

ホルモン不応性前立腺癌に対する IFM 療法 および VIP 療法

京都府立医科大学泌尿器科学教室 (主任: 渡辺 決教授)

温井 雅紀, 中尾 昌宏, 中川 修一, 豊田 和明

高田 仁, 戎井 浩二, 渡辺 決

愛生会山科病院泌尿器科 (部長: 都田慶一)

都 田 慶 一

健康保険鞍馬口病院泌尿器科 (部長: 海法裕男)

小 林 徳 朗

藤原泌尿器科医院 (院長: 藤原光文)

藤 原 光 文

TREATMENT OF HORMONAL REFRACTORY ADENOCARCINOMA OF THE PROSTATE WITH IFOSFAMIDE (IFM) AND THE COMBINATION OF VINCRIStINE IFOSFAMIDE AND PEPLOMYCIN (VIP)

Masanori NUKUI, Masahiro NAKAO, Shuichi NAKAGAWA,
Kazuaki TOYODA, Hitoshi TAKADA, Koji EBISUI
and Hiroki WATANABE

From the Department of Urology, Kyoto Prefectural University of Medicine

Keiichi MIYAKODA

From the Department of Urology, Aiseikai Yamashina Hospital

Tokuro KOBAYASHI

From the Department of Urology, Health Insurance Kuramaguchi Hospital

Mitsufumi FUJIWARA

From Fujiwara Clinic

Nineteen patients with hormonal refractory adenocarcinoma of the prostate were treated with ifosfamide (IFM) and the combination of vincristine, ifosfamide and peplomycin (VIP).

Nine of them were treated with IFM, and nine with VIP, and one with IFM and also VIP.

In the case of the IFM therapy, the over-all response rate was 0% by the Karnofsky's category of response, 20% by the response criteria of Shida et al., 50% by the National Prostatic Cancer Project (NPCP) criteria, and 0% by the response criteria of Koyama and Saito. In the case of the VIP therapy, the over-all response rate was 30% by the Karnofsky's category, 30% by the response criteria of Shida et al., 70% by the NPCP criteria and 20% by the response criteria of Koyama and Saito.

The one-year survival rates of these patients treated with IFM and VIP were both about 20%. Only one patient treated with VIP therapy showed a partial response. Therefore, a more effective regimen for hormonal refractory adenocarcinoma of the prostate must be developed.

(Acta Urol. Jpn. 35: 415-420, 1989)

Key words: Prostatic cancer, Chemotherapy, Ifosfamide (IFM), Combination of vincristine, ifosfamide, and peplomycin (VIP)

緒 言

前立腺癌は一般にホルモン療法が有効であるが、中には無効な症例もあり、またホルモン療法が有効であった症例も再燃を来してくるものが数多く認められる。これらの症例に対し、現在までにさまざまな化学療法が試みられているが、われわれはそれらのなかで ifosfamide (IFM) 療法は、および vincristine, ifosfamide, peplomycin (VIP) の併用療法を施行したので報告する。

対象および方法

対象は、Table 1 に示すごとく、1982年7月より

Table 1. Prostatic cancer patients

治療	症例数	年齢	Stage	施行コース
IFM	9	54~87 (平均68.9)	C 1例 D 8例	1~4 (平均2.8)
VIP	9	58~77 (平均69.7)	D 9例	2~4 (平均2.6)
IFM VIP	1	60	D	2+2

Table 2. Treatment schedule

IFM療法	Ifosfamide	2g (i.v.), Day1-5
VIP療法	Vincristine	1g (i.v.), Day1-2
	Ifosfamide	30-50mg/kg (i.v.), Day2-4
	Peplomycin	5mg (i.v.), Day1-6

1987年3月までに、京都府立医科大学泌尿器科学教室および関連病院において経験した、再燃前立腺癌18例およびホルモン不応性前立腺癌1例の、計19例である。

再燃様式は、局所7例、全身10例、局所および全身1例であった。すべての症例において、除糞術およびホルモン剤投与が既に行われていた。

IFM 療法を9例に、VIP 療法を9例に、また IFM 療法に VIP 療法の追加を1例に施行した。IFM 療法を施行した9例の平均年齢は68.9歳、stage C 1例、stage D 8例で、平均2.8コースを投与した。VIP 療法を施行した9例の平均年齢は69.7歳、すべて stage D で、平均2.6コース投与した。IFM 療法に VIP 療法を追加した症例は、年齢60歳、stage D、おのおの2コース投与した。なお、再燃初期に IFM 症例では9例中4例、VIP 症例では9例中6例に Estracyt® が使用された。

投与方法は Table 2 に示すごとく、IFM 療法においては IFM 2g の5日間連続点滴静注を行いVIP 療法においては吉本ら³⁾に従い、vincristine 1g を1~2日めに、ifosfamide 30~50 mg/kg を2~4日めに、peplomycin 5mg を1~6日めに点滴静注にて投与した。なお、VIP 療法において、1例のみ peplomycin の代わりに bleomycin を使用した。

効果判定は、自覚および他覚の効果においては、志田らの効果判定基準²⁾を参考にして評価し、総合効果

Table 3. Subjective response

		症例数	著明改善	改善	不変	増悪	有効率
排尿障害	IFM	8	1	1	1	2	25%
	VIP	6	1	1	4	0	33%
疼痛	IFM	7	0	3	2	2	44%
	VIP	8	2	3	2	1	63%

Table 4. Objective response

		症例数	著明改善	改善	不変	増悪	有効率
原発巣	IFM	9	0	1	7	1	11%
	VIP	10	0	6	3	1	60%
骨シンチ	IFM	6	0	0	4	2	0%
	VIP	7	0	2	3	2	29%
ACP	IFM	9	1	2	5	1	33%
	VIP	8	0	4	3	1	50%
PAP	IFM	6	0	3	1	2	50%
	VIP	9	0	3	1	5	33%
ALP	IFM	7	0	1	4	2	14%
	VIP	8	0	4	2	2	50%

Table 5. Over-all response rate

	志田ら	Karnofsky	NPCP	小山・斎藤班
IFM	20%	0%	50%	0%
VIP	30%	30%	70%	10%

Table 6. Comparison between responders and non-responders

	有効例(PR+OS)	無効例(PD)
例数	13	7
年齢	平均71.8	平均68.3
組織分化度(化学療法前)		
高	0	0
中	2	0
低	6	4
不明	5	3
再燃までの期間	平均25.7ヵ月	平均13.3ヵ月
施行コース数	平均3.0	平均2.1

Table 7. Side effects

	IFM	VIP
消化器症状	56%	70%
脱毛	50%	50%
発熱	20%	50%
血尿	10%	-
白血球減少	50%	50%
肝機能障害	-	10%
肺線維症	-	10%
全身倦怠	40%	60%

判定では, 志田ら, Karnofsky³⁾, 米国 National Prostatic Cancer Project (NPCP)⁴⁾, 小山・斎藤班の固形癌化学療法判定基準⁵⁾の4者を用いた。

結 果

1) 自覚的効果: Table 3 に示すごとく, IFM 療法は排尿障害で25%, 疼痛で44%に有効であった。VIP 療法は排尿障害で33%, 疼痛で63%に有効であり, VIP 療法のほうがわずかにすぐれているように思われた。

2) 他覚的効果: Table 4 に示すごとく, IFM 療法は原発巣に対して11%, ACP 値, PAP 値, ALP 値でそれぞれ33%, 50%, 14%に有効であり, 骨シンチグラフィでは無効であった。VIP 療法は原発巣に対し60%, 骨シンチで29%, 肝転移に50%に有効であった。ACP 値, PAP 値, ALP 値では, それぞれ50%, 33%, 50%に有効であった。他覚的効果においても, VIP 療法のほうが上まわっているように思われた。

3) 総合効果判定: Table 5 に示すごとく, 志田らの基準では, やや有効以上を有効とすると, IFM 療法で20%, VIP 療法で30%の有効率であった。Karnofsky の効果判定基準では, 0-C 以上を有効とすると, IFM 療法で0%, VIP 療法で30%の有効率であった。NPCP の基準では, stable 以上を有効とすると, IFM 療法で50%, VIP 療法で70%の有効率であった。小山・斎藤班の基準では, PR 以上を有効とすれば, IFM 療法で0%, VIP 療法で10%の有効率であった。

4) 有効例と無効例の比較: IFM 療法と VIP 療法の症例をまとめて有効例と無効例の背景因子を比較した。Table 6 に示すごとく, 再燃までの期間は, 有効例で23.7ヵ月, 無効例で13.3ヵ月と, 有効例で長い傾向があった。組織分化度は不明例が多く, はっきりとはしないが, 有効・無効例ともに低分化型が多く, 高分化型は認めなかった。有効例には, 中分化型を2例認めた。

5) 副作用: Table 7 に示すごとく IFM 療法, VIP 療法を施行した症例とも全体的には問題となるような副作用は認めず, 白血球減少では, VIP 療法における $1,700/m^3$ が最低であった。しかし, bleomycin 120 mg を peplomycin の代わりに使用した1例にのみ, 致命的な肺線維症が発生した。

6) 予後: IFM 療法, VIP 療法終了後の累積生存率を Fig. 1 に示した。4ヵ月, 5ヵ月の時点でVIP 療法が有意に予後良好であったが, 全体的には予後不良で, 両療法とも12ヵ月での生存率は約20%であった。

症 例

VIP 療法が有効であった症例を呈示する。患者は65歳男性で, 1985年3月除根治術後ホルモン療法にて経

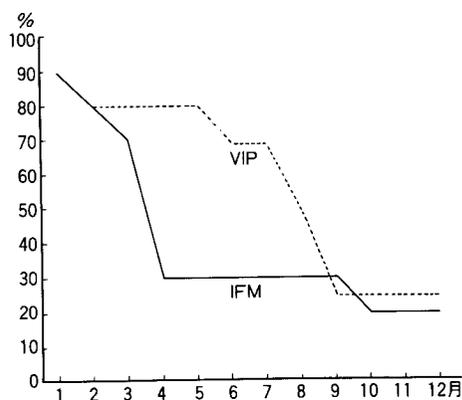


Fig. 1. Actuarial survival rate

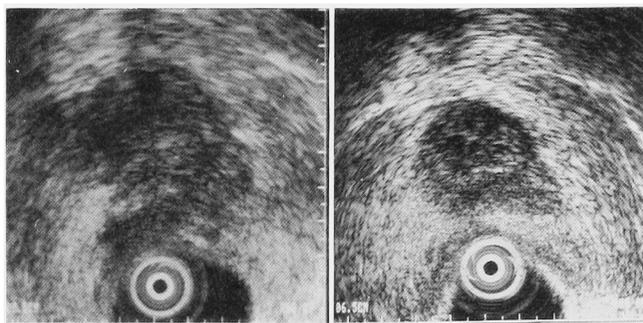


Fig. 2. Transurethral sonogram of the prostate. Lt: before VIP, Rt: after VIP.

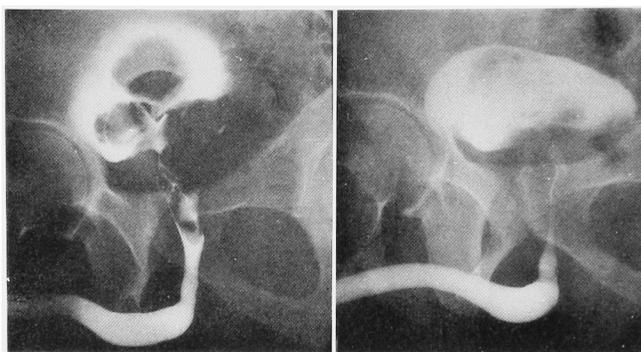


Fig. 3. Urethrography of the prostate. Lt: before VIP, Rt: after VIP.

過観察していたが、1986年10月、排尿困難および肉眼的血尿にて再燃を来し、VIP療法を3コース施行した。施行前後の前立腺超音波断層像および尿道造影をFig. 2, 3に示す。前立腺は重量計測にて58.6%縮小し、尿道像はかなり整となった。自覚症状でも、排尿困難、肉眼的血尿ともにほぼ消失した。しかし、3コース終了後4カ月にして肝転移巣が増大し始め、再入院しVIP療法を現在施行中である。

考 察

これまでに、再燃前立腺癌に対しさまざまな化学療法が試みられ、それらの有効性が報告されてきた。われわれはそれらのうちで、IFM療法とVIP療法を施行し、今回その結果を報告した。

IFM療法に関して、安藤ら⁹⁾は、NPCPの基準でOS以上を有効とすると40%の有効率、河合ら⁷⁾は、原発巣においてPRが40%で、除痛効果は100%と報告している。

VIP療法では、吉本らはOS以上を有効とすれば64.7%、布施ら⁸⁾は45.5%、風間ら⁶⁾は50%の有効率があったとしている。また、布施らはIFM療法と

VIP療法を比較して、近接効果においてIFM療法のほうが優れていると述べている。

われわれの結果も、これらの報告と大差はないが、布施らとは異なり、VIP療法のほうがIFM療法よりやや優れているように思われた。しかし、PRは1例のみであり、結論づけるのは困難である。

IFM, VIP以外の薬剤による再燃前立腺癌に対する化学療法では、単剤使用の有効率が、CPM 14¹⁰⁾~53%¹¹⁾, ADM 23¹²⁾~53%¹³⁾, 5-FU 29¹⁴⁾~36%¹⁰⁾, CDDP 10¹⁵⁾~31.5%¹⁶⁾などである。多剤併用では、CPM + 5-FU 11¹⁷⁾~69.3%¹⁸⁾, CPM + ADM 40¹⁹⁾~65%¹⁸⁾, ADM + CDDP 24²⁰⁾~59%¹³⁾, CPM + ADM, 5-FU 50%²¹⁾, ADM + MMC + 5-FU 43²²⁾~48%²³⁾, ADM + CPM + CDDP 50²⁴⁾~73%²⁵⁾などの有効率が報告されている。これらの結果からは単剤使用より多剤併用のほうが有効率が高いと思われるが、あまり差がないとするものも多い^{13, 22)}。有効率の高いregimenでは、73%¹⁸⁾, 65%²⁵⁾という結果があるが、大半の例でPRは10%前後であり、前燃前立腺癌の化学療法では、現在のところPRをえるのはかなり難しいようである。

再燃前立腺癌の予後は一般に悪く, 化学療法の比較的效果のあった症例でも, 平均生存期間は10カ月前後という報告が多い^{1,13)}.

VIP 療法では, 吉本ら¹⁾によると, PR+OS 症例では11カ月, PR 症例のみでは22カ月である. よって, 予後の改善のためには, PR 症例を得る必要があると思われた. われわれの VIP 症例においては, 10カ月での生存率は25%とかなり低かった. 吉本ら¹⁾は未治療前立腺癌に VIP 療法とホルモン療法を併用し高い有効率を得ているが, 逆に未治療例に対しホルモン療法の前に化学療法を施行しても, 結果はあまり変わらなかったという報告もある^{26,27)}.

副作用は, IFM, VIP 療法ともに全体的に軽いものが多く, 使用しやすい regimen であると思われた. 再燃前立腺癌の化学療法を行う場合, 適応となる患者はほとんどが70歳以上の高齢者が多く, さまざまな全身的障害を有しているため, 副作用の少ない regimen が要求される. この点, VIP 療法では重篤な副作用を認めたものはほとんどなく, 現在のところ優れた regimen であると思われた. しかし, PR 症例はまだまだ少なく, さらに有効で副作用の少ない regimen の開発が待たれるところである.

結 語

再燃およびホルモン無効性前立腺癌患者19名に対し IFM 療法・VIP 療法を施行し, 以下の結果を得た.

1) IFM 療法では, 排尿障害は25%に, 疼痛は44%に, VIP 療法では, それぞれ33%, 63%に, 改善をみた.

2) 総合効果は, IFM 療法では, 志田らの基準で20%, Karnofsky の基準で0%, NPCP の基準で50%, 小山・斎藤班の基準で0%であり, VIP 療法ではそれぞれ, 30%, 30%, 70%, 10%であった.

3) 副作用は両療法とも軽いものが多く, 使用しやすい regimen であると思われた.

4) 予後は, 両療法を施行されたグループとも10カ月での生存率は約20%と低く, さらに有効な化学療法の開発が必要と考えられた.

文 献

- 1) 吉本 純, 那須保友, 赤木隆文, 小浜常昭, 津島知靖, 尾崎雄治郎, 松村陽右, 大森弘之: 進行 Stage D 前立腺癌に対する vincristine, ifosfamide, peplomycin 併用療法, 日泌尿会誌 **76**: 1-9, 1985
- 2) 志田圭三, 松本恵一, 島崎 淳, 西村隆一, 竹内弘幸, 瀬戸輝一: 前立腺癌における抗癌剤の臨床

効果判定基準の提唱. 西日泌尿 **40**: 869-877, 1978

- 3) Karnofsky DA: Meaningful clinical classification of therapeutic response to anticancer drugs. *Clin Pharmacol & Ther* **2**: 709-712, 1961
- 4) Schmidt JD, Johnson DE, Scott WW, Gibbons RP, Prout GR, Murphy GP, Jacobo E, Chu TM, Gaeta JF, Joiner J and Saroff J: Chemotherapy of advanced prostatic cancer. Evaluation of response parameters. *Urol* **7**: 602-610, 1976
- 5) 小山善文, 斎藤達雄: がん化学療法の臨床効果判定基準・厚生省がん助成金による研究班報告. 東京, 1980
- 6) 安藤 研, 丸岡正幸, 原 繁, 島崎 淳: 前立腺癌再燃例に対する Ifosfamide 療法. 西日泌尿 **43**: 1299-1303, 1981
- 7) 河合淳雄, 武田 尚, 木原和徳, 桜本徹夫, 恒塚誠, 里見佳昭: 前立腺再燃癌に必する Ifosfamide 療法. 癌の臨床 **29**: 1085-1091, 1983
- 8) 布施秀樹, 定藤 研, 原 繁, 座間秀一, 島崎淳: 前立腺癌の再燃と再燃癌に対する化学療法. 泌尿紀要 **31**: 281-287, 1985
- 9) 風間泰蔵, 片山 喬, 梅田慶一, 秋谷 徹, 中田瑛決: 再燃前立腺癌に対する vincristine, ifosfamide, peplomycin 併用療法 (VIP 療法). 泌尿紀要 **32**: 201-205, 1986
- 10) Schmidt JD, Scott WW, Gibbons R, Johnson DE, Prout GR, Loening S, Soloway M, deKernion J, Pontes JE, Slack NH and Murphy GP: Chemotherapy programs of the National Prostatic Cancer Project (NPCP). *Cancer* **45**: 1937-1946, 1980
- 11) Muss HB, Howard V, Richards, F, White DR, Jackson DV, Coop MR, Stuart JJ, Resnick MI, Brodick R and Spurr CL: Cyclophosphamide versus cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil in advanced prostatic cancer: a randomized trial. *Cancer* **47**: 1949-1953, 1981
- 12) Scher H, Yagoda A, Watson RC, Serber M and Whitmore W: Phase II trial of doxorubicin in bidimensionally measurable prostatic adenocarcinoma. *J Urol* **131**: 1099-1102, 1984
- 13) Torti FM, Shortliffe LD, Carter SK, Hanigan JF, Aston D, Lum BL, Williams RD, Spaulding JT and Freiha FS: A randomized study of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in endocrine-unresponsive metastatic prostatic carcinoma. *Cancer* **56**: 2580-2586, 1985
- 14) Scott WW, Johnson DE, Schmidt JE, Gibbons RP, Prout GR, Joiner JR, Saroff J and Murphy GP: Chemotherapy of advanced prostatic carcinoma with cyclophospha-

- mide or 5-fluorouracil : results of first national randomized study. *J Urol* **114**: 909-911, 1975
- 15) Moore MR, Troner MB, Simon P, Birch R and Irwin I: Phase II evaluation of weekly cisplatin in metastatic hormon-resistant prostate cancer: a southeastern cancer study group trial. *Cancer Treat Rep* **70**: 1986
 - 16) Merrin CE and Beckley S: Treatment of estrogen-resistant stage d carcinoma of prostate with cis-Diamminedichloro-platinum. *Urol* **13**: 267-272, 1979
 - 17) Eagan RT, Hahn RG and Myers RP: Adriamycin (NSC-123127) versus 5-fluorouracil (NSC-19893) and cyclophosphamide (NSC-26271) in the treatment of metastatic prostate cancer. *Cancer Treat Rep* **60**:115-117, 1976
 - 18) Merrin C, Etra W, Wajzman Z, Baumgartner G and Murphy G: Chemotherapy of advanced carcinoma of the prostate with 5-fluorouracil, cyclophosphamide and adriamycin. *J Urol* **115**: 86-88, 1976
 - 19) Izbicki RM, Amer MH and Al-Sarraf M: Combination of adriamycin and cyclophosphamide in the treatment of metastatic prostatic carcinoma: a phase II study. *Cancer Treat Rep* **63**: 999-1001, 1979
 - 20) Citrin DL and Hogan TF: A phase II evaluation of adriamycin and cisplatin in hormone resistant prostate cancer. *Cancer* **50**: 201-206, 1982
 - 21) Chlebowski RT, Hestorff R, Sardoff L, Weiner J, and Bateman JR: Cyclophosphamide (NSC 26271) versus the combination of adriamycin (NSC 123127), 5-fluorouracil (NSC 19893), and cyclophosphamide in the treatment of metastatic prostatic cancer : a randomized trial. *Cancer* **42**: 2546-1552, 1978
 - 22) Kasimis BS, Miller JB, Kaneshiro CA, Forber KA, Moran EA and Metter GE: Cyclophosphamide versus 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C (FAM⁷) in the treatment of hormone-resistant metastatic carcinoma of the prostate : a preliminary report of a randomized trial. *J Clin Oncol* **3**: 385-392, 1985
 - 23) Logothetis CJ, Samuels ML, Achenbach AC, Trindade A, Ogden S, Grant C and Johnson DE: Doxorubicin, mitomycin C and 5-fluorouracil (DMF) in the treatment of metastatic hormonal refractory adenocarcinoma of the prostate, with a note on the staging of metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* **1**: 368-378, 1983
 - 24) Al-Sarraf M: Combination of cytoxan, adriamycin and cis-platinum (CAP) in patient with advanced prostatic cancer. *Am Assoc Cancer Res (abstracts)*: 198, 1980
 - 25) Drelichman A, Oldford J and Al-Sarraf M: Evaluation of cyclophosphamide, adriamycin, and cisplatinum (CAP) in patients with disseminated prostatic carcinoma : a phase II study. *Am J Clin Oncol* **8**: 255-259, 1985
 - 26) Seifter EJ, Bunn PA, Cohen MH, Makuch RW, Dunnick NR, Javadpour N, Bensimon H, Eddy JL, Minna JD and Ihde DC: A trial of combination chemotherapy followed by hormonal therapy for previously untreated metastatic carcinoma of the prostate. *J Clin Oncol* **4**: 1365-1373, 1986
 - 27) Murphy GP, Huben RP, Proiore R. The National Prostatic Cancer Projects: Result of another trial of chemotherapy with and without hormones in patients with newly diagnosed metastatic prostate cancer. *Urology* **26**: 36-40, 1986

(1988年4月1日受付)