

膀胱癌再発に対する Bleomycin 加温水灌流療法の効果

北野病院泌尿器科

西 村 一 男

小 川 修

吉 村 直 樹

中 川 隆

市立静岡病院泌尿器科

佐々木 美 晴

EFFECT OF HYPERTHERMIC IRRIGATION WITH BLEOMYCIN ON PROPHYLAXIS FOR RECURREN- CE OF BLADDER CANCER

Kazuo NISHIMURA, Osamu OGAWA, Naoki YOSHIMURA and Takashi NAKAGAWA

From the Department of Urology, Kitano Hospital

(Chief: T. Nakagawa)

Miharu SASAKI

From the Department of Urology, Shizuoka City Hospital

Hyperthermic irrigation with Bleomycin of bladder at 43~44°C for 3 hours after operation was performed in about 80 cases of bladder cancer from 1978, in our hospital.

Bleomycin (90 mg) in 3,000 ml saline solution, was irrigated for 10 days postoperatively.

No severe side effect was observed, while the complaint of a local side effect (bladder irritability) was made in 57.8%.

Non-recurrence rate was calculated by the actual method, in 54 patients with bladder cancer which occurred initially. Non recurrence rate was 88.0 % after 1 year, 73.3 % after 2 and 3 years, and 63.5% after 4 years or more. Recurrence rate per 100 patient-month was 0.98.

On the basis of our observations, it was concluded that hyperthermic irrigation with Bleomycin was useful for the prophylaxis for recurrence of bladder cancer after removal of the tumor.

Key words: Hyperthermic irrigation with Bleomycin, Bladder cancer, Prophylactic effect

膀胱癌は、泌尿器科領域では発生頻度の高い腫瘍である。low grade, low stage の表在性膀胱癌の場合、TUR を中心とする膀胱保存的手術がおこなわれるが、その場合、高い再発率が問題となってくる。膀胱は管腔臓器であり、注入療法に適しており、抗癌剤の注入療法、温水療法によって、腫瘍の消失あるいは縮小をきたしたという報告は多くあり、高い再発率を下げる

目的で、予防的抗癌剤注入療法も最近おこなわれてきているが、使用薬剤、注入方法、注入期間などについての結論は、まだ出ていないのが現状である。われわれは、1978年4月より、膀胱保存的手術を施行したほぼ全例に対し、Bleomycin 加温水灌流療法（以下、ブレオ温水灌流と略す）を施行しており、その回数は、1984年5月現在で、延べ83回に達するが、その効果に

Table 1. Bleomycin 加温水灌流療法後の非再発率 (Actual Method)

観 察 期 間	期 間 当 初 数	期 間 内 再 発 数	次 の な 期 間 に 再 発 した 数	実 効 数	期 間 内 再 発 率 %	期 間 内 非 再 発 率 %	非 再 発 率 %
0 ~ 6ヵ月	54	3	14	47	6.4	93.6	93.6
7ヵ月 ~ 1年	37	2	7	33.5	6.0	94.0	88.0
1年1ヵ月~1年6ヵ月	28	3	5	25.5	11.8	88.2	77.6
1年7ヵ月~ 2年	20	1	4	18	5.6	94.4	73.3
2年1ヵ月~2年6ヵ月	15	0	3	13.5	0	100	73.3
2年7ヵ月~ 3年	12	0	3	10.5	0	100	73.3
3年1ヵ月~3年6ヵ月	9	1	3	7.5	13.3	86.7	63.5
3年7ヵ月~ 4年	5	0	0	5	0	100	63.5
4年1ヵ月~4年6ヵ月	5	0	2	4	0	100	63.5
4年7ヵ月~ 5年	3	0	2	2	0	100	63.5
5年1ヵ月以上	1	0	1	0.5	0	100	63.5

ついて、再発予防効果を中心に検討したので、その結果について報告する。

注 入 方 法

Bleomycin 90 mg を、生食 3,000 ml に溶解し、自動温水灌流装置 (杉山元医理器 Bionix Feeder, Hakko warmer coil) を使用し、膀胱内注入温度43~44℃ を目標に、約3時間かけて灌流する。同方法を、膀胱保存の手術後、できるだけ早期より開始し、1日1回、10日間連続で施行する。

対 象 症 例

1978年4月より、1984年5月までにブレオ温水灌流を施行した回数は、延べ83回で、その内、初発表在性腫瘍に、ブレオ温水灌流を施行したグループの再発を中心に検討した。再発期間は、膀胱鏡的に再発の有無を確認できた期間とした。なお、膀胱鏡は、術後1ヵ月後、それ以後3ヵ月ごとに定期的に施行している。また全例がβグルクロニダーゼ阻害剤を服用している。

初発表在性膀胱癌に対し、術後、ブレオ温水灌流を施行した症例は54例で、性別は、男性46例、女性8例である。平均年齢は、58.4歳 (range 24歳~76歳, S.D. 13.0歳) である。Grade 分布は、G.0: 3例, G.1: 9例, G.2: 29例, G.3: 7例, 不明6例であった。形態分布は、乳頭状有茎性腫瘍39例、乳頭状非有茎性腫瘍7例、非乳頭状有茎性腫瘍2例、非乳頭状非有茎性腫瘍3例、記載なし3例であった。腫瘍数は、単発性腫瘍33例、多発性腫瘍21例であった。手術々式では、TUR 42例、膀胱部分切除術12例であった。平均経過観察期間は19.0ヵ月 (range 1ヵ月~63ヵ月,

S.D. 16.5ヵ月) であった。

結 果

1. 再発数

経過観察期間中に、再発を確認したのは、54例中、10例 (18.4%) であった。なお、10例中、5例は、組織学的には、腫瘍を証明できなかった。

2. 再発率

Actual Method により、非再発率を算出したが (Table 1)、1年非再発率88.0%、2年および3年非再発率73.3%、4年以上63.5%であった。また、Recurrence rate per 100 patient-months で算出すると、0.98 (全再発数10、延べ経過観察月数1,024ヵ月) であった。

3. その他

経過観察期間内の Grade 別の再発数は、low grade (G0, 1) は、12例中1例 (8.3%)、high grade (G 2,3) は、36例中8例 (22.2%) で、high grade の症例に、再発数が多かった。形態による再発数は、乳頭状有茎性腫瘍39例中5例 (12.8%) に対し、それ以外の腫瘍では、12例中5例 (41.7%) で、乳頭状有茎性腫瘍の方が、再発数が少なかった。また、単発性腫瘍33例中2例 (6.1%) に再発を認めたのに対し、多発性腫瘍では、21例中8例 (38.1%) と、多発性腫瘍に再発数が多かった。

他の薬剤 (MMC, OK 432 など) の注入療法施行後の再発に対し、術後ブレオ温水灌流を施行した症例は6例で、いずれもその後の再発を認めていない。(経過観察期間2~52ヵ月) また、high stage の症例で、姑息的に施行した症例は4例で、一時的に血尿の消褪

を見た程度で、ほとんど無効であった。

4. 副作用

延べ83回施行したが、48回(57.8%)が、排尿痛、残尿感、頻尿などの膀胱刺激症状を訴えたが、硬膜外腔モルヒネ注入、キシロカイン膀胱注、インダシン坐剤などで、おおむねコントロール可能で、中止に至った症例は1例のみである(6日間注入後、中止)。

全身的副作用は、皆無であった。

また、温水療法で血圧上昇をきたすことが指摘されているが、われわれは、ブレオ温水灌流の前後に血圧測定を施行しているが、今迄のところは、問題となるほどの血圧変動は認めていない。

また、VUR も懸念されているが、VCG は施行していないが、はっきり VUR を疑わせる症例もなかった。

考 察

治療的抗癌剤膀胱注入療法は、1962年 Veenema¹⁾ が Thio-TEPA を注入して以来多くの報告があり、治療的膀胱内温水灌流療法は、1967年 Cockett²⁾ が施行して以来、やはり多くの報告があり、近年、再発予防効果を期待して、多くの注入療法が試みられている。

われわれは、Bleomycin が熱に安定であること、温熱処理は、Bleomycin による DNA 単鎖切断の修復を抑制する作用があり³⁾、Bleomycin と温熱の併用により相乗効果の認められること^{4,5)}、(病理的観察でも、Bleomycin 単独膀胱注入より、温熱を併用した方が変化が強いことが認められている⁶⁾)。また Bleomycin の血中への移行が少ないこと⁷⁾に着目し、再発予防効果を期待してブレオ温水灌流を施行してきた。Bleomycin の量は、1日 90 mg、総量 900 mg としたが、全身投与の場合は 300 mg が限度とされているが、膀胱内注入では血中の2～3倍は注入可能であろうと考えて、総量 900 mg とした。中嶋ら⁷⁾によれば、30～90 µg/ml で、できるかぎり長時間、最低3時間以上、43℃以上に維持することが必要であるとしており、その意味からも、適当な量ではなかったかと考えている。

Actual Method で算出した非再発率は、前述のごとくで、諸家の成績⁸⁻¹²⁾とはほぼ同様の成績で、諸家の報告するコントロール群より良好な成績である。また、recurrence rate per 100 patient-months で比較してみても、他の注入療法の成績^{13,14)}と同様、もしくは良好な成績である。

再発の原因として、腫瘍の残存、腫瘍細胞の播種に

起因する true recurrence と、preneoplastic or in-situ carcinoma に引き続いて発生するもの、あるいは、carcinogen が引き続き尿中に排泄されることによって起る new occurrence が考えられており、予防的注入療法により、術後早期に起る true recurrence の減少、さらに new occurrence の減少も予想されている¹⁵⁾。われわれは、前者の true recurrence の予防を念頭においてブレオ温水灌流を施行してきた。諸家は、new occurrence によると思われる後期の再発を懸念してか、長期間にわたる注入療法を勧めているが、われわれのデータでは、遅い時期の再発は非常に少なく、また、長期注入によるアナフィラキシーショック¹⁶⁾、萎縮膀胱^{17,18)}の報告もあり、また吉田¹⁹⁾は、抗癌剤による secondary cancer 発生の危険性を指摘しているが、それらの危険性を考えれば、短期注入であるわれわれの方法は、危険性も少ないと予想され、患者の肉体的、精神的負担も少なく、より安全で有用な方法であると考えている。

予防的注入療法の効果は、初発、単発、low grade, low stage に高い^{9,20)}とされているが、われわれの方法でも、同様のことが予想される。しかし、再発性腫瘍に対しても、少しは効果があるようである。他の報告²¹⁾でも、再発率の低下、再発期間の延長が指摘されている。

副作用は、局所副作用のみであり、われわれはできるかぎり、硬膜外麻酔で手術を施行し、術後、硬膜外腔モルヒネ注入で、局所副作用を抑えるようにしている。また硬膜外麻酔不能例では、灌流の度に、バルンカテーテルを挿入、抜去したり、灌流施行前に、2%キシロカインを膀胱注、約15分留置する方法で、副作用の抑制を心がけており、中止例は、1例しかなかった。岡田²²⁾は、温水灌流の温度が高い場合、高頻度に VUR の発生が見られると述べ、流出温度 45℃ 以下に押さえるように述べているが、われわれの経験では、患者の耐えられる温度は、45℃ 以下で、まったく問題はなかった。

結 語

1. 1978年4月より、1984年5月までの期間に、ブレオ温水灌流を施行した回数は、延べ83回であり、そのうち、初発表在性膀胱腫瘍に対して、術後、再発予防を目的として施行したのは、54例であった。

2. 初発表在性膀胱腫瘍54例中、10例(18.4%)に再発を認めた。actual method により算出した非再発率は、1年88.0%、2年および3年73.3%、4年以上63.5%であり、また recurrence rate per 100

patient-months は, 0.98 であり, いずれも, 他の報告と同等もしくは, 良好な成績であった.

3. 副作用は, 57.8%に認めたが, いずれも局所副作用のみで, 重篤な副作用は, 1例もなかった.

4. プレオ温水灌流は, 患者の負担は少なく, また安全性も高く, 有用な方法であると思われる.

最後に, 御教閲を賜りました京都大学医学部泌尿器科学教室吉田修教授に深謝致します.

なお, 本論文の要旨は, 第72回日本泌尿器科学会総会において, 発表した.

引用文献

- 1) Ralf JV, Archie LD Jr, Myron R, Bruno F, Binoy KC and Hamid T: Bladder carcinoma treated by direct instillation of Thio-Tepa. *J Urol* **88**: 60~63, 1962
- 2) Cockett ATK, Marvin K, Robert N, Fingerhut A and Justin J: Enhancement of regional bladder megavoltage irradiation in bladder cancer using local bladder hyperthermia. *J Urol* **97**: 1034~1039, 1967
- 3) 窪田吉信: 膀胱癌の温熱療法の研究Ⅱ. *日泌尿会誌* **72**: 735~741, 1981
- 4) 窪田吉信: 膀胱癌の温熱療法の研究Ⅰ. *日泌尿会誌* **72**: 730~734, 1981
- 5) George MH, Jonathan B and Issac H: Thermochemotherapy Synergism between hyperthermia (42~43) and Adriamycin (or Bleomycin) in mammalian cell inactivation. *Proc Nat Acad Sci* **72**: 937~940, 1975
- 6) 森山信男・伊藤一元: 膀胱内プレオマイシン注入療法およびプレオマイシン加温水灌流療法後の膀胱腫瘍の光顕的・電顕的变化. *日泌尿会誌* **71**: 1371~1383, 1980
- 7) 中嶋和喜・久住治男・打林忠雄・内藤克輔・三崎俊光・黒田恭一・宮崎公臣・藤田幸雄・田谷正・亀田健一: 膀胱癌に対するプレオマイシン加温水療法. *泌尿紀要* **26**: 1153~1161, 1980
- 8) 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, 1952
- 9) 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
- 10) 久住治男・打林忠光・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
- 11) 新村研二・早川正道・藤岡俊夫・置塩則彦・山越剛・名出頼男: 膀胱腫瘍再発防止を目的とした Mitomycin C の膀胱内注入療法の臨床的観察. *臨泌* **34**: 749~753, 1980
- 12) 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
- 13) David B and Clyde B: Comparison of placebo, pyridoxin, and topical thiotepa in preventing recurrence of stage 1 bladder cancer. *Urol* **10**: 556~561, 1977
- 14) Huland H, Otto U, Droese M and Kloppel G: Long-term mitomycin C instillation after transurethral resection of superficial bladder carcinoma: Influence of recurrence and survival. *J Urol* **132**: 27~29, 1984
- 15) Javadpour N and Soloway MS: The management of superficial bladder cancer. Principles and management of urologic cancer. 2nd edition. 446~463. Williams and Wilkins. Baltimore London. 1983
- 16) 今川章夫・海部泰夫・滝川 浩: 抗癌剤膀胱注入によりアナフィラキシーをきたした1例. *日泌尿会誌* **69**: 1124, 1978
- 17) 小幡浩司・瀬川昭夫・鈴木茂章・深津英捷・吉田和彦・浅野晴好・加藤次朗・岡 直友: 膀胱腫瘍に対する Carboquon の膀胱腔内注入療法. *泌尿紀要* **22**: 761~766, 1976
- 18) 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
- 19) 吉田 修・宮川美栄子・渡辺 決・三品輝男・小林徳朗・中川清秀・福山拓夫・小倉啓司・上山秀磨・伊藤 担・平竹康祐・福田豊史・田端義久・古澤太郎・岡村和彦・内田 陸・前川幹雄・海法裕男・田中重喜: 表在性膀胱腫瘍に対する膀胱内注入療法における cytosine arabinoside および他剤の併用療法の検討. *泌尿紀要* **29**: 357~364, 1983
- 20) Nijima T, Koiso K, Akaza H and The Japanese Urological Cancer Research Group for Adriamycin Randomized clinical trial on chemoprophylaxis of recurrence in cases

- of superficial bladder cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 11: 79~82, 1983
- 21) 山中英寿・鎚木 豊・今川強一・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
- 22) 岡田清己・清滝修二・川添和久・佐藤安男・田原亮一・木下正之・熊谷振作・北畠清彰・尾上泰彦・滝本至得・岸本 孝：膀胱腫瘍に対する温水療法の研究. *日泌尿会誌* 68: 128~135, 1977
(1984年10月5日受付)