

令和 6 年 6 月 11 日現在

機関番号：31201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2023

課題番号：19K08127

研究課題名(和文)高齢者筋層浸潤性膀胱癌に対するMMC+UFTを用いた化学放射線療法の臨床研究

研究課題名(英文)Chemoradiotherapy with MMC and UFT for muscle-invasive bladder cancer in elderly patients

研究代表者

有賀 久哲(Aruga, Hisanori)

岩手医科大学・医学部・教授

研究者番号：30333818

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、膀胱全摘除術及びシスプラチン併用化学放射線療法が困難な高齢膀胱癌患者に対する低侵襲治療法を検討した。MMC+UFTを用いた化学放射線療法の臨床研究は、MMC供給停止のため実施できず、研究費は返還された。実態調査として、大学病院と県立病院の患者を比較した統合解析及び多施設アンケート調査を共同で行い、高齢膀胱癌患者の治療がアカデミックセンターから離れ、非治癒的治療が多く選択される可能性があった。放射線治療は高齢者において手術と同等以上の成績を示し、有望な選択肢である。現在、地域病院と共に多施設共同前向き症例登録を開始し、寡分割照射に焦点を当てた放射線治療の有効性・安全性を検証している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

膀胱癌に対してわが国では保険適応がないMMC+UFTを用いた化学放射線療法について、日本人臨床データが得られれば、学術的・臨床的意義は大きかったが、MMCの供給停止により臨床研究を実施できなかった。2病院の放射線治療患者数の年次推移から、膀胱癌の治療がアカデミックセンターからコミュニティホスピタルに移行していること、そしてその傾向にCOVID-19パンデミックの影響が見られたことは重要と思われる。高齢者に対する医療の個別化が、安易に非治癒的治療や萎縮医療に繋がらないが注意が必要であり、治癒可能性をもつ放射線治療を高齢者医療に使う意義を生存率データから示せたのは意義があった。

研究成果の概要(英文)：This study investigated minimally invasive treatment methods for elderly bladder cancer patients who are unsuitable for cystectomy and cisplatin-based chemoradiotherapy. The clinical study using MMC+UFT chemoradiotherapy could not be conducted due to the suspension of MMC supply, and the research funds were returned. A situational survey, including a comparative analysis of patients from university and prefectural hospitals and a multi-institutional questionnaire survey, indicated that non-curative treatments may be frequently chosen for elderly patients outside academic centers. Radiotherapy demonstrated outcomes comparable to or better than surgery in elderly patients, making it a promising option. Currently, a multicenter prospective case registry has been begun together with community hospitals, focusing on hypofractionated radiotherapy to evaluate its efficacy and safety.

研究分野：放射線治療学

キーワード：膀胱癌 高齢者癌 化学放射線療法 マイトマイシンC ユーエフティ

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

膀胱癌は高齢者に多く発生する癌であり、年齢調整罹患率はやや減少傾向にあるものの、社会の高齢化に伴い患者数は年々増加している。筋層浸潤膀胱癌の標準治療は膀胱全摘除術であるが、治療法が確立してから20年以上が経過し、患者の年齢層が高齢者側に大きくシフトしている。新規膀胱癌患者の約80%が70歳以上の高齢者であり、侵襲性の高い膀胱全摘除術の実施率は、75～79歳で24%、80～84歳で16%に低下している。

膀胱癌の治療成績を改善するためには、放射線治療などの非手術治療の成績向上が重要である。非手術治療の標準はシスプラチンを同時併用する化学放射線療法であるが、高齢膀胱癌患者ではシスプラチンの投与自体が困難な場合が多い。欧米では、毒性の少ないマイトマイシン C (MMC) + 5FU を用いた化学放射線療法もガイドライン治療として認識されているが、わが国ではこれら薬剤は膀胱癌に対する保険適応が認められていない。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、膀胱全摘除術およびシスプラチン併用化学放射線療法が困難な高齢膀胱癌患者を対象に、低侵襲な膀胱温存療法の有効性と安全性を確立することである。具体的には、欧米で標準療法の一つとされている MMC+5FU 系薬剤を用いた化学放射線療法の有用性を、特定臨床研究にて検討する予定であった。しかし、委託製造先の行政処分により、2019年10月から MMC が自主回収となり、臨床研究は開始できなくなった。

他方、当院では根治的放射線治療を目的とする膀胱癌患者が急速に減少した。膀胱癌患者にどのような治療介入が行なわれているのか、膀胱癌治療の実態を調査することも目的とした。

### 3. 研究の方法

高齢者筋層浸潤性膀胱癌に対する MMC+UFT を用いた化学放射線療法については、大学病院臨床研究審査委員会に諮り、電子的臨床情報収集システム (EDC) の構築などの準備を進めた。しかし、2023年7月27日まで MMC の供給が再開されなかったため、放射線治療目的の膀胱癌患者数の減少も考慮して、特定臨床研究の開始は断念した。

膀胱癌治療の実態調査としては、大学病院と近隣県立病院の統合解析を行ない、膀胱癌 507 例について後ろ向き観察研究を行った。また、日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) を通じて、泌尿器科腫瘍グループに所属する全国 19 施設を対象にした膀胱癌治療に関するアンケート調査を行った (2022年11月)。

### 4. 研究成果

MMC+UFT を用いた化学放射線療法の臨床研究を開始できなかったため、特定臨床研究のために確保した研究費は返還することとした。

膀胱癌の後ろ向き統合解析を見ると、2010年代前半にピークを迎えた大学病院での放射線治療が、2010年代後半から急激に減少し、その分県立病院の患者数が徐々に増加している (図1)。

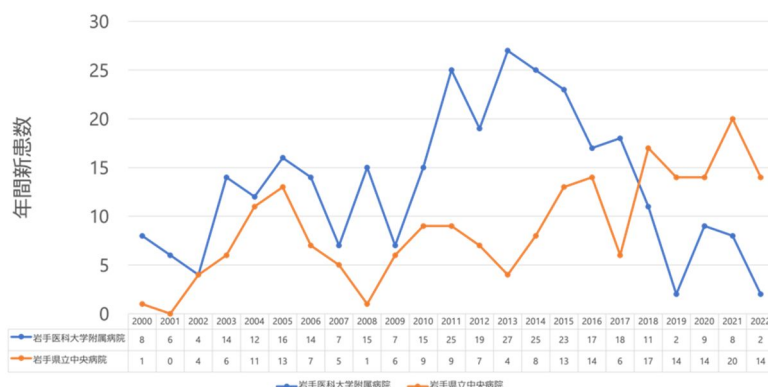


図1. 膀胱癌新患数の年次推移：岩手医科大学 vs. 岩手県立中央病院

患者の年齢は県立病院で有意に高くなっており、岩手県では高齢膀胱癌患者の診療の主体は、アカデミック・センターからコミュニティ・ホスピタルに移行しつつあると考えられる。大学病院における2019年以降の患者数激減は、COVID-19パンデミックの影響があったかもしれない。

後ろ向きの解析ではあるが、3年、5年生存率はそれぞれ43.0%、30.9%と比較的良好であり、特に80歳以上の患者では院内がん登録生存率の手術例と同等以上の成績が得られた。化学療法

併用例は限られていたが、このコホートでは化学療法による生存率の有意な改善は見られなかった（図2）。

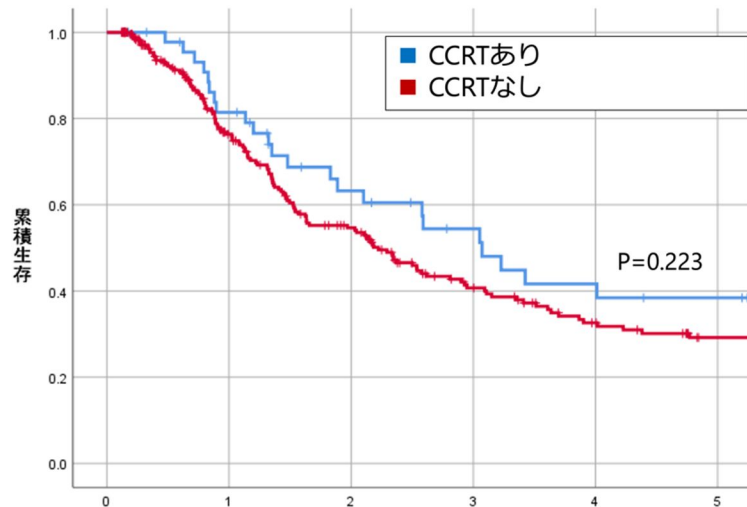
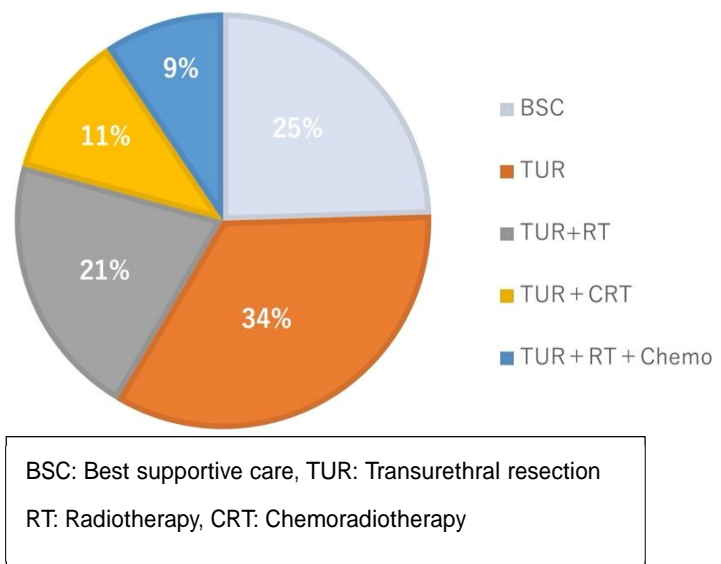


図2. 全生存率：同時化学放射線療法の有無

JCOG 泌尿器科腫瘍グループは、全国的な多施設共同研究組織であり、泌尿器癌に関する国内の先進施設が集結している。同グループに所属する19施設の協力を得て、高齢者膀胱癌治療に関するアンケート調査を実施した。調査結果によれば、手術およびシスプラチンが適用できない膀胱癌の年間患者数は、各施設平均2.94人と少数であった。高齢膀胱癌患者の診療がアカデミック・センターから離れているのは岩手県に限らず、全国的な傾向と考えられた。また、手術・シスプラチンが適用できない症例に対する治療方針に関する質問では、経尿道的膀胱腫瘍切除術（TURBT）単独が45%、支持療法（Best supportive care）が25%と、非治療的療法の過半数を占めた。放射線治療はTURBTの併用療法としてしか選択されておらず、放射線治療や化学放射線療法を単独の治療法として挙げた施設はなかった（図3）。

手術・CDDP不適症例に対してどのような治療を行いますか？



通常分割照射による連日・長期間の放射線治療が高齢患者の大きなハードルとなっている一方、寡分割照射（1回線量を増加して、少ない回数で完遂する照射法）の適応に関しては79%が好意的であった。総じて、筋層浸潤性膀胱癌に対する放射線治療の有効性が十分に認知されておらず、更なるエビデンスの発信が必要と感じられた。

膀胱癌に対する膀胱全摘除術は標準治療として確立しているが、その侵襲性と術後の生活への影響の大きさから、高齢者への適応は限られている。さらに、治癒可能性がある限局性病変であっても、高齢者に対する積極的治療の選択が控えられる傾向や、適切な医療処置へのアクセスが制限される可能性がある。COVID-19パンデミックは、その傾向に拍車をかけた可能性がある。

低侵襲な放射線治療の最大の意義は、脆弱な高齢者を含む広範な患者層に対して治療の恩恵を提供できる点にある。本研究では新規化学療法（MMC+UFT）の導入を試みたが、放射線治療が

十分に活用されていない現状では、抗癌剤の併用は放射線治療へのハードルを更に高くする可能性があると考えられた。むしろ、高精度放射線治療技術の普及に基づき、照射回数の減少や治療期間の短縮など、高齢者の適応を難しくしている問題点の改善が、膀胱癌治療において優先されるべき課題と思われる。

この現状評価に基づき、大学病院と地域医療機関が協力し、高齢膀胱癌患者に対する放射線治療の有用性を広く検証する多施設共同研究( jRCT 1020230038 )を開始した。この臨床試験は、画像誘導放射線治療技術を用い、先行研究に基づく3通りの線量分割/線量制約( 60Gy/30分割/6週間、55Gy/20分割/4週間、36Gy/6分割/6週間)のいずれかで治療する高齢膀胱癌患者を登録し、放射線治療の有効性、安全性、QOLを前向きに評価するデザインである。現在、症例集積中であるが、高齢膀胱癌患者に対する放射線療法の臨床的意義を客観的に評価する重要な研究成果が期待されると共に、膀胱癌放射線治療の認知度向上および適応拡大に寄与する意義もあると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 有賀 久哲
2. 発表標題 高齢者膀胱癌に対する治癒的低侵襲治療としての放射線治療
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第34回学術大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 菊池光洋
2. 発表標題 岩手県2施設における膀胱癌原発巣に対する放射線治療の状況と生存期間の検討
3. 学会等名 第148回日本医学放射線学会 北日本地方会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 菊池光洋
2. 発表標題 膀胱癌放射線治療後の生存期間－岩手県2施設共同後ろ向き解析－
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会 第36回学術大会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	菊池 光洋  (Kikuchi Koyo)  (90758137)	岩手医科大学・医学部・講師    (31201)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------