低リスク筋層非浸潤性膀胱癌に対する術後抗癌剤即時単回膀胱内注入療法の再発予防効果

杉浦　晋平，能登　紀彰，小泉　充之
高本　大路，藤川　直也，池田伊知郎
横浜南共済病院泌尿器科

POST-OPERATIVE SINGLE IMMEDIATE INTRAVESICAL INSTILLATION CHEMOTHERAPY AS PROPHYLAXIS FOR RECCURENCE AFTER TRANSURETHRAL RESECTION OF LOW RISK NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER

Shimpei Sugiura, Noriaki Noto, Mitsuyuki Koizumi,
Daiji Takamoto, Naoya Fujikawa and Ichiro Ikeda
The Department of Urology, Yokohama Minami-Kyosai Hospital

We evaluated the efficacy of single-dose instillation of pirarubicine hydrochloride (THP) in the chemoprophylaxis of non-muscle-invasive bladder cancer(NMIBC). In a retrospective study, 135 evaluable patients were assigned to three groups after transurethral resection of bladder tumors (TURBT). In group 1, patients received no adjuvant therapy after TURBT. In group 2, patients received a single-dose of 30 mg THP in 30 ml normal saline immediately after TURBT. In group 3, patients received 30 mg THP in 30 ml normal saline 2 weeks after TURBT , and the instillations were repeated for 4 weeks, then every other week twice and successively monthly for 6 months. Patients were followed with cystoscopy and urine cytology every 3 months for the first 2 years and every 6 months thereafter. The 3- and 5-year non-recurrence rates were 66.9%, and 66.0%, respectively, in group 1, 85.6%, and 85.6%, respectively, in group 2, and 93.6%, and 77.9%, respectively, in group 3. There was a significant difference only between group 1 and group2 (P＝0.048). With respect to the recurrence per month, there was a significant difference between the 3 groups (P＝0.014) for the first 2 years. However, there was no significant difference thereafter. Limitations of our study are its retrospective and nonrandomized nature with a limited number of patients.

(Hinyokika Kiyo **63**：183-187, 2017 DOI：10.14989/ActaUrolJap_63_5_183)

Key words：Bladder cancer, Intravesical chemotherapy, Single immediate instillation

緒　　言

筋層非浸潤性膀胱癌（NMIBC）は膀胱癌の70～80％を占める．治療として経尿道的膀胱腫瘍切除術（TURBT）が行われるが，再発率は31～78％と高く，その予防が問題となる．膀胱内注入療法は TURBT 後の再発進展予防と残存腫瘍根絶のために行われるが，overtreatment となる可能性がある．

各種の膀胱癌ガイドラインでは，リスク別に膀胱内注入療法による再発予防を提唱している．低リスク群では，EAU，NCCN，JUA のいずれのガイドラインにおいても抗癌剤術後即時単回膀胱内注入療法が推奨されている．しかし，本邦では低リスク群に絞った抗癌剤術後即時単回膀胱内注入療法の予防効果を検討した報告は少ない．また低リスク群に対する，抗癌剤術後即時単回膀胱内注入療法と抗癌剤維持膀胱内注入療法の効果を比較した報告も少ない．

今回われわれは，低リスク NMIBC に対する術後抗癌剤即時単回膀胱内注入療法の再発予防効果につき検討した．

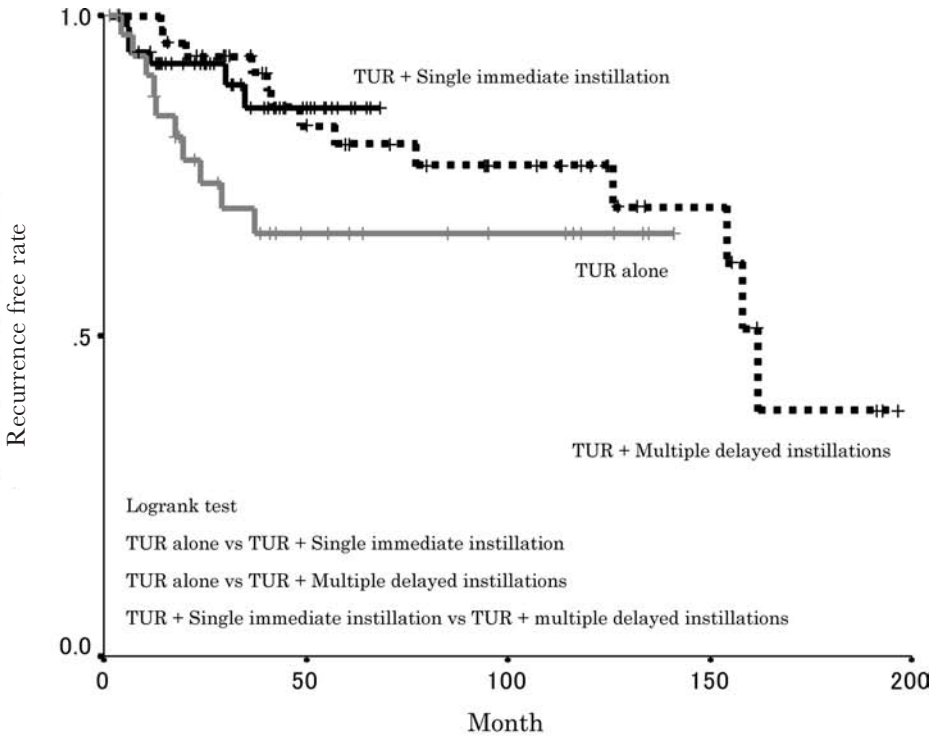
対象および方法

1999年 1 月から2014年12月までに横浜南共済病院で NMIBC と診断された初発症例514例のうち，EAU ガイドラインで低リスク群に分類される135例を対象とした．患者背景，治療効果につき retrospective に調査した．当院では，低リスク NMIBC に対する経尿道的膀胱腫瘍切除術（TURBT）後の治療方針は，1999年から2009年までは無治療経過観察あるいは抗癌剤維持膀胱内注入を行った．その際，患者選択は主治医判断で行われた．また2010年以降は，原則的に全例術後即時単回膀胱内注入を行った．抗癌剤は塩酸ピラルビシン（THP）30 mg を生食 30 ml に溶解し使用した．維持膀胱内注入は原則的に TURBT 2 週間後より施行し，始めの 4 回は毎週，次の 2 回は隔週，その後 4 回は 4 週ごとに施行した．膀胱注入時間は15分とした．

即時単回膀胱内注入は TURBT 直後に THP 30 mg を生食 30 ml に溶解し使用した．注入時間は15分とした．術後の経過観察は膀胱鏡と尿細胞診を術後 2 年までは 3 カ月ごと，2～5 年は 6 カ月ごと，5 年以後は 1 年ごとに行った．膀胱内注入法別の群間比較は χ^2 検定，one-way ANOVA あるいは Kruskal Wallis 検定

Table 1.　Patients characteristics

	TUR alone	TUR + single immediate instillation	TUR + multiple delayed instillation	P
No of patients	34	54	47	
Median age (range) (years)	70.5 (48-88)	72 (49-90)	69 (42-89)	0.327
Gender				
Male	28 (82.4%)	40 (74.1%)	38 (80.9%)	0.58
Female	6 (17.6%)	14 (25.9%)	9 (19.1%)	
Urinary cytology				
I-II	22 (64.7%)	38 (70.4%)	22 (46.8%)	0.008
III	5 (14.7%)	7 (13.0%)	20 (42.6%)	
IV-V	4 (11.8%)	4 (7.4%)	3 (6.4%)	
Unknown	3 (8.8%)	5 (9.3%)	2 (4.3%)	
Tumor size				
＜1 cm	15 (44.1%)	25 (46.3%)	18 (38.3%)	0.71
1-3 cm	19 (55.9%)	29 (53.7%)	29 (61.7%)	
Tumor grade (1973 WHO)				
G1	19 (55.9%)	41 (75.9%)	32 (68.1%)	0.15
G2	15 (44.1%)	13 (24.1%)	15 (31.9%)	
No of patients with recurrence	10 (29.4%)	6 (11.1%)	13 (27.7%)	
Median followup period (range) (months)	37.9 (3.2-141.0)	31.9 (4.0-68.4)	77.3 (14.1-196.7)	＜0.001



Number at risk					
TUR alone	34	13	7	0	0
TUR + Single immediate instillation	54	13	0	0	0
TUR + Multiple delayed instillaratons	47	28	19	8	0

Fig. 1.　Recurrence-free survival rate after transurethral resection.　Kaplan-Meier curves for recurrence-free survival according to intravesical chemotherapy group.

を用いた．また非再発率は，起算日を TURBT 施行日とし Kaplan-Meier 法で算出した．有意差検定は Log-rank test で行い，p＜0.05 で有意差ありと判定した．再発に関わる臨床，病理学的因子の多変量解析は Cox 比例ハザードモデルを用い検討し，p＜0.05 で有意差ありと判定した．再発/月は期間内の総再発数を観察期間で除した値とし，群間比較は Kruskal-Wallis 検定を行った．

結　　果

患者背景を表に示す（Table 1）．TUR 単独群，TUR＋抗癌剤術後即時単回膀胱内注入群および TUR＋抗癌剤維持膀胱内注入群において，それぞれの観察期間は37.9カ月，31.9カ月および77.3カ月，年齢中央値は70.5歳，72歳および69歳，性別は男性28例，40例および38例，女性６例，14例および９例であった．またそれぞれの術前尿細胞診はⅠ～Ⅱが22例，38例および22例，Ⅲが５例，７例および20例，Ⅳ～Ⅴが４例，４例および３例，腫瘍径は 1 cm 未満が15例，25例および18例，1 cm 以上 3 cm 未満が19例，29例および19例，2004 WHO 分類による悪性度は全例低悪性度で，1973 WHO 分類による悪性度は G1 が19例，41例および32例，G2 が15例，13例および15例であった．再発はそれぞれ10例，６例および13例で見られた．３年非再発率は66.9%，85.6%および93.6%，５年非再発率は66.0%，85.6%および77.9%で，TUR 単独群と TUR＋抗癌剤術後即時単回膀胱内注入群の間で有意差を認めたが（p＝0.048），TUR 単独群と TUR＋抗癌剤維持膀胱内注入群，TUR＋抗癌剤術後即時単回膀胱内注入群と TUR＋抗癌剤維持膀胱内注入群の間に有意差を認めなかった（Fig. 1）．次に TUR 単独群と TUR＋抗癌剤術後即時単回膀胱内注入群間で他の再発危険因子の検討を行った．単変量解析では，性別において男性で有意に非再発率が高かった（P＝0.041）．多変量解析では，性別（hazard ratio 3.111，CI 1.119～8.648，P＝0.03）と抗癌剤術後即時膀胱内注入（hazard ratio 0.038，CI 0.122～0.940，P＝0.038）が独立した再発予測因子であった（Table 2）．再発までの期間の検討では，術後２年までの早期再発は TUR 単独群と比較して，TUR＋抗癌剤術後即時膀胱内注入群および TUR＋抗癌剤維持膀胱内注入群の再発/月は有意に低かったが（P＝0.014），２年以降の晩期再発は３群とも有意差を認めなかった（Table 3）．なお，今回の対象において，経過中に進展を認めた症例はなかった．

考　　察

膀胱癌に対する抗癌剤膀胱内注入療法は50年以上前から行われており，投与スケジュールや投与回数に関して様々な検討が行われてきた．抗癌剤即時単回膀胱内注入療法は1985年に最初の報告がされて以降，その有用性につき検討された[1]．Sylvester らは，メタ解析の結果，抗癌剤即時単回膀胱内注入療法は NMIBC 患者の再発リスクを39%低下させたことを報告した[2]．この報告以降，各種ガイドラインでは低リスク群に対して抗癌剤術後即時単回膀胱内注入療法が推奨されている．今回の検討でも，単変量解析では低リスク NMIBC において抗癌剤術後即時単回膀胱内注入療法は再発率を有意に低下させることが示された．

一方，これまで低リスク群に対する抗癌剤術後即時

Table 2. Univariate and multivariate analysis of risk factors for recurrence after transurethral resection

Factor		Univariated analysis	Multivariated analysis	
		p-value	HR (95%CI)	p-value
Age	(≧70 vs ＜70)	0.362		
Gender	(Male vs Female)	0.041	3.111 (1.119–8.648)	0.03
Tumor cytology	(I, II, III vs IV, V)	0.418		
Tumor size	(＜1 cm vs ≧1 cm)	0.063		
Tumor grade (WHO)	(G1 vs G2)	0.581		
Intravesical chemotherapy	(TUR alone vs Single immediate instillation)	0.048	0.339 (0.122–0.94)	0.038

Table 3. Recurrence per month rate according to intravesical chemotherapy group

	TUR alone	TUR＋Single immediate instillation	TUR＋Multiple delayed instillations	P
No of recurrent pts				
＜2 years	8	4	3	
≧2 years	2	2	10	
Recurrence rate/month				
＜2 years	0.0109	0.0016	0.0027	0.014
≧2 years	0.0012	0.0013	0.0025	0.091

単回膀胱内注入療法と抗癌剤維持膀胱内注入療法の比較の評価は定まっていない．Ali-el-Dein らは，epirubicin 50 mg/50 ml の術後即時単回膀胱内注入群と TUR 2 週後より 8 週連続投与後毎月 1 回で 1 年間の維持膀胱内注入群（計18回）の比較を行ったが，両群に有意差は認めないことを報告した[3]．また，Liu らも epirubicin 80 mg/40 ml の術後即時単回膀胱内注入群と 6 ～ 8 連続投与後毎月 1 回で 1 年間の維持膀胱内注入群（計16～18回）の比較を行ったが，両群に有意差を認めなかった[4]．一方，Salvaggi らは epirubicin 50 mg/50 ml の術後即時単回膀胱内注入群と TUR 2 週後から 4 週連続投与後毎月 1 回で 1 年間維持膀胱内注入群（計15回）の比較では，有意に維持膀胱内注入群の再発率が低い結果であったことを報告している[5]．今回の検討では，抗癌剤維持膀胱内注入群は TUR 単独群と比較して有意差はみられなかった．一方，TUR + 抗癌剤術後即時単回膀胱内注入群との比較でも有意差はみられなかった．この結果，低リスク NMIBC に対する抗癌剤術後即時単回膀胱内注入療法は，維持膀胱内注入療法と比較して同等以上の再発予防が示唆され，過剰医療回避の点からも合理的な治療と思われた．

抗癌剤術後即時単回膀胱内注入療法の有用性に関与している重要な点は，TURBT 後から注入までの期間が短い事にあると思われる．Iborra らは ADM あるいは MMC の維持膀胱内注入の際，術後 7 ～14日後より治療を開始した群と比較して，術後 6 時間以内に治療を始めた患者は再発が少なかったことを報告し，術後早期開始の重要性を支持した[6]．また即時単回膀胱内注入が受けられなかった場合，維持膀注で同等の再発予防効果をあげるためには，最低12カ月の治療が必要であるとする報告もある[7]．今回の検討結果からも，初回投与までの期間は薬剤総投与量以上の重要性がある事が推測された．また，術中膀胱穿孔の疑いがあるなどして抗癌剤術後即時単回膀胱内注入が施行できず，代替療法として抗癌剤維持注入療法を行う場合，少なくとも今回抗癌剤維持膀胱内注入療法として行われた 6 カ月で10回の注入が必要であることが示唆された．過去の報告を考慮すると，12カ月以上の維持が必要かもしれない．

今回の検討では，抗癌剤術後即時単回膀胱内注入群と維持膀胱内注入群で観察期間に差がみられた点について考慮する必要がある．観察期間と再発に関しては，Hinotsu らによる smoothed hazard analysis を用いた再発パターンの経時的解析が知られているが[8]，今回の検討では 2 年未満の術後早期と 2 年以降の術後晩期における総再発数を観察期間で除した値を用いて，治療群間の観察期間と再発の関係を簡便に比較した．Solsona らは，抗癌剤即時単回膀胱内注入療法は早期再発を抑制するが，長期経過観察で効果は減弱すると報告している[9]．今回の検討でも抗癌剤術後即時単回膀胱内注入療法および維持膀胱内注入療法は術後早期の再発率低下に寄与することが示唆された．3 群間の観察期間には有意差があるものの，すべて 2 年以上の平均観察期間があり，観察期間が同等であっても早期再発に関しては同様の結果になることが推測された．

今回の研究はいくつかの limitation がある．少数例の無作為ではない後ろ向き研究であり，維持膀胱内注入群で尿細胞診陽性例が有意に多く，観察期間が有意に長い．また，有意差はないものの維持膀胱内注入群で晩期再発が多い．これらの点が結果に影響している可能性は否定できない．今回得られた結果について，無作為前向き試験による検証が必要であると考える．

結　　語

低リスク NMIBC において抗癌剤術後即時単回膀胱内注入療法は，有意な再発予防効果が認められた．また，維持抗癌剤膀胱内注入療法との比較では再発予防効果には有意差がみられなかったため，抗癌剤術後即時単回膀胱内注入療法は合理的な治療と思われた．

文　　献

1）The effect of intravesical thiotepa on the reccurence rate of newly diagnosed superficial bladder cancer. An MRC Study.　MRC Working Party on Urological Cancer.　Br J Urol **57**: 680, 1985

2）A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trial.　J Urol **171**: 2186–2190, 2004

3）Ali-el-Dein B, Nabeeh A, El-Baz M, et al.: Single-dose versus multiple instillations of epirubicin as prophylaxis for reccurence after transurethral resection of pTa and pT1 transitional cell bladder tumors: a prospective, randomized controlled study.　Br J Urol **79**: 731–735, 1997

4）Liu B, Wang Z, Chen B, et al.: Radomized study of single instillation of epirubicin for superficial bladder carcinoma: long-term clinical outcomes. Cancer Invest **24**: 160–163, 2006

5）Selvaggi FP, de Micheli P, Pamparana F, et al.: Epirubicina endovesicale nella profilassi delle recidive deitumori superficiali della vesical. Studio multicentroco, randomizzato.　Acta Urol Ital **1**: 331–333, 1990

6）Iborra Juan I, Ricos Torrent JV, Monros Lliso JL, et al.: Resultados de un studio de quimioprofilaxis intravesical, prospective, doble aleatorio, entre dos drogas: la adriamicinay el mitomycin; y dos modos de iniciar las instilaciones: precoz y tardio.　Efecto sobre la recidiva y la progression.　Arch Esp Urol **45**:

1001−1007, 1992
7）Sylvester RJ, Oosterlimck W and Witjes JA: The schedule and duration of intravesical chemotherapy in patients with non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review of the published results of randomized clinical trials. Eur Urol **53**: 709−719, 2008
8）Hinotsu S, Akaza H, et al. and the BCG TOKYO 172 STRAIN STUDY GROUP: Sustained prophylactic effect of intravesical bacilli Calmette-Guérin for superficial bladder cancer: a smoothed hazard analysis in a randomized prospective study. Urology **67**: 545−549, 2006
9）Solsona E, Iborra I, Ricos JV, et al.: Effectiveness of a single immediate mitomycin C instillation in patients with low risk superficial bladder cancer: short and long-term followup. J Urol **161**: 1120−1123, 1999

(Received on August 29, 2016
Accepted on January 13, 2017)