

Carboquone と Cytosine Arabinoside の併用による 膀胱内注入の再発予防効果

徳島大学医学部泌尿器科学教室（主任：黒川一男教授）

香 川 征・沼 田 明

前 林 浩 次・滝 川 浩

湯 浅 誠・橋 本 寛 文

徳島県立中央病院泌尿器科（医長：炭谷晴雄）

炭 谷 晴 雄・齊 木 喬

EFFECTS OF COMBINED INTRAVESICAL INSTILLATION OF CYTOSINE ARABINOSIDE AND CARBOQUONE ON RECURRENCE RATE OF BLADDER TUMORS

Susumu KAGAWA, Koji MAEBAYASHI, Makoto YUASA, Akira NUMATA,
Hiroshi TAKIGAWA and Hirofumi HASHIMOTO

*From the Department of Urology, Tokushima University School of Medicine, Tokushima, Japan
(Director: K. Kurokawa)*

Haruo SUMITANI and Takashi SAIKI

*From the Department of Urology, Tokushima Prefectural Central Hospital, Tokushima, Japan
(Chief: H. Sumitani)*

Prophylactic effects of combined intravesical instillation of cytosine arabinoside and carboquone on recurrence rate of bladder tumor were studied in 42 patients. Thirty ml solution containing cytosine arabinoside 100 mg and carboquone 10 mg was instilled into the bladder once a week for 10 weeks, and once a month for subsequent 10 months.

The recurrence rate was 14.6% after 1 year, 27.4% after 2 year, 33.4% after 3 year, 33.4% after 4 and 5 years follow up.

On the basis of our observation, it is concluded that the prophylactic instillation therapy with cytosine arabinoside and carboquone is effective for the prevention of postoperative recurrence of bladder tumors.

1) 緒 言

TUR, 膀胱部分切除術などの膀胱保存手術後の腫瘍再発は頭を悩ませる問題であると同時にその治療は膀胱腫瘍の根治性を高める上で大きな課題である。抗癌剤膀胱内注入療法は1961年 Jones & Swinney¹⁾, 1962年 Veenema²⁾ が再発防止のため Thio-TEPA の注入を行ないその有効性を報告されて以来、種々の薬剤の注入療法が試みられ、それぞれの有効性が報告さ

れ、また最近では2剤以上の併用注入の報告もみられるようになった。われわれも carboquone (CQ) cytosine-arabinoside (CA) との併用注入を試み注入効果を得たのでその成績と膀胱内注入の問題点について検討した。

2) 対象症例および注入方法

対象は1975年より1979年までの4年間に徳島大学泌尿器科および徳島県立中央病院にて治療をうけた膀胱

腫瘍42例である。男子35名、女子7名と圧倒的に男子が多く年齢は19歳から79歳(平均61.0歳)であり初発腫瘍40例、再発腫瘍2例に対して再発予防を目的として注入を行なった。

膀胱腫瘍の組織型は乳頭腫7例、移行上皮癌 grade 1, 25例, grade 2, 6例, grade 3, 4例, 扁平上皮癌1例である。治療方法は TUC, TUR 26名, 膀胱部分切除術15名, 粘膜下切除術1名である (Table 1)。

Table 1. Materials

1) 42 Cases	[M 35 F 7
2) Mean age	: 61.0 y.
3) Primary tumor	40
Recurrent "	2
4) Histological diagnosis	
Papilloma	----- 7
Grade 1	----- 25
Grade 2	----- 6
Grade 3	----- 4
Squamous cell ca.	1
5) Histological diagnosis of recurrent cases	
Papilloma	----- 1
Grade 1	----- 6
Grade 2	----- 2
Grade 3	----- 1

注入方法は、術後2時間以上排尿が我慢できるようになれば1週間1回 carboquone (CA) 10 mg と cytosine-arabinoside 100 mg を 30 ml に溶解し、連続10回注入しつつ1月に1回連続10回注入を行なった。同時に 5-FU ドライシロップ 200 mg の内服

CQ 10mg + CA 100mg : 1/1W 10 times



1/1M 10 times

Rp) (1) 5-Fu Dry syr 200mg

2 X

(2) Glucaron 9T

3 X

Fig. 1. Bladder instillation schedule and oral administration

glucaron 9T の内服もあわせて行なった (Fig. 1)。

3) 結 果 (Table 2)

再発率は actuarial method を使って算出し同所再発と異所再発の区別は行なわず検討した。結果は1年再発, 14.6%, 2年再発27.4%, 3年再発33.4%で、以後再発はなかった。

再発例は観察期間中全部で10例で papilloma が7例中1例 (14.3%), 移行上皮癌 grade 1 が25例中6例 (2.4%), grade 2 が6例中2例 (33.3%), grade 3 が4例中1例 (25%) であった。再発例中8例は膀胱保存にて経過を観察しているが、1例は膀胱全摘術+回腸導管施行、もう1例は姑息的に尿管皮膚瘻を設置した (Fig. 2)。

4) 副 作 用

注入期間中、末梢血の白血球減少、血小板減少などの骨髓障害もなく肝、腎障害も認めなかった。しかし53歳の女性1名に CQ による蕁疹と思われるものが

Table 2. Recurrence rate of bladder tumor after intravesical instillation (Actuarial method)

Follow-up yr. of observation	0-1yr	1-2yr	2-3yr	3-4yr	4-5yr	5-6yr
No. not recurrent at beginning of yr. (lx)	42	34	22	15	8	3
No. recurrent during yr. (dx)	6	0	3	1	0	0
No. last seen not recurrent during yr. (Wx)	2	12	4	6	5	4
Effective no. exposed to risk of recurrence (l'x)	41	28	20	12	5.5	1
Proportion recurrent during yr. (qx)	14.6 %	0 %	15.0 %	8.3 %	0 %	0 %
Proportion not recurrent during yr. (px)	85.4 %	100 %	85.0 %	91.7 %	100 %	100 %
Proportion not recurrent from treatment to end of yr. (Px)	85.4 %	85.4 %	72.5 %	66.6 %	66.6 %	66.6 %
Proportion recurrent from treatment to end of yr. (Qx)	14.6 %	14.6 %	27.4 %	33.4 %	33.4 %	33.4 %

$$l'x = lx - \frac{Wx}{2}, \quad qx = \frac{dx}{l'x}, \quad px = 1 - qx, \quad Px = p_1 \times p_2 \times \dots \times p_x, \quad Qx = 1 - Px$$

Cases	Follow up yr.	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6
1) H.T. 65y. F (Papilloma TUR)		●	—————	R(TUR)	—————	→	
2) M.M. 55y. M (G 1 TUR)		●	—————	R(TUR)	—————	→	
3) N.T. 71y. M (G 1 TUR)		●	—————	R(TUC)	—————	→	
4) T.S. 54y. M (G 1 TUR)		R(TUR)	—————	→			
5) T.U. 70y. M (G 1 TUR)		R(TUC)	—————	→			
6) N.K. 53y. M (G 1 Partial)		●	—————	R(TUR)	—————	→	
7) Y.I. 38y. F (G 1 Partial)		R(TUR)	—————	→			
8) Y.N. 59y. M (G 2 TUR)		R(TUR)	—————	Total cyst. + Ileal conduit			
9) K.F. 61y. M (Papilloma TUR)		R(TUR)	—————	→			
10) K.T. 78y. M (G 3 TUR)		R(TUR)	—————	R(TUR)	—————	Ureterostomy	

G 1 : Transitional cell ca. Grade 1
 G 2 : Transitional cell ca. Grade 2
 G 3 : Transitional cell ca. Grade 3
 R : Recurrence
 Partial : Partial cystectomy

Fig. 2. History of recurrence cases

あり投与を中止したためこの膀胱注入症例にはいっていない。

5) 考 察

膀胱腫瘍の再発は、われわれ泌尿器科医を悩ますことはもちろん患者にとってもやっかいな問題である。膀胱腫瘍再発の原因として種々なことが考えられるが Himman がのべているごとく ①腫瘍のとりこし、②手術時の腫瘍細胞の散布移植、③手術時、原発巣以外の粘膜に肉眼的には確認できない腫瘍の異所性存在、④尿中発癌物質（不明な発癌因子）の持続的な排泄による新しい腫瘍の発生などが考えられる。また膀胱腫瘍患者の膀胱粘膜は、膀胱鏡上あるいは肉眼的に一見正常にみえても腫瘍発生の素地となりうる変化が存在することは多くの報告があり周知の事実である^{4,5)}。

これらの再発の原因となりうるものの予防には抗癌剤と高濃度に接触させうる膀胱内注入は有効であることが想像できる。事実、注入薬剤として Thio-TEPA, MMC, ADM, CQ などが報告され MMC + CA の併用注入も多々みられるようになった。加野⁶⁾らは MMC 単独と MMC + CA の併用注入を比較し MMC 単独よりよりよい再発予防効果があったとしてその併用効果をのべている。すなわち 1 年後再発率は併用群 18.1%, 単独群 29.1%, 無注入群 38.3% で 2 年再発率はそれぞれ 32.8% と 40.8% である。しかし無

注入群において 5 年後再発率は 71.4% であり、29.6% は 5 年後においても再発をしめていない。われわれは 1 年再発率 14.6%, 3 年再発率 27.4%, 5 年再発率も 33.4% で加野らの報告よりすこしい結果がえられた。他の報告では富山⁷⁾が 18 カ月 13.6%, 36 カ月 21.9%, 加藤ら⁸⁾が 1 年再発率 0%, 18 カ月 50%, 新村ら⁹⁾は 1 年再発率 18.2%, 3 年再発率 34.3%, 6 年再発率 42.1% と大差ない報告がなされている。いずれにせよ決定的な注入療法は現在のところ発表されていない。われわれも一応の注入効果はえられたがまだ満足すべきものではない。われわれはさらに 5-FU と glucaron の内服をさせたがこれらの併用効果もはっきりしなかった。

ところで膀胱注入による再発予防にはいくつかの問題点があると思われる。無注入でも再発しない症例が 5 年で 20~30% あり、現時点ではこれらの症例にも無作為に注入を行なっているのが現状である。さらに術後の注入期間はどれ位が適当であるか。1 カ月~1 年位種々の報告があるが、特に 1 年目の再発率がよく抑えられていることは共通点である。また治療費も高い。この問題を前述した Himman の条件と考えあわせると 1) 手術時の残存、これは注意深いいねいな手術をすること、腫瘍の周囲は高率に粘膜の変化がみられることなどから腫瘍周囲の焼灼あるいは切除とすることで予防できる。田代ら¹⁰⁾は TUR の最近 5 年間の成績は以前のそれと比べ著明に改善され、TUR

単独群, 放射線併用群および膀胱注入併用群における再発率の差は著しく少なくなっているとしており再発には手術操作も十分影響していることを示唆している. 2) 手術前後の散布はある程度防げる可能性はあるけれども完全ではない. 経尿道的手術後の再発防止として加野ら¹¹⁾, 藤田ら¹²⁾の報告もあり膀胱注入の適応となる. 3) 手術時すでに前癌状態にある. これに関しては膀胱注入のもっとも有効な治療法と思われる. 4) 不明な発癌因子, 膀胱内注入が有効と思われるが注入は長期間必要と思われ膀胱内注入が適当であるが疑問である.

このことからあわせて考えると手術を完璧にすることを努力することが, あたりまえのことであるが第1である. しかし手術を完璧に施行しても他の粘膜部分の前癌状態を治療することは無理であるので膀胱内注入が必要かつ有効であると思われる. しかし20~30%は無処置でも再発しないが, そういう症例は粘膜の変化がないか, あっても発癌しないと考えられるが現時点でそのような判断をする検査法はない. 最近 ABH antigen の adherence 試験に関する論文がみられるようになった. ABH antigen が失われた膀胱腫瘍は grade が低くても recurrence が多く invasive tumor に移行しやすいと報告¹³⁾されており, さらに Newman¹⁴⁾ は再発腫瘍でも浸潤傾向のないものは ABH antigen は失れにくく再発浸潤腫瘍が antigen を失う傾向が多いとしているがこのことを膀胱内注入などの治療に応用するまでにはいたっていない. また Random biopsy をして粘膜の変化があるものに注入するという考え方もできるがそれも多くの症例に試み, 粘膜の変化がない無注入群と比較し結果をださなければ膀胱腫瘍再発にはいろいろな因子が考えられむずかしい. ともあれ膀胱内注入を施行すべきであるという症例の条件, 決定方法が望まれる.

6) 結 語

42例の膀胱腫瘍に CQ 10 mg + CA 100 mg の膀胱内予防注入を行ない, その有効性を報告し膀胱内注入に対する疑問点をのべた.

文 献

- 1) Jones HC, Swinney J: Thiotepa in the treatment of tumours of the bladder. *Lancet* 2: 615~618

- 1961
- 2) Veenema RJ et al.: Bladder carcinoma treated by direct instillation of thio-TEPA. *J Urol* 88: 60~63, 1962
- 3) Hinman F Jr: Recurrence of bladder tumors by surgical implantation. *J Urol* 75: 695~696, 1956
- 4) Melicow MM: Histological study of vesical urothelium intervening between gross neoplasms in total cystectomy. *J Urol* 68: 261~279, 1952
- 5) 斎藤 清・窪田信吉・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
- 6) 加野資典・ほか: Cytosine Arabinoside Mitomycin C 併用膀胱内注入による再発予防効果. *西日本泌尿* 42: 19~28, 1980
- 7) 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, 1972
- 8) 加藤廣海・ほか: 膀胱腫瘍に対する MMC および Cytosine Arabinoside の膀胱内注入療法. *泌尿紀要* 24: 595~608, 1978
- 9) 新村研二・ほか: 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
- 10) 田代和也・ほか: 表在性膀胱腫瘍に対する TUR の治療成績. *臨泌*, 34: 435~440, 1980
- 11) 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: 403~406, 1973
- 12) 藤田公生: 膀胱内抗癌剤注入による経尿道的腫瘍切除後の再発予防. *西日泌尿* 39: 758~760, 1977
- 13) 公文裕己・ほか: 膀胱腫瘍における malignant potential の指標としての ABH isoantigen. *日泌尿会誌* 71: 767~774, 1980
- 14) Alfred J, Newman JR et al.: Cell surface A, B or O(H) blood group antigen as an indicator of malignant potential in stage A bladder carcinoma. *J Urol* 124: 27~29, 1980

(1981年1月8日受付)