

膀胱癌に対する Cisplatinum と Sodium Thiosulfate による2経路化学療法

東京医科歯科大学泌尿器科学教室（主任：大島博幸教授）

関根 英明・福井 巖・山田 拓己

五十嵐 一真・横川 正之

東京医科歯科大学放射線医学教室（主任：鈴木宗治教授）

吉田 哲雄

DOUBLE CHANNEL CHEMOTHERAPY WITH INTRA-ARTERIAL INFUSION OF DDP AND CONCURRENT INTRA-VEINUS INFUSION OF SODIUM THIOSULFATE (STS) FOR BLADDER CANCER

Hideaki SEKINE, Iwao FUKUI, Takumi YAMADA,
Kazumasa IGARASHI and Masayuki YOKOKAWA

From the Department of Urology Tokyo Medical and Dental University School of Medicine

(Director: Prof. H. Ohshima)

Tetsuo YOSIDA

From the Department of Radiology, Tokyo Medical and Dental University School of Medicine

(Director: Prof. S. Suzuki)

Ten patients with bladder cancer were treated with double channel chemotherapy which included intra-arterial infusion of DDP and concurrent intra-venous infusion of STS, a neutralizing agent against DDP. The method allows the administration of a relatively high dose of DDP to localized malignant tumors by protection from systemic cytotoxicity of DDP by STS. DDP in a dose of 100–150 mg/m² of body surface was infused either to the internal iliac artery at a portion close to the superior vesical artery or to the aortic bifurcation by the Seldinger technique over 30 minutes, and infusion of 20 g STS to the peripheral vein was simultaneously started and continued for 2–3 hours.

One patient achieved a complete response and 2 patients achieved a partial response. The response rate was 30%. Histopathologically, 4 out of 8 patients showed an effect of 2 grades or more by Oboshi-Shimosato's criteria. Invasive or hypervascular tumors seem to be more responsive to the present treatment than superficial or hypovascular ones. Side effects were relatively mild inspite of a large dose of DDP. It should be noted that concurrent STS infusion efficiently counteracts the renal toxicity of DDP.

Key words: Bladder cancer, Cisplatinum, Sodium thiosulfate, Arterial infusion, Double channel chemotherapy

はじめに

Cisplatinum (DDP) の出現以来、その膀胱癌に対する有効性が注目され、本剤を主体とした種々の化

学療法がおこなわれている。その多くは、静脈内投与による多剤併用化学療法であるが、進行性膀胱癌においては現在までにある程度の成果が得られている¹⁾ いっぽう、膀胱の原発巣に対しては動脈内投与法（動

注療法)も少なからず試みられており、症例によっては有効性が高いという報告もみられる²⁾。

動注療法は、腫瘍の支配動脈に大量・高濃度の薬剤を選択的に注入できることから、dose dependent な性格が強い DDP に適した方法といえるが、DDP の大量投与のさいには副作用としての腎毒性が問題となる。最近われわれは、馬場らの提唱した、DDP の栄養動脈内投与と同時に DDP の中和剤である sodium thiosulfate (STS) を末梢静脈より投与して副作用の軽減をはかる、いわゆる 2 経路化学療法を膀胱癌患者 10 例に対して施行したので、その結果について報告する。

対象と方法

対象は膀胱癌患者 10 例である (Table 1)。表在癌、浸潤癌共におのおの 5 例であるが、表在癌は、いずれも膀胱粘膜全体に多発したもの、もしくは再発頻発例である。本来ならば膀胱全摘除術の適応であるが、患者が高年齢であったり、あるいは患者の拒否により手術を断念した症例である。年齢分布は 38 歳から 85 歳で

Table 1. 対象患者

患者数		10
平均年齢		66
男:女		7:3
Stage	≤ T1	5
	≥ T2	5
Grade	1	3
	2	2
	3	5

平均 66 歳であるが、このうち 75 歳以上の高齢者が 5 人含まれている。病理組織学的には、1 例の尿膜管癌 (症例 9, 腺癌) を除いてすべて移行上皮癌であった。症例ごとの腫瘍の浸潤度と組織学的異型度を Table 2 に示す。

方法は、Seldinger 法で内腸骨動脈にカテーテルを挿入し、体表面積 1 平方メートルあたり 100~150 mg の DDP を約 30 分間かけて注入した。DDP の動注開始と同時に、STS の末梢静脈への投与を開始し、総量 20 g を 2~3 時間で注入した。

動脈注入に際しては、カテーテルの先端は可能な限り上膀胱動脈の近くに位置するよう努めた。しかし、動脈硬化による動脈の屈曲が強くカテーテルの挿入が困難な症例では、カテーテルの先端を大動脈分岐部の直上に置き、両側の股動脈を 20~30 秒ごとに間歇的に圧迫しながら注入をおこなった。これはもちろん、薬剤が内腸骨動脈のみに流入するよう意図したものである。

DDP 投与前後を通じて mannitol を加えた lactec linger 液 2000 ml を投与し利尿をはかった。さらに、DDP による嘔気・嘔吐に対しては、DDP 投与直前に methyl prednisolone 125 mg~250 mg の静脈内投与をおこない、domperidone の静脈内投与も適宜併用した。

効果判定は、小山・斎藤班の癌化学療法判定基準³⁾に準じて、DDP 投与後 7~10 日目に内視鏡、膀胱造影、CT などによっておこなった。また、10 例中 8 例では DDP 投与後 2 週間目に手術または腫瘍の試験切除を施行し、大星・下里の判定基準⁴⁾に従い病理組織学的効果判定をおこなった。症例 2 では腫瘍内 platinum 濃度を測定した。

Table 2. DDP と STS による 2 経路化学療法の結果

症例	年齢	性	病理所見	Vascularity	DDP 量	効果判定	組織学的効果
1	83	男	T1G1	hyper	200mg	MR	IIA
2	82	女	TaG1	hypo	150	PR	I
3	45	男	T1G2	hypo	150	NC	I
4	75	男	T1G3	hypo	200×2	MR	I
5	62	男	TaG1	hypo	160	NC	I
6	50	男	T2G2	hyper	200	PR	IIA
7	85	男	T3G3	hyper	200×3	CR	IIB
8	65	女	T3G3	hypo	150	NC	--
9	38	女	T4G2	hyper	200	MR	IIB
10	79	男	T4G3	hyper	200	NC	--

Table 3. DDP と STS による2経路化学療法の副作用

	g r a d e	1	2	3	10	10
●嘔気・嘔吐	2	3	5	10	10	10
●肝障害 (LDH, GOT, GPTの上昇)					4	10
●腎機能障害 (血清クレアチニンの $\geq 25\%$ 上昇)					1	10
●白血球減少 ($\leq 4,000$)					0	10
●血小板減少 ($\leq 100,000$)					0	10

結 果

治療成績を Table 2 に示す。膀胱癌患者10例中 CR 1例, PR 2例, MR 3例, NC 4例で, response rate (CR+PR) は30%であった。いっぽう, 病理組織学的効果判定では, 所見のあきらかな8例中4例 (50%) に大星・下里の判定基準による grade II 以上の効果が認められた。腫瘍の浸潤度別にみると, 表在癌 (症例1~5) より浸潤癌 (症例6~10) により高い組織学的効果が認められた。また, 血管造影像所見からみると, 腫瘍血管が乏しい (hypovascular) もより豊富 (hypervascular) な例に, より高い効果が認められる傾向であった。

DDP の腫瘍内濃度に関しては, 症例2において, DDP 注入後11日目の腫瘍内 platinum 濃度は 1.93 mcg/g であった。これは, DDP の動脈内投与後あるいは静脈内投与後の末梢血中 platinum 濃度曲線⁵⁾ からみて比較的高い値であり, Jacobs ら⁶⁾ も報告しているように, 動脈内に投与された DDP は膀胱癌組織に比較的高濃度で取り込まれるものと考えられた。

副作用に関しては, Table 3 に示すごとくである。嘔気・嘔吐は必発であり, 鎮吐剤を必要とする高度なものは約半数にみられた。肝障害が4例, 腎機能障害

が1例にみられたが, すべて可逆的で重篤なものはない。骨髄抑制は今回の検討では認められなかった。

STS の併用効果をみるために, とくに腎機能に注目して, DDP 投与前後の血清クレアチニン値の変動をみてみると Fig. 1 のごとくで, もともと腎機能が悪かった1例に一時的に220%の上昇をみた以外は, 問題となる腎機能障害は認められなかった。

つぎに代表的症例を呈示する。

症例Ⅰ (症例番号7), 85歳男, TCC G3, pT_{3b}

1982年11月8日, 膀胱頂部の小豆大の非乳頭状腫瘍に対し TUR をおこなった。組織所見は移行上皮癌, grade 3, pT₁ であった。5カ月後, 同部位に浸潤傾向の強い非乳頭状癌の再発を認めた。本例は, 糖尿病を合併していることおよび85歳の高齢であることから, 膀胱全摘除術の適応はないと判断し DDP と STS による2経路化学療法を施行した。血管造影にて動脈硬化が高度であったので, 大動脈分岐部の直上にカテーテルの先端を置き, 両側の股動脈を間歇的に圧迫しながら DDP を200 mg 注入した。動脈内投与後14日目に膀胱部分切除術を施行した。Fig. 2 は2経路化学療法前後の組織像を比較したものである。DDP 投与後14日目のものでは癌巣の破壊が高度で grade II B と判定した。この症例は治療5カ月目に局所再発をきたしたが, 同様の化学療法をさらに2回施行し CR が得られた (Fig. 3)。本例は, 3回目以後はとくに治療していないが, さらに9カ月経過した現在も再発は認めていない。副作用は, 3回とも治療当日に中等度の嘔気・嘔吐がみられたのみであった。

症例Ⅱ (症例番号6), 50歳男, TCC G3, pT₂

初診時, 膀胱三角部左側に鶏卵大の乳頭状腫瘍を認めた。試験切除した腫瘍組織の病理所見は移行上皮癌, grade 2, pT₂ であった。random biopsy は陰性で腫瘍は単発であったので, 膀胱保存の可能性も考え, まず DDP と STS による2経路化学療法をお

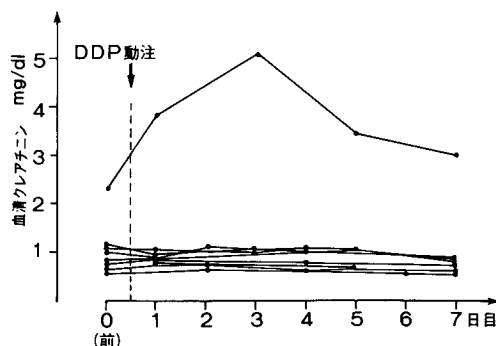


Fig. 1. 2経路化学療法後の血清クレアチニンの推移

こなった。左右の内腸骨動脈の、上膀胱動脈直上から DDP を 100 mg ずつ計 200 mg 注入した。Fig. 4 は治療前と治療後 7 日目の膀胱二重造影像であるが、腫瘍の縮小率は 50% で PR と判定した。治療後 14 日目に TUR を施行した。Fig. 5 は治療前と治療後 14 日目の組織像であるが、後者では組織構築の乱れと癌

細胞の変性が高度で、grade II A と判定した。副作用は、治療当日に軽度の嘔気・嘔吐と GOT, GPT の一過性上昇がみられたのみであった。本例は、TUR 後 6 カ月目に左尿管下端部約 4 cm にわたってビロード状の腫瘍再発をきたし、左腎尿管全摘除術をおこなったが、2 経路化学療法後 1 年 10 カ月の現在、膀胱内再発は認めていない。

考 察

DDP は膀胱癌に対して比較的有效性の高い化学療法剤であるが、通常の投与量では完全寛解に至る症例はきわめて少ない。本剤は dose-dependency の強い薬剤と考えられるため大量投与が望まれるが、大量投与時には副作用としてとくに腎毒性が問題となる。STS に DDP の中和作用があることから、石沢ら⁷⁾は両者を併用した 2 経路化学療法を提唱した。馬場ら⁸⁾は、この 2 経路化学療法をラット肝転移癌に施行して良好な成績が得られたことを報告している。さらに鷺山ら⁹⁾は、ラット肝細胞癌をラット膀胱壁に移植した実験モデルに対し DDP と STS による 2 経路化学療法をおこない、優れた抗腫瘍効果を認め、また腎障害を全完に防止しえたとしている。そこで、この 2 経路化学療法を 10 例の膀胱癌患者に臨床応用し、その結果を報告した。

小山・斎藤班による効果判定基準によると、10 例中 CR 1 例、PR 2 例で response rate (CR+PR) は 30% となり、それほど良好な結果ではなかったが、これは blood supply の少ない hypovascular な表

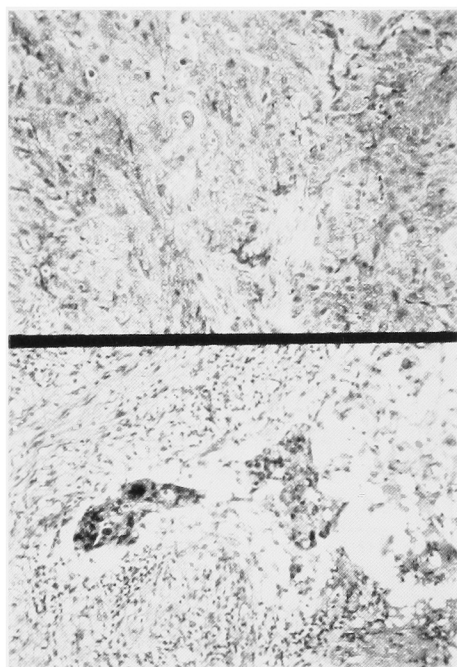


Fig. 2. 症例 I. 組織像の変化
(上：治療前，下：治療後)

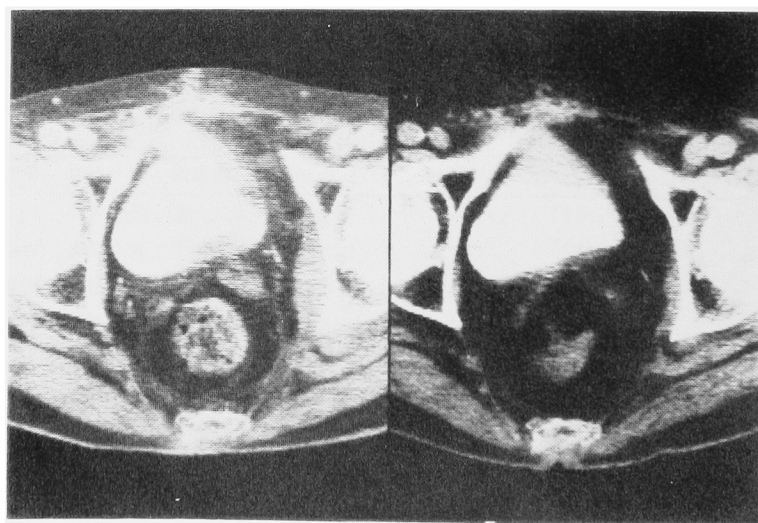


Fig. 3. 症例 I. CT 像の変化
(左：治療前，右：治療 2 コース後)

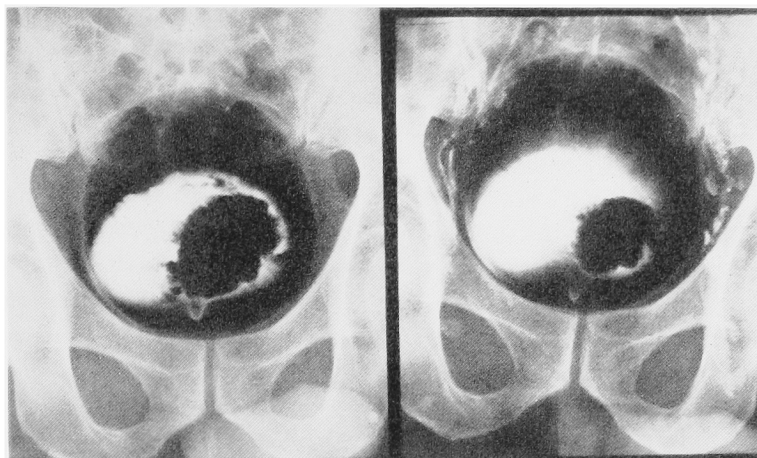


Fig. 4. 症例Ⅱ．膀胱二重造影像の変化
(左：治療前，右：治療後)

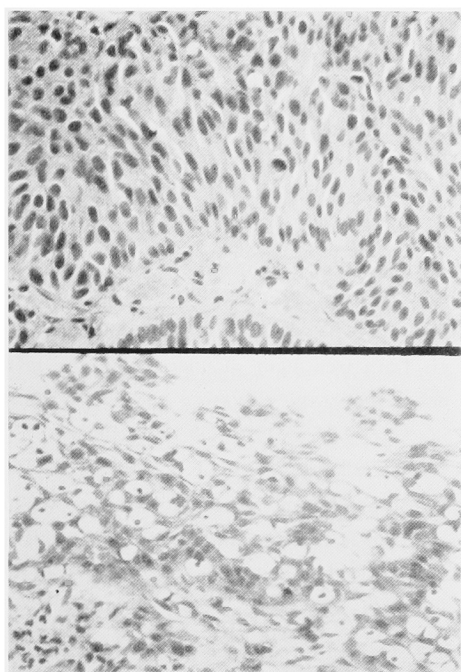


Fig. 5. 症例Ⅱ．組織像の変化
(上：治療前，下：治療後)

在性腫瘍が多くを占めたことも一因であろう。適応症例の選択には一考を要してもよいと思われる。

2経路化学療法の施行回数に関しては、3回施行したものが1例、2回施行したものが1例で、他はすべて1回のみの投与であった。Stewartら¹⁰⁾は、手術不能の浸潤性膀胱癌患者4例に対してDDP 50～75 mg/m²の単独動脈内投与を計5～6回施行し、全例に良好な結果が得られたとしている。われわれの場合

も、CRとなった1例は計3回の投与をおこなったものであることから、投与回数を2回以上にふやせば、さらに優れた効果がえられるものと期待される。

STSの作用機序に関してはいまだすべてがはっきりしてはいないが、DDPと反応して $\text{Pt}[(\text{S}_2\text{O}_3)_4]^{6-}$ が生成されるためであろうと推測されている⁸⁾。Howellら¹¹⁾によると、STSの血中からのクリアランスは非常に早く、すみやかに血中より消失する。いっぽう、STSは腎で濃縮され高濃度となるためにDDPと反応しやすく、DDPの腎毒性軽減に有効であり、しかもSTSの血中濃度は相対的に低く保たれるので、同時に投与されたDDPの抗腫瘍効果も保たれるであろうとしている。また、STSの投与効果はDDPが細胞内に取り込まれる以前、すなわちDDP投与後約1時間以内に限られるとされているので、DDPの動脈内投与後短時間のうちにSTSを投与する必要があると思われる。つぎに、STSのdoseに関してHowellらは、*in vitro*ではモル比にしてDDPの約40倍のSTSはDDPの毒性をほぼ100%おさえ、いっぽう*in vivo*では、DDPの約80倍以上のSTSが必要であったとしている。鷺山らは、モル比にしてDDPの200倍のSTSを2回に分けて投与した結果、腎毒性の発現を完全に防止し、しかも優れた抗腫瘍効果がえられたと報告している。われわれの場合も、はじめの臨床経験であったことと対象者に高齢者が多かったことから、安全性を十分に考慮してDDPの約200倍のSTSを投与した。今回のSTS投与効果についてみてみると、骨髄抑制と腎毒性の予防効果に関しては満足すべきものであり、とくに、腎毒性の軽減化に有効であると思われた。いっぽう、他の報告に

もみられるように¹²⁾, 嘔気・嘔吐に関しては効果が少ないように思われた。

DDP の動脈内注入法については, 今回は単に Seldinger 法にて, 膀胱動脈の近接部よりあるいは大動脈分岐部の直上より注入をおこなったが, DDP の腫瘍内濃度をさらに高めるには, カフ付血管カテーテルを用いて内腸骨動脈を阻血しながら注入をおこなう BOAI 法 (balloon occluded arterial infusion) のほうが理想的と思われ, 現在症例を重ね検討中である。

また, この 2 経路化学療法に他の抗癌剤を組み合わせた多剤併用動注療法, あるいは温熱療法との組み合わせ⁶⁾なども今後試みられてよいものと思われる。

ま と め

DDP (100~150 mg/m²) の動脈内投与と同時に, その中和剤である STS (20 g/body) を末梢静脈内に投与する 2 経路化学療法を 10 例の膀胱癌患者に対して施行した。効果判定は, CR 1 例, PR 2 例, MR 3 例, NC 4 例で response rate は 30% であった。病理組織学的検索をおこないえた 8 例中 4 例に大星下里の判定基準による grade II 以上の効果が認められた。本療法は, 浸潤性でしかも hyper-vascular な膀胱癌に比較的有效と考えられた。副作用は, DDP の大量投与の割に軽微で, 肝障害 4 例, 腎障害 1 例を認めたがすべて可逆性であった。STS の併用効果はとくに腎障害の軽減化にあるものと思われた。

稿を終えるにあたり御指導と御校閲を頂いた大島博幸教授に深謝いたします。なお, 本論文の要旨は, 第 21 回日本癌治療学会および第 11 回尿路悪性腫瘍研究会において発表した。

文 献

- 1) 関根英明・福井 巖・山田拓巳・竹内信一・立花祐一・横川正之 進行性尿路上皮癌に対する BVP 療法. 泌尿紀要 30: 1095~1099, 1984
- 2) Wallace S, Chuang VP, Samuels M and Johnson D: Transcatheter intraarterial infusion of chemotherapy in advanced bladder cancer. Cancer 49: 640, 1982
- 3) 小山善之・斎藤達雄 がん化学療法の臨床効果判定基準, 昭和 52, 53, 54 年度厚生省がん助成金による研究報告.
- 4) Shimosato Y, Oboshi S and Baba K: Histological evaluation of effects of radiotherapy and chemotherapy for carcinomas. Jap J Clin Oncol 1: 19~35, 1971
- 5) 堀内正敏・犬山征夫・甲能直行・増野精二・藤井正人 Cis-dichlorodiammineplatinum (II) の体内動態. 癌と化学療法 9: 632~637, 1982
- 6) Jacobs SC, Mccellan SL, Maher C and Lawson RK: Pre-cystectomy intraarterial Cis-diamminedichloroplatinum II with local bladder hyperthermia for bladder cancer. J Urol 131: 473~476, 1984
- 7) Ishizawa M, Taniguchi S and Baba T: Protection by Sodiumthiosulphate and thiourea against lethal toxicity of cis-diamminedichloroplatinum (II) in bacteria and mice. Jap J Pharmacol 31: 883~889, 1981
- 8) 馬場恒男: 選択的癌化学療法の二三の工夫. 第 29 回日本化学療法学会総会記事. 49, 1981
- 9) 鷺山和幸・魚住二郎・馬場恒夫: Cis-diamminedichloroplatinum (II) とその拮抗剤 Sodium thiosulphate の組合わせを用いた 2 経路注入法によるラット膀胱腫瘍の化学療法. 日泌尿会誌 73: 287~293, 1982
- 10) Stewart DJ, Futter N, Maroun JA, Murphy P, McKay D and Rasuli P: Intraarterial cisplatin treatment of unresectable or medically inoperable invasive carcinoma of the bladder. J Urol 131: 258~261, 1984
- 11) Howell SB and Taetle R: Effect of sodium thiosulphate on cis-dichlorodiammineplatinum (II) toxicity and antitumor activity in L 1210 leukemia. Cancer Treat Rep 64: 611~616, 1980
- 12) 木場文男・辻 秀男・安部良二・麻生 幸・宮崎総一郎・白坂千秋・竹内義彦・有永信哉・和田哲哉・内田一郎・秋吉 毅・馬場恒男 肝癌 (原発性および転移性) に対する 2 経路注入式動注化学療法の試み. 癌と化学療法 10: 1684~1690, 1983

(1985 年 4 月 30 日受付)