

末期膀胱癌に対する亜選択的動注の経験

大阪市立大学医学部泌尿器科学教室（主任：前川正信教授）

早原 信 行・太田 崇 喜・堀井 明 範
森川 洋 二・川村 正 喜・山本 啓 介
田中 寛・安本 亮 二・山口 哲 男
川喜多 順二・西島 高 明・前田 勉
松村 俊 宏・佐々木 進・前川 正 信

SUBSELECTIVE INTRAARTERIAL INFUSION OF ADRIAMYCIN FOR TERMINAL BLADDER CARCINOMA

Nobuyuki HAYAHARA, Muneki OTA, Akinori HORII,
Yōji MORIKAWA, Masaki KAWAMURA, Keisuke YAMAMOTO,
Hiroshi TANAKA, Ryōji YASUMOTO, Tetsuo YAMAGUCHI,
Junji KAWAKITA, Takaaki NISHIJIMA, Tsutomu MAEDA,
Toshihiro MATSUMURA, Susumu SASAKI and Masanobu MAEKAWA

From the Department of Urology Osaka City University Medical School

(Director: Prof. M. Maekawa)

Six patients with terminal bladder carcinoma were treated with subselective intraarterial infusion of adriamycin. These patients consisted of 4 recurrent cases after previous operation and 2 inoperable cases.

Various pain such as ischias, perineal or anal pain was clinically relieved in 3 of 4 cases, and these patients could be passed without analgesic agents.

Swelling of the lower extremity also decreased in 3 of 4 cases, and difficulties in walking gradually disappeared in 2 cases.

Tumour size was partially reduced when judged by cystoscopy or cystography in 2 cases, but the other 4 cases had no response by rectal examination.

Hematological and immunological suppression were not observed except in one case, in which adriamycin was infused daily for the first three days.

As side effects, alopecia occurred in 5 cases, gastrointestinal disturbance in 3, stomatitis in 2, and cardiac dysfunction in 1. Therefore, serious toxicity was not clinically experienced.

Thus, this subselective intraarterial infusion of adriamycin was considered to be a useful method as conservative treatment for terminal bladder carcinoma without any risk, but seemed to be effective only slightly to the tumor itself.

緒 言

膀胱癌に対する動注療法は Bonner ら¹⁾ を始めとして高井ら²⁾, 栗田ら³⁾, 楢原ら⁴⁾, 緒方ら^{5,6)}, 中村^{7,8)}, 長山^{9,10)} などの報告がみられ, かなり良好な成績がえ

られているものの, 実際にはあまりおこなわれていないのが現状である。

内腸骨動脈内動注法は静脈内全身投与法とくらべて①動注に際してその術式が困難であること, ②対象が高齢者のため手術侵襲が問題となること, ③局所的な

副作用も案外無視できないこと、などがその欠点として挙げられる。

このため比較的簡単に施行でき、副作用の少ない動注療法が望まれるのであるが、この論文では亜選択的動注療法をおこなった症例を供覧し、若干の文献的考察を加えた。

手術手技と薬剤注入法

局麻下到大腿動脈を露出し、約 5 cm にわたって剝離し、深大腿動脈から外側大腿回旋動脈枝を遊離する。そこへ No. 10~15 のポリエチレンチューブを血液の逆流を確めながら挿入する。チューブの先端は各症例により内外腸骨動脈分枝部、または左右の総腸骨動脈分枝部とした。チューブ先端の確認は術前の骨盤動脈撮影と透視によって決定した。

Adriamycin (以下 ADM と略す) は 1 回量を 20 mg として one shot で注入しチューブは毎日ヘパリン生食で洗浄、充填した。

症 例

症例 1 (Fig. 1): 50 歳, 男, 1976 年 1 月 26 日に膀胱全摘, 回腸導管造設術を施行した。退院後 7 カ月より左坐骨神経痛様疼痛, 歩行困難がおこり, 徐々に左大腿部の腫脹をきたし同年 9 月に再入院した。直ちにポリエチレンチューブを左総腸骨動脈内に留置し ADM を 1 回, 20 mg, 週 2 回の割合で間欠的に one shot

動注した (total 100 mg)。60 mg 注入ごろより左大腿部の腫脹が著明に減少し, 投与終了時には左右差が消失した。注入以前には神経ブロックを必要とした疼痛がほとんど消失し, 股関節の運動制限も改善され歩行が可能となった。

症例 2 (Fig. 2): 65 歳, 男, 1974 年 9 月 26 日に膀胱全摘, 直腸膀胱を設置した。退院後 1 年目頃より旧肛門部の不快感, 頻尿を訴えていたが, 昭和 51 年 4 月ごろ, 左大腿部の急激な腫脹, 肛門部痛, 歩行障害, 尿意頻数のために再入院した。ポリエチレンチューブを左側の内外腸骨動脈分枝部に留置し, ADM を型のごとく total 100 mg 注入した。60 mg 注入ごろより左大腿部の腫脹が軽減し, 徐々に左右差が消失した。そして終了時には肛門部痛, 歩行困難が軽快し退院したが, 頻尿は持続したままであった。

症例 3: 72 歳, 男, 血尿を主訴とし, 尿道膀胱造影, 骨盤動脈造影により, 膀胱腫瘍の膀胱外浸潤が疑われたので, 両側尿管皮膚瘻術および ADM 動注をおこなった。Total 160 mg 注入後尿道膀胱造影にて Fig. 3 右のごとく膀胱頸部の腫瘍が部分的に縮小した。しかし骨盤動脈では末梢の血管構築などにほとんど変化がなかった。

症例 4 (Fig. 4): 71 歳, 女, 膀胱腫瘍の手術前検査で膀胱全摘不能とされ, 1976 年 7 月 12 日に腫瘍の凍結術, 両側尿管皮膚瘻術を施行した。退院後約 1 カ月にて両側鼠径リンパ節の無痛性腫脹を認め, FT-207 の

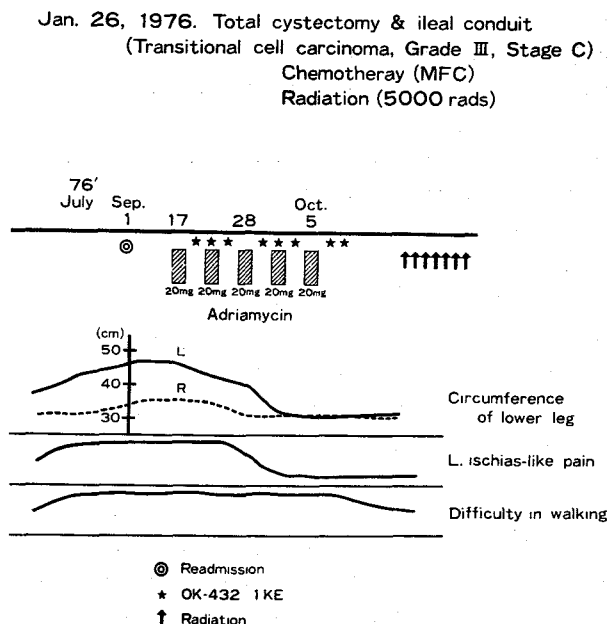


Fig. 1. Case 1. M. S. 50 y.o. Male.

投与で一時軽快していたが、1977年始めより右下肢の腫脹および両側鼠径リンパ節腫脹を認め再入院した。入院後 ADM を1回 20 mg として3日連続動注し、その後週2回の割合で total 140 mg 動注した。そして同時に cytosine arabinoside 80 mg を週2回とし2週間点滴静注した。ADM 動注2週目ごろより右大腿部の腫脹が著るしく軽減し、3週目ごろには左右差が消失した。またリンパ節腫脹にはほとんど無効であったが会陰部痛は消失した。

症例5 (Fig. 5) : 42歳, 男, 1976年8月14日に膀胱全摘, 回腸導管造設術を施行した。退院後約半年にて直腸内に腫瘤の再発をみとめ徐々に増大し, 下肢の坐骨神経痛様疼痛, 左下肢の腫脹が強くなり再入院し

た。ポリエチレンチューブを左右の総腸骨動脈分枝部に留置し, ADM を total 160 mg 注入した。一時的に大腿周囲径が縮小したがほとんど無効で, 直腸内腫瘤はむしろ増大した。

症例6 (Fig. 6) : 76歳, 男, 膀胱鏡および尿道膀胱造影にて膀胱左半分を占める腫瘍があり, 1977年5月23日両側尿管皮膚瘻術を施行した。組織は grade III, stage C の移行上皮癌で ADM を total 200 mg 動注した。Fig. 6 右は動注後の尿道膀胱造影で膀胱内腫瘤は縮小している。

治療成績ならびに副作用

治療成績を自覚および他覚症状に分けて一括すると

Sep. 4, 1974. Total cystectomy & rectal bladder
(Transitional cell carcinoma, Grade III, Stage B₂)
Chemotherapy (MFC)

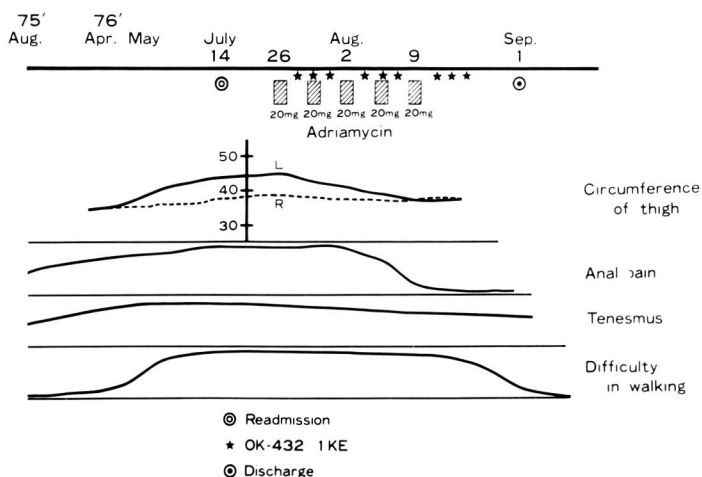


Fig. 2. Case 2. K. S. 65 y.o. Male.

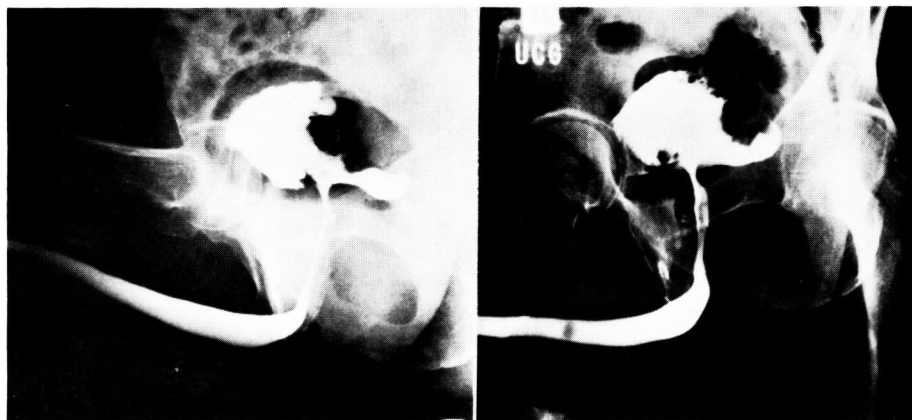


Fig. 3. 症例3における治療前(左), 後(右)の尿道膀胱造影

Table 1 のごとくなる。

下肢痛、会陰部痛、肛門部などの疼痛のあったものが4例あり、そのうち3例が軽快し神経ブロックや鎮痛剤の投与が不要となっている。下肢腫脹のあった4例のうち3例では大腿周囲径の左右差が消失した。歩行困難は3例にみられ、うち2例では程度の差があるが歩行不能となった。

腫瘍そのものに対する縮小効果は、2例が膀胱造影

で縮小を認めたが、他の例では直腸診による触診所見でみる限り、腫瘍は不変ないし増大した。

ADM 投与による検査成績は Fig. 7 のごとくで、赤血球数、血小板数の変化は投与中、投与後を通じてほとんど不変である。しかし症例4では pancytopenia の状態となり輸血にて回復した。これは cytosine arabinoside を併用したためか、ADM を初回より3日間動注したためか不明である。リンパ球数は全例でこれ

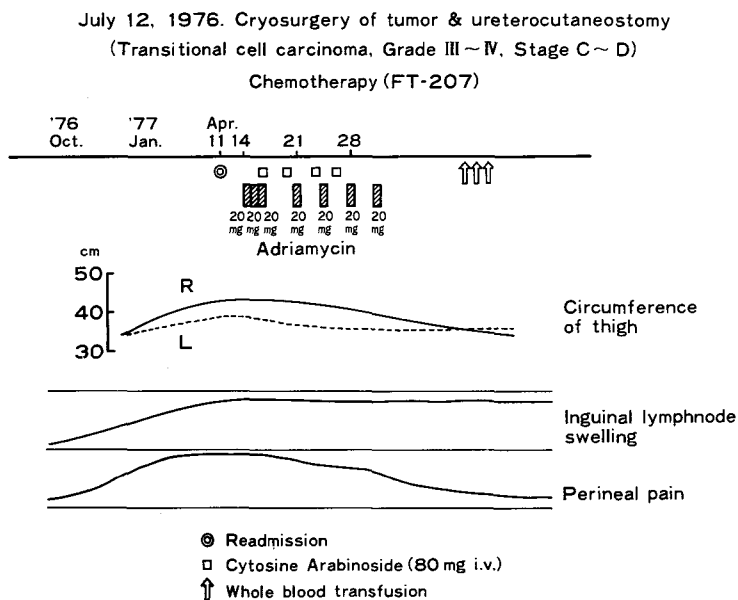


Fig. 4. Case 4. T. K. 71 y.o. Female.

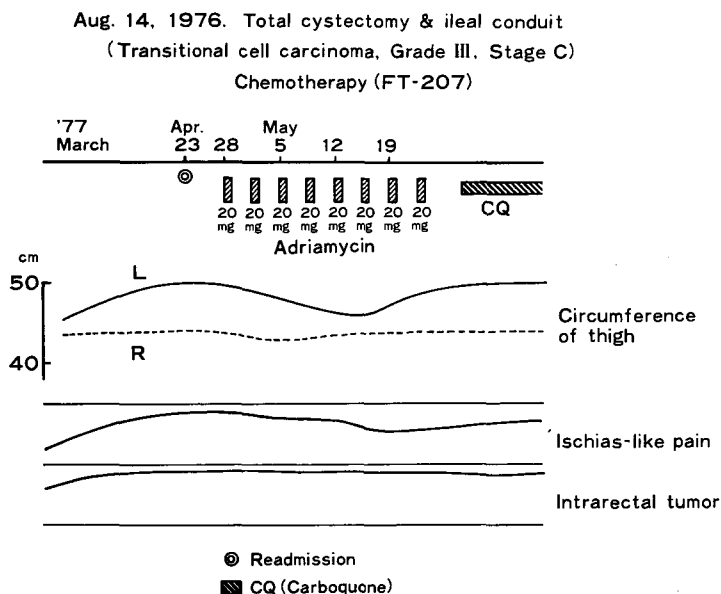


Fig. 5. Case 5. S. K. 42 y.o. Male.

といった増減がなく、症例4でもあまり変動がみられない。細胞性免疫能の推移として stimulation index, (SI値), skin test (PPD) を調べたが、一部の症例で SI 値の減少傾向がみられるが、PPD ではほとんど変化がなく、これらの免疫学的パラメーターで、免疫系の抑制のないことを示している。

ADM 動注中の副作用 (Table 2) をみると、胃腸障害とくに嘔気、嘔吐が3例にみられ、発熱は2例だがいずれも尿路変更後の腎盂腎炎の合併症と思われる。口内炎2例のうち、症例6では経口摂取が不能のため高カロリー輸液をおこなった。心電図上の異常は症例6で認めたが臨床的に問題はなく、他の5例でも異常はなかった。なお、全例ともに心筋障害防止のため

ubiquinone を併用した¹¹⁾。もともと秀頭病であった症例2を除いて全例に脱毛を認めた。しかし、脱毛は部分的で投与中止後徐々に回復し、症例4では ADM 投与以前と全く変わりがないまで回復した。

考 察

膀胱癌に対する動注療法は文献的に集計した55例でその有効例も多い (Table 3) のであるが、薬剤の種類、量、投与方法などが一定していないので、その成績などについて一定の評価はできない。

選択的内腸骨動脈内注入療法の手術的到達路としては経大腿動脈挿管法と経上臀動脈挿管法に大別される。この場合の局所的副作用としては膀胱穿孔、臀部



Fig. 6. 症例6における治療前 (左), 後 (右) の尿道膀胱造影

Table 1. Clinical effects of subselective intraarterial infusion of adriamycin.

Case	Subjective sign		Objective sign	
	effective	ineffective	effective	ineffective
1	Ischias-like pain Difficulty in walking	—	Swelling of leg	Tumor size (rectal)
2	Anal pain Difficulty in walking	Tenesmus	Swelling of leg	Tumor size (rectal)
3	—	—	Tumor size (CG, Cystoscopy)	—
4	Perineal pain	Difficulty in walking	Swelling of leg	Lymphnode swelling
5	—	Ischias-like pain Difficulty in walking	—	Swelling of leg Tumor size (rectal)
6	—	—	Tumor size (CG)	—

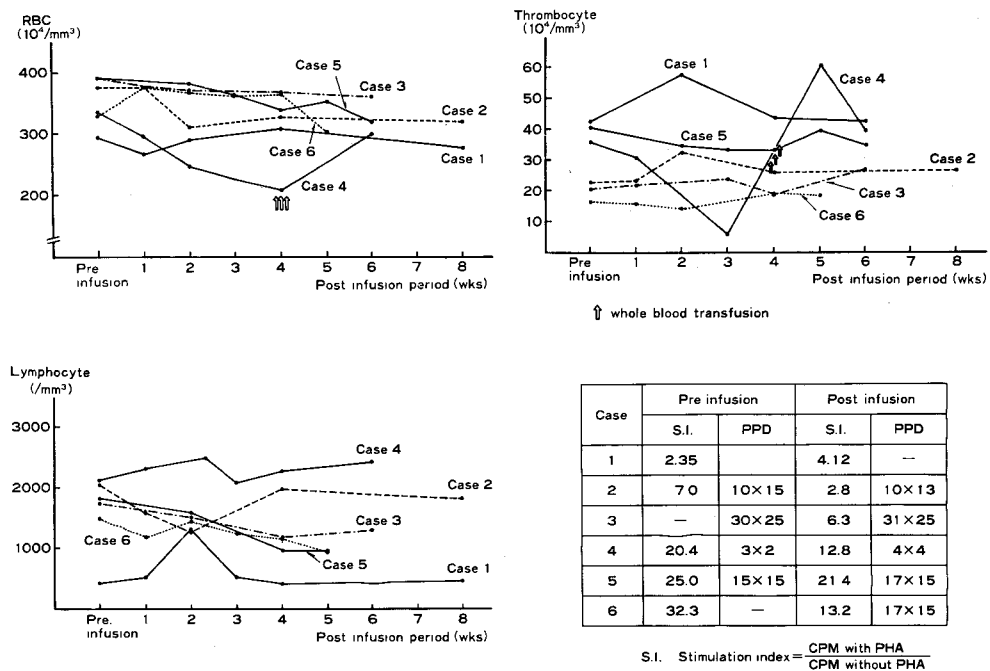


Fig. 7. Laboratory data following subselective intraarterial infusion of adriamycin.

Table 2. Side effects of adriamycin.

Case	ADM total dose (mg)	Nausea & vomiting	Fever	Stomatitis	Cardiac dysfunction	Loss of hair
1	100	+	±	+	—	†
2*	100	—	—	—	—	?
3	160	—	—	—	—	+
4	140	—	—	—	—	†
5	160	+	—	—	—	+
6	200	+	±	+	ST depressed	+

* Alopecia totalis

Table 3. Effects of intraarterial chemotherapy on bladder tumors.

Author	Number of patients	Results		
		Complete destruction	Partial destruction	no effect
Takai (1960)	5	0	3	2
Kurita (1965)	9	0	5	4
Nakamura (1970)	28	5	23	0
Nagayama (1971)	13	4	3	6
Hayahara (1977)	6	0	5	1

皮膚の潰瘍・壊死、皮膚感覚の異常などがあげられる。そして手術そのものに際しても宇都宮ら¹²⁾は経大腿動脈内挿管では広範囲な血管の剥離が必要であること、動脈硬化のある場合手術が困難であること、同一部位への再手術が容易でないことを指摘しており、一方 Lawton¹³⁾によれば経上臂動脈内挿管の場合には、動脈先端が著しく細く、手枝そのものに確実性が少なく、チューブ先端部位の確認方法がないとしている。そして一般にこの種の処置を受ける患者は高齢でhigh riskであるため、上記いずれの到達路をとるにしてもかなりの危険と手術侵襲がつきまとう訳である。このことが選択的動脈内注入が有効な方法であるのに、実際はさほど応用されない理由と思われる。

膀胱癌に対する亜選択的動注療法について松本ら¹⁴⁾はその臨床成績とともに放射性感受性が増強される利点を述べている。今回おこなった亜選択的動注療法の特徴としては、重症で麻酔に問題のある症例でも局麻下に安全に施行できること、症例の進行度や症状に合わせてチューブの先端を自由に決められること、骨髄抑制や免疫抑制がほとんどみられないこと、チューブの再挿入が容易であることなどである。そして選択的方法でみられる不快な局所的副作用はほとんど起こらない。1例で家族が誤ってチューブを抜去したが自然抜去は1例もなく、また3例で歩行を試みたがチューブの位置に変化がなかった。

動注の薬剤注入法は動脈内注射法、間欠的 one shot 注入法、持続注入法の3者に分けられる。動脈内注射法は主として血管造影に際して1回のみ注入されるもので長期の治療としては不満足である。薬剤の選択には、薬剤の性質とくに薬剤が濃度依存であるのか、時間依存であるのかが重要である。長期の動注療法では時間依存性薬剤を持続注入するのが一般的である。これに対し服部ら¹⁵⁾は、腫瘍の動注療法として、薬剤を高濃度で短時間作用させると有効であるとし、Druckrey¹⁶⁾も単位容積あたりの抗癌剤濃度がその臨床効果に大切であるとして、いずれも間欠的 one shot 動注の有用性を強調している。

著者も過去において MMC や FT-207 の動注を経験したが、今回 ADM を用いた理由として、本剤が従

来の抗癌剤にも増して、膀胱癌に対し高い感受性と組織親和性を持っていると考えたからである。そして ADM 動注時の投与量についても一定の見解がないが、1回量を 20 mg、週 2 回で間欠的 one shot 動注とした。その結果、治療成績は対症療法ともいえるべきであろうが、末期膀胱癌に特有な頑固な下肢の疼痛、腫脹に対し比較的良好な成績がえられ、副作用、検査成績においてもさして問題がなかった。しかし、症例 4 のように亜選択的動注といえども投与法、投与量によって致命的ともいえる副作用も惹起し、化学療法の限界を痛感した。

結 語

末期膀胱癌 6 例に対し、adriamycin の亜選択的 one shot 動注をおこない、本法が末期膀胱癌に特有な癌性疼痛や腫脹に対して、かなり有効であることを示した。

文 献

- 1) Bonner, C. D. et al.: Ann. Surg., **136**: 912, 1952.
- 2) 高井修道・ほか：日泌尿会誌, **51**: 1, 317, 1960.
- 3) 栗田 孝・ほか：泌尿紀要, **11**: 292, 1965.
- 4) 榎原憲章・ほか：癌の臨床(別冊) 癌・化学療法, **389**, 1966.
- 5) Ogata, J. et al.: J. Urol., **110**: 667, 1973.
- 6) 緒方二郎・ほか：日泌尿会誌, **62**: 960, 1971.
- 7) 中村恒雄：日泌尿会誌, **60**: 633, 1969.
- 8) 中村恒雄：臨泌, **24**: 989, 1970.
- 9) 長山忠雄：日泌尿会誌, **61**: 271, 1970.
- 10) 長山忠雄：日泌尿会誌, **62**: 944, 1971.
- 11) Bertazzoli, C. et al.: Pharmacology, **3**: 367, 1975.
- 12) 宇都宮譲二・ほか：癌の臨床, **16**: 13, 1970.
- 13) Lawton, R. L., Cancer, **18**: 893, 1965.
- 14) 松本恵一・ほか：臨泌, **31**: 135, 1977.
- 15) 服部孝雄・ほか：癌の臨床, **10**: 96, 1964.
- 16) Druckrey, H.: Med. Klin., **56**: 1, 421, 1961.

(1978年5月19日受付)