

膀胱腫瘍に対する内視鏡的エタノール局注療法

慶應義塾大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 田崎 寛教授)

嶋 亮・中 島 史 雄

防衛医科大学校泌尿器科学教室 (主任: 中村 宏教授)

高尾 雅也・小田島邦男・家田 和夫

藤 岡 俊 夫・中 村 宏

ENDOSCOPIC ETHANOL INJECTION TREATMENT
FOR BLADDER CANCER

Makoto HATA and Fumio NAKAJIMA

*From the Department of Urology, School of Medicine, Keio University
(Chairman: Prof. H. Tazaki)*

Masaya TAKAO, Kunio ODAJIMA, Kazuo IEDA,

Toshio FUJIOKA and Hiroshi NAKAMURA

*From the Department of Urology, National Defence Medical College
(Chairman: Prof. H. Nakamura)*

One invasive and 4 superficial bladder cancers were treated by local injection of absolute ethanol through an endoscope. With the patient placed in the lithotomy position, an endoscope was introduced after mucosal anesthesia with xylocain jelly. According to the usual manner of retrograde catheterization, a 23G syringe needle attached to a 5F ureteral catheter was advanced into the base of the tumor and through the needle absolute ethanol was injected. This treatment is characterized by endoscopic delivery of ethanol as with sclerotherapy for esophageal varices to obtain a potent necrotizing effect as achieved by transcatheter embolization of ethanol for the treatment of renal cell carcinoma. As a rule, this technique does not require any anesthesia other than mucosal anesthesia with xylocain jelly and can be done repeatedly and very easily, thus having a high cost effectiveness.

This treatment serves as a good palliative therapy for invasive bladder cancers, because of its rapid achievement of hemostasis and reduction of the tumor masses. Furthermore, this treatment is just as effective as standard transurethral resections to eradicate superficial bladder cancer, even though the treatment may have to be repeated.

Key words: Bladder cancer, Endoscopic injection, Ethanol, Cost effectiveness

緒 言

膀胱腫瘍の診断・治療法は、近年の高度先進医療技術の導入で、格段の進歩をとげたことは確かである。しかし、表在性膀胱腫瘍の予後が比較的良好であるのに対して、浸潤性膀胱腫瘍にかぎってみれば、5年生存率は15~30%ときわめて予後不良で、この成績は10年前と較べてもほとんど改善されていない¹⁾。にもかかわらず高度先進技術を駆使すれば、それだけ医療費

はかさみ、国家財政を危機に陥し入れることにもなる。このような矛盾した医療行為を反省する意味から、最近では cost effectiveness の大切さが強調されるようになり、第19回国際泌尿器科学会(1982, サンフランシスコ)でもこのテーマについて熱心に討議された。

医学の進歩は常に未知への挑戦によって成就されるものとすれば、ある程度の経済性を無視した学問的真理追求の姿勢も尊重されるべきものであるが、反面、

いかに高額医療を行っても5年生存率の向上が望めないのであれば現状に即した姑息的姿勢も並行させていく必要があると考える。

われわれは浸潤性膀胱腫瘍で、根治的手術療法の適応にならないような進行期症例を対象に、膀胱出血という自覚症状のみコントロールすることを目的とした姑息的治療法として、内視鏡的エタノール局注療法を考案した。そして第48回日本泌尿器科学会東部総会でその有用性について発表した。今回は、本治療法の根治性を期待して、あらたに表在性膀胱腫瘍を対象に加えて検討した。

対象ならびに方法

防衛医科大学校泌尿器科に来院した膀胱腫瘍患者のなかから任意に5例を選択した。症例1は浸潤性膀胱腫瘍で、のこり4例は表在性膀胱腫瘍である。

エタノール局注は、患者を碎石位にして通常の内視鏡操作と同様に、キシロカインゼリーによる粘膜麻酔のみで行なう。内視鏡的に逆行カテーテルismを行なう要領で、先端に23G注射針を接続した5F尿管カテーテルを膀胱内に送り込む(Fig. 1)。つぎに直視下に針先を腫瘍基に向けて穿刺し、カテーテルを介して無水エタノールを注入する。無水エタノールは濾過滅菌し、5mlずつアンプルに封入したものを用意しておき、1回に5~10mlを使用した。腫瘍が大きくて腫瘍基が確認できない場合はat randomに穿刺、注入して表面を壊死脱落させ、2週間毎に同じ操作を繰返し、徐々に小さくしていき、最後に腫瘍基が確認できたらその起始部に局注する。出血点が明らか場合は、この部位の穿刺を先優先させる。

原則として通院加療とし、エタノール局注後にバルンカテーテル留置の必要はない。腫瘍自体にエタノールを局注しても患者は全く痛みを訴えないが、腫瘍基の起始部に穿刺、注入する場合には、多少とも正常粘膜を損傷するので、エタノールが浸潤した時に瞬間的な強い痛みが走る。治療後の痛みはほとんどないが、あってもインドメサシン坐薬(50mg)の使用でコントロール可能である。

成 績

症例1：森○久○衛，69歳男性

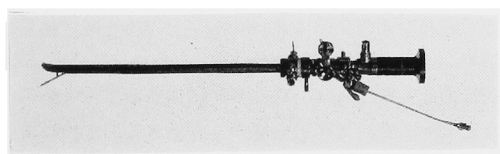


Fig. 1. Endoscopic delivery of ethanol.

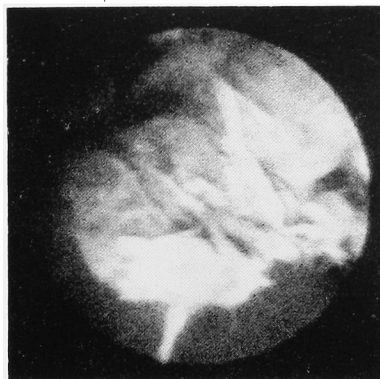


Fig. 2. Broad based papillary tumor.

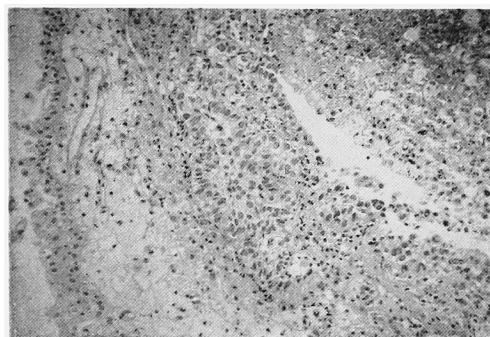


Fig. 3. Biopsy specimen before treatment. Transitional cell carcinoma, high grade.

1981年6月22日、肝門部腺癌の診断で、外科にて左肝葉切除術を施行した。手術はcurable surgeryであり、術後外科にて経過観察中、1982年11月25日に肉眼の血尿を認めて泌尿器科を受診した。ただちに膀胱鏡検査を施行し、左側壁から発生して膀胱三角部の左半分を完全におおいつくす大きな広基性乳頭状の膀胱腫瘍を発見した(Fig. 2)。排泄性尿路造影で、上部尿路には異常を認めなかった。肝葉切除術後1年5カ月に発見された重複癌あるいは転移性膀胱腫瘍であり、全身状態も比較的不良であることから、この時点で根治的手術療法の適応はないと判断した。その後肉眼の血尿は間歇的ながら持続し、コントロールが難しくなったため、1983年1月25日に入院し、腰麻下にpunch biopsyを施行したあと、第1回エタノール局注を行なった。数日後、出血は止まり退院した。病理組織診断はtransitional cell carcinoma (TCC), high gradeであった(Fig. 3)。ひきつづき外来通院にて2週間隔で第2回、第3回エタノール局注を行なったあと、3月24日に膀胱鏡検査を施行した。腫瘍表面は著明な壊死像を呈していた。同時に施行したpunch biopsyの病理組織所見は、一部に腫瘍細胞の

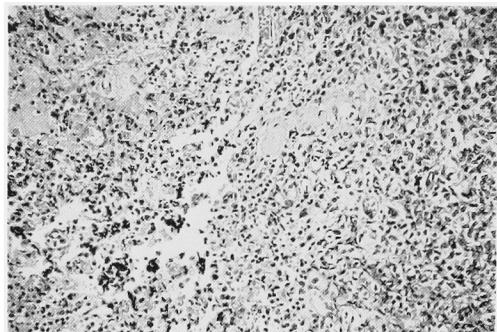


Fig. 4. Biopsy specimen after ethanol injection, 3 times. Note tumor cell necrosis and calcification.



Fig. 5. Cystoscopic finding after ethanol injection, 5 times. Surface tumor was sloughed away.

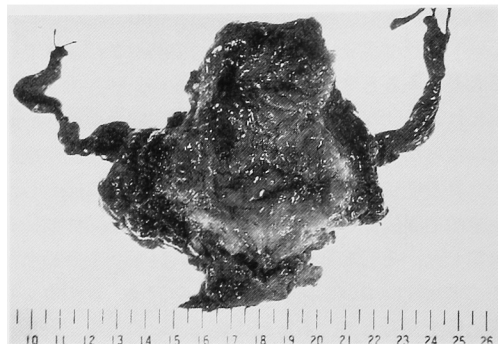


Fig. 6. Surgical specimen. Disappearance of outgrowing tumor.



Fig. 7. Histopathology of the surgical specimen. Transitional cell carcinoma, grade II, with invasion to the deep muscle layer.

Case 1. 69y/o male

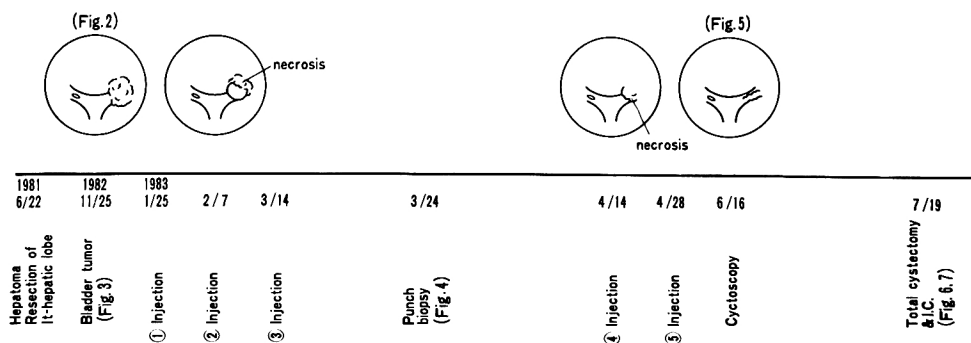


Fig. 8. Clinical course of case 1.

変性と石灰化を認める TCC high grade であった (Fig. 4). さらに外来にてエタノール局注を 2 回加え、合計 5 回施行したのち、6 月 16 日膀胱鏡検査を施行したところ、肉眼的にはほとんど腫瘍としての隆起性病変は消失し、表面は平坦となっていた (Fig. 5). 外来治療の期間を通して、エタノール局注施行当日を除けば膀胱出血はなかった。

本症例は泌尿器科初診の時点で、転移性膀胱腫瘍または高齢者に発生した重複癌の疑いで、根治手術は期待できないとの判断であったが、その後の精密検査の結果、明らかな遠隔転移はなく、stage B₁-B₂ の膀胱腫瘍と診断されたため、全身状態の改善をはかったうえで、7 月 19 日膀胱全摘術、回腸導管形成術を施行した。摘出した膀胱の断面をみると、腫瘍隆起はほと

んど消失していた (Fig. 6). 病理組織診断は TCC grade II で、筋肉深層への浸潤を認めた (Fig. 7). 術後2年10カ月の現在、経過良好である (Fig. 8).

症例2 正〇元〇, 57歳男性

1983年6月2日, 肉眼的血尿を主訴として来院す. 6月20日膀胱鏡検査で膀胱三角部左後上方に有茎性, 結節状腫瘍を認めた. 入院のうへ7月12日エタノール局注を1回施行後, 1か月目に TUR-Bt を行なった. 手術時, 腫瘍表面に壊死像を認めるものの, 腫瘍の縮小効果はほとんど見られなかった.

症例3 小〇浩, 60歳男性

1984年2月14日, 肉眼的血尿にて来院, 膀胱鏡検査で右側壁に有茎性, 乳頭状腫瘍を認めた. エタノール局注を1回施行, 2週間後に TUR-Bt を行なった. 手術時の膀胱鏡所見では症例2と同様に表面の壊死所見は著明であったが, 腫瘍自体の大きさに変化は見られなかった.

症例4 志〇弘〇, 65歳男性

1983年4月20日, 他院にて膀胱腫瘍と診断されたが, pleural effusion があって手術適応なしと判断され, doxorubicin 膀胱注と OK 432 の併用で保存的治療を続けていた. 1984年6月13日, 当科を受診し, 膀胱腫瘍の再発を認めたため, 6月21日から2週間ごとに3回, 外来通院でエタノール局注をつづけた. 8月9日の膀胱鏡所見では, 腫瘍の大部分は壊死におちいり原型をとどめていなかった. 壊死物質は黄色調で, 海底にゆれる藻のように見えた. その後無治療のまま壊死物質の脱落を待っていたが, 1985年1月16日に施行した膀胱鏡検査では壊死物質はほとんど脱落し, わずかに一部を残すだけであったが, 異所性に3個の再発を認めた. 残存する初発腫瘍の起始部と再発腫瘍に対して, それぞれエタノール局注を2回施行した. 2月21日に膀胱鏡を再検したところ, 初発腫瘍は完全に消失していたが, 再発部位の腫瘍は手技的に局注が難しい位置にあり, また多中心性発生であることを考えるとエタノール局注での完全消失は期待できないと判断し, Ara-C 膀胱療法に切り換えた.

症例5 寿〇子, 55歳女性

顕微鏡的血尿にて当科を紹介されて来院した. 1984年9月10日, 膀胱鏡検査で右尿管口外側方に拇指頭大の有茎性乳頭状腫瘍を認めたため, ただちに punch biopsy を施行したあと, エタノール局注を行なった (Fig. 9). 以後2~3週間ごとに合計5回, 全て外来通院で局注を続けた (Fig. 10). 腫瘍が大きく起始部が確認できないので, 表面から除々に壊死脱落させたあと, 起始部が現われた時点で, この部位を穿刺し

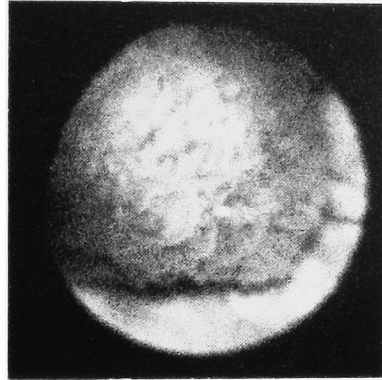


Fig. 9. Pedunculated papillary tumor.

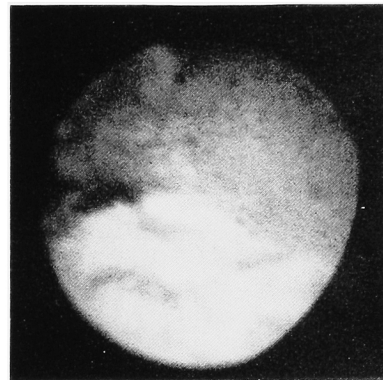


Fig. 10. Cystoscopic finding after ethanol injection, 5 times. Part of the tumor was sloughed away.

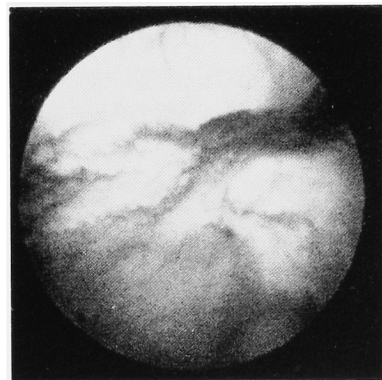


Fig. 11. Cystoscopic finding. Complete disappearance of the tumor.

た. 最後のエタノール局注を行なったのは12月6日で, 12月27日に施行した膀胱鏡検査では, 腫瘍全体が壊死におちり, 黄色調の海藻のようにゆれていた. 1985年2月14日の膀胱鏡検査では, 腫瘍は完全に消失しており, 起始部のあった粘膜部は欠損していた (Fig. 11). さらに6月3日に施行の膀胱鏡検査では,

Case 5. 53y/o female

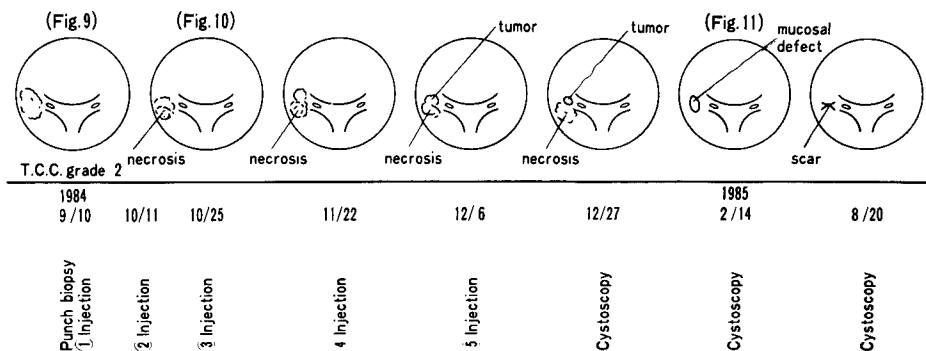


Fig. 12. Clinical course of case 5.

粘膜欠損部も治癒して、わずかに瘢痕を残すのみとなっていた (Fig. 12)。以後、初診時から1年8カ月経過した現在にいたるまで再発を認めない。

考 察

無水エタノールによる経カテーテル腎動脈閉塞時の腎腺癌に対する効果は高く評価されており、腫瘍はその後の病理組織診断を不可能にするほど高度な壊死におちいることが知られている。しかし膀胱腫瘍の場合には栄養血管だけを超選択的に閉塞することが手技的に困難であるばかりか、側副血行をつくりやすいことから、腎腺癌に対するほどの高い効果は期待できない。

一方、食道静脈瘤に対する injection sclerotherapy は、内視鏡的に血管硬化剤を拡張した静脈に局注して止血する方法で、Crafoord ら (1939)²⁾ により、古くから提唱されているが、最近、内視鏡操作の進歩と、硬化剤の改良によって治療成績が向上し、ふたたび脚光を浴びるようになった治療法である。

われわれが考案した治療法は、これら2つの治療概念を組合せたものである。はじめは根治的治療が不可能で、出血性膀胱腫瘍に対する緊急止血効果が要求される症例のみを対象とした姑息的治療法として考案された。症例1ではエタノール局注を5回つづけ、かなり大きな腫瘍も肉眼的に縮小し、表面は平坦になったが、手術的摘出標本でみると深層への浸潤は残っており、この事実をもってしても、浸潤性膀胱腫瘍に対しては、根治性を期待できるものではなかった。ところがエタノール局注によって腫瘍血管を硬化させ血流を止めてしまえば、当然腫瘍は壊死、脱落するはずであり、視点をかえて表在性腫瘍を対象にすれば根治性が期待できるのではないかと考えた。こうして適応を拡大し、症例4、5によってこの考えの正しいことが実証された。ただし、症例2、3で示されたように、大

きな腫瘍の表面だけを1回エタノール局注で壊死、脱落させても治療効果はあがらない。症例5のように、少しずつ表面を脱落させていって、最後に腫瘍基の起始部にエタノール局注できて腫瘍ははじめて完全に消失する。一方、本治療法はあくまでも局所療法であって、症例4で示されるように、エタノールを局注した腫瘍が消失することはあっても、多中心性に異所性に再発してくる腫瘍に対して予防効果はまったくない。また腫瘍の存在部位が三角部周辺に限られる場合は容易に局注できるが、穿刺の難しい位置にあるものや、あまり多発する場合には適応とならない。

出血、疼痛など合併症に対する不安から、はじめは入院治療で行なっていたが、症例1、2、3の経験をふまえて外来治療が可能と判断し、症例4、5はすべて通院で行なった。腫瘍基の起始部にエタノール局注する場合には、多少とも正常粘膜も刺激され疼痛を訴える。症例5は痛みのためすぐに帰宅できないことがあったが、インドメサシン坐薬の使用でおさまった。

谷川らは小肝細胞癌に対して超音波ガイド下にエタノール局注療法を行ない良好な成績を得たと報告しているが、われわれと同じ概念にもとづく治療法だと考えられる³⁾

表在性膀胱腫瘍に対する治療法としては、TUR がすでに確立されており、1回の手術で根治性も期待できる。したがって数回にわたる反復治療を要するエタノール局注療法は、即効性の意味から TUR とは較べるべくもないが、通院治療が可能なので総医療費ははるかに少なくてすむ。使用薬剤は無水エタノールであるから、抗癌剤の膀胱と較べても cost effectiveness は高い。さらに、入院治療を必要としないということは、患者が悪性腫瘍に対して抱く不安感を和らげる意味で大きな効果がある。

無水エタノールによる殺腫瘍効果の作用機序として

いくつかの説がある。第1に腫瘍細胞に対するエタノールの直接作用である。エタノールは哺乳類の細胞膜脂質の流動化をひきおこし、細胞膜の配列構造を破壊して膜透過性をたかめることから、たとえば細胞株に対する bleomycin など抗腫瘍抗癌剤の直接殺細胞効果を増強することが知られている。したがって抗癌剤と併用する hyperthermia と同様の効果が期待できるだけでなく、エタノールと hyperthermia の併用が相乗効果を発揮することから bleomycin 注入前に加温したエタノールで前処理することの有用性が指摘されている⁵⁾。第2に組織硬化剤としての作用がある。食道静脈瘤の injection sclerotherapy に用いられる薬剤は5% ethanolamine oleate あるいは2.5~5% sodium morrhuate などであり、血液凝固系活性作用、組織障害作用をもち、食道静脈瘤内に血栓を形成して閉塞・栓塞することを目的としている。さらに大量注入することによって食道静脈瘤のみならず、その血液供給路までを血栓によって閉塞・栓塞することができる。岩崎ら⁶⁾はこれを endoscopic embolization (内視鏡的栓塞療法)と呼んでいる。さらに腎腫瘍に対して無水エタノールを用いた embolization をはじめて報告した Ellman⁷⁾らはその作用機序として、エタノールの直接作用で注入した血管周囲の組織破壊をおこすこと、損傷剝離した血管内皮と赤血球が sludging をつくり、in situ の塞栓物質となって血管を閉塞すること、さらに小血管の spasm を起こすことなどを挙げている。

われわれの考案した無水エタノール局注療法では、エタノールを血管内に注入するというのではなく、腫瘍組織内に浸潤させるのであるから、エタノールの直接作用で組織を破壊し、周辺の小血管の spasm を起こすことが、腫瘍を壊死、脱落に導くものと考えられる。また腫瘍の完全消失を意図する場合には、腫瘍基の起始部にエタノールを局注する必要があるが、この場合には、これまで述べてきた作用機序のいずれか、または組み合わせによって主栄養血管が完全に閉塞されるものと思われる。

結 語

膀胱腫瘍に対する内視鏡下エタノール局注療法を行ない、以下に述べる結論を得た。

- 1 本治療法は麻酔を必要とせず通院加療が可能である。
- 2 Cost effective である。
- 3 浸潤性膀胱腫瘍に対しては速効性止血効果ならびに腫瘍縮小効果がある。
- 4 表在性膀胱腫瘍に対しては根治性が期待できる。

文 献

- 1) Hopkins SC, Ford KS and Soloway MS: Invasive bladder cancer: Support for screening. *J Urol* **130**: 63~64, 1983
- 2) Crafoord C and Frenckner P: New surgical treatment of various veins of the oesophagus. *Acta Otolaryngol* **27**: 422~429, 1939
- 3) 谷川久一・真島康雄：肝腫瘍一経皮的無水エタノール局注療法 (PEIT) を中心にして一。現代医療 **18**: 1696~1701, 1986
- 4) Li GC, Shiu EC and Hahn GM: Similarities in cellular inactivation by hyperthermia or by ethanol. *Radiation Research* **82**: 257~268, 1980
- 5) Ishida A and Mizuno S: Synergistic enhancement of bleomycin cytotoxicity toward tumor cells in culture by a combination of ethanol and moderate hyperthermia. *Gann* **72**: 455~458, 1981
- 6) 岩崎洋治・高瀬靖広：吐血，食道静脈瘤—Injection Sclerotherapy—。外科診療 **25**: 953~960, 1983
- 7) Ellman BA, Parkhill BJ, Curry III TS, Marcus PB and Peters PC: Ablation of renal tumors with absolute ethanol: A new technique. *Diagnostic Radiology* **141**: 619~626, 1981

(1986年11月14日受伸)