

腎盂尿管癌術後，ピラルビシン膀胱注入療法による 術後膀胱内再発予防効果の検討

長島 政純¹, 荒木あずみ¹, 柳澤 昌宏¹, 小宮 敦¹

高野 哲三¹, 村上 貴之², 池田伊知郎¹

¹国家公務員共済組合連合会横浜南共済病院泌尿器科, ²東芝林間病院泌尿器科

EFFECT OF PROPHYLACTIC INTRAVESICAL INSTILLATION OF PIRARUBICIN TO PREVENT RECURRENT BLADDER TUMORS FOLLOWING NEPHROURETERECTOMY FOR UPPER URINARY TRACT CANCER

Masazumi NAGASHIMA¹, Azumi ARAKI¹, Masahiro YANAGISAWA¹, Atsushi KOMIYA¹,
Tetsuzo TAKANO¹, Takayuki MURAKAMI² and Ichiro IKEDA¹

¹The Department of Urology, Yokohama Minami Kyoukai Hospital

²The Department of Urology, Toshiba Rinkan Hospital

We retrospectively evaluated 23 patients who had been administered pirarubicin by intravesical instillation once weekly for 5 weeks, after undergoing surgery for upper urinary tract cancer between May 2003 and October 2008. We compared their clinical records with those of 19 patients with upper urinary tract cancer subjected to nephroureterectomy between 1998 and 2008, and who did not receive intravesical instillation of pirarubicin. This prophylactic therapy was well tolerated and contributed to reduce the rate of bladder recurrence. The non-recurrence rate at 2 years was 87.0% in the instillation group and 68.4% in the non-instillation group ($P = 0.0025$). The overall analysis of the study population did not reveal any statistically significant risk factors of bladder recurrence.

(Hinyokika Kiyo 59 : 213-216, 2013)

Key words : Following upper urinary tract cancer, Prophylactic intravesical instillation

緒 言

腎盂尿管癌に膀胱癌を合併する率は5%程度とされているが¹⁾、腎盂尿管癌術後の膀胱再発率は25～69%と高いことが知られている²⁻⁶⁾。膀胱癌術後の膀胱注入療法は以前より試みられている方法であり、近年筋層非浸潤性膀胱癌においては経尿道的膀胱腫瘍切除術後の即時単回抗癌剤膀胱注入療法、維持膀胱注入療法ともに再発予防効果が認められ、標準治療となつつある。近年は腎盂尿管癌術後の抗癌剤膀胱内予防投与で効果を認める報告も散見される⁷⁻⁹⁾。今回、当院における腎盂尿管癌術後のピラルビシン膀胱注入療法が、術後の膀胱内再発予防に対し有効かを検討した。

対象および方法

2003年5月～2008年10月の間に腎盂尿管癌のため腎盂尿管全摘を施行したすべての患者 cTa～T4 の29例のうち膀胱腫瘍の既往・合併がある症例を除いた23例に対し、腎盂尿管全摘術2週間後からピラルビシン30 mg + 生食40 ml を1週間ごと、5回連続膀胱注入

投与（以後膀胱注群）し、膀胱内再発の有無について検討した。患者にはこの治療が試験的であることを説明し文章で同意を得た上で施行し、試験期間内の患者すべてに同意をえることができた。対照群として、当試験開始以前（1998～2003年）の術後膀胱注療法を施行していない手術症例26例のうち膀胱腫瘍の既往・合併がない症例19例（以後非膀胱注群）と比較した。

また、全症例における術後膀胱再発因子について検討した。膀胱非再発率はSPSS IIを用いKaplan-Meier法、検定はlog rank検定を用い、 $P = 0.05$ 未満で統計学的に有意とした。

結 果

膀胱注群は男性15例、女性8例で年齢の中央値は69歳（58～81歳）。術式は開腹術6例、鏡視下手術17例で部位は腎盂癌14例、尿管癌8例、腎盂尿管癌1例であった。組織型は尿路上皮癌21例、尿路上皮癌優位で扁平上皮癌が混在するものが2例、異型度はG1が7例、G2が12例、G3が4例であった。深達度はpTaが5例、pT2が6例、pT3が11例、pT4が1例であった。術前の尿細胞診はclass I～IIIが14例、class

Table 1. Patient and tumor characteristics

	膀胱注群 n = 23例	非膀胱注群 n = 19例	P 値
性別	男15例, 女 8 例	男13例, 女 6 例	0.829
術式	開腹術 6 例, 鏡視下手術17例	開腹術17例, 鏡視下手術 2 例	0.00
部位	腎盂癌14例, 尿管癌 8 例, 腎盂尿管癌 1 例	腎盂癌 8 例, 尿管癌 7 例, 腎盂尿管癌 4 例	0.133
組織型	尿路上皮癌21例, 尿路上皮癌+, 扁平上皮癌 2 例	尿路上皮癌17例, 尿路上皮癌+, 扁平上皮癌 2 例	0.842
異型度	G1 : 7 例, G2 : 12例, G3 : 4 例	G1 : 5 例, G2 : 8 例, G3 : 6 例	0.476
進達度	pTa : 5 例, T2 : 6 例, T3 : 11例, T4 : 1 例	pTa : 5 例, T1 : 2 例, T3 : 10例, T4 : 2 例	0.479
尿細胞診	I-III : 14例, IV・V : 9 例	I-III : 8 例, IV・V : 10例, 不明 1 例	0.301

IV, V が9例であった。

観察期間は膀胱内再発を認めた時点で打ち切りとし, 中央値50カ月, 平均値46.6カ月(4~94カ月)であった。3例(13.0%)に膀胱再発を認め, 再発例すべてが2年以内の再発であった。

1年以内の再発は2例, 1~2年での再発は1例で1年非再発率は91.3%, 2年非再発率は87.0%であった。膀胱注入療法による重篤な副作用(高度な膀胱刺激症状, 尿路感染症, 膀胱萎縮)は認められず, 全例予定どおり投与可能であった。

また, 非膀胱注群は1998~2008年で腎尿管全摘を施行した Ta~T4 症例26例のうち膀胱腫瘍の既往・合併のない19例で男性13例, 女性6例, 年齢の中央値71歳(42~81歳)であった。術式は開腹術17例, 鏡視下術2例, 部位は腎盂癌8例, 尿管癌7例, 腎盂尿管癌4例であった。組織型は尿路上皮癌17例, 尿路上皮癌優位で扁平上皮癌が混在するもの2例, 異型度はG1が5例, G2が8例, G3が6例で, 深達度はpTaが5例, pT1が2例, pT3が10例, pT4が2例であった。術前の尿細胞診はclass I~IIIが8例, class IV, Vが10例, 他院での手術のため不明が1例であった。

各群の背景を Table 1 に示す。術式以外は群間での各要素に有意差は認めなかった(Mann-Whitney U 検定)。

観察期間は膀胱内再発を認めた時点で打ち切りとし, 中央値9カ月, 平均値27.6カ月(3~143カ月)であった。9例(47.4%)に膀胱再発を認め, 1年以内の再発は5例(55.6%), 2年以内の再発は1例(11.1%), 2年以降の再発は3例(33.3%)で, 1年非再発率は73.7%, 2年非再発率は68.4%であった。

膀胱注群と非膀胱注群の1年膀胱非再発率は91.3, 73.7%, 2年膀胱非再発率は87.0, 68.4%であり統計学的に有意差を認めた(P=0.0025)(Fig. 1)。

また全症例において再発因子となるものを検討した。

腎盂尿管癌の細胞異型度 G1~2 の群(31例)と G3 群(11例)の1年非再発率はそれぞれ87.1, 70.7%で有意差は認めなかった(P=0.3)。

術前の尿細胞診が class I~III の群(22例)と class IV, V の群(19例)の1年非再発率はそれぞれ85.9,

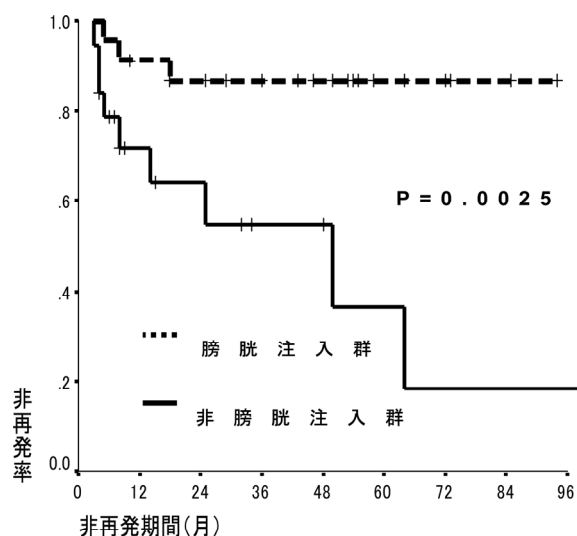


Fig. 1. Kaplan-Meier plot shows recurrence-free survival curves.

78.6%であったが, 有意差は認めなかった(P=0.28)。

また腎盂尿管腫瘍の大きさ3cm未満の群(17例)と3cm以上の群(24例)(P=0.45), 全身化学療法施行群(29例)と化学療法非施行群(13例)(P=0.64), 腎盂尿管腫瘍の進達度 Ta~T2 の群(18例)と T3~4 の群(24例)(P=0.15), 上部尿路腫瘍の発生部位が腎盂の群(22例)と尿管の群(15例)と腎盂尿管合併の群(5例)では膀胱再発率に有意差は認められなかった(Table 2)。体腔鏡下手術群(23例)と開放手術群(19例)(P=0.11)においても再発率に有意差は認められなかったが, 非膀胱注群は過去の症例が多く, 有意に開放手術が多いため(P=0.00), 統計学

Table 2. Factors predicting bladder recurrence

	P 値
性別	0.76
異型度 (G1・G2 vs G3)	0.30
尿細胞診 (I-III vs IV・V)	0.28
進達度 (Ta-T2 vs T3)	0.15
腫瘍径 (<3 cm vs ≥3 cm)	0.45
化学療法有無	0.64
術式	0.11

的に評価困難であった。

考 察

腎盂尿管癌治療は腎盂尿管全摘、膀胱部分切除が第一選択であるが、術後の膀胱再発が25-69%と高いことが知られている。今回の解析では、膀胱腫瘍と同様に腎盂尿管癌術後においても膀胱内再発に対し抗癌剤膀胱内予防投与で効果を認めた。Wen-Jeng らはピラルビシン 20 mg を 6 ~ 8 回膀胱注入し、経過観察群で再発率41.3%に対し、ピラルビシン膀胱注入により29.0%に減少したと報告している⁷⁾。また MMC や BCG の膀胱注入でも同様の予防効果を報告しているものが散見される⁷⁻⁹⁾。膀胱再発の原因は周術期の尿中の微小がん細胞の定着 (seeding theory) や、多部位での尿路上皮の癌化発育 (field theory) のためといわれている^{10,11)}。自検例では症例は少ないが非膀胱注入群の再発率47.4%に対し膀胱注入群13.0%、と良好な成績であり、ピラルビシンの膀胱注入によって微小癌細胞の死滅や尿中の癌細胞の播種が妨げられている可能性が高いと考えられた。今回の解析では腎盂尿管の上皮内癌症例と膀胱癌の既往のある症例を除外している。これらの症例はピラルビシン膀胱注入の有無にかかわらず膀胱内再発率が高く、BCG の膀胱注入などより強力な予防が必要である。

投与方法に関しては、諸家の報告では単回から10回程度とさまざまであり、決まったものがないのが現状である⁷⁾。当院における術後、30 mg を 5 回注入という方法は試験的治療であり根拠がある適切な投与回数とはいえず、検討が必要である。

Matsui らによると上部尿路癌の stage, 性差, 多発性, 膀胱癌の既往が膀胱再発の危険因子と報告している¹²⁾。今回われわれの解析では上部尿路癌の細胞異型度, 術前尿細胞診, 進達度, 大きさ, 性差に関して有意差は認められなかった。これは全症例の検討であり、膀胱注入により予防効果が良好であったことも影響している可能性が考えられる。再発症例のみに局限して因子を検討した場合は性差のみ有意差 ($P=0.02$) を認め女性の再発率が有意に高い結果であったが、症例が少なく今後も検討が必要であると思われる。Hisataki らによると、細胞異型度, 進達度に関して、膀胱内再発が相関または逆の相関を認め¹³⁾、文献によって異なる。これは、腎盂尿管癌は進行により予後が悪いことから、進行症例は膀胱内再発に反映されず適切な評価がなされなかった可能性も考えられる。

Wen-Jeng らの報告では、非膀胱注入群の非再発期間の中央値10.9カ月に対し膀胱注入群34.3カ月と有意に延長を認めたと報告している⁷⁾。また Sakamoto らは、膀胱内再発は術後100から200日の間に多いことを報告しているが⁹⁾、自検例では24カ月以内の再発が多

く、ピラルビシン膀胱注群の再発までの期間の平均値は10.3カ月、中央値は8カ月、非膀胱注群は平均値19.7カ月、中央値8カ月で、ピラルビシンによる再発期間の延長は示せなかった ($P=0.69$)。膀胱注入群の再発症例数が少なかったことも影響していると考えられる。

結 語

腎盂尿管癌術後のピラルビシン膀胱注入療法は、統計学的有意差を認め、再発予防効果がある可能性が示された。ピラルビシンの腎盂尿管癌術後予防的投与は保険収載されてはいないが、術直後単回投与などの投与時期や回数などの至適投与方法確立のための randomized controlled trial が望まれる。当院では今後も症例数を増やして検討を行ってゆきたい。

文 献

- 1) Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, et al.: *Cambell's Urology*, 8th ed. Philadelphia: WB Saunders Co 2732-2765, 2002
- 2) Roupert M, Traxer O, Tigui M, et al.: Upper urinary tract transitional cell carcinoma: recurrence rate after percutaneous endoscopic resection. *Eur Urol* **51**: 709-713, 2007
- 3) Racioppi MD, Addessi A, Alcini A, et al.: Clinical review of 100 consecutive surgically treated patients with upper urinary tract transitional tumors. *Br J Urol* **80**: 707-711, 1997
- 4) Hatch TR, Hefty TR and Barry JM: Time-related recurrence rate in patients with upper tract transitional cell carcinoma. *Urology* **140**: 40-41, 1998
- 5) Raman JD, Ng CK, Boorjian SA, et al.: Bladder cancer after managing upper urinary tract transitional cell carcinoma: predictive factors and pathology. *Br J Urol* **96**: 1031-1035, 2005
- 6) Muntener M, Nielsen ME, Romero FR, et al.: Long-term oncologic outcome after laparoscopic radical nephroureterectomy for upper tract transitional cell carcinoma. *Eur Urol* **51**: 1639-1644, 2007
- 7) Wen-Jeng Wu, Hung-Lung KeYi-Hsin Yang, et al.: Should patients with primary upper urinary tract cancer receive prophylactic intravesical chemotherapy after nephroureterectomy? *J Urol* **183**: 56-61, 2010
- 8) Kudoh T, Motomura F, Sitoh F, et al.: Prophylactic intravesical BCG for bladder tumor after surgery of upper tract urothelial carcinomas. *Jpn J Urol* **81**: 1857-1860, 1990
- 9) Sakamoto N, Naito S, Kumazawa J, et al.: Prophylactic intravesical instillation of mitomycin C and cytosine arabinoside for prevention of recurrent bladder tumor following surgery of upper tract tumors: a prospective randomized study. *Int J Urol* **8**: 212-216, 2001
- 10) Hafner C, Knuechel R, Stoehr R, et al.: Clonality of multifocal urothelial carcinomas: 10 years of mole-

- cular genetic studies. *Int J Cancer* **101** : 1-6, 2002
- 11) Duggan BJ, Gray SB, McKnight JJ, et al. : Oligoclonality in bladder cancer : the implication for molecular therapies. *J Urol* **171** : 419-425, 2004
- 12) Mastui Y, Utsunomiya N, Ichioka K, et al. : Risk factors for subsequent development of bladder cancer after primary transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Urology* **65** : 279-283, 2005
- 13) Hisataki T, Miyao N, Masumori N, et al. : Risk factors for the development of bladder cancer after upper tract urothelial cancer. *Urology* **55** : 663-667, 2000
- (Received on May 10, 2012)
(Accepted on October 23, 2012)