

浸潤性膀胱癌 (T2-3N0M0) に対する動注療法の治療成績

丸山 琢雄¹, 近藤 宣幸¹, 野島 道生¹
 山本 新吾¹, 森 義則¹, 島 博基¹
 上紺屋憲彦², 廣田 省三², 中尾 宣夫²

¹兵庫医科大学泌尿器科, ²同放射線科

INTRA-ARTERIAL CHEMOTHERAPY FOR INVASIVE BLADDER CANCER (T2-3N0M0)

Takuo MARUYAMA¹, Nobuyuki KONDOH¹, Michio NOJIMA¹,
 Shingo YAMAMOTO¹, Yoshinori MORI¹, Hiroki SHIMA¹,
 Norihiko KAMIKONNYA², Shozo HIROTA² and Norio NAKAO²

¹The Department of Urology, Hyogo College of Medicine

²The Department of Radiology, Hyogo College of Medicine

We assessed the effectiveness of intra-arterial MVAC chemotherapy or a combination of intra-arterial chemotherapy and external beam radiotherapy based on diagnostic images and histological (transurethral) examination in 15 cases with T2-3N0M0 between January 2003 and September 2005. When the clinical response was assessed one month after the treatments, a complete response (CR) was achieved in 20% (1/5) and 50% (5/10) by intra-arterial MVAC chemotherapy and a combination of intra-arterial chemotherapy and external beam radiotherapy, respectively. Total radical cystectomy was required on one patient during the follow-up period of 4-26 months.

Although our result showed that the combination of external beam radiation therapy and intra-arterial cisplatin effectively contributed to the preservation of the bladder with localized invasive bladder cancer, radical cystectomy is required when CR is not achieved after this treatment.

(Hinyokika Kiyo 52 : 445-449, 2006)

Key words : Invasive bladder cancer, Intra-arterial chemotherapy, Radiation

緒 言

局所浸潤性膀胱癌に対する治療は膀胱全摘術とそれに伴う尿路変更術が現在、標準的治療である。しかし、この術式は手術侵襲が大きく高齢者や合併症のある患者では耐えられないことがあり、時に他の治療法を選択する必要性に迫られる。また尿路変更による日常生活 (QOL) の制限は避けられず、かつ老化による身体能力の低下・痴呆などの理由により尿路変更後のストーマ自己管理が不可能となる場合がある。よって高齢者や種々の合併症を伴う患者でも耐えられるような低侵襲的で根治性が高く、尿路変更を必要としない治療法が望まれる。

近年、われわれは局所浸潤性膀胱癌に対する治療として積極的に膀胱温存療法を取りいれている。当科での膀胱温存を目的とした集学的治療 (動注化学療法・動注化学放射線療法) の成績について報告する。

対 象 と 方 法

対象 : 2003年1月から2005年9月までに当院にてリザーバー動注療法を施行した局所浸潤性膀胱癌

T2~3, N0M0 症例13名 (T2 : 5名, T3 : 8名) を対象とした。男性10名女性3名で、年齢は47~78歳、平均59.9歳であった。初期診断目的のTURBTは筋層を含めた生検程度にとどめ、評価可能病変を残存させた。組織型は全例尿路上皮癌で、腫瘍細胞の分化度はG2 : 5名, G3 : 8名であった。

ポート留置 : 腫瘍部位は右側6名, 左4名, 両側2名, 頂部1名であったが、一側でも正中を超える症例は、両側に動注ポートを留置した。全例にまず骨盤内血管造影にて腫瘍の栄養血管を確認後、副作用防止を目的として腫瘍局在側の上殿・下殿動脈をマイクロコイルにて閉塞させる血流改変術を施行し、ついで反対側より動注用カテーテルを腫瘍局在側内腸骨動脈に挿入留置した。カテーテル末端は大腿部まで皮下トンネルを通じて大腿部皮下に埋没された動注用リザーバーに接続した (Fig. 1)。

プロトコル : MVAC 動注化学療法およびCDDP動注併用放射線療法のプロトコルを Fig. 2 に示す。MVAC 動注療法は、MVAC 原法にのっとり MTX (メトトレキサート, VBL (ビンブラスチン) はそれぞれ静脈内投与とし、ADM (アドイアマイシン) と

Table 3.

	好中球減少			血小板減少			食思不振	下痢	口内炎
	G2	G3	G4	G2	G3	G4	G2	G3	G4
MVAC 動注	0	1	2	1	0	0	3	0	0
CDDP 動注+ Radiation	3	1	0	0	0	0	1	0	0

(日本癌治療学会薬物有害反応判定基準)

膚症状は認めなかった (Table 3).

3) リザーバーポート留置による合併症

リザーバーポート留置による局所感染が17ポート中3例 (18%) にみられた. 穿刺部仮性動脈瘤の形成, 閉塞用コイル留置によると思われる臀部痛をそれぞれ1例に認めた.

4) 予 後

近接効果にて CR を認めた6例 (MVAC 動注群1名, CDDP 動注併用放射線療法群5名) のうち, 7~19カ月の観察期間 (平均12.3カ月) において局所再発を1例に認めたが, 表在性膀胱腫瘍であったため TUR 施行し NED を維持している.

CR 症例には遠隔転移および癌死は認めてない. PR 症例7名 (MVAC 動注群3名, CDDP 動注併用放射線療法群4名) 全例に対して残存腫瘍の TUR を行い, 観察期間4~26カ月 (平均12カ月) において, 4例に TUR 後 NED を認めている. 残りの3例のうち1例は浸潤癌を認め膀胱全摘を施行し現在 NED を維持しているが, 1例は遠隔転移により癌死, 1例は他因死した.

考 察

筋層浸潤を有する局所浸潤性膀胱癌治療において, 根治的膀胱全摘除術が標準的治療とされているが, 術後5年生存率は pT2~pT3a で50~83%, pT3b では15~29%と報告¹⁾されており, 臨床的に転移を認めない局所浸潤癌に膀胱全摘術を施行してもその半数は術後2年以内に遠隔転移をきたすとされる^{2,3)} このような転移の多くは, 微小転移 (micrometastasis) としてすでに存在すると考えられている^{4,6)} そのため, 根治的膀胱全摘除術の成績を向上させる目的で, MVAC 療法を中心とする多剤併用化学療法がアジュバントまたはネオアジュバントとして広く施行されている. しかし, MVAC 療法をアジュバント療法として施行することで非再発期間の延長は得られるものの, 予後の改善についてはまだ懐疑的な意見が多い. 一方, ネオアジュバント化学療法で約30%の症例で CR が得られるとされ⁶⁾, 化学療法と TUR や放射線療法を併用する集学的治療により, 膀胱温存が可能な症例も存在することが示されている^{7,8)}

皮下埋め込み式リザーバーポート留置による動注療法の技術の発達に伴い, 1990年頃より化学療法剤の外

来投与や繰り返し投与が可能となり, 局所浸潤性膀胱癌治療の1つとして動注化学療法・動注化学放射線療法が行われるようになってきている. 腫瘍動脈内に高濃度の抗癌剤を注入 (多剤併用または放射線の併用) することにより局所制御率の向上を目指し, その結果ネオアジュバント療法として局所の down-staging を期待し, また可能な症例については膀胱を温存し患者の QOL を維持するのが目的である. 今日に至るまで本邦において動注化学療法・動注化学放射線療法に関し様々なプロトコル^{1,7-13)} が報告されている. MVAC に準じた動注化学療法についてみると, Checile ら¹⁴⁾ は T2~3 症例で CR 54%, 古賀ら¹²⁾ は T2~4 症例で CR 28%と報告しており, また CDDP (ADM) 動注併用放射線療法では Eapen ら¹⁵⁾ は T2~4 症例で CR 96%, 2年生存率90%, Sumiyoshi ら¹⁶⁾ は T2~4 症例で CR 91%と良好な近接効果を報告している. さらに Shipley ら¹⁷⁾ は T2 で74%, T3 以上でも53%の5年生存率を認めたと報告しており, 根治的膀胱全摘除術と同等の成績をあげている. 一般に局所浸潤性膀胱癌における膀胱温存の適応は患者選択が重要な因子となり, Shipley ら⁶⁾ は, 1) 単発症例, T2 (early stage), 2) 尿路通過障害が認められないこと, 3) TUR の完全な実施, 4) 導入化学療法で CR が得られていることなどを条件とあげている.

われわれの施設では, 1984年から T2~T4 の局所浸潤性膀胱癌患者に対しシスプラチン全身静脈投与と放射線照射の併用療法を行い近接効果において良好な結果を得ている^{18,19)} この結果をもとに, 2003年以降, 膀胱温存目的に動注化学療法・動注化学放射線療法を積極的に施行してきた. 当科における膀胱温存療法の方針は, Fig. 3 に示すように最初の TUR では筋層浸

当科におけるTUR後の膀胱温存療法の方針

T2-3, N0M0症例

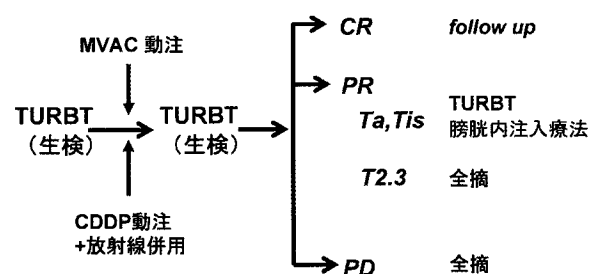


Fig. 3.

潤が確認できる程度の組織診断にとどめ、治療終了1カ月後画像診断ならびにTUR（筋層深部まで切除し viable cell の確認）にて効果判定を行い、CR 症例は close follow up としている。PR 症例のうち Ta, Tis については TUR 膀胱内注入療法にて治療が可能であるが、NC または PD 症例は根治的膀胱全摘除術の適応となる。

2003年1月～2005年9月の間に画像および組織学的 (TUR) に T2～3 N0M0 と診断された15例に対しての治療1カ月後の効果判定では、MVAC 動注療法では20% (1/5), CDDP 動注併用放射線療法では50.0% (5/10) に CR を認め、近接効果は過去の報告に遜色ないものであった。近接効果にて CR を認めた6例は NED を維持している。PR 症例7例においても、1例は遠隔転移により癌死しているが、4例に TUR 後 NED、1例は膀胱全摘により NED を維持している。さらに症例を蓄積し、長期成績とともに報告して行く予定である。

われわれが選択している MVAC 動注療法と CDDP 動注併用放射線療法にはそれぞれ以下のような長所・短所が考えられる。MVAC 動注の長所としては、繰り返し施行可能であり、全身に対する作用を考えると遠隔転移が疑われる症例にもある程度有効ではないかと思われる。短所としては、稀に重篤な副作用（好中球減少・血小板減少）があり、腎機能障害では施行は難しい。一方、CDDP 動注併用放射線療法の長所は、重篤な副作用が少なく軽度腎機能障害・80歳前後の高齢・PS の悪い症例でも可能であることであるが、短所として放射線による合併症があげられる。また動注療法に共通する合併症として、ポート留置や骨盤内血流改変術に伴う感染、仮性動脈瘤形成、臀部の皮膚障害、下肢の神経障害に起因する QOL の低下なども注意を要する。

現在の膀胱温存目的に行われている動注化学療法・動注化学放射線療法は依然として、多くの解決すべき問題点を残しているため試験的な治療にとどまっているのが現状である。たとえば、治療前の TUR で腫瘍をどの程度まで切除するかについて、一定の見解は得られていない。多くの施設では complete TUR 後に放射線療法や化学療法を施行することで膀胱温存を目指しているが、評価可能病変がなければ治療効果の判定が困難になる。また complete TUR による全身播種の危険性も危惧される。また、いまだ明確に確立されたプロトコルはなく、それぞれの施設において独自の動注時の投与薬剤・投与期間 放射線線量が選択されている。動注後の評価方法・効果判定方法にも統一された基準がなく、組織診断においても炎症性繊維性病変と残存腫瘍の鑑別は難しく、確実な治療評価のためには全層生検による診断が必要であるとの意見もあ

る。膀胱機能障害（放射線性膀胱炎、萎縮膀胱）など重篤な晩期合併症もあると考えられるが、その頻度は明らかにされていない。

結 語

当科での膀胱温存を目的とした集学的治療（動注化学療法・動注化学放射線療法）の成績について報告した。膀胱温存目的の集学的治療は、根治的膀胱全摘に代わる魅力ある治療法であるが、適応となる患者をいかに選択することが重要であり、副作用および QOL を考慮した局所浸潤性膀胱癌に対する標準的治療になりうるには randomized study による長期成績の集積が望まれる。

文 献

- 1) 内藤克輔：浸潤性膀胱癌に対する動注療法。日泌尿会誌 **85**：1313-1321, 1994
- 2) Whitmore WF Jr：Management of invasive bladder neoplasm. Semin Urol **1**：34-41, 1983
- 3) Sternberg CN and Scher HI：Management of invasive bladder neoplasms. Combination Therapy in Urological Malignancy. pp 95-118, 1989. edited by Smith PH
- 4) Wishnow KI, Johnson DE, Ro JY, et al.：Incidence extent and location of unsuspected pelvic lymph node metastasis in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. J Urol **137**：408-410, 1987
- 5) 野口純男, 高瀬和紀, 窪田吉信, ほか：局所浸潤性膀胱癌に対する膀胱全摘除術施行例の予後規定因子の解析。日泌尿会誌 **89**：816-822, 1998
- 6) Shipley WU, Kaufman DS, Heney NM, et al.：An update of combined modality therapy for patients with muscle-invasive bladder cancer using selective bladder preservation or cystectomy. J Urol **162**：445-451, 1999
- 7) 内藤誠二, 小藤秀嗣：浸潤性膀胱癌の化学療法。臨泌 **53**：381-394, 1999
- 8) 藤本直浩, 佐藤英樹, 松本哲朗, ほか：局所浸潤性膀胱癌に対する抗癌剤動注併用放射線療法。西日泌尿 **66**：9-14, 2004
- 9) 宮永直人, 塚本 定, 赤座英之, ほか：泌尿器がんの化学・放射線療法。癌と化療 **29**：709-716, 2002
- 10) 小池秀和, 岡村桂吾, 矢嶋久徳, ほか：浸潤性膀胱癌に対する動注併用放射線療法。臨泌 **51**：43-47, 2003
- 11) 住吉義光, 橋根勝義：浸潤性膀胱癌に対する動注化学放射線併用療法。西日泌尿 **59**：276-280, 1997
- 12) 古賀寛史, 内藤誠二, 熊澤浄一, ほか：浸潤性膀胱癌に対する術前動注併用全身化学療法の検討。西日本尿 **59**：268-275, 1997
- 13) 住吉義光, 橋根勝義, 中達弘能：膀胱癌 前立腺

- 癌に対する放射線併用化学療法. 泌尿紀要 **45** : 155-158, 1999
- 14) Checile G, Montie J, Ponte JE, et al.: Neo-adjuvant intra-arterial chemotherapy in locally advanced bladder cancer. *Prog Clin Biol Res* **353** : 153-161, 1990
- 15) Eapen L, Stewart D, Danjoux C, et al.: Intra-arterial cisplatin and concurrent radiation for locally advanced bladder cancer. *J Clin Oncol* **7** : 230-235, 1989
- 16) Sumiyoshi Y, Hashine K, Karashima T, et al.: Preliminary results of bladder preservation by concurrent intraarterial chemotherapy and radiotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Int J Urol* **5** : 225-229, 1998
- 17) Shipley WU, Kaufman E, Heney NM, et al.: Selective bladder preservation by combined modality protocol treatment: long-term outcomes of 190 patients with invasive bladder cancer. *Urology* **60** : 62-68, 2002
- 18) Mori Y, Ihara H, Shima H, et al.: Combined cisplatin and radiation therapy in patients with invasive bladder cancer. *Int Urol Nephrol* **22** : 337-344, 1990
- 19) 森 義則, 有馬正明, 生駒文彦, ほか: 浸潤性膀胱癌に対するシスプラチンと放射線の併用療法. *日泌尿会誌* **78** : 1346-1353, 1987
- (Received on March 13, 2006)
(Accepted on March 20, 2006)