泌尿紀要27巻4号
1981年4月

泌尿器系悪性腫瘍に対するZ4942 (Ifosfamide)の臨床評価

名古屋市立大学医学部泌尿器科
大田黒 和 生・上 田 公 介

東京大学医学部泌尿器科
新 島 端 夫

日本医科大学泌尿器科
川 井 博

国立がんセンター泌尿器科
松 本 恵 一

癌研究会付属病院泌尿器科
河 合 恒 雄

都立駒込病院泌尿器科
木 下 健 二

安城更生病院泌尿器科
和志田 裕 人

京都大学医学部泌尿器科
吉 田 修

大阪大学医学部泌尿器科
園 田 孝 夫

岡山大学医学部泌尿器科
大 森 弘 之

山口大学医学部泌尿器科
酒 徳 治三郎

愛知県がんセンター第2内科
太 田 和 雄

CLINICAL EVALUATION OF Z4942 (IFOSFAMIDE) FOR MALIGNANT UROLOGICAL TUMORS

Kazuo OTAGURO and Kosuke UEDA : *From the Department of Urology, Nagoya City University, Medical School*
Tadao NIIJIMA: *From the Department of Urology, Fuculty of Medicine, The University of Tokyo*
Hiroshi KAWAI: *From the Department of Urology, Nippon Medical School*
Keiichi MATSUMOTO: *From the Department of Urology, National Cancer Center*
Tsuneo KAWAI: *From the Department of Urology, Cancer Institute Hospital*
Kenji KINOSHITA: *From the Department of Urology, Tokyo Metropolitan Government Komagome Hospital*
Hiroto WASHIDA: *From the Department of Urology, Anjo Kosei Hospital*
Osamu YOSHIDA: *From the Department of Urology, Fuculty of Medicine, Kyoto University*
Takao SONODA: *From the Department of Urology, Osaka University Hospital*
Hiroyuki OMORI: *From the Department of Urology, Okayama University, Medical School*
Jisaburo SAKATOKU: *From the Department of Urology, School of Medicine, Yamaguchi University*
Kazuo OTA: *From the Department of Internal Medicine, Aichi Cancer Center*

A joint clinical research was made by twelve institutions on evaluation of Z4942 (Ifosfamide) for malignant urological tumors. The following results were obtained.

1) Eighty terminal cases refractory to the previous treatments were treated with Ifosfamide administered 2 to 3 grams per day for 3 to 5 days as one course. The patients received 2.5 courses in average. Ten (29.4%) out of 34 evaluable patients treated only with Ifosfamide and 21 (63.6%) of 33 patients receiving it in a combination chemotherapy showed the response of 1-A or better on Karnofsky performance scale.

2) Malignancies which responded were testicular tumor (5/13, 38.5%) and prostatic cancer (4/9, 44.4%) in the sole administration group whereas testicular tumor (5/7, 71.4%), prostatic cancer

(6/7, 85.7%), bladder cancer (5/9, 55.6%), penile cancer, transitional epithelial cancer of the prostate, sarcoma of the bladder and sarcoma of the prostate in the combination therapy group.

3) Leucopenia, vomiting, depilation and general malaise were noted in a little more than half of the cases. Other untoward reactions observed were erythrocytopenia, thrombocytopenia, high BUN, high GOT, high GPT, nausea, anorexia, diarrhea, chill, fever, CNS disturbance and headache. They were, however, transient and few cases required to discontinue the medication.

From the results mentioned above, it was concluded that Ifosfamide can be expected as one of the weapons against urologic malignancies.

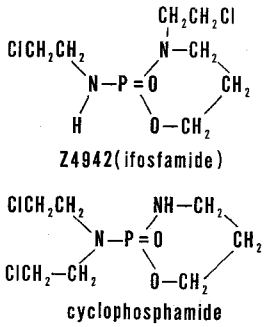
I 緒 言

1967年 Arnold[1] が合成した ifosfamide (Z 4942) は Endoxan と類似の化学構造式を有する bifunctional alkylating agent で, Endoxan と同様, おもに肝で活性化されて効果を発揮する. いわゆる masked compound である[2].

本剤の動物腫瘍に対する効果は, マウスの L 1210 白血病, Lewis 肺癌, Ridgeway 骨肉腫, ラットの吉田肉腫, DS-carcinosarcoma, TA-nephloblastoma などにおいて Endoxan よりすぐれていると報告されている[3,4].

西独において精力的に行なわれてきた本剤の臨床成績では精巣腫瘍, 腎癌をはじめとし, 肺癌, 骨・軟部腫瘍, 子宮癌, 卵巣癌などのほか治療抵抗性進行例に対し, 大量分割投与法により著明な治療効果をもたらすと報告されている[5~7].

本論文ではわれわれが多施設共同研究により行なってきた泌尿器系悪性腫瘍に対する本剤の臨床評価の結果について報告する.



1. Chemical structure of ifosfamide and cyclophosphamide

Fig. 1

II 対象症例

本剤投与の対象とした症例は, 共同研究参加に施設を受診した精巣腫瘍25例, 前立腺癌17例, 腎癌15例, 膀胱癌 9 例, その他14例 (陰茎癌, 前立腺肉腫, 腎盂腫瘍, 右腎盂・尿管乳頭腫症各 2 例, 転移性膀胱腫瘍 (回盲部腫瘍), 後腹膜腫瘍, 前立腺移行上皮癌, 膀胱肉腫, 尿管癌, 子宮頸癌各 1 例) の計80例で, 性別では男性73例, 女性 7 例, 年齢分布では 20 歳未満 5 例, 40歳未満17例, 60歳未満28例, 60歳以上が30例であった (Table 1). これら症例のうち70例 (87.5%) が本剤投与前に何らかの治療をうけており, その内訳は手術68例 (85.0%), 放射線療法33例 (41.3%), 化学療法46例 (57.5%) であった (Table 1). すなわち大部分の症例は前治療に抵抗性で, 全身状態もかなり不良の場合が多かった.

III 投与方法

西独では course dose 300 mg/kg を 5 日間に分割することを標準にしているが, われわれは実施可能と思

Table 1. 対 象 症 例

疾患名	症例数			年令分布 (女)				前治療			
	男	女	計	< 20	< 40	< 60	60≦	有 (%)	内訳 手術	内訳 放射線	内訳 化学療法
精巣腫瘍	25		25	3	15	6	1	25(100.0)	24	11	13
前立腺癌	17		17			5	12	13(76.5)	12	6	11
腎 癌	13	2	15		1(1)	10(1)	4	15(100.0)	15	6	11
膀胱癌	8	1	9			2	7(1)	3(33.3)	3	2	3
その他	10	4	14	2 (1)	1(1)	5(1)	6(1)	14(100.0)	14	8	8
合 計	73	7	80	5 (1)	17(2)	28(2)	30(2)	70(87.5)	68 (85.0)	33 (41.3)	46 (57.5)

われる方法として本剤1日量 2～3 g (40～60 mg/kg) を連日3～5日間静脈内注射する方式を1コースとして，2コース以上実施することを原則とした．

本剤の尿中排泄代謝物により惹起される出血性膀胱炎を防止するため，1日 2 l 以上の水分摂取により尿量の増加，ひいては代謝物の稀釈につとめ，症例によっては7％ $NaHCO_3$ 注射液の混注（1日 60 ml 前後）により代謝物の中和をはかったり，3-way catheter を用いて生理食塩液による膀胱洗滌を行なった．また悪心，嘔吐の著明な症例には制吐剤を投与し，血液系副作用の回復遅延例には輸血を行なった．

Ⅳ　効果判定

効果判定については，Karnofsky の基準[8]にもとづき，1-A 以上すなわち自他覚的有効1カ月以上のものを「有効」，0-A（自覚的有効，他覚的無効），0-B（自覚的無効，他覚的有効）および 0-C（自他覚的有効1カ月未満）を「やや有効」，0-0（不変または増悪）を「無効」とした．有効例については参考までに厚生省小山・斉藤班の「固型がん化学療法効果判定基準[9]」による評価も併せて行なった．

なお，術後再発予防の目的で，本剤を投与された症例および標的腫瘍症状不明の症例は「評価不能」として効果判定の対象から除外した．

Ⅴ　成　　績

1　Z 4942 投与状況

他治療併用群のなかで，本剤を週1回投与した3症例を除く，77例の平均投与コース数は2.51 コースで，単独投与群（40例，平均2.65コース）と他治療併用群（37例，平均 2.46 コース）との間に大差を認めず，大部分は3コース以内であった (Table 2).

1症例あたりの投与総量は単独投与群では 5.0～71.0 g（平均 25.71 g，中央値 27 g）であったが，他治療併用群では 3.6～84.0 g (平均 18.89 g, 中央値 18 g) と平均投与量では3/4，中央値でも2/3と単独例に比しやや少量であった (Table 2).

さらに各コースを投与方式別にみると単独投与群の106コースでは主として 3 g×3日法（47コース）と 2g×5日法（31コース）にて投与され，他治療併用群の87コースでは 3 g×3 日法（35コース），2～<3 g×3 日法（29コース）などおもに3日間投与法が行なわれた (Table 2).

2　臨床効果

評価可能例のうち，単独投与群34例では10例（29.4％）に有効で，精巣腫瘍13例中5例（38.5％），前立腺癌9例中4例（44.4％）が有効と判定されたが，腎癌では10例中1例（10.0％）のみ有効で，その他2例（腎盂腫瘍，子宮頸癌各1例）には効果を認めなかった (Table 3). 他治療併用群の33例では21例（63.6％）が有効と判定され，精巣腫瘍7例中5例（71.4％），前立腺癌7例中6例（85.7％），膀胱癌 9例中 5例（55.6％），その他 7例中5例（71.4％；陰茎癌 1/2 前立腺肉腫2/2前立腺移行上皮癌1/1，膀胱肉腫1/1，後腹膜腫瘍0/1）に効果が認められた．腎癌3例では他治療併用によっても効果を認めなかった (Table 3).

Table 2.　Z 4942 の投与方法

		単独投与群		他治療併用群*		合　計	
投与コース回数分布	1コース	13例	(32.5%)	7	(18.9%)	20	(26.0%)
	2コース	6	(15.0)	18	(48.6)	24	(31.2)
	3コース	12	(30.0)	10	(27.0)	20	(28.6)
	4コース	4	(10.0)			4	(5.2)
	5コース以上	5	(12.5)	2	(5.4)	7	(9.1)
	合計例数	40	(100.0)	37	(100.0)	77	(100.0)
	平均投与コース数	2.65		2.46		2.51	
総投与量 (g)	最少量	5.0		3.6		3.6	
	最多量	71.0		84.0		84.0	
	平均量	25.71		18.89		22.38	
	(中央値)	(27)		(18)		(27)	
投与方式別内訳（コース数）	3 g×3	47	(44.3%)	35	(40.2%)	82	(42.5%)
	2 g×5	31	(29.2)	8	(9.2)	39	(20.2)
	2～<3 g×3	2	(1.9)	29	(33.3)	31	(16.1)
	3 g×5	9	(8.5)	1	(1.1)	10	(5.2)
	2～3 g×4	7	(6.6)	2	(2.3)	9	(4.7)
	<2 g×3	3	(2.8)	6	(6.9)	9	(4.7)
	2～3 g×2	3	(2.8)	4	(4.6)	7	(3.6)
	<2 g×5	3	(2.8)	1	(1.1)	4	(2.1)
	2～3.5g×6	1	(0.9)	1	(1.1)	2	(1.0)
	合計延コース数	106	(100.0)	87	(100.0)	193	(100.0)

＊　週1回投与法の3例は集計から除外した

単独投与群の有効症例を Table 4 に示す．これら症例の Z 4942 投与コース数は 3～7（平均4.2）コース，投与総量は27.0～71.0（平均30.7）g で，Table 2 の単独例全体の場合に比しコース数，投与総量ともに上回っていた．小山・斉藤班基準の判定結果 Table 4 の備考欄に示すごとくで，腫瘍の大きさが測定困難のため判定不能なもの4例，partial response (PR) 3例，minor response (MR) 1例，no change (NC) 2例であった．

Table 5 に示す他治療併用群の有効症例 21 例のうち，週1回法で Z 4942 を投与した3例 (No. 19～21) を除く18例の投与コース数は1～9（平均2.4）コース，投与総量は 3.6～84.0（平均 18.3）g で Table 2 に示す他治療併用群全体におけるコース数または投与総量

と大差を認めなかった．単独投与群の場合と同様に小山・斉藤班基準により判定した結果はTable 5の備考欄に示すごとくで，判定不能6例，complete response (CR) 3例，PR 11例，MR1例の成績であった．

以下Z 4942単独投与の代表例について詳述する．

〔症例1〕(Table 4, No. 1) 精巣腫瘍，25歳，男性，体重60 kg，choriocarcinoma（肺転移）

右陰嚢内容腫大，腰痛，呼吸困難，胸痛を主訴として来院，1978年10月24日右高位除睾術施行，病理組織学的に choriocarcinoma と診断．胸部X-P所見では左全肺野無気肺，右肺門部に6.0×4.7 cmの比較的境界鮮明な転移巣を認む．

術後翌日よりZ 4942を2 g×5日投与したところ，呼吸困難，胸痛はかなり改善，11月13日の胸部X-P所見では左無気肺は約30％改善，右肺門部腫瘍も4.2×3.9 cmと42％の縮小をみた．ついで第2コースとして11月24日より2 g×5日投与すると自覚症状はさらに改善し，12月4日の胸部X-P所見では左無気肺約60％改善，右肺の腫瘍も3.7×3.5 cmと54％縮小した．12月6日から第3コース（2.5 g×4日），12月26日から第4コース（2.5 g×4日）と累計40 g投与したが，自覚症状は全く消失し，1979年1月20日の胸部X-P所見では左無気肺は約80％の著明改善，右肺門部腫瘍も2.6×2.8 cmと74％の縮小を認めた（岡山大学）．

〔症例2〕(Table 4, No. 4) 精巣腫瘍，21歳，男性，体重61.5 kg，embryonal carcinoma＋teratoma（肺転移）

1977年6月6日右精巣除去術後肺転移をきたし，近医でEndoxan, methotrexateの投与をうけていたが抵抗性となり来院．生検組織診にてembryonal carcinoma＋teratomaと診断，40497 S (4-hydroperoxyifosfamide) を250 mg×17日静注するも効果なく，1978年3月6日よりZ 4942を第1コースとして6 g (3 g×2日) 投与．3月13日 (Day 7) の胸部X-P所見では右肺腫瘍は空洞化し改善がみられた．3月14日から4月7日にかけて右肺腫瘍部と縦隔部に放射線を照射し腫瘍は消失したが，8月頃から胸水が貯留し，両肺野に転移巣を認めたため，8月25日よりZ 4942を第2コースとして15 g (3 g×5日) 投与し，肺野陰影は完全に消失した（愛知県がんセンター，Fig. 2）．

〔症例3〕(Table 4, No. 8) 前立腺癌，59歳，男性，体重63 kg，$T_4N_4M_1$（骨転移）Stage D 1979年12月26日受診時，前立腺は手拳大に腫脹，生検組織診にてadenocarcinomaと診断，肝シンチでは転移所見を認めず，胸部X-P所見上，右旁気管リンパ節の腫大 (4.5×4.5 cm) あり，全身の骨シンチにて頸椎から腰椎に至る脊椎全般，骨盤，大腿骨に転移を認め，激痛を訴う．1980年2月5日よりZ 4942を9 g (3 g×3日) 投与したところ，骨疼痛は著明に改善，排尿困難も軽減，前立腺腫脹も30％縮小をみた．2月24日からの第2コース9 g (3 g×3日) の投与により，骨疼痛はさらに改善し，ほとんど訴えなくなった．前立腺腫脹も40％縮小した．その後3月17日より第3コース9 g (3 g×3日) の投与を行なったが，stableな状態を維持するのみで，これ以上の改善は得られなかった（癌研究会付属病院）．

3　副作用

副作用ならびに検査値の変動を評価できた74例（単独投与群，他治療併用群各37例）におけるZ 4942投与全期間中における副作用発現状況はTable 6に示すごとくである．

血液系副作用では白血球減少が単独投与群，他治療

Table 3. 臨床効果

疾患名	単独投与群				他治療併用群				合計			
	評価例数	有効	やゝ有効	無効	評価例数	有効	やゝ有効	無効	評価例数	有効	やゝ有効	無効
精巣腫瘍	13	5 (38.5)	3	5	7	5 (71.4)	1	1	20	10 (50.0)	4	6
前立腺癌	9	4 (44.4)	3	2	7	6 (85.7)	0	1	16	10 (62.5)	3	3
腎癌	10	1 (10.0)	0	9	3	0	0	3	13	1 (7.7)	0	12
膀胱癌					9	5 (55.6)	2	2	9	5 (55.6)	2	2
その他	2	0	0	2	7	5 (71.4)	1	1	9	5 (55.6)	1	3
合計	34	10 (29.4)	6 (17.6)	18	33	21 (63.6)	4 (12.1)	8	67	31 (46.3)	10 (14.9)	26

（　）：有効％

Table 4.　Z 4942 有効症例（単独投与群）

症例 No.	症例 イニシアル	症例 年令	症例 性	診断名	前治療	Z4942 投与方法 1日量(g)×日数×コース(総量g)	併用治療	臨床効果 (Karnofsky 基準)	副作用 血液系	副作用 泌尿器系	副作用 消化器系	副作用 脱毛	副作用 全身倦怠	副作用 その他	備考
1	M.O.	26	M	Testicular choriocarcinoma (肺転移)	Ope.	2×5×2 2.5×4×2 (40)	−	肺転移巣縮小，胸痛，呼吸困難改善 (I-B)		○	○	○	○		74% 縮小 (PR)
2	S.W.	30	M	Testicular embryonal ca.,teratoma (後腹膜リンパ節転移)	Ope. Rad.	2×2×1 3×3×2 3×4×1 (34)	−	尿管圧排像改善，後腹膜リンパ節転移巣縮小	○	○	○	○		抑うつ	測定困難
3	A.N.	35	M	Testicular embryonal ca. (肺転移)	Ope. Rad. METVFC,OK432	3×3×2 2×4×1 3×5×3 (71)	−	肺転移巣著明縮小 (I-B)	○	○	○				57% 縮小 (PR)
4	F.H.	21	M	Testicular embryonal ca., teratoma (肺転移)	Ope. CPA,MTX,40497S	3×2×1 3×5×2 (36)	−	肺転移巣著明改善 (I-B)	○	○	○	○			腫瘍ほとんど消失 (PR)
5	M.T.	33	M	Seminoma (左腎茎部リンパ節転移)	Ope. VCR,ActD,BLM	3×3×3 (27)	−	リンパ節転移縮小 腎機能改善，LDH 正常化		○	○	○	○		測定困難
6	W.M.	74	M	Prostatic ca. (骨転移，両下肢痙攣症状)	−	3×3×4 (36)	−	腰痛消失，痙攣軽減 (I-A)	○	○	○		○		測定困難
7	M.A.	67	M	Prostatic anaplastic adenoca. (骨・頚部リンパ節転移)	Ope. MFC，ホルモン	3×3×6 2×3×1 (60)	−	原発巣・頚部リンパ節縮小，下肢疼痛消失，PAP 正常化(I-B)	○	○	○	○			測定困難
8	Y.A.	56	M	Prostatic adenoca. (肺　骨・リンパ節転移)	−	3×3×3 (27)	−	激痛消失，原発巣縮小肺不変 (I-A)	○	○	○	○			40% 縮小 (MR)
9	S.Y.	64	M	Prostatic adenoca. (骨・骨盤リンパ節転移)	−	3×3×4 2×5×1 (46)	−	下肢痛消失，原発巣やゝ縮小 (I-A)		○					(NC)
10	M.I.	52	M	Renal cell ca.(clear cell ca.) (肺転移)	Ope.	2×5×3 (30)	−	肺転移巣やゝ縮小			○	○	○		(NC)

（平均投与コース：4.2，平均総投与量：30.7g）

Table 5. Z 4942 有効症例（他治療併用群）

症例 No.	イニシアル	年令	性	診断名	前治療	Z4942 投与方法 1日量(g)×日数 ×コース(総量g)	併用治療	臨床効果 (Karnofsky 基準)	副作用 血液系	泌尿器系	消化器系	脱毛	全身倦怠	その他	備考
1	K.N.	31	M	Seminoma (後腹膜リンパ節転移)	Ope.	3×3×2 (18)	Rad.	転移巣消失 5Y 以上生存 (I-C)	○	○	○	○			(CR)
2	N.O.	42	M	Seminoma (後腹膜リンパ節転移)	Ope. 5FU	3×3×2 3×2×3 (36)	Rad.	腫瘍縮小，LDH 改善 (I-A)	○	○	○	○			腫瘍ほとんど消失 (PR)
3	T.H.	2	M	Testicular embryonal ca. (肺転移)	Ope.	0.6×3×2 (3.6)	Rad.	肺転移巣消失 (4Y 以上生存) (I-C)	○		○	○			(CR)
4	K.W.	39	M	Testicular embryonal ca. (肺転移)	Ope. Rad. VCR. ActD	3×3×1 (9)	Rad.	肺転移巣ほとんど消失，AFP 改善 (I-B)	○	○	○	○	○		72%縮小 (PR)
5	H.N.	50	M	Seminoma, Testicular embryonal ca. (腎門部リンパ節転移)	Ope. Rad.	3×3×2 (18)	VCR,BLM	腎門部リンパ節転移縮小 (I-B)	○		○	○	○		測定困難
6	H.O.	71	M	Prostatic ca. (骨転移)	Rad.Estracyt Honvan	(3×2+2)×1 3×3×1 (17)	Rad.	背痛消失 (I-A)	○	○	○	○			測定困難
7	J.S.	72	M	Prostatic ca.(poorly diff. adenoca.) (全身骨転移)	Ope. Rad. Honvan	2×5×1 2×6×1 (21)	Honvan	原発腫瘍縮小 腰痛消失 (I-A)	○		○	○			測定困難
8	E.M.	56	M	Prostatic ca.(poorly diff. adenoca.) (肺・骨転移)	Ope. Honvan	2×5×2 (20)	ACNU,DTIC	肺転移消失，疼痛改善，骨転移不変 (I-B)	○						肺転移消失 骨不変 (PR)
9	M.O.	68	M	Prostatic ca.(poorly diff. adenoca.)	–	2×3×3 (18)	VCR,BLM	原発巣75%縮小，骨転移改善，歩行可能 疼痛軽減 (I-B)	○		○	○	○		75%縮小 (PR)
10	T.T.	78	M	Prostatic ca.(well diff. adenoca.)	Ope. Honvan, PSK	1.5×3×1 (4.5)	VCR,NK631	原発巣56%縮小 排尿障害，腰痛改善 (I-B)		○	○	○	○		56%縮小 (PR)
11	Y.O.	76	M	Prostatic ca.(well diff. adenoca.)	Ope Honvan	1.5×3×2 (9)	VCR,BLM	原発巣著明縮小 腰痛改善 (I-B)	○		○	○	○		50%以上縮小 (PR)
12	M.S.	78	M	Bladder ca. (移行上皮癌Ⅳ) $T_3N_0M_0$	–	2×3×1 (6)	VCR,BLM	腫瘍著明縮小 (I-B)	○		○				92%縮小 (PR)

Table 5-2

症例 No.	イニシアル	年令	性	診断名	前治療	Z4942 投与方法 1日量(g)×日数 ×コース(総量g)	併用治療	臨床効果 (Karnofsky 基準)	副作用 血液系	泌尿器系	消化器系	脱毛	全身倦怠	その他	備考
13	J.N.	72	M	Bladder ca. (移行上皮癌Ⅲ) $T_3N_0M_0$	–	1.2×3×1 (3.6)	VCR, BLM	腫瘍消失 (I-B)	○		○				100%縮小 (CR)
14	A.S.	50	M	Bladder ca. (移行上皮癌) T_4NxM_1 (骨転移)	Ope. Rad. FOBEM,CQ,PSK	3×3×3 (27)	Rad. VCR, BLM	骨シンチ改善 (I-B)			○		○		測定困難
15	S.S.	69	M	Bladder ca. (移行上皮癌) T_3NxM_0	–	2.5×3×1 2×3×1 (13.5)	VCR, BLM	原発巣58%縮小 (I-B)	○		○	○			58%縮小 (PR)
16	N.M.	75	M	Bladder ca. (移行上皮癌) $T_3N_1M_1$	–	2.2×3×2 (13.2)	VCR, BLM	原発巣70%縮小 (I-B)		○	○	○	○		70%縮小 (PR)
17	T.K.	56	M	Penile ca. (扁平上皮癌) $T_1N_4M_1$ (皮膚転移)	Ope, Rad. BLM	3×3×1 (9)	VCR,NK631	皮膚転移25%縮小 骨疼痛改善 (I-A)							25%縮小 (MR)
18	S.K.	59	M	前立腺移行上皮癌 (骨盤リンパ節・肝転移)	Ope, Rad. Honvan	3×4×1 3×3×8 (84)	Rad. Honvan	肝腫大縮小，浮腫軽減，疼痛消失，LDH ALP 改善 (I-A)	○	○	○	○			測定困難
19	T.M.	57	M	前立腺横紋筋肉腫 (肺転移)	Ope,Rad,MMC,CPA FT207,VCR,5FU OK432	1×1×7 (7)	VCR, ADR	胸水消失，肺転移巣ほとんど消失 (I-B)	○						50%以上縮小 (PR)
20	M.I.	19	M	前立腺肉腫 (肺・頚部リンパ節転移)	Ope, Rad.	1.5×1×11 (16.5)	VCR,ADR Rad.	原発巣，肺転移縮小 (I-B)	○	○	○		○		測定困難
21	M.I.	2	F	膀胱横紋筋肉腫 (局所再発)	Ope. Rad ActD,OK432	0.5×1×11 (5.5)	VCR,ADR OK432,PSK Rad.	腫瘍著明縮小 (I-B)	○						50%以上縮小 (PR)

(平均投与コース数：2.4, 平均投与総量：18.3g, 但し No.19-21 を除く)

Table 6.　副　作　用

		単独投与群	他治療併用群	合　計
副作用評価例数		37	37	74
血液系	白血球減少(< 3.000)	21(56.8)	22(59.5)	43(58.1)
	赤血球減少 { M.< 300万 F.< 250万 }	7(18.9)	4(10.8)	11(14.9)
	血小板減少(< 10万)	7(18.9)	9(24.3)	16(21.6)
泌尿器系	血　尿	8(21.6)	9(24.3)	17(23.0)
	膀胱障害	13(35.1)	12(32.4)	25(33.8)
	BUN上昇(35mg/dl ≦)	4(10.8)	1(2.7)	5(6.8)
肝	GOT上昇(80u. ≦)	3(8.1)	4(10.8)	7(9.5)
	GPT上昇(80u. ≦)	4(10.8)	3(8.1)	7(9.5)
消化器系	嘔吐を伴うもの	22*(59.5)	16(43.2)	38(51.4)
	悪心を伴うもの	8(21.6)	15(40.5)	23(31.1)
	食欲不振	5(13.5)	3(8.1)	8(10.8)
	下　痢		2(5.4)	2(2.7)
	脱　毛	24(64.9)	29(78.4)	53(71.6)
その他	全身倦怠	24(64.9)	30(81.1)	54(73.0)
	発熱・悪寒	2(5.4)	2(5.4)	4(5.4)
	中枢障害	2(5.4)	1(2.7)	3(4.1)
	頭　痛		2(5.4)	2(2.7)

＊吐血1例を含む　　発現例数（%）

併用群ともに過半数の例にみられたが，赤血球減少，血小板減少は20%前後と比較的低率にとどまった．これらはいずれも一過性で投与終了後には回復した．

泌尿器系副作用では肉眼的血尿が20%強の頻度でみられ，その他の膀胱障害も約1/3の症例に認められたが，いずれも一過性で，投与終了後には消失した．BUN値35 mg/dl以上への上昇は5例（単独投与群4例，他治療併用群1例）にみられたが，単独投与群の4例は全て投与終了後3週間以内に回復した．他治療併用群の1例は56歳陰茎癌の症例で，右腎は腫瘍浸潤による機能不全に陥っており，BUN値は投与前24 mg/dlであったがVIB療法(VCR+Z 4942+BLM)開始後7日目に55 mg/dl，14日目には110 mg/dlと上昇し，悪液質，尿毒症ならびに肺炎を合併して15日目に死亡した．本例における腎機能悪化へのZ 4942の関与は明らかではない．

GOT 80 u 以上への上昇は7例（単独投与群3例，他治療併用群4例）にみられたが，全例投与終了後，正常範囲内に回復した．

GPT 80 u 以上への上昇も7例（単独投与群4例，他治療併用群3例）にみられたが，GOT同様全例とも投与終了後回復した．

消化器系副作用では嘔吐が単独投与群の22例（59.5%），他治療併用群でも16例（43.2%）と高率にみられ，単独投与群の1例（Table 4, No. 3）では2コースにわたり投与中止をよぎなくされた．本例ではZ 4942の効果がみられたため，合計6コース投与したが，他のコースでは投与中止を要するほどのことはなかった．吐血を併なった1例は70歳男性，seminomaの症例で，肺に広汎な転移巣を有する末期例であったが，Z 4942を2 g×5日投与後著明な血小板減少（2.8/mm³）と全身衰弱をきたし，死亡直前の数日間にわたり吐血をみたもので，Z 4942に起因する可能性をうかがわしめた．

脱毛および全身倦怠はTable 6に示すごとく高頻度にみられたが，投与終了後回復しており，Z 4942投与上の支障となることはなかった．

その他の副作用として中枢障害が3例にみられた．単独投与後抑うつ症状が発現し，膀胱障害も随伴したため中止したが，アミトリプチン投与により約1週間で回復，その後のコースには塩酸メタンフェタミンを併用したところ，抑うつ症状の再現は認められなかった．単独投与群の他の1例は56歳の前立腺癌症例でZ 4942を2 g×2日投与後に意識障害をきたし，投与を中止したが，その後約1週間で回復した．他治療併用群の1例は51歳男性，広汎な骨転移を伴う腎癌症例で，腎剔出術後に放射線照射との併用でZ 4942を3g×3日×3コース投与し第3コース終了直後に幻聴，失見当識を伴う精神錯乱状態となった．脳転移を疑いCTを行なうも明らかな転移巣を見出しえず，Z 4942に起因すると考えられた．なおこの症状は数日で消失した．

上記以外の副作用として発熱，悪感，頭痛が少数例にみられたがいずれも一過性であった．

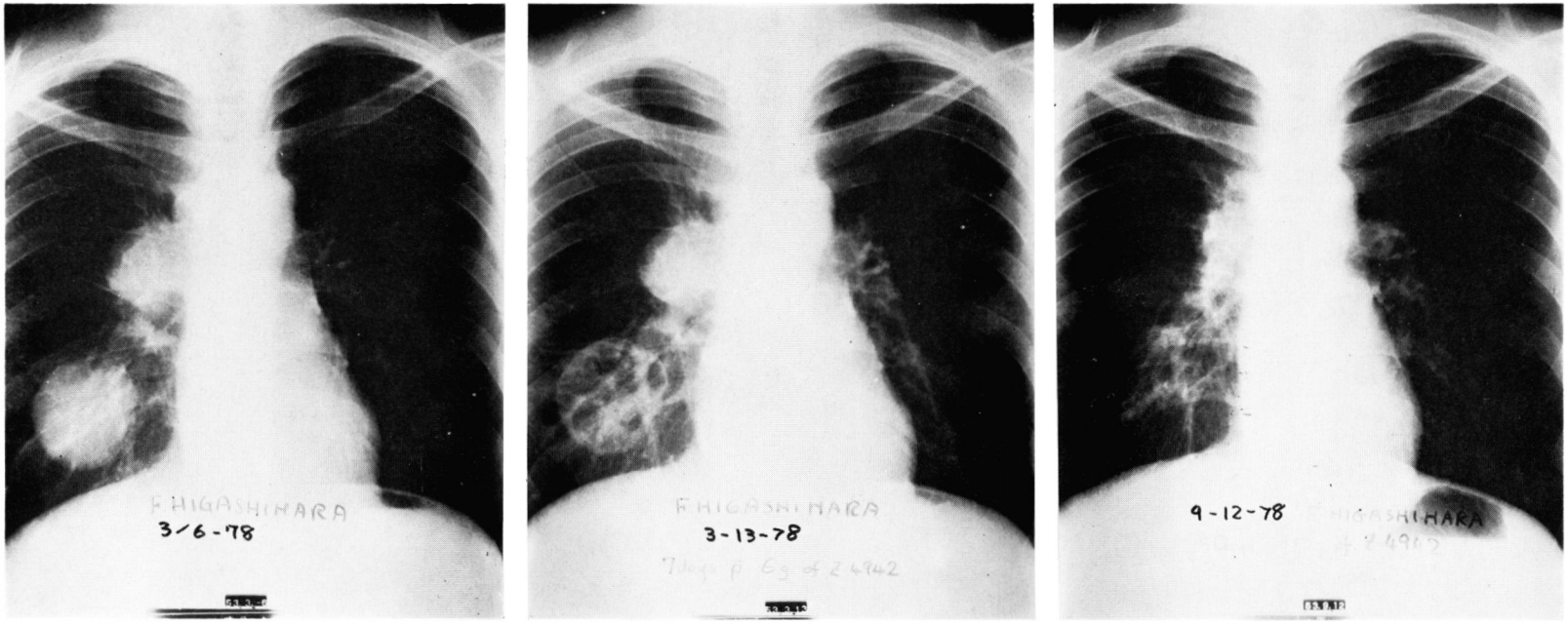
単独投与群の血液系副作用について，投与方式別，コース別に詳細に調べた結果をFig. 3に示す．

白血球減少（<3,000/cmm）は3 g×3日法で45.5%，2 g×5日法で50.0%，3 g×5日法で77.8%とかなり高率にみられ，3 g×3日あるいは5日では<1,000/cmmの著明低下も認められた．nadirへは投与開始後2週間前後で到達するが，回復は比較的速やかで，4週間毎のコース投与が可能と思われる．

赤血球減少（男性<300×10⁴/cmm，女性<250×10⁴/cmm）および血小板減少（<8×10⁴/cmm）は白血球減少に比し低頻度であり，投与開始後4週間以内に回復し，投与制約因子となる可能性は少ないと思われる．

Ⅵ　考　　察

今回われわれは12施設の共同研究により泌尿器系悪性腫瘍80例においてのZ 4942臨床評価を行なった．



Before

After 1 course (3g×2)
〔Day 7〕

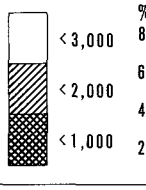
(WBC 3100
Hematuria ++
Vomiting ++)

After 2 course (3g×5)
〔Day 190〕
Complete Response

(WBC 700
Hematuria +
Vomiting +)

Fig. 2.

Testicular Tumor (Embryonal ca.& Teratoma) 21yr. Male (Aichi Cancer Center)

投与方法		3g×3日	2g×5日	3g×5日
白血球減少*1		15/33*4 (45.5%)	9/18 (50.0%)	7/9 (77.8%)
	Nadir 値/cmm	1625 ±918/cmm	2344 ±403/cmm	1014 ±1007/cmm
	Nadir 到達日	12.5 ±3.1 日	14.6 ±4.1 日	11.6 ±2.8 日
	> 3500/cmm 回復日	12.5 ±7.3 日	9.3 ±7.5 日	9.3 ±4.7 日
赤血球減少*2	異常コース数/評価コース数 (%)	2/21 (9.5%)	4/17 (23.5%)	1/8 (12.5%)
	Nadir 値 ($\times 10^4$/cmm)	263, 294	268, 295, 262, 255	241
	Nadir 到達日	11, 7	4, 14, 10, 8	11
	男> 350×10^4/cmm, 女> 300×10^4/cmm, 回復日	14, 4	3, 7, 4< 5	7
血小板減少*3	異常コース数/評価コース数 (%)	2/31 (6.5%)	2/18 (11.1%)	1/9 (11.1%)
	Nadir 値 ($\times 10^4$/cmm)	4.3, 4.6	5.2, 2.8	3.6
	Nadir 到達日	11 , 9	28 , 21	8
	> 10 万/cmm 回復日	8 , 7<	不明, 3<	10

＊1　投与前値 3500/cmm 以下のコースは集計から除外
（除外コース数：3g×3日(3コース)，2g×5日(4コース)，3g×5日(0コース)）
＊2　投与前値男性 350 万/cmm 以下，女性 300/cmm 以下のコースは集計から除外
（除外コース数：3g×3日(14コース)，2g×5日(5コース)，3g×5日(1コース)）
異常値：男性 300 万/cmm 未満，女性 250 万/cmm
回復値：男性 350 万/cmm <，女性 300 万/cmm <
＊3　投与前値 10 万/cmm 以下のコースは集計から除外（除外コース：0）
異常値：8 万/cmm 未満，回復値 10 万/cmm <
＊4　異常コース数/評価コース数 (%)

Fig. 3.　末梢血液所見への Z 4942 の影響（単独投与コース別）

精巣腫瘍では単独投与群13例中5例(38.5%)，他治療併用群7例中5例(71.4%)，合計20例中10例(50.0%)に有効で，多剤併用の前治療に抵抗性となった症例にも効果の認められたことは，本剤が本症進行例の治療に新しい手段を提供するものとして期待できる．

前立腺癌における本剤の評価は内外ともにまだほとんど行なわれていなかったが，単独投与群では9例中4例(44.4%)，他治療併用群7例中6例(85.7%)，に効果が認められた．特にホルモン剤抵抗性の激痛を伴う骨転移例に対しても除痛効果と腫瘍所見の改善がみられており注目される．今後投与法，併用薬剤などに工夫を加えていけばよりよい治療成績が得られると思われる．

腎癌に対して Schnitker[6] らは22例中11例(50.0%)に有効と報じているがわれわれの成績では期待に反して13例中1例に効果を認めたにすぎない．これはおそらく主として他治療抵抗性かつ全身状態不良の症例において評価されたため，本剤の効果が十分発揮されなかったものと思われる．川村ら[10]はヌードマウスに移植したヒト腎細胞癌に対し，本剤 50 mg/kg と CDDP 50 mg/kg の併用投与により著明な腫瘍増殖抑制効果を示したと報告しており，本剤の腎癌に対する応用については，今後まだまだ検討の余地が残されている．

膀胱癌に対しては最近本剤を含む併用療法として VIB (VCR＋Ifosfamide＋BLM)-Linac 療法が吉本ら[11]により検討され，従来の多剤併用療法に比し，迅速かつ高率の効果が得られることが判明した．今後，さらに他治療剤併用方法について検討すべきであろう．

本剤の副作用としては，白血球減少，嘔吐，脱毛，全身倦怠が過半数の症例に発現したが，血尿，膀胱障害などの泌尿器系副作用は当初予想したよりも低率にとどまった．また赤血球減少，BUN 値上昇，GOT

値上昇，GPT 値上昇，悪心，食欲不振，下痢，悪感・発熱，中枢障害，頭痛などがみられた．当初本剤投与上の limiting factor として問題視された泌尿器系副作用は hydration あるいは 3-way catheter を用いての膀胱洗滌により，大抵の症例において制禦しうることが判明した．一部の症例において嘔吐，中枢障害などのため投与中断を必要としたが，短期間で回復し引きつづき投与が可能であった．なお Schnitker ら[6]は本剤による一時的記憶喪失や抑うつを伴う錯乱様の脳症を認めたと報告しており，中枢障害の発現には十分な注意が必要である．高頻度にみられた血液系副作用，ことに白血球減少は投与後2週間前後に最低値に達するが回復は速やかで，3～4週間ごとのコース投与も可能であろう．

以上，本剤は他治療抵抗性の泌尿器系悪性腫瘍に対して有効な薬剤であり，副作用に十分な注意を払いながら投与方法，併用薬，他治療との組合せなどを工夫していくことによりさらに有用性向上が期待できると判断した．

Ⅶ 結　論

12施設の共同研究により泌尿器系の悪性腫瘍に対する Z 4942 (Ifosfamide) の臨床評価を実施し，下記の結果を得た．

1) 既治療に抵抗性の末期例を主とする80症例に1日量2～3 g，3～5日間の投与を平均2.5コース実施し，評価可能の単独投与群34例中10例 (29.4％)，他治療併用群33例中21例 (63.6％) に Karnofsky 基準 1-A 以上の効果を認めた．

2) 有効であった疾患は，単独投与群では精巣腫瘍 (5/13, 38.5％) 前立腺癌 (4/9, 44.4％)，他治療併用群では精巣腫瘍 (5/7, 71.4％)，前立腺癌 (6/7, 85.7％)，膀胱癌 (5/9, 55.6％)，ならびに陰茎癌，前立腺移行上皮癌，膀胱肉腫，前立腺肉腫であった．

3) 副作用としては白血球減少，嘔吐，脱毛，全身倦怠が過半数に，またほかに赤血球減少，血小板減少，BUN 値上昇，GOT 値上昇，GPT 値上昇，悪心，食欲不振，下痢，悪感・発熱，中枢障害，頭痛などがみられたが，ほとんど一過性で，継続投与の支障となる場合は稀であった．

以上より本剤は泌尿器系悪性腫瘍に対してもかなりの効果が期待できるものと考えられた．

文　献

1) Arnold, H.: Über die Chemie neuer zytostatisch wirksamer N-Chloratyl-Phosphosäureesterdiamid. Proceedings of the 5th International Congress of Chemotherapy, Vienna, 1967.
2) Allen, L. M., et al.: In vitro activation of isophosphamide (NSC-109724), a new oxazaphosphorine, by rat microsomes. Cancer Chemother. Rep., **56**: 603～610, 1972.
3) Brock, N.: Pharmacological studies with Ifosfamide. A new oxazaphosphorine compound. Proceedings of the 7th International Congress of Chemotherapy, Prague, 1971.
4) Goldin, A., et al.: Preclinical investigations with ifosfamide in relation to cyclophosphamide. Proceedings of International Holoxan®-Symposium, Düsseldorf, 1977.
5) Hoefer-Janker, H., et al.: Erfahrungen mit der fraktionierten Ifosfamid-Stostherapie bei generalisierten malignen Tumoren. Med. Welt, **26**: 972～979, 1975.
6) Schnitker, J., et al.: Evaluation of cooperative clinical study of the cytostatic agent Ifosfamide. Arzneim. Forsch., **26**: 1783～1793, 1976.
7) Scheef. W.: Problems, Experience and results of clinical investigations with Ifosfamide. Proceedings of the 7th International Congress of Chemotherapy. Prague, 1971.
8) Karnofsky, D. A.: Meaningful clinical classification of therapeutic response to anticancer drugs. Clin. Pharmacol. Ther., **2**: 709～712, 1961.
9) 小山善之・斉藤達雄：化学療法における効果判定．第18回日本癌治療学会総会パネルディスカッション，東京，1980.
10) 川村直樹・ほか：ヌードマウス可移植性腎細胞癌株を用いた数種制癌剤の効果検討．第18回日本癌治療学会総会，東京，1980.
11) 吉本　純・ほか：泌尿性器悪性腫瘍に対する Vincristine, Ifosfamide, Bleomycin 併用療法の試み（予報）．西日泌尿，**42**: 761～766, 1980.

(1981年1月20日受付)