

膀胱癌に関する研究

—術後再発予防についての検討—

京都府立医科大学泌尿器科学教室（主任：渡辺 決教授）

村田 庄平・三品 輝男・大江 宏

渡辺 康介・高橋 徹・秋山喜久夫

EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES
ON THE BLADDER CANCER

—STUDIES ON PROPHYLAXIS FOR RECURRENCE OF BLADDER CANCER—

Shouhei MURATA, Teruo MISHINA,
Hiroshi OOE, Kousuke WATANABE,
Tohru TAKAHASHI and Kikuo AKIYAMA*From the Department of Urology, Kyoto Prefectural University of Medicine**(Director : Prof. H. Watanabe)*

In order to prevent postoperative recurrence of bladder cancer we have given Glucaron orally to 50 patients with bladder cancer in our clinic since 1971.

This time, we compared the group of 30 cases given Glucaron with another group of 17 cases not given Glucaron. Both groups consisted of low stage and low grade tumors primarily treated by transurethral resection.

- 1) In one-year follow-up, the recurrence rate of Glucaron group was lower than the non-Glucaron group. However, in long-years follow-up the recurrence rate showed no difference.
- 2) The recurrence rate during the period of Glucaron administration was compared with that during the period without Glucaron in the same patients groups. Glucaron showed some effect of prophylaxis against recurrence.
- 3) Even in such a long-term administration of Glucaron, no side-effects were observed.

はじめに

膀胱癌は尿路腫瘍中では、最も頻度の高い悪性新生物であり、さらに本邦では年々増加の傾向がみられる^{1,2,3)}。本疾患の治療上における大きな問題のひとつは、術後の再発である。

私たちは1971年より、膀胱癌の再発予防に有効⁴⁾といわれるβ-glucuronidaseの阻害剤、2,5-di-O-acetyl-D-glucaro-1,4,6,3-dilactone (Glucaron[®])を膀胱癌の術後における再発予防に使用してきた。今回、その臨床効果を検討したので報告する。

症例および方法

私たちの教室で経験した過去11年間（1964～1974）の膀胱癌患者は307名で、男子245名、女子62名と約4倍も男子に多く、50～69歳台の年齢層が全体の2/3を占めていた。

グルカロン投与例は50例であったがこのうち stage B₁, grade III以下の症例であって、経尿道的手術後、経過観察可能であった30例について今回は検討した (Table 1)。一方、対照群としては、グルカロン投与群とはほぼ同様の組織像、浸潤度のものであって、グルカロン投与を除いては同様の処置がおこなわれていた症例17例を選び出した (Table 1)。これらの症例は再発

に対しても、初回同様、経尿道的手術療法がおこなわれた。

またグルカロン投与群のうち、同一患者であって、グルカロン投与のなされていなかった時期における再発と、投与されていた時期における再発に関して、比較が可能であった症例は13例であった (Table 1)。

Table 1. 症 例

	グルカロン投与群	対 照 群	同一症例にて投与の有無による比較症例
性 男	14	13	11
女	3	4	2
年齢 ~49	2	3	2
50~69	11	11	9
70~	4	3	2
単 発	10	9	5
多 発	7	8	6
乳 頭 状	14	14	11
非 乳 頭 状	3	3	2
悪 性 度 1	2	3	3
2	10	13	8
3	5	1	2
4			
潤 浸 度 O-A	14	16	11
B ₁	3	1	2
B ₂			
C			
D			

これらの症例に対して、原則として経尿道的手術後1カ月、3カ月、6カ月ごとに膀胱鏡検査をおこない対照群とグルカロン群（同一患者での比較ができた13例を除く17例）とにおける再発の程度、および同一患者における投与時、非投与時の再発の程度をそれぞれ比較した。なお、グルカロンの投与方法は全症例同一で、1日8錠を4回に分けて内服とし、V B₆ 1日240 mg を併用した^{5,6)}。

成 績

グルカロン群17例、対照群17例についての再発率を検討したものが、Table 2 である。観察期間1年ではグルカロン群は再発率29%、対照群52%とかなりの差がみられたが、観察期間2、3年では両者間には目だつた再発率の差はみられなかった。ただ4年以上の観察では、ややグルカロン群が優れているようにも思えた。

そこで、同一患者であって、一時期はグルカロンの投与がなされておらず、ある時点から投与されるようになった症例を選び出しグルカロンの効果を検討した。同一患者における再発率の検討なので、少なくとも対照群を他におくよりは、正確な比較が可能である。Fig. 1 は13症例の経過を表わしたもので、便宜上各症例のグルカロン投与開始時点を軸上にそろえた。X軸上(-)側にはグルカロン非投与期間、(+)側にはグルカロン投与期間をとった。これら13症例の一定観察期間ごとの再発の頻度をみると Table 3 のごとくなり、前述のグルカロン群と対照群との比較の場合と異なり、明らかに両者の間に差がみられた。す

Table 2. グルカロン投与の有無による再発頻度

観 察 期 間	グ ル カ ロ ン 群			対 照 群		
	症 例 数	うち再発症例数	再 発 率	症 例 数	うち再発症例数	再 発 率
1 年	17	5	29%	17	9	52%
2 年	14	8	57	13	7	53
3 年	10	6	60	8	4	50
4 年 以 上	5	2	40	7	4	57

Table 3. 再 発 の 頻 度 (13症例)

観 察 期 間	非 投 与 時			投 与 時		
	症 例 数	うち再発症例数	再 発 率	症 例 数	うち再発症例数	再 発 率
1 年	13	8	61%	13	5	38%
2 年	7	6	85	12	6	50
3 年	4	4	100	9	5	55
4 年 以 上	3	3	100	7	4	57

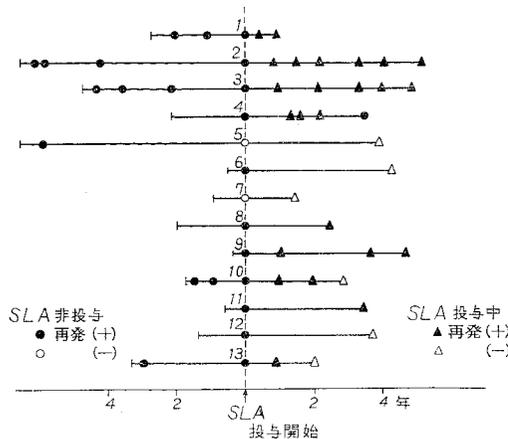


Fig. 1. 13症例の経過（グルカロン投与時と非投与時との比較）

なわち、観察期間1年では再発率はグルカロン非投与時61%であるのに反し、グルカロン投与時では38%と低く、観察期間2, 3, 4年でも同様、それぞれ両者の間には有意の開きがみられた。

副作用

今回検討したグルカロン投与の30例については、長期間の投与であるにもかかわらず、とくにみるべき副作用はみられなかった。

考 察

膀胱癌の発生および再発には、いろいろの因子が関与していると考えられるが、その発生原因の一つとして、尿中にある種の発癌物質が存在していることは、ほぼ確実と思われる^{7,8)}。

芳香族アミノ化合物による膀胱癌の研究は、職業性癌として aniline との関係 を Rehn (1895) が報告したのを端緒として、Hueper⁹⁾ らによる 2-naphthylamine の発癌性の証明へと発展してきた。

Boyland^{10,11)} によれば、2-naphthylamine は肝で代謝され、2-amino-1-naphthol または 2-naphthylhydroxylamine となるもただちに glucuronide され、尿中へ排泄される。このものが、尿中の β-glucuronidase により水解され、遊離型の発癌物質となり、膀胱粘膜に作用するという。また膀胱癌患者の尿中 β-glucuronidase の活性値は正常者にくらべ、有意に高いことから、この活性値を下げることにより腫瘍の再発を予防できるかもしれないと述べた。また Allen ら¹²⁾ によれば、tryptophan の中間代謝産物なども尿中の β-glucuronidase にて水解され、発癌物質を遊離するとされている。これらの論拠によって、β-glucuronidase 阻

害剤であるグルカロンが膀胱癌の再発予防に臨床的に使用されることとなった。

私達も1971年から、グルカロンを膀胱癌の術後再発予防のために使用してきた。今回の私たちの臨床例についての観察では、グルカロン群17例と対照群17例との再発率の比較で1年間観察をおこなったグルカロン群に、再発率の低い傾向がみられたが、その他の観察期間では、有意差はみられなかった。

そこで私たちはすこしでも再発率を正確に検討するため、同一患者についてグルカロン投与の有無による再発率を検討した。症例が13例と少ないので、絶対的なものではないが、加齢による宿主側の免疫力の低下や、環境因子の蓄積など、宿主側の条件は悪くなるはずであるにもかかわらず、Table 2 に示したごとく、いずれの観察期間を通じても、明らかにグルカロン投与によって再発率の低下がみられた。

片山¹³⁾によれば、グルカロン服用の効果が期待できるのは長期再発予防であって、早期再発に関しては効果なしとしているが、私たちの観察からすれば、経尿道的手術後の再発予防にグルカロンを投与することは、早期、長期いずれの時期においても有効と思われた。

ただグルカロンのみで完全な再発予防を期待することは無理があるので、術後の再発予防には種々の治療法の組合せが必要となってくる。その1つとして VB₆ の投与があり、私達も今回併用してきたが、吉田ら⁶⁾ は代謝過程における発癌物質のトランスアミナーゼなどの酵素による代謝において、補酵素の役割を果す VB₆ 投与が有効であるとしており、片山¹³⁾ も VB₆ とグルカロンとの併用が、単独療法にくらべて有効であるとしている。

さらには制癌剤の膀胱内注入療法も再発予防のために試みられてきている。すなわち Drew and Marchall¹⁴⁾ は thio-TEPA を用いて有効であったとしており、新島¹⁵⁾ も症例に応じて thio-TEPA, MMC の膀胱内注入を再発予防のためにおこなっている。私たちの教室でも MMC, 5-FU などの種々の制癌剤の膀胱内注入療法を、小腫瘍の治療、手術前の播種予防ならびに術後の再発予防に使用している¹⁵⁾。今後は、この膀胱内注入と、グルカロン、VB₆ などの併用によりどこまで膀胱癌の再発が予防できるものかを検討していきたい。

私たちの症例では副作用はみられなかったが、肝萎縮などの報告もあり¹⁶⁾、疾病の性格上長期投与を必要とするため、じゅうぶんな注意のもとに投与しなければならないというまでもなからう。

ま と め

1) 私たちは1971年より50例の膀胱癌患者の術後再発予防にグルカロン投与をおこなってきた。

2) これらの症例のうち今回は、経尿道的手術をおこなった stage B₁, grade III 以下の30例についてその成績を検討し、グルカロン投与以外は同様の処置をおこなった17例を対照例とした。

3) 治療開始後1年間の観察では、グルカロン群における再発は対照群に比して低かったが、さらに長期の観察ではとくに差は認めなかった。

4) 同一患者の経過中におけるグルカロン投与の有無による再発の程度を検討したところ、グルカロン投与が再発予防に有効であると思われた。

5) 長期投与にもかかわらず、全例において副作用はみられなかった。

ご校閲いただいた渡辺 決教授に深謝いたします。

文 献

- 1) 新島端夫：膀胱腫瘍の再発の問題。日本医師会雑誌, **66**: 497~502, 1971.
- 2) 村田庄平・ほか：京都府立医科大学泌尿器科1970~1974年の入院統計。京府医大誌, **84**: 579~592, 1975.
- 3) 三品輝男・ほか：膀胱癌に関する研究。京府医大誌, **84**: 631~655, 1975.
- 4) 市川篤二：膀胱腫瘍への SLA の臨床的応用。日本医事新報, **2421**: 16~19, 1970.
- 5) 宮川美栄子：2-acetylaminofluoreneによるラット膀胱腫瘍発生に対する β -glucuronidase 阻害剤の影響について。泌尿紀要, **16**: 653~669, 1970.
- 6) Yoshida, O. et al.: Relationship between tryptophan metabolism and heterotopic recurrences

- of human urinary bladder tumors. *Cancer*, **25**: 773~780, 1970.
- 7) McDonald, O. F. and Lund R. R.: The role of the urine in vesical neoplasm. *J. Urol.*, **71**: 560~570, 1974.
- 8) Scott, W. W. and Boyd, H. L.: A study of the carcinogenic effect of β -naphthylamine on the normal and substituted isolated sigmoid loop bladder of dogs. *J. Urol.*, **70**: 914~924, 1953.
- 9) Hueper, W. C.: Occupational and environmental cancer of the urinary system. New Haven and London, Yale University Press, 1969.
- 10) Boyland, E.: The biochemistry of cancer of the bladder. *Brit. Med. Bulletin*, **14**: 153~158, 1958.
- 11) Boyland, E.: The biochemistry of bladder cancer. Charles C. Thomas Publisher, 1963.
- 12) Allen, M. et al.: Cancer of the urinary bladder induced in mice with metabolites of aromatic amines and tryptophan. *Brit. J. Cancer*, **11**: 212~230, 1957.
- 13) 片山泰弘：膀胱腫瘍再発予防に関する研究。日泌尿会誌, **63**: 951~971, 1972.
- 14) Drew, J. E. and Marchall, V. F.: The effects of topical thio-tepa on the recurrence rate of superficial bladder cancers. *J. Urol.*, **99**: 740~743, 1968.
- 15) Mishina, T. et al.: Mitomycin C bladder instillation therapy for bladder tumor. *J. Urol.*, **114**: 217~219, 1975.
- 16) 近藤 賢・ほか：Glucosaccharo-1, 4, 3, 6-dilactone 長期服用の膀胱癌患者にみられた肝重量の減少。臨泌, **22**: 893~898, 1968.

(1976年9月16日受付)