



Title	膀胱癌に対するCisplatin単独ないし多剤併用動注, 放射線治療同時併用療法-一次効果および副作用について-
Author(s)	永露, 巖; 鐘撞, 一郎; 竹下, 強志 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1992, 52(6), p. 793-798
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/19987
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

膀胱癌に対する Cisplatin 単独ないし多剤併用動注， 放射線治療同時併用療法

—一次効果および副作用について—

1) 鹿児島市立病院放射線科

2) 鹿児島大学医学部放射線医学教室

永露 巖¹⁾ 鐘撞 一郎²⁾ 竹下 強志²⁾ 矢野 武志²⁾
内山 典明²⁾ 小野原信一²⁾ 中條 政敬²⁾

（平成3年8月6日受付）

（平成3年10月29日最終原稿受付）

Combined Treatment for Invasive Bladder Cancer by Intra-Arterial Infusion Chemotherapy of Cisplatin with or without other Anticancer Agents and Concurrent Radiotherapy —Initial Response and Side Effects—

Iwao Eiro¹⁾, Ichiro Kanetsuki²⁾, Tsuyoshi Takeshita²⁾, Takeshi Yano²⁾, Noriaki Uchiyama²⁾,
Shinichi Onohara²⁾ and Masayuki Nakajo²⁾

1) Department of Radiology, Kagoshima Municipal Hospital

2) Department of Radiology, Faculty of Medicine, Kagoshima University

Research Code No. : 607.5

Key Words : Bladder cancer, Radiotherapy, Anticancer agent,
Cisplatin, Intra-arterial infusion

Fourteen patients with invasive bladder cancer were treated by bilateral internal iliac artery infusion of cisplatin, with or without other anticancer agents, and concurrent radiotherapy. Angiotensin II was simultaneously infused in 10 cases. Of the 14 patients, complete response and partial response were achieved in 9 (64%) and 3, respectively. Hematuria was controlled in all 8 patients, and pain was relieved in 3 of 4 patients. Side effects were observed in 8 patients: appetite loss in 8, nausea and/or vomiting in 7, and leukocytopenia in 6 patients, in 3 of whom radiotherapy had to be intermittent because of severe leukocytopenia (less than 2000/mm³). However, restoration of leukocytopenia occurred one week later. Thus, intra-arterial anticancer agents including cisplatin together with concurrent radiation may be one of the most effective therapies for invasive bladder cancer.

I. はじめに

浸潤性膀胱癌（T₂以上）の治療法としては、膀胱全摘除術、化学療法、放射線療法などがあるが¹⁾²⁾、その治療成績は必ずしも良好とはいえない。

い^{1)~5)}。今回、我々は浸潤性膀胱癌患者に対して放射線治療期間中に、cis-dia-mminedichloro platinum (II) (CDDP) を主剤とした抗腫瘍剤の動注療法を併用し良好な結果を得たので、若干の文献

的考察を加え報告する。

II. 対象と方法

対象は、1988年1月より1991年4月までの間に、リニアック装置による6MV X線にて放射線治療を施行した浸潤性膀胱癌患者15例中、評価可能な14例である。年齢は52歳～82歳(平均67.4歳)で、男女比は10:4であった。Tumor GradeはGIIが3例、GIIIが11例で、T因子はT₂が6例、T₃が5例、T₄が3例で、遠隔転移のみられた例が1例あった。組織型は1例の扁平上皮癌を除いてすべて移行上皮癌であった(Table 1)。方法は、前後対向2門にて、1日2Gy、週5回で小骨盤腔に対して、外照射治療期間中(照射総線量は20Gy～66Gy、平均44Gy)に、セルディンガー法にて両側内腸骨動脈より、5Frのバルーンカテーテルを用いて血流遮断下に、CDDP 50～150mg、Adriamycin(以下ADM) 30mg/body/回の抗癌剤を20～30分かけてone shotにて動注した(動注回数は2～5回、平均2.4回)。症例によっては、Methotrexate(以下MTX)を追加し、あるいは、ADMの代わりにVP-16を併用した(Table 1)。なお10例にてAngiotensin II(以下ATII)を併用するいわゆる昇圧動注療法⁵⁾⁷⁾を施行した。なお検討項目としては、一次効果として腫瘍縮小効果、血尿および疼

痛に対する効果について検討し、併せて副作用についても検討した。抗腫瘍効果は、治療前のCTと治療終了後4週以降のCTおよび膀胱鏡所見にて、腫瘍縮小率を計算し、腫瘍縮小率100%で膀胱鏡下生検にてtumor cell freeの症例をCRとした。PRは腫瘍縮小率50%以上100%未満、MRは25%以上50%未満、NCは25%未満のものとした。血尿については、何らかの改善の見られたものを軽快とし、潜血反応陰性例は消失とした。

III. 結 果

1. 抗腫瘍効果はCR 9例、PR 3例、MR 1例、NC 1例で、奏功率は85.7%であった。血尿に関しては入院時みられた8例中3例が軽快し、5例では消失した。疼痛に関しては当初みられた4例のうち、3例に疼痛の軽減、ないしは消失がみられた。1例は不変であった(Table 2)。

2. 副作用は、14例中8例にみられ、その内訳は食欲不振が8例、吐気7例、嘔吐4例、下痢2例、また骨髓抑制として、白血球減少(3,000/mm³以下)6例、赤血球減少(250万/mm³以下)2例、血小板減少(5万/mm³以下)2例であった(Table 3)。

特に3例では白血球減少(2,000/mm³以下)のため放射線治療中断を余儀なくされたが、1週間

Table 1 Patient characteristics and treatment regimen

Case	Age	Sex	Histology	Grade	TNM	Intra-arterial infusion			Irradiation (total dose, Gy)
						(Drugs: dose, mg)	infusion time	*ATII	
1	59	M	**TCC	3	T ₂ N _x M ₀	CDDP(175), ADM(60)	2	(+)	30
2	60	M	TCC	2	T ₂ N _x M ₀	CDDP(200), ADM(60)	2	(+)	30
3	77	F	TCC	3	T ₃ N _x M ₀	CDDP(300), ADM(90)	3	(+)	30
4	64	M	TCC	3	T ₄ N ₁ M ₀	CDDP(300)	2	(+)	52
5	52	M	TCC	2	T ₂ N _x M ₀	CDDP(250), ADM(60)	2	(+)	30
6	71	M	TCC	2	T ₂ N _x M ₀	CDDP(500), ADM(150), MTX(250)	5	(+)	66
7	69	F	TCC	3	T ₃ N _x M ₁	CDDP(300), ADM(90)	3	(+)	50
8	68	M	TCC	3	T ₄ N _x M ₀	CDDP(300), ADM(90), MTX(150)	3	(+)	60
9	60	M	TCC	3	T ₃ N _x M ₀	CDDP(100), ADM(60), MTX(100)	2	(+)	30
10	78	F	TCC	3	T ₂ N _x M ₀	CDDP(100), ADM(60), MTX(100)	2	(+)	50
11	66	M	TCC	3	T ₂ N ₀ M ₀	CDDP(300), VP-16(100)	2	(-)	20
12	71	M	***SCC	3	T ₄ N _x M ₀	CDDP(300), VP-16(200)	2	(-)	60
13	67	F	TCC	3	T ₃ N ₀ M ₀	CDDP(270), VP-16(200)	2	(-)	60
14	82	M	TCC	3	T ₂ N ₀ M ₀	CDDP(300), ADM(60)	2	(-)	50

*Angiotensin II **Transitional cell carcinoma ***Squamous cell carcinoma

Table 2 Results of the therapy

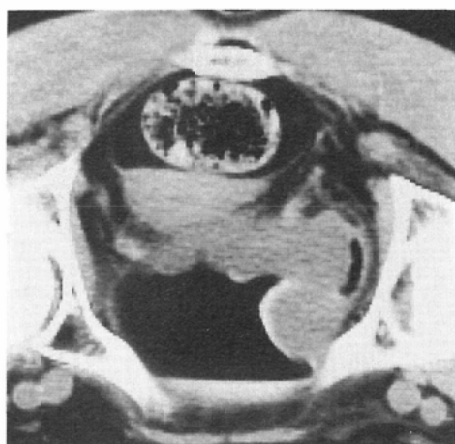
Case	Tumor Response	Hematuria	Pain	Prognosis
1	CR	—	—	alive (41M)
2	CR	Disappear	—	alive (32M)
3	CR	—	—	alive (28M)
4	NC	Relief	No change	dead (16M)
5	CR	—	—	alive (27M)
6	CR	Relief	Disappear	alive (26M)
7	CR	Disappear	—	dead (12M)
8	CR	Disappear	Disappear	alive (23M)
9	PR	—	—	alive (21M)
10	CR	—	—	alive (19M)
11	PR	Disappear	—	alive (18M)
12	MR	Relief	—	dead (16M)
13	PR	Disappear	Disappear	alive (17M)
14	CR	—	—	alive (16M)

以内には正常値に復し、重篤な事態には至らなかった。

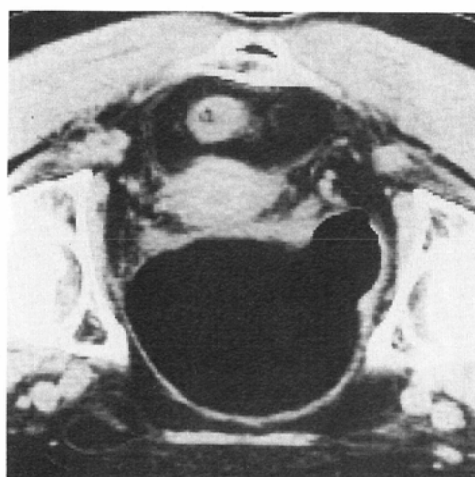
IV. 症例供覧

〔症例1〕Case No. 7, 69歳, 女性.

膀胱後壁から左壁にかけて大きな腫瘍がみられ, T_{3a}と判定した (Fig. 1a). 組織型は Transitional cell carcinoma (以下 TCC) で分化度は Grade III であった. 放射線治療 (総線量50Gy)



a



b

Fig. 1 A 69 years old female. [Case No. 7]

a: CT image demonstrates a large bladder carcinoma with extension into muscle layer. This case was diagnosed as stage T_{3a}. b: CT study shows no mass lesion (CR) after irradiation (total 50Gy) and intra-arterial infusion of CDDP (total 300 mg) and ADM (total 90mg).

Table 3 Side effects of the therapy

Side effect	No. of patients
Appetite loss	8
Nausea	7
Vomiting	4
Diarrhea	2
Leukocytopenia	6
Erythrocytopenia	2
Thrombocytopenia	1
Patients with side effect	8 cases

期間中に, CDDP 300mg および ADM 90mg を3回にわたり動注した後4週目のCTでは, 腫瘍はほぼ消失し (Fig. 1b), 膀胱鏡下生検にても Tumor free であった.

〔症例2〕Case No. 8, 68歳, 男性.

膀胱前壁から右壁にかけて腫瘍がみられ, 前方では骨盤壁まで浸潤しており T_{4b}と判定した (Fig. 2a). 組織型は TCC で分化度は Grade III であった. 放射線治療 (総線量60Gy) 期間内に CDDP 300mg, ADM 90mg および MTX 150mg を3回にわたって動注後4週目のCT (Fig. 2b) では腫瘍は消失し生検でも Tumor free であっ



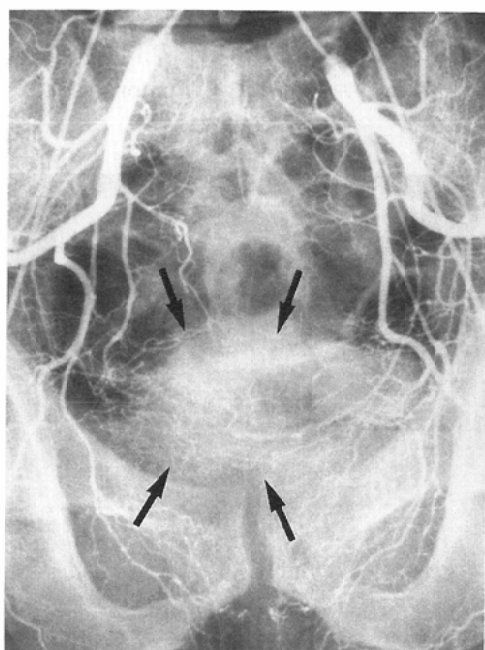
a



b

Fig. 2 A 68 years old male. [Case No. 8]

a: Pre-therapy CT image demonstrates carcinoma of the urinary bladder. The mass extended to anterior right wall of the bladder and invaded into perivesical fat and anterior pelvic wall. This case was diagnosed as stage T_{4b}. b: CT study after radiotherapy (total 60Gy) and intra-arterial infusion of CDDP (total 300 mg), ADM (total 90mg) and MTX (total 150mg). No tumor is pointed out (CR).



a



b

Fig. 3 A 66 years old male. [Case No. 11]

a: Bilaterally internal iliac arteriography using a balloon catheter shows a hypervascular bladder tumor (arrows). b: Bilaterally internal iliac arteriography demonstrates a marked decrease in vascularity of the tumor after radiotherapy (total 20Gy) and intra-arterial infusion of CDDP (150mg) and VP-16 (100mg).

た。

〔症例3〕Case No. 11, 66歳, 男性。

TCC, Grade III, T₂N₀M₀症例で, パルーンカテーテルを用いた治療前の両側内腸骨動脈造影 (Fig. 3a)では, 右壁を中心に腫瘍血管の増生がみられるが, 放射線治療 (Total 20Gy) 後および CDDP 150mg, VP-16 100mg 動注後の両側内腸骨動脈造影 (Fig. 3b)では, 血管増生の著明な減少がみられる。本症例は治療終了後のCTにて若干の腫瘍残存がみられPRであった。

V. 考 案

当教室では今まで肺癌⁸⁾⁹⁾, 肝癌¹⁰⁾, 骨肉腫¹¹⁾, そして膀胱癌⁷⁾などに対して CDDP 動注療法を施行し, 良好な結果を得ている。今回, 新たな試みとして放射線治療期間中に CDDP 動注療法を併用する方法を膀胱癌患者に施行し良好な結果が得られた。膀胱癌は病期によって治療法が異なり, 表在性 (T_a, T₁) のものは経尿道的腫瘍切除術や抗癌剤, BCG の膀胱内注入療法が行われ, T₂以上の浸潤性膀胱癌に対しては, 膀胱全摘除術や放射線療法, 化学療法などが行われている¹⁾⁻⁵⁾が, 満足すべき結果は得られていない。一方, 膀胱癌に対する静注による CDDP の応用は, Yagoda ら¹²⁾が報告して以来, 他の薬剤と併用すると有用性が高いとする報告が多いが¹³⁾⁻¹⁴⁾, 単剤では Soloway¹⁵⁾は13例中CRが8%, Merrin¹⁶⁾は19例中CRが5%, Herr¹⁷⁾は21例中CRが14%とあまり良好な結果は得られていない。また膀胱癌に対するCDDPの動注療法に関してはWallaceら¹⁸⁾, Stewartら¹⁹⁾, Bukowskiら²⁰⁾, 小野原ら⁷⁾の報告がみられ, 症例数にも違いがあるが概ね29~60%のCRが得られ, 全身化学療法に比べ有用性の高いことが知られている。一方, 放射線治療単独の報告⁴⁾では, 全身化学療法よりは良好な結果が得られている。また全身化学療法としてのCDDPと放射線療法の併用療法については, 今まで Jakse ら²¹⁾, Shipley ら²²⁾, 吉岡ら²³⁾, 板谷²⁴⁾の報告がみられ50~70%のCRが得られ, 従来の方法に比べ高い抗腫瘍効果が得られている。しかし, CDDP 動注療法と放射線療法の併用療法に関しては我々の収集し得た範囲では内外にEapen ら²⁵⁾の報告がみ

られるのみである。彼らによれば, 28例中26例 (93%)にCRが得られている。対象症例や効果判定方法の違いもあり単純な比較は無理かも知れないが, 本検討でも彼らの成績には及ばないものの14例中9例 (64%)にCRが得られ, PR 3例を含めた奏功率は86%近くにおよび, 従来の治療法に比べて効果の高いことが示唆された。その理由として, 単剤ではCDDPと, これに次いで有効性が高いとされるADMを主に用いたこと, CDDPと放射線との併用では, 低酸素細胞の増感作用があることや, potentially lethal damage repair (PLDR)に対する阻害作用のみられること, ADMと放射線との併用ではnの減少やD₀の減少による増感作用があること²⁶⁾などが挙げられる。それに加えて, 動注療法という局所の抗癌剤濃度を高める方法を用いることにより, より高い抗腫瘍効果が得られたものと思われる。CDDPと放射線併用療法の問題点としてCDDPの投与時期の問題がある。CDDP投与後に放射線治療するのがよいという報告²¹⁾もあれば, 照射後にCDDPを投与した方がよいという報告もあり²⁷⁾, 未だ解決されていない。しかし本検討や吉岡ら²³⁾, 板谷²⁴⁾の報告をみれば, その成績より照射期間中にCDDPを投与する方法が最良の方法であることが示唆される。予後に関しては, 14例中3例が死亡しているが, 1例は他病死, 1例はCRが得られたものの最初から遠隔転移のあった進行癌であった。副作用についても, 全身化学療法としてCDDPを用いた放射線併用療法の報告²²⁾⁻²⁴⁾と比較しても, 白血球減少例がやや多い程度で, 消化器症状などは軽度であった。これも動注療法の利点と思われる。ただ放射線治療の晩期障害である萎縮膀胱や再発による膀胱出血などについては, 長期予後も含めてまだ観察期間も短く, また症例数も少ないこともあり今後の検討課題であろう。

VI. ま と め

1. 浸潤性膀胱癌患者14例に対して, 放射線治療期間中にCDDP動注療法を併用し, 抗腫瘍効果としてCR 9例, PR 3例 (奏功率86%)を得た。血尿は, 8例中5例が消失し, 3例に改善がみられた。疼痛に関しては4例中3例にて消失した。

2. 副作用は8症例にみられ、内訳は食欲不振8例、吐気・嘔吐7例、白血球減少6例であったが、重篤なものは1例もみられなかった。

3. 本法は、手技的に若干の手間を要するものの、局所的には極めて有用性の高いことが示唆された。

文 献

- 1) 赤座英之：膀胱癌およびその他の尿路移行上皮癌の治療の現況，癌と化学療法，15：205—211，1988
- 2) 宗近宏次，久保田勇人，斉藤豊彦：膀胱，画像診断による癌の病期分類，臨床画像，6(増刊号)：186—190，1990
- 3) Kedia KR, Gibbons C, Persky L: The management of advanced bladder carcinoma. *J Urology* 125: 655—658, 1981
- 4) Blandy JP, England HR, Evans JW, et al: T3 bladder cancer—The case for salvage cystectomy. *Brit J Urology* 52: 506—510, 1980
- 5) 宮永直人，野口良輔，大谷幹伸，他：膀胱癌に対する下殿動脈動注療法の長期予後，癌と化学療法，16：2949—2952，1989
- 6) 涌井 昭，鈴木磨郎：Angiotensin IIによる昇圧癌化学療法，癌と化学療法，10：1577—1583，1983
- 7) 小野原信一，小山隆夫，小林尚志，他：膀胱癌に対するCisplatinの血流遮断下2 channel昇圧動注療法，日癌誌，22：1—6，1987
- 8) 矢野武志，小林尚志，井上裕喜，他：原発性肺癌における気管支動脈内cisplatin 2-channel注入療法の検討，日本医放会誌，45：486—494，1985
- 9) Uchiyama N, Kobayashi H, Nakajo M, et al: Treatment of lung cancer with bronchial artery infusion of cisplatin and intravenous sodium thiosulfate rescue. *Acta Oncologica* 27: 57—61, 1988
- 10) Onohara S, Kobayashi H, Itoh Y, et al: Intra-arterial cis-platinum infusion with sodium thiosulfate protection and angiotensin II induced hypertension for treatment of hepatocellular carcinoma. *Acta Radiologica* 29: 197—202, 1988
- 11) 永露 巖，小林尚志，内山典明，他：骨肉腫に対するシスプラチン動注療法，癌と化学療法，17：47—52，1990
- 12) Yagoda A, Watson RC, Gonzalez-Vitale JC, et al: Cis-dichlorodiamminjeplatinum (II) in Advanced bladder cancer. *Cancer Treat Rep* 60: 917—923, 1976
- 13) Scher HI, Yagoda A, Herr HW, et al: Neoadjuvant m-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) effect on the primary bladder lesion. *J Urology* 139: 470—474, 1988
- 14) Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al: M-VAC (Methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urology* 139: 461—469, 1988
- 15) Soloway MS: Cis-diamminedichloroplatinum II in advanced urothelial cancer. *J Urology* 120: 716—719, 1978
- 16) Merrin C: Treatment of advanced bladder cancer with cis-diamminedichloroplatinum (II NSC119875): A pilot study. *J Urology* 119: 493—495, 1978
- 17) Herr H: Cis-diamminedichloride platinum II in the treatment of advanced bladder cancer. *J Urology* 123: 853—855, 1980
- 18) Wallace S, Chuang VP, Samuels M, et al: Transcatheter intraarterial infusion of chemotherapy in advanced bladder cancer. *Cancer* 49: 640—645, 1982
- 19) Stewart DJ, Futter N, Maroun JA, et al: Intra-arterial cisplatin treatment of unresectable or medically inoperable invasive carcinoma of the bladder. *J Urology* 131: 258—261, 1984
- 20) Bukowski RM, Montie J: Intra-arterial (ia) chemotherapy as an adjuvant to surgery in transitional cell carcinoma of the bladder: A phase II trial, Proceedings of AACR p182, 1984
- 21) Jakse G, Frommhold H, Nedden DZ: Combined radiation and chemotherapy for locally advanced transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Cancer* 55: 1659—1664, 1985
- 22) Shipley WU, Prout GR, Einstein AB, et al: Treatment of invasive bladder cancer by cisplatin and radiation in patients unsuited for surgery. *JAMA* 258: 931—935, 1987
- 23) 吉岡俊昭，宇都宮正登，伊東 勉，他：進行尿路移行上皮癌に対するcisplatin，放射線併用療法の経験，日泌尿会誌，78：518—524，1987
- 24) 板谷宏彬：局所浸潤性膀胱癌に対する機能形態保存を目的としたcisplatinとradiationの同時併用治療，臨放，35：1497—1503，1990
- 25) Eapen L, Stewart D, Danjoux C: Intra-arterial cisplatin and concurrent radiation for locally advanced bladder cancer. *Proc Asco* 7: 305, 1988
- 26) 宮本忠昭，寺島東洋三：放射線と化学療法の併用，新版・癌・放射線療法，p55—69，1987，篠原出版，東京
- 27) Weldon TE, Kursh E, Novak LJ, et al: Combination radiotherapy and chemotherapy in murine bladder cancer. *Urology* 14: 47—52, 1979