

膀胱腫瘍の再発に関する臨床統計的観察

第4報 SLA およびビタミン B₆ 内服の再発に
およぼす影響について

岡山大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 大森弘之教授)

朝日 俊彦, 藤田 幸利, 池 紀征

尾崎雄治郎, 棚橋 豊子, 陶山 文三

吉本 純, 宮田 和豊, 大森 弘之

高知県立中央病院泌尿器科 (部長: 松村陽右博士)

松 村 陽 右, 西 光 雄

玉野市民病院泌尿器科 (部長: 片山泰弘博士)

片 山 泰 弘

CLINICO-STATISTIC STUDY ON RECURRENCE
OF TUMOR OF THE BLADDERREPORT 4: EFFECT OF SLA AND VITAMIN B₆
ON RECURRENCE OF BLADDER TUMOR

Toshihiko ASAH, Yukitoshi FUJITA, Noriyuki IKE,

Yujiro OZAKI, Toyoko TANAHASHI,

Bunzo SUYAMA, Jun YOSHIMOTO,

Kazutoyo MIYATA and Hiroyuki OHMORI

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Okayama University**(Director: Prof. H. Ohmori)*

Yosuke MATSUMURA and Mitsuo NISHI

*From the Department of Urology, Kochi Prefectural Hospital**(Chief: Y. Matsumura, M. D.)*

Yasuhiro KATAYAMA

*From the Department of Urology, Tamano City Hospital**(Chief: Y. Katayama, M. D.)*

Seventy-five patients were continuously (more than one year) administered SLA after surgery.

The recurrence rate of the SLA-treatment group was 20% within one year, 34.8% within two years, 45.3% within three years, 47.5% within four years, and 54.4% within five years. This result was compared with the recurrence rate of the non-prophylactic group in the preceding paper (Report 3).

The recurrence rate was always not significantly different between the SLA group and the control group.

Among the patients suffering from frequent recurrences, the effect of SLA was not apparent in this study.

緒 言

表在性膀胱腫瘍は予後が良好である反面、膀胱保存的手術施行後に膀胱内再発を繰り返すというやっかいな問題をかかえている。さらに一部の症例では、再発を繰り返すうちに grade が進行し悪性化することも経験している。そこで、再発を防止する種々の試みが行なわれてきた。

今回、われわれは尿中 β -glucuronidase 活性阻害剤 (SLA) とビタミン B₆ の長期内服を 1968 年より施行し、10年の経過を経た今日、これら薬剤の再発におよぼす影響について検討を加えたので報告する。

対 象 症 例

1968年以後、岡山大学医学部付属病院泌尿器科に入院し、膀胱保存の手術を受けた初回治療例のうち、術後に再発防止療法として SLA を1年以上維持投与された75例について、再発率および再発症例の再発回数、再発までの期間について検討した。

75例の性別は男70例、女5例で男女比は14:1と圧倒的に男性に多い結果となっている。年齢分布は20歳代3例、30歳代3例、40歳代10例、50歳代20例、60歳代26例、70歳代12例、80歳以上1例で、50歳代から70歳代までが全体の77.3%を占めている。

一方、第3報で報告した術後に再発防止療法を全く施行していない症例56例のうち、SLA 投与群と同時期の症例42例を対照群として SLA 投与群と比較した。

なお、再発率の検討は第1報¹⁾と同じ方法で算出した。

SLA 投 与 法

SLA 内服は1日8錠を4分服で投与した。なお、SLA 内服75例中、ビタミン B₆ 80 mg の併用投与を行なった症例が44例あり、再発予防として術後に thio-TEPA の膀胱腔内注入療法を施行した症例も含まれている。SLA およびビタミン B₆ の服用期間は

再発の有無にかかわらず5年間を目標とした。

対照群と SLA 投与群の要因分析

対照群と SLA 投与群との再発率を比較するに先だて、両群の各要因を分析した。

1) 性差では SLA 投与群 (以下 S 群と略す) が男女比 14:1, 対照群 (以下 C 群と略す) が男女比 10:1 で、両群に差を認めなかった。

2) 年齢分布に関しても、両群ともほぼ同様のパターンを示した。

3) 膀胱鏡所見についての検討では乳頭状の占める割合が S 群88.0%, C 群92.9%, 有茎性の占める割合が S 群80.0%, C 群78.6%であった。また、母指頭大以上の腫瘍が S 群では 29.3%, C 群では 14.3%を占め、多発の腫瘍の占める割合は S 群42.7%, C 群38.1%であった。

4) 病理組織学的には grade と stage について検討した。その結果 grade III 以上の high grade の頻度が S 群27.0%, C 群29.0%で、stage B₁ 以上の high stage では S 群27.9%, C 群28.6%であった。

5) S 群および C 群の手術方法は TUC: S 群52%, C 群45.2%, TVC: S 群29.3%, C 群28.6%, 膀胱部分切除: S 群18.7%, C 群26.2%となっていた。

臨 床 成 績

1) 再発率について

再発率に関して S 群はこれをさらに SLA 単独投与群 (S₁ 群: 31例)、SLA・ビタミン B₆ 併用投与群 (S₂ 群: 21例) に分け、thio-TEPA 膀胱腔内注入を行なった症例に関しては次の機会に報告することとし、今回の対象より除外した。

その結果、C 群と S 群および S₁ 群、S₂ 群の再発率は Table 1, Fig. 1 に示すごとくで、4群間に有意差を認めなかった。

以下、C 群、S₁ 群、S₂ 群の各要因別再発率について検討した。

Table 1. Recurrence of the bladder tumors.

Incidence of recurrences	SLA (S group)		SLA only (S ₁ group)		SLA+Vitamin B ₆ (S ₂ group)		Control (C group)	
	(75 cases)		(31 cases)		(21 cases)		(42 cases)	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Observation period								
~ 1 yr	15/75	20.0	5/31	16.1	6/21	28.6	9/41	22.0
~ 2 yrs	24/69	34.8	11/30	36.7	7/18	38.9	16/39	41.0
~ 3 yrs	29/64	45.3	15/30	50.0	7/14	50.0	18/39	46.2
~ 4 yrs	29/61	47.5	15/30	50.0	7/12	58.3	18/37	48.7
~ 5 yrs	29/53	54.7	15/28	53.6	7/11	63.6	18/34	52.9
5 yrs~	29/40	72.5	15/24	62.5			18/25	72.0

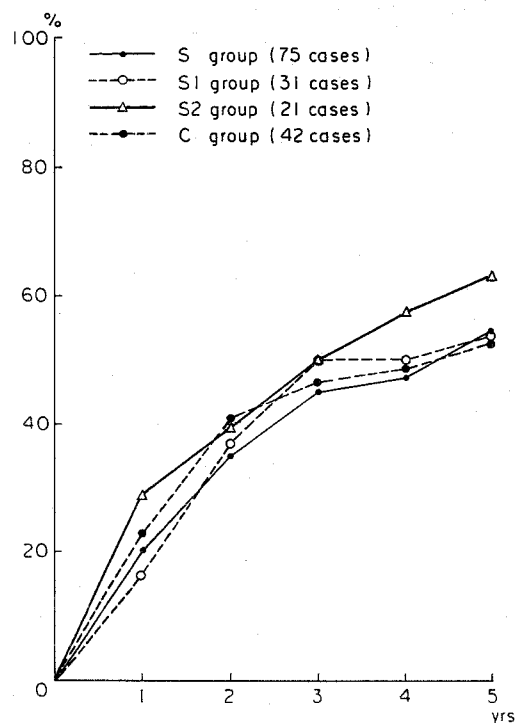


Fig. 1. Recurrences of the bladder tumors.

Table 2. Recurrence rate of the bladder tumors that were smaller than small finger tip size.

Incidence of recurrences	SLA only		SLA+Vitamin B ₆		Control	
	No.	%	No.	%	No.	%
Observation period						
~ 1 yr	0/13	0	1/7	14.3	4/21	19.1
~ 2 yrs	2/12	16.7	1/6	16.7	7/19	36.8
~ 3 yrs	3/12	25.0	1/3	33.3	7/19	36.8
~ 4 yrs	3/12	25.0	1/3	33.3	7/17	41.2
~ 5 yrs	3/10	30.0	1/3	33.3	7/16	43.8
5yrs~	3/8	37.5			7/10	70.0

Table 3. Recurrence rate of the bladder tumors that were larger than index finger tip size.

Incidence of recurrences	SLA only		SLA+Vitamin B ₆		Control	
	No.	%	No.	%	No.	%
Observation period						
~ 1 yr	5/18	27.8	5/14	35.7	5/20	25.0
~ 2 yrs	9/18	50.0	6/12	50.0	9/20	45.0
~ 3 yrs	12/18	66.7	6/11	54.5	11/20	55.0
~ 4 yrs	12/18	66.7	6/9	66.7	11/20	55.0
~ 5 yrs	12/18	66.7	6/8	75.0	11/18	61.1
5yrs~	12/16	75.0			11/15	73.3

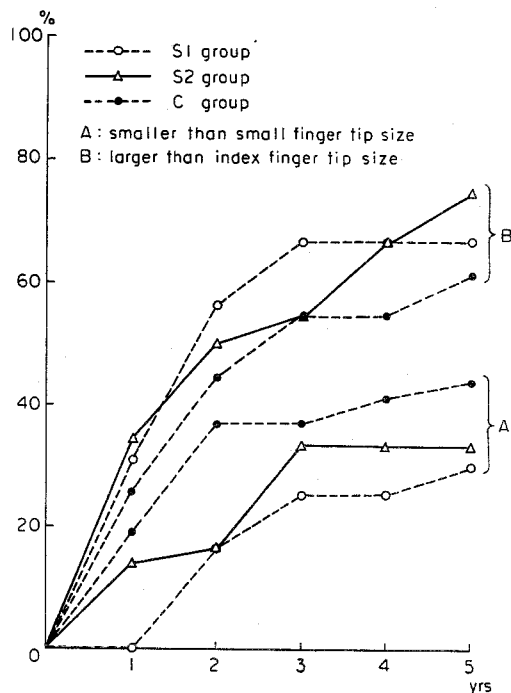


Fig. 2. Recurrence rate of the bladder tumors according to the size.

Table 4. Recurrence rate of the solitary bladder tumors.

Incidence of recurrences	SLA only		SLA+Vitamin B ₆		Control	
	No.	%	No.	%	No.	%
Observation period						
~ 1 yr	2/17	11.8	2/8	25.0	3/25	12.0
~ 2 yrs	5/17	29.4	2/7	28.6	7/23	30.4
~ 3 yrs	7/17	41.2	2/5	40.0	9/23	39.1
~ 4 yrs	7/17	41.2	2/5	40.0	9/23	39.1
~ 5 yrs	7/16	43.8	2/5	40.0	9/21	42.9
5yrs~	7/3	53.8			9/14	64.3

Table 5. Recurrence rate of the multiple bladder tumors.

Incidence of recurrences	SLA only		SLA+Vitamin B ₆		Control	
	No.	%	No.	%	No.	%
Observation period						
~ 1 yr	3/14	21.4	4/13	30.8	6/16	37.5
~ 2 yrs	6/13	46.2	5/11	45.5	9/16	56.3
~ 3 yrs	8/13	61.5	5/9	55.6	9/16	56.3
~ 4 yrs	8/13	61.5	5/7	71.4	9/14	64.3
~ 5 yrs	8/12	66.7	5/6	83.3	9/13	69.2
5yrs~	8/11	72.2			9/11	81.8

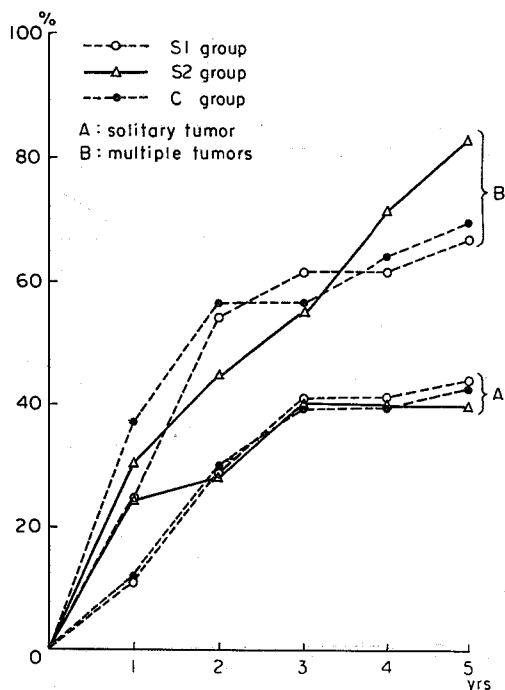


Fig. 3. Recurrence rate of the bladder tumors according to the multiplicity.

Table 6. Recurrence rate of the low grade bladder tumors.

Incidence of recurrences	SLA only		SLA+Vitamin B ₆		Control	
	No.	%	No.	%	No.	%
Observation period						
~ 1 yr	3/22	13.6	2/7	28.6	3/21	14.3
~ 2 yrs	7/21	33.3	3/6	50.0	6/20	30.0
~ 3 yrs	11/21	52.4	3/6	50.0	7/20	35.0
~ 4 yrs	11/19	57.9	3/6	50.0	7/18	38.9
~ 5 yrs	11/16	68.8	3/6	50.0	7/17	41.2
5 yrs~	11/14	78.6			7/11	63.4

Table 7. Recurrence rate of the high grade bladder tumors.

Incidence of recurrences	SLA only		SLA+Vitamin B ₆		Control	
	No.	%	No.	%	No.	%
Observation period						
~ 1 yr	2/9	22.2	1/4	25.0	3/8	37.5
~ 2 yrs	4/9	44.4	1/3	33.3	5/8	62.5
~ 3 yrs	4/9	44.4	1/2	50.0	5/8	62.5
~ 4 yrs	4/9	44.4	1/2	50.0	5/8	62.5
~ 5 yrs	4/9	44.4	1/2	50.0	5/7	71.4
5 yrs~	4/9	44.4			5/6	83.3

a) 腫瘍の大きさ別再発率

腫瘍の大きさを小指頭大までと示指頭大以上とに分類し、3群のおおのの再発率を求めた (Table 2, 3, Fig. 2). その結果、小さい腫瘍では S₁, S₂ 群の再発率が C 群のそれよりやや低い成績が得られたが、逆に大きい腫瘍では C 群の再発率が低かった。しかし、推計学的には 3 群間に有意差を認めなかった。

b) 腫瘍の数別再発率

腫瘍を単発と多発に分類しのおおのの再発率を比較検討した (Table 4, 5, Fig. 3). その結果、単発、多発の両者とも 3 群間で再発率にはほとんど差を認めなかった。

c) 腫瘍の grade 別再発率

腫瘍を low grade および high grade (grade III 以上) に分類しておおのの再発率を求めた。low grade では C 群が最も良好な成績を示した。しかし、high grade では C 群の成績が最も不良であった。各群間の有意差検定では症例数が少ないため推計学上有意差を認めなかった (Table 6, 7, Fig. 4, 5).

2) 再発回数について

再発症例の再発回数について S 群の再発例 30 例を対象にして検討した。その結果、現在まで再発回数が 1

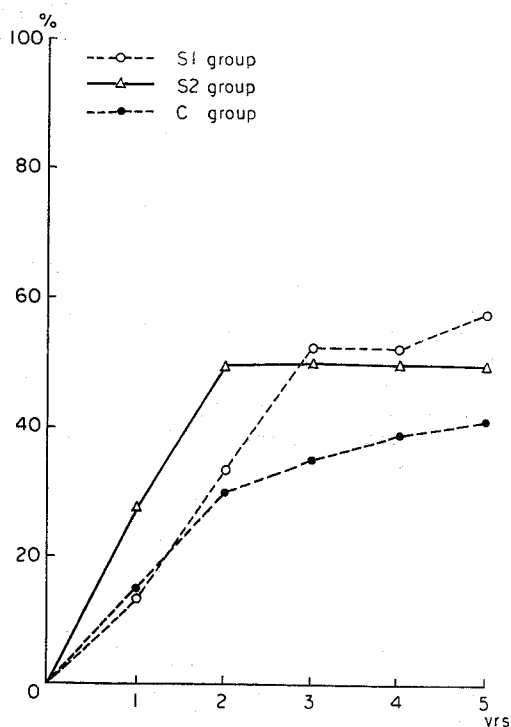


Fig. 4. Recurrence rate of the low grade bladder tumors.

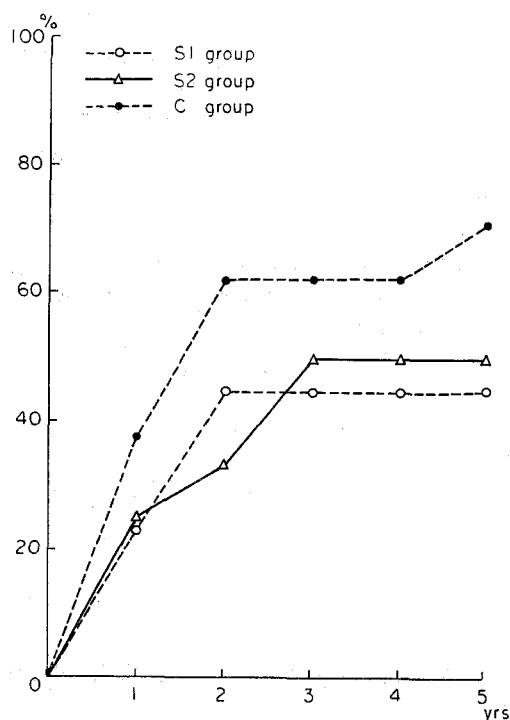


Fig. 5. Recurrence rate of the high grade bladder tumors.

回のみの症例が12例 (40.0%) を占め、2回の症例は9例 (30.0%) で、両者を合計すると21例 (70.0%) が2回以内の再発回数であった。その他、3回が2例 (6.7%), 4回が3例 (10.0%) で、5回以上の頻回再発例は3例 (10.0%) であった。残りの1例は初回再発時すでに膀胱保存的手術の適応でなかった。

一方、第3報で報告した再発防止療法非施行例56例中、再発を認めた23例についても再発回数を検討した。その結果、再発回数が1回のみで、以後再発を認めていない症例が10例 (43.5%), 2回再発を認めた症例が5例 (21.7%) で、両者を合計すると15例 (65.2%) が2回以内の再発回数であった。その他、3回が2例 (8.7%), 4回が1例 (4.3%) で、5回以上の頻回再発例はわずか1例 (4.3%) であった。残りの4例は初回再発時すでに膀胱保存的手術の適応ではなかった。

3) 再発までの期間について

再発症例の再発までの期間について検討を加えた。S群の再発症例30例のうち6カ月以内に再発を認めたものが8例 (26.7%), 6カ月から1年の間が7例 (23.3%), 1年から2年の間が9例 (30.0%) で、2年以内に24例 (80%) が再発していた。さらに、2年から3年の間が5例 (16.7%) で、残りの1例 (3.3%)

は9年目に再発を認めている。一方、SLA投与群に加えなかった1年以内のSLA短期間のみの投与例が23例で、うち10例に再発を認めている。これら再発症例の再発までの期間を調べると、6カ月以内が7例 (70%) を占め、6カ月から1年の間が1例 (10%), 1年から2年の間が2例 (20%) で、2年以後新たな再発症例を認めていない結果であった。

また、再発防止療法を施行していない症例の再発例23例では6カ月以内に再発を認めたものが6例 (26.1%), 6カ月から1年の間が4例 (17.4%), 1年から2年の間が7例 (30.4%) で、2年以内に17例 (73.9%) が再発していた。その他、2年から3年の間に3例 (13.0%), 3年から4年の間に1例 (4.3%), 5年から7年の間に1例 (4.3%), 7年から10年の間に1例 (4.3%) の再発を認めている。

考 察

表在性膀胱腫瘍の再発に関しては種々の因子が関与していると考えられる。そのうちの1つとして尿中 carcinogen があげられる。現在、尿中 carcinogen を活性化する β -glucuronidase が最も注目を浴び、 β -glucuronidase inhibitor としての SLA 内服療法が1966年頃より開始されている。それ以来、米瀬⁴⁾、宮川⁵⁾により SLA の有用性が報告され、著者の1人である片山⁶⁾も SLA の長期内服により、いく分再発率が抑制される傾向にあると報告し、SLA の短期効果に関しては有用性に疑問をなげかけている。しかし、最近村田⁷⁾は SLA 内服により、早期・長期のいずれの時期においても再発抑制効果が認められたと述べている。

今回、われわれは SLA 内服開始後10年の経過観察を行ない、さらに同時期にまったく再発防止療法を施行されていない症例を対照群として両者の再発率を比較検討した。その結果、諸家の報告^{4,5,7)}に認められるような、SLA 内服による再発抑制効果は認められなかった。さらに、SLA にビタミン B₆ を併用した群においても、明らかな再発抑制効果は認められなかった。しかし、諸家の成績を2年以上経過した症例の再発率で比較すると、村田⁷⁾は SLA 内服例、非内服例とも15例中8例 (53.3%) に再発を認めている。宮川⁵⁾は SLA 内服例が2例中再発なし、SLA 非内服例では22例中5例 (22.7%) に再発を認めたと述べている。われわれの成績では SLA 内服例の67例中28例 (41.8%) に再発を認めており、SLA 非内服例では31例中10例 (32.3%) に再発を認めている。つまり、宮川⁵⁾の SLA 内服例は症例数が少なく論外と

しても、SLA 内服が再発率を抑制しているという結果にはならない。しかし、米瀬⁴⁾の報告では SLA 内服例で78例中21例 (26.9%)、SLA 非内服例で31例中20例 (64.5%) の再発を認めたと述べており、われわれも含めた前3者の成績と比較して、SLA 内服例の再発率が低く、SLA 非内服例の再発率が高いために両者間に大きな開きが認められている。いずれにせよ、SLA 内服に関する従来の成績は観察期間が短い、われわれの成績と同一レベルで検討することに困難があるようにも思える。

ついで、第1報¹⁾、第2報²⁾で報告したごとく、われわれの検討では腫瘍の性状によって再発率に有意の差を認めることが明らかであるため、SLA 投与群と対照群の要因分析を行なってみた。その結果、腫瘍の形態、数、大きさ、grade、stage 別の検討において、SLA 群に、大きい腫瘍、多発の腫瘍がやや多い傾向を認めたものの、high grade、high stage のものは対照群にやや多く、両群間の要因に有意の差を認めなかった。つまり、SLA およびビタミン B₆ の長期内服が及ぼす影響については、初回治療例の初回再発率に関して言えば、あまり効果が期待できない結果であった。

ついで、再発症例の再発回数についても検討を加えた。今回のわれわれの成績では経過が約10年であり、米瀬⁴⁾の報告ではわずか2年の経過観察ではあるが、再発回数で非常に高頻度のものが対照群に多数認められている。それゆえ、対照群にくらべ SLA 投与群に再発率、再発回数の明らかな低下を認めたとの報告をしている。しかし、われわれの成績では対照群でも再発回数が現在まで1回のみのものが43.5%を占めており、SLA 内服が対照群にくらべ再発回数を減少させているという成績を得ることができなかった。また、再発回数の検討で、従来再発を繰り返すうちに1部の症例で悪性度が高くなると報告してきたが³⁾、今回の成績では、対照群で再発を認めた23例中15例 (65.2%) が長期間の follow-up 中2回以内の再発しか認めていない。このことは、同一症例でも再発を2度、3度と繰り返すうちに再発を認めなくなる症例も多数存在することを示唆していると思われる（つまり、薬剤の効果判定にあたっては各種要因を考慮して断を下さねばならないと考える）。

一方、再発症例の再発までの期間についても検討を行なった。その結果、初回再発例に関しては SLA 投与群は対照群と比較して3年経過後の再発症例の出現頻度が低い傾向が認められた。言葉をかえれば、SLA を長期間内服し、内服開始後3年間再発を認めなければ、それ以後の再発出現率はきわめて低いとも言え

る。これは SLA の長期内服効果とも考えられる。しかし、SLA あるいは SLA とビタミン B₆ を継続的あるいは断続的に内服し、その内服期間が1年未満の症例23例について検討してみると、6カ月以内に7例の再発を認め、6カ月から1年の間に1例、1年から2年の間に2例の再発を認めているのみで、2年以後新たな再発例を認めていない。症例数が少なく断定的なことは言えないが、以上の成績から考えれば SLA およびビタミン B₆ を長期に投与することが、初回再発に影響を与えるとは考えられなかった。

ま と め

岡山大学医学部付属病院泌尿器科に入院治療せる膀胱腫瘍患者に再発防止療法として SLA およびビタミン B₆ の内服を1968年以後施行し以下の結論を得た。

- 1) 治療群の再発率と未治療群のそれとの間には有意の差を認めなかった。
- 2) 治療群と未治療群との要因分析の結果、両群間に有意差を認めなかった。
- 3) 再発症例の再発回数についても両群間に差を認めなかった。

本論文の要旨は第66回日本泌尿器科学会総会において発表した。

文 献

- 1) 大森弘之・ほか：膀胱腫瘍の再発に関する臨床統計的観察、第1報：とくに膀胱鏡所見による再発率について、泌尿紀要、24: 469, 1978.
- 2) 朝日俊彦・ほか：膀胱腫瘍の再発に関する臨床統計的観察、第2報：手術術式別および病理組織像による再発率について、泌尿紀要、24: 713, 1978.
- 3) 朝日俊彦・ほか：膀胱腫瘍の再発に関する臨床統計的観察、第3報：再発防止療法非施行群の再発率について、泌尿紀要、24: 1025, 1978.
- 4) 米瀬泰行：膀胱腫瘍への Glucarolactone の臨床的応用。II：膀胱腫瘍の再発に及ぼす SLA の影響。日泌尿会誌、61: 995, 1970.
- 5) 宮川美栄子・ほか：膀胱腫瘍の再発に対する β -glucuronidase 阻害剤 (SLA) の効果、泌尿紀要、16: 738, 1970.
- 6) 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, 1972.
- 7) 村田庄平・ほか：膀胱癌に関する研究一術後再発予防についての検討一、泌尿紀要、23: 47, 1977.
- 8) 新島端夫・ほか：膀胱腫瘍の臨床的統計的研究、第1報：治療法と予後を中心として。日泌尿会誌、67: 1057, 1976.

(1978年10月14日受付)