

浸潤性膀胱癌に対する Adjuvant 化学療法

東京医科歯科大学医学部泌尿器科学教室

竹内 信一*・山田 拓己・関根 英明・加藤 幹雄

鷲塚 誠・福井 巖・横川 正之

ADJUVANT CHEMOTHERAPY FOLLOWING TOTAL CYSTECTOMY
FOR INVASIVE BLADDER CANCER WITH BLEOMYCIN,
VINCRIStINE AND METHOTREXATEShinichi TAKEUCHI, Takumi YAMADA, Hideaki SEKINE,
Mikio KATOH, Makoto WASHIZUKA, Iwao FUKUI
and Masayuki YOKOKAWA*From the Department of Urology, Tokyo Medical and Dental University, School of Medicine*

Eleven patients with invasive bladder cancer were treated with combination chemotherapy consisting of bleomycin (5 mg, i.m., day 1-7), vincristine (1 mg/sqm.i.v., day 8) and methotrexate (200-300 mg/sq.m.i.v. day 8).

Chemotherapy was started about 4 weeks following total cystectomy and repeated every 2 or 3 weeks at least for one year. Five of the patients were free of disease at the mean follow-up time of 35.6 months, ranging from 21 to 50 month. The 3-year survival rate was 54.5%. Bone marrow suppression (36%), nausea and vomiting (55%) were observed, but they were not serious and well tolerated.

These results suggest that this regimen could be used safely as an adjuvant chemotherapy following total cystectomy for patients with invasive bladder cancer. Further evaluation will be necessary.

Key words: Invasive bladder cancer, Adjuvant chemotherapy, BOM and COM

はじめに

浸潤性膀胱癌の治療が膀胱全摘という手術療法のみで不十分なのは過去の多くの報告をみてもあきらかである¹⁻³⁾。近年、合併療法として手術に放射線療法を組み合わせたものがおこなわれ、治療成績の改善がみられてはいるものなお十分なものとはいえない⁴⁻⁶⁾。いっぽう、膀胱癌は従来、化学療法剤に対して感受性が低いとされてきたが、最近欧米では転移を有する膀胱癌に対して比較的良好な治療成績がみられ始めている⁷⁻¹¹⁾。

われわれは一部の浸潤性膀胱癌に対して膀胱全摘術

施行後の adjuvant therapy として bleomycin (BLM), vincristine (VCR, Oncovin®), および methotrexate (MTX) の3剤を主体とした併用化学療法を施行してきたので、いまだ11例という少数例ではあるが成績を検討し報告する。

対象と方法

1976年から1981年までの6年間に東京医科歯科大学泌尿器科を受診した膀胱癌患者のうち、臨床的にあきらかな転移を認めず、膀胱全摘術を受けたもので、その組織学的検索の結果が T₃ 以上の浸潤癌症例を原則として対象とした。ただし、T₁, T₂ でも lymphatic permeation または vessel invasion の組織所見が認

* 現：埼玉医科大学泌尿器科学教室

Table 1. Adjuvant chemotherapy with BOM for invasive bladder cancer

Case	Histologic findings	Previous treatment	Number of chemotherapy	Prognosis
1. 65 F	N-P T ₂ , L+	—	5	Died 6m
2. 41 M	N-P T _{3b}	RX (⁶⁰ Co 4000 rad)	4	Died 8m
3. 64 M	N-P T ₂ , V+	RX (⁶⁰ Co 4000 rad)	3	Alive 50m
4. 65 F	N-P T _{3b}	RX (⁶⁰ Co 3000 rad)	3	Died 10m
5. 52 F	N-P T _{3b}	—	18	Died 48m
6. 48 M	N-P T _{3b} , L+	RX (⁶⁰ Co 3000 rad)	10	Alive 35m
7. 69 F	N-P T ₂ , L+	RX (⁶⁰ Co 2000 rad)	7	Died 18m
8. 63 M	Pap T _{3b}	—	3	Alive 40m
9. 61 F	Pap T ₂ , L+	—	3	Died 15m
10. 59 M	N-P T _{3a}	RX (⁶⁰ Co 2000 rad)	10	Alive 21m
11. 59 M	N-P T ₁ , L+	—	16	Alive 32m

Pap: Papillary, N-P: non-Papillary, RX: Radiation therapy

(1983年10月現在)

Table 2. BOM therapy

BLM 5mg	VCR 1mg/sq.m MTX* 200-300mg/sq.m with CF rescue
↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓	↓
Day 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7,	8

*4-6 hour infusion, 20minutes after VCR IV one push.

Table 3. CF (folinic acid) rescue

9mg IM or PO 12 hours after MTX infusion thereafter
3mg PO q6-8 hours for 2-3 days

Table 4. COM therapy

CPM	300mg/sq.m IV one push
VCR	1 mg/sq.m IV one push
MTX*	200-300mg/sq.m 2-4 hour infusion with CF rescue

*20 minutes after VCR IV one push

められた症例は対象に含めた。Table 1 に示すように対象症例は11例でそのT分類は pT₁ 1例, pT₂ 4例および pT_{3a} 1例, pT_{3b} 5例であった。その組織型は全例、移行上皮癌で、増殖様式は乳頭状2例、非乳頭状9例、そして組織学的悪性度は G₂: 2例, G₃: 9例であった。年齢は41歳より68歳(平均年齢58.6歳)で、男女比は6:5であった。膀胱全摘術施行前

の治療歴としては11例中6例が⁶⁰Coによる術前照射を2,000~4,000 rad 受けているが、これらにおいては腫瘍の down staging ならびに腫瘍組織の壊死効果がほとんど認められないため、adjuvant chemotherapyの対象としたものである。放射線治療による抗腫瘍効果が顕著なものは対象より除外した。

施行した化学療法は BLM, VCR, MTX の3剤を主体とした併用療法-BOM 療法である。投与法は Table 2 に示すように BLM は第1日より第7日まで連日 5mg を筋肉注射で投与し、第8日目に VCR と MTX を静脈内投与した。この際、MTX はその腫瘍内取り込みが高くなるように¹²⁾、VCR 1mg/m² を one shot 静注した20分後より 200~300 mg/m² を電解質液 500 ml に溶解し、4~6時間かけて点滴静注した。MTX の点滴静注終了後は folinic acid (CF) rescue (Table 3)¹³⁾ ならびに利尿剤 (furosemide 40 mg/day) と重曹 (6 g/day) の経口投与によるアルカリ化¹⁴⁾を3日間併用した。この BOM 療法は膀胱全摘術施行後、4週目頃より開始し2~3週毎に繰り返した。入院中に3クールを施行し、以後は Table 4 のごとく BLM を cyclophosphamide (CPM) に変更した COM 療法を4~8週毎に外来にて実施し、重篤な副作用がみられないかぎり1年間投与することを原則とした。なお、症例10は BLM 筋肉注射による副作用と思われる高熱持続のため初期より COM 療法に変更した。11症例の BOM 療法および、それにひき続き実施した COM 療法の施行回数 は3~18回(中央値5回)であった。

成 績

1983年10月現在、11例中5例(45%)が生存し臨床的に癌を認めていない。これらのT分類は pT₁, pT₂, pT_{3a} 各1例, pT_{3b} 2例であった。その生存期間は21カ月から50カ月で平均35.6カ月である (Table 1, 5)。死亡した6例中、2例(症例1, 2)は本療法を開始した1976~1977年にかけての症例で、BLMによる肺線維症をきたしたため5, 4コースで治療を中断し、ステロイド療法施行中に癌の進行をきたし死亡したものである。症例4は3コース終了後よりおこった肝機能低下のため休業中にやはり転移をきたし死亡したもので、これら3例では十分な治療量が投与されていないと考えられた。ほかの3例中2例(症例7, 9)はT₂症例ではあるが組織学的に広汎な lymphatic permeation が認められ、いずれも3コース終了後より転移をきたし、以後、化学療法を追加したにもかかわらず死亡したもので無効と考えられた。症例5はFig. 1に示すように48カ月という比較的長い臨床経過を示したが結局は死亡した。本例ではCDDPを含むBVP療法が高度の副作用のため拒否され、当初無効と考えられたBOM療法を再度施行し、このときはやや有効性を示すという興味ある臨床経過を示したものである。

Fig. 2に11例の生存率曲線を示す。

副 作 用 (Table 6)

副作用に関しては消化器症状が嘔気6例、嘔吐6例ともっとも高頻度に出現しMTX投与後1両日認められた。MTX投与の際、比較的良好に出現するといわれる口内炎は2例と少なかった。BLMによる肺線維症は本療法開始初期の2例(症例1, 2)に約150mgの投与量で認められたが、その後は1例も認めていない。骨髄抑制は軽度で、末梢血の白血球数が2,000/mm³以下に減少したものの2例、血小板数が100,000/mm³以下に減少したものの2例でいずれも術前に放

Table 5. Survival of patients with invasive bladder cancer following adjuvant chemotherapy

	Cases	Alive, well	Died
BOM	11	5	6

Survival time : 21-50m (mean : 35.6m)

射線療法を受けた症例である。また、MTXによると思われるS-GOT, S-GPTの軽度上昇(50~150U/l)を5例に認めたが、4例は投与後1~1.5カ月以内で正常に回復した。しかし、症例4では肝炎の疑いもあったため休業した。

考 察

膀胱癌においては癌の深達度が予後を予測するうえでもっとも重要な因子である。そしてT₂以上の浸潤癌の成績は著しく不良で欧米では5年生存率9~31%^{1,2)}であり、本邦では吉田³⁾が5年実測生存率17.0%という結果を報告している。浸潤性膀胱癌においては膀胱全摘術に加えて、すでに存在する確率の高い micrometastasis をいかに治療するかが重要な課題であり、このためには放射線療法と化学療法の二つの方法が一般に考えられるところである。術前照射+膀胱全摘術の成績では比較的良好な治療成績の改善がみられ、5年生存率では20%⁴⁾から約40%^{5,6)}へと上昇している。術前照射の利点としては1)深部浸潤癌に対してdown stagingが期待できる、2)手術に際して血行性、リンパ行性の播種を抑えることができる、3)腫瘍周辺の脂肪組織、リンパ管、血管に栓塞状態になって存在している腫瘍細胞ならびに所属リンパ節の微少転移巣を破壊すること、などが挙げられるが、前述のごとくある程度の効果はあがっているが限界があるようである。いっぽう、Adjuvant化学療法についてはこれまで報告は少ない¹⁵⁻¹⁷⁾が治療効果はほとんどみられていないようである。

われわれが中心薬剤として選択した葉酸拮抗剤であるMTXは以前より単剤にて膀胱癌に比較的感受性があるとされ、1962年Sullivan¹⁸⁾が2例の進行膀胱癌症例に動注にて使用したのが最初の報告である。そして、その後いくつかの報告があるが、1972年にはAltmannら¹⁹⁾が局所浸潤または遠隔転移を有する11例に1回20~40mgの静注で1~4週毎に投与し、7例に血尿などの自覚症状の改善を、4例に評価可能病変の縮小をみている。また、Burtifield²⁰⁾, Hallら²¹⁾は遠隔転移を有するものと有しないもの合わせた42例の進行膀胱癌患者を1回50~100mg静注で1~2週毎に投与し26%の有効性をみている。さらに、1977年にはTurnerら²²⁾が1回200mg/bodyを筋注でCF rescueとともに投与し、全体で38%の有効率であったと報告している。以上の結果をふまえてわれわれは浸潤性膀胱癌に対するadjuvant化学療法の中心薬剤としてMTXを選んだものであり、BLMは細胞周期のSynchronizationを目的として投

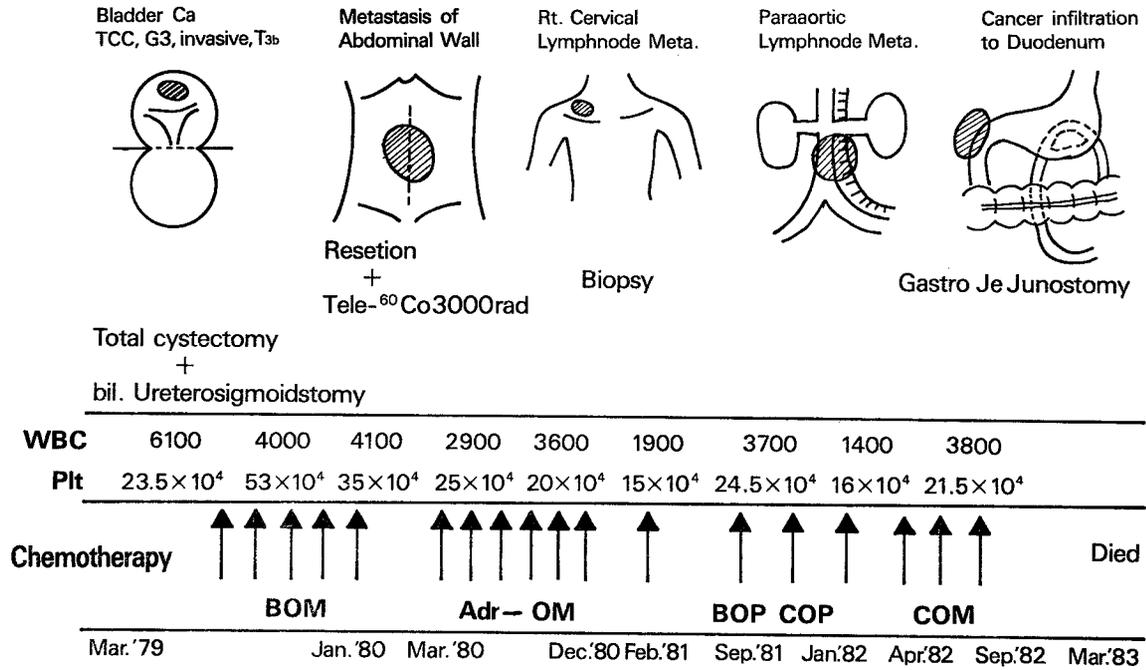


Fig. 1. Case 5 52-years old YF, TCC, G3, T_{3b}

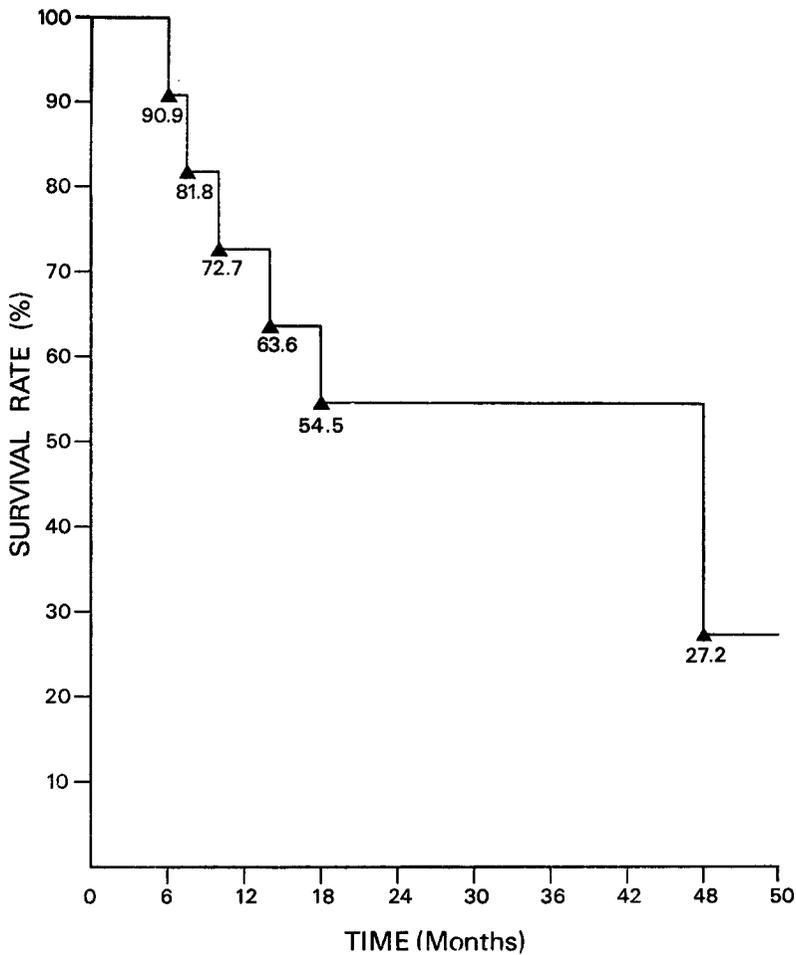


Fig. 2. Survival rates in patients treated with adjuvant chemotherapy-BOM, COM

Table 6. Side effects of BOM therapy

Pulmonary fibrosis	2/11 (18%)
Hepatic dysfunction	3/11 (27%)
Renal dysfunction	0
Bone marrow suppression	4/11 (36%)
WBC \leq 2,000	2
Plt \leq 100,000	2
Gastric problems	6/11 (55%)
Mucositis	2/11 (18%)

与し、VCRはMTXの腫瘍内net-uptakeを増加させる¹²⁾ために選んだものである。これら3剤は副作用がまったく分散しているために、また骨髄抑制の強いMTXにはFolinic Acid Rescue^{13,23)}を併用したのでMTXの投与量を200~300 mg/m³とやや多くしたものの副作用は軽微であった。われわれは睾丸腫瘍にも同様のregimenで使用し、その有効性と低

毒性について報告した²³⁾。しかし、MTXには腎機能障害(とくに水腎症)のある時や、ProbenecidやSulfamethoxazole・Trimethoprimなどの薬剤²⁴⁾との併用時にMTXの血中濃度が遷延し、思わぬ高度の副作用をみることがあるので十分な注意が必要である。今回の浸潤性膀胱癌に対するBOM療法の結果は11例中5例(45%)が再発なく生存し、3年生存率54.5%ということである。それほど良い成績ではないが、死亡した6例中3例は副作用のため休業中に転移が出現し死亡したものであり、また最近ではよりhigh-doseのMTXで良好な治療成績も報告²⁴⁾されているのでさらに症例を増やして検討する価値があると考えられる。いっぽう、最近開発されたCDDPは転移性膀胱癌に対して単剤ではもっとも有効であることが認められている^{7~11)}。したがって、浸潤性膀胱癌に対するadjuvant chemotherapyにおいても今後はCDDP

を含む化学療法を検討する必要がある。

ま と め

T₃以上の浸潤性膀胱癌6例、および著明な脈管侵襲のみられたT₁1例、T₂4例に対して膀胱全摘術施行後、adjuvant chemotherapyとしてBOM療法およびCOM療法を実施した。その結果、11例中5例(45%)が再発なく生存し、3年生存率は54.5%であった。

本療法における副作用としては消化器症状が6例、骨髄抑制が4例に認められたがいずれも程度は軽度であった。

本論文の要旨は第9回尿路悪性腫瘍研究会(1982年、東京)にて発表した。

文 献

- 1) Whitmore WF Jr, Marshall VF: Radical total cystectomy for cancer of the bladder. 230 consecutive cases five years later. *J Urol* **87**: 853~868, 1962
- 2) Cummings KB, Shipley WU, Einstein AB and Cutler SJ: Current concepts in the management of patients with deeply invasive bladder carcinoma. *Seminars in Oncology* **6**: No. 2: 220~228, 1979
- 3) 吉田 修・林正健二: 膀胱癌の遠隔成績. *最新医学* **34**: 823~826, 1979
- 4) Wallace DM and Bloom HJG: The management of deeply infiltrating (T₃) bladder carcinoma. Controlled trial of radical radiotherapy vs. Preoperative radiotherapy and radical cystectomy (1st. report). *Br J Urol* **48**: 587~594, 1976
- 5) Smith JA, Batata M, Grabstald H, Sogani PC, Herr H and Whitmore WF: Preoperative irradiation and cystectomy for bladder cancer. *Cancer* **49**: 869~873, 1982
- 6) 山田拓巳・横川正之・福井 巖・大和田久雄・関根英明・石丸 尚・金親史尚: 膀胱腫瘍に対する術前照射例の治療成績. *日本泌尿器科学会 第48回東部連合総会, 予稿集*, 旭川, 1983
- 7) Sternberg JJ, Bracken RB, Handel PB and Johnson DE: Combination chemotherapy (CISCA) for advanced urinary tract carcinoma. A Preliminary report. *JAMA* **238**: 2282~2287, 1977
- 8) Yagoda A: Phase II Trials with cis-Dichlorodiammineplatinum (II) in the treatment of urothelial cancer. *Cancer Treat Rep* **63**: 1565~1572, 1979
- 9) Williams SD, Donohue JP and Einhorn LH: Advanced bladder cancer: Therapy with cis-Dichlorodiammineplatinum (II), Adriamycin, and 5-Fluorouracil. *Cancer Treat Rep* **63**: 1573~1576, 1979
- 10) Soloway MS: cis-Diamminedichloroplatinum II in advanced urothelial cancer. *J Urol* **120**: 716~719, 1978
- 11) Petes PC and O'Neill MR: cis-Diamminedichloroplatinum As a therapeutic agent in metastatic transitional cell carcinoma. *J Urol* **123**: 375~377, 1980
- 12) Fyfe MJ and Goldman D: Characteristics of the vincristineinduced augmentation of methotrexate uptake in Ehrlich ascites tumor cells. *J Biol Chem* **248**: 5067~5073, 1973
- 13) Jaffe N, Frei E III, Traggis D and Bishop Y: Adjuvant methotrexate and citrovorum-factor treatment of osteogenic sarcoma. *N Engl J Med* **291**: 994~997, 1974
- 14) Pitman SW, Parker LM, Tattersall MHN, Jaffe N and Frei E III: Clinical trial of high dose methotrexate with CF-toxicologic and therapeutic observations. *Cancer Chemother Rep Part* **36**: 43~49, 1975
- 15) Bush H, Thatcher N and Barnard R: Chemotherapy in the management of Invasive bladder cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* **3**: 87~96, 1979
- 16) Clyne CAC, Jenkins JD, Smart CJ, Guthrie J and Buchanan RB: A trial of adjuvant chemotherapy for stage T₃ bladder tumors. *J Urol* **129**: 736~737, 1983
- 17) Richards B, Bastable JRG, Fleedman L, Glashan RW, Glynis HD, Newling WW, Robinson MRG, Smith PH and The Yorkshire Urology Cancer Research Group: Adjuvant chemotherapy with Doxorubicin (Adriamycin) and 5-Fluorouracil in T₃, NX, Mo bladder cancer treated with radiothe-

- rapy. Br J Urol 55: 386~391, 1983
- 18) Sullivan RD : The dose, duration and route of administration studies of methotrexate in clinical cancer chemotherapy. In: Porter R, Wiltshaw E, eds. First Symposium on Methotrexate in the Treatment of Cancer. Bristol: John Wright and Sons Ltd 50~55, 1962
- 19) Altman CC, McCague NJ, Ripepi AC and Cardozo M : The use of methotrexate in advanced carcinoma of the bladder. J Urol 108: 271~273, 1972
- 20) Burfield GD : Intravenous methotrexate in the treatment of advanced bladder cancer. Br J Urol 44: 121, 1972
- 21) Hall RR, Bloom HJG, Freeman JF, Nawrocki A and Wallace DM : Methotrexate treatment for advanced bladder cancer. Br J Urol 46: 431~438, 1974
- 22) Turner AG, Hendry WF, Williams GB and Bloom HJG The treatment of advanced bladder cancer with methotrexate. Br J Urol 49: 673~678, 1977
- 23) 福井 巖・横川正之・和久井守・鷲塚 誠・加藤 幹雄・五十嵐一真・竹内信一・後藤修一・安富 祖久明・立花裕一・池上 茂・山田拓巳・白井哲夫 : Stage I 非セミノーマ 睾丸腫瘍に対する bleomycin, vincristine, methotrexate 併用化学療法. 泌尿紀要 29 : 191~198, 1983
- 24) Socquet Y : Combined surgery and adjuvant chemotherapy with high dose methotrexate and folinic acid rescue (HDMTX-CF) for infiltrating tumors of the bladder. Br J Urol 53: 439~443, 1981

(1984年5月4日受付)