

制癌剤膀胱注入療法による腎盂・尿管腫瘍 術後の膀胱腫瘍発生予防効果

埼玉県立がんセンター泌尿器科（部長：田利清信）

田利 清信・佐竹 一郎・児島 真一

春日部市立病院泌尿器科（部長：根岸壮治）

根岸 壮治・吉田謙一郎・中目 康彦

金 親 史 尚・堀 内 晋

大宮赤十字病院泌尿器科（部長：斉藤 隆）

斉藤 隆・大和田文雄・野呂 彰

PROPHYLACTIC INTRAVESICAL CHEMOTHERAPY FOR BLADDER TUMOR AFTER SURGERY OF UPPER TRACT UROTHELIAL CARCINOMA

Kiyonobu TARI, Ichiro SATAKE and Shinichi KOJIMA

From the Department of Urology, Saitama Cancer Center

(Chief: Dr. K. Tari)

Takeharu NEGISHI, Kenichiro YOSHIDA, Yasuhiko NAKAME,

Fumihisa KANAOKA and Susumu HORIUCHI

From the Department of Urology, Kasukabe City Hospital

(Chief: Dr. T. Negishi)

Takashi SAITO, Fumio OWADA and Akira NORO

From the Department of Urology, Omiya Red Cross Hospital

(Chief: Dr. T. Saito)

Sixteen patients with upper tract urothelial carcinoma underwent intravesical chemotherapy usually at 2 week intervals in the first year and at 4 week intervals in the second year after nephroureterectomy. For bladder instillation 10 mg mitomycin C in 20 ml saline was used on 7 patients, 5 mg carboquone and 100 mg cytosine arabinocide in 40 ml saline on 5 patients and 30 mg adriamycin in 40 ml saline on 4 patients. Two (12.5%) of the 16 patients developed bladder tumors within 2 years after surgery, but 11 (42.3%) of the 26 patients with upper tract urothelial carcinoma who did not receive intravesical chemotherapy suffered from bladder tumor within 2 years after surgery.

Prophylactic intravesical chemotherapy reduced significantly ($p < 0.1$) the incidence of bladder tumor after the surgery of renal pelvic and ureteral tumors.

Key words: Upper tract urothelial carcinoma, Intravesical chemotherapy, Bladder tumor

は じ め に

腎盂尿管腫瘍は、治療後、高頻度に膀胱腫瘍が発生する¹⁻⁵⁾。一方、Jones ら⁶⁾による thio-tepa の膀胱注入療法以来、表在性膀胱腫瘍に対する治療法の一つ

として各種制癌剤の膀胱内注人療法（以下膀胱注法）は一般に認められている^{7,8)}。われわれは、mitomycin C（以下 MMC）、adriamycin（以下 ADR）、carboquone（以下 CQ）、cytosine arabinocide（以下 CA）の定期的膀胱注法を腎盂尿管腫瘍の術後に施行し

て、膀胱腫瘍の発生が抑制されたので報告する。

対 象

1976～1985年の10年間に、表記3病院で治療した腎盂尿管腫瘍（移行上皮癌）は62例で、このうち、初回治療で膀胱全摘した症例、および、手術後1年以内の死亡、経過1年未満の症例を除いた39例を対象とした。39例の初回手術は、1例は腎摘のみ、38例は腎盂尿管全摘除術を施行した。39例中、術後膀胱注法非施行群（以下膀胱注○群、Fig. 1）は26例で 男性21例、女性5例、年齢は37～79歳、平均60歳、腎盂腫瘍19例、尿管腫瘍7例、腫瘍細胞悪性度（grade, 以下 G）は G₁ 7例、G₂ 11例、G₃ 7例、不明1例であった。膀胱注法は、1979年7月より、一部の症例に施行した。術後膀胱注法施行群（以下膀胱注⊕群、Fig. 2）は16例で、そのうちの3例は、膀胱注○群で膀胱腫瘍発生後に膀胱注法を開始して膀胱注⊕群に加えた。膀胱注⊕群は、男性11例、女性5例、年齢は42～79歳、平均60歳、腎盂腫瘍7例、尿管腫瘍9例、G₁ 2例、G₂ 6例、G₃ 7例、不明1例であった。

方 法

制癌剤膀胱注法は、術後通院するようになってから開

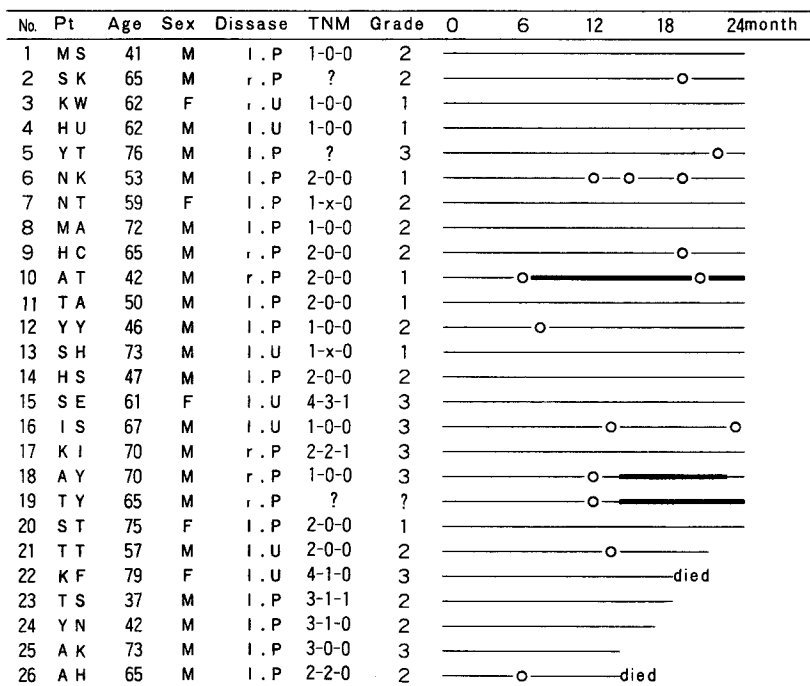
始し、1年間は2週間に1回、膀胱腫瘍の発生がなければ、その後の1年間は4週に1回の計2年間、膀胱注法施行を原則とした。膀胱注法に使用した制癌剤は、① MMC 10 mg ② ADR 30 mg、③ CQ 5 mg+CA 100 mg の3種類のいずれかを使用し、生食 20～40 ml に溶解して排尿後に注入し、できる限り排尿しないように指示した。ADR は時に膀胱刺激があり、刺激の強い症例では dexamethasone 25 mg を混入して使用した。

結 果

膀胱腫瘍は、すべて術後2年以内に発生しているの、術後2年以内の膀胱腫瘍発生について検討した。制癌剤の全身投与の有無は問わないことにした。2回以上の膀胱腫瘍の再発は、治療法が変わらないかぎり1症例の発生と計算した。

(1) 制癌剤膀胱注○群 (Fig. 1)

制癌剤膀胱注入をしなかった26例中11例（42%）に手術後2年以内に膀胱腫瘍の発生があった。11例の膀胱腫瘍は全例移行上皮癌で、その細胞悪性度と原疾患のそれを比較すると、1例は原疾患の悪性度不明で除くが、7例は原疾患と膀胱腫瘍の悪性度が一致した（G₂ 4例、G₃ 3例）。3例で grade up があった



r.:right, l.:left, P.:Renal Pelvic Tumor, U.:Ureteral Tumor,
O:Incidence of Bladder tumor, Wide line:Intravesical Chemotherapy.

Fig. 1. Incidence of bladder tumor after surgical therapy of upper tract urothelial carcinoma.

No.	Pt	Age	Sex	Disease	TNM	Grade	Drug	0	6	12	18	24month
1	S K	70	M	I. U	3-0-0	2	CQ, CA	—	—	—	○	—
2	O T	64	F	r. U	1-0-0	3	CQ, CA	—	—	—	—	—
3	M U	50	M	r. U	2-0-0	2	CQ, CA	—	—	—	—	—
4	H S	65	M	r. U	3-1-0	3	MMC	—	—	—	—	—
5	M S	56	M	r. U	2-0-0	2	MMC	—	—	—	—	—
6	S Y	61	M	I. U	3-0-0	2	MMC	—	—	—	—	—
7	A S	76	F	r. P	3-0-0	3	CQ, CA	—	—	—	—	—
8	M M	42	M	I. P	1-0-0	2	ADR	—	—	—	—	—
9	A T	42	M	r. P	2-0-0	1	MMC	—	—	—	○	—
10	A Y	71	M	r. P	1-0-0	3	ADR	—	—	—	—	—
11	Y Y	46	M	I. U	3-1-0	3	MMC	—	—	—	—	—
12	S H	57	F	I. U	4-4-0	3	CQ, CA	—	—	—	—	died
13	S K	79	M	r. U	1-0-0	1	ADR	—	—	—	—	—
14	T Y	65	M	r. P	?	?	MMC	—	—	—	—	—
15	K O	67	F	r. U	3-0-0	3	MMC	—	—	—	—	—
16	T M	50	F	I. P	2-0-0	2	ADR	—	—	—	—	—

CQ : Carboquone, CA : Cytosine Arabinocide, MMC : Mitomycin C, ADR : Adriamycin,
 O : Incidence of Bladder Tumor, wide line : Intravesical Chemotherapy

Fig. 2. Intravesical chemotherapy and incidence of bladder tumor after nephro-ureterectomy of upper tract urothelial carcinoma.

(G₁→G₂ 2例, G₂→G₃ 1例). 3例 (Fig. 1, No. 10, 18, 19) は膀胱腫瘍の手術後, 膀胱注法を開始して, その後は膀胱注⊕群に加えた.

(2) 制癌剤膀胱注⊕群 (Fig. 2)

膀胱注法の原則は前述したが, 膀胱注法を3月以上施行した症例は, 膀胱注法中止後も膀胱注⊕群に加えた. 膀胱注⊖で膀胱腫瘍の発生があり, その治療後, 膀胱注法を開始した3例 (Fig. 2, No. 9, 10, 14) を加え, 16例に膀胱注法を施行した. 使用薬は, MMC 7例, CQ+CA 5例, ADR 4例であった. 膀胱注法施行後2年以内に2例 (12.5%) に膀胱腫瘍の発生があった. 膀胱注法の副作用はほとんど無かったが, 稀に ADR で膀胱刺激症状があり, dexamethasone 25 mg の追加で消失した.

以上の結果, 膀胱注⊕群は有意 $P<0.1$ に膀胱注⊖群より膀胱腫瘍の発生が少なかった.

膀胱注⊕群で膀胱腫瘍の発生した1例 (Fig. 2, No. 1) は, 1979年7月左腎盂腫瘍で腎尿管全摘術施行, CQ 5mg+CA 100mg の膀胱注法を2週に1回, 合計10回で終了した. 1980年2月, 膀胱鏡で腫瘍なく, その後の尿検査で時に赤血球出現がみられるため, 1980年4月より6週に1回の膀胱注法を再開したが, 同年12月, 母指頭大の膀胱腫瘍が発生していた. 1981年1月恥骨上腫瘍切除, 術中照射を施行, 以後 ADR の膀胱注法を施行して1985年12月再発はない. 他の1例の膀胱腫瘍発生例 (Fig. 2, No. 9, Fig. 1, No. 10) は, 1981年2月腎尿管全摘除術施行, 同年9月膀胱腫瘍の発生があり, TUR 後に MMC 6mg の週1回膀胱注法を施行したが, TUR 後1年2月に膀胱腫瘍の再発があった.

考 察

腎盂尿管腫瘍は, 同時性, 異時性を含めると40~52%の高頻度に膀胱腫瘍が併発すると報告⁹⁻¹¹⁾され, 腎盂尿管腫瘍治療後の膀胱腫瘍再発は重要な問題である.

腎盂尿管腫瘍の手術後の膀胱腫瘍発生率は24~40%と報告者^{1-5, 12, 13)}によって差があるが, これらの報告は, 手術時, すでに癌が進行して1年以内の死亡症例や, 膀胱全摘したと考えられる症例が含まれているため, 手術後の膀胱腫瘍の発生率が低い数字になった可能性がある. したがって腎盂尿管腫瘍の続発性膀胱腫瘍の治療を問題にする場合は, 膀胱全摘除症例や, 短期間に死亡した進行癌症例は除外して検討すべきである. 深津⁹⁾は15例の尿管腫瘍で試験開腹した3例および膀胱全摘した2例を除いた10例で, 手術後4例 (40%) に2年以内に膀胱腫瘍の発生があったと報告している. 前述したごとく, われわれの10年間の腎盂尿管腫瘍62例中, 手術後1年以内の死亡, 1年未満の症例および膀胱全摘除症例を除いた39例で, 膀胱注⊖群26例中11例 (42%) と深津⁹⁾の報告とほぼ同様の膀胱腫瘍の発生が手術後2年以内にあった. このように腎盂尿管腫瘍手術後の続発性膀胱腫瘍の発生頻度が高いにもかかわらず, その予防に言及している論文はほとんどない. Whitmore¹⁴⁾は, 膀胱腫瘍の治療と予防に膀胱注法と免疫療法の有用性は, 上部尿路腫瘍の続発性膀胱腫瘍の制禦に有望であるとのべているが, 具体的数字は記されていない.

膀胱注法は, Jones ら⁶⁾の thio-tepa の発表以来, どこでも施行できる膀胱癌の治療法として本邦でも施

行されている^{15,16)}が、使用制癌剤の種類、組み合わせ、投与間隔、投与期間などで無数の方法があり、どれが最良の方法であるかは不明である。MacFarlane¹⁷⁾は、表在性膀胱腫瘍の治療法として1回量 MMC 40 mg の大量を使用して70%の反応を得ているが、予防的膀胱注法では、それほどの大量は必要ないと考える。われわれは、制癌剤の1回の静脈内投与量を基準にして、MMC 10 mg, ADR 30 mg, CQ 5 mg+CA 100 mg の3種を選び、腎盂尿管腫瘍術後の膀胱腫瘍発生予防に使用した。投与間隔は、理論的根拠ではなく、患者の通院に合わせて2週に1回膀胱注法を施行した。腎盂尿管腫瘍術後の続発性膀胱腫瘍は、術後3年以内に発生^{2,5)}し、その内の大部分は2年以内であると報告^{2,4,5)}されており、われわれの症例でも術後膀胱腫瘍の初発は全例2年以内であった。これらの事実から、膀胱注法の投与期間は、1年間は2週に1回施行をつづけ、膀胱腫瘍の発生がなければ更に1年間4週に1回膀胱注法を、合計2年間施行を原則として、術後2年間における膀胱腫瘍の発生を膀胱注法施行の有無によって比較検討し、有意に膀胱注法群に膀胱腫瘍の発生が少なかった。膀胱注法群で膀胱腫瘍の発生があった1例は、前述した様に投与間隔が6週に1回と長く、他の1例は注入薬のMMCが6mgとやや少なかった。したがって、われわれが原則とした投与量、投与間隔の膀胱注法施行では、膀胱腫瘍の発生はなかった。

膀胱注法による表在性膀胱腫瘍発生予防法として、使用薬の量は、1日の静脈内投与量を参考にして決定したことは先にのべた。MMC 使用例は7例、CQ+CAは5例、ADRは4例と症例数が少なく、薬剤による優劣は検討できないが、いずれもほとんど膀胱腫瘍の発生はなかった。殺細胞性制癌剤の1回の静脈内投与最大許容量は、膀胱注法に使用する薬剤量の決定の一つの指標と思う。投与間隔の2週に1回の膀胱注は、患者の負担も少なく、臨床的によい間隔であろう。1年間膀胱腫瘍の発生がなければ、投与間隔を4週にしてさらに1年、合計2年間の膀胱注法施行は、腎盂尿管腫瘍の術後膀胱腫瘍の発生がほとんど2年以内であることを考慮すると、妥当な期間である。さらに長期の膀胱注法施行については今後の問題であるが、悪性度を考慮して施行するのもよいと考えている。

腎盂尿管腫瘍の手術後に続発する膀胱腫瘍は、一般的表在性膀胱腫瘍の一つのモデルと思う。今回、われわれが報告した膀胱注法の薬剤の投与量、投与間隔、投与期間は、一般的表在性膀胱腫瘍の再発予防にも適用され得ると考える。

結 語

- (1) 腎盂尿管腫瘍の術後膀胱腫瘍発生を、制癌剤膀胱注法によって抑制できるかどうか検討した。
- (2) 腎盂尿管腫瘍の手術後1年以上生存した症例で、制癌剤膀胱注法を施行しなかった26例中、2年以内に11例(42%)に膀胱腫瘍の発生があった。一方、制癌剤膀胱注法を施行した16例では2例(12.5%)に膀胱腫瘍の発生があったが、有意($p<0.1$)に膀胱腫瘍の発生が少なかった。
- (3) 制癌剤膀胱注法はMMC 10 mg, CQ 5 mg+CA 100 mg, および ADR 30 mg の3種のうち1つを生食 20~40 ml に溶解し、1年間は2週に1回、次の1年は4週に1回の施行を原則とした。MMC 使用は7例、CQ+CAは5例、ADRは4例であった。
- (4) 腎盂尿管腫瘍の手術後の膀胱腫瘍発生予防法は、一般的表在性膀胱腫瘍の再発予防にも適用され得ると考える。

本文の要旨は第73回日本泌尿器科学会総会で発表した。

文 献

- 1) Say CC and Hori JM Transitional cell carcinoma of the renal pelvis Experience from 1940 to 1972 and literature review. J Urol 112: 438~442, 1974
- 2) Batata MA, Whitmore WF, Hilaris BS, Tokita N and Grabstald H: Primary carcinoma of the ureter: A prognostic study. Cancer 35: 1626~1632, 1975
- 3) 川村寿一・荒井陽一・田中陽一・東 義人・岡田裕作・岡部達士郎・宮川美栄子・吉田 修: 最近25年間に経験した腎盂腫瘍。泌尿紀要 27: 905~916, 1981
- 4) 深津英捷・和氣正史・羽田野幸夫・平岩親輔・菊池淑恵・村松 直・山田芳彰・西川英二・佐藤孝充・本田靖明・瀬川昭夫: 原発性尿管腫瘍の臨床的観察。泌尿紀要 30: 759~765, 1984
- 5) 金藤博行・加藤弘彰: 腎盂尿管腫瘍34例の臨床的観察。西日泌尿 47: 707~715, 1985
- 6) Jones HC and Swinny J: Thiotepa in the treatment of tumors of the bladder. Lancet 2: 615~618, 1961
- 7) 新島端夫・小磯謙吉: 新臨床泌尿器科全書 7A 監修, 市川篤二・ほか p. 335, 金原出版, 東京, 1983
- 8) Smith PH: Intravesical chemotherapy. Progress in clinical and biological research Vol 185 B. EORTC genito-urinary group monograph 2, part B. Superficial bladder tumors. Schroeder FS and Richard B, p. 57

- ~68 Alan R Liss Ins, New York, 1985
- 9) Wagle DG, Moore RH and Murphy GP : Primary carcinoma of the renal pelvis. *Cancer* 33: 1642~1648, 1974
- 10) Johansson S and Wahlquist L; A prognostic study of urothelial renal pelvic tumor. *Cancer* 43: 2525~2531, 1979
- 11) 平松 侃・伊集院真澄・平尾佳彦・小原壮一・塩見努・馬場谷勝広・肘岡 隆・橋本雅善・丸山良夫・末盛 毅・岡村 清・金子佳照・堀井康弘・守屋 昭・岡島英五郎：上部尿路上皮性腫瘍の臨床的観察. 泌尿紀要 29 : 1205~1217, 1983
- 12) 早川正道：上部尿路上皮性腫瘍の臨床的ならびに細胞学的研究. 日泌尿会誌 69 : 1422~1431, 1978
- 13) 仲田浄治郎・増田富士男・大石幸彦・小路 良・陳 瑞昌・大西哲郎・町田豊平・佐々木忠正・谷野 誠・古里征国・鈴木良二・藍沢茂雄・石川栄世：腎盂腫瘍に併発する尿管・膀胱腫瘍の検討. 日泌尿会誌 73 : 584~589, 1982
- 14) Whitmore WF : Management of urothelial tumor of upper collecting system. Edited by Skinner DG, *Urological Cancer*, 192 p. Grune & Stratton Ins, New York, 1983
- 15) Mishina T, Oda K, Murata S, Ooe H, Mori Y and Takahashi T : Mitomycin C bladder instillation therapy for bladder tumors. *J Urol* 114: 217~219, 1975
- 16) 福井 敏・関根英明・山田拓己・木原和徳：表在性膀胱腫瘍に対する Mitomycin C と Adriamycin の連続注入療法. 泌尿紀要 31 : 623~626, 1985
- 17) MacFarlane JR, Tolley DA and the Scottish Urological Oncology Group: Intravesical mitomycin C therapy for superficial bladder cancer. Report of a multicentre phase II study. *Br J Urol* 57: 37~39, 1985

(1986年6月6日受付)