

Adriamycin 動注療法が著効を呈した進行腎細胞癌

国立松山病院泌尿器科（主任：宇山 健）

宇 山 健
中 村 章 一 郎

ADVANCED RENAL CELL CARCINOMA TREATED WITH ADRIAMYCIN BY INTRAARTERIAL INFUSION: A CASE REPORT

Takeshi UYAMA and Shoichiro NAKAMURA

From the Department of Urology

(Director: T. Uyama), Matsuyama National Hospital, Ehime, Japan

There are many cases of advanced renal cell carcinoma refractory to chemotherapy with cytotoxic agents and/or hormonal drugs. Adriamycin, an anthracycline antitumor agent, has wide spectrum of antitumor activities. After injected, adriamycin disappears from blood in a short time and it is absorbed and accumulated into organs. According to these characteristics, it is suggested that adriamycin is one of the most suitable drug for intraarterial infusion therapy.

This paper reports a case of renal cell carcinoma refractory to the chemotherapy with Provera, mitomycin C, 5-fluorouracil and cyclophosphamide in combination, who was treated with adriamycin (total dose of 400 mg) by intraarterial infusion.

The good response to adriamycin was demonstrated in both primary and metastatic tumors, but the patient died due to renal insufficiency after 3 months remission.

In the postmortem study, it was found that the renal tumor was replaced mostly with scar tissue, in which a few non-viable tumor cells were found in making small nests. Since degenerated renal nephrons due to adriamycin was not found, it was thought that renal dysfunction was caused by a large scarred tumor mass pressing the renal collecting systems and blood supplies.

はじめに

Adriamycin (Ad) は anthracycline 系の抗生物質であり、静脈内投与後は急速に血中から消失し、体内に分布すると臓器に吸着する性質があり、臓器蓄積作用がある¹⁾。

また広範な抗癌スペクトラムを有する抗癌剤であり、その作用は cell cycle に依存せず、dose dependent である²⁾。

泌尿器科領域においても種々の悪性腫瘍に対して単独、あるいは他剤との併用で使用されている³⁻⁵⁾。

腎細胞癌に対する化学療法の効果は一般的には良好とは言えず、進行癌に対するホルモン療法も大きな期待は持てない^{6,7)}。

われわれは肺転移を伴った腎細胞癌の1例に Ad の

間歇的動注療法を施行し、治療開始後の経過をレ線的に観察し、その臨床的效果を認めた。また剖検に際しその効果を組織学的にも確認できたので若干の考察を加え報告する。

症 例

患 者：56歳，男，農業。

主 訴：肉眼的血尿。

既往歴：1968年から1971年にかけて肺結核および腎結核の治療を受けた。

現病歴：1977年5月血痰に気付き某療養所を受診したところ肺腫瘍を指摘され、放治のため当院放射線科に入院。1977年6月7日突然高度の血尿をきたし、膀胱タンポナーデの状態で泌尿器科へ紹介された。

現 症：体格大，眼瞼結膜に貧血はなく，球結膜に

黄疸はない。前額部にアヅキ大の弾性軟、無痛性の腫瘤がある。頸部および鎖骨窩リンパ節の腫大はない。胸部理学所見は異常なく、上腹部は平滑で軟。肝脾に異常はなく左腎は触れないが右腎は乳児頭大に腫大する。下腹部には恥骨上に半球状の表面平滑な膨隆を認める。外陰部および前立腺に著変はなく、そ径部リンパ節に腫大はない。

諸検査成績：末梢血液像 赤血球 $701 \times 10^4/\text{mm}^3$ ，血色素 20.0g/dl, Hct 60%，血色素指数 0.89，血小板 $15.7 \times 10^4/\text{mm}^3$ ，白血球 7,300/mm³，白血球分類 Ba 2%，E₀ 2%，St 6%，II 33%，III 28%，IV 8%，Ly 21%，Mo 0%。

血清酵素活性，LDH 365 mu/ml と軽度上昇を示す以外に著変はない。血清総蛋白 7.7g/dl, A/G 比 0.88, BUN 33.3 mg/dl, クレアチニン 1.9 mg/dl. 血清電解質に異常はない。

レ線検査：KUB 左腎に一致して著明な石灰化像を認める。IVP 左腎はシクイ腎を呈し機能はない。右腎は腎輪郭の腫大とともに、腎盂腎杯の圧排変位を認める。右腎動脈造影は典型的な悪性像を示し、動脈相初期ですでに太い副行静脈が描出されたが、腎静脈は描出されなかった。胸部撮影：両肺野に大小の転移性腫瘍陰影を認める。

前額部腫瘍の病理組織所見：明細胞型腎細胞癌の転

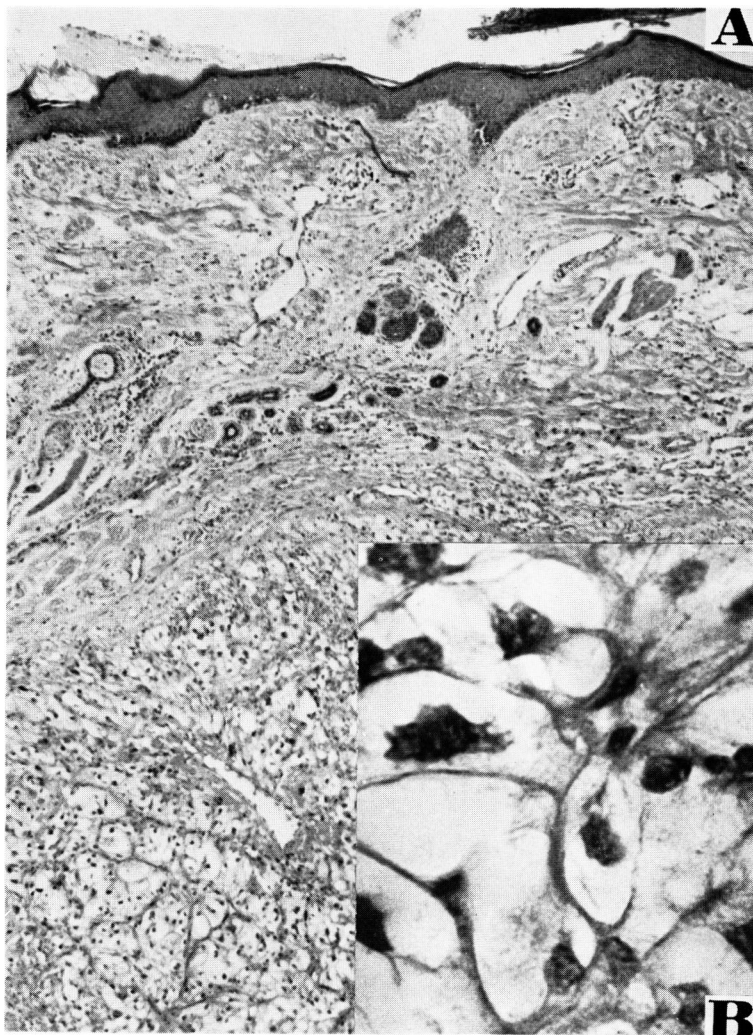


Fig. 1. Histopathological findings of metastatic tumor. A) Clear cell type tumor cells showing medullary proliferation were observed in low magnification. B) Tumor cells in high magnification.

移 (Fig. 1).

以上の諸検査成績より左シクイ腎を伴った右腎細胞癌および転移性肺癌と診断し、1977年6月16日より、Hisron, MMC, FT-207, Endoxan による併用化学療法を施行したが臨床的効果はなく、膀胱タンポナーデを伴う高度の血尿が再三再四出現した。

1977年8月26日 Kifa 製 green Ödeman カテーテルを経股動脈的に右腎動脈内に挿入し固定留置した。Ad は 40 mg/dl の生理食塩水溶液として間歇的に注入した。カテーテルの維持はヘパリン加生理食塩水を

1日1回ないし2回注入し、注入時以外はカテーテルの先端のコックを閉じ、体外に出たカテーテル部分は清潔ガーゼで被い大腿に固着させ、患者には自由に行動させた。

Ad 投与総量が 200 mg を越えるころより口内炎、燕下痛、白血球および血小板の減少などの副作用を認めるようになった。口内炎による摂食困難には中心静脈栄養法で対処し、骨髓機能低下には適当な休業期間を置くとともに対症的に治療し、総量 400 mg の Ad を投与した (Fig. 2)。

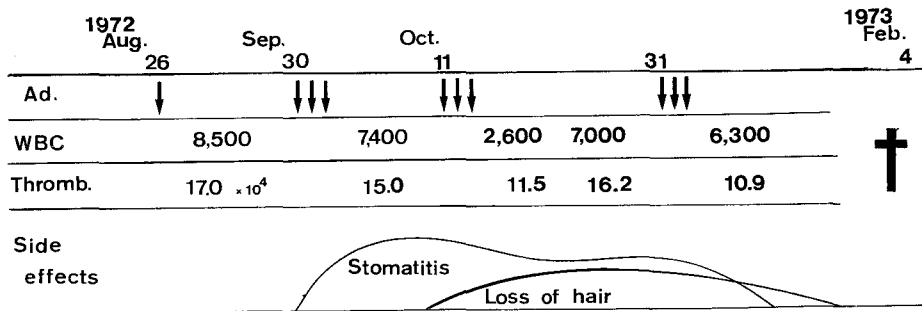


Fig. 2. Summary of the clinical course.

Ad 投与開始後は、胸部撮影および腎動脈造影を適時に施行し経過を観察した。

腎動脈造影では、Ad 投与前に認められた著明な pooling 像は次第に消失し、不明瞭であった腎血管分枝は個々を明瞭に判別できるようになった。(Fig. 3)。

胸部撮影では、肺転移巣の消長は部分により異なった変化をみせたが、全経過を通じてみると Ad 投与により軽快したと言えよう (Fig. 4)。

Ad 投与前に認められた高度の血尿は消失し、約3か月にわたる小康を得たが、その後尿量の減少とともに BUN, クレアチニン値の上昇を認めるようになったので腹膜灌流を施行した。しかしその効なく死亡、剖検を施行した。剖検結果は一括して表示した (Table 1)。

Table 1. Postmortal final diagnosis.

1. Right renal cell carcinoma, clear cell type, with hyalinized stromal proliferation
2. Left renal tuberculosis
3. Uremic change in organs (serositis, hemorrhagic tendency)
4. Mild incomplete obstructive jaundice
5. Dehydration
6. Marked stomatitis
7. Bronchopneumonia
8. Systemic congestion of the organs
9. Anemic infarction of spleen
10. Retroperitonitis due to therapeutic side effect

Immediate cause of death: Renal dysfunction due to renal cell carcinoma and tuberculosis

右腎の病理所見：腎剖面では、腎門部附近に6×4cm 大の硬い灰白黄色の腫瘍があり、瘢痕組織様である。病理組織学的には、腫瘍組織は線維化の強い瘢痕組織に置換されており、その辺縁の一部に変性腫瘍細胞をわずかに認めるのみであり、これらの変化はいずれも治療により惹起されたものと考えられた (Fig. 5)。

か ん が え

腎細胞癌に対する全身化学療法は、アルキル化剤、代謝拮抗剤、抗癌抗生物質、ホルモン剤により試みられてはいるが、その効果は絶望的ではないにしても悲観的とする報告が多い^{8,9)}。

現存の抗癌剤の副作用は相当に強く、そのため十分な量の投与が困難であり、それが満足のできる治療効果を挙げるのが困難な原因のひとつとなっている。

Kloppら¹⁰⁾により始められた局所動脈内抗癌剤投与法は病巣に高濃度の抗癌剤を直接投与でき、かつ、全身的副作用は極力低減できる優れた投与方法である。ことに支配動脈の明確な腎腫瘍に対して有用な投与方法と言える。

抗癌剤の局所動脈内投与方法においても使用薬剤に十分な組織親和性がなければ、せっかくの薬剤も病巣を素通りしてしまい、抗癌効果を認めるためには多量の

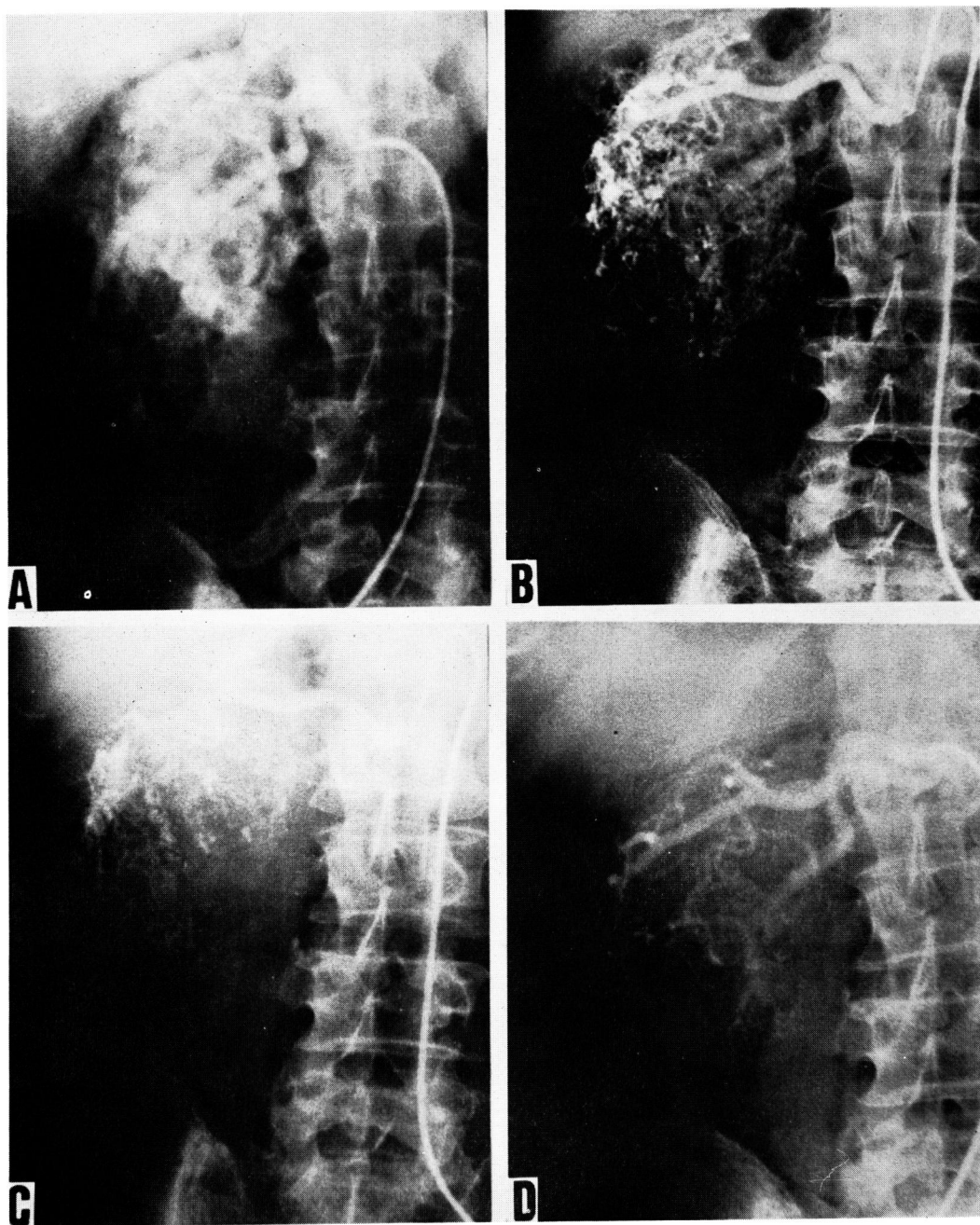


Fig. 3. Right renal arteriograms. A) Typical tumor stain or pooling and collateral venous flow were observed before medication. B) Marked tumor stain disappeared after administration of 160 mg of adriamycin. C) Renal arteriogram after administration of 280 mg of adriamycin. D) After the medication with 400 mg of adriamycin, tumor stain or pooling was not found and the branches of small arteries could be distinguishable.

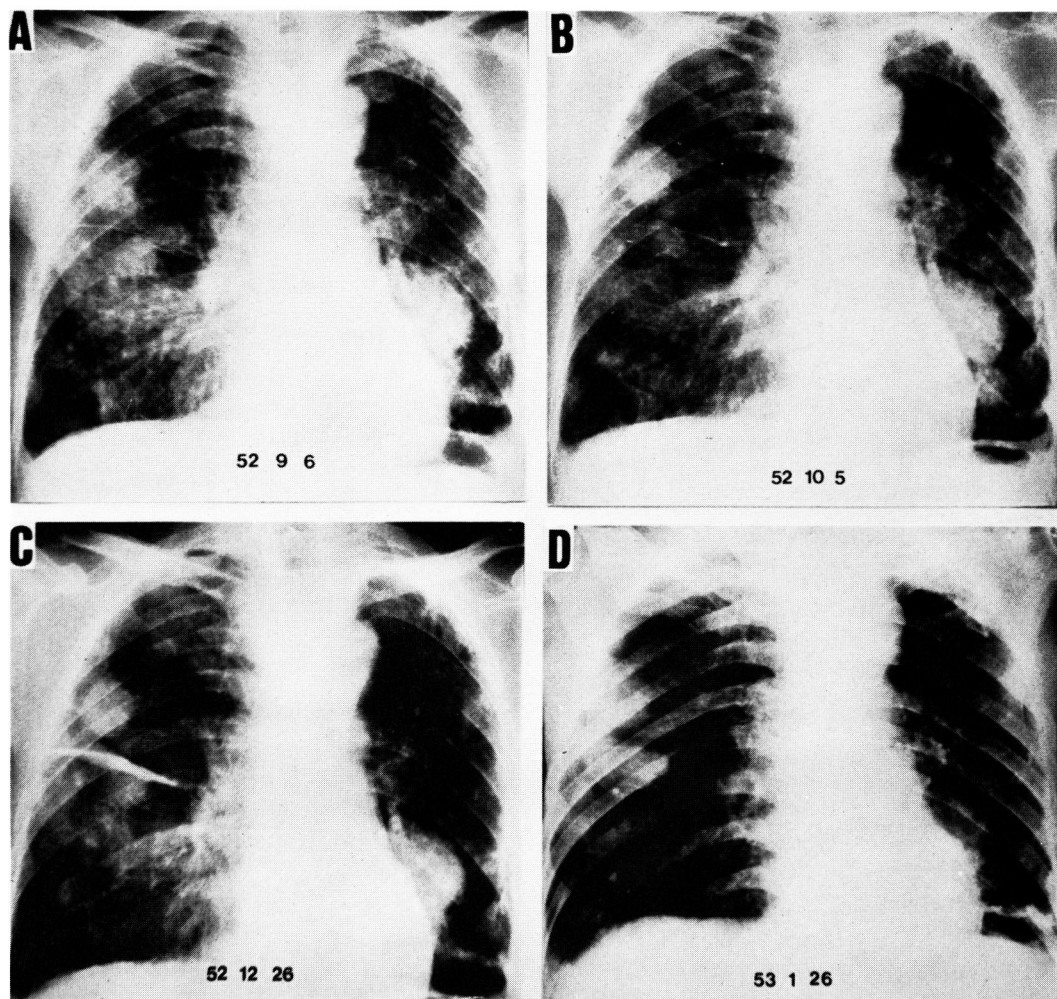


Fig. 4. Chest X-ray films. A) Before the medication with adriamycin. B) After administration of 160 mg of adriamycin. C) Two months after the medication with 400 mg of adriamycin. D) Three months after the medication.

投与が必要となり、その副作用も強いものとなる。

われわれの使用した adriamycin は 1967年 Arcamone らにより *Streptomyces peucetius* var. *caesius* から分離された anthracycline 系の抗癌抗生物質である¹¹⁾。その抗癌スペクトラムは広く¹²⁾、組織親和性が強く、組織蓄積性を有し、かつ、dose dependent である。したがって Ad は動注療法にとって最適の抗癌剤と言える。

動注療法の適応としては①手術不能腎、②転移がすでにあり局所治療と同時に全身的治療を要する場合、③疼痛などの症状が強く緊急に治療を要する場合などが挙げられている¹³⁾。

自験例もこれらの適応に合致するものと考える。

次に動注療法において最も問題となるのは長期にわたる動脈内カテーテル留置による合併症の有無であるが、増田¹⁴⁾は7例の腎癌患者に Kifa green Ödeman カテーテルを14日ないし32日間留置し、1例に腎動脈穿孔を認めたと述べ、Leiter ら¹⁵⁾は4例に7日ないし12日間の動脈内カテーテル留置を経験し、1例に腎動脈から大動脈内へのカテーテル滑脱を認めている。われわれも数例に14日ないし45日の動脈内カテーテル留置を経験しているが特に問題となるような合併症の経験はない。

自験例のカテーテルの維持はヘパリン加生理食塩水

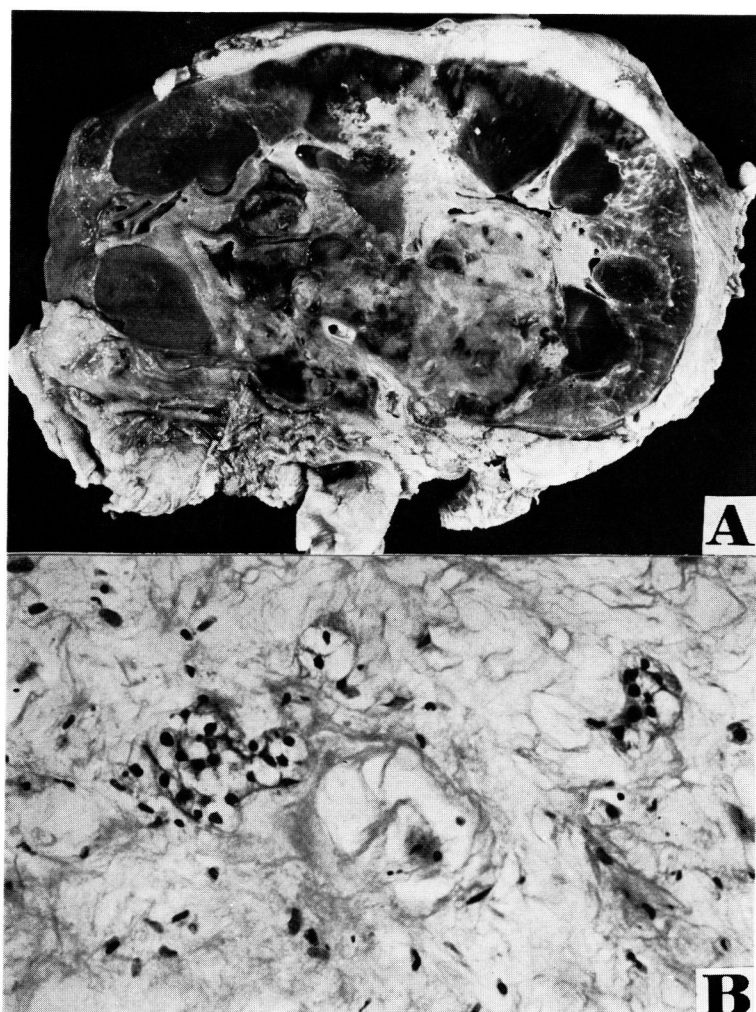


Fig. 5. Pathological findings of right kidney removed at autopsy. A) On cut-surface yellow-whitish elastic tumor infiltrating to renal parenchyma was observed. B) On histopathological finding, non-viable tumor cells making small nest surrounded with fibrous stromal were found in degenerated tumor.

を1日1ないし2回注入することによったが、持続注入ポンプを使用すればポンプの故障が起きないかぎりその必要もないようである¹⁴⁾。

薬剤の種類とその注入方法については、増田¹⁴⁾、Leiter ら¹⁵⁾によると、long acting, cytostatic な性質を有する 5-Fu は持続注入法により投与しており、short acting な性質を有する MMC は one shot に注入している。

自験例では、前述の Ad の特性に基づき、one shot に注入した。

制癌剤の注入方法については、持続注入法、one shot

注入法の良否につき議論があるが、その選択は使用する薬剤の性質により決定されるべきであろう。

Ad 動注療法の効果に関する報告は少なく、その有用性については、まだ結論されてはいないが、Haskell ら¹⁶⁾によれば支配動脈の不明確な腫瘍においては全身副作用は静注法と同等であるとされている。

腎腫瘍の支配動脈は明確なものが多く、増田らの 5-Fu, MMC 動注療法においても副作用は少なく、自験例においても Ad 投与総量は 400 mg に達したがその副作用は休薬および対症的治療によりコントロールできる程度のものであった。

Ad の効果をレ線写真によって追求したかぎりでは、その抗腫瘍効果は Ad 投与終了後もかなり長期間にわたり観察され、Ad の強い組織蓄積性がうかがわれた。

自験例の剖検時の所見では、腎腫瘍の大部分は線維化の強い瘢痕組織に置換されておりその辺縁のごく一部に変性した腫瘍細胞巣が線維化した間質に封じ込められた状態で散見されるにすぎなかった。したがって、腎局所での Ad の効果をみるかぎりでは、その効果は手術療法に劣らぬものであると考える。

自験例は不幸にして腎不全により死亡したが、その原因は線維化した巨大な腫瘍による腎循環および尿路の圧迫によるものと考えられ、かかる症例では *ex vivo operation* などにより延命が得られた可能性があったものと考え反省している。

ま と め

56歳男子に発生した肺転移・前額部皮膚転移を伴った腎細胞癌に対し、総量 400mg の adriamycin を間歇的に腎動脈内に注入し、レ線的ならびに組織学的に治療効果を認めたので若干の文献的考察を加え報告した。

本症例の要旨は第66回日本泌尿器科学会総会で発表した。病理学的所見につき御教示いただいた本院研究検査科長森脇昭介博士に深謝いたします。

文 献

- 1) 藤田 浩：Bioassay 法による抗癌剤の体内分布、排泄、不活性化の特性について。総合臨床，20：1350～1359，1971。
- 2) Kimura, K. et al.: Blood levels, tissue distribution and clinical effects of adriamycin., at the International Symposium on Adriamycin. Milan, Sept., 1971.
- 3) DeWys, W. D.: Comparison of adriamycin and 5-fluoruracil in advanced prostatic cancer. Cancer Chemother. Rep., part 1, 59: 215～217, 1975.
- 4) Cross, R. J. et al.: Treatment of advanced bladder cancer with adriamycin and 5-fluoruracil.

Brit. J. Urol., 48: 609～615, 1976.

- 5) Monfardini, S. et al.: Clinical use of adriamycin in advanced testicular cancer. J. Urol., 108: 293～296, 1972.
- 6) Grabstald, H.: Renal cell carcinoma. Part 3: Types of treatment. N. Y. state J. Med., 64: 2771～2782, 1964.
- 7) Talley, R. W. et al.: Treatment of metastatic hypernephroma. J. Amer. Med. Assoc., 207: 322～328, 1969.
- 8) Woodruff, M. W. et al.: The current status of chemotherapy for advanced renal carcinoma. J. Urol., 97: 611～618, 1967.
- 9) Samuels, M. L. et al.: Medroxyprogesterone acetate in the treatment of renal cell carcinoma (hypernephroma). Cancer, 22: 525～532, 1968.
- 10) Klopp, C. T. et al.: Fractionated intra-arterial cancer chemotherapy with methyl-bis-amine hydrochloride: a preliminary report. Ann. Surg., 132: 811～832, 1950.
- 11) Arcamone, F. et al.: Structure and physicochemical properties of adriamycin(doxorubicin). In Proceedings of the International Symposium on Adriamycin, New York, 1972, pp. 9～22.
- 12) Bonadonna, G. et al.: Adriamycin studies at the Instituto Nazionale Tumori, Milan. Cancer Chemother. Rep., part 3, 6: 231～245, 1975.
- 13) 下山正徳：制癌剤の Cell-Kill-Kinetics と至適投与法。癌と化療，3: 1103～1110, 1976.
- 14) 増田富士男：腎癌の抗癌剤動注療法。臨泌，26：特 193～201, 1972.
- 15) Leiter, E., Edelman, S. and Brender, H.: Continuous preoperative intra-arterial perfusion of renal tumor with chemotherapeutic agents. J. Urol., 95: 169～175, 1966.
- 16) Haskell, C. M., Eliber, F. E. and Morton, D. L.: Adriamycin (NSC-123127) by arterial infusion. Cancer Chemother. Rep., part 3, 6: 187～189, 1975.

(1978年10月4日受付)