

## 再発表在性膀胱腫瘍に対する Epirubicin 膀胱内 注入療法による再発抑制効果の検討

自治医科大学泌尿器科学教室 (主任: 徳江章彦教授)

小林 実, 菅谷 泰宏, 湯澤 政行  
森田 辰男, 小林 裕, 徳江 章彦

### INTRAVESICAL INSTILLATION OF EPIRUBICIN IN THE PROPHYLACTIC TREATMENT OF RECURRENT SUPERFICIAL BLADDER CANCER

Minoru KOBAYASHI, Yasuhiro SUGAYA, Masayuki YUZAWA,  
Tatsuo MORITA, Yutaka KOBAYASHI and Akihiko TOKUE  
*From the Department of Urology, Jichi Medical School*

A retrospective study was performed to determine the efficacy of intravesical instillation of epirubicin in the prophylactic treatment for recurrent superficial bladder cancer when compared with no treatment controls.

Seventeen patients with recurrent superficial bladder cancer received epirubicin (30 mg/40 ml in normal saline) seventeen times after transurethral resection (TUR). Historical controls consist of sixteen patients with recurrent superficial bladder cancer who received no adjuvant treatment after TUR.

In the epirubicin group, 1-, 2- and 3-year recurrence free rates were 64.7%, 41.2% and 5.9%, respectively. In controls all of them recurred and 1- and 2-year recurrence free rates were 17.6% and 0%, respectively. The recurrence-free rate was significantly higher in the epirubicin group than in the controls ( $p < 0.05$ ). We investigated whether intravesical instillation of epirubicin prolonged recurrence-free intervals when compared with recurrence-free intervals without adjuvant treatment after TUR in each patient. The 1- and 2-year recurrence free rates after initial TUR were 25% and 12.5%, respectively, and those with epirubicin treatment after TUR were 62.5% and 37.5%, respectively. Recurrence-free intervals were significantly prolonged by intravesical instillation of epirubicin as compared with those without adjuvant treatment in each patient.

This study demonstrated the efficacy of intravesical instillation of epirubicin in the prophylactic treatment for superficial recurrent bladder cancer.

(Acta Urol. Jpn. 44: 861-864, 1998)

**Key words:** Intravesical instillation, Epirubicin, Recurrent superficial bladder cancer

### 緒 言

経尿道的腫瘍切除術 (TUR) 後の再発を予防することを目的に, おもにアントラサイクリン系薬剤の膀胱内注入療法が広く行われており, 今回われわれが使用した epirubicin (以下 EPI) による膀胱内注入療法の再発抑制効果の検討を行った報告がいくつかあるがその, 再発例に対する有効性を検討した報告は少ない。そこでわれわれは, 治療群, コントロールともに初回再発例にそろえて限定し, 初回再発例に対する再発抑制効果を比較検討した。

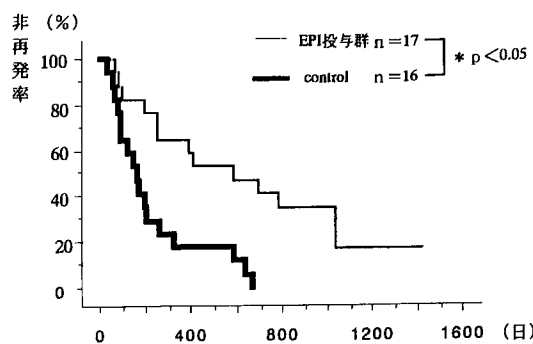
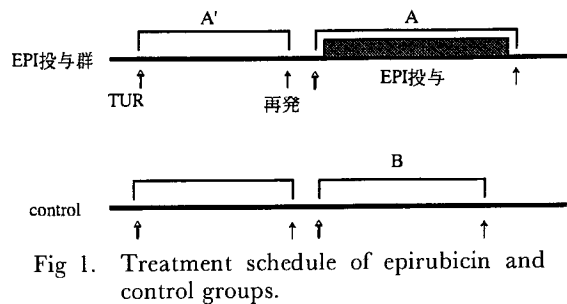
### 対象と方法

#### 1. 対象および症例選択基準

EPI投与群は, 1993年8月より1996年3月までに, 当科でTURを受け以下の条件を満たした17例である。すなわち, 1) 組織学的に原発性表在性 (Ta, T1) 膀胱癌 (移行上皮癌) と診断された症例, 2) 初回TUR後未治療で経過観察された初回再発症例, 3) 年齢, 性, PSは問わない, 4) 術前の治療注入療法は行わず, TURを施行し残存腫瘍のないことを確認した症例, の4項目である。

一方, historical controlとして, 1981年12月より1993年3月までに当科でTURを受けた後, 経過観察のみされた初回再発表在性膀胱腫瘍で再発時のTUR後無治療で経過観察された患者16例である。

Fig. 1に示すように, EPI投与群として初回TUR後は経過観察のみとし, その後の再発に対してTUR



後、EPI 膀胱内注入療法を行った群と、同様に再発時の TUR 後も経過観察のみを行った historical control をおいて、非再発期間 A と B、非再発期間 A と A' を比較し、再発例における EPI 膀胱内注入療法の再発抑制効果の検討を行った。

2. 投与方法

EPI 30 mg を生理食塩水 40 ml に溶解し膀胱内注入を行った。注入後は薬液を 2 時間保持させた後排尿させた。注入は術後 1 週毎に 2 回、以後 2 週毎に 7 回、1 カ月毎に 8 回、計 17 回行った。膀胱鏡検査は術後 3 カ月毎に施行した。

3. 解析方法

2 群間の治療成績は、Kaplan-Meier 法によって得られた非再発率によって比較した。非再発率曲線間の有意差検定には Logrank test, その他の項目には chi-2, Mann-Whitney の U 検定を用いた。

結 果

1 患者背景因子

投与群 17 例、非投与群 16 例の臨床病理学的背景を Table 1 に示す 初発腫瘍数においてのみ、膀胱群で有意に多発例が多かったが、その他の因子においては有意差はなかった。

2. 非再発率

(1) EPI 投与群-historical control 間の比較

EPI 投与群では観察期間 64~1,418 日 (572 ± 96 日 ; mean ± SE) にて 17 例中 12 例 (70.6%) が再発した。Kaplan-Meier 法によって得られた 1 年非再発率は 64.7%, 2 年非再発率は 41.2%, 3 年非再発率は

5.9% であった。一方、非投与群では術後 32~638 日 (228 ± 50 日 ; mean ± SE) までの間に全例再発し、1 年非再発率は 18.7% であった。すなわち EPI 投与群にて有意に非再発率が高く (Logrank test, p < 0.05) (Fig. 2), Fig. 1 において A > B であることが示された。

(2) EPI 投与群中における非投与時一投与時間の比較

同一症例において、再発時における EPI 投与が、初回経過観察のみされて得られた非再発期間の延長に寄与するか否かを検討した。EPI 投与群の 1 例は初回 TUR 後の定期的通院から脱落し、初回非再発期間が不明となったため、他の 16 例において検討した。初回 TUR 後 76~890 日 (302 ± 56 日 ; mean ± SE) にて再発し、1 年非再発率は 25%, 2 年非再発率は 12.5% であった。再発時 TUR 後の EPI 投与により観察期間 64~1,418 日 (483 ± 74 日 ; mean ± SE) にて 16 例中 11 例 (68.8%) が再発し、1 年非再発率は 62.5%, 2 年非再発率は 37.5%, 3 年非再発率は 12.5% であった。すなわち再発時における EPI 投与により有意な非再発期間の延長が得られ、(Logrank test, p < 0.05) (Fig. 3), Fig. 1 において A > A' であることが示された。

3. 副作用

投与群 17 例中膀胱刺激症状などの副作用は認められなかった。

Table 1. Pathological characteristics

	初発腫瘍			再発腫瘍		
	EPI 投与群	Control	検定結果	EPI 投与群	Control	検定結果
異型度	G1	6	N.S.	G1	12	N.S.
	G2	10		G2	4	
	G3	3		G3	1	
深達度	Tis	0	N.S.	Tis	1	N.S.
	Ta	7		Ta	8	
	T1	10		T1	8	
腫瘍数	単発	11	p < 0.05	単発	6	N.S.
	多発	6		多発	11	

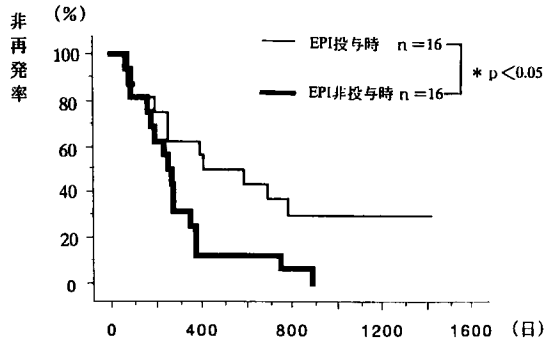


Fig 3. Recurrence-free rate curve-without vs with prophylactic treatment in the epirubicin group.

### 考 察

表在性膀胱癌の自然史として、経尿道的腫瘍切除術 (TUR) を施行し、その後経過観察のみを行った表在性膀胱癌では、Ta の48%、T1 の70%が3年以内に膀胱内再発をきたしたとの報告<sup>1)</sup>がある。この高率な再発を予防することを目的に、おもにアントラサイクリン系薬剤の膀胱内注入療法が広く行われている。今回われわれは、epirubicin (以下 EPI) を使用したが、これまでも幾つかの EPI 膀胱内注入療法の再発抑制効果の検討を行った報告<sup>2,11)</sup>がある。投与方法や再発回数は報告によりさまざまだが、再発例に対する再発抑制効果は、1年非再発率で63~80%、2年非再発率で0~53%である。しかし本研究のごとく、治療群、コントロールともに初回再発例にそろえて限定して、再発例に対する再発抑制効果を比較検討した報告、さらに治療群において非投与時と投与時の非再発期間を比較し、同一群中における再発抑制効果を検討した報告は存在しない。そこでわれわれは、初回再発後未治療で経過観察された症例を historical control において、初回再発例に対する EPI 膀胱内注入療法の再発抑制効果を比較検討したところ、有意に EPI 投与群での非再発率が高かった。さらに治療群において、再発後の膀胱内注入にて得られた非再発期間は、初回 TUR 後経過観察のみ行われた場合の非再発期間に比し、有意な延長が認められた。以上より、EPI 術後膀胱内注入療法は再発例に対しても再発抑制効果を有することが示された。よって医療コストや患者の QOL を考慮すると、初発例で再発のリスクが少ないと考えられる症例に対しては術後経過観察のみとし、再発時に膀胱注療法を適応することも一方法であると考えられた。

### 結 語

EPI 術後膀胱内注入療法は再発例に対しても有意な再発抑制効果を示し、再発例に行った場合には、初回未治療時に比し有意な非再発期間の延長が得られる

ことが示された。

### 文 献

- 1) Heney NM, Ahmed S, Flanagan MJ, et al.: Superficial bladder cancer; progression and recurrence. *J Urol* **130**: 1083-1086, 1983
- 2) Melekos MD, Danaher H, Fokaefs E, et al.: Intravesical instillation of 4-epi-doxorubicin (epirubicin) in the prophylactic treatment of superficial bladder cancer: results of a controlled prospective study. *J Urol* **147**: 371-375, 1992
- 3) Melekos MD: Prophylactic of superficial bladder cancer with a modified intravesical epirubicin treatment schedule. *Oncology* **50**: 450-455, 1993
- 4) Melekos MD, Chionis HS, Paranychianakis GS, et al.: Intravesical 4'-epidoxorubicin (epirubicin) versus Bacillus Calmette-Gue'rin a controlled prospective study on the prophylaxis of superficial bladder cancer. *Cancer* **72**: 1749-1755, 1993
- 5) Calais da SF, Ferrito F, Brandao T, et al.: 4'-epidoxorubicin versus mitomycin c intravesical chemoprophylaxis of superficial bladder cancer. *Eur Urol* **21**: 42-44, 1992
- 6) Oosterlinck W, Heinz K, Schroder F, et al.: A prospective organization for research and treatment of cancer genitourinary group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single stage Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. *J Urol* **149**: 749-752, 1993
- 7) 七里泰正, 神波大己, 吉田修三, ほか: 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—. *泌尿紀要* **41**: 359-364, 1995
- 8) Ryoji O, Toma H, Nakazawa H, et al.: A phase II study of prophylactic intravesical chemotherapy with epirubicin in the treatment of superficial bladder cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* **30** suppl: S60-S64, 1994
- 9) Shuin T, Kubota Y, Noguchi S, et al.: A phase II study of prophylactic intravesical chemotherapy with 4'-epirubicin in recurrent superficial bladder cancer: comparison of 4'-epirubicin and Adriamycin. *Cancer Chemother Pharmacol* **35** suppl: S52-S56, 1994
- 10) Igawa M, Urakami S, Shirakawa H, et al.: Intravesical instillation of epirubicin: effect on tumor recurrence in patients with dysplastic epithelium after transurethral resection of superficial bladder tumor. *Br J Urol* **77**: 358-362, 1996
- 11) Ali-el-dein B, El-Baz M, Nabeeh MA, et al.: Intravesical epirubicin versus doxorubicin for superficial bladder tumors (stage pTa and pT1): A randomized study. *J Urol* **158**: 68-74, 1997
- 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** suppl:

S10-S14, 1992

(Received on May 18, 1998)  
(Accepted on August 31, 1998)