

多発性肺転移を伴う浸潤性尿路上皮癌の1治験例

癌研究会附属病院泌尿器科

木 原 和 徳

桜 本 敏 夫

河 合 恒 雄

同化学療法科

小 川 誠

SUCCESSFUL TREATMENT OF INVASIVE UROTHELIAL
CARCINOMA WITH MULTIPLE PULMONARY
METASTASES: REPORT OF A CASE

Kazunori KIHARA, Toshio SAKURAMOTO and Tsuneo KAWAI

From the Department of Urology, Cancer Institute Hospital, Tokyo, Japan

Makoto OGAWA

From the Department of Clinical Chemotherapy, Cancer Institute Hospital, Tokyo, Japan

A 57-year-old woman with advanced urothelial transitional cell carcinoma has achieved complete remission by combination chemotherapy. She visited our clinic for the first time with the complaint of right lower abdominal pain in May, 1981. At bimanual examination, a fist-sized mass was palpated in the right side of the pelvis. A staging work-up examination revealed bilateral pulmonary nodules, swelling of the right iliac lymph nodes and a pelvic tumor invading the bladder and vagina. IVP demonstrated a nonfunctioning right kidney. Histopathology of biopsy specimens taken from the pelvic tumor both transurethrally and transvaginally revealed transitional cell carcinoma. The patient was treated with five courses of combination chemotherapy consisting of cis-platinum, 5-fluorouracil and adriamycin. After four courses of the chemotherapy with which complete disappearance of the pulmonary metastases and marked regression of the pelvic tumor were obtained, she underwent right nephroureterectomy, partial cystectomy, extirpation of the pelvic tumor, and lymphadenectomy. No cancer cell was found, histologically, in the remaining pelvic tumor or the adjunct lymph nodes. However, a few degenerated cancer cells were found in the renal pelvis. She was discharged with no evidence of tumor seven months after the treatment was begun. Further chemotherapy of the same regimen will be given every two months for six months.

Key words: Metastatic transitional cell carcinoma, Chemotherapy, Complete remission

緒 言

従来、尿路上皮癌は化学療法にきわめて反応性が悪いと考えられ、転移を伴う尿路上癌の治療は困難とされてきた。われわれは最近、多発性肺転移を伴う浸潤

性尿路上皮癌に対し、cis-diamminedichloroplatinum (CDDP), 5-fluorouracil (5-FU), adriamycin (ADM) の3剤併用療法をおこない、肺転移巣、骨盤リンパ節転移巣の消失と、骨盤内原発巣の壊死を認めた症例を経験したので報告する。

症 例

患 者：57歳，女性。

初 診：1981年5月22日

主 訴：右下腹部痛

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：1959年子宮外妊娠にて手術。1969年子宮筋腫にて子宮腔上部切断術施行。

現病歴：1981年4月より右下腹部痛を生じ，5月に某医にて右下腹部腫瘍を指摘され，当科を受診し，右尿管腫瘍を疑われ，6月12日入院となった。

入院時現症：体格栄養中等度。双手診にて右下腹部に手拳大の固い腫瘍を触知した。ほかに著変はなかった。

一般検査所見：末梢血；赤血球 $478 \times 10^4/\text{mm}^3$ ，白血球 $5,100/\text{mm}^3$ ，血小板 $25.9 \times 10^4/\text{mm}^3$ ，Hb 13.7 g/dl，Ht 30.6%，血液生化学；総蛋白 7.5 g/dl，総ビリルビン 0.6 mg/dl，Al-P 181 mU/ml，LDH 767 mU/ml，GOT 8 mU/ml，GPT 15 mU/ml，BUN 18 mg/dl，クレアチニン 1.0 mg/dl，Na 135 mEq/l，K 4.1 mEq/l，Cl 102 mEq/l，尿所見；pH 5，蛋白（-），糖（-），白血球 50～60/HPF，赤血球 多数/HPF，血沈；15 mm/h，尿細胞診；Class V (transitional cell carcinoma)，略痰細胞診；Class IV (transitional cell carcinoma)，心電図；著変なし。

膀胱鏡所見：右尿管口部に母指頭大の非乳頭状腫瘍があり，表面は発赤浮腫状，易出血性であった。腫瘍の上外側部には後方よりの影響を思わせる襞を認め，右尿管口よりの尿排出はなかった (Fig. 1)。この腫瘍は双手診による骨盤内腫瘍と一致していた。

画像診断：胸部X線写真では，両肺野に最大径35×30 mm の多発性転移巣を認めた (Fig. 6, A)。IVP で

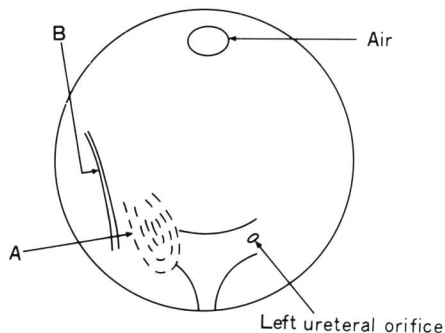


Fig. 1. Cystoscopic view showing (A) solid, sessile tumor at the right side of the trigone and (B) fold suspected to be impression of the retrovesical tumor.

は，右腎からの造影剤排泄はなかった (Fig. 2)。血管造影，超音波検査では，右水腎および骨盤内腫瘍を認めた (Fig. 3)。CT スキャンでは膀胱後部腫瘍，骨盤リンパ節腫脹，右水腎を認めた (Fig. 7, A)。リンパ管造影は，右腸骨リンパ節転移の所見であった (Fig. 4)。

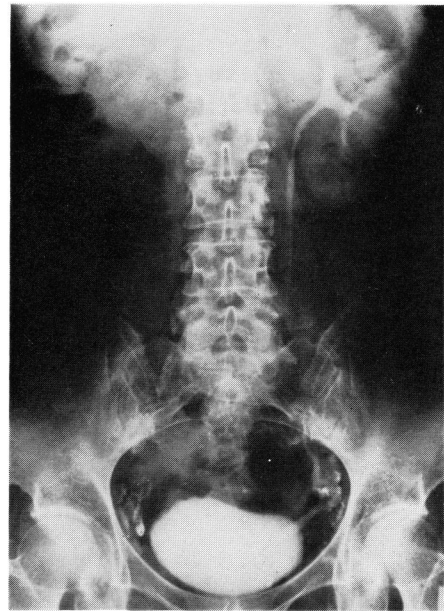


Fig. 2. IVP shows non-functioning right kidney.



Fig. 3. Angiography shows severe right hydronephrosis.



Fig. 4. Lymphangiography shows metastases to the right iliac nodes.

注腸造影では著変はなかった。

病理組織学的検査：骨盤内腫瘍の TUR-biopsy (Fig. 10, A) および経膣的生検双方とも, transitional cell carcinoma の診断であった。

以上より, 肺・腸骨リンパ節転移を伴い, 膀胱, 尿管, 膣におよぶ浸潤性尿路上皮癌と診断した (Fig. 5).

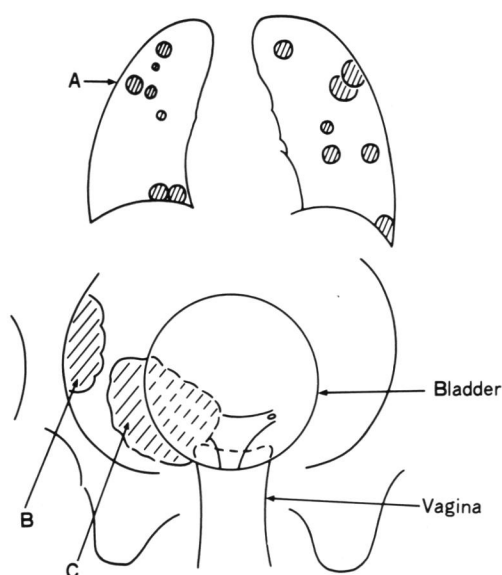


Fig. 5. Location of tumors. A, multiple pulmonary metastases. B, right iliac lymph node metastases. C, a fist sized pelvic tumor invading the bladder and the vagina.

治療経過：この転移性尿路上皮癌に対し, Table 1 に示すとき方法で化学療法を施行した。CDDP は, 第1日より第5日まで 20 mg/日を5%ブドウ糖 500 ml に溶解し, 約2時間かけて点滴静注した。

Table 1. Chemotherapy schedule

1) Cis-platinum	20mg(12.8mg/m ²)	Day I-V
2) Adriamycin	50mg(32.0mg/m ²)	Day 1
3) 5-FU	500mg(320.0mg/m ²)	Day I-V
Repeated every 3 weeks		

5-FU は, 第1日から第5日まで 500 mg/日を電解質液 500 ml に溶解し, 点滴静注した。ADM は, 第1日のみ 50 mg を生理食塩水 20 ml に溶解し点滴側管より静注した。この治療を原則として3週間ごとに計5コース施行した。第3コースはクレアチニンクリアランスが投与開始後第2日目に 32 ml/min と低下したため, 2日間で中止した。化学療法施行中は 3,000 ml 以上の輸液と furosemide による利尿負荷をおこない, 尿量を 2,000 ml 以上得た。肺転移巣は第1コース終了後縮小し始め, 第4コース終了後ほぼ完全に消失した (Fig. 6. A, B)。また, 原発巣も CT スキャン上第3コース終了後著明な縮小を認めた (Fig. 7. A, B)。自覚症状では, 化学療法前に認められた胸痛, 咳嗽, 血痰, 右下腹部痛, 右下肢痛は, 第1コース終了後軽減し, 第2コース終了後には消失した。腫瘍マーカーの1つと考えた LDH 値は化学療法開始前まで上昇を続けたが, 第1コース終了後下降し始め, 第2コース終了後には正常範囲内となり, 以後上昇を認めていない (Fig. 8)。副作用としては化学療法施行中, 食欲不振, 悪心, 嘔吐があったが, 制吐剤にて軽減された。腎機能障害は, 大量輸液と利尿剤で回復し一過性であった。聴力障害はなかった。骨髄抑制作用は第5コース終了後強度に認められたが, 新鮮血輸血, 血小板輸血にて回復した。

手術所見：化学療法が著効を奏したため, 第4コース終了後, 右腎尿管全摘, 右腸骨リンパ節廓清, 膀胱部分切除を含めた骨盤内腫瘍摘出を施行した。右腎は

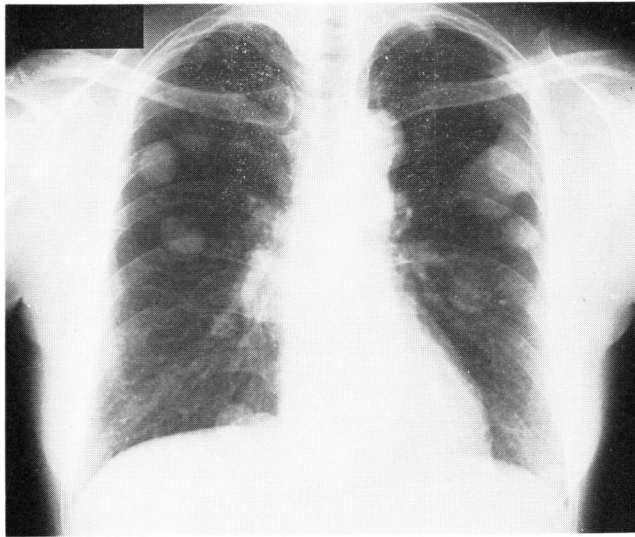


Fig. 6. A. Chest X ray shows multiple pulmonary metastases before chemotherapy.

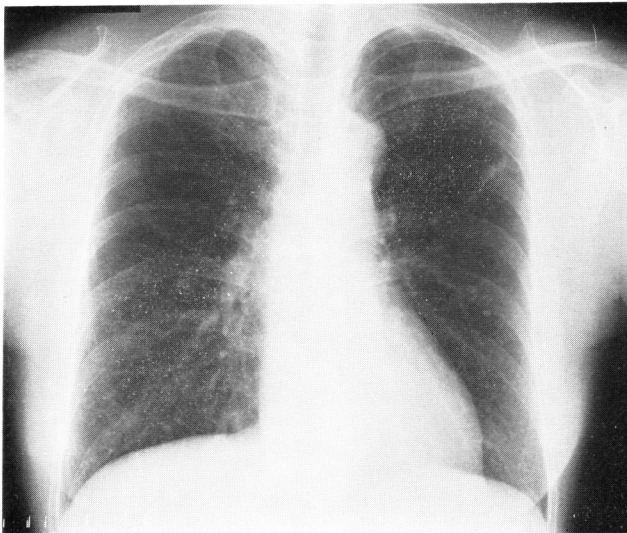


Fig. 6. B. Disappearance of chest nodules after five courses of chemotherapy.

高度の水腎を呈し、腎実質は非薄化していた。尿管は水尿管を呈し、下端は骨盤内腫瘍と一塊になっていた (Fig. 9)。また右腸骨リンパ節の腫脹は認められなかった。

病理組織学的所見：TUR-biopsy および経膈の生検にてともに transitional cell carcinoma と診断されていた骨盤内腫瘍には、著明な壊死と線維化を認めるのみで、癌細胞は認められなかった (Fig. 10. A, B)。また右腸骨リンパ節にも癌細胞はなかった。しかし腎盂

を詳細に検索したところ、非常に変性の強い移行上皮癌が散在性に認められた (Fig. 11)。これより、尿管、膀胱に加え、腎盂を含めた移行上皮癌と判明した。

術後経過：術後、経過は良好で、さらに1コース化学療法を追加した。第5コース施行後強い骨髄抑制作用を生じたが、これも支持療法により回復し1982年2月4日退院した。本症例の全経過を Fig. 12 に示した。今後6カ月間2カ月ごとに入院の上、同一の化学療法を継続する予定である。

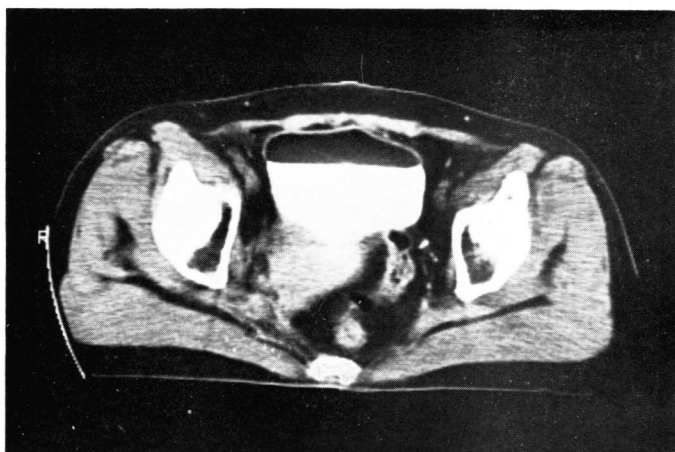


Fig. 7. A. Computerized transaxial tomography shows retrovesical mass before chemotherapy.

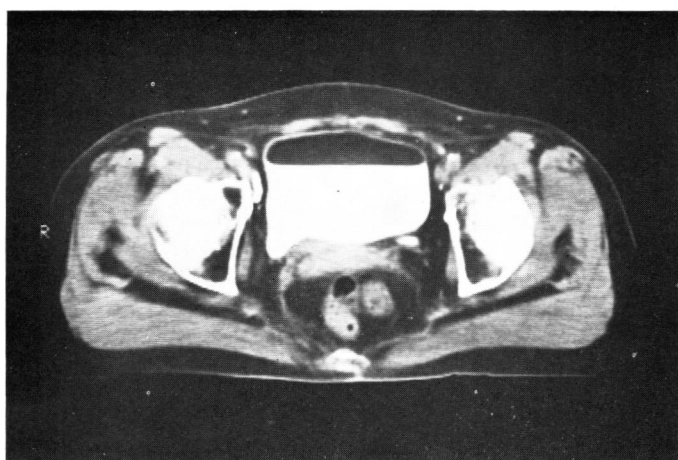


Fig. 7. B. Marked regression of the mass after three courses of chemotherapy.

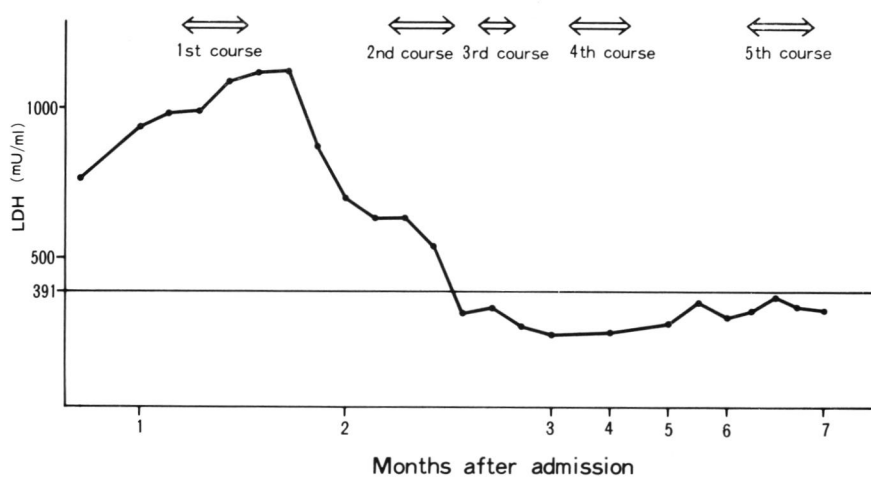


Fig. 8. Decrease of elevated LDH level in response to chemotherapy.
(note; 391 mU/ml is the upper limit of normal in our hospital.)



Fig. 9. Marked right hydronephrosis, and pelvic mass at the lower portion of the ureter.

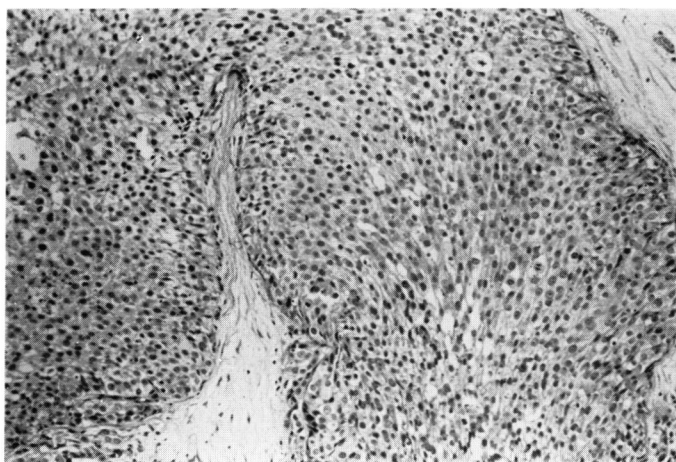


Fig. 10. A. Specimen taken from the pelvic mass transurethrally before chemotherapy reveals transitional cell carcinoma, grade II. Reduced from $\times 100$.

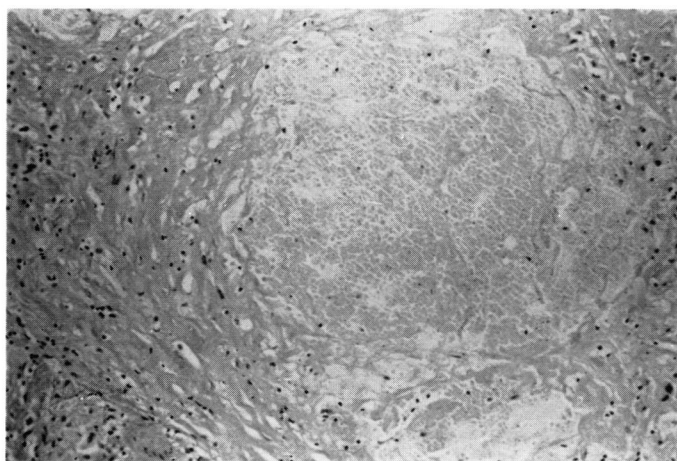


Fig. 10. B. No cancer cell is found in the resected pelvic mass after four courses of chemotherapy. Reduced from $\times 100$.

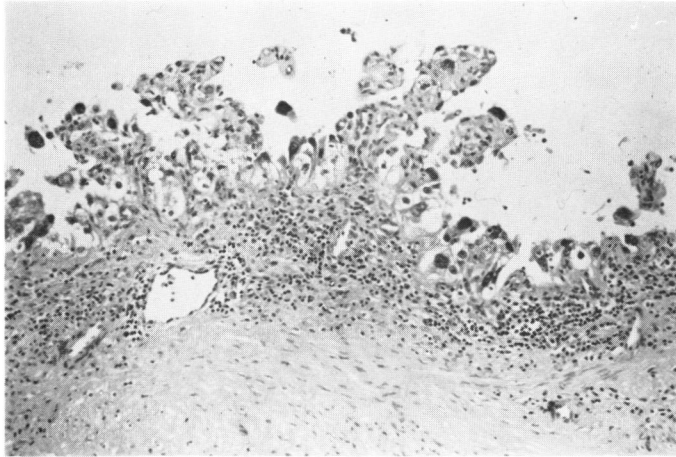


Fig. 11. Highly degenerated transitional cell carcinoma found in the renal pelvis. Reduced from $\times 100$.

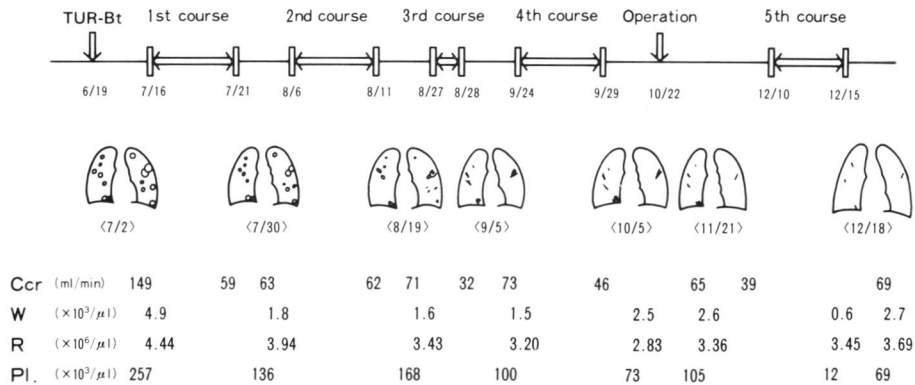


Fig. 12. Clinical course.

考 察

従来、尿路上皮癌は、化学療法にきわめて反応性が悪く¹⁾、転移性尿路上皮癌の治療は困難であると考えられてきた。しかし、最近欧米において良好な成績が報告されるようになり、Yagoda (1980) は、尿路上皮癌に対する化学療法の感受性を強調し、とくに転移性尿路上皮癌は化学療法をおこなうべきであると報告している²⁾。

今回われわれは CDDP, 5-FU, ADM による 3 剤併用療法で、完全寛解が得られたと思われる症例を経験した。本症例では肺転移巣は消失したが、骨盤内原発巣は縮小したまま残存したため、これを摘出したところ、癌細胞はまったく消失し、壊死と線維化に置きかわっていた。また腸骨リンパ節転移巣からも癌細胞は消失していた。腎盂には肉眼的な腫瘍は認められなかったが、組織学的には高度に変性した移行上皮癌が

散在性に認められ、治療前はおそらく腎盂全体に浸潤していたものと想定された。しかしこれも完全に摘出されており、治療手術がおこないえた症例と考えた。

尿路上皮癌に対する CDDP 単独投与の有効性に関しては、Soloway³⁾ (1978), Yagoda⁴⁾ (1979), Peters⁵⁾ (1980), Herr⁶⁾ (1980) などにより 36 ~ 50% の complete remission (CR) + partial remission (PR) があると報告されており、単剤では最も有効と考えられる。いっぽう Carter ら (1975) はそれまでの化学療法の成績を検討し、移行上皮癌に対する response rate を ADM 35%, 5-FU 35%, mitomycin-C 25% であると述べこの 3 剤をとくに有効とした⁷⁾。この結果に基づいて、ADM + 5-FU の 2 剤併用療法がおこなわれ Cross ら⁸⁾ (1976) は 35%, EORTC urological group B⁹⁾ (1977) は 40%, Al-Sarraf ら¹⁰⁾ (1977) は 50% の CR + PR を報告した。3 剤以上の併用療法として Williams ら (1978) は CDDP, ADM, 5-FU の

併用をおこない63%のPRを得た¹¹⁾。われわれもこの3剤を用いて今回、化学療法をおこなった。Williamsの方法では、CDDP 20 mg/m² (第1日～第5日)、ADM 50 mg/m² (第1日)、5-FU 500 mg/m² (第1日)であるのに対して、われわれの方法では、5-FU 500 mg/日を第1日からさらに第5日まで投与した。

このCDDP, 5-FU, ADM 3剤のほかにもCDDPを中心とした多剤併用療法がおこなわれ、良い成績が報告されている。Soloway ら (1979) はマウスへ移植した移行上皮癌細胞に対する抗癌剤の効果より、CDDP, ADM, cyclophosphamide (CPM) の有効性を指摘しており¹²⁾、CDDP+CPM+ADM で Sternberg ら¹³⁾ (1977) は83%, Troner ら¹⁴⁾ (1978) は44%, Samuels ら¹⁵⁾ (1980) は52%のCR+PRを報告している。現在、単剤での効果を基礎とし、CDDP, ADMを中心に、これらに5-FU, CPMなどを併用した治療法が多く試みられ、良い成績が報告されている²⁾。

しかし Yagoda (1979) は、CDDP 単独36%, CDDP+CPM 43%, CDDP+ADM 54%, CDDP+CPM+ADM 50%という成績(CR+PR)を報告し、CDDP 単独と併用療法との間には有意差はないと分析している⁴⁾。よってCDDP 単独とこれを含む併用療法とどちらが良いか、また併用の場合にはどのような組合せが最適かということが今後の問題点であろう。しかしこれまでの報告で、最も良い成績は3剤併用の場合に得られており、われわれもCDDP, 5-FU, ADMの3剤併用にて著効を得たので、さらに症例を重ねて有効性の検討をおこなう予定である。

結 語

1) 多発性肺転移、骨盤リンパ節転移を伴う浸潤性尿路上皮癌に対し、CDDP, 5-FU, ADMを用い、完全寛解が6カ月以上継続している症例を経験した。

2) 尿路上皮癌に対する化学療法について若干の文献的考察を加えた。

稿を終るにあたり、癌研究会病理部北川知行部長、岡輝明研究員の御教示を感謝致します。

本論文の要旨は、第408回日本泌尿器科学会東京地方会にて発表した。

文 献

- 1) 古江 尚・大田和雄・田口鉄男・藤田 浩・塚越茂：癌化学療法の基礎と臨床, PP.182～185, 蟹書房, 東京, 1980
- 2) Yagoda A: Chemotherapy of metastatic bladder cancer. *Cancer* 45: 1879～1888, 1980

- 3) Soloway MS: Cis-diamminedichloroplatinum(II) in advanced urothelial cancer. *J Urol* 120: 716～719, 1978
- 4) Yagoda A: Phase II trials with cis-dichlorodiammineplatinum (II) in the treatment of urothelial cancer. *Cancer Treat Rep* 63: 1565～1572, 1979
- 5) Peters PC, O'Neill MR: Cis-diamminedichloroplatinum as a therapeutic agent in metastatic transitional cell carcinoma. *J Urol* 123: 375～377, 1980
- 6) Herr HW: Cis-diamminedichloroide platinum II in the treatment of advanced bladder cancer. *J Urol* 123: 853～855, 1980
- 7) Carter SK, Wasserman TH: The chemotherapy of urologic cancer. *Cancer* 36: 729～747, 1975
- 8) Cross RJ et al: Treatment of advanced bladder cancer with adriamycin and 5-fluorouracil. *Br J Urol* 48: 609～615, 1976
- 9) EORTC Urological Group B: The treatment of advanced carcinoma of the bladder with a combination of adriamycin and 5-fluorouracil. *Eur Urol* 3: 276～278, 1977
- 10) Al-Sarraf M et al: Chemotherapy and survival in patients with urinary bladder cancer. *Proc Am Assoc Cancer Res* 18 (AACR abstract 463) 116: 1977
- 11) Williams SD et al: Chemotherapy of bladder cancer with cis-diamminedichloroplatinum (DDP), adriamycin (ADR) and 5-fluorouracil (5FU). *Proc Am Assoc Cancer Res* 19 (ASCO abstract C-37): 316, 1978
- 12) Soloway MS, Murphy WM: Experimental chemotherapy of bladder cancer—systemic and intravesical. *Seminars in Oncology* 6: 166～183, 1979
- 13) Sternberg JJ et al: Combination chemotherapy (Cisca) for advanced urinary tract carcinoma. A preliminary report. *JAMA* 238: 2282～2287, 1977
- 14) Troner M, Hemstreet G: Cyclophosphamide, adriamycin and cis-platinum (CAP) chemotherapy of metastatic transitional cell carcinoma of the bladder. *Proc Am Assoc Cancer Res* 19 (AACR abstract 642): 161, 1978
- 15) Samuels ML et al: Cytosin, adriamycin and cis-platinum (CISCA) in metastatic bladder cancer. *Proc Am Assoc Cancer Res* 21; (AACR abstract 547): 137, 1980

(1982年4月9日迅速掲載受付)