

カルボコンの膀胱腔内注入により
生じた局所的副作用について

名古屋市立城西病院泌尿器科（主任：安藤 裕部長）

安 藤 裕

名古屋市立大学医学部泌尿器科学教室（主任：岡 直友教授*）

鈴 木 茂 章

新 美 明 達

名古屋第一赤十字病院泌尿器科（主任：小幡浩司部長）

小 幡 浩 司

LOCAL SIDE EFFECTS BY INTRAVESICAL
INSTILLATION OF CARBOQUONE

Yutaka ANDO

From the Department of Urology, Nagoya Municipal Josai Hospital

Shigeaki SUZUKI and Akisato NIMI

From the Department of Urology, Nagoya City University Medical School

Koji OBATA

From the Department of Urology, Nagoya First Red Cross Hospital

One case of contracted bladder and 2 cases of remarkable decrease of bladder capacity by intracavitary instillation of carboquone (CQ) were presented. The instillation was performed against bladder cancer.

Case 1: A 69 year-old-male visited the Dept. of Urol., Nagoya City University Hospital, complaining of miction pain. Cystoscopic examination revealed solid and sessile tumors on the bladder neck. Bladder capacity was 300 ml. Histologic diagnosis was transitional cell carcinoma, grade 3. 5 mg of CQ was dissolved in 10 ml of distilled water and instilled into the bladder, 3 times a week. After 13 times of instillation, urinary frequency appeared. Since it became severe at 17 times (total dose: 85 mg), instillation was discontinued. Cystoscopy showed 50 ml of capacity and pale appearance of the mucosa. The muscle layer was exposed at the upper region of right side wall. The tumors disappeared, apparently. As bladder capacity did not increase 4 weeks after discontinuation of instillation, total cystectomy and bilateral ureterosigmoidostomy were performed. Histologic examination of the extirpated bladder disclosed degeneration, necrosis and denudation of the mucosa and fibrosis in the muscular layer.

Case 2: A 55 year-old-male visited the Dept. of Urol., Nagoya Municipal Josai Hospital, because of gross hematuria. Cystoscopy revealed a walnut-sized, papillary and half-pediced tumor in the neck and on the trigone, respectively. Capacity was 300 ml. Biopsy specimens showed transitional

* 現名古屋市立大学名誉教授 名古屋保健衛生大学教授

cell carcinoma, grade 2. Instillation of CQ 5mg/distilled water 10ml was performed 4 times a week. Because the tumors did not become smaller by 12 times of instillation, dose of CQ was increased to 10mg/15ml. As CQ was not effective in spite of total dose of 170mg, the treatment was interrupted. Since then frequency of urination began to increase and reached 24 times a day. By conservative therapy it improved 2 weeks after discontinuation of instillation.

Case 3: A 74 year-old-female came to the Dept. of Urol., Nagoya First Red Cross Hospital with the chief complaint of hematuria. By cystoscopy, capacity was about 200ml and a thumb's head-sized, papillary and pedunculated tumor was demonstrated just above the right ureteral orifice. Biopsy specimens histologically showed transitional cell carcinoma, grade 1~2. 5mg of CQ was dissolved in 20ml of saline and instilled into the bladder, 3 times a week. After 14 times, size of the tumor reduced slightly, however, severe frequency (40 times a day) appeared. The treatment was interrupted and intravesical instillation of betamethasone was begun. Intramuscular injection of dexamethasone was also started. After 10 days' administration of both steroids, frequency improved and then TUR-Bt was performed.

Discussion: Cyclophosphamide, which is one of the alkylating agents, has occasionally produced hemorrhagic cystitis and shrunken bladder. After systemic administration, cyclophosphamide is changed to active form by phosphatase and phosphamidase. It is excreted by the kidney and affect the bladder. Its effect is enhanced by phosphatase in the bladder wall. Carboquone is also one of the alkylating agents and thought to have similar effect as cyclophosphamide on the bladder epithelium in specific conditions. Since molecular weight of CQ is 321.34, according to the theory of Yeates, it does not seem to pass the bladder epithelium in normal condition. Therefore, local side effects by CQ may be due to its direct action to the bladder.

To prevent local side effects seen in instillation of CQ, the following consideration is advocated.

- 1) Concentration of solution of CQ should be settled under 250mcg/ml.
- 2) Instillation should be interrupted when frequency of urination exceeds 20 times a day (frequency often appear when total dose of CQ reaches 50mg).
- 3) Complete disappearance of tumor should not be expected if the diameter of tumor exceeds 1cm.
- 4) Combination of instillation of steroids with CQ may reduce the side effects.
- 5) Hydration may also reduce the side effects, however, it should be kept in mind that frequency of urination will increase by hydration.
- 6) Procedures to intensify the effect of CQ (e.g., dehydration, increase of concentration of the drug, control of urination, etc.) may augment the side effects.

As one of the treatments of severe bladder damage by CQ, systemic and local administration of steroids is recommended after interruption of instillation. If contracted bladder resulted palliative therapy will be unsuccessful.

結 言

膀胱腫瘍に対する抗腫瘍剤の膀胱腔内注入療法（以下注入療法とする）が、最近盛んに施行されるようになった。本療法は抗腫瘍剤の全身投与に比べて副作用の発現が少ないとされている。しかし、時として白血球数の減少や血小板数の減少、出血傾向などが現われることがある。また泌尿器科医にとって最もやっかいな薬物性膀胱炎の合併による頻尿により、注入療法

を中止しなければならない場合もある。この頻尿は可逆性で、注入療法の中止により改善をみるのが普通である。

ここで私どもは、膀胱腫瘍に対するカルボコン（以下CQとする）の注入療法により、可逆的ではあるが著明な頻尿をきたした2症例と、非可逆的な膀胱容量減少のため膀胱全摘除を余儀なくされた1症例を経験したので報告する。これらの症例は、すでに私ども（小幡ら¹⁾が名古屋市内の他の医療機関の泌尿器科



Fig. 1. Case 1. IVP (30 min.) at first visit demonstrates normal pyelogram, ureterogram and bladder contour.



Fig. 2. Case 1. Cystographic photograph at first visit shows solid and sessile tumors on 9~11 o'clock of neck. Mucosa on the right side wall was normal. (Arrow: direction of objective lens)

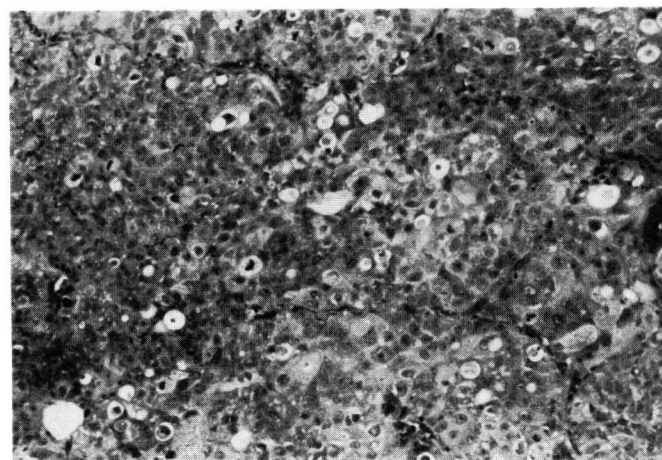


Fig. 3. Case 1. High power view (400 $\times$) of biopsy specimen illustrates tumor cells invading submucosa. Transitional cell carcinoma, grade 3.

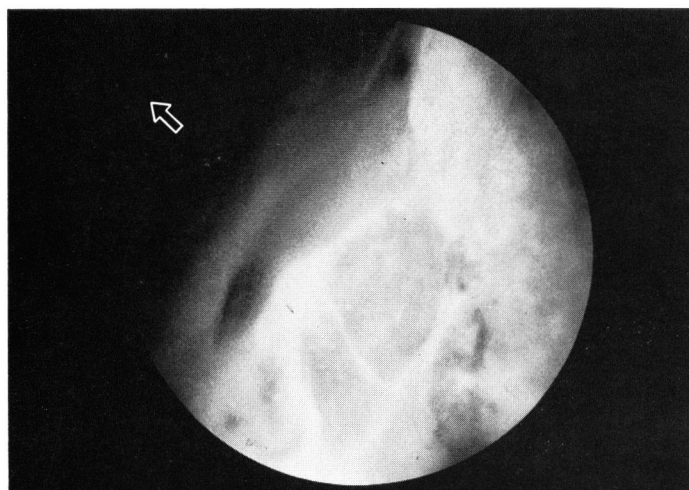


Fig. 4. Case 1. Cystoscopic photograph after instillation shows flattening of tumors and denudation of mucosa. (Arrow: direction of objective lens)

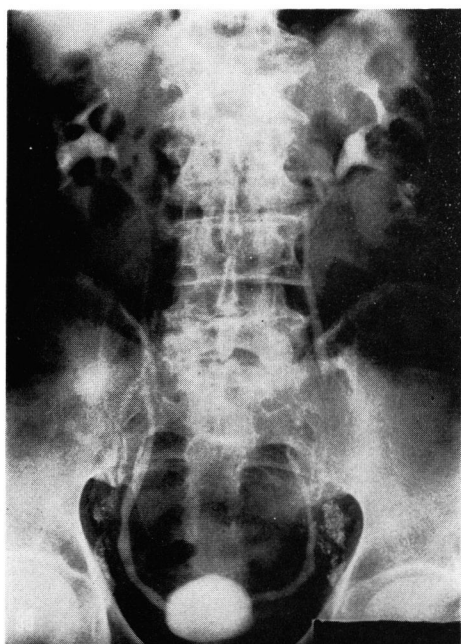


Fig. 5. Case 1. IVP (30 min) after instillation of Carboquone 85 mg reveals slight dilatation of bilateral ureters and small bladder.



Fig. 7. Case 1. Low power view (12 $\times$) of cross section of bladder wall illustrates degeneration, necrosis and denudation of mucosa and fibrosis in muscular layer.

と協同でおこなった，CQの注入療法の成績として報告した症例の一部をなすものである。

症 例

症例1：松〇市〇郎，69歳，男子。

初診：1975年5月6日。

主訴：排尿痛。

既往歴：特記すべきものはない。

現病歴：初診時約1年前より頻尿があったが放置していた。1ヵ月ほど前より排尿後痛が伴うようになった。某医で治療を受けたが軽快せず名古屋市立大学病院泌尿器科受診，排尿回数は1日約10回であった。

初診時 IVP：両側腎盂，腎杯像ほぼ正常，尿管の走行にも異常なく，膀胱像も正常で伸展も順調で均等であった。両側腎機能も正常であった (Fig. 1)。

膀胱鏡所見：仙骨麻酔下で容量 300 ml 以上，頸部 5 時の位置に小指頭大，8 時から 11 時の位置に母指頭大の，広基性で充実性の腫瘍を認めた。他の膀胱粘膜および両側尿管口には異常を認めなかった (Fig. 2)。

生検組織所見：移行上皮癌，grade 3 (Fig. 3)。

治療経過：1975年6月13日より CQ 5 mg を蒸留水 20 ml に溶解し，膀胱腔内注入を始めた。週3回の注入で6回目頃から排尿回数が徐々に増加し，13回目頃

には1日40回を越すこともあった。対症療法で軽快せず，17回目（総注入量 85 mg）で注入を中止した。同年9月11日仙骨麻酔下の膀胱鏡検査では，容量は約 50 ml となり，頸部の腫瘍はみかけ上消失していた。膀胱粘膜は全体に青白く癒着化し，血管斑理は不鮮明で，ところどころ粘膜が剝脱し筋層が露出していた (Fig. 4)。その後も膀胱容量は回復せず (Fig. 5)，同年10月3日膀胱全摘除術および両側尿管 S 状結腸吻合術を施行した (Fig. 6)。

全摘膀胱組織所見：腫瘍は比較的限局されているがなお残存し，リンパ管浸潤もあった。粘膜は壊死に陥り剝脱し，筋層間には著明な線維化が現われていた (Fig. 7)。

症例2：浅〇一〇，55歳，男子。

初診：1975年8月4日。

主訴：肉眼的血尿。

既往歴：特記すべきものはない。

現病歴：1975年7月20日無症候性血尿があったが1日で消失した。同年8月4日ふたたび血尿あり名古屋市立城西病院泌尿器科受診，排尿回数は1日8～9回であった。

膀胱鏡所見：仙骨麻酔下で容量 300 ml 以上，頸部 6 時から 9 時の位置と，三角部ほぼ中央にそれぞれく

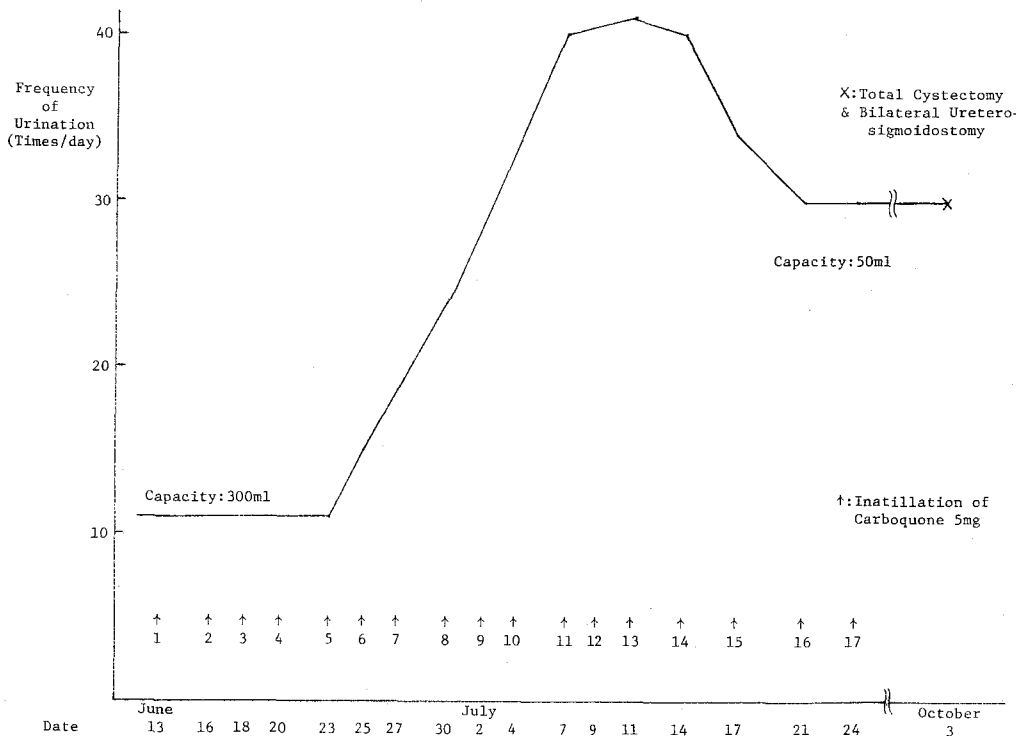


Fig. 6. Clinical course of Case 1.

るみ大の、乳頭状広基性腫瘍を認めた。

生検組織所見：移行上皮癌，grade 2.

治療経過：1975年9月18日より CQ 5 mg を蒸留水 10 ml に溶解し，注入療法を開始した。週4回の注入で12回（総注入量 60 mg）に至っても腫瘍の縮小はわずかであったため，同年9月22日より CQ を 10 mg に増量して同じ間隔で注入を続行した。合計23回（総注入量 170 mg）の時点でも腫瘍のそれ以後の縮小が認められなかったため，注入を中止した。ところが注入を中止した日から1日20回以上の排尿回数の増加が出現したので，対症療法で経過を観察していたところ，注入中止後2週間でようやく正常の排尿回数に回復した（Fig. 8）。

症例3：平○あ○子，74歳，女子。

初診：1975年9月8日。

主訴：肉眼的血尿。

既往歴：特記すべきものはない。

現病歴：1975年9月7日無症候性血尿があったため名古屋第一赤十字病院泌尿器科を受診した。1日の排尿回数は12～13回であった。

膀胱鏡所見：無麻酔のもとで容量 200 ml 以上，右尿管口直上に母指頭大，乳頭状有茎性の腫瘍を認めた。

生検組織所見：移行上皮癌，grade 1～2.

治療経過：1975年9月17日より週3回，CQ 5 mg を生食 20 ml に溶解して注入療法を開始した。12回注入頃より徐々に排尿回数が増加し，14回（総量 70 mg）注入後には1日40回を越すようになったため，注入療法を中止した。この時点での膀胱容量は 50 ml であった。そこで連日デキサメサゾン 10 mg 筋注，ベータメサゾン 2 mg 膀胱腔内注入をおこない，10日後に排尿回数，膀胱容量ともに正常に回復した（Fig. 9）。腫瘍の縮小はわずかで，同年11月14日経尿道的切除をおこなった。

考 察

膀胱腫瘍に対する抗腫瘍剤の注入療法は，Semple²⁾以来多くの人びとによって追試研究されてきた。使用薬剤も多種にわたり，抗腫瘍剤の全身投与に比べ副作用が少ない。しかし時には重篤な副作用が経験され，そのおもなものは造血管障害であって，私どもが CQ 注入療法によって経験したような著明な膀胱障害はまれである。マイトマイシンC，サイオテパ，5FU の注入療法では，このような副作用を私ども自身も経験がないし，文献的にもサイクロフォスファミド（以下EXとする）全身投与によるもの^{3,4)}と CQ 注入療法によるもの⁵⁾以外には見当たらない。

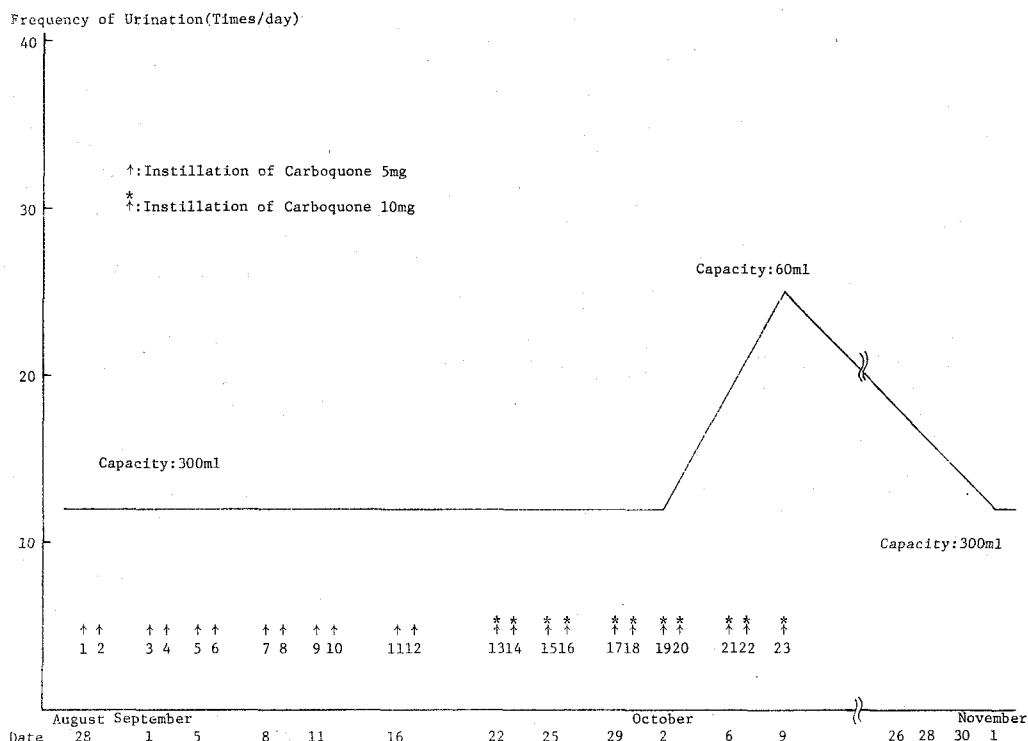


Fig. 8. Clinical course of Case 2.

CQ は三共株式会社中央研究所で国産化に成功しており、ナイトロジェンマスタード、クロラムブシル、サイオテパ、EX などに近縁のアルキル化剤である。CQ の作用機序は DNA 合成阻害が主体であり、DNA 鎖の切断、低分子化をきたすと推測されている。RNA、蛋白の合成も CQ によって阻害されるといわれている⁶⁾。本剤の全身投与によって自覚的には消化器症状、全身倦怠感、発疹、脱毛、他覚的には白血球減少、血小板減少、貧血、出血傾向が現われることはすでに報告されている⁷⁾。本剤の注入療法は私どもの調べた範囲内では熊谷ら⁸⁾、大井⁹⁾、斉藤⁹⁾によって試みられており、大井の報告には約 30 ml の膀胱容量減少例が 1 例含まれているが、熊谷らと大井の症例には全身的な副作用はみられなかったようである。また緒言において述べたように私どもが他の医療機関の泌尿器科と協同で 46 症例について CQ 注入療法を施行したさいにも、全身的な影響は全く認められなかった¹⁾。

この事実は CQ の分子量が 321.34 であることからもうなずける。というのは Yeates¹⁰⁾より引用) が膀胱腔内のある物質の、膀胱壁(おもに粘膜)での透過性を決定づけるのはその物質の分子量であり、分子量 200 以下の物質は透過しやすく、200 以上は透過しにくいと唱え、この見解が諸家^{11, 12)}の支持を得ているからで

ある。

つぎに CQ の局所的副作用、とくに膀胱容量減少について考えてみると、これが同じアルキル化剤である EX 全身投与によるもの^{3, 4)}に類似していることは興味ぶかい。またアルキル化剤は全身投与によって X 線の全身照射と類似の効果を発揮し、放射線様作用物質(radiomimetics)とも呼ばれる¹³⁾ことも重要な事実であって、CQ 注入療法の副作用として生じた膀胱容量減少は、放射線照射の結果しばしば経験される萎縮膀胱とも非常に類似している。EX の場合とは投与経路に相違があるが、現実には EX は全身投与ののち腎から活性物質のままでも排泄され、膀胱に長時間滞留することによって膀胱粘膜に高濃度に含まれる phosphamidase の効果と相まって膀胱粘膜に強い障害を与えるといわれ¹⁴⁾、ごくまれには悪性腫瘍をも発生させるという報告¹⁵⁾もある。

ちなみに EX の全身投与による膀胱障害については、Koss¹⁶⁾の詳細な動物実験がある(杉浦ら¹⁷⁾より引用)。すなわちネズミに対し経腹膜的に EX を投与すると、膀胱の移行上皮細胞の細胞膜や原形質は破壊され、粘膜は壊死に陥り潰瘍が形成され、粘膜下組織、筋層および漿膜にも壊死性破壊作用が波及する。ついで異型性を示す再生上皮の過形成が起こり、長期間持続する

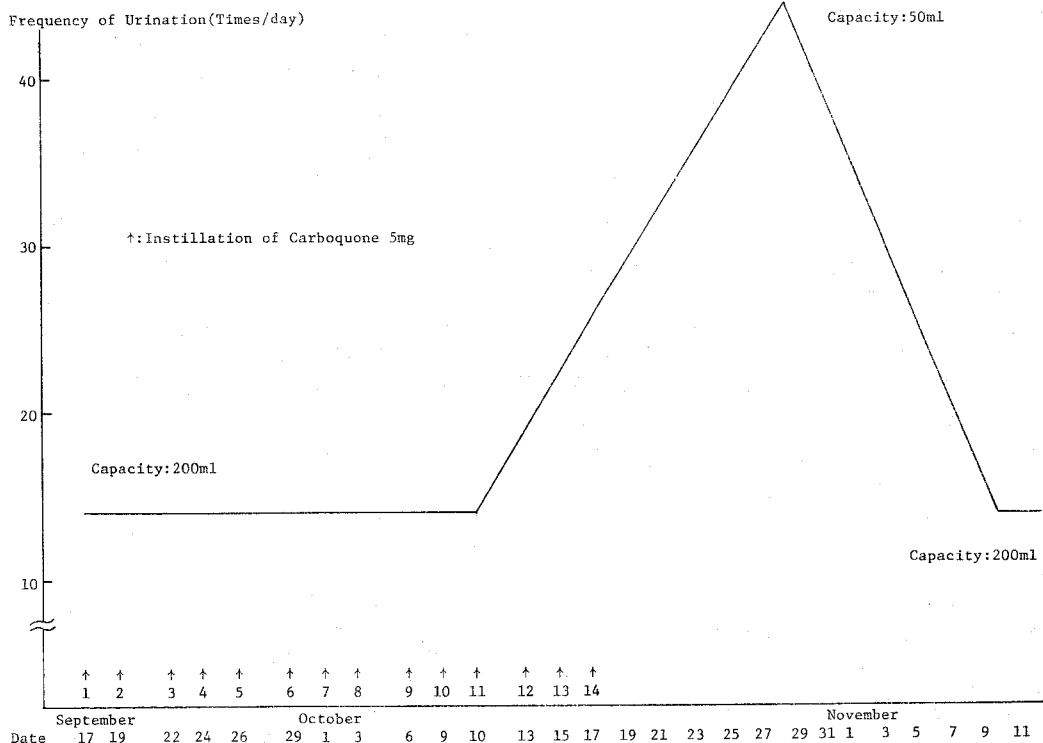


Fig. 9. Clinical course of Case 3.

と述べている。

以上を総合して考えてみると、CQの注入療法のさいにも、EX全身投与や放射線照射のさいに生ずる膀胱障害と同様な、膀胱粘膜や膀胱壁内での障害、変化が生じたものと推測される。症例1のCQ投与中の膀胱鏡所見（筋層が露出してみえた点）は、これを裏づけるものと考えたい。

つぎに3症例の注入療法において、強度の膀胱障害を生じさせた要素を検討してみると、年齢については私どもがCQ注入療法の対象とした46例¹⁾の年齢分布で最も多くを占める60歳代に1例、次ぐ50歳代、70歳代に各1例であり、年齢的要素は問題とならないようである。腫瘍の性状としては単発1例、多発2例で、大きさは3例とも母指頭大以上であり、一般的にいわれている注入療法の適応は腫瘍の直径が1cm以内である¹⁷⁾から、大きすぎると考えざるをえない。1回注入量は5~10mgで、私どもの扱った他の症例と同様であり、注入間隔は週3~4回、総注入量は70~170mgであって、他の症例のなかでは多いほうに属する。溶解濃度では5mg/20ml (250mcg/ml)~10mg/15ml (667mcg/ml)で2例が濃いほうに属しており、CQが吸収されにくい点から考えても濃度は250mcg/ml以下が適当であろう。また3症例とも注入療法の前、中、後において尿中細菌は認められず、尿路感染はなかった。

以上をまとめてCQ注入療法に伴う膀胱障害を予防する方法を考えてみると、次のようになる。

- 1) CQの溶解濃度は250mcg/ml以下とする。
- 2) 総投与量50mgを越えたらとくに排尿回数増加に注意し、排尿回数1日20回以上になったら注入を中止する。
- 3) 直径1cmを越す腫瘍では、完全消失を期待しない。
- 4) 副腎皮質ホルモンの併用注入をおこなう。
- 5) 副作用防止のための水分負荷は、生理的な排尿回数の観察を不可能とするので注意しておこなう。
- 6) CQの作用増強のためのくふうは効果増強の利得よりも、副作用出現という損失を増すのでおこなわない（例えば溶解濃度の増加、水分制限、むりな排尿制御など）。

強度の膀胱容量減少が明らかとなった症例に対する治療としては、注入療法の中止と、副腎皮質ホルモンの全身投与、膀胱内注入などがあげられる。

最後に膀胱腫瘍に対する注入療法の意義と問題点について考えてみたい。腫瘍の破壊を目的とする注入療法は、薬剤によって腫瘍を治療するという治療医学の

究極の目的に近いものである。注入療法により腫瘍の消失がみられれば目的の半ばは達せられ、再発がなく、転移巣のあるものではそれが治療されれば目的は完遂される。また腫瘍が消失しなくても、抗腫瘍剤による腫瘍組織の変化により、TURのさい出血が少なくなるという利点も経験される。その反面、前述の副作用とともに治療期間の延長、経費の増大は無視できない。また大井⁵⁾、斉藤⁹⁾は注入療法に伴う睾丸の造精機能障害を報告しており、これはこんご問題となる点であろう。したがって注入療法では対象症例の選択は重要であり、腫瘍消失に過大な期待をもってはならず、新しい薬剤の使用には慎重を期さなければならないと考えるものである。

総 括

カルボコン膀胱腔内注入により膀胱腫瘍の治療をおこなったところ、3例に強度の膀胱障害をきたしたので報告した。

症例1：69歳、男子、頸部に非乳頭状、広基性腫瘍あり、移行上皮癌 grade 3。カルボコン 85mgの注入により萎縮膀胱に陥り、膀胱全摘を余儀なくされた。膀胱粘膜は壊死に陥り剝脱し、筋層間に線維化が著明であった。腫瘍は縮小していたが残存す。

症例2：55歳、男子、くるみ大の乳頭状有茎性腫瘍2コあり、移行上皮癌 grade 2。カルボコン 170mgの注入により強度の頻尿となったが、注入中止後2週で正常に復す。

症例3：74歳、女子、母指頭大の乳頭状有茎性腫瘍あり、移行上皮癌 grade 1~2。カルボコン 70mg注入後著明な頻尿をきたし、ステロイドの全身投与および膀胱腔内注入によって回復した。

3例とも尿路感染はなく、全身的副作用も認めなかった。

カルボコンの局所的副作用は、アルキル化剤としての膀胱への直接作用と推論した。

この副作用を防止する方法としては、カルボコンの溶解濃度を250mcg/ml以下とすること、総投与量50mgを越えたら排尿回数に注意し、1日20回を越えたら注入を中止すること、直径1cm以上の腫瘍では完全消失を期待しないこと、注入にステロイドを併用することなどがすすめられる。

治療方法としては注入の中止と、ステロイドの注入および全身投与があげられる。しかし萎縮膀胱に対しては適確な治療方法はなく、膀胱腫瘍に対して注入療法を施行するさいは、慎重な配慮が必要である。

文 献

- 1) 小幡浩司・ほか：泌尿紀要, **22**: 761, 1976.
- 2) Semple, J. E. : Brit. Med. J., **1**: 1235, 1948.
- 3) 渡辺晃伸・亀田 章・菅 芳一：日本臨床, **24**: 1525, 1966.
- 4) Pauwels, R. P. E. and Moonen, W. A. : Urol. int., **25**: 187, 1970.
- 5) 大井好忠：西日泌尿, **38**: 233, 1975.
- 6) 三共株式会社：エスキノン文献集, No. 1, p. 15, 1975.
- 7) 三共株式会社：エスキノン文献集, No. 1, p. 28, 1975.
- 8) 熊谷郁太郎・ほか：日泌尿会誌, **67**: 576, 1976.
- 9) 斉藤宗吾：日泌尿会誌（第25回泌尿器科中部連合
地方会パネルディスカッション記録として，投稿
中，日本臨床，投稿中）.
- 10) Jones, H. C. and J. Swinney: Lancet, **2**: 1961.
より引用.
- 11) 富山哲郎：日泌尿会誌, **63**: 497, 1972.
- 12) 新島端夫・ほか：泌尿紀要, **21**: 233, 1975.
- 13) 相沢豊三・ほか：南山堂医学大辞典，第14版：
P. 36, 南山堂，東京，1971.
- 14) Meyer, J. and Weinmann J. P.: J. Histochem.
Cytochem., **5**: 354, 1957.
- 15) Ansell, L. D. and Castro J. E.: Brit. J. Urol.,
47: 413, 1975.
- 16) Koss, L. G.: Lab. Invest., **16**: 44, 1967.
- 17) 杉浦 弼・加藤次朗：日泌尿会誌, **65**: 816, 1974
(1976年9月13日迅速掲載受付)

本論文訂正

Fig. 6 Inatillation を Instillation に