膀胱癌に対する高線量率腔内放射線療法に関する基礎的, 臨床的研究

関西労災病院泌尿器科 (部長: 広岡九兵衛)

井上 隆朗* 島谷 昇 広岡九兵衛

神戸大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 守殿貞夫教授)

守 殿 貞 夫

BASIC AND CLINICAL STUDY OF HIGH DOSE RATE INTRACAVITARY RADIOTHERAPY OF BLADDER TUMOR

Takaaki Inoue, Nobori Shimatani and Kuhei Hirooka

Department of Urology, Kansai Rosai Hospital

(Director: K. Hirooka)

Sadao Kamidono

Department of Urology, School of Medicine, Kobe University

(Director: Prof. S. Kamidono)

Since 1984, through 8 years, 29 cases of bladder tumor were treated with high dose rate intracavitary radiotherapy. All cases were transitional cell carcinoma in histology and consisted of 12 cases of CIS, 7 of Ta, 3 of T1, 1 of T2 and 6 of T3. At the intracavitary therapy, 3-way catheter made specially for high dose rate intracavitary radiotherapy was inserted into the bladder and the balloon of the catheter was inflated with air of 80 to 100 ml. A radioactive source of ^{60}Co was remotely controlled and drove through the catheter into the bladder. The delivered dose was 5 Gy per fraction and total dose was 40 to 50 Gy in 8 to 10 fractions. Complete response (CR) rate was 7/12 (58.3%) in CIS, 4/6 in Ta, 1/3 in T1, 1/1 in T2 and 1/6 in T3. CR rate of CIS and superficial tumor (Ta, T1) was 57.1% (12/21), whereas that of invasive cancer was 2/7. Regarding complications, one case suffered severe cystitis as an acute reaction, however, the remaining cases only noted a mild or moderate acute reaction. It was concluded that high dose rate intracavitary radiotherapy was a useful treatment for CIS of the bladder and superficial bladder cancer.

Key words: bladder tumor, remote afterloading, intracavitary radiotherapy

要旨: 1984年より1991年までの8年間に当科で加療した膀胱癌のうち29例に対し, 高線量率腔内放射線療法を施行した。全例, 移行上皮癌であり, その浸潤度は, CIS 12例, Ta 7例, T1 3例, T2 1例, T3 6例であった。照射には, 3-way カテーテルを特別に作成し, 80~100mlの空気で膀胱を拡張させ, リモートコントロールにて ^{60}Co の線源を膀胱の中央に留置し照射を行った。投与線量は, 一回5Gy, 計8~10回, 総線量として40~50Gyを標準した。CR率は, CIS 7/12 (58.3%), Ta 4/6, T1 1/3, T2 1/1, T3 1/6で, CIS および Ta, T1の表在性腫瘍では12/21 (57.1%)と高率であったのに対し, 浸潤性腫瘍では2/7と低率であった。副反応は, 1例で強い膀胱炎症状がみられた以外, 重篤なものはみられなかった。本療法は, 膀胱上皮内癌および表在性膀胱癌に有効な治療法と考えられた。

キーワード: 膀胱癌, 遠隔操作, 腔内照射法

緒 言

膀胱癌は, 尿路性器癌のうち最も高頻度にみられる

腫瘍であり, 近年さらに増加しつつあることから, 泌尿器科医にとり極めて重要な疾患である。その治療は, 腫瘍の浸潤度と細胞異型度を指標として, 手術療法を中心に種々の方法が用いられている¹⁾。

* 現 神戸大学医学部泌尿器科学教室

一般に、表在性腫瘍に対しては経尿道的手術(TUR)が行われ、比較的良好な結果がえられている。しかし、表在性腫瘍でありながら浸潤傾向の強い carcinoma in situ (CIS) に対する治療法選択ならびに術後の高頻度にみられる再発に関する問題などがある。

一方、浸潤性腫瘍においては手術療法のみでは予後良好とはいえず²⁾、化学療法や放射線療法との併用による集学的治療が行われているが、いまだ標準的な治療法は確立されていない。

膀胱腫瘍に対する治療法のなかで、放射線療法は、膀胱機能の温存や侵襲の少なさ等の多くの利点をもつが、単独での治療効果は満足すべきものではない。また、照射による膀胱及び周囲臓器への副反応の問題等もあり、わが国では根治的療法としてはあまり積極的には行われず、術前、術後の補助療法として、または、手術不能例に対する姑息的な外照射が行われてきた³⁾。これに対し、欧米では外照射のみばかりでなく、副反応が少なく、かつ有効な照射法として、小線源を用いた組織内照射や腔内照射等が試みられている。そこで、我々もこの観点より、子宮頸癌の標準治療として定着している高線量率腔内照射療法(High dose rate remote afterloading system, RALS)を膀胱腫瘍に初めて応用し若干の知見をえたので報告する。

基礎的検討

1. 装置

照射装置は、アフターローディング式体腔治療装置 RAL303型(Toshiba Medical Co., Ltd, Tokyo)である。この装置は、あらかじめ照射目的部位にアプリケーションを挿入して遠隔操作により線源を送り込むもので、アプリケーション内の任意の位置に任意の時間、線源を留置することが可能である。線源収納容器、線源を移送するための駆動器、および収納容器とアプリケーションを接続する案内管より構成される。線源は⁶⁰Coを用い、アプリケーションとして、子宮頸癌の腔内照射用タンデム型ポリエチレン製チューブを使用した。また、このチューブを膀胱内に挿入するために、照射用尿道カテーテルとして、24Fr, 3-Way カテーテル(Create Medic Co., Ltd)を特別に作成した。このカテーテルは、中心に線源挿入用ルート、外側にバルーン拡張用、および膀胱内注入用ルートを持ち、膀胱壁全面に均一な線量が照射されるように、できるだけバルーンが均等に拡張し、またカテーテル先端による膀胱の変形を防ぐために、バルーン先端の突出を可能な限り短くしたものである。この照射用カテーテル内に

ポリエチレンチューブを挿入し、ポリエチレンチューブと RALS を接続することにより線源が膀胱内に留置されることになる。このほかに、線源位置を決定するための模擬線源も使用した。これは、実際の照射前にポリエチレンチューブ内に挿入し、膀胱像を撮影することにより線源位置決定の指標とする(Fig. 1)。

2. 照射手技

患者に砕石位をとらせ、キシロカインゼリーによる尿道粘膜麻酔を行い、導尿後、前述の照射用カテーテルを尿道より膀胱内に挿入し、バルーン内に80~100 mlの空気を注入する。その後、膀胱形状をみるためイリゲーションルートより少量の造影剤を膀胱内に注入した後、模擬線源を入れたポリエチレンチューブを線源挿入ルートより入れる。膀胱正面および側面像の撮影にて、バルーンにより膀胱が均等に拡張しているか、残尿による膀胱の変形はないか等を確認し、線源を留置する位置を決定する(Fig. 2)。我々は、膀胱壁全体への均等照射を目的とするには、線源の位置は可及的膀胱中央が適切と考えられることから、膀胱の中央に最も近い点として膀胱正面像における頂部、頸部間の中央を選択した。本照射法の特長は、線量分布(Fig. 3)からわかるように、線源からの距離が離れるにしたがい、吸収線量が著明に減少する点で、周囲臓器への影響は少ない。しかし、実際には放射線感受性の最も高い直腸の被爆線量を測定する目的で、直腸内に線量計を挿入しておく。以上の操作終了後、ポリエチレンチューブと線源移送用案内管を連結し、操作室よりのリモートコントロールにより膀胱内に線源を留置し、計画した線量を照射する。照射終了後、線源を同様にリモートコントロールにより収納庫に格納し、尿道カテーテルを抜去して治療を終える。患者の麻酔開始から照射終了までの時間は約30分、実際の照射時間は約

Fig. 1 Devices for high dose rate intracavitary therapy of bladder tumor. Intracavitary catheter (A), source tube (B) and dummy source (C).

Fig. 2 Roentgen photographs of Intracavitary Radiotherapy. anteroposterior (A), lateral (B).

Fig. 3 Dose distribution of Intracavitary Radiotherapy of bladder tumor. The dose dropped rapidly at a small distance from the source.

5分前後である。線源挿入、抜去は、すべて遠隔操作室からのリモートコントロールにて行われるため、医療従事者の被曝は全くない。

臨床的検討

1. 症例

1984年10月より1991年3月までに当科に入院した膀胱癌患者29例を対象とした (Table 1, 2, 3)。

性別は、男性20例、女性9例、年齢は、55歳より93

歳、平均75歳、初発腫瘍15例、再発腫瘍14例であった。再発例14例では、前治療としてTURもしくは膀胱部分切除、またはその両者が併用されており、このうち4例でAdriamycin (ADM)、2例でMitomycin C (MMC) の膀胱の治療歴があった。

組織型は全例移行上皮癌で、異型度は、Grade 1 4例、Grade 2 16例、Grade 3 9例であった。浸潤度は、CIS 12例、Ta 7例、T1 3例、T2 1例、T3 6例で、

Table 1 Patients characteristics (1)

No-Age-Sex	Stage	Grade	Previous treatment	Cytology
1 - 71 - M	CIS	3	(-)	4
2 - 75 - M	CIS	2	TURX1	5
3 - 70 - M	CIS	3	TURX2	4
4 - 69 - M	CIS	3	(-)	5
5 - 58 - M	CIS	2	(-)	5
6 - 73 - M	CIS	2	Partial cystectomy ADM instillation	3
7 - 67 - F	CIS	2	(-)	2
8 - 79 - F	CIS	3	(-)	5
9 - 79 - F	CIS	2	TURX10 MMC instillation	2
10 - 82 - F	CIS	1	Nephroureterectomy	5
11 - 93 - M	CIS	3	TURX1 ADM instillation	5
12 - 88 - M	CIS	2	Nephroureterectomy	4

Table 2 Patients characteristics (2)

No-Age-Sex	Stage	Grade	Previous treatment	Cytology	Cystoscopic findings
13 - 79 - M	Ta	2	TURX5	2	papillary, multiple
14 - 77 - F	Ta /CIS	2	Partial cystectomy TURX2	5	papillary, solitary redness
15 - 71 - M	Ta /CIS	1	Nephroureterectomy TURX2 MMC instillation	5	papillary, solitary redness
16 - 74 - M	Ta /CIS	2	(-)	2	papillary, solitary erosion
17 - 80 - F	Ta	3	Nephroureterectomy TURX2	4	papillary, solitary
18 - 59 - M	Ta	1	TURX1	3	papillary, multiple
19 - 77 - M	Ta /CIS	1	TURX4 ADM instillation	2	papillary, solitary
20 - 74 - M	T1	2	(-)	5	papillary, multiple
21 - 68 - M	T1	2	(-)	NE	papillary, multiple
22 - 80 - M	T1	2	TURX4	5	papillary, multiple

NE : Not evaluated

Table 3 Patients characteristics (3)

No-Age-Sex	Stage	Grade	Previous treatment	Cytology	Cystoscopic findings
23 - 55 - F	T2 /CIS	3	TURX3	5	non-papillary erosion
24 - 75 - M	T3	3	Partial cystectomy TURX1 ADM instillation	5	non-papillary
25 - 71 - F	T3	3	(-)	5	non-papillary
26 - 74 - M	T3	2	(-)	4	non-papillary
27 - 87 - F	T3	2	(-)	2	papillary
28 - 84 - M	T3	2	(-)	5	non-papillary
29 - 85 - M	T3	2	(-)	5	non-papillary

全例遠隔転移を認めなかった。Ta, T1, T2の11例においては、5例が腫瘍周囲に広範な随伴性 CIS, 1例が広範な dysplasia, 5例が多発性腫瘍を有し、経尿道的手術のみでは根治的治療が不十分と考えられたため、腔内照射を適応とした。また、T3のうち1例は術前照射として、他の5例は全身状態または患者の膀胱全摘拒否のため膀胱全摘除術を施行できなかったため本療

Fig. 4 Total bladder dose. Total delivered dose to the bladder was more than 40Gy in 19 cases.

法を行った。なお、本治療法を行うにあたり、患者には他の治療法を説明した上で承諾を得た。

2. 治療法

照射線量としては、頸部、頂部、左右側壁の4点のうち最も線源より遠い点に一回、5Gyが照射されるように投与し、これを週2回、計8～10回、総線量として40～50Gyを標準とした。しかし、治療開始当初は副反応等を考慮し、計画線量より少ない投与線量より開始した。結果的に、一回線量は4～8Gy、週1～2回、照射回数は4～12回であり、総線量は、20～30Gy未滿7例、30～40Gy未滿3例、40～50Gy未滿11例、50Gy7例、60Gy1例であった (Fig. 4)。併用療法として、Taの2例で照射前に乳頭状腫瘍のTURを施行、CISの5例、T3の1例で照射後に根治を目的として膀胱全摘術、Ta, T1の3例で照射後の残存腫瘍に対しTUR (TUEC)、T3の1例で外照射をそれぞれ行い、他の17例は無治療にて経過観察した。

3. 臨床成績

(1) 効果判定法

尿細胞診についてはCISにおいて評価し、照射前Class 4以上であったものが照射後Class 3以下となったものを有効、照射後もClass 4以上であったものを無効とした。膀胱鏡所見はCISを除くTa～T3の症例において評価し、腫瘍所見が消失したものを有効、残存のみられたものを無効とした。組織学的効果は、照射後の全摘標本または生検標本で、大星、下里の分類を用い、全Stageにおいて評価し、Grade 3以上を有効、Grade 2以下を無効とした。Dysplasiaの1例を除く28例において、これらの方法で腫瘍に対する効果を検討

した。しかし、症例により施行されなかった項目もあり、結果として CIS では10例で尿細胞診および組織学的所見、2例で組織学的所見、1例で尿細胞診、Ta～T1では3例で膀胱鏡所見および組織学的所見、5例で膀胱鏡所見、1例で組織学的所見、T3では全例で膀胱鏡所見および組織学的所見により評価がなされた。総合効果判定として、評価可能であった項目が有効であった症例を CR (Complete response)、一つでも無効であった症例を NC (No change) とした。また、局所制御率および生存率を Kaplan-Meier 法を用いて検討した。

(2) 結果

Table 4 Result (1)

No.	Total dose(Gy)	Combined treatment	Cytology	Histological effect*	Recurrence(mos.)	Survival (mos.)
					Local Distant	
1	24	Total cystectomy (-)	NE	2	(-) (-)	75 alive
2	28	Total cystectomy (-)	2	NE	(-) (-)	15 dead
3	20	Total cystectomy	5	3	(-) (-)	67 alive
4	25	Total cystectomy	3	2	(-) (-)	67 alive
5	40	Total cystectomy	3	4	(-) (-)	10 dead
6	20	Total cystectomy (-)	NE	3	(-) (-)	65 alive
7	40	Total cystectomy (-)	2	4	(-) (-)	48 alive
8	40	(-)	2	3	19 (-)	37 alive
9	50	(-)	2	4	20 (-)	28 alive
10	50	(-)	3	4	(-) (-)	22 alive
11	50	(-)	5	2	/ (-)	17 alive
12	50	(-)	5	2	/ (-)	19 alive

* : Oboshi and Shimamoto's classification
NE : Not evaluated

Table 5 Result (2)

No.	Total dose(Gy)	Combined treatment	Cystoscopy	Cytology	Histological effect*	Recurrence(mos.)	Survival (mos.)
						Local Distant	
13	32	(-)	NED	NE	4	(-) (-)	8 dead
14	42	(-)	NED	2	NE	(-) (-)	58 alive
15	36	(-)	NED	2	NE	(-) (-)	28 dead
16	35	TUEC	residual	2	NE	12 (-)	35 alive
17	40	TUR**	NE	2	NE	27 (-)	31 alive
18	50	TUR	residual	2	2	(-) (-)	22 alive
19	40	TUR**	NE	1	4	(-) (-)	9 alive
20	60	(-)	NED	2	NE	38 (-)	61 alive
21	42	TUR	residual	2	4	(-) (-)	6 lost
22	50	(-)	residual	4	NE	/ (-)	23 alive

* : Oboshi and Shimamoto's classification
** : TUR was adopted before radiotherapy
NED : No evidence of disease
NE : Not evaluated

各症例の臨床成績を Table 4, 5, 6 に示した。

(a) 初期効果

尿細胞診は CIS のうち10例で評価された。この10例中、照射前 Class 4以上であったものは8例で、このうち5例が照射後 Class 3以下となり、有効率は5/8であった。

膀胱鏡所見は Ta, T1の表在性腫瘍のうち照射前に乳頭状腫瘍の TUR が行われた2例を除く8例、T2, T3の浸潤性腫瘍7例において評価された。Ta, T1の8例では、4例で腫瘍の消失がみられ、有効率は4/8であった。一方、T2, T3の7例では腹瘍の消失がみられたものは2例で、有効率は2/7であった。

組織学的効果は、CIS のうち11例、Ta, T1の表在性腫瘍のうち4例、T2, T3の浸潤性腫瘍7例で評価された。CIS では照射後 Grade 3以上の効果のみられたものは7例で、有効率は7/11 (63.6%)、Ta, T1では3/4, T2, T3では2/7の有効率であった。

各症例の総合的効果判定では、CIS の12例中 CR は7例で、CR 率は58.3%、Ta, T1の表在性腫瘍では9例中5例で、CR 率は55.6%、T2, T3の浸潤性腫瘍では7例中2例で CR 率は28.6%であった (Table 7)。

(b) 遠隔成績

CIS および表在性腫瘍 (Ta, T1) のうち、腔内照射により CR を示し膀胱を保存した10例と、照射後の残存腫瘍に対し TUR を施行し腫瘍を除去した3例、および dysplasia の1例の計14例に関する局所非再発率

Table 6 Result (3)

No.	Total dose(Gy)	Combined treatment	Cystoscopy	Cytology	Histological effect*	Recurrence(mos.)	Survival (mos.)
						Local Distant	
23	40	(-)	NED	2	4	(-) (-)	31 alive
24	20	External radiation	residual	2	1	/ (-)	8 dead
25	24	Total cystectomy	residual	4	1	(-) 29	45 dead
26	40	(-)	residual	4	1	/ (-)	16 dead
27	45	(-)	residual	1	1	/ (-)	7 dead
28	50	(-)	residual	3	2	/ (-)	19 alive
29	40	(-)	NED	2	3	(-) (-)	16 alive

* : Oboshi and Shimamoto's classification
NED : No evidence of disease

Table 7 Integrated evaluation of response to Intracavitary Radiotherapy

	CIS	Ta	T1	T2	T3	Total
CR	7	4	1	1	1	14
NC	5	2	2	0	5	14
CR rate	7/12	4/6	1/3	1/1	1/6	14/28

Fig. 5 Local control rate after Intracavitary Radiotherapy.

Fig. 6 Survival rate after Intracavitary Radiotherapy.

を Fig. 5 に示した。

1) CIS: CR の 5 例中 3 例で再発がみられず、その期間は 15~48 カ月、平均 28.3 カ月であった。2 例で再発がみられ、再発までの期間は平均 19.5 カ月であった。効果判定上 NC の 2 例は経過観察中であるが、平均 18 カ月後において明らかな腫瘍の進行はみられていない。

2) Ta, T1: CR の 5 例中 4 例で再発がみられず、その期間は 8~58 カ月、平均 25.8 カ月であった。1 例で 38 カ月後再発がみられ、膀胱全摘術を施行、Dysplasia を有した 1 例は、27 カ月後再発をみた。NC のうち 3 例で残存腫瘍に対し TUR (TUEC) を行い、2 例が 6 カ月、22 カ月再発がみられず、1 例は 12 カ月後再発、経過観察した 1 例は 19 カ月後より腫瘍の増大をみた。

Table 8 Side effect of Intracavitary Radiotherapy

	Patients No.
Mild	14
Moderate	9
Severe	1
No adverse effect	5

Fig. 7 Rectal dose. Rectal dose was less than 30Gy in all measured cases.

3) T2, T3: CR の 2 例が平均 23.5 カ月再発がみられなかった。

全例の生存率 (Fig. 6) は、CIS および表在性腫瘍では、遠隔転移は認められず、癌死もなかったが、浸潤性腫瘍では 4 例が平均 19 カ月で癌死した。

副反応は、尿道痛、排尿痛、頻尿等が主であり、29 例中 24 例 (82.8%) にみられたが症状の強いものは 1 例のみであった (Table 8)。症状は特に照射直後に強く、照射用カテーテル挿入による機械的刺激による影響も強いと考えられた。多くは治療終了とともに徐々に軽快し、いずれも保存的に治療可能であった。また、16 例において直腸線量が測定されたが 10Gy 未満 10 例、10~20Gy 未満 4 例、20~30 未満 2 例と 30Gy を越える症例はなく、放射線による直腸障害はみられなかった (Fig. 7)。

考 察

膀胱癌に対する放射線療法は、単独または併用療法の一つとして、外照射を中心に一部で組織内照射⁵⁾⁶⁾、術中照射⁷⁾、腔内照射⁸⁾等の方法が行われている。外照射は全膀胱壁から周囲リンパ節等を含めた広範囲への

Table 9 Comparison of Radiotherapeutic Approach

	Technique	Tumor Dose	Irradiated Portion of Bladder	Normal Tissue Reaction
External Radiation	Simple	Moderate	Whole	Frequent
Implant	Complicated	very High	Partial	Rare
Intra-operative Radiotherapy	Complicated	High	Whole~	Rare
Intracavitary Radiotherapy	Simple	Moderate	Whole	Rare

Table 10 Reports of Intracavitary Radiotherapy for Bladder

	Total Dose (Gy)	Stage	Relapse Free Rate (Duration)
Friedmann & Lewis	55~110	A~D	56%(19/34) (5 years)
Hewitt	30~70	CIS A	67%(8/12) (33 months : mean) 40%(14/35) (40 months : mean)
Russell *	20~32	T1, T2	73%(11/15) (48 months : mean)

★ : Combined with external radiation
Low dose rate was adopted in all reports

照射が可能であるが、周囲臓器への照射障害、腫瘍が残存した場合の炎症性癒着による salvage operation への影響等の問題がある。組織内照射や術中照射は、腫瘍に対し高線量を投与でき、周囲臓器への障害も少ないが、手技的にやや難であり、また、照射範囲が膀胱の一部に限られるため、膀胱癌の多中心性発生という性質には不利である。腔内照射法は、膀胱壁全体に高線量の投与が可能とされ、かつ、その線量分布より周囲組織への障害が少ないため、合併症が軽減でき、また照射後 salvage operation が必要になってもそれを妨げない、などの利点をもつと考えられている (Table 9)。これらの理由により、我々は膀胱癌に対する放射線療法として、腔内照射法を選択し、1984年よりその臨床研究に入った。

1949年、1958年に Friedman, Lewis ら⁹⁾は、膀胱癌に対する腔内照射法が非常に良好な治療法であることを最初に報告した。以後、同様にその有効性を示す報告が散見される⁸⁾¹⁰⁾ (Table 10)。しかしながらこれまでの方法では、用いる線源の強度が小さく、低線量率であるために、照射に長時間を要すること、その間の患者の管理、特に尿貯留により膀胱が拡張するため線源と膀胱壁との距離が延長し、計画線量を照射しえないこと、また線源挿入時の医療従事者の被爆などの理

由により、実際にはほとんど行われていないのが現状である。しかし我々は、子宮頸癌に対し用いられている High dose rate remote afterloading system を使用することにより、これらの問題点をほぼ解決することができた。まず、高線量率線源を用いるため、一回照射時間は約 5 分前後と短時間であり、その間の尿貯留による膀胱変形等の問題はほとんどなく、また、医療従事者は別室にて操作を行うため被爆は皆無であった (Table 11)。

治療効果では、Hewitt らの報告と同じように、CIS

Table 11 Comparison between Low Dose Rate and High Dose Rate Intracavitary Radiotherapy

	Application Time	Urine Drainage	Personnel Exposure
Low Dose Rate	few days	Necessary	Inevitable
High Dose Rate	5~10 min.	Unnecessary	Unlikely

Fig. 8 Histological change after Intracavitary Radiotherapy in CIS case. before (A), after (B). Tumor cells were ablated and pyknotic.

を含む表在性腫瘍に良好な結果がえられた。本療法が CIS や表在性腫瘍に有効であることを示唆する成績として、その組織学的変化があげられる。たとえば、自験例での全摘標本において照射前の CIS (Fig. 8A) が、20Gy 照射後には著明な核の濃縮を標本全般にわたって認めた (Fig. 8B)。腔内照射後の腫瘍の組織学的変化は、広範囲にわたる粘膜上皮の剝離、脱落傾向が強いことである。現在、CIS や再発を繰り返す表在性腫瘍に対しては抗癌剤や BCG の膀胱内注入療法が有効とされている。ADM およびその誘導体である Tetrahydropyranil-adriamycin (THP) の表在性腫瘍 (Ta, T1) に対する有効率 (CR+PR) は、それぞれ 27~66%¹¹⁾¹²⁾、56~63%¹²⁾¹³⁾、BCG においては表在性腫瘍 (Ta, T1) に対する CR 率は 36~66%^{14)~17)}、CIS に対しては 59~94%^{14)~19)} と報告されている。自験例では、CIS および表在性腫瘍 (Ta, T1) に対する CR 率は、それぞれ 58.3%、55.6% と、現時点では膀胱内注入療法に比べより有効な治療法とは言えないが、いまだ種々の問題点を含むこの分野での治療法の一つとして今後も検討に値するものであると考えられる。

一方、T2, T3 に対する CR 率は 2/7 (28.6%)、特に T3 のみでは 1/6 (16.7%) と低く、浸潤性腫瘍に対する本療法の現状での有効性はないと考えられた。

照射線量に関しては、線量を増やせば局所制御の可能性は高くなると考えられるが、自験例では総線量と治療成績の間に有意な相関はみられなかった。

副反応に関しては、現在の標準投与線量 40~50Gy では重篤な障害はみられていない。実際、16 例において直腸線量が測定されたが、30Gy をこえる症例はなく、直腸障害はみられなかった。また、術前照射として本法が行われた 6 例と 38 カ月後再発した 1 例で膀胱全摘術が行われたが、手術を困難にするような周囲組織への癒着等の変化はみられなかった。

本照射法はその線量分布より、膀胱深部筋層、周囲組織への障害が少なく、合併症を軽減できるという利点をもつが、反対に膀胱壁深部や周囲リンパ節等への効果は期待しがたい。

よって、本療法は、CIS を含む表在性腫瘍に適応されるものと考えられるが、治療効果をより高めていくためには、放射線の増感剤併用等の工夫を今後は考慮することも必要と思われる。

結 語

29 例の膀胱癌患者に対し、High dose rate remote afterloading system を用いた腔内照射法を施行し次

の結果を得た。

1. CIS, 表在性腫瘍 (Ta, T1), 浸潤性腫瘍 (T2, T3) の CR 率は、それぞれ 58.3%、55.6%、28.6% であった。

2. 総線量が 40~60Gy まででは、重篤な副反応はみられなかった。

3. 本療法は、CIS や再発を繰り返す表在性腫瘍に対し有効な治療法と考えられた。

稿を終えるにあたり、本研究を直接御指導いただきました関西労災病院放射線科西山謹司先生に深く感謝の意を表します。また、御協力いただきました、松下全巳先生 (現柏原病院)、田中宏和先生 (現神戸大学) に深謝申しあげます。

文 献

- 1) Grossman, H.B.: Current therapy of bladder carcinoma. *J. Urol.*, 121, 1—7, 1979.
- 2) Whitmore, W.F. Jr. and Marshall, V.F.: Radical total cystectomy for cancer of the bladder: 230 consecutive cases five years later. *J. Urol.*, 87, 853—868, 1962.
- 3) 久保 隆, 大日向充: 膀胱腫瘍に対する放射線の現況. *臨泌*, 43, 461—470, 1989.
- 4) 大星章一, 下里幸雄, 板倉克明, 梅垣一郎: 放射線療法の病理 (1) 癌組織の治癒過程の組織学的追跡 (その 1). *医学のあゆみ*, 1, 618—625, 1967.
- 5) Van der Werf-Messing, B. and Hop, W.C.J.: Carcinoma of the urinary bladder (category T1NxMo) treated either by radium implant or by transurethral resection only. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 7, 299—303, 1981.
- 6) Van der Werf-Messing, B., Menon, R.S. and Hop, W.C.J.: Cancer of the urinary bladder category T2, T3, (NxMo) treated by interstitial radium implant: Second report. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 9, 481—485, 1983.
- 7) Matumoto, K., Kakizoe, T., Mikuriya, S., Tanaka, T., Kondo, I. and Umegaki, Y.: Clinical evaluation of intraoperative radiotherapy for carcinoma of the urinary bladder. *Cancer*, 47, 509—513, 1981.
- 8) Hewitt, C.B., Babiszewski, J.F. and Antunez, A.R.: Update on intracavitary radiation in the treatment of bladder tumors. *J. Urol.*, 126, 323—325, 1981.
- 9) 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). *Amer. J. Roentgen.*, 79, 6—31, 1958.
- 10) Russell, K.J., Koh, W.J., Russell, A.H., Griffin, B.R., Markette, K.L., Tong, D.Y. and Griffin, T.

- W.: Combined intracavitary and external beam irradiation for superficial transitional cell carcinoma of the bladder: An alternative to cystectomy for patients with recurrence after intravesical chemotherapy. *J. Urol.*, 141, 30—32, 1989.
- 11) 松村陽右: Adriamycin による治療注入の成績, 表在性膀胱腫瘍に対する注入療法, p. 35—39, 蟹書房, 東京, 1985.
 - 12) 川村寿一, 栃木宏水, 小幡浩司, 上田公介, 太田黒和生, 栗山 学, 篠田正幸, 成瀬克邦, 村瀬達良, 長谷川泰洋: 表在性膀胱腫瘍に対する Pirarubicin (THP) の膀胱内注入療法. 泌尿紀要, 38, 379—385, 1992.
 - 13) 新島端夫: 共同研究による (2''R)-4'-O-tetrahydropyranyl-adriamycin (THP) phase II study. 癌と化学療法, 13, 224—231, 1986.
 - 14) Morales, A.: Long-term results and complications of intracavitary Bacillus Calmette-Guerin therapy for bladder carcinoma. *J. Urol.*, 132, 457—459, 1984.
 - 15) Brossman, S.A.: BCG in the management of superficial bladder cancer. *Urology*, Suppl., 23, 82—87, 1984.
 - 16) deKernion, J.B., Huang, M.Y., Linder, A., Smith, R.B. and Kaufman, J.J.: The management of superficial bladder tumors and carcinoma in situ with intravesical Bacillus Calmette-Guerin. *J. Urol.*, 133, 598—601, 1985.
 - 17) 赤座英之, 亀山周二, 垣添忠夫, 小島弘敬, 小磯謙吉, 阿曾佳郎, 新島端夫: 表在性膀胱癌および膀胱上皮内癌に対する BCG 東京172株の膀胱内注入療法の抗腫瘍効果と再発予防効果の検討. 日泌尿会誌, 83, 183—189, 1992.
 - 18) Brossman, S.A.: The use of Bacillus Calmette-Guerin in the therapy of bladder carcinoma in situ. *J. Urol.*, 134, 36—39, 1985.
 - 19) Herr, H.W., Pinsky, C.M., Whitmore, W.F. Jr., Sogani, P.C., Oettgen, H.F. and Melamed, M.R.: Long-term effect of intravesical Bacillus Calmette-Guerin on flat carcinoma in situ of the bladder. *J. Urol.*, 135, 265—267, 1986.
- (1993年2月9日受付, 12月3日受理, 特別掲載)