

Aclacinomycin A による膀胱内注入療法の経験

横浜市立大学医学部泌尿器科学教室
 執 印 太 郎・森 山 正 敏
 窪 田 吉 信・三 浦 猛
 西 村 隆 一・高 井 修 道

OUR EXPERIENCE OF INTRAVESICAL INSTILLATION THERAPY
FOR BLADDER CANCER USING ACLACINOMYCIN A

Taro SHUIN, Masatoshi MORIYAMA, Takeshi MIURA, Yoshinobu KUBOTA,
 Ruichi NISHIMURA and Shudo TAKAI

From the Department of Urology, Yokohama City University School of Medicine

In an effort to minimize the local and general side effects and obtain a better result of the treatment with intravesical instillation on the recurrent superficial bladder cancer, we tried this method using aclacinomycin A.

The subjects in this experiments were 9 cases with superficial bladder cancer, 30 ml of 300 μ g/ml of aclacinomycin A was instilled into the bladder cavity, 2-3 times every week, total 8-16 times.

The results obtained were as follows. Complete disappearance of the tumor was attained in 6 out of the 9 cases and reduction of the tumor size over 50% in 2 out of the 9 cases. No change was observed in the remaining one case.

Local side effects such as urinary frequency and pain on urination were found in 3 out of the 9 cases. The general untoward effects were not detected as judged by the examination of peripheral blood, ECG and liver-kidney function.

From the results above obtained, it was noted that aclacinomycin A was effective on the recurrent superficial bladder cancer with minimum side effects when instilled intravesically.

緒 言

aclacinomycin A は梅沢浜夫らによって発見された新しい抗癌性抗生物質である¹⁾。種々の実験腫瘍や、薬剤抵抗性の白血病に有効であるという報告が最近になって得られている²⁾。

現在、わが国では、表在性膀胱腫瘍の治療再療予防に、Thio-tepa, mitomycin C, adriamycin carboquoneなどの薬剤の、膀胱内注入が行なわれている。しかしながら、現在の所、決定的効果をもつ薬剤はないと言える。

われわれは aclacinomycin A が、同じ anthracycline 系に属する adriamycin, daunomycin と異なった、作用様式をもつことから、従来の薬剤と違った効果を

期待して、aclacinomycin A による膀胱内注入療法を試みたので、われわれの症例の結果について報告する。

対象および方法

対象は膀胱腫瘍の初発症例 1 例と再発症例 8 例である (Table 1)。高井、広川らの報告にもあるような、膀胱刺激症状などの副作用も考慮して^{3,4)}、aclacinomycin A 生食溶解液、300 μ g/ml, 30 ml を週 2～3 回膀胱内注入し、合計 8 回注入後、膀胱鏡で腫瘍の縮小を認める症例にはさらに 8～16 回注入を追加し、その効果を判定した。膀胱刺激症状を認めない症例では 500 μ g/ml, 700 μ g/ml と順次薬剤濃度を上げて注入した。膀胱内注入療法の開始前、および終了後に、血液

Table 1. Aclacinomycin A の膀胱内注入症例

症例	年齢	性	初発, 再発の別	病理組織学的所見	部位, 大きさ, 数	性状
1	75	男	再 発	移行上皮癌 low grade	左側壁 小豆大 1ヶ	乳頭状 有 茎
2	75	男	再 発	移行上皮癌 low grade	左側壁 米粒大 2ヶ	乳頭状 広基性
3	69	男	再 発	移行上皮癌 inter mediate grade	右後壁 小豆大 3ヶ	乳頭状 有 茎
4	63	男	初 発	移行上皮癌 low grade	左尿管口外側 大豆大 1ヶ	乳頭状 有 茎
5	65	男	再 発	移行上皮癌 low grade	膀胱頸部 小豆大 2ヶ	乳頭状 有 茎
6	75	男	再 発	移行上皮癌 low grade	左尿管口外側 小豆大 1ヶ	乳頭状 有 茎
7	82	男	再 発	移行上皮癌 inter mediate grade	右後壁 大豆大 2ヶ	乳頭状 広基性
8	77	男	再 発	移行上皮癌 low grade	左尿管口直上 米粒大 2ヶ	乳頭状 有 茎
9	54	男	再 発	移行上皮癌 low grade	膀胱三角部 米粒大 3ヶ	乳頭状 広基性

生化学, 末梢血, 心電図を測定し, aclacinomycin A の及ぼす副作用について検討した。

<判定方法>

腫瘍の完全消失を著効, 50%以上の縮小を有効, 50%未満の縮小をやや有効, 不変, 増大を無効と判定した。

結 果

① 効果 Table 2 に示すように, 9例に使用し著効6例, 有効2例, 無効1例の結果を得た。全症例の, 平均注入回数は13回, 平均注入総量は 126 mg であった。

② 副作用 Table 3 に示すように, おもなものは頻尿, 排尿時痛であり, 9例中8例にみられ, 1例で

はあまり激しいために, 注入を6回で中止した。この症例では軽度の食欲低下が見られた。

③ 末血, 心電図, 肝機能への影響

施行前後の末血, 心電図, 肝機能の変化について Table 3 に示した。異常を示した症例は認められなかった。

症例1: 75歳男, 1977年右尿管口付近および左側壁に小豆大の乳頭状腫瘍発生し, TUR-Bt 施行した。

1年5ヵ月後に, 左側壁の手術痕部部に小豆大, 乳頭状の腫瘍再発した。aclacinomycin A 300 µg/ml を8回膀胱内注入した結果, 腫瘍は90%以上消失したためさらに8回注入追加し完全消失した。この症例では注入3回目より6回目まで強い膀胱刺激症状を認めたため1週間注入を中止した。

Table 2. Aclacinomycin A の膀胱内注入療法の結果

症例	Aclacinomycin - A 総量 (mg)	注入回数	効果
1	144	16	著効
2	144	16	著効
3	54	6	著効
4	216	24	有効
5	192	16	無効
6	72	8	著効
7	192	16	有効
8	272	24	著効
9	72	8	著効
平均	126.3	13	

Table 3. Aclacinomycin A 膀胱注時の副作用及び末血・心電図・肝機能・腎機能の変化

症例	WBC	RBC (万)	血小板 (万)	GOT	GPT	AlP	BUN	Cr	EKG	膀胱刺激 症状
1 注入前	8,900	55.2	30.7	40	37	196*	16	0.8	不変	+
1 注入後	9,000	52.8	28.4	28	27	200*	14	0.9	不変	+
2 注入前	9,000	52.6	24.8	25	15	79	8	0.7	不変	+
2 注入後	7,000	51.4	33.1	28	18	217*	7	1.0	不変	+
3 注入前	5,800	40.5	29.2	40	15	82	18	0.8	不変	+
3 注入後	5,400	44.2	26.4	26	42	88	20	1.1	不変	+
4 注入前	5,500	45.4	23.8	25	12	83	21	1.4	不変	-
4 注入後	6,800	48.1	20.9	20	4	162*	18	1.5	不変	-
5 注入前	6,500	47.7	17.6	28	23	71	18	1.1	不変	-
5 注入後	9,300	57.4	23	17	16	219*	17	1.3	不変	-
6 注入前	6,600	33.1	16.9	48	31	73	47	2.7	不変	-
6 注入後	4,400	34.0	11.3	29	11	156*	30	2.3	不変	-
7 注入前	7,700	42.0	15.1	27	13	68	15	0.8	不変	-
7 注入後	7,300	40.6	14.1	19	4	152*	17	1.1	不変	-
8 注入前	6,100	44.8	18.4	25	25	90	12	1.2	不変	-
8 注入後	6,900	44.9	28.4	20	10	226*	18	1.5	不変	-
9 注入前	11,700	54.9	26.4	21	26	272*	13	1.2	不変	-
9 注入後	10,700	54.3	30.9	18	16	252*	11	1.1	不変	-

* … 測定方法の変更のため正常値変更，各値とも正常範囲内

** … 膀胱刺激症状で一時的休薬 *** … 膀胱刺激症状で中止

症例 2：75 歳男，1975 年 9 月左側壁，および後壁に小豆大の乳頭状腫瘍 3 コ発生し，TUR-Bt 施行した。その後 1976 年 3 月に米粒大の腫瘍再発をみて再び TUR-Bt 施行した。さらに 1976 年 7 月に，両側壁，後壁に米粒大の腫瘍が多発したため，adriamycin の膀胱内注入療法を行ないほとんどの腫瘍は消失し，1976 年 11 月残った 1 コに TUR-Bt 施行した。その後 adriamycin 2000 μ g/ml で予防注入施行し，経過観察中であったが，1978 年 12 月に左側壁に米粒大乳頭状腫瘍 2 コ再発したために adriamycin 2000 μ g/ml を週 2 回注入した。計 8 回施行各腫瘍の大きさ不変であったため，aclacinomycin A 300 μ g/ml を計 8 回注入した。腫瘍の縮小みられたためさらに 8 回注入し，腫瘍消失した。この症例では膀胱 5 回目で強い膀胱刺激症状があったため，1 週間注入中止して，再開したところ，膀胱刺激症状は認めなかった。

症例 3：69 歳男，1976 年 11 月右側壁より右尿管口へかけて，乳頭状の腫瘍多発し，TUR-Bt 施行したが切除不能であった。その後温熱療法＋膀胱部放射線照射 3600 rad で，腫瘍は完全に消失し，carboquone 250 μ g/ml (carboquone 5 mg＋生食 20 ml) で予防注入行ない経過観察していた。1979 年 1 月，右後壁へ小豆大の腫瘍 3 コ再発したため，aclacinomycin A 300 μ g/ml を膀胱内注入した。計 6 回膀胱注したところ，膀胱刺激症状ひどく，食欲低下も見られたため，注入中

止した。しかしながら 1979 年 4 月の膀胱鏡所見で膀胱内の腫瘍は消失していた。その後患者来院せず，経過観察できなかったが，8 月に来院し，再び後壁に米粒大の腫瘍の再発を認めたため aclacinomycin A 300 μ g/ml＋dexamesazone 20 mg で膀胱内注入施行した。この時は，それほどの膀胱刺激症状は認めず 8 回注入し，腫瘍は消失した。

症例 4：63 歳男，1978 年 12 月無症候性血尿で初診し，大豆大の乳頭状腫瘍を左尿管口外側に発見された。1979 年 1 月より aclacinomycin A 300 μ g/ml を 8 回膀胱注し，腫瘍の縮小をみたため aclacinomycin A 500 μ g/ml でさらに 16 回注入し，小豆大まで腫瘍縮小した。その後 1979 年 5 月 TUR-Bt 施行した。

症例 5：65 歳男，1975 年 12 月左尿管口部に膀胱腫瘍初発し，膀胱部分切除施行している。その後 2 回腫瘍の異所性再発あり TUR-Bt 施行している。1979 年 3 月膀胱頸部に時に小豆大の乳頭状腫瘍を認めたため，aclacinomycin A 300 μ g/ml を 8 回膀胱注し腫瘍表面に壊死像を認めたので，さらに aclacinomycin A 500 μ g/ml を 8 回膀胱注した。しかしこの時，腫瘍の大きさ不変であり，TUR-Bt 施行した。

症例 6：65 歳男，1978 年 11 月初診し左尿管口外側に母指頭大の乳頭状腫瘍を発見された。痛風腎のため腎機能低下あり，血清カリウムが高値のため，温熱療法＋膀胱部放射線照射 4000 rad を施行し，腫瘍は小豆

大まで縮小した。しかし、その後2カ月間腫瘍の大きさが不変であったため、aclacinomycin A 300 μ g/ml を8回膀胱注し、腫瘍は完全に消失した。

症例7: 82歳男, 1977年12月に後壁に乳頭状腫瘍が多発しているのを発見され、TUR-Bt 施行し、切除不能の部分に対して温熱療法、続いて carboquone の治療注入を行ない腫瘍は消失した。その後 carboquone の予防注入で経過を観察していたが、1978年10月小豆大の乳頭状腫瘍5~6コが右後壁に再発しているのを発見された。carboquone による治療注入は無効であり、adriamycin による治療注入で、小豆大の腫瘍2コを残すまで、腫瘍の消失をみたが、残存腫瘍が増大してきたため、aclacinomycin A 300 μ g/ml で8回注入し、500 μ g/ml でさらに8回注入したところ再び腫瘍は小豆大まで縮小した。患者はその後、数カ月来院せず、脳卒中発作にて死亡した。

症例8: 77歳男, 1977年7月左尿管口付近の母指頭大の腫瘍で TUR-Bt を施行した。その後 adriamycin 2000 μ g/ml + polymixin B 5000 μ /ml で予防注入を行なって経過観察していたが、1979年9月左尿管口付近に、米粒大の乳頭状腫瘍2コ再発した。aclacinomycin A 300 μ g/ml を8回注入したところ、腫瘍は壊死様となったためさらに500 μ g/ml で12回、700 μ g/ml で4回注入し、腫瘍は完全に消失した。この症例では膀胱刺激症状は全く認めなかった。

症例9: 54歳男, 1975年9月右尿管口外側に小指頭大の乳頭状腫瘍初発し、TUR-Bt 施行した。その後5回異所性再発を繰り返しており、その内2回は mitomycin C の膀胱内注入で、腫瘍消失し、残り3回については、TUR-Bt を施行した。今回、1980年5月膀胱三角部に米粒大の腫瘍3コ再発し、aclacinomycin A 300 μ g/ml を8回注入し、腫瘍は完全に消失した。

考 察

膀胱腫瘍は泌尿器科領域では、最も多い、悪性腫瘍であり、TUR、膀胱部分切除などの膀胱保存的手術の後に高い頻度で再発することはよく知られている。

low grade, low stage の膀胱腫瘍の治療としては、1948年の Semple の podophilin に初まり⁹⁾、種々の抗癌剤による膀胱内注入療法が行なわれている。

anthracycline 系の新しい抗癌性抗生物質である aclacinomycin A は、anthracycline 系の他の抗癌性抗生物質である adriamycin, daunomycin に比べて、非常に低濃度で細胞内の RNA 合成を抑制するという特徴をもっている¹⁰⁾。また daunomycin に比べて細胞

内への吸収性が優れている⁷⁾。そのために、膀胱内注入に使用している従来の抗癌剤と違った効果が期待できるし、低濃度で膀胱内注入療法が可能であろうと考えられた。

aclacinomycin A による膀胱腫瘍に対する膀胱内注入の結果は、9例中6例に完全消失(著効)、2例に部分的縮小(有効)であった。腫瘍の数に関係なく小豆大以下の腫瘍7例中6例に著効を示した。

われわれの症例中には、心電図、肝機能、腎機能、末梢血液所見に、異常を示した症例はなかった。しかしながら、高井、広川らの報告にもあるように、問題点は、注入後の頻尿、排尿時痛などの膀胱刺激症状の発見である。われわれの症例では9例中3例に膀胱刺激症状が見られた。1例ではあまり激しいために注入中止となったが、この症例では dexamesazone 20 mg と混合して注入すると症状は軽減した。酸性側では細胞への吸収性が低下するために⁸⁾、尿 pH 7 以上の症例では、注入後尿を酸性化すると、膀胱刺激症状が軽減することも経験している。今後は膀胱刺激症状を軽減する点で、検討する余地があると思われる。しかし700 μ g/ml でも全く膀胱刺激症状をみない症例もあるために、低濃度より初めて順次濃度を上げていくのも1つの方法と思われる。

aclacinomycin A は他薬剤と違った作用様式をもつためか、adriamycin の注入で、反応しなかった1症例で、腫瘍の消失を経験している。また adriamycin 2000 μ g/ml で予防注入中に再発した症例でも、aclacinomycin A の注入により腫瘍の消失を見ている。同様に、carboquone の予防注入中に再発した症例でも腫瘍の消失をみている。このように他の薬剤で無効と思われる症例でも aclacinomycin A で腫瘍の消失が得られた。

膀胱内注入療法の薬剤として現在では thiotepa, mitomycin C, carboquone, adriamycin などが、おもに用いられており⁹⁻¹²⁾、その他 cloropactin XCB¹³⁾、actinomycin D, 5FU¹⁴⁾ mannitol myeleran¹⁵⁾、methotorexate¹⁵⁾、epodyl¹⁵⁾ などが試みられている。尾崎らの文献的集計では Thio-tepa については119例中、完全消失31.1%、有効39.5%、mitomycin C では151例中、完全消失47%、有効37.7%の結果を得ている¹²⁾。adriamycin については尾崎によると80例中、著効27.5%、有効43.7%である。carboquone については土田らは7例中完全消失2、有効2、小幡らは50例中、完全消失10%、縮小50%の結果である¹¹⁾。

われわれの aclacinomycin A については9例中6例の完全消失(著効)、2例の50%以上の縮小(有効)

であった。諸家により方法、対象が異なるため厳密な比較は困難と思われるが、小豆大以下の腫瘍では他薬剤と同等の効果をj得ていると思われた。また症例は少ないが、他薬剤で無効と思われる症例に効果があつたことを考えると、aclacinomycin A も含めた種々の薬剤の交替使用による治療は low grade, low stage の膀胱腫瘍の膀胱内注入療法の1つの方法であろうと思われる。

結 語

初発、再発の膀胱腫瘍の9症例に対して、aclacinomycin A 300 μ g/ml で膀胱内注入療法を試みた。その結果6例に完全消失(著効)、2例に部分的縮小(有効)、1例に無効の結果を得た。心電図、腎機能、肝機能、末梢血液所見には異常を認めなかったが、3例で膀胱刺激症状を示した。

文 献

- 1) Oki T, Matsuzawa Y, Yoshimoto A, Numata K, Kitamura I, Hori S, Takamatsu A, Umezawa H, Ishizuka M, Nagahama H, Suda H, Hamada M, Takeuchi T: New Antibiotics, Aclacinomycin A and B. J Antibiotics 28: 830~834, 1975
- 2) Oki T, Takeuchi T, Oka S, Umezawa H: New Anthracycline Antibiotic Aclacinomycin A: Recent Result in Cancer Research. Springer-Verlag, in press.
- 3) 廣川 勲: 膀胱腫瘍に対するアクラシ1マイシンAの膀胱内注入療法. 診療と新薬 16: 3049~3057, 1979
- 4) 高井修道・西村隆一・執印太郎・宮島栄治・近藤猪一郎・岩崎孝史・吉邑貞夫・福島修司: Aclacinomycin 膀胱内注入による膀胱腫瘍の治療. 新薬と臨床 29: 21~25, 1980
- 5) Semple JE: Papilloma of Bladder Treated with

- Podophylin. British Med J 1: 1235~1237, 1948
- 6) Yamaki H, Suzuki H, Nishimura T, Tanaka N: Mechanism of Action of Aclacinomycin A. J Antibiotics 31: 1149~1154, 1978
- 7) Egorin MJ, Clawson RE, Ross LA, Schlossberger NM, Bachur IR: Cellular Accumulation and Disposition of Aclacinomycin A. Cancer Res 39: 4439~4400, 1979
- 8) Oki T: Personal communication.
- 9) Veenema RJ, Dean Jr AL, Roberts M, Fingerhut B, Chowhury BK, Tarassoly H: Bladder Carcinoma Treated by Direct Instillation of Thio-tepa. J Urol 88: 60~63, 1962
- 10) 土田正義・熊谷郁太郎: 膀胱腫瘍に対するCarboquoneの膀胱内注入療法. 泌尿紀要 22: 263~272, 1976
- 11) 小幡浩司・瀬川昭夫・鈴木茂章・深津英捷・吉田和彦・浅野晴好・加藤次朗・岡直友: 膀胱腫瘍に対するCarboquoneの膀胱内注入療法. 泌尿紀要 22: 761~766, 1976
- 12) 尾崎雄治郎: 膀胱腫瘍に対するAdriamycinの膀胱内注入療法. 日泌尿会誌 68: 934~944, 1977
- 13) Russel M: Treatment of Papillary Tumor of Bladder with Clorpactin XCB: A Preliminary Report. J Urol 89: 188~191, 1963
- 14) Esquivel EL Jr, Mackenzie AR, Whitmore WR Jr: Treatment of Bladder Tumors by Instillation of Thio-tepa, Actinomycin D, or 5-Fluorouracil. Invest Urol 2: 381~386, 1965
- 15) Abbasian A, Wallace DM: Intracavitary Chemotherapy of Diffuse Non-infiltrating Papillary Carcinoma of the Bladder. J Urol 96: 461~465, 1966

(1981年1月28日受付)