

多発性・再発性膀胱腫瘍に対する抗腫瘍剤膀胱内注入療法

倉敷中央病院泌尿器科（医長：高山秀則博士）

高 山 秀 則
大 城 清
林 正TREATMENT OF MULTIPLE AND RECURRENT BLADDER
TUMORS BY INTRAVESICAL INSTILLATION
OF ANTITUMOR AGENTSHidenori TAKAYAMA, Kiyoshi OHSHIRO
and Tadashi HAYASHI*From the Division of Urology, Kurashiki Central Hospital, Okayama
(Chief : H. Takayama, M. D.)*

Intravesical instillations of 250 mg 5-fluorouracil, 5 mg carboquone and 200 mg cytosine arabinoside in 30 ml of saline were employed in 20 patients with multiple and recurrent superficial bladder tumor which were less than the small finger tip in size. This instillation was carried out once a week and the instillation of five weeks duration was one course of this treatment. After one to three courses of instillation, complete destructions were found in all tumors except ones lying in bladder neck and around or at ureteral orifice. Complete disappearance of tumor was found in all of 20 cases except specially located tumor as above mentioned.

Bladder irritability was complained in 5 cases and hemorrhagic cystitis developed in 2 cases, but these side effects subsided after the short term cessation of treatment allowing to continue instillation.

White blood cell and platelet count during treatment showed a tendency of depression in a few cases but did not drop to abnormal range.

Intravesical instillation of the three anticancer drugs showed an excellent effect for the purpose of destruction of small multiple bladder tumor and perhaps of invisible tumor with the endoscopic eye. The treatment may also be useful in diminishing the recurrence rate of tumor.

結 言

膀胱が中空臓器であるという特異性から、膀胱腫瘍に対して抗腫瘍剤を膀胱内に留置し、その直接作用から膀胱腫瘍を治療しようという、いわゆる膀胱内注入療法は1961年 Jones ら¹⁾の thio-TEPA による報告が最初で、その後、内外を問わず本療法が採用され、多くの報告がみられるようになったが、効果自体に疑問を抱くものもあり、また、効果確実なる注入方法や抗腫瘍剤も見出されていない。

腫瘍自体はさほど大きくないが多発性の膀胱腫瘍に対する治療として、膀胱全摘除術や膀胱部分切除術をおこなう場合は別として、一般には経尿道的腫瘍焼灼（以下 TUC と略す）や経尿道的腫瘍切除（TURBt と略す）がおこなわれる場合が多い。この場合内視鏡的に見え難いほど小さな腫瘍も含めて、すべての腫瘍を経尿道的に処置することは困難であり、また、再発率も高く、その再発までの期間も短いという症例がかなり存在する事実から、かかる症例に対して抗腫瘍剤膀胱内注入療法をおこない、腫瘍完全消失、ひいて

は再発予防効果を主眼として、1973年以来われわれはその療法をおこなってきた。しかし、治療効果の点で満足すべき注入方法はえられず、抗腫瘍剤の選択、注入量、注入期間などに関していろいろ検討を重ねた結果、治療効果の良好なる方法を見出し、1974年末以来施行しているので、ここにその結果を報告する。

対 象 症 例

1974年11月以降1977年3月まで外来において多発性膀胱腫瘍と診断された20例が対象症例である。具体的には、既往において当科で膀胱高位切開術、膀胱部分切除術、TUCあるいはTURBtなどの外科的治療を受けた症例で、経過観察中に多発性に再発をきたした18例と膀胱腫瘍の既往のない症例で、初診時多発性腫瘍を認めた2例が対象である。

現在のところ膀胱腫瘍に対する根治的治療は外科的

治療と考えているので、膀胱内注入療法をおこなうに際し、次のような適応基準をもうけた。

① 多発性であること。前述したごとく多発性腫瘍が対象であり、単発のものでは容易に外科的に処置できるので適応外としている。ここでいう多発性とは再発性の場合には膀胱鏡所見にて3コ以上の腫瘍が存在するものを、初発性膀胱腫瘍の場合は5コ以上の腫瘍を認めるものを意味する。

② 全腫瘍が小指大以下の大きさであること。

③ 表在性腫瘍であることが望ましい。

診断は経尿道的生検による組織検査によったが、再発性腫瘍の場合には既往手術において組織診断が成されているので、膀胱鏡所見のみによった症例もある。全症例とも組織学的には移行上皮癌であった。表在性腫瘍であるかどうかという診断は臨床的に非常に困難であるが、主として膀胱鏡所見から推定した。もちろん

Table 1. 膀胱内注入療法をおこなった症例

症 例	年齢	性	初診年月	既 往 治 療 術 式	初 回 時 腫 瘍		
					単・多発	悪性度	浸潤度
1. Z.N.	70	男	'67. 6	膀胱部分切除術 右尿管膀胱新吻合術 TURBt (1回) TUC (11回)	単	II	A
2. I.N.	74	女	'70. 6	TURBt (1回) TUC (12回)	単	I	A
3. I.S.	75	男	'70.11	膀胱高位切開術 TURBt (2回) TUC (6回)	多	I	A
4. T.T.	70	男	'71. 7	TURBt (4回) TUC (6回)	多	II	A
5. K.K.	67	男	'72. 5	TURBt (1回) TUC (6回)	単	I	A
6. M.M.	58	男	'72.10	TURBt (1回) TUC (4回)	単	I	A
7. T.K.	79	男	'73. 8	TUC (1回)	単	II	
8. K.K.	79	男	'73. 8	TURBt (1回)	単	I	A
9. T.K.	61	男	'74.10	な し	多	I	
10. Z.O.	69	男	'75. 1	TURBt (2回) TUC (1回)	多	II	A
11. K.A.	64	男	'75. 4	TURBt (1回)	多	I	A
12. Y.O.	52	男	'75. 5	TURBt (2回)	単	II	B ₁
13. M.K.	80	男	'75. 5	TURBt (1回)	単	II	A
14. S.I.	75	男	'76. 2	TURBt (1回)	単	II	A
15. M.O.	67	男	'76. 4	TUC (2回)	単		
16. T.K.	79	男	'76. 4	TUR (1回) 尿管口腫瘍	単	II	
17. S.A.	75	男	'76. 5	な し	多	II	
18. T.N.	71	男	'76. 7	膀胱部分切除術	多	III	B ₁
19. S.O.	76	男	'76. 8	TURBt (1回)	多	II	A
20. T.Y.	80	男	'76.11	TURBt (1回)	多	II	A

ん症例によっては重複膀胱造影，血管造影，双手触診などをおこなっているが，これによって浸潤性と思われる症例はなかった。

ここで対象となった症例について，年齢，性別，初診年月，既往手術の術式およびその回数，初診時の腫瘍の単発と多発性の区別，初回手術における組織学的悪性度と浸潤度を Table 1 にまとめた。浸潤度において問題となることは TURBt 症例の場合であるが，ここでは TURBt で得られた全組織片を検査した結果を記載したが，low stage に評価する可能性があることは術式の特長からまぬがれないことである。また生検によって得た組織片では当然ながら浸潤度はわからないので記載していない。

抗腫瘍剤および投与法

膀胱腫瘍に対して有効であるといわれている各種抗腫瘍剤を1973年以降2年間にわたり単独，または2種3種併用によって膀胱内注入療法を臨床的に施行し，その効果を検討してきた。この臨床結果より抗腫瘍剤として carboquone (以下 CQ と略す)，cytosine arabinoside (Cylocide)，5-fluorouracil (5-FU と略す) の3薬剤を選んだ。また，これらの抗腫瘍剤も単独，または2種併用では効果がないか，または少ないが，3剤同時併用の場合は非常に良好な効果を発揮することから，3薬剤併用をおこなった。

投与法：CQ 5 mg，Cylocide 200 mg，5-FU 250 mg をそれぞれ混合し，生理的食塩水を加えて全量 30 ml として，これを導尿にて膀胱尿をすべて排出したあと注入し，患者にはできるだけ長時間（ふつうは3～4時間）排尿を禁じた。この注入を週1回，5週間連続施行し，これを1クールとして，6週目に膀胱鏡検査をおこない，ここで腫瘍の完全消失したものは1ヵ月後に膀胱鏡検査をおこない経過観察するが，腫瘍が完全消失せず，部分的破壊，壊死，縮小などの状態の場合，または不変の場合にはさらに1クール追加施行し，2クール施行後に部分破壊や縮小効果が認められた場合はさらに1クール続行するが，腫瘍状態が不変の場合には他の方法に転ずるという方針をとった。

抗腫瘍効果

注入療法による腫瘍への効果は膀胱鏡検査にて判定した。つまり膀胱鏡的に腫瘍が消失していく段階には種々の過程があるが，腫瘍の部分的破壊，壊死または縮小を不完全有効とし，腫瘍がまったく消失し，粘膜が正常化しているか瘢痕性変化を呈しているものを完全消失とみなし，腫瘍が治療前と同様の大きさが増大

しているものを無効とした。

このような効果基準にて治療成績の経過を簡単にまとめてみると Table 2 のごとくなる。

注入療法の開始年月とともに，1クール毎に抗腫瘍効果を前述の基準のもとに，完全消失（C.D. と略す），不完全有効（P.D. と略す），無効（N.E. と略す）に区別して記載した。

1回の注入療法で腫瘍の完全消失をみた症例でも多発性再発をきたしたもので，注入療法を再度試みたが，この注入療法の回数について症例別に検討してみると，注入療法2回の症例は症例3，5，7，8，18の5例で，3回の症例は症例4の1例，4回の症例は症例10の1例で，他の13症例はすべて1回で，したがって注入療法の全回数は30回である。

治療成績について述べる場合，膀胱腔内の腫瘍と膀胱頸部や尿管口内またはその周辺部の腫瘍とで分けて述べる必要がある。なぜなら，後者の腫瘍はこの注入療法ではほとんどあるいはまったく効果がないことがわかり，TUC または TURBt にて治療した。

一方，膀胱腔内の腫瘍のみについての治療成績は20例において100%腫瘍の完全消失を認め，また，30回の注入療法でも各1回ごとに100%腫瘍の完全消失を認めた。ただし，症例3，5，10などでは，初回注入療法に続いて再発した腫瘍に対しての2回目からの注入療法の効果は鈍くなる傾向を認め，腫瘍完全消失までに初回時より1クールずつ長く治療しなければならなかった。しかし，症例4，7，8ではこのような傾向を認めなかった。したがって，長期使用による抗腫瘍剤の感受性の低下についての問題は現在のところでは結論が出せない。

膀胱頸部腫瘍の症例は症例2，4，5，10の4例であり，いずれも膀胱腔内の腫瘍と同時に存在しているものであったが，膀胱腔内腫瘍は完全消失を認めたが，前述したごとく，頸部腫瘍は不完全有効か無効であった。

尿管口内腫瘍は症例5に，尿管口周囲腫瘍は症例12に認められたが，いずれも成績は無効であった。

副作用

抗腫瘍剤の膀胱内注入による膀胱粘膜への直接的な作用により生じたと思われる副作用は膀胱刺激症状を呈したものの5例（症例4，5，7，14，17），出血性膀胱炎をきたしたものの2例（症例7，14）で，かかる症例に対しては注入療法を一時中止したり，抗生剤，鎮痛消炎剤，鎮痙剤などの投与により容易に治癒した。注入療法を続行できないような症例は経験しなかった。

Table 2. 膀胱内注入療法の成績および経過

症 例 1	'76年 7月 9月 C.D.
2	'76年 9月 12月 P.D. C.D. (膀胱頸部の腫瘍はP.D.) のためTUC施行
3	'75年12月 '76年 2月 '77年 1月 3月 P.D. C.D. 再発 P.D. P.D. C.D.
4	'75年 6月 8月 9月 10月 '76年 1月 4月 7月 P.D. C.D. 再発 C.D. 再発 P.D. C.D. 肋膜炎 (膀胱頸部腫瘍P.D.→TUC) にて死亡
5	'75年 7月 12月 '76年 3月 7月 '77年 1月 C.D. 左尿管口腫瘍に対しTUC P.D. C.D. (左尿管口, 膀胱) 膀胱全 頸部の腫瘍NE 摘除術
6	'75年 8月 11月 P.D. C.D.
7	'75年 3月 5月 7月 '76年11月 '77年 1月 (副作用に) C.D. 再発 C.D.
8	'75年 5月 7月 '76年 8月 9月 P.D. C.D. 再発 C.D.
9	'74年11月 '75年 2月 P.C. C.D.
10	'75年 9月 10月 '76年 1月 2月 '76年 4月 6月 C.D. 再発 C.D. 再発 P.D. C.D. (膀胱頸部の腫 '76年 8月 膀胱頸部, 後部尿道 瘍はNEのためTUC に腫瘍再発→TURBt '76年11月 '77年 3月 P.D. P.D. 継続中
11	'76年 4月 6月 C.D.
12	'76年 4月 7月 '77年 3月 P.D. C.D. 右尿管口腫瘍に対しTUR
13	'76年 1月 4月 P.D. C.D.
14	'76年 7月 11月 P.D. P.D. C.D.
15	'76年 7月 11月 '77年 2月 P.D. P.D. C.D. 単発腫瘍再発→TUC
16	'76年 9月 10月 '77年 3月 C.D. (但し尿管口部の腫瘍) 単発腫瘍再発→TURBt に対しNE→TUC
17	'76年 6月 8月 C.D.

Table 2.

症 例 18	'76年10月 11月 C.D.	'77年1月 3月 再発 C.D.
19	'76年12月 P.D. P.D. C.D.	'77年3月
20	'77年1月 3月 C.D.	

注 ―― は膀胱内注入療法の1クールを意味し、C.D. は腫瘍の完全消失、P.D. は腫瘍の部分的破壊、N.E. は無効を意味する。

全身的副作用について検討するために、血液学的、血清生化学的検査を白血球、血小板数、GOT、GPTについて膀胱注入療法の前後に施行した。これらの結果を Table 3, 4 に記したが、検査しえた範囲では、白血球数、血小板数では減少した症例もあるが、異常値にまで下降したものはなく、GOT、GPT ではとくに高値となった症例はみられなかった。

その他副作用と思われる症状を呈したものはみられなかった。

次に膀胱内注入療法の代表的な症例を紹介する。

代 表 症 例

症例 3. I.S. 75歳、男。

1970年11月11日初診。膀胱鏡的に多発性乳頭状腫瘍を認め、手術を勧めるも、その後来院せず、1971年8月2日肉眼的血尿、膀胱タンポネードの状態で再来す。腫瘍はもちろん多発性乳頭状で全腫瘍は増大していた。8月9日膀胱高位切開術にて腫瘍切除を施行した。患者は退院後定期的検査に来院せず、1972年3月来院時、膀胱後壁に1コの乳頭状腫瘍を認めたので、TUC を施行。その後は定期的検査を受けるようになり、1972年5月、1974年8月、1975年4月、7月、8月、9月にそれぞれ単発または多発性の乳頭状腫瘍の再発にたいして、TUC または TURBt を施行してきた。1975年12月には Fig. 1 および Photo 1 に示す

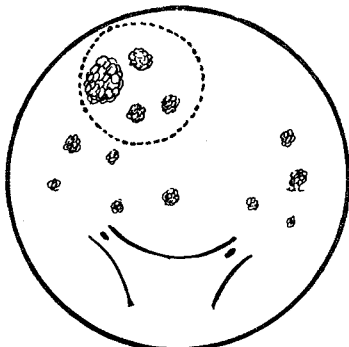


Fig. 1. 症例3の膀胱鏡所見。点線の円内は Photo 1 の膀胱鏡カメラの範囲を示す。

Table 3. 膀胱内注入療法前後の白血球数、血小板数

症例	白血球数		血小板数 (10×4)	
	前	後	前	後
1	7,500	8,200	22.1	20.9
2	8,600	5,600	20.7	32.1
3	5,900	4,800	25.7	12.7
4	6,800	6,500	26.2	23.1
5	5,400	3,600	27.2	19.2
7	6,800	7,500	32.1	31.3
8	6,100	12,800	30.3	29.6
10	5,800	5,900	20.7	24.1
11	6,600	5,400	31.0	29.5
12	7,100	7,600	30.5	29.8
13	6,400	6,100	32.5	31.0
14	5,100	4,600	30.2	25.2
16	6,400	5,600	22.5	21.1
17	9,000	6,300	24.4	20.5
18	4,300	6,000	28.1	21.2
19	3,400	3,600	15.4	15.7
20	7,700	5,400	31.0	26.7

Table 4. 膀胱内注入療法前後の GOT, GPT

症例	GOT (正常値 5-40iu)		GPT (正常値 0-40iu)	
	前	後	前	後
2	23	17	12	10
4	22	24	18	16
5	45	40	31	20
7	28	31	20	19
10	22	44	25	46
11	48	45	61	50
12	28	24	22	15
13	25	18	22	14
16	25	19	21	15
17	23	19	15	8
18	27	30	21	26
19	30	28	13	10
20	29	32	10	10



Photo. 1. 症例3の注入療法前の膀胱鏡写真.



Photo. 2. 症例3の注入療法後の膀胱鏡写真. 腫瘍は完全に破壊し、
瘢痕形成を呈している.



Photo. 3. 症例8の注入療法前の膀胱鏡写真. 矢印は左尿管口を示す.

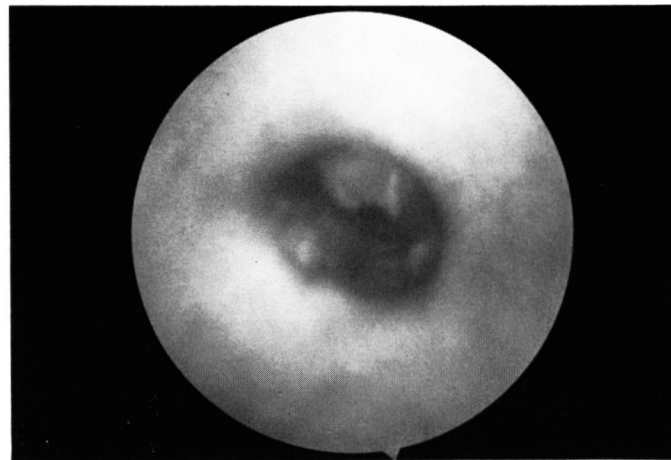


Photo. 4. 症例16の右尿管口より露見された腫瘍の膀胱鏡写真.

ように、大は小指頭大より小は米粒大に至る10数コの乳頭状腫瘍を認めたため前述3剤による膀胱内注入療法を施行し、1クール終了後の膀胱鏡検査では全腫瘍は縮小し、約半数は消失していたので、さらに1クールを施行したところ、腫瘍はすべて完全に消失し、瘢痕形成を呈しているものも認められた (Photo 2)。その後、定期的検査をおこなっていたところ、1977年1月米粒大より小豆大の腫瘍3コの再発を認め、再度膀胱内注入療法をおこなった。前回では2クールで腫瘍の完全消失を認めたが、今回は3クールにて完全消失をきたした。

症例 8. K.K. 79歳, 男,

1973年8月20日初診。単発性乳頭状腫瘍に対して TURBt を施行。以後定期的膀胱鏡検査にて経過観察をおこない再発を認めなかったが、1974年12月18日の膀胱鏡検査で、頂部を中心に粟粒大より小豆大に至る10数コの乳頭状腫瘍を認め、Cylocide, Esquinone の単独または併用による膀胱内注入療法をおこなったが部分的効果は認められるも完全消失にいたらず、1975年5月9日より3剤の注入療法を開始した。1クール終了時には縮小した2コの残存腫瘍以外は完全に消失し、さらに1クール施行したところ、全腫瘍は完全に消失した。その後1976年5月まで再発をみなかったが、5月26日の膀胱鏡検査にて左尿管口後方から左側壁にかけて微細顆粒状の粗面な粘膜変化を認め (Fig. 2

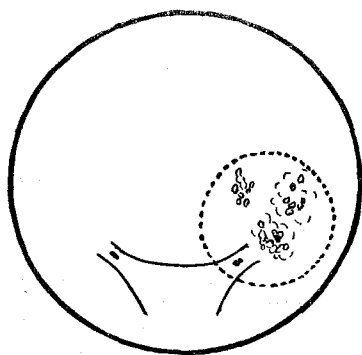


Fig. 2. 症例8の膀胱鏡所見。微細顆粒状の表面変化を呈している。点線の円は photo 3 の部位を示す。

Photo 3)、炎症性か腫瘍性かの鑑別は困難で、経過観察後、経尿道的生検をおこなったところ、乳頭状腫瘍、grade 1 の結果が得られた。8月より膀胱内注入療法をおこなったところ、1クールにて腫瘍性変化は完全に消失し正常粘膜の状態となり、現在までに再発を認めていない。(ただし、現在検討中である予防的膀胱内注入療法を施行している)

症例 16, T.K. 79歳, 男.

1976年4月26日初診。肉眼的血尿を主訴に来院、膀胱鏡検査にて右尿管口より結石表面の露出を見、ここからの出血を認めた。結石自然排出の確認後も顕微鏡的血尿を認めた。再度膀胱鏡検査をおこなったところ、右尿管口より乳頭状腫瘍が露見され (Photo 4)、尿管末端腫瘍の診断にて6月7日膀胱筋層内尿管を含めて TUR を施行した (組織診断-移行上皮癌)。術後 TUR 部の尿管狭窄も膀胱尿管逆流現象も認めず、再発もみなかったが、8月23日には右尿管口周囲に2コの米粒大乳頭状腫瘍と三角部右に4コの米粒大より小豆大の、後壁に2コの小豆大の乳頭状腫瘍を認めた。膀胱内注入療法を施行したところ、尿管口に位置する2コの腫瘍以外はすべて完全消失をきたした。尿管口部の残存腫瘍に対しては TUR をおこない、その後は52年3月まで再発を認めなかったが、3月11日には三角部中央部に単発乳頭状腫瘍 (小指頭大) を認めたため TURBt を施行し、現在に至っている。

考 察

膀胱腫瘍の治療として膀胱内に薬剤を注入して腫瘍を治療するという、いわゆる膀胱内注入療法は1948年 Semple²⁰⁾ の podophyllin の注入報告が最初であるが、注入薬剤として抗腫瘍剤を使用した報告は緒言でも述べたごとく、1961年の Jones²¹⁾ にはじまる。彼らは注入薬剤として thio-TEPA を使用したものであるが、その後も内外ともに thio-TEPA を使用した報告が多くみられるが、その他の抗腫瘍剤としては mitomycin C, 5-fluorouracil, cytosine arabinoside などの単独、または併用使用の報告があり、最近では adriamycin や carboquone を用いた治療成績の報告もみられる。このように多種の抗腫瘍剤が、多様な方法で使用されているが、ここで従来までの注入薬剤とその抗腫瘍効果について文献的な考察をおこないたい。

まず抗腫瘍剤の単独使用における効果についてみる。

最も古くから使用されている thio-TEPA からみると、非浸潤性腫瘍症例に対する効果に関して富山²²⁾ の集計報告があるので、これを引用すると、症例総数111例で腫瘍の完全消失33例 (29.7%)、部分的効果を認めた症例46例 (41.5%)、無効例32例 (28.8%) となっており、各報告者の成績は大同小異で、症例総数の比率にはほぼ等しい。浸潤性腫瘍症例に対しては各報告者とも総じてほとんど無効ないし表面変化にとどまるといふ結果である。

次いで mitomycin C 注入による効果についてみる

と、非浸潤性腫瘍では志田ら⁴⁾の44例の成績で完全消失16例(36.4%)、有効17例(38.6%)、無効11例(25.0%)、西浦ら⁵⁾は9例中完全消失1例(11.1%)、縮小6例(66.7%)、無効2例(22.2%)、小川⁶⁾は25例(うち7例の³²Pの併用例を含む)中、著効15例(60%)、有効6例(24%)、無効3例(12%)、効果不明1例、富山³⁾は13例中著効3例(23.1%)、有効7例(53.9%)、無効3例(23.1%)、大井⁷⁾は13例中完全消失3例(23.1%)、部分的消失7例(53.8%)、無効3例(23.1%)の結果がみられる。このように報告者により効果の差はみられないが、著効例の最もよい成績は小川の報告で60%であるが、これは³²Pの併用例も含めているので、非常によい結果となっている。しかし、各報告者の平均をみると、症例総数104例中著効例38例(36.5%)、有効例53例(51%)、無効例22例(21.2%)で、thio-TEPAよりわずかに成績がよいようであるが、その比率はほぼ同様の値を呈している。

5-FUの単独注入報告例は本邦ではみあたらず、Esquivelら⁸⁾の報告をみるのみで、彼らは9例中わずか1例にpapillomaの部分的破壊をみ、他の8例では全く破壊効果はみられなかったと述べている。

Cytosine arabinosideの単独注入の報告は吉田ら⁹⁾のそれをみるのみであるが、その結果は6例中腫瘍完全消失の著効例1例、部分的縮小の有効例3例、無効例2例であったという。

最近では adriamycin 使用の松村¹⁰⁾の報告をみるがこれによると全症例26例中、100 mg/ml 濃度群では著効2例、有効3例、無効4例で、2,000 mcg/ml 濃度群では著効4例、有効11例、無効2例の結果で、adriamycin の抗腫瘍効果は濃度依存性があることを示している。

Carboquone の使用報告では大井⁷⁾が7例中2例に腫瘍の完全消失、3例に表面変化を認めたという簡単な記載をしているが、本格的な報告は名古屋市内の医療機関より集計された小幡ら¹¹⁾のものがある。これによると、46例中著効5例(10.9%)、有効22例(54.3%)、無効16例(34.8%)で、腫瘍の発生数による有効性をみると、単発と多発では、著効とを合わせ単発53.3%、多発71%が効果的であったが、両者間に有意差はなかったと述べており、腫瘍の大きさによる効果はその大きさの間に差を認めず、とくに小腫瘍に有効とはいえないといっている。

以上が単剤による治療成績であるが、次に多剤併用による膀胱内注入療法の報告を文献的に調べてみる。癌化学療法における多剤併用療法はその薬剤の作用機序の異なった組み合わせにより、抗腫瘍効果の相乗的増

大を期待し、副作用を軽減しようというのが狙いで、多種の組み合わせが報告され、単独療法に比べて優れた結果が得られている。しかし、多剤併用による膀胱内注入療法の報告は非常に少ない。

富山³⁾は thio-TEPA, mitomycin C, 5-FU の併用療法を試み、非浸潤性腫瘍症例3例、浸潤性腫瘍症例9例の計12例に対する成績は腫瘍の完全消失1例(8.3%)、部分的破壊9例(75%)、無効2例(16.6%)で、有効率は12例中10例(83.3%)であった。これは thio-TEPA 単独注入症例における有効率51例中34例(66.7%) および mitomycin C 単独症例の17例中12例(70.6%) に比べるとその成績は優れていると述べ、また、thio-TEPA の単独注入療法では表面変化のみがみられた症例や無効例で、併用注入療法により腫瘍の縮小や腫瘍破壊が認められた症例があることから thio-TEPA, mitomycin C, 5-FU の多剤併用療法は thio-TEPA の単独療法に比べ優れた、かつ強力な抗腫瘍効果を有していると述べている。

次いで mitomycin C と cytosine arabinoside の併用療法の報告が浅野ら¹²⁾、吉田ら⁹⁾によりなされている。浅野ら¹²⁾は6例に対して膀胱鏡所見にて腫瘍の消失ないし縮小を認めたもの5例、変化の認められなかった無効1例という結果を出し、mitomycin C 単独使用よりはある程度治療効果が増強したと述べている。吉田ら⁹⁾は16例の表在性腫瘍例で、著効(腫瘍の完全消失)5例(31.2%)、有効(主腫瘍が50%以上縮小し、娘腫瘍が消失したもの)6例(37.5%)、やや有効(主腫瘍、娘腫瘍とも50%以下の縮小しかみないもの)1例(6.3%)、無効4例(25%)の成績を報告し、臨床的に mitomycin C と cytosine arabinoside の2剤の相乗的效果が認められるようであると述べている。

大井⁷⁾は thio-TEPA と mitomycin C (MMC) の併用をおこない、thio-TEPA 10 mg + MMC 10 mg 併用群25例では完全消失例はなく、9例(36%)に部分的効果のみ、thio-TEPA 20 mg + MMC 10 mg 併用群13例では完全消失は1例(7.7%)、部分的効果は7例(52.8%)にみられたと報告している。

以上現在までにおこなわれている膀胱注入療法の抗腫瘍剤の種類および単独、併用使用による臨床成績について文献的に調べたものについて述べる。

膀胱内注入療法の文献的成績は、各報告者により対象となる腫瘍の状態が種々であり、また効果判定基準も異なることより、抗腫瘍効果をそのまま比較することはできないが、一般的にいえることは腫瘍の縮小という意味においては良好な効果が出されているが、腫

瘍の完全消失という点ではまだまだ満足すべき成果は得られていないということである。

われわれの膀胱内注入療法の主眼は腫瘍の完全消失であり、次いで腫瘍の再発防止が目的である。再発防止に関しては、Veenemaら¹³⁾が thio-TEPA 注入療法において抗腫瘍効果を認めなかった症例では、予防的注入を試みても何ら再発防止効果を認めなかったと述べているごとく、抗腫瘍効果の確実な治療法は再発防止にも十分使用しうるといえるのであり、現在検討中である。抗腫瘍効果に関しては、われわれの多剤併用療法は前述のごとき適応の膀胱腫瘍に対しては尿管口内およびその近接部、膀胱頸部の腫瘍以外のものには 100% 完全消失というきわめて良好な成績を得ることができた。尿管口附近の腫瘍に無効であるのは、尿管口から排出される尿流により抗腫瘍剤が希釈され有効濃度に達しないためであろうし、膀胱頸部腫瘍は解剖学的位置的関係から抗腫瘍剤との接触が不十分であるためと思われる。小川⁶⁾もわれわれと同様、mitomycin C 単独注入の場合、膀胱頸部に腫瘍が残存することが多いと述べ、頸部の残存腫瘍 5 例に対して ³²P の併用療法をおこなったところ、4 例に腫瘍消失をきたしたと報告している。このことは非常に興味あることで、今後われわれも検討するつもりである。

すべての膀胱腫瘍が膀胱内注入療法により治療するということは考えられないことであり、われわれはあくまでも現在のところ膀胱腫瘍の根治的治療は適切な外科的治療によると考えている。しかし、経尿道的治療がしばしば困難な多発性腫瘍に対して膀胱内注入療法をおこなうことは理論的であり、また実際きわめて効果的であった。したがって単発の腫瘍に対する治療としてこの注入療法をおこなうことは考えていない。

再発防止効果という点で、この方法が有効であるならば再発性、多発性腫瘍に対してさらに優れた療法と

いえるが、この点については前述のごとく現在検討中である。

ま と め

1. 多発性、再発性膀胱腫瘍の 20 症例に対して、carboquone, 5-FU, Cyclocide の 3 剤による膀胱内注入療法をおこない、膀胱頸部や尿管口部および周辺部の腫瘍以外の全腫瘍に完全破壊、消失という良好な成績を得た。

2. 副作用として膀胱刺激症状をみたもの 5 例、出血性膀胱炎 2 例を経験したが、軽度なもので治療を中止しなければならないものはなかった。全身的には検査した範囲では、重篤な副作用は認めなかったが、血小板数、白血球数の定期的な検査が必要である。

なお本論文の要旨は第 26 回泌尿器科中部連合地方会において発表した。

文 献

- 1) Jones, H. C. and Swinney, J.: Lancet, 2: 615, 1961.
- 2) Semple, J. E.: Brit. Med. J., 1: 1235, 1948.
- 3) 富山哲郎：日泌尿会誌, 63: 497, 1972.
- 4) 志田圭三・ほか：新薬治験, 21: 1057, 1967.
- 5) 西浦常雄・ほか：医学のあゆみ, 65: 637, 1968.
- 6) 小川秀弥：日泌尿会誌, 60: 717, 1969.
- 7) 大井好忠：西日泌尿, 38: 233, 1976.
- 8) Esquivel, E. L. et al.: Invest. Urol., 2: 381, 1965.
- 9) 吉田英機・ほか：泌尿紀要, 23: 51, 1977.
- 10) 松村陽右：西日泌尿, 38: 236, 1976.
- 11) 小幡浩司・ほか：泌尿紀要, 22: 761, 1976.
- 12) 浅野美智雄・ほか：臨床と研究, 52: 308, 1970.
- 13) Veenema, F. J. et al.: J. Urol., 88: 60, 1962.

(1978年1月30日受付)

訂正：Table 2. 症例 9 の P.C. を P.D. に訂正します。