

進行性尿路上皮癌に対する M-EAP (Methotrexate, Etoposide, Adriamycin および Cisplatin) 療法の経験

北野病院泌尿器科 (部長 : 中川 隆)

橋村 孝幸, 奥村 和弘, 赤尾 利弥, 中川 隆

COMBINATION CHEMOTHERAPY OF METHOTREXATE, ETOPOSIDE, ADRIAMYCIN AND CISPLATIN (M-EAP) FOR ADVANCED UROTHELIAL CANCER

Takayuki Hashimura, Kazuhiro Okumura, Toshiya Akao
and Takashi Nakagawa

From the Department of Urology, Kitano Hospital

Combination chemotherapy with methotrexate, etoposide, adriamycin and cisplatin (M-EAP regimen) was administered to 4 patients with advanced epithelial cancer of the urinary tract (Methotrexate 30 mg/M² day 1, 15 and 22; Etoposide 100 mg/M² day 1, 2, 15 and 22; Adriamycin 30 mg/M² day 2; Cisplatin 70 mg/M² day 2, every 4 weeks). In an attempt to improve the anti-cancer effect of the M-VAC regimen, etoposide was substituted for vinblastine. This series comprised 3 males and 1 female ranging in age from 54 to 68 years (mean age: 63), with a performance status of 1 to 2. The site of the primary lesion was bladder in 3, and left ureter in 1. The clinical response was assessed in 3 of the 4 patients: one achieved complete response and two had partial response. Two of the four died of disease 5 months after chemotherapy. Two of them have been alive for 10 and 8 months with no evidence of disease after chemotherapy. Toxicity included moderate or severe myelosuppression in two patients, and mild to moderate anorexia, vomiting, alopecia, and hiccups in all patients. These preliminary results suggest that the M-EAP regimen is effective against advanced epithelial carcinoma of the urinary tract. However, myelosuppression was a dose-limiting factor.

(Acta Urol. Jpn. 37: 685-688, 1991)

Key words: Urothelial cancer, M-VAC, Etoposide, Combination chemotherapy, M-EAP

緒 言

1985年 Sternberg¹⁾ の報告以来, methotrexate (MTX), vinblastine (VBL), adriamycin (ADR) および cisplatin (CDDP) より成る M-VAC 療法は尿路上皮癌の全身化学療法として, 広く用いられているが, CR 以外では反応期間の短いこと, 骨転移巣には効果が低いこと, 副作用の強いことが問題点としてあげられる²⁻⁵⁾. それゆえ, M-VAC 療法より臨床反応が良好でしかも副作用の少ないレジメが模索されている.

われわれはすでに, CDDP と VBL を同時に投与すると拮抗するという *in vitro* の実験結果を発表し

た⁶⁾. そこで CDDP と schedule dependency のない etoposide (VP-16) を選択し, M-VAC 療法の VBL を VP-16 に変更した MTX, VP-16, ADR, CDDP よりなる多剤併用療法 (M-EAP 療法) を 4 例の尿路上皮癌患者に施行したので報告する.

対象および方法

対象は1989年6月以降に当科へ入院し, 病理組織学的に確定された, 進行性移行上皮癌4例を対象とした (Table 1). 性別は男性3例, 女性1例で年齢は54歳から68歳までで, 平均63歳であった. 原発腫瘍は膀胱腫瘍3例, 尿管腫瘍1例であった. PS は1~2と良好であった.

M-EAP 療法は Table 2 に示す投与法により施行した. すなわち, 第1日目に MTX 30 mg/M², VP-

*現 : 京都大学泌尿器科

Table 1. Patients characteristics and responses to M-EAP

No.	Case	Age	Sex	PS	Primary lesion	Previous treatment	Course of clinical		Metastatic lesion	Prognosis
							M-EAP	Response		
1	K.N.	54	M	1	Bladder	Cystectomy	3	PR	Chest wall, Bone	Dead, 5M
2	T.M.	68	F	1	L-ureter	Nephroureterectomy	2	CR	LN	NED, 10M
3	H.I.	68	M	2	Bladder	—	1	PR	—	NED, 8M
4	H.A.	64	M	2	Bladder	Cystectomy	2	—	—	Dead, 5M

Table 2. M-EAP regimen

	Day			
	1	2	15	22
MTX	30*		30	30
VP-16	100	100	100	100
ADR		30		
CDDP		70		

* mg/M²

16 100 mg/M², 第2日目に VP-16 100 mg/M², ADR 30 mg/M², CDDP 70 mg/M² をさらに15日目, 22日目に MTX, VP-16 をそれぞれ点滴静注し, 4週毎にくり返した。施行回数は, 1コースから3コースで平均2.3コースであった。

なお, 効果判定は小山・斉藤班の固形癌化学療法直接効果判定基準に準じて行なった⁷⁾。

成 績 (Table 1)

1) 奏効率

評価可能病変を有する3例の, 治療効果は CR 1例, PR 2例であった。

2) 経過, 予後

症例1は膀胱腫瘍にて膀胱全摘後 (TCC, grade II, pT_{1b}, N₀, M₀) 1年2カ月目に左胸壁 (生検にて TCC, grade III, Fig. 1), 第5腰椎に再発したため, 3コースの M-EAP 療法を施行した。左胸壁腫瘍は画像上, 消失したが骨病変は不変のため PR と判定した。胸壁転移病巣による疼痛は1コース途中から消失し, 化学療法3コース終了後は退院し日常生活も可能だったが骨病変は進行し, 5カ月目に癌死した。

症例2は左尿管腫瘍にて6年前他院にて左腎, 尿管全摘除術を施行された。腰痛を主訴とし, 当院外科を初診し, 胆石を認めたため胆石摘出術を施行された。手術時同時に後腹膜腫瘍を生検し TCC, grade III であったので左尿管腫瘍の後腹膜リンパ節再発の診断にて M-EAP 療法を2コース施行した (Fig. 2)。dose は, 年齢を考慮して70%の投与量とした。画像上, 矢印の腫瘍は消失し (Fig. 2), 腰痛も無くなり

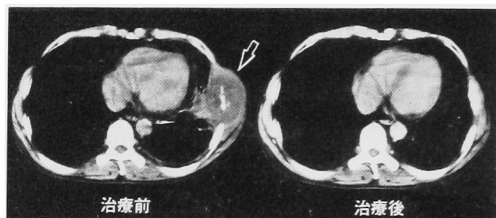


Fig. 1. CT of case 1: Before and after 3 courses of M-EAP regimen.

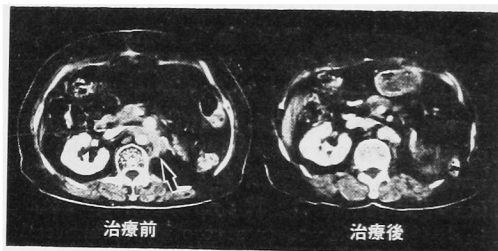


Fig. 2. CT of case 2: Before and after 2 courses of M-EAP regimen.

CR と判定した。CR 後10カ月, NEDにて生存中である。

症例3は, 68歳, 男性で膀胱腫瘍 (TCC, grade II, T₂N₀M₀) の neo adjuvant therapy として1コース施行後, CT 上50%の腫瘍縮小を認めたため PR と判定した。膀胱部分切除を施行し (TCC, grade II, pT₁N₀M₀) surgical CR が得られ, 8カ月, NEDにて生存中である。

症例4は膀胱腫瘍にて膀胱全摘時, 多発性の骨盤内リンパ節を認めたため (TCC, grade III, pT_{3b}N₂M₀) 術後 adjuvant として2コース施行した。しかし, 化学療法終了後3カ月目より骨, 皮膚, 肺の転移巣が出現し, 5カ月目に癌死した。

3) 副作用

症例1は3コース施行したが白血球, 血小板の nadir がそれぞれ 2,000/mm³, 14万/mm³ で nadir からの回復も2~3日で血液系にも重篤な副作用は認めなかった。また肝機能, 腎機能障害も認めず, 悪心, 嘔

吐も軽度で自覚的, 他覚的に病状が安定しているときは, 外泊も十分に可能であった。

症例2は, すべての制癌剤を70%に dose down して, 2コース施行した症例である。白血球数の nadir は1コース目 2,300/mm³, 2コース目 1,400/mm³ であり, 2コース目, 白血球数が2,000以上に回復するのに2日間要した。

血小板は15万/mm³以下に減少することはない, 重篤な血液系の副作用は認められなかった。化学療法施行後, 4日目に一過性の肝機能障害 (GOT, GPT 100 KU 以上) が認められたが遷延することはない。悪心, 嘔吐, 吃逆も軽度認められたが, 化学療法遂行には支障なく, 一般的に副作用は軽度であった。

症例3は膀胱腫瘍術前の neo adjuvant として1コース施行した。膀胱腫瘍による左水腎症があり DIP では It-nonvisualizing kidney であったため, 白血球減少時, 左水腎症が原因と思われる発熱が約5日間続いた。白血球数の nadir は治療開始後27日目, 600/mm³ で白血球数2,000以上に回復するのに6日間要した。肝機能障害は認められなかったが消化器系副作用は中等度認められた。白血球減少時の発熱が著しいため, 2コース目は施行しなかった。

症例4は膀胱全摘後, 2コース施行したが, 血液系の副作用が重篤であった。白血球数の nadir は1コース目 1,000/mm³ (day 14), 2コース目 900/mm³ (day 15) で 2,000/mm³ 以上に回復するのに各々10日間, 20日間を要した。血小板数も同様に5万/mm³以下に減少した。また GOT, GPT が100 KU 位に上昇する, 一過性の肝機能障害も認められた。全身倦怠感も強く, 化学療法の追加は困難であった。

4例ともに心肺機能, 腎機能の障害は認められなかった。悪心, 嘔吐, 吃逆, 脱毛は全例に認められたが全例休業せず, day 15, day 22 の投薬も予定通り行えた。

考 察

M-VAC 療法による尿路上皮癌の治療成績は40~71%と奏効率が高く有効な化学療法と考えられる¹⁻⁵⁾。しかし2日目に投与される VBL と CDDP の投与スケジュールに関しては余り注意が払われていない。われわれは, VBL を CDDP の後にあるいは同時に投与すると拮抗することを報告した⁶⁾。それゆえ, CDDP と schedule dependency が無く, CDDP との併用療法が効果のある VP-16 を VBL に代えて用いた。

VP-16 の尿路上皮癌に対する phase-2 study では

17例中1例(6%)⁸⁾, 42例中6例(14.3%)⁹⁾と有効率は低いものの, CDDP を含んだ併用療法では高い奏効率が報告されている。小松ら¹⁰⁾は, MTX, VP-16 CDDP のレジメを7例の尿路上皮癌患者に用いて CR 2例, PR 4例, 奏効率85.7%と, また森山らは¹¹⁾10例中 PR 8例と高い奏効率を報告している。われわれの, 今回の M-EAP 療法の経験でも VP-16 を含んだレジメの抗腫瘍効果は高く, 今後, 尿路上皮癌に対する検討は施行されるべきと思われる。

VP-16 の投与方法に関しては, 大量1回投与より頻回, 分割投与および持続投与の方が優れた抗腫瘍効果が報告されており¹²⁾, 今後投与方法に関しても改良すべき点があると思われる。

症例2に対しては, 原法の70%濃度を使用したにもかかわらず CR が得られた。郷司らも M-VAC の原法の80%濃度の使用で62.5%の奏効率を報告している⁴⁾。100%濃度の投与で重篤な副作用から化学療法死も報告されているため, 日本人にあった dose down は試みられる方向と思われる。

4例中2例は, M-EAP 療法終了後, 5カ月目で癌死した。症例1は胸壁転移腫瘍は消失したものの, 骨転移に対しては無効で5カ月目で癌死した。症例4は neoadjuvant として2コース施行したが骨転移が現われ5カ月目で癌死した。骨転移巣に対する治療と PR 症例の追加治療をいかにすべきかが今後の問題である。

結 語

- 1) M-VAC 療法の VBL を VP-16 に変更した M-EAP 療法を, 4例の尿路上皮癌患者に施行した。
- 2) 評価可能病変を有する3例では, CR 1例, PR 2例で, 奏効率は100%であった。
- 3) 70%濃度の投与量でも CR が1例に得られた。
- 4) 4例中2例は, M-EAP 療法終了後, 5カ月目で癌死した。
- 5) M-EAP 療法は, 尿路上皮癌に有効であると思われるが, 生存期間の延長に寄与するか否かは今後の検討を要する。

文 献

- 1) Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al.: Preliminary results of M-VAC (methotrexate, vinblastin, doxorubicin and cisplatin) for transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol* **133**: 403-407, 1985
- 2) Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al.: M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxo-

- rubicin and cisplatin) for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol* **139**: 461-469, 1988
- 3) 西尾恭規, 白波瀬敏明, 七里泰正, ほか: 進行期尿路上皮癌に対する M-VAC (Methotrexate, Vinblastine, Adriamycin および Cisplatin) 療法の経験. *泌尿紀要* **34**: 1371-1375, 1988
 - 4) 郷司和男, 武中 篤, 後藤章楊, ほか: 進行性尿路上皮癌に対する M-VAC (Methotrexate, Vinblastine, Adriamycin, および Cisplatin) 療法の臨床的検討. *日泌尿会誌* **80**: 321-328, 1989
 - 5) Tannock L, Gospodarowicz M, Connolly J, et al.: M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) chemotherapy for transitional cell carcinoma: The Princess Margaret Hospital experience. *J Urol* **142**: 292-298, 1989
 - 6) Lee K, Tanaka M, Hashimura T, et al.: In vitro antagonism between cisplatin and vinca alkaloids: *Br J Cancer* **59**: 36-41, 1989
 - 7) 小山善之, 齋藤達夫: がん化学療法の臨床効果判断基準. 昭和52, 53, 54年度厚生省がん助成金による研究班報告. pp. 1-29, 1980
 - 8) Walther PJ, Stephen DW, Troner M, et al.: Phase II study of etoposide for carcinoma of the bladder: the Southeastern Cancer Study Group experience. *Cancer Treat Rep* **70**: 1337-1338, 1986
 - 9) 阿曾佳郎: 共同研究による Etoposide (NK171) の尿路性器悪性腫瘍に対する Phase II Study. *癌の臨床* **31**: 944-952, 1985
 - 10) 小松原秀一, 渡辺 学, 北村康男, ほか: 進行性尿路上皮癌に対する化学療法の治療成績. *泌尿紀要* **34**: 1697-1702, 1988
 - 11) 森山正敏, 村井哲夫, 近藤猪一郎: 進行性尿路上皮癌に対する CEM (cisplatin, etoposide, methotrexate) 療法. *癌と化学療法* **17**: 297-299, 1990
 - 12) 高橋克俊, 岩渕 実: Etoposide のマウス白血病 p388 細胞に対する殺細胞作用様式. *癌と化学療法* **12**: 2190-2195, 1985

(Received on December 19, 1990)

(Accepted on March 18, 1991)

(迅速掲載)