

膀胱癌・前立腺癌に対するリザーバー動注化学療法の実験

岐阜大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 出口 隆教授)

高橋 義人, 山本 直樹, 出口 隆, 栗山 学

楊 睦正, 安田 満, 仲野 正博, 河田 幸道

岐阜県立岐阜病院泌尿器科 (部長: 酒井俊助)

竹 内 敏 視

高山赤十字病院泌尿器科 (部長: 篠田育男)

篠 田 育 男

INTRA-ARTERIAL CHEMOTHERAPY VIA RESERVOIR SYSTEM
FOR ADVANCED BLADDER CANCER AND PROSTATE CANCERYoshito TAKAHASHI, Naoki YAMAMOTO, Takashi DEGUCHI, Manabu KURIYAMA,
Mutsumasa YOH, Mitsuru YASUDA, Masahiro NAKANO and Yukimichi KAWADA*From the Department of Urology, Gifu University School of Medicine*

Toshimi TAKEUCHI

From the Department of Urology, Gifu Prefectural Hospital

Ikuo SHINODA

From the Department of Urology, Takayama Red Cross Hospital

A clinical study was performed on the efficacy of intra-arterial chemotherapy using a reservoir system for advanced urological malignancies. The reservoir system was indwelt in the femoral subcutaneous layer by Seldinger's method. Fifteen cases of inoperable complicated advanced bladder cancer and 10 cases of postoperative local recurrent bladder cancer were administered intra-arterial chemotherapy using a reservoir system. Then, 23 cases of local relapsed prostate cancer and two cases of endocrine-resistant prostate cancer were administered the chemotherapy. The administered anticancerous agents were methotrexate, cis-platinum and adriamycin, then 5-FU or carboplatin was administered as maintenance therapy. The mean number of courses of chemotherapy was six for bladder cancer and four for prostate cancer. During stabilization of the local lesion, no distant deterioration was recognized. The overall clinical efficacy was a positive response (PR) and no change (NC): for 18 and 7 cases of bladder cancer, and 11 and 14 cases of prostate cancer, respectively. The median duration of stabilization was 23 months for bladder cancer and 12 months for prostate cancer. The adverse effects were fewer than those with systemic chemotherapy.

(Acta Urol. Jpn. 45: 159-161, 1999)

Key words: Bladder cancer, Prostate cancer, Intra-arterial chemotherapy

緒 言

われわれは、過去12年に泌尿器科領域骨盤内悪性腫瘍163例に対して動注化学療法を施行してきた。泌尿器科領域において動注化学療法は、抗癌治療の中で手術療法と併用されることが多いが、病勢や患者の病態全身状態から動注化学療法のみで治療を進めざるを得ないこともある。したがって、このような症例の多くでは継続反復して動脈内投与が可能な方策を考慮する必要がある。われわれは、皮下埋没型リザーバーシステムを用いている。われわれが経験したリザーバー動注化学療法の施行例の臨床的検討を報告し、リザー

バー動注化学療法の泌尿器科領域での有用性に関して検討した。

対 象 と 方 法

今回検討の対象となった膀胱癌は、合併症、進行度などから手術不能と判断した15例と膀胱全摘除術後局所再発の10例である (Table 1)。一方、検討の対象となった前立腺癌は、手術療法の適用とはならない局所進行癌で内分泌療法抵抗性癌もしくは局所再燃型前立腺癌の28例である (Table 2)。前立腺癌の組織型は、低分化型腺癌が15例 (54%) と過半数を占めていた。再燃・内分泌療法抵抗性となるまでの前治療は内分泌

Table 1. Patients' characteristics
—Bladder cancer—

	Advanced cancer	Recurrence
	15	10
Age	71.5±8.9	67.7±11.1
PS 1	2	5
PS 2	9	3
PS 3	3	2
Pathological grading		
TCC G2	7	3
TCC G3	7	5
Others	1	2
T factor ≤T3	3	
T4	12	

Table 2. Patients' characteristics
—Prostate cancer—

No. of cases	28
Age	(68.5±6.8) (range 40-83)
Clinical stage	C 3
	D2 25
Pathological grade	WEL 4
	MOD 9
	POR 15

療法を中心として、一部の症例で化学療法を併用した。内分泌療法としては精巣摘除術が26例であり、LH-RH agonist 投与が2例であった。併用した化学療法はエストラサイト、UFTなどで7例であった。また、performance status はすべての症例で2以下であった。

動注化学療法は、Seldinger 法に準じて経大腿動脈的にカテーテルをすすめ、大腿皮下にリザーバーを設置した。カテーテルの位置決めを終えてからリザーバー設置終了までに要する時間は、15分以内であった。D1にメソトレキセート 30 mg/m² を静注し、D2にアドリマイシン 30 mg/m²、シスプラチン 50 mg/m² を動注した。その他 VP-16 を用いた症例もあったが、各薬剤の使用量は腎機能、肝機能を勘案して若干用量を調節した。一部の症例では、通院で1～2週間ごとに継続して動注化学療法を施行した。リザーバー穿刺には、専用のフューバー針を用い穿刺し、リザー

Table 3. Clinical effect of intra-arterial chemotherapy via reservoir system
—Bladder cancer—

	Advanced cancer	Recurrence
	15	10
Response PR	12	6
NC	3	4
Duration of response (month)		
	27 (5-46+)	10 (4-30)
	24 (4-46+)	

バー使用終了時にはヘパリン原液でリザーバーシステムを充填し、リザーバー機能の温存をはかった。血流改変をした症例の分布を RI アンギオグラフィーで確認し、核種を緩徐に注入した方が、対象とする骨盤内臓器により強い集積を認めることを確認したことから、対象臓器に対するより選択性の高い薬剤投与を考慮して、毎日 150 ml、毎分 2.5 ml で薬剤を注入している。

結 果

検討した症例では、手技を遵守するかぎりリザーバーシステムは維持されており、最長4年105回の穿刺に耐えた。リザーバーシステムの平均開存期間は3.5年であった。

膀胱癌では、動注化学療法に全例は反応し、また局所で奏功している期間には遠隔部位で増悪した症例は認めなかった。直接抗腫瘍効果は PR 18例 NC 7例であった。効果持続期間は中央値で24カ月、最大46カ月であった (Table 3)。また、前立腺癌では直接抗腫瘍効果は PR が17例 (61%)、NC が9例 (32%) であり、奏功期間は、最大32カ月、中央値12カ月であった。このうち2例は病理組織学的に前立腺局所より癌細胞が消失した臨床病期Cの症例であり、いずれも低

Table 4. Clinical effect of intra-arterial chemotherapy

Clinical response	Overall	Evaluable lesion		Duration of response (months)
		Local	PSA	
CR	0	0	13	
PR	17	12 ^{#1}	8	19.1±12.4 (8-38+)
NC	9	16	5	7.9± 6.1 (4-15)
PD	2	0	2	

Distant lesions in all cases were stabilized during treatment.

Table 5. Complication and adverse reaction of intra-arterial chemotherapy (n=53)

Complication	12 cases (22%)
Obstruction of catheter	3
Infection of wound	4
Intimal injury	1
Gluteal rash/ulcer	3
Lymphocele	1
Intermittent gait dist.	3
Paralysis of lower limb	1
Adverse reaction	47 cases (89%)
Anorexia	44
Nausea/vomiting	40
Stomatitis	9
Alopecia	37
Leukocytopenia (<2,000/mm ³)	20
Thrombocytopenia (<10 ⁵ /mm ³)	12

分化型腺癌の症例であった。動注化学療法の直接抗腫瘍効果の優れた症例の方が、奏功期間はより長い傾向を認めた (Table 4)。

副作用は、通常の抗癌化学療法と同様のものが認められたが、程度は軽度であった (Table 5)。動脈内投与という投与方法に起因すると判断された合併症は、殿部の発赤、潰瘍と動脈内皮損傷、坐骨神経麻痺である。このうち、坐骨神経麻痺を除いて保存的に軽快し、治療の継続を困難にしたものはなかった。一方、坐骨神経麻痺は予後不良であり、2年経過して改善はまったく認められなかった。

考 察

動注化学療法は、栄養動脈内に直接抗癌剤を投与するので、代謝を受けることなく責任病巣に到達し抗腫瘍効果をもたらすとされる“first response”以外に、その後体循環に抗癌剤が移行し、“second response”としての全身への寄与があるとされている¹⁾ われわれもこれを考慮して、通常の全身化学療法より、同等以上の抗腫瘍効果と同等以下の副作用を企図して、術前化学療法施行に動注化学療法を施行してきた¹⁻⁶⁾。そして、生命予後改善効果を認めることが判明した^{5,6)}。また、動注化学療法が、前立腺癌でも治療効果を認めることを報告してきた⁷⁻¹⁰⁾。今回は、手術不能な膀胱癌との内分泌療法不応前立腺癌での局所の病勢管理を主たる目的に動注療法を選択したが、リザーバー動注化学療法施行後、局所病変が奏功している期間に遠隔部位の増悪を認めた症例はなく、局所治療と判断されることの多い動注化学療法でもある程度の全身的な抗腫瘍効果が認められることが確認された。今回対象とした膀胱癌、前立腺癌は、標準的な治療法が施行しえなかったか、標準的な治療法に抵抗した症例であり、比較対象となる治療法がなく、われわれが施行したリザーバー動注化学療法が、生命予後改善への寄与に関する検討はしえなかった。しかし、動脈内投与という投与方法による合併症に充分留意すれば、全身化学療法に比してより軽度の副作用で対処でき、PSの低下を招くことの少ない本治療法は、入院を必要とせず副作用のより軽度な緩和医療としての化学療法の可能性があること、標準的な治療法が確立されていない手術不能な骨盤内悪性腫瘍に対しても有用な治療法となりうる可能性が考えられた。

結 語

他臓器の合併症を初めとしてなんらかの理由で手術施行が不可能であった進行性膀胱癌15例、膀胱全摘除術施行後の骨盤内再発10例に対し seldinger 法に準じて皮下埋没型リザーバーシステムを設置し動注化学療法を施行した。また、局所再燃前立腺癌23例、内分泌

療法不応性局所進行型前立腺癌5例に対してリザーバーを動注化学療法を施行した。使用薬剤は、methotrexate, cis-platinum, adriamycin を用いた動注化学療法を入院で施行し、外来通院中で可能な症例には5-FU もしくは carboplatin を維持化学療法として施行した。膀胱癌で平均6回、前立腺癌で平均4回施行した。局所が制癌されている期間には、遠隔部位での増悪は認めなかった。膀胱癌で PR 18例 NC 7例、前立腺癌で PR 11例、NC 14例であった。奏功期間は、膀胱癌で最大46カ月、中央値23カ月、前立腺癌で最大32カ月、中央値12カ月であった。また、副作用は、全身化学療法に比較して軽度であった。

文 献

- 1) 高橋義人, 宇野裕巳, 永井 司, ほか: 尿路上皮腫瘍に対する CDDP を中心とした動注化学療法の臨床的検討. 癌と化療 **16**: 2806-2809, 1989
- 2) 竹内敏視, 多田晃司, 長谷行洋, ほか: 進行尿路上皮癌に対する MTX, VBL, ADM, CDDP 併用療法 (M-VAC Regimen) の経験—特に局所浸潤癌に対する動注療法の経験— 西日泌尿 **50**: 1579-1583, 1988
- 3) 高橋義人, 篠田育男, 長谷行洋, ほか: 動注化学療法にて完全寛解を得た進行膀胱癌の1例. 癌と化療 **16**: 3801-3804, 1989
- 4) 高橋義人, 永井 司, 谷口光宏, ほか: 尿路上皮腫瘍に対する動注化学療法の経験. 高山赤十字病紀 **14**: 47-49, 1990
- 5) Kuriyama M, Takahashi Y, Nagatani Y, et al.: Intra-arterial administration of MTX, ADM and CDDP as a neoadjuvant chemotherapy for bladder cancer. Cancer Chemother Pharmacol **30**(suppl.): s1-s4, 1992
- 6) 高橋義人, 出口 隆, 栗山 学, ほか: 進行性膀胱腫瘍に対する術前動注化学療法 (Ia-MAC) の検討. 癌と化療 **21**: 2311-2314, 1994
- 7) 高橋義人, 篠田育男, 長谷行洋, ほか: 動注化学療法が奏功した再燃前立腺癌の1例. 癌と化療 **18**: 2477-2479, 1991
- 8) Kuriyama M, Takeuchi T, Hakahashi Y, et al.: Intra-arterial chemotherapy using a reservoir for endocrine-refractory prostate cancer. Cancer Chemother Pharmacol **35**(Suppl): s27-s30, 1994
- 9) 三摩 宏, 浅野 学, 尾関茂彦, ほか: 動注化学療法が著効を示した内分泌療法抵抗性前立腺癌の1例. 癌と化療 **22**: 1694-1696, 1995
- 10) 高橋義人, 出口 隆, 栗山 学, ほか: 内分泌療法抵抗性前立腺癌に対する動注化学療法の臨床的検討. 第23回尿路悪性腫瘍研究会記録 (新島端夫, 阿曾佳郎編) pp. 55-63, 東京共和企画通信, 1995

(Received on November 24, 1998)

(Accepted on January 18, 1999)