膀胱癌化学療法についての研究

第1報 制癌剤内腸骨動脈内持続注入療法についての臨床的研究

熊本大学医学部泌尿器科教室 中 村 恒 雄
(主任: 檜原憲章教授)

STUDIES ON THE CHEMOTHERAPY OF CANCER OF URINARY BLADDER REPORT I. CLINICAL STUDIES ON TREATMENT WITH CONTINUOUS INFUSION OF ANTICANCER AGENT INTO THE INTERNAL ILIAC ARTERY

Tsuneo Nakamura

Department of Urology, Kumamoto University Medical School

(Director: Prof. K. Narahara)

Favorable results were obtained in the treatment of 13 cases of cancer of urinary bladder (including 4 cases of relapse) with continuous infusion of anticancer agent into the internal iliac artery.

1) A polyethylene tube was inserted in retrograde fashion from the branch of the femoral artery on the side of the tumor and was led via external iliac artery into the internal iliac artery. The tip was placed directly above the point of branching of superior, cystic artery. Mitomycin C, 2-5 mg/day, was continuously infused through this, giving the total of 50-168 mg.

2) In 3 cases, the tumor disappeared, a marked shrinkage was seen in 7, and slight shrinkage was found in 3.

3) Histologically, tumor cells revealed ballooning of the protoplasm, vacuolar degeneration, nuclear pyknosis and karyorrhexis, interstitial edema and proliferation.

4) When the dose of Mitomycin C went beyond 80 mg, anemia, leukopenia, skin ulcer in the gluteal area, and paresis of lower extremities tended to develop. In cases in which the superior gluteal artery was ligated, local side effects were mild.

5) In 1 of 13 cases, fatal outcome occurred due to intestinal hemorrhage, and death due to cor pulmonale occurred in 1. In other 11, no relapse was seen over a period of 1-2 years.

6) This treatment combined with TUR effectively prevented the relapse of the tumor.

結 言

癌の化学療法は19世紀後半に始まり、今次大戦後ことに最近における発展はまことに目覚ましく、新しい制癌剤の開発、制癌剤投与方法についての工夫ならびに副作用の防止、手術あるいは放射線と制癌剤との併用などについての多くの業績が相次いで発表されている。

周知のごとく制癌剤は一般に抗腫瘍作用が強い程健常組織に対する障害作用も強い。よつて腫瘍組織に可及的高濃度に薬剤を接触せしめ制癌効果を向上せしめ、しかも健常組織への障害をできるだけ軽減せんとする考えから制癌剤局所投与方法が発案されるに至つた。局所投与方法としては制癌剤を腫瘍組織内へ直接注入する方法あるいは

制癌剤を可及的健常組織を避け、腫瘍組織のみに接触せしめんとする方法、腫瘍存在領域の動静脈系に制癌剤を一定時間循環させる、いわゆる局所灌流法、腫瘍分布主幹動脈内へ制癌剤を注射する方法、あるいは該動脈内へ予め tube を挿管し、tube を経て制癌剤を間歇的あるいはポンプを使用し持続的に注入する方法などがある。Klopp ら¹⁾²⁾(1950) は初めて腫瘍分布主幹動脈に Polyethylene tube を挿入し、これを経た制癌剤 Nitrogen mustard を注入、重症悪性腫瘍患者10例中8例に腫瘍の縮小をみたと報告した。その後本療法については Bierman³⁾⁴⁾(1951), Cromer⁵⁾(1952), Grady⁶⁾(1953), Byron⁷⁾(1959) の Nitrogen mustard による, Sullivan

⁸⁾~¹²⁾(1959, 1960, 1962), Bensen¹³⁾(1963), Tarr¹⁴⁾(1961), Truscel¹⁵⁾ ら (1961) の 5-Fluoro-uracil, 5-Fluoro-2'-desoxy uridin, Methotrexate などによる報告が相次いで発表された。なかでも Sullivan は携帯用注入ポンプを用いて長時間にわたる制癌剤の動脈内持続注入を試み、多くの業績を発表した。本邦では白羽¹⁶⁾ (1956) が Nitromin を用い動脈内挿管による注入を試みて以来、動脈内制癌剤注入療法については徳山¹⁷⁾¹⁸⁾ (1956), 河村¹⁹⁾ (1956), 森田²⁰⁾ (1962), 藤森²¹⁾ (1962), 井口²²⁾ (1962), 上村²³⁾ (1963), 岡田²⁴⁾ (1963), 服部²⁵⁾ (1963), 伊藤²⁶⁾²⁷⁾ (1964) の多くの業績をみる。その後白羽²⁸⁾ (1964) は本邦において初めて動脈内持続注入療法を試み報告した。これらの報告は腹腔動脈域とくに肝動脈¹⁶⁾²⁰⁾~²⁴⁾²⁶⁾²⁸⁾~³⁴⁾へ行われたものが多かったが、次第に諸臓器および組織に対しても行われるに至った。脳腫瘍には頸動脈または椎骨動脈³⁵⁾~⁴³⁾から、肺癌に対して肺動脈⁴⁴⁾~⁴⁶⁾または気管支動脈⁴⁷⁾~⁵⁴⁾から行われている。口腔内、咽頭部、上顎部、下顎部、顔面、頭部皮膚悪性腫瘍に対しても外頸動脈内への直接挿管⁵⁵⁾により、また上甲状腺動脈、顔面動脈、浅側頭動脈などより tube を挿管し、外頸動脈起始部に先端を置き⁵⁶⁾注入が行われ、眼腫瘍に対しては内側前頭動脈⁵⁷⁾から挿管、先端を眼動脈の分岐部へ逆行せしめた位置で注入が行われている。骨盤内臓器の悪性腫瘍では子宮頸癌に内腸骨動脈へ直接挿管、注入した報告⁵⁸⁾がある。いずれも化学療法に新しい分野を開き、注目された。

膀胱癌は泌尿器科領域において最も頻度の高い腫瘍で、しかも化学療法の発達に伴い手術療法に化学療法が併用されるに至った今日においても、なおその予後は良好とは云えない。教室の緒方⁵⁹⁾は膀胱が内腸骨動脈から分枝する上、中、下膀胱動脈の分布下にあることに着目し、Polyethylene tube を大腿動脈の分枝から逆行性に内腸骨動脈内へ挿管、固定し、膀胱癌に対し Mitomycin C 持続注入療法を試み報告した。私はこの方法にならい膀胱癌患者13例に携帯注入ポンプを用い、Mitomycin C の持続注入療法を試み、その効果ならびに副作用について検討し、いささか知見を得たので報告する。

実験の対象ならびに実験方法

実験対象。本医学部泌尿器科教室へ入院した膀胱腫瘍患者で膀胱鏡および生検により移行上皮癌と診断されたもののうち、腫瘍が拇指頭大ないしが卵大でしかも偏側に発生した13例を選んだ。これには膀胱部分切除後の再発1例と膀胱高位切開下腫瘍切除後再発2例を含む。

実験方法。制癌剤投与前に腫瘍は膀胱鏡写真を撮影、膀胱造影によりその大きさを判定、生検によつて組織学的診断を行つた。その他血液像、肝機能、腎機能、赤沈値、IP、胸部レ線、心電図をも検した。注入開始後は1ないし2週間隔で膀胱鏡写真撮影、膀胱造影、生検を行い腫瘍の変化を検討、とくに血液像、肝機能、全身状態および内腸骨動脈分布領域の局所における副作用に注意した。なお副作用の防止には活性 Vitamin B₆ の投与、また輸血、副腎皮質ホルモン剤の投与などを適宜行つた。注入終了後なお残存した腫瘍に対しては手術的に切除した。

内腸骨動脈内 tube 挿入手技。挿管された tube 先端は膀胱動脈の内腸骨動脈より分枝する直上に置かねばならないので、予め逆行性骨盤動脈造影を行つて動脈の分枝状態を確認した後、挿管側的大腿上部に皮切を行い、

図1 内腸骨動脈内チューブ挿管法

大腿動脈を露出、その小枝を剝離、切断、末梢端を結紮、中枢端より中枢へ向つて Polyethylene tube を逆行性に挿管、一時 tube を血管外より固定する。次いで同側の旁腹直筋切開を行つて腹膜外に総腸骨動脈、内・外腸骨動脈分岐部、内腸骨動脈を剝離、露出し、予め挿入しておいた tube の先端を血管外より外腸骨動脈から内腸骨動脈内へ誘導し、骨盤動脈像をめやすに膀胱動脈分枝直上に tube 先端を置き、tube を大腿動脈分枝挿管部において固定した(図1)。ただし第7例以後の症例では上臀動脈分布領域の組織障害防止の目的で tube 挿管と同時に上臀動脈起始部を結紮した。

使用制癌剤ならびに制癌剤注入方法。制癌剤はすべて Mitomycin C (以下 MMC と略す)を使用、注入には

表1 MMC内腸骨動脈内持続注入症例

症例	氏名	年齢	性	膀胱鏡所見	組織診断	MMC動注		tube挿管手術 出血量 (ml)	併用療法	予後
						投与総量 (mg)	期間 (日)			
1	杉本	45	♂	左三角部, 鳩卵大	乳頭状移行上皮癌 Ⅱ-A	168	48	100	TUR	再発なし, 2年生存
2	永江	75	♂	左尿管口上部, 鳩卵大 右天蓋部, 大豆大2コ (再発)	乳頭状移行上皮癌 Ⅱ-B ₁	96	20	50	膀胱高位切開下 腫瘍切除 電気凝固術	再発なし 1年10ヵ月生存
3	紫垣	67	♂	左尿管口上部, 拇指頭大	乳頭状移行上皮癌 Ⅱ-A	127	37	30	TUR	再発なし 1年10ヵ月生存
4	永吉	73	♂	左尿管口上部, 鳩卵大	非乳頭状移行上皮癌 Ⅲ-B ₁	97	21	100	TUR	再発なし 1年9ヵ月生存
5	佐川	43	♂	右側壁, 鳩卵大	乳頭状移行上皮癌 Ⅱ-B ₁	98	28	30	TUR	再発なし 1年6ヵ月生存
6	猿渡	74	♂	右三角部, 鳩卵大 (再発)	乳頭状移行上皮癌 Ⅱ-A	80	21	35	TUR	再発なし 1年7ヵ月生存
7	宇野	71	♂	右尿管口上部, 小指頭大	乳頭状移行上皮癌 Ⅱ-A	73	33	154 (腹壁ヘルニ=7根 治療併施)	TUR	再発なし 1年4ヵ月生存
8	本田	62	♀	右側壁, 膀胱大半	乳頭状移行上皮癌 Ⅱ-B ₁	51	21	332 (両側尿管皮膚移 植術併施)		不 明
9	原田	65	♀	左側壁, 鶏卵大	乳頭状移行上皮癌 Ⅲ-B ₁	84	34	20	膀胱部分切除	再発なし 1年4ヵ月生存
10	渡辺	61	♂	左三角部胡桃大 (再発) 右前壁頸部鳩卵大	乳頭状移行上皮癌 Ⅱ-B ₂	77 63	33 21	23 50		動注終了 3ヵ月後 肺性心で死亡
11	柳田	39	♂	右側壁鳩卵大	乳頭状移行上皮癌 Ⅱ-A	113	52	140	TUR	再発なし 1年2ヵ月生存
12	時松	56	♂	左側壁超拇指頭大および留 針頭大 (再発)	乳頭状移行上皮癌 Ⅱ-A	80	25	120	TUR	再発なし 8ヵ月生存
13	林田	64	♂	右後三角部豌豆大	乳頭状移行上皮癌 Ⅱ-A	125	37	125	TUR	術後18日目 消化管出血で死亡

表 2 症例 1 杉本某 ♂ 45才

期 日		前	注										入				終了		
			7	10	14	21	28	35	42	49	7				21	24			
血液一般	MMC投与量(mg)		35	50	63	84	105	126	147	168									
	赤血球数(×10 ⁴)	554	507		513	486	484	412	387	409	373				408				
	血色素量(%Sahli)	111	98		101	97	87	80	74	79	71				82				
	ヘマトクリット値(%)	51	45		49	47	40	38	37	37	35				39				
	粒球数(×10 ⁴)	23	30		25.5	22.8	27.8	28.7	22.8	16.0	22.2				24.8				
	白血球数	10,200	6,100		10,600	7,200	9,800	7,200	6,300	7,400	5,500				5,100				
	B	1	0		0	0	0	0	0	0	0				0				
	E	0	5		2	2	1	1	2	1	1				2				
	St	16	22		17	20	15	21	49	26	12				18				
	S	45	37		50	52	46	52	19	54	38				42				
	L	34	34		23	20	28	20	22	16	39				32				
	Mon 比(%)	3	2		8	6	10	6	6	8	3				9				
	Others	1	0		0	0	0	0	0	0	0				1				
血沈値(mm/1時間)	4														50				
肝機能	血液総蛋白量(g/dl)	7.0		7.0		6.8	7.0	7.0	7.0	7.0	7.2				6.8				
	GOT(R-Funit)	26		85		33	40	42	42	65	43				42				
	GPT(R-Funit)	18		76			27	26	32	28	31				54				

表 2 症例 3 永江某 ♂ 75才

期 間 (日)		前	注 入				終										了				
			7	14	20	1	8	14	22	29	36	43	50	64	78	102					
血液一般	MMC投与量 (mg)		35	70	96																
	赤血球数 (×10 ⁴)	425	365	301		227	290	315	345	430	486	373	302	284	420	312					
	血色素量 (%Sahli)	78	64	54		48	48	62	66	83	95	75	62	57	88	56					
	ヘマトクリット値 (%)	42	30	26		23	25	30	32	37	47	35	27	28	41	29					
	粒球数 (×10 ⁴)	15.2	29.6	7.2		6.8	6.3	6.0	7.9	9.5	36	22.4			21.2						
	白血球数	6,400	7,000	4,100	2,600	2,800	1,600	1,800	5,800	4,900	15,600	7,200	5,100	9,400	7,000	5,000					
	B	0	0	0		0		0	0	0	0	0	0	0	0	0					
	E	0	0	2		1		1	0	0	0	1	2	0	0	1					
	St	17	20	18		25		18	16	23	19	30	33	19	27	19					
	S	55	40	42		34		19	48	49	63	51	49	51	54	47					
	L	19	32	31		29		54	28	15	7	12	12	15	8	21					
	Mon 比 (%)	9	8	7		11		8	8	10	10	5	7	12	11	12					
	Others	0	0	0		0		0	0	0	1	1	0	0	0	0					
血沈 (mm/1時間)	11														78	82					
血清総蛋白量 (g/dl)	6.6	6.6	6.2		6.0	6.2			6.6		5.5		6.8			6.2					
GOT (R-Eunit)	22	20	18		16	20			31		36		30			30					
GPT (R-F unit)	24	15	11		9	24			52		50		23			23					
TTT (unit)	1.4	0.6	0.6		0.3	1.1			2.3		1.7		6.9			—					

表5 症例4 永吉某 ♂ 73才

期 日	前	注 入			終 了			
		7	14	21	7	14	21	25
MMC投与量 (mg)		35	70	97				
血液一般	赤血球数 ($\times 10^4$)	420	364	357	359	354	340	362
	血色素量 (%Sahli)	75	74	73	70	69	69	72
	ヘマトクリット値 (%)	32	32	33	34	33	30	33
	栓球数 ($\times 10^4$)	18.2	16.8	14.6	8.5	11.6	15.2	16.6
	白血球数	6,300	5,700	4,900	4,100	4,300	4,000	6,100
	白血球百分比 (%)	B	0	0	0	0	0	0
		E	0	0	0	0	0	0
		St	42	24	18	26	17	14
		S	52	54	55	38	47	52
		L	3	17	20	30	26	33
		Mon	3	3	7	1	6	4
		Others	0	0	0	0	0	0
	血沈 (mm/1時間)	5						40
肝機能	血清総蛋白量 (g/dl)	7.9	6.9	6.2	6.9	6.5	7.1	6.2
	GOT (R-F unit)	28	34	24	30	34	26	24
	GPT (R-F unit)	20	23	28	22	32	22	22
	TTT (unit)	0.5	0.7	0.6	2.5	0.8	1.6	0.8

症例2.

永江某 75才 男 無職, 初診 昭和41年8月25日.
 主訴 血尿, 病歴 昭和32年5月高位切開にて膀胱腫瘍の切除を受け, 以来放置. 約1カ月前から血尿出現. 血液および肝機能検査成績は表3のごとくで, 血清梅毒反応 緒方法 (++)、硝子法 (+). PSP 排泄試験 15分値 35%, 2時間総量78%, Fishberg 濃縮試験 最高比重 1.027, IP 両腎は機能的, 形態的に正常. 膀胱鏡所見, 容量 200ml 以上, 左尿管口直上部に鳩卵大1個, 天蓋部右側に大豆大2個の乳頭状腫瘍 (写真3). 青排泄は両側とも正常. 組織診断乳頭状移行上皮癌, II-B₁ 膀胱造影像 中央やや左寄りに造影剤の淡い部分があるが, 変形はない. 経過 9月5日tube挿管, 当日よりMMC 5mg/day 19日, 1mg/day 1日注入, 注入総量96mg. 69mg注入後, 左の腫瘍のみわずかに縮小, 表面は光沢を失う (写真4). 96mg注入23日後腫瘍はさらに縮小, 注入前のおよそ2/3大となったが, 右側腫瘍は不変, さらに腫瘍1個新生, 生検では60mg注入後, 腫瘍細胞そのものには注入の影響は乏しいが, 乳頭状構造の乱れが目立ち, 間質に著しい浮腫と血管拡張がみられた. 70mg注入後血液所見に著しい変化がみられ, 96mgで注入を中止した. 白血球数は1,600まで減少, 貧血, 栓球減少も顕著

であつたが, 白血球百分比は正常. 肝機能は正常に経過, 赤沈値は注入開始とともに急激に速進, 終了3カ月後なお持続, PSP排泄試験は15分値13%, 2時間総量58%に低下した. 注入終了52日後から左腎部, 下肢の疼痛を訴え, 左下肢には末梢神経障害による不全麻痺があらわれた他, 一過性に遷延性排尿, 軽度の残尿がみられた. IPで左腎は排泄遅延, 水腎像を呈し, 右腎は正常, RPで左尿管口から3.5cm上部で約8cmにおよぶ尿管狭窄が認められた. 副作用に対してはDexamethasone, 新鮮血輸血を行つた. 残存腎瘍に対して11月2日, 膀胱高位切開下腫瘍切除および電気焼灼を施行, 左尿管口上部の腫瘍は拇指頭大, 組織学的に原形質の空胞化, 核の濃縮した腫瘍細胞多く, 間質の増生, 浮腫も著しい. 1年10カ月を経過した今日再発なく健在.

症例3.

紫垣某 67才 男 農業, 初診 昭和41年9月12日.
 主訴 血尿, 病歴 約1カ月前に血尿. 検査成績 血液所見および肝機能検査成績ともに正常 (表4参照), 血清梅毒反応 (-), PSP 排泄試験 15分値30%, 2時間総量67.0%, Fishberg 濃縮試験 最高比重 1.021, IP, 左腎は排泄遅延あるも, 腎盂像に著変なく, 右腎は正常. 膀胱鏡所見 容量 200ml 以上, 左尿管口上部に拇

指頭大、乳頭状腫瘍を認む(写真5)、青排池 両側とも遅延。組織診断 乳頭状移行上皮癌、Ⅱ-A。膀胱造影像 左側に拇指頭大、淡い陰影欠損を認む。経過 10月3日 tube 挿管、当日よりMMC 5 mg/day 8日、3 mg/day 29日注入、注入総量 127mg。52mg注入後の膀胱鏡所見で腫瘍は注入前のおよそ $\frac{1}{3}$ 大に縮小、表面の一部は壊死に陥る(写真6)。88mg注入後腫瘍の大きさに変化はないが表面は著しく貧血様となり、注入中止34日後には腫瘍は小豆大、乳頭状構造はみられなかつた。血液所見では40mg注入後に中等度の貧血が、127mg注入後に高度の白血球減少、栓球減少、正色素性貧血が突発したが、白血球百分比に著変はなかつた。赤沈値は注入開始後著しく速進、およそ3カ月にわたって1時間値 110mm前後を持続、以後次第に下降、7カ月後に正常化した。肝機能は正常に経過。PSP 試験には影響はなかつた。総量 127mg注入終了20日後、左臀部から下肢にかけての疼痛とともに臀部皮膚に褐色色素斑が生じた。該部皮膚組織所見は角質増殖ある他、表皮はほぼ正常、真皮に担細胞増殖、上層に浮腫、血管周囲の円形細胞浸潤がみられた。また一部は潰瘍を形成、真皮上層に膠原線維の膨化変性、血管内被細胞の増殖による血管壁肥厚および閉塞が、真皮深層から脂肪組織にわたり円形細胞浸潤、脂肪組織の一部に結合組織増生が認められた。該皮診は次第に壊死化、潰瘍を形成(写真7)した。注入中止後左下肢の疼痛消失、ただ左足に末梢性不完全麻痺を残した。注入中止7カ月後再延性排尿を訴え、残尿20~50mlを消長、膀胱内圧曲線は正常。血液障害に対してはDexamethasone経口投与、新鮮血輸血により1カ月後ほぼ回復。左臀部皮膚潰瘍は植皮術(Tierisch法)により治療(写真8)。残存膀胱腫瘍は12月19日 TUR にて切除、腫瘍留針頭大にて(写真9)。組織採取不能。切除後1年10カ月の現在再発はない。

症例4.

永吉某 73才 男 会社員、初診 昭和41年10月13日。主訴 血尿、病歴 約1年前頻尿、終末血尿、膀胱腫瘍と診断されたがが放置、5カ月前から血尿持続。検査成績 血液所見および肝機能検査成績は正常(表5参照)。血清梅毒反応(一)、PSP 排泄試験 15分値18%、2時間総量53.5%。IP 両腎は機能的、形態的に著変を認めない。膀胱鏡所見 容量 200ml 以上、左尿管口直上に鳩卵大、表面凹凸不平の腫瘍(写真10)。青排池 両側ともに正常。組織診断 非乳頭状移行上皮癌、Ⅲ-B₁(組織3)。膀胱造影像 ほぼ正常。経過10月31日 tube 挿管、

MMC 5 mg/day 17日、3 mg/day 4日注入、注入総量97mg。80mg注入後の膀胱鏡所見で腫瘍は注入前のおよそ $\frac{1}{3}$ 大に縮小、表面貧血様(写真11)、注入中止9日後にはさらに縮小、直径1cm位、ほとんど壊死化、14日後には腫瘍消失、浅い潰瘍を残した(写真12)。生検所見では注入中止9日後腫瘍細胞は原形質著しく膨化あるいは縮小し、核にも濃縮、崩壊など強い変性過程を認め、これを囲繞する間質に強い増生と円形細胞浸潤を認めた(組織4)。35mg注入後より軽度の正色素性貧血、88mg注入後白血球減少、栓球減少傾向をみたが中止後次第に回復、赤沈値は注入中止24日後(TUR 11日後)1時間値40mmの速進を呈した。肝機能検査成績、PSP 試験成績に注入による影響はなかつた。50mg投与後左臀部から下肢にかけて疼痛を来したが、注入中止後速かに消失。IP 像左腎軽度水腎、左尿管下部に長さ約3cmの狭窄像。12月5日膀胱鏡により腫瘍すでに消失、小潰瘍を残すを認めTURにより切除、切除標本は組織学的に変性変化の萎しい移行上皮粘膜がみられたのみで明かな腫瘍細胞は認めなかつた。1年9カ月経過した現在再発はない。

症例5.

佐川某 43才 男 土木技師、初診 昭和41年10月26日。主訴 血尿、病歴 約2年前血尿、放置、1週前再び血尿。検査成績 血液所見および肝機能検査成績は正常(表6参照)、血清梅毒反応(一)、PSP 排泄試験 15分値32.5%、2時間総量86.5%、Fishberg 濃縮試験 最高比重 1.022。IP 両腎とも機能的、形態的に著変はない。膀胱鏡所見 容量 150ml、右側壁から三角部、頸部右側にわたりが卵大の乳頭状腫瘍占居、両側尿管口は不明。組織診断 乳頭状移行上皮癌、Ⅱ-B₁(組織5)。膀胱造影像 右 $\frac{1}{3}$ 陰影欠損および濃淡像を呈す。経過 11月24日 tube 挿管、当日より MMC 5 mg/day 7日、3 mg/day 21日注入、総注入量98mg。65mg注入後腫瘍の大きさ不変、表面の光沢消失、部分的に壊死化、注入中止15日後右側壁腫瘍は注入前のおよそ $\frac{1}{3}$ に縮小、膀胱頸部近く、右側にも別個腫瘍を認めた。腫瘍縮小のため明視可能となつたものと思惟、両側尿管口も明視出来、右側壁腫瘍の表面著しく貧血様、壊亡化部分も多い。生検所見は65mg投与後、腫瘍細胞には著しい空胞変性がみられ、一部に扁平上皮化生様変化を認めた。間質にも浮腫と円形細胞浸潤が著しい(組織6)。これらの変化は98mg注入終了15日後にさらに顕著となり、腫瘍細胞は変性、脱落、崩壊し、乳頭状構造が乱れ、間質には高度の血管充えい、円形細胞浸潤をみた。血液所見は経過中、著し

表 6 症例 5 佐川某 ♂ 43才

期 日	前	注 入					終 了								
		7	14	21	28	5	14	21	28	35	42	35	42	49	56
MMC投与量 (mg)		35	56	77	98										
赤血球量 (×10 ⁴)	534	373	433	414	384	501	360	342	389	347	335	388	393	423	
血色素量 (%Sahli)	117	75	85	81	73	77	74	73	78	73	67	76	78	88	
ヘマトクリット値(%)	50	34	41	35	35	32	31	32	37	33	32	38	39	41	
粒球数 (× ⁴)	31.8	27.4	19.4	14.3	17.3	14.2	16.4	14.7	16.4	15.7	19.6	24.6	24.6		
白血球数	8,200	7,300	9,600	5,800	4,700	5,100	5,300	4,700	6,100	9,500	8,600	6,500	7,100	8,000	
血液一般	B	0	1	0	0		0	0	0	0	0	0	1	0	
	E	2	1	0	0		1	0	1	0	1	3	2	0	
	St	27	20	19	28		31	29	23	42	23	29	32	24	
	S	55	61	48	52		32	33	54	41	58	45	46	49	
	L	13	15	24	15		33	32	14	14	14	18	15	23	
	Mon	3	2	8	5		3	6	8	3	4	5	3	4	
	(%)														
	Others	0	1	0	0		0	0	0	0	0	0	0	1	0
	血沈 (mm/1時間)	7	52	44		40		78			106		116		
	血清総蛋白量 (g/dl)	7.5	7.3	7.4	7.1	7.1	7.0	7.4	7.5	7.1	7.4		8.4		
GOT (R-F unit)	33	42	42	50	18	31	35	35	34	26		32			
GPT (R-F unit)	42	68	46	48	33	43	27	35	34	33		36			
T TT (unit)	2.8	1.4	2.5	2.4	2.8	3.0	2.7	—	—	—		—			
アルカリフォスファターゼ (Bodansky unit)	4.2	5.0	3.8		2.8		3.1	3.6	3.2	3.8		3.8			

表 7 症例 6 猿渡某 ♂ 74才

期 日	前	注 入		了 終			注 入		終			了			
		9	11	3	7	14	7	10	3	10	21	28			
MMC投与量 (mg)															
赤 血 球 数 (×10 ⁴)	530	389	50	356	403	363	80	348	405	395	392	408			
血 色 素 量 (%Sahli)	101	75		71	85	72	72	72	71	74	77	81			
ヘマトクリット値 (%)	52	38		33	40	35	29	34	42	39	37	40			
粒 球 数 (×10 ⁴)	26.5	18.5		16.5	16.0	10.8	17.4	12.4	19.3	18.8	19.8	20			
白 血 球 数	12,600	6,000		9,600	5,200	5,200	7,000	5,100	4,200	6,400	7,800	7,600			
白	0	0		0	0	0	0	0	0		0	0			
E	0	0		2	3	4	5	7	11		5	1			
St	19	15		16	19	13	24	18	16		19	16			
S	63	62		61	51	66	54	55	35		36	61			
L	13	18		14	17	15	14	17	30		34	15			
Mon	5	5		7	10	2	1	3	7		6	7			
Other	0	0		0	0	0	2	0	1		0	0			
(%)															
血 沈 (mm/ 1時間)	8	88		110	41	44	58					44			
血清総蛋白量 (g/dl)	8.0	6.5		6.2	7.0	6.6			6.3			7.4			
GOT (R-F unit)	30	52		65	29	22			26			46			
GPT (R-F unit)	19	23		39	30	23			23			35			
ルカリフォスファターゼ (Bodansky unit)	3.8	3.2		3.0	3.2	3.4			3.4			2.4			
肝 機 能															

い変化はなかつたが、注入中止後比較的永く軽度の正色素性貧血が持続。赤沈値は注入後著しく速進、4カ月余持続、肝機能検査および PSP 試験成績は注入により影響はなかつた。注入開始から7日間血尿持続、35mg注入後から右臀部皮膚に広範囲に中毒疹生じ、50mg注入後右臀部から下肢にかけ疼痛発来、注入総量98mg注入52日後中毒疹潰瘍化。貧血に対し新鮮血輸血、皮膚潰瘍は対症療法により治癒。治療経過中血清肝炎併発、およそ2カ月にして肝機能正常化。残存腫瘍に対しては右臀部から下肢への疼痛ある程度緩解した注入終了69日後 TUR を施行、右側壁の腫瘍はほぼ梅実大となり注入終了15日後、40日後よりさらにわずかに縮小、頸部右側腫瘍は拇指頭大、著変はみられなかつた。右側壁の腫瘍組織学的所見では腫瘍細胞の原形質空胞化、核濃縮など強度の変性および間質の著しい増生、血管充えいがみられた（組織7）。TUR 切除後1年6カ月経過の現在、再発はない。

症例6.

猿渡某 74才 男 農業、初診 昭和41年12月8日。主訴 血尿、病歴 昭和37年2月膀胱腫瘍の電気凝固術および化学療法（Tespamin、全身投与）受く。昭和39年6月再発、TUR。約1週前から血尿。検査成績 血液所見および肝機能検査成績は正常（表7参照）、血清梅毒反応（一）、PSP 排泄試験 15分値26.5%、2時間総量85.0%。IP 像は機能的、形態的に著変はない。膀胱鏡所見容量 200ml 以上、三角部右側、右尿管口と頸部のほぼ中間に鳩卵大、乳頭状腫瘍1個、青排泄は両側とも正常。組織診断 乳頭状移行上皮癌、II-A。膀胱造影像に著変を認めない。経過 12月26日 tube 挿管、MMC 5 mg/day 9日、3 mg/day 1日、2 mg/day 1日、計50mgを注入、14日間の休止後3 mg/day 10日、計30mgを追加、注入総量80mg。50mg注入後腫瘍はおよそ $\frac{2}{3}$ 大に縮小、表面は褪色、乳頭状構造も粗となり、一部に潰瘍を形成、生検所見で腫瘍細胞の変性顕著、脱落、崩壊、乳頭状構造はほとんどみられない。80mg注入、治療終了9日後（昭和42年2月8日）米粒大に縮小せる残存腫瘍を TUR にて切除。血液所見において45mg注入後軽度の赤血球減少、正色素性貧血を来す。800mlの輸血によりほぼ正常に復した。白血球、栓球にはほとんど影響なかつた。赤沈値は MMC 注入後著しく速進、注入休止期および終了後には正常化傾向をとつた。肝機能は注入開始から50mg注入の間GOT 軽度上昇の他著変なく、PSP 排泄は不変。45mg注入後右膝関節部軽度疼痛を来し、注入休止期間中消失、注入再開とともに出現、注入終了後は全く消失。

TUR 後1年7カ月経過の現在再発なく健在。

症例7.

宇野某 71才 男 商業、初診 昭和42年3月9日。主訴 血尿、病歴 約6カ月前から頻尿、血尿、軽快せず来院。検査成績 血液所見ならびに肝機能検査成績に著変はない（表8参照）。血清梅毒反応 緒方凝集法（卅）、硝子板法（卅）。Fishberg 濃縮試験 最高比重 1.028、IP 像は両腎とも機能的、形態的に正常。膀胱鏡所見 容量 200ml 以上、右尿管口上部に小指頭大、乳頭状腫瘍、両側尿管口正常、青排泄正常。膀胱造影像で右側壁に拇指頭大、淡い陰影欠損。組織診断 乳頭状移行上皮癌、II-A。経過 3月22日 tube 挿管、MMC 3 mg/day 7日、2 mg/day 26日、計73mg注入、25日の休止期間後2 mg/day 4日、計8mg注入、注入総量81mg。45mg注入後腫瘍表面貧血様となるも大きさ不変。73mg投与後4日目腫瘍の高さおよそ $\frac{1}{2}$ となり乳頭状構造著しく崩壊。血液所見では注入開始間もなく赤血球軽度減少、正色素性貧血を来し持続、白血球数不変。赤沈値注入期間中著明に速進、終了後次第に正常化。肝機能、PSP 試験、IP 像に異常はない。注入開始より7日間血尿、57mg注入後右臀部から下肢へかけ疼痛、終了後消失。5月22日（MMC 73mg注入後27日目）残存腫瘍に TUR。腫瘍は注入前のおよそ $\frac{1}{2}$ 大、73mg注入4日後所見とほぼ同様なるも乳頭状構造全く消失、粘膜増生様所見を呈した。組織学的に腫瘍細胞には著しい空胞変性をみ、脱落、崩壊し、乳頭状構造著しく乱れ、間質には浮腫、血管充えい顕著。1年4カ月を経過した現在再発なく健在。

症例8.

本田某 62才 女 主婦、初診 昭和42年4月10日。主訴 排尿後痛、病歴 約6カ月前より膀胱炎症状、軽快せず来院。検査成績 貧血はない、白血球増多症、好中球増多症がある。肝機能はアルカリフォスファターゼ高値の他著変はない（表9参照）。血清梅毒反応（一）、PSP 排泄試験 15分値18%、2時間総量62.5%、IP 像は右腎不現、左腎機能的、形態的にほぼ正常。膀胱鏡所見容量 150ml、右側壁、三角部の大半をが卵大、花菜状腫瘍占居、両側尿管口不明、青排泄両側とも10分までない。膀胱造影像は右側およそ $\frac{1}{2}$ 大の陰影欠損および浸潤像。組織診断 乳頭状移行上皮癌。II-B。経過 5月18日 tube 挿管（両側皮膚尿管瘻造設併施）、MMC 5 mg/day 3日、2 mg/day 18日注入後 tube の事故より注入中止、注入総量51mg。注入中止5日後腫瘍わずかに縮小、表面光沢消失、一部壊死。中止43日後腫瘍は注入前とほ

表 8 症例 7 宇野某 ♂ 71才

期 日		前	注 入					終 了				注入	終了
			7	14	21	28	33	9	16	24	26	4	7
MMC 投与量 (mg)			21	35	49	63	73					81	
血液一般	赤血球数 ($\times 10^4$)	424	358	345	383	369	327	353	350	358			363
	血色素量 (% Sahli)	87	75	70	74	73	65	72	74	75			75
	ヘマトクリット値(%)	40	35	34	35	35	36	36	33	34			36
	白血球数	9,000	7,300	8,400	7,800	10,800	11,100	6,600	6,400	9,700			6,500
	白血球百分比 (%)	B	3	1	0	0	0	3	0	0			1
		E	2	0	5	2	2	0	2	0			1
		St	24	35	23	24	28	17	21	26			22
		S	47	49	49	61	53	45	39	39			44
		L	21	8	17	8	14	24	31	23			26
		Mon	3	6	4	5	7	11	7	9			6
		Others	0	0	0	0	0	0	0	0			0
	血沈 (mm/ 1時間)	22				97		63	42	36			
肝機能	血清総蛋白量 (g/dl)	6.4	5.9	6.1	6.6	6.8	7.2	6.6	6.4	7.2			
	GOT (R-F unit)	33	25	18	25	20	26	25	22	23			
	GPT (P-F unit)	22	25	19	18	13	22	21	28	18			
	アルカリフォスファターゼ (Bodansky unit)	5.1	5.3	4.7	5.1	4.6	4.8	3.0	4.0	4.0			

表 9 症例 8 本田某 ♀ 62才

期 日		前	注 入			終 了				
			7	14	21	7	14	21	35	40
MMC 投与量 (mg)			23	37	50					
血液一般	赤血球数 ($\times 10^4$)	457	341	335	311	352	361	365	395	504
	血色素量 (% Sahli)	80	64	66	62	61	61	65	75	84
	ヘマトクリット値(%)	44	33	32	27	28	33	31	31	44
	白血球数	14,700	12,900	11,900	12,400	14,000	14,200	9,800	12,800	10,300
	白血球百分比 (%)	B	0	1	0	1	0	0	0	0
		E	0	1	2	0	1	2	0	3
		St	26	21	21	17	24	28	32	26
		S	59	69	65	72	65	61	53	64
		L	12	4	9	5	6	6	14	4
		Mon	3	4	3	4	4	3	1	3
		Others	0	0	0	1	0	0	0	0
	血沈 (mm/ 1時間)	35	93		72	112				82
肝機能	血清総蛋白量 (g/dl)	7.0	6.4	6.4	6.4	6.8	6.8	7.0		7.0
	GOT (R-F unit)	25	27	30	29	20	30	28		22
	GPT (R-F unit)	14	15	24	26	15	19	17		22
	アルカリフォスファターゼ (Badansky unit)	11.5	8.0	12.3	9.5	7.5	7.5	7.7		10.3

期	日	前	注					入					終					了				
			7	14	21	28	34	7	14	21	28	34	7	14	21	28	35	42	49			
MMC投与量 (mg)			21	42	58	72	84															
血液一般	赤血球数 (×10 ⁴)	440	435	455	436	370	369															
	血色素量 (% Sahli)	98	79	89	89	69	75															
	ヘマトクリット値 (%)	38	39	41	41	33	33															
	白血球数	7,800	5,900	5,800	13,100	4,200	5,600															
	白血球	1	0	0	0	0	0															
	白血球	2	2	7	1	2	3															
	白血球	19	12	23	37	28	18															
	白血球	52	55	43	52	34	51															
	白血球	21	23	18	7	34	25															
	白血球	5	8	9	3	1	3															
肝機能	Others (%)	0	0	0	0	0	0															
	血沈 (mm/1時間)	42		92																		
	血清総蛋白量 (g/dl)	6.4	6.8	6.4	6.4	6.6																
	GOT (R-F unit)	26	25	28	25	28																
	GPT (R-F unit)	23	18	22	26	23																
	アルカリフォスファターゼ (Bodansky unit)	5.8	7.3	6.8	5.2	7.0																

表11 症例10 渡辺某 才 61才

期	日	注 入 (左)					終					了					終					了								
		7	14	21	28	33	7	14	21	35	44	49	7	14	21	35	44	49	7	14	21	35	44	49	7	14	21	35	44	49
MMC投与量 (mg)		21	39	53	67	77																								
赤血球数 (×10 ⁴)		450	402	415	375	412	241																							
血色素量 (% Sahli)		96	82	81	77	73	53																							
ヘマトクリット値 (%)		42	37	38	35	29	27																							
白血球数		12,100	11,100	10,000	10,500	7,100	4,600																							
白血球		0	0	0	0	0	0																							
白血球		0	3	1	0	5	0																							
白血球		19	20	23	24	26	26																							
白血球		45	51	50	49	29	43																							
白血球		28	20	19	13	36	28																							
白血球		8	5	7	14	3	3																							
Others		0	1	0	0	1	0																							
血 沉 (mm/1時間)		17	34	60	72	118																								
血清総蛋白量 (g/dl)		6.2	6.0	6.4	6.1	6.4	6.6																							
肝GOT (R-F unit)		32	68	68	36	39	40																							
肝GPT (R-F unit)		28	26	35	23	25	32																							
アルカリフォスファターゼ (Bod. unit)		4.0	4.9	5.8	5.0	3.6	4.2																							

ゞ同大となる。注入開始後白血球増多症および好中球増多症は依然として顕著、赤血球軽度減少、正色素性貧血発来。赤沈値注入開始後著しく速進、終了40日後なお持続。肝機能は全く正常、局所性副作用は全くなかった。残存腫瘍はそのまま放置。予後不明。

症例9.

原田某 65才 女 農業、初診 昭和42年5月18日。
主訴 血尿、病歴 約1カ月前より頻尿、排尿後痛、2週前より血尿。検査成績 血液所見ならびに肝機能検査成績はゞ正常(表10参照)。赤沈値軽度速進、血清梅毒反応(一)。Fishberg 濃縮試験 最高比重 1,021, IP 像 機能的、形態的に著変はない。膀胱鏡所見。容量 200 ml 以上、左側壁より三角部の一部にわたり鶏卵大、非乳頭状腫瘍1個発生、表面貧血様、各所に出血斑(写真13)、青排泄 両側とも11分まで陰性。膀胱造影像 左側にはゞ円形、鶏卵大陰影欠損(写真14)。組織診断。乳頭状移行上皮癌、Ⅲ-B₁。経過 6月15日挿管、MMC 3 mg/day 16日、2 mg/day 18日注入、注入総量84mg。57mg注入後腫瘍およそ $\frac{1}{2}$ に縮小(写真15)、表面は平滑、貧血様。膀胱造影像においても腫瘍縮小明らかに描出さる(写真16)。71mg注入後腫瘍さらに著しく縮小、およそ $\frac{1}{3}$ 以下となり、表面各所に壊亡巣。84mg注入終了14日後腫瘍の大きさ不変。終了41日後腫瘍は再び著しく増大、はゞ注入前の大きさに近接。血液所見では72mg注入後軽度の赤血球減少、正色素性貧血を来す。注入終了21日後に軽度白血球減少を来す。赤沈値は注入中より終了14日まで著しく速進、終了63日後はゞ正常化、肝機能は全く異常なかつた。注入前にみられた薄い血尿は注入開始直後著しく増強、48mg注入後消失。増大しそ腫瘍に対しては9月6日(注入終了49日後)膀胱部分切除ならびに左尿管膀胱移植。剔出標本の組織学的所見は腫瘍細胞は異形性に富み、分裂像著しく配列も不規則、空胞変性きわめて顕著。かつ腫瘍細胞は間質へびまん性に浸潤、間質は増生、浮腫、高度の円形細胞浸潤、血管拡張を呈す。
1年4カ月経過の現在、膀胱は再発ないが、腹部腫瘤発生。

症例10.

渡辺某 61才 男 農業、初診 昭和42年5月30日。
主訴 排尿痛、頻尿、病歴 約6カ月前膀胱腫瘍のため膀胱部分切除を受く(組織診断 移行上皮癌)、その後2回再発、電気凝固術を受く、定期検診で再発を指摘され入院。検査成績 白血球増多の他、血液所見に著変なく、肝機能にも異常はない。赤沈値正常(表11参照)。梅毒血

清反応(一)、PSP 排泄試験 15分値28.5%、2時間総量72.5%、IP 像 両腎とも機能的、形態的に正常。膀胱鏡所見 容量50ml、左三角部に胡桃大、前壁に鳩卵大の2個の乳頭状腫瘍。膀胱造影像左側上部に陰影。組織診断 乳頭状移行上皮癌、Ⅱ-B₂。経過 6月14日 tube 挿管、MMC 3 mg/day 11日、2 mg/day 22日、計77mg注入、9月3日(左注入終了48日後)右 tube 挿管、MMC 3 mg/day 21日、計63mg注入、注入総量 140mg。左45mg注入後膀胱容量 120ml、左側腫瘍は拇指頭大に縮小、乳頭状構造著しく破壊さる、右腫瘍はほとんど不変。71mg注入後左腫瘍全く消失、出血斑を残すのみとなる、右腫瘍不変。右側45mg注入後右腫瘍拇指頭大に縮小、特に丈が低くなり、貧血様。左側63mg注入終了21日後右腫瘍も消失。血液所見では左側77mg注入後に高度の正色素性貧血、注入終了7日後より高度の白血球減少。新鮮血輸血、副腎皮質ホルモン剤投与により改善。注入終了50日後右側注入を開始、49mg注入後正色素性貧血出現、白血球減少はほとんどなかつた。赤沈値はいずれの注入の場合も著しく速進、中止後次第に正常化。肝機能は左側注入開始より2週まで GOT の 軽度上昇の他特に異常なかつた。左側注入開始より3日間血尿、30mg注入後右腎部、下肢の疼痛、77mg注入終了2日後該部に小さな浅い潰瘍を形成。右側注入開始2日目(6mg注入後)突然喘鳴、喀痰、呼吸困難、発熱、対症療法で緩解。右側63mg注入終了31日後に再び喘息様発作、同症状次第に頻発、胸部レ線像で全肺野に粟粒大の異常陰影をびまん性に認め、心電図上洞性脈頻、ST 低下をみる。全身状態は次第に悪化、注入終了3ヵ月後死亡。剖検により死因は肺炎、肺性心、悪液質と判明、剖検時膀胱には腫瘍はなかつたが、かつて腫瘍の存在した膀胱壁の組織学的検索で腫瘍細胞は変性変化著しく、原形質は膨化あるいは萎縮し、核も濃縮せるもの多く、増生した間質に匪繞され、処々に集簇する。腫瘍細胞の中には明かな分裂像を呈したのもみられた(組織8)。

症例11.

柳田某 39才 男 自衛官、初診 昭和42年6月13日。
主訴 血尿、病歴 4カ月前血尿、左下腹部痛突発、約1カ月前から血尿増強。検査成績 血液所見 正常、肝機能検査成績ではアルカリフォスファターゼ値がやや高い他著変はない(表12参照)。血清梅毒反応(一)、PSP 排泄試験 15分値41.0%、2時間総量91.5%、Fishberg 濃縮試験 最高比重 1,022, IP 像 両腎とも機能的、形態的に正常。膀胱鏡所見 容量 200 ml 以上、右側

表12 症例11 柳田某 63才

期 日	前			注 入			中 止		注 入			終 了	
	7	14	21	28	32	37	44	49	54	57	59	4	12
MMC投与量 (mg)	21	37	51	65	73			83	93	109	113		
赤血球数 ($\times 10^4$)	455	462	433	431		462	436	441	429	391	383	401	395
血色素量 (% Sahli)	93	87	87	85		97	104	91	92	97	96	92	94
ヘマトクリット値 (%)	44	42	40	42		40	45	43	40	40	36	37	40
総血球数 ($\times 10^4$)	27.4	24.8	24.2	19.8		16.2		25.2	29.4	15.6	12.2	16.8	17.2
白血球数	6,800	7,400	6,900	5,600		5,400	4,700	5,800	6,300	5,100	6,600	7,500	6,100
液 一 般													
B	0	0	1	0		1	0	0	0	0	0	0	1
E	5	5	0	1		2	3	3	2	1	5	0	1
St	17	15	20	25		16	20	15	20	17	22	18	20
S	42	40	41	38		59	45	48	50	42	38	42	44
L	28	14	22	34		16	19	23	20	32	28	27	23
Mon	8	3	9	2		6	13	11	8	7	7	13	11
Others	0	0	0	0		0	0	0	0	1	0	0	0
(%)													
血 沈 (mm/1時間)	7	50	46	51			29		48		72		20
血清総蛋白 (g/dl)	6.8	6.6	6.8	7.0		7.0		6.4		6.6		6.9	6.4
GOT (R-F unit)	25	30	31	28		30		42		28		25	36
GPT (R-F unit)	25	34	36	36		36		54		35		25	48
アルカリフォスファターゼ (Bod. unit)	7.4	7.5	6.6	7.6		8.0		7.0		7.0		9.6	8.0

壁，右尿管口に近く，鳩卵大乳頭状腫瘍1個（写真17）。膀胱造影像 は正常。組織診断 乳頭状移行上皮癌，Ⅱ-A（組織9）。経過 6月20日tube挿管，MMC3mg/day9日，2mg/day23日，計73mg注入，7日間の休止後2mg/day20日，計40mg注入，注入総量113mg。41mg注入後腫瘍およそ $\frac{1}{3}$ 大に縮小，表面は各所に壊死形成，貧血様。組織学的に腫瘍細胞に著しい空胞変性，間質に浮腫，血管拡張，うつ血顕著。83mg注入後に腫瘍小指頭大となり，表面はさらに貧血様，脆弱様外観（写真18）。組織学的に腫瘍細胞の変性顕著，脱落し乳頭状構造乱れ，間質に浮腫，強度の血管拡張，うつ血をみる。109mg注入後に軽度の高色素性ないし正色素性貧血発来。赤沈値は注入中中等度速進，終了後正常化。肝機能検査ではアルカリフォスファターゼ値やや高値の他，特に異常はなかった。局所性副作用として30mg注入後一過性の右膝関節部のしびれ感。66mg注入後臀部皮膚中毒疹（写真19），109mg注入後より臀部，下肢に疼痛出現，注入終了後次第に消褪。副作用防止の目的で注入全経過中活性Vitamin B₆300mg/dayを静注，73mg注入後の休止期間中赤血球，白血球，栓球のわずかな減少傾向に対し新鮮血600ml輸血。残存腫瘍に対し，注入中（94mg注入）8月15日TUR。腫瘍は小指頭大，切除標本の組織学的所見では腫瘍細胞の変性はさらに高度，核は濃縮，崩壊，原形質の空胞化顕著，間質の浮腫，血管拡張，うつ血（組織10）。1年2カ月を経過した現在，再発なく健在。

症例12.

時松某 56才 男 農業，初診 昭和42年7月8日。主訴 排尿時不快感，病歴 5年前膀胱腫瘍を高位切開にて切除，電気凝固術を受く。約1カ月前から排尿時不快感起る。検査成績 血液所見正常，肝機能検査成績でアルカリフォスファターゼ値わずかに高い他異常はない（表13参照）。血清梅毒反応（-），PSP排泄試験15分値32.5%，2時間総量81.5%，Fishberg濃縮試験最高比重1.025。IP像は両腎とも機能的，形態的に正常。膀胱鏡所見 容量200ml以上，左側壁に超拇指頭大および留針頭大の乳状腫瘍（写真20），青排泄 両側とも正常。膀胱造影像 正常。組織診断 乳頭状移行上皮癌，Ⅱ-A。経過 7月24日tube挿管，MMC4mg/day13日，3mg/day5日，2mg/day7日注入，注入総量80mg。67mg注入後留針頭大腫瘍は乳頭状構造崩壊，腫瘤はほとんど消失，超拇指頭大腫瘍もおおよそ $\frac{1}{3}$ 大に縮小。80mg注入終了15日後腫瘍は2個とも全く消失（写真21）。血

表13 症例12 時松某 ♂ 56才

期 日		前	注 入				終 了			
			7	14	21	25	3	10	15	20
MMC投与量 (mg)			28	55	73	80				
血液一般	赤血球数 (×10 ⁴)	491	460	380	383	389	370	407	435	446
	血色素量 (% Sahli)	92	96	84	82	87	81	90	95	96
	ヘマトクリット値 (%)	43	45	38	35	37	36	39	41	42
	栓球数 (×10 ⁴)	32.4	20.6	19.0	15.2			24.0		22.8
	白血球数	6,100	6,800	5,000	5,000	4,700	6,000	3,300	4,800	5,900
	白血球百分比 (%)	B	0	1	0	0	2	0	1	1
		E	0	5	0	0	5	1	1	2
		St	11	16	35	20	19	25	25	22
		S	50	60	40	55	47	39	31	37
		L	25	16	18	18	20	34	29	28
		Mon	14	2	6	7	7	1	12	10
		Others	0	0	1	0	0	0	0	0
	血沈 (mm/ 1時間)	12	72	104		94				24
肝機能	血清総蛋白量 (g/dl)	7.2	6.8		6.8		6.6			6.4
	GOT (R-F unit)	29	35		38		34			35
	GPT (R-F unit)	29	33		28		32			28
	アルカリフォスファターゼ (Bod. unit)	5.8	5.4		5.0		5.2			4.3

表14 症例13 林田某 ♂ 64才

期 日		前	注 入						終 了			
			7	14	21	28	35	37	3	7	14	24
MMC投与量 (mg)			35	56	77	98	119	125				
血液一般	赤血球数 (×10 ⁴)	424	394	354	327	328	369		279	414	505	218
	血色素量 (% Sahli)	86	78	70	66	71	71		80	83	101	46
	ヘマトクリット値 (%)	41	40	34	31	31	37		33	39	46	32
	栓球数 (×10 ⁴)	21.4	19.4	20.8	13.7	13.2	7.4		8.4		19.2	
	白血球数	4,700	5,700	8,100	5,200	4,700	4,800		5,800	2,900	5,200	19,100
	白血球百分比 (%)	B	1	1	0	0	1	1	0	2	0	0
		E	3	2	0	1	3	3	1	3	0	0
		St	21	24	21	29	20	22	25	17	45	47
		S	43	44	65	47	56	51	54	51	9	47
		L	25	18	10	17	11	12	15	24	11	3
		Mon	7	11	4	6	8	11	5	3	14	2
		Others	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	血沈 (mm/ 1時間)	8			63				52			
肝機能	血清総蛋白量 (g/dl)	6.8	6.2	6.5	6.8	7.4	6.6			7.4	5.0	5.6
	GOT (R-F unit)	24	50	28	26	26	30			4.9	700	1,550
	GPT (R-F unit)	25	26	23	20	24	25			40	350	2,400
	アルカリフォスファターゼ (Bod. unit)	4.6	5.0	4.8	5.3	5.3	4.5			4.4	6.9	9.6

液所見には55mg注入後より軽度の正色素性貧血, 80mg注入終了10日後白血球減少招来。肝機能には著変なかった。赤沈値は注入中著しく速進, 終了後正常化。局所的には73mg注入後に注入側臀部皮膚に中毒疹出現, 注入中止後次第に消褪。PSP 試験15分値26.0%, 2時間総量82.0%。副作用防止のため活性 Vitamin B₆ を投与, 軽度の正色素性貧血, 白血球減少に対し新鮮血輸血, 顕著な改善をみた。腫瘍消失4ヵ月後に腫瘍が存在した部に豌豆大広基性乳頭状腫瘍再発, TUR. 組織学的に異形性の強い腫瘍細胞が乳頭状に増殖, 変性変化著しく, 細胞脱落, 配列はきわめて粗, 核の濃縮も著しく, 間質には浮腫, 血管充えい顕著。8ヵ月を経頭した現在, 再発なく健在。

症例13.

林田某 64才 男 旅館経営, 初診 昭和42年9月18日。主訴 血尿, 病歴 5年前血尿, 膀胱腫瘍の診断を受けたが放置, 2週前より血尿。検査成績 血液所見および肝機能検査成績正常(表14参照), 血清梅毒反応(-)。PSP 排泄試験 15分値31.5%, 2時間総量72.5%。Fishberg 濃縮試験 最高比重 1.023, IP 像。両腎とも機能的, 形態的に正常。膀胱鏡所見 容量 200ml 以上, 後三角部, 右尿管口に近く豌豆大乳頭状腫瘍1個, 青排泄は両側とも正常。膀胱造影像 はゞ正常。組織診断 乳頭状移行上皮癌, II-A. 経過 10月11日 tube挿管, MMC 5mg/day 7日, 3mg/day30日注入, 注入総量125mg。104mg注入後腫瘍わずかに縮小, 表面ほとんど不変。組織学的に腫瘍細胞が空胞変性を来したもの多く, 細胞配列は粗, 核の濃縮, Chromatinに乏しいもの増加, 間質には著しいうつ血。125mg注入終了12日後 TUR にて切除, 腫瘍は注入前のおよそ $\frac{1}{2}$ に縮小, 表面はほとんど不変。組織学的には腫瘍細胞に空胞変性をみるが, 104mg注入後とはゞ等しい。間質の血管拡張, うつ血, 浮腫きわめて顕著。血液所見では56mg注入後から正色素性貧血, 119mg注入後より白血球減少顕著, ために125mgで注入中止, 貧血さらに増強, 白血球減少も顕著となる。新鮮血輸血により改善。赤沈値は注入中速進, 肝機能はほとんど不変。中止12日後残存腫瘍に対し TUR, 膀胱穿孔のため手術により縫合, 腫瘍基部周辺の電気凝固併施。手術直後より頻回の吐血, 肝機能検査で GOT, GPT の急激なしかも顕著な上昇, 術後18日死。死因は剖検かて胃十二指腸潰瘍およびそれからの出血, 胃穿孔, 局所性副作用としては注入開始より3日間血尿, 119mg注入側臀部のしびれ感, 122mg注入後に 臀部, 下肢の疼痛

となる, 中止後速かに消褪。

総括ならびに考察

癌の化学療法は従来は主として制癌剤の系統的投与(静脈内投与)が選ばれた。しかしながら制癌作用が強い程制癌剤の正常組織への障害作用も大きい傾向があるため, 使用は著しく制限され, 剔除不能悪性腫瘍に対し姑息的療法として延命効果を, また手術と併用し多少とも予後の向上を期待されるにすぎなかったが, 最近に至り可及的副作用を少くし, 制癌効果を可及的向上せしめんとする種々の工夫がなされており, その1つの試みとして制癌剤の局所性投与方法がある。すなわち制癌剤の腫瘍局所への注射, リンパ行性遠隔転移の防止目的でのリンパ管内投与, 肝腫瘍に対する門脈内投与あるいは腹腔腫瘍のごときに対する体腔内投与など特定部位の腫瘍に対して試みられている。腫瘍栄養血管を遮断し人工心肺装置などを使用, 腫瘍域を制癌剤で灌流せしめる局所灌流法も灌流域外へ漏洩もあり, 全身副作用は決して小さくない⁶⁰⁾。しかも局所灌流の効果は膀胱癌に例をとれば⁵⁹⁾, 延命効果と症状の一時的緩解をもたらす程度である。Klopp¹⁾ (1950) によつて始められた腫瘍域栄養動脈内に Polyethylene tube を挿入, 留置しこれを経て制癌剤を注入するいわゆる局所動脈内注入法は間歇的あるいは持続的に高濃度に制癌剤を腫瘍に接触させうるので, 腫瘍細胞の破壊が期待される。新井⁶¹⁾ (1960) はダイコクネズミ腹腔内移植吉田肉腫に制癌剤を10~15時間接触せしめると腫瘍細胞は破壊されるとし, 菱本⁶²⁾ (1965) は吉田肉腫細胞の分裂環における DNA の前合成期後半から合成期の前半にかけてアルキル化剤に対し強い感受性を有するとした。草間⁶³⁾⁶⁴⁾ (1962, 1964) は人の癌細胞の世代時間は2週から数ヵ月におよぶと推定し, 腫瘍の治療を期待するには腫瘍構成全細胞の全世代時間に制癌剤を作用させねばならないと主張した。藤田⁶⁵⁾ (1966) によると MMC 20mg 1回静注では投与5分以内に最高血中濃度 1.7mcg/ml に達し, 投与15分後にその $\frac{1}{2}$, 投与30分後にはおよそ 0.4mcg/ml となる。MMC 20mg 動脈内 one shot 注入では該動脈域外の循環血中においては投与5分以内に最高 1.0mcg/ml となり, 15分後にはその $\frac{1}{2}$, 30分後には 0.2mcg/ml に下降すると云う。すなわち局所動脈内注入法は制癌剤の全身循環血液中への流出は少く, したがって全身投与法に比べ全身性副作用も小さいので制癌剤の比較的大量を投与することも可能である。制癌剤の動脈内注入法には動脈内注射法, 間歇的 one shot 注入法および持続注入法の3つがある。動

脈内注射法は腫瘍域栄養動脈内に、必要によつては手術的に該動脈を露出し制癌剤を注射する方法で頻回行うわけには行かない。しかるに Polyethylene tube を留置し制癌剤を one shot または持続的に注入する方法は制癌剤の腫瘍への接触時間と接触濃度を自由に制御出来る利点がある。ことに持続注入法は腫瘍細胞の全世代時間にわたつて有効濃度を作用させうるので、理論的には腫瘍の完全治癒を期待されるわけである。Sullivan^{65)~12)34)}

(1960, 1962, 1964) は各種制癌剤を用いた持続注入法の顕著な効果について発表している。ことに従来の動脈挿管注入法の最大の欠点とされた血液凝塊による Polyethylene tube の閉塞が Watkins⁶⁶⁾ (1963) によるゼンマイ仕掛けの携帯用注入ポンプの開発で除かれ本法は普及され、著しい成果をあげている。本邦では白羽ら⁶⁷⁾ (1966) が頭頸部、胃、腸管、肝など99例の悪性腫瘍症例に主幹動脈へ制癌剤を持続注入し、腫瘍の消失ないし縮小15例、腫瘍の壊死4例の他自覚症状の改善15例を報告した。動脈内投与法で Polyethylene tube を挿管、制癌剤を one shot 注入するか、持続注入するかについては賛否両論がある。Ryan⁶⁷⁾ (1964) は one shot で大量の制癌剤を注入すると短時間に局限された組織にきわめて高濃度の制癌剤が分布するため、したがつてこれを反復すれば薬剤による強い局所反応が惹起され、ときには組織壊死すらも来すことがあるとして one shot 注入法に反対し、Cook⁶⁸⁾ (1960) は間歇的な制癌剤の one shot 注入法は血栓形成の怖れがあるとした。また大量 one shot 注入の多くの場合制癌剤は静脈系を経て全身血行へ移行する。注入された制癌剤の量が多いだけに全身性影響は全身投与とほとんど変るところはないと考えられる。服部、伊藤ら⁶⁹⁾ (1964) は制癌剤の腫瘍効果は主に薬剤の濃度に左右される、したがつて低濃度持続注入よりも高濃度短時間に注入の方が効果的とし、また伊藤²⁷⁾ (1964) は肝腫瘍において MMC 肝動脈内 one shot 大量注入例の方が非治療例および少量反復頻回注入例に比べ生存期間が著しく延長したと報告した。また北条⁷⁰⁾ (1965) は持続注入動物では one shot 注入動物ならびに静脈内注射動物に比べ、注入3~4日以降に著しい白血球減少が招来される。したがつて持続注入において制癌剤の投与総量を増大することは難しい、高濃度の MMC 持続注入では末梢血管の抵抗が増大し、副血行の多い領域では腫瘍局所の血中濃度は低くなり腫瘍効果の点では one shot 注入法や大量点滴静注法と大量点滴静注法と大差はないであろうとした。しかしながらこれ

らの事象には使用する制癌剤の種類、腫瘍の局在する血管分布状態、宿主の抵抗力、腫瘍の制癌剤への感受性など多くの因子が関与するので、直ちに優劣を決めることは困難である

膀胱癌に対する化学療法成績は従来あまり好ましいものではないが、私どもの教室統計⁵⁹⁾では手術1年以内の生存率は系統的投与法による化学療法の併用、非併用群間にほとんど差はなく、3年、5年の生存率は併用群に明かに良好で、制癌剤の併用は術後再発ないし転移防止にある程度役立つ結果を得た。私はさらに制癌効果の向上を企図して MMC 内腸骨動脈内持続注入療法を試みたが、その結果は系統的投与法ではとうてい得ることができない顕著な効果を認めた。すなわち膀胱鏡的には一般に治療当初腫瘍は貧血様、浮腫状となり、MMC 60~80mg 注入により乳頭状構造に変化を来し、ついには壊死、腫瘍塊の脱落がみられ、注入量が80mg をこえると腫瘍全体として著しい縮小ないし消失を来すものが多い。13例における14回の持続動注において腫瘍がほとんど消失せるもの3例4回 (28.6%)、著しく縮小せるもの6例 (42.9%) で、13例中9例 (69.2%) にきわめて優れた結果が得られた。また MMC の一定量を注入後中止しても一定期間は腫瘍細胞の変性は進行する (症例2, 4, 5, 7, 10)。病理組織学的には、持続動注当初 MMC 35~50mg 注入時未だ腫瘍細胞には著変はみられないが、組織学的には間質にすでに浮腫、毛細血管の充えいがあらわれ、MMC 40~60mg 注入により腫瘍細胞の膨化、核の濃縮がみられ、間質には円形細胞浸潤が増強する。注入量が60~80mg に達すると腫瘍細胞の空胞化が目立ち、細胞は脱落、崩壊、乳頭状構造の乱れが顕著となる。間質には浮腫の他結合組織の増生が起り、腫瘍細胞は強く囲繞され、腫瘍細胞は島嶼状に間質内に散在するに至る。しかしこの時期においても、なお明かな分裂像が認められた例 (症例9, 10) もある。ことに症例10は膀胱鏡検査では腫瘍の消失をみたが剖検材料での腫瘍が存在した部の膀胱壁の組織所見で、強く増生した間質に腫瘍細胞は囲繞、圧迫されて処々に集簇、点在し、原形質は膨化、萎縮し、核濃縮も顕著であつた。症例12は MMC 80mg の持続動注により膀胱鏡的には腫瘍の消失をみたが、5カ月半後に再発を来し、TUR を行つた。すなわち、MMC 持続動注により肉眼的に腫瘍は消失しても、該部基底膀胱粘膜には組織学的に明かな分裂像を示す腫瘍細胞が認められ、また数カ月後に再燃もみられるなど MMC 内腸骨動脈内持続注入療法のみをもつて膀胱癌細

写真1. 症例1 MMC注入前, 鳩卵大乳頭状腫瘍

写真2. 症例1 MMC 168mg注入後, 光沢消失, 貧血様, 小指頭大となる.

写真3. 症例2 MMC注入前, 鳩卵大乳頭状腫瘍

写真4. 症例2 MMC 69mg注入後, およそ $\frac{2}{3}$ に減少.

写真5. 症例3 MMC注入前, 捫指頭大乳頭状腫瘍

写真6. 症例3 MMC 52mg注入後, およそ $\frac{1}{3}$ に縮小

写真7. 症例3 局所副作用の臀部皮膚潰瘍ならびに壊死.

写真8. 症例3 臀部皮膚潰瘍に対する植皮術後.

写真9. 症例3 MMC 127mg注入後, 留針頭大.

写真10. 症例4 MMC注入前, 鳩卵大非乳頭状腫瘍.

写真11. 症例4 MMC 80mg 注入後, およそ $\frac{1}{3}$ に縮小, 表面貧血様となる.

写真12. 症例4 MMC 97mg注入後, 腫瘍消失, 浅い潰瘍を残す.

写真13. 症例9 MMC注入前, 鳩卵大非乳頭状腫瘍.

写真14. 症例9 MMC注入前 (膀胱造影)

写真15. 症例9 MMC57mg注入後, およそ $\frac{1}{3}$ に縮小, 表面平滑, 貧血様となる.

写真16. 症例9 MMC57mg注入後 (膀胱遠影)

写真17. 症例11 MMC注入前, 鳩卵大乳頭状腫瘍.

写真18. 症例11 MMC83mg注入後, 小指頭大, 表面貧血様となる.

写真19. 症例11 MMC66mg注入後,
臀部皮膚中毒疹.

写真20. 症例12 MMC注入前, 超
拇指頭大乳頭状腫瘍.

写真21. 症例12 MMC80mg注入後,
腫瘍消失.

組織1. 症例1 MMC注入前, 乳頭状移行上皮癌,
Ⅱ-A.

組織2. 症例1 MMC 168mg注入後, 腫瘍細胞は
膨化, 空胞化, 核濃縮などの変性過程が
著しい.

組織3. 症例3 MMC注入前, 乳頭状移行上皮癌,
Ⅲ-B.

組織4. 症例3 MMC97mg注入後, 腫瘍細胞は膨化,
縮小し, 核にも濃縮, 崩壊などの強い変性過
程を認め間質増生, 円形細胞浸潤をみる.

組織5. 症例5 MMC注入前, 乳頭状移行上皮癌,
Ⅱ-B.

組織6. 症例5 MMC60mg注入後, 腫瘍細胞は変性著しく, 一部に扁平上皮化生様変化をみる. 間質には浮腫および円形細胞浸潤がある.

組織7. 症例5 MMC98mg注入後, 腫瘍細胞は変性著しく, 間質は増生し腫瘍細胞を囲繞する.

組織8. 症例10 MMC140mg注入後(剖検), 腫瘍細胞は著しい変性変化がみられ, 増生した間質に固縛され, 処々に集簇せる所見がある.

組織9. 症例11 MMC注入前, 乳頭状移行上皮癌,
Ⅱ-A.

組織10. 症例11 MMC94mg注入後, 腫瘍細胞の変性著しく, 原形質の空胞化, 核の濃縮を認め, 一部に脱落, 崩壊所見がある. 間質には浮腫, 血管拡張をみる.

胞の完全死滅を期待することはできない場合が多いようである。よつて私は腫瘍の消失をみた3例中2例(症例4, 12)には腫瘍が存在した基底膀胱壁のTURを行つた。1例(症例10)は全身状態が不良のため行い得なかつた。また腫瘍が著しく縮小した6例とわずかに縮小した3例にもTURを行つた。特に症例5は右側壁から発生し、膀胱右側の過半を占拠しさらに右側頸部にも腫瘍が発生していて、膀胱全切除術の適応と考えられたが、MMC 98mgの右内腸骨動脈内持続注入により腫瘍は著しく縮小しTURにより腫瘍の完全切除に成功した。症例2は多発性腫瘍例でMMC 96mg左内腸骨動脈内持続注入により左尿管口上部に存在した鳩卵大腫瘍のみは縮小したが、右天蓋部の腫瘍2個は全く変化がなかつた。すなわち、当然のことながら内腸骨動脈内持続注入した制癌剤は注入動脈側の腫瘍にだけ作用することを示すもので、本例に対しては高位切開下に腫瘍剔除ならびに電気凝固によつて残存腫瘍を除去した。症例9は持続動注により腫瘍は著しい縮小をみたが、副作用のため持続動注を中止せるところ腫瘍は再び増大傾向を呈したので膀胱壁部分切除を行つた。

膀胱癌に対するMMC内腸骨動脈内持続注入療法はきわめて効果的で、腫瘍の著しい縮小ないし肉眼的消失をも期待できるのみならず、本療法により当初TURあるいは膀胱壁部分切除困難な大きな腫瘍も縮小し、TURあるいは部分切除術が可能となる。また症例5のごとく膀胱全切除術の適応と考えられた腫瘍に対してもTURによつて腫瘍を剔除することが可能となることもある。

MMC内腸骨動脈内持続注入療法では注入量が80mg以上に達して初めて副作用があらわれる例が多いが、年齢、個体、投与日数などに関連して発現時期、程度に明かな差がみられる。ことに領域血管系に副血行枝が発達せる場合腫瘍接触制癌剤濃度は上昇せず、かつ副血行枝を経て制癌剤の全身移行量も大きくなる結果腫瘍効果は小さく、全身性副作用が大きくなると云う好ましくないことも起りうると思えられる⁷⁰⁾。局所血流量もまた重要な効果関与因子と考えられるが、酒井⁷¹⁾(1964)は局所灌流法は酸素飽和度の高い血液をもつて制癌剤を灌流することが顕著に抗腫瘍効果をあげる1因とした。したがつて持続動注の際も内腸骨動脈内にtubeを直接挿管し、動脈中極側を遮断するより自然の血液循環下に制癌剤を注入した方が効果的と考えられる。剖検を行つた症例13では挿入tubeより末梢の内腸骨動脈域に血栓形成が認められた。そのため投与量に比し腫瘍効果は低

く、かつ局所性副作用も軽微であつた。したがつて血流確保は本療法の効果を期待する上にきわめて重要な条件となる。そのため制癌剤とともに抗凝固剤の併用が望ましいことになる⁶⁰⁾。

本療法では制癌剤を長期かつ総量としては大量を投与するので全身性ならびに局所性副作用も軽視できない。白羽²⁸⁾⁶⁰⁾(1964, 1966)はMMCおよびEndoxan持続動注に際してSodium thiosulfateおよび活性Vitamin B₆の同時投与が全身性副作用軽減に効果的とした。私は5例に持続動注に活性Vitamin B₆ 1日300mgの静注併用を試みたが、MMCの副作用軽減に役立ったとは認められなかつた。全身性副作用としては全例に認められたものは貧血であるが、白血球減少を来さない例にもみられた。tube挿管処置による出血量はおよそ20~140ml, 平均69ml(表1参照)にすぎないので、これによるものとは考えられず、また正色素性貧血でありMMCそのものによる全身的ないし局所造血臓器の障害によるものと思惟される。貧血は個体差が大きい、顕著なものでも輸血、特に所鮮血輸血により容易に回復した。高度の白血球減少(3,000以下)を来したものが3例ある。うち2例は上腎動脈を結紮せずMMC 1日5mgを連続投与した例で、同時に栓球減少および貧血もみられた。白羽⁶⁰⁾(1966)は制癌剤持続動注時の白血球減少は全身投与に比べて発現きわめて遅く、かつ注入を中断すれば速かに回復する。さらに制癌剤中和剤Sodium thiosulfateを併用すれば抑制は容易としたが、充分注意すれば高度の白血球減少の防止はさして困難ではないようである。私の症例では肝および腎機能を投与中および投与中止後随時検したがMMC注入による影響は全くみられなかつた。局所副作用としては臀部皮膚潰瘍および末梢神経障害による下肢の不完全麻痺が2例にみられた。いずれも上腎動脈結紮しなかつた例で、上腎動脈結紮例にはなかつた。また副作用としての臀部、下肢、膝蓋部疼痛の訴えも上腎動脈非結紮の6例全例にあつたが、結紮した7例8回の持続動注では4例4回(50%)にあつたが疼痛の程度は結紮例において明かに軽微であつた。一般に局所性副作用が著しい症例において腫瘍効果は顕著な傾向がみられた(症例1, 3, 4, 5, 10, 11, 12)しかし上腎動脈の結紮は局所性副作用を軽減し、しかも内腸骨動脈分布域外の血流へのMMCの流出を可及的に防ぎ腫瘍組織そのものへは可及的高濃度にMMCを接触せしめるので甚だ意義ある処置と考える。その他症例8において挿管後21日目、睡眠中tube

が抜けたが、幸に出血はほとんどなかった。注入ポンプの故障にはしばしば遭遇したが発見が早かつたためか tube 閉塞を来したものはなかった。また注入ポンプの薬納バック内あるいは tube 内に MMC の結晶を生じ tube あるいは逆流防止装置部を閉塞したことがあつたが、ヘパリン加蒸留水を少量宛注入あるいは tube 内ヘマンドリンを挿入して除去することができた。

予後追跡期間は最短 8 カ月、最長 2 年にすぎないし症例も甚だ少い。憶みはあるが、ともあれ TUR あるいは手術を併施した例も含み、本療法後再燃ないし再発を来した例はまだない。本療法のみをもつて著しい副作用を来すことなく癌細胞を完全に死滅せしめる制癌剤は現時点ではおそらくないと考えられるが、系統的投与に比べて癌細胞への制圧作用は格段に強力であることは間違いない。しかも副作用においても系統的投与に比べて著しく軽微であることも明白である。すなわち本療法のみをもつて膀胱癌のすべてを治療せしめることはできないが、膀胱壁部分切除術あるいは TUR ないし多発性腫瘍に対する経尿道的電気凝固術などに本療法を併施することにより癌の再燃ないし再発を強く防止できることを示唆された。

結 語

1) 13例の膀胱癌患者に対して Mitomycin C 内腸骨動脈内持続注入療法を行い 3 例に腫瘍の膀胱鏡的消失、6 例に著しい縮小（およそ $\frac{1}{3}$ 以下）、3 例にわずかな縮小、1 例に著しい縮小後増大を認めた。

2) MMC 内腸骨動脈内持続注入による腫瘍の病理組織学的変化は腫瘍細胞の原形質の膨化、空胞変性と核の濃縮、崩壊、間質の浮腫、毛細血管充えい、結合織の甚だ顕著な増生である。

3) MMC 内腸骨動脈内持続注入療法後なお残存する腫瘍に対しては手術的に切除した。腫瘍の膀胱鏡的消失例で手術的処置を併施しなかつた 1 例では 4 カ月後に再燃、他の 1 例では合併症を併発、死亡、剖検により組織学的に腫瘍の存在した部の粘膜に腫瘍細胞の残存が認められた。すなわち腫瘍の肉眼的消失は必ずしも組織学的に腫瘍細胞の完全消失を意味しない。

4) MMC 注入量が 80mg 以上の大量に達すると局所性副作用（臀部皮膚潰瘍、下肢不完全麻痺）が現われるが、上腎動脈結紮例では非結紮例に比べて局所性副作用が軽微であつた。

5) 13例中 2 例が偶発的合併症で死亡、うち 1 例は TUR 後の腸管出血で剖検では変性変化のきわめて著し

い少数の腫瘍細胞の残存を認めた。他の 11 例中予後不明の 1 例を除く 10 例は全例再発なく生存している。

6) 膀胱腫瘍に対する MMC 内腸骨動脈内持続注入療法は TUR あるいは手術的腫瘍切除ないし膀胱部分切除の前治療として手術的操作を容易ならしめるのみならず、叙上の各処置後の療法としては腫瘍の再燃ないし再発防止にきわめて効果あるものと考ええる。

（本論文の一部は第 18 回西日本泌尿器科連合地方会シンポジウム、第 5 回日本癌治療学会総会門卓討議会および特別展示において緒方二郎講師とともに発表した。）

文 献

- 1) Klopp, C.T., et al.: Ann. Surg., 132, 811, 1950.
- 2) Klopp, C.T., et al.: Cancer Research, 10, 299, 1950.
- 3) Bierman, H.R., et al.: J. Nat. Cancer Inst., 11, 891, 1951.
- 4) Bierman, H.R., et al.: Cancer Research, 11, 236, 1951.
- 5) Cromer, K., et al.: Am. J. Obst. and Gyn., 63, 538, 1952.
- 6) Grady, E.D.: Ann. Surg., 137, 366, 1953.
- 7) Byron, R.L., et al.: Surgery, 45, 634, 1959.
- 8) Sullivan, R.D., et al.: Cancer, 12, 1248, 1959.
- 9) Sullivan, R.D., et al.: Cancer Chemotherapy Rep., 8, 77, 1960.
- 10) Sullivan, R.D., et al.: Cancer Chemotherapy Rep., 8, 1, 1960.
- 11) Sullivan, R.D., et al.: Cancer Chemotherapy Rep., 16, 499, 1962.
- 12) Sullivan, R.D., et al.: S. Clin. North America, 42, 365, 1962.
- 13) Bensen, J.W., et al.: Archives of Surg., 87, 125, 1963.
- 14) Tarr, N., et al.: Cancer Chemotherapy Rep., 14, 23, 1961.
- 15) Trussel, R.R., et al.: Lancet, 1, 971, 1961.
- 16) 白羽弥右衛門：癌の臨床, 2, 534, 1956.
- 17) 徳山英太郎, 他：癌, 47, 330, 1956.
- 18) 徳山英太郎, 他：日外会誌, 57, 789, 1956.
- 19) 河村謙治, 他：日外会誌, 57, 788, 1956.
- 20) 森田茂：癌の臨床, 8, 772, 1962.
- 21) 藤森正雄, 他：第 21 回日本癌学会記事, 35, 1962.
- 22) 井口潔, 他：手術, 16, 601, 1962.
- 23) 上村良一：Chemotherapy, 11, 304, 1963.
- 24) 岡田浪速, 他：日外会誌, 64, 908, 1963.
- 25) 服部孝雄：臨床と研究, 40, 1894, 1963.
- 26) 伊藤一二, 他：癌の臨床, 10, 412, 1964.
- 27) 伊藤一二：最新医学, 19, 2333, 1964.
- 28) 白羽弥右衛門：癌の臨床, 10, 358, 1964.

- 29) Miller, T.R., et al.: A.M.A. Arch. of Surg., 82, 423, 1961.
- 30) Ecker, R.: Cancer Chemotherapy for Metastasis by Continuous Hepatic Arterial Infusion. Second Conf. on Experimental Cancer Chemotherapy. Washington, D.C. Nov., 1961.
- 31) Byron, R.L., et al.: Surg. Gynec. and Obst., 112, 689, 1961.
- 32) Clrkson, B., et al.: Cancer, 15, 472, 1962.
- 33) Brennan, M.J., et al.: Ann. Surg., 158, 405, 1963.
- 34) Sullivan, R.D., et al.: New Engl. J. of Med., 270, 321, 1964.
- 35) Davis, P.L., et al.: J.A.M.A., 175, 714, 1961.
- 36) 佐野圭司, 他: 最新医学, 19, 1224, 1964.
- 37) 佐藤修, 他: Chemotherapy, 14, 152, 1966.
- 38) 伊藤一二, 他: Chemotherapy, 14, 153, 1966.
- 39) French, J.D., et al.: J. Neurosurg., 9, 378, 1952.
- 40) 竹内一夫: 診療, 17, 637, 1964.
- 41) Perese, D.M., et al.: J. Neurosurg., 19, 215, 1962.
- 42) Jesse, R.H., et al.: Arch. Surg., 88, 618, 1964.
- 43) Wilson, C.B.: Surgery, 55, 640, 1964.
- 44) Pierpont, H., et al.: J. Thorac. Surg., 39, 159, 1960.
- 45) Smyth, N.P., et al.: J. Thoracic. cardiovasc. Surg., 40, 653, 1960.
- 46) 鈴木 寧: 日胸外会誌, 13, 995, 1965.
- 47) Gollin, F.F., et al.: Cancer, 15, 209, 1962.
- 48) Gollin, F.F., et al.: Am. J. Roentgenol., 92, 88, 1964.
- 49) Soderberg, C.H.: Surgery, 56, 897, 1964.
- 50) Kahn, P.C., et al.: J. Thoracic. cardiovasc. Surg., 50, 640, 1965.
- 51) Haller, J.D., et al.: Thoracic. cardiovasc. Surg., 51, 143, 1966.
- 52) 篠井金吾, 他: 臨床外科, 21, 47, 1966.
- 53) 山本浩, 他: 癌の臨床, 別冊, 癌・化学療法, 224, 1966.
- 54) 鈴木千賀志, 他: 癌の臨床, 別冊, 癌・化学療法, 339, 1966.
- 55) 樋口謙太郎: 癌の臨床, 別冊, 癌・化学療法, 415, 1966.
- 56) 鈴木安恒: 癌の臨床, 別冊, 癌・化学療法, 406, 1966.
- 57) 長谷川博, 他: 癌の臨床, 別冊, 癌・化学療法, 425, 1966.
- 58) 岩谷宏, 他: 癌の臨床, 別冊, 癌・化学療法, 367, 1966.
- 59) 橋原憲章, 他: 癌の臨床, 別冊, 癌・化学療法, 389, 1966.
- 60) 白羽弥右衛門, 他: 癌の臨床, 別冊, 癌・化学療法, 194, 1966.
- 61) 新井正美: 日外会誌, 60, 1785, 1960.
- 62) 菱本文美郎: 日外会誌, 66, 1551, 1965.
- 63) 草間悟, 他: 日外会誌, 63, 1060, 1962.
- 64) 草間悟, 他: 癌の臨床, 10, 213, 1964.
- 65) 藤田浩, 他: 癌の臨床, 別冊, 癌・化学療法, 80, 1966.
- 66) Watkins, E., Jr.: New Engl. J. Med., 269, 850, 1963.
- 67) Ryan, R.F., et al.: Bull. Tulane Med. Fac., 17, 133, 1964.
- 68) Cook, J.: Lancet, 1, 25, 1960.
- 69) 服部孝雄, 他: 癌の臨床, 10, 96, 1964.
- 70) 北条慶一: Chemotherapy, 13, 316, 1965.
- 71) 酒井克治: 最新医学, 19, 2326, 1964.

(昭和44年1月17日受付)