進行性尿路上皮癌に対する Methotrexate/5-Fluorouracil 時間差投与, Doxorubicin, Cisplatin を用いた 多剤併用化学療法の効果

新潟大学医学部泌尿器科 (主任: 佐藤昭太郎教授)

西山 勉 笹川 亨 谷川 俊貴 片山 靖士
川上 芳明 富田 善彦 照沼 正博
木村 元彦 佐藤昭太郎

新潟市民病院泌尿器科

中 村 章 大 沢 哲 雄

新潟県立中央病院

峰 山 浩 忠

SEQUENTIAL METHOTREXATE AND 5-FLUOROURACIL, DOXORUBICIN, AND CISPLATIN FOR ADVANCED UROTHELIAL CANCER

Tsutomu Nishiyama, Toru Sasagawa, Toshiki Tanikawa, Yasushi Katayama,
Yoshiaki Kawakami, Yoshihiko Tomita, Masahiro Terunuma,
Motohiko Kimura and Shotaro Sato

Department of Urology, Niigata University School of Medicine, Niigata, Japan
(Director: Prof. Shotaro Sato)

Tetsuo Osawa and Sho Nakamura
Section of Urology, Niigata Shimin Hospital
Hirotada Mineyama

Section of Urology, Niigata Central Hospital

Twenty cases (fourteen males, six females, mean age 66.0) with locally advanced (T2-4 N0, M0, n=9) or metastatic (N2-3 or M1, n=11) urothelial cancer were treated sequentially with methotrexate (MTX) and 5-fluorouracil (5-FU), Doxorubicin (ADM), and cisplatin (CDDP) since August, 1988. Primary tumors were in the bladder in fifteen patients and in the renal pelvis or ureter in five cases. Histological findings were adenocarcinoma in one and transitional cell carcinoma in the other cases. Histological grades were grade 2 in four, grade 3 in fifteen, poorly differentiated adenocarcinoma in one. Seven patients were treated by neoadjuvant chemotherapy. Three were treated for recurrent lesions. Ten were treated for the unresectable disease. The patients received one to four cycles of this regimen (average: 2.8 cycles). Complete clinical response was observed in seven of twenty patients (35%) with bidimensionally measurable indicator lesions. Seven patients (35%) had a partial clinical response. Significant tumor regression was noted in fourteen of twenty patients (70%) in total, in eight of ten (80%) treated with full dose chemotherapy. The group of full dose chemotherapy showed an improved trend in survival rate as compared with the group treated by 80% and less dose chemotherapy. Toxicity was relatively mild, with anemia, leukopenia, thrombocytopenia, and no drug related death. The results suggest that the combined chemotherapy with sequential MTX and 5-FU, ADM, and CDDP is remarkably effective on advanced urothelial cancer.

Key words: advanced urothelial cancer, combination chemotherapy regimen, biochemical modulation

要旨：進行尿路上皮癌患者で評価対象病変のある患者20例を対象に Methotrexate (MTX)/5-Fluorouracil (5Fu) 時間差投与, Doxorubicin (ADM), Cisplatin (CDDP) 多剤併用化学療法 (MFAP 療法) を行った。症例により抗癌剤投与終了後から Dipyridamol の投与を行った。性別は男14例, 女6例で年齢は39~86歳で, 平均66.0歳であった。原発腫瘍は膀胱癌が15例, 腎盂尿管癌が5例であった。組織型は腺癌が1例で, 他の19例は移行上皮癌であった。組織学的悪性度は移行上皮癌ではG2が4例, G3が15例であった。腺癌は低分化型腺癌であった。進行膀胱癌の術前化学療法として行われたものが7例, 原発巣摘除後の再発が3例, 転移巣を有する症例または手術不能症例が10例であった。施行回数は1回から4回で平均2.8回であった。治療成績は奏功度ではCR 7例35%, PR 7例35%, NC 6例30%であった。PR以上の奏功率は70%であった。投与量を減量しなかった症例では奏効率80%と高率であった。臨床的効果と病理組織学的効果とは相関を認めた。生存率では投与量を減量しなかった群で生存期間が延長する傾向が認められた。副作用は貧血, 白血球減少, 血小板減少, 悪心嘔吐, 下痢, 脱毛, 呼吸器障害, 口内炎, 耳鳴, 難聴などであった。MFAP 療法は進行性尿路上皮癌に対して今まで報告されている療法以上に有用な化学療法と思われる。

キーワード：進行性尿路上皮癌, 多剤併用化学療法, biochemical modulation

緒 言

進行性尿路上皮癌に対する化学療法は Cisplatin の登場以来, これを中心とする多剤併用療法が考案され, M-VAC 療法など有効な多剤併用療法が報告され, その有用性が評価されつつある¹⁾。近年, Biochemical modulation という概念から抗癌剤等の併用による生化学的な効果の修飾が研究されてきており, Methotrexate (MTX) と 5-Fluorouracil (5FU) 時間差投与方法などが考案され, 臨床に応用されはじめて²⁾。このような考えを基に, 我々は1988年8月から進行尿路上皮癌患者を対象に MTX と 5FU 時間差投与方法を取り入れ, さらに Doxorubicin (ADM), Cisplatin (CDDP) を用いた多剤併用化学療法 (MFAP 療法) を考案し, 行っている。今回, 現在までに MFAP 療法を施行された進行性尿路上皮癌症例の結果を報告する。

対象ならびに方法

1988年8月から新潟大学医学部泌尿器科, 新潟市民病院泌尿器科, 新潟県立中央病院泌尿器科において加療された転移または浸潤を認める進行尿路上皮癌で, 評価対象病変のある患者20例であった(表1)。性別は男14例, 女6例であった。年齢は39~86歳で, 平均66.0歳であった。原発腫瘍は膀胱癌が15例, 腎盂尿管癌が5例であった。進行性膀胱癌で病変が膀胱局所に限局している症例に対する術前化学療法として行われたものは7例で, これらの症例はすべて施行前に経尿道的膀胱腫瘍生検が行われたが, 積極的な腫瘍切除術は行わなかった。膀胱全摘除術後の再発症例に対する化学療法として行われたものは3例, 転移巣を有する症例または手術不能症例に対する化学療法として行われた

ものが10例であった。組織型は腺癌が1例で, 他の19例は移行上皮癌であった。組織学的悪性度は移行上皮癌ではG2が4例でG3が15例であった。腺癌は低分化型腺癌であった。進行度はT分類でT2が2例, T3が6例, T4が9例, 原発巣摘除術後が3例であった。N分類でN0が12例, N2が2例, N3が6例, M分類でM0が16例, M1が4例であった。転移部位は肺が2例, 肺+肝が1例, 骨が1例であった。Performance status (PS) はPS0が10例, PS1が8例, PS2が1例, PS3が1例であった。抗癌剤の投与方法(図1)は4週間を1コースとし, 第1日, 第15日にMTX/5FU時間差投与方法としてMTX 200mg/m²を投与, その3時間後に5FU 600mg/m²を投与した。MTX投与24時間後からロイコボリン15mgを6時間間隔で4回投与した。第8日にADM 40mg/m², CDDP 100mg/m²の投与を行った。Dipyridamole (DP) 投与症例はDP 300mgを5FU, CDDP投与終了後6時間かけて投与した。患者の状態, 臨床検査データを考慮し抗癌剤の投与量, 投与間隔は適宜変更した。施行回数は3コースを目標に症例により適宜変更した。以前に術後補助化学療法としてMFAP療法を2コース行い, 既にADMを使用した既往のある1例と心疾患(WPW症候群)を合併していた1例に対してADMに替えて同量のEpirubicin (EpiADM)を使用した。またMFAP療法1コース終了後に耳鳴, 難聴が強く出現した症例に対して2コース目からCDDPに変えてCarboplatin 450mg/m²を使用した。臨床効果判定は日本癌治療学会固形がん化学療法直接効果判定基準³⁾, 泌尿器科, 病理膀胱癌取扱規約⁴⁾, 泌尿器科, 病理腎盂, 尿管癌取扱い

表 1 対象症例

症例	年齢、性	PS	原発巣	組織型	異型度	T	N	M	前治療	評価可能病変	合併症
1 TH	60. M	1	膀胱	TCC	3	4	0	0	なし	膀胱	WPW 症候群
2 O I	66. M	0	膀胱	TCC	3	3	0	0	なし	膀胱	
3 SW	59. W	0	膀胱	TCC	3	4	0	0	なし	膀胱	
4 M I	60. M	0	膀胱	AC	por	3	0	0	なし	膀胱	
5 Y K	86. M	0	膀胱	TCC	3	3	0	0	なし	膀胱	
6 S K	78. W	0	膀胱	TCC	2	2	0	0	なし	膀胱	
7 M K	66. M	0	膀胱	TCC	2	4	0	0	なし	膀胱	
8 TH	73. M	3	膀胱	TCC	3	3	0	0	なし	膀胱	脊髄小脳変性症 特発性血小板減少症
9 C I	65. M	0	腎盂	TCC	3	4	0	0	右腎尿管全摘除術	膀胱前立腺	
10 S S	59. M	0	膀胱	TCC	3	2	3	0	なし	膀胱リンパ節	
11 H I	63. M	1	腎盂尿管	TCC	3	4	3	0	右腎摘除術	尿管リンパ節	
12 K M	69. M	1	腎盂	TCC	3	4	3	0	なし	腎盂リンパ節	
13 Y M	53. M	0	腎盂尿管	TCC	3	4	3	0	なし	腎盂尿管リンパ節	
14 S W	39. M	1	尿管	TCC	3	4	3	0	なし	尿管リンパ節	
15 K H	74. W	1	膀胱	TCC	2	3	0	1	なし	膀胱骨	
16 S Y	68. M	0	膀胱	TCC	2	3	0	1		膀胱肺	
17 K S	70. W	0	腎盂尿管	TCC	3	4	3	1	なし	腎盂尿管リンパ節肺	
18 T Y	73. M	0	膀胱	TCC	3		2	0	膀胱全摘除術	リンパ節	
19 H I	68. W	2	膀胱	TCC	3		2	0	膀胱全摘除術	リンパ節	
20 S T	70. W	1	膀胱	TCC	2		0	1	膀胱全摘除術 MFAP 2 コース	肝肺	

症例 1 ～ 7：術前化学療法群，症例 8 ～ 17：転移を有する症例または手術不能症例，症例 18 ～ 20：再発症例
症例 8 は術前化学療法の予定で施行されたが，本人家人の手術の同意が得られず，施行後経過観察とされた

図 1 MFAP 療法プロトコール

投与薬剤	投与日		
	第 1 日	第 8 日	第 15 日
MTX*	200/m ²		200/m ²
5FU*	600/m ²		600/m ²
ADM		40/m ²	
CDDP		100/m ²	

MTX: Methotrexate, 5FU: 5-Fluorouracil, ADM: Doxorubicin, CDDP: Cisplatin
*: MTX は 1 時間かけて投与し, MTX の投与終了 3 時間後に 5FU を 1 時間かけて投与する。
MTX 投与 24 時間後からロイコボリン 15mg を 6 時間間隔で 4 回投与する。
Dipyridamole (DP) 投与症例は 5FU, CDDP 投与終了後から DP300mg を 6 時間かけて投与する

規約⁵⁾に準じて行った。病理組織学的効果判定は MFAP 療法に引き続き膀胱全摘除術，腎尿管全摘除術が施行された 7 例の手術標本に対して泌尿器科，病理腎盂，尿管癌取扱規約，組織学的治療効果判定基準に準じて行った⁵⁾。生存率は Kaplan-Meier 法で求め，生存率の検定は Generalized Wilcoxon 法で行った。

結 果

1) 臨床効果 (表 2)：施行回数は 1 回から 4 回で平均 2.8 回であった。抗癌剤投与用量は 100% が 10 例，80% 以下が 10 例であった。DP 投与例は 10 例，DP 非投与例が 10 例であった。治療成績は奏功度では CR 7 例 35%，PR 7 例 35%，NC 6 例 30% であった。PR 以上の奏功率は 70% であった。抗癌剤の投与用量による奏功率では投与量 80% 以下では CR 3 例 30%，PR 3 例 30%，NC 4 例 40% であったが，投与量が 100% の症例では

表2 MFAP療法施行症例の結果

症例	施行回数	変更薬剤	DP 使用	投与量 (%)	臨床効果	評価可能 病変別効果	組織学 的效果	施行後手術	臨床経過(カ月)
1	3	なし	—	75	NC	膀胱	Ef. 1a	膀胱全摘除術	3他因死
2	3	なし	+	100	PR	膀胱	Ef. 1b	TUR-BT	14他因死
3	3	なし	+	100	PR	膀胱		膀胱全摘除術	15癌なし生存
4	2	EpiADM	+	100	CR	膀胱		生検	13生存(再発後膀胱全摘)
5	1	なし	—	65	CR	膀胱		生検	33癌死
6	2	なし	—	80	PR	膀胱	Ef. 1a	TUR-BT	28癌なし生存
7	3	なし	—	70	NC	膀胱		膀胱全摘除術	8癌死
8	4	なし	—	80	PR	膀胱	Ef. 1a	膀胱全摘除術	27癌死
9	3	なし	—	80	NC	膀胱前立腺			18癌死
10	3	なし	—	100	PR	膀胱リンパ節			7癌死
11	3	なし	—	80	NC	尿管リンパ節			7癌死
12	3	なし	+	100	NC	腎盂リンパ節	Ef. 1b	腎尿管全摘除術	11癌死
13	2	なし	+	100	PR	腎盂リンパ節			15癌あり生存
14	3	CBDCA	+	100	CR	尿管リンパ節	Ef. 3	腎尿管全摘除術	8癌なし生存
15	3	なし	—	75	PR	膀胱骨	Ef. 2	生検	7癌死
16	3	なし	+	100	CR	膀胱肺			6癌なし生存
17	3	なし	+	100	CR	腎盂尿管リンパ節肺		腎尿管全摘除術	13癌死
18	3	なし	—	75	CR	リンパ節		生検	13癌死
19	3	なし	+	80	CR	リンパ節			22癌なし生存
20	3	EpiADM	+	100	NC	肝肺			12癌有り生存

CRが4例40%, PRが4例40%, NCが2例20%であった。DP投与例ではCR 5例50%, PR 3例30%, NC 2例20%であった。術前化学療法として行われた7例は化学療法施行前すべて最大径5cm以上の単発または多発腫瘍であったが、奏功例は6例で、その内2例でCRとなり、2例で画像診断上腫瘍を指摘できず、膀胱鏡で確認でき、同部分を経尿道的に切除し、癌なし状態となった。計4例で膀胱を温存できた。転移巣を有する症例または手術不能症例10例中4例で施行後病巣の縮小ないし消失により根治術が施行された。また症例16は初診時肺転移の存在していた症例で施行後原発巣ならびに転移巣も消失し、膀胱を温存できた。再発例3例中リンパ節転移症例の2例はCRが得られ、うち1例は22カ月経過した現在癌なし生存中である。

2) 臓器別効果(表2): 原発巣である膀胱では12例中3例でCR、6例でPR、奏功率75%で、腎盂尿管では5例中2例でCR、1例でPRで奏功率60%であっ

た。リンパ節転移巣では8例中4例でCR、2例でPRで奏功率75%であった。肺転移巣では3例中2例でCRとなったが、骨、肝転移巣では奏功を示したものはなかった。

3) 病理組織学的効果判定(表2): MFAP療法施行後膀胱全摘除術、腎尿管全摘除術を受けた7例に対して病理組織学的効果判定を行ったが、臨床効果判定のCR症例の1例はEf. 3、1例はEf. 2、PR症例では2例がEf. 1b、1例がEf. 1a、NC症例2例はEf. 1aであった。症例が少ないが、臨床効果と病理組織学的効果の間に相関を認めた。

4) 生存率: 全症例の平均生存期間は20.6カ月であった。投与量80%以下の症例では平均生存期間は19.7カ月で投与量100%の症例では24.3カ月であった。両群間の生存率に有意な差は認めなかったが、投与量100%群に生存期間が延長する傾向を認めた(図2)。

5) 副作用(表3): 副作用は貧血、白血球減少、血小板減少、悪心嘔吐、下痢、脱毛、呼吸器障害、口内

図 2 投与100%群と投与80%以下群のKaplan-Meier 生存曲線
両群に生存率の有意の差を認めなかった。

表 3 副作用

Grade	血色素	白血球	血小板	悪心 嘔吐	下痢	脱毛	呼吸器 障害	口内炎
1	3例	1例	3例	8例	4例	7例		8例
2	5例	4例	5例	5例		7例	1例	
3	10例	6例	4例	1例		1例		1例
4		7例	2例					

その他：耳鳴難聴 1 例

炎、耳鳴、難聴などであった。投与量100%症例では強い骨髄抑制が認められ dose limiting factor と考えられたが、施行回数の増加による副作用の程度増強は認められなかった。

考 察

進行性尿路上皮癌は CDDP の登場以来、CDDP を中心とした有効な多剤併用化学療法が報告され、治癒可能な癌になりつつある¹⁾。進行性尿路上皮癌をはじめ癌化学療法の最大の難関は癌細胞の薬剤耐性にある。この問題の克服のためには、尿路上皮癌に有効でかつ交差耐性のない薬剤を組み合わせ、できるだけ短い投与間隔で投与する必要がある⁶⁾。現在進行性尿路上皮癌にもっとも有効であるとされている M-VAC 療法の regimen では交差耐性があるとされている ADM と Vinblastine が組み合わせられており、多剤併用化学療法の regimen としては問題が残る⁷⁾。近年、effector となる抗癌剤の薬理動態を他の薬剤、modulator によって修飾することにより、抗腫瘍効果を高めたり、副作用を軽減したりして、化学療法係数を大きくし、それによって効果を增強させることを狙った biochemical modulation という概念が多剤併用療法において考慮されるようになってきた²⁾。MTX/5FU 時間

差療法はこのような理論を基に開発された投与法で、腺癌などでその有用性が報告されている⁸⁾。MTX と 5FU の有効な投与間隔は組織型により異なると思われているが、我々のプロトコルでは投与間隔を3時間とした⁹⁾。最近、抗癌剤以外の modulator として DP の効果が注目され、5FU、ADM、MTX、CDDP に対する効果増強作用が報告されている^{10)~13)}。今回、我々が考案したプロトコルは膀胱癌に対して単剤での効果が認められている薬剤の中から CDDP、ADM、MTX、5FU を選び、また MTX と 5FU に関しては MTX/5Fu 時間差療法の投与方法を取り入れたもので、1988年 8 月から実施してきた。PR 以上の奏効率は70%と M-VAC 療法の報告と同程度以上の結果が得られた。投与量を減量しなかった症例での奏効率は80%と高いものであった。生存率でても投与量を減量しなかった群に生存期間が延長する傾向を認めた。DP については抗癌剤に対するなんらかの効果増強が得られているものと思われるが、その効果に対しては他の要素を一定にした検討が今後必要であると思われる。臓器別効果では原発巣、リンパ節転移巣、肺転移巣に奏効率が高かったが、骨、肝転移巣には奏功を示さなかった。今後、これらの部位への投与経路等の治療法の工夫が必要であると思われた。進行性膀胱癌症例で以前は膀胱全摘除術の適応となった7例中4例で術前化学療法をすることにより膀胱を温存できた。また、MFAP 療法の組織学的効果は臨床効果と相関を示したが、特に CR 1 例で pCR、Ef. 3 が得られたこと、また肺転移の存在していた1例では本療法施行後原発巣ならびに転移巣も消失し、膀胱を温存できたことは、今後尿路上皮癌においても精巣腫瘍と同様な集学的治療体系を考慮していく必要があるものとおもわれる。しかし、観察期間が短いにもかかわらず、癌なし状態を得られた症例中かなりの部分がその後再発していることは癌なし状態が得られた後の化学療法の追加など強化療法や維持療法を考慮する必要が考えられる。副作用は骨髄抑制がやや強いものの十分臨床に耐え得るものであった。投与量を減量した症例は初期のものであり、骨髄抑制がみられる時期に病室をセミクリーンにし、注意深い患者管理をすることによりほとんどの症例で100%投与が可能である。今後 colony-stimulating factor の登場により抗癌剤の dose-intensity が期待でき、MFAP 療法もさらに有効な療法になり得るものと思われる¹⁴⁾。

結 語

1. 進行尿路上皮癌20例に MTX/5FU 時間差投与, ADM, CDDP 多剤併用化学療法を行い, その臨床的検討, 病理組織学的検討を行った。

2. 奏効率(CR+PR)は70%であった。投与量100%の症例では奏効率80%と高率であった。

3. 臓器別効果では原発巣, リンパ節転移巣, 肺転移巣に奏効率が高かったが, 肝, 骨転移巣には奏効例はみられなかった。

4. 進行膀胱癌症例に対して術前化学療法をすることにより7例中4例で膀胱温存が可能であった。

5. 臨床的效果と病理組織学的効果とは相関を認めた。

6. 生存率では投与量を減量しなかった群で生存期間が延長する傾向が認められた。

7. 副作用では骨髓抑制を比較的強く認め, dose limiting factor と思われた。

文 献

- 1) Chun, H.G. and Dorr, F.A.: Systemic Chemotherapy of Transitional Cell Carcinoma of the Urothelium. *Cancer Chemotherapy: Concepts, Clinical Investigations and Therapeutic Advances*, p. 151—174, Kluwer Academic Publishers, Boston, 1988.
- 2) Bertino, J.R., Mini, E. and Fernandes, D.J.: Sequential methotrexate and 5-F fluorouracil: Mechanisms of Synergy. *Semin. Oncol.*, 10, 2—5, 1983.
- 3) 日本癌治療学会: 日本癌治療学会固形がん化学療法効果判定基準. *日癌治療会誌*, 21, 929—942, 1986.
- 4) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編: 泌尿器科. 病理膀胱癌取扱い規約, 第1版, 金原出版, 東京, 1980.
- 5) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編: 泌尿器科, 病理腎盂, 尿管癌取扱い規約, 第1版, 金原出版, 東京, 1990.
- 6) 古江 尚, 大田和雄, 田口鐵男, 仁井谷久暢, 藤田浩, 塚越 茂: 多剤併用療法による効果の増強. *癌化学療法の基礎と臨床*, 第4版, p. 272—310, 癌と化学療法社, 東京, 1986.

- 7) Key, S. and Merry, S.: Tumor cell resistance to anthracyclines—A review. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 14, 96—103, 1985.
- 8) The Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group: Superiority of sequential methotrexate, fluorouracil, and leucovorin to fluorouracil alone in advanced symptomatic colorectal carcinoma: A randomized trial. *J. Clin. Oncol.*, 7, 1437—1446, 1989.
- 9) Marsh, J.C., Bertino, J.R., Katz, K.H., Davis, C. A., Durivage, H.J., Rome, L.S., Richards, F. II, Capizzi, R.L., Farber, L.R., Pasquale, D.N., Stuart, R., Koletsky, A.J., Makuch, R. and O' Hollaren, K.: The influence of drug interval on the effect of Methotrexate and fluorouracil in treatment of advanced colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.*, 9, 371—380, 1991.
- 10) Grem, J.L. and Fisher, P.H.: Enhancement of 5-fluorouracil's anticancer activity by dipyridamole. *Pharmac. Ther.*, 40, 349—371, 1989.
- 11) Kusumoto, H., Maehara, Y., Anai, H., Kusumoto, T. and Sugimachi, K.: Potentiation of adriamycin cytotoxicity by dipyridamole against HeLa cells in vitro and sarcoma 180 cells in vivo. *Cancer Res.*, 48, 1208—1212, 1989.
- 12) Nelson, J.A. and Drake, S.: Potentiation of methotrexate toxicity by dipyridamole. *Cancer Res.*, 44, 2493—2496, 1984.
- 13) Keane, T.E., Rosner, G., Donaldson, J.T., Norwood, D.L., Poulton, S.H. and Walther, P.J.: Dipyridamole-cisplatin potentiation: Enhancer in vivo cytotoxicity in xenograft models of human testicular and bladder cancers. *J. Urol.*, 144, 1004—1009, 1990.
- 14) Logothetis, C.J., Dexeus, F.H., Sella, A., Amato, R.J., Kilbourn, R.G., Finn, L. and Gutterman, J. U.: Escalated therapy for refractory urothelial tumors: Methotrexate-vinblastine-doxorubicin-cisplatin plus unglycosylated recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *J. Natl. Cancer Inst.*, 82, 667—672, 1990.

(1991年11月27日受理)