

進行性尿路上皮癌に対する BVP 療法

東京医科歯科大学泌尿器科学教室

関根 英明・福井 巖・山田 拓己

竹内 信一・立花 祐一・横川 正之

COMBINATION CHEMOTHERAPY WITH BLEOMYCIN, VINCA ALKALOID AND CISPLATIN (BVP) FOR ADVANCED UROTHELIAL CANCER

Hideaki SEKINE, Iwao FUKUI, Takumi YAMADA,

Shinichi TAKEUCHI, Yuuichi TACHIBANA and Masayuki YOKOKAWA

From the Department of Urology, School of Medicine, Tokyo Medical and Dental University

Since October 1979, 18 patients with metastatic urothelial cancer have been treated with combination chemotherapy of bleomycin (5–10 mg/day administered on days 1 to 7), vinca alkaloid (vinblastine 5–10 mg/day or vincristine 1 mg/sqm on days 8 and 9) and CDDP (60 mg/sqm on day 10).

CR was achieved in 3 of the 18 patients and PR in 6 patients. Over-all, the response rate was 50%. Among 3 patients who achieved CR, 2 patients are still free of disease for 31 months and for 28 months, and the other is alive with cancer for 26 months. The 2-year survival rate was 58% in responders (CR+PR) and 0% in nonresponders. ($p<0.005$).

In many cases, the response was observed after the first or second course of BVP therapy, and there was a relatively good response in patients with lymphnode metastasis alone.

The treatment was tolerated well and common toxic effects were nausea, vomiting of moderate to severe degree (100%), myelosuppression (50%) and mild nephrotoxicity (22%). As to the choice of vinca alkaloids, vincristine seemed to be the treatment of choice because it was less toxic than vinblastine and was almost equally effective.

Key words: Urothelial cancer, Combination chemotherapy, Bleomycin, Vinca alkaloids, Cisplatin

はじめに

膀胱癌が cis-diamminedichloroplatinum (DDP) に比較的高い感受性を示すことが知られて以来^{1,2)}, 本剤を主体とした多剤併用化学療法が盛んにおこなわれるようになり, 現在までに多数の報告がみられる。われわれも1979年以来, 膀胱癌を中心とした進行性尿路上皮癌18例に対して, DDP に bleomycin (BLM) と vinca alkaloid を併用した BVP 療法を施行し比較的良好な成績を得たので報告する。

対象と方法

対象は, 測定可能あるいは評価可能な転移性病変を

有する進行性尿路上皮癌患者18名で, 原発巣は, 膀胱癌14名, 尿管癌4名であった。stage は, リンパ節転移のみのもの (N_{3-4} M_0) 8例, 遠隔転移を有するもの (N_{0-4} M_1) 10例であった。組織型は, 扁平上皮癌2例, 腺癌1例で, それ以外はすべて移行上皮癌であった。病理組織学的悪性度は grade 2 が5例, grade 2-3 が3例, grade 3 が10例であった (Table 1)。対象の performance status (PS)³⁾は50%以上を原則とし, 肝, 腎, 骨髄, 肺などに重篤な機能障害を有する症例は除外した。

BVP 療法

まず, BLM 5 mg または 10 mg を1日1回ないし2回に分けて筋肉注射し, これを7日間継続する。

Table 1. Patient characteristics (I)

	Responders CR/PR (n=9)	Nonresponders NC/PD (n=9)
Mean age(range)	58(51-68)	61(38-72)
Males (%)	100	67
Primary		
Bladder	7	7
Ureter	2	2
Stage		
N3-4 MO	5	3
NO-4 M1	4	6
Histology		
TCC	8	7
SCC	1	1
AC	0	1
grade 2	2	3
grade 2-3	0	3
grade 3	7	3
PS (60>60≤)	4:5	6:3

Table 2. BVP therapy

	BLM 5-10mg/day	VBL 5-10mg or VCR 1mg/sqm	DDP 60mg/sqm X $\frac{PS}{100}$
day	1,2,3,— 7	8,9	10

Table 3. Maintenance therapy (COP)

	CPM 300mg/sqm	VCR 1mg/sqm	DDP 60mg/sqm X $\frac{PS}{100}$
day	1	2,3	4

つぎに, vinca alkaloid として vinblastine (VBL) あるいは vincristine (VCR) の静脈内投与を one push で2日間おこない, 最後の10日目に DDP の持続点滴静注をおこなった (Table 2). BLM は初期の頃は1日量 5mg であったが, 最近では, 患者の年齢, 肺機能, PS などの条件が許す限り1日量を 10mg とした. vinca alkaloid としては VBL を第1選択としたが, 高齢者や, 前治療などにより PS の低い患者では VCR を使用した. また, 最初に VBL を使用しても, 骨髄抑制が高度に認められた症例では, その後の治療では VCR に変更した. 以上の regimen を原則として3週ごとに施行した.

維持療法 (COP 療法)

完全寛解 (CR) が得られた場合は, BLM を中止し, cyclophosphamide (CPM) を第1日目に静注して, 以後 VCR と DDP を投与する COP 療法 (Table 3) を4~8週ごとに繰り返した. CR が得ら

れない場合でも, 有効 (PR) もしくは不変 (NC) であれば4コース目以降は COP 療法を施行し, 原則として進行 (PD) となるまで継続した. また, 症例によっては, 化学療法の合い間に手術 (リンパ節郭清) や放射線治療を併用した.

DDP の投与法

DDP の1回投与量は 60 mg/m² とし, 患者の PS に応じて投与量を加減した. DDP 投与の前後を通じて, mannitol を加えた大量の輸液をおこない腎毒性⁴⁾の軽減化をはかった. まず pre-hydration として 1,000 ml の lactated Ringer 液を輸液したあと, DDP 25-30 mg を 500 ml の half saline に溶解し 10 mg/hr. の注入速度でゆっくりと点滴静注した. DDP 投与後には, さらに 2,000 ml の輸液をおこなった. DDP 投与による嘔気嘔吐に対しては, domperidone の内服と静注を適時使用し, 最近ではさらに, DDP の投与直前と直後に methylprednisolone 125-250 mg の静注をおこなった.

効果判定

効果判定は, 厚生省小山・斎藤班の癌化学療法の臨床効果判定基準⁵⁾に準じておこなった. 今回の治療効果の最終判定は1983年12月現在にておこなった.

結 果

BVP 療法を施行した進行性尿路上皮癌患者18例中 CR 3例, PR 6例, NC 6例, PD 3例で, response rate (CR+PR) は50%であった. Table 4 に寛解群, Table 5 に非寛解群を示す. 寛解群についてみると, 効果は1~2コース終了後に得られることが多かった. 2年以上生存例は4例あり, そのうち3例は CR と判定された症例である. なお, CR 3例中1例は化学療法単独によるものであるが, 1例はリンパ節郭清術との併用, 他の1例は放射線療法との併用によるものである.

寛解群9例中リンパ節転移のみのものが5例 (56%) あり, 2年以上生存した4例は, いずれもリンパ節転移のみで遠隔転移のないものであった. いっぽう, 非寛解群9例のうちリンパ節転移のみのものは3例 (33%) で, 大半は遠隔転移を有するものであった (Table 1). また, NC と判定した6例中4例においてもリンパ節転移の縮小やリンパ浮腫の軽減化が認められた. 以上より, BVP 療法はとくにリンパ節転移に有効であると考えられた. ちなみにリンパ節転移のみの8例でみると寛解率は 5/8 (63%) となる. これに対して, 骨転移はもっとも反応が悪く有効例は1例もみられなかった. また, 骨転移を有している症例で

Table 4. Responders to BVP therapy

Case	Histology (grade)	Stage		Prior therapy	VBL VCR	Combined therapy	Response	Prognosis
		N	M (site)					
1	TCC (3)	4	0 -	-	VBL	S	CR	31m.alive*
2	TCC (3)	4	1d (L,B)	R	VCR	-	PR	10m.died
3	SCC (3)	3	0 -	-	VCR	R	CR	28m.alive*
4	TCC (3)	4	0 -		VBL	S	PR	26m.died
5	TCC (2)	X	1d(L,B,H)		VBL	-	PR	13m.died
6	TCC (3)	4	0 -		VBL	R	CR	26m.alive\$
7	TCC (3)	X	1d (H,B)	R	VBL	-	PR	3m.died
8	TCC (3)	4	0 -	R+C	VCR	-	PR	7m.alive\$
9	TCC (2)	0	1c (L)	-	VBL	-	PR	2m.alive\$

L:lung; B:bone; H:liver; R:radiotherapy; C:chemotherapy; S:lymphnode dissection; * with no evidence of disease; \$ with evidence of disease.

Table 5. Nonresponders to BVP therapy

Case	Histology (grade)	Stage		Prior therapy	VBL VCR	Combined therapy	Response	Prognosis
		N	M (site)					
1	TCC (2)	3	1d(L,H,B)	R+C	VBL	-	NC	8m.died
2	TCC(2-3)	3	0 -	R	VCR	R	NC	9m.died
3	SCC (3)	4	0 -	-	VBL	R	NC	5m.died
4	TCC (3)	0	1c (C)	R+C	VBL	-	PD	2m.died
5	TCC(2-3)	X	1c (B)	-	VCR	R	PD	5m.died
6	TCC (2)	0	1b (L)	-	VBL	-	PD	6m.died
7	AC (2)	4	1d (H,B)	R	VCR		NC	5m.alive\$
8	TCC(2-3)	4	0 -	-	VCR	-	NC	4m.alive\$
9	TCC (3)	4	1c (B)	C	VCR	-	NC	6m.alive\$

L:lung; B:bone; H:liver; C:brain; R:radiotherapy;
\$ with evidence of disease.

Table 6. Patient characteristics (II)

	Responders CR/PR (n=9)	Nonresponders NC/PD (n=9)
Prior Therapy	3	5
radiation	2	2
chemotherapy	0	1
radio-chemotherapy	1	2
Combined Therapy	4	3
with surgery	2	0
with radiation	2	3

1年以上生存したものは7例中1例のみであった。

Table 6 は前治療および併用療法についてまとめたものであるが、前治療歴のある者では寛解率は 3/8 (37.5%), 未治療者では 6/10 (60%) となり、統計学的には有意ではないが ($P>0.10$), やはり未治療の方が有効性が高い傾向であった。Fig. 1 は寛解群と非寛解群の生存率曲線を示したものであるが、寛解群において良好な結果が得られており ($P<0.005$), 本

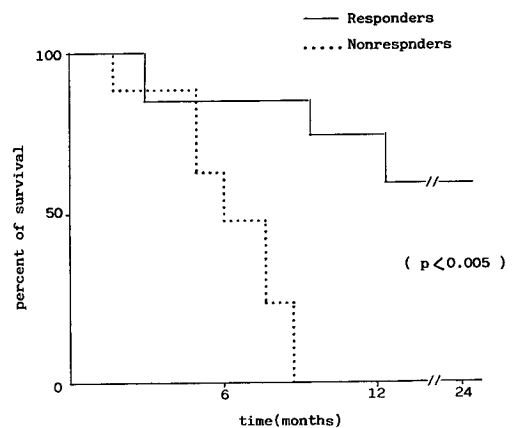


Fig. 1. Survival plot of responding and nonresponding patients

療法の有効性を示すものと考えられた。

副作用に関しては Table 7 に示すごとくで、DDP による嘔気・嘔吐は必発であった。これについては、

Table 7. Adverse reactions of BVP therapy

	Responders (n=9)	Nonresponders (n=9)	Total (%) (n=18)
Nausea, Vomiting	9	9	18(100)
Leukocytopenia ($\leq 2,000/\text{mm}^3$)	1	4	5(28)
Thrombocytopenia ($\leq 100,000/\text{mm}^3$)	4	1	5(28)
Nephrotoxicity (serum creat. $\geq 1.25\text{N}$)	3	1	4(22)
Sepsis	2	0	2(11)
Allergy to DDP	3	0	3(17)

最近おこなっている methylprednisolone の投与により、嘔吐の回数は同様であっても自覚症状の軽減化が得られたものが多く有効な方法であると考えられた。骨髄抑制は、白血球減少 ($\leq 2,000/\text{mm}^3$) が5例 (28%) に、血小板減少 ($\leq 100,000/\text{mm}^3$) が5例 (28%) に認められた。これらは、前治療として放射線療法や他の化学療法をおこなっているものに、より高度に認められた。また、vinca alkaloid として VCR を使用した8例中4例 (50%) に、VBL を使用した10例中5例 (50%) に骨髄抑制がみられたが、VCR 使用例では2~3コース以後に出現するものが多く程度も比較的軽いものに対して、VBL 使用例ではほとんどすべて1コース終了後より認められ、高度なものが多かった。腎毒性に関しては、4例 (22%) で血清クレアチニンの上昇をみたが、すべて可逆的で重篤なものはない。特記すべきものとして、DDP に対するアレルギーが3例 (18%) に認められた⁶⁾。これは6~8コース目に起こる場合が多かったが、うち1例は抗ヒスタミン剤投与により継続可能であった。

考 察

Yagoda¹⁾, Merrin ら²⁾によって、膀胱癌の DDP 感受性が他の薬剤に比して高く、単独投与でも比較的良好な結果が得られることが報告されて以来、DDP を中心とした多剤併用化学療法が盛んにおこなわれるようになった。

Yagoda ら¹⁾ (1978) は進行性膀胱癌32例に対して DDP と CPM の併用療法を施行し PR 47% の成績を得、Sternberg ら⁷⁾ (1977) は DDP+CPM+ADM (CAP) にて41%の有効率を、Yagoda ら⁸⁾ (1980) は同じく CAP 療法で50%の有効率を、さらに Kedia ら⁹⁾ (1980) は83%の有効率があったとしている。また、Williams ら¹⁰⁾ (1979) は 5FU+ADM+DDP (GISFA) で46%の有効率を報告し、本邦では木原ら¹¹⁾がこの組み合わせを推奨している。その他数多くの報告がみられるが、DDP を用いた多剤併用化

学療法による進行性膀胱癌の寛解率は50%内外であり、しかも CR まで至るものは数少ないというのが概略である。われわれの BVP 療法でも response rate は50%で、うち CR が3例という結果であり、欧米の方法と比較してほぼ同等の成績であった。しかし BVP 療法は、BLM, vinca alkaloid, DDP の順次投与による cell synchronization 効果をはかると同時に、vinca alkaloid として VCR を使用すれば、各薬剤の副作用が重複せず、そのスペクトラムが分散されるため¹²⁾、CAP 療法などに比して副作用が軽度であるという利点を有している。これは、膀胱癌のように比較的高齢者が多い場合には重要な利点であり、PS の低い患者にも施行可能である。また、CR が得られず PR 以下の効果であっても、その後数多く繰り返し施行できることにより効果を持続し、患者の延命をはかることが可能であると考えられる。寛解群と非寛解群の生存率を比較すると、症例数、観察期間ともに限られてはいるが、寛解群において良好な結果が得られており、BVP 療法の有効性を示すものと考えられる。ただし、すでに述べたようにリンパ節転移に対しては有効性が高いのに比して、骨などの遠隔転移には効果が十分でない場合が多いと思われた。したがって、症例によっては放射線治療や外科的治療を積極的に併用していくことが必要であろう。われわれの場合でも、2年以上生存した4症例はすべて郭清術もしくは放射線治療の併用を受けたものである。

方法論としての vinca alkaloid 剤の選択に関しては、VBL 投与群10例中寛解率60%、VCR 投与群8例中寛解率37%で統計学的に有意の差はなかった ($P > 0.10$)。また両群の生存率を比較してみると、VCR 使用群の PS が比較的低いにもかかわらず有意差は認められなかった ($P > 0.10$) (Fig. 2)。いっぽう、

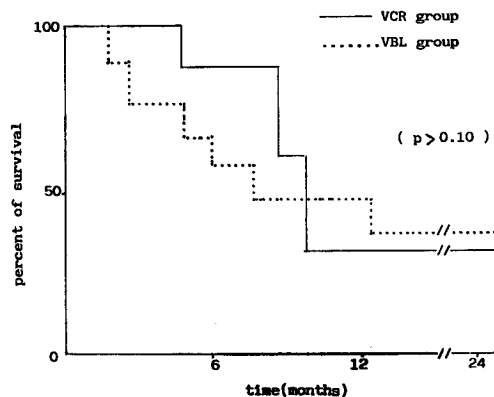


Fig. 2. Survival plot of VCR group and VBL group

副作用に関しては、VBLにより強い骨髄抑制作用があることは周知の事実であり、われわれの症例でも同様の結果であった。したがって、今後は vinca alkaloid としては VCR を第1選択にすべきであろうと考えられた。また、さらに治療効果をあげるためには、BVP の3剤に他の薬剤を組み合わせることも考慮すべきかと思われた。

ま と め

進行性尿路上皮癌18例に対して BLM, vinca alkaloid および DDP の3剤による BVP 療法をおこない、CR 3例、PR 6例、NC 6例、PD 3例の成績を得、response rate は50%であった。効果は1～2コース終了後にみられることが多く、とくにリンパ節転移に有効と考えられた。2年以上生存例は4例あり、2年生存率の比較では、寛解群が有意に良好な結果であった。副作用では、消化器症状、骨髄抑制、腎毒性などが認められたが、すべて可逆的で重篤なものではなかった。vinca alkaloid としては、VBL に劣らぬ抗腫瘍効果が認められ、しかも副作用の軽微な VCR を第1選択にすべきであろうと考えられた。

文 献

- 1) Yagoda A and Watson RG: Diamminedichloride platinum II and cyclophosphamide in the treatment of advanced urothelial cancer. *Cancer* 41: 2121～2130, 1978
- 2) Merrin CE: Treatment of genitourinary tumors with cis-diamminedichloroplatinum (II): experience in 250 patients. *Cancer Treat Rep* 63: 1579～1584, 1979
- 3) Karnofski DA: Experimental cancer chemotherapy. In *Physiopathology of Cancer*, Homburger and Fishman, Eds. Hoeber and Harper, pp. 783～830, 1953
- 4) Gonzalez-Vitale JC, Hayes DM, Cvitkovic E and Sternberg SS: The renal pathology in clinical trials of cisplatinum (II)-diamminedichloride. *Cancer* 39: 1362～1371, 1977
- 5) 小山善之・斎藤達雄：がん化学療法の臨床効果判定基準，昭和52，53，54年度厚生省がん助成金による研究班報告
- 6) 立花裕一・福井 敏・横川正之・笠松得郎・堀内晋・東 四雄・石丸 尚：皮膚テスト陽性を示した CDDP アレルギーの4症例。泌尿紀要 30：229～234，1984
- 7) Sternberg JJ, Bracken RB, Handel PB and Johnson DE: Combination chemotherapy (CISCA) for advanced urinary tract carcinoma: a preliminary report. *JAMA* 238: 2282～2287, 1977
- 8) Yagoda A: Cisplatin regimens in the treatment of bladder and penile cancer. In: Prestako AW, Crooke ST, Carter SK, eds. *Cisplatin. Currents Status and New Developments*. New York: Academic Press: 361～374, 1980
- 9) Kedia KR, Gibbons C and Persky L: The management of advanced bladder carcinoma. *J Urol* 125: 655～657, 1980
- 10) 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
- 11) 木原和徳・桜本敏夫・河合恒雄・小川一誠：多発性肺転移を伴う浸潤性尿路上皮癌の1治験例。泌尿紀要 28：959～966，1982
- 12) 福井 敏・横川正之・和久井 守・鷲塚 誠・加藤幹雄・五十嵐一真：Cis-diamminedichloroplatinum による尿路上皮癌の化学療法。泌尿紀要 27：203～212，1981

(1984年2月8日受付)