

膀胱腫瘍に対する F A Q 療法

金沢大学医学部泌尿器科学教室（主任：久住治男教授）

打 林 忠 雄・久 住 治 男・西 東 康 夫
内 藤 克 輔・三 崎 俊 光福井赤十字病院泌尿器科
南 後 千 秋長野赤十字病院泌尿器科
田 尻 伸 也富山県立中央病院泌尿器科
中 村 武 夫砺波厚生病院泌尿器科
小 島 明厚生連高岡病院
美 川 郁 夫COMBINATION CHEMOTHERAPY WITH ADRIAMYCIN,
CARBOQUONE AND 5-FU FOR BLADDER CANCERTadao UCHIBAYASHI, Haruo HISAZUMI, Yasuo SAITOH,
Katsusuke NAITOH and Toshimitsu MISAKI*From the Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University
(Director: Prof. H. Hisazumi)*

Chiaki NANGO

From the Department of Urology, Fukui Red-Cross Hospital

Shinya TAJIRI

From the Department of Urology, Nagano Red-Cross Hospital

Takeo NAKAMURA

From the Department of Urology, Toyama Prefectural Central Hospital

Akira KOJIMA

From the Department of Urology, Tonami Municipal Hospital

Ikuo MIKAWA

From the Department of Urology, Koseru Takaoka General Hospital

We treated 25 bladder cancer patients with combined cytotoxic chemotherapy of adriamycin (10~20 mg/day administration on days 1, 2 and 3), carboquone (4 mg/day administration on day 1 of weeks 3, 4 and 5 and 5-Fu (200 mg/day for 5 weeks) or futraful suppositories (750 mg/day for 5 weeks) as one course. According to the Koyama-Saitoh criteria,

CR + PR was observed in 4 (17.4%) of 23 patients excluding the 2 dropout patients. According to Karnofsky's criteria, an effect with chemotherapy was observed in 9 (39.1%) of the 23 patients. There was a relatively good response rate in a group of 12 patients with the superficial tumors as compared with a group of 11 patients with the deep tumors. There were no severe adverse reactions.

Key words: Combination Chemotherapy, Bladder cancer, FAQ regimen, Chemosensitivity

泌尿性器悪性腫瘍に対する化学療法に関しては、現在のところ睾丸腫瘍や、Wilms 腫瘍を除いてとくに目をみはる regimen はなく、暗中模索の状態といえる。今回、われわれは1978年以降膀胱癌症例に対し carboquone, adriamycin および 5-fluorouracil (5-FU) または futraful 坐薬による三者併用療法(以下 FAQ と略す)をおこなったので、その治療成績について報告する。

対象および投与方法

対象は金沢大学医学部附属病院泌尿器科およびその関連病院である公立能登総合病院、福井赤十字病院、砺波厚生病院、富山県立中央病院、厚生連高岡病院および長野赤十字病院において治療をおこない、その評価が可能であった25例である。男性19症例、女性6症例でその平均年齢はそれぞれ67.3、67.8歳であった。膀胱鏡施行可能症例における腫瘍所見分類では単発12例、多発18例で、主腫瘍についての増殖様式分類は膀胱癌取扱い規約に従いおこなった。いわゆる乳頭状・広基性のⅢ型を中心に、非乳頭状・広基性のⅣ型および乳頭状・有茎のⅠ型、さらに非乳頭状・有茎のⅡ型がつづいてみられた。各症例を stage 別に分類すると Ta および T1 9例、T2 3例、T3 8例および T4 5例であった。FAQ の投与方法は Fig. 1 に示すごとくで、著者の1人久住により *in vitro* chemosensitivity の結果を参考として定められた。5-FU dry syrup 200 mg/day または futraful 坐薬 750 mg/day の連日投与下に、第1週 adriamycin 10~20 mg/day 3日間、第3~5週 carboquone 4 mg/week 3回、以上を1サイクルと定め、perfor-

mance status を考慮し5サイクルを目標とした。adriamycin 投与後白血球数3,000以下の leucopenia をきたした場合には、carboquone の投与をおくらせた。なお膀胱全摘症例の術前投与例は adriamycin を 10 mg/day 3日間と減量し、1~2サイクル施行後全摘をおこなった。腫瘍の測定、評価可能病変に関する検査としては、施設により超音波診断法やコンピュータ断層撮影法が施行されていない症例があり、原則として膀胱鏡所見、膀胱撮影および経静脈的腎盂撮影法の排泄性膀胱像、さらに骨盤動脈撮影が主として評価の対象となった。

効果判定

1) 小山・斉藤班の効果判定基準¹⁾

2) Karnofsky 効果判定基準²⁾

以上の2つの判定基準に従い、効果判定をおこなった。

結 果

小山・斉藤班の効果判定基準 および Karnofsky 効果判定基準による判定結果を Table 1 に示す。PR または 0-C 以上を有効と判定した場合、効果判定不能例2例を除く23症例中、有効例は Karnofsky 効果判定基準によれば9症例であり、39.1%の有効率が得られ、小山・斉藤班の効果判定基準によれば4症例であり、17.4%の有効率が得られた。進行性膀胱癌症例すなわち stage T3 以上の症例について検討すると11症例が相当する。これらの症例における有効率は Karnofsky 効果判定基準によれば27.3%、小山・斉藤班の効果判定基準では9.1%であった。これに対し T2 以下の表在性膀胱癌12症例ではそれぞれ有効率は

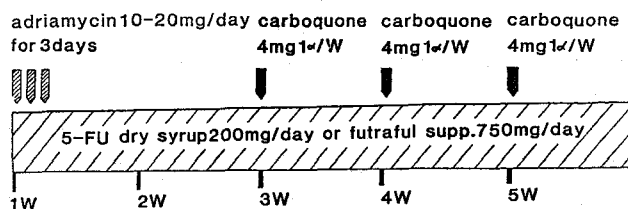


Fig. 1. Schedule of FAQ therapy

Table 1. Response to the Chemotherapy

0-0	11/23例 (47.8%)	PD	2/23例 (8.7%)
0-A	1/ (4.3%)	NC	12/ (52.2%)
0-B	2/ (8.7%)	MR	4/ (17.4%)
0-C	2/ (8.7%)	PR	2/ (8.7%)
1-A	4/ (17.4%)	CR	2/ (8.7%)
1-B	1/ (4.3%)		
1-C	2/ (8.7%)		

(according to Karnofsky's criteria) (according to Koyama and Saitoh's criteria)

Table 2. Adverse reactions of the FAQ treatment

Complication	No. of patients	%
leucopenia	10	40.0
anorexia	8	32.0
thrombocytopenia	5	20.0
anemia	4	16.0
alopecia	4	16.0
vomiting	3	12.0
nausea	3	12.0
cardiac toxicity	3	12.0
stomatitis	1	4.0
shock	1	4.0
skin eruption	1	4.0

50.0, 25.0%であった。

投与期間についてみると、1～2サイクル施行にて効果が認められ、腫瘍消失したものが2症例で、腫瘍縮小後 TUEK または膀胱全摘を施行したものがそれぞれ2症例で、これらの6症例を除くと、それ以外は3～4サイクル施行症例に有効性が認められ、長期投与の有用性が示唆された。

ついで副作用については Table 2 に示すごとくである。やはり白血球減少 ($\leq 3,000/\text{mm}^3$)、血小板減少 ($\leq 10 \times 10^4/\text{mm}^3$) といった骨髓機能抑制が15例/25例で60.0%にみられもっとも多く、ついで食思不振、悪心、嘔吐、口内炎といった消化器症状が認められた。また carboquone 投与によると考えられる全身発赤・熱感が1例、および carboquone 静注後の

ショックが他の1例に認められた。

全身に膀胱全摘除術施行前に FAQ 療法をおこなった2症例についてその組織学的変化を検討したが、術前投与の場合は先に述べたごとく adriamycin を10 mg と減量し、1～2サイクルのみしか施行しておらず、結果としては化学療法による効果は認められなかった。

考 察

膀胱癌化学療法についてはこれまでさまざまな報告がなされてきたが、現在のところ有効性の高い一定の regimen は見当たらない。今回われわれは、当教室にて継代培養中のヒト膀胱癌由来培養細胞株 KK-47 細胞³⁻⁵⁾ およびヒト子宮頸部癌由来培養細胞株 HeLa

Table 3. *In Vitro* Chemosensitivity (IC_{90}) of KK-47 and HeLa Cells
(Drug Exposure Time: 2hr)

Drugs	KK-47	HeLa
Thio-TEPA	1.9×10^2	1.2×10^2
Bleomycin	2.0×10	4.1×10
MMC	1.9×10	3.7×10
ADM	7.6×10^{-1}	3.6×10^{-1}
NK-631	1.2×10^{-1}	6.2×10^{-1}
CQ	7.1×10^{-2}	1.6×10^{-2}

($\mu\text{g/ml}$)

Table 4. *In Vitro* Chemosensitivity (IC_{90}) of KK-47 and HeLa Cells
(Drug Exposure Time: 24hr)

Drugs	KK-47	HeLa
MMC	5.1	1.2×10
Thio-TEPA	3.0	3.9
NK-631	1.9	7.6×10^{-2}
Bleomycin	1.5	5.4
ADM	7.5×10^{-2}	6.6×10^{-2}
CQ	1.0×10^{-2}	7.5×10^{-4}

($\mu\text{g/ml}$)

細胞を用い、各種抗癌剤につき colony-forming assay を用いてその殺細胞効果を検討した結果 (Table 3, 4), cell cycle 内でS期, M期, およびS, G₂ 期間に作用点を有するといわれる adriamycin および G₁ 期, M期および G₁, S 期間に作用点を有する carboquone がもっとも高い殺細胞効果を示した⁶⁾. これに RNA に取り込まれ thymidilate synthetase をブロックすることにより DNA 生合成を阻

害し、また膀胱壁、膀胱腫瘍、前立腺および所属リンパ節内移行が良く膀胱腫瘍に有効である^{7,8)}といわれている代謝拮抗剤 futraful 坐薬または 5-FU dry syrup を加えた三者併用療法の regimen を組んだ. 前述の膀胱癌に対しこの regimen に従い治療をおこない、その有効性を検討した. 膀胱癌の化学療法は大別して、いわゆる表在癌または早期癌と深部浸潤癌または進行癌とに分けられる. いずれの場合も悪性腫瘍

Table 5. Clinical benefit of chemotherapy

Burfield	(1972)	23 percent	MTX
Early et al.	(1973)	21 percent	MTX
Hall et al.	(1974)	26 percent	MMC
Merrin et al.	(1975)	43 percent	CPA and/or ADM
Yogoda et al.	(1976)	52 percent	CDDP
Merrin	(1978)	57 percent	CDDP
Yogoda et al.	(1978)	53 percent	CDDP and CPA
Williams	(1978)	46 percent	CDDP, ADM and 5FU
Herr	(1980)	43 percent	CDDP
Kanazawa University	(1982)	39 percent	5FU, ADM and CQ

の主体は手術的療法にあり、これが治療の第一選択となっている。しかし手術のみによって根治性が得られない場合が多く、必然的に放射線治療、抗癌剤による化学療法さらに非特異的免疫療法剤の併用療法が重要なものとなる。別の言い方をすれば悪性腫瘍を完治するという意味では、局所的治療のみで終わることなく全身の治療を加えおこなう必要があると考えられる。いわゆる表在癌においても、多中心性発育を示すものが大部分であり、膀胱保存療法を考えていく上でも化学療法の占める役割は大きく、かつ重要なものと考えられる。また進行膀胱癌にあっては外科的療法、放射線療法での治療の限界を越えている場合が多く、とくに末期癌においては化学療法および非特異的免疫療法にしか望みがない現状である。しかし、小川は抗腫瘍剤を全身に投与して腫瘍の消失や縮小を期待することは、現段階ではほとんど不可能であり、山田ら⁹⁾と同様化学療法を悲観的にみている¹⁰⁾。また、松本ら¹¹⁾はFAMT療法¹²⁾ (5-FU 500 mg, endoxan 200 mg, MMC 2 mg, Toyomycin 0.5 mg) およびMFC療法¹³⁾ (MMC 4 mg, 5-FU 500 mg, cyclocide 40 mg) の多剤併用療法によっても、進行膀胱癌の進行を止めることは困難であり、化学療法の至難さを痛感していると述べている。文献的にこれまで報告された膀胱癌に対する化学療法剤の有効率を示す (Table 5)。Burfield¹⁴⁾やHallら¹⁵⁾はmethotrexateを進行膀胱癌に投与し、約20~26%と一応の効果を認めたが、それでも以前のその他の化学療法と比較してとくに優れたものとはいえないと述べている。抗癌剤の

単独投与については stage D 症例に MMC を用いた Early ら¹⁶⁾、stage A~D 症例に cyclophosphamide と adriamycin の併用または単独療法を用いた Merrin らの報告¹⁷⁾ があり それぞれ 21, 42.8% の objective remission (response), または subjective response を得たと報告している。また、膀胱腫瘍の化学療法に関する実験的研究はこれまでいくつかなされ、すでに基礎的に多くの知見が得られている。Soloway は N-[4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazoly] formamide (FANFT) を用いてマウスに発生せしめた実験的膀胱腫瘍に対する adriamycin, cyclophosphamide, cis-diamminedichloroplatinum, dactinomycin, 5-fluorouracil の化学療法剤の単独あるいは2剤併用療法の効果を、膀胱重量と膀胱腫瘍の組織学的所見を判定基準にしてその効果を検討し、cyclophosphamide と adriamycin または 5-FU の併用療法によって浸潤性膀胱腫瘍の発生頻度が有意に低いと報告している¹⁸⁾。臨床的には、本邦においては先に述べたFAMT療法、MFC療法の他に進行膀胱癌に対しFOBEM療法 (5-FU 250 mg または FT-207 800 mg, oncovin 1 mg, bleomycin 10 mg, endoxan 200 mg, MMC 4 mg) をおこない、わずかの差ではあるが手術単独療法に優る結果が得られている¹⁹⁾。新島らは泌尿器悪性腫瘍患者52例に対しフトラフルを基調とした多剤併用療法を施行し、非特異的免疫療法剤 (OK-432, PSK) 併用の有無による効果の比較をおこない、特に膀胱癌においてはあきらかな差が認められたと報告している。最近プラチナ化合物の1つで

ある cis-diamminedichloroplatinum (CDDP) が泌尿器悪性腫瘍に對し用いられるようになり、進行膀胱癌に對し Yagoda ら²⁰⁾ (1976) が CDDP を初めて用いた。その有効性に関しては partial response 35%, minor response 17% とほぼ 50% の有効率を示しており、Herr²¹⁾ および Merrin ら²²⁾ の報告もほぼ同様の値を示している。いっぽう、その他の化学療法剤との併用では cyclophosphamide, adriamycin, および 5-FU との併用にて 46~53% と、CDDP 単独投与との差はほとんどなく、今後は併用薬剤の選択が重要な課題であるといわれている。しかし、癌化学療法は、単独によるものよりは多剤併用療法によるものが有効率が高いという報告が多く、今回、われわれは *in vitro* の chemosensitivity test を基礎に FAQ 療法を決定し、膀胱癌症例に對し本療法を施行した。結果はこれまでの化学療法剤と比較し、とくに有意差を認めることはできなかったが、今後は FAQ 療法における投与方法および投与量を検討するとともに、CDDP を加えた化学療法の検討が必要と考えられる。

結 語

1978年以降金沢大学泌尿器科では、関連病院の協力を得て膀胱癌症例に對し adriamycin, carboquone および 5-FU dry syrup または futrafal 坐薬による FAQ 療法をおこない、その近接効果を検討し、以下の結果を得た。

1) 小山・斎藤班の効果判定基準および Karnofsky 効果判定基準による判定結果で PR または 0-C 以上を有効と判定した。小山・斎藤班の効果判定基準によれば 25 症例中 (判定不能 2 症例を含む) 有効症例は 4 症例で 17.4% の有効率、Karnofsky 効果判定基準によれば 23 症例中有効症例は 9 症例であり 39.1% の有効率であった。深部浸潤膀胱癌のみについて検討すると、小山・斎藤班の効果判定基準では 9.1% であり、Karnofsky 効果判定基準によれば 27.3% であった。

2) FAQ 療法は表在性膀胱癌症例で、深部浸潤膀胱癌症例に比較し高い有効率が得られた。

3) 副作用は白血球減少、血小板減少といった骨髓機能抑制がもっとも多く認められた。ついで食思不振、悪心、嘔吐、口内炎といった消化器症状が認められ、carboquone によると思われる全身発赤、熱感および carboquone 静注によるショック状態がそれぞれ 1 例認められた。

文 献

1) 小山善之・斎藤達雄：がん化学療法の臨床効果判

定基準。厚生省がん研究助成金による報告，東京 1980

- 2) Karnofsky DA: Meaningful clinical classification of therapeutic responses to anticancer drugs. Clin Pharmacol Ther 7: 709~712, 1961
- 3) 田谷 正・小林徹治・塚原健治・打林忠雄・内藤克輔・久住治男・黒田恭一：ヒト尿路悪性腫瘍の組織培養。日泌尿会誌 68: 1003~1010, 1977
- 4) 久住治男・鹿子木基二・中嶋和喜・小林徹治・塚原健治・内藤克輔・黒田恭一・松原藤継：ヒト膀胱癌由来培養細胞 KK-47 の生物学的特性について。日泌尿会誌 70: 485~494, 1979
- 5) 久住治男・西東康夫・加藤正博・中嶋和喜・小林徹治・塚原健治・打林忠雄・三崎俊光：ヒト膀胱癌由来の培養細胞 KK-47 の凝固・線溶活性について。日泌尿会誌 69: 1328~1333, 1978
- 6) 久住治男・打林忠雄・黒田恭一：ヒト膀胱癌由来培養細胞株 KK-47 を用いた抗癌剤感受性試験について。癌と化学療法 6: 1057~1062, 1979
- 7) 三品輝男・都田慶一・渡辺康介・荒木博孝・渡辺 決：膀胱癌に関する研究。日泌尿会誌 67: 911~917, 1976
- 8) 岡島英五郎・本宮善恢・伊集院真澄・脇岡 隆・小原壮一・塩見 努・馬場谷勝広・田中正己・丸山良夫：BBN によるラット膀胱腫瘍に對する FT-207 の効果。癌と化学療法 4: 115~121, 1977
- 9) 横川正之・三谷玄悟・大和田文雄・福井 敏・和久井 守・山田 喬：膀胱腫瘍における進行癌の治療と予後。臨泌 29: 725~734, 1972
- 10) 小川秀弥：膀胱腫瘍の化学療法。臨泌 26: 特213~220, 1972
- 11) 松本恵一・西浦 弘・垣添忠生：膀胱癌の化学療法。臨泌 31: 135~145, 1977
- 12) 木村禮代二・金上晴夫・高谷 治・服部 信・仁井谷久暢・桂 敏樹・坪内 昇・多賀井幸男・鈴木 明・中山 龍・坂井保信・近田千尋・有馬道雄・柏田直俊・下山正徳・北原武志・稲垣治郎・服部孝雄・平田克治・飯塚紀文・藤田 浩・熊田 爽一・三国昌喜・草間光俊：癌の化学療法。癌の臨床別冊，癌・化学療法，172~193，医歯薬出版，東京，1966
- 13) 太田和雄：多剤併用療法の実際。癌の化学療法，合併療法，15~47，癌と化学療法社，東京，1976
- 14) Burfiels GD: Intravenous Methotrexate in

- the treatment of advanced bladder cancer. Brit J Urol **44**: 121, 1972
- 15) Hall RR, Bloom HJ, Freeman JE, Nawrocki A and Wallace DM: Methotrexate treatment for advanced bladder cancer. Brit J Urol **46**: 431~438, 1974
- 16) Early K, Elias EG, Mittelman A, Albert D and Mubphy GP: Mitomycin C in the treatment of metastatic transitional cell carcinoma of urinary bladder. Cancer **31**: 1150~1153, 1973
- 17) Merrin C, Cartagena R, Wajaman Z, Baungartner G and Murphy GP: Chemotherapy of bladder carcinoma with cyclophosphamide and adriamycin. J Urol **114**: 884~887, 1975
- 18) Soloway MS: Single and combination chemotherapy for primay murine bladder cancer. Cancer **38**: 333~340, 1975
- 19) 松村陽右・朝日俊彦: 進行膀胱癌の治療(第1報). 西日泌尿 **38**: 213~219, 1976
- 20) Yagoda A, Watson RC, Gonzalez-Vitale JC, Grabstald H and Whitmore WF: Cis-dichlorodiammineplatinum (II) in advanced bladder cancer. Cancer Treatment Reports **60**: 917~923, 1976
- 21) Herr HW: Cis-diamminedichloride platinum II in the treatment of advanced bladder cancer. J. Urol **123**: 853~855, 1980
- 22) Merrin C: Treatment of advanced bladder cancer with cis-diamminedichloroplatinum (II NSC 119875): A pilot study. J Urol **120**: 493~495, 1978
- (1983年6月21日受付)

前立腺肥大にともなう排尿障害に

非必須アミノ酸配合による排尿障害治療剤

パラプロスト®

健保適用

〔成分〕

1カプセル中……L-グルタミン酸 265mg
L-アラニン 100mg
日局アミノ酢酸 45mg

〔適應症〕

前立腺肥大にともなう排尿障害、残尿および残尿感、頻尿。

〔用法・用量〕

通常1回2カプセルを1日3回経口投与する。
なお、症状により適宜増減する。

〔包 袋〕 500cap. 1000cap.

*使用上の注意は製品添付文書等をご参照ください。



日研化学株式会社

東京都中央区築地5-4-14 ☎104