膀胱腫瘍の保存的治療の再発について

第2報 再発防止に対する腔内注入療法について

	斎	藤	清
横浜市立市民病院泌尿器科	福	島	修
(医長: 福島修司)	高	橋	俊
	高	井	修
横浜市立大学医学部泌尿器科教室			道
(主任: 高井修道教授)			

THE RECURRENCE AFTER CONSERVATIVE THERAPY OF BLADDER CANCER

II: The Intravesical Instillation of Anti-cancer Drug for Preventing Recurrence

Kiyoshi Saito, Shuji Fukushima and Yoshihiro Takahashi

Department of Urology, Yokohama Municipal Hospital

Shudo Takai

Department of Urology, Yokohama City University School of Medicine

Intravesical instillation of anti-cancer drug using mainly thio-TEPA has been attempted to prevent recurrence after conservative therapy on seventy-five cases of superficial bladder tumor diagnosed as papillary tumor. The effect of intravesical instillation in preventing recurrence was studied by comparing the recurrence ratio with that in seventy-three cases of control group treated without instillation.

The results were as follows:

- 1) Recurrence was found in 44 out of 73 cases (60.3%) in the non-instilled group, while in 24 out of 75 cases (32%) in the instilled group.
- 2) Recurrence was found in 24 out of 44 cases (54.5%) 6 months after the operation and within 2 years over 80% of the cases in the non-instilled group. Recurrence was found in 2 out of 24 cases (8.3%) at 6 months postoperatively and within 3 years about 80% of total cases in the instilled group.
- 3) Recurrence in the primary part of the bladder within 6 months postoperatively was noticed in 19 out of 22 cases (86.4%) in the non-instilled group and in all of the instilled group. And the recurrence after 6 months or more was found in 10 out of 22 cases (45.5%) in the non-instilled group and in 8 out of 20 cases (40%) in the instilled group.
- 4) The frequency of recurrence is the same among different degrees of cytological abnormality in the non-instilled group. However, it was remarkably low in cases with low grade tumor in the instilled group.
- 5) The incidence of recurrence after partial cystectomy is the same among the two groups. However, the recurrence rate after TUC and TUR is lower in the instilled group than in the non-instilled group.
- 6) As shown by the actuarial method, the frequency of recurrence within the first postoperative year in the non-instilled and instilled group is 44.6 and 12.7 per cent respectively. And within the second postoperative year it is 21.8 and 10 per cent, respectively. However, the anti-recurrence effect of this therapy after the 3rd year is not remarkable and the recurrence rate each year is about

10 per cent.

7) The longer the period of anti-recurrence therapy, the lower the incidence of recurrence. However, the anti-recurrence effect was found for only one year after the treatment.

8) The same effect was found on the cases with recurrence one or more years after the anti-recurrence therapy, using more intensive (duration and frequency) anti-cancer therapy.

From the results above mentioned it was concluded that intravesical instillation of anti-cancer drug was most effective on the early (within postoperative 6 months) recurrent cases. The period of periodic intravesical instillation therapy was enough for one year postoperatively for the cases with early recurrence. However, much longer period of therapy was needed for the cases with late or frequent high grade recurrence.

要旨：我々は、表在性の膀胱腫瘍をもつ患者について、再発予防のために、術後に制癌剤の膀胱内間歇的注入を受けた75例と、受けなかつた73例の術後の再発を比較して、膀胱内注入の再発予防効果について検討した。膀胱保存の手術、特に TUC と TUR の術後の腫瘍の残存と、腫瘍の隣接部の悪性化した上皮から、多分生ずる、術後早期の同所再発は、制癌剤の術後の間歇的注入により、有効に防止された。この予防効果は Low grade の腫瘍において、特に著明であつた。この予防効果は、術後1年以内の注入により十分に得られた。しかしこの予防効果は、部分切除術例と high grade 例では認められない。我々は、この研究で、平均6カ月間の間歇的な膀胱内注入を受けた症例において、術後の第1年目と第2年目の再発率を10%前後に減らすことができた。しかし、術後2年以後の年間の再発率は、非注入症例と同じ10%前後であることより、長期間に及ぶ、再発防止効果は得られなかつた。

緒 言

膀胱腫瘍の治療は、発見時に病巣が局所に局限している場合、low stage のものは TUR を主とした膀胱保存手術により、又、既に high stage に進行したものは膀胱全摘除術により原発巣の切除が行われている。しかし、前者の膀胱保存手術の術後には、局所に高率に再発がみられ、悩ましい問題である。この再発を如何にコントロールすべきかは、膀胱腫瘍の根治性を高める上で大きな課題である。

この再発防止のために、1962年に制癌剤の予防的な膀胱内注入を Veenema¹⁾ が行ない、その有効性が指摘されて以来、本邦においても広く行われている。そして、諸家により、多数の優れた成績が報告されている。

我々も、表在性腫瘍に対して膀胱保存手術後の再発防止の目的で thio-TEPA の膀胱内注入を試みており、第59回²⁾ 及び第64回³⁾ の日本泌尿器科学会総会において、その成績を報告したが、その後の症例を加えて再発予防効果に対する有効性について、術後に再発防止処置を受けなかつた対照例と比較して検討したので報告する。

対象及び膀胱内注入方法

対象は1965年から1978年までの13年間に横浜市民病院及び横浜市大病院に入院し治療を受けた表在性の膀胱腫瘍を有するものである。

膀胱保存手術後に、再発防止を目的に膀胱内注入を受

けたものは61名であるが、この内注入後に再発し、再度の膀胱保存手術と膀胱内注入を受けたものが14名ある。一方、初回の膀胱保存手術後に再発防止処置を受けずに follow up を受けた73例を非予防注入群として比較した。予防注入群及び非予防注入群の年齢分布、性別、腫瘍発生数及び腫瘍の悪性度を Fig. 1 に示した。両群の構成は、ほぼ類似しており、年齢分布は60歳以上の高齢者が2/3近くを占める。性別は男性が女性の2倍であつた。又、腫瘍の発生数は単発例が多発例の3倍以上で、腫瘍の悪性度は全体の2/3以上が low grade である。

再発防止のために膀胱内に注入した制癌剤を Table 1 に示した。主として、thio-TEPA を用い、術後の1～2週より最初の5回は週1回の割に、その後は月1回の割に注入した。thio-TEPA は、原則として50mg を滅菌水の50ml に溶解して膀胱内に注入し、排尿を2時間以上に亘つて我慢させた。再発後の予防注入にはマイトマイシンC、キロサイド、カルボコン等を単独ないし併用して注入した。1回注入量、注入回数及び注入例数は Table 1 に示した。

注入回数が5回以下の症例は予防注入群から除外した。注入期間は、平均6カ月（最小3カ月から最大27カ月）間である。観察期間は、予防注入群及び非予防注入群共に1年末満の症例が8例及び7例含まれる。再発の有無は2～3カ月毎に、定期的に膀胱鏡及び尿細胞診を

Fig. 1 Instilled group and Non-instilled group

Table 1 The relationship between instilled numbers and recurrent cases

Instilled anti-Cancer drug (dose)	Instilled numbers	Instilled cases	Recurrent cases
thio- TEPA (50mg)	10>	20	8
	10	31	10
	10~20	6	1
	20<	5	0
MMC (20mg) and thio- TEPA (50mg) or CA (200mg)	10>	5	4
	10<	5	1
CQ (3mg)	10<	3	0

Table 2 Recurrence after conservative therapy in two groups

Instilled group			
Method of Conservative therapy	Non-recurrent	Recurrent	Sum
TUC & TUR *	38	13 (25%)	51
Partial Cystectomy	9	9 (50%)	18
Other	4	2 (33.3%)	6
Sum	51	24 (32%)	75
Non-instilled group			
Method of Conservative therapy	Non-recurrent	Recurrent	Sum
TUC & TUR *	16	27 (62.8%)	43
Partial Cystectomy	13	17 (56.7%)	30
Sum	29	44 (60.3%)	73

* Significant difference between two groups ($p < 0.05$)

実施して判定した。

結 果

再発防止を目的に膀胱内注入を実施した75例の再発例を注入制癌剤及び注入回数でグループ分けして Table 1 に示した。これらの予防注入群の再発例と非予防注入群の再発例とを比較して述べる。Table 2 は、両群の手術方法別の再発例を示した。両群間の手術方法を比べると、非予防注入群で部分切除術の占める割合がやや多い。経尿道的電気凝固術 (TUC) 及び経尿道的電気切除術 (TUR) では、予防注入群は非予防注入群に比べて再発例が半分以下と有意に減少している ($p < 0.05$)。一

Table 3 Recurrence based on histological atypism

Instilled group			
Grade	Non-recurrent	Recurrent	Sum
Low **	411	14 (25.5%)	55
Intermediate	7	6 (46.2%)	13
High	2	3 (60%)	5
Unknown	1	1	2
Sum	51	24 (32%)	75
Non-instilled group			
Grade	Non-recurrent	Recurrent	Sum
Low **	20	27 (57%)	47
Intermediate	6	13 (68.4%)	19
High	3	4 (57%)	7
Sum	29	44 (60.3%)	73

** Significant difference between two groups ($p < 0.05$)

Fig. 2 Period of recurrence of Instillated group and Non-instillated group

方、部分切除術では、両群間の再発率にはほとんど差を認めない。Table 3は、両群の腫瘍細胞の悪性度別の再発例を示した。両群共に low grade の占める割合が高い。非予防注入群では、悪性度の相違による再発の発生にはほとんど差がないが、予防注入群では、悪性度の低いもの程著明に再発が少なくなり、low grade の腫瘍においては非予防注入群に比べて、再発率が半分以下と有意に減少している ($p < 0.05$)。再発の発生時期を比較して Fig. 2 に示した。術後6カ月以内の再発は、非予防注入群では44例中24例 (54.5%) と再発例の半数が、この術後早期に発生している。一方、予防注入群では、この期間の再発は24例中2例 (8.3%) と術後早期の再発は有意に減少している ($p > 0.05$)。非予防注入群では、術後2年以内の再発は44例中38例 (86.3%) と、大部分の症例がこの期間に発生し、2年以後に発生する再発は44例中6例 (13.7%) と少い。一方、予防注入群では、2年以後も24例中10例 (41.7%) と可成りの再発がみられる。しかし、膀胱内注入療法の終了時からの再発発生時期をみると、6カ月以内の術後早期再発例は24例中9例 (37.5%)、又、2年以内の再発例は24例中17例 (71.8%) と、非予防注入群と比べて、これらの期間における再発は約15%の差をみるにすぎない。

再発の発生部位を比べると、術後6カ月以内の早期再発例では、同所再発が、非予防注入群では24例中21例 (87.5%) と、予防注入群では2例中2例 (100%) と、両群共に圧倒的に多い。これに対して、術後6カ月以後

の再発例は、同所再発が、非予防注入群では22例中10例 (45.5%) と、予防注入群では20例中10例 (50%) と、両群共に、異所再発とはほぼ同数に発生した。

予防注入群及び非予防注入群の再発率を Actuarial method を使つて算出し Table 4 に示した。術後1年までの再発率は、予防注入群で12.7%、非予防注入群で44.6%と両群の間に有意の差があり、明らかに再発予防効果を認めた ($p < 0.01$)。その後の予防効果は、術後1~2年目の期間内再発率で、予防注入群が非予防注入群の1/2の再発率を示すが有意の差を認めない。さら

Fig. 3 Recurrent rate of two groups

Table 4 Recurrent rate of two groups by Actuarial Method

Instillated group					
Follow up period	Non-recurrent cases Under this period	Recurrent cases during this period	No. cases at beginning of this period	Recurrent rate during this period	Recurrent rate
1 Year	8	9	75	12.7%	12.7% ***
2	16	5	58	10%	21.4% ****
3	6	5	37	14.7%	33%
4	11	1	26	4.9%	36.3%
5	4	2	14	16.7%	46.9%
5~	6	2	8	40%	67.1%
Non-instillated group					
Follow up period	Non-recurrent cases Under this period	Recurrent cases during this period	No. cases at beginning of this period	Recurrent rate during this period	Recurrent rate
1 Year	7	31	73	44.6%	44.6% ***
2	6	7	35	21.8%	56.7% ****
3	4	1	22	5%	58.9%
4	0	2	17	11.8%	65.8%
5	5	1	15	8%	66.7%
5~	7	2	9	36.4%	78.8%

*** Significant difference between two groups ($p < 0.01$)
**** Nonsignificant difference between two groups ($p > 0.05$)

Fig. 4 Relationship between Recurrent rate and Frequency of Instillation

に、術後2年以後も、両群の再発率に有意の差を認めない。Fig. 3は、この両群の再発率をグラフに示したものであるが、長期間の follow up で両群の再発率に差がなくなる。

次に、注入回数（又は、注入期間）と再発予防効果との関係をみるため、thio-TEPA の注入例を3群に分けて

再発率を Fig. 4 に示した。注入期間が6カ月未満の10回以下の注入群と注入期間が6カ月の10回注入群を比べると、術後1年以内では前者で3倍以上の再発をみたが、1年以後の期間内再発率はほとんど同じである。又、注入期間が6カ月以上の10回以上の注入群では、2年までの再発はないが2年以後の再発率は10回注入群と変わらなかった。

予防注入後に再発した症例に対して、Table 1 に示す

Fig. 5 Recurrent rate of Re-instillated group

如く、同一薬剤又は他剤との併用により、再度の予防注入を実施したものが14例ある。これらの症例の再発率をFig. 5に示した。この再発率は、初回の予防注入例の再発率とほとんど同じであり、注入療法後の再発例に対しても再発予防効果にはほとんど差がなかった。しかし、初回の注入療法時より、さらに長期間の注入を行った。

考 按

膀胱腫瘍は、再発傾向が極めて高いことが日常の診療においては、しばしば経験されることであるが、その原因については諸家により種々の要因が考察されている。Hinman⁴⁾は、再発を引き起す原因として、1) 切除又は焼灼が不完全なために再び増殖した。2) 手術前、術中及び術後に腫瘍細胞が散布された。3) 手術時、原発巣以外の粘膜に前癌性変化があり、これより術後に腫瘍が発生した。4) 不明な発癌因子の持続的な作用により新たに腫瘍が発生した。以上の4つの要因をあげているが、自験例の結果より、これらの原因に対する膀胱内注入療法の再発防止効果について検討した。

まず、再発の原因として、最も考え易い、手術時の原発巣の腫瘍残存という点からみると、術者の熟練度に可成り影響を受けるTUC及びTURと比べると、直视下にて縮んだ膀胱で腫瘍の根部から1~2cm離れた部位を含めて切除する部分切除術は、腫瘍組織の除去という観点からはより確実と考えられる。術後6カ月以内の早期再発は、大部分が同所性の再発であることより、病巣の見落としによる再発は考えられない。この再発に対する膀胱内注入の防止効果を評価すると、TUC及びTUR例の予防注入群の再発が非予防注入群の半以下に減少しており、しかも、再発時期が、非予防注入群では早期再発が再発例の半数を占めていたが、予防注入群では、この期間の再発が著しく減少している結果より、術後の腫瘍組織の残存による再発に対しては著明な効果がみられた。しかし、部分切除術例においては、予防注入群と非予防注入群の再発率が同じであつた。これは、術後早期の再発はTUC及びTUR例の術後に多いのに対して、部分切除術後の再発は、術後6カ月以後に多くみられることより、部分切除術後の再発原因と、TUC及びTURの術後早期再発例の再発原因とは相違するものと考えられる。この再発に対する膀胱内注入の防止効果は、細胞の悪性度の低い腫瘍程、効果がみられた。注入期間中及び注入終了直後に再発したものが6例みられた事実より、さらに悪性度の高い腫瘍にも有効な薬剤を選

択することにより術後早期の再発を防止するため、注入薬剤をさらに検討する必要がある。しかし、自験例の結果より、TUC及びTURの術後に膀胱内注入を加えることにより、low gradeの腫瘍では部分切除術より再発率をさらに低く抑えることができた。

腫瘍細胞の術中散布に由来する再発に対しては、膀胱内注入療法は理想的な再発防止方法である。剝離した腫瘍細胞は正常粘膜には播植され難いことより、術直後に膀胱内注入ないし、術創を洗滌することが望ましいと考えられる。しかし、自験例の部分切除例では術後の膀胱内注入により、再発防止効果はほとんどが認められなかった。

原発巣以外の粘膜の前癌性変化による腫瘍の再発について、Schade (1968)⁵⁾は100例の移行上皮癌の膀胱腫瘍において、膀胱鏡的に正常にみえる、腫瘍から離れた粘膜から多数の生検標本を採取して調べ、carcinoma in situを30例に、atypical epitheliumを42例に、carcinoma in situを伴うcystitis glandularisを45例に、さらにsquamous metaplasiaを2例に認め、合計80%以上の症例で粘膜の前癌性変化を認めた。同様に、Melicow (1952)⁶⁾も粘膜の腫瘍性変化より再発することを指摘している。これに対して、Eisenberg⁷⁾、Simonら⁸⁾、Friedman及びAsh⁹⁾は、腫瘍に隣接した粘膜に細胞の異型性配列の異常を伴う増殖性の変化を認め、この変化は、腫瘍の根部から4~5cmの範囲にみられ、しかも、長期間のfollow upにおいて、この増殖性の変化の有無は再発の発生に関係があつたと述べている。我々も、部分切除術の症例の標本で、腫瘍根部に隣接した粘膜に増殖性の変化を伴うものでは、再発が3倍以上も高いことを報告した¹⁰⁾。

この腫瘍隣接部の増殖性の変化は、術後6カ月以後の後期再発及び2年以後に発生する晩期再発にみられる、同所性再発の原因となるものと考えられる。この増殖性の変化をもつ粘膜に由来する再発が、膀胱内注入で十分に予防されていると考えられる1例を以下に示した。自験例の膀胱前壁に発生した乳頭状腫瘍の1例において、腫瘍の根部から4cm以上の肉眼的に正常と思われる粘膜を含めて部分切除術を実施したが、粘膜の悪性変化を示す部位は切除端より広範囲に及んでいた。Fig. 6は切除組織の組織像である。この症例にthio-TEPAの膀胱内注入を実施して2年以上が経過するが、内視鏡的及び尿細胞診にて再発の所見を認めていない。

このように、腫瘍の発生した膀胱の粘膜面には、前癌

Fig. 6 Specimen obtained by segmental resection showing broad areas of macroscopically normal epithelium close to the tumor

Fig. 6 Showing proliferative changes with atypical cell on epithelium of A and B

A

B

性変化が多数、散在しているものと考えられる。それが、尿中に排泄された発癌物質によるものか、膀胱粘膜に一度成立した発癌機転の持続的な進展によるものかは不明であるが、これが、術後2年以後に発生する晩期再発の原因と考えられる。この再発に対する膀胱内注入の防止効果は、一過性のものと考えられ、Fig. 3 にみられる如く、予防注入群と非予防注入群の再発率は、5年以上の長期の follow up では、ほとんど同じになつてしまつた。しかし、Fig. 4 に示す如く、膀胱内注入回数、即ち、注入期間が長いもの程、長期に亘る再発防止効果がみられることより、注入期間をさらに延長することにより、晩期再発をさらに長期間に亘つて防止できるものと期待される。

以上に述べて来た如く、制癌剤の膀胱内注入は、膀胱保存手術、特に TUC 及び TUR による原発巣の取り残しに、及び、内視鏡的には正常組織と変わらない腫瘍隣接部の悪性化した粘膜に由来すると考えられる、同所性の再発に対しては著明な予防効果が期待できる。特に、この注入による予防効果は low grade の腫瘍に有効である。これに対する注入期間は、術後1年以内で十分である。

一方、術後の長期経過後の再発に対する予防としての膀胱内注入療法の評価は、長期注入例が少く論じ難い。この長期経過後の年間の再発率は、およそ10%前後と考えられる。王丸ら(1973)¹¹⁾は、注入療法を中止すると、その後は非予防群と同じ再発傾向を示すため、制癌剤の予防注入をそのまま継続して行えば表在性の小腫瘍の治療には、注入療法が有効なことより、膀胱腫瘍の再発をある程度抑えることは可能であると述べている。我々も、自験例より同様の結果を認めた。

最後に、自験例において、平均6カ月間の注入により、術後2年までの年間の期間内再発率を、術後長期経過後の年間の再発率である、10%前後に抑えることができたことは、膀胱内注入法の再発予防効果の有効なことを示すが、注入薬剤を変えることにより、この再発率をさらに改善できるものか、又、長期の注入により、この10%前後の再発をさらに減らせるものか、いつまで注入すればよいか等の問題について、長期注入例を増して、今後、検討したい。

結 語

表在性の膀胱腫瘍に対して、術後に膀胱内注入療法を実施した再発予防群の75例と、術後に再発予防処置を受けなかった非予防群の73例について、術後の再発を比較

して、再発予防に対する膀胱内注入療法の有効性について検討した。

制癌剤の膀胱内注入は、膀胱保存手術、特に TUC 及び TUR による原発巣の取り残し、並びに、腫瘍隣接部の悪性化した粘膜に由来する、術後早期の同所性再発に対しては、著明な予防効果が得られた。特に、この効果は low grade の腫瘍に有効である。この注入の期間は、術後1年以内で十分である。一方、膀胱部分切除術例及び high grade 例では、この予防効果はみられなかった。自験例において、平均6カ月間の注入により、術後1年及び2年目の再発率を10%前後に抑えられたことは、膀胱内注入療法が再発防止に有効なことを示すが、術後2年以後の年間の再発率は、両群共に、およそ10%前後であり、長期間に亘る再発防止効果は期待できなかった。

(本論文の要旨は第44回日本泌尿器科学会東部連合総会において発表した。)

文 献

- 1) Veenema, R.J., Dean, A.L., Roberts, M., Fingerhut, B., Chowhury, B.K. and Tarassoly, H.: Bladder carcinoma treated by direct instillation of thio-TEPA. *J. Urol.*, **88**, 60—63, 1962.
- 2) 井上武夫, 平野昭彦, 長田尚夫, 田中一成, 田口昭文, 福島修司, 岩本晃明: 表在性膀胱腫瘍の再発に対する thio-TEPA の膀胱内注入の効果について. *臨泌*, **25**, 897—900, 1971.
- 3) 福島修司, 石塚栄一, 岩本晃明, 井上 武: 膀胱腫瘍に対する制癌剤注入法の予防効果. *日泌尿会誌*, **67**, 760, 1976.
- 4) Hinman, F.: The recurrence of bladder tumor. *J. Urol.*, **83**, 294—300, 1960.
- 5) Schade, R.O.K. and Swinney, J.: Pre-cancerous changes in bladder epithelium. *Lancet*, **II**, 943, 1963.
- 6) Melicow, M.M.: Histological study of vesical urothelium intervening between gross neoplasms in total cystectomy. *J. Urol.*, **68**, 261—279, 1952.
- 7) Eisenberg, R.B. and Schweinberg, M.H.: Bladder tumors and associated proliferative mucosal lesion. *J. Urol.*, **84**, 544—550, 1960.
- 8) Simon, W., Cordonnier, J.J. and Snodgrass, W.T.: The pathogenesis of bladder carcinoma. *J. Urol.*, **88**, 797—802, 1962.
- 9) Friedman, N.B. and Ash, J.E.: Tumors of the urinary bladder. *Atlas of tumor pathology, Section VIII-Fascicle 3/a*. Washington: Armed

Forces Institute of Pathology, 1959, p. 26.

- 10) 斎藤 清, 窪田吉信, 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.

- 11) 王丸鴻一, 日高正昭, 藤井公也: 膀胱腫瘍に対する抗腫瘍剤注入療法. 西日泌尿, 35, 510—514, 1973.

(1979年8月25日受付)