

Title	膀胱腫瘍に対するMMCおよびCytosine Arabinosideの膀胱内注入療法
Author(s)	加藤, 廣海; 多田, 茂; 斎藤, 薫; 山崎, 義久; 朴木, 繁博; 波部, 英夫; 鈴木, 紀元; 浜野, 耕一郎; 堀内, 英輔; 森下, 文夫; 栃木, 宏水; 浦田, 英男; 米田, 勝紀; 前田, 真; 田島, 和洋
Citation	泌尿器科紀要 (1978), 24(7): 595-608
Issue Date	1978-07
URL	http://hdl.handle.net/2433/122229
Right	
Type	Departmental Bulletin Paper
Textversion	publisher

膀胱腫瘍に対する MMC および Cytosine Arabioside の膀胱内注入療法

三重大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 多田 茂教授)

加藤 廣海・多田 茂・斎藤 薫
山崎 義久・朴木 繁博・波部 英夫
鈴木 紀元・浜野 耕一郎・堀内 英輔
森下 文夫・栃木 宏水・浦田 英男
米田 勝紀・前田 真・田島 和洋

COMBINATION CHEMOTHERAPY OF MITOMYCIN C AND CYTOSINE ARABINOSIDE IN THE INTRAVESICAL ROUTE FOR BLADDER TUMORS

Hiromi KATO, Shigeru TADA, Kaoru SAITO, Yoshihisa YAMAZAKI,
Shigehiro HŌNOKI, Hideo HABE, Norimoto SUZUKI,
Kōichiro HAMANO, Eisuke HORIUCHI, Fumio MORISHITA,
Hiromi TOCHIGI, Hideo URATA, Yoshinori KOMETA,
Makoto MAEDA and Kazuhiro TAJIMA

From the Department of Urology, Mie University School of Medicine

(Director: Prof. S. TADA, M. D.)

Intravesical combination chemotherapy was performed in 48 cases with bladder tumors. Mitomycin C 10 mg was administered concomitantly with cytosine arabinoside 20 mg (4 cases, group A), 100 mg (21 cases, group B), 200 mg (3 cases, group C) or 300 mg (20 cases, group D). The clinical results were as follows:

- 1) Complete disappearance of tumors was found in 24% of group B, in 33% of group C, and in 35% of group D. Clinical improvement including complete disappearance of tumors was found in 25% of group A, in 57% of group B, in 67% of group C, and in 80% of group D.
- 2) Side effects were found in 25% of group A, in 9.5% of group B, in 33% of group C, and in 20% of group D. But most of them were minor side effects.
- 3) Recurrence rate was 2.7% within 6 months, and 5% within 18 months.
- 4) It was concluded that the treatment with mitomycin C 10 mg and cytosine arabinoside 100 mg was satisfactory in the tumors (pedunculated, papillary, of smaller size than the small finger head, or of grade I).

The necessary dosage of mitomycin C was 10 mg and that of cytosine arabinoside was 300 mg for the tumor of larger size than the thumb tip even pedunculated, the sessile tumor or the tumor of above grade II.

緒 言

膀胱腫瘍は、近年増加傾向にあり、多中心性発生という特徴により、膀胱保存手術では再発の問題、尿路変更術では生活上および手術侵襲など治療上の問題が多い。しかし、Jones¹⁾の抗腫瘍剤の膀胱内注入による膀胱腫瘍の治療の試みは、本邦においても、志田²⁾や斎藤³⁾によっておこなわれ、その後、多数の報告をみている。膀胱腫瘍の治療上、最も簡便な方法で、患者に与える苦痛も少なく、治療および再発抑制が可能であれば、非常に望ましい治療法となりうる。一方、多種抗腫瘍剤の組合せによる多剤併用療法がおこなわれるようになり、治療効果を一層高めている。Cytosine arabinoside (キロサイド、以下 CA と略す) は、他の抗腫瘍剤との併用により相乗効果を期待できる薬剤で、高野⁴⁾により、膀胱注入併用薬剤として使用されて以来多数の報告⁵⁻⁹⁾をみる。Mitomycin C (以下 MMC と略す。)との併用が多いが、その使用法は、報告者により MMC 10~40 mg・CA 20~400 mg と種々である。

そこで、著者は、CA の相乗効果を検討する目的で、MMC 1 に対して、CA 2, 10, 20, 30 の各組合せで、膀胱注入を施行し、その効果および予後を比較検討するとともに、その前後における赤血球数、白血球数および血液生化学値の測定をおこない、若干の知見を得たので報告する。

なお、本試験の実施期間は、1975年6月から1977年10月である。

治 療 方 法

MMC 10 mg に併用する CA を 20 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg の 4 群とし、薬剤を 20 ml 生食水に溶解、朝排尿後、1 日 1 回膀胱注入を施行し、その後、できるかぎり排尿を延長させる方法を取り、3 週間連続施行した。その前後で膀胱鏡検査をするとともに、生検を施行し効果を判定した。効果の認められるものは、さらに継続施行した。効果のないものは、

open surgery へ移行した。有効のものには、縮小した時点で、TUC または open surgery を施行した。再発予防注入として、退院後 1 年間は月 1 回、2 年目は 3 カ月に 1 回、定期検査時に、その患者における同処方の注入もおこなった。注入後の体位の指示、水分制限などはとくにおこなわなかった。

治療効果の判定基準

治療効果の判定は、吉田¹⁰⁾の基準に従い、

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、または副作用のため中止したもの

とした。

症例および結果

症例は、Table 1~4 に示すごとく、CA 20 mg 群 (以後 A 群とする。) 4 例、100 mg 群 (以後 B 群とする。) 21 例、200 mg 群 (以後 C 群とする。) 3 例、300 mg 群 (以後 D 群とする。) 20 例の、総数 48 例であった。注入を施行しても、biopsy により肉眼的に腫瘍の消失した例は除外した。年齢は 29 歳~82 歳で、男 38 例、女 10 例であった。

4 群の有効率および有効症例における MMC と CA の平均投与量は、Table 5 に示すごとく、A 群 1/4 (25%)・MMC 170 mg・CA 340 mg、B 群 12/21 (57%)・439 mg・4,390 mg、C 群 2/3 (67%)・280 mg・5,600 mg、D 群 16/20 (80%)・349 mg・10,470 mg であった。腫瘍の消失した著効例についてみると、Table 6 のごとく、A 群 0/4 (0%)、B 群 5/21 (24%)・MMC 364 mg・CA 3,640 mg、C 群 1/3 (33%)・360 mg・7,200 mg、D 群 7/20 (35%)・334 mg・10,020 mg であった。

腫瘍の単発・多発の差による有効率は、Table 7 の

Table 1. Patients treated with MMC 10 mg and Cycloide 20 mg (Group A).

No.	Age	Sex	Times	Size ^{*1}	Pedunculated	Papillary	Number ^{*2}	Histology	Operation	Side effect	Result	Follow-up
1	64	M	12	TH	No	Yes	S	Tr.C.C.II	Partial cystectomy	(-)	Fair	26mos.(-) ^{*3}
2	68	M	19	S	Yes	Yes	S	Tr.C.C.II	Partial cystectomy	(+)Cystitis	Poor	26mos.(-)
3	80	M	29	S	No	Yes	S	Tr.C.C.II~III	Partial cystectomy	(-)	Poor	13mos.(-)
4	46	M	17	S	No	Yes	M	Tr.C.C.I~II	Total cystectomy	(-)	Good	25mos.(-)

*₁ : TH=thumb tip, S=small finger tip

*₂ : S=single, M=multiple

*₃ : (-)=no recurrence

Table 2. Patients treated with MMC 10 mg and Cyclocide 100 mg (Group B).

No.	Age	Sex	Times	Size*	Pedunculated	Papillary	Number	Histology	Operation	Side effect	Result	Follow-up
1	55	M	35	S	Yes	Yes	S	Tr.C.C. II~III	Partial cystectomy	(-)	Poor	27mos.(-) ^{*2}
2	72	F	28	W	No	Yes	M	Tr.C.C. II~I	U-C stomy ^{*3}	(-)	Fair	12mos.(D)
3	83	F	36	S	No	Yes	M	Tr.C.C. II	(-)	(-)	Excellent	12mos.(-)
4	65	M	22	S	No	Yes	M	Tr.C.C. II	TUC	(-)	Poor	24mos.(-)
5	67	F	40	TH	Yes	Yes	S	Tr.C.C. II~I	TUC	(-)	Good	11mos.(-)
6	58	M	40	W	No	No	S	Tr.C.C. II~III	Total cystectomy	(-)	Fair	24mos.(-)
7	70	M	46	P	Yes	Yes	M	Tr.C.C. I~II	(-)	(-)	Excellent	13mos.(+)
8	60	F	29	S	Yes	Yes	M	Tr.C.C. II~I	Total cystectomy	(-)	Fair	24mos.(-)
9	59	F	21	TH	Yes	Yes	S	Tr.C.C. II~III	Partial cystectomy	(-)	Fair	15mos.(-)
10	58	M	14	W	No	Yes	M	Tr.C.C. III	Total cystectomy	(-)	Poor	21mos.(-)
11	50	M	21	TH	No	Yes	M	Tr.C.C. II~I	Total cystectomy	(-)	Fair	21mos.(-)
12	82	M	50	P	No	Yes	M	?	TUC	(-)	Good	21mos.(-)
13	54	F	24	P	No	Yes	S	Tr.C.C. II~III	(-)	(+) Cystitis	Excellent	20mos.(-)
14	77	M	51	S	Yes	Yes	M	Tr.C.C. II	(-)	(-)	Excellent	19mos.(-)
15	65	M	28	P	Yes	Yes	M	Tr.C.C. I~II	Total cystectomy	(-)	Good	18mos.(-)
16	77	M	72	TH	No	Yes	M	Tr.C.C. I	TUC	(-)	Good	17mos.(-)
17	74	M	87	TH	Yes	Yes	M	Tr.C.C. II	TUC	(-)	Good	16mos.(-)
18	76	M	25	P	No	Yes	M	Tr.C.C. II~I	(-)	(+) Cystitis	Excellent	16mos.(-)
19	52	M	21	P	No	Yes	M	Tr.C.C. I~II	TUC	(-)	Good	14mos.(-)
20	75	F	47	S	No	Yes	M	Tr.C.C. III	TUC	(-)	Good	14mos.(-)
21	67	M	24	TH	Yes	Yes	M	Tr.C.C. II	Total cystectomy	(-)	Poor	2mos.(-)

*₁: A = smaller than *azuki* bean, W = larger than walnut*₂: (+) = recurrence, (D) = dead*₃: U-C stomy = ureterocutaneostomy

Table 3. Patients treated with MMC 10 mg and Cyclocide 200 mg (Group C).

No.	Age	Sex	Times	Size	Pedunculated	Papillary	Number	Histology	Operation	Side effect	Result	Follow-up
1	43	M	14	TH	Yes	Yes	S	Tr.C.C. II~III	Partial cystectomy	(+) Eruption	Poor	10mos.(-)
2	29	F	20	P	Yes	Yes	S	Tr.C.C. II	TUC	(-)	Good	8mos.(-)
3	50	M	36	P	Yes	Yes	S	Tr.C.C. I~II	(-)	(-)	Excellent	2mos.(-)

Table 4. Patients treated with MMC 10 mg and Cyclocide 300 mg (Group D).

No.	Age	Sex	Times	Size	Pedunculated	Papillary	Number	Histology	Operation	Side effect	Result	Follow-up
1	74	M	48	S	Yes	Yes	S	Tr.C.C. II~I	TUC	(-)	Excellent	16mos.(-)
2	43	M	23	S	Yes	Yes	M	Tr.C.C. I	TUC	(-)	Fair	14mos.(-)
3	74	M	36	P	No	Yes	M	Tr.C.C. II	(-)	(-)	Good	?
4	65	M	28	S	Yes	Yes	S	Tr.C.C. III	(-)	(-)	Excellent	13mos.(-)
5	50	M	35	S	No	Yes	M	Tr.C.C. III	TUC	(+) Cystitis	Excellent	13mos.(-)
6	72	F	57	S	Yes	Yes	M	Tr.C.C. II~I	TUC	(-)	Fair	13mos.(-)
7	54	F	26	P	No	Yes	M	Tr.C.C. I	TUC	(-)	Excellent	12mos.(-)
8	75	M	34	W	No	Yes	S	Tr.C.C. I	(-)	(-)	Good	?
9	33	M	20	P	Yes	Yes	S	Tr.C.C. II	(-)	(-)	Excellent	12mos.(-)
10	57	M	19	W	No	Yes	M	Tr.C.C. I~II	Partial cystectomy	(-)	Good	10mos.(-)
11	60	M	21	TH	No	Yes	M	Tr.C.C. I~II	TUC	(-)	Good	6mos.(-)
12	66	M	53	TH	Yes	Yes	S	Tr.C.C. I	Partial cystectomy	(+) Anemia Leucopenia	Good	6mos.(-)
13	65	M	35	P	Yes	Yes	M	Tr.C.C. II~I	(-)	(-)	Excellent	3mos.(+)
14	68	M	32	W	Yes	Yes	S	Tr.C.C. II	Total cystectomy	(-)	Good	4mos.(D)
15	71	M	30	S	Yes	Yes	M	Tr.C.C. I	TUC	(+) Cystitis	Good	4mos.(-)
16	69	M	42	S	Yes	Yes	S	?	TUC	(-)	Excellent	3mos.(-)
17	73	M	45	S	Yes	Yes	S	?	TUC	(+) Cystitis	Good	2mos.(-)
18	82	M	34	W	No	Yes	M	?	TUC	(-)	Poor	2mos.(-)
19	75	M	51	TH	No	Yes	S	Tr.C.C. III	TUC	(-)	Good	2mos.(-)
20	71	M	20	S	No	Yes	S	?	TUC	(-)	Poor	2mos.(-)

Table 5. Excellent and good cases.

Treatment group	Rate of (excellent+good) cases	Mean doses	
		MMC	C A
20 mg	1/4 (25%)	170mg	340mg
100 mg	12/21 (57%)	439mg	4,390mg
200 mg	2/3 (67%)	280mg	5,600mg
300 mg	16/20 (80%)	349mg	10,470mg

Table 6. Excellent cases.

Treatment group	Rate of excellent cases	Mean doses	
		MMC	C A
20 mg	0/4 (0)		
100 mg	5/21 (24%)	364mg	3,640mg
200 mg	1/3 (33%)	360mg	7,200mg
300 mg	7/20 (35%)	334mg	10,020mg

Table 7. Relationship between number of tumor and effectiveness.

Number of tumor	Treatment group	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Rate of effectiveness
Single	20mg	0	0	1	2	3	0/3 (0)
	100mg	1	1	2	1	5	2/5 (40%)
	200mg	1	1	0	1	3	2/3 (67%)
	300mg	4	5	0	1	10	9/10 (90%)
	Total	6	7	3	5	21	13/21 (62%)
Multiple	20mg	0	1	0	0	1	1/1 (100%)
	100mg	4	6	3	3	16	10/16 (63%)
	200mg					0	
	300mg	3	4	2	1	10	7/10 (70%)
	Total	7	11	5	4	27	18/27 (67%)

Table 8. Relationship between size of tumor and effectiveness.

Size of tumor	Treatment group	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Rate of effectiveness
Smaller than azuki bean size	20mg					0	
	100mg	3	2	0	0	5	5/5 (100%)
	200mg	1	1	0	0	2	2/2 (100%)
	300mg	3	2	0	0	5	5/5 (100%)
	Total	7	5	0	0	12	12/12 (100%)
Small finger head size	20mg	0	1	0	2	3	1/3 (33%)
	100mg	2	3	1	2	8	5/8 (63%)
	200mg	0	0	0	1	1	0/1 (0)
	300mg	4	2	2	1	9	6/9 (67%)
	Total	6	6	3	6	21	12/21 (57%)
Thum head size	20mg	0	0	1	0	1	0/1 (0)
	100mg	0	1	2	1	4	1/4 (25%)
	200mg					0	
	300mg	0	3	0	0	3	3/3 (100%)
	Total	0	4	3	1	8	4/8 (50%)
Larger than walnut size	20mg					0	
	100mg	0	0	2	1	3	0/3 (0)
	200mg					0	
	300mg	0	3	0	1	4	3/4 (75%)
	Total	0	3	2	2	7	3/7 (43%)

ごとく、単発ではA群 0/3 (0%), B群 2/5 (40%), C群 2/3 (67%), D群 9/10 (90%)であった。多発ではA群 1/1 (100%), B群 10/16 (63%), C群なし、D群 7/10 (70%)であった。

腫瘍の大きさと効果の比較は、Table 8のごとく、小豆大以下ではA群なし、B群 5/5 (100%), C群 2/2

(100%), D群 5/5 (100%)、小指頭大ではA群 1/3 (33%), B群 5/8 (63%), C群 0/1 (0%), D群 6/9 (67%)であった。母指頭大ではA群 0/1 (0%), B群 1/4 (25%), C群なし、D群 3/3 (100%)、クルミ大以上ではA, C群なし、B群 0/3 (0%), D群 3/4 (75%)で有効であった。

腫瘍形態による有効率は、有茎性・広基性における比較では、Table 9 のごとく、有茎性 A 群 0/1 (0%)、B 群 5/9 (56%)、C 群 2/3 (67%)、D 群 9/11 (82%)、広基性 A 群 1/3 (33%)、B 群 7/12 (58%)、C 群なし、D 群 7/9 (78%) であった。

乳頭状・非乳頭状の差による有効率の比較は、

Table 10 のごとく、乳頭状 A 群 1/4 (25%)、B 群 12/20 (60%)、C 群 2/3 (67%)、D 群 16/20 (80%) であった。非乳頭状腫瘍は、B 群の 1 例で潰瘍形成浸潤型腫瘍で無効群に属した。

Biopsy を 48 例中 43 例に施行したが、すべて移行上皮癌であり、grade I 13 例、grade II 25 例、grade

Table 9. Relationship between pedunculated/sessile tumor and effectiveness.

Type of tumor	Treatment group	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Rate of effectiveness
Pedunculated	20mg	0	0	0	1	1	0/1 (0%)
	100mg	2	3	2	2	9	5/9 (56%)
	200mg	1	1	0	1	3	2/3 (67%)
	300mg	5	4	2	0	11	9/11 (82%)
	Total	8	8	4	4	24	16/24 (67%)
Sessile	20mg	0	1	1	1	3	1/3 (33%)
	100mg	3	4	3	2	12	7/12 (58%)
	200mg					0	
	300mg	2	5	0	2	9	7/9 (78%)
	Total	5	10	4	5	24	15/24 (63%)

Table 10. Relationship between papillary/non-papillary tumor and effectiveness.

Type of tumor	Treatment group	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Rate of effectiveness
Papillary	20mg	0	1	1	2	4	1/4 (25%)
	100mg	5	7	4	4	20	12/20 (60%)
	200mg	1	1	0	1	3	2/3 (67%)
	300mg	7	9	2	2	20	16/20 (80%)
	Total	13	18	7	9	47	31/47 (66%)
Non-papillary	20mg					0	
	100mg	0	0	1	0	1	0/1 (0%)
	200mg					0	
	300mg					0	
Total	0	0	1	0	1	0/1 (0%)	

Table 11. Relationship between grade of tumor and effectiveness.

Grade of tumor	Treatment group	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Rate of effectiveness
Grade I	20mg	0	1	0	0	1	1/1 (100%)
	100mg	1	3	0	0	4	4/4 (100%)
	200mg	1	0	0	0	1	1/1 (100%)
	300mg	1	5	1	0	7	6/7 (86%)
	Total	3	9	1	0	13	12/13 (92%)
Grade II	20mg	0	0	1	2	3	0/3 (0%)
	100mg	4	2	5	3	14	6/14 (43%)
	200mg	0	1	0	1	2	1/2 (50%)
	300mg	3	2	1	0	6	5/6 (83%)
	Total	7	5	7	6	25	12/25 (48%)
Grade III	20mg					0	
	100mg	0	1	0	1	2	1/2 (50%)
	200mg					0	
	300mg	2	1	0	0	3	3/3 (100%)
	Total	2	2	0	1	5	4/5 (80%)



Fig. 1. Case No. 14 (Group B).



Fig. 2. Case No. 14 (Group B). After the 21st instillation.

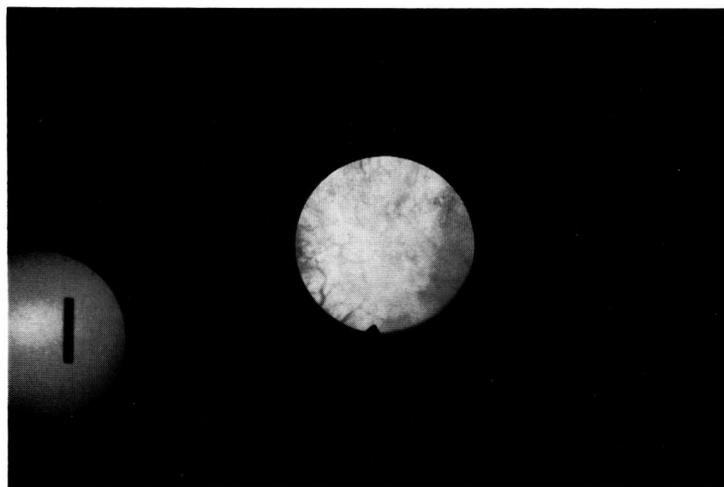


Fig. 3. Case No. 14 (Group B). After the 51st instillation.

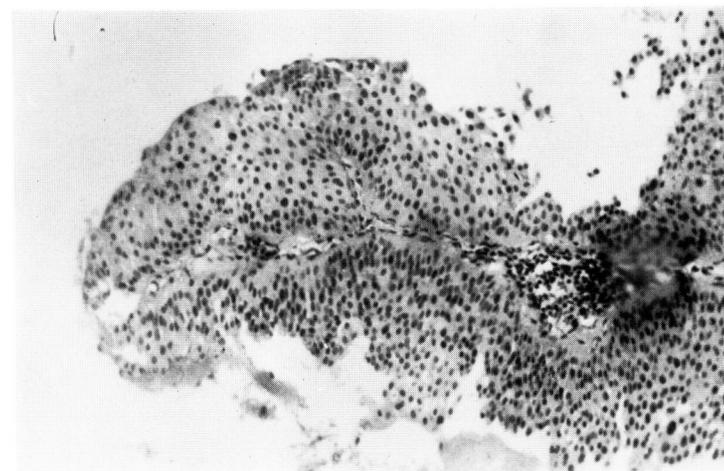


Fig. 4. Case No. 14 (Group B). Transitional cell carcinoma, grade II. ($\times 100$)



Fig. 5. Case No. 14 (Group B). After the 21st instillation. ($\times 100$)

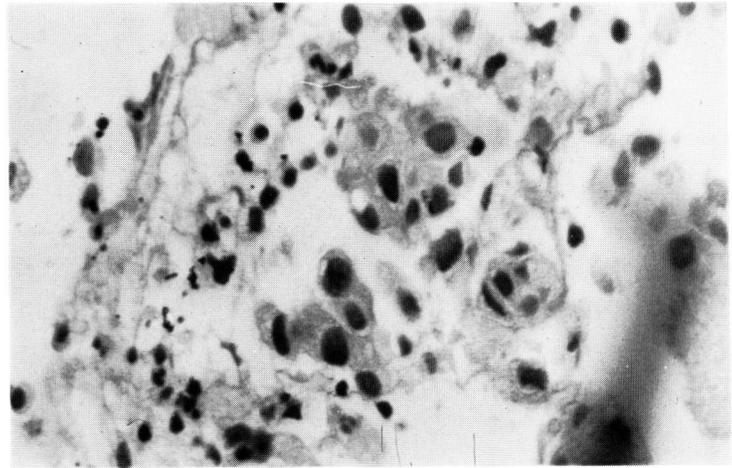


Fig. 6. Case No. 14 (Group). ($\times 400$)

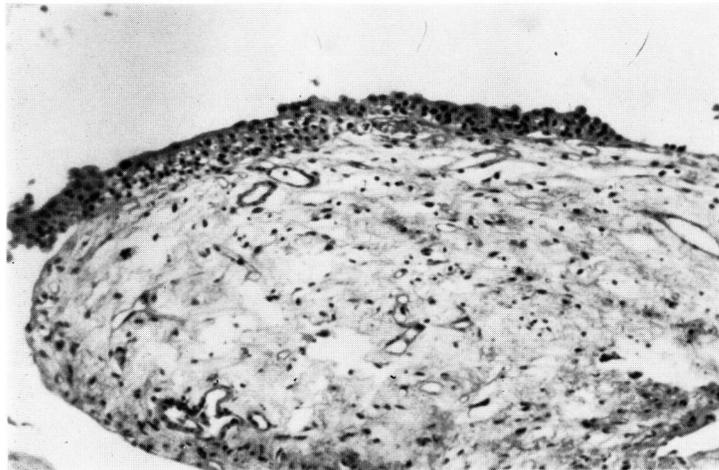


Fig. 7. Case No. 14 (Group B). After the 51st instillation.
Tumor cell (-). ($\times 100$)



Fig. 8. Case No. 7 (Group D). After the 21st instillation.

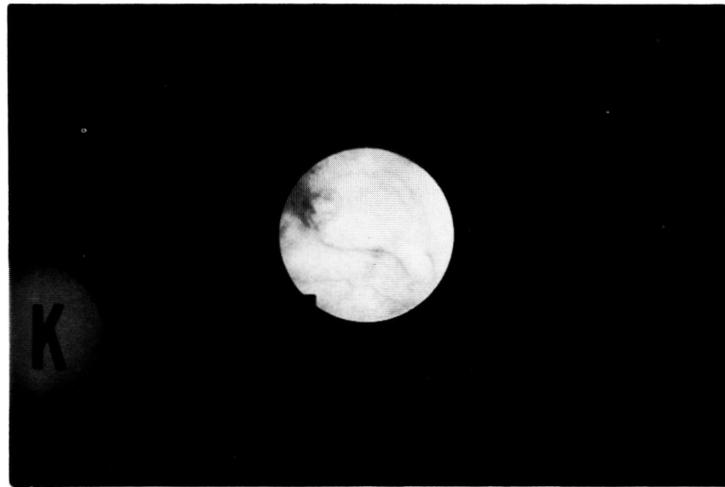


Fig. 9. Case No. 7 (Group D). After the 51st instillation.

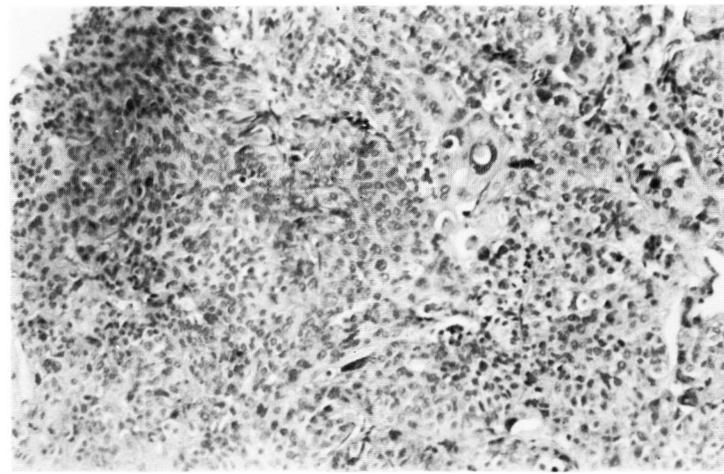


Fig. 10. Case No. 5 (Group D). Transitional cell carcinoma, grade III. ($\times 100$)

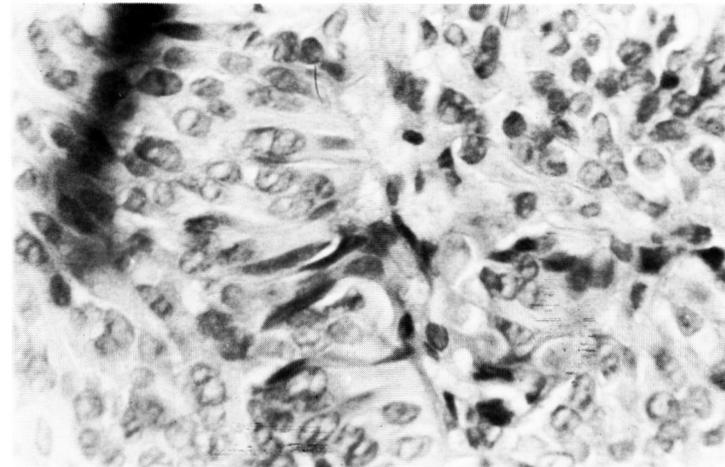


Fig. 11. Case No. 5 (Group D). ($\times 400$)

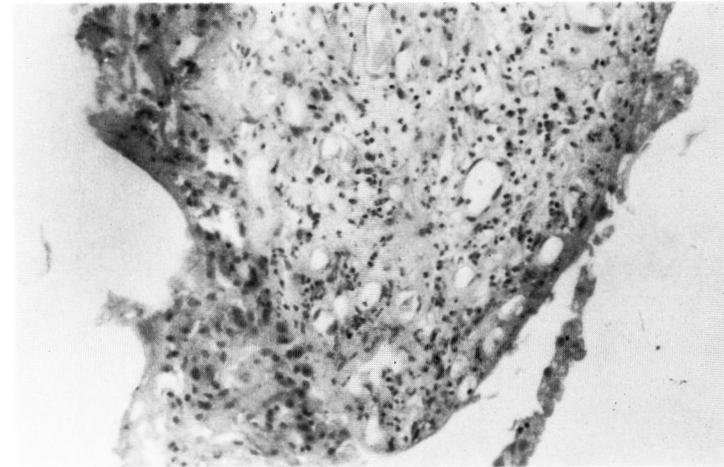


Fig. 12. Case No. 5 (Group D). After the 21st instillation. ($\times 100$)

III 5例であった。悪性度と有効率の比較は、Table 11のごとく、grade I ではA群 1/1 (100%)、B群 4/4 (100%)、C群 1/1 (100%)、D群 6/7 (86%)、grade II ではA群 0/3 (0%)、B群 6/14 (43%)、C群 1/2 (50%)、D群 5/6 (83%)であった。Grade III ではA・C群なし、B群 1/2 (50%)、D群 3/3 (100%)であった。

注入のみにて腫瘍の消失した著効例についてみると、grade I ではA群 0/1 (0%)、B群 1/4 (25%)、C群 1/1 (100%)、D群 1/7 (14%)、grade II ではA群 0/3 (0%)、B群 4/14 (29%)、C群 0/2 (0%)、D群 3/6 (50%)、grade III ではA・C群なし、B群 0/2 (0%)、D群 2/3 (67%)であり、grade III でも著効を得た2例の存在は注目される。

つぎに症例を示す。

B群症例 No 14: 77歳, 男

肉眼的血尿にて来院し、右尿管口後部側壁に、Fig. 1のごとく、乳頭状小指頭大腫瘍1個と小豆大2個を認め、1976年4月26日よりMMC 10mg・CA 100mgの注入を開始した。Fig. 2は21回、Fig. 3は51回施行時の膀胱鏡所見で、腫瘍は全く消失し、処置をおこなわず終了し、著効とした。Tumor-free とした後、1年間は月1回注入、以後3ヵ月1回の注入を続け、14ヵ月後の現在、再発を認めない。Fig. 4は注入前の生検像で、移行上皮癌 grade II であった。Fig. 5は21回施行時の生検像で、腫瘍細胞には主として胞体の空胞変性が見られ、間質にはリンパ球・好中球の浸潤と、組織球の増生がみられる。Fig. 6は強拡大である。Fig. 7は51回終了時の腫瘍消失部位の生検像で、腫瘍所見をみない。

D群症例 No 7: 72歳, 女

肉眼的血尿にて来院し、右尿管口外側に小指頭大乳頭状腫瘍1個と、後壁に小豆大乳頭状腫瘍1個を認めた。1976年10月27日より、MMC 10mg・CA 300mgの注入を開始した。Fig. 8は21回終了時の娘腫瘍を示し、Fig. 9は57回終了時の所見である。娘腫瘍の縮小を認めたが、主腫瘍の50%以上の縮小を認めず、やや有効とした。57回終了後、TUC を施行し、13ヵ月後の現在、再発を認めていない。

D群症例 No 5: 50歳, 男

肉眼的血尿と頻尿を主訴として来院し、膀胱頸部8時に小指頭大腫瘍、後壁に5個の小豆大腫瘍の散在を認めた。1976年10月13日より、MMC 10mg・CA 300mgの注入を開始した。Fig. 10は注入前の生検像で、異型細胞の目立つ移行上皮癌 grade III と診断された。Fig. 11に強拡大を示す。Fig. 12は21回施行時

の生検像で、腫瘍細胞は変性傾向を示し、間質にはリンパ球・形質細胞・好中球の浸潤があり、毛細血管の拡張がみられた。35回注入にて、腫瘍は肉眼的に消失したため、TUC を施行して終了した。13ヵ月後の現在、再発をみていない。

赤血球数、白血球数および血生化学値におよぼす影響

B群、D群について比較してみた。

赤血球数 (RBC) については、Fig. 13のごとく、B群では注入前平均 $399 \times 10^4/\text{ml}$ 、注入後平均 $375 \times$

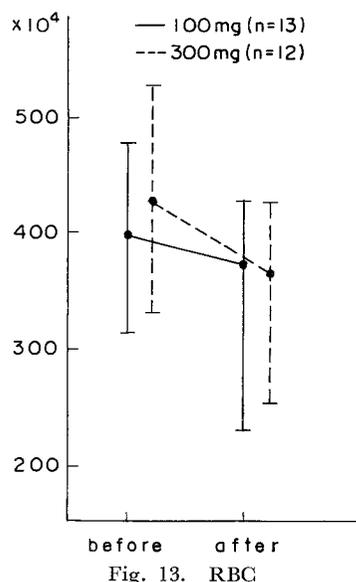


Fig. 13. RBC

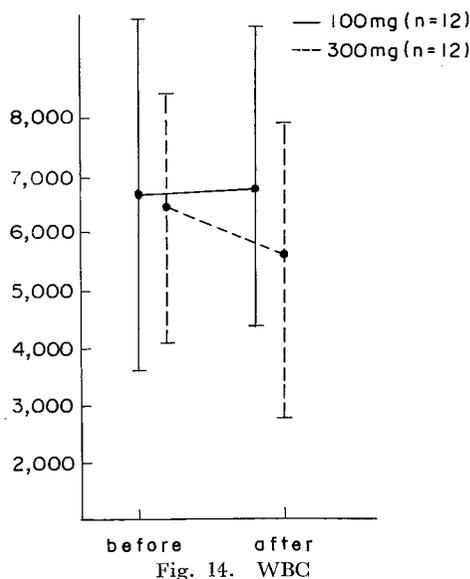


Fig. 14. WBC

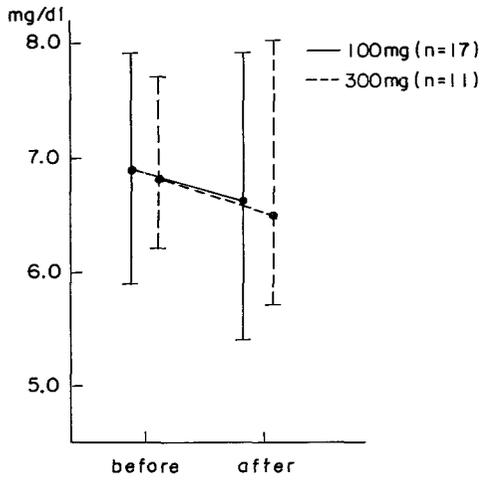


Fig. 15. Total protein

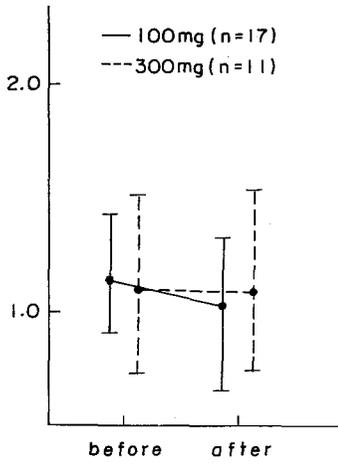


Fig. 16. A/G rate

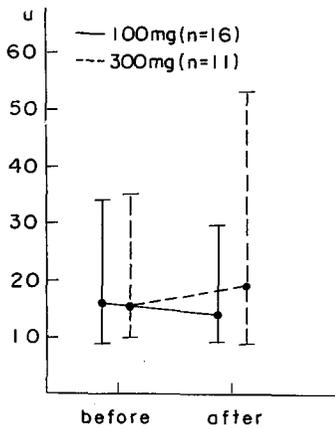


Fig. 17. GPT

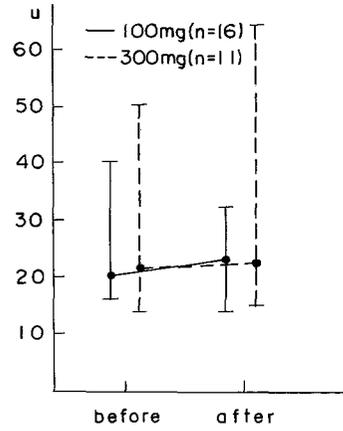


Fig. 18. GOT

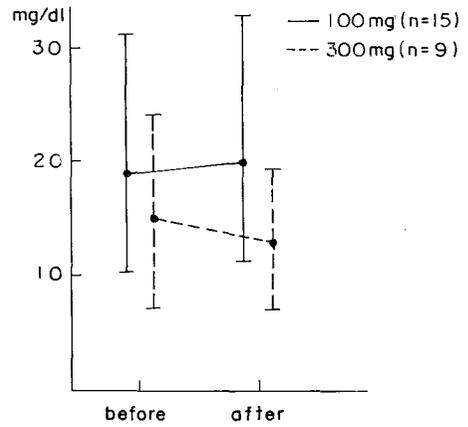


Fig. 19. BUN

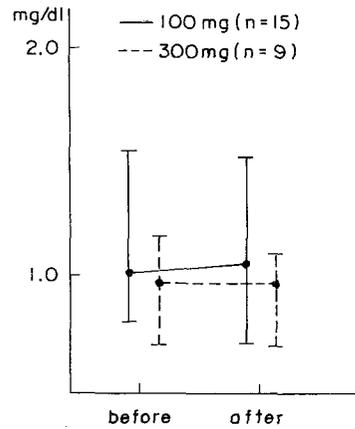


Fig. 20. Creatinine

10⁴/ml, D群では前 430×10⁴/ml, 後 364×10⁴/ml と、両群共に低下を認めた。なお gross hematuria を認めた症例は除外した。

白血球数 (WBC) については, Fig. 14 のごとく,

B群では注入前 6,700/ml, 注入後 6,800/ml と変化をみないが, D群では前 6,500/ml, 後 5,700/ml と低下した. 治療前後で, 10,000/ml を越えた症例は除外した.

総蛋白 (T.P.) は, Fig. 15 のごとく, B群前 6.9, 後 6.6, D群前 6.8, 後 6.5 と軽度の低下をみた. A/G比については, Fig. 16 のごとく, B群前 1.14, 後 1.03, D群前 1.1, 後 1.07 であった.

肝機能については, Fig. 17 のごとく, GPT は B群前 15.6, 後 14.8, D群前 15.9, 後 18.5 であった. GOT は, Fig. 18 のごとく, B群前 20.3, 後 23.8, D群前 21.2, 後 22.1 であった.

腎機能に関しては, Fig. 19 のごとく, BUN は B群前 18.7 mg/dl, 後 19.8 mg/dl, D群前 15.2 mg/dl, 後 13.1 mg/dl であった. クレアチニンは, Fig. 20 の

ごとく, B群前 1.01 mg/dl, 後 1.08 mg/dl, D群前 0.88 mg/dl, 後 0.88 mg/dl と変動しなかった.

副作用

副作用は, Table 12 のごとく, 48例中 8例 (16.7%) に認め, 発現率はA群 25%, B群 9.5%, C群 33%, D群 20%であった. 6例が膀胱刺激症状を訴え, 1例のみ注入を中止した. Fig. 21 は B群症例 No 13

Table 12. Side effect.

Treatment group	Side effect
20mg	1/4 (25%)
100mg	2/21 (9.5%)
200mg	1/3 (33%)
300mg	4/20 (20%)
Total	8/48 (16.7%)



Fig. 21. Case No. 13 (Group B) cystitis.



Fig. 22. Case No. 1 (Group C) exanthema.

Table 13. Follow-up study.

Treatment group	Operation after treatment	Number of case	Duration of follow-up and cases of recurrence			
			~ 6M.	7~12M.	13~18M.	19~24M.
20 mg	Total cystectomy	1	0/1	0/1	0/1	0/1
	Partial cystectomy	3	0/3	0/3	0/3	0/2
	Total cystectomy	6	0/6	0/5	0/5	0/4
	Partial cystectomy	2	0/2	0/2	0/2	0/1
100mg	TUC	7	0/7	0/6	0/6	0/2
	(-)	5	0/5	0/5	1/4	0/2
	U-C stomy	1		(D)		
200mg	Partial cystectomy	1	0/1	0/1		
	TUC	1	0/1	0/1		
	(-)	1	0/1			
	Total cystectomy	1	(D)			
300mg	Partial cystectomy	2	0/2	0/1		
	TUC	12	0/12	0/5	0/4	
	(-)	3	1/3	0/2	0/1	

の膀胱注入により生じた膀胱炎である。他の5例では、一時休業、または dexamethasone とか局麻剤の同時注入をおこない、注入を継続した。その他 D 群症例 No 12 では注入前 RBC $464 \times 10^4/\text{ml}$, WBC $4,300 \times 10^4/\text{ml}$ であったものが、注入終了後それぞれ $290 \times 10^4/\text{ml}$, $2,800/\text{ml}$ となり輸血をおこなった。強度の血尿は、注入経過中には認めなかった。C 群症例 No 1 で、Fig. 22 のごとく、注入1週間ごろより皮疹を認めたが、14回まで続行し症状の増悪のため一時中止した。発疹消失後、MMC 10 mg および CA 200 mg を、単独で日をおいて注入し、MMC による発疹であることが確認され、注入を中止した。

予後および再発

Follow-up 期間は、A 群最短 13カ月、最長 26カ月 (平均 22.5カ月)、B 群は 2カ月から 27カ月 (平均 17.2カ月)、C 群は 2カ月から 10カ月 (平均 6.7カ月)、D 群は 2カ月から 16カ月 (平均 7.8カ月) であった。

再発は、B 群の 13カ月後と D 群の 3カ月後の各 1例に認められた。

注入後処置と再発の比較をみると、Table 13 のごとく、膀胱全剝 8例および尿管皮膚瘻をおこなった拒絶症例 1例と退院後不明の 2例を除く膀胱保存 37例についてみると、術後 6カ月までは、1例 2.7% と非常に低かった。B 群では 14例中再発はなく、D 群では 17例中 1例 5.9% に再発が認められた。12カ月まででは膀胱保存 26例中再発はなく、18カ月では 20例中 1例 5% であった。そのうち B 群 12例中 1例 8% に再発を認めたが、D 群 5例では再発を認めなかった。24カ月では、B 群の 5例を含む 7例で再発を認めなかった。再

Table 14. Cases of recurrence.

Treatment group	cases of recurrence	
	Operation	Non-operation
20 mg	0/3	—
100 mg	0/9	1/5 (after 13 mos.)
200 mg	0/2	0/1
300 mg	0/14	1/3 (after 3 mos.)

発の 2例は、いずれも著効例で、Table 14 のごとく、腫瘍消失後、TUC などの処置を施行しなかったものであった。

考 察

膀胱腫瘍への直達治療法として、抗腫瘍剤の膀胱内注入療法は、1961年 Jones and Swinney¹⁾ の thio-TEPA に始まるが、その後 Veenema ら¹⁰⁾, Abbassian ら¹¹⁾ によりおこなわれ、本邦でも、志田ら²⁾, 斎藤³⁾ 以来多数の報告をみる。

一方、抗腫瘍剤の多剤併用療法による治療効果の有効性が証明され、MMC と CA による膀胱注入療法の報告も多い⁴⁻⁹⁾。CA は他の抗腫瘍剤との併用により相乗効果を期待できる薬剤とされているが、報告者により、その使用量は MMC 10~40 mg・CA 20~400 mg と種々である。そこで著者は、CA の相乗効果を検討する目的で、MMC 1 に対して、CA 2 (A 群)、10 (B 群)、20 (C 群)、30 (D 群) の各組合せで膀胱注入の施行を試みた。以下、A, C 群は症例も少ないため、B 群、D 群について考察してみたい。

B 群 21例と D 群 20例の有効率と有効例の MMC 平均投与量を比較してみると、前者 57%・439 mg、後者 80%・349 mg であり、D 群の MMC 使用量は B 群

の79%で、1.5倍の有効率を得ている。浅野ら⁵⁾は、MMC 20 mg・CA 200 mg の投与で63%の有効率を得、この組合せで十分効果を期待できるとし、吉田ら⁹⁾は、MMC 20 mg・CA 200 mg 20回注入で68.7%の有効率を得ている。また著効率37.5%に対して使用したMMCは427 mgと報告している。著者らの著効率およびMMC使用量は、B群24%・364 mg、D群35%・334 mgであった。MMC総使用量が約100 mg少ないにもかかわらず、D群では殆んど差のない腫瘍消失効果を得ている。CA単独投与の報告^{6,7)}による有効率の低さと比較すると、併用療法、しかもMMC 1に対してCA 30の組合せによる相乗効果の発現率が高いと考えられる。

腫瘍の単発・多発における効果は、単発ではB群40%、D群90%、多発ではB群63%、D群70%であった。腫瘍の大きさについては、小豆大以下ではB、D群共に100%、小指頭大ではB群63%、D群67%で両者間に差はないが、母指頭大ではB群25%、D群100%、クルミ大以上ではB群0%、D群75%であった。吉田ら⁹⁾は、MMC 20 mg・CA 200 mgで、小指頭大以下72.7%、母指頭大以上60%と報告している。

悪性度による比較では、grade IではB群100%、D群86%、grade IIではB群43%、D群83%、grade IIIではB群50%、D群100%であった。吉田ら⁹⁾は、grade I 71.4%、II 83.3%、III 33.3%と報告しており、今村ら¹³⁾は、MMCの注入にてgrade II~IVの効果はあまり期待できないと報告しているが、著者の症例のgrade IIIにおけるD群の効果、とくに2例の著効例の存在は注目される。

小川²⁾は、腫瘍の最大径が1 cm以下で、多発性(5~6個まで)、浸潤度0~B₁までの乳頭腫または移行上皮癌が本療法の適応であると述べている。著者は、MMCとCAの膀胱注入の場合、浸潤度はもちろん低いことが必須であるが、有茎性・乳頭状・小指頭大以下・grade IではMMC 10 mg・CA 100 mgで十分と思われるが、有茎性であっても母指頭大以上、小腫瘍でも広基性かgrade II以上の腫瘍では、MMC 10 mg・CA 300 mgが必要と考えられる。

さて、膀胱注入療法の施行方法、すなわち、その間隔および回数であるが、志田ら²⁾の連日1回、今村ら¹³⁾の1日朝夕2回、広瀬ら⁸⁾や荻須ら⁷⁾の週1~2回、尾関ら⁶⁾の週3回など種々の注入法がある。著者は、連日1回注入をおこなったが、有効症例は平均30回の注入であり、本治療の一応の目安と考えている。これまでに効果の認められないものは、斎藤³⁾の述べるとく、腫瘍自体の感受性がないと考えるべきと思

っている。薬効の悪い場合、制癌剤の種類により異なった感受性があり、薬剤変更を考慮すべきであると、志田ら¹⁴⁾が述べているが、著者も、B群症例No 4にて本剤では無効であったが、5-FU, thio-TEPAに変更して著効を得た症例を経験している。その他、腫瘍の薬剤抵抗性の出現、しかし、それもある時期が過ぎると薬効が再度出現することより、間歇投与法を示唆する報告¹⁴⁾もある。一応著者は、連日注入法で満足すべき結果を得ており、本薬剤の場合、この方法で良いのではないかと考えているが、患者の経済的な面をも考慮すれば再考を要するかもしれない。

副作用の発現頻度については、志田ら²⁾の75.5%から吉田⁹⁾のステロイド併用による19%と幅が広いが、著者のB群9.5%、D群20%は非常に低いと考えてよいと思われる。MMC使用量の減少の結果と考えている。

術後、再発予防を目的として、制癌剤注入を試みたのは、Oravisto¹⁵⁾、Drewら¹⁶⁾、Veenemaら¹⁷⁾、尾関ら¹⁸⁾、井上ら¹⁹⁾、加野ら²⁰⁾の報告がある。当科の膀胱腫瘍の2年以内再発率は、当教室の浜野ら²¹⁾の報告にもあるごとく、TUC・TURで29.2%、膀胱部分切除術で42.4%であった。宮川ら²²⁾は、術後無処置での6カ月以内再発率は27.3%、1年以内43.2%、2年以内57.3%としている。これに比して、加野ら²⁰⁾はMMC注入群では63.6%に、thio-TEPAでは85.7%に再発期間の延長がみられたとし、最長30カ月でMMCでは11例中2例、thio-TEPAでは24カ月を最長とする7例中3例に再発をみていない。Veenemaら¹⁷⁾は、30例に予防注入としてthio-TEPA 1~2週間に1回を4~8回、または1年以内は4~6週に1回の方法で、15例が3年間tumor-freeであり、再発を認めた15例でもその回数の減少を報告している。中川ら²³⁾は、tumor-freeとした後、MMC 10 mg 週1回15週投与で、stage 0で33.3%、A 45.5%、B₁ 40%で0~B₁ 24例中41.7%に再発を認めたと報告している。

著者の例では、膀胱保存例を対象とすると、6カ月以内再発率は2.7%、18カ月では20例中1例5%と非常に低く、中川ら²³⁾の報告と比較すると、治療注入が予防注入効果も発揮すると判断している。再発の2例は、いずれも著効例でTUC非施行群に属し、とくに3カ月後再発の1例では肉眼的に腫瘍の消失を認めたが、なお粘膜内に病巣の残存が考えられた症例であり、腫瘍の存在していた粘膜部にTUCを施行すべきであったことを示唆するものといえる。

以上、MMCとCAの膀胱内併用注入療法について報告したが、follow-up期間の短い症例も多く、治

療注入・予防注入も含めた注入間隔の問題など今後に残されるところである。

ま と め

48例の膀胱腫瘍患者に、MMC 10 mg と CA 20 mg (A群) 4例、CA 100 mg (B群) 21例、CA 200 mg (C群) 3例、CA 300 mg (D群) 20例の膀胱内併用注入療法を施行し、以下の結果を得た。

1) A群25%、B群57%、C群67%、D群80%の有効率を得た。著効率は、B群24%、C群33%、D群35%であった。

2) 副作用の発現率は、A群25%、B群9.5%、C群33%、D群20%であった。

3) 再発率は、6ヵ月以内で2.7%、18ヵ月以内で5%であった。

4) 有茎性・乳頭状・小指頭大以下・Grade I の腫瘍では、MMC 10 mg・CA 100 mg で十分であるが、有茎性であっても母指頭大以上または小腫瘍でも広基性であるとか grade II 以上の腫瘍では、MMC 10 mg・CA 300 mg が必要と考えられた。

文 献

- 1) Jones, H. C. and Swinney, J: Lancet: 615, 1961.
- 2) 志田圭三・ほか：臨泌, 21: 1,057, 1967.

- 3) 斎藤宗吾：西日泌尿, 31: 501, 1969.
- 4) 高野 崇：診療と新薬, 9: 2,237, 1972.
- 5) 浅野美智雄・ほか：臨床と研究, 52: 2,488, 1975.
- 6) 尾関全彦・ほか：新薬と臨床, 25: 1,411, 1976.
- 7) 荻須文一・ほか：新薬と臨床, 25: 435, 1976.
- 8) 広瀬欽次郎・ほか：臨床と研究, 53: 2,185, 1976.
- 9) 吉田英機・ほか：泌尿紀要, 23: 51, 1977.
- 10) Veenuma, R. J. et al.: J. Urol., 88: 60, 1962.
- 11) Abassian, A. and Wallace, D. M.: J. Urol., 96: 461, 1966.
- 12) 小川秀弥：日泌尿会誌, 60: 746, 1969.
- 13) 今村一男・ほか：泌尿紀要, 20: 33, 1974.
- 14) 志田圭三・ほか：診療と新薬, 3: 1,855, 1966.
- 15) Oravisto, K. J.: Urol. int., 20: 23, 1965.
- 16) Drew, J. E. & Marshall, V. F.: J. Urol., 99: 740, 1968.
- 17) Veenuma, R. J. et al.: J. Urol., 101: 711, 1969.
- 18) 尾関全彦：日泌尿会誌, 60: 746, 1969.
- 19) 井上武夫・ほか：臨泌, 25: 897, 1971.
- 20) 加野資典・ほか：臨泌, 27: 403, 1973.
- 21) 浜野耕一郎・ほか：泌尿紀要, 23: 463, 1977.
- 22) 宮川美栄子・ほか：泌尿紀要, 16: 731, 1970.
- 23) 中川克之・ほか：泌尿紀要, 21: 749, 1975.

(1978年5月19日迅速掲載受付)

本論文訂正

Table 2. 脚註 AをPに

Table 8. beam を bean, Thum を Thumb に

Table 9. Pedumculated を Pedunculated に訂正します。