

局所浸潤性膀胱移行上皮癌の治療における neoadjuvant chemoradiotherapy について

—PVB 療法および CAP 療法の近接効果に関する検討—

奈良県立医科大学泌尿器科学教室 (主任: 岡島英五郎教授)

百瀬 均, 新井 邦彦, 仲川 嘉紀, 藤本 清秀
辻本 賀洋, 趙 順規, 谷 善啓, 坂 宗久
中辻 史好, 岩井 哲郎, 金子 佳照, 守屋 昭
吉田 克法, 岡本 新司, 小原 壮一*, 大園誠一郎
平 尾 佳 彦, 岡 島 英五郎

奈良県立奈良病院泌尿器科 (医長: 青山秀雄)

平田 直也, 吉川 元祥, 田畑 尚一, 青山 秀雄

NEOADJUVANT CHEMORADIOOTHERAPY FOR LOCALLY INVASIVE TRANSITIONAL CELL CARCINOMA OF THE URINARY BLADDER: EARLY RESULTS OF PVB AND CAP THERAPY

Hitoshi MOMOSE, Kunihiko ARAI, Yoshinori NAKAGAWA,
Kiyohide FUJIMOTO, Shigehiro TSUJIMOTO, Masaki CHO,
Yoshihiro TANI, Munehisa SAKA, Fumiyoshi NAKATSUJI,
Akio IWAI, Yoshiteru KANEKO, Akira MORIYA,
Katsunori YOSHIDA, Shinji OKAMOTO, Soichi OHARA,
Seiichiro OZONO, Yoshihiko HIRAO and Eigoro OKAJIMA

From the Department of Urology, Nara Medical University

Naoya HIRATA, Motoyoshi YOSHIKAWA, Shoichi TABATA and Hideo AOYAMA

From the Department of Urology, Nara Prefectural Hospital

A total of 22 patients with locally invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder were treated with neoadjuvant cis-diamminedichloroplatinum (CDDP), vincristine, peplomycin (PVB) or cyclophosphamide, doxorubicin, CDDP (CAP) combined with radiation therapy in our institutes between June, 1982 and May, 1988. Twelve patients were entered into the PVB regimen and the remaining 10 patients into the CAP regimen. In the PVB treated group, clinical response was obtained in 2 complete response (CR) and 6 partial response (PR), 8 out of 12 patients (66.7%). Downstaging was noted in 8 out of 12 patients (66.7%). In the CAP treated group, a clinical response was obtained in 1 of CR and in 2 of PR out of the 9 patients with evaluable lesions (33.3%). Downstaging was noted in 6 out of 9 patients (66.7%). There were no significant side effects in either the PVB or CAP treated groups, and these neoadjuvant therapies were well-tolerated.

These results indicated that neoadjuvant PVB or CAP combined with radiation therapy would be useful in the management of invasive bladder cancer.

(Acta Urol. Jpn. 35: 781-788, 1989)

Key words: Locally invasive bladder cancer, Neoadjuvant therapy, PVB, CAP

* 現: 奈良県立三室病院泌尿器科

緒 言

表在性膀胱癌の治療成績は TUR-Bt および抗癌剤膀胱内注入を中心とする治療により比較的良好である。これに対して膀胱筋層あるいは周囲臓器に浸潤する浸潤性膀胱癌の治療成績は、現在なお満足すべきものではないが、最近、手術療法を中心に化学療法、放射線療法および免疫療法を組み合わせる集学的治療が試みられており、いくつかの報告が見られる¹⁻³⁾。手術前に施行する neoadjuvant therapy の主な目的は、腫瘍病変をできるだけ縮小させ、手術を容易にすること、腫瘍細胞の viability を低下させ、術中播種による転移を防ぐこと、および術前に subclinical micrometastasis を治療することであるが、具体的な治療方法については、いまだ決定的なものはなく、施設によって種々の方法が施行されているのが現状である。われわれは1982年から、neoadjuvant therapy として cis-diamminedichloroplatinum II (以下 CDDP と略す)、vincristine, peplomycin 三者併用療法と放射線療法を、1986年からは cyclophosphamide, doxorubicin, CDDP 三者併用療法と放射線療法を施行しているが、今回その近接効果について検討を加えたので報告する。

対 象 と 方 法

対象症例は、1982年6月から1988年5月までの6年間に、奈良県立医科大学泌尿器科および奈良県立奈良病院泌尿器科において治療を行った膀胱癌症例のうち、術前診断にて、移行上皮癌（以下 TCC と略す）で、遠隔転移の認められない、主として T3 を中心とした局所浸潤性膀胱癌 22 例である。その内、neoadju-

vant therapy として、CDDP, vincristine, peplomycin 三者併用療法（以下 PVB 療法と略す）と放射線療法の併用療法を施行したものが12例、cyclophosphamide, doxorubicin, CDDP 三者併用療法（以下 CAP 療法と略す）と放射線療法の併用療法を施行したものが10例であり、その詳細は Table 1 および 2 に示したごとくである。

年齢は PVB 療法施行群では50歳から73歳、平均61.3歳で、男性10例、女性2例（男女比5:1）であり、CAP 療法施行群では46歳から73歳、平均62.5歳で、全例男性である。

Neoadjuvant therapy 施行前に全症例に TUR-biopsy を施行し、腫瘍の cell type および grade を決定した。また、臨床的深達度は膀胱二重造影、骨盤部および膀胱部の CT-scan、経尿道的膀胱部超音波断層法、骨盤部動脈造影および TUR による生検施行時の腰椎麻酔下での双手診にて決定した。PVB 療法施行群では micropenis のために経尿道的操作による生検が不可能であった1例（症例5）を除く11例全例について術前に TCC であることを確認したが、grade 1 が1例、grade 2 が4例、grade 3 が6例であり、膀胱癌取扱規約⁴⁾による臨床的深達度は、T2 が1例、T3a が3例、T3b が7例、T4 が1例である。CAP 療法施行群では10例全例が TCC で、grade 2 が3例、grade 3 が7例であり、臨床的深達度は Tis が3例、T1 が1例、T2 が2例、T3a が2例、T3b が1例、T4 が1例である。なお、T2 の2例のうち Case 18 は、画像診断上は表在性膀胱腫瘍の様相を呈していたが、staging TUR-Bt にて筋層部分の切除標本に腫瘍が認められたため T2 と診断した。また、T1 の1例（症例13）は、grade 3 の多

Table 1. Cases treated with PVB therapy combined with radiation therapy as neoadjuvant therapy

Case	Age	Sex	Grade	Clinical Stage		Radiation Dose (Gy)	Pathological Stage		Clinical Response	Down-Staging
				T	N		T	N		
1	50	M	2	3a	0	30	1b	0	PR	YES
2	54	M	3	3b	0	14	3b	0	PR	NO
3	62	M	3	4	2	40	4	1	PR	NO
4	57	M	2	3a	0	30	3a	0	NC	NO
5	64	M	X	3b	0	14	1b	0	PR	YES
6	73	M	2	3b	0	30	0	0	CR	YES
7	69	F	2	3b	0	20	1b	0	PR	YES
8	60	F	3	3b	0	26	4	0	PD	NO
9	59	M	3	3b	0	20	a	0	NC	YES
10	68	M	3	3b	0	40	1b	1	NC	YES
11	68	M	1	3a	1	20	a	0	PR	YES
12	51	M	3	2	0	25	0	0	CR	YES

Table 2. Cases treated with CAP therapy combined with radiation therapy as neoadjuvant therapy

Case	Age	Sex	Grade	Clinical Stage		Radiation Dose (Gy)	Pathological Stage		Clinical Response	Down-Staging
				T	N		T	N		
13	70	M	3	1	0	20	1a	0	NC	NO
14	61	M	3	4	2	30	1b	0	NC	YES
15	50	M	3	is	0	28	0	0	CR	—
16	67	M	3	2	0	16	a	0	PR	YES
17	72	M	2	3a	0	30	1b	0	PR	YES
18	62	M	3	2	0	10	0	0	—	—
19	73	M	2	3b	0	12	2	0	NC	YES
20	53	M	3	is	0	20	4	0	NC	—
21	71	M	3	is	0	15	4	0	NC	—
22	46	M	3	3a	0	16	1b	0	NC	YES

発性腫瘍であったため、浸潤性膀胱癌に準じて治療を行った症例である。また、CAP 療法施行群の10例は、現在当教室で進行中の封筒法による neoadjuvant therapy としての CAP 療法施行群と neoadjuvant therapy 非施行群での randomized study⁵⁾ の症例を用いた。なお、リンパ節転移の有無についての術前診断は、リンパ管造影、腹部超音波断層法、骨盤部および腹部 CT-scan にて決定したが、PVB 療法施行群において、N1 が1例、N2 が1例、CAP 療法施行群において N2 が1例認められる以外は、すべて N0 であった。また、遠隔転移については、全例 M0 であった。

PVB 療法と CAP 療法の regimen については Fig. 1 に示したごとくであり、両療法とも neoadjuvant therapy として 1 course のみを施行した。なお、両療法とも、CDDP 投与当日には 2,000~2,500 ml の補液と mannitol による利尿を行い、また、消化器症状の予防のために、methylprednisolone を併用した⁶⁾。

放射線療法は、原則的に化学療法開始と同時にまたは第2日目より、小骨盤腔領域に照射を開始し、1回の照射線量は 2 Gy で、総線量は PVB 療法施行群では 14 Gy から 40 Gy 平均 25.8 Gy、CAP 療法施行群では 10 Gy から 30 Gy 平均 18.2 Gy である。手術療法については、20例に根治的膀胱全摘除術を、1例に膀胱部分切除術を施行し、また T2 の1例(症例18)については、neoadjuvant therapy 後内視鏡的に腫瘍が認められず、細胞診にても陰性であったため、TUR による生検および cold punch random biopsy を施行した。

Neoadjuvant therapy の近接効果判定の指標としては、腫瘍縮小効果と downstaging を用いた。腫瘍縮小効果の判定は、neoadjuvant therapy 前後で施

PVB regimen

		Day	1	2	3	4	5
CDDP	20-30 mg/m ²		↓	↓	↓	↓	↓
VCR	0.02 mg/kg		↓	↓			
PEP	0.2 mg/kg			↓			

CAP regimen

		Day	1	2
CPM	500 mg/m ²		↓	
DXR	50 mg/m ²		↓	
CDDP	30-70 mg/m ²			↓

Fig. 1. Regimens of PVB and CAP therapy

行した画像診断を用いて行い、その効果判定基準は、日本癌治療学会、固形がん化学療法直接効果判定基準⁷⁾に従い、complete response (CR), partial response (PR), no change (NC), progressive disease (PD) の4段階に分類した。ただし、効果持続期間については、neoadjuvant therapy 終了後できるだけ早期に手術療法に移行したために、今回の判定基準には含めなかった。また、CR の判定については、画像診断上での腫瘍消失のみならず、摘出標本の病理組織学的検索においても腫瘍病変が認められないことを条件とした。downstaging については、neoadjuvant therapy 施行前の臨床的深達度と、摘出標本の病理組織学的検索による深達度を比較することにより判定した。

なお、post-operative adjuvant chemotherapy としては、原則として PVB 療法施行群については術後も PVB 療法を3週間の間隔で3course 施行し、CAP 療法施行群については CAP 療法を3週間の間隔で3course 施行した。

結 果

1. 腫瘍縮小効果

PVB 療法施行群12例における腫瘍縮小効果は、CR 2例 (16.7%), PR 6例 (50.0%), NC 3例 (25.0%), PD 1例 (8.3%) であった。PR 以上の8例を有効例と考えると、有効率は66.7%であった。

CAP 療法施行群10例のうち、症例18を除く9例が評価可能病変を有しており、それらの腫瘍縮小効果はCR が1例 (11.1%), PR が2例 (22.2%), NC が6例 (66.7%) であり、有効率は33.3%であった。なお、Tis の3例についてであるが、症例15は摘出標本の mapping 検索にて腫瘍細胞がまったく認められずCR と判断したが、症例20および21の2例は、膀胱の mapping 標本には腫瘍細胞が認められなかったものの、前立腺部尿道に microinvasion を認めたためNC と判断した。

PVB 療法施行群と CAP 療法施行群の有効率について χ^2 検定を用いて統計学的検討を加えたが、有意差は認められなかった。

2. Downstaging

PVB 療法施行群12例のうち downstaging の認められたものは、CR の2例を含む8例 (66.7%) であった。

CAP 療法施行群では、評価可能であった6例中4例 (66.7%) に downstaging が認められた。なお、Tis の3例の術後の病理組織学的診断は、症例15はpT0、症例20および21はpT4となるが、downstaging の評価対象からは除外した。

PVB 療法施行群と CAP 療法施行群の downstaging について χ^2 検定を用いて統計学的検討を加えたが、有意差は認められなかった。

3. リンパ節転移

リンパ節摘除標本によるリンパ節転移の有無についてみると、PVB 療法施行群では、pN1 が2例認められた以外は、全て pN0 であった。この pN1 の2例のうち1例は、neoadjuvant therapy 施行前の臨床的診断は N2 であり、他の1例は N0 であった。なお、neoadjuvant therapy 施行前に N1 であった1例は、摘除標本では N0 であった。CAP 療法施行群では、摘除標本においては、全例 pN0 であった。

4. 副作用

PVB 療法施行群、CAP 療法施行群における主な副作用は Table 3 に示したごとくである。

悪心、嘔吐は、PVB 療法施行群においては12例中

Table 3. Side effects of 22 cases treated with neoadjuvant therapy

	PVB (%)	CAP (%)
Total No. of cases	12	10
Nausea, Vomit	4 (33.3)	8 (80.0)
Anemia ^a	1 (8.3)	2 (20.0)
Leukopenia		
mild ^b	1 (8.3)	2 (20.0)
moderate ^c	2 (16.7)	2 (20.0)
severe ^d	—	3 (30.0)
Thrombocytopenia		
moderate ^e	1 (8.3)	4 (40.0)
severe ^f	—	2 (20.0)
Renal toxicity ^g	2 (16.7) ^h	2 (20.0) ^h

a. Decrease of hemoglobin more than 3 g/dl without any other causes

b. WBC 2000-3000/mm³ c. WBC 1000-2000/mm³

d. WBC less than 1000/mm³

e. Plt. 5-10×10⁴/mm³ f. Plt. less than 5×10⁴/mm³

g. Abnormal elevation of serum creatinine and/or BUN level

h. Renal toxicity of all cases are transient

4例 (33.3%) に、CAP 療法施行群においては10例中8例 (80.0%) に認められ、両群の間に統計学的有意差は認められなかったが、CAP 療法施行群の方が悪心、嘔吐の出現頻度が高い傾向が認められた。

腎毒性については、PVB 療法施行群12例中2例 (16.7%)、CAP 療法施行群10例中2例 (20.0%) に、一過性の BUN および血清クレアチニン値の上昇を認めたのみで、重篤なものは認められなかった。

骨髄抑制のうち、貧血については、他に明らかな原因を認めずに血中ヘモグロビン濃度が3 g/dl以上低下したものを貧血有りとしたが⁸⁾、PVB 療法施行群12例中1例 (8.3%)、CAP 療法施行群10例中1例 (10.0%) に認められた。白血球減少については、末梢血白血球数が3,000/mm³未満に減少したものを白血球減少有りとし、2,000/mm³以上3,000/mm³未満のものを軽度減少、1,000/mm³以上2,000/mm³未満のものを中等度減少、1,000/mm³未満のものを高度減少と分類した。その結果、PVB 療法施行群では12例中軽度減少1例、中等度減少2例の計3例 (25.0%) に認められ、CAP 療法施行群では10例中、軽度減少2例、中等度減少2例、高度減少3例の計7例 (70.0%) に認められた。また、PVB 療法施行群で中等度減少の認められた2例、および、CAP 療法施行群で高度減少の認められた2例において、白血球減少の認められた時期に一致して、中等度の発熱が認めら

れた。白血球減少の出現頻度について、両群間に有意差はなかったが、CAP 療法施行群の方が、出現頻度が高く、また、より高度である傾向が認められた。血小板減少については、末梢血血小板数が $10 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以上 $15 \times 10^4/\text{mm}^3$ 未満のものを軽度減少、 $5 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以上 $10 \times 10^4/\text{mm}^3$ 未満のものを中等度減少、 $5 \times 10^4/\text{mm}^3$ 未満のものを高度減少としたが、PVB 療法施行群 12 例中 1 例 (8.3%) に中等度減少が認められ、CAP 療法施行群では、10 例中、中等度減少 4 例、高度減少 2 例の計 6 例 (60.0%) に血小板減少が認められたが、両群ともに軽度減少例は見られなかった。血小板減少の出現頻度について χ^2 検定を用いて統計学的検討を行ったところ、CAP 療法施行群の方が PVB 療法施行群に比べて有意に出現頻度が高かった ($p < 0.05$)。なお、白血球減少、血小板減少ともに、化学療法施行後 1 週間から 10 日前後で最も顕著にみられたが、白血球高度減少の認められた 3 例ではそれぞれ 19、20 および 26 日目に、血小板高度減少の認められた 2 例では 25 および 26 日目に正常値に回復しており、その他の症例においても白血球減少、血小板減少の遷延したものはなかった。また、CAP 療法施行群において doxorubicin に起因すると考えられる心毒性の出現は、1 例も認められなかった。

考 察

腫瘍が、膀胱筋層あるいはそれ以上に浸潤するいわゆる浸潤性膀胱癌の治療においては、遠隔転移がない場合は現在もなお根治的膀胱全摘除術が主体をなしているが、根治的膀胱全摘除術のみを施行した場合の 5 年生存率については 50% 以下と不良であり^{9,10)}、これに対して近年、手術療法に、化学療法、放射線療法、免疫療法などを併用するいわゆる集学的治療法の必要性が強調されている。集学的治療法は、術前補助療法すなわち neoadjuvant therapy、手術療法、術後補助療法に大別され、そのうち neoadjuvant therapy の主な目的は、腫瘍病変を可能な限り縮小させて、手術を容易にすることと、腫瘍細胞の viability を低下させて、術中播種による転移などの弊害を軽減させることであるが、それに加えてすでに存在している可能性のある顕微鏡的転移巣に対する治療としての意義も重要であると考えられる。したがって、われわれは、局所療法としての放射線療法と、全身療法としての化学療法の併用療法を採用している。

化学療法において、毒性の異なる複数の抗癌剤を用いてより強い抗腫瘍効果を得ることを目的とする多剤併用療法については多くの報告があるが、CDDP の

出現以後は、CDDP を中心とした regimen が多くみられる。われわれが 1982 年から 1985 年の間に用いた PVB 療法は、Einhorn ら¹¹⁾ が 1977 年に、睾丸腫瘍に対する有効な regimen として発表したものであるが、われわれは、原法の vinblastine を骨髄抑制の少ない vincristine に変えた regimen について、N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine (BBN) によるラットの膀胱発癌モデルを用いて抗腫瘍効果を検討した実験の結果、PVB 療法の移行上皮癌に対する有用性を示唆する結果を得た¹²⁾。われわれは、さらに bleomycin を肺毒性の少ない peplomycin に変更した regimen を用いて、転移を伴った進行性膀胱癌症例に対して治療を行い PR 症例を得たので、膀胱癌に対する neoadjuvant therapy の regimen としてこの CDDP, vincristine, peplomycin 三者併用療法 (PVB 療法) を用いた。臨床的には PVB 療法の移行上皮癌に対する効果についての報告は多くはないが、関根ら¹³⁾ は、進行性尿路移行上皮癌症例 18 例中 CR 3 例、PR 6 例で、response rate は 50% であったと報告している。

一方 cyclophosphamide, doxorubicin, CDDP の三者併用療法は 1977 年に Sternberg ら¹⁴⁾ が転移性移行上皮癌症例に対して CR 10%、PR 80%、という成績を報告して以後多くの報告が見られ、Troner ら¹⁵⁾ は 36 例の尿路上皮癌の転移あるいは再発症例に対して CR 9%、PR 29% という成績を報告しており、また、Kedia ら¹⁶⁾ は 23 例の転移性膀胱癌症例に対して、CR 5 例、PR 14 例、有効率 82% という成績を報告している。われわれは、BBN によるラットの膀胱発癌モデルを用いて CAP 療法の抗腫瘍効果を検討した実験の結果、ラット一匹あたりの腫瘍発生数が CAP 療法施行群ではコントロール群と比較して有意に低かったという結果¹⁷⁾ に基づいて、1986 年からは PVB 療法に代わって CAP 療法を採用した。

PVB 療法、CAP 療法ともに、その化学療法剤の中心は CDDP である。われわれの用いた regimen における CDDP 総投与量は、PVB 療法では $60 \sim 150 \text{ mg/m}^2$ 、CAP 療法では $30 \sim 70 \text{ mg/m}^2$ であり、PVB 療法の方が多くなっているが、一方、PVB 療法では分割投与であるのに対し、CAP 療法では単回投与となっている。CDDP の投与量、投与方法と抗腫瘍効果の関係について Welsch ら¹⁸⁾ は DMBA 誘発ラット乳癌を用いた実験で大量単回投与の有効性を報告しており、また臨床的には、Samson ら¹⁹⁾ が睾丸腫瘍に対する vinblastine, bleomycin と CDDP 120 mg/m^2 あるいは CDDP 15 mg/m^2 5 日間投与

を併用する二種類の regimen の効果を比較検討した結果, dose-response が認められたと報告している。一方, Bonomi ら²⁰⁾は、子宮頸癌に対する CDDP 50 mg/m², 100 mg/m² の単回投与と 20 mg/m² 5日間連続投与の効果を比較検討し、有効率に差が認められなかったと報告しているなど、腫瘍の種類によって異なり一定していない。尿路移行上皮癌について、CDDP の投与量、投与方法と抗腫瘍効果の関係を詳細に検討した報告はないが、今回のわれわれの成績では、CDDP の投与方法の異なる PVB 療法と CAP 療法の間に有意な差は認められなかった。

一方、CDDP は単独で投与するよりも放射線療法と併用することで additive effect が得られるといわれており²¹⁾、その両者の併用療法について Jakse ら²²⁾は CR 77%, Herr ら²³⁾は CR 28%, downstaging 50%, Soloway ら²⁴⁾は CR 67.5%, Shipley ら²⁵⁾は CR 76%など良い成績が報告されている。

われわれは、多剤併用療法が単剤投与よりも強い抗腫瘍効果が得られるという概念と、CDDP と放射線療法の併用が additive effect を有するという概念に基づいて、PVB 療法と放射線療法の併用、あるいは CAP 療法と放射線療法の併用を行ってきたが、それらの抗腫瘍効果は腫瘍縮小効果についてみると、PVB 療法施行群において CR 16.1%, PR 50.0%, CAP 療法施行群において CR 11.1%, PR 22.2%であり、腫瘍縮小効果については、根治的膀胱全摘除術を前提とした neoadjuvant therapy として満足できる結果が得られた。

一方 downstaging についてみると、PVB 療法施行群、CAP 療法施行群ともに 66.7%と高率に認められた。赤座ら¹⁾は浸潤性膀胱癌に対する集学的治療法の成績について、術前療法で downstaging の得られた症例群のほうが得られなかった群に比べて3年生存率が有意に高かったと報告しており、また Herr²⁶⁾は neoadjuvant therapy として CDDP 全身投与と放射線療法の併用療法を行い、38%に downstaging を認め、術後24カ月の非再発生存率は downstaging を示した症例では89%であったのに対し、downstaging を示さなかった症例では40%であったと報告しているなど、neoadjuvant therapy による downstaging の獲得が、長期予後に対するひとつの prognostic factor となりうると考えられる。われわれの症例においては、平均追跡期間が PVB 療法施行群で41カ月、CAP 療法施行群で14カ月といまだ不十分なために、今回はその長期予後については検討を加えなかったが、PVB 療法施行群の3年生存率は

50.0%であり、また CAP 療法施行群では3カ月から26カ月(平均13.7カ月)の観察期間において癌死した症例は認められていない²⁷⁾。今回われわれの行った PVB または CAP 療法と放射線療法の併用療法によって、両群共に66.7%という高い downstaging が得られたことから、長期予後の改善が期待され、今後も十分な追跡調査を行いたいと考えている。

Neoadjuvant therapy が手術療法を前提とした治療である以上、その副作用は重篤なものであってはならないが、自験例においては、腎毒性はいずれも一過性の軽度のものであり、骨髄抑制はとくに CAP 療法施行群において、白血球減少が70.0%、血小板減少が60.0%と高頻度にみられた。しかし、いずれの症例も骨髄抑制の回復は速やかで、支障なく根治的手術を施行することができた。

集学的治療法における neoadjuvant therapy の効果について評価を下すには、十分な症例数を有し、かつ、長期間の追跡調査が行われている randomized study の成績に待たねばならないが、われわれの施行した PVB 療法あるいは CAP 療法と放射線療法の併用療法は、downstaging が66.7%と高率にみられ、また、その副作用も以後の治療に支障を来すような重篤なものではなく、neoadjuvant therapy として許容範囲内のものであると考えられることから、有用な治療法であると思われる。

結 語

1982年6月から1988年5月までの6年間に、奈良県立医科大学泌尿器科および奈良県立奈良病院泌尿器科において入院治療した膀胱癌症例のうち、遠隔転移の認められない臨床的深達度 T3 を中心とした局所浸潤性膀胱癌症例22例に対して、neoadjuvant therapy として PVB 療法あるいは CAP 療法と、放射線療法の併用療法を施行し、その近接効果について検討を行い、以下の結果を得た。

- 1) 腫瘍縮小効果について、PR 以上の有効症例は、PVB 療法施行群で66.7%、CAP 療法施行群で33.3%に認められた。
- 2) Downstaging は、PVB 療法施行群、CAP 療法施行群ともに66.7%に認められた。
- 3) 副作用については、悪心、嘔吐、骨髄抑制ともに、CAP 療法施行群で出現頻度が高い傾向が認められたが、以後の治療に支障を来すような重篤なものは見られなかった。
- 4) 以上の結果から、PVB 療法あるいは CAP 療法と、放射線療法の併用療法は、neoadjuvant ther-

apy として有用な治療法であると考えられたが、今後、長期間の追跡調査を行い、遠隔成績についての検討を行う必要があると思われる。

本論文の要旨は、第76回日本泌尿器科学会総会において発表した。

本研究は厚生省がん研究助成金 (61-23, 63-14) の補助を受けた。

文 献

- 1) 赤座英之, 小関靖夫, 岸 洋一, 梅田 隆, 岩動孝一郎, 新島端夫: 浸潤性膀胱癌に対する集学的療法の成績. 日泌尿会誌 77: 716-721, 1986
- 2) 新島端夫, 小磯謙吉, 上野 精, 石井泰憲, 中村昌平, 藤目 眞: 膀胱癌の集学的治療法に関する臨床的研究. 癌の臨床 26: 769-774, 1980
- 3) Bichler KH and Halim S: Therapy of bladder cancer. Int Urol Nephrol 19: 399-413, 1987
- 4) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編: 泌尿器科病理, 膀胱癌取扱規約. 金原出版, 東京, 1980
- 5) 大園誠一郎: 膀胱癌に対する集学的療法, 泌尿器がん化学療法の進歩と問題点, 吉田 修, 阿曾佳郎, 友吉唯夫, 岡島英五郎, 小幡浩司, 片山 喬, 岡田謙一郎, 古武敏彦, pp 131-142, 蟹書房, 東京, 1987
- 6) 三馬省二, 吉川元祥, 二見 孝, 林 美樹, 堀井康弘, 窪田一男, 馬場谷勝廣, 平尾佳彦, 岡島英五郎, 小原壮一, 末盛 毅, 金子佳照, 中辻史好: cis-Diammine-dichloroplatinum (II) 投与時の消化器症状に対する Steroid の効果. 癌と化療 12: 561-565, 1985
- 7) 古江 尚, 原 義雄, 今村幸雄, 木村 正, 小山義之, 栗原 稔, 馬島 尚, 中尾 巧, 仁井谷久暢, 小川一誠, 大隈泰亮, 斎藤達雄, 坂井保信, 坂野輝夫, 佐久間 昭, 高谷 治, 富永祐民, 横山正和: 固形がん化学療法直接効果判定基準. 日癌治 21: 931-942, 1986
- 8) 小川一誠, 宮本宏明: 抗癌剤の副作用とその対策. 臨泌 36: 401-409, 1982
- 9) Pearse HD, Reed RR and Hodges CV: Radical cystectomy for bladder cancer. J Urol 119: 216-218, 1978
- 10) Mathur VK, Krahn HP and Ramsey EW: Total cystectomy for bladder cancer. J Urol 125: 784-786, 1981
- 11) Einhorn LH and Donohue J: Cis-Diammine-dichloroplatinum, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. Ann Intern Med 87: 293-298, 1977
- 12) 平松 侃, 伊集院真澄, 平尾佳彦, 小原壮一, 塩見 努, 馬場谷勝廣, 脇岡 隆, 青山秀雄, 大園誠一郎, 田中正己, 橋本雅善, 丸山良夫, 渡辺秀次, 窪田一男, 駒田佐多男, 佐々木憲二, 三馬省二, 末盛 毅, 吉田克法, 岡村 清, 岡島英五郎: 膀胱癌に関する実験的並びに臨床的研究. 泌尿紀要 28: 1553-1569, 1982
- 13) 関根英明, 福井 巖, 山田拓巳, 竹内信一, 立花祐一, 横川正之: 進行性尿路上皮癌に対する BVP 療法. 泌尿紀要 30: 1095-1099, 1984
- 14) Sternberg JJ, Bracken RB, Handel PB and Johnson DE: Combination chemotherapy (CISCA) for advanced urinary tract carcinoma. JAMA 238: 2282-2287, 1977
- 15) Troner MB and Hemstreet GP: Cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin (CAP) in the treatment of urothelial malignancy: a pilot study of the southeastern cancer study group. Cancer Treat Rep 65: 29-32, 1981
- 16) Kedia KR, Gibbons C and Persky L: The management of advanced bladder carcinoma. J Urol 125: 655-658, 1981
- 17) 大園誠一郎, 夏目 修, 吉川元祥, 堀井康弘, 窪田一男, 丸山良夫, 馬場谷勝廣, 平尾佳彦, 岡島英五郎: BBN による膀胱腫瘍発育に対する CDDP を中心とした多剤併用投与の効果. 日癌治 20: 1884, 1985
- 18) Welsch CW: Growth inhibition of rat mammary carcinoma induced by cis-platinum diaminodichloride-II. J Natl Cancer Inst 47: 1071-1078, 1971
- 19) Samson MK, Rivkin SE, Jones SE, Costanzi JJ, LoBuglio AF, Stephens RL, Gehan EA and Cummings GD: Dose-response and dose-survival advantage for high versus low-dose cisplatin combined with vinblastine and bleomycin in disseminated testicular cancer-a southwest oncology group study. Cancer 53: 1029-1035, 1984
- 20) Bonomi P, Blessing JA, Stehman FB, DiSaia PJ, Walton L and Major FJ: Randomized trial of three cisplatin dose schedules in squamous-cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. J Clin Oncol 3: 1079-1085, 1985
- 21) Soloway MS and Gehrki G: Radiation therapy of experimental murine bladder cancer-synergism with cisplatin-diamminedichloride. Surgical Forum 28: 559-561, 1977
- 22) Jakse G, Frommhold H and Nedden DZ: Combined radiation and chemotherapy for locally advanced transitional cell carcinoma of the urinary bladder. Cancer 55: 1659-1664, 1985
- 23) Herr HW, Yagoda A, Batata M, Sogani PC and Whitmore WF Jr: Planned preoperative cisplatin and radiation therapy for locally advanced bladder cancer. Cancer 52: 2205-2208, 1983
- 24) Soloway MS, Ikard M, Scheinberg M and

- Evans J: Concurrent radiation and cisplatin in the treatment of advanced bladder cancer: a preliminary report. J Urol **128**: 1031-1033, 1982
- 25) Shipley WU, Coombs LJ, Einstein AB Jr, Soloway MS, Wajsman Z, Prout GR Jr and National bladder cancer collaborative group A: Cisplatin and full dose irradiation for patients with invasive bladder carcinoma: a preliminary report of tolerance and local response. J Urol **132**: 899-903, 1984
- 26) Herr HW: Preoperative irradiation with and without chemotherapy as adjuvant to radical cystectomy. Urology **25**: 127-134, 1985
- 27) 大園誠一郎, 岩井哲郎, 中辻史好, 百瀬 均, 三馬省二, 平尾佳彦, 岡島英五郎: 浸潤性膀胱癌に対する Neoadjuvant 療法としての PVB, CAP 療法の比較検討. 泌尿器外科 **1**: 1149-1153, 1988 (1988年12月9日迅速掲載)