進行膀胱癌に対する Cisplatin, Methotrexate 療法

小	林	克	己
小	松	秀	樹
滝	花	義	男
白	須	宣	彦
山梨医科大学	田	辺	信
	石	浜	達
	武	井	孝
	山	田	豊
	上	野	精

COMBINATION CHEMOTHERAPY WITH CISPLATIN AND METHOTREXATE IN ADVANCED BLADDER CANCER

Katsumi Kobayashi, Hideki Komatsu, Yoshio Takihana, Nobuhiko Shirasu,
Nobuaki Tanabe, Tatsuhiko Ishihama, Koh Takei,
Yutaka Yamada and Akira Ueno
Department of Urology, Yamanashi Medical College

Five patients with advanced bladder cancer received a combination chemotherapy of cisplatin (CDDP) and methotrexate (MTX). CDDP 70mg/m² was administered on day 1 with 500mg methylprednisolone and MTX 40mg/m² was given on day 1 and day 8. This course was repeated every three weeks. Patients received a maximum of four courses of chemotherapy. One with pulmonary metastases and another with advanced locoregional disease achieved a complete remission, and one additional patient with pulmonary metastasis had a minor response. There was no objective response in the other two patients with bone metastases. Bone marrow suppression and oral mucositis were the major annoying side effects. One patient died of pneumonia associated with bone marrow suppression after three courses of chemotherapy. White blood cell count and thrombocyte count of that patient decreased abruptly to the level of 300/mm³ and 13,000/mm³, respectively. In the first patient chemotherapy was terminated after the third administration of CDDP because of severe stomatitis. Thereafter, the oral cavity was cooled with ice during the day of the administration of MTX, which relieved patients from oral mucositis effectively. Nephrotoxicity of CDDP and MTX was minimum and transient and did not disturb the treatment.

要旨：5例の進行膀胱癌患者に cisplatin (CDDP), methotrexate (MTX) による併用療法を施行した。投与方法は第1日に CDDP 70mg/m², MTX 40mg/m², methylprednisolone 500mg, 第8日に MTX 40mg/m²を点滴静注する。以上を1 course として3週間ごとに施行し、3~4course を目標とした。効果は complete response (CR) 2例, minor response (MR) 1例, no change (NC) 1例, progressive disease (PD) 1例であった。肺転移例が CR と MR, リンパ節転移を有し手術不能例であった T4例が化学療法施行後手術可能となり、術後の病理組織検査で腫瘍細胞が発見されず CR と判定した。骨転移例に対しては NC 1例, PD 1例と無効であった。MR を示した肺転移例は3 course 終了後白血球数が300/mm³, 血小板数が13,000/mm³となり、肺炎を合併したため死亡した。口内炎は MTX 投与日、氷を口に含ませ口腔内温度を下げることによって軽減できた。腎障害に関しては血清クレアチニンの一過性の上昇が認められたが治療上問題とならなかった。

緒 言

近年膀胱癌に対する化学療法が盛んに試みられるようになってきた。単剤では cisplatin (CDDP), methotrexate (MTX) が最も有効とされているが、効果に限界があり、これを克服するため多種の多剤併用療法が試みられている。なかでも CDDP を中心とする多剤併用療法の成果は大きい。CDDP との併用薬剤としては cyclophosphamide (CPM), adriamycin (ADM), 5-fluorouracil (5-FU) が多いが、MTX を併用した報告は少ない。そこで我々は単剤では最も有効とされる CDDP と MTX との併用療法を進行膀胱癌に対し試みた。

症 例

対象は遠隔転移を有していた 4 例と局所進展が著しく手術不能であった 1 例の計 5 例である。全例男性で、年齢は 35 歳から 79 歳までである。症例の概要を Table 1 に示す。症例 1 は教室の小松等により既に報告されているもので、リンパ節転移を有し、骨盤壁に固定され

手術不能であった T₄ 例である¹⁾。症例 2 と 3 は膀胱全摘術後の骨盤骨転移例である。症例 4 は 2 年前より他院で 2 回 TUR を施行され、今回膀胱内再発と両側下肺野に 2 個の転移巣を発見され当科へ紹介された。膀胱内原発巣は TUR を施行、表在性で grade 2 であった。症例 5 は表在性、多発性、grade 3 の原発巣と右肺転移を有する症例である。

投与方法

第 1 日にまず MTX 40mg/m²を、その後 CDDP 70 mg/m²を点滴静注する。第 8 日に MTX 40mg/m²を点滴静注する。これを 1 course として 3 週間ごとに施行し、3~4 course を目標とした (Table 2)。ただし症例 1 のみは MTX を第 8、第 15 日に投与した。CDDP, MTX は両者とも腎毒性があり、腎障害予防のため 3,000ml の輸液の負荷とマニトールによる利尿をはかった。制吐を目的としては methylprednisolone 500 mg を点滴静注した。

対象としては Ccr 50ml/分以上の腎機能を有する症

Table 1 Individual patient response

Patient	Age	Site of disease	Response	Site of relapse	Duration of response (mos)	Survival (mos)
1	68yo	Bladder Nodes	CR	Liver	8	13 dead
2	67yo	Bone (after total cystectomy)	PD	-	-	6.5 dead
3	63yo	Bone (after total cystectomy)	NC	-	-	8 dead
4	35yo	Lung (after TUR-Bt)	CR	Lung Bladder	5.5	12 alive
5	79yo	Lung Bladder	MR	-	2	2 dead

Table 2 Treatment schedule of chemotherapy

Cisplatin	70mg/m ² ,	i.v. (day 1)
Methotrexate	40mg/m ² ,	i.v. (day 1 and 8)
every 3 weeks, 3~4 courses		

図1 症例4. 化学療法前の胸部断層撮影. 右下肺野に3.7×3cmの転移巣が見られる.

図2 症例4. 化学療法後の胸部断層撮影. 右肺転移は完全に消失している.

図3 症例4. 化学療法前の胸部断層撮影. 左下肺野に3×2.3cmの転移巣が見られる.

例を選んだ. 血算は原則として週2回施行し, MTX 投与2日前の血算で白血球数 $2,500/\text{mm}^3$, 血小板数 $10\text{万}/\text{mm}^3$ 以下となった症例は2週間化学療法を延期した. また白血球数 $1,000/\text{mm}^3$ 以下, 血小板数 $5\text{万}/\text{mm}^3$ 以下となった症例は以後の化学療法を中止した. 口内炎が強くなった症例も症状に応じて化学療法を延期あるいは中止した. 第2症例からは口内炎に対する予防として, MTX 投与日水を口に含ませ口腔内を冷やすようにした. なお原則として2 course 終了後効果判定を行ない, NCあるいはPDと判定された時点で化学療法を中止した.

結 果

5症例における投与回数は2~4 course で平均2.9 course であった. 小山・斉藤班の「固形がん化学療法効果判定基準」による効果判定では complete response (CR) 2例, minor response (MR) 1例, no charge (NC) 1例, progressive disease (PD) 1例であった. CR+PR 比は40%, CR+PR+MR 比は60%であった. 肺転移を有した2症例はCR (図1~4)とMRであり, 肺転移にはかなり有効と思われた. 局所病変を有していた症例1は, 化学療法施行後

手術可能となり, 術後病理組織検査で腫瘍細胞が認められなかった (図5, 6). 一方骨転移を有した2症例はNCとPDで効果のみられた症例はなかった.

次に副作用であるが主に骨髄抑制と口内炎が問題となった. 症例5は3 course 終了1週間後に白血球数 $300/\text{mm}^3$, 血小板数 $13,000/\text{mm}^3$ となり, 肺炎を合併したため死亡した. 症例1は第3 course に入ったところで口内炎のため食事, 水分の経口摂取が不能となり, 治療を中断せられた. そこで, 以後の症例はMTX 投与中水を含ませ口腔内温度を下げるようにした. この方法で口内炎は大幅に緩和され, 口内炎のための化学療法の中止はなくなった. 腎機能障害はCDDP, MTX がともに腎毒性を有することから当初最も懸念

図4 症例4, 化学療法後の胸部断層撮影。左肺転移は完全に消失している。

図5 症例1, 化学療法前の膀胱生検組織像。移行上皮癌(Grade 3)が筋層へ浸潤している。H.E. 染色×170

図6 症例1, 化学療法後, 摘除膀胱の組織像。腫瘍細胞は認められず, 粘膜下にはリンパ球が浸潤している。H.E. 染色×70

したため, これを外科的に切除した。病理組織診断は移行上皮癌, grade 2であった。現在腫瘍なしで生存している。

考 察

近年尿路上皮癌に対する化学療法が盛んになり, その治療成績には著しい向上がみられる。なかでも有効な単独化学療法剤としては CDDP³⁾, MTX⁴⁾が, 次いで doxorubicin (ADM), vinblastine (VLB) が報告されている⁵⁾。

CDDP の有効率は33~47%^{3)6)~8)}とされているが残念ながら大部分が PR 症例で, CR 率は Herr⁷⁾等のわずか14%にすぎない。CDDP の投与方法は70mg/m², 3週間1回法が一般的で, 他のスケジュールは若干成績が落ちることを Yagoda⁹⁾は示唆している。

他方 MTX の有効率は25~38%^{4)10)~13)}であるが投与量, 投与スケジュールは著者により様々である。しかし大別すると1回総投与量が100mg 以下で folinic acid rescueを行わない少量投与法と, 100mg 以上で folinic acid rescueを行う大量投与法に分けられる。両者の成績を検討してみると folinic acid rescueを伴わない少量投与法が有効であることが Natale⁴⁾,

された。しかし, 一過性に血清クレアチニンの上昇が認められたのみで治療継続上障害にはならなかった。

CR 症例の奏効期間は5.5と8ヵ月(平均6.7ヵ月)であった。症例1は8ヵ月後肝転移が出現し, 13ヵ月後癌死した。症例4は5.5ヵ月後左肺転移が異所性に再発

Oliver 等¹³⁾の報告より示唆される。

最近では単剤による化学療法では有効率が30~40%にとどまることと、CRの症例がほとんど無いことから CDDP と他剤を組合わせた併用療法が主流となっている。これまでの結果から CDDP+cyclophosphamide (CTX) の併用には効果はなく、CDDP+ADM または CDDP+ADM+CTX には併用効果が認められている⁹⁾。今後期待されるのは CDDP+MTX の併用である。これまで試みられなかったのは両者とも腎毒性を有するためと思われる。CDDP による腎尿細管障害は MTX の排泄を遅延させ血中濃度を上昇させると考えられており²⁾、先に MTX を投与することが望ましい。

従来 CDDP の効果が発現しにくい部位として膀胱内原発巣、骨盤内局所病変が知られているが⁹⁾、Oliver 等¹²⁾が述べているように MTX は比較的これらの部位に有効であり、CDDP+MTX の併用は治療成績を向上させる可能性があると思われた。実際我々は局所病変を有する症例1と肺転移を有する症例4にCRを経験している。しかしながら骨転移に対しては両者とも一般的に無効とされており、我々の症例でも骨転移に対しては無力であった。

既に EORTC group では1982年5月から CDDP と MTX の併用療法を開始しているが詳しい報告はまだない。Oliver 等¹³⁾は同様な方法で11例中7例にCRまたはPRが認められたとのその有効性に触れているが、これまた詳細に報告されていない。我々の投与方法は EORTC group が発表した方法¹⁴⁾に準じている。ただし EORTC group では MTX を第8、第15日に投与しているのに対し、我々は第1、第8日に投与している。これは休薬期間において骨髄抑制の回復をはかるためである。投与方法が異なるが、最近 Carmichael 等²⁾は CDDP 100mg/m²、MTX 200mg/m²+folinic acid rescue, 1×/3W の投与方法における成績を発表した。それによれば19例中4例(21%)がCR、9例(47%)がPRで全体の有効率は68%と優れたものであった。リンパ節、肺転移巣、膀胱原発巣の順に有効で、やはり骨転移巣には無効であった。

副作用についてであるが、CDDP、MTX とともに腎毒性を有する。我々の症例でも一過性の血清クレアチニンの上昇が認められた。ただし治療継続上障害とはならなかった。当初治療中止をやむなきに到らせた問題は口内炎であった。しかし MTX 投与中氷で口腔内を冷やすことでかなり改善できた。致死的な副作用は骨

髄抑制であった。我々は頻繁に血液検査を施行し、慎重に観察していたにもかかわらず、症例5は白血球減少のための肺炎を合併して死亡した。突然の骨髄機能低下であり予測できなかった。骨髄抑制に対する対策は今後の最重要課題として残った。

以上のように CDDP、MTX の併用療法は非常に強い副作用を有する。しかし、5例中2例にCRが認められたということは特筆に値する。今後さらに症例を増やし、効果の評価を確かなものにする必要がある。

文 献

- 1) 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: 化学療法による手術可能となり、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.
- 2) 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.
- 3) Yagoda, A., Watson, R.C., Gonzalez-Vitale, J. C., Grabstald, H. and Whitmore, W.F.: Cis-dichlorodiammine-platinum (II) in advanced bladder cancer. *Cancer Treat. Rep.*, 60, 917-923, 1976.
- 4) Natale, R.B., Yagoda, A., Watson, R.C., Whitmore, W.F., Blumenreich, M., Braun, D. W. Jr.: Methotrexate: An active drug in bladder cancer. *Cancer*, 47, 1246-1250, 1981.
- 5) Yagoda, A.: Phase-II trials in patients with urothelial tract tumor. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 11(Suppl.), S9-S12, 1983.
- 6) Merrin, C.: Treatment of advanced bladder cancer with cis-diamminedichloroplatinum (II NSC 119875): A pilot study. *J. Urol.*, 119, 493-495, 1978.
- 7) Herr, H.W.: Cis-diamminedichlorideplatinum II in the treatment of advanced bladder cancer. *J. Urol.*, 123, 853-855, 1980.
- 8) Soloway, M.S., Ikard, M. and Ford, K.: Cis-diamminedichloroplatinum (II) in locally advanced and metastatic urothelial cancer. *Cancer*, 47, 476-480, 1981.
- 9) Yagoda, A.: Chemotherapy for advanced urothelial cancer *Seminars in Urology*, 1, 60-74, 1983.
- 10) Hall, R.R., Bloom, H.J.G., Freeman, J.E., Nawrocki, A. and Wallace, D.M.: Methotrexate treatment for advanced bladder cancer.

- Brit. J. Urol., 46, 431—438, 1974.
- 11) 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.
 - 12) Oliver, R.T.D.: Methotrexate as salvage or adjunctive therapy for primary invasive carcinoma of the bladder. Cancer Treat. Rep., 65(Suppl. 1), 179—181, 1981.
 - 13) 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.
 - 14) Smith, P.H., Child, J.A., Mulder, J.H., Van Oosterom, 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 work of the EORTC urological group and of the yorkshire urological cancer research group (Yucrg). Cancer Chemother. Pharmacol., 11(Suppl.), S25—S31, 1983.

(1985年11月8日受付)