

多剤併用化学療法が奏効した膀胱扁平上皮癌の 1 例

国立京都病院泌尿器科 (医長: 福山拓夫)

岡本 圭生*, 奥野 博, 福山 拓夫

国立京都病院臨床検査科 (医長: 岡本英一)

糸山 光麿, 岡本 英一

A CASE OF SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE
URINARY BLADDER EFFECTIVELY RESPONSIVE
TO COMBINATION CHEMOTHERAPY

Keisei Okamoto, Hiroshi Okuno and Takuo Fukuyama

From the Department of Urology, Kyoto National Hospital

Mitsumaro Itoyama and Eiichi Okamoto

From the Department of Pathology, Kyoto National Hospital

A case of invasive pure squamous cell carcinoma of the urinary bladder effectively responsive to combination chemotherapy in a 79-year-old female is reported. Clinical staging of the tumor was T3b. We used combination chemotherapy with methotrexate, peplomycin and cis-platinum (MBD regimen) before radical cystectomy. Remarkable regression of the tumor was identified by computed tomographic scan after one course of chemotherapy and the surgical specimen revealed no viable tumors. The patient has been very active in her daily life without evidence of local recurrence or metastasis for more than one year. Squamous cell carcinoma of the bladder generally is regarded as having a poor prognosis with 5-year survival rates ranging from 7.4 to 26% and effective chemotherapy has not yet been established.

Our experience suggests that the cure rate of pure squamous cell carcinoma may be improved markedly by the use of MBD regimen.

(Acta Urol. Jpn. 37: 1045-1048, 1991)

Key words: Squamous cell carcinoma of the bladder, Combination chemotherapy

緒 言 症 例

膀胱に発生する扁平上皮癌は、比較的稀な疾患であり膀胱癌の全体に占める割合は 5% 内外との報告が多いが、移行上皮癌にくらべて早期に浸潤発育傾向が強く予後不良な疾患である点が大きな問題である。また、いまだ有効な化学療法が確立されていないのが現状といえる。今回われわれは、浸潤性膀胱扁平上皮癌に対し術前に methotrexate, peplomycin, cis-platinum による三者併用化学療法を 1 コース施行したところきわめて著しい抗腫瘍効果を得た症例を経験したので報告する。

患者: 79 歳, 女性
主訴: 肉眼的血尿
家族歴: 特記すべきことなし
既往歴: 65 歳頃より高血圧
現病歴: 1990 年 12 月, 肉眼的血尿に気づき某医受診し, 止血剤の投与を受けるが症状改善せず 1 月 4 日当科に紹介され, 膀胱鏡にて後壁全体をしめる非乳頭状腫瘍を認めたため, 同日入院となった。

入院時現症: 身長 143 cm, 体重 52 kg, 胸腹部理学的所見に異常なく, 表在リンパ節も触知しなかった。

入院時検査所見: 血沈 75 mm/hr 118 mm/2 hr と中等度の亢進および Hb 11.2 g/dl, RBC $364 \times 10^4/\text{mm}^3$, Hct 33.2% と軽度の貧血を認めるほかに末梢血,

* 現: 天理よろづ相談所病院泌尿器科

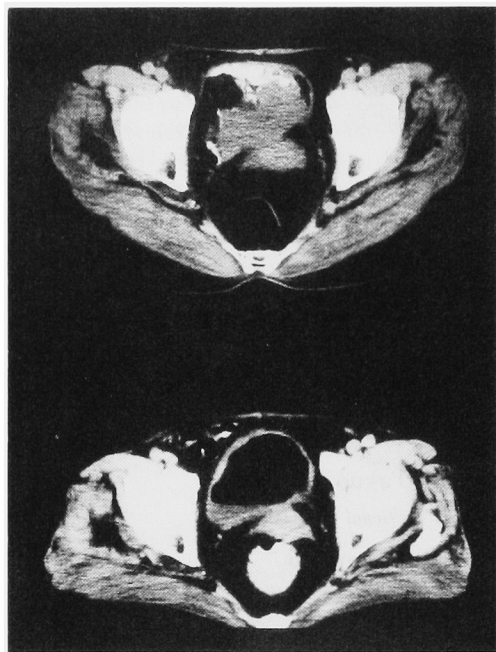


Fig. 1. (top) CT scan shows a large tumor arising from the posterior wall of the bladder before treatment. (bottom) CT scan after one course of chemotherapy shows disappearance of the tumor.

Table 1. Regimen MTX: methotrexate, PEP: peplomycin, CDDP: cis-platinum.

		Day			
		1	4	8	15
MTX	40mg/m ² iv	○			○
PEP	10mg iv	○		○	○
CDDP	50mg/m ² iv		○		

肝機能、腎機能、血清電解質に異常を認めなかった。また血中 SCC は 1.8 ng/ml と正常上限であった。検尿 RBC 20~30/hpf, WBC 5~10/hpf, 尿培養 negative, 尿細胞診 class II。

DIP では、膀胱左約2/3を占める陰影欠損像を認めた。膀胱鏡では膀胱左側壁から後壁全体が非乳頭状腫瘍にて占拠されており、腫瘍生検の結果は角化傾向や細胞間橋像を示す異型細胞の浸潤性増殖を認め、squamous cell carcinoma inf β と診断された (Fig. 2)。骨盤部 CT では、膀胱後壁ほぼ全面より内腔に大きく突出する腫瘍を認め、壁外後方への浸壁

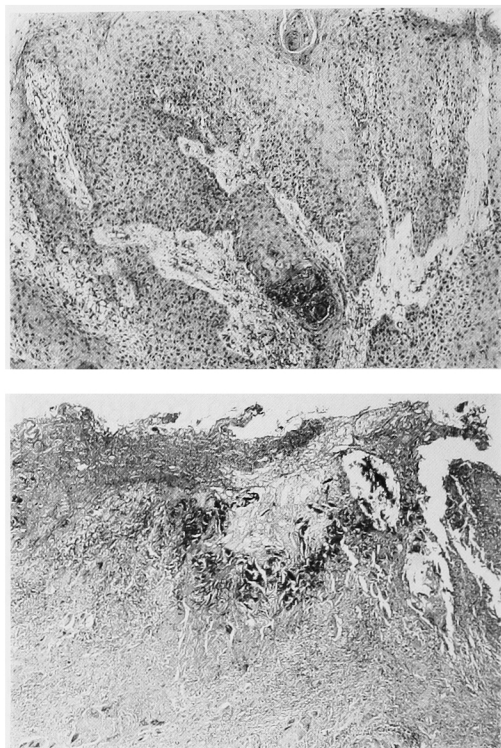


Fig. 2. (top) Histological findings of the bladder tumor, before treatment, show moderately differentiated squamous cell carcinoma. (bottom) Histological findings obtained after cystectomy. Most of the cancer cells are replaced with necrotizing tissue.

の可能性もあり治療前診断は T3b と考えられた (Fig. 1)。1月24日より methotrexate, peplomycin, cis-platinum による術前化学療法を1コース施行したところ (Table 1), 化学療法後の骨盤部 CT では、ほぼ完全に腫瘍陰影の消失をみた (Fig. 1)。根治性を考え、2月19日前方骨盤内臓器全摘および回腸導管造設術施行。摘出膀胱において腫瘍はほぼ出血壊死に陥り (Fig. 3) 内腔への突出および壁外への伸展は認めなかった。摘出膀胱腫瘍部位の HE 染色では粘膜から漿膜にかけて癌細胞を認めるもののそのほとんどは変性および壊死をきたし、嶋状の異物肉芽組織におきかわっていた。また角化傾向や細胞間橋像をしめす異型細胞の浸潤増殖像は、粘膜のごく一部にのみ認められた。組織学的深達度は pT3b としたが明瞭に carcinoma と見なされる部分は粘膜~粘膜下のごく一部にのみ認められ膀胱壁すなわち筋層から漿膜にかけては全く異物性肉芽組織に置き換えられていた (Fig. 2)。患者は術後約1年の現在も再発の兆候なく外来に

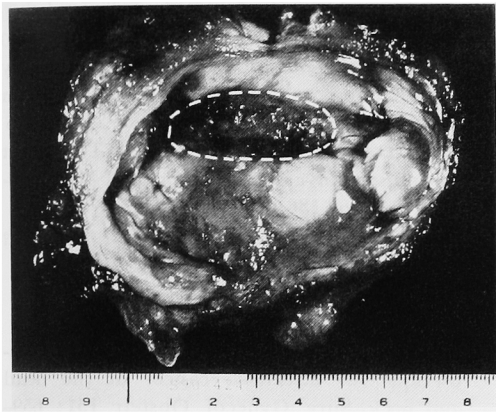


Fig. 3. Gross appearance of surgical specimen. Dotted line shows the tumor having changed into necrosis.

て経過観察中である。

考 察

膀胱に発生する扁平上皮癌は、比較的稀な疾患であり膀胱癌の全体に占める割合は5%内外との報告が多い^{5,7,9}が、その予後について Rundle³⁾ らは114例の膀胱扁平上皮癌を集計し1年生存率23.8%, 5年生存率1.9%と報告しているようにきわめて不良であり、治療上問題の多い疾患といえる。予後の悪い原因としては早期より浸潤増殖傾向を有し、初診時大半の症例が進行例であることがあげられている^{6,10}。治療に関しては、これまで、放射線、ブレオマイシン単独もしくは併用に手術療法を組み合わせた治療が報告されているが、いずれも満足すべき結果は得られていないのが現状である^{1-3,6,7)}。田代⁹⁾ らは膀胱扁平上皮癌8例に対し、各種の手術、放射線療法に bleomycin を併用しても5年生存を得た症例はなかったと報告し、同じ扁平上皮癌でも bleomycin 単独では陰茎癌のような効果は期待できないと述べている。放射線療法に関しては従来より、他臓器の扁平上皮癌同様に放射線感受性が高いとの考えにたち多くの報告がなされている^{5,10,11)}。Klimberg¹¹⁾ らは筋層浸潤を認める腫瘍に術前照射を行ったところ50%の症例で down stage が得られたと報告し、Swanson⁵⁾ らは25例の筋層浸潤を伴う浸潤性扁平上皮癌に対し術前照射および膀胱全摘をおこなったところ、10例(40%)において down stage を認めたと報告している。しかし、放射線療法に対しては否定的な見解も多い^{2,3)}。真鍋⁹⁾ らも7例の膀胱扁平上皮癌に対し術前 cis-platinum もしくは doxorubicin の動脈注入療法に加え放射線療法をおこ

なしたが6例が癌死したと報告している。一方、多剤併用の化学療法については内外を通じて、その報告は症例数が少なく確立された方法はいまだ認められない。有効例としては Patterson⁴⁾ らの mitomycin C と 5-fluoracil による化学療法に術前照射を組み合わせ、5例中3例の完全寛解を得たとの報告があるのみである。cis-platinum による化学療法に関しては、Logothetis¹⁴⁾ らが、cyclophosphamide, doxorubicin, cis-platinum による多剤併用療法では効果を認めなかったと報告している。本邦では、平田⁸⁾ らが膀胱結石に合併した扁平上皮癌に対し cis-platinum, vincristine, peplomycin による PVB 療法を3コースおこなったが効果はなかったと述べている。

自験例では Chiuten¹³⁾ らが頭頸部扁平上皮癌において63%有効率を示すと報告し、本邦では郭¹²⁾ らが陰茎癌に応用した methotrexate, bleomycin, cis-platinum による MBD 療法を bleomycin を peplomycin に変更して術前に1コース施行したところ著しい抗腫瘍効果を得ることが出来た。Jean は Swanson らの論文に対する editorial comment⁵⁾ のなかで、他臓器扁平上皮癌における methotrexate, bleomycin, cis-platinum による多剤併用療法の効果から今後これら3剤の膀胱扁平上皮癌への応用を示唆しているが、これは MBD 療法に一致するものである。さらに、本療法では軽度の嘔気以外に重篤な副作用を認めないことより高齢者にも積極的に起こない治療法であり¹²⁾、従来放射線療法に主眼のおかれていた膀胱原発扁平上皮癌に活用することによりその予後の改善が期待できる可能性があると考えられた。

結 語

浸潤性膀胱扁平上皮癌に対し術前 methotrexate, peplomycin, cis-platinum による三者併用化学療法を1コース施行したところきわめて著しい抗腫瘍効果を得た症例を経験したので報告した。本療法により従来予後のきわめて不良であった膀胱扁平上皮癌の治療成績向上が期待できる可能性があると考えられる。

本論文の要旨は、第40回日本泌尿器科学会中部総会（於：大阪）において発表した。

文 献

- 1) 香川 征, 前林浩次, 斉木 番, ほか: 膀胱扁平上皮癌の臨床統計的観察. 泌尿紀要 30: 467-468, 1984
- 2) Jones MA, Bloom HJG, Williams T, et al.: The management of squamous cell carcinoma of the bladder. J Clin Oncol 1: 11-18, 1983

- ma of the bladder. *Brit J Urol* 52: 511-514, 1980
- 3) Rendle JSH, Hart AJL, McGeorge A, et al.: Squamous cell carcinoma of bladder. A review of 114 patients. *Brit J Urol* 54: 522-526, 1982
- 4) Patterson JM, Ray Jr. EH, Mendiondo OA, et al.: A new treatment for invasive squamous cell bladder cancer: the nigro regimen: preoperative chemotherapy and radiation therapy. *J Urol* 140: 379-380, 1988
- 5) Swanson DA, Liles A and Zagars GK: Preoperative irradiation and radical cystectomy for stages T2 and T3 squamous cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 143: 37-40, 1990
- 6) 真鍋文雄, 阿弥良浩, 岩崎明朗, ほか: 膀胱扁平上皮癌の臨床統計. 泌尿器外科 2: 845-848, 1989
- 7) 佐々木秀平, 大日向充, 赤坂俊幸, ほか: 膀胱扁平上皮癌12例の臨床病理学的観察. 西日泌尿 45: 975-980, 1983
- 8) 平田直也, 丸山良夫, 田中宣道, ほか: 膀胱結石に合併した膀胱扁平上皮癌の1例. 泌尿紀要 37: 77-81, 1991
- 9) 田代和也, 大石幸彦, 町田豊平: 膀胱扁平上皮癌22例の臨床統計的観察. 臨泌 34: 1069-1072, 1980
- 10) Quilty PM and Duncan W: Radiotherapy for squamous cell carcinoma. I. *J Radiation Oncology Biology Physics* 12: 861-865, 1986
- 11) Klimberg IW and Wajzman Z: Treatment for muscle invasive carcinoma of the bladder. *J Urol* 136: 1169-1171, 1986
- 12) 郭 俊逸, 西尾恭規, 岡田裕作, ほか: 集学的治療により完全寛解が得られた進行陰茎癌の1例. 泌尿紀要 34: 1051-1055, 1988
- 13) Chiuten D, Volgl SE, Kaplan BH, et al.: Effective outpatient combination chemotherapy for advanced cancer of the head and neck. *Surg Gynecol Obstetr* 151: 659-662, 1980
- 14) Logothesis CJ, Samuels ML, Ogden S, et al.: Cyclophosphamide, doxorubicin and cisplatin chemotherapy for patients with locally advanced urothelial tumors with or without nodal metastasis. *J Urol* 134: 460-464, 1985
- (Received on March 11, 1991)
(Accepted on May 3, 1991)
(迅速掲載)