

尿路移行上皮癌に対する rG-CSF 併用による M-VAC 療法の Dose intensity

名古屋第二赤十字病院泌尿器科 (部長: 小幡浩司)

小幡 浩司, 小林 弘明, 高羽 秀典

横井 圭介, 彦坂 敦也

DOSE INTENSITY IN M-VAC CHEMOTHERAPY WITH rG-CSF FOR METASTATIC TRANSITIONAL UROTHELIAL CANCER

Koji Obata, Hiroaki Kobayashi, Hidenori Takaba,

Keisuke Yokoi and Atsuya Hikosaka

From the Department of Urology, Nagoya Daini Red Cross Hospital

The effect of M-VAC (methotrexate, vinblastine, adriamycin and cisplatin) chemotherapy supported recombinant human granulocyte stimulating factor (rG-CSF) was studied in 18 patients with metastatic urothelial cancer. The mean age of the patients was 66 years. Of the patients 6 had lung metastasis and 12 had distant lymph node metastasis.

In this study recombinant human granulocyte stimulating factor was administered therapeutically at 100 to 250 μ g subcutaneously after the white blood cell count was less than 3,000/mm³.

Relative dose-intensity (RDI) was 0.88 ± 0.11 and 0.72 ± 0.19 for 11 patients with rG-CSF and 7 without rG-CSF, respectively. The relative dose regardless of the interval of the cycle of M-VAC chemotherapy (%Dose) was 0.95 ± 0.06 and 0.86 ± 0.09 for the patients with rG-CSF and those without rG-CSF, respectively.

Of seven patients without rG-CSF 3 patients responded (response rate 42%, mean survival period 7.4 months). Of 11 patients treated with rG-CSF 3 patients responded (response rate 72.7%, mean survival period 20.0 months). Although rG-CSF increased the RDI of M-VAC chemotherapy, the correlation of response with RDI was not clearly demonstrated.

The therapeutical administrations of rG-CSF fail to improve the mean white blood cell nadir and to prevent the decrease of the platelet and reticulocyte count.

(Acta Urol. Jpn. 40: 939-944, 1994)

Key words: M-VAC chemotherapy, rG-CSF, Dose intensity

緒 言

M-VAC (methotrexate, vinblastine, adriamycin and cisplatin) 療法は尿路上皮癌に対する最も効果的な多剤併用化学療法の一つであり、現在、進行性尿路上皮癌の標準的な療法とされている¹⁾。しかし、M-VAC 療法に伴う骨髄抑制を主とする副作用は M-VAC 療法の完全遂行の障害になり、投与薬剤量や投与期間を変更した M-VAC 療法の変法が行われてきた。顆粒球刺激因子である recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (r-GCSF) は多剤併用化学療法によって起る骨髄抑制による副作用を減少させ、十分量の薬剤の投与を可能にすると

もに化学療法を安全に行うのに有用とされている²⁾。化学療法の基準量に対する投与量の比をみる Relative dose intensity (RDI) は化学療法の完遂の有用な尺度として利用されるようになり、化学療法の評価の客観的基準を提供するようになってきた³⁾。本研究では、M-VAC 療法における rG-CSF 併用の有用性を臨床効果と予後を投与量を指標にして retrospective に評価した。

対象と方法

1988年から1992年の間に名古屋第二赤十字病院で転移性尿路上皮癌に対して M-VAC 療法を行った18例を対象とした。症例の内訳は腎盂尿管癌が9例、膀胱

癌が9例である。男性13例、女性5例の平均年齢は66.2 (48~81)歳。PS (performans status) はG0が13例、G1が3例、G3が2例であった。CT, MR-I, US等による腫瘍の存在部位は肺が6、リンパ節12であり骨と脳の転移の症例は含まれていない。この内、原発巣を有するものは5例であった。患者背景はrG-CSF群投与群と非投与で差はなかった。M-VAC療法前の血液生化学のデータは白血球数 3,000/mm以上、血小板数10万/mm以上、クレアチニンクリアランス 50 L/day以上である。

M-VAC療法は原法に従い methotrexate 30 mg/m²を第1日、vinblastine 3 mg/m², adriamycin 30 mg/m², cisplatin 70 mg/m²を第2日、methotrexate 30 mg/m²と vinblastine 3 mg/m²を第15日と第22日に投与した。患者のPS、薬剤の副作用によって予定の薬剤投与ができないときは、副作用の治療を優先して、投与量を維持するために、第15、22日目のMTX, VBLの投与時期を延長した。

rG-CSFは顆粒球の減少の治療を目的とし、投与時期をあらかじめ設定せず、白血球数 2,000以下となった時点で投与を開始し、2万を越えた時点で終了した。rG-CSFは100~250 µg/dayを皮下投与した。

M-VAC療法の各cycle毎の各薬剤の実際投与量の総和と基準投与量の総和の比を各薬剤の当日量(%Dose)とした。また、一般にいわれている relative dose intensity (RDI)として、各cycle毎の各薬剤の実際投与量の総和を薬剤の最終投与日(最後のMTX, VBLを投与した日)で除した値と基準投与量の総和を基準投与日(22日)で除した値の比を求め

た。M-VAC療法の1cycleの基準日数は本来なら28日であるが、各cycleでのday 22が延長することが多いので、各cycleでのday 28も7日以上延長すると考えられるが、実際にその日を決めることは困難である。従って、day 22のMTX, VBL投与後の7日の休薬期間を考慮して各cycle毎の投与最終日を28日に定めることは妥当でないと考えられたので基準投与日を22日とした。day 15, 22を省略した症例については最終投与日を22日とした。

治療成績には χ^2 検定を、生存率はKaplan-meier法に従い generalized Wilcoxon 検定と logrank 検定を行った。数値量の比較検定には Mann Whitney U 検定を用いた。

成 績

M-VAC投与回数は平均3.8回(2~11回)。追跡期間の中央値は33.6週(8~183.4週)である。M-VAC療法の効果はCRが3例、PRが8例、NCが3例、PDが4例で有効率は61.1%であった。生存数はCRが3例で効果持続期間の中央値は14.7週、PRが8例で効果持続期間の中央値は22.3週、NCが1例で効果持続期間の中央値は2.9週であった。有効群の平均RDIは87.3±10.8、無効群では平均72.7±19.9で有効群のRDIがよい傾向があった(p=0.07)。有効群の平均生存期間は18.9±4.8カ月、無効群では7.8±1.7であり有効群の生存率が高かった (generalized Wilcoxon 検定 P=0.030)。

M-VAC療法での薬剤の投与期間を考慮しない各cycle毎の当日量(%Dose)は、rG-CSFの投与によ

Table 1. Mean dose intensity regardless the interval (%Dose) of a cycle in M-VAC

	Number of cycles	MTX	VBL	ADM	CDDP	Combination**
G-CSF+	30	96.6±6.5	94.4±7.3	94.1±7.5	94.8±6.9	94.0±6.3
G-CSF-	40	82.9±17.1	0.86±12.3	85.2±10.9	80.5±14.1	83.5±11.9
p-value		0.0001	0.0006	0.0001	<0.0001	<0.0001

* %Dose=Administrated dose (mg/cm²)/Standard dose (mg/cm²)

** Combination=(%MTX+%VBL+%ADM+CDDP)/4

Table 2. Mean relative dose intensity in M-VAC

	Number of cycles	MTX	VBL	ADM	CDDP	Combination
G-CSF+	30	80.6±18.3	79.1±19.5	78.8±19.5	79.3±19.1	79.5±10.0
G-CSF-	40	64.8±28.0	66.5±26.1	73.2±21.7	69.0±21.3	68.5±22.0
p-value		0.014	0.033	0.158	0.036	0.023

* RDI=Administrated dose (mg/cm²/w)/Standard dose (mg/cm²/w)

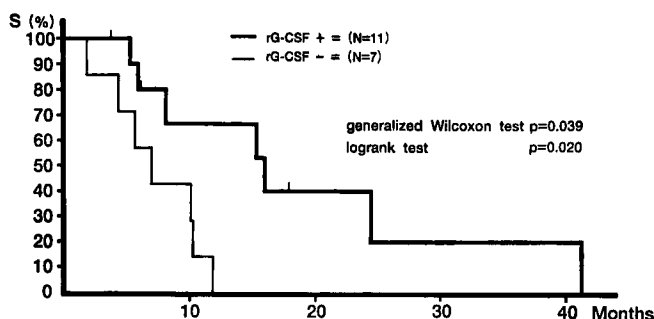


Fig. 1. Kaplan Meier survival rate for patients with metastatic urothelial cancer receiving M-VAC chemotherapy with or without rG-CSF

Table 3. Clinical effect of M-VAC according to dose

		No of patients (%)	Dose intensity		
			≥90% (%)	<90% (%)	
%Dose	CR+PR	11 (61)	9 (75)	2 (33)	p=0.23
	NC+PD	7 (39)	3 (25)	4 (67)	
RDI	CR+PR	11 (61)	6 (75)	5 (50)	p=0.55
	NC+PD	7 (39)	2 (25)	5 (50)	

Table 4. Clinical effect of M-VAC in combination with %Dose and rG-CSF

GCSF	% Dose	CR	PR	NC+PD	Response
rG-CSF+	≥90%	3	4	2	78%
rG-CSF-	≥90%	0	2	1	67%
rG-CSF+	<90%	0	1	1	50%
rG-CSF-	<90%	0	1	1	33%

ってすべての薬剤で増加し平均投与割合は84%から94%になった ($p<0.0001$) (Table 1). しかし, 1 cycleに要する期間は, rG-CSF を使用した 30 cycle で平均 26.7 ± 7.9 日 (21~56日), rG-CSF 非使用の35回で平均 27.2 ± 8.0 日 (20~58日) で投与期間の短縮はできなかった. 当日量に投与期間を加えた RDI は, rG-CSF 使用群の30回では平均 79.5 ± 10.0 , 40回の非使用群では平均 68.5 ± 22.0 ($p=0.023$) で rG-CSF の使用が RDI の増強にも有用と思われた (Table 2). 各薬剤についての平均 RDI では ADM 以外の3剤に rG-CSF 使用の効果が確認された.

MVAC 療法の18例のうち11例に治療を完遂する目的で rG-CSF を使用した. 症例別にみた rG-CSF と M-VAC 療法の関連は, M-VAC 療法単独では, 7例中, PR が3例で有効率 42.0%, M-VAC+rG-CSF 療法の11例では CR 3例, PR 5例で有効率 72.7%であった. M-VAC 療法単独の平均生存期間は 7.4カ

月で, rG-CSF 使用群では 20カ月であり, 生存率も有意に高かった (generalized Wilcoxon 検定 $P=0.039$) (Fig. 1).

症例毎の薬剤投与量の平均値は, 当日量 (% Dose) では使用群 11例で 95.2 ± 6.4 , 非使用群 7例で 85.6 ± 8.9 ($P=0.013$) であり, RDI では使用群 88.4 ± 11.1 , 非使用群 72.3 ± 18.7 ($P=0.052$) で, いずれも rG-CSF を使用した症例で投与量の増強が見られた.

M-VAC 療法の投与量と効果についてみると, RDI 90%以上の症例の有効率は 75% で, RDI 90% 以下の症例では 50% であった (χ^2 test: $p=0.55$) が, M-VAC の期間を考慮しない当日量 (%Dose) 90%以上の症例の有効率は 75%, 当日量 90% 以下では 33.3% であり (χ^2 test: $p=0.23$), 期間を考慮しない当日量は RDI に較べて有効と無効との関連がややよい傾向があった (Table 3). 当日量の 90% を境にした群と rG-CSF の組み合わせでは, 当日量の 90% を越える症例, rG-CSF を使用した症例に有効例が多かったが母数が少なく決定的なことはいえない (Table 4).

M-VAC 療法の副作用である骨髄抑制に対する rG-CSF の効果をみると, rG-CSF を投与しても WBC の nadir 値は非投与群と差がなかったが, 血小板と網状赤血球の nadir 値は rG-CSF 投与群でより低値であった (Table 5).

Table 5 The mean nadir of WBC, platelet and reticulocyte

	N	Nadir(DAY)	WBC	Platelet	Reticulocyte
G-CSF+	30	16.0±7.2	1.92±0.74	14.7±10.5	3.5±3.6
G-CSF-	36	16.8±5.2	2.05±1.38	22.8±15.6	8.8±7.8
p-value		0.20	0.22	0.02	0.001

考 察

1985年, Sternberg らによって報告され, その後の追試を経て, 現在では M-VAC 療法は尿路上皮癌の標準療法として認知されている^{4,5)}. しかしながら, 本邦では骨髄抑制を始めとする副作用の故に, 原法のスケジュールを実施することのできない症例が多く, その治療成績は必ずしも満足されるものではない. 特に, M-VAC 療法では第15, 22日目の投与日が骨髄抑制の時期と重なるので, 投与量の減少, 投与期間の延長をやむなくされることとなっている. M-VAC療法の有効率は72%, 完全寛解率では36%といわれているが⁵⁾, 日本での成績は有効率 40.5%~57%であり, 欧米の成績に較べて必ずしもよいとはいえない⁶⁻¹²⁾.

癌化学療法においては薬剤の副作用のために実際の投与量と投与間隔はあらかじめ設定した基準より少ないのが常であるので, 実際投与量と基準量の比である relative dose intensity (RDI) が化学療法の実施の評価指標となる. Green や Hryniuk ら³⁾によって導入されたこの概念は, RDI が癌化学療法の治療効果や予後との間に相関がみられるとされて以来, 各領域での癌の化学療法の評価に用いられている. Kotake ら¹²⁾は M-VAC の成績を RDI が70%を越えた46例で56.5%, RDI 70%以下では40.0%であったと報告し, M-VAC療法では副作用による投与量の減少, 投与期間の延長が避けられないと述べている.

Granulocyte colony stimulating factor は骨髄での顆粒球の産生を選択的に刺激し, 末梢の白血球を増加させる. 癌化学療法によって生じる白血球減少に対し recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rG-CSF) を投与した結果では, 好中球数の最低値の上昇, 好中球減少期間の短縮, 減少した好中球の有意な回復などの効果が認められ, rG-CSF 使用群では M-VAC療法の薬剤投与量の維持, スケジュールの完全施行率が高いとされている^{13,14)}.

今回の検討では, rG-CSF の治療的投与によって減少した白血球数は増加し, 引続いての薬剤投与が可能であり, 当日投与の薬剤量の原法にほぼ近い量 (平均94%) での維持を達成することもできた. その結果, M-VAC療法単独では有効率42.0%であったのに較べ

て, M-VAC+rG-CSF 療法では有効率72.7%と治療成績の向上がみられた.

M-VAC 療法での rG-CSF 使用と投与量を考慮した臨床効果は当日量 (%Dose) でみて rG-CSF+当日量90%以上が78%, rG-CSF-当日量90%以上が67%, rG-CSF+当日量90%以下が50%, rG-CSF-当日投与量90%以下が33%であり, rG-CSFの使用によって十分な投与量が維持できれば治療成績の向上がえられることを示唆している. Akaza¹⁵⁾は Mouse の膀胱癌細胞を用いて tumor volume が high dose M-VAC+rG-CSF<high dose M-VAC=low dose M-VAC+rG-CSF<low dose M-VAC の順であったという実験の結果を述べているが, われわれの成績はこれを裏付ける結果であった.

Dose intensity は通常, 週間に投与した体表面積あたりの薬剤量で表される. 従って, 1回の投与量が基準量でも 1 cycle の期間が延長すれば RDI は減少することになる. M-VAC療法の効果を上げるために, 投与量を減らして投与期間を短縮するか, 期間を延長しても投与量を維持するかについては明確な解答はない. M-VAC 療法を実施するにあたっては投与期間を重視して第15日, 第22日を飛ばして, つぎの cycle に入るとするものもあるが, われわれは投与期間より単位投与量を重視し, rG-CSFを白血球が減少した際に治療的に使用した. 今回の成績を分析すると, RDI よりも投与期間を考慮しない当日投与量 (% dose) に関連があるようにも思えるが明らかな統計的結果がえられず, さらに多数例によつての検討が必要である.

rG-CSF の投与時期については, 化学療法開始と同時に, 化学療法開始後, 白血球数 2,000~3,000 以下になった時点などについて検討されている¹⁶⁻¹⁹⁾. これらの報告では白血球が減少した時点での投与では十分な白血球の増加がえられず, 化学療法開始後で白血球の減少が始る 5~10日目の間に開始するのがよいとされている. しかし, 本邦における rG-CSF の使用基準は化学療法後白血球数 2,000/ml 未満の場合となっており, われわれはこの基準に従い治療目的で rG-CSF を使用した. こうした使用基準に従った rG-CSF の治療的投与では投与量の維持はできても, 治療期間の

短縮は困難で RDI の増強は顕著でなく、化学療法を安全に行うには計画的の使用が必要と思われる。

白血球数の回復を目的とした rG-CSF の治療的投与では、白血球の減少は治療できても、血小板の減少に十分に対応できず、さらに網状赤血球の減少は白血球の減少がおさえられた裏で、骨髓障害が深刻になっていることを示しており、rG-CSF の投与に支持された癌化学療法の dose limiting factor として問題となろう。

rG-CSF を併用することで、M-VAC 療法における薬剤の投与量を増大して RDI を基準より高く維持する Escalated M-VAC が試みられている。Logothetis ら²⁰⁾は 30 例の再治療症例での Escalated M-VAC によって 12 例 (49%: CR は 7 例) の有効症例をえたと報告し、すでに限界に達している M-VAC に希望を与えたかにみえた。しかし、Seidman らは²¹⁾ 23 例に各薬剤の投与量をさまざまにした RDI 値 1.0 以上の M-VAC 療法を行い有効率 68.8% (CR は 4 例) であったが、設定した DI の完遂は困難で、明らかな効果の増強はえられなかったと報告している。その後の追試によっても Escalated M-VAC は、CR 症例を増加させる結果をえられず、CR や PR 後の再燃時期の延長に対しても効果的に働くという結論はえられていない²²⁾。rG-CSF の併用によっても、骨髓障害に伴う Escalated M-VAC による化学療法死の危険は完全にはさけられず、さらに併用療法による血管障害の報告もある²³⁾。

現状では、標準量の M-VAC 療法を rG-CSF の計画的投与によって安全確実に施行することが先決であると思われる。しかし、M-VAC 療法後の再燃や長期予後の改善の問題は解決されておらず、さらに効果的な regimen の開発が待たれる。

結 語

転移性尿路上皮癌に対する rG-CSF 併用による M-VAC 療法の効果を dose intensity によって検討した。rG-CSF を使用しない M-VAC 療法の relative dose intensity は平均 72% であったが、rG-CSF の併用により relative dose intensity は平均 88% となった。rG-CSF を使用しない M-VAC の有効率は 42%、rG-CSF の併用では 73% であった。rG-CSF の治療的投与では、M-VAC 療法における 1 cycle の期間を短縮することはできず、relative dose intensity の向上には rG-CSF の計画的投与が必要であると思われた。

文 献

- 1) Thrasher JB and Crawford ED: Current management of invasive and metastatic transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* **149**: 957-972, 1993
- 2) Gabrilove JL, Jakubowski A, Scher HI, et al.: Effect of granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia and associated morbidity due to chemotherapy for transitional-cell carcinoma of the urothelium. *N Engl J Med* **318**: 1411-1422, 1988
- 3) Hryciuk WM, Figueredo A and Goodyear M: Applications of dose intensity to problems in chemotherapy of breast and colorectal cancer. *Semin Oncol* **14**: 3-11, 1987
- 4) Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al.: Preliminary result of M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol* **133**: 403-407, 1985
- 5) Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al.: Methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin for advanced urothelial cell carcinoma of the urothelium. *Cancer* **64**: 2448-2458, 1989
- 6) 郷司和男, 広中 篤, 後藤 章, 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
- 7) 橋 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
- 8) 山下修史, 坂口 幹, 谷口啓輔, ほか: 進行性尿路上皮癌に対する M-VAC 療法の臨床的検討. *西日泌尿* **52**: 1184-1187, 1990
- 9) 小林真也, 富樫正樹, 豊田健一, ほか: 尿路上皮腫瘍に対する M-VAC 療法の臨床的検討. *泌尿器外科* **4**: 65-69, 1991
- 10) 畑地康介, 繁田正信, 苔原 修, ほか: 進行性尿路上皮癌に対する M-VAC 療法の経験. *日泌尿会誌* **81**: 483-488, 1991
- 11) 井川幹夫, 嘉手納一志, 大口泰助, ほか: 進行性尿路上皮癌に対する methotrexate, vinblastine, adriamycin, cisplatin (M-VAC) 療法—治療効果および副作用の解析—. *日泌尿会誌* **82**: 1627-1636, 1991
- 12) Kotake T, Akaza H, Isaka S, et al.: Evaluation of systemic chemotherapy with methotrexate, vinblastine, adriamycin and cisplatin for advanced bladder cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* **30** (suppl): S85-S89, 1992
- 13) 古武敏彦, 三木恒治, 阿曾佳郎, ほか: 尿路生殖器癌化学療法的好中減少 (または白血球減少) に対する recombinant human G-CSF (rG-CSF

- 注)の臨床効果—rG-CSF 臨床評価研究会(尿路性器癌)多施設比較試験—, 泌尿器外科 3: 1017-1027, 1990
- 14) Aso Y and Akaza H: Effect of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in patients receiving chemotherapy for urological cancer. *J Urol* 147: 1060-1064, 1992
- 15) Akaza H, Fukushima H, Koiso K, et al.: Enhancement of chemotherapeutic effects by recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on implanted mouse bladder cancer cells (MBT-2). *Cancer* 69: 997-1002, 1992
- 16) 田仲紀明, 熊本悦明, 山崎清仁, ほか: 尿路上皮癌化学療法による好中球減少に対する recombinant human G-CSF の効果の臨床的検討. 泌尿器外科 6: 175-179, 1992
- 17) 呉 幹純, 内田豊昭, 丸 典夫, ほか: 尿路性器癌化学療法後の rh-GCSF の使用経験—rh-GCSF の開始時期について—. 泌尿器外科 5: 495-499, 1992
- 18) 三浦 猛, 村井哲夫, 志村英秀俊, ほか: 尿路上皮癌に対する Methotrexate, Etoposide, cisplatin 併用での recombinant human granulocyte colony stimulating factor の臨床効果. 泌尿紀要 39: 209-212, 1993
- 19) 岡根谷利一, 鶴田 崇, 庭川 要, ほか: 癌化学療法時における顆粒球刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor) の投与時期. 日泌尿会誌 84: 680-685, 1993
- 20) Logothetis CJ, Dexeus FH, Sella A, et al.: Escalated therapy for refractory urothelial tumors: Methotrexate- Vinblastine- Doxorubicin- Cisplatin plus unglycosylated recombinant human granulocytemacrophage colony-stimulating factor. *J Natl Cancer Inst* 82: 667-672, 1990
- 21) Seidman AD, Scher HI, Gabrilove JL, et al.: Dose-intensification of MVAC with recombinant granulocyte colony-stimulating factor as initial therapy in advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol* 11: 408-414, 1993
- 22) Levin EG and Raghavan D: MVAC for bladder cancer: Time to move forward again. *J Clin Oncol* 11: 387-389, 1993
- 23) Conti JA and Scher HI: Acute arterial thrombosis after escalated-dose methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin chemotherapy with recombinant granulocyte colony-stimulating factor. *Cancer* 70: 2699-2702, 1992

(Received on June 1, 1994)
(Accepted on June 28, 1994)

(迅速掲載)