

氏 名	吉 岡 裕 人
(ふ り が な)	(よ し お か ひ ろ と)
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 授 与 番 号	甲 第 号
学 位 審 査 年 月 日	平 成 28 年 7 月 13 日
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
学 位 論 文 題 名	Treatment results of radiotherapy combined with balloon-occluded arterial infusion chemotherapy for invasive bladder cancer (浸 潤 性 膀 胱 癌 に お け る 抗 癌 剤 動 注 併 用 放 射 線 治 療 の 成 績)
論 文 審 査 委 員	(主) 教 授 大 道 正 英 教 授 黒 岩 敏 彦 教 授 樋 口 和 秀

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《 目 的 》

浸潤性膀胱癌の標準的治療は膀胱全摘であるが、5 年生存率は約 50%といわれている。また外科的切除の場合、QOL の低下は避けられない。近年、膀胱温存療法として全身化学療法併用放射線治療も行なわれるようになってきており、治療成績は外科的切除とほぼ同等である。今回、浸潤性膀胱癌に対するバルーン閉塞動脈内抗癌剤投与(BOAI)併用放射線治療「OMC-Regimen」の有用性について検討した。

《 対 象 ・ 方 法 》

大阪医科大学倫理委員会の承認を受け、1998 年から 2012 年に患者に治療内容を十分に説明し、書面による同意を得た上で治療した浸潤性膀胱癌患者 177 例のうち、リンパ節転

移や遠隔転移を認めず、1年以上経過観察できた134例を対象とした。男性110例、女性24例、年齢38-88歳であった。Tステージは、T2 89例、T3 40例、T4 5例であった。病理組織は尿路上皮癌が126例、その他8例、病理組織学的グレードはGrade3が105例、その他は29例であった。観察期間は12-163ヶ月で、中央観察期間は31.0ヶ月であった。

経尿道的膀胱腫瘍切除術(TUR-BT)後、全骨盤への50Gy/25Fr照射の後、膀胱局所に10Gy/5Fr追加照射した(総線量60Gy/30Fr)。照射期間中にBOAIによりシスプラチン(100mg)の動脈内投与を併用し、同日、血液透析を行った。治療終了8週間後にTUR-BT、CT、MRIを施行し一次治療効果を評価した。

また、生存率について Kaplan-Meier 法を、リスク因子(年齢、性別、Tステージ、病理組織学的グレード、一次効果)についてコックス比例ハザードを用いそれぞれ解析した。

《結 果》

134例のうち107例(80%)で完全奏効を認めた。3年局所制御率は68%、3年粗生存率は80%、3年膀胱温存率は90%であった。粗生存率・膀胱温存率について各リスク因子を多変量解析したところ、粗生存率ではTステージと一次効果で有意差を認めたのに対し、膀胱温存率では一次効果のみに有意差を認めた。

合併症については、骨髄抑制、尿路障害及び消化管障害についてCTCAE ver.4に準拠して評価した。骨髄抑制についてはGrade2以上の障害を認めなかった。Grade3の急性期尿路障害は12例(9%)で認められたが、消化管障害についてはGrade3以上の障害を認めなかった。晩期障害であるが、Grade3の尿路障害は8例(6%)、消化管障害は3例(2%)で認められた。

《考 察》

抗癌剤動脈内投与併用放射線療法は、膀胱温存が期待でき、また、より高濃度の抗癌剤を投与できる。

諸家の報告では、抗癌剤動脈内投与併用放射線療法の局所制御率は 31～82%、膀胱温存率は 54%-90%であった。また、Grade3 以上の晩期障害については、尿路障害は 0-11%、Grade3 の尿路障害は 0-7%であった。OMC-Regimen の 3 年局所制御率は 68%、3 年膀胱温存率は 90%、Grade3 の尿路障害は 6%、消化管障害は 2%であり、諸家の報告の成績と比較しほぼ同等であった。

また、OMC-Regimen は透析を併用している。透析により、膀胱領域を還流後、遊離型シスプラチンの 95%以上の除去が可能である。このため、諸家の報告では 9-78%で Grade3 以上の骨髄毒性を認めたが、OMC-Regimen では Grade2 以上の骨髄毒性は認めなかった。

以上により、OMC-Regimen は膀胱温存を期待でき、全身への副作用をより低減できる治療法であると考ええる。特に高齢者など全身麻酔下での手術や全身化学療法が困難な T2 の膀胱癌患者に対しては非常に有用な治療法であると考ええる。

《結 論》

浸潤性膀胱癌に対するバルーン閉塞動脈内抗癌剤投与 (BOAI) 併用放射線治療「OMC-Regimen」は、浸潤性膀胱癌に対する根治療法を前提とした治療法として有効性が期待される。T-ステージが治療効果における重要な因子であり、特に T2 の症例でより有用であった。今後、症例の蓄積、長期的な観察が必要である。

論文審査結果の要旨

浸潤性膀胱癌の標準的治療は膀胱全摘であるが、5 年生存率は約 50%といわれている。また外科的切除の場合、QOL の低下は避けられない。近年、膀胱温存療法として全身化学療法併用放射線治療も行なわれるようになってきており、治療成績は外科的切除とほぼ同等である。今回申請者は、大阪医科大学で行われている浸潤性膀胱癌に対するバルーン閉塞動脈内抗癌剤投与(BOAI)併用放射線治療「OMC-Regimen」の有用性について検討した。

治療として、経尿道的膀胱腫瘍切除術後、全骨盤への 50Gy/25Fr 照射の後、膀胱局所に 10 Gy/5Fr 追加照射した。また、照射期間中に BOAI によりシスプラチン (100mg) の動脈内投与を併用し、同日に血液透析を行った。治療終了 8 週間後に一次治療効果を評価した。また生存率、膀胱温存率についてカプランマイヤー法を、リスク因子についてコックス比例ハザードを用いそれぞれ解析した。

治療成績 (一次治療効果、生存率、膀胱温存率) および、尿路・消化管障害は諸家の報告と比較しほぼ同等であった。一方、BOAI と同時に施行した透析により、膀胱領域を還流後、遊離型シスプラチンの 95%以上を除去できていたため、Grede2 以上の骨髄毒性を認めなかった。また粗生存率について各リスク因子を多変量解析したところ、Tステージで有意差を認めた。

本研究により、OMC-Regimen は膀胱温存を期待でき、全身への副作用をより低減できる有用な治療法であることを示した。特に高齢者など全身麻酔下での手術や全身化学療法が困難な T2 の膀胱癌患者に対する治療の選択肢としての可能性が示唆された。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条第 1 項に定めるところの博士 (医学) の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Anticancer Research 36(2): 731-736, 2016