

進行性膀胱癌の多剤併用化学療法

大阪府立成人病センター泌尿器科（部長：古武敏彦）

清 原 久 和

COMBINATION CHEMOTHERAPY FOR ADVANCED BLADDER CANCER

Hisakazu Kiyohara

From the Department of Urology, The Center for Adult Diseases, Osaka

(Chief: Dr. T. Kotake)

Patients with carcinoma of the urinary bladder have a poor prognosis. When distant metastasis develops, such patients seldom survive for more than several months. For them, surgery and/or radiotherapy are of little value, and systemic chemotherapy has been thought to be the most useful treatment. Forty-six patients with advanced transitional cell carcinoma, including bladder cancer, (33 bladder, 9 ureter, 4 renal pelvis cases) were treated by a three drug combination chemotherapy, using two protocols (protocol I: adriamycin + cyclophosphamide + 5-fluorouracil, protocol II: adriamycin + cyclophosphamide + cis-platinum). Protocol I induced responses in 5 of the 24 patients (21%, 1 complete response, 4 partial responses), and protocol II in 7 of the 22 patients (32%, 1 complete response, 6 partial responses). The overall response rate was 26%. The durations of response (median duration 5.1 months) and of survival (median duration 11.3 months) in all responders were relatively short. The three-combination chemotherapy, especially protocol II, was effective against transitional cell carcinoma of the urinary tract, but the results were not satisfactory.

Key words: Combination chemotherapy, Bladder cancer, Cis-platinum, Adriamycin

はじめに

膀胱癌の治療についてその方針決定は、主として腫瘍の壁内浸潤度を中心に、腫瘍の組織学的異型度および転移の有無を考慮して行なわれてきた。表在性膀胱癌には主に経尿道的手術を中心とした膀胱保存手術が行なわれ、その治療成績は良好である。しかし浸潤癌、特に深部浸潤癌については、膀胱全摘除術、放射線治療などが行なわれてもその治療成績は満足すべきものではなく、特に転移病巣を有するもの、術後転移病巣の出現をきたすものの予後は極めて不良である。これらの症例に対しては、現段階ではその治療が集学的であるかどうかのいかにかわからず、全身化学療法は必須のものであり、最も有効な手段であると考えられる。

今回、われわれは膀胱癌を主とする進行性尿路移行上皮癌に対する全身化学療法を2つの protocol (protocol I adriamycin (ADM と略す)+cyclophosphamide (CPM と略す)+5-fluorouracil (5-FU と略す), protocol II: ADM+CPM+cis-platinum (CDDP と略す) で施行したので、その結果を報告するとともに、最近の膀胱癌を含む進行性尿路上皮癌に対する化学療法について文献的考察を試みた。

対象および投与方法

進行癌の化学療法については、1980年1月より1985年6月までに加療した膀胱癌を主とする尿路移行上皮癌46例を対象とした。対象患者の概要を Table 1 に示す。男性38例、女性8例で、平均年齢は59歳であ

Table 1. Patient characteristics

	No. of patients		
	Total	Protocol I	Protocol II
Total no. of patients	46	24	22
Male	38	20	18
Female	8	4	4
Average age	59	63	56
Range	32-74	48-71	32-74
Sites of primary tumor			
Bladder	33	17	16
Ureter	9	6	3
Renal pelvis	4	1	3
Grading of differentiation			
G1	1	1	0
G2	13	6	7
G3	32	17	15
Prior treatment for primary tumor			
Total cystectomy	25	12	13
Partial cystectomy	2	1	1
TUR-bt	1	1	0
Nil(ureterocutaneostomy)	5	3	2
Total nephroureterectomy	13	7	6
Measurable sites of disease			
Lymph nodes	27	16	11
Lung	15	7	8
Local extension	15	8	7
Bone	9	4	5
Liver	2	1	1
Bladder tumor	5	3	2
Skin	1	0	1

り、原発臓器は、膀胱33例、尿管9例、腎盂4例であった。前治療の手術療法の内訳は、膀胱全摘除術25例、膀胱部分切除術2例、TUR-Bt 1例、尿路変更のみ5例、腎尿管全摘除術13例であり、全例、他の化学療法はうけていない。病理組織学的には全例移行上皮癌であり、異型度別にはG1 1例、G2 13例、G3 32例であった。治療対象病変はリンパ節27例、肺15例、局所浸潤15例、骨9例、肝臓2例、膀胱5例、皮膚1例であり、これらは全て単純線検査、シンチグラム、CT、超音波検査などで確認、追跡された二方向測定可能病変である。各症例に対し、末梢血検査、血清学的検査、止血、肝機能検査、心電図、呼吸機能、検尿、PSPおよびクレアチニンクリアランスなどの腎機能検査、audiogramによる聴力検査を行ない副作用を調べた。化学療法前のperformance statusは、42例が歩行可能で、4例が臥床したままであり、全例、極だった心異常、血液異常は認めなかった。

前述した2つのprotocolの詳細について以下に述べる。protocol Iは1日目にADM 50 mg/m²、CPM 500 mg/m²を静注、2日目より6日目までの

5日間5-FUを500 mg/day点滴静注する方法であり、protocol IIは1日目にADM 50 mg/m²、CPM 500 mg/m²を静注、CDDPを1日目のみ、または1日目および2日目に分けて50 mg/m²点滴静注する方法である。CDDPの投与にさいしては、腎毒性を軽減すべく、投与前日より終了日の翌日まで大量の輸液を行ない、ラシックス、マニトールなどの利尿剤を用いた。両protocolとも原則として3週間隔で行ない、protocol Iは平均3.5クール(2~6クール)、protocol IIは平均3.5クール(2~5クール)施行した。なお効果判定は、小山・斉藤班の判定基準に従い5段階法(CR, PR, MR, NC, PD)を採用した。

治療成績

Protocol Iを24人に、protocol IIを22人に施行したがTable 1に見られるごとく両群の背景因子について大きな差異はない。治療成績をprotocol別にみると、protocol Iについては有効率は21%(CR 1例、PR 4例)で、MR+SDは54%(4+9例)、PD 25%(6例)であった。protocol IIについては有効率は32%(CR 1例、PR 6例)で、MR+SD

は45% (4 + 6 例), PD 23% (5 例) であった。したがって有効率について, protocol II が protocol I よりやや成績良好である。なお両 protocol 合わせた有効率は26% (CR 2 例, PR 10 例) であった (Table 2)。臓器別の有効率は protocol I, II 合わせて, 膀胱21% (33例中7 例, CR+PR: 1 + 6 例), 尿管33% (9 例中3 例, CR+PR: 1 + 2 例), 腎盂

Table 2. Results of combination chemotherapy

Treatment	Response			Total
	CR+PR	MR+SD	PD	
Protocol I				
No. of patients	1 + 4	4 + 9	6	24
(%)	(21)	(54)	(25)	
Protocol II				
No. of patients	1 + 6	4 + 6	5	22
(%)	(32)	(45)	(23)	
Total				
No. of patients	2 + 10	8 + 15	11	46
(%)	(26)	(50)	(24)	

Table 3. Duration of response on combination chemotherapy

Treatment	Total	Response		
		CR+PR	MR+SD	PD
Protocol I				
No. of patients	24	5	13	6
Median duration (months)		4.7	5.0	—
Range		2-8	1-21	
Protocol II				
No. of patients	22	7	10	5
Median duration (months)		5.4	3.4	—
Range		4-9	2-9	
Total				
No. of patients	46	12	23	11
Median duration (months)		5.1	4.2	—
Range		2-9	1-21	

50% (4 例中2 例, CR+PR: 0 + 2 例) であった。転移巣, 原発巣別にみた治療成績については, 肺転移巣の有効率は33% (15 例中5 例, CR+PR: 2 + 3 例), リンパ節転移巣での有効率は30% (27例中8 例, CR+PR: 1 + 7 例) と比較的良好であったが, 骨, 肝臓, 皮膚への転移巣, および原発病巣である膀胱では有効症例はなかった。化学療法の奏効期間を protocol 別にみると protocol I では有効群で平均4.7 カ月 (2 ~ 8 カ月), protocol II では平均5.4 カ月 (4 ~ 9 カ月) で大差なくまたそれぞれの有効でなかった群とくらべても大差なく短期間である。なお, protocol I, II 合わせた, 有効症例12 例での平均奏効期間は5.1 カ月 (2 ~ 9 カ月) であった (Table 3)。化学療法後の生存期間については, protocol I では有効群で平均13.1 カ月, protocol II で平均10.0 カ月で大きい差はない。protocol I, II について有効群は, MR+SD 群とくらべて平均約5 カ月, PD 群とでは protocol I で平均約11 カ月, protocol II で平均約6 カ月生存期間の延長が認められた (Table 4)。

Table 4. Duration of survival on combination chemotherapy

Treatment	Total	Response		
		CR+PR	MR+SD	PD
Protocol I				
No. of patients	24	5	13	6
Median duration (months)		13.1	7.4	2.3
Range		4-26	3-21	2-3
Protocol II				
No. of patients	22	7	10	5
Median duration (months)		10.0	5.0	3.6
Range		4-16	4-11	2-10
Total				
No. of patients	46	12	23	11
Median duration (months)		11.3	6.6	2.9
Range		4-26	3-21	2-10

Table 5. Side effects of combination chemotherapy

Side effects	Protocol I (n=24)		Protocol II (n=22)		Total (n=46)	
	No. of patients	(%)	No. of patients	(%)	No. of patients	(%)
Lassitude/anorexia	19	(79)	22	(100)	41	(89)
Nausea/vomiting	9	(38)	20	(91)	29	(63)
Hepatic (GOT, GPT >50U/L)	4	(17)	3	(14)	7	(15)
Alopecia	21	(88)	20	(91)	41	(89)
Fever	4	(17)	2	(9)	6	(13)
Pulmonary	—	(—)	1	(5)	1	(2)
Renal (Creatinine >1.5mg/dl)	—	(—)	2	(9)	2	(4)
Neurologic	—	(—)	1	(5)	1	(2)
Cardiovascular	1	(4)	1	(5)	2	(4)
Leukopenia (WBC <2×10 ³ /mm ³)	17	(71)	17	(77)	34	(73)
Thrombocytopenia (Platelet <5×10 ⁴ /mm ³)	6	(25)	6	(27)	12	(26)
Anemia (RBC <3×10 ⁶ /mm ³)	11	(46)	13	(59)	24	(52)

次に、われわれの施行した化学療法の副作用について Table 5 に示す。食欲不振、嘔気、嘔吐などの消化器症状が全例の89%に認められ、特に protocol II では食欲不振は全例に認められたが、制吐剤、鎮静剤にて症状が継続してもコントロール不可能な症例はなかった。同頻度で多いのは ADM の副作用と考えられる脱毛で全例の89%に認められた。また、末梢白血球、赤血球、血小板の減少をきたす骨髄抑制も当然のことながら認められ、特に白血球減少は73%に認められた。骨髄抑制は薬剤投与後10日目から15日目頃に最もよくおこり、遷延するため次回治療を約1週間延期した症例もあるが、輸血、抗生物質投与などにより、全例で少なくとも2クルールの投与は可能であった。しかし、protocol I を4クルール終了後 CR となったが、遷延する骨髄抑制のため死亡した症例が1例ある。腎障害は protocol II のみで9% (22例中2例) に認められ、クレアチニンクリアランスが低下したが重篤な状態には至らなかった。その他、肝障害が15% (46例中7例)、心障害が4% (46例中2例) 認められた。

本論文の title の主旨には沿わないが T3NXMO と診断された膀胱癌症例の膀胱全摘除術後に前述した2つの protocol で補助化学療法を施行してきたので、この成績について以下簡単に付記する。Fig. 1 に示すごとく protocol I が12例、protocol II が8例、chemotherapy を施行しなかった control が25例であり、これら症例の生存率を Kaplan-Meier 法で算出した。標準誤差の検定では、protocol I 群と control 群では差異はなかったが、protocol II では術後1年目、2年目でその他の2群とくらべて有意に生存率が高かった ($p < 0.001$)。

考 察

膀胱癌を主とする尿路上皮の進行癌に対して、1975年 Carter¹⁾ の多症例の文献的報告以来、単剤、多剤の化学療法について欧米本邦を問わず多数の報告があり、特に CDDP の使用とともにその検討も多種多様となってきた。最近、欧米文献上その有効率についてまとめたものとして Javadpour²⁾, Loening³⁾, Groenigen and Stoter⁴⁾, Harker and Torti⁵⁾ の報告があり、使用頻度の多いものとしては CDDP, ADM を主として CPM, 5-FU, mytomycin C, methotrexate などがあげられるが、いまだ著効する薬剤はない。ADM については初期の報告では単剤での有効率は35%~57%⁶⁾ と高かったが、文献を集めた最近の over all の成績では18%²⁾ と低くなっている。

ADM と CPM との併用では有効率は17%⁷⁾, 50%⁸⁾, ADM と 5-FU の併用で30~40%⁹⁾ という報告があり、われわれの protocol I (ADM+CPM+5-FU) の有効率 (21%) はそれらより低い。またわれわれ同様の protocol で14%¹⁰⁾ とさらに有効率の低いものもあった。しかしながら、われわれの例についてみれば MR+SD の症例が全体の54%あり、PD 群とくらべてわずか5カ月ではあるが延命したことは救いといえよう。

CDDP については単剤療法で30%²⁾ の有効率があるとの報告があり、この薬剤を基軸とした種々の多剤併用療法が試みられており、特にわれわれが行っている protocol II (ADM+CPM+CDDP) は最も多症例で検討されている²⁾。われわれの症例での有効率は32%であり、同じ protocol での Yagoda (50%)¹¹⁾ Samuels¹²⁾ (52%) の報告でのものよりやや劣

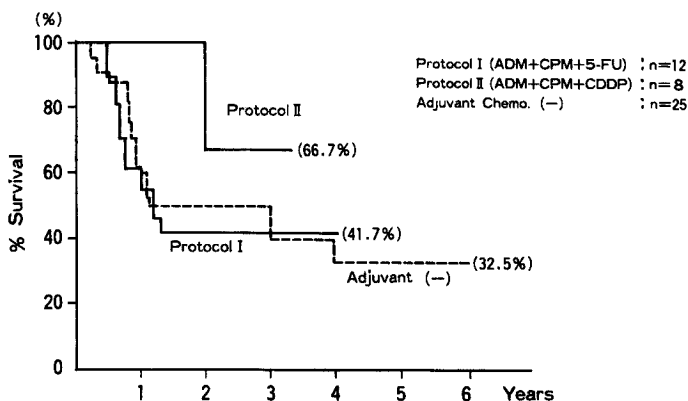


Fig. 1. Survival rates of T3NXMO bladder cancer patients according to two protocols of adjuvant chemotherapy after total cystectomy.

るが、Troner¹³⁾ (33%) の報告での有効率と同様であった。さらに同じ protocol で90%¹⁴⁾, 83%¹⁵⁾ の有効率があったとの報告もあるが、それぞれの施設での症例数、薬剤量、投与スケジュール、評価対象病変、評価法が微妙に異なるため同一の評価はできないと考えられる。しかし、この薬剤を含めた多剤併用療法の最近の報告では40~50%⁴⁾ の比較的安定した有効率が得られている。一方で、CDDP 単剤とこれを含む多剤併用療法の比較については、最近の NBCCGA の CDDP 単剤 CDDP+CPM の randomised trial にて前者の有効率は21% (43人中9人)、後者は13% (47人中6人) でむしろ CDDP 単剤での治療成績が良く³⁾、また CDDP 単剤と CDDP+CPM+ADM の比較でも CDDP 単剤を上まわる成績は、えられていないとの報告¹⁶⁾があり、今後議論の残るところであろう。

しかしながら、とにかく CDDP は従来より多症例で評価された薬剤のなかでは最も有効な薬剤とされており、今後この薬剤を中心とした検討がさらに必要となろう。

最近、単剤で有効率が over all で28%²⁾ と比較的高い methotrexate を加えた併用療法で高い有効率を示した報告がみられる。

EORTC と NCOG (Northern Californian Oncology Group) での40例以上に施行された CDDP+vinblastin+methotrexate での有効率は60%で25%の CR が認められ、Sternberg ら¹⁷⁾ も M-VAC (methotrexate + vinblastine + ADM + CDDP)療法を24人の患者に施行し有効率が71%、CR 率が50%であったと報告している。従来の多剤併用療法でも有効率については50%以上のものもみられるが CR 率は10%に満たないものが多かったため、この CR 率は期待のもてるものであろう。

当然のことながら、癌治療の最終目的は癌を根絶することであり、進行癌患者には化学療法でいくら PR 症例を増加させて有効率を上昇せしめてもあまり意味がなく、致命的な副作用をひきおこすことなく辜丸腫瘍でみられるように CR 患者を増やす化学療法が必要となる。

CDDP を含むわれわれの protocol II では有効率は32%であったが CR 率は5%と低く、平均奏効期間も短く、protocol I と変わらなかった。また両 protocol の有効群での化学療法後平均生存期間も PD 群に比べ、それぞれ10.8カ月、6.4カ月延びたのみであり、癌の根治にはほど遠い状況である。さらに CR となった2例のうち1例は performance status

が悪かったためもあるが CR と判定された直後に骨髄抑制による合併症のため死亡した。

治療成績の最後のところで付記したごとく、protocol II は補助化学療法として期待が持てそうであり、また現段階でより確実に有効な方法があきらかでないため、われわれはこの protocol での化学療法を続けていく予定であるが、今後、薬剤感受性試験の臨床応用の開発とともに、より有効な薬剤の開発と、薬剤組み合わせの検討が、集学的治療を考慮したうえで望まれる。

ま と め

膀胱癌を主とする尿路上皮進行癌症例に対して2つの protocol (I: ADM+CPM+5-FU, II: ADM+CPM+CDDP) を用い、それぞれの有効率は32%、21%でわずかに有効であるものの満足する結果ではなかった。特に CR 率は5%と低く、奏効期間も短かった。今後これらの protocol での多症例の検討とともに、単剤、多剤を含めさらに有効な薬剤での検討が望まれる。

なお、本研究の一部は厚生省がん研究助成金 (No. 58-5) の補助をうけ行なった。

文 献

- 1) Carter SK and Wasserman TH: The chemotherapy of urologic cancer. *Cancer* 36: 726~747, 1975
- 2) Javadpour N: Recent advances in urologic cancer. Javadpour N, PP. 233~238, Williams and Wilkins, Baltimore/London, 1982
- 3) Loening S: Chemotherapy as an adjuvant to cystectomy and for advanced urothelial cancer. *The Urologic Clinics of Mort America* 11: 699~708, 1984
- 4) Van Groeningen CJ and Stoter G: The role of systemic chemotherapy in advanced bladder cancer. *Progress in clinical and biological research*, vol. 153, Progress and Controversies in Onchological Urology, Kurth CH, PP.381~393, 1984
- 5) Harker WG and Torti M: The chemotherapy of bladder carcinoma: Systemic therapy. *Recent Results in Cancer Research* 85, Urologic Cancer: Chemotherapeutic Principles and Management, Torti M, PP. 37~49, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York,

- 1983
- 6) Yagoda A : Chemotherapy of metastatic bladder cancer. *Cancer* 45: 1879~1888, 1980
 - 7) Yagoda A, Watson RC, Grabstald H, Barzell WF and Whitmore GF : Adriamycin and cyclophosphamide in advanced bladder cancer. *Cancer Treat Rep* 61: 97~99, 1977
 - 8) Merrin C, Cartagena R, Wajzman Z, Baumgartner G and Murphy GP : Chemotherapy of bladder carcinoma with cyclophosphamide and adriamycin. *J Urol* 114 : 884~887, 1975
 - 9) EORTC Urological Group B : The treatment of advanced carcinoma of the bladder with a combination of adriamycin and 5-fluorouracil. *Eur Urol* 3: 276~280, 1977
 - 10) Smalley RV, Bartolucci AA, Hemstreet G and Hester M : A phase II evaluation of a 3-drug combination cyclophosphamide, doxorubicin and 5-fluorouracil and of 5-fluorouracil in patients with advanced bladder carcinoma of stage D prostatic carcinoma. *J Urol* 125: 191~195, 1981
 - 11) Yagoda A . Cisplatin regimens in the treatment of bladder and penile cancer. In . Cisplatin Current Status and New Developments, P.361, Academic Press, New York 1980
 - 12) Samuels ML : CISCA combination chemotherapy. In: Proceedings of the Second Annual Conference on Cancer of the Genitourinary Tract, P.97. Raven Press, New York, 1979
 - 13) Troner MB : Cyclophosphamide, adriamycin and platinum (CAP) in the treatment of urothelial malignancy. *Proc Am Assoc Cancer Res* :20 117, 1979
 - 14) Sternberg JJ, Bracken RB, Handel PB and Johnson DE : Combination chemotherapy (CISCA) for advanced urinary tract carcinoma: a preliminary report. *J Am Med Assoc* 238: 2282~2287, 1977
 - 15) Kedia KR, Gibbons C and Persky L : The management of advanced bladder carcinoma. *J Urol* 125: 655~658, 1981
 - 16) Schwartz S, Yagoda A and Natale RB : Phase II trial of sequentially administered cisplatin, cyclophosphamide and doxorubicin for urothelial tract tumors. *J Urol* 130 : 681~684, 1983
 - 17) Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, Watson RC, Ahmed T, Weisberg LR, Geller N, Hollander PS, Herr HW, Sogani PC, Morse MJ and Whitmore WE : Preliminary results of M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol* 133: 403~407, 1985

(1986年3月11日受付)