

表在性膀胱腫瘍に対する Mitomycin C と Cytosine Arabinoside の併用注入療法

昭和大学医学部泌尿器科学教室（主任：今村一男教授）

吉	田	英	機
齊	藤	豊	彦
池	内	隆	夫
丸	山	邦	夫
今	村	一	男

COMBINATION CHEMOTHERAPY OF MITOMYCIN C AND CYTOSINE ARABINOSIDE IN THE INTRAVESICAL TREATMENT FOR SUPERFICIAL BLADDER TUMORS

Hideki YOSHIDA, Toyohiko SAITO, Takao IKEUCHI,
Kunio MARUYAMA and Kazuo IMAMURA

*From the Department of Urology, Showa University School of Medicine
(Director : Prof. K. Imamura, M. D.)*

Intravesical combination chemotherapies of 20 mg of mitomycin C and 200 mg of cytosine arabinoside were performed in the sixteen patients with superficial bladder tumors. The clinical effects of these treatments were compared with the results of 6 cases with 400 mg of cytosine arabinoside alone (group 1), 27 cases with 20 mg of mitomycin C alone (group 2) and 20 cases with daily double trials of each of 20 mg of mitomycin C (group 3).

The results were as follows.

1) Complete disappearances of tumors after a series of twenty times of these combination chemotherapies were found in 5 cases (31.3%), and the clinical effectiveness, complete disappearances and significant reductions of tumors, were found in 11 cases (68.7%). The clinical result of these combination chemotherapies was better than group 1 (33.3%) and group 2 (40.7%), and was as good as group 3 (80.0%).

2) No serious side-actions with the combination therapies were found.

3) We thought that the clinical effects on the bladder tumors were increased with these intravesical combination chemotherapies.

結 言

癌化学療法における多剤併用療法は、制癌スペクトラムの拡大、相乗効果および副作用の分散という目的で、全身療法として内科、外科領域において、大田ら¹⁾のいわゆる“MFC療法”として代表されるように現在広く利用されている。

膀胱腫瘍に対する抗癌剤の膀胱腔内注入療法については1948年 Semple²⁾の thio-tepa の注入に始まり、本邦においても志田ら³⁾の mitomycin C の注入以来 thio-tepa, adriamycin 等、各種の抗癌剤の注入療法がおこなわれている。われわれも mitomycin C の膀胱内注入療法による経験から、悪性度の低い表在性腫瘍に対する臨床的な効果を認めてきた⁴⁾。

今回、膀胱内注入療法における多剤併用療法による抗腫瘍効果を検討する目的で mitomycin C (以下 MMC と略す) と cytosine arabinoside (以下 CA と略す) の併用注入を試み、おのおの単独注入による効果と比較検討し、若干の知見を得たので報告する。

注 入 方 法

抗癌剤の注入方法は、経尿道的カテーテル挿入により膀胱腔内を空虚としたのち、目的の薬剤を注入し、注入後は水分摂取をひかえさせ、できる限り排尿をがまんさせ、薬剤注入後1時間以上排尿をがまんできない場合は薬剤の注入を中止した。原則として連続20回注入を1クールとし、10回注入ごとに膀胱鏡検査および血液検査等の一般検査をおこなった。

抗癌剤の注入はその種類および量により4群に分け、各群の投与量および回数について Table 1 に示したが、MMC 20 mg 注入群は 20 mg の MMC を 20 ml の生食に溶解して1日1回注入し、MMC 40 mg 注入群は 20 mg の MMC を 20 ml の生食に溶解し、午前、午後の1日2回注入した。CA 単独注入群は CA 400 mg (20 ml に相当) をそのまま注入し、MMC と CA の併用注入群は 20 mg の MMC を 20 ml の生食に溶解し、さらに CA 200 mg (10 ml に相当) を混合し、合計 30 ml として注入した。

Table 1. 投 与 方 法

群	1回注入量	注入回数
CA 群	CA・400 mg	1日1回・20回
MMC (20mg) 群	MMC・20 mg	1日1回・20回
MMC (40mg) 群	MMC・20 mg	1日2回・20回
MMC・CA 併用群	MMC・20 mg + CA・200 mg	1日1回・20回

また一部、抗癌剤注入による膀胱刺激症状発現などの副作用予防の目的で、5 mg~20 mg の dexamethasone の併用注入をおこなった症例も含まれており、CA 単独注入群および MMC・CA 併用注入群では全例に dexamethasone の併用注入をおこない、MMC 20 mg 注入群では8例、MMC 40 mg 注入群では2例に dexamethasone を併用した。なお MMC 40 mg 注入群2例では午後の注入時に dexamethasone を使用した。

症 例

前記4群の症例数、男女別および平均年齢の比較について Table 2 に示したが、これらの症例は膀胱鏡

所見、レントゲン所見、双手診による触診所見および手術による浸潤度判定から、すべて T₂ 以下の表在性膀胱腫瘍症例に限定した。

腫瘍細胞の悪性度と各群の症例について Table 3 に示したが grade 4 の症例は1例もなかった。

Table 2. 症 例

群	症例数	男性	女性	平均年齢
CA 群	6	3	3	69.0歳
MMC (20mg) 群	27	16	11	62.3歳
MMC (40mg) 群	20	19	1	61.3歳
MMC・CA 併用群	16	12	4	67.4歳

Table 3. 腫瘍の悪性度による比較

群	1 度	2 度	3 度
CA 群	2	2	2
MMC (20mg) 群	8	13	6
MMC (40mg) 群	9	9	2
MMC・CA 併用群	7	6	3

効 果 判 定

抗腫瘍効果の判定は、膀胱鏡による肉眼的所見から今村ら⁴⁾の分類に準じて Table 4 に示したような効果判定基準を設け、著効および有効と認められた症例を臨床的有效症例とした。また今回の判定は各群での条件を一定とするため、1クール施行時における効果判定により比較した。

Table 4. 効果判定基準

著 効	腫瘍が完全に消失したもの
有 効	主腫瘍が50%以上縮小し、娘腫瘍が消失したもの
やや有効	主腫瘍、娘腫瘍とも50%以下の縮小しかみないもの
無 効	変化のないもの

結 果

MMC・CA 併用群、CA 群、MMC 20 mg 群および MMC 40 mg 群の1クール施行時における抗腫瘍効果の判定結果について Table 5 に示したが、著効例についてみると、CA 群では6例中1例 (16.7%)、MMC 20 mg 群では27例中4例 (14.8%)、MMC 40 mg 群では20例中7例 (35.0%) であったのに比べ、MMC・CA 併用群では16例中5例 (31.3%) であった。また臨床の有効率でみると、CA 群では2例 (33.3%)、MMC 20 mg 群では11例 (40.7%)、MMC 40 mg 群

Table 5. 1 クール施行時における効果判定

群	著 効	有 効	や や 有 効	無 効	臨 牀 的 有 効
CA 群	1 (16.7%)	1 (16.7%)	2 (33.3%)	2 (33.3%)	2 (33.3%)
MMC (20mg) 群	4 (14.8%)	7 (26.0%)	8 (29.6%)	8 (29.6%)	11 (40.7%)
MMC (40mg) 群	7 (35.0%)	9 (45.0%)	4 (20.0%)	0 (0%)	16 (80.0%)
MMC・CA 併用群	5 (31.2%)	6 (37.5%)	1 (6.3%)	4 (25.0%)	11 (68.7%)

では16例 (80.0%) であったのに対し、MMC・CA 併用群では11例 (68.7%) となり、いずれの場合もMMC・CA 併用により、CA 単独あるいはMMC 20 mg 単独注入群よりも高い有効率を認めたが、MMC 40 mg 注入群の結果には及ばなかった。

腫瘍の大きさと抗腫瘍効果について、小指頭大以下と母指頭大以上の2群に分けて比較してみると Table 6 に示したように、CA 群ではすべて母指頭大以上の症例であったが、小指頭大以下の腫瘍に対する抗腫瘍効果は、CA 群を除く他の3群では著明な差は認められなかった。しかし母指頭大以上の腫瘍に対する効果では、CA 群およびMMC 20 mg 群よりもMMC・CA 併用群のほうが良好であり、MMC 40 mg 群とはほぼ同程度の結果を得た。

腫瘍細胞の悪性度と各群の抗腫瘍効果についてみると Table 7 に示したように、CA 群では grade 2 および grade 3 では全く効果を認めず、MMC 20 mg

Table 6. 腫瘍の大きさと臨床的有效率の比較

群	小指頭大以下	母指頭大以上
CA 群	0/0	2/6 (33.3%)
MMC (20mg) 群	8/11 (72.7%)	4/16 (25.0%)
MMC (40mg) 群	6/6 (100%)	10/14 (71.4%)
MMC・CA 併用群	5/6 (72.7%)	6/10 (60.0%)

Table 7. 腫瘍の悪性度と臨床的有效率の比較

群	1 度	2 度	3 度
CA 群	2/2 (100%)	0/2 (0%)	0/2 (0%)
MMC (20mg) 群	4/8 (50.0%)	6/13 (46.2%)	1/6 (16.7%)
MMC (40mg) 群	9/9 (100%)	6/9 (66.7%)	1/2 (50.0%)
MMC・CA 併用群	5/7 (71.4%)	5/6 (83.3%)	1/3 (33.3%)

群でも grade が高くなるほど抗腫瘍効果が低下するのに比べ、MMC・CA 併用群では grade 2 の症例でも高い有効率を示し、これは MMC 40 mg 群の抗腫瘍効果に匹敵する結果を得た。

以下、CA 単独注入例1例、およびMMC・CA 併用注入例2例の著効例について臨床経過を述べる。

症例1：83歳 女性

血尿を主訴として1974年8月初診。膀胱鏡的に左尿管口部に母指頭大の有茎性腫瘍を認めた (Fig. 1)。生検にて乳頭腫 (grade 1) であったが、高齢を理由に手術療法を拒否したため1974年11月より CA 400 mg (dexamethasone 10 mg 併用) の注入を開始し、連続20回注入後1週間目の膀胱鏡所見にて腫瘍は完全に消失した (Fig. 2)。1年4ヵ月後の現在、再発を認めていない。

症例2：50歳 女性

頻尿と排尿痛を主訴として1974年12月初診。膀胱炎の診断にて治療をうけ、症状が軽減したため来院を中

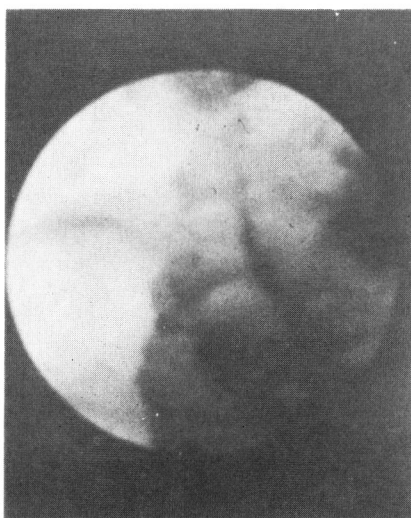


Fig. 1. 症例1の注入療法前の膀胱鏡写真
表面に凝血の付着を認め、左尿管口は腫瘍のため直視下にみることはできない

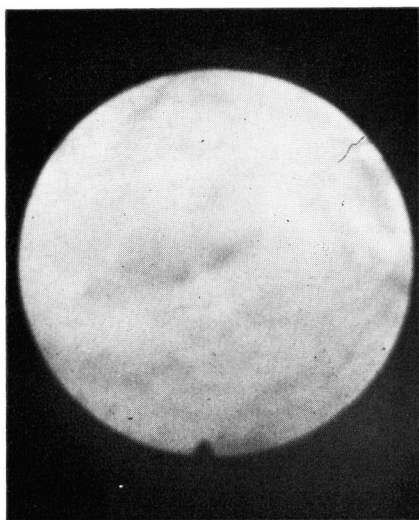


Fig. 2. 症例1の MMC・CA 併用注入1クール後の膀胱鏡写真
腫瘍は消失し正常の左尿管口を認める

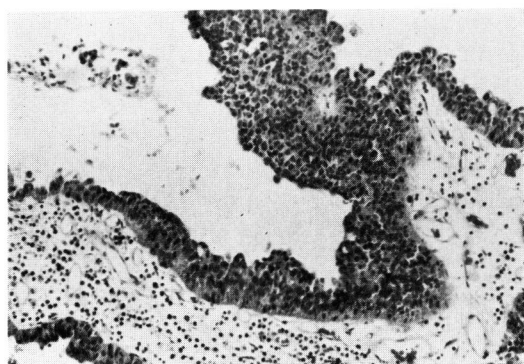


Fig. 3. 症例2の注入療法前の生検による組織像
乳頭状に増殖した腫瘍と下層のリンパ球の細胞浸潤を認める。腫瘍細胞の異型性は著明ではない

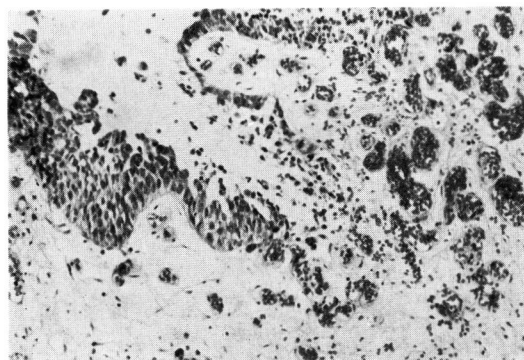


Fig. 4. 症例2の MMC・CA 併用注入1クール後の TUR による組織所見
乳頭状の腫瘍塊は消失し、粘膜下の細胞浸潤と血管の拡張が著しい



Fig. 5. 症例3の注入療法前の膀胱鏡写真
右尿管口部の主腫瘍で直視下には右尿管口をみることはできない



Fig. 6. 症例3の MMC・CA 併用注入10回時の膀胱鏡写真
右尿管口の左方に、全体が壊死となり著明に縮小した腫瘍を認める



Fig. 7. 症例3の MMC・CA 併用注入1クール後の膀胱鏡写真
右尿管口左側の腫瘍は完全に消失し、腫瘍の存在していた場所は瘢痕化している

断した。1975年2月、ふたたび頻尿と終末時血尿にて来院。膀胱鏡検査にて膀胱頸部から三角部にかけて母指頭大の広基性腫瘍を認めた。生検にて乳頭腫兼慢性膀胱炎 (grade 1) の病理診断 (Fig. 3) で、直ちに CA 400 mg (dexamethasone 20 mg 併用) の注入を開始し、1クールにて腫瘍は半分以下に縮小したがその後の変化が認められなかったため、3週間の休薬期間を置いて MMC 20 mg (dexamethasone 20 mg 併用) の注入を施行したが血尿が著明となり10回注入にて中止した。膀胱鏡検査にて腫瘍の大きさは変化なく、約1カ月の休薬後に1975年6月より、MMC・CA 併用注入 (dexamethasone 10 mg 併用) を開始した。20回注入により腫瘍は著明に縮小し小豆大となったが完全には消失しなかったため1975年9月にTURを施行した。TURによる組織所見で腫瘍細胞は消失し、隆起部は慢性膀胱炎の所見のみ (Fig. 4) だったため、著効と判定した。8カ月経過し再発を認めていない。

症例3：57歳 男性

血尿を主訴として1975年3月初診。膀胱鏡にて右尿管口部に母指頭大、膀胱底部に小豆大、さらに膀胱頸部に小指頭大の腫瘍がそれぞれ1コずつ存在し (Fig. 5)、右尿管口部の腫瘍の生検にて移行上皮癌 (grade 3) であった。直ちに CA 400 mg (dexamethasone 5 mg 併用) の注入を1クール施行したが、各腫瘍の表面が一部壊死となったのみで著変を認めず、2週間の休薬後に MMC 20 mg (途中で頻尿のため dexamethasone 20 mg 併用) の注入を1クール施行し、底部の小腫瘍は消失したが他の腫瘍には著明な変化を認めなかった。約1カ月の休薬期間を置いて、MMC・CA 併用注入 (dexamethasone 10 mg 併用) を開始した。10回注入後に腫瘍は著明に縮小しほとんど壊死となっていたが (Fig. 6)、手掌の発疹発現のために一時注入を中断した。10日間の休薬期間を置いて注入を再開し、1クール終了後に腫瘍は完全に消失した (Fig. 7)。5カ月経過し再発を認めていない。

考 察

cytosine arabinoside (CA) は pyrimidine 代謝拮抗剤の1つで、Furth et al.⁵⁾ および Inagaki et al.⁶⁾ によりヒト癌においては DNA-polymerase を阻害し、2次的に DNA 合成を阻止することが認められている。CA の抗腫瘍効果については、Evans et al.⁷⁾ が mouse sarcoma 180, Ehrlich carcinoma, azaserine-resistant sarcoma 180 および L1210 leukemia に対する有効性を認めて以来、骨髄性白血病に対する基礎的および臨床的有效性は多数認められており^{8,9)}、Ta-

lley et al.¹⁰⁾ は13例の悪性腫瘍末期症例に対する CA の臨床投与例を報告し、リンパ肉腫の3例と膀胱癌の1例に一時的ではあるが明らかな腫瘍の縮小を認めているが、同じく Talley et al.¹¹⁾ は62例の固形腫瘍に対する臨床効果の検討では7例に一過性の腫瘍の縮小が認められたにすぎないと述べており、今回のわれわれの膀胱腫瘍に対する検討でも CA 400 mg の単独注入で1例に腫瘍の消失を認めたが、全体的にはあまり期待できない結果であった。

一方、多剤併用療法として用いられた CA の抗腫瘍効果についての基礎的研究として、星野^{12,13,16)} は、L1210 マウス白血病細胞に対する MMC と CA の併用による2剤の相乗効果を認め、さらにこれを基礎として太田^{14,15,16)} は、5-FU, MMC および CA の3者併用によるいわゆる“MFC療法”として、また三国¹⁷⁾ および木村¹⁸⁾ は、5-FU, MMC, toyomycin および CA の4者併用によるいわゆる“CFMT療法”として、固形癌に対する多剤併用療法における CA の臨床的な有効性を認めている。

膀胱腫瘍に対する MMC と CA の併用注入療法について高野¹⁹⁾ は、1例の肺転移を有する手術不能例に CA 20 mg を15回注入したが全く効果を認めず、MMC 20 mg, 10回注入でも著変を認めなかったため、CA 20 mg と MMC 20 mg の併用注入を10回施行したところ腫瘍の著明な縮小を認めたと述べている。また浅野²⁰⁾ も治療の目的で6例に対し MMC 20 mg ~40 mg と CA 200 mg ~400 mg の併用注入を施行し、5例に有効な結果を得たと述べている。

今回われわれも16例の表在性膀胱腫瘍症例に対して治療の目的で MMC 20 mg と CA 200 mg の併用注入を試み、1クール施行時の抗腫瘍効果について、CA 400 mg 単独注入、MMC 20 mg および 40 mg 単独注入における効果とを比較し、CA 単独注入および MMC 20 mg 単独注入よりも MMC・CA 併用注入による抗腫瘍効果の増強を認め、MMC 40 mg 注入による効果とほぼ同様の治療効果を認めた。さらに1クール以上施行した場合の著効率についてみると、CA 単独注入群で1クール以上施行した例はなかったため他の3群について Table 8 に示したが、MMC 20 mg 注入群と MMC・CA 併用群での著効率にはほとんど差はなくなり、MMC 40 mg 注入群で50%という最も良好な結果を得ている。しかし腫瘍が消失するまでに使用した MMC の注入総量についてみると、MMC・CA 併用群では MMC 20 mg 注入群の約60%の量で同様の抗腫瘍効果を示していることから2者併用による相乗効果はじゅうぶんに認められる

Table 8. 1クール以上施行による著効率とMMC注入総量

群	著効率	平均MMC 注入量
MMC (20mg) 群	10/27 (37.0%)	706 mg
MMC (40mg) 群	10/20 (50.0%)	1,132 mg
MMC・CA 併用群	6/16 (37.5%)	427 mg

ようである。

CA 単独注入により1例の著効例を認めているが、この症例の場合同時に dexamethasone 10 mg の併用注入もおこなっており、また生検時の組織破壊という問題もありその効果について速断はできないと思われるが、dexamethasone の併用についてわれわれは以前に、MMC 膀胱内注入における膀胱刺激症状発現予防の目的で dexamethasone 5 mg～20 mg の同時併用注入について検討し、著効例については MMC 単独注入群と dexamethasone 併用群との間に全く差がなかったことから²¹⁾、抗癌剤注入療法におけるステロイドホルモン剤の併用により抗腫瘍効果には影響はほとんどないと考えている。しかし一方、斎藤ら²²⁾は固形癌に対する多剤併用療法としてステロイド剤の併用をおこないその抗腫瘍効果の増強を臨床的に認めており、この点に関しては今後症例を重ねて検討を加える必要があると思われる。

また MMC・CA 併用による副作用の発現については、2例に軽度の局所的な発疹を認めたが、白血球数および血小板数の著明な減少をみた例は1例もなかった。この点に関してはステロイドホルモン剤併用による影響が大きいと思われる。

膀胱腫瘍に対する多剤併用注入療法は単剤注入療法に比較し、その相加的ないしは相乗の効果が期待され、他の抗癌剤についても試みる価値は大いにあると思われる、またその濃度および注入回数など、さらに検討を加えてゆく必要があると思われる。

結 語

16例の表在性膀胱腫瘍症例に対し、MMC 20 mg と CA 200 mg の併用注入療法を試み、MMC, CA おのおの単独注入による抗腫瘍効果と比較検討し以下の結果を得た。

1. 1クール施行時における抗腫瘍効果については、CA 400 mg および MMC 20 mg 単独注入群よりも MMC・CA 併用群のほうがまさっており、MMC 20 mg 1日2回注入群 (MMC 40 mg 注入群) とは

ほぼ同様の抗腫瘍効果を認めた。

2. 1クール以上施行した場合には MMC・CA 併用群と MMC 20 mg 注入群とは著効率には全く差はなかったが、腫瘍消失までの MMC 注入総量の比較では、MMC・CA 併用群では MMC 20 mg 注入群の約60%の量であった。

3. 以上のことから MMC・CA 併用により、臨床的に2剤の相乗の効果が認められるようであり、今後他の抗癌剤についても多剤併用注入療法として試みる価値は大いにあると思われる。

なお本論文の要旨は第64回日本泌尿器科学会総会において発表した。

稿を終るにあたり、病理組織写真作製に御助力いただいた本学第2病理学教室大学院生、光谷俊幸氏に感謝いたします。

文 献

- 1) 太田和雄・栗田宗次・西村 稔・小川一誠・亀井良孝・今井邦之・有吉 寛・片岡邦之・村上 稔・尾山 淳・星野 章・天羽弘行・加藤武俊：日本癌治療学会誌，6：267，1971。
- 2) Semple, J. E.: Brit. Med. J., 1: 1235, 1948.
- 3) 志田圭三・洞口龍夫・篠崎忠利・佐藤 仁・高橋 薄朋・田谷元佑・加藤宣雄・浦野悦郎：診療と新薬，3：1855，1966。
- 4) 今村一男・吉田英機・中野博行・池内隆夫・矢島七生・芝木國雄・越野 豊・斎藤豊彦：泌尿紀要，20：33，1974。
- 5) Furth, J. J. and Cohen, S. S.: Cancer Res., 28: 2061, 1968.
- 6) Inagaki, A., Nakamura, T. and Wakisaka, G.: Cancer Res., 29: 2169, 1969.
- 7) Evans, J. S., Musser, E. A., Mengel, G. D., Forsblad, K. R. and Hunter, J. H.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 106: 350, 1961.
- 8) Ellison, R. R., Holland, J. F., Weil, M., Jacquillat, C., Boiron, M., Bernard, J., Sawitsky, A., Rosner, F., Gussoff, B., Siever, R. T., Karanas, A., Cutiner, J., Spurr, C. L., Hayes, D. M., Brom, J., Leone, B. L., Haurani, F., Kyle, R., Hutchison, J. L., Forcier, R. J., and Moon, J. H.: Blood, 32: 507, 1968.
- 9) Papac, R. J.: J. Nat. Cancer Inst., 40: 997, 1968.
- 10) Talley, R. W. and Vaitkevicius, V. K.: Blood, 21: 352, 1963.

- 11) Talley, R. W., O'Bryan, R. M., Tucker, W. G. and Loo, R. V.: *Cancer*, **20**: 809, 1967.
- 12) 星野 章・加藤武俊・天羽弘行・太田和雄：日本化学療法学会雑誌, **18**: 384, 1970.
- 13) 星野 章：最新医学, **28**: 844, 1973.
- 14) 太田和雄：総合臨床, **20**: 1368, 1971.
- 15) 太田和雄：最新医学, **28**: 881, 1973.
- 16) 太田和雄：癌の化学療法, p. 23, 日本新薬株式会社, 京都, 1973.
- 17) 三国昌喜・鈴木 明・稲垣治郎・行徳素道・木村禧代二：第28回日本癌学会総会記事, p. 242, 1969.
- 18) 木村禧代二：第18回日本医学会総会 シンポジウム, 癌の化学療法, 1971.
- 19) 高野 崇：診療と新薬, **9**: 2237, 1972.
- 20) 浅野美智雄・三方律治・鈴木 徹・塩谷 尚：臨床と研究, **52**: 2488, 1975.
- 21) 今村一男・吉田英機・丸山邦夫・池内隆夫・矢島七生・越野 豊・斎藤豊彦：臨泌, **30**: 241, 1976.
- 22) 斎藤達雄・涌井 昭：最新医学, **28**: 903, 1973.

(1976年8月18日受付)