

表在性膀胱腫瘍に対するピラルビシン (THP) の膀胱内 注入時間の違いによる再発予防効果に関する検討

大阪大学大学院医学系研究科臓器制御外科学講座 (泌尿器科学) (主任 : 奥山明彦教授)
野々村祝夫, 西村 和郎, 奥山 明彦

京都府立医科大学泌尿器科学講座
(主任 : 三木恒治教授)

三 木 恒 治

市立豊中病院泌尿器科
清 原 久 和

大阪警察病院泌尿器科
藤 岡 秀 樹

大阪厚生年金病院泌尿器科
小 出 卓 生

中野クリニック
中 野 悦 次

市立堺病院泌尿器科

岸 本 知 己

近畿中央病院泌尿器科

若 月 晶

大手前病院泌尿器科

黒 田 秀 也

大阪中央病院泌尿器科

竹 山 政 美

市立池田病院泌尿器科

山 口 誓 司

PROPHYLACTIC EFFECT OF PIRARUBICIN (THP) ON POSTOPERATIVE RECURRENCE OF SUPERFICIAL BLADDER CANCER IN TERMS OF INTRAVESICAL RETENTION TIME

Norio NONOMURA, Kazuo NISHIMURA and Akihiko OKUYAMA

From the Department of Specific Organ Regulation (Urology), Osaka University Graduate School of Medicine

Tsuneharu MIKI

*From the Department of Urology, Kyoto Prefectural
University of Medicine*

Hisakazu KIYOHARA

*From the Department of Urology, Toyonaka Municipal
Hospital*

Hideki FUJIOKA

From the Department of Urology, Osaka Police Hospital

Etuji NAKANO

From Nakano Clinic

Takuo KOIDE

*From the Department of Urology, Osaka Koseinenkin
Hospital*

Tomomi KISHIMOTO

*From the Department of Urology, Sakai Municipal
Hospital*

Akira WAKATSUKI

From the Department of Urology, Kinki Central Hospital

Hideya KURODA

From the Department of Urology, Otemae Hospital

Masami TAKEYAMA

*From the Department of Urology, Osaka Central
Hospital*

Seiji YAMAGUCHI

*From the Department of Urology, Ikeda Municipal
Hospital*

In order to determine the modality of prophylactic intravesical instillation of pirarubicin (THP=tetrahydropyranlyadriamycin) following transurethral resection (TUR) of superficial bladder cancer, a prospective randomized study was performed. A total of 79 patients were randomized into "2-hour instillation" (A), "5-min instillation" (B) and "control" (C) groups. Prophylactic efficacy and side effects were analyzed in each group. In groups A and B, 20 mg of THP was first dissolved in 10 ml of distilled water, adjusted to 40 ml with saline and was administered intravesically once a week for 10 weeks, starting from 1 week after TUR. The recurrence-free rate was calculated in 65 evaluable patients. The one-year recurrence-free rate was 70.2% in group A, 62.8% in group B and 52.1% in group C. The one-year recurrence-free rate was significantly higher in group A than in group C. Adverse effects were observed in 21.4% of the patients in group A and 40.7% in group B. There was

no significant difference in the occurrence rate of side effects between these two groups. Taking the prophylactic efficacy and side effects into consideration, "2-hour instillation" seemed to be better than "5-min instillation"

(Acta Urol. Jpn. 47: 315-319, 2001)

Key words: Bladder cancer, Bladder instillation therapy, Pirarubicin (THP=tetrahydropyranlyl-adriamycin)

緒 言

表在性膀胱腫瘍の再発予防療法としては、現在、各種制癌剤および BCG などの膀胱内注入療法が幅広く検討されている¹⁻⁴⁾。われわれも1989年より pirarubicin (THP=tetrahydropyranlyl-adriamycin) を使用し、その再発予防効果を確認した⁵⁾。しかし、その反面、副作用として52.2%の膀胱内刺激症状を経験した。至適注入量や注入時間を検討し、副作用を軽減することが重要と考えられる。今回、THP 膀胱内注入療法の注入時間と治療効果、副作用発現との関係を知るために、無投与群と2時間注入群に、新たに5分間注入群を加え検討したので報告する。

対象と方法

1) 対象症例

対象は、初発の多発腫瘍または再発腫瘍で TUR-Bt により腫瘍が完全に切除されたと考えられ、術後の尿細胞診が陰性であり、病理組織学的に表在性移行上皮癌 (pTa, pT1) であると診断された症例 (ただし、上皮内癌は除く) とし、1992年7月から1995年の9月までを登録期間とした。なお、試験方法は本研究に了解を得られた症例を封筒法による randomization にて、THP 2時間注入群 (A群)、5分間注入群 (B群) および対照群 (C群) の3群に割り付けした。

2) 投与方法

注入群は TUR-Bt 後1週目より、週1回、蒸留水 10 ml に THP 20 mg を溶解し生理食塩水で 40 ml にして膀胱内に注入した。注入後はそれぞれ2時間と5

分間の滞留を原則とし、合計10回注入することを目標とした。

3) 経過観察

注入群および無投与群とも登録後2年間は原則として3カ月に一度、内視鏡および尿細胞診にて再発の有無を検索した。3年目以降は6カ月毎に内視鏡および尿細胞診を施行した。

4) 評価

初回再発までの期間を非再発期間として Kaplan-Meier 法により非再発率を算出し、再発予防効果を検討した。非再発率の統計学的検討は、logrank 検定および generalized Wilcoxon 検定にて有意差を算出した。副作用は頻尿、排尿痛、残尿感、血尿などの症状を中心に、その発生頻度、程度などを検討した。副作用発現率や治療非完遂率の検定は Fisher の直接確率計算法を用いた。

結 果

登録された症例は、A群28例、B群28例、C群23例の計79例であり不適格例は1例もなかった。登録したのち途中から来院せず経過観察のできなくなったものが11例 (うち1例はA群、6例はB群、4例はC群)、副作用の出現により10回の注入が完遂できなかったものが3例 (すべてB群) あり、不完全例は合計14例であった。これら不完全例14例を除く評価対象症例のうちわけはA群27例、B群19例、C群19例であった。ただし、副作用の検討については登録後1度も来院しなかったB群の1例を除いた全例 (A群28例、B群27例) で行った。すなわち、一度でも注入を行った症例

Table 1. Patients characteristics

| | Group A | Group B | Group C | Test |
|--------------------------|------------|----------|----------|--------|
| No. of patients | 27 | 19 | 19 | |
| Follow-up days (Median) | 478 | 637 | 627 | n.s.* |
| (Range) | (85-1,099) | (77-956) | (99-942) | |
| Age (Median) | 66.5 | 68 | 69.5 | n.s.* |
| (Range) | (40- 82) | (45- 84) | (44- 79) | |
| Male/Female | 24/ 3 | 16/ 3 | 14/ 4 | n.s.** |
| Primary/Recurrent | 11/15 | 9/10 | 11/ 8 | n.s.** |
| Tumor size -1/1-3/3-5 cm | 15/9/2 | 12/5/2 | 11/5/3 | n.s.** |
| Solitary/Multiple | 3/23 | 1/18 | 6/13 | n.s.** |
| G1/G2/G3 | 10/17/0 | 5/14/0 | 10/8/1 | n.s.** |
| pTa/pT1 | 16/11 | 12/ 7 | 10/ 8 | n.s.** |

*: t-test, **: χ^2 test. n.s.: not significant.

は不完全例であっても副作用の検討対象に含めた。

1) 患者背景

対象症例65例の背景因子を Table 1 に示した。年齢, 性別, 単発/多発, 腫瘍サイズ, 異型度, 深達度についてはA群, B群, C群の3群間に有意差はみられなかった。異型度, 深達度については「膀胱癌取り扱い規約」によって判定し, 複数の異型度がみられた場合には最も高いもので判定した。

2) THP 注入の非再発効果

A群27例, B群19例, C群19例の3群間で, 非再発率をKaplan-Meier法により検討した (Fig. 1)。1年非再発率はA群70.2%, B群62.8%, C群52.1%で, C群に対しA群で有意差が認められたが (logrank test $p=0.0456$, generalized Wilcoxon test $p=0.0117$), B群では有意差が認められなかった (logrank test $p=0.2179$, generalized Wilcoxon test $p=0.1262$)。初発再発に分けて非再発率をみると, 初発例においてC群と比べて, A群とB群共に低再発率の傾向を示したが有意差を得るまでには至らなかった (A群: logrank test $p=0.1458$, generalized Wilcoxon test $p=0.1584$, B群: logrank test $p=0.0840$, generalized Wilcoxon test $p=0.1086$) (Fig. 2)。また,

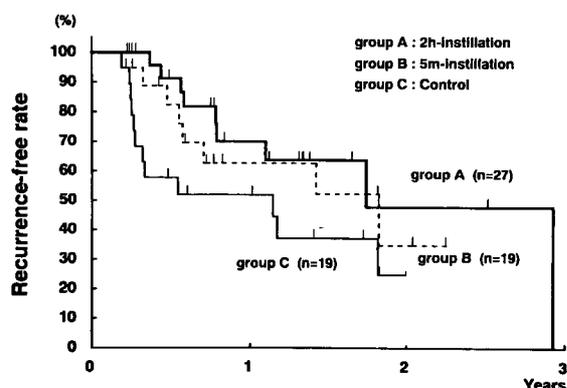


Fig. 1. Recurrence-free curves among 3 groups for all cases. Group A vs group C: $p<0.05$, group B vs group A or group C: not significant by logrank test.

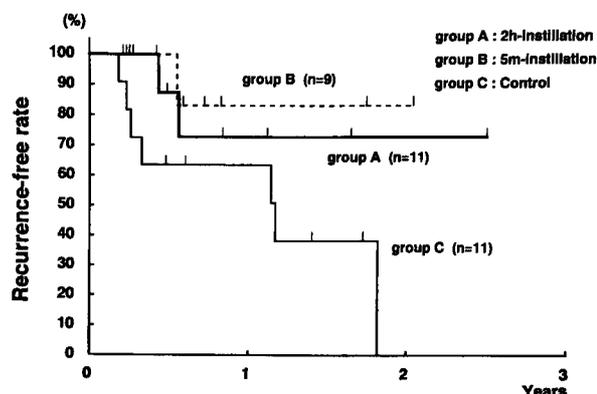


Fig. 2. Recurrence-free curves among 3 groups for primary cases not significant among 3 groups by logrank test.

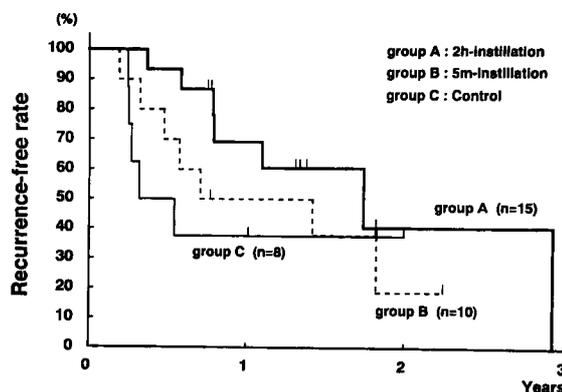


Fig. 3. Recurrence-free curves among 3 groups for recurrent cases. Group A vs group C: $p<0.05$, group B vs group A or group C: not significant by logrank test.

再発例においてはA群でのみC群より低再発率を示した (logrank test $p=0.0351$, generalized Wilcoxon test $p=0.1547$) (Fig. 3)。

3) 副作用

A群とB群の副作用においては一度も来院しなかった1例を除いて, 術後一度でも注入を行った症例は不完全例であっても検討対象とした。A群28例の中で,

Table 2. Toxic symptoms (55 cases)

| | Group | Grade | | | | % | Test* |
|------------------|-------|-------|---|---|---|------|-------|
| | | 0 | 1 | 2 | 3 | | |
| Pollakisuria | A | 26 | 2 | | | 7.1 | n.s. |
| | B | 19 | 6 | 2 | | 29.6 | |
| Micturition pain | A | 24 | 3 | 1 | | 14.3 | n.s. |
| | B | 22 | 4 | | 1 | 18.5 | |
| Residual urine | A | 25 | 3 | | | 10.7 | n.s. |
| | B | 23 | 3 | 1 | | 14.8 | |
| Gross hematuria | A | 28 | | | | 0 | n.s. |
| | B | 25 | | 1 | 1 | 7.4 | |

*: Fisher's exact probability test. n.s.: not significant.

なんらかの副作用が認められたのは6例(21.4%)あり、そのうち副作用のため10回の注入が完遂できなかったものが1例あった。一方、B群の術後一度も来院しなかった1例を除いた27例の中では11例(40.7%)において何らかの副作用が認められ、そのうち3例で注入療法が完遂できなかった。発現率および非完遂率において両群間に有意差はなかった(Fisherの直接確率計算法ではそれぞれ $p=0.1224$, $p=0.3055$)。副作用の内訳とgradeをTable 2に示した。頻尿はA群2例(7.1%), B群8例(29.6%), 排尿痛はA群4例(14.3%), B群5例(18.5%), 残尿感はA群3例(10.7%), B群4例(14.8%), 血尿はA群はなく、B群で2例(7.4%)認められた。Fisherの直接確率計算法による検定では各項目とも両群間に有意差は認められなかった。そのほか全身的に重篤な副作用も認められなかった。

考 察

THPはadriamycin(ADM)の誘導体で、ADMに比べ腫瘍組織への取り込みが早く、しかも高濃度に移行するとされ、膀胱内注入療法に適した抗癌剤と考えられている。現にわれわれも1989年から行った80例の術後表在性膀胱腫瘍に対するTHP膀胱内注入療法の再発予防効果の検討で、初発症例あるいは多発症例群でその有用性を確認した。しかし反面、副作用として52.2%の頻度で膀胱刺激症状を経験した。新島ら⁶⁾や増田ら⁷⁾も、注入頻度や方法の違いこそあれ、ほぼ同じ頻度の膀胱刺激症状を報告している。

近年、再発予防効果を低下することなく、膀胱内刺激症状を抑える方法としてTHPの短時間膀胱内注入療法が報告されている。井口らは、THP 1,000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 生理食塩液をラットに膀胱内注入した実験で、注入後5分後には、既に26.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の膀胱組織内濃度があったと報告している⁸⁾。これは、比較的短時間内に本剤が吸収されることを示している。また、臨床的にも中川らは表在性膀胱腫瘍症例23例に対してTHP 30 mgを蒸留水 50 mlに溶解し、48時間ごとに、計6回、5分間注入した研究で9例の完全消失を含めた腫瘍縮小効果が52%だったと報告している。5分間という注入時間で高い抗腫瘍効果が得られたのは注入頻度が高いためとも考えられる。また、その時の副作用も3例(13%)に、ごく軽度の排尿痛を認めただけとしている⁹⁾。

しかしながら今回のわれわれの検討では、無投与群(C群)に対して、THP 2時間注入群では、再発予防効果において有意差が認められたが、5分間注入(B群)群には認められなかった。また、副作用の発現率、副作用による治療の非完遂率に関しても2時間注入(A群)群、B群において差は認められなかった。

副作用発現率に差がなかった理由は明らかではないが、1つの可能性として、注入終了時排尿後にも多少の薬剤の膀胱内残留があったのかもしれない。以上より、週1回ずつ計10回の注入条件においては、THPの膀胱内注入時間はA群の方が優れているという結果になった。

菅野らは、THPの膀胱内注入療法における注入時間の検討において、膀胱腫瘍57例を対象にTHP(20 mg/40 ml)を10, 30, 60分間に分けて膀胱内注入を行ったところ、30分間注入群で副作用がほとんどなく、しかも十分な壁内深達度が観察できたとし、10分間では深達度が不十分で、60分間では膀胱刺激症状が早期にみられ投与を中止したと報告している¹⁰⁾。この報告でも、注入頻度は、手術時に1回、その後週3回の割合で、計6回の注入を行っており、われわれの方法と比較して、合計の注入回数は少ないが、注入頻度が高い。

短時間注入療法は、再発予防効果が長時間注入療法と変わらなければ、副作用の軽減および注入手技時間の短縮による患者の時間的負担の軽減などその有用性は高い。われわれが今回行った週1回合計10回の注入条件においては、5分間注入は2時間注入と比較して同等の成績を得ることはできなかった。今後は菅野らが報告している30分間注入療法も含め注入時間のさらなる検討が必要と思われる。また、注入回数も当施設では10回を原則としているが、注入開始時期、注入の間隔も含めてさらに検討する必要がある。

結 語

表在性膀胱腫瘍に対する術後の再発予防効果と副作用発現率を調べる目的で、2時間注入群、5分間注入群、対照群の3群に分けてTHPの膀胱内注入療法のrandomized studyを行った。対照群と比較して、再発予防効果は2時間注入群において認められ、副作用発現率には2時間注入群と5分間注入群で有意差を認めなかったことから、このような注入条件においては、2時間注入群が優れていると考えられた。

文 献

- 1) Soloway MS: Intravesical therapy for bladder cancer. *Urol Clin North Am* **15**: 661-669, 1988
- 2) Lamm DL: Long-term results of intravesical therapy for superficial bladder cancer. *Urol Clin North Am* **19**: 573-580, 1992
- 3) Morales A, Eidinger D and Bruce AW: Intracavitary bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol* **116**: 180-183, 1976
- 4) Herry HW, Badalament RA, Amato DA, et al.: Superficial bladder cancer treated with bacillus

- Calmette-Guerin: a multivariate analysis of factors affecting tumor progression. *J Urol* **141**: 22-29, 1989
- 5) 三木恒治, 野々村祝夫, 兎島康行, ほか: 表在性膀胱腫瘍に対する塩酸ピラルビシン (THP) の膀胱内注入による長期再発予防効果. *泌尿紀要* **43**: 907-912, 1997
 - 6) 新島端夫: 共同研究による (2''R)-4'-O-tetrapyranyl-adriamycin (THP) の泌尿器科領域悪性腫瘍に対する phase II study—全身投与および膀胱内注入療法—. *癌と化療* **13**: 224-231, 1986
 - 7) 増田宏昭, 広瀬 淳, 鈴木和雄, ほか: 膀胱腫瘍における THP の膀胱内注入療法. *癌と化療* **13**: 2411-2414, 1986
 - 8) 井口博史, 寺西泰司, 刀根 弘: ラットにおけるピラルビシン膀胱内注入後の膀胱組織内濃度. *基礎と臨* **28**: 21-24, 1994
 - 9) 中川修一, 小島宗門, 高田 仁, ほか: 膀胱内薬物動態研究より考案した Pirarubicin の膀胱内短時間留置注入療法の臨床的検討. *癌と化療* **19**: 1873-1877, 1992
 - 10) 菅野 理, 庄司則文, 畠山孝仁, ほか: ピラルビシン膀胱内注入療法における注入時間の検討. *癌と化療* **23**: 1169-1174, 1996
- (Received on February 18, 2000)
(Accepted on November 16, 2000)