

進行性尿路上皮癌に対する補助化学療法を検討

国立名古屋病院泌尿器科 (部長: 浅井 順)

青 田 泰 博

名古屋大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 三矢英輔教授)

村瀬 達良・佐橋 正文・高士 宗久・伊藤 博

下地 敏雄・三宅 弘治・三矢 英輔

A STUDY OF POSTOPERATIVE ADJUVANT CHEMOTHERAPY
FOR ADVANCED URINARY EPITHELIAL CANCER

Yasuhiro AOTA

*From the Department of Urology, National Nagoya Hospital
(Chief: Dr. J. Asai)*Tatsuro MURASE, Masabumi SAHASHI, Munechisa TAKASHI,
Hiroshi ITO, Toshio SHIMOJI, Koji MIYAKE and Hideo MITSUYA*From the Department of Urology, Nagoya University School of Medicine
(Director: Prof. H. Mitsuya)*

The effect of postoperative adjuvant chemotherapy was studied in 22 cases of advanced urinary epithelial cancer. Vincristine, mitomycin C and bleomycin (VMB) was administered in combination to 9 prophase cases from December, 1980 to March, 1982 and cis-dichlorodiamine platinum, peplomycin and mitomycin C (PPM) in combination to 13 anaphase cases from April, 1982 to November, 1984. The site was renal pelvic cancer in 3 cases, cancer of the ureter in 3 cases, cancer of the bladder in 13 cases, cancer of the pelvis, ureter, and bladder in 1 case, and recurrence of pelvic cancer following bladder cancer in 2 cases. The degree of invasion was pTa in 2 cases, pT₁ in 1 case, pT₂ in 1 case, pT₃ in 11 cases and pT₄ in 5 cases. Lymph node metastasis had occurred in 9 cases, no metastasis in 8 cases and it was unclear in the remaining 6 cases. The mean observation period was 16.5 months; 10 patients were alive without any tumors, one patient was alive with a tumor, 11 patients died of cancer, and one patient died intercurrently. The mean postoperative survival period in the mortality cases was 14.5 months. According to the classified type of chemotherapy received, there were 3 out of 9 cases (33.3%) who survived without tumors after receiving VMP and 7 out of 13 cases (53.8%) in the PPM group who survived without tumors. Although a simple comparison cannot be made, it appears that PPM therapy is superior. No severe side-effects were observed.

Key words: Adjuvant chemotherapy, Advanced urinary epithelial cancer, PPM therapy, VMB therapy

は じ め に

進行尿路上皮癌の治療は腎盂尿管癌においては腎尿管全摘膀胱部分切除術, 膀胱癌においては膀胱全摘術およびリンパ節廓清術という根治的手術が一般的であるがその予後は5年生存率で20%程度に過ぎない。し

たがって治療成績向上のために化学療法や免疫療法を手術療法の補助療法として施行した。

1980年12月より1982年3月までの前期には vincristine, mitomycin C, bleomycin を中心とした化学療法に OK432 を加えた免疫化学療法を行いその維持療法として 5FU の経口投与を加えた。1982年4月

Table 1. 症 例

No.	年齢	性	部位	組織型	悪性度	深達度	リンパ節転移	化学療法	副作用	余 後
1	66	M	U	TCC	G 3	pT _{3b}	不 明	P P M	悪心,嘔吐,肝障害	12ヶ月後癌死
2	47	M	P	TCC	G 2	pT _{3a}	有	NC,MV	食欲不振	12ヶ月後癌死
3	71	M	B	TCC	G 3	pT ₄	有	VMB	食欲不振,脱毛	6ヶ月後癌死
4	49	M	B	TCC	G 3	pT ₄	有	P P M		12ヶ月後癌死
5	54	M	U	TCC	well dif	pT _{3b}	有	P P		15ヶ月癌無
6	52	M	P	TCC		pT ₄	不 明	P P M	肝障害	14ヶ月癌無
7	61	M	B	TCC	G 3	pT _{3b}	有	P P M	悪心,嘔吐	3ヶ月後癌死
8	66	F	B	TCC	G 3	pT _{3b}	有	VMB	赤血球減少,白血球減少	20ヶ月後癌死
9	58	F	B	TCC	G 3	pT _{3b}	有	P P M	肝障害,悪心,嘔吐	13ヶ月癌無
10	50	M	P	TCC	G 2	pT _a	無	VMB		8ヶ月後癌転移
11	68	M	B	TCC	G 2	pT ₃	無	P P M	赤血球減少,悪心 白血球減少,嘔吐	12ヶ月後癌死
12	65	F	B	TCC	G 3	pT ₄	不 明	VMB	悪心,嘔吐,肺紋理増強	12ヶ月後癌死
13	58	M	B	TCC	G 3	pT _{3b}	無	P P M		8ヶ月癌無
14	60	M	U	TCC	G 3	pT ₁	無	P P M	悪心,嘔吐,肝障害	10ヶ月癌無
15	63	M	PUB	TCC	G 2	pT _{3b}	不 明	VMB		30ヶ月癌無
16	73	M	B	TCC	G 3	pT _{3b}	無	P P M		3ヶ月癌無
17	69	M	B	TCC	G 2	pT ₄	有	P P M	赤血球減少,悪心 白血球減少,嘔吐	12ヶ月後癌死
18	67	M	B	TCC	G 3	pT _{3b}	無	P P M	白血球減少	20ヶ月後癌死
19	61	M	B	TCC	G 3	pT ₂	有	VM		33ヶ月癌無
20	71	M	B	未分化癌			無	VMB	皮フ紅斑	48ヶ月癌無
21	67	M	B再	TCC	G 3		不 明	VMB	脱毛	13ヶ月後他病死
22	51	M	B再	TCC	G 3		不 明	P P M	悪心,嘔吐	10ヶ月後癌死

より1984年11月までの後期には cisplatin, mitomycin C, peplomycin の3者併用を中心とした化学療法を行った。今回, 前期後期それぞれに治療成績の検討を行ったのでここに報告する。

対象および方法

期間は1980年12月より1984年11月までに名大病院泌尿器科にて腎盂尿管膀胱のいずれかの癌で一応の根治手術を行った患者および膀胱癌骨盤内再発で骨盤全摘術を行った患者の22例である。年齢は47歳から73歳まで平均61.2歳である。性別は男性19例女性3例である。腫瘍の内訳は腎盂癌3例尿管癌3例膀胱癌13例腎盂尿管膀胱の全てにわたる癌1例膀胱癌骨盤内再発2例である。組織型は移行上皮癌20例扁平上皮癌1例未分化癌1例である。移行上皮癌の悪性度は G₂ 6例, G₃ 14例である。深達度は pT_a 2例, pT₁ 1例, pT₂ 1例, pT₃ 11例, pT₄ 5例である。リンパ節転移の有無は有転移9例, 無転移8例, 不明6例である (Table 1)。手術療法は腎盂尿管癌は患側の腎尿管全摘膀胱部分切除術でありリンパ節廓清の有無は一定ではない。膀胱癌は原則として膀胱全摘術リンパ節廓清および回腸導管造設術であるが pT₄ の1例にはリンパ節廓清は行っていない。また尿路変向も1例で尿管瘻術がある。腎盂尿管膀胱全てにわたる癌では患側の腎尿管および膀胱全摘術回腸導管造設術でありリ

ンパ節廓清術は行っていない。膀胱癌骨盤内再発の2例では既に膀胱全摘術リンパ節廓清回腸導管造設術が行われており今回は腫瘍を中心とした骨盤内全摘術および人工肛門造設術である。化学療法は原則として術後2週間後より行った。1980年12月より1982年3月までの前期9例に対しては vincristine (VCR), mitomycin C (MMC), bleomycin (BLM) の3者併用を原則とした。投与方法は VCR 0.5 mg 静注, MMC 4 mg 静注, BLM 15mg 静注 1クールとし1週毎に4ないし6クール行った。1982年4月より1984年11月までの後期13例には cisplatin (CDDP), MMC, peplomycin (PEP) の3者併用を原則とした。投与方法は CDDP 50 mg 点滴静注, MMC 4 mg 静注, PEP 10 mg 静注を1クールとして3ないし6クール行った (Table 2)。CDDP は3例については1回投与量 25 mg であった。また OK432 による免疫療法を10例, 5FU 経口投与による維持療法を8例に行った。症例5は MMC を投与していない。CDDP 使用にあたっては前日 1,000 ml 当日 2,500 ml の水分負荷を原則とした。また悪心嘔吐対策として methylprednisolone 250 mg または domperidone 10 mg 静注を行った。

結 果

観察期間は術後より3ないし48ヵ月平均16.5ヵ月で

Table 2. 投与方法

VMB療法		
VCR	0.5mg	I.V.
MMC	4 mg	I.V.
BLM	15mg	I.V.
を1コースとし毎週投与、全体で4～6コース実施		
PPM療法		
CDDP	50mg	I.V.
MMC	4 mg	I.V.
PEP	10mg	I.V.
を1コースとし毎週投与、全体で3～6コース実施		
※投与量は全てper body		

ある。腫瘍の再発転移なく生存している症例は10例でありその期間は3ないし48カ月平均19.6カ月である。腎盂腫瘍の1例で術後8カ月で肺転移を認め肺切術、12カ月で膀胱内再発を認め経尿道的切除を行ったがその後膀胱内再発を繰り返している。死亡例は11例であり術後より死亡までの期間は3ないし20カ月平均14.5カ月である。6カ月以内2例、7ないし12カ月6例、12カ月以上3例である。腫瘍別では腎盂尿管腫瘍6例中2例が死亡、3例が腫瘍再発転移なく生存、1例で肺転移膀胱再発が見られた。膀胱癌13例中7例で死亡、6例が転移再発なく生存である。腎盂尿管膀胱全てにおよぶ腫瘍の1例では術後30カ月再発転移なく生存である。また膀胱癌にて膀胱摘出後の局所再発に対する骨盤全摘の2例では2例ともに死亡している。化学療法別では PPM 群12例中6例が再発転移なく生存である。MMC を用いなかった PP は1例で15カ月転移再発なく生存している。VMB 群では7例中4例で死亡、2例で再発転移なく生存であり NC, MMC, VCR の1例では12カ月で死亡である (Table 3)。OK432 を併用した症例は10例であり6例で死亡、1例で肺転移膀胱再発、3例で再発転移なく生存である。5FU 併用は8例であり5例で死亡、1例で肺転移膀胱再発、2例で再発転移なく生存である。

副作用

副作用は VMB 群では食欲不振3例、脱毛3例、赤血球減少1例、肺紋理増強1例、悪心1例、嘔吐1例、発熱1例、皮膚紅斑1例であり重篤なものはなかったが肺紋理が増強した1例では BLM の投与を中止した。また PPM 群では悪心6例、嘔吐6例、肝障害4例、発熱3例、白血球減少3例、赤血球減少2例であった。投与を中止せざるを得ない重篤な副作用は認められなかった (Table 4)。

Table 3. 予 後

	VMB群	PPM群
癌死	4	7
再発・転移	1	0
他病死	1	0
無腫瘍生存	3	6
計	9	13

* P P の1例は P P M 群に又 N C, M M C, V C R の1例は V M B 群に含めた。

Table 4. 副作用

	VMB群	PPM群
食欲不振	3	
脱毛	3	
赤血球減少	1	2
白血球減少	1	3
肺紋理増強	1	
悪心	1	6
嘔吐	1	6
皮膚紅斑	1	
発熱	1	3
肝障害		4

考 察

1973年から1982年までの10年間に名大病院泌尿器科で治療した膀胱癌患者は全部で228例でありその5年実測生存率は63.7%である。深達度別の5年実測生存率は pT_a 84.3%, pT₁ 71.9%, pT₂ 50.6%, pT_{3a} 29.3%, pT_{3b} 26.8%, pT₄ 7.7% で pT₁ 以上の深部浸潤癌で予後が非常に悪い¹⁾、また佐々木らも181例の原発性膀胱癌の分析で相対5年生存率 pT_a 92.1%, pT₂ 53.4%, pT₃ 40.4%, pT₄ 18.6%, pT_{3a} 18.6%, pT_{3b} 17.5%, pT₄ 0%とわれわれとはほぼ同様の傾向を報告している²⁾。腎盂尿管腫瘍は診断の困難さが予後を不良としている³⁾。諸家の報告による5年生存率は腎盂腫瘍で33%ないし60%⁴⁻⁷⁾尿管腫瘍では41%ないし67%³⁻¹¹⁾である。膀胱腫瘍同様腎盂尿管腫瘍においても high stage 群が予後不良である。このように進行性尿路上皮腫瘍は予後不良であり手術療法時の microinvasion, micrometastasis も指摘されている^{12,13)}。治療成績向上のために手術療法の補助療法としての化学療法免疫療法の確立が必要である。van Groningen と Stoter は進行膀胱癌に対する化学療法の文献をまとめているが¹⁴⁾、単剤では CDDP, MTX, ADM で CDDP では有効率33%ないし37% MTX 28%ないし32% ADM 16%ないし23%でやや CDDP の有効率が高い。多剤併用では ADM を中心とした群では17%ないし40% CDDP を中心とし

た群では40%ないし57%である。単剤による効果は50%をこえるものではなく現状では CDDP を中心とした多剤併用療法の有効率が一番良い。後藤、太田らは肺癌の治療に PPM 療法を用い有効率45%と報告している¹⁵⁾。われわれもこの成果を踏まえ投与しやすく投与方法を変更し進行尿路上皮癌の adjuvant chemotherapy に PPM 療法を用いた。前期の VMB 療法は CDDP の使用に不慣れで adjuvant chemotherapy に CDDP を用いることをためらったために PVB 療法の CDDP を MMC に変えて用いた療法であった¹⁶⁾。このいずれの療法も Grant Williams の criteria¹⁷⁾ (1)よく知られた効果(2)低毒性(3)投与しやすさを考慮して選択した。この投与基準の内容は時代とともにかわるものでありわれわれも前期から後期へと移行した。今回の成績では前期、後期あわせて全体での再発転移なしでの生存は22例中10例でありその期間は平均19.6カ月である。前期 VMB 群では7例中4例で死亡、2例で無腫瘍生存、1例で肺転移膀胱再発である。VCR, MMC のみ投与の1例では33カ月再発転移なく生存であり、NC, MMC, VCR の1例では12カ月で死亡している。後期の PPM 群では12例中6例が死亡し6例が無腫瘍生存である。MMC を用いなかった PP の1例では15カ月無腫瘍生存である。前期後期を単純に比較して評価することはできないにしても、若干後期の CDDP を用いた療法の方がよい印象をうける。リンパ節転移陽性の9例については無腫瘍生存はわずかに3例で PPM 2例、VM 1例である。リンパ節転移陽性例の予後は悪いが33.3%が無腫瘍生存である意義は深いと思われる。副作用は VMB 療法群では1例の赤血球減少、1例の白血球減少があったがいずれも重篤ではなかった。また肺紋理の増強も1例にみられたが BLM の投与中止により増悪はみられなかった。後期 PPM 群でも悪心、嘔吐、骨髄抑制、腎障害、聴覚障害、肺繊維症などの副作用が予想されたが悪心、嘔吐に対しては methylpredonisolone 或は domperidone との併用により和らげることが多くの場合可能であり、腎障害は化学療法前後の利尿をはかることにより避け得た。骨髄抑制も白血球減少3例、赤血球減少2例に見られたがいずれも軽度であった。聴覚障害、肺繊維症は認められなかった。肝障害については Cavalli らが CDDP 投与後の肝機能障害を報告している¹⁸⁾ものの、他に報告はみあたらずわれわれの4例はきわめて多い、これは術後2週で化学療法を始めているので麻酔、輸血など多くの要素があるので必ずしも PPM 療法の副作用と断定はできないが VMB 群では肝障

害が1例もないことから PPM 療法による肝障害の可能性は大であり注目に値する。VMB, PPM いずれの療法も重篤な副作用はなく補助療法をしっかりとすれば十分安全である。われわれは今後も進行性尿路上皮癌の adjuvant chemotherapy に PPM 療法を用い、治療成績を向上させたい。

ま と め

進行尿路上皮癌患者に対して補助化学療法として VCR, MMC, BLM を用いた3者併用療法を9例に施行し CDDP, PEP, MMC を用いた3者併用療法を13例に施行した。平均観察期間は16.5カ月であり無腫瘍生存期間は14.5カ月である。化学療法別では VMB 群では9例中3例33.3%が無腫瘍生存、PPM 群では13例中53.8%が無腫瘍生存である。単純な比較はできないが PPM 療法の方が良好な成績である。重篤な副作用はみられなかった。

文 献

- 1) 青田泰博・村瀬達良・小林 収・三矢英輔：泌尿器進行癌に対する5剤併用免疫化学療法の治療経験。第8回尿路上皮癌研究会記録：180, 1982
- 2) Babaian RJ: Primary carcinoma of the ureter. *J Urol* 123: 357~359, 1980
- 3) Batata MA: Primary carcinoma of the ureter, A prognostic study. *Cancer* 37: 1626~1632, 1975
- 4) Booth CM: Urothelial carcinoma of the kidney and ureter. *Br J Urol* 52: 430~435, 1980
- 5) Cavalli F: A case of liver toxicity following cis-dichlorodiammineplatinum (II) treatment. *Cancer Treatment Reports* 62: 2125~2126, 1978
- 6) 後藤達彦・古田一朗・浦田淳夫・福島雅典・大熊攻・尾山 淳・村上 稔・有吉 寛・西村 穰・栗田宗次・太田和雄：Peplomycin 持続投与および Cisplatin, Mitomycin C 併用療法 (PPM 療法) の臨床効果について。 *J Jpn Soc Cancer Ther* 18 (8): 2054~2060, 1983
- 7) 菱沼秀雄：腎盂腫瘍の臨床的研究。 *日泌尿会誌* 68: 780~787, 1977
- 8) Johansson S: A clinicopathologic and prognostic study of epithelial tumors of renal pelvis. *Cancer* 37: 1376~1383, 1976
- 9) 川村寿一：最近25年間に経験した腎盂腫瘍。 *泌尿紀要* 27: 905~916, 1981
- 10) Loening S: Chemotherapy as an adjuvant to cystectomy and for advanced urothelial cancer. *Urologic Clinics of North America* 11: 699~708, 1984
- 11) Mills C: Carcinoma of the ureter, *Natural*

- history, management and 5-year survival. J Urol 129: 275~277, 1983
- 12) 沼沢和夫：腎盂尿管腫瘍における術後化学療法の検討. 癌と化学療法 11: 1501~1505, 1984
- 13) Rubenstein MA: Transitional cell carcinoma of the kidney. J Urol 119: 594~597, 1978
- 14) Saitoh H: Metastatic patterns of prostate cancer. Cancer 54: 3078~3084, 1984
- 15) 佐々木秀平：原発性膀胱癌 181 例の臨床病理学的検討. 日泌尿会誌 75: 391~403, 1984
- 16) 高士宗久：膀胱腫瘍の統計学的研究—臨床的・病理学的因子と予後との関係—. 日泌尿会誌投稿中
- 17) Van Groening CJ: The role of systemic chemotherapy in advanced bladder cancer. Progress and controversies in oncological Urology: 381~393, 1984
- 18) Williams G: Adjuvant Chemotherapy in bladder cancer. Progress and Controversies in oncological Urology: 373~380, 1984
- (1987年1月6日受付)