泌尿紀要28巻特集号
1982年2月

尿路性器癌に対する CDDP 単独あるいは多剤併用療法

神戸大学医学部泌尿器科学教室（主任：石神襄次教授）
藤井　昭男・荒川　創一・羽間　稔
浜見　学・梅津　敬一・中野　康治
杉本　正行・守殿　貞夫
神戸社会保険中央病院
伊藤　登
市立西脇病院
片岡　頌雄・原田　益善
県立加古川病院
大島　秀夫・小川　隆義
関西労災病院
広岡九兵衛・島谷　昇・井谷　淳
県立尼崎病院
彦坂　幸治・松本　修

TREATMENT WITH CDDP ALONE OR COMBINED WITH MULTIPLE DRUGS AGAINST UROGENITAL CARCINOMA

Akio Fujii, Soichi Arakawa, Minoru Hazama, Gaku Hamami, Keiichi Umezu, Koji Nakano, Masayuki Sugimoto and Sadao Kamidono
From the Department of Urology, Kobe University School of Medicine
(Director: Prof. J. Ishigami)

Noboru Itoh
From the Department of Urology, Kobe Social Insurance Cental Hospital

Nobuo Kataoka and Masuyoshi Harada
From the Department of Urology, Nishiwaki City Hospital

Hideo Oshima and Takayoshi Ogawa
From the Department of Urology, Hyogo Prefectural Kakogawa Hospital

Kyubei Hirooka, Noboru Shimatani and Jun Itani
From the Department of Urology, Ransai Rosai Hospital

Koji Hikosaka and Osamu Matsumoto
From the Department of Urology, Hyogo Prefectural Amagasaki Hospital

Twenty-four patients with advanced genitourinary cancer were treated with cis-diamminedichloroplatinum (II) (CDDP) alone or three combination regimens. Three regimens were used: CBV regimen; CDDP, bleomycin (BLM) and vincristine (VCR), ACE regimen; adriamycin(ADM), CDDP and cyclophosphamide (EDX), CMF regimen; CDDP, mytomycin C (MMC) and 5-Fu.

In treatment with CDDP alone, one patient with testicular tumor achieved complete response, and in three no change including one renal cell carcinoma and two prostatic carcinomas and in a

patient with bladder tumor, progressive disease were noted.

In the combination regimens with CDDP and other agents, four of seven patients with testicular tumor achieved complete response and three patients showed partial response. Among six patients with renal cell carcinoma except 1 no evaluable case, one patient achieved complete response, and three no change and one progressive disease were noted. In two of three showing no change was observed significant subjective improvement. Four of five patients with urothelioma obtained partial response and the other showed progressive disease. A case of prostatic carcinoma was no change and a case of penile cancer showed partial response.

Gastrointestinal toxicity occurred in all patients. Leucopenia less than 2,000/mm^3 was seen in 4 patients (17%) and renal dysfunction in 4 (17%). These side effects were transient except 1 patient.

1. 緒　　言

癌化学療法は nitrogen mustard が初めて制癌剤として臨床的に試みられて以来，今日まで新しい制癌剤の開発とこれら薬剤の投与方法の工夫とが相俟って著しい進歩を遂げている．

今回，私たちは重金属化合物としては初めての制癌剤である cis-diamminedichloroplatinum (Fig. 1, CDDP) を単独あるいは多剤併用療法で尿路・性器悪性腫瘍患者に治療を試みる機会を得たので報告する．

2. 対　　象

対象症例は1979年4月～1981年7月にかけて神戸大学およびその関連病院泌尿器科にて治療を受けた計測可能病変を有する尿路・性器悪性腫瘍患者24例である．その疾患別内訳は腎細胞癌6例，urothelioma 7例，睾丸腫瘍7例，前立腺癌3例，陰茎癌1例である．

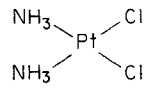


Fig. 1. cis-diamminedichloroplatinum

24症例の性別，年齢，原発巣の病理組織所見ならびに本療法開始前の転移部位と治療法を疾患別に Table 1, 2, 3, 4 に示す．

これら24症例の本療法開始前の血液一般，骨髄機能

Table 1. Stage IV renal adenocarcinoma pretreatment data and patients response

Case No.	Name	Sex Age	Metastasis	Prior Therapy	Chemotherapy	Saito・Koyama Evaluation	Response Duration	Prognosis
1	J.N.	M 68	retroperitoneum colon	nephrectomy progesterone testosterone	CBV	CR	18 Mon	17 Mon Survival
2	C.H.	M 71	lung	nephrectomy progesterone testosterone	CBV	NC	4 Mon	15 Mon Survival
3	M.K.	M 45	bone	nephrectomy 5-FU	CDDP CBV	NC	5 Mon	11 Mon Death
4	H.F.	M 66	bone	nephrectomy	CBV	PD	0 Mon	6 Mon Death
5	S.T.	M 76	lung	nephrectomy MMC, BLM, VBL, 5-FU progesterone testosterone	CBV	———	———	11 Day Death
6	T.M.	F 47	lung lymph node	multitranscatheter embolization[1] nephrectomy progesterone	CBV	NC	6 Mon	9 Mon Survival

CR : complete response, NC : no change, PD : progresive disease

Table 2. Advanced urothelioma pretreatment data and patient response

Case No.	Name	Age Sex	Disease	Histology	Metastasis	Prior Therapy	Chemotherapy	Koyama·Saito Evaluation	Response Duration	Prognosis
7	S.F.	48 M	B.T.	T.C.C.	liver bone	ileumconduit	ACE	PR	4 Mon	9 Mon Death
8	M.N.	54 M	U.T.	T.C.C.	lymph node	total nephroureterectomy & partial cystectomy	CMF ACE	PD PR	2 Mon	4 Mon Death
9	T.O.	59 M	U.T.	T.C.C.	lymph node	nephrostomy	CMF	PR	2 Mon	4 Mon Death
10	T.Y.	45 M	B.T.	T.C.C.	lymph node	TURBT 5-FU	CMF	PD	0 Mon	1 Mon Death
11	T.O.	74 F	B.T.	S.C.C.	none	none	CDDP only	PR	———	9 Mon Survival
12	T.H.	48 F	B.T.	T.C.C.	lymph node	partial cystectomy	ACE	PR	6 Mon	8 Mon Survival
13	M.T.	46 M	B.T.	T.C.C.	lymph node	TURBT	CDDP only	PD	0 Mon	3 Mon Death

B.T.：bladder tumor, UT：ureter tumor, T.C.C.：transitional cell carcinoma
S.C.C.：squamous cell carcinoma, PR：pertial response.

Table 3. Stage III testicular germ cell tumor pretreatment data and patient response

Case No.	Name	Age	Histology	Metastasis	Prior Therapy	Chemotherapy	Koyama·Saito Evaluation	Respons Duration	Prognosis
14	Y.Y.	32	ECC+S	lung	Orch+RLND radiation ACD·BLM·VCR	CDDP CBV	CR CR	2 Mon 23 Mon	25 Mon Survival
15	M.I.	27	ECC	unknown (β-HCG↑, AFP↑)	Orch+RLND ACD·BLM·VCR	ACE	CR	13 Mon	13 Mon Survival
16	T.R.	24	ECC	lung	Orch+RLND	CBV	CR	16 Mon	16 Mon Survival
17	H.K.	48	S	lung lymph node (bulky tumor)	Orch	CBV ACE	PR PD	6 Mon 0 Mon	11 Mon Death
18	M.T.	60	C	lung	Orch	CBV	PR	4 Mon	4 Mon Survival
19	S.H.	23	ECC	lung lymph node	Orch	CBV	CR	2 Mon	3 Mon Survival
20	H.H.	39	E+C	lung lymph node (bulky tumor)	Orch+RLND	CBV	PR	2 Mon	5 Mon Death

ECC：embryonal cell carcinoma, S：seminoma, C：choriocarcinoma
Orch：orchiectomy, RLND：retroperitoneal lymph node dissection

および腎機能検査にて障害を認めたものはない.

3. 制癌剤投与方法

制癌剤の投与経路は症例11（膀胱腫瘍）の腹部大動脈分枝部動注例を除いた23例に全身投与法で行なった.

CDDP 投与は mannitol 300 ml 内に本剤を混和させ，90分前後で点滴静注した．本剤投与時の hydration は hyperalimentation 施行下の症例では本剤投与前後に 500 ml を，それ以外の場合は 1000 ml の輸液を行なった.

CDDP 単独療法

1回 CDDP 25 mg 連続5日間を3週間ごとに，あるいは1回 50 mg を1週間ごとに投与することを

Table 4. Prostatic and penile cancer pretreatment data and patient response

Case No.	Name Age	Disease	Histology	Metastasis	Prior Therapy	Chemotherapy	Koyama·Saito Evaluation	Response Duration	Prognosis
21	N.T. 74	Pro.C	PDA	bone lymph node	castration, DES-P EDX·ADM·FT-207	CDDP only	NC	1 Mon	4 Mon Death
22	T.K. 68	Pro.C	PDA	bone	castration, TURP DES-P	CDDP only	NC	3 Mon	10 Mon Survival
23	T.K. 73	Pro.C	PDA	bone lymph node	castration DES-P	ACE	NC	2 Mon	3 Mon Death
24	H.K. 56	Pen.C	SCC	lymph node	none	CBV	PR	2 Mon	2 Mon Survival

Pro C : prostate cancer, Pen C : penile cancer, PDA : poorly differentiated adenocarcinoma, SCC : squamous cell carcinoma.

Table 5. CBV Regimen

Cytoreductive chemotherapy		
CDDP	25mg	Day 1—5
BLM	10mg	Day 1—7
VCR	2mg	Day 1
(PRD	20mg	Day 1—7)
every 3—4 W, total 1—3 course		

Consolidation chemotherapy					
Renal adenocarcinoma			Testicular tumor		
CDDP	25mg	Day 1	CDDP	50mg	Day 1
BLM	30mg	Day 1	BLM	30mg	Day 1
VCR	1mg	Day 2	VBL	10mg	Day 2
			or		
			(VCR	1mg	Day 2)
every 1 M.		total 3 course	every 1 M.		total 6 course

Maintenance chemotherapy					
CDDP	25mg	Day 1	ACD	0.5mg	Day 1—5
VCR	1mg	Day 1	1st year : every 2 M.		
every 1 M.			2nd year : every 3 M.		

Table 6. ACE Regimen

Cytoreductive chemotherapy		
CDDP	25mg	Day 1—5
EDX	400mg	Day 1,4
ADM	10mg	Day 2,3,5,6,7
(PRD	20mg	Day 1—7)
every 3—4 W : total 1—3 course		

Consolidation chemotherapy					
Bladder Tumor			Testicular Tumor		
EDX	100mgP.O.	Day 1-4	EDX	100mgP.O.	Day 1-4
CDDP	25mg	Day 8	CDDP	50mg	Day 8
ADM	30mg	Day 8	ADM	30mg	Day 8
every 1 M. total 6 course			every 1 M. total 6 course		

Maintenance chemotherapy					
Bladder Tumor			Testicular Tumor		
EDX	100mg	Day 1-4	ACD	0.5mg	Day 1-5
CDDP	25mg	Day 8	1st year : every 2 M.		
every 1 M.			2nd year : every 3 M.		

原則とした.

CDDP 多剤併用療法

1) CBV regimen (Table 5) : 本療法は腎細胞癌および第1選択睾丸腫瘍療法とした. 本療法の cytoreductive therapy は腎細胞癌および睾丸腫瘍ともに同じで, CDDP 25 mg 連続5日間, bleomycin (BLM) 10 mg 連続7日間, vincristine (VCR) 2 mg 1日目に投与し, これを 3~4 週間ごとに 1~3 クール行なう. 次に consolidation および maintenance therapy に移行するが, 腎細胞癌の場合は consolidation therapy として CDDP 25 mg と BLM 30 mg を1日目に, VCR 1mg を2日目に投与し, これを1カ月ごとに3クール行なう. さらに maintenance therapy として CDDP 25 mg と VCR 1 mg を1カ月ごとに投与する.

睾丸腫瘍の場合は consolidation therapy として CDDP 50 mg と BLM 30 mg を1日目に, vinblastine (VBL) 10 mg あるいは VCR 1 mg を2日目

Table 7. CMF Regimen

Cytoreductive chemotheraqy		
CDDP	25mg	Day 1—5
MMC	6mg	Day 3,7
5-FU	800mg	Day 1—7
or		
(FT-207	1200mg	Day 1—7)
(PRD	20mg	Day 1—7)
every 3—4 W. total 1—3 course		

Maintenance chemotherapy		
5-FU	300mg	Day 1—4
or		
(FT-207	600mg	Day 1—4)
CDDP	25mg	Day 8
MMC	6mg	Day 8
every 1 M.		

に投与し，これを1カ月ごとに6クール行ない，次にmaintenance therapy として actinomycin D (ACD) 0.5 mg 連続5日間投与を1年目は2カ月ごとに，2年目は3カ月ごとに行なう．

2) ACE regimen (Table 6)：本療法は urothelioma ならびに第2選択睾丸腫瘍療法とした．すなわち，睾丸腫瘍においては前記 CBV regimen で不変あるいは進行症例に対して本療法を行なうことを原則とした．

本療法の cytoreductive therapy は CDDP 25 mg 連続5日間，Endoxan (EDX) 400 mg を 1，4日目に，adriamycin (ADM) 10 mg を 2，3，5，6，7日目に投与し，これを 3～4 週間ごとに 1～3 クール行なう．

consolidation therapy は EDX 100 mg を経口投与で4日間連続，ADM 30 mg を8日目に，CDDP については urothelioma の場合 25 mg を，睾丸腫瘍の場合 50 mg を8日目に投与し，これを1カ月ごとに6クール行なう．

maintenance therapy は urothelioma の場合 EDX 100 mg を経口投与にて連続4日間，CDDP 25 mg を8日目に投与し，これを1カ月ごとに行なう．睾丸腫瘍の場合は CBV maintenance therapy と同じものとする．

3) CMF regimen (Table 7)：本療法は urothelioma に対する療法とした．

本療法の cytoreductive therapy は CDDP 25 mg を連続5日間，mitomycin C (MMC) 6 mg を3，7日目に，5-FU 800 mg あるいは FT-207 1200 mg を7日間連続投与し，これを 3～4 週間ごとに1～3クール行なう．

maintenance therapy は 5-FU 300 mg あるいは FT-207 600 mg を経口投与にて連続4日間，CDDP 25 mg と MMC 6 mg を8日目に投与し，これを1カ月ごとに行なう．

なお，cytoreductive therapy 中は原則として hyperalimentation を行ない，この間症例により predonisolone 20 mg 連続7日間投与を行なった．

4. 効果判定

24症例の効果判定は，小山・斉藤の癌化学療法効果判定基準[2]に準じて著効，有効，不変，進行の4段階で行なったが，睾丸腫瘍についてはレ線学的に計測不能症例でも β-HCG あるいは AFP 値の tumor marker 値が異常値を示し，治療によりこれらの marker 値が正常域に回復すれば著効とした．

5. 成績

CDDP 単独療法

腎細胞癌1例（症例3），睾丸腫瘍1例（症例14），urothelioma 2例（症例11，13），前立腺癌2例（症例21，22）の計6例に行ない，著効1例（睾丸腫瘍），有効1例（urothelioma，症例11），不変3例（腎細胞癌，前立腺癌），進行1例（urothelioma，症例13）が得られた．

多剤併用療法

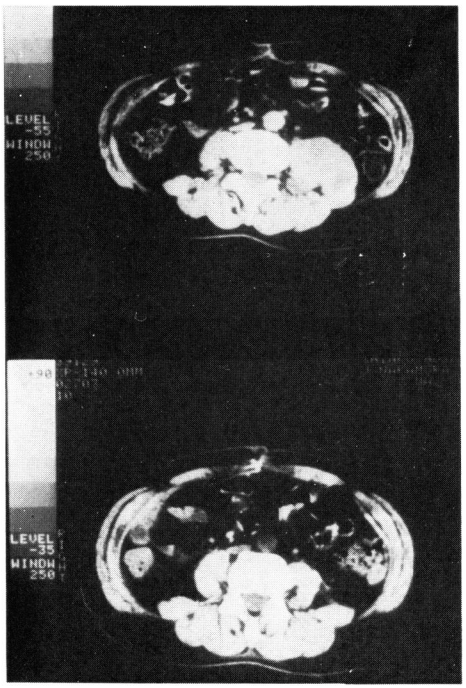
1) 腎細胞癌：Stage IV 腎細胞癌6例（全例腎摘除術施行）にCBV 療法を行ない，Table 1 に示すごとく著効1例，不変3例，進行1例，評価不能1例が得られた．

症例1の著効例は腎摘除術後，後腹膜腔に転移巣が出現 (Fig. 2) したため本療法を行なった．その結果 Fig. 2 に示すごとく転移巣の消失が得られ，現在17カ月経るも disease free の状態である．

不変症例3例のうち，症例2では12カ月間に及ぶ胸部痛，咳嗽および血痰の消失が，症例3では著明な下半身麻痺の改善と下肢筋力の回復が得られた．これら不変症例3例の予後については，症例2，6はおのおの15，9カ月生存中であり，症例3は11カ月後に腫瘍死した．

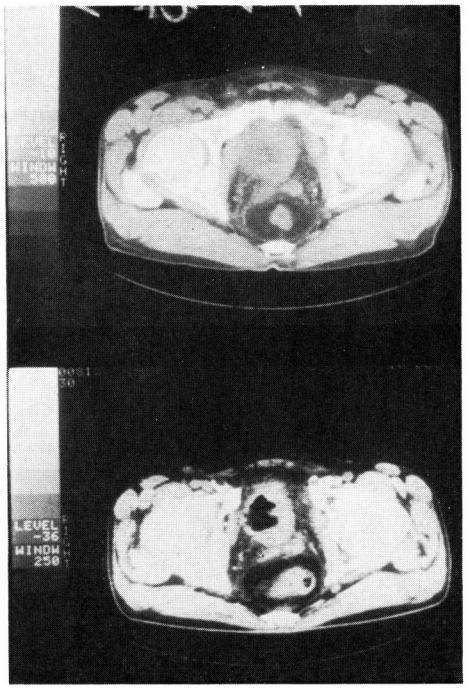
症例5は cytoreductive therapy 1クール終了11日目に，急性腎不全と肺線維症を併発し死亡したので，本療法の効果判定に際し除外症例とした．

2) urothelioma: advanced urothelioma 5例に対する ACE あるいは CMF 療法の成績を Table 2 に



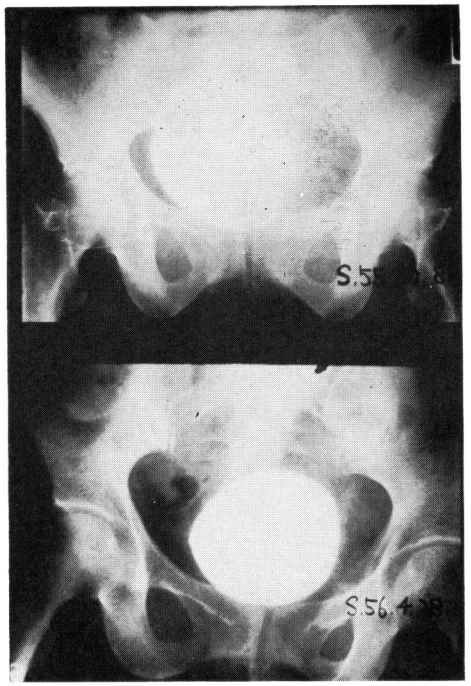
upper: pre CBV treatment
lower: post CBV treatment

Fig. 2. CT of case 1
(Renal adenocarcinoma)



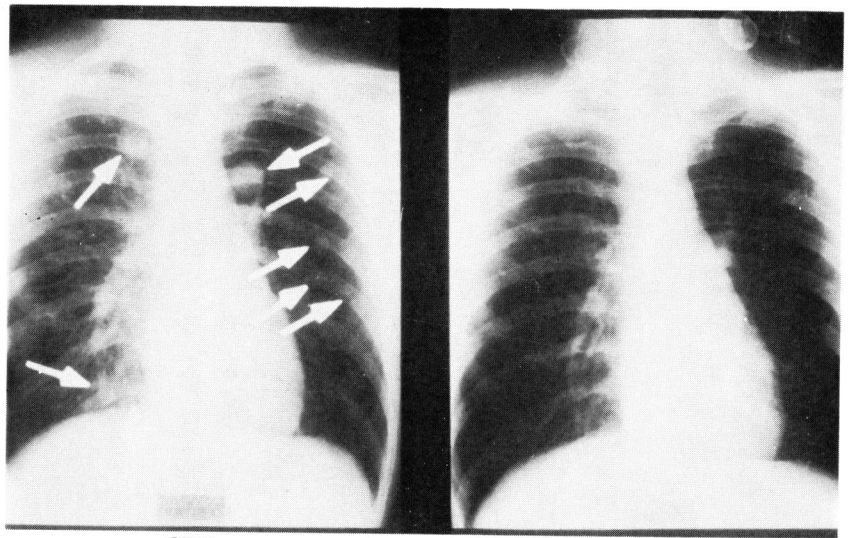
upper: pre ACE treatment
lower: post ACE treatment

Fig. 3. CT of case 7
(Bladder tumor)



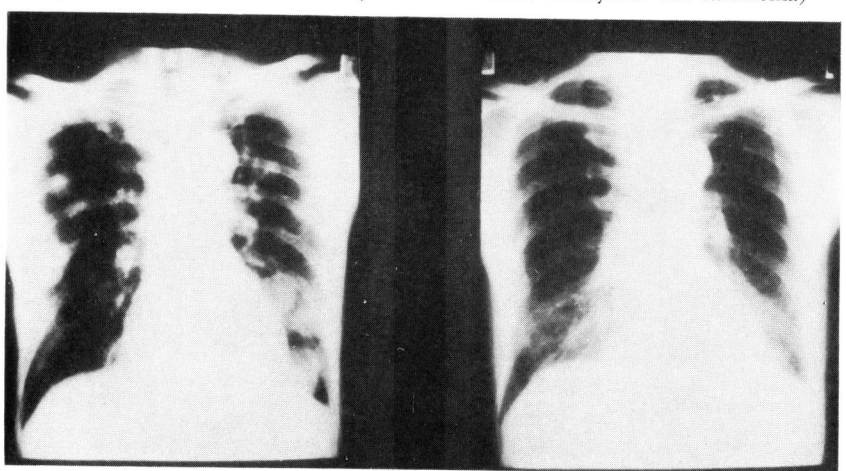
upper: pre ACE treatment
lower: post ACE treatment

Fig. 4. Cystogram of case 12
(Bladder tumor)



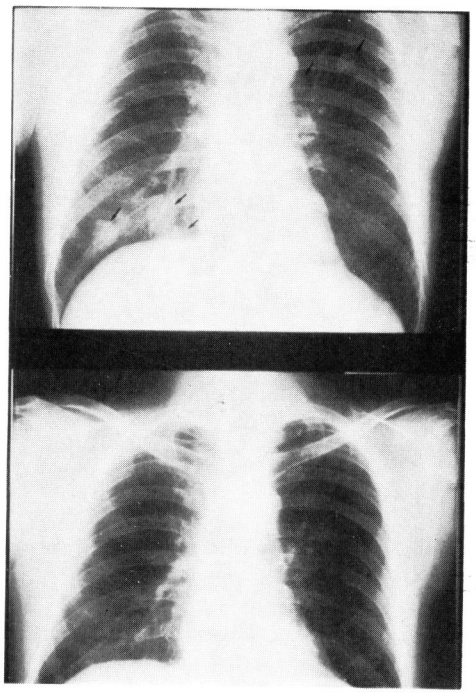
pre CBV treatment　　post CBV treatment

Fig. 5. Chest film of case 16 (Testicular tumor: embryonal cell carcinoma)



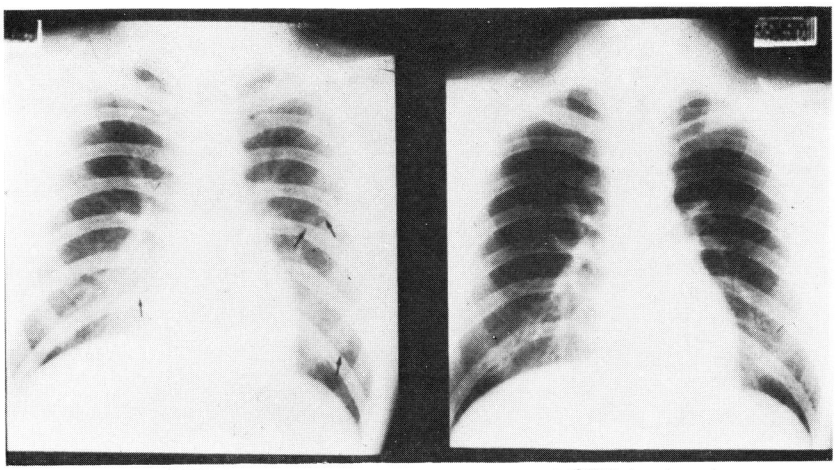
pre CBV treatment　　post CBV treatment

Fig. 7. Chest film of case 18 (Testicular tumor: choriocarcinoma)



upper: pre CBV treatment
lower: post CBV treatment

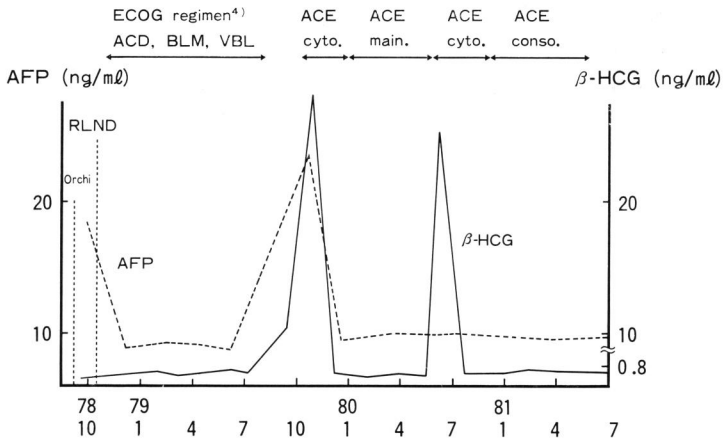
Fig. 6. Chest film of case 17
(Testicular tumor: seminoma)



pre CBV treatment　　post CBV treatment

Fig. 8. Chest film of case 19 (Testicular tumor: embryonal cell carcinoma)

Table 8. Clinical course in case No. 15



ECOG : eastern cooperative oncology group. cyto : cytoreductive therapy. conso : consolidation therapy. main : maintenance therapy.

示す.

ACE 療法は3例（症例 7，8，12）に行ない，全例有効であった．症例7は入院時すでに骨転移と広汎な肝転移を有し，膀胱部 CT 所見（Fig. 3）ならびに双手診にて膀胱全摘除術不能と考えられたが，cytoreductive therapy により原発巣の著明な縮小（Fig. 3）が得られ，膀胱全摘除術を行なった症例である．症例8では，左鎖骨上窩リンパ節転移巣の消失と右腸骨動脈リンパ節転移巣の縮小ならびに腰部痛の改善が，症例12では Fig. 4 に示すごとく，腫瘍による膀胱壁の進展障害の著明な改善と下肢痛の消失が得られた．これら3例の予後については，症例7は9カ月後に腫瘍死，症例8は4カ月後に胃潰瘍による消化管出血のため死亡，症例12は8カ月目生存中であるが，現在腫瘍の再燃を認めている．

CMF 療法は3例（症例8，9，10）に行ない，その成績は有効1例（症例9），進行2例（症例8，10）であった．症例8は CMF 療法では進行であったが，ACE 療法にて有効が得られた症例である．症例9は両鎖骨上窩，両腋窩および傍大動脈リンパ節転移による顔面，両上肢および下半身浮腫が認められたが，本療法により両鎖骨上窩と腋窩リンパ節は触知不能となり，傍大動脈リンパ節転移巣の縮小が得られ，浮腫は陰嚢部に残存するのみとなった症例である．CMF 療法のみ行なった2例の予後については，症例9は4カ月後に，症例10は1カ月後に腫瘍死した．

3) 睾丸腫瘍：Stage III 睾丸腫瘍7例に対し CBV 療法を6例（症例14，16～20），ACE 療法を2例（症

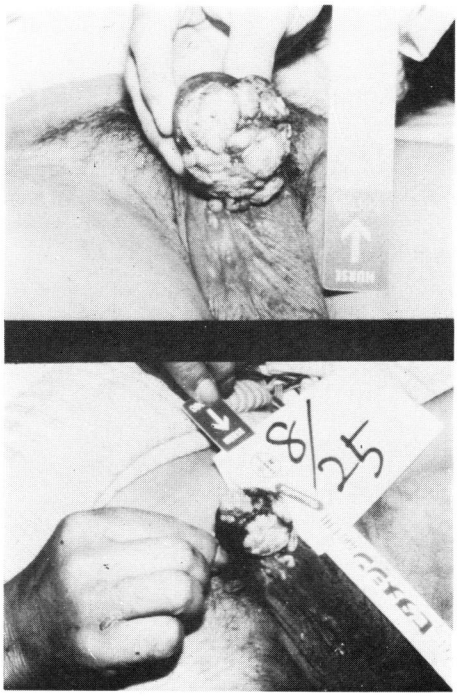
例15, 17）に行なった．その成績は，Table 3 に示すごとく，著効4例，有効3例と100％の有効率が得られた．このうち，肺野に多発性転移巣を有する症例16, 17, 18, 19のCBV療法前後の胸部レ線像をFig. 5, 6, 7, 8 に示すが，症例19を除きいずれも肺転移巣は消失している．症例16は16カ月経るも disease free の状態である．症例17は後腹膜リンパ節転移巣が再燃し，ACE 療法を行なったが効果なく11カ月後に腫瘍死した．症例18は2カ月後に肺野での再発を認め，現在外科的治療を考慮している．症例15の臨床経過をTable 8 に示す．本症例は除睾術および後腹膜リンパ節廓清術後の adjuvant therapy として Eastern Cooperative Oncology Group の regimen[3]（ACD, BLM, VCR の併用）を行なっていたが，AFP および β-HCG 値の上昇を認めたため，本腫瘍は前述の regimen に抵抗性を有するとの推測のもとに，BLM および plant alkaloid 剤を含まない ACE cytoreductive therapy を2クール施行した．この間，tumor marker 値が正常域に回復したので直ちに ACD による maintenance therapy を1クール行なったところ，再度 β-HCG 値の上昇を認めたため，ACE cytoreductive および consolidation therapy を行ない，現在 maintenance therapy 中であるが tumor marker 値の異常を認めていない．本症例はレ線学的に転移巣は明らかでなく，tumor marker 値のみ異常値を示していたので，本療法により tumor marker 値が正常域に回復したことから，その効果を著効とした．

4）その他：前立腺癌1例（症例23）に ACE 療法を，陰茎癌1例（症例24）に CBV 療法を行なった．その成績は Table 4 に示すごとく，前立腺癌症例は不変，陰茎癌症例は有効（Fig. 9）であった．

6. 副　作　用

自験例24例の CDDP 単独あるいは多剤併用療法の副作用を Table 9 に示す．胃腸症状は強弱の差を認めるものの全例に，口内炎は25％，脱毛は58％および末梢神経障害は46％の症例に認められた．

骨髄機能障害については血小板減少は17％の発生頻度であるが，白血球減少は71％の症例に認められ，このうち白血球数 2000/mm³ 以下に減少した4例（17



upper: pre CBV treatment
lower: post CBV treatment
Fig. 9. Photograph of case 24 (Penile cancer)

Table 9. Toxicity in the patients treated with cisplatinum alone and combination

Nausea・vomitting			24	(100％)
Anorexia			24	(100％)
Stomatitis			6	(25％)
Alopecia			14	(58％)
Peripheral neuritis			11	(46％)
Hearing loss			0	(0％)
Leucopenia	WBC ≦ 1000	1000～2000	2000～3000	3000～4000
	3 (13％)	1 (4％)	5 (21％)	8 (33％)
Thrombocytopenia (≦ 8×10⁴)			4	(17％)
Abnormal BUN			5	(21％)
Abnormal creatinine			4	(17％)
Abnormal GOT・GPT			3	(13％)
Lung fibrosis			2	(8％)

%）中3例（症例4，7，17）は広汎な骨転移症例あるいは全身状態不良症例であった．しかし，これら症例においては成分あるいは新鮮血輸血や適切な抗生剤投与にて重篤な感染症を防ぎえた．

腎機能障害については BUN および creatinine 値の上昇がおのおの5例（21%），4例（17%）にみられたが，症例5を除きいずれも一過性のものであった．

聴力障害については症例2の耳鳴りを訴えた以外，特記すべきことはなかった．

肺線維症については症例1，5の2例に認められたが，症例1は可逆性で，症例5は急性腎不全を同時に併発し，CBV cytoreductive therapy 1クール終了11日目に死亡した．

7. 考　　察

癌化学療法はこの20年間飛躍的な発展を遂げているが，とりわけ最近の睾丸腫瘍に対する治療成績の向上には目を見張らせるものがある．特に CDDP が本腫瘍の予後改善に寄与した役割は誰もが認めるところであり，本剤の出現で従来絶望視されていた Stage III 睾丸腫瘍の過半数の患者に完治が期待できるまでに至っている．

CDDP は1965年 Rosenberg ら[4]により E. coli に対する生長阻止作用が観察されたことが発端となり，種々の癌細胞に対する抗腫瘍効果が基礎実験で実証された薬剤である[5~7]．

本剤の癌細胞に対する作用機序は必ずしも明確にされていないが，DNA 鎖に本剤が cross link することにより DNA 合成が阻害されると推測されている[8]．

私たちは本剤を単独であるいは神戸大学泌尿器科独自の3つの regimen を用い，尿路・性器悪性腫瘍患者に対する治療を試みた．

この3つの regimen を作製するに際し，その抗腫瘍効果と副作用の面から，(1)薬剤の組み合せ，(2)各薬剤の至適投与量と投与間隔，(3)各 regimen をどの腫瘍に適応させるか，(4)各 regimen における副作用防止対策という4点が重要問題であろうと考えられた．そこで(1)および(3)の問題については，多剤併用療法においてその臨床効果が最も期待できる薬剤の組み合せは単独で有効率の高い薬剤の併用であるとの Carter[9] の指摘に基づき，(2)については最近注目されている cell cycle に対する制癌剤の作用効果を参考にしたが，以下，これらの諸問題点とその臨床成績について若干の文献的考察を加えて述べてみたい．

1) CBV, ACE および CMF regimen における薬剤の組み合せならびにその治療対象について

睾丸腫瘍に対して CBV regimen を第1選択療法，ACE regimen を第2選択療法としたのは，この2つの regimen で用いた制癌剤の本腫瘍に対する有効率は Carter[3]，Jacobs[10] らの内外文献から集計した報告によれば，CDDP 60%，BLM 42%，EDX 79%，ADM 17%および VCR と同じ plant alkaloid 剤で同様の作用機序を有する[11] VBL 52% といずれの薬剤も勝れた成績である．Jacobs ら[10]は CDDP, BLM および plant alkaloid 剤を主体とする最近の多剤併用療法の著効率を70~80%とし，これらの著効症例の15~20%に腫瘍の再発が認められるとしている．

本腫瘍に対する私たちの CDDP, BLM および VCR あるいは VBL を用いた CBV regimen も Jacobs ら[10]の成績から考え，充分な臨床効果が得られるものと期待できるが，ときに本療法後の腫瘍の再発も考慮されねばならない．このような観点より，CBV regimen を行ない，腫瘍の再発あるいは再燃をきたした症例に対し，ACE regimen を行なった．urothelioma に対して ACE あるいは CMF regimen を試みた理由は，この2つの regimen で用いられている EDX, ADM, MMC および 5-FU はいずれも単剤として本腫瘍に対し，その効果が十分に期待できる薬剤だからである[3,12,13]．CDDP については米国 Phase II study（CDDP 単独療法）の成績からしてその有用性は明らかである[14~20]．また FT-207 に関しては，伊藤ら[21]はその有効率を25%と報告している．

したがって，これら薬剤を組み合せた ACE あるいは CMF regimen は本腫瘍に対し，十分にその臨床効果を発揮するものと思われる．

腎細胞癌に対して CBV regimen を試みたが，本腫瘍に対する CDDP の効果については前記米国 Phase II study および Rodriguez[22] らは効果なしとし，VCR や BLM についても Carter[3]，Woodruff[23]，妹尾ら[24]の内外文献から集計した各薬剤の成績ではその効果を認めていない．しかし，これら三剤の投与量と投与間隔を工夫すれば，各薬剤の相乗効果により本腫瘍に対してもある程度の臨床効果が期待できるのではないかと考え，本療法を試みた．

2) cytoreductive therapy の意義とこの期間中の薬剤の投与量と投与間隔について

現在 Stage III 睾丸腫瘍に対して優秀な成績が報告されている代表的な3つの CDDP を加えた多剤併用療法ならびにその有効率を Table 10 に示す．この3つの regimen に共通した特徴はいずれも CDDP BLM および plant alkaloid 剤が用いられているこ

Table 10. PVB•VAB III•SWOG treatment regimen and the clinical results

	PVB[25]	VAB III[26]	SWOG[27]
Cytoreductive Therapy	CDDP 20mg/m² day 1-5 every 3W : 3 course BLM 30mg/m²/W 12W VBL 10mg/m² day 1-2 every 3W : 5 course	CDDP 120mg/m² day 8 BLM 20mg/m² day 1-7 VBL 4mg/m² } day 1 ACD 1mg/m² } EDX 600mg/m²	CDDP 25mg/m² day 1-5 BLM 5mg/m²×2/W VBL 15mg/m² day 1 every 4W : 4 cource
Consolidation Therapy		CDDP VBL ADM Chlorambucil ACD	
Maintenance Therapy	VBL	VBL ACD Chlorambucil	VBL ACD Chlorambucil
Respons rate complete	68%	62%	51%
partial	30%	22%	26%
Relaps rate	13%	27%	11%

とに加え，cytoreductive, consolidation, あるいは maintenance therapy という泌尿器科領域固形癌に対する化学療法としては全く新しい概念が導入されていることである．

固形癌に対するこの cytoreductive therapy の合理性について，御供ら[28]は各種固形癌の細胞周期を検討し，癌細胞は少なくとも 4～6 日に一度は分裂するという推測のもとに，この間に cytoreductive therapy を行なえば制癌剤の抗腫瘍効果がより一層期待できるとし，土屋ら[29]はレ線学的に腫瘍の転移巣が明らかになる時点では，腫瘍細胞の growth fraction は小さくなり，腫瘍塊で Go 期細胞（休止期細胞）の占める割合が増加しているため，腫瘍細胞に対する制癌剤効果が低下するとの予測のもとに，このような状況下で薬剤の腫瘍に対する感受性を高めるには，先ず cell cycle non specific な作用を有する薬剤あるいは VCR を投与し，腫瘍細胞の部分的同調を誘起させる方法を提唱している．この2人の指摘は同じ制癌剤を用いた多剤併用療法でも，各薬剤の投与量と投与間隔の違いによりその腫瘍効果に差異が生じることを示唆するものである．

CBV, ACE および CMF cytoreductive therapy で用いた各薬剤の抗腫瘍効果発現作用様式について，下山[30]は EDX は濃度依存性に，BLM, MMC, ADM は濃度依存性と時間依存性に，5-FU と FT-207 は時間依存性にその抗腫瘍効果をより発揮する薬剤であるとし，Drewinko ら[31]は CDDP は cell cycle non specific な作用を有するとともに low dose で長

時間投与するのが良いとしている.

次に, これら薬剤の2剤併用による抗腫瘍効果と副作用発現については, Livingstone ら[32]は VCR 投与6時間後に BLM を, Yesair ら[33]は ADM 投与3日後に EDX を, Tew ら[34]は EDX 投与4日後に CDDP を投与すれば, 副作用を増大させることなく, 2剤併用による抗腫瘍効果が期待できると述べている.

これらの基礎的ならびに臨床的諸家の報告を参考にし, CBV, ACE および CMF regimen に cytoreductive therapy を組み入れ, この期間中の各薬剤の投与量と投与間隔を決定した.

3) 副作用防止対策について

CDDP 入手前のわれわれの睾丸腫瘍に対する cytoreductive therapy の経験[35]から, 本療法中, 患者の食事摂取はほぼ不可能であろうと思われたので, この間は 2000～2500 cal の hyperalimentation による補液をし, さらに全身状態不良の患者には PRD を投与することで, 制癌剤による正常細胞特に骨髄機能障害の早期回復を図った.

個々の制癌剤による副作用防止対策については, CDDP の場合, 腎機能障害軽減化が最も重要である. われわれは Cvitkovic[36]や Vogl ら[37]の報告を参考にし, hyperalimentation 下の場合は本剤投与前後におのおの 500 ml の輸液を, それ以外の場合は本剤投与前後におのおの 1000 ml の輸液をするとともに mannitol による浸透圧利尿を行なった. BLM の場合, その副作用で最も重篤なものは肺線維症である. 市川[38]は加齢に伴って肺線維症の合併率は高くなるとし, 田口ら[39]は60歳台の場合その総投与量は 300 mg が適当であると述べ, Blum[40]らは 450 mg が最大許容量であるとしている. これら3者の報告を参考にし, CBV regimen での BLM 最大投与量を若年者に多い睾丸腫瘍では 390 mg, 老年者に多い腎細胞癌では 300 mg とした. ADM の場合, その副作用として最も危険視されているのは心筋障害であり, Carter[41]は不可逆性心筋障害を起す本剤の最大許容量を 450 mg としている. ACE regimen を通じての ADM 最大投与量は 330 mg であり, その許容量を大幅に下回っている.

4) CBV, ACE および CMF regimen の臨床成績

自験例での疾患別あるいは regimen 別症例数は少なく, この成績と諸外国の成績を比較することは困難であるが, 腎細胞癌に対する多剤併用療法について, Cannon ら[42]は CCNU, BLM, MTX および CDDP の併用, Hark ら[43]は CCNU, VBL および progesterone の併用, Richards ら[44]は CCNU, BLM, PRD あるいは ADM を加えた併用療法を行なっているが, 効果なしとしている. この原因の1つとして, 本腫瘍の転移巣での doubling time が 1.3～8カ月と長いこと[45]が考えられるが, CBV 療法を行なった自験例6例の Stage IV 腎細胞癌中著効1例, 不変3例中2例に著明な自覚症状の改善が得られたことは注目される.

睾丸腫瘍に対する化学療法の現況は先に述べたとおり, 最近の成績はすばらしいものであるが, 著効症例の中に再発する例も少なくなく, PVB regimen では13%[25]が, VAB III regimen では27%[26]が, SWOG regimen では11%[27]が, 本邦においては赤阪ら[46]は2例中1例が, 福井ら[47]は3例中1例に再発を認めたとしている. このような症例に対し, Williams ら[48]は新しい制癌剤である epipodophyllotoxin 系の VP-16-213 を用いた多剤併用療法の有用性を報告しているが, 本剤は臨床的に入手不可能な薬剤であり, 本邦泌尿器科領域では久住ら[49]の膀胱および腎癌での基礎的研究報告のみである. 自験例7例の Stage III 睾丸腫瘍に対する CBV および ACE regimen の成績は著効4例, 有効3例と良好な成績が得られたが, このうち4例（症例17, 18, 19, 20）に転移巣の再燃あるいは再発を認めており, 症例17では CBV regimen 後 ACE regimen にて治療したが無効であった. CBV regimen にて再発あるいは再燃をきたした症例に対する ACE regimen の有用性についてはさらに症例を重ね, 検討を要すると考えている.

urothelioma に対する CDDP を加えた多剤併用療法に関して, Soloway[50]は化学発癌膀胱腫瘍に対して CDDP, EDX および ADM の3者併用が, おのおの単剤あるいは二者併用よりもその抗腫瘍効果が勝れていることを報告しているが, Yagoda[20,51]は CDDP を加えた多剤併用療法と CDDP 単独療法の成績を比較し, その臨床効果について両者間に有意差はなかったとしている. 一方, Williams ら[52]は CDDP, ADM および 5-FU との併用療法で勝れた臨床成績を報告しており, 自験例においても ACE あるいは CMF regimen を行なった advanced urothelioma 5例中4例に有効が得られた. しかし, これら4例の予後は決して良いとは言えず, 本腫瘍に対する ACE あるいは CMF regimen が有用であるか否かは今後さらに検討すべきものと考える.

5) CDDP 単独および CBV, ACE, CMF regimen の副作用

全例に胃腸症状が認められたが，このために治療が中断されたことはなく，特に激しい嘔吐がみられる症例に対しては Doroperidol 投与が最も効果があった．骨髄機能障害については血小板減少よりも白血球減少がおもであり，特に白血球数 2000/mm³ 以下に減少した4例はいずれも全身状態不良あるいは広汎な骨転移巣を有する症例で，現在このような症例に対しては制癌制を20～30%減量を行なっている．また腎機能障害については BUN の上昇を5例に，creatinine の上昇を4例に認めたが，1例を除きいずれも一過性であり，特に臨床上問題となる症例は認められなかった．肺線維症は2例に認められ，1例は一過性であったが，1例は腎不全を併発し，CBV cytoreductive therapy 1クール終了11日目に死亡した．聴器障害については1例に強固な耳鳴りが生じた以外特記すべきことはなかった．

8. 結　　語

1979年4月から1981年7月にかけて神戸大学およびその関連病院にて24例の計測可能病変を有する尿路・性器悪性腫瘍患者に対し CDDP 単独あるいは神戸大学独自の多剤併用療法を試み，次の結果が得られた．

1) CDDP 単独療法を Stage IV 腎細胞癌1例，advanced urothelioma 2例，Stage III 睾丸腫瘍1例，Stage D 前立腺癌2例の計6例に試み，腎細胞癌では不変，urothelioma では有効1例，進行1例，睾丸腫瘍では著効，前立腺癌では不変であった．

2) Stage IV 腎細胞癌6例に対し CBV regimen を試み，著効1例，不変3例，進行1例が得られ，不変症例3例中2例に著明な自覚症状の改善が得られた．

3) advanced urothelioma 5例に対し ACE あるいは CMF regimen を試み，有効4例，進行1例が得られた．

4) Stage III 睾丸腫瘍7例に対し CBV あるいは ACE regimen を試み，著効4例，有効3例が得られた．

5) 前立腺癌1例に ACE regimen を，陰茎癌1例に CBV regimen を試み，前者では不変，後者では有効が得られた．

6) 副作用については，全例に胃腸症状が，脱毛は58%および末梢神経症状は46%の症例にみられた．骨髄機能障害は白血球減少がおもであり，2000/mm³ 以下までの減少をみたものは17%（4例）であった．腎機能障害は21%（5例）に認められたが，このうち1例を除き，すべて一過性であった．

参 考 文 献

1) 藤井昭男・井谷　淳・浜見　学・梅津敬一・彦坂幸治・守殿貞夫・吉田　裕・西村　茂：Parasitic artery を有する腎細胞癌に対し multi-transcatheter embolization を行なった1例．日泌尿会誌，**71**：752～757，1981

2) 小山善之・斉藤達雄：がん化学療法の臨床効果判定基準．厚生省がん研究助成金による研究班報告．昭和52,53,54年度

3) Carter SK, Wasserman TH: The chemotherapy of urologic cancer. Cancer **36**: 729～747, 1975

4) Rosenberg B, VanCamp L, Krigas T: Inhibition of cell division in Esherichia coli by electrolysis products from a platinum electrode. Nature **205**: 698～699, 1965

5) Rosenberg B, VanCamp L, Trosko J, Mansour VH: Platinum compounds: A new class of potent antitumor agents. Nature **222**: 385～386, 1969

6) Rosenberg B, VanCamp L: The successful regression of large solid sarcoma 180 tumors by platinum compounds. Cancer Res **30**: 1799～1802, 1970

7) Kociba RJ, Sleight SD, Rosenberg B: Inhibition of dunning ascitic leukemia and Walker 256 carcinosarcoma with cis-diamminedichloroplatinum (NSC-119875). Cancer Chemother Rep **54**: 325～328, 1970

8) Zwelling LA, Kohn KW: Effect on cisplatin on DNAand the possible relationships to cytotoxicity and mutagenicity in mammalian cells. Cisplatin, p.21～35, Academic Press, New York, 1980

9) Carter SK, Bakowsky MT, Hellman K: Basic concepts in cancer chemotherapy. Chemotherapy and Cancer, p.9～20, A Wiley Medical Publication, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1977

10) Jacobs EM, Muggia FM: Testicular cancer: Risk factors and role of adjuvant chemotherapy. Cancer **45**: 1782～1790, 1980

11) 田口鉄男・塚越　茂：植物由来の抗癌剤，癌化学療法の基礎と臨床．p.158～164，癌と化学療法社，初版，東京，1977

12) Bush H, Thatcher N, Barnard R: Chemotherapy in the management of invasive bladder cancer.

Cancer Chemother Pharmacol **3**: 87～96, 1979

13) Yagoda A: Chemotherapy of metastatic bladder cancer. Cancer **45**: 1879～1888, 1980

14) Merrin CE: Efficacy of cis-platinum in genitourinary tumors. Experience in 200 patients. Biochemie **60**: 941～947, 1978

15) Merrin CE: Treatment of genitourinary tumors with cis-diamminedichloroplatinum (II): experience in 250 patients. Cancer Treat Rep **63**: 1579～1584, 1979

16) Rossof AH, Talley RW, Stephans R, Thigpen T, Samson MK, Groppe C, Eyre HJ, Fisher R: 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

17) Yagoda A, Watson RC, Gonzales-Vitale JC, Grabstald H, Whitmore WF: Cis-dichlorodiammineplatinum (II) in advanced bladder cancer. Cancer Treat Rep **60**: 917～923, 1976

18) Merrin C: Treatment of advanced bladder cancer with cis-diamminedichloroplatinum (II) (NSC 119875): a pilot study. J Urol **119**: 493～495, 1978

19) Soloway MS: cis-diamminedichloroplatinum II in advanced urothelial cancer. J Urol **120**: 716～719, 1978

20) Yagoda A: Phase II trials with cis-dichlorodiammineplatinum (II) in the treatment of urothelial cancer. Cancer Treat Rep **63**: 1565～1572, 1979

21) 伊藤 登・藤井昭男・彦坂幸治・守殿貞夫・石神襄次：膀胱腫瘍に対する N_1(2′-tetrahydrofuryl)-5-Fluorouracil (Futoraful) 投与の経験. 泌尿紀要 **26**: 1169～1175, 1980

22) Rodriguez LH, Johnson DE: Clinical trial of cisplatinum (NSC-119875) in metastatic renal cell carcinoma. Urology **11**: 344～346, 1978

23) Woodruff MW, Wagle D, Gailani SD, Jones R: The current status of chemotherapy for advanced renal carcinoma. J Urol **97**: 611～618, 1967

24) 妹尾康平・松村陽右・村田重昭：進行腎癌の化学療法. 西日泌尿 **43**: 248～251, 1981

25) Williams SD, Einhorn LH: Cisplatin chemotherapy of testicular cancer. Cisplatin, p.323～344, Academic Press, New York, 1980

26) Golby RB, Reynolds TF, Vugin D: Chemotherapy of metastatic germ cell tumors. Seminars in oncology **6**: 82～86, 1979

27) Samson MK, Stephens RL, Rivkin S, Opipari M, Maloney T, Groppe CW, Fisher R: Vinblastine, bleomycin and cis-diamminedichloroplatinum in disseminated testicular cancer: Preliminary report of the Southwest Oncology Group study: Cancer Treat Rep **63**: 1663～1667 1979

28) 御供泰治・太田和雄：固形癌の細胞回転と化学療法. 癌と化学療法 **5**: 709～715, 1978

29) 土屋 純・前川 正：細胞回転と化学療法. 癌と化学療法 **5**: 717～726, 1978

30) 下山正徳：制癌剤の Cell-kill-kinetics と至適投与法. 癌と化学療法 **3**: 1103～1110, 1976

31) Drewinko B, Brown BW, Gottelieb JA: The effect of cis-diamminedichloroplatinum (II) on cultured human lymphoma cells and its therapeutic implication. Cancer Res **33**: 3091～3095, 1973

32) Livingston RB, Bodey GP, Gottlieb JA, Frei E: Kinetic scheduling of vincristine and bleomycin in patients with lung cancer and other malignant tumors. Cancer Chemother Rep **57**: 219～224, 1973

33) Yesair DW, McNitt S, Tobias J, Wodinsky I: Importance of schedule in adriamycin/cyclophosphamide combination chemotherapy. Europ J Cancer **14**: 141～146, 1978

34) Tew KD, Taylor DM: Cyclophosphamide and cis-dichlorodiammine platinum (II). Nonempiric scheduling to spare dose-limiting tissues in the rat. Cancer Chemother Pharmacol **4**: 103～109, 1980

35) 藤井昭男・島谷 昇・伊藤 登・増田宗義・荒川創一・浜見 学・守殿貞夫・石神襄次：睾丸腫瘍に対する多剤併用療法の試み. 泌尿紀要 **25**: 1143～1149, 1979

36) Cvitkovic E, Spaulding J, Bethune V, Martin J, Whitmore WF: Improvement of cis-dichlorodiammine platinum (NSC-119875):Therapeutic index in animal model. Cancer **39**: 1357～1361, 1977

37) Vogl SE, Zaravinos T, Kaplan BH: Toxicity

of cis-diamminedichloroplatinum II given in a two-hour outpatient regimen of diuresis and hydration. Cancer **45**: 11～15, 1980

38) Ichikawa T: Studies of bleomycin: Discovery of its clinical effect, combination treatment with bleomycin and radiotherapy, side effect, and long-term survival. Gann Monograph on Cancer Research **19**: 99～113, 1976

39) 田口鉄男・塚越　茂：抗癌性抗生物質．癌と化学療法の基礎と臨床 p. 133～153 癌と化学療法社，初版，東京 1977

40) Blum RH, Carter SK, Agce K: A clinical review of bleomycin – A new antineoplastic agent. Cancer **31**: 903～914, 1973

41) Carter SK: The clinical evaluation of analog III anthracyclines. Cancer Chemother Pharmacol **4**: 5～10, 1980

42) Cannon PJ, Baumgartner G, Wajsman Z, Merrin C: Nonhormonal chemotherapy for disseminated renal cell carcinoma. Urology **7**: 18～20, 1976

43) Hahn RG, Temkin NR, Savlov ED, Perlia C, Wampler GL, Horton J, Marsh J, Carbone PP: Phase II study of vinblastine, methyl CCNU, and medroxy progesterone in advanced renal cell cancer. Cancer Treat Rep **62**: 1093～1095 1978

44) Richard F, Muss HB, White DR, Cooper MR Spurr CL: CCNU, bleomycin, and methylprednisolone with or without adriamycin in renal cell carcinoma: a randomized trial. Cancer Treat Rep **61**: 1591～1593, 1977

45) Brenner MW, Holsti LR, Perttala Y: The study by graphical analysis of the growth of human tumors and metastases of the lung. Br J Cancer **21**: 1～13, 1976

46) 赤阪雄一郎・町田豊平・増田富士男・三木　誠・南　孝明・大石幸彦・柳沢宗利・小寺重行・田代和也・仲田浄治郎・島田　作：尿路性器悪性腫瘍に対する CDDP の治療成績．泌尿紀要 **27**: 577～587, 1981

47) 福井　巌・横川正之・和久井守・鷲塚　誠・加藤幹雄・五十嵐一真・当真嗣裕・安藤正夫・稲田俊雄・石渡大介・細田和成・岡　薫・関根英明・高木健太郎・小林信幸：Cis-diamminedichloroplatinum による尿路性器癌の化学療法．泌尿紀要 **27**: 203～212, 1981

48) Williams SD, Einhorn LH, Greco FA, Oldham R, Fletcher R: VP-16-213 salvage therapy for refractory germinal neoplasms. Cancer **46**: 2154～2158, 1980

49) 久住治男・中嶋和喜・黒田恭一：VP-16 のヒト膀胱由来培養細胞 KK-47, KW-03, RT-4, およびヒト腎癌由来培養細胞 KN-41 に対する in vitro の殺細胞効果．泌尿紀要 **27**: 771～774, 1981

50) Soloway MS, Masters SB, Murphy WM: Cisplatin analogs and combination chemotherapy in the therapy of murine bladder cancer. Cisplatin, p.345～359, Academic Press, New York, 1980

51) Yagoda A, Watson RC, Kemeny N, Barzell WE, Grabstald H, Whitmore WF: Diamminedichloride platinum II and cyclophosphamide in the treatment of advanced urothelial cancer. Cancer **41**: 2121～2130, 1978

52) Williams SD, Donohue JP, Einhorn LH: Advanced bladder cancer: Therapy with cis-dichlorodiammineplatinum (II), adriamycin, and 5-Fluorouracil. Cancer Treat Rep **63**: 1573～1576, 1979

（1981年11月16日受付）

訂　正

Table 1 の脚註 progesive を progressive
Table 2 の脚註 pertial を partial
Table 3 の Respons を Response
Table 7 の chemotheraqy を chemotherapy
Table 8 の regimen[4] を regimen[3]
Table 10 の Relaps を Relapse, Respons を Response に訂正します．