

原 著

表在性膀胱癌に対する経尿道的切除後の塩酸エピルビシン 膀胱内注入療法による再発予防効果の検討

東京女子医科大学東医療センター 泌尿器科

*東京女子医科大学 医学部 泌尿器科学 (主任: 東間 紘教授)

マエダ ヨシコ ナカザワ ハヤカズ トウマ ヒロシ
前田 佳子・中澤 速和・東間 紘*

(受理 平成 17年 10月 25日)

Intravesical Instillation of Epirubicin after Transurethral Resection for Primary Superficial Bladder Cancer

Yoshiko MAEDA, Hayakazu NAKAZAWA and Hiroshi TOMA*

Department of Urology, Tokyo Women's Medical University Medical Center East

*Department of Urology, Tokyo Women's Medical University, School of Medicine

Intravesical chemotherapy is performed after transurethral resection (TUR) of bladder tumors for reducing the recurrence rate. We determined the difference in response to two medication protocols with Ta/T1 bladder cancer. A total of 29 patients with primary superficial bladder cancer, grade 1 or 2, were entered into a randomized trial. Patients were treated with one of two intravesical adjuvant administration protocols: A or B. All patients were received one instillation of 30 mg of epirubicin (EPI) just after TUR.

Group A: Early instillation group: Four instillations were done every 24 hr after the first instillation. After that, five instillations were done every week. Total dosage of EPI was 300 mg.

Group B: Late instillation group: Nineteen instillations were performed every two weeks after the first instillation. Total dosage of EPI was 600 mg.

The primary endpoint was recurrence which was determined with pathological diagnosis. There was a significant difference in non-recurrence rates after 12 months (A 91.7%, B 52.3%) and 24 months (A 81.5%, B 36.6%). Group A had a significantly better recurrence-free survival than group B ($p=0.03$). Total dosage of EPI did not effect on recurrence of bladder cancer. The time to first recurrence was not significantly different. Intravesical instillation for superficial bladder cancer after TUR is effective in increasing the non-recurrence rate with EPI if the correct schedule is chosen.

Key words: bladder cancer, transurethral resection, recurrence, intravesical chemotherapy, epirubicin

緒 言

表在性膀胱癌に対して根治的切除を目的として経尿道的切除 (TUR) が標準的術式として行われている。しかし術後1年以内の再発率は50~70%と高率であり¹⁾、これはTUR後の創部への腫瘍細胞再接着と不完全な切除が原因であるといわれている。術後補助療法としての抗癌剤膀胱内注入療法は表在性膀胱癌の再発率を低下させる²⁾³⁾とされているが、確

立された使用薬剤や投与方法はない。

今回われわれは塩酸エピルビシン (EPI) を用い、投与方法と再発予防効果について比較検討した。

対象および方法

1. 対象

2000年2月から2003年7月に我々の施設で初回治療としてTURを行った新鮮膀胱癌症例33例を対象とした。病理組織学的に深達度がpTaまたは

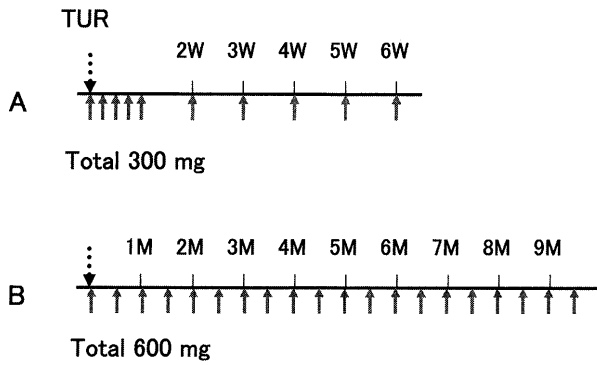


Fig. 1 The protocols for epirubicin instillations in 2 treatment groups, A and B
 ↑ : epirubicin 30mg instillation.

pT1, 異型度が Grade 1 (G1) または Grade 2 (G2) の表在性移行上皮癌と診断された 29 例に対して術後 EPI の膀胱内注入療法を行い, 再発率および再発までの期間に関して検討した。

除外症例は, 上皮内癌の症例, pT2 以上の深達度の症例, 異型度 Grade 3 (G3) の症例, 腎盂あるいは尿管に腫瘍性病変を伴う症例, 腎盂尿管癌術後の膀胱内再発症例とした。

2. 投与方法 (Fig. 1)

EPI の投与方法は登録方式による最小化法無作為割付で A 群または B 群のいずれかを割付した。いずれの群も EPI 投与量は 1 回 30mg を生理食塩水に溶解して 40ml とし, 膀胱内貯留時間は 60 分以上とした。

A 群(術後早期注入群): 治療期間 6 週間。術直後に 1 回注入し, その後 4 日間連日注入した。以後 1 週間ごとに 5 週間投与した。EPI 総投与量 300mg。

B 群(術後晚期注入群): 治療期間 9 ヶ月間。術直後に 1 回注入し, 以後 2 週間ごとに 19 回注入した。EPI 総投与量 600mg。

3. 経過観察

登録後 2 年間は 3 ヶ月ごとに膀胱鏡および尿細胞診検査を行い, 3 年目以降は 3 ヶ月ごとに尿細胞診検査, 6 ヶ月ごとに膀胱鏡検査を行った。再発を endpoint とし, 再発の確認は生検標本を病理医の診断のもとに行った。

4. 有害反応

NCI-CTC (National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria) Version 2.0 の判定基準に基づいて Grade 1~5 に分類した。

5. 統計学的評価

患者の背景因子は Chi-square test の $p < 0.05$ を

Table 1 Patients characteristic

	Group A	Group B	n (%)
n	12	17	29
Sex			
Male	11	16	27 (93)
Female	1	1	2 (7)
Age			
Mean	72.3	68	
Range	64-85	57-86	
Maximum size (cm)			
< 1.0	3	7	10 (37)
≥ 1.0	9	10	19 (63)
Stage			
pTa	10	10	20 (70)
pT1	2	7	9 (30)
Grade			
G1	2	4	6 (20)
G2	10	13	23 (80)
Number of tumors			
Solitary	7	10	17 (60)
Multiple	5	7	12 (40)

もって有意とした。初回再発までを非再発期間として Kaplan-Meier 法による非再発曲線を算出し, 再発予防効果を検討した。統計学的には log rank 検定の $p < 0.05$ をもって有意とした。再発に影響を及ぼす因子を Cox の比例ハザードモデルを用いて解析し, $p < 0.05$ をもって有意とした。

結果

29 症例の観察期間は 4~50 ヶ月, 平均観察期間は 23.0 (SD 15.1) ヶ月であった。

患者背景 (Table 1) は, A 群: 男性 11 例, 女性 1 例, 年齢 64~85 歳, 平均年齢 72.3 (SD 6.7) 歳で, B 群: 男性 16 例, 女性 1 例, 年齢 57~86 歳, 平均年齢 68.0 (SD 9.2) 歳であった。性別, 年齢分布および背景因子に有意差を認めなかった (Chi-square test, $p > 0.05$)。

A 群では 12 例中 2 例 (16.7%) に, B 群では 17 例中 9 例 (52.9%) に再発を認めた。術後 12 ヶ月, 24 ヶ月の非再発率は A 群で 91.7, 81.5%, B 群で 52.3, 36.6% で, A 群で有意に非再発率が高かった (log rank, $p = 0.03$) (Fig. 2)。

また再発までの平均期間は A 群で 12.0 ヶ月, B 群で 10.3 ヶ月と両者の間に有意差を認めなかった (Student's t-test, $p = 0.67$)。深達度 (pTa, pT1), 異型度 (G1, G2), 腫瘍径 (1 cm 未満, 1 cm 以上), 腫瘍の数 (単発, 多発) は非再発率への関与を認めなかった (Cox hazard model) (Table 2)。

EPI 膀胱内注入による有害反応は膀胱刺激症状ま

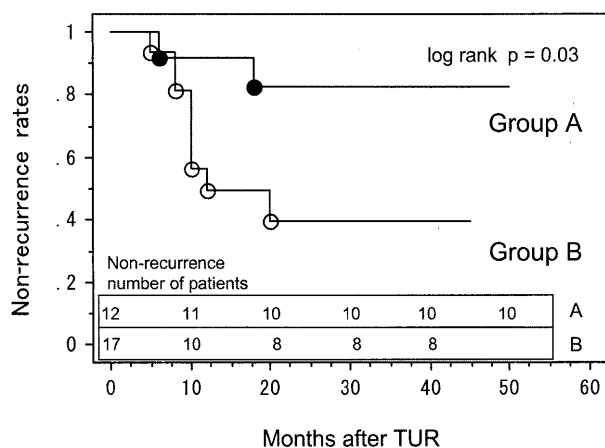


Fig. 2 Kaplan-Meier curves in patients with primary superficial bladder cancer in 2 treatment groups (A and B) show non-recurrence rate
TUR: transurethral resection.

たは尿路感染症によるもので、有害反応発症率は48.3%であった。その内訳はG0 10例、G1 4例、G2 10例、不明5例で、G3以上の症例はなく、有害反応による治療中止例はなかった。

考 察

表在性膀胱癌の5年生存率は95%と高いにもかかわらず、TUR後1年以内の再発率が50~70%と高率¹⁾であり、術後400日以内に再発する症例が多い⁴⁾。今回術後晩期注入を行ったB群における再発率は52.9%と高く、報告されているTURのみの治療後の再発率とほぼ同等であり、EPI投与の有効性を確認できない結果であった。しかし術後早期注入を行ったA群では総投与量としては少ないにもかかわらず、B群に比し有意に非再発率が高く、総投与量ではなく投与方法がEPIの有効性に影響していると考えられた。

腫瘍の進展は深達度、異型度ともに10~30%に認められるとされているが、我々の症例では再発を来した11例のうち初回再発での膀胱癌の進展は認めなかった。2回目以降の再発を来した症例5例中3例で深達度または異型度の進展を認めた。

膀胱癌の再発予防を目的とする膀胱内注入療法は、広範に存在する表在性膀胱癌および膀胱上皮内癌に対してTUR後に行われている。薬剤としては抗癌剤またはBCGが用いられている。海外ではインターフェロン α も膀胱内注入に用いられている⁵⁾。

表在性膀胱癌に対するTUR直後の抗癌剤膀胱内単回注入療法に関するメタアナリシスでは、TUR

Table 2 Patients without recurrence

	Group A (%)	Group B (%)	p Value
overall	29 10/12 (83)	8/17 (47)	
Maximum size (cm)			
< 1.0	10 2/3 (67)	3/7 (43)	0.41
\geq 1.0	19 8/9 (89)	5/10 (50)	
Stage			
pTa	20 9/10 (90)	4/10 (40)	0.06
pT1	9 1/2 (50)	4/7 (57)	
Grade			
G1	6 1/2 (50)	2/4 (50)	0.4
G2	23 9/10 (90)	6/13 (46)	
Number of tumores			
Solitary	17 6/7 (86)	6/10 (60)	0.5
Multiple	12 4/5 (80)	2/7 (29)	

単独に比べて有意に再発率を低下させ、初回再発までの期間を延長させる³⁾としているが、長期の非再発率に関しては抗癌剤に比しBCGの膀胱内注入療法が有効である⁶⁾。

European Association of Urologyのガイドラインでは、表在性膀胱癌に対してはTUR後6時間以内の膀胱内注入療法を全例に行うことを推奨している⁷⁾。American Urological Associationのガイドラインでは、CISの治療およびTUR後のT1とhigh grade TaにBCGまたはmitomycin Cの膀胱内注入を推奨している⁸⁾。

TUR後のEPI 100mgの単回膀胱内注入療法は病理組織診断でpTaはpT1に、G1はG2に比し有意に非再発率を上昇させる⁹⁾との報告があるが、B群におけるTUR直後のEPI 30mg単回投与の再発予防効果は有意ではなく、また進達度や異型度との関連も認められなかった(Table 2)。投与量が関係している可能性があるが、EPI 50mgと100mgで検討がされており、1回投与量や濃度による有効性に差がないとされている¹⁰⁾。

今回EPIの膀胱内注入療法において投与方法による有用性の違いについて検討し、TUR直後に連日投与を行ったA群でB群に比して有意に再発率が低かったことから、投与期間を長くして総投与量を多くしても再発予防には有用ではない可能性が考えられた。またB群においても直後の単回投与は行われていることから、EPI膀胱内注入療法による再発予防には30mg単回投与では不十分であり、術後早期の連日投与が必要であると考えられた。

再発に影響を与える因子として腫瘍の深達度、異型度、単発・多発および最大腫瘍径などが挙げられ

るが、今回の検討では再発率に対する影響は認めなかった。これは症例数が少ないことや観察期間が短いことが影響していると考えられる。

TUR 後の膀胱内注入療法は投与方法を検討することで表在性膀胱癌の早期再発予防に有効な方法である。

結 語

表在性膀胱癌に対する TUR 後に再発予防目的で EPI 膀胱内注入療法を行った。投与方法によって再発率に有意差を生じた。TUR 直後に連続 5 日間投与した術後早期投与群で単回投与した術後晩期投与群に比し、有意に再発率が低かった。

文 献

- 1) **Henev NM, Ahmed S, Flanagan MJ et al:** Superficial bladder cancer: progression and recurrence. *J Urol* **130**: 1083-1086, 1983
- 2) **Huncharec M, Geschwind JF, Witherspoon B et al:** Intravesical chemotherapy prophylaxis in primary superficial bladder cancer: a meta-analysis of 3703 patients from 11 randomized trials. *J Clin Epidemiol* **53**: 676-680, 2000
- 3) **Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP:** A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical

- trials. *J Urol* **171**: 2186-2190, 2004
- 4) **Hinotsu S, Akaza H, Ohashi Y et al:** Intravesical chemotherapy for maximum prophylaxis of new early phase superficial bladder carcinoma treated by transurethral resection. *Cancer* **86**: 1818-1826, 1999
- 5) **Belldgrun AS, Franklin JR, O' Donnell MA et al:** Superficial bladder cancer: the role of interferon-alpha. *J Urol* **159**: 1793-1801, 1998
- 6) **Lamm DL, Blumenstein BA, Crawford ED et al:** A randomized trial of intravesical doxorubicin and immunotherapy with bacilli Calmette-Guerin for transitional-cell carcinoma of the bladder. *N Engl J Med* **325**: 1205-1209, 1991
- 7) **Chopin DK, Gattegno B:** Superficial bladder tumors. *Eur Urol* **42**: 533-541, 2002
- 8) **Smith AJ Jr, Labasky RF, Cockett ATK et al:** Bladder cancer clinical guidelines panel summary report on the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stage Ta, T1 and Tis). *J Urol* **162**: 1697-1701, 1999
- 9) **Rajalan P, Liukkonen T, Raitanen M et al:** Transurethral resection with perioperative instillation of interferon-alpha or Epirubicin for the prophylaxis of recurrent primary superficial bladder cancer: a prospective randomized multicenter study- Finnbladder III. *J Urol* **161**: 1133-1136, 1999
- 10) **Masters JR, Popert RJ, Thompson PM et al:** Intravesical chemotherapy with epirubicin: a dose response study. *J Urol* **161**: 1490-1493, 1999