

膀胱腫瘍に対する制癌剤膀胱注療法および OK-432 (全身投与) の併用療法による再発防止効果の比較検討

生長会府中病院泌尿器科 (副院長 : 西尾正一)

西尾正一*, 吉原秀高*

大阪市立大学医学部泌尿器科学教室 (主任 : 前川正信教授)

山本 啓介, 岸本 武利, 前川 正信

A RANDOMIZED CONTROLLED STUDY TO COMPARE BLADDER INSTILLATION THERAPY OF ANTICANCER AGENTS AND COMBINATION THERAPY WITH OK-432 INJECTION FOR PREVENTION OF POST-TUR RECURRENCE OF BLADDER CANCER

Shoichi NISHIO and Hidetaka YOSHIHARA

*From the Department of Urology, Seichokai Fuchu Hospital
(Chief: Dr. S. Nishio)*

Keisuke YAMAMOTO, Taketoshi KISHIMOTO and Masanobu MAEKAWA

*From the Department of Urology, Osaka City University Medical School
(Director: Prof. M. Maekawa)*

To evaluate the effects of bladder instillation chemotherapy of anticancer agents with OK-432 intradermal injection (group A) in preventing postoperative recurrence of bladder carcinoma, a randomized controlled study with intravesical instillation chemotherapy of anticancer agents (group B) as the reference standard was performed. As the anticancer agents, peploeomycin (PEP) was usually used at a concentration of 30 mg/30 ml physiological saline. OK-432 injection dose was gradually increased from 0.5 KE to 5.0 KE and maintenance dose was decided by local skin reactions.

There were no differences in the patient's background factors between group A (22 cases) and group B (17 cases). The no-recurrence rate of bladder carcinoma was similar in the two groups, but the no-recurrence rate for the virgin tumor or the stage T₀ cases was higher in group B. On the other hand, the values for the recurrent cases or the stage T_{1,2} cases was higher in group A. The SU-PS skin reaction as an immunological response was significantly higher in group A.

There were no severe side effects derived from anticancer bladder instillation or OK-432 injection.

(Acta Urol. Jpn. 34: 2053-2057, 1988)

Key words: Bladder instillation, OK-432 injection

緒 言

膀胱腫瘍に対する術後 (TUR 後) の再発予防を目的とした治療は各種制癌剤の膀胱注入療法 (膀胱注療法) が数年来より多くの施設で試みられ, 一定の成績

が報告されつつある^{1,2)}. しかし症例によっては期待したほどの効果が得られない場合も稀ではなく, 逆に注入療法で不利な結果をまねく場合もある.そこで, 私どもは制癌剤の膀胱注療法に加えて BRM (Biological Response Modifiers) の一つである OK-432 を併用することにより従来の膀胱注療法による再発防止効果との比較検討を行い若干の成績を得たので報告する.

*前 : 大阪市立大学医学部泌尿器科学教室

対象および方法

1) 対象

対象とした症例は大阪市立病院泌尿器科およびその関連施設 (Table 1) において組織学的に膀胱腫瘍と診断され、経尿道的腫瘍切除術 (TUR) をうけた症例のうち内視鏡的に残存腫瘍の認めないものとした。なお初発例および再発例とも対象とした。ただし4週間以内に TUR 以外の治療や放射線療法をうけた症例は除外した。なお OK-432 製剤はペニシリン処理をうけているのでペニシリン過敏症および重篤な合併症を有する症例は除外した。

2) 方法

比較対照試験として行ったため A 群は制癌剤の膀胱療法に OK-432 の皮内投与を併用した群とし、B 群は膀胱療法単独群とした。なお膀胱療法として使用した制癌剤は原則としてペフロマイシンとし 30 mg/30 ml の濃度にて Fig. 1 に示すスケジュールにて注入した。また OK-432 の投与法は Fig. 2 に示す方法で行った。すなわち 0.5 KE より開始し、3~5KE まで増量、注射局所の腫脹発赤のみられる量も維持量の目安とした。投与間隔は維持量決定までは連日投与と

Table 1. 参加施設一覧

大阪市立大学
国家公務員共済組合連合会 大手前病院
市立吹田市民病院
大阪市立北市民病院
大阪市立城北市民病院
大阪市立十三市民病院
大阪通信病院
大阪鉄道病院
市立豊中病院
八尾市立病院
大阪市立桃山病院
大阪市立住吉市民病院

手術直後より10日間連日投与する。その後6ヵ月間は月1回投与とする。

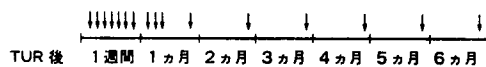


Fig. 1. 膀胱療法のスケジュール

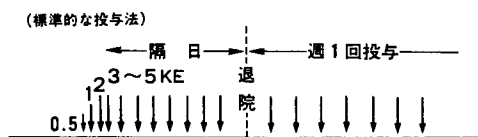


Fig. 2. OK-432 投与方法

し、その後入院中は隔日投与、外来では週1回投与とした。なお再発の確認は主として内視鏡、尿細胞診にて行った。また A 群、B 群の選択は封筒法にて randomization とした。

結 果

1) 患者背景因子

本プロトコルにて開封し、治験がスタートされた症例のうち規定通りの経過観察がなされた39例 (A 群22例、B 群17例) について検討した。Table 2,3 は対

Table 2. 対象症例の背景因子 (I)

	A 群 (OK-432 併用)	B 群 (膀胱のみ)	
年齢			
0~39 (歳)	2	1	
40~49	1	1	
50~59	8	2	$U_0=0.842$
60~69	3	6	NS
70~79	5	5	
80 以上	3	2	
性別			
男 性	19	11	$X^2=1.461$
女 性	3	6	NS
病歴			
初 発 例	18	13	$X^2=0.0001$
再 発 例	4	4	NS
腫瘍周囲の粘膜変化			
-	17	11	$X^2=0.581$
+	3	5	NS
大きさ			
0~1 (cm)	5	7	
1~3	15	8	$U_0=0.922$
3~5	1	2	NS
5	1	0	

Table 3. 対象症例の背景因子 (II)

	A 群 (OK-432 併用)	B 群 (膀胱のみ)	
腫 瘍 数			
単 発	13	8	$X^2=0.840$
2~4	7	6	$U_0=0.852$
5 以上	2	3	NS
尿細胞診			
-	6	2	
±	2	2	$U_0=1.395$
+	5	7	NS
Grade			
I	8	3	
II	6	10	$U_0=0.423$
III	7	4	NS
Stage			
A	10	7	
B ₁	5	4	$U_0=0.051$
B ₂	2	1	NS

象症例の背景因子を示す。年齢ではA群は50～60歳に多く、B群は60～79歳に多い傾向にあるが有意差検定ではとくに差を認めていない。性別のばらつきや初発・再発の別についても差をみていない。また内視鏡的所見（腫瘍周囲の粘膜変化、腫瘍の大きさ、数）についてもA、B両群間で明らかな差を認めていない。さらに尿細胞診や癌の悪性度（grade）および深達度（stage）に関しても両群の間でとくに差をみていない。従って以下の比較検討に耐え得るものと判断された。

2) 非再発率の比較

Fig. 3 はA群22例、B群17例の非再発率を比較検討したものである。治療開始12カ月目ぐらいまではA群の方が高い非再発率を示しているがその後はほとんど差をみていない。ついで初発例と再発例について検討すると、Fig. 4,5 に示すとうり、初発例では10カ月目ぐらいまではA群が、その後はB群の方が良好な結果を示しているが、この場合もとくに有意差を認めていない。なお再発例はA、B群とも4例づつと症例数が少ないため比較検討は困難である。つぎに単発例、多発例に区別してA、B群間で比較したところ Fig.

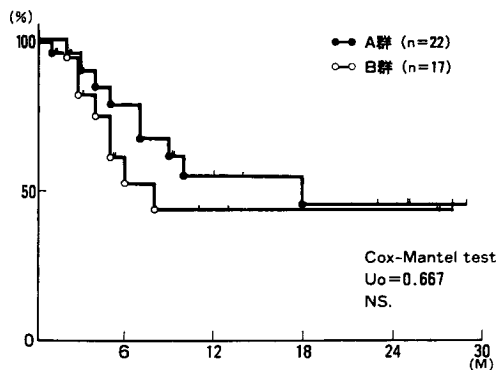


Fig. 3. A, B 両群間の 非再発率の比較

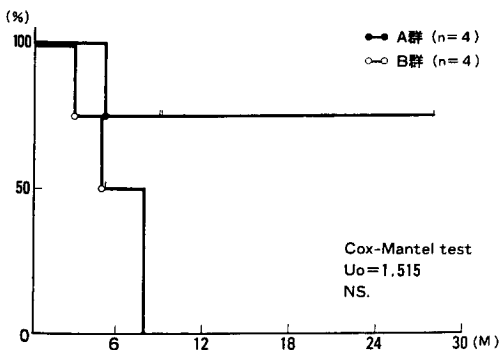


Fig. 4. 初発例における非再発率

6,7 に示すごとく単発例ではA群の方がB群に比して高い非再発率を示している。しかし多発例では12カ月以上の観察例が少ないため明らかな判断は困難であるが有意なる差は認めていない。一方、腫瘍の深達度別に非再発率を比較したところ、Fig. 8 は stage T₀ の場合であるが明らかな差は認めていないもののB群の方が良好な結果を示した。また stage T_{1,2} では Fig. 9 に示すとうりA群の方が良好な結果を示している。一方、grade 別で比較すると、grade 1,2 の症例では10カ月まではA群（7例）の方がB群（4例）に比し

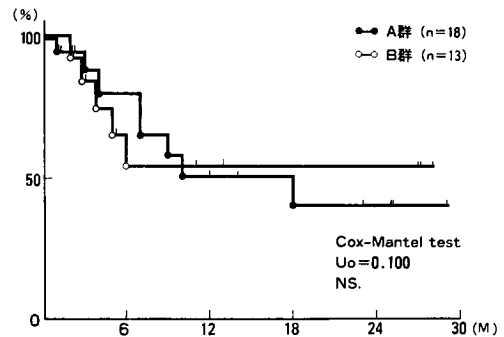


Fig. 5. 再発例における非再発率

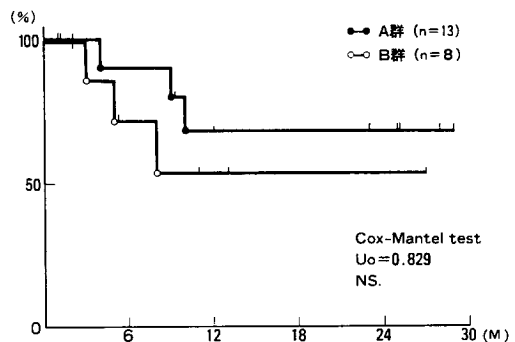


Fig. 6. 単発例における非再発率

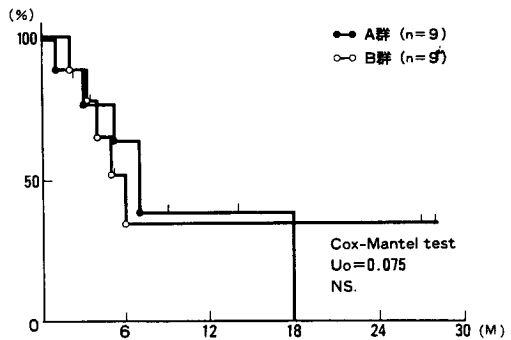


Fig. 7. 多発例における非再発率

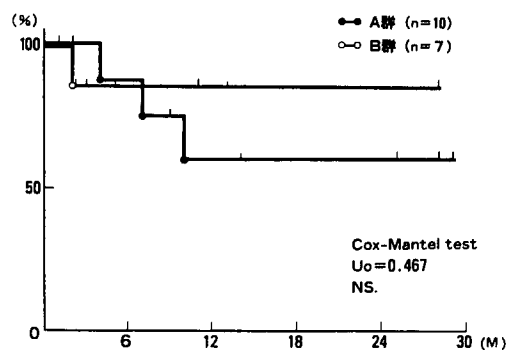
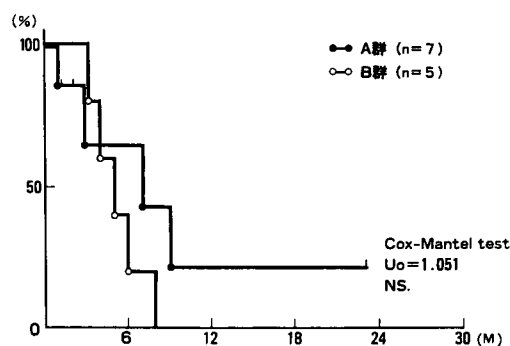
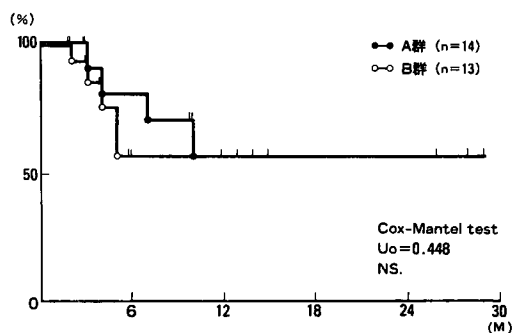
Fig. 8. stage T₀ 症例の非再発率Fig. 9. stage T_{1,2} 症例の非再発率

Fig. 10. grade 1, 2 症例の非再発率

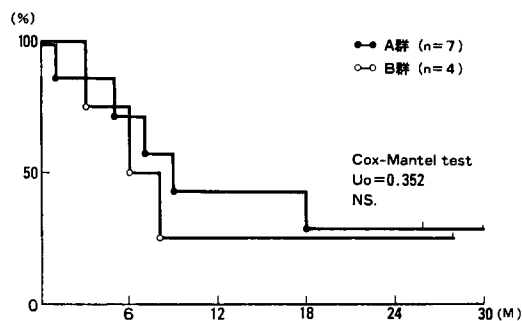


Fig. 11. grade 3 症例の非再発率

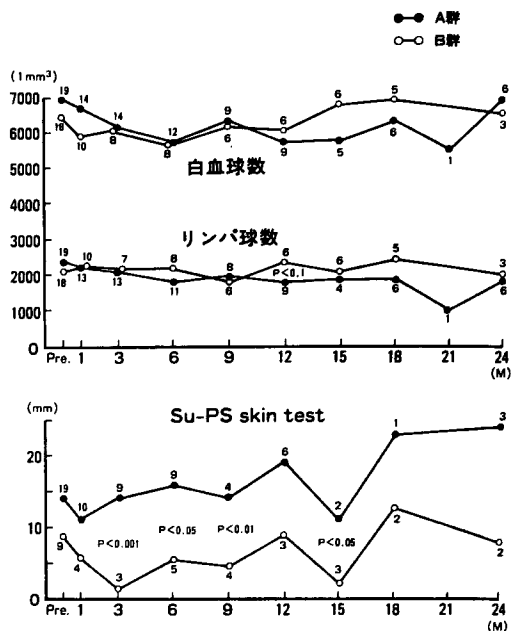


Fig. 12. 免疫学的パラメータの経時的変化

て高い非再発率を示しており, grade 3 の場合も18ヵ月まではA群(14例)の方がB群(13例)に比して高い非再発率を示していた(Fig. 10, 11). しかし検定の結果はいずれも有意ではなかった.

3) 免疫学的パラメーターの変動

Fig. 12 は観察期間中に施行し得た免疫学的パラメーター(白血球数, リンパ球数, SU-PS 皮内テスト)の経時的変化を示す. 白血球数, リンパ球数ともA, B両群間において明らかな変動は示されていない. しかしSU-PS 皮内テストは3ヵ月よりA群において上昇し始め, その後も上昇する傾向を示している. しかしB群では明らかな変化を認めていない.

4) 副作用

OK-432 皮内投与による注射局所の痛みや腫脹さらに膀胱療法に伴う尿道・膀胱の不快感を訴える症例は認められたが治療前後において施行した生化学検査では著明な変化は認められなかった.

考 察

膀胱腫瘍に対するTUR後の再発要因として従来より言われているように多中心性の発育を示す点, 手術時の癌細胞の播種, さらには carcinoma in situ のごとく粘膜表面上は正常にみえる部における変化などが考えられている. このような癌の再発を予防する目的で制癌剤の膀胱療法が広く行われている^{1,2)}. この場合, 癌細胞の制癌剤に対する感受性の高いことも

必要であるが癌細胞の多様性を考えると³⁾, いかなる制癌剤が最も良いのか決め難く, また薬剤の粘膜内・下への透過性の問題も残っている. 一方, TUR で処理しえる膀胱腫瘍の多くは表在性のものであり, 他の重篤な合併症のない限り宿主の免疫能は良好に保たれていることが多い. そこで私どもは膀胱腫瘍の TUR 後に制癌剤を注入する場合, 免疫賦活剤として OK-432 を投与し免疫担当細胞などによる深部からの抗腫瘍作用を期待して今回の治験をみた.

まず, A 群と B 群における患者の背景因子であるが年齢, 性別, 初発・再発の区別, 腫瘍周囲粘膜の変化, 腫瘍の大きさ, 数, 尿細胞診の陽性率, grade および stage 以上各々の項目について検定したところ両群間で明らかな差を認めなかった. 従って以下の A, B 両群間における非再発率の評価は治療法の異なる点が反映されていると考えられる. 全症例に関する非再発率では18か月ごろまでは A 群の方が有利であったがその後は差を認めず, 初発例・再発例に分けて比較すると初発例にくらべて再発例の場合は症例数こそ少ないが A 群の方が明らかに良好な結果を示していた. このことは OK-432 が免疫担当細胞を賦活する点を考慮すれば⁴⁾, 再発した時点でその宿主が初発時に認識した memory cell またはそれに類する細胞が OK-432 によってスムーズにかつより強く刺激され, その結果, 有効的に次の再発を抑制する可能性が示唆される. 本研究では OK-432 投与後の膀胱粘膜の組織学的変化について検討しえなかったが, 以前私どもが経尿道的に OK-432 を腫瘍局所に局注した経験ではかなり強い小円形細胞の浸潤が認められた⁵⁾. すなわち, OK-432 に対する宿主の免疫学的反応が示された. 今回は全身投与を行ったので末梢血中白血球数・リンパ球数の変化を検討したがこれらに関しては A, B 両群間において何ら差を認めなかった. しかし OK-432 に特異的に反応すると考えられる SU-PS 皮内反応は A 群において明らかに強い反応が示された. すなわち A 群の宿主においては OK-432 により免疫に関与する細胞が賦活されていると考えられる. つぎに stage 別で検討した場合, stage T₀ のものでは B 群が有利であり, stage T_{1,2} では A 群の方が有利であった. しかしいずれにおいても有意なる差は認められなかった. この結果から癌抗原性の強さが stage により異なる点が推測され, stage に関しても同様なことが考えられた. しかし症例数が少なく, 観察期間

も未だ短かいためこの点に関してはさらに検討していきたい. 以上のごとく, 今回検討した A 群・B 群両者の非再発率の比較では明らかな差は認めなかったが, OK-432 が宿主の免疫細胞系に影響を与えることは明らかにされ, このことが膀胱粘膜内・下に存在する腫瘍細胞に対して作用する可能性は十分に考えられる. なお A, B 両群において重篤な自・他覚的副作用は認められず, 制癌剤と OK-432 の併用療法は臨床的に応用され得るものと考えている.

結 語

1) TUR にて明らかな残存腫瘍を認めない39例の膀胱腫瘍症例を対象として制癌剤の膀胱療法兼 OK-432 全身投与 (A 群) および制癌剤膀胱療法のみ (B 群) を行い両群間における非再発率の比較検討を試みた.

2) A, B 両群間における患者の背景因子には差を認めなかった.

3) 非再発率は全症例では A, B 群間で差を認めなかったが, 初発例・stage T₀ 症例では B 群が, 再発例・stage T_{1,2} 症例では A 群が有利であった.

4) OK-432 投与によると思われる SU-PS 皮内反応の増強が示された.

5) 膀胱療法および OK-432 注射に由来すると考えられる重篤な副作用は認めなかった.

文 献

- 1) 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
- 2) Wescott JW: The prophylactic use of thio-TEPA in transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol 86: 913-918, 1966
- 3) 稲葉 実: 癌細胞の薬剤耐性に関する一般的考察. 癌と化学療法 9: 165-176, 1982
- 4) 押味和夫, 隅谷護人, 権田信之, 狩野庄吾, 高久史磨, 奥村 康: 溶連菌製剤 OK-432 の Natural Killer 細胞活性増強作用. 臨床免疫 11: 867-870, 1979
- 5) Nishio S, Izeki T, Wada S, Morikawa Y, Yasumoto R and Maekawa M: Evaluation of streptococcal preparation (OK-432) local injection in patients with urinary bladder carcinoma. Osaka City Med J 26: 47-59, 1980

(1987年11月11日受付)