

腎細胞癌の多発肺転移例に対する気管支動脈 内制癌剤注入療法の効果

国立がんセンター病院泌尿器科（医長：松本恵一）

安	藤	正
松	本	恵
垣	添	忠
西	尾	恭
		規

EFFECTS OF BRONCHIAL ARTERY INFUSION THERAPY ON THE PATIENTS WITH MULTIPLE PULMONARY METASTASES FROM RENAL CELL CARCINOMA

Masashi ANDO, Keiichi MATSUMOTO, Tadao KAKIZOE and Yasunari NISHIO

National Cancer Center Hospital Urology Division

We treated 9 patients who had pulmonary metastases from renal cell carcinoma with bronchial arterial infusion therapy (BAI). Of 9 cases, BAI was performed 32 times using Seldinger's angiographic technique. The anti-cancer drugs were infused through an angiographic catheter into the bronchial artery by a one shot infusion lasting from 10 to 20 minutes. The drugs used for BAI were MMC, Carbazilquinone (CQ), ACNU and adriamycin (ADM). The dosage of the drugs was MMC 10–20 mg, CQ 3–6 mg, ACNU 100 mg, ADM 20–40 mg.

Bronchial arteriography revealed irregular hypervascularity and tumor stain in most of the cases.

An effective response (reduction rate >20%) was observed in 4 patients (33.3%) metastatic foci had disappeared completely in one of these 4 cases. The other 5 patients had no change or had progression of disease. No serious complication was observed.

This method appears to have therapeutic value in the treatment of patients with multiple lung metastases.

腎細胞癌は転移を有する進行癌症例が多くその予後は不良である。転移部位は肺が最も多く¹⁻³⁾肺転移を有する症例に対し、腎摘出術とさらに転移巣への積極的な外科治療は、予後を向上させる効果的な治療法であるが⁴⁾、多発転移例、他臓器転移合併例が多く手術適応症例は少ない。手術不能例に対して各種制癌剤による化学療法、放射線療法、内分泌療法、免疫療法と各種治療法がおこなわれているがいずれも有効とは言えない。悪性腫瘍に対する制癌剤の局所動注法は支動脈を介して病巣に高濃度の薬剤を作用させるので、全身に対する副作用も少なく有効な制癌効果

が期待できる方法である。今回われわれは、腎細胞癌の多発肺転移例に対し、気管支動脈内注入療法 (bronchial artery infusion 以下 BAI と呼称) をおこないその効果を検討した。

対象症例および方法

1963年1月より1981年5月までの18年4カ月間に国立がんセンター病院泌尿器科では、115例の腎細胞癌症例を経験しているがそのうちBAIを施行した9例を対象としてその効果を検討した。BAIを施行した症例は腎摘時すでに肺転移を有するか、または腎摘後

に肺転移をきたした症例である。男8例、女1例、年齢は48歳から63歳までで平均53歳8カ月であった。摘出腎の病理学的検査では、clear cell type 7例、dark cell type 1例、1例は他院にて腎摘除術施行例のため不明である。

BAI は左右いずれかの大腿動脈よりセルジンガー法にて、KIFA (RED) カテーテル、またはそれに準じた COOK のカテーテルを気管支動脈内に挿入し、気管支動脈造影をおこない転移巣への血流状態を観察した後、抗癌剤の one shot 注入をおこなった。転移巣は全例とも両肺野にわたっているため、左右の気管支動脈内への薬剤注入を原則としたのが、カテーテル挿入困難例があり、注入は1例のみにとどめた例もあった。

1例は肋骨転移も認められ BAI と同時に助間動脈内へも薬剤を注入した。

9例に対し計31回の BAI を施行した。各症例毎の注入回数は、1回から最高10回まででその注入間隔は2月から5か月である。

注入薬剤は mitomycin C (MMC) が最も多く、7例に対し19回用いた。その他、carbazonquinone (CQ) を3例に対し8回、nimustine hydrochloride (ACNU) を1例に対し2回、adriamycin (ADM) を2例に対し2回おこなった。

1回注入量は MMC が 10 mg から 20 mg, CQ は 3 から 6 mg, ACNU は 100 mg, ADM は 20 mg から 40 mg である。MMC は 1 mg につき生食 10 cc に溶解、1分間、10 ml のスピードで注入した。他の薬剤の注入法も MMC に準じた (Table 1)。

BAI の効果判定を胸部 X 線写真による縮小率で検討した。縮小率は腫瘍陰影の長短2軸を計測し、その面積縮小率を計算した。腫瘍縮小効果の判定は、縮小率 0～19% を無効 N. C. (no change), 20～49% を有効 P. R. (partial response), 50% 以上を著効 M. R. (marked response) とした。なお、無効例には増悪例も含めた。

Table 1. Drug used for BAI and no. of infusion

Drug	No. of Infusion	(No. of cases)
MMC	19	(7)
CQ	9	(4)
ACNU	2	(1)
ADM	2	(2)
Total	32	

結 果

著効例は症例3と4の2例であった。症例3は CQ による BAI を4回施行後、胸部レ線上腫瘍陰影は消失した。しかしその後、肝転移をきたし19カ月後に再度、X 線上に肺転移巣が出現し、ADM による BAI を施行したが、現在病巣は不変である。症例4は MMC による BAI を2回施行後、転移巣は X 線上消失した。消失後15か月を経た現在、新たな転移巣出現は認めていない。

有効例は2例であった。そのうち症例1は49カ月間に10回の BAI を施行しえた症例であるが、BAI 8回目頃より新たに肝および骨転移出現し同時に肺転移巣の増悪をみている。

無効例は5例であった。症例2および6の2例は、BAI 施行時すでに肺以外の臓器転移も伴い全身状態不良例であった (Table 2)。

結局、9症例中4例 (33.3%) に20%以上の縮小効果を見た。大部分の症例中気管支動脈造影所見の特徴としては、原発病巣と同じく hypervascular で tumor stain を形成するものであった。その典型的な著効を認めた症例4の左気管支動脈造影 (Fig 1) である。造影剤による腫瘍の腫染像が認められる。有効例はすべてかかる症例であったが、血流の豊富な転移巣を持つ症例にも無効例が認められている。一方転移巣へまったく血流のみられない症例 (Fig 2) もあり、BAI による病巣への十分な薬剤到達の可能性が少ないと考えられ、無効例であった。

副作用の重篤なものはなく、注入時に胸部痛、咳嗽を認めた例があったが一過性であり、また全身投与時にみられる造血器障害、消化器障害は認められなかった。

考 察

1950年、Kloppら⁴⁾は悪性腫瘍の治療にその支配動脈を介しておこなう抗癌剤の投与は、病巣部に高濃度の薬剤を作用させることができ、少量の投与で大きな抗癌効果が期待できると報告している。肺および肺腫瘍の主たる支配動脈は気管支動脈とされ⁵⁾、事実、原発性肺癌における気管支動脈造影所見では病巣部に多数の不規則な新生血管の増生と tumor stain の形成をみる⁶⁾。肺癌の治療にこの気管支動脈を介しておこなう局所動注法の有効性が報告されており^{7,8)}、今回われわれはこれを腎細胞癌の多発肺転移症例に応用したのである。この局所動注法を応用するには、腎癌に対して抗癌剤の全身投与においてはまったくと言ってよい程、

Table 2. Results of bronchial artery infusion

No.	Cases	Sex	Age	Stage	Dosage of Drug		Effect of B A I	Prognosis (month)		Remarks
1	K.S.	M	53	III	MMC	10mg×4	P.R.	49	alive	liver, bone metastasis
					CQ	6mg×3				
					ACNU	100mg×2				
					ADM	20mg×1				
2	E.H.	F	47	IV	CQ	6mg×1	N.C.	2	dead	liver, lymphodes metastasis
3	Y.S.	M	51	III	CQ	6mg×4	M.R.	38	alive	liver metastasis
					ADM	40mg×1				
4	S.Y.	M	51	IV	MMC	10mg×5	M.R.	18	alive	(disappearance of lung metastasis)
5	T.U.	M	48	IV	MMC	16mg×3	N.C.	13	alive	
					CQ	8mg×1				
6	B.K.	M	56	unknown	MMC	20mg×1	N.C.	9	dead	brain metastasis
7	H.Y.	M	54	IV	MMC	16mg×2	N.C.	4	alive	bone metastasis
8	N.I.	M	63	IV	MMC	20mg×2	N.C.	4	dead	
9	T.A.	M	59	III	MMC	16mg×2	P.R.	3	alive	bone metastasis

M.R. marked response 50%
P.R. partial response 20-49%
N.C. no change 0-19%

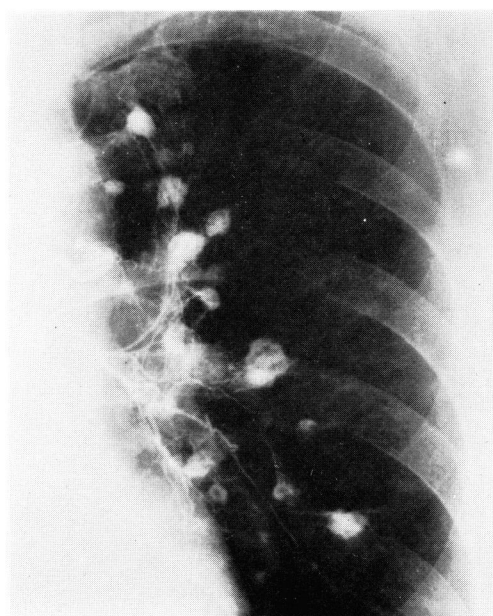


Fig. 1. Selective left bronchial arteriography of case 4. Note marked vascularity and formation of tumor stain.

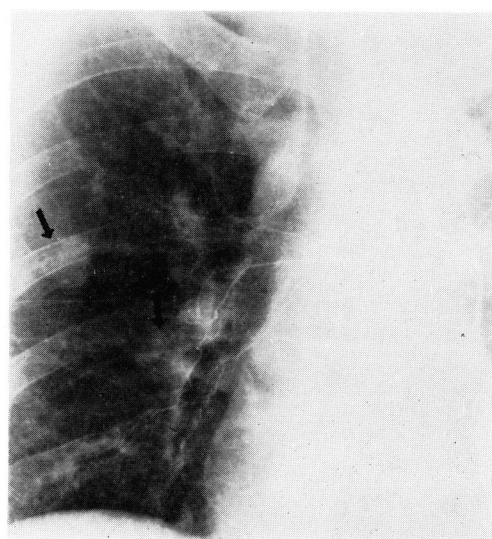


Fig. 2. Selective right bronchial arteriography of case 6. Indicated lesions have poor vascularity.

有効例をみた経験がなく、有効な薬剤の見出されていない現状⁹⁻¹²⁾での窮余の策からである。

9例に対し19回のBAIを施行、4例に胸部X線所見上異常影の20%以上の面積縮小をみた。有効例はいずれも選択的気管支動脈造影上、病巣部に多数の不規

則な血管の増生が認められ、tumor stainを形成し、注入薬剤と腫瘍細胞との十分な接触状態が予想される。しかし、気管支動脈が充分に分布しているにもかかわらず無効例が存在していることから、腫瘍細胞の薬剤感受性の問題を考えなければならない。今回われわれは、MMC, CQ, ACNU, ADMの4種の薬剤を使用した。MMC使用例は有効例が多かった。今のと

ころ、薬剤選択の適切な方法はない現状であるが、他の薬剤についても検討したい。

ただ、進行癌にあっては転移病巣が肺だけに留まっていることは稀であると考えられ、肺の病巣が消失したことが治療に結びつくとは言えない。したがって、全身の投与によって有効な薬剤の必要性が痛感されるわけである。

本法の副作用として尾形ら⁷⁾は、541回のBAIにおいて薬剤によるものとして、食道気管支腫2例、食道潰瘍1例、背部皮膚の壊死2例、嘔下痛の1例を、挿管操作によるものとして脊髄障害による下肢の知覚および運動障害、排尿障害が1例、一過性の下肢のシビレ感3例、下肢冷感2例を認めたと報告している。薬剤による副作用は初期のMMC 20 mgを生食水20 ccに溶解し3分間で注入していた高濃度投与症例で、MMC 20 mgを100 ccの生食水で溶解し10分間で注入するようにしてからは発生をみず、また、挿管操作による副作用も注意深いカテーテル操作によって予防しようとしており、その他、造血管、消化器系統などの全身的副作用は認めなかったと報告した。われわれの症例においても薬剤注入時に胸痛、咳嗽を認めた例があったが一過性であり、造血管および消化器障害も認められなかった。

BAIは、薬剤の濃度、注入法を考慮すれば安全で反復しておこないうる方法であると考えられる。

ま と め

1) 腎細胞癌の多発肺転移症例9例に対し19回のBAIを施行した。

2) 使用薬剤はMMC, carbaziquone, ACNU, adriamycinの4種であった。

3) 投与法は10分～20分間のone shot動注法でおこなった。

4) 選択的気管支造影所見の特徴として病巣への不規則な血管の増生、tumor stainの形成をみる例が多かった。

5) 胸部X線所見上9例中4例(33.3%)に異常影の長径と短径の和の20%以上縮小を見た。そのうち1例は異常陰影が消失した。

6) 副作用は重篤なものは認められなかった。

7) 本法は腎細胞癌の多発肺転移例に対し安全で繰り返しかえしおこないうる有効な方法と言える。

本論文の要旨は第45回日本泌尿器科学会・東部連合総会において発表した。

文 献

- 1) Bennington JL, Beckwith JB: Tumors of the kidney, renal pelvis and ureter. Bathesda, Armed Forces Institute of Pathology, 1975
- 2) 松本恵一・垣添忠生・西浦 弘・御厨修一: 泌尿生殖器癌の転移性肺腫瘍, 肺と心 23: 219, 1976
- 3) Dekernion JB, Ramming KP, Smith RB: The natural history of metastatic renal cell carcinoma: A computer analysis. J Urol 120: 148, 1978
- 4) Klopp CT, Alford TC, Bateman J, Berry GN, Winship T: Fractionated intraarterial cancer chemotherapy with Methyl Bis Amine Hydrochloride. Ann Surg 132: 811, 1950
- 5) Birnbaum GL: Anatomy of the broncho-vascular system: Its application to surgery, Chicago, The Year Book Publishers, Inc. 1954
- 6) Kahn PC, Paul RE, Rheinlander HF: Selective bronchial arteriography and intra-arterial chemotherapy in carcinoma of the lung. J Thorac. Cardiovasc. Surg. 50: 640, 1965
- 7) 尾形利郎・末舛恵一・米山武志・成毛韶夫・宮沢直人: 肺癌における手術と化学療法の併用一局所動脈内制癌剤投与法の役割. 癌の臨床 23: 1085, 1977
- 8) 小川純一・石原恒夫・菊地敬一・井上宏司・深井志摩夫・高浪 巖・武士昭彦・池田高明: 切除不能の進行肺癌に対する気管支動脈内制癌剤注入療法, 胸部外科 30: 640, 1977
- 9) Talley R: Chemotherapy of adenocarcinoma of the kidney. Cancer 32: 1062, 1973
- 10) Lokich JJ, Harrison JH: Renal cell carcinoma; natural history and chemotherapeutic experience. J Urol 114: 371, 1975
- 11) Hrushesky WJ: What's old and new in advanced renal cell carcinoma? Proc Amer Soc Clin Oncol 18: 318, 1977
- 12) Hahn RG: Megace, VP-16, cytoxan and galactitol Phase II treatment trials in advanced renal cell cancer. Proc Amer Soc Clin Oncol 18: 332, 1977

(1981年12月22日受付)