

泌尿器科領域における Neocarzinostatin に関する臨床的研究

第2報 末期尿路性器悪性腫瘍患者に対する臨床効果

高松市民病院泌尿器科

赤澤 誠二・金川 征史郎

坂出回生病院泌尿器科

横田 武彦

国立善通寺病院泌尿器科

米田 文男・山本 修三

海部 医院

海部 泰夫

高松赤十字病院泌尿器科

今川 章夫・玉置 俊晃

米沢 正隆・桑原 守正

CLINICAL STUDIES ON NEOCARZINOSTATIN
IN THE FIELD OF UROLOGY
SECOND REPORT: CLINICAL EFFECT ON ADVANCED
UROGENITAL CANCER

Seiji AKAZAWA and Seishiro KANAGAWA

From the Department of Urology, Takamatsu City Hospital

Takehiko YOKOTA

From the Department of Urology, Sakaide-Kaisei Hospital

Fumio YONEDA and Shuzo YAMAMOTO

From the Department of Urology, Zentsuji National Hospital

Yasuo KAIFU

From the Kaifu Clinic

Toshiaki TAMAKI, Masataka YONEZAWA,

Morimasa KUWAHARA and Akio IMAGAWA

From the Department of Urology, Takamatsu Red Cross Hospital

Neocarzinostatin was administered to 9 patients with transitional cell cancer originated from the urinary bladder or the renal pelvis, and 6 patients with adenocarcinoma from the prostate. All patients had objective and measurable metastatic lesions such as 8 with palpable mass, 9 with bone metastasis demonstrable by bone scintigram, and 3 with pulmonary metastasis demonstrable by chest X-ray.

Neocarzinostatin was administered intravenously daily or twice a week with dosage ranging from 1 mg or 2 mg, and with total dosages ranging from 6 mg to 50 mg.

Side effect was seen in 9 patients of digestive complaints, and 5 of thrombocytopenia.

Neocarzinostatin demonstrated therapeutic effect in 2 patients (Karnofsky: 1-C). Our results reveal the efficacy of Neocarzinostatin to advanced urogenital cancer.

Key words: advanced urogenital cancer, Neocarzinostatin, clinical effect

結 言

抗癌抗生剤 neocarzinostatin (NCS) は *Streptomyces carzinostaticus* var. *F-41* が産生する酸性ポリペプチド¹⁾ で各種のヒトの癌に有効であることがすでに報告²⁻⁴⁾ されている。静脈内に投与された NCS は腎に高濃度に分布し、活性型のまま尿中に高率に排泄されることより、尿路悪性腫瘍への有効性が期待され、特に膀胱癌⁵⁾ で有効とされている。今回われわれは末期尿路上生殖器悪性腫瘍患者に対し NCS の静脈内投与を行ない若干の知見を得たので報告する。

対象および方法

対象患者は 15 名、男性 13 名、女性 2 名で、香川県 TEKK group 病院の入院患者である。年齢は 45 歳より 75 歳、平均 63.6 歳であった。15 例中 9 例は膀胱、腎盂原発の移行上皮癌、他の 6 例は前立腺腺癌で、いずれも原発巣に対する初回治療時に病理組織学的診断がなされている。これらの症例は、初回治療として 2 例に腎尿管全摘術、6 例に膀胱全摘術、1 例に膀胱部分切除術、2 例に前立腺全摘術が行なわれており、残り

4 例の前立腺癌には抗男性ホルモン療法がおこなわれていた。NCS 投与時は初回治療より 1 カ月から 9 年 7 カ月経過し、いずれの症例も臨床的に効果判定可能な腫瘍を有していた。対象とした病態は同所再発 8 例、原発巣 2 例、肺転移 4 例、肝転移 2 例、骨転移 7 例、リンパ腺転移 4 例であった (Table 1)。

NCS の投与法は 1 mg もしくは 2 mg を連日もしくは週 2 回 200~500 ml の輸液剤に溶解し、静脈内へ投与した。総投与量は 4 mg より 50 mg、平均 19.5 mg であった。10 例については他の化学療法剤、抗男性ホルモン剤、放射線療法を併用した。

治療効果の判定は Karnofsky の効果判定基準による。NCS 投与前後に、末梢血所見、総蛋白量、GOT、GPT、LDH、Al-P について測定し、効果判定の参考とすると同時に副作用の有無を検討した。さらに一部症例については、末梢リンパ球数、PPD 皮内テスト、PHA 皮内テスト、血清免疫グロブリン量、血清補体蛋白量を測定した。

治療成績

治療効果は Karnofsky の基準によると、O-O 12

Table 1. Patients treated with neocarzinostatin

Case No.	Sex	Age	Diagnosis	Primary treatment	Chemotherapy before administration of NCS	Diagnosis in administration of NCS	Duration after primary treatment
1	M	58	Bladder ca.	Total cystectomy		Local recurrence	115 M
2	F	62	Bladder ca.	Partial cystectomy	CA,CQ	Lung meta.	6 M
3	M	65	Bladder ca.	Total cystectomy	CA,CQ,5-FU,PSK	Lung,liver & lymphnode meta. Local recurrence	9 M
4	M	69	Bladder ca.	Total cystectomy	FT207	Bone meta Local recurrence.	25 M
5	F	70	Bladder ca.	Total cystectomy	CA,CQ,5-FU	Lung,bone & lymphnode meta.	32 M
6	M	75	Bladder ca.	Total cystectomy	BLM,ADM,5-FU,VCR	Lung & bone meta. Local recurrence	8 M
7	M	45	Renal pelvic ca.	Nephroureterectomy	CA,CQ,5-FU,OK-432	Liver & lung meta. Local recurrence	8 M
8	M	55	Reral pelvic ca.	Nephroureterectomy		Bone & lymphnode meta.	5 M
9	M	55	Renal pelvic & Bladder ca.	Total cystectomy & nephroureterectomy	BLM,ADM,5-FU,VCR	Local recurrence	56 M
10	M	56	Prostatic ca.	Antiandrogenic therapy		Bone & lymphnode meta.	1 M
11	M	61	Prostatic ca.	Total prostatectomy	CQ,5-FU	Bone meta Local recurrence.	8 M
12	M	75	Prostatic ca.	Antiandrogenic therapy		Bone meta.	12 M
13	M	64	Prostatic ca.	Antiandrogenic therapy		Primary seat	2 M
14	M	69	Prostatic ca.	Antiandrogenic therapy		Liver & bone meta. Primary seat	3 M
15	M	75	Prostatic ca.	Total prostatectomy		Bone meta. Local recurrence	9 M

CA:Cytosine arabinoside CQ:Carboquone 5-FU:Fluouracil ADM:Adriamycin BLM:Bleomycin VCR:Vincristin

例, O-C 1例, I-C 2例で有効率は13.3%であった (Table 2). 2例の有効例のうち1例は膀胱全摘術後9年7カ月目に同所再発した58歳男性の膀胱癌症例で, 腫瘍はNCS投与により著明に縮小し, 投与後18カ月再燃なしに生存している. 他の1例は抗男性ホルモン療法の無効であった56歳男性の前立腺癌症例で, NCS投与により, 腫瘍は著明に縮小し, 腎盂造影で造影されなかった右腎が造影されるようになった. 投

与1年半後に再燃し, 再燃時にはNCSは無効で死の転帰をとった.

そのほかに前立腺癌6例中3例に著明なAl-P値の改善をみた.

NCS投与前後の末梢血の変動をみると, 投与後赤血球数が $100 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以上減少したものは1例のみで, 白血球数が $3000/\text{mm}^3$ 以下に減少したのも1例であった. 血小板数が $10^6/\text{mm}^3$ 以下に減少したのは5

Table 2. Dosage and effect of neocarzinostatin

Case No.	Dosage(mg) × Period(days)	Total dosage(mg)	Combined chemotherapy	Combined therapy	Effect (Kalmofsky)	Side effect	Prognosis
1	1 × 24	24	OK-432		1 - C	Appetite loss	Alive 18M
2	2 × 5	10			0 - C	Appetite loss	Dead 4M
3	2 × 3	6			0 - 0		Dead 3M
4	1 × 6	6			0 - 0	Appetite loss	Unknown
5	2 × 22	44			0 - 0	Appetite loss	Dead 4M
6	1 × 24	24	OK-432		0 - 0		Dead 1M
7	2 × 5	10	PSK, 5-FU, OK-432		0 - 0	Appetite loss	Dead 4M
8	2 × 14	28	CA, 5-FU, OK-432		0 - 0	Appetite loss	Dead 4M
9	2 × 7	14	OK-432		0 - 0	Appetite loss	Dead 9M
10	2 × 13	26			1 - C	Nausea Vomiting	Dead 24M
11	1 × 50	50		Antiandrogenic therapy	0 - 0		Dead 14M
12	1 × 20	20	BLM, PSK, 5-FU, OK-432	Antiandrogenic therapy Radiation therapy	0 - 0		Dead 3M
13	2 × 2	4	OK-432, CA		0 - 0		Unknown
14	2 × 6	12			0 - 0	Appetite loss Nausea, Vomiting	Dead 3M
15	1 × 15	15	OK-432		0 - 0		Dead 3M

Table 3. Change of numerical value on blood and serum examination (before dosage of NCS)

Case No.	RBC × 10 ⁶	WBC	Pl × 10 ⁶	T.P. (g/dl)	GOT (u)	GPT (u)	LDH (u)	Al-P (u)
1	347	5800	35.9	8.0	38	28	344	18.0
2	364	6400	21.4	6.6	45	42	270	25.2
3	270	7400	50.3	6.3	33	12	595	9.0
4	330	5400	25.2		28	17		16.0
5	349	5300	11.5	7.0	19	15	400	7.4
6	388	5500	21.7	6.4	23	12	309	8.0
7	407	5800	15.0	7.8	52	72	240	9.9
8	471	8500	18.0	8.5	29	10	260	7.0
9	369	4000	18.6	6.8	28	17		4.0
10	223	5000	16.0	6.8	36	23	335	272.6
11	394	7100	26.3	6.4	21	17	280	
12	293	6900	16.7	5.9	51	22	491	
13	343	7100	11.0	6.4	52	21	370	80.1
14	293	5200	19.9	6.9	371	163	446	55.0
15	386	10800	26.4	7.2	34	18	942	

Table 4. Change of numerical value on blood and serum examination (after dosage of NCS)

Case No.	RBC $\times 10^4$	WBC	PI $\times 10^4$	T.P. (g/dl)	GOT(u)	GPT(u)	LDH(u)	Al-P(u)
1	293	2200	8.1	7.4	24	14		7.0
2	346	3200	18.5	5.9	40	32	195	9.1
3	308	9400	23.8	6.7	35	7	848	12.5
4	301	4400	28.6	5.8	29	15	575	22.0
5	323	3100	20.0	6.5	34	21	280	5.9
6	311	13100	23.2					
7	357	4200	6.8	6.9	24	23	195	8.9
8	299	9400	31.0	6.9	43	25	320	9.6
9	378	4800	19.1					
10	294	3600	5.3	6.6	36	26	270	29.6
11	334	3800	26.4	7.2	21	15	496	
12	269	10200	9.2	5.4	377	50	933	
13	315	8500	5.9	7.1	35	31	435	12.3
14	265	5500	14.5	6.3	181	74	374	28.2
15	321	13400	17.8	5.1	43	15	990	

Table 5. Change of numerical value on immune parameters (before dosage of NCS)

Case No.	Lymphocyte count	PPD skin test(mm)	PHA skin test(mm)	IgG(mg/dl)	IgA(mg/dl)	IgM(mg/dl)	C _{3c} (mg/dl)	C ₄ (mg/dl)
1	1063	8 \times 7	27 \times 18	1640	400	108	77	64
2	239	3 \times 2	13 \times 8	2040	492	82	58	68
3	1036	4 \times 3	28 \times 21	1360	644	217	130	89
5	1961	15 \times 15	26 \times 34	1400	312	186		
8	2975	13 \times 15	34 \times 29	1960	294	216	93	67
10	1600	15 \times 18	13 \times 16	920	206	122	118	61
11	1720	9 \times 7	7 \times 6	1740	278	260	180	33
13	1830	8 \times 6	32 \times 27	1660	400	87	82	39
14	936	7 \times 5	17 \times 18	1900	284	268	128	98

Table 6. Change of numerical value on immune parameters (after dosage of NCS)

Case No.	Lymphocyte count	PPD skin test(mm)	PHA skin test(mm)	IgG(mg/dl)	IgA(mg/dl)	IgM(mg/dl)	C _{3c} (mg/dl)	C ₄ (mg/dl)
1	1390	10 \times 12	30 \times 36	1600	306	71	77	65
2	885	0	15 \times 16	1700	462	57	69	36
3	1974	4 \times 5	8 \times 10	1340	608	200	63	67
4	1116	12 \times 11	20 \times 17	1620	283	164		
8	1128	8 \times 6	15 \times 10	2180	374	248	94	62
10	832	17 \times 13	47 \times 38	1320	214	140	63	53
11	858	0	10 \times 15	1800	264	212	130	36
13	1640	8 \times 9	35 \times 18	2000	466	76	82	42
14	440	6 \times 7	26 \times 18	1620	316	184	177	116

例に認められた。

血液生化学検査では血清総蛋白値、血清 GOT 値、血清 GPT 値、血清 LDH 値ともに変化は少ない。症例 12 では投与後 GOT, GPT, LDH 側が高値を示しているが進行癌のため急激な死の転帰をとっていること、他の化学療法剤も併用していることより NCS による副作用であるとは判定できない (Table 3, 4)。

9 例について NCS 投与前後の免疫パラメーターの変動を検討した。末梢血リンパ球数はやや減少の傾向を示すが、上昇しているものもある。PPD 皮内テスト、PHA 皮内テスト⁹⁾はともに著変を示さなかったが、著効を示した症例 10 では PHA 皮内テスト値が、投与前 13×16 mm が投与後 47×38 mm と著明に改善した。血清免疫グロブリン値、および血清補体蛋白量はともに著変を示さなかった (Table 5, 6)。

副作用は消化器症状がおもで食欲不振が 8 例、嘔気嘔吐を訴えるもの 2 例であったが、進行癌による全身状態の悪化もあり、すべて NCS 投与が原因とは判定できない。臨床検査値では血小板減少が 5 例にみられた。

考 察

NCS は静注後すみやかに腎より排泄され、高い尿中濃度が得られると同時に、膀胱粘膜より取り込まれることが知られている^{7,9)}。したがって膀胱腫瘍には効果が期待しうるし、有効例の報告も多い^{5,9)}。しかし今回対象とした症例は膀胱腫瘍では部分切除術の 1 例を除きすべて尿路変更術が施行されていること、またいずれも進行癌であることより NCS 投与の対象となった病態が、尿中排泄による効果は期待しえず、血中濃度による効果しか期待しえないという点でさきの報告例とは異なっている。しかもほとんどの症例が数カ月で死亡するという末期癌患者であったにもかかわらず、Karnofsky の効果判定基準で I-C の有効例が 2 例 (13.3%) 得られたことは注目に値する。

末期尿路悪性腫瘍に対する NCS の検討は福山ら¹⁰⁾、Natale ら¹¹⁾により行なわれている。福山らは NCS 2 mg 連日投与により効果判定可能な 9 例中 2 例に腫瘍が明らかに縮小し、延命効果が得られたとしている。しかし Natale らは、膀胱癌 19 例、前立腺癌 16 例に 1500 ~ 3000 u/m² 連日投与で 1 例のみにしか有効例がなかったとしている。

NCS の副作用として投与直後の発熱、呼吸困難、頻脈などが知られているが、今回の症例では輸液剤とともに 1 ~ 3 時間で投与されたためかほとんど投与直後の副作用は認められなかった。またアナフィラキシ

ーショックも報告¹¹⁾されているが、再投与例も含め経験していない。骨髄障害は総計 24 mg 投与した 1 例のみに軽度認められたが投与中止により回復した。

血小板減少は 5 例に認められた。1 例は 2 回の投与計 4 mg で血小板数が 5 万に減少し、NCS の投与を中止した。他の 4 例は 5 回から 24 回、総投与量 10 ~ 26 mg で血小板減少をきたした。1 日 1 mg の投与が 1 日 2 mg 投与より血小板減少は少ないとの傾向が認められるが 1 日 1 mg 投与症例にも血小板減少はみられ、投与方法、総投与量に関係がない。われわれは以前子宮癌の後腹膜腔転移による閉塞性腎不全患者に NCS を投与し、血小板減少による腹腔内出血により死の転帰をとった症例を経験しているが血小板減少は NCS の一番重篤な、頻度の高い副作用と考えられる。

NCS 投与による免疫機能に対する影響について高橋¹²⁾は臨床例において末梢血リンパ球数の減少を認めるが、PHA 皮内テスト、PHA によるリンパ球幼若化能には影響がないことの基礎的研究では NCS 0.1 μg/ml 以上の濃度でリンパ球の幼若化能が低下することを報告している。著者の検討では免疫賦活剤を併用した症例もあったためか、有意の変化は認められなかった。

今回の末期悪性腫瘍に対する検討で NCS による有効例が 2 例認められたが、他の抗癌剤と同じく単剤では十分な癌制圧は不可能であり、今後多剤併用療法について研究する必要があると考えられる。

結 語

末期尿路性器悪性腫瘍 15 例に NCS を投与し、2 例の有効例 (Karnofsky の効果判定による I-C) を得た。本剤単独での進行癌に対する効果は十分でなく今後 NCS を中心とした多剤併用療法を試みる予定である。

文 献

- 1) Meinehofen J, Maeda H, Glaser CB, Czombos J, Kuromizu K: Primary structure of Neocarzinostatin, an antitumor protein. *Science* 78: 875~876, 1972
- 2) Takahashi M, Toriyama K, Maeda H, Kikuchi M, Kumagai K, Ishida N: Clinical trials of a new antitumor polypeptide: Neocarzinostatin (NCS). *Tohoku J Exp Med* 98: 273~280, 1969
- 3) Kimura I: Clinical investigations of carcino-

- statin in Japan. *Recent Results in Cancer Res* **63**: 252~260, 1978
- 4) Abraham D, Slavik M, Muggia FM: Neocarzinostatin (NSC-157365), a new cancerostatic compound. *Oncology* **33**: 265~270, 1976
 - 5) Sakamoto S, Ogata J, Ikegami K, Maeda H: Effects of systemic administration of Neocarzinostatin, a new protein antibiotic, on human bladder cancer. *Cancer Treat Rep* **62**: 453~454, 1978
 - 6) 前林浩次・湯浅 誠・滝川 浩・今川章夫: 泌尿器科領域における Phytohemagglutinin (PHA) 皮内テスト. *臨泌* **32**: 1049~1053, 1978
 - 7) Maeda H, Yamamoto N, Yamashita A: Fate and distribution of (14C) succinyl Neocarzinostatin in rats. *Europ J Cancer* **12**: 865~870, 1976
 - 8) Maeda H, Sakamoto S, Ogata J: Mechanism of accumulation of the antitumor protein antibiotic Neocarzinostatin in bladder tissue: Intravenous administration, urinary excretion, and absorption into bladder tissue. *Antimicrob Agents Chemother* **11**: 941~945, 1977
 - 9) 朝日俊彦・池 紀征・高本 均・棚橋豊子・陶山文三・藤田幸利・大森弘之・松村陽右・西 光雄: Neocarzinostatin による膀胱癌の治療. *西日泌尿* **41**: 91~94, 1979
 - 10) 福山拓夫・神波照夫・中川清秀: 泌尿器科領域における Neocarzinostatin (NCS) の臨床応用 (その1). *基礎と臨床* **12**: 3665~3672, 1978
 - 11) Natale RB, Yagoda A, Watson RC, Stover DE: Phase 2 trial of Neocarzinostatin in patients with bladder and prostatic cancer. *Cancer* **45**: 2836~2842, 1980
 - 12) 高橋 誠: 細胞性免疫能に及ぼす Neocarzinostatin の基礎的, 臨床的検討. *癌の臨床* **24**: 689~695, 1978

(1981年5月13日受付)