

化学療法を先行し膀胱部分切除術を行った 筋層浸潤性膀胱癌の治療経験

¹⁾岡山労災病院泌尿器科 ²⁾香川県立中央病院泌尿器科 ³⁾倉敷成人病センター泌尿器科

⁴⁾岡山市立市民病院泌尿器科 ⁵⁾佐藤病院

那須良次^{*1)}・神原太樹¹⁾・杉野謙司²⁾・川合裕也³⁾・榮枝一磨⁴⁾
妹尾孝司⁵⁾

(受付日: 2021 年 9 月 29 日, 受理日: 2021 月 11 年 17 日)

抄録:

(目的) 筋層浸潤性膀胱癌 (muscle invasive bladder cancer : MIBC) に対して膀胱全摘除術 (全摘) が標準治療であり膀胱温存療法 (温存療法) はオプションである。近年, 経尿道的膀胱腫瘍切除術 (transurethral resection of bladder cancer : TURBT), 化学放射線療法を組み合わせた温存療法の優れた成績が報告されている。今回化学療法を先行し膀胱部分切除術 (部分切除) を行った 4 例の治療経験を報告し, 温存療法における部分切除の有用性を検討した。

(対象と方法) 4 例の MIBC に対して診断的 TURBT 後に化学療法を先行し部分切除を行った。部分切除では断端陰性を担保するためにまず経尿道的に TUR 痕から離れた部位の粘膜を迅速病理検査に提出, 生検部粘膜を針型電極で切開し, 部分切除時のセイフティ・マージンとした。

(結果) 4 例中 3 例は断端陰性で追加治療は行わなかった。うち 2 例は pT0N0 で再発なし, pT2bN0 の 1 例は術後 13 カ月で膀胱内 CIS 再発を認め BCG 膀胱内注入療法を行った。小細胞癌成分を含む 1 例は断端への浸潤が否定できず, 化学放射線療法を追加し, 19 カ月で再発の兆候はない。

(結語) 部分切除には膀胱全層の切除とリンパ節郭清により正確な病期診断が可能という TURBT にはない利点がある。治療後の膀胱内再発には注意が必要だが, 膀胱頸部から距離のある単発腫瘍で術前化学療法の効果があった MIBC 症例では部分切除を組み入れた温存療法も選択肢の一つと考えられる。

(西日泌尿. 84 : 263-270, 2022)

キーワード: 筋層浸潤性膀胱癌, 膀胱温存療法, 膀胱部分切除術

緒 言

本邦の膀胱癌診療ガイドライン 2019 年版¹⁾では MIBC に対して全摘が標準術式であり, 温存療法はオプションにあげられている。温存療法の基本は 1993 年に Kaufman ら²⁾が発表した TURBT, 化学療法, 放射線療法の三者併用療法であるが, 治療成績の向上により, 最近は適切な症例を選択すれば全摘と遜色のない癌制御が可能と報告されている³⁾⁴⁾。

部分切除は高齢者や高リスク患者など全摘が適さない患者に行われることが多かったため, MIBC に対する部

分切除を組み込んだ温存療法についてはまとまった報告は少ない⁵⁾⁶⁾。今回, MIBC に対して化学療法を先行して部分切除を行った 4 症例の治療経験を報告し, 温存療法における部分切除の有用性について検討を加えた。

対 象 と 方 法

1. 対象

対象患者は Table 1 に示す MIBC 4 症例 (年齢 60~80 歳。全例男性) である。すべて単発例で腫瘍の長径は 18~40 mm, 臨床病期は T2b 1 例, T3a 2 例, T3b 1 例であった。TURBT で得られた組織はいずれも筋層浸潤を伴った high-grade urothelial carcinoma (UC) であり, 1 例で small-cell carcinoma (SCC) の成分を認めた。いずれの症例も全摘を前提として化学療法を開始し

* 〒702-8055 岡山市南区築港緑町 1-10-25
TEL 086-262-0131, FAX 086-262-3391
E-mail : khscuro@hotmail.com

たが、膀胱温存の強い希望があり、部分切除を行った。

2. 治療プロトコル

(1) 診断的 TURBT

まず、麻酔下に TURBT を行う。TURBT では隆起病変を可及的に切除した上で筋層まで採取し、病理学的に深達度を診断した（診断的 TURBT）。

(2) 術前化学療法

画像所見と TURBT での病理診断から病期診断を行い、全摘を前提として化学療法を導入した。近接効果と副作用を確認しながら 2～3 コース行った。

(3) 全摘あるいは部分切除の選択

まず標準治療である全摘を説明し、膀胱温存の希望がある患者で、治癒切除が可能と考えられる場合には部分切除をオプションとして提案した。

(4) 部分切除の術式

はじめに経尿道的に膀胱粘膜にセイフティ・マージンを作成した。初回の TUR 痕から約 1 cm 離れた部位の粘膜を 4 カ所生検し迅速病理検査に提出した。生検部粘膜を針型電極で凝固止血したのち TUR 痕周囲を取り囲むように粘膜を弧状に凝固・切開し、部分切除時のセイフティ・マージンとした（Fig. 1）。次いで下腹部小切開で膀胱前腔へ入り、膀胱を開放後、セイフティ・マージンを確認し、膀胱内外から膀胱壁の切除を行った。開放した膀胱は 2 層縫合で閉鎖した。併せて、骨盤内リンパ節郭清（pelvic lymph node dissection：PLND）も行った。

(5) 術後のフォローアップ

術後 1～2 週間で膀胱造影を行い、尿道カテーテルを抜去した。術後 2 年間は 3 カ月ごとに膀胱鏡を行い、適宜 CT などを追加し再発の確認を行った。

結 果

治療経過を Table 2 に示す。

症例 1, 4 は gemcitabine + cisplatin 療法（GC 療法）を行った。ともに軽度の腎障害のため cisplatin 投与量は 75% とした。当初 3 コースの予定で開始したが、症例 1 では Grade 2 の倦怠感のため 2 コースで終了した。症例 4 では 3 コースの化学療法により腫瘍の縮小を認めた

（Fig. 2）が、MRI で壁肥厚が残存し、DWI でわずかながら高信号が残存していたため、膀胱全層の病理診断が必要と判断し、部分切除、PLND（症例 1, 4 の郭清リンパ節数はそれぞれ 20 個、21 個）を行った。病理診断は症例 1, 4 とともに pT0N0 であった。症例 1 は術後 26 カ月、症例 4 は 8 カ月で再発を認めていない。

症例 2 は SCC を含む high-grade UC, cT3bN0 であった。小細胞肺癌に準じた cisplatin + etoposide（CDDP + ETP）療法を 3 コース施行し、腫瘍の縮小を認めた（Fig. 3）。治療前の MRI で膀胱壁外への浸潤が指摘されていたこと、悪性度の高い SCC 成分が含まれていたことから、膀胱全層の病理診断が必要と判断し右尿管口を含めた部分切除、PLND、右尿管膀胱新吻合を行った。リンパ節転移はなかったが（郭清リンパ節数 18 個）、摘除組織内に SCC の残存を認め、断端への浸潤も否定できなかったため、骨盤腔に対する体外放射線照射 61 Gy と CDDP + ETP 療法 1 コースを追加した。治療終了後は 19 カ月で再発を認めていない。

症例 3 は GC 療法（cisplatin 投与量は 75%）を 3 コース施行後、部分切除ならびに PLND を行った（Fig. 4）。pT2bN0（郭清リンパ節数 26 個）、断端は陰性であった。13 カ月で膀胱内に carcinoma in situ（CIS）の再発を認めた。BCG 膀胱内注入療法を行い経過観察中である。

症例 1 では術後 6 日に有熱性尿路感染症を併発し治療を行った（尿培養で大腸菌が検出）。解熱を待って、術後 14 日に膀胱造影を行い、尿道カテーテルを抜去した。直後より 1 回排尿量は 200～300 ml で排尿に関する訴えはなく、カテーテル抜去後 3 日で退院した。残る 3 例では術後 7 日に膀胱造影を行い、尿道カテーテルを抜去した。当初 1 回排尿量が 50～100 ml 程度で頻尿の訴えがあったが、1 回排尿量は徐々に増加し、カテーテル抜去 5～7 日後には 200 ml 程度となり退院した。その他、Clavien-Dindo 分類、Grade II 以上の周術期合併症は認めなかった。

考 察

温存療法は TURBT、化学療法、放射線療法の三者併

Table 1 Patient characteristics

No.	Age(years)	Gender	Size(mm)	Location	Urine cytology	Clinical stage	Pathology
1	69	M	18	left lateral	V	T2bN0	UC, high grade
2	76	M	25	right lateral	IV	T3bN0	UC, high grade, concomitant SCC
3	80	M	40	dome	II	T3aN0	UC, high grade
4	60	M	29	posterior	III	T3aN0	UC, high grade

Abbreviations: M, male; UC, urothelial carcinoma; SCC, small-cell carcinoma

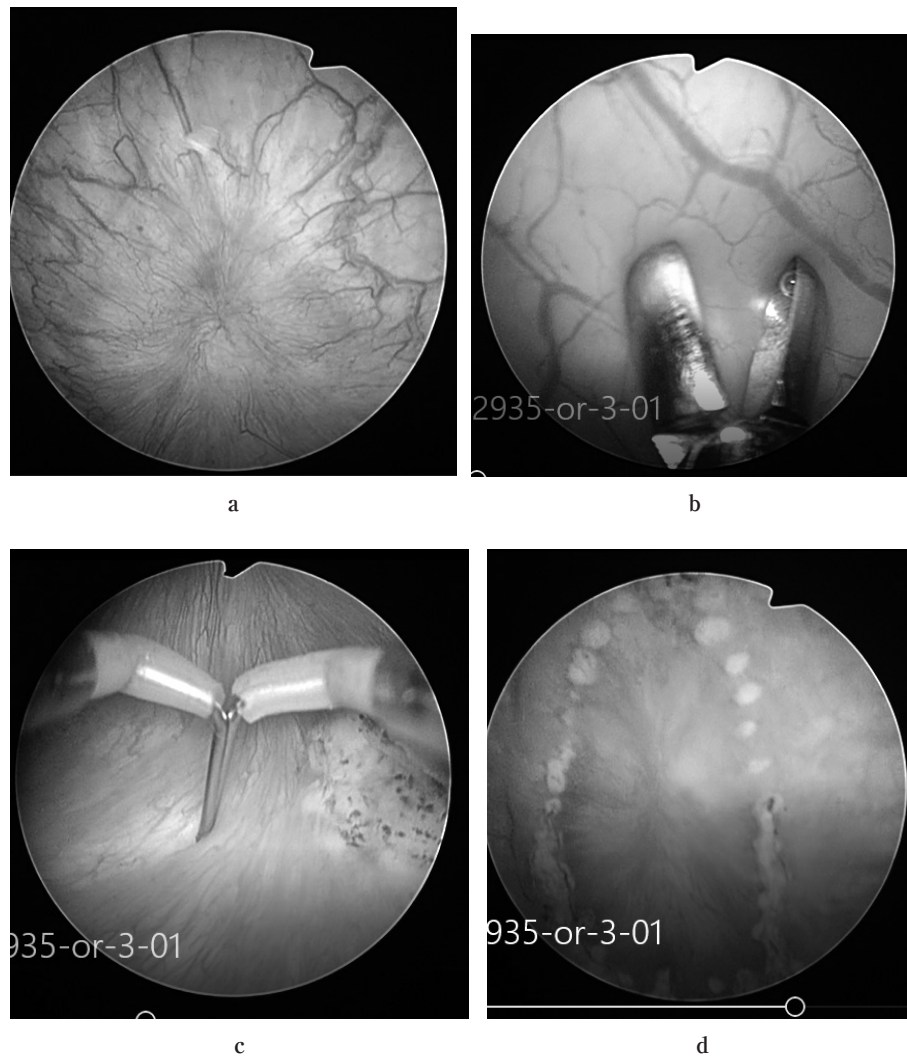


Fig. 1 Transurethral achievement of a safe margin.

- (a) Cystoscopic view shows previous TUR scar of No. 4 patient after TURBT and 3 courses of GC chemotherapy.
- (b) Cold-cup biopsy of 4 sites of bladder mucosa 1 cm distant from the TUR scar was performed and biopsy specimens were submitted to frozen section.
- (c) Using a resectoscope with needle-type electrode, bladder mucosa was coagulated.
- (d) A safe margin was achieved around the previous TUR scar.

Table 2 Clinical outcome

No	NAC	Courses	Pathology of PC	SM	Adjuvant therapy	OP	Outcome	Additional therapy
1	GC	2	pT0N0		no	26	no rec.	
2	CDDP + ETP	3	SCC +, pT3aN0	+	chemoradiation	19	no rec.	
3	GC	3	pT2bN0	—	no	13	CIS	intravesical BCG
4	GC	3	pT0N0		no	8	no rec.	

Abbreviations: NAC, neoadjuvant chemotherapy; GC, gemcitabine + cisplatin, CDDP + ETP, cisplatin + etoposide; PC, partial cystectomy; SCC, small-cell carcinoma; SM, surgical margin; OP, observation period; rec., recurrence; CIS, carcinoma in situ

用療法が一般的であり、従来は全摘に適さない高齢者や高リスク患者を中心に行われてきた¹⁾。Kulkarni ら⁷⁾は2008年から2013年のMIBC患者の中で背景を一致させた全摘群と温存群の各56例を比較した多施設共同研究の成績をまとめ、疾患特異的5年生存率は全摘群で73.2%、温存群で76.6%と両群間に差はないと報告している。Giacalone ら⁸⁾はMassachusetts General Hospitalの2005年から2013年の109症例の検討を行い、疾患特異的5年生存率は84%、5年時点での膀胱温存率は75%と報告し、三者併用温存療法が有効な患者としては単発で腫瘍量の少ないcT2症例で、随伴するCISがないこと、水腎がないこと、骨盤内リンパ節転移のないことを挙げている。現在では、厳密な患者選択を行えばMIBCにおける三者併用温存療法は全摘とほぼ同等の成績と考えられている³⁾⁴⁾。

温存療法の第一の治療であるTURBTは可能な限り腫瘍を切除するmaximal TURBTあるいはcomplete TURBTと表現されている⁷⁾⁸⁾。残存腫瘍が少数であればあるほど、引き続き行う放射線療法、化学療法の効果

が期待でき、癌の制御と長期的な膀胱温存につながると考えられる³⁾⁴⁾。

TURBTを組み込んだ温存療法の課題の一つはT2症例に比べ、T3症例で成績が劣ることである。Giacalone ら⁸⁾はTURBTと導入化学放射線療法でCRが得られる率はT2症例では83%であったのに対して、T3-4症例では63%と低く、救済全摘に至った率もT2症例では30%であったのに対して、T3-4症例では43%と高率であり、T2症例に比べてT3以上の症例で三者併用療法の成績が劣ると報告している。尿路内視鏡機器の進歩と手術手技の向上により、TURBTは以前より格段に安全で的確な切除が可能になったが、筋層深層まで浸潤があるMIBC症例ではTURBTで完全な切除は難しい。これに対して、部分切除では膀胱全層の摘除が可能である。TURでは切除しきれない筋層深層、漿膜面に接した病変でも部分切除であれば完全摘出が可能でしかも膀胱全層の病理学的検索により残存病変の確認ができる。また部分切除では同時にPLNDを行うことが出来るというTURBTにはない大きな利点がある⁵⁾⁶⁾⁹⁾。自験例では

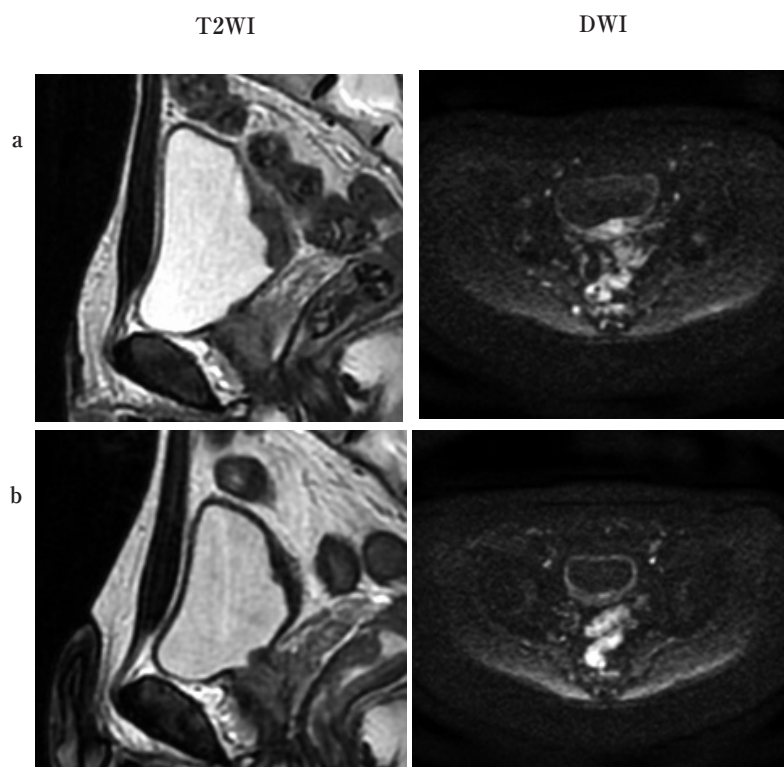


Fig. 2 MRI images of No.4 patient

- (a) MRI images show 29 mm MIBC of the posterior wall.
- (b) After TURBT and chemotherapy, although the thickness of the bladder wall remains on the T2WI image, the DWI image shows only a trace of the signal intensity of the muscle layer.

cT3 3例のうち SCC variant を含む 1 例を除いた 2 例では、リンパ節転移も認めなかったため治癒切除と判断し、追加療法なしで経過を観察した。うち 1 例で膀胱内 CIS 再発を認めたが、MIBC 再発、遠隔転移は認めていない。観察期間は短い cT3 症例における部分切除を組み入れた温存療法の有効性が示唆された成績と考えている。

三者併用に部分切除を加えた四者併用温存療法の優れた成績が本邦から報告されている⁹⁾。四者併用療法が完遂できた MIBC 107 例での疾患特異的 5 年生存率は 93%であった。cT3 症例が約 1/3 を占めているにもかかわらず非常に良好な成績であった。cT3 症例でも部分切除による膀胱全層摘除が病巣の完全摘除につながり、さらに PLND も良好な成績に寄与した可能性があると考えられている。また術後の排尿状態についても検討を加えている。術後 23 カ月時点での 68 例の検討では、最大排尿量は 350 ml、夜間排尿回数は 2 回、国際前立腺症状スコアの QOL スコアは 2 (ほぼ満足)、過活動膀胱質問票合計点は 3 点 (いずれも中央値) であった。最大排尿量が 200 ml 未満の症例はわずか 2 例 (3%) であり、排尿

機能についても概ね問題なかったと報告している。われわれの経験でも尿道カテーテル抜去後、膀胱容量は順調に増加し、カテーテル抜去 5~7 日後の退院時点では 1 回尿量は 200 ml 程度となっている。膀胱内再発の症例 3 を除いた残りの 3 例では外来受診時に頻尿を訴える患者はなく、夜間の排尿回数は 1 回以下である。尿道カテーテル抜去後の膀胱容量は比較的早く増加し、外来フォロー時には部分切除の蓄尿への影響はほぼ解消すると考えられた。

部分切除での病巣の確実な切除の工夫として経尿道的にあらかじめサージカル・マージンを作成する術式を考案した¹⁰⁾。症例 4 のように術前化学療法が非常に有効であった症例では膀胱を開放したときに残存腫瘍の確認が難しく肉眼では適切な切除線の想定に難渋する場合がある。膀胱鏡では TUR 痕の確認が容易であり、元の腫瘍の存在範囲を念頭に切除線を想定することが出来る。さらに迅速病理診断の併用でより確実なサージカル・マージンの作成が可能である。

温存療法後の再発について Onozawa ら¹¹⁾は三者併用

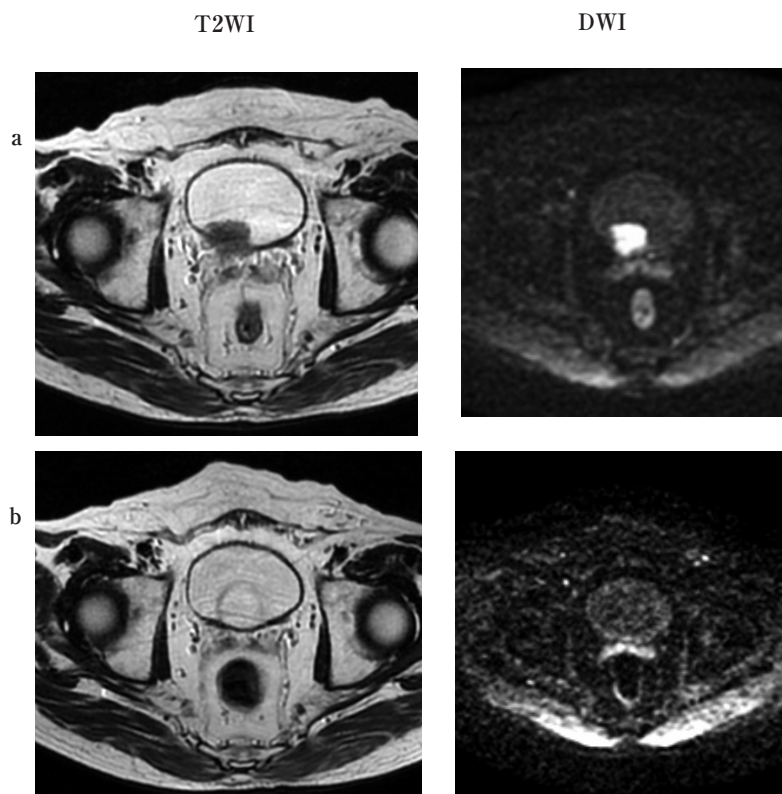


Fig. 3 MRI images of No.2 patient

- (a) MRI images show 25 mm MIBC of the right lateral wall.
- (b) After TURBT and chemotherapy, MRI shows no obvious residual tumor

療法で22%の膀胱内再発を経験したが、そのうち8割は筋層非浸潤性の再発で、多くはTURBTやBCG膀胱内注入療法で対応可能であり、また再発例のほとんどは治療後2年までの再発であったと報告している。自験例では1例で術後13カ月に膀胱内のCIS再発を経験した。温存療法では治療後2年までは筋層非浸潤性の膀胱内再発に対して特に注意が必要であり、当科では治療後2年までは3カ月程度で膀胱鏡での経過観察を行っている。

われわれは部分切除を組み入れた温存療法の適応として、1. 腫瘍径は5 cm 以下⁴⁾、2. cT3 までの単発腫瘍、3. 膀胱頸部から距離があり膀胱再建が可能、4. CISの併存がない、5. 術前化学療法が有効、と考えている。これらの適応に合致した膀胱温存希望の患者に対しては手術療法として全摘と部分切除を提示している。部分切除では膀胱は温存できるものの膀胱内再発の可能性が

なり高率であること、MIBCの再発では救済全摘が必要となることを十分説明したうえで術式を選択している。

現時点でのMIBCの標準治療は全摘である。術式の改良、腹腔鏡手術、ロボット支援手術の普及により全摘の低侵襲化が図られてきたが、今なお泌尿器科手術の中では最も手術侵襲の大きな手術の一つであり、術後尿路変向に伴うQOL低下も避けられない¹²⁾。全摘を前提とした術前化学療法で20~30%の症例でpT0が得られると報告されており¹³⁾、この中には必ずしも全摘が必要でなかった症例も含まれていた可能性はある。温存療法の適応となる症例はMIBC全体の10~20%程度ではあるが、「適切な症例」を選択すれば温存療法の治療成績は全摘と遜色ない³⁾⁴⁾。「適切な症例」の選択基準、治療法の組み合わせ(TURBT、部分切除、化学療法、放射線療法)については今後さらに検討が必要ではあるが、膀胱温存は患者にとって大きな福音であり、MIBCに対する温存療法は泌尿器科医が今後取り組むべき課題と考えられる。

結 語

化学療法を先行し部分切除を行ったMIBC 4例の治療経験を報告した。治療後の膀胱内再発には注意が必要だが、部分切除には膀胱全層の切除とリンパ節郭清により正確な病期診断が可能というTURBTにはない利点がある。膀胱頸部から距離のある単発腫瘍で術前化学療法の効果があったMIBC症例では部分切除を組み入れた温存療法も選択肢の一つと考えられた。

本論文の要旨は第327回日本泌尿器科学会岡山地方会において発表した。

なお、本研究は論文化にあたり岡山労災病院倫理委員会内臨床倫理小委員会の承認を受けた(承認番号300)。

文 献

- 1) 日本泌尿器科学会編：膀胱癌診療ガイドライン 2019年版, CQ18 筋層浸潤性膀胱癌(MIBC)に対して膀胱温存集学的治療は推奨されるか? p81-84, 医学図書出版, 東京, 2019.
- 2) Kaufman, D. S. et al.: Selective bladder preservation by combination treatment of invasive bladder cancer. *N. Engl. J. Med.* **329**: 1377-1382, 1993.
- 3) Tholomier, C. et al.: Bladder-sparing protocols in the treatment of muscle-invasive bladder cancer. *Transl. Androl. Urol.* **9**: 2920-2937, 2020.
- 4) Hamad, J. et al.: Bladder-preservation in muscle-invasive bladder cancer: a comprehensive

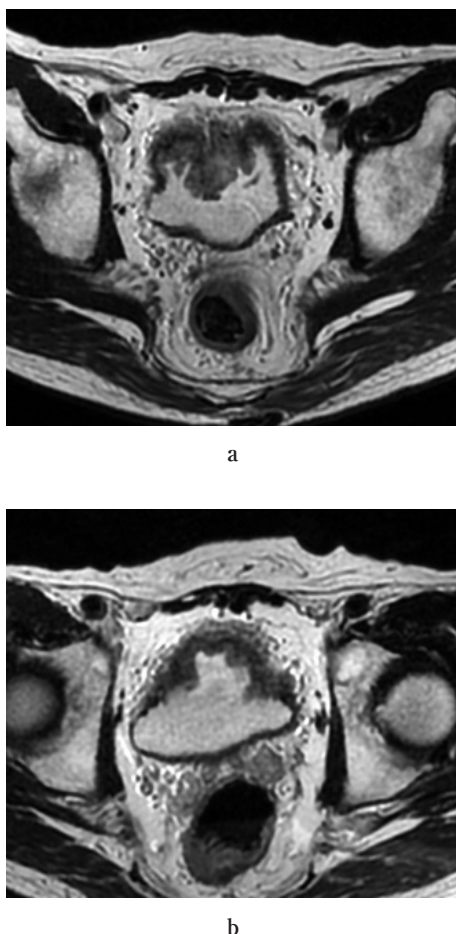


Fig. 4 MRI T2WI images of No.3 patient
(a) MRI images show 40 mm MIBC of the bladder dome.
(b) After TURBT and chemotherapy, MRI shows a reduction of the tumor.

- review. *Int. Braz. J. Urol.* **46**: 169-184, 2020.
- 5) Knoedler, J. J. et al.: Does partial cystectomy compromise oncologic outcomes for patients with bladder cancer compared to radical cystectomy? A matched case-control analysis. *J. Urol.* **188**: 1115-1119, 2012.
 - 6) Leveridge, M. J. et al.: Partial cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder: Practice patterns and outcomes in the general population. *Can. Urol. Assoc. J.* **11**: 412-418, 2017.
 - 7) Kulkarni, G. S. et al.: Propensity score analysis of radical cystectomy versus bladder-sparing trimodal therapy in the setting of a multidisciplinary bladder cancer clinic. *J. Clin. Oncol.* **35**: 2299-2305, 2017.
 - 8) Giacalone, N. J. et al.: Long-term outcomes after bladder-preserving tri-modality therapy for patients with muscle-invasive bladder cancer: An updated analysis of the Massachusetts General Hospital experience. *EUR. Urol.* **71**: 952-960, 2017.
 - 9) Kijima, T. et al.: Selective tetramodal bladder-preservation therapy, incorporating induction chemoradiotherapy and consolidative partial cystectomy with pelvic lymph node dissection for muscle-invasive bladder cancer: oncological and functional outcomes of 107 patients. *BJU Int.* **124**: 242-250, 2019.
 - 10) 那須良次・他: 経尿道的膀胱カフ作成法による下部尿管癌に対する腎温尿管部分摘除術の経験. *日泌尿会誌*. **108**: 69-73, 2017.
 - 11) Onozawa, M. et al.: Analysis of intravesical recurrence after bladder-preserving therapy for muscle-invasive bladder cancer. *Jpn. J. Clin. Oncol.* **42**: 825-830, 2012.
 - 12) Parekh, D. J. et al.: Robot-assisted radical cystectomy versus open radical cystectomy in patients with bladder cancer (RAZOR): an open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*, **391**: 2525-2536, 2018.
 - 13) 米山高弘, 大山 力: 膀胱癌の治療 術前化学療法. *日本臨床*. **75**: 294-297, 2017.

MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER TREATED BY PARTIAL CYSTECTOMY AFTER NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY: A REPORT OF 4 CASES

YOSHITSUGU NASU AND TAIKI KANBARA

Department of Urology, Okayama Rosai Hospital, Okayama, Japan

KENJI SUGINO

Department of Urology, Kagawa Prefectural Central Hospital, Kagawa, Japan

YUUYA KAWAGOH

Department of Urology, Kurashiki Medical Center, Okayama, Japan

KAZUMA SAKAEDA

Department of Urology, Okayama City Hospital, Okayama, Japan

KOUJI SENOH

Satoh Hospital, Okayama, Japan

Abstract:

Objectives; Radical cystectomy (RC) is the standard procedure for muscle-invasive bladder cancer (MIBC). Bladder-preservation therapy (BPT) is one of the treatment options for MIBC, but there have been few reports on BPT by partial cystectomy (PC). We herein report the cases of 4 patients with MIBC who underwent PC after neoadjuvant chemotherapy (NAC).

Patients and methods; 4 patients with MIBC were enrolled. First, TURBT was carried out and the

depth of invasion was determined. NAC was performed and PC was considered. Surgical method ; Prior to laparotomy, transurethrally, the mucosa at a site 1cm distant from the TUR scar was biopsied and submitted to frozen section to ensure a negative margin. The mucosal incision was made to achieve a safe margin. PC and pelvic lymph-node dissection were performed.

Clinical outcomes ; In our cases, all 4 cases were pN0, and 2 cases were pT0. Chemoradiotherapy was added for one patient with small-cell carcinoma variant. Although one patient with intravesical recurrence of carcinoma in situ was encountered, 3 patients had no recurrence and all of the 4 patients remain alive.

Conclusions ; PC has advantages that TURBT does not have, such as pathological examination for the full thickness of the bladder wall and the ability of lymph-node dissection. We have to pay attention to intravesical recurrence, but if appropriate patients are selected, cancer control of the PC is equivalent to RC. PC combined BPT is also considered an option in cases of solitary MIBC located away from the bladder neck which has a good response with NAC. (Nishinoh J. Urol. 84 : 263-270, 2022)

key words : muscle-invasive bladder cancer, bladder-preservation therapy, partial cystectomy
