

高齢者の浸潤性膀胱腫瘍に対する 膀胱亜全摘併用術中照射術の検討

埼玉県立がんセンター泌尿器科（副病院長：田利清信）

小沢 和紀，中込 一彰，米瀬 淳二，児島 真一
辻井 俊彦，佐竹 一郎，田利 清信

埼玉県立がんセンター放射線治療部（部長：砂倉瑞良）

砂倉 瑞良，加藤 真吾，楮本 智子

CLINICAL EVALUATION OF INTRA-OPERATIVE RADIOTHERAPY COMBINED WITH SUBTOTAL CYSTECTOMY FOR INVASIVE BLADDER CARCINOMA

Kazunori OZAWA, Kazuaki NAKAGOMI, Junzi YONESE, Sin-iti KOJIMA,

Toshihiko TSUZU, Ichiro SATAKE and Kiyonobu TARI

From the Department of Urology, Saitama Cancer Center

Mizuyoshi SAKURA, Shingo KATO and Tomoko KAZUMOTO

From the Department of Radiology, Saitama Cancer Center

From 1981 to 1994, intra-operative radiotherapy after subtotal cystectomy was performed on 22 patients with invasive bladder carcinoma on whom radical cystectomy could not be recommended because of old age or condition. All the patients received 25 to 30 Gy of radiotherapy focused on trigonum and internal urethral orifice after subtotal cystectomy with uretero-cutaneostomy. Of 22 patients, 15 patients died. Five patients died of bladder cancer, one died of gastric cancer, one died of rectal cancer and the others died of pneumonia, heart failure, sepsis and senility. The five-year survival rate was 41% and the cause-specific five-year survival rate was 75%. Local recurrence was seen only in one patient, who received second intra-operative radiotherapy and recovered well in complete remission.

We believe that intra-operative radiotherapy after subtotal cystectomy is useful for patients with invasive bladder carcinoma on whom radical cystectomy could not be recommended because of old age or condition.

(Acta Urol. Jpn. 42: 191-195, 1996)

Key words: Intra-operative radiotherapy, Invasive bladder cancer, Subtotal cystectomy

緒 言

浸潤性の膀胱癌に対しては、一般に膀胱全摘術が最良の治療法であるが、高齢者、全身状態の悪化あるいは合併症のために膀胱全摘術の施行が不可能と判断される症例にしばしば遭遇する。

われわれは、1979年6月より膀胱癌^{1,2)}前立腺癌³⁾に術中照射術 (intra-operative radiotherapy, 以下 IORT) を行ってきた。膀胱腫瘍に対する IORT として、膀胱保存的に恥骨上高位切開し、腫瘍切除した後 IORT を行う方法²⁾と、膀胱亜全摘後、残存膀胱に IORT を行う方法¹⁾ (以下、膀胱亜全摘 IORT) の2方法を行ってきた。膀胱亜全摘 IORT は浸潤性膀胱癌に対する膀胱全摘術の次善の治療法として、1981年3月より施行し、局所再発が少ないので、最近では若

年者の浸潤性膀胱癌に対し、性機能保存する目的でも行っている。今回は、高齢者に対する膀胱亜全摘 IORT を主体に、その結果および臨床的意義について報告する。

対 象 (Table 1)

1981年3月より1994年12月までに、膀胱癌で膀胱全摘術の適応例であるが、高齢で全身状態不良または合併症のために膀胱亜全摘 IORT を施行した症例は22例で、男性16例、女性6例、年齢は55～87歳、平均年齢76.6歳、であった。70歳以下の比較的若い4例は、肝障害 (No. 13)、転移を有する進行癌 (No. 16, 19)、子宮癌放射線治療後 (No. 21) のために本法を行った。病理組織学的には、1例 (No. 21) が扁平上皮癌以外、21例は移行上皮癌で、組織学的異型度では

Table 1. Cases of invasive bladder cancer treated by intra-operative radiotherapy after subtotal cystectomy

No.	Age	Sex	Bladder cancer		Past history or complication	Urinary diversion (ureterostomy)	IORT			EBRT dose (Gy)	Local recurrence	Survival duration (month)	Cause of death or survival
			Grade	T stage			Cone (ϕ cm)	Energy (Mev)	Dose (Gy)				
1	87	M	3	3		bilateral	6	12	30	β -tron	—	77	heart failure
2	78	F	3	3		bilateral	6	9	30	β -tron	—	5	bladder ca.
3	75	F	2	3	rt renal pelvic ca.	rt	6	9	30	β -tron	16.5	7	pneumonia
4	78	F	3	2		bilateral	5	6	30	β -tron	—	91	senility
5	86	M	2	3		bilateral	6	16	30	β -tron	—	20	senility
6	71	M	3	3	bil renal pelvic ca. bladder cancer	—	5	12	30	β -tron	—	4	gastric ca.
7	86	M	3	3		TU	6	9	30	β -tron	—	33	pneumonia
8	79	M	3	3		bilateral	5,4	9,6	30,30	Linac	—	78	colon cancer
9	75	M	3	3		TU ¹⁾	6,6	12,16	30,30	β -tron	—	77	alive
10	72	M	3	2	lt renal pelvic ca.	rt	6,6	12,16	30,30	β -tron	20	72	alive
11	77	M	3	Tis	rt renal pelvic ca.	lt	5,5	6,9	30,30	Linac	30	62	alive
12	76	M	3	4	rt renal pelvic ca. bladder cancer	lt	5	9	30	β -tron	44	19	sepsis
13	66	M	3	1		DB ²⁾	5	9	30	Linac	18	58	alive
14	78	M	2	1		DB	6,6	6,9	30,30	Linac	8	4	heart failure
15	87	M	3	2		DB	6	9	30	β -tron	—	6	senility
16	64	M	3	4		TU	6	12	30	β -tron	14	1	bladder cancer
17	76	M	3	4		rt	6	30	25	β -tron	30	5	bladder cancer
18	86	M	2	3	bladder cancer	DB	5	12	25	Linac	12	4	bladder cancer
19	55	M	3	3		TU	6	9	25	Microtron	20	5	bladder cancer
20	81	F	3	3		DB	5	11	25	Microtron	9	21	alive
21	62	F	2	3	uterus cancer	DB	5	9	30	Microtron	—	7	alive
22	82	F	3	4	uterus cancer	Loop ³⁾	6	7	25	Microtron	38	3	alive

1) TU: Trans-uretero-ureterostomy, 2) DB: double barrel ureterostomy, 3) Loop: new ureterostomy by unreported method

G2 が 5 例, G3 が 17 例で G1 はなかった. 腫瘍の深達度は, Tis が 1 例, T1 が 2 例, T2 が 3 例, T3 が 12 例, T4 が 4 例で T3+T4 が 73% であった. T4 の 4 例の周囲浸潤臓器は恥骨 (No. 12), 腹膜 (No. 16), 骨盤壁 (No. 17, 22) であった. また, 同時性の腎盂尿管腫瘍を併発していた例が 2 例, 異時性の腎盂尿管腫瘍にて腎尿管全摘術を受けていた例が 3 例であり, うち 1 例 (No. 6) は, 同時性および異時性の腎盂尿管腫瘍を併発していた. また, 膀胱腫瘍の初発例は 19 例, 再発例は 3 例であり, 再発例のうち 1 例 (No. 12) は経尿道的腫瘍切除術 (以下, TUR-Bt), 1 例 (No. 6) は TUR-Bt および膀胱部分切除術を, 症例 18 は膀胱腫瘍切除+IORT を受けていた. 女性 6 例中 2 例 (No. 21, 22) は子宮癌治療後であった.

膀胱全摘 IORT の術式 (Fig. 1)

膀胱と周囲の結合織, 腹膜を剥離した後, 膀胱三角部と内尿道口の固定部を除く伸縮性のある部分 (以下, 伸縮部) を切除し, 残った固定部分 (膀胱三角部, および内尿道口) に術中照射を行う. 残存した膀胱の辺縁に止血の目的も兼ねて絹糸をかけた後, 反対側の絹糸を tie over に結紮して残存膀胱を縮小させる (Fig. 1-2, 3). 膀胱の伸縮部を切除すると, 直径 5 または 6 cm の照射筒が容易に挿入可能であるが, でき

るかぎり照射野を小さくして確実に残存膀胱が照射されるためにも, 切除のみでなく縫合結紮により縮小させるべきである. 残存膀胱部が十分照射野に入るような照射筒を装着するが, 多くは直径 6 cm の照射筒で, 時に 4~5 cm の照射筒を用いた. 骨盤壁に腫瘍浸潤がある例では照射野が重ならないように注意して 5 例では 2 回照射した (No. 8, 9, 10, 11, 14). 高エネルギー電子線は, ベータトロンもしくはリニアックを使用したのが 1992 年 4 月からマイクロトロンになり, 照射時間が 4~5 分ですむようになった. 残存膀胱部の最深部で 90% 以上の線量域となるよう, エネルギー量を設定した. ベータトロンでは, 9~30 Mev, リニアックでは 6~9 Mev, マイクロトロンでは 7~11 Mev であり, 照射線量は いずれも 25~30 Gy であった. また, 小腸が照射野に入るのを防ぐため, 腹膜を開き鉛板を残存膀胱の後面に入れて小腸の保護をした. さらに, 放射線性直腸炎の予防のため, 1987 年より直腸冷却法を行っている. すなわち, コンドームをつけた Foley catheter を直腸内に挿入し, 術中照射直前にコンドーム内に氷冷水を 200 ml 注入し, 直腸を冷却した⁴⁾ また, 術中照射中に照射野に血液および浸出液が貯留しないように, 吸引チューブを照射野に入れ, 持続吸引を行った.

本術式には, 尿路変更が必要であるが, 手術侵襲を

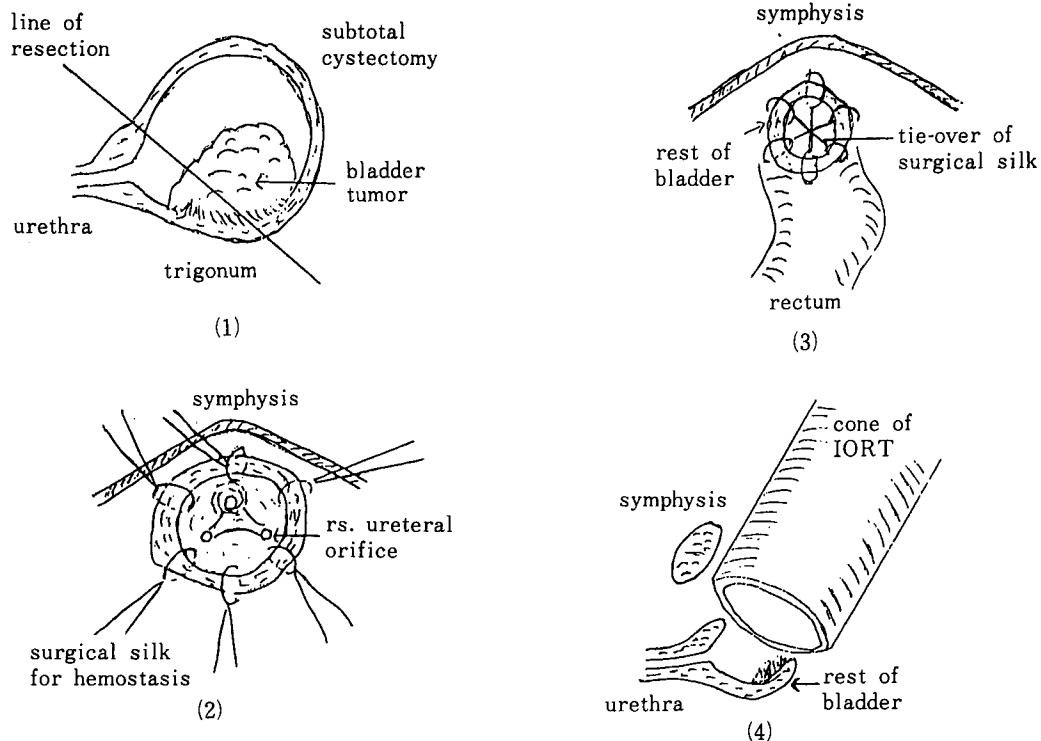


Fig. 1. Intra-operative radiotherapy after subtotal cystectomy

考慮して症例6を除いて21例全例尿管皮膚瘻を行った。初期では、両側尿管の両側腰部尿管皮膚瘻であったが、最近では、患者のQOLを考慮して、交差性尿管皮膚瘻(TUU)または、二連銃式尿管皮膚瘻(DBU)で、1例(No. 22)はloop式尿管皮膚瘻(尿管端々吻合にしてloop状の尿管を皮膚に開口するsingle stoma)にしている。症例6は両側腎摘除になり人工透析になった。

手術前後の治療

外照射(EBRT)は、一定していないが一般的には可能なかぎり術前照射を行い、不足の場合には術後照射も追加した。

化学療法では、術前にはetoposide, THP-adriamycin(以下, THP), cisplatin(以下 CDDP)による全身化学療法, およびadriamycinの動脈内注入を施行した1例(No. 17), 術後FAP施行1例(No. 8)の2例であった。術後の補助化学療法は、テガフルの内服を行った例が3例(No. 3, 9, 12), FAP療法1例(No. 8)で、高齢、全身状態不良の症例が多く、一定の後療法はできなかった。

結 果

術後の予後は、1995年2月末で7例が生存、15例が死亡、生存月数は1～91月で中央値は19.5月であった。高齢者が対象のため生存率は余り意味はないが、5年生存率41%、膀胱腫瘍による死亡の5年 cause-

specific survival rateは、75%であった。死因については、膀胱腫瘍死が5例、胃癌との重複癌1例(No. 6), 1例(No. 8)は大腸癌で死亡した。非癌死の内訳は、肺炎2例、心不全2例、老衰3例、敗血症が1例であった。症例6は、異時性および同時性腎盂腫瘍を併発しており、腎盂尿管全摘術を同時に施行し、術後血液透析に移行したが、4月後に死亡した。病理解剖で胃癌が進行しており、胃癌死と思われた。

局所制御については、照射野内に局所再発を認めたのは、1例(No. 4)のみで、症例報告をした⁵⁾ 本例は、術後70月に局所再発を認め、再びreductive surgeryと術中照射術20 Gyを施行し、その後は再発を認めず、第1回の手術後91月に老衰で死亡した。

副作用は、1例(No. 16)にIORT後メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)による骨盤死腔炎を併発して創離開したが、他に問題となった副作用は認めなかった。

考 察

癌に対するIORTは1900年初頭より1950年代にかけてX線管を使用して施行されたが、照射エネルギーが低く、深部組織に十分な線量を到達させることができず、普及するには至らなかった⁶⁾ 高エネルギー電子線によるIORTは、日本で1964年、阿部⁷⁾らより胃癌、肺癌および胆道系癌に対し、また、御厨⁸⁾らにより膀胱癌に対してほぼ同時に行われ、ふたたび注目を浴びて、施行する施設が増加している。脳腫瘍⁹⁾、

臍癌¹⁰⁾、後腹膜腫瘍¹¹⁾等に対しては集学的治療の一つとして、効果をあげている。膀胱癌に対する術中照射法の長期観察結果は、松本ら¹²⁾、Appelqvist¹³⁾らによりすでに報告されている。松本らは、T1、T2の5年生存率はそれぞれ96.3%、61%と良好であるが、T3、T4では、予後不良と述べている。松本らの術中照射法は、腫瘍を切除せずに施行しており、腫瘍の進行しているT3、T4では当然、予後不良と思われる。Appelqvistらは、膀胱低部の腫瘍で膀胱部分切除の不可能な46例に、術中照射術を施行し、腫瘍切除は7例のみであるが、T4の5年生存率は41%と述べている。

Shipleyら¹⁴⁾は、臨床的にT2までの84例に術中照射術を行い、5年生存率はTaとT1で100%、T2で62%、非再発率はT2で94%、T1で88%、T2で82%であったと報告している。また副作用は4例に認め、尿管膀胱結合部の閉塞を3例、1例に尿路変更を要する水腎症を認めている。

われわれは、固形癌治療の原則は可能なかぎり、癌組織を切除(cytoreductive surgery)してはじめて放射線治療、全身的化学療法、内分泌療法などの集学的治療の効果があると考え、精巣腫瘍¹⁵⁾前立腺腫瘍³⁾で好成績をえている。膀胱全摘 IORT も、この考えに基づくものであるが、局所再発がみられたものは1例(5%)のみと、局所制御は非常に優れていた。また、現在までの膀胱腫瘍死が5例であるがいずれも進行膀胱癌の転移によるもので、膀胱全摘術不能な症例、特に70歳以上のような合併症を有する高齢者には本術式で膀胱全摘術とはほぼ同様な効果がえられると思われる。子宮癌、膀胱癌、直腸癌などの手術後は癒着が強く、切除不能の症例などは絶対的適用である。

膀胱全摘 IORT の局所制御が良いので、50歳以下の青壮年の浸潤性膀胱腫瘍3例に性機能保存を目的に本法を施行し、いずれも性機能保存が可能であった。Brendlerら¹⁶⁾は、浸潤性膀胱腫瘍に対し、nerve-sparing radical cystoprostatectomy を行い、64%に性機能が保存可能であったとしているが、精液の排出はないと思われる。その点、私たちの方法はさらに優れていると思うが、いずれ症例を重ねて発表の予定である。

副作用では、全身状態不良の1例(No. 16)に骨盤死腔炎とそれによる創離開を認めたのみであった。われわれは前立腺 IORT で、初期には放射線性直腸炎にて人工肛門造設術余儀なくされた例を経験しており、1987年7月より直腸冷却法を併用し、放射線性直腸炎の発生を抑えることができた⁴⁾。膀胱全摘 IORT の際も、これを併用して高度の直腸炎は経験していない。

一般に IORT の副作用としては、これまでの動物

実験からは、腸管では腸管の出血、潰瘍形成、血管では血管内膜炎、中膜肥厚による血管内腔の狭窄、閉塞さらには血栓形成、動脈瘤の発生¹⁷⁾、骨では骨壊死¹⁸⁾、中枢神経系では脳壊死、脊髄壊死、末梢神経系では神経炎による知覚異常、運動神経麻痺¹⁹⁾、などが認められている。これらの副作用は、分割外照射よりも IORT において強く認められているため、また、不可逆性で進行性であるため、今後も十分経過観察が必要であると思われる。

われわれの行った膀胱全摘術 IORT は、侵襲が軽度であることより、高齢、合併症のため high risk な症例、骨盤内手術後の膀胱癌にも施行でき、局所の制御も良好であった。今後も症例を重ねて検討するが、膀胱腫瘍に対する IORT は、集学的治療のうえで広く普及してよい治療と思われる。

結 語

高齢、合併症等で high risk な浸潤性膀胱腫瘍症例22例に膀胱全摘 IORT を施行した。G2 は27%、G3 は73%、T1+T2 は22%、T3+T4 は73%であった。5年生存率は41%であり、5年 cause-specific survival rate は75%であった。局所再発は、術後70月で1例認めたのみで局所の制御は良好であった。副作用は1例に骨盤死腔炎を認めたのみであった。高齢者、全身状態不良の浸潤性膀胱癌症例に膀胱全摘術に準ずる侵襲の少ない手術として、膀胱全摘術+術中照射術は有用である。

本文の要旨は第76回日本泌尿器科学会総会で発表した。本研究の一部は、厚生省がん研究助成金、研究課題番号5—4および平成6年厚生省がん克服戦略研究事業第7分野に依った。

文 献

- 1) 田中清信、佐竹一郎、竹内信一、ほか：膀胱全摘除術不能の進行膀胱癌に対する術中照射術。臨泌 **33** : 415-419, 1985
- 2) 田利清信、佐竹一郎、児島真一、ほか：膀胱腫瘍に対する膀胱保存的治療としての腫瘍切除併用術中照射術。癌の臨 **33** : 1805-1809, 1987
- 3) 児島真一、佐竹一郎、辻井俊彦、ほか：前立腺癌に対する術中照射術。泌尿紀要 **34** : 1397-1402, 1988
- 4) 辻井俊彦、米瀬淳二、田利清信、ほか：直腸冷却法による前立腺術中照射後の直腸障害防止について。癌の臨 **37** : 361-365, 1991
- 5) 佐竹一郎、田利清信、小沢和紀、ほか：膀胱全摘および術中照射後の6年目の局所再発に対して再手術で完全寛解をえた浸潤性膀胱腫瘍の1例。埼玉医師会誌 **26** : 632-636, 1991
- 6) 田利清信：術中照射。泌尿器外科 **6** : 401-406, 1993

- 7) 阿部光幸, 山野 究: 術中照射の経験例. 日癌治療会誌 **2**: 130-131, 1967
- 8) 御厨修一, 中野政雄, 飯田孔陽, ほか: 泌尿器科領域の電子線治療. 癌の臨 **12**: 512-518, 1966
- 9) 松谷雅生, 中村 治, 浅井昭雄: 脳腫瘍—Glioblastoma に対する術中照射法—. 最新医 **41**: 1506-1513, 1986
- 10) 後藤満一, 門田守人, 左近賢人: 膀胱癌における術中照射の評価. 日外会誌 **94**: 269-276, 1993
- 11) Willett CG, Suit HD, Tepper JE, et al.: Intraoperative electron beam radiation therapy for retroperitoneal soft tissue sarcoma. Cancer **68**: 278-283, 1991
- 12) Matsumoto K, Kakizoe T, Mikuriya S, et al.: Clinical evaluation of intraoperative radiotherapy for carcinoma of the urinary bladder. Cancer **47**: 509-513, 1981
- 13) Appelqvist P and Salmo M: Cystotomy and preoperative irradiation for bladder cancer; long-term results. J Surg Oncol **20**: 75-79, 1982
- 14) Shipley W, Kaufman S and Prout G: Intraoperative radiation therapy in patients with bladder cancer. Cancer **60**: 1485-1488, 1987
- 15) 田利清信: 進行睾丸腫瘍の集学的治療. 医のあゆみ **132**: 349-353, 1985
- 16) Brendler CB, Steinberg GD, Marshall FF, et al.: Local recurrence and survival following nerve-sparing radical cystoprostatectomy. J Urol **144**: 1137-1141, 1990
- 17) Gillette EL, Powers BE, McChesney SL, et al.: Aortic wall injury following intraoperative irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys **15**: 1401-1405, 1988
- 18) Powers RE, Gillette EL, McChesney SL, et al.: Bone necrosis and tumor induction following experimental intraoperative irradiation Int J Radiat Oncol Biol Phys **17**: 559-567, 1989
- 19) Lecouter RA, Gillette EL, Powers BE, et al.: Peripheral neuropathies following experimental intraoperative radiation therapy (IORT) Int J Radiat Oncol Biol Phys **17**: 583-588, 1989

(Received on April 10, 1995)

(Accepted on November 21, 1995)