

cis-Diamminedichloroplatinum (II) (CDDP)

による尿路性器癌の化学療法

京都大学医学部泌尿器科

吉田 修・添田 朝樹・山内 民男

国立京都病院泌尿器科

中川 清秀・福山 拓夫・神波 照夫

京都市立病院泌尿器科

上 山 秀 磨・伊 東 三喜雄

倉敷中央病院泌尿器科

町田 修三・林 正・滝 洋二

静岡県立中央病院泌尿器科

青 木 俊 輔・山 本 敏

島田市民病院泌尿器科

北 山 太 一・橋 村 孝 幸

公立豊岡病院泌尿器科

田 中 陽 一・荒 井 陽 一

TREATMENT OF GENITOURINARY TUMORS WITH
CIS-DIAMMINEDICHLOROPLATINUM (II)*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University*

Osamu YOSHIDA, Asaki SOEDA and Tamio YAMAUCHI

From the Department of Urology, Kyoto National Hospital

Kiyohide NAKAGAWA, Takuo FUKUYAMA and Teruo KONAMI

From the Department of Urology, Kyoto City Hospital

Hidemaro UEYAMA and Mikio ITO

From the Department of Urology, Kurashiki Chuo Hospital

Shuzo MACHIDA, Tadashi HAYASHI and Yoji TAKI

From the Department of Urology, Shizuoka Central Prefectural Hospital

Shunsuke AOKI and Satoshi YAMAMOTO

From the Department of Urology, Shimada City Hospital

Taichi KITAYAMA and Takayuki HASHIMURA

From the Department of Urology, Toyooka General Hospital, Toyooka, Hyogo Prefecture

Yoichi TANAKA and Yoichi ARAI

Forty seven patients with genitourinary tumors were treated with cis-diamminedichloroplatinum (II) (CDDP) alone or in combination with other drugs. The effectiveness of the treatment was evaluated for 42 patients (15 patients with stage II-III non-seminomatous testicular tumors, 3 patients with stage III seminomas, 15 patients with stage D bladder carcinomas, 6 patients with stage D prostatic carcinomas and 3 patients with carcinomas of renal pelvis or ureter). Thirteen patients with testicular

tumors who were treated with CDDP, bleomycin, vinblastine showed complete or partial response rate of 53.8%. Patients with testicular tumor treated with CDDP alone showed complete or partial responses in 4 of 5.

Patients with bladder carcinomas who were treated with systemic administration of CDDP alone or in combination with other drugs showed a complete response in 1 of 7 and a complete response in 2 and a partial response in 5 out of 8 who were treated with arterial infusion of the drugs. Arterial infusion with the drugs underwent for 6 patients with prostatic carcinomas and 3 patients showed partial responses.

Side effects of CDDP were also discussed.

われわれは抗癌剤 cis-diamminedichloroplatinum (II) (以下 CDDP) について1977年より研究をはじめ、わが国で最初の使用経験例¹⁾、非セミノーム睾丸腫瘍に対する臨床成績²⁻⁴⁾、ヌードマウス移植ヒト睾丸腫瘍および前立腺癌に対する効果^{1,5)}、ラット膀胱の実験的発癌における抑制効果⁶⁾ について報告してきた。本剤が睾丸腫瘍に対して著しい効果を示すことはその後の多くの臨床的研究により、わが国においても明らかにされているが、睾丸腫瘍以外の癌についても有効であることが認められつつある。

本稿ではわれわれの教室において尿路性器癌に対して行なった、CDDP を中心とする化学療法につき総合的に検討した。

対象と方法

対象：1978年5月より1981年6月までに京都大学医学部附属病院泌尿器科および関連病院泌尿器科にて入院治療を行なった stage II-III の睾丸腫瘍17例（うちセミノーム3例、細網肉腫1例）、stage D 膀胱癌20例、stage D 前立腺癌6例、腎盂・尿管癌4例の計47例であり、男子42例、女子5例である。年齢は1歳から84歳まで、平均50.9歳、小児2例（1歳、3歳）を含む。

CDDP の投与方法：原則として10 mg/分の注入速度による one shot 静注を行ない、腎毒性防止の目的で、投与前 1,000 cc、投与後 1,500 cc の電解質補液とマンニトールによる強制利尿を行なった³⁾。

単独静注は 50 mg/M²/日、週1回投与を3週間ごとに行なったもの8例（腎盂・尿管癌3例、膀胱癌2例、前立腺癌1例、睾丸腫瘍2例）、15~20 mg/M²/日5日間連続投与を3週ごとに行なったもの3例（睾丸腫瘍）である。睾丸腫瘍に対する併用投与は Einhorn⁷⁾ に従い vinblastine (以下 VBL) または vincristine (以下 VCR)、bleomycin (以下 BLM) と併用したもの12例、adriamycin (以下 ADM) との併用を行なったもの1例、cyclophosphamide (以下

CTX)、VBL、ACD、BLM との併用（いわゆる VAB III 療法）を行なったもの2例である。膀胱癌に対する単独動注は1例に対して行なっており、15 mg/M²/日を週2~3回投与した。

膀胱癌に対する併用療法は、1) 当教室で考案した VPM-cisCF-ACF 多剤併用療法、すなわち VCR、Peplomycin (以下 PEP)、methotrexate (以下 MTX)、CDDP、cytosine arabinoside (以下 Ara-C)、5-FU、ADM を用いた療法、2) CDDP、CTX、ADM による Yagoda⁸⁾ の投与方法およびその変法、3) その他の投与方法を行なった。

1) では VCR (第1, 4日)、PEP (第1~7日)、MTX (第2, 3, 5, 6日)、CDDP (第8日, 10~40 mg/M²)、Ara-C (第8, 13, 15, 20日)、5-FU (第10~12日, 第17~19日)、ADM (第15日) を3週にわたって投与し、1週間休薬する4週ごと投与方法と VPM-CisCF を2週投与し1週休薬する3週ごと投与方法の2法を行なった。

VPM-CisCF は静注による全身投与5例、亜選択的動注例1例。VPM-CisCF-ACF は全身投与1例、亜選択的動注例1例である。

2) では CDDP (第1日, 70 mg/M²)、CTX (第2日)、ADM (第3日) を投与しこれを3週ごとに繰り返す方法で静注例は2例、選択的動注例3例に対しては CDDP (20~30 mg/M²) を2日間投与し1週後より CDDP (第1, 5日, 20~30 mg/M²)、CTX (第2日)、ADM (第3日) を投与し、第1~5日の投与方法を2週ごとに繰り返す方法を行なった。

3) のその他の方法は (Table 1) を参照されたい。

なお、選択的動注例は原則として1時間かけて持続注入ポンプで注入した。亜選択的動注例は大腿部を駆血帯で圧迫の上 one shot で注入した。

効果判定は小山・斎藤班の効果判定基準にもとづいた「NK-801 の尿路性器悪性腫瘍に対する Phase II, III study 実施要綱」および Karnofsky 癌治療効果判定基準によった。除外する場合も同要綱の基準によ

Table 1. 症例および投与法, 臨床効果, 予後

No.	氏名	年齢	性	診断名	前治療	CDDP 総量 mg ¹⁾	併用治療総量 mg	臨床効果 ²⁾	予後 (治療開始よりの期間)	備	考
1.	K. T.	66	男	尿管癌 移行上皮癌 G ₃ , D ₁ (骨盤内リンパ節転移)	なし	198 (静注) (50mg/M ² /日/3週)	なし	不変 (0-A)	死亡 (6カ月) (腫瘍死)		
2.	T. N.	55	男	前立腺癌 D ₂ (骨転移)	除鞣術 ホルモン療法 (ホンゾン, ヘキスロン) エストラサイト	290 (静注) (50mg/M ² /日/3週) (30mg/M ² /日/週)	なし	進行 (0-0)	死亡 (6カ月) (腫瘍死)		
3.	M. R.	74	女	腎盂尿管癌 移行上皮癌 G ₃ , B	腎尿管全摘	195 (静注) (50mg/M ² /日/3週)	なし	除外	生存 (2年3カ月)	予防目的	
4.	T. K.	66	男	腎盂尿管癌 移行上皮癌 D ₂ (旁大動脈リンパ節、 肝転移)	腎尿管全摘	120 (静注) (50mg/M ² /日/3週)	なし	進行 (0-0)	死亡 (3カ月) (腫瘍死)		
5.	M. W.	42	男	膀胱癌 移行上皮癌 G ₃ , C (尿道再発) (骨盤内局所再発, 回腸導管・直腸壁浸潤)	膀胱全摘 陰莖全摘	1. 218 (静注) (50mg/M ² /日/3週) 2. 180 (亜運動注) (静注)	なし VCR: 11, Ara-C: 220 PeP: 210, 5-Fu: 3000 MTX: 120	除外 不変 (0-C)	生存 (2年3カ月) 死亡 (5カ月) (消化管出血)	予防目的 1年6カ月後局所再発	奏効期間: 14週 寛解期間: 5週
6.	T. H.	47	女	膀胱癌 (尿管由来) 腺癌 D ₂ (局所残存、肺転移)	膀胱部分切除	450 (静注) (30mg/M ² /日/週)	OK432	進行 (0-0)	死亡 (8カ月)		
7.	K. A.	65	女	膀胱癌 移行上皮癌 G ₁ , D ₂ (肺転移)	なし	330 (静注) (30mg/M ² /日/週)	なし	不変 (0-0)	死亡 (12カ月) (腫瘍死)		
8.	T. H.	54	男	膀胱癌 移行上皮癌 G ₃ , D ₂ (リンパ節、肝、肺転移)	5-Fu, MMC (膀胱), 膀胱部分切除	1. 240 (静注) (50mg/M ² /日/3週) 2. 219.4 (静注)	なし CTX: 800 ADM: 400	進行 (0-A) 進行 (0-0)	死亡 (16カ月) (腫瘍死)	両水腎症増悪の為 回腸導管造設術施行	

9.	S. M.	62	男	膀胱癌 移行上皮癌 G ₃ , D ₂ (ウイルヒヨウ, 腎転移)	膀胱全摘 放射線療法	160 (静注) (30mg/M ² /日/週)	な	し	進 行 (0-0)	死 亡 (3カ月) (尿毒症)	
10.	K. I.	53	男	膀胱癌 移行上皮癌 G ₃ , D ₂ (骨盤骨転移)	膀胱全摘	340 (静注) (30mg/M ² /日/週)	な	し	不 変 (0-A)	死 亡 (1年3カ月) (腫瘍死)	
11.	M. M.	80	男	膀胱癌 移行上皮癌 G ₃ , C (左無機能腎)	右尿管皮膚瘻	485 (選動注) (15mg/M ² /日×2~3/ 週)	な	し	有 効 (1-B ³)	死 亡 (11カ月) (死因不明)	
12.	K. I.	1	男	胎生期癌 IIIc (Yolk Sac Tumor) (肺転移)	ACD+VCR+BLM	70 (静注) (15mg/M ² /日×5/3週)		SSM	不 変 (0-0)	死 亡 (2カ月) (脳脊髄膜炎)	
13.	M. Y.	41	男	精上皮腫 IIIc (縦隔洞, 肺, 精索転移)	放射線療法 (縦隔洞, 肺)	1. 195 (静注) (50mg/M ² /日/3週)	な	し	有 効 (1-B ³)	3カ月後縦径リンパ節腫大、7カ 月後縦隔洞転移再発し放射線療法 施行す。10カ月後、肝及びび旁大動 脈リンパ節転移	
				(肝, 旁大動脈リンパ節, 両縦径リンパ節転移)	CTX	2. 490 (静注)		CTX: 2700 ACD: 5.0 VBL: 18.0 PeP: 180	有 効 (1-B ⁴)	死 亡 (1年9カ月) (腫瘍死, 消化管出血)	
14.	S. Y.	51	男	精上皮腫+絨毛癌 IIIc (肺, 旁大動脈リンパ節 転移)	1. ACD+VCR +BLM+MTX 2. 放射線療法(肺) 3. 肺腫瘍切除 4. 放射線療法 (リンパ節)	407 (静注) (50mg/M ² /日/3週)	な	し	著 効 (1-C)	生 存 (2年3カ月)	放射線治療にて殆ど縮小。CDDP 投与後、後腹膜腔リンパ節郭清施 行
15.	H. Y.	3	男	胎生期癌 IIb (Yolk Sac Tumor) (後腹膜リンパ節転移, 血清AFP高値)	1. ACD+CTX+ VBL+VCR+ MTX+BLM 2. 腫瘍切除	170.5 (静注) (15~20mg/M ² /日× 5/3週)	な	し	有 効 (1-B ³)	生 存 (1年8カ月)	9カ月後腫瘍再発、手術及び多剤 併用中
16.	Y. M.	84	男	嚢丸細網肉腫 III (ウイルヒヨウ, 縦隔洞, 後腹膜リンパ節転移)	放射線療法	300 (静注) (15mg/M ² /日×5/3週)	な	し	有 効 (1-B)	死 亡 (1年3カ月) (死因不明)	
17.	Y. T.	17	男	胎生期癌+絨毛癌+精上 皮腫 IIIc (肺, 後腹膜リンパ節転 移)	1. ACD+VCR+ BLM+MTX 2. 放射線療法 (肺, リンパ節) 3. ADM+ACD+ ADM+CTX+ Provera	240 (静注)		VBL: 50 BLM: 120	有 効 (1-B ³)	死 亡 (5カ月) (腫瘍死)	
18.	M. O.	24	男	胎生期癌 IIIc (肺, 後腹膜リンパ節転 移)	1. ACD+VBL+ BLM+MTX 2. VCR+ACD+ ADM+CTX+ Provera	400 (静注)		VBL: 50 BLM: 120	不 変 (0-0)	死 亡 (3カ月) (腫瘍死, 敗血症)	

No.	氏名	年齢	性	診断名	前治療	CDDP総量mg ¹⁾	併用治療総量mg	臨床効果 ²⁾	予後 (治療開始よりの期間)	備	考
19.	T. K.	21	男	胎生期癌+絨毛癌 IIIc (肺, 後腹膜リンパ節転移)	ACD+VCR+ BLM+MTX	1. 660 (静注) 2. 150 (静注)	VBL: 90, BLM: 180, VCR: 3.0 ADM: 150	不変 (0-B) 進行 (0-0)	死亡 (11カ月) (腫瘍死, 敗血症)	Z 4992 投与後 ADM との併用へ	
20.	E. N.	26	男	胎生期癌+絨毛癌 IIIc (肺, 後腹膜リンパ節転移)	ACD+VCR+ BLM+MTX	600 (静注)	VBL: 90 VCR: 6.0 BLM: 270	有効 (1-B ²)	死亡 (4カ月) (腫瘍死, 敗血症)		
21.	T. N.	23	男	胎生期癌+絨毛癌+精上皮腫 IIIc (肺, ウイルヒヨウ, 後腹膜リンパ節転移)	なし	555 (静注)	VBL: 78 BLM: 270	著効 (1-C)	生存 (2年2カ月)	維持療法中、脳転移に対し腫瘍切除、全脳放射線療法施行	
22.	H. M.	30	男	精上皮腫 IIIc (肺, 後腹膜リンパ節転移)	1. 放射線療法 (リンパ節) 2. ACD+VCR+ BLM+MTX	450 (静注)	VBL: 10 VCR: 4.0 BLM: 270	不変 (0-0)	死亡 (4カ月) (腫瘍死)		
23.	T. K.	24	男	胎生期癌 IIb (後腹膜リンパ節転移)	なし	495 (静注)	VBL: 68 BLM: 270	著効 (1-C)	生存 (1年11カ月)		
24.	H. N.	27	男	絨毛癌+精上皮腫 IIIc (肺, 肝転移)	なし	1. 580 (静注) 2. 140 (静注)	VBL: 120 BLM: 360 CTX: 1000, BLM: 210, VBL: 6.8 ACD: 1.5	有効 (1-B ²) 不変 (0-0)	死亡 (10カ月) (消化管出血)	残存肺転移巣に対し、放射線療法施行、脳転移に対し腫瘍切除、尚残存転移巣に対しVAB III施行	
25.	M. T.	28	男	胎生期癌 IIIc (肺転移)	ACD	450 (静注)	VBL: 60 BLM: 270	不変 (0-B)	死亡 (8カ月) (腫瘍死)		
26.	T. T.	23	男	胎生期癌+絨毛癌 IIa (後腹膜リンパ節転移)	後腹膜リンパ節郭清	540 (静注)	VBL: 78 BLM: 270	著効 (1-C)	生存 (1年3カ月)	郭清時、腎基部リンパ節残存を認	
27.	N. H.	50	男	胎生期癌+絨毛癌 IIIc (肺転移)	NCS, MMC, ADM, FT 207 放射線療法	100 (静注)	VBL: 10 BLM: 45	不変 (0-0)	死亡 (4カ月) (腫瘍死)		
28.	R. M.	43	男	精上皮腫 IIIb (後腹膜リンパ節転移)	1. CTX 2. ACD+CTX+BLM 3. 放射線療法	350 (静注)	VBL: 26 BLM: 105	不変 (0-B)	死亡 (4カ月) (腫瘍死)		

29.	S. K.	59	男	膀胱癌 移行上皮癌 G ₃ , D ₂ (骨転移, 皮膚転移)	膀胱全摘除術 尿管S状結腸新吻合 MFC化療 FT 207	180 (静注)	VCR: 7, PEP: 137.5, MTX: 72, Ara-C: 320, 5-FU: 4275	著 効 (1-B)	死 亡 (7カ月) (癌性髄膜炎)	奏効期間: 17週 寛解期間: 7週
30.	F. K.	68	男	膀胱癌 扁平上皮化生を伴う移行 上皮癌 G ₃ , D ₂ (肺転移, 全身リンパ, 節転移, 右無機能腎)	な し	100 (静注)	VCR: 5, PEP: 122.5, MTX: 30, Ara-C: 120, 5-FU: 1500 ④: 800rad	不 変 (1-A)	死 亡 (4カ月) (癌性胸膜炎)	奏効期間: 10週 寛解期間: 5週
31.	R. Y.	59	男	膀胱癌 移行上皮癌 G ₃ , D ₂ (骨・肺転移)	膀胱部分切除術	175.2 (静注)	CTX: 625 ADM: 50 ④: 1600rad	除 外	死 亡 (1カ月3週)	
32.	K. W.	62	男	膀胱癌 扁平上皮癌 D ₂ (イレウス, 骨転移)	膀胱全摘除術 回腸導管造設 人工肛門造設	80 (静注)	VCR: 4, PEP: 40, MTX: 20, ADM: 60, Ara-C: 280, 5-FU: 1750	除 外	死 亡 (4カ月3週) (敗血症?)	
33.	U. U.	52	男	膀胱癌 移行上皮癌 D ₁ (左鼠径部腫瘍)	膀胱全摘除術 回腸導管造設 人工肛門造設 放射線治療(6000rad)	40 (静注)	VCR: 2, PEP: 35, MTX: 20, Ara-C: 80, 5-FU: 900	除 外	生 存 (6カ月)	放射線治療後の強化療法として1 コース投与
34.	S. F.	62	男	膀胱癌 移行上皮癌 G ₃ , C	術前照射4000rad 膀胱全摘除術 回腸導管造設	30 (静注)	VCR: 1, PEP: 21, MTX: 10, Ara-C: 60, 5-FU: 750	除 外	死 亡 (2カ月) (癌性胸膜炎)	術後の補助療法として1コース投 与
35.	K. M.	69	男	膀胱癌 移行上皮癌 G ₃ , C	術前照射4000rad 膀胱全摘除術 回腸導管造設	20 (静注)	VCR: 1, PEP: 21 MTX: 12, Ara-C: 60 5-FU: 600	除 外	生 存 (5カ月)	術後の補助療法として1コース投 与
36.	T. I.	67	男	尿管癌、扁平上皮癌 (骨盤腔内浸潤, 腹腔内 リンパ節転移)	な し	200 (静注)	PEP: 50	進 行 (0-0)	死 亡 (5カ月) (腫瘍死)	
37.	S. I.	84	女	膀胱癌 移行上皮癌 G ₃ , B ₁ (多発性腫瘍)	な し	40 (亜運動注)	VCR: 2, PEP: 70, MTX: 10, Ara-C: 160, 5-FU: 1500, ADM: 30	有 効 (1-B)	生 存 (12カ月)	奏効期間: 9週 寛解期間: 9週 残存腫瘍に対してTUR-Bt
38.	S. M.	57	男	膀胱癌 移行上皮癌 D ₂ (左鼠径部腫瘍, ウイルヒョウ転移)	TUR-Bt 左鼠径部腫瘍に 6000rad照射	140 (亜運動注) (静注)	VCR: 4, VBL: 10, PEP: 105, ADM: 100, Ara-C: 440, 5-FU: 2500, FT 207: 2400	有 効 (1-B)	死 亡 (8カ月2週) (腫瘍死)	奏効期間: 26週 寛解期間: 8週
39.	H. I.	50	女	膀胱癌 移行上皮癌 D ₂ (浸潤による膀胱腔癭, 骨転移?)	な し	470 (運動注)	CTX: 1800 ADM: 180 ACD: 2.25 ④: 5340rad	有 効 (1-B)	死 亡 (12カ月2週) (腫瘍死)	奏効期間: 17週 寛解期間: 30週 動注終了後ACD+放射線治療

40.	S. U.	71	男	膀胱癌 扁平上皮癌 C	なし	580 (選動注)	CTX: 480 ADM: 96 ④: 6000 rad	著効 (1-B)	死亡 (8カ月) (心不全)	奏効期間: 23週 寛解期間: 15週 動注終了後ACD+放射線治療
41.	R. I.	77	男	膀胱癌 移行上皮癌 G ₃ , C	なし	490 (選動注)	ADM: 50	著効 (1-B)	生存 (10カ月) (全身転移)	奏効期間: 14週 寛解期間: 10週
42.	S. A.	66	男	膀胱癌 移行上皮癌 G ₂ , C	なし	500 (選動注)	ADM: 30 MMC: 14	有効 (1-B)	死亡 (9カ月) (腫瘍死)	奏効期間: 14週 動注終了後、膀胱全摘除術
43.	K. K.	49	男	前立腺癌 D (全身骨転移)	両除腺術 ホルモン療法 (ホンソ、ヘキスロン, TSAA), CTX: 1,500mg/日/3W ×3	130 (静注)	VCR: 4, ADM: 70, PEP: 105, Ara-C: 120, MTX: 60, Cyclo-C: 1500, FT 207: 7200, 5-FU: 3000	進行 (0-A)	死亡 (4カ月) (腫瘍死)	
44.	T. S.	54	男	前立腺癌 D (骨転移)	両除腺術 ホルモン療法 (ホンソ、ヘキスロン)	240 (静注)	VCR: 9.4, PEP: 175, MTX: 90, Ara-C: 380, 5-FU: 5700	不変 (0-C)	生存 (7カ月)	奏効期間: 20週
45.	S. U.	73	男	前立腺癌 D (局所伸展)	両除腺術 ホルモン療法 (ホンソ、ヘキスロン)	120 (亜選動注)	VCR: 7, PEP: 155, MTX: 55, Ara-C: 220, 5-FU: 4875, ADM: 100	有効 (1-B)	死亡 (6カ月) (DIC)	奏効期間: 23週
46.	K. N.	65	男	前立腺癌 D (骨転移)	両除腺術 ホルモン療法 (ホンソ、ヘキスロン)	140 (選動注) (亜選動注)	VCR: 7, PEP: 210, MTX: 100, Ara-C: 320, 5-FU: 4500, ADM: 20	有効 (1-B)	生存 (11カ月)	奏効期間: 30週 寛解期間: 22週
47.	G. K.	67	男	前立腺癌 D (局所伸展)	開窓照射 ホルモン療法 (ホンソ、ヘキスロン) TUR-P, FT 207, エストラサイト	870 (選動注)	CTX: 1500 ADM: 350 ④: 6000 rad TUR-P	有効 (1-B)	死亡 (18カ月) (DIC)	奏効期間: 43週 寛解期間: 17週

1): ()内は投与法 2): ()内はKarnofsky 効果判定基準

った。

なお、3例においては CDDP 単独投与および併用療法を行っており、それぞれに評価し副作用について検討している。すなわち延数となるので副作用については総症例数50例となっている。

成 績

CDDP を用いて治療を行なった全症例を一括して (Table 1) に示した。また臨床効果について (Table 2) にまとめた。CDDP 単独使用例中臨床効果を判定しえた症例は13例である。睾丸腫瘍については5例中4例に有効であるが、膀胱癌および腎盂・尿管癌については10例中動脈内注入を行なった1例に有効であったのみである。

併用療法は睾丸腫瘍に対しては基本的には VBL, BLM (あるいは PEP), VCR などにより癌細胞の周期を同調させ、CDDP による殺細胞効果を高める方法である。stage II-III の睾丸腫瘍症例18例中著効4例、有効7例で有効率は61.6%であった。無効例はいずれも CDDP を含まない多剤併用療法を行なった後、再燃したものであり、新鮮例に対してはすべてに有効であったといえる。

このうちセミノーム症例は4例であったがすべて無効であった。しかし、これらはいずれも再燃例である。したがって非セミノーム睾丸腫瘍では13例 (セミノーム4例と細網肉腫1例を除く) に対する有効率は76.9%であった。

膀胱・腎盂・尿管癌に対する多剤併用療法は、京大泌尿器科において研究している処方を用いた。その結果18例中著効3例、有効5例で有効率は44.4%であった。このうち静注による全身投与は10例でありうち著効が1例であった。

前立腺癌に対しても前述の京大処方による併用療法を行なったが6例中有効例は動注を行なった3例であった。

なお、われわれが研究している同調理論にもとづいた多剤併用療法の評価は別の機会にゆずりたい。

副作用については (Table 3) にまとめた。造血系におよぼす影響は、まず白血球減少のみられたものは11例 (22.0%) でいずれも併用療法を行なった例である。血小板減少をきたしたものは多く単独投与群でも16例中4例 (25.0%) が 10/mm³ 以下となり、併用群では17例全例にみられた。

CDDP の副作用で特に注意されている腎毒性は、十分な補液による利尿を行なったので少数例にみられたのみであった。しかし、Ccr 値が本剤投与前値の50%以上減少した例はなかったが、25~50%の減少例が6例 (12.0%) あり、うち2例は機能の回復がみられなかった。

最も多い副作用は消化器系に対するもので、悪心、嘔吐、食思不振などは単独投与群では16例中15例 (93.8%)、併用療法群では34例全例にみられた。

聴平衡感覚障害は少なく1例において耳鳴を訴えたのみで、audiometry 上異常をきたした症例はみられ

Table 2. 臨床効果

疾患名	単独投与群						併用投与群						合 計				
	症例数	評価例数	著効	有効	不変	進行	症例数	評価例数	著効	有効	不変	進行	評価例数	著効	有効	不変	進行
睾丸腫瘍 (セミノーム)	5 (1)	5 (1)	1 (20.0)	3 (60.0)	1	1	13 (3)	13 (3)	3 (23.1)	4 (30.8)	6 (2)	1 (1)	18 (4)	4 (22.2)	7 (38.9)	7 (2)	0 (2)
膀胱癌	静注	6	4			4	8	3	1 (33.3)		1	1	7	1 (14.3)	0	1	5
	動注	1	1		1 (100)		7	7	2 (28.6)	4 (57.1)	1		8	2 (25.0)	5 (62.5)	1	0
前立腺癌	静注	1	1			1	2	2			1	1	3	0	0	1	2
	動注						3	3		3 (100)			3	0	3 (100)	0	0
腎盂・尿管癌	3	2			1	1	1	1				1	3	0	0	1	2
合 計	16	13	1 (7.7)	4 (30.0)	2	6	34	29	6 (20.7)	11 (37.9)	9	3	42	7 (14.3)	15 (35.7)	11	9

()内%

Table 3. 副作用

副作用評価例数	単独投与群			併用投与群			総計 50
	静注 15	動注 1	小計 16	静注 24	動注 10	小計 34	
↑血液系↓	白血球減少 (<2000)			7	4	11	11(22.0)
	血小板減少 (<10万)	3	1	4	10	7	17(40.2)
	赤血球減少 (<250万)				5/22	1	6/32
泌尿器系↓	出血性膀胱炎				1	1	1(2.0)
	BUN ↑ (≥30)						0
	Cr ↑ (≥2.0)						0
	Ccr ↓ (前値50%以上) (前値25%以上)	6(2)		6			6(12.0)
	GOT ↑			1/18			1/34(2.9)
	GPT ↑			1/18			1/34(2.9)
消化器系↓	悪心	15	15	22	10	32	47(94)
	嘔吐	15		15	22	10	32(47)
	食思不振	15		15	24	10	34(49)
	下痢	1		1			1(2.0)
その他	口内炎			14	6	20	20(40.0)
	脱毛			14	2	16	16(32.0)
	皮膚色素沈着			12	5	17	17(34.0)
	皮膚硬化			11	4	15	15(30.0)
その他	全身倦怠	15	15	24	10	34	49(8.0)
	発熱・悪感			4	2	6	6(12.0)
	頭痛				1	1	1(2.0)
	中枢神経障害						0
	末梢神経障害				3	3	3(6.0)
	耳鳴	1		1	1	1	2(4.0)
その他	難聴						0
	肺線維症 (呼吸困難を含む)				1	2	3(6.0)

(): %

[] 内数字は不可逆例

なかった。

神経系障害としては中枢神経系の異常をきたしたものはなかったが、3例において下肢のしびれや知覚異常がみられた (Table 3)。

考 察

辜丸腫瘍に対する CDDP の効果は、単独投与でも

50~60%の有効率が報告されている^{3,9)}。われわれの CDDP を中心にした多剤併用療法では有効率は61%であった。無効であった症例はすべて VAB 療法などの多剤併用療法や放射線治療を受けた後の再燃例で、新鮮例は全例有効であった。そのうち3例に完全寛解がみられ1年以上つづいている。このように辜丸腫瘍に対して、本剤を中心とした多剤併用療法の優れてい

る点は明らかであり、治療成績は著しく改善されたといえる。なお、セミノームに対しては、われわれの経験では効果はみられなかったがいずれも再燃例であり、Merrin⁹⁾によると有効であるという。

膀胱、腎盂・尿管の癌、すなわち尿路上皮癌に対しては満足すべき成績ではない。とくに全身の投与をした場合、10例中1例に効果をみたのみである(ただしこの1例は著効例であった)。しかし、Yagoda⁹⁾は膀胱癌に対して単独投与で37%、多剤併用で46~54%の有効率が得られたことを報告している。さらに多くの症例につき検討する必要がある。

われわれは動注療法を膀胱癌の進行例8例に対して行なったが2例に著効、5例に有効であった。また副作用は全身投与にくらべて軽度であるので、今後さらに検討する予定である。

前立腺癌についてはホルモン療法が無効となった6例について行なったが、動注療法の3例に有効であった。CDDPの前立腺癌に対する効果については、Merrin⁹⁾が54例のホルモン低抗性、stage D 症例に対して単独で投与し、17例(31.4%)に有効で効果は平均7カ月続いたことを報告している。また新鮮例についてもCDDPとホルモン療法の組み合わせによる方法も検討されている。

CDDPの副作用は重要な問題である。Rosenbergの本剤の抗腫瘍性の発見以来臨床的に応用できるまで、かなりの年月を要したのは副作用をいかに軽減せしめるかの研究のためであった。主たるものとしては骨髄抑制作用、腎毒性、消化器系障害、神経系障害、アレルギー反応などがあげられる。

まず、骨髄抑制作用についてであるが、他の抗癌剤に較べて少ないと考えられているが白血球数、血小板数、赤血球数いずれも減少する。われわれの成績でも単独投与群16例中4例に $10 \times 10/mm^3$ 以下になる血小板減少をみだし、併用療法群では白血球、血小板、赤血球のいずれもが減少した。輸血を必要とする症例もあり、併用療法群では感染防止のための準無菌室も使用した¹⁰⁾。しかし、これらは他の薬剤とくにVBLの副作用によるものが大きいと考える。もちろんCDDPの相加的(あるいは相乗的)作用も考えねばならない。

腎毒性は本剤の開発当初よりの問題であった。この問題はCvitkovicら¹¹⁾が本剤の投与前・投与中・投与後に補液により利尿をつけることにより腎毒性を軽減できることを報告し、今日では腎毒性防止のための補液利尿の方法はほぼ確立されたといってもよい⁹⁾。しかし、これらの対策を充分講じても腎毒性は完全に

防止できない。われわれの経験ではCDDP単独投与群の16例中6例(87.5%)にCcrが投与前値の25~50%減少した症例があり、そのうち2例は腎機能の回復をみていない。このように本剤には腎毒性の面から、投与総量に限界があると考えらるべきであろう。

消化器系障害は高頻度にもみられしかも症状がつよく重要な問題である。悪心、嘔吐、食思不振はわれわれの症例では、単独投与群、併用療法群ともにみられている。本剤による化学療法を拒否するものの理由のほとんどが消化器系障害による。われわれはprochlorperazineを投与し多少の症状緩和をみているが、まだ決して満足すべきところにいたっていない。今後の研究課題のひとつである。

聴覚神経障害は4,000~8,000 c/sの高音域であり、日常会話では支障が生じないので早期発見にはaudiometryでの定期的チェックが必要である。障害がすすむと低音域にもおよび、難聴から完全聾におよぶことがあるからである。しかし、われわれの経験では2例(4.0%)が耳鳴を訴えたのみであった。その他の神経障害として、末梢神経障害(下肢の知覚異常)を3例(6.0%)に経験している。

その他の副作用として薬剤過敏反応もあげられているが、われわれはアナフィラキシー・ショックやじんましんなどは経験していない。

結 語

尿路性器癌47例にCDDP単独および併用化学療法を行ない、臨床効果、副作用につき総括的に検討した。睾丸腫瘍に対しては明らかに著しい効果がある。また、今後さらに研究する必要があるが、膀胱、腎盂・尿管の尿路癌にも効果があると思われる。前立腺癌については今後の研究にまたねばならない。また副作用についてはさらに軽減するよう臨床的研究が必要である。

以上のことよりCDDPは尿路性器癌に対して有効であり、かつその治療に有用である。また今後の研究の発展によりさらに有用性が拡大すると思われる。

(本論文の症例に使用したCDDPはすべて日本化薬株式会社の提供による。)

文 献

- 1) 吉田 修・岡田謙一郎・町田修三・添田朝樹：
cis-Diamminedichloride platinum (CDDP) による非セミノーム睾丸腫瘍の化学療法：症例とヌードマウスを用いた抗癌剤感受性試験について。泌尿紀要 25：21~29, 1979

- 2) 添田朝樹・吉田 修：非精上皮睾丸腫瘍の多剤併用療法. 西日泌尿 **41**: 293~295, 1979
- 3) 吉田 修・山内民男・添田朝樹：cis-platinum, 最新医学 **36**: 1068~1074, 1981
- 4) 林正健二・添田朝樹・堀井泰樹・桐山菅夫・吉田修：Cis-platin, Vinblastine, Bleomycin の三者併用化学療法後に脳転移をきたした非セミノーマ性睾丸腫瘍の1症例に対する治療経験. 泌尿紀要 **26**: 495~464, 1980
- 5) 岡田謙一郎・吉田 修：ヌードマウスを用いた非ホルモン剤による前立腺癌化学療法に関する研究. 泌尿紀要 **20**: 993~1007, 1979
- 6) 宮川美栄子・吉田 修：N-Butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine (BBN) によるラット膀胱発癌に対する cis-Diamminedichloroplatinum (II) (CDDP) の効果. 癌と化療, 印刷中.
- 7) Einhorn LH and Donohue JP: Improved chemotherapy in disseminated testicular cancer. J Urol **117**: 65~69, 1977
- 8) Yagoda A: Cisplatin regimens in the treatment of bladder and penile cancer. CISPLATIN, Prestayko AW, Crooke ST, Carter SK, pp.361~374, Academic Press, New York, 1980
- 9) Merrin CE: Treatment of genitourinary tumors with cis-dichlorodiammineplatinum (II): Experience in 250 patients. Cancer Treat Rep **63**: 151~156, 1979
- 10) Cvitkovic E, Spaulding J, Bethune V, Martin J and Whitmore WF: Improvement of cis-Dichlorodiammineplatinum (NSC 119875): Therapeutic Index in an Animal Model. Cancer **39**: 1357~1361, 1977
- 11) 林正健二・松田公志・堀井泰樹・桐山菅夫・吉田修：癌化学療法時の準無菌室の試み. 泌尿紀要 **26**: 1079~1084, 1980

(1981年8月21日受付)