

浸潤性膀胱癌に対する膀胱全摘術後 補助化学療法としての M-VAC 療法

長崎大学医学部泌尿器科学教室 (主任 : 斉藤 泰教授)

山下 修史, 谷口 啓軸, 森光 浩

鈴 博司, 金武 洋, 斉藤 泰

光晴会病院泌尿器科 (部長 : 湯下芳明)

湯 下 芳 明

長崎市立市民病院泌尿器科 (部長 : 原 種利)

櫻 木 勉

POSTOPERATIVE ADJUVANT M-VAC CHEMOTHERAPY FOR INVASIVE BLADDER CANCER

Shuji Yamashita, Keisuke Taniguchi, Hiroshi Morimitsu,

Hiroshi Suzu, Hiroshi Kanetake and Yutaka Saito

From the Department of Urology, Nagasaki University School of Medicine

Yoshiaki Yushita

From the Department of Urology, Koseikai Hospital

Tsutomu Sakuragi

From the Department of Urology, Nagasaki City Hospital

Between 1986 and 1989, 14 patients undergoing cystectomy for bladder cancer, in pathological stage high risk pT2 group, pT3-4 and/or with N+ disease, received postoperative adjuvant methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin (M-VAC) chemotherapy. Of the 14 patients 10 were alive with no evidence of disease for an average of 41 months. Tumor recurrence was seen in 4 patients (bone in 2, lungs in 1, brain in 1 patient). Of the 4 patients, 3 patients died of cancer progression at an average of 26 months and 1 patient was alive with tumor for 30 months. Their actual survival rate at 64 months was 70%, which was significantly higher than that of the historical control groups (1974~1981: 18%, 1982~1985: 46%). Although postoperative adjuvant M-VAC chemotherapy for invasive bladder cancer seemed effective in this study, a controlled randomized study will be necessary to conclude if it could be of real benefit for these patients.

(Acta Urol. Jpn. 38: 519-524, 1992)

Key words: Bladder cancer, Adjuvant chemotherapy, M-VAC chemotherapy

緒 言

1985年 Sternberg ら¹⁾ により進行性尿路上皮癌に対する M-VAC 療法の高い有効率が報告されて以来、本邦でも多くの施設において尿路移行上皮癌に対する最も有効な化学療法のレジメンの1つとして施行され、好成績が報告されている。しかし、そのほとんどは直接効果判定可能な転移巣や手術不能の原発巣を対

象にしたものや、あるいは術前の neoadjuvant 療法として施行されたものである。われわれは、術前検査にて、明らかな遠隔転移を認めない浸潤性膀胱癌に対して、原発巣摘除後の再発予防を目的とした術後補助化学療法として M-VAC 療法を行い、その有用性を検討した。

対象および方法

1. 対象：1986年より1989年までの4年間に長崎大学泌尿器科において膀胱腫瘍にて膀胱全摘術をうけた27例のうち術前検査で遠隔転移を認めず、組織学的深達度 pT3 以上または N+ の症例、および pT2 の high risk group (脈管侵襲陽性、浸潤増殖様式 INF γ 、組織学的異型度 grade 3 のいずれかを含むもの) の14例である。男性12例、女性2例。年齢は47~76歳(中央値64歳)。Karnofsky performance score 40~90% (中央値70%)。組織型は移行上皮癌13例、移行上皮癌+扁平上皮癌1例、組織学的深達度は、pT2 4例、pT3a 1例、pT3b 6例、pT4 3例、異型度は全例 G3 であった。リンパ節転移に関しては pN(+) 5例、pN(-) 5例、Nx 4例。治療歴は、TUR-Bt 4例、無治療10例。

2. 方法：全例に術前療法として手術1週間前より小骨盤腔に linac 4Gy 照射と peplomycin 5mg 筋注を5日間(計 linac 20Gy, peplomycin 25mg)¹施行後、膀胱全摘術+回腸導管造設術を行った。リンパ節郭清術は10例(71%)に、男性の尿道摘出術は5例(42%)に行った。尿道摘出術を行わなかった症例に対しては膀胱摘出直前の尿道結紮後、ADM 20mg を尿道内に注入し20分間貯留させた。全身状態より術後化学療法が十分可能と判断された時点で M-VAC 療法を開始した。方法は Sternberg らの方法に準じたが、投与量は全身状態に応じて適宜減量した。投与回数は3コースを原則とした。術後3年間は3カ月毎に、その後は6カ月毎に胸部単純撮影、CT scan、DIP、

骨シンチ、超音波断層撮影などで遠隔転移および局所再発の有無を検討した。また、それらの実測生存率を手術日を起点として Kaplan-Meier 法にて算出し、当教室における過去の他のレジメンで治療された historical control と比較検討した。生存率の有意差検定は generalized-wilcoxon test を用いた。

結 果

14症例に対する術後 M-VAC 療法の施行回数は平均2.8回(1~3回)。手術より化学療法開始までの期間は平均27.8日(14~44日)。薬剤投与量については原法より10%以上減量したものは4例(21%)であったが、15日目および22日目の MTX、VBL の投与に関しては直前の検血にて WBC 3,000/mm³ 以上かつ血小板10万/mm³ 以上を満たす場合にのみ施行したが9例(64%)においてはまったく施行しえなかった。

再発に関する検討(Fig. 1)：手術日を起点とした観察期間は19~64カ月(平均37カ月)観察期間中の生存11例、死亡3例。再発は4例に認められ、その再発転移部位は骨2例、肺1例、脳1例であり局所再発例は1例も認めなかった。手術より再発までの期間は8カ月~27カ月(平均15.5カ月)であった。再発した4例の内3例が、再発後3~13カ月(平均7.7カ月)で死亡したが、骨転移の1例は再発後22カ月の現在も alive with tumor の状態である。

また再発群(n=4)と非再発群(n=10)の間で M-VAC 療法の施行状態を比較検討したが、手術より M-VAC 療法開始までの期間、M-VAC 療法のサイクル数、各サイクル間の間隔、CDDP の投与量にお

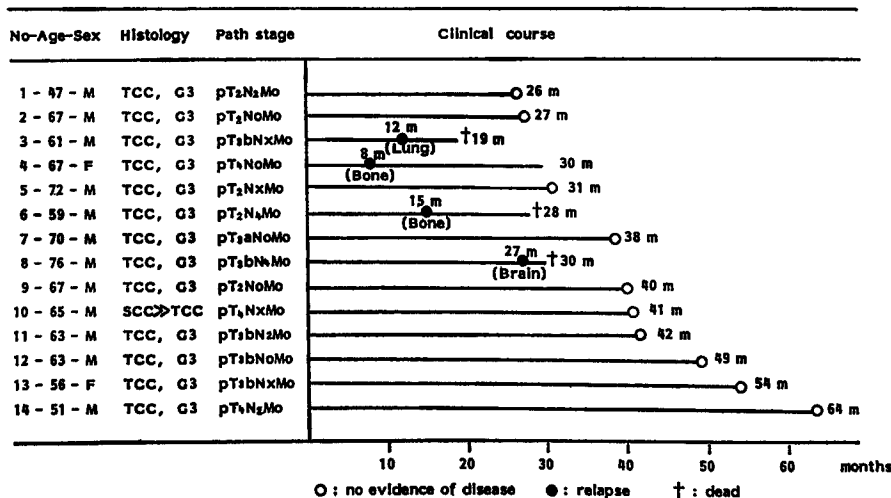
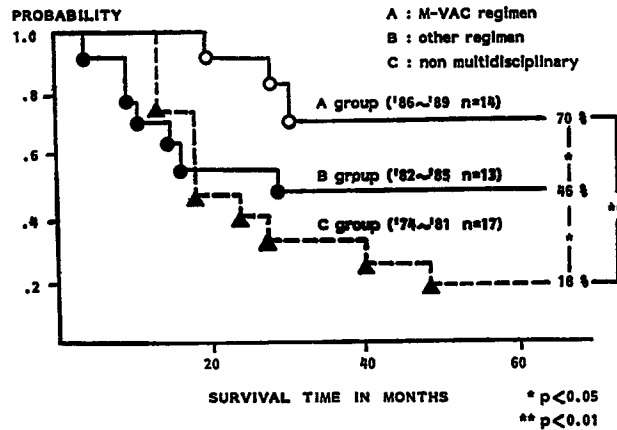


Fig. 1. Results of postoperative adjuvant M-VAC chemotherapy

Fig. 2. Actual survival rate of pT²⁻⁴ NxMo bladder cancer

いて、いずれも両群間に有意差は認めなかった。

生存率に関する検討 (Fig. 2): 今回の M-VAC 療法群 (A 群: n=14) の64カ月時の実測生存率は70%であり、これを当教室における過去の膀胱全摘症例の historical control である82~85年の術前放射線照射を中心とした集学的治療群 (B 群: n=13, 平均年齢: 63歳, pT2 2例, pT3a 2例, pT3b 6例, pT4 3例), 74~81年の非集学的治療群 (C 群: n=17, 平均年齢: 57歳, pT2 1例, pT3a 4例, pT3b 6例, pT4 6例) と比較した。B 群は全例、術前放射線療法 (小骨盤腔 linac 20 Gy + peplomycin 25 mg) が施行されており、さらに術後、放射線療法 40 Gy 追加されたもの3例、術後 CDDP を含む化学療法がされたもの5例であった。5年生存率でA群70%, B群46%, C群18%であり各群間に有意差を認めた。

Table 1. Toxicity of M-VAC chemotherapy

Variable	Grade* (overall level)				Total (%)
	+1	+2	+3	+4	
Anemia	2	7	4	1	14/14 (100)
Hair loss	6	8	0	—	14/14 (100)
Nausea/vomiting	1	10	1	0	12/14 (86)
Diarrhea	5	2	0	0	7/14 (50)
Neurologic	4	1	0	0	5/14 (36)
Hepatic	3	1	0	0	4/14 (29)
Mucositis	3	0	0	0	3/14 (21)
Renal	1	0	0	0	1/14 (7)

*Grade according to criteria of Japan Society for Cancer Therapy

Table 2. Hematological toxicity of M-VAC chemotherapy

	Cycle 1	Cycle 2	Cycle 3
No. pts evaluable	14	13	12
WBC nadir (cells/mm ³)			
Median	1750	1800	2100
Range	(1000~4300)	(1300~3200)	(1000~4300)
Median days to nadir	15.5	15.0	13.0
Platelets nadir (x10 ⁴ cells/mm ³)			
Median	18.5	18.0	13.3
Range	(2.5~27.6)	(8.7~25.6)	(2.3~23.2)
Median days to nadir	12.5	11.0	11.0
Cycle Interval (days)			
Median	30	29	
Range	(27~49)	(28~49)	

副作用の検討: 日本癌治療学会の副作用記載様式²⁾に準じて検討した。貧血、脱毛は全例に認められ、悪心・嘔吐・下痢などの消化器症状も高頻度に見られた

が、神経障害、肝機能障害、口内炎、腎機能障害は頻度も低く程度も軽微なものが多かった (Table 1)。また、本療法最大の dose limiting factor である骨

髄抑制の状態を各サイクルごとに検討した (Table 2). 白血球数の最低値および最低値に至るまでの日数の中央値はそれぞれ $1,750 \sim 2,100/\text{mm}^3$, $13.0 \sim 18.5$ 日であり, 血小板はそれぞれ $13.3 \sim 18.5$ 万/ mm^3 , $11.0 \sim 12.5$ 日で最低値に至るまでの日数は白血球より 2~4 日早かった. 各サイクル間の間隔はそれぞれ 27~49 日 (中央値: 30 日) および 28~49 日 (中央値: 29 日) と大半の症例では, ほぼ原法通り施行可能であった.

考 察

近年, 浸潤性膀胱癌に対してさまざまな集学的治療が試みられているが, その治療成績はいまだ満足すべきものではない. その治療成績を悪化させているおもな要因は①手術時すでに存在する遠隔転移, ②手術操作による腫瘍細胞の播種, ③不十分な局所治療, などが考えられている. 事実, 骨盤内リンパ節郭清術を含む根治的膀胱全摘術にて局所治療を徹底させることにより, ある程度の治療成績の向上もえられたが^{3,4}, それらの根治的膀胱全摘術施行例の再発様式の分析では圧倒的に遠隔転移での再発が多いこともまた明らかとなった. つまり浸潤性膀胱癌においては, 大半の症例では手術時にはすでに腫瘍は全身化しており, regional therapy である外科的切除や放射線療法のおよぶ範囲を超えた状態にあるとの認識が必要であろう. そこで全身補助化学療法の必要性が論じられるわけであるが, 過去における多くの施設よりの術前補助化学療法の治療成績を検討すると, 薬剤の種類, 投与量, 投与期間などさまざまな, 術後補助化学療法が, 真に生存率を改善させるか否かに関しても賛否両論で, 意見の分かれるところである. 今までに多数例での randomized trial がほとんど行われていないのも, 術後補助化学療法の有用性に関して一定の結論がえられていない原因と思われた.

一方 1985 年 Sternberg ら¹⁾ により発表された M-VAC 療法は, その有効率の高さより, われわれにも過去の移行上皮癌に対する化学療法とは一線を画するものとの印象を与え, その後, 本邦においても多くの施設で施行されるに至った. 1988 年の Sternberg らの報告⁵⁾ によると, 進行性移行上皮癌 83 例に対して, 奏効率 69%, CR 率 37%, 転移巣別の CR 率は, 肺 (41%), リンパ節 (30%) が特に高く, それに比し肝 (9%), 骨 (23%) は若干低い成績であった. 本邦における諸家の報告^{6,7)} では全体の奏効率は 40~50% と Sternberg らの成績よりやや低いものの肺およびリンパ節転移に対しては彼らの報告と同様に高い有効

率がえられている. 以前の著者らの本療法の進行性尿路上皮癌の転移巣別の有効率の検討では⁸⁾, 全体の奏効率は 44% と比較的良好な結果がえられたが, bulky metastasis に対しては本療法単独で CR はえられず, また, PR では Sternberg ら⁵⁾ の報告と同様に有意な生存期間の延長が認められないのも問題であった. また, その副作用も決して軽視できるものではなく, 本療法の最大の dose limiting factor である骨髓抑制により本邦における大半の症例で, 何らかの形で減量投与を余儀なくされているのが現状である.

しかし, 本療法が現時点で移行上皮癌に対する最も有効な化学療法のレジメンの 1 つであることは明らかであり, このような強力な化学療法を浸潤性膀胱癌において, 手術時, すでに存在する可能性の高いとされる micrometastasis を想定して膀胱全摘除術後に施行した場合の再発予防効果は当然期待されるところである.

今回の補助化学療法の対象症例は M₀ かつ pT3-4 または N+ の症例に加え, pT2 の high risk group も対象とした. つまり以前の著者ら⁹⁾ の教室および関連施設を含めた膀胱全摘 170 症例の分析より, pT2 であっても組織学的異型度 grade 3, 尿管侵襲陽性例, 浸潤増殖様式 INF γ の症例では pT3 以上の症例と同様に予後不良との結果をえたので, これらを pT2 の high risk group として今回の化学療法の対象に加えた.

今回の検討では再発は 14 例中 4 例 (29%) に認められ, 局所再発はなく, すべて骨 (2 例), 肺 (1 例), 脳 (1 例) の遠隔転移であった. 手術時組織学的にリンパ節転移が確認された pN+ 症例は 5 例であったが, いずれもリンパ節への再発は認めていない. 総腸骨動脈リンパ節への転移のあった pN4 症例 2 例はそれぞれ骨転移, 脳転移でいずれも癌死したが, 剖検にてもリンパ節への再発はあきらかではなくこれまでの報告のごとく本療法のリンパ節転移への有効率の高さを示唆するものであった. しかし骨転移が 2 例に発生しており, 化学療法開始時に存在していたとしても micrometastasis であったものを抑止できておらず, 以前の転移部位別効果の検討結果と同様に, 骨に対しては, やや弱いとの印象であった. また骨および肺転移はいずれも術後 2 年以内の再発であったが, 脳転移の 1 例が術後 27 カ月で出現した. Sternberg らも, 本療法でいったん有効な効果が得られた症例の 18% で化学療法開始後 6~42 カ月 (平均 11 カ月) で脳転移が出現したとし, 本療法施行後に発生する脳転移は, M-VAC 療法のこの部の転移に対する有効性の限界を示し,

今後の課題と思われた。

つぎに、生存率の検討では M-VAC 群では術前放射線療法の効果も加味されているものの、64カ月で70%と良好で、すでに術前放射線療法を開始していた82～85年のB群との間に有意差 ($P<0.05$) を認めた。これらは、あくまでも historical control であり、また教室において系統的な骨盤内リンパ節郭清術が開始されたのは84年からであることを考慮すると、これら3群を単純に比較することは困難であるが、同じ集学的治療群のB群と再発様式を比較検討すると、B群における再発死亡症例7例の内、遠隔転移による再発は4例にみられ、それらの手術より再発までの期間は6～8カ月(平均: 6.8カ月)であり、A群(M-VAC群)の15.5カ月よりあきらかに短かった。これらの結果も M-VAC 療法の術後補助化学療法として有効性を示唆するものと考えられる。

また、本療法の副作用中、最も問題となる骨髄機能抑制に関する検討では、白血球数 $1,000/\text{mm}^3$ 以下の重篤な顆粒球減少症やそれに起因する sepsis は認めなかった。われわれは、白血球数 $2,000/\text{mm}^3$ 以下に下がった時点で予防的抗生剤の投与を開始した。各サイクルにおける白血球数の最低値は諸家⁷⁾の報告と同様にサイクルを重ねるごとにやや上昇する傾向が認められたが、血小板では最低値は徐々に下降しており Sternberg も指摘しているごとく蓄積作用が示唆された。また、両者の最低値にいたるまでの期間は約2週間前後であり、本療法の15日目の投与と重なることが、そこでの MTX, VBL の投与をさらに困難にしていると思われた。

近年、化学療法時の granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) の有用性を示す報告は多く、最近、Kotake ら¹⁰⁾は、M-VAC 療法施行例における本剤の有用性を報告している。今後、本剤の併用により、M-VAC 療法の原法を full dose で完遂できる症例も増えるものと期待される。

最近、Skinner ら¹¹⁾は転移のない浸潤性膀胱癌91例を対象に、膀胱全摘除術後の補助化学療法としての CISCA 療法の有用性を randomized study で検討した結果、非再発率は、術後3年の時点で、化学療法群70%、無投与群46% ($P=0.0010$)、平均生存期間は化学療法群4.3年、無投与群2.4年 ($P=0.0062$) といずれも化学療法群が良好であったとし、浸潤性膀胱癌に対する術後補助化学療法を推奨している。しかし、リンパ節転移を2個以上認めた症例では非再発率、生存率ともに両群間に有意差を認めず、今後、いかなる症例を術後補助化学療法の適応とすべきか、さらに

検討が必要と思われた。本邦においても多数例での randomized study が行われ、術後補助化学療法の再発予防に関する真の有用性や適応症例についての検討がなされるべきと考える。

結 語

1986年より1989年までの4年間に膀胱癌にて膀胱全摘術を受けた症例のうち、遠隔転移を認めない pT2 の high risk group および pT3 以上または pN+ の14症例を対象に術後補助化学療法として M-VAC 療法を施行し、その治療成績を検討し以下の結果をえた。

1. 観察期間中(19～64カ月・平均37カ月)の生存11例、死亡3例。再発は4例に認められたが、いずれも遠隔転移であった(骨2例、脳1例、肺1例)。
2. これら M-VAC 群の実測生存率は64カ月で70%であり、当科における過去の historical control との間に有意差を認め、本療法の有用性が示唆された。
3. 副作用については、骨髄抑制が最も問題と思われたが重篤な白血球減少症やそれに起因する sepsis などは経験しなかった。

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) 小山善之, 斎藤達雄: 日本癌治療学会固形がん化学療法効果増強判定基準. *日癌治* **21**: 943-953, 1986
- 3) Skinner DG and Lieskovsky G: Management of invasive and high-grade bladder cancer. In: *Genitourinary cancer*. Edited by Skinner and Lieskovsky. pp. 295-312, WB Saunders, Philadelphia, 1988
- 4) Montie JE, Straffon RA and Stewart BH: Radical cystectomy without radiation for carcinoma of the bladder. *J Urol* **131**: 477-482, 1984
- 5) Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al.: M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol* **139**: 461-469, 1988
- 6) 橋 政昭, 飯ヶ谷知彦, 柴山太郎, ほか: 進行性尿路上皮癌に対する M-VAC 療法の長期成績. *日泌尿会誌* **80**: 1644-1650, 1989
- 7) 井川幹夫, 植木哲裕, 上田光孝, ほか: 浸潤性膀胱癌およびリンパ節転移を有する膀胱癌に対する M-VAC 療法の治療成績. *泌尿紀要* **85**: 1323-

- 1327, 1989
- 8) 山下修史, 坂口 幹, 谷口啓輔, ほか: 進行性尿路上皮癌に対する M-VAC 療法の臨床的検討. 西日泌尿 52: 1184-1187, 1990
- 9) 山下修史, 谷口啓輔, 鈴 博司, ほか: 膀胱癌に対する膀胱全摘症例の臨床病理学的検討. 泌尿紀要 36: 1149-1154, 1990
- 10) Kotake T, Miki T, Akaza H, et al.: Effect of recombinant granulocyte colony stimulating factor (rG-CSF) on chemotherapy-induced neutropenia in patients with urogenital cancer. Cancer Chemother Pharmacol 27: 253-257, 1991
- 11) Skinner DG, Daniels JR, Ressel CA, et al.: The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: A prospective comparative trial. J Urol 145: 459-467, 1991
- (Received on August 21, 1991)
(Accepted on September 19, 1991)
(迅速掲載)