

進行性腎盂尿管移行上皮癌に対する M-VAC 変法療法の効果

琉球大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 大澤 炯教授)

穴戸清一郎, 早川 正道, 比嘉 功

小山 雄三, 秦野 直, 大澤 炯

EARLY CLINICAL RESULT OF MODIFIED M-VAC (METHOTREXATE, VINBLASTIN, DOXORUBICIN, AND CISPLATIN) FOR ADVANCED TRANSITIONAL CELL CARCINOMA OF RENAL PELVIS AND URETER

Seiichiro Shishido, Masamichi Hayakawa, Isao Higa,
Yuzo Koyama, Tadashi Hatano and Akira Osawa

From the Department of Urology, School of Medicine, Ryukyu University

From March, 1986 through June, 1988, the reduced M-VAC (methotrexate, vinblastin, doxorubicin, and cisplatin) regimen was used to treat 6 patients with metastatic or locally invasive transitional cell carcinoma of renal pelvis and ureter. Out of 5 evaluable patients with advanced stages (N+ and/or M+) pathological complete remission and partial remission were observed in one patient each and minor remission in two patients inspite of our reduced regimen according to performance status of the patients. Toxicity was rather mild except in one patient who showed severe myelosuppression. This regimen seems to give favorable antitumor activity against transitional cell carcinoma of upper urothelium.

(Acta Urol. Jpn. 36: 401-405, 1990)

Key words: M-VAC modified regimen, Transitional cell carcinoma of renal pelvis and ureter, Toxicity, Neoadjuvant chemotherapy

緒 言

腎盂尿管腫瘍は、組織学的には膀胱腫瘍と同じく、その大部分が移行上皮癌である。しかしその解剖学的特性から、局所浸潤、遠隔転移をきたしやすく、膀胱腫瘍と比べて予後は不良とされ、特に進行癌の治療に大きな問題を抱えている。一方、近年膀胱腫瘍を中心とする進行性尿路上皮癌に対し、methotrexate, vinblastin, doxorubicin, cisplatin の4剤を用いた、いわゆる M-VAC 療法が施行され、その高い有効性が報告されている。今回われわれは、局所浸潤あるいは遠隔転移を有した腎盂尿管腫瘍6例に対し M-VAC 変法療法を施行したので、その結果を報告する。

対象および方法

対象は1986年3月より1988年6月までに琉球大学病院泌尿器科にて入院治療を行った局所浸潤あるいは遠

隔転移を有した腎盂尿管腫瘍6例である。病理組織学的には、全例移行上皮癌の grade 3 であった。性別は、男性3例、女性3例で、年齢は53歳から81歳で平均66歳であった。Karnofsky Performance Status (PS) は90から30で平均65であった。症例1, 2, 4の3例は、当科初診時すでに遠隔転移を有しており、症例3, 5の2例は術後再発であった。症例6では局所浸潤癌に対する術後 adjuvant 療法として同化学療法を使用した (Table 1)。

当科で行った M-VAC 変法療法の regimen は、原則として Table 2 のごとくであった。すなわち第1日目に、methotrexate 30 mg/body 2日目に vinblastin 3 mg/body, doxorubicin, 30 mg/body を投与後、適当な輸液負荷とともに cisplatin 80 mg/body を約3時間で静注投与した。cisplatin による消化器症状の軽減を目的として、投与前日より butyrophenone 系の major tranquilizer である timiperon を4日間服用させ、また投与直前にステロ

Table 1. Response to M-VAC modified chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma of renal pelvis and ureter

No.	Age	Sex	PS	Initial tumor stage	Surgical procedure	Disease sites	Dose (/regimen %)	No. cycles	Response	Survival (mos.)
1	64	F	90	Rt. ureter pT4N2M0 (D)	Rt. nephroureterectomy	residual tumor lymph nodes	100	4	CR CR	12+
2	62	F	50	Lt. renal pelvis pT4N3M0 (D)	Lt. nephrectomy	residual tumor lymph nodes	100	2	PR PR	10
3	53	M	80	Lt. renal pelvis pT3aN2M0 (D)	Lt. nephroureterectomy with bladder cuff	liver subcutaneous mass pelvic mass	(100×4) 125×2	6*	NC MR NC	18+
4	81	M	30	Lt. ureter TxNxM1 (D)	Biopsy	subcutaneous mass	70	2	MR	4
5	76	F	60	Rt. ureter pT3aN0M0 (C)	Rt. nephroureterectomy with bladder cuff	bone	70	1	NC	6
6	59	M	80	Lt. renal pelvis pT2N0M0 (B)	Lt. nephroureterectomy with bladder cuff	(-)	100	1	(-)	21+

Table 2. M-VAC modified regimen

Drug	Day (mg/body)			
	1	2	15	22
Methotrexate	30	30	30	
Vinblastin		3	3	3
Doxorubicin		30		
Cisplatin		70		

イドを静注投与した。さらに15日目、22日目にも、methotrexate 30 mg/body, vinblastin 3 mg/bodyを繰返し投与し、これを1 courseとした。これはSternbergらの原法によるM-VAC regimenの約70%に相当する。さらに実際には、高齢であることとも相まってPSの低い症例もあり、これを考慮し症例4、5では当科 regimenのさらに約70%量に減量投与した。逆に症例3では、術後 adjuvantとしてM-VAC変法4 course施行した後再発した症例であり、投与量はSternbergらの原法通り行った。

また regimenの継続は、骨髄抑制に関して、末梢白血球数 2,000/mm³以上、あるいは血小板数 10×10⁴/mm³以上を基準とした。

腫瘍の悪性度分類は、膀胱癌取扱い規約に準じて grade 1, 2, 3, に分類した。また腫瘍の深達度に関しては、膀胱癌に対するUICCのTNM分類とJewett-Marshallの分類方法に準じて行い、これを併記した。

効果判定は、厚生省小山・斉藤班の固形癌化学療法直接効果判定基準に準じて行った。

結 果

腎盂腫瘍3例、尿管腫瘍3例の計6例に対し治療を行ったが、症例6では局所浸潤を有した症例に対し、術後の adjuvantとして用いたもので、評価可能病

変を持たないため、治療効果からは除外した。症例1から5は、すべて評価可能な転移浸潤病変を有していた。

結果として5例中CR 1例、PR 1例、MR 2例が得られ、奏効率は40%であった (Table 3)。

Table 3. Response rates classified in metastatic tumor sites

	CR	PR	MR	NC	Response (%)
Primary tumor	1	1	0	0	2/2 (100%)
Lymph nodes	1	1	0	1	2/3 (66.7%)
Liver	0	0	0	1	0/1 (0%)
Subcutaneous mass	0	0	2	0	0/2 (50%)
Bone	0	0	0	1	0/1 (0%)

症例1は、1988年4月右下肢の腫脹を主訴として当院外科を受診した。諸検査から、後腹膜腫瘍による右外腸骨静脈の圧迫閉塞と診断され手術となった。右外腸骨動脈リンパ節転移巣と周囲の軟部組織との癒着が強度であり、切除不能と判断され、しかも術中迅速病理にて移行上皮癌と診断されたため、右腎、尿管部分切除のみ施行され当科依頼となった。

M-VAC変法1 course終了後、右外腸骨部の残存腫瘍と腫脹したリンパ節は、ほぼ50%まで縮小し、4 course終了後、画像診断上CRが得られた。さらに1989年2月には、残存尿管切除、リンパ節郭清を含む staging operationを施行し、病理組織学的にもCRであることが確認された。

症例2は、1986年3月左背部痛を主訴として近医を受診し、左腎腫瘍を指摘され当科紹介入院となった。諸検査の結果、左腎盂腫瘍あるいは左腎肉腫が疑われ、手術を施行した。病理組織学的に、左腎盂原発の移行上皮癌と診断されたため、残存腫瘍に対しM-VAC変法を施行した。残存腫瘍は、腰椎体にま



Fig. 1. CT scan (case 1); before (top), after 1 course (middle) and after 4 course (last) of the M-VAC modified chemotherapy

で浸潤していたが、M-VAC 変法 2 course 終了後、著明な縮小を認め PR と診断された。しかし、この症例では10カ月後再発をきたし、死亡した。

症例 3 は、1986年12月左腎盂腫瘍 (pT3aN0M0) の診断にて手術を施行されたが、術後病理組織学的に傍大動脈リンパ節に転移を指摘されたため、術後 adjuvant 療法として M-VAC 変法を計 4 course 施行した。しかし 1 年後、肝、腹壁、骨盤内に転移を認めたため、M-VAC 療法の regimen を Sternberg らの原法通りに増量し計 2 course 施行したところ、腹壁の転移巣にのみ MR を認めた。

症例 4 は、1987年11月左仙腸関節部の腫瘍を主訴とし近医整形外科を受診した。生検の結果、移行上皮癌

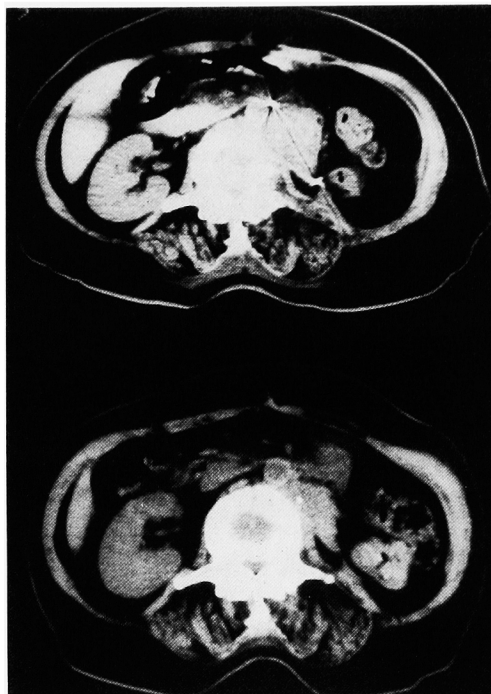


Fig. 2. CT scan (case 2); before (upper) and after 2 course (lower) of the M-VAC modified chemotherapy

と診断され当院紹介となり、諸検査の結果、左腎盂原発と診断された。高齢でもあり PS はきわめて不良で、M-VAC 療法を当科 regimen のさらに約70%に減量投与したが、それでも骨髄抑制など強い副作用を認めた。結果として、2 course 終了後 MR を認めたが、1988年3月呼吸不全で死亡した。

M-VAC 変法の副作用を Table 4 に示した。嘔気などの消化器症状は 6 例中 4 例に認められたが、軽度で充分制御可能であった。これは timiperon とステロイドの併用投与による効果が大と考えられるが、timiperon の副作用として、錐体外路症状を 1 例に認めた。骨髄抑制は約半数に認められ、特に症例 4 では、さらに regimen の約70%まで減量投与したにもかかわらず、重篤な白血球減少、血小板減少を経験した。他に脱毛を 2 例に認めたが、腎機能、肝機能障害

Table 4. Toxicity

	No. of patient
Nausea and vomiting	4 (66.7%)
Leucocytopenia (<2,000/mm ³)	3 (50%)
Thrombocytopenia (<10 ⁵ /mm ³)	2 (33.3%)
Alopecia	2 (33.3%)
Creatinin (>1.7 mg/dl)	0 (0%)

は認めなかった。

考 察

腎盂尿管腫瘍は、今日なお比較的稀な疾患とされており、その尿路上皮腫瘍中に占める割合は、約5%前後とする報告が多いが、最近増加傾向のあることが指摘されている¹⁻⁴⁾。

腎盂尿管腫瘍の多くは、組織学的には膀胱腫瘍と同じ移行上皮癌であるが、膀胱癌に比べ、比較的早期よりしかも広範囲に浸潤転移をきたしやすく、high stage の症例が多いのが特徴である。諸家の報告では、Jewett らによる stage B (Cummings らによる stage 3) 以上の high stage 症例は、50から70%とされている⁵⁻⁹⁾。1986年から1988年までの3年間に、琉球大学附属病院泌尿器科にて治療された腎盂および尿管の移行上皮癌は12例であるが、この内 stage B 以上の症例は9例(75%)であり、特に stage D の症例を6例(50%)に認め、やや high stage の症例が多かった。

さらに本症の予後に対し、腫瘍の grade や stage がよく相関することは諸家の一致した意見であり、5年生存率で比較すると、low stage 群では70から100%であるのに対し、high stage 群では10から35%ときわめて不良である⁶⁻¹⁰⁾。このような腎盂尿管腫瘍の特徴は、Bloom らが述べているごとく¹¹⁾、腎盂尿管の解剖学的特性、すなわち筋層が薄く、周囲のリンパのドレナージが豊富であることが原因と考えられ、結果として同じ尿路上皮癌の中でも、膀胱癌に比べ予後不良となっていると考えられる。

一方、1970年代 cisplatin の有効性が報告されて以来、膀胱腫瘍を中心とする進行性尿路上皮癌の遠隔転移や局所再発病変に対し、本剤を中心とする多剤併用化学療法が数多く試みられ、報告されてきた。しかし、病巣の縮小効果に比し、有効症例も含めた対象症例全体の予後については、必ずしも満足のゆくものではなかった。しかも、腎盂尿管腫瘍に関しては、前述のごとく症例数が少ないことも相まって、high stage の症例が多いにもかかわらず、化学療法の効果をまとめた報告は散見されるのみである^{12,13)}。

1988年 Sternberg らは膀胱腫瘍を中心とした進行性尿路上皮癌83例に対し M-VAC 療法を施行した結果をまとめ、有効率69% (CR 37%) ときわめて良好な成績を報告した。特に、CR を得た症例では3年生存率55%と有意な予後への効果も認められ、注目される。この報告の中には、遠隔転移を有する進行性腎盂尿管腫瘍の症例が12例含まれている。治療成績を抜粋

すると、有効率75% (CR 7例) で、骨などの、いわゆる難治性転移巣に対しても効果を認め、特に CR を得た症例では平均生存期間34カ月以上と、同様に優れた成績が示されている¹⁴⁾。当院では、治療対象となった症例が全体に高齢で PS も低かったため、薬剤の投与量に制限を受けざるをえなかった。しかしそれにもかかわらず、病理組織学的 CR 1例を含む有効例を認めており、M-VAC (変法) 療法は腎盂尿管腫瘍に対しても有効な治療法であると考えられた。予後に関しては、症例数も少なく経過観察期間も短いので、評価できないが、PR の症例では10カ月後に再発のため癌死しており、予後の改善のためには CR を得ることが不可欠との印象を受けている。

また、腎盂尿管腫瘍の治療に関し、術後補助療法という問題がある。これは、局所浸潤癌において、存在が予想される微小転移巣に対し治療することで、手術治療の予後改善を目的としたものであり、stage B の5年生存率が30から50%と低いことを考えれば⁷⁻⁹⁾、当然考慮されるべき治療法であろう。しかしこれに関しては、施行した群の予後がむしろ悪かったという報告もあり¹⁵⁾、いまだに効果が確立されていないようである。high stage の症例を治療対象に多く含むこと、副作用が強いことなどが、この原因と考えられるが、対象とした癌に対し単剤として十分な効果を持つ抗癌剤あるいは有効な多剤併用化学療法が存在しなかったことも原因としてあげられるであろう。しかるに Sternberg らは、M-VAC 療法を、転移巣を持たない局所浸潤性尿路上皮癌にも neoadjuvant 療法として使用し、有効な down staging を報告している¹⁶⁾。進行癌の転移巣にも有効な本法を用いて、手術時期を誤らずに neoadjuvant 療法を行うことは、理論的にも腎盂尿管腫瘍の予後改善に有効と考えられる。これにもとづきわれわれも、副作用を軽減しつつ最大の効果を得るべく、動注療法を含めた術前後の補助療法として本療法を施行中であり、今後さらに症例を重ねていく予定である。

文 献

- 1) Williams CB and Mitchell JP: Carcinoma of renal pelvis; a review of 43 cases. *Br J Urol* 45: 370-376, 1973
- 2) Batata MA, Whitmore WF Jr, Hilaris BS, Tokita N and Grabstald H: Primary carcinoma of the ureter; a prognostic study. *Cancer* 35: 1626-1632, 1975
- 3) Wallace DMA, Wallace DM, Whitfield HN, Hendry WF and Wickham JEA: The late results of conservative surgery of upper

- urinary tract urothelial carcinoma. *Br J Urol* 53: 537-541, 1981
- 4) 中村 順, 新家俊明, 小川隆敏, 上門康成, 大川順正: 当教室で経験した尿路上皮腫瘍の内, 上部尿路腫瘍96例における臨床統計的観察. *日泌尿会誌* 75: 459-466, 1984
 - 5) Cummings KB, Correa RJ Jr, Gibbons RP, Stoll HM, Wheelers RF and Mason JT: Renal pelvic tumors. *J Urol* 113: 158-162, 1975
 - 6) Barry NN, Theresa AP, Niall MH, Pamela PG, James JD and George RP: Transitional cell carcinoma of renal pelvis. *Urology* 19: 472-477, 1982
 - 7) 前川幹雄, 三品輝男, 都田慶一, 荒木博孝, 小林徳朗, 中尾昌宏, 中川修一: 腎盂尿管腫瘍55例の臨床成績. *西日泌尿* 45: 571-576, 1983
 - 8) 柿崎 弘, 鈴木 仁, 平野和彦, 高見沢昭彦, 久保田洋子, 沼沢和夫, 鈴木駿一: 腎盂尿管腫瘍の臨床的観察. *西日泌尿* 48: 1829-1833, 1986
 - 9) 平松 侃, 伊集院真澄, 平尾佳彦, 小原莊一, 塩見 努, 馬場谷勝, 脇岡 隆, 橋本雅善, 丸山良夫, 末盛 毅, 岡村 清, 金子佳照, 堀井康弘, 守屋 昭, 岡島英五郎: 上部尿路上皮性腫瘍の臨床的観察. *泌尿紀要* 29: 1191-1217, 1983
 - 10) Booth CM, Cameron KM and Pugh RCB: Urothelial carcinoma of the kidney and ureter. *Br J Urol* 52: 430-435, 1980
 - 11) Bloom NA, Vidone RA and Lytton B: Primary carcinoma of the ureter; a report of 102 new cases. *J Urol* 103: 590-598, 1970
 - 12) Trindade A, Samuels ML and Logothetis CJ: Chemotherapy of carcinoma of renal pelvis: preliminary report. *Urology* 18: 54-59, 1981
 - 13) Schwartz S, Yagoda A, Natale RB, Watson RC, Whitmore WF and Lesser M: Phase 2 trial of sequentially administered cisplatin cyclophosphamide and doxorubicin for urothelial tract tumors. *J Urol* 130: 681-684, 1983
 - 14) Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, Watson RC, Herr HW, Morse MJ, Sogani PC, Vaughan ED Jr, Bander N, Weiselberg LR, Geller N, Hollander PS, Lipperman R, Fair WR and Whitmore WF Jr: M-VAC (methotrexate, vinblastin, doxorubicin, and cisplatin) for transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol* 139: 461-470, 1989
 - 15) 緒方二郎: 腎盂尿管腫瘍. *臨泌* 22: 504-506, 1968
 - 16) Scher HI, Yagoda A, Herr HW, Sternberg CN, Bosl G, Morse MJ, Sogani PC, Watson RC, Dershaw DD, Reuter V, Geller N, Hollander PS, Vaughan ED Jr, Whitmore WF Jr and Fair WR: Neoadjuvant M-VAC (methotrexate, vinblastin, doxorubicin, and cisplatin) effect on the primary bladder lesion. *J Urol* 139: 470-474, 1988

(Received on June 30, 1989)
 (Accepted on September 4, 1989)