膀胱癌に対する Bleomycin と放射線併用療法

名古屋市立大学医学部泌尿器科学教室
(主任: 大田黒和生教授)

杉 浦 式

愛知県厚生農業協同組合連合会安城厚生病院泌尿器科
(主任: 和志田裕人部長)

和 志 田 裕 人
上 田 公 介

SYUDY ON THE COMBINATION THERAPY OF BLADDER CARCINOMA WITH BLEOMYCIN AND RADIATION

Hajime Sugiura

Department of Urology, Nagoya City University Medical School

(Director: Prof. K. Ohtaguro)

Hiroto Washida and Kosuke Ueda

Department of Urology, Anjo Kosei Hospital, Anjo, Japan

(Director: Chief. H. Washida)

Based on the theory proposed by Phillips³⁾ that there is a potential effect between radiation and bleomycin (abbreviated: BLM), we have studied the carcinostatic effect on bladder carcinoma of BLM which is routinely used in the treatment of squamous cell carcinoma and which is said to be effective in inhibiting the recovery of cancer cells from damage by radiation.

The patients were 51 to 81 years of age, 64 on the average, and comprised a series of 14 cases, 12 males, including six with fresh carcinomas (50.0%) and six with recurrent ones (50.0%) treated with other carcinostatics or by operation (TUR-Bt), and two females, both with fresh bladder carcinoma. The all cases were transitional cell carcinomas, graded I to IV. Following the therapeutic method planned by us, 60 mg of BLM in 40 to 60 ml of sterile distilled water was instilled into the bladder cavity, and the focus was irradiated with ⁶⁰Co to a focal dose of 100 to 150 rad 30 minutes later, and injected intramuscularly 2 mg of BLM 30 minutes after the radiation; and this pattern of treatment was repeated once or three times a week, ten times in total. The combination therapy of BLM and radiation was effective in five cases (35.7%). These cases were grade I to III and fresh ones. Two tumors (18.9%) completely disappeared on this combination therapy. The side effect was only irritable bladder symptom. Pulmonary fibrosis, pulmonary and hepatic dysfunctions and abnormal blood biochemical findings were not seen.

There are a variety of carcinostatic agents for treatment of bladder carcinoma, but BLM is only one having an inhibitory effect on the recovery of cancer cells from damage by radiation. It is the drug which should be classified into a special category for combined use with radiation.

要 旨: 放射線と BLM との間には相乗効果があると強調している Phillips³⁾ の説を信用してわれわれは扁平上皮細胞癌の治療に普遍的に使用され、そして放射線による傷害からの癌細胞の回復を阻害する効果があると云われている BLM の膀胱癌に対する制癌作用を研究した。

患者の年齢は51歳から81歳、平均64歳で、全症例14例、男子12例、その内訳は新鮮例6 (50.0%)、BLM 以外の制癌剤や手術 (TUR-Bt) で治療された再発例6例 (50.0%)、と女子2例、いずれも新鮮例であつた。全症例とも移行上皮細胞癌で grade は I から IV であつた。われわれによつて練られた治療方法に従つて、BLM

60mg を滅菌蒸留水40ないし 60ml に溶解し膀胱腔内に注入，30分後に病巣線量100ないし 150rad の ^{60}Co を照射，照射30分後に BLM 2mg を筋注した，そしてこの治療法の patten を1週間に1ないし 3回，合計10回施行した．BLM と放射線との併用療法は5例（35.7％）に有効であつた．これらの症例は glade I からⅢで，いずれも新鮮例であつた．この併用療法によつて腫瘍が完全に消失したのは2例（18.9％）であつた．副作用は膀胱刺激症状のみで肺線維症，肺および肝機能障害や血液生化学的所見の異常は認められなかつた．膀胱癌に対する制癌療法はいろいろあるが，BLM は放射線傷害回復阻害効果を有する唯一の制癌剤である．本剤は放射線療法との併用によつて特異的な位置を占める薬剤である．

緒 言

松沢ら¹⁾（1957）の主張しているように Bleomycin（以下 BLM と略す）と放射線との間に potentral effect（相乗作用）が存在するとの学説を信頼し，皮膚癌に常用され，細胞の放射線傷害回復阻害効果を有する BLM の膀胱癌に対する制癌効果について研究した．なお，膀胱移行上皮癌の BLM による治療に松沢説¹⁾を応用した報告は広川・市川・中野²⁾（1976）が行つて，その有望なことを認めている．

症例ならびに方法

症例は安城厚生病院泌尿器科を受診した膀胱腫瘍患者14例（男子12例，女子2例）であつた．入院患者は10例（男子9例，女子1例），外来通院患者は4例（男子3例，女子1例）で，その内訳は Table 1に示すごとくである．年齢は51—81歳，平均64歳であり，男子12例中新

Table 1 Age and sex

	Male	Female
50～54	2 (1)	—
55～59	3 (2)	—
60～64	2	—
65～69	3 (2)	—
70～74	2 (1)	1
75～79	—	—
Over 80	—	1
Total	12 (6)	2

*() : Recurrent cases

鮮例6例（50.0％）陳旧例〔（ ）内の数値を示し，今回の治療の前に何らかの制癌療法を受けたことのある症例，例えば BLM 以外の制癌剤療法や膀胱分切術あるいは TUR-Bt 施行後の再発例〕6例（50.0％）であつた．女子2例はいずれも新鮮例であつた．膀胱腫瘍は新鮮例，再発例ともすべて単発例を選んだ．その選択の理由は別にない．腫瘍の大きさは膀胱鏡的所見で小指頭大

Table 2 Schema for treatment of bladder cancer.

2. 1-3 times/week, total 10 times.

9例，拇指頭大5例であつた．

治療方：BLM と放射線を併用して腫瘍（癌）を治療する場合，BLM の投与は照射前がよいのか，あるいは照射後がよいのかいろいろと議論がある．われわれは Table 2 に表示したように放射線照射30分前に BLM, 60mg を滅菌蒸留水40ないし 60ml に溶解し，膀胱内に Nélaton's catheter を挿入してその溶液を注入した．注入30分後に病巣線量 100-150rad の ^{60}Co を照射し，照射30分後に BLM, 2mg を筋注する pattern を計画し，この方法を外来通院患者に対しては1週間に1回，入院患者に対しては週3回施行，いずれの場合も計10回行つた． ^{60}Co 照射前に膀胱腫瘍の存在する部位と大きさを膀胱断層撮影像で確認し，照射深度を照射ごとに変えて照射した．

成 績

膀胱癌の Grade に対する治療効果を Table 3 に示す．Grade の分類は Broder のそれに従つた．中央病理学検

Table 3 Effectiveness of BLM combined radio-therapy for bladder cancer.

	Excellent	Good	Poor	Uncertain
Grade I 4 (2)	1	1	2 (2)	—
Grade II 3 (2)	—	1	1 (1)	1 (1)
Grade III 5 (1)	1	1	1	2 (1)
Grade IV 2 (1)	—	—	—	2 (1)
Total 14 (6)	2	3	4 (3)	5 (3)

*() : Recurrent cases

査室からの生検標本の組織細胞学的診断は全例とも移行上皮細胞癌（TCC）であつた。われわれが考えた治療効果の判定は最終照射終了後1週以内に行つた。判定基準は Table 3 に示すように、Excellent は膀胱鏡的に腫瘍が完全に消失した症例、Good は膀胱鏡的所見で腫瘍がある程度小さくなつたにもかかわらず消失しなかつた症例である。Poor と表示した症例は全然変化の認められなかつた症例で、Uncertain は副作用がきわめて強くBLM と放射線の併用療法を続行し得なかつた症例や、治療はある程度施行したが追跡調査のできなかつた症例である。副作用としてはいずれもきわめて強い膀胱刺激症状を現わした、

BLM と放射線 ^{60}Co との併用療法を行つた14例中、効果判定として5例（35.7%）に治療効果を認めた。この5例の Grade はIからⅢまでで、いずれも小指頭大（4例）、拇指頭大（1例）の新鮮例であつた。腫瘍が全く消失した症例は、Grade I、4例中1例（25.0%）、Grade Ⅲ、5例中1例（20.0%）、計9例中2例（22.2%）で、腫瘍の大きさは小指頭大であつた。なお、前述したように副作用として頻尿や排尿痛などの膀胱刺激症状が11例（78.6%）に認められた。もつとも心配した肺線維症、肺および肝機能障害、血液化学的所見の異常は認められなかつた。

Fig. 1 は70歳、男子、TCC, Grade I、小指頭大の再発例である。週1回、 ^{60}Co 、150 rad 照射後30分にBLM 2mg 筋注の pattern で10回治療したが、腫瘍の大きさや形態は治療前とほとんど変らなかつた。最終的にはTUR-Bt を施行した。Fig. 2 は60歳、男子、TCC, Grade

Fig. 1 Cystoscopic finding after combination therapy of TCC, grade I case.

Fig. 2 Cystoscopic finding before combination therapy of TCC, grade Ⅲ case.

Fig. 3 Cystoscopic finding after combination therapy of case in Fig. 2.

Ⅲ、拇指頭大の新鮮例、治療前の膀胱鏡写真である。Fig. 3 は併用療法週3回、計10回施行後の膀胱鏡写真であり、腫瘍はほとんど壊死に陥っている。しかし腫瘍の表面はわずかではあるが凹凸不整の所見を呈している。Fig. 4 は Fig. 2 の症例に conray 400, 40ml を膀胱内に注入し、腹壁から8cm の場所から切つた膀胱断層撮影像で、腫瘍に一致した陰影欠損像を認める。Fig. 5 は Fig. 3 の膀胱断層撮影像であるが陰影欠損像は認められない。なお、 ^{60}Co 照射前に膀胱腫瘍の存在する部位と腫瘍の大きさを膀胱断層撮影像で確認し、照射深度を変えて照射した。週1回、計10回施行例は小指頭大（新鮮例、再発例それぞれ1例）2例、拇指頭大（新鮮例、再

Fig. 4 Tomogram of case in Fig. 2.

Fig. 5 Tomogram after combination therapy of case in Fig. 2.

発例, 各1例) 2例, 計4例で小指頭大の新鮮例 Grade I の1例のみが効果判定 Good であった。他の3症例はいずれも Poor であった。しかし副作用としての膀胱刺激症状はほとんどみられなかった。一方, 週3回, 計10回施行例は小指頭大(新鮮例3例, 再発例4例), 計7例, 拇指頭大(新鮮例1例, 再発例2例), 計3例総計10例であり, 効果判定 Excellent 2例(いずれも小指頭大, 新鮮例), Good 2例(小指頭大, 拇指頭大それぞれ1例, いずれも新鮮例), Poor 1例(拇指頭大)であった。この併用療法においては週3回施行例の方が週1回施行例よりも副作用としての膀胱刺激症状の発現率が高かった。すなわち14例中10例であった。治療を中止した症例は半数の5例を数えた。

考 按

膀胱癌に対する制癌療法にはいろいろあるが, BLM は放射線傷害回復阻害効果を有する唯一の制癌剤で, 放射線療法との併用は特異的な位置を占める薬剤である。しかし, BLM と放射線療法との組み合わせには複雑な問

題がある。松沢ら¹⁾(1975)によれば, BLM を放射線と併用した場合, 癌細胞を殺す効果が加算的(additive)であるのか, あるいは相乗効果(potential effect)であるのかの基礎実験を行い, 結論的には主として照射後数時間にわたってみられるという相乗効果を強調している。BUd-R とか5-Fu などのような放射線増感剤は照射前にこれらの薬剤を投与し, 照射時, 癌細胞内にこれらの薬剤が存在した時だけ増感効果が現われるといわれている。これに反して BLM の癌細胞致死の相乗効果は放射線照射後に主として現われるので, BLM は普通の意味の放射線増感剤ではない。Phillipsら³⁾(1966)によると, BLM の相乗効果は照射後に認められ, 線量が増加するに従ってその効果の増強することから, その癌細胞修復阻害機構が potential lethal damage (以下 PLD と略す)の修復を BLM によつて阻害されるという結果を発表した。これらの事実から BLM は放射線増感剤ではなく, 放射線障害を受けた癌細胞が生き返るのを防ぐ, 要するに BLM は回復阻害剤であるからその相乗効果を認めるためには, 本剤を与える前に放射線障害を癌細胞に十分与えておかねばならない。癌細胞の種類によつて放射線の感受性が異なっているので, 相乗効果は1回の照射線量の多少により現われたり, または現われなかつたりする可能性をもっている。これらの事実を考へて BLM の放射線障害から回復阻害効果をうまく利用すれば, 放射線照射後, 癌細胞が生き残つてしまふ放射線低抗性の癌細胞の治療に大きな威力を発揮することは必然であろう。臨床面においてこの併用療法を実際に応用する場合に BLM の血中濃度を考慮すれば放射線照射の直前直後に BLM を投与することによつて相乗作用が期待できることになるが, 体内に入つた BLM が比較的短時間内に体外に排泄されることを考えれば, 照射直後に BLM を投与した方がより効果的と思われる。ところが松沢ら¹⁾(1975)や渡辺ら⁴⁾(1975)によると, BLM の癌細胞の生残率曲線には全く肩がなく, 原点から落ちる減衰曲線を示すという。要するに, BLM は高濃度の場合よりも低濃度の方が癌細胞を殺す力が強いことを示唆している。BLM に対する癌細胞の生残率曲線は2相性をなし, 薬剤の少ないところで生残率が急激に低下すると同様に, 作用時間の延長につれて低抗性が増強する。

新鮮例, しかも単発例のみに良好な治療効果を得たが, 再発例ではすでに何らかの制癌治療を行つているので膀胱粘膜の制癌剤や放射線に対する抵抗性, あるいは

他の因子が影響しているものと考えた。

われわれは数多くの基礎および臨床的研究報告を参考にして、今回の臨床研究を企画、実行したわけであるが、BLM の放射線に対する特性を熟知すれば扁平上皮癌細胞ばかりでなく、移行上皮癌細胞に対してもある程度の効果を期待することができるものと確信した。

結 語

安城厚生病院泌尿器科を受診した膀胱癌患者14例、男子12例、女子2例を対象として BLM 60mg を滅菌蒸溜水 40-60ml 溶解、膀胱内に注入、30分後に病巣線量 100-150rad の ^{60}Co を照射30分後に BLM 2mg を筋注する pattern で週1回照射群と週3回照射群に分けた。いずれの群も BLM と放射線併用療法、計10回施行した。

年齢は51-81歳、平均64歳であった。

膀胱癌の組織学的分類は全て移行上皮細胞癌で Grade は I から IV までであった。

成績は Grade I と III、小指頭大の新鮮、単発腫瘍に対して行つた週3回、計10回の治療法がもつともすぐれた成績を取めた。すなわち14例中5例(35.7%)の有効率を示した。しかし、週1回、計10回施行例と比較すると週3回、計10回施行例は全例に膀胱刺激作用の副作用を認めた。

単発例のみを選んだ理由は別になかった。

最後に、文献的に考察した結果、膀胱腫瘍に対しても、BLM の放射線とくに ^{60}Co に対する特異性が存在することを知つた。

稿を終るにあたり、終始、深甚なる御指導、御校閲を賜った恩師東京大学名誉教授市川篤二先生に厚く感謝の意を表します。

文 献

- 1) 松沢大樹, 奥山信一, 山浦玄嗣, 栗野隆行, 武田俊平, 佐藤多智夫, 福田 寛, 穴戸文男, 横山久美子, 中山登紀子, 西沢きみ子: 放射線とブレオマイシン併用の基礎実験と肺癌治療への応用. 第2回放射線ブレオマイシン併用療法研究会記録, 78—81, 1975.
- 2) 広川 勲, 市川篤二, 中野 巖: 泌尿器科腫瘍に対するブレオマイシンと放射線との同時併用療法について. 第41回日本泌尿器科学会東日本連合地方会予稿集, p 146, (昭和51年9月, 北大), 1976.
- 3) Phillips, R.A. and Tolmach, L.J.: Repair of potential lethal damage in X irradiated HeLa Cell. Rad Res., **29**, 413—432, 1966.
- 4) 渡辺道典, 高部吉庸, 宮本忠昭: 細胞に対するブレオマイシン作用と腫瘍治療. 癌と化学療法, **2**, 923—933, 1975.
- 5) 横山 敬, 根木みゆき, 楠元志都生, 桜井 孝: 悪性腫瘍に対する超高圧放射線, ブレオマイシン併用療法. 第2回放射線ブレオマイシン併用療法研究会記録, 10—13, 1975.
- 6) 河合恒雄, 武田 尚, 大川智彦: 睾丸胎児性癌転移巣の放射線, Bleomycin, Vincristine 療法. 第2回放射線ブレオマイシン併用療法研究会記録, 14—17, 1975.
- 7) 松井謙吾, 高木 実: 高齢者子宮頸癌における放射線と固型ブレオマイシンの併用療法について. 第2回放射線ブレオマイシン併用療法研究会記録, 18—20, 1975.
- 8) 今輩倍庸行, 佐久間貞行, 綾川良雄, 横井 武, 鎌田憲子, 坪井峯男, 水谷弘和: 悪性リンパ腫に対するブレオマイシン小量頻回投与と ^{60}Co の併用について. 第2回放射線ブレオマイシン併用療法研究会記録, 21—22, 1975.
- 9) 松岡順之介: ブレオマイシンの局注について. 第2回放射線ブレオマイシン併用療法研究会記録, 23—25, 1975.
- 10) 奥山信一, 福田 寛, 穴戸文男, 松沢大樹: 放射線とブレオマイシン併用による肺癌の治療. 第2回放射線ブレオマイシン併用療法研究会記録, 26—29, 1975.
- 11) 寺嶋広美, 蓮尾金博, 安河内彰, 松浦啓一, 大竹久, 小宮山莊太郎, 広戸幾一郎: 舌, 咽頭癌の放射線, ブレオマイシン併用療法. 第2回放射線ブレオマイシン併用療法研究会記録, 34—37, 1975.
- 12) 堀内淳一, 奥山武雄, 松原 升, 清水正嗣: 口腔癌に対する放射線, ブレオマイシン併用療法の経験. 第2回放射線ブレオマイシン併用療法研究会記録, 38—41, 1975.
- 13) 大野晶子, 佐々木常雄, 伊藤明和: 頭頸部腫瘍の放射線, 化学療法, 手術の3者併用療法. 第2回放射線ブレオマイシン併用療法研究会記録, 42—44, 1975.
- 14) 田中義弘, 和田卓郎, 淵端 孟, 池田 恢, 宮田倅明, 井上俊彦, 重松 康: 口腔内癌に対する放射線, ブレオマイシン併用療法——次効果と予後に及ぼす影響について——. 第2回放射線ブレオマイシン併用療法研究会記録, 45—47, 1975.
- 15) 小金丸道彦, 浜田正之, 尾関巳一郎: 胸部下部食道癌の, 放射線, ブレオマイシン同時併用療法. 第2回ブレオマイシン併用療法研究会記録, 50—53, 1975.
- 16) 田之畑修朗, 園田俊秀, 伊東隆碩, 牧野正興, 伊東祐治, 篠原慎治: 食道癌放射線治療におけ

るプレオマイシン併用療法—特に食道動脈からの one shot 動注を中心として、第2回放射線プレオマイシン併用療法研究会記録, 54—58, 1975.

- 17) 林繁次郎, 森田皓三: 65例の食道癌治験例について、第2回放射線プレオマイシン併用療法研究会記録, 59—61, 1975.
- 18) 浅川 洋, 小田和浩一: 食道癌に対する併用療法の評価 (100 症例の検討). 第2回放射線プレオマイシン併用療法研究会記録, 62—64, 1975.
- 19) 鎌目一郎, 新部英男: Fe-, Co- プレオマイシンの腫瘍組織内分布. 第2回放射線プレオマイシン併用療法研究会記録, 68—70, 1975.
- 20) 田村博昭, 杉山陽一: 放射線, プレオマイシン併用療法に関する染色体学的研究. 第2回放射

線 プレオマイシン 併用療法 研究会記録, 71—72, 1975.

- 21) 高部吉庸, 渡辺道典, 宮本忠昭, 寺島東洋三: プレオマイシンのエールリッヒ腹水腫瘍細胞に対する効果およびその臨床的投与方法の検討: 第2回放射線プレオマイシン併用療法研究会記録, 73—77, 1975.
- 22) 坂本澄彦: *In vivo, in vitro* 系におけるプレオマイシンの作用および投与方法の一考察. 第2回放射線プレオマイシン併用療法研究会記録, 82—86, 1975.
- 23) 朝倉英男: プレオマイシン (BLM) と放射線との併用に関する基礎研究. 第2回放射線プレオマイシン併用療法研究会記録, 87—88, 1975.
(1979年11月26日受付)