

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

京都大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 吉田 修教授)

西尾 恭規, 白波瀬敏明, 七里 泰正
羽濑 友則, 松田 公志, 西村 一男
飛田 収一, 岡田 裕作, 吉田 修

EXPERIENCE OF COMBINATION CHEMOTHERAPY CONSISTING OF METHOTREXATE, VINBLASTINE, ADRIAMYCIN AND CISPLATIN (M-VAC) FOR ADVANCED UROTHELIAL CANCER

Yasunori NISHIO, Toshiaki SHIRAHASE, Yasumasa SHICHIRI, Tomonori HABUCHI, Tadashi MATSUDA, Kazuo NISHIMURA, Shuichi HIDA, Yusaku OKADA and Osamu YOSHIDA

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University
(Director: Prof. O. Yoshida)*

The M-VAC (methotrexate, vinblastine, adriamycin and cisplatin) regimen was used to treat 6 patients with metastatic transitional cell carcinoma of the urothelial tract. Three patients showed a partial response, all of them were made surgically disease free. Two of them are still alive 1 year and for 6 months after surgery with no evidence of disease and one other died of disease 11 months after surgery. The response in one case was no change and that in two others was a progressive disease.

From our experience, we suggest that treatment with M-VAC is effective but that surgery after M-VAC appears essential for the successful management of the patients with metastatic transitional cell carcinoma of the urothelial tract.

(Acta Urol. Jpn. 34: 1371-1375, 1988)

Key words: Advanced urothelial cancer, M-VAC therapy

緒 言

尿路上皮癌の治療の中心は手術療法であるが、手術不能な転移を有する進行期症例のみならず、手術療法の適応とされる症例の中でも筋層以上に浸潤する症例の予後は不良でその再発様式が全身転移によることから有効な化学療法の開発は尿路上皮癌の治療成績を向上させるうえで必須の事項と言える。

われわれは、Sternberg らの提唱した methotrexate, vinblastine, adriamycin および Cisplatin からなる全身化学療法 (以下 M-VAC 療法)¹⁾ を転移を有する尿路移行上皮癌の 6 例に施行し、若干の知見を得たので文献的考察を加え報告する。

対象および方法

1985年より1987年12月までに京都大学泌尿器科にて入院加療を行った転移を有する進行期尿路上皮癌 6 例を対象とした (Table 1)。6 例は男性 4 例、女性 2 例で、年齢は 36 歳から 69 歳、平均 55 歳であった。原発腫瘍は腎盂腫瘍 1 例、腎盂+尿管腫瘍 1 例、尿管腫瘍 2 例、膀胱腫瘍 2 例で、原発腫瘍の病理組織診断はいずれも移行上皮癌 (以下 TCC)、grade 3 であった。また、M-VAC 療法施行時の転移巣の部位は、リンパ節のみ 3 例、骨のみ 1 例、リンパ節+肺 1 例、リンパ節+骨 1 例であった。

M-VAC 療法施行前の治療は、全例に原発巣の摘出術が施行されており、2 例ではさらに Cisplatin を

Table 1

Case	Age	Sex	Primary lesion	Previous treatment	Metastatic lesion	Course of M-VAC	Effect	Treatment after M-VAC	Prognosis
1	58	M	R-renal pelvis	Nephroureterectomy	LN	3	PR	Retroperitoneal LND, M-VAC 1	NED, 12M
2	69	F	R-ureter	Nephroureterectomy	LN	2	PR	Retroperitoneal LND, M-VAC 2	NED, 6M
3	42	M	L-renal pelvis & bladder	Nephroureterectomy OK-432, CDDP+MMC+VCR	LN, Lung	4	PR	Resection of lung metastases M-VAC 2	Dead, 11M
4	67	F	bladder	Radical cystectomy	LN, Bone	2	NC	Radiation	Dead, 5M
5	58	M	R-ureter	Nephroureterectomy CDDP+ADR+5-FU	LN	1	PD	Radiation	Dead, 3M
6	36	M	bladder	Radical cystectomy	Bone	1	PD	Resection of bone metastasis	AWD* 15M

AWD* : Alive with disease

含む多剤併用化学療法が施行されている。

M-VAC 療法は、Sternberg らの原法に準じて施行した。すなわち、第1日目に、methotrexate (以下 MTX) 30 mg/m², 第2日目に、Vinblastine (以下 VBL) 3 mg/m², adriamycin (以下 ADM) 30 mg/m², Cisplatin (以下 CDDP) 70 mg/m² を静注し、第15日目および第22日目に MTX 30 mg/m², VBL 3 mg/m² を投与することを1コースとし、4週間ごとに各コースを施行することを原則とした。

効果判定は、小山・斎藤班の効果判定基準²⁾に基づいて行い、予後は1988年3月31日現在の成績である。

成 績

効果判定までに施行した M-VAC 療法は、1から4コースで、小山・斎藤班の効果判定基準では、CR 症例を認めず、PR 3例 (50%), no change (以下 NC) 1例 (17%), progressive disease (以下 PD) 2例 (33%) であった。

効果判定後の治療および予後は PR を得た3例全例に残存腫瘍の摘出術を施行した。症例1, 2では、残存腫瘍は後腹膜リンパ節に限局しており、後腹膜リンパ節郭清術を施行し CR が得られた。摘出標本の病理診断は、大星・下里の分類²⁾で、症例1では grade III, 症例2では viable cell を認め、grade II-A であった。術後、症例1では1コース、症例2では2コースの M-VAC 療法を施行、現在、後腹膜リンパ節郭清術後、各々1年、6カ月であるが、再発転移の徴候を認めず健在である。症例3では、PR の得られた多発肺転移巣を摘出した。転移巣の病理診断は、grade II-A の変化で、viable cell を認めた。術後、2コースの M-VAC 療法を追加したが、2コースの M-VAC 療法中より再び肺転移巣が出現し、転移巣摘出術後11カ月で死亡した。

効果の得られなかった3例中2例 (症例4, 5) には、放射線療法を追加したが効果を認めず、M-VAC 療法終了後、各々5カ月、3カ月で腫瘍死した。症例6は右大腿骨に単発性の転移を有し、M-VAC 療法にても PD であった。転移巣が単発であり転移巣摘

出術、大腿骨頭置換術を施行したが、術後、多発性骨転移、リンパ節転移が出現、現在、骨転移巣摘出術後15カ月であるが転移を有し生存中である。

以上、6例の成績は、M-VAC 療法のみでの CR 症例はなく、PR 3例 (50%), NC 1例 (17%), PD 2例 (33%) であった。PR 例3例に手術を加えることにより CR が得られた。NC 1例は再発したが、PR 2例は再発転移の徴候を認めず健在であり、この2例を呈示する。

症 例

症例1・A.F. (#55-682-158), 58歳, 男性

主訴: 肉眼的血尿, 右側腹部痛

既往歴・家族歴: 特記すべきことなし

現病歴: 1986年9月初旬より右側腹部痛とともに肉眼的血尿を自覚、近医受診し腹部超音波断層法にて右腎の space occupying lesion を指摘され、同年10月13日、当科初診。DIP, 腹部超音波断層法にて右腎の SOL を認め、右腎腫瘍の診断のもと10月20日入院となる。

入院後、腹部 CT-scan で右腎上極に heterogeneous な実質性病変を認め、同時に後腹膜リンパ節の腫大を認めた (Fig. 1)。選択的右腎動脈造影では右腎上極の病変は hypovascular であった。腹部 X-P, CT-scan, 腹部超音波断層法では、肺、肝に転移を認めず、T2N3VoMo の右腎細胞癌の診断にて1986年11月4日根治的腎摘除術を施行した。右腎の摘出は容易であったが、リンパ節は右腎門部より大動脈分岐部まで下大静脈に付着し腫大しており、摘出不能と判断し生検にとどめた。病理診断は、TCC, G3, PT3b, N3 であった。手術の回復を待ち、12月5日より M-VAC 療法を3コース施行した。腹部 CT scan でリンパ節転移は1コース終了後、64%, 3コース後では84%の縮小を示したが、消失にまでは至らず PR と判定した (Fig. 2)。

1987年3月17日、右残存尿管の摘出とともに後腹膜リンパ節郭清術を施行した。郭清術の範囲は、頭側は横隔膜下より尾側は外腸骨リンパ節まで、外側は尿管

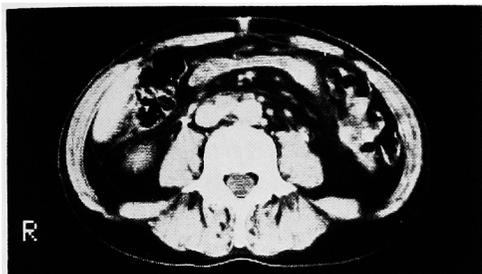


Fig. 1. 症例1. 術前腹部 CT-scan, 後腹膜リンパ節の腫大を認める.



Fig. 2. 症例1. M-VAC 3コース後の腹部 CT-scan, リンパ節転移は84%の縮小を示した.

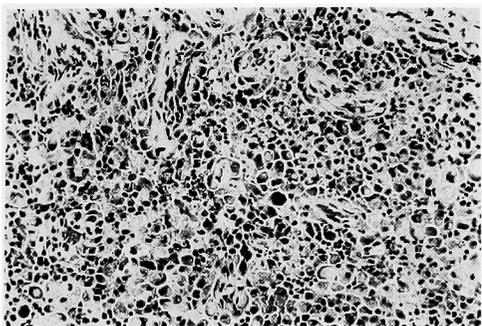


Fig. 3. 生検時のリンパ節病理組織. TCC, G3であった(症例1).

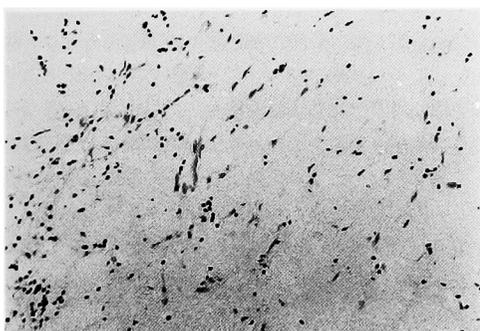


Fig. 4. M-VAC 3コース後のリンパ節病理組織. 大星・下里の分類で grade-III の変化と判定した(症例1).

まで行った. 手術所見では明らかなリンパ節転移を認めなかったが, 大血管周囲は線維性癒着が強度であった. 摘出標本の病理組織検査では, 尿管に病変を認めず, リンパ節は, 生検を施行した右腎門部リンパ節の部に腫瘍の変性, 壊死を認めたが, その他の部位には病変を認めなかった. Fig. 3, 4 に生検時および M-VAC 療法後のリンパ節の組織像を示す. 大星・下里の分類⁹⁾で grade III の変化と判定した.

1987年4月20日より M-VAC 療法を1コース追加し, 5月29日退院となった. 現在, 再発転移の徴候を認めず健在である.

症例2: Y.K. (#13-842-063), 69歳, 女性

主訴: 右側腹部痛

既往歴: 高血圧にて内服治療中

学族歴: 特記すべきことなし

現病歴: 1987年3月上旬より右側腹部痛が出現, 近医の腹部超音波断層法で右水腎症を指摘され, 同年3月16日, 当科初診となる. DIP で右無機能腎, RP で尿管口より2cmの部位で陰影欠損を認めた. 腹部超音波断層法で後腹膜リンパ節の腫大を認め, 右尿管腫瘍, 後腹膜リンパ節転移の診断のもと3月23日入院となった.

超音波下の経皮的腎盂穿刺による尿細胞診で陽性を示し, antegrade pyelography で尿管中部から下部に陰影欠損を認めた. また, 腫大した後腹膜リンパ節に対する超音波下吸引針生検で undifferentiated carcinoma をみとめ, 右尿管腫瘍, 後腹膜リンパ節転移の確定診断を得た. M-VAC 療法による化学療法を先行するか, 手術療法をすべきか検討したが, 化学療法による骨髄抑制により右膿腎症になる可能性を考慮して手術療法を施行することとした. 4月21日, 右腎尿管全摘除術, 下大静脈右側の後腹膜リンパ節郭清術を施行した. 病理診断は TCC, G3, PT3a の尿管腫瘍で, リンパ節転移を認めた (7/23).

5月25日より M-VAC 療法を2コース施行した. 左腎門部リンパ節を評価可能病変として判定したが, 82%の縮小を示し, PR と判定した (Fig. 5, 6). 1987年9月25日, 後腹膜リンパ節郭清術を施行した. 左腎門部リンパ節以外には転移の所見はなかった. 同部のリンパ節の病理診断は, TCC, G3 で大星・下里の分類⁹⁾で grade II-A の変化であった. その他のリンパ節には病理組織学的にも転移をみとめなかった. 11月10日より M-VAC 療法を2コース追加し, 12月27日退院となった. 現在, 再発, 転移の徴候を認めず健在である.

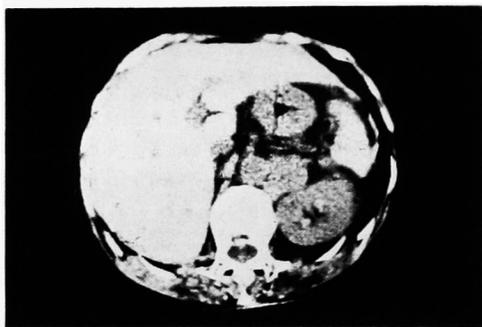


Fig. 5. 症例2. 術前腹部 CT-scan, 左腎門部にリンパ節転移を認める.

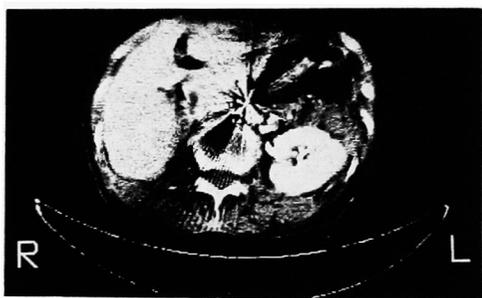


Fig. 6. 症例2. M-VAC 2コース後の腹部CT-scan, リンパ節転移は82%の縮小を示した.

考 察

尿路上皮癌の治療の中心は手術療法であるが、手術不能な転移を有する進行期症例のみならず、手術療法の適応とされる症例の中でも筋層以上に浸潤する症例の予後は不良でその再発様式が全身転移によることから有効な化学療法の開発は尿路上皮癌の治療成績を向上させるうえで必須の事項である。

以前より、尿路上皮癌に対する化学療法剤として、5-FU, CTX, ADM などが単剤で有効であるとされてきたが、CDDP の導入以来、CDDP が最も有効な薬剤とされるに至り、現在では、CDDP を中心薬剤とする多剤併用療法が各施設で行われている^{4,5)}。

われわれも、ヌードマウス継代移植ヒト膀胱癌の実験系よりCDDPを中心薬剤としVCR, peplomycin, MTX, cytosine arabinoside, 5-FU を併用した同調多剤併用化学療法 (VPMcisCF)⁶⁾ を考案し、1980年以來17例の進行期尿路上皮癌に施行した。17例中、CR 1例、PR 7例で有効例は8例 (47.1%) と比較的高い結果であったが、効果の持続期間は短く、長期生存例は認めなかった⁷⁾。

一方、1985年、Sternberg らは methotrexate,

vinblastine, adriamycine および cisplatin からなる M-VAC 療法を24例の進行期尿路上皮癌症例に施行し、CR 12例、PR 5例、CR+PR 17例 (71%) であったと報告した。その有効率の高さ、特に50%にCRを認めたとの結果は優れたものと考え、われわれも本療法を当科で経験した転移を有する進行期尿路上皮癌症例の6例に使用した。

本療法を施行するにあたり最も留意した点は、腎機能低下あるいは骨髄抑制のために dose-down しなければならない症例を除外したことである。すなわち、原法通りの投与を原則として本療法を進行期尿路上皮癌の治療をめざす治療法の一つと位置づけた点にある。したがって、6症例は同期間にわれわれが経験した転移を有する進行期尿路上皮癌の半数にすぎない。

M-VAC 療法の6例に対する効果は、CR 症例を認めず、PR 3例、NC 1例、PD 2例で有効率は6例中3例 (50%) であった。有効例と無効例の検討では、リンパ節に転移巣を有した5例中3例にPRが得られたが、2例は無効であった。無効であった2例はいずれもN4で bulky tumor を有する症例であった。肺転移の1例はPRであったが、骨転移の2例は各々NC、PD 1例と無効であった。以上のことから、われわれの経験では、臓器転移を有する症例や、転移がリンパ節にとどまっても腫瘍が bulky である症例では本療法も無効と考えられた。

PRを示した3例に残存腫瘍に対する手術療法を施行し、集学的治療の中で本化学療法が占める役割を検討した。3例中2例は、転移部位が所属リンパ節にとどまっておき、M-VAC 療法施行後、各々、84%、82%の縮小を示した。両症例とも後腹膜リンパ節郭清術を加えることによりCRが得られた。予後については術後、各々1年、6カ月であるが再発、転移の徴候を認めず健在である。残る1例は多発肺転移を有した症例で、4コースのM-VAC 療法により67%の縮小を示した。両側肺転移巣の摘出術を施行しCRとなったが、術後2コース目のM-VAC 療法中より多発肺転移が出現し、肺転移巣摘出術後、11カ月で死亡した。以上の結果より、転移部位が所属リンパ節にとどまり本療法によく反応する症例においては、本療法と手術療法により治癒が期待できると考えられた。しかし、転移巣が bulky で遠隔転移を有する症例では延命効果は期待できても治癒を期待するのは困難と考えられた。

次に、転移を有する症例で手術的に摘出が可能な場合には、手術療法と化学療法とどちらを先行させるかが問題となる。われわれの症例でも症例2ではリンパ

節の超音波下吸引針生検で転移が確認でき、手術と化学療法のどちらを先行すべきかが問題になった。本症例では化学療法による骨髄抑制により右膿腎症、敗血症になる可能性を考慮し、右尿管腫瘍に対し右尿管全摘除術を先行させた。しかし、リンパ節郭清術は最小限にとどめた。縮小手術により術後の化学療法が早期に施行でき、かつ、M-VAC療法後の後腹膜リンパ節郭清術では前回の手術の影響が少なく容易に施行できたと考えている。睾丸腫瘍における化学療法と手術療法においては化学療法を先行させた後に手術療法を加えた方が治療成績が向上していることより、有効な化学療法が存在する場合には化学療法を先行させるべきであろう。したがって、尿路上皮癌においても術前にT4 またはN(+)と診断した症例においては化学療法を第一選択として採用すべきであろう。

以上、われわれの経験を中心に尿路上皮癌に対するM-VAC療法の意義につき考察を加えた。われわれの経験では、M-VAC療法は尿路上皮癌に対し優れた効果をしめすが、本療法のみでの治癒は期待できず、積極的な手術療法との併用が必要と考えられた。しかし、Memorial Sloan-Kettering Cancer Centerでは1983年以来、M-VAC療法を転移を有する進行期症例のみならず、転移を認めない浸潤性膀胱癌症例に対しても施行しその意義を検討しつつある⁹⁻¹¹⁾。今後の成果に注目したい。

結 語

1) 転移を有する進行期尿路上皮癌の6例にSternbergらの提唱したmethotrexate, vinblastine, adriamycin および cisplatin からなるM-VAC療法を施行し、効果は、PR 3例(50%)、NC 1例(17%)、PD 2例(33%)であった。

2) PRを示した3例に対し残存腫瘍に対する手術療法を施行しCRを得た。2例はCR後、各々、1年、6カ月であるが再発転移の徴候を認めず生存中である。1例はCR後、11カ月で腫瘍死した。

3) 進行期尿路上皮癌においてもM-VAC療法と手術療法により治療成績の向上が期待できると考えられた。

文 献

1) Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, Watson RC, Ahmed D, Weisberg LR, Geller N, Hollander PS, Herr HW, Sogani PC, Morse MJ and Whitmore WF Jr: Preliminary results of M-VAC (Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin and Cisplatin) for transitional

cell carcinoma of the urothelium. *J Urol* **133**: 403-407, 1985

- 2) 小山善之, 斎藤達夫: がん化学療法の臨床効果判定基準. 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
- 3) Shimosato Y, Oboshi S and Baba K: Histological evaluation of effects of radiotherapy and chemotherapy for carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* **1**: 19-35, 1971
- 4) Yagoda A: Chemotherapy for advanced urothelial cancer. *Seminars in Urology* **1**: 67-04, 1983
- 5) Harker EG, Meyers FJ, Freiha FS, Shortliffe SD: Cisplatin, methotrexate and vinblastine (CMV): An effective chemotherapy regimen for metastatic transitional cell carcinoma of the urinary tract. *J Clin Oncol* **3**: 1463-1470, 1985
- 6) 山内民男, 岡田謙一郎, 吉田 修: スードマウス継代移植人膀胱癌を用いた cis-Diamminedichloroplatinum (II) を主剤とする非交差耐性同調多剤併用化学療法の研究. *泌尿紀要* **32**: 1781-1798, 1986
- 7) 山内民男, 岡田謙一郎, 吉田 修: 進行期尿路上皮癌に対する Vincristin, Peplomycin, Methotrexate, cis-Diamminedichloroplatinum (II), Cytosine Arabinoside, 5-Fluorouracil からなる6者用化学療法(VPM-CisCF). *泌尿紀要* **31**: 1093-1104, 1985
- 8) Javadpour N: Management of bulky disseminated non-seminomatous testicular cancer with poor prognostic features. Principles and Management of Testicular Cancer. edited by N. Javadpour. pp.295-304 Thieme Inc. New York, 1986
- 9) Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, Watson RC, Herr HW, Morse MJ, Sogani PC, Vaughan ED Jr, Bander N, Weisberg LR, Geller N, Hollander PS, Lipperman R, Fair ER and Whitmore WF Jr: M-VAC (Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin and Cisplatin) for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol* **139**: 461-469, 1988
- 10) Scher HI, Yagoda A, Herr HW, Sternberg CN, Bosl G, Morse MJ, Sogani PC, Watson RC, Dershaw ED, Reuter V, Geller N, Hollander PS, Vaughan ED Jr, Whitmore WF Jr and Fair ER: Neoadjuvant M-VAC (Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin and Cisplatin) effect on primary bladder lesion. *J Urol* **139**: 470-474, 1988
- 11) Scher HI, Yagoda A, Herr HW, Sternberg CN, Morse MJ, Sogani PC, Watson RC, Reuter V, Whitmore WF Jr and Fair ER: Neoadjuvant M-VAC (Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin and Cisplatin) for extravesical urinary tract tumors. *J Urol* **139**: 475-477, 1988

(1988年4月6日迅速掲載受付)