

進行移行上皮癌に対する Methotrexate, Vincristine, cis-Diamminedichloroplatinum, Cyclophosphamide, Adriamycin, Bleomycin 併用療法 (MVP-CAB 療法)

兵庫県立成人病センター泌尿器科 (医長：藤井昭男)

藤井 昭男・田 珠相・中村 一郎

兵庫県立加古川病院泌尿器科 (部長：大島秀夫)

大 島 秀 夫・永 田 均

加西市立加西病院泌尿器科 (部長：泉 武寛)

泉 武 寛・武 市 佳 純

赤穂市民病院泌尿器科 (部長：中野康治)

川 井 田 徳 之

神戸大学医学部泌尿器科学教室 (主任：守殿貞夫教授)

守 殿 貞 夫・安 野 博 彦

国立神戸病院泌尿器科 (院長：石神襄次)

石 神 襄 次

A STUDY OF METHOTREXATE, VINCRISTINE, CIS-PLATINUM, CYCLOPHOSPHAMIDE, ADRIAMYCIN, BLEOMYCIN (MVP-CAB) FOR METASTATIC TRANSITIONAL CELL CARCINOMA

Akio FUJII, Shuso DEN and Ichiro NAKAMURA

*From the Department of Urology, Hyogo Medical Center for Adults
(Chief: Dr. A. Fujii)*

Hideo OHSHIMA and Hitoshi NAGATA

*From the Department of Urology, Hyogo Prefectural Kakogawa Hospital
(Chief: Dr. H. Ohshima)*

Takehiro IZUMI and Yoshizumi TAKECHI

*From the Department of Urology, Kasai City Hospital
(Chief: Dr. T. Izumi)*

Tokuyuki KAWAIDA

*From the Department of Urology, Ako City Hospital
(Chief: Dr. Y. Nakano)*

Sadao KAMIDONO and Hirohiko YASUNO

*From the Department of Urology, School of Medicine, Kobe University
(Director: Prof. S. Kamidono)*

Joji ISHIGAMI

*From the Department of Urology, Kobe National Hospital
(Director: Prof. J. Ishigami)*

Eight patients with metastatic transitional cell carcinoma of the urinary tract were treated with the MVP-CAB regimen. All of them had bidimensionally measurable lesions. The MVP-CAB regimen consisted of cyclophosphamide 500 mg/m², methotrexate 20 mg/m², adriamycin 20 mg/m², bleomycin 30 mg/body, and vincristine 1 mg/body on day 1, cis-platinum 50 mg/m² on day 2, and prednisolone 20 mg/body on days 1-3, given every 3-4 weeks.

A partial response was seen in five patients, minor response in one patient and no change in two patients. The response rate was 63% (5/8). The main toxic effect of the MVP-CAB regimen was leucopenia. In 75% of the patients there was a decrease in white blood cell count by not more than 2,000/mm³, but no severe complication was noted. In addition, mild nausea, vomiting, mild anorexia, alopecia and fever were found. However, these symptoms were transient. One patient died of pulmonary fibrosis induced by bleomycin after 3 cycles.

Key words: Transitional cell carcinoma, Cancer chemotherapy

緒 言

1970年代に cis-diamminedichloroplatinum (CD-DP) が臨床応用されて以来、固形癌に対する癌化学療法的重要性は一段と増してきつつあり、泌尿器科領域悪性腫瘍の中で最も発生頻度の高い移行上皮癌についても、多剤併用療法が積極的に試みられ、その中には遠隔転移を有する同腫瘍にも化学療法と外科療法あるいは放射線療法を併用する集学的治療により完治しうる事が示唆された^{1,2)}。

著者も1985年5月より1986年7月までに神戸大学医学部泌尿器科関連施設との共同研究で、遠隔転移を有する移行上皮癌8例に対し methotrexate (MTX), vincristine (VCR), CDDP, cyclophosphamide (CPM), adriamycin (ADM), bleomycin (BLM) からなる6剤併用療法 (MVP-CAB 療法) を試み、良好な成績が得られたので報告する。

対象ならびに方法

対象症例は8例で、その背景因子は Table 1 に示すごとく、年齢は45～75歳 (平均62歳)、Karnofsky performance status は20～70% (平均50%)、全例計測可能病変を有する移行上皮癌の遠隔転移症例である。その原発巣および組織分化度は膀胱4例、尿管2例、腎盂1例、前立腺1例、grade 3 が3例、grade 2 が5例である。症例1, 2の2例は無治療新鮮例、症例3～7の5例は原発巣摘除術後に遠隔転移巣が出現した。また症例4では癌浸潤に伴う ileus のため本療法開始1カ月前に人工肛門が設置され、症例7は残存膀胱にも腫瘍が出現し、症例8は手術前すでに後腹膜リンパ節に広範な転移が認められた。本療法開始前に癌化学療法を受けたものは2例 (症例4, 6) で、いずれも術後再発予防の目的で mitomycin C (MMC)・5-Fu の全身投与が行なわれた。

制癌剤の投与方法は Table 2 に示すごとく第1日目 MTX 20 mg/m², CPM 500 mg/m², ADM 20 mg/m², VCR 1 mg/body, BLM 30 mg/body を 500 ml の輸液剤に溶解させ2～3時間で点滴投与し、第2日目に CDDP 50 mg/m² を hydration 下に利尿剤とともに、胃腸症状軽減の目的で prednisolone (PRD) 20 mg/body を3日間連続で投与し、これを3～4週間ごとに計測可能病変が progressive disease (PD) と判断されるまで繰り返し行なうものである。

なお本療法を開始するに際し、白血球数4,000/mm³ ならびに血小板数 10×10^4 /mm³ 以上、creatinine 値 1.8 mg/dl ならびに BUN 値 25 mg/dl 以下であることを開始条件とし、鎖骨下静脈に intravenous hyperalimentation (IVH) を行ない、制癌剤はこのルートを紹介して注入、食欲が回復すると IVH を中止した。本療法の効果判定は日本癌治療学会・固形がん化学療法直接効果判定基準に準じて行なった³⁾。

成 績

8例の MVP-CAB 療法の腫瘍縮小効果と予後 Table 1 に示すが、その臨床効果は partial response (PR) 5例, minor response (MR) 1例, no change (NC) 2例で、有効率は63% (5/8) であった。

症例1, 2は入院時原発巣からの出血、凝血塊の膀胱内貯溜による膀胱タンポナードおよび膀胱刺激症状に悩まされ、症例1ではさらに多発性肺転移による呼吸困難、胸痛、血痰の排出などが認められた。

症例1の MVP-CAB 療法前および3クール終了後の膀胱部 CT ならびに胸部断層写真像を Fig. 1, 2 に示すが、原発巣、転移巣ともに50%以上の腫瘍縮小効果と腫瘍随伴症状の消失が認められた。

症例2の MVP-CAB 療法前および1クール終了後の膀胱部 CT 像を Fig. 3 に示すが、同症例におい

Table 1. Patient characteristics and clinical effect.

Case No.	Name	Age Sex	Karnofsky P.S.	Primary Lesion	Histology Grade	Location of Metastasis	Prior Therapy	MVP-CAB (cycles)	Clinical Effect	Prognosis (month)
1	Y.Y.	73 M	30	bladder	TCC 3	lung, bone	none	3	PR	death 3
2	J.M.	51 M	30	bladder	TCC 2	lymph node	none	1	PR	death 4
3	Y.T.	60 M	50	bladder	TCC 2	lung	total cystectomy ileum conduit	2	MR	survival 3
4	K.T.	71 M	20	bladder	TCC 2	lymph node surround tissue	total cystectomy ileum conduit artificial anus MMC-5FU.	1	NC	death 2
5	T.S.	45 M	70	ureter	TCC 3	lymph node	total nephro- ureterectomy partial cystectomy	3	PR	survival 4
6	Y.S.	62 F	60	ureter	TCC 3	lymph node subcutaneous tissue	total nephro- ureterectomy partial cystectomy	3	NC	survival 3
7	T.F.	75 M	70	pelvis	TCC 2	bladder lymph node	total nephro- ureterectomy partial cystectomy	3	PR	survival 6
8	N.M.	61 M	70	prostate	TCC 2	lymph node	total cystectomy ureterocutaneostomy	3	PR	survival 14

P.S.: performance status, TCC: transitional cell carcinoma, P.R.: partial response, NC: no change

Table 2. MVP-CAB schedule.

Methotrexate	20 mg/m ²	On day 1
Cyclophosphamide	500 mg/m ²	On day 1
Adriamycin	20 mg/m ²	On day 1
Vincristine	1 mg/body	On day 1
Bleomycin	30 mg/body	On day 1
Cis-platinum	50 mg/m ²	On day 2
Prednisolone	20 mg/body	On day 1-3

でも原発巣の著明な腫瘍縮小効果ならびに腫瘍随伴症状の消失が得られたが、制癌剤に起因する全身の発赤と掻痒感を伴う皮膚過敏反応が生じたため、1クール終了後膀胱全摘除術と catheterless ureterocutaneostomy を行なった。術後約1カ月頃より肺転移巣が出現。このため投5-FU 与を行なったが効果なく4カ月後に癌死した。

症例7は左腎盂腫瘍で左腎尿管全摘除術と膀胱部分切除術施行約1年後に、膀胱部の再発と両肺野に転移巣が認められたため MVP-CAB 療法を開始した。本療法3クール終了後の肺転移巣は Fig. 4 に示すごとく、50%以上の腫瘍縮小効果が得られ、膀胱部腫瘍についても同様であったが、患者の希望により本療法は3クールで終了、以後放射線療法に変更し、残存腫瘍に対する治療を行なっている。

症例8は前立腺原発移行上皮癌で、膀胱全摘除術と catheterless ureterocutaneostomy を行なった。手術後腹膜リンパ節に広範な転移が認められたため、

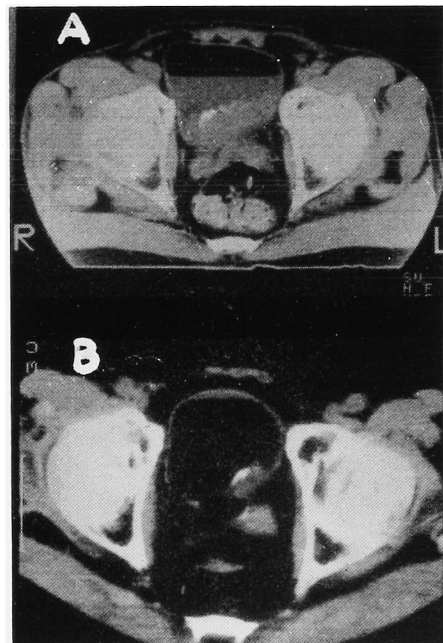


Fig. 1. Patient 1, a 73-year-old man. A: Pelvic CT scan before initiating MVP-CAB. B: Repeat CT scan after 3 cycles of MVP-CAB shows substantial reduction.

術後1カ月目より本療法を開始した。本療法前および3クール終了後の腹部CT像を Fig. 5 に示すが、50%以上の腫瘍縮小効果が得られたので PR と判定した。なお同症例は3クール終了後 UFT 投与にて

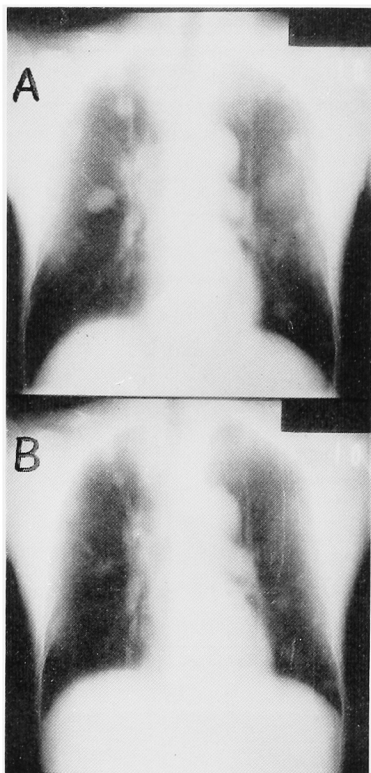


Fig. 2. Patient 1. A: Tomography of chest X-ray before initiating MVP-CAB. B: Repeat tomography after 3 cycles of MVP-CAB shows substantial reduction.

維持療法を約1年行なったが、骨および肝転移巣の出現のため、再度 MVP-CAB 療法を行なっている。

本療法の副作用については一括し Table 3 に示す。

悪心・嘔吐・食欲不振などの胃腸症状は全例に認められたが、大部分の症例は治療終了2～3日後に悪心・嘔吐は消失し、その頃から食欲の回復が認められた。口内炎は38% (5/8)、発熱は第1日目のみの一過性のもの75% (6/8)、脱毛は63% (5/8)の症例に認められた。

肺線維症は症例1に3クール終了後生じ、これが直接死因となった。皮膚過敏反応は症例2に生じ、約1カ月後体幹部の色素沈着を残し治癒した。

骨髓機能障害については白血球減少が主で、88% (7/8)の症例に白血球数 $4,000/\text{mm}^3$ 以下の減少がみられた。このうち5例 (63%)に白血球数 $1,000/\text{mm}^3$ 台までの、1例に $1,000/\text{mm}^3$ 以下の減少が認められたが、白血球減少による菌血症あるいは敗血症は1例も認められなかった。 $10 \times 10^3/\text{mm}^3$ 以下の血小板減少は1例 (13%)のみであった。

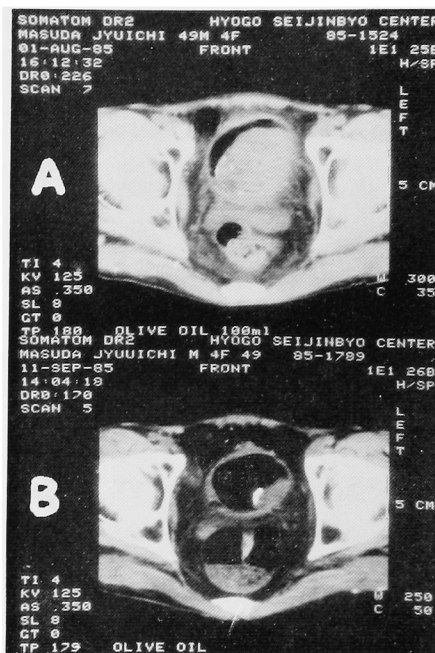


Fig. 3. Patient 2, a 51-year-old man. A: Pelvic CT scan before initiating MVP-CAB. B: Repeat CT scan after 1 cycle of MVP-CAB shows substantial reduction of bladder tumor.

腎機能障害については8例中3例が単腎、1例が一侧の著しい腎機能低下例であったが、BUN, creatinine 値でみる限り、臨床的に問題になるようなものはなかった。

考 察

著者は尿路上皮癌に対する新たな regimen を作成するのに際し、次の2点に主眼を置いた。即ち、単剤で有効性の高い制癌剤をなるべく多く集中的、短期間に使用すること。患者が最も苦痛とする制癌剤による胃腸症状を可能な限り軽減化することである。なぜならば、これらの事柄は制癌剤の抗腫瘍効果をより発揮せしめ、その遂行をより容易ならしめるものと考えたからである。

著者は MVP-CAB 療法を始める前の治療として CDDP・CPM・ADM, CDDP・MMC・5-FU あるいは CDDP・CPM・ADM・BLM・VCR・MTX・MMC による多剤併用療法を本腫瘍に行ない12例中6例に PR を得た^{4,5)}。これら3つの regimen に共通する特徴は CDDP 25 mg/body 5日間連続、他の制癌剤を7日間分散投与し、副作用軽減のため PRD 20~30 mg/body を7日間連続投与するものであったが、胃腸症状は CDDP 投与終了後漸次軽減

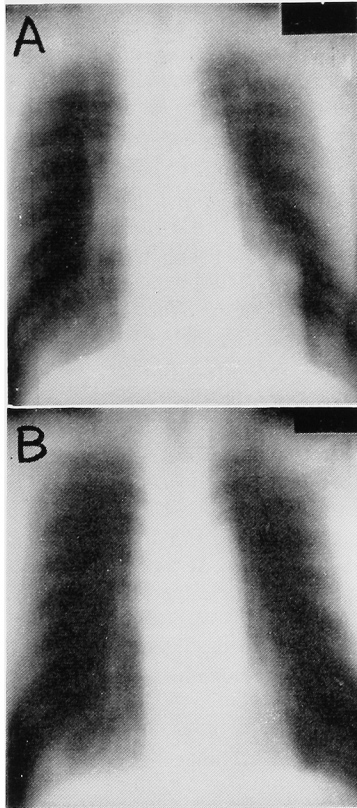


Fig. 4. Patient 7, a 75-year-old man. A: Tomography of chest X-ray shows a single-metastasis both above the diaphragm in right lung and behind the heart in left lung. B: Repeat tomography after 3 cycles of MVP-CAB shows over 50% reduction.

Table 3. Toxic effect.

Nausea-Vomiting	8/8 (100%)
Appetite Loss	8/8 (100%)
Stomatitis	3/8 (38%)
Fever	6/8 (75%)
Alopecia	5/8 (63%)
Pulmonary Fibrosis	1/8 (13%)
Dermatitis	1/8 (13%)
Renal Toxicity	0/8 (0%)
Leucopenia ($< 4000/\text{mm}^3$)	7/8 (88%)
$1000 \leq \text{WBC} < 2000$	5/8 (63%)
$\text{WBC} < 1000$	1/8 (13%)
Thrombocytopenia ($< 10 \times 10^4/\text{mm}^3$)	1/8 (13%)

するものの少なくとも治療開始10日目頃まで持続する傾向にあり、高齢者にとってその負担はかなり大きいものであったと考えられる。

今回の MVP-CAB 療法においては2日間の制癌剤集中投与で、かつ CDDP $50 \text{ mg}/\text{m}^2$ と前三者の regimen に比較しその投与量を減じたため、副作用としての胃腸症状は軽度で、その持続も短く約1週間

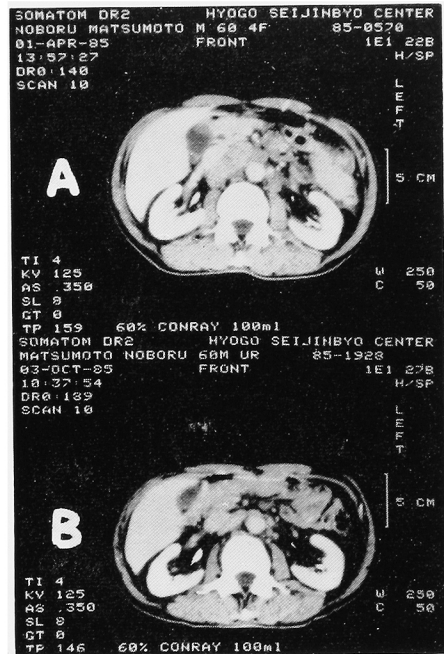


Fig. 5. Patient 8, a 61-year-old man. A: CT scan at level of renal pedicle shows enlarged retroperitoneal nodes of securing aorta-caval outlines. B: After 3 cycles of MVP-CAB shows reduction over 50%.

の入院で本治療の遂行が可能となった。

本療法で用いた CDDP, CPM, ADM および MTX は各々単剤で本腫瘍に対するその有効性が証明されたものばかりであり、多剤併用療法にも最も多く使用されている薬剤である。

BLM および VCR の本腫瘍に対する単剤としての有効性については BLM 15%⁶⁾, VCR 8%⁷⁾ と前4者の制癌剤と比較し、その有効率は劣るものの、BLM, VCR の利点は副作用としての骨髄機能障害が著しく少なく⁸⁾、他の制癌剤との併用でよりその殺癌細胞効果が期待できることである⁹⁾。

本療法の進行性移行上皮癌に対する有用性を論ずるには症例数が少なく、観察期間も短いため時期尚早かと考えるが、Tannock ら¹⁰⁾の MAC 療法39%、Al-Sarraf ら¹¹⁾の CAP 療法43%、Citrin ら¹²⁾の CAP-M 療法38%、Meyers ら¹³⁾の CMV 療法51%、Sternberg ら²⁾の M-VAC 療法71%、また本邦で試みられている吉本ら¹³⁾の CIA 療法28%、山内ら¹⁴⁾の VPM-CisCF 療法29%、Kubota ら¹⁵⁾の 5FU-VCR・BLM・MMC・MTX 併用療法32%などの成績と比較し遜色のないものと考ええる。

本療法の副作用に関しては、胃腸症状は既述したごとくその程度は軽度でかつ短期間で消失するが、白血

球減少は従来の多剤併用療法の成績と比較しその程度は重い傾向が認められた。しかし自験例においては適切な抗生剤投与あるいは新鮮血輸血により、重篤な併発疾患は認められなかった。BLMによる不可逆性肺線維症のため1例が3コース終了後に死亡した。これ以後治療前後に胸部X線、血液ガスならびに肺機能検査を行ない、これらの検査結果のうち一つでも悪化しておればBLM投与の中止、あるいは60歳以上の症例ではこれらの検査結果に異常がなくても3コース(total dose 90 mg/body)でBLM投与を中止し、以後の肺線維症の併発を防止している。

著者は当初3コースを目標に本療法を行なっていたが、症例8のごとく3コース終了後の維持療法中に肝および骨に転移をきたした症例もあることから、現在はその評価がPDと判断されるまで本療法を続行し、患者が退院可能な状態であれば1週間の入院で本療法を行ない、休薬期間中の2週間は外来通院にて経過観察を行なっている。

以上、進行性移行上皮癌に対するMVP-CAB療法の成績を述べたが、今後さらに症例数を増し、本療法の臨床的有用性を検討したい。

結 語

計測可能病変を有する移行上皮癌遠隔転移症例8例に対し、第1日目MTX 20 mg/m², CPM 500 mg/m², VCR 1 mg/body, BLM 30 mg/body, 第2日目CDDP 50 mg/m², 第1～3日目PRD 20 mg/bodyを投与するMVP-CAB療法を行なった。

その結果、PR 5例、MR 1例、NC 2例が得られ、その有効率は63%であった。

本療法の主な副作用は白血球減少で、75%の症例に白血球数2,000/mm³以下の減少がみられたが、これに伴う重篤な併発疾患は認められなかった。その他、胃腸症状は全例に認められたが、その程度は軽度で、短期間の一過性のものであった。

文 献

- 1) Meyers FJ, Palmer JM, Freiha FS, Harker EG, Shortliffe LD, Hannigan J, McWhirter and Torti FM: The fate of the bladder in patients with metastatic bladder cancer treated with cisplatin, methotrexate and vinblastine: A northern California oncology group study. *J Urol* 134: 1118~1121, 1985
- 2) Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, Watson RC, Ahmed T, Weiselberg LR, Geller N, Hollander PS, Herr HW, Sogani PC, Morse MJ and Whitmore WF: Preliminary results

of M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol* 133: 403~407, 1985

- 3) 古江 尚・原 義雄・今村幸雄・木村 正・小山義之・栗原 稔・馬島 尚・中尾 功・仁井谷久暢・小川一誠・大熨泰亮・斎藤達雄・坂井保信・坂野輝夫・佐久間 昭・高谷 治・富永祐民・横山正和: 固形癌化学療法直接効果判定基準. *日癌治* 20: 3~14, 1986
- 4) 藤井昭男・荒川創一・羽間 稔・浜見 学・梅津敬一・中野康治・杉本正行・守殿貞夫・伊東 登・片岡頌雄・原田益善・大島秀夫・小川隆義・広岡九兵衛・島谷 昇・井谷 淳・彦坂幸治・松本修: 尿路性器癌に対するCDDP単独あるいは多剤併用療法. *泌尿紀要* 28: 119~133, 1982
- 5) 安野博彦・藤井昭男・浜見 学・守殿貞夫・石神襄次: 尿路上皮腫瘍に対する多剤併用療法の試み. 第11回尿路悪性腫瘍研究会記録: 179~180, 1985
- 6) Pavone-Macaluso M and EORTC genitourinary tract cooperative group A: Single drug chemotherapy of bladder cancer with adriamycin, VM-26 or bleomycin. A phase II multicentric cooperative study. *Eur Urol* 2: 138~141, 1976
- 7) Richards B, Newling D, Fossa S, Bastable JRG, Denis L, Jones WB, de Pauw M and members of the EORTC genitourinary tract cancer cooperative group: Vincristine in advanced bladder cancer: A European organization for research on treatment of cancer (EORTC) phase II study. *Cancer Treat Rep* 67: 575~577, 1983
- 8) Carter KK, Bakowski MT and Hellmann K: Anticancer drug. Chemotherapy of cancer. 39~66, A Wiley Medical Publication. John Wiley & Sons Inc, New York, 1977
- 9) 安富祖久明: 膀胱腫瘍に対する制癌剤の多剤順次連日投与法の有効性に関する実験的研究. *日泌尿会誌* 75: 1244~1251, 1984
- 10) Tannock IF, Gospodarowicz M and Evans WK: Chemotherapy for metastatic transitional carcinoma of the urinary tract. A prospective trial of methotrexate, adriamycin, and cyclophosphamide (MAC) with cisplatin for failure. *Cancer* 51: 216~219, 1983
- 11) Al-Sarraf M, Frank J, Smith JA, O'Bryan RM, Costanzi JJ, Stephens RL, Caraveo J and Crawford ED: Phase II trial of cyclophosphamide doxorubicin, and cisplatin (CAP) versus amsacrine in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder: A southwest oncology group study. *Cancer Treat Rep* 69: 189~194, 1985
- 12) Citrin DL, Hogan TF and Davis TE: A

- study of cyclophosphamide, adriamycin, cis-platinum, and methotrexate in advanced transitional cell carcinoma of the urinary tract. *Cancer* 51: 1~4, 1983
- 13) 吉本 純・那須保友・赤木隆文・小浜常昭・津島知靖・尾崎雄治郎・松村陽右・大森弘之・朝日俊彦・大北健逸・白神健志・光畑直喜・石 正臣・池 紀征・陶山文三・大橋輝久・高本 均・棚橋豊子：進行尿路移行上皮癌に対する cisplatin, ifosfamide, adriamycin 3 剤併用療法. *がんと化学療法* 12: 1312~1317, 1985
- 14) 山内民男・飛田収一・大石賢二・岡田謙一郎・吉田 修：進行期尿路移行上皮癌に対する vincristine, peplomycin, methotrexate cis-diaminedichloroplatinum, cytosine arabinoside 5-fluorouracil からなる 6 者併用化学療法. *泌尿紀要* 31: 1093~1104, 1985
- 15) Kubota Y, Shuin T, Miura T, Moriyama M, Fukushima S, Shiozaki H and Ooshima H: Combination chemotherapy for metastatic urinary bladder cancer with 5-FU, vincristine, bleomycin, cyclophosphamide, mitomycin, and methotrexate. *Cancer Treat Rep* 68: 1167~1168, 1984

(1986年10月28日迅速掲載受付)