膀胱癌に対する経膀胱鏡的腔内照射治療

秋田大学医学部泌尿器科 (主任: 土田正義教授)

原 田 忠

NEW TECHNIQUE OF TRANSCYSTOSCOPIC INTRACAVITARY IRRADIATION FOR CARCINOMA OF THE URINARY BLADDER

Tadashi Harada

Department of Urology, Akita University School of Medicine, Akita

(Director: Prof. Seigi Tsuchida)

A remote controlled transcystoscopic intracavitary after-loading unit has been introduced to irradiation therapy of bladder carcinoma. Using intense radiation therapy, a significant dose can be delivered to the tumor in a short period of time. Using transcystoscopic intracavitary irradiation, we have treated fourteen patients with transitional cell carcinoma of the bladder. Nine patients initially showed a complete response, although within several months, 3 patients subsequently showed recurrence in a different part of the bladder. Utilizing this technique, technical difficulties and severe complications were not encountered. The preliminary results and actual technique of transcystoscopic intracavitary irradiation are reported.

要旨: Remote Afterloading System (RALS-20B) を用いた新しい経膀胱鏡的局所照射を紹介した。14例の膀胱癌患者に本治療を施行し、9例にCRを得た。しかしこのうち3例は数カ月以内に異所性再発を認めた。

この方法により腫瘍局所に十分な線量を照射可能で副作用を軽減でき、治療術者への放射線被爆量をなくすることができる。

1. 緒 言

膀胱癌に対する放射線治療は、浸潤した腫瘍に術前処置として行なわれたり、手術困難な症例に化学療法などと併用して施行されることが多い。この場合、照射方法としては、ほとんどが、テレコバルトやリニアックを用いて体外から照射するいわゆる外照射によって行われている。膀胱腫瘍を外照射のみで根治的治療を行う場合、6,500~7,000rad以上の線量が必要であると考えられている¹⁾。しかし抗腫瘍効果を期待できる線量を用いると、腫瘍ばかりでなく、隣接臓器に障害を与えたり、全身的な副作用を発現することが多い²⁾。そこで最近は、このような副作用をみることなく治療効果を上げるために、開創照射³⁾⁴⁾や膀胱内照射治療法が試みられている。

腔内照射治療は、²⁴Na、⁶²Brなどの放射性同位元素を含んだ溶液を膀胱内に充満させたり⁵⁾、尿道から膀胱内にバルンカテーテルを留置し、バルンを膨らませ、その中心部にRa、Csなどの線源を留置し、照射する方法が報告されている⁶⁾⁷⁾。

しかしこれらの治療法は手術操作が必要であったり、使用する放射性同位元素の放射活性が低いため、照射に長時間を要し、その間、患者を治療棟に隔離管理しなければならず、患者は日常生活が制限され精神的にも大きな負担となる。また、この方法には施術者や医療スタッフへの被爆の危険を少なからず伴っていることも欠点の一つである。

このような欠点を解決し、かつ腫瘍部に充分量の放射線を照射できる新しい方法として、私は遠隔操作式後充填法を用いた経膀胱鏡的腔内照射法を考案し、その概要をすでに報告⁸⁾したが、今回14例の膀胱腫瘍に対し本法で治療を試みたので、短期間の観察であるが、その成績を報告する。

2. 装置の概要および手技

1) 膀胱内照射用内視鏡の構造: 今回試作した腔内照射用膀胱鏡は、外筒管の径がFr. 24、対物レンズの視軸角5°、視野角70°の内視鏡で、線源を誘導する直径3.5mmのステンレス製 loading tube が通過できる applicator channel を設けてある。このため光学管は

Fig. 1 Diagram of transcystoscopic intracavitary irradiation for carcinoma of the urinary bladder.

Fig. 2 A; photograph of a refracted cystoscope.
B; Photograph of a suspending handle.

Fig. 3 Diagram of an after-loading system, RALSTRON 20-B.

ロールパネルによって線源を予め loading tube のどこの部位に停留させ、何秒間照射を行かうかを計画できるようになっている。使用した線源は1Ci および3Ci の Co-60ペレットでいずれも直径3mm、長さ16mm の円筒状のステンレススチールカプセルによって被覆され、一端はワイヤーで駆動モーターと連結している。

3) 膀胱腔内モニター装置：照射中、照射線源の移動がないように膀胱鏡を固定する支持機 (Fig. 2), 照射中も膀胱内を観察できるようなビデオモニターシステム (武井製 CCD 内視鏡カメラ) およびレ線撮影装置を使用する。

4) 治療室の構成：治療室および観察室はコンクリート壁によって遮閉されている。治療室には、膀胱鏡用テーブルと、線源が格納された container およびレ線撮影装置が配置されている。観察室には、コントロールパネルおよびレ線モニター、膀胱腔内モニターシステムが配置されている (Fig. 4)。

5) 照射方法：患者を膀胱鏡検査台上に載石位で固定する。2%キシロカインゼリーで尿道粘膜麻酔を行った後、膀胱鏡検査の要領で照射用膀胱鏡を膀胱内に挿入する。滅菌蒸留水を注入しながら、膀胱内を観察し、腫瘍の大きさ、位置、性状を確認する。次いで applicator channel から loading tube を挿入し、先端

プリズムを使用し、手元で屈接しているのが特徴である (Fig. 1, 2)。

2) 遠隔操縦式後充填装置および線源：線源の誘導に使用した遠隔操縦式後充填装置 (Remote-controlled After-loading System) は島津製 RALSTRON 20B である。本装置は Fig. 3 に示したごとく移送用ワイヤーと連結した線源、それを格納する container、線源と目的部位まで移送するための駆動モーターおよび線源移送用軟性導管とから構成されている。そしてコント

Fig. 4 Diagram of the treatment suite.

Fig. 5 Dose distribution curve obtained by computer analysis using with Co-60 of 3Ci activity, and for ten minute duration of radiation.

から5mm 手前の部位, すなわち誘導された線源が停留する位置が腫瘍の中心部に当たるように密着させ, 膀胱鏡を固定用支持機に装着する。次に擬似線源を誘導し, レ線モニターで線源が適当な部位に当たっているかどうかを確認した後, 1Ci の Co-60ペレットを誘導する軟性導管と loading tube をポリエチレン性連結管で結合する。膀胱鏡の接眼レンズに CCD カメラを装置し, 膀胱内を観察室からモニターできるようにすれば照射準備は完了する。

患者を治療室に残し, スタッフは観察室に移り, 照

Fig. 6 Dose distribution obtained by computer analysis (Case No. 1). Intracavitary irradiation was repeated three times toward tumors in the bladder after the positioning the applicator tip to another lesion. Each peripheral tumor dose was estimated 1,280rad.

射を開始する。照射は通常 1 個の腫瘍に対して 1Ci の線源で 1 ～ 2 分間とし, 照射終了後レ線撮影を行なう。腫瘍の大きさが直径 2cm を越えるもの, あるいは多発している腫瘍で相互の間隔が 1cm 以上離れている場合は, loading tube を必要な部位に移動し照射を繰り返すが, その都度レ線撮影を行なう。この撮影されたレ線フィルムは線量分布図作成に利用する。

6) 線量計測法: 今回使用した線源は非常に小さいので点線源と考えることができる。点線源周囲組織の照射線量率は Fig. 5 に示した通りで, 距離が離れるに従い指数関数的に減少する。すなわち経膀胱鏡の局所照射の場合腫瘍に対しての線量分布は, 線源に密着した部分な著しく高いのに対し, 腫瘍の辺縁では低くなっている。腫瘍に対して一定の線量を照射するため, 腫瘍の大きさにかかわらず照射線源からも最も離れた腫瘍辺縁部を tumor peripheral point (以下 P-point

と略す)としてこの部分の線量を加算した値を tumor peripheral dose (以下 P-dose と略す)とし、照射総線量の Index とした。実際の線量測定は線量分布解析装置 (CMS RTP-RELEASE 2, 3) に線源の種類, 放射活性, 照射時間とレ線写真から得られる線源の部位および P-point を入力し、算出した。腫瘍が大きかったり、複数個発生している腫瘍に対しては、線源を移動しながら照射を繰り返すことになるが、それぞれの P-point, 照射時間を入力することによって線量分布図を得ることができる (Fig. 6)。

3. 対 象

1985年4月以降、膀胱移行上皮癌と診断された患者14例に対して、経膀胱鏡的腔内照射治療を行った。14例中8例は過去にTURを1回以上、あるいは膀胱部分切除を受けてから再発を来した患者であった。8例は多発性の腫瘍であり、このうち4例は、筋層への浸潤あるいは広範囲に腫瘍が及んでいて膀胱全摘出術の適応も考えられた症例であった (Table 1)。しかし全例とも遠隔転移、所属リンパ節への浸潤は認められなかった。照射治療は1週間毎に1～5回施行した。

本治療終了1～2週間後に膀胱鏡、生検および細胞診を行い照射の抗腫瘍効果を判定した。その後も1～3ヵ月毎に検査を施行し、経過観察を行った。腫瘍が膀胱鏡で全く消失した症例は complete response (CR), 50%以上の縮小は partial response (PR), 50%

未満の縮小あるいは変化の認められなかった例は no change (NC) と判定した。

4. 結 果

一過性の頻尿の他は支障なく14例に対し計49回の照射治療を行なった。1回の治療に要する時間は約20分であった。それぞれの患者の照射回数は膀胱鏡所見を参考に1～5回平均3.9回施行された (Table 2)。これによる腫瘍辺縁の放射線被爆線量 (P-dose) は2,950～9,650 (平均4,231) radであった (Table 2)。治療終了時に膀胱鏡で腫瘍が消失した症例は14例中10例で、1例は著明に縮小したが、残る3例はほとんど変化が認められなかった。消失した症例の中で反応の早い症例は、1回の照射で1週間後には消失したが、大半の症例は3～5回の照射で腫瘍は消失した。生検では膀胱鏡的に腫瘍の消失した10例中8例に悪性所見は認められなくなった。5例は治療終了後の生検で依然として悪性所見を認め、1例は判定不能であった。治療後の細胞診では8例が陰性であったが、腫瘍の消失のみられなかった4例と、膀胱鏡では腫瘍が消失したが生検で陰性化しなかった2例は細胞診でも陽性あるいは擬陽性であった (Table 2)。腫瘍の消失のみられなかった4例、および膀胱鏡的に消失したが生検あるいは細胞診で陽性であった2例に対しては既に報告したマイクロ波を用いて凝固治療を追加した⁹⁾。

腫瘍の消失した10例のうち3例で治療後2～6ヵ月

Table 1 Patients

No.	Name	Age	Sex	History (before)	Tumor					
					Growth pattern	Size (cm)	Number	Stage	Histology	Grade
1	T. K.	69	M	TUR	papillary	1.5	3	TaN0M0	TCC	G1
2	R. K.	60	M	TUR×2	papillary	2.0	3	TaN0M0	TCC	G1
3	R. K.	54	M	partial cystectomy	papillary	1.0	1	T2N0M0	TCC	G2
4	T. I.	57	F	—	papillary	6.0	4	T1N0M0	TCC	G2
5	N. S.	82	F	—	papillary	5.0	1	T1N0M0	TCC	G1
6	H. K.	74	F	—	non-papillary	1.0	1	T1N0M0	TCC	G3
7	M. O.	70	M	—	papillary	2.5	3	T2N0M0	TCC	G3
8	K. A.	64	M	—	papillary	1.0	1	TaN0M0	TCC	G2
9	K. K.	72	M	TUR	papillary	0.5	1	TaN0M0	TCC	G2
10	K. S.	58	M	TUR	non-papillary	1.0	3	TaN0M0	TCC	G2
11	G. I.	79	M	—	papillary	1.0	2	TaN0M0	TCC	G1
12	T. A.	52	M	TUR×2	papillary	1.0	1	TaN0M0	TCC	G1
13	T. S.	48	M	partial cystectomy	non-papillary	2.0	3	T1N0M0	TCC	G3
			M	TUR×5						
14	I. S.	82		—	papillary	2.0	3	T2N0M0	TCC	G1

Table 2 Clinical evaluation

No	Intracavitary irradiation		Examinations			Remarks
	Treatment	Peripheral tumor dose (rad)	Cystoscopy	Biopsy	Cytology	
1	(1Ci, 60sec)×4 (1Ci, 120sec)×2	4404	NR	(+)	(+)	additional MC HR at 6 and 12 mo.
2	(1Ci, 120sec)×4 (1Ci, 120sec)×4	4250	NR	(+)	(+)	additional MC
3	(1Ci, 120sec)×4	4390	PR	(+)	(+)	additional MC
4	(2.4Ci, 60sec)×5	3600	PR	(+)	(+)	additional MC
5	(2.4Ci, 60sec)×5	4820	CR	(+)	(+)	additional MC
6	(1Ci, 60sec)×1 (1Ci, 120sec)×2	3808	CR	(±)	(±)	additional MC HR at 2 and 3 mo.
7	(1Ci, 60sec)×2	9820	CR	(-)	(-)	HR at 3 and 5 mo.
8	(1Ci, 120sec)×5	7692	CR	(-)	(-)	HR at 12 mo.
9	(1Ci, 120sec)×1	2560	CR	(-)	(-)	NED 14 mo.
10	(1Ci, 60sec)×1 (1Ci, 120sec)×5	9651	CR	(-)	(-)	NED 14 mo.
11	(1Ci, 120sec)×3 (1Ci, 120sec)×3	5160	CR	(-)	(-)	NED 10 mo.
12	(1Ci, 120sec)×3	4500	CR	(-)	(-)	NED 10 mo.
13	(1Ci, 120sec)×3 (1Ci, 60sec)×3 (1Ci, 60sec)×3	7800	CR	(-)	(-)	NED 8 mo.
14	(1Ci, 120sec)×3 (1Ci, 120sec)×3 (1Ci, 120sec)×3	4500	CR	(-)	(-)	NED 8 mo.

peripheral tumor dose: calculated irradiative dose at the margin of lesions.

CR: total disappearance of the tumor

PR: 50% or more of the malignant lesions

NR: no significant change

HR: heterotopic recurrence in the bladder

NED: no evidence of disease

MC: microwave coagulation

後に治療した部位とは別の膀胱粘膜に腫瘍の再発を認めた。これらに対しては再度3～4回の経膀胱鏡的腔内照射治療を施行し、治療後これらの腫瘍も消失した。放射線照射回数あるいは照射線線量と腫瘍の消失との間には明らかな関係は認められなかった。

治療に伴う副作用および合併症を述べる。照射後一過性の膀胱刺激症状を4例に認めたが、数日後には軽快した。マイクロ波凝固を併用した1例は膀胱容量が一時50mlと著明に減少したが、3ヵ月後には200mlまでに増加した。なおこの症例は、治療1年後、壊死を起こした膀胱壁に石灰化を生じ超音波切石術を施行した。消化器症状、インポテンツなどはこれまでの観察期間では認められていない。血液、生化学検査値には著明な変化は認められなかった。

5. 考 索

中心部にラジウムを設置したバルンカテーテルを膀胱内に膨らませて行う腔内照射治療は Walter-Reed

法として Freedmann and Lewis⁷⁾によって詳細に報告されている。彼らの報告によれば線源付きバルンを4日間留置し、5～7日の間隔で2～6回の照射を行うと膀胱粘膜は6,000～10,000radsの線量を照射されることになり、50例の患者にこの治療を行い5年生存率は56%であったと述べている。また Hewitt ら⁶⁾は55例の表在性腫瘍に対して線源付きのバルンカテーテルによる腔内照射を行い59%に有効で、特に多発性表在性腫瘍や carcinoma in situ に対しては良い方法であると述べている。

Russell ら¹⁰⁾は12例の膀胱癌に対し外照射法と膀胱腔内照射を併用して行い短期間の観察ではあるが、9例に有効であったと報告している。このように比較的浸潤度の低い患者にとって腔内照射治療は有効であることが報告されているが、いくつかの問題点を含んでいる。第1は医療スタッフや来訪者の被爆であり、Hewitt ら⁶⁾は患者との接触を時間で制限したり、距離

を保つことが必要であると述べている。次の問題点は治療に要する時間が長いことである。Hewitt ら⁶⁾は中心線源にラジウム, Russel ら¹⁰⁾は Cs を用いているが、いずれも今回私どもが使用した線源に比べ著しく線量率が低いため4,000~5,000radsの照射を行うには4~5日照射時間がかかり、この間患者は日常生活を制限されることになる。

前述のような不都合を解決するために高線量率の線源を用いた遠隔操作式後充填法による腔内照射治療法が Henscheke ら¹¹⁾, 若林ら¹²⁾, O'connel ら¹³⁾によって創案実用化された。現在、主として子宮頸癌、食道癌に対して施行されその成績もいくつか報告されている。今回私たちは膀胱腫瘍に対しても後充填式照射法による治療が可能ではないかと考え、新しい膀胱鏡と loading tube を試作した。

経膀胱鏡的局所照射法の最大の特徴は腫瘍に十分な線量を与えることができることである。それは使用する Co-60 の放射線活性が従来の腔内照射に用いられた Ra などと比べると300~1,000倍大きいこと、そして腫瘍に非常に近接させた照射ができることによっている。放射活性の大きな線源を用いることによって治療時間が短縮でき、患者を隔離管理する必要もない。そして本法は開創照射のような手術の必要はなく、日常に行なっている膀胱鏡と同じ要領で施行できるので外来治療も可能である。

本法では線源と照射部位とは非常に近接した照射であるので、線量分布の特性から隣接臓器や、正常組織への有害な被曝は少なく障害も起こり難いと考えられる。すなわち外照射にみられるような出血性膀胱炎、排尿困難、直腸炎、皮膚炎、陰萎などの副作用を軽減できる点も特徴と言える。

さらに、本法では従来の腔内照射では避けることができなかった術者および医療スタッフの被曝を皆無にすることもできる点が特徴であろう。

以上のような特徴とは別に、本法によって腔内照射を施行し、腫瘍を観察していると、その腫瘍の放射線感受性を肉眼的に観察できる。すなわち本治療を施行すると感受性の高い腫瘍ほど早く膀胱内の腫瘍は消失するが、低いものは、変化も少ない。このことは再発性腫瘍あるいは転移巣への照射治療の有効性をある程度推定でき治療の参考となるであろう。

次に、これから解決しなければならないいくつかの問題点について述べる。第一は、どのような膀胱腫瘍に本法が有効なのかを確認する必要がある。膀胱腫瘍

の約1/3が放射線治療で有効と考えられているが、どのような組織型、発育形式の腫瘍に放射線感受性が高いのか、どのくらいの線量を照射すれば効果的なのか、また多少感受性の低い腫瘍であっても本法によって lethal dose 以上の照射を行えば治癒を期待できるのかどうか、一期的照射がよいのか分割照射がよいのか等について今後検討しなければならない。また本治療法と従来から行われている治療法、手術、化学療法、外照射などとの併用効果についても検討しなければならないであろう。

本治療後に、腫瘍の異所性再発が10例中3例に認められた。Matsumoto ら⁹⁾は、表在性膀胱腫瘍に対し開創照射を行うと有意に再発率は低くなったと述べ、その機序として免疫学的作用を推定している。本治療法は TUR などと同様に局所療法にとどまるのか、あるいは再発予防効果があるのかは現時点では不明であり、今後の検討を要する。

本法は外照射に比べ副作用は極めて少ないと予想されているが、放射線治療による障害は晩発性合併症が問題となることが多い。今後本法による治療成績を上げるためにも適正な照射線量の決定と副作用の面での詳細な検討が必要である。

結 語

膀胱癌に対し Remote Afterloading System (RALS-20B)を用いた新しい経膀胱鏡的局所照射を紹介した。

14例の膀胱癌患者に本治療を施行し、9例にCRを得た。しかしこのうち3例は数カ月以内に異所性再発を認めた。

この方法は、腫瘍局所に十分な線量を照射可能で副作用を軽減でき、治療術者への放射線被曝量をなくすことができた。

稿を終るにあたり、御指導を頂いた恩師土田正義教授に深謝いたします。

文 献

- 1) Miller, L.S.: Bladder cancer: Superiority of preoperative irradiation therapy and cystectomy in clinical stages B₂ and C. Cancer, 39, 973—980, 1977.
- 2) Goffinet, D.R., Schneider, M.J., Glastein, E.J., Ludwig, H., Ray, G.R., Punnick, N.R. and Bagshaw, M.A.: Bladder cancer: Results of radiation therapy in 384 patients. Therapeutic Radiology, 117, 148—149, 1975.
- 3) Van der Werf-Messing, B. and Hop, W.C.J.:

- Carcinoma of the urinary bladder (category T₁ N₀M₀) treated either by radium implant or by transurethral resection only. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 7, 299—303, 1981.
- 4) Matsumoto, K., Kakizoe, T., Miura, S., Tanaka, T., Knodo, I. and Umegaki, Y.: Clinical evaluation intraoperative radiotherapy for carcinoma of the urinary bladder. *Cancer*, 47, 509—513, 1981.
 - 5) Walton, R.T. and Sinciain, W.K.: Radioactive solution (Na²⁴ and Br⁸²) in the treatment of carcinoma of the bladder. *Brit. Med. Bull.*, 8, 158—164, 1952.
 - 6) Hewitt, C.B., Babiszewsky, J.F. and Antanez, A.R.: Update on intracavitary radiation in the treatment of bladder Cancer. *J Urol.*, 126, 323—325, 1981.
 - 7) Friedman, M. and Lewis, L.G.: Irradiation of carcinoma of the bladder by a central intracavitary radium or cobalt-60 source (The Walter Reed Technique). *Am. J. Roent.*, 79, 6—31, 1958.
 - 8) Harada, T., Tsuchida, S., Nishizawa, O., Kigure, T. and Noto, H.: Transcystoscopic intravesical irradiation for urinary bladder cancer. *J. Urol.*, 135, 186, 1986.
 - 9) 原田 忠: 膀胱癌に対するマイクロ波凝固療法. 日本泌尿会誌, 投稿中.
 - 10) Russel, A.H., Marketle, K. and Tong, D.Y.: Intracavitary irradiation for carcinoma of the urinary bladder: Rationale technique and preliminary results. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 10, 215—219, 1984.
 - 11) Henschke, U.K., Hirlaris, B.S. and Mahan, G. D.: Remote afterloading with intracavitary applicators. *Radiology*, 83, 344—345, 1964.
 - 12) 若林 勝, 入江五郎, 菅原 正, 三橋英夫, 山口成厚, 重茂 潔, 花島尚子, 加藤齊之, 松田正二, 乾安行, 田近邦夫, 平山嘉明: 遠隔操作式 Afterloading 装置の試作—Remote Afterloading system について. *臨床放射線*, 11, 678—684, 1966.
 - 13) O'Connel, D., Howard, N., Joslin, C.A.F., Ramsey, N.W. and Liversage, W.E.: A new remotely controlled unit for the treatment of uterine carcinoma. *Lancet*, 2, 570—571, 1965.
(1987年4月21日受理)
-