

原発性尿管扁平上皮癌の1例

—CDDP/5-FU 療法の使用経験—

公立甲賀病院泌尿器科 (医長: 上田朋宏)

影山 進, 上田 朋宏

A CASE OF PRIMARY SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE URETER: BIOCHEMICAL MODULATION WITH CISPLATIN AND 5-FLUOROURACIL

Susumu KAGEYAMA and Tomohiro UEDA

From the Department of Urology, Kouga Public Hospital

A case of primary squamous cell carcinoma of the ureter is reported. A 62-year-old male presented with gross hematuria and paralysis of the left leg. Abdominal computed tomographic (CT) scan and ultrasonography revealed left hydronephrosis, a massive tumor (8×7 cm) in the left distal ureter which invaded the pelvic bone (T4), and left obturator lymph node metastasis (N2). Pathologic examination of the biopsy specimen revealed poorly differentiated squamous cell carcinoma.

Cisplatin (100 mg/m², day 1) and 5-fluorouracil (960 mg/m²/day, days 2-6) were administered systemically in accordance with biochemical modulation regimen for head and neck squamous cell carcinoma, and a minor response was obtained (tumor regression rate 38%, serum SCC antigen regression rate 64%). Thereafter, resection of residual tumor was performed, resulting in non-curative operation because of direct invasion to the pelvic bone. Four months after tumorectomy, liver metastasis appeared, and the patient died of disease 14 months after the initial visit.

Combination therapy with cisplatin and 5-fluorouracil is widely used for head and neck squamous cell carcinoma, and the response rate has been reported to be 46-94%. This regimen may also be effective against urological squamous cell carcinoma.

(Acta Urol. Jpn. 43: 41-44, 1997)

Key words: Ureteral tumor, Squamous cell carcinoma, Chemotherapy

緒 言

尿管原発の扁平上皮癌は比較的稀な疾患であり、本邦においては約60例が報告されている¹⁾。今回、われわれは尿管扁平上皮癌の1例を経験し、近年 biochemical modulation として注目されている cisplatin (CDDP) と 5-fluorouracil (5-FU) の併用療法を試みたので報告する。

症 例

患者: 62歳, 男性

主訴: 肉眼的血尿, 左下肢しびれ感

既往歴: 27歳時肺結核, 42歳時胃潰瘍。尿路結石症の既往はない。

家族歴: 特記すべきことなし

現病歴: 1994年8月より左足の軽いしびれを自覚したが放置していた。1995年1月, 肉眼的血尿を自覚し, 2月21日, 当科を初診した。腹部超音波検査にて左水腎症と膀胱左側壁の7cm径の腫瘤を認め, 膀胱腫瘍と診断し同日入院となった。

現症: 身長 169 cm, 体重 56 kg。理学所見にて左

腰背部に軽度の叩打痛を認め, 左下腹部に可動性のない手拳大の硬腫瘤を触れた。直腸診では前立腺の左側に非可動性硬腫瘤を触知した。

入院時検査所見: RBC 350×10⁴/mm³, Hb 8.2 g/dl と貧血を認めた。BUN 20 mg/dl, 血清クレアチニン 1.2 mg/dl。尿細胞診では class V で扁平上皮癌細胞が疑われた。腫瘍マーカーは血中 SCC 抗原 (以下 SCC) 14.5 ng/ml (基準値1.5未満) と上昇していた。胸部単純X線写真で肺転移はなく, 骨シンチグラフィでも異常集積は認めなかった。

腹部 CT: 膀胱左側に 8×7 cm の骨盤に接する腫瘍を認め (Fig. 1), 浸潤性膀胱腫瘍が疑われた。遠隔転移はなかったが, 腫瘍と一塊となった閉鎖リンパ節の転移が疑われた。

経直腸の超音波断層法: 膀胱粘膜は一部の途絶を認める以外全周性に認められ, 腫瘍は膀胱壁外より浸潤していると思われた。また前立腺との連続性はなかった。

膀胱鏡所見: 膀胱左壁粘膜は浮腫性の変化が見られ, 膀胱外からの腫瘍の浸潤を疑った。左尿管口は確認できなかった。

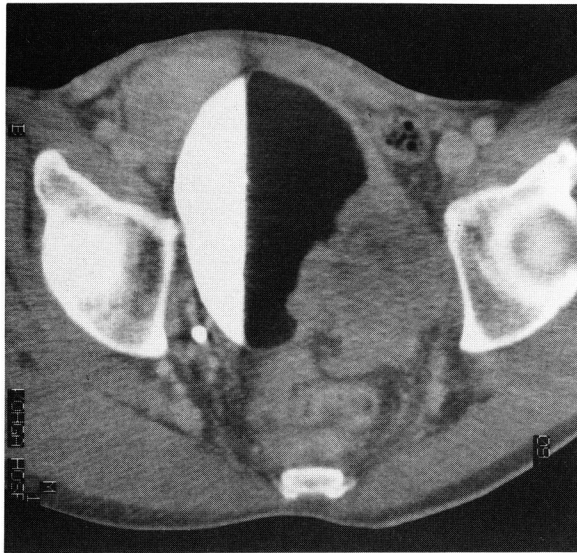


Fig. 1. Abdominal CT scan revealed a tumor to the left of the bladder.

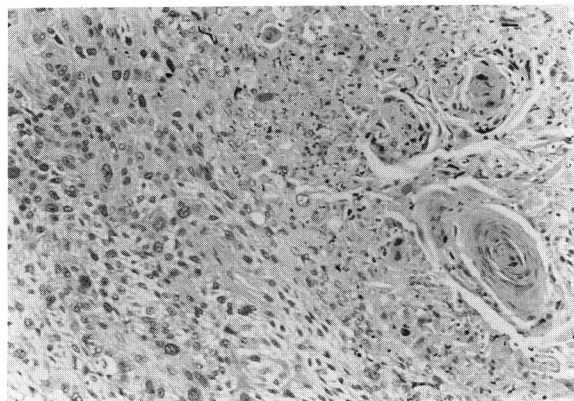


Fig. 2. Microscopic examination of the biopsy specimen revealed a squamous cell carcinoma (H.E., $\times 100$).

経直腸の腫瘍生検 (Fig. 2): 角化を示す中分化部分が一部に見られるが大部分が低分化の扁平上皮癌が認められた。

治療経過 (Fig. 3): 以上より左尿管下端に発生し、膀胱・骨盤に浸潤した原発性尿管扁平上皮癌、T4N2M0 と診断した。根治手術は困難と考え、癌化学療法を選択した。また腎機能を保持する目的で経皮的左腎瘻を造設した。分腎のクレアチニクリアランス (Ccr) は右腎 105.3 ml/min, 左腎 17.7 ml/min であった。投与薬剤は CDDP, VCR, MTX, PEP および ADM による 5 剤併用療法 (COMPA) を用い、投与経路は腹部大動脈内とした。3 コース終了時の評価では画像上の縮小率は 9%, SCC は 16.0 ng/ml で NC であった。

ここで regimen を CDDP と 5-FU の併用療法に変更した。投与量は CDDP は 100 mg/m²/day を day 1, 5-FU は 960 mg/m²/day を day 2~6 に持続点滴静注とし 3 週ごとに行った。4 コース終了時で画像上 38% 縮小, SCC は 5.8 ng/ml と 64% 減少した。しかし CDDP によると思われる腎機能低下 (Ccr: 右腎 24.6 ml/min, 左腎 15.8 ml/min) をきたしたため、化学療法を中止し、linac 照射 (27 Gy/9f) を追加し、残存腫瘍摘除術を行った。しかし、手術直前の SCC は 20.3 ng/ml と再上昇していた。術中所見では腫瘍は骨盤に強固に癒着、浸潤しており、結果的に膀胱左壁部分切除を含め可及的腫瘍切除となった。なお左腎は腎機能保持のため温存した。術後に投与量を 50% 減らし、5 コース目の CDDP/5-FU 療法を行った。以後、放射線の追加照射を加えたが癌は徐々に進行し、1996 年 2 月には肝転移が出現し、全身状態の悪化により初診から 14 カ月後の 4 月 30 日、死亡した。

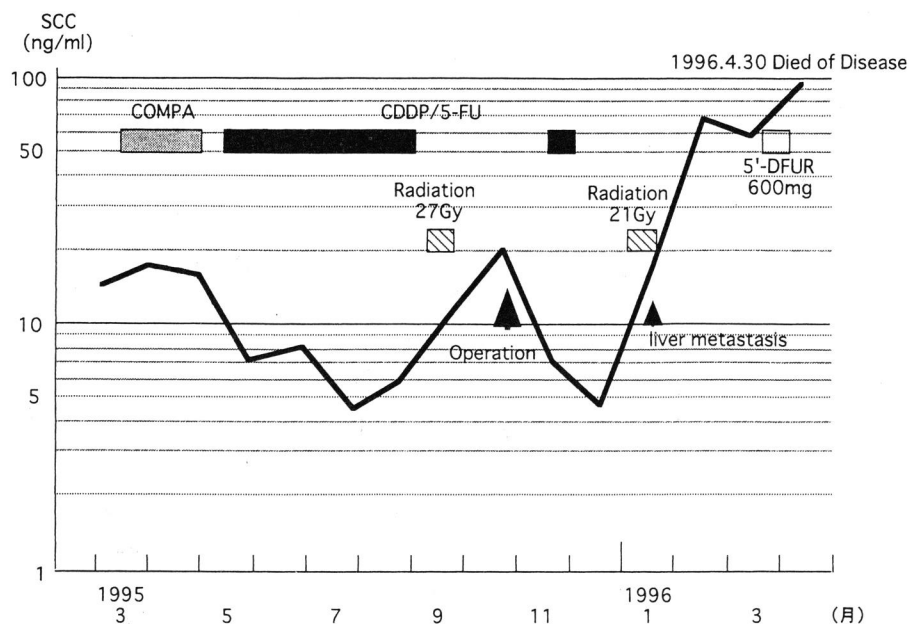


Fig. 3. Clinical course, with serum levels of SCC antigen.

考 察

尿管原発の扁平上皮癌は尿管悪性腫瘍の約10%で²⁾, 本邦においてはこれまで61例が報告されている¹⁾. 岸本ら²⁾が集計した53例の検討によれば, 性差においては尿管移行上皮癌に比べ女性の比率が高く(男:女=2.6:1), 下部尿管に多く発生し(56.8%), 予後は非常に悪い(1年生存率9.6%)との特徴が認められている. また本例のように摘除不能症例は10.4%であったと報告されている.

これまでの報告では化学療法としてBLM, PEP, CDDP, MTX, ビンクアルカロイドなどが投与されているが効果は低く, 著効を示したものは1例のみであった³⁾. 当初, 自験例では, 扁平上皮癌に有効とされているPEP, CDDP, MTXを含み, また陰茎癌において著効例も報告されているCOMPA療法⁴⁾を選択した. しかしながら, 十分な効果はえられずregimenを変更した.

CDDPと5-FUの併用療法は1986年Scanlonら⁵⁾が卵巣癌細胞株を用いた実験で, CDDP処理によりメチオニンの細胞内への取り込みを阻害し, 細胞内でのメチオニン合成を高め, これと連動する葉酸代謝経路で還元型葉酸プールが増加し, 5-FUの作用点であるFdUMP (5-fluorodeoxyuridine-monophosphate)とTS (thymidylate synthase)との複合体形成能が上昇し, 5-FUの殺細胞効果が増強されると報告したことに端を発す. 本邦においては白坂ら⁶⁾が担癌マウス/ラットを用いCDDP前投与により腫瘍細胞内の還元型葉酸プールが2~3倍増加し, 5-FUによる抗腫瘍効果が増強されることを示した. このようなCDDPによる5-FUの作用増強は臨床的には消化器癌, 肺癌, 頭頸部癌でその効果が検討されている.

扁平上皮癌についてみると, 頭頸部癌では奏効率46~94%^{7,8)}と高い有効性が認められている. 泌尿器科領域では陰茎癌・尿道癌でHusseinら⁹⁾, Shammasら¹⁰⁾が試みており, 奏効率はそれぞれ100%, 25%と報告しているが, それぞれ対象症例が少数であり, その効果についての一定の傾向は見出し難い. 基礎実験ではヒト扁平上皮癌細胞株を用い, CDDPと5-FU併用投与による殺細胞効果増強が報告されている¹¹⁾. われわれは, これらの扁平上皮癌における治療効果に注目し本法を選択した. 4コース施行後では画像上では38%縮小, SCCも5.8 ng/mlにまで減少し, 抗腫瘍効果が認められた. しかし, 自験例においては奏効期間が短く, 4コース終了時からわずか3週間でSCCは再上昇した. 非治癒的となった腫瘍切除術のあとにさらに5コース目を追加した際には, 再度SCCの低下を認め, 本法の効果があったと思われた. 結果的に腫瘍縮小を維持することはでき

なかったが, 本疾患のきわめて悪い予後を考えると, 少なくとも延命効果はあったものと思われる.

副作用については文献的には腎機能障害は少なく, 嘔気, 嘔吐, 口内炎がおもである⁷⁾が, 自験例においては強い腎機能低下を認めており, 機能的単腎の場合や尿路に病巣がある場合には腎障害の出現に特に注意をはらう必要があると思われる.

最近, CDDP耐性扁平上皮癌株において5-FU先行投与がCDDPの殺細胞効果を非耐性株と同等にまで増強する¹²⁾との実験結果も報告されている. 臨床的にも5-FU先行投与の方がCDDP先行投与よりも奏効率が上回るとの報告があり¹³⁾, 今後の症例の集積が期待される.

結 語

今回, われわれは原発性尿路扁平上皮癌の1例を経験し, biochemical modulationとして注目されているCDDP/5-FU療法を行い, 若干の文献的考察を加えて報告した.

本論文の要旨の一部は, 第45回日本泌尿器科学会中部総会(福井市)において発表した.

文 献

- 1) 安井孝周, 林祐太郎, 秋田英俊, ほか: 原発性尿管扁平上皮癌の1例. 泌尿紀要 **41**: 471-474, 1995
- 2) 岸本知己, 安永 豊, 高寺博史, ほか: 原発性尿管扁平上皮癌の1例. 泌尿紀要 **39**: 171-174, 1993
- 3) 西山 勉, 富田善彦, 照沼正博, ほか: Cisplatin, Vindesine, Bleomycin療法により完全寛解が得られた進行性左尿管扁平上皮癌の1例. 癌と化療 **19**: 387-389, 1992
- 4) 続 真弘, 川上 理, 米瀬淳二, ほか: Cisplatin, Vincristine, Methotrexate, Adriamycinの4者併用動脈内注入療法が奏効した再発陰茎癌の1例. 泌尿紀要 **41**: 301-304, 1995
- 5) Scanlon KJ, Newman EM, Lu Y, et al.: Biochemical basis for cisplatin and 5-fluorouracil synergism in human ovarian carcinoma cells. Proc Natl Acad Sci USA **83**: 8923-8925, 1986
- 6) 白坂哲彦, 島本雄司, 大下英之, ほか: 5-FU系抗癌剤とシスプラチンの併用による抗腫瘍効果増強とその作用機序—5-FUのBiochemical Modulationの立場から—. 癌と化療 **18**: 403-409, 1991
- 7) 中山康弘, 田上浩三, 浦岡 甲, ほか: 口腔扁平上皮癌に対するCisplatin・5-FU併用療法の臨床評価. 日口外誌 **38**: 1550-1557, 1992
- 8) Weaver A, Fleming S, Ensley J, et al.: Superior clinical response and survival rates with initial bolus of cisplatin and 120 hour infusion of 5-Fluorouracil

- before definitive therapy for locally advanced head and neck cancer. *Am J Surg* **148**: 525-529, 1984
- 9) Hussein AM, Benedetto P and Sridhar KS: Chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil for penile and urethral squamous cell carcinomas. *Cancer* **65**: 433-438, 1990
- 10) Shamma FV, Ous S and Fossa SD: Cisplatin and 5-fluorouracil in advanced cancer of the penis. *J Urol* **147**: 630-632, 1992
- 11) Kuroki M, Nakano S, Mitsugi K, et al.: In vivo comparative therapeutic study of optimal administration of 5-fluorouracil and cisplatin using a newly established HST-1 human squamous-carcinoma cell line. *Cancer Chemother Pharmacol* **29**: 273-276, 1992
- 12) 江崎泰斗, 中野修治, 立元 貴, ほか: CDDP 耐性ヒト扁平上皮癌株 (HST-1/CPO.2) を用いた in vitro における 5FU による CDDP 耐性の克服についての検討. 第52回日本癌学会総会記事 pp. 591, 1993
- 13) 長原昌萬, 奥村隆司, 服部賢二, ほか: Leucovorin 併用による 5-FU 先行型の CF 療法. 頭頸部腫瘍 **20**: 23-27, 1994

(Received on July 22, 1996)

(Accepted on September 10, 1996)