進行性膀胱癌に対する治療経験

—とくに抗腫瘍剤の内腸骨動脈内注入療法について—

河 野 信 一
久 保 田 正 充
田 中 求 平
小 川 秀 弥
関東通信病院泌尿器科
(部長: 小川秀弥)

EXPERIENCE OF INTRA-ARTERIAL CHEMOTHERAPY FOR ADVANCED BLADDER CANCER WITH ANTITUMOR AGENTS

Shinichi Kawano, Masamitsu Kubota, Kyuhei Tanaka and Hideya Ogawa
Department of Urology, Kanto-teishin Hospital, Tokyo, Japan
(Chief: H. Ogawa)

Fifteen patients were treated by infusion of antitumor agents via the internal iliac artery. Of these patients, twelve patients had advanced bladder cancer and other three cases included the pelvic invasion from a cervical cancer, from a uterine sarcoma and from a rectal cancer.

Drugs of arterial infusion were Mitomycin C, 5-Fluorouracil, Carbazilquinone and Cis-diamminedichloroplatinum.

Six cases in the all were combined arterial embolization for purpose of antitumor and hemostasis. And other combination treatments were done before and after arterial infusion therapy. Those included surgery, radiation, hyperthermia and intravesical instillation with antitumor agents.

As a result, this arterial infusion treatment was suitable, safety and effective method in aim to antitumor and hemostasis for advanced bladder cancer.

要旨: 著者らは, 膀胱進行癌12例と子宮頸癌の骨盤内浸潤, 骨盤腔内 endolymphatic stromal sarcoma, 直腸癌の術後再発各1例, 計15例の骨盤内浸潤癌患者に対して, 抗腫瘍剤の内腸骨動脈内注入療法を施行した。

動脈内注入薬としては, Mitomycin C (MMC), 5-Fluorouracil (5-FU), Carbazilquinone (CQ), Cis-platinum (CDDP)などを使用した。15例のうち6例には抗腫瘍効果と止血効果を目的として embolizationを行った。その他の併用治療としては手術, 放射線療法, 温水療法や膀胱内注入療法などを施行した。

これらの症例の抗腫瘍効果, 止血効果および副作用を検討した結果, 進行癌を対象とした治療として本法は, 安全かつ有効な手段であると思われた。

緒 言

近年種々の有効な癌化学療法剤が数多く開発され, 癌化学療法もそれなりの進歩をとげつつある。しかしながら膀胱末期癌や近接臓器癌の膀胱浸潤に対する全身的・系統的化学療法は, 諸家の報告を通覧するに期待されるほどの好成績は認められない。

一方, 抗腫瘍剤の動注療法は Klopp ら¹⁾を始めとした多くの報告がみられ, 膀胱癌に対する内腸骨動脈内

注入療法は, 手術不能な症例や高齢者などに用いられ最近はかなり良好な成績が得られている²⁾³⁾。

著者らは, 膀胱癌を主とする骨盤腔内進行癌15例に本法を行い, 抗腫瘍効果, 止血効果, 延命その他の効果および副作用などについて検討を行った結果, 良好な成績と若干の知見を得たので報告する。なお代表的有効例3例についても附記する。

Fig. 1 Method of intra-arterial infusion of MMC (40mg/40ml)

対象および治療方法

症例は1975年から1982年までの8年間に関東通信病院泌尿器科において、抗腫瘍剤の内腸骨動脈内注入療法を施行した15例（男子9例、女子6例）である。これらの症例のうち6例には抗腫瘍および止血効果为目的とした embolization を併用した。膀胱癌は12例、その他3例は子宮頸癌の骨盤内浸潤、骨盤腔内 endolymphatic stromal sarcoma、再発性直腸癌の膀胱浸潤および放射線治療による膀胱出血合併症例であった。

動注方法は、ほとんどが Seldinger 法に基づくが、2例には開腹および上腎動脈よりの持続注入用カテーテルを留置した⁴⁾。著者らは、原則としてカテーテルを Seldinger 法により両側内腸骨動脈の上腎動脈を越えた部位に留置した。

薬剤は種々の理由から主として MMC を使用した。予め MMC 40mg を40ml の生食に溶解し、左右各20mg を Fig. 1 の如く、両側に各5mg/5ml を1～2秒で注入、5～10分毎にこの注入をくり返す方法(one shot 変法)で行った。さらに有効例に対しては、本法を6ヵ月毎に繰り返した。その他5-FU, CQ, CDDP も使用した。

またこれらの症例のうち6例には、抗腫瘍および止血効果为目的とした embolization を併用した。embolization の材料は、ゼルフォーム、金属コイルを用いた。

その他の併用治療としては TUR などの手術療法、全身への化学療法、膀胱腔内注入療法、温水療法および放射線療法などを、本法の前後に施行した。

効果判定は触診、膀胱鏡、膀胱造影、骨盤内動脈撮影などにより行い、小山・斉藤基準⁵⁾も参考にした。なお primary effect としては、腫瘍の完全に消失したものを CR、明らかに縮小したものを PR、わずかに縮小・不変・増大を NR とした。

症 例

個々の症例については Table 1 に示した通りであ

Fig. 2 (Case 1) 動注前 CG. 腫瘍は膀胱内全体を占る。

Fig. 3 (Case 2) 動注後 CG. 腫瘍の著明な縮小をみた。

るが、特に著明な primary effect の認められた3症例について簡単に述べる。

Case 1: 59歳、男性。

前立腺浸潤を伴う膀胱内全体を占る膀胱移行上皮癌。

右内腸骨動脈より CQ 12mg, 5-FU 1,250mg を各々3時間にわたり間歇的持続注入を施行した結果、膀胱鏡、膀胱造影にて腫瘍の著明な縮小を認めた (Fig. 2, 3)。

Table 1 Intra-arterial chemotherapy for advanced bladder tumor

Case	Age	Sex	Tumor Diam. (cm) Stage, Grade	Int. art. Inf. Drug·Dose (mg)	Embo- lization	Effects		Side effects	Combination therapy	Prognosis
						(for tumor)	(for bleeding)			
1	59	M	TCC 5< T ₄ , GIII	CQ12, 5FU1250 rt-only	—	PR 1/10	/	leukopenia thrombocytopenia anemia	IcI (MMC, 5FU) Ra 8000r	died after 48M
2	57	M	TCC 5< T ₄ , GIII	MMC40, 5FU500 rt-only	—	PR 1/3	/	anemia	IcI (CQ, 5FU, MMC) Ra 6000r	died after 36M
3	64	F	TCC 2—5 T ₃ , GII	MMC40 rt-20 lt-20	+	PR 1/2	CR	—	IcI (MMC, CQ) TUR Ra 2500r	alive after 45M
4	74	F	TCC (*) 5< T ₃ , GII	MMC44 rt-19 lt-25	+	NR	CR	leukopenia anemia	IcI (MMC)	died after 9M
5	49	F	TCC (*) 2> T ₂ , GII	CDDP25 rt-12.5 lt-12.5	+	PR 1/10	CR	gluteal pain	IcI (MMC, CQ) TUR	alive after 99M
6	68	M	TCC 5< T ₃ , GIII	MMC40 rt-20 lt-20	—	NR PR	/	cystitis	IcI (CDDP)	unknown
7	58	M	TCC (*) 2> T ₄ , GIII	MMC40, 5FU500 rt-20, 250 lt-20, 250	—	PR	/	anemia	IcI (MMC, CQ)	died after 6M
8	53	F	TCC (*) 5< T ₄ , GIII	MMC40, 5FU2000 rt-20, 1000 lt-20, 1000	—	PR 1/2	/	—	IcI (CQ)	died after 9M
9	69	M	TCC (*) 2> T ₄ , GIII	MMC40 rt-20 lt-20	—	NR	/	leukopenia anemia	IcI (CQ, 5FU) TUR, HTT Ra 4000r	died after 8M
10	46	M	TCC 5< T ₄ , GIII	MMC40 rt-20 lt-20	—	NR	/	—	IcI (MMC) Ra 3000r	died after 39M
11	71	M	TCC 5< T ₄ , GIII	MMC40 rt-only	+	NR	PR	gluteal necrosis	IcI (MMC) HTT	died after 9M
12	58	M	TCC 2—5 T ₄ , GIII	MMC30 rt-only	—	PR 1/2	/	gluteal pain	IcI (MMC) TUR	alive after 47M
13	54	M	Rectal cancer T ₄	/	+	/	PR	—	—	died after 12M
14	60	F	Uterus cancer T ₄	MMC40 rt-20 lt-20	+	/	CR	anemia	—	alive after 38M
15	40	F	Uterus sarcoma T ₄	MMC40, CDDP175 rt-30, 115 lt-10, 60	—	PR 1/3	/	leukopenia thrombocytopenia gluteal pain alopecia	Progest.	alive after 71M

(*) : multiple tumor

Ra : Radiation

TUR : Transurethral Resection

IcI : Inrtacavitary Instillation

HTT : Hyperthermia Therapy

Progest. : Progesterone

Fig. 4 (Case 2) 治療前 CG. 右側半分以上を占る腫瘍.

Fig. 5 (Case 2) 治療後 CG. 1/3以下に縮小した腫瘍.

Case 2 : 57歳, 男性.

膀胱の右側半分以上を占め, 直腸に浸潤を呈する Grade III の膀胱移行上皮癌.

右内腸骨動脈より MMC 40mg と 5-FU 500mg の注入を行った. その後 MMC, CQ, 5-FU の膀胱内注入療法, さらに 6,000rads の放射線療法を併用した.

腫瘍は 3 分の 1 の以下に縮小し 2 年間はその増大を認めなかった (Fig. 4, 5).

Case 15 : 42歳, 女性.

40歳時に endolymphatic stromal sarcoma にて子宮・右卵巢・卵管を剔除するも骨盤腔内に再発し, 尿路浸潤をきたした. 腫瘍は骨盤内に小児頭大に触知, 右側は腎機能はなく, 左側に水腎症が著明であった (Fig. 6).

約 3 年間にわたり, Seldinger 法に基づき両側内腸骨動脈より MMC 40mg を 1 回, CDDP 25-50mg を 3 回 (いずれも one shot 変法) それぞれ約 6 カ月毎に動注を行った結果, 腹痛・血性帯下の消失, 腫瘍の著明な縮小と両腎機能の改善をみた (Fig. 7). さらに上腎動脈より右内腸骨動脈へ持続注入用の catheterization を行い CDDP 25mg (one shot) を 3 カ月毎に 2 回注入し経過良好である.

治療効果

1. 抗腫瘍効果

完全に腫瘍を消失せしめたものはなかったが, 明ら

Fig. 6 (Case 15) 上) IVP : 右側は無機能腎, 左側は水腎症が著明. 下) AG : 骨盤腔内に大きな tumor stain.

かに縮小したものは 13 例中 8 例に認められ, 約 60% に有効であった (Table 2).

Fig. 7 (Case 15) 上) IVP: 左側の水腎症の改善, 右側の造影剤の排泄を認める, 下) 3 回動注後の AG: 著明な改善をみる.

また明らかに延命効果の認められた症例は, 14 例中 9 例 (1 例は予後不明), 約 64% であった (Table 1). なお Case 3 および Case 5 はその後の combination therapy などにより現在 tumor free, case 12, 14, 15 はその後の intra-arterial chemotherapy や combination therapy により tumor と生体とが共存共栄の状態にある.

2. 止血効果

各種止血剤の全身投与では全く改善のみられなかった高度で頑固な膀胱出血に対して, CR 約 67%, PR 約 33% と非常に有効であった (Table 3).

副作用

副作用としては, 全身的なものは造血機能に関するものがほとんどであったが重症例はなく, いずれも動脈注後数カ月で回復した. また 1 例に脱毛が認められたが, 数カ月で回復した.

局所的副作用は, 臀部痛と軽度の臀部壊死および膀胱刺激症状が認められたのみで重篤なものはなかった (Table 4). 一方副作用の全くみられなかった症例も 15 例中 4 例確認されている (Table 1).

考案

膀胱浸潤癌に対する抗腫瘍剤の動脈内注入療法は,

Table 2. Anticancer effects by intra-arterial chemotherapy (13 cases)

Effect	No. of Pat.	(%)
CR	0	0
PR	8	62
NR	5	38

Table 3. Effects for bleeding (6 cases)

Effect	No. of Pat.	(%)
CR	4	67
PR	2	33
NR	0	0

Table 4. Systemic and Local side effects in 15 cases

Side effect	No. of Pat.
Systemic	
Leukopenia	4
Anemia	6
Thrombocytopenia	2
Alopecia	1
Local	
Gluteal pain	3
Gluteal necrosis (slightly)	2
Cystitis	1

抗腫瘍剤の腫瘍組織内濃度をできるだけ高くし, 他の健常組織に対する副作用を最少に止めることが理想的であることは諸家の認めるところであろう.

1. 注入方法について

内外諸家の文献を通覧するに注入方法としては Seldinger 法による A. iliaca int. あるいはさらに末梢側への superselective catheterization, 手術的に支配動脈内に catheter を留置してこれから持続的あるいは間歇的に注入する方法, 上臀動脈より catheter を A. iliaca int. に留置する方法, さらに腫瘍領域に, A-V シャントを作製し局所灌流を行う方法など種々の試みがなされている.

著者らは, 手技が最も簡単で安全かつ確実な Seldinger 法による A. iliaca int. への動注を主として施行した.

注入薬剤は主として MMC 40mg であるが, これは服部ら⁹⁾の本剤大量 one shot 静注法で副作用も少なく極めて安全な量であることが確認されていることから

Table 5. Effects of intra-arterial chemotherapy for advanced bladder tumors

Author and year	Number of patients	CR	PR	NR (or slight dec.)	Antitumor agents	Total dose(mg)
Hayahara et al. 1978	5	0	2	3	ADM	100—200
Sakamoto, Ogata 1981	17	1	7	9	MMC	60— 70
Tanaka et al. 1982	4	0	4	0	CDDP	unknown
Wallace et al. 1982	15	6	3	6	CDDP	240—740mg/m ²
Kawano et al. 1982	13	0	8	5	MMC	40

Table 6. Prognosis after IAI with MMC for bladder tumors (5-year survival)

Author	Sakamoto et al.	Kawano et al.
Prognosis/Tumor stage	T ₂ -T ₄	T ₃ -T ₄
alive without tumor.	6	1(1)
alive with tumor.	2	1(2)
died of extension of tumor.	5	8
died of side effects of treatment.	2	0
died of other causes.	2	0
Total	17	10(3)

(): 38-47 months

IAI : intra-arterial infusion

1 回量40mg とした。

動注方法は単なる one shot では血中および腫瘍組織内濃度は、高濃度が得られるが作用時間が短か過ぎる欠点がある。

一方持続注入では、作用時間は長いが MMC の腫瘍完全発育阻止濃度とされている10mcg/ml を得ることは極めて困難であり、抗腫瘍効果を得るためには overdose になりがちで side-effect が多くみられるようになってくる。

著者らは本剤による intracavitary instillation および intra-arterial infusion for renal cell carcinoma の経験⁷⁾⁸⁾から MMC の膀胱腫瘍組織に組織形態学的効果や本剤の正常膀胱組織と腫瘍組織とに対する差異などを考慮し、副作用を最少にとどめ抗腫瘍効果をできる限り高め、さらに primary effect だけでなく有効例に対しては 6 カ月毎に本法を繰り返し行うことにより tumor と生体とが共存共栄の状態を長期に渡り継続 (Case 12, 14, 15) できるように Fig. 1 の如き注入方法を試み、ほぼ満足すべき結果が得られてきている。

2. 治療効果について

primary effect は Table 2 に示した如く、CR はなく PR 8, NR 5 (有効率約60%) であったが、Case 3 および Case 5 はその後の combination therapy により 45 および 99 カ月後の現在 tumor free である。

intra-arterial chemotherapy に関する最近の報告の中から high stage (T₃ または B₂ 以上) の bladder tumor を対照としたもののみを pick up してみると Table 5 の如くである。

注入薬剤・量・方法および判定基準などがそれぞれ異なっており、安易な比較はできないが total dose が少量の割には諸家の成績とほぼ同程度の primary effect が得られたと思われる。

prognosis についてはさらに複雑な要因により諸家との比較が困難ではあるが Wallace ら²⁾の「The survival lengths ranged from 26~104 weeks, with a median survival length thus far, of 52 weeks.」との比較では著者らはそれぞれ24~496週、平均142週となり、かなり良好である。

酒本ら⁹⁾の 5 年予後との比較では Table 6 の如くで

あり、酒本らの症例のなかに T₂ のものが何例あるか不明ではあるが、著者らのものよりさらにすぐれているように思われる。なお（ ）内は38, 45, 47カ月生存例である effect for bleeding に関する embolization 併用効果は Lang ら¹⁰⁾, Schuhrke ら¹¹⁾によりすぐれた止血効果が報告されているが、最近本邦でも難治性膀胱出血に対する embolization の有効性が学会報告などで散見されるようになってきた。

著者らは今回の難治性膀胱出血に対する内腸骨動脈 embolization に先だって、1979年に放射線性膀胱炎による難治性出血例に開腹、両側内腸骨動脈結紮術を行い止血に成功しており、その後も同様の2症例に対して同様の結紮術を試みいずれも完全止血し得た経験から今回患者にとって最も risk の少ない Seldinger 法による止血を試みた次第である。

今回著者らは1981年3月から1982年10月までの約1年半の間に膀胱 tamponade を繰り返す4例の膀胱末期癌と直腸および子宮より膀胱への浸潤癌各1例に本法を施行したが Table 3 の如くほぼ満足すべき結果を得ることができた。これらの症例のうち PR が2例あるが、これは1例は膀胱癌の前立腺浸潤例であり他の1例は直腸癌の膀胱浸潤例であるところからその血行動態からみて当然の結果であるといえよう。

一方 embolization による抗腫瘍効果については、本法単独による検討を行っていないので言及できないが、現時点では著者らは膀胱末期癌に対しては、抗腫瘍剤の動注が主たるものであり、embolization はこの効果を増加させる1つの手段と考えている。

3. 副作用について

抗腫瘍剤の内腸骨動脈内注入療法による副作用は systemic には程度の差はあるが系統的投与法と何ら変るところはない。従って本法を行う場合には、あくまでも overdose にならないように注意すべきであり、primary effect にとられ過ぎる余り担癌生体が side reaction のために不可逆的あるいはそれに近い damage を受ける程の投与総量は厳につしむべきであると考えている。

著者らの症例における systemic side-effect は、Table 4 の如くであるが重篤なものはなくいずれも比較的速やかに回復している。軽微な systemic side-effect, 3～6カ月毎の繰り返しの動注療法が可能ということから考えると、この MMC に関する限りは1回投与総量は40mg 前後、60mg 以下が適当ではないかと思われる。

著者らの15症例における local side-effect は、Table 4 に示したとおりで発現頻度は低くその程度も軽度であった。

対症的には腎部および会陰部壊死、膀胱穿孔、皮膚感覚異常、神経障害による下肢の麻痺や疼痛、膀胱炎様症状などが報告されている。

これら局所的副作用を軽減させるには以下に記する点に特に留意すべきであると考えている。

a. 投与総量が overdose とならないこと。投与薬剤にもよるが、MMC の場合は1例1回（1クール）10～30mg, 両側総量20～60mg 程度が適当ではないかと思われる。

b. 血管カテーテルの先端が上腎動脈を越えていること。これは腎部壊死のみならず、腫瘍内濃度をより高めるためにも必要と思われる。

c. 上腎動脈を越えることのみを気に取られていると血管カテーテル先端が内陰部動脈・閉鎖動脈に多量に薬剤が注入される位置に固定され、会陰部や肛門の壊死をきたすことがあり特に注意を要する。この際患者側の条件がゆるせば少量の epinephrin を併用するとより有効である。

以上の3点に留意すれば、本動注療法は比較的容易で安全な膀胱浸潤癌に対する最も有効な治療法であると考えられる。

embolization による副作用は発熱や局所痛などがあるが、腎動脈栓塞術に比して軽微でありほとんど問題となるものはないと思われる。これは骨盤腔内における血行動態は非常に複雑であり、さきにも述べたが著者らが3例の難治性膀胱出血に対して、経後腹膜的に両側内腸骨動脈結紮術を施行した際にその末梢側断端からも拍動性出血が認められたことから、内腸骨動脈結紮術や栓塞術に際しては、膀胱穿孔、支配領域の壊死、皮膚知覚異常、神経障害などは考える必要はないと考えている。

したがって A. iliaca int. の embolization 単独の場合は上腎動脈、内陰部動脈、閉鎖動脈など全く意に介することなく行い得るが、むしろこの embolization により起こる逆行性による side reaction としての腫瘍の血行性転移対策を有効な化学療法を併用するなどして十分考慮すべきであろう。

まとめ

1. 12例の advanced bladder tumor と各1例の膀胱へ浸潤した rectal cancer, uterine cancer, uterine sarcoma 計15例の advanced pelvic tumor に対して

抗腫瘍剤（主としてMMC）の内腸骨動脈内注入療法（one shot 変法）を施行し以下の如き良好な治療効果を得た。

a) primary effect として腫瘍の消失したものはなかったが、著明に縮小したもの（PR）8例、わずかに縮小・不変または増大（NR）5例、不明1例であった。

b) 動注後種々の combination therapy を行い、38～99カ月間の予後観察では tumor free で生存2例、拒癌者として生存3例、腫瘍死9例、不明1例であった。

2. 難治性膀胱出血6例に対して内腸骨動脈栓塞術を併用し、完全に止血し得たもの4例、完全ではないが、ほぼ満足すべき止血効果を認められたもの2例であった。

3. 抗腫瘍剤の内腸骨動脈注入療法における注入方法、注入薬剤の総量などについて効果、副作用両面から若干の考察を加えると共に内腸骨動脈栓塞術についての見解も述べた。

4. 本法における系統的小および局所的副作用は軽微であり、注入方法・注入薬剤の総量などに十分な考慮がはられるなら、本法は advanced bladder tumor に対する安全かつ有効な治療法であると考え。

本論文の要旨は日本泌尿器科学会第47回東部連合総会（1982年、山形）にて発表した。

文 献

- 1) Klopp, C.T., Alford, T.C., Bateman, J., Berry, G. N. and Winship, T.: Fractionated intra-arterial cancer chemotherapy with methyl bis amine hydrochloride; A preliminary report. *Ann. Surg.*, 132, 811—832, 1950.
- 2) Wallace, S., Chuang, V.P., Samuels, M. and Jhnson, D.: Transcatheter intraarterial in-

fusion of chemotherapy in advanced bladder cancer. *Cancer*, 49, 640—645, 1982.

- 3) 松本恵一, 西浦 弘, 垣添忠生: 膀胱癌の化学療法. *臨泌*, 31, 135—145, 1977.
- 4) 早原信行, 太田崇喜, 堀井明範, 森川洋二, 川村正喜, 山本啓介, 田中 寛, 安本亮二, 山口哲男, 川喜多順二, 西島高明, 前田 勉, 松村俊宏, 佐々木進, 前川正信: 末期膀胱癌に対する亜選択的動注の経験. *泌尿紀要*, 24, 569—575, 1978.
- 5) 斉藤達雄: 泌尿器癌における効果判定, 癌化学療法・癌免疫療法の効果判定基準と制癌剤開発. 第1版, 194—201, サイエンスフォーラム, 東京, 1981.
- 6) 服部孝雄, 伊藤一二, 三輪 潔, 平田克治, 藤田浩, 遠藤幸夫: マイトマイシンの術中大量投与. *癌の臨床*, 10, 96—105, 1964.
- 7) 小川秀彌, 平岡保紀, 川井 博: 膀胱腫瘍に対する抗腫瘍剤の膀胱腔内注入療法 第5報 mitomycin C の正常膀胱と膀胱腫瘍とに対する作用の相違(基礎的・臨床的研究). *日泌会誌*, 74, 596—607, 1983.
- 8) 小川秀彌, 生亀芳雄: 腎細胞癌に対する抗癌剤の動脈内注入療法. *通信医学*, 310—319, 1984.
- 9) 酒本貞昭, 緒方二郎, 前田 浩: 膀胱癌の化学療法 Mitomycin C の内腸骨動脈内持続注入療法と Neocarzinostatin 全身性投与による膀胱癌の治療. *西日泌尿*, 43, 223—234, 1981.
- 10) Lang, E.K. Deutsch, J.S. Goodman, J.R., Bernet, T.F., Lanasa, J.A. Jr. and Duplessis, G.H.: Transcatheter embolization of hypogastric branch arteries in the management of intractable bladder hemorrhage. *J. Urol.*, 121, 30—36, 1979.
- 11) Schuhrke, T.D. and Barr, J.W.: Intractable bladder hemorrhage, Therapeutic angiographic embolization of the hypogastric arteries. *J. Urol.*, 116, 523—530, 1976.

(1985年1月30日受付)