

## 表在性膀胱腫瘍に対する注入療法

—再発予防効果について—

金沢医科大学泌尿器科学教室 (主任 : 津川龍三教授)

池田 龍介, 川村 研二, 山口 智正

宮澤 克人, 笹川 真人, 谷口 利憲

白岩紀久男, 鈴木 孝治, 津川 龍三

浅ノ川総合病院泌尿器科 (医長 : 卞 在和)

工 藤 卓 次, 卞 在 和

穴水総合病院泌尿器科 (医長 : 田中 達朗)

田 中 達 朗

恵寿総合病院泌尿器科 (医長 : 江原 孝)

江 原 孝

## PROPHYLAXIS OF RECURRENCE OF THE SUPERFICIAL BLADDER TUMOR BY INTRAVESICAL CHEMOTHERAPY

Ryosuke IKEDA, Kenji KAWAMURA, Chisho YAMAGUCHI,  
Katsuhito MIYAZAWA, Makoto SASAGAWA, Toshinori TANIGUCHI,  
Kikuo SHIRAIWA, Koji SUZUKI and Ryuzo TSUGAWA

*From the Department of Urology, Kanazawa Medical University*

Takuji KUDO and Arikazu BEN

*From the Department of Urology, Asanogawa General Hospital*

Tatsuro TANAKA

*From the Department of Urology, Anamizu General Hospital*

Takashi EHARA

*From the Department of Urology, Keiju General Hospital*

During the past 10 years, we have experienced 110 bladder tumor cases. Among them, 70 patients were diagnosed superficial bladder tumor. Of these 70 cases, 30 were treated with intravesical adriamycin (ADR) and peplomycin (PEP), 13 with ADR only and one case with PEP and remaining 26 with TUR and hydrostatic pressure technique. We studied the efficacy of combination intravesical chemotherapy with ADR and PEP and other treatments in the prevention of recurrence in the superficial bladder tumor cases.

The recurrence rate during 3 years of each group, was 25% in the group treated with ADR and PEP, 35% with ADR and 55% in remaining group. 3 years recurrence rate in the group treated with ADR and PEP was significantly low than that in the group treated with TUR and hydrostatic pressure technique alone (Wilcoxon test).

Side effects was pollakisuria, pain after micturition and others. Anaphylactic shock appeared in one case.

From these results we concluded that intravesical chemotherapy with combined agents is more effective than that with a single one or no treatment after TUR.

(Acta Urol. Jpn. 35: 1135-1139, 1989)

**Key words:** Superficial bladder tumor, Intravesical chemotherapy

## 緒 言

表在性膀胱腫瘍の治療法としては、膀胱保存を目的とした経尿道的腫瘍切除術（以下、TUR と略す）が主体であり、その予後は比較的良好であるが再発し易く、再発を繰り返しつつ深達度、異型度が増し、予後不良となる例も少なからずある。この術後の再発予防のために種々の方法とくに抗癌剤の膀胱内注入が広く施行されている。現在のところ low grade, low stage の症例に対しては、予防的注入療法を行う必要はない、あるいは、注入療法施行例と非施行例の間には再発に関して大差はなく、むしろ抗癌剤投与による発癌性を示唆する実験的研究や臨床例の報告もあり長期投与には慎重な検討を必要とするとの意見がある。今回われわれは、doxorubicin（以後、ADR と略す）と peplomycin（以後、PEP と略す）の2剤同時注

入による再発予防効果について自験例につき検討を行ったので報告する。

## 対象および方法

金沢医科大学泌尿器科および関連病院において、1974年9月より1985年12月までの約10年間に入院治療した原発性膀胱腫瘍患者は110例である。性別、年齢別分布は Table 1 のごとくであり、110例に対する治療内容は Table 2 のごとくであった。膀胱全摘症例群および無治療群を除き、膀胱癌取り扱い規約に準じ表在性膀胱腫瘍と診断しえた70例を対象とした。70例の内訳は、1983年1月より開始した ADR+PEP 併用群30例、ADR 単独群13例、および1983年以前の水圧療法と TUR 主体群26例である。なお、PEP 単独1例は経過観察1カ月未満であり対象より除外した。全例、組織型は移行上皮癌であった (Table 3)。

Table 1. Age and sex distribution of patients with bladder tumor

| Age   | Male | Female | Total |
|-------|------|--------|-------|
| 21-30 | 1    |        | 1     |
| 31-40 | 2    |        | 2     |
| 41-50 | 5    | 1      | 6     |
| 51-60 | 22   | 2      | 24    |
| 61-70 | 26   | 10     | 36    |
| 71-80 | 29   | 5      | 34    |
| 81-90 | 6    | 1      | 7     |
| Total | 91   | 19     | 110   |

Table 2. Therapeutic procedures of 110 patients with bladder tumor

| NO. of cases       |   |                                    |     |
|--------------------|---|------------------------------------|-----|
| TUR or TUC         | + | ADR + PEP                          | 30  |
| Partial cystectomy |   |                                    |     |
| TUR or TUC         | + | ADR or PEP                         | 14  |
| Partial cystectomy |   |                                    |     |
| TUR or TUC         | + | HPT or HTT or Urokinase + Esquinon | 26  |
| Partial cystectomy |   |                                    |     |
| Total cystectomy   | + | Urinary Diversion                  | 27  |
| Others             |   |                                    | 13  |
| Total              |   |                                    | 110 |

\* HPT=Hydrostatic pressure technique  
\* HTT=Hyperthermia therapy

Table 3. Mean age, sex distribution, pathological stage and histological grade in 69 patients with bladder tumor

|           | Cases (M)<br>(F) | Mean age | Ta | Stage<br>T1 T2 | ? | 1 | Grade<br>2 3 | ? |
|-----------|------------------|----------|----|----------------|---|---|--------------|---|
| ADR + PEP | 30 (25)<br>(5)   | 64.1     | 10 | 17 2           | 1 | 7 | 15 5         | 3 |
| ADR       | 13 (11)<br>(2)   | 63.7     | 5  | 4 3            | 1 | 2 | 7 2          | 2 |
| TUR + HPT | 26 (20)<br>(6)   | 64.7     | 10 | 10 2           | 4 | 3 | 17 3         | 3 |

\*HPT=hydrostatic pressure technique

方法は、まず術前3日目より PEP 30 mg と 5% ethanol 30 ml の注入から開始し、術後は ADR 30 mg と PEP 30 mg を生理的食塩水 30 ml に溶解し、術後4日間連続投与し、術後翌週より術後4週まで週1回の注入とし、その後は月1回の注入とした。膀胱鏡検査は術後1週間目に行い、以後3カ月ごとに施行した。血液生化学的検査は術後1週間目および6カ月ごとに行った (Fig. 1)。ADR 単独群は ADR 30 mg を生理食塩水 30 ml に溶解し投与スケジュールは併用群と同じく、術後より開始した。経過観察も同様に行った。

各群における再発率は actuarial method を用いて算出し、有意差検定は Wilcoxon test にて行った。

## 結 果

ADR+PEP の注入回数は最小4回より最高32回、平均15回、投与量は ADR, PEP それぞれ最低 120 mg から最高 960 mg、平均 450 mg であった。ADR+PEP 併用群の再発率は、1年18%、2年25%、3年25%の結果であった。これに対し単独群においては、1年、2年、3年とも35%、水圧療法および TUR 群では、1年44%、2年、3年は55%との結果であった (Fig. 2)。ADR+PEP 併用群と水圧療法および TUR 群の再発率において、推計学的有意差を認めた ( $P<0.05$ )。

次に Schulmann らの算出法による再発率について

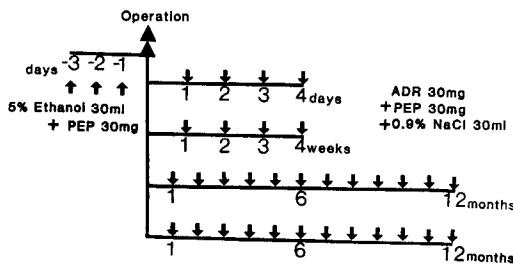


Fig. 1. Regimen of prophylactic treatment in cases with superficial bladder tumor

ての結果は、併用群1.07に対して単独群3.53、水圧療法および TUR 群4.33の結果であった (Table 4)。各群における腫瘍の性状別に再発率を検討した結果を Table 5 にしめす。多発群、high grade、high stage 群に再発率の高いことが認められた。また水圧療法および TUR群において low stage 群でも高い再発率が認められた。

今回施行した ADR および PEP の併用療法による副作用に関して Table 6 に示した。軽度の副作用例においては注入は中止しなかったが、出血性膀胱炎発症例およびアナフィラキシーショック発症例において注入中止とした。3年以上経過した症例においても重篤な心障害あるいは、萎縮膀胱、肺線維症などの発症は認めていない。

## 考 察

膀胱腫瘍は泌尿器科領域で頻度の高い腫瘍である。膀胱腫瘍のなかで、表在性膀胱腫瘍に対しては、膀胱保存手術、おもに TUR が行われる。しかし、表在

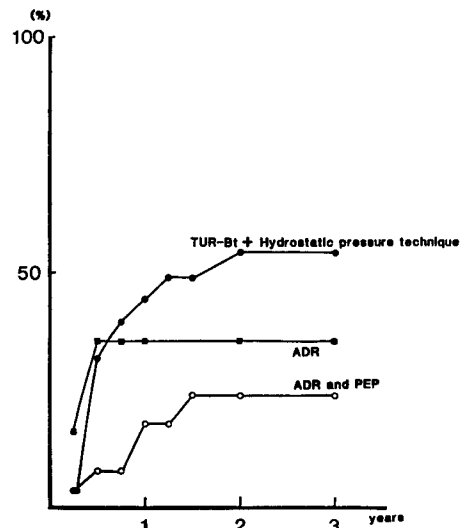


Fig. 2. Rate of recurrence

Table 4. Recurrence rate per 100 patient-months

|         | NO.of Pts. | Total Follow up Months | Total No.of Recurrences | Recurrence Rate |
|---------|------------|------------------------|-------------------------|-----------------|
| ADR+PEP | 30         | 465                    | 5                       | 1.07            |
| ADR     | 13         | 281                    | 10                      | 3.53            |
| TUR+HSP | 26         | 554                    | 24                      | 4.33            |

\*Recurrence rate=(Total No.of recurrences /Total follow up months)X 100

\*HSP=Hydrostatic pressure technique

Table 5. Relation of recurrence rate to number, grade, and stage of original tumors

|                | ADR<br>+PEP | TUR<br>+HPT | ADR | Total         |
|----------------|-------------|-------------|-----|---------------|
| Single Tumor   | 3/19        | 6/10        | 0/7 | 9/36 (25.0%)  |
| Multiple Tumor | 2/11        | 10/16       | 5/6 | 17/33 (51.5%) |
| Grade 1        | 1/9         | 4/5         | 0/2 | 5/16 (31.3%)  |
| Grade 2        | 2/12        | 7/14        | 3/7 | 12/33 (36.4%) |
| Grade 3        | 2/5         | 2/3         | 1/2 | 5/10 (50.0%)  |
| ?              | 0/4         | 3/4         | 1/2 | 4/10 (40.0%)  |
| Stage Ta       | 0/10        | 7/10        | 1/5 | 8/25 (32.0%)  |
| Stage T1       | 2/17        | 6/10        | 1/4 | 9/31 (29.0%)  |
| Stage T2       | 2/2         | 1/2         | 2/3 | 5/7 (71.4%)   |
| ?              | 1/1         | 2/4         | 1/1 | 4/6 (66.7%)   |

\*HPT=Hydrostatic pressure technique

Table 6. Side effect after ADR and PEP instillation therapy

|                      | No. of cases |
|----------------------|--------------|
| Pollakisuria         | 5            |
| Miction pain         | 3            |
| Acute cystitis       | 2            |
| Loss of appetite     | 2            |
| Hemorrhagic cystitis | 1            |
| Anaphylactic shock   | 1            |
| General fatigue      | 1            |

性膀胱腫瘍では、確実な TUR 後も再発が多く認められ、丸ら<sup>1)</sup>は、再発は 50~70 %と高率で反復し、さらに10~20%の再発腫瘍で異型度、深達度が進行し浸潤癌になるとし、NBCCGA<sup>2)</sup>は TUR 後、他の治療を併用しなかった 137 名の表在性膀胱腫瘍患者における1年再発率は33%と報告している。それゆえに再発防止が治療成績向上のための大きな課題であるといえよう。抗癌剤膀胱内注入は、Veenema ら<sup>3)</sup>が thio-TEPA の注入を行いその有効性を報告して以来、種々の薬剤が再発予防のための注入療法に用いられ、その有効性が多く報告されている。

今回われは、プレオマイシンの誘導体である PEP と ADR の併用療法を試み、その有用性を認めたが、姫野ら<sup>4)</sup>は同様の薬剤にて、ADR 30 mg, PEP 30 mg または ADR 30 mg+PEP 30 mg を生理的食塩水 20 ml に溶解し術後1日目より、1日1回の注入を10日間継続し、その後、5-FU 100 mg/日の内服とともに、1カ月に1回の膀胱注を1年間施行するとのレジメンで再発防止効果について検討を行った結果、PEP と ADR の併用療法の有用性は確認できなかったとし、2年、3年の再発率は44.4%と報告している。このように、再発予防効果を期待しての膀

胱内注入療法は使用薬剤は同じでも、術前注入の有無、投与期間、症例の違いなどにより効果は異なり、最善の方法は確立されてはいないと言えよう。

注入療法に適した薬剤の条件として、新島ら<sup>5)</sup>は、移行上皮癌に感受性を有すること、短時間の接触でも殺細胞効果を有すること、正常膀胱粘膜への刺激性がないこと、血中への移行が低率であることを条件として挙げている。PEP は分子量 1,571.67 であるものの、柳沢ら<sup>6)</sup>によれば、PEP は分子量も大きく、一見膀胱注入に適さないように思われるが、膀胱壁、周囲組織でかなり高濃度が保たれたと述べ、堀井ら<sup>7)</sup>も、90 mg を10回膀胱内注入後の組織内濃度を見ると腫瘍の特に深部にかけて濃度が高いとの結果であり、同時に測定した血中濃度は 0.003 µg/ml 以下であったという。姫野ら<sup>4)</sup>の再発予防の検討では、PEP 注入群の1年、2年、3年の再発率は15.4%、15.4%、27.5%と ADM 注入群に比して良好な結果を示したとし、膀胱注入に適した薬剤と考えられる。術前の PEP と ethanol の注入は、水野<sup>8)</sup>が行った、43°C によるプレオマイシン作用増強機序の研究の過程で、細胞膜の流動性を高めその構造変化を誘起することが知られている ethanol が 43°C 加温とはほぼ同様の機構でプレオマイシンの作用を著しく増強するとの報告により行ったものである。われわれは対象年齢が高い症例が多いことからプレオマイシンより肺毒性の低い PEP を使用した。水野は、PEP はエタノール処理によっても細胞内取込みはあまり変わらないとし、また岡田ら<sup>9)</sup>は、PEP は表在性膀胱癌に対し、抗腫瘍効果も再発予防効果も認められなかったとしているが、われわれは術前注入により腫瘍が消滅した症例も経験している。

ADR に関しては、1972年に紹介されて以来膀胱癌

の治療に有効な注入薬剤であることが証明されており, Barubi ら<sup>10)</sup>によれば, イタリア全土の37施設でADRの再発予防に関して検討した結果, 通常TURのみの場合6~12カ月の間に50~70%の再発が認められるが, 初発腫瘍においては, 約2年2カ月で50%の再発をみたし, ADRの腫瘍再発阻止と再発までの期間の延長に関して有意の効果をみる薬剤としている. 他にも多くの報告者が, 同様の有効性を証明しており, 膀胱内注入療法の代表と言える. ADRは分子量579.97と大きく, 中田ら<sup>11)</sup>の報告にても腫瘍部には高濃度で吸収されるが血中に移行する量はほとんど0であったと述べ, 全身的副作用は非常に稀であることが報告されているが, 松村<sup>12)</sup>は長期間にわたる注入療法は, 萎縮膀胱の発現, アナフィラキシシーショックの可能性のみならず, 発癌の可能性も指摘されているとの注意点を挙げており, 今後さらに長期投与による効果, 副作用に関して十分な検討を行うことはいうまでもなく, さらに患者の経済的負担, 時間的負担に関しても検討すべきと考える.

## 結 語

1) TUR後の再発予防効果について, ADR+PEP併用群, ADR単独群, 水圧療法+TUR群の3群の比較を行った.

2) ADR+PEP併用群の1年, 2年, 3年の再発率は18%, 25%, 25%であり, これに対しADR単独群は1年, 2年, 3年とも35%, 水圧療法+TUR群では1年で44%, 2年, 3年は55%の結果であり, ADR+PEP群と水圧療法群の再発率に有意差を認めた.

3) 各群において, 多発例, high grade, high stage例では再発率が高かった.

4) 副作用として出血性膀胱炎症例1例, アナフィラキシシーショック症例1例を認めたが, その他, 萎縮膀胱, 肺線維症, 心障害などの副作用は認めなかった.

本論文の要旨は第332回日本泌尿器科学会北陸地方会および第13回尿路悪性腫瘍研究会にて発表した.

## 文 献

1) 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

- 2) National Bladder Cancer Collaborative Group A (NBCCGA): Surveillance, Initial assessment, and subsequent progress of patients with superficial bladder cancer in a prospective longitudinal study. Cancer Res 37: 2907-2910, 1977
- 3) Veenema RJ, Dean AL Jr, Roberts M, Fingernhut B, Chowhury BK and Tarassoly H: Bladder carcinoma treated by direct instillation of thio-TEPA. J Urol 88: 60-63, 1962
- 4) 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
- 5) 新島端夫, 松村陽右, 近藤捷嘉, 片山康弘, 尾崎雄治郎: 膀胱腫瘍に対するAdriamycinの膀胱腔内注入療法(予報). 泌尿紀要 21: 233-241, 1975
- 6) 柳沢 温, 仲間三雄, 中本富夫, 平林直樹, 和食正久, 小川秋實: ペプロマイシン膀胱内注入時の膀胱周囲組織内濃度. 第10回尿路悪性腫瘍研究会記録: 63-64, 1984
- 7) 堀井明範, 和田誠次, 森川洋二, 柏原 昇, 川喜多順二, 西尾正一, 岸本武利: 膀胱, 動注療法の経験. 第9回尿路悪性腫瘍研究会記録: 122, 1983
- 8) 水野左敏: 温熱療法と抗癌剤併用による治療効果向上への試み. 癌と化療 8: 689-697, 1991
- 9) 園田孝夫, 長船匡男, 松田 稔, 宇佐美道之: 表在性膀胱癌に対するペプロマイシン注入療法: 直接抗腫瘍効果と再発予防効果について. 泌尿紀要 34: 574-581, 1988
- 10) Blinist Italian Cooperative Group: Intravesical Doxorubicin for the prophylaxis of superficial bladder tumors. A multicenter study. Cancer 54: 756-761, 1984
- 11) 中田瑛浩: 膀胱腫瘍患者に対する膀胱内注入Adriamycinの腫瘍内濃度. 日泌尿会誌 74: 1015-1022, 1983
- 12) 松村陽右: 泌尿器科悪性腫瘍の化学療法の進歩Adriamycinその他による膀胱腔内注入療法. 癌と化療 9: 372-376, 1982

(1988年8月22日受付)