

## Cis-diamminedichloroplatinum による 尿路性器癌の化学療法

東京医科歯科大学医学部泌尿器科（主任：横川正之教授）

福井 巖・横川 正之  
和久井 守・鷺塚 誠  
加藤 幹雄・五十嵐 一真  
当真 嗣裕・安藤 正夫

東京都立大久保病院泌尿器科

稲田 俊雄・石渡 大介  
細田 和成

関東中央病院泌尿器科

岡 薫・関根 英明

公立昭和病院

高木 健太郎・小林 信幸

## CHEMOTHERAPY OF ADVANCED GENITO- URINARY CARCINOMA WITH CIS- DIAMMINEDICHLOROPLATINUM

Iwao FUKUI, Masayuki YOKOKAWA, Mamoru WAKUI,  
Makoto WASHIZUKA, Mikio KATO, Kazumasa IGARASHI,  
Tsuguhiro TOHMA and Masao ANDO

*From the Department of Urology, Tokyo Medical and Dental University School of Medicine  
(Director: Prof. M. Yokokawa)*

Toshio INADA, Daisuke ISHIWATA and Kazushige HOSODA

*From the Department of Urology, Tokyo Metropolitan Hospital*

Kaoru OKA and Hideaki SEKINE

*From the Department of Urology, Kantoh Central Hospital*

Kentaro TAKAGI and Nobuyuki KOBAYASHI

*From the Department of Urology, Showa General Hospital*

Twenty three patients with advanced genito-urinary carcinoma were treated with cis-diamminedichloroplatinum, including 6 patients with testis tumor, 7 with urothelial tumor, 6 with prostatic cancer and 4 with renal cell carcinoma. Twenty-one of them were given also bleomycin and vinka alkaloid. To synchronize the tumor cell cycle, sequency of the treatment was carried out with the combined method of Barranco et al. and Vadlamudi et al. In brief, bleomycin was initially given intramuscularly with the dosis of 2.5 mg × 4/day (q 6 hrs) for 3 consecutive days in testis tumor patients

and 5 mg/day for 7 consecutive days in other tumor patients. On Day 4 and 5 in the former (or 8 and 9 in the latter) vinka alkaloid (5-10 mg of vinblastine or 1-1.5 mg of vincristine) was given intravenously by one push and on Day 6 (or 10) 60 mg/m<sup>2</sup> of cis-diamminedichloroplatinum was administered by slow infusion with mannitol diuresis. The regimen was repeated every three weeks, if no serious side effects were recognized.

All of 6 patients with testicular tumor showed objective remissions, 4 complete and 2 partial, a 100% response rate. Three of seven patients (43%) with urothelial tumor showed partial remissions. Whereas, among 6 patients with estrogen resistant prostatic cancer there was only one partial remission and in 4 patients with renal cell carcinoma no responses were seen. However, in prostatic cancer patients, severe pain due to bone metastases was markedly reduced and in this meaning, the present combination chemotherapy seemed to be clinically useful for these patients. Renal dysfunction occurred in 5 patients, including one with marked drop of creatinine clearance rate in consequent use of aminoglycoside for the penicillin resistant septicemia. Bone marrow dysfunction was inevitable when vinblastine had been given as vinka alkaloid. Leucopenia less than 2,000/mm<sup>3</sup> was seen in 11 patients and thrombocytopenia less than 100,000/mm<sup>3</sup> in 6. Vincristine, when given instead of vinblastine, caused no serious myelosuppression. This combination of agents appears to be active in testicular and urothelial tumor and it may be of value in prostatic cancer.

## はじめに

一般に尿路性器系の悪性腫瘍は睾丸腫瘍を除けば、抗腫瘍剤に対する感受性は低く、これまであまり系統だった有効な化学療法についての報告はみられなかった。しかし、1965年 Rosenberg ら<sup>1)</sup>がプラチナ化合物に抗菌作用のあることを発見して以来、プラチナ化合物の1つである cis-diamminedichloroplatinum (DDP) の抗腫瘍効果が着目され、近年尿路性器癌においても本剤を用いて盛んに臨床治験が行なわれてきている。われわれも最近、尿路性器系の進行癌 23 症例に対して、主として DDP, bleomycin (BLM) と vinka alkaloid を用いた 3 者併用化学療法を行なったので、その治療成績について報告する。

## 対象と方法

東京医科歯科大学、都立大久保病院、関東中央病院および公立昭和病院の各泌尿器科を1978年以降に受診した尿路性器系悪性腫瘍患者のうち、測定可能ないは評価可能な転移病変を有するものを対象とした。肝、腎、骨髄、肺などに重篤な機能障害を有する症例は除外した。症例の内訳と年齢、性、performance status (PS)<sup>2)</sup>および前治療については Table 1 に示す。

寛解導入療法 (Table 2) : 23 例中 21 例には BLM, vinka alkaloid と DDP の 3 剤を用いた BVP 療法を行なったが、ほかに睾丸腫瘍の 1 例に DDP, BLM, adriamycin (ADM) と vincristine (VCR) の 4 者併

Table 1. Pretreatment patient characteristics.

	Testis	Urothelium	Prostate	Kidney
No. of patients	6	7	6	4
median age (range)	31 (19-45)	65 (54-77)	61 (47-75)	62 (52-72)
sex (male : female)	-	3 : 4	-	3 : 1
PS (≥70 : ≤60)	6 : 0	5 : 2	4 : 2	2 : 2
previous radiotherapy	1	4	0	0
previous chemotherapy	2	0	0	0
previous radio-chemo therapy	1	2	0	1

Table 2. Induction therapy (BVP).

Regimen a)						
	BLM 2.5mg × 4/day (q 6hrs)			VBL or VCR	5-10mg or 1-1.5mg	DDP 60mg/sq.m × $\frac{PS}{100}$
Day	1	2	3	4	5	6
Regimen b)						
	BLM 5mg			VBL or VCR	5-10mg or 1-1.5mg	DDP 60mg/sq.m × $\frac{PS}{100}$
Day	1	2	3 --- 7 (10)	8 (11)	9 (12)	10 (13)

用を、膀胱腫瘍の1例に DDP, ADM と cyclophosphamide (CPM) の3者併用化学療法を行なった。BVP 療法は BLM の投与方法により2つの方法に分けて行なった。a) 法は BLM 2.5 mg を1日4回6時間毎の筋肉内注射で3日間行ない、第4, 5の両日 vinka alkaloid の静脈内投与を one push で行なう。そして6日目に DDP の点滴静注を行なう方法である。b) 法は BLM 5mg の筋注を7~10日間連日行ない、その後の vinka alkaliid と DDP の投与は a) 法と同様に行なうものである。a) 法は cell cycle time が短いと考えられる 睪丸腫瘍に対して行ない、b) 法は逆に cell cycle time が長いと考えられる膀胱、前立腺、腎の各種瘍に対して行なった。本療法は DDP が3週毎に投与されるよう繰り返し施行したが、腫瘍の進展や重篤な副作用が認められれば適宜修正した。vinka alkaloid としてはまず vinblastine (VBL) を使用したが、2,000/mm<sup>3</sup> 以下の白血球減少や 100,000/mm<sup>3</sup> 以下の血小板減少がみられたら、それ以降の治療では骨髄抑制のほとんどない VCR に変更した。

維持療法 (Table 3) : 完全寛解が得られた場合、BLM を中止し、CPM を用いて同様に VCR と DDP の3者併用療法 (COP) を行なった。また、高齢者や肺機能障害が心配される患者では、寛解導入療法を3回繰り返し戻したら、たとえ CR が得られなくても4コース以降の治療は、この方法で行なった。この COP 療法は、患者の PS や骨髄機能の回復状態をみながら4~8週毎に繰り返し投与したが、CR の症例では2年間投与することにした。また、症例によっては、化学療法施行中もしくは施行後に放射線療法を併用した。

Table 3. Maintenance therapy (COP).

	CPM 200mg/sq.m	VCR 1-1.5mg		DDP 60mg/sq.m × $\frac{PS}{100}$
Day	1	2	3	4

DDP の投与方法 (Table 4) : DDP の1回投与量は 60 mg/m<sup>2</sup> を原則とし、患者の PS に合わせて投与量を加減した。本剤の最も警戒すべき副作用といわれる腎毒性<sup>3)</sup>を軽減するべく DDP 投与の前後に大量の輸液を行ない、浸透圧利尿剤 (マニトール) を併用した。まず、pre-hydration として 1,000 ml の lactated Ringer を輸液したあと DDP 25 mg を 500 ml の half saline に溶解し、10 mg/hr の注入速度でゆっくりと点滴静注した。DDP 投与后にはさらに 2,000 ml の half saline を追加した。また、利尿によるカリウムイオンの喪失に対して、塩化カリウムを 20 mEq/l の濃度で総量 80 mEq 投与した。100 mg の DDP を投与する場合、輸液量は、合計 5,000 ml で約24時間の点滴時間となり、これにより1日量で 5,000 ml 前後の尿量が得られる。

Table 4. Mode of DDP administration.

Pre-hydration	1,000ml of lactated Ringer's solution
DDP	60mg/sq.m (25mg/500ml of half saline with 10mEq of K and 10g of mannitol)
Post-hydration	2,000ml of half saline with 20mEq/l of K and 20g/l of mannitol

効果判定：治療開始前にまず、胸部レ線写真、IVP、リンパ管造影、骨および肝シンテグラム、CT スキャンもしくは超音波エコーなどの検査により、あるいは、体表外より計測可能なものは直接計測し、転移巣の最大径とこれに直交する最大径の積を計測しておき、治療期間中におけるその縮小の百分率を求め効果判定を行なった。また、血算、血液化学、クレアチニンクリアランス、腫瘍マーカー (睪丸腫瘍症例) は1~2週毎に定期的に測定した。完全寛解 (CR) はすべての計測可能病変が100% 消失し、その状態が少なくとも4週間以上持続した場合とし、部分寛解 (PR) は、50% 以上の縮小率が4週以上持続した場合

とした。50%未満の縮小、もしくは不変なものは不変 (NC) とし、転移巣の増大もしくは新病変の出現をみた時は、進行 (PD) とした。また、CR においては治療前に何らかの腫瘍マーカーが陽性であればその正常化も必要とした。なお、骨転移では効果判定がむずかしいが、レ線上で正常化がみられ、血清アルカリフォスファターゼや腫瘍マーカーも正常化すれば CR とした。

今回の治療効果の最終判定は1980年7月末現在にて行なった。

## 結 果

睾丸腫瘍 (Table 5): 6例の組織型はセミノーマ2例、絨毛癌1例、胎生期癌もしくは胎生期癌を含む混合型のものが3例である。転移巣は症例6が所属リンパ節転移 (Stage II) の他は5例すべて遠隔転移 (Stage III) を有していた。UICC の TNM 分類<sup>4)</sup>でみると M1の5例中4例は2つ以上の臓器転移を有する M1d の far advanced の症例であった。前治療は4例が放射線や化学療法もしくは両者の治療を受けてい

Table 5. Testicular tumor.

Case	Histology	Stage ( site* of )		Previous therapy#	Dose of DDP	Response	Prognosis
		N	M				
1	chorioca.	0	1d ( L, C )	none	500	PR	died 2m
2	seminoma	4	1d ( L, N )	R + C	400	CR	died 12m
3	embryonal ca.	0	1b ( B )	C	725	CR	alive 13m
4	embryonal + teratoma	4	1d ( L, N )	none	675	PR	alive 9m
5	seminoma	4	1d ( H, N )	R	680	CR	alive 7m
6	embryonal + seminoma	2	0	C	540	CR	alive 9m

\* L: lung, C: cerebrum, B: bone, H: liver, N: juxta-regional node

# R: radiotherapy, C: chemotherapy

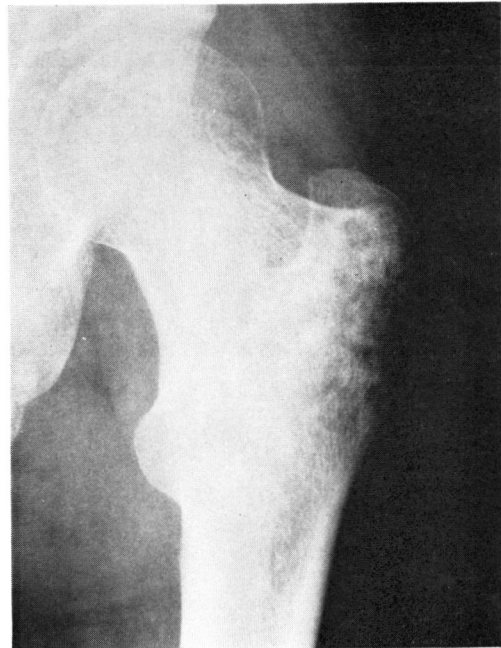
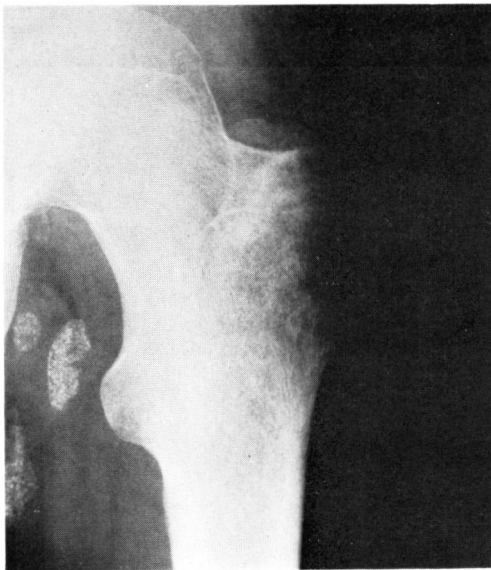


Fig. 1. Testicular tumor-case 3.  
Re-calcification of osteolytic bone metastasis at trochanter major following 4 courses of BVP therapy.

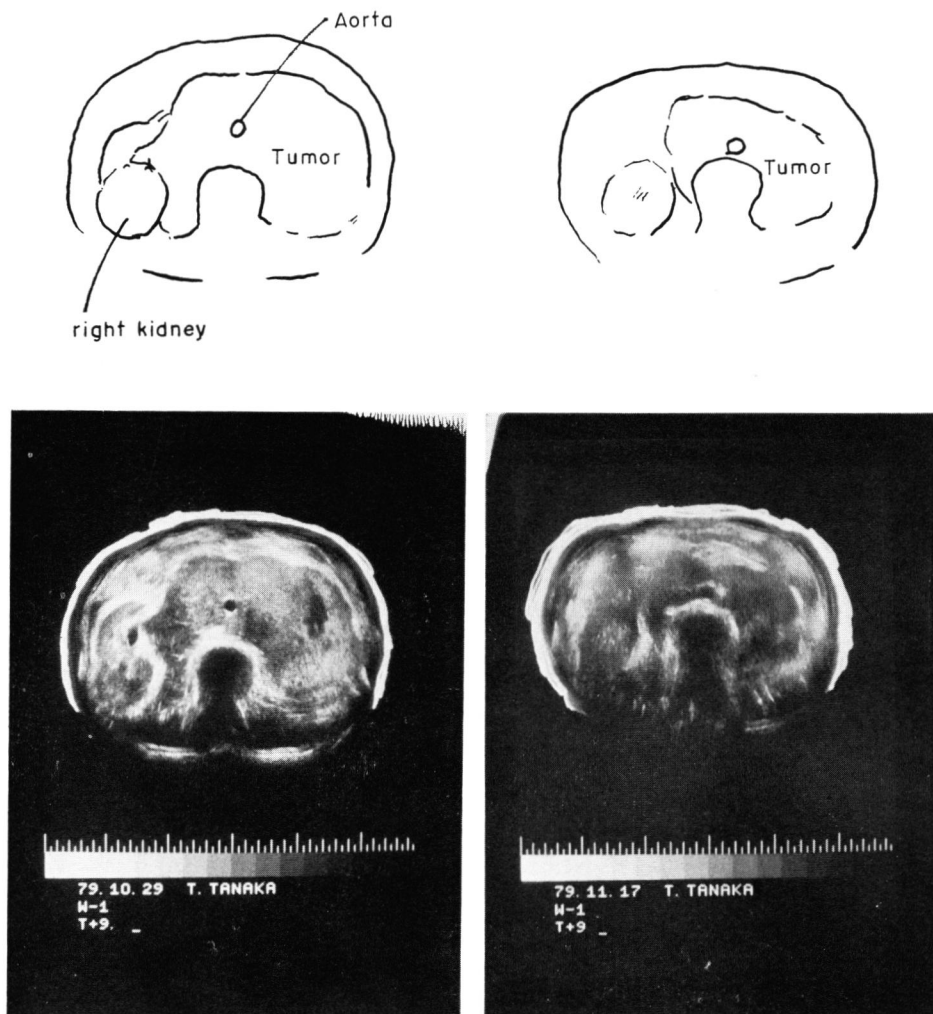


Fig. 2. Testicular tumor-case 4.  
Marked improvement of large retroperitoneal node metastasis in ultrasonic scan following 1 course of BVP therapy.

る。5例には、BVP～COP療法を4～7コース施行したが、症例1にはBLM, ADM, VCRとDDPの4者を1週間毎に投与した。DDPの総投与量は、400～725mgである。治療効果は、CRが4例、PRが2例で有効率は100%であった。しかし、PRの症例1は肺炎を併発し2カ月後に、またCRの症例2は再燃を来し12カ月後に死亡した。その他の症例は、化学療法開始後6～13カ月(平均8.5カ月)生存中で、現在も維持療法施行中である。症例3, 5, 6の3例がdisease freeの状態にある。治療前後の症例3の骨転移レ線像、および症例4の後腹膜リンパ節転移の超音波エコー像をFig. 1, 2に示す。

尿路上皮性腫瘍 (Table 6) : 膀胱癌が6例と尿管癌

が1例(症例4)の7例である。組織型は症例1が扁平上皮癌の他はすべて移行上皮癌であった。転移巣はリンパ節転移が2例(いずれもjuxta regionalでN<sub>4</sub>)で、血行性転移が主体のもの5例である。しかも5例中4例はMidで残る1例も脳転移例と、いずれも治癒困難と考えられる症例である。前治療は症例6を除き全例が原発巣もしくは所属リンパ節に対して放射線治療を受けている。症例1にSternbergら<sup>5)</sup>のCISCA療法を施行した他はBVP療法を1～6コース行っている。DDPの総投与量は75～320mgである。効果は症例1, 3, 6の3症例がPRを示したが、4例は無効で、有効率は43%であった。予後はPRの症例3と6、およびNCの症例7が3～8カ

Table 6. Urothelial tumor.

Case	Histology (grade)	Stage N M	(site* of metastasis)	Previous therapy#	Dose of DDP	Response	Prognosis
1	sq.(3)	4	0	R + C	300	PR	died 5m
2	tcc (3)	4	0	R	75	PD	died 1m
3	tcc (3)	3	1d (L, B)	R	300	PR	alive 9m
4	tcc (3)	2	1d (H, B)	R	320	PD	died 8m
5	tcc (2)	0	1d (L, B)	R	200	PD	died 8m
6	tcc (2)	X	1d (L, H, B)	none	300	PR	alive 3m
7	tcc (3)	0	1c (C)	R	200	NC	alive 3m

\* L: lung, B: bone, H: liver, C: cerebrum

# R: radiotherapy, C: chemotherapy

月生存中であるが、4例は1～8カ月(平均5.4カ月)で死亡した。症例3の肺転移と原発巣の治療前後レ線写真を Fig. 3, 4 に示す。なお本症例は放射線治療による前治療のため骨髄抑制が高度で、化学療法開始前の血小板数が  $3 \sim 4 \times 10^4/\text{mm}^3$  と著明に減少していたが、肺転移巣の増大をみたため、DDP の投与量を1回 50 mg ( $30 \text{ mg/m}^2$ ) と少なくして治療したものである。vinka alkaloid としては当初より VCR を用い、4コース以後は BLM を中止し VCR と DDP の二者で治療を行なっている。計6コース施行後の現在、肺転移巣はほぼ完全に消失しているが、骨転移は不変の状態である。また、血小板数はやはり  $2 \sim 3 \times 10^4/\text{mm}^3$  前後と少なく危険な状態にあるが、全身的

には比較的良好な状態を維持している。

前立腺腫瘍 (Table 7) : 6例の組織型はいずれも腺癌で、広汎な骨転移を有し、症例6を除きホルモン療法に抵抗性を示した症例である。BVP～COP 療法を2～9コース施行し、DDP の総投与量は  $80 \sim 760 \text{ mg}$  となっている。効果は、症例5において肺転移巣がほぼ完全消失した他は有効な所見は得られなかった。ただし、骨転移による頭痛は1例を除く5例に著明な改善が認められた。症例3のみが現在11カ月生存中でこれまでに9コース治療を施行している。他の5例は3～9カ月(平均5.6カ月)で死亡した。

腎腺癌 (Table 8) : 4例いずれも肺転移を有し、2例では骨転移も認められた。組織型はいずれも腎腺癌

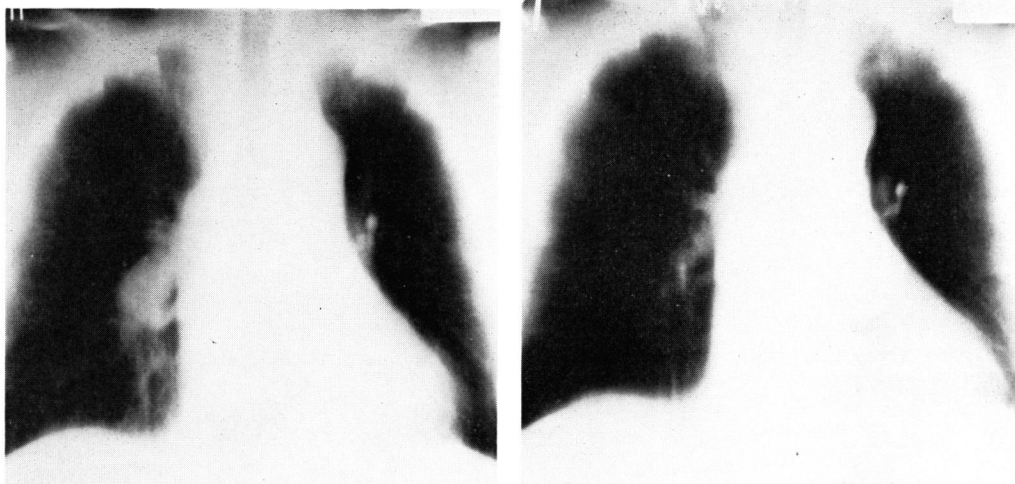


Fig. 3. Urothelial tumor-case 3.  
Complete disappearance of  $5.6 \times 4.2 \text{ cm}$  metastatic lung nodule following 3 courses of BOP therapy.

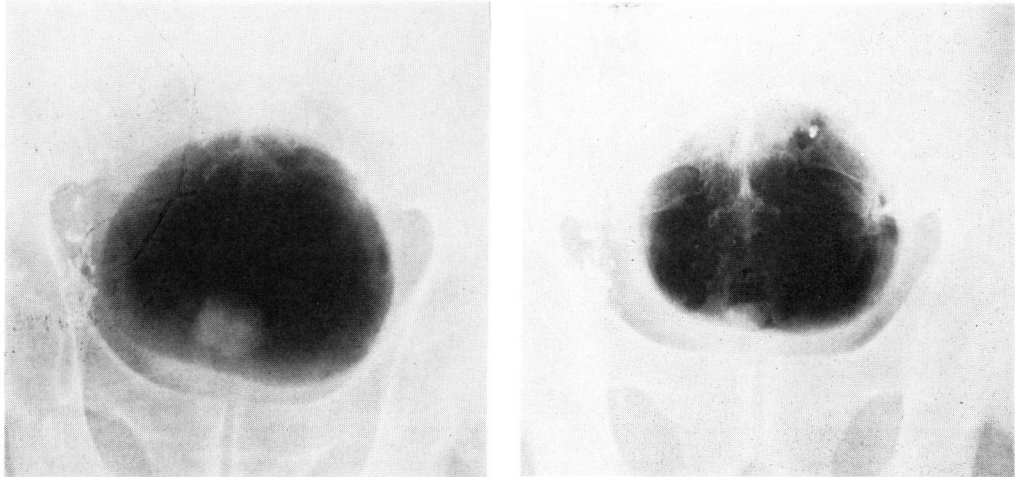


Fig. 4. Same case as Fig. 3.  
Pneumocystograms, showing partial response of primary tumor following 3 courses of chemotherapy.

Table 7. Prostatic cancer.

Case	Stage N M	Previous therapy*	Dose of DDP	Response	Prognosis
1	X 1c	C + E	500	NC	died 8m
2	2 1c	C + E	450	PD	died 9m
3	2 1c	C + E	760	NC	alive 11m
4	4 1d	E	370	NC	died 3m
5	X 1d	none	80	PR	died 5m
6	X 1c	C + E	150	PD	died 3m

\* C: castration, E: estrogen

Table 8. Renal cell carcinoma.

Case	Stage N M	Previous therapy*	Dose of DDP	Response	Prognosis
1	X 1d	H	60	PD	died 1m
2	1 1c	none	100	NC	alive 3m
3	X 1d	R + C	100	PD	died 1m
4	2 1c	H	150	PD	died 5m

\* H: hormone therapy, R: radiotherapy, C: chemotherapy

であった。DDP の総投与量はいずれも少量で治療効果はすべて無効であった。投与量が少ないのは1コース後病勢の進展が認められたために治療を中止したものが3例で、1例では嘔気、嘔吐が強いために2コース目以後の治療が拒否されたものである。

自覚症状（頭痛）に対する効果（Table 9）：治療開始前に腰痛、胸痛、背部痛などの転移症状が高度にみ

Table 9. Subjective response.

Primary site	Evaluable cases	excellent	good	poor
Testis	4	4	0	0
Urothelium	4	1	3	0
Prostate	6	2	3	1
Kidney	3	0	1	2
Total	17	7	7	3

られたものは17例である。治療開始後頭痛が完全に消失し、4週以上無痛期間が持続したもの7例、比較的良好な鎮痛効果が得られたもの7例で、計14例(82%)に有効であった。当然といえるが、CRを得た症例の方がPRの症例より鎮痛効果は高く、またその持続期間も長かった。

副作用（Table 10）

消化器症状：DDP 投与開始後数時間で必発した。

Table 10. Toxicity.

	No. of Patients (%)	
Nausea, vomiting	23	(100)
Leucopenia ( $\leq 2,000/\text{mm}^3$ )	11	(47.8)
Thrombocytopenia ( $\leq 100,000/\text{mm}^3$ )	6	(26.1)
Nephrotoxicity	5	(21.7)
Alopecia	6	(26.1)
Neurotoxicity	2	(8.7)
Skin pathologic cornification	1	(4.3)
Sepsis	2	(8.7)

1～2日間の嘔気、嘔吐と2～3日持続する食欲不振が認められた。このため制吐剤の投与が必要であり、われわれは主として domperidone<sup>6)</sup> を使用し、一部の症例では diazepam や chlorpromazine も併用した。原則として、DDP 投与開始後 domperidone 20 mg を静注し、以後嘔気、嘔吐が強くみられた時適時追加投与した。多くの症例で比較的有效であったが完全に抑えることはできなかった。

骨髄抑制：vinka alkaloid として VBL を使用した場合、5～10日後に白血球減少が多少ともみられ、特に高齢者や前治療を受けている PS の低い患者では1～2コースの治療後より、2,000/mm<sup>3</sup> 以下の白血球減少が認められた(11例, 48%)。このような症例ではその後の治療には VCR を使用した。BOP もしくは COP 療法では骨髄抑制はみられても非常に軽度であった。ただし、DDP の総投与量が400～500 mg 以上になると PS の低い症例では pancytopenia の状態を呈し、ときに輸血が必要とされた。血小板減少は6例(26%)にみられたが、広汎な骨髄転移例以外では特に問題となるほどではなかった。

腎機能障害：DDP の最も注意すべき副作用といわれているが<sup>3)</sup>、前述のように DDP の投与前後を含めて約 5,000 ml の輸液を行ない、60～80 g のマニトールを併用することでそれほど問題とはならなかった。しかし、合成ペニシリン製剤に耐性を示した敗血症併発の2例にやむなくアミノグリコシド製剤の投与を行なったところ、1例に高度の腎機能障害が認められた。軽～中等度のクレアチニンクリアランスの悪化は4例に認められたが1例を除き可逆性であった。また、慢性腎盂腎炎が認められた1例ではマニトールによる高度のナトリウム利尿が起り、120 mEq/l 前後の低ナトリウム血症が認められた。

そのほか：BLM による皮膚の異常角化が1例に、BLM と VBL によると思われる脱毛が6例に認められた。軽度の手足のしびれ、頭痛などの神経学的異常が2例に、また DDP に対するアレルギーが7コース目の維持療法 施行中の 睾丸腫瘍症例に認められた。肺、肝機能障害は1例にも認められなかった。

## 考 察

薬剤の選択と有効性：今回、われわれは尿路性器系の組織像の全く異なる4種の悪性腫瘍に対して、BLM, vinka alkaloid と DDP の3剤を用いた併用化学療法を行なったわけであるが、これらのうち睾丸腫瘍に関してはこれまでの諸家の報告から前記3剤はすべて有効なことが知られている<sup>7-9)</sup>。特に DDP は

睾丸腫瘍にとって単剤で最も有効な薬剤といわれているが<sup>10)</sup>、BLM と VBL との併用においてさらにすぐれた治療成績が報告されている。Einhorn ら<sup>11)</sup>、Merrin<sup>12)</sup> の報告をはじめその初期寛解率はおおむね100%かそれに近いもので、その後の手術や放射線療法との併用療法施行例を加えると、disease free の生存率も60～70%と良好なものとなっている。このように睾丸腫瘍は固型癌の中では化学療法による治療成績が最もすぐれている。われわれの今回の結果も睾丸腫瘍に最も高い有効性が得られ、PR 以上の初期寛解率は100%で、6例中4例が生存、3例は disease free の状態である。

膀胱癌においても DDP は比較的有效なことが知られている。Merrin<sup>12)</sup> は51例に DDP による phase II study を行ない、37%の有効率を得ているのをはじめ、Yagoda ら<sup>13)</sup> は DDP 単独もしくは DDP と GPM ないし ADM との併用、もしくはこれら3剤の併用療法を行ない、95例中44%の寛解を、そして、Williams ら<sup>14)</sup> は、ADM, 5FU と DDP の併用により、17例中65%の寛解を得ている。われわれの BVP 療法の成績も諸家の報告と大差なく43%の寛解率であった。しかし、いずれの報告をみても膀胱癌においては完全寛解率はきわめて低いので、さらに他の薬剤との併用療法も試み、治療成績の改善が望まれる。

前立腺癌と腎癌においても DDP を用いた化学療法が多数行なわれているが<sup>12,15-17)</sup>、今のところそれほど有効な治療成績は示されていない。特に腎癌における有効率は著しく低い。われわれの行なった BVP 療法でもほとんどみるべき腫瘍縮小効果は得られなかった。ただし、前立腺癌においては自覚的には頭痛の軽減がほとんどの症例に認められており、まったく無効というわけではなく、臨床的有用性は十分認められた。

synchronization technique: 多剤併用化学療法を行なう上において、その効果をより高めるために薬剤の選択のみならず、その投与スケジュールにもいろいろな工夫がなされてきているが、その1つに細胞周期の synchronization を試みる方法が考えられている。これはある種の薬剤(制癌剤に限らないが)により腫瘍細胞の細胞周期をできるだけ1つの phase に集めておき、その後同調された細胞が再び細胞回転を開始し、ある phase に進んだ頃をみはからって、その phase に特異的に作用する薬剤を投与する方法である。例えば、BLM ではその少量を腫瘍細胞の一回転以上の時間接触させておくと、細胞は G2 期にブロックされ、vinka alkaloid では細胞は M 期にブロック



されるという。Barranco ら<sup>18)</sup> はメラノーマの臨床例において、BLM による G2 ブロック後 control に比し 1.5～4 倍の S 期細胞の増加をみている。Costanzi ら<sup>19)</sup> はそこで S 期依存性の薬剤を投与すればそれだけ効率よく殺細胞効果を得ることができると考え、BLM の 48 時間点滴静注の 24 時間後に methotrexate か hydroxyurea を投与する方法により、17 例の頭頸部癌では 59% の、4 例の膀胱移行上皮癌では 100% の寛解を得たという。また、Vadlamudi ら<sup>20)</sup> は L1210 移植マウスに対して、VBL で腫瘍細胞を M 期にブロックし、15～24 時間後にやはり S 期依存性の cytosine arabinoside (CA) を投与することで、CA 単独投与よりも約 2 倍のマウス生存期間の延長をみたという。

われわれはこれらの考えをもとに、まず BLM で G2 ブロックを期待し、BLM 投与中止後 M 期に進んでくる細胞に対して M 期に殺細胞効果を有する vinka alkaloid を投与した。ついで vinka alkaloid で細胞死には至らなかった細胞が同調されてつきなる G1 期から S 期へ進んでくるので、そこで G1 期から S 期に特に高い殺細胞効果をもつといわれる<sup>21,22)</sup> DDP を投与する方法を行なってみた。いわば 2 重の synchronization 効果を狙ったわけである。しかし、個々の症例における cell cycle time が分っているわけではないので、今後 BLM の投与時間や vinka alkaloid と DDP の投与間隔などに改善すべき余地がある。われわれの行なった BVP 療法の有効率でみる限り諸家の治療成績と大差ない成績であったが、われわれの症例はほとんどすべてが far advanced の症例で、しかも前治療を受けている症例が多かったことを考えるとその割には有効性が高かったという印象であった。

治療の有効性に関する 2, 3 の因子：これまでの諸家の報告をみると、前治療の有無、転移臓器の種類、転移巣の大きさ、そして患者の PS などにより治療効果に差が認められている。われわれの症例は Table 11 に示すように、minimal disease (potentially surgi-

cally curable)<sup>23)</sup> の症例は睾丸腫瘍の 2 例だけで、その他は extensive disease の症例であった。また、前治療も睾丸腫瘍と尿路上皮性腫瘍についてみると、13 例中 10 例が化学療法か放射線療法もしくは両者の治療を受けている (Table 1)。今後、より早期の新鮮症例に本療法が行なわれればさらに良好な治療効果を上げうるものと思われる。

## ま と め

尿路性器系の進行癌 23 例に対し DDP を用いた化学療法を、主として BLM と vinka alkaloid との 3 剤併用で施行した。各薬剤の投与法は細胞周期の synchronization を期待して投与順序に多少の工夫を行なった。睾丸腫瘍には最も有効で、6 例中 CR 4 例、PR 2 例と初期寛解率は 100% であった。尿路上皮性腫瘍 7 例では CR は 1 例も認められなかったが PR 3 例で寛解率は 43% と比較的高い有効性が認められた。これに対し、前立腺腫瘍 6 例では PR 1 例のみ、腎腫瘍 4 例では全例無効という結果であった。ただ前立腺腫瘍例の骨転移に伴う頭痛に対しては著しい鎮痛が認められ、臨床的有用性は高いと思われた。腎機能障害は 5 例に認められ、うち 1 例はアミノグリコシドの使用により高度の障害が認められた。骨髄抑制は vinka alkaloid として VBL を使用した場合ほぼ必発で、2000/mm<sup>3</sup> 以下の白血球減少が 11 例に認められた。血小板減少は広汎な骨転移症例以外ではほとんど問題とはならなかった。VCR を使用したときは骨髄抑制はほとんどみられなかった。BLM, vinka alkaloid と DDP の 3 剤による BVP 療法は尿路性器系進行癌のうち、睾丸、尿路上皮および前立腺の腫瘍に対しては有効な化学療法と思われた。また、今回の 23 例中 21 例はいわゆる far advanced の症例であり、今後より早期の症例に本療法が行なわれればさらに良好な治療成績をあげうるものと思われた。

## 参 考 文 献

- 1) Rosenberg, B., Van Camp, L. and Krigas, T.: Inhibition of cell division in *E. coli* by electrolysis products from a platinum electrode. *Nature*, 205 : 678~699, 1965.
- 2) Karnofski, D. A.: Experimental cancer chemotherapy. In *Physiopathology of Cancer*, Homburger and Fishman, Eds. Hoeber and Harper, pp.783~830, 1953.
- 3) Gonzalez-Vitale, J. C. et al.: The renal pathology in clinical trials of cisplatinum (ii) diam-

Table 11. Extension of metastatic disease.

	minimal disease	extensive disease
Testis	2	4
Urothelium	0	7
Prostate	0	6
Kidney	0	4
Total	2	21

- minedichloride. *Cancer*, **39** : 1362~1371, 1977.
- 4) Wallace, D. M., Chisholm, G. D. and Hendry, W. F.: T.N.M. classification for urological tumors (U.I.C.C.)-1974. *Br. J. Urol.*, **47** : 1~12, 1975.
  - 5) Sternberg, J. J. et al.: Combination chemotherapy (CISCA) for advanced urinary tract carcinoma: a preliminary report. *J.A.M.A.*, **238** : 2282~2287, 1977.
  - 6) Swann, I. L. et al.: Domperidone or metoclopramide in preventing chemotherapeutically induced nausea and vomiting. *Brit. Med. J.*, **2** : 1188, 1979.
  - 7) Clinical screening co-operative group of the European Organization for research of the treatment of cancer: study of the clinical efficiency of bleomycin in human cancer. *Br. Med. J.*, **2** : 643~645, 1970.
  - 8) Samuels, M. L. and Howe, C. D.: Vinblastine in the management of testicular cancer. *Cancer*, **25** : 1009~1017, 1970.
  - 9) Higby, D. J., Wallace, H. J. Jr. et al.: Diamminedichloroplatinum in the chemotherapy of testicular tumors. *J. Urol.*, **112** : 100~104, 1974.
  - 10) Rosenzweig, M. et al.: Cis-diamminedichloroplatinum (II). a new anticancer drug. *Ann. Intern. Med.*, **86** : 803~812, 1977.
  - 11) Einhorn, L. H. and Donohue, J.: cis-Diamminedichloroplatinum, vinblastine and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. *Ann. Intern. Med.*, **87** : 293~298, 1977.
  - 12) Merrin, C. E.: Treatment of genitourinary tumors with cis-diamminedichloroplatinum(II): experience in 250 patients. *Cancer Treat. Rep.*, **63** : 1579~1584, 1979.
  - 13) Yagoda, A.: Phase II trials with cis-diamminedichloroplatinum (II) in the treatment of urothelial cancer. *Cancer Treat. Rep.*, **63** : 1565~1572, 1979.
  - 14) Williams, S. D., Donohue, J. P. and Einhorn, L. H.: Advanced bladder cancer: therapy with cis-diamminedichloroplatinum (II), adriamycin, and 5-fluorouracil. *Cancer Treat. Rep.*, **63** : 1573~1576, 1979.
  - 15) Yagoda, A., Whitmore, W. F. et al.: A critical analysis of response criteria in patients with prostatic cancer treated with cis-diamminedichloroplatinum (II). *Cancer*, **44** : 1553~1562, 1979.
  - 16) Rodriguez, L. H. and Johnson, D. E.: Clinical trial of cisplatinum in metastatic renal cell carcinoma. *Urology*, **11** : 344~346, 1978.
  - 17) Rossof, A. H. et al.: Phase II evaluation of cis-dichlorodiammineplatinum (II) in advanced malignancies of the genitourinary and gynecologic organs: a Southwest Oncology Group Study. *Cancer Treat. Rep.*, **63** : 1557~1564, 1979.
  - 18) Barranco, S. C. et al.: Bleomycin as a possible synchronizing agent for human tumor cells in vivo. *Cancer Res.*, **33** : 882~887, 1973.
  - 19) Costanzi, J. J. and Barranco, S. et al.: Intravenous bleomycin infusion as a potential synchronizing agent in human disseminated malignancies. a preliminary report. *Cancer*, **38** : 1503~1506, 1976.
  - 20) Vadlamudi, S. and Goldin, A.: Influence of mitotic cycle inhibitors on the antileukemic activity of cytosine arabinoside (NSC-63878) in mice bearing leukemia L1210. *Cancer Chemother. Rep.*, **55** : 547~555, 1971.
  - 21) Howle, J. A. and Gale, G. R.: Cis-dichlorodiammineplatinum (II): persistent and selective inhibition of deoxyribonucleic acid synthesis in vivo. *Biochem. Pharmacol.*, **19** : 2757~2762, 1970.
  - 22) Harder, H. C. and Rosenberg, B.: Inhibitory effects of antitumor platinum compounds on DNA, RNA and protein synthesis in mammalian cells in vitro. *Int. J. Cancer*, **6** : 207~216, 1970.
  - 23) Javadpour, N.: Staging procedures and the role of surgery in testicular cancer. *Cancer Treat. Rep.*, **63** : 1637~1641, 1979.

(1980年9月17日受付)