

氏 名	中田 美緒
(ふりがな)	(なかた みお)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲 第51号
学位審査年月日	令和5年1月27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	Optimization of radiation therapy in bladder preservation therapy for patients with clinical stage T2N0M0 bladder cancer (筋層浸潤性膀胱癌 cT2N0M0 に対する膀胱温存療法における放射線治療の最適化に関する検討)
論文審査委員	(主) 教授 東 治人 教授 大須賀 慶悟 教授 藤阪 保仁

学位論文内容の要旨

《目的》

筋層浸潤性膀胱癌(以下 Muscle invasive bladder cancer : MIBC)の標準的治療は膀胱全摘であるが、外科的切除の場合、QOLの低下は避けられない。大阪医科薬科大学病院では膀胱温存療法としてバルーン閉塞下動注化学療法(以下 Balloon-occluded arterial infusion: BOAI)を併用した化学放射線療法「OMC-Regimen」を実施している。この方法により標準的に行われる化学放射線療法に加えて、より高濃度の抗癌剤を腫瘍部位に局所的に送達することが可能となる。文献上、膀胱温存療法はTURBT(経尿道的腫瘍切除)、化学療法、放射線療法の3者併用療法を用いることが重要であると報告されているが、膀胱温存療法は現状標準治療ではないためその至適な治療方法は確立されていない。また、膀胱温存療法における放射線治療の線量や範囲を検討した報告も少なく、当院の

「OMC-Regimen」においては、放射線治療における線量や照射範囲などの治療方針を適時変遷させてきた。本研究では、「OMC-Regimen」における放射線治療の線量や照射範囲が、治療効果や有害事象に与える影響について後方視的に検討した。

《方法》

2013年から2019年まで当院でOMC-Regimenを行ったcT2N0M0 MIBC 480例のうち、尿路上皮癌以外の5例、全身化学療法未施行の17例、放射線治療未完遂の25例、BOAI未施行の73例、一次効果判定不明の8例を除き、352例を対象とした。放射線治療の方法によりA群：全骨盤50 Gy + 膀胱局所10 Gy（総線量60 Gy/30回）、B群：小骨盤50 Gy + 膀胱局所10 Gy（総線量60 Gy/30回）、C群：全骨盤40 Gy + 膀胱局所10 Gy（総線量50 Gy/25回）の3群に分けた。A群126例、B群39例、C群187例であった。全骨盤照射では照射範囲の上縁を総腸骨領域リンパ節まで、小骨盤照射野では内外腸骨動脈分岐部までとした。即ち、全骨盤照射と小骨盤照射の違いは総腸骨リンパ節領域を含むか否かということになる。奏効率、全生存率、無増悪生存率、有害事象（尿路および消化管障害）について群間比較を行った。また各群により照射線量や照射範囲が異なることに着目し、膀胱局所や総腸骨リンパ節領域の無増悪率について群間比較を行った。具体的には、膀胱に対してA群とB群は60 Gyを、C群は50 Gyを照射している。また、総腸骨リンパ節領域に対して、A群とC群は照射をしているが、B群は照射をしていない。膀胱局所と総腸骨リンパ節領域の無増悪率をそれぞれこれらの2群間で比較した。生存曲線はKaplan-Meier法にて作成し、統計解析はlogrank検定を用いて比較した。奏効率、副作用はフィッシャーの正確検定を用いて比較した。p<0.05を統計学的に有意差ありと定義した。

《結果》

有効性評価はA群、B群、C群でそれぞれ以下のとおりだった。完全奏効率：92.9%、87.2%、95.2%、3年全生存率：94.9%、86.7%、92.6%、3年無増悪生存率：82.1%、76.7%、

71.1%。奏効率、全生存率、無増悪生存率は3群において有意差を認めなかった。A+B群 165例（膀胱に60 Gy照射）、C群 187例（膀胱に50 Gy照射）の膀胱局所の3年無増悪率（95%信頼区間）はそれぞれ86.9（80.6-91.3）%、80.7（71.6-87.1）%で、照射線量によって有意差を認めなかった。A+C群 313例（総腸骨リンパ節領域に照射あり）、B群 39例（総腸骨リンパ節領域に照射なし）の総腸骨リンパ節領域の3年無増悪率（95%信頼区間）はそれぞれ99.0（96.0-99.7）%、89.0（73.2-95.7）%で、総腸骨リンパ節領域の再発率は非照射群で有意に高かった（ $p < 0.01$ ）。Grade 3以上の有害事象は、それぞれ尿路障害7.8%、11.1%、7.1%、消化管障害1.7%、0%、1.8%で、いずれも3群間において有意差を認めなかった。

《考察》

OMC-Regimenでは、cT2N0M0 MIBCに対して、膀胱線量や総腸骨リンパ節領域の照射の有無にかかわらず、完全奏効率は90%前後と良好で各群間に有意差を認めなかった。3年生存率はC群の観察期間の中央値が25カ月と短いものの、90%前後と良好で各群間に有意差を認めなかった。全生存率、無増悪生存率、膀胱局所の無増悪率、Grade 3以上の尿路・消化管の晩期有害事象はいずれも各群間において有意差を認めなかったが、総腸骨リンパ節領域の無増悪率のみ小骨盤照射群で有意に低下した。

動注化学療法を併用した化学放射線療法による膀胱温存療法は、完全奏効率80~90%、3~5年全生存率66~80%との報告がある一方、膀胱無増悪率についての報告は限られており、本研究の「OMC-Regimen」では良好な3年全生存率および膀胱無増悪率が認められた。本研究では照射線量については、線量の差異により治療成績に有意差を認めなかったが、治療期間や将来的な合併症リスクなどを踏まえると、「OMC-Regimen」において総線量は60 Gy/30回よりも50 Gy/25回の方が望ましいと考える。一方、照射範囲については、総腸骨リンパ節の再発率が非照射群で有意に高く、全骨盤への照射が望ましいと考える。

膀胱温存療法に用いられる放射線治療の照射線量、照射範囲は各ガイドラインにより大きく異なり、治療法として標準化されておらず、治療方法は各施設によって異なっている。

また動注化学療法を併用する施設ではガイドラインの線量以下で照射していることも多い。治療方針を検討する際は、放射線治療、全身化学療法、動注化学療法、それぞれの強度や実施タイミング等のバランスが重要であり、泌尿器科と連携を図り、適切な治療方法を検討していく必要があると考える。また、病期を限定したものでは、本研究以上に症例数の多い報告はなく、照射範囲と線量による治療成績の差異については報告が少ないため、本研究の結果はcT2N0M0 MIBCの「OMC-Regimen」における放射線治療方針を検討するにあたって有用なデータであると考えられる。ただし、本研究の限界は、後方視的検討であること、各群の症例数や背景因子、観察期間にばらつきがあることなど、バイアスの存在が否定できないことである。

《結論》

今回、cT2N0M0 MIBC に対する膀胱温存療法「OMC-Regimen」における、放射線治療の線量や照射範囲などの変遷が治療効果や有害事象に与える影響について、後方視的に検討した。いずれの群も高い完全奏効率、生存率を認めていたが、本研究の結果から全骨盤を含めた総線量 50 Gy/25 回の線量スケジュールがより望ましいことが示唆された。同法の妥当性を検証するためにも、さらなる症例の蓄積、長期的な観察が必要である。

論文審査結果の要旨

筋層浸潤性膀胱癌(以下 Muscle invasive bladder cancer: MIBC)の標準的治療は膀胱全摘であるが、その場合 QOL の低下が避けられないため、大阪医科薬科大学では膀胱温存療法としてバルーン閉塞下動注化学療法(以下 Balloon-occluded arterial infusion: BOAI)を併用した化学放射線療法「OMC-Regimen」を実施してきた。

本研究は、OMC-Regimen における放射線治療の線量や照射範囲が、治療効果や有害事象に与える影響について後方視的に検討し、至適放射線治療の方法について考察している。

cT2N0M0 MIBC の 352 例を対象とし、照射方法により 3 群 (A 群:全骨盤 50 Gy + 膀胱局所 10 Gy、B 群:小骨盤 50 Gy + 膀胱局所 10 Gy、C 群:全骨盤 40 Gy + 膀胱局所 10 Gy) に分類した。A 群、B 群、C 群の完全奏効率/3 年全生存率/無増悪生存率はそれぞれ、92.9%/94.9%/82.1%、87.2%/86.7%/76.7%、95.2%/92.6%/71.1%で、いずれも有意差を認めなかった。また、各群における Grade 3 以上の尿路障害/消化管障害はそれぞれ、7.8%/1.7%、11.1%/0%、7.1%/1.8%で有意差を認めなかった。再発形式については全骨盤照射群と小骨盤照射群の比較で、総腸骨リンパ節領域の 3 年無増悪率はそれぞれ 99.0%、89.0%で、小骨盤照射群は総腸骨領域のリンパ節再発率が有意に高かった ($p < 0.01$)。完全奏効率/全生存率はそれぞれ 90%/90%前後で、さらに良好な膀胱無増悪率が認められた。また、今回の解析より、cT2N0M0 MIBC に対する「OMC-Regimen」における放射線治療は総腸骨領域を含めた全骨盤照射を行い、総線量 50 Gy/25 回が妥当であると考察している。

本研究は単施設の後向き研究としてバイアスも存在しており、その妥当性については今後の検証が待たれる。しかし病期を限定したものでは、症例数が本研究で最も多いことから、本研究の結果は今後 cT2N0M0 MIBC の「OMC-Regimen」における放射線治療の至適方法を検討するにあたって非常に参考となるデータである。

以上により、本論文は本学大学院学則第 13 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)

Clinical Oncology 34(10): e430-e436, 2022 Oct

Doi: 10.1016/j.clon.2022.05.017