

## 高齢者浸潤性膀胱癌に対する治療

—膀胱温存療法について—

西山博之

京都大学大学院医学研究科泌尿器科学

TREATMENT FOR LOCALLY ADVANCED BLADDER CANCER  
IN ELDERLY PATIENTS

Hiroyuki NISHIYAMA

*The Departments of Urology, Kyoto University, Graduate School of Medicine*

As the life expectancy of Japanese population has been increasing, how best to treat invasive bladder cancer in elderly patients has become a new problem. Generally standard treatment for locally advanced invasive bladder cancer is thought to be radical cystectomy, but that for elderly patients is still controversial due to frequent presence of comorbid diseases. Here, we debate the merits and demerits of radical cystectomy and bladder preservation for elderly patients with locally advanced invasive bladder cancer. First, we presented the treatment outcome of 1,131 patients with invasive bladder cancer who underwent radical cystectomy in Japan, to clarify the characteristics of invasive bladder cancer of elderly patients and to determine whether age had an impact on the clinical or functional results. Furthermore, to clarify the indication of the bladder preservation for elderly patients, we reviewed the results of recent trials. Several new trials of chemoradiotherapy have shown high response rates with low local morbidity but high systemic morbidity requiring dose reductions or treatment delay. This regimen may prove to be effective for inoperable patients and may be proposed as conservative treatment for patients with complete responses to the initial course of chemoradiation. Although chemoradiation shows promise, more trials are needed to clarify the morbidity and mortality rates of chemoradiation for elderly patients.

(Hinyokika Kyo 51 : 553-557, 2005)

**Key words:** Elderly patients, Bladder cancer, Bladder preserved

## 緒 言

高齢化社会を迎えた今、年齢とともに罹患率が上昇する膀胱癌では、“高齢者における膀胱癌に対する治療をどうするか？”が大きな問題となりつつある。一般には、浸潤性膀胱癌（T2以上）に対する標準的治療は根治的膀胱全摘術であり、近年の麻酔管理、周術期管理、手術法などの技術の向上により膀胱全摘術の治療成績は向上している。われわれ、京都大学泌尿器科でも浸潤性膀胱癌に対しては基本的には積極的な外科的治療を行っているが、高齢者は何らかの合併症を有することが多く、高齢者浸潤性膀胱癌症例に対して治療方針を決定する際に苦慮することも少なくない。また、膀胱全摘術に伴う尿路変向はライフスタイルの変化を余儀なくされ、高齢者にとっては術後の大きな問題である。本報告は、高齢者における浸潤性膀胱癌の治療として膀胱温存療法の立場に立ちディベートとして報告するため、膀胱全摘術の治療成績、問題点と膀胱温存療法の可能性について自験例および文献的考察を加え報告する。

## 高齢者における膀胱全摘術の治療成績

局所浸潤性膀胱癌に対する治療としては、根治的膀胱全摘術と放射線療法や化学療法を併用することによる膀胱温存療法とがあげられる<sup>1,2)</sup>。根治的膀胱全摘術は膀胱温存療法より根治性に優れていると考えられ、現時点でも標準的治療とされている。さらに根治的膀胱全摘術の予後をより改善するために、より広範囲のリンパ節廓清や術前後の化学療法の併用なども行われる<sup>3,4)</sup>。一方で、尿路変向術によるQOLの低下が問題となる。尿路変向術を回避するため、TUR-BT後に化学放射線療法を併用し、治療効果（CRか否か）を判定し、膀胱温存の可否を決定する選択的膀胱温存療法も広まりつつある<sup>5,6)</sup>。本邦では、根治的膀胱全摘術か膀胱温存療法かの治療方針決定は、施設の方針によるのが現状である。しかし、臨床病期、合併症の有無、PS・年齢なども重要な判断材料となる。特に年齢は身体能力の低下、脳血管障害や痴呆、他の悪性腫瘍の合併などの危険因子と深く関連しており、高齢者では根治的膀胱全摘術のような侵襲の高い手術が不可能であることも多い。また、平均余命を考える

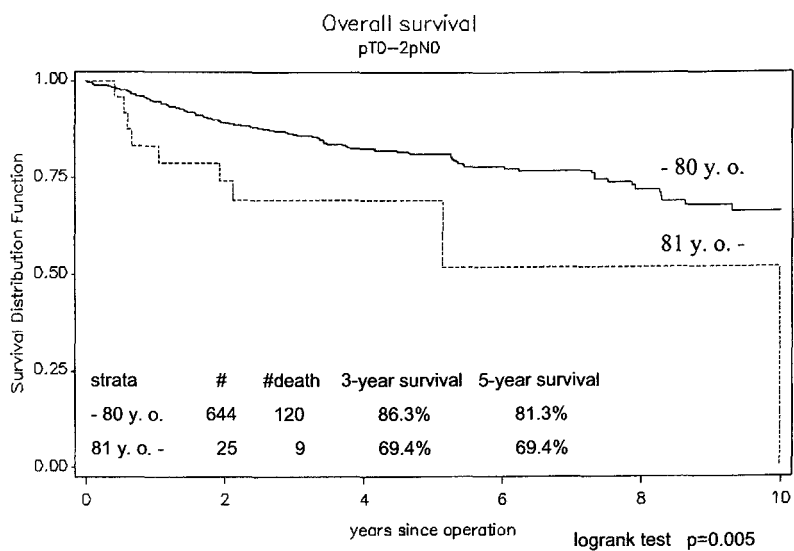


Fig. 1a.

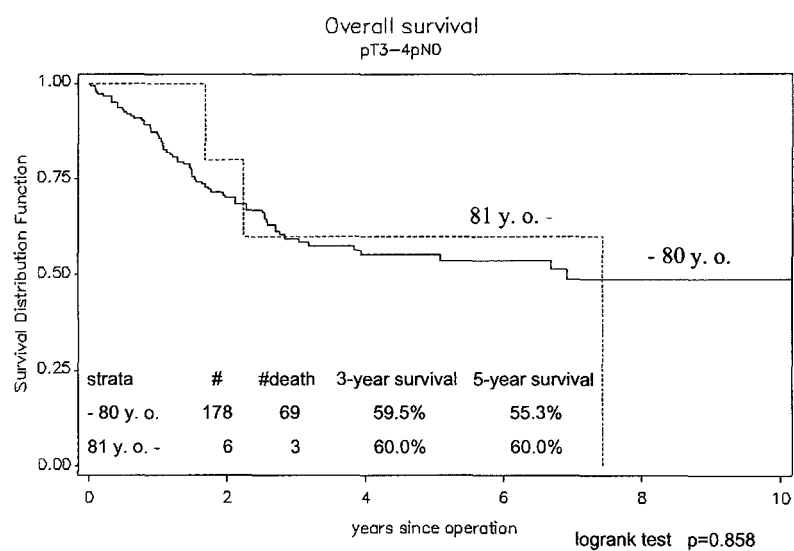


Fig. 1b.

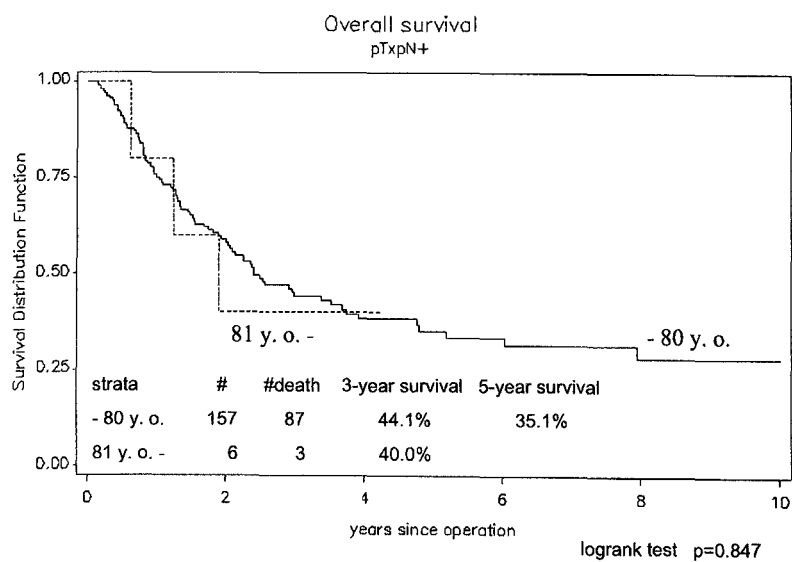


Fig. 1c.

と80歳以上の高齢者の場合, 根治性よりもむしろ尿路変向術に伴う QOL の低下を避けることの方が患者にとって重要な場合もある。

われわれは本邦における膀胱全摘術の現状を明らかにするために, 1990年から2000年にかけて京都大学 名古屋大学 奈良県立医科大学およびその関連施設32施設において施行された膀胱全摘症例1,131例を集計し, その治療成績を報告してきた<sup>7,8)</sup>。本シンポジウムにおいては, この症例をもとに年齢別の治療成績を検討した。1,131例における年齢分布をみると, 60~80歳が最も多いが, 81歳以上の高齢者を対象とした膀胱全摘症例は62例 (5%) しかなかった (Table 1)。一般に膀胱癌は年齢とともに発生しやすくなることを

考えると, 80歳以上では浸潤性膀胱癌であっても, 手術不能・不適格症例と判断されることが多いためと考えられる。

膀胱全摘術に際して, リンパ節郭清や補助化学療法, 尿路変向術などの治療方針の決定について年齢が関与するかどうかを検討した。Table 2 に示すように, 80歳以下では, 90%以上の症例がリンパ節郭清を施行されているのに対し, 80歳以上では約半数にて単純膀胱全摘術が選択されていた。また, 高齢者ではほとんどの症例にて補助化学療法が施行されていなかった。尿路変向術としては, 80歳以下では回腸導管について排尿型回腸新膀胱が選択されているが, 80歳以上では尿管皮膚瘻と回腸導管が約半数ずつ占めていた。

膀胱全摘術の治療成績について年齢別に検討した (Table 3)。経過観察期間は4.4年であり, 年齢別には明らかな有意差はなかった。全症例を対象とした場合, 年齢とともに3年および5年生存率は低下し, 81歳以上では56%であった。病期別にみると, pT3≤やN(+)の症例の場合には, 予後は80歳以下とほぼ同等であった。これらの結果からは, 80歳以上の高齢者であっても, 外科的治療が可能な場合には, 膀胱全摘術は若年者と同等の予後が期待できると考えられた。

一方, 高齢者における膀胱全摘術の問題点として, 尿路変向後の QOL がある。上述のように, 80歳以上の高齢者に対しては, 手術侵襲および術後管理などの理由により回腸導管や尿管皮膚瘻のストーマを有する尿路変向術が選択される。京都大学附属病院に通院中の患者に対してストーマ管理の状況について検討してみたところ, 高齢者では, 身体能力の低下に伴い自己管理が困難になっている症例が約半数認めた。また, 日常生活においてストーマ管理を介助する伴侶も高齢化していたり独居になっている症例が約70%であった。これは, 本邦における核家族化の進行と関連するものと思われた。さらに高齢者では, 頻回のストーマ管理を要するような皮膚障害を約半数に認めた (三富 西山, 投稿準備中)。

**Table 1.** Patient characteristics stratified with age

| Age   | No. Pts (%) | Gender % of Male | Histology % of TCC | pT-stage % of pT3≤ |
|-------|-------------|------------------|--------------------|--------------------|
| -50   | 78 ( 6.9)   | 80.8             | 88.5               | 25.6               |
| 51-60 | 229 (20.2)  | 86.0             | 90.8               | 26.2               |
| 61-70 | 428 (37.8)  | 83.4             | 92.5               | 26.9               |
| 71-80 | 334 (29.5)  | 73.7             | 93.4               | 34.1               |
| 81~   | 62 ( 5.5)   | 64.5             | 91.9               | 35.5               |
| Total | 1131        | 79.8             | 92.1               | 29.3               |

**Table 2.** Treatment strategy in elder patients

| Factors                 | 80 y.o. ≥   | 81 y.o. ≤   |
|-------------------------|-------------|-------------|
|                         | No. Pts (%) | No. Pts (%) |
| LN-dissection           |             |             |
| with                    | 979 (91.6)  | 37 (59.7)   |
| without                 | 90          | 25          |
| Adjunctive chemotherapy |             |             |
| with                    | 385 (36.0)  | 4 ( 6.5)    |
| without                 | 684         | 58          |
| Urinary undiversion     |             |             |
| ileal conduit           | 490 (45.8)  | 30 (48.4)   |
| ureterocutaneostomy     | 199 (18.6)  | 29 (46.8)   |
| kock/indiana-pouch      | 83 ( 7.8)   | 0 ( 0 )     |
| Studer/Houtman          | 268 (25.1)  | 0 ( 0 )     |
| others                  | 14 ( 1.3)   | 2 ( 3.2)    |

**Table 3.** Survival related with age

| Age   | No. Pts | Follow-up Duration (y.) (range) | No. Recurrence (%) | No. Death (%) | Overall survival |      |
|-------|---------|---------------------------------|--------------------|---------------|------------------|------|
|       |         |                                 |                    |               | 3-y.             | 5-y. |
| -50   | 78      | 4.6 (0.3-11.8)                  | 20 (25.6)          | 15 (19.2)     | 83.3             | 76.5 |
| 51-60 | 229     | 4.8 (0.1-11.9)                  | 54 (23.6)          | 57 (24.9)     | 76.6             | 72.3 |
| 61-70 | 428     | 4.7 (0.2-11.6)                  | 109 (25.5)         | 126 (29.4)    | 75.4             | 69.3 |
| 71-80 | 334     | 3.9 (0.1-10.3)                  | 90 (26.9)          | 113 (33.8)    | 69.8             | 63.6 |
| 81~   | 62      | 3.1 (0.1-10.1)                  | 15 (24.2)          | 26 (41.2)     | 56.2             | 56.2 |
| Total | 1,131   | 4.4 (0.1-11.9)                  | 288 (25.5)         | 337 (29.8)    | 73.5             | 68.0 |

## 高齢者浸潤性膀胱癌に対する膀胱温存療法

一般に、浸潤性膀胱癌に対する膀胱温存療法としては、手術不能症例や合併症を有する High-risk 症例に対する消極的膀胱温存療法と手術可能であるが QOL 向上を目指して行う積極的膀胱温存療法とがあり、その治療法は異なる。京都大学附属病院における1994年から2004年までの期間に治療した浸潤性膀胱癌（T2以上または T1G3）症例のうち80歳以上の高齢者について治療方法を検討した。京都大学では80歳未満については浸潤性膀胱癌に対する治療は基本的には根治的膀胱全摘術を施行している。80歳以上の該当症例は56例あったが、膀胱全摘術が施行されたのは20例（35.7%）にすぎなかった。膀胱全摘術以外の治療方法としては、経尿道的膀胱腫瘍切除術（TUR-BT）単独が26例、放射線療法や抗癌剤動注療法が併用された症例が8例、膀胱部分切除術が1例あった。このことは、80歳以上の高齢者においては、消極的膀胱温存療法を選択せざるをえない症例が多いことを示している。

一方、積極的膀胱温存療法としては、TUR-BT 後に化学放射線療法を併用する方法が一般的である。化学放射線療法後に効果判定のため再度 TUR-BT を施行し、CR か non-CR かを判定し、膀胱温存が可能か、膀胱全摘術が必要かを決定する<sup>5,6)</sup>。全年齢層を対象とした欧米での報告から治療成績としては、選択的膀胱温存療法により、約70%がCRとなり、約60%が膀胱温存可能であるとされている<sup>5)</sup>。また Shipley らの報告でも、T2 で74%、T3 以上では53%の5年生存率と根治的膀胱全摘術と比較しうる治療成績を示している<sup>6)</sup>。合併症としては、骨髄抑制・腎機能障害 下痢 膀胱炎・嘔気・嘔吐などが認められたが、ほとんどは NCI-CTC の分類において grade 3 であり、grade 4 の合併症は白血球減少（3%）、血小板減少（3%）、下痢（1%）であった。晩期合併症としては、萎縮膀胱 膀胱容量の現象（5%）、腸閉塞（1.5%）であった<sup>5)</sup>。

では、このような積極的膀胱温存療法（選択的膀胱温存療法）が高齢者に対しても可能であるだろうか？これに関しては未だまとまった報告はなく、結論は出ていないが、Shipley らの報告<sup>6)</sup>によると選択的膀胱温存療法を施行した190症例中75歳以上は35人含まれており、5年生存率51%と75歳以下と遜色がない治療成績が得られたとしている。また、Goffin らは70歳以上（平均年齢79歳）14例に対して化学放射線療法を施行し、うち12症例が治療を完遂している<sup>9)</sup>。また、本邦での報告では、Kageyama らが80歳以上6症例に対して化学放射線療法にてCRに至り、膀胱部分切除を併用して、経過観察期間（10～37カ月）中明らかな再

発所見を認めないと良好な成績を報告している<sup>10)</sup>

これらの報告からは、高齢者であっても積極的膀胱温存療法（選択的膀胱温存療法）は考慮しうる治療方法と考えられ、今後の報告が期待される。

## 結 語

われわれは、高齢者に対しても手術可能であれば、積極的に膀胱全摘術を施行しており、上述のように良好な成績を得ているが、尿路変向術に伴う生活環境の変化やストーマ管理などの問題もある。今後、高齢者に対しても施行可能な化学療法 放射線療法を併用した膀胱温存療法の開発が重要であろう。

## 文 献

- 1) Herr HW, Faulkner JR, Grossman HB, et al.: Surgical factors influence bladder cancer outcomes: a cooperative group report. *J Clin Oncol* **22**: 2781-2789, 2004
- 2) Shipley WU, Zietman AL, Kaufman DS, et al.: Selective bladder preservation by trimodality therapy for patients with muscularis propria-invasive bladder cancer and who are cystectomy candidates—the Massachusetts General Hospital and Radiation Therapy Oncology Group experiences. *Semin Radiat Oncol* **15**: 36-41, Review, 2005
- 3) Herr H, Lee C, Chang S, et al.: Standardization of radical cystectomy and pelvic lymph node dissection for bladder cancer: a collaborative group report. *J Urol* **171**: 1823-1888, 2004
- 4) Vaughn DJ and Malkowicz SB: Neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer. *Urol Clin North Am* **32**: 231-237, 2005
- 5) Rodel C, Grabenbauer GG, Kuhn R, et al.: Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol* **20**: 3061-3071, 2002
- 6) Shipley WU, Kaufman DS, Zehr E, et al.: Selective bladder preservation by combined modality protocol treatment: long-term outcomes of 190 patients with invasive bladder cancer. *Urology* **60**: 62-67, 2002
- 7) Nishiyama H, Habuchi T, Watanabe J, et al.: Clinical outcome of a large-scale multi-institutional retrospective study for locally advanced bladder cancer in Japan: a survey including 1131 patients treated during 1990-2000. *Eur Urol* **45**: 176-181, 2004
- 8) Matsui Y, Nishiyama H, Watanabe J, et al.: The current status of perioperative chemotherapy for invasive bladder cancer: a multiinstitutional retrospective study in Japan. *Int J Clin Oncol* **10**: 133-138, 2005
- 9) Goffin JR, Rajan R and Souhami L: Tolerance of

- radiotherapy and chemotherapy in elderly patients with bladder cancer. *Am J Clin Oncol* **27**: 172-177, 2004
- 10) Kageyama Y, Yokoyama M, Sakai Y et al.: Favorable outcome of preoperative low dose chemoradiotherapy against muscle-invasive bladder cancer. *Am J Clin Oncol* **26**: 504-507, 2003
- (Received on May 25, 2005)  
(Accepted on June 2, 2005)