

進行膀胱癌に対する Adriamycin の選択的 動脈内注入療法を検討

近畿大学医学部泌尿器科学教室（主任：栗田 孝教授）

井口 正典・永井 信夫・松浦 健・金子 茂男

郡 健二郎・南 光二・門脇 照雄

秋山 隆弘・八竹 直・栗田 孝

CLINICAL TRIALS OF THE SELECTIVE INTRA-ARTERIAL INFUSION OF ADRIAMYCIN TO THE ADVANCED CARCINOMA OF THE URINARY BLADDER

Masanori IGUCHI, Nobuo NAGAI, Takeshi MATSUURA, Shigeo KANEKO,

Kenjiro KOHRI, Koji MINAMI, Teruo KADOWAKI,

Takahiro AKIYAMA, Sunao YACHIKU and Takashi KURITA

From the Department of Urology, Kinki University School of Medicine

(Director: Prof. T. Kurita)

For the purpose of the radical treatment of the advanced bladder carcinoma, inoperable nine patients were treated by the selective intra-arterial infusion of adriamycin combined with TUR-Bt.

Infusion catheter was inserted surgically into the bilateral internal iliac artery.

The basic dosage was 10~30 mg/day for 3 days. Three patients received two cycles of the dosage.

Of the seven evaluable cases, tumor disappeared histologically in two cases, reduced in four cases when judged from some urological examinations and not reduced in one cases.

Side effects of the agent were bone marrow suppression, alopecia, general fatigue, anorexia, fever, mucositis, polyuria and local induration with ulceration in our cases.

We thought that selective intra-arterial infusion of the proper dosage of adriamycin was the effective treatment to the advanced carcinoma of the urinary bladder.

膀胱癌に対する根治的治療としては、現状では手術的療法にまさるものではなく、その主役をなすものとして、とくに悪性度、浸潤度の高い症例においては膀胱全摘除術（以後膀胱全摘と略す）および尿路変更術が一般におこなわれている。しかしながら臨床上年齢、全身状態などの問題点からこの根治療法がすべての症例に対しておこなわれているとはいいがたく、尿路変更術のみをおこない術前後のレントゲン照射をおこなったり、また抗癌剤の全身的投与がおこなわれたりする症例も決して少なくなく、膀胱全摘にかわる根治的治療となりえていないのが現状である。

われわれは現在まで生検、膀胱二重造影、骨盤部血管造影、超音波診断および膀胱鏡所見などにより、膀

胱全摘の適応と考えられる症例（T₂~T₃）に対して膀胱尿道全摘除術および回盲部導管造設術を原則として施行してきたが、症例を重ねるうち膀胱全摘の適応であるにもかかわらず、高齢による一般状態の不良、重篤な合併症また患者の宗教的問題などにより根治的手術不能例に遭遇した。そこでこのような症例に対し、根治的治療を目的として抗癌剤の選択的動脈内注入療法（以後選択的動注療法と略す）をおこない2~3の知見を得たので報告する。

対象ならびに方法

症例は60歳から81歳の9症例（平均年齢74.6歳）であり、根治的手術の適応とならなかった理由は Table

1のごとくである。すなわち9症例中7例は高齢による一般状態の不良と肺機能障害のために、また症例7は信仰上の理由で輸血を拒否されたため、やむなく本法を選択したものである。症例9は全身衰弱の上に術前の諸検査ですでに腫瘍の膀胱外浸潤が確認されたため本法を選択したものである。

手術術式

原則として腰椎麻酔または硬膜外麻酔下に下腹部正中切開をおき、経腹膜外的に内外腸骨動脈分岐部に達し、内腸骨動脈を可及的中枢側で結紮する。また上殿動脈を結紮し、閉鎖動脈の確認できる症例ではこれも結紮する。次いで内腸骨動脈に小切開をおき、そこよりアーガイル・メディカット・カテーテル(14G)を挿入し、先端を上膀胱動脈分岐部付近におき、挿入部を5-0 ナイロン糸にて縫合しカテーテルを固定する。

両側に同様の操作をおこなった後カテーテルより造影し、造影剤が膀胱部に十分達していることを確認する (Fig. 1)。

以上の操作はほぼ1時間で完了する。この操作にひきつづき、TUR-Btや回腸導管造設術、また症例により所属リンパ節の生検をおこなった。なお回腸導管造設術は術前腫瘍により尿管口の確認ができず、またIVPで水腎、水尿管の認められた症例に対しておこない、同時にTU-biopsyをおこなった。また術前上部尿路に異常を認めない症例に対しては生検をかねてTUR-Btをおこない、切除不能で残存した腫瘍は抗癌剤の効果判定に利用することにした。

抗癌剤は adriamycin (Adriacin®) (以後 ADM と略す) を使用し、infusion pump (Harvard Apparatus Compact Infusion Pump, Model 975) を用い生理的食塩水を持続注入し、間欠的に ADM を1日量10～

Table 1. 根治的手術の適応とならなかった理由

尿路変更非施行群

症例 1	Y. I.	81歳	女	低蛋白血症, 貧血, 肺機能障害
7	K. M.	74歳	男	宗教上の問題 (輸血拒否)
8	Y. N.	76歳	男	肺機能障害

尿路変更 (回腸導管) 施行群

症例 2	R. Y.	80歳	男	肺機能障害
3	S. T.	76歳	女	貧血, 膀胱部分切除術および放射線治療の既往症
4	M. N.	71歳	男	重篤な気管支喘息
5	S. U.	73歳	男	貧血, 低蛋白血症, 肺機能障害
6	Y. N.	80歳	男	貧血, 低蛋白血症, 肺機能障害
9	M. Y.	60歳	男	膀胱外浸潤, 貧血, 低蛋白血症



Fig. 1. 術中留置カテーテルによる内腸骨動脈造影 (症例4)

30 mg を原則として3日間動脈内注入をおこない、1週間の休薬の後副作用出現の有無を確認し再びADMの注入をおこなった。注入方法はADMの1日投与量を生理的食塩水100 mlに溶解し約3.5時間で注入した。

結 果

各症例のADM総投与量は45~180 mg (平均87.5 mg)であり、投与期間は1クールが4例、2クールが3例、2クール目を投与中にカテーテルの閉塞により中止したものが2例である。投与中止の理由としては、

副作用の出現または無効との判断により能動的に投与を中止したものは3例であり、4例は注入液の交換の忘れなどのミスまたは自然閉塞によりカテーテルが閉塞したものである (Table 2)。

治療効果に関して術後早期に死亡した2例を除く7例でみると、症例9を除く6例に超音波診断、膀胱鏡検査などにより腫瘍の縮小、消失または尿細胞診の陰性化 (症例8) をみた (Table 3)。

副作用はTable 4に示すごとくであり、脱毛はほぼ全例に認められ、また白血球減少は総投与量が60 mgをこえる症例全例に認められた。その他の副作用は投

Table 2. Adriacin の投与方法

総投与量	投与方法および投与期間 (中止の理由)	併用療法
尿路変更非施行群		
症例 1 90mg	30, 30, 30 (閉塞)	TUR-Bt
7 150mg	20, 20, 20←7日間→30, 30, 30(副作用)	TUR-Bt
8 30mg	10, 10, 10 (閉塞)	Lineac 5,000R
尿路変更 (回腸導管) 施行群		
症例 2 180mg	30, 30, 30←4日間→30, 30, 30(副作用)	(-)
3 90mg	30, 30, 30 (死亡)	(-)
4 90mg	30, 30, 30 (死亡)	(-)
5 52.5mg	15, 10, 10←7日間→15, 2.5 (閉塞)	Lineac 6,000R
6 45mg	10, 10, 10←7日間→10, 5 (閉塞)	Lineac 5,000R
9 60mg	10, 10, 10←7日間→10, 10, 10(無効)	OK-432 MMC 10 mg

Table 3. 治療効果および予後

尿路変更非施行群		
症例 1 (grade 3)	術後 21 日	腫瘍縮小 (膀胱鏡)
	4 カ月	消失 (生検)
	13 カ月	消失 (膀胱鏡)
7 (grade 3)	術後 30 日	腫瘍縮小 (膀胱鏡)
	2 カ月	消失 (剖検)
8 (ca in situ)	術後 50 日	尿細胞診陰性化
尿路変更 (回腸導管) 施行群		
症例 2 (grade ?)	術後 35 日	腫瘍縮小 (膀胱造影)
	55 日	死亡 (下血)
3 (grade 2)	術後 5 日	死亡 (創部出血)
4 (grade 2)	術後 7 日	死亡 (誤嚥)
5 (grade 2)	術後 23 日	腫瘍縮小 (超音波, 膀胱鏡)
	6 カ月	変化なし (超音波, 膀胱鏡)
6 (grade 2)	術後 30 日	腫瘍縮小 (超音波, 膀胱鏡)
	5 カ月	変化なし (膀胱鏡)
9 (grade 3)	術後 55 日	腫瘍変化なし (膀胱二重造影)

Table 4. 副作用

症 例	尿路変更非施行群			尿路変更（回腸導管）施行群					
	1	7	8	2	3	4	5	6	9
総投与量 (mg)	90	150	30	180	90	90	52.5	45	60
脱 血 球 減 少	+	+		+		+	?	?	+
貧 血	+	+		+	?	+		±	+
食 欲 不 振		+		+		+			
全 身 倦 怠	+	+		+		+			
発 熱	±	+		+		+			
頻 尿		+		+	+	+			
粘 膜 炎		+		+			±		
下 痢		+		+					
多 尿		+					+		
局所硬結, 壊死, 潰瘍化	+			+					

与量に比例して増加しており、総投与量が150 mg をこえる2症例では、文献的に列記されているほぼすべての副作用が出現した。9例中2例に局所の硬結、潰瘍形成が認められ、また9例中2例に一過性の多尿が出現した。

9症例中4症例が死亡しているが、これらのうち症例3は術後動注カテーテル挿入部よりの出血による出血死、症例4は誤嚥による窒息死、症例7は貧血（輸血拒否）により肺水腫にて死亡した症例であり、症例2のみがADMの副作用とくにmucositisによる下血により死亡した症例と考えられる。

次いで治療効果の認められた代表的な2症例を供覧する。

症例1：Y. I. 80歳，女性，体重54 kg.

主訴：排尿痛。

術前検査異常成績：total protein 4.4 g/dl, albumin 2.7 g/dl. 検血；RBC $363 \times 10^4/\text{mm}^3$, Hb 10.8 g/dl, Ht 32%. 肺機能検査；拘束性障害。尿細胞診 V, V, IV 度。IVP で上部尿路に異常を認めないが、膀胱二重造影および膀胱鏡検査にて3個以上の腫瘍を認め、clinical stage はT₂と診断した。

以上の検査成績より膀胱全摘術はおこなわず、両側内腸骨動脈内カニューレションおよびTUR-Btを施行した。組織学的には移行上皮癌 grade 3 であった。術後ADM 30 mg/day を3日間選択的動注をおこなった。1クール終了後の休業期間中にカテーテルの閉塞をきたしたため注入を中止した。動注後白血球減少傾向が認められ、術後第10病日には $1,600/\text{mm}^3$ まで低下したが、輸血により回復した。また術後5日目頃より左殿部に発赤、疼痛、硬結を生じたが保存的治療

により軽快した。術後3週間目の尿細胞診は陰性化しており、また同時期の膀胱鏡検査でもTURで切除不能であった腫瘍の大部分は縮小、消失し、術前確認しえなかった両側尿管口も確認しえた。術後16カ月を経た現在、膀胱鏡的に腫瘍は全く認められず、また尿細胞診も陰性化したままである。

症例2：Y. N. 80歳，男性，体重61 kg.

主訴：血尿

術前検査異常成績：total protein 5.0 g/dl, albumin 3.3 g/dl, BUN 27 mg/dl, creatinine 1.8 mg/dl. 検血；RBC $344 \times 10^4/\text{mm}^3$, Hb 10.7 g/dl, Ht 29.9%. 肺機能検査；呼出障害。尿細胞診 IV, IV, IIIB 度。IVP で右腎からの排泄は正常であるが、左水腎症を認める。膀胱鏡検査にて膀胱は腫瘍で満され、尿管口は確認できない。膀胱二重造影および超音波診断にて膀胱壁は不整で、腫瘍の膀胱壁への浸潤が疑われ臨床診断はT₂であった。以上の所見より1977年5月23日膀胱全摘術はおこなわず、前述の手術々式に従い両側内腸骨動脈内カニューレション、回腸導管造設術およびTU-biopsyをおこなった。組織学的所見は移行上皮癌 grade 2 であった。術後ADM 10 mg/day 3日間投与を1クールとし3クール予定していたが、2クール目のADM注入時カテーテルの閉塞をきたしたため、Lineac 5,000 R を照射した。Lineac 照射前の膀胱鏡検査および超音波検査で腫瘍は著明な縮小をきたしていた (Fig. 2)。副作用としては軽度の貧血を認めたのみで対症療法にて軽快した。退院後外来で経過を観察していたが、その後腫瘍に縮小傾向が認められないため、1978年1月20日残存腫瘍に対してTUR-Btをおこなった。組織学的には、選択的動注時の生検像と何

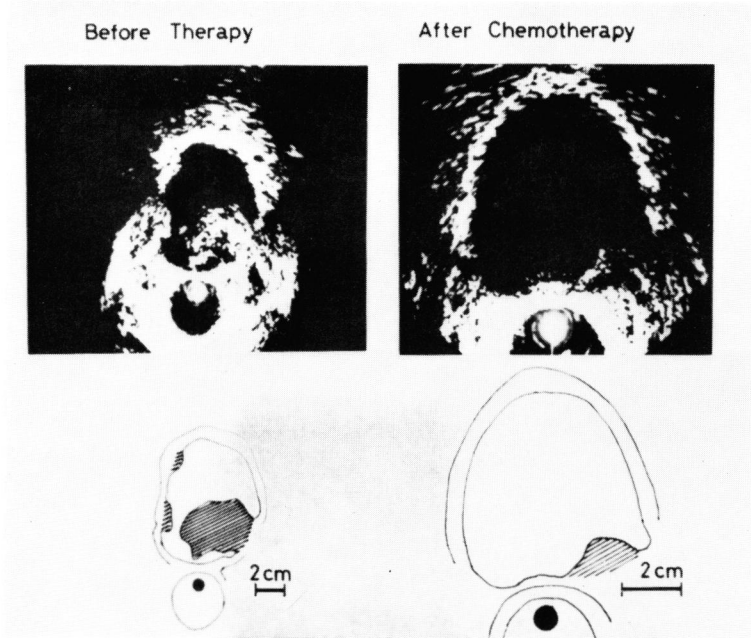


Fig. 2. 治療前後の経直腸の超音波断層像（症例6）

ら変化をしめさなかった。

考 察

近年の各種抗癌剤の開発とともに、種々の投与法が考案され、数多くの報告が認められている。膀胱癌の化学療法としては、全身的な投与と膀胱内注入療法が代表的である。前者は主に術前後の併用療法、または手術不能と考えられる末期進行癌症例に対して自覚症状の改善や疼痛緩和の目的に用いられており、また後者は浸潤度の低いと考えられる膀胱癌に対して直接の作用を期待する目的や、他の膀胱保存手術後の再発予防を目的としておこなわれている。しかしながら現在広くおこなわれている膀胱癌に対する化学療法は、すべての膀胱癌症例に対して適応となるものではなく、根治的治療の面よりみれば、とくに浸潤度、悪性度の高い症例においては、手術的療法がまず第1に考えられるべき治療法であり、遺憾ながら化学療法はその補助的治療として有効性が認められているにすぎない。

われわれは現在まで膀胱癌症例に対し、手術的療法（TUR-Bt, 膀胱全摘+尿路変更術）を積極的におこなってきたが、症例をかさねるにしたがい、膀胱全摘の適応（ $T_2 \sim T_3$ ）であるにもかかわらず、高齢による一般状態の不良、重篤な合併症、また患者自身の宗教的問題などにより根治手術の不能例に遭遇した。そこでこれらの症例に対し、抗癌剤を選択的に局所動脈内に注入することにより膀胱癌に対して根治的治療を試み、

補助的治療として手術的療法（TUR-Bt, 尿路変更術）および放射線治療を併用してみた。抗癌剤はADMを使用した。

ADMは1967年 Farmitalia 社にて *Streptomyces peucetius* var. *caesius* の培養濾液より単離された抗腫瘍性抗生物質（一般名 doxorubicin-hydrochloride）であり臨床的には急性白血病、肺癌などに対し有効性が認められている。

膀胱癌に対する治療効果としては Carter and Wasserman (1975)¹⁾ は、泌尿系腫瘍に対する化学療法の review の中で膀胱癌に対して ADM が87例中30例（35%）に有効であり、5-FU やマイトマイシン C をしのぐ成績を得たと報告している。しかし彼らの報告は治療による腫瘍の縮小率が25%以上のものを有効と考えた場合であり、縮小率が50%以上のものを有効と考えた場合には Rauscher (1975)²⁾ は120例中26例（22%）に、また Yagoda et al. (1977)³⁾ は35例中5例（14%）にのみ有効であったと報告しており、決して十分な治療効果をあげているとは考えにくい。しかしこれらの報告例の多くがすでに転移を有する症例で判定されており、また ADM の総投与量、投与法、投与期間も一律でなく、これらのデータから ADM の膀胱癌に対する効果を言及することは早計と考えられる。

根岸と高平 (1973)⁴⁾ は、adriamycin- 3H (G) を使用してラットにおける ADM の生体内動態を検討した結

果、静注2分後には40%が、また10分後には90%が血中より消失し、肝、腎、脾、肺などの組織内に急速にとりこまれることを証明した。また藤田(1971)⁹⁾は、bioassay法を用いた各種抗癌剤の体内分布の研究において、ADMの投与直後より生ずる血中濃度の著明な下降および組織内濃度の高値長時間持続は、薬剤が組織内で急速かつ強力に吸着される一方、組織内で不活性化などの代謝をうけ難いことを示唆していると述べ、また各種抗癌剤の中でADMが最も組織との吸着力が強く、また腫瘍細胞への薬剤の吸着率は正常組織よりもはるかに高いことを証明した。

以上のADMの薬理学的特徴をより生かす目的からも、また副作用を軽減するうえからも、選択的動注療法はADM使用におけるより合目的投与法と考えられた。すなわちADMを選択的に局所動脈内へ注入することにより、より腫瘍組織内へのADM吸着率を高め、ADMの抗癌作用による根治的效果と副作用の軽減を期待した訳である。

ADMの投与法については、全身的投与法として従来 Bonadonna ら(1972)⁶⁾の投与法が広く利用されていたが、近年

- 1) intermittent one of either 20~30 mg/m²/day for 3 days
- 2) 20~35 mg/m², once every 7 days
- 3) 60~105 mg/m², once every 21 days

の投与法^{7,8)}が一般に広く用いられており、また最近では1回大量療法が治療効果を上昇させた副作用を軽減せしめているという報告^{3,9)}も認められる。

自験例の投与法は当初 Bonadonna C 法に準じて開始したが、症例2において局所動脈内投与にもかかわらず著明な副作用をみたこと、少量投与群でも腫瘍の縮小を認め有効と判定できる症例があったことから、症例2以後は投与量を減じ個々の症例に応じて適宜使用量を決定している。現在投与法は3日間の動注後1週間の休業期間をもつことにしているが、投与量、投与法に関しては今後検討すべき重大な課題であると考えている。

治療効果に関しては、術後早期に死亡した2例を除く7例中6例(86%)に腫瘍の縮小、消失または尿細胞診の陰性化を認めた。しかし完全寛解したと考えられる症例はTUR-Btを併用した症例1と症例7の2例(29%)であり、症例1は術後4カ月のTU-biopsyにて、また症例7は術後2カ月の剖検により、組織学的に腫瘍の消失が確認されている。症例6では腫瘍は縮小したものの消失は認められなかったため術後8カ月目にTUR-Btを施行したが、第1回入院時に比し

て腫瘍は著明に縮小していたため満足できるTURを施行しえたと考えられた。症例5および症例9は現在経過観察中であるが、腫瘍の増大傾向は認められていない。

副作用はTable 4にしめすごとくであり、選択的動注療法とはいえ、ほぼ全例に何らかの副作用が出現している。特に総投与量が150 mgを超える2例においては文献的¹⁰⁾に列記されているほぼすべての副作用が出現しており、症例2においてはADMの副作用が直接の死因となったと考えられ、今後選択的動注療法におけるADMの投与量をより厳密に決定すべきであることを痛感させられている。選択的動注療法特有の副作用として局所の硬結、壊死、潰瘍形成が2例に認められた。症例1は動注開始後5日目より左殿部に生じた発赤、硬結であり、ADMが左上殿動脈に逆流したことにより発生したものと考えられた。症例2以後はカニューレション時上殿動脈の結紮をおこなっているためそれ以後の発生はみられない。症例2は動注開始後10日目より会陰部に発生した潰瘍であり、その原因として閉鎖動脈の結紮がおこなわれなかったためと、ADMの過剰投与により発生したものと考えられた。閉鎖動脈結紮は個々の症例により術中容易に閉鎖動脈が発見できる場合と出来ない場合があり必ずしも全例に結紮はおこなわれていないが、会陰部潰瘍形成は症例2のみであり、適切なADM投与量の決定によりこの発生は防げるものと考えられる。

9例中2例に一過性(約1カ月間持続)の多尿(5,000~8,000 ml/day)を認めた。2症例とも術前後の血清クレアチニン値に異常を認めなかったが、ADM動注終了後2日目と10日目に出現している点から、ADMの腎尿細管への障害が疑われた。しかしこの2症例におけるADMの総投与量は52.5 mgと150 mgと差があり、また他の症例においては何ら多尿の傾向を認めなかった点より、ADMが腎におよぼす障害には個体差があると考えられ、投与量の多少によるものではないことから、今後注意すべき副作用と考えられる。

結 語

9例の根治的手術不能な膀胱癌患者に対するADMの選択的動脈内注入療法の経験より、膀胱癌に対するADMの治療効果は非常に有効であるとの印象を得た。つまり高齢などの諸問題からおこる膀胱全摘不能症例に対しADMの選択的動脈内注入療法をおこなうことにより腫瘍の縮小、消失を期待することは十分可能であると考えられ、この結果同時または後日にTUR-Btを追加することにより、手術的療法にかわる

根治的療法になりうる可能性も十分に期待できると思われた。

文 献

- 1) Carter, S. K. and Wasserman, T. H.: *Cancer* **36**: 729, 1975.
- 2) Rauscher, F. J., Jr.: Special communication from the Director of the National Cancer Program. Bethesda, Md. Dep. of Health, Education and Welfare, Public Health Service, National Institute of Health, 1975. cited by Yagoda A. et al.³⁾
- 3) Yagoda, A. et al.: *Cancer* **39**: 279, 1977.
- 4) 根岸嗣治・高平汎志：基礎と臨床 **7**: 425, 1973.
- 5) 藤田 浩：総合臨床 **20**: 1,350, 1971.
- 6) Bonadonna G. et al.: In International Symposium on Adriamycin (Carter S. K. et al. eds.). p. 139, New York, Springer-Verlag, 1972.
- 7) O'Bryan, R. M. et al.: *Cancer* **32**: 1, 1973.
- 8) Middleman, E. et al.: *Cancer* **28**: 844, 1971.
- 9) Benjamin, R. S. et al.: *Cancer* **33**: 19, 1974.
- 10) Carter, S. K.: J. National Cancer Institute **55**: 1265, 1975.

(1978年5月19日受付)