

進行性膀胱癌の化学療法：特に深部浸潤癌に対する 根治的膀胱全摘除術にともなう補助化学療法を中心として

和歌山県立医科大学泌尿器科学教室（主任：大川順正教授）

上門 康成・小川 隆敏・吉田 利彦

山本 悟・平野 敦之・渡辺 俊幸

新家 俊明・大川 順正

CHEMOTHERAPY FOR ADVANCED BLADDER CANCER: CLINICAL EVALUATION OF CHEMOTHERAPY FOR LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC BLADDER CANCER AND ADJUVANT CHEMOTHERAPY FOR DEEPLY INVASIVE BLADDER CANCER FOLLOWING RADICAL CYSTECTOMY

Yasunari UEKADO, Takatoshi OGAWA, Toshihiko YOSHIDA,
Satoru YAMAMOTO, Atsuyuki HIRANO, Toshiyuki WATANABE,
Toshiaki SHINKA and Tadashi OHKAWA

*From the Department of Urology, Wakayama Medical College
(Director: Prof. T. Ohkawa)*

Sixteen patients with locally advanced or metastatic bladder cancer were treated with cis-diamminedichloroplatinum (cis-DDP) alone or in combination with other drugs. Eight patients were given cis-DDP intravenously, 6 patients intraarterially and 2 by both methods. Seven patients (44%) showed a partial response, 2 showed a minor response and 4 remained unchanged. Of the 6 patients treated with arterial infusion, 3 achieved a partial response while only 2 of the 8 patients administered intravenously showed a partial response.

Eight patients with deeply invasive bladder cancer were treated with cis-DDP alone or in combination with other drugs following radical cystectomy. Cis-DDP was administered every week for 3 courses and every month for 12 courses at a dose of 50 mg and cis-DDP, adriamycin and 5-FU (CAF) were administered at 3 weeks interval for 3 courses and every month for 12 courses. All patients in this group were alive with a median survival of 20 months. One patient had a recurrence 5 months postoperatively. Adjuvant chemotherapy with cis-DDP or their combination was effective. Toxicity was generally tolerable.

Key words: Advanced bladder cancer, Adjuvant chemotherapy

緒 言

手術不能な進行性・転移性膀胱癌に対する治療方法は化学療法が主体とされているようである。近年 cis-diamminedichloroplatinum（以下 CDDP と略

す）の導入によりその単剤あるいは多剤併用療法を用いてその治療成績が検討され、有効性が報告されてきてはいるが、なお究極的にみればいまだ悲惨な状況を打破するまでには至っていないのが現状であると思われる。たほう、たとえ手術可能であっても深部浸潤癌

症例を手術療法のみで治療したときの成績がきわめて悪いことは諸家の指摘するところであり、最近、これら浸潤癌に対しては手術療法に加えて放射線療法、化学療法あるいは免疫療法を補助療法としておこなう集学的治療が盛んに試みられるようになりこれにより治療成績の向上が期待されている。

今回著者は、手術不能と判断された進行性・転移性膀胱癌16例に施行した化学療法の治療成績を検討し、加えて深部浸潤癌に対する根治的膀胱全摘除術後の補助化学療法を施行した8例の治療成績についても検討したのでこの結果を合わせて記載するとともに若干の考察を加える。

対象と方法

対象

1. 進行・転移癌症例：1979年以降、和歌山県立医科大学泌尿器科に入院した膀胱癌症例のうち、入院時すでに遠隔転移が認められた症例、局所進行癌のため根治手術不能と判断された症例および根治手術後に再発・転移が認められた症例で、いずれも治療手段として化学療法が施行された16例である。男子12例および女子4例で、年齢は48歳から84歳までで平均69.3歳である。

2. 深部浸潤癌症例：1982年6月以降、深部浸潤癌に対する根治的膀胱全摘除術後の補助化学療法の治療効果を検討する目的で、全摘除術後の摘出標本の病理組織学的検討で pT3 以上または pN (+) であれば補助化学療法をおこなってきた。これらの症例は1984年現在14例を数えるが、今回対象となるのは、このうち少なくとも1年以上の経過観察が可能であった8例である。男子が7例および女子が1例で、年齢は58歳から80歳までで平均65歳であった。

投与方法

1. 化学療法のみが施行された進行・転移癌症例に対する投与方法は、全身投与8例、局所動脈内注入6

例および両者の併用が2例である。CDDP 全身投与方法についてはすでに教室の土居ら¹⁾が報告しており、単剤投与の場合、1回 50~75 mg を毎週1回点滴静注し、6~8回をもって1コースとした。これを導入療法として、なんらかの効果が得られた場合には、その後維持療法として CDDP 50~75 mg を4週ごとに繰り返して投与した。CDDP と他の薬剤との併用例は、CDDP+ADM+5-Fu が2例、CDDP+CPM が1例および CDDP+ADM+CPM が3例の計6例である。多剤併用療法では CDDP 25 mg を3日あるいは5日間連日投与、ADM は 30~50 mg を第1日目に投与、CPM は 350~500 mg を第1日目に投与および 5-Fu は 300~500 mg を第1日目に投与し、これらを3週ごとに繰り返し、最短でも2コースをおこなった。副作用のため継続不能と判断された場合には、その回復を待った後再投与した。また局所進行癌症例に対しては、両側内腸骨動脈阻血下動注療法 (Balloon Occluded Arterial Infusion 以下 BOAI と略す) をおこなった。使用薬剤は CDDP, ADM および MMC の3剤で、それぞれ 50~75 mg, 10~20 mg および 10~20 mg の投与量で、これらを同時に注入した。BOAI のみをおこなった6症例では、投与間隔は2~4週ごととし、効果が認められればこれを繰り返しておこなった。BOAI と全身投与の併用をおこなった2例では両者を交互に施行した。

2. 根治手術後の補助化学療法としての regimen は Table 1 に示したとおりである。手術侵襲からの回復を待ち、術後1~2週目頃より単独療法の場合は CDDP 50 mg を週1回、3週投与して導入療法として、以後は1カ月に一度投与しこれを維持療法として12カ月施行する。たほう CAF 療法は、CDDP 25 mg を3日連日または5日連日投与し、第1日目に ADM 30~50 mg および 5-Fu 500 mg を加え、これらを3週ごとに3回投与して導入療法とし、以後1カ月に1度12回おこない、これを維持療法とした。

Table 1. Regimen of postoperative adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer

1. Induction chemotherapy	cis-DDP	50mg weekly	3 courses
Maintenance chemotherapy	cis-DDP	50mg monthly	12 courses
2. Induction chemotherapy (CAF)	cis-DDP	25mg day1-5	} every 3 weeks 3 courses
	ADM	30~50mg day1	
	5-Fu	500mg day1	
Maintenance chemotherapy	CAF	monthly	12 courses ²⁾

Table 2. Results of chemotherapy for advanced bladder cancer

Case No.	Age	Sex	Grade	Stage	P.S.	Route	Drug	Response	Prognosis
1	71	M	Tcc 2	T4NoM1	1	Systemic	C, A, F	PR	Alive 12M
2	84	M	Tcc Gx	T4NxM1	1	◇	C	NC	Died 2M
3	64	M	Tcc 2	T4NxMo	3	◇	C	PR	Died 5M
4	67	M	Tcc 2	PT2NxMo	1	◇	C, A, E	NC	Alive 4M
5	59	M	Tcc 3	PT3bN1Mo	1	◇	C, A, F	PD	Died 24M
6	68	M	Tcc 3	PTisNxMo	1	◇	C	MR	Died 11M
7	48	M	Uc	PT4N1Mo	1	◇	C, E	PD	Died 12M
8	62	M	Tcc 3	PT3bN1Mo	2	◇	C	PD	Died 5M
9	66	M	Tcc 3	T4NxM1	3	BOAI	C, M	MR	Died 4M
10	62	M	Tcc 3	T4NxM1	2	◇	C, A, M	PR	Alive 5M
11	80	F	Tcc 3	T4N4Mo	1	◇	C, A, M	NC	Died 5M
12	82	F	Uc	T4NxMo	1	◇	C, A	PR	Died 24M
13	84	M	Tcc Gx	T4NxM1	1	◇	C, M	PR	Alive 12M
14	75	F	Sc	T4NxMo	1	◇	C, A, M	NC	Died 1M
15	65	F	Tcc 3	T4NxMo	3	Combined	C, A, M, E	PR	Alive 10M
16	75	M	Tcc 3	T3NxM1	1	◇	C, A, M, E	PR	Alive 2M

P.S.: Performance Status, M: Male, F: Female, C: CDDP, A: ADM, E: ENDOXAN,
M: MMC, F: 5-FU

Table 3. Results of adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer

Case No.	Age	Sex	Grade	Stage	P.S.	Drug	Recurrence	Prognosis
1	62	M	Tcc 3	PT3a	1	C	—	Alive 26M
2	58	F	Tcc 3	PT3b	1	C	—	Alive 26M
3	65	M	Uc	PT3a	1	C	—	Alive 26M
4	80	M	Tcc 3	PT3a PN1	1	C	—	Alive 24M
5	62	M	Tcc 3	PT3a	1	C	—	Alive 16M
6	61	M	Tcc 3	PT3b	1	C	—	Alive 14M
7	58	M	Sc	PT3a	1	CAF→C	+	Alive 14M
8	75	M	Tcc 3	PT3b PN2	1	CAF	—	Alive 13M

P.S.: Performance Status. M: Male, F: Female, C: CDDP, CAF: CDDP, ADM, 5-Fu

CDDP 投与にさいしては、本剤のもっとも重篤な副作用である腎毒性を軽減すべく、多量の輸液をおこない利尿剤を併用した。

進行・転移癌の効果判定は、厚生省、小山・斎藤班の「固形がん化学療法直接効果判定基準」に従い、測定可能病変あるいは評価可能病変の治療期間中における縮少率によった²⁾

結 果

Table 2 は 進行・転移癌16例の治療成績をまとめたものである。組織型では移行上皮癌 (grade 2 4例, grade 3 8例, 不明 1例), 未分化癌 2例および扁平上皮癌 1例であった。治療効果をみると, PR 7例, MR 2例, NC 4例および PD 3例で全体としての有効率は41%であった。PR 症例の内訳では全身投与 8例中 2例, BOAI 6例中 3例, 両者の併用では2例

中 2例で、全身投与よりも動注療法での有効率が高かった。また CDDP 単剤投与症例では、有効例は 4例中 1例および多剤併用症例で12例中 6例と後者での有効率が高かった。これらの予後についてみると生存 6例, 死亡10例で平均生存期間は6.2カ月であった。

Table 3 は 術後補助化学療法を施行した 8例の治療成績をまとめたものである。症例 1～6は導入および維持療法はいずれも CDDP 50 mg を単独投与した。症例 7は導入療法の 3回と、維持療法の 2回を、また症例 8では導入療法の 3回を CAF 療法でおこない、残りの維持療法を CDDP 単剤投与に切り換えた。また症例 3は維持療法 3回目で、症例 7は維持療法10回目で drop out となり、症例 8は肝機能障害の悪化が認められたため維持療法 1回目で drop out した。症例 1, 3, 4の 3例はすでに全コースを完了し、症例 5, 6の 2例は現在維持療法中である。

Table 4. Side effects in advanced bladder cancer patients

Nausea	12
Vomiting	11
Anorexia	5
Alopecia	2
Anemia	4
Leucopenia	5
Thrombocytopenia	1
Nephrotoxicity	3
Hepatotoxicity	1

Table 5. Side effects in invasive bladder cancer patients

Nausea	7
Vomiting	7
Anorexia	7
Alopecia	1
Anemia	2
Leucopenia	1
Thrombocytopenia	0
Nephrotoxicity	0
Hepatotoxicity	0

これらの治療効果については、症例7の SCC 症例での術後5カ月目の再発を除き全例 disease-free で、現在平均生存期間は20カ月である。

Table 4 および Table 5 にそれぞれの治療群の副作用を示した。嘔気、嘔吐および食欲不振などの消化器症状の発生頻度は高く、進行・転移癌症例ではそれぞれ75%、69%および45%であり、補助化学療法施行群ではいずれも88%であった。これらの症状の程度や持続期間には個人差がみられるが数日で消失するものが大多数であった。いっぽう骨髄抑制作用は、前者で白血球減少5例(31%)、血小板減少1例および後者では白血球減少がわずかに1例に認められただけである。また腎毒性については、一過性の BUN 値、クレアチニン値の上昇が数例に認められただけで重篤な症例は経験しなかった。その他肝機能障害が1例にみれた。

考 察

泌尿器科領域の悪性腫瘍の治療に CDDP が導入されて以来、すぐれた抗腫瘍効果があきらかにされ、良好な治療成績が報告されており、とくに本剤による睾丸腫瘍の治療では画期的な成果が得られてきている。また膀胱癌の治療においても CDDP は単剤あるいは他剤との併用で多用されておりその有効性が報告されている。

進行膀胱癌に対する化学療法については、Soloway ら³⁾ (1981) は27例の尿路上皮腫瘍(うち膀胱癌24例)に対し CDDP 単剤で治療をおこなったところ、その有効率が33% (PR 9例)であったと報告し、また Herr⁴⁾ (1980) は、21例の進行性膀胱癌を CDDP 単剤で治療し、3例の CR および6例の PR すなわち有効率43%を報告している。さらに Yagoda⁵⁾ (1979) は、CDDP 単剤投与により、測定可能病変を有する進行膀胱癌28例を治療したところ、CR または PR を示した症例が10例にみられ、その有効率が36%であったと記載している。このように CDDP 単剤投与時の有効率はおよそ40%前後であり、これは他の薬剤の単剤投与時の有効率をはるかにうまわっており、現在、膀胱癌に対するもっとも有効な化学療法剤のひとつと考えられている。

他方、CDDP と他の薬剤との併用療法については、Soloway ら⁶⁾ は National Bladder Cancer Collaborative Group A Study において、CDDP 単剤と CDDP と CPM の2剤併用により進行性尿路上皮腫瘍の治療をおこない、その効果を比較検討したところ、前者の有効率は20%および後者のそれは11.9%で両者に有意差はなかったと報告している。また Yagoda は、CDDP と CPM の2剤併用では43%、ADM との併用では54%、そして CDDP、CPM および ADM の3剤併用では50%の有効率であったことを報告し、Williams ら⁷⁾ は CDDP、ADM および 5-Fu の3剤併用により17人の評価可能な尿路上皮腫瘍を治療し11人に PR が達成されたことを報告しその有効率65%を記載している。このようにみられる有効率の差異については、それぞれの投与された薬剤量および投与方法あるいは対象となる評価可能病変および評価の方法(criteria)などの不一致によってもたらされているものとも考えられる。今回の著者の検討でも全身的化学療法をおこなった測定可能病変を有する転移性膀胱癌8例の成績は、PR 2例、MR 1例、NC 2例および PD 3例でその有効率は25%と低く、PR 2症例のうち1例は CDDP 単剤により、1例は CDDP、ADM および 5-Fu の併用により治療されたものである。しかし著者は切除不能な locally advanced bladder cancer に対しては BOAI 療法を主として用いており、これについては PR 3例、有効率は50%であり、これは target organ に高濃度の制癌剤を集中できる利点が生かされている結果と思われる。また局所的には進行癌であって、同時に遠隔転移をも有している膀胱癌2症例に対して試みた BOAI 療法と全身的化学療法の併用では、2例とも

PR を示し100%の有効率であった。これについては単に全身的化学療法を施行するよりも response がすぐれているとの印象をもっているが、いまだ症例数が少なく今後も検討していくべきものと考えている。

以上のように CDDP の出現は膀胱癌の化学療法による治療成績を改善し有意な予後の延長をもたらしてきた。垣添⁸⁾は有意な延命効果に満足することなく進行膀胱癌症例の完治に目標を置くべきだと述べているが、この見地に立つと手術可能な深部浸潤癌の治療においてもこの点が強調されなければならない。従来から、深部浸潤癌の手術療法のみによる治療成績はきわめて不満足なものと諸家の指摘するところであり、この予後の悪さをきたす原因としては手術療法のみでは micrometastasis を完全に除去することができないことがあげられてきた^{9,10)}。したがって疾患の全身化という観点から、補助療法とりわけ化学療法は必須であり、手術療法と補助化学療法の組み合わせによりその治療成績の向上が期待されている。著者はすでに教室での1972年より1981年までの10年間における膀胱全摘除術症例の治療成績を報告したが、これによると pT3 および pT4 の high stage 膀胱癌の全摘除術後の5年生存率はそれぞれ31.5%および0%ときわめて悪く、また癌死例の検討でもこれら浸潤癌患者での癌死率が高く、術後早期に死亡していることがあきらかとなっている¹⁰⁾。もちろん癌の治療における手術治療の重要性はいうまでもないが、こうした現実はやはり補助療法の必要性を痛感させるものであった。著者がこの2年間にひきつづき施行してきた補助化学療法の成績は、まだその効果について論じる段階に達してはいないが、術後1年以上観察しえた8症例のうち死亡症例はなく、わずかに1例の再発を経験しただけで、その臨床的な手応えは十分に把握できるものである。従来よりの教室の pT3 膀胱癌に対する膀胱全摘除術後の1年以内の癌死率が17%であったことと比較しても、補助化学療法の有効性はうかがえるが、生存率を含めた臨床効果の最終判定にはなお日時を要するものと思われる。

Merrin and Beckley¹¹⁾ は、stage D 膀胱癌患者17例に対して根治的膀胱全摘除術後に ADM と GPM の2剤併用化学療法を施行し、うち10例が平均1年 disease free であることを報告し、advanced bladder cancer に対する治療は手術による local mass reduction と化学療法による systemic tumor cell destruction により達成しうることを記載している。垣添もまた根治的膀胱全摘除術後に NCS, CPM および VCR による NEO 療法を施行した pT3 およ

び pT4 症例23例の成績は、同じ stage で NEO 療法非施行群28例と比較して有意に良好であったことを報告し、副作用も少なくすぐれた補助化学療法であると記載している。このように補助化学療法が有効であるという報告は散見されてきているようであるが、今後なお、膀胱癌に感受性のある適切な drug の選択、regimen の検討、より有効な化学療法剤の開発あるいは controlled randomized trial の実施など発展させていかねばならない問題は少なくない。

補助化学療法の実施にさいしては副作用が少なく、長期間実施可能で治療効果にすぐれた regimen が追求されるべきであろう。教室で施行中の CDDP 単剤あるいは CDDP, ADM および 5-Fu の regimen では、CDDP による胃腸症状(嘔気、嘔吐、食欲不振など)が強いことが難点であり、CDDP 単剤投与時でも入院を必要とすることが欠点のひとつである。また多剤併用療法では骨髄抑制が必発であり、副作用発現の面で単剤投与時よりもさらに厳重な管理を要し、長期間の実施には困難な点があることも否定できない。しかし現状での深部浸潤癌治療においては膀胱全摘除術後の補助化学療法は必須と思われ、有効な化学療法剤の適切な選択と治療効果のすぐれた regimen を実施することがよりよい結果を生むものと考えられる。

結 語

1. 進行性膀胱癌16例に対して CDDP を中心とした化学療法を施行し、7例に PR を得、有効率は41%であった。
2. 動注療法単独あるいは併用した8例では5例に PR が達成され(有効率62%)、全身投与8例における有効率25%より高かった。
3. 深部浸潤癌8例に対する根治的膀胱全摘除術後の補助化学療法の検討では、平均生存期間20ヵ月で、1例の再発例をみただけで死亡例は認められず、補助療法の有効性が示唆された。

文 献

- 1) 土居 淳・高松正人・新家俊明・田中美治・森本鎮義・山際健司・曾根正典・安川 修・深谷俊郎・桑田耕資・大川順正・三軒久義・北村眞治・吉田利彦・戎野庄一・森 勝志・小川隆敏・緑崎敦哉・山田 陽弘・南方茂樹：Cis-diamminedichloro-platinum を用いた進行性尿路器悪性腫瘍に対する化学療法の検討。泌尿紀要 28：1～11, 1982
- 2) 小山善之・斉藤達雄：がん化学療法の臨床的效果

判定基準. 厚生省がん研究助成金による報告, 東京, 1980

- 3) Soloway MS, Ikard M and Ford K: Cis-diamminedichloroplatinum (II) in locally advanced and metastatic urothelial cancer. *Cancer* 47: 476~480, 1981
- 4) Herr HW: Cis-diamminedichloroplatinum II in the treatment of advanced bladder cancer. *J Urol* 123: 853~855, 1980
- 5) Yagoda A: Phase II trials with Cis-diamminedichloroplatinum (II) in the treatment of urothelial cancer. *Cancer Treat Rep* 63: 1565~1572, 1979
- 6) Soloway MS, Einstein A, Corder MP, Bonney W, Prout GR Jr and Coombs J: A comparison of cisplatin and the combination of cisplatin and cyclophosphamide in advanced urothelial cancer. *Cancer* 52: 767~772, 1983
- 7) Williams SD, Donohue JP and Einhorn LH: Advanced bladder cancer: Therapy with cis-diamminedichloroplatinum (II), adriamycin and 5-fluorouracil. *Cancer Treat Rep* 63: 1573~1576, 1979
- 8) 垣添 忠生・松本 恵一: 膀胱癌の化学療法, *臨牀* 38: 465~470, 1984
- 9) 小磯謙吉: 膀胱癌: 進行癌における化学療法. *癌と化学療法* 9: 377~386, 1982
- 10) 上門康成・小川隆敏・平野敦之・船岡信彦・澤田佳久・宮崎善久・森 勝志・戎野庄一・新家俊明・中村 順・大川順正: 膀胱癌症例における膀胱全摘除術後の治療成績. *日泌尿会誌* 74: 1509~1517, 1983
- 11) Merrin C and Beckley S: Adjuvant chemotherapy for bladder cancer with doxorubicin hydrochloride and cyclophosphamide: Preliminary report. *J Urol* 119: 62~63, 1978

(1984年12月18日受付)