進行性膀胱腫瘍に対する術前照射の近接効果

	井	坂	茂	夫
	五	十	嵐	辰男
千葉大学医学部泌尿器科	伊	藤	晴	夫
	村	上	光	右
	秋	元		普
	島	崎		淳
千葉大学医学部第1病理学教室	松	寄		理
放射線医学総合研究所	森	田	新	六
	恒	元		博
済生会宇都宮病院泌尿器科	中	山	朝	行

EARLY EFFECTS OF PREOPERATIVE RADIATION THERAPY FOR INVASIVE BLADDER CANCER

Shigeo Isaka, Tatsuo Igarashi, Haruo Ito, Mitsusuke Murakami,
Susumu Akimoto, Jun Shimazaki, Osamu Matsuzaki*,
Shinroku Morita**, Hiroshi Tsunemoto**
and Tomoyuki Nakayama***

Department of Urology, School of Medicine, Chiba University

*Department of Pathology, School of Medicine, Chiba University

**National Institute of Radiological Sciences

***Saiseikai Utsunomiya Hospital

22 patients with high grade invasive bladder cancer were treated with preoperative radiation therapy (910 rad by fast neutron or 3000 rad by X ray during 2 weeks) followed by radical cystectomy and urinary diversion. 62.5% of patients showed reduction in tumor size more than 50% evaluated by cystogram. Stage down was observed in 38% of patients compared between clinical and pathological stage. Histopathological effect of GII or GIII, according to the criteria described by Ohboshi, was noticed in 79% of the patients. Better effect seemed to be obtained in fast neutron treated group than in X ray group.

19 patients received curative operation, and 18 patients are alive without recurrence for 10 months (mean observed term). One has died from lung metastasis 4.5 months after operation. 50% of the patients complained of side effects of irradiation although they were tolerable, and 32% of the patients had major complications of operation.

要旨: 22例の進行性膀胱腫瘍患者に対して、速中性子線910rad 又はX線3,000radの術前照射を行い、その後膀胱全摘術と尿路変更を行つた。62.5%の患者において、膀胱造影の計測で50%以上の腫瘍縮小効果を認めた。clinical stage と pathological stage を比較したところ38%において stage down effect を認めた。大星の分類に基づいて病理学的照射効果を検討したところ、79%に GII もしくは GIII の効果を認めた。速中性子線照射群に照射有効例を多く認めた。

治癒切除を19例に施行し、うち18例は平均観察期間10ヵ月再発なく生存中である。術後4.5ヵ月に肺転移のため死亡した1例を認めた。照射による軽い副作用を50%に認め、術後の合併症を32%に認めた。

緒 言

浸潤型膀胱癌に対する治療方針としては、膀胱全摘除術が選ばれることが多いが、膀胱全摘除術の予後は未だ不良である。その主な原因は局所再発がしばしばおこり、その結果として癌死が多いためであろう。我々は膀胱全摘除術後の局所再発を予防し、ひいては予後を改善する目的で、昭和56年1月より術前照射を開始した。本報は第1報として近接効果すなわち術前照射の腫瘍組織に対する影響と、リニアックによるX線と速中性子線との比較につき述べる。

対 象

昭和56年1月より昭和57年7月までの期間に千葉大学泌尿器科および済生会宇都宮病院泌尿器科を受診し、膀胱全摘除術の適応であると判断された原発性膀胱癌患者22名を対象とした。男性18名、女性4名で、年齢は49歳から74歳まで平均64.6歳であった。

診断は、膀胱鏡検査、尿細胞診、IVP、5方向膀胱造影、麻酔下双手診、生検、経尿道的超音波断層法、CT、骨盤血管造影、リンパ管造影などにより、膀胱全摘除術の適応は、Grade 2はT₃以上を、Grade 3はT₁以上とした。腫瘍の組織型は移行上皮癌19例、扁平上皮癌3例であり、異型度は、G2：5例、G2とG3の混在：2例、G3：15例であった¹⁾。

術前照射に使用した機種は、サイクロترون（放射線医学総合研究所）11例、リニアック11例であった。

施行した術式は、骨盤内リンパ節郭清を伴う根治的膀胱全摘除術が17例、郭清を伴わない膀胱全摘除術が4例、摘出不能が1例であり、治癒切除19例、非治癒切除3例であった。尿路変更術は、回腸導管造設術17例、尿管皮膚瘻術5例であった。この選択基準として、高齢者および進行癌などは後者によった。術後14例については化学療法（MFC）をおこなった。

（照射方法）

照射野は膀胱全体とし、膀胱造影像とCTを参考とした。内尿道口近くの腫瘍は、尿道側に照射野を広げた。回腸導管手術の不利益とならないように、消化管の被曝は極力避けるように努めた。このためリンパ節は膀胱近くのリンパ節の一部が照射野に含まれたのみである。

装置と線量：サイクロترون使用の場合は速中性子線1回130radを週3回、計7回910radを前後2門照射で行った。リニアック使用の場合は、X線1回300radを週5回、計10回3,000radを前後2門で、前2回に対し後1回の割で照射を行なった。両群共TDFは60

であり比較対照が可能である。照射終了後手術までの期間は5～7日とした。

（近接効果の判定方法）

腫瘍縮小効果を、照射前後における膀胱造影の陰影欠損の長径と短径の積を比較することにより判定した。

Clinical stage (T) を各種臨床検査結果により総合判定し、摘出標本で判定された Pathological stage (P) と比較した。

照射の病理組織学的効果判定を大星の分類²⁾に準拠して行なった。

結 果

① 腫瘍縮小効果：陰影欠損を呈しなかつたものあるいは照射前後が比較できなかつたもの14例を除いた8例につき、照射前後における比較をおこなった（表1）。50%以上縮小した症例はサイクロترون照射例に4例、リニアック照射例に1例、計5例であり、判定

表1 腫瘍縮小効果
（膀胱造影による計測）

	サイクロترون	リニアック
50%以上縮小	4	1
25～50%縮小	1	1
不 変	0	1
判 定 不 能	6	8

図1（a） 照射前

表 3 病理組織学的効果

	Pathological effect			
	G I	G II a	G II b	G III
サイクロトロン	3	4	3	
リニアック	1	5	1	2
計	4	9	4	2

表 4 病理組織学的効果と異型度

異型度	Pathological effect			
	G I	G II a	G II b	G III
G 2	2	3		
G 2 ≧ G 3	1		1	
G 3	1	6	3	2

表 5 〔予後〕

治癒切除	19例
癌なし生存	18例(2.5~19Mo, 平均10Mo)
癌 死	1例(4Mo, 肺転移)
非治癒切除	3例
癌 死	1例(2.5Mo, 肝転移)
他 因 死	1例(1Mo, 脳出血)
癌あり生存	1例(11Mo)

表 6 〔照射中の副作用〕

	サイクロトロン	リニアック
	6例	5例
嘔気・嘔吐・食思不振	3	1
下 痢	0	1
腹 痛	1	1
頻 尿	1	1
皮膚反応	1	0
尿管閉塞・腎不全	1	0
計	11例(50%)	

図 2 (a) 照射前

図 2 (b) 照射後

表 7 術後合併症(7例, 32%)

創 感 染	2
創 哆 開	2
イ レ ウ ス	1
心 筋 梗 塞	1
胃 出 血	1
回腸導管出血	1
尿管瘻狭窄	1
脳 出 血	1

併症を認めた。照射との関係が疑われるものは、創感染2例、創哆開2例、イレウス1例であり、再手術を必要としたのは創哆開の2例であった。照射および手術後の合併症として、心筋梗塞、胃出血、回腸導管出血、尿管皮膚瘻術後狭窄、脳出血が各1例認められ、狭窄例は再手術を必要とした。脳出血の1例は手術後1ヵ月以内発生例である。

考 察

① 術前照射の意義

浸潤型膀胱癌に対する治療として、膀胱全摘除術が

主流となりつつあるが、その予後はいまだ満足すべきものとなっていない。我々の集計でも3年生存率47%であり、死因の大部分は局所再発を伴った癌死である³⁾。高安ら⁴⁾の報告でも、high stage 群の膀胱全摘症例の5年生存率は9%と低く、死亡例の大半が2年以内の死亡である。

局所再発を抑え、生存率を改善するための試みとして術前照射が主として欧米において検討されてきた。Whitmore⁵⁾は1968年最初に術前照射により生存率が改善されることを報告し、以来 Bloom⁶⁾、Miller⁷⁾、Edsmyr⁸⁾らは放射線単独治療と比較し、術前照射と膀

膀胱全摘がすぐれていることを報告し、また Salvage Cystectomy の有用性も報告している。Barzell ら⁹⁾は膀胱全摘単独と比較して術前照射群の予後が良好であると述べている。術前照射により局所再発が抑制されることは、Skinner¹⁰⁾の報告で局所再発が5%であったことからもうかがえる。Shipley¹¹⁾、Dewerd¹²⁾、Skinner¹⁰⁾らは照射により down stage effect が得られ、手術の根治性が増す期待がもてるとしている。

② 線源、線量、照射野について

今回の報告はサイクロトロンを使用する機会に恵まれ、リニアックとの比較で術前照射を行つたが、報告されているものの大部分は線源としては⁶⁰Co もしくはリニアックを使用している。線量は1,600rad (Skinner¹⁰⁾) から5,000rad (Miller⁷⁾) まで種々の方法が試みられ、未だ結論が出ていない。我々の選んだ線量は、比較的短期間に照射でき、抗腫瘍効果もはつきり期待できるという意味で TDF60 とした。

照射野は、所属リンパ節を含めた小骨盤全体に照射している施設が多いようであるが、本報告では消化管への被曝を最少限に抑えるため、膀胱とその近傍のリンパ節を含む狭い範囲にとどめ、リンパ節転移に対しては徹底した郭清で対処する方針とした。又、検索リンパ節には転移は5.9%に認められるのみであり、リンパ節までの拡大照射の必要性は乏しいと思われる。

③ 効果判定について

術前照射の有用性の判定には以下の3つの要件を満たす必要があると考える。i) 照射により抗腫瘍効果を認めること。ii) 局所再発率を低下させること。iii) 生命予後を改善させること。今回の報告の主な目的は、i) の抗腫瘍効果の判定であり、そのための方法として膀胱造影による腫瘍の大きさの比較と、Clinical stage と Pathological stage の比較、及び病理組織学的効果の判定の3点を選んだ。その他の方法についても検討したが、膀胱鏡検査では、浸潤型腫瘍が大部分の数量的表現が困難であること、麻酔下双手診では余り差を認められなかつたこと、CT では照射に伴う組織反応を腫瘍と同様の CT 値で表現してしまうため判定が困難であつたこと、などの理由により判定方法から除外した。

膀胱造影の陰影欠損面積で50%以上の腫瘍縮小を認めたもの、stage down effect を認めたもの、病理組織学的効果で GIIb 以上であつたもののうち、いずれか1つでも満足させたものを照射有効例とみなすと、22例中14例 (63.6%) が有効例であつた。

病理組織学的効果を異型度別に比較した場合、high grade な腫瘍に強い効果を認めることを考えあわせると、high grade な浸潤型膀胱癌は放射線照射に対しかなり良好な感受性を有しているものと考えられる。放射線照射単独治療の検討で、low grade 群に比し high grade 群の治療成績が悪いとの報告があるが(東¹³⁾、町田¹⁴⁾)、このことは決して high grade 群の放射線感受性が劣るという意味ではないと思われる。すなわち、放射線照射単独治療では high grade な膀胱癌の根治は困難であると理解すべきであろう。放射線感受性を照射前に判定する方法の開発が必要と思われる。

判定の要件として前述した ii), iii) すなわち局所再発率と生命予後に関しては、検討に足るだけの期間を経過していないが、平均10カ月の観察期間で、治癒切除症例中には局所再発は認めておらず、当教室の過去の集計と比較しても良好な結果が期待できる状況である。

④ 速中性子線の臨床効果について

日本における速中性子線による臨床トライアルは、1975年11月放射線医学総合研究所において開始され、子宮頸癌、肺癌、頭頸部癌、泌尿器癌¹⁵⁾、骨肉腫、悪性黒色腫、脳腫瘍、消化器癌、軟部組織肉腫などにおいて成果をおさめつつある^{16)~19)}。従来の X 線照射との治療成績の比較検討については、久津谷ら²⁰⁾の報告にあるように、生物学的等価線量を計算し、TDF を算出することで、単独照射、Mixed beam, boost 治療などの相互比較が可能である。今回のトライアルにおいても、リニアックとサイクロトロンそれぞれの使用群の照射量を TDF=60 と同値にそろえ、その照射効果を比較した。結果は腫瘍縮小効果、Stage down effect で若干サイクロトロンが優れ、病理組織学的効果ではほぼ同程度であつた。ただし、速中性子線照射による抗腫瘍効果が最も大きくなるのは照射終了後2週間を経過した頃であると思われるので、今後は照射終了後手術までの期間を2週間に延ばして検討していく予定である。

⑤ 副作用と術後合併症

照射による重篤な副作用や手術死亡、術後合併症の有意な増加は報告されていないようであり、術前照射は安全にできると考えられる。今回の報告においても、照射計画を変更する必要のあつた副作用は1例もなく、手術死亡は1例(4.5%)、術後合併症も7例(32%)と照射を併用しなかつた時期と比較して特に上昇してはいない。

結 語

① 原発性膀胱腫瘍患者22例に対し、サイクロトロン速中性子線910rad もしくはリニアック X 線3,000rad を術前照射し、膀胱全摘除術を施行した。

② 近接効果として、5 例に50%以上の腫瘍縮小を認め、8 例(38%)に Stage down effect を認めた。病理組織学的には GII 以上の効果を15例(79%)に認めた。速中性子線照射例に有効例が多かった。

③ 予後は治癒切除を行えた19例中、局所再発はなく、1 例が肺転移により死亡した。

④ 軽度の副作用を50%に認めた。術後合併症は7 例(32%)に認めた。

(なお本論文の要旨は第20回癌治療学会総会において発表した。)

文 献

- 1) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編: 泌尿器科・病理・膀胱癌取り扱い規約, 第1版, 金原出版株式会社, 東京, 1980.
- 2) 大星章一, 下里幸雄, 板倉克明, 梅垣洋一郎: 癌放射線療法の病理. 医学のあゆみ, 第61巻, p. 618—730, 1967.
- 3) 五十嵐辰男, 井坂茂夫, 秋元 晋, 村上光石, 島崎淳, 松 峯 理, 村上信乃: 浸潤性膀胱癌に対する膀胱全摘術の検討. 投稿中.
- 4) 高安久雄, 小川秋実, 北川龍一, 柿沢至恕, 岸 洋一, 赤座英之, 石田仁男: 膀胱腫瘍の治療成績. 日泌尿会誌, 69, 669—678, 1978.
- 5) Whitmore, W.F. Jr., Grabstald, H., Mackenzie, A.R., Iswariah, J. and Phillips, R.: Preoperative irradiation with cystectomy in the management of bladder cancer. Amer. J. Roentgen, 102, 570, 1968.
- 6) Bloom, H.J.G., Hendry, W.F., Wallace, D.M. and Skeet, R.G.: Treatment of T3 bladder cancer. Controlled trial of pre-operative radiotherapy and radical cystectomy versus radical radiotherapy. Brit. J. Urol., 54, 136—151, 1982.
- 7) Lowell S. Miller, M.D.: Bladder cancer superiority of preoperative irradiation and cystectomy in clinical stage B2 and C. Cancer, 39, 973—980, 1977.
- 8) Edsmyr, F. and Johansson, B.: Bladder carcinoma treated by preoperative radiotherapy followed by cystectomy. Urological Research, 6, 253—254, 1978.
- 9) Winston Barzell and Willet F. Whitmore, Jr.: Radiocal cystectomy with or without planned preoperative irradiation in the treatment of bladder cancer. Urological Research, 6, 249—251, 1978.
- 10) Donald G. Skinner, Jerome P. Tift and Joseph J. Kaufman: High dose, short course preoperative radiationtherapy and immediate single stage radical cystectomy with pelvic node dissection in the management of bladder cancer. J. Urol., 127, 671—674, 1982.
- 11) Shipley, W.U., Cummings, K.B., Coombs, L.J., Hawkins, I.R., Einstein, A.B. and Penick, G.: 4000 rad preoperative irradiation followed by prompt radical cystectomy for invasive bladder cancer: A prospective study of patient tolerance and pathologic down staging. J. Urol., 127, 48—51, 1982.
- 12) James H. Deweerd, Malcolm Y. Colby Jr., Robert P. Myers and Roger E. Cupps: Cystectomy after radiotherapeutic ablation of invasive transitional cell cancer. J. Urol., 118, 260—261, 1977.
- 13) 東 巖: 膀胱癌の放射線治療. 日本臨床, 35, 1774—1776, 1977.
- 14) 町田修三, 吉田 修, 阿部光幸: 膀胱癌の放射と治療一特に 5-FU との併用療法について. 日本臨床, 35, 1780—1783, 1977.
- 15) 伊藤晴夫: 粒子線と手術とによる泌尿器癌の治療効果改善に関する研究. 厚生省がん研究助成金による研究報告集, 94, 1981.
- 16) 恒元 博, 梅垣洋一郎, 森田新六, 荒居竜雄, 浦野宗保, 栗柄 明, 川崎勝弘, 平岡 武, 星野一雄, 稲田哲雄, 久津谷譲, 岡崎 実, 熊谷和正: 放医研サイクロトロンによる速中性子線治療トライアル. 癌の臨床, 23, 319—326, 1977.
- 17) 森田新六, 恒元 博, 梅垣洋一郎, 浦野宗保, 荒居竜雄, 栗柄 明: 放医研サイクロトロンによる速中性子線治療の臨床経験. 癌の臨床, 23, 1136—1141, 1977.
- 18) 恒元 博, 荒居竜雄, 森田新六, 石川達雄, 中野政雄: 放医研における速中性子線治療とその評価. 癌の臨床, 24, 1001—1008, 1978.
- 19) 恒元 博: 癌・放射線療法. 癌の臨床別冊新編, 137—147, 篠原出版, 東京, 1978.
- 20) 久津谷譲, 古川重夫, 梅垣洋一郎, 恒元 博, 飯沼武: 速中性子線治療における病巣線量および線量分布の計算. 癌の臨床, 23, 284—295, 1977.

(1982年2月25日受付)