

Cisplatinum の臨床使用経験

川崎医科大学泌尿器科学教室 (主任: 田中啓幹教授)

齋藤典章・河原弘之

鈴木学・田中啓幹

CLINICAL USES OF CISPLATINUM FOR UROLOGICAL CANCER

Noriaki SAITO, Hiroyuki KAWAHARA,

Manabu SUZUKI and Hiroyoshi TANAKA

From the Department of Urology (Director: Prof. H. Tanaka), Kawasaki Medical School, Okayama, Japan

Cisplatinum was used in the treatment of urological cancer.

27 patients of this study consisted of 6 cases of bladder cancer, 7 cases of prostatic cancer, 4 cases of non-seminomatous testicular tumor and 3 cases of renal cell cancer. They had all objectively measurable or evaluable lesions of malignant disease.

After 1,000 ml of saline was injected, 1.0-2.0 mg/kg of Cisplatinum diluted in 500 ml of 5% glucose including KCL 20 mEq/l, Mannitol 50 ml and Droperidol 3.0 ml was administrated in 3 hours by single dose or multiple dose regimen combined with vincristine 1.0 mg and adriamycin 30 mg or bleomycin 30 mg.

Complete response was achieved in one case of bladder cancer, partial response was done in 3 cases of bladder cancer, 4 cases of prostatic cancer, and all cases of non-seminomatous testicular tumor.

But no response was obtained in all case of renal cell cancer.

As to side effects, nephrotoxicity was appeared in all cases but only two cases had to discontinue the administration.

Myelosuppression was shown in 2 cases, which was considered to be induced by vincristine or adriamycin, rather than Cisplatinum.

Hypomagnesemia and extrapyramidal tract sign were found in one case, which was made attention.

Nausea and vomiting were complained of in all cases. The complaints were able to be suppressed by using the Droperidol.

緒言

cis-diamminedichloroplatinum (以下 cisplatinum) 本剤は米国で開発され¹⁻³⁾, 泌尿器科領域ではおもに non-seminomatous testicular tumor に対して用いられた。DNA 合成阻害剤で, cell cycle nonspecific な薬剤であるが, 他の尿路性器悪性腫瘍に対しても有効であるとの報告もある⁴⁾。そこで今回, 川崎医大泌尿器科教室において, 1979年3月より, 1981年7月までの2年5か月間に経験した, 尿路性器悪性腫瘍27症例に対して, 単独あるいは併用療法を行なったので, その臨床効果と副作用について, 若干の文献的考察を

加え報告する。

対象症例

膀胱癌12例, 前立腺癌7例, 睪丸腫瘍4例, 腎細胞癌3例, および腎盂癌1例の計27のうち, 再発予防目的で cisplatinum を用いた膀胱癌6例および腎盂癌例を除く20症例はいずれも遠隔転移を有していた (Table 1)。

投与方法

1) 単独投与
cisplatinum の投与に際しては, 腎毒性予防のため

Table 1. 27 Cases

Diagnosis	No. of cases
Bladder ca.	12
Prostatic ca.	7
Testicular tumor	4
Renal ca.	3
Renal pelvic ca.	1
total	27

投与前, 生食 1,000 ml の補液をした後, cisplatinum 25 mg を 5% glucose 500 ml に溶解, KCL, Mannitol, Droleptan を混注, これを 3 時間かけて点滴静注した. 1 回投与量は原則として 40 mg/m² とした.

2) 併用投与

combined chemotherapy の他の薬剤としては, adriamycin 30 mg, vincristine 1.0 mg を one shot 静注している.

induction としては, 併用投与を 3 週間に 1 回を原則とし maintenance としては, 単独療法ならば 3 週間に 1 回, 併用療法ならば 5~6 週間に 1 回投与している.

臨床効果

1) 膀胱癌 (治療目的投与)

遠隔転移を有し, いずれも grade III の症例 1~6 に対して治療目的で cisplatinum を投与した. total dose は 250~700 mg で, 全身状態に応じて combined therapy を行なった (Table 2). Subjective response

は Karnofsky の performance status (P-S) を用い, 投与開始時と現時点での状態で判断した (Table 3). 症例 1, 2, 5, は死亡したが, いずれも延命効果があった. 症例 3 は bone scintigram で, up take の増強と, 腰痛をみたため, combined chemotherapy を 3 cycles 施行, 現在 complete remission (CR) を得ている. 症例 4 は, 頸椎と右恥骨部に osteolytic metastases をみたが, total 700 mg を投与した時点では明瞭な化骨形成をみた (Fig. 1, 2). 症例 6 は 400 mg 投与時点で, 肺転移巣の大ききの消長は認められなかった. しかし, 膀胱内局所再発はなく PR を得た. CR 1 例, PR 3 例で, 奏効率は 4/6 (66.7%) であった.

2) 膀胱癌 (予防目的投与)

膀胱全摘術, 膀胱部分切除術あるいは TUR-Bt を施行し tumor free となり, しかも high grade の 6 症例に対し, 再発予防の目的で cisplatinum を投与した. 1 例は膀胱部分切除後, 膀胱内局所再発をみたが, 他の 5 症例は, 投与後 4~17 カ月 tumor free の状態を得た.

3) 前立腺癌

全例 antiandrogen therapy, irradiation therapy, 5FU による化学療法が無効となり, 広範な骨転移をきたした症例である (Table 4). total dose は 150~400 mg 症例 6, 7 は骨転移のため投与前から骨髄抑制をみたので, cisplatinum の単独療法を施行した. 投与結果は Table 5 のごとくである. subjective response には, 膀胱癌と同様の概念で Karnofsky の P-S を用いた. 症例 1~3 はいずれも死亡したが, 症例 1 のみは一時軽快退院も可能であったので PR とした.

Table 2. Bladder ca. (therapeutic purpose)

No.	Age	Sex	Metastatic lesion	Prior therapy	Total dose of CDDP (mg)	Single	Combination
1	69	M	Skull	(-)	250	50mg x 2	(CDDP 50mg VCR 1.0mg ADM 30mg) x 3
2	46	M	Iliac bone Lumbar vertebra	{ Total cystectomy Radiation 3000rad FOBEM 10 cycles }	400	(-)	(CDDP 50mg VCR 1.0mg ADM 30mg) x 6 (CDDP 100mg VCR 1.0mg ADM 30mg) x 1
3	70	F	Thoracic vertebra	{ Partial cystectomy ADM instillation }	300	(-)	(CDDP 100mg VCR 1.0mg ADM 30mg) x 3
4	55	M	Cervical vertebra Pubic bone	{ Partial cystectomy FOBEM 5 cycles }	700	100mg x 4	(CDDP 100mg VCR 1.0mg ADM 30mg) x 3
5	50	M	Cervical lymphnodes Inguinal lymphnodes	Total cystectomy	700	100mg x 3	(CDDP 100mg VCR 1.0mg ADM 30mg) x 4
6	73	M	Lung	TUR-Bt	400	50mg x 4	(CDDP 50mg VCR 1.0mg ADM 30mg) x 4

Table 3. Response (Bladder ca. —therapeutic purpose)

No.	Subjective response (Karnofsky's PS)	Objective response					Karnofsky	Response
		Patho.	X-P	Scinti	CEA	ALP		
1	20% 14M → 0	I-B			↘ →	→	O - B	PR
2	40% 12M → 0			↘	→	↘	O - A	NC
3	70% 8M → 100%			↘	→	→	O - C	CR
4	40% 7M → 90%	IV-C	↘	↘	→	→	I - A	PR
5	40% 6M → 0%				↘	→	O - A	PR
6	70% 6M → 90%				→	→	O - A	NC

Table 4. Prostatic ca.

No.	Age	Patho.	Prior therapy	Total dose of CDDP (mg)	Single	Combination
1	73	Moderately	C + E + R	300	50mg x 4	(CDDP 50mg VCR 1.0mg ADM 30mg) x 2
2	54	Poorly	C+E+R+5Fu	400	50mg x 5	(CDDP 50mg VCR 1.0mg ADM 30mg) x 3
3	77	Moderately	C + E + R	150	—	(CDDP 50mg VCR 1.0mg ADM 30mg) x 3
4	76	Well	C + E	225	—	(CDDP 75mg VCR 1.0mg ADM 30mg) x 3
5	72	Poorly	C + E + R	400	—	(CDDP 100mg VCR 1.0mg ADM 30mg) x 4
6	64	—	E + 5Fu	300	50mg x 6	—
7	74	Moderately	C+E + R	150	75mg x 2	—

(C : Castration, E : Estrogen, R : Radiation)

前立腺癌においては、PR 4例、奏効率4/7 (57.1%)であった。症例6の bone scintigram (Fig. 3) を例示する。

4) 睪丸腫瘍

4症例はいずれも遠隔転移を有した non-seminomatous tumor であった (Table 6)。症例1は cisplatinum 投与第1例で、Merrin の regimen に準じて投与したが、肺転移巣は一時 PR を得るほどに減少した。症例4は、renal cell adenocarcinoma との同時

性重複癌であり cisplatinum の投与で、骨転移による腰痛は完全に消失した。他の2症例も PR を得、奏効率は100%であった。

5) 腎細胞癌

3症例とも遠隔転移を有した症例で、cisplatinum に vinblastine を併用投与したが、全例 NC であった。

6) 腎盂癌

1例のみ予防投与を行ない16カ月 tumor free である。

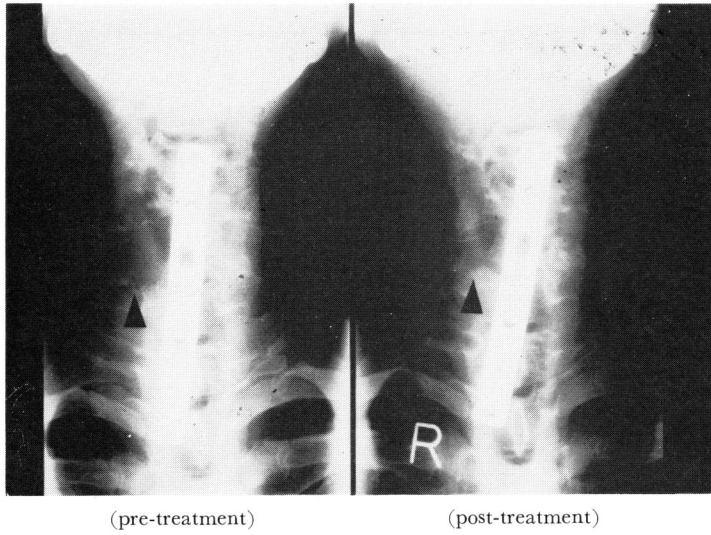


Fig. 1. Bone X-P of case No. 4

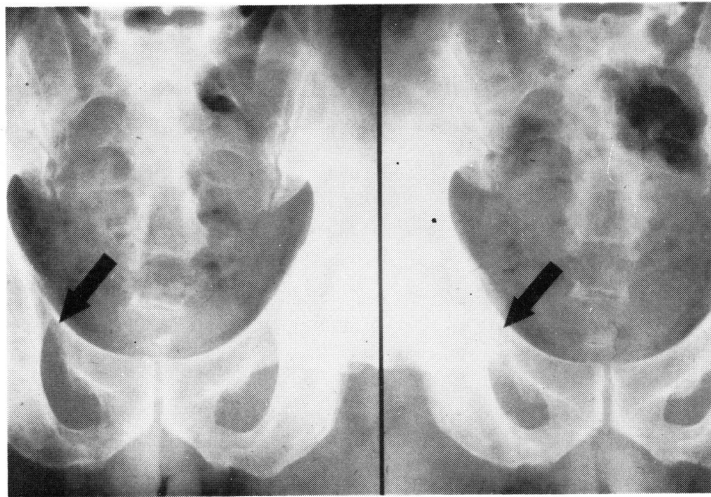


Fig. 2. Bone X-P of case No. 4

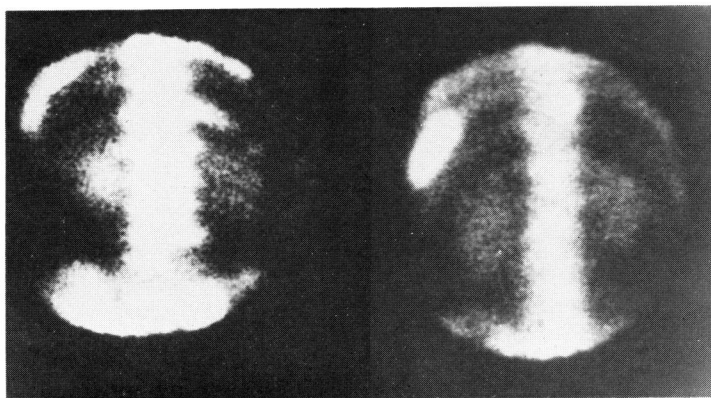


Fig. 3. Bone scintigram of case No. 4

Table 5. Response (Prostatic ca.)

No.	Subjective response (Karnofsky's PS)	Objective response				Karnofsky	Response
		Patho.	Scinti	UCG	PAP		
1	50% <u>8M</u> → 0	I-B	→	↘	→	0-C	PR
2	30% <u>10M</u> → 0		→	→	→	0-0	NC
3	40% <u>5M</u> → 0		→	↘	↘	0-0	NC
4	80% <u>9M</u> → 100%		→	→	↘	I-B	PR
5	40% <u>12M</u> → 90%		↘	↘	↘	0-C	PR
6	70% <u>5M</u> → 80%		→	→	↘	0-C	PR
7	80% <u>2M</u> → 80%		→	→	→	0-0	NC

Table 6. Testicular tumor

No.	Age	Patho.	Metastatic lesion	Total dose of CDDP(mg)	Single	Combination	Response
1	26	Teratocarcinoma (S+E+C)	Lung Lumbar L.N. Supraclavicular L.N.	240	(-)	(CDDP 60 mg VCR 1.0 mg ADM 30 mg) x4	PR
2	37	Seminoma (+E)	(Liver Lumbar L.N.)	400	(-)	(CDDP 100 mg VCR 1.0 mg ADM 30 mg) x4	PR
3	25	Embryonal cell ca. (+C+S)	Lumbar L.N.	300	(-)	(CDDP 100 mg VCR 1.0 mg ADM 30 mg) x3	PR
4	76	Histiocytic lymphoma	Lumbar spine	150	50mg x1	(CDDP 100 mg VBL 1.0 mg ADM 30 mg) x1	PR

副作用 (Table 7)

1) nephrotoxicity

腎毒性の指標としては、24時間クレアチニンクリアランスを用いた。30ml/min 以下の高度腎障害のため投与を中止したのは、4例 (14.8%)、2週間の休業期間を経ても、30~60 ml/min であったのは11例 (40.7%)、全経過を通じて 60 ml/min 以上は12例 (45.5%) であった。利尿剤としては、Mannitol を用い、1日尿量を、2,500~3,000 ml を保つようになっているが、cisplatinum の腎毒性は比較的可逆的であり、全

例で投与後約3週間で、30~60 ml/min の mild な腎障害の域まで回復した。なお、同時に血中 creatinine、BUN も測定したが、異常値をみた症例はなく、また、単独療法と併用療法の差異も認めなかった。

2) myelosuppression

指標としては赤血球、白血球数・分類、血小板数を用いたが、血小板減少をきたしたのは、肝硬変を有した前立腺癌1症例のみであり、むしろ肝障害による影響と考えられた。輸血を必要とする severe myelosuppression をきたしたのは4例 (14.8%)、休業期間を延長したのは19例 (70.4%) であった。

Table 7. Side effect

1. Nephrotoxicity ; Cr. clearance (ml/minl)	
Severe : ~30 -----	4/27
Mild : 30~60 -----	11/27
Free : 60~ -----	12/27
2. Myelosuppression ; RBC, WBC	
Severe : ~200, ~1500 -----	4/27
Mild : 200~300, 1500~3000 -----	19/27
Free : 300~, 3000~ -----	4/27
3. Hypomagnesemia ; (mEq/l)	
Severe : ~1.0 -----	1/21
Mild : 1.0~1.5 -----	14/21
Free : 1.5~ -----	6/21
4. Ototoxicity ; -----	
0/12	
5. Nausea, Vomiting ;	
Severe : -----	13/27
Mild : -----	8/27
Free : -----	6/27

3) hypomagnesemia

従来さほど強調されていないが、cisplatinum の side effect として注意を要するものが低マグネシウム血症である。低マグネシウム血症は、振戦・剛直などの錘体外路系神経症状、精神症状を主症状とするが、われわれも1例に、0.7 mEq/l にまで低下し、振戦をきたし、多量のマグネシウム剤を要した。また、予防的にマグネシウムを投与した症例でも21症例中14例(66.7%)で低マグネシウム血症を認めた。

4) ototoxicity

聴力障害は audiogram にて精査したが、障害レベルが8000 Hz 以上と会話領域を越えることより、現在では若年に行か行っていない。また、臨床上問題となるような聴力障害をきたした症例は経験していない。

5) nausea, vomiting

嘔気・嘔吐は cisplatinum を使用し始めたころは、Primperan® (metoclopramide) を投与しても軽減をみず、たびたび投与の中止をよぎなくされたが、現在は Droleptan® (droperidol) の使用で、その頻度の軽減をみている。

考 察

cisplatinum は、米国において1976年 non-seminomatous testicular tumor に対する抗癌剤として Einhorn and Donohue⁴⁾ の報告をみ、現在では、遠隔転移を有するものでも80%に近いCRを得ている。しかし他臓器癌における報告は比較的少なく、膀胱癌で

は、Sternberg⁷⁾ が1977年10例の Stage D 症例のうち9例に objective response を得たが、生存率の増加はみなかったと報告している。また、前立腺癌においては1977年 Merrin^{5,6)} などの報告をみるだけである。

われわれは、27症例に対して単独投与のみ4例、併用投与23例を行ない、膀胱癌、腎盂癌の予防投与を除き、CR 2例10.0%、PR 11例55.0%、奏効率65.0%を得た。各臓器別の奏効率は、膀胱癌83.3%、前立腺癌57.1%、睾丸腫瘍100%、腎細胞癌0%であったが、観察期間が短かく、生存率の点での評価はできない。しかし、少数例の経験ながら、遠隔転移による手術不能例、術後遠隔転移をきたした末期膀胱癌における延命効果を認めた。また前立腺癌でも同様の印象を得た。さらに、予防投与を施行した7症例でも1例に再発をみただけで、平均9.4カ月 tumor free の状態であり、他剤と比較しても遜色ないと言える。

副作用としては⁹⁾、従来強調された腎毒性、消化器症状は、おのこの利尿剤、antiemetic の投与で軽減をみているが、低マグネシウム血症は、一度出現すると、マグネシウム剤を投与しても正常化までに相当量を要し、今後注意すべき副作用であろう。

結 語

DNA 合成阻害、cell cycle nonspecific である cisplatinum を尿路性器悪性腫瘍27症例に対し用い、その臨床効果と副作用について検討した。

1) 膀胱癌12症例のうち、治療目的で投与した6症例では、CR 1例、PR 3例であった。

2) 膀胱癌治療目的投与6症例では、1例に再発をみたが、他の5例は4~17カ月 tumor free であった。

3) 前立腺癌7症例のうち4例で PR を得た。

4) 睾丸腫瘍3症例は全例 PR を得たが、腎細胞癌3症例はいずれも NC であった。

5) 副作用としては、腎機能障害、骨髄抑制を多くみたが、いずれも休業にて可逆性の障害であった。嘔気、嘔吐も、ドロペリドールの使用で軽減したが、低マグネシウム血症は今後留意すべき副作用である。

(本文の要旨は、第8回尿路性器悪性腫瘍研究会にて報告した。)

文 献

- 1) Munchausen LL, Rahn RO: Biologic and chemical effects of cis-dichlorodiammineplatinum (II) (NSC-119875) on DNA. Cancer Chemoth

- Reps 59: 643, 1975
- 2) Harder HHC, Rosenberg B: Inhibiting effects of antitumor platinum compounds on DNA, RNA and protein synthesis in mammalian cells in vitro. *Int J Cancer* 6: 207, 1970
 - 3) Drewinko B, Gottlieb JA: Action of Cis-dichloro-diammine platinum (II) (NSC-119875) at the cellular level. *Cancer Chemoth Repts* 59: 665, 1975
 - 4) Einhorn LH, Donohue JP: Improved chemotherapy in disseminated testicular cancer. *J Urol* 117: 65, 1977
 - 5) Merrin C, Takita H, Beckley S, Kassis J: Treatment of recurrent and widespread testicular tumors by radical reductive surgery and multiple sequential chemotherapy. *J Urol* 117: 291, 1977
 - 6) Merrin C: Treatment of advanced carcinoma of the prostate (stage D) with infusion of cis-diamminedichloroplatinum (CPDD) and mannitol. *Proc Am Assoc Cancer Res* 18: 100, 1977
 - 7) Sternberg J, Bracken R, Handel P, Johnson D: Combination chemotherapy (CISCA) for advanced urinary tract carcinoma. *JAMA* 238: 2282, 1977
 - 8) Rozencweig M, Von Hoff DD, Slavik M, et al: Cis-diamminedichloroplatinum (II), a new anticancer drug. *Ann Int Med* 86: 803, 1977
 - 9) Hayes DM, Cvitkovic E, Golbey RB: High-dose Cis-platinumdiamminedichloride; amelioration of renal toxicity by Mannitol diuresis. *Cancer* 39: 1372, 1977

(1981年11月16日受付)