

## 尿路性器悪性腫瘍に対する cis-Diammine- dichloroplatinum の使用経験

名古屋保健衛生大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 名出頼男教授)

浅野 晴好・柳岡 正範

森口 隆一郎・藤田 民夫

名出 頼男

同内科学教室 (主任: 平野正美教授)

井野 晶夫・平野 正美

静岡赤十字病院泌尿器科 (主任: 置塩則彦部長)

置塩 則彦・山越 剛

### THERAPEUTIC EXPERIENCE WITH CIS-DIAMMINE- DICHLOROPLATINUM (CISPLATIN) FOR PATIENTS WITH UROGENITAL MALIGNANT TUMOR

Haruyoshi ASANO, Masanori YANAOKA, Ryuichiro MORIGUCHI,  
Tamio FUJITA and Yorio NAIDE

*From the Department of Urology, School of Medicine Fujita-Gakuen University, Toyoake  
(Director: Prof. Y. Naide)*

Akio INO and Masami HIRANO

*From the Department of Internal Medicine, School of Medicine Fujita-Gakuen University, Toyoake  
(Director: Prof. M. Hirano)*

Norihiko OKISHIO and Tuyoshi YAMAKOSHI

*From the Urological Clinic, Shizuoka Red Cross Hospital, Shizuoka (Chief: N. Okishio)*

Cisplatin was administered to eleven patients bearing urogenital malignancies to evaluate clinical efficacy.

- (1) In testicular tumor cases combination therapy with cisplatin, bleomycin and vinblastine was very effective resulting in 100% efficacy rate. Effect of this combination regimen was noticed in every tumor of germ cell origin and malignant interstitial cell tumor suggesting wide anti-tumor spectrum of this regimen.
- (2) Efficacy of cisplatin against prostatic cancer was noticed only in 25% of cases by single administration of this drug. Therefore, combination with anti-androgen therapy or other anti-cancer chemotherapeutics should be considered.
- (3) Efficacy of single administration of cisplatin was noticed in no case of uroepithelial tumors. Therefore, radiation therapy and other anti-cancer drugs should be combined to obtain anti-tumor effect against malignancies of uroepithelial origin.
- (4) Renal toxicity and ototoxicity could be avoided by confluent fluid administration combined with diuretics. Therefore, this drug seemed relatively safe to be administered to any case in this respect. However, administration of this drug to aged patients was hindered by rather severe gastrointestinal symptoms.

## I はじめに

手術療法や放射線療法, またはその併用療法にて治癒なしえない担癌患者に対して化学療法が果たす役割は大きい. 抗癌剤は腫瘍細胞の新たな増殖を阻止し, 既存する腫瘍細胞を撲滅するために使用される薬剤であるが, これらが癌の化学療法に有用となるには, その抗腫瘍効果が強力で, かつ正常細胞に対する毒性が許容的でなければならない. このため1964年に nitrogen mustard の有効性が報告されて以来, 数々の抗癌剤が開発, 改良され, その投与方法に工夫が重ねられている.

1965年 Rosenberg<sup>1)</sup>により発見された cis-diammine dichloroplatinum (以下一般名 cisplatin と呼ぶ) は広い抗腫瘍スペクトルを有し, 比較的安全に投与しうることが判明して, 多数の基礎, 臨床報告をみるに至った. 今回著者らは Bristol-Myers 社より cisplatin の提供を受け, 尿路性器悪性腫瘍患者に使用する機会を得たので, その臨床経験を報告する.

## II cisplatin について

本剤は Pt 原子を中心に塩素とアンモニアが平面に対して cis 位に相対した錯体である (Fig. 1). 一般名は cisplatin, 化学名は cis-diamminedichloroplatinum

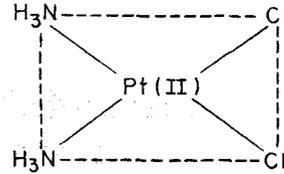


Fig. 1. cisplatin の構造

(II), 分子量は 300.1, 化学式は  $\text{PtCl}_2\text{H}_6\text{N}_2$  である.

この薬剤が特長とするところは, 1) 水または生理的食塩水に溶けやすい. 2) 体内では腎, 肝, 卵巣, 子宮, 副腎に高濃度に分布する. 3) 抗腫瘍効果は DNA 生合成阻害による. 4) 睪丸腫瘍, 前立腺癌, 肉腫, リンパ腫, 卵巣腫瘍, メラノーマなど広範な悪性腫瘍に抗腫瘍効果を示す. 5) 他剤との併用療法がさらに有効で特に生殖器悪性腫瘍に有効性が高い. 6) 高用量で腎, 聴器などに不可逆性の障害が惹起されるが, 投与前の水分負荷や利尿剤の併用により予防できる. などである.

## III 対 象

1979年6月より1980年5月までの1年間に, 名古屋保健衛生大学病院泌尿器科および内科, 静岡赤十字病院泌尿器科で入院治療した尿路性器悪性腫瘍患者11例を対象とした. 患者は全例男子であった. 睪丸腫瘍4

Table 1. cisplatin 投与例

Cases	Primary tumor	Metastasis	T.N.M.	Stage	Previous treatment
Case 1 N.K. 36 M	Testis Seminoma with embryonal Ca.	Para-Aortic Lym.N. (disected)	T4a N1 MO	IIb	
Case 2 K.T. 22 M	Testis Embryonal Ca.	Para-Aortic Lym.N. Virchow's Lym.N.	T0 N4 M1	IIIc	
Case 3 N.O. 51 M	Testis Seminoma	Para-Aortic Lym.N. Virchow's Lym.N.	T2 N4 M1	IIIb	Orchiectomy Radiation
Case 4 M.T. 51 M	Testis Gonadal stromal tumor	Lung, Liver Inguinal Lym. N.	T2 N4 M1	IIIb	Orchiectomy
Case 5 T.A. 82 M	Prostate Adenocarcinoma	Bone Virchow's Lym. N.	T2 N4 M1	D	
Case 6 H.A. 77 M	Prostate Adenocarcinoma	Bone	T2 NO M1	D	
Case 7 H.K. 80 M	Prostate Adenocarcinoma	Bone	T2 NO M1	D	Castration
Case 8 Y.T. 65 M	Prostate Adenocarcinoma	Bone	T4 NO M1	D	Castration 5 FU
Case 9 T.T. 62 M	Bladder Transitional cell Ca.	Ileac Lym. N. Lung, Bone	T3b N2 M1	D2	Radical cystectomy
Case 10 S.N. 72 M	Bladder Transitional cell Ca.	(-)	T3b NO MO	C	
Case 11 M.M. 59 M	Renal pelvis Transitional cell Ca.	(-)	T2 NO MO	C	

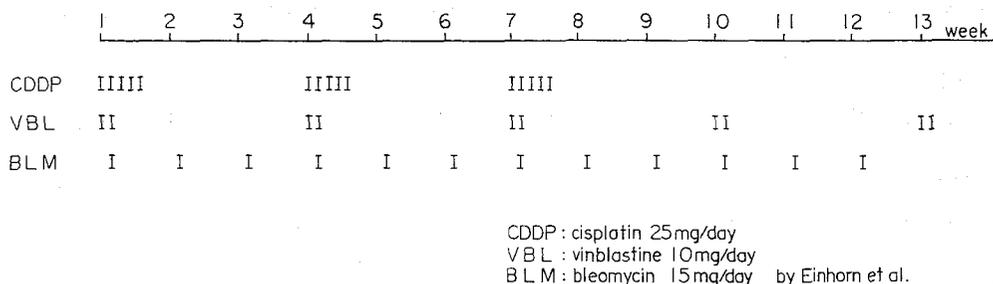


Fig. 2. 睪丸腫瘍患者に対する cisplatin の投与方法

例の組織型は精上皮腫，胎生癌，精上皮腫＋胎生癌，悪性間質細胞腫がおのおの1例で，前立腺腫瘍4例はすべて腺癌，膀胱腫瘍2例および腎盂腫瘍1例の3例が移行上皮癌であった。Stage C の膀胱腫瘍および腎盂腫瘍を除く9例が所属リンパ節または遠隔臓器に転移を有する進行癌の症例であった。再発症例は5例あり，6例の新鮮例中3例では手術療法後の再発予防を目的として cisplatin を投与した (Table 1)。

#### IV 投与方法

睪丸腫瘍4例には5日間連続投与方法を行ない，vinblastine および bleomycin を併用した。他の7例には週1回投与を行ない，単独療法を原則とした。すなわち5日間連続投与方法では 15 mg/m<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>:体表面積) の cisplatin を連続5日間投与し，これを3週ごとに3回繰り返した。Vinblastine と bleomycin は Einhorn 法<sup>2)</sup>に従って前者は 0.2 mg/kg を2日間，cisplatin 投与日と重ねて3週ごとに5回，計10回投与し，後者は 0.5 mg/kg を週1回，計12回 cisplatin と vinblastine の投与日に一致して投与した (Fig. 2)。また cisplatin と bleomycin は vinblastine 投与より数時間後に投与するのを原則とした。これに対して単独療法では 30 mg/m<sup>2</sup> の cisplatin を週1回，連続9週，計9回投与を目標とした。いずれの投与方法においても cisplatin の投与日は，副作用発現防止のため，投与数時間前より 1000～2000 ml のブドウ糖液およびリンゲル液を，投与直後より 300～600 ml の20% マンニトールを点滴静注した。

#### V 効果判定

抗腫瘍効果は小山・斉藤班による固形がん化学療法直接効果判定基準<sup>3)</sup>および Karnofsky 癌治療効果判定基準に準じて判定し，臨床効果判定は，小山・斉藤班による performance status 5段階分類および各種臨床症状の改善度により行なった。また，いわゆる腫瘍マーカーといわれる LDH, α-fetoprotein, β-HCG,

alkaline phosphatase (以下 ALP と略す)，acid phosphatase (以下 ACP と略す) なども経時的に測定した。

副作用は消化器症状を中心とする臨床症状および肝，骨髄，腎，聴力機能について検索・検討した。

#### VI 結果

睪丸腫瘍4例 (Group I) の平均年齢は，前立腺および尿路上皮腫瘍の7例 (Group II) に比べ有意に低かった (Table 2)。睪丸腫瘍4例中2例は初回治療として除睪術および放射線療法を受けた再発例であり，他の stage IIb の1例は後腹膜リンパ節廓清術にて転移巣を切除した後，再発予防を目的として cisplatin 投与を行なった。前立腺腫瘍の3例は分化型腺癌，他の1例が未分化型腺癌で，前者はいずれも cisplatin 投与開始前に除睪術を受けている。また全例が広汎な骨転移を有した。膀胱腫瘍の1例は全摘術6カ月後の再発例で，再発巣は骨・肺・リンパ節であった。Stage C の膀胱腫瘍1例と腎盂腫瘍1例では手術後の再発予防を cisplatin 投与の目的とした。

Table 2. 睪丸腫瘍患者と前立腺・尿路上皮腫瘍患者の平均年齢

	Group I	Group II
Malignancy	Testicular tumor	Prostate tumor (4) Bladder tumor (2) Pelvic tumor (1)
No. of case	4	7
Age	40.0 ± 13.9 *	71.0 ± 9.6 *

\* P < 0.05

Group I の5日間連続投与方法では，予定量の cisplatin および併用薬剤の投与が全例で可能で，2例では縮小した転移巣に対し後日さらに Einhorn 法による cisplatin 投与を追加した。また vinblastine によ

る後療法<sup>2)</sup>は全例に行なった。Group II の週1回投与例中3例は、肝機能障害または強度の消化器症状のため治療開始後3週から7週で cisplatin の投与を中止した。7週で投与を中止した症例では、かわって bleomycin を投与し、9週の予定投与が可能であった膀胱腫瘍の1例では、さらに cisplatin および bleomycin の併用療法を追加した。また cisplatin 投与開始前数年間にわたって 5FU を内服していた前立腺腫瘍の1例には、治療中・治療後もこれを継続投与した (Table 3)。なお Group I および Group II 両

群における cisplatin 総投与量および体表面積  $1\text{ m}^2$  当たりの総投与量に有意の差を認めなかった (Table 4)。

率丸腫瘍に対する cisplatin 療法の抗腫瘍効果は著明で、評価可能な病変を有した3例全例において治療開始後4週から8週でリンパ節・肝・肺の転移巣が完全消失または著明に縮小し、この効果は4週以上持続した。すなわち小山・斉藤班の効果判定基準によれば3例とも著効・CR または有効・PR で奏効率 (有効以上) 100%であり、Karnofsky の効果判定基準によ

Table 3. cisplatin 投与前後の治療と cisplatin 投与量

	Primary tumor	Therapy before cisplatin	Cisplatin daily dose	Cisplatin total dose	Therapy after cisplatin
Group I					
Case 1	N.K. Testis	Orchiectomy & nodes dissection Cx, ACTD, VBL	25mg (16mg/m <sup>2</sup> )	375mg (244mg/m <sup>2</sup> )	VBL
Case 2	K.T. Testis		25mg (16mg/m <sup>2</sup> )	350mg (224mg/m <sup>2</sup> )	VBL
Case 3	N.O. Testis	Orchiectomy, Radiation	25mg (14mg/m <sup>2</sup> )	375mg (217mg/m <sup>2</sup> )	VBL
Case 4	M.T. Testis	Orchiectomy	25mg (17mg/m <sup>2</sup> )	350mg (232mg/m <sup>2</sup> )	VBL
Group II					
Case 5	T.A. Prostate	TUR-P, Castration	35mg (30mg/m <sup>2</sup> )	315mg (267mg/m <sup>2</sup> )	
Case 6	H.A. Prostate	TUR-P	50mg (37mg/m <sup>2</sup> )*	300mg (222mg/m <sup>2</sup> )*	BLM
Case 7	H.K. Prostate	TUR-P, Castration	50mg (37mg/m <sup>2</sup> )*	200mg (148mg/m <sup>2</sup> )*	
Case 8	Y.T. Prostate	TUR-P, Castration	50mg (30mg/m <sup>2</sup> )	450mg (273mg/m <sup>2</sup> )	5FU, PRS
Case 9	T.T. Bladder	Radical cystectomy	50mg (32mg/m <sup>2</sup> )	700mg (446mg/m <sup>2</sup> )	BLM
Case 10	S.N. Bladder	Radical cystectomy	50mg (32mg/m <sup>2</sup> )*	100mg (65mg/m <sup>2</sup> )*	
Case 11	M.M. Renal Pelvis	Nephro-ureterectomy	50mg (31mg/m <sup>2</sup> )	450mg (283mg/m <sup>2</sup> )	

\* regimen discontinued due to toxicity

Cx: cyclophosphamide ACTD: actinomycin D  
VBL: vinblastine CDDP: cisplatin BLM: bleomycin  
5FU: 5-fluorouracil PRS: prednisolone

Table 4. cisplatin の1日投与量および総投与量

	Group I	Group II
method to administer	Einhorn's method*	50mg iv once weekly for 9 weeks
daily dose (mg)	25.0 ± 0	47.9 ± 5.7
daily dose / m <sup>2</sup> (mg)	15.8 ± 1.3	32.7 ± 3.0
total dose (mg)	366.7 ± 14.4 **	359.3 ± 196.1 **
total dose / m <sup>2</sup> (mg)	229.3 ± 11.6 ***	243.4 ± 119.3 ***
additive drugs	vinblastine bleomycin	

\* 25mg iv daily for 5days, once every 3 weeks for 3 courses

\*\* N.S. \*\*\* N.S.

Table 5. cisplatin の抗腫瘍効果と臨床効果

	Koyama & Saito's criteria	Primary lesion	Metastatic lesion	Karnofsky's criteria	Koyama & Saito's performance status	Clinical symptoms
Group I						
Case 1			----- not determined -----			
Case 2	CR	(-)	CR (Virchow's Lym. N.) CR (Para-Aortic Lym. N.)	I - C	2 - 0	(+++)--(-)
Case 3	PR	(-)	CR (Virchow's Lym. N.) PR (Para-Aortic Lym. N.)	I - C	0 - 0	(+)--(-)
Case 4	PR	(-)	CR (Lung) PR (Liver) PR (Inguinal Lym. N.)	I - C	0 - 0	(++)--(-)
Group II						
Case 5	NC	MR	NC (Bone) NC (Virchow's Lym. N.)	I - A	2 - 2	(++)--(++)
Case 6	NC	NC	NC (Bone)	0 - 0	1 - 1	(-)--(-)
Case 7	NC	NC	NC (Bone)	0 - 0	3 - 2	(++)--(-)
Case 8	NC	NC	NC (Bone)	0 - 0	4 - 4	(-)--(-)
Case 9	MR	(-)	MR (Lung) NC (Bone) NC (Ileac Lym. N.)	0 - C	3 - 3	(++)--(+)
Case 10			----- not determined -----			
Case 11			----- not determined -----			

る判定でも全例 1-C で有効率 (1-A 以上) 100%であった。また治療開始前の全身状態が不良であった 1 例では performance status の著明な改善がみられた。一方前立腺および尿路上皮腫瘍に対する cisplatin 療法の抗腫瘍効果は、睾丸腫瘍ほど明らかではなく、前立腺腫瘍の 1 例で原発巣の縮小を、膀胱腫瘍の 1 例で肺転移巣の縮小を認めたのにとどまった。すなわち小山・斎藤班の基準では、やや有効・MR が 1 例、不変・NC が 4 例で奏効率は 0%であり、Karnofsky の基準でも、1-A が 1 例、0-C が 1 例、0-0 が 3 例で有効率は 20%であった。また performance status の軽度改善が 1 例に認められた。臨床症状の改善もまた睾丸腫瘍で著明で、腰痛、下肢浮腫の消失が 3 例全例で認められた。前立腺および尿路上皮腫瘍ではおのおの 1 例で臨床症状の軽度改善が認められた (Table 5, Table 6)。

腫瘍マーカーの正常化は睾丸腫瘍の 3 例で、改善は前立腺腫瘍の 1 例で認められた。すなわち胎生癌では LDH,  $\alpha$ -fetoprotein,  $\beta$ -HCG および尿中 Hi-gonavis が、精上皮腫では LDH および  $\beta$ -HCG が、悪性間質細胞腫では LDH が cisplatin の投与とともに正常化した。前立腺癌 4 例中、治療前に ACP 高値を 3 例に、ALP 高値を 4 例に認めたが、cisplatin 投与後は 1 例で ALP 低下をみたにすぎなかった。また X 線写真および骨シンチグラフィ上でも骨転移巣の明ら

Table 6. cisplatin の有効率

	Group I	Group II
Koyama & Saito's criteria		
complete response (CR)	1 case*	
partial response (PR)	2 cases*	
minor response (MR)		1 case
no change (NC)		4 cases
progressive disease (PD)		
not determined	1 case	2 cases
Karnofsky's criteria		
I - C	3 cases**	
I - B		
I - A		1 case***
0 - C		1 case
0 - B		
0 - A		
0 - 0		3 cases
not determined	1 case	2 cases

effective rate : \*100% \*\*100% \*\*\*20%

かな改善を認めることができなかった。

副作用は全例にみられ、悪心、嘔吐、食欲不振を中心とする消化器症状が最も多く 10 例 (91%) に認められた。高齢者の 2 例では消化器症状のため cisplatin の投与を中止せざるをえなかった。肝障害は 2 例 (18%) にみられ、肝炎の既往を有した 1 例では、進行性の transaminase の上昇を認めたため、cisplatin 投与開始後 2 週にて投与を中止したところ、transaminase

は速やかに cisplatin 投与前の値まで低下した。骨髄障害は3例(27%)に認め、血小板減少が2例、白血球減少が1例であった。前者は週1回の cisplatin 療法を続行しても悪化はなく、後者は他剤併用例で cisplatin, vinblastine, bleomycin 投与3クール後、末梢白血球数が  $500/\text{mm}^3$  まで減少したが数日にて軽快・改善した (Table 7)。血清クレアチニン、尿素窒素、クレアチニクリアランス値でみるかぎり cisplatin 投与による腎機能低下は全く認められず、聴力検査でも、治療開始前すでに感音性伝導障害のあった2例を含め、cisplatin 投与前後の audiogram の所見に有意の変化を認めなかった。

Table 7. cisplatin の副作用

	Group I		Group II	
GI toxicity	3	/4	7 (2*)	/7
hepatotoxicity	1	/4	1*	/7
myelosuppression	1	/4	2	/7

\* regimen discontinued due to toxicity

## Ⅶ 考 察

cisplatin はすでに基礎的実験的研究の成果をもとに臨床例に応用され、その抗腫瘍効果が明らかにされつつある。すなわち単独投与では睾丸腫瘍、悪性リンパ腫、膀胱癌、前立腺癌、子宮頸癌、卵巣腫瘍、頭頸部癌、肉腫などに対して有効率が高く<sup>4,5)</sup>、他剤との併用療法では睾丸、前立腺、膀胱、卵巣などの泌尿生殖器悪性腫瘍でことに有効性が高いことが確認されている<sup>4)</sup>。cisplatin の抗腫瘍効果の臓器特異性については、本剤の体内分布および組織内濃度が腎・卵巣・子宮などの泌尿生殖器系臓器に高いことも一要因と考えられるが、いまだ明らかではない。

睾丸腫瘍に対する cisplatin 療法の報告は最も多く、その成績には目をみはるものがあるが、われわれの臨床例でもその優れた有効性が確認された。進行性睾丸腫瘍に対する化学療法は、Li<sup>6)</sup> が多剤併用療法を報告して以来注目され始め、多数の組合せが考えられているが、vincristine, actinomycin D, bleomycin による VAB 療法を経て、最近 cisplatin, vinblastine, bleomycin の PVB 療法に集約された感がある<sup>7,8)</sup>。また VAB 療法に cisplatin を加えた VAB III 療法、さらにこれに cyclophosphamide を加えた VAB VI 療法も好成績をあげている。1977年 Einhorn ら<sup>2)</sup>

は47例の進行性睾丸腫瘍患者に PVB 療法を行ない卓越した有効率、寛解率を得て注目を浴びたが、彼の投与方法には寛解後の再発予防を目的とした維持療法や骨髄抑制などの副作用を予防すべく投与方法の改善が含まれている。これらよりわれわれの症例には Einhorn 法による PVB 療法を行なったが、転移巣の消失または著明な縮小を3例中3例に認める好成績を得た。これらの症例では転移巣の消失とともに  $\alpha$ -fetoprotein,  $\beta$ -HCG, LDH などの腫瘍マーカーはすべて正常化し、その効果は4週以上継続した。しかし1例は維持療法や PVB 療法追加にもかかわらず治療開始後1年9カ月にて再発により死亡した。他の2例および予防投与の1例は治療後2年を経過した現在、腫瘍の再発はなく各種腫瘍マーカーも正常値を保っている。Einhorn によれば PVB 療法は各種睾丸腫瘍に有効で胎生癌、精上皮腫は奇形腫や絨毛上皮腫に比べると有効率がやや高い。われわれの著効例には胎生癌、精上皮腫の他に悪性間質細胞腫が含まれており、cisplatin を中心とする PVB 療法の広い抗腫瘍スペクトラムを示唆するもので興味深い。cisplatin の出現以来、他の抗癌剤との併用で広範な転移性睾丸腫瘍も完全寛解から永久治癒への道が開かれたとは言え、完全寛解後の再発が10~20%の症例に認められており、永久治癒率の向上のためには reduction surgery<sup>9)</sup> の併用が今後必要と思われる。

前立腺腫瘍に対する cisplatin 療法の報告はまだ少なく、その成績も睾丸腫瘍に比べると良くはなく、われわれの症例でも同様の結果を得た。現在、転移性前立腺癌には一般に抗男性ホルモン療法が行なわれているが、抗男性ホルモン療法に抵抗性となった症例、または当初より抵抗性の症例については確立された治療法がなく化学療法が行なわれている。また抗男性ホルモン療法は心血管系合併症を助長し、かえってその予後を悪くするとの報告<sup>10)</sup>より、最近では治療開始時より化学療法を採用する傾向にある。化学療法の単独療法としては 5FU や cyclophosphamide が使用されてきたが、近年 cisplatin<sup>11,12)</sup> や peplomycin<sup>13)</sup> が検討されている。多剤併用療法としては adriamycin, cyclophosphamide, 5FU などの併用の報告がある。1978年 Merrin<sup>14)</sup> は21例の進行性前立腺癌の患者に cisplatin を投与し、43%の部分寛解、29%の疼痛寛解を得たと報告し、抗男性ホルモン療法抵抗性前立腺癌に対して単独でもかなりの効果があり、Stage B, C の前立腺癌には女性ホルモンとの併用がより効果的であろうと述べている。われわれの前立腺腫瘍の1例は未分化型腺癌でホルモン療法抵抗性と考えられ、他の

3例は除腫術後ホルモン療法抵抗性となったもので、後者の1例で前立腺原発巣の軽度縮小を、他の1例で転移性骨病変に起因する下肢疼痛の消失をみただけであった。また治療前後の骨シンチグラフィーで、転移巣の改善がほとんど認められず、ACP, ALPなどの腫瘍マーカーも不変であったことより、進行性前立腺癌の cisplatin 療法の評価はわれわれの症例では低いものとなった。特に前立腺癌患者が高齢者に多いことを考えると、継続する消化器症状が全身衰弱につながる高齢者への cisplatin 療法は慎重に行なうべきであり、前立腺癌の組織形態と抗腫瘍効果の関連にも検討を加え、症例を選んで行なうべきと考えている。また 5FU や pepleomycin との多剤併用療法も今後検討すべき課題である。

尿路上皮腫瘍に対する化学療法は単独療法としては 5FU, mitomycin C, methotrexate, cyclophosphamide, adriamycin など<sup>15)</sup> が用いられているが、これらの化学療法剤は個々の症例について検討すると有効と考えられる場合もあるが全体としての有効率は10~20%で低率である。したがって最近では作用機序の異なる種々の化学療法剤による多剤併用療法の検討が盛んである。Yagoda<sup>16)</sup> らの報告以来、尿路上皮癌ことに膀胱癌に対する cisplatin の治療効果は数多く報告され、現在では最も効果的と評価されている<sup>17,18)</sup>。Yagoda は単独投与で約45%の有効率を、adriamycin, cyclophosphamide, 5FU などの併用により43~63%の有効率を報告している。われわれの膀胱進行癌の症例では肺転移巣の軽度縮小を認めたものの、治療開始後4カ月にて癌死した。この cisplatin 療法の効果を維持しさらに高めていくためには、やはり他の併用薬剤との相乗効果<sup>19,20)</sup>や放射線療法との相加効果<sup>21)</sup>について検討を加えていく必要がある。

cisplatin 療法の再発予防効果に関する報告ははまだ見ないが、われわれの症例では Stage IIb の睾丸腫瘍、Stage C の腎盂腫瘍ともに治療後2年まで再発がなく、2症例とも後腹膜リンパ節廓清術施行によりかなりの大きさを持った転移巣が確認されているため、再発予防に有効であったと思われる、今後さらに試みるべき方法と考えている。

PVB 療法における各種薬剤の投与タイミングに関しては諸説のあるところだが、われわれは Einhorn<sup>22)</sup> 法に従って vinblastine, bleomycin, cisplatin の順で投与した。これはまず vinblastine が M 期に働いて細胞の増殖を阻止し、そこで G<sub>2</sub>, M 期に最も効果を発揮する bleomycin が作用し、続いて cisplatin が DNA 合成阻害をひきおこすであろうという

synchronization の考えにもとづいている。他方、cisplatin を remit させておいてからの vinblastine, bleomycin 頻回投与をすすめる者もあり、今後この方面における in vitro や in vivo における研究の結果が待たれる。

cisplatin の腎毒性、聴力障害は基礎的研究で明らかにされたが、十分な補液と利尿剤の併用で腎障害の予防が可能である<sup>22~24)</sup>。われわれの11例でも、1000~2000 ml の補液とマンニトールの併用にて、治療中、治療後を通じて全例とも正常な腎機能を維持することができた。聴力障害については高音域の障害が起こりやすいとされているため、全例で治療前後に audiometry 検査を施行したが、cisplatin によると考えられる障害は皆無であった。しかし最近になってこれまで見過ごされてきた平衡感覚の障害が報告されていることより<sup>25)</sup>、今後の症例には前庭機能検査をつけ加えるべきと考えている。嘔気、嘔吐を中心とする消化器症状は程度や持続時間に多少の差はあれ全例に認められた。特に高齢者では回復に時間を要し、進行癌患者の全身状態の悪化につながるため、cisplatin 療法の最も問題とすべき副作用である。metoclopramide (プリンペラン<sup>®</sup>) の筋注・内服や droperidol (ドロレプタン<sup>®</sup>) の筋注の制吐効果は症例によりまちまちであったが、なかにはかなり有効な症例もあり試みるべき方法と考えている。cisplatin の肝障害は基礎実験では報告されているが、臨床例では少ないとされている。われわれの肝障害合併の1例は慢性肝炎の既往のあった症例であることより、肝炎、肝硬変などの疾患にて肝予備能力の低下している患者への cisplatin の投与には注意を要する。

## Ⅷ ま と め

尿路性器悪性腫瘍患者11名に cisplatin による化学療法を行ない、その臨床効果を検討し、次の結果を得た。

(1) 睾丸腫瘍に対する cisplatin, bleomycin, vinblastine 併用療法は有効で、有効率100%を得た。この有効性は悪性間質細胞腫を含む各種の睾丸胚種性腫瘍に認められ、cisplatin を中心とする本療法の広い抗腫瘍スペクトラムが示唆された。

(2) 前立腺腫瘍に対する cisplatin 単独療法の有効率は25%であり、骨シンチグラフィーでの骨病変の改善がほとんど見られないことより、今後抗男性ホルモン療法や他の化学療法剤との併用を考慮する必要がある。

(3) 尿路上皮腫瘍に対する cisplatin 単独療法の

明らかな効果は得られず、さらに高い抗腫瘍効果を得るためには、放射線療法や他の化学療法剤の併用が必要であろう。

(4) 手術後の再発予防のための cisplatin 療法も有効と思われ、永久治癒率向上のための reduction surgery の導入とともに、今後検討すべき療法と考えられる。

(5) cisplatin の腎毒性、聴力障害は十分な補液と利尿剤の併用で予防が可能であり、比較的安全に投与できる薬剤と思われたが、かなり強い消化器症状がほとんどの症例で発現するため、高齢者に対する cisplatin の投与には注意を要する。

### 文 献

- 1) Rosenberg B: Cisplatin, pp.9~20, Academic press, New York, 1980
- 2) Einhorn LH: Ann Intern Med 87:293~298, 1977
- 3) 効果判定基準小委員会 (厚生省がん研究助成金小山班・斉藤班): 固形がん化学療法直接効果判定基準, 1979
- 4) 川井 博: Cisplatin について. 臨泌 35: 111~120, 1981
- 5) 吉田 修: Cis-platinum. 最新醫學 36: 1068~1074, 1981
- 6) Li MG, Whitmore WF, Golbey R, Gradstald H: JAMA 174: 1291~1299, 1960
- 7) Einhorn LH, Donohue JP: J Urol 117: 65, 1977
- 8) Einhorn LH: Cancer Treatment Reports 63: 1659, 1979
- 9) Anderson T: Chemotherapy of Urologic Cancer p.253~257, The Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1979
- 10) Byar DP: Cancer 32: 1126~1130, 1973
- 11) Yagoda A, Watson RC, et al: Cancer 44: 1553~1562, 1979
- 12) Schmidt JD: J Urol 121: 185~189, 1979
- 13) Nijima T, Koiso K: Scand J Urol Nephrol (Supp) 55: 177~179, 1980
- 14) Merrin C: J Urol 119: 522~524, 1978
- 15) Soloway MS, Shippel RM, et al: J Urol 122: 637~639, 1979
- 16) Yagoda A, Watson RC: Cancer 41: 2121~2130, 1978
- 17) Yagoda A: Cancer 45: 1879~1888, 1980
- 18) Sternberg JJ, Branchen RB, Handel RB, et al: JAMA 238: 2282~2287, 1977
- 19) Soloway MS, Murphy WM: Semin Oncol 6: 166~183, 1979
- 20) Williams SD, Rohn RJ, Donohue JF et al: Proc Am Assoc Cancer Res 19: 316, 1978
- 21) Soloway MS et al: Int J Radiat Oncol Biol Phys 5: 1355, 1979
- 22) Cvitkovic E, et al: Cancer 39: 1357~1361, 1977
- 23) Ward JM: Cancer Res 37: 1238~1249, 1977
- 24) Gonzalez-Vitale JC: Cancer 39: 1361~1371, 1977
- 25) Schaefer SD et al: Cancer 47: 857~859, 1981

(1981年11月16日受付)