

表在性膀胱腫瘍に対する Carboquone と Cytosine Aarabinoside の併用注入療法の臨床的効果について

昭和大学医学部泌尿器科学教室（主任：今村一男教授）

小 川 肇・小野寺 恭 忠
渡 辺 政 信・桧 垣 昌 夫
吉 田 英 機・今 村 一 男

昭和大学医学部第2病理学教室（主任：田代浩二教授）

杉 山 喜 彦

CLINICAL EFFECT OF INTRAVESICAL INSTILLATION WITH CARBOQUONE AND CYTOSINE ARABINOSIDE TO SUPERFICIAL BLADDER TUMORS

Hajime OGAWA, Yasutada ONODERA, Masanobu WATANABE,

Yoshio HIGAKI, Hedeki YOSHIDA and Kazuo IMAMURA

From the Department of Urology, School of Medicine, Showa University

(Director: Prof. K. Imamura M. D.)

Yoshihiko SUGIYAMA

From the 2nd Department of Pathology, School of Medicine, Showa University

(Director: Prof. K. Tashiro M. D.)

The clinical effects of intravesical instillation therapy of Carboquone and combined Carboquone with cytosine arabinoside to the patients with superficial bladder tumors were reported.

These results were as follows;

- 1) Significant reduction of tumor was found in 1 case (25.0%) of 4 cases who were treated by 5 mg of Carboquone.
- 2) Complete disappearances of tumor were observed in 5 cases (29.4%) of 17 cases who were treated by combined therapy. Significant reductions were found in 4 cases (23.5%).
- 3) Bladder irritabilities were found in some cases, but none of general side effects were shown in both therapies.

結 言

抗腫瘍剤の膀胱内注入療法は、表在性膀胱腫瘍の治療や、何らかの処置で腫瘍の消失した患者の再発予防の一手段として、すでに確立された治療法である。当教室においても、現在までに mitomycin C（以下 MMC と略）単独注入療法¹⁾、cytosine arabinoside（以下 CA と略）単独注入療法²⁾、MMC-CA 併用注

入療法³⁾の抗腫瘍効果について報告してきた。

今回われわれは、表在性膀胱腫瘍患者に対し、carboquone（以下 CQ と略）と CA の併用注入療法を試み、抗腫瘍効果、副作用、および注入前後における組織像の変化について検討した。なお、その他に4例の CQ 単独注入療法を行なったので併せて報告する。

結果の検討

1. 症例

CQ 単独注入群は、66～78歳（平均73.0歳）の4例（男性3例、女性1例）で、初発症例は2例（50.0%）、再発症例は2例（50.0%）であった。腫瘍はすべて乳頭状移行上皮癌で、単発、多発それぞれ2例であった。

CQ-CA 併用注入群は、54～82歳（平均67.5歳）の17例（男性14例、女性3例）で、初発症例は14例（82.4%）、再発症例は3例（17.6%）であった。腫瘍はすべて乳頭状移行上皮癌で、単発腫瘍8例（47.1%）、多発腫瘍9例（52.9%）であった。

これら両群とも、膀胱鏡検査所見、レントゲン検査所見、双手診による触診所見および生検による浸潤度判定から、すべて T₂ 以下の表在性膀胱腫瘍症例に限定した。

2. 注入方法

注入方法は、経尿道的にカテーテルを挿入して膀胱腔内を空虚としたのち、CQ 単独注入群では CQ 5 mg を添付の溶解液 20 ml（無水リン酸水素ナトリウム 80 mg 含有）で溶解して注入し、CQ-CA 併用注入群ではこれに CA 200 mg（10 ml 相当）を混入し、計 30 ml として注入した。

注入後は水分摂取をひかえさせ、できる限り排尿を我慢させ、薬剤注入後1時間以上排尿を我慢できない場合は薬剤の注入を中止した。原則として連続20回注入を1クールとし、10回注入ごとに膀胱鏡検査および血液検査などの一般検査を行なった。

3. 効果判定基準

抗腫瘍効果の判定は、膀胱内注入20回終了後の膀胱鏡検査による所見から、今村ら^{1,3)}の分類に準じて当教室にて用いている Table 1 に示したような効果判定基準により行なった。著効および有効と判定された症例を臨床的有效症例とした。

Table 1. 効果判定基準

著効	腫瘍が完全に消失したもの。
有効	主腫瘍が50%以上縮小し、娘腫瘍が消失したもの。
やや有効	主腫瘍、娘腫瘍とも50%以下の縮小しかみないもの。
無効	変化のないもの。

4. 結果

CQ 単独注入および CQ-CA 併用注入による抗腫瘍効果を、Table 2, 3 に示したが、CQ 単独注入群では4例中1例（25.0%）に腫瘍の著明な縮小が認められ、CQ-CA 併用注入群では5例（29.4%）に腫瘍の完全消失、4例（23.5%）に腫瘍の著明な縮小を認め、これらを臨床的有效とする有効率は、17例中9例（52.9%）という結果を得た。

CQ-CA 併用注入群中の腫瘍の完全消失を示した5例の臨床経過を以下に述べる。

症例1：58歳、男性。

1979年1月、突然血尿の出現をみたが放置していた。血尿はその後出現と消失を数回くりかえした。1979年3月になり血尿が持続したため、1979年3月26日当科を紹介され受診した。膀胱鏡検査にて左尿管口部に小豆大の乳頭状単発腫瘍を認めた（Fig. 1）。生検にて移行上皮癌（grade 2）であった。1979年4月より CQ-CA 併用注入療法を開始した。連続20回注入後1週間目の膀胱鏡検査で腫瘍は完全に消失していた（Fig. 2）。1年以上たった現在まで、再発を認めていない。

症例2：82歳、男性。

数日来的血尿を主訴に1979年2月26日入院。膀胱鏡検査で左尿管口部に小指頭大の乳頭状単発腫瘍を認めた（Fig. 3）。生検にて移行上皮癌（grade 2）であった。1979年3月より CA 単独注入療法（400 mg）を開始、連続20回終了後1週間目、および1ヵ月後の膀胱鏡検査で、腫瘍にまったく変化を認めなかったため、1979年6月より CQ-CA 併用注入療法を開始し

Table 2. CQ 単独注入例と抗腫瘍効果

氏名	性	年齢	腫瘍			効果	副作用
			初発または再発	大きさ	数 悪性度		
1	A・K	♂	74	再	小指大 単	1 有効	なし
2	M・K	♀	74	初	拇指大 単	1 やや有効	なし
3	K・W	♂	66	再	米粒大 多	2 無効	膀胱刺激症状にて一時中止。
4	K・T	♂	78	初	くるみ大 多	3 無効	膀胱刺激症状にて一時中止。

Table 3. CQ-CA 併用注入例と抗腫瘍効果

氏 名 性 年齢	腫 瘍				効 果	副 作 用
	初発または再発	大きさ	数	悪性度		
1 K. N. ♂ 58	初	小豆大	単	2	著 効	な し
2 K. T. ♂ 82	初	小指大	単	2	著 効	な し
3 M. O. ♂ 66	初	小指大	単	1	著 効	軽度の膀胱刺激症状
4 Y. M. ♀ 58	再	米粒大	単	1	著 効	な し
5 K. H. ♂ 64	初	小指大	多	2	著 効	な し
6 A. T. ♂ 65	初	小豆大	多	1	有 効	な し
7 M. H. ♀ 78	初	小指大	単	3	有 効	な し
8 S. A. ♂ 78	初	拇指大	多	3	有 効	軽度の膀胱刺激症状
9 S. S. ♂ 61	再	小豆大	多	2	有 効	軽度の膀胱刺激症状
10 I. H. ♂ 68	初	小指大	多	1	やや有効	な し
11 K. I. ♂ 67	初	小豆大	多	1	やや有効	な し
12 H. S. ♂ 56	初	米粒大	多	3	無 効	な し
13 H. Y. ♂ 53	初	米粒大	多	2	無 効	な し
14 T. S. ♀ 78	初	小豆大	単	2	無 効	な し
15 Y. H. ♂ 78	初	小指大	単	3	無 効	膀胱刺激症状にて一時中止
16 Y. H. ♂ 61	再	小豆大	多	2	無 効	な し
17 M. G. ♂ 77	初	くるみ大	単	3	無 効	な し

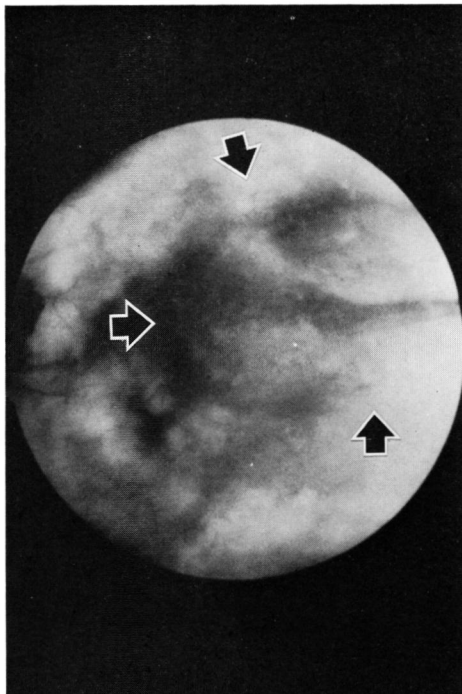


Fig. 1. 症例1の注入前膀胱鏡写真
左尿管口部に小豆大の乳頭状単発腫瘍を認めた。

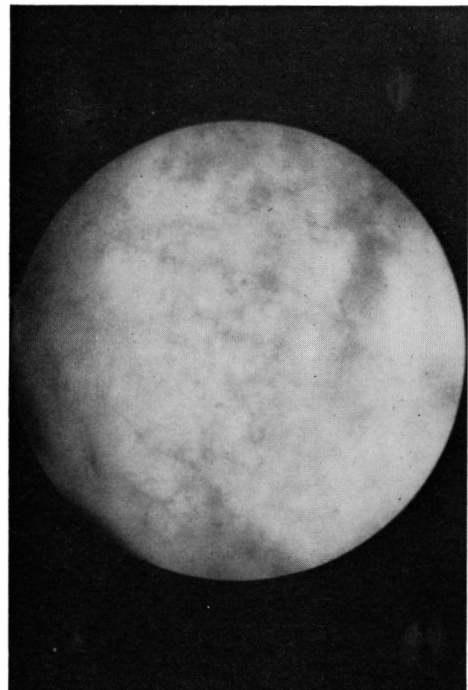


Fig. 2. 症例1の注入後膀胱鏡写真
腫瘍は完全に消失していた。

た。20回注入により腫瘍は完全に消失した (Fig. 4)。約1年後の現在まで、再発を認めていない。

症例3: 66歳, 男性。

前日よりの血尿を主訴に1979年7月5日来院。膀胱鏡検査で左側壁に小指頭大の乳頭状単発腫瘍を認めた (Fig. 5)。生検にて移行上皮癌 (grade 1) であった。1979年8月より CQ-CA 併用注入療法を開始した。注入開始10回目終了時より膀胱刺激症状の出現をみたが、連続20回の注入は可能であった。注入終了後1週間目の膀胱鏡検査にて腫瘍は完全に消失していた (Fig. 6)。約10ヵ月後の現在まで、再発を認めていない。

症例4: 58歳, 女性。

1975年12月より血尿が出現し、持続するも放置していた。1976年2月に入り来院。膀胱鏡検査にて左側壁に小指頭大の乳頭状単発腫瘍を認めた。生検にて移行上皮癌 (grade 1) であった。1976年2月末より MMC-CA の併用注入開始。連続20回終了後の膀胱鏡検査で腫瘍は完全に消失していた。その後約4年間再発を認めなかったが、1979年5月定期検査受診時の膀胱鏡検査で、米粒大の同所性再発を認めた。1979年6月より CQ-CA 併用注入療法開始。連続10回終了後の膀胱鏡検査で腫瘍は完全に消失していた。その後同療法連続10回施行。約1年後の現在まで、再発を認めていない。

症例5: 64歳, 男性。

1979年11月15日より血尿出現、ただちに他医入院し、止血剤の投与を受けたが血尿は軽快せず、1979年11月24日当科へ転院す。膀胱鏡検査にて膀胱底部に小指頭大1、小豆大1、米粒大4の多発性腫瘍を認めた

(Fig. 7)。生検では移行上皮癌 (grade 2) であった。1979年12月より CQ-CA 併用注入療法を開始。連続20回注入終了1週間後の膀胱鏡検査で腫瘍の著明な縮小を認め、その後約3週間目の膀胱鏡検査で腫瘍は完全に消失していた (Fig. 8)。約4ヵ月後の現在まで、再発を認めていない。

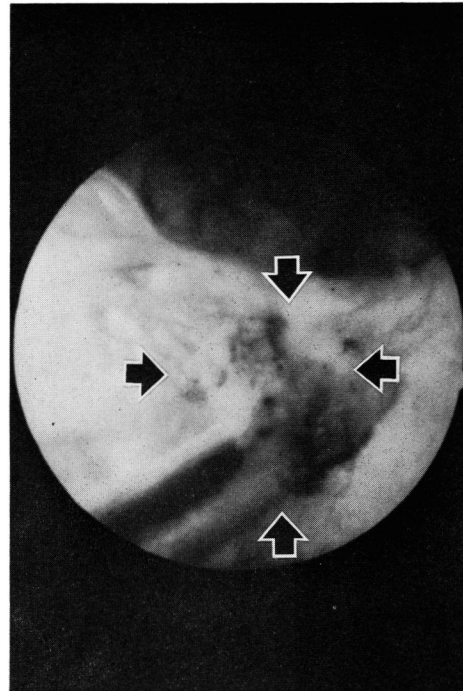


Fig. 3. 症例2の注入前膀胱鏡写真
左尿管口部に小指頭大の乳頭状単発腫瘍を認めた。

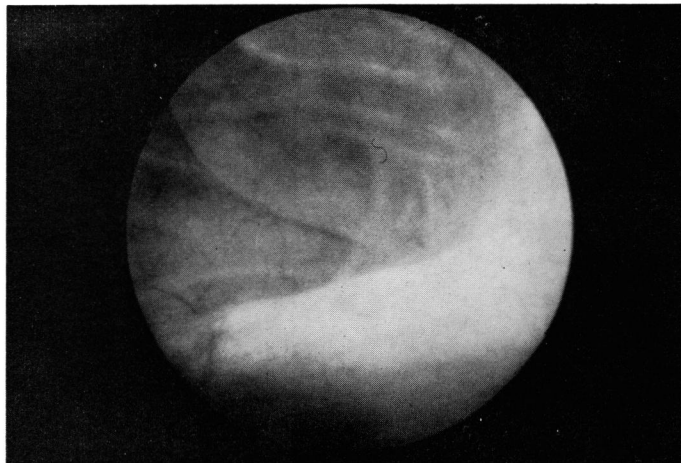


Fig. 4. 症例2の注入後膀胱鏡写真 腫瘍は完全に消失していた。

5. 組織像の変化

CQ-CA 併用注入療法によって腫瘍の著明な縮小を示した2例 (Table 3 の症例6と7) の注入前後の組織像を Fig. 9~16 に示した。

症例6は、初発の多発腫瘍で生検では移行上皮癌 (grade 1) であり (Fig. 9, 10), 症例7は、初発の単発腫瘍で生検では移行上皮癌 (grade 3) であった (Fig. 13, 14). 注入後の組織像 (Fig. 11, 12, 15, 16)

の変化は両症例ともほぼ同様の所見であり、弱拡大では増生細胞の密度の減少や、間質の浮腫が認められ、強拡大では腫瘍細胞の空胞変性を伴う胞体の腫大、核の一部破壊を伴う濃縮傾向が認められた。

6. 副作用

CQ 単独注入群では4例中2例 (50.0%), CQ-CA 併用注入群では17例中4例 (23.5%) に、頻尿、

Table 4. CQ-CA 注入前後における血液一般および血液生化学的検査所見の変化

		(mean $\pm$ SD)			
		注 入 前		注 入 後	
Hb	mg / dl	12.6 $\pm$	1.9	12.5 $\pm$	1.9
RBC	X 10 ⁴	400.2 $\pm$	62.5	386.1 $\pm$	64.1
Ht	%	38.1 $\pm$	5.3	37.2 $\pm$	5.5
WBC		6111.8 $\pm$	1284.5	5952.9 $\pm$	1414.7
Pl	x 10 ⁴	23.4 $\pm$	9.3	24.8 $\pm$	11.4
Tp	mg / dl	6.9 $\pm$	0.5	6.8 $\pm$	0.5
A / G		1.4 $\pm$	0.2	1.4 $\pm$	0.3
Al - P	u	2.2 $\pm$	0.8	2.2 $\pm$	0.8
GOT	u	14.0 $\pm$	3.6	12.6 $\pm$	4.9
GPT	u	6.5 $\pm$	2.8	5.2 $\pm$	2.8
LDH	u	143.9 $\pm$	146.7	141.4 $\pm$	147.8
BUN	mg / dl	18.1 $\pm$	3.9	18.4 $\pm$	5.0
Creatinine	mg / dl	1.1 $\pm$	0.2	1.2 $\pm$	0.2
Na	mEq / l	143.0 $\pm$	1.9	142.2 $\pm$	3.2
K	mEq / l	4.1 $\pm$	0.4	4.4 $\pm$	0.5
Cl	mEq / l	106.9 $\pm$	1.9	106.0 $\pm$	3.4

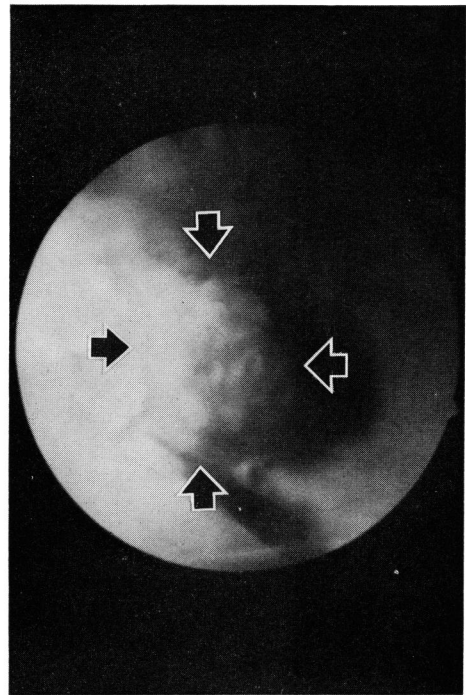


Fig. 5. 症例3の注入前膀胱鏡写真
膀胱左壁に小指頭大の乳頭状単発腫瘍を認めた。

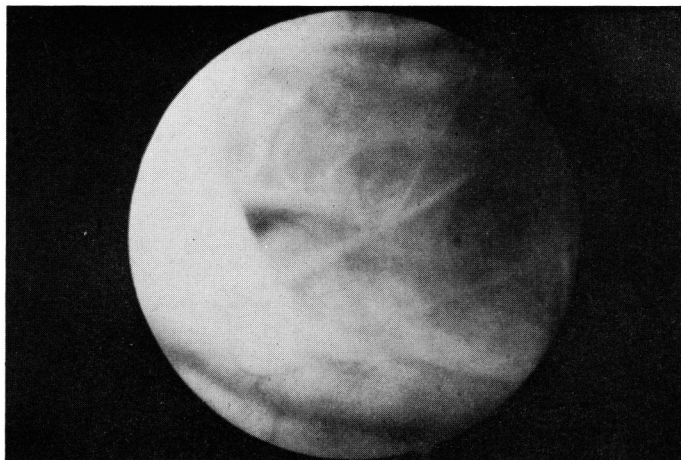


Fig. 6. 症例3の注入後膀胱鏡写真 腫瘍は完全に消失していた。

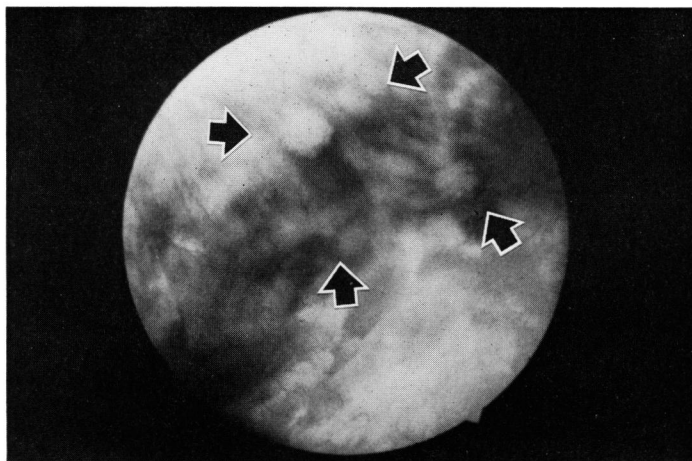


Fig. 7. 症例5の注入前膀胱鏡写真 膀胱底部に多発性腫瘍を認めた

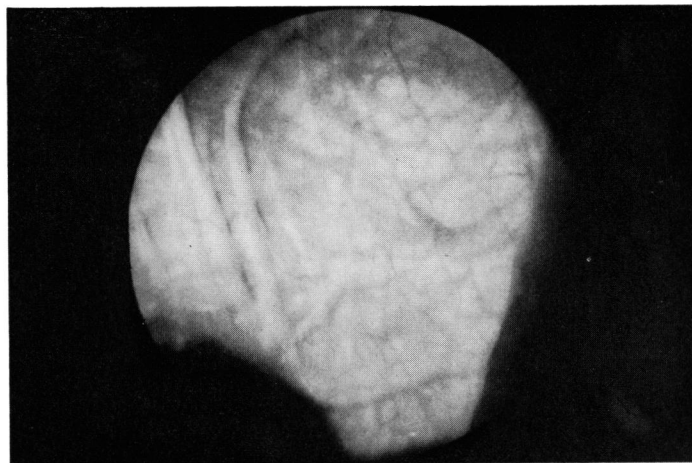


Fig. 8. 症例5の注入後膀胱鏡写真 腫瘍は全く消失していた

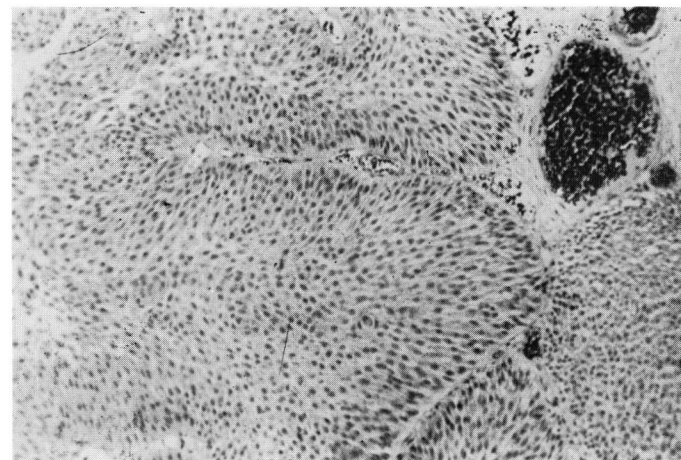


Fig. 9. 症例6の注入前組織像 (10×10)

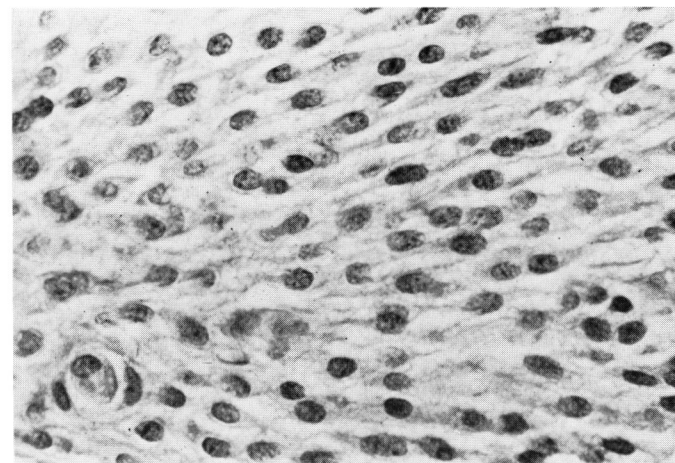


Fig. 10. 症例6の注入前組織像 (40×10)

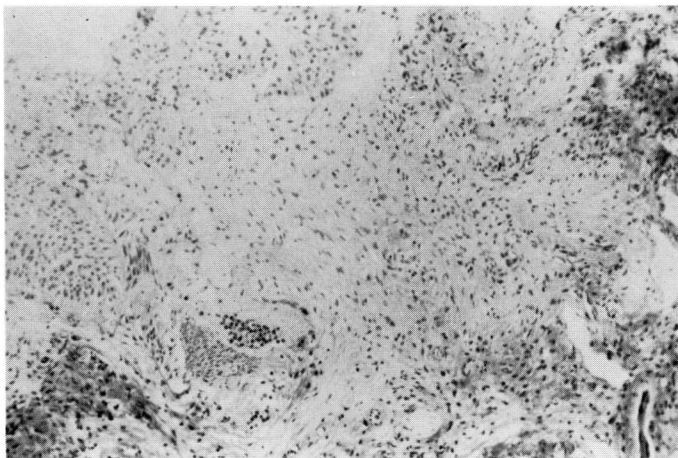


Fig. 11. 症例6の注入後組織像 (10×10) 増生細胞の密度の減少がみられ、間質の浮腫が目立つ

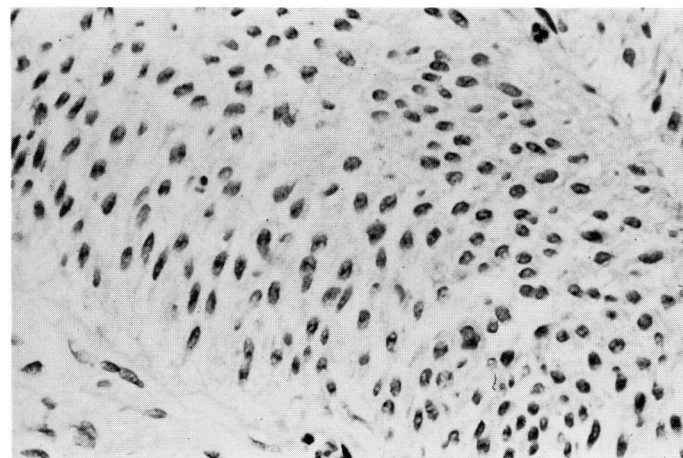


Fig. 12. 症例6の注入後組織像 (40×10) 腫瘍細胞の空胞変性を伴う胞体の腫大、核の軽度濃縮傾向が認められる。

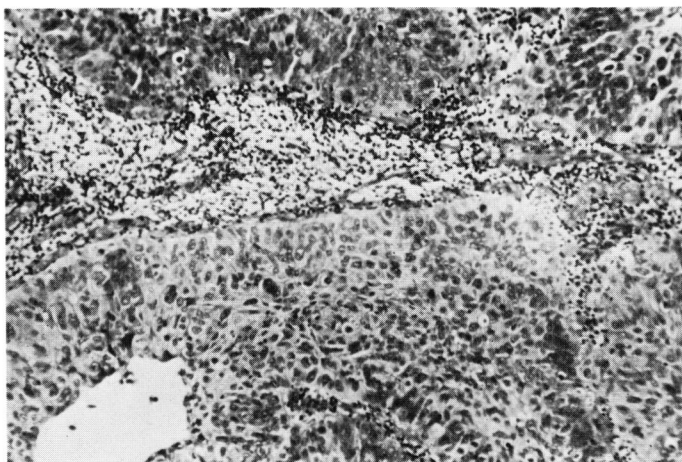


Fig. 13. 症例7の注入前組織像 (10×10)

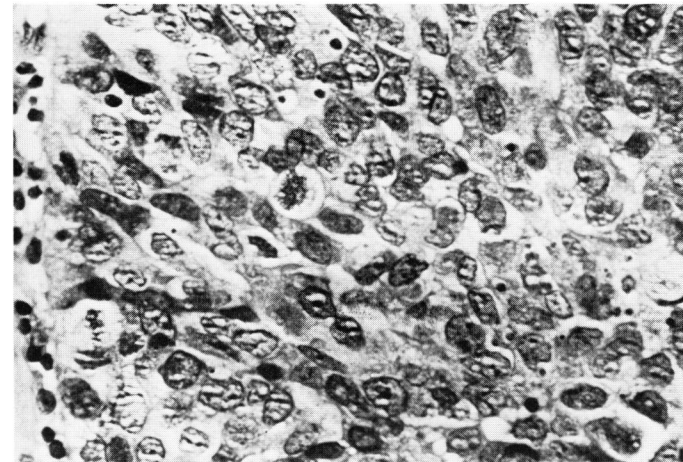


Fig. 14. 症例7の注入前組織像 (40×10)

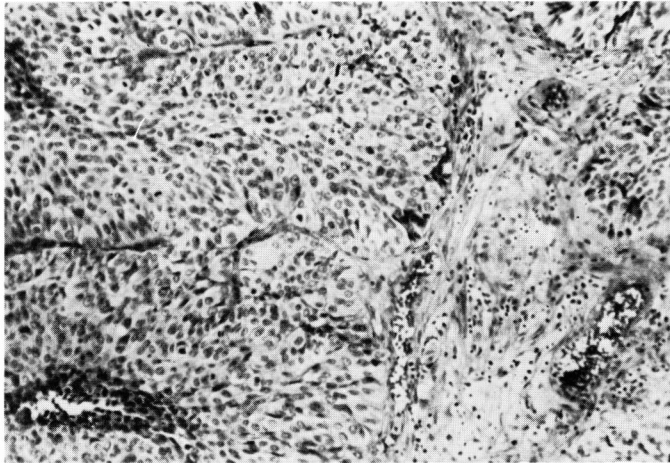


Fig. 16. 症例7の注入後組織像(40×10) 腫瘍細胞の空胞変性が目立ち、核の一部破壊を伴う濃縮傾向が認められた

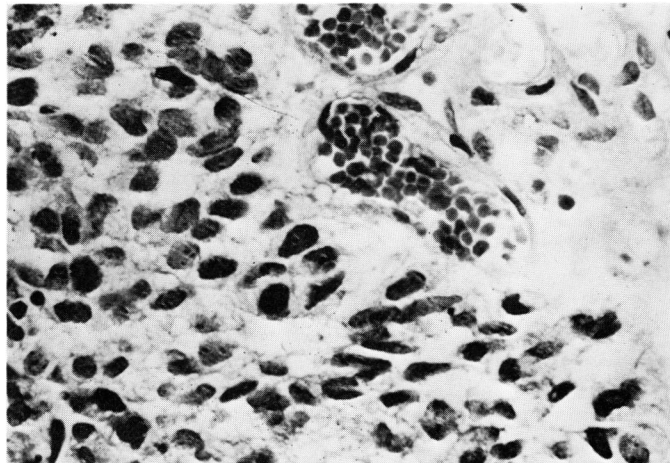


Fig. 15. 症例7の注入後組織像(10×10) 増生細胞の密度の減少と、うっ血水腫が認められた。

排尿痛を主とする膀胱刺激症状が出現した。そのうち CQ 単独注入群の2例と CQ-CA 併用注入群の4例中1例は、症状増強により途中で注入の一時中止をよぎなくされ、休薬期間を置いて残りを施行した。他の症例では連続20回の注入が可能であった。

CQ-CA 併用注入群の血液一般および血液生化学的検査所見については Table 4 に示したが、血液一般、肝機能、腎機能とも注入前後においてまったく変化を認めなかった。抗腫瘍剤によって変化を受けやすいと思われる血液一般所見を Fig. 17, 18, 19 に示した。赤血球数、血小板数において注入前から低下している症例が1例ずつあったが、注入後さらに減少する傾向は認められなかった。他症例ではいずれも正常範囲内での変化であった。

考 察

抗腫瘍の膀胱内注入療法は、1948年 Semple⁴⁾ が4例の乳頭腫患者に、podophyllin の膀胱内注入療法が有効であったと報告して以来、諸外国ではおもに Thio-tepa⁵⁾、5-fluorouracil⁶⁾ (以下 5-FU と略) など、わが国では、MMC⁷⁾、adriamycin⁸⁾、CQ^{9,10)} など各種の抗腫瘍剤による膀胱内注入療法が報告されている。また、2種類以上の抗腫瘍剤による併用注入療法は、富山¹¹⁾が、Thio-tepa、MMC、5-FU、大井⁹⁾が、Thio-tepa、MMC、吉田ら³⁾が MMC、CA、小幡ら¹²⁾および高山ら¹³⁾が CQ、5-FU、CA、斎藤ら¹⁴⁾が CQ、CA などを報告している。

CQ は、アルキル化剤に属する抗腫瘍剤で抗腫瘍活

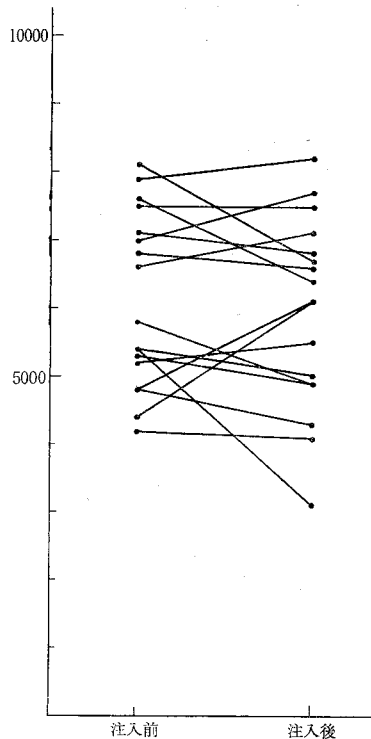


Fig. 17. 白血球数の変化

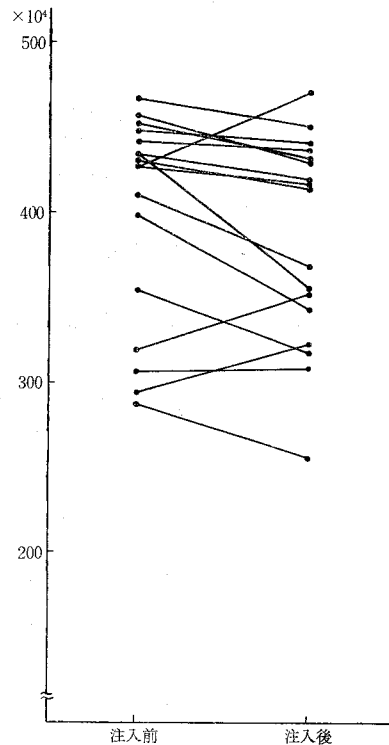


Fig. 18. 血小板数の変化

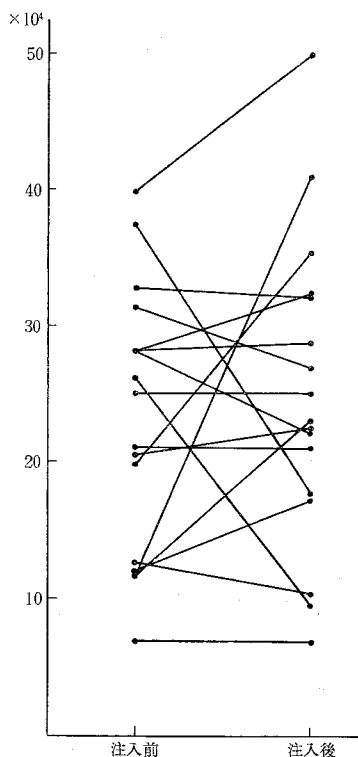


Fig. 19. 赤血球数の変化

性基といわれているキノン核，エチレンイミン基，ウレタン基を有し，腫瘍細胞の核酸合成，とくに DNA 合成を阻害し腫瘍細胞の分裂能を抑制すると言われている．抗腫瘍効果は，L-1210 移植マウスに対する他剤の効果と比較すると，化学療法数係でみて，MMC, methotrexate, cyclophosphamide, の約 2～3 倍の作用をもつとされている¹⁵⁾．CQ 単独膀胱内注入療法は，1976 年大井⁹⁾ や土田¹⁰⁾ によって始められ，現在まで多くの報告者がその有効性を認めている．in-vitro においても，香川¹⁶⁾ は，BBN ラット膀胱腫瘍での実験で，CQ は MMC の 10 倍の効果があつたと報告しており，久住¹⁷⁾ は，ヒト膀胱癌由来培養細胞株を用い，各種抗腫瘍剤の殺細胞効果を検討したなかで，CQ と adriamycin が最も感受性があつたと報告している．

CA は，pyrimidine 代謝拮抗剤の 1 つで，ヒト癌細胞において DNA-polymerase を阻害し，二次的に DNA 合成を阻害すると言われており，臨床的には骨髓性白血病への有効性が多数認められている．膀胱腫瘍に対する有効性については，香川¹⁶⁾ は，BBN ラット膀胱腫瘍での実験で，CA 単独では相当高濃度でも腫瘍細胞の増殖を，完全に阻止することはできな

ったと報告しているが、われわれが行なった CA 単独注入療法²⁾では12例中1例に腫瘍の完全消失、3例に腫瘍の著明な縮小を認め、臨床の有効率33%という結果を得ている。また、宇山ら¹⁸⁾は、in-vitro および in-vivo の実験から CA の他剤との併用療法による抗腫瘍効果の増強作用を認めており、当教室においても MMC 20 mg 単独注入療法の臨床的有效率40.7%と、MMC 20 mg と CA 200 mg の併用注入療法の臨床的有效率68.7%とを比較し、CA の他剤との併用による抗腫瘍効果の増強作用を臨床的に認めている³⁾ (Table 9)。

今回われわれは、先ず少数ではあるが CQ 単独注入療法を行ない、CQ-CA 併用注入療法と比較してみたが、Table 9 のごとく CQ-CA 併用注入療法では、17例中5例 (29.4%) に腫瘍の完全消失、4例 (23.5%) に腫瘍の著明な縮小を認め、臨床的有效率は17例中9例 (52.9%) という結果を得た。症例数は少ないが、これら症例を初発、再発別 (Table 5) にみてみると、特に差はなかったが、単発、多発別 (Table 6)

Table 5. 初発、再発別にみた抗腫瘍効果

	初発	再発
著効	4 (28.6%)	1 (33.3%)
有効	3 (21.4%)	1 (33.3%)
やや有効	2 (14.3%)	
無効	5 (35.7%)	1 (33.3%)
計	14	3

Table 6. 単発、多発別にみた抗腫瘍効果

	単発	多発
著効	4 (50.0%)	1 (11.1%)
有効	1 (12.5%)	3 (33.3%)
やや有効	0 (0%)	2 (22.2%)
無効	3 (37.5%)	3 (33.3%)
計	8	9

Table 7. grade 別にみた抗腫瘍効果

grade	1	2	3	計
著効	2 (40.0%)	3 (42.9%)		5
有効	1 (20.0%)	1 (14.3%)	2 (40.0%)	4
やや有効	2 (40.0%)			2
無効		3 (42.9%)	3 (60.0%)	6
計	5	7	5	17

Table 8. 当教室で行なった各種注入療法症例の grade

	grade 1	grade 2	grade 3	計
CA 群	4 (33.3%)	5 (41.7%)	3 (25.0%)	12
MMC (20mg) 群	8 (29.6%)	13 (48.1%)	6 (22.2%)	27
MMC (40mg) 群	9 (45.0%)	9 (45.0%)	2 (10.0%)	20
CQ 群	2 (50.0%)	1 (25.0%)	1 (25.0%)	4
MMC-CA 併用群	7 (43.8%)	6 (37.5%)	3 (18.8%)	16
CQ-CA 併用群	5 (29.4%)	7 (41.2%)	5 (29.4%)	17

(文献 2) 3) より引用)

にみてみると、単発の方が高い有効性を示した。また、grade 別にみてみると (Table 7) grade の低い症例に高い有効性がみられた。当教室で行なった他剤の膀胱内注入療法による抗腫瘍効果の比較は、Table 8 に示したように各群の症例に grade のばらつきがあり、単純には評価できないが、Table 9 に示すように、CQ-CA 併用注入による抗腫瘍効果は、MMC 40 mg 単独注入群よりは低いが、MMC 20 mg 単独注入群、CA 単独注入群や CQ 単独注入群よりは高く、MMC-CA 併用注入療法に近い有効率を得た。これらにより、今回行なった CQ 単独注入群は4例と症例が少なく、単純には比較できないが、CA 単独注入、CQ 単独注入の場合より、CQ と CA の2剤併用により抗腫瘍効果は増強されると思われる。

小幡ら¹⁹⁾は、現在までに本邦において報告された118例の CQ 単独注入療法症例を集計し、その結果30例 (25.4%) に腫瘍の完全消失、53例 (44.9%) に腫

Table 9. 当教室で行なった各種注入療法とその抗腫瘍効果

	著 効	有 効	やや有効	無 効	臨床的有効
CA 群	1 (8.3 %)	3 (25.0 %)	3 (25.0 %)	5 (41.7 %)	4 (33.3 %)
MMC (20mg) 群	4 (14.8 %)	7 (26.0 %)	8 (29.6 %)	8 (29.6 %)	11 (40.7 %)
MMC (40mg) 群	7 (35.0 %)	9 (45.0 %)	4 (20.0 %)	0 (0 %)	16 (80.0 %)
CQ 群	0 (0 %)	1 (25.0 %)	1 (25.0 %)	2 (50.0 %)	1 (25.0 %)
MMC - CA 併用群	5 (31.2 %)	6 (37.5 %)	1 (6.3 %)	4 (25.0 %)	11 (68.7 %)
CQ - CA 併用群	5 (29.4 %)	4 (23.5 %)	2 (11.8 %)	6 (35.3 %)	9 (52.9 %)

(文献 2) 3) より引用)

瘍の縮小が認められたと報告している。これと比較してみると、今回われわれの試みた CQ-CA 併用注入療法による結果は、CQ 単独より有効であったとはいえないが、効果判定基準にちがいがり断定はできない。

抗腫瘍剤の膀胱内注入に伴う組織像の変化については、西浦ら²⁰⁾、富山¹¹⁾、荻須ら²¹⁾が報告しており、それらを総合すると、腫瘍細胞の空胞化、核のクロマチンの凝集、細胞境界の不明瞭化、細胞の接着性の減弱、などであるが、今回のわれわれの観察でもほとんど同様の所見であった。

副作用は、局所的なものと全身的なものに分けられ、局所的副作用は CQ 単独注入療法の場合も、CQ-CA 併用注入療法の場合もともに、頻尿、排尿痛などを主体とする膀胱刺激症状であり、膀胱刺激症状の発現については、抗腫瘍剤の種類とその使用濃度によると考えられるが、CA については当教室で行なった、より高濃度での CA 単独注入療法で、膀胱刺激症状はまったく認められなかった²⁾。

CQ 注入による膀胱刺激症状の発現については、高い出現率が報告されてきており、当教室で行った CQ 単独注入療法では 4 例中 2 例 (50.0%) に頻尿を主体とする膀胱刺激症状が出現した。しかし、最近局所刺激作用の弱い製剤 (注射用エスキノン) が開発され、荻須²¹⁾もその刺激作用が低いことを報告している。安藤ら²²⁾は、CQ 注入療法に伴う膀胱刺激症状、あるいは不可逆性の膀胱萎縮などの膀胱障害を予防する 1 つの方法として溶解濃度は 250 mcg/ml 以下がよいと報告している。今回われわれが使用した CQ 濃度は、

単独注入では 250 mcg/ml であり、4 例中 2 例に膀胱刺激症状が出現し、2 例とも症状増強により注入を一時中止せざるをえなかった。CA との併用注入での CQ 濃度は 166.7 mcg/ml であり、17例中 4 例 (23.5%) に膀胱刺激症状が出現し、そのうちの 1 例で注入を一時中止したが、小幡ら²³⁾の報告したような不可逆性の膀胱萎縮を示した症例は両療法とも認めなかった。

抗腫瘍剤の注入療法に伴う全身的副作用としては、骨髓抑制によると思われる血液一般所見への影響が報告されているが、われわれは全症例に著変を認めなかった。全身的副作用の出現に関しては、投与薬剤の膀胱粘膜よりの吸収によると考えられる。これは投与薬剤の分子量によって左右され、Yeates²⁴⁾によれば「分子量が 200 以下の場合には、膀胱粘膜より吸収されるが、200 以上の場合には吸収されない。」とされ、富山¹¹⁾、新島ら⁸⁾も血中濃度測定結果によりこの説を認めている。CQ の分子量は 321.34 であり、CA は 243.22 と CQ よりはかなり小さいが、小野ら²⁵⁾は家兎を使った CA の膀胱内投与による血中移行を認めたが、非常に微量であったと報告しており、CQ-CA 膀胱内投与による膀胱粘膜よりの吸収は、きわめて微量であると思われる。

結 語

今回われわれは表在性膀胱腫瘍患者に対し、CQ 単独注入療法および CQ-CA 併用注入療法を試みた。その結果、CQ 単独注入療法では 4 例中 1 例 (25.0%) に腫瘍の著明な縮小、CQ-CA 併用注入療法では 17 例

中5例(29.4%)に腫瘍の完全消失, 4例(23.5%)に腫瘍の著明な縮小を認めた。両療法とも, 膀胱刺激症状の発現をみたが, いずれも可逆性であり, 不可逆性の変化や全身的副作用は全例に認められなかった。

文 献

- 1) 今村一男・吉田英機・中野博行・ほか: 膀胱腫瘍にたいするマイトマイシンCの膀胱内注入療法の検討。泌尿紀要, 20: 33~38, 1974.
- 2) 今村一男・吉田英機・松垣昌夫・ほか: 表在性膀胱腫瘍にたいする Cytosine Arabinoside 単独注入療法の効果について。癌と化療, 投稿中.
- 3) 吉田英機・斎藤豊彦・池内隆夫・ほか: 表在性膀胱腫瘍に対する Mitomycin C と Cytosine Arabinoside の併用注入療法。泌尿紀要, 23: 51~57, 1977.
- 4) Semple, J. E.: Papilloma of bladder treated with Podophyllin. Brit. Med. J., 1: 1235~1237, 1948.
- 5) Jones, H. C. and Swinney, J.: Thiotepea in the treatment of tumors of the bladder. Lancet, 2: 615~618, 1961.
- 6) Esquivel, E. L. Jr., McKenzie, R. A. and Whitmore, W. F. Jr.: Treatment of bladder tumors by instillation of thiotepea, actinomycin D, or 5-fluorouracil. Invest. Urol., 2: 381~386, 1964.
- 7) 志田圭三・洞口龍夫・篠崎忠利・ほか: 膀胱腫瘍に対するマイトマイシンCの腔内注入療法(第1報)。臨泌, 21: 1057~1058, 1967.
- 8) 新島端夫・松村陽右・近藤捷嘉・ほか: 膀胱腫瘍に対する Adriamycin の膀胱腔内注入療法(予報)。泌尿紀要, 21: 233~241, 1975.
- 9) 大井好忠: 制癌剤膀胱内注入療法の抗腫瘍効果。西日泌尿, 38: 233~235, 1976.
- 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) 富山哲郎: 膀胱癌に対する抗腫瘍剤膀胱内注入療法の臨床的研究。日泌尿会誌, 63: 497~518, 1972.
- 12) 小幡浩司・夏目 紘・村瀬達良・ほか: 膀胱腫瘍に対する QFC 膀胱腔内注入療法。癌と化療, 5: 211~214, 1978.
- 13) 高山秀則・大城 清・林 正: 多発性・再発性膀胱腫瘍に対する抗腫瘍剤膀胱内注入療法。泌尿紀要, 24: 209~217, 1978.
- 14) 斎藤鉄吾・高橋靖昌・大島秀夫・ほか: 膀胱癌の化学療法—Carboquone の膀胱内注入療法。日臨, 35: 1983~1987, 1977.
- 15) Arakawa, M., Aoki, T. and Nakao, H.: Effect of carbazilquinone on lymphoid leukemia L-1210 Gann, 61: 485~493, 1970.
- 16) 香川 征・矢野五月: 近交系 ACI/N ラット膀胱腫瘍における化学療法の検討。西日泌尿, 38: 651~659, 1974.
- 17) 久住治男・打林忠雄・黒田恭一: ヒト膀胱癌由来培養細胞株 KK-47 を用いた抗癌剤感受性試験について(第1報)。癌と化療, 6: 1057~1062, 1979.
- 18) 宇山 健・香川 征: Adriamycin 膀胱腔内注入療法。西日泌尿, 39: 916~926, 1977.
- 19) 小幡浩司・夏目 紘・村瀬達良・ほか: 膀胱腔内注入による Carboquone の抗腫瘍効果。癌と化療, 6: 1111~1115, 1979.
- 20) 西浦常雄・熊本悦明・西村洋司・ほか: 膀胱癌再発に対する Mitomycin C 膀胱内注入の効果。医学のあゆみ, 12: 637~643, 1968.
- 21) 荻須文一: 膀胱腫瘍に対するカルバジールキノン(エスキノン)の膀胱内注入療法。泌尿紀要, 25: 215~222, 1979.
- 22) 安藤 裕・鈴木茂章・新美明達・ほか: 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。泌尿紀要, 22: 767~775, 1976.
- 23) 小幡浩司・瀬川昭夫・鈴木茂章・ほか: 膀胱腫瘍に対する Carboquone の膀胱腔内注入療法。泌尿紀要, 22: 761~766, 1976.
- 24) 文献5)より引用.
- 25) 小野泰道・杉山 信・立肌信清・ほか: 1-β-D-Arabinofuranosyl cytosine の家兎膀胱内投与に関する研究, 基礎と臨床, 10: 26~30, 1976.

(1980年6月23日受付)