

膀胱腫瘍に対する Adriamycin の膀胱腔内注入療法

岩手医科大学医学部泌尿器科学教室（主任：大堀 勉教授）

佐々木 秀 平・高 橋 崎 三・湊 修 嗣
小 倉 裕 幸・瀬 尾 喜久雄・鈴 木 信 行
松 井 繁 和・藤 塚 勲・青 木 光
安 達 雅 史・榊 原 敏 文・小 池 博 之
鈴 木 安・川 村 繁 美・久 保 隆INTRAVESICAL INSTILLATION OF ADRIAMYCIN FOR THE
TREATMENT OF TUMOR OF THE BLADDER

Shuhei SASAKI, Sakizo TAKAHASHI, Shuji MINATO,

Hiroyuki OGURA, Kikuo SEO, Nobuyuki SUZUKI,

Shigekazu MATSUI, Isao FUJITSUKA, Hikaru AOKI,

Masafumi ADACHI, Toshifumi SAKAKIBARA, Hiroyuki KOIKE,

Yasushi SUZUKI, Shigemi KAWAMURA, and Takashi KUBO

*From the Department of Urology, School of Medicine, Iwate Medical University, Morioka, Japan**(Director: Prof. T. Ohori M.D.)*

Intravesical instillation of 50 mg of adriamycin was performed in 10 patients with transitional cell carcinoma of the bladder. One course consisted of instillation of consecutive three days and pause of following seven days. Cystoscopic evaluation was made after two courses.

Shrinkage of tumor less than 50% of original size was regarded as non-response and that greater than 50% as response. The third and fourth course were further conducted in the latter group.

Histologic evaluation was made on the specimens obtained by surgery or TUR.

The therapeutic effect was evaluated by cystoscopic and pathohistologic findings.

Thus, evaluation of ten patients gave 4 excellent response, 2 fair response and 4 non-response.

This type of treatment is thought to be indicated for tumors of stage A and type α infiltration.

I は じ め に

膀胱腫瘍は泌尿器科領域において、最も頻度の高い腫瘍であるうえ、近年漸次増加の傾向にある。本疾患の治療法は、すでに多種あげられているが、その適応基準がいまだ統一的なものはない。表在性膀胱癌 (Jewett & Marshallの浸潤度で B₁より表層の癌) に対する治療法は、電気凝固術、経尿道的切除術（以後 TUR と略す）、水圧療法、温水療法、さらに抗癌剤の膀胱腔内注入療法（以後膀胱注療法と略す）など種々試みられているが、いずれも決定的な成果が得られていないのが現状である。

膀胱注療法に使用される抗癌剤としては、Thio-TEPA^{1,2)}, mitomycin C^{3,4)}, carbocone^{5,6)}, 5-Fu⁷⁾, adriamycin^{8~10)}（以後 ADM と略す）などが報告されている。著者は ADM の特性に注目し、表在性膀胱癌に対する抗腫瘍効果が充分期待できる薬剤と推察し、ADM の膀胱注療法を施行した結果、若干の知見を得たので報告する。

II 対象、投与方法ならびに効果判定

1978年12月から1980年3月までの間に、岩手医科大学泌尿器科へ入院した膀胱癌患者29例のうち10例を対象とした。投与方法は ADM 50mg を生食 30ml に溶

解し、排尿後またはカテーテルにて残尿除去後 ADM を注入した。膀胱内貯留時間は最低1時間とし、体位変換を数回行うようにした。以上のごとき ADM 注入を3日間連続施行し、ついで7日間休み、これを1クールとした。2クール終了後、膀胱鏡検査を施行し、50%以上の腫瘍の縮小を認めた場合は有効とし、さらに3、4クールを施行した。4クール終了後は、残存せる腫瘍に対し、または痕跡でも TUR を施行し、病理組織学的検査を施行した。2クール後の膀胱鏡検査で、50%以下の腫瘍の縮小または無変化であれば、無効とし、その後何らかの外科的処置を行なうことを原則とした。

効果判定は膀胱鏡所見に最終の腫瘍生検時の組織学的効果判定を加味して、著効、有効、無効の3段階に分類した。なお組織学的効果判定は食道癌取り扱い規約の放射線および制癌剤による効果判定 (Table 1)¹¹⁾ に準じた。

著効：組織学的効果3、膀胱鏡所見で、腫瘍の完全消失または90%以上の縮小を認めた場合。有効：組織学的効果2、膀胱鏡所見で50~90%の腫瘍縮小を認めた場合。無効：組織学的効果1、膀胱鏡所見で50%以下の腫瘍の縮小または無変化ないし増悪を認めた場合、とした。なお再発に関しては、観察期間が短いこと、対象症例が少ないことから、効果判定基準には含めなかった。

対象10症例はいずれも移行上皮癌で、stage は

Table 1. 食道癌取り扱い規約による¹¹⁾

組織学的効果

1 無効ないしやや有効

癌細胞に全く変性を認めないものか、又は多少の変性はあっても、未だ崩壊には至らず、おそらく、生存しうると判断される程度の癌細胞が組織切片で1/3以上を占める場合。

2 かなり有効

1に記したような生存しうると判断される癌細胞が1/3以下を占めるにすぎず、他は崩壊に傾いた癌細胞で占められる場合。

3 著効

1に記したような生存しうると判断される癌細胞が全く認められず、すべて崩壊に傾いた癌細胞のみで占みられるか、癌細胞の痕跡のみを得る場合。

Jewett & Marshall の分類でA 9例、D 1例であった。年齢は49歳~77歳、平均64.4歳であり、男子8例、女子2例であった。初発6例、再発4例、単発4例、多発6例であった (Table 2)。

III 治療成績

効果判定では、著効4例、有効2例、無効4例であった (Table 3)。

組織学的効果：grade はすべて Broders の分類に従

Table 2. Adriamycin 膀胱内注入療法を施行した膀胱腫瘍症例

症例	年齢性	発育様式	深達度	膀胱鏡所見	総注用量	副作用	治療	再発
1	72 ♂	初発・多発	A		600mg	+	TUR	+
2	71 ♂	初発・単発	A		600mg	+	TUR	-
3	49 ♂	再発・単発	A		200mg	+	Partial Cystectomy	-
4	49 ♂	初発・多発	A		150mg	+	Total Urethro Cystectomy	-
5	50 ♀	再発・多発	A		600mg	-	TUR・TUC→T.Cystectomy	+
6	77 ♂	初発・単発	A		600mg	-	TUR	-
7	69 ♀	初発・単発	A		300mg	-	Partial Cystectomy	+
8	77 ♂	初発・多発	D		200mg	-	Uretero-Cutaneostomy	死亡
9	58 ♂	再発・多発	A		300mg	-	TUR	+
10	72 ♂	再発・多発	A		150mg	+	TUR・TUC→T.Cystectomy	+

Table 3. 治療成績と組織学的効果

症例	組織学的効果	Broders		Necrosis		INF		間質反応		膀胱鏡所見	再発	総合判定
		前	後	前	後	前	後	前	後			
1	3	Ⅲ	/	—	Ⅲ	β	/	+	Ⅲ	消失・90%以上縮小	有り	著効
2	3	Ⅱ	/	—	Ⅱ	α	/	Ⅲ	Ⅲ	消失	無し	著効
3	3	Ⅱ	/	—	Ⅲ	/	/	Ⅱ	Ⅱ	90%以上縮小	無し	著効
4	3	Ⅲ	/	—	Ⅲ	β	/	Ⅱ	Ⅲ	90%以上縮小	無し	著効
5	2	Ⅱ	Ⅱ	—	Ⅲ	α	α	Ⅱ	Ⅲ	50%以上縮小	有り	有効
6	2	Ⅱ	Ⅱ	—	+	/	/	—	+	50%以上縮小	無し	有効
7	1	Ⅲ	Ⅲ	—	—	α	α	Ⅱ	+	不変	有り	無効
8	1	Ⅲ	Ⅳ	+	Ⅲ	r	r	+	+	不変	死亡	無効
9	1	Ⅱ	Ⅱ	—	—	/	/	+	+	50%以下縮小	有り	無効
10	1	Ⅱ	Ⅲ	—	—	α	β	+	Ⅲ	不変	有り	無効

った。著効例はⅡ型が2例、Ⅲ型が2例で、膀胱後に腫瘍細胞の消失を認めた。有効の2例は膀胱前後ともにⅡ型であった。無効4例では、膀胱前後でⅢ型からⅢ型、Ⅱ型からⅡ型が各1例であったが、Ⅲ型からⅣ型、Ⅱ型からⅢ型と grade を増している各1例を認めた。腫瘍の necrosis を見ると、膀胱前は症例8の軽度 necrosis 以外はすべて認められなかった。膀胱後では、著効例で、中等度1例、高度3例、有効例では軽度と高度各1例に認められた。無効例では、症例8の高度以外は3例ともに necrosis の変化を認めなかった。腫瘍底または間質の反応性細胞浸潤を見と、著効例では、膀胱前、軽度1例、中等度2例、高度1例であったのに対し、膀胱後では、中等度1例、高度3例と間質反応の増強が認められた。有効例では膀胱前後で、中等度から高度、反応無しから軽度各1例であった。無効例では膀胱前後で、軽度から軽度2例、中等度から軽度1例、軽度から高度1例であった。浸潤増殖型 (infiltration pattern, 以後 INF と略す) を見ると、著効例では、膀胱前 α の型1例、 β 型2例、不明1例であり、膀胱後には腫瘍細胞を認めなかった。有効例では、膀胱前後で α から α 型1例、他の1例は不明であった。無効例では膀胱前後で、 α から α 型1例、 r から r 型1例、 α から β 型1例、不明1例であった (Table 3)。

膀胱鏡所見による効果：著効例では腫瘍の完全消失1例、90%以上の縮小3例であった。有効例の2例は、2クール後の膀胱鏡検査で、50%以上の縮小を認めたが、それ以後は無変化であった。無効例は、軽度縮小1例、不変3例であった。

再発：著効例では TUR 後2カ月目に1例、有効

例では TUR 後3カ月目に1例、無効例では TUR 後5カ月目、12カ月目および膀胱部分切除後2カ月目の3例に再発を認めた。

副作用：全身的な副作用は1例も認められなかったが、6例に膀胱刺激症状を認めた。特に著効例の4例はともに強い頻尿、排尿痛を認め、さらに1例は強い出血を認めた。その他肝機能、血清電解質、白血球、心電図などについては、本剤の膀胱投与のためと思われる影響は認められなかった。

IV 症 例

1. 72歳男子、1979年6月、1980年2月、無症候性血尿を主訴として1980年3月当科受診、膀胱鏡検査で、左前壁に母指頭大の乳頭状腫瘍1個と、右後下壁に大豆大の腫瘍が多発していた。ADM 膀胱2クール後、左前壁の腫瘍は小指頭大に縮小し、また右後上壁の腫瘍はほとんど消失し、わずか3個確認できる程であった。4クール終了後は、左前壁の腫瘍は痕跡となり、後上壁の腫瘍は完全に消失していた。前壁部の腫瘍痕跡部の生検を行なった。膀胱前の生検では巨核細胞、巨細胞、mitosis を認め、grade はⅢ型であり (Fig. 1)、また INF 分類では β 型 (Fig. 2) であった。膀胱後の生検では腫瘍細胞は認められず、ほとんど壊死となり、間質の細胞浸潤が強く認められた (Fig. 3)。しかし TUR 後2カ月目に腫瘍痕跡部の切除辺縁に再発を認めた。

2. 71歳男子、1979年12月、無症候性血尿にて当科受診、膀胱鏡検査で右後上壁に母指頭大の乳頭状腫瘍1個を認めた。生検では grade Ⅱ型、INF 分類の α 型であった。ADM 膀胱2クール後は腫瘍は消失して

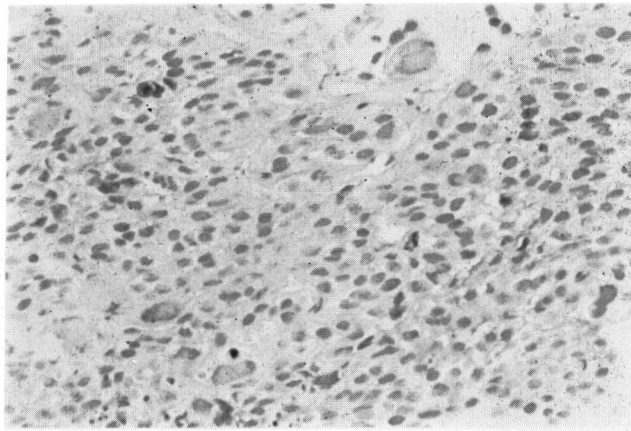
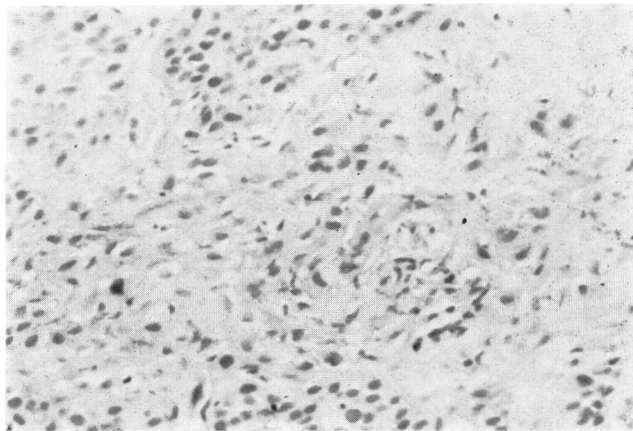


Fig. 1. 症例 1. 膀胱前病理組織像, grade III

Fig. 2. 症例 1. 膀胱前病理組織像, INF 分類 β 型

いたが、周囲にビロード状充血を認めた。4クール後充血は限局性となり、この部をTURにて生検した。組織診では腫瘍細胞は認められず、強いリンパ球浸潤を認めた (Fig. 4)。

3. 49歳男子、1970年某病院にて膀胱腫瘍の診断の下に膀胱部分切除術を受けた。その後1971年、1972年、1973年に再発を認め、その都度TURを受けた。1979年7月、無症候性血尿にて当科受診、膀胱鏡検査で後三角部に小腫瘍が母指頭大に群集していた。生検ではgrade II型であった。ADM膀胱1クール後、腫瘍は50%以上の縮小を認めたが、2クール目の膀胱1回目終了後より強度な頻尿を訴え、膀胱療法を中止した。その後腫瘍部と思われるところから出血をきたし、膀胱血液タンポナードに陥り、1979年9月膀胱部分切除術を施行した。同部の組織診では腫瘍細胞は認められず、また手術後15カ月の現在再発を認めていない。

4. 49歳男子、1979年9月、排尿終末時血尿を認

め、某病院にて膀胱鏡検査で、左尿管口上方と左側壁に母指頭大の乳頭状腫瘍を認めた。生検ではgrade III型、INF分類の β 型を示していた。ADM膀胱1クール後、腫瘍は大部分が縮小し痕跡程度に認められた。しかし、尿道球部と精阜附近に易出血性の狭窄部を認め、同部の生検で移行上皮癌 grade III型と診断されたため、1979年10月膀胱尿道全摘除術兼回腸導管造設術を施行した。膀胱部腫瘍の組織診では、腫瘍細胞は認められず、強い細胞浸潤を認めた。その後14カ月の現在再発を認めていない。

5. 50歳女子、1975年12月、無症候性血尿を訴え当科受診、膀胱鏡検査で右後壁に示指頭大の乳頭状腫瘍1個を認め、TURを施行した。その後再発をくりかえし、TUR、水圧療法および温水療法を施行するも著効を認めなかった。1979年1月、多発性再発を認め、ADM膀胱療法を施行した。2クール終了時は50%以上の縮小を認め、1部で腫瘍の完全消失を認めたが、異所性に新しい腫瘍の発生が認められた。さらに3、

4クール継続するも腫瘍はさほど変化がなかったもので、1979年3月TURを施行した。組織診では grade II型、INF 分類も α 型 (Fig. 5) であった。TUR 後も再発をくりかえしたため、膀胱全摘除術を勧めたが、どうしても了承してもらえず、さらに ADM 膀胱注療法を同年7月まで続行した。しかし腫瘍の縮小は認められず、また膀胱刺激症状が強くなり、同年8月、膀胱全摘除術兼回腸導管造設術を施行した。組織診では、前回と同様であり stage は A であった。なお ADM 総注入量は 1560 mg であった。術後16カ月の現在再発は認めていない。

6. 77歳男子、1979年3月、排尿困難と頻尿にて当科受診。前立腺肥大症と、膀胱鏡検査で左尿管口上方に小指頭大の乳頭状腫瘍1個を認め、膀胱腫瘍の診断を受けた。ADM 膀胱注2クール後は、腫瘍は50%以上の縮小を認め、さらに3, 4クールを施行したが、それ以上の腫瘍の縮小が認められないので、1979年7月、TURを施行した。組織診では grade II型、stage A であった。TUR 後17カ月の現在再発を認めてない。

7. 69歳女子、1980年1月、無症候性血尿を主訴と

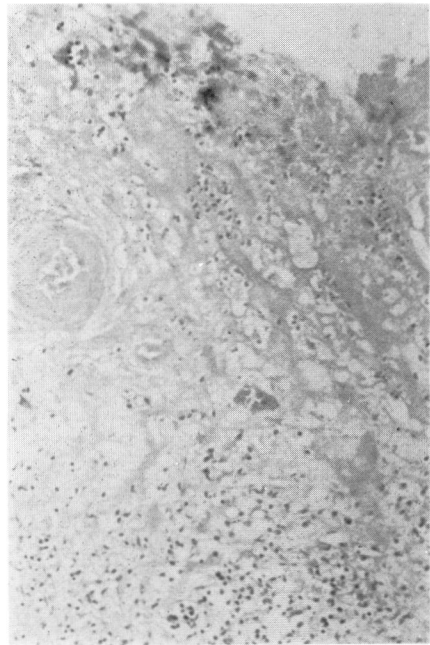


Fig. 3. 症例1. 膀胱注後病理組織像, 強い壊死と間質反応

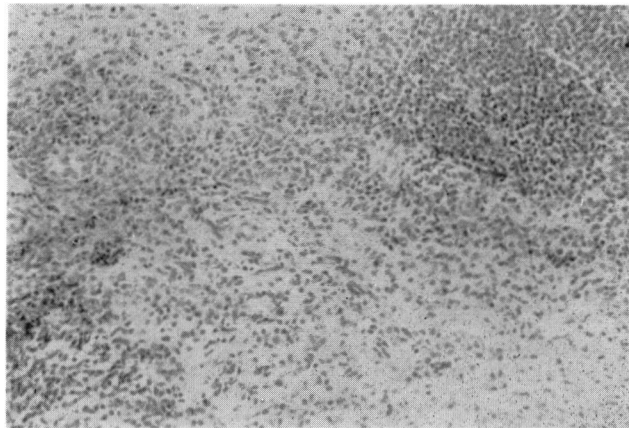
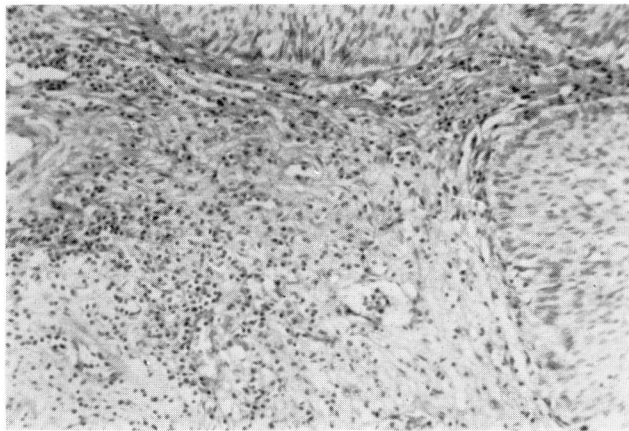
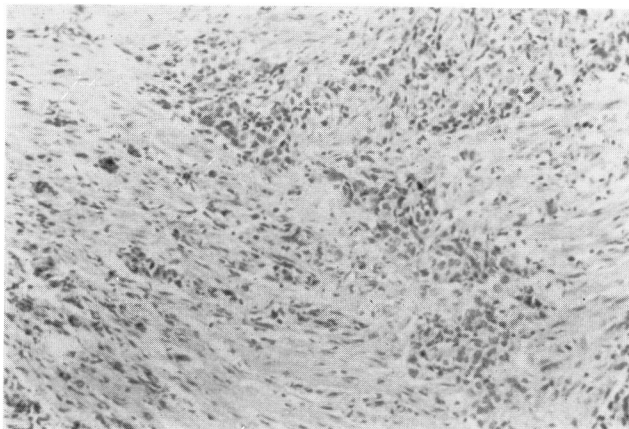


Fig. 4. 症例2. 膀胱注後病理組織像, リンパ球浸潤症

して当科受診。膀胱鏡検査で、左尿管口附近にピンポン玉大の乳頭状腫瘍1個を認めた。生検による組織診では grade II型、INF 分類 α 型を示した。ADM 膀胱注2クール時、腫瘍は全く変化を示さず、無効と判断した。IVP では左水尿管、水腎症を呈していたため、1980年3月、膀胱部分切除術兼左尿管膀胱新吻合術を施行した。組織診では膀胱療法前と全く同様であった。術後2カ月目に後三角部に小腫瘍の再発を認めた。

8. 79歳男子、1977年4月より無症候性血尿を認め、

某病院にて加療を受けていたが改善されず、1978年11月当科受診、入院となった。膀胱鏡検査では、左側壁から前壁、頸部に連続した非乳頭状腫瘍と、右側壁から頸部にかけての乳頭状腫瘍を認め、両側の尿管口は確認できなかった。DIP で右腎は中等度の水腎症、左腎はネフログラムのみの描出であった。そして双手診で腫瘍の浸潤を確認できた。膀胱全摘除術の適応ではないと判断し、両側尿管皮膚瘻造設術を施行した。組織診は grade III型、INF 分類で γ 型を示した。ADM 膀胱注1クール後より、多量の壊死組織が排泄さ

Fig. 5. 症例 5. 膀注前病理組織像, grade II, INF 分類型 α 型Fig. 6. 症例 8. 膀注後病理組織像, grade IV, INF 分類型 γ 型

れた。2クール, 1回目の膀注後より高熱を発し, 膀注療法を中止した。1978年12月より放射線照射 4000 rad を施行したが, しだいに悪液質となり1979年5月死亡した。剖検で, 膀胱周囲組織に癌浸潤を認めたが, 肺, 肝その他への遠隔転移は認められなかった。組織診では grade VI型, INF 分類 γ 型 (Fig. 6) であった。

9. 58歳男子, 1962年陰茎癌にてコバルト療法を受け全治している。1979年3月血尿を主訴にて当科受診。膀胱鏡検査で, 右尿管口上方に小指頭大の乳頭状腫瘍1個と頸部全周に乳頭状腫瘍を認めた。組織診は grade II型であった。ADM 膀注2クール後は, 右尿管口の腫瘍は変化なく, また頸部の腫瘍は不明瞭であったが, 右側壁に小豆大の乳頭状腫瘍の新生を認め, 1979年4月 TUR を施行した。その後5ヵ月目, 10ヵ月目, 12ヵ月目にも再発を認め, その都度 TUR を施行したが, 組織診では grade II型, stage A であった。

10. 72歳男子, 1978年2月, 無症候性血尿を認めて当科受診。膀胱鏡検査で, 後壁と前壁に小指頭大の多発性乳頭状腫瘍が認められた。同年3月 TUR を施行し, その組織診では grade II型, stage A, INF 分類 α 型であった。その後再発を認めたため, 1978年12月より ADM 膀注1クールを施行した。注入直後より強い頻尿, 血尿を訴え, 膀注療法の中止を余儀なくされた。1979年2月に施行した膀胱鏡検査では, 腫瘍の縮小が認められなかったため, TUR を施行した。組織診では grade III型, INF 分類でも β 型と悪化していた。1980年1月前壁に, 同年6月左側壁に再発を認めたため, 同年7月膀胱全摘除術兼回腸導管造設術を施行した。

V 考 察

膀胱腫瘍に対する膀注療法は, 1955年, Bateman¹⁾ 1961年 Jones and Swinney²⁾ の Thio-TEPA の報告以来, 数多くの実験および臨床報告がなされている

が、いずれも決定的な臨床効果は報告されていない。その理由としては、抗腫瘍剤の感受性の問題、抗腫瘍剤の膀胱壁からの吸収の問題、また副作用の問題、そして最も大きな理由としては、膀胱腫瘍の性質、発育様式の違いなどが考えられる。膀胱療法は表在性癌のものには、かなり有効であるとの報告が多く見られるが、表在性のものでも予後の良いもの (exophytic growth) と悪いもの (down growth) または carcinoma in situ がある。当然後者に対する本療法は無効であると考えられる。exophytic growth のものでも、膀胱療法により一時腫瘍の消失を認めても、結局は再発をきたす場合が多い。かような場合は有効と判定することが困難である。そこで、膀胱療法の意義とは何かを考えてみると、宇山・香川¹²⁾が述べているように、1) 表在性腫瘍ことに多発性腫瘍の消失を期待する、2) 腫瘍の縮小により経尿道的手術が容易に行なえる、3) 多中心性発生腫瘍の術後遺存した腫瘍、ことに microscopic なレベルの腫瘍の消失を期待する。などであるが、あくまでも adjuvant chemotherapy の域を脱し得ないものと推察される。

ADM は1967年イタリアの Farmitalia 研究所において、*streptomyces peucetius* var. *caesius* の培養液中から分離精製された、anthracycline 系の抗腫瘍性抗生物質である。抗腫瘍効果の作用機序としては、2本鎖 DNA を架橋することによって、ADN と結合し、DNA 合成阻害および RNA 合成阻害が考えられる。ADM の生体内動態としては、ADM 静注後の血中濃度は、速やかに低下をきたし、きわめて低い血中濃度を示す。これは ADM が速やかに、強く組織中に拡散し、吸着されるためであって、特に DNA への吸着が最も強く、組織内濃度が高値でかつ持続的であるからである¹²⁾。

著者は、表在性膀胱癌に対する膀胱療法に適した薬剤としては、1) 移行上皮癌に感受性があること、2) 比較的短時間の接触でも殺細胞効果を有すること、3) 正常粘膜への刺激性が少ないこと、4) 血中への移行が低率であること、などの条件をみたすことが必要と考えているが、ADM の特性として、前述のごとく、血中濃度が低く、組織内濃度が高いことを特に注目した。

宇山・香川¹²⁾は、実験的膀胱腫瘍ラットに経静脈的に ADM を投与し、24時間後の膀胱腫瘍内および肝・脾・腎内濃度を測定した。その結果 ADM の up-take を見ると、肝・腎・脾・膀胱腫瘍の順であり、膀胱腫瘍は前3者に比較すると、決して多いとは言えないが、腫瘍内 ADM の絶体量としては、抗腫瘍効

果を発揮するに充分の量といえる、と報告している。尾崎¹⁰⁾は実験的に ADM 膀胱注後の膀胱組織内濃度を観察しており、粘膜と筋層を比較した結果、粘膜に高値であったことを報告している。永田¹⁴⁾は膀胱腫瘍患者18例に対して、手術前に ADM 60 mg (滲液 1 時間) を膀胱注し、TUR-BT 15例、膀胱全摘除術 2 例および膀胱部分切除術 1 例を施行し、血中濃度および腫瘍組織内濃度を測定している。その結果、血中にはほとんど証明されず、腫瘍組織内濃度は平均 $10.3 \pm 14.4 \mu\text{g/g}$ であった。また全摘除術および部分切除術により摘出した腫瘍組織の表層・中層・深層の3分割での ADM 濃度は、表層で平均 $11.9 \mu\text{g/g}$ であり、中、深層はいずれも測定限界下であったと報告している。すなわち Jewett & Marshall の浸潤度にて A ままであれば十分にその抗腫瘍効果をあげうる可能性がある。

ADM の投与量と治療効果については、ADM の濃度依存性という特性から、高濃度の方がすぐれているが、高濃度の場合、副作用、ことに膀胱刺激症状の出現が治療側の頭を悩ませる問題である。著者は ADM 50 mg を3日間連続を1クールとした。尾崎は⁹⁾ ADM 20~30 mg 群、50 mg 群、60 mg 群を3日間連続で膀胱注し、その効果率と副作用発現率を観察している。その結果、20~30 mg 群では有効率55.6%、副作用発現率22.2%であり、50 mg 群では有効率72.0%、副作用発現率20.0%であり、60 mg 群では有効率73.9%、副作用発現率37.0%であつたと報告している。50 mg 群と 60 mg 群の有効率は有意の差を認めないので、副作用発現率から 50 mg 投与が最適ではないかと推察した。しかし宇山・香川¹²⁾は膀胱刺激症状は、濃度および総量には関係なく起り、患者の個人差に左右されると述べている。著者の症例5は ADM 総投与量が 1000 mg くらいまでは刺激症状を示さなかったが、症例3、10は 50 mg 1回の膀胱注で強度の膀胱刺激症状を示した。また宇山・香川¹²⁾は有効率は1回の注入濃度には関係なく、注入総量が 360 mg 以上のものに有効例が多いが、注入量 180 mg でも有効な例があつたと述べている。著者の症例3、4は注入総量 200 mg、150 mg で著効を示したが、症例5、6は 300 mg 以後は縮小を認めなかった。

膀胱療法の効果判定方法は各報告者によりまちまちであるが、特に膀胱鏡所見による、膀胱腫瘍の消小または縮小を観察する判定方法が多い。著効は別として、有効と無効との間にはかなりのばらつきがある。それは縮小効果があつても、どのくらいからの縮小を有効とするか、その決め方が問題であり、そのため有効率の算定に問題を生ずると思われた。著者は、膀胱

鏡所見に組織学的効果を加えることにより、著効・有効・無効の差を比較的明確に表わすことができたのではないかと推察された。たとえば、著効例では、膀胱鏡所見で腫瘍らしきものが存在するにもかかわらず(おそらく痕跡または壊死組織)、組織学的には腫瘍細胞の消失や間質反応が増強していることであり、有効例では、縮小を認めても、組織学的には反応は軽度であり、無効例では、膀胱鏡所見で変化なく、組織学的にも無反応であり、また grade はⅡ型からⅢ型、Ⅲ型からⅣ型と進み、INF 類でも α 型から β 型へと進んでいるものを認めた。すなわち、膀胱鏡所見のみでは判断できない腫瘍細胞の活動性を推察することができた。

そこで組織学的効果について見ると、low grade の症例全体の有効率は66.7% (4/6)、一方 high grade の症例全体では50.0% (2/4) であり有意の差はないと思われた。尾崎⁹⁾も low grade 72.7%, high grade 64.3%と有意の差を認めなかったと報告している。Veenema¹⁵⁻¹⁷⁾の報告以来 high grade, high stage には効果がないとみられる説が一般的であるが、宇山・香川¹²⁾には動物実験で low grade よりも high grade の腫瘍に高い感受性を示し、臨床的にも grade I に比しⅡ・Ⅲに感受性が高いと述べている。腫瘍底および間質反応を見ると、著者の著効4例においては、すべて膀胱前後の間質反応が強く、特に膀胱後はリンパ球細胞浸潤のほか、好酸球、組織球の浸潤が強かった。一方無効4例において、症例10以外は軽度の反応であった。これらのことは、膀胱前に間質反応の強い状態、つまり炎症症状の強い状態の時に膀胱療法を行なうと、良好な治療効果が期待できると推察された。膀胱刺激症状の発現は著効4例すべてに見られた。西村・足立¹⁸⁾は膀胱粘膜の炎症あるいは浮腫の存在下では、薬剤の吸収能は正常粘膜に比して高率であることを報告している。また尾崎¹⁰⁾は実験的に犬にて cyclophosphamide 100 mg/kg を ADM 膀胱前48時間に静注し、出血性膀胱炎を惹起させ、膀胱後の ADM 血中濃度を観察したが、その結果無処置群よりも高値となる傾向がうかがえたと報告している。著者の症例において、INF 分類を膀胱前に観察しえたのは7例であるが、著効4例中2例に β 型を認めた。無効例では γ 型1例と、膀胱前後で α 型から β 型へと移行した1例を認めた。柏井¹⁹⁾は INF を α 型(限局型)、 β 型(中間型)、 γ 型(浸潤型)に分類し、grade が進むにつれて α から β 、 γ 型に移行し、予後は α より β 、 γ 型がはるかに不良と述べている。著者の症例1は膀胱前 INF 分類で β 型であり、膀胱後の TUR の生検に

よる病理組織検査では、腫瘍細胞は認められなかったが、2ヵ月後には TUR 施行部辺縁に発赤を認め、生検の結果 grade Ⅲ型の腫瘍細胞を認めている。症例4は膀胱前 INF 分類で β 型を示し、膀胱療法途中で尿道に腫瘍を発見したため、尿道・膀胱全摘除術を施行した。症例10は再発をくりかえした症例であるが、膀胱前 INF 分類 α の型を示していたが、膀胱後は β 型を示し、TUR 後も再発を数回認めたため、膀胱全摘除術を施行した。症例8は膀胱前から INF 分類 γ 型を示しており6ヵ月後に死亡した。以上のことから、膀胱療法は INF 分類で α 型に限り、 β 型、 γ 型を認めた時は厳重なる経過観察をするか、または積極的に膀胱全摘除術を施行した方が良いように思われた。

VI ま と め

膀胱移行上皮癌患者10例に対し adriamycin 50 mg の膀胱内注入療法を施行した。膀胱内注入3日間連続、7日間休みを1クールとし、2クール終了後に膀胱鏡検査を施行した。50%以下の縮小は無効とし膀胱療法を中止した。50%以上の縮小は有効とし、さらに3、4クール施行した。膀胱療法終了後は TUR およびその他の外科的処置にて組織学的検査を施行した。効果判定には膀胱鏡所見に組織学的効果も加えて判定した。著効:組織学的効果3、膀胱鏡所見で腫瘍の完全消失または90%以上の縮小、有効:組織学的効果2、膀胱鏡所見で50~90%の腫瘍の縮小、無効:組織学的効果1、膀胱鏡所見で50%以下の縮小とした。その結果、著効4例、有効2例、無効4例の成績を得、stage A, INF 分類 α 型であれば、かなりの治療効果が期待できるものと推察された。

稿を終るにのぞみ、病理組織学的所見について御教示いただいた岩手医科大学医学部病理学第2講座、里館良一教授に深謝致します。なお本論文の要旨は1980年5月31日、第182回日本泌尿器科学会東北地方会にて発表した。

文 献

- 1) Bateman JC: New Engl J Med 252: 879, 1955
- 2) Jones HC, Swinney J: Lancet 2: 615, 1961
- 3) 志田圭三・ほか: 診療と新薬 3: 1855, 1966
- 4) Mishina T et al: J Urol 114: 217, 1975
- 5) 土田正義・熊谷郁太郎: 泌尿紀要 22: 263, 1976
- 6) 小幡浩司・ほか: 泌尿紀要 22: 761, 1976
- 7) 三品輝男・ほか: 日泌尿会誌 67: 911, 1976
- 8) 新島端夫・ほか: 泌尿紀要 21: 233, 1975
- 9) 尾崎雄治郎: 日泌尿会誌 68: 934, 1977

- 10) 尾崎雄治郎：日泌尿会誌 **69**: 817, 1978
- 11) 中山恒明・ほか：臨床・病理. 食道癌 取扱い規約 **5**: 29, 金原出版, 東京, 1976
- 12) 宇山 健・香川 征：西日泌尿 **39**: 916, 1977
- 13) 太田和雄：癌と化学療法 **1**: 297, 1974
- 14) 永田一夫：泌尿紀要 **26**: 983, 1980
- 15) Veenema RJ et al: J Urol **88**: 60, 1962
- 16) Veenema RJ: JAMA **206**: 2725, 1968
- 17) Veenema RJ et al: J Urol **101**: 711, 1969
- 18) 西村洋司・足立卓三：泌尿紀要 **19**: 473, 1973
- 19) 柏井浩三・ほか：日泌尿会誌 **67**: 775, 1976

(1981年1月20日受付)