

第47回日本泌尿器科学会中部総会シンポジウム (1)

「泌尿器科領域悪性腫瘍に対する動注化学療法の進歩」

—司会者のことば—

三重大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 川村壽一教授)

川 村 壽 一

奈良県立医科大学泌尿器科学教室 (主任: 平尾佳彦教授)

平 尾 佳 彦

動注化学療法は肝臓癌をはじめとする他科領域においては既に確立した治療として成書に記載されているが、泌尿器科領域では確立した治療法としての認識は少なく、教科書に本法が記載されることはなかった。今回、改訂された Campbell's Urology 第7版の局所浸潤性膀胱癌に対する化学療法の項に、本シンポジウムの演者の1人である住吉らの論文が、抗癌剤の投与方法として新しい有用な方法の一つとして引用され¹⁾、第5回国際膀胱癌会議においても化学療法の1分野として活発な討論が行われ、浸潤性膀胱癌に対する化学療法の限界を突破する試みとして注目を浴びている治療法である。

動注療法の手技については、高島が本邦で独自の発展を遂げてきた歴史的背景を踏まえて、動注化学療法の治療成績の向上を目的とした種々の工夫を紹介した。すなわち、高濃度の抗癌剤を腫瘍部に到達させ長時間滞留、作用させる一時的動脈閉塞下抗癌剤動注化学療法 (BOAI=balloon occluded arterial infusion)、腫瘍内抗癌剤濃度を高めようとするアンギオテンシンHを併用した昇圧動注療法、同時に塞栓効果を目的とした抗癌剤含有マイクロカプセルを用いた化学塞栓療法や1本のカテーテルで膀胱全体に薬剤を分布させる骨盤内血流改変術があり、局所に高濃度の薬剤を頻回に作用させることができるリザーバーを用いた間歇的動注療法が紹介された²⁾。本シンポジウムでの発表から、その手技をみると大腿動脈を穿刺する Seldinger 法で血管カテーテルを挿入し、近年では上臀筋動脈末梢側の内腸骨動脈に抗癌剤を注入する手技が多く用いられている。さらに治療効果の増強と患者の QOL の向上を目指して、皮下におくりザーバーを用いた間歇的動注療法が主流を占め、一部では骨盤内血流改変術が併用されている。

岡田らは膀胱癌に対する抗癌剤として最もよく用いられている CDDP の内腸骨動脈内投与における薬物動態を M-VAC regimen で検討し、CDDP 投与後の内腸骨静脈および末梢静脈内における総 platinum (Pt) および Free Pt 濃度を測定した。局所静脈内の

総 Pt および Free Pt 濃度は末梢静脈内濃度に比較してそれぞれ、3.8倍と4.2倍高濃度であり、静注投与で動注投与時に得られる総内腸骨静脈内濃度を得るには不耐用量の CDDP 急速注入が必要で、局所に高い抗癌剤濃度をもたらす動注療法本来の意義を明らかにした。また、M-VAC の静脈内投与と動脈内投与を比較すると末梢静脈の Pt 濃度には両者に有意の濃度差がないことを報告し、動注においても全身的な効果も期待できるが、一方では、大量の抗癌剤動注投与では静脈内投与と同等の副作用が発現する可能性があることを示した。

動注療法に主として用いられる抗癌剤は、移行上皮癌に感受性の高い CDDP と anthracyclin 系剤で、各演者の報告では CDDP と ADM の併用が大半を占めていた。全身化学療法で高い奏率が報告されている MET+ADM+CDDP や M-VAC ならびに MEC の動注化学療法も大園ら、岡田らおよび高橋らにより報告されたが、いずれも症例数は少なく全身投与を凌駕する成績は得られておらず、今後の検討がさらに必要である。

投与方法ならびに投与用量の各施設の概要とその成績を Table 1 に元す。放射線非併用動注化学療法において、neoadjuvant 的に使用される大量単回投与の奏率は必ずしも所期の目的に達していないが、高島らは CDDP 10 mg+ADM 10 mg の長期少量頻回投与で CR 率46%、奏効率80%と優れた成績を報告し、動注化学療法の有用性を実証している。一方、複数回投与の多くは動注化学放射線療法が多く、動注化学療法単独の効果は明らかではないが、静脈投与の抗癌剤用量および治療目的とした照射線量と比較するといずれも少量であり、両者に相乗効果がみられている。動注化学放射線療法に用いられる範囲の抗癌剤の投与量では、全身的な毒性の発現は低く、また放射線量も治療線量より低い線量で、たとえ、動注化学放射線療法が奏功せず、早期の salvage 手術が必要な症例に対しても、手術の妨げになる可能性は少ないと考えられる。動注化学療法を受けた症例の予後を見ると、治療

Table 1. Regimens of intra-arterial chemotherapy for locally advanced bladder cancer

Reporter	Method	Regimen	Dosing	Irradiation	Maintenance	% CR	% CR+PR	% BP***
Takashima S	Res+AR	CDDP 10 mg+ADM 10 mg/W×8 cycle	multiple	none	+	46%	80%	46%
Ozono S	Res+AR	CDDP 10-20 mg+ADM 15 mg or M-VAC	multiple	none	+	11%	44%	ND
	Res+AR	CDDP 10 mg+ADM 10 mg 5 d/W/5 cycle	multiple	2 Gy×5d×5 cycle	+	29%	53	ND
Okada H	Simple	M-VAC	multiple	none	—	13%	50%	13%
Hayashi N	BOAI	CDDP 100 mg+ADM 50 mg	single	none	—	11%	72%	27%
Aota Y	Simple	CDDP 50-70 mg+ADM 20-30 mg/M ₂	single	none	—	41%	ND	16%
	Simple	CDDP 50-70 mg+ADM 20-30 mg/M ₂	single	2 Gy×10 d	—	84%	ND	65%
Sumiyoshi Y	Simple	ADM 20-30 mg×3 d	multiple	2 Gy×3 d×(3-4) cycle		62%*	ND	ND
	Res	CDDP 25 mg/M ₂ (D1-3)+ADM 15 mg/M ₂ (D8-10)	multiple	2 Gy×(3+3d)×3 cycle	+	91%*	91%	91%
Takahashi Y	Res	CDDP 50 mg/M ₂ +ADM 30 mg/M ₂ +MET 30 mg/M ₂	multiple	none	+	0%	72%	0%

*: with Radical TUR-Bt, % BP: % Bladder Preservation, ND: not described, Res: reservoir, AR: arterial redistribution, BOAI: balloon occlusion arterial infusion

によく反応した症例, すなわち CR 症例が得られて膀胱が温存できたものの5年生存率は52.6~95.5%とその長期成績は根治的膀胱全摘術を凌駕する成績である。

住吉らの報告は動注化学放射線療法に先立って, 局所浸潤性膀胱癌を TUR で可及的に切除 (radical TUR-Bt) しており, 他の動注化学放射線療法のための報告と同等に比較しえないが, その治療成績は奏功率, 膀胱温存率および生存率のいずれにおいても他の報告と比較して優れており, 今後の展開が期待される。

局所浸潤性膀胱癌に対する動注療法の成績は T2-3 症例に有効であることが示され, 局所浸潤膀胱癌においては正確な深達度診断が重要である。林らは直腸内ブローベを用いた Gd-DTPA 造影 T1 強調画像が従来の種々の画像診断と比較して深達度診断の正診率が高く有用であることを強調した。

前立腺癌に対する動注化学療法の成績が報告されたが, 内分泌療法不応前立腺癌はもとと抗癌剤に対する感受性が低く, また, 動注療法の対象となる骨盤腔内に限局する前立腺癌症例は少なく, 比較対照となる治療法も確立していないので, その評価は困難である。しかしながら, 局所病変に対する制癌効果を認めるとともに, 全身的な治療効果も期待でき, さらに全身化学療法と比較して副作用も軽微で, 患者の QOL の維持を考慮すると標準的な治療法が確立していない症例に対しては治療選択の余地がある。

動注化学療法の副作用についてみると, 少量頻回動

注や動注化学放射線療法では副作用の発現頻度は静脈内投与に比較して大幅に軽減しており, 動注に起因する副作用としては末梢神経障害と腎部 大腿皮膚潰瘍および疼痛の出現がみられる。また, リザーバー留置に伴う感染も報告されている。しかしながら, 静脈投与と同等量の抗癌剤動注投与では局所毒性の発現が高く, 全身的な血液毒性なども静脈内投与と同等の頻度で出現する可能性がある。

局所浸潤性膀胱癌に対する治療は, 外科治療単独から術後補助療法や術前補助化学療法併用に大きく前進してきたが, さらに膀胱温存を目指した方向を目指していることはいうまでもない。膀胱温存治療を考えると, 副作用がより少なく, 最大の治療効果が期待できる動注化学療法, 特に放射線療法併用療法に大きな期待がもたれる。しかしながら, 動注化学療法が膀胱癌に対して治癒的治療としての役割を持つか否かを明らかにするには, 長期成績の検討と共に Phase III clinical trial でその有用性を実証することが必要である。将来, 抗癌剤含有マイクロカプセルや全身投与が困難であるが, 標的性の高いモノクローナル抗体を用いた動注療法への発展が大いに期待される。

抗癌剤化学療法の限界が明らかになりつつある現状で, その効果増強に期待がもたれる動注化学療法を第47回日本泌尿器科学会中部総会で取り上げられた河田幸道大会会長の慧眼に敬服いたしますと共に, 深甚の感謝を申し上げます。

文 献

- 1) Messing EM and Catalona W: Urothelial tumors of

the urinary tract, Bladder cancer; Intra-arterial chemotherapy. In: Campbell's Urology. Edited by Walsh PC et al. 7th edit. pp. 2374, WB Saunders Comp., Philadelphia, 1997

2) Arterial infusion chemotherapy, Edited by Taguchi

T and Nakamura H, Jpn J Cancer and Chemother, Pub Inc, Tokyo, 1989

(Accepted on November 24, 1998)

(Received on December 7, 1998)