

進行膀胱癌の治療の現況 進行癌・手術不適応症例の治療

金沢大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 久住治男教授)

内藤 克輔, 長谷川 徹, 石田 武之

山本 秀和, 三原 信也, 小松 和人

上木 修, 越田 潔, 久住 治男

A CLINICAL SURVEY OF ADVANCED BLADDER CANCER:
TREATMENT FOR ADVANCED AND NON-
RESECTABLE BLADDER CANCERKatsusuke Naito, Toru Hasegawa, Takeyuki Ishida,
Hidekazu Yamamoto, Shinya Mihara, Kazuto Komatsu,
Osamu Ueki, Kiyoshi Koshida and Haruo Hisazumi*From The Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University*

Sixty-three patients with advanced cancer of more than T3b and/or non-resectable bladder cancer who were treated at Kanazawa University Hospital from January 1982 to June 1990 were analyzed with regard to treatment and prognosis. Thirty-one of the 63 patients had non-resectable bladder cancer; T3b in 9, T4b in 15, M1 in 6 and N4 in 4. Twenty-four of the 31 patients received anticancer therapy consisting of systemic chemotherapy, 8 MHz-RF hyperthermia, radiation or a combination of these modalities. With this treatment 9 patients achieved partial response, 4 minor response, 7 no change and 2 progressive disease. In 2 patients evaluation was not performed. Seven of the 31 patients received no treatment. One-year and 2-year survival rates with the above types of treatment were 27.7% and 16.7%, respectively, and 33.4% and 16.7%, respectively, without anti-cancer treatment. There was no significant difference between the survival rates of the two groups. Thirty-two of the 63 patients underwent operation. In 17 patients, total cystectomy was carried out, 9 and 8 of whom received and did not receive respectively various adjuvant therapies before operation. One-year and 2-year survivals in the group undergoing adjuvant therapy were 33.3% and 11.1%, respectively, and 66.7% and 66.7% respectively in the group without adjuvant therapy. Survival of the 2 groups did not differ significantly. These data indicate that anticancer treatment including chemotherapy, hyperthermia and radiation dose not enhance long-term survival.

(Acta Urol. Jpn. 37: 1601-1606, 1991)

Key words: Advanced bladder cancer, Non-resectable bladder cancer, Treatment, Prognosis

結 言

浸潤性膀胱移行上皮癌に対する CISCA 療法^{1,2)}, CAP 療法³⁾, M-VAC 療法⁴⁻⁶⁾のような抗癌化学併用療法, さらには放射線療法と抗癌化学療法の併用⁷⁻⁹⁾の治療成績の向上には注目すべきものがある。しかし, これらの療法による治療成績が向上したとはいえず, 近接効果のみであり, 3年, 5年生存率の向上にはいまだ至っていないように思われる¹⁰⁾。さらに, 進行癌特に膀胱外にまで浸潤した症例や転移を有する症例における治療には有効な方法が確立されておらず,

日常このような患者に直面した時に, いかなる治療法を選択するか苦慮するところである。今回, われわれは膀胱移行上皮癌における進行癌, 手術不適応症例について臨床的検討を加えたので報告する。

対象および方法

1982年1月より1990年6月までに金沢大学医学部附属病院泌尿器科に入院, 治療を受けた268例の膀胱癌患者を対象とし, 進行膀胱癌または手術不適応とされた膀胱癌患者について検討した。

今回の検討における進行膀胱癌とは, 膀胱外にまで

Table 1. Response to therapies for non-resectable bladder cancer
 CDDP: cis-platinum, MTX: methotrexate, THP: terarubicine hydrochloride, ADM: adriamycin, CAP: cisplatinium + adriamycin + cyclophosphamide, M-VAC: methotrexate + vinblastine + adriamycin + cisplatinium CR: complete response, PR: partial response, MR: minor response, NC: no change, PD: progressive disease, NE: not evaluated

Modality of treatment	No. of patients	Response					
		CR	PR	MR	NC	PD	NE
Chemotherapy							
CDDP, MTX	1	0	0	0	0	1	0
THP	1	0	0	0	1	0	0
CDDP, ADM	1	0	0	0	1	0	0
M-VAC	3	0	2	0	1	0	0
CAP	1	0	0	0	1	0	0
Hyperthermia							
Radiation	1	0	1	0	0	0	0
Hyperthermia, THP	3	0	0	1	1	0	1
Hyperthermia, Radiation	5	0	3	1	0	0	1
Hyperthermia, Radiation, CDDP	1	0	1	0	0	0	0
Hyperthermia, Radiation, CDDP, ADM	1	0	0	1	0	0	0
Radiation, THP	1	0	1	0	0	0	0
Radiation, CDDP, MTX	1	0	0	0	1	0	0
Radiation, CDDP	1	0	0	0	1	0	0
Total	24	0	9	4	7	2	2
			(37.5%)	(16.7%)	(29.2%)	(8.3%)	(8.3%)
None	7	-	-	-	-	-	-

浸潤した症例、すなわち T3b 以上の症例およびリンパ節転移または遠隔転移を有する症例さらに膀胱全摘除術後に残存腎盂尿管に腫瘍発生を認めた症例とした。入院時または初回治療時に T3b 以上と診断された45例および初診時には進行膀胱癌ではなかった222例中経過観察中に進行癌となった18例の、合計63例について検討を加えた。

63例中癌の進展度が高度であったり、performance status が悪かったりまたは合併症のために手術不適応とされた症例は31例であり、T3b 9例、T4b 15例、M1 6例、N4 1例であった。男性は19例、女性は12例であり、performance status は0ないし4（平均2.3）、年齢分布は37歳より93歳（平均65.2±12.5歳）であった。

一方、手術が施行された症例は32例であり、T3b 16例、T4a 5例、T4b 5例、M1 3例、N4 1例および膀胱全摘除術後の残存腎盂尿管腫瘍2例であった。男性は27例、女性は5例であり、performance status は0ないし3（平均0.1）、年齢は45歳より75歳（平均62.9±7.8歳）であった。

今回の検討における温熱療法とは、8MHz-RF 加温法による局所温熱療法である。

膀胱癌の進展度分類は日本泌尿器科学会膀胱癌取り扱い規約¹¹⁾によった。

治療効果判定は日本癌治療学会固形がん化学療法直接効果判定基準¹²⁾に準拠して行った。

生存率は Kaplan-Meier 法により算出し、また推計学的処理は generalized Wilcoxon test により行った。

結 果

手術不適応症例における治療法ならびにその治療成績を Table 1 に示す。31例中24例に全身抗癌化学療法や 8MHz-RF 加温による局所温熱療法、放射線療法がおもに施行された。それぞれの治療法およびそれらの併用療法の治療成績は、Table 1 に示すとおりであるが、全体として24例中9例（37.5%）に PR が、4例に MR、7例に NC、2例に PD、2例においては治療効果判定は施行されなかった。また、まったく抗癌療法が施行されなかった症例は7例であった。なんらかの治療を受けた群24例とまったく治療を受けなかった群7例における生存率を Fig. 1 に示す。すなわち前者の1年、2年生存率はそれぞれ27.8%、16.7%であり、後者のそれらはそれぞれ33.4%、16.7%であった。両群の生存率の間には差異が認められな

かった。

進行性膀胱癌または有転移膀胱癌ではあるが, 何らかの手術が施行された32例の内訳を Table 2 に示す。膀胱全摘除術が17例に, 膀胱部分切除術が7例に施行された。膀胱全摘除術群17例中9例には手術前に温熱療法, 抗癌化学療法および放射線療法が単独または併用されているが, 術前療法の有無によるそれぞれの生存率を Fig. 2 に示した。前治療群の1年, 2年生存率はそれぞれ33.3%, 11.1%であり, 術前無治療群のそれらはそれぞれ66.7%, 66.7%であったが, 両群の生存率の間には推計学的有意差は認められなかった。また膀胱部分切除術群における前治療の有無による生存率を比較したが, それらの生存率間に有意な差はみとめられなかった (Fig. 3)。その他の治療法による結果はつぎのとおりであった。32例中2例には膀胱全摘除術後, 残存腎の腎盂尿管に浸潤性の移行上皮癌が発生し, 腎尿管全摘除術が施行され, それぞれ術後は血液透析にて維持された。しかし術後それぞれ4カ月, 9カ月にて遠隔転移にて死亡した。膀胱全摘除術後の肺転移巣に対する摘除術は2例に施行されたが, 12カ月, 26カ月後に癌死した。試験開腹に終わった2例は術後化学療法が追加されたが1例は7カ月後に癌死し, 1例は14カ月間癌を有しながら生存している。膀胱全摘除術後陰茎に転移した1例は陰茎切断3カ月後に癌死した。膀胱全摘除術後広範な後腹膜腔リンパ節転移が認められた1例には抗癌化学療法後に, 後腹膜腔リンパ節郭清術が施行され, 8カ月間生存している。

63例中7例に術前または術後に M-VAC 療法が施行され, その治療効果を Table 3 に示す。7例中5例に PR, 2例に NC の結果であった。また, 進行膀胱癌21例に施行された温熱療法および放射線療法または抗癌化学療法との併用の治療効果は Table 4 に示すように, 10例に PR, 5例に MR, 3例に NC, 3例に PD の結果であり, CR は認められなかった。

考 察

浸潤性膀胱癌に対する最近の抗癌併用化学療法^{1-7, 13, 14)}や放射線療法と抗癌化学療法との併用療法⁷⁻⁹⁾の奏効率は高く, 転移性または進行性膀胱癌の生存率が延長したかのように思えるが, 果たしてそうであろうか¹⁰⁾。われわれは進行性膀胱癌において, 局所浸潤に対しては 8MHz-RF 加温を用いた温熱療法単独または放射線, 抗癌化学療法の併用を施行し, 遠隔転移巣を有する症例には主として抗癌化学療法を施行した。また手術可能なかぎり原発巣は摘除した。手術不適応症例群31例における PS は平均2.3と良好なものではなかったが, なんらかの抗癌治療を受けた群24例とまったく抗癌治療を受けなかった群7例の生存率曲線間には有意差は認められなかった。このこと

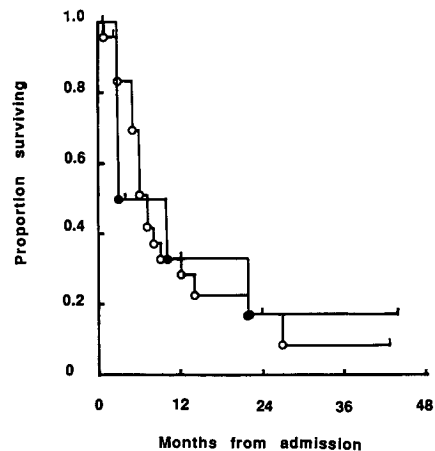


Fig. 1. Survival distribution in months by Kaplan-Meier Method for unoperated 31 cases
○—○: Cases receiving anticancer treatments (n=24)
●—●: Cases receiving no anticancer treatment (n=7)
Tick mark (|) indicates last follow-up

Table 2. Surgical treatments for advanced bladder cancer
RPLND: retroperitoneal lymph node dissection

Surgery	No. of patients	T3b	T4a	T4b	M1	N4	Renal pelvic tumor
Total cystectomy	17	10	5	2	0	0	0
Partial cystectomy	7	6	0	1	0	0	0
Nephroureterectomy	2	0	0	0	0	0	2
Resection of lung	2	0	0	0	2	0	0
Explorative operation	2	0	0	2	0	0	0
Penile amputation	1	0	0	0	1	0	0
RPLND	1	0	0	0	0	1	0
Total	32	16	5	5	3	1	2

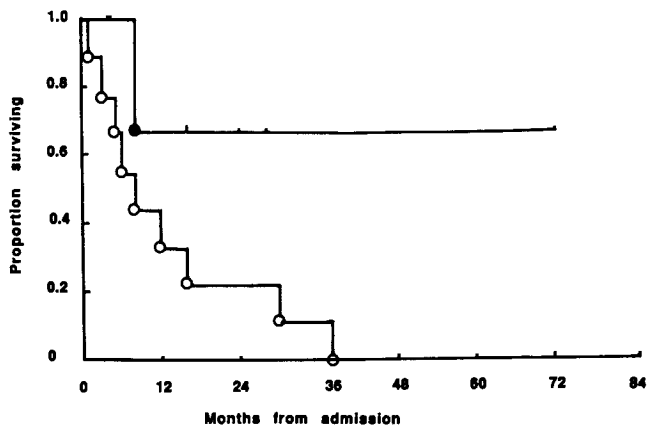


Fig. 2. Survival distribution in months by Kaplan-Meier Method for 17 cases undergoing total cystectomy
 ○—○: Cases receiving preoperative adjuvant treatments (n=9)
 ●—●: Cases receiving no preoperative adjuvant treatment (n=8)
 Tick mark (|) indicates last follow-up

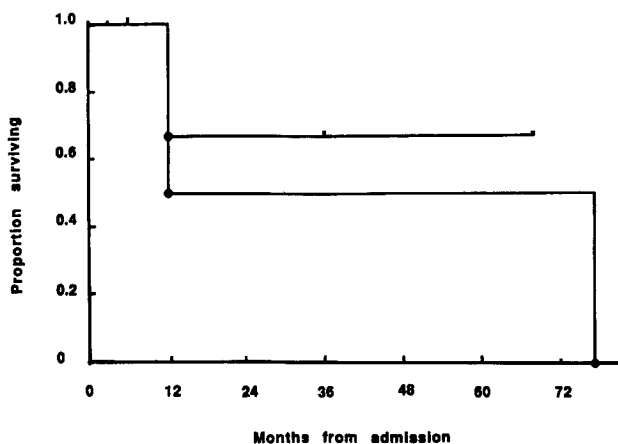


Fig. 3. Survival distribution in months by Kaplan-Meier Method for 7 cases undergoing partial cystectomy
 ○—○: Cases receiving preoperative adjuvant treatments (n=4)
 ●—●: Cases receiving no preoperative adjuvant treatment (n=3)
 Tick mark (|) indicates last follow-up

Table 3. Response to M-VAC in advanced bladder cancer PR: partial response, NC: no change

Patient No.	PS	Response	Prognosis
1	1	PR	12mos. Died of cancer
2	0	PR	8mos. Alive
3	1	PR	14mos. Died of cancer
4	0	PR	12mos. Alive
5	2	NC	8mos. Died of cancer
6	0	PR	8mos. Died of cancer
7	0	NC	43mos. Alive

Table 4. Response to 8 MHz-RF hyperthermia in advanced bladder cancer
 CR: complete response, PR: partial response, MR: minor response, NC: no change, PD: progressive disease

Combined modality	No. of patients	Response				
		CR	PR	MR	NC	PD
None	2	0	1	0	1	0
Chemotherapy	8	0	3	1	2	2
Radiation	11	0	6	4	0	1
Total	21	0	10	5	3	3

は、症例数が少ないこともあり明確には断定できないが、温熱療法、放射線療法および抗癌化学療法単独またはこれらの併用療法を施行しても進行膀胱癌患者の生存率には寄与していないことを示唆するものと考えられた¹⁰⁾。同様に、検討症例は少ないが膀胱全摘除術群および膀胱部分切除群においても手術前に抗癌治療を受けた群と受けなかった群との生存率間に有意差は認められなかった。

1988年 Sternberg ら⁹⁾により報告された M-VAC 療法は進行性膀胱癌に高い奏効率を示し、注目が寄せられている。今回検討した63例中7例に M-VAC 療法を施行した。performance status の良好な症例を選択した傾向にはあるが、7例中5例(71.4%)に PR, 2例に NC の結果であった。PR 群5例中3例は8カ月より14カ月、平均11.3カ月にて癌死しており2例はそれぞれ8, 12カ月生存している。これら症例の1年, 2年生存率はそれぞれ53.6%, 26.8%であり、先に述べた手術不適応症例の無治療群の生存率との間には有意差は認められなかった。すなわち、M-VAC 療法の近接治療効果は優れたものと思われるが、生存率延長にまで至っていないようである⁹⁾。放射線療法と抗癌化学療法の併用においては腫瘍容積が20 cm³ を越えると CR をえるのが困難とされるが¹⁵⁾、この M-VAC 療法においても同様のことが示唆された。今回本療法を施行した7例ともに大きな腫瘍体積を有しており、一時的な腫瘍縮小という近接効果はえられたものの生存率延長にまで至らなかったものと推察された。

浸潤性膀胱癌に対する温熱治療¹⁶⁾、さらに放射線療法と抗癌化学療法の併用による治療効果の優れていることが、報告されている⁷⁻⁹⁾。しかし、今回のわれわれの検討では、温熱療法を主体とした併用療法群21例中10例(47.6%)に PR の治療効果がえられたにもかかわらず、無手術群および手術群の1年, 2年生存率を高めるものではなかった。事実、これまでの温熱療法や放射線療法と抗癌化学療法の併用の近接効果の有効性に関する報告は見られるが^{7-9, 14)}、他の治療法を対照とした生存率に関する prospective randomized study の報告は見られない。今後、抗癌化学療法、放射線療法、温熱療法単独さらにはこれらの併用療法の有効性をさらに確実なものとする prospective randomized study が必要であり、またこれらの治療法にてえられた治療効果を持続させる方法の研究がなされるべきと考える。

抗癌療法、特に抗癌化学療法を施行するにあたり、最も重要なことは個々の患者の腫瘍が最も感受性を示

す治療法や薬剤を選択することにある。われわれは以前より、手術新鮮標本を用いた種々の抗癌剤感受性試験を施行してきたが¹⁷⁻²⁰⁾、感受性試験の成功率が低いこと、また感受性試験が成功しても有効な薬剤がきわめて少なく、有効でない薬剤の選択は可能であるという点に現在の抗癌剤感受性試験の問題点がある。今回 M-VAC 療法を施行した1例にのみ抗癌剤感受性試験が施行されており、感受性結果では Cisplatin, Vinblastine に対する感受性は認められず、臨床的にも治療効果は NC であった。感受性試験にて有効な薬剤が選択できれば、きわめて高い抗腫瘍効果がえられる場合があるが²¹⁾、過去の治療経験や治療成績に基づいて強力な抗癌化学療法を施行した場合には、患者にとって副作用のみ顕著となり、まったく抗腫瘍効果がえられない場合が多々見られる。抗癌剤に対する感受性試験のみならず、放射線療法、温熱療法に対する感受性試験も早急に開発されるべきであろう。

結 語

進行性膀胱癌に対する抗癌化学療法、放射線療法、温熱療法による近接治療効果には優れた成績が報告されているが、まだ長期生存率を高めるものではないと思われる。今回の検討ならびに文献の考察にても進行膀胱癌に対する確立された方法を見いだせなかった。今後は現在の近接治療効果の高い治療法を患者の performance status に合わせて組立てた集学的治療を行うことと同時に抗癌剤感受性試験の確立にあると考えられた。

文 献

- 1) Logothetis CJ, Samuels ML, Selig DE, et al.: Combined intravenous and intra-arterial cyclophosphamid, doxorubicin, and cisplatin (CISCA) in the management of select patients with invasive urothelial tumors. *Cancer Treat Rep* 69: 33-38, 1985
- 2) Logothetis C, Chong C, Dexeus F, et al.: Preliminary results of a prospective randomized trial comparing CISCA to MVAC chemotherapy for patients (pts) with advanced transitional cell carcinomas (TCC) of the urothelium. *Proceedings of ASCO* 7: 134, 1988
- 3) Al-Sarrf M, Frank J, Smith Jr JA, et al.: Phase II trial of cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin (CAP) versus amsacrine in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder: A Southwest Oncology Group Study. *Cancer Treat Rep* 69: 189-194, 1985

- 4) Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al.: Preliminary results of M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol* **133**: 403-407, 1985
- 5) Sternberg CN, Yagoda, Scher HI, et al.: Methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. Efficacy and patterns of response and relapse. *Cancer* **64**: 2448-2458, 1989
- 6) Connor JP, Rapoport F, Olsson CA, et al.: Long-term follow-up in patients treated with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (M-VAC) for transitional cell carcinoma of urinary bladder: Cause for concern. *Urology* **34**: 353-356, 1989
- 7) Meyers FJ, Palmer JM, Freiha FS, et al.: The fate of the bladder in patients with metastatic bladder cancer treated with cisplatin, methotrexate and vinblastine: A Northern California Oncology Group Study. *J Urol* **134**: 1118-1121, 1985
- 8) Jakse G, Fritsch E and Frommhold H: Combination of chemotherapy and irradiation for non-resectable bladder carcinoma. *World J Urol* **3**: 121-125, 1985
- 9) Shipley WU, Prout Jr GR, Einstein AB, et al.: Treatment of invasive bladder cancer by cisplatin and radiation in patients unsuited for surgery. *JAMA* **258**: 931-935, 1987
- 10) Raghavan D: Chemotherapy for advanced bladder cancer: "Midsummer Night's Dream" or "Much Ado About Nothing"? *Br J Cancer* **62**: 337-340, 1990
- 11) 泌尿器科・病理 膀胱癌取扱規程. 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編. 第1版, 金原出版株式会社, 東京, 1980
- 12) 固形がん化学療法直接効果判定基準, 日癌治誌 **12**: 931-942, 1986
- 13) Khandekar JD, Elson PJ, DeWys WD, et al.: Comparative activity and toxicity of cis-diamminedichloroplatinum (DDP) and a combination of doxorubicin, cyclophosphamide, and DDP in disseminated transitional cell carcinomas of the urinary tract. *J Clin Oncol* **3**: 539-545, 1985
- 14) Meyers FJ, Palmer JM, Freiha FS, et al.: The fate of the bladder in patients with metastatic bladder cancer treated with cisplatin, methotrexate and vinblastine: A Northern California Oncology Group Study. *J Urol* **134**: 1118-1121, 1985
- 15) Jakse G, Frommhold H and Nedden DZ: Combined radiation and chemotherapy for locally advanced transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Cancer* **55**: 1659-1664, 1985
- 16) 中島和喜, 久住治男, 打林忠雄, ほか: 浸潤性膀胱癌に対する 8 MHz-RF 局所温熱療法の治療成績. *日本ハイパーサーミア誌* **5**: 181-185, 1989
- 17) 内藤克輔, 久住治男, 浅利豊紀, ほか: 尿路上皮悪性腫瘍における抗癌剤感受性試験—human tumor clonogenic assay を中心として—. *泌尿紀要* **32**: 1959-1966, 1986
- 18) 内藤克輔, 越田 潔, 浅利豊紀, ほか: In vitro 抗癌剤感受性試験における tetrazolium bromide の応用に関する基礎的研究. *癌と化学療法* **14**: 1933-1935, 1987
- 19) Naito K, Hisazumi H, Mihara S, et al.: Chemosensitivity study of urological malignancies using a novel dye-exclusion method. *Cancer Chemother Pharmacol* **20** (Suppl.): 1-5, 1987
- 20) 小橋一功: 尿路移行上皮癌における subrenal capsule assay を用いた抗癌剤感受性試験の検討. *日泌尿会誌* **80**: 1755-1762, 1989
- 21) 小橋一功, 長野賢一, 打林忠雄, ほか: Adriamycin と Methotrexate の併用療法が有効であった進行性尿路移行上皮癌の1例. —Subrenal Capsule Assay の臨床応用例—. *癌と化療* **14**: 3359-3363, 1987

(Received on April 30, 1991)
(Accepted on May 21, 1991)