

膀胱癌に対する動注化学療法の工夫

—リザーバー動注を中心に, QOL, 治療効率を考慮した
動注方法の模索—

大阪市立大学医学部放射線医学教室 (主任: 山田龍作教授)

高島 澄夫, 中村 健治, 中塚 春樹, 小川 隆平

小橋 智司, 神納 敏夫, 松岡 利幸, 山田 龍作

大阪市立大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 岸本武利教授)

江崎 和芳, 和田 誠次, 岸本 武利

MEANS OF EFFECTIVE AND PRACTICAL INTRA-ARTERIAL CHEMOTHERAPY FOR LOCALLY INVASIVE BLADDER CANCER —WITH SPECIAL REFERENCE TO CLINICAL ANALYSIS OF BLADDER CANCER PATIENTS TREATED BY INTERMITTENT INTRA-ARTERIAL INFUSION USING AN IMPLANTABLE PORT SYSTEM—

Sumio TAKASHIMA, Kenji NAKAMURA, Haruki NAKATSUKA, Ryuhei OGAWA,
Satoshi KOBASHI, Toshio KAMINOU, Toshiyuki MATSUOKA and Ryusaku YAMADA

From the Department of Radiology, Osaka City University Medical School

Kazuyoshi EZAKI, Seiji WADA and Taketoshi KISHIMOTO

From the Department of Urology, Osaka City University Medical School

Fifty-six patients with locally invasive bladder cancer were treated by chemotherapy with intermittent arterial infusion from an implanted reservoir and alteration of intrapelvic blood flow. The tip of an infusion catheter was inserted selectively into an internal iliac artery by an angiographic technique. Superior gluteal artery and the other internal iliac artery were then embolized with steel coils so that the drugs would perfuse throughout the tumor through a single catheter. Treatment consisted of intermittent injection of cisplatin (10 mg/body) and doxorubicin (10 mg/body) or epirubicin (10 mg/body) or pirarubicin (10 mg/body) in a ten-minute period every week (for the first 8 weeks) or every two weeks (after the 8th week).

Fifty patients were objectively evaluated and the response rate was 80%. The overall survival rate in 54 patients at 1, 3, 5 and 8 years was 83.7%, 61.2%, 52.6%, and 52.6%. The 1-, 2-, 3-, 5- and 7-year disease free survival rate in evaluable 22 patients who showed a complete response (CR) was 91.8%, 85.2%, 65.6%, 58.3% and 58.3%. No serious side effects, such as severe myelosuppression or renal and/or liver dysfunction, were noted during treatment.

These findings suggest that intermittent arterial chemotherapy with an implanted reservoir is clinically useful. This procedure appears safe and is easily performed in the outpatient clinic for the treatment of locally advanced bladder cancer.

(Acta Urol. Jpn. 45: 127-131, 1999)

Key words: Locally invasive bladder cancer, Intra-arterial chemotherapy, Implantable port, Reservoir, Clinical analysis

緒 言

浸潤性膀胱癌の手術単独治療による予後は良好ではなく¹⁾, 種々の集学的治療法が検討されている。膀胱癌は抗癌剤に対する感受性が比較的高い腫瘍に属し²⁾, 膀胱癌に対する化学療法の効果が期待される。遠隔転移の治療も念頭においた経静脈的全身化学療法は副作用が強いことから, 局所に限局した腫瘍に対し

ては全身副作用を軽減し, 腫瘍部に高濃度の抗癌剤を作用させる動注化学療法が CDDP などの新薬の出現により最近注目を集めている。

膀胱癌に対する動注療法の腫瘍に対する近接効果は良好ではあるが, 単に動注するのみではその効果はまだ十分ではなく投与薬剤, 投与方法に種々の工夫がなされて奏効率の向上が図られている^{1,3)} さらに術前動注化学療法が盛んに行われるようになってから

動注療法奏効例では膀胱温存の可能性を含めての検討が進んで来ている¹⁾ 著者らは動注療法の効果増強と膀胱温存を念頭においた外来での効率的な治療, quality of life (QOL) の向上を目的として皮下埋め込み式ポートシステムを用いた, いわゆるリザーバー動注療法を行っている. 今回本法の腫瘍に対する近接効果, 治療後の予後, 再発, 副作用に関して検討すると共に, 他の工夫された動注療法に関して文献的考察を行い報告する.

対象および方法

対象は1989年1月から1997年3月まで当院または関連施設にてリザーバー動注を施行した浸潤性膀胱癌56例である. 内訳は男性43例, 女性13例で, 年齢は35歳から84歳, 平均67歳である. 組織型は移行上皮癌(TCC) 52例, 扁平上皮癌(SCC) 3例で, 腫瘍細胞の分化度はGI 2例, GII 24例, GIII 29例, GX 1例である. 臨床的進展度はT₂ 6例, T_{3a} 23例, T_{3b} 19例, T₄ 7例, TX 1例となっていた. 56例中46例に骨盤内血流改変術を施行した上でリザーバー留置を行った.

骨盤内血流改変術は中村ら¹⁵⁾の方法に準じて行い, カテーテル留置を行う反対側の内腸骨動脈と留置側の上臀動脈(場合に応じて下臀動脈も追加)を金属コイルで閉塞する.

動注カテーテルの留置は, おもに大腿動脈穿刺にて経皮的にカテーテルを内腸骨動脈内に挿入し, カテーテル他端を穿刺用ポートに接続し, 大腿部皮下に埋没して行った(Fig. 1).

薬剤注入は22 G Hüber 針または27 G 翼状針を用いて経皮的にポートを穿刺し, one-shot で行った. 注入薬剤と投与法は原則としてCDDP 10 mg/body

とアドリマイシン系の薬剤(ADM または epi-ADM または THP-ADM) 10 mg/body を併用し最初の8週間は週1回, その後は2週に1回の間歇的投与とした.

結 果

1. 血流改変度の評価

骨盤内血流改変を施行し, その後の評価が可能であった46例について検討した. 改変度の評価は経皮的にポートを穿刺し, 希釈造影剤を注入してDSAを行い(リザーバー DSA), 対側膀胱動脈の描出の程度を見ることにより行った. 46例中42例, 91%に良好な血流改変が行われていた. 一方4例, 9%は血流改変が不十分であった.

2. 近接治療効果

リザーバー動注後に治療効果を判定できた50例の近接効果はCR 23例(46%), PR 17例(34%), NC 6例(12%), PD 4例(8%)で奏効率80%であった. CR 例には膀胱癌でしばしば見られる多発病巣を有するものが含まれており, このような症例に対しても動注血管を一本化する本法は十分な治療効果を発揮した. なお, CR 23例中死亡が確認されたのは3例で, 内2例は食道癌, 肺気腫 喘息による他因死であった. 一方 PR 17例中死亡例は8例でこの内5例は癌死であった.

3. 予 後

リザーバー動注後の累積生存率を Kaplan-Meier 法で算出した(Fig. 2). 追跡可能であった54例の累積生存率は1年83.7%, 3年61.2%, 5年52.6%, 8年52.6%で4年以降確認された死亡例はなかった. 死亡が確認された18例中癌死14例, 他因子4例(老衰, 食道癌, 肺気腫・喘息, 急性出血性壊死性腎炎)であった.

4. 局所再発

CR 例23例中局所再発の有無, 時期を確認できた22

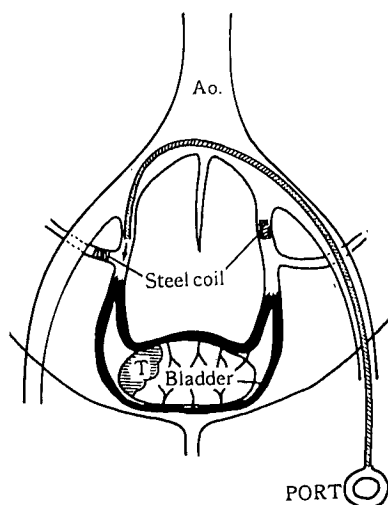


Fig. 1. Schematic presentation of alteration of intrapelvic blood flow and infusion catheter placement.

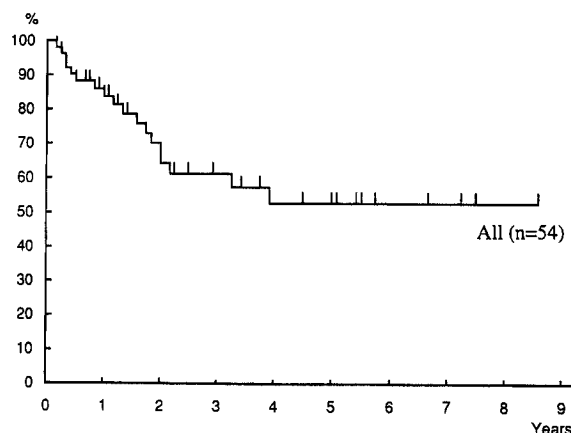


Fig. 2. Survival of all patients with invasive bladder cancer after treatment.

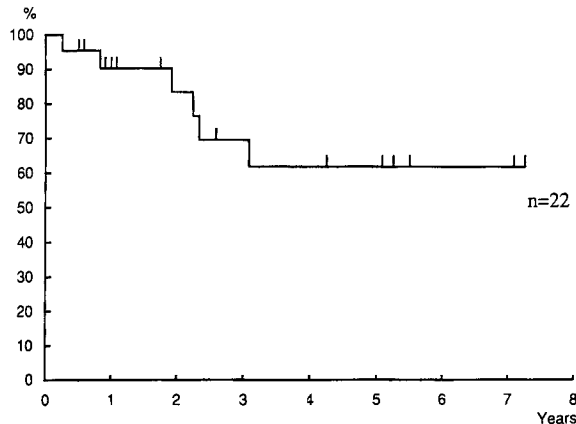


Fig. 3. Disease-free survival of patients who showed CR.

例の累積無再発率を Kaplan-Meier 法で算出した (Fig. 3). 無再発率は1年91.8%, 2年85.2%, 3年65.6%, 5年58.3%, 7年58.3%で4年以降に確認された再発例はなかった。

5. 合併症, 副作用

合併症として留置カテーテルの閉塞が6例に, カテーテル ポート部感染が3例に見られた. いずれもカテーテル ポートを抜去し一部の症例で再留置を行った. 副作用として軽度の消化器症状5例, 軽度の下肢痛2例, 骨髄抑制の疑い1例が見られた.

考 察

動注化学療法は当初手術的に露出した動脈より抗癌剤を注入する方法がとられていたが⁴⁾, 血管造影技術の進歩, 普及に伴い経皮的に動脈内に挿入したカテーテルを用いて全身の種々の血管に対して行われるようになり一般化している. 膀胱癌に対しても大動脈からではなく選択的に両側内腸骨動脈, さらにその末梢からの動注が行われている. 腫瘍に関与する血管に直接抗癌剤を動注することにより腫瘍に対する選択的治療が可能で, 高濃度の薬剤を効率良く作用させることができる. その一方では, 目的外の臓器や全身に与える影響を逆に軽減することができる.

動注化学療法には濃度依存性の抗癌剤を一回大量動注する one-shot 動注と時間依存性の抗癌剤を持続的に動注する持続動注とがある. いずれにしても腫瘍の薬剤に対する感受性がその効果に大きく関与しており, 抗癌剤の感受性試験を導入し効率化をはかっている報告も見られる²⁾ さらに動注の効果を高め, 治療効率の向上を目指した工夫が種々なされている.

Double-lumen balloon catheter を用いて一時的に栄養動脈の血流を遮断した上で, 末梢側動脈内に動注を行う balloon occluded arterial infusion (BOAI) は山田ら⁵⁾により各種悪性腫瘍に対する動注効果の増強を目的に開発された. 血流遮断下での動注時の局所

の薬剤濃度は通常の動注に比べて3~5倍高いといわれ^{6,7)}, 高濃度の薬剤を長く停滞作用させることができる. 治療成績は, 三軒ら⁸⁾は8例中 CR 4例, PR 3例, 光実ら⁹⁾は66例中 CR 12例 (18.2%), PR 40例 (60.0%), 奏効率78.8%と報告している.

Angiotensin II を併用した昇圧動注療法は Suzuki ら¹⁰⁾の報告以来種々の動注に用いられている. Angiotensin II を静脈内投与し, 一定の血圧上昇を保った状態では正常臓器組織の血流量が一定または減少するのに対し, 腫瘍組織では血流量が増加するといわれる. Angiotensin II による昇圧を動注と併用すると, 腫瘍組織内薬剤濃度は2~3倍に増加するとの報告があり^{11,12)}, 近接効果は Mitsuhashi ら¹³⁾は20例中 CR 9例, PR 8例奏効率85%, 三枝ら¹⁴⁾は31例中 CR 9例 (29%), PR 16例 (52%), 奏効率81%と報告している.

動注に際して最近 implantable port を用いた動注システムが肝癌を中心に臨床応用されている. リザーバー動注といわれるもので, one-shot 動注が毎回血管造影下に行われていたものをカテーテルを目的血管に留置し, 皮下埋め込みポートに接続することで外来でも動注が可能となりしかも頻回に行える利点がある.

今回膀胱癌のリザーバー動注を行うにあたり2つの特徴をもって行った. 一つは膀胱部の動注を行う上に通常両側の膀胱動脈への動注が必要であり, カテーテルを2本留置することになる. これを1本のカテーテルで目的を達成すべく中村ら¹⁵⁾の方法に準じて骨盤内血流改変を行った. 46例中42例91%に良好な血流改変が行え, 近接効果も奏効率80%と良好であった. しかし, 4例9%に血流改変が不十分であったことから, 血流改変を行う際には左右の血管支配の状態を血管造影時に十分検討し, 腫瘍の進展程度をも考慮に入れて慎重に行うべきと考えられた. 場合に応じて両側のカテーテル留置を行うべき場合もあると考えている.

二つ目は動注抗癌剤の量をかなり抑えた regimen を採用している点である. 最近の動注化学療法はむしろ大量の抗癌剤を用いる傾向にあるが, 骨髄抑制など全身に与える影響が大きい上に末梢神経障害などの局所の副作用を起こすこともしばしばみられる¹⁶⁾ リザーバー動注が外来治療および QOL の向上を目的としたものであることを考えると意図に反した現象と思われる. 一方, 今回の regimen での腫瘍に対する近接効果は良好と考えられ, 8年生存率52.6%, CR 例での7年無再発率58.3%は評価に値する結果と考えられる. ただ, 一回の投与薬剤量が少ないため, 効果発現が緩徐で CR を得るのに1年近くかかることも少なくない. 副作用はきわめて少なく, 軽微であり

QOLの向上という観点からは十分役割を果たしているように思われる。もちろん徐々に進行するNC例やPD例に対しては当然、より大量の薬剤投与も考慮する必要があることは言うまでもない。少量間歇的動注がある程度満足すべき治療効果を挙げている原因は選択的なカテーテル挿入と動注領域の血流改変にあると考えている。上腎動脈あるいはさらに下腎動脈の起始部を金属コイルで閉塞することで腫瘍栄養動脈に、より選択的に濃厚な薬剤を作用させ、神経系への副作用を軽減できるからである。

動注化学療法の効果をもっと向上させる一番の要素はより高い効果と低い副作用をもつ抗癌剤の開発である。しかし、現在ある薬剤を用いて如何に効果を増強できるかについてはこれまでのように何らかの動注方法の工夫が必要である。われわれの施設では、動注化学療法の効果増強を目的に種々の基礎的検討を行っている。消失型マイクロカプセルの開発¹⁷⁾、腫瘍壊死因子(tumor necrotizing factor: TNF)併用動注化学療法¹⁸⁾である。

消失型マイクロカプセルはADMを含有し、素材も生体内に存在する自己消失型のものである。薬剤の徐放性に優れ、繰り返し投与可能である。またTNF併用動注化学療法はTNF動注直後に動脈の拡張が見られることからTNF動注直後に抗癌剤を動注することで腫瘍内薬剤濃度を上昇させることを意図したものである。いずれも担癌動物において単なる動注より腫瘍発育抑制効果が明らかに高くなった。今後動注化学療法に対するさまざまな工夫が開発されていくことが期待されている。

最近動注療法と放射線療法の併用が高い治療効果を挙げ、膀胱温存の期待が高まっているが^{19,20)}、今後種々の治療法を組み合わせた集学的治療がより積極的に行われるものと思われる。動注療法がその一端を担う大きな役割を今後も果たしていくべく一層の研究が望まれる。

結 語

浸潤性膀胱癌56例に対してリザーバー動注化学療法を施行した。内46例に骨盤内血流改変術を併用した。血流改変の程度、本法の治療効果、予後、再発、副作用について検討すると共に、動注療法における種々の工夫につき文献的考察を行った。

1. 46例中42例、91%に良好な血流改変が行われていた。
2. 腫瘍に対する近接効果は評価を行えた50例中CR 23例、PR 17例、NC 6例、PD 4例で奏効率80%であった。
3. 追跡可能であった54例の累積生存率は1年83.7%、3年61.2%、5年52.6%、8年52.6%であっ

た。

4. CR例23例中検討可能であった22例におけるCR判定後の無再発率は1年91.8%、2年85.2%、3年65.6%、5年58.3%、7年58.3%であった。

5. 合併症として留置カテーテル閉塞6例、カテーテルポート部感染3例、副作用として軽度の消化器症状5例、軽度の下肢痛2例、骨髄抑制の疑い1例を認めた。

現状でのリザーバー動注の治療成績は良好で、QOLへの貢献は高いと考えるが、膀胱温存のためには根治性の向上、治療適応の確立、他治療法との併用による集学的治療などまだまだ解決すべき問題点が多く、動注療法に対する工夫とともに今後の課題と考えられた。

文 献

- 1) 内藤克輔：浸潤性膀胱癌に対する動注療法—生存率の向上および膀胱温存に貢献できるか？— 日泌尿会誌 **85** : 1313-1321, 1994
- 2) 萩原雅彦, 相川 健, 石橋 啓, ほか：浸潤性膀胱癌に対する制癌剤感受性試験を利用した術前動注化学療法の治療成績. 泌尿紀要 **43** : 555-560, 1997
- 3) 白浜 勉, 山下淳一, 萱島恒善, ほか：膀胱癌に対する一時的血流遮断を併用した昇圧動注療法—シスプラチンを主剤として— 日泌尿会誌 **78** : 335-340, 1987
- 4) 白羽弥右衛門：抗癌剤の動脈内挿管法. 癌の臨 **2** : 534-543, 1956
- 5) 山田龍作, 山口真司, 中塚春樹, ほか：新しい抗癌剤投与方法— Balloon catheter による一時的動脈閉塞下抗癌剤動注療法の開発. 日医放線会誌 **41** : 894-896, 1981
- 6) 長山忠雄：膀胱癌の治療法に関する研究, 第一編；膀胱癌に対する内腸骨動脈内持続注入法についての基礎的研究. 日泌尿会誌 **61** : 271-283, 1970
- 7) 川端 衛, 高島澄夫, 光実 淳, ほか：肝腫瘍に対する balloon occluded arterial infusion therapy. 癌と化療 **11** : 806-813, 1984
- 8) 三軒久義, 吉田利彦, 山田龍作, ほか：膀胱癌に対する新しい動注療法の試み. 医療 **37** : 1197-1200, 1983
- 9) 光実 淳：膀胱癌に対する IVR ; 一時的血流遮断下抗癌剤動注療法 (BOAI). IVR **9** : 387-392, 1994
- 10) Suzuki M, Hori K, Abe I, et al. : A new approach to cancer chemotherapy; selective enhancement of tumor blood flow with angiotensin II. J Natl Cancer Inst **67** : 663-669, 1981
- 11) 瀬尾泰雄：動注化学療法における血流変化の与える影響に関する研究 (第1報). 川崎医会誌 **9** : 133-148, 1983
- 12) 今岡真義, 佐々木洋, 石川 治, ほか：切除不能

- 肝細胞癌に対する免疫学動注化学療法—OK-432
腫瘍内注入, アンギオテンシンⅡ併用動注化学療法. 日消外会誌 **16**: 1856-1860, 1983
- 13) Mitsuhashi N, Seki M, Matsumura Y, et al.: Intra-arterial infusion chemotherapy in combination with angiotensin II for advanced bladder cancer. J Urol **136**: 580-585, 1986
- 14) 三枝道尚, 小橋賢二, 越智淳三, ほか: 進行膀胱癌に対する Angiotensin II 併用制癌剤動脈内注入療法の予後. 西日泌尿 **52**: 578-582, 1990
- 15) Nakamura K, Takashima S, Nakatsuka H, et al.: Prostate cancer; arterial infusion chemotherapy and alteration of intrapelvic blood flow. Radiology **185**: 885-889, 1992
- 16) 後藤修一, 福井 巖, 木原和徳, ほか: 術前動注療法による膀胱癌の治療成績. CDDP 単独と CDDP+THP-ADM の比較. 日泌尿会誌 **84**: 1865-1871, 1993
- 17) 村田佳津子: 抗癌剤封入消失型マイクロカプセルの開発とその薬剤徐放性, 安全性に関する基礎的研究. J Jpn Soc Cancer Ther **30**: 883-896, 1995
- 18) 豊島正実, 中村健治, 臼杵則朗, ほか: TNF 動注化学療法 第1報: TNF 動注による腫瘍内血流変化に関する検討. 日医放線会誌 **54**: 1041-1043, 1994
- 19) 住吉義光, 宇山 健: 浸潤性膀胱癌に対する術前動注化学 放射線併用療法. 西日泌尿 **54**: 430-434, 1992
- 20) 那須誉人, 三井 博, 篠原陽一, ほか: 浸潤性膀胱癌に対する術前放射線併用昇圧動注療法による縮小手術. 西日泌尿 **54**: 446-452, 1992

(Received on November 24, 1998)

(Accepted on December 28, 1998)