

進行性尿路上皮癌に対する M-VAC 療法

—副作用とその対策について—

横浜市立大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 穂坂正彦教授)

野口 純男, 窪田 吉信, 執印 太郎

増田 光伸, 三崎 博司, 矢尾 正祐

近藤 慶一, 桜本 敏夫, 穂坂 正彦

M-VAC CHEMOTHERAPY FOR ADVANCED UROTHELIAL CANCER

—SIDE EFFECTS AND THEIR MANAGEMENT—

Sumio Noguchi, Yoshinobu Kubota, Taro Shuin,

Mitsunobu Masuda, Hiroshi Misaki, Masahiro Yao,

Keiichi Kondoh, Toshio Sakuramoto and Masahiko Hosaka

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

Since the M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin, cisplatin) regimen was reported by Sternberg in 1985, it has been widely accepted for the treatment of metastatic transitional cell carcinoma. This regimen has a significantly high response rate, but bone marrow suppression and gastrointestinal (GI) symptoms are inevitable. To complete this M-VAC regimen, preventive therapy for side effects is necessary. From November 1986 to March 1993, a total of 72 patients were admitted and received M-VAC therapy at our hospital. All of them had metastatic or invasive transitional cell carcinoma and they received a total of 163 complete courses of M-VAC therapy.

We examined the side effects of this M-VAC regimen, and evaluated the effectiveness of colony-stimulating factor for prevention of granulocytopenia or granisetron for prevention of GI symptoms. Twenty-three patients (39 courses) were given recombinant colony-stimulating factor. This cytokine prevented the nadir of neutropenia and shortened the period to reach the nadir and period that the neutrophil count was below 1,000/mm³. Twelve patients (26 courses) were given granisetron, with significant reduction of the incidence of GI symptoms. These findings suggest that M-VAC therapy is effective and safe when used in combination with these drugs.

(Acta Urol. Jpn. 40: 677-682, 1994)

Key words: M-VAC, Urothelial cancer, Side effects

緒 言

進行性尿路上皮癌に対する化学療法は CDDP の出現以来, その奏効率が改善されてきた。1976年にスローンケタリング癌センターの Yagoda らが CDDP 単独での奏効率35%と報告した¹⁾。その後, CDDP を含む多剤併用療法が種々検討されてきたが, 1985年に同施設の Sternberg らは methotrexate (MT-X) vinblastine (VBL), adriamycin (ADM), に CDDP を加えた M-VAC 療法を報告した。この M-VAC 療法は CR (pathological なものも含めて) 50%, PR を合わせて71%と従来の化学療法と比較して非常に高い奏効率として報告されたため泌尿器科領

域においては世界的に注目された²⁾。その後の追試でも高い奏効率が報告されている³⁾。

本邦でも1986年ごろから追試され40~60%の奏効率が報告されている⁴⁻⁶⁾。

一方, CDDP を比較的多量使用するため骨髄抑制, 消化器症状などの副作用も強くコースを完遂できないケースもある。

今回は当科における M-VAC 療法の成績を紹介するとともに, 副作用対策としての各種薬剤の効果について検討したので報告する。

対象および方法

対象は1986年11月より1993年3月までの7年5月の

Table 1. Patient characteristics

症 例 数 :	72例
性 比 (m : f) :	63 : 9
年 齢 (mean) :	37-82 (62.8)
P S :	0-2
原 疾 患 :	
膀 胱 腫 瘍	58例
腎 盂 尿 管 腫 瘍	9例
両者の合併例	5例
施 行 対 象 :	
Neo-adjuvant 療法	36例 (51コース)
Adjuvant 療法	43例 (75コース)
転移巣に対する治療	9例 (37コース)

間に横浜市立大学泌尿器科に入院し M-VAC 療法を完全な形で施行された進行性尿路上皮癌の患者72名である (Table 1)。年齢は37歳から82歳で平均年齢は62.8歳であった。性別では男性63例、女性9例と男性に多かった。原疾患は膀胱癌58例、腎盂尿管癌9例、両者の合併例5例であった。PS は副作用に影響するため0から2までの症例に限定した。

M-VAC 療法は転移巣などの画像評価が可能な症例9例のべ37コース、また術前の neo-adjuvant 療法として36例のべ51コース、術後の adjuvant 療法として43例のべ75コースが施行された。

M-VAC 療法は Sternberg の原法²⁾に準じたが多少の修飾が加えられた。以下概略を記す。1日目に MTX 30 mg/m² を静注し、救済療法としてはほとんどすべての症例に3時間後より6時間毎に4回 Citrovorum factor を 15 mg ずつ筋注した。2日目に VBL 3 mg/m², ADM 30 mg/m² を静注した。さらに CD-DP は朝、夕の2回それぞれ 35 mg/m² ずつ計 70

mg/m² を約 4,000 ml の輸液とともに点滴静注し、利尿剤として furosemide を 40 mg また、制吐剤としてすべての症例にステロイド剤 (methylpredonisolone など) 250~500 mg を輸液中に加えた。CDDP を原法通り使用できた症例は50例116コースであり、腎機能障害等の理由で50~80%まで減量した症例は22例47コースであった。

Recombinant human granulocyte colony stimulating factor (rhG-CSF) は24例のべ39コースに使用された。そのうち7例14コースは M-VAC の短縮レジメンとして使用された (Fig. 1)⁷⁾。減量症例に使用したコースの頻度は全症例と比較して差がなかった。

CSF は 2 µg/kg の量をコースの10日目より朝皮下注し、WBC が基準値に戻るまで続けた。また短縮レジメンでは3日目より開始して抗癌剤使用日を除いて連日使用した。

奏効率評価可能例、および cross over study 群はすべて full dose の症例であった。

また、5HT3RA (granisetron) は12例26コースに使用された。原則として 40 µg/kg を CDDP 使用30分前に使用し3~4日続けた。奏効率に関しては原則として2コース終了後に画像診断にて判定した。

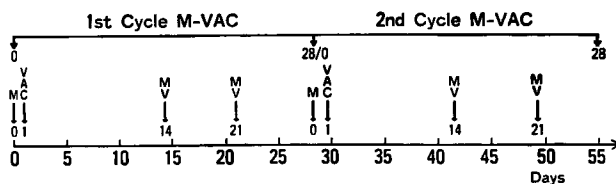
副作用の記載は日本癌治療学会固形癌効果判定の副作用記載様式に従った。また、統計学的検討として各群間の平均値の比較は t 検定により施行した。

結 果

a. 奏効率

評価可能症例9例の内訳を Table 2 に示す。CR

Original M-VAC regimen



Modified M-VAC regimen

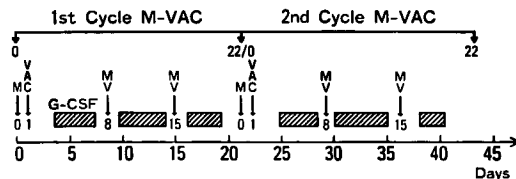


Fig. 1. Schedule of M-VAC short regimen compared with original M-VAC regimen (文献7より転用)

Table 2. Evaluable cases for response rate (PS: 0-2)

No.	年齢	性	原疾患	転移部位 (評価部位)	M VAC (コース)	効果	奏効 期間	予後
1.	66	M	膀胱	肝 (膀胱)	7	CR	4M	dead
2.	40	M	腎 孟	(対側腎盂)	2	CR	4M	alive
3.	69	M	膀胱	肺	2	PR	2M	dead
4.	63	M	膀胱	肺	6	PR	6M	dead
5.	56	M	尿管	リンパ節	7	PR	36M	alive
6.	67	M	膀胱	骨	4	NC		dead
7.	67	M	膀胱	肺	2	NC		dead
8.	58	M	腎 孟	骨	3	NC		dead
9.	62	M	膀胱	骨	4	PD		dead

(Response rate=5/9=56%)

Table 3. Effects of rhG-CSF (cross-over study)

コース	WBC	WBC<2000 (Days)	ANC<1000 (Days)	Nadir (WBC) (/mm ³)	Nadir (ANC) (/mm ³)	Nadir (Days)	Recovery (Days)
rhG-CSF - (16コース)	-	1.78 ±2.64	3.64 ±2.87	2428 ±1052	676 ±439	15.2 ±1.9	8.7 ±4.3
rhG-CSF + (14コース)	+	0.31 ±0.6	0.94* ±1.12	3537 ±1832	1852* ±1473	11.8** ±1.8	2.4** ±1.4

*p<0.01, **p<0.001 ANC; absolute neutrophil count

Table 4. Effects of rhG-CSF (Total cases)

コース	WBC	WBC<2000 (Days)	ANC<1000 (Days)	Nadir (WBC) (/mm ³)	Nadir (ANC) (/mm ³)	Nadir (Days)
rhG-CSF - (129コース)	-	1.88 ±2.65	4.3 ±3.26	2337 ±1112	739 ±684	14.9 ±2.3
rhG-CSF + (39コース)	+	0.49* ±1.12	1.05* ±1.57	3894* ±2219	2124* ±1892	12.3* ±1.9
Short Regimen (14コース)		0.9 ** ±0.9	1.4 ** ±2.7	3800* ±2446	3223* ±2084	12.7* ±1.5

*p<0.001, **p<0.01 ANC; absolute neutrophil count

2例, PR 3例, NC 3例, PD 1例であり, 全体の奏効率は56%であった。しかし, 症例5のリンパ節転移例を除いて奏効期間が6月以内であり, この症例と症例3以外はすべて癌死している。症例3は腎盂癌術後, 膀胱癌発生により膀胱全摘除術施行しその後の対側腎盂癌発生により M-VAC を使用した症例で, 4ヵ月まで CR であったが, 増大傾向が認められたため, 対側も腎盂尿管全摘除術施行後現在透析療法施行中である。

また症例5は左尿管腫瘍で, 手術中長径 5cm 以上の傍大動脈リンパ節があり, 郭清しきれず残存リンパ節より増大した腫瘍に対して, 計7コースの M-VAC 療法を3年間にわたって施行したが, 画像上 PR の状態で生存中である。

b. 白血球 (好中球) 減少および rhG-CSF の効果

M-VAC 療法施行した全症例と rhG-CSF 使用症例における白血球減少および好中球減少の頻度はそれぞれ全症例で84%, 85%であり rhG-CSF 使用症例では56%, 59%であった。このうち同一症例での評価ができた症例, いわゆる Cross over study が可能であった症例は10例であり, rhG-CSF 未使用コースが16コースであり rhG-CSF 使用コースは14コースであった (Table 3)。

好中球が1,000以下の日数, 好中球の底値, 底値に至る期間および底値からの回復の期間が有意に短縮ないしは低下していた。

また rhG-CSF 未使用コースと使用コース, また未使用コースと短縮レジメンとの比較においても rhG-CSF を使用することにより白血球, 好中球の減少は有意に抑制されたといえる (Table 4)。

c. その他の副作用

白血球減少以外の副作用は各施設での報告どうり脱毛、消化器症状はほぼ必発であり、その他比較的多い副作用としては貧血 (78.5%), 血小板減少 (22.1%), 口内炎 (16%), 下痢 (20%), 腎機能障害 (31.3%) などであるが, Sternberg 等の報告あるいは他の報告に比較して口内炎の頻度が16%でやや低い。その理由としてわれわれのレジメンでは MTX の救済療法としての citrovorum factor 等を副作用予防としてやや多めに使用したためかもしれない。

d. 悪心、嘔吐、食思不振に対する granisetron の効果

日本癌治療学会固形癌判定基準副作用記載様式にのっとった grade 分類による悪心、嘔吐、食思不振に対する 5HT₃RA (granisetron) の効果を Table 5 に示す。われわれは全例に消化器症状予防のために methylpredonisolone 等のステロイド剤を使用した。特に CDDP によると思われる悪心、嘔吐、食思不振を十分に抑制することができなかった。そこで

Table 5. Effects of granisetron

	コース (症例数)	悪心、嘔吐 (副作用 Grade)		食思不振 (副作用 Grade)	
		0	1-3	0	1-3
Granisetron 使用例	26 (12)	6	20	6	20
Granisetron 非使用例	137 (60)	2*	135	3*	134

*; $p < 0.01$

近年開発された強力な制吐剤である granisetron の M-VAC 療法に対する効果をみたが、ステロイド剤の併用において有意に副作用の grade を軽減しえた。

考 察

進行性尿路上皮癌に対する M-VAC 療法は Sternberg の報告以来、その高い奏効率により急速に普及し、進行性尿路上皮癌に対する多剤併用化学療法のレジメンとしては最も普遍的なレジメンといえる。

しかし、いくつかの問題点がかかえているのも事実である。以下に問題点を列挙してみる。

- (1) 転移症例の予後を改善させない。
- (2) neo-adjuvant あるいは adjuvant 療法として使用する場合の効果が不明である。
- (3) 1 コース完遂するのに約 4 週間必要とする。そのため neo-adjuvant, adjuvant として使用する場合

に入院期間を著しく延長する。

- (4) 副作用が比較的強く、薬剤の減量や 1 コースとしての形を延長せざるをえない症例がある。

まず高度進行癌症例すなわち転移症例における奏効期間が短いことが指摘されている。

転移症例においては cisplatin 単独に比較すれば有意に生存率を延長させるという報告がある⁹⁾。また Sternberg らは M-VAC 療法によって CR をえられた症例の生存率は PR 以下の症例に比較して有意に高かったと報告している⁹⁾。また Splinter らも同様に M-VAC 療法において response するケースは無効例と比較して予後が良好であったと報告している¹⁰⁾。しかし、response しても CR がえられないことが多く、M-VAC のみで予後を延長させるには限界があると思われる。

また、Logothetis 等は転移性の尿路上皮癌において M-VAC 使用群と CISCA 使用群の無作為試験において M-VAC 使用群の予後が有意に延長していた、と報告している¹¹⁾。現時点では移行上皮癌に対する奏効率は最も高いと考えられるため、M-VAC 療法をいかに有効に使用するかがキーポイントと思われる。

現在のところその化学療法が生存率を延長させるか否かの予測は困難であるが一つの拠り所はやはり評価可能病変に対する奏効率である。

M-VAC 療法は 40~60% の奏効率が報告されているが、M-VAC 療法に変わりえるより理想的な化学療法のレジメンの開発も急務である。

M-VAC 療法を adjuvant, neo-adjuvant 療法として使用する報告はすでに多く報告されている^{12,13)}。

われわれも膀胱全摘除術が必要な症例では現在術前の neo-adjuvant 療法として M-VAC 療法を 2 クール施行し、さらに術後に 1 クール追加している。以前は術前の補助療法として放射線併用温熱療法と M-VAC 療法の併用療法を施行して、短期効果としては良好であることを報告してきた¹⁴⁾。しかし、膀胱全摘除術の予後は短期効果で局所で CR がえられても長期予後は術前の腫瘍の浸潤度が大きく影響し、予後を左右するのは micro-metastasis と考えられた¹⁵⁾。そのため現在では術前より補助療法として有効な化学療法で施行すべきであると考えている。

また、われわれの経験では術後の adjuvant 療法としても M-VAC 療法の有効性が確認されている¹⁵⁾。

M-VAC 療法が比較的長期間を要するという問題がある。1 コースを完遂するのに約 4 週間必要であり、術前 neo-adjuvant として 2 コース、術後 adju-

vant として1コース使用した場合、4カ月以上の入院が必要である。われわれはこの問題を解決する手段として rhG-CSF を使用することにより M-VAC 療法が短縮できることを少数例ではあるが報告した⁷⁾。

今後、多数症例の study にて検討する必要がある。

また、この rhG-CSF を使用することにより M-VAC 療法の最も考慮すべき副作用である好中球減少をおさえることができる。

M-VAC 療法に最初に rhG-CSF を応用したのは Gabrilove らであるが、彼等は cross-over study により好中球数 1,000/ml 以下の期間が対象期 2.7日に比して0.25日に短縮可能であり、さらに口内炎の発生も予防できたと報告した¹⁶⁾。

また、Kotake らは尿路性器癌に対する化学療法(M-VAC 療法も含む)において rhG-CSF の効果を controlled randomized study で検討しているが、好中球数の減少期間の短縮、底値の上昇とともに好中球が底値を呈するまでの期間の短縮(前だし効果)を報告している¹⁷⁾。

われわれの症例でも cross-over study により M-VAC 療法の副作用としての好中球減少を有意に抑制した。M-VAC 療法をより安全に完遂させるためには必須の薬剤といえる。しかし、dose intensity に関しては、たとえ M-VAC の dose を増量しても生存率には影響がないという報告もある¹⁸⁾。

一方、M-VAC 療法を完遂させるためには高頻度におこる消化器症状をいかに軽減していくかが問題である。従来より使用されていたステロイド単独では十分な効果がえられなかったが、塩酸グラニセトロンが開発されて良好な効果がえられるようになった。

塩酸グラニセトロンは1989年に英国のスミスクライン・ビーチャム社で開発された全く新しいタイプの制吐剤であり、早くから注目されていた。この薬剤は 5-HT₃ のリセプターに対する選択的拮抗阻害剤であり、副作用もほとんどなく開発後も早い時期に Smith らにより臨床的な有用性が報告されている¹⁹⁾。われわれも1992年に本邦において使用可能になってから M-VAC 療法に対する悪性、嘔吐に対して使用しており、ステロイド剤との併用において良好な効果がえられたと考えられた。ただし、制吐剤の臨床効果判定基準は現在の癌治療学会の grade 分類では不十分という指摘もあり²⁰⁾、今後解決すべき問題と思われる。

結 語

進行性尿路上皮癌72例に対して M-VAC 療法を施行して以下の結論をえた。

- 1) 評価可能病変を有する9例において奏効率は56%であった。
- 2) rhG-CSF は23例で39コースに使用し有効に好中球減少を予防しえた。
- 3) 塩酸グラニセトロンはステロイド剤との併用で M-VAC 療法の悪心、嘔吐に有効であった。
- 4) M-VAC 療法はさまざまな予防薬を用いることで安全に施行できることがわかったが、奏効率、生存率をさらに、向上させるために新しいレジメンの開発が急務である。

文 献

- 1) Yagoda A, Watson RC, Gonzales-Vitale JC, et al.: Cis-dichlorodiammineplatinum (II) in advanced bladder cancer. *Cancer Treat Rep* 60: 917-923 1976
- 2) Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al.: Preliminary results of M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol* 133: 403-407, 1985
- 3) 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
- 4) 井川幹夫, 大口泰助, 植木哲裕, ほか: 進行性膀胱癌に対する M-VAC 療法の治療成績, 西日泌尿 52: 442-447, 1990
- 5) 中川修一, 中尾昌宏, 豊田和明, ほか: 進行性尿路上皮癌に対する M-VAC 療法, 日泌尿会誌 79: 1510-1515, 1988
- 6) 橘 政和, 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) Noguchi S, Kubota Y, Shuin T, et al.: Schedule-intensified M-VAC chemotherapy for advanced urothelial cancer with recombinant human granulocyte colony stimulating factor (rhG-CSF). *Int J Urol* 1: 140-142, 1994
- 8) Loehrer PJ, Einhorn LH, Elson PJ, et al.: A randomized comparizon of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: A cooperative group study. *J Clin Oncol* 10: 1066-1073, 1992
- 9) Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al.: Methotrexats, vinblastine doxorubicin and cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *Cancer* 64: 2448-2458, 1989
- 10) Splinter TAW, Scher HI, Bucowski LDR,

- et al.: The prognostic value of the pathological response to combination chemotherapy before cystectomy in patients with invasive bladder cancer. *J Urol* **147**: 606-608, 1992
- 11) Logothetis CJ, Dexous FH, Finn L, et al.: A prospective randomized trial comparing M-VAC and CISCA chemotherapy for patients with metastatic urothelial tumors. *J Clin Oncol* **8**: 1050-1055, 1990
 - 12) Dreicer R, Messing EM, Loehrer PJ, et al.: Perioperative methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin (M-VAC) for poor risk transitional cell carcinoma of the bladder: An eastern cooperative oncology group pilot study. *J Urol* **144**: 1123-1127, 1990
 - 13) Herr HW, Whitmore WF Jr, Morse MJ, et al.: Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: the evolving role of surgery. *J Urol* **144**: 1083-1088, 1990
 - 14) 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** (suppl): 63-65, 1992
 - 15) 三崎博司, 野口純男, 神座慎一郎, ほか: 膀胱全摘の治療成績, 第58回日本泌尿器科学会東部総会予稿集, 114, 1993
 - 16) Gabrilove JL, Jakubowski A, Scher H, et al.: Effect of granulocyte colony stimulating factor on neutropenia and associated morbidity due to chemotherapy for transitional cell carcinoma of the urothelium. *N Engl J Med* **318**: 1414-1422, 1988
 - 17) 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
 - 18) Seidman AD, Scher HI, Gabrilove JL, et al.: Dose-intensification of M-VAC with recombinant granulocyte colony-stimulating factor as initial therapy in advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol* **11**: 408-414, 1993
 - 19) Smith IE: A comparison of two dose levels of granisetron in patients receiving moderately emetogenic cytostatic chemotherapy. *Eur J Cancer* **26** (suppl): 19-23, 1990
 - 20) 古江 尚: 制吐剤とその臨床評価の問題点. *癌と化療* **19**: 294-301, 1992

(Received on January 28, 1994)
(Accepted on April 18, 1994)