泌尿紀要 51：113-116, 2005

HD-MVAC 療法が著効した尿路上皮癌の2症例

福田　歴視，光森　健二，皆川　真吾，熊澤　光明
忠地　一輝，飯沼　昌宏，佐藤　滋，佐藤　一成
羽渕　友則，加藤　哲郎
秋田大学医学部泌尿器科学講座

TWO CASES OF UROTHELIAL CANCER RESPONSIVE TO HIGH-DOSE-INTENSITY METHOTREXATE VINBLASTINE DOXORUBICIN AND CISPLATIN (M-VAC) THERAPY

Hisami Fukuda, Kenji Mitsumori, Shingo Minagawa, Teruaki Kumazawa,
Kazuteru Tadachi, Masahiro Iinuma, Shigeru Satoh, Kazunari Satoh,
Tomonori Habuchi and Tetsuro Kato
The Department of Urology, Akita University School of Medicine

We report two cases of metastatic urothelial cancer treated with high-dose-intensity (HD) methotrexate vinblastine, doxorubicin and cisplatin (MVAC). After HD-MVAC, the size of primary and lymph node tumors decreased by 57–67% as compared with the standard M-VAC therapy. By shortening the dose interval, HD-MVAC may increase the anti-tumor effect without increasing side effects.

(Hinyokika Kiyo **51**: 113–116, 2005)
Key words: Urotherial cancer, Chemotherapy, High dose intensity M-VAC

緒　　言

膀胱癌に対する化学療法として最も一般的な M-VAC 療法の奏功率は39～70％（CR 13～50％）と比較的高いが[1~3]，長期予後が不良など満足できる成績はえられていない[3]

Sternberg ら[4]が2001年に報告した high-dose-intensity-MVAC（HD-MVAC）療法は，従来の MVAC 療法の15，22日目の methotrexate（MTX）と vinblastine（VBL）の投与を省略し，4～10日目の計画的な G-CSF 投与により1コースの期間を2週間へ短縮する方法である（Table 1）．今回，われわれは HD-MVAC 療法を行い，重篤な副作用なしに顕著な腫瘍縮小効果がえられた進行膀胱癌と進行尿管癌の2症例を経験したので報告する．

Table 1. HD-MVAC 療法と M-VAC 療法のメニュー比較

	HD-MVAC	M-VAC
1コースの期間	2週間	4週間
Day 1	MTX 30 mg/m^2	MTX 30 mg/m^2
Day 2	VBL 3 mg/m^2	VBL 3 mg/m^2
	ADR 30 mg/m^2	ADR 30 mg/m^2
	CDDP 70 mg/m^2	CDDP 70 mg/m^2
Day 4-10	G-CSF 240 μg/m^2	
Day 15・22	な　し	MTX 30 mg/m^2
		VBL 3 mg/m^2
G-CSF	必要なら14日間投与，好中球が 3.0×10^4/μL 以上で投与中止	とくに規定なし

症　　例

症例1
患者：70歳，男性
主訴：右腰背部痛
家族歴　既往歴：特記事項なし

現病歴：2001年5月上記主訴にて近医を受診．骨盤部の MRI によって，右大腿骨に転移性腫瘍と膀胱内に浸潤性腫瘍，また胸部写真にて両肺野に転移性腫瘍を認めたため，肺・右大腿骨転移を伴う膀胱癌と診断された．右大腿骨転移巣への 30 Gy の放射線照射後，7月18日当科に転科した．画像所見および生検から TCC，G2～3，T4N0M1 と診断，8月2日から HD-MVAC 療法を開始した．

G-CSF は原法と異なり顆粒球数をみながら投与した．白血球数は最低値で 2,400/μl であり，3,000/μl 未満は2日間であった．合計3コース施行したが各コース間の休薬期間は2日・9日間であり，顆粒球数が回復するのを待ってから次のコースを開始した．3コース施行後，多発肺転移は最大径 4 cm あったものを含め胸部写真上すべて消失し，CT 上も病巣の多く

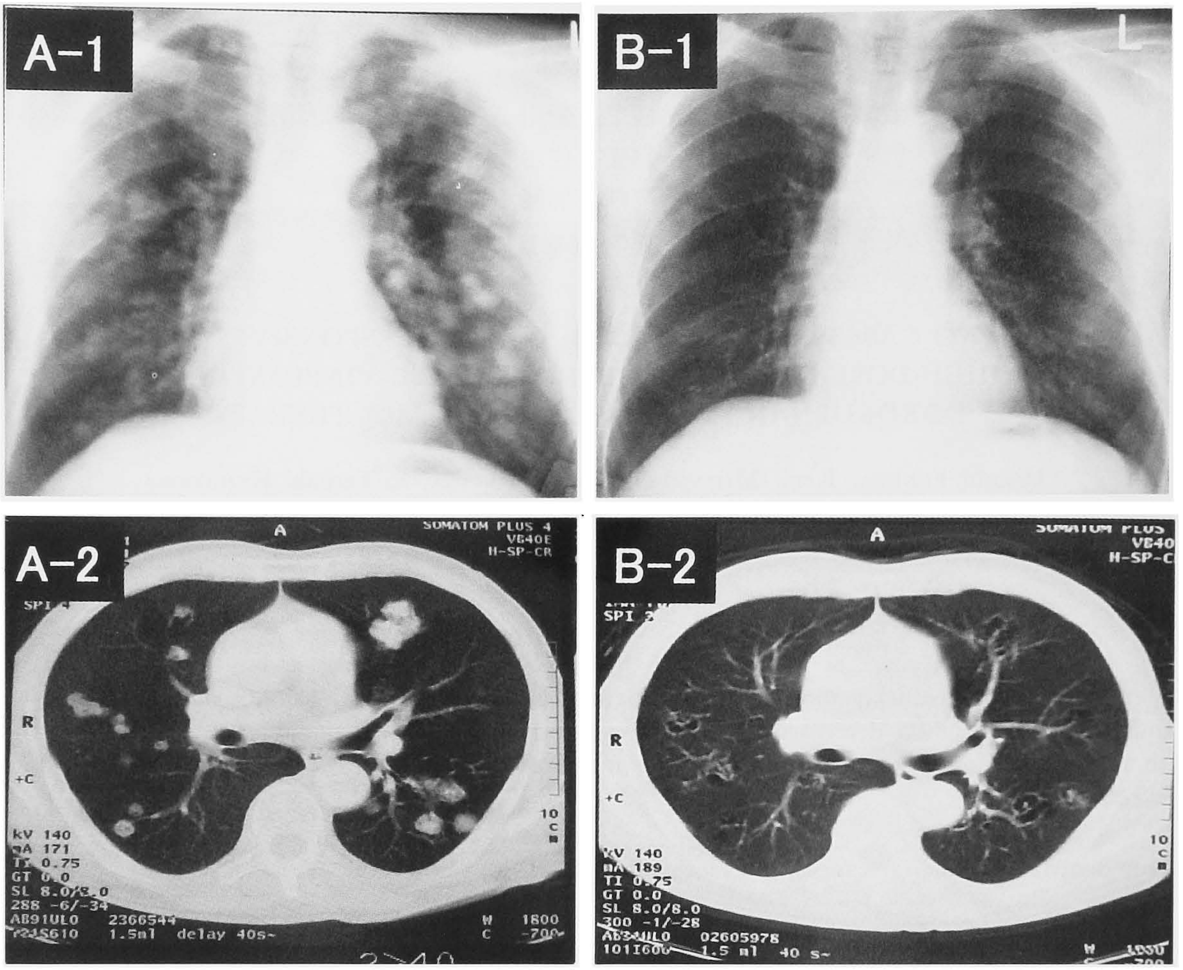

Fig. 1.　ChestXP and computed tomography (CT) images before (A-1, A-2) and after (B-1, B-2) chemotherapy.

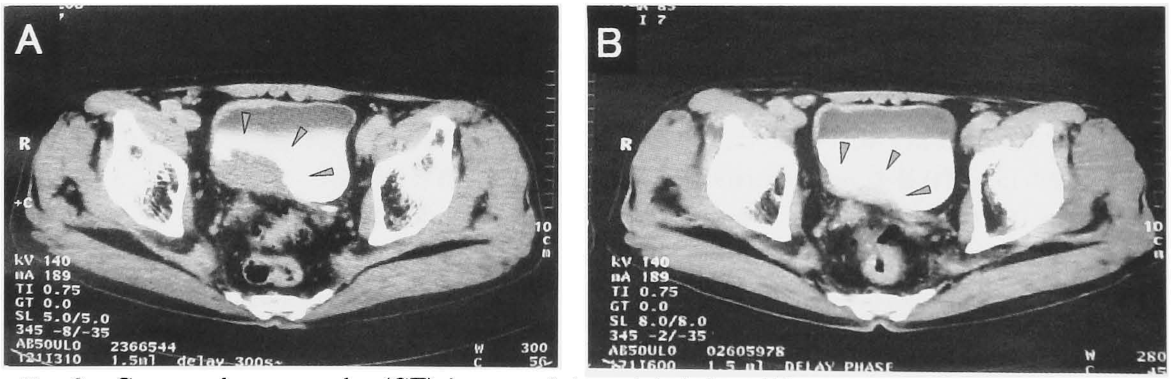

Fig. 2.　Computed tomography (CT) images of the pelvis before (A) and after (B) chemotherapy in case 1. The size of bladder tumor (surrounded by arrow heads) decreased after chemotherapy.

は壊死による空洞化を呈した（Fig. 1）．骨盤部 CT では右壁に認めた最大経 5 cm の腫瘍は著明に縮小（縮小率57％）した（Fig. 2）．患者の QOL を考慮し10月 9 日右腎尿管膀胱全摘出術および左尿管皮膚瘻造設術を施行した．膀胱内には viable な癌細胞を認め，術後の病理診断は TCC，G3>G2，pT3b であった．

症例 2

患者：70歳，女性

主訴：腰背部痛，肉眼的血尿

既往歴：高血圧

家族歴：父親が脳出血　妹が高血圧

現病歴：2001年 7 月上記主訴にて近医受診．エコーにて左水腎症と左尿管口付近に腫瘍を認め，7 月18日に当科紹介入院となった．CT にて左下部尿管より第 4 腰椎へ直接浸潤する径約 5 cm の腫瘍と大動脈周囲リンパ節転移を認め，尿細胞診は class IV であった．

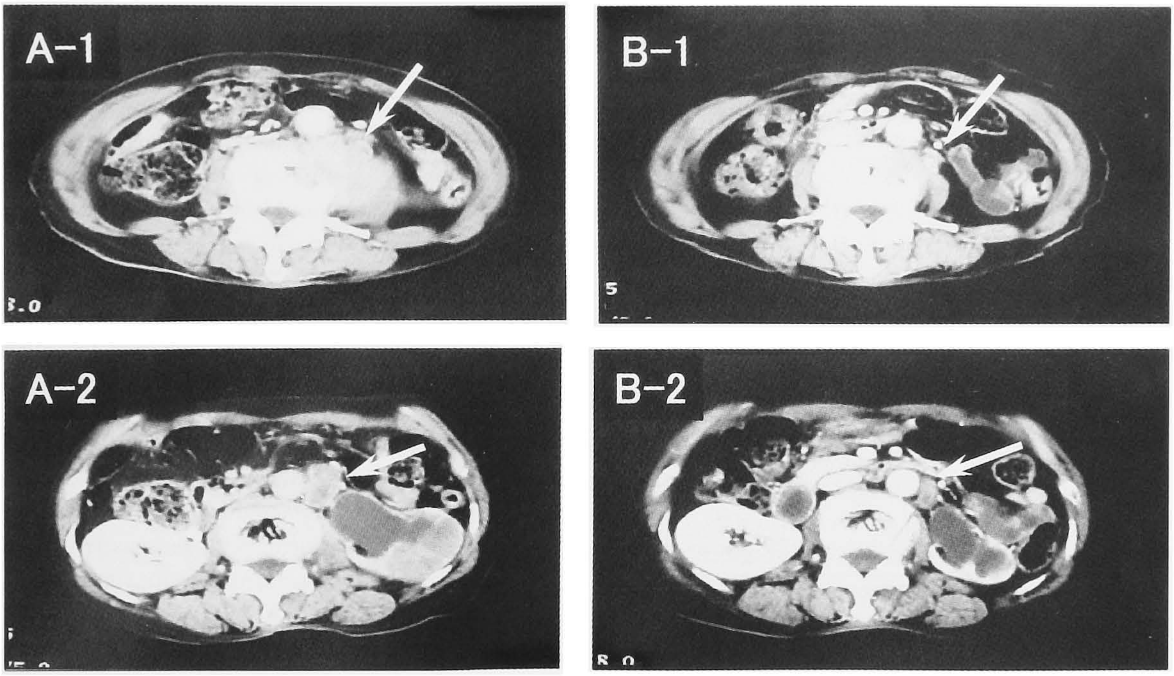

Fig. 3. Computed tomography (CT) images before (A-1, A-2) and after (B-1, B-2) chemotherapy in case 2. The maximal diameters of ureteral tumor and para-aortic lymph node metastasis (A-2 and B-2, arrow) decreased from 5.0 to 3.2 cm and 3.0 to 2.1 cm, respectively.

膀胱鏡では左尿管口内部より膀胱内に突出する腫瘍を認めた．腫瘍生検を2箇所で施行したが，検体が壊死組織であったため病理診断が不能であった．画像診断および細胞診より尿管癌 T4N1M1 と診断し，8月1日より HD-MVAC 療法を開始した．2コース目開始後7日目に白血球数 900/μl，血小板数9.9万/μl と骨髄抑制をみたが，G-CSF 投与にて改善した．消化器症状は1コース目から生じたが，対処療法で軽快した．3コース目の実施は十分可能と判断したが，食指不振などに対する患者の不安が強く，2コースでの終了となった．尚，各コース間の休薬期間は0日間であった．2コース後の CT で原発巣は64%，腎門部リンパは67%の縮小率を示し，主訴の腰痛は消退した (Fig. 3)．

考　　察

M-VAC 療法はその奏効率の高さから，尿路上皮癌化学療法の中心となっている．しかし当初発表された71% (CR 50%) という高い奏効率は[1]，大規模追試では39% (CR 13%) と当初の成績より低く，さらに2年生存率が20%と近接効果が予後に反映されないことが問題になっている[3]　Scher ら[5]が述べるように，一定以上の治療効果をえるには3コース以上の施行が必要である．しかし，本邦では副作用のため多くの症例で投与量が70%以下に減量され，原法通りに3コース以上施行できることが少ないのが実情である[6]　そのため，副作用を増大せず治療効果をあげる新しい試みが模索されている．

抗癌剤の一回投与量を増やす dose escalation は抗腫瘍効果と同時に副作用も増大する[7]ことから，M-VAC 療法原法を越える標準療法とはなっていない．また，新規抗癌剤として taxol 系や gemcitabine などが尿路上皮癌に有効と報告されているが，現時点では M-VAC 療法を明らかに上回る成績は報告されておらず[8]，保険適用の面からも日常診療で広く用いられていない．これに対し HD-MVAC 療法は，使用薬剤の用法は原法とほぼ同じだが投与間隔を半分にすることで dose intennsity をあげ効果増強を図ったものである．今回の経験のみで M-VAC 療法と比較することはできないが，肺転移の消失 (CR) や57～67%の腫瘍縮小率など十分に効果増強を期待できる結果と言える．しかし，HD-MVAC 療法を行っても評価病巣が PD などである症例について，当院では現在 taxol 系や gemcitabine を用いた治療を行っており，HD-MVAC 後に肝転移の出現した症例に gemcitabine, carboplatin にて CR となった症例を経験している[9]

HD-MVAC 療法には期間当たりの抗癌剤投与量増加による副作用増悪が懸念された．我々が経験した HD-MVAC 療法と M-VAC 療法の最近の5例（2コース施行が3例，3コースが2例）について，骨髄抑制と消化器症状の程度を共通毒性基準にて評価比較した (Table 2)．HD-MVAC 治療症例は70歳という高齢にもかかわらず，M-VAC 療法症例と骨髄抑制に明らかな差を認めず，むしろ消化器症状については軽度であった．消化器症状が軽度に抑えられた理由と

Table 2. 当科症例における HD-MVAC 症例と M-VAC 症例における主要な副作用についての比較

	M-VAC (n=5)	HD-MVAC (n=2)
骨髄抑制		
白血球 Grade 3	1-6 (2.8) 日	0-2 (1) 日
Grade 4	0-6 (1.2) 日	0-1 (0.5) 日
血小板 Grade 3	0-8 (1.8) 日	0-2 (1) 日
Grade 4	0 (0) 日	0 (0) 日
G-CSF 投与回数	2-39 (20) 回	10-31 (20.5) 回
G-CSF 投与割合	0.67-13 (8.63)	5-10.3 (7.65)
消化器症状		
食思不振 Grade 3	3-21 (10.5) 日	1-2 (1.5) 日
Grade 4	8-19 (12.8) 日	1-10 (5.5) 日
嘔吐回数	0-4回	0-1回
嘔吐日数	0-7 (3) 日	0-3 (1.5) 日

( ) 内は平均値を示す. G-CSF 投与割合は1コース当たりに投与した G-CSF の投与回数を示す.

してはシスプラチンの投与量が同じでメソトレキセートとビンブラスチンの投与量が少ないことが考えられる. しかし Sternberg ら[4]の報告では HD-MVAC は MVAC と比較して消化器系副作用はわずかに重い傾向があり, われわれの結果は症例数が少ないためである可能性は否定できない.

また, 顆粒球減少については, 両療法ともにほぼ同量の G-CSF にて十分コントロール可能であった点が注目される. HD-MVAC 療法の原法通りに G-CSF の計画的投与をしたならば, 顆粒球数はより高く維持できたと考えられる.

HD-MVAC 療法は抗癌剤の投与が各コースの第1日目 2日目のみであり, 次コースまでの連続した G-CSF 投与が行える点でも骨髄抑制のコントロールが容易と思われる.

以上より HD-MVAC 療法は Sternberg[4] の報告のように, 副作用の増悪なく効果増強の可能性が有り, M-VAC 療法に代わる化学療法として症例を重ねて長期成績を検討したい.

結　　語

High-Dose-Intensity-M-VAC (HD-MVAC) 療法の著効した尿路上皮癌の2例を報告した. 通常の M-VAC 療法に比して副作用の明らかな差がなく効果増強が期待できる化学療法と思われた.

文　　献

1) Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al.: Preliminary results of M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatine) for transitional cell carcinoma of the urothelium. J Urol **133**: 403-407, 1985
2) Scher H, Herr H, Sternberg CN, et al.: Neoadjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer. experience with M-VAC regimen. Br J Urol **64**: 250-256, 1989
3) Loeher PJ Sr, Einhorn LH, Elson PJ, et al.: A randomaized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinbrastine and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. J Clin Oncol **10**: 1066-1073, 1992
4) Sternberg CN, de Mulder PH, Schornagel JH, et al.: Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin (M-VAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urotherial tract tumors. J Clin Oncol **19**: 2638-2646, 2001
5) Scher HI, Yagota A, Herr HW, et al.: Neoadjuvant M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) effect on the primary bladder lesion. J Urol **139**: 470-474, 1988
6) Kotake T, Akaza H, Isaka S, et al.: Evaluation of systemic chemotherapy with methotrexate, vinblastine, adriamycin and cisplatin for advanced bladder cancer. The Japanese urological cancer research for adriamycin. Cancer Chemother Pharmacol **30** Suppl: s85-89, 1992
7) 宮本直人, 赤座英之：進行膀胱癌の dose escalation therapy. 泌尿器外科 **12**：667-672, 1990
8) von der Maase H: Current and future perspectives in advanced bladder cancer: is there a new standard? Semin Oncol **29**: 3-14, 2002
9) 井上高光, 大山 力, 堀川洋平, ほか：MVAC 療法抵抗性肝転移に対して gemcitabine, carboplatin, docetaxel の3剤併用療法が奏功した尿路移行上皮癌の3例. 泌尿紀要 **50**：273-277, 2004

(Received on January 28, 2004
Accepted on September 10, 2004)