

浸潤性膀胱癌の治療成績

京都大学医学部泌尿器科学教室（主任：吉田 修教授）

宮 川 美栄子・大 石 賢 二

岡 田 裕 作・竹 内 秀 雄

岡 田 謙一郎・吉 田 修

RESULTS WITH MULTIDISCIPLINARY TREATMENT FOR INVASIVE BLADDER CANCER

Mieko MIYAKAWA, Kenji OISHI, Yusaku OKADA,
Hideo TAKEUCHI, Kenichiro OKADA and Osamu YOSHIDA

From the Department of Urology, Kyoto University, Faculty of Medicine

(Director: Prof. O. Yoshida)

Of the 843 patients with bladder cancer treated at Kyoto University between 1965 and 1984, 156 patients (18.6%) received total cystectomy. Between 1980 and 1984, 60 patients underwent multidisciplinary treatment with 4,000 or 2,400 rad adjuvant preoperative radiation therapy to the whole pelvis followed by radical cystectomy with or without postoperative adjuvant chemotherapy.

The 5-year survival rate for the 65 patients with pelvic lymphadenectomy was 66% and that for the 40 patients without lymphadenectomy or only biopsy was 35%. The 5-year survival rate after radical cystectomy for 20 bladder cancer patients with regional lymphnode metastasis was 11% and 73% for 59 patients without lymphnode metastasis ($p<0.001$).

The survival rate of multidisciplinary treatment protocol for muscle invasive bladder cancer was 55% a significantly ($p<0.05$) improved survival compared to the historical control.

For analysis, the patients were divided into 2 categories according to histological criteria for evaluation of therapeutic effects for preoperative radiation by Ohoshi and Shimosato. The two groups were non-responder: grade I and IIa changes and responder: grade IIb, III and IV. Survival for responders and non-responders revealed significant differences ($p<0.05$), 87% for 28 responders and 48% for 24 non-responders.

Key words: Invasive bladder cancer, Multidisciplinary treatment, Survival

は じ め に

浸潤性膀胱癌の中でも low stage の場合の治療成績は比較的良好である¹⁻³⁾。しかし high stage 膀胱癌の治療成績は、各種診断法をはじめ手術、放射線療法、化学療法の確実な進歩にもかかわらず、満足すべきものではない^{1-3,5,6,8)} high stage 膀胱癌の成績に関する報告をみると、術前照射を含まず手術のみで5年生存率が40%であったという Montie ら⁹⁾をのぞ

き、ほとんどは13% (low grade: 21%, high grade: 9%)²⁾、16%^{1,5)}、19%^{3,8)}で、いずれも20%以下である。

京大泌尿器科における1965～1980年の症例691例についての成績はすでに報告したが⁶⁾その時点で膀胱全摘出術90例全体の5年生存率は36%であり、low stage 54%に対し high stage は16%にすぎなかった。1980年以後、このように生存率の低い浸潤性膀胱癌の治療成績の向上をめざし、集学的治療法を行なってい

る。今回の治療成績を検討し術前照射およびリンパ節郭清術を組み入れた集学的治療法の成績、意義について検討したのでその結果を報告する。

対象および背景因子

1965年1月より1984年12月末までの20年間に京大病院で治療を行なった843例の膀胱癌のうち膀胱全摘出術を受けた膀胱癌患者150症例を対象とした。全期間を3つに分けると、各期間における頻度は、1965～1974年の10年間で35例、1975～1979年の5年間は45例、1980～1984年の5年間は70例と増加の傾向を示し、後半の10年(1975～1984)は前半の10年(1965～1974)の3倍強である。上記3つの期間における男女比は31, 41, 61と男性が著しく増加している。年齢分布および平均年齢は Fig. 1 に示す。年齢分布のピークは60歳代より徐々に右方へ移動し70歳代が増加してゆく傾向が明かである。平均年齢は各々62, 63, 64歳である。臨床深達度の分布は Table 1 のごとくである。1965～1974年の10年では T2 以上が62.1%であるのに対し、1975～1984年の10年は80.4%で後半10年のほうが筋層浸潤の症例が多い。

今回の検討は、主として集学的治療を開始した1980年をはさんで前後5年間(1975～1984)の115症例を中心とした。

全摘出術115症例のうち、膀胱原発腫瘍は110例(95.7%)、腎盂尿管腫瘍で尿管摘出および膀胱部分切除術後の膀胱再発によるもの5例(4.3%)である。

初回治療として全摘出術が行なわれた症例は77例(67.0%)、再発のため TUR をくりかえした結果、全摘出を施行したもの31例(27.0%)、部分切除術後

Table 1. Clinical stage distribution of 150 patients treated by total or radical cystectomy, 1965～1984

	1965～1974	1975～1984
Ta	2	0
T ₁	9	18
T ₂	4	12
T ₃	10	49
T ₄	4	13
T _x	6	21
cis		2

の再発で全摘出術を行なった症例は7例(6.0%)である。

初発症状より全摘出術までの平均期間は2.6ヵ月(n=77)、初回 TUR 後膀胱全摘出術までの平均期間は3年11ヵ月(n=31)、部分切除術後膀胱全摘出術までの平均期間は5年6ヵ月である。生存率の計算は Kaplan Meyer の方法により、膀胱全摘出術施行日を起点とし1985年6月30日を最終観察日とした。

結 果

1. リンパ節郭清の有無別生存率 (Fig. 2)

総腸骨動脈分岐部以下の骨盤部リンパ節郭清を完全に行なった65症例と、郭清を全くしていないか、生検の目的で患側所属リンパ節の数個摘出のみを行なった症例40例の生存率を比べると明らかに前者が高い。5年生存率で前者は66%、後者は35%である。

2. リンパ節転移の有無と生存率 (Fig. 3)

郭清または生検により得たリンパ節転移の有無による生存率をしめす。転移が認められなかった59例の5年生存率73%に対し、転移が確認された20例では、5

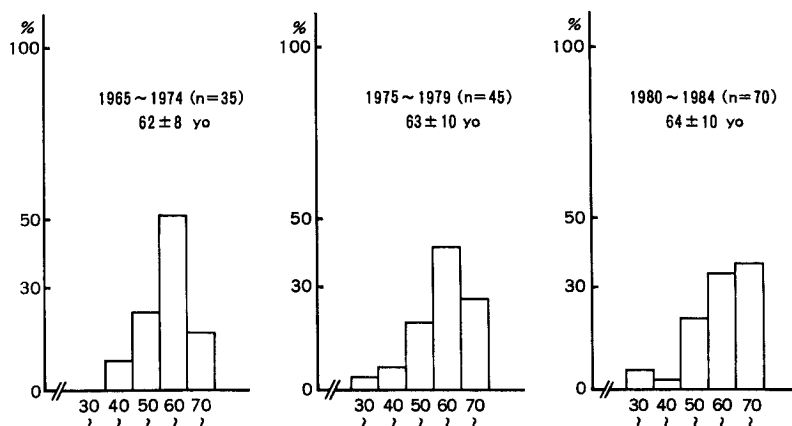


Fig. 1. Age distribution of 150 patients treated by total or radical cystectomy, 1965～1984

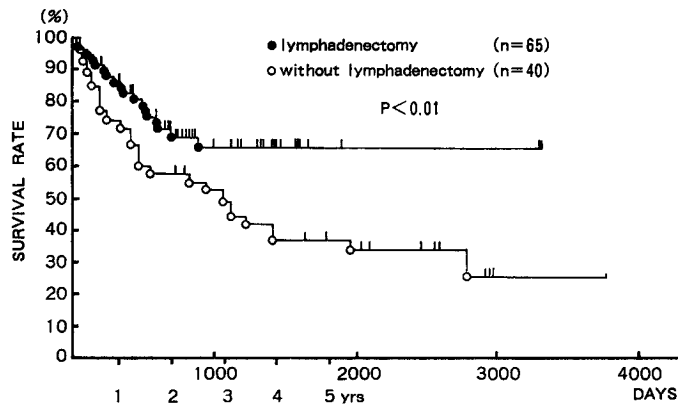


Fig. 2. Survival rates following radical cystectomy with or without lymphadenectomy (1975~1984)

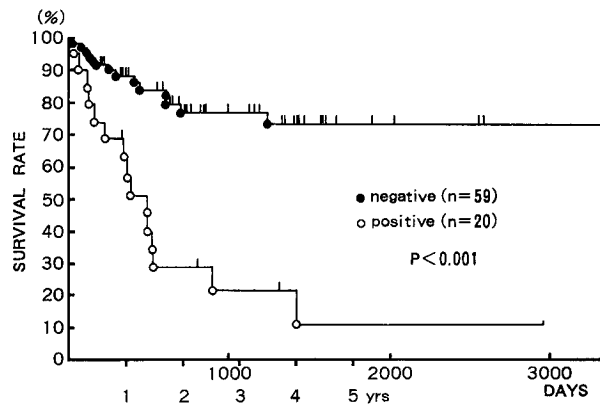


Fig. 3. Survival rates following radical cystectomy according to lymphatic invasion : negative vs positive (1975~1984)

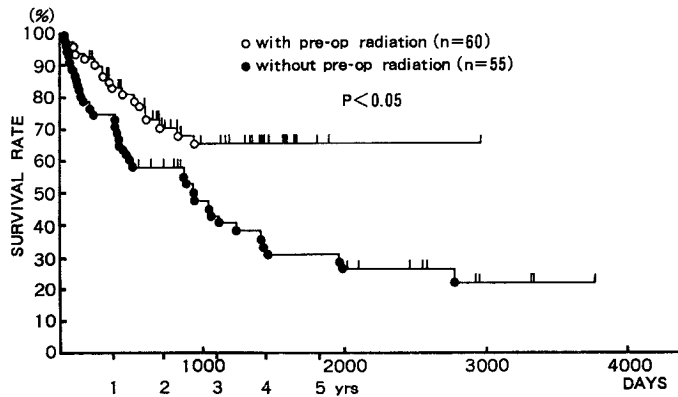


Fig. 4. Survival rates following radical cystectomy with or without pre-operative radiation (1975~1984)

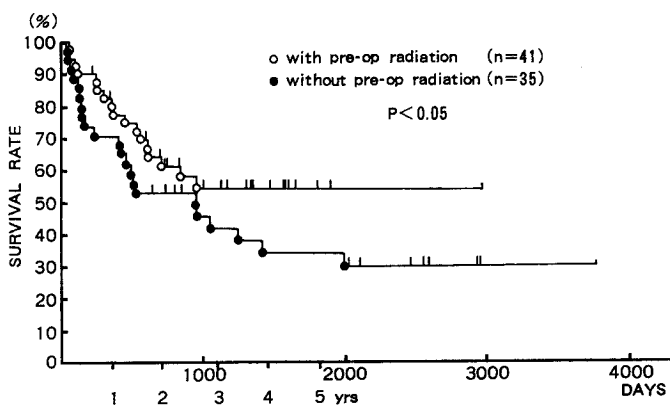


Fig. 5. Survival rates for invasive ($T_{2,3,4}$) bladder cancer following radical cystectomy with or without pre-operative radiation (1975~1984)

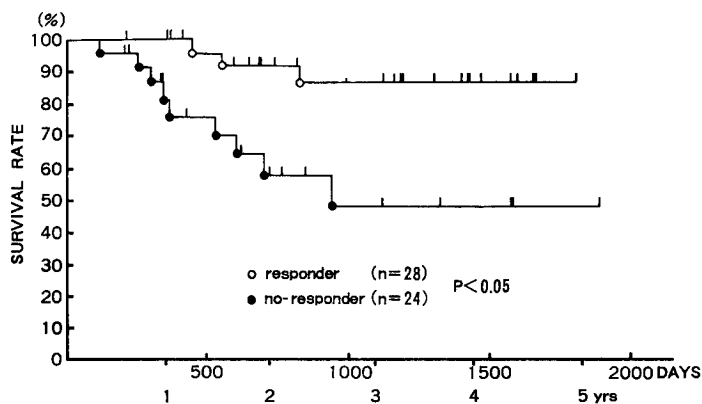


Fig. 6. Survival rates following radical cystectomy with pre-operative radiation according to responder or non-responders (1980~1984)

Table 2. 組織学的治療効果度
大星・下里の分類)

G. I	癌組織に癌細胞死滅後の欠落像を確認し得ないもの
G. II	癌組織に明瞭な治療効果 即ち癌細胞の欠落像を確認するが、なお生活癌細胞の残存をみとめるもの
A	(生残癌細胞の多いもの)
B	(生残癌細胞の非常に少ないもの)
G. III	癌細胞残存が認められるが、形態学的変化著しく、おそらく生存増殖し得ないであろうと思われるもの
G. IV	まったく癌細胞の残存を認めないもの

年生存率は僅か11%である。

3. 集学的治療による生存率 (Fig. 4)

1975~1984年の115症例を、術前照射を含むプロトコールによるもの60例と、集学的治療を行っていない症例55例についてみた生存率は明らかに前者がたかく、5年生存率で65%をしめしている。T2以上の症例のみについて検討した結果は (Fig. 5), 集学的治療法群41例の5年生存率55%に対し、それ以外の症例35例の生存率は30%で、術前照射をふくむプロトコール群が有意に高い生存率を示している。

4. 放射線による組織学的治療効果と生存率 (Fig. 6)

放射線による治療効果判定には大星一下里の分類 (Table 2)¹⁰⁾を用いた。照射による細胞障害が著明な

IIb 以上を responder, ほとんど障害を受けていない IIa 以下を non-responder とした. responder は28例 (54%), non-responder は24例 (46%) でほぼ 1/2 が放射線により組織学的な障害を受けている. responder の5年生存率は87%, non-responder は48%で, responder の生存率は有意に高い.

5. 術後深達度と生存率 (Fig. 7)

術後の全層標本で確認した深達度を筋層浸潤の有無で分けると各々26例ずつである. pT 1 以下の症例の5年生存率は95%, pT 2 以上のそれは49%である.

考 察

1965～1980年の膀胱全摘出術90症例の5年生存率が36%であり, T 3, T 4 の症例 (47例) では16%にすぎなかったことより⁶⁾, 1980年以後の症例には術前照射を一つの軸とした集学的治療法を行なっている. はた

して集学的治療法によって浸潤性膀胱癌の治療成績は向上したのであるか. この点を評価し明らかにするためには, 全症例が5年以上経過するのを待つ必要がある. しかしおよその傾向を知るために現時点での効果を検討した.

20年間の症例を1965～1974年と1975～1984年に大別した生存率は, Fig. 8 にみるごとく大差がある. 後半10年は打ちきり症例が多いとはいえ, これは明らかな差であり, 前半10年に膀胱全摘出術をした症例はそのほとんどが2年以内に死亡している. 前半10年のほうが後半10年に比べ平均年齢は低く (Fig. 1) clinical stage の分布も Table 1 に示すごとくで, T 2 以上の例は少ない. したがって生存率はむしろ前半10年のほうが高くなってよいはずである. 手術術式の変化や診断治療面での技術的变化など医療面, および患者側の日常的社会的背景の変化がこの生存率の差に関与

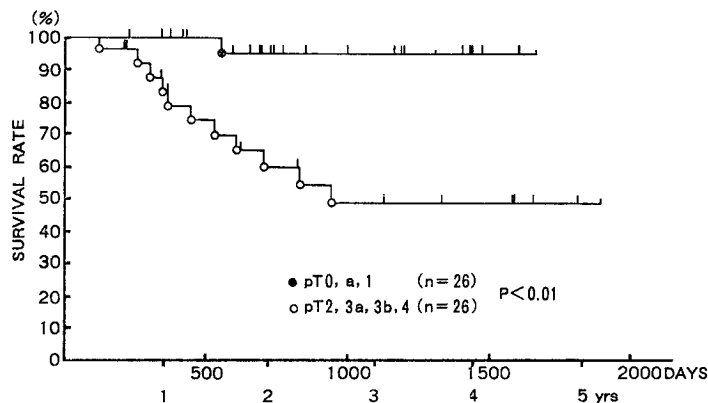


Fig. 7. Survival rates following radical cystectomy with pre-operative radiation according to pT (1980～1984)

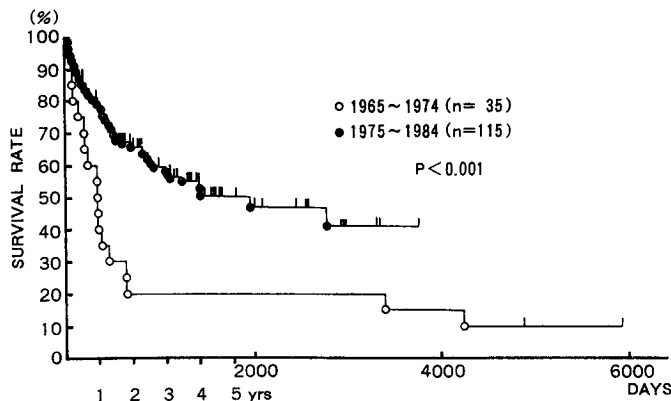


Fig. 8. Survival rates following total or radical cystectomy: 1965～1974 vs 1975～1984

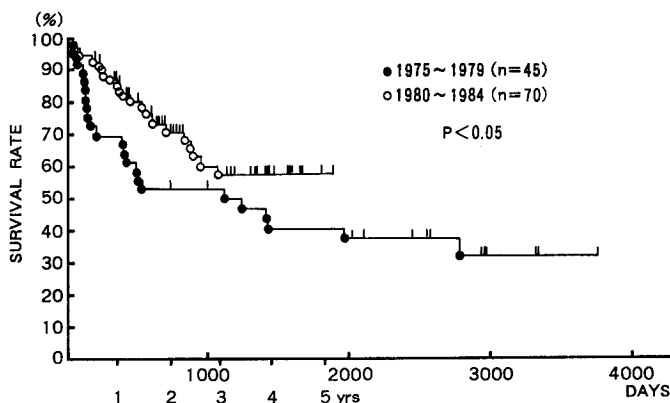


Fig. 9. Survival rates following radical cystectomy :
1975~1979 vs 1980~1984

Table 3. Clinical stage distribution of
115 patients treated by radical
cystectomy, 1975~1984

	1975~1979	1980~1984
Ta	0	0
T ₁	1	17
T ₂	5	7
T ₃	20	29
T ₄	4	9
T _x	15	6
cis		2

している可能性も考えられる。時代的背景因子によるバイアスを減らす目的で対象を1975~1984年のみにし、これを前半と後半の5年ずつに分けてみると Fig. 9 のようになり5年生存率では約20%の差がみられる。しかし後半の5年間は観察期間が5年に満たぬ打ちきり例が多いことや、Table 3 にしめされるように筋層浸潤がある症例は後半5年のほうが少ない

ことなどが影響している可能性がある。しかし両グループにおける背景因子のなかで最もおおきな差は術前照射をふくむ集学的治療法を行なっているか否かである。

京大で1980年以降行なっている膀胱癌に対する集学的治療法のプロトコールは Fig. 10 に示すごとくであり、これには3つのポイントが含まれている。一つは、術前照射は膀胱部分 (true pelvis) のみではなく全骨盤腔 (whole pelvis) に対して行なうこと、2番目は総腸骨動脈の分岐部以下骨盤腔内のリンパ節郭清を確実にする radical cystectomy を行なうこと、3番目は摘出した標本の組織病理学的検索から、腫瘍残存の可能性が全くないと判断された group 1 から、リンパ節転移があるか、あるいは放射線の影響をほとんど受けていない腫瘍細胞が切除端に認められる group 3 まで3つの group にわけ、その後 group 2, 3 に対してのみ各々 adjuvant chemotherapy を

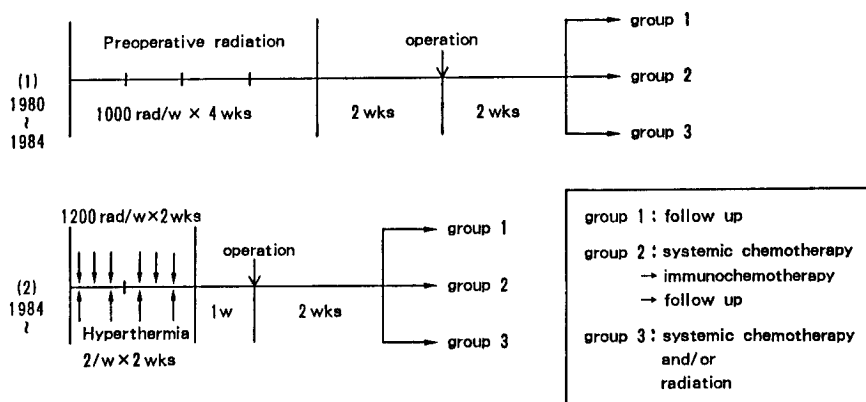


Fig. 10. Multidisciplinary treatment of invasive bladder cancer

行ない、それを必要としなとい考えられる group 1 にはなにも行なわず、高齢者に chemotherapy を行なうことによるマイナス面を極力さける配慮である。ただし、最初のスケジュールでは、手術までに6週間の期間があるため、放射線に反応しない症例では、治療がそれだけおくれる危険性も否定できない。そのため1984年4月以後は、照射線量を4,000 rad から2,400 rad に下げ、それに RF 波による加温を組み合わせて、前者と同様の、またはそれ以上の治療効果を期待し、かつ手術までの期間を3週間に短縮したプロトコルを行なっている。

術前照射の目的が腫瘍の縮小と共に腫瘍細胞の生活能 (viability) を下げることににより、手術による局所の汚染や、全身への播種をへらすことができないであろうかという期待にあり、それにひきつづく手術の目的が腫瘍部および局所リンパ節における残存腫瘍や放

射線に抵抗性の腫瘍細胞をとりのぞくことにあることは、一般にいわれているとおりである¹⁾。したがって、術前照射を評価する方法の1つに局所再発率がとりあげられている¹⁻⁵⁾。照射野を膀胱およびその周辺部にかざる true pelvis の場合と、全骨盤腔 whole pelvis にした場合とでは同じ2,000 rad の照射でも前者が14%の局所再発に対し、後者は8%と報告されている⁵⁾。われわれの症例では死亡14例中剖検を行なった8例の中で局所再発が明らかなものはリンパ節郭清をしていない初期の2例のみである。

集学的治療法のポイントの1つになっている完全なリンパ節郭清の有無が生存率に明らかな差を生じていることは結果で示したとおりである。腫瘍側の所属リンパ節を数個摘出する生検のみの例と郭清をしたものとの比較では Fig. 11 のごとく差があるのに対し、生検の場合と郭清をしない場合の比較では Fig. 12

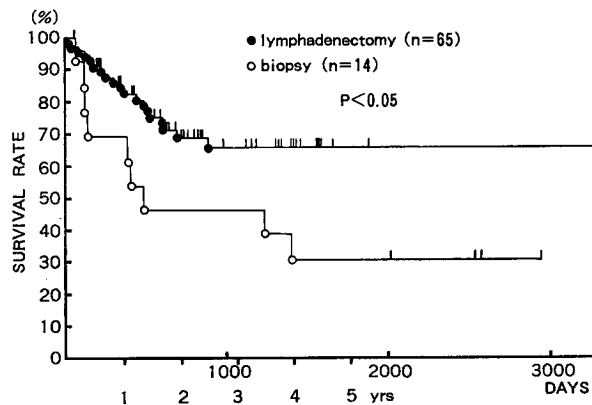


Fig. 11. Survival rates following radical cystectomy : lymphadenectomy vs lymphnodes biopsy (1975~1984)

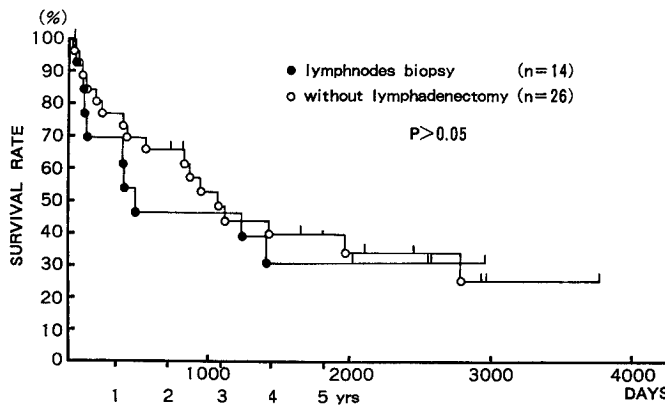


Fig. 12. Survival rates following radical cystectomy : lymphnodes biopsy vs without lymphadenectomy (1975~1984)

に示すごとく両者間に差がみられない。これらの結果から完全なリンパ節郭清の重要性は明らかであろう。

所属リンパ節転移が、放射線照射によって消失するものか否かは興味ある課題である。われわれが経験した 4,000 rad 術前照射症例45例のなかでは、リンパ節転移がみられたものは4例であり、そのうち3例は T-reduction がみられなかった症例である。すなわち T-reduction がみられた18例中1例(5.6%), T-reduction のない27例中3例(11.1%)にリンパ節転移がみられた。これは、T3 の症例に 4,000 rad 術前照射をし radical cystectomy を行なった場合、20%にリンパ節転移が認められ、しかもこの中で T-reduction がみられた症例でのリンパ節転移はわずか5.5%であるのに比べ、T-reduction がみられなかった例では34%であるという Royal Marsden での結果¹¹⁾と類似している。また、照射をしない場合の pT3 のリンパ節転移が47%であるという MSKCC からの報告は¹²⁾直接比較することはできないが興味深い結果である。

術前照射による生存率の上昇は Rotterdam¹³⁾, Royal Marsden¹¹⁾, MSKCC⁵⁾ のおもな報告に示されているように T3 の症例でも 38~52%と生存率は高く、stage reduction のないものが27%であるのに対して stage reduction があったものでは64%とさらに良好であることも報告されている^{11), 12)}。T2 以上の症例で55%というわれわれの結果は、これらとほぼ同一と考えられる。最近では、放射線治療と残存または再発腫瘍に対する salvage cystectomy でも同じ治療効果が得られるので最初から radical cystectomy をする必要はないとする報告すらみられる^{14), 15)}。

術後の adjuvant chemotherapy に関する UCLA の報告は relapse までの時間をやや遅らせるが、生存率には差がでない¹⁶⁾とのべている。京大症例については adjuvant chemotherapy の有無や方法に関する評価は現時点では不明であるが、このように放射線療法、外科的治療、化学療法を組み合わせた集学的治療法の結果浸潤性膀胱癌の生存率が上昇していることは Fig. 4, 5 に示したとおりである。放射線による組織学的効果判定の結果も、responder は明らかに生存率が高い (Fig. 6)。

約5年間の厳密なプロトコールに従った集学的治療法により、どのぐらい浸潤性膀胱癌症例の生存率をあげることができたのか、1975~1984年において、集学的治療法を行なう以前と以後の5年生存率の差は、現時点では約25%である。しかし後半の症例には、5年以上経過していない症例を多数含んでいることを考

慮すると、実際にはこの差はこれほど顕著ではないかもしれないが、集学的治療法の効果は十分得られていると考える。

ま と め

1. 京大泌尿器科における20年間(1965~1984)の膀胱癌患者数は843例であり、この期間に膀胱全摘出術を行なったのは156例18.5%であった。

2. 1965~1974年は35例、1975~1984年は115例で後半は3倍強の増加をみせた。

3. 男性の増加、平均年齢の上昇がみられ、筋層浸潤症例の増加がみられた。

4. リンパ節郭清を行なった症例の5年生存率66%に対し、郭清しまたは生検のみの場合の5年生存率は35%であった。

5. リンパ節転移がない場合の5年生存率は73%、リンパ節転移がある場合は11%であった。

6. T2 以上の症例についての集学的治療施行群の5年生存率は55%、それ以前の症例は30%で、術前照射を含む集学的治療法群は有意に高い生存率を示した。

7. 放射線による組織学的治療効果度(大星一下里による)で IIb 以上を responder, IIa 以下を non-responder とした。responder 28例(54%)の5年生存率は87% non-responder 24例(46%)の場合は48%で、responder の生存率は有意に高い。

8. 深達度別5年生存率は pT1 以下95%, pT2 以上は49%であった。

本論文の要旨は第35回日本泌尿器科学会中部連合総会(1985年11月10日、金沢市)で口演(シンポジウム)した。

文 献

- 1) Whitmore WF Jr, Batata MA, Ghoneim MA, Grabstald H and Unal A: Radical cystectomy with or without prior irradiation in the treatment of bladder cancer. *J Urol* 118: 184~187, 1977
- 2) Whitmore WF Jr: Integrated irradiation and cystectomy for bladder cancer. *Brit J Urol* 52: 1~9, 1980
- 3) Batata MA, Whitmore WF JR, Chu FCH, Kim YS, Hilaris BS and Lee MZ: Bladder cancer in men and women treated by radiation therapy and/or radical cystectomy. *Urology* 18: 15~20, 1981

- 4) Skinner DG, Tift JP and Kaufman JJ: High dose, short course preoperative radiation therapy and immediate single stage radical cystectomy with pelvic node dissection in the management of bladder cancer. *J Urol* 127: 671~674, 1982
- 5) Smith JA Jr, Batata M, Grabstoid H, Sogoni PC, Herr H and Whitmore WF Jr: Preoperative irradiation and cystectomy for bladder cancer. *Cancer* 49: 869~873, 1982
- 6) 吉田 修：骨盤内悪性腫瘍の治療における問題点—膀胱癌の治療，癌の臨床 28：626~631, 1982
- 7) Skinner DG and Lieskovsky G: Contemporary cystectomy with pelvic node dissection compared to preoperative radiation therapy plus cystectomy in management of invasive bladder cancer. *J Urol* 131: 1069~1072, 1984
- 8) Giuliani L, Bonamini A, Giberti G, Natta GD, Martorana G and Rovida S: Results of radical cystectomy for primary bladder cancer. Retrospective study of more than 200 cases. *Urology* 26: 243~248, 1985
- 9) Montie JE, Straffon RA and Stewart BH: Radical cystectomy without radiation therapy for carcinoma of the bladder. *J Urol* 131: 477~482, 1984
- 10) Shimosato Y, Oboshi S and Baba K: Histological evaluation of effects of radiotherapy and chemotherapy for carcinomas. *Jap J Clin Oncol* 1: 19~35, 1971
- 11) Bloom HJB, Hendry WF, Wallace DM and Skeet RG: Treatment of T3 bladder cancer: controlled trial of preoperative radiotherapy and radical cystectomy vs radical radiotherapy. *Brit J Urol* 54: 136~151, 1982
- 12) Smith JA Jr and Whitmore WF Jr: Regional lymphnode metastasis from bladder cancer. *J Urol* 126: 591~593, 1981
- 13) van der Werf-Messing B: Preoperative irradiation followed by cystectomy to treat carcinoma of the urinary bladder category T3NX, 0~4M0. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 5: 394~401, 1979
- 14) Hopp-Stone HF, Oliver RTD, England HR and Blandy JP: T3 bladder cancer: salvage rather than elective cystectomy after radiotherapy. *Urology* 24: 315~320, 1984
- 15) Yu WS, Sagerman RH, Chung CT, Dalal PS and King GA: Bladder carcinoma: Experience with radical and preoperative radiotherapy in 421 patients. *Cancer* 56: 1293~1299, 1985
- 16) Skinner DG, Daniels JR and Lieskovsky G: Current status of adjuvant chemotherapy after radical cystectomy for deeply invasive bladder cancer. *Urology* 24: 46~52, 1984

(1986年3月11日受付)