

局所浸潤膀胱癌に対する放射線および化学療法を 主体とした膀胱温存療法の長期予後について

横浜市立大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 穂坂正彦教授)

野口 純男, 高瀬 和紀, 窪田 吉信

増田 光伸, 矢尾 正祐, 穂坂 正彦

LONG-TERM SURVIVAL OF BLADDER PRESERVATION THERAPY WITH RADIATION AND CHEMOTHERAPY FOR LOCALLY INVASIVE BLADDER CANCER

Sumio NOGUCHI, Kazunori TAKASE, Yoshinobu KUBOTA,
Mitsunobu MASUDA, Masahiro YAO and Masahiko HOSAKA

From the Department of Urology, Yokohama City University School of Medicine

The prognoses and prognostic factors of the 54 patients with locally invasive bladder cancer who underwent bladder preservation therapy at Yokohama City University Hospital between 1977 and 1995 were analyzed statistically. The therapeutic modalities of bladder preservation were mainly radiation or chemotherapy. The prognosis for the patients who underwent bladder preservation therapy was worse than that for the patients who underwent total cystectomy. The prognostic factors of these patients were size and grade of tumor, presence of hydronephrosis and performance status (PS) of the patients by univariate analysis. Tumor grade was the most predictable prognostic factor using multivariate analysis. Only 17 patients survived more than 5 years after treatment; 78% of the survivors had good PS (0 or 1). Five of them died of cancer and two patients were alive with cancer. All of them had G3 tumors. These results suggest that patients with locally invasive G2 tumor could be candidates for bladder preservation therapy and patients who underwent bladder preservation therapy should be evaluated at 10 years post-therapy.

(Acta Urol. Jpn. 44: 149-153, 1998)

Key words: Bladder preservation therapy, Long-term survival

緒 言

局所浸潤膀胱癌の治療として、膀胱全摘除術を含む集学的治療法が施行されることが多いが、いまだに術後の生存率は悪く、生存率を向上させるために術前のneo-adjuvant療法などさまざまな治療法が試みられているのが現状である¹⁻⁴⁾

一方、近年QOLを維持する目的で局所浸潤膀胱癌に対しても、症例によっては全身化学療法、動注療法、放射線療法などを中心とする膀胱温存療法が選択されてきているが、いまだに長期生存率や治療法選択など評価途上である⁵⁻⁷⁾

今回われわれは、術前に局所浸潤膀胱癌と診断された症例のうち放射線療法を中心とする膀胱温存療法が施行された症例について特に、長期予後について検討を行い、若干の知見を得たので報告する。

対象および方法

1977年1月より1995年12月までの18年間に当科に初診で来院した原発性膀胱移行上皮癌509例のうち、臨

床的に浸潤膀胱癌(T2~T4)と診断された症例は184例であった。このうち放射線療法および化学療法を含む膀胱温存療法を施行して、3カ月以上経過観察が可能であった局所浸潤膀胱癌(T2~T4N0M0)症例54例を今回の対象とした。途中で膀胱全摘除術が施行された症例は今回の検討から除外した。浸潤度は膀胱癌取扱い規約にのっとり内視鏡所見, CT, MRI, 超音波断層法, 膀胱造影所見, TUR-BTによる標本の病理所見などにより総合的に判定した。

これらの症例に関してその臨床像, 生存率などに関して統計学的に検討した。独立性の検定はカイ二乗検定で行い, 平均値の差の検定はt検定を施行した。生存率はKaplan-Meier法で算出し, その有意差検定はgeneralized-Wilcoxon法およびlog-rank法にて行った。予後因子に関する多変量解析はcoxの比例ハザードモデルのstepwise法にて行った。

結 果

膀胱温存療法の治療法の内訳をTable 1に示す。放射線療法は単独で行われた場合は原則として60 Gy

Table 1. Treatment modalities of bladder preservation

放射線療法群	単独	18例
	温熱療法併用	12例
	温熱化学療法併用 (BLM)	12例
	+部分切除+化学療法 (MEC)	2例
	+部分切除	2例
化学療法群	MVAC	5例
	MEC	1例
	動注療法 (CDDP+Epirubicin)	2例
	MVAC+部分切除	2例

で施行し、放射線温熱化学療法として施行された場合はすでに報告されているごとく原則として放射線 40 Gy, 温水灌流 8 回に BLM 30~60 mg を使用した⁸⁾

全体の経過観察期間は 3 カ月から 201 カ月 (平均 51.2 カ月) であった。

今回対象となった膀胱温存療法施行症例 54 症例と同時期に T2~T4N0M0 と診断され膀胱全摘除術を施行された症例 104 例とを比較した。背景因子では年齢, 男女比, PS, T 分類, grade 分類, 初発腫瘍の腫瘍数, 最大腫瘍の大きさ, 最も優勢な腫瘍型, 水腎症の有無の項目に関して両群を比較すると統計学的に有意差のあった項目は年齢のみであった。すなわち, 膀胱全摘除術施行症例の年齢は 37 歳から 79 歳で平均年齢 62.9 ± 9.8 歳であるのに対して膀胱温存療法施行症例は 39 歳から 94 歳で平均年齢 72 ± 10.4 歳であり, 膀胱温存療法は膀胱全摘除術施行症例と比較して有意に高齢者に多く施行されていた ($p < 0.01$)。その他の項目には有意差は存在しなかった。Fig. 1 に局所浸潤膀胱癌 (T2-T4N0M0) 全症例に対する治療法別の生存曲線を示したが, 膀胱全摘除術を施行された症例が膀胱温存療法を施行された症例と比較して有意に予後が良好であった。すなわち, 膀胱全摘除術施行症例の 5 年生存率が 62% であり, 10 年生存率が 42% であるのに対して, 膀胱温存療法施行症例の 5 年生存率は 41% であ

り, 10 年生存率は 25% であった。ただし, 膀胱全摘除術施行症例では臨床的に N0 でも実際には pN+ であった症例が 17 例 (16%) に認められており, 膀胱温存療法施行症例はリンパ節郭清を行っておらず, リンパ節転移に関しては評価不能であった。

膀胱温存療法施行症例の予後を放射線療法群と化学療法群に分けて比較検討したが, 有意差は存在しなかった ($p = 0.425$)。

つぎに, 膀胱温存療法施行症例の予後を悪くしている因子について検討した。以下に記す臨床的な特徴に関する項目に関して生存率を算出し, それぞれの項目に関して, Kaplan-Meier 法により生存率を算出し, log-rank 法および generalized-Wilcoxon 法により単変量解析による有意差検定を行った。またこれらの因子に関して多変量解析 (cox-proportional hazard モデル stepwise 法) によりどの因子に最も重みがあるかを検定した。検討項目は 1. 年齢, 2. 性別, 3. 症状発現から来院までの期日, 4. 腫瘍の数, 5. 腫瘍の大きさ, 6. 腫瘍の形態, 7. 水腎症の有無, 8. stage, 9. grade, 10. 放射線療法の有無, 11. 温熱療法の有無, 12. 化学療法の有無, 13. PS が 0, 1 か 2 以上かの 13 項目であり, このうち単変量解析で有意差の認められた項目は腫瘍の大きさ, 水腎症の有無, 腫瘍の grade, 患者の PS であった。また Cox の比例ハザードモデルによる多変量解析では grade に最も重みがあり, 最も重要な予後規定因子と考えられた (Table 2)。

膀胱温存療法後の 5 年生存率では G2 で 52% で G3 で 31% であり, 10 年生存率では G2 で 52% で G3 では 15% と G2 症例が有意に予後良好であった ($p < 0.05$, Fig. 2)。逆に G2 症例および G3 症例それぞれに関して膀胱温存療法施行例と膀胱全摘除術施行症例の生存率を比較したがいずれも膀胱全摘除術施行症例がやや生存率良好であったが有意差は存在しなかった ($p = 0.058$, Fig. 3; $p = 0.085$, Fig. 4)。

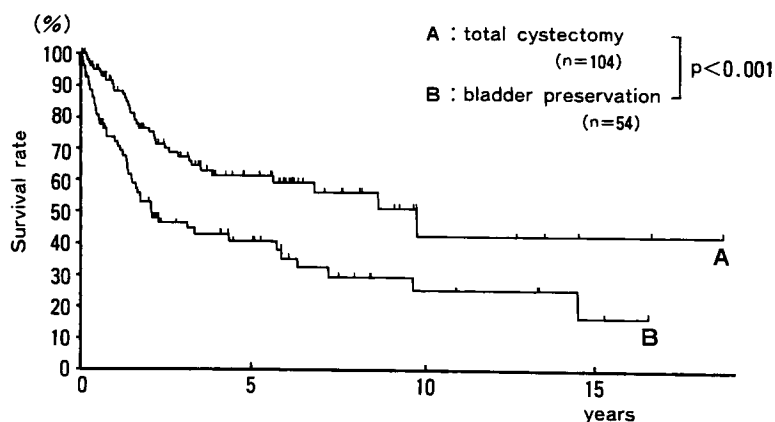


Fig. 1. Cause-specific survival according to treatment (total cystectomy vs bladder preservation).

Table 2. Multivariate analysis of survival for bladder preservation

Variables	Favorable	Unfavorable	Kaplan-Meier	Cox-hazard ratio
Age	<72	≥72	ns	0.66
Sex	Female	Male	ns	0.62
Hematuria	<1 month	≥1 month	ns	0.27
Number	Single	Multiple	ns	0.61
Size	<3 cm	≥3 cm	p<0.05	0.93
Type	Others	非乳頭広基性	ns	0.30
Hydronephrosis	なし	あり	p<0.05	1.45
Stage	2	3, 4	ns	0.65
Grade	2	3	p<0.01	2.17
Radiation	あり	なし	ns	0.21
Hyperthermia	あり	なし	ns	0.15
Chemotherapy	あり	なし	ns	0.11
PS	0, 1	≥2	p<0.05	0.76

ns; not significant

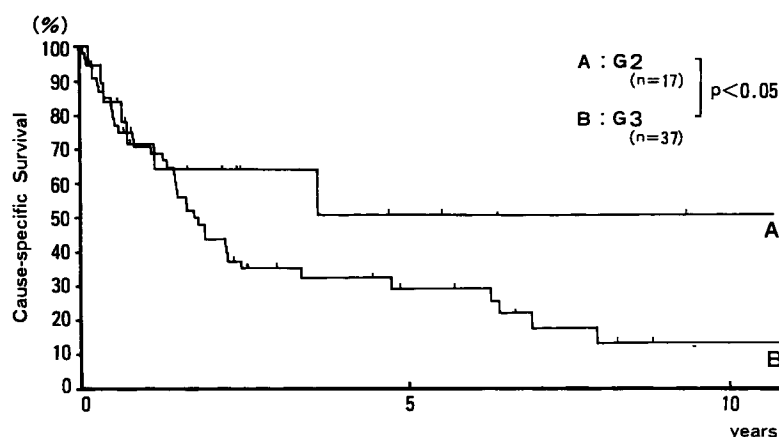


Fig. 2. Cause-specific survival according to grade (bladder preservation).

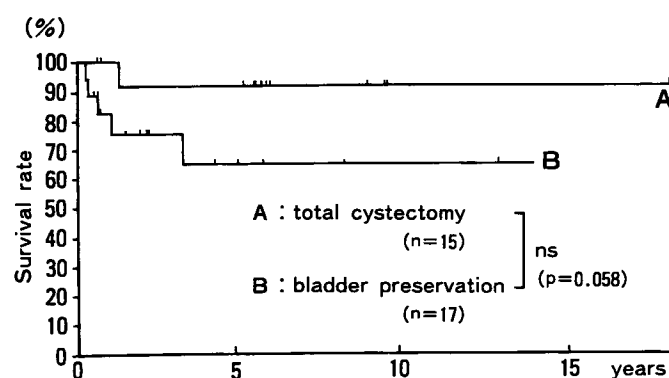


Fig. 3. Cause-specific survival according to treatment (total cystectomy vs bladder preservation) (G2).

これらの結果より G2 症例では膀胱温存療法でも長期生存が得られる局所浸潤膀胱癌も存在することがわかる。

Table 3 に膀胱温存療法施行後 5 年以上生存した症例を示す。全例 17 例で、PS が 0, 1 の症例がそのうち 15 例 (88%) と多かった。また 5 年から 10 年の間に癌死した症例が 4 例存在し、2 例は癌あり生存中である。10 年以上生存例 6 例はすべて生存中であり、5 年

過ぎても cancer free にならない症例が 38% に認められ、これらはすべて G3 の腫瘍をもつ症例であった。

考 察

今回、放射線療法を中心とした膀胱温存療法が施行された比較的多症例の局所浸潤膀胱癌に対して予後と予後を規定する因子について検討した。膀胱温存療法の治療の内容は様々であれ、かつ年齢も全摘群に比べ

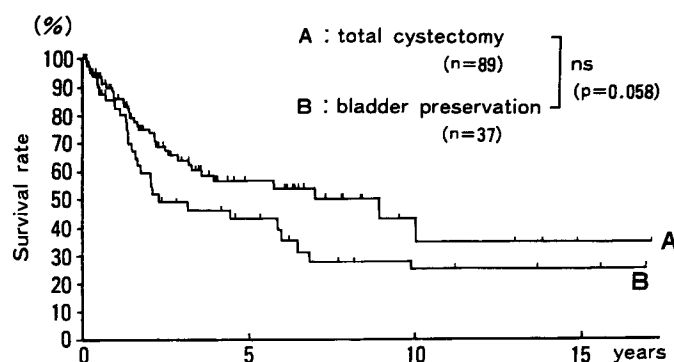


Fig. 4. Cause-specific survival according to treatment (total cystectomy vs bladder preservation) (G3).

Table 3. Characteristics of patients who are alive more than 5-years after bladder preservation therapy

	Age	Sex	PS	T	G	温存の理由	Treatment	Prognosis
1	57	M	1	3	3	Total 拒否	Partial+Rx (60 Gy)	16 y 2 m 生存
2	66	M	1	2	3	Total 拒否	TUR+Rx (60 Gy)	14 y 11 m 生存
3	73	F	1	3	2	G2 で切除可能	TUR+HT+Rx (40 Gy)	14 y 7 m 生存
4	72	F	1	2	2	G2 で切除可能	TUR+HT+Rx (40 Gy)	13 y 10 m 生存
5	68	M	1	2	3	Urachus の診断	Partial+Rx (50 Gy)	13 y 1 m 生存
6	76	F	1	3	3	Total 拒否	TUR+HT+Rx (60 Gy)	10 y 8 m 生存
7	72	M	0	3	2	G2 で切除可能	TUR+HT+Rx (40 Gy)	8 y 3 m 生存
8	69	F	2	3	3	合併症 (心疾患)	TUR+Rx (60 Gy)	8 y 3 m 生存
9	81	F	1	3	3	超高齢者	TUR+動注	7 y 10 m 生存
10	80	F	1	2	3	超高齢者	TUR+HT+Rx (60 Gy) + MEC	6 y 6 m 生存
11	72	M	2	3	3	Total 拒否	TUR+Rx (60 Gy)	6 y 3 m 癌死
12	82	M	1	2	3	超高齢者	TUR+HT+Rx (40 Gy)	6 y 2 m 癌死
13	65	F	0	2	2	G2 で切除可能	TUR+HT+Rx (40 Gy)	6 y 1 m 生存
14	74	M	1	2	3	Total 拒否	Partial+MVAC×2	5 y 8 m 生存
15	62	M	1	2	3	Total 拒否	TUR+Rx (34 Gy)	5 y 7 m 癌死
16	65	M	1	2	3	Total 拒否	TUR+Rx (50 Gy)	5 y 癌死
17	62	M	0	2	2	G2 で切除可能	TUR+MVAC×2	5 y 生存

Rx ; Radiation, HT ; Hyperthermia, MEC ; MTX+Epirubicin+CDDP

て10歳高く、膀胱全摘除術施行群との無作為比較試験も行われていないが、膀胱温存療法が施行された局所浸潤膀胱癌の症例のうちどの様な症例が長期生存可能かを調べる目的で検討した。

生存率に関して予後を規定している因子として腫瘍の grade が最も重要であることが判明した。腫瘍の grade に関してはわれわれは、G3 の腫瘍はたとえ表在性であっても予後が悪いことを強調して報告し、G3 の腫瘍に対しては T1 以上の症例や G1, G2 で表在性腫瘍が再発を繰り返すうちに G3 に grade up した症例に関しては原則として膀胱全摘除術の適応としてきた⁹⁻¹¹⁾

局所浸潤膀胱癌に対して膀胱全摘除術が施行された症例は G2 症例の 5 年生存率 85% に対して G3 症例では 5 年生存率 54% であるが、膀胱温存療法施行症例に関しても、今回の検討で G2 症例は 5 年生存率 52% であり、G3 症例の 5 年生存率 31% と比較して有意に予後良好であった。しかし、逆に局所浸潤膀胱癌で G2

症例に関して検討すると膀胱全摘除術と膀胱温存療法で生存率は有意ではないが ($p=0.058$) 全摘症例がやや良好であり、G2 症例であっても T2 以上と判断された場合は生命予後を第一に考えた場合は安易に温存療法にふみきるべきではないことが示唆された。

一方、他の予後規定因子の検討では PS の良好な症例で腫瘍の大きさは 3 cm 以下で水腎症を示さない腫瘍は膀胱温存療法で予後は良好であった。

PS は温存療法を決定する際の最も重要な因子と考えられるが、一方では生存率を評価する上では bias になる。すなわち、温存療法の適応の理由がさまざまであることである。膀胱全摘除術の手術侵襲が大きいために、80 歳以上の超高齢者、全身状態、合併症などにより PS の悪い症例には、いわゆる消極的な温存療法がとられることも多く、また家族の反対、本人の拒否などにより PS が良いにもかかわらず温存療法がとられることもある。

また今回の検討では PS が 0, 1 の群では膀胱全摘

除術後の予後が膀胱温存療法の予後よりも有意に良好であるが, 温存療法施行症例の平均年齢が全摘群よりも10歳高いこともあり, PS がよいことが温存療法適応の決め手にはならない。

現時点では局所浸潤膀胱癌に対する治療を膀胱全摘除術にするか膀胱温存療法にするかという control study は倫理的にも行いにくい, 将来的に PS が0, 1で膀胱全摘除術拒否症例などに対する温存療法の治療成績を向上させてゆく努力が必要である。

ただし, 放射線療法を中心とする温存療法により3 cm以下の小さな腫瘍でもG2を主体とした腫瘍をもつ症例に予後良好な症例が存在するのも事実である。また, 局所浸潤膀胱癌の場合5年から10年の間に癌死する症例も比較的多く, 診断された時点ですでに micrometastasis が存在している可能性がある。今後は全身化学療法の術後の強化療法など積極的使用などが必要と考えられる。また逆に, 化学療法の使用により予後が延長し, 5年から10年の間に癌死するケースも増える可能性があり, 今後, 局所浸潤膀胱癌の予後は10年生存率で見てゆく必要があるものと考えられた。

結 語

1977年より1995年までの18年間で当科で治療した膀胱移行上皮癌509例のうち臨床的に浸潤膀胱癌と診断された症例は184例であった。このうち膀胱温存療法が施行された局所浸潤膀胱癌54症例を対象に臨床的に検討を行い以下の結論を得た。

1) 局所浸潤膀胱癌に対する膀胱温存療法施行症例は膀胱全摘除術施行症例と比較して有意に高齢者に多く施行されていた。また cause-specific survival では有意に予後不良であった。

2) 局所浸潤膀胱癌に対する膀胱温存療法施行症例の予後を不良としている背景因子は単変量解析では腫瘍の大きさ, 水腎症の有無, 腫瘍の grade, PS の4項目であり, 多変量解析では腫瘍の grade に最も重みが存在した。

3) 5年以上生存例は17例であったが, PS 0, 1が78%であった。また5年から10年の間に癌死した症例が4例存在し, ほかに癌あり生存中が2例存在し, これらはすべて G3 症例であった。

以上より, 局所浸潤膀胱癌に対する膀胱温存療法は G2 で PS のよい症例で予後良好であったが, 生存率は10年生存率で評価する必要があると考えられた。

本論文の要旨は, 第85回日本泌尿器科学会総会において発表した。

文 献

- 1) Sternberg CN, Arena MG, Calabresi F, et al.: Neoadjuvant M-VAC (Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin and cisplatin) for infiltrating transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer* **72**: 1975-1982, 1993
- 2) Logothetis C, Swanson D, Amato R, et al.: Optimal delivery of perioperative chemotherapy: preliminary results of a randomized, prospective, comparative trial of preoperative and postoperative chemotherapy for invasive bladder carcinoma. *J Urol* **155**: 1241-1245, 1996
- 3) Malmstrom P, Rintala E, Wahlqvist R, et al.: Five-year followup of a prospective trial of radical cystectomy and neoadjuvant chemotherapy: Nordic cystectomy trial I. *J Urol* **155**: 1903-1906, 1996
- 4) 野口純男: 浸潤性膀胱癌に対する新しい治療—膀胱温存と neo-bladder—1. 全身化学療法. *泌尿器外科* **10**(臨増): 205-206, 1997
- 5) Srougi M and Simon SD: Primary methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin chemotherapy and bladder preservation in locally invasive bladder cancer: a 5-year followup. *J Urol* **151**: 593-597, 1994
- 6) Angulo JC, Sanchez-Chapado M, Lopez JI, et al.: Primary cisplatin, methotrexate and vinblastine aiming at bladder preservation in invasive bladder cancer: multivariate analysis on prognostic factors. *J Urol* **155**: 1897-1902, 1996
- 7) Naito S, Kuroiwa T, Ueda T, et al.: Combination chemotherapy with intra-arterial cisplatin and doxorubicin plus intravenous methotrexate and vincristine for locally advanced bladder cancer. *J Urol* **154**: 1704-1709, 1995
- 8) Kubota Y, Shuin T, Miura T, et al.: Treatment of bladder cancer with a combination of hyperthermia, radiation and bleomycin. *Cancer* **53**: 199-202, 1984
- 9) 三浦 猛, 窪田吉信, 石橋克夫, ほか: High grade の膀胱癌の治療成績. *泌尿紀要* **32**: 803-807, 1986
- 10) 野口純男, 窪田吉信, 高橋和紀, ほか: Grade 3 表在性膀胱癌の治療法の選択に関する検討. *泌尿紀要* **42**: 635-638, 1996
- 11) 野口純男, 窪田吉信, 増田光伸, ほか: 表在性膀胱癌 GRADE UP 症例の検討. *泌尿紀要* **41**: 659-664, 1995

(Received on May 2, 1997)

(Accepted on January 12, 1998)