膀胱腫瘍の臨床病理学的研究

第2編 選択的阻血動注療法の効果

三重大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 川村寿一教授)

堀 夏樹* 林 宣男 木下 修隆

保科 彰 栃木 宏水 川村 寿一

三重大学医学部放射線科学教室 (主任: 山口信夫教授)

豊 田 俊

THE CLINICOPATHOLOGICAL STUDY OF BLADDER TUMOR

2. The Effect of Balloon-Occluded Arterial Infusion Method

Natsuki Hori, Norio Hayashi, Nobutaka Kinoshita,
Akira Hoshina, Hiromi Tochigi, Juichi Kawamura
and Takashi Toyoda*

From the Departments of Urology

(Director: Prof. J. Kawamura)

and Radiology (Director: Prof. N. Yamaguchi)*,

Mie university school of medicine

Balloon occluded arterial infusion therapy with CDDP and ADM was performed in invasive bladder carcinoma patients comprising 10 inoperable and 8 curative operative cases. In the inoperable group, whole body CT revealed reduction in tumor size in four, specimen by TUR showed the down staging in two, and pathological study at autopsy showed good effects on bladder but no effect on metastatic lesion in one case. In the curative operation group, we evaluated the effect of chemotherapy by mapping histology. BOAI was more effective in muscle layers than in mucosa. We found massive fibrosis, necrotic masses and non viable cancer cells in the muscle layer, and slight destructive architecture of tumor tissue in the mucosal layer. There were no changing in grading. These results suggested that this therapeutic modality would be an effective adjuvant chemotherapy.

要旨: 浸潤性膀胱移行上皮癌18例に, BOAI (Balloon Occluded Arterial Infusion) による化学療法を施行した。使用薬剤は cis-diaminedichloride platinum (CDDP) および adriamycin (ADM) であった。根治術をなしえなかった10例中, 4例において画像診断上の著明な腫瘍の縮小効果を認めたが, 延命効果は不明であった。2例で TUR による staging operation を施行, 深達度改善率は50%と考えられた。また, 根治手術をなしえた8例の全摘標本の mapping による病理組織学的効果は, 粘膜面よりも筋層においてよりあきらかで, 深達度改善率は50%であった。大星の効果判定基準によれば, 全例 Grade II 以上の変化を認め, 有効率は100%と考えられた。以上より, BOAI により, 手術適応の拡大や膀胱保存可能症例の増加等の可能性が示唆された。

結 言

浸潤性膀胱腫瘍の治療は, 膀胱摘出手術が中心であるが, 化学療法・放射線療法などの併用により, 手術成績をより良いものにする試みがなされている。当教室では T2 以上の高深達度症例に対し, cis-platinum

(CDDP) および adriamycin (ADM) を用いて一時的動脈閉塞下抗癌剤動注-Balloon occluded arterial infusion (以下 BOAI と略す)¹⁾を施行しているが, 本法によって深達度改善による手術適応の拡大, 術中腫瘍細胞の播種防止等の可能性が病理組織学的に示唆されたので, その概要を報告する。また, 根治手術不可能例に対して本法を施行し, 画像診断学的に腫瘍の著し

* 現 関東通信病院泌尿器科

い縮小を認めたため、あわせて報告する。

方 法

内視鏡下生検で移行上皮癌と診断された膀胱癌症例のうち、超音波、CT、血管造影等により T2以上と考えられた18例を対象とした。うち、8 例は膀胱全摘を施行したが、他の10例については何等から理由により根治手術を施行し得なかった。また、その中の1 例は膀胱全摘後の骨盤内再発である (Table 1)。

BOAI は三軒・山田等の方法¹⁾に準じておこなった。すなわち、大腿動脈より Seldinger 法を用い Cordis 製 7Fr-Cobra balloon catheter を対側内腸骨動脈に挿入し、上腎動脈より末梢で balloon を拡張させ、阻血したのち持続動注機を用い adriamycin (ADM) は10分、CDDP は25分を要し注入した (Fig. 1)。用量は原則的に CDDP 50mg, ADM 25mg/片側で両側 1 回投与としたが、全身状態や腎機能および腫瘍の状態に応じて用法・用量を加減した (Table 1)。また、CDDP 投与開始直前より、チオ硫酸ナトリウムの全身投与をおこなった。

根治手術可能例については、摘出標本を固定後、臓器コピー機で平面投影図を作成し、膀胱および腫瘍部

Fig. 1 Method of BOAI Therapy

の面積を測定した。ついで、0.5cm×2.0cm の小切片を一膀胱につき約50~80個切り出し、H.E.染色後病理組織学的検討をおこなった。さらに、また、一部 CEA 染色もおこない、BOAI 未施行標本と比較検討した。この際、BOAI 施行群と未施行群の年齢性、grade、stage を対応させた。病理組織学的効果は、大星・下里の判定基準²⁾によった。

手術不能例は治療前後の CT による最大腫瘍面積の縮小率を算出した。

Table 1 Cases with bladder tumor (TCC) treated by BOAI

Case	Age/Sex	Pre-BOAI evaluation	Post therapeutic evaluation	Dose (mg) CDDP/ADM	BOAI courses/side	other therapy
1.	52/M	G3 T2 N0M0	G2<3 pT2 N0M0	100/ 50	1 / B	cystectomy
2.	54/M	G3 T3bN1M1	G2<3 pT3bN1M1	100/ 50	1 / B	cystectomy
3.	54/M	G3 T3aN0M0	G3<2 pT3aN0M0	100/ 40	1 / B	cystectomy
4.	61/M	G2 T3aN0M0	G2>3 pT2 N0M0	50/ 30	1 / L	cystectomy
5.	65/M	G2 T3aN0M0	G2>3 pT2 N1M0	100/ 50	1 / B	cystectomy
6.	70/M	G3 T3aN0M0	(-) pT1 N0M0	50/ 30	1 / L	cystectomy
7.	76/M	G3 T3bN0M0	G3 pT3bN0M0	200/100	2 / B	cystectomy
8.	76/M	G2 T3bN0M0	G1>2 pT2 N0M0	100/ 50	1 / B	cystectomy
9.	48/M	G2 T2 N0M0	G2 pT2 N0M0	100/ 50	2 / B	TUR
10.	59/M	G3 T4 N0M1	G3 T4 N0M1	450/240	6 / B	irradiation 6000rad
11.	60/M	G3 T2 N0M0	G3 pT1 N0M0	100/ 50	1 / B	TUR
12.	63/M	G2 T3bN0M0	G2 T3aN0M0	100/ 50	1 / B	(-)
13.	66/M	G3 T2 N0M0	(-) T0 N0M0	300/150	3 / B	(-)
14.	66/M	G3 T4 N1M0	G3 pT4 N4M1*	150/ 90	3 / B	(-)
15.	74/F	G3 T4 NXM0	T4 NxM0	80/130	2 / B	(-)
16.	77/M	G3 T4 NxM1	G3 T4 NxM1	100/ 50	1 / B	(-)
17.	84/M	G2 T2 N1M0	G2 T1 N1M0	50/120	4 / B	irradiation 4000rad
18.	57/F	intrapelvic recurrence	systemic metastases	100/ 50	1 / B	irradiation 5000rad

Patients 1 to 8 were operated on bladder tumor radically and "cystectomy" indicated total cystectomy with urinary diversion.

Patient 14* was evaluated post therapeutically in autopsy.

また、投与後7日までの CDDP 血中濃度を RI 法にて測定した。

結 果

1) 根治手術施行例

8 例に対して膀胱尿道全摘、尿路変向をおこなった。術後の病理組織学的判定で、術前に比し深達度の改善がみられた症例は 4 例で、深達度改善率は50%であった。うち 1 例は TUR による生検を施行、臨床的に腫瘍が存在しないと思われる部位より TCC-G2/T1が認められたため、全摘を施行したが、mapping による検索では腫瘍は認められなかったものである。

mapping による腫瘍の定量的検討では、膀胱の投影面積は $89.5 \pm 12.3 \text{ cm}^2$ で BOAI 非施行18例の平均 93.6 cm^2 に比し若干低値であったが、有意差は認めなかった。また、臨床的に腫瘍を認めた切片の総投影面積(以下 C と略す)は $19.1 \pm 11.4 \text{ cm}^2$ であり、非施行例の 17.7 cm^2 との間に有意差はなかった。ただし、BOAI 施行例

は上皮の変化が著しいため、肉眼的に腫瘍と正常粘膜の境界が不鮮明であり、再検により±約 10 cm^2 の測定誤差を認めたので、上記の値は 4 回の測定値の平均である。また、病理学的にのみ腫瘍を認めた切片(以下 P と略す)の投影面積を (C) に加えた (C)+(P) は $22.8 \pm 12.6 \text{ cm}^2$ となり、BOAI 非施行例の 34.9 cm^2 に比し有意に小であった ($p < 0.05$)。さらに、脈管浸潤のみを認めた切片(以下 D と略す)の面積和を加えた (C)+(P)+(D) は $24.5 \pm 11.5 \text{ cm}^2$ であった。これもまた非施行例の 39.3 cm^2 に比し有意に小であった ($p < 0.01$) (Table 2)。

病理組織学的には、異型度の変化は乏しく、特に粘膜面に存在する腫瘍組織は生検とはほぼ同様の所見を示した。深達度はあきらかに改善したものは50%にすぎないが、全例筋層内に著しい線維化がみられ、癌細胞は散見されるにすぎなかった。この変化は粘膜面では弱く、深層にいくにしたがって著しくなる傾向にあった。

Table 2 BOAI 施行群と非施行群の病理組織学的変化 (全摘標本 mapping による小切片の面積和)

	n	(C)	(C)+(P)	(C)+(P)+(D)
BOAI 施行	8	19.1 ± 11.4	$22.8 \pm 12.6^*$	$24.5 \pm 11.5^{**}$
BOAI 非施行	18	17.7 ± 9.1	$34.9 \pm 11.2^*$	$39.3 \pm 11.5^{**}$

単位: cm^2 , (C): 臨床的に腫瘍が認められた切片の面積和, (P): 病理組織学的にのみ腫瘍細胞が認められた切片和, (D): 脈管浸潤が認められた切片和 (*-*: $p < 0.05$, **-*: $p < 0.01$)

Fig. 2 BOAI 後の膀胱組織。粘膜面(左)は viable と思われる細胞を散見するが、筋層は著明な線維化と筋線維の壊死、およびわずかな癌細胞の残存を認める (HE. $\times 50$)。

た、大星・下里の分類により化学療法の効果を判定したところ、Grade II-A 1例、II-B 2例、III 4例、IV-A 1例であった (Fig. 2)。

また、CEA 染色においては、BOAI 非施行例で異型度に応じ陽性率が上昇し、G3ではほぼ100%であったが³⁾、施行例はすべて弱陽性～陰性であった (Fig. 3)。

2) 根治手術非施行例

手術非施行例の画像診断上の腫瘍縮小率は、BOAI 施行前十分に計測し得る大きさと形態を認めた4例に

つき求めた。縮小率は40～98% (平均65%) であった。このうち1例は肺炎で、2例は膀胱癌全身転移で1年以内に死亡した。根治手術非施行群の他の4例については画像診断による効果は判定できなかった。また、2例に TUR-Bt を施行し、手術標本から判定した深達度改善率は50%であった。

3) 薬剤血中濃度および副作用

CDDP 血中濃度は、投与30分で最高値を示し、以後漸減し、2日後より減少率は低下した。14日後でもわ

Fig. 3 CEA 染色。生検標本 (左) では細胞質内に豊富な CEA (→) を認め、強陽性と判定したが、BOAI 後 (右) では、染色細胞の著明な減少と染色性の低下を認めた。

Fig. 4 CDDP の血中濃度 (100mg/body 投与群)

ずかながら血中に存在していた。一方、蛋白等と結合していない CDDP は、時間の経過とともに同様に減少傾向を示すが、ほぼ24時間で測定限界以下となった (Fig. 4)。

副作用は全例に悪心・嘔吐、軽度脱毛、骨髄抑制、殿部筋萎縮および色素沈着、下肢違和感ないし疼痛等を認めたが、いずれも対症療法のみで軽快した。ただし、下肢痛は約1～8月持続し、一部の症例では、歩行困難をきたした。骨盤内再発の1例に会陰部皮膚広汎壊死を認め、死亡時同部は癌組織におきかわっていた。投与前後の腎機能には変化が認められなかった。

考 案

膀胱癌に対する動注療法は、one shot 法⁴⁾、BOAI¹⁾、持続注入法⁵⁾等が考えられ、それぞれ良好な結果が得られている。われわれは、何等かの理由により根治術が不能とされた症例に対し、姑息的手段として BOAI を用いたところ、著明な腫瘍縮小効果が得られ、また、チオ硫酸ナトリウム全身投与のためか副作用も軽度であった。しかし、10例中5例が、すべて癌死ではないにしろ1年以内に死亡しており、その延命効果については疑問であった。また、剖検例の病理組織学的検討では、膀胱組織の広汎な線維化と、腫瘍細胞の変性を認めつつも、転移巣の変化は乏しかった。以上の結果を鑑み、BOAI を局所療法として用いることで、手術適応拡大および成績向上をめざし、根治手術可能と思われる8例に施行した。全摘標本の mapping による詳細な観察をおこなったところ、腫瘍細胞を含んだ切片の面積和は BOAI 非施行例に比し有意に小で、かつ深達度改善も認められ、三次元的な腫瘍縮小効果が確認された。また、腫瘍組織の変性も著明であり、全例に大星の Grade II 以上の効果を認め、有効率は100%と考えられた。また、CEA 染色は腫瘍の異型度と深達度に相関するとされているが⁶⁾、この方法では腫瘍組織の生物学的活性の低下を認めた。上記の変化は筋層においてよりあきらかであり、当初の目的を達成するための腫瘍細胞撒布の防止が示唆されたばかりでなく、深

達度の改善から膀胱を保存し得る症例が出現する可能性も考えられた。ただし、腫瘍が線維性組織におきかわるためか、深達度の改善を画像上から診断するのは困難であり、膀胱保存すべきかの判断を下すには、さらに症例を重ね、新しい診断基準を求める必要があろう。また、BOAI の予後におよぼす影響については、さらに経過を追う必要があり、次の機会に報告したい。

結 語

18例の膀胱移行上皮癌患者に BOAI を施行した。根治手術を施行しえなかった10例の観察から、画像診断上、腫瘍の著明な縮小効果を確認したが、延命効果については判定できなかった。また、根治手術施行の8例の全摘標本の病理組織学的検討から、腫瘍組織の広汎な壊死、線維化を認め、深達度改善による手術適応の拡大の可能性が示唆された。

文 献

- 1) 三軒久義, 吉田利彦, 山田龍作, 山口真司: 膀胱癌に対する新しい動注療法の試み. 医療, 37, 1197-1200, 1983.
- 2) 大星章一: 化学療法の病理. 癌と化学療法, 1, 131-134, 1974.
- 3) 堀 夏樹, 木下修隆, 杉村芳樹, 田島和洋, 栃木宏水, 川村寿一: Mapping による膀胱腫瘍の臨床病理学的研究—第1編. 日泌尿会誌, 投稿中.
- 4) 鈴木麒一, 沼沢和夫, 今井克忠, 加藤正和: 泌尿器癌. 癌の臨床, 22, 1024-1027, 1976.
- 5) Kanoh, S., Umeyama, T., Nemoto, S., Ishikawa, S., Nemoto, R., Rinsho, K., Yazaki, T., Koiso, K., Takahashi, S. and Kitagawa, R.: Long-term intra-arterial infusion chemotherapy with Adriamycin for advanced bladder cancer. Cancer Chemother. Pharmacol., 11, S51-S58, 1983.
- 6) Jautzke, G. and Altenaehr, E.: Immunohistochemical demonstration of carcinoembryonic antigen (CEA) and its correlation with grading and staging on tissue sections of urinary bladder carcinomas. Cancer, 50, 2051-2056, 1982.

(1987年5月25日受理)