術前動注療法による膀胱癌の治療成績

CDDP 単独と CDDP+THP-ADM の比較

東京医科歯科大学泌尿器科学教室 (主任: 大島博幸教授)

後藤 修一 福井 巖 木原 和徳

北原 聡史 小林 剛 大島 博幸

春日部市立病院泌尿器科 (副院長: 根岸壮治)

山田 拓巳 根岸 壮治

帝京大学溝口病院泌尿器科学教室 (主任: 横川正之教授)

関根 英明 横川 正之

公立昭和病院泌尿器科 (部長: 石渡大介)

当真 嗣裕 石渡 大介

九段坂病院泌尿器科 (医長: 木村好介)

木 村 好 介

癌研付属病院泌尿器科 (部長: 河合恒雄)

立花 裕一 河合 恒雄

INTRA-ARTERIAL CDDP AND CDDP PLUS THP-ADM THERAPY FOR BLADDER CANCER

Shuichi Gotoh, Iwao Fukui, Tsuyoshi Kobayashi, Kazunori Kihara,
Satoshi Kitahara and Hiroyuki Oshima

Department of Urology, Tokyo Medical and Dental University

Hideaki Sekine and Masayuki Yokokawa

Department of Urology, Teikyo University

Takumi Yamada and Souji Negishi

Department of Urology, Kasukabe Shiminn Hospital

Tsuguhiro Toma and Daisuke Ishiwata

Department of Urology, Koritsu Showa Hospital

Kosuke Kimura

Department of Urology, Kudannsaka Hospital

Yuichi Tachibana and Tsuneo Kawai

Department of Urology, Cancer Institute Hospital

From 1983 to 1988, 20 patients (group A: 3 stage T1, 4 stage T2 and 13 stage T3-4 tumors) with bladder cancer were treated with single injection of CDDP (150—200 mg/body), and 28 patients (group B: 4 stage T1, 9 stage T2 and 15 stage T3-4 tumors) were treated twice with injection of CDDP (100 mg/m²) and THP-ADM (40 mg/m²) mixture from the internal iliac artery. As a rule, one half of the agents was equally given for the both sides, while 75% dose was given to the tumor side to the case with unilateral localized tumors. Then total or partial cystectomy was followed. When residual invasive cancer was pathologically present in operative specimens, patients underwent three to six courses of adjuvant chemotherapy including CDDP.

Clinical response rate (CR + PR) to the intra-arterial chemotherapy in group A and B were 39% and 62%, respectively. Pathological response rate (grade 3 and grade 4 by Oboshi and Shimozato classification) were 17% in both group. After total cystectomy, the 2-year cancer specific survival rates

of 17 patients in group A and 22 patients in group B were 75% and 59%, respectively. The 2-year cancer specific survival rates of 8 patients in group A and 10 patients in group B with pT3b were 63% and 54%, respectively. No cancer death occurred thereafter in the patients of group A during another three years. The 3-year cancer specific survival rate of 9 patients after partial cystectomy (3 in group A, 6 in group B) was 86%.

Transient elevation of serum creatinine was observed in 45% of the patients in group A. However, hematological toxicity such as leukocytopenia (<3000) and anemia ($Hb < 10 \text{ gr/dl}$) were observed in 93% and 33% of the patients in group B. Since side effects were relatively mild in group A and there were no significant differences in the effects between these two methods, it was concluded that single injection of CDDP from the internal iliac artery was preferable to double injection of the agents for the treatment of locally advanced bladder cancer.

Key words: bladder cancer, intra-arterial chemotherapy

要旨: 1983年より1988年の間に T2以上17例を含む20例 (A群) の膀胱癌症例に CDDP 150~200mg/body の1回動注療法を内腸骨動脈より行い、その後1991年までに T2以上24例を含む28例 (B群) に CDDP 100mg/m²+THP-ADM 40mg/m² の2回動注療法を行った。臨床的效果 (CR+PR) はA群で39%, B群で62%であったが、組織学的効果 (大星, 下里 grade 3, 4) は両群とも17%と同一であった。引き続き膀胱全摘術を行ったA群17例, B群22例の cancer specific な2年生存率はそれぞれ75%, 59%で有意差はなく, A群の5年生存率は75%と変化はなかった。うち pT3以上のA群8例, B群10例の cancer specific な2年生存率はそれぞれ63%, 54%と有意差はなく, A群の5年生存率も63%と変化はなかった。また膀胱部分切除術を行ったA群3例, B群6例計9例の3年実測生存率は86%であった。血清クレアチニン値はA群で45%に可逆性の上昇をみたが、白血球減少, 貧血はB群でそれぞれ93%, 33%にみられ、副作用としてはA群のほうが軽微であった。以上より術前治療としてのCDDP単独1回動注療法は副作用も軽微で、臨床的效果および長期成績の面からもCDDP+THP-ADM併用2回動注療法に比べ遜色ないものと考えられた。

キーワード: 膀胱癌, 動注療法

緒 言

局所浸潤性膀胱癌に対する neoadjuvant 療法としての動脈内注入化学療法 (動注療法) の有効性, 特に近接効果についてはいくつかの報告がある^{1)~4)}。投与薬剤については cisplatin (CDDP) 単独と CDDP+tetrahydropyranlyl-adriamycin (THP-ADM) の二剤投与が多く行われているが、両者を比較した報告はみられない。われわれは約10年前より、局所浸潤性膀胱癌の治療に術前動注療法をほぼ全例に採用し、初期の7年間はCDDP単独でその後はCDDPとTHP-ADMの併用動注療法を行ってきた。比較試験ではないが今回両者の治療成績を比較し、二、三の知見を得たので報告する。

対象と方法

1983年より88年の期間に膀胱癌22例 (A群) に術前CDDP単独1回動注療法を、その後 Mitsuhata らの報告³⁾をもとに88年から91年の期間に関連施設との共同研究として CDDP+THP-ADM 2回動注療法を31例

(B群)に行った。今回はこのうち画像上明らかなリンパ節腫大を認めず膀胱全摘術、膀胱部分切除術を施行したA群20例と、B群28例を対象とした。

48例の背景因子を示す (Table 1)。T分類は経尿道的腫瘍生検の組織所見、およびその際の双手診, CT, IVP, 膀胱造影などにより総合的に判断した。B群の年齢が中央値で5歳高齢であったが、その他の因子には差はなかった。

動注療法はセルジガー法を用いてカテーテルの先端を内腸骨動脈の起始部ないし上臀動脈直下に置く垂選択的動注を原則とした。抗がん剤は20分で one shot 注入とし、A群では原則としてCDDPを200mg/body 1回, B群ではCDDP 100mg/m²+THP-ADM 40mg/m²を2回注入した。腫瘍側に3/4, 反対側に1/4を注入し、腫瘍が中央にあれば半量ずつ注入した。副作用対策として、CDDP注入開始と同時に sodium thiosulfate を10g/m²を末梢より静注し、さらに動注後は十分な利尿をつけた。B群ではアドレナリン0.3mgを併用

Table 1 48例の背景因子（全摘 or 部切）

	CDDP 単独	CDDP+ADM	P 値
年齢	35-85(中位 : 64)	41-80(中位 : 69)	n.s.
性別			
男	16	22	n.s.
女	4	6	
T			
1	3	4	n.s.
2	4	9	
3-4	13	15	
pT			
0	2	4	n.s.
1	5	8	
2	3	4	
3-4	10	12	
G			
2	3	6	n.s.
3	17	22	
手術			
全摘	17	22	n.s.
部切	3	6	

動注し、3週間後に2回目の動注を行った。動注終了後2週間目に効果判定を行った。臨床的效果は小山、斉藤班の、病理組織学的効果は大星、下里の分類に従った。T2以上、初発、単発、多生検にてCISを認めない症例については膀胱部分切除術の適応とした。手術後の補助療法としてはpT3以上、pN+、ly2およびv+症例にはFAP(5-FU : 250mg/body 1~5、ADM 30mg/body 1、CDDP 20mg/body 1~5)療法を原則として2ヵ月毎、3コース以上行った。

結 果

1. 動注の臨床的效果と組織学的効果

A群20例、B群28例中A群で2例、B群で4例の臨床的CRをみた。一方組織学的効果について評価可能であった41例についてみると、両群とも臨床的效果NC+MR群には大星、下里の分類によるgrade 3、4はみられず、同CR群では5例中4例にgrade 3、4の組織学的効果をみた。臨床的效果CR+PR（有効）症例はA群7/18（39%）、B群13/23（62%）とB群にその頻度が高いが、grade 3、4の組織学的効果は両群とも17%と同一であった（Table 2）。

T分類とpT分類の差についてみると、pTが1ランク下がった症例はA群で6/20（30%）、B群9/28（32%）、2ランク下がった症例はそれぞれ2/

Table 2 臨床的動注効果と組織学的効果（全摘 or 部切）

	CDDP 単独	CDDP+ADM
n	18	23
clinical		
CR	2	3
PR	5	10
MR	4	2
NC	7	8
pathological		
IIIIV	3	4
II	9	9
0 I	6	10

Table 3 T分類とpT分類の関係

	CDDP 単独	CDDP+ADM
n	20	28
T1	3	4
T2	4	9
T3	11	11
T4	2	4
pT0	2*	4#
pT1	5	8
pT2	3	4
pT3	8	9
pT4	2	3

* : T1, T3各1例からのdown stage

: 3例のT2, 1例のT3からのdown stage

20（10%）、6/28（21%）で差はなかった。A群のpT0 2例はそれぞれT1, T3症例からの、B群のpT0 4例はT2 3例、T3 1例からのdown stageであった（Table 3）。

2. リンパ節転移の頻度

評価可能であったA群19例、B群23例についてみると、pT3以上の症例に手術時リンパ節転移がみられた。その頻度はA群、B群それぞれ11%、17%と差はなかった（Table 4）。またこれらの転移巣では病理組織学的に腫瘍細胞の変性やそれに伴う繊維化は認めなかった。

3. 副作用

カルテ、看護記録参照が可能であった。A群20例、B群15例についての副作用の頻度を示す（Table 5）。悪心は全例に見られた。3,000/ml以下の白血球減少はB群に高頻度であるが、最低値は1,700であった。貧血はB群に高頻度であり、50,000/ml未満の血小板減少

Table 4 全摘 or 部切症例の pN 陽性率

	CDDP 単独	CDDP+ADM
n	19	23
pT0-2	0/10	0/14
pT3	1/7	3/6
pT4	1/2	1/3
計	2/19(11%)	4/23(17%)

Table 5 副作用とその頻度

	CDDP 単独	CDDP+ADM	p 値
n	20	15	
悪心	100%	100%	n.s.
嘔吐	65%	60%	n.s.
白血球減少(<3,000)	5%	93%	0.01
発熱	0%	10%	n.s.
血小板減少(<50,000)	10%	0%	n.s.
貧血(Hb<10g)	0%	33%	0.01
腎障害(Cr: WHO. O & I)	45%	0%	0.01
末梢神経障害	5%	13%	n.s.

を A 群の 2 例に認めた。血清クレアチニン値の上昇は A 群に有意に高かったが 1 例を除いて全例術前には前値に復した。

4. 膀胱全摘症例の成績

B 群の年齢は中央値で 9 歳高い ($p<0.01$) が、男女比、T 分類、pT 分類、G 分類には差は見られない (Table 6)。B 群では、手術後 4~21 カ月 (中央値 11 カ月) 目で 6 例の他因死があった (皮膚筋炎、消化管出血、食道癌、心不全)。A 群 17 例 (平均観察期間 45.7 カ月)、B 群 22 例 (平均観察期間 12.4 カ月) の cancer specific な生存率を見ると 2 年生存率はそれぞれ 75%、59% で有意差はなかった。癌死例は A 群で pT1 b 1 例、pT3b 2 例、pT4 1 例、B 群で pT2 1 例、pT3 b 3 例であり、2 年までに多く認められた (Fig. 1)。一方、pT3 以上の症例に限ると A 群、B 群、の 2 年実測生存率はそれぞれ 63%、24% と B 群が不良であったが、cancer specific な 2 年生存率はそれぞれ 63%、54% とやはり差はみられなかった (Fig. 2)。B 群では、死亡 5 例中 2 例が他因死であった。

5. 膀胱部分切除例の成績

部分切除術を行った A 群 3 例、B 群 6 例の背景因子 (Table 7) と実測生存率を示す (Fig. 3)。動注効果が PR (CR 4 例、PR 5 例) 以上の場合を手術適応とした。

Table 6 動注+膀胱全摘症例の背景因子

	CDDP 単独	CDDP+ADM	p 値
年齢	35-74 (med : 60)	41-80 (med : 69)	0.01
性別			
男	14	16	n.s.
女	3	6	
T			
1	2	4	n.s.
2	4	6	
3-4	11	12	
pT			
0	2	0	n.s.
1	4	7	
2	3	4	
3-4	8	10	
G			
2	2	6	n.s.
3	15	16	

Fig. 1 全摘例の生存率 (cancer specific)

Fig. 2 全摘症例 (pT₃₋₄) の生存率

Table 7 動注+部分切除症例の背景因子

	CDDP 単独	CDDP+ADM
年齢	74-85	51-80
性別		
男	2	5
女	1	1
T		
1	1	0
2	0	3
3	2	3
pT		
0	0	4
1	1	0
2	0	0
3	2	2
G		
2	1	0
3	2	6

Fig. 3 部分切除例の生存率

CR 群の 4 例のうちわけは T1, T2 からの down stage がそれぞれ 3 例, 1 例であった。また G3 の T2 3 例, T3 1 例が最終的に pT0 であった。A 群, B 群の G3, pT3b の 1 例ずつに癌死がみられ, 全体の 3 年生存率は 86% であった。

考 察

膀胱癌における術前動注療法は膀胱保存も含めた集学的治療の一環として行われている。その方法については注入経路, 注入時間, 注入回数, 照射併用の有無など各報告により相違があるが, 使用薬剤は CDDP 単独と CDDP+ADM 併用の二つに分けられる。照射非併用では Stewart 等は CDDP 60~120mg/m² を 120 分かけて 3 回注入し 3/21 (15%) の臨床的 CR 率を¹⁾, ま

た関根等は 100~150mg/m² の one shot 注入 1~2 回で 1/10 (10%) の臨床的 CR 率を報告している²⁾。一方, Mitsuhashi 等は CDDP 50~80mg/m², ADM 30~50 mg/m² の併用注入 1~2 回で 7/20 (35%) の臨床的 CR 率, 4/15 (27%) の病理組織学的 CR 率を示しており³⁾, 動注療法単独の原発巣に対する近接効果は明らかである。その中, 長期の成績についての報告は極めて少ない。本研究における近接効果をみると臨床的, 病理組織学的 CR 率は A 群, B 群それぞれ 10%, 14% と差はなく, これまでの動注療法報告例と比較して CR 率に関するかぎりほぼ同等の成績と考えられた。Whitmore らの術前 40Gy 照射例をみると T2 で 11%, T3 で 15% の病理組織学的 CR 率が報告され⁴⁾, また 1~5 コースの術前 M-VAC 療法では臨床的 CR 率 24%⁶⁾, 2 コースの同療法の病理組織学的 CR 率は 16%⁷⁾ と報告されており, いずれの術前療法にしても CR 率は 10~20% 程度と考えられる。一方, 手術時のリンパ節転移は, pT3 以上の症例に認められ, 両群のその頻度に差はなく全体で 6/18 (31%) の陽性率であった。これはほぼ pT3b 以上の無治療膀胱全摘症例のそれと同一であり⁸⁾, 亜選択的動注療法が本来原発巣に対する局所療法であることを示しているものと考えられる一方, 術後補助療法が必要とされる理由でもある。

膀胱全摘症例の転帰をみると, 両群とも癌死はほぼ 2 年以内にみられ, A 群の cancer specific な 2 年, 5 年生存率はそれぞれ 75% であり, B 群も経過観察期間は短い, 2 年生存率は 59% で 2 年生存率については両群に有意差は認めなかった。このうち pT3 以上の症例に限ってみても A 群 8 例の 2 年および 5 年の cancer specific な生存率はそれぞれ 63%, B 群 10 例の 2 年生存率は 54% とやはり両群に有意差はみられなかった。

本研究では術前動注療法に加え, 少なくとも pT3 以上の症例には CDDP を含む術後化学療法を行っており, 以下このサンドイッチ療法自体の妥当性について考察する。術前療法としては動注療法以外に放射線照射と全身化学療法があるが, 術前 40Gy 照射後膀胱全摘術を行った T3 症例の成績をみると, 山田らは 12 例において 3 年, 5 年実測生存率はそれぞれ 45%, 23% と⁹⁾, Smith らは 50 例において 5 年生存率は 38% であったと報告している¹⁰⁾。また T3 以上の 18 例に術前 M-VAC 療法を 2 コース行った Dreicer らは 50% の 2 年生存率を報告している⁷⁾。われわれの成績では T3-4 の膀胱全摘症例の 2 年, 5 年実測生存率は A 群でそれ

ぞれ72%, 63%であり, B群の2年実測生存率は21%と不良であったが, これは同群における死亡6例中4例が他因死であったためと考えられ, 少なくともA群においてはこれらの成績と比較して同等以上と考えられた。一方膀胱全摘術後の術後化学療法についての報告は少ないが, SkinnerらはpT3-4膀胱全摘症例47例(うち17例, 39%はpN+)にCDDPを含む術後化学療法(CISCA)を4コース行い, 3年, 5年実測生存率はそれぞれ66%, 39%であったとしている¹¹⁾。本研究の場合, pT3以上の症例には術後化学療法を行ったが, A群での5年実測生存率は50%と比較的良好であり, 症例数は少ないが術前動注療法の意義はあるものと考えられた。以上の成績に加え, 今回の術前動注療法の副作用はM-VACなどの全身化学療法に比較して軽微であり, 術前の治療期間も短かく, また次に述べる膀胱部分切除術の可能性も考慮すると今後も試みられるべき療法と考えられた。

本療法中, 部分切除の適応と考えられる場合には積極的に膀胱温存を心掛けた。その結果pT0の4例(CR 2例, PR 2例)には癌死はみなかったが, 臨床的効果がCRであった2例のG3, pT3b症例に癌死をみ, うち1例には筋層内再発が認められた。このように術前化学療法による良好な臨床的効果がそのままpT0に結び付くわけではなく, この点については術前動注療法を行ったStewartらはCR 3例中2例の再発を¹⁾, MitsuahataらもCR 9例中2例にviable cellを認めており³⁾, M-VAC療法でもCR症例の40%には病理組織学的に腫瘍細胞の残存がみられると報告されている通りである¹²⁾。したがって膀胱保存, 部分切除術を行う場合は, 一般的な適応基準を満たすとともに, 少なくともPR以上の臨床的効果は必須であり, また特に筋層内再発を防ぐ意味で切除線の決定に際しての術中迅速病理検索は不可欠と考えられた。本間らは膀胱部分切除術を行ったG3, pT2以上の16例に術後40~60Gyの照射を行いその3年生存率は30%とあったとしている¹³⁾。今回の成績は症例数が少なくA, B両群を含めたものではあるが3年実測生存率は86%で, またT2, T3よりpT0となったG3の4例には癌死はなく膀胱保存の面からも本療法は有効な方法と考えられた。

結 語

今回対象としたCDDP単独1回動注療法と, CDDP+THP-ADM併用2回動注療法はその実施時期が異なり, 計画的なcontrolled studyではないが近接効果および膀胱全摘症例の生存率をみるかぎり, 前

者は後者に比較して悪いものではなく, 副作用も後者に比し軽微であった。また浸潤性膀胱癌の術前療法としても術前期間が短く, 放射線療法, 全身化学療法に比較して同等以上の成績が期待できるものと考えられた。

文 献

- 1) Stewart, D.J., Eapen, L., Hirte, W.E., Futter, N. G., Moors, D.E., Murphy, P.G., Irvine, A.H., Genest, P., McKay, D.E., Evans, W.K., Rasuli, P., Peterson, R.A. and Maroun, J.A.: Intra-arterial cisplatin for bladder cancer. *J. Urol.*, 138, 302—305, 1987.
- 2) 関根英明, 福井 巖, 山田拓巳, 五十嵐一真, 横川正之: 膀胱癌に対するCisplatinumとSodium Thiosulfateによる2経路化学療法. *泌尿紀要*, 32, 43—48, 1986.
- 3) Mitsuahata, N., Seki, M., Matsumura, Y. and Ohmori, H.: Intra-arterial infusion chemotherapy in combination with angiotensin II for advanced bladder cancer. *J. Urol.*, 136, 580—585, 1986.
- 4) Wallace, S., Chuang, V.P., Samuels, M. and Johnson, D.: Transcatheter intraarterial infusion of chemotherapy in advanced bladder cancer. *Cancer*, 49, 640—645, 1982.
- 5) Whitmore, W.F., Batata, M.A., Hilaris, B.S., Reddy, G.N., Unal, A., Ghoneim, M.A., Grabstald, H. and Chu, F.: A comparative study of two preoperative radiation regimens with cystectomy for bladder cancer. *Cancer*, 40, 1077—1086, 1977.
- 6) Scher, H.I., Yagoda, A., Herr, H.W., Sternberg, C.N., Bosl, G., Morse, M.J., Sogani, P.C., Watson, R.C., Dershow, D.D., Reuter, V., Geller, N., Hollander, P.S., Vaughan, E.D., Whitmore, W. F. and Fair, W.R.: Neoadjuvant M-VAC effect on the primary bladder lesion. *J. Urol.*, 139, 470—474, 1988.
- 7) Dreicer, R., Messing, E.M., Loehrer, P.J. and Trump, D.L.: Perioperative methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin (MOVAC) for poor risk transitional cell carcinoma of the bladder: An eastern cooperative oncology group pilot study. *J. Urol.*, 144, 1123—1127, 1990.
- 8) 西尾恭規, 松本恵一, 大谷幹伸, 垣添忠生: 膀胱移行上皮癌に対する根治的膀胱全摘術の治療成績. *日泌尿会誌*, 77, 79—85, 1986.
- 9) 山田拓巳, 福井 巖, 関根英明, 大和田文雄, 横川正之, 堀内淳一, 渋谷 均: 膀胱腫瘍に対する放射線治療(特に術前照射の意義について). *日泌尿会*

- 誌, 76, 554—559, 1985.
- 10) Smith, J.A., Batata, M., Grabstald, H., Sogani, P.C., Herr, H. and Whitmore, W.F.: Preoperative irradiation and cystectomy for bladder cancer. *Cancer*, 49, 869—873, 1982.
 - 11) Skinner, D.G., Daniels, J.R., Russell, C.A., Lieskovsky, G., Boyd, S.D., Nichols, P., Kern, W., Sakamoto, J., Krailo, M. and Groshen, S.: The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: A prospective comparative trial. *J. Urol.*, 145, 459—467, 1991.
 - 12) Scher, H., Herr, H., Sternberg, C., Fair, W., Bosl, G., Morse, M., Sogani, P., Watson, R., Dershaw, D., Reuter, V., Curley, T., Vaughan, E. D., Whitmore, W. and Yagoda, A.: Neoadjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer. Experience with the M-VAC regimen. *Br. J. Urol.*, 64, 250—256, 1989.
 - 13) 本間之夫, 親松常男, 石動孝一郎, 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*, 78, 1723—1727, 1987.
(1993年3月23日受付, 6月21日受理)
-