

尿路上皮癌に対する M-VAC 化学療法における 全身投与と動注投与の副作用の比較

関西医科大学泌尿器科学教室 (主任 : 松田公志教授)

内田 潤二*, 岡田 日佳, 大口 尚基

河 源, 小山 泰樹, 三上 修

川村 博, 大原 孝, 松田 公志

COMPARISON OF SIDE EFFECTS CAUSED BY INTRA-ARTERIAL AND INTRAVENOUS INFUSION OF M-VAC (METHOTREXATE, VINBLASTINE, ADRIAMYCIN AND CISPLATIN) FOR UROTHELIAL CANCER

Junji UCHIDA, Hiroyoshi OKADA, Naoki OHGUCHI,

Gen KAWA, Yasuki KOYAMA, Osamu MIKAMI,

Hiroshi KAWAMURA, Takashi OHHARA and Tadashi MATSUDA

From the Department of Urology, Kansai Medical University

We retrospectively studied the toxic effects in 14 patients with urothelial cancer who had undergone intra-arterial M-VAC chemotherapy (Group A) and 13 patients who had received intravenous M-VAC chemotherapy (Group V) between February 1991 and August 1995. No statistically significant differences were found in the white blood cell count nadir, liver function, renal function or appetite between the groups. While the platelet count nadir for intra-arterial infusion ($14.0 \times 10^4/\text{mm}^3$) was larger than for intravenous infusion (9.0×10^4), the median days to nadir for this count was shorter in the intra-arterial group (9.1 days) than in the intravenous group (13.5). In addition, the difference between the beginning hemoglobin level and the nadir level was larger in the intra-arterial infusion group (2.55 g/dl) than in the intravenous infusion group (1.95 g/dl). Additionally peculiar side effects were noted in the intra-arterial infusion group which included local erythema and nerve paralysis. Side effects should be managed for intra-arterial M-VAC as well as for intravenous infusion.

(Acta Urol. Jpn. 43 : 637-640, 1997)

Key words : Urothelial cancer, Intra-arterial chemotherapy, M-VAC, Side effect

緒 言

浸潤性尿路上皮癌に対する M-VAC (Methotrexate : MTX, Vinblastine : VBL, Adriamycin : ADM and Cisplatin : CDDP) 療法は有効な治療法として広く認識されている^{1,2)}。その臨床的有效率は 57~70%と報告されており³⁾、尿路上皮癌に対する各種化学療法の中では最も高いが、一方で副作用も強い。近年膀胱全摘除術前に動脈内注入化学療法を行ない、down stage や膀胱温存を図る試みが行われている⁴⁻⁶⁾。動注化学療法では局所でのより強い治療効果とともに、全身副作用の軽減も期待されているが、全身投与と動注投与での副作用を比較検討した報告は少ない⁷⁾。今回われわれは、M-VAC 療法の動注投与と全身投与の副作用を retrospective に比較検討したの

で報告する。

対 象 と 方 法

1991年2月~1995年8月までの期間に関西医科大学泌尿器科で尿路上皮癌に対し M-VAC 療法を行った動注投与14例 (group A), 全身投与13例 (group V) で、1クール目だけを対象とした。group A はすべて膀胱癌 (T1b 1例, T2 3例, T3a 4例, T3b 4例, T4 2例) で、group V は膀胱癌4例 (T1b 1例, T2 2例, T3b 1例), 腎盂尿管癌9例 (T1 2例, T2 2例, T3 5例) で、組織診ではすべて移行上皮癌であった。performance status は group A で G0 6例, G1 5例, G2 3例, group V で G0 4例, G1 9例であった。各群の患者背景を Table 1 に示すが、両群間で各項目に有意な差は認めなかった。

薬剤の投与量は定型的に行い、1日目に MTX 30 mg/m², 2日目に VBL 3 mg/m², ADM 30 mg/m²,

* 現 : 大阪済生会泉尾病院泌尿器科

CDDP 70 mg/m², 15, 22日目に MTX 30 mg/m², VBL 3 mg/m² を投与した. 動注療法では, 2日目の薬剤 (ADM, VBL, CDDP) を, 上腎動脈の分岐部より遠位側の内腸骨動脈に置いたカテーテルから, 左右約15分ずつをかけて動注した. ただし, 動注後に座骨神経麻痺の症例を経験してからは, VBL は全身投与に変更した. なお1日目の MTX は全身投与した. また, G-CSF は白血球数が原則として 2,000/mm³ 以下になれば, フィルグラスチム 75 µg またはレノグラスチム 100 µg を1日1回皮下注し, 10,000/mm³ 以上になれば中止した.

副作用は, 化学療法施行後の白血球数, Hb 値, 血小板数の推移, 最低値, nadir までの日数などを検討し, また, 肝腎機能, 食欲, 脱毛についても検討した. また, 癌化学療法の副作用の grade 判定⁸⁾に従って検討した. 両群の比較は, student t test で行い,

p<0.05 を有意とした.

結 果

group A は全例 full dose でおこない, group V では, 11例は full dose を投与したが, CCr が低値のため1例は90%, 1例は80%に減量した. また, 15日目は group A で11例, group V で7例, 22日目は group A で10例, group V で3例において, 副作用または主治医の判断で投与されなかった. ただし, 各群の average percentage of projected dose intensity⁹⁾ を比較したところ, Table 1 に示すように, group A で0.749, group V で0.849と有意な差は認めなかった.

1) 白 血 球

nadir の平均値は group A で 2,255.7 (/mm³), group V で1,980.0と有意な差は認めなかった. また, nadir までの期間は group A で14.8日, group V で17.8日とやや動注の方が早かったが, 有意な差ではなかった. 副作用の grade 分類では group A, group V でそれぞれ, 0は1人となし, 1はともに2人, 2は3人と5人, 3は8人と3人, 4はなしと2人で, 平均2.3と2.5であった. なお, group A で12例, group V で8例に G-CSF が投与されていた. G-CSF 投与症例において G-CSF の開始日は, group A で13.3日, group V で9.6日と group V で有意に早く, 投与症例における投与合計日数の正均値は group A で4.75日, group V で8.88日で group A の方が有意に少なかった. ただし, グループ全症例で平

Table 1. Characteristics of patients

	Group A	Group V
Age (years)	54-87 (66.7)	50-76 (65.8)
Sex (m : f)	12 : 2	10 : 3
WBC (/mm ³)	7,215±2,461	5,784±1,794
Hb (g/dl)	12.3± 1.5	12.3±1.8
Platelet (×10 ⁴ /mm ³)	30.7±11.9	24.4±7.7
BUN (mg/dl)	16.1± 5.7	15.5±3.1
Creatinine (mg/dl)	0.81± 0.26	0.95±0.17
APPDI*	0.749	0.849

*APPDI: Average Percentage of Projected Dose Intensity for All Drugs

Table 2. Comparison of toxic effects between intra-arterial and intravenous infusion groups

	Group A	Group V	p
WBC			
Before (/mm ³)	7,215±2,461	5,785±1,794	n.s.
Nadir (/mm ³)	2,256± 901	1,980± 883	n.s.
Median days to nadir (days)	14.7 ± 5.2	17.8 ± 8.3	n.s.
Difference between before and nadir (/mm ³)	5,109±2,286	3,805±1,630	n.s.
Hb			
Before (g/dl)	12.3 ± 1.5	12.3 ± 1.8	n.s.
Nadir (g/dl)	10.0 ± 1.8	10.3 ± 1.4	n.s.
Median days to nadir (days)	18.6 ± 6.4	20.4 ± 8.0	n.s.
Difference between before and nadir (g/dl)	2.55± 0.94	1.95± 1.60	0.0254
Platelet			
Before (×10 ⁴ /mm ³)	30.7 ±11.9	24.4 ± 7.7	n.s.
Nadir (×10 ⁴ /mm ³)	14.0 ± 5.8	9.3 ± 5.4	0.0307
Median days to nadir (days)	9.1 ± 3.8	13.5 ± 7.6	0.0096
Difference between before and nadir (×10 ⁴ /mm ³)	16.8 ± 7.9	15.0 ± 6.8	n.s.
Creatinine			
Before (mg/dl)	0.81± 0.26	0.95± 0.17	n.s.
Maximum (mg/dl)	1.08± 0.31	1.08± 0.23	n.s.
Appetite			
Term of appetite loss (days)	9.00±11.0	8.85±14.04	n.s.

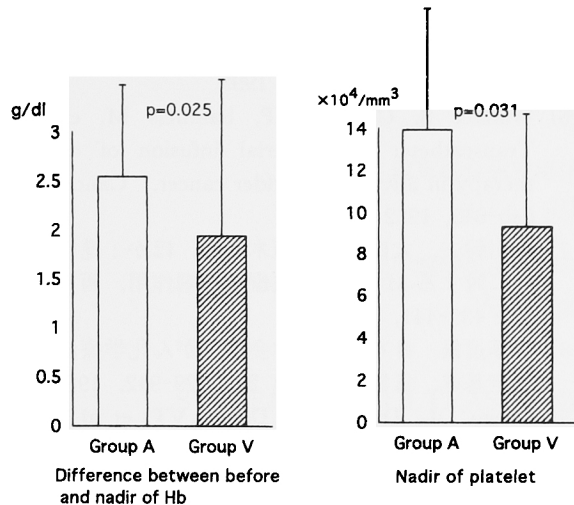


Fig. 1. Effect to Hb and platelet by M-VAC chemotherapy.



Fig. 2. Local appearance of the gluteal skin erythema after intra-arterial infusion.

均すると group A で3.9日, group V で4.6日と有意な差は認めなかった。

2) Hb

nadir の平均値や nadir までの期間に差はみられなかったが, 投与前と nadir との差は, group A で2.55 (g/dl), group V で1.95と動注の方が有意に大きかった (Table 2, Fig. 1)。

3) 血 小 板

nadir の平均値は, group A で $14.0 (\times 10^4/\text{mm}^3)$, group V で9.4と全身投与で有意に低値であった (Fig. 1)。また, nadir までの期間は group A で9.1日, group V で13.5日と動注の方が有意に早かった (Table 2)。

4) 食 欲

投与前の食事摂取量に戻るまでの日数は, group A で9.0日, group V で8.8日と特に差はなかった。また制吐剤の塩酸グラニセトロンは group A で11例, group V で11例に使用されていた。

5) そ の 他

肝機能については GOT, GPT の上昇は両群とも

に2例ずつ認めたが, すべて1週間以内に出現し, 2週間以内に自然軽快した。腎機能については creatinine が group A で1.7 (mg/dl) まで1例, 1.5まで1例, 1.3まで3例, group V で1.4まで2例, 1.3まで1例上昇したが, その後全例において正常化し, 腎機能障害が続いたケースは認めなかった。脱毛は両群とも全例に認めた。

group A で, 臀部の皮膚障害 (Fig. 2) を認めた症例を1例, VBL も動注した症例で患側の下肢のしびれ感を訴え, 坐骨神経領域の障害と考えられた症例を1例認めた。

考 察

動注療法は, 高濃度の抗癌剤を腫瘍に直接作用させることで, 局所的な抗腫瘍効果を高め, 副作用を抑える効果を持つと言われている。

今回のわれわれの動注症例での有効性の詳細は別稿にゆずるが, 1回の動注療法で63%のPRを得ており, また2クール後に radiation を併用した症例でCRとなり, 膀胱を温存できた症例も2例認めている。

膀胱癌に対する動注化学療法の有効性については Stewart ら¹⁰⁾は71%, 比嘉ら¹¹⁾は63%, 内藤ら¹²⁾は94%, 三枝ら¹³⁾は81%の奏効率 (CR+PR) としている。また, 膀胱温存症例は, 三枝ら¹³⁾は31例中7例, 内藤ら¹²⁾は15例中10例に認めている。

動注投与の副作用について, 詳細を記した文献はいまだ少ない。全身投与に比べて骨髄抑制や, 消化器症状は軽度で, 脱毛も少ないとしているものもある^{4,11)}。しかし, 井川ら⁸⁾は, 消化器症状は軽度であったが, 両群間で骨髄抑制に差はなかったとしており, また, 藤善ら¹⁴⁾は気管支動脈への CDDP の動注において, 食道潰瘍や, 脊髄麻痺などの局所の重篤な副作用も報告している。今回のわれわれの検討では動注投与と全身投与を比較して, 血小板, Hb についての有意な差がでたが, 白血球, 食欲等では差がなかった。動注群で血小板の nadir までの期間が有意に短かったが, その意義, 理由は不明であるが, 血小板の nadir 値が動注群で有意に高かったことも含めて, 早期に血小板の回復が生じるのかもしれない。また, 白血球で両群間に差がなかったのは G-CSF の使用も一因かもしれない。

動注投与と全身投与の薬剤の血中濃度を比較した文献^{15,16)}では, 動注投与では注入部に近いほど薬剤濃度は高値を示すが, 全身血中では薬剤濃度は動注, 全身投与で差はみられなかったとしている。詳細は別稿にゆずるが, われわれの血中シスプラチンの検討でも, 動注投与での末梢血中のフリー Pt 濃度は $2.08 \pm 1.64 (\mu\text{g/ml})$ に対し, 全身投与では 0.82 ± 0.50 とあ

まり差がなかった¹⁷⁾ これは、両群間で副作用に大きな差がないことの裏付けになると考えられる。

今回のわれわれの検討は、retrospective に行ったため、確定的なことを言うことはできないが、骨髄抑制や食欲不振の期間などに関しては、動注群でも全身投与群とさほど変わらなかったことから、動注群においてもこれらの副作用について十分な注意が必要と考える。

動注投与では、動脈内に高濃度の薬剤を直接投与することに起因する支配領域組織の壊死、神経障害¹⁸⁾などの特有の副作用が生じうる。われわれも臀部皮膚に発赤、壊死を認めた症例や、VBL も動注した症例で下肢の神経障害を認めた例を経験した。VBL は神経毒性が強く動注投与は避けるべきである。また、5FU 系の薬剤などで、acral erythema の報告が6～42%にあり^{19,20)}、M-VAC では用いられていない薬剤ではあるが、投与時には注意すべきである。

結 語

M-VAC 療法において動注投与と全身投与の副作用を比較した。

WBC, Hb の nadir の値や nadir までの期間に差はなく、また腎機能、食欲不振の期間においても差は認めなかった。

血小板の nadir の平均値は全身投与の方が低かったが、nadir になるまでの期間は動注投与の方が早かった。

また、動注特有の副作用として、局所の皮膚障害や、神経障害が認められた。

動注投与も全身投与と同様に副作用についての注意が必要である。

文 献

- 1) Sternberg CN, Tagoda A, Scher HI, et al.: M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol* **144**: 662-665, 1990
- 2) 井川幹夫, 嘉千納一志, 大口泰助, ほか: 進行性尿路上皮癌に対する methotrexate, vinblastine, adriamycin, cisplatin (M-VAC) 療法. *日泌尿会誌* **82**: 1627-1636, 1991
- 3) Catalona WJ: Urothelial tumors of the urinary tract. In: Campbell's Urology. Edited by Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, et al. 6th ed., pp. 1094-1158, WB Saunders Company, Philadelphia, 1992
- 4) 田辺徹行, 田中 学, 奥谷卓也, ほか: 膀胱癌に対する Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, Cisplatin 併用動脈内注入療法の臨床成績. *癌と化療* **19**: 2207-2211, 1992
- 5) 田中啓幹, 古川洋二: 浸潤性膀胱癌と動注化学療法. *臨泌* **47**: 101-108, 1993
- 6) Wallace S, Chuang VP, Samuels M, et al.: Transcatheter intra-arterial infusion of chemotherapy in advanced bladder cancer. *Cancer* **49**: 640-645, 1982
- 7) 井川幹夫, 大口泰助, 植木哲裕, ほか: 進行膀胱癌に対する M-VAC 動注療法の副作用. *西日泌尿* **52**: 439-441, 1990
- 8) 斉藤達雄: 日本癌治療学会固形がん化学療法効果判定基準. *日癌治療会誌* **21**: 929-942, 1986
- 9) Longo DL, Duffey PL, Devita VT, et al.: The calculation of actual or received dose intensity: a comparison of published methods. *J Clin Oncol* **9**: 2042-2051, 1991
- 10) Stewart DJ, Eapen L, Hirte WE, et al.: Intra-arterial cisplatin for bladder cancer. *J Urol* **138**: 302-305, 1987
- 11) 比嘉 功, 早川正道, 穴戸清一郎, ほか: 動注療法の理論的根拠と臨床効果. *西日泌尿* **52**: 425-430, 1990
- 12) 内藤誠二, 黒岩俊郎, 上田豊史, ほか: 浸潤性膀胱癌の動注療法による膀胱保存例の検討. *西日泌尿* **54**: 435-440, 1992
- 13) 三枝道尚, 小橋賢二, 越智淳三, ほか: 進行膀胱癌に対する angiotensin 2 併用制癌剤動脈内注入療法の予後. *西日泌尿* **52**: 578-582, 1990
- 14) 藤善史人, 井上裕喜, 池田耕治, ほか: 悪性腫瘍に対する CDDP 動注療法の合併症について. *日医放会誌* **52**: 928-933, 1992
- 15) 松本誠一: 血中動態からみたシスプラチン投与法の検討. *日癌治療会誌* **22**: 621-631, 1987
- 16) 住吉義光, 横田欣也, 秋山昌範, ほか: Pirarubicin (THP) 動注時の血中 組織内濃度—ビーグル犬での検討—. *癌と化療* **18**: 1621-1626, 1991
- 17) 岡田日佳, 内田潤二, 大口尚基, ほか: 浸潤性膀胱癌に対する動注併用 M-VAC 化学療法における血中プラチナ濃度の検討. *日泌尿会誌* **87**: 200, 1996
- 18) 永松秀樹, 松村 剛, 和久井 守: 膀胱癌に対する動注化学療法後に生じた座骨神経麻痺の2例. *泌尿紀要* **39**: 743-746, 1993
- 19) Baack BR and Burgdorf WHC: Chemotherapy induced acral erythema. *J Am Acad Dermatol* **24**: 457-461, 1991
- 20) 松崎 茂, 高木洋行, 中村雅彦: 鎖骨下動脈内動注化学療法中に血管障害を伴う Chemotherapy induced acral erythema を呈した乳癌皮膚転移症例. *癌の臨* **40**: 541-543, 1994

(Received on January 16, 1997)
(Accepted on May 30, 1997)