

膀胱癌に対する RaHPP 療法

安城更生病院泌尿器科（部長：和志田裕人）

和志田 裕 人・津ヶ谷 正 行

平 尾 憲 昭・蜂須賀 祐 介

COMBINATION (RaHPP) OF RADIOTHERAPY, HYPERTHERMIA
AND CHEMOTHERAPY (PEPLOMYCIN AND PICIBANIL)
FOR BLADDER CANCERHiroto WASHIDA, Masayuki TSUGAYA,
Noriaki HIRAO and Yusuke HACHISUKA*From the Department of Urology, Anjo Kosei Hospital**(Chief: H. Washida)*

Four patients with urinary bladder carcinoma were treated by combination therapy which consisted of hyperthermia vesical irrigation of two anticancer drugs (peplomycin and picibanil), intravesical instillation of those drugs and radiation. Following the therapeutic method we planned, 40 mg of peplomycin and 10 KE of picibanil in 1,500 ml of sterile distilled water was irrigated at 42 to 43°C into the bladder for 3 hours; 40 mg of peplomycin and 10 KE of picibanil in 40 ml of sterile distilled water was instilled into the bladder; and, the focus was irradiated with ^{60}Co to a focal dose of 200 rad 30 minutes later. This pattern of treatment was repeated once a week, 3 to 5 times in total. On the days this pattern was not taken, 5 KE of picibanil in 20 ml of sterile distilled water was instilled into the bladder cavity.

Complete response was observed in one patient and partial response in 3 patients.

The side effect was temporary irritable bladder symptom.

Key words: Bladder cancer, Radiation, Hyperthermia, Peplomycin, Picibanil

表在性膀胱癌に対する治療法として、経尿道的切除術、抗腫瘍剤の膀胱腔内注入療法（膀胱療法）、水圧療法や温水灌流療法などさまざまな試みがおこなわれ、それぞれの有効性が報告されているが、いずれも決定的成果は得られていない。これらの治療法を組み合わせることにより、治療効果の増強ならびに副作用の軽減が期待される。今回著者は Peplomycin と Picibanil を加えた温水灌流療法と放射線療法を併用

し、良好な成績を得た4症例を経験したので報告する。放射線療法、温水灌流療法ならびに化学療法の頭文字から本法を RaHPP 療法と呼ぶことにした (Fig. 1)。

対象および方法

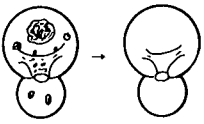
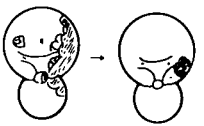
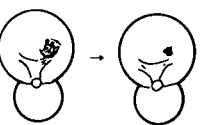
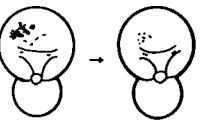
対象は表在性膀胱癌患者男3例、女1例で、組織学的には Transitional cell carcinoma (TCC), Grade IIIで、単発1例、多発3例、初発3例、再発1例であった (Table 1)。

方法は温水灌流療法としてマーカインによる仙骨麻酔下で3時間施行した。灌流装置は半閉鎖式を用い (Fig. 2)、灌流液の滅菌蒸留水 1,500 ml 中に Peplomycin 40 mg ならびに Picibanil 10単位を溶解さ

1. Radiation (^{60}Co)
2. Hyperthermia
3. Picibanil
4. Peplomycin

Fig. 1. RaHPP 療法

Table 1. 症例. 治療効果ならびに副作用

症 例	年 齢	性	発育様式	治療(RaHPP)	膀胱鏡所見	副作用	効果 (肉眼的变化) (組織学的変化)	再発
1 H.A.	72	男	初発、多発 G 2 3	5クール	くるみ大 大豆大 小豆大 	膀胱刺激症状 一過性萎縮膀胱 V U R	消 失	(-)
2 K.I.	78	男	初発、多発 G 3	5クール	くるみ大 拇指頭大 	大豆大 膀胱刺激症状 一過性萎縮膀胱 V U R	一部消失、縮小 核の膨化 細胞質の空胞変性	死亡
3 T.Y.	51	男	初発、単発 G 2	4クール +TUR	くるみ大 (25mmφ) 	大豆大 (小指大) (7 mm φ) 膀胱刺激症状 一過性萎縮膀胱 V U R	縮 小 組 織 学 的 変 化 軽 微	(-)
4 S.K.	63	女	再発、多発 G 2	3クール +TUR	米粒大 粟粒大 島状に諸在 	粟粒大 島状に1カ所 膀胱刺激症状	一 部 消 失 核 融 解 細胞質の空胞変性	(-)

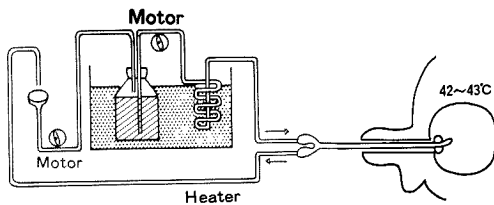


Fig. 2. 灌流方法ならびに操置

せ、推定膀胱内温度を42ないし43℃に保つことを目標とした。温水灌流療法終了後、Peplomycin 40 mg と Picibanil 10 単位を滅菌蒸留水 40 ml に溶解して膀胱注をおこない、30分後に1回 200 Rad の ^{60}Co 照射を膀胱部におこなった。4日後 Peplomycin 40 mg と Picibanil 10 単位の膀胱注ならびに1回 200 Rad の ^{60}Co 照射を施行した (Fig. 3)。さらにその他の日には膀胱洗滌後、Picibanil 5 単位を滅菌蒸留水 20 ml に溶解させ膀胱注を施行した。これを1クールとして3ないし5クールで1シリーズとした (Fig. 3)。

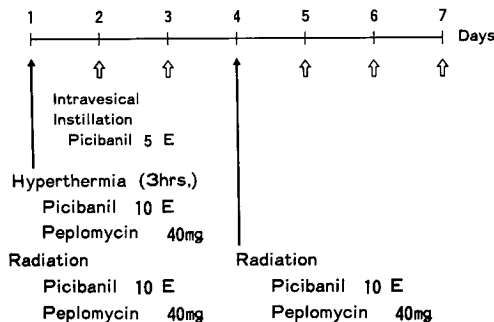


Fig. 3. 治療方法

症 例

症例 1 : 72歳, 男性

1982年1月7日に肉眼的血尿を主訴として当科を受診。膀胱鏡検査ではくすみ大から小豆大の乳頭状腫瘍が多発していた (Table 1, Fig. 4a)。膀胱造影断層撮影では腫瘍による陰影欠損を認め (Fig. 5a), 経直腸式超音波撮影の膀胱部では多発する腫瘍像を示した (Fig. 6a)。Punch biopsy により TCC, Grade III の病理診断であった。

RaHPP 療法を5クール施行し、3クール終了後の膀胱鏡検査で腫瘍の著明な縮小を認め、5クール終了後では腫瘍性隆起は認められなかった (Fig. 4b)。腫瘍があった後壁2カ所からの Punch biopsy では、粘膜上皮はまったく消失し、好中球浸潤を認めるが腫瘍細胞は認められなかった。RaHPP 療法後の膀胱

造影断層撮影では膀胱の萎縮と両側の VUR を認めたが腫瘍による陰影欠損は認められず (Fig. 5b), また経直腸式超音波撮影においても腫瘍像は認められなかった (Fig. 6b)。

本療法により膀胱容量の減少がみられたが、4カ月後には正常に復し、また上記両側の VUR ならびに腎盂腎炎をきたしたが抗生剤投与にて改善した。本療法後1年8カ月を経過した現在、再発は認められない。

症例 2 : 78歳, 男性

1982年2月3日に肉眼的血尿を主訴として当科を受診。膀胱鏡検査では Table 1 に図示したような乳頭状腫瘍が散在し、Punch biopsy により TCC, Grade III の病理診断を得た (Fig. 7a)。IVU では上部尿路正常であるが、膀胱像で膀胱頸部を中心に腫瘍による陰影欠損を認め、膀胱造影断層撮影ではこの所見がよりあきらかであった (Fig. 8a)。

RaHPP 療法を5クール施行し、3クール終了後の膀胱鏡検査では大豆大以下の腫瘍は消失し、膀胱頸部のくるみ大腫瘍も縮小し、5クール終了後では大豆大に縮小した。この時の病理組織像は腫瘍細胞における核の膨化と変性像、また細胞質の空胞変性を示した (Fig. 7b)。本療法後の膀胱造影断層撮影では両側の VUR と壁の不整を認めたが、腫瘍による陰影欠損はあきらかでなかった (Fig. 8b)。

本症例は基礎疾患として重症糖尿病を有しており、本療法5クール終了7週間目に肺炎を併発し、死亡した。なお経過中肺線維症は認められなかった。

症例 3 : 51歳, 男性

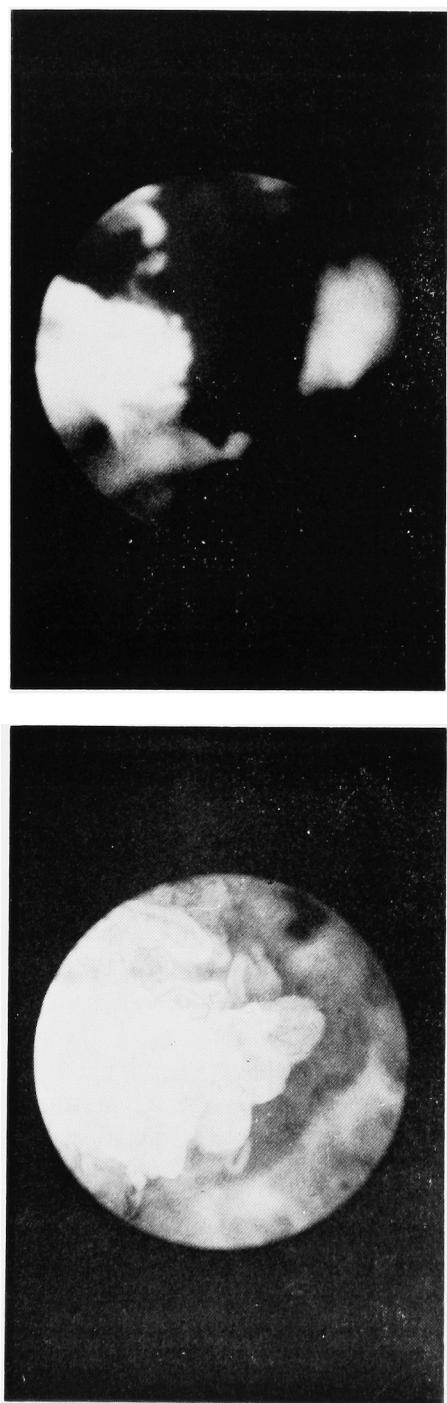
1982年5月1日、血尿を主訴として当科を受診。膀胱鏡検査にて Table 1 で図示したように乳頭状腫瘍を認めた。経直腸式超音波撮影では左側壁に直径 25 mm の腫瘍を示した。Punch biopsy により TCC, Grade II の病理診断であった。

この症例も糖尿病を基礎疾患として有しており、RaHPP 療法は4クールにて終了した。RaHPP 療法2クール終了後の膀胱鏡検査では腫瘍がくすみ大から示指頭大に縮小し、4クール終了後には小指頭大ないし大豆大に縮小し、容易に経尿道的に切除された。病理学的所見では乳頭状に増生した腫瘍細胞が残存し、変性像が軽微であった。

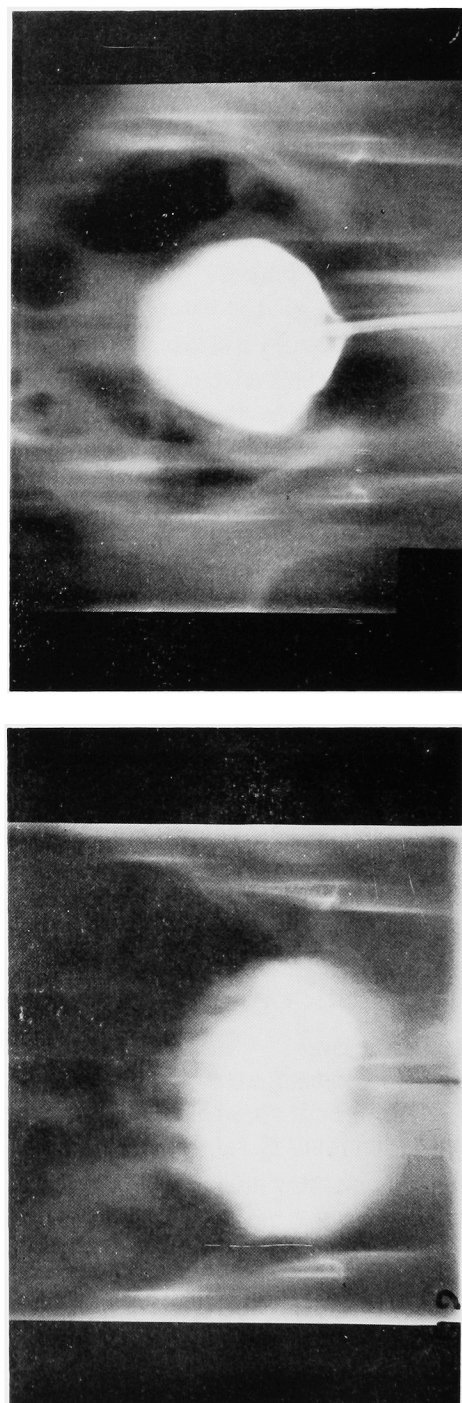
本症例も RaHPP 療法後に膀胱容量の減少を認めたが、退院時には回復していた。本療法施行1年3カ月を経過した現在、再発は認められない。

症例 4 : 63歳, 女性

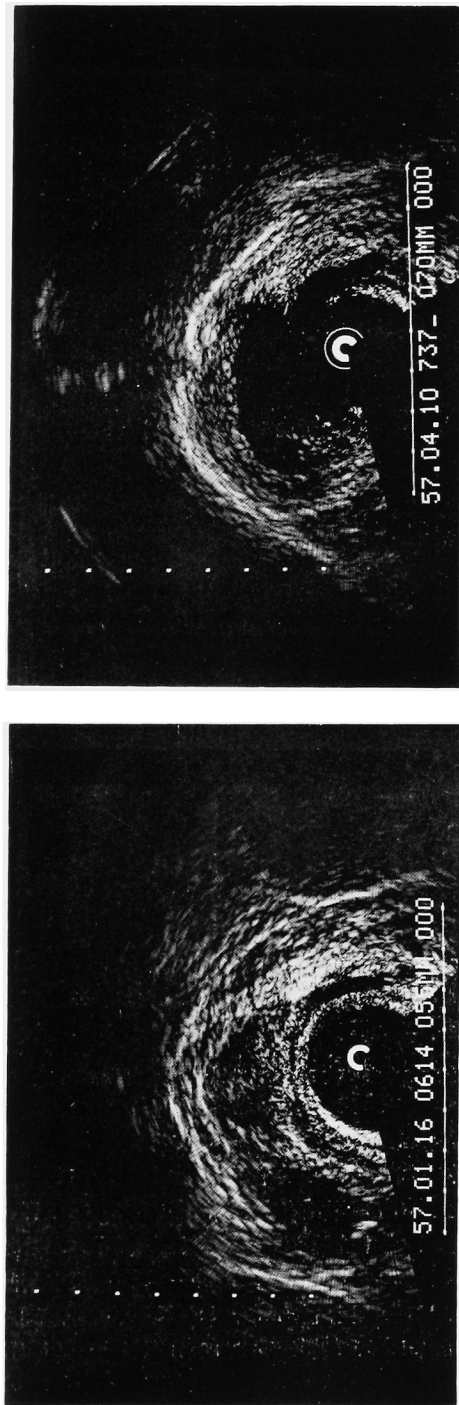
1978年12月7日初診。TCC, Grade II の膀胱腫瘍およびその再発に対し、Bleomycin, Adriamycin,



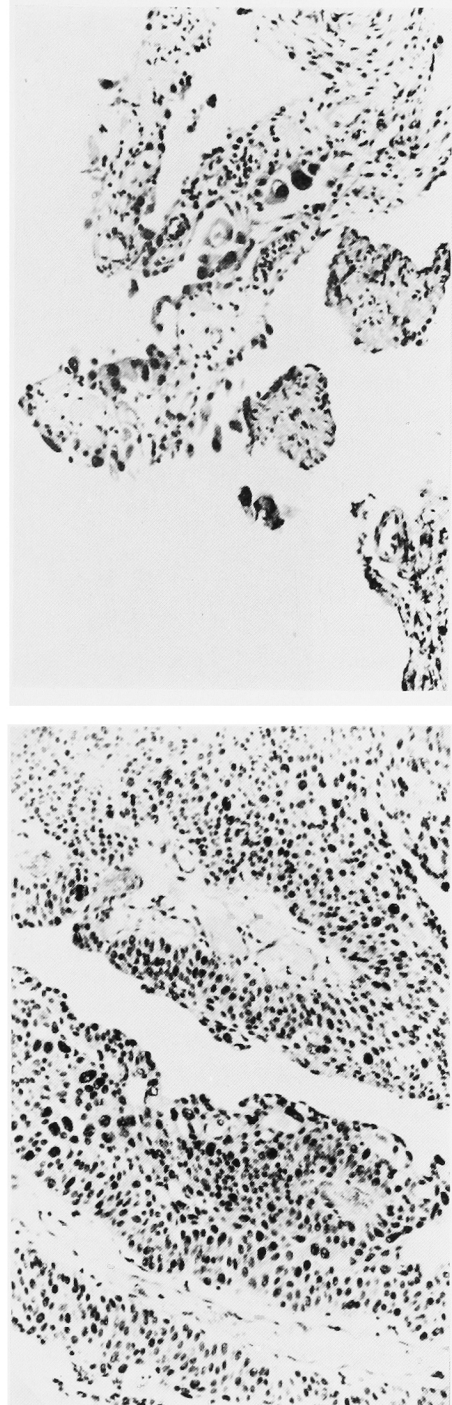
a
b
Fig. 4. 症例1 膀胱鏡写真 (a : 治療前, b : 治療後)



a
b
Fig. 5. 症例1 膀胱造影断層撮影 (a : 治療前, b : 治療後)



a t
Fig. 6. 症例1 経直腸式超音波撮影 (a : 治療前, t : 治療後)



a b
Fig. 7. 症例2 病理組織像 (a : 治療前, t : 治療後)

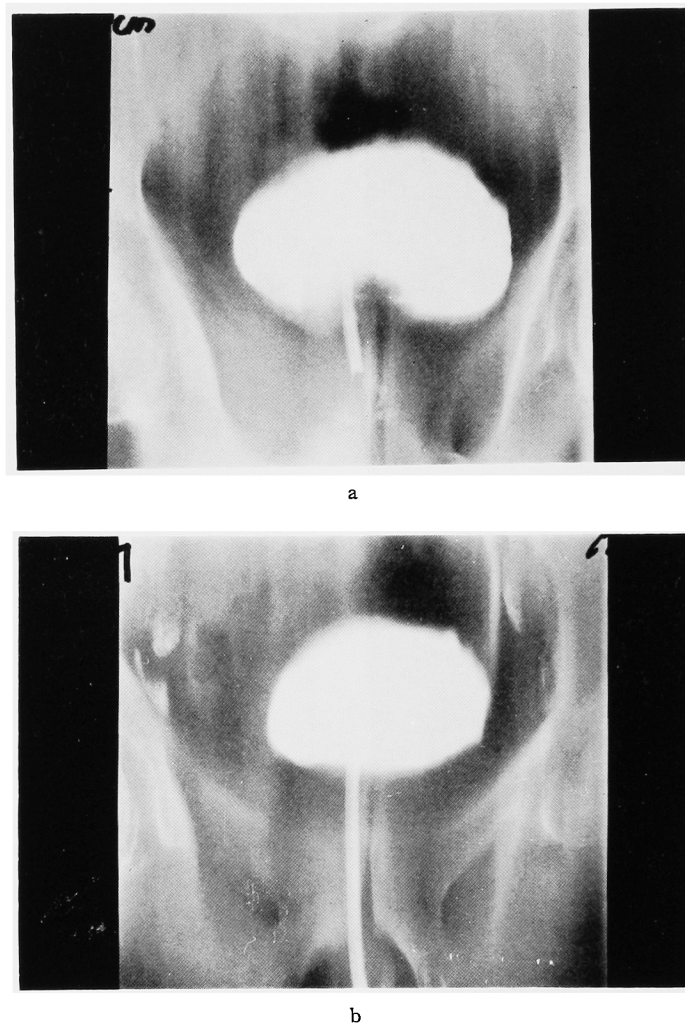


Fig. 8. 症例2 膀胱造影断層撮影 (a : 治療前, b : 治療後)

Mitomycin-C の膀胱療法ならびに ^{60}Co 照射あるいは TUR-Bt の併用療法を施行した。1982年4月20日の膀胱鏡検査にて Table 1 で図示したような腫瘍の再発を認め、Punch biopsy により TCC, Grade II の病理診断を得た。腫瘍が小さいことや前記症例の経験をふまえて RaHPP 療法は3クール施行した。本療法終了時の膀胱鏡検査では腫瘍は縮小し、粟粒大の腫瘍が局所的に残存していた。その病理所見は TCC, Grade II で、腫瘍細胞の空胞変性や核融解がみられ、変性部分には好中球を主体とした細胞が浸潤していた。本症例も一過性の膀胱容量の減少を認めたが、腎盂腎炎を生じることなく、また本療法後1年3カ月を経過した現在、再発を認めない。

以上4症例の膀胱鏡所見、治療内容、副作用ならび

に治療効果について Table 1 にまとめた。なお4症例いずれにおいても本療法による血液生化学的検査の異常値は認められず、また胸部 X-P の異常も認められなかった。

考 察

抗腫瘍剤の膀胱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られない高濃度の抗腫瘍剤を投与して腫瘍表面に直接作用させることから、表在性腫瘍ことに多発性腫瘍の消失または縮小を期待することができること、また腫瘍の縮小により経尿道的手術が容易におこなえることから今日汎用されている治療のひとつである。膀胱療法に用いられる薬剤としては、Thio-TEPA, Mitomycin-C,

5 FU, Adriamycin, Carboquone などが用いられ、その有効性が確認されている¹⁻¹¹⁾。抗腫瘍剤の膀胱療法により腫瘍の消失する症例が報告されているが、報告者によって異なり、良好な成績を示した Thio-TEPA で、おおむね20～60%といわれ¹⁻⁵⁾、adjuvant chemotherapy の域を脱しえないものと推察され、他の治療法との併用が望ましいと考えられる。

いっぽう、Hall らにより表在性多発性膀胱癌に温水灌流療法が応用され、その有効性が報告されている^{12,13)}。また温水灌流療法と Bleomycin の併用や温水灌流療法と放射線療法の併用による有効性が報告されている^{14,15)}。さらに温水灌流療法に Bleomycin と放射線療法の3者併用では温水灌流療法単独あるいは温水灌流療法に Bleomycin あるいは放射線療法の併用に比べて優れていると報告されている¹⁶⁾。

Bleomycin と放射線療法の併用による相乗効果はよく知られており¹⁷⁾、いっぽう、Bleomycin と温水灌流療法との併用では、Bleomycin が熱に対して安定性が高いことから併用可能とされ、これらの併用による効果は腫瘍細胞の repair 機構を阻害することによると考えられている¹⁸⁾。今回著者が用いた Peplomycin は Bleomycin に類似し、熱安定性も良好であり、今回の使用経験から Bleomycin に比べて遜色のない効果を発揮するものと推察される。

放射線照射は今回 200 Rad、週2回、計 1,200～2,000 R で、化学療法剤あるいは温水灌流療法の併用で相乗効果が得られることを期待し、かつ副作用軽減の目的から照射回数を週2回に減らして実施した。著者は Bleomycin 60 mg の膀胱療法と放射線療法を併用し良好な成績を得たことより、相乗効果を期待しうる併用療法では照射線量が少くても効果が発揮されるものと考えている¹⁹⁾。

Picibanil の制癌作用は腫瘍に対する直接的効果ならびに宿主の免疫賦活効果によると示唆され、膀胱癌に対する膀胱療法も効果は認められているが^{20,21)}、Picibanil 単独では十分とはいえず他剤との併用が必要であると思われる。

著者の RaHPP 療法は4例という少数例であったが腫瘍の消失は1例、残る3例も腫瘍の一部消失ならびに著明な縮小を認め、全例に有効で、大きな腫瘍に対しても有効性を認めた。副作用として一過性の膀胱萎縮、膀胱刺激症状ならびに VUR を認めた。このような副作用の軽減と治療方法の簡素化により手軽におこなえる方法を検討することが今後の課題である。また今回の経験から糖尿病などを基礎疾患として有している症例では尿路感染に十分留意することが必要で

あることを痛感した。

結 語

4 例の表在性膀胱癌症例に Peplomycin ならびに Picibanil を灌流液に加えた温水灌流療法、両薬剤による膀胱療法さらに放射線療法を併用したところ、1 例に腫瘍の消失、3 例に腫瘍の著明な縮小に認める成績を得た。

副作用として一過性の膀胱萎縮と VUR が認められた。

以上、表在性膀胱癌に対する抗腫瘍剤の膀胱療法、温水灌流療法ならびに放射線療法の併用療法は優れた治療効果を示した。今後、治療方法ならびに副作用軽減など検討すべき課題は多いが、以上のような併用療法は大いに期待される治療法のひとつと思われる。

文 献

- 1) Jones HC and Swinney J: Thiotepa in the treatment of tumours of the bladder. *Lancet* 2: 615～618, 1961
- 2) Veenema RJ, Dean AL Jr, Uson AC, Roberts M and Longo F: Thiotepa bladder instillations; Therapy and prophylaxis for superficial bladder tumors. *J Urol* 101: 711～715, 1969
- 3) Esquivel EL Jr, Mackenzie AR and Whitmore WF Jr: Treatment of bladder tumors by instillation of Thio-TEPA, Actinomycin D, or 5-Fluorouracil. *Invest Urol* 2: 381～386, 1965
- 4) Abbassian A and Walloce DM: Intracavitary chemotherapy of diffuse non-infiltrating papillary carcinoma of the bladder. *J Urol* 96: 461～465, 1966
- 5) 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
- 6) 志田圭三・洞口龍夫・篠崎忠利・佐藤 仁・高橋 薄朋・田谷元佑・加藤宣雄・浦野悦郎・大越正秋・田崎 寛・尾関全彦・松永重昂・矢島暎夫・永田正夫・北村俊一・川井 博・小川秀弥・中神義三・中村雄一：膀胱腫瘍に対するマイトマイシンCの腔内注入療法（第1報）。新薬治験 21：1057～1058, 1967
- 7) 今村一男・吉田英機・中野博行・池内隆夫・矢島七生・荒木国雄・越野 豊・斉藤豊彦・佐川文明・生田目公夫：膀胱腫瘍にたいするマイトマイ

- シンCの膀胱内注入療法の検討. 泌尿紀要 20: 33~38, 1974
- 8) 新島端夫・松村陽右・近藤捷嘉・片山泰弘・尾崎雄治郎: 膀胱腫瘍に対する Adriamycin の膀胱腔内注入療法 (予報). 泌尿紀要 21: 233~241, 1975
- 9) 尾崎雄治郎: 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
- 10) 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
- 11) 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
- 12) Hall RR, Schade ROK and Swinney J: Effects of hyperthermia on bladder cancer. British Med J 2: 593~594, 1974
- 13) 岸本孝・岡田清己・滝本至得・北島清彰・熊谷振作・新井律夫・中村洋三・広田米造・清水伸一・森田博人: 膀胱腫瘍に対する温水療法 (Hyperthermia Treatment) の研究, 第1報, 臨床的経験. 日泌尿会誌 66: 485~492, 1975
- 14) 森山信男・伊藤一元: 膀胱内ブレオマイシン注入療法およびブレオマイシン加温水灌流療法後の膀胱腫瘍の光顕的, 電顕的变化. 日泌尿会誌 71: 1371~1383, 1980
- 15) 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
- 16) 窪田吉信・西村隆一・高井修道・福島修司: 膀胱癌の Hyperthermia 療法: Bleomycin および放射線との併用療法について. 日癌治学会誌 13: 394~405, 1978
- 17) 福田寛・松沢大樹・横山久美子・奥山信一・山浦玄嗣・武田俊平・宍戸文男・高沢きみ子・中山登紀子: 放射線とブレオマイシン併用の基礎と臨床. 癌の臨床 22: 130~133, 1976
- 18) Hahn GM, Braun J and Harkedar I: Thermochemotherapy: Synergism between hyperthermia (42-43°) and Adriamycin (or Bleomycin) in mammalian cell inactivation. Proc Nat Acad Sci USA 72: 937~940, 1975
- 19) 杉浦 弼・和志田裕人・上田公介: 膀胱癌に対する Bleomycin と放射線併用療法. 日泌尿会誌 71: 1432~1437, 1980
- 20) 鈴木良二: 膀胱腫瘍に対する溶連菌製剤ピシバニールの膀胱内注入療法の経験. 癌と化学療法 3: 1273~1280, 1976
- 21) 阿曾佳郎・村橋 勲・藤目 真・田島 惇・岩動孝一郎: 膀胱腫瘍に対するピシバニールの膀胱内注入療法. 日癌治学会誌 12: 299, 1977

(1984年5月18日迅速掲載受付)