

浸潤性膀胱癌に対する術前動注療法併用 膀胱部分切除術の経験

帝京大学医学部附属溝口病院泌尿器科 (主任: 横川正之教授)

関根 英明, 峰 正英, 大矢 和宏

金親 史尚, 横川 正之

NEOADJUVANT INTRA-ARTERIAL CHEMOTHERAPY FOLLOWED BY PARTIAL CYSTECTOMY FOR INVASIVE BLADDER CANCER

Hideaki Sekine, Masahide Mine, Kazuhiro Ohya,
Fumihisa Kaneoya and Masayuki Yokokawa

From the Department of Urology, University Hospital, Mizonokuchi

Teikyo University School of Medicine

From January, 1987 through January, 1990, partial cystectomy was performed for 4 (18%) of 22 patients with invasive bladder cancer who had received neoadjuvant intra-arterial chemotherapy. The criteria of patient selection for partial cystectomy were 1) invasive bladder cancer showing good response ($\geq$ PR) to neoadjuvant chemotherapy, 2) solitary or localized tumor that can be eradicated by segmental resection, and 3) tumor of stage T3 or less. As a rule, cisplatin (100 mg/m²) and THP-adriamycin (40 mg/m²) were administered selectively to the internal iliac artery by one-shot infusion. Concurrently, sodium thiosulfate (10 g/m²), a neutralizing agent against cisplatin, was administered intravenously.

All four patients had achieved clinical complete responses by one or two courses of intra-arterial chemotherapy, and then underwent partial cystectomy with pelvic lymphadenectomy. Pathological examination revealed pT0N0 in two patients, and the remains were pT3aNO and pT3bN1. After the mean followup of 24 months, three of them are alive with no evidence of disease, and also with normal bladder and sexual functions. However, one with pT3bN1 tumor underwent total cystectomy 5 months later for local recurrence (pT4b) and had died of cancer 18 months later.

Neoadjuvant intra-arterial chemotherapy followed by partial cystectomy should be the most applicable conservative therapy with high radicality for invasive bladder cancer, when: 1) the patient has localized invasive cancer showing a good response ($\geq$ PR) to neoadjuvant chemotherapy, 2) the tumor is stage T3a or less and without findings of tentacular invasion (INF_T) by pre-operative biopsy, and 3) pre-operative multiple biopsy is performed as deeply as possible along the prearranged incision line.

(Acta Urol. Jpn. 38: 155-159, 1992)

Key words: Bladder cancer, Neoadjuvant intra-arterial chemotherapy, Partial cystectomy

緒 言

近年、浸潤性膀胱癌に対する neoadjuvant 療法^{1,2}が注目をあびており、種々の trial study が進行中である。また、患者の quality of life の観点から、膀胱保存を目指した neoadjuvant 療法による縮小手術の可能性も検討されており、なかでも動脈内注入化学療法(動注療法)は最も期待されるものの1つといえる。最近われわれは、neoadjuvant として動注療法

を行ったところ、良好な治療効果がえられたため膀胱部分切除術を施行した浸潤性膀胱癌4例を経験したので若干の考察を加えて報告する。

対象および方法

当施設では、1987年1月～1990年1月の間に膀胱癌25例に対して術前動注療法を行ってきた。このうち表在性腫瘍(T1以下)は3例で、いずれも多発性あるいは直径3cm以上の大きいものであり、残りの22例

が浸潤性腫瘍 (T2 以上) であった。これら22例のうち、以下の条件を満たすものを本治療法の対象とした。1) 術前動注療法に PR 以上の良好な反応を示したものの。2) 単発あるいは切除可能な部位に局限している腫瘍。3) T3 以下の腫瘍。

22例のうち動注療法で PR 以上の効果が認められたものは PR 4例, CR 4例の計8例 (response rate 36%) であった。このうち PR の2例は腫瘍多発あるいは腫瘍部位が膀胱頸部に近かったため除外され、他の PR 2例は80歳以上の高齢と糖尿病合併のため手術の適応なしと判断した。結局、CR の4例 (18%) が上記の条件にも合致したため今回の膀胱部分切除術の対象となったものである。これらはいずれも単発性の非乳頭状腫瘍であり、臨床病期は T2: 2例, T3: 2例であったが、全例、動注前の生検にて浸潤性 (pT2 以上) の移行上皮癌であることが確認されている。なお、staging にあたっては、computed tomography (CT), および magnetic resonance imaging (MRI) の所見も参考にした (Table 1)。

動注療法は、Seldinger 法を用いてカテーテル先端を内腸骨動脈内に置き、抗癌剤を one shot 注入した。抗癌剤は Cisplatin (CDDP) 100 mg/m² と THP-adriamycin (THP-ADM) 40 mg/m² を用い、さらに adrenaline 0.3~0.5 mg を抗癌剤に混合して併用動注したが、1988年8月までの症例 (症例1) では

CDDP のみを注入した。原則的に左右両側より注入を行い、腫瘍側に総量の 3/4, 反対側に 1/4 を注入したが、症例3では腫瘍がほぼ中央に位置していたため半量ずつを注入した。まず CDDP, つぎに THP-ADM を注入したが総注入時間は平均43分 (20~59分) であった。また、副作用対策として CDDP の動注開始と同時に sodium thiosulfate (STS) 10 g/m² を末梢より静注し³⁾、さらに動注後は十分な利尿をつけた。

動注療法は、原則として3週間隔で2回施行し、動注終了後2週間目前後に生検を含めた効果判定を行った。生検は cold cup biopsy と電気的ループ切除を併用した。特に動注前の生検では、mass reduction は目的とせず、できるだけ深い組織標本をえるために、cold cup biopsy では鉗子の先端を腫瘍に押し付けるようにして同一部位より2回以上採取し、さらに別の腫瘍部位を通常2ループ以上の深さまで電気切除した。また同時に、random biopsy (平均7~8カ所) も行い上皮内癌等の病変がないことを確認した。動注後の生検すなわち膀胱部分切除術前の生検もほぼ同様で、まず腫瘍原発部位およびその近傍の全周にわたり cold cup biopsy を行い、つぎに腫瘍部位全体をできるだけ深く電気切除した。

膀胱部分切除術は動注終了後3~4週間に施行した。切除範囲の決定にあたっては、術前の生検および膀胱鏡所見を参考にして周囲に2cm以上の健常部分

Table 1. Patient characteristics and dose of drug infused intra-arterially

Case	Age	Sex	Tumor type	Dose of drug			Course of infusion
				CDDP*	THP-ADM*	STS*	
1	79	M	TCC G2 T3NxM0	100	—	10	1
2	73	M	TCC G3 T2NxM0	150	60	15	2
3	51	M	TCC G3 T2NxM0	170	70	17	2
4	59	F	TCC G3 T3NxM0	150	60	15	2

*: unit is 'mg', *: unit is 'g', STS: sodium thiosulfate.

Table 2. Response to the neoadjuvant intra-arterial chemotherapy and treatment results after partial cystectomy

Case	Response		Pathological stage	Postoperative		Prognosis
	clinical	histological		adjuvant	recurrence	
1	CR	grade II A	pT3aN0	—	—	NED (32 m)
2	CR	grade IV	pT0 N0	FAP×3	—	NED (23 m)
3	CR	grade IV	pT0 N0	FAP×3	6 m (pTa)	NED (22 m)
4	CR	grade II B	pT3bN1	FAP×3	5 m (pT4b)	D·Ca (18 m)

m: months, NED: no evidence of disease, D·Ca: died of cancer.

を付けて切除するようにした。今回の4症例では、腫瘍原発部位およびその周囲の術前生検にて悪性所見が認められたものはなかったので、腫瘍部位周囲の生検痕を目印として、さらにその周囲2 cmを含めて切除した。尿管膀胱新吻合術を要したものはなかったが、骨盤リンパ節郭清は全例に行った。郭清の範囲は、両側の閉鎖リンパ節および内腸骨動脈起始部までの内外腸骨リンパ節とした。

術後の adjuvant 療法として FAP 療法 (5-FU: 500 mg/body $\times$ 5 days, ADM: 30 mg/m², CDDP: 15 mg/m² $\times$ 5 days) を術後2~3週目より3週間おきに3コース施行したが、症例1は本人の拒否により行わなかった。

結 果

動注療法の効果としては、症例1は1回の動注にて、他の3例は2回の動注にて画像診断上 CR がえられた (Fig. 1, 2)。これらはすべて動注療法後の生検にても悪性所見が認められなかったため clinical CR

と判定した。一方、部分切除標本の病理所見は、pT0 が2例で、他の2例は深部筋層に悪性細胞が認められ pT3a と pT3b と判明した。動注療法の組織学的効果としては、大星・下里の分類による class IIA が1例、class IIB が1例で、class IV が2例に認められた。結局、動注療法による down staging は T2 $\rightarrow$ pT0 となった2例に認められたことになる。なお、全例 surgical margin は tumor free であった。

1991年5月現在、平均経過観察期間24ヵ月における予後は3例が NED である。残る1例 (症例4) は5ヵ月後に局所再発をきたした。本例は膀胱部分切除術施行時に pN1 であったが、その後遠隔転移は認められなかったため膀胱全摘を施行したところ病理所見は pT4b であり、部分切除後18ヵ月後に癌性腹膜炎で死亡した (Table 2)。

副作用に関しては、動注直後に軽度の消化器症状がみられたが、骨髄抑制は問題とならなかった。ただし、THP-ADM を使用した3例に坐骨神経~閉鎖神

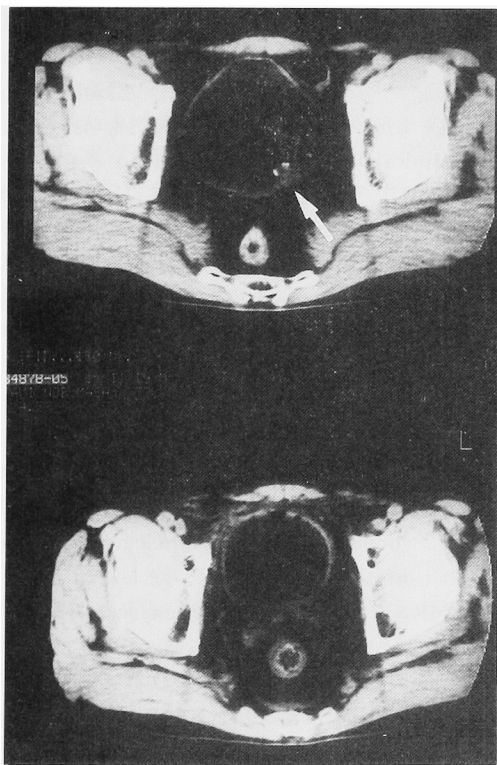


Fig. 1. upper: CT scan of case 2 with T2 bladder cancer (arrow).
below: CT scan after 2 courses of intra-arterial chemotherapy shows a complete response, and pathological examination revealed pT0N0.

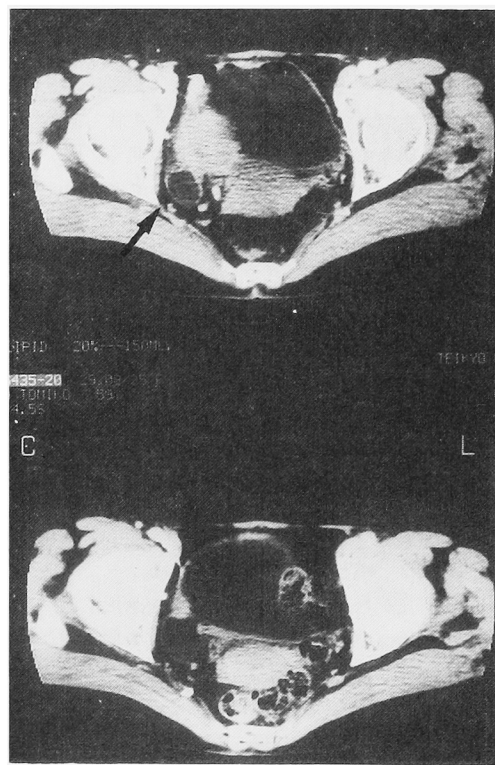


Fig. 2. upper: CT scan of case 4 with T3 bladder cancer accompanied with a large diverticulum (arrow).
below: CT scan after 2 courses of intra-arterial chemotherapy shows a complete response, but pathological examination revealed pT3bN1.

経領域を中心とする下肢痛⁹⁾が発生しており、うち2例はかなり高度で、現在でも歩行傷害が認められる。膀胱部分切除術+リンパ節郭清の合併症に関しては、特に問題となったものはなく、症例1~3すべて正常の膀胱容量、膀胱機能が保たれており、性機能傷害も認められていない。

考 察

膀胱部分切除術は、膀胱機能および性機能を温存することができるので、患者の quality of life の観点からは理想的な治療法であるといえる。しかし、局所再発が少なからず認められる^{5,6)}ことから根治性を疑問視する報告もあり、適応症例の選択ならびに切除範囲の決定が重要な問題となっている^{7,8)}。浸潤性膀胱癌に対する膀胱部分切除術の適応条件として一般的に挙げられているもの^{9,10)}を要約すると、①初発例であること、②腫瘍周囲に少なくとも2~3cmの正常膀胱組織をつけて切除可能であること、③残される部分に multifocal な CIS や severe dysplasia がないこと、④TUR で処理できそうもないこと、⑤pT3a 以下であること、などである。これらの条件を満たす場合には、予後も比較的良好であるとの報告^{6,9)}が多いが、適応症例がかなり限定されるのが実状である。また、部分切除にあたっては膀胱を切り開く必要があるが、この際の腫瘍細胞の implantation の危険性を指摘するものもある。今回報告した4例では、動注療法により著明な腫瘍縮小効果がえられたため膀胱部分切除術の良い適応となりえたものである。また、動注後の部分切除標本では、pT0 に down staging した2例はもちろんのこと、down staging がみられなかったほかの2例においても、腫瘍の表層はほぼ完全な壊死に陥っており、viable な cancer cell は認められなかった。したがって、neoadjuvant 療法による抗腫瘍効果が十分であれば、少なくとも、手術操作時における腫瘍表層からの細胞剥離による implantation の懸念はほとんどないものと思われる。

しかしながら、本療法の適応症例を選択するにあたっては根治性の観点から慎重にも慎重を期すべきであろう。今回経験した4例のうちでも1例(症例4)が局所再発をきたし癌死している。その病理所見では、腫瘍の大部分が壊死に陥っており、切除断端にも cancer cell は認められなかったが、膀胱壁深部には cancer cell が島状に残存しており、部分的に tentacular invasion (INF_T) の像が認められ stage は pT3b であった。原発腫瘍が右側壁の大部分を占めるほど大きく、しかも悪性な浸潤様式を示していたこと

から、切除範囲不足による取り残しの可能性と、膀胱壁剥離の際に壁外に腫瘍を取り残した可能性が考えられる。本例に関しては、部分切除後に M-VAC 等のさらに強力な adjuvant 療法、あるいは放射線と GDDP を含む化学療法との併用療法などが必要であったかと反省している。いずれにしろ、本例のように悪性な浸潤様式を示すものや pT3b に達しているものは、たとえ動注療法の効果が良好であっても、本療法による根治性は少ないと考えられるため適応外とすべきと思われる。その判定のためにも、膀胱部分切除術施行前に、切開予定部の全周にわたる、できるだけ深い(理想的には全層)、広範な生検が必要であろう。

以上より、本療法を選択する際に特に重要と思われる条件を整理してみると、1)単発あるいは切除可能な部位に限局している腫瘍で、術前動注療法に良好な反応(clinical PR 以上)を示したもの、2)T3a 以下で、生検で悪性な浸潤様式(INF_T)を示さない腫瘍、3)切除範囲決定には、術前に切開予定部全周にわたるできるだけ深い生検を施行すること、が挙げられよう。1)に関しては、今回経験した clinical CR 4例中2例が pathological PR であったことから、適応基準を厳格にして clinical CR にかぎるという考え方もあろう。一方、治癒切除のためには切除範囲の決め方が最も重要と考え、2),3)に示したことを前提条件として clinical PR も適応に含めるという考え方もあると思われる。現段階では、今回 clinical PR 例の経験がなかったことと、今後 clinical CR 例と clinical PR 例の治療予後を比較検討する必要もあるという理由から、当分の間、clinical PR 以上を適応基準としていきたい。

一方、neoadjuvant 療法で画像上 CR となった症例においては、TUR のみによる根治的治療の可能性も考えられる。しかし、現在の CT, MRI を中心とした画像診断の level では clinical staging と pathological staging の誤差が20~30%あるといわれており¹¹⁾、clinical CR rate と pathological CR rate の誤差も少なくとも同程度以上と考えられる。また、CT, MRI をもってしても micrometastasis や microinvasion などの微小病変の診断は不可能である。実際、今回の症例でも CR と判定した4例中2例が pT3 以上であり、うち1例は N(+) であった。したがって、たとえ radical TUR の手法を用いても、TUR のみでよい症例はかなり限定されると思われる。

動注療法の副作用については、従来の報告¹⁻³⁾と同様に重篤なものは認められなかった。したがって、動

注療法後3~4週間の膀胱部分切除術施行になんら支障をきたすこともなかったもので, neoadjuvant 療法としての動注療法は, 合目的的で有用な方法といえる。ただし, 治療後長期間にわたる下肢痛が認められており, その発生を予防すべく, 注入薬剤, 注入量および注入方法等について目下検討中である⁴⁾。

以上より, かぎられた症例数による経験ではあるが, neoadjuvant 動注療法+膀胱部分切除術は, 対象が相当に限定される点はあるものの, 浸潤性膀胱癌における膀胱保存治療の適応拡大を可能とする有望な方法の一つであると思われる。しかし, 動注療法そのものの方式や術後 adjuvant 療法の選択については, いまだ検討の余地が多いであろう。さらに, そもそも neoadjuvant chemotherapy として動脈内投与が良いのか全身投与が良いのか, という基本的な問題も解決されているわけではない。しかしながら現時点において, 本療法が臨床医および患者双方にとって期待されるべき魅力的側面をもっていることは確かであり, 今後とも, 適応を厳格にしたうえで症例を重ねていきたいと考える。

結 語

1987年1月から1990年1月の間に neoadjuvant 動注療法を行った浸潤性膀胱癌22例のうち, 動注療法の効果が良好でかつ限局性の腫瘍であった4例に対し膀胱部分切除術を施行した。切除標本の病理所見は2例が pT0 で他は pT3a と pT3b であり, pT3b 例に局所再発がみられ18カ月後に癌死したが残りの3例は NED (平均観察期間24カ月) である。neoadjuvant 動注療法+膀胱部分切除術を選択する際には以下の条件が重要と思われた。

1) 限局性の浸潤癌で術前動注療法に良く反応したものの (clinical PR 以上)。2) T3a 以下で悪性な浸潤様式 (INF_r) を示さない腫瘍。3) 切除範囲決定には, 術前に切開予定部のできるだけ深い生検を施行する。

文 献

1) Galetti TP, Pontes JE, Montie J, et al.:

Neoadjuvant intra-arterial chemotherapy in the treatment of advanced transitional cell carcinoma of the bladder: results and followup. *J Urol* **142**: 1211-1215, 1989.

- 2) Maatman TJ, Montie JE, Bukowsky RM, et al.: Intra-arterial chemotherapy as an adjuvant to surgery in transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* **135**: 256-260, 1986
- 3) 関根英明, 福井 巖, 山田拓巳, ほか: 膀胱癌に対する Cisplatinum と Sodium Thiosulfate による2経路化学療法. 泌尿紀要 **32**: 43-48, 1986
- 4) 大矢和宏, 関根英明, 峰 正英, ほか: 膀胱癌に対する抗癌剤動脈内注入療法—副作用・下肢痛の発生要因について—. 日癌治 **25**: 2027, 1990
- 5) 本間之夫, 親松常男, 岩動孝一郎, ほか: 膀胱部分切除術の治療成績—移行上皮腫瘍55例の検討—. 日泌尿会誌 **78**: 1723-1727, 1987
- 6) 三品輝男, 渡辺康介, 都田慶一, ほか: 膀胱腫瘍に関する研究—膀胱部分切除術の治療成績—. 日泌尿会誌 **68**: 678-685, 1977
- 7) Cummings KB, Mason JT, Correa RJ Jr, et al.: Segmental resection in the management of bladder carcinoma. *J Urol* **119**: 56-58, 1978
- 8) Schoborg TW, Sapolsky JL and Lewis CW Jr: Carcinoma of the bladder treated by segmental resection. *J Urol* **122**: 473-475, 1979
- 9) 鈴木騏一, 杉田篤生, 三浦忠雄, ほか: 膀胱癌に対する膀胱部分切除術の臨床的ならびに病理組織学的研究 第1報 膀胱部分切除術施行症例の臨床像ならびに遠隔成績. 日泌尿会誌 **57**: 380-387, 1966
- 10) Prout GR Jr: The role of surgery in the potentially curative treatment of bladder carcinoma. *Cancer Res* **37**: 2764-2770, 1977
- 11) Tavares NJ, Demas BE and Hricak H: MR imaging of bladder neoplasms: correlation with pathologic staging. *Urol Radiol* **12**: 27-33, 1990

(Received on February 25, 1991)
(Accepted on October 1, 1991)