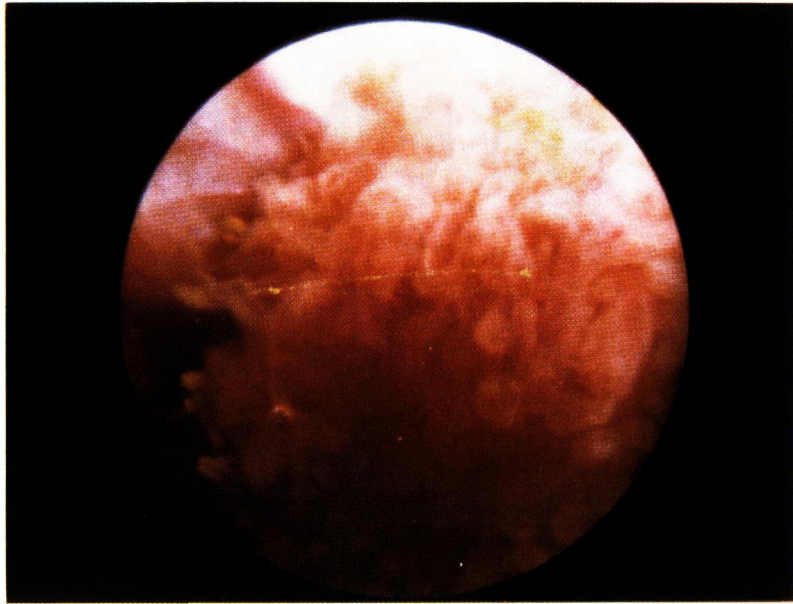
膀胱腫瘍に対し、カルバジールキノン(エスキノン)の膀胱内注入療法を施行し、次の結果を得た。

1) 29 症例中、1 例に著効、9 例に有効、無効は 15 例で有効率は 34.5% であった。

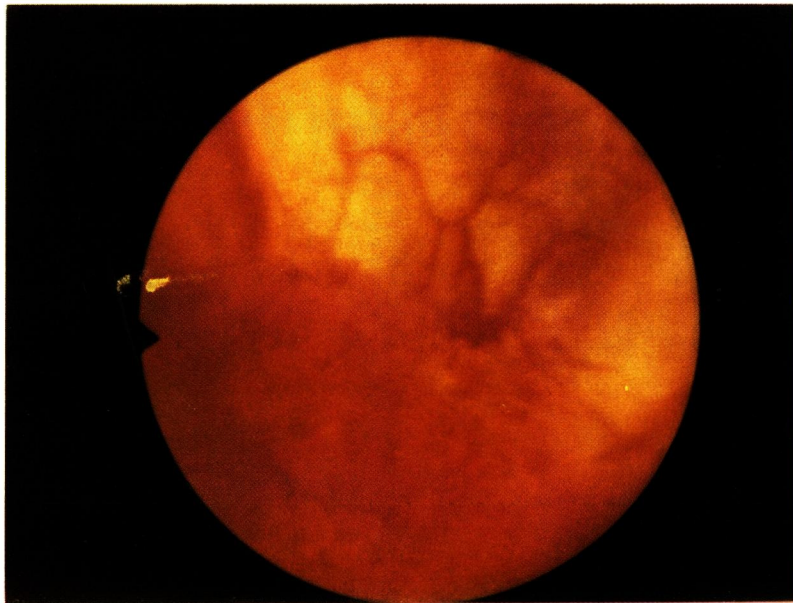
2) くるみ大以下の症例に有効症例が多くみられた。

3) 副作用は 29 例中 8 例に膀胱刺激症状がみられ、そのうち 1 例は萎縮膀胱となった。

4) エスキノンによる組織的变化として、核クロマチンの核膜への凝集、細胞質の染色性の低下、細胞境界の不明瞭化および細胞間の結合の緩和を認めた。



2-A.



2-B.

5) エスキノンの水溶性凍結乾燥剤であるCS310-7 7例に使用し、その有効率は57.1%であった。副作用をは1例に膀胱刺激症状をみとめた。

### 文 献

- 1) Jones, H. C. and Swinney, J.: Thio-TEPA in the treatment of tumors of the bladder. *Lancet*, 2: 615~618, 1961.
- 2) Ouvisto, K. T.: Topical use of Thio-TEPA for tumors of the bladder. *Urol. int.* 20: 23~28, 1965.
- 3) Esquirel, E. L., Jr., A. R. Mackenzie and Whitmore, W. F., Jr.: Treatment of bladder tumors by instillation of thio-TEPA, actinomycin D or 5-fluorouracil. *Invest. Urol.* 2: 381~386, 1965.
- 4) Wescott, J. W.: The prophylactic use of Thio-TEPA in transitional cell carcinoma of the bladder. *J. Urol.*, 56: 913~918, 1966.
- 5) Drew, J. E. and Marshall, U. F.: The effects of topical Thio-TEPA on the recurrence rate of superficial bladder cancer. *J. Urol.*, 99: 740~743, 1968.
- 6) Vecnema, R. J. et al.: Thio-TEPA bladder instillations: therapy and prophylaxis of superficial bladder tumors. *J. Urol.*, 101: 711~715, 1969.
- 7) Mitchell, R. J.: Interventricular Thio-TEPA in the treatment of transitional cell bladder carcinoma. *Brit. J. Urol.*, 43: 185~188, 1971.
- 8) 斎藤宗吉・ほか：膀胱腫瘍の治療，制癌剤注入療法を中心として。皮と泌，30: 337~343, 1968.
- 9) 斎藤宗吉：膀胱癌の局所的化学療法。西日泌尿，31: 501~507, 1969.
- 10) 尾関全彦・ほか：臨泌，23: 6, 1969.
- 11) 井上武夫・ほか：表在性膀胱腫瘍の再発に対する Thio-TEPA の膀胱内注入。臨泌，25: 897~900, 1971.
- 12) 富山哲朗：膀胱癌に対する抗癌剤膀胱内注入療法の臨床的研究。日泌尿会誌，63: 497~518, 1972.
- 13) 白井千博・ほか：膀胱腫瘍の術後再発に関する研究。癌の臨床，45~49, 1973.
- 14) 王丸鴻一・ほか：膀胱腫瘍再発予防に対する抗腫瘍剤の膀胱内注入療法。西日泌尿，35: 510~514, 1973.
- 15) 加野資典・伊藤泰三：TUR-Bt（経尿道的膀胱腫瘍切除術）後の抗癌剤膀胱内注入療法による異所性再発，予防効果について。臨泌，27: 403~406, 1973.
- 16) Abbassian, A. and Wallace, D. M.: Intracavitary chemotherapy of diffuse non-infiltrating papillary carcinoma of bladder. *J. Urol.*, 96: 461~465, 1966.
- 17) Riddle, P. R. and D. M. Wallace.: *Brit. J. Urol.*, 43: 181, 1971.
- 18) 志田圭三：診療と新薬，3: 121, 1966.
- 19) 西浦常雄・ほか：膀胱癌再発に対する mitomycin C 膀胱内注入の効果。医学のあゆみ，65: 637~643, 1968.
- 21) 下里幸雄・ほか：癌の臨床，14: 945, 1968.
- 22) 菅野晴夫・ほか：癌の化学療法と組織像。II（基礎編），II p. 128.
- 20) Veenema, R. J., Dean, A. L., Jr., Uson, A. C., Roberts, M. and Dongo, F.: Thiotepa bladder instillations: therapy and prophylaxis for superficial bladder tumors. *J. Urol.*, 101: 711~715, 1969.

(1978年10月27日受付)