

膀胱腫瘍に対する Carboquone 膀胱腔内注入療法の 基礎的, 臨床的検討

広島大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 仁平寛巳教授)

小野 浩・広本 宣彦・中津 博
碓井 亜・藤井 元広・相模 浩二
畑地 康助・鷗飼 麟三・仁平 寛巳

県立広島病院泌尿器科 (部長: 福重 満)
福 重 満

国立呉病院泌尿器科 (部長: 平山多秋)
平 山 多 秋・松 木 暁

国立福山病院泌尿器科 (部長: 梶尾克彦)
梶 尾 克 彦

松山赤十字病院泌尿器科 (部長: 白石恒雄)
白 石 恒 雄

厚生連尾道総合病院泌尿器科 (部長: 林 睦雄)
林 睦 雄

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON INTRA-VERICAL INFUSION OF CARBOQUONE FOR TREATMENT OF BLADDER TUMOR

Hiroshi ONO, Nobuhiko HIROMOTO, Hiroshi NAKATSU,
Tsuguru USUI, Motohiro FUJII, Kouji SAGAMI,
Kousuke HATACHI, Rinzo UKAI and Hiromi NIHIRA
From the Department of Urology, School of Medicine, Hiroshima University
(Director: Prof. Hiromi Nihira)

Mitsuru FUKUSHIGE
From the Urological Clinic, Hiroshima Prefectural Hospital
(Chief: Mitsuru Fukushige)

Masaaki HIRAYAMA and Satoru MATSUKI
From the Urological Clinic, National Kure Hospital
(Chief: Masaaki Hirayama)

Katsuhiko KAZIO
From the Urological Clinic, National Fukuyama Hospital
(Chief: Katsuhiko Kazio)

Tsuneo SHIRAISHI

*From the Urological Clinic, Matsuyama Red Cross Hospital**(Chief: Tsuneo Shiraishi)*

Mutsuo HAYASHI

*From the Urological Clinic, Onomichi General Hospital**(Chief: Mutsuo Hayashi)*

Carboquone preparations, Esquinone for injection and Esquinone injection, were infused into the bladder to investigate their antitumor activity and inactivation of carboquone in urine in 72 patients with superficial bladder tumors.

The following conclusions were obtained:

1. Stability of carboquone was highly dependent on pH of the urine mixed with it. Its inactivation was marked at acidic pH. Reduction of the amount of urine during infusion and use of a larger amount of diluent are important to prevent the inactivation of carboquone.
2. Intra-vesical infusion of carboquone was evaluated to be effective in 51.4% patients.
3. No special difference in effectiveness was found between Esquinone for injection and Esquinone injection.
4. No difference in effectiveness was found between the patients with primary tumors and those with recurrent tumors.
5. As for side effects, Esquinone for injection and Esquinone injection caused irritant symptoms of the bladder in 36.4 and 52.0% of patients, respectively.
6. Carboquinone infused into the bladder had no influence on peripheral blood, liver function, and renal function.

結 言 成 績

carboquone (エスキノン[®]) はエチレンイミノキノ系のアルキル化剤で、mitomycin C に類似した化学構造を有し、マウス実験白血病 L-1210 を用いた実験ですぐれた成績が報告されている¹⁾。臨床的には慢性骨髄性白血病などの骨髄増殖性疾患、肺癌をはじめとする各種固型癌に対して単独および他剤との併用にて有効であることが報告されている。

静注用 carboquone には2種類の剤型があり、エスキノン注射液は1管 0.5 ml 中 carboquone 1 mg を含有しており、添付の希釈液は1管 5 ml 中リン酸水素ナトリウム 39.3 mg、リン酸二水素ナトリウム 8.9 mg を含んでいる。一方注射用エスキノンは1バイアル中 carboquone 1 mg を含む凍結乾燥注射剤で、添付の溶解液 1管 10 ml 中に無水リン酸一水素ナトリウム 40 mg を含んでいる。

今回、健康人尿中における carboquone の安定性について検討を加え、さらに carboquone 製剤である注射用エスキノンおよびエスキノン注射液を膀胱腔内に注入し、抗腫瘍効果、副作用についての成績を報告する。

I. エスキノン溶液と健康人尿混合時の carboquone の安定性について

目的および方法

carboquone 水溶液のもっとも安定な pH は約 7.5 で、pH の上昇、低下により失活し、その程度は時間の経過により増大することが知られている。一方人尿の pH は通常 5~7 で酸性であり、その変動は血液に比較してはるかに大きい。このため症例によっては膀胱内で尿と混じた薬剤が時間の経過とともに失活し、十分な抗腫瘍効果が期待できない場合も生じる。

5-fluorouracil は pH 3~9、mitomycin C は pH 6~9 で安定であり、尿による失活はほとんど考慮しなくて良いが、adriamycin はアルカリ性溶液では沈澱を生じて失活する性質を有する。pH によって活性に影響を受ける薬剤の膀胱腔内注入に際しては、尿のアルカリ化、酸性化あるいは緩衝液での溶解により薬剤を有効に利用する必要が生じる。膀胱腔内注入療法は薬剤と腫瘍との接触により抗腫瘍効果を期待するもので、1回の薬剤の注入量よりも濃度が重要視されている。注入時の濃度を一定に保ち、膀胱内に薬剤を長

時間保持し、接触時間を延長する面からも注入中の尿量を減じることは重要と考えられる。

エスキノン溶液と健康人尿混合時の carboquone の安定性を検討するために、エスキノン注射液、エスキノン希釈液、生理食塩水および pH の異なる3種の人尿を Table 1 のごとく4種類の方法で混合し、40°C に保持、経時的に carboquone の残存率を測定した。carboquone の定量は高速液体ガスクロマトグラフィーにて測定した。

結果

混合後の carboquone の安定性は尿の pH に大きく依存し、pH 7.3 の尿を混合した場合の carboquone

の残存率は3時間後で94~92%、6時間後では92~91%、pH 6.3 の尿では3時間で84~67%、6時間75~56%、pH 5.7 の尿では3時間56~48%、6時間で31~19%となり、酸性側では carboquone 残存率の低下が著しかった。尿を200 ml 加えた2、4の場合は、尿を50 ml 加えた1、3の混合方法に比較して carboquone の安定性がやや劣っていた。また pH と carboquone の残存率のパターンは水溶液と人尿混合時とではほぼ同様であり、前述の混合方法では混合液は混合前の尿の pH に近く、carboquone の安定性はその pH での安定性にほぼ等しかった (Fig. 1)。

Table 1 の混合方法における生理食塩液をすべてエ

Table 1. carboquone 溶液と健康人尿の混合方法

混合方法	カルボコン溶液 (処方)	尿
1	カルボコン注射液	5 A (2.5 ml)
	カルボコン希釈溶液	1 A (5.0 ml)
	生理食塩水	全量 200 ml
2	同上	200 ml
3	カルボコン注射液	5 A (2.5 ml)
	生理食塩水	全量 200 ml
4	同上	200 ml

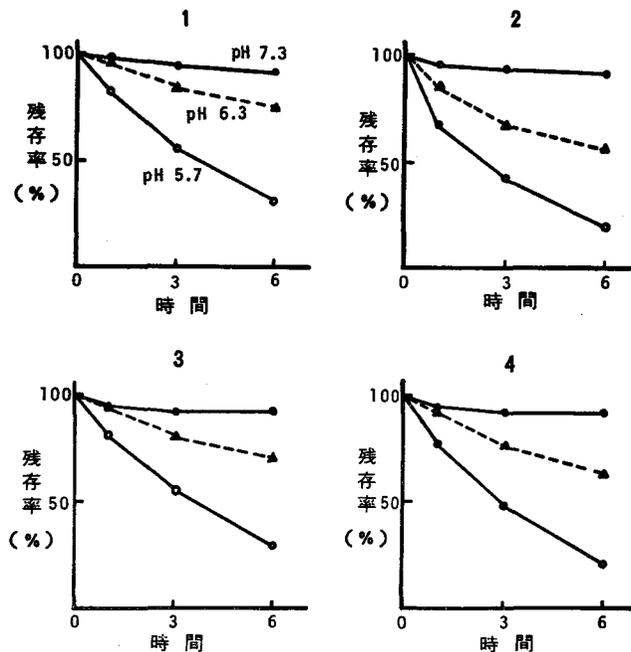


Fig. 1. carboquone 溶液と健康人尿混合時の carboquone の安定性

スキノン希釈液に代えて混合時の pH を測定してみると、pH 6.0 の尿を混合した時の混合液の pH は 6.3~7.1, pH 5.6 の尿では 6.0~7.0 と中性側に移動し、エスキノン希釈液を多量に加えた 3, 4 の混合方法では carboquone の安定性はかなり改善されると思われた (Table 2).

Table 2. carboquone 希釈液と健康人尿混合時の PH

混合前 (尿) pH	方法			
	1	2	3	4
6.0	6.6	6.3	7.1	6.8
5.6	6.5	6.0	7.0	6.8

小 括

膀胱腔内に注入された carboquone の失活を防ぐために、(1)膀胱腔内注入中の尿量を減少させる、(2) carboquone の濃度および膀胱容量を考慮したうえで、できるだけ多量のエスキノン希釈液のみで溶解して注入することなどが重要である。

II. carboquone 膀胱腔内注入の臨床的検討

対 象

広島大学医学部附属病院泌尿器科および関連病院泌尿器科を受診した表在性膀胱腫瘍患者77例を対象とした。腫瘍は単発ないしは多発の乳頭状、有茎性で大きさは最大のもので直径 1.0 cm までを適応とした。初回治療を原則としたが、以前の治療後に腫瘍の再発をきたした症例で腫瘍の性状が上記の条件に合致するものは適応に含めた。

方 法

1. 22例に対して注射用エスキノン 5 mg を溶解液 25 ml に溶解して使用、50例にエスキノン注射液 5 mg を希釈液 25 ml に溶解して用いた。

2. 上記薬剤を 1 日 1 回、導尿により膀胱内を空虚にした後注入し、そのまま尿意を訴えるまで膀胱内に保って、3 時間の膀胱内保持を目標とした。また注入前より水分摂取をひかえ、注入中の尿量の減少を計った。

3. 膀胱腔内注入は連日施行し、計 10 回注入後に膀胱鏡検査にて抗腫瘍効果の判定を行なった。抗腫瘍効果が認められた症例に対しては、主治医の判断によりさらに連日 10 回の注入を継続した (Fig. 2)。

4. 注入開始前、10 回および 20 回注入後に膀胱鏡検査、尿検査、末梢血液検査 (白血球、赤血球および血小板数)、肝機能検査 (GOT, GPT, アルカリフォス

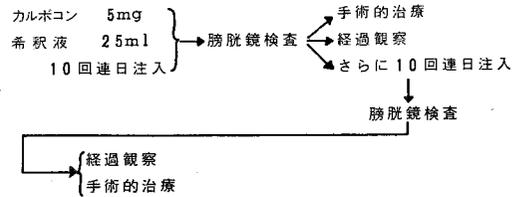


Fig. 2. carboquone の注入方法

ファターゼ) を、治療開始前および終了時に腎機能検査 (BUN, 血清クレアチニン) を施行した。注入による自覚的副作用として膀胱刺激症状 (頻尿, 排尿痛, 肉眼的血尿), 全身倦怠感, 食欲不振, 悪心, 嘔吐, 熱発, 蕁疹などについて調査した。

効果判定

膀胱鏡検査により全腫瘍の消失が認められた症例を著効, 腫瘍の 50% 以上の縮小または多発例における一部腫瘍の消失を有効, 腫瘍の 50% 以下の縮小または不変を無効とした。

結 果

1. 注入回数

注射用エスキノンは 16 例に 10 回, 4 例に 20 回注入しており, 10 回未満の 2 例はいずれも膀胱刺激症状により中止した症例である。エスキノン注射液は 27 例に 10 回, 16 例に 20 回注入しており, 膀胱刺激症状により中止したものは 10 回未満の 2 例, 11~19 回 3 例である (Fig. 3)。

2. 抗腫瘍効果

注射用エスキノンによる抗腫瘍効果は著効 13.6%, 有効 40.9% で両者を合わせて 54.5% の有効率であり, エスキノン注射液では著効 28%, 有効 22%, 有効率 50% であった。注射用エスキノン群において著効例が少ないのは, エスキノン注射群に比較して総注入回数が少ないためであり, 両群においてとくに大きな差はないと考えられる (Table 4)。

腫瘍の大きさと抗腫瘍効果との関係を見ると, 腫瘍の大きさが増すに従って著効例の減少, 無効例の増加がみられ, くるみ大の 2 例はいずれも無効であった。今回の検討で適応とした直径 1 cm までの腫瘍が注入療法の限界であることが示唆された (Table 5)。

単発, 多発別の抗腫瘍効果の検討では, 注射用エスキノン, エスキノン注射液注入群とも単発例に比較して多発例に著効例, 有効例が高率に認められた (Table 6)。

腫瘍の初発, 再発別に抗腫瘍効果を検討してみると, 有効率は初発群, 再発群で差をみないが, 著効例が再発群に多い傾向が認められ, これは再発例の大部

分が嚴重な follow up 中に発見された小さな腫瘍であったためと考えられる。再発群の大部分は前回の治療(主として TUR) 後短期間ではあるが予防的に mitomycin C, thio-TEPA などの抗腫瘍剤を注入した症例であり、再発群で有効率の低下が認められなかったことは、これらの症例に対しても初発例と同様に carboquone が抗腫瘍性を有していることを示すもの

ある (Table 7).

3. 副作用

carboquone 膀胱腔内注入による膀胱刺激症状の発現頻度は、注射用エスキノン群では22例中8例 (36.4%) に認められ、排尿痛は8例全例に、頻尿は6例、肉眼的血尿を認めたのは3例であった。膀胱刺激症状による注入中止例は3例 (13.6%) であった。一方エ

Table 3. pH of mixtures of Carboquone dilutions and normal urine and the safety of Carboquone

(イ) Case of urine mixtures with a pH 5.6

混合液の pH と Carboquone の残存率 (%)				
混合方法	1	2	3	4
混合後 (尿) pH	6.5	6.0	7.0	6.8
時				
1	92	78	97	95
3	84	55	94	90
間				
6	77	43	92	86

(ロ) Case of urine mixtures with a pH of 6.0

混合液の pH と Carboquone の残存率 (%)				
混合方法	1	2	3	4
混合後 (尿) pH	6.6	6.3	7.1	6.8
時				
1	96	83	97	95
3	85	64	95	91
間				
6	80	55	93	87

Table 4. Number of patients given various intracystic injections

	10回未満	10 回	11~19回	20 回	計
注射用エスキノン	2	16	0	4	22
エスキノン注射液	4	27	3	16	50
計	6	43	3	20	72

Table 5. Antitumor results by intracystic injection of Esquinon

	注射用エスキノン (%)	エスキノン注射液 (%)	計 (%)
著効 ¹⁾	3 (13.6)	14 (28.0)	17 (23.6)
有効 ²⁾	9 (40.9)	11 (22.0)	20 (27.8)
無効 ³⁾	10 (45.5)	25 (50.0)	35 (48.6)
計	22(100.0)	50(100.0)	72(100.0)

1) 腫瘍の完全消失

2) 腫瘍の50%以上の縮少または多発例における一部消失

3) 腫瘍の50%以下の縮少または不変

Table 6. Size of tumor and antitumor results

	腫瘍の大きさ	著効 (%)	有効 (%)	無効 (%)	計
注射用 エスキノン	粟粒大	1 (100.0)	0 (0)	0 (0)	1
	米粒大	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	3
	大豆大	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (50.0)	6
	指頭大	0 (0)	6 (50.0)	6 (50.0)	12
	くるみ大	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0
	計	3	9	10	22
エスキノン 注射液	粟粒大	2 (66.6)	0 (0)	1 (33.4)	3
	米粒大	3 (33.3)	3 (33.3)	3 (33.3)	9
	大豆大	2 (22.2)	1 (11.1)	6 (66.7)	9
	指頭大	5 (20.8)	8 (33.3)	11 (45.9)	24
	くるみ大	0 (0)	0 (0)	2 (100.0)	2
	不明	1 (33.3)	0 (0)	2 (66.7)	3
計	13	12	25	50	

Table 7. Antitumor results for single and multiple tumors

		著効 (%)	有効 (%)	無効 (%)	計
注射用エスキノン	単発	1 (9.1)	4 (36.4)	6 (54.5)	11
	多発	2 (18.2)	5 (45.4)	4 (36.4)	11
	計	3	9	10	22
エスキノン注射液	単発	7 (23.3)	6 (20.0)	17 (56.7)	30
	多発	6 (30.0)	6 (30.0)	8 (40.0)	20
	計	13	12	25	50

Table 8. Antitumor results for initial and recurrent tumors

		著効 (%)	有効 (%)	無効 (%)	計
注射用エスキノン	初発	1 (7.6)	6 (46.2)	6 (46.2)	13
	再発	2 (22.2)	3 (33.3)	4 (44.5)	9
	計	3	9	10	22
エスキノン注射液	初発	7 (22.6)	8 (25.8)	16 (51.6)	31
	再発	7 (36.8)	3 (15.8)	9 (47.4)	19
	計	14	11	25	50

スキノン注射液注入群では50例中26例 (52%) に膀胱刺激症状を認め、この内排尿痛は24例、頻尿11例、肉眼的血尿13例で、刺激症状による中止は11例 (22%) であった。膀胱刺激症状の発現頻度は注射用エスキノン注入群に低い傾向がみられた。両群とも膀胱刺激症

状が出現する場合は注入回数が比較的少ない時期から出現することが多く、個体差が強く認められた (Table 8)。

carboquone 膀胱腔内注入前後における白血球、赤血球、血小板数の測定では、注入によると考えられる

Table 9. Incidence of bladder irritation in accordance with total number of injections

	総注入回数	症例数	膀胱刺激症状なし	血尿	排尿痛	頻尿	刺激状態による中止
注射用エスキノン	10回未満	2	0	1	2	1	2
	10回	16	11	1	5	4	1
	11~19回	0	0	0	0	0	0
	20回	4	3	1	1	1	
	計	22	14	3	8	6	3
エスキノン注射液	10回未満	4	1	1	3	3	2
	10回	27	16	7	10	9	6
	11~19回	3	0	2	3	3	3
	20回	16	7	3	8	5	
	計	50	24	13	24	21	11

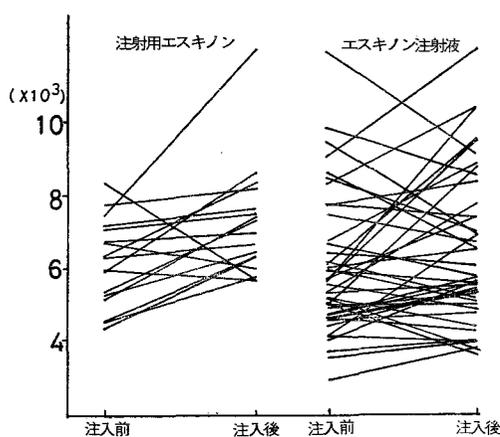


Fig. 3. carboquone 膀胱腔内注入前後の末梢白血球数

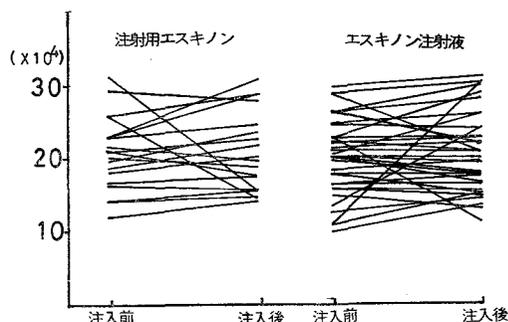


Fig. 5. carboquone 膀胱腔内注入前後の末梢血小板数

変動は認められなかった (Fig. 3~5).

肝機能検査 (GOT, GPT, アルカリフォスファターゼ), 腎機能検査 (BUN, 血清クレアチニン) においても carboquone 注入によると思われる変動は認められなかった。

考 察

膀胱腔内に抗腫瘍薬剤を注入し膀胱腫瘍の治療を行なう試みは、1961年 thio-TEPA を用いての Jones and Swinney²⁾ の報告以来泌尿器科領域における特異な抗腫瘍化学療法として広く行なわれている。使用される薬剤も多種にのぼり、代表的なものとしては前述の thio-TEPA のほか mitomycin C, cytosine arabinoside, 5-fluorouracil, adriamycin などの報告がみられる^{3~7)}。carboquone の膀胱腔内注入に関しては、エスキノン注射液注入例で、小幡ら⁸⁾ は46例中著効5例 (10.9%), 有効25例 (54.3%), 無効16例 (34.8%)

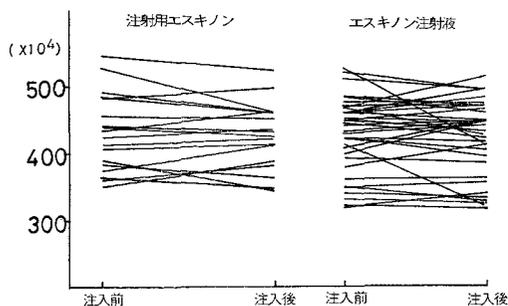


Fig. 4. carboquone 膀胱腔内注入前後の末梢赤血球数

土田ら⁹⁾は7例中著効2例, 有効2例, 和志田ら¹⁰⁾は7例中著効2例, 有効3例と報告している. 荻須¹¹⁾はエスキノン注射液注入29例中1例に著効, 9例に有効(有効率34.5%), 注射用エスキノンでは7例中57.1%有効率で, 2群の症例数に差はあるか注射用エスキノンに有効率の高い傾向を指摘している.

報告者により注入方法, 効果判定, 適応が異なっているため, 有効率からのみ各薬剤の抗腫瘍効果を判断することはできない. いずれの報告においても乳頭状, 有茎性の表在性の腫瘍でしかも小腫瘍に有効率が高く, このことが膀胱腔内注入の適応を有茎性, 乳頭状で直径1cm以下とする根拠となっている. 一方表在性の小腫瘍に対してはTURといった比較的侵襲の少ない手術手技が確立されており, このことより膀胱腔内注入により腫瘍の消失を期待する症例の選択は非常に限定されたものとなり, 非常に広範囲に多発している表在性腫瘍, 他の合併症にてTURの施行不能な症例が実際の適応となる. われわれも膀胱腔内注入療法の主目的をTUR後に残された微細な初期の粘膜病変, TURによる腫瘍細胞の移植, 再発防止にしているが, このような目的で注入される薬剤の第1条件は膀胱腫瘍に対して強い抗腫瘍効果を有していることであり, 今回のような注入による検討は抗腫瘍効果を知るためにも有意義なことと考える.

膀胱腔内注入の副作用は注入された薬剤の吸収による全身的副作用と局所の刺激作用とに大別される. 全身的な副作用は骨髓機能抑制が代表的なものであり, これは膀胱粘膜から血中への吸収によるもので, 薬剤の分子量がもっとも重要な要素とされている. carboquoneの分子量は321.34でYeatesら²⁾の説である膀胱から吸収を受ける物質の分子量は200以下からすれば吸収は受けないはずである. われわれの症例においてはいずれも骨髓抑制は認められなかったが, 注入による膀胱粘膜の炎症性変化による吸収性の亢進の可能性も考えられ, carboquone注入により白血球減少を認めたとの報告⁹⁾もあるため, 連日注入に際しては十分な注意が必要である.

局所的副作用としての膀胱刺激症状はcarboquone注入に際してもっとも注意すべき点である. 安藤ら¹²⁾はcarboquone注入による3例の萎縮膀胱を経験し, この内1例は尿路変更術を余儀なくされたと報告している. われわれの症例では77例中34例に膀胱刺激症状を認め, このうち14例は注入を中止しているが, 萎縮膀胱に至った症例はなかった. 注射用エスキノン群に比較してエスキノン注射液群において膀胱刺激症状の発現頻度が高い原因として, エスキノン注射液の溶剤

であるN, N-ジメチル・アセトアミド, マクロゴール400による膀胱粘膜の刺激性が考えられるが, これに対する検討は行っていない.

抗腫瘍効果をそこなわないで膀胱粘膜に対する刺激性を最少とする薬剤濃度, 保持時間, 注入間隔の検討が今後必要と考えられる.

結 語

72例の表在性膀胱腫瘍に対してcarboquone製剤である注射用エスキノン, エスキノン注射液を膀胱腔内に注入し, 抗腫瘍効果の検討およびcarboquone溶液の尿中での失活に対する検討を行ない下記の結論を得た.

1. carboquoneの安定性は混合された尿のpHに大きく依存し, 酸性側では失活が著しく, これを防ぐためには注入中の尿量の減少および稀釈液の量を増加させることが重要である.
2. carboquoneの膀胱腔内注入により51.4%の有効率を得た.
3. 注射用エスキノンとエスキノン注射液とでは有効率に特に差はみられなかった.
4. 初発群と再発群との間に有効率の差は認められなかった.
5. 副作用として注射用エスキノン注入群の36.4%, エスキノン注射液群の52.0%に膀胱刺激症状を認めた.
6. carboquone膀胱腔内注入による末梢血, 肝機能, 腎機能に対する影響は認められなかった.

この論文の要旨の一部は第15回日本癌治療学会総会において発表した. carboquoneの定量測定に協力いただいた三共株式会社生産技術研究所諸氏に深謝致します.

文 献

- 1) Arakawa, M., Aoki, T. and Nakao, H.: Effects of carbazilquinone on lymphoid leukemia L₁₂₁₀. *Gann*, **61**: 485~493, 1970.
- 2) Jones, H. G. and Swinney, J.: Thio-TEPA in the treatment of tumors of the bladder. *Lancet*, **2**: 615~618, 1961.
- 3) 富山哲郎: 膀胱癌に対する抗腫瘍剤膀胱内注入療法の臨床的研究. *日泌尿会誌*, **63**: 497~518, 1972.
- 4) 吉田英機・斉藤豊彦・池内隆夫・丸山邦夫・今村一男: 表在性膀胱腫瘍に対するMitomycin CとCytosine Arabinosideの併用注入療法. *泌尿紀要*, **23**: 51~57, 1977.

- 5) 広瀬欽次郎・今尾貞夫・塩川英二：膀胱腫瘍に対する Cytosine arabinoside 局所注入療法. 臨床と研究, **53**: 2185~2188, 1976.
- 6) 小幡浩司・夏目 紘・村瀬達良・本多靖明・安積秀和・坂田孝雄：膀胱腫瘍に対する QFC 膀胱腔内注入療法. 癌と化学療法, **5**: 211~214, 1978.
- 7) 尾崎雄二郎：膀胱腫瘍に対する Adriamycin の膀胱腔内注入療法, その1. 主として臨床成績の検討. 日泌尿会誌, **68**: 934~944, 1977.
- 8) 小幡浩司・瀬川昭夫・鈴木茂章・深津英捷, 吉田和彦・浅野晴好・加藤次朗・岡 直友：膀胱腫瘍に対する Carboquone の膀胱腔内注入療法. 泌尿紀要, **22**: 761~766, 1976.
- 9) 土田正義・熊谷郁太郎：膀胱腫瘍に対する carboquone の膀胱内注入療法. 泌尿紀要, **22**: 263~272, 1976.
- 10) 和志田裕人・上田公介・渡辺秀輝・渡 伸三：膀胱腫瘍に対する carboquone の膀胱内注入療法—組織学的ならびに電子顕微鏡的検討—泌尿紀要, **23**: 567~583, 1977.
- 11) 荻須文一：膀胱腫瘍に対するカルバジールキノン(エキスノン)の膀胱内注入療法. 泌尿紀要, **25**: 215~222, 1979.
- 12) 安藤 裕・鈴木茂章・新美明達・小幡浩司：カルボコンの膀胱腔内注入により生じた局所的副作用について. 泌尿紀要, **22**: 767~775, 1976.

(1979年9月25日受付)