

表在性膀胱腫瘍に対する膀胱内注入療法の臨床的検討

—Mitomycin C, Adriamycin, Peplomycin と
Cytosine Arabinoside の併用療法について—

三重大学医学部泌尿器科学教室 (主任 : 川村寿一教授)

木下 修隆*, 栃木 宏水, 柳川 真, 山川 謙輔

桜井 正樹, 日置 琢一, 川村 寿一

CLINICAL STUDY OF INTRAVESICAL INSTILLATION THERAPY FOR SUPERFICIAL BLADDER TUMOR

—COMBINATION THERAPY OF MITOMYCIN C, ADRIAMYCIN,
PEPLOMYCIN AND CYTOSINE ARABINOSIDE—

Nobutaka Kinoshita, Hiromi Tochigi, Makoto Yanagawa,
Kensuke Yamakawa, Masaki Sakurai, Takuichi Hioki
and Juichi Kawamura

From the Department of Urology, Mie University School of Medicine

The effect of intravesical combination chemotherapy on superficial bladder tumors was analyzed. Seventy-two patients were treated with intravesical instillation of the following anticancer drugs. MMC group: Mitomycin C (MMC) 10 mg and cytosine arabinoside (CA) 300 mg. ADM group: Adriamycin (ADM) 30 mg and CA 300 mg. PEP group: Peplomycin (PEP) 30 mg and CA 300 mg. MAC group: MMC 10 mg, ADM 30 mg and CA 300 mg.

Antitumor effects in the MMC, ADM, PEP and MAC groups were evaluated in 16, 18, 17 and 21 patients and objective response (CR+PR) of tumor was observed in 87.5%, 50.0%, 35.3% and 28.6% of these patients. The papillary tumors, small tumors and low grade tumors responded better to these intravesical chemotherapies than the non-papillary tumors, the middle grade tumors and the high grade tumors.

The recurrence rate in 72 patients was 6.9, 14.6 and 26.8% within 1, 2 and 3 years. No significant difference in the recurrence rate was observed between the MMC, ADM, PEP and MAC group, but the MMC group tended to have a lower recurrence rate than the other groups. The recurrence rate for the low grade tumors and the middle grade tumors was significantly lower than that for the high grade tumors and the small tumors.

The major side effect of instillation therapy with these drugs was bladder irritation which appeared in 16.7% of all the patients (78 cases).

In conclusion, intravesical chemotherapy is a useful approach for controlling superficial urinary bladder tumors, especially the combination of MMC and CA.

(Acta Urol. Jpn. 36: 257-263, 1990)

Key words: Intravesical instillation, Mitomycin C, Adriamycin, Peplomycin, Cytosine Arabinoside

緒 言

膀胱腫瘍は泌尿器科領域の中で最も頻度の高い悪性腫瘍である。表在性膀胱腫瘍 (Ta, T1) に対する治療法としては経尿道的腫瘍切除術 (TUR-Bt) が施行されることが多いが, その再発率は比較的高く, 外科的

治療のみでは2年以内の再発は約70%にも達すると言われている¹⁾。そこでその再発予防対策として, 種々の抗癌剤などによる膀胱内注入療法が広く行われている。現在までにthiotepa²⁾, mitomycin-C (MMC)³⁻¹⁰⁾, adriamycin (ADM)¹¹⁻¹⁴⁾, peplomycin (PEP)¹⁵⁻¹⁸⁾, cisplatin (CDDP)¹⁹⁾ などが単独または併用で用いられその有効性が報告されている。多剤併用療

* 現 : 武内病院泌尿器科

法の中でも cytosine arabinoside (CA) は他の抗腫瘍薬剤との間に相乗的な効果が期待できる代謝拮抗剤で MMC との併用で有用性が多く報告されている^{4,9,10)}.

今回、われわれは MMC, ADM, PEP と CA の併用療法ならびに MMC, ADM, CA の三剤併用療法 (MAC 群) を検討したので報告する。

対象および方法

症例は、1975年より1987年までに当科に入院し、臨床的に表在性膀胱腫瘍と診断された患者で、手術の前後で同薬剤による膀胱注入療法がなされ、術前の抗腫瘍効果および術後の再発予防効果の判定可能であった72例を対象とした。なお副作用に関しては、注入を中断した6例も加え78例に対して検討した。症例の内訳は、男性62例、女性10例、平均年齢は61.8 (±11.5) 歳であった。各群とも60歳代がピークで、平均年齢に有意な差は認められなかった (Table 1)。腫瘍数、形態、発育様式、大きさ、異型度、膀胱注入回数、膀胱注入薬剤について、抗腫瘍効果ならびに再発予防効果を検討した。さらに再発予防効果については手術方法についても検討を加えた。

単発41例、多発31例、乳頭状腫瘍61例、非乳頭状腫瘍11例で、有茎性41例、広基性31例であった。腫瘍の大きさをクルミ大以上を大、クルミ大より小さく小指頭大より大きいものを中、小指頭大以下を小の3群に分類すると、大3例、中29例、小40例であった。異型度は grade 1 が22例、grade 2 が41例、grade 3 が9例であった。膀胱注入回数が20回以上は44例、19回以下は28例であった (Table 1)。また外科的治療は、TUR 54例、膀胱部分切除術13例、非手術5例で、平均観察期間は18.2カ月であった。

投与方法は、MMC 群では MMC 10 mg と CA 300 mg を生食 20 ml に溶解、ADM 群では ADM 30 mg と CA 300 mg を生食 20 ml に溶解、PEP

群では PEP 30 mg を生食 20 ml に溶解し1日1回膀胱内に連日注入した。原則として術前3週間、術後2週間続けた。MAC 群では MMC 10 mg, ADM 30 mg と CA 300 mg を生食 20 ml に溶解し1日1回膀胱内に注入、3日間連日投与後4日間休薬を1クールとし、術前5クール、術後2クール施行した。その後は外来にて4群とも術後1年は月1回、2～3年は3カ月に1回、4～5年は6カ月に1回膀胱鏡検査と尿細胞診を施行し、膀胱内注入を行った。抗腫瘍効果の効果判定は吉田⁹⁾の判定基準にしたがい、著効：腫瘍が完全に消失したもの、有効：主腫瘍が50%以上縮小し、娘腫瘍が消失したもの、やや有効：主腫瘍、娘腫瘍とも50%以下の縮小しかみないもの、無効：変化のないものとした。検定は百分率検定法と Kaplan-Meier 法 (Z検定) を用いた。

結 果

1) 患者背景因子について

Table 1 に示したごとく4群間において、年齢・性別・腫瘍数・腫瘍形態・茎の有無・悪性度には差は認められなかった。腫瘍径では、MAC 群で中等度の腫瘍が多かった。また膀胱注入回数は、プロトコルが異なることにより MAC 群の注入回数が有意に ($p<0.01$) 少なかった。

2) 抗腫瘍効果の比較

全症例に対する有効率は48.6%であった。背景因子別の有効率は Table 2 に示した。乳頭状腫瘍の有効率は55.7%、非乳頭状腫瘍の有効率は9.1%で有意に ($p<0.05$) 乳頭状腫瘍の方が有効率が高かった。腫瘍径中等度の腫瘍の有効率は27.6%、腫瘍径小の腫瘍の有効率は62.5%で有意に ($p<0.01$) 腫瘍径小の腫瘍の方が有効率が高かった。悪性度別には、grade 1 の有効率は68.2%、grade 2 の有効率は36.6%で有意に ($p<0.05$) grade 1 の方が有効率が高かった。その他の因子には有意な差は認められなかった。治療別に

Table 1. 対象症例の背景因子

	MMC	ADM	PEP	MAC
症例数	16	18	17	21
年齢 (平均)	62.7	60.6	59.6	63.9
性別 (男/女)	14/2	16/2	15/2	17/4
腫瘍数 (単/多)	6/10	12/6	11/6	12/9
形態 (乳頭/非乳頭)	16/0	13/5	13/4	19/2
茎 (有茎/広基)	9/7	10/8	10/7	12/9
腫瘍径 (大/中/小)	2/3/11*	1/3/14**	0/8/9	0/15/6
悪性度 (G1/G2/G3)	5/8/3	8/9/1	4/11/2	5/13/3
注入 (20以上/19以下)	15/1**	14/4**	15/2**	0/21

* $p<0.05$ vs MAC, ** $p<0.01$ vs MAC

は, PEP 群と MAC 群の有効率はそれぞれ 35.3%, 28.6%で, MMC の 87.5%に比し有意に ($p<0.01$) 有効率が低かった (Table 3).

3) 再発予防効果の比較

全症例の再発率は 9.7%であった。背景因子別の有

効率を Table 4 に示したが, 因子別に有意な差は認められなかった。また治療別にも有意な差は認められなかった (Table 5)。一方 Kaplan-Meier 法に準じて非再発率を検討するに, 全体の 1 年および 3 年非再発率は 93.1%, 73.2%であった (Fig. 1)。背景因子別には, grade 1 および grade 2 の 2 年非再発率は, 100%, 84.1%で有意な差が認められた (Fig. 2)。ま

Table 2. 背景因子別有効率

因 子	症例数	著効+有効	有効率 (%)
全症例	72	35	48.6
単 発	41	21	51.2
多 発	31	14	45.2
乳頭状	61	34	55.7
非乳頭状	11	1	9.1
有茎性	41	21	51.2
広基性	31	14	45.2
腫瘍径大	3	2	66.7
中	29	8	27.6
小	40	25	62.5
Grade 1	22	15	68.2
Grade 2	41	15	36.6
Grade 3	3	5	55.6

* $p<0.05$, ** $p<0.01$

Table 4. 背景因子別再発率

因 子	症例数	再 発	再発率 (%)
全症例	72	7	9.7
単 発	41	3	7.3
多 発	31	4	12.9
乳頭状	61	6	9.8
非乳頭状	11	1	9.1
有茎性	41	3	7.3
広基性	31	4	12.9
腫瘍径大	3	0	0.0
中	29	1	3.5
小	40	6	15.0
Grade 1	22	0	0.0
Grade 2	41	5	12.2
Grade 3	3	2	22.2

Table 3. 治療別有効率

因 子	症例数	著効+有効	有効率 (%)
注入回数			
19以下	28	10	35.7
20以上	44	25	56.8
薬 剤			
MMC	16	14	87.5
ADM	18	9	50.0*
PEP	17	6	35.3**
MAC	21	6	28.6**

* $p<0.05$, ** $p<0.01$

Table 5. 治療別再発率

因 子	症例数	再 発	再発率 (%)	平均観察 期間 (月)
薬 剤				
MMC	16	1	6.3	24.1
ADM	18	2	11.1	17.8
PEP	17	3	17.6	17.6
MAC	21	1	4.8	14.7
手 術				
TUR	54	6	11.1	18.3
P.C*	13	0	0.0	15.0
No-Ope	5	1	20.0	26.4

* P.C: Partial Cystectomy

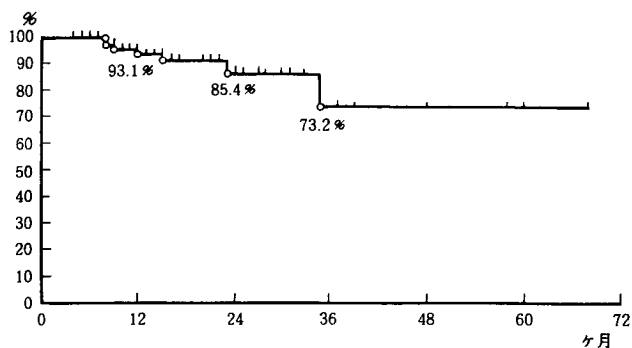


Fig. 1. 非再発率曲線 (全体)

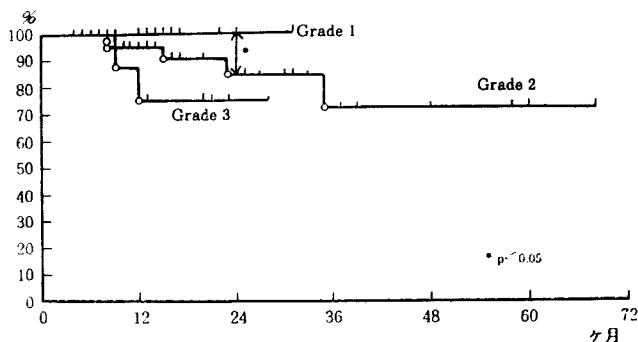


Fig. 2. 非再発率曲線（悪性度別）

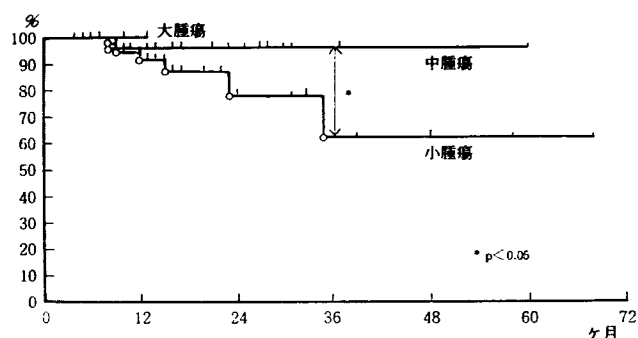


Fig. 3. 非再発率曲線（腫瘍径別）

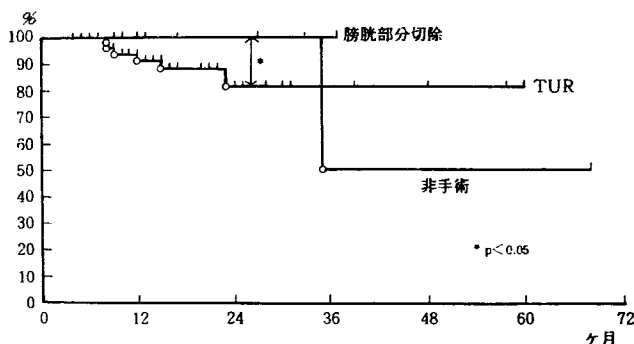


Fig. 4. 非再発率曲線（手術別）

た、小腫瘍および中腫瘍の3年非再発率は61.9%, 95.7%で有意な差が認められた (Fig. 3). 他の因子別には有意な差は認められなかった. 治療別には、膀胱部分切除群および TUR 群の2年非再発率は100%, 81.4%で有意な差が認められた (Fig. 4). 薬剤別には有意な差は認められなかった (Fig. 5).

4) 副作用について

膀胱注入による副作用は全体的には78例中21例 (26.9%) に認められ、うち13例 (61.9%) は膀胱炎症状であった. 重篤なものとしては、骨髄抑制が4例に認められた. いずれの副作用も薬剤の投与中止により

回復した. 薬剤別に差は認められなかった (Table 6).

考 察

膀胱腫瘍に対する抗腫瘍剤の膀胱内注入療法は、1961年 Jones と Swinney の thiotepa に始まり²⁾、その後種々の抗腫瘍剤の注入が試みられ、その有用性が報告されている. そして現在膀胱内注入療法は表在性膀胱腫瘍の治療の一貫として欠くことのできない治療法となっている. その目的は、1) TUR-Bt や膀胱部分切除などの膀胱保存手術後の再発予

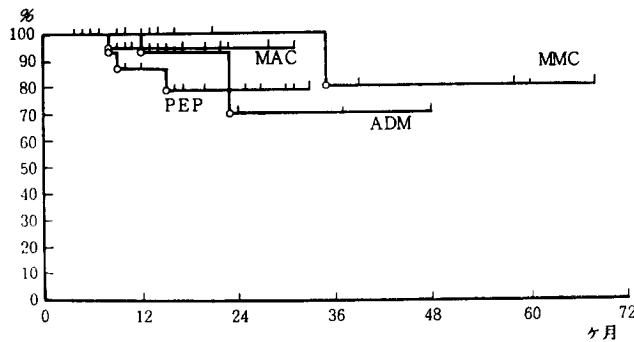


Fig. 5. 非再発率曲線 (薬剤別)

Table 6. 膀胱注入による副作用

	MMC	ADM	PEP	MAC	全 体
膀胱炎	2	3	5	3	13
骨髄抑制	1	2		1	4
消化器症状		1			1
皮膚発疹		1	1		2
排尿障害			1		1
合計 (%)	3 (18.8)	7 (33.3)	7 (38.9)	4 (17.4)	21 (26.9)

防, 2) 腫瘍縮小による膀胱保存手術の拡大, 3) 術中の implantation の予防, 4) 内視鏡的に確認できない precancerous change の破壊, 5) 姑息的治療などが考えられる。現在までに使用された薬剤としては thiotepa, CA, bleomycin, PEP, MMC, ADM などがよく知られており, 最近では CDDP や BCG²⁰⁾ の注入療法も報告されている。

抗腫瘍効果について因子別にはあまり差がないとの報告もある²¹⁾が, 今回の検討では乳頭状腫瘍, 小指頭大以下の小腫瘍, grade 1 の腫瘍に特に有効であった。このことより最も良い膀胱注入の適応は前記 3 因子を満たすものであることはいうまでもないが, それ以外の腫瘍でも先に述べた目的を満たすものも多々認められ, 表在性膀胱腫瘍に対して膀胱保存手術を考える場合術前膀胱内注入療法は有用な治療方法と考えられた。薬剤別にみると MMC 群, ADM 群, PEP 群の抗腫瘍効果はそれぞれ 87.5%, 50.0%, 35.3% でほぼ諸家の報告^{9,10,13-15)}と同等の傾向を示した。すなわち, 今回の検討において PEP 群は他の 2 群に比し抗腫瘍効果が低く, 使用薬剤量に検討の余地は残すものの PEP は MMC や ADM に比べ膀胱腫瘍に対し感受性が低いことが示唆された。また MAC 群の抗腫瘍効果が 28.6% と MMC 群に比し有意に低かったことは, 小腫瘍が少なかったことと薬剤の注入方法に問題があったものと思われた。

膀胱腫瘍の再発と悪性度や腫瘍径などの各因子との

関連については種々の報告がある。腫瘍悪性度については, 再発率と関係はないとする報告²²⁾もあるが, low gradeの方が high grade よりも再発率が低いとする報告が多く^{6,23)}, われわれの症例でも low gradeの方が再発率が低かった。腫瘍径についてみると, 大きさと再発率とは関係がない²²⁾とか, 小腫瘍の方が成績が良い²⁴⁾とか, 逆に大腫瘍の方が再発率が低いとする報告²⁵⁾など様々であるが, われわれの症例では小さな腫瘍の再発率が高かった。これは初期の症例で術前膀胱注の著効例に手術を行わなかったり, また有効例での娘腫瘍の切除不足などが一つの要因になっていると思われる。最近ではすべての症例に TUR を広範囲に行うようにしている。一方治療別に再発率を検討してみると, 膀胱部分切除を行った症例の再発は 3 年経過で認められず, TUR にまさるとも劣らない成績であった。症例の適応さえ誤らなければ, 膀胱部分切除も非常に有用な治療方法であり今後見直されるべきであると考えられた。

膀胱注入薬剤別には様々な報告があり, MMC では 2 年から 5 年の観察で再発率は 25% から 56%^{5-8,12,18)}, ADM では 1 年から 5 年で 30% から 39%^{8,11-13,18)}, PEP では 15 カ月で 45%¹⁷⁾ とか 期間は不明だが 18%¹⁸⁾ の報告があり, ADM と MMC の併用 (隔週交互に 6 回, 隔月交互に 10 回) では 28 カ月で 30% との報告²⁶⁾がなされている。われわれの症例では MMC 群全体では 24 カ月の観察期間で 6.3% の再発がみられ, 5 年

再発率も20%にすぎなかった。ADM群では17.8カ月の観察期間で11.1%の再発がみられ、3年再発率も30%にすぎなかった。PEP群では17.6カ月の観察期間で17.6%の再発、2年再発率21.2%、MAC群では14.7カ月の観察期間で4.8%の再発、2年再発率5.6%であった。いずれも良好な成績であったが、これにはCAの相加相乗効果や術前膀胱注による再発予防効果などの関与が考えられた。各薬剤間では有意な差は認められなかったが、MMCが良好な成績を示す傾向がみられた。

最後に副作用についてであるが、膀胱炎症状が13例と最も多かったが、特にADM群では膀胱粘膜剥離を生じるほどの重篤なものも認められた。PEP群の膀胱炎症状は比較的軽症であった。骨髄抑制は4例にみられたが、MMC群でのものは注入回数53回と非常に多く、通常の注入回数では骨髄抑制は生じないものと推測され、MMCは比較的副作用が軽度であると思われた。

結 語

表在性膀胱腫瘍72例に対し膀胱注入療法を施行し、腫瘍の因子別・治療別(薬剤別)に抗腫瘍効果ならびに再発予防効果を検討した。

- 1) 乳頭状腫瘍、小指頭大以下の小腫瘍、grade 1の腫瘍で抗腫瘍効果が大きかった。
- 2) MMC群に対しPEP群は抗腫瘍効果が少なかった。
- 3) 小指頭大からクルミ大までの中腫瘍、grade 1の腫瘍で再発率が低かった。
- 4) 薬剤別に再発に有意な差は認めなかったが、MMCが良好な成績を示す傾向がみられた。またCAの併用や、術前膀胱注が再発予防に関与していることが示唆された。

文 献

- 1) England HR, Paris AMI, Blandy JP: The correlation of T1 bladder tumor history with prognosis and followup requirements. *Br J Urol* 53: 593-597, 1981
- 2) Jones CH and Swinney J: Thio-TEPA in the treatment of tumors of the bladder. *Lancet* 2: 615-618, 1961
- 3) Somerville JJF, Newling DWW, Richards B, Robinson MBG and Smith PH: Mitomycin C in superficial bladder cancer. *Br J Urol* 57: 686-689, 1985
- 4) 加藤広海, 多田 茂, 斎藤 薫, 山崎義久, 朴木繁博, 波部英夫, 鈴木紀元, 浜野耕一郎, 堀内英輔, 森下文夫, 板木宏水, 浦田英男, 米田勝紀, 前田 真, 田島和洋: 膀胱腫瘍に対するMMCおよびCytosine Arabinosideの膀胱内注入療法. *泌尿紀要* 24: 595-608, 1978
- 5) 九州泌尿器科共同研究会: マイトマイシンC膀胱内注入による膀胱腫瘍の再発予防効果. *西日泌尿* 36: 535-539, 1974
- 6) 中川克之, 上村計夫, 山口和彦, 江藤耕作: 膀胱腫瘍の臨床統計的観察一とくに, MMC膀胱内注入療法の長期治療成績について一. *泌尿紀要* 21: 749-753, 1975
- 7) 加野資典, 井口厚司, 鷺山和幸, 山脇 均, 八木 弘朗, 百瀬俊郎, 尾本徹男: TUR-Bt後の再発についての臨床統計的観察. *西日泌尿* 41: 87-90, 1979
- 8) 内田豊昭, 小林健一, 本田直康, 荒川 孝, 小俣二也, 遠藤忠雄, 石橋 晃, 小柴 健: 膀胱腫瘍に対する術後3日間低濃度制癌剤持続膀胱内注入療法の検討. *日泌尿会誌* 76: 354-359, 1985
- 9) 吉田英機, 斎藤豊彦, 池内隆夫, 丸山邦夫, 今村一男: 表在性膀胱腫瘍に対するMitomycin CとCytosine Arabinosideの併用注入療法. *泌尿紀要* 23: 51-57, 1977
- 10) 浅野美智雄, 三方律治, 鈴木 徹, 塩谷 尚: 膀胱腫瘍に対する抗腫瘍剤マイトマイシンCおよびキロサイドの膀胱内注入療法. *臨床と研究* 52: 2488-2491, 1975
- 11) Flamm J: Intravesikale Instillationsnachbehandlung transurethral resektierter Harnblasenkarzinoma mit Adriamycin. *Urol Int* 36: 292-297, 1981
- 12) 吉田正貫, 池上奎一: 膀胱癌化学療法の再発予防効果についての検討. *西日泌尿* 46: 1087-1091, 1984
- 13) 森山正敏, 窪田吉信, 三浦 猛, 執印太郎, 野口純男: 表在性膀胱癌に対する抗癌剤の膀胱内注入療法の成績. *泌尿紀要* 29: 351-355, 1983
- 14) 山中英寿, 鍋木 豊, 今井強一, 三木正也: 膀胱内注入療法に関する研究. *泌尿紀要* 29: 1427-1432, 1983
- 15) 金子保幸, 杉田篤生, 小津堅輔, 岡村知彦, 加藤正久, 北化淳詞, 渡辺一夫: 膀胱腫瘍に対するペブロマイシン併用温水療法の臨床経験. 第10回尿路悪性腫瘍研究会講演抄録: 62, 1984
- 16) 浅川正純, 前川たかし, 仲谷達也, 堀井明範, 安本亮二, 岸本武利, 前川正信: Hydroxypropylcellulosumを用いたPeplomycin膀胱内注入療法一臨床効果について一. *泌尿紀要* 35: 39-42, 1989
- 17) 藤田公生, 佐山 孝, 川村 実, 村山猛男: TUR-Bt術直後の抗癌剤注入療法. 第12回尿路悪性腫瘍研究会講演抄録: 114, 1986
- 18) 吉田二郎, 宇土 敏, 吉田正貴, 山本敏広, 池上奎一: 表在性膀胱癌に対する膀胱内注入療法の検討. 第12回尿路悪性腫瘍研究会講演抄録: 117, 1986
- 19) Blumenreich MS, Needles B, Yagota A, Sogani P, Grabstald A and Whitmore WF Jr: Intravesical cisplatin for superficial

- bladder tumors. *Cancer* 50: 863-865, 1982
- 20) Brosman SA: Experience with bacillus Calmette-Guerin in patients with superficial bladder carcinoma. *J Urol* 128: 27-30, 1982
- 21) 野口純男, 窪田吉信, 執印太郎, 三浦 猛, 森山正敏, 桜本敏夫, 大島博幸: 表在性膀胱腫瘍に対する Aclacinomycin-A (ACM) の膀胱内注入療法. *泌尿紀要* 30: 1153-1158, 1984
- 22) NBCCGA (National Bladder Cancer Collaborative Group A): Surveillance, initial assessment and subsequent progress of patients with superficial bladder cancer in a prospective longitudinal study. *Cancer Res* 2907-2910, 1977
- 23) Gibbons RP, Mandler JI and Hartmann WH: The significance of epithelial atypia seen in non-invasive transitional cell papillary tumors of the bladder. *J Urol* 102: 195-199, 1969
- 24) Barnes RW, Dick AL, Hadley HL and Johnston OL: Survival following transurethral resection of bladder carcinoma. *Cancer Res* 37: 2895-2897, 1977
- 25) Loening S, Narayana A, Yoder L, Sylmen D, Weinstein S, Penick G and Culp D: Factors influencing the recurrence rate of bladder cancer. *J Urol* 123: 29-31, 1980
- 26) Ferraris V: Doxorubicin plus mitomycin C regimen in the prophylactic treatment of superficial bladder tumors. *Cancer* 62: 1055-1060, 1988
- (Received on June 1, 1989)
(Accepted on August 13, 1989)