

進行膀胱癌に対するアンギオテンシンⅡ併用, シスプラチン (CDDP) ・アクラシノ マイシン (ACR) 動注療法

香川県立中央病院泌尿器科 (部長: 朝日俊彦)

朝日 俊彦・武田 克治・早田 俊司・大北 健逸

尾道市民病院泌尿器科 (部長: 赤沢信幸)

赤 沢 信 幸

岡山大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 大森弘之教授)

津 川 昌 也

TREATMENT OF ADVANCED BLADDER CANCER WITH INTRA-ARTERIAL INFUSION OF CISPLATINUM (CDDP) AND ACLACINOMYCIN (ACR), COMBINED WITH ANGIOTENSIN II

Toshihiko ASAH, Katsuji TAKEDA, Shunji HAYATA and Kenitsu OKITA

From the Department of Urology, Kagawa Prefectural Central Hospital

(Chief: Dr. T. Asahi)

Nobuyuki AKAZAWA

From the Department of Urology, Onomichi City Hospital

(Chief: Dr. N. Akazawa)

Masaya TSUGAWA

From the Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Okayama

(Director: Prof. H. Ohmori)

Ten patients with advanced bladder cancer were treated with intra-arterial infusion therapy. The patients consisted of nine males and one female between 55 and 82 years old (median: 70 years). In all patients, cisplatin (CDDP) (2 mg/kg), aclacinomycin (ACR) (0.5 mg/kg) and Angiotensin II (25 mg) were infused via the internal iliac artery for a period of about 30 minutes. Seven patients also received X-ray therapy with a linac.

The efficacy of this therapy was assessed by computed tomographic scanning, sonography and cystoscopy. As a result of this assessment, 2 patients were rated complete response "(CR)", 6 partial response (PR) (showing 50% or more reduction in the lesion) and 2 no change "(NC)". To compare the efficacy of this therapy for two histopathologically defined groups of patients (patients with grades 2 and 3 cancer), one patient was rated "CR", four "PR" and two "NC" in the grade 3 group (total 7 patients), while one was rated "CR" and two "PR", in the grade 2 group (total 3 patients). In effective cases, pollakiuria and miction pain disappeared shortly following intra-arterial infusion therapy. As for side effects of the therapy, mild nausea or vomiting was observed in all patients, while leukopenia was noted in one patient.

Key words: Angiotensin II, Intra-arterial infusion therapy, Bladder cancer

は じ め に

膀胱癌に対する制癌剤多剤併用療法の報告は多く、その成績も良好なものとなってきた。特に cis-platin (以下 CDDP と略す) の登場以後、さらに治療成績は向上していると思われる。

一方、膀胱癌に対する動注療法の有用性も CDDP の使用により、かなり期待できるものとなってきた。CDDP は濃度依存性の薬剤である以上、動注療法がより有用な投与方法であることは明白な事実である。今回、われわれはより高濃度の CDDP を局所に投与する目的で、アンギオテンシンⅡ (以下 AT-II と略す) を併用し、満足すべき結果が得られたので、その詳細を報告する。

対 象 症 例

対象症例は1985年1月以後、香川県立中央病院泌尿器科に入院した膀胱癌患者で、男性9例、女性1例の計10例に本法を施行した。なお、年齢、病理組織などの詳細は Table 1 に一括表示した。

投与スケジュール

CDDP 2 mg/kg, アクラシノマイシン (以下 ACR と略す) 0.5 mg/kg, AT-II 25 µg を混注し、動注ポンプもしくは手動で約30分かけて投与した。投与前に膀胱鏡所見、CT 所見より患側を明らかにし、患側の内腸骨動脈へセルジナー法にてカテーテルを挿入

し、薬剤を投与した。病巣が左右に及ぶものは、両側の内腸骨動脈より半量ずつ薬剤を投与した。動脈硬化の強い症例では大動脈分岐部より薬剤を投与し、その際、両側大腿動脈を圧迫するよう心がけた。動注施行後、膀胱部に 3,000 rad の linac 照射を原則とした。

結 果

抗腫瘍効果は、動注施行前後の膀胱鏡所見ならびに CT 所見より判定した。放射線療法非併用例では動注施行後3週目、放射線療法併用例では動注施行後4週目に効果を判定した。効果判定は小山・斉藤班の判定基準を採用した。

各症例ごとの病理組織、PS、薬剤の投与量、linac 照射の有無、効果、予後を Table 1 に表示した。結局10例中2例が CR、6例が PR、2例が NC であった。

以下、CR 2 例の概略を報告する。

症例3は1984年11月膀胱部分切除術を施行。1985年2月に再発。同時に多発性骨転移も認めた。自覚症状としては、頻尿、排尿痛のみが強く、年齢、PS より本法を施行した。Fig. 1 に経過を示したが、動注施行後4日目頃より排尿痛の軽減、頻尿の改善が得られた。その後、膀胱部に linac を 1,600 rad 照射の時点で、白血球減少を認め、照射を中止した。結局動注施行後3週目の効果判定 (Fig. 2) で、腫瘍の消失が得られ、膀胱鏡検査、それに引き続く膀胱生検で、悪性所見は認められなかった。自覚症状も消失したため

Table 1. 症 例

症例	年齢	性	病理組織	PS	投与量 (mg)	Linac (rad)	効果	病巣	予後
1	72	男	TCC G3 PT1b	1	CDDP100 ACR 30	2,000	PR	初発	9 M健
2	55	男	TCC G2	0	CDDP100 ACR 30	(-)	PR	初発	7 M健
3	82	男	TCC G3 PT3b	3	CDDP 80 ACR 20	1,600	CR	再発	5 M死
4	78	男	TCC G3	3	CDDP 80 ACR 20	3,000	PR	再発	4 M死
5	70	男	TCC G3	2	CDDP100 ACR 30	3,000	PR	初発	5 M健
6	69	男	TCC G3 PT3b	3	CDDP 80 ACR 20	(-)	NC	骨転移	2 M死
7	61	男	TCC G3	0	CDDP100 ACR 30	3,000	NC	再発	2 M健
8	73	男	TCC G2	1	CDDP 80 ACR 30	(-)	PR	再発	3 M健
9	66	男	TCC G3 PT4	3	CDDP100) ACR 30	3,000	PR	再発	4 M健
10	75	女	TCC G2	2	CDDP80・60 ACR 20・20	3,000	CR	再発	3 M健

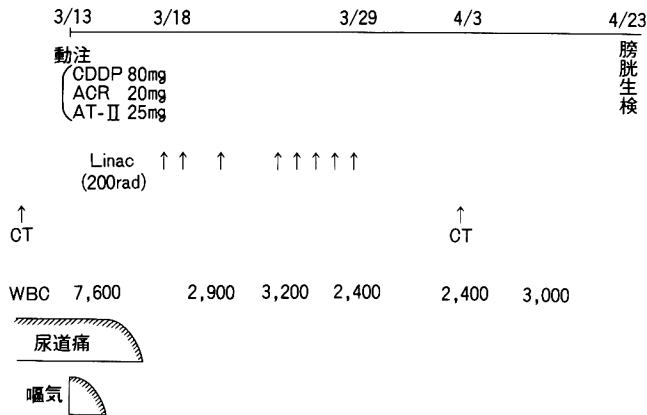


Fig. 1. 症例3の経過表.

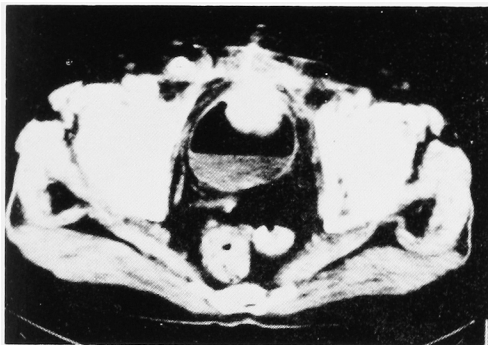


Fig. 2. 動注施行前後の骨盤部 CT.

外来通院としたが、動注施行後5カ月経過した8月に、全身状態悪化し死亡した。

症例10は他院で7年前に、右腎盂腫瘍のため右腎摘除術を受けている。1年半前より、血尿を認め他院で膀胱腫瘍を指摘されていたが、加療することなく放置していた。肉眼的血尿、頻尿、排尿痛が強くなったため当科紹介となった。患者は強く手術を拒否するため本法を施行した。治療経過は Fig. 3 に示した。本症例も頻尿、排尿痛の自覚症状は動注施行4日目頃より軽減し、linac 終了頃にはほとんど自覚症状を認めなかった。治療効果が満足すべきものであったため、さらに動注を追加投与したところ、抗腫瘍効果は Fig. 4 に示すごとくで、腫瘍の完全消失が得られた。現在動注施行後3カ月が経過しているが、再発の徴候は認められない。

一方、NC の症例6は、膀胱全摘後の恥骨転移に対して本法を試みた。動注施行後、恥骨部の疼痛は消失し、転移巣の骨梁の変化も改善を認め、整形外科的に有効であると判定されたが、骨シンチで不変であったため NC と判定した。

症例7は TCC, G3 で再発を繰り返し、今回は、膀胱に明らかな病変を有さないものの、尿細胞診で class V が続くため本法を施行した。動注施行後3日目より排尿痛の軽減を認めたものの、linac 照射後の尿細胞診でやはり class V が出たため NC と判定した。

なお、PR と判定した症例1, 5, 8は90%以上の腫瘍の縮小を示し、症例4, 9は末期患者であったが、50%以上の腫瘍の縮小が得られた。

副作用

AT-II による昇圧作用は10例中7例に認められた。最高のもので収縮期血圧が240 mmHg にまで達したものがあり、平均すると収縮期血圧27.6 mmHg、拡張期血圧10.9 mmHg の上昇が認められた。しかし、血圧の上昇に起因した副作用は、1例も経験しなかった。

CDDP・ACR の投与により嘔気は100%、嘔吐は40%に認めたものの、嘔吐は24時間以内にほぼ消失し、嘔気も3～4日で消失していた。

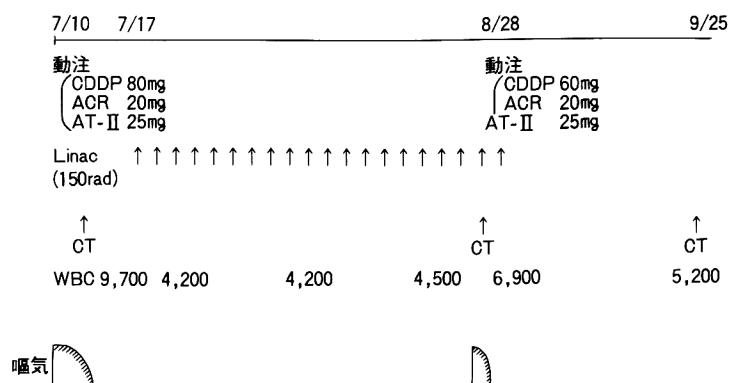


Fig. 3. 症例10の経過表.

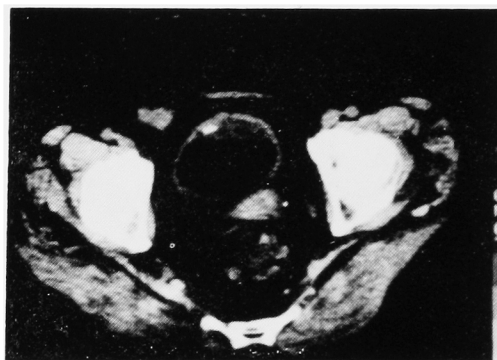
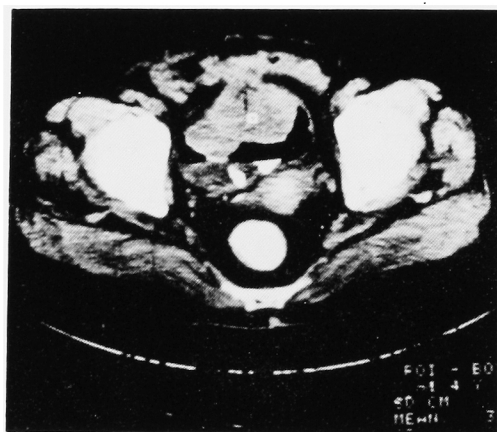


Fig. 4. 動注施行前後の骨盤部 CT. 下段の CT 像で膀胱内石灰化を認める.

3,000/mm³ 以下の白血球減少症は、1例に認めたのみであった。

考 察

AT-II は末梢血管を収縮させることによって昇圧効果を有することが知られた薬剤である。涌井ら¹⁾は正常組織内血管と腫瘍血管の特性の相違に着目し、AT-II を静注しつつ、昇圧下のもとに制癌剤を投与し、腫瘍内制癌剤濃度の上昇と、抗腫瘍効果の有用性について報告している。一方、小山ら²⁾、小西ら³⁾は外科領域で、AT-II 併用の制癌剤動注療法を施行し、その有用性について言及している。泌尿器科領域では光畑が⁴⁾ CDDP と ADM に AT-II を併用動注し、膀胱癌で良好な結果が得られたと報告している。

一般に膀胱癌患者は高齢者が多く、涌井ら¹⁾の述べている静注法では血圧のコントロールが困難なこと、内腸骨動脈にセルジnger法でカテーテルを挿入するのは比較的容易であること、動脈硬化が強ければ大動脈分岐部からの投与でも充分であることなどの利点よ

り、われわれも膀胱癌に対して CDDP と ACR に AT-II を併用した動注療法を施行した。今回われわれが得た成績は、静注法による制癌剤多剤併用療法をはるかにしのぐものであるとの印象を受けた。しかも、副作用が軽微で、高齢者や全身状態の不良な症例に対しても、比較的安全に投与できることがわかった。しかし、本法はあくまで膀胱原発巣という局所に対する治療であり、対象症例はおのずとかぎられてくるのも事実である。

本法により効果が得られた症例では、動注施行4日目頃より排尿痛、頻尿の改善が認められた。しかも、副作用はほとんどが軽い消化器症状で、動注と放射線療法併用例でも、腎部痛、腎筋の壊死など⁵⁾はまったく認められなかった。われわれの動注療法では、一側の内腸骨動脈に最大 100 mg の CDDP と 30 mg の ACR を投与しているにもかかわらず、腎筋の壊死などが認められなかったことは、AT-II により正常血管が収縮するための効果を示唆していると思われる。

本療法施行例に関しては、抗腫瘍効果が満足すべきものであったため、膀胱全摘症例はまだ1例も経験していない。動注施行前に膀胱全摘を予定し、動注施行後はTUR-Btのみで経過観察している症例もあり、長期間の評価が重要であると思われた。

結 語

10例の膀胱癌に対し、CDDPとACRにAT-IIを併用した動注療法を施行し、CR 2例、PR 6例、NC 2例という成績を得た。

副作用としては、全例軽度の消化器症状を認め、1例に白血球減少を認めたのみであった。

本法は膀胱癌に対して有用な治療法の一つであると考える。

文 献

- 1) 涌井 昭・鈴木磨郎：Angiotensin IIによる昇圧癌化学療法。癌と化学療法 10：1577～1583, 1983
- 2) 小山博記・西沢征夫・佐々木洋・ほか：アンギオテンシンⅡによる昇圧化学療法の効果—進行乳癌に対する動注化学療法への応用—癌と化学療法 10：1584～1590, 1983
- 3) 小西敏郎・北村正次・鈴木 力・ほか：Angiotensin II 併用局所動注療法による進行胃癌の治療。日癌治 19：1089～1090, 1984
- 4) 光畑直喜・日野理彦・田草川良彦・ほか：Angiotensin II 併用による内頸動脈内 CDDP 投与について。癌と化学療法 11：2594～2597, 1984
- 5) 河野信一・久保田正充・田中求平・ほか：進行膀胱癌に対する治療経験—とくに抗腫瘍剤の内腸骨動脈内注入療法について—。日泌尿会誌 76：1393～1400, 1985

(1986年7月17日受付)