

膀胱移行上皮癌に対するペプロマイシン加 膀胱内灌流温熱療法

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・菅田 敏明
越田 潔・西東 康夫・内藤 克輔

市立小松総合病院泌尿器科（院長：三由文一）

亀田 健一・田谷 正

藤田病院泌尿器科（院長：藤田幸雄）

宮 崎 公 臣

石川県立中央病院泌尿器科（院長：能登 佐）

宮城徹三郎・大滝三千雄

厚生連高岡病院泌尿器科（院長：広島清一）

美 川 郁 夫

HYPERTHERMIC PERFUSION THERAPY USING PEPLOMYCIN FOR BLADDER CANCER

Kazuyoshi NAKAJIMA, Haruo HISAZUMI, Toshimitsu MISAKI,
Toshiaki SUGATA, Kiyoshi KOSHIDA,
Yasuo SAITO and Katsusuke NAITO

From the Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University

(Director: Prof. H. Hisazumi)

Kenichi KAMEDA and Tadashi TAYA

From the Department of Urology, Komatsu Municipal Hospital

(Director: Dr. B. Miyoshi)

Kimiomi MIYAZAKI

From the Department of Urology, Fujita Hospital

(Director: Dr. Y. Fujita)

Tetsusaburo MIYAGI and Michio OHTAKI

From the Department of Urology, Ishikawa Prefectural Central Hospital

(Director: Dr. T. Noto)

Ikuo MIKAWA

From the Department of Urology, Koseiren Takaoka Hospital

(Director: Dr. S. Hiroshima)

Hyperthermic intravesical perfusion therapy using peplomycin (40 μ g/ml) in distilled water at 43°C as a perfusate was performed for 2 to 3 hours in 18 patients with superficial bladder tumors and 2 with deep bladder tumors. The therapeutic efficacy was determined by

cystoscopy, ultrasonography and/or CT scan. Complete and partial tumor regression was obtained in 1 and 3 of the 18 patients, respectively. There was no tumor regression in the 12 patients. Most of the patients studied had bladder discomfort such as irritation, urinary frequency and so on, during and/or after perfusion. None of the patients developed acute pyelonephritis.

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

緒 言

1866年, Busch¹⁾ が, 顔面肉腫の患者が丹毒を併発し, 発熱後にその肉腫が消失したことを観察したが, 以後も数例の類似の報告がなされている. この報告を基礎に, 19世紀末から今世紀前半頃までは, 悪性腫瘍治療の目的で, 各種の発熱物質の研究がおこなわれ²⁾, 現在でも, 一部でこれと類似した研究がみられる³⁾. しかし, これらの発熱物質は生物学的活性が一定せず, 現在までのところ, 癌治療に広く用いられるには至っていない. ところが, 1950年頃より, 基礎的な研究の進歩により, 癌治療に放射線や抗癌剤が用いられるようになり, 温熱療法も単独, もしくは放射線や抗癌剤との併用療法として注目されるようになった. われわれは, 当教室で1977年にヒト膀胱移行上皮癌より樹立された培養細胞株 K-K-47 細胞を用い, *in vitro* での温熱および放射線⁴⁾, さらに温熱および各種抗癌剤による殺細胞効果^{5,6)}を検討し, 報告してきた. それによれば, 温熱と放射線との間には, 高い併用効果が認められた. また, 温熱と各種抗癌剤との併用では, プレオマイシンとの併用がもっとも殺細胞効果が高く, 温熱と放射線との併用効果に類似した結果が得られた.

膀胱癌に対する, 膀胱内灌流による温熱療法は, 1967年, Cockett ら⁷⁾ の報告に始まるが, 灌流液中にプレオマイシンを加える試みは, 1978年, 窪田ら^{8,9)}に始まり, われわれも数回にわたり報告してきた^{10~12)}.

今回は, 金沢大学医学部附属病院, およびその関連施設で, 1982年1月から同年12月までの1年間に, 20例の膀胱癌症例に対し, プレオマイシンの誘導体であるペプロマイシンを加え, 温熱療法を施行したので, その成績を報告する.

治 療 対 象

20例の膀胱移行上皮癌症例に対して本療法を施行した. 内訳は, 男性18例, 女性2例で, 年齢は48歳から87歳までで, 平均68.6歳であった. 腫瘍の stage A または B₁ の18例のうち11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 B₂ の2例は, 高齢者の進行膀胱癌症例であり, 腫瘍の縮小, 肉眼的血尿のコントロールとともに, 自覚症状の軽減を目標として, 本療法をおこなった.

Table 1. Combination therapy with hyperthermia and PEP for bladder cancer

The Combination Therapy with Hyperthermia and PEP for Bladder Cancer					
Sex	Male	18			
	Female	2			
Age	48-87 y.o. (Ave. 68.6 y.o.)				
Gross appearance			Multiplicity		
pedunculated	14		papillary	16	
sessile	6		non-papillary	4	
			single	7	
			multiple	13	
Tumor size (cm)		Stage	Grade		
<1.0	3	A	I	3	
1.0-1.9	5	B ₁	II	14	
2.0-2.9	6	B ₂	III	3	
3.0-3.9	2				
≥4.0	4				

治 療 方 法

従来の報告^{10,12)}と同様に、無麻酔下で患者を仰臥位とし、three-way balloon catheter を尿道内に留置した。48～50℃に加温した滅菌水 500 ml にペプロマイシン 20 mg を溶解し、灌流液とした。灌流装置は Bionix-Feeder (杉山元医 器 器 K K, 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、1 回の治療で 2～3 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 コースの施行を目標とした。腫瘍に対する効果は、内視鏡、CT スキャン、および超音波断層法によって、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, 3 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

20 例中 8 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

Table 2. Tumor response (I)
Tumor gross appearance and tumor response

	pedunculated	sessile
CR	1	
PR	2	1
MR	3	1
NC	8	3
PD		1

	papillary	non-papillary
CR	1	
PR	3	
MR	4	
NC	8	3
PD		1

Stage and tumor response

	A	B ₁	B ₂
CR	1		
PR	3		
MR	4		
NC	8	2	1
PD			1

Grade and tumor response

	I	II	III
CR	1		
PR	1	1	1
MR	1	3	
NC		10	1
PD			1

Table 3. Tumor response (II)
Number of treatment and tumor response

	1 course	2 courses
CR		1
PR		3
MR	1	3
NC	1	10
PD		1

Tumor size and tumor response

	< 1.0	1.0-1.9	2.0-2.9	3.0-3.9	≥ 4.0 (cm)
CR	1				
PR	1	2			
MR	1	2		1	
NC		1	6	1	3
PD					1

Number of tumors and tumor response

	1	2	3	≥ 4
CR				1
PR		2		1
MR		1	1	2
NC	7	2	2	
PD			1	

Tumor site and tumor response

	trigone	post. wall	lat. wall	dome	ant. wall
CR			1		
PR	2			1	
MR			4		
NC	1		5	4	1
PD					1

の完全消失を CR, 50～99% の縮小を PR, 25～49% の縮小を MR, 25% 未満の縮小もしくは増大を NC, 25% 以上の増大を PD, と分類した。20 例中 1 例に CR, 3 例に PR が得られた。

2) 腫瘍の形状と効果

Table 2 に示すごとく、CR の 1 例、PR の 2 例、および MR の 3 例は有茎性の腫瘍であり、無茎性腫瘍の 6 例は、PR と MR が各 1 例得られた。これら 8 例の有効例は、すべて乳頭状腫瘍であった。CR が得られた 1 例は、5 カ月後に異所性の再発がみられ、TUR をおこなった。

3) 腫瘍の浸潤度と効果

Table 2 に示すごとく、MR 以上の効果がみられた 8 例はすべて stage A の腫瘍であり、stage B₂ の 2 例は NC と PD が各 1 例であった。

4) 腫瘍の悪性度と効果

Table 2 に示したとおりで、grade I の 3 例は、いずれも MR 以上の効果が得られたが、grade III の 3 例のうち 1 例に PR が得られ、high grade でも

stage が低いときには、よい効果が期待しうるものと考えられた。

5) 治療回数(コース数)と効果

Table 3 に示すごとく、20例中18例で本療法は2コース施行された。したがって1コースの施行例は2例のみで、治療回数と効果との関係はあきらかではなかった。

6) 腫瘍の大きさ、および数と効果

腫瘍の数と効果の間には、あきらかな相関関係はみられなかった(Table 3)。腫瘍の大きさと効果との関係では、CR が得られた1例は、腫瘍径がいずれも1 cm 以下の多発例であり、いっぽう、4 cm 以上の4例では単発、多発を問わず、いずれも無効であった。

7) 腫瘍の発生部位と効果

Table 3 に示すごとく、膀胱三角部および後壁に発生した腫瘍に高い治療効果が認められた。頂部、もしくは前壁より発生したものは各1例と少なかったが、いずれも本療法に対する効果は認められなかった。

8) 本療法による止血作用

20例中、いちじるしい血尿が認められていた2例は、いずれも2~3回の治療で止血し、従来の報告と一致する所見が得られた^{10,13)}。

9) 本療法による副作用

本療法の副作用として、ほぼ全例に一過性の膀胱刺激症状が認められた。しかし、急性腎盂腎炎、急性前立腺炎などに至った症例はみられなかった。

考 察

膀胱癌に対する灌流による局所温熱療法は、前述したごとく、Cockett ら⁷⁾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、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が認められたが、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。温熱療法が癌治療に有効である温度域については、臓器や腫瘍の大きさなど、種々の因子によって異なるが、現在のところ、正常組織が破壊されない上限は45℃付近であり、いっぽう癌組織は43℃程度の温度でも破壊されうるとする意見が多いようである¹⁴⁾。この正常組織と癌組織との温度感受性の差は、癌組織中の血流が乏しいために生ずるとする意見が優勢になりつつある。前述の動物実験の結果を基礎として、Cockett ら⁷⁾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を併用し、良好な成績を収めたと報告している。

本邦では、岡田ら¹²⁾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が期待でき、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、表在性腫瘍に有効例が多く認められた。また、高度の血尿をともなった2例は、2~3回の治療で止血し、岡田らの報告と一致する所見を得た。

しかし、膀胱癌に対する温水灌流法が内視鏡手術の適応となる有茎性、表在性の腫瘍に有効例が多く、かつ根治性が低い現状では、内視鏡手術が優先されるのは当然であろう。以上の理由から、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、放射線療法や化学療法との併用で有効性の増大を計ることができないだろうか、という点にあるものと考えられる^{12,15)}。田代ら¹⁵⁾は、9例の進行膀胱癌に対し、放射線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。しかし、本療法施行後の5年生存率は30.8%と、放射線単独の場合とあまりかわらなかった。

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^{8,9)}が最初である。ブレオマイシンは分子量1,500のポリペプチドで、熱に対する安定性が高く、膀胱内灌流のさいに用いられる抗癌剤として適当であると考えられる^{10~12)}。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、温熱療法と併用する抗癌剤としては、ブレオマイシンはすぐれた殺細胞効果を示し^{5,6)}、さらにこの両者と放射線照射との間には、高い併用効果がみえ出されている^{4~6)}。またブレオマイシンはブレオマイシンの誘導体であり、その性状はブレオマイシンときわめて類似している¹⁶⁾。

以上のごとく、泌尿器科領域の温熱療法は1970年代より現在に至るまで、おもに膀胱癌に対する膀胱内灌流療法がおこなわれてきた。しかし、最近の温熱療法は、各種の電気加温法の進歩、抗癌剤、放射線照射、免疫療法との併用など、多岐の研究により、深部腫瘍に対する電気加温が可能となりつつある^{17,18)}。われわれも、1984年4月に8 MHz の radiofrequency を用いた深部加温装置である Thermotron-RF Model 8 (Thermotron) を導入し、各種泌尿器悪性腫瘍に対する治療を開始した。現在までのところ、膀胱癌に

対する治療成績は Thermotron のほうが温水灌流療法よりすぐれているとの結果を得ている¹⁹⁾。今後とも基礎的、臨床的研究を積み重ねて、泌尿器悪性腫瘍全般に対する温熱療法の治療体系確立を期する予定である。

結 語

20例の膀胱癌症例に対し、ペプロマイシン灌流による温熱療法を施行し、腫瘍の完全消失1例を含む、計8例に25%以上の腫瘍の縮小が得られた。

文 献

- 1) Busch W: Über den Einfluss welchen heftigere Erysipelen zuweilen auf organisierte Neubildungen ausüben. Verhandlungen des Naturh. Preuss. Rheinwestphal. 23: 28~30, 1866
- 2) Coley WB: The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas; With a report of 10 original cases. Am J Med Sci 105: 487~511, 1893
- 3) 市橋 匠: 悪性腫瘍に対する局所温熱療法と Calmette-Guerin 菌療法の併用に 関する 実験的研究. 十全医会誌 93: 427~439, 1984
- 4) 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
- 5) Nakajima K and Hisazumi H: An experimental study of enhanced cell killing by hyperthermia and bleomycin. Urol Res 11: 43~46, 1983
- 6) 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
- 7) 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
- 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について. 日癌治 13: 394~405, 1978
- 9) Kubota Y, Shuin T, Miura T, Nishimura R, Fukushima S and Takai S: Treatment of bladder cancer with a combination of hyperthermia, radiation and bleomycin. Cancer 53: 199~202, 1984
- 10) 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
- 11) 久住治男・中嶋和喜: 局所灌流加温療法. ハイパーサーミア, 菅原 努・阿部光幸, 第1版, 119~129, マグブロス出版, 東京, 1984.
- 12) 中嶋和喜・久住治男・三崎俊光・川口光平・菅田敏明・亀田健一・上木 修・宮城徹三郎・西野昭夫: 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. 泌尿紀要 30: 1421~1426, 1984
- 13) 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
- 14) Dudar ED and Jain RK: Differential response of normal and tumor microcirculation to hyperthermia. Cancer Res 44: 605~612, 1984
- 15) 田代和也・町田豊平・大石孝彦・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
- 16) 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
- 17) 阿部光幸・平岡真寛: 難治癌に対する局所加温併用放射線治療. 癌と化学療法 10: 402~408, 1983
- 18) 菅原 努: ハイパーサーミアの現状と将来. 日放射線技士会誌 30: 11~23, 1983
- 19) 中嶋和喜・久住治男・内藤克輔・三崎俊光・斉藤泰雄: 泌尿器悪性 腫瘍に対する RF 加温療法の研究. 日癌治投稿中

(1985年1月30日受付)