

表在性膀胱腫瘍に対する塩酸ピラルビシン (THP) の 膀胱内注入による長期再発予防効果

大阪大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 奥山明彦教授)

三木 恒治, 野々村祝夫, 児島 康行, 奥山 明彦

中野クリニック
中 野 悦 次

大阪警察病院泌尿器科
藤 岡 秀 樹

近畿中央病院泌尿器科
若 月 晶

箕面市立病院泌尿器科
菅 尾 英 木

大阪中央病院泌尿器科
竹 山 政 美

市立豊中病院泌尿器科
清 原 久 和

大阪厚生年金病院泌尿器科
小 出 卓 生

大手前病院泌尿器科
黒 田 秀 也

小松病院泌尿器科
瀬 口 利 信

市立池田病院泌尿器科
山 口 誓 司

A RANDOMIZED STUDY ON INTRAVESICAL PIRARUBICIN (THP) CHEMOPROPHYLAXIS OF RECURRENCE AFTER TRANSURETHRAL RESECTION OF SUPERFICIAL BLADDER CANCER

Tsuneharu MIKI, Norio NONOMURA, Yasuyuki KOJIMA and Akihiko OKUYAMA

From the Department of Urology, Osaka University Medical School

Etsuji NAKANO
From the Nakano Clinic

Hideki FUJIOKA
*From the Department of Urology,
Osaka Police Hospital*

Akira WAKATSUKI
*From the Department of Urology,
Kinki Central Hospital*

Hideki SUGAO
*From the Department of Urology,
Mino City Hospital*

Masami TAKEYAMA
*From the Department of Urology,
Osaka Central Hospital*

Hisakazu KIYOHARA
*From the Department of Urology,
Toyonaka Municipal Hospital*

Takuo KOIDE
*From the Department of Urology,
Osaka Koseinenkin Hospital*

Hideya KURODA
*From the Department of Urology,
Otemae Hospital*

Toshinobu SEGUTI
*From the Department of Urology,
Komatsu Hospital*

Seiji YAMAGUCHI
*From the Department of Urology,
Ikeda Municipal Hospital*

A prospective randomized study was conducted to evaluate the efficacy of prophylactic intravesical instillation of tetrahydropyranlyadriamycin (THP) following complete transurethral resection (TUR) of superficial bladder cancer. A total of 80 patients were randomized into "THP" or "control" group. In the THP group, 20 mg of THP dissolved in 40 ml saline (or 5% dextrose) was administered intravesically once a week for 10 weeks, starting from about 7 days after TUR. In the control group, 40 ml saline was given with the same schedule. The patients were followed up by cystoscopy and urinary cytology every 3 months.

The number of evaluable patients was 36 for the THP group and 37 for the control group. The non-recurrence rates in the THP group and control group were 79.4% versus 63.2% at 1 year and

69.8% versus 47.4% at 3 to 5 years, respectively. These figures were not statistically significant. However, THP instillation significantly reduced tumor recurrence rates for multiple tumors, and also tended to decrease recurrence rates for primary and pT1 tumors. Adverse effects were observed in 53.6% of the patients in the THP group, but they were tolerable.

Our results suggest that intravesical THP instillation would not be effective for all patients with superficial bladder cancer. Further study is warranted in a selected group of patients.

(Acta Urol. Jpn. 43: 907-912, 1997)

Key words: Bladder cancer, Bladder instillation therapy, THP (tetrahydropyranlyadriamycin)

緒 言

表在性膀胱腫瘍は経尿道的腫瘍切除 (TUR) 後、約70%が腔内再発するとされ¹⁻⁴⁾、その腔内再発予防が、現時点における表在性膀胱腫瘍の治療の大きな問題点のひとつである。再発予防としては、抗癌剤あるいは BCG などの膀胱内注入療法が広く行われており⁵⁻⁹⁾、その有効性が示されてきた。しかしながら抗癌剤の注入療法については、治療上の問題として長期的には再発率にあまり差がみられないことや、再発時に異型度や深達度の進行する症例がみられることなどが指摘されている^{1,7)}。そこで今回大阪大学ならびに関連病院において、組織移行性に優れるとされる pirarubicin (THP) を用い、膀胱内注入療法を施行した群と対照群との randomized study を施行し、その再発予防効果等について検討したので報告する。

対象および方法

1) 対象症例

対象は、1989年7月から1991年12月までの2年6カ月を登録期間とし、臨床的に pT1 までの表在性膀胱移行上皮癌と診断された初発例および再発例で、TUR により切除が完全に行えたと考えられ、術後の尿細胞診が陰性であり、本研究に対し了解を得られた症例とした。なお CIS、心、肝および腎機能に問題がある症例、80歳以上の症例は対象外とした。試験方法は封筒法による randomization にて割り付けし、THP 注入群と対照群に分け、長期再発予防効果・副作用などにつき検討した。

2) 投与方法

注入群は TUR 後約1週間目より、週1回、40 ml の生理食塩水もしくは5%ブドウ糖液に溶解した 20 mg の THP を膀胱内注入した。注入後は2時間の滞留を原則とし、合計10回注入することを目標とした。対照群においては生理食塩水による膀胱内注入のみとした。

3) 経過観察

登録後2年間は、注入群ならびに対照群ともに、3カ月毎に内視鏡ならびに尿細胞診にて再発の有無を検索した。3年目以降は6カ月ごとに膀胱鏡および尿細胞診を行い、1996年5月迄の4年6カ月を観察期間と

し、特に長期成績について、両群での比較検討をした。

4) 評価

初回再発までの期間を非再発期間として Kaplan-Meier 法による非再発率曲線を算出し、再発予防効果を検討した。統計学的には、logrank 検定および generalized Wilcoxon 検定にて有意差を検定した。

結 果

登録された症例は80例で、注入群41例、対照群39例であり、そのうち不適格例とみなしたものは注入群2例、対照群1例であった。内訳は病理学的にあきらかに筋層浸潤ありとする pT2 症例、尿管腫瘍、異型度 G0 の各1例であった。また適格例のうち不完全例は4例で、患者が来院しなかった3例と薬剤違反1例であった。THP を8回以上注入できた症例を完全例として、注入群36例、対照群37例について比較検討した。

1) 患者背景

予後検討の対象とした73例の背景因子を Table 1 に示した。注入群、対照群ともに年齢、性別、初発・再発、腫瘍径、単発・多発、異型度、深達度などに、2群間に有意差はみられなかった。深達度、異型度については、「膀胱癌取り扱い規約」によって判定し、複数の異型度がみられた場合には最も高いもので判定した。

2) 評価可能全症例の非再発率

THP を8回以上注入できた36例と対照群37例の2群間で、非再発率の検討を Kaplan-Meier 法によりおこなった (Fig. 1)。注入群と対照群を比較すると、1年目の非再発率は投与群79.4%、非投与群63.2%、3年目の非再発率はおのおの69.8%、47.4%、5年目の非再発率はおのおの69.8%、47.4%であり、両群間に非再発率に差は認められなかった (logrank test ($p=0.0933$), generalized Wilcoxon test ($p=0.1012$)). また3年目以降の再発は両群とも少なく、早期再発の抑制が予後に大きな影響をおよぼす事が示された。

3) 初発症例群および再発症例群での非再発率

初発症例群では、3年目、5年目とも非再発率は投与群86.4%、非投与群61.4%で両群間に有意差がみと

Table 1. Patients characteristics

	THP (n=36)	Control (n=37)	Test (X2 test)
Follow-up (Median)	984	569	n.s.*
(range)	(102-2,534)	(95-2,203)	(P=0.1276)
Age (Median)	62	65	n.s.*
(range)	(22~84)	(36~83)	
Male/Female	29/7	32/5	n.s.
Primary/Recurrent	26/10	24/13	n.s.
Papi/Non-papi	31/5	33/4	n.s.
Tumor size			
<1 cm/1-3 cm/3-5 cm	13/20/3	19/16/2	n.s.
Solitary/Multiple	18/18	24/13	n.s.
G1/G2/G3	11/20/5	16/19/2	n.s.
pTa/pT1	17/18	20/17	n.s.

papi: papillary

* t-test

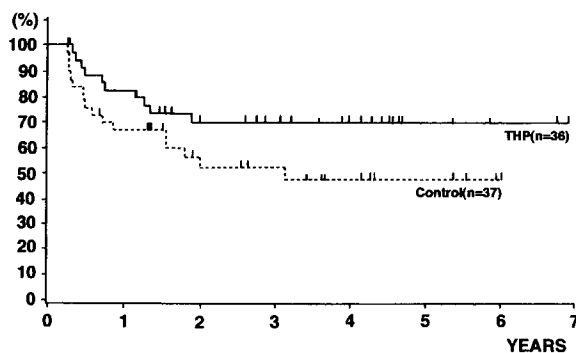


Fig. 1. Non-recurrence rates for all patients.

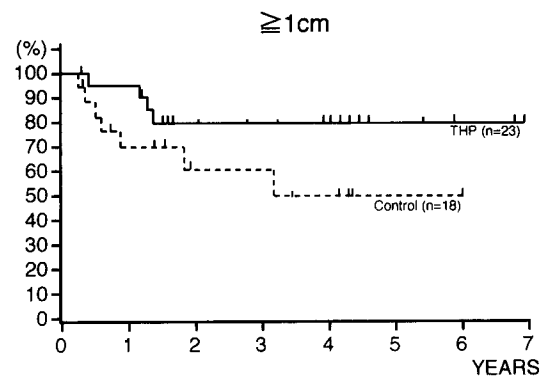


Fig. 3. Non-recurrence rates larger than 1 cm of the tumor size.

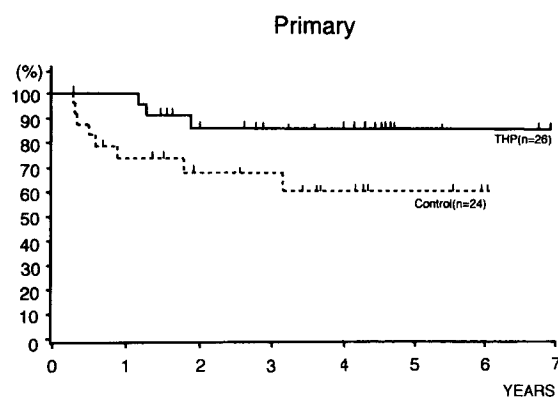


Fig. 2. Non-recurrence rates between primary and secondary cancers.

められた (logrank test ($p=0.0535$), generalized Wilcoxon test ($p=0.0445$)). また投与群, 対照群の平均非再発期間は, それぞれ6年2カ月と4年2カ月であった. 一方再発例群では注入群, 対照群において有意差を認めなかった (Fig. 2).

4) 腫瘍径別および単発・多発別の非再発率

腫瘍径別に, その最大径が1 cm未満のものと, 1 cm以上のものについてそれぞれ比較検討したが, 注入群, 対照群間に有意差はみられなかった (Fig. 3). また腫瘍の数については単発例と多発例に分けて検討した (Fig. 4). 単発例では有意差は認めなかった. 一

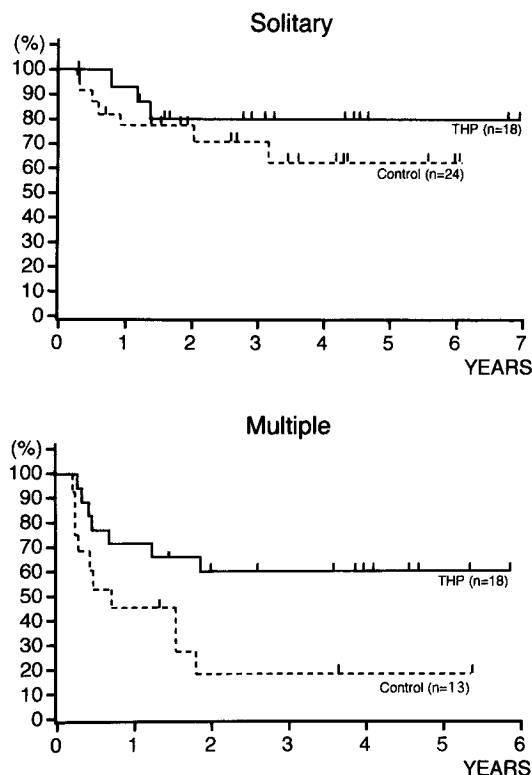


Fig. 4. Non-recurrence rates between solitary and multiple tumors.

方多発例においては、1年目の非再発率は注入群64.2%、対照群36.9%であり、3年目、5年目においては64.2%、18.5%で、両群間に有意差がみられ (logrank test ($p=0.0176$), generalized Wilcoxon test ($p=0.0315$)), THP 注入による再発予防効果が示された。

5) 腫瘍深達度および細胞異型度別非再発率

腫瘍深達度 pTa と pT1 での比較では、pTa 症例では注入群と対照群間に非再発率に有意差は認められなかった。しかし pT1 症例群においては、1年目の非再発率は注入群75.0%、対照群41.7%であり、3年目においては注入群で75%、対照群31.3%と、注入群、対照群間に有意な傾向が認められた (logrank test ($p=0.0506$), generalized Wilcoxon test ($p=0.0642$)) (Fig. 5)。

細胞異型度別においては G1, G2 とともに THP 注入、対照の2群間に差が認められなかった。

6) 副作用

THP 注入群に登録された41例のうち、22例 (53.6%) に何らかの副作用がみられた。頻尿が16例 (39.0%)、排尿痛16例 (39.0%)、残尿感13例 (31.7%)、肉眼的血尿5例 (12.2%) で、すべて局所刺激症状であった。局所症状については下記のごとく分類し評価した。1: 軽度 (処置を要せず), 2: 中等度 (処置により回復), 3: 副作用による中止とし、Table 2 にその詳細を示した。注入に伴う局所症状

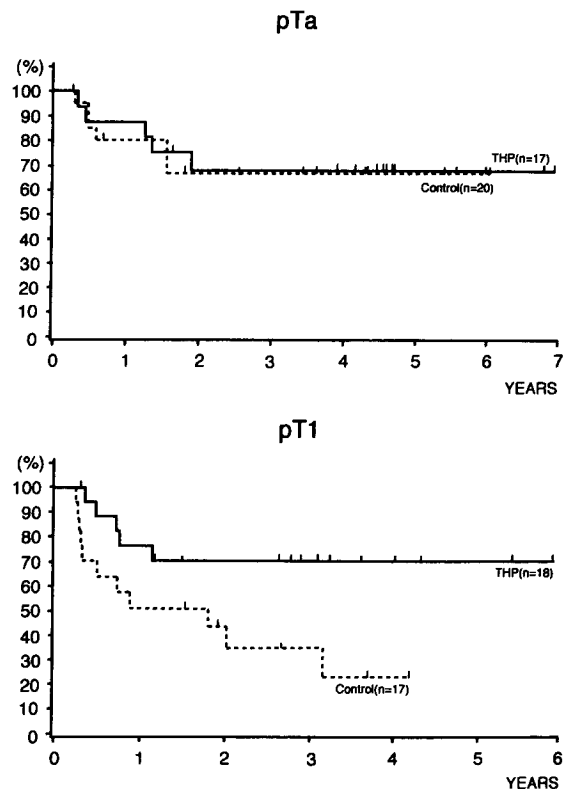


Fig. 5. Non-recurrence rates in pathological stage.

Table 2. Toxic symptoms (41 cases)

Grade	0	1	2	3	%
Pollakiuria	25	10	4	2	39.0%
Micturition Pain	25	9	6	1	39.0%
Residual urine	28	9	3	1	31.7%
Gross hematuria	36	2	2	1	12.2%

は、ほとんどの症例で投与を中止することにより速やかに消失したが、副作用のため主治医の判断により、5例で注入の中止を余儀なくされた。また THP との因果関係が否定できない臨床検査値異常は1例も認めなかった。そのほか全身的に重篤な副作用も認めなかった。

考 察

膀胱腫瘍の約80%が表在性膀胱腫瘍であり、TURによりそのほとんどが1次的に治癒するが、そのうち50~70%が再発するとされている¹⁻⁴⁾ また再発は術後1, 2年以内の早期再発が多く、この再発予防が現時点での膀胱癌治療の重要な課題である。膀胱内再発の様式としては、腫瘍の新たな発生、微細な前癌病変の成長、あるいは手術時の操作による遊離した癌細胞の他部位の上皮への播種、または TUR では切除されなかった微細な残存癌病巣などが考えられる⁵⁾ これらの再発予防の目的で、種々の抗癌剤の注入療法が試みられ、ある程度の有効性は認められてきた^{1,6,7)}

今回われわれが膀胱内注入療法に用いた THP は, ADM の誘導体で, マウス同系可移植膀胱癌株 (MBT-2) を用いた実験では, ADM に比し腫瘍細胞内への取り込みが速く, かつ高濃度に移行するとされ¹⁰⁾, その腫瘍細胞に対する親和性や組織浸透性の高さが治療成績の向上につながるのではないかと考えられる. またヒトにおいても THP 膀胱内注入療法での組織内薬物濃度は正常組織に比べ腫瘍組織内でより高い傾向を示し, 注入後10~15分で腫瘍細胞の全層の核内への取り込みがみられたとしている¹¹⁾ 横田らは THP 30 mg/50 ml を膀胱内注入した場合, 腫瘍組織内濃度は平均 20.1 $\mu\text{g/g}$, 正常粘膜中の濃度は 13.1 $\mu\text{g/g}$ で3.8倍の濃度差があったと報告している¹²⁾ このように THP は腫瘍組織に移行しやすく, 組織親和性が高いため, さらに正常粘膜には移行しにくいので, 膀胱内注入療法に適した抗癌剤と考えられる.

臨床的にも, 井原らの報告では¹³⁾, THP 膀胱内注入療法は初回再発症例に対する予防効果のみならず, TUR および他治療にて再発をきたした再発症例においても, 初回再発までの期間を有意に延長させており, 結局再発回数を減少させるのに有効であったとしている. また荻原らも¹⁴⁾, THP 膀胱内注入療法が無処置群に比べ, 実測非再発率が高いとしており, 鈴木らも¹⁵⁾ その有用性を指摘している. しかし今回のわれわれの成績では, THP 注入群, 対照群での非再発率の比較では, 両群間に有意差はみられなかった. また従来報告されているように¹⁾, 今回の検討においても, 1年以内の早期再発をきたす症例がほとんどで, 2年以降においてはあまり再発は起こらず, 2年以内の再発をいかにコントロールするかが問題となろう.

しかし, 腫瘍の大きさ, 数, 初発症例か再発症例かなどの, 再発の危険因子別の検討では, 初発例, 多発例, pT1 例の各群で, THP 注入群は対照群に比べ有意に非再発率が高かった. 相川ら¹⁶⁾ は, 膀胱鏡所見で tumor の直径が 1 cm 以上で再発が多い傾向にあり, 組織学的には grade 3 の症例では半数に再発がみられ, 浸潤度別では pTa より pT1 の症例に再発が多かったとしている. また荻原ら¹⁴⁾ も, 初発表在性膀胱癌に対し, THP 注入療法は無処置群に比して高い期間延長が得られるとしており, われわれも初発症例に関しては従来の報告と同等にコントロール群に比べ高い有意差が得られた ($p=0.00276$). すなわち再発予防としての膀胱内注入療法は, 効果や経済的な点から考えて, 初発例で, 多発例, さらに pT1 の症例に限れば, 非常に有効であるといえる. それゆえ予防的注入療法は, すべての症例に施行するのではなく, 上記のような条件の症例に限るべきであろう.

THP 膀胱内注入の副作用については, 高尾ら¹⁷⁾ は

THP 20 mg を精製水 40 ml に溶解し, 膀胱内注入後 2 時間把持し, TUR 術直後から頻回に投与し術後 1, 3, 5, 7, 14, 28 日目, 以後 4 週毎に膀胱内注入したが, 白血球減少症や血小板減少症も引き起こすこともなかったし, 注入療法前と注入療法開始後 7 日目の白血球数および血小板数についても比較検討したが問題ないとしている. TUR による膀胱粘膜欠損のため THP の吸収はわずかに増加するが血中濃度は低く, 安全性に影響を及ぼさないと報告している. われわれの検討でも全身的に重篤な副作用は 1 例もみられなかった. 局所における膀胱刺激症状については, 新島¹⁸⁾ は THP の膀胱内注入療法では頻尿が 50% に, 排尿時痛が 38% にみられたと述べている. 増田ら¹⁹⁾ も THP 500 $\mu\text{g/ml}$ の濃度による膀胱内注入療法では, 膀胱刺激症状が 50% にみられたと報告している. われわれの研究でも膀胱刺激症状は 52.2% にみられ, 頻尿 39.0%, 排尿痛 39.0% であり, 決してその頻度は低いものではないが, 副作用のため中止を余儀なくされたのは 5 例であり許容できる範囲ではないかと考えられる.

THP 予防的膀胱内注入療法は, 重篤な副作用も少なく, 初発の多発例などに限ればその予防効果は明らかであり, 今後症例を限定してさらに検討すべきと思われる.

ま と め

THP 膀胱内注入療法は, 対照群に比べ disease free interval の延長は認めなかったが, 初発症例群あるいは多発症例群において有意の再発予防効果を認めた. 副作用において臨床的に問題となるものは膀胱刺激症状であり, その他特に重篤な副作用はなかった.

文 献

- 1) 新島靖夫, 小磯謙吉, 赤座英之, ほか: 表在性膀胱腫瘍術後再発予防に関する研究. 泌尿器がん化学療法シリーズ (1), pp. 135-147, 蟹書房, 東京, 1985
- 2) Koiso K and Nijima T: Treatment of superficial urinary bladder cancer: a 10-Year follow-up study. *Jpn J Clin Oncol* **12**: 165-170, 1982
- 3) Henry NM, Ahmed S, Flanagan MJ, et al.: Superficial bladder cancer: progression and recurrence. *J Urol* **130**: 1083-1086, 1983
- 4) Lutzeyer W, Rubben H, Dahm H, et al.: Prognostic parameters in superficial bladder cancer: an analysis of 315 cases. *J Urol* **127**: 250-252, 1982
- 5) 赤座英之: 膀胱内注入療法: 図説臨床「癌」シリーズ (4) 膀胱癌, pp. 34-41, メジカルビュー社, 東京, 1986
- 6) Soloway MS: Intravesical therapy for bladder cancer. *Urol Clin North Am* **15**: 661-669, 1988

- 7) Lamm DL: Long-term results of intravesical therapy for superficial bladder cancer. *Urol Clin North Am* **19**: 573-580, 1992
- 8) Morales A, Eidinger D, Bruce AW, et al.: Intracavitary bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol* **116**: 180-183, 1976
- 9) Herry HW, Badalament RA, Amato DA, et al.: Superficial bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guerin: a multivariate analysis of factors affecting tumor progression. *J Urol* **141**: 22-29, 1989
- 10) Akaza H, Nijima T, Hisamatsu T, et al.: Comparative investigation on use of tetrahydropyranlyl-adriamycin and adriamycin as intravesical chemotherapy for superficial bladder tumors. *Urology* **32**: 141-145, 1988
- 11) 山内昭正, 森本信二, 林 哲夫, ほか: 膀胱癌に対する抗癌剤の膀胱内注入療法. 東京衛局会誌: 57-62, 1995
- 12) 横田欣也, 秋山昌範, 住吉義光, ほか: 表在性膀胱癌に対する Pirarubicin 膀胱内注入療法における血中および膀胱組織内濃度に関する検討. 西日泌尿 **53**: 533-537, 1991
- 13) 井原英有, 岡本英一, 宮本 賀, ほか: 初発表在性膀胱腫瘍に対するピラルビシン膀胱内注入療法の再発予防効果. 西日泌尿 **55**: 1174-1177, 1993
- 14) 萩原雅彦, 相川 健, 石橋 啓, ほか: 初発表在性膀胱腫瘍に対する制癌剤膀胱内注入療法の再発予防効果. 臨泌 **48**: 603-608, 1994
- 15) 鈴木良二, 石川 悟, 鶴田 敦, ほか: 表在性膀胱腫瘍に対する THP-ADM の膀胱内注入療法の検討—再発予防効果について—. 泌尿器外科 **5**: 183-188, 1992
- 16) 相川 健, 入澤千晴, 村木 修, ほか: 表在性膀胱腫瘍術後再発予防に対する THP 注入療法の治療成績. 癌と化療 **19**: 509-513, 1992
- 17) 高尾雅也, 長倉和彦, 村井 勝, ほか: 膀胱癌の経尿道的切除術直後における膀胱内注入のピラルビジンの血中移行について. 泌尿紀要 **36**: 1163-1166, 1990
- 18) 新島靖夫: 共同研究による (2“R”)-4“-O-tetrahydropyranlyl-adriamycin (THP) の泌尿器科領域悪性腫瘍に対する Phase II study—全身投与および膀胱内注入療法—. 癌と化療 **13**: 224-231, 1986
- 19) 増田宏昭, 広瀬 淳, 鈴木和雄, ほか: 膀胱腫瘍における THP の膀胱内注入療法. 癌と化療 **13**: 2411-2414, 1986

(Received on May 28, 1997)

(Accepted on August 18, 1997)