

膀胱癌に対するネオカルチノスタチン (NCS) の膀胱腔内注入の経験

大阪市立大学医学部泌尿器科学教室 (主任：前川正信教授)

和田 誠 次
西 尾 正 一
前 川 正 信

市立豊中病院泌尿器科 (科長：中西純造博士)

川 喜 多 順 二
中 西 純 造

EVALUATION OF BLADDER INSTILLATION OF NEOCARZINOSTATIN AGAINST BLADDER CARCINOMA

Seiji WADA, Shoichi NISHIO
and Masanobu MAEKAWA

*From the Department of Urology, Osaka City University Hospital
(Director: Prof. M. Maekawa, M. D.)*

Junji KAWAKITA and Junzo NAKANISHI

*From the Department of Urology, Toyonaka Municipal Hospital, Osaka
(Chief: J. Nakanishi, M. D.)*

Eleven patients with bladder carcinoma were treated by bladder instillation of Neocarzinostatin (NCS). Histological effects of this agent classified by Oboshi et al. were as follows, 1 case was good, 7 cases fair and 3 cases poor. Local side effects of NCS were bladder irritability and hemorrhagic cystitis, whereas 4 patients experienced no local side effects. No general serious side effects were observed in this series.

The value of NCS concentration in sera from patient was 0.13 mcg/ml and that in tumor or bladder wall was as follows, superficial layer of tumor was 7.0 mcg/g, inner muscular layer 4.2 mcg/g and in depth 3.4 mcg/g, whereas NCS concentration in intact bladder wall was 2.1 mcg/g to 1.7 mcg/g.

NCS antibody was not found in sera by passive hemagglutination test in this study.

緒 言

膀胱癌に対する治療法のひとつとして、各種抗癌剤の膀胱腔内注入療法がさかんに行なわれている。最近の報告でも mitomycin C (MMC) や adriamycin (ADM) などが注入抗癌剤として、しばしば使用されているが、局所刺激症状のみならず重篤な全身的副作用を示す場合があるので、抗癌剤の局所応用についてもやはり一定の限界を感じざるをえない。

今回、われわれはネオカルチノスタチン (NCS) の膀胱腔内注入療法を行ない、本剤が臨床的に有効であるとの成績を得た。そして、一部の症例で NCS の膀胱組織内濃度および抗 NCS 抗体を測定し、興味ある所見を得たので報告する。

対象および方法

対象は手術目的で大阪市大病院および市立豊中病院に入院した膀胱癌患者 11 例で、全例移行上皮癌であ

Table 1. Summary of NCS instillation on bladder carcinoma (TCC).

case	age	sex	Grade&Stage	Dose of NCS	Surgical treatment
1	74	M	III C	6000U×5	T.C & bil.ureterocutaneostomy
2	67	F	III C	6000U×7	T.C & ileal conduit
3	69	M	II A	6000U×6	partial cystectomy
4	60	M	III D	6000U×10	T.C & bil.ureterocutaneostomy
5	76	F	III A	6000U×10	T.C & bil.ureterocutaneostomy
6	74	M	II B ₁	6000U×8	partial cystectomy
7	60	M	I A	6000U×7	partial cystectomy
8	36	M	II A	6000U×7	TUR-Bt
9	60	F	III A	6000U×7	partial cystectomy
10	67	F	III C	6000U×10	T.C & bil.ureterocutaneostomy
11	59	F	III B ₂	6000U×5	T.C & bil.ureterocutaneostomy

TCC: transitional cell carcinoma

T.C : total cystectomy

TUR: transurethral resection

る。患者の性別は男子6例、女子5例で平均年齢は64.0歳である。癌悪性度は Broders¹⁾ の分類にしたがったところ、Grade I 1例、II 3例、III 7例、IV 0例であった。また、癌浸潤度は Jewett²⁾ と Marshall³⁾ の分類にしたがったところ、Stage O 0例、A 5例、B 2例、C 3例、D 1例であった。手術内容は膀胱全摘術6例、膀胱部分切除術4例、TUR 1例であった。

注入方法は原則として、NCS 6,000単位、ウロキナーゼ6,000単位を生食40 ml ないし60 ml に溶解して、1時間以上膀胱内に貯留させ、それを連日、または隔日に注入し、合計5回から10回施行した。Table 1 は対象症例の一覧表で Grade, Stage, NCS 注入量および手術内容を示している。

効果判定は注入前後の内視鏡所見および摘除標本の組織学的所見より行ない、大星ら⁴⁾ の分類を一部修正したものを用いた。すなわち、Ⅲは膀胱鏡所見で90%以上腫瘍の縮小を認めたものか、または組織所見で腫瘍細胞の消失を認めたもの、Ⅱは50%以上腫瘍の縮小を認めたものか、または腫瘍細胞の広範な壊死を認めたもの、Ⅰは50%以下の腫瘍の縮小を認めたものか、または腫瘍細胞の部分的な壊死を認めたもの、-は変化なしのものである。

さらに一部の症例では、NCS 注入後の組織内各部位の NCS 濃度および血中濃度を八連球菌を用いて測定し、血中抗体の測定も行なった。

結 果

1) 膀胱鏡所見について

膀胱鏡所見で NCS 注入後、腫瘍表面の壊死を認めた症例1例、白苔化4例、浮腫状変化2例であった。

Fig. 1 は症例4の NCS 注入前後の膀胱鏡所見であるが、腫瘍の一部が白苔化しているのが認められる。

2) 組織学的所見について

組織学的所見では腫瘍細胞の脱落壊死または変性7例、出血巣7例、間質の炎症性浮腫3例、小円形細胞浸潤10例であった。Fig. 2 は症例2の組織学的所見であるが、腫瘍細胞の広範な壊死と円形細胞浸潤が認められる。

3) 効果判定

前述した効果判定基準にしたがって、11症例について検討したところ、Table 2 に示すごとく、Ⅲと判定されたもの1例(9%)、Ⅱ7例(64%)、Ⅰ3例(27%)であった。単純にⅢおよびⅡのものを有効と判断するならば、有効率は73%である。

4) 組織内の NCS 分布および血中濃度について

八連球菌を用いて濃度既知の NCS 標準曲線より NCS 膀胱腔内注入後の膀胱組織内の NCS 濃度を症例11において測定したところ、腫瘍表面では7.0 mcg/g、腫瘍部の筋層浅部で4.2 mcg/g、腫瘍部筋層深部で3.4 mcg/g であった。一方、腫瘍非浸潤部の膀胱壁での NCS 濃度は筋層浅部で2.1 mcg/g、筋層深部で1.7 mcg/g あった (Fig. 3)。このように腫瘍部においては、高濃度の NCS が検出されており、かつかなり深部まで NCS が浸透しているものと考えられる。また、NCS 注入終了時における末梢血中の NCS 濃度は0.13 mcg/ml であり、組織内濃度に比し低いものであった。

5) 血中 NCS 抗体について

症例1, 2, 4, 11の4例について、NCS 注入終了後の血中 NCS 抗体を passive hemagglutination test

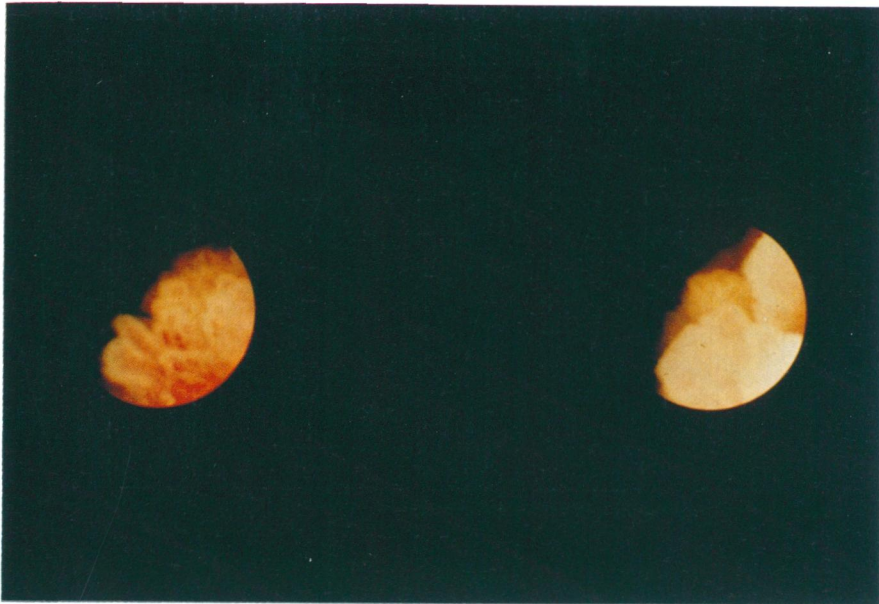


Fig. 1. Cystoscopic photograph of case 4. left: before instillation and right: after instillation of NCS, tumor surface is covered with white coat.

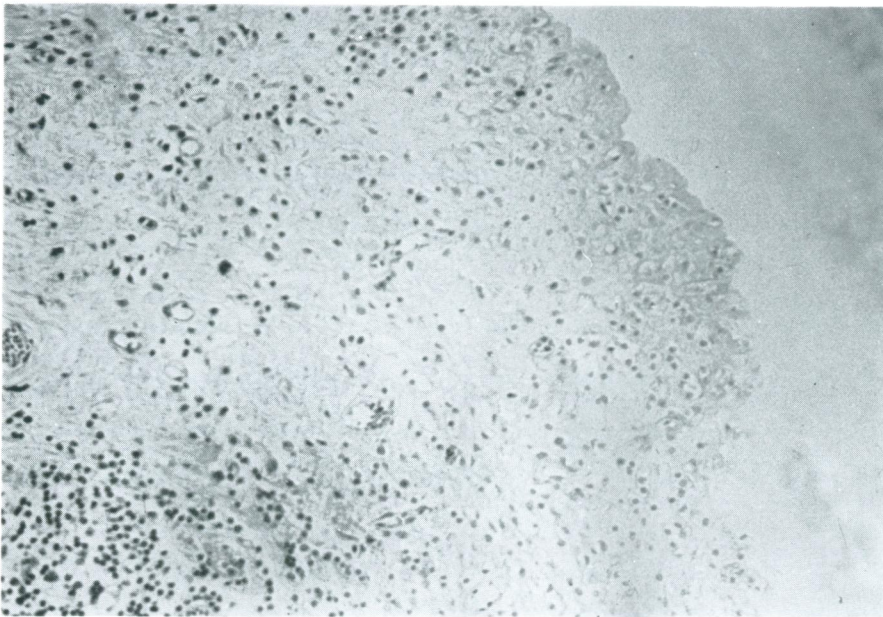


Fig. 2. Histological findings of case 2: tumor cell necrosis and round cell infiltration are seen.

で測定したところ、抗体は検出されなかった。Table 3 に症例11の測定結果を示した。

6) 副作用について

NCS 注入によると思われる 副作用としては、Fig. 4 に示すごとく、膀胱刺激症状（排尿痛 5 例、頻尿 4 例、血尿 4 例）は認められたものの、いずれも一過性

のものであった。そして11例中 4 例では何らの局所症状も訴えなかった。さらに、一般検血所見、肝機能、腎機能については注入前後において著変を認めなかった。また、他剤でみられるような発熱、脱毛などの副作用は全例でみられなかった。

Table 2. Cystoscopic and histological findings after NCS bladder instillation.

case	Cystoscopic finding	Histological findings				※
		tumor necrosis or degeneration of tumor cell	hemorrhage	edema of interstitial tissue	mononuclear cell infiltration	
1	unchanged	+	+	+	+	+
2	edematous	+	+	—	+	+
3	white-coated	+	—	—	+	+
4	white-coated	+	—	+	+	+
5	white-coated	+	+	—	+	+
6	necrotic	+	+	—	+	+
7	unchanged	—	+	—	+	—
8	unchanged	—	—	—	—	—
9	unchanged	—	—	—	+	—
10	edematous	+	+	+	+	+
11	white-coated	—	+	—	+	+

※ according to Ohboshi's classification

— poor
+ fair
++ good
+++ excellent

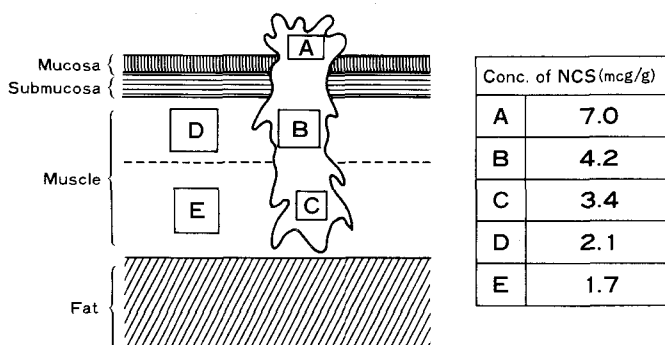


Fig. 3. Concentration of NCS in various layers of bladder wall after NCS instillation. A, B and C: tumor involved area, D and E: intact muscle layer.

Table 3. Anti NCS-antibody value of case 11: antibody is not detectable by passive hemagglutination test.

TESTS TUBE NO.		DILUTION (2 ⁿ)										
		2 ¹ , 2 ² , 2 ³ , 2 ⁴ , 2 ⁵ , 2 ⁶ , 2 ⁷ , 2 ⁸ , 2 ⁹ , 2 ¹⁰ , 2 ¹¹ , (Saline)										
HEMAGGLUTINATION TEST	1	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	(—)
	2	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	(—)
	3	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	(—)
	4	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	(—)
	Positive Control	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	(—)
	Positive Control	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	(—)
ABSORPTION TEST*	1 (Buffer)	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	(—)
	2 (Buffer)	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	(—)
	3 (NCS)	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	(—)
	4 (NCS)	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	(—)
	Positive Control (NCS)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	(—)
	Positive Control (NCS)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	(—)

* Absorption test: incubated at 37°C. for one hour with buffer or 250mcg/ml of NCS

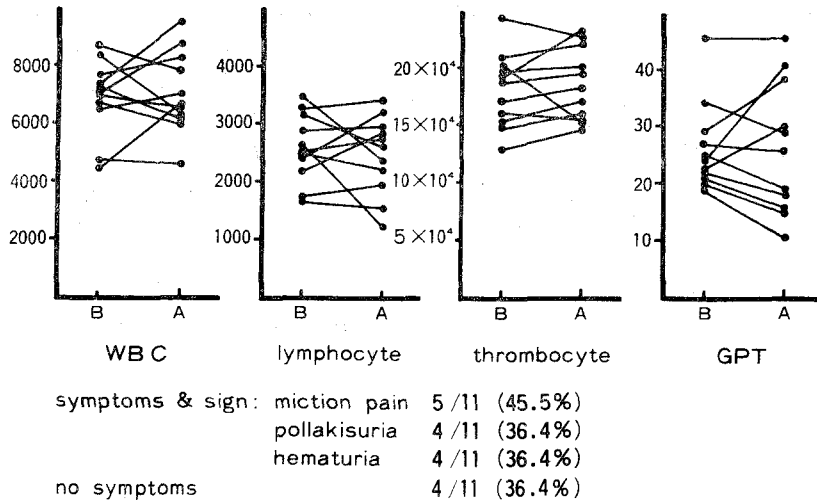


Fig. 4. Laboratory data before and after NCS bladder instillation, and clinical side effects derived from NCS (B: before, A: after).

考 察

NCS は *Streptomyces carzinostaticus* から分離された 18 種 109 個のアミノ酸よりなる分子量 10,700 の酸性ポリペプチドで、その作用機序は DNA 合成阻害、細胞分裂阻害作用であるとされている^{5,6)}。

膀胱癌に対する NCS の有効性については諸家から報告されているところであるが、松本ら⁷⁾の行っている亜選択的持続動脈内注入療法が現在のところ、最も治療効果がよいようである。しかしながら、NCS は血中の蛋白分解酵素との接触により、すみやかにその活性がなくなると報告されているため⁸⁾、さらなる検索が必要であると思われる。

今回、われわれは 11 例の膀胱癌患者に対して、NCS 膀胱腔内注入を試みたが、その臨床効果は 49%、+64% であり、一応満足すべき結果が得られたと考えている。NCS は 0°C において最も活性が大であるため⁹⁾、われわれは膀胱尿管逆流現象の有無を検索したうえで、できるだけ低温で水圧をかけるように試みている。NCS 注入に起因すると思われる副作用としては、膀胱刺激症状が認められたものの、血液障害、肝機能障害、胃腸障害などは 1 例にも認められなかった。

一方、八連球菌を用いて NCS 膀胱腔内注入直後の血中 NCS 濃度および手術時の摘除組織より膀胱組織内の NCS 濃度を測定したが、それによると血中 NCS 濃度は 0.13 mcg/ml で、わずかではあるが NCS が膀胱腔内より血中に移行しているのがわかる。また、NCS 血中および組織内濃度の測定方法において、抗

生物質投与による影響を考慮する必要があると思われるが、腫瘍部では深部筋層までかなりの高濃度で NCS が浸透し効果発現の一要因になっているものと考えられる、しかしながら、腫瘍部位における本剤の易浸透性についてはさらに検討を加える必要があると考えている。

血中 NCS 抗体は passive hemagglutination test で調べた 4 例において、全例陰性であった。すなわち、NCS の分子構造より蛋白に起因すると考えられる抗原性、抗体の出現は今回の研究では否定されたといえる。

現在、膀胱癌に対する非観血的治療法として、膀胱腔内注入療法¹⁰⁾が最もさかんに行なわれている。膀胱注入療法に適した薬剤としては、移行上皮癌に感受性が高く、比較的短時間の接触でも殺細胞効果があり、正常膀胱粘膜への刺激が少なく、かつ血中への移行が少ないことが必要条件であるといえる¹¹⁾。

今までに注入療法に使用された薬剤としては、MMC、5-FU、carboquone、ADM などがあり、これらの中では ADM が現在のところ、最も効果があると報告されている¹²⁾。また、膀胱腫瘍の再発防止として、cytosine arabinoside と MMC の併用膀胱内注入療法がかなり効果を有すると報告されている¹³⁾。副作用としては、ADM の脱毛、血小板減少、ECG 所見の変化、MMC の白血球減少、carboquone の膀胱萎縮などの重篤な副作用が報告されている^{11~13)}。NCS は他の薬剤に比し、必ずしも効果がすぐれているとはいえないが、膀胱刺激症状は認められるものの、ADM や MMC にみられるような全身的副作用は少なく、

容易に外来で施行できる長所があり，補助療法として有用であると思われる。

ま と め

1) 11例の膀胱移行上皮癌に対して，NCS 1回6,000単位，計5回から10回を膀胱腔内に注入した。大星らの分類にしたがった効果判定では，+1例，+7例，-3例であった。

2) 副作用としては，膀胱刺激症状のみで全身的副作用は1例にも認められなかった。さらに膀胱刺激症状の全く認められなかった症例が4例あった。

3) 八連球菌を用いて組織内および血中 NCS 濃度を測定した結果，膀胱組織内では健常部より腫瘍部で高濃度の NCS が検出された。また，わずかながら血中 NCS も検出された。

4) 4例において血中 NCS 抗体を passive hemagglutination test で測定したところ，いずれの症例においても抗体は検出されなかった。

本論文の要旨は第27回日本化学療法学会西部総会で発表した。

文 献

- 1) Broders, A. C.: Epithelioma of the genito-urinary organs. *Ann. Surg.*, 75: 574~604, 1922.
- 2) Jewett, H. T. and Strong, G. H.: Infiltrating carcinoma of the bladder; Relation of depth of penetration of the bladder wall to incidence of local extension. *J. Urol.*, 55: 366~372, 1946.
- 3) Marshall, V. F.: The choice of surgical therapy for epithelial neoplasms of the urinary bladder.

Brit. J. Urol., 29: 228~231, 1957.

- 4) 大星章一・ほか：癌放射線療法の原理。〔1〕癌組織の治癒過程の組織学的追跡（その1）。医学のあゆみ，61: 618~625, 1967.
- 5) 石田名香雄：ネオカルチノスタチンの作用機作。医学のあゆみ，59: 136~140, 1966.
- 6) 高田道夫・ほか：産婦人科領域悪性腫瘍に対する Neocarzinostatin の応用。癌と化学療法，1: 801~812, 1974.
- 7) 松本恵一：膀胱癌に対する薬物の亜選択的持続動脈内注入療法。臨泌，33: 153~156, 1979.
- 8) Maeda, H. and Takeshita, J.: Degradation of Neocarzinostatin by blood sera in vitro and its inhibition by diisopropyl fluorophosphate and N-ethylmaleimide. *Gann*, 66: 523~527, 1975.
- 9) 緒方二郎・ほか：膀胱癌での化学療法の実際。新薬と治療，28: 21~23, 1978.
- 10) 高山哲郎：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.
- 11) 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.
- 12) 加野資典・ほか：Cytosine Arabinoside と Mitomycin C 併用膀胱内注入による膀胱腫瘍の再発防止効果。西日泌尿，42: 19~28, 1980.
- 13) 小幡浩司・ほか：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.

(1980年9月16日受付)