

表在性膀胱腫瘍に対する Etretinate の再発防止効果

—封筒法による比較試験—

京都大学医学部泌尿器科学教室（主任：吉田 修教授）

吉田 修・宮川 美栄子

京都府立医科大学泌尿器科学教室（主任：渡邊 決教授）

渡邊 決・三品 輝男

奈良県立医科大学泌尿器科学教室（主任：岡島英五郎教授）

岡島 英五郎・平尾 佳彦

東邦大学医学部泌尿器科学教室（主任：安藤 弘教授）

松島 正 浩

広島大学医学部泌尿器科学教室（主任：仁平寛巳教授）

仁平 寛巳・中津 博

PROPHYLACTIC EFFECT OF ETRETINATE ON THE
RECURRENCE OF SUPERFICIAL BLADDER TUMORS
—RESULTS OF RANDOMIZED CONTROL STUDY

Osamu YOSHIDA and Mieko MIYAKAWA

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University**(Director: Prof. O. Yoshida)*

Hiroyuki WATANABE and Teruo MISHINA

*From the Department of Urology, Kyoto Prefectural University of Medicine**(Director: Prof. H. Watanabe)*

Eigoro OKAJIMA and Yoshihiko HIRAO

*From the Department of Urology, Nara Medical University**(Director: Prof. E. Okajima)*

Masahiro MATUSHIMA

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Toho University**(Director: Prof. K. Ando)*

Hiromi NIHIRA and Hiroshi NAKATSU

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Hiroshima University**(Director: Prof. H. Nihira)*

The recurrence preventing effect of Etretinate on 174 superficial bladder tumors was examined by a randomized study using the envelope method. After transurethral resection of the bladder tumor, the tumor-free patients were divided into two groups, one administered one 10 mg capsule of Etretinate once a day, and the other group untreated (control group). As a rule, the patients were examined for recurrence every 3 months. There were 9 drop outs (9.6%) in the Etretinate group, and 8 (10%) in the control group. Therefore, 85 subjects

in the Etretnate group and 72 patients in the control group were analyzed for statistics.

The recurrence rate during the observation period of over 2 years was 38 % in the control group and 18% in the Etretnate group, the number of relapsing cases in the latter group tending to be decreased ($P<0.1$). The cumulative recurrence inhibition rate for cases observed over one year tested by the Kaplan Meier method tended to be higher in the Etretnate group compared to the control group ($P<0.1$). Etretnate administration had a high recurrence inhibitory effect ($P<0.05$) in the cases of relapse, multiple tumors, and tumors less than 1 cm.

Side effects of Etretnate administration were seen in 21 cases (22.3%). The major symptoms were dry lips, chilitis, stomatitis, dermal desquamation, etc., and drug use was discontinued in 7 cases (7.4%). The symptoms all disappeared after drug administration was discontinued.

Key wods: Etretnate, Superficial bladder tumor

はじめに

ビタミン A は上皮細胞の分化増殖に関与し、異常増殖を抑え分化を促がすことが知られている^{1,2)}。

またビタミンAの誘導体 (retinoid と総称される) は膀胱化学発癌を抑制することが報告されている⁴⁻¹⁴⁾。したがって、膀胱腫瘍に対する retinoid の治療薬あるいは予防薬としての可能性が考えられる。

従来、ビタミンAを治療薬³⁾として用いることは、その蓄積作用とそれに伴う毒性のために限界があった。しかし、ビタミンAの抗腫瘍作用を高め、過剰症による副作用を減少させた retinoid の一つとして Etretnate が合成され、臨床的な使用が容易になった。Etretnate はビタミンAのβイオノン環をベンゼン環に、側鎖末端をカルボン酸エステルとした物質で Fig. 1 のような構造を持つ。

Etretnate を用いた膀胱腫瘍の再発防止効果に関する報告では、50 mg を 8 ヶ月投与した場合は抑制効果が認められず¹⁵⁾、50 mg から 25 mg に減量して 2 年間余り投与した場合に再発防止効果が見られる^{16,17)}とされている。

今回、174例の表在性膀胱腫瘍について、Etretnate の再発防止効果を検討した。その結果 Etretnate 10 mg/day 経口投与を 2 年以上持続した場合、2 年目以後の再発が抑制されることが示唆されたので報告する。

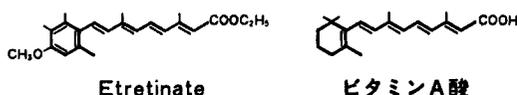


Fig. 1. 構造式

方 法

対象

京都大学、京都府立医科大学、奈良県立医科大学、東邦大学、広島大学、及びその関連病院に1980年9月から1984年9月にかけて来院した表在性膀胱腫瘍患者で、TUC/TURにより、tumor free となった患者を対象とした。

以下のものは対象より除外した。

- 1) 妊婦及び妊娠の可能性のある患者
- 2) 全身状態が特に悪い患者
- 3) 年齢25歳以下の患者
- 4) 重篤な肝・腎機能障害を有する患者
- 5) 精神的に非常に不安定な患者
- 6) 医師が不適当と判定した患者

試験方法

膀胱腫瘍治療後 tumor free となった患者を封筒法により無作為に Etretnate 投与群及び対照(無処置)群に分け経過観察を行なった。

なお、封筒法の割り付けは各施設毎に第1組から1組10例ずつを無作為に割り付けた。この際 Key Table を作成し、試験終了時に適切な投薬が行なわれていたかを確認した。

本試験の開始に先立ち、患者に対しその同意を得ることとした。

(1) 投与方法及び投与期間

投薬は各施設ごとに薬剤番号順に行ない、Etretnate 投与群では初回用量として、Etretnate 10 mg カプセルを1日1回投与(朝あるいは夜)し、副作用が発現せず治療上支障がない場合には、同用量を継続投与した。また、副作用が発現した場合には、担

当医師の判断により、同用量を継続投与するか、減量及び中止を決定した。減量する場合は1日5mg又は10mg隔日投与とした。対照群は無処置とした。

観察期間は2年間とするが、少なくとも3カ月以上観察した症例については、その再発の有無を調査し、その結果を試験終了後集計解析することとした。また、試験途中で投与を中止した症例については原則として再投与はしないこととした。

(2) 試験期間中の再発例

試験期間中に再発した症例についてはTURを行ない薬剤の投与及び観察は継続した。TUR以外の手術が必要であると判断された場合は試験を中止した。

(3) 併用療法

観察期間中に免疫賦活剤、抗悪性腫瘍剤、放射線療法などの治療は行なわれないこととした。

観察期間中に上記の併用療法による治療、又は腫瘍再発時に注入療法、放射線療法などにより処置を行なった場合は経過表に記録し、その時点までの経過を解析の対象とすることとした。

評価方法

(1) 背景調査

試験開始前に調査表に従い患者の背景について調査した。調査項目としては、年齢、性別、初発（症状発現）年月日、また、再発例に関しては、過去の再発経過、治療法、組織診、臨床診断などについて調査した。

また、試験開始時には、内視鏡検査（発生部位、形、数、大きさ）、生検、尿細胞診、IVP、臨床検査などを必要に応じて実施し、その治療法と術後病理所見についても記録した。

(2) 試験期間中の調査

試験開始後の経過観察については、原則として3カ月ごとに内視鏡検査を実施し再発の有無を調査した。また、症状特に副作用について受診日毎に調査した。内視鏡検査により再発を確認した場合は、再発部位、形、数、大きさを記録し、生検、尿細胞診、IVP、治療法についても記録した。

また、臨床検査については必要に応じて実施した。

(3) 解析方法

本試験成績の解析は、各症例の再発回数を主な指標として、その背景因子及び投与期間別に層別解析した。

1) 観察期間別の再発回数の推移

(a) 全症例についてその観察期間を1年以下（0～12カ月）、1～2年（13～24カ月）、2年以上（25～48カ月）に分け、各期間別に各症例における再発回数を

指標に層別し検定を行なった。

(b) 2年以上の観察症例において上記と同様に解析した。

2) Kaplan Meier 法による再発抑制効果の検討

(a) Tumor free 後、試験開始時から第1回目再発までの再発抑制率（1回目再発の抑制率）、及び1症例において再発を繰り返した場合、その症例内における tumor free 後（処置時）から再発までの期間を累積したときの全症例での再発抑制率（累積再発抑制率）

(b) 1年以上の観察例における第1回目再発抑制率及びこれらの症例における累積再発抑制率

Table 1. 投与群別背景

	Etretinate投与群	対照群
患者数	85(100)	72(100)
男(%)	70(82)	49(68)
女(%)	15(18)	23(32)
平均年齢(歳)	62±13	66±11
年齢分布		
～49	15(18)	4(6)
50～69	39(46)	34(47)
70～	30(35)	30(42)
不明	1	4
初発例	30(35)	30(42)
再発例	27(31)	20(28)
不明	28(33)	22(30)
増殖様式		
乳頭状有茎性	70(82)	56(78)
乳頭状広基性	9	9
非乳頭状有茎性	1	3
非乳頭状広基性	1	4
不明	4	0
腫瘍の数		
単発	46(54)	44(61)
多発	33(39)	24(33)
不明	6	4
腫瘍の大きさ		
1cm>	42(49)	39(54)
1cm≤	34(40)	27(38)
不明	9	6
悪性度		
grade 1	28	28
grade 2	7	9
grade 3	4	9
不明	46	0
深達度		
Tis	1	0
Ta	27(32)	24(33)
T1	33(39)	29(40)
T2	8	6
不明	16	13
観察期間(年)		
≤1	33(39)	11(15)
1～2	18(21)	35(49)
2≤	34(40)	26(36)
平均観察期間(月)	19.0±11.6	22.0±9.7

(c) 1年以上観察例における1年目以降の累積再発抑制率を、各々 Kaplan Meier の方法により算出し、一般化 Wilcoxon 法及び Logrank test により検定した。

結 果

解析対象例の投与群別背景

本試験の対象となった症例は174例であり、このうち Etretnate 群94例中9例(9.6%)、対照群80例中8例(10%)が規約違反により除外例とされた。その結果、解析対象としたのは Etretnate 投与群85例、対象群72例である。

解析対象例の投与群別背景は Table 1 に示すごとくである。Etretnate 投与群、対照群の平均年齢は、各々62±13歳、66±11歳である。

初発症例は、各々35%、42%、再発症例は各々31%、28%である。腫瘍の増殖様式で見ると、乳頭状、有茎性が各群82%、78%で大部分を占める。腫瘍数、大きさ、悪性度、深達度 T_a、T₁ などの分布も両群間に差を認めない。

Etretnate 投与期間又は観察期間は1年以上のもの113例、2年以上は60例である。

背景因子別解析において、Etretnate 群で男性の割合が高い。観察期間1年以内の症例は Etretnate 群に多く、1~2年のものは逆に対照群が多くなった。これは Etretnate 投与群では、口唇、口内炎などの副作用により投薬を1年以内に中止した例や、1年以内の再発に対する他の治療への変更例などによ

り、1年以上観察症例が少なくなった可能性が考えられる。

観察期間別再発回数

観察期間を1年以下(3~12ヵ月)、2年目(13~24ヵ月)、2年以上(25~48ヵ月)に分け、その期間内の再発回数を検討した。

Etretnate 投与群では投与期間に比例して再発症例の減少が認められ、全く再発の見られない症例数の割合が1年目では56% (48/85)、2年目76% (40/52)、2年以上では82% (28/34)と増加した。一方、対照群では変化は見られず、1年目で57% (41/72)、2年目で69% (42/61)、2年目以上で62% (16/26)であった。両群間の比較では2年以上観察において対照群に比し Etretnate 投与群に再発症例数の減少傾向(P<0.1)が認められた(Fig. 2)。

上記各観察期間における一回再発例の割合は対照群が、26、25、31%とほとんど変化しないのに対し Etretnate 投与群では31、15、15%となり、2年目以後で減少が見られた(Fig. 2)。

上記各期間別再発回数を、性別、年齢別、初発・再発例別(Table 2)、腫瘍の増殖様式別、腫瘍数別(Table 3)、腫瘍の大きさ別(Table 4)、悪性度別、深達度別で分析した。

再発例、多発症例、1cm以下の大きさの腫瘍において2年目以後で、Etretnate 群が対象群に比し再発が少ない傾向が見られたが、その他には両群間の差はなかった。

各症例の観察期間は3~48ヵ月にわたり、Table 1

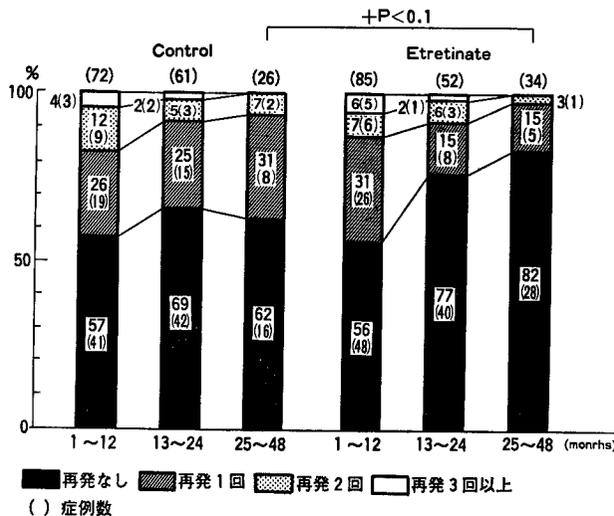


Fig. 2. 観察期間別再発回数の推移 (全例)

Table 2. 観察期間別再発回数の推移（初発例と再発例）

観察期間 (months)	再発回数	対 照 群	Etretnate 群	検 定	
初発例	1~12	0	50% (15)	53% (16)	N. S.
		1	27% (8)	33% (10)	
		2	7% (2)	10% (3)	
		3<	17% (5)	3% (1)	
	13~24	0	53% (16)	60% (18)	N. S.
		1	33% (10)	37% (11)	
		2	13% (4)	3% (1)	
		3<	(0)	(0)	
	25~	0	83% (20)	78% (14)	N. S.
1		8% (2)	11% (2)		
2		8% (2)	11% (2)		
3<		(0)	(0)		
再発例	1~12	0	40% (8)	33% (9)	N. S.
		1	35% (7)	41% (11)	
		2	10% (2)	15% (4)	
		3<	15% (3)	11% (3)	
	13~24	0	47% (9)	64% (9)	N. S.
		1	37% (7)	29% (4)	
		2	11% (2)	7% (1)	
		3<	5% (1)	(0)	
	25~	0	55% (6)	67% (8)	N. S.
		1	36% (4)	25% (3)	
		2	9% (1)	8% (1)	
		3<	(0)	(0)	

Table 3. 観察期間別再発回数の推移（腫瘍数別）

観察期間 (months)	再発回数	対 照 群	Etretnate 群	検 定	
単 発	1~12	0	59% (26)	65% (30)	N. S.
		1	27% (12)	27% (12)	
		2	14% (6)	7% (3)	
		3<	(0)	2% (1)	
	13~24	0	69% (24)	75% (21)	N. S.
		1	26% (9)	14% (4)	
		2	6% (2)	7% (2)	
		3<	(0)	4% (1)	
	25~	0	60% (9)	74% (14)	N. S.
1		27% (4)	21% (4)		
2		13% (2)	5% (1)		
3<		(0)	(0)		
多 発	1~12	0	54% (13)	48% (16)	N. S.
		1	23% (5)	33% (11)	
		2	12% (3)	9% (3)	
		3<	12% (3)	9% (3)	
	13~24	0	67% (16)	81% (17)	N. S.
		1	25% (5)	19% (4)	
		2	4% (1)	(0)	
		3<	4% (1)	(0)	
	25~	0	56% (5)	100% (14)	**P<0.01
		1	44% (4)	(0)	
		2	(0)	(0)	
		3<	(0)	(0)	

Table 4. 観察期間別再発回数の推移 (腫瘍の大きさ別)

観察期間 (months)	再発回数	対 照 群	Etretinate 群	検 定
1 cm >	0	59% (23)	52% (22)	N. S.
	1	26% (10)	38% (16)	
	2	8% (3)	7% (3)	
	3<	8% (3)	2% (1)	
13~24	0	67% (22)	76% (19)	N. S.
	1	24% (8)	20% (5)	
	2	6% (2)	4% (1)	
	3<	3% (1)	0% (0)	
25~	0	56% (9)	72% (13)	N. S.
	1	38% (6)	22% (4)	
	2	6% (1)	6% (1)	
	3<	0% (0)	0% (0)	
1 cm ≤	0	55% (15)	56% (19)	N. S.
	1	27% (7)	29% (10)	
	2	18% (5)	9% (3)	
	3<	0% (0)	6% (2)	
13~24	0	70% (16)	70% (15)	N. S.
	1	26% (6)	15% (3)	
	2	4% (1)	10% (2)	
	3<	0% (0)	5% (1)	
25~	0	70% (7)	90% (9)	N. S.
	1	20% (2)	10% (1)	
	2	10% (1)	0% (0)	
	3<	0% (0)	0% (0)	

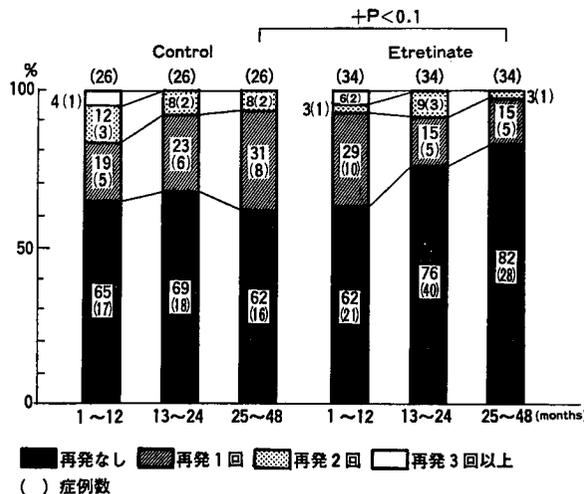


Fig. 3. 観察期間別再発回数の推移 (2年以上経過例)

に示したように、観察期間別頻度の1年以内、1~2年で Etretinate 投与群と対象群では差が見られる。そこで、2年以上の観察症例のみについて同様の解析を行なった (Fig. 3)。Etretinate 2年以上投与群34例の1年目、2年目、2年以上における再発回数の推移は、再発の見られない症例数の割合が1年目で62% (21例)、1回再発29% (10例)、2回以上が9% (3

例)、2年目では再発なしが76% (26例)、1回再発15% (5例)、2回以上が9% (3例)であった。2年以後では再発なしが82% (28例)、1回以上の再発が18% (6例)で、再発回数は明らかな減少を示した。対照群では、各観察期間で差が見られなかった。両群間の比較では全症例の場合の解析結果と同様、2年以上観察時点で、対照群に比し Etretinate 投与群に

再発症例数の減少傾向が (P<0.1) 認められた。

以上のように手術後の膀胱腫瘍再発防止効果は、Etreinate 投与後1年未満には認められなかったが、2年以上後の再発率、再発回数が減少傾向を示し、再発抑制効果のあることが示唆された。

再発抑制効果 (Kaplan Meier 法による)

1) 観察開始時より第1回目再発までの再発抑制率

全症例で第1回目再発の再発抑制率は、Etreinate 投与群で12カ月目54%、24カ月目47%、最終時41%であり、対照群では12カ月目57%、24カ月目41%、最終時34.9%と Etreinate 投与群でわずかに高かったが、顕著な差は認められなかった。

また、各症例内における再発回数を累積した場合の各群の累積再発件数は、Etreinate 投与群150件、対照群140件で、それらにおける再発抑制率は、Etreinate 投与群で12カ月目45%、24カ月目38%、最終時35%、対照群で12カ月目47%、24カ月目33%、最終時24%であり、Etreinate 投与群の最終時点で対照群に比し、高い再発抑制率が見られた。

2) 1年以上観察症例における第1回目再発までの再発抑制率

Etreinate 投与群85例、対照群72例のうち、観察期間1年以上の症例は、Etreinate 投与群52例、対

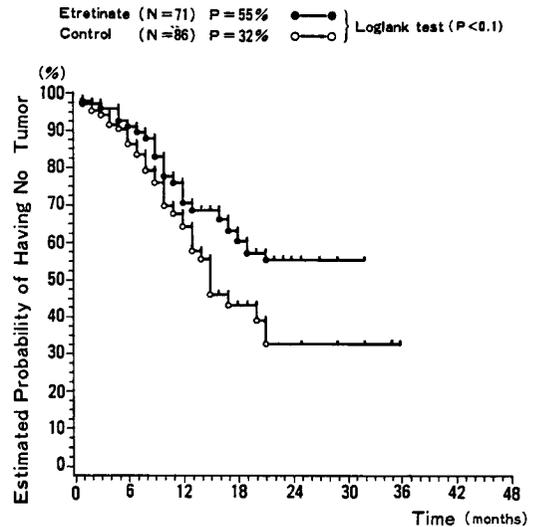


Fig. 4. Kaplan Meier 法による再発抑制率 (1年以上以降、累積)

Table 5. Kaplan Meier 生存率算出法による各層別再発抑制率

			N	観察1年以上以降 累積再発		
				12カ月	24カ月	最終
全	例	control	86	50%	32%	32%
		Etreinate	71	61%	55%	55%
性	男	control	60	51%	28%	28%
		Etreinate	58	56%	52%	52%
別	女	control	26	51%	41%	41%
		Etreinate	13	89%	71%	71%
年	65歳未満	control	41	46%	41%	41%
		Etreinate	33	67%	57%	57%
齢	65歳以上	control	45	55%	30%	30%
		Etreinate	38	56%	56%	56%
初	発	control	52	59%	43%	43%
		Etreinate	48	70%	64%	64%
再	発	control	34	27%	20%	20%
		Etreinate	23	45%	39%	39%
腫瘍	単	control	49	49%	35%	35%
		Etreinate	42	53%	49%	49%
個	多	control	35	49%	27%	27%
		Etreinate	28	73%	73%	73%
腫瘍	1 cm 未満	control	48	45%	29%	29%
		Etreinate	34	59%	47%	47%
大	1 cm 以上	control	38	61%	44%	44%
		Etreinate	36	64%	64%	64%

照群61例でそれらにおける再発抑制率は、Etre-tinate 投与群で12カ月目65%，24カ月目58%，最終時50%，対照群で12カ月目62%，24カ月目45%，最終時38%であった。

1年以上観察例の各症例における再発回数を累積した場合、各投与群の累積再発件数は、Etre-tinate 投与群97件、対照群123件で、それらにおける再発抑制率は、Etre-tinate 投与群で12カ月目53%，24カ月目45%，最終時40%，対照群で12カ月目49%，24カ月目33%，最終時24%であった。

以上のように、1年以上投与したグループにおいても投与1年以内では再発の抑制は見られず、1年以後で再発を抑制する傾向がうかがわれた。

3) 1年以上観察例における1年目以降の累積再発抑制率

観察期間別の再発数において、Etre-tinate を長期間投与するに従い再発数の減少が見られることから、観察開始1年目以降の再発について累積再発抑制率を検討した。観察期間1年以上の症例の1年目以降の累積再発件数は、Etre-tinate 投与群71件、対照群86件である。その累積再発抑制率は、Etre-tinate 投与群で12カ月目61%，24カ月目55%，最終時55%，対照群で12カ月目50%，24カ月目32%，最終時32%であり、Etre-tinate 投与群で再発抑制率が高い傾向 ($P<0.1$) が認められた (Fig. 4)。

また、再発例多発症例及び腫瘍の大きさ1 cm 以下の症例において、対照群に比し Etre-tinate 投与群の再発抑制率が有意に ($P<0.05$) 高いことが認められた (Table 5)。

以上、Kaplan Meier 法の生存率を求める解析方法に準じて Etre-tinate 投与群の再発抑制率について検討した結果、投与期間別再発回数の推移と同様に、1年以上 Etre-tinate を投与することにより、対照群に比し再発抑制率が高くなる傾向が認められた (Fig. 4)。

安全性 (副作用)

Etre-tinate 投与群において、21例に何らかの副作用が認められた。主な症状は唇の乾燥、口唇炎、皮膚落屑などのビタミンA過剰様症状であった。これら症状のため投与を中止したのは7例で、投与を中止することによりそれら症状は消失した。その他の症例では、同用量又は減量及び隔日投与することにより投与継続が可能であった。また、臨床検査上、特に本剤に起因すると考えられる異常値は認められなかった。

考 察

今回の randomized control study の結果から見ると Etre-tinate 投与による再発抑制効果は、投与期間と相関する傾向にある。対照群の再発率が、1年目、2年目、2年以上で各々43%，34%，37%と変化しないのに対して有意差は得られなかったが、Etre-tinate 投与群では、44%，24%，18%と長期投与ほど再発率の低下を示している。1回目再発の割合も同様で、対照群が26，25，30%であるのに対し、Etre-tinate 投与群では31，15，15%と2年以後に再発率の減少が見られる。

これまでに報告された膀胱癌に対する retinoid の臨床的な検討の結果を見ると^{16,18)}、再発抑制に対して有効であることが示されているものは^{16,17)}、いずれも2年間のプロトコールによるものである。それに対して有効性を確認できなかった報告では^{15,18)}、投与期間がいずれも6カ月、8カ月と短期間である。Peder-son¹⁵⁾も長期投与の必要性をのべているように、膀胱癌の再発抑制効果は retinoid の長期投与によって期待できるであろうということが、これまでの報告結果と今回のわれわれの結果から示されたと思われる。

しかし、長期投与を可能にするか否かは、薬剤の副作用に大きく左右される。Prout ら¹⁸⁾が用いた retinoid は Etre-tinate とは異なり、副作用の強い 13-cis retinoic acid であり、そのために長期投与が不可能であった。この点が有効性が認められなかった要因の一つになっているのであろう。副作用が少ない点で Etre-tinate が優れていることは他の報告¹⁵⁻¹⁷⁾でも示されている。

今回の検討の特徴の一つは、Etre-tinate の1日投与量が、これまでの報告では25 mg 以上であるのに比べ、われわれの投与量は10 mg にすぎないことである。

Etre-tinate を用いて、BBN による膀胱腫瘍発生を抑制した報告では、50 ppm よりも100 ppm のほうが抑制効果が強い。すなわち Etre-tinate は dose dependent の薬剤であろうとされている¹¹⁾。臨床的には Studer¹⁷⁾の結果と、われわれの結果を比較すると、再発率で見ると、1年目は Studer が35%であるのに対し今回の結果は44%，2年目は29%に対し23%で、ほとんど同じ再発率であり、1回量が25 mg と10 mg の差では、再発率に影響は出ないような印象を持つ。1回投与量よりむしろ長期投与可能であることが再発抑制効果を示す薬剤であり、日本人の場合には10 mg/day で十分といえそうである。これ以上

の成績を得るためには、少なくとも 25 mg 以上が必要であると思われるが、動物実験結果に見るような dose dependency が人にも認められるか否か不明である。50 mg 投与でその 90% が副作用のため 25 mg に減量せざるをえなかったという Studer¹⁷⁾ の報告にも示されるように、量の増加が副作用増加につながり長期投与を不可能にし、結果的には効果が得られないことになることは Prout¹⁸⁾ や Pederson¹⁵⁾ も指摘するとおりであろう。

表在性膀胱腫瘍の再発における risk factor として一般に、悪性度、深達度、多発性、腫瘍の大きさ、周囲粘膜の状態、細胞診などが取りあげられている¹⁾。今回検討した項目の中で retinoid による再発抑制効果が明らかに認められたものはなかったが、抑制傾向は再発例や多発例、腫瘍が 1 cm 以下のもので認められ、いずれも 1～2 年以上投与群であった。

Alfthan¹⁶⁾ は、Etretinate で 73% という成績を出し、再発予防を目的とした抗癌剤の膀胱内注入療法の再発抑制効果が 50～90% であるのと比べ、Etretinate 長期 (2 年) 投与で注入と同じ抑制効果が、期待できると評価している。われわれの結果でも 2 年以上経過した時点での再発抑制率における対照群との差は、Etretinate 群 82%、対照群 62% と明らかである (Fig. 3)。症例数は各々 34、26 例で Alfthan 同様少数例での結果ではあるが、Etretinate の長期投与は表在性膀胱腫瘍の再発防止に有用なものと思われる。副作用が少なく増量可能な retinoid 系の薬剤が待たれるところである。

文 献

- Zingg EJ, Wallace DMA: The treatment of superficial bladder tumours. *Clinical Practice in Urology; Bladder Cancer*. Zingg EJ and Wallace DMA, pp 161～187, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo, 1985
- Hennekens CH: Vitamin A analogues in cancer chemoprevention. *Important Advances in Oncology 1986*. DeVita Jr VT, Hellman S and Rosenberg SA, pp. 23～35, JB Lippincott Co, Philadelphia, 1986
- Evard JP and Bollag W: Konservative Behandlung der rezidivierenden Harnblasenpapillomatose mit Vitamin-A-Saure. *Schweiz Med Wschr* **102**: 1880～1883, 1972
- Cohen SM, Wittenberg JF and Bryan GT: Effect of avitaminosis A and hypervitaminosis A on urinary bladder carcinogenicity of N-[4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl] formamide. *Cancer Res* **36**: 2334～2339, 1976
- Sporn MB, Squire RA, Brown CC, Smith JM, Wenk ML and Springer S: 13-cis retinoic acid: Inhibition of bladder carcinogenesis in the rat. *Science* **195**: 487～489, 1977
- Grubbs CJ, Moon RC, Squire RA, Farrow GM, Stinson SF, Goodman DG, Brown CC and Sporn MB: 13-cis-retinoic acid: Inhibition of bladder carcinogenesis induced in rats by N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine. *Science* **198**: 743～744, 1977
- Squire RA, Sporn MB, Brown CC, Smith JM, Wenk ML and Springer S: Histopathological evaluation of the inhibition of rat bladder carcinogenesis by 13-cis-retinoic acid. *Cancer Res* **37**: 2930～2936, 1977
- Becci PJ, Thompson HJ, Grubbs CJ, Squire RA, Brown CC, Sporn MB and Moon RC: Inhibitory effect of 13-cis-retinoic acid on urinary bladder carcinogenesis induced in C57BL/6 mice by N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine. *Cancer Res* **38**: 4463～4466, 1978
- Dawson WD, Miller WW and Liles WB: Retinyl acetate prophylaxis in cancer of the urinary bladder. *Invest Urol* **16**: 376～377, 1979
- Becci PJ, Thompson HJ, Grubbs CJ, Brown CC and Moon RC: Effect of delay in administration of 13-cis retinoic acid on the inhibition of urinary bladder carcinogenesis in the rat. *Cancer Res* **39**: 3141～3144, 1979
- Murasaki G, Miyata Y, Babaya K, Arai M, Fukushima S and Ito N: Inhibitory effect of an aromatic retinoic acid analog on urinary bladder carcinogenesis in rats treated with N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine. *Gann* **71**: 333～340, 1980
- Thompson HJ, Becci PJ, Grubbs CJ, Shealy YF, Stanek EJ, Brown CC, Sporn MB and Moon RC: Inhibition of urinary bladder cancer by N-(ethyl)-all-transretinamide and

- N-(2-hydroxyethyl)-all-transretinamide in rats and mice. *Cancer Res* 41 : 933~936, 1981
- 13) Croft WA, Croft MA, Paulus KP, Williams JH, Wang CY and Lower Jr GM: Synthetic retinamides : effect on urinary bladder carcinogenesis by FANFT in Fischer rat. *Carcinogenesis* 2: 515~517, 1981
- 14) Moon RC, McCormick DL, Becci PJ, Shealy YF, Frickel F, Paust J and Sporn MB : Influence of 15 retinoic acid amides on urinary bladder carcinogenesis in the mouse. *Carcinogenesis* 3: 1469~1472, 1982
- 15) Pedersen H, Wolf H, Jensen SK, Lund F, Hansen E, Olsen PR and Sørensen BL : Administration of a retinoid as prophylaxis of recurrent non-invasive bladder tumors. *Scand J Urol Nephrol* 18: 121~123, 1984
- 16) Alfthan O, Tarkkanen J, Grohn P, Heinonen E, Pyrhonen S and Saila K: Tigason® (Etretinate) in prevention of recurrence of superficial bladder tumors. A double-blind clinical trial. *Eur Urol* 9: 6~9, 1983
- 17) Studer UE, Biedermann C, Chollet D, Karrer P, Kraft R, Toggenburg H and Vonbank F: Prevention of recurrent superficial bladder tumors by oral etretinate : preliminary results of a randomized, double blind multicenter trial in Switzerland. *J Urol* 131: 47~49, 1984
- 18) Prout Jr GR : Chemoprevention of bladder carcinoma with 13-cis-retinoic acid. *New Concepts of Bladder Cancer, Etiology/Biology, Diagnosis and Management*. Prout GR and Tazaki H, pp 209~216, Medical Res Center Co, LTD, 1983

(1986年4月30日迅速掲載受付)