

膀胱癌肺転移巣に対して Methotrexate, Epirubicin, Cisplatin の多剤併用化学療法が著効を示した 1 例

横浜市立大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 穂坂正彦 教授)

大内 秀紀, 野口 純男, 増田 光伸

執印 太郎, 窪田 吉信, 穂坂 正彦

COMPLETE RESPONSE OF LUNG METASTASIS FROM BLADDER CANCER BY COMBINATION CHEMOTHERAPY WITH METHOTREXATE, EPIRUBICIN AND CISPLATIN: A CASE REPORT

Hideki Oouchi, Sumio Noguchi, Mitsunobu Masuda
Taro Shuin, Yoshinobu Kubota, and Masahiko Hosaka

From the Department of Urology, Yokohama City University School of Medicine

We report a case of lung metastasis from bladder cancer effectively responding to a combination chemotherapy using methotrexate, epirubicin and cisplatin (MEC therapy). A 78-year-old man with high grade bladder cancer underwent total cystectomy on June 5, 1991. He was pointed out to have an abnormal shadow on the plain chest X-ray on August 14, 1992. Computed tomography demonstrated multiple lung metastasis. MEC combination chemotherapy was applied for this case. After 3 courses of MEC therapy, computed tomography showed marked regression of tumor. He has been alive for 12 months with no evidence of disease after chemotherapy. Toxicity of MEC therapy were moderate myelosuppression and mild anorexia and alopecia. These toxicity was adequately tolerable by the 78-year-old patient. This case suggests that MEC therapy is effective against advanced bladder cancer.

(Acta Urol. Jpn. 41: 227-230, 1995)

Key words: Lung metastasis, Bladder cancer, Combination chemotherapy

緒 言

現在, 進行性膀胱癌, 特に転移病巣に対してさまざまな多剤併用化学療法が施行されている。たとえば, M-VAC 療法¹⁾, CISCA 療法²⁾などである。これらは一定の効果はあり, M-VAC では71%, CISCA で70%の奏効率が報告されている。しかし, これらのレジメンでも著効がえられる症例は少なく, また長期間におよぶ奏効期間がえられることは少ない。今回われわれは, 膀胱癌の両側肺転移巣に対して methotrexate (MTX), epirubicin, cis-platin (CDDP) を用いた新しい化学療法である MEC 療法を施行したところ, 転移巣が著明に縮小, 消失し, 長期間効果が持続している症例を経験したのでここに報告する。

症 例

患者: 78歳, 男性

主訴: 肉眼的血尿

家族歴: 特記すべきことなし

既往歴: 68歳, 胃癌にて胃全摘術施行。73歳, 胆石にて胆嚢摘出術施行。

現病歴: 1991年4月, 肉眼的血尿を主訴に来院。膀胱腫瘍と診断され, 同年4月5日, 内視鏡的生検を施行したところ, transitional cell carcinoma, grade 3 であった。pT_{1b}N₀M₀, G₃ の膀胱癌と診断され根治的膀胱全摘除術の適応と考えられた。術前補助療法として radiation を total 38Gy, hyperthermia を4回施行した後, 同年6月5日, 膀胱尿道全摘除術, リンパ節郭清, 回腸導管造設術が施行された。病理の結果は transitional cell carcinoma, pT_{1b}N₀M₀, G₃ であった。その後著変なく経過していたが, 1992年8月14日撮影した胸部 Xp にて, 左上肺野に転移を疑わせる異常陰影が出現したため, 同年9月10日精査目的に入院となった。

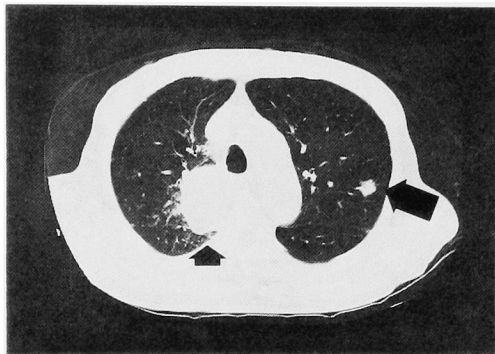


Fig. 1(upper). CT scans at level of the 6th thoracic vertebra before chemotherapy. The tumor right side to mediastinum is 5.6×3.8 cm and invades to vertebra (short arrow). The tumor in lt-S₂ is 1.5×1.5 cm (long arrow).

(lower). CT scans at level of the 6th thoracic vertebra after 2 courses of chemotherapy. The tumor right side to mediastinum is diminished completely (regression rate 100%) and osseous recalcification is found. The tumor in lt-S₂ decreased in size to 0.6×0.6 cm. (regression rate 84%)

入院時現症：身長 160 cm，体重 54 kg，血圧 112/52 mmHg，表在リンパ節は触知せず，胸腹部に理学的異常所見なし。

入院時検査所見 血液生化学所見；WBC $11,500/\text{mm}^3$ ，RBC $368 \times 10^4/\text{mm}^3$ ，Hb 11.7 g/dl，Ht 35%，Plt $37.5 \times 10^4/\text{mm}^3$ ，CRP 3.3，TP 7.6 g/dl，Alb 3.5 g/dl，BUN 24 mg/dl，Cr 0.9 mg/dl，ALP 185 mU/ml，LDH 439 mU/ml，WBC と CRP の軽度上昇を認めた。尿所見；蛋白（-），糖（-），潜血（-），WBC 12/hpf，尿細胞診 class I。

画像検査所見 胸部単純撮影では，正面で左上肺野に 1.2×0.7 cm の異常陰影と右上縦隔の拡大を認

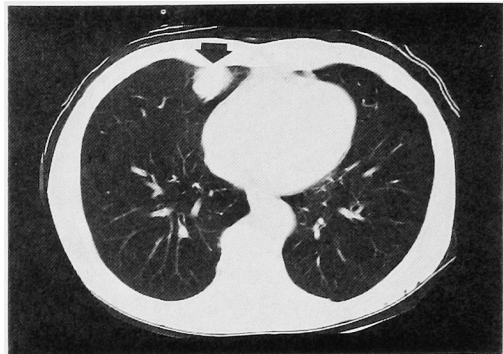


Fig. 2(upper). CT scans at level of the 10th thoracic vertebra before chemotherapy. The tumor in rt-S₅ is 3.8×2.4 cm (short arrow).

(lower). CT scans at level of the 10th thoracic vertebra after 2 courses of chemotherapy. The tumor in rt-S₅ decreased in size to 1.2×0.8 cm. (regression rate 89%)

め，側面では心陰影の前面に直径 3 cm の陰影を認めた。胸部 CT (Fig. 1 upper) では，縦隔右縁で胸椎に接して 5.6×3.8 cm の腫瘤を認め，骨破壊性の浸潤が疑われた。また左肺 S₂ に 1.5×1.5 cm の腫瘤が認められた。胸部 CT の別のスライス (Fig. 2 upper) でも右肺の S₅ に数個の腫瘤を認め，その最大のものは 3.8×2.4 cm であった。また尿路造影では，陰影欠損等は認められなかった。喀痰細胞診；類円形のクロマチンを増量した腫大した核を有する細胞が認められ class VTCC と診断された。

入院後経過：胸部 CT の所見からでは，原発性肺癌や他臓器悪性腫瘍の肺転移の可能性も否定はできなかった。しかし，入院後に施行した喀痰細胞診の結果が class V，TCC であったこと，腫瘍が多発性であったことより，膀胱癌の両側肺転移の診断となった。78歳と高齢であるにしては，大きな合併症もなく比較的全身状態が良好であった。そのため全身化学療法に

耐えうると判断し 10月5日より, MTX (30 mg/m², day 1, 15), epirubicin (50 mg/m², day 1) CDDP (100 mg/m², day 2) の MEC 療法を開始した. 特に大きな副作用もなく 2 コースを終了した時点で撮影した胸部 CT (Fig. 1 lower) では, 縦隔右縁に近接して認められていた腫瘍は縮小して一部線維化した瘢痕となっており, 縮小率は 100% であった. また, 左 S₂ の腫瘍は 0.6×0.6cm に縮小 (縮小率 84%) した. また右 S₅ の腫瘍 (Fig. 2 lower) は 1.2×0.8cm に縮小 (縮小率 89%) した. その後 MEC 療法をさらに 1 コース追加し, CT 上腫瘍が消失したため, 12月24日退院となった. その後外来にて経過を観察しているが, 退院後 11 カ月たった現在 (CR 持続期間 12 カ月), 再発の兆候は認められていない.

考 察

進行性尿路上皮癌に対して, 多くの多剤併用化学療法がなされてきている. これまでの報告では Sternberg ら¹⁾による M-VAC 療法 (MTX, VBL, ADM CDDP) で 71%, Logethetis ら²⁾による CISCA 療法 (CDDP, CPM, ADM) で 70%, Harker ら³⁾による CMV 療法 (CDDP, MTX, VBL) で 56% の奏効率が報告されている. その中でも M-VAC 療法は neoadjuvant 療法や adjuvant 療法に, または進行性尿路上皮癌転移症例などに対して幅広く用いられ, 有効な報告が多く⁴⁻⁸⁾, 尿路上皮癌に対する化学療法として代表的なレジメンである. しかし M-VAC 療法でも CR がえられる率は 34~50%^{2,7)}であり, 決して満足できる成績ではないのが現状である. また, MTX, VBL を Day 15, 22 に投与するため 1 コースが 1 カ月という長い期間にかかってしまう点, 骨髄抑制, 消化器症状などの副作用が比較的強く, 時には中断せざるをえなくなる点などの欠点もある.

M-VAC のこれらの点を改良する目的で, 古武らによる厚生省がん研究班のレジメンとして作られたのが MEC 療法⁹⁾である. このレジメンは Day 22 の投与を省略することにより期間の短縮を図り, 心毒性の強い ADM の代わりに epirubicin を用い VBL を省略することにより M-VAC 療法の副作用を軽減しようとしている. この症例は 2 コースの投与で最大 5.6×3.8 cm の腫瘍が完全縮小し, この病変に接していた骨病変の消失が見られるなど, MEC 療法はこの症例に対し十分有効であったと思われる. また, CR の持続期間は 12 カ月以上であり, 一般に報告されている 9~11 カ月^{1,3,7)}と比べても十分長い奏効率がえられている.

この症例の様に高齢者に化学療法を施行するに際して, 最も問題となるのは副作用である. 本症例の経過中認められた副作用で最も程度の大きかったものは骨髄抑制であった. 血中ヘモグロビンは 3 コース目に最低値 7.7 g/dl となり, 化学療法施行前と比べ 4 g/dl の低下がみられ grade 3 であった. 白血球の nadir は 1 コース目の day 15 に 2,400/mm³ に低下し (この時 rhG-CSF 100 µg 皮下注を 2 日施行) grade 2, 血小板の nadir は 1 コース目の day 12 に 7.4×10⁴/mm³ に低下し grade 1 であった. これは, M-VAC による骨髄抑制で, 血中ヘモグロビンは, 34% に 4 g/dl 以上の低下がみられる点, 血小板の nadir が 13.9~20.3×10⁴/mm³ である⁷⁾点と比べると, M-VAC 療法より少し強く副作用が出たが, 十分注意して施行すれば 78 歳という高齢でも耐えられるレジメンと考えられた. また, 骨髄抑制以外の副作用は, 軽度の脱毛, 食欲不振が見られたのみで嘔吐は, 認められなかった (適宜, 塩酸グラニセトロンを使用). BUN, Cr は正常範囲で, Ccr も, 化学療法施行前 55 ml/min 施行後 59 ml/min と低下は認められなかった.

高齢者の化学療法の目的は, 生存期間の延長と quality of life の維持を同等に考えなくてはならない, という意見¹⁰⁾がある. この症例の様に, 比較的軽い副作用で, 高い奏効率と長い奏効期間がえられれば, たとえ進行癌の患者であっても有効に化学療法を施行することが可能であると思われる. また, 入院が短期間で済み, その間外来通院で経過を見ることが可能であり, 患者の quality of life を高めることができる. この様に見ると, この MEC 療法はこれまで行われてきた M-VAC 療法などと比べても, 同程度以上に優れたプロトコルである可能性もあり, 積極的に試みる価値があるレジメンであると考えられた.

結 語

High grade の膀胱癌に対する膀胱全摘術後 1 年で出現した 両側肺転移巣に対して MTX, epirubicin, CDDP を用いた MEC 療法により著効がえられた症例を経験したので, 若干の考察を加えて報告した.

文 献

- 1) Sternberg CN, Yagota A, Scher HI, et al.: Preliminary results of M-VAC (methotrexate, vinblastin, doxorubicin, and cisplatin) for transitional cell carcinoma of urothelium. J Urol 133: 403-407, 1985
- 2) Logothetis CJ, Dexeus FH, Chong C, et al.:

- Cisplatin, cyclophosphamide and doxorubicin chemotherapy for unresectable urothelial tumors. The M.D. Anderson Experience. *J Urol* **141**: 33-37, 1989
- 3) Harker WG, Meyers FJ, Freiha FS, et al.: Cisplatin, Methotrexate, Vinblastin (CMV): An effective chemotherapy regimen for metastatic transitional cell carcinoma of the urinary tract, A Northern California Oncology Group Study. *J Clin Oncol* **3**: 1463-1470, 1985
- 4) 賀本敏行, 川喜田睦司, 岡部達士朗: 局所浸潤性膀胱癌における術前化学療法 (M-VAC) 泌尿紀要 **38**: 405-411, 1992
- 5) Sher HI, Yagoda A, Herr HW, et al.: Neo-adjuvant M-VAC (methotrexate, vinblastin, doxorubicin and cisplatin) effect on the primary bladder lesion. *J Urol* **139**: 470-474, 1988
- 6) 山下修史, 谷口啓軸, 森 光浩: 浸潤性膀胱癌に対する膀胱前摘後補助化学療法としての M-VAC 療法. 泌尿紀要 **38**: 519-524, 1992
- 7) Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al.: M-VAC (methotrexate, vinblastin, doxorubicin and cisplatin) for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol* **139**: 461-469, 1988
- 8) Noguchi S, Kubota Y, Miura T, et al.: Use of methotrexate, vinblastine, adriamycin and cisplatin in combination with radiation and hyperthermia as neo-adjuvant therapy for bladder cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* **30**: 63-65, 1992
- 9) 垣添忠生: 難治がんの総合的な対策に関する研究. 厚生省がん研究助成金による研究報告集 (平成3年度). 国立がんセンター運営部企画編, 509~516, 国立がんセンター, 東京, 1991
- 10) 漆崎一郎: 高齢者癌化学療法の実際. 癌と化療 **20**: 850-857, 1993

(Received on June 29, 1994)
(Accepted on September 5, 1994)