

エタノール加ペプロマイシン灌流による膀胱癌温熱療法

金沢大学医学部泌尿器科学教室（主任：久住治男教授）

中嶋 和喜・久住 治男・三崎 俊光

公立能登総合病院泌尿器科（院長：宮永盛郎博士）

川口 光平・菅田 敏明

市立小松総合病院泌尿器科（院長：三由文一博士）

亀田 健一・上木 修

石川県立中央病院泌尿器科（院長：能登 佐博士）

宮城徹三郎・西野 昭夫

A HYPERTHERMIC PERFUSION THERAPY
USING PEPLOMYCIN AND ETHANOL FOR BLADDER CANCER

Kazuyoshi NAKAJIMA, Haruo HISAZUMI and Toshimitsu MISAKI

*From the Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University**(Director: Prof. H. Hisazumi)*

Kouhei KAWAGUCHI and Toshiaki SUGATA

*From the Department of Urology, Noto General Hospital**(Director: Dr. M. Miyanaga)*

Kenichi KAMEDA and Osamu UEKI

*From the Department of Urology, Komatsu Municipal Hospital**(Director: Dr. B. Miyoshi)*

Tetsusaburo MIYAGI and Akio NISHINO

*From the Department of Urology, Ishikawa Prefectural**Central Hospital**(Director: Dr. T. Noto)*

Distilled water containing 40 $\mu\text{g/ml}$ peplomycin and 2% ethanol was used as a perfusate in 8 patients with superficial bladder tumors and 2 with deep bladder tumors for 2 hours at 43°C. In addition, immediately before the perfusion treatment, 5 mg of peplomycin was injected intramuscularly. Prior to treatment, the nature and extent of the tumors were determined by ultrasonography, cystoscopy and cystography. The therapeutic effect of the hyperthermic perfusion was evaluated by the same manner as used previously. Partial tumor regression was obtained in 6 of the 8 patients with superficial bladder tumors. The 2 patients with deep bladder tumors showed no tumor regression. Most of the patients had bladder discomfort such as irritation, pollakisuria and so on, during and/or after perfusion. No patient developed acute pyelonephritis.

Key words: Bladder cancer, Hyperthermia, Intravesical perfusion, Peplomycin, Ethanol

緒 言

Puck ら^{1,2)}によって組織培養法における細胞の plating efficiency を応用した研究法が確立され、放射線のほか温熱、抗癌剤などによる殺細胞効果についても *in vitro* で定量的に測定することが可能となった。1963年、Crile³⁾が Puck ら^{1,2)}の結果を基礎として、マウスの下肢に移植されたメラノーマに44℃、30～40分間の温熱と放射線照射の併用をおこない、良好な抗腫瘍効果を得たと報告している。以来温熱療法に関する基礎的、臨床的研究は、本法が臨床的に他の治療法との併用による効果の増大が期待されることを示している。

膀胱は貯留臓器で、体外からのカテーテル操作が比較的容易であることから、尿道内カテーテルを用いた膀胱内灌流による温熱療法は、1967年 Cockett ら⁴⁾によって試みられた。以後この種の研究は Lunglmayr ら⁵⁾、Hall ら⁶⁾によって追試されている。本邦では岡田ら⁷⁾の報告に始まるが、効果増強の目的で温熱療法の際に用いられる灌流液中にプレオマイシンを加えたのは窪田ら⁸⁾が最初であり、以後多くの施設で試みられている^{9,10)}。最近 Mizuno ら¹¹⁾はプレオマイシンによる温熱療法の殺細胞効果をさらに高める方法として、2～5%のエタノールを培養液に加えた *in vitro* での研究をおこない、その有用性について報告している。

われわれは1982年7月より、1983年10月までの1年4カ月間に、金沢大学医学部附属病院、公立能登総合病院、市立小松総合病院、および石川県立中央病院の4施設で、10例の膀胱癌症例に対してプレオマイシンの誘導体のひとつであるペプロマイシンと2%のエタノールを灌流液に加えた、膀胱内温熱療法を試みたので報告する。

治 療 対 象

10例の膀胱移行上皮癌症例について本療法を施行した。内訳は男性6例、女性4例で、年齢は57歳から87歳までで、平均73.5歳であった。腫瘍の Stage A または B₁ の8例のうち6例は多発性腫瘍を有しており、外科的治療に先立ち腫瘍の縮小を目的として本療法を施行した。また Stage C の2例は、高齢者の多発性腫瘍であり、腫瘍の縮小とともに自覚症状の軽減を目的として本療法をおこなった (Table 1, 2)。

治 療 方 法

前回の報告⁹⁾と同様に、無麻酔下で患者を仰臥位と

Table 1

Case	Sex/Age	Tumor size (mm)	Number of Pedunculated(P) or sessile(S) tumors	Papillary(P) or non-papillary(NP)	Stage	Grade	Number of treatments (courses)	Response	Performance status
1	M/70	18 x 18	> 5	P	A	I	2	MR	1
2	F/83	10 x 11	> 5	P	A	II	2	NC	2
3	M/57	10 x 12	> 5	P	A	I	2	MR	0
4	M/80	70 x 70	3	P	A	II	2	MR	2
5	F/70	11 x 26	> 5	P	C	III	2	NC	2
6	M/83	15 x 12	2	P	A	I	1	PR	0
7	F/82	7 x 4	1	P	A	I	1	PR	2
8	M/67	10 x 8	3	P	B ₁	I	1	NC	0
9	M/75	22 x 13	> 5	NP	C	III	2	PD	2
10	F/68	28 x 14	1	P	A	II	1	MR	0

Table 2

<u>The Combination Therapy with Hyperthermia, PEP and Ethanol for Bladder Cancer</u>					
Sex		Male	6		
		Female	4		
Age		57 - 83 y.o. (Ave. 73.5 y.o.)			
<u>Gross appearance</u>		<u>Number of tumors</u>		<u>Size</u>	
pedunculated	8	single	2	<1 cm	2
sessile	2	multiple	8	1 2 cm	4
				2 3 cm	3
				> 3 cm	1
<u>Stage</u>		<u>Grade</u>		<u>Performance status</u>	
A	7	I	5	0	4
B ₁	1	II	3	1	1
C	2	III	2	2	5

し, three-way balloon catheter (20-22 Fr) を尿道内に留置した. 48~50℃ に加温した 滅菌水に最終濃度 2% のエタノールおよびペブロマイシン 20 mg を溶解し, 総量を 500 ml の灌流液を作成した. 灌流装置は Bionix-Feeder (杉山元医理器 KK, 東京) を用いた. Balloon catheter より流出する灌流液の温度を 43℃ となるように調整し, 2 時間灌流をおこない, この療法を隔日に週 3 回施行し, 1 コースとした. 今回は計 2 コースの施行を目的とした. 温熱療法と同時に, 毎回の灌流療法に先立ち, ペブロマイシン 5 mg を筋注した. 腫瘍に対する効果は内視鏡の観察, 膀胱造影, および経尿道的超音波断層法による腫瘍縮小率にもとづいて後述のごとく, CR, PR, MR, NC, PD として判定した.

成 績

成績は Table 2 に示すごとくで, 本療法は各症例に対し, 1~2 コース施行された.

1) 腫瘍に対する効果

10 例中 6 例に, 治療後, 腫瘍の大きさに 25% 以上の縮小が認められ, これらを有効とした. ここでは腫瘍の完全消失 (CR), 50% 以上の縮小 (PR), 25% 以上 50% 未満の縮小 (MR), 25% 以下の縮小もしくは増大 (NC), 25% 以上の増大 (PD) と分類した. 10 例中完全消失にいたった症例は認められなかった (Table 1).

2) 腫瘍の形状と効果

Table 3 に示すごとく, PR の 2 例および MR の 4 例はいずれも有茎性の腫瘍であり, 無茎性腫瘍の 2 例は NC と PD が各 1 例ずつであった.

Table 3. Tumor Response (I)

Tumor gross appearance and tumor response

	pedunculated	sessile
PR	2	
MR	4	
NC	2	1
PD		1

Stage and tumor response

	A	B ₁	C
PR	2		
MR	4		
NC	1	1	1
PD			1

Grade and tumor response

	I	II	III
PR	2		
MR	2	2	
NC	1	1	1
PD			1

Number of treatment and tumor response

	1 course	2 courses
PR	2	
MR	1	3
NC	1	2
PD		1

3) 腫瘍の浸潤度と効果

Table 3 に示すごとく, PR の 2 例および MR の 4 例はすべて Stage A の腫瘍であり, Stage C の 2 例は NC と PD が各 1 例ずつであった.

4) 腫瘍の悪性度と効果

Table 3 に示すごとく, PR の 2 例はいずれも grade I の症例であり, いっぽう, grade III の症例

Table 4. Tumor Response (II)

Tumor size and tumor response

	<1 cm	1-2 cm	2-3 cm	>3 cm
PR	1	1		
MR		2	1	1
NC	1	1	1	
PD			1	

Number of tumors and tumor response

	1	2	3	>5
PR	1	1		
MR	1		1	2
NC			1	2
PD				1

では NC と PD が各 1 例ずつであった。

5) 治療回数 (コース数) と効果

Table 3 に示すごとく, PR の 2 例は 1 コース施行例であり, いっぽう, 2 コース施行した 6 例は, MR 3 例, NC 2 例, PD が 1 例であった。本療法が有効であった症例においては, 1 コースのみでも, よい効果が得られる傾向が認められた。

6) 腫瘍の大きさ, および数と効果

Table 4 に示すごとく, 腫瘍の大きさと効果の間にはあきらかな相関関係はみられなかった。また腫瘍の数と効果の関係では, 腫瘍数が 1 個のみの 2 例で, PR と MR 各 1 例ずつという, よい効果がみられた。

考 察

腫瘍細胞は正常細胞より熱に対する感受性が高いという報告は, 19世紀の Busch¹²⁾ に始まり, 以後数多くみられる。Giovannella ら¹³⁾ は *in vitro* においてメラノーマ細胞とメラノサイト, 結腸癌細胞と腸上皮細胞, および線維肉腫細胞と線維芽細胞を 42.5~43.0℃の温度で, 4~8 時間処理をおこない, いずれの場合も腫瘍細胞は正常細胞よりも熱感受性が高く, これが腫瘍細胞のひとつの定義でもあると述べている。しかし癌細胞が選択的に熱に抵抗性が低いのではなく, 癌塊内における物理化学的变化が細胞の熱感受性を高めるとの見解が定着しつつある。

膀胱癌に対する膀胱内灌流による局所温熱療法は, Cockett ら⁴⁾ によって始められたが, 彼らは 37 頭のイヌを用い, 1,500 レントゲンの放射線照射と膀胱内灌流による温熱療法を併用して, 膀胱組織の変化を検討した。45℃以上の加温では正常粘膜と筋層組織に著明な熱傷や粘膜の脱落をきたすが, 42~44℃の温度域では正常組織は比較的变化に乏しかったという。この結

果を基礎として, 彼らは手術不能の高齢者膀胱癌症例 7 例に対し, 43℃の温熱療法と 4,500~5,500 レントゲンの放射線照射との併用で良好な成績を収めたと報告している。さらに 1974 年, Hall ら⁶⁾ は 32 例の膀胱癌症例に対して, 灌流後の排泄の温度が 45℃となるように膀胱内灌流温熱療法をおこなった。このうち 30 例は多発性の非浸潤性腫瘍で, 他の 2 例は浸潤癌であり, いずれも内視鏡的手術の適応となりえないものであった。うち 4 例に腫瘍の完全消失, 19 例に 50% 以上の腫瘍縮小がみられた。

本邦では岡田ら⁷⁾ は 69 例の膀胱癌に対し, 膀胱内灌流による温熱療法をおこない, うち 43 例 (62.3%) に 50% 以上の腫瘍の縮小を認めたと報告している。なかでも有茎性腫瘍においては 33 例中 27 例 (81.8%) に 50% 以上の腫瘍縮小がみられた。この結果, 岡田らは膀胱内灌流による温熱療法は表在性の腫瘍には十分な効果を期待でき, 血尿に対しては止血効果があるが, 再発防止の方法としては否定的であると述べている。われわれの症例においても, 有茎性腫瘍 8 例のうち PR が 2 例, MR が 4 例と良好の成績であったが, 無茎性腫瘍の 2 例は NC と PD が各 1 例ずつであり, 岡田らの報告と類似の結果を得た。有茎性腫瘍が本療法によく反応するのは, この腫瘍が膀胱内に突出しているため, 腫瘍の温度がすみやかに上昇するためと考えられる。灌流液中に抗癌剤を混ぜれば, 有茎性腫瘍では無茎性のものより, 抗癌剤に接触する面積が相対的に広くなり, 効果もより大きいものと考えられる。個々の膀胱癌細胞の悪性度と熱感受性との相関関係は現在のところあきらかではない。

このように膀胱癌に対する温水灌流療法が内視鏡的手術の適応となるような有茎性腫瘍で, stage が比較的低い症例に有効例が多く, かつ根治性に問題がある現状では, 泌尿器科医の立場としては, 内視鏡的手術を選ぶのは当然であり, 本療法が広くおこなわれるにいたらない大きな理由である。ここで膀胱癌に対する本療法の発展すべき方向としては, もはや内視鏡的手術の適応とはなりえない進行膀胱癌, 全身状態不良例, および高齢者症例に, 他療法との併用で有効性の増大を見出しえないだろうかという点にあると考えられる。

田代ら¹⁴⁾ は 9 例の進行膀胱癌に対し, 放射線照射を併用した温熱療法をおこない, 一部症例に著明な腫瘍縮小効果を認めたと報告している。この場合, 灌流の排泄の温度を 42℃とした場合には, 腫瘍表面より約 5 mm までの深さで, 42℃以上に加温できたという。しかし本療法施行後の 5 年生存率は 30.8% と, 放射線

照射単独の場合とあまりかわらなかったという。

膀胱癌に対する膀胱内灌流による温熱療法の灌流液中にブレオマイシンを加えたのは窪田ら⁸⁾が最初である。そして、このブレオマイシン加温熱療法による抗腫瘍効果は、放射線照射を併用すると、さらに著明に増大した。ブレオマイシンは分子量が約 1,500 のポリペプチドで、熱に対する安定性が高く、膀胱内灌流の際に用いられる抗癌剤として適当であると考えられる。われわれは現在まで *in vitro* におけるブレオマイシンの殺細胞効果を検討してきたが^{15,16)}、温熱療法と併用する抗癌剤としては、ブレオマイシンは優れた殺細胞効果を示し、さらにこの両者と放射線照射との間には、高い併用効果が見出されている¹⁷⁾。またペプロマイシンはブレオマイシンの誘導体であり、抗腫瘍作用はブレオマイシンよりやや強力であるが、その性状はブレオマイシンときわめて類似している¹⁸⁾。

最近 Moriyama ら¹⁰⁾はブレオマイシン加温熱療法による膀胱腫瘍、および正常粘膜の変化を光顕的に検討した。それによると腫瘍部分では最外側の腫瘍細胞の脱落、空胞の増加、細胞の変性などがみられたが、正常粘膜にも程度は軽い、ほぼ同様の変化がみられ、本療法による変化は、腫瘍のみにみられるものではなかった。実際に温熱療法後の内視鏡検査で、正常粘膜にも変化がみられるのは、日常よく経験するところである。

1981年、Mizuno ら¹¹⁾はマウス乳癌細胞 FM3A を用いて *in vitro* でブレオマイシンの殺細胞効果を検討し、この殺細胞効果は 2～5% のエタノールによる処理をブレオマイシン処理の前または後に加えると、いちじるしく増大したと報告している。われわれはこの報告をもとにして、今回の10例では、ペプロマイシンに 2% のエタノールを加えて灌流を試みた。この結果、10例中 6 例に 25% 以上の腫瘍縮小がみられた。この成績は前回のもの⁹⁾ よりかなり良好なように思われるが、腫瘍の完全消失例がなかったことより、根治性については従来同様、否定的な結果であった。

最近、窪田ら¹⁹⁾は膀胱内灌流療法の効果を深部まで到達させるために、従来の膀胱内灌流に加えて、13.56 MHz の高周波加温を腹壁より追加する試みをおこなった。これにより進行膀胱癌の腫瘍内温度は、43℃以上に加温されたという。この方法は従来おこなわれてきた膀胱内温水灌流法の最大の欠点である、腫瘍表面しか加温されないという点を補うものとして注目される。

最近の温熱療法はさまざまな電気加温法の進歩、抗癌剤や放射線照射の併用など、多岐にわたる研究と、

その併用療法などにより、実用化の段階に近づきつつあると考えられる。これらの基礎的、臨床的研究を応用しつつ、膀胱癌に対する温熱療法を、さらに検討してゆきたいと考えている。

結 語

10例の膀胱癌症例に対し、エタノール加ペプロマイシン灌流による膀胱癌温熱療法を施行し、うち 6 例に 25% 以上の腫瘍縮小効果が認められた。しかし腫瘍の完全消失例が認められなかったことより、本療法による根治性是否定的と考えられた。

本論文の要旨は第 7 回ペプロマイシン研究会において発表した。

文 献

- 1) Puck TT and Marcus PI: Action of X-rays on mammalian cells. *J Exp Med* **103**: 653～666, 1956
- 2) Puck TT, Cieciura SJ and Robinson A: Genetics of somatic mammalian cells. Long-term cultivation of euploid cells from human and animal subjects. *J Exp Med* **108**: 945～955, 1958
- 3) Crile G Jr: The effects of heat and radiation on cancers implanted on the feet of mice. *Cancer Res* **23**: 372～380, 1963
- 4) Cockett ATK, Kazmin M, Nakamura R, Fingerhut A and Stein JJ: Enhancement of regional bladder megavoltage irradiation in bladder cancer using local bladder hyperthermia. *J Urol* **97**: 1034～1039, 1967
- 5) Lunglmayr G, Czech K, Weissenhofer W, Kellner G und Zeckert: Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung temporärer Hyperthermie auf Blasen-tumore. *Urol int* **28**: 314～321, 1973
- 6) Hall RR, Schade ROK and Swinny J: Effects of hyperthermia on bladder cancer. *Brit Med J*: **15**: 593～594, 1974
- 7) 岡田清己・清滝修二・川添和久・佐藤安男・田原亮一・木下正之・熊谷振作・北島清彰・尾上泰彦・滝本至得・岸本 孝: 膀胱腫瘍に対する温水療法の研究. 第 2 報. *日泌尿会誌* **68**: 128～135, 1977
- 8) 窪田吉信・西村隆一・高井修道・福島修司: 膀胱

- 癌の Hyperthermia 療法: Bleomycin および放射線照射との併用療法について. 日癌治会誌 **13**: 394~405, 1978
- 9) 中嶋和喜・久住治男・打林忠雄・内藤克輔・三崎俊光・黒田恭一・宮崎公臣・藤田幸雄・田谷正・亀田健一: 膀胱癌に対するブレオマイシン加温熱療法. 泌尿紀要 **26**: 1153~1161, 1980
- 10) Moriyama N, Yokoyama M, Komine Y and Nijima T: Effect of hyperthermic vesical irrigation with bleomycin on the ultrastructure of the well-differentiated tumour and non-tumorous mucosa of the human urinary bladder. Urol Res **11**: 131~137, 1983
- 11) Mizuno S and Ishida A: Potentiation of bleomycin cytotoxicity toward cultured mouse cells by hyperthermia and ethanol. Gann **72**: 395~402, 1981
- 12) Busch W: 9) より引用
- 14) Giovanella BC, Lohman WA and Heidelberg C: Effects of elevated temperatures and drugs on the viability of L 1210 leukemia cells. Cancer Res **30**: 1623~1631, 1970
- 14) 田代和也・町田豊平・大石幸彦・和田鉄郎・杉本東一・望月幸夫: 進行膀胱癌に対する温熱併用放射線治療. 臨泌 **36**: 851~855, 1982
- 15) Nakajima K and Hisazumi H: An experimental study of enhanced cell killing by hyperthermia and bleomycin. Urol Res **11**: 43~46, 1983
- 16) Nakajima K, Hisazumi H, Kumaki O and Ueki O: Inhibition of cell growth by irradiation in combination with hyperthermia or anticancer drugs. Acta Radiol **22**: 487~492, 1983
- 17) 中嶋和喜: ヒト膀胱癌由来培養細胞 (KK-47 細胞) における温熱および放射線による殺細胞効果の研究. 日泌尿会誌 **71**: 363~377, 1980
- 18) 横山正和・佐藤和朗・涌井昭・斉藤達雄: Bleomycin 誘導体 NK-5033, NK-631 の Phase I および Phase II study. 癌と化学療法 **6**: 749~758, 1979
- 19) 窪田吉信・大島博幸・竹林茂・朝倉浩一: 尿路性器癌への高周波 (RF) 加温の検討. 第6回ハイパーサーミア研究会予稿集 **84**, 1983

(1984年3月19日受付)