

化学療法を併用した膀胱全摘除術の経験

大阪大学医学部泌尿器科学教室（主任：園田孝夫教授）

長 船 匡 男
 宇 佐 美 道 之
 松 田 稔
 古 武 敏 彦*
 園 田 孝 夫

CLINICAL STUDY OF TOTAL CYSTECTOMY FOR
BLADDER CANCER COMBINED WITH SURGICAL
ADJUVANT CHEMOTHERAPY

Masao OSAFUNE, Michiyuki USAMI, Minoru MATSUDA,
 Toshihiko KOTAKE and Takao SONODA

From the Department of Urology, Osaka University Hospital

(Director: Prof. T. Sonoda, M. D.)

Seven cases of advanced bladder cancer patients were treated with FT-207 administration pre- and post operatively as surgical adjuvant chemotherapy. Clinical laboratory data and the concentration of FT-207 and 5-FU in serum and tumor tissue were examined in all cases except one who had developed drug eruption.

Severe side effect was not observed. The serum concentration of FT-207 and 5-FU begin to decrease in three hours after the intravenous administration of FT-207 (1,200 mg) and the concentration of FT-207 in bladder cancer tissue decreased slowly, but that of 5-FU in tumor tissue increased with the lapse of time.

The theoretical meanings of surgical adjuvant chemotherapy for bladder cancer are discussed briefly.

進行膀胱癌の治療は、膀胱全摘除術をもってしてもなお充分な治療効果をあげることは困難であり、適当な adjuvant therapy の必要性が痛感されるが、膀胱全摘除術＋尿路変更術という大きな侵襲の加わるときに併用する治療法としては、従来の化学療法剤あるいは放射線療法は副作用も大きく、躊躇されるところが多い。そこで今回、われわれは副作用が少なく経口投与可能という FT-207 を膀胱全摘除術前後に投与することとしたので、わずか数例の経験であるが、造血機能・腎機能・肝機能におよぼす影響および FT-207、5-FU の血中濃度・腫瘍組織内濃度の経時的推移につ

いても検討しえたので、若干の考察とともに報告する。

対 象

対象とした症例は、いずれも 1977 年 4 月以降、大阪大学医学部泌尿器科に入院し、T₃ あるいは T₄ と診断され、膀胱全摘除術の対象となった 7 例である (Table 1)。年齢は 36 歳から 73 歳、平均 59 歳、すべて男性であり、術後の組織学的診断は移行上皮癌 6 例、扁平上皮癌 1 例である。組織学的浸潤度は、Stage A 2 例、Stage C 5 例で、移行上皮癌の悪性度は Grade II, III, IV それぞれ 2 例であった。

FT-207 は臨床診断と同時に 800 mg/day の経口投

* 現：大阪府立成人病センター

Table 1. 対象症例の概略.

症例	年齢	性	組織診断	Grade	Stage	輸血量 (cc)	術後入院日数	総投与量	備考
1	46	男	移行上皮癌	II	C	2000	20	57.2 g	術後2ヵ月血清肝炎
2	68	男	移行上皮癌	III	C	1000	19	26.0 g	
3	69	男	移行上皮癌	III	A	800	91	6.4 g	術後心筋梗塞・肺炎
4	36	男	扁平上皮癌		C	1000	50	58.8 g	プレオマイシン併用
5	73	男	移行上皮癌	IV	C	500	25	21.2 g	
6	69	男	移行上皮癌	II	A	3400	40	0.8 g	皮疹のため中止
7	52	男	移行上皮癌	IV	C	2000	26	34.0 g	

与で開始し、術直前および術後第1日目に 1,200 mg/day の静脈内投与をおこなった。術後第2日目より、再び 800 mg/day の経口投与を開始し、原則として何らかの支障の生じない限り、連続投与とした。

検 査 項 目

臨床検査：造血機能の指標として、末梢血 RBC, WBC を、肝機能の指標として GOT, GPT, γ -GTP, alkaline phosphatase, 腎機能の指標として血清 creatinine, BUN を適時測定した。

血中および組織内の FT-207, 5-FU 濃度：膀胱全摘除術前 72 時間は、カナマイシンなどの腸管非吸収性抗生剤以外の抗生物質の投与を中止し、術直前に FT-207 1,200 mg の経静脈内投与をおこない、以後1時間ごとに採血し血清を得るとともに、摘除した膀胱腫瘍組織を直ちに -20°C に保存し、大鵬薬品工業 K.K. の協力により、*Staphylococcus aureus* 209P を試験菌とした bioassay により、血中および腫瘍組織内の FT-207, 5-FU の濃度を測定した。

結 果

1977 年 12 月末までの各症例に対する総投与量は Table 1 に示すごとくである。

症例 1 は、術後 2 ヶ月目に GOT, GPT の上昇と黄疸出現のため経口投与を中止したが、血清 HB 抗原陽性であり、血清肝炎と考えられる。症例 3 は、術後心筋梗塞・肺炎を合併したため投与を中止した。症例 6 は、経口投与の開始とともに、全身に皮疹の出現をみたため 1 日にて投与を中止し、3 日目には皮疹は消退した。本症例に対しては patch test をおこなっ

ていないが、安全を期し、術直前の経静脈内投与もおこなっていないため、検査対象からは除外した。

経口投与は、健胃剤併用下におこなったためか、全例食思不振・嘔気などの消化器症状を訴えていない。また創治癒の延長もみられず、術後入院日数は心筋梗塞・肺炎を合併した症例 3 と、プレオマイシン 30 mg/week 投与を 4 週おこなった症例 4 以外、従来の症例の術後日数と変わらない。

1977 年 12 月末までの観察期間は、最長 8 ヶ月、最短 4 ヶ月であるが、全例健在である。

臨床検査結果

造血機能の指標としての末梢血の赤血球数の経時的変化を Fig. 1 に示した。術直後赤血球の減少がみられるが、1 ヶ月後にはほぼ術前値に復しており、減少の傾向はみられない。白血球数は、術後急激な上昇がみられ、のち減少してくるが正常値の範囲内にとどまっており、5,000/mm³ 以下となる症例はみられない。

腎機能の marker としての血清 creatinine, BUN の変化を Fig. 2 に示した。血清 creatinine はいずれの症例も全経過を通じ、2 以下の正常値であった。BUN は心筋梗塞・肺炎を合併した 1 例にのみ、術後 1 ヶ月目に軽度の上昇がみられたがまもなく正常に復しており、他の症例もすべて正常範囲内にある。

Fig. 3 は、肝機能の marker としての血清 GOT, GPT, γ -GTP および alkaline phosphatase の経時的変化を示したものである。術後 2 週目より GOT, GPT, alkaline phosphatase の上昇がみられるのは、心筋梗塞を合併した症例のものであり、発症と同時に γ -GTP の急激な上昇がみられる。また、術後 1 ヶ月を経てから GOT, GPT, γ -GTP の上昇がみられる

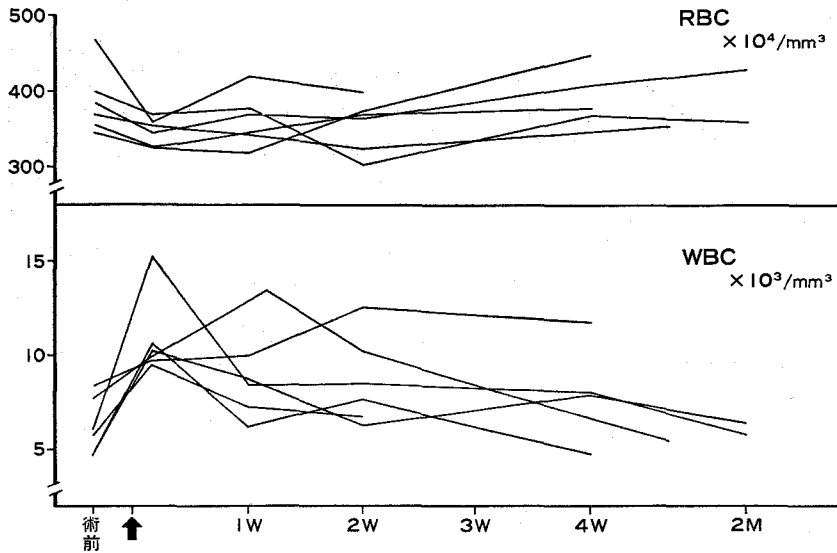


Fig. 1. 血球数の変動 (造血機能に対する影響).

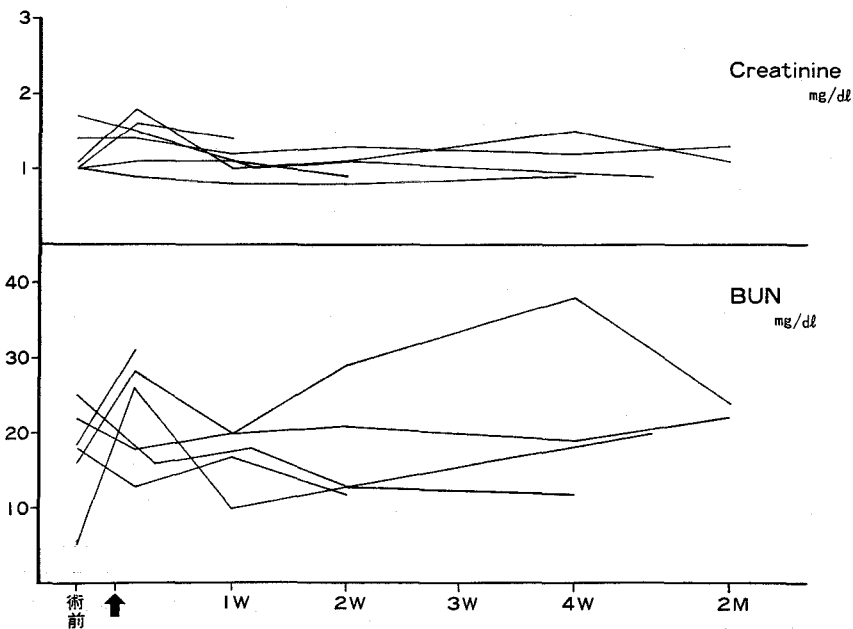


Fig. 2. 血清 creatinine および BUN の変動 (腎機能に対する影響).

のは症例 1 のものであり、すでに記したごとく、血中 HB 抗原陽性で、輸血による血清肝炎と考えられる。他の症例はいずれの検査項目もすべて正常範囲内の値を示している。

以上のごとく、今回われわれのおこなった投与量では、FT-207 によるとと思われる重篤な副作用はみられず、造血機能・腎機能・肝機能におよぼす影響はほとんどないといっても過言ではないと思われる。

血中 FT-207, 5-FU 濃度

FT-207 1,200 mg 静注後の経時的変化として、血中 FT-207, 5-FU の濃度を Fig. 4 に示した。Closed circle は FT-207, open circle は 5-FU の濃度を示し、太線はそれぞれの平均値を示している。FT-207 濃度の平均値は、1 時間後 35.9, 2 時間後 37.9, 3 時間後 33.4 $\mu\text{g}/\text{dl}$ であり、同じく 5-FU の濃度の平均値は、それぞれ 0.1, 0.07, 0.05 $\mu\text{g}/\text{dl}$ である。FT-207

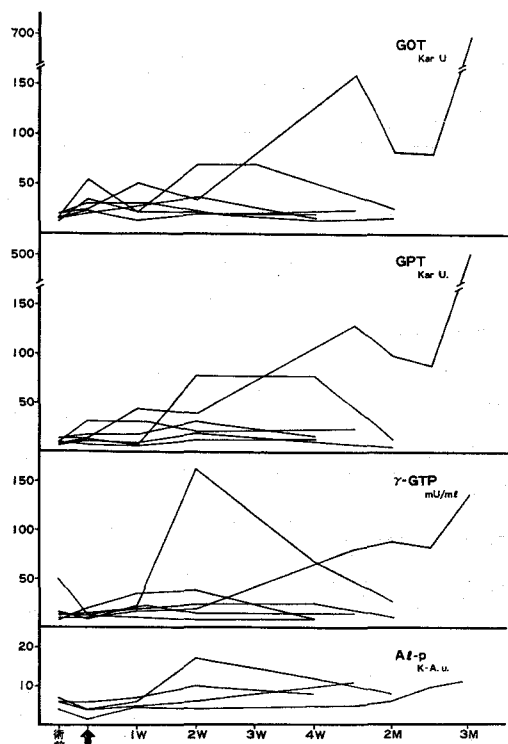


Fig. 3. 血清酵素活性の変動（肝機能に対する影響）.

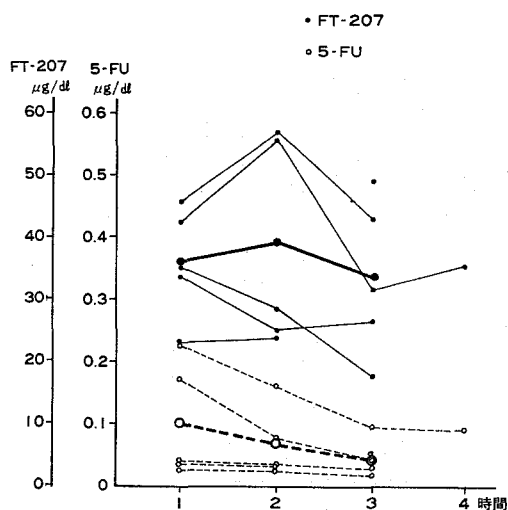


Fig. 4. 血中 FT-207, 5-FU 濃度.

1,200 mg 静注 から 3 時間後には、いずれも下降傾向にあるが、この時間には術中輸血も開始されているため、これによる影響も考慮されねばならない。FT-207 の血中濃度は、L1210 白血病細胞株に対する 11 日間 incubation 時の最小発育阻止濃度を凌いでおり¹⁾、FT-207 の長期投与により、ある程度の制癌効果を期待するものと考えられる。

組織内 FT-207, 5-FU 濃度

FT-207, 5-FU の腫瘍組織内濃度を、静注後から膀胱全摘時までの時間により検討した (Fig. 5)。膀胱全摘除術は、静注後 3 時間前後で終了しているため、時間的な変化に乏しく、また個々の症例ごとに blood supply にも相異があることも考えられるため、何ら断定的なことはいえないが、FT-207 の腫瘍組織内濃度は、静注後の時間の経過した症例ほど低くなるのに比し、腫瘍組織内 5-FU 濃度は、時間の経過した症例ほど高くなる傾向がみられた。

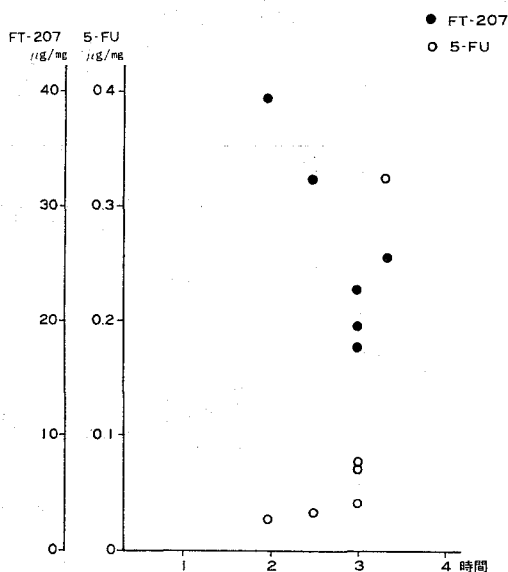


Fig. 5. 腫瘍組織内 FT-207, 5-FU 濃度.

考 察

大阪大学医学部泌尿器科学教室においては、1957年 1 月より、1977年 9 月末までの間に 523 例の膀胱腫瘍に対し、延べ 730 回の治療をおこなってきた。その治療法の主体は手術療法であり、当初においては膀胱部分切除術が大半を占めていたが、創内腫瘍細胞播種のおそれ、局所再発の問題などから、1968 年以降開腹手術は単純膀胱全摘除術を主体とし、膀胱腫瘍の根治的療法を追求してきた²⁾。その結果 Fig. 6 に示すごとく low stage の膀胱腫瘍については、部分切除術に比し、約 10% の 3 年、4 年実測生存率の上昇を得ることができたが、high stage の膀胱腫瘍については、さほど著明な生存率の上昇がみられていない。

これら high stage の症例は、膀胱全摘除術施行後、約 2～3 年の間に骨盤腔内での再発がみられることが多いことから、所属リンパ腺あるいは周囲組織内の残存腫瘍細胞によるものと思われ、これらを含めて摘除

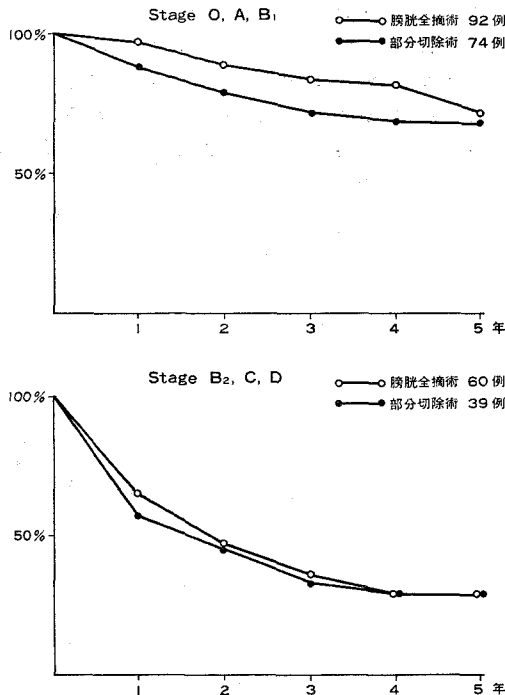


Fig. 6. 膀胱癌手術法別生存率.

する radical cystectomy が手術法としては最も望ましいと考えられる。しかし、実際にあたっては、骨盤腔内リンパ腺、とくに閉鎖孔周囲のリンパ腺をすべて郭清することはきわめて困難であるうに、術後の遠隔成績も必ずしも良好とはいえない⁴⁾ため、適当な adjuvant therapy の必要性が痛感される。

Surgical adjuvant therapy としての化学療法には、2つの意義が考えられる。そのひとつは、術前投与により手術的操作中に血中あるいはリンパ流中に遊離される腫瘍細胞の着床性を低下せしめるのではないかと考えられる点であり、いまひとつは、腫瘍細胞の増殖サイクルより考えた残存腫瘍細胞への直接的効果である。すなわち、腫瘍は一定の大きさに達すれば個々の細胞の増殖サイクルは G_0 に近いものと考えられ、化学療法剤の効果はあまり期待出来ないが、手術的療法により腫瘍の大半を摘除すれば、残存腫瘍細胞の増殖サイクルは賦活され、phase specific drug の効果が十分に期待されると考えられている⁴⁾。このことから膀胱全摘後にとり残された micrometastasis があるとしても、術後可及的早期に phase specific drug を投与することでこれを制圧することも可能ではないかと考えられる。

Surgical adjuvant therapy の実際上の問題としては、副作用のないということと共に、いわゆる“体力”

の衰退をきたさないという点も重要であり、これらを考慮してわれわれは FT-207 を採用したが、FT-207 がはたして膀胱の移行上皮癌に有効であるか否かは、摘除した腫瘍の病理学的検討からは断定できない。しかし FT-207 の活性体である 5-FU が進行膀胱癌にかなりの効果があるとの報告もなされている⁵⁾ところから、全く無意味とは思われない。

今回われわれの調べた限りでは、FT-207 の静注後、時間が経過するにつれ血中 5-FU 濃度が低下する一方であるのに対し、腫瘍組織内では上昇する傾向にあり、しかも血中濃度より腫瘍組織内濃度の方が高いという結果が得られた。このことは、腫瘍細胞内へ 5-FU が能動的にとりこまれたとも考えられるが、一方では、腫瘍細胞内で FT-207 から 5-FU への変換がおこなわれているのではないかと考えられる。いずれにせよ、FT-207 の持続的投与により 5-FU による殺腫瘍効果を期待しうると考える。

この surgical adjuvant therapy の効果を臨床的経過より評価するには、さらに多くの症例を重ねるとともに、長期にわたる予後観察の結果を待たねばならないが、今回われわれのおこなった投与方法では、ほとんど副作用がみられなかったことから、1日投与量の増加・投与期間の延長も可能と考えられ、このことがひいては予後の改善につながるのではないと思われる。

結 語

7例の膀胱腫瘍患者に対し、surgical adjuvant chemotherapy として、膀胱全摘除術前後に FT-207 を投与し、造血機能・腎機能・肝機能におよぼす影響について検討するとともに、血中および腫瘍組織内の FT-207, 5-FU 濃度の経時的変化について検討した。

1例に皮疹の出現をみたが、重篤な副作用はみられなかった。

腫瘍組織内では、FT-207 の濃度は時間の経過とともに漸減するが、5-FU 濃度は増大する傾向がみられた。

Surgical adjuvant therapy としての化学療法の意義について、若干の文献的考察を加えた。

文 献

- 1) 下山正徳・木村禧代二：培養細胞を用いた癌化学療法の研究，(2) L 1210 mouse leukemia 培養細胞に対する各種制癌剤の殺細胞作用に就て，日本癌学会総会記事，第30回総会，189，1971。
- 2) 竹内正文・中新井邦夫・栗田 孝・園田孝夫：教

室における膀胱腫瘍に対する治療の変遷とその成績, 西日泌尿. 34: 197, 1972.

- 3) Whitmore, W. F.: Total cystectomy. in "The Biology and Clinical Management of Bladder Cancer." Edited by Cooper, E. H. & Williams, R. E. 1st. ed., p. 193, Blackwell Scientific Publications, London, 1975.

- 4) Perry, S. (小峰光博): 悪性腫瘍に対する化学療

法, 癌と化学療法, 2: 159, 1975.

- 5) Carter, S. K.: The Chemotherapy of Bladder Cancer. in "Chemotherapy of Urogenital Tumors." Edited by Murphy, G. P. & Mittelman, A. 1st. ed., p. 105, Charles C Publisher, Illinois, 1975.

(1978年5月19日受付)