

## 尿路上皮癌に対する cisplatin, methotrexate 併用療法

小松秀樹、上野 精

6例の進行尿路上皮癌患者に対し cisplatin(CDDP), methotrexate(MTX) 併用療法を施行した。対象は遠隔転移4例、傍大動脈リンパ節転移1例、局所進展1例の計6例である。CDDPは3週間に1回第1日目に70 mg/M<sup>2</sup>を点滴静注した。MTXは40 mg/M<sup>2</sup>を3週間に2回、第1、第8日目に点滴静注した。以上を1コースとし、3-4コースを目標とした。奏効率は50%であった。CRは2例(33%)に得られた。肺、リンパ節、局所病変には有効であったが、骨転移には全く効果がなかった。かなり強い骨髄抑制がみられた。肺転移を有した1例は3コース終了後血小板数13,000/mm<sup>3</sup>、白血球数300/mm<sup>3</sup>となり、肺炎を併発して死亡した。強い口内炎がみられたがこれはMTX投与日、終日水で口腔内を冷却することにより軽減できた。一過性の軽度の腎障害がみられたが、治療遂行の障害とはならなかった。

### 1. はじめに

泌尿器科領域における抗癌化学療法の進歩は著しい。辜丸腫瘍では転移を有する患者の65-85%が化学療法のみで完全寛解を得るに至っている。これにより辜丸腫瘍の治療大系は一変した。辜丸腫瘍における化学療法の成功に刺激され、腎癌、前立腺癌、尿路上皮癌でも多くの試みがなされている。腎癌、前立腺癌ではこうした試みは現在のところ実を結んでいるとはいえない。しかし、尿路上皮癌ではこの1-2年化学療法の成績が急速に向上し、化学療法が臨床的に意味を持ちはじめた。現在、尿路上皮癌の治療は大なる転換期にあると思われる。

現在までに多くの薬剤が尿路上皮腫瘍に対し、単剤あるいは多剤併用で用いられている。単剤では cisplatin (CDDP), methotrexate(MTX) が最も有効な薬剤とされている<sup>1</sup>。しかし、単剤での奏効率はせいぜい30%までであり、しかも、完全寛解はほとんどみられない。このため各種の多剤併用療法が試みられるようになってきた。

山梨医大泌尿器科では昭和58年10月の病院開設以来、手術不能あるいは転移を有する尿路上皮癌患者に対して、CDDPとMTXの併用療法を試みてきた。これは単剤でこれら2剤が知られている範囲で最も有効だったからである。また3剤以上の多剤併用にしなかったのは、系が

複雑になって評価が困難になるからである。

### 2. 対象症例

遠隔転移を有する4例、傍大動脈リンパ節転移1例、手術不能局所進展1例の計6症例を対象とした(表1)。全例男性で平均年齢59.2才(35-79)であった。全例組織学的に癌が証明されている。全例移行上皮癌を有していた。ただし、症例2では移行上皮癌と同程度の範囲で腺癌を認めた。悪性度は症例4、6がG2で他の4例はG3であった。クレアチニンクリアランスが50ml/m以下の症例、他臓器の強い障害を有する症例、老人性痴呆の強い症例、自立歩行のできないような performance statusの悪い症例はすべて対象としなかった。

症例1は骨盤壁に固定され手術不能と判断したT<sub>4</sub>膀胱癌である。症例2は膀胱全摘時診断pT<sub>4a</sub>pN<sub>3</sub>M<sub>0</sub>で術後化学療法としてすでにCDDP, MTXの投与を行なっている。症例3は膀胱摘時診断pT<sub>3b</sub>pN<sub>0</sub>M<sub>0</sub>で手術以外の治療は行われていない。症例4は他院で2年3ヶ月前と1年7ヶ月前の2回経尿道的腫瘍切除をうけ、この間 adriamycin(ADM)の膀胱内注入を頻回にうけてきた。当科受診時膀胱内再発、両肺野の転移を認めた。膀胱の病変は表在性乳頭状だったので経尿道的に切除した。症例5は他院で、1年6ヶ月前膀胱癌と診断され mitomycin Cの膀胱内注入をうけていた。1年前同院で内視鏡による腫瘍切除をうけ、その後ADMの膀胱内注入を頻回にう

表1 対象症例と腫瘍

症例	年齢	組織型	悪性度	部位	前治療
1	68	TCC	G 3	膀胱・骨盤内リンパ節	——
2	67	TCC=AC	G 3	寛骨白	膀胱全摘・化療
3	63	TCC	G 3	寛骨白・大腿骨	膀胱全摘
4	35	TCC	G 2	肺	TUR・膀胱内注入
5	79	TCC	G 3	膀胱・肺	TUR・膀胱内注入
6	43	TCC	G 2	傍大動脈リンパ節	腎尿管全摘・膀胱全摘

TCC : transitional cell carcinoma

AC : adenocarcinoma

TUR : transurethral resection

けてきた。当科受診後膀胱のrandom biopsyでT<sub>is</sub>と診断された。また左肺に転移巣を認めた。症例6は1年11ヶ月前当院で左腎盂癌のため左腎尿管全摘を行なった。その後膀胱内再発を繰り返すため1年1ヶ月前膀胱全摘を行なった。左腎尿管全摘時にはリンパ節の郭清は行なわなかった。膀胱全摘時には骨盤内リンパ節への転移はなかった。腰背部痛があり、CT検査を施行したところ左腎門部付近の傍大動脈リンパ節の腫大が認められた。

### 3. 投与方法と効果判定

CDDPは3週間に1回、第1日目に70mg/M<sup>2</sup>を点滴静注した。MTXは3週間に2回、第1・第8日目に40mg/M<sup>2</sup>を点滴静注した。以上3週間を1コースとし、3—4コースを目標とした。この方法はヨーロッパのEORTCが1982年5月に開始したプロトコールにならった<sup>2</sup>。ただし、原法ではMTXの投与が第8、第15日目であったのを第1、第8日目に変更した。症例1はEORTCの方法を用いたが、休薬の過がなく、患者の消耗度が強いように思えた。このため以後の投与は前記に従った。CDDP投与日は1日3,000mlの輸液を負荷し、mannitolで利尿をつけ腎を保護した。また制吐のためmethyprednisolone 500mgを静脈内投与した。症例2以後では口内炎予防のためMTX投与日に終日氷片を口にふくませ口腔内温度を下げるようにした。化学療法施行中は血算を週2回行なった。白血球数2500/mm<sup>3</sup>以下あるいは血小板数10万/mm<sup>3</sup>以下になった場合、その日以後

2週間は化学療法を施行しないようにした。白血球数1000/mm<sup>3</sup>以下、あるいは血小板数5万mm<sup>3</sup>以下になった症例は以後の化学療法を中止した。

効果判定は昭和55年日本癌治療学会で承認された「固型がん化学療法直接効果判定基準」に基いた。2コース終了後効果判定を1度行ない、NC(no change)あるいはPD(progressive disease)と判定されればその時点で化学療法を中止した。

### 4. 効果

結果を表2に示す。全例2コース以上の化学療法を施行した。症例1、5は副作用のため化学療法を中止した。症例2、3は効果がみられなかったため化学療法を中止した。CR(complete response)2例、PR(partial response)1例、MR(minor response)1例、NC1例、PD1例であり、奏効率(CR+PRの全症例に占める割合)50%であった。CRは33%に得られた。局所、リンパ節、肺に関しては無効例はなかった。しかし、骨転移には全く効果がみられなかった。

PR以上の3症例の奏効期間は平均6.7ヶ月(6—8)であった。3例全例で当初病変のなかった部位への再発をみた。また、膀胱全摘を施行した症例1を除くと、残り2例は当初病変のあった部位にも再燃がみられた。

病例1は局所進展の著しい症例だったが、化学療法により腫瘍は著明に縮小し、その後膀胱全摘を行なった。術前の生検では筋層に浸潤する移行上皮癌を認めたが

表2 化学療法の効果、骨髄抑制、転帰

症例	部位	化療 コース数	効果	最低 白血球数 ( $\text{/mm}^3$ )	最低 血小板数 ( $10^4/\text{mm}^3$ )	血色素量(g/dl)		奏効期間	再発 部位	転帰
						化療前	化療後			
1	膀胱・リンパ節	2+	CR	1900	7.3	10.8	7.6	8 M	肝	12M死
2	寛骨白	2	PD	1500	4.1	13.2	9.2			7 M死
3	寛骨白・大腿骨	3	NC	5600	26.2	12.2	8.1			7 M死
4	肺	4	CR	2600	9.7	13.8	10.3	6 M	肺 膀胱	24M生
5	肺・膀胱	3	MR	300	1.3	12.7	7.6			2 M死
6	リンパ節	4	PR	2000	2.3	16	7.1	6 M	肺 リンパ節	7 M生

(図1)、膀胱全摘標本の検索では腫瘍細胞を認めず(図2)CRと判定した。この症例については詳細をすでに報告した<sup>3</sup>。症例4の両肺野の転移巣は化学療法でX線検査上消失した。しかし、6ヶ月後左肺野に同所再発を認めてこれを切除した。その後CDDP, MTX併用療法を2コース施行した。さらに右肺にも再発をきたし(1箇所は同所再発、1箇所は異所再発)、これも左肺手術の8ヶ月後に切除した。この症例は最初の化学療法後膀胱にも2回再発したが、表在性であったので経尿道的に切除した。現在化学療法開始後24ヶ月になるが腫瘍なしで生存している。症例6は腎盂尿管腫瘍術後傍大動脈リンパ節への転移をきたした(図3)。化学療法2コース終了時には病変は著明に縮小した(図4)。しかし、4コース終了時にも腫瘍は残存した。この時期に残存腫瘍の切除を患者に勧めたが、患者はこの時点での手術を拒否した。化学療法終了後3ヶ月で再び腫瘍は増大し、肺転移もあらたに出現した。

## 5. 副作用

副作用としては口内炎と骨髄抑制が問題となった。CDDP, MTXが共に腎毒性を有していることから、当初、腎障害についても懸念された。しかし、腎障害は軽度で治療の妨げとはならなかった。

口内炎は全例に程度の差はあるが発生した。各症例でコースを重ねる毎に強くなっていった。症例1では口内炎のため経口摂取不能となった。この当時、膀胱全摘後の補助化学療法としてCDDP, MTX併用療法を施行した患者でも激しい口内炎がおきた。これを克服しない限

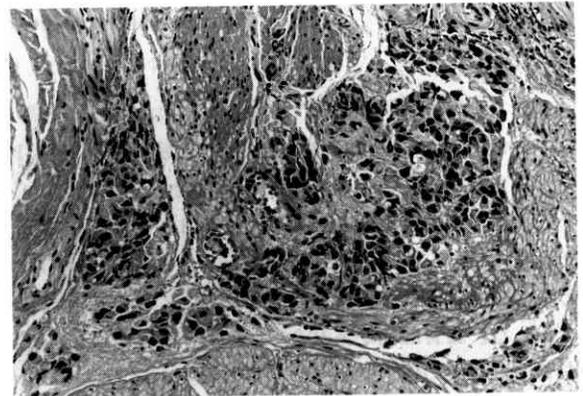


図1 症例1。化学療法前の生検。筋層に浸潤する移行上皮癌G-3。

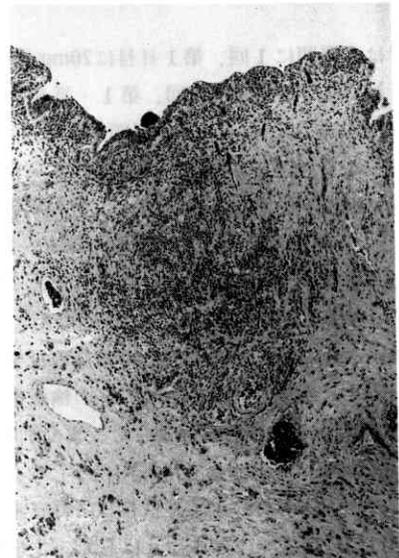


図2 症例1。化学療法後の膀胱全摘標本。腫瘍細胞は認められない。

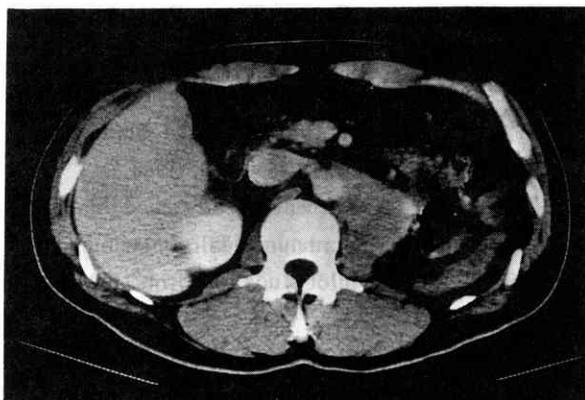


図3 症例6。化学療法前のCT像。左傍大動脈リンパ節の腫大をみる。

りこの療法をおしすすめることは不可能だと思われた。そこで、症例2以後、MTX投与日に氷をふくませ口腔内温度を下げたところ、それまでのような強い口内炎は出現しなくなった。

副作用で最も問題となったのは骨髄抑制であった。白血球数、血小板数共に各コースの第15日目付近で最低となり、その数日後に回復した。またコースを重ねる毎に骨髄抑制は強くなっていった。6例中4例で白血球数が $2500/\text{mm}^3$ 以下になった(表2)。5例で血小板数が $10$ 万 $/\text{mm}^3$ 以下になった。血色素量は全例で化学療法中著明に低下していった。症例5は第3コース15日目に白血球数 $300/\text{mm}^3$ 、血小板数 $13000/\text{mm}^3$ となり、肺炎を併発して死亡した。

## 6. 考察と展望

転移を有したり、局所進展の著しい進行尿路上皮癌を手術のみで治療することは不可能である。こうした症例に対して1960年代より化学療法が試みられるようになり、近年、ますます盛んになってきた。現在、単剤ではCDDP、MTXの効果が最も高く、次いでADM、vinblastin (VBL)が有効だとされている<sup>1</sup>。

CDDPの単剤としての奏効率は33—47%であり<sup>4-7</sup>、MTXの奏効率は28—56%とされている<sup>8-10</sup>。両者共に効果の持続期間は6ヶ月程度である。有効例では共に生存期間が無効例に比し有意に延長される。両者共残念なことに単剤ではCRがごく少数例にしかみられていない。全体の奏効率をあげ、かつCRの率を増加させるため、

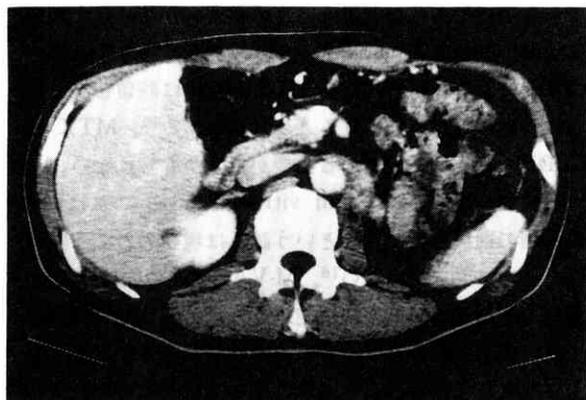


図4 症例6。化学療法2コース後のCT像。左傍大動脈リンパ節の病変は著明に縮小した。

各種の多剤併用療法が試みられるようになった。多剤併用療法の中心となってきたのはCDDPとADMである<sup>1</sup>。CDDPにcyclophosphamide(CPM)を加えても奏効率は上昇しない。しかし、これにさらにADMを加えると奏効率は有意に高くなる。しかし、CDDP + ADMでも同様の効果が得られる。

単剤で最も高い有効性を示すCDDPとMTXの併用の成績に関しては1985年のCarmichaelらの報告<sup>12</sup>と1986年の我々の報告<sup>13</sup>がある。CarmichaelらはMTX  $200\text{mg}/\text{M}^2$ を24時間かけ静脈内に投与し、これにfolinic acid rescueを加えた。CDDPはMTX投与終了後6時間目から $100\text{mg}/\text{M}^2$ を静脈内に投与した。これを3週間に1回6コース施行している。これにより19例中4例(21%)にCR、9例(47%)にPRを得た。奏効率68%である。さらにMeyersらはCDDP、MTXにVBLを加えた成績を報告した<sup>14</sup>。彼らは50例中14例(28%)にCR、14例(28%)にPRを得た。CDDP、MTXを含むregimenの成績は我々の成績を含めてCDDP、MTXのいずれかを欠く方法より成績が良い。

現時点で尿路上皮癌に対し最も良い成績を得ているのはSternbergにより1985年報告されたM-VAC療法である<sup>15</sup>。これはCDDP、MTXにADMとVBLを加えるものである。奏効率は71%と高く、しかもCRが50%に得られている。この方法は大きな注目を集め、現在本邦でもこれに倣う施設が出てきている。

我々が山梨医大開設以来施行してきた尿路上皮癌に対するCDDP、MTX併用療法は奏効率50%でCRは33%に得られた。これは1983年という時点を考えてと納得の

できる選択であったと思う。この療法の今後に残す問題は骨髄抑制である。CDDPとMTXを同時投与するとCDDPによる腎障害のためMTXが血中に貯留し、このため骨髄抑制が増強されるとの意見がある<sup>12</sup>。MTXとCDDPの投与日を変更する必要があるかもしれない。

抗癌剤の感受性試験をin vitroで行ない、これに従って薬剤の選択を行なおうという試みは現在のところ実用性を持つに至っていない<sup>16</sup>。M-VAC療法の成功は各種薬剤の単剤での奏効率の決定とさらにそのうちの奏効率の高い薬剤の組合わせを多数例で戦略的に行なってきた上に成立している。日本ではこうした治療は各施設でバラバラにごく少数例で行なわれてきた。しかも、評価不可能なほどの多種類の薬剤を使用することもあり、得られた知見がその後の治療に大きな影響を与えることは少なかった。本来こうした研究は全国レベルで大戦略を持って、各種regimenが有効に関連するように行なわれるべきであろう。そうした機構ができるまではCDDP, MTX併用療法を進展させる形で今後の治療をすすめた

## 文 献

- 1) Yagoda, A. : Chemotherapy for advanced urothelial cancer. *Seminars in Urology*, 1, 60—74, 1983.
- 2) Smith, P. H., Child, J.A., Mulder, J.H., Van Oostrom, A.T., Martinez-Pineiro, J.A., Richards, B., Stoter, G., Dalesio, O., DePauw, M. and Sylvester, R. : Cooperative studies of systemic chemotherapy. A review of the EORTC urological group and of the yorkshire urological cancer research group(YUCRG), *Cancer Chemther. Pharmacol.*, 11(Suppl.) S25—S31, 1983.
- 3) 小松秀樹、小林克己、武井 孝、白須宣彦、田辺信明、石浜達彦、山田 豊、上野 精 : 化学療法により手術可能となり組織学的に完全寛解が証明された進行膀胱癌の1例。日泌尿会誌、76, 116—120, 1985.
- 4) Yagoda, A., Watson, R.C., Gonzalez-Vitale, J.C., Grabstald, H. and Whitmore, W.F. : Cis-dichlorodiammineplatinum(II) in advanced bladder cancer. *Cancer Treat, Rep.*, 60, 917—923, 1976.
- 5) Herr, H.W. : Cis-diamminedichloride platinum II in the treatment of advanced bladder cancer. *J. Urol.*, 123, 853—855, 1980.
- 6) Merrin, C. : Treatment of advanced bladder cancer with cis-diamminedichloroplatinum(II NSC119875) : a pilot study. *J. Urol.*, 119, 493—495, 1978.
- 7) Soloway, M.S., Ikard, M. and Ford, K. : Cis-diamminedichloroplatinum(II) in locally advanced and metastatic urothelial cancer. *Cancer*, 47, 476—486, 1981.
- 8) Turner, A.G., Hendry, W.F., Williams, G. B. and Bloom, H.J.G. : The treatment of advanced bladder cancer with methotrexate. *Brit. J. Urol.*, 49, 673—678, 1977.
- 9) Natale, R.B., Yagoda, A., Watson, R.C., Whitmore, W.F., Blumenreich, M. and Braun, D.W. : Methotrexate : an active drug in bladder cancer. *Cancer*, 47, 1246—1250, 1981.
- 10) Oliver, R.T.D., England, H.R., Risdon, R.A. and Blandy, J.P. : Methotrexate in the treatment of metastatic and recurrent primary transitional cell carcinoma. *J. Urol.*, 131, 483—485, 1984.
- 11) Yagoda, A., Watson, R.C., Keneny, N., Barzel, W.E., Grabstald, H. and Whitmore, W.F. : Diamminedichloride platinum II and cyclophosphamide in the treatment of advanced urothelial cancer. *Cancer*, 41, 2121—2130, 1978.
- 12) Carmichael, J., Cornbleet, M.A., MacDougall, R.H., Allan, S.G., Duncan, W., Chisholm, G.D. and Smyth J.F. : Cis-platin and methotrexate in the treatment of transitional cell carcinoma of the urinary tract. *Brit. J. Urol.*, 57, 299—302, 1985.
- 13) 小林克己、小松秀樹、滝花義男、白須宣彦、田辺信明、石浜達彦、武井 孝、山田 豊、上野 精 : 進行膀胱癌に対する cisplatin, methotrexate 療法。日泌尿会誌、77, 1182—1187, 1986.

- 14) Meyers, F.J., Palmer, J.M., Freiha, F.S., Harkaer, E.G., Shortliffe, L.D., Hannigan, J. McWhirter, K. and Torti F.M. The fate of the bladder in patients with metastatic bladder cancer treated with cisplatin, methotrexate and vinblastine : a Northern California Oncology Group study. *J. Urol.*, 134, 1118—1121, 1985.
- 15) Sternberg, C.N., Yagoda, A., Scher, H.I., Watson, R.C., Ahmed, T., Weiselberg, L.R., Geller, N., Hollander, P.S., Herr, H.W., Sogani, P.C., Morse, M.J. and Whitmore, W.F. : Preliminary results of M-VAC(methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for transitional cell carcinoma of the urothelium, *J. Urol.*, 133, 403—407, 1985.
- 16) Niell, H.B., Webster, K.C. and Smith, E.E. : Anticancer drug activity in human bladder tumor cell lines, *Cancer*, 56, 1039—1044, 1985.

#### Abstract

### Combination chemotherapy with cisplatin and methotrexate for advanced urothelial cancer

Hideki KOMATSU and Akira UENO

Six patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer were given cisplatin at a dose of 70 mg/M<sup>2</sup> on day 1 and methotrexate at a dose of 40 mg/M<sup>2</sup> on days 1 and 8 every 3 weeks. Two patients had complete responses and one patient had a partial response. Loco-regional lesion and pulmonary metastases responded well. However, bony metastases did not respond at all. Severe bone marrow suppression and oral mucositis were observed. One patient with pulmonary metastasis died of pneumonia associated with bone marrow suppression. Oral mucositis was relieved by cooling of oral cavity with ice during the day of the administration of MTX.

---

Department of Urology