

NCS膀胱内注入療法

京都府立医科大学泌尿器科学教室（主任：渡辺 決教授）

小林 徳朗・三品 輝男

都田 慶一・荒木 博孝

藤原 光文・前川 幹雄

健康保険鞍馬口病院泌尿器科（部長：海法裕男）

海 法 裕 男

NEOCARZINOSTATIN (NCS) BLADDER INSTILLATION THERAPY

Tokuro KOBAYASHI, Teruo MISHINA, Keiichi MIYAKODA,

Hirotaka ARAKI, Terufumi FUJIWARA and Mikio MAEGAWA

*From the Department of Urology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan 602**(Director: Prof. H. Watanabe)*

HIROO KAIHOH

From the Urological Clinic, Social Health Insurance Kuramaguchi Hospital, Kyoto, Japan 603

Topical bladder instillation therapy with 10,000 units of NCS was performed on 22 patients with bladder tumors. One course of the therapy consisted of the instillation for 20 times.

The following results were obtained:

- 1) NCS was not detected in the serum before and after the instillation in the selected 3 patients. In the tumors NCS level was slightly higher than that in the serum.
- 2) In 4 (18%) of the 22 patients the tumors disappeared completely. One patient (5%) showed partial disappearance and remaining 17 patients (77%) no response. Therefore, the total response rate was 23 per cent.
- 3) From our studies, this therapy was thought to be effective in low stage, low grade, papillary and single tumors of small size.
- 4) The local side effects were observed in 10 patients (45%), while no general untoward effect was observed.

I はじめに

neocarzinostatin (NCS) は、一放線菌 *Streptomyces carzinostaticus* var. *F-41* の培養液から分離された抗癌剤で、アミノ酸 109 個からなる分子量 10,700 の酸性蛋白である。DNA 合成を阻害し、細胞分裂を阻害するという 2 つの作用機作により、抗癌効果を発揮するといわれている。

今回われわれは NCS を膀胱腫瘍患者の膀胱内に注入し、その血清内濃度、腫瘍組織内濃度を測定し、あ

わせて臨床的に 22 例の膀胱腫瘍患者に NCS 膀胱内注入療法を行ない、その効果、副作用などにつき若干の知見を得たので報告する。

II NCS の血中および腫瘍組織内への移行

1. 対象および方法

膀胱腫瘍の診断で膀胱部分切除術を施行した 3 症例に対し、つぎの操作を行なった。すなわち全身麻酔下に導尿により膀胱を空虚にした後、NCS 10,000 単位を滅菌精製水 20 ml に溶解し膀胱内に注入した。注

入前および腫瘍摘出時に採血し、血液は血清分離後に、摘出腫瘍組織は水洗後に遮光、冷凍保存し、後刻 NCS 濃度測定を行なった。

NCS 濃度の測定は、血清はそのまま、腫瘍組織は等量の pH 5.0 の acetate buffer を加え、Vertis のホモゲナイザーで乳剤化し、cup 法にて *Sarcina lutea* 1001 に対する抗菌活性より検体中の NCS 濃度を測定した。

2. 結果

測定結果は Table 1 に示すごとくであった。すなわち注入前後で 3 症例いずれも血清内濃度に変化はなく、腫瘍組織内濃度は、症例 1 および 2 において注入前後の血清内濃度より高かったが、症例 3 では同等であった。

Ⅲ NCS の膀胱内注入療法

1. 対象および方法

1978年7月より1979年8月までの期間に、京都府立医科大学泌尿器科ならびに健康保険鞍馬口病院泌尿器科を受診し、膀胱腫瘍と診断された症例より無作為に抽出された22例を対象とした。

対象症例は男16例、女6例で、年齢は51歳から81歳に分布し、平均66.9歳であった。なお22例中12例は新鮮例で、4例は他剤による注入療法無効例、6例は術後再発例であった。

悪性度は transitional cell papilloma 10例、transitional cell carcinoma Grade I 5例、Grade II 5例、Grade III 2例であり、浸潤度は stage O 8例、stage A 10例、stage B 2例、stage C 2例であった。投与法は、NCS 10,000単位を生理的食塩水あるいは

滅菌製精水 20 ml に溶解し、外来患者に対しては週 2～3 回、入院患者に対しては連日膀胱内注入を行ない、20回を 1 クールとした。

効果判定はおもに膀胱鏡および経直腸的超音波断層法にて行ない、手術症例では手術時所見も参考にした。厚生省総合研究班癌化学療法判定基準(案)に従って、内視鏡的に完全消失を認めたものを著効、腫瘍の50%以上の明らかな縮小を認めたものを有効、腫瘍の50%以下の縮小または不変、増悪を示したものを無効とした。

2. 結果

22例中著効4例(18%)、有効1例(5%)、無効17例(77%)で、有効率23%であった。

以下治療効果を悪性度、浸潤度、大きさ、形状および腫瘍の数別に示す。

悪性度別にみると、transitional cell papilloma 10例中4例(40%)と、transitional cell carcinoma Grade II 5例中1例(20%)に有効例が認められたが、transitional cell carcinoma Grade I 5例および Grade III 2例においては、有効例が認められなかった(Table 2)。

浸潤度別にみると、stage O 8例中4例(50%)と、stage A 10例中1例(10%)に有効例が認められたが、stage B および C には有効例が認められなかった(Table 3)。

腫瘍の大きさ別にみると、小指頭大以下のもの13例中5例(38%)に有効であったが、小指頭大以上のもの全例において無効であった(Table 4)。

腫瘍の形状別にみると、乳頭状腫瘍19例中5例(26%)に有効であったが、非乳頭状腫瘍3例全例におい

Table 1. Serum and tissue level of NCS after the instillation into the urinary bladder in patients with bladder tumors.

No. of patients	Serum (mcg/ml)		Bladder wall (mcg/ml)	
	before	after		
1	< 0.083	< 0.083	0.083 <	< 0.138
2	< 0.046	< 0.046	0.046 <	< 0.092
3	0.09 <	< 0.19	0.09 <	< 0.19

Table 2. Grade and effect

Grade	No. of patients	Complete disappearance	Partial disappearance	No effect	Effective rate (%)
G0	10	3	1	6	40
G1	5	0	0	5	0
G2	5	1	0	4	20
G3	2	0	0	2	0

Table 3. Stage and effect

Stage	No. of patients	Complete disappearance	Partial disappearance	No effect	Effective rate (%)
O	8	3	1	4	50
A	10	1	0	9	10
B	2	0	0	2	0
C	2	0	0	2	0

Table 4. Tumor size and effect

Tumor size	No. of patients	Complete disappearance	Partial disappearance	No effect	Effective rate (%)
under small finger-tip size	13	4	1	8	38
over small finger-tip size	9	0	0	9	0

Table 5. Tumor form and effect

Form	No. of patients	Complete disappearance	Partial disappearance	No effect	Effective rate (%)
Papillary	19	4	1	14	26
Non-Papillary	3	0	0	3	0

Table 6. Tumor number and effect

No. of tumors	No. of patients	Complete disappearance	Partial disappearance	No effect	Effective rate (%)
Single	10	4	0	6	40
Multiple	12	0	1	11	8

ては無効であった (Table 5).

腫瘍が単発性のものと多発性のものに分けてみると、単発性のもの10例中4例(40%)に有効であったが、多発性のものは12例中1例(8%)のみに有効であった (Table 6).

投与による局所的副作用を訴えたものは10例(45%)で、その内訳は頻尿6例(27%)、排尿痛4例(18%)、尿道痛1例(5%)、下腹部熱感1例(5%)であった。うち1例(連日投与症例)では、激しい頻尿のため10回で投与を中止せざるを得なかった。

全身的副作用としては、1例に GOT, GPT の軽度上昇を認めたと、一過性で投与継続中に正常化した。また末梢血赤血球数、白血球数、血小板数を指標とした骨髄抑制作用、BUN, creatinine を指標とした腎機能障害は、いずれも認められなかった。

IV 考 察

膀胱腫瘍に対する膀胱内注入療法は、投与方法が簡単で、繰り返し投与することができ、また全身投与では用いえない高濃度の制癌剤を投与し腫瘍表面に直接作用させようという特徴をもっている。投与される制癌剤としては、腫瘍細胞に有効で、かつ局所刺激または血中移行などによる全身的副作用の少ないことが要求される。これまで各種制癌剤として、外国ではおもに thio-TEPA が、また本邦においてはおもに mitomycin C が用いられたが、最近ではさらに 5-FU, FT-207, adriamycin, carboquone, ACNU, cytosine arabinoside などの制癌剤が用いられ、それぞれの臨床効果、副作用などにつきさまざまな検討がなされている。

今回われわれの用いた NCS は、胃癌、膵臓癌、急性白血病に有効といわれているが、膀胱腫瘍に対しても、酒本ら¹⁾、諸方ら²⁾、福山ら³⁾、朝日ら⁴⁾による報告がなされている。

NCS の経膀胱的吸収については、酒本ら¹⁾および朝日ら⁴⁾の報告がみられる。酒本らは、ウサギに尿管皮膚瘻を形成した群と、未処置群を対象とし、まず経静脈的に NCS を投与した。その結果、尿管皮膚瘻群は未処置群に比し、膀胱組織内濃度が約 1/2 の低値であった。すなわち排泄された NCS を含む尿が膀胱に直接触れない場合には、膀胱組織内の NCS 濃度は低下することが明らかになった。つぎに NCS 膀胱内注入を行なったところ、尿管皮膚瘻群でその皮膚瘻尿中に注入量の 0.28% の NCS が回収された。すなわち、NCS が膀胱上皮より吸収されると報告している。一方朝日は膀胱腫瘍患者 2 例に NCS 膀胱内注入を行ない、経時的に血清内濃度を測定した。その結果 2 例のいずれの血清内にも NCS は検出されなかったと報告している。われわれの成績では、3 症例とも膀胱内注入前後の血清内 NCS 濃度に変化なく、膀胱上皮よりの NCS 血中移行はないと考えられた。酒本らの報告との相違は、ひとつにはウサギとヒトの膀胱上皮の相違によるものとも考えられた。

膀胱内注入後の腫瘍組織内濃度についての報告はみだしえなかったが、われわれの成績では 2 例において血清内濃度より高い値が得られ、膀胱内注入により NCS は腫瘍組織内へいくらか移行するものと思われる。

さて、つぎに NCS の膀胱内注入について考察すると、朝日は 6 例の膀胱腫瘍患者に NCS 30,000 単位を週 3 回 2 週間膀胱内注入したが、全例無効であったと報告し、福山ら³⁾は 4 例の膀胱腫瘍患者に 5-FU 内服を併用しつつ NCS 6,000 単位と cytosine arabinoside 100~200 mg の混合膀胱内注入を行ない、3 例 (75%) に有効であったと報告している。われわれの得た臨床成績をまとめてみると、22 例全体の有効率は 23% であり、とくに low grade, low stage, 小指頭大未満、乳頭状および単発性の腫瘍においては、比較的效果があると考えられた。さらに投与量、投回数、他剤との併用などを工夫することにより、より一層の効果を期待しうる可能性もある。

ここで今回得られた結果を、これまで当教室において行なわれてきた各種制癌剤による膀胱内注入療法の成績 (Table 7)⁵⁻¹¹⁾ と比較してみると、mitomycin C, adriamycin, 5-FU よりその効果は劣ると思われた。

つぎに副作用についてみると、局所的副作用が約半

Table 7. Results of bladder instillation therapies in our clinic (1975~1980)

Drug	No. of patients	Effective rate (%)	Local side effect (%)
MMC	50	70	6
Adriamycin	20	65	100
5-FU	11	82	9
FT-207	21	14	0
ACNU	7	29	0
Carboquone	19	21	55
Cytosine arabinoside	20	35	0
NCS	22	23	45

数に認められ、そのうち 1 例は激しい頻尿のため投与を中止せざるをえなかった。これに対し、朝日ら⁴⁾は 6 例中 1 例に排尿痛を認め、福山ら³⁾は 4 例とも膀胱刺激症状はなかったと述べており、われわれの成績はそれらの報告より明らかに局所的副作用が多いといわねばならなかった。またこれまでの当教室の成績と比較してみても、adriamycin, carboquone とともに局所的副作用の強い部類に属していた。したがって今後、投与方法につきさらに検討が必要と思われた。

全身的副作用については、1 例に GOT, GPT の軽度上昇を認めたが、投与継続中に正常化しており、本療法による副作用ではないと考えられた。また骨髓抑制作用、腎機能障害も認められず、全身的副作用はほとんどないと考えられた。この点は朝日ら⁴⁾、福山ら³⁾の成績と同じであった。

V む す び

1) 膀胱腫瘍患者 3 例に NCS 膀胱内注入を行ない、注入前後の血清および腫瘍組織内濃度を測定した。血中移行は認められなかったが、腫瘍組織内濃度は血清内濃度よりやや高かった。

2) 臨床的に 22 例の膀胱腫瘍患者に NCS 10,000 単位を連日または週 2~3 回投与し、20 回を 1 ケールとする NCS 膀胱内注入療法を施行して、著効 4 例 (18%)、有効 1 例 (5%)、無効 17 例 (77%)、すなわち有効率 23% の結果を得た。

3) 治療成績の分析により本剤による膀胱内注入療法は、low grade, low stage, 小指頭大未満、乳頭状および単発性の腫瘍により有効であることがわかった。

4) 局所的副作用は 22 例中 10 例 (45%) と多かったが、全身的副作用は認められなかった。

稿を終るに当り御校閲を賜った渡辺 教授に深謝いたします。

文 献

- 1) 酒本貞昭・緒方二郎・池上奎一・前田 浩：Neocarzinostatin による膀胱癌の化学療法. 医学のあゆみ **101**: 87~90, 1977
- 2) 緒方二郎・酒本貞昭・前田 浩：膀胱癌での化学療法の実際. 新薬と治療**28**: 21~23, 1978
- 3) 福山拓夫・神波照夫・中川清秀：泌尿器科領域における Neocarzinostatin の臨床応用 (その1). 基礎と臨床 **12**: 311~318, 1978
- 4) 朝日俊彦・池 紀征・高木 均・棚橋豊子・陶山文三・藤田幸利・大森弘之・松村陽右・西 光雄：Neocarzinostatin による膀胱癌の治療. 西日泌尿**41**: 91~94, 1979
- 5) Mishina T, Oda K, Murata S, Ooe H, Mori Y, Takahashi T: Mitomycin C bladder instillation therapy for bladder tumors. J Urol **114**: 217~219, 1975
- 6) Mishina T, Fujiwara T, Miyakoda K, Araki H, Kobayashi T, Saitoh M, Watanabe H: Adriamycin instillation therapy for bladder tumors. Tohoku J exp Med **127**: 339~343, 1979
- 7) 三品輝男・村田庄平・大江 宏・田中重喜・都田慶一・渡辺康介：膀胱癌に関する研究, 第3報：抗癌剤の経膀胱的吸収について. 京府医大誌 **84**: 613~630, 1975
- 8) 三品輝男・都田慶一・渡辺康介・荒木博孝・渡辺 決：膀胱癌に関する研究 FT-207 (N₁-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil) の膀胱内注入療法. 日泌尿会誌 **67**: 911~917, 1976
- 9) 荒木博孝・三品輝男・都田慶一・藤原光文・小林徳朗・渡辺 決：ACNU 膀胱内注入療法. 泌尿紀要 **25**: 37~41, 1979
- 10) 都田慶一・三品輝男・荒木博孝・藤原光文・小林徳朗・前川幹雄：膀胱癌に対する Carboquone 膀胱内注入と FT-207 および OK-432 投与の併用効果について. 西日泌尿 **42**: 79~87, 1980
- 11) 荒木博孝・三品輝男・都田慶一・藤原光文・前川幹雄：Cytosine Arabinoside の膀胱内注入療法. 西日泌尿 **43**: 53~58, 1981

(1981年1月19日受付)