

生涯教育コーナーを読んで単位取得を！

日本医師会生涯教育制度ハガキによる申告（5単位）

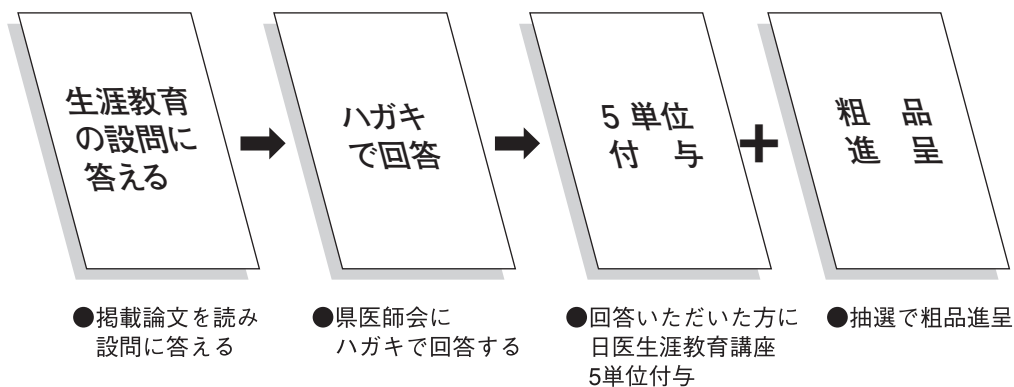
日本医師会生涯教育制度は、昭和62年度に医師の自己教育・研修が幅広く効率的に行われるための支援体制を整備することを目的に発足し、年間の学習成果を年度末に申告することになっております。

沖縄県医師会では、自己学習の重要性に鑑み、本誌を活用することにより、当制度のさらなる充実を図り、生涯教育制度への参加機会の拡大と申告率の向上を目的に、新たな試みとして、当生涯教育コーナーの掲載論文をお読みいただき、各論文の末尾の設問に対しハガキで回答（ハガキは本巻末にとじてあります）された方には日医生涯教育講座5単位を付与することに致しております。

つきましては、会員の先生方より一層のご理解をいただき、是非ハガキ回答による申告にご参加くださるようお願い申し上げます。

なお、申告回数が多い会員、正解率が高い会員につきましては、粗品を進呈いたします。ただし、該当者多数の場合は、抽選とさせていただきますので予めご了承ください。

広報委員会



膀胱癌の動注療法 —膀胱温存の試み—

中頭病院・泌尿器科

島袋善盛、大西弘重、新里 博、大山 朝弘

【要旨】

(目的) 膀胱癌で膀胱全摘除術に同意しない、合併疾患で手術出来ない症例に TUR を行い、独自に考案した動注リザーバシステムを埋めこんで薬剤を低用量、維持投与を長期に行い、膀胱温存を図った。

(対象) 膀胱癌 (移行上皮癌) 36 例中、平均年齢 70 歳 (40～85) 男性 26 例、女性 10 例である。

(方法) TUR 後に、外来で動注化学療法を 2～4 週毎に MTX 20mg、THP 20mg、CDDP 25mg の 3 剤を維持投与で 2 年間をめどに行い、6 カ月後に TUR 生検で治療評価を行った。有効例は治療を継続して、無効例は全摘術をすすめた。

(成績) 平均観察期間は 50 カ月で、平均動注回数 26 回 (9～65)、平均動注期間 18 カ月 (6～36) である。36 例中 28 例が CR で 77.7 % に相当する。

表在癌 4 例を除外すると、浸潤癌の CR 率は実に 75 % にあたる。

病期毎の平均 CR 期間は T1 66 カ月、T2 46 カ月、T3 57 カ月、T4 症例では実に 113 カ月である。浸潤癌の平均 CR 期間は 72 カ月となる。T1 の 1 例に萎縮膀胱となり全摘術施行。膀胱温存率は 96 % になる。観察期間後の予後では 20 年目に電話での追跡調査を加味すると消息不明 3 例、膀胱癌死はなかった。生存例では累積で 3 年以上 21 例 (75 %)、5 年以上 16 例 (57 %) 10 年以上 7 例 (25 %) である。最長生存例は T3 症例で 12 年である。

(結論) 我々は 20 年前から、TUR で腫瘍を可及的に切除して、低容量、長期維持投与で動注療法を行い、浸潤癌でも CR 期間、生存期間の良好な結果が得られた。とくに、膀胱温存もできて高齢者に多大な貢献となった。

キーワード 膀胱癌、動注カテーテル埋め込み、動注療法、膀胱温存

I 初めに

浸潤性膀胱癌の標準的治療は膀胱全摘除術 (以下全摘術) である。しかし、手術はかなり の侵襲で、尿路変更術も伴い QOL の低下も 招く。最近 は腸管で代用膀胱を造設して、尿道に 吻合する新膀胱造設術が行われているが、色々 と問題も多く、本来の膀胱機能に及ぶものでは

ない。そのため、手術に同意しない症例や合併 症で手術出来ない症例も多い。さらに、最初か ら積極的に膀胱を温存する機運もある。

膀胱温存療法として、経尿道的切除術 (以下 TUR) 後に化学療法、放射線療法の三位一体 の治療が一般的である。しかし、まだ確立され た方法ではなく、各施設で様々な方法がおこな

われている。とくに、放射線併用で無効な場合は手術が困難となる。

1990年以來、独自の方法でTUR後に動注リザーバーを埋めこみ、薬剤を低用量、長期維持投与の動注療法で膀胱温存を試みたので報告する。なお、県内の他の施設では動注療法はあまりおこなわれていない。

II 対象

前施設の浦添総合病院で1990年から現在の中頭病院での2009年4月まで約20年の長きにわたり、全摘術に同意しない症例と様々な合併症をもった症例に動注療法を53例に行ったが、ドロップアウトした症例も多かった。

治療評価は6カ月目にTUR生検を行うので、6カ月未満症例や扁平上皮癌、小細胞癌等を含む17例を除外して、移行上皮癌36例のみとした。表在癌であるが中途から浸潤癌に進展しやすい、ハイリスクのT1、G3、リンパ管ないし脈管侵襲例も対象例に加えた。

表1 患者背景

平均年齢	70歳 (40～85)		
	男性 26	女性 10	
組織異型度	G1 4、	G2 8、	G3 24
病期的病期	T1 4		
	T2 16		
	T3 12		
	T4 4		
平均観察期間	50カ月 (7～144)		

対象は高齢者が多く、男性に多い。

異型度はハイリスクのG3が50%にみられた。局所進行癌も多く、16例にみられた。なお、T4例では男性は前立腺への浸潤3例、女性では膣壁への浸潤1例であった。

T2例とT3～T4例は同数であった。

以下に日本泌尿器科学会膀胱癌取り扱い規約に則って、固有組織学的異型度、病理学的病期を示す。

表2

G1：軽度異型	G2：中等度異型	G3：高度異型
Tis：粘膜上皮内にとどまり、深部浸潤のないもの		
Ta：粘膜固有層に浸潤のないもの		
T1：粘膜固有層に浸潤したもの		
T2：癌浸潤が筋層に及ぶもの		
T3：膀胱周囲組織に浸潤したもの		
T4：前立腺、子宮、膣、骨盤壁、腹壁への浸潤		

III 方法

治療のコンセプト

- ①腫瘍を可及的ないし脂肪がみえるまで切除するComplete TURを行う。
- ②化学療法を頻回に行うため、動注リザーバーシステムを埋め込む。
- ③外来で2～4週毎に薬剤を注入して、2年間をめどにおこなう。
- ④6カ月後にTUR生検で治療評価を行う。無効な場合、全摘術をすすめる。



図1 動脈内カテーテル設置とリザーバー接続

腫瘍が偏側性の場合には、腫瘍側の大動脈をセルジンガー法で骨盤動脈造影を行い、薬剤を多く腫瘍側に流入させるため、大動脈をコイルで塞栓して、血流改変を行う。アンスロンカテーテルを内腸骨動脈に設置する。

次いで、ソケイ部でカテーテルをループ状にして、腸骨稜あたりの皮下組織にリザーバーを埋め込んで、カテーテルと接続する。あぐらをかいてもカテーテルが屈曲しないように考案し



た。腫瘍が多発性の場合にはカテーテルを腹部大動脈分岐部直上に設置して、動注時には両側大腿動脈を手動的に圧迫して、リザーバーから薬剤を注入した。

Ⅳ使用薬剤

基本的にメソトレキセート (MTX) 20mg、ピノルビン (THP) 20mg、シスプラチン (CDDP) 25mgの3剤を用いた。

Ⅴ動注療法の実際

実際の治療は外来で2～4週ごとに行い、下腹部のリザーバーを手指で確認して、中央部で動注針を刺入する。まず、生食水を5mlでフラッシュする。MTXとTHPはone shotで注入する。CDDPはシリンジポンプで1時間かけて注入した。再度、生食水でフラッシュして、ヘパリン原液5mlで充填して抜針する。

36例の動注平均回数は26回 (9～65)、平均期間は18ヶ月 (6～36) である。65回、36ヶ月施行した症例は初回膀胱右側に腫瘍発生してTUR施行、1年後に左側に再発するも全摘術に同意せず、部分切除術後に左側にも動注したために多数回、長期間となった。多発性の場合には手動的に両側大腿動脈を圧迫して注入した。少量、頻回、維持投与のためメトロノーム法と自称している。

Ⅵ他の治療の併用

表在癌が混在している場合は免疫療法であるBCG膀胱内注入療法も行った。T4で腺癌混在例とT3、N1の2例に放射線療法50Gy施行し奏功した。

骨盤内リンパ節転移も消失した。膀胱部分切除術3例に施行。

Ⅶ治療成績

外来で尿細胞診、エコー、MRI、胸腹部CT、内視鏡検査、場合によっては軟性鏡下でのランダム生検を行いながら、フォローした。

表3 Stage別平均奏功期間

T1	4例	66カ月
T2	10例	46カ月
T3	11例	80カ月
T4	3例	113カ月

36例中28例に奏功して、77.7%に相当する。膀胱温存率は、T1の1例に萎縮膀胱をきたし全摘術を施行したので、96%である。なお、腫瘍は認めなかった。奏功例には遠隔転移も認めなかった。T2～T4の浸潤癌は全体の66.6%に相当する。進行癌の方が奏功期間も長い。T4は前立腺への浸潤2例と膣壁への浸潤1例である。

無効は8例で全体の22.2%にあたる。全摘術3例、膀胱癌死4例、他因死1例である。初期症例に多く、TURによる不十分の切除が一因になっているかも知れない。

再発は2例に認め、1例はG3、T3症例で6年目に表在癌がみられ、TUR後にBCG膀胱内注入療法を行った。もう1例もG3、T1症例で6年目にCISがみられ、BCGの膀胱内注入を行い、ともに10年の生存である。

予後については長期にわたるため、電話での追跡調査を加味すると3例が消息不明である。統計にやや問題があるが、生存例を累積すると3年以上21例 (75%)、5年以上16例 (57%)、10年以上7例 (25%) である。最長生存例はT3症例の12年であった。

Ⅷ合併症

動注カテーテルの閉塞が25%ほどにみられ1年以内の場合は交換した。

1年以上では動注療法終了として抜去した。リザーバー部に感染を起こし、カテーテルを抜去した後に大腿動脈の刺入部に仮性動脈瘤を形成する重篤な合併を2例経験して、心臓血管外科でグラフト手術してもらった。薬剤による有害事象はあまりなく、当日に3～4例が嘔気を訴えた。1例にTUR生検3回目の後に膀胱後部膿瘍が発生し、開腹して、膀胱部分切除を施

行した1例を経験した。症例を供覧する。



図2

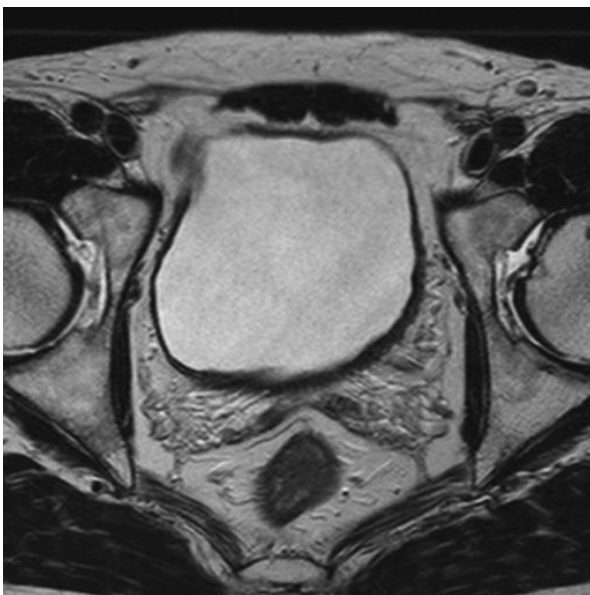


図3

54歳男性で1年前から血尿あるも放置していた。図2は治療前のMRIで膀胱左側に基部の広い大きな非乳頭状腫瘍で表面石灰化していた。Complete TUR後に動注療法34回、2年間施行する。図3は治療後のMRIで再発なく、遠隔転移も認めない。治療開始後4年目である。

Ⅹ考察

浸潤性膀胱癌の標準的治療は膀胱全摘除術とされてきた。しかし、手術に同意しない、合併疾患で手術出来ない症例もいる。全摘術後の5

年生存率も50～60%とされ、充分とはいえない。1985年にSternbergらがM-VAC療法で優れた成績を報告以来、現時点では尿路上皮癌に対する全身化学療法の標準的治療法とされている¹⁾。しかし、奏成功率は高いものの、持続期間が短い。骨髄抑制、消化器症状等有害事象も多い。その頃から化学療法が膀胱に有効である事がわかり、Shipleyらは手術適応のない浸潤癌にCDDPによる化学療法と放射線療法併用でCR率77%を報告している²⁾。住吉らは動注リザーバーを埋め込み、動注療法と放射線療法後にTURを行わない、好成绩をあげている³⁾。その後も各施設で様々な方法が行なわれている。

我々は1900年頃から膀胱内の腫瘍をTURで可及的あるいは脂肪組織が見えるまで切除した。

その後に独自の方法で既述した如く、腫瘍側の大腿動脈から刺入して、内腸骨動脈にカテーテルの先端を設置し出来るだけ短くして、つまりを防ぐ様にした。リザーバーも下腹部に穿刺しやすい様に埋め込んだ。多発性の場合はカテーテル先端を大腿動脈分岐部直上に設置した。

薬剤もMTX 20mg、THP 20mg、CDDP 25mgの低用量とし、高齢者の場合は3剤とも10mgとした。ほとんどの症例で放射線療法は併用せず、2例のみにおこなった。低用量で長期に動注療法を行っている施設は少ない。高島らの報告は動注リザーバーからCDDP 10mg、THP 10mgと低用量治療を行って浸潤癌54例中5年生存率52%であった。投与期間は1年である⁴⁾。

長期、維持投与で行うため、薬剤の耐性化が懸念されたがCR例の平均投与回数26回(6～65)、平均期間18カ月と長く、薬剤耐性はなかったものと思われた。また、微小転移の存在が推測されるT2～T4の浸潤癌が多いにも関わらず、治療期間中に遠隔転移がみとめられなかったのも微小転移へも抗癌剤が作用した可能性がある。

予後については、20年目に電話での追跡調査も加味して集計した。消息不明3例、他因死3例、他癌死2例で膀胱癌死はなかった。統計



にやや問題があるが生存期間の累積では3年以上21例(75%)、5年以上16例(57%)、10年以上7例(25%)である。膀胱温存例も96%であった。5年生存率は全摘術の全国統計と同等であったが10年生存例も25%にみられ、さらに、遠隔転移例がなく、動注療法による少量、維持投与は有効と思われた。

横溝らは膀胱温存療法にはTUR、動注療法に放射線療法の併用が必須条件としている⁵⁾。しかし、放射線療法まで併用した場合無効例での全摘術は術後合併症が懸念される。

最近では動注療法ではないが、丹司らは新規薬剤であるGemcitabin, Docetaxel等での全身投与で外来維持化学療法を行うという新しい動きもでて⁶⁾いる。

V 結語

我々は20年も前からTUR後に動注療法で低用量、長期維持療法を行い、浸潤癌でも奏功率、膀胱温存率とも良好な結果を得た。

とくに、高齢者には多大な貢献となった。

なお、膀胱癌の動注療法をサポートして頂いた、前施設の浦添総合病院の泌尿器科外来のスタッフとちばなクリニックの泌尿器科外来、点滴センターのスタッフに心から感謝申し上げます。

文献

- 1) Sternberg et al
Preliminary results of M-VAC (meshotretaxate, vinblastin, Doxorubicin and cisplatin) for TCC of urothelium.
J.Urol 133, 403~407.1985
- 2) Shipley et al
Treatment of invasive cancer by cisplatin and radiation
Unsuited for surgery
JAMA 258, 931~935, 1987
- 3) 住吉義光
浸潤性膀胱癌に対する動注化学、放射線併用療法
泌尿器外科 Vol 6.No12, 1193~1197, 1993
- 4) 高島澄夫
膀胱癌に対する動注化学療法の工夫
泌尿紀要 45 : 127~131.1999
- 5) 横溝 晃
TUR、動注放射線療法による膀胱温存
泌尿器外科 Vol 20, No, 7 845~850, 2008
- 6) 丹司 望
化学療法の新展開
西日泌尿 70 : 132~136, 2008

QUESTION!

次の問題に対し、ハガキ(本巻末綴じ)でご回答いただいた方に、日医生涯教育講座5単位を付与いたします。

問題：次の内正解はどれか。

- 1) TURは開腹手術である。
- 2) G3.T3は浸潤癌である。
- 3) G3.T1も浸潤癌である。
- 4) BCG膀胱内注入療法も抗癌剤治療である。

CORRECT ANSWER!

10月号(Vol.45)
の正解

高次脳機能障害とは

問題：高次脳機能障害の行政的定義に含まれないのはどれか

- ①遂行機能障害
- ②注意障害
- ③記憶障害
- ④失語

正解 ④