

表在性膀胱癌に対する経尿道的切除術直後 Epirubicin 膀胱内灌流療法の再発予防効果 : A prospective controlled study

倉敷中央病院泌尿器科 (部長 : 荒井陽一)

前川 信也, 鈴木 裕志*, 大久保和俊, 青木 芳隆
岡田 崇**, 前田 浩**, 小倉 啓司***, 荒井 陽一

CONTINUOUS INTRAVESICAL INSTILLATION OF EPIRUBICIN IMMEDIATELY AFTER TRANSURETHRAL RESECTION OF SUPERFICIAL BLADDER CANCER : A PROSPECTIVE CONTROLLED STUDY

Shinya MAEKAWA, Hiroshi SUZUKI, Kazutoshi OHKUBO, Yoshitaka AOKI,
Takashi OKADA, Hiroshi MAEDA, Keiji OGURA and Yoichi ARAI

From the Department of Urology, Kurashiki Central Hospital

Between November 1994 and July 1996, 45 patients with superficial bladder tumor were assigned to two groups before transurethral resection of bladder tumor. Twenty-one of the 45 patients were instilled with 20 mg epirubicin before endoscopic resection then continuously irrigated with 40 μ g/ml epirubicin solution for 20 hours immediately after surgery; 24 of the 45 patients received continuous irrigation with saline in the same manner. The patients were assessed by cystoscopy and urinary cytology every 3 months during the first 2 years and every 6 months thereafter. One year recurrence-free rates in the treated and control groups were 56% and 32%, respectively. The recurrence-free period tended to be longer in the treated group than in the control group, although the difference was not significant ($p=0.17$). One year recurrence-free rates in the treated and control groups for the patients with solitary tumor were 88% and 48%, respectively, the difference being marginally significant ($p=0.06$). These results suggested that continuous bladder irrigation with epirubicin was effective for patients with a single tumor. Therefore, the long-term prophylactic therapy for a single tumor was an overtreatment. Prophylactic intravesical chemotherapy for superficial bladder cancer was proposed to be stratified by the number of tumors, single or multiple.

(Acta Urol. Jpn. 46 : 301-306, 2000)

Key words: Bladder cancer, Continuous intravesical instillation, Epirubicin

緒 言

膀胱癌の経尿道的切除術 (TUR-Bt) 後の高い再発率には、多中心発生や、モノクローナルな癌が多発性になる過程が関与していると考えられている¹⁾。一方術後早期の再発は、腫瘍の残存、TUR-Bt による播種が原因として考えられる。われわれはすでに、epirubicin 膀胱内長期注入療法の再発予防効果について報告した²⁾。今回われわれは周術期の播種による再発に焦点をあて、これを減少させる目的で、epirubicin を TUR-Bt の直前に膀胱内に注入し、TUR-Bt の直

後に膀胱内持続灌流を行った。その方法ならびに臨床成績を報告する。

対 象 と 方 法

対象患者 : 対象患者は1994年11月から1996年7月までの21カ月間に当科にて経尿道的膀胱腫瘍切除術を行った108例の患者のうち本研究に同意し、登録された65例である。男性52例、女性13例、平均年齢は68.6歳であった。

方法 : TUR-Bt 前に登録患者65例を epirubicin 灌流群33例、生食灌流群32例に無作為に割り付けした。epirubicin 灌流群ではまず手術約30分前に epirubicin 20 mg を生食 40 ml に溶解し膀胱内に注入した。TUR-Bt 後は 3 way カテーテルを留置、帰室直後より epirubicin 溶液で 100 ml/hr の速度で20時間灌流

* 現 : 福井医科大学泌尿器科学教室

** 現 : 京都大学医学部泌尿器科学教室

*** 現 : 浜松労災病院泌尿器科

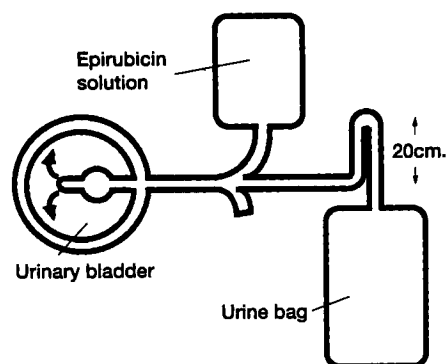


Fig. 1. Illustration of instillation method. Epirubicin solution was instilled for 20 hours. A drainage catheter was arranged 20 cm. above the level of the bladder in order to fill the bladder with epirubicin solution.

した。Epirubicin 溶液は epirubicin 80 mg を生食 2,000 ml に溶解して作成し、濃度は $40 \mu\text{g/ml}$ とした。灌流の際は内田らの報告に準じ、排尿チューブをベッド上より約 20 cm 高位を通してセットして、膀胱内に溶液が貯留するようにし、灌流溶液が膀胱粘膜全体に常時接触するように配慮した³⁾ (Fig. 1)。生食灌流群では術前の注入は行わず、術後生理食塩水を 100 ml/hr にて 20 時間灌流した。

経過観察法：再発の有無の評価には最初の 2 年間は 3 カ月毎に膀胱鏡検査および尿細胞診検査を行い、以後は 6 カ月毎とした。

評価方法 非再発期間は登録時の TUR-Bt の日から悪性所見の確認された TUR-Bt の日までと定義した。再発のない患者では最後の膀胱鏡検査の日でうたった。

血中濃度：当研究の安全性を確認する目的で、epirubicin 灌流群の初期 10 例で灌流終了時の epirubicin 血中濃度を測定した。測定は high performance liquid

chromatography 法を用いて行い、測定感度は 5 ng/ml であった。

統計手法：2 群間の比較にはカイ 2 乗検定あるいは t 検定を用いた。非再発率の算出には Kaplan-Maier 法を用い、非再発期間の有意差は log rank 法で検定した。相対リスクの算出には時間一定の Cox 回帰モデルを用いた。P<0.05 で有意差ありと判定した。統計解析ソフトには SPSS 6.1J for the Macintosh を用いた。

結 果

背景因子：登録患者 65 例のうち 1 例では術中深く切除したため術後灌流を行わず、1 例では術後血尿が強く epirubicin から生食に灌流液を変更した。この 2 例は検討の対象から除外した。残りの 63 例では予定通りに灌流を行うことが可能であった。このうち病理組織学的に悪性所見を認めなかった 5 例、上皮内癌を合併したため術後 BCG 注入療法を行った 6 例、不完全切除で再 TUR-Bt を行った 2 例、長期膀胱内注入療法を行った 2 例、膀胱全摘術を行った 1 例、動注化学療法を行った 1 例、術後膀胱鏡検査が行われなかった 1 例、を除外した 45 例を非再発期間の検討対象とした。検討対象 45 例の背景因子を Table 1 に示す。平均年齢は 68.5 歳（標準偏差 11.2 歳）、男性 37 例、女性 8 例、初発腫瘍 35 例、再発腫瘍 10 例、単発腫瘍 24 例、多発腫瘍 21 例であった。再発腫瘍 10 例のうち 3 例で epirubicin 膀胱内注入療法の既往があった。切除標本の病理学的所見については、異型度は grade 1 が 7 例、grade 2 が 31 例、grade 3 が 7 例、進達度は pTa が 39 例、pT1 が 6 例であった。Epirubicin 灌流群の方が生食灌流群より有意に grade が高かったが (p=0.03)、ほかの変数は有意差を認めなかった。観察期間は 63~921 日、平均 300 日、中央値 253 日であった。

Table 1. Patient characteristics

	Overall	Treatment groups		P-value
		Epirubicin	Control	
No. of Pts.	45	21	24	
Age (mean $\pm$ SD)	68.5 $\pm$ 11.2	68.6 $\pm$ 10.3	68.4 $\pm$ 12.0	0.45
Sex: Male	37	18	19	0.57
Female	8	3	5	
Primary tumors	35	15	20	0.34
Recurrent tumors	10	6	4	
Number: Single	24	10	14	0.47
Multiple	21	11	10	
Grade: 1	7	0	7	0.03
2	31	17	14	
3	7	4	3	
Stage: pTa	39	18	21	0.86
pT1	6	3	3	

SD: standard deviation.

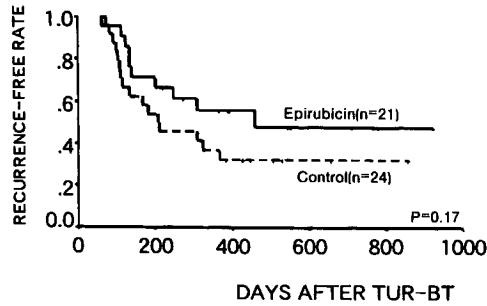


Fig. 2. Comparison of recurrence-free rates between the treated and control patients; overall. TUR-BT: transurethral resection of bladder tumor.

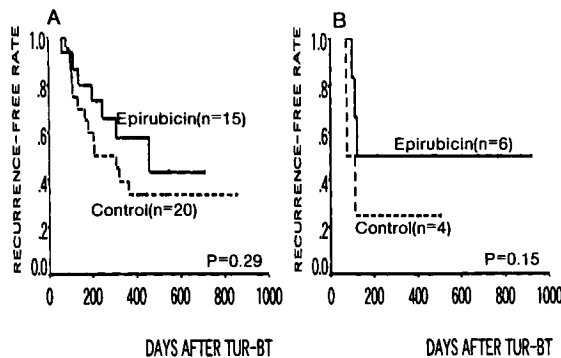


Fig. 3. Recurrence-free rates of patients with primary (A) or recurrent (B) tumors. TUR-BT: transurethral resection of bladder tumor.

非再発期間の検討: 全体で26例 (58%) に再発を認め, 腫瘍再発までの期間は63~322日, 平均177日, 中央値123日であった。19例 (42%) は再発なく, その観察期間は219~921日, 平均527日, 中央値443日であった。1年非再発率は, 全体で43%, epirubicin 灌流群56%, 生食灌流群32%と epirubicin 灌流群のほうが非再発率が高い傾向であったが, 非再発期間に有意差は認めなかった ($p=0.17$) (Fig. 2)。初発再発, 腫瘍数, 異型度別, 深達度別にそれぞれ epirubicin 灌流群と生食灌流群で非再発期間を検討した。初発再発別の非再発期間を Fig. 3 に示す。初発腫瘍の epirubicin 灌流群および生食灌流群の1年非再発率はそれぞれ58%と34%, 再発腫瘍ではそれぞれ50%と25%であった。単発多発別の非再発期間を Fig. 4 に示す。単発腫瘍の epirubicin 灌流群および生食灌流群の1年非再発率はそれぞれ88%と48%であり, 統計的有意差には達しないものの ($p=0.06$), epirubicin 灌流群の方が非再発期間は長かった。異型度別の非再発期間を Fig. 5 に示す。Grade 3 で epirubicin 灌流群と生食灌流群の間で非再発期間に統計学的有意差を認めた ($p=0.01$)。深達度別の非再発期間を Fig. 6 に示す。pTa 腫瘍の1年非再発率は epirubicin 灌流群と生食灌流群でそれぞれ53%と33%, pT1 腫瘍ではそれぞれ67%と33%であった。Cox 回帰モデルを用い, 灌

流群 (epirubicin 灌流群と生食灌流群), 初発再発, 単発多発, 異型度 (grade 1, 2 と grade 3) を共変量として投入し, 強制投入法により相対リスクを算出した。生食灌流群の epirubicin 灌流群に対する相対リスクは1.6, 観測有意水準は0.02であった。再発腫瘍の初発腫瘍に対する相対リスクは1.6, 観測有意水準は0.09であった。多発腫瘍の単発腫瘍に対する相対リスクは3.6, 観測有意水準は <0.0001 であった。grade 3 腫瘍の grade 1, 2 腫瘍に対する相対リスク

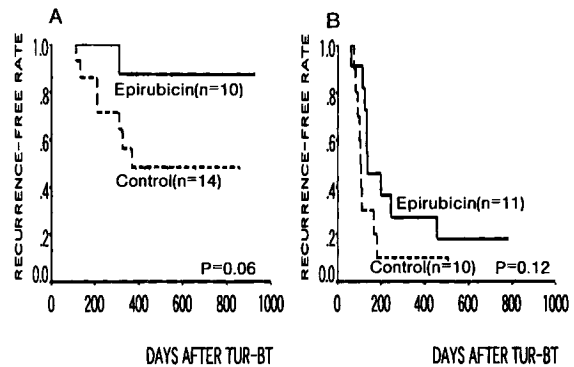


Fig. 4. Recurrence-free rates of patients with a single tumor (A) or multiple tumors (B). TUR-BT: transurethral resection of bladder tumor.

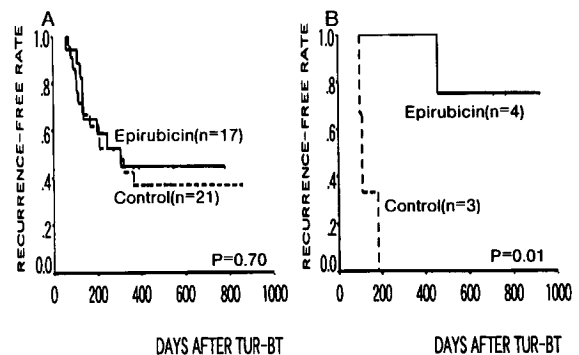


Fig. 5. Recurrence-free rates of patients with grade 1, 2 (A) or grade 3 (B) tumors. TUR-BT: transurethral resection of bladder tumor.

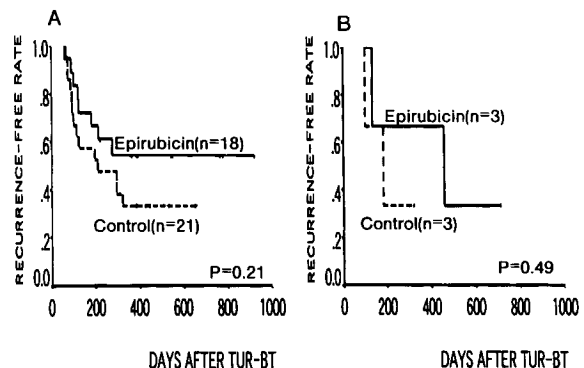


Fig. 6. Recurrence-free rates of pTa (A) and pT1 (B) tumors. TUR-BT: transurethral resection of bladder tumor.

は1.5, 観測有意水準は, 0.16であった。

副作用: 膀胱刺激症状は epirubicin 灌流群31例中15例, 生食灌流群32例中11例と epirubicin 灌流群の方が多い傾向にあったが有意差を認めなかった。いずれも灌流を中止するほど重篤な症状ではなかった。萎縮膀胱などの重大な合併症は全例認めなかった。

Epirubicin 灌流群のうち初期10例で epirubicin 血中濃度を測定した。Epirubicin の血清濃度は8例で測定感度以下, 9, 5 ng/ml がそれぞれ1例あった。白血球減少などの骨髓抑制や消化器症状などの副作用はみられなかった。

考 察

膀胱癌に対する TUR-Bt の問題点のひとつに約40~70%にも達する高い再発率が上げられる。Hinman は膀胱癌の再発の機序として、腫瘍の残存、他病巣がすでに発生している、癌原物質の持続的な刺激、播種、切除創傷面は発癌しやすい、という5つの可能性を述べている⁴⁾。再発予防のための抗癌剤の膀胱内注入療法の報告は多数あり、われわれもすでに epirubicin 膀胱内注入療法の再発予防効果について報告している²⁾。しかし薬剤の選択、薬剤量、薬剤濃度、注入時期、注入期間、注入間隔などの設定は経験的になされていることが多い。今回われわれは周術期の播種に焦点をあて、これを減少させる目的で当研究を行った。

われわれは比較的副作用の少ないとされている epirubicin を膀胱内注入薬剤として選択した。われわれは以前 TUR-Bt 30分前に epirubicin 50 mg を膀胱内注入を行い epirubicin の濃度を測定した結果、腫瘍組織内濃度は14~97 $\mu\text{g/ml}$ と正常粘膜部分と比べて高い濃度であり、殺細胞効果をもちうる濃度であると報告した²⁾。この結果を参考に epirubicin 20 mg を切除術前に注入した。灌流液の濃度設定は内田らの adriamycin での報告³⁾を参考に40 $\mu\text{g/ml}$ に設定した。人膀胱癌培養細胞株 T24 に対する epirubicin の殺細胞効果は2時間薬剤を添加した場合の ED50 は0.2 $\mu\text{g/ml}$, 24時間添加した場合は0.017 $\mu\text{g/ml}$ であり⁵⁾、われわれの使用した灌流液の濃度で十分な抗腫瘍能を有しており癌細胞の着床成長を防ぐことが可能であると思われた。

注入時期として TUR-Bt 直前直後を、注入回数として単回治療を、われわれは選択した。術直前の注入は、あらかじめ腫瘍を障害しておくことにより腫瘍細胞の着床を減少させるねらいで、ならびに術中に抗癌剤を存在させることにより、TUR-Bt 中の腫瘍細胞の着床を減少させるねらいで行った。術直後の灌流は TUR-Bt 後浮遊する腫瘍細胞の着床を減少させるねらいで行った。Pode らは膀胱基底膜を模した構造を

もつ人工膜に膀胱癌細胞を着床成長させる実験を行っている、1時間以内に腫瘍細胞の着床は成立すると報告している⁶⁾。この結果から TUR-Bt 周術期の播種予防には術後早期に対策をこうじる必要があることが示唆される。臨床的にも早期膀胱注を支持する報告がある^{7,8)}。

一方経尿道的膀胱腫瘍切除術は膀胱粘膜を損傷するので膀胱粘膜再生の前に抗癌剤を膀胱内注入すると副作用が大きいとの考えもあり、術直後の膀胱内注入療法の報告は限られている^{3,9-14)}。これらの報告の中で用いられている薬剤には、pepleomycin, adriamycin, bleomycin, mitomycin-C, thiotepa, epirubicin がある^{3,9-14)}。Thiotepa についてはその分子量とのかね合いから術直後注入で白血球減少、血小板減少が起こったという報告がある¹²⁾。しかし adriamycin, pepleomycin, bleomycin, mitomycin, epirubicin に関しては、骨髓抑制、萎縮膀胱などの重大な合併症の報告はない^{3,9,10,13,14)}。われわれの研究でも重大な副作用はみられなかった。われわれの研究およびこれらの報告の結果から、TUR-Bt 直後の膀胱内注入療法は重大な合併症をもたらすことはない結論してよいと思われる。

術後灌流療法に関する報告は、われわれが参考にした内田らの報告のほかに Fujita の報告がある^{3,9)}。内田らは adriamycin ないし bleomycin ないし mitomycin-C の術後72時間持続注入療法を行い、1年非再発率はそれぞれ88, 82, 70%と報告し、adriamycin と bleomycin で治療した群は対照群よりも有意に非再発期間が長いと述べている³⁾。Fujita は pepleomycin を術直後5~20時間灌流し、1年非再発率は70%と報告し、非再発期間は治療群のほうが対照群よりも長い傾向にあったが有意水準には達しなかったと述べている⁹⁾。

われわれの用いた薬剤である epirubicin の術直後注入療法については Oosterlink らおよび Ali-El-Dein らが報告している^{13,14)}。Oosterlink らは単発性膀胱癌に対し、80 mg の epirubicin を術直後に膀胱内注入し、1年非再発率83%と報告している¹³⁾。また Ali-El-Dein らは50 mg の epirubicin を術直後に膀胱内注入し、32カ月の観察で全体の非再発率76%, 単発腫瘍76%, 多発腫瘍76%, grade 1 腫瘍100%, grade 2 腫瘍90%, grade 3 腫瘍47%と報告している¹⁴⁾。単発腫瘍の非再発率に関してはわれわれの成績は、彼らの報告とほぼ同様である。

われわれの成績では治療群は対照群と比較して統計学的に有意な再発予防効果はえられなかった。症例数が少ないこと、対照群は生理食塩水による浮遊癌細胞の洗い流し効果があるかもしれないということ、および治療群は対照群よりも有意に異型度が高かったとい

うことなどが原因で統計学的有意差には至らなかったと思われる。また初期ハザードにおける周術期播種のしめる割合は、腫瘍の残存と比べて小さいのかもしれない。

しかし単発腫瘍に関しては治療群は対照群よりも非再発期間が長い傾向を有し、統計学的有意差に達しかけていた ($p=0.06$)。この結果から単発腫瘍の再発には周術期の播種が深く関与していることが推察される。われわれの成績では多発腫瘍での再発率は非常に高く、また治療群と対照群との間で非再発期間に有意差を認めなかった。この結果から多発腫瘍の場合、播種よりもむしろ腫瘍残存、すなわち TUR-Bt の際の腫瘍の見逃しや、内視鏡的に認識できない微小病巣が再発に大きく関与していると思われる。術後灌流のみでは残存腫瘍を消失させることが困難であると考えられ、多発腫瘍に対してはむしろ長期膀胱内注入療法が適応となる可能性がある。

またわれわれの検討では grade 3 については治療群の方が対照群よりも有意に非再発期間が長かった。これは Ali-El-Dein らの報告と逆傾向であり¹⁴⁾、解釈困難であるが、症例数が少ないことによる背景因子の偏りによるものではないかと推察される。すなわちわれわれの症例において grade 3 腫瘍の治療群と対照群の背景因子を検討すると、治療群は単発腫瘍 2 例、多発腫瘍 2 例、対照群は単発腫瘍 0 例、多発腫瘍 3 例であり、治療群のほうが単発腫瘍が多く、このため非再発期間が長くなったと思われる。

われわれの治療方法の利点は、TUR-Bt 直後の安静期間を利用することにより、長期入院や頻回の通院、頻回のカテーテル挿入が不要であること、および epirubicin 量としてわれわれの以前報告した長期注入療法の 2 回分で済むため安価であることである。単発腫瘍に関してわれわれの方法は有効である可能性があり、cost-benefit の観点からも再発予防の膀胱内注入療法の層別化を試みる必要があると思われる。

結 語

1. 表在性膀胱癌に対する経尿道的切除術直後 epirubicin 膀胱内灌流療法の再発予防効果に関する prospective controlled study を行った。

2. われわれの方法は単発腫瘍に対して特に有用である可能性が示唆された。

3. 表在性膀胱癌の再発予防療法は腫瘍数によって層別化する必要があると思われる。

本論文の要旨は第47回日本泌尿器科学会中部総会で発表された。

文 献

- 1) 藤田公生: 膀胱腫瘍の膀胱内再発の機序. 臨泌 **47**: 191-196, 1993
- 2) 七里泰正, 神波大己, 吉田修三, ほか: 表在性膀胱腫瘍に対する Epirubicin hydrochloride の膀胱内注入療法—再発予防効果と上皮内癌の治療効果—. 泌尿紀要 **41**: 359-364, 1995
- 3) 内田豊昭, 小林健一, 本田直泰, ほか: 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
- 4) Himman F Jr: The recurrence of bladder tumors. J Urol **75**: 294-300, 1960
- 5) 津島知靖: 膀胱腫瘍に対する 4'-epi-adriamycin の膀胱腔内注入療法に関する基礎的研究. 泌尿紀要 **31**: 1945-1956, 1985
- 6) Pode D, Alon Y, Orowitz AT, et al.: The mechanism of human bladder tumor implantation in an in vitro model. J Urol **136**: 482-486, 1986
- 7) Kurth KH, Bouffieux C, Sylvester R, et al.: Is there an optimal treatment scheme for adjuvant intravesical therapy? Preliminary analysis of an EORTC protocol comparing early and delayed instillation with and without maintenance of either adriamycin or mitomycin-C in patients with superficial transitional cell carcinoma of the bladder. Prog Clin Biol Res **269**: 525-532, 1988
- 8) Bouffieux CH, Denis L, Oosterlinck W, et al.: Adjuvant chemotherapy of recurrent superficial transitional cell carcinoma: results of European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized trial comparing intravesical instillation of thiotepa, doxorubicin and cisplatin. J Urol **148**: 297-301, 1992
- 9) Fujita K: Intravesical antitumor therapy immediately after transurethral resection of the bladder cancer. Int J Urol **1**: 341-344, 1994
- 10) Zincke H, Utz DC, Taylor WF, et al.: Influence of thiotepa and doxorubicin instillation at time of transurethral surgical treatment of bladder cancer on tumor recurrence: a prospective randomized double-blind, controlled trial. J Urol **129**: 505-509, 1983
- 11) Burnand KG, Boyd PJR, Mayo ME, et al.: Single dose intravesical thiotepa as an adjuvant to cystodiathermy in the treatment of transitional cell bladder cancer. Br J Urol **136**: 55-59, 1976
- 12) Gavrell GJ, Lewis RW, Meehan WL, et al.: Intravesical thiotepa in the immediate postoperative period in patients with recurrent transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol **120**: 410-411, 1978
- 13) Oosterlinck W, Kurth KH, Schroder F, et al.: A prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer genitourinary group randomized trial comparing transurethral resection

followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single stage Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. *J Urol* **149**: 749-752, 1993

- 14) Ali-El-Dein B, Naveeh A, El-Baz M, et al. . Single-dose versus multiple instillations of epirubicin as

prophylaxis for recurrence after transurethral resection of pTa and pT1 transitional cell bladder tumors: a prospective, randomized controlled study. *Br J Urol* **79**: 731-735, 1997

(Received on October 1, 1999)
(Accepted on February 29, 2000)