

進行膀胱癌の化学療法：とくに、膀胱全摘不能例について

大阪医科大学泌尿器科学教室（主任：宮崎 重教授）

出 村 愼
高 崎 登
岡 田 茂 樹CHEMOTHERAPY FOR ADVANCED BLADDER CANCER :
PARTICULARILY FOR THE INOPERABLE
TOTAL CYSTECTOMY CASES

Akira DEMURA, Noboru TAKASAKI and Sigeki OKADA

From the Department of Urology, Osaka Medical College, Osaka, Japan

(Director: Prof. S. Miyazaki, M. D.)

1. In the past 7 years and 8 months, 21 cases of advanced bladder cancer which are not indicated for total extirpation were hospitalized at Urological Dept. of Osaka Medical College. In 16 cases out of 21, the tumor was treated by chemotherapy combined with cobalt irradiation, TUR or TUC, simple excision of tumor, and Co⁶⁰ irradiation alone. The other 5 cases, were treated by urinary diversion alone. In the cases treated by combined chemotherapy and Co⁶⁰ irradiation alone, one year observed survival rate was 50%, 2 years 38.5%, 3 years 38.5%, 4 years 19% and 5 years 19%. In the case treated by urinary diversion alone, one year observed survival rate was 20%, 2 years 20% and 3 years 0%. The former group showed 5 years observed survival rate higher than the latter group.

2. Chemotherapy was used in 11 cases out of 16 cases of the former group, it was effective (I-A) in 3 cases (27%), fairly effective (0-A, B, C) in 2 cases (18%), in ineffective (0-0) in 6 cases (55%), according to the Karnofsky's categories of response.

は じ め に

固型癌の治療にはできるだけ早期にこれを手術的に摘除し、化学療法、放射線療法、免疫療法などを併用することが望ましい。しかし、手術的に摘除しえない進行した癌に対しては、化学療法、放射線療法および免疫療法などに頼らざるをえない。現在、癌の化学療法は進歩したとはいえ、その効果が確立されたわけではない。

今回、われわれは手術的に全摘不能と判断された進行膀胱癌に対する抗腫瘍化学療法の効果および延命効果について検討をおこなった。

対象および方法

今回われわれの対象とした進行癌とは、初診時にお

いてすでに膀胱全摘の適応ではないと判断されたものである。すなわち、(1) 腫瘍の周囲組織への浸潤が強く、完全に摘除しえないと判断されたもの。(2) すでに遠隔転移を有しているもの。(3) 全身状態が悪化し、悪液質の状態になっているものである。これらは松村ら¹⁾の進行膀胱癌の分類 (Table 1) のⅢ、Ⅳにあたるものと思われる。

対象症例は1970年以後1977年8月までの7年8カ月

Table 1. 進行膀胱癌の分類

I	根治的膀胱全摘除群
II	姑息的膀胱全摘除群
III	尿路変更術のみの群
IV	手術適応の全くない群

(松村・他：西泌尿尿, 38: 213, 1976, より引用)

Table 2. 処置群

1：化学療法をおこなった症例

No.	症 例	Tumor の 大 き さ	化 学 療 法	その他の治療	Tumor に対する 効 果 ()	尿路変更	予 後 (初診より)
1	81歳, 男	膀胱頸部半周にわたる, 広 基 性	1) TEPA 腔内注入 2) キロサイド, MMC, 5 Fu 混合注入	TUR 数回	一時的に効果あるが, 再発度々 (I-A ²)	—	5 年 以上 生存
2	72歳, 女	膀胱を半分しめる, 広 基 性	MMC, 5 Fu 混合注入	単 純 切 除	再 発 な し (?)	—	1 年 以上 生存 (2年未満)
3	69歳, 男	左側壁全体および, 頸部全周, 広基性.	MMC, 5 Fu 混合注入	Co (6,000R)	Tumor の縮小をみる (O-G)	—	1 年 以上 生存 (2年未満)
4	72歳, 男	膀胱左半分全体, 広 基 性	1) 内腸骨動脈へ MMC 60 mg 動注 2) TEPA 腔内注入	TUR	Tumor の縮小をみたが, 再発 (I-A ²)	尿 管 皮膚瘻	1 年 3 カ 月 死
5	48歳, 男	散在, 多発性, 肺転移	TEPA 腔内注入	TUC 数回	効 果 な し (O-O)	—	1 年 半 死
6	79歳, 女	膀胱頸部全周性, 広 基 性	TEPA 腔内注入	TUR 2 回 Co (4,600R)	効 果 な し (O-O)	—	1 年 2 カ 月 死
7	69歳, 男	頸 部 全 周 性, 広 基 性	1) TEPA 腔内注入 2) エンドキサン経口投与	Co (4,400R) TUC 数回 水圧療法 1 回	効 果 な し (O-B ¹)	尿 管 皮膚瘻	3 年 9 カ 月 死
8	72歳, 男	散在, 多発性	TEPA 腔内注入	TUC 数回	効 果 な し (O-O)	尿 管 皮膚瘻	11 カ 月 死
9	77歳, 女	後 壁 全 体 性, 広 基 性	TEPA 腔内注入	Co (4,000R) 単 純 切 除	効 果 な し (O-O)	—	8 カ 月 死
10	75歳, 女	全 体 性, 広 基 性	TEPA 腔内注入	Co (4,500R) TUR	効 果 な し (O-O)	—	6 カ 月 死
11	72歳, 女	右 側 壁 全 体 性, 広 基 性	1) TEPA 腔内注入 2) キロサイド, MMC, 5 Fu 混合注入	Co (1,000R) TUR	効 果 な し (O-O) (止血効果あり)	尿 管 皮膚瘻	11 カ 月 死

() Karnofsky の判定

2：化学療法をおこなわなかった症例

No.	症 例	腫瘍の大きさ	腫瘍に対する処置	効 果	尿 路 変 更	予 後 (初診より)
12	72歳, 男	全 体	Co 療法 total 1,500R	効 果 な し (止血効果あり)	尿管皮膚瘻	11 カ月, 癌 死
13	73歳, 男	頂部の鶏卵大 そ の 他 多	Co 療法 total 4,000R	効 果 な し	尿管皮膚瘻	6 カ月, 癌 死
14	56歳, 男	全 体	Co 療法 total 1,500R	効 果 な し (止血効果あり)	尿管皮膚瘻	2 カ月, 癌 死
15	67歳, 女	全 体	Co 療法 total 1,500R	効 果 な し	尿管皮膚瘻	6 カ月, 癌 死
16	75歳, 男	後 壁 全 体 性, 広 基 性	Co 療法 total 800R	効 果 な し (止血効果あり)	尿管皮膚瘻	不 明

Table 3. 無処置群

No.	症 例	腫瘍の大きさ	腫瘍に対する処置	尿 路 変 更	予 後 (初診より)
17	66歳, 男	全 体	無 処 置	尿管 S 状腸吻合術	6 カ月, 癌 死
18	63歳, 女	後壁全体, 広基性	無 処 置	—	3 カ月, 癌 死
19	69歳, 男	多発性, 広基性	無 処 置	尿管 S 状腸吻合術	2 年, 癌 死
20	84歳, 男	全 体	無 処 置	—	6 カ月, 癌 死
21	65歳, 女	全 体	無 処 置	尿管 S 状腸吻合術	3 カ月, 癌 死

の間に大阪医科大学泌尿器科に入院した膀胱腫瘍患者のうち、前記条件に合った症例21例である。これらの症例を次のように分類した。(1) 腫瘍に対して何らかの処置をおこなったもの(化学療法と Co 照射、姑息的 TUR または TUC および腫瘍単純切除との併用、あるいは Co 照射単独療法)を処置群とし、(2) 尿路変更以外に腫瘍に対して何の処置もおこなわなかったものを無処置群とした。これら両群についてその実測生存率と抗腫瘍化学療法の効果を Karnofsky²⁾ による効果判定基準に従って判定した。

成績および考察

前記期間内に入院した膀胱腫瘍患者の総数は135名で、そのうち全摘不能例は Table 2, 3 に示すごとく21例、15.6%である。年齢は48歳から84歳までで、平均70.2歳。男14例、女7例である。このうち、現在まで生存している症例は3例、死亡例は17例、消息不明1例である。死亡例は全例腫瘍死である。死亡例についてみると、初発症状発現から死亡までの期間は最低3カ月、最高5年9カ月で、平均1年6カ月である。また、初診から死亡までの期間は最低2カ月、最高3年9カ月で、平均11カ月である。

I. 処置群 (16例)

Table 4 に示すごとく、処置群は16例で、化学療法単独のみをおこなった症例は1例もなく、化学療法と Co 照射の併用は1例、姑息的 TUR (腫瘍単純切除を除く) との併用は5例、Co 照射と姑息的 TUR の三者併用は5例で、Co 照射単独療法は5例である。

処置群全体の5年実測生存率は、Table 5 に示すごとく、1年生存率50%、2年生存率38.5%、3年生存

Table 4. 過去7年間の進行膀胱癌、とくに膀胱全摘不能症例

腫瘍に対して何らかの処置をおこなった症例— 処置群 (16例)	化学療法のみ	0例
	化学療法+Co 療法	1
	化学療法+TUR (腫瘍単純切除を含む)	5
	化学療法+Co 療法+TUR	5
	Co 療法のみ	5
	Co 療法+TUR	0
腫瘍に対して何らかの処置もおこなわなかった症例—無処置群 (5例)	TUR のみ	0
	尿 路 {尿管皮膚癌	0
	変 更 {尿管 S 状腸吻合術	3
	尿路変更をおこなわなかった症例	2
計		21

Table 5. 過去7年間の進行膀胱癌、とくに膀胱全摘不能例の実測生存率

観 察 期 間	処 置 群(16例)	無処置群(5例)
0 ~ 1 年	50.0%	20.0%
1 ~ 2 年	38.5%	20.0%
2 ~ 3 年	38.5%	0%
3 ~ 4 年	19.2%	
4 ~ 5 年	19.2%	
5 ~ 年	19.2% (1例)	

率38.5%、4年生存率19%、5年生存率19%である。これを処置内容別の5年実測生存率についてみると、Fig. 1 に示すごとくである。それぞれ少数例であるが、Co 照射単独療法を施行した症例をのぞいたものでは、生存率に差がないように思われる。しかし、Co 照射単独療法を施行した症例の生存率は化学療法を併用した症例の生存率より低くなっている。なお、このグラフで二重実線は処置群全体の实測生存率を示している。

次に、化学療法をおこなったものの効果についてみると、化学療法のみをおこなった症例はなく、化学療法をおこなったもの11例中、I-A² が2例、0-C 1例、0-B¹ 1例、0-0 6例、判定不能例1例であった。判定不能例は症例2で姑息的腫瘍単純切除をおこない、その後化学療法を施行したが1年以上再燃が認められていない。Karnofsky の効果判定基準では、再発予防効果に対する判定基準が設けられていないが、本症例は一年以上再燃を認めていないことから一応有効の部類に入れるべきと思われる。したがって、化学療法の効果は有効3例 (27%)、やや有効2例 (18%)、無効6例 (55%) である。

症例 (Table 2)。

症例1. 81歳、男。移行上皮癌、grade III, T₄。

初診時すでに膀胱頸部半周にわたる広基性、浸潤性の腫瘍であった。膀胱全摘は適応でないと考え、姑息的 TUR を3回施行し、TEPA 単独膀胱内注入療法1クール、キロサイド (200 mg)、MMC (20 mg)、5Fu (500 mg) の混合注入療法2クールをおこなったところ、一時的に腫瘍の縮小を認めたが、腫瘍の大きさは一進一退で、現在も腫瘍が残存しているが、5年以上生存している。Karnofsky の効果判定基準では I-A² であった。

症例2. 72歳、女。移行上皮癌、grade II, T₃。

三角部に大きな腫瘍があり、浸潤性であった。出血が強く、とりあえず、腫瘍単純切除術をおこなった。

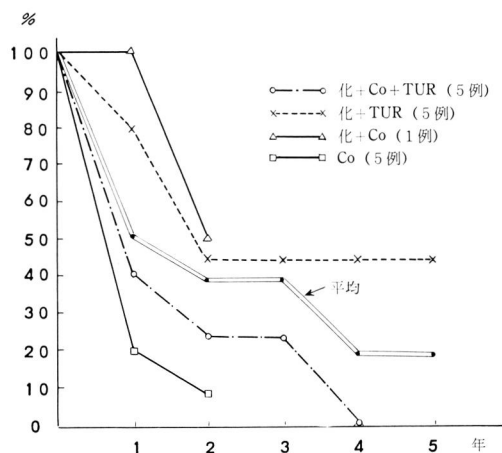


Fig. 1. 処置群の実測生存率

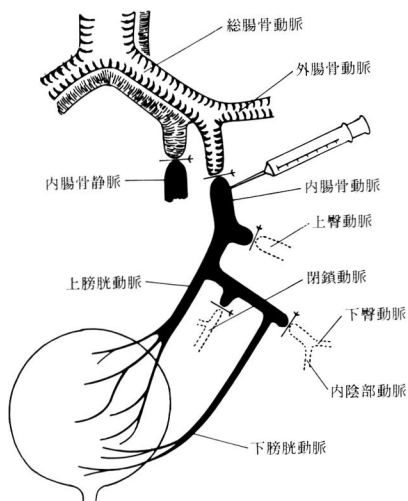


Fig. 3. 骨盤血流遮断図



Fig. 2. 症例4の術前 cystogram

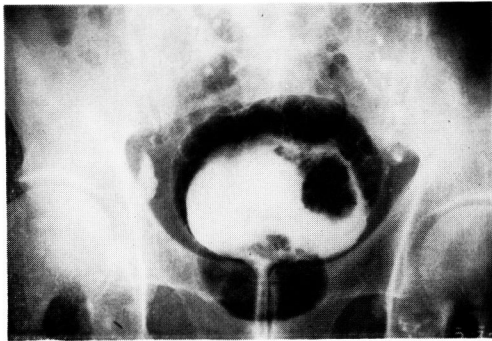
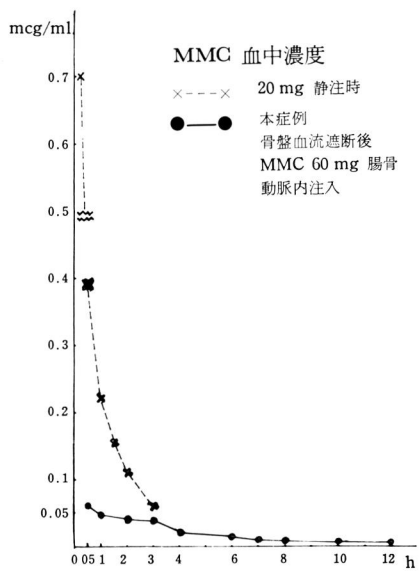
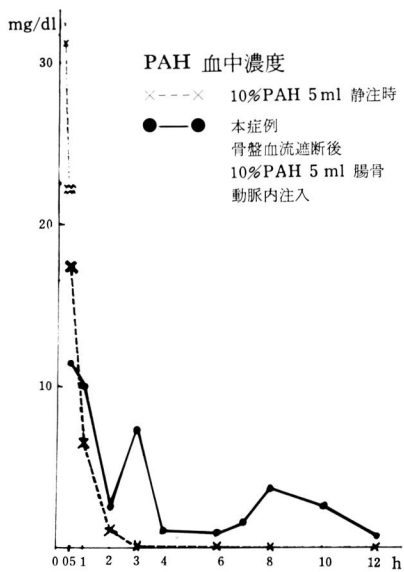


Fig. 4. 症例4の術後1カ月目の cystogram



(MMC 20 mg 静注のグラフ；服部ら：癌の臨床，10：96，1964より引用)

Fig. 5.

術後 MMC, 5Fu の混合注入療法をおこなったが、術後1年2カ月を経た現在膀胱内に腫瘍を認めていない。Karnofsky の判定基準では判定不能であるが、再燃予防効果からみて、一応有効と判定した。

症例3. 69歳, 男. 移行上皮癌, grade 不明, T₄.

腫瘍は左側壁全体に存在し、浸潤性であった。Co 照射 6,000 rad で腫瘍の縮少傾向がみられ、さらに MMC, 5-Fu の混合注入療法で腫瘍は縮少したが、1カ月以内に腫瘍の増大をみた。Karnofsky の判定基準では 0-C であった。

症例4. 72歳, 男. 移行上皮癌, grade III, T₄.

手術的に内腸骨動脈に選択的に抗癌剤を大量注入し (MMC 60 mg), 一時的に腫瘍の縮少をみた症例である。Fig. 2 は術前の cystogram で、腫瘍は膀胱の半分を占める大きさであった。Fig. 3 のように内腸骨静脈を絹糸で結紮し、上臀、閉鎖、内陰部、下臀などの各動脈を catgut で一回結んで結紮し、内腸骨動脈より MMC 60 mg を注入した。Catgut を1回結びにしたのは、注入後結紮がゆるみ、血行再開を起し、支配領域の壊死防止を目的としたものである。術後 MMC による副作用はみられなかった。術後1カ月目には Fig. 4 に示すごとく腫瘍はかなり縮少した。その後、残存腫瘍に対して TUR を施行したが、再び腫瘍が大きくなり、初診より1年3カ月で死亡した。Karnofsky の効果判定基準では 1-A² であった。

本症例には、抗癌剤を高濃度で集中的に腫瘍にのみ作用させ、しかも不必要な部分への漏れを少なくし、副作用をできるだけ最少限にする目的で骨盤血流遮断術と MMC の大量注入を施行した。注入した薬剤の漏出状態をみるために MMC と同時に注入した para-aminohippuric acid (PAH) 濃度を時間をおって測定し、単に MMC を静注した場合と比較した。Fig. 5 は MMC および PAH の血中濃度である。同一患者に大量の MMC を静注して比較することができないので、右側のグラフのように MMC 20 mg 静注時の服部ら²³⁾ の成績より引用したものと比較すると、3時間までの濃度は本症例の場合は、はるかに低濃度を示している。しかし、これでは正確な比較ができないので、左側のグラフのように術後同一患者に骨盤血流遮断時に注入した時と同量の PAH を静注した時の血中濃度と比較すると、静注の場合は3時間以内にほとんど体外へ排泄されているのに比べ、本術式の場合、血中濃度もあまり上昇せず、10時間以上の長時間にわたって測定されている。すなわち、注入された薬剤は除々に全身血行へ漏出されることを示している。そのために副作用もなかったのではないかと考えられる。

症例7. 69歳, 男. 移行上皮癌, grade 不明, T₄.

膀胱頸部全周に浸潤性の腫瘍が認められ、膀胱刺激症状が強く、TUC 後 TEPA 注入、Co 照射を併用し、1時的に腫瘍の縮少を認めたが、再び腫瘍の増大を認め、水圧療法をこころみたが無効であった。Karnofsky の効果判定基準では 0-B¹ であった。

症例5, 6, 8, 9, 10, 11.

これらの症例に対しては、TEPA の腔内注入、Co 照射、姑息的 TUR を併用したが、効果はみられず、Karnofsky の効果判定基準では 0-0 であった。

II. 無処置群 (5例)

Table 3 に示すごとく、無処置群は5例で、その5年実測生存率は、Table 5 に示すごとく、1年生存率20%、2年生存率20%、3年生存率0%で全例3年以内に死亡している。尿路変更をおこなったのは3例で、全例尿管S状結腸吻合術を施行した。

ここで、処置群と無処置群の実測生存率を比較してみると、Fig. 6 に示すごとく、両群間に差がみられ、処置群の方が上まわっている。少数例の比較であって結論づけることはできないが、進行膀胱癌、とくに全摘不能例に対しては化学療法を併用した方が単に尿路変更のみをおこなうよりも延命効果があるように思われる。

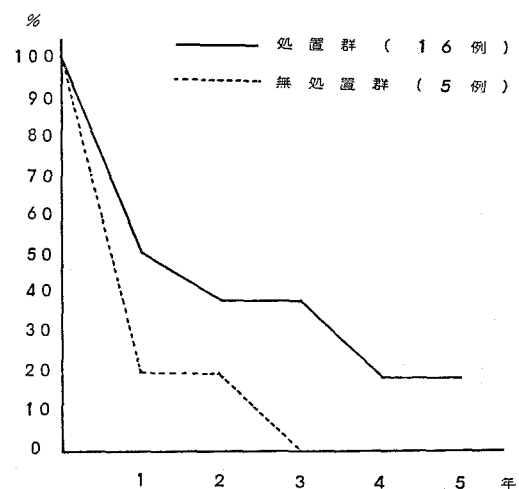


Fig. 6. 過去7年間の進行膀胱癌、膀胱全摘除術不能例の実測生存率

ま と め

1. 過去7年8カ月の間に大阪医科大学泌尿器科に入院した進行膀胱癌 (全摘不能例) は21例であり、これらを腫瘍に対する処置群 (化学療法と Co 照射, TUR または TUC および腫瘍単純切除との併用, あ

るいは Co 照射単独療法) 16例と無処置群 (尿路変更以外に腫瘍に対して何の処置もおこなわなかったもの) 5例に分けて, 5年実測生存率を算出した. 処置群では1年生存率50%, 2年生存率38.5%, 3年生存率38.5%, 4年生存率19%, 5年生存率19%であり, 無処置群では1年生存率20%, 2年生存率20%, 3年生存率0%で, 処置群の方が5年実測生存率において上まわっている.

2. 化学療法を併用したものは11例であり, その効果を Karnofsky の効果判定基準により判定した結果, 有効3例 (27%), やや有効2例 (18%), 無効6例 (55%) であった.

本論文の要旨は第2回 泌尿器 がん化学療法 研究会において, 症例については第21回泌尿器科中部連合地方会において発表した.

文 献

- 1) 松村陽右・ほか: 西日泌尿, **38**: 213, 1976.
- 2) Karnofsky, D. A.: Clin. Pharm. Ther., **2**: 709, 1961.
- 3) 服部孝雄・ほか: 癌の臨床, **10**: 96, 1964.

(1978年5月19日受付)