

表在性膀胱腫瘍に対する Epirubicin hydrochloride の 膀胱内注入療法

—再発予防効果と上皮内癌の治療効果—

倉敷中央病院泌尿器科 (部長: 荒井陽一)

七里 泰正, 神波 大己*, 吉田 修三, 荒井 陽一

INTRAVESICAL INSTILLATION OF EPIRUBICIN HYDROCHLORIDE IN SUPERFICIAL BLADDER TUMOR —PROPHYLACTIC AND THERAPEUTIC INSTILLATION FOR CARCINOMA IN SITU—

Yasumasa Shichiri, Tomomi Kanba, Shuzo Yoshida and Yoichi Arai

From the Department of Urology, Kurashiki Central Hospital

Between May 1990 and May 1993 we performed intravesical instillation of epirubicin hydrochloride (EPI) to 52 patients with superficial bladder tumor after transurethral resection. Indications of these instillations were classified into 3 groups. Group 1 was for carcinoma in situ (CIS) or the CIS other than the original tumor, group 2 was for multiple tumors, and group 3 was for pT1G3 tumor. Intravesical instillations of the drug were given weekly for 10 weeks and close follow-up examinations were performed routinely. Group 1 was treated for CIS, whereas group 2 and group 3 were prophylactic instillations. The disease-free rate in group 1 was 67%, and that in group 2 and group 3 was 77% at 12 months, and 42% at 24 months according to the Kaplan-Meier method. The major side effects of the instillations were bladder irritation, hematuria and pyuria. However, we experienced 5 patients with severe side effects; 2 of atrophic bladder and 3 of hemorrhagic cystitis. Although this study was conducted retrospectively, these findings suggest that intravesical instillations of EPI can be as effective as other drugs, such as mitomycin C, and doxorubicin, by adding the maintenance instillation or by elevating the drug density and shortening the instillation time.

(Acta Urol. Jpn. 41: 359-364, 1995)

Key words: Superficial bladder tumor, Intravesical instillation, Epirubicin

緒 言

表在性膀胱腫瘍の治療および再発予防として種々の薬剤の膀胱注入が施行されているがそれぞれ効果と副作用の点で問題があり、定型的な注入療法は決まっていないのが現実である。今回われわれの study では Epirubicin Hydrochloride (以下 EPI と略す.) の注入療法を施行, その効果を 6 カ月以上にわたり観察した。そこでその結果を retrospective にまとめ, 若干の文献的考察を加えてここに報告する。

対象と方法

1990年5月より1993年5月までの間に当科を受診し

た表在性膀胱腫瘍患者で経尿道切除によりその組織が、1) 上皮内癌 (以下 CIS と略す.) 陽性症例: CIS 単独および表在性原発腫瘍以外に CIS を伴っているもの, 2) 原発巣が多発性のもの, 3) 単発性だが病理診断が pT1, G3 であったもの, の 3 群 52 例を対象とした。CIS の治療に BCG 注入を第一選択としなかったのは当院内規の保険適応上の理由によるものであり, study の趣旨説明の後 BCG 注入を希望された症例は近医に紹介, 施行していただいた。注入療法後 6 カ月以上の経過観察ができたのは 50 例で, 2 例については後述の副作用のため study の中止および加療を必要とした。50 例中, 1) CIS 陽性症例は 12 例, 2) 多発性の症例が 32 例, 3) pT1, G3 の症例が 6 例であった (Table 1)。

* 現: 滋賀県立成人病センター泌尿器科

Table 1. Patients' profile in this study

	1 CIS or With CIS	2 Multiple tumor	3 Solitary pTIG3
Age (mean)	41~83 (67.5)	46~84 (68.7)	59~83 (71.2)
Male: Female	12: 0	24: 8	6: 0

1990年5月より1993年5月までに表在性膀胱腫瘍患者52例に対し、経尿道腫瘍切除後 epirubicin hydrochloride の膀胱内注入療法を施行した。注入療法患者を、1) 上皮内癌および原発腫瘍に上皮内癌を伴うもの、2) 原発巣が多発性であったもの、3) 原発巣の病理が単発性だが pT1, G3 であったもの、の3群にわけ、1) に対しては治療注入目的、2), 3) については再発予防を目的とした。注入は週1回で10回を1コースとした。

1) における有効率は67%, 2), 3) においては12カ月後非再発率77%, 24カ月後非再発率42%であった。副作用として膀胱刺激症状、血尿、膿尿がおもであったが、出血性膀胱炎を3例、萎縮膀胱を2例に認めた。本研究は治療成績を retrospective にまとめたものではあるが、今後1コース後に維持注入を追加することや高濃度で短時間把持注入を施行することで mitomycin C, doxorubicin 等の注入薬剤に匹敵する効果をえられる可能性が考えられた。

注入薬剤は、EPI 50 mg を 50 ml の生理食塩水に溶解したものに膀胱刺激症状軽減目的で betamethasone 4 mg を加え、膀胱内把持時間を1時間30分ないし2時間とした。この注入を週に1回、10回を1コースとし、2週に1回尿細胞診、1コース終了時内視鏡、点滴静注腎盂造影(以下 DIP) さらに CIS陽性症例では膀胱生検にて精査し、非再発例でも以後尿細胞診を2週に1回、内視鏡を3カ月に1回と定期的観察を最長26カ月続けた。なお膀胱刺激症状が強い場合、血尿や膿尿が重症の場合は適宜休薬期間を設け、その対症療法を施行した。

今回本 study の治療効果を retrospective に集計検討した。治療効果の判定は、CIS 陽性症例は1コース終了時の諸検査がすべて陰性例を効果有りとし、再発予防注入例は注入療法前の要素で、a) 初発例と再発例、b) stage pTa と pT1, c) grade 1+2 と grade 3, にわけて、初回再発までの期間を比較検討した。検定は log-rank 法で行った。経過観察中の非再発率は Kaplan-Meier method にてグラフ化した。また再発率の比較指標として患者数×経過観察月数100あたりの再発件数を算出した。

Table 2. Stage and grade of prophylactic instillation cases before instillation

	G1	G2	G3
pTa (Fresh case)	1	10	7
pTa (Recurrent case)	0	7	1
pT1 (Fresh case)	0	6	3
pT1 (Recurrent case)	0	3	0

結 果

<CIS 陽性症例の治療効果>

1コース治療後尿細胞診陰性、内視鏡所見、DIP 所見正常、膀胱生検で上皮内癌を認めないものを初回治療効果ありとし、12例中8例であった。3例は効果なく BCG 注入へ移行した。1例は1コース治療後(注入開始後3カ月)の組織検査で腫瘍の浸潤性増殖を認め膀胱全摘へ移行した。これらの無効症例は4例とも CIS 単独症例であった。治療効果のあった8例中 CIS 単独症例は6例で、その後の観察期間は21週から33週(平均25.4週)におよび、CIS 単独症例のうち1例は33週目に CIS の再発を認め、BCG 注入へ移行した。従って本 study 期間を通して CIS 陽性症例に対する有効率は58.3%であった。

<再発予防注入効果>

38症例に再発予防を目的とした注入療法を施行した。再発予防注入全体での非再発率を Fig. 1 に示す。12カ月非再発率77%, 24カ月非再発率42%であった。つぎに a) 初発例と再発例では12カ月非再発率、24カ月非再発率がそれぞれ初発例で76%, 39%, 再発例で80%, 53%であった(Fig. 2)。両群間で初回再発までの期間に有意差は見られなかった($p=0.3462$)。b) stage pTa と pT1 とではそれぞれ、pTa で83%, 44%, pT1 で39%, 22%であった(Fig. 3)。両群間で有意差は見られなかった($p=0.2709$)。c) grade 1+2 と grade 3 とではそれぞれ、grade 1+2 で60%, 43%, grade 3 で74%, 11%であった(Fig. 4)。両群間で有意差は見られなかった($p=0.1742$)。

また患者数×経過観察月数100あたりの再発件数を算出してみると、全体では2.6、a) 群の初発例では2.2、再発例では3.7、b) 群の stage pTa では2.2、stage pT1 では3.8、c) 群の grade 1+2 では2.4、

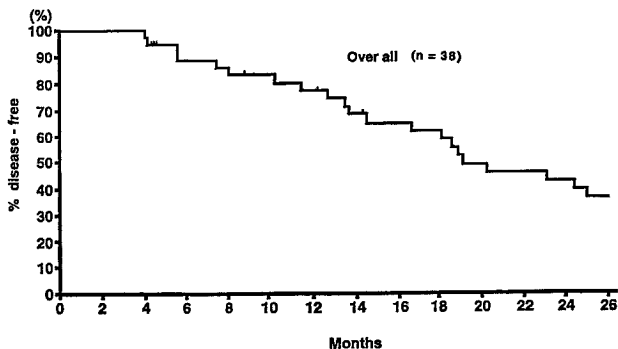


Fig. 1. Overall disease-free curve

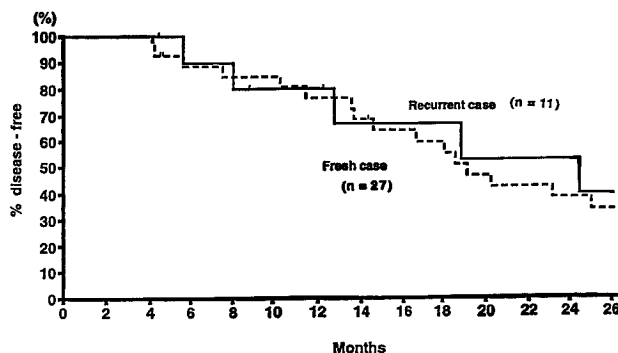


Fig. 2. Disease-free curve of fresh cases and recurrent cases

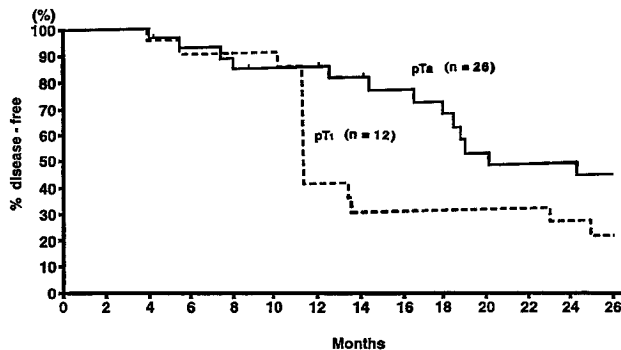


Fig. 3. Disease-free curve of Stage pTa and pT1

grade 3 では3.4と計算された^{1,2)}。

さらに今回の study のなかで4例について、経尿道腫瘍切除前30分に EPI の膀胱内注入を行い、切除した腫瘍組織と正常粘膜組織とで EPI の組織内濃度を比較し、その結果を Table 3 に示した。組織内濃度は 0.1~1.0g 採取した組織を可及的細片とし、生理食塩水を加え24時間静置し、遠沈後その上清を fluorometry にて測定し算出した。正常組織に比し、腫瘍組織に著明に高濃度に取り込まれているのが認めら

れ、その値は尾崎らが報告した doxorubicin (以下 ADR と略す。) 注入後24時間におけるラット膀胱癌の培養細胞の63%死亡率を上回る値であった^{3,4)}。

〈注入療法の副作用〉

膀胱刺激症状を21例に、膿尿を18例に、血尿を8例に認めたのがおもなものであった。重篤な副作用としては出血性膀胱炎を3例に、著明な萎縮膀胱を2例に認めた。出血性膀胱炎については1例が3回、2例が4回注入後に発症し、2週から4週の間症状が軽快す

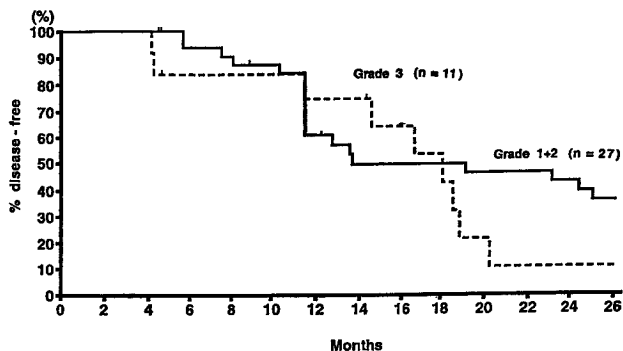


Fig. 4. Disease-free curve of Grade 1+2 and Grade 3

Table 3. Concentration of EPI in tumor and normal tissue

Case	Stage	Grade	Fresh or Recurrent	EPI in tumor	EPI in normal tissue	Recurrence
1	pTa	G2	Fresh	97,552 ng/ml	1,137 ng/ml	+
2	pTa	G3	Fresh	14,035	5,362	-
3	pTa	G2	Recurrent	68,132	2,915	+
4	pTa	G2	Fresh	78,744	5,031	-

Table 4. Results of various instillation therapy

Reporter	Drug	Instillation	Schedule	Tumor	12 M NED (%)	24 M NED (%)
Akaza et al.	MMC	20 mg/40 ml	LT			60
Akaza et al.	MMC	20 mg/40 ml	ST			64
Akaza et al.	ADR	30 mg/30 ml	LT		62	
Akaza et al.	ADR	30 mg/30 ml	ST			59
Melekos et al.	EPI	50 mg/50 ml	ST	Overall	87	66
				Recurrent	63	49
				Multiple	89	53
				Control	60	43
Our cases	EPI	50 mg/50 ml	ST	Overall	77	42
				Fresh	76	39
				Recurrent	80	53
				G1+G2	60	43
				G3	74	11
	pTa	83	44			
	pT1	39	22			

NED : no evidence of disease, MMC : mitomycin C, ADR : doxorubicin, EPI : epirubicin, LT : long term instillation (more than 1 year), ST : short term instillation.

るまで注入を休止，対症療法を施行することで寛解し，注入療法を完遂することができた。一方萎縮膀胱については study の初めの頃の症例で，3～4回注入前の尿所見が 20～30/hpf の膿尿にもかかわらず注入を継続した症例で1コース終了時に膀胱容量が 50 ml 以下となり，薬物治療に不応性の頻尿と尿失禁のために QOL 改善目的で後日 ileal neo-bladder を造設

することとなった。

考 察

< CIS 治療の有効性について >

今回の study では 12 例の CIS 陽性症例に施行したところ，33 週の有効率 58.3% と Catalona et al. による BCG 注入の 3 年以上奏効率 65%⁹⁾ に近い結果が

えられた。もっとも当院では3年以上の経過観察がまだできていないこと、コストのこと、および当院内規でも BCG が採用されたことから、現在は CIS 陽性症例の治療の第一選択としては BCG 注入を施行している。

〈再発予防注入の有効性について〉

今回われわれは定型的に EPI の膀胱内注入療法を1コース施行し、その有効性は全体で12カ月後の非再発率42%となった。Akaza et al. によるとその24カ月非再発率は mitomycin C 注入療法で60~64%, ADR 注入療法で59~64%であった^{6,7)}。また Melekos et al. によると EPI 注入療法で12カ月非再発率が87%, 24カ月非再発率が66%であった (Table 4)。われわれの症例では24カ月非再発率が劣っており、stage pT1, grade 3 と症例を限定するとさらに非再発率が劣っている。また患者数×経過観察月数100あたりの再発件数でみても全体2.6に対し再発例, stage pT1, grade 3 それぞれ高い値を呈している。これらの原因については MRC Working Party on Urological Cancer の唱える維持注入療法の差がまず考えられる⁸⁾。

さらに第二点として Tsushima et al. は表在性膀胱腫瘍に対する治療注入で、組織内濃度に依存して有効率が上昇すると述べている⁹⁾。すなわちわれわれの study でも維持注入療法を追加することで、24カ月後の非再発率の上昇が期待される。また今回組織内濃度を測定しえた4例で以後再発を認めた症例2例のほうに組織内濃度の点で他2例より高かった。したがって組織内濃度を今以上に上昇させることで stage pT1 や grade 3 に今以上の非再発率をえる可能性があることから示唆される。注入後30分で腫瘍内濃度が高濃度に達することから、副作用軽減目的も含めて今後は、高濃度薬剤で膀胱把持時間短縮の方向に成績向上の可能性があると思われる。

〈副作用について〉

ADR の立体異性体である EPI は諸家の報告によれば ADR に比して副作用が軽微であるといわれていたが^{10,11)}、今回の study の中では特に有意に軽微とはいえず、ADR とほぼ同等ないしそれ以上であった^{12,13)}。むしろ study の初期において血尿や膿尿が無症候性だったため休薬せず、注入療法を励行することで重度の出血性膀胱炎3例や特に萎縮膀胱2例をきたしたことは、以後の膀胱内注入療法の反省材料と痛感させられた。出血性膀胱炎の症状軽快に有効と考えられた betamethasone 注入を副作用対策として併用したが¹⁴⁾、その有効性は特に認められなかった。現在

は血尿や膿尿を認めると改善を認めるまでに注入を休止することで、副作用の予防に努めている。

文 献

- 1) Melekos MD, Dauaher H, Fokaefs E, et al.: Intravesical instillations of 4-epi-doxorubicin in the prophylactic treatment of bladder cancer: Results of a controlled prospective study. *J Urol* 147: 371-375, 1992
- 2) Melekos MD: Prophylaxis of superficial bladder cancer with a modified intravesical epirubicin treatment schedule. *Oncology* 50: 450-455, 1993
- 3) 尾崎雄治郎: 膀胱腫瘍に対する Adriamycin の膀胱腔内注入療法. その1, 主として臨床成績の検討. *日泌尿会誌* 68: 934-944, 1977
- 4) 尾崎雄治郎: 膀胱腫瘍に対する Adriamycin の膀胱腔内注入療法. その2, 実験的研究. *日泌尿会誌* 69: 817-827, 1978
- 5) Catalona WJ, Hudson MA, Gillen DP, et al.: Risks and benefits of repeated courses of intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer. *J Urol* 137: 220-224, 1987
- 6) Akaza H, Isaka S, Koiso K, et al.: Comparative analysis of short-term and long-term prophylactic intravesical chemotherapy of superficial bladder cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 20: S91-S96, 1987
- 7) Lamm DL, Blumenstein BA, Crawford ED, et al.: A randomized trial of intravesical doxorubicin and immunotherapy with bacille Calmette-Guerin for transition-cell carcinoma of the bladder. *N Engl J Med* 325: 1205-1209, 1991
- 8) MRC working party on urological cancer: The effect of intravesical thiotepa on the recurrence rate of newly diagnosed superficial bladder cancer. *Br J Urol* 57: 680-685, 1985
- 9) 津島知靖, 松村陽右, 尾崎雄治郎, ほか: 表在性膀胱腫瘍に対する 4'-epi-Adriamycin 膀胱腔内注入療法 (Randomized Study): *泌尿紀要* 31: 2215-2218, 1985
- 10) Lukkariinen O, Paul C, Hellstrom et al.: Intravesical eperubicin with and without verapamil for the prophylaxis of superficial bladder tumors. *Scand J Urol Nephrol* 25: 25-28, 1991
- 11) 野田雅俊, 松村陽右, 高松正武, ほか: 表在性膀胱腫瘍に対する Epirubicin 術後早期注入療法—副作用の検討—. *泌尿紀要* 55: 43-45, 1993
- 12) Matsumura Y, Akaza H, Isaka S, et al.: The 4th study of prophylactic intravesical chemotherapy with adriamycin in the treatment of superficial bladder cancer: The experience of

- the Japanese urological cancer research group for adriamycin. *Cancer Chemother Pharmacol* **30**: S10-S14, 1992
- 13) Ohi Y, Ohmori H, Shirahama T, et al.: Intravesical instillation of adriamycin in the presence or absence of verapamil for the treatment of superficial bladder cancer: preliminary report of a collaborative study. *Cancer Chemother Pharmacol* **30**: S50-S54, 1992
- 14) Pillay PK, Teh M, Chua EJ, et al.: Haemorrhagic chronic radiation cystitis following treatment of pelvic malignancies. *Ann Acad Med Singapore* **13**(4): 634-638, 1984
(Received on April 11, 1994)
(Accepted on February 6, 1995)