

進行性尿路上皮癌に対する M-VAC (methotrexate, vinblastine, adriamycin and cisplatin) 療法の治療成績

京都府立医科大学泌尿器科学教室 (主任 : 渡辺 決 教授)

三神 一哉, 中川 修一, 高田 仁, 戎井 浩二
杉本 浩造, 渡辺 決

京都第二赤十字病院泌尿器科 (部長 : 大江 宏)

前 川 幹 雄

社会保険京都病院泌尿器科 (部長 : 中尾昌宏)

中 尾 昌 宏

CLINICAL EVALUATION OF M-VAC (METHOTREXATE, VINBLASTINE, ADRIAMYCIN AND CISPLATIN) CHEMOTHERAPY FOR ADVANCED UROTHELIAL CANCER

Kazuya Mikami, Shuichi Nakagawa, Hitoshi Takada,
Koji Ebisui, Kozo Sugimoto and Hiroki Watanabe

From the Department of Urology, Kyoto Prefectural University of Medicine

Mikio Maegawa

From the Urological Clinic, Kyoto Second Red Cross Hospital

Masahiro Nakao

From the Urological Clinic, Shikaihoken Kyoto Hospital

M-VAC (methotrexate, vinblastine, adriamycin and cisplatin) chemotherapy was performed on 27 patients with advanced urothelial cancer. The patients included 20 with bladder cancer, 4 with upper urinary tract cancer and 3 with both lesions. Complete response (CR) was observed in 2 (7.4±9.9%) patients and partial response (PR) in 10 (37.0±18.2%) patients after the treatment, i.e., the overall objective response rate was 44.4±18.7%.

The rate of relapse or recurrence in the patients with CR and PR was 100% and 90.0%, respectively. The mean duration of the response was 18.5±13.4 months and 10.7±10.9 months for CR and PR, respectively. The overall survival rate after one year was 30.2%. Bone marrow suppression was the most serious side effect. The white blood cell count became below 1,000/ μ l in 10 patients (36.7%). Among them, 4 patients suffered from sepsis.

In conclusion, M-VAC chemotherapy was effective for induction therapy against advanced urothelial cancer, although the effective duration was short. Further maintenance therapy should be established.

(Acta Urol. Jpn. 40 : 303-307, 1994)

Key words: M-VAC chemotherapy, (advanced) Urothelial cancer

緒 言

進行性尿路上皮癌 (膀胱癌, 腎盂尿管癌) に対する全身的な治療法として, 多くの化学療法が試みられてきた。1970年代に cisplatin (CDDP) が登場して

以来, この薬剤を中心とした多剤併用療法が行われ, 治療成績も向上してきた。特に, 1985年 Sternberg ら¹⁾によって報告された methotrexate (MTX), vinblastine (VLB), adriamycin (ADM) および CDDP による多剤併用療法 (M-VAC 療法) は, 多

くの完全寛解を含む高い奏効率と治療効果持続時間の長さで注目された。今回、27例の M-VAC 療法症例を最長46カ月にわたり観察しえたので、その治療成績、再発、再燃率および予後について若干の考察を加え報告する。

対象および方法

1986年7月から1992年3月までに、京都府立医科大学、京都第二赤十字病院および社会保険京都病院泌尿器科を受診し、根治的手術後に局所あるいは遠隔転移として再発したか、または遠隔転移ないし腫瘍の高度の浸潤のために根治的手術の適応外と考えられた、評価可能病変を有する尿路上皮癌患者 27例を対象とした。このうち14例の治療成績については、すでに中川ら²⁾が報告しているが、観察期間が短く、予後が十分に観察されていなかったため、今回の報告に加えた。内訳は男性が24例、女性が3例で、年齢は42歳から79歳、平均年齢は61.9±9.4歳であった。

症例の原発巣は、20例が膀胱、4例が腎盂または尿管、3例が膀胱および腎盂尿管の両方に多発していた。原発巣はすべて病理組織学的に移行上皮癌であり、分化度は G1 が1例、G2 が8例、G3 が18例であった。

27例中、根治的手術後に再発をきたした症例が19例、根治的手術の適応外と考えられ初期治療として M-VAC 療法を施行された症例が8例であった。

前治療としては、放射線療法を受けていたものが3例、化学療法として cyclophosphamide (CPM), ADM, CDDP 併用療法 (CAP 療法)³⁾を受けていたものが3例存在した。

対象とした病変は、膀胱が7例、腎盂尿管が4例、肺が13例、リンパ節が11例、骨が4例、肝が4例、脳が1例、局所再発と考えられた骨盤内腫瘍が4例であった (Table 1)。

薬剤の投与法は Sternberg の原法に従った¹⁾ すなわち、第1日に MTX 30mg/m² を、第2日に VLB 3mg/m², ADM 30mg/m² および CDDP 70mg/m² を投与した。さらに、第15日および第22日に MTX 30mg/m² と VLB 3mg/m² を追加投与し、これを1コースとした。追加投与は、直前の白血球数が 3,000/ μ l 以下の際には中止した。

原則として、2コース終了時に評価を行い、complete response (CR), partial response (PR) および no change (NC) の症例には引き続き治療を行った。評価は、原発巣、リンパ節、肝、骨盤内腫瘍、脳転移巣は CT で、肺転移巣は X線単純撮影で、骨転

Table 1. Characteristics of patients treated with M-VAC chemotherapy

Male/Female	24/3
Median age	61.9±9.4
Sites of origin	
Bladder	20
Upper urinary tract	4
Both lesions	3
Sites of disease	
Bladder	7
Upper urinary tract	4
Lung	13
Lymph node	11
Bone	4
Liver	4
Local recurrent lesion	4
Brain	1

移巣は骨シンチグラフィおよび X線単純撮影で、必要に応じて CT を使用して行うことを原則とした。治療効果判定は日本泌尿器科学会による膀胱癌の治療効果判定基準⁴⁾ および腎盂尿管癌の治療効果判定基準⁵⁾ に準じ、総合効果判定および部位別効果判定を行った。CR および PR を示した症例をあわせて奏効例として判定した。累積生存率は、基点を M-VAC 療法開始日として、Kaplan-Meier 法にて算定した。累積生存率の算定にあたっては、化学療法中敗血症のため死亡した1例を除く26例を対象とした。また、有意差検定には一般化 Wilcoxon 検定を使用した。なお、全体としての評価は1992年12末日の時点で行った。

結 果

観察期間は1カ月から46カ月であり、その平均は 10.6±10.2カ月であった。また、集計時での生存例は1例であり、治療開始11カ月後であった。

総合効果判定では、CR が27例中2例 (7.4±9.9%) (±95%信頼限界)、PR が10例 (37.0±18.2%)、NC が9例 (33.3±17.8%)、progressive disease (PD) が6例 (22.2±15.7%) であり、奏効率は44.4±18.7%であった。さらに、PR のうち2例は化学療法施行後残存腫瘍の切除を行い、tumor free となった。

根治的手術後に再発をきたした病変に対して化学療法を施行した19例の総合効果判定では、CR が2例 (10.5±13.8%)、PR が8例 (42.1±19.1%) で、奏効率は52.6±22.5%であった。

根治的手術の適応外で初期治療として化学療法を施行した8例の総合効果判定では、CR はなく、PR が3例 (37.5±33.5%) で、奏効率は37.5±33.5%であ

Table 2. Response rate according to the primary therapy

Radical surgery (19)		
Complete response (CR)	2 (10.5±13.8%*)	
Partial response (PR)	8 (42.1±19.1%)	
Overall objective response rate	52.6±22.5%	
Chemotherapy (8)		
Complete response (CR)	0 (0%)	
Partial response (PR)	3 (37.5±33.5%)	
Overall objective response rate	37.5±33.5%	

*: 95 percent confidence limits

Table 3. Response rate according to the site of disease

Sites	CR	PR
Bladder (7)	2 (29%)	3 (43%)
Upper urinary tract (4)	1 (25%)	2 (50%)
Lung (13)	2 (15%)	2 (15%)
Lymph node (11)	0 (0%)	5 (44%)
Bone (4)	0 (0%)	1 (25%)
Liver (4)	0 (0%)	2 (50%)
Intrapelvic mass (4)	0 (0%)	3 (75%)
Brain (1)	1 (100%)	0 (0%)

Table 4. Duration of effect according to the condition after therapy

Condition	Duration
Clinical CR (2)	18.5±13.4 mos.
Surgical CR (2)	10.0± 2.8 mos.
PR (10) (included surgical CR)	10.7±10.9 mos.
Overall responder	12.0±11.1 mos.

った。根治的手術後再発症例の奏効率がやや高い結果となったが、有意差は認めなかった (Table 2)。

また、第15日および第22日の追加投与をすべてのコースにおいて行いえた症例は8例 (29.6%) であった。このうち、3例が PR となり、奏効率は 37.5% であったが、追加投与を行えなかった症例群との間に有意差は認められなかった。

部位別治療効果判定では、膀胱および腎盂尿管は29%の症例が CR に至り、奏効率も72%と高かった。その他の部位では肝および骨盤内腫瘍で奏効率が比較的高く、続いてリンパ節への奏効率が高いという結果となった。これに対して、骨では4例中1例が PR で奏効率が25.0%、肺では13例中 CR, PR とともに2例 (15.4%) ずつで、奏効率が30.8%と最も低い結果となった。また、これもすでに中川ら⁹⁾が報告を行っているが、脳は症例が1例しかなかったが CR に至っており、化学療法剤が血液脳関門を通過して腫

瘍に対して十分に作用したものと考えられる (Table 3)。

化学療法施行回数は最高5コースで、平均は2.8±0.9コースであった。治療が有効であった症例では平均1.8±0.5コースで奏効した。

総合効果判定による奏効例12例の治療効果持続期間は、最も短い症例で2カ月、最も長い症例で40カ月であり、平均は12.0±11.1カ月と症例間でかなりの差があった。そのうち、肝転移に対してリザーバーを留置して CDDP の動注療法を現在も行っている1例を除く全症例に、腫瘍の再燃または再発が生じた。総合効果判定での奏効例を CR 症例と PR 症例に分けて比較した。CR 症例は2例と少なく、1例は膀胱癌にて膀胱全摘後、肺に単発の転移をきたし CAP 療法にて CR をえたが、10カ月後脳転移を発見された。M-VAC 療法1コース終了時に CR となり、合計4コース施行したが、9カ月目に再燃し、11カ月目に死亡した。2例目は、膀胱癌にて膀胱部分切除後、術後補助療法として CAP 療法を行った症例で、12カ月後肺および膀胱に再発した症例であった。3コース後、肺、膀胱ともに CR となったが、28カ月後再度膀胱および肺に再発をきたし、36カ月後死亡した。その平均治療効果持続時間は18.5±13.4カ月で、PR 症例10例の平均治療効果持続期間の10.7±10.9カ月に比較して長期であった。ただし、両者の間に有意差は認めなかった。また、PR 症例のうち化学療法後手術を行って tumor free となった2例の平均治療効果持続期間は10.0±2.8カ月であり PR 症例全体の平均よりむしろ短い結果であった (Table 4)。

累積生存率を Fig. 1 に示す。最長生存期間は46カ月で、腹部リンパ節を対象に本療法を行った症例である。これに対して、最短生存期間は1カ月であった。この症例は M-VAC 療法導入時の performance status (PS) が4で、治療効果は PD であった。対象となった全症例の本療法導入時からの1年生存率は30.2%、2年生存率は15.7%であった。

症例に、治療効果が認められ CR または PR に至った奏効群と、その他の無効群に分けて、比較した。奏効群では無効群に比べて有意に ($p < 0.05$) 累積生存率が良好であった。

副作用では、白血球数が $1,000/\mu\text{l}$ 以下となるような骨髄抑制が10例 (37.0%) に認められた。そのうち6例は敗血症を生じ、前述したように1例が死亡した。この1例は PS4 で M-VAC 療法を開始し、第1コースの第12日に白血球数が $1,000/\mu\text{l}$ 以下となり、第14日に発熱を生じ、治療開始後1カ月で死亡し

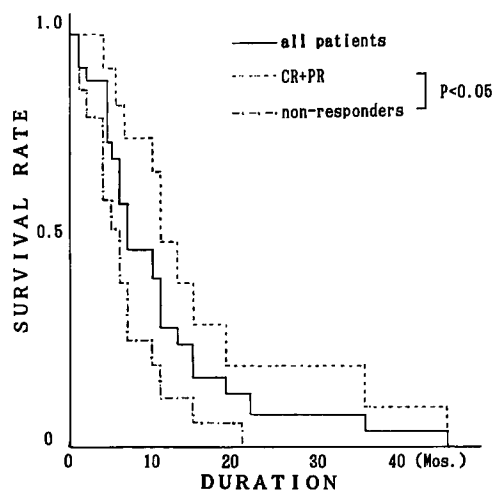


Fig. 1. Actuarial survivals in months estimated by Kaplan-Meier method for 27 patients treated with M-VAC therapy categorized in all patients, responders (CR+PR) and non-responders.

Table 5. Toxicity of M-VAC

Toxicity of the therapy	No. of cases
Bone marrow suppression (WBC : below 1000/ μ l)	10 (37%)
Vomiting and/or severe appetite loss	24 (89%)
Severe alopecia	22 (81%)
Mild peripheral neuropathy	3 (11%)

た。最近 rhG-CSF が出現し、当科でも 4 例に好中球数が 500/ μ l 以下となった時点で使用したところ、平均 6.3 日で白血球数が 10,000/ μ l を超えたが、1 例は M-VAC 療法開始第 15 日に発熱を生じ、敗血症に至った。

その他、日本癌治療学会の固形癌化学療法増強の判定基準⁷⁾の 3 相当以上となる副作用として嘔吐、食欲不振を主とした消化器症状が 24 例 (88.9%) に、脱毛が 22 例 (81.5%) に、判定基準の 1 相当として軽度の末梢神経障害が 3 例 (11.1%) に認められた (Table 5)。

考 察

進行性尿路上皮癌に対する化学療法として、1985 年に M-VAC 療法が Memorial Sloan Kettering Cancer Center の Sternberg らによって報告された際には、24 例の患者に対して CR 50%を含む 71% の高い奏効率であった¹⁾。1988 年に 92 例の長期観察結果について報告された際には⁹⁾、臨床的 CR (本報告

での CR) が 12% で病理学的 CR、残存腫瘍摘除後の CR および PR を併せた奏効率が 64% と成績はやや低くなっている。しかし、M-VAC 療法の優れた点は、奏効率が高いというだけでなく、効果持続期間および生存率が良好なところである。

自験例では、27 例中 CR が 2 例 (7.4%)、PR が 10 例 (37.0%) で、奏効率は 44.4% であり、完全寛解例は少ないものの良好な成績であると考えられた。CPM, ADM および CDDP を併用した CAP 療法の検討を以前当科で行った際には、進行癌 16 例中 CR が 1 例 (6.3%)、PR が 3 例 (18.8%) で、奏効率は 25.0% であった⁹⁾。比較するには症例数が少ないが、M-VAC 療法が、奏効率においても、CR の頻度の高さにおいても、優れている印象をえた。

本邦でも、The Japanese Urological Cancer Research Group for Adriamycin (JUCRGA) による多施設共同研究⁹⁾を始めとし、多くの追試^{2,10,11)}がなされている。JUCRGA は、86 例中 40 例で薬剤の減量を行っても、CR 13 例 (15.1%) を含めた奏効率は 48.8% と報告している。本邦の報告では、Sternberg らの報告ほど良好な成績は少なく、当教室の成績も諸家の報告と比較し大きな差を認めなかった。

部位別治療効果判定では、膀胱、腎盂尿管ともに奏効率が 70% を超えており、CR も 20% 以上と多く、原発巣である尿路上皮の M-VAC 療法に対する感受性の高さを感じさせた。Sternberg らは、臓器別では肺、尿道、リンパ節に良好な成績をえたとしている。自験例では肺転移巣をもつ 13 例中 2 例 (15.4%) に CR を認めたが、奏効率は 30.8% と比較的低かった。CR の 2 例は腫瘍が単発で、その長径も 2 cm 以下と小さなものであった。尿道については症例がなかったが、リンパ節転移巣に対しては 11 例中 PR を 5 例 (45.5%) に認め、CR はなかったが、今回の経験では比較的良好な効果をえたと考えられた。自験例では、肺転移巣にはあまり効果が認められなかったが、少なくとも対象とした全部位で、ある程度の治療効果が認められた。

また、Sternberg ら⁹⁾は奏効例の 18% に脳などの中枢神経系に再発を認め、中枢神経系に対する M-VAC 療法の限界を示唆している。今回、脳転移巣を対象とした症例⁹⁾は 1 例のみで、M-VAC 療法を 4 コース行い CR に至ったが、開始日より 9 カ月後に意識消失発作により救急入院し、頭部 CT にて再発を確認した。対症療法を行ったが、開始日より 11 カ月後に死亡した。

平均治療効果持続期間は、CR 2 例では 18.5 $\pm$ 13.4

カ月, PR 10例では 10.7 ± 10.9 カ月であり, CR 症例でやや長い印象であったが有意差は認めなかった。

また, PR で化学療法後手術的に tumor free となった2例では, その平均が 10.0 ± 2.8 カ月と PR 全例の平均と大きな差を認めなかった。化学療法後に手術的に CR となった症例も含めた CR 症例の平均治療効果持続期間が, PR 症例のそれに比べ有意に長いという Sternberg らの報告とは異なる結果となった。当科での CAP 療法の奏効例7例の平均治療効果持続期間は 6.6カ月であり, 治療効果持続期間でも M-VAC 療法の成績が良好であると考えられた。

自験例では, 肝転移に対する CDDP 動注療法を維持療法として行っている1例を除く全症例に, 再発または再燃を認めており, 維持療法の開発が急務であると考えられた。実際には諸家の指摘する通り M-VAC 療法は特に骨髄抑制という点で侵襲が強く, しばしば療法中の追加投与も中止せざるをえないほどで, これが M-VAC 療法後の維持療法を困難にさせる要因のひとつと考えられた。全症例に対するのべ75コースのうち, 27コース (36.0%) で追加投与前の白血球数が $3,000/\text{mm}^3$ に満たず, 第15日または第22日の追加投与を断念した。追加投与をすべてのコースにおいて行いえた症例は8例 (29.6%) であった。うち3例が総合効果判定で PR となり, 奏効率が 37.5%と, 追加投与を行えなかった症例群との有意差は認められなかったものの, 維持療法の問題も含め骨髄抑制が問題点のひとつであると考えられた。しかし, この点については rhG-CSF の登場でかなり負担を軽減しえると考えている。

1992年12月末日現在生存中の症例は, 先ほども挙げた動注療法継続中の1例のみである。全症例の累積生存率を計算すると, 1年生存率は30.2%, 2年生存率は15.7%であり, 必ずしも良好な成績とはいえなかった。しかし, 奏効群の累積生存率は無効群のそれと比較して有意に ($p < 0.05$) 良好な結果となり, 奏効例での延命効果は期待できるものと考えられた。また, 膀胱および肺転移巣を対象に M-VAC 療法5コースを行い, NC で治療効果を認めず継続を中止したところ, 直後より急速な腫瘍の増大を認め, 中止2カ月目すなわち M-VAC 療法開始11カ月目に肺転移巣の急速な増大によって死亡した症例もあり, 治療効果が NC でも, 延命効果が期待できる可能性を示唆している。

結 語

進行性尿路上皮癌27例に対して M-VAC 療法を施行した。CR 2例 (15.4%) を含め奏効率は 44.4%と, 導入療法としては良好な成績であった。しかし, 再発および再燃が高率に認められ, 維持療法の確立が必要と考えられた。

本論文の要旨は, 第30回日本癌治療学会総会において発表した。

文 献

- 1) Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al.: Preliminary results of M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for transitional cell carcinoma of urothelium. *J Urol* **133**: 403-407, 1985
- 2) 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
- 3) 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 CAP 療法. *癌と化療* **14**: 3071-3077, 1987
- 4) 泌尿器科癌の治療効果判定基準: 膀胱癌の治療効果判定基準. *日泌尿会誌* **83**: 453-457, 1992
- 5) 泌尿器科癌の治療効果判定基準: 腎盂尿管癌の治療効果判定基準. *日泌尿会誌* **83**: 458-461, 1992
- 6) 中川修一, 中尾昌宏, 豊田和明, ほか: M-VAC 療法にて完全寛解を得た膀胱癌脳転移の1例. *泌尿紀要* **35**: 333-335, 1989
- 7) 日本癌治療学会固形がん化学療法効果増強の判定基準. *日癌治* **21**: 943-953, 1986
- 8) Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al.: M-VAC(methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for adjuvant transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol* **139**: 461-469, 1988
- 9) Kotake T, Akaza H, Isaka S, et al.: Evaluation of systemic chemotherapy with methotrexate, vinblastine, adriamycin, and cis platin for advanced bladder cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* **30** (Suppl): 85-89, 1992
- 10) 郷司和男, 竹中 篤, 後藤章暢, ほか: 進行性尿路上皮癌に対する M-VAC (Methotrexate, Vinblastine, Adriamycin および Cisplatin) 療法の臨床的検討. *日泌尿会誌* **80**: 321-328, 1989
- 11) 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 療法の治療成績. *西日泌尿* **52**: 442-447, 1990

(Received on May 7, 1993)
(Accepted on November 27, 1993)