

表在性膀胱癌に対する抗癌剤の膀胱内注入療法の成績

横浜市立大学医学部泌尿器科学教室

森山 正敏・窪田 吉信・三浦 猛

執印 太郎・野口 純男

THE EFFECT OF INTRAVESICAL CHEMOTHERAPY
ON SUPERFICIAL URINARY BLADDER CANCERMasatoshi MORIYAMA, Yoshinobu KUBOTA, Takeshi MIURA,
Taro SHUIN and Sumio NOGUCHI

From the Department of Urology, Yokohama City University School of Medicine

The effect of intravesical chemotherapy on superficial urinary bladder cancer was analysed. Fifty-nine patients with low-staged, low-grade bladder cancer were treated with intravesical instillation of three anticancer drugs (adriamycin, carbazilquinone and bleomycin). Complete response (CR) was observed in 15 out of 42 patients and partial response (PR) in 9 patients. Overall, a better response rate was observed with adriamycin and carbazilquinone than with bleomycin.

Papillary tumors responded well to these intravesical chemotherapies compared to the non-papillary tumors. Intravesical recurrence of tumors was evaluated in 68 patients who received intravesical instillation of these three drugs after TUR of tumors. The actuarial recurrence rate of 68 patients was 11, 22 and 34% within 1, 2 and 3 years, respectively. These rates were significantly lower than that of TUR therapy alone. No serious side effect was seen in these patients. From these results, it is noted that intravesical chemotherapy is a useful approach for controlling superficial urinary bladder cancer.

Key words: Adriamycin, Carbazilquinone, Bleomycin, Intravesical instillation

緒 言

膀胱癌は泌尿器科領域においてはもっとも発生頻度の高い悪性腫瘍であり、近年、増加する傾向にある。

low grade, low stage (T1, G1) の表在性膀胱癌に対する治療法としては TUR を中心とした保存的な治療が主流であるが、再発などの問題があり、より良い治療法の開発がおこなわれている現状である。

抗癌剤の膀胱内注入療法は、管腔臓器という膀胱の形態的特徴をいかした方法であり、保存的な治療の1つとしておよび再発予防の目的の両面より検討されている。

今回、われわれは表在性膀胱癌患者に対して抗癌剤の膀胱内注入療法を施行し、その治療成績ならびに再発予防効果について検討を加えたので報告する。

対象および方法

1975年以後に横浜市立大学医学部泌尿器科にて膀胱移行上皮癌と診断された患者のうち low grade, low stage (T1, G1) の表在性膀胱癌で膀胱内注入療法を施行した患者を対象とした。症例数は男47例、女12例の59症例である。年齢は47歳から85歳までで平均年齢は67歳であった。治療注入療法は延42例に対して施行（同一症例で複数回の注入療法施行例あり）され、予防注入療法は延68例に対して施行（同一症例で複数回の注入療法施行例あり）された。

使用した薬剤は adriamycin（以下 ADM と略す） carbazilquinone（以下 CQ と略す） bleomycin（以下 BLM と略す）である。

注入は以下の注入スケジュールによって施行した

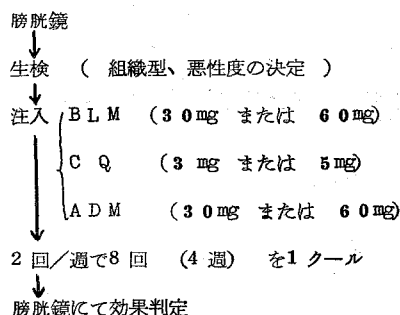
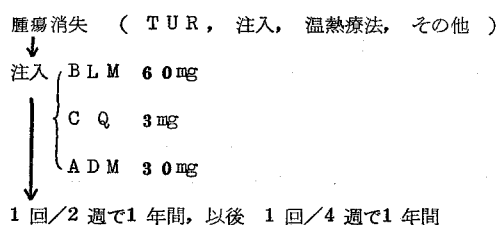


Fig. 1. 治療注入療法のスケジュール



この間3カ月毎に膀胱鏡

Fig. 2. 予防注入療法のスケジュール

(Fig. 1, 2).

1. 治療注入療法のスケジュール (Fig. 1)

膀胱鏡検査を施行して腫瘍を認めた場合、生検を施行し組織型および悪性度を決定し、そのほかの検査で low stage と診断された場合、抗癌剤を膀胱内へ注入した。BLM は 30 mg または 60 mg を生食水 30 ml で溶解し、膀胱内へ挿入したネラトンカテーテルより膀胱内へ注入した。その後は約2時間排尿を我慢させることを原則とした。週2回の膀胱内注入で合計8回(4週間)を1クールとした。CQ は 3 mg または 5 mg を生食水 30 ml で溶解して膀胱内へ注入した。ADM は 30 mg または 60 mg を生食水 30 ml で同様に溶解し膀胱内へ注入した。CQ および ADM もやはり週2回の注入で8回(4週間)を1クールとした。治療注入終了後に再び膀胱鏡検査を施行し腫瘍の状態を観察し効果判定を下した。効果判定は以下の規準によった。すなわち、著効(CR): 腫瘍の完全消失をみたもの。有効(PR): 50%以上の腫瘍縮小をみたもの。無効(NR): 腫瘍の縮小がほとんどみられないか、または腫瘍がむしろ増大傾向を示したものの。この場合、著効と有効とを合わせて(CR+PR)抗腫瘍効果ありとした。

2. 予防注入療法のスケジュール (Fig. 2)

TUR 単独あるいは、TUR と他療法との併用治療により tumor free の状態となったのちに抗癌剤の膀胱内注入療法を開始した。治療注入療法で示したと同様の方法で、BLM は 60 mg を、CQ は 3 mg を、ADM は 30 mg を2週間に1回の割合で注入し、これを1年間継続した。以後は4週間に1回の注入とし、これも1年間継続した。その間、3カ月ごとに膀胱鏡検査を施行し、再発の有無を観察した。なお比較のため注入施行症例と同時期に low grade, low stage の表在性膀胱癌と診断され、TUR のみを施行した48例を注入非施行群として再発率を検討した。再発率は実測再発率(%)を算出して指標とした。

結 果

1. 治療注入療法の効果 (Table 1, 2)

治療注入療法を施行した42例のうち、24例(57%)に抗腫瘍効果を認めた。また、使用した抗癌剤の種類別に抗腫瘍効果を検討してみると BLM は6例中2例(33%)に、CQ は16例中9例(56%)に、ADM は20例中13例(65%)にそれぞれ抗腫瘍効果を認めた。各薬剤間に有意差は認めなかったが、ADM, CQ, BLM の順にやや抗腫瘍効果が高いようであった。さらに腫瘍の性状別にみると、乳頭状腫瘍では34例中21例(62%)に抗腫瘍効果を認めたのに対し、非乳頭状

Table 1. 治療注入療法の効果

効 果	N R	P R	C R	計
治 療	無 効	有 効	著 効	
B L M	4	2	0	6
C Q	7	2	7	16
A D M	7	5	8	20
計	18 (43%)	9 (21%)	15 (36%)	42

Table 2. 腫瘍性状による抗腫瘍効果

効 果	N R	P R	C R	計
腫瘍 性状	無 効	有 効	著 効	
乳頭状	13	7	14	34
非乳頭状	5	2	1	8
計	18	9	15	42

腫瘍では8例中3例(38%)に抗腫瘍効果を認めたに過ぎなかった。とくに腫瘍の完全消失例をみると、乳頭状腫瘍では14例(41%)に認められたが、非乳頭状腫瘍では1例(13%)にしか認められず、乳頭状腫瘍において抗腫瘍効果が高かった。

2. 予防注入療法の効果 (Table 3~6)

1年までの観察期間では11%の実測再発率を認め、2年目までに22%、3年目までに34%と約1/3の症例で再発を認めた。使用薬剤別にみると、BLMは1年で

Table 3. 予防注入療法後の再発率
—実測再発率(%)—

観察期間					
		~/年	1~2年	2~3年	
使用薬剤	症例数				
BLM	15	7	22	39	
CQ	18	6	18	28	
ADM	35	16	32	41	
計	68	11	22	34	

Table 4. 初発例における再発率
—実測再発率(%)—

観察期間					
		~/年	1~2年	2~3年	
使用薬剤	症例数				
BLM	4	0	0	40	
CQ	6	0	20	36	
ADM	16	7	16	28	
計	26	4	15	34	

Table 5. 再発例における再発率
—実測再発率(%)—

観察期間					
		~/年	1~2年	2~3年	
使用薬剤	症例数				
BLM	11	9	31	39	
CQ	12	8	17	34	
ADM	19	22	42	50	
計	42	15	34	44	

Table 6. 注入群と注入非施行群における再発率
—実測再発率(%)—

観察期間				
		~/年	1~2年	2~3年
施行群	症例数			
注入非施行群	48	48	68	73
注入群	68	11	22	34

Table 7. 抗癌剤の膀胱内注入療法による副作用

治療注入療法	予防注入療法
頻尿	14
血尿	4
排尿痛	2
副作用なし	48

7%, 2年で22%, 3年で39%, CQは1年で6%, 2年で18%, 3年で28%, ADMは1年で16%, 2年で32%, 3年で41%の実測再発率を示し大きな差は認めなかったが、いずれも各観察期間で増加を示した。また、これらの症例を初発例と再発例とにわけて実測再発率による比較検討をおこなった。初発例においては、観察期間1年までの再発率は4%, 2年で15%, 3年で34%と増加し、3年ではほぼ1/3の症例で再発を認めた。再発例においては、観察期間1年で再発率は15%, 2年で34%, 3年で44%と増加したが、各観察期間で初発例の再発率よりも高値を示した。さらに、予防注入療法を施行した群と、low grade, low stageで予防注入療法を施行しなかった群(48例)とを実測再発率で比較検討した。注入群では1年までの実測再発率は11%, 2年で22%, 3年で34%であるのに対し、注入非施行群では1年で48%, 2年で68%, 3年で73%であった。各観察期間で注入非施行群は注入群に比較してあきらかに高い再発率を示しており、予防注入療法による再発予防効果を示唆していると考えられた。

抗癌剤の膀胱内注入療法による局所的な副作用をみると(Table 7)、治療注入療法を施行した症例では頻尿が14例、血尿4例、排尿痛1例を認めたが、副作用を認めなかった症例も23例あった。予防注入療法を施行した症例では頻尿14例、血尿4例、排尿痛2例を認めたが、副作用を認めなかった症例が48例であった。また、全身的な副作用は今回の症例ではとくに認められ

なかった。

考 察

今回、われわれは low grade, low stage の表在性膀胱癌患者に対して BLM, CQ, ADM を用いた膀胱内注入療法の成績を検討した。

抗癌剤の膀胱内注入療法は1961年に Jones & Swinney²⁾ が thio-TEPA を注入したのが最初であり、その後 mitomycin C が使用され、本邦においてもこれらの治療効果が報告されてきた^{3,4)}。さらに最近は carbazilquinone^{5,6)}, adriamycin^{7,8)}, 5-fluorouracil^{9,10)}, neocarzinostatin¹¹⁾, cytosine arabinoside¹²⁾, ACNU¹³⁾, aclacinomycin A¹⁴⁾, など種々の抗癌剤の治療成績が報告されてある程度、抗癌剤の膀胱内注入療法の有効性が認められてきている。いっぽう、膀胱癌の多中心性発生という特徴により、膀胱保存療法における再発に対する予防法としても抗癌剤の注入療法は検討されつつある現状である。

膀胱内注入療法を施行する場合、投与方法が簡単で繰り返し投与でき、また全身投与では用いえない高濃度の抗癌剤を投与して腫瘍表面に直接作用させることが可能である。抗癌剤は、移行上皮癌に感受性があること、比較的短時間の接触で殺細胞効果を有すること、正常粘膜への刺激がないこと、血中への移行が低率であることが選択に際し必要である。

今回、われわれの成績では42例中24例 (57%) に抗腫瘍効果を認め、諸家の報告とはほぼ同様の成績であった。各薬剤間では有意差はなかったものの ADM, CQ, BLM の順にやや抗腫瘍効果が高いようであった。また、乳頭状腫瘍においては、非乳頭状腫瘍におけるよりも高い抗腫瘍効果が認められた。いっぽう、再発予防効果においては、注入非施行群との比較において3年以内の観察期間でみるかぎりあきらかな再発予防効果を示す結果を得た。

副作用として膀胱刺激症状がみられたが、重篤な副作用は認められなかった。

これらの結果は、注入療法が膀胱保存治療の1つの手段として、あるいは再発予防法の1つとして有用であることを示唆していると考えられた。

今後も症例を重ねるとともに経過観察を続けて検討を加えていく所存である。

結 語

low grade, low stage の膀胱移行上皮癌患者59例に対して BLM, CQ, ADM の膀胱内注入療法を施行し57%の抗腫瘍効果を認めた。乳頭状腫瘍において

は非乳頭状腫瘍におけるよりも高い抗腫瘍効果を認めた。また、3年以内の観察期間では、注入療法施行群の再発率は34%であり、注入非施行群に比してあきらかな再発予防効果を認めた。以上より、抗癌剤の膀胱内注入療法は、表在性膀胱癌患者に対して有効な治療法の1つであると同時に再発予防効果もあると考えられた。

本論文の要旨は第19回日本癌治療学会総会 (1981年10月1日) において発表した。

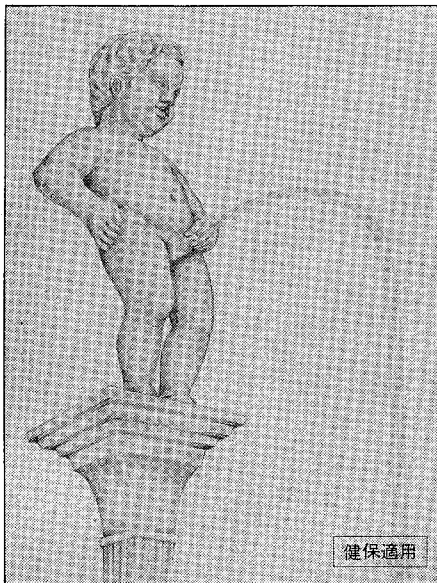
文 献

- 1) 斉藤 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
- 2) Jones HC and Swinney J: Thio-TEPA in the treatment of tumors of the bladder. Lancet 2: 615~618, 1961
- 3) 西浦常雄・熊本悦明・西村洋司・田原達雄・水谷栄之・河田幸道・島野栄一郎・宮村隆三・高崎悦司：膀胱癌再発に対する Mitomycin C 膀胱内注入の効果 (予報)。医学のあゆみ 65: 637~643, 1968
- 4) 井田時雄・北島直登・森山正敏：膀胱腫瘍の臨床的観察 表在性膀胱腫瘍の再発および再発防止法としての MMC 膀胱内注入療法について。医療 34: 240~245, 1980
- 5) 小川秀弥・生亀芳雄：膀胱腫瘍に対する抗腫瘍剤 Carbazilquinone の膀胱腔内注入療法。通信医学 30: 525~534, 1978
- 6) 荻須文一：膀胱腫瘍に対するカルバジールキノン (エスキノン) の膀胱内注入療法。泌尿紀要 25: 215~222, 1979
- 7) 尾崎雄治郎：膀胱腫瘍に対する Adriamycin の膀胱内注入療法 その1 主として臨床成績の検討。日泌尿会誌 68: 934~944, 1977
- 8) 窪田吉信・宮井啓国・西村隆一・高井修道：Adriamycin の膀胱内注入療法の経験。癌と化学療法 5: 275~281, 1978
- 9) 高山秀則・大城 清・林 正：多発性・再発性膀胱腫瘍に対する抗腫瘍剤膀胱内注入療法。泌尿紀要 24: 209~217, 1978
- 10) Esquivel EL Jr, MacKenzie AR and Whitmore WF Jr: Treatment of bladder tumors by instillation of thio-TEPA, actinomycin D or 5-fluorouracil. Invest Urol 2: 381~386, 1965

- 11) 和田誠次・西尾正一・前川正信・川喜多順二・中西純造：膀胱癌に対するネオカルチノスタチン(NCS)の膀胱腔内注入の経験. 泌尿紀要 27: 213~218, 1981
- 12) 荒木博孝・三品輝男・都田慶一・前川幹雄・藤原光文：Cytosine Arabinoside の膀胱内注入療法. 西日泌尿 43: 53~58, 1981
- 13) 荒木博孝・三品輝男・都田慶一・藤原光文・小林徳朗・渡辺 決：ACNU 膀胱内注入療法. 泌尿紀要 25: 37~41, 1979
- 14) 執印太郎・森山正敏・窪田吉信・三浦 猛・西村隆一・高井修道：Aclacinomycin A による膀胱内注入療法の経験. 泌尿紀要 27: 1119~1123, 1981
- 15) 齊藤 清・福島修司・高橋俊博・高井修道：膀胱腫瘍の保存的治療の再発について 第2報 再発防止に対する腔内注入療法について. 日泌尿会誌 71: 449~457, 1980

(1982年10月4日受付)

ROBAVERON®



排尿障害の排尿力増強に！

ロバベロン

— 排尿障害治療剤 —

- 本剤は、性ホルモンおよび蛋白質を含まない成熟雄豚前立腺抽出物の水溶性注射剤です。
- 本剤は、膀胱利尿筋の筋力増強に寄与し、排尿力を高めます。
- 本剤の排尿力増強作用により、自・他覚所見の改善がみられます。

適 応 症 神経因性膀胱。前立腺肥大症による排尿困難、頻尿、尿線細小、排尿痛、残尿および残尿感。

包 装 1ml×10アンプル 2ml×10アンプル

使用上の注意 説明書をご参照下さい。

輸入発売元



日本商事株式会社

大阪市東区石町2丁目30番地
TEL 06-941-0301

製 造 元

ロバファルム社

(スイス・バーゼル)