

## 表在性膀胱癌に対するピラルビシン (THP) 短時間 膀胱内注入療法の再発予防効果について

東邦大学医学部泌尿器科学第一講座 (主任: 白井将文教授) 黒田加奈美, 石井 延久, 白井 将文	済生会横浜市南部病院泌尿器科 (部長: 深澤 潔) 深 澤 潔
東邦大学医学部泌尿器科学第二講座 (主任: 松島正浩教授) 田島 政晴, 松島 正浩	社会保険桜ヶ丘総合病院泌尿器科 三 浦 一 陽
東邦大学医学部附属佐倉病院 (主任: 高波真佐治助教授) 高 波 真 佐 治	健保総合川崎中央病院泌尿器科 (部長: 桑原 孝) 松橋 求, 桑原 孝
社会保険中央総合病院泌尿器科 (部長: 松本英亜) 松 本 英 亜	東邦大学医学部衛生学講座 (主任: 杉田 稔教授) 杉 田 稔

### SHORT-TERM INTRAVESICAL INSTILLATION OF PIRARUBICIN (THP) IN PROPHYLACTIC TREATMENT AFTER TRANSURETHRAL RESECTION OF SUPERFICIAL BLADDER TUMOR

Kanami KURODA, Nobuhisa ISHII and Masafumi SHIRAI <i>From the 1st Department of Urology, Toho University School of Medicine</i>	Kiyoshi FUKASAWA <i>From the Department of Urology, Saiseikai Yokohama-shi Nambu Hospital</i>
Masaharu TAJIMA and Masahiro MATSUSHIMA <i>From the 2nd Department of Urology, Toho University School of Medicine</i>	Kazukiyo MIURA <i>From the Department of Urology, Social Insurance Sakuragaoka Hospital</i>
Masaharu TAKANAMI <i>From the Department of Urology, Sakura Hospital</i>	Motomu MATSUHASHI and Takashi KUWABARA <i>From the Department of Urology, Social Insurance Kawasaki Central Hospital</i>
Hidetsugu MATSUMOTO <i>From the Department of Urology, Social Insurance Central Hospital</i>	Minoru SUGITA <i>From the Department of Environmental and Occupational Health, Toho University School of Medicine</i>

We conducted a prospective randomized controlled study on the prophylactic effects of short-term intravesical instillation of pirarubicin (THP) against recurrence to determine the effective administration schedule. All patients gave their informed consent.

The subjects included bladder cancer patients who had pTa or pT1, and G1 or G2 cancer, and became tumor-free after transurethral resection of the bladder tumor (TUR-BT). After dissolving 30 mg of THP into 5 ml of distilled water, physiological saline was added to adjust the total volume to 50 ml, which was then instilled into the bladder, and was retained for 5 minutes. The schedule of instillation was for daily for 7 consecutive days from the day of TUR-BT and subsequently once a week for 10 weeks, 17 times in total for Group I, and once every two weeks for 6 months (12 times) starting 2 weeks after TUR and subsequently once a month until one year had passed after surgery (6 times), 18 times in total for Group II.

The total number of cases was 69 (36 in Group I, 33 in Group II). The tumor-free ratios determined by the Kaplan-Meier analysis were 93.9% in Group I and 72.7% in Group II for one year, and 86.8% in Group I and 59.5% in Group II for two years. There was a statistically significant difference in the tumor-free ratios between the two groups by the generalized Wilcoxon test and the Log rank test ( $p=0.0145$  and  $0.0107$ , respectively). Multivariate analysis using Cox's comparison hazard model produced  $p$ -values of 0.0002, 0.0007, 0.0009 and 0.0040 in the order of therapeutic mode, initial onset/recurrence, stage and number of tumor. Adverse events that forced discontinuation of the therapy for a while occurred in 4.3%. These results demonstrated that short-term intensive intravesical instillation of THP immediately after TUR-BT was a safe and effective therapy.

(Acta Urol. Jpn. 44 : 547-552, 1998)

**Key words** : Superficial bladder cancer, Pirarubicin (THP), Intravesical chemotherapy, Prophylaxis of tumor recurrence

## 結 言

表在性膀胱癌の治療では経尿道的膀胱腫瘍切除術 (transurethral resection of the bladder tumor: TUR-BT) が第一選択とされている。しかし術後再発を繰り返すことや、その経過中に浸潤癌への進展の可能性も高くなるため、再発予防を目的とした種々の抗癌剤や BCG の膀胱内注入療法が試みられている。

この膀胱内注入療法では薬剤の種類と注入の濃度、時間および投与スケジュールなどが問題となる。近年、腫瘍組織内移行性が良いとされる pirarubicin (THP) の膀胱内短時間留置注入療法が副作用を軽減させ、抗腫瘍効果<sup>1,2)</sup>および再発予防効果<sup>3)</sup>を維持していたとの報告がみられており、今回、われわれはこの THP 短時間膀胱内注入を術直後より短期間に行う方法と術後1年間の長期間に渡って行う方法に分け、腫瘍の再発予防効果につき、prospective randomized controlled study を行った。

## 対象および方法

### 1. 対象症例

TUR-BT にて tumor free となった深達度 pTa または pT1 で、異型度 G1 または G2 の症例を対象とした。なお、この症例は原則として20歳以上で performance status 0~1、重篤な合併症や活動性重複癌のないもので、抗癌剤や免疫療法剤の投与の既往のあるもの場合は、前治療終了より本治療開始までに6か月以上の期間を有するものとした。また、全例ともに患者あるいは家族に本研究の概要を説明し同意を得た。

### 2. 治療方法

#### A. 注入方法

THP 30 mg を 5 ml の蒸留水に溶解し、生理的食塩水で全量を 50 ml にした後に膀胱内に注入した。

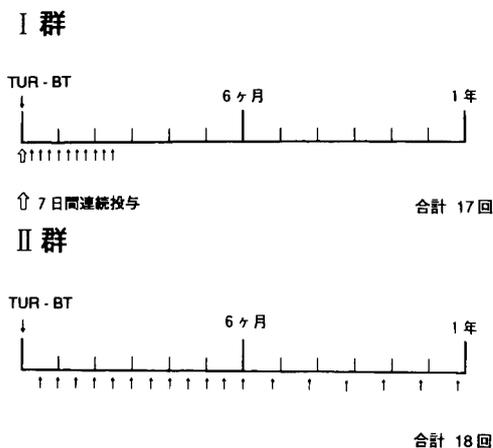


Fig. 1. Schedule of THP intravesical instillation.

注入時に用いたカテーテルはそのままクランプし、溶液を5分間膀胱内に把持させ、続いて排液後に抜去した。

#### B. 投与方法

TUR-BT 当日より連日7回投与し、その後1週間ごとに10回、のべ17回注入するI群と、TUR-BT 施行2週間後より2週間ごとに6か月間計12回投与し、続けて術後1年目まで1か月に1回計6回、のべ18回注入するII群とに分けた (Fig. 1)。

### 3. 観察方法

I群、II群ともに1か月に1回の尿細胞診と3か月ごとの膀胱鏡検査を行い、再発の有無を確認した。

## 結 果

### 1. 症例の内訳

1994年4月から1996年3月までの2年間に、東邦大学医学部付属大森病院、同付属大橋病院、同付属佐倉病院、社会保険中央総合病院、済生会横浜市南部病院、社会保険桜ヶ丘総合病院、健保総合川崎中央病院の7施設において80症例が登録された。なお、この症例は初発、再発により層別を行い、ブロックランダム化法により中央登録方式で割り付けをした。

登録された80症例のうち4例が不適格症例で (pT2: 2例, G3: 1例, pT2+G3: 1例)、7例が脱落症例であった (未入院: 5例, 不安神経症状: 1例, 放射線治療によると思われる強血尿: 1例)。それらの11例を除いた69例の適格症例について検討すると、年齢は22歳から89歳で平均62.9歳で、男女比は62:7と男性が多かった。また腫瘍深達度は pTa: 33例, pT1a: 24例, pT1b: 12例で、異型度は G1: 27例, G2: 42例であった。適格症例の背景因子を Table 1 にまとめた。性別、年齢別、performance status (PS) の grade 別、腫瘍深達度別、腫瘍異型度別、腫瘍形態別にI群、II群の症例数を示しているが、両群間で統計学的に有意差がなく症例が良好に randomized されていることが分かる。有意差を認めたのはI群合計、II群合計間での性別と、初発I群、初発II群間およびI群合計、II群合計間での腫瘍深達度においてだけであった。

また、適格症例69例の観察期間は106日から955日の間で、平均553.8日間であった。

### 2. 再発予防効果

Fig. 2 に治療法別の非再発曲線を示した。Kaplan-Meier 法で算出した非再発率は、1年ではI群93.9%、II群72.7%、2年ではI群86.8%、II群59.5%だった。両群間での非再発率を比較すると、一般化 Wilcoxon test では p 値=0.0145で、また log-rank 法では p 値=0.0107で統計学的に有意差を認め、I群の方がII群に比べ良好な非再発率を得られた。

Table 1. Details of patients and tumors at entry into trial

	初発 I	初発 II	P (×2)	再発 I	再発 II	P (×2)	I 合計	II 合計	P (×2)
男	25	17	0.1253	10	10	1.0000	35	27	0.0858
女	1	5	A: 0.0619	0	1	A: 0.5238	1	6	A: 0.0409
平均年齢	64.5 (40-89)	57.8 (22-75)	0.4975 B: 0.1032	66.3 (48-80)	66.4 (34-87)	0.9015 B: 0.4047	65 (40-89)	60.7 (22-87)	0.4178 B: 0.182
PSO	24	21	1.0000	7	9	1.0000	31	30	1.0000
PSI	2	1	A: 0.5637	2	2	A: 0.6254	4	3	A: 0.5337
pTa	8	13	0.0375	5	7	0.7333	13	20	0.0323
pT1a	10	8		3	3		13	11	
pT1b	8	1	B: 0.081	2	1	B: 0.2558	10	2	B: 0.0072
G1	6	10	0.1830	5	6	1.0000	11	16	0.2014
G2	20	12		5	5		25	17	
乳頭状有茎性	24	20	1.0000	10	11		34	31	1.0000
乳頭状広茎性	2	2	A: 0.6292	0	0		2	2	A: 0.6593
1 cm 未満	8	8	0.9042	7	10	0.5078	15	18	0.5624
1-3 cm 未満	15	12		3	1	A: 0.2556	18	13	
3 cm 以上	3	2	B: 0.3328	0	0		3	2	B: 0.1489
単発	17	17	0.4321	3	5	0.4830	20	22	0.6346
1-4 個	6	2		6	6		12	8	
5 個以上	3	3	B: 0.2382	1	0	B: 0.2131	4	3	B: 0.1891
合計	26例	22例		10例	11例		36例	33例	

A: P (Fisher 直接確率), B: P (Wilcoxon 順位和検定)

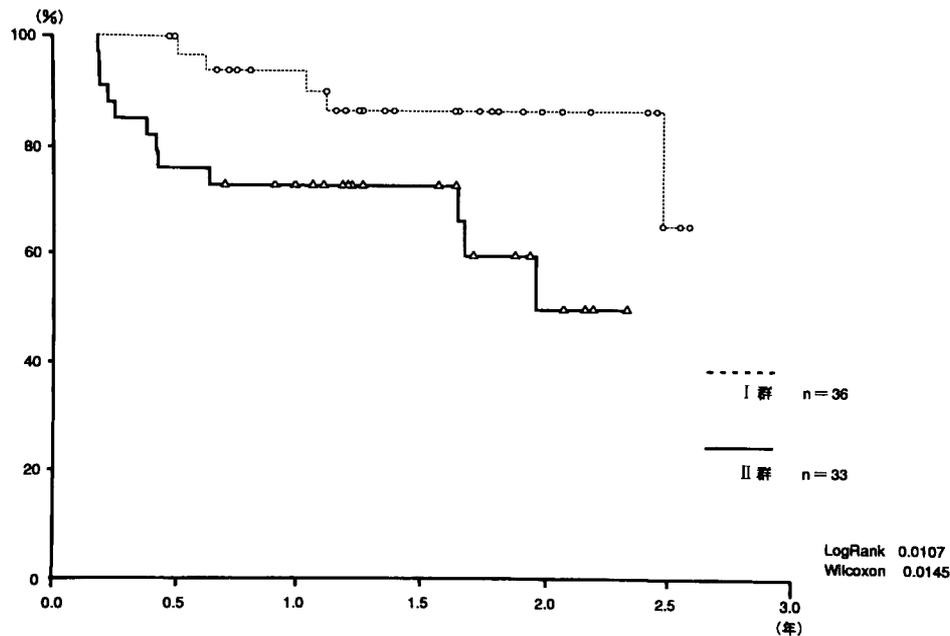


Fig. 2. Kaplan-Meier curves of percentage of patients remaining free of recurrence between Group I and Group II.

つぎに Cox 比例ハザード モデルで多変量解析を行うと, 治療法 (I 群 II 群), 初発 再発, 深達度 (pTa pT1a pT1b), 腫瘍数 (単発 多発 5 個未満・多発 5 個以上) の順で p 値 = 0.0002, 0.0007, 0.0009, 0.004 で非再発率に強い影響を与えていた (Table 2).

また各項目間で Kaplan-Meier 法で算出した非再

発率を比較検討すると, 初発群, 再発群間においては, 一般化 Wilcoxon test で p 値 = 0.0013, log-rank 法では p 値 = 0.0012 と著明な有意差を示していた (Fig. 3).

### 3. 副作用

適格症例の 69 症例中 3 例 (4.3%) に副作用を認めた。この内訳は熱発・1 例 (初発 I 群), 膀胱刺激症

Table 2. Multivariate analysis using Cox's comparison hazard model

COX 比例ハザードモデル		ハザード比	95%信頼区間	P=
治療法	I法:II法	12.4889	3.3132-47.0765	0.0002
初発 再発		8.0981	2.4220-27.0762	0.0007
深達度	pT <sub>a</sub> :pT <sub>1a</sub> :pT <sub>1b</sub>	4.0085	1.7686-9.0850	0.0009
腫瘍数	単発:多発5個未満: 多発5個以上	3.2998	1.4629-7.4430	0.0040
腫瘍形態	有茎性:広茎性	—	—	0.9954
異型度	G1:G2	—	—	0.6717
大きさ	1cm未満:1cm以上 3cm未満:3cm以上	—	—	0.4752

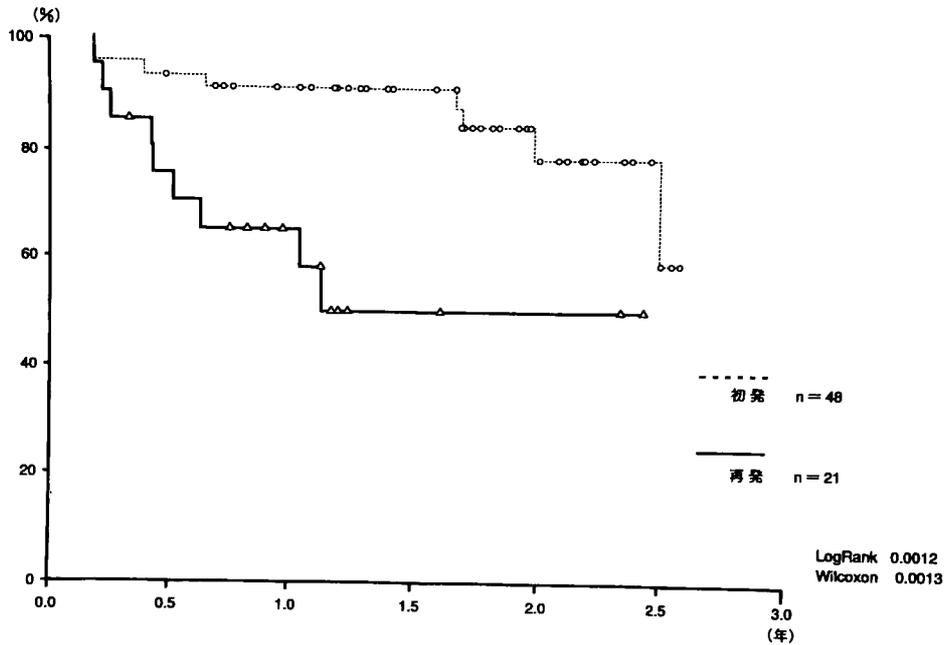


Fig. 3. Kaplan-Meier curves of percentage of patients remaining free of recurrence between primary and recurrence.

状 2例 (初発II群, 再発I群ともに1例ずつ) であった。

### 考 察

表在性膀胱癌に対する治療方法としては可視的腫瘍を外科的に切除することが原則であるが, その方法としては経尿道的腫瘍切除術が一般的であり, 一時的には腫瘍を治癒せしめることができる。しかし, 術後に30~90%と高率にみられる膀胱内再発や, 再発に伴う腫瘍の異型度および浸潤度の進行が大きな問題となってくる<sup>4)</sup>。そこで, 再発予防を目的とした種々の抗癌剤やBCGの膀胱内注入療法が試みられている<sup>5-7)</sup>。また, この膀胱内注入療法では薬剤の種類と注入の濃度, 時間および投与スケジュール等が重要となってくる。

今回使用したpirarubicin (THP) はanthracycline系の誘導体で, 従来より泌尿器科領域で多用されているadriamycin (ADM) と比べて心毒性が少なく, 強い制癌作用をもっとされているが<sup>8)</sup>, 泌尿器科領域の

悪性腫瘍にも検討がなされ使用されている<sup>9)</sup> Akazara<sup>10)</sup>は膀胱腫瘍細胞株を用い, ADMに比しTHPの方が短時間で細胞内濃度が上がり, より高い抗腫瘍効果を示したこと, またマウスを使った実験でも正常膀胱粘膜では両者とも同程度の濃度であったのが, 腫瘍部では1.9倍とTHPの方が高かったことを報告している。さらにラット<sup>11)</sup>および人体<sup>12)</sup>でもTHPの腫瘍組織内濃度の方がADMよりも高値であることが確認されている。また横田ら<sup>13)</sup>は, THP濃度が血中に比べ膀胱腫瘍組織で著しく高かったことを報告している。このような組織内移行が良く, 血中移行が少ないという特性からTHPが膀胱注入薬として適切であり, 従来より使用されてきたADMよりも短時間の注入で良好な効果が得られる可能性があると考えられた。そこで, 膀胱療法での薬剤の膀胱内保留時間は従来は習慣的に1~2時間とされてきたが, THPにおいてはそれよりも短時間の注入が試みられるようになった。中川ら<sup>1)</sup>はTHP 30 mgを50 mlで溶解し5分間の注入を行い, 従来の注入時間での有効率46~

60%に劣らない52%の有効率を得て、副作用は41~79%にみられていたものを13%に激減できたと報告している。また津島ら<sup>2)</sup>は20 mg/40 mlと濃度は違うものの、やはり5分間注入での奏効率が41.2%、副作用は17.6%という結果を示し、短時間膀胱内注入の有効性を支持している。なお *in vitro* でも、薬剤接触時間と細胞内濃度を膀胱癌培養細胞と正常膀胱粘膜培養細胞とで比較し、THPでは5~15分が抗腫瘍効果を保ち、副作用を軽減する接触時間であることが証明されている<sup>14)</sup>

以上のような結果をふまえ、また川村ら<sup>15)</sup>のTHP 30 mg 投与の方が20 mg 投与より再発予防に有効だったとの報告を参考にし、われわれもTHP 30 mg/50 mlの5分間膀胱内注入療法の術後の再発予防効果につき検討することとした。なお膀胱内注入療法で大切な因子の一つである投与スケジュールを検討する目的で、TUR-BT直後より短期間に集中して投与する方法(I群)と、術後に2週間の期間において投与開始し、1年間投与を続ける方法(II群)とに分けて比較検討を行った。その結果、非再発率をKaplan-Meier法で算出すると、1年ではI群93.9%、II群72.7%、2年ではI群86.8%、II群59.5%だった。この両群間での非再発率を比較すると、一般化Wilcoxon test ( $p=0.0145$ )とlog-rank法 ( $p=0.0107$ )のどちらでも統計学的に有意差を認め、I群の方がII群に比べ再発予防効果が高かった。このI群での非再発率は、従来からの1~2時間の注入保持時間で行われた川村ら<sup>15)</sup>の20 mg 投与と30 mg 投与の非再発率が1年でそれぞれ89.5%、95.2%で、2年では53.5%、84.3%であったという報告や、相川ら<sup>16)</sup>の20 mg/40 ml 投与では非再発率が1年で90.4%、2年で77.8%という報告などと比べても良好なものであり、5分間注入保持時間で十分な再発予防効果が得られることが分かる。つぎに投与スケジュールに関してみると、三浦ら<sup>3)</sup>が30 mg/40 mlで10分間保持でわれわれのII群に近いスケジュール(TUR後2週間以内に注入開始、週1回にて2回、その後2週に1回にて7回、さらに1カ月に1回にて8回の計17回投与)で注入を行い、非再発率は1年で84.8%、2年で68.6%であったと述べている。われわれの方法に比べやや高濃度で長時間留置にもかかわらず、われわれのI群での非再発率の方が高く、術後すぐより短期間に注入を行う方が予防効果が高いことが示唆される。

なおTable 1に示した各項目間での非再発率を比較すると、治療法別(I群 II群間)と初発・再発間でのみ有意差が認められ(Fig. 2, 3)、これは前述したようにI群の投与方法の方がII群の投与方法よりも再発予防効果のあること、また初発例の方が再発例よりも再発しづらいことを示している。また多変量解析

の結果も同様であった(Table 2)。さらに、今回のstudyでは良好に症例がrandomizedされているが、その中で有意差があったのが初発I群、初発II群間およびI群合計、II群合計間での腫瘍深達度においてであり、I群の方に深達度の進んだ症例が多かったにもかかわらず、II群よりも良い非再発率であったことは、I群での投与方法の有効性を支持するものと思われる。表在性膀胱癌のTUR後の膀胱腔内再発様式は、①腫瘍細胞の他部位への移植、②顕微鏡レベルでの腫瘍病変からの発生、③微細な腫瘍の取り残し、④新たな腫瘍の発生が考えられているが、1年以内にみられる高い再発率のピークは①~③によるものといわれている<sup>5)</sup>。われわれの投与スケジュールはI群、II群ともに、この術後初期の再発を予防することを目的としているが、I群ではTUR直後より注入を開始することで腫瘍細胞の移植を防止し、再発を良好に抑えることができたのではないかと考えられる。

最後に副作用に関して検討してみると、THPの膀胱内注入療法では全身的な重篤な副作用の報告はないものの、膀胱刺激症状など局所的なものが41~79%と高頻度に認められていたのが、膀胱内留置時間を5~10分間と短くすることによって、それらを13~17.6%に減少させることができる<sup>1)</sup>。われわれも69症例中3例(4.3%)に副作用を認めただけであり、またその内の発熱の1例は腎盂腎炎を伴っており、薬剤との直接的な関連は不明であった。また膀胱刺激症状がI群、II群ともに1例ずつみられたが、これはTUR直後より注入しても刺激症状が強くないことを示していると思われる。

今回、われわれの行ったprospective randomized controlled studyよりTHPの5分間という短時間膀胱内注入療法をTUR直後より集中的に行うことが、表在性膀胱癌の再発予防に安全で効果があることが確認された。しかし、これは約2年間(平均553.8日間)という短期の観察期間の結果であり、長期の観察期間でみると、腫瘍切除後初回再発までの期間は延長するが年間再発回数や再発腫瘍の進行を抑制できない<sup>17)</sup>など抗癌剤の膀胱内注入の限界も指摘されており、さらなる経過観察を行う予定である。また、近年ではBCGの膀胱内注入が長期間に渡り抗腫瘍効果のあることが報告されているが<sup>17)</sup>、菌血症など致命的な副作用の危険性から術直後より使用できないことや発熱などの全身的な副作用の多い点が問題となる。そこで、これらの薬剤のお互いの欠点を補い、長所を組み合わせるなどして、さらに効果的で安全な膀胱内注入療法を確立できればと考える。

## 結 語

術直後に集中して行うTHPの5分間膀胱内注入療

法は、表在性膀胱癌の再発予防に対して安全かつ有効な治療方法と思われる。

## 文 献

- 1) 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
- 2) 津島知靖, 大森弘之, 棚橋豊子, ほか: 表在性膀胱癌に対する Pirarubicin (THP) 膀胱腔内注入療法—THP 20 mg, 5分間注入の検討—. 西日泌尿 **57**: 1093-1096, 1995
- 3) 三浦 猛, 野口純男, 窪田吉信, ほか: 表在性膀胱癌に対する Pirarubicin (THP) 膀胱内短時間注入療法による再発予防効果 の検討. 泌尿器外科 **9**: 801-805, 1996
- 4) Whitmore WF Jr: Current therapy of bladder cancer. *J Occup Med* **32**: 921-925, 1990
- 5) 赤座英之: 表在性膀胱癌に対する膀胱内注入療法の現況と問題点. 臨泌 **42**: 951-961, 1988
- 6) Lamm DL, Riggs DR, Traynelis CL, et al.: Apparent failure of current intravesical chemotherapy prophylaxis to influence the long-term course of superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* **153**: 1444-1450, 1995
- 7) 内藤誠二: 手術, 膀胱注入療法併用. 泌尿器外科 **10**: 1145-1149, 1997
- 8) Tsuruo T, Iida H, Tsukagoshi S, et al.: 4'-O-Tetrahydropyranyladriamycin as a potential new antitumor agent. *Cancer Res* **42**: 1462-1467, 1982
- 9) 新島端夫: 共同研究による (2''R)-4'-O-tetrahydropyranyladriamycin (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
- 10) Akaza H, Nijima T, Hisamatsu T, et al.: Comparative investigation on use of (2''R)-4'-O-tetrahydropyranyl-adriamycin and adriamycin as intravesical chemotherapy for superficial bladder tumors. *Urology* **32**: 141-145, 1988
- 11) 増田宏昭, 平井正孝, 大田原佳久, ほか: BBN 発癌ラットの膀胱内注入療法における (2''R)-4'-O-tetrahydropyranyladriamycin と adriamycin の組織内深達度および組織内濃度. 日泌尿会誌 **81**: 577-582, 1990
- 12) 雑賀隆史, 津島知靖, 那須保友, ほか: 表在性膀胱癌に対する (2''R)-4'-O-tetrahydropyranyl-adriamycin および adriamycin 膀胱腔内注入における組織内濃度に関する検討. 日泌尿会誌 **84**: 1206-1210, 1993
- 13) 横田欣也, 秋山昌範, 住吉義光: 表在性膀胱癌に対する Pirarubicin 膀胱内注入療法における血中および腫瘍組織内濃度に関する検討. 西日泌尿 **53**: 533-537, 1991
- 14) 雑賀隆史, 津島知靖, 那須保友, ほか: ヒト膀胱癌培養細胞およびヒト正常膀胱粘膜培養細胞における Pirarubicin および Adriamycin の細胞内濃度と薬剤接触時間に関する基礎的研究. 癌と化療 **23**: 905-909, 1996
- 15) 川村繁美, 藤岡知昭, 久保 隆, ほか: 表在性膀胱腫瘍術後再発予防に対する Pirarubicin (THP) 膀胱内注入療法の臨床的検討. 癌と化療 **23**: 465-470, 1996
- 16) 相川 健, 入澤千晴, 村木 修, ほか: 表在性膀胱腫瘍術後再発予防に対する THP 注入療法の治療成績. 癌と化療 **19**: 509-513, 1992
- 17) 赤座英之: 表在性膀胱癌に対する BCG 膀胱内注入療法. *BCG-BRM 療法誌* **16**: 9-14, 1992

(Received on March 24, 1998)

(Accepted on June 29, 1998)

(迅速掲載)