

筋層非浸潤性膀胱癌に対する再発予防目的 Mitomycin C 膀胱内注入療法の検討

大杉 治之, 北村 悠樹, 眞鍋 由美, 増田 憲彦*
伊東 晴喜, 三品 睦輝, 奥野 博
国立病院機構京都医療センター泌尿器科

EFFICACY OF PROPHYLACTIC INTRAVESICAL MITOMYCIN C IN PATIENTS WITH NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER

Haruyuki OHSUGI, Yuki KITAMURA, Yumi MANABE, Norihiko MASUDA,
Haruki ITO, Mutsuki MISHINA and Hiroshi OKUNO

The Department of Urology, National Hospital Organization Kyoto Medical Center

Intravesical chemotherapy is beneficial for patients with non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC), but optimal drug and regimen selection can be controversial. Mitomycin C (MMC) is commonly used as adjuvant treatment for NMIBC. We retrospectively evaluated the outcomes of 73 patients with NMIBC who were treated with weekly doses of low-dose MMC (20 mg; n = 28; 38.4%) or high-dose MMC (40 mg; n = 45; 61.6%) for 6 weeks each, at our hospital between 2001 and 2010. Treatment outcomes were examined by Kaplan-Meier analysis with log-rank tests. Patients in the high-dose group showed greater recurrent-free survival (61.3%) at 2 years than did patients in the low-dose group (32.6%) ($P < 0.05$). We also found that a single early dose of pirarubicin following transurethral resection of bladder tumor improved MMC efficacy in the high-dose group. The high-dose group had a somewhat higher incidence of dysuria, urinary frequency and drug eruption, but the difference was not significant.

(Hinyokika Kyo 60 : 375-379, 2014)

Key words : Mitomycin C, Non-muscle-invasive bladder cancer

緒 言

筋層非浸潤性膀胱癌 (non-muscle invasive bladder cancer: NMIBC) は全膀胱癌の約70%を占めるとされている¹⁾. NMIBC に対する標準的な治療は経尿道的膀胱腫瘍切除術 (transurethral resection of bladder tumor: TURBT) であるが, TURBT 単独では5年以内に30~80%の患者で膀胱内再発すると考えられている²⁾. TURBT 後の再発予防目的の膀胱内注入化学療法の有用性は確認されているが, 薬剤の種類・濃度・投与回数などは報告により様々である. Mitomycin C (MMC) はその代表的な薬剤であり, 当院における単施設の治療成績を年代別投与レジメに分けて後ろ向きに検討した.

対 象 と 方 法

2001年1月から2010年12月まで NMIBC (CIS を除く) に対して TURBT 後に再発予防目的 MMC 膀胱内注入療法を施行し, 2年以上経過観察が可能であった73例を対象とした. 初発かつ多発例, 再発例, BCG などの他の治療が無効または投与困難例を適応

基準とし, G3 あるいは T1 症例は原則 BCG を第1選択とした. 2001年から2004年頃までは MMC 20 mg/蒸留水 20 ml × 6 回投与 (20 mg × 3 回/週を2週または 20 mg × 1 回/週を6週) を基本レジメとしており, 2004年頃よりは MMC 40 mg/蒸留水 20 ml × 6 回投与 (40 mg × 1 回/週を6週) を基本レジメとした. また2008年頃より TURBT 後即時 pirarubicin (THP) 30 mg 単回注入を併用とした.

投与方法は, TURBT から2~4週間後に外来にて投与開始とし, 膀胱内に注入してから約2時間後に排尿とした. MMC 投与については, 2001年に報告された Au らの文献をもとに³⁾, 2004年頃からは MMC 20 mg から 40 mg に増量し, 週1回6回投与に変更した. 膀胱内注入療法の前日晚・当日起床時にクエン酸カリウム・クエン酸ナトリウム水和物 (ウラリット®) を内服し尿のアルカリ化を図り, MMC 溶解液の蒸留水は 20 ml のままとし, 前日夕食後から絶飲食とすることで膀胱内での尿による希釈が最小限になるよう工夫した. なお, 術後即時の THP 30 mg は蒸留水 10 ml + 生理食塩水 30 ml で溶解し, 手術室で TURBT 直後の尿道留置カテーテル下に投与し, 30分後にクランプを開放とした. 即時 THP の適応基準は, 原則 CIS や不完全切除を除く NMIBC 全例に施

* 現 : 京都大学大学院泌尿器科学講座

行した。

経過観察は基本的に3カ月ごとに膀胱鏡を施行し、再発疑いがあった場合は再度TURBTを施行し、組織学的に膀胱癌の診断がついた日を再発日とした。投与レジメ別に再発率について検討し、副作用については全身症状・局所症状に分けて検討した。統計学的処理については、患者背景の群間処理は χ^2 検定を用い、再発率はKaplan-Meier法を用いてLog rank法にて有意差の検定を行った。なお $p < 0.05$ を有意差ありと判断し、統計ソフトはIBM SPSS Statistics 19を使用した。

Table 1. Patient characteristics

Median age, y (range)	73 (56-93)
Mean $\pm$ SD	73 $\pm$ 9
Sex	Male 54 (74%) Female 19 (26%)
Prior intravesical therapy	None 64 (87.7%) Treatment 9 (12.3%) BCG 3, THP 2, BCG + THP 1, UFT 1, cytarbine + neocarzinostatin 2
Occurrence	Primary 28 (38.4%) Recurring 45 (61.6%) (post nephroureterectomy 9)
Stage · grade	Ta 65 (89%) (TaG1: 30, TaG2: 31, TaG3: 4) T1 8 (11%) (T1G1: 1, T1G2: 7)
Focality	Unifocal 21 (28.8%) Multifocal 52 (71.2%)
Regimen	MMC 20 mg 28 (38.4%) MMC 40 mg 45 (61.6%)

結 果

患者背景をTable 1に示す。平均年齢は 73 ± 9 歳(中央値73歳)であり、初発症例28例、再発症例45例、計73例について検討を行った。再発症例45例中9例に前治療歴が有り、BCGが3例、THP単回投与が2例、BCG + THPが1例、UFT内服が1例、キロサイ

Table 2. Comparison of clinicopathological characteristics in patients who received 20 or 40 mg (THP-) of mitomycin C

	Total (n = 59)	20 mg (n = 28)	40 mg (THP-) (n = 31)	p Value
Gender				0.260
Male	44	19	25	
Female	15	9	6	
Focality				0.062
Unifocal	15	4	11	
Multifocal	44	24	20	
Tumor grade				0.055
G1/G2/G3	22/34/3	6/20/2	16/14/1	
Tumor stage				0.176
pTa	52	23	29	
pT1	7	5	2	
Occurrence				<0.05
Primary	21	17	4	
Recurring	38	11	27	

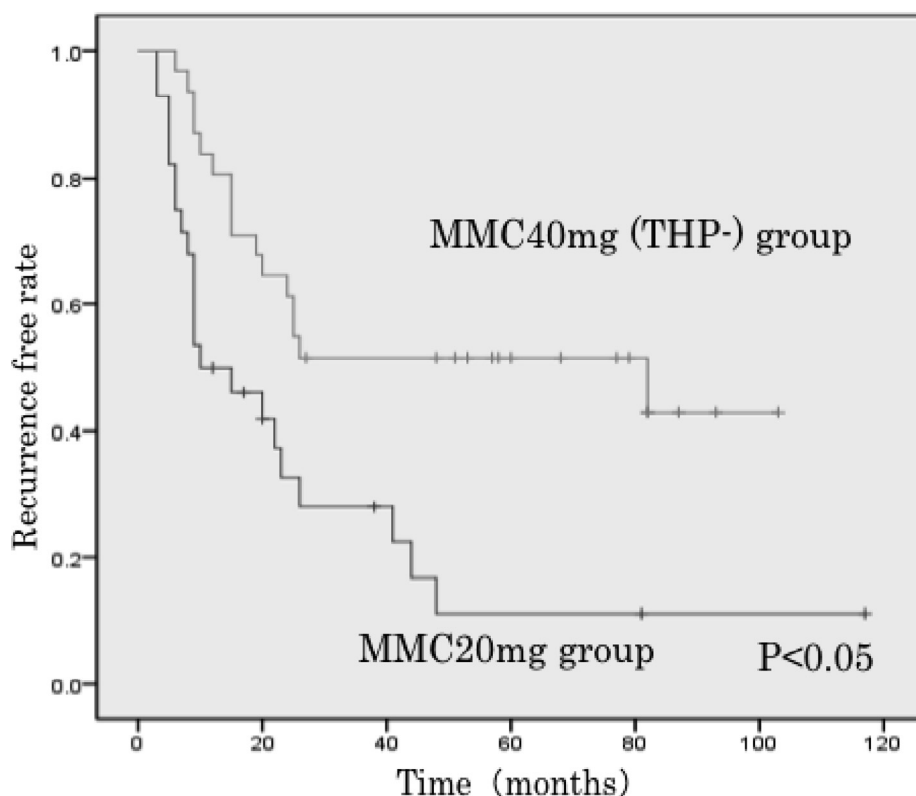


Fig. 1. Recurrence-free rate after intravesical chemotherapy in the patients who received 20 or 40 mg (THP-) of mitomycin C.

ド・ネオカルチノスタチンが2例であった。男性54例・女性19例であり、腫瘍タイプはTaが65例、T1が8例であった。またMMC 40 mg投与が45例であり、そのうち14例では即時THPを併用していた。

MMC 20 mg 群 (n=28) と MMC 40 mg 群で即時THPを投与していない群 (n=31) の患者背景の比較をTable 2に示す。性別、単発・多発、tumor grade, pathological stage, 初発・再発の5項目において評価した。MMC 40 mg (THP-) 群において、再発患者が多かった。MMC 20 mg 群と MMC 40 mg (THP-) 群の非再発率をKaplan-Meier法で比較した (Fig. 1)。観察期間の中央値はそれぞれ11カ月、27カ月であった。MMC 20 mg 群では2年後の非再発率は32.6%であったのに対して、MMC 40 mg (THP-) 群では61.3%であり、MMC 20 mg 群と比較し有意差をもって非再発率が高かった ($p<0.05$)。

次にMMC 40 mg 群 (n=45) の中で即時THPを投与したMMC 40 mg (THP+) 群 (n=14) としていないMMC 40 mg (THP-) 群 (n=31) を比較した。患者背景はTable 3に示す。THP+群において、初発症例が多かったがそれ以外の因子では有意差は認めなかった。それぞれの非再発率についてKaplan-Meier法を用いて比較した (Fig. 2)。観察期間の中央値はそれぞれ35、27カ月であった。THP+群では2年後の非再発率は83.6%であり、THP-群と比較し有意差をもって非再発率が高かった ($p<0.05$)。またTHP+

Table 3. Comparison of clinicopathological characteristics in the THP+ group and THP- group of patients who received 40 mg of mitomycin C

	Total (n=45)	THP+ (n=14)	THP- (n=31)	p Value
Gender				0.491
Male	35	10	25	
Female	10	4	6	
Focality				0.637
Unifocal	17	6	11	
Multifocal	28	8	20	
Tumor grade				0.529
G1/G2/G3	25/18/2	9/4/1	16/14/1	
Tumor stage				0.931
pTa	42	13	29	
pT1	3	1	2	
Occurrence				<0.05
Primary	11	7	4	
Recurring	34	7	27	

群のうち、初発症例 (n=7) では、観察期間内で再発を認めなかった。

副作用は、MMC 20 mg 群では全身症状は認めず、局所症状は排尿時痛1例 (3.6%)、頻尿2例 (7.1%) であり、投与を中止した症例はなかった。MMC 40 mg 群では、全身症状は薬疹を3例 (6.7%) で認め、うち1例は4回投与時、2例は5回投与時に薬疹を認

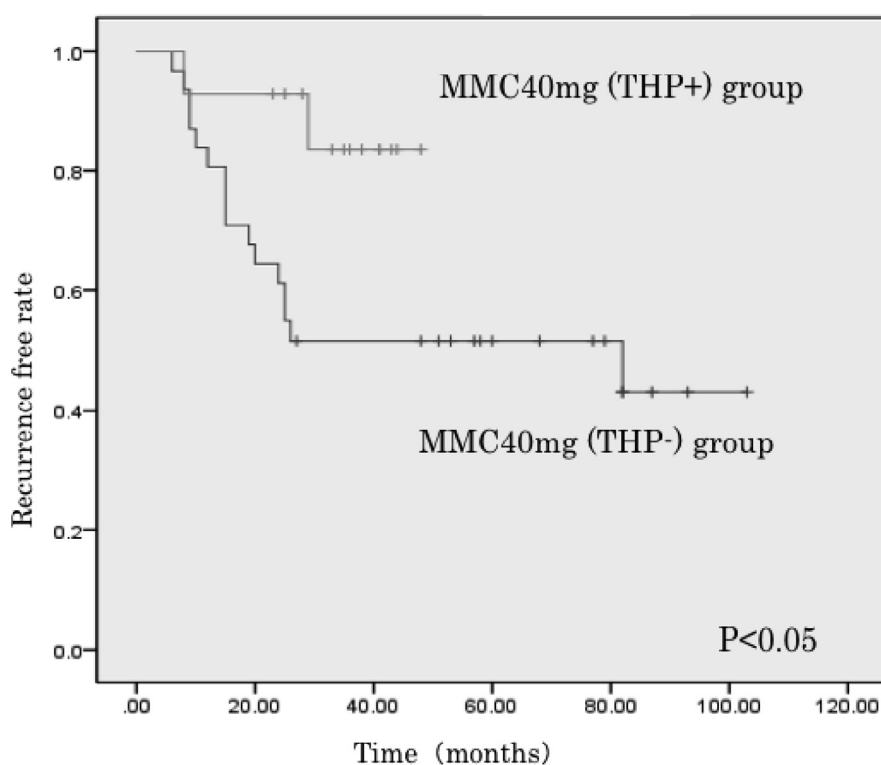


Fig. 2. Recurrence-free rate after intravesical chemotherapy in the THP+ group and THP- group of patients who received 40 mg of mitomycin C.

めた時点で投与は中止した。局所症状は排尿時痛 5 例 (11.1%)、頻尿 10 例 (22.2%) であり、うち排尿時痛 1 例は 5 回投与時点で中止した。いずれも入院を要するような副作用は認めず、MMC 40 mg 群に副作用が多い傾向であったが、統計学的な有意差は認めなかった。

考 察

膀胱内注入化学療法は筋層非浸潤性膀胱癌の再発予防に有用とされているが、その注入薬剤、注入量と注入期間、回数、維持注入の有無などについては明確なコンセンサスは得られていない⁴⁾。MMC はその代表的薬剤であり、NCCN のガイドラインにおいては初発の Ta・high grade または T1 症例 (repeat TURBT を施行して残存病変がない場合) では、BCG または MMC 投与を推奨している⁵⁾。EAU のガイドラインでは、low risk, intermediate risk, high risk を細かく分類し (初発・単発・Ta・low grade・3 cm 未満・CIS 併発なしを low risk, T1 または high grade または CIS 併発または 3 cm 以上で多発の再発を high risk, その他を intermediate risk), low risk では即時膀胱内注入化学療法を、intermediate risk ではそれに加え BCG または追加の膀胱内注入化学療法を、high risk では BCG を推奨している⁶⁾。以上をふまえ当院では、CIS 併発、TaG3 あるいは T1 症例は、原則 BCG を第 1 選択とし、それ以外の初発かつ多発症例、再発症例、また BCG 投与が臨床的に難しい症例を MMC の積極的な対象としている。即時膀胱内注入化学療法の薬剤に関しては MMC・THP・doxorubicin (DXR) を推奨しており、追加の膀胱内注入化学療法に関しては注入期間や回数に関しては明記されていないものの MMC を使用する場合は適切な尿のアルカリ化を推奨している。MMC の投与方法に関しては、2001 年に Au らが phase III のランダム化比較試験の結果を報告しており、エビデンスレベルが高いものが存在する。その内容は、1) MMC の量を 20 mg から 40 mg に増量し、2) 注入用の蒸留水を 40 ml から 20 ml に減量し、3) 治療前に残尿を最小限にし、4) 治療前・治療中に水分制限をして尿の産生を抑え、5) 経口の sodium bicarbonate を投与し尿のアルカリ化を図るというもので、以上のことを行った群を適切群として、行わなかった群を従来群として比較している。従来群では 5 年後の非再発率が 24.6% であったのに対し、適切群では 41.0% で有意差をもって非再発率が高かったと報告している³⁾。

MMC 投与における尿中の pH に関しては、MMC の吸収、安定性、細胞障害に関与しているとされており⁷⁾、ヒトの尿中における MMC の分解は、pH7 と比較し pH5 の時は 10 倍分解されやすく、尿のアルカ

リ化を保つことが MMC の効果を高めると考えられている⁸⁾。実際、尿中の pH5.5 をカットオフ値として再発率の検討を行ったところ、pH5.5 以上では有意差をもって非再発率が高かったとの報告もある⁹⁾。

今回のわれわれの検討では、患者を年代別で比較し、後ろ向き研究であったことから、患者背景に有意差を認めた。MMC 20 mg 群と MMC 40 mg (THP-) 群の比較では、MMC 40 mg (THP-) 群で再発が多かったが、MMC 20 mg 群と比較し有意に非再発率が高く、再発症例であっても MMC 40 mg 投与は再発予防効果が高いと考えられた。また MMC 40 mg 群内での比較では、THP+ 群において非再発率がより高く、さらに初発症例に限定すると計 7 例ではあるが、観察期間の 2 年間でいずれも再発を認めなかったことから、初回の TURBT の結果にて再発率が高いと考えられる症例 (多発または high grade の pTa など) に関しては即時 THP 施行後に、積極的に MMC 投与を検討するべきであると考えられた。

副作用に関しては、MMC の投与量を 40 mg にすることで薬疹や排尿時痛などの副作用が増える傾向にあったが、われわれの検討では有意差は認めず、薬疹に注意さえすれば比較的安全に行える治療と考えられた。また近年、BCG のように術後再発予防の MMC 維持療法の有用性が報告されており¹⁰⁾、維持療法を行うことも再発予防には有用になる可能性もあり、今後さらなる検討が必要と考えられた。

結 語

当院における MMC 膀胱内注入療法を年代別、後ろ向きに投与レジメに分けて検討した。患者背景に有意差を認めたが、MMC 40 mg・週 1 回・計 6 回投与は、20 mg・週 1 回あるいは週 3 回・計 6 回投与と比較し、NMIBC の非再発率が高く、再発予防に有用であると考えられた。また、即時 THP の膀胱内注入を併用することで、さらに再発予防効果が期待できると考えられた。

文 献

- 1) Amling CL: Diagnosis and management of superficial bladder cancer. *Curr Probl Cancer* **25**: 219-278, 2001
- 2) Van Rhijn BW, Burger M, Lotan Y, et al.: Recurrence and progression of disease in non-muscle-invasive bladder cancer: from epidemiology to treatment strategy. *Eur Urol* **56**: 430-442, 2009
- 3) Au JL, Badalament RA, Wientjes MG, et al.: Methods to improve efficacy of intravesical mitomycin C: results of a randomized phase III trial. *J Natl Cancer Inst* **93**: 597-604, 2001
- 4) 日本泌尿器科学会, 膀胱癌診療ガイドライン,

- pp 13-16, 医学図書出版株式会社, 東京, 2009
- 5) NCCN Guidelines Version 1.2014 Bladder Cancer, http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder
 - 6) Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, et al.: EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. *Eur Urol* **64**: 639-653, 2013
 - 7) Wientjes MG, Badalament RA and Au JL: Use of pharmacologic data and computer simulations to design an efficacy trial of intravesical mitomycin C therapy for superficial bladder cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* **32**: 255, 1993
 - 8) Dalton JT, Wientjes MG, Badalament RA, et al.: Pharmacokinetics of intravesical mitomycin C in superficial bladder cancer patients. *Cancer Res* **51**: 5144, 1991
 - 9) Maeda T, Kikuchi E, Matsumoto K, et al.: Urinary pH is highly associated with tumor recurrence during intravesical mitomycin C therapy for nonmuscle invasive bladder tumor. *J Urol* **185**: 802-806, 2011
 - 10) Friedrich MG, Pichlmeier U, Schwaibold H, et al.: Long-term intravesical adjuvant chemotherapy further reduces recurrence rate compared with short-term intravesical chemotherapy and short-term therapy with BCG in patients with non-muscle-invasive bladder carcinoma. *Eur Urol* **52**: 1123-1129, 2007

(Received on January 23, 2014)

(Accepted on April 14, 2014)