

表在性膀胱腫瘍に対する 4'-epi-Adriamycin 膀胱腔内 注入療法 (Randomized Study)

岡山大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 大森弘之教授)
津島 知靖・松村 陽右・尾崎雄治郎・赤木 隆文
小浜 常昭・那須 保友・大森 弘之

INTRAVESICAL CHEMOTHERAPY WITH 4'-EPI-ADRIAMYCIN IN PATIENTS WITH SUPERFICIAL BLADDER TUMORS (RANDOMIZED STUDY)

Tomoyasu Tsushima, Yosuke Matsumura, Yujiro Ozaki, Takafumi Akagi,
Tsuneki Obama, Yasutomo Nasu and Hiroyuki Ohmori
From the Department of Urology, Okayama University Medical School
(Director: Prof. H. Ohmori)

Thirty-seven cases of superficial bladder cancer were treated with 4'-epi-adriamycin (EPI) by intravesical instillation to investigate the optimal dosage and treatment schedule. Patients were randomized into either group A: 50 mg/day for 6 days (regimen A) or group B: 60 mg/day for 3 days \times 2 courses with 4 days interval (regimen B). Seventeen cases were evaluated in both groups, three cases were ineligible in group B. Patient characteristics such as age, sex, size of tumor, stage and grade were not significantly different between the two groups. Response rates were 41.2% (group A) and 70.6% (group B), while incidence of toxicity was 47.1% and 50.0% respectively. There is a trend in favor of regimen B which deserves to be more extensively verified.

Key words: 4'-epi-Adriamycin, Intravesical chemotherapy. Randomized study

緒 言

4'-epi-Adriamycin (以下 EPI と略す) はファルミタリア カルロエルバ社研究所 (イタリア, ミラノ) で開発された adriamycin (以下 ADM と略す) の誘導体であり^{1,2)}, 抗腫瘍効果は ADM とほぼ同等であり, 副作用が ADM と比較して軽度と報告されている³⁻⁵⁾.

われわれは EPI を膀胱腔内注入療法に導入する目的で検討を開始したが, 基礎的検討⁶⁾では, 本剤は注入療法に適した性質を有していた. EPI の膀胱腔内注入療法における phase I-II study⁷⁾では, 35症例に対して EPI の注入療法が施行され, 有効率 55%, 副作用の発現頻度は 26%であった. また, 従来の注入方法は 1日 1回, 3日間連続注入し 4日間休止, これを 2週連続で施行し計 6回の注入としているが, この

方法では EPI の注入濃度は 2,000 μ g/ml (EPI 60 mg/生塩水 30 ml) が最適と考えられた. 今回, EPI の副作用が軽度である点に着目して, 1,600 μ g/ml (EPI 50 mg/生塩水 30 ml, ADM 膀胱腔内注入療法^{8,9)}における至適注入濃度)での 6日間連続注入法と, 従来の間歇的注入療法 (EPI 60 mg/生塩水 30 ml) とのあいだで randomized study をおこなったので報告する.

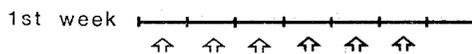
対象と方法

対象は岡山大学泌尿器科を受診した表在性膀胱腫瘍 (Ta および T1)¹⁰⁾ 患者 37例であり, 無作為に A, B 両群に振り分けた. A群には EPI 50 mg を生塩水 30 ml に溶解 (1,600 μ g/ml) し, 6日間連続注入した. B群には EPI 60 mg を生塩水 30 ml に溶解 (2,000 μ g/ml) し, 3日間連続注入し 4日間休業, そ

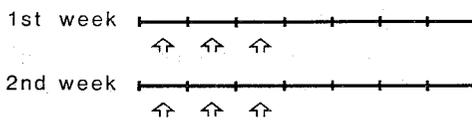
Table 1. Patient characteristics of randomized study

		Group A	Group B
Age		53-81(mean:67.5)	43-87(mean:66.1)
Sex	Male	16	18
	female	1	2
Stage	Ta	9	10
	T1	8	10
Grade	G1	5	3
	G2	10	14
	Gx	2	3
Tumor Size(<1cm)		24%	45%

A. 50mg/30ml



B. 60mg/30ml



Total 6 instillations

Maintained for 2 hours

Evaluated 2 weeks after the last instillation

Fig. 1. Treatment schedule of randomized study

の後再び3日間連続注入し、計6回の注入とした(Fig.1)。薬剤は膀胱内に2時間把持することとし、15分ごとに体位を変換した。A群には17症例が、B群には20症例が振り分けられた。両群の背景因子について検討すると、年齢はA群53~81歳(平均67.5歳)、B群43~87歳(平均66.1歳)であり、性別についてはA群 男性16例、女性1例、B群 男性18例、女性2例であった。Stage 別分類¹⁰⁾ではA群 Ta 9例、T1 8例であり、B群 Ta 10例、T1 10例であった。また、病理組織学的悪性度ではA群 G1 5例、G2 10例、GX 2例であり、B群 G1 3例、G2 14例、GX 3例であった。膀胱腫瘍の大きさについてはA群 1cm 未満4例、1~3cm 8例、3cm 以上5例であり、B群 1cm 未満9例、1~3cm 7例、3cm 以上4例であった。以上の各因子については両群に統計学的有意差は認められなかった(Table 1)。

効果判定としては注入終了後2週目に膀胱鏡検査、膀胱造影、超音波断層法、コンピューター断層撮影などを施行し、治療前の腫瘍と縮小、消失の比較をおこなった。効果判定基準は小山・斎藤班の固形がん化学療法直接効果判定基準に準じたが、注入療法終了2週後に効果判定し、残存腫瘍に対して手術が施行されるため、効果持続期間は判定の基準より除外した。すなわち、CR は腫瘍が完全に消失したもの、PR は腫瘍の50%以上の縮小が認められたもの、NC は腫瘍の縮小が50%に満たなかったものである。

結 果

腫瘍縮小効果の判定はA、B 両群とも17症例が評価可能であった。2回で注入を中止したB群の3例については腫瘍縮小効果の判定より除外した。A群ではCR 1例、PR 6例、NC 10例、PR 以上の有効率41.2%であり、B群ではCR 3例、PR 9例、NC 5例、有効率70.6%であった。U検定では10%未満の危険率でB群の効果が優れている傾向であった(Table 2)。副作用についてはA群17例、B群20例の全例が評

Table 2. Results of randomized study

Group	Dose	Response			Toxicity
		CR	PR	NC	
A	50mg (1600µg/ml)	1 (41%)	6	10	8/17 (47%)
B	60mg (2000µg/ml)	3 (71%)	9	5	10/20* (50%)

*Three patients were not evaluated in response.

価可能であった。副作用はすべて局所的あるいは膀胱刺激症状であり、全身的副作用は認められなかった。A群においては頻尿8例、排尿痛8例、血尿4例、膀胱炎4例が認められ、なんらかの副作用が認められたのは8例であり、発現頻度は47.1%であった。B群においては頻尿6例、排尿痛9例、血尿2例、膀胱炎1例の他に前立腺炎を併発し、発熱をきたした症例が2例に認められた。10例になんらかの副作用が認められ、発現頻度は50.0%であった。また、副作用のため6回の注入を施行しえなかった症例はA群3例、B群5例であり、以上の副作用発現頻度および程度については両群に有意差は認められなかった (Table 3)。なお、EPIの膀胱腔内注入療法が原因と思われる臨床検査値の悪化は認められなかった。

Table 3. Adverse reactions of randomized study

	Group A No. (%)	Group B No. (%)
Pollakisuria	8/17(47)	6/20(30)
Miction pain	8 (47)	9 (45)
Hematuria	4 (24)	2 (10)
Cystitis	4 (24)	1 (5)
Prostatitis	0 (0)	2 (10)

考 察

著者はADMの誘導体であるEPIを表在性膀胱腫瘍に対する膀胱腔内注入療法に導入する目的で検討を重ねてきた。基礎的検討⁶⁾として、まず、人膀胱癌培養細胞株T24に対するEPIの殺細胞効果をコロニー形成法にて検討した。その結果、EPIはADMと比較してやや低い殺細胞効果を有していたが、現在注入療法に用いられているmitomycin Cおよびaclacinomycin Aと比較して高い殺細胞効果を示した。ついで、ビーグル犬を用い両側尿管皮膚瘻を施行し空置した膀胱腔内にEPIを注入し血中、尿中および臓器内濃度をHPLC法にて測定した結果、EPIの膀胱壁よりの吸収量は少量と考えられた。また、正常膀胱粘膜に対する影響について検討したが、EPI 20 mg/生塩水 10 ml (2,000 µg/ml)を6時間把持した場合、膀胱粘膜および粘膜下層には変化はまったく認められなかった。以上の結果からEPIは膀胱腔内注入療法に適した性質を有していると考え、臨床的検討を開始した。

著者のおこなったphase I-II study⁷⁾では、35例に対してEPIの膀胱腔内注入療法が施行された。

EPIの濃度は50 ml/生塩水 30 ml (1,600 µg/ml)から80 mg/生塩水 30 ml (2,600 µg/ml)であり、注入方法はADM注入療法^{8,9)}、すなわち、今回検討したB群の注入方法と同じであり、1日1回、3日間連続注入し、4日間休薬、これを2週連続で施行し、計6回注入する方法である。腫瘍縮小効果の評価が可能であった33症例ではCR 4例、PR 14例、有効率55%の結果であった。濃度別の有効率は50 mg群0% (0/2)、60 mg群56% (5/9)、70 mg群55% (11/20)、80 mg群100% (2/2)であり、また、副作用の発現頻度は50 mg群0% (0/2)、60 mg群20% (2/10)、70 mg群29% (6/21)、80 mg群50% (1/2)であった。以上のphase I-II studyは少数例の検討であるため断定的なことは言えないが、従来の注入方法(3投4休)ではEPIは60 mgを生塩水30 mlに溶解する2,000 µg/mlが至適注入濃度と考えられた。また、EPIの副作用はADM注入療法と比較して軽度との印象を受けた。この結果から、EPI 50 mg/生塩水30 mlで6日間連続注入を試み、従来のEPI 60 mg/生塩水 30 mlを3投4休、2週連続で注入する方法との間でrandomized studyをおこない検討した。

今回の検討ではA群に17例、B群に20例がenterした。膀胱刺激症状のため6回の注入が施行しえなかった症例はA群の3例およびB群の5例であり、2回で注入を中止したB群の3例は腫瘍縮小効果の判定より除外したが、A群の3例(4回注入1例、5回注入2例)およびB群の2例(4回注入、5回注入各1例)は評価可能症例とした。両群の背景因子では年齢、性別、stage、病理組織学的悪性度についてはまったく有意差は認められなかった。腫瘍の大きさではB群で1 cm未満の症例が9例とA群の4例と比較して有意差はないが多数であった。しかしながら、腫瘍縮小効果の判定より除外したB群の3例は腫瘍の大きさがすべて1 cm未満であったため、評価可能17例では1 cm未満の症例は6例となり、両群に差はなくなった。腫瘍縮小効果の検討では両群とも17例が評価可能であり、A群ではCR 1例、PR 6例、NC 10例、また、B群ではCR 3例、PR 9例、NC 5例であった。U検定で10%未満の危険率でB群の効果が高い傾向であり、効果の面からはB群が優れている結果であった。

つぎに、副作用についてであるが、膀胱刺激症状がおもなものであり、その発現頻度はA群47.1%、B群50.0%であり、両群に有意差は認められなかった。また、B群の2例で急性前立腺炎を併発したが、これは

カテーテル操作などが原因と考えられる。今回の検討ではカテーテル操作を含む注入療法としての副作用として取り扱ったが EPI の直接的な副作用とは考えない。その他の症例では膀胱刺激症状の程度は軽度ないし中等度であり、副作用の程度からも両群に有意差は認められなかった。

以上のごとく、EPI の膀胱腔内注入療法においては効果および副作用の両面から、EPI 60 mg を生塩水 30 ml に溶解して、1日1回、3日間連続で4日間休止、これを2週連続で施行し計6回注入するのが優れた方法と考える。

結 語

EPI の膀胱腔内注入療法において注入濃度および注入方法について randomized study にて検討した。効果および副作用の両面から、EPI は 60 mg を生塩水 30 ml に溶解して、1日1回、3日間連続で4日間休止、これを2週連続で施行し計6回注入するのが優れた方法であると考えられた。

本論文の要旨は 第33回 日本化学療法学会総会にて報告した。

文 献

- 1) Arcamone F, Penco S and Vigevani A: Adriamycin (NSC-123127): New chemical developments and analogs. *Cancer Chem Rep Part 3* **6** : 123~129, 1975
- 2) Arcamone F, Penco S, Vigevani A, Redaelli S and Franchi G: Synthesis and antitumor properties of new glycosides of daunomycinone and adriamycinone. *J Med Chem* **18** :

703~707, 1975

- 3) Giuliani FC, Coirin AK, Rice MR and Kaplan NO: Effect of 4'-doxorubicin analogs on heterotransplantation of human tumors in congenitally athymic mice. *Cancer Treat Rep* **65**: 1063~1075, 1981
- 4) Bonfante V, Villani F and Bonadonna G: Toxic and therapeutic activity of 4'-epi-doxorubicin. *Tumori* **68**: 105~111, 1982
- 5) Ganzina F: 4'-epi-doxorubicin, a new analogue of doxorubicin: A preliminary overview of preclinical and clinical data. *Cancer Treat Rev* **10**: 1~22, 1983
- 6) 津島知靖: 膀胱腫瘍に対する 4'-epi-adriamycin の膀胱腔内注入療法に関する基礎的研究. 泌尿紀要 投稿中
- 7) 津島知靖・松村陽右・尾崎雄治郎・吉本 純・小浜常昭・赤木隆文・那須保友・大森弘之: 表在性膀胱腫瘍に対する 4'-epi-adriamycin 膀胱腔内注入療法. *癌と化学療法* **11** : 2502~2505, 1984
- 8) 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
- 9) Matsumura Y, Ozaki Y, Ohmori H and Okayama Urological Cancer Collaborative Group (OUCCG): Intravesical adriamycin chemotherapy in bladder cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* **11** (Suppl): S69~S73, 1983
- 10) 日本泌尿器科学会・日本病理学会編: 泌尿器科・病理 膀胱癌取扱い規約. 金原出版, 東京, 1980 (1985年7月18日迅速掲載受付)