

膀胱腫瘍の再発防止に関する研究

—フトラフル内服による再発防止効果—

名古屋第一赤十字病院 泌尿器科

小	幡	浩	司 ¹⁾
村	瀬	達	良 ²⁾
本	多	靖	明 ³⁾
夏	目		紘

国立名古屋病院 泌尿器科

吉	田	和	彦
浅	井		順
欄		芳	郎

中京病院 泌尿器科

大	島	伸	一
小	野	佳	成
浅	野	晴	好 ⁴⁾

PROPHYLACTIC EFFECT OF FUTRAFUL ON RECURRENCE
OF BLADDER TUMOR

Koji OBATA, Tatsuro MURASE, Nobuaki HONDA and Hiroshi NATSUME

From the Department of Urology, Nagoya First Red Cross Hospital

Kazuhiko YOSHIDA, Jun ASAI and Yoshiro MASEKI

From the Department of Urology, Nagoya National Hospital

Shinichi OHSHIMA, Yoshinari ONO and Haruyoshi ASANO

From the Department of Urology, Chukyo Hospital

Adverse reactions due to Futraful administration were subjectively observed in 9 of 75 cases (12%): 4 cases with skin eruption, 2 cases with anorexia, and 3 cases with gastrointestinal disorders.

Laboratory examination of 35 cases, after one-year administration of Futraful, showed the abnormal findings in 9 cases (23.7%): 3 cases with decreased blood cell count, 3 cases with elevated GOT and GPT, and 3 cases with elevated alkaline phosphatase level.

A problem in bladder cancer after a conservative is the frequent local recurrence of the tumor. Intravesical administration of MMC or Thio-TEPA and/or oral administration of SLA have been recognized as a successful prophylactic measure.

In this paper, the prophylactic effect of Futraful administration was tested between 75 patients and 110 controls with transitional cell carcinoma. Futraful was orally administered 600~800 mg

類 1) 名古屋第二赤十字病院, 2) 名古屋大学,
3) 愛知医科大学, 4) 名古屋保健衛生大学

a day for one to two years to the patients operated by either TUR (TUC), simple resection, or partial cystectomy.

The rate of recurrence was significantly lower for the postoperative period of 0~10 months and lower, though insignificantly, for that of 11~24 months in the patients operated for the first time, as compared to that in the controls; the rate of postoperative recurrence after 12 months being 15.5% in the patients treated by Futraful and 25.5% in the controls.

In the recurrent cases, however, administration of Futraful effectively reduced the recurrence only for the postoperative period of 0~6 months; the rate of recurrence being higher thereafter in the patients treated by Futraful than in the controls.

表在性膀胱腫瘍の治療には、TUR-BT 腫瘍切除術、膀胱部分切除術が行なわれる。こうした膀胱保存手術では、術後の膀胱腔内への腫瘍の再発が問題となる。一般に表在性腫瘍は予後がよいとされているが、膀胱内再発の頻度が高く、TUR などの手術療法で再発した腫瘍のすべてを処理し、膀胱を保存することは、必ずしも容易ではない。

従来よりこうした膀胱腫瘍の膀胱腔内再発を、薬剤療法によって防止しようという試みがなされている。制癌剤である MMC Thio-TEPA などの術後膀胱腔内注入は、広く行なわれており、 β -glucuronidase 拮抗剤である SLA の内服によっても、再発抑制効果があるといわれている。

フトラフルは、時間依存性制癌剤である 5-FU の masked compound で内服剤として、長期投与が可能であり、その副作用も軽微である。

われわれは、フトラフルを膀胱保存手術後の症例に投与し、膀胱移行上皮腫瘍の局所再発の防止に効果を認めたので報告する。

対 象 症 例

対象は1977年10月から1979年10月までに、名古屋第一赤十字病院、国立名古屋病院、中京病院で移行上皮腫瘍に対して、膀胱保存手術として TUR (TUC) 腫瘍切除、膀胱部分切除術のいずれかをうけた75例の膀胱腫瘍患者である。1974年1月から、1976年12月の間で同じ施設で、初回治療として膀胱保存手術をうけた110例を対照 (Control 群) とした。

投 与 方 法

フトラフル (以降 FT と略す) の投与は、膀胱保存手術後1週間目より開始し、1日投与量 600 mg 800 mg で、投与期間は12カ月を目標とした。この間末梢血を2週間に1回、肝機能検査として GOT, GPT, Al-P. 尿検査として尿蛋白を1カ月に1回施行した。自覚症状は来院ごとに聴取した。

成 績

1. 症例内分けと除外例

FT の投与を行なった75例の移行上皮腫瘍患者中、初回治療群は41例、再発のため治療された群21例、対象外13例であった。対象外は3カ月以内死亡2例、膀胱全摘を行なったもの8例、化学療法剤の膀胱腔内注入が主治療であったもの3例である (Table 1)。

Table 1. FT-207 投与症例内容

初診	41 例
再治療	21 例
対照外	13 例
計	75 例

(*対照外の内容 死亡2、膀胱全摘8、他剤腔内注入3)

2. 患者背景

初回治療群と再発治療群の control 群に対する患者および腫瘍例要因の背景因子について、その構成の片寄りの有無を、 χ^2 検定によって検討した。その結果、初回治療群と control 群間には、すべての因子について推計学的に有意差は認められなかったが、再治療群は control 群に比して、Stage の進行した症例が多かった (Table 2)。

3. FT 投与日数および投与量

初回治療群における FT の平均投与日数は346日で、投与量は平均 208 g であった。再治療群においては、平均投与日数435日、平均投与量 261 g であった。

投与日数および、投与量の内容は Table 3,4 に示した。脱落症例では平均投与日数 312 日、平均投与量 187 g であり、全体では平均投与日数 365 日、投与量 219 g であった。

FT の投与は、腫瘍再発が発見され、再発に対する治療が行なわれると中止された。再発がない症例では、1年を越えて2年間 FT の投与が続けられた症例もあるが、1カ月以内で投与中止された症例はなかった。

Table 2. 症例背景因子

		初回	対照	合計		再発	対照	合計	
年令	～50	4	2 5	2 9		2	2 5	2 7	
	51～60	1 1	2 8	3 9	$X^2 =$	4	2 8	3 2	$X^2 =$
	61～70	1 5	2 8	4 3	3.9 4	7	2 8	3 5	3.0 6
	71～	1 1	2 9	4 0		8	2 9	3 7	
	合計	4 1	1 1 0	1 5 1		2 1	1 1 0	1 3 1	
性別	男	3 4	8 9	1 2 3	$X^2 =$	1 9	8 9	1 0 8	$X^2 =$
	女	7	2 1	2 8	0.0 8 0	2	2 1	2 3	1.1 2
	合計	4 1	1 1 0	1 5 1		2 1	1 1 0	1 3 1	
数	単 発	3 0	8 5	1 1 5	$X^2 =$	1 3	8 5	9 8	$X^2 =$
	多 発	1 1	2 5	3 6	0.2 8	8	2 5	3 3	2.2 1
	合計	4 1	1 1 0	1 5 1		2 1	1 1 0	1 3 1	
手術	TUR	2 7	7 8	1 0 5		1 6	7 8	9 4	
	膀 切	4	1 5	1 9	$X^2 =$	1	1 5	1 6	$X^2 =$
	部 切	1 0	1 7	2 7	1.8 0	4	1 7	2 1	1.3 5
	合計	4 1	1 1 0	1 5 1		2 1	1 1 0	1 3 1	
Grade	1	7	1 3	2 0		2	1 3	1 5	
	2	2 0	4 5	6 5	$X^2 =$	8	4 5	5 3	$X^2 =$
	3	9	1 6	2 5	0.2 8	5	1 6	2 1	0.9 7
	合計	3 6	7 4	1 1 0		1 5	7 4	8 9	
Stage	O	1	1 1	1 2		1	1 1	1 2	
	A	1 0	2 9	3 9	$X^2 =$	8	2 9	3 7	$X^2 =$
	B以上	7	1 1	1 8	3.5 0	9	1 1	2 0	6.0 5*
	合計	1 8	5 1	6 9		1 8	5 1	6 9	

$$\begin{array}{lll}
 X^2 & f=1 & 3.84 \\
 (0.05) & f=2 & 5.99 \\
 & f=3 & 7.81
 \end{array}$$

Table 3. Futraful 投与日数

投 与 日 数 別				
日数	初診例	再治療	平均投与日数	
0～100	6	0	初診例	4 3 5.1 日
～200	3	1	再治療	3 4 5.6
～300	8	6	脱落例	3 1 2.3
～400	10	6	計	3 6 4.9
～500	6	1		
～600	3	2		
～700	3	3		
701～	2	2		
計	41	21		

Table 4. Futraful 投与量

投 与 量 別				
投与量	初診例	再治療	平均投与量	
0～100	7	0	初診例	2 6 1.0 ^g
～200	10	8	再治療	2 0 7.6
～300	16	6	脱落例	1 8 7.5
～400	5	4	計	2 1 9.1
～500	3	1		
～600	0	2		
601～	0	0		
計	41	21		

4. 再発防止効果

膀胱腫瘍の再発を検討するにあたっては、一度再発した症例は、再発した時点で再発グループに入れ、その後の再発回数は問わなかった。FT の投与が途中で

中止された症例は、その時点で脱落グループに入れた。再発率は Cuttler and Ederer による実測生存率算定法に準じて計算して非再発率を求め、(1－非再発率)を再発率とした。

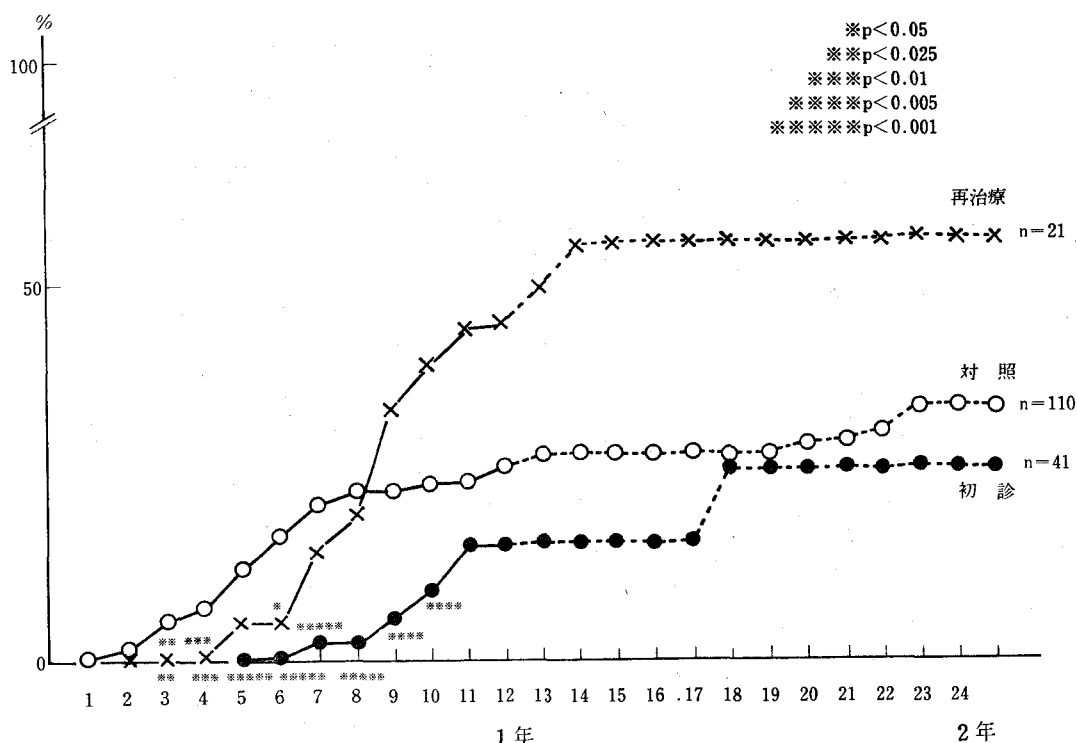


Fig. 1. 膀胱腫瘍術後 腔内再発率

再発のない症例では、2年間 FT が投与された症例があるので、2年までの再発率を算出した (Fig. 1)。

A) 初回治療群

control 群では術後2カ月目より日数が進むにつれて再発が増加するが、8カ月以降再発は減少し、13カ月で再発曲線は平坦になる。初回治療後 FT を投与した群では、6カ月後までは再発を認めず、その後すこしずつ再発がみられ、9カ月以降は再発曲線は平坦になり、18カ月では control とほぼ同じになる。両曲線について百分率の差を検定してZ値を求めると、3カ月から10カ月までは両群間に有意差が認められ、FT 投与群では再発が少なかった結果であった。

B) 再治療群

再治療群では、4カ月までは再発を認めず、5カ月以降、急速に再発が増加、9カ月で control 群をうかわる再発率を示した。

しかし、3カ月から6カ月までは、FT 投与群の方が有意に再発率が少なく、投与による再発防止効果が認められた。

副作用

1) 自覚症状

Table 5. 副作用

(1) 自覚的副作用 (N=75)

発疹	4
食欲不振	2
下痢	1
悪心嘔吐	1
胃部不快	1
計	9 (12.2%)

(2) 臨床検査異常 (N=35)

血球減少	3
GOT, GPT上昇	3
AI-P上昇	3
計	9 (25.7%)

FT 投与が行なわれた全75例中、自覚的症状を訴えたものは9例 (12%) であり、症状の内訳は発疹が最も多く、ついで食欲不振、下痢、嘔吐、胃部不快である。自覚症状を訴えた症例は、その時点で FT の投与が中止されているが、投与初期に一過性に軽度の胃腸症状を訴えたが、まもなく消失した症例は含まれていない。

2) 臨床検査値の異常

FT 投与期間を通じて臨床検査が完全に行なわれた症例は38例であり、この中で9例(23.7%)に臨床検査値に異常がみられた。

その内容は血球減少、GOT、GPT 上昇、Al-P 上昇が各3例ずつであった。

GOT、GPT 上昇例の第1例は、68歳男子で投与開始後5カ月目に、GOT 48 単位、GPT 82 単位の上昇がみられたが、投与を中止することなく正常化した。第2例は73歳の女子でFT投与開始後5カ月で、GOT 75 単位、GPT 54 単位となり、投与中止で正常化した。第3例は74歳男子で6カ月後、GOT 62 単位、GPT 57 単位に上昇し、投与中止で正常になった。

Al-P 上昇例の第1例は、68歳男子で、投与前86国際単位であったものが、1年2カ月後に115単位と上昇したが、投与中止で正常化した。第2例は73歳男子で、投与前92単位が6カ月後136単位となり、投与中止で正常化した。

血球減少例の第1例は、80歳男子で、1年間の投与後、赤血球は $427 \times 10^4/\text{mm}^3$ から $391 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、白血球 $6800/\text{mm}^3$ から $5700/\text{mm}^3$ 、血小板 $28 \times 10^4/\text{mm}^3$ から $13 \times 10^4/\text{mm}^3$ に減少したが、投与中止後すみやかに、いずれも前の値にもどった。第2例は62歳男子で、1カ年の投与後、赤血球 $469 \times 10^4/\text{mm}^3$ から $390 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、白血球 $5100/\text{mm}^3$ から $4100/\text{mm}^3$ に減少、Al-P79 単位から111単位に上昇したが、投与中止後1カ月で正常化した。第3例は68歳女子で、投与開始後1カ年で、赤血球 $390 \times 10^4/\text{mm}^3$ から $285 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、白血球 $6400/\text{mm}^3$ から $3900/\text{mm}^3$ 、血小板 $25 \times 10^4/\text{mm}^3$ から $10 \times 10^4/\text{mm}^3$ に減少し、出血傾向が出現したため、投与中止するとともに、輸血および一般補強療法を必要とした。回復までに3カ月を要した。

考 察

膀胱腫瘍は再発頻度の高い疾患とされているが、そのほとんどは膀胱保存手術後の腔内再発である。膀胱保存手術後の再発は、何らの再発防止療法もなかった場合には、4～5年後での再発率70～80%と報告されている。再発は1年以内が最も多く発生しておりし2年以内に再発例のほとんどが含まれる¹⁻⁵⁾。再発率の算出方法は現在一定していないので、各報告の値をそのまま比較できない。私どもは再発回数は考慮せず、症例を再発と非再発に分け、Cattler and Ederer 法に従って非再発率を算出し(1-非再発率)を再発とした。

同法を用いた富山¹⁰⁾、久住¹⁴⁾等の報告では、再発防止療法を行なわない症例の1年再発率は、32.9%、2年57.6%であり、九州泌尿器科研究会の報告では、1年29%、2年41%、角田によれば1年33%、2年58%、であるという。われわれの成績は1年25.8%、2年32.9%でやや低い再発率であった。

膀胱腫瘍の術後再発予防に、現在広く行なわれている方法は、制癌剤の膀胱内注入療法である。thio-TEPA は最初にとりあげられた制癌剤で、Wesscoff⁶⁾、Veenema⁸⁾ らにより膀胱腫瘍の再発防止効果が報告された。本邦では、尾関⁹⁾、富山¹⁰⁾ らによって、thio-TEPA の間欠的膀胱腔内注入群は、無処置群に比して腫瘍の再発率が低いことが認められている。

MMC の膀胱腔内注入は、本邦で汎用されている療法であり、再発防止を目的として、術後に間欠的注入が行なわれている⁹⁻¹³⁾。

β -glucuronidase が膀胱腫瘍の発生に関与するのではないかという Boyland の仮説¹⁵⁾にもとづいて、 β -glucuronidase の inhibitor である diacetylglucaro (1,4) (6,3) dilactoneが開発された。SLA (glucarone) と呼ばれる本剤の内服による膀胱腫瘍の再発防止効果が、米瀬¹⁷⁾、片山¹⁸⁾ らによって報告されている。SLA は副作用がほとんどなく、長期投与が行なわれている。SLA の再発防止効果は米瀬¹⁷⁾によれば、投与初期から出現し、1年再発率は、SLA 投与群24%、control 43%であり、2年をこえてなおcontrolより低い再発率であったという。片山¹⁸⁾は1年再発率は25%、control 19%と比し、1年から1年半まではむしろ高い再発率であったが、2年後にはcontrolに比して低い再発率であると報告している。

われわれは、膀胱保存手術後の膀胱腫瘍の再発防止を目的として、1年間を目標にFTを投与した。その結果、初回治療群では、controlの1年再発率25.4%に比して、FT投与群は15.5%であった。投与群の再発率は2年間を通してcontrol群より低値であったが、推計学的に有意であったのは、投与開始後10カ月までである。

MMC の膀胱腔内注入による再発防止効果は、九州泌尿器科共同研究会¹³⁾によればcontrol 38%に比して29%、富山¹⁰⁾によればthio-TEPAの効果は、control 33%に比して14%であり、われわれの成績はこの中間に位置する。

再治療例に対するFT投与の再発防止効果は、初回治療群に比して短期間で、6カ月目の再発率はcontrol 16%、FT投与群5%で推計学的に有意に低い値であるが、8カ月以降はcontrolより高値になり、1年後

には, control 26%, FT投与 44%であった.

再治療群は control に比して, 有意に Stage の進んだ症例が多いので, 腫瘍の性状が FT の抗腫瘍効果に影響を与えていると考えられる.

以上のように, FT の内服によって初回治療, 再治療両群ともに, 再発防止効果が認められ, その効果は, 初回治療群の方がよりすぐれていた. 再治療群は, 初回治療群に比して, high stage の症例が多いが, FT の腫瘍再発防止効果は, 表在性腫瘍によりよく表われ, 進行癌に対しては, FT 単独投与では再発防止効果は十分ではないと考えられる.

角田²⁰⁾は膀胱腫瘍の再発防止に, MMC の膀胱腔内注入と, SLA の内服を併用して, control の1年再発率 32.9% に対して, 併用療法群 5.4%. control の2年再発率 57.6% に対して 15.2% とすぐれた成績を報告している.

SLA は早期再発防止にはあまり有効でないと, 米瀬, 片山が述べているが, SLA の効果が遅れて発現するなら, 早期効果のある MMC との併用は, すぐれた選択と考えられる.

したがって, 膀胱腫瘍の再発防止を目的とする FT 療法も, 他剤との併用によってより効果が大となると思われる. また再治療群, 特に high stage の症例に対しては, より積極的に他剤との併用または他療法との併用が試みられるべきであろう.

FT の長期内服による副作用は, 重大ではないようである. 胃癌手術の補助化学療法研究会²¹⁾は, 術後 FT を3カ月間, 1日 600~800 mg 投与しているが, その副作用の報告によれば, MMC による血球減少からの回復率がやや低く, 全身倦怠, 食欲不振, 悪心, 嘔吐などは, いずれも FT 投与群に多い. しかし GOT, GPT の値が100単位以上の値を示す症例は, むしろ FT 投与群で少ない結果であり, FT 長期投与による副作用は軽微であると報告されている.

われわれは前述の研究会よりはるかに長期である1~2年間, FT の投与を行なったが, 副作用のため投与中止になったのは, 自覚症状の強かった12%で, 他覚症状のすべては, 投与後1年後に出現し, そのなかで1例のみが積極的治療を要したにすぎなかった. したがって, FT 600~800 mg 投与の1年間の継続は, 自覚症状のないかぎり可能であると考えられる.

ま と め

1. 膀胱腫瘍の術後再発防止を目的に, 1年から2年間の1日 600, 800 mg の FT の連日経口投与を行なった.

2. 初回治療群では, 対照に比して2年未満の再発率が低く, 特に10カ月までは, 推計学的に有意に低値であった.

3. 再治療群では対照に比して, 6カ月までは推計学的に低い再発率であったが, 8カ月以降は, control より高値となった. 再治療群は control に比して, high stage の腫瘍が多く, 腫瘍の性状の影響があらわれたものとみられる.

4. 平均365日, 総投与量平均 219 g の FT の投与による副作用は, 発疹, 食欲不振, 下痢, 嘔吐, 悪心, 胃部不快感などの自覚症状 12.2%, 血球減少, GOT, GPT 上昇, Al-P 上昇などの他覚症状 23.7% であった.

5. 以上より, FT の内服投与は1年未満であれば, 副作用は軽微であり, この間腫瘍の再発を抑制することができると考えられる.

文 献

- 1) 黒田一秀・川倉宏一・折笠精一・南 茂正: 膀胱腫瘍の再発調査. 日泌尿会誌, **60**: 85, 1969.
- 2) 平松 侃・岡島英五郎・本宮善恢・入矢一之・伊集院真澄・近藤徳也・平尾佳彦・松島 進: 膀胱腫瘍に関する臨床的研究—第Ⅱ報 表在性膀胱腫瘍の再発に関する臨床統計的観察—. 日泌尿会誌, **64**: 287~294, 1973.
- 3) 斎藤 清・窪田吉信・高井修道: 膀胱腫瘍の保存的治療後の再発について. 日泌尿会誌, **69**: 373~380, 1978.
- 4) 大阪膀胱腫瘍研究会: 大阪膀胱腫瘍研究会報告Ⅲ—膀胱保存手術をおこなった場合の膀胱腫瘍の再発について—泌尿紀要, **23**: 459~462, 1977.
- 5) 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・大森弘之・松村陽右・西 光雄・片山泰弘: 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**: 1025~1029, 1978.
- 6) Wesscott, J. W.: The prophylactic use of thio-TEPA in transitional cell carcinoma of the bladder, J. Urol., **96**: 913~918, 1966.
- 7) 志田圭三・洞口龍夫・篠崎忠利・佐藤 仁・高橋薄明・田谷元佑・ほか: 膀胱腫瘍に対するマイトマイシン C の腔内注入療法 (第1報). 臨 泌, **21**: 1057~1058, 1967.
- 8) Veenema, R. J., Dean, A. L., Uson, A. C., Myron Roberts and Frank Longo: Thio-TEPA

- bladder instillation: therapy and prophylaxis for superficial bladder tumors. J. Urol., **101** : 711~715, 1969.
- 9) 尾関全彦・田崎 寛・松永重昂・矢島暎夫・河村信夫・木村茂三・東福寺英之・大越正秋：膀胱腫瘍の再発に対する制癌剤予防注入法の効果. 臨泌, **23** : 475, 1969.
 - 10) 富山哲郎：膀胱癌に対する抗腫瘍剤膀胱内注入療法の臨床的研究. 日泌尿会誌, **63** : 497~518, 1972.
 - 11) 加野資典・伊藤泰二：TUR-Bt（経尿道的膀胱腫瘍切除術）後の制癌剤膀胱内注入療法による異所性再発予防効果について. 臨泌, **27** : 403~406, 1973.
 - 12) 王丸鴻一・日高正昭・藤井公也：膀胱腫瘍再発予防に対する抗腫瘍剤の膀胱腔内注入療法. 西日泌尿, **35** : 510~514, 1973.
 - 13) 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防止効果. 西日泌尿, **36** : 535~539, 1974.
 - 14) 久住治男・打林忠雄・内藤克輔・三崎俊光・宮崎公臣・黒田恭一：膀胱癌再発防止法としてのthio-TEPAとurokinaseの併用膀胱内注入療法. 泌尿紀要, **21** : 735~742, 1975.
 - 15) Boyland, E.: The biochemistry of bladder cancer, Charles C. Thomas Publisher, Springfield, Illinois, 1963.
 - 16) 白石恒雄・仁平寛巳：膀胱癌再発に対するDiacetyl-Glucaro-(1-4) (6-3), dilactone (SLA) 投与の検討. 泌尿紀要, **16** : 586~592, 1970.
 - 17) 米瀬泰行：膀胱腫瘍へのGlucarolactoneの臨床的応用. 日泌尿会誌, **61** : 995~1003, 1970.
 - 18) 片山泰弘：膀胱腫瘍再発予防に関する研究. 日泌尿会誌, **63** : 951~971, 1972.
 - 19) 村田庄平・三品輝男・大江 宏・渡辺康介・高橋徹・秋山喜久夫：膀胱癌に関する研究—術後再発予防についての検討—. 泌尿紀要, **23** : 47~50, 1977.
 - 20) 角田和之・大井好忠・岡元健一郎：膀胱腫瘍の再発防止に関する検討—Mitomycin 膀胱内注入とGlucarolactoneの併用について—. 西日泌尿, **40** : 458~462, 1978.
 - 21) 神代龍之介・井口 潔・服部孝雄・井上権治・田口鉄男・近藤達平・伊藤一二・菊地金男・杉江三郎（胃癌手術の補助化学療法研究会）：胃癌に対するマイトマイシンC, フトラフル®併用術後化学療法の効果に関する研究（第1報）—副作用の検討—. 癌と化学療法, **4** : 1261~1274, 1977.

（1980年12月24日迅速掲載受付）