

筋層浸潤性膀胱癌に対する放射線併用動注化学療法 of 検討

奥野佑美子¹⁾, 財津 将嘉¹⁾, 三上 耕治¹⁾
松田 出²⁾, 荒平 聡子³⁾, 武内 巧¹⁾

¹⁾労働者健康安全機構 関東労災病院泌尿器科

²⁾労働者健康安全機構 関東労災病院放射線診断科

³⁾労働者健康安全機構 関東労災病院放射線治療科

(平成 28 年 6 月 9 日受付)

要旨：筋層浸潤性膀胱癌治療に対する第一の選択肢は膀胱全摘除術である。しかしながら近年、高齢者や重篤な心疾患など合併症を併発している患者も増加しており、膀胱全摘除術という侵襲の大きい治療が実施困難な患者も増えてきている。

2011 年から 2015 年の間に経尿道的膀胱腫瘍切除術 (TUR-Bt) および画像診断にて筋層浸潤性膀胱癌と診断され、画像上遠隔転移のない 5 例の患者に対し、膀胱動脈に選択的に抗がん剤を注入する方法で動注化学療法を行った。抗がん剤はシスプラチン 70mg/m² + ピラルビシン 30mg/m² を総量として左右両側の膀胱動脈から抗がん剤を注入し、腫瘍の部位により主病変の存在側優位に投与比率を調整した。また、動注化学療法後は原則として 1 週間以内に外照射による放射線治療を開始した。膀胱鏡, CT, 尿細胞診にて経過観察し、必要に応じて膀胱生検を施行した。

患者は 73 歳から 85 歳 (中央値 82 歳) の男性, 全員に喫煙歴あり。TUR-Bt から動注までの期間は平均 47.4 日 (26~68)。動注療法後の観察期間中央値は 21.5 カ月 (8.7~54.7) であり, 全例生存している。放射線治療における総線量は 59.2 ± 3.0 Gy であった。全症例で完全寛解 (CR) が達成された。1 例は動注療法後 45.8 カ月目に非筋層浸潤性膀胱腫瘍の膀胱内再発を認め TUR-Bt を行った。2 例では確認のために膀胱生検施行するも癌の残存, 再発はなし。画像診断上も膀胱内再発例以外の症例では膀胱内再発, 転移は見られなかった。有害事象は急性腎不全が 1 例に見られた。白血球減少症は 5 例全例に発生し Grade 2 が 1 例, Grade 3 が 4 例であった。観察期間はいまだ十分ではないが, 筋層浸潤性膀胱癌に対する放射線併用動注化学療法の治療早期の成績としては良好であった。

(日職災医誌, 65 : 33—38, 2017)

—キーワード—

筋層浸潤性膀胱癌, 化学放射線療法, 動注療法

はじめに

筋層浸潤性膀胱癌に対する第一の選択肢は膀胱全摘除術である¹⁾。しかしながら近年、高齢者や重篤な心疾患など合併症を併発している筋層浸潤性膀胱癌患者も増加しており、膀胱全摘除術という侵襲の大きい治療が実施困難な患者も増えてきている。そこで当院において放射線併用動注化学療法を行った 5 例について報告するとともに、若干の文献的考察を加える。

対象および方法

2011 年から 2015 年の間に経尿道的膀胱腫瘍切除術

(TUR-Bt) および画像診断にて筋層浸潤性膀胱癌と診断され、画像上遠隔転移のない 5 例の患者に対し、右大腿動脈からカテーテルを進めて左右の内腸骨動脈に挿入し、上殿動脈を超えた位置から膀胱動脈に選択的に抗がん剤を注入する方法で動注化学療法を行った。症例選択は高齢、全身状態不良のため膀胱全摘出術に耐えられない場合と、患者が膀胱全摘出術を忌避する場合に行われた。最初の TUR-Bt においては、症例によっては可能な限り十分な膀胱腫瘍切除を施行した。2nd TUR-Bt は全例において施行されていない。抗がん剤はシスプラチン (CDDP) 70mg/m² + ピラルビシン (THP-ADM) 30mg/m² を総量として左右両側の膀胱動脈から抗がん剤を注入

し、腫瘍の部位により主病変の存在側優位に投与比率を調整した。また、動注化学療法後は原則として1週間以内に外照射による放射線治療を全例3次元原体照射法(3D-CRT)にて開始した。照射野は原則として小骨盤腔から開始し全膀胱に縮小、症例によっては腫瘍限局性にも照射した。症例3以外の症例では画像誘導放射線治療(IGRT)を行った。照射線量は1回1.8~2Gy、週5回で60Gyを目標に施行した。膀胱鏡、CT、尿細胞診にて経過観察し、必要に応じて膀胱生検を施行した。

症 例

症例 1

85歳男性。

(主 訴)：肉眼的血尿。

(既往歴)：咽頭腫瘍(82歳)。

(喫煙歴)：20歳から82歳まで平均40本/日。

(現病歴)：肉眼的血尿を主訴に当科受診。膀胱鏡にて右側壁から右尿管口にかけて3cm大の非乳頭状腫瘍、左側壁に1cm大の乳頭状腫瘍を認めた。CT上遠隔転移はなかったが、筋層を超えての浸潤が疑われた。TUR-Btを施行、筋層浸潤性膀胱癌の治療のために動注放射線療法の方針となった。

症例 2

84歳男性。

(主 訴)：肉眼的血尿。

(既往歴)：急性虫垂炎(14歳)。高血圧に対し降圧薬投与中。狭心症に対し経皮的冠動脈形成術後、抗血小板薬投与中。

(喫煙歴)：20歳から23歳まで平均20本/日。

(現病歴)：肉眼的血尿を主訴に当科受診。膀胱鏡にて左側壁から膀胱頸部にかけて6cm大の単発非乳頭状腫瘍を認めた。CT、MRIにて筋層浸潤を指摘。TUR-Btを施行、筋層浸潤性膀胱癌の治療のために動注放射線療法の方針となった。

症例 3

82歳男性

(主 訴)：肉眼的血尿。

(既往歴)：高血圧(30歳から)、認知症、上顎癌(50歳)。

(喫煙歴)：20歳から50歳まで平均40本/日。

(現病歴)：肉眼的血尿を主訴に当科受診し、膀胱腫瘍を認めた。TUR-Btを施行、病理診断はUC G2-3, pTaであった。術後BCG 40mgを計8回膀胱内注入した。6年後に膀胱内再発を認め、TUR-Btを施行、筋層浸潤性膀胱癌の治療のために動注放射線療法の方針となった。

症例 4

77歳男性。

(主 訴)：肉眼的血尿。

(既往歴)：椎間板ヘルニア(31歳)。高血圧に対し、内

服加療中。

(喫煙歴)：20歳から75歳まで平均10本/日。

(現病歴)：肉眼的血尿あり、近医受診。超音波検査において膀胱腫瘍を指摘、膀胱鏡にて右側壁に3cm大の有茎性乳頭状腫瘍とその周囲に広範囲に広基性乳頭状腫瘍を認めた。前医でTUR-Btを行い、筋層浸潤性膀胱癌に対して膀胱全摘出術を勧められたが、患者は膀胱温存療法を希望して当科紹介となった。

症例 5

73歳男性。

(主 訴)：肉眼的血尿。

(既往歴)：高血圧に対し、内服加療中。脳梗塞(73歳)。

(喫煙歴)：20歳から60歳まで平均40本/日。

(現病歴)：1年前から肉眼的血尿を自覚するも放置していた。脳梗塞にて前医入院中に、肉眼的血尿に対する検査を施行、膀胱後壁左側壁より約30mm大の乳頭状膀胱腫瘍を認めた。CT、MRIにて筋層浸潤を指摘されたが、遠隔転移はなかった。前医でTUR-Btを行い、筋層浸潤性膀胱癌の治療のために当科紹介となった。

結 果

動注放射線治療症例の詳細は表1にまとめた。患者は73歳から85歳(中央値82歳)の男性、全員に喫煙歴あり。TUR-Btから動注までの期間は平均47.4日(26~68)。動注療法後の観察期間中央値は21.5カ月(8.7~54.7)であり、全例生存している。放射線治療における総線量は 59.2 ± 3.0 Gy(平均 \pm 標準偏差)であった。放射線治療の手技、線量の詳細は表2にまとめた。全症例で完全寛解(CR)が達成された(図1, 2)。症例3は動注療法後45.8カ月目に非筋層浸潤性膀胱腫瘍の膀胱内再発を認めTUR-Btを行った。症例2, 4では確認のために膀胱生検施行するも癌の残存、再発はなし。画像診断上も症例3以外の症例では膀胱内再発、転移は見られなかった。

有害事象は急性腎不全が1例に見られた。治療前の血清Cr 0.86mg/dLが動注療法後に2.12mg/dLまで上昇したが、その後回復した。白血球減少症は5例全例に発生しGrade2が1例(症例2)、Grade3が4例(症例1, 3, 4, 5)であった。Grade3症例にはG-CSF製剤を総計150~500 μ g投与した。また、CK上昇(症例3)、嘔気食思不振(症例5)が各1例に見られたが、経過観察にて軽快した。また、放射線治療に伴うと思われる有害事象は、長期的にも見られなかった。

考 察

遠隔転移のない筋層浸潤性膀胱癌に対する治療の第一選択として膀胱全摘出術が標準治療であるが、尿路変更が必要でありQOLの低下を伴う。また膀胱全摘出術ではなく膀胱温存療法を強く希望する患者や、高齢、重篤

表 1

症例	年齢	TUR-Bt での 病理診断	臨床病期	TUR-Bt と 動注療法 間隔 (日)	動注 CDDP 総量 (mg)	動注 THP-ADM 総量 (mg)	動注量 左右比 (%)	動注療法と 放射線治療 開始日間隔 (日)	放射線 照射線量 (Gy)	動注後 観察期間 (月)	膀胱生検 の有無 (動注後 の期間)	転帰
症例 1	85	UC, G2>G3, pT1≤	cT3N0M0	68	120	50	40 対 60	20	60	22.2	なし	再発なし
症例 2	84	UC, G3>G2, pT1≤	cT4N0M0	26	119	51	48 対 52	7	56	21.5	あり (17.3 月)	再発なし
症例 3	82	UC, G3, pT2≤	cT2N0M0	43	126	54	50 対 50	3	64	54.7	あり (51.4 月)	膀胱内 再発
症例 4	77	UC, G3, pT2	cT3N0M0	47	119	51	30 対 70	1	56	10.5	あり (6.6 月)	再発なし
症例 5	73	UC, G3, pT2	cT3N0M0	53	113	49	70 対 30	1	60	8.7	なし	再発なし

表 2 放射線治療の詳細

症例	3D-CRT	IGRT	小骨盤線量 (Gy)	全膀胱線量 (Gy)	腫瘍限局線量 (Gy)
症例 1	あり	あり	39.6	14.4	6
症例 2	あり	あり	41.4	16.2	5.4
症例 3	あり	なし	38	18	10
症例 4	あり	あり	44	16	0
症例 5	あり	あり	44	16	0

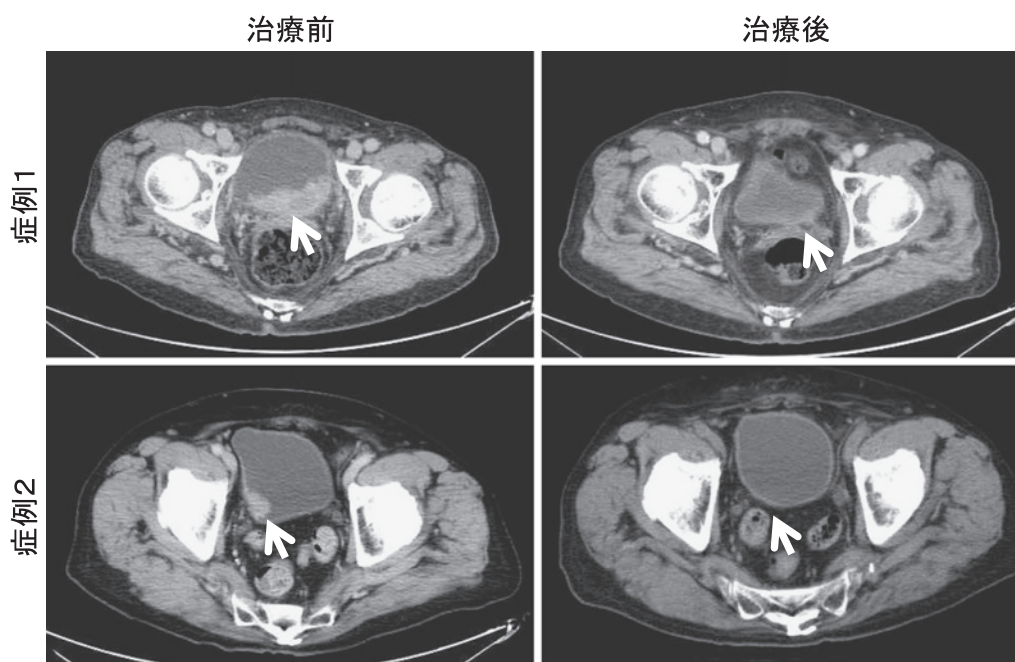


図 1 治療前後の CT, 矢印は治療前の膀胱腫瘍部位を示す。両症例とも再発は見られない。

な合併症、全身状態不良といった理由で、長時間手術や多量の出血を伴うことのある膀胱全摘出術の施行が困難な症例にもしばしば直面する。このような症例に対しては、次善の策として CDDP を含む化学療法と放射線治療を同時期に併用する化学放射線治療が選択される。

CDDP を投与する化学放射線療法は 1983 年の Jakes らの報告が最初であり²⁾、筋層浸潤性膀胱癌の CR が 75% の症例で示された。諸外国では膀胱摘出術の除外例ではなく、積極的に化学放射線療法によって筋層浸潤性膀胱癌での膀胱温存を計ることもなされている。但しこの場

合は浸潤性膀胱癌が膀胱内に残存、再発した場合は Salvage cystectomy の施行も念頭に置く必要がある。2014 年に膀胱温存を目指す 6 つの臨床試験 (RTOG 8802, 9506, 9706, 9906, 0233, 8903) をまとめた報告がされた³⁾。それによれば CR は 69%, 5 年全生存率, 10 年全生存率は各々 57%, 36% と膀胱摘出術の治療成績に比べても遜色ない結果が示された。再発として最も多かったものは非浸潤性膀胱癌の膀胱内再発であり (5 年間で 31%), Salvage cystectomy を考慮すべき浸潤性膀胱癌の局所再発率は 5 年間で 13%, 10 年間で 14% であった。放

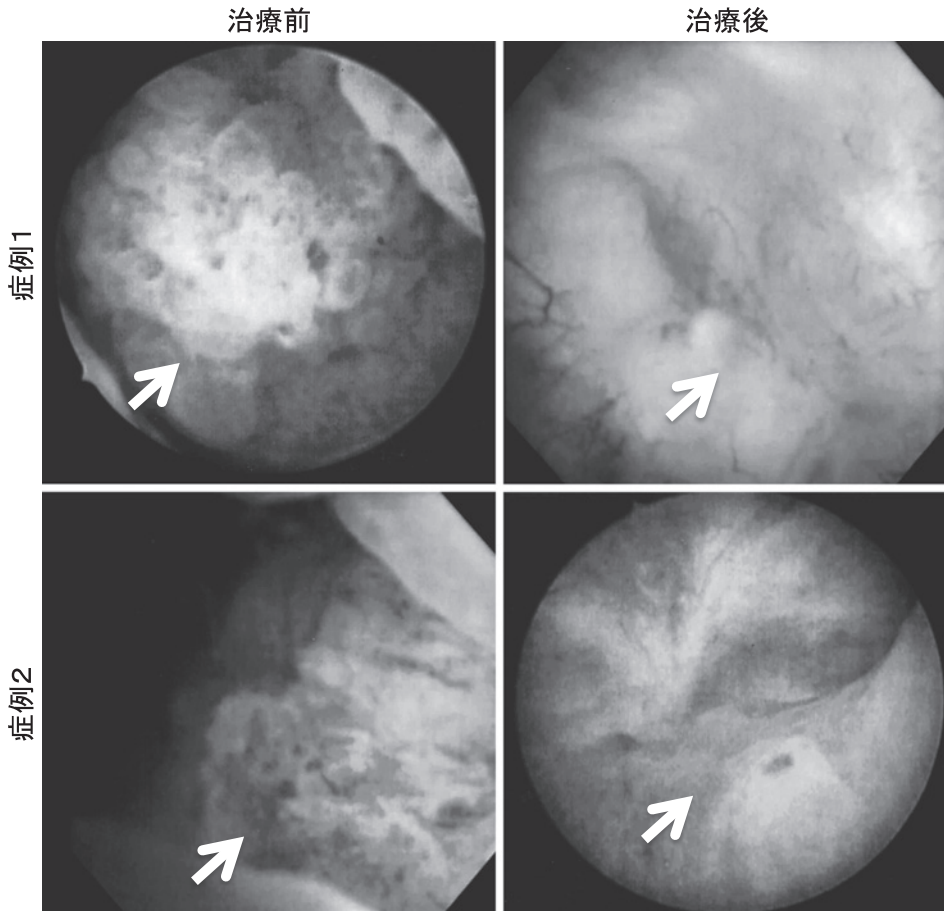


図2 治療前後の膀胱鏡写真，矢印は治療前の膀胱腫瘍部位を示す．両症例とも再発は見られない．

射線療法単独で治療された筋層浸潤性膀胱癌の Savage cystectomy のリスクは少なくとも9年の観察期間において20%であり⁴⁾，近年の報告においても化学放射線療法は放射線療法単独に比べて治療効果は優れている⁵⁾．また化学放射線療法における放射線照射量はおよそ60Gy以上が示唆され¹⁾，これらの報告では重篤な放射線障害の報告は見られなかった．2015年に筋層浸潤性膀胱癌に対する膀胱温存療法の meta-analysis が報告され，CR78%，5年生存率56%と同様に良好な成績が示された⁶⁾．

一方，抗がん剤の投与経路として腫瘍を支配する動脈に直接注入する方法がある．動注療法は薬物の腫瘍組織濃度を高めて抗腫瘍効果を増強するが，逆に全身の薬剤濃度は相対的に低下することから，白血球減少などの全身的合併症を軽減させる．しかしながら動注療法における全身薬剤濃度の低下は，微小転移に対する治療効果が全身投与療法と比較して減弱するとも考えられる．筋層浸潤性膀胱癌に対する放射線併用動注化学療法は1989年にEapenらによって最初に報告され⁷⁾，96%のCRと90%の2年生存率が呈示されている．放射線併用動注化学療法は本邦の施設から多数の報告が続き，良好な成績が示されている^{8)~10)}．当施設においては対象患者が比較的高齢でもあり，有害事象の軽減を期待して動注療法を

選択した．

本研究においては抗がん剤の動脈内注入によって半数以上の症例にGrade3の白血球減少が見られ，1例においては急性腎不全も発生した．本研究におけるような高齢者においては，動注療法での全身的合併症も過小評価はできないように思われた．外照射による放射線治療は3D-CRT，強度変調放射線治療(IMRT)やIGRTといった照射方法の改良によって膀胱や腸管の合併症が減少している¹¹⁾¹²⁾．本研究においては全例3D-CRTによって放射線照射されており，またIGRTも5例中4例で施行された．このことも放射線治療による合併症がみられなかった理由かもしれない．

本研究の膀胱癌治療成績としては，放射線併用動注化学療法に5症例全例にCRが達成され，1例に動注の4年後に非浸潤性腫瘍の膀胱内再発が見られた．観察期間はまだまだ十分ではないが，治療早期の成績としては良好であった．化学放射線療法においては，併用される化学療法による放射線治療の増感効果が期待される．従って一般的には化学療法と放射線治療の間隔は可能な限り短いことが望まれる．本研究においては症例1以外は動注療法後1週間以内に放射線治療が開始されているが，両者の間隔が20日であった症例1においても22.2カ月に

わたって腫瘍再発は認めない。化学療法と放射線治療の適切な間隔については今後の再検討が必要かもしれない。

本施設での放射線併用動注化学療法は高齢、全身合併症などの手術リスクが高く膀胱摘出術に不適切な症例や、患者が膀胱摘出術を強く忌避した場合に限っている。もし膀胱摘出術が施行可能な患者にも放射線併用動注化学療法によって積極的に膀胱温存を計るのであれば、浸潤性膀胱癌が膀胱内再発した場合には Salvage cystectomy を検討しなければならない。この手術は通常の膀胱摘出術に比べて手技的に困難かつ周術期合併症が多く、筋層浸潤性膀胱癌に対する膀胱温存治療の適応は現時点では慎重に判断する必要がある。

結 語

手術不能例や手術忌避例における膀胱全摘術および尿管変更術の代替療法として、放射線併用動注化学療法は有効な方法と考えられた。

利益相反：利益相反基準に該当無し

文 献

- 1) <http://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/#7>
- 2) Jakse G, Frommhold H, Marberger H: Combined cisplatin and radiation therapy in patients with stages pT3 and pT4 bladder cancer: a pilot study. *J Urol* 129: 502—504, 1983.
- 3) Mak RH, Hunt D, Shipley WU, et al: Long-term outcomes in patients with muscle-invasive bladder cancer after selective bladder-preserving combined-modality therapy: a pooled analysis of Radiation Therapy Oncology Group protocols 8802, 8903, 9506, 9706, 9906, and 0233. *J Clin Oncol* 32: 3801—3809, 2014.
- 4) Cooke PW, Dunn JA, Latief T, et al: Long-term risk of salvage cystectomy after radiotherapy for muscle invasive bladder cancer. *Eur Urol* 38: 279—286, 2000.
- 5) James ND, Hussain SA, Hall E, et al: Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med* 366: 1477—1488, 2012.
- 6) Arcangeli G, Arcangeli S, Strigari L: A systematic review and meta-analysis of clinical trials of bladder-sparing trimodality treatment for muscle-invasive bladder cancer (MIBC). *Crit Rev Oncol Hematol* 94: 105—115, 2015.
- 7) Eapen L, Stewart D, Danjoux C, et al: International cisplatin and concurrent radiation for locally advanced bladder cancer. *J Clin Oncol* 7: 230—235, 1989.
- 8) Tsujii H, Akaza H, Ohtani M, et al: Preliminary results of bladder-preserving therapy with definitive radiotherapy and intraarterial infusion of chemotherapy. *Strahlenther Onkol* 170: 531—537, 1994.
- 9) Mokarim A, Uetani M, Hayashi N, et al: Combined intraarterial chemotherapy and radiotherapy in the treatment of bladder carcinoma. *Cancer* 80: 1776—1785, 1997.
- 10) Ikushima H, Iwamoto S, Osaki K, et al: Effective bladder preservation strategy with low-dose radiation therapy and concurrent intraarterial chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Radiat Med* 26: 156—163, 2008.
- 11) Milosevic M, Gospodarowicz M, Zietman A, et al: Radiotherapy for bladder cancer. *Urology* 69: 80—92, 2007.
- 12) Søndergaard J, Holmberg M, Jakobsen AR, et al: A comparison of morbidity following conformal versus intensity-modulated radiotherapy for urinary bladder cancer. *Acta Oncol* 53: 1321—1328, 2014.

別刷請求先 〒211-8510 神奈川県川崎市中原区木月住吉町1-1
労働者健康安全機構 関東労災病院泌尿器科
武内 巧

Reprint request:

Takumi Takeuchi

Department of Urology, Japan Organization of Occupational Health and Safety, Kanto Rosai Hospital, 1-1, Kizukisumiyoshi-cho, Nakahara-ku, Kawasaki, 211-8510, Japan

A Combination Therapy of Selective Intraarterial Anti-cancer Drug Infusion and Radiation Therapy for Muscle-invasive Bladder Cancer

Yumiko Okuno¹⁾, Masayoshi Zaitu¹⁾, Koji Mikami¹⁾, Izuru Matsuda²⁾, Satoko Arahira³⁾ and Takumi Takeuchi¹⁾

¹⁾Department of Urology, Japan Labour Health and Welfare Organization, Kanto Rosai Hospital

²⁾Department of Diagnostic Radiology, Japan Labour Health and Welfare Organization, Kanto Rosai Hospital

³⁾Department of Radiation Oncology, Japan Labour Health and Welfare Organization, Kanto Rosai Hospital

The gold standard for the treatment of muscle-invasive bladder cancer without metastasis is radical cystectomy. However, there increase patients very elderly and with serious complications. They are not good candidates for invasive surgical operation.

Intraarterial infusion of 70 mg/m² of cisplatin and 30 mg/m² of pirarubicin into bilateral bladder arteries was conducted for 5 patients diagnosed with muscle invasive bladder cancers without distant metastasis. Right and left distribution of anti-cancer drugs was determined based on the location of bladder tumor(s). External beam radiation therapy was commenced immediately following intraarterial infusion. The patients were followed up with clinical and radiographic investigations and bladder biopsy was performed as needed.

Patients were all males who are smoking or with smoking history ranging from 73 to 85 years of age (median 82). The duration between transurethral resection of bladder tumors (TUR-Bt) and intraarterial infusion of anti-cancer drugs was 47.4 days (range 26–68), the median follow-up period after intraarterial infusion was 21.5 months (range 8.7–54.7) without death. Total radiation dose was 59.2 ± 3.0 Gy. Complete remission was accomplished in all cases. One patient showed intravesical recurrence of non muscle-invasive tumors 45.8 months following intraarterial infusion and underwent TUR-Bt. Two cases underwent bladder biopsies showing no tumors. All patients but one case with bladder recurrence were free of tumor recurrence with radiographic investigation. For adverse events, acute renal failure was in one case and leukocytopenia was in all 5 cases, Grade 2 for one and Grade 3 for 4 cases. Follow-up periods are not long enough, but early results of a combination therapy of selective intraarterial anti-cancer drug infusion and radiation therapy for muscle-invasive bladder cancer were good.

(JJOMT, 65: 33–38, 2017)

—Key words—

muscle invasive bladder cancer, chemoradiation, intraarterial infusion