

キロサイド膀胱内注入による膀胱腫瘍の再発防止効果

徳永 毅¹⁾・近藤 厚²⁾・斉藤 泰²⁾
 中野 信吾²⁾・原 種利²⁾・天本 太平³⁾
 納富 寿⁴⁾・田中 健嗣⁵⁾・松尾 喜文⁶⁾
 田崎 亨⁷⁾・森 勝彦⁸⁾・高野 真彦⁸⁾
 坂口 浩⁹⁾・足立望太郎¹⁰⁾・岩崎昌太郎¹¹⁾

EFFECTS OF INTRAVESICAL INSTILLATION OF CYCLOCIDE
ON THE RECURRENCE RATE OF BLADDER TUMORS

Tsuyoshi TOKUNAGA: *Department of Urology, Sasebo City General Hospital*

Atsushi KONDO, Yutaka SAITO, Shingo NAKANO and Tanetoshi HARA: *Department of Urology, Nagasaki University School of Medicine (Director; Prof. A. Kondo)*

Tahei AMAMOTO: *Department of Urology, Nagasaki City Hospital*

Hisashi NOUTOMI: *Department of Urology, Japan Red Cross Society Nagasaki Atomic Bomb Hospital*

Kenji TANAKA: *Department of Urology, Health Insurance Isahaya General Hospital*

Yoshifumi MATSUMOTO: *Department of Urology, Saga National Hospital*

Toru TAZAKI: *Department of Urology, Nagasaki National Center Hospital*

Katsuhiko MORI and Masahiko TAKANO: *Department of Urology, Ureshino National Hospital*

Hiroshi SAKAGUCHI: *Department of Urology, Mitsubishi Hospital*

Botaro ADACHI: *Department of Urology, Juzenkai Hospital*

Shotaro IWASAKI: *Department of Urology, Nagasaki Labour Accident Hospital*

Intravesical instillation of Cyclocide was carried out in 113 cases with urinary bladder tumors for the purpose of prophylaxis of the recurrence of bladder tumors after removal.

Aqueous or saline solution containing Cyclocide 200 mg was usually instilled into the bladder once every week for 15 weeks after operation and the results were followed up for from one to 4 years. The actuarial recurrence rate of the 113 cases treated with Cyclocide was 25.1% within one year, 38.7% within 2 years, 54.3% within 3 and 4 years.

No severe side effects were observed during the instillation period, while bladder irritability was complained in 3 of 108 cases (2.8%) and leukopenia was noticed in 5 of 102 cases (4.9%). On the results of our studies, it is concluded that the prophylactic instillation therapy with Cyclocide is useful for the prevention of recurrence of bladder tumors after removal.

- 1) 佐世保市立総合病院泌尿器科
- 2) 長崎大学医学部泌尿器科学教室
(主任: 近藤 厚教授)
- 3) 長崎市立市民病院泌尿器科
- 4) 日赤長崎原爆病院泌尿器科
- 5) 健保諫早病院泌尿器科

- 6) 国立佐賀病院泌尿器科
- 7) 国立長崎中央病院泌尿器科
- 8) 国立嬉野病院泌尿器科
- 9) 長崎三菱病院泌尿器科
- 10) 十善会病院泌尿器科
- 11) 長崎労災病院泌尿器科

緒 言

膀胱腫瘍に対する膀胱保存的手術後にかなり高率に腫瘍が再発する事実は諸家の報告より明らかである。そのため現在まで種々の再発防止処置が試みられてきた。その1つとして1961年 Jones & Swinney¹⁾は thio-TEPA の膀胱内注入による抗腫瘍効果を認めたことを発表した。その後多くの追試によりその事実が確認され、さらに再発防止処置としても応用された (Oravisto²⁾, Wescott³⁾, Drew & Marshall⁴⁾, Vecnema et al.⁵⁾, 齊藤ら^{6,7)}, 尾関ら⁸⁾, 井上ら⁹⁾, Mitchell¹⁰⁾, 富山¹¹⁾, 白井ら¹²⁾, 王丸ら¹³⁾, 加野ら¹⁴⁾。

Mitomycin C (以下 MMC と略) については、西浦ら¹⁵⁾, 尾関ら⁸⁾, 片山¹⁶⁾, 加野ら¹⁴⁾, 王丸ら¹³⁾による報告があり、多数例については九州泌尿器科共同研究会¹⁷⁾によって検討された。

Cyclocide (以下 CA と略) については、40~400 mg を膀胱内に注入することにより腫瘍が縮小あるいは消失することが荻須ら¹⁸⁾, 広瀬ら¹⁹⁾, 吉田ら²⁰⁾により確認されており、また術後の再発防止効果も少数例ではあるが尾関ら²¹⁾, 広瀬ら¹⁹⁾により報告されている。

今回長崎大学泌尿器科教室と関連機関において、以上の事実を根拠として CA の膀胱内注入による膀胱腫瘍の再発防止効果について検討したのでその成績を報告する。

方法と対象症例

1975年5月に開催された共同研究会において実験方法について総合的に討論して作成したプロトコールにもとづいて上皮性膀胱腫瘍をなんらかの方法で tumor free としたあと CA を膀胱内に注入し、定期的に膀胱鏡検査をおこない再発の有無を追跡調査した。なお

膀胱鏡検査および病理組織学的検査により手術腫瘍の性状を観察した。

CA の注入は術後可及的早期から開始した。まずカテーテル導尿後、CA 200 mg を生食水または滅菌水 20~40 ml に溶解して膀胱内に注入し、できるだけ排尿をがまんさせるようにした。注入間隔は原則として週1回、注入回数は15回とした。また注入開始時から Glucaron (SLA) 1日8錠 (1錠, 187.5 mg), vitamin B₆ 120 mg の内服を原則として併用した。注入が15回終了した症例について追跡調査をおこない再発防止効果と副作用について検討した。

この調査の参加機関名と症例内訳は Table 1 のとおりである。経過観察期間は4年であり、1979年4月末までに集計された対象症例の総数は113例であった。

成 績

1. CA 注入の再発防止効果

CA 注入後の再発率を actuarial method によって算出すると、Table 2 のとおりである。術後1年再発率25.1%, 2年38.7%, 3年, 4年再発率はともに54.3%であった。この成績と九州泌尿器科共同研究会¹⁷⁾の発表の MMC の成績と比較してみると Fig. 1 のとおりである。すなわち、CA 注入は MMC 注入とほぼ同程度の再発防止効果が認められた。

2. 各種要因別の再発率

性, 年齢, 再発の既往, 腫瘍の大きさ, 数, 性状, 悪性度, 浸潤度の各項目別の再発率を Table 3 に一括して示した。これによると初発, 単発, 乳頭状, 有茎性, low grade, low stage のものがそうでないものに比べて再発率が低かった (Fig. 2~4)。

3. 術式別の再発率

術式別症例数は TUR 84例, TUC 6例, 部分切除

Table 1. 機関別症例数

機 関 名	総症例数	脱落例数*	除外例数**	対象例数
長 崎 大 学	13例	1例	0例	12例
長 崎 市 民 病 院	38	3	3	32
長 崎 原 爆 病 院	19	2	6	11
長 崎 三 菱 病 院	1	0	0	1
十 善 会 病 院	1	0	0	1
健 保 諫 早 病 院	10	0	1	9
国 立 長 崎 中 央 病 院	9	0	0	9
佐 世 保 市 立 総 合 病 院	25	1	0	24
長 崎 労 災 病 院	1	0	0	1
国 立 嬉 野 病 院	5	0	1	4
国 立 佐 賀 病 院	10	0	1	9
計	132例	7例	12例	113例

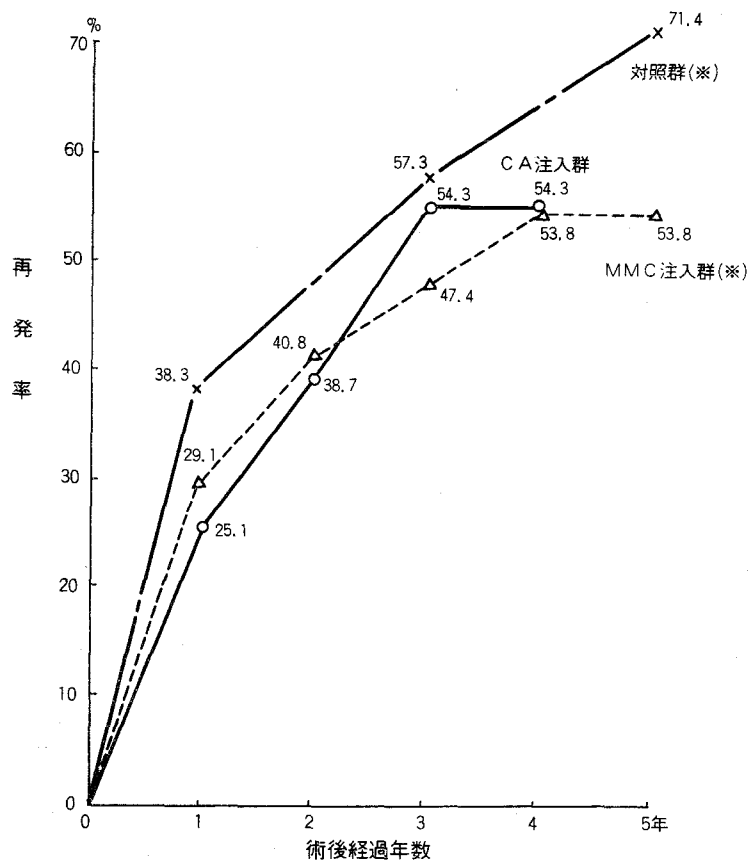
*注入療法を行ったが、膀胱鏡観察を実施できなかった症例数。

**CA注入総量3,000mg未満の症例数。但し、再発による注入中止例を除く。

Table 2. CA 膀胱内注入による再発率

観察年数	次の期間 に満たぬ 非再発数	期間内 再発数	期間内 計	期間当初 における数	Person- years * exposed	期間内 再発率	期間内 非再発率	非再発率	再発率
0～1年	3	28	31	113	111.5	25.1%	74.9%	74.9%	25.1%
1～2年	21	13	34	82	71.5	18.2%	81.8%	61.3%	38.7%
2～3年	25	9	34	48	35.5	25.4%	74.6%	45.7%	54.3%
3～4年	14	0	14	14	7	0%	100%	45.7%	54.3%

※期間当初における数 $= \frac{\text{次の期間に満たぬ非再発数}}{2}$



(※) 九州泌尿器科共同研究会(1974)

Fig. 1. CA 膀胱内注入による膀胱腫瘍の再発率

Table 3. 要因別による再発率

要 因		症例数	再発例数	再 発 率				要 因		症例数	再発例数	再 発 率			
				0~1年	1~2年	2~3年	3~4年					0~1年	1~2年	2~3年	3~4年
性	男	85例	36例	23.8%	39.5%	52.1%	52.1%	浸 潤 度	T ₀	1例	0例				
	女	28	14	29.1	37.0	58.9	58.9		T ₁	65	20	21.2%	33.2%	51.0%	51.0%
年齢	60才未満	34	10	14.9	28.8	35.3	35.3		T ₂	30	19				
	60才以上	79	40	29.5	43.0	61.6	61.6		T ₃	10	8	60.0	80.0	80.0	80.0
大 き さ	米粒大	4	0	0	0	0	—	病 理 組 織 診 断	不 明	7	3				
	小豆大以上	70	30	21.6	34.8	53.5	53.5		乳 頭 腫	1	0				
	母指頭大	21	12	38.1	54.3	65.7	65.7		移行上皮癌	95	42	25.7	41.1	54.9	54.9
	くるみ大以上	18	8	29.4	42.8	52.4	52.4		扁平上皮癌	3	2				
既往	初 発	80	30	19.1	31.8	47.2	47.2	術 式	未 分 化 癌	1	1				
	再 発	33	20	39.4	53.3	68.8	68.8		類 上 皮 癌	1	1				
数	単 発	68	27	19.4	33.3	50.3	50.3		不 明	12	4				
	多 発	45	23	33.7	47.0	60.2	60.2		T U R	84	34	23.5	34.0	49.2	49.2
形 態	乳 頭 状	97	40	24.1	37.7	50.3	50.3	注 入 時 期	T U C	6	2				
	非乳頭状	16	10	31.3	45.1	72.5	72.5		部 分 切 除	21	14	35.0	64.6	84.8	—
	有 茎 性	75	27	17.7	30.5	46.5	46.5		粘 膜 剝 離	2	0				
	広 基 性	38	23	39.5	54.6	69.0	69.0		術後14日以内	87	38	25.4	36.4	54.9	54.9
	非 浸 潤 性	90	34	20.2	33.4	47.8	47.8	術後14日以後	26	12	24.0	46.3	53.1	53.1	
	浸 潤 性	23	16	44.6	66.6	88.9	—	注 入 間 隔	週 1 回	96	44	25.4	41.1	55.0	55.0
悪 性 度	I	32	9	18.3	32.5	44.6	44.6	キ ロ サ イ ド 初 回 注 入 例 再 注 入 例 (初回注入時無効例)	週 2・3 回	17	6	23.5	23.5	57.5	—
	II	51	21						キロサイド初回注入例	96	40	24.3	37.9	49.9	49.9
	III	21	14						再注入例(初回注入時無効例)	17	10	29.4	64.7	82.2	—
	IV	4	4	49.0	64.3	91.9	—								
	不 明	5	2												

21例, 粘膜剝離術2例であった。それぞれの再発率は Fig. 5 のとおりで部分切除の再発率が高く, 経尿道的手術のそれが低い結果であった。これは Table 4-1 および4-2 に示すごとく TUR, TUC の症例は low grade, low stage のものが多く, 部分切除例は high grade, high stage のものがやや多いためだと思われる。

4. 注入方法と再発率

注入開始時期が術後14日以内と以後とでは再発率はほとんど差異はなかった (Fig. 5)。

注入間隔が週1回と週2~3回とでは, 前者の2年再発率41.1%, 後者の2年再発率23.5% で, 3年再発率は前者が55.0%, 後者が57.5%ではほぼ同率となっている。この事実は早期に集中的に注入することによって2年以内の再発率を低下させることがうかがわれる (Fig. 5)。

CA 注入初回例と CA 注入後に再発して再手術後に CA 再注入した例とでは前者の1年再発率が24.3%, 2年再発率37.9%, 3年49.9%で, 後者は1年再発率29.4%, 2年64.7%, 3年82.0%と高率に再発が認められた (Fig. 5)。

5. 副作用

副作用としては重篤なものではなく Table 5 に示すとおり, 頻尿, 排尿痛などの膀胱刺激症状が108例中3例 (2.8%), 白血球減少が102例中5例 (4.9%) に認

められたが注入を中止するほどのこともなく注入15回終了して間もなく改善されている。CA 注入による肝機能検査値および血液一般検査値の変動は少なく, 食欲不振, 悪心・嘔吐, 下痢, 発熱, 発疹などの全身性副作用も認められなかった。

考 察

膀胱腫瘍の治療において膀胱保存的手術をおこなったあと, 高率に再発する事実は周知のところである。これは腫瘍発生部位以外の肉眼的には正常と思われる粘膜にすでに腫瘍発生の素地となりうる変化が存在することが指摘されている (Melicow²²⁾, Masina²³⁾, 市川²⁴⁾, 長谷川²⁵⁾, Simon et al.²⁶⁾, Shade & Swinney²⁷⁾。われわれの再発例をみても異所性再発が過半数を占めており, そのことをうらづけている (Table 6)。しかもその82%が2年以内に再発している。近年抗腫瘍剤の膀胱内注入療法が盛んに行なわれるようになりその抗腫瘍効果が確認され, さらに再発防止法としても応用されている。thio-TEPA, MMC による再発防止効果についても多数報告されている。一方 Boyland の仮説にもとづいて β -glucuronidase を抑制することによって尿中に持続的に排泄される発癌物質を不活性化する SLA の投与^{28, 29)}, また tryptophan 代謝異常に対する vitamin B₆ の投与^{30, 31)}も行なわれている。

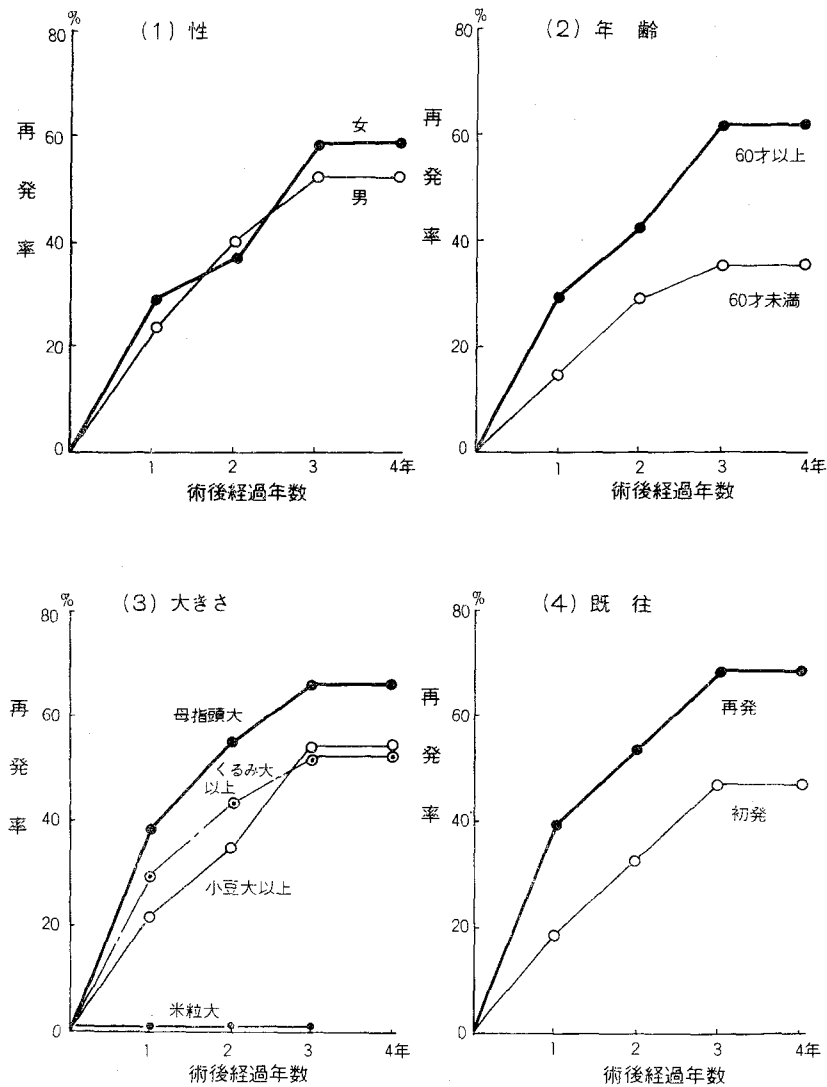


Fig. 2. 要因別による再発率 (その1)

Table 4-1. 腫瘍の悪性度と術式

悪性度	術式	TUR・TUC	部分切除	粘膜剥離	計
G I		32例 (9例)	0例	0例	32例 (9例)
G II		38 (15)	11 (6)	2 (0)	51 (21)
G III		14 (9)	7 (5)	0	21 (14)
G IV		1 (1)	3 (3)	0	4 (4)
不明		5 (2)	0	0	5 (2)
計		90例 (36例)	21例 (14例)	2例 (0例)	113例 (50例)

() 内は4年間の観察による再発例数

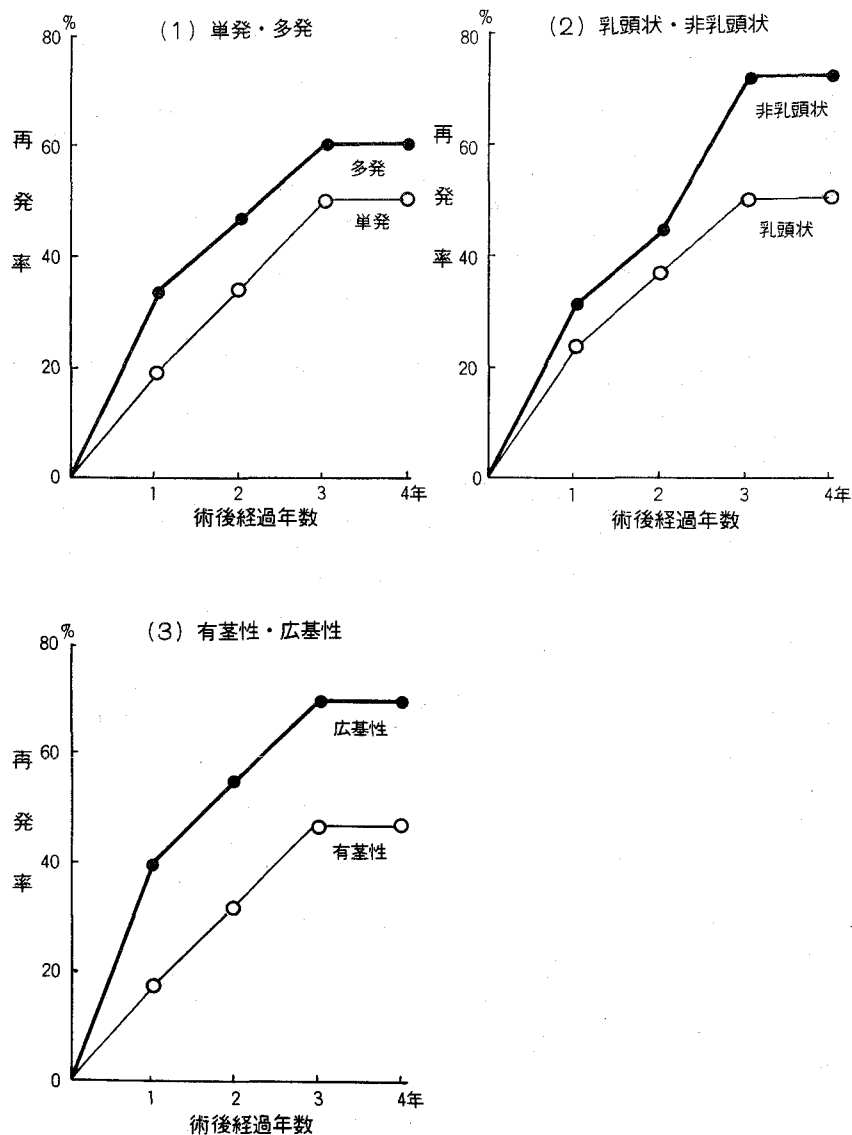


Fig. 3. 要因別による再発率 (その2)

Table 4-2. 腫瘍の浸潤度と術式

浸潤度	術式	TUR・TUC	部分切除	粘膜剥離	計
T ₀		1例 (0例)	0例	0例	1例 (0例)
T ₁		55 (15)	9 (5)	1 (0)	65 (20)
T ₂		22 (14)	7 (5)	1 (0)	30 (19)
T ₃		5 (4)	5 (4)	0	10 (8)
不明		7 (3)	0	0	7 (3)
計		90例 (36例)	21例 (14例)	2例 (0例)	113例 (50例)

() 内は4年間の観察による再発例数

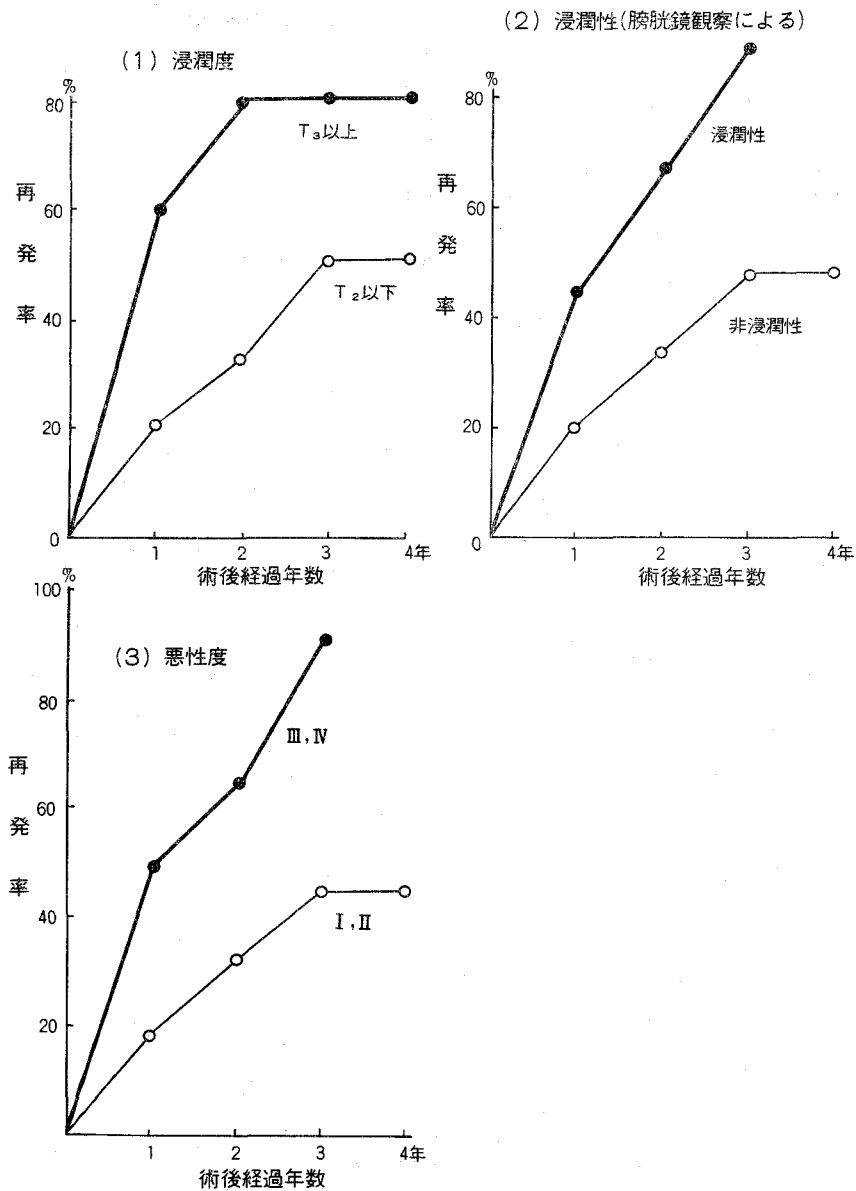


Fig. 4. 要因別による再発率 (その3)

Table 5. 副作用

副作用	発現率	
	CA注入群	MMC注入群*
膀胱刺激症状	3/108 (2.8%)	58/212 (27.3%)
白血球減少 (4,000以下)	5/102 (4.9%)	13/103 (12.6%)

(※) 九州泌尿器科共同研究会 (1974)

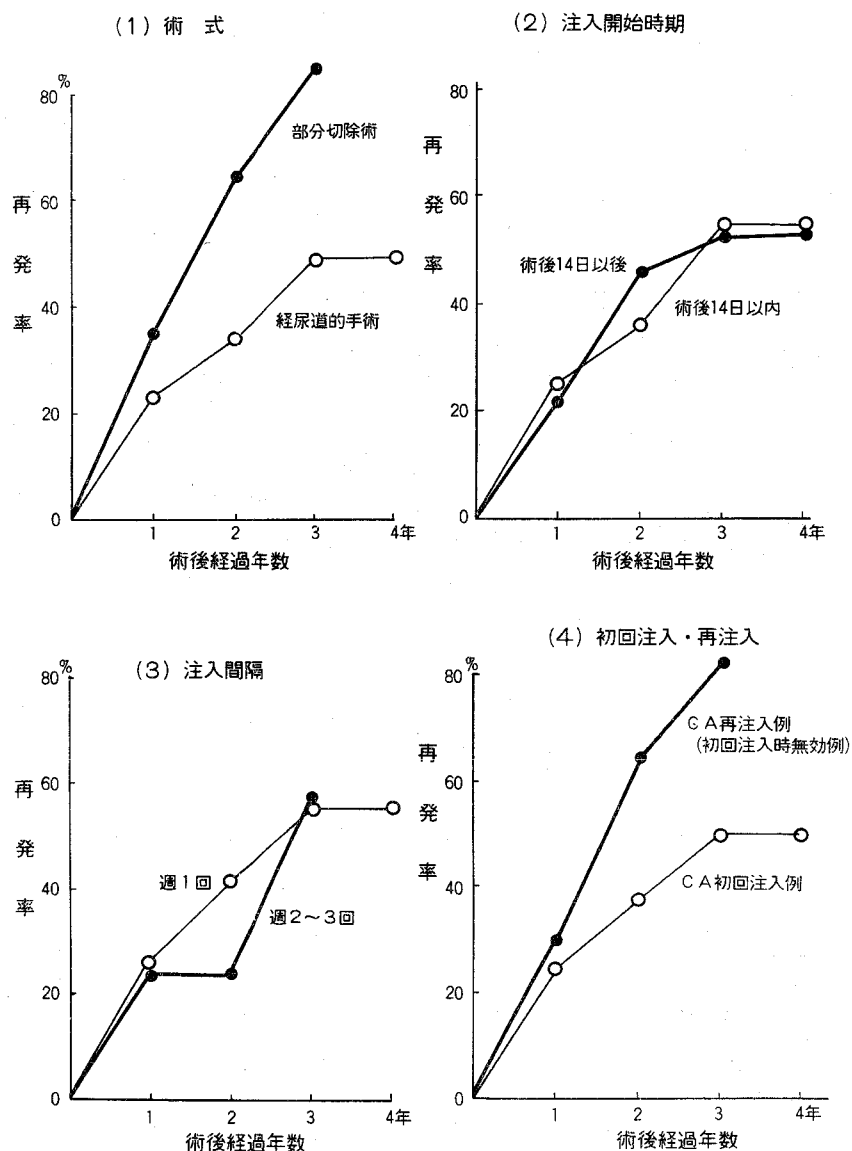


Fig. 5. 要因別による再発率 (その4)

Table 6. 再発例50例の再発部位と再発期間

再 発 部 位	同 所	17例 (再発患者の 34%)
	異 所	27 (〃 54%)
	同所および異所	6 (〃 12%)
再発までの期間	術後6カ月以内	16例 (再発患者の 32%)
	1 年以内	28 (〃 56%)
	2 年以内	41 (〃 82%)
	3 年以内	50 (〃 100%)
	3 年以上	0 (〃 0%)

今回の CA 膀胱内注入療法の治験に当って、上記のような作用機序の異なる SLA と vitamin B₆ を経口的に併用することによってさらに高い臨床的有用性を期待した。

その成績は術後1年の再発率 25.1%，2年 38.7%，3年および4年再発率 54.3%であった。これは九州泌尿器科共同研究会の MMC 注入による再発防止効果，すなわち術後1年再発率 29.1%，2年 40.8%，3年 47.4%，4年 53.8%とほぼ同程度であり，膀胱腫瘍に対する CA 膀胱内注入の有効性が認められた。CA 注入の再発防止効果は腫瘍が初発，単発，low grade，low stage のものに顕著であった。術式別には経尿道的手術例が部分切除例よりも再発防止効果が顕著であったが，これは経尿道的手術例が low grade，low stage の症例が多かったためと思われる。

CA の注入量，注入方法，注入期間によっても再発防止効果が違ってくると思われるが，今回われわれは CA 1 回注入量を 200 mg として注入回数を週 1 回，注入期間を 15 週を原則としたが，都合により週 2～3 回注入した例の方が 2 年再発率が低かった。

CA 注入期間中における副作用としてはほとんど問題になるものではなく，患者にとって不快な頻尿，排尿痛，血尿などの膀胱刺激症状および白血球減少などの副作用の発現は MMC 注入に比してはるかに少ないことは本法の大きな特徴であり，CA は長期間にわたる膀胱内注入に適した抗腫瘍剤であるといえる。食欲不振，悪心・嘔吐，下痢，発熱，発疹などの全身性副作用が認められなかったことは，CA が膀胱粘膜からほとんど吸収されないという基礎実験成績^{32, 33)}を肯定するものである。

以上の事実を総合して考えると，CA 注入により再発防止効果をあげるためには術後早期から集中的に実施するのが良く，CA は副作用が少ないので，さらに継続注入することによる長期間にわたる再発防止効果が期待できると思われる。なお，SLA，vitamin B₆ の内服を続けることは患者の follow up が可能となり，after care にも役立つものと考ええる。

結 語

113 例の膀胱腫瘍に対して腫瘍除去後再発防止の目的で CA の膀胱内注入療法を行なった。再発率を検討した結果，1年再発率 25.1%，2年 38.7%，3年，4年再発率 55.3%であり，MMC 注入と同程度の再発防止効果を得た。また副作用が少ない利点を認めた。なお，CA は他の抗腫瘍剤との併用により薬剤投与量の減少，副作用の軽減，さらに相乗効果を期待できる薬

剤とされているので，今後，他の抗腫瘍剤との併用注入も試みる価値があるものと考ええる。

文 献

- 1) Jones, H. C. and Swinney, J.: Thiotepa in the treatment of the bladder. *Lancet*, **2**: 615～618, 1961.
- 2) Oravisto, K. J.: Topical use of thio-TEPA for tumors of the bladder. *Urol. int.*, **20**: 23～28, 1965.
- 3) Wescott, J. W.: The prophylactic use of thio-TEPA in transitional cell carcinoma of the bladder. *J. Urol.*, **96**: 913～918, 1966.
- 4) Drew, J. E. and Marshall, V. F.: The effects of topical Thiotepa on the recurrence rate of superficial bladder cancers. *J. Urol.*, **99**: 740～743, 1968.
- 5) Vecnema, R. J. et al.: Thiotepa bladder instillations: Therapy and prophylaxis for superficial bladder tumors. *J. Urol.*, **101**: 711～715, 1969.
- 6) 斉藤宗吾・ほか：膀胱腫瘍の治療：制癌剤注入療法を中心として。皮膚と泌尿，**30**(2): 337～342, 1968.
- 7) 斉藤宗吾：膀胱癌の局所的化学療法。西日泌尿，**31**(4): 501～507, 1969.
- 8) 尾関全彦・ほか：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**(6): 475～482, 1969.
- 9) 井上武夫・ほか：表在性膀胱腫瘍の再発に対する Thiotepa の膀胱内注入の効果について。臨泌，**25**(11): 897～900, 1971.
- 10) Mitchell, R. J.: Intravesical thiotepa in the treatment of transitional cell bladder carcinoma. *Brit. J. Urol.*, **43**: 185～188, 1971.
- 11) 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**(7): 497～518, 1972.
- 12) 白井千博・ほか：膀胱腫瘍の術後再発に関する研究。癌の臨床，**19**(1): 45～49, 1973.
- 13) 王丸鴻一・ほか：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**(4): 510～514, 1973.
- 14) 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**(5): 403～406, 1973.
- 15) 西浦常雄・ほか：膀胱癌再発に対する Mitomycin

- C 膀胱内注入の効果. 医学のあゆみ, 65(12): 637~643, 1968.
- 16) 片山泰弘: 膀胱腫瘍再発予防に関する研究. 日泌尿会誌, 63(11): 951~971, 1972.
- 17) 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(5): 535~539, 1974.
- 18) 荻須文一・ほか: 膀胱腫瘍に対するシトシンアラビノサイド (キロサイド) の膀胱内注入療法. 新薬と臨床, 25(3): 435~438, 1976.
- 19) 広瀬欽次郎・ほか: 膀胱腫瘍に対する Cytosine arabinoside 局所注入療法. 臨床と研究, 53(7): 2185~2188, 1976.
- 20) 吉田英機・ほか: 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(1): 51~57, 1977.
- 21) 尾関全彦・ほか: 膀胱腫瘍に対するキロサイドの膀胱内注入療法. 新薬と臨床, 25(9): 1411~1417, 1976.
- 22) Melicow, M. M.: Histological study of vesical urothelium intervening between gross neoplasms in total cystectomy. J. Urol., 68(1): 261~279, 1952.
- 23) Masina, F.: Mucosal changes in relation to bladder tumours. Brit. J. Urol., 24: 344~351, 1952.
- 24) 市川篤二・ほか: 膀胱腫瘍の際の腫瘍近接部, 遠隔部および後部尿道粘膜の態度, 特に上皮化生と腫瘍との関係について. 日泌尿会誌, 43(1): 19~27, 1952.
- 25) 長谷川泰: 腫瘍膀胱の粘膜組織像について研究. 日泌尿会誌, 46(4): 296~307, 1955.
- 26) Simon, W. et al.: The pathogenesis of bladder carcinoma. J. Urol., 88(6): 797~802, 1962.
- 27) Schade, R. O. K. and Swinney, J.: Pre-cancerous changes in bladder epithelium. Lancet, 2: 943~946, 1968.
- 28) 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(12): 738~744, 1970.
- 29) 米瀬泰行: 膀胱腫瘍への Glucarolactone の臨床的応用. 日泌尿会誌, 61(10): 995~1003, 1970.
- 30) Yoshida, O. et al.: Relationship between tryptophan metabolism and heterotopic recurrences of human urinary bladder tumors. Cancer, 25: 773~780, 1970.
- 31) Price, J. M., et al.: Studies on etiology of carcinoma of urinary bladder. J. Urol., 83(4): 376~382, 1960.
- 32) 小野泰道・ほか: 1- β -D-Arabinofuranosyl cytosine の家兎膀胱内投与に関する研究. 基礎と臨床, 10(12): 3268~3272, 1976.
- 33) Bessman, J. D. and Johnson, R. K.: Proc. Am. Assoc. Cancer Res., 15: 65 Meet, pp. 67, 1974.

(1979年10月3日迅速掲載受付)