

浸潤性膀胱癌患者に対する膀胱温存を目的とした 動注化学療法 of 検討

八尾徳洲会総合病院泌尿器科 (部長 : 高寺博史)
芝 政宏, 高寺 博史, 藤井 孝祐
時実 孝至*, 志水 清紀*, 津島 寿一**

INTRAARTERIAL CHEMOTHERAPY WITH BLADDER PRESERVATION IN PATIENTS WITH INVASIVE BLADDER CARCINOMA

Masahiro SHIBA, Hiroshi TAKATERA, Takahiro FUJII,
Takashi TOKIZANE, Kiyonori SHIMIZU and Juichi TUSHIMA
From the Urologic Clinic, Yao Tokusuyukai General Hospital

Intraarterial chemotherapy (IAC) was carried out on patients with invasive bladder carcinoma to treat the bladder carcinoma while preserving the bladder. Fifteen patients with bladder carcinoma at stage T2-T4 were treated with intraarterial cisplatin (CDDP: 70 mg/m²) and adriamycin (ADM: 30 mg/m²) every 3 to 4 weeks. The response was observed in all 15 patients. Ten (66.7%) achieved a complete response (CR), and 3 (20.0%) obtained a partial response (PR). With a mean follow-up of 22.6 months, the overall survival rate was 86.7% and 12 patients were alive with functioning bladder. One patient received radical cystectomy.

Although further studies and long-term follow up are required to clarify its effectiveness, IAC for patients with invasive bladder carcinoma might be an effective therapy with a preserved bladder.
(Acta Urol. Jpn. 50 : 15-19, 2004)

Key words: Intraarterial chemotherapy, Bladder preservation

緒 言

局所浸潤性膀胱癌に対する標準的治療法は根治的膀胱全摘除術である。しかし、尿路変向術を必要とするための術後の quality of life (QOL) は著しく低下する。自己排尿が可能な代用膀胱手術も施行されているが自然排尿と比較すれば QOL の低下はまぬがれない。近年、局所浸潤性膀胱癌に対する neo-adjuvant 療法あるいは動注化学療法により著しい腫瘍縮小効果や完全消失を認めた症例も報告されており膀胱温存の可能性も示唆されている。当院泌尿器科では1998年より浸潤性膀胱癌に対し膀胱温存および QOL の改善を目的とした動注化学療法を施行している。今回その有用性につき検討したので報告する。

対象と方法

1998年8月から2002年5月までに当院泌尿器科にて動注化学療法を施行した浸潤性膀胱癌患者15例(男性:14例, 女性:1例)を対象とした。動注化学療法

施行にあたっては、他の治療方法との比較や再発の可能性につき十分説明し同意をえた上で施行した。平均年齢は67.7歳(45~84歳)、平均観察期間は22.6カ月(4~46カ月)、臨床病期は T2 が9例, T3 が5例, T4 は膀胱頸部から前立腺への膀胱癌直接浸潤を認めた1例であった。T4 例では動注化学療法は姑息的目的であった。病理組織は全例移行上皮癌であり、grade 2 が7例, grade 3 成分を含む症例を8例に認めた。動注化学療法は平均1.7コース(1~2コース)施行した (Table 1)。

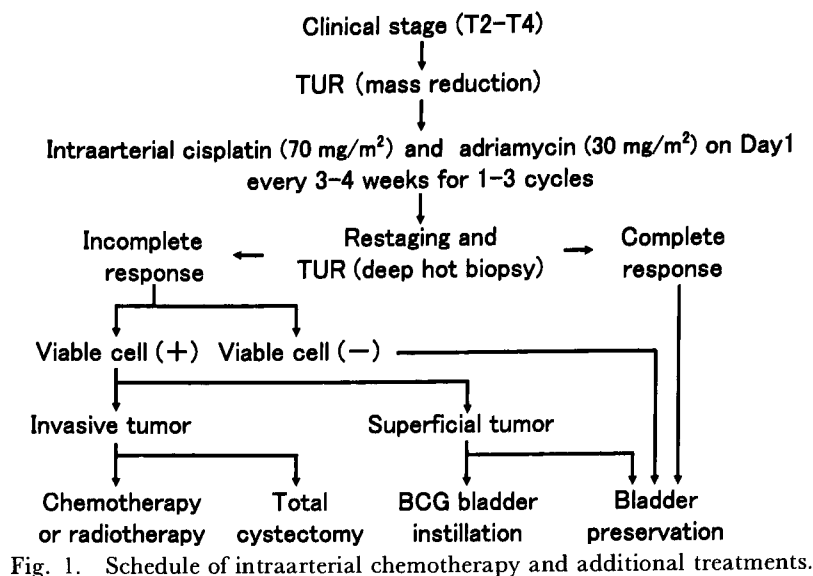
動注化学療法の方法は、右大腿動脈から Seldinger 法にてカテーテルを左側の内腸骨動脈に挿入し、上殿

Table 1. Patient and tumor characteristics

| | |
|-------------------------------|--------------|
| Number of patients | 15 |
| Mean age (range) | 67.7 (45-84) |
| Sex ratio (male/female) | 14/1 |
| Mean follow up months (range) | 22.6 (4-46) |
| Histological grade (TCC) | G2 7 |
| | G3 8 |
| | G4 0 |
| Clinical stage | T2 9 |
| | T3 5 |
| | T4 1 |
| | T5 0 |
| Mean cycle of IAC (range) | 1.7 (1- 2) |

* 現 : 大阪大学大学院医学系研究科臓器制御
医学器官制御外科学泌尿器科学教室

** 現 : 同放射線科



動脈を越えた位置からできるかぎり膀胱動脈に選択的に抗癌剤を注入した。左側が終了後、右側も同様の位置からできるかぎり膀胱動脈に選択的に抗癌剤を注入した。以上のように原則的には左右両側から注入しており、膀胱癌の存在部位により5対5もしくは7対3の割合で膀胱癌存在側優位に注入している。抗癌剤はCDDP 70 mg/m² と ADM 30 mg/m² を使用し、CDDP は片側約10～15分で ADM は生理食塩水 40 ml で溶解し片側約5～10分で用手的に one shot で動注した。

投与スケジュールは、画像診断にて staging 診断をした後に可及的に膀胱癌のサイズ縮小目的で経尿道的切除術を施行。術後約1～2週間後より動注化学療法を3～4週毎に1～3コース施行。動注化学療法終了時に画像診断と経尿道的切除術を施行し再度 staging 診断と治療効果判定をした。画像診断および病理組織診断にて膀胱癌の完全消失を認めれば膀胱温存し外来

経過観察としている。残存癌を認める場合は化学療法、放射線療法、根治的膀胱全摘除術などの追加療法を行い、上皮内癌の合併や多発性表在性膀胱癌を伴う場合は膀胱内注入療法を施行した (Fig. 1)。

結 果

1) 動注化学療法単独の治療効果判定

動注化学療法を施行後は15例全例で膀胱温存した。動注化学療法を施行した15例の主要病変に対する治療効果判定は complete response (CR) が10例 (66.7%), partial response (PR) が3例 (20.0%), no change (NC) が1例 (6.7%), progressive disease (PD) が1例 (6.7%) であった (Table 2)。

2) 動注化学療法後の追加療法

主要病変に残存癌を認めた症例に対し動注化学療法終了後に追加療法として放射線療法 (総照射量: 50.4 Gy) を3例 (case 4, 7, 14) に施行した。Case 4, 7

Table 2. Patient characteristics and outcome in patients who underwent intraarterial chemotherapy

| Case No. | Age | Sex | Histology | Grade | TNM | Effect of IAC | Survival (mo.) | Outcome |
|----------|-----|-----|-----------|--------|--------|---------------|----------------|---------------------------|
| 1 | 61 | M | TCC | G3 | T2N0M0 | CR | 46 | No evidence of tumor |
| 2 | 45 | F | TCC | G2>>G3 | T2N0M0 | CR | 39 | No evidence of tumor |
| 3 | 73 | M | TCC | G2 | T2N0M0 | CR | 39 | No evidence of tumor |
| 4 | 84 | M | TCC | G2>G3 | T4N0M0 | NC | 25 | Died of esophageal cancer |
| 5 | 67 | M | TCC | G2 | T2N0M0 | CR | 34 | No evidence of tumor |
| 6 | 60 | M | TCC | G2 | T3N0M0 | CR | 33 | No evidence of tumor |
| 7 | 80 | M | TCC | G3 | T3N0M0 | PD | 11 | Died of disease |
| 8 | 56 | M | TCC | G2 | T2N0M0 | CR | 25 | Superficial recurrence |
| 9 | 64 | M | TCC | G2 | T3N0M0 | CR | 23 | Pulmonary metastasis |
| 10 | 71 | M | TCC | G2 | T3N0M0 | CR | 16 | No evidence of tumor |
| 11 | 62 | M | TCC | G2>G3 | T2N0M0 | CR | 15 | No evidence of tumor |
| 12 | 70 | M | TCC | G2>>G3 | T3N0M0 | PR | 15 | No evidence of tumor |
| 13 | 77 | M | TCC | G2>>G3 | T2N0M0 | CR | 10 | Invasive recurrence |
| 14 | 69 | M | TCC | G2 | T2N0M0 | PR | 4 | No evidence of tumor |
| 15 | 76 | M | TCC | G2>G3 | T2N0M0 | PR | 4 | No evidence of tumor |

は80歳以上と高齢であり, case 4 では食道癌の併発も認めたことから根治的膀胱全摘除術の適応外と考えられた. Case 14 は根治的膀胱全摘除術を拒否され放射線療法を選択されたためである. 全身化学療法 (M-VAC: MTX, ADM, VBL, CDDP) は1例 (case 12) に施行した. 動注化学療法後に全身化学療法を施行したのは, 動注化学療法時に陰部痛を強く訴えたため, 動注化学療法を2コース施行後に動注化学療法から全身化学療法に変更し1コース追加療法として施行した. 一方, 主要病変には残存癌を認めないが上皮内癌の合併や多発性表在性膀胱癌を伴った2例 (case 6, 8) に対しては治療目的かつ再発予防目的にて動注化学療法施行後に Bacillus Calmette-Guerin (BCG) 膀胱内注入療法を施行した. 主要病変完全消失後の再発は3例に認め, 1例 (case 8) は表在性膀胱癌にて経尿道的切除術を施行, 1例 (case 9) は肺転移にて M-VAC を3コース施行, 1例 (case 13) は浸潤性膀胱癌にて根治的膀胱全摘除術を施行した. 3例とも再発病変は上記治療により消失し, 現在も再発を認めない.

3) 追加療法後の治療効果判定

追加療法後の治療効果判定では CR が11例, PR が2例, NC が1例, PD が1例であった. 追加療法後の CR rate は73.3%, response rate は86.6%であった (Table 3). 追加療法としては M-VAC を施行した1例 (case 12) が PR から CR となった. また, 上皮内癌の合併や多発性表在性膀胱癌を伴った2例 (case 6, 8) は BCG 膀胱内注入療法を施行することで2例とも CR をえた. 膀胱癌死した1例 (case 7) と食道癌死した1例 (case 4) と CR 後に浸潤性膀胱癌再発を来した1例 (case 13) を除き15例中12例は膀胱温存し経過観察中である.

4) 合併症, 副作用

動注化学療法の合併症は2例に認め, 1例 (case 8) に下肢痛, 下肢知覚異常, 坐骨神経障害, 1例 (case 12) に排尿痛, 尿道狭窄を認めたが対症療法にていずれも改善した. 動注化学療法の副作用 (食欲不振, 白血球減少など) に関しては重篤例を認めなかった.

5) 予後

観察期間は4~46カ月 (平均22.6カ月), overall survival rate は86.6%であった (Fig. 2). 追加療法と

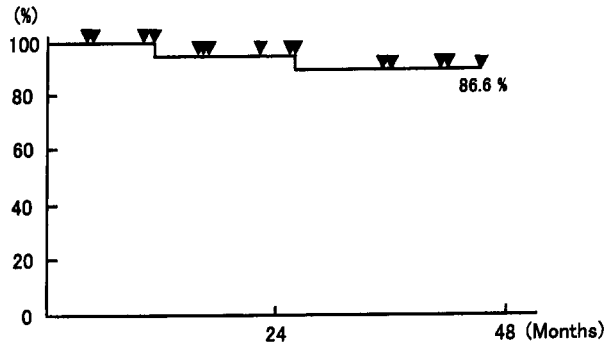


Fig. 2. Overall survival curve in 15 patients.

して放射線療法を施行した T4 例 (case 4) と T3 例 (case 7) は死亡した. 病期別では, T2 例は全例生存, T3 例は1例を除き生存しており有効であった. T4 例は癌死した.

考 察

根治的膀胱全摘除術後の5年生存率は pT2 例で60~80%, pT3a 例で30~70%, pT3b 例で10~50%, pT4 例やリンパ節転移を有する症例ではさらに不良であると報告¹⁻³⁾されている. また, 尿路変向にて患者の QOL は著しく低下する. 動注化学療法は腫瘍動脈内に抗癌剤を注入し局所での薬剤濃度を高めることにより抗腫瘍効果を増強し, neoadjuvant 療法として downstaging をはかる目的, あるいは十分な効果がえられれば膀胱温存し患者の QOL を維持することを目的とした治療である. 薬剤濃度に関して岡田らは内腸骨動脈 CDDP 動注時の内腸骨静脈 Platinum (Pt) 濃度は末梢静脈濃度に比べ総 Pt では平均3.8倍, Free Pt で4.2倍の高濃度であったと報告⁴⁾し, 寺島らは膀胱全摘除術前に CDDP を動注し腫瘍内の Pt 濃度を測定したところ静注投与群と比較し2.7倍の高濃度であったと報告⁵⁾しており, 動注することで静注時には到達しえない高濃度の薬剤が局所膀胱癌に対し直接注入されていることが示唆される. また, 黒田らは進行性尿路上皮癌例に対し容量強化 MEC (intensified MEC: MTX, Epi-ADM, CDDP, G-CSF), standard MEC (MTX, Epi-ADM, CDDP), M-VAC を施行し, その奏効率は76, 52, 47%と有意に intensified MEC で高かったと報告⁶⁾しており, 尿路上皮癌に対し抗癌剤の dose intensification により増

Table 3. Clinical response after additional treatment according to initial clinical stage

| Clinical stage | Number of patients | Clinical response | | | | CR rate (%) | Overall response rate (%) |
|----------------|--------------------|-------------------|----|----|----|-------------|---------------------------|
| | | CR | PR | NC | PD | | |
| T2 | 9 | 7 | 2 | 0 | 0 | 77.8 | 100 |
| T3 | 5 | 4 | 0 | 0 | 1 | 80.0 | 80.0 |
| T4 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Total | 15 | 11 | 2 | 1 | 1 | 73.3 | 86.6 |

強効果が期待できることが示唆される。以上より動注化学療法では CDDP や ADM の dose dependent drug が局所膀胱癌に対し直接高濃度で注入されることにより単位時間当たりの抗癌剤が増加され抗腫瘍効果が増強されると考えられる。一方、膀胱全摘除術の予後にも影響をおよぼす micrometastasis についても全身血中の薬剤濃度は動注と静注では差は見られないと報告^{4,7,8)}されており、局所膀胱癌と共に micrometastasis に対しての治療効果もあると考えられる。ただし全身血中の薬剤濃度に差が見られないため、副作用に関しては内田らの報告⁹⁾のように M-VAC と比較して骨髄抑制や食欲不振の期間などには有意差がない可能性がある。動注化学療法の治療成績に関しては CDDP や ADM 系薬剤を動注に用いた報告¹⁰⁻¹⁴⁾では CR rate は41~50%、response rate は80~86%であった。当科では動注化学療法を施行した15例の治療成績は CR が11例、PR が2例、NC が1例、PD が1例であり、CR rate は73.3%、response rate は86.6%であった。CR rate に関しては他の報告より高い傾向にあったが、要因として他の報告では T3 例の比率が高いのに比べ当症例では T2 例の比率が60% (9/15) と高かったこと、randomized study ではなく症例を選択して動注化学療法を施行したこと、治療効果判定が overestimate されていた可能性が考えられた。また、当科では動注化学療法施行前の経尿道的切除術ではできるかぎり広範囲に筋層も含め癌を切除し mass reduction を行っている。これは経尿道切除術が遠隔転移を促進するという考えもあるが、経尿道切除術を病期診断目的に施行し評価病変を残存させるより経尿道切除術を可及的に行った方が CR rate が高い傾向にあると言われている^{15,16)}ためである。動注化学療法において可及的に経尿道切除術を行う意義は明らかではないが、このことも CR rate を高めた要因である可能性が考えられた。したがって response は単に動注化学療法単独による腫瘍縮小率を評価したものではない。一方 CR が得られず残存癌を認める場合は追加療法として全身化学療法や放射線療法を施行したが、放射線療法施行例では3例 (case 4, 7, 14) 中1例 (case 14) は残存癌の縮小を認め生存中であるが2例 (case 4, 7) は癌死しており残存癌を認める場合の予後は不良である。また、主要癌とは別に上皮内癌の合併や多発性表在性膀胱癌を伴った場合は動注化学療法施行後に BCG 膀胱内注入療法を行った。上皮内癌や表在性膀胱癌に対する動注化学療法は報告例が少なく、小林らは表在性膀胱癌に対する動注化学療法の有効性を報告¹⁷⁾しているが、一方、住吉らは表在性膀胱癌に対する動注化学療法での抗腫瘍効果は期待できないと報告¹⁸⁾しており一定の見解はない。当科では動注化学療法は上皮内癌や表

在性膀胱癌に対しては治療効果が低いと考え BCG 膀胱内注入療法を施行した。予後を病期別に見てみると T2 例では9例中1例は浸潤性膀胱癌再発にて根治的膀胱全摘除術を施行したが他の8例は膀胱温存にて経過観察中である。T3 例では5例中1例は癌死したが他の4例は膀胱温存にて経過観察中である。T4 例に関しては癌死した。以上のように T2 および T3 例に関しては根治的膀胱全摘除術後とほぼ同等の効果がえられたと考えられた。しかし、長期予後に関しては当科では観察期間が短く5年生存率での評価はできていない。他の報告^{10-14,19)}では動注化学療法後の5年生存率は44~80%であり、積極的に膀胱温存を試みた報告^{10,12,14,19-22)}での膀胱温存率は16~81%、膀胱温存した場合の膀胱内再発は18~50%と報告^{13,20-22)}されている。動注化学療法においては明確に確立された regimen はなく、それぞれの報告において動注時の投与薬剤、投与量、投与期間、動注後の評価方法などにばらつきが見られたが、以上の治療成績から考えれば症例によっては動注化学療法による膀胱温存の可能性があると思われた。現在、当科では18例中14例に膀胱温存し外来経過観察中であるが今後再発に注意し慎重な長期経過観察が必要であると考えている。

結 語

浸潤性膀胱癌に対する膀胱温存を目的とした動注化学療法の有効性につき検討した。動注化学療法後膀胱温存例の長期成績と根治的膀胱全摘除術後例との予後の比較を検討する必要があるが、浸潤性膀胱癌に対する有効な治療選択肢の1つと成りえると考えられた。

本論文の要旨は第50回、52回日本泌尿器科学会中部総会にて発表した。

文 献

- 1) Whitmore WF Jr, Batata MA, Ghoniim MA, et al.: Radical cystectomy with or without prior irradiation in the treatment of bladder cancer. *J Urol* **118**: 184-187, 1977
- 2) Pearse HD, Reed RR, Hodges CV, et al.: Radical cystectomy for bladder cancer. *J Urol* **119**: 216-218, 1978
- 3) Montie JE, Straffon RA, Stewart BH, et al.: Radical cystectomy without radiation therapy for carcinoma of the bladder. *J Urol* **131**: 477-482, 1984
- 4) 岡田日佳, 大口尚基, 内田潤二, ほか: 膀胱癌 M-VAC 動注併用化学療法における局所静脈内薬剤濃度の検討. *泌尿紀要* **45**: 145-148, 1999
- 5) 寺島保典: CDDP の膀胱腫瘍内濃度—動注例と静注例の比較—. *日癌治療会誌* **23**: 859-866, 1988

- 6) Kuroda M, Kotake T, Akaza H, et al.: Efficacy of dose intensified MEC (methotrexate, epirubicin, and cisplatin) chemotherapy for advanced urothelial carcinoma: a prospective randomized trial comparing MEC and M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin). *Jpn J Clin Oncol* **28**: 497-501, 1998
- 7) 松本誠一: 血中動態からみたシスプラチン投与方法の検討. *日癌治療会誌* **22**: 621-631, 1987
- 8) 住吉義光, 横田欣也, 秋山昌範, ほか: Pirarubicin (THP) 動注時の血中・組織内濃度—ビーグル犬での検討— 癌と化療 **18**: 1621-1626, 1991
- 9) 内田潤二, 岡田日佳, 大口尚基, ほか: 尿路上皮癌に対する M-VAC 化学療法における全身投与と動注投与の副作用の比較. *泌尿紀要* **43**: 637-640, 1997
- 10) Mitsuhashi N, Seki M, Matsumura Y, et al.: Intra-arterial infusion chemotherapy in combination with angiotensin II for advanced bladder cancer. *J Urol* **136**: 580-585, 1986
- 11) Mokarim A, Uetani M, Sakamoto I, et al.: Transarterial infusion of cisplatin and doxorubicin in bladder cancer. *Acta Oncol* **36**: 175-181, 1997
- 12) 内藤 仁, 榊井 真, 今本 敬, ほか: 浸潤性膀胱癌に対する動脈内注入化学療法の検討. *癌と化療* **26**: 1948-1950, 1999
- 13) 高橋澄夫, 中村健治, 中塚春樹, ほか: 膀胱癌に対する動注化学療法の工夫—リザーバー動注を中心に. QOL, 治療効率を考慮した動注方法の模索—, *泌尿紀要* **45**: 127-131, 1999
- 14) 青田泰博, 吉田和彦: 局所浸潤性膀胱癌化学療法に対する動注化学療法—長期成績を中心に— 泌尿紀要 **45**: 149-153, 1999
- 15) 内藤誠二: 局所浸潤性膀胱癌に対する動注化学療法. 膀胱癌のすべて—基礎から実地診療まで—. 内藤誠二編. 第1版, pp 153-167, メジカルビュー. 東京, 2002
- 16) 内藤誠二, 小藤秀嗣: 浸潤性膀胱癌の化学療法. *臨泌* **53**: 381-394, 1999
- 17) 小林 実, 菅谷泰宏, 湯澤政行, ほか: 表在性膀胱癌に対する動脈内注入療法. *泌尿紀要* **45**: 605-607, 1999
- 18) 住吉義光, 矢野正徳, 横田欣也, ほか: 膀胱癌に対する化学療法の検討. *癌と化療* **17**: 1697-1700, 1990
- 19) 古賀寛史, 内藤誠二, 熊沢浄一, ほか: 浸潤性膀胱癌に対する術前動注併用全身化学療法の検討. *西日泌尿* **59**: 268-275, 1997
- 20) Kondas J, Engloner L, Vaczi L, et al.: Transurethral resection and intra-arterial chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Int Urol Nephrol* **28**: 181-187, 1996
- 21) 辻野 進, 山下民男, 國保昌紀, ほか: 浸潤性膀胱腫瘍の亜選択的 COMPA 動脈内注入療法. *日泌尿会誌* **83**: 1640-1646, 1992
- 22) 栃木宏水, 林 宣男, 保科 彰, ほか: 膀胱癌に対する一時的血流遮断下阻血動脈療法—近接効果および長期予後—. *日癌治療会誌* **32**: 27-35, 1997

(Received on March 31, 2003)
(Accepted on October 11, 2003)