

局所浸潤性膀胱癌に対する阻血動注化学療法

—膀胱温存のための正確な Staging—

三重大学医学部泌尿器科学教室 (主任 : 川村壽一教授)

林 宣男, 有馬 公伸, 川村 壽一

三重県立総合医療センター泌尿器科 (部長 : 栃木宏水)

栃 木 宏 水

PREOPERATIVE BALLOON OCCLUDED ARTERIAL INFUSION
CHEMOTHERAPY FOR LOCALLY INVASIVE BLADDER CANCER
—ACCURATE STAGING FOR BLADDER PRESERVATION—

Norio HAYASHI, Kiminobu ARIMA and Juichi KAWAMURA

From the Department of Urology, School of Medicine, Mie University

Hiromi TOCHIGI

From the Department of Urology, Mie Prefectural General Medical Center

The possibility of bladder preservation by preoperative balloon occluded arterial infusion (BOAI) chemotherapy was studied in 111 patients with locally invasive bladder cancer. BOAI was performed by blocking the blood flow of the internal iliac artery and by performing intra-arterial infusion of adriamycin (50 mg/body) and cisplatin (100 mg/body).

Before BOAI the clinical diagnosis was T2 in 36, T3a in 29, T3b in 27, T4 in 11 and after BOAI it was T0 in 1, T1 in 27, T2 in 25, T3a in 20, T3b in 20, and T4 in 10. Down staging was observed on diagnostic images in 46.6%. Thirty patients (27.0%) received transurethral resection of bladder tumor (TUR-Bt) and their bladder could be preserved. The 5-year cancer-specific survival rate was 100% in pT0 (n=9), 97.5% in pT1 (n=47), 79.9% in pT2 (n=21), 80.0% in pT3a (n=6), 39.9% in pT3b (n=18) and 51.9% in pT4 cases (n=9).

For the bladder preservation, accurate staging diagnosis is required. Since 1992, endorectal magnetic resonance imaging (MRI) has been used in addition to imaging diagnosis for improving the accuracy of staging diagnosis. The accuracies of staging diagnosis with and without endorectal MRI were 62.5% and 44.0%, respectively.

BOAI as a neoadjuvant chemotherapy has the possibility of bladder-preserving therapy in locally invasive bladder cancer. Also, the endorectal MRI can improve the accuracy of staging diagnosis, which is important for the bladder preservation.

(Acta Urol. Jpn. 45 : 139-143, 1998)

Key words : Intra-arterial chemotherapy, Bladder cancer, Endorectal MRI

緒 言

近年, 局所浸潤性膀胱癌に対し動脈内注入化学療法を neoadjuvant chemotherapy として, 膀胱温存の目的で行う施設が増えてきた。われわれの施設でも, cisplatin (以下 CDDP) および adriamycin (以下 ADM) を用いた術前阻血動注化学療法を膀胱温存目的や TUR 困難例に対して施行してきた。

膀胱を温存するためには, 術前治療後の stage down を正確に評価する stage 診断が必要不可欠である。しかし, 膀胱腫瘍の staging は一般に overstaging が多い。最近, われわれは術前 staging の正診率を向上させる目的で, 経直腸 MRI を用い好成績を得

ている。

今回, 術前阻血動注化学療法による膀胱温存の可能性や長期予後における有用性について検討した。また, 経直腸 MRI と従来の画像診断法との診断成績を比較したので報告する。

対 象 と 方 法

1984年11月より1997年6月までに, 局所浸潤性膀胱癌111例(男:96例, 女:15例)に対し, neoadjuvant chemotherapy としてバルーン阻血動注化学療法 (balloon occluded arterial infusion, 以下 BOAI) を stage down の目的で行った。BOAI は, 大腿動脈より Seldinger 法にてカテーテルを対側の内腸骨動脈に

挿入し、上腎動脈より末梢部をバルーンで阻血しながら ADM と CDDP を注入する治療法である。原則として、ADM (50 mg/body) は5分で用手的に、CDDP (100 mg/body) は25分で持続注入器を用い注入した。

患者の背景因子と BOAI を含めた治療内容を Table 1 に示す

Table 1. Patients' characteristics

Total number of patients (1984. 11-1997. 6)	111
Sex ratio (male/female)	96/15
Age (years)	66.6±10.4
Age range (years)	42-85
BOAI time average	1.2±0.5
Total cystectomy	80
TUR-Bt	30
Partial cystectomy	1
ADM average	49.7±22.4 mg
CDDP average	97.5±45.4 mg

Table 2. Criteria for MR imaging staging of bladder tumors

T2≥	Intact low-signal-intensity muscle layer at the base of tumor on T2 weighted image
T3a	A disrupted low-signal-intensity muscle layer without perivesical infiltration on T2 weighted image
T3b	A disrupted low-signal-intensity muscle layer with perivesical infiltration on T2 weighted image
T4	Invasion of adjacent organs (Seminal vesicle, Prostate, Rectum)

Table 3. Clinecal response after BOAI treatment compared with initial clinical stage

Pre/Post	T0	T1	T2	T3a	T3b	T4
T2	1	23	12			
T3a		3	11	14	1	
T3b		1	2	6	18	
T4					1	10

Down stage: 48/103 (46.6%)

術前治療後の staging 診断は、BOAI 終了3週後に再評価を行った。BOAI 前後の stage 診断が確認された症例は103例で、BOAI 前の臨床診断は T2 が36例、T3a が29例、T3b が27例、T4 が11例であった。

術前 stage 診断は、1992年4月以前には経尿道的膀胱内超音波検査、CT scan および body coil MRI を用い (非経直腸 MRI 群)、それ以後は経直腸 MRI を中心に行った (経直腸 MRI 群)。BOAI 後の staging が確認できる症例は107例あり、非経直腸 MRI 群は91例、経直腸 MRI 群は16例であった。経直腸 MRI の深達度診断基準には、従来の MRI の診断基準¹⁻³⁾ (Table 2) に、Gadolinium [Gd-DTPA (0.1 mmol/kg)] 造影 T1 強調像で出現する粘膜下高信号線 (submucosal enhancement) を利用した新基準を加えている。粘膜下高信号線は、粘膜下層の血管が豊富な部位を表していると考えられ、この高信号線が保たれていれば表在性腫瘍 (T1 以下) であり、連続性が腫瘍により断裂していれば浸潤性腫瘍 (T2 以上) である⁴⁾ この新基準により、表在性腫瘍と浸潤性腫瘍の鑑別が容易となった。

結 果

1 BOAI の治療効果

BOAI 前後の stage 診断が確認された症例 (103 例) で、BOAI 後の臨床診断は、T0 が1例、T1 が27例、T2 が25例、T3a が20例、T3b が20例、T4 が10例であった。stage down 効果を認めたのは103例中48例 (46.6%) であった (Table 3)。

Stage down 効果により、30例に TUR-Bt が施行された。30例の BOAI 前の stage 診断は、T2 が21例、T3a が6例、T3b が3例であった。BOAI 後の staging 診断は、T1 が24例、T2 が5例、T3a が1例であった。切除標本の病理組織学的結果は、pT0 が3例、pT1 が25例、pT2 が2例であった。再発を8例に認め、2例に膀胱全摘術、6例に TUR-Bt を再度施行した。癌死は2例であった。

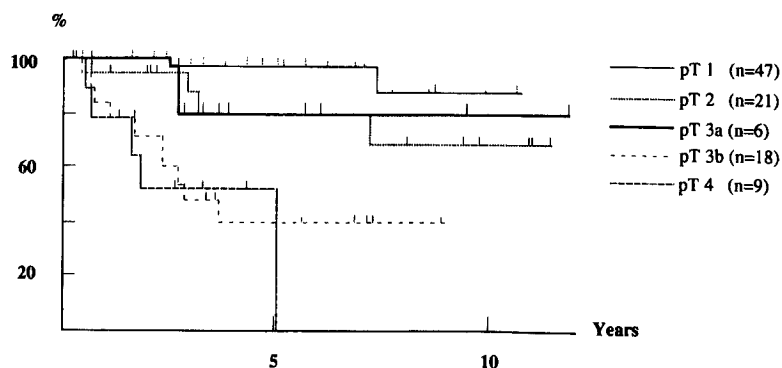


Fig 1. Cancer-specific survival according to pathological stage.

Table 4. Results of diagnostic image for bladder cancer

Pathological stage compared with clinical stage without endorectal MRI

T/pT	pT0	pT1	pT2	pT3a	pT3b	pT4
T0	1					
T1	2	13	2			
T2	5	16	5		1	
T3a	2	3	9	1	1	
T3b		4	1	2	14	
T4			1		2	6

Accuracy: 40/91 (44.0%)

Pathological stage compared with clinical stage with endorectal MRI

T/pT	pT0	pT1	pT2	pT3a	pT3b	pT4
T1		7				
T2		2				
T3a		1	2	2		
T3b						
T4			1			1

Accuracy: 10/16 (62.5%)

2. 長期予後

追跡調査が可能であった症例は110例であった。5年生存率は、pT0 (n=9) が100%, pT1 (n=47) が97.5%, pT2 (n=21) 79.9%, pT3a (n=6) が80.0%, pT3b (n=18) が39.9%, pT4 (n=9) が51.9%であった (Fig. 1)。pT0を除く Wilcoxon 検定では、pT1とpT2, pT2とpT3b, pT2とpT4に $p < 0.05$ の、pT1とpT3b, pT1とpT4に $p < 0.01$ の統計学的有意差がみられた。

3. Staging 診断の成績

術前 stage 診断の正診率は、非経直腸 MRI 群では44.0% (91例中40例) であったのに対し、経直腸 MRI 群では62.5% (16例中10例) と、経直腸 MRI 群のほうが正診率は良好であった (Table 4)。

4. 経直腸 MRI による画像診断

症例 1 (74歳男性, Clinical stage T1N0M0)

右尿管口の後外側に径 3.5 cm の乳頭状の主腫瘍と、後壁と膀胱頸部に径 1~2 cm の乳頭状娘腫瘍を多数認めた。経直腸 MRI 所見では (Fig. 2-A), Gd-DTPA 造影 T1 強調像で腫瘍基底部に粘膜下層の高信号線 (submucosal enhancement) が保たれており、T1 と診断された。TUR にて腫瘍切除が行われ、病理組織学的に pT1b であった。

症例 2 (62歳男性, Clinical stage T3aN0M0)

膀胱後壁に径 3.5 cm の乳頭状の主腫瘍と、左側壁に径 2 cm の乳頭状娘腫瘍を認めた。経直腸 MRI 所見では (Fig. 2-B), Gd-DTPA 造影 T1 強調像で腫瘍基底は粘膜下層の高信号線 (submucosal enhancement) を途絶し、筋層深部まで浸潤していたが、

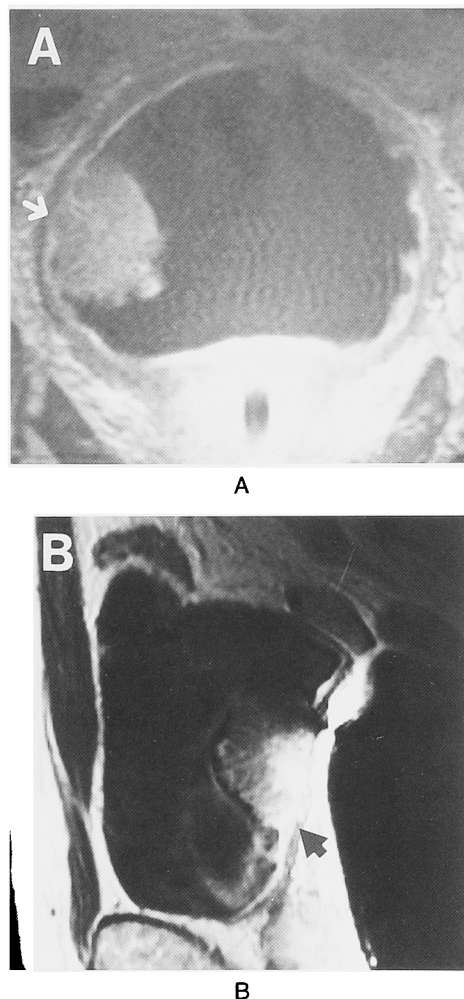


Fig. 2. A: Gd-DTPA enhanced T1 weighted image of the endorectal MRI on pathological pT1b indicates the continuity of submucosal enhancement (white arrow). B: Gd-DTPA enhanced T1 weighted image of the endorectal MRI on clinical stage T3a demonstrates the interruption of submucosal enhancement by bladder cancer (black arrow).

周囲脂肪組織への浸潤は認めないことから T3a と診断された。neoadjuvant chemotherapy として、BOAI (ADM 50 mg + CDDP 100 mg) を行い、膀胱全摘術を施行した。病理組織学的に pT2 であり、stage down を認めた。

考 察

膀胱癌に対する動注療法は姑息的治療法として用いられることが多かったが、CDDP の登場により stage down が可能となり、neoadjuvant chemotherapy として行われるようになってきた⁵⁻⁷⁾ われわれの行っている BOAI では、濃度依存性薬剤である ADM と CDDP を使用している。このような薬剤は、高濃度に長時間作用させ、副作用を全身投与に比べ軽減させる動注療法の目的に適している。

BOAI の有用性について、近接効果（抗腫瘍効果）と遠隔成績（生存率）から検討する必要がある。われわれの施設における BOAI の抗腫瘍効果を栃木ら⁹⁾が報告している。その報告によると、CR は4.1%、PR は67.6%であり、有効率71.6%と満足すべき成績であった。また、組織学的効果でも、大星、下里の効果判定基準での viable cell を認めない grade III 以上の変化は18.5%にみられ、病理学的 CR は11.1%であった。

今回の集計では、stage down を46.6%に認めており、深達度別の5年生存率も、pT0 は100%、pT1 は97.5%、pT2 は79.9%、pT3a は80.0%、pT3b は39.9%、pT4 は51.9%と pT3b を除き、諸家の報告と比べて遜色のない成績であった⁵⁻⁸⁾

BOAI により膀胱を温存できた111例中30例(27.0%)は、2例において再発後に膀胱全摘術を施行したものの全体の5年生存率は、95.8%と良好であった。癌死の1例は、performance status の悪化から、再発時に姑息的 TUR を繰り返していた症例であった。膀胱温存後の5年生存率の成績は、BOAI の stage down 効果による膀胱温存治療が可能であることを示している。

膀胱を温存するためには、neoadjuvant chemotherapy による stage down 効果を正確に診断する必要がある。現在、画像診断の方法としては CT scan、超音波、MRI が利用されているが、それぞれに長所と短所がある。CT scan は、膀胱壁外へ浸潤した腫瘍の診断には有用であるが、壁内腫瘍(≤T3a)の深達度診断には限界がある。諸家の報告によると、CT scan による正診率は40～85%と報告されている¹⁰⁻¹³⁾

経尿道的膀胱内超音波検査は、表在性腫瘍の深達度診断により高い正診率を示す。全体では54～92%の正診率であると報告されている^{10,13,14)}。しかし、腫瘍の部位（尿管の膀胱壁貫通部位や膀胱三角部）や条件（表面の石灰化や巨大腫瘍）により深達度診断が困難であることがある。また、overstaging が多いのも問題点といえる。

従来の body coil MRI を用いる膀胱腫瘍の深達度診断の正診率は、55～96%で CT scan の成績と差がなかった^{1-3,10,11,14)}。近年、MRI による深達度診断の正診率を改善するために、さまざまな新しい技術や手技が工夫されている。経直腸 MRI は、最新の MRI 画像診断法の1つである。経直腸 MRI は、関心領域が3～5 cm と短いため、後壁や膀胱頸部の腫瘍の深達度診断には有用であるが、前壁や頂部は十分観察できないという欠点があった。そこで、経直腸 MRI に Phased-array surface multicoils を併用し、その欠点を克服した。つまり、後壁や膀胱頸部は経直

腸 MRI を用い、前壁や頂部は Phased-array surface multicoils を用いて経直腸 MRI の関心領域外を補う。近い将来には、phased-array surface multicoils の改良や他の新技術で、表在性腫瘍においても浸潤性腫瘍においても正診率の高い MRI 画像が非浸襲性に得られ、治療方針の決定に大いに役立つことが期待される。

結 語

1) 術前 BOAI により、浸潤性腫瘍(T2 以上)の27.0%に TUR-Bt が施行され、膀胱を温存することが可能となった。その長期成績を検討すると、膀胱を温存しても予後は良好であり、術前動注療法は、minimum invasive surgery を可能にすると考えられる。

2) 膀胱温存のためには正確な腫瘍の深達度診断が必要である。経直腸 MRI は従来の画像診断法と比べて、深達度診断の正診率を向上させることが可能と考えられる。

文 献

- 1) Buy JN, Moss AA, Guinet C, et al.: MR staging of bladder carcinoma: correlation with pathologic findings. *Radiology* **169**: 695-700, 1988
- 2) Narumi Y, Kadota T, Inoue E, et al.: Bladder tumors: staging with gadolinium-enhanced oblique MR imaging. *Radiology* **187**: 145-150, 1993
- 3) Kim B, Semelka RC, Ascher SM, et al.: Bladder tumor staging: comparison of contrast-enhanced CT, T1- and T2-weighted MR imaging, dynamic gadolinium-enhanced imaging, and late gadolinium-enhanced imaging. *Radiology* **193**: 239-245, 1994
- 4) Takeda K, Kawaguchi T, Shiraishi T, et al.: Normal bladder wall morphology in Gd-DTPA enhanced clinical MR imaging using an endorectal surface coil and histological assessment of submucosal linear enhancement using [¹⁴C] Gd-DOTA autoradiography in an animal model. *Eur J Radiol* **26**: 290-296, 1998
- 5) 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
- 6) 那須誉人, 中根比呂志, 鎌田清治, ほか: 膀胱癌に対する術前放射線併用化学療法の効果とその長期成績. *日泌尿会誌* **87**: 857-864, 1996
- 7) 住吉義光, 横田欣也, 秋山昌範, ほか: 浸潤性膀胱癌に対する動注化学 放射線併用療法—予後に関する因子の検討— *日泌尿会誌* **85**: 1072-1078, 1994
- 8) 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+ADM の比較. *日泌尿会誌* **84**: 1865-

- 1871, 1993
- 9) 栃木宏水, 林 宣男, 保科 彰, ほか: 膀胱癌に対する一時的血流遮断下阻血動注療法—近接効果および長期予後—. 日癌治療会誌 **32**: 27-35, 1997
- 10) Barentsz JO, Ruijs SHJ and Strijk SP: The role MR Imaging in carcinoma of the urinary bladder. *Am J Roentgenol* **160**: 937-947, 1993
- 11) Husband JE, Olliff JFC, Williams MP, et al.: Bladder cancer: staging with CT and MR imaging. *Radiology* **173**: 435-440, 1989
- 12) Tanimoto A, Yuasa Y, Imai Y, et al.: Bladder tumor staging: comparison of conventional and gadolinium-enhanced dynamic MR Imaging and CT. *Radiology* **185**: 741-747, 1992
- 13) Nishimura K, Hida S, Nishio Y, et al.: The validity of Magnetic Resonance Imaging (MRI) in the staging of bladder cancer: comparison with computed tomography (CT) and transurethral ultrasonography (US). *Jpn J Clin Oncol* **18**: 217-226, 1988
- 14) Ruether U, Guhl L, Schmidt A, et al.: Intra- and perivesical tumor growth in preoperative staging of bladder cancer: the role of transrectal ultrasonography and high resolution Magnetic Resonance Imaging. *Urol Int* **50**: 141-147, 1993
- (Received on November 24, 1998)
(Accepted on December 7, 1998)