高齢者膀胱癌患者に対する術中照射ならびにその臨床的意義

東京都立駒込病院泌尿器科

篠原 充 山本 理哉 杉本 雅幸 木下 健二

東京都立駒込病院放射線科

田 中 良 明 松 田 忠 義

CLINICAL SIGNIFICANCES OF INTRAOPERATIVE RADIATION THERAPY
FOR AGED PATIENTS WITH BLADDER CANCERMitsuru Shinohara, Toshiya Yamamoto, Masayuki Sugimoto, Kenji Kinoshita,
Yoshiaki Tanaka* and Tadayoshi Matsuda*

Department of Urology and Radiology*, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital

Seven elderly patients, 79~88 years old, with bladder cancer were treated by transvesical tumorectomy with intraoperative radiation therapy (IORT). The cancers appeared to be of high grade and high stage by cystoscopy and other examinations, and consequently they were diagnosed to be over stage T₂. Therefore, all patients were thought to be candidates for total cystectomy. But their ages and complications precluded this treatment, so we decided to carry out the "palliative" IORT.

The operation of IORT required less than two hours and required less than 200 ml of blood loss. There were no complications such as hematuria, irritable bladder, and rectal symptoms.

The postoperative stage diagnoses coincided with the preoperative ones in 5 cases, but two cases were overdiagnosed. Five patients died after more than one year and 11 months, but four patients died due to other diseases, without cancer. One patient died due to pulmonary cancer confirmed by autopsy. Recurrence was seen in one case.

These results confirmed that IORT was effective for local control of bladder cancer and partially prophylactic for recurrence. Furthermore, this treatment seemed to be even curative for some cases. We recommend this modality of treatment for some of aged patients and patients with complications who are unable to undergo cystectomy.

Key words: bladder cancer, intraoperative radiation therapy, aged patients

要旨: 7例の高齢者膀胱癌患者(79~88歳)に対して術中照射を行った。膀胱鏡所見は全例、無茎あるいは広基性の径2cm以上の腫瘍であり術前診断はすべてT₂以上であった。一般的に考えて、膀胱全摘術の適応であったが年齢および合併症のため根治的治療は不可能と判断したため、腫瘍切除と同所再発の予防を主目的に術中照射を行った。全手術時間はおよそ2時間程度で、出血も少なく合併症も認められなかった。この治療法は合併症のある高齢者にとっても侵襲は少ない手術と考えられた。病理学的術後診断では、5例は術前診断に一致したが2例はT₁であった。術後、5例が死亡したが、そのうち4例は術後1年11ヵ月以降であり全例膀胱癌以外の原因で死亡した。再発による再入院は1例のみであった。以上の結果は、膀胱癌の存在による症状軽減を目的とした局所のコントロールとしては十分な効果があり、さらにある程度は根治的であると思われた。また再発予防効果もあると考えられた。今後、高齢者の患者増加が予想されるに当たり、従来の根治的手術が不可能な症例に対する治療選択の一つとなると考える。

キーワード: 膀胱癌, 術中照射, 高齢者

緒 言

固形癌の治療の原則は、手術的に可能な限り悪性細

胞を取り除き、もし残存する細胞があれば、各種の補助的手段を用いてこれを除く点にある。しかし、本邦

においては高齢化が進むにつれ、膀胱癌患者の症例でも重篤な合併症を持つ症例や超高齢者の症例が増加して、多くの問題点により原則通りの治療ができず、治療法の選択に頭を悩ますことが多くなってきた。特に、high grade, high stage 症例では膀胱全摘術が最適であるが、高齢者にとっては術前に合併症がなくとも手術自体の危険性や術後合併症の頻度も高く、また手術死亡率も高い¹⁾。従って、合併症のある高齢者では根治的治療を諦めざるを得ない事も多い。しかし、このような症例においても手をこまねいて放置することなく、短い予後をより快適に過ごせるように quality of life の面から治療を行うことが重要と考える。即ち、根治が不可能にしても膀胱癌の進展により生じる、出血や排尿痛・頻尿などの膀胱刺激症状を軽減し、可能な限り尿路変更などの手術を遅らせ、発病前と同じ生活をより長く保てるようにすることが重要であると思われる。

我々の病院では、術野に照射筒を挿入し放射線を照射する術中照射 (intraoperative radiation therapy: IORT) が可能なため、各種の悪性腫瘍に対して適応してきた²⁾。膀胱腫瘍においても膀胱全摘が最適の治療法にもかかわらず高齢や合併症のため全摘が不可能な症例と、全摘を拒否した患者の一部に対して術中照射を行ってきた。今回この方法により、いわゆる根治的治療が出来なかったにもかかわらず予後や再入院の点から考えて、満足すべき結果が得られたので、治療内容ならびに臨床的意義について報告する。

対 象

対象は、根治的手術療法の適応にもかかわらず、各種の理由によりその治療法が施行出来なかった患者である。即ち、1975年新病院開設以来、内視鏡手術あるいは薬物療法で治療不可能と考えられる患者でかつ膀胱全摘が施行できなかった患者を対象とした。これらの患者の中で孤立性の5cm 以下の腫瘍に対して術中

照射を行ってきた。全例で7名、男子5名女子2名で、年齢は79歳6カ月から87歳6カ月であった。平均年齢は83歳11カ月であった(表1)。根治的手術を行わなかった理由は、6例は高齢で合併症による全身状態不良のため、手術時間や出血量より膀胱全摘が困難と考えられたためであった。残り1例は手術可能と考えられたが、高齢を理由に家族および本人が手術を拒否したためであった。術前の Stage 分類は膀胱鏡所見・双手診・IVP・CT・肝、骨シンチグラフィーにより行った。一部の患者においては術中照射以前に行った経尿道的腫瘍切除術による生検の結果も参考とした。腫瘍は膀胱鏡で全例2cm 以上でありすべて広基性か無茎性で悪性度の高いことが示唆された。経尿道的切除術にては完全切除が困難と考えられ、全例術前 T₂以上と診断した。IORT の手技上より、腫瘍は後壁あるいは側壁に存在するものを対象とした。術前臨床病期は、T₂N₀M₀が5例、T₂N₀M₁が1例、T₃N₀M₀1例であった。M₁の症例は、IORT 前に行った化学療法により腫瘍の縮小が認められたため行った。

方 法

術中照射は手術的に膀胱を開き照射筒を創部に挿入し放射線を照射する方法である。照射筒を前方ないしは斜前方より挿入するため膀胱の後半分が治療対象となる。手術法は以下の通りである。

手術室にて硬膜外麻酔下に碎石位か仰臥位をとり、臍下より恥骨上までの下腹部正中切開をおき、恥骨上で膀胱を開く。出来る限り腫瘍を電気メスにて切除し周辺部分を凝固止血する。滅菌布をかけそのままの状態です手術台を特製の搬送車に移し患者を放射線治療部に移送する。照射室ではベータトロン(島津製)照射装置の下に手術台を固定し照射筒を創部に挿入する。観察鏡を見ながら腫瘍根部を含んでその境界の外側よりおよそ1.0cm 以上の幅を持たせ照射筒を膀胱粘膜に密着させる。その時出血や尿は出来る限り吸引し、

表1 術前臨床所見

症例	年齢	性別	術前臨床病期	合併症	PS*
1.	87Y 6M	男	T ₂ N ₀ M ₀	不整脈・潰瘍・難聴	3
2.	83Y 9M	女	T ₂ N ₀ M ₀	腎機能低下・高血圧	2
3.	82Y 6M	男	T ₂ N ₀ M ₀	糖尿病・悪性貧血・狭心症	2
4.	79Y 7M	男	T ₂ N ₀ M ₁	不整脈・閉塞性換気障害	4
5.	88Y 1M	男	T ₃ N ₀ M ₀	完全右脚ブロック・腎機能低下	2
6.	81Y 1M	男	T ₂ N ₀ M ₀	糖尿病・高血圧	2
7.	85Y 3M	女	T ₂ N ₀ M ₀	混合性換気障害・食欲不振	2

* 小山・斎藤班の分類による performance status

表2 手術所見および術中照射条件

症例	手術時間	IORT					出血量
		照射時間	照射筒	エネルギー	線量	深度	
1.	108分	26分10秒	4 cm 円形	4 MeV	30 Gy	1 cm	200 ml
2.	147	15分	4 × 2 楕円	6	30	1	370 (含尿)
3.	127	19分11秒	4 × 3 楕円	4	35	1	120
4.	130	25分	3 円形	4	30	0.5	65
5.	125	20分	4 円形	6	25	1	250
6.	90	15分11秒	4 円形	6	25	1	50
7.	80	4分15秒*	3 円形	6	25	1	40

* スキャタラーを用いずに照射したため短時間である

表3 術後臨床所見および経過

症例	術 後 診 断		再発	再入院	結 果	最終年齢	術後経過年数
1.	TCC	Gr.3 pT ₂ NxM ₀	無	有	他病死	93歳6ヵ月	6年0ヵ月
2.	TCC and AC	Gr.3 pT ₂ NxM ₀	無	無	他病死	87歳1ヵ月	4年5ヵ月
3.	TCC	Gr.2 pT ₂ NxM ₀	有	有*	他病死 (癌有)	88歳8ヵ月	5年10ヵ月
4.	TCC	Gr.3 pT ₂ NxM ₀	無	無	他病死 (肺癌)	79歳11ヵ月	3ヵ月
5.	TCC and SC	Gr.3 pT ₃ NxM ₀	無	無	他病死	90歳0ヵ月	1年11ヵ月
6.	TCC	Gr.2 pT ₁ NxM ₀	無	無	生 存	83歳2ヵ月	2年1ヵ月
7.	TCC	Gr.3 pT ₁ NxM ₀	無	有	生 存	85歳10ヵ月	7ヵ月

TCC: 移行上皮癌, SC: 扁平上皮癌, AC: 腺癌, * 他病院入院

その後放射線を照射する。途中、照射時間が長い場合には、照射筒の位置が移動しないことを確認するため二度に分割し放射線を照射する。照射終了後、手術室に移動し通常の膀胱切開術にしたがって膀胱を閉じドレーンおよびバルーンカテーテルを留置して手術を終了する。

結 果

手術(表2): 手術時間は移動および照射を含めおよそ2時間であった。輸血の必要になるような出血はなかった。照射筒は4×2cmの楕円~4cmの円形を使用した。エネルギーは4Mev~6Mevで照射線量は25Gy~35Gyであった。目標深度は0.5~1cmとした。照射時間は4分30秒~26分10秒であった。

術後の臨床所見(表3): 治療前の内視鏡的手術および術中照射時の手術標本による病理学的病期は、5例が術前診断に一致し、2例はT₁であった。1例のみは手術時に腫瘍近傍に粘膜の発赤部の存在が発見され同時に行った生検にて上皮内癌の存在が証明された。別の1例では娘腫瘍が存在し同時に切除した。その他の症例を含めrandom biopsyは施行しなかった。

手術後の経過観察期間は7ヵ月から5年11ヵ月である。術前M₁と診断された1例(症例4)は部検により

原発性の肺癌による死亡が確認された。従って最終診断はM₀であった。

予後(表3): 3例が癌無く他病死、1例が癌の再発を認めたため他院に入院し、他の病気により死亡、1例が他癌死、2例は経過期間が短い現在まで再発無く生存している。以上の経過中3例が再入院した(表3, 症例1, 3, 7)。しかし、1例のみが再発によるものと推察された。

考 察

悪性腫瘍の治療は、老人においても出来る限り根治的であることが望ましい。一般的に膀胱腫瘍は、low stageのものは経尿道的に膀胱を温存し治療され、high stageのものは尿路変更を伴う膀胱全摘術により治療される¹⁾。手術的治療が困難な症例に対しては姑息的な治療が試みられている。しかし、膀胱腫瘍は経尿道的手術で処置されるlow stageの症例、特にhigh gradeでは再発が多く²⁾、頻回の再入院が必要となる。更にhigh stage症例では、膀胱全摘術が必要であるが侵襲の大きい手術であるため、予後や手術の合併症さらに尿路変更の管理などを考えると躊躇することも多い。一方、根治的手術が施行出来ない時、化学療法や免疫学的療法・放射線療法などが試みられている。し

かし、その効果と副作用を考えると、高齢者に対してはやむを得ず対症療法だけとなり、血尿のコントロール・膀胱刺激症状の改善さらに閉塞性腎不全の改善などを目的に尿路変更のみを行わざるを得ないことも多く理想的治療法とはいえない。

術中照射は、本邦において阿部らが臨床的に開始し発展させてきた方法である^{3)~5)}。この治療法の目的は大きく分けて3種に分類することができる⁶⁾。第一に、深部臓器の悪性腫瘍で手術のみでは完全な切除が不可能で治療が明らかに不十分な時少しでも治療効果を上げる目的で姑息的に行われる。第二に、手術で一応の治癒的切除が行われたと考えられるが予後から見て不十分であり、肉眼では確認できない腫瘍播種を予防し治療成績を上げる目的で、いわゆる予防的照射としての適応である。第三に、手術的には根治が期待できるが機能の温存をはかり、手術的切除部位をより減少させる目的があげられる。

膀胱腫瘍に対しても多くの施設で IORT が試みられている^{7)~11)}。手術方法は、一般に今回の報告と同じであるが腫瘍切除を行う報告と行わない報告がある。さらに切除部位を照射野に合わせて縫縮しより大きな腫瘍にも試みる方法もある。この治療法の理論的バックグラウンドは、膀胱部分切除と同じく膀胱機能を温存し、しかも根治を期待することである^{12)~15)}。しかし、膀胱全摘術においてさえリンパ管や血管など脈管侵襲の明らかな症例では再発・癌死が多く、いわんや IORT においては、病期診断が不正確なため現在のところ一般的に勧められる治療法とはいえない。これまでの報告における本法の適応は、Stage は不正確だが根治を目的としたものが多い^{9)~11)}。Matsumoto らは各種の Stage の膀胱癌に対して腫瘍切除を伴わない IORT を行った結果を報告している¹¹⁾。T₁・T₂では1年、2年および5年以内の異所性の再発はそれぞれ5.2%、9.4%、19.3%と再発予防効果を認め、更に5年生存率も96.3%、61.6%と良好な結果であった。しかし、これらの Stage 症例の多くは内視鏡の手術で治療可能と考えられ、再発予防として最近では BCG の注入療法で良い結果が示されているため^{16)~17)}現在この目的で使用されることは少ないと考えられる。

一方、彼らの報告によれば T₃T₄の5年生存率は7.3%で根治的には不十分であった。浸潤癌に対して腫瘍切除と IORT の組み合わせ、あるいは腫瘍切除と IORT およびその他の治療法を組み合わせる根治的試みられた報告もある⁹⁾。これらの報告の中には

5年生存率は T₃T₄群においても T₁T₂群と差を認めないとするものもあるが⁸⁾、いずれにしる浸潤癌に対する例は少数のため明らかな意義を示すことはできていない¹⁸⁾。藤田らは局所浸潤の疑われる症例に IORT を行い、直径2cm以下の単発性腫瘍で T₂以下のものでも特に同所再発を繰り返すものが適応になるとしている⁷⁾。IORT 療法は理論的には部分切除と同じであり藤田らも述べているように、症例を選べば根治的療法と変わらぬ効果が期待できると思われる。しかし、術中照射時の切除あるいは生検標本は当然のことながら全層標本でないため症例の stage 分類を正確に行うことは困難である。また、リンパ管や血管浸潤を診断することは不可能に近いためその適応には慎重に成らざるを得ない。

今回我々は、従来の膀胱癌に対する IORT の適応とは異なり、根治的治療が不可能と考えられる高齢者膀胱癌患者に対してのみ姑息的方法として術中照射を試みた。再発は7例中1例のみに認めた。従来の low stage 症例に対する内視鏡手術における再発率の報告では、経過年数が異なるものの1年～5年で55～75%と非常に高い¹⁹⁾。また、部分切除術でも3年で50%以上の再発を示したり¹⁵⁾、対象を非常に限定した場合でも全体で38%とする報告があり¹⁴⁾、再発率は高い。これらの結果と比較しても今回の成績(14.3%)は十分良好と考えられる。病理学的浸潤度が低い T₁を含んでいることや、経過観察期間が限られているにせよ再発予防効果があると考えられる。

今回の対象患者7例中5例が IORT 療法後死亡した。しかし、1例は他の癌による死亡で、再発した1例も他病死であった。Kaplan-Meier 法による3年および5年生存率はそれぞれ68.3%と45.3%であった。主に high stage 症例が適応となる膀胱部分切除および全摘術の T₂症例における5年生存率がそれぞれ27～80%および13～87%程度であること、さらに83歳の平均余命が男女でそれぞれ5.46年と6.37年から考えて²⁰⁾、かなり良い成績と思われる。再発例を除いた死亡例全員が死亡時までには膀胱癌の存在による症状を示さず、治療処置も必要としなかった。また遠隔転移を示す所見・症状も無かった。以上の結果から考えると、再発例以外の残り4例では根治とは断定できないものの1年11カ月以上血尿・疼痛などの症状を示すことなく予後を過ごし発病前の生活状態と同じ状態を続ける事ができ治療効果として十分であり臨床的には根治と考えてよいと思われる。特に症例4は、剖検により肺

癌による死亡と膀胱癌の完全消失が証明されている。さらに生存の2例では経過観察期間が短い。現在まで再発なく目的の効果があったと考えられる。

結 語

今回述べた方法は、IORTを組み合わせても手術自体は2時間程度ですみ出血も少量であり簡便な手術法であると言える。従って、合併症のある高齢者に対しても十分に行える治療法の一つであると言える。今回の術中照射は、膀胱腫瘍の存在による血尿・膀胱刺激症状を予防し、また再発による頻回の入院を予防する目的として期間は短いかもしれないが平均年齢83歳11カ月の高齢者としては十分な効果があったと考えられる。更に、この結果から見る限り、IORTは一定の症例に対しては根治的治療になり得る可能性もある。危険を侵してまで根治的膀胱全摘術の施行を躊躇する場合には、開創照射の設備のある施設に限られるものの、選択の一つに入れる治療法であると考えられる。

文 献

- 1) Droller, M.J.: Transitional cell cancer: Upper tracts and bladder. in Campbell's Urology, Walsh, P.C., Gites, R.F., Perlmutter, A.D. and Stamey, T.A., Fifth ed. p. 1343, Saunders Co., Philadelphia, 1986.
- 2) 田中良明, 竹下祥敬, 松田忠義, 岡本篤武, 松谷雅生, 田畑育男, 江川直人: 治療可能比からみた術中照射療法の臨床的意義. 癌の臨床, 33, 1619—1626, 1987.
- 3) 阿部良悦, 加藤哲郎, 森 久, 佐藤一成, 森山正胤, 村上優子, 加藤敏郎: 泌尿器癌に対する術中照射の試み. 日癌治療会誌, 22, 1145—1152, 1987.
- 4) Abe, M., Takahashi, E. and Yabumoto, E.: Intraoperative radiotherapy of advanced cancers. Strahlentherapie, 146, 396—402, 1973.
- 5) Abe, M., Takahashi, M., Yabumoto, E., Adachi, H., Yoshii, M. and Mori, K.: Clinical experiences with intraoperative radiotherapy of locally advanced cancers. Cancer, 45, 40—48, 1980.
- 6) Goldman, A.: Past, present, and prospects of intraoperative radiotherapy (IOR). Semin. Oncol., 8, 59—64, 1981.
- 7) 藤田公生, 村山猛男, 成田佳乃, 御厨修一: 膀胱癌に対する膀胱を保存した術中照射の適応と限界. 医療, 41, 592—595, 1987.
- 8) 村上義敬, 桜井智康, 西尾正道, 藤江順一郎, 大室博: 膀胱癌の術中照射. 日本医放会誌, 45, 1017—1022, 1985.
- 9) 田利清信, 佐竹一郎, 竹内信一, 砂倉瑞良: 膀胱全摘除術不能の進行膀胱腫瘍に対する術中照射. 臨泌, 39, 415—419, 1985.
- 10) Martinez, A. and Gunderson, L.L.: Intraoperative radiation therapy for bladder cancer. Urol. Clin. North. Am., 11, 693—698, 1984.
- 11) Matsumoto, K., Kakizoe, T., Mikuriya, S., Tanaka, T., Kondo, I. and Umegaki, Y.: Clinical evaluation of intraoperative radiotherapy for carcinoma of urinary bladder. Cancer, 47, 509—513, 1981.
- 12) Prout, G.R. Jr.: The role of surgery in the potentially curative treatment of bladder carcinoma. Cancer Research, 37, 2764—2770, 1970.
- 13) Long, R.T.L., Grummon, R.A., Spratt, J.S. Jr., Perez-Mesa, C.: Carcinoma of the urinary bladder (Comparison with radical, simple, and partial cystectomy and intravesical formalin). Cancer, 29, 98—105, 1972.
- 14) Kaneti, J.: Partial cystectomy in management of bladder carcinoma. Eur. Urol., 12, 249—252, 1986.
- 15) 本間之夫, 親松常男, 岩動孝一郎, 堀内誠三: 膀胱部分切除術の治療成績—移行上皮腫瘍55例の検討—. 日泌尿会誌, 79, 1723—1727, 1988.
- 16) Morales, A.: Long-term results and complications of intracavitary Bacillus Calmette-Guerin therapy for bladder cancer. J. Urol., 132, 457—459, 1984.
- 17) 萩原正道, 大東貴志, 中園昌明, 朝倉博孝, 塚本拓司, 飯ヶ谷知彦, 山本 正, 矢野清一郎, 林 暁, 山本秀伸: 表在性膀胱腫瘍に対するBCG膀胱内注入療法を検討—乳頭状腫瘍に対する腫瘍縮小および再発予防効果—. 日泌尿会誌, 79, 521—526, 1988.
- 18) 田利清信, 佐竹一郎, 児島真一, 辻井俊彦, 砂倉瑞良: 膀胱腫瘍に対する膀胱保存療法としての腫瘍切除併用術中照射術. 癌の臨床, 33, 1805—1809, 1987.
- 19) Gibson, R.P.: Results and follow-up of bladder tumors following transurethral resection. in Bladder Cancer, Part A: Pathology, Diagnosis, and Surgery, Küss, R., Khoury, S., Denis, L.J., Murphy, G.P. and Karr, J.P., p. 359, Alan, R. Liss, Inc., New York, 1984.
- 20) 厚生省の指標. 臨時増刊, 国民衛生の動向, 36巻, 厚生統計協会, 1989.

(1990年5月2日受理)