

浸潤性膀胱癌に対する動注化学療法

奈良県立医科大学泌尿器科学教室 (主任: 平尾佳彦教授)

大園誠一郎, 金 聖哲, 高島 健次

谷 善啓, 岡島英五郎, 平尾 佳彦

厚生連松阪中央総合病院泌尿器科 (医長: 丸山良夫)

丸 山 良 夫

医真会八尾病院泌尿器科 (部長: 岩井哲郎)

岩 井 哲 郎

奈良県立奈良病院泌尿器科 (院長: 三馬省二)

三 馬 省 二

星ヶ丘厚生年金病院泌尿器科 (部長: 百瀬 均)

百 瀬 均

INTRA-ARTERIAL CHEMOTHERAPY FOR INVASIVE BLADDER CANCER

Seiichiro OZONO, Sung Chul KIM, Kenji TAKASHIMA,
Yoshinori TANI, Eigo OKAJIMA and Yoshihiko HIRAO
From the Department of Urology, Nara Medical University

Yoshio MARUYAMA
From the Department of Urology, Matsusaka Chuo Hospital

Akio IWAI
From the Department of Urology, Ishinkai Yao Hospital

Shoji SAMMA
From the Department of Urology, Nara Prefectural Nara Hospital

Hitoshi MOMOSE
From the Department of Urology, Hoshigaoka Koseinenkin Hospital

The present investigation was conducted to examine the effects of intra-arterial chemotherapy (IAC) for patients with invasive bladder cancer. A total of 37 patients were treated with IAC at Nara Medical University and its affiliated hospitals between January, 1993 and August, 1997. There were 27 patients in the poor risk group. The remaining 10 patients underwent anti-tumor IAC. Thirty of the 37 patients received chemotherapeutic agents via a reservoir, and the remaining 7 patients received a one-shot injection of agents followed by transcatheter arterial embolization (TAE). In the reservoir group, there were 18 patients who received IAC in combination with radiation therapy. As a result, reduction of tumor size was noted in 53%, and the 3-year cause-specific survival rate was 54% in all cases. There was a significant difference in the 3-year survival rate between the radiation-treated group and the group without radiation. The adverse events included anemia, leukopenia, thrombocytopenia and gastrointestinal symptoms, but none of them were severe. The results of the present study indicate that IAC is useful in the treatment of invasive bladder cancer for poor risk patients.

(Acta Urol. Jpn. 45: 133-137, 1999)

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

緒 言

われわれは、過去に浸潤性膀胱癌に対する治療として根治的膀胱全摘除術や膀胱部分切除術などの手術療法を中心に化学療法や放射線療法などを組み合わせた

集学的治療を行い、その治療成績を検討するなかから、特に全身化学療法と放射線療法による neoadjuvant 療法の有用性を報告してきた¹⁾。しかし、高齢者や種々の合併症による poor risk 症例においては、全身化学療法を full dose で実施することや膀胱全摘

除術ならびに尿路変向術を施行することが困難なことも多く経験される。もし、無治療にて経過をみれば、やがては疾患の進行に伴い出血や強度の膀胱刺激症状にて著しく患者の QOL を悪化させることは必至である。

そこで、われわれはこのような poor risk 症例を対象に、全身化学療法に比較して副作用が少なく、また局所に対しては抗腫瘍効果の期待できる動注化学療法を行い、それらの治療成績を検討したので報告する。

対象と方法

1993年1月より1997年8月までの間に奈良医大泌尿器科および関連施設にて動注化学療法を施行した浸潤性膀胱癌症例37例を対象とした。症例の内訳は、年齢が48～88歳（平均72.0歳）、男性22例、女性15例で、腫瘍の浸潤度は、T2 が8例、T3 が20例、T4 が9例で、生検による病理組織型は移行上皮癌が34例、扁平上皮癌が2例、移行上皮癌+扁平上皮癌が1例で、G2 が12例、G3 が25例であった（Table 1）。

動注化学療法の方法は、動注用 reservoir 留置により薬剤の頻回注入を施行した群30例と薬剤の one shot 注入後 transcatheter arterial embolization (TAE) を施行した群7例に大別された。前者については、まず腫瘍局在側の上 下腎動脈をコイルにて閉塞させる一側血流改変術を施行し、ついで反対側の大腿動脈より動注用カテーテルを腫瘍局在腸骨動脈に挿入留置し、末端は下腹部まで皮下トンネルを通じて、予め下腹部皮膚切開にて組織内に埋設した動注用 reservoir に接続した。後者については、まず骨盤血管造影にて腫瘍の栄養血管を確認した後、選択的に栄養血管に対して可及的にカテーテルを挿入し、予め作製した抗癌剤と lipiodol の emulsion を注入し、ついで gelatin sponge を注入して閉塞させた。

なお、長期予後は Kaplan-Meier 法にて表現し、2群間の有意差検定は generalized Wilcoxon 法にて行った。

結 果

1) 動注化学療法の選択理由

全例中、27例までが poor risk のために動注化学療法を選択しており、内訳は高齢14例、腎機能低下12例、PS 不良5例、肝機能低下4例、心機能低下2例、肺機能低下1例であった（重複例あり）。しかし、残る10例については、特に合併症もなく、動注化学療法にて抗腫瘍効果の増強を期待し、さらには臓器温存手術の可能性についても追究する目的で選択した。

2) 動注化学療法の施行 regimen

Reservoir 留置による頻回注入の30例中、18例に radiation を併用した。Radiation 施行群は、5～6

Table 1. Patients' characteristics

Total No. Pts.	37
Age (Mean)	48-88 (72.0) y.o.
Sex M	22
F	15
Stage T2	8
T3	20
T4	9
Pathology TCC	34
SCC	2
TCC+SCC	1

mg/day の low dose CDDP 注入と radiation (2～3 Gy/day) を day 1～5 の間に行い、これを原則として5週間実施し、さらに UFT を 4 cap/day で連日経口投与する群（第1群）（7例）と、CDDP 10 mg/day 注入を day 1～5 の間に、THP-ADM 10 mg/day の注入を day 1 と 5 あるいは Epi-ADM 15 mg/day の注入を day 3 に行い、radiation (2 Gy/day) を day 1～5 の間行い、これを原則として5週間実施する群（第2群）（11例）であった。なお、第2群では、さらに初期治療終了後、維持療法として CDDP 注入を週1回継続した。

一方、radiation 非施行群は、CDDP 10～20 mg/day 注入を day 1 と 5 に、Epi-ADM 15 mg/day 注入を day 3 に実施する群（第3群）（8例）と、全身化学療法と同様の regimen で M-VAC 療法あるいは MEC (MTX + Epi-ADM + CDDP) 療法を動注化学療法として実施する群（第4群）（4例）であった。

なお、TAE 施行群の7例は、Epi-ADM の注入を5例、CDDP の注入を1例に、Epi-ADM + CDDP の注入を1例に行った。

3) 近接効果

全例37例中 CR が7例、PR が10例にみられ、判定不能の5例を除いた32例中計17例（53%）に効果が認められた（Table 2）。なお、抗腫瘍目的で実施した10例では CR が2例にみられたのみであった。しかし、10例中9例までが動注療法後に手術を施行し、うち7例は膀胱温存手術が可能であった。

動注化学療法の方法別の解析では、reservoir 留置群の radiation 施行群が評価可能17例中 CR 5例、

Table 2. Anti-tumor effects

	CR	PR	NC	PD	NE*	Total
Anti-tumor group	2	0	6	1	1	10
Poor risk group	5	10	5	3	4	27
Total	7	10	11	4	5	37
	53%					

* not evaluable

PR 4 例で 9 例 (53%) に効果がみられ、一方 radiation 非施行群では同じく評価可能であった 9 例中 CR 1 例、PR 3 例の 4 例 (44%) に効果がみられ、両群間に差はなかった。TAE 群では評価可能な 6 例中 CR 1 例、PR 3 例の 4 例 (67%) に効果を認めた。Reservoir 留置群の regimen 別の評価では、第 1 群 29%、第 2 群 70%、第 3 群 20%、第 4 群 75% に効果を認めた。

なお、抗腫瘍効果以外に、肉眼的血尿の消失が4例に、PSの改善が2例に、また水腎症が改善しPNSの抜去が可能となった症例が1例にみられ、QOLの改善に寄与したと考えられた。

4) 長期予後

全例の観察期間は2～50カ月（平均15.1カ月）で、12および36カ月生存率は67%および54%であった（Fig. 1）。動注化学療法の選択理由別の抗腫瘍目的群とその他の poor risk 群の解析では36カ月生存率がそ

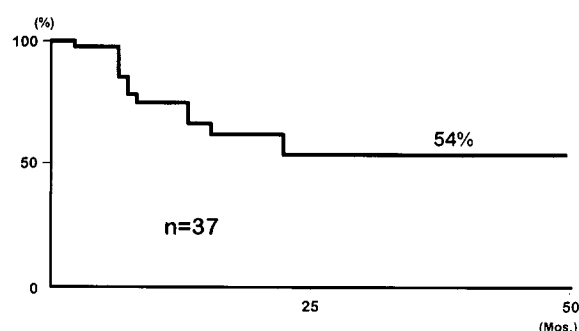


Fig 1. Cause-specific survival rates of all patients treated with intra-arterial chemotherapy.

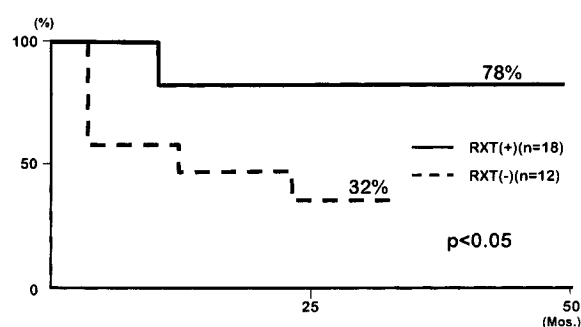


Fig 2. Cause-specific survival rates of reservoir used patients.

れぞれ75%, 47%と抗腫瘍目的群が高値を示したが、両群間に差は認めなかった。また、reservoir 留置群と one shot 注入後の TAE 施行群の36カ月生存率もそれぞれ54%, 51%と両群間にまったく差は認められなかった。ただし、reservoir 留置群の radiation 施行群と非施行群との解析では、36カ月生存率で前者が78%, 後者が32%と両群間に差を認めた ($p<0.05$) (Fig. 2)。

5) 副作用

Table 3 に実施 regimen 別の血液所見の副作用を示した。grade 3 以上の副作用として貧血がもっとも多くみられた。その他の副作用として、第1群に消化器症状で grade 3 の嘔気・嘔吐が1例みられたのみで、他は grade 2 までの軽度のものであり頻度も少なかった。

考 察

奈良医大泌尿器科および関連施設で組織する奈良泌尿器腫瘍研究グループ (NUORG) では、浸潤性膀胱癌症例に対する治療方針として手術療法を中心に化学療法や放射線療法を組み合わせた集学的療法を行い、その治療効果ならびに有用性につき検討を行ってきた。このうち、化学療法については経静脈的あるいは経口的投与による全身化学療法をおもに行ってきたが、われわれの治療指針の歴史的変遷をみると、動注化学療法も皆無ではなかった。

その概略を述べると、まず教室の初期の1962年9月より1985年7月までの間に集積した101例の浸潤性膀胱癌の治療を retrospective に検討したところ、術前の骨盤動脈撮影の際に MMC 20 mg を one shot で注入する動注化学療法を行っていた。MMC 注入後の近接効果は、評価可能であった19例中 PR がわずかに2例(11%)であり、また他の全身化学療法と MMC 注入を併用した症例群の近接効果も4例中1例(25%)に PR がみられたのみであった²⁾

この初期の症例群の解析結果に基づいて、1986年1月より NUORG では浸潤性膀胱癌に neoadjuvant 療法として、全身化学療法と radiation を行う治療法の有用性の検討を開始するに至ったが、当時一部の症例に対しては秋田大学加藤哲郎教授より提供いただいた

Table 3. Adverse events—Hematological toxicity—

[illegible]

た MMC-mc (マイクロカプセル) による TAE を行った時期がある。この MMC-mc による TAE の近接効果は、評価可能症例39例中、PR 16例 (41%)、MR 4例 (10%) の効果が認められた³⁾

一方、前述の neoadjuvant 療法の検討にて、全身化学療法として CAP (CPM+ADM+CDDP) UFT 療法を行い、さらに radiation を施行する群が対照群の UFT 単独群に比較して有意に生存率が高い結果が得られた⁴⁾。そこで、1993年1月以降は、T2-3N0-3M0 の局所浸潤性膀胱癌に対しては同様の CAP・UFT+ radiation 施行群と M-VAC・UFT 施行群の2群に分ける randomized study にて検討中である。また、T4あるいはM1の進行癌症例に対しては、M-VAC または MEC 療法を行い、可能ならば手術療法を実施する protocol を用いている。

しかし、実際の臨床の場で経験する浸潤性膀胱癌症例は、高齢で protocol 通りの治療が完遂できなかったり、あるいは腎を初めとする主要臓器機能低下のために全身化学療法を実施する際に dose down を余儀なくされる場合が少なからずある。もし、無治療で放置すると病勢の進行に伴い、止血困難な血尿や強度の膀胱刺激症状のために患者の QOL を著しく損ねることになりかねない。

そこで、われわれは新規の protocol と並行させて、高齢や主要臓器機能低下を伴う low risk の症例に対しては、全身化学療法より一般に患者に与える侵襲や副作用が少なく、かつ腫瘍に高濃度の抗癌剤が長時間接触することより抗腫瘍効果の期待できる動注化学療法を選択してきた^{5,6)}。さらに、reservoir の留置により反復投与が可能なことから、基本的に全身投与で用いる dose より少量で頻回に投与が行え、毒性の軽減が期待できる。

今回は retrospective な検討であるが、抗癌剤の投与 regimen は radiation の併用群と非併用群に大別された。Radiation 併用群の第1群は low dose CDDP を radiation の sensitizer として投与し⁷⁾、さらに UFT は sensitizer⁸⁾ として、また CDDP との biochemical modulation を期待して投与した⁹⁾。第2群は比較的 low dose CDDP を ADM 系薬剤と併用したものであるが、維持療法として CDDP を継続することにより効果をさらに期待したものである。一方、radiation 非併用群の第3群は第2群同様に CDDP と ADM 系薬剤を組み合わせたものであり、第4群は全身化学療法と同じ dose ならびに schedule で投与する M-VAC または MEC 療法の regimen である。今回は、各 regimen とともに症例数が少なく、また背景因子も異なるため、単純に比較することは困難であるが、radiation 併用群の予後が良好であることが示唆された。

今回、low risk 症例以外に抗腫瘍目的でかつ臓器温存手術をも期待して動注化学療法を実施した症例が10例あった。これらの症例については、9例に手術が可能であり、さらに7例までが膀胱温存可能であった。これらの長期予後を同時期に NUORG で進めている neoadjuvant 療法の protocol に登録された症例群と比較したが両群間に差がみられなかった。一方、副作用については動注化学療法を施行した全症例と、neoadjuvant 療法の protocol に登録した全例と比較したが、後者において副作用を有意に高頻度に認めた。言い換えれば、動注化学療法は neoadjuvant 療法としても全身化学療法と同等の効果が期待できると共に副作用が少なく、その有用性が確認された。

結 語

以上、動注化学療法は、高齢 主要臓器機能低下などの low risk 症例においても諸家の報告と遜色のない効果が得られたことより、今後さらに検討に値する治療法の1つと考えられる。また、neoadjuvant 療法としての有用性も期待できるが、今後 neoadjuvant 療法の目的の1つである micrometastasis に対して全身化学療法を上回る有用性があるか否かなど多くの課題も残されており、randomized study による多数症例での検討も必要と考える。

文 献

- 1) Okajima E, Ozono S, Hirao Y, et al.: Neoadjuvant therapy for locally invasive bladder cancer. *Urol Int* **44**: 332-337, 1989
- 2) 大園誠一郎 膀胱癌に対する集学的療法。泌尿器がん化学療法の進歩と問題点。吉田 修, 阿曾佳郎, 友吉唯夫, ほか編: pp. 131-142, 蟹書房, 東京, 1987
- 3) Ozono S, Okajima E, Hirao Y, et al.: Transcatheter arterial embolization of vesical artery in the treatment of invasive bladder cancer. *Eur Urol* **15**: 176-179, 1988
- 4) 大園誠一郎, 高島健次, 岡島英二郎, ほか: 膀胱保存における Neoadjuvant 療法の有用性。浸潤性膀胱癌の治療。pp. 41-46, 尿路悪性腫瘍研究会事務局, 東京, 1996
- 5) 岡島英五郎, 百瀬 均, 黒岡公雄: 埋め込みリザーバー使用によるシスプラチン動注と放射線併用療法後膀胱全摘除術を施行した高齢者の浸潤性膀胱癌。老と疾 **7**: 1380-1384, 1994
- 6) 趙 順規, 川上 隆, 丸山良夫: 局所浸潤性膀胱癌 (poor risk 症例) に対する放射線併用動注化学療法の経験。西日泌尿 **58**: 1206-1209, 1996
- 7) 藤田昌宏, 真崎規江, 村山重行, ほか: 頭頸部腫瘍に対する少量 Cisplatin の連日投与併用放射線治療—血中濃度および副作用の検討—。日放線腫瘍会誌 **2**: 255-262, 1990

- 8) 山川通隆, 新部英男, 本庄純子, ほか: 放射線と
UFT の併用効果に関する実験的研究—第2報:
UFT と分割照射— 癌と化療 **17**: 1173-1179,
1990
- 9) 乾 健二, 横見瀬裕保, 板東 徹, ほか: 進行肺

癌に対する Biochemical Modulation 療法の経験.
基礎と臨 **27**: 5375-5382, 1993

(Received on November 24, 1998)
(Accepted on December 7, 1998)