

膀胱癌再発防止法としての thio-TEPA と urokinase の併用膀胱内注入療法

金沢大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 黒田恭一教授)

久住 治 男・打林 忠 雄
内藤 克 輔・三崎 俊 光
宮崎 公 臣・黒田 恭 一

THE PROPHYLACTIC USE OF THIO-TEPA AND UROKINASE IN TRANSITIONAL CELL CARCINOMA OF THE BLADDER

Haruo HISAZUMI, Tadao UCHIBAYASHI, Katsusuke NAITO,
Toshimitsu MISAKI, Kimiomi MIYAZAKI and Kyoichi KURODA

*From the Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa
(Director: Prof. K. Kuroda, M. D.)*

The prevention of recurrences of bladder cancer was attempted in 80 patients (33 patients of our department and 47 patients of affiliated hospitals in the Hokuriku area) by means of the combined intravesical instillation of thio-TEPA and urokinase and in 28 patients of our department by the instillation of thio-TEPA alone.

The recurrence rates of both therapies for the postoperative 36 months were 7.3 and 32.6 per cent in patients in our department, respectively, indicating a significant drop in the recurrence rate in the group subjected to the combined therapy. The recurrence rate of the group of 80 patients was 18.5 per cent.

Leucopenia was found in 17 of 80 patients receiving the combined instillation therapy. However, this was not attributable to the use of urokinase.

To clarify the mechanism involved in the action of urokinase in combined therapy, further physio-pathological and biochemical studies as well as long-term clinical follow-up studies are needed.

緒 言

膀胱腫瘍の治療において、膀胱部分切除術や経尿道的手術などの、いわゆる膀胱保存手術に付随した再発防止対策はきわめて大きな比重を占めるものである。膀胱の貯留臓器としての特殊性を利用した制癌剤膀胱内注入療法は、外国においても多くの研究者により試みられ¹⁻⁷⁾、みるべき成果があげられている。本邦においては thio-TEPA (N-N'-N''-triethylene thio-phosphoramidate), Mitomycin C が主としてこの膀胱内注入療法に用いられ⁸⁻¹⁷⁾、最近ではさらに新しい制癌剤も応用される気運にある。当教室においては1973年白井¹⁷⁾が膀胱腫瘍術後再発防止法として thio-TEPA を用い、非注入群に比して注入群では再発率

の低下傾向のあったことを報告した。これまでに膀胱内注入療法による再発防止の報告は多数認められるが、それらの成績はさらに向上される余地のあることを示すものである。

urokinase (以下 UK と略) や plasmin などの投与により発生する線溶亢進は、制癌剤の効果を増強し^{18,19)}、一部では制癌剤との併用投与が実用化されている。当教室において正常膀胱や膀胱癌組織における局所線溶を中心とし、膀胱癌患者の血液中線溶系についても研究を重ねてきた²⁰⁻²⁶⁾。とくに癌組織内においては fibrinolysis inhibitors, なかでも UK inhibitors が fibrinolysis activators よりも優位にあり、組織内線溶活性は強く抑制された状態にあって、動物実験的にも、ラット実験膀胱癌の発生過程とともにかかる

状態の発生が証明された。このような低線溶状態は癌組織内やその周囲に認められる fibrin 沈着に有利に作用し、O'Meara²⁷⁾はこの fibrin 沈着は癌の発育、浸潤に有利であるとの解釈を下している。

すでに著者らは予報として²⁸⁾、1968年6月より1973年8月にわたる約5年間の当科および関連病院膀胱癌患者について、thio-TEPA 単独膀胱内注入群 (28例)、thio-TEPA, UK 併用膀胱内注入群 (48例) の再発率を検討し、術後18カ月の再発率はそれぞれ32.6%, 7.9%であり、推計学的に併用療法群に再発率の有意の低下のあったことを報告した。

今回はその後引き続き施行した併用療法の再発防止効果を検討し、あわせて当教室関連病院に依頼した併用療法の成績について報告する。

対象症例

この研究の対象となった症例は、1968年6月より1974年7月までに、金沢大学医学部泌尿器科および当教室関連病院 (農協滑川病院、富山県立中央病院、富山市民病院、高岡市民病院、鳴和総合病院、国立金沢病院、石川県立中央病院、浅ノ川病院、市立小松総合病院、福井県立病院、福井赤十字病院) を受診し、膀胱腫瘍と診断された患者のうち、膀胱部分切除術、経尿道的手術 (電気切除術および凝固術)、膀胱高位切開兼腫瘍切除術を受けたもの、さらに少数例であるが、膀胱腫瘍治療の目的で thio-TEPA と UK の膀胱内併用注入療法をおこない、腫瘍の完全消失をみたものである。これらの症例はいずれも膀胱移行上皮癌であった。

thio-TEPA 単独膀胱内注入群は当科受診の28例で、男24例、女4例、平均年齢男61.4歳、女52.3歳である。

thio-TEPA, UK 併用膀胱内注入群は、当科受診のもの33例、男26例、女7例、平均年齢男60.9歳、女69.4歳、さらに関連病院提供の併用注入群47例、男37例、女10例、平均年齢男60.5歳、女62.6歳である。

いずれも無作為に症例を選び、以下に述べる膀胱内注入療法が施行された。

膀胱内薬剤注入法

すでに述べたごとく³⁰⁾、対象群に 応じて、thio-TEPA 40 mg 単独、もしくは UK 5,000 Ploug units (株式会社 ミドリ十字、大阪) を加えて生理食塩水 20 ml に溶解し、上述の各外科的療法により tumor free となった術後7~10日目より、週1回膀胱内にネラトンカテーテルを通じて注入した。注入後は排尿をがまんさせ、2時間後に排尿を許可した。この療法

は週1回を6~8回おこない、以後1カ月に1回を2年間持続するのを目標とした。再発の有無は3カ月に1回膀胱鏡検査、尿細胞診などにより follow up した。高度の膀胱炎や末梢白血球減少をきたした症例では、感染の消失、白血球数が3,000以上に回復するまで注入療法を一時中止した。

成 績

各注入療法群の症例の詳細は Table 1~3 に示したごとくである。各群における再発は、thio-TEPA 単独注入群の1例、thio-TEPA, UK 併用注入群 (関連病院) の1例を除き、他はすべて術後12カ月以内に認められている。

性別と再発の関係は Table 4 に示すごとく、いずれの群でも男に再発例が多く認められる。すなわち thio-TEPA 単独注入群で29.2%、thio-TEPA, UK

Table 1. thio-TEPA 単独膀胱内注入群 (金沢大学)

症例番号	年齢	性別	治療術式	単・多発	浸潤度	悪性度	再発	観察期間
1	60	男	部分切除	多	A	I	-	2カ月
2	66	男	経尿道的手術	単	A	I	+	6カ月
3	51	男	部分切除	単	A	I	-	4カ月
4	71	男	部分切除	単	B ₂	III	+	18カ月
5	77	男	部分切除	単	A	I	-	28カ月
6	70	男	部分切除	多	A	I	+	4カ月
7	62	男	部分切除	単	A	II	+	12カ月
8	72	男	経尿道的手術	多	O	I	+	6カ月
9	73	男	部分切除	多	A	IV	-	3カ月
10	27	男	経尿道的手術	多	A	I	-	32カ月
11	75	男	部分切除	単	A	I	-	34カ月
12	34	男	部分切除	単	A	I	-	18カ月
13	61	男	部分切除	単	O	I	-	14カ月
14	68	男	部分切除	多	O	I	-	6カ月
15	61	男	部分切除	多	O	I	+	12カ月
16	67	男	部分切除	多	A	I	+	9カ月
17	36	男	経尿道的手術	単	A	I	-	30カ月
18	66	男	経尿道的手術	多	B ₁	III	-	11カ月
19	57	男	経尿道的手術	単	B ₁	I	-	16カ月
20	76	男	部分切除	単	A	I	-	30カ月
21	79	男	部分切除	単	A	I	-	30カ月
22	44	男	経尿道的手術	単	O	I	-	30カ月
23	50	男	経尿道的手術	単	A	I	-	14カ月
24	70	男	部分切除	単	O	I	-	15カ月
25	55	女	部分切除	多	O	II	-	24カ月
26	46	女	部分切除	単	O	I	-	19カ月
27	42	女	経尿道的手術	単	A	I	-	2カ月
28	66	女	部分切除	単	A	I	-	14カ月

併用注入群(金大)で7.7%, 同群(関連病院)で21.6%であり, 女は最後の関連病院の群で1例, 10%であった。しかし全体として男女間に有意の差は推計学的に認められなかった。

腫瘍の性状と再発の関係をみると, Table 5 に示すごとく, 多発腫瘍症例において再発率の高いことが認

Table 2. thio-TEPA, UK 併用膀胱内注入群 (金沢大学)

症例番号	年齢	性別	治療術式	単・多発	浸潤度	悪性度	再発	観察期間
1	66	男	部分切除	単	A	I	+	4カ月
2	74	男	経尿道的手術	単	O	I	-	15カ月
3	66	男	部分切除	単	O	I	-	25カ月
4	75	男	部分切除	単	A	I	-	27カ月
5	47	男	高位切開腫瘍切除	多	A	I	-	21カ月
6	66	男	部分切除	単	A	II	-	29カ月
7	44	男	経尿道的手術	単	O	I	-	17カ月
8	60	男	部分切除	多	A	I	-	24カ月
9	54	男	経尿道的手術	多	A	I	+	9カ月
10	58	男	部分切除	単	A	I	-	23カ月
11	50	男	部分切除	単	A	I	-	26カ月
12	60	男	部分切除	多	A	I	-	13カ月
13	16	男	経尿道的手術	単	A	I	-	2カ月
14	70	男	部分切除と thio-TEPA, UK 注入	多	(A)	(I)	-	15カ月
15	56	男	部分切除	単	A	I	-	20カ月
16	44	男	経尿道的手術	単	A	I	-	18カ月
17	74	男	高位切開腫瘍切除	単	A	I	-	16カ月
18	58	男	高位切開腫瘍切除	多	A	I	-	20カ月
19	63	男	経尿道的手術と thio-TEPA, UK 注入	多	(A)	(I)	-	18カ月
20	75	男	高位切開腫瘍切除	単	A	I	-	6カ月
21	65	男	部分切除	多	O	I	-	6カ月
22	67	男	経尿道的手術	単	A	I	-	12カ月
23	68	男	経尿道的手術	単	A	I	-	2カ月
24	64	男	経尿道的手術と thio-TEPA, UK 注入	単	(O)	(I)	-	17カ月
25	72	男	高位切開腫瘍切除	多	A	I	-	9カ月
26	71	男	部分切除	多	O	I	-	11カ月
27	79	女	経尿道的手術	単	A	II	-	10カ月
28	70	女	部分切除	多	B ₁	II	-	35カ月
29	55	女	経尿道的手術と thio-TEPA, UK 注入	多	(A)	(I)	-	18カ月
30	69	女	部分切除	単	A	III	-	7カ月
31	78	女	部分切除と thio-TEPA, UK 注入	多	(B ₁)	(I)	-	6カ月
32	61	女	部分切除	多	O	I	-	6カ月
33	74	女	経尿道的手術	単	O	I	-	10カ月

() は手術標本による組織診断

Table 3. thio-TEPA, UK 併用膀胱内注入群 (関連病院)

症例番号	年齢	性別	治療術式	単・多発	浸潤度	悪性度	再発	観察期間
1	67	男	経尿道的手術	多	O	I	+	8カ月
2	45	男	経尿道的手術	多	O	I	+	6カ月
3	75	男	経尿道的手術	単	A	I	-	15カ月
4	56	男	部分切除	単	B ₁	IV	+	10カ月
5	30	男	経尿道的手術	単	A	I	+	7カ月
6	67	男	高位切開腫瘍切除	単	B ₁	III	-	7カ月
7	44	男	部分切除	単	A	I	-	4カ月
8	47	男	経尿道的手術	多	B ₁	II	+	5カ月
9	48	男	経尿道的手術	単	A	I	-	28カ月
10	64	男	部分切除	単	B ₂	II	-	21カ月
11	59	男	経尿道的手術	多	A	II	+	13カ月
12	60	男	部分切除	単	B ₁	II	-	12カ月
13	70	男	経尿道的手術	単	A	II	-	24カ月
14	65	男	部分切除	単	O	I	-	30カ月
15	56	男	高位切開腫瘍切除	多	A	I	+	5カ月
16	65	男	部分切除	多	B ₁	III	-	15カ月
17	72	男	経尿道的手術	単	O	I	-	29カ月
18	44	男	部分切除	単	A	I	-	27カ月
19	77	男	経尿道的手術	単	A	II	-	29カ月
20	78	男	経尿道的手術	単	A	II	-	17カ月
21	64	男	経尿道的手術	多	A	I	-	2カ月
22	67	男	部分切除	単	A	I	-	4カ月
23	53	男	部分切除	多	A	III	-	8カ月
24	74	男	部分切除	単	A	II	-	2カ月
25	72	男	部分切除	多	A	II	+	2カ月
26	61	男	部分切除	単	A	III	-	18カ月
27	58	男	部分切除	単	A	III	-	5カ月
28	49	男	経尿道的手術	単	A	I	-	24カ月
29	44	男	経尿道的手術	単	A	I	-	2カ月
30	80	男	部分切除	単	A	II	-	8カ月
31	47	男	部分切除	単	A	I	-	16カ月
32	70	男	高位切開腫瘍切除	多	A	III	-	18カ月
33	69	男	経尿道的手術	単	A	I	-	4カ月
34	75	男	高位切開腫瘍切除	単	A	I	-	7カ月
35	62	男	高位切開腫瘍切除	単	A	II	-	6カ月
36	61	男	高位切開腫瘍切除	多	A	II	-	11カ月
37	43	男	部分切除	単	A	I	-	20カ月
38	52	女	経尿道的手術	単	A	III	-	19カ月
39	52	女	経尿道的手術	単	B ₁	II	-	4カ月
40	57	女	経尿道的手術	単	A	I	-	2カ月
41	46	女	経尿道的手術	単	A	I	-	19カ月
42	67	女	部分切除	単	B ₁	II	-	19カ月
43	76	女	高位切開腫瘍切除	単	A	I	+	7カ月
44	67	女	部分切除	単	A	III	-	2カ月
45	61	女	部分切除	単	A	II	-	2カ月
46	71	女	高位切開腫瘍切除	多	A	II	-	18カ月
47	77	女	部分切除	単	B ₂	II	-	27カ月

Table 4. 性別再発数

	男	女
thio-TEPA 注入群	7/24	0/4
thio-TEPA, UK 注入群 (金 大)	2/26	0/7
thio-TEPA, UK 注入群 (関連病院)	8/37	1/10

Table 5. 腫瘍数と再発

	単発 男 女	多発 男 女
thio-TEPA 注入群	3/18(3/15 0/3)	4/10(4/9 0/1)
thio-TEPA, UK 注入群(金 大)	1/19(1/16 0/3)	1/14(1/10 0/4)
thio-TEPA, UK 注入群(関連病院)	3/35(2/26 1/9)	6/12(6/11 0/1)

められ ($p < 0.05$), 術後早期の再発例では同所性再発として, 手術の根治性も考慮されねばならないと思われる。

腫瘍組織悪性度分類 (Broders) と再発との関係は Table 6 に示すごとくである。各注入群において,

Table 6. 悪性度分類 (Broders) と再発

移行上皮癌 第1度 第2度 第3度 第4度	thio-TEPA 注入群		thio-TEPA, UK 注入群 (金 大)		thio-TEPA, UK 注入群 (関連病院)	
	男	女	男	女	男	女
第1度	5/23	(5/20 0/3)	2/29	(2/25 0/4)	5/21	(4/18 1/3)
第2度	1/2	(1/1 0/1)	0/3	(0/1 0/2)	3/17	(3/12 0/5)
第3度	1/2	(1/2 0/0)	0/1	(0/0 0/1)	0/8	(0/6 0/2)
第4度	0/1	(0/1 0/0)	0/0		1/1	(1/1 0/0)

Table 7. 浸潤度分類 (Jewett) と再発

	thio-TEPE 注入群		thio-TEPA, UK 注入群 (金 大)		thio-TEPA, UK 注入群 (関連病院)	
	男	女	男	女	男	女
O	2/8	(2/6 0/2)	0/8	(0/6 0/2)	2/4	(2/4 0/0)
A	4/17	(4/15 0/2)	2/23	(2/20 0/3)	5/34	(4/27 1/7)
B ₁	0/2	(0/2 0/0)	0/2	(0/0 0/2)	2/7	(2/5 0/2)
B ₂	1/1	(1/1 0/0)	0/0		0/2	(0/1 0/1)

Table 8. 治療術式と再発

	thio-TEPA 注入群		thio-TEPA, UK 注入群 (金 大)		thio-TEPA, UK 注入群 (関連病院)	
	男	女	男	女	男	女
経尿道的手術	2/9	(2/8 0/1)	1/9	(1/7 0/2)	5/19	(5/15 0/4)
膀胱高位切開+腫瘍切除	0/0		0/5	(0/5 0/0)	2/8	(1/6 1/2)
部分切除術	5/19	(5/16 0/3)	1/14	(1/11 0/3)	2/20	(2/16 0/4)
thio-TEPA, UK			0/5	(0/3 0/2)		

いずれも移行上皮癌第1度に再発症例が多く認められるが, この研究の対象となった症例の大部分が第1度であるため, 悪性度と再発率との関係を論ずることはできなかった。

腫瘍の浸潤度分類 (Jewett) と再発との関係は Table 7 に示すごとくである。この場合も症例のほとんどが0~Aの浸潤度で, 再発症例も大部分がこの群に属しているため, 悪性度と同様, 浸潤度と再発との間にも特別の関係は見いだしがたい。

治療術式と再発の関係は Table 8 に示すごとくである。thio-TEPA 単独注入群の部分切除術, thio-TEPA, UK 併用注入群(関連病院)の経尿道的手術において, いずれも再発は19例中5例と, 他の術式に比して多く認められているがとくに有意のものではない。術後早期の再発症例ではいちおう同所性再発の可能性も考慮されるべきであろう。

次にこれらの症例群について, 再発率を3カ月ごとに actuarial method にて算出し, 比較すると Table 9~11 のごとくである。

Table 9 に示すごとく thio-TEPA, UK 併用注入群(金大) 33例では治療開始3カ月までの再発はな

Table 9. thio-TEPA と UK 膀胱内併用注入による再発率 (actuarial method) (金大)

観 察 期 間	次の期間に満 たぬ非再発例	期 間 内 再 発 例	期 当 初 間 数	再発曝露 実効数	期 間 内 再 発 率	期 間 内 非再発率	非再発率	再 発 率
0～3 mo.	2	0	33	32.0	0	100	100	0
4～6	4	1	31	29.0	3.4	96.6	96.6	3.4
7～9	2	1	26	25.0	4.0	96.0	92.7	7.3
10～12	4	0	23	21.0	0	100	92.7	7.3
13～15	3	0	19	17.5	0	100	92.7	7.3
16～18	6	0	16	13.0	0	100	92.7	7.3
19～21	3	0	10	8.5	0	100	92.7	7.3
22～24	2	0	7	6.0	0	100	92.7	7.3
25～27	3	0	5	3.5	0	100	92.7	7.3
28～30	1	0	2	1.5	0	100	92.7	7.3
31～33	0	0	1	1.0	0	100	92.7	7.3
34～36	1	0	1	0.5	0	100	92.7	7.3
37～	0	0	0	0				

Table 10. thio-TEPA 膀胱内単独注入による再発率 (actuarial method) (金大)

観 察 期 間	次の期間に満 たぬ非再発例	期 間 内 再 発 例	期 当 初 間 数	再発曝露 実効数	期 間 内 再 発 率	期 間 内 非再発率	非再発率	再 発 率
0～3 mo.	3	0	28	26.5	0	100	100	0
4～6	2	3	25	24.0	12.5	87.5	87.5	12.5
7～9	0	1	20	20.0	5.0	95.0	83.1	16.9
10～12	1	2	19	18.5	10.8	89.2	74.1	25.9
13～15	4	0	16	14.0	0	100	74.1	25.9
16～18	2	1	12	11.0	9.1	90.9	67.4	32.6
19～21	1	0	9	8.5	0	100	67.4	32.6
22～24	1	0	8	7.5	0	100	67.4	32.6
25～27	0	0	7	7.0	0	100	67.4	32.6
28～30	5	0	7	4.5	0	100	67.4	32.6
31～33	1	0	2	1.5	0	100	67.4	32.6
34～36	1	0	1	0.5	0	100	67.4	32.6
37～	0	0	0	0				

Table 11. thio-TEPA と UK 膀胱内併用注入による再発率 (actuarial method) (金大および関連病院)

観 察 期 間	次の期間に満 たぬ非再発例	期 間 内 再 発 例	期 当 初 間 数	再発曝露 実効数	期 間 内 再 発 率	期 間 内 非再発率	非再発率	再 発 率
0～3 mo.	8	1	80	76.0	1.3	98.7	98.7	1.3
4～6	10	4	71	66.0	6.1	93.9	92.7	7.3
7～9	6	4	57	54.0	7.4	92.6	85.8	14.2
10～12	6	1	47	44.0	2.3	97.7	83.8	16.2
13～15	5	1	40	37.5	2.7	97.3	81.5	18.5
16～18	11	0	34	28.5	0	100	81.5	18.5
19～21	8	0	23	19.0	0	100	81.5	18.5
22～24	4	0	15	13.0	0	100	81.5	18.5
25～27	5	0	11	8.5	0	100	81.5	18.5
28～30	5	0	6	3.5	0	100	81.5	18.5
31～33	0	0	1	1.0	0	100	81.5	18.5
34～36	1	0	1	0.5	0	100	81.5	18.5
37～	0	0	0	0				

く、次の6カ月までの再発は1例で、この期間内再発率は3.4%、10カ月以降は再発は認められず、36カ月までの全体としての再発率は7.3%であった。Table 10に示すごとく thio-TEPA 膀胱内注入群28例では、治療後3カ月までは再発例はなく、18カ月経過した時点での再発は合計7例で、再発率は32.6%であった。その後36カ月まで再発は認められていない。両群の非再発率、すなわち tumor-free rate を図示すると Fig. 1 のごとくである。これを18カ月の時点で比較すると、併用注入群は単独注入群に比し5%の危険率で有意の高値を示した。なお関連病院において併用注入療法をおこなった47例と、金大の33例合計80例についての再発率は Table 11 のごとくである。すなわち15カ月を経過した時点での再発率は18.5%、その後36カ月まで再発を認めていない。tumor-free rate を単独注入群とともに図示すると Fig. 2 のごとくである。すなわち併用注入群では顕著な再発率の低下傾向がうかがわれる。

さて次に併用注入療法の副作用は Table 12 に示したごとくで、おもな副作用は膀胱刺激症状と白血球減少

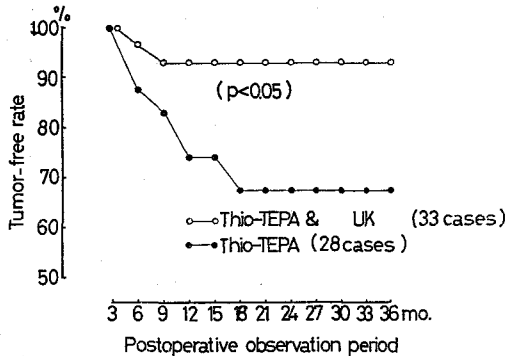


Fig. 1. thio-TEPA 膀胱内注入療法における tumor-free rate

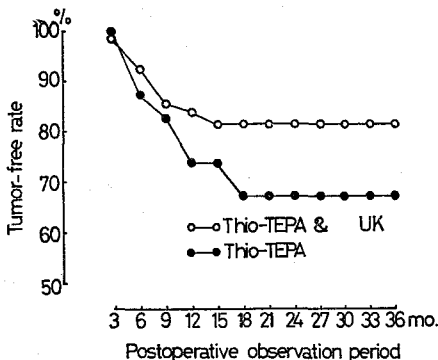


Fig. 2. thio-TEPA 膀胱内注入療法における tumor-free rate

Table 12. thio-TEPA, UK 膀胱内併用注入療法における副作用

膀胱刺激症状 13例 (16.3%)											
注入回数	4	5	6	7	8	9	12	16	18		
症例数	1	2	2	1	2	2	1	1	1		
白血球減少 17例 (21.3%)											
注入回数	1	3	4	5	6	9	10	12	15	16	22
症例数	2	3	2	3	1	1	1	1	1	1	1

少であり、それぞれ13例 (16.3%)、17例 (21.3%) に認められたが、とくに注入回数との間には有意の関係は認められなかった。膀胱刺激症状は軽度の urgency を訴えたものも含めたが、主として既存の膀胱炎と重なったためのもので、注入薬剤の局所刺激はきわめて軽微なものと考えられた。白血球減少も膀胱刺激症状同様顕著でなく、投与を一時中止することにより自然に回復したが、1例において術後8日目に注入後、肉眼的血尿を認め、新鮮血の輸血をおこなった。この症例も既存の膀胱炎が注入療法により悪化した結果と考えられた。

考 察

膀胱内注入療法の特長の1つは、全身投与では期待できない濃度で薬物の膀胱腫瘍や膀胱粘膜との接触が得られる点にある。すでに多くの研究者²⁹⁻³³⁾により述べられているごとく、膀胱腫瘍の再発は多中心性であり、これらの膀胱では一見肉眼的に正常と思われる部分においても、80%以上の症例において粘膜の前癌性増殖病変を有するとされている。かかる観点から膀胱腫瘍術後における再発防止を目的とした膀胱内注入療法が用いられるようになり、内外において多数の成績が発表されてきた。しかし制癌剤の種類、用量、投与方法、投与期間などについては、まだ一定の見解に達していない現状である。

著者らは線溶系の立場から膀胱腫瘍の観察をおこなった成績から、組織線溶活性化の方向が、thio-TEPA の再発防止効果を増強させる可能性に注目し、検討を続けてきた。これまで再発防止を目的として膀胱内注入療法を施行し、その再発率を actuarial method により発表したものをまとめると Table 13 のごとくである。無処置群では富山の術後36カ月以内の再発率は64.1%、九州泌尿器科共同研究会のそれは57.3%で、膀胱腫瘍の術後早期における再発率の高いことを示している。Table 13 のごとく、Mitomycin C, thio-TEPA 注入群などはいずれも、36カ月以内再発率は

Table 13. 注入療法による再発防止効果

術後治療法	36カ月以内の再発率 (actuarial method)	症例数	報 告 者
無 処 置	64.1% 57.3%	73 230	富 山 (1972) 九州泌尿器科共同研究会 (1974)
M M C 注 入	47.4%	247	九州泌尿器科共同研究会 (1974)
thio-TEPA 注 入	32.6% 21.9%	28 22	金沢大学 (1974) 富 山 (1972)
thio-TEPA UK 併用注入	7.3%	33	金沢大学 (1974)

20~50%の間にあり、無処置群に比し明らかな再発低下傾向が認められる。当教室症例の thio-TEPA, UK 併用注入療法の再発率は7.3%で、thio-TEPA 単独注入のそれに比し、有意 ($p < 0.05$) の再発低下効果が認められた。注入療法における効果は、制癌剤の種類、投与方法などによって大きく影響されると考えられる。それは制癌剤の薬理効果のほかに、その薬剤のもつ local damage の強弱であろう。Firstaterら³⁴⁾は種々の制癌剤をラット正常前立腺内に注入し、その組織反応をみているが、かれらによれば thio-TEPA, fluorouracil, methotrexate などは軽度の間質性反応と腺上皮細胞の扁平化を示したが、Epodyl, Mitomycin C, actinomycin D や Proresid は無菌性膿瘍や壊死巣を形成したと報告している。したがって Mitomycin C や actinomycin D を膀胱内注入に用いるさいには、それらの局所刺激作用に由来する萎縮膀胱の発生にじゅうぶん注意すべきであると考ええる。この点 thio-TEPA は局所刺激作用がきわめて軽微であるが、膀胱粘膜に急性炎症の存在するときは吸収が有意の上昇を示すので、付随的に発生する末梢白血球減少に注意しなければならぬ。Yeates³⁵⁾によれば、分子量200以下の物質は simple diffusion のかたちで膀胱壁を通過して血中に移行するといわれ、いっぽう膀胱粘膜には吸収能のあることが飯田³⁶⁾により報告されている。著者ら²⁸⁾はすでに thio-TEPA 単独注入時と、UK との併用注入時における血中移行を 30 mg の P³² labeled-thio-TEPA を用い数例において検討したが、とくに UK が thio-TEPA の吸収を助長したと考えられる結果は認められなかった。したがって UK がこの薬剤の膀胱内注入による組織内濃度を高めているとの積極的な推論をなすには至らなかったが、この問題はさらに将来検討するべきものと考えられる。

膀胱内注入療法の持続期間は各発表者により種々であるが一般に1年を目標とするものが多い^{3,4,13)}。しかしすでに明らかなごとく、膀胱腫瘍の再発は80%前後が2年以内に認められるというのが諸家の一致した見解であるから、著者らは術後2年にわたり膀胱内注

入を続ける方針をとってきた。少なくとも2カ年は続けるべきであると考えている。

著者らの UK との併用注入療法において、なお再発をくり返した2例はならん再発防止効果が得られず、その後 Mitomycin C 注入を試みたが同様に再発防止効果が得られず、経尿道的電気凝固術をおこなっている。これらの症例にはさらに新しい制癌剤の注入療法をおこなうのも一法であるが、かかる再発例の病態はきわめて興味深く、富山¹³⁾も同様の2例を経験している。

さて著者らは膀胱癌組織における UK inhibitor の高値に由来する低線溶状態は、癌の発育に好環境をもたらすとの見解²⁷⁾にもとづき、膀胱粘膜表層の fibrinolysis balance を activator 優位に保つにじゅうぶんな UK 量とともに thio-TEPA を膀胱内に注入した。UK には plasmin 活性化を介して、制癌剤の組織内分布濃度の上昇、lysosomal hydrolase の細胞内遊離による細胞破壊などがいわれているが^{18,19,36)}、この併用局所注入時の効果を明らかにするため、目下組織培養法を用い検討中である。いずれ機会をみてその成績を発表する予定である。

結 語

膀胱癌再発防止の目的でおこなわれた thio-TEPA 膀胱内注入療法28例、thio-TEPA, UK 併用膀胱内注入療法80例(金大症例33例および関連病院症例47例)について再発率を比較検討した。

術後36カ月における thio-TEPA 注入群の再発率は32.6%で、金大症例の併用注入群のそれは7.3%で有意の再発率低下が認められた。また金大症例と関連病院症例を合わせた併用注入群の再発率は18.5%であった。

副作用として白血球減少が17例にみられたが、UK 併用によると考えられる重篤な症状は認められなかった。

この論文の要旨は第63回日本泌尿器科学会総会において発表した。

文 献

- 1) Jones, H. C. and Swinney, J.: *Lancet*, **2**: 615, 1961.
- 2) Veenema, R. J.: Scientific exhibition, XIIIth Congress of the International Society of Urology, London 1964.
- 3) Veenema, R. J., Dean, Jr. A. L., Roberts, M., Fingerhut, B., Chowhury, B. K. and Tarassoly, H.: *J. Urol.*, **88**: 60, 1962.
- 4) Oravisto, K. J.: *Urol. int.*, **20**: 23, 1965.
- 5) Wescott, J. W.: *J. Urol.*, **96**: 913, 1966.
- 6) Veenema, R. J., Dean, Jr. A. L., Uson, A. C., Roberts, M., and Longo, F.: *J. Urol.*, **101**: 711, 1969.
- 7) Pavone-Macaluso, M., Caramia, G. and Rizzo, F. P.: *Urol. int.*, **26**: 379, 1971.
- 8) 西浦常雄・熊本悦明・西村洋司・田原達雄・水谷栄之・河田幸道・島野栄一郎・宮村隆三・高崎悦司：医学のあゆみ，637，1968.
- 9) 尾関全彦・田崎 寛・松永重昂・矢島暎夫・河村信夫・木村茂三・東福寺英之・大越正秋：臨泌，**23**: 475，1969.
- 10) 斎藤宗吾：西日泌尿，**31**: 501，1969.
- 11) 志田圭三・島崎 淳・高橋溥朋・栗原 寛・佐藤仁・田谷元佑・黒沢 功：癌の臨床，**16**: 737，1970.
- 12) 井上武夫・平野昭彦・長田尚夫・田中一成・田口昭文・福島修司・岩本晃明：臨泌，**25**: 897，1971.
- 13) 富山哲郎：日泌尿会誌，**63**: 497，1972.
- 14) 加野資典・伊藤泰二：臨泌，**27**: 403，1973.
- 15) 白井千博・津川龍三・黒田恭一：癌の臨床，**19**: 45，1973.
- 16) 王丸鴻一・日高正昭・藤井公也：西日泌尿，**35**: 510，1973.
- 17) 九州泌尿器科共同研究会：西日泌尿，**36**: 535，1974.
- 18) 柴田清人・江崎柳節・田中 昭・林 順一・舟橋国博・伊藤民雄・水野 勇・末沢 実：最新医学，**28**: 926，1973.
- 19) 仁井谷久暢：最新医学，**28**: 912，1973.
- 20) Hisazumi, H., Naito, K. and Misaki, T.: *Invest. Urol.*, **11**: 28, 1973.
- 21) Hisazumi, H.: *Invest. Urol.*, **11**: 258, 1973.
- 22) Hisazumi, H. and Fukushima, K.: *Urol. Res.*, **1**: 186, 1973.
- 23) Hisazumi, H., Naito, K., Misaki, T. and Kosaka, S.: *Urol. Res.*, **2**: 137, 1974.
- 24) 久住治男：日泌尿会誌，**62**: 519，1971.
- 25) 久住治男・打林忠雄・内藤克輔・三崎俊光：日泌尿会誌，**65**: 488，1974.
- 26) 久住治男・内藤克輔：日泌尿会誌，**65**: 500，1974.
- 27) O'Meara, R. A. Q.: *Thromb. Diath. Haemorrh. Suppl.* **28**: 137, 1968.
- 28) Hisazumi, H., Uchibayashi, T., Naito, K., Misaki, T. and Miyazaki, K.: *J. Urol.*, in press.
- 29) Melicow, M. M.: *J. Urol.*, **68**: 261, 1952.
- 30) 市川篤二・辻 一郎・石井澄子：日泌尿会誌，**43**: 19，1952.
- 31) 長谷川 泰：日泌尿会誌，**46**: 296，1955.
- 32) Simon, W., Cordonnier, J. J. and Snodgrass, W. T.: *J. Urol.*, **88**: 797, 1962.
- 33) Schade, R. O. K. and Swinney, J.: *Lancet*, **II**: 943, 1968.
- 34) Firstater, M. and Meshover, A.: *Urol. Res.*, **2**: 49, 1974.
- 35) 飯田 収：日泌尿会誌，**55**: 333，1964.
- 36) 藤井節郎・須見洋行：基礎と臨床，**7**: 2745，1973.

(1975年6月13日受付)