

キロサイドを含む膀胱内注入療法： 再発予防効果について

大阪市立大学医学部泌尿器科学教室（主任：前川正信教授）
安本 亮二，浅川 正純，吉原 秀高，坂本 亘
井関 達男，仲谷 達也，和田 誠次，岸本 武利
前川 正信

大阪市立大学医学部泌尿器科腫瘍研究グループ（主任：前川正信教授）
西尾 正一，堀井 明範，田中 寛，西島 高明
川喜多順二，早原 信行，柏原 昇，大山 武司
山口 哲男，辻田 正昭，山本 啓介，松村 俊宏
森川 洋二，梅田 優，鶴崎 清之，前川たかし
結城 清之

INTRAVESICAL INSTILLATION CHEMOTHERAPY OF ANTICANCER AGENTS INCLUDING CYLOCIDE: STUDIES OF PROPHYLACTIC EFFECTS ON THE RECURRENCE

Ryoji Yasumoto, Masazumi Asakawa, Hidetaka Yoshihara,
Wataru Sakamoto, Tatsuo Iseki, Tatsuya Nakatani,
Seiji Wada, Taketoshi Kishimoto and Masanobu Maekawa
From the Department of Urology, Osaka City University Medical School

Shoichi Nishio, Akinori Horii, Hiroshi Tanaka,
Takaaki Nishijima, Junji Kawakita, Nobuyuki Hayahara,
Noboru Kashiwara, Takeshi Oyama, Tetsuo Yamaguchi,
Masaaki Tsujita, Keisuke Yamamoto, Toshihiro Matsumura,
Yoji Morikawa, Masaru Umeda, Kiyoyuki Tsurusaki,
Takashi Maekawa and Kiyoyuki Yuuki

Tumor Research Group, Department of Urology, Osaka City University Medical School

We studied the efficacy of intravesical instillation chemotherapy of anticancer agents including cyclophosphamide (CA) in the prevention of recurrence of bladder tumor after surgery. Totally 60 patients with superficial bladder tumor were enrolled into the study. The patients were randomly assigned to either one of three groups: CA 300 mg alone, CA 200 mg+mitomycin C (MMC) 10 mg, and CA 180 mg+adriamycin (ADM) 20 mg. These drugs were initially instilled once a day for one week, and then once a month until 2 years after surgery. Thereafter, the patients were followed up without instillation. The cumulative non-recurrence rates in the CA group was 76.5, 60.0 and 60.0% at 1, 2 and 3 years after the removal of bladder tumor, respectively, while that in the CA+MMC treated group 90.9, 75.3, and 75.3% and that in the CA+ADM treated group, 95.1, 82.9 and 82.9%, respectively. The recurrence rate in the CA, CA+MMC and CA+ADM treated group was 35.3, 27.3 and 19.0%, respectively, the recurrence indices 1.84, 1.07 and 0.74, and the mean times between recurrence 10.8, 16.5 and 18.0 months, respectively. Side effects were noted in 3 of the 17 cases (17.6%) in the CA group, in 3 of the 22 cases (13.6%) in the CA+MMC group and in 3 of the 21 cases (14.3%) in the CA+ADM treated group. These data show that

intravesical CA instillation in combination with MMC or ADM is more effective for the prevention of recurrence than that of CA alone.

(Acta Urol. Jpn. 36: 407-413, 1990)

Key words: Bladder tumor, Combined intravesical chemotherapy, Cyclocide, Mitomycin C, Adriamycin

結 言

膀胱腫瘍に対し、TUR-Bt が多くの施設でなされている。しかし術後補助療法を行わないと2年以内に40~70%の症例が再発をきたすとされている¹⁻⁶⁾。その要因の1つに膀胱腫瘍の多中心性発生や機械操作による implantation などが考えられている⁷⁾。そのため、TUR-Bt 後、再発予防を目的として膀胱内注入療法が行われてきた。今回、TUR-Bt 後、キロサイドを含む膀胱内注入療法を行い、その非再発率につき臨床的検討を行ったので報告する。

対象ならびに方法

1. 対象

1985年2月から1988年1月までの3年間に大阪市立

大学医学部泌尿器科および関連病院を受診し表在性膀胱腫瘍と診断された患者で、TUR-Bt により tumor free とした症例を対象とした。症例には口頭にて同意を得た。

2. 方法

対象患者を封筒法により無作為に3群、A群:キロサイド(以下CA)300mg, B群:キロサイド(CA)200mg+マイトマイシンC(以下MMC)10mg, C群:キロサイド(CA)180mg+アドリアマイシン(以下ADM)20mgのいずれか1法を選び、原則として術後1週間は毎日1回注入を10回行い、その後月1回注入を23カ月行った。術後2年間で、総計33回の膀胱内注入を行った後経過観察期間とした。なお、再発が認められた症例はその時点でこの治療を中止した。

膀胱鏡検査および尿細胞診を術後3カ月毎に行い再

Table 1. 患 者 背 景

背 景		A 群 CA	B 群 CA+MMC	C 群 CA+ADM	χ^2 -検定
性 別	男	12	17	14	N.S.
	女	5	5	7	
年 齢	60歳未満	8	4	10	N.S.
	60歳以上	9	18	11	
術 式	TUR	16	19	21	N.S.
	部分切除	1	3	0	
深達度	Ta	3	5	6	N.S.
	T1	14	17	15	
異型度	G1	4	9	8	N.S.
	G2	9	12	12	
	G3	4	1	1	
既 往	初 発	12	13	10	N.S.
	再 発	5	9	11	
数	単 発	7	11	10	N.S.
	多 発	10	11	11	
大きさ	1 cm 未満	10	7	11	N.S.
	1~3 cm	5	12	9	
	3 cm 以上	2	3	1	
形 態	乳頭状	10	20	17	N.S.
	非乳頭状	7	2	4	
	有茎性	6	14	11	N.S.
	広基性	11	8	10	
併用薬	あり (経口抗癌剤, グルカロン)	13	18	15	N.S.
	な し	4	4	6	
平 均 観 察 期 間 (月)		19.2 (4~35)	25.4 (3~41)	25.6 (6~44)	N.S.

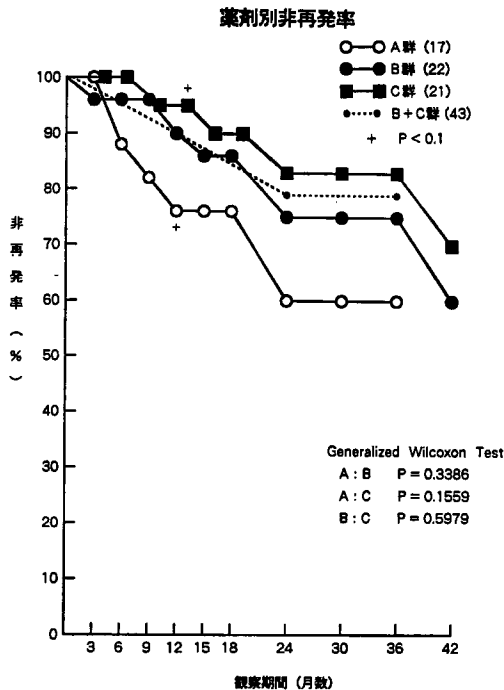


Fig. 1. 薬剤別非再発率

発の有無を判定し, actuarial method を用いて非再発率を算出した. これらの成績の推計学的有意差検定は χ^2 -test, generalized Wilcoxon test, および Cox-Mantel test を用いて行った. また, 再発に関する判定法として Jauhainen ら²⁾の方法に準拠して, 再発率, 再発指数, 平均再発期間を算出した.

結 果

1. 患者背景因子について

検討対象となった症例は60例であった.

観察期間は術後最短3カ月から最長44カ月(3年8カ月)で, 平均観察期間はA群19.2カ月, B群25.4カ月, C群25.6カ月とA群がやや短かった. 背景因子に関しては各薬剤群により, その分布のバラツキがあるか否かを検定したが, 3群間に有意差を認めなかった(Table 1). なお, 経口抗癌剤等(5-FU, UFT, グルカロンなど)の併用がA, B, C各群にそれぞれ13例, 18例, 15例であったが, 3群間に有意差はみられなかった.

2. 全症例における薬剤別非再発率について

Fig. 1 に各薬剤別の術後非再発率曲線を示した. A群17例の再発例数は6例で, 6カ月非再発率88.2%, 1年非再発率76.5%, 1.5年非再発率76.5%, 2年非再発率60.0%, 3年非再発率60.0%であったのに対し, B群22例の再発例は6例で, 非再発率は6カ月95.5%, 1年90.9%, 1.5年86.2%, 2年75.3%, 3年75.3%, C群21例の再発例は4例で, 非再発率は6カ月100.0%, 1年95.1%, 1.5年89.5%, 2年82.9%, 3年82.9%と比較的高い非再発率を示し, 併用群であるB群およびC群の方が単独群であるA群より再発予防効果が優れる傾向が窺われた. しかし, A, B, C, 3群間には統計学的有意差はみられなかった.

3. 再発率, 再発指数, 平均再発期間について

A, B, C, 3群の再発率はそれぞれ35.3%, 27.3

異型度と非再発率(薬剤別)

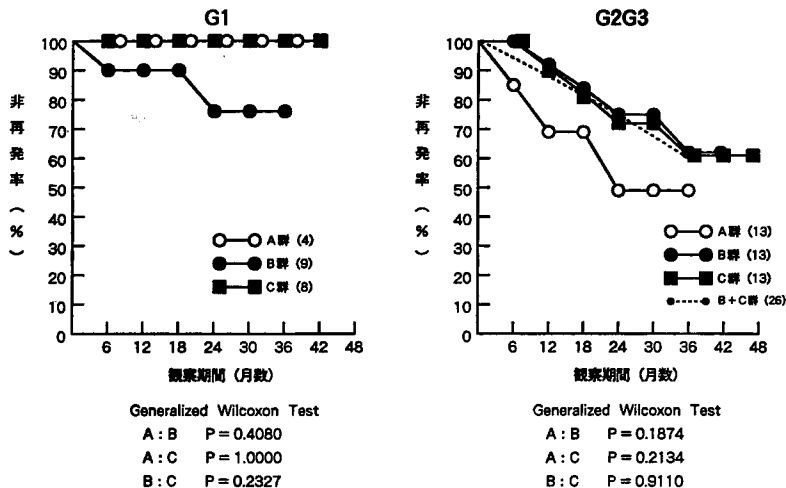


Fig. 2. 腫瘍の異型度と薬剤別非再発率

既往と非再発率（薬剤別）

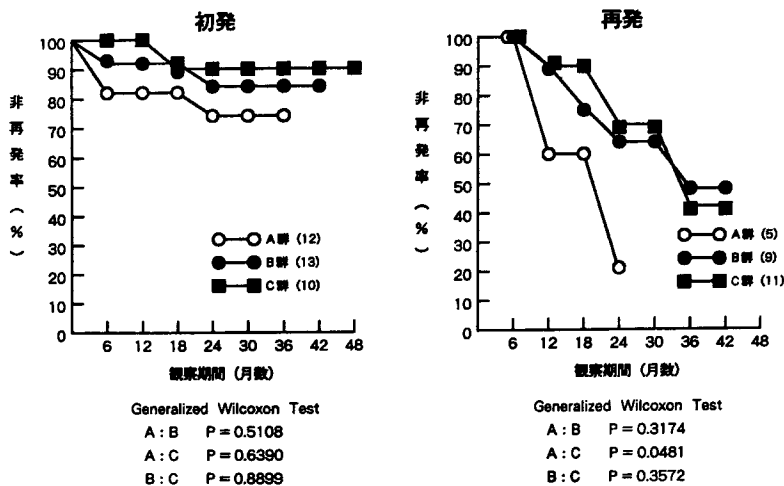


Fig. 3. 既往と薬剤別非再発率

Table 2. 再発の既往25症例における平均再発期間の比較

	治療前 n=25	治療後		
		A群 (5) ^{a)} n=3 ^{b)}	B群 (9) ^{a)} n=4 ^{b)}	C群 (11) ^{a)} n=3 ^{b)}
平均再発期間 (月)	10.2±1.3	12.7±4.8	18.8±5.8*	19.7±8.4*
Mean±SE	(3~24)	(6~22)	(9~35)	(6~35)

a) : 各群における再発既往症例数

* : p<0.05

b) : A, B, C の各治療後再発した症例数

腫瘍の数と非再発率（薬剤別）

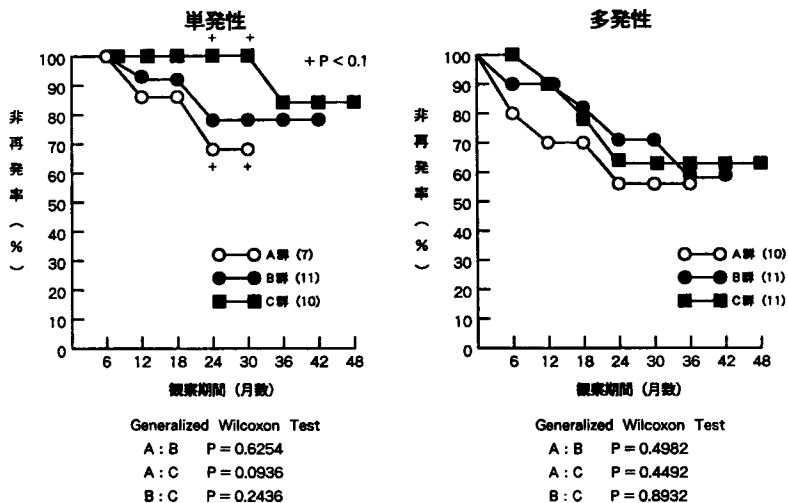


Fig. 4. 腫瘍の数と薬剤別非再発率

腫瘍の大きさと非再発率 (薬剤別)

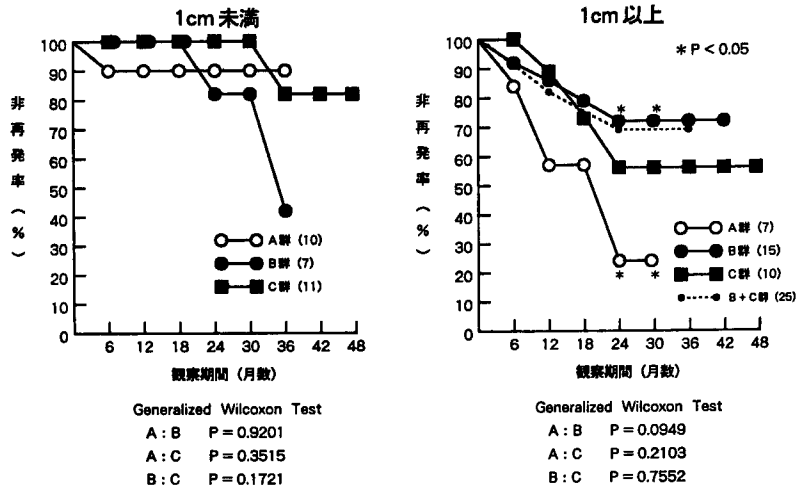


Fig. 5. 腫瘍の大きさと薬剤別非再発率

%, 19.0%で, 再発指数は, それぞれ1.84, 1.07, 0.74とBおよびC群の方がA群より低値を示した. 一方, 平均再発期間は, それぞれ10.8, 16.5, 18.0カ月とBおよびC群の方がA群より延長していた.

4. 各背景因子における薬剤別非再発率について

1) 異型度と非再発率

Grade 1 (G₁) と grade 2-3 (G₂G₃) に分けて検討した結果, Fig 2 に示すごとく G₁ ではA, B, C, 3群間に有意差を認めなかったが, G₂G₃ の症例において点線で示す併用群 (B群およびC群) の方が単独群 (A群) より非再発率が高い傾向であった.

2) 既往と非再発率

初発症例においては3群間に有意差を認めなかったが, 再発症例において, C群とA群との間に統計学的有意差 ($p<0.05$) を認めた (Fig. 3). 再発の既往25症例の術後再発までの平均再発期間は本治療前10.2カ月であったのに対し, 治療後はA群12.7カ月, B群18.8カ月, C群19.7カ月といずれも著明な延長を示し, とくにB群およびC群において治療前に比し有意差 ($p<0.05$) が認められた. しかし, A, B, C 3群間には有意差は認められなかった (Table 2).

3) 腫瘍の数と非再発率

単発症例において, C群はA群より非再発率が高い傾向 ($p<0.1$) であった. 多発症例では, A, B, C, 3群間に有意差を認めなかった (Fig. 4).

4) 腫瘍の大きさ・形態と非再発率

腫瘍の大きさに関しては, 1cm未満の症例では3群間に有意差を認めなかったが, 1cm以上の症例に

おいて, B群はA群より非再発率が高い傾向であり, しかも2年および2.5年では, 統計学的有意差 ($p<0.05$) を認めた (Fig. 5). 加えて, 点線で示す併用群は単独群より非再発率が高い傾向であった. 形態に関しては, 乳頭状および非乳頭状, 有茎性および広基性の症例において, とくに3群間で有意差は認めなかった.

5. 副作用

各薬剤群別副作用出現頻度について検討した結果, A群が17例中3例 (17.6%), B群は22例中3例 (13.6%), C群では21例中3例 (14.3%) であり, 3群間に副作用の発現頻度には差はみられなかった. 副作用のため注入中止した症例はA, B, C群各1例のみで, それらは, 膀胱刺激症状, 膀胱出血, タンポナーデによるものであった. 他の副作用としては, 白血球数が4,000以下に減少したものが6例にみられ, このうち3,000以下は3例 (A, B, C群各1例) であるが, いずれも注入中止に至らなかった.

考 察

膀胱腫瘍の治療として, low stage の症例に対しTUR-Btを中心とした膀胱保存的手術がなされている. しかし, 本法の施行後の大きな問題点の1つとして, 術後再発があり, さまざまな再発予防策が講じられてきた.

われわれの教室でもその方法の1つとして抗癌剤の膀胱内注入療法を行ってきた. しかし, 膀胱腫瘍は細胞回転面からみても, 抗癌剤の感受性の面からみても

多様化した細胞の集団であり、治療上個々の症例にとって至適な薬剤をいかにして選ぶか、抗癌剤の併用は再発予防に有用かなど治療上の問題点として論議されている。至適投与の検討として、私達はヒドロキシプロピルセルロース混合ペフロマイシンを用いた抗腫瘍効果について検討し報告してきた^{9,10)}。

一方、併用面について文献を調べてみると、単剤投与と多剤同時併用療法を比較した場合、直接抗腫瘍効果の面で単剤より多剤同時併用の方が有効性が高いという成績^{11,12)}や、そうではないという報告^{13,14)}がある。

また、検討した症例での腫瘍の深達度、異型度などを加味した層別比較を行っていないが、ほぼ同じ条件に近い群について再発予防効果を検討した報告がある。それらの成績と比較してみると、CA 単独による場合、1年、2年、3年累積再発率がそれぞれ25.1%、38.7%、54.3% (徳永ら)¹⁵⁾、40.0%、58.9%、58.9% (久住ら)¹⁶⁾、自験例の23.5%、40.0%、40.0%であったのに対し、CA + MMC 同時併用した場合、18.1%、32.8%、42.2% (加野ら)¹²⁾、自験例の9.1%、24.7%、24.7%と、さらに CA + ADM 同時併用した場合、15.0%、18.0%、22.5% (丸ら)¹³⁾、自験例の4.9%、17.1%、17.1%といずれも併用が再発予防に寄与しているものと考えられた。特に TUR-Bt 後2年間、多剤同時併用群の方が単剤群より再発がみられることなく、高い非再発率であったことは注目に値するものと思われた。なお、MMC 単独、ADM 単独による1年、2年、3年累積再発率は、MMC では24.1~29.1%、30.4~40.8%、33.2~47.4% (九泌尿¹⁾、安室ら²⁾)、ADM では18.8~33.7%、32.9~50.0%、32.9~50.0% (牛山ら¹¹⁾、新島ら⁴⁾、姫野ら¹⁴⁾)と、いずれも今回得た成績より高い再発率を示していた。

腫瘍はその異型度や細胞回転周期の様々なものが混在していると考えられるが、今回検討しえたうちで、併用療法が有効であったのは、異型度 G₂G₃ の症例、再発症例、単発症例、腫瘍の大きさが1 cm 以上の症例で、特に異型度 G₂G₃ 群に併用療法効果が高くみられたのは、注目すべき点かと考えている。この結果は腫瘍を構成する細胞の多様性を示唆するものと思われる。薬剤の種類や併用など個々の症例での選択の必要性が示唆された。再発の既往のある25症例で、スタディにはいる前までの再発の仕方と各注入療法を開始してから後の再発の仕方に変化があったかどうかを術後再発までの期間について調べてみると、治療前10.2か月であったのが治療後はA群12.7か月、B群18.8か月、C群19.7か月といずれも再発までの期間の延長を

示し、その効果は単独群より併用群の方が顕著であった。今後、さらに follow up を続けていき再発による grade up, stage up などについても検討を加える必要があると思われる。

近年、膀胱内注入療法に経口抗癌剤等を併用することにより、より強力でより長期間の再発予防効果が期待できるとする報告^{3,17,18)} がみられるが、今回のわれわれの膀胱内注入療法においては、経口抗癌剤等を併用している症例と非併用例とで非再発率に大きな差を見出だすことができなかった。今後経口抗癌剤による mutagenicity の問題を含めてその投与期間や薬剤の種類などを検討していく必要がある。

結 語

T₁ 以下の表在性膀胱腫瘍60例に対し、CA を含む膀胱内注入療法による術後再発予防効果を検討し、以下の結果を得た。

1) 薬剤別非再発率において、B群 (CA+MMC) および C群 (CA+ADM) の併用群の非再発率はA群 (CA 単独群) より高い傾向であった。

2) A, B, C, 3群の再発率は35.3%, 27.3%, 19.0%、再発指数は1.84, 1.07, 0.74とBおよびC群の方がA群より低値を示し、平均再発期間は10.8, 16.5, 18.0か月とBおよびC群の方がA群より延長していた。

3) 再発に関与する背景因子別に検討すると、①異型度 G₂G₃ の症例、②再発症例、③単発症例、④大きさ1 cm 以上の症例において、単独群より併用群の方が非再発率が高い傾向であった。

4) 副作用の発現率はA, B, C, 3群それぞれ17.6%, 13.6%, 14.3%であった。

本論文の要旨の一部は腫瘍研究グループの鶴崎が第36回日本泌尿器科学会東日本支部総会 (新潟) にて発表した。

文 献

- 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
- 安室朝三：抗癌剤膀胱内注入療法の基礎的、臨床的研究。泌尿紀要 29: 777-790, 1983
- 吉田正貴、池上奎一：膀胱癌化学療法の再発予防効果についての検討。西日泌尿 46: 1087-1091, 1984
- 新島端夫、小磯謙吉、赤座英之：表在性膀胱腫瘍術後再発予防に関する研究—共同研究による randomized study の成績を中心に。表在性膀胱腫瘍に対する注入療法—泌尿器がん化学療法シリーズ (I), pp. 135-147, 蟹書房, 東京, 1985

- 5) 尾崎雄治郎, 津島知靖, 那須保友, 赤木隆文, 小浜常昭, 松村陽右, 大森弘之: 表在性膀胱腫瘍に対する制癌剤再発予防注入療法. 日泌尿会誌 77: 1493-1500, 1986
- 6) 森山正敏, 窪田吉信, 三浦 猛, 執印太郎, 野口純男: 表在性膀胱癌に対する抗癌剤の膀胱内注入療法の成績. 泌尿紀要 29: 351-355, 1983
- 7) Hinman F Jr: Recurrence of bladder tumor by surgical implantation. J Urol 75: 695-696, 1956
- 8) Jauhainen K and Alfthan O: Methodologies for quantifying the results of intravesical chemotherapy of superficial tumors of the bladder. Med Oncol Tumor Pharmacother 2: 249-254, 1985
- 9) 安本亮二, 浅川正純, 尾崎祐吉, 堀井明範, 梅田優, 田中重人, 森 勝志, 西島高明, 山口哲男, 川喜多順二, 西尾正一, 前川正信: Hydroxypropylcellulosum を用いた peplomycin 膀胱内注入療法 薬物動態解析による評価. 日泌尿会誌 79: 1765-1768, 1988
- 10) 浅川正純, 前川たかし, 仲谷達也, 堀井明範, 安本亮二, 岸本武利, 前川正信: Hydroxypropylcellulosum を用いた peplomycin 膀胱内注入療法: 臨床結果について. 泌尿紀要 35: 39-42, 1989
- 11) 牛山知己, 鈴木和雄, 田島 惇, 阿曾佳郎: 表在性膀胱腫瘍に対する再発予防の成績. 表在性膀胱腫瘍に対する注入療法—泌尿器がん化学療法シリーズ (I), pp. 113-122, 蟹書房, 東京, 1985
- 12) 加野資典, 熊沢淳一, 上田豊史, 岩坪暎二, 平野遥, 天野拓哉, 仲牟田誠一, 伊藤秀明, 武居哲郎, 倉本 博, 鷺山和幸, 黒田憲行, 伊東健治, 佐藤伸一, 松本哲朗, 尾形信雄, 水之江義充, 河野博巳, 養田 優, 高山一生, 外村慶蔵, 百瀬俊郎, 有吉朝美, 真崎善二郎, 大島一寛, 藤沢保二, 平塚義治, 田中史彦, 大森章男, 坂本公孝, 相戸賢二, 木下徳雄, 江本侃一, 森田一喜朗, 魚住二郎, 平田耕造, 太田康弘, 高松忠二, 山脇均, 宮崎良春, 山口秋人, 角田和之, 南里和成, 原 孝彦, 原 三信, 尾本徹男, 八木祐朗, 井口厚司, 中洲 肇, 永芳弘之, 安藤征一郎, 稗田 定, 横山譲二, 中山 宏, 神崎仁徳, 養田国広, 平田弘, 大楠雅夫, 宮崎徳義, 中山 健, 吉峰一博, 小嶺信一郎, 石沢靖之, 妹尾康平, 長田幸夫, 新川 徹, 北田真一郎, 田中健蔵, 内藤誠二, 岩川愛一郎: Cytosine Arabinoside と Mitomycin C 併用膀胱内注入による 膀胱腫瘍の再発予防効果. 西日泌尿 42: 19-28, 1980
- 13) 丸 彰夫, 南谷正水, 小柳知彦, 大橋伸生, 山田智二, 藤枝順一郎, 大室 博, 西田 亨, 草階佑幸, 網野 勇, 兼田達夫, 工藤哲男, 川倉宏一, 阿部弥理, 高松恒夫, 三橋公美, 大塚 晃, 本村勝昭, 南 茂正, 佐藤昭策, 伊藤勇市, 久島貞一, 波治武美: 膀胱癌に対する長期抗癌剤膀胱内注入療法による再発予防効果. 日泌尿会誌 77: 1089-1098, 1986
- 14) 姫野安敏, 滋野和志, 岸 浩史, 椎名浩昭, 長藤達生, 江原省治, 大隅 泰, 碓井 重, 石部知行: 膀胱腫瘍に対する膀胱内注入療法の早期再発予防効果—Doxorubicin hydrochloride と Peplomycin sulfate の単独療法ならびに併用療法の比較—. 西日泌尿 49: 993-996, 1987
- 15) 徳永 毅, 近藤 厚, 斎藤 泰, 中野信吾, 原種利, 天本太平, 納富 寿, 田中健嗣, 松尾喜文, 田崎 亨, 森 勝彦, 高野真彦, 坂口 浩, 足立望太郎, 岩崎昌太郎: キロサイド膀胱内注入による膀胱腫瘍の再発防止効果. 泌尿紀要 26: 229-238, 1980
- 16) 久住治男, 三崎俊光: 表在性膀胱腫瘍に対する再発予防注入療法の長期観察. 表在性膀胱腫瘍に対する注入療法—泌尿器がん化学療法シリーズ (I), pp. 103-112, 蟹書房, 東京, 1985
- 17) 山中英寿, 鍋木 豊, 今井強一, 三木正也: 膀胱内注入療法に関する研究. 泌尿紀要 29: 1427-1432, 1983
- 18) 田中敏博, 湯浅 誠, 山中 明, 川西泰夫, 沼田明, 今川章夫: 膀胱腫瘍における再発予防の検討—5FU 経口投与を中心に—. 癌の臨床 32: 1439-1444, 1986

(Received on July 11, 1989)
(Accepted on December 27, 1989)

(迅速掲載)