

浸潤性膀胱癌に対する M-VAC 併用療法の検討

東京慈恵会医科大学第三病院泌尿器科 (主任: 増田富士男教授)

浅野 晃司, 増田富士男, 鈴木 博雄

高見沢重教, 金子 立

STUDY OF THE COMBINED M-VAC THERAPY IN THE INVASIVE BLADDER CANCER

Koji Asano, Fujio Masuda, Hiroo Suzuki,
Shigenori Takamizawa and Ritsu Kaneko

From the Department of Urology, Third Hospital, Tokyo Jikei-kai Medical College

We carried out combined M-VAC therapy in 12 patients with invasive bladder cancer without metastatic foci, and studied mainly the pathohistological findings and side effects before and after chemotherapy. There were 9 male cases and 3 female cases who were between 53 and 76 years old, and 66 years old on the average. After admission, 1 or 2 courses of M-VAC therapy were performed after confirmation of the pathological tissues by transurethral resection of bladder tumor (TUR-BT), and then total cystectomy (in 6 cases) or TUR-BT (in 6 cases) was conducted after 15 days on the average. According to the combined M-VAC therapy, down-stage was noted in 6 cases (50%) and down-grade in 6 cases (50%). Side effects such as anorexia, nausea and leukopenia were noted in all cases, and depilation, vomiting and thrombopenia were frequently noted. However, all these cases were transient without any serious trouble. The usefulness of the combined M-VAC therapy in invasive bladder cancer was proven, and the possibility of elevating the therapeutic response by surgery with lesser invasion was suggested.

(Acta Urol. Jpn. 37: 1645-1650, 1991)

Key words: Combined chemotherapy, M-VAC and invasive bladder cancer

緒 言

従来、浸潤性膀胱癌に対する治療は膀胱全摘術を中心とした手術療法、放射線療法、そして全身および局所の化学療法などが行われており、最近では特にそれらの併用療法が注目されてきている。

今回、われわれは転移病巣を有さない浸潤性膀胱癌患者に対し、全身化学療法 [M-VAC 療法] と手術とを組合せた M-VAC 併用療法を施行したので、その成績を報告するとともに、化学療法前後の病理組織学所見、および副作用を中心とした M-VAC 併用療法の問題点に注目し、検討を行った。

対象および方法

対象は1989年から1990年までの2年間に慈恵医大第三病院泌尿器科で加療した転移病巣を有さない浸潤性膀胱癌患者12例である。性別は男性9例、女性3例で、年齢は53歳から76歳、平均66歳であった。perfor-

mance status [PS] は全例0または1であり、重篤な合併疾患を認めなかった。

化学療法前の staging は経静脈性腎盂造影、腹部・骨盤 CT、膀胱鏡所見、麻酔下双手診所見および経尿道的切除による病理組織所見によって行った。

M-VAC 療法施行前に全例に TUR-BT を行い、病理組織学的検索を行うとともに、腫瘍を可及的に切除し M-VAC 療法前に腫瘍容積を極力減らすことを目的とした。さらに定期的に末血検査、血清学的検査、腎機能検査を行い副作用について検討した。

M-VAC 療法は、70歳以上の患者、または心血管系、消化器系疾患の既往のある患者に対しては、原法の70% [body]、その他の患者に対しては原法にて行った。術前のM-VAC 療法は1コースを原則とした。

シスプラチンの投与に際しては、腎毒性を軽減すべく、投与前日から翌日にかけてランックスを加えた大量輸液を行い、また消化器症状軽減のため制吐剤を同時に投与した。

手術は M-VAC 療法終了後、白血球 $3,000/\text{mm}^3$ 以上、血小板数 $10\text{万}/\text{mm}^3$ 以上、さらに肝腎機能などに異常がないことを確認したのち、平均15日後に行った。

手術は膀胱全摘術を原則としたが、高齢者または承諾のえられなかった患者に対しては TUR-BT を施行した。術後の M-VAC 療法は2コースをメドに行った。

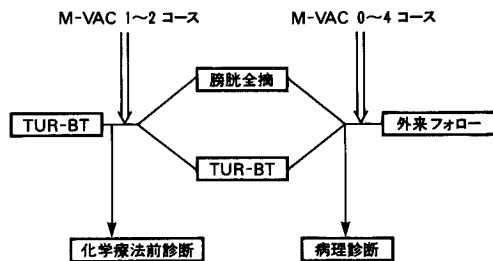


Fig. 1. Flow chart of the combined M-VAC therapy

結 果

M-VAC 療法は原法にて行ったもの3例、原法の70% [body] で行ったもの9例であった。術前の M-VAC 療法は、手術の説得に時間を要した1例のみ2コース施行し、他の11例は、1コースのみ行った。

M-VAC 療法前後の臨床症状の変化では、全例に肉眼的血尿の消失および尿潜血反応の改善を認めた。画像診断では投与前 CT で全例に全周性あるいは部分的な膀胱壁の肥厚を認めたが、M-VAC 療法後に改善

がみられた。また経静脈性腎盂造影では投与前に無造影であった1例において腎の改善が認められた。

M-VAC 療法前に行った TUR-BT の組織型は、移行上皮癌11例、扁平上皮癌1例で、浸潤度は全例 T2 以上、異型度は移行上皮癌の11例中8例が Grade 3、3例が Grade 2 であり、扁平上皮癌の1例は中分化型であった。

術式は膀胱全摘+回腸導管5例、膀胱全摘+尿管皮膚瘻1例、TUR-BT 6例であった。

術後の病理組織学的検査では6例 [50%] に Down stage、6例 [50%] に Down grade を認めた。さらに Down stage の明らかでなかった症例についても、病理組織所見で細胞質および核の空胞変性、核の濃縮、変形、萎縮など M-VAC 療法の効果と思われる変化が見られた。

術後の M-VAC 療法は、施行できなかったもの4例、1コース5例、2コース2例、4コース1例であった。0あるいは1コースのみの症例は術後合併症の併発により化学療法が継続できなかったか、または患者の協力がえられなかった症例であり、4コース施行した症例は精囊腺浸潤を認め、予後不良と思われたため、予定より2コース多く行った。

患者の予後は、生存10例、死亡2例で、生存者の平均生存期間は14.5か月、死亡例は2例とも他因死であった。

再発は TUR を施行した6例中3例に認め、2例が同所、1例が異所再発であり、2例に膀胱全摘術を、1例に TUR-BT を施行した。

副作用は食欲低下、悪心、白血球減少が全例に見ら

Table 1. Patient profile

年令	性	組織型	化学療法 前診断	手術術式	病理診断	術前 コース数	術後 コース数	予	後	
1	55	M	T.C.C.	G3, T2↑	膀胱全摘	G1, pTis	1	0	生存	19mo.
2	69	M	"	G3, T2↑	"	G3, pT1b	1	2	生存	19mo.
3	62	M	"	G3, T2↑	"	G3, pT4	1	4	他因死	9mo.
4	70	M	"	G3, T2↑	"	G3, pT3b	1	1	他因死	6mo.
5	62	M	"	G3, T2↑	"	G2, pT3a	1	1	生存	12mo.
6	66	M	"	G3, T2↑	"	G3, pT3a	1	0	生存	7mo.
7	74	M	"	G2, T2↑	TUR	G1, pTis	1	1	生存 骨転移	18mo. 14mo.
8	72	F	"	G3, T2↑	"	No. malign.	1	1	生存	18mo.
9	74	M	S.C.C.	中分化, T2↑	"	高分化, pT1b	1	1	生存	18mo.
10	64	F	T.C.C.	G3, T2↑	"	G1, pT2	2	2	生存 再発→膀胱全摘	11mo. 膀胱全摘
11	58	M	"	G2, T2↑	"	G1, pT1b	1	0	生存 再発→膀胱全摘	12mo. 膀胱全摘
12	76	F	"	G2, T2↑	"	No. malign.	1	0	生存 再発→TUR	11mo. TUR

Table 2. Side effects by M-VAC therapy

症 状	症例数 (%)
食 欲 低 下	12 (100)
悪 心	12 (100)
脱 毛	6 (50)
嘔 吐	4 (33)
口 内 炎	2 (17)
不 整 脈	1 (8)
下 痢	1 (8)
心 窩 部 痛	1 (8)
白血球減少 (3000/ μ 以下)	12 (100)
血小板減少 (10万/ μ 以下)	7 (58)

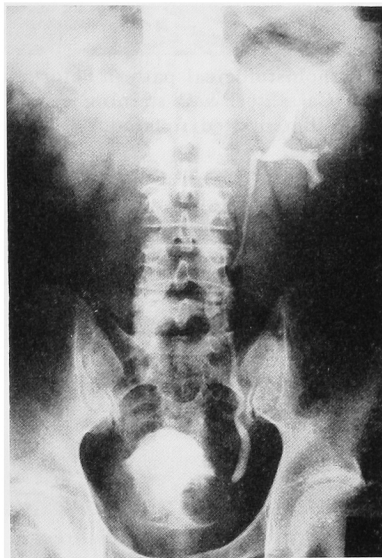


Fig. 2. Drip intravenous pyelographic (DIP) pattern before combined M-VAC therapy in case 3: Atrophy and hypofunction were noted in the right kidney.

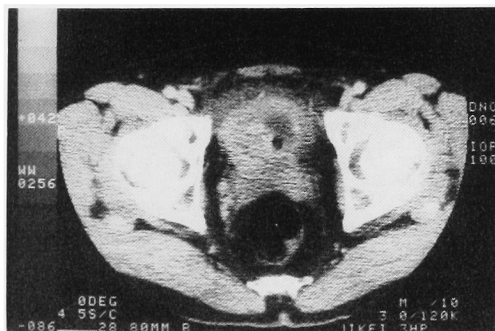


Fig. 3. Computed tomographic (CT) pattern in the pelvic region before M-VAC therapy in case 3: The parhypertrophy in the vesical walls and tumorous shadow in the wall of the right side are noted.

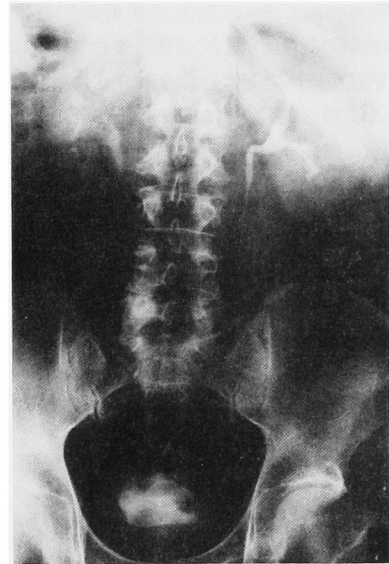


Fig. 4. DIP pattern after combined M-VAC therapy in case 3: The nephrogram of the right kidney, pelvis of the kidney and calyx of the kidney were clearly visualized.

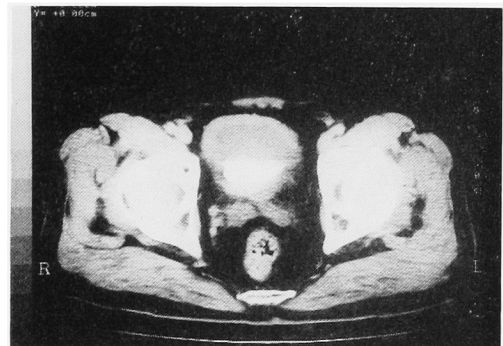


Fig. 5. CT pattern in the pelvic region after combined M-VAC therapy in Case 3: The hypertrophy in the vesical wall is slightly noted, while tumorous shadow is not clear.

れたほか、脱毛、嘔吐、血小板減少も高頻度に認められたが、いずれも一過性であり、サイクルを重ねる毎の副作用の程度の明らかな変化は認めなかった。

以下に代表例を示す。

症例3：62歳、男性、膀胱腫瘍の診断のもとに当科入院となり、ただちにTUR-BTを施行、直後のDIPにて膀胱右側を中心とした壁の不整、充影欠損像、さらには右腎の著明な造影遅延を認め、CTでは膀胱壁の全周性肥厚を認めた。TUR-BT後14日目よりM-VAC療法を1コース施行、終了直後のDIP

では右腎ネフログラム、腎盂、尿管が明瞭に造影され、膀胱壁の肥厚も著しく改善、また CT では、膀胱壁の肥厚がほぼ全周にわたり改善された。

M-VAC 療法終了後15日目に膀胱全摘+回腸導管術を施行、術後 M-VAC 療法4コースを行い、外来にて経過観察していたが、手術より7ヵ月後に他院にて突然死した。

症例9：74歳、男性、肉眼的血尿および頻尿を主訴に近医受診 DIP にて膀胱右側を中心とした著明な充影欠損像を、また CT にて膀胱内に突出する巨大な腫瘍を認め、膀胱腫瘍の診断のもとに TUR-BT を施行（切除量 60 g）、残存腫瘍の治療目的にて当科紹介

受診となる。当科入院後、ただちに TUR-BT を施行、腫瘍は膀胱頸部、三角部、前壁、右側壁にわたる充実性腫瘍で、広範囲に壊死を伴っており、可及的に

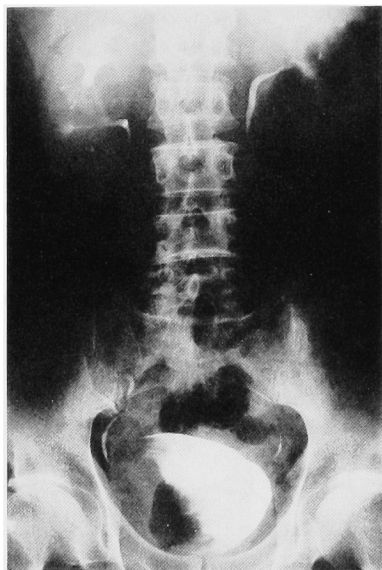


Fig. 6. DIP pattern on admission in Case 9: The defective pattern of the giant full-scale shadow is noted in the right side of the bladder.

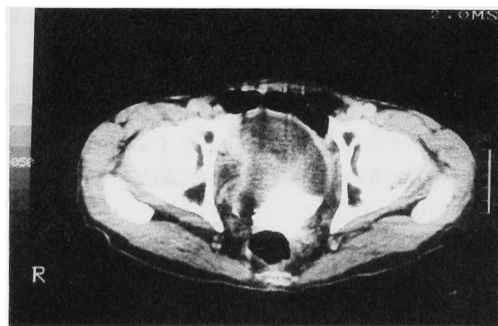


Fig. 7. CT pattern in the pelvic region on admission in case 9: The giant tumorous shadow is mainly noted on the right side of the bladder.

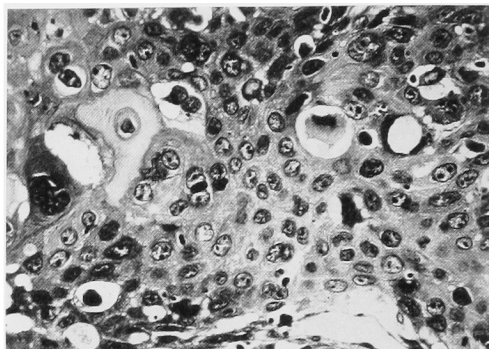


Fig. 8. Pathohistological pattern before therapy in Case 9 (H & E staining): Moderately differentiated squamous cell cancer is noted.

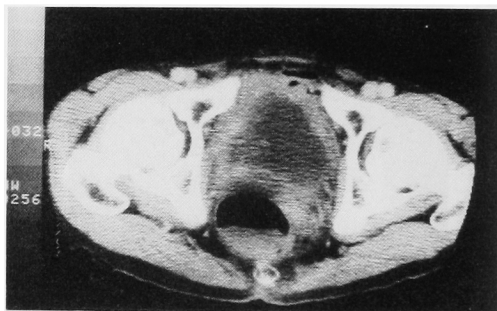


Fig. 9. CT pattern in the pelvic region after combined M-VAC therapy in Case 9: Parahypertrophy in the vesical walls is noted, while tumorous shadow is not clear.

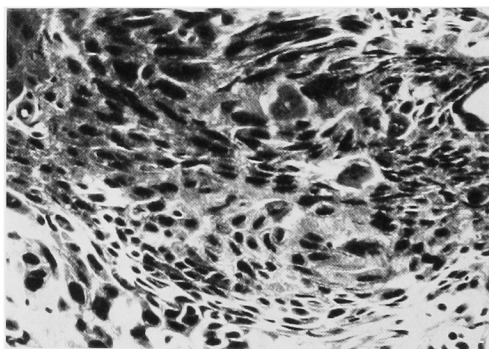


Fig. 10. Pathohistological pattern after combined M-VAC therapy in Case 9 (H & E staining): The residue of tumorous cells is noted, while high degree degeneration is not noted in the cytoplasm and nucleus.

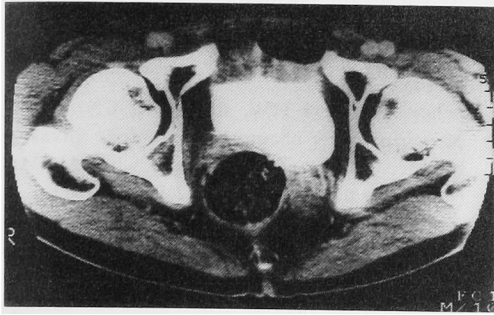


Fig. 11. CT pattern in the pelvic region after 1 year following therapy in Case 9: The bladder is well processed, and sign of the recurrence is not clear.

切除した(切除量 200 g). 病理組織学的検査にて, 組織型は S,C,C_u, 中分化型, 深達度は T2 以上であった. 術後15日目より M-VAC 療法を/body で施行, 1 コース終了後の CT では, 膀胱壁の全周性肥厚を認めるものの, 明らかな腫瘍を思わせる所見は認めなかった. M-VAC 療法終了後10日目に TUR-biopsy を施行, 病理組織学的検査にていぜん腫瘍細胞の残存を認めたものの, 細胞質, 核の濃縮性変化, 空胞変性など, M-VAC 療法によると思われる著明な病理組織学的変化を広範囲に認め, 深達度においても T2↑ から pT₁ と Down stage が見られた. 以後, M-VAC 療法を1 コース追加したのち, 現在外来にて経過観察中であるが, 1 年以上経過した現在, 局所再発または遠隔転移の徴候は見られていない.

考 察

1985年に Sternberg ら⁹⁾が尿路上皮癌に対して M-VAC 療法を行い, 奏効率 71% というきわめて良好な治療成績を報告して以来, 数多くの追試が行われ, 今や M-VAC 療法は膀胱癌をはじめとした尿路上皮癌を治療してゆく上で, 欠かせない治療法となりつつある. しかし, 転移病巣を有さない浸潤性膀胱癌患者の場合, 治療の第1選択はやはり手術療法であり, 有効な化学療法である M-VAC 療法をいかに組合せるかが, 生存率を延ばし, 患者の quality of life を向上させる上でポイントになると思われる. 今回, われわれは転移病巣を有さない浸潤性膀胱癌患者に対し M-VAC 併用療法を行い, 術前後の病理組織学的所見を中心にその有用性を検討した.

Pathological down stage rate に関して諸家の報告を見てみると, Sternberg ら⁹⁾は平均2 コースの術前 M-VAC 療法にて38%, H. Scher ら³⁾は平均3 コースで68%, H. Zincke ら⁴⁾は平均3 コースで50%,

藤山ら⁵⁾は2 コースで60%に Pathological down stage を認めている. 自験例では50%に Down stage, 50%に Down grade を認めたが, 今後症例を重ね, 詳細な病理学的検討を行いたい.

自験例が M-VAC 療法1 または2 コースで, かつ原法の約70% (/body) で施行した症例が全体の75% を占めたにもかかわらず, 諸家の報告と同等の Pathological down stage rate がえられた理由としては, 他の報告では Clinical staging を行うために M-VAC 療法を施行する前は biopsy のみにとどめたのに対し, 自験例では TUR で可及的に腫瘍を切除し, 腫瘍容積を極力減少させた上で M-VAC 療法を施行した点にあると思われる.

術前 M-VAC 療法を何コース行うべきか, 換言すれば何コース終了した時点で手術を行うべきかという点に関し, 現在のところ諸家の報告では2 または3 コースをメドとし^{6,7)}, それ以上行うことは Resectability を低下させる⁸⁾ とする考え方が一般的であるが, 自験例のごとく, 腫瘍容積を極力減少させた上で M-VAC 療法を施行する場合には, 1 コースのみでも十分な効果がえられると思われる.

M-VAC 療法の副作用に関しては, 諸家の報告と同様, 悪心, 嘔吐 etc の消化器症状, 白血球減少, 血小板減少を高頻度に認めたが, 重篤なものは認めなかった. これは自験例では PS の良好な症例が多かったこと, および原法に比べ低用量を施行した症例が多かったことによると思われる. M-VAC 療法を行う際, 副作用, 特に骨髓抑制作用は最も重視すべきものであり, 白血球減少による敗血症や DIC で死亡したとする報告も少なくない. この点に関しては, 最近開発された Granulocyte colony stimulating factor (CSF) が今後大きな役割をはたすことが期待されるが, 現時点においては, PS を含めた患者の全身状態の把握が化学療法死を防ぐ上で不可欠と思われる.

手術を施行し, Tumor free となった場合, M-VAC 療法を何コース追加するべきかという問題は, 諸家の報告においてもいまだ結論が出されていない. 自験例では, 術後2 コースをメドに患者の状態が許すかぎり行っているが, この是非に関しては今後, 再発率, 長期生存率を検討した上でなければ結論を出すことは困難と思われる.

術前 M-VAC 療法の有用性^{9,10)} において, 現在注目されている点は2 つあり, 1 つは膀胱温存の可能性, もう1 つは微小転移に対する効果である. 自験例においても巨大膀胱腫瘍の症例9を含む4 例で膀胱を温存し, その有用性が示されたが, 微小転移に対する

効果は定かではなく、今後長期的な経過観察が必要と思われた。

結 語

1989年から1990年までの2年間に慈恵医大第三病院泌尿器科で加療した転移病巣を有さない浸潤性膀胱癌患者12例に対し、M-VAC 併用療法を施行し、化学療法前後の病理組織学所見および副作用を中心に検討を行った。

1) M-VAC 併用療法により、画像診断上、全例に改善を認めたほか、6例(50%)に Down stage, 6例(50%)に Down grade を認めた。

2) 副作用は食欲低下、悪心、白血球減少を全例に、脱毛、嘔吐、血小板減少を高頻度に認めたが、重篤なものではなく、いずれも一過性であった。

3) 以上の結果により浸潤性膀胱癌に対する M-VAC 併用療法の有用性が示されたとともに、より侵襲の少ない手術によって治療効果を上げうる可能性が示唆された。

本論文の要旨は第78回日本泌尿器科学会総会にて報告した。

稿を終えるにあたり、ご指導を賜りました慈恵医大病理学教室、古里征国助教授ならびに徳田忠昭助教授に深謝いたします。

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 the urothelium. *J Urol* **133**: 403-407, 1985
- 2) Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al.:

Neo-adjuvant chemotherapy trials in transitional cell carcinoma: Perspectives for first line chemotherapy. *Prog Clin Biol Res* **260**: 551-555, 1988

- 3) Scher HI, Herr HW, Sternberg CN, et al.: Neo-adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: Experience with M-VAC regimen. *Br J Urol* **64**: 250-256, 1989
- 4) Zincke H, Sen S, Hahn RG, et al.: Neo-adjuvant chemotherapy for locally advanced transitional cell carcinoma of bladder: Do local findings suggest a potential for salvage of the bladder? *Mayo Clin Proc* **63**: 16-22, 1988
- 5) 藤山千里, 井口厚司, 吉永英俊, ほか: 進行性尿路上皮癌に対する M-VAC 療法. *泌尿器外科* **2**: 807-811, 1989
- 6) 橘 政昭, 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) 中川修一, 中尾昌宏, 豊田和男, 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
- 8) Fossa SD, Dinsør E, Johannessen NB, et al.: Pre-cystectomy chemotherapy in patients with muscle infiltrating bladder carcinoma. *Scand J Urol* **21**: 39-42, 1987
- 9) 井川幹夫, 植木哲裕, 上田光孝, ほか: 浸潤性膀胱癌およびリンパ節転移を有する膀胱癌に対する M-VAC 療法の治療成績. *泌尿紀要* **35**: 1323-1327, 1989
- 10) Scher HI, Yagoda A, Herr HW, et al.: Neoadjuvant M-VAC (Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, Cisplatin) effect on the primary bladder lesion. *J Urol* **139**: 470-474, 1988

(Received on February 6, 1991)
(Accepted on April 30, 1991)