

浸潤性膀胱癌，随伴性 CIS 症例に放射線化学療法と BCG 膀胱内注入療法を施行し膀胱を温存し得た 3 症例

大関 孝之，橋本 潔，加藤 良成，井口 正典
市立貝塚病院泌尿器科

INVASIVE BLADDER CANCER WITH CONCOMITANT CARCINOMA IN SITU TREATED WITH CHEMORADIOTHERAPY FOLLOWED BY BCG INTRAVESICAL INFUSION THERAPY TO PRESERVE THE BLADDER : REPORT OF THREE CASES

Takayuki OHZEKI, Kiyoshi HASHIMOTO, Yoshinari KATO and Masanori IGUCHI
The Department of Urology, Kaizuka City Hospital

Three patients with invasive bladder cancer and concomitant carcinoma in situ were treated sequentially with chemoradiotherapy followed by BCG intravesical infusion therapy to preserve the bladder. Local complete response was achieved in all patients, although lymph node metastasis was noted in one patient. The multimodality therapy could be safely administered without acute or late complications, including decreased bladder capacity.

(Hinyokika Kiyō 57 : 581-584, 2011)

Key words : Invasive bladder cancer with concomitant carcinoma in situ, Bladder preservation therapy

緒 言

浸潤性膀胱癌の標準治療は膀胱全摘出術である。一方，近年浸潤性膀胱癌に対する経尿道的切除（以下 TUR），放射線療法，化学療法，膀胱動注療法などを併用した集学的治療による膀胱温存の試みも施行され，膀胱全摘出術と同様の治療成績が報告されている¹⁾。浸潤性膀胱癌における随伴性 CIS の頻度は高く，予後も悪い²⁾。一般に radical TUR や集学的加療後の再評価で CIS が検出，あるいは残存する場合に追加 BCG 療法，あるいは膀胱全摘出術が選択され

る。今回われわれは膀胱温存を希望された浸潤性膀胱癌，随伴性 CIS 症例に対し放射線化学療法と BCG 療法を同時期に施行した 3 症例を検討したので，若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者 1 : 68 歳，男性
主訴：無症候性肉眼的血尿
既往歴：糖尿病
家族歴：特記事項なし
膀胱鏡所見：膀胱三角部に 5 cm 大の乳頭状腫瘍と

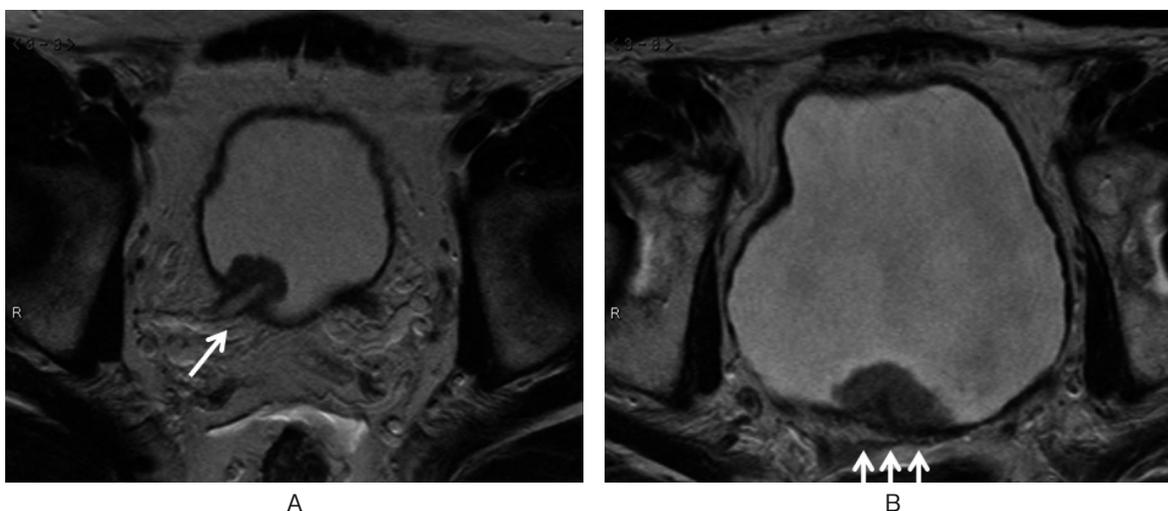


Fig. 1. T2 weighted abdominal MRI images. (A) (B) Invasive bladder tumor, staging of T2a (white arrowhead).

後壁，左壁にかけて娘腫瘍を認めた。

検査所見：末梢血液，血液生化学検査所見に異常を認めず。尿検査：PH 7.0，蛋白 (2+)，糖 (3+)，潜血 (3+)，白血球 30~49 </HPF，赤血球 100 </HPF。尿細胞診：class IV

MRI 所見：膀胱後壁に広基性腫瘍を認め，T2 強調画像で一部筋層低侵号の不正を認めた。筋層深部は保たれ，浅部筋層浸潤が疑われた (Fig. 1 (A))。

臨床病期：cT2a N0 M0

臨床経過：根治的 TUR とランダム生検を施行。病理組織は UC，G2>G3，infβ，ly (+)，v (-)，pT2

<with pTis (後壁，左側壁) であった。TUR 1 カ月後に 2nd look TUR 施行。主腫瘍 TUR 部に残存腫瘍は認めず，左側壁の発赤粘膜から CIS が検出された。2nd look TUR 1 カ月後より放射線化学療法 (CDDP 20 mg×10 day+40 Gy) (Table 1)，放射線化学療法終了 2 週間後より BCG (東京株 80 mg×6 day) 膀胱内注入療法施行。尿細胞診は BCG 膀胱内注入療法前まで class II~IIR，BCG 膀胱内注入療法後 class I と推移した。初回 TUR 6 カ月後の膀胱鏡，MRI 画像で膀胱は CR (Fig. 2 (A)) も胸腹部 CT 画像で傍大動脈から閉鎖領域にかけて最大径 14 mm のリンパ節転移を認めた。M-VAC (MTX : 40 mg，VLB : 4 mg，DRE : 40 mg，CDDP : 100 mg) 療法 3 クール，GC (GEM : 1,400 mg，CDDP : 100 mg) 療法 3 クールを施行し，画像上 CR を得た。初回 TUR 24 カ月後，左頸静脈周囲，深頸領域，鎖骨上窩，左腋窩リンパ節に最大径 20 mm の転移を認めた。左頸静脈周囲，深頸領域，鎖骨上窩リンパ節郭清術施行後に放射線療法 (左鎖骨上 60 Gy，左腋窩 54 Gy) を施行。初回 TUR 後 34 カ月時

Table 1. Regimen of chemoradiotherapy

	Week	1	2	3	4								
Radiation 2 Gy/fr (total 40 Gy)		—————											
CDDP 20 mg/day (total 200 mg)	Day	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
		↓	↓	↓	↓	↓		↓	↓	↓	↓	↓	

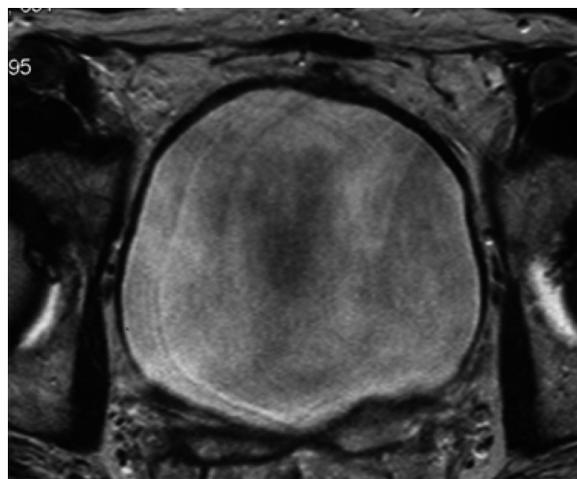
CDDP: cisplatinum.



A



B



C

Fig. 2. T2 weighted abdominal MRI images. No sign of local recurrence after chemoradiotherapy followed by BCG intravesical infusion therapy. (A) Case 1. (B) Case 2. (C) Case 3.

点で左腋窩リンパ節 13 mm と縮小し, 尿細胞診陰性, 膀胱鏡で腫瘍再発なく経過観察中である. 局所の合併症は認めていない.

患者 2: 41歳, 男性

主訴: 無症候性肉眼的血尿

既往歴・家族歴: 特記事項なし

膀胱鏡所見: 膀胱後壁左側に 3 cm 大の非乳頭状腫瘍を認めた.

検査所見: 末梢血液, 血液生化学検査所見に異常を認めず. 尿検査: PH 5.0, 蛋白 (-), 糖 (-), 潜血 (2+), 白血球 <1/HPF. 赤血球 40~60</HPF. 尿細胞診: class V

MRI 所見: 膀胱後壁左側に腫瘍を認め, T2 強調画像で一部筋層低侵号の不正を認めた. 筋層深部は保たれ, 浅部筋層浸潤が疑われた (Fig. 1 (B)).

臨床病期: cT2a N0 M0

臨床経過: 根治的 TUR とランダム生検を施行. 病理組織は UC, G3, inf β , ly (+), v (-), pT2 with pTis (右側壁) であった. TUR 3 週間後より症例 1 と同様の方法で放射線化学療法施行し, 放射線化学療法終了 2 週間後より BCG (東京株 80 mg \times 6 day) 膀胱内注入療法施行. 尿細胞診は BCG 膀胱内注入療法前まで class II, BCG 膀胱内注入療法後 class I と推移した. 初回 TUR 6 カ月後の MRI 画像で膀胱 CR (Fig. 2 (B)). 初回 TUR 後 24 カ月時点で尿細胞診陰性, 膀胱鏡で腫瘍再発認めず, 遠隔転移なく経過観察中である. 合併症は認めていない.

患者 3: 69歳, 男性

主訴: 排尿障害

既往歴・家族歴: 特記事項なし

検査所見: 末梢血液, 血液生化学検査所見に異常を認めず. 尿検査: PH 5.0, 蛋白 (-), 糖 (-), 潜血 (-), 白血球 <1/HPF. 赤血球 <1/HPF.

臨床経過: BPH に対する TURP 前の膀胱鏡で膀胱後壁左側に 3 cm 大の非乳頭状腫瘍を認めた. TURP を中止し, 根治的 TUR とランダム生検を施行. 病理組織は UC, G3, inf β , ly (+), v (-), pT2 with pTis (腫瘍周囲) であった. 術後 MRI 画像で膀胱 CR である事 (Fig. 2 (C)), 胸腹部 CT 画像でリンパ節転移, 遠隔転移なき事を確認した (N0 M0). TUR 1 カ月後に 2nd look TUR 施行. 主腫瘍 TUR 部に残存腫瘍は認めなかったが後壁粘膜から CIS が検出された. 2nd look TUR 3 週間後より症例 1 と同様の方法で放射線化学療法施行し, 放射線化学療法終了 2 週間後より BCG (コンノート株 81 mg \times 8 day) 膀胱内注入療法施行. 尿細胞診は BCG 膀胱内注入療法前まで class II~III, BCG 膀胱内注入療法後 class I と推移した. 初回 TUR 後 5 カ月時点で尿細胞診陰性, 膀胱鏡で腫瘍再発認めず, 遠隔転移なく経過観察中である.

合併症は認めていない.

考 察

膀胱温存療法の基本は手術療法 (radical TUR), 化学療法, 放射線療法の併用である^{1,3)}. われわれは浸潤性膀胱癌に対し手術療法 (radical TUR) と放射線化学療法を, 随伴性 CIS に対して BCG 療法を同時期に施行した.

Radical TUR の基本は visible tumor をすべて切除することとされ, 切除範囲は腫瘍よりワンバイト外側の正常と考えられる粘膜を含める. また, 切除の深さは周囲脂肪組織をワンバイト, すなわち T3a が診断可能となるまで切除する³⁾.

膀胱癌に対する TURBT には, 1) T1a/1 G1/2, 2) cT2 以上, 3) pTa/1 G3, 4) Second look TUR, 5) 治療効果判定 (BCG や浸潤性膀胱癌に対する膀胱温存療法後の効果判定としての TUR) に分けられ, 住吉ら³⁾によると radical TUR の適応は 2)~5) とされる. すなわち, G3 成分の含まれていない表在性膀胱癌以外は適応とされる.

T1G3 症例に対して可能な限り TURBT による膀胱温存が図られており⁴⁾, この場合深達度診断の正確さが最も問題となる. Second look TUR は Herr らによって紹介されたもので, 初回 TURBT 後 2~6 週目に再度 TURBT を施行し, 適格な深達度診断をつけるとともに病変の残存を生じさせないようにするものである⁵⁾. 浸潤性膀胱癌においては先に述べたごとく, 基本的加療は手術療法である. 膀胱温存を選択した場合, 浸潤性膀胱癌に対する second look TUR は動注療法後の効果判定として用いられている⁶⁾.

放射線療法と化学療法を併用する目的は, ①微小浸潤あるいは微小転移を制御する事, ②癌組織の放射線感受性を高める事, が考えられる⁷⁾. CDDP の放射線療法に対する増感効果は一般的であり, CDDP 少量連日投与を放射線に併用するのは主に後者の目的である. 尿路上皮癌に対して膀胱温存を目的とした化学療法併用放射線療法が報告されており^{8,9)}, 寒野らは浸潤性, あるいは転移再発性尿路上皮癌に対し, 連日少量 CDDP 併用放射線療法を施行し, 局所コントロール率 90% という良好な成績を得たと報告している⁹⁾.

われわれは寒野ら⁹⁾の方法を改変し CDDP 点滴静注と放射線の併用療法を施行した (Table 1).

浸潤性膀胱癌の予後因子として最も重要なものは深達度であり, ついで微小転移を含めたリンパ節転移とされる¹⁰⁾. 本多ら¹¹⁾の検討によると, T2 症例における集学的膀胱温存療法による局所 CR 率は高く, 理由として T2 症例では radical TUR による腫瘍切除率が高くなる事と, 放射線ならびに化学療法も含めた総合的效果, 相乗的效果であると考察されている. しか

し、今回の検討症例のごとく浸潤性膀胱癌、随伴性 CIS に対しては TUR のみでは根治が不可能であり、また放射線や化学療法の追加も奏効しない。他方、膀胱温存療法を行った後に表在性膀胱癌や CIS が再発した場合に追加 BCG 療法が選択される事が多い。浸潤性膀胱癌における随伴性 CIS の頻度は報告により異なり16~42%であった^{2,10,12)}。浸潤性膀胱癌を形態学的に分類し、検討してみた結果、浸潤性膀胱癌、随伴性 CIS 合併症例は膀胱全摘を含めた集学的加療を施行しても、最も生存率が悪いとする報告^{11,13)}があり、その理由に病巣が肉眼的所見よりも広範である事が挙げられている。浸潤性膀胱癌、随伴 CIS に対しては radical TUR 不可能であり、化学療法、放射線療法も無効であるため、BCG 療法を併用して施行する必要がある。上村ら¹⁴⁾は CIS を原発性、続発性、随伴性に分類し、BCG 効果を比較した結果、随伴性 CIS が奏功率100%と最も良好であったと報告している。

浸潤性膀胱癌、随伴性 CIS に対し、集学的加療と同時期に BCG を施行した報告は平井ら¹⁰⁾が TURBT、化学療法との併用を4例報告している。残念ながら4例に関する成績、副作用は詳記されていない。放射線化学療法と BCG 療法を同時期に施行した報告は、われわれが調べた限りではなかった。また浸潤性膀胱癌、随伴 CIS 症例に対してまとまった報告はなく、局所、遠隔転移を含め再発率、生存率は不明である。今回の症例では1例が遠隔転移を来したものの、膀胱内局所 CR が全例に得られた。膀胱温存を希望する浸潤性膀胱癌、随伴性 CIS 症例における局所コントロール率を上げる事が期待できる。1例の遠隔転移に関しては、局所コントロールとは別に微小転移の治療の必要性を示唆している事はいうまでもない。

今回の症例において BCG 注入時の副作用は、BCG 単独治療症例と変わりなく、膀胱容量低下を含め急性期、晩期合併症は認めず、集学的治療を安全に施行しえた。いずれの症例も膀胱機能は正常に維持されており、今後同様の症例追加、検討により浸潤性膀胱癌、随伴性 CIS 合併に対する温存療法の選択肢の1つになる事が期待される。

結 語

浸潤性膀胱癌、随伴性 CIS 症例に対する放射線化学療法と BCG 療法を同時期に施行した3症例を経験した。すべての症例において膀胱内再発を認めず、安全に施行しえた。浸潤性膀胱癌、随伴性 CIS 症例に対する放射線化学療法と BCG 療法の併用は安全で膀胱

温存療法の1つとして考慮される治療法と考えられる。

本論文の要旨は第60回日本泌尿器科学会中部総会において発表した。

文 献

- 1) 住吉義光：浸潤性膀胱癌に対する膀胱温存療法. *Urol View* **6**: 23-29, 2008
- 2) 鳶巢賢一：T2, T3N0M0 膀胱癌に対する治療法として根治手術が妥当と思われる症例の選択に関する検討. *泌尿器外科* **11**: 353-354, 1998
- 3) 住吉義光：浸潤性膀胱癌に対する complete TURBT. *臨泌* **60**: 285-291, 2006
- 4) 橋根勝義, 楠原義人, 三浦徳宜, ほか：Second TUR の意義. *泌尿器外科* **22**: 417-422, 2009
- 5) Herr HW: The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. *J Urol* **162**: 74-76, 1999
- 6) 丸山琢雄, 近藤宣幸, 野島道生, ほか：ハイリスク膀胱癌に対する膀胱温存治療の現況 浸潤性膀胱癌 (T2-3N0M0) に対する動注療法の治療成績. *泌尿紀要* **52**: 445-449, 2006
- 7) 佐々木 仁：化学療法併用放射線治療の作用機序からみた併用療法. *癌の臨* **39**: 1693-1702, 1993
- 8) Tester W, Porter A, Asbell S, et al.: Combined modality program with possible organ preservation for invasive bladder carcinoma: results of RTOG protocol 85-12. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **25**: 783-790, 1993
- 9) 寒野 徹, 柴崎 昇, 伊藤将彰, ほか：尿路上皮癌に対する低用量 CDDP 併用放射線治療の臨床的検討. *泌尿紀要* **49**: 311-315, 2003
- 10) 平井耕太郎, 永田 裕, 大田純一, ほか：Methotrexate・etoposide・CDDP 三剤併用化学療法による膀胱温存の治療成績. *泌尿器外科* **21**: 1415-1419, 2008
- 11) 本多正人, 佐藤元孝, 辻本雄一, ほか：局所浸潤膀胱癌に対する経尿道的切除, 全身化学療法, 放射線による集学的膀胱温存療法. *泌尿紀要* **52**: 331-335, 2006
- 12) 鷺野 聡, 平井 勝, 寺内文人, ほか：局所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検討. *日泌尿会誌* **100**: 486-494, 2009
- 13) Bassi P, Ferrante GD, Piazza N, et al.: Prognostic factors of outcome after radical cystectomy for bladder cancer; a retrospective study of a homogeneous patient cohort. *J Urol* **161**: 1494-1497, 1999
- 14) 上村哲司, 小宮 仁, 尾形信雄, ほか：膀胱 CIS と BCG 膀胱内注入療法. *臨と研* **82**: 1571-1574, 2005

(Received on January 12, 2011)
(Accepted on June 30, 2011)