

進行前立腺癌に対する Etoposide, Ifosfamide, Peplomycin 併用化学療法の治療成績について

浜松医科大学泌尿器科学教室（主任：河邊香月教授）

牛山 知己, 伊原 博行, 栗田 豊, 影山 慎二
上田 大介, 麦谷 莊一, 山口 安三, 中野 優
鈴木 和雄, 河邊 香月

焼津市立総合病院泌尿器科（部長：太田信隆）

太 田 信 隆

東京大学医学部泌尿器科学教室（主任：阿曾佳郎教授）

田 島 惇, 阿 曾 佳 郎

RESULTS OF COMBINATION CHEMOTHERAPY WITH ETOPOSIDE, IFOSFAMIDE, PEPLOMYCIN FOR ADVANCED PROSTATIC CANCER

Tomomi Ushiyama, Hiroyuki Ihara, Yutaka Kurita,
Shinji Kageyama, Daisuke Ueda, Soichi Mugiya,
Yasuzo Yamaguchi, Masaru Nakano, Kazuo Suzuki
and Kazuki Kawabe

From the Department of Urology, Hamamatsu University School of Medicine

Nobutaka Ohta

From the Department of Urology, Yaizu Municipal Hospital

Atsushi Tajima and Yosio Aso

From the Department of Urology, Faculty of Medicine, the University of Tokyo

Between August, 1986 and August, 1992, 16 combination chemotherapies with etoposide (100mg/body, day 1-5), ifosfamide (50mg/kg, day 1, 3, 5), peplomycin (5mg/body, day 1-5) were performed on 13 patients with endocrine therapy-relapsed advanced prostatic cancer. Seven trials were performed on 5 patients who received DESP (diethylstilbestrol diphosphate) (500mg/body, day 1-5) with the chemotherapy. In 9 trials performed on 9 patients who did not receive DESP, there was no response case. In 7 trials with DESP, one trial had a partial response (PR) (14%) and 4 remained objectively stable (stable) (57%). As to adverse effects, myelosuppression was observed in all trials but there was no lethal toxicity. The one-year survival rate of these patients treated with the chemotherapy alone and combined DESP were both about 20%. Therefore we should find a more effective treatment for endocrine relapsed prostatic cancer.

(Acta Urol. Jpn. 39: 1139-1144, 1993)

Key words: Prostatic cancer, Combination chemotherapy

緒 言

前立腺癌に対する治療は、腹腔鏡下骨盤内リンパ節
切除術の導入¹⁾にも関連し、stage 別の治療法がより

明確になってきている。stage D1 以上の前立腺癌に
対しては、内分泌療法が広く行われている²⁾。内分泌
療法は約80%には奏効するが、20%には無効であり、
5年でその奏効率は半分になるといわれている³⁾。内分

泌療法無効例や内分泌療法後の再燃例に対しては化学療法がおこなわれているが、十分な治療成績とはいえないのが現状である。われわれは、再燃前立腺癌に対し、Etop (Etoposide), IFM (Ifosfamide), PEP (Peplomycin) による化学療法を行ったので治療成績を報告する。

対象および方法

浜松医大泌尿器科では、1986年8月より1992年8月までに再燃前立腺癌13例に対し16回、Etop, IFM, PEPによる化学療法を行った (Table 1)。前立腺癌の再燃の定義は、新病変の出現したもの、病巣が25%以上増大あるいは上昇したもの、癌に基づく症状の出現したものとした³⁾。対象症例の年齢は、53歳から80歳 (平均68歳) であった。前治療として、全例に内分泌療法が行われており、その内訳は、去勢術11例、DESP (Diethylstilbestrol diphosphate) あるいは

は CMA (Chlormadinone acetate) 13例、LHRH agonist 6例であった。化学療法として、UFT 7例、ECT (Estracyt) 2例、PEP・CDDP (cis-platinum) - ADM (Adriamycin) 1例、CDDP・CPM (Cyclophosphamide)・ADM および PEP・MMC (mitomycin-C) 1例、atrimustine (KM2210, 呉羽化学工業) 1例が行われていた。そのほかに、Etop・PEPを併用した温熱療法3例、OK432 4例、ubenimex 1例、放射線療法1例がみられた。組織型は、1例が扁平上皮癌、ほかは腺癌で、腺癌の分化度は、高分化1例、中分化4例、低分化7例であった。扁平上皮癌の1例は初回治療時には中分化腺癌であったが、その後、低分化腺癌→移行上皮癌→扁平上皮癌と組織像が変化していた。対象病変は、原発巣10例、骨11例、肝2例、肺1例、リンパ節1例であった。初回治療から今回の化学療法施行に至るまでの期間は、6～96カ月 (平均44カ月) であった。

Table 1. Patients' clinical characteristics

症例	年齢	組織型	異型度	対象病変	初回治療からの期間	前治療	合併症
1	54	腺癌	中分化	原発巣, 骨	6M	LHRH agonist DESP, 去勢術 PEP・CDDP・ADM	無
2	71	腺癌	低分化	原発巣, 骨	16M	去勢術, DESP	無
3	61	腺癌	低分化	骨	47M	去勢術, DESP ECT	無
4	76	腺癌	低分化	原発巣, 骨	21M	LHRH agonist DESP・UFT	呼吸障害 閉塞性腎不全
5	76	腺癌	低分化	骨	17M	LHRH agonist DESP, 去勢術	無
6	75	扁平上皮癌*		原発巣	65M	PEP・MMC 去勢術, DESP CMA CDDP・CPM・ADM 温熱**, PEP	無
7	68	腺癌	低分化	原発巣, 骨, 肺	76M	去勢術, DESP DESP・OK432, OK432, DESP 温熱**	無
8	78	腺癌	中分化	原発巣, 骨, 肝	18M	LHRH agonist 去勢術, DESP DESP・UFT	無
9	55	腺癌	低分化	原発巣, 骨	75M	LHRH agonist 去勢術, DESP DESP・UFT	無
10	80	腺癌	中分化	骨	96M	去勢術, DESP DESP・OK432 OK432, OK432・UFT OK432・DESP・UFT	無
11	74	腺癌	低分化	原発巣, 骨	63M	atrimustine DESP, 去勢術 DESP・OK432・UFT 温熱**	無
12	53	腺癌	高分化	原発巣, 骨, 肝	19M	去勢術, DESP DESP・OK432・UFT Ubenimex・ECT, 放射線	無
13	67	腺癌	中分化	原発巣, リンパ節	53M	LHRH agonist・CMA LHRH agonist・DESP・UFT	無

*: 初回治療時は中分化腺癌, その後, 低分化腺癌→移行上皮癌→扁平上皮癌と組織型変化

**: 温熱療法に, Etop 5 mg/body/回, PEP 5 mg/body/回を併用し, 10回～20回施行 (週2回)

化学療法のレジメンは, Etop 100mg/body を day 1~5, IFM 50mg/body を day 1, 3, 5, PEP 5mg/body を day 1~5 に投与し, 4週を1コースとした。症例9以降の5例7回についてはさらに DESP を併用し, 500mg/day を day 1~5 まで点滴静注した。効果判定は, 前立腺癌治療効果判定基準⁴⁾に従った。

結 果

1. 投与コース (Table 2, 3)

Etop, IFM, PEP 投与例 (以下 EIP 投与群とする) は, 9例 (症例1~9) に9回で, 投与回数は1~5コース (平均2.2) であった。症例4は呼吸機能障害があり, PEP は投与しなかった。また, 症例8の1コース目は, 発熱のために3日目で投与を終了した。Etop, IFM, PEP, DESP 併用例 (以下 DESP 併用群とする) は, 5例 (症例9~13) に7回で, 1~4コース (平均2.3) 投与された。症例9は EIP 2コース投与後3カ月の間隔をおいて DESP 併用投与

を行った。症例10は, 2コース目に心内膜炎のため2日目で投与を中止した。

2. 客観的效果 (Table 2, 3)

EIP 投与群では, 総合効果判定で NC 6例, PD 3例, PR 以上の症例はみられなかった。臓器別にみても, PR 以上の症例はみられなかった。NC 症例の効果持続期間は, 効果持続中も含めて5~9週 (平均7週) であった。

DESP 併用群では, 総合効果判定で PR 1例, stable 4例, NC 1例, PD 2例であった。奏効率には, PR 以上で14% (1/7), stable 以上で71% (5/7) であった。臓器別では, 肝50% (1/2), PSA 43% (3/7) の有効率であったが, 原発巣, 骨, リンパ節に有効例はみられなかった。効果持続期間は, PR 症例が8例, stable 症例が12~26週 (平均16.5週), NC 症例が6週であった。

3. 主観的效果 (Table 4)

各症状の不変以上の割合は, 疼痛については, EIP 投与群で, 75% (6/8), DESP 併用群では 86% (6/

Table 2. Objective response to chemotherapy alone

Etop, IFM, PEP 群

症例	投与コース	原発巣	骨	肺	肝	リンパ節	PSA	総合判定	効果持続期間(週)
1	1	NC	NC				NC* ¹	NC	8
2	3	NC	PD	PD	PD	PD	NC	PD	
3	5		NC				NC	NC	6
4	2* ²	NC	NC				NC* ³	NC	6
5	1		NC				PD	PD	
6	2	NC					NC* ⁴	NC	5+* ⁵
7	2	PD	PD	PD			PD	PD	
8	2	NC	NC		NC		NC	NC	8
9	2	NC	NC				NC	NC	9+* ⁶

*1: ACP で判定, *2: PEP 投与せず, *3: PAP で判定, *4: SCC 抗原で判定

*5: ひきつづいて放射線治療施行, *6: DESP 併用に移行

Table 3. Objective response to chemotherapy combined with DESP

Etop, IFM, PEP, DESP 群

症例	投与コース	原発巣	骨	肝	リンパ節	PSA	総合判定	効果持続期間(週)
9	4	NC	NC			PR	stable	26
10	1		NC			NC	stable	12
11	2	NC	NC			NC	stable	16
12	2	NC	NC	PR		CR	PR	8
12	2	NC	PD	PD		NC	PD	
13	2	NC			NC	NC	stable	12
13	2	NC			NC	PR	NC	6+*

有効率

0

0

50%

0

43%

14%

(stable 含めると71%)

*: 肺炎で死亡

Table 4. Subjective response to chemotherapy

	Etop, IFM, PEP 群 (n=8)			Etop, IFM, PEP, DESP 群 (n=7)		
	改善	不変	増悪	改善	不変	増悪
疼 痛	3	2	2		3	1
排尿障害	2	5	1	2	5	
P S	3	3	2	1	6	
体 重		3	5		6	1

Table 5. Histological effects of chemotherapy

Etop, IFM, PEP 群 (n=1)		Etop, IFM, PEP, DESP 群 (n=4)	
Grade			
0a		2 (NC, NC)	
0b			
1		1 (NC)	
2		1 (NC)	
3		1 (PR)	

() 内は総合効果判定結果

Table 6. Toxicity of chemotherapy

	Etop, IFM, PEP 群 (n=8)					Etop, IFM, PEP, DESP 群 (n=8*)						
	Grade	0	1	2	3	4	Grade	0	1	2	3	4
食 欲 不 振		4	1	3				1	3	2	1	
悪心・嘔吐		2	6					1	4	1	1	
下 痢		8						4	3			
脱 毛		5		2	1			1		4	2	
呼 吸 器		8						7				
循 環 器		8						7			1*	
Hb			2	1	3	2			2	3	2	
WBC		1		2	1	4			1	3	2	1
PLT		5	1	1	1			3	1	2		1
腎 機 能		8						7				
肝 機 能		8						7				
感染症合併				4 例						1 例		

*: 1 例心内膜炎のため 2 日目で投与中止。循環器副作用のみ記載

7), 排尿障害はそれぞれ 88% (7/8), 100% (7/7), PS は, 75% (6/8), 100% (7/7), 体重は, 38% (3/8), 86% (6/7) であった。

4. 組織学的効果 (Table 5)

組織学的効果を, 前立腺癌組織学的治療効果判定基準⁴⁾に従って検討すると, EIP 投与群では, 判定できたものは 1 例だけで, grade 1 (客観的効果判定 NC), DESP 併用群では, 4 例中 grade 0a 2 例 (客観的効果判定はともに NC), grade 2 1 例 (同 NC), grade 3 1 例 (同 PR) であった。

5. 副作用 (Table 6)

副作用についてみると, 消化器症状は, EIP 群で 75% (6/8), DESP 併用群で 86% (6/7) であったが, 1 例を除き grade 2 までであった。脱毛は, DESP 併用群に多く, 87% (6/7) にみられた。循環器・呼吸器障害として, DESP 併用群で 1 例 (症例 10) に投与 2 日目に呼吸困難を呈した症例がみられ, 投与を中止した。この症例は心内膜炎と診断され, 投薬による直接の影響ではないと判断した。骨髓機能障害は, ほぼ全例にみられ, grade 2 以上の割合は, EIP 投

与群, DESP 併用群でそれぞれ, Hb (9.4 g/dl 以下) 63% (5/8), 29% (2/7), 白血球 (2,900/mm³ 以下) 63% (5/8), 43% (3/7), 血小板 (6.9×10⁴/mm³ 以下) 13% (1/8), 14% (1/7) と, 両群とも Hb, 白血球の減少が目立った。腎機能障害, 肝機能障害はみられなかった。経過中に発熱のみられた症例は, EIP 投与群で grade 2 以上 (38.1°C 以上) が 3 例 (症例 2, 6, 8) に 6 回みられ, DESP 併用群では 3 例 (症例 9, 11, 12) に 4 回みられた。発熱の原因として, 尿路感染症を疑われたものが 3 例 3 回 (症例 2, 6, 8), 呼吸感染症疑い 1 例 1 回 (症例 12) で, ほかは原因が明らかではなかった。

6. 長期予後 (Table 7)

長期予後を治療開始後の生存の有無でみた。症例 8 までを EIP 投与群, 症例 9 以降を DESP 併用群として扱った。投与終了後の治療法をみると, EIP 投与群では, DESP (経口)・UFT 併用 4 例, MTX (Methotrexate)・5-FU・CDDP 併用 4 例, 放射線療法, TNF (tumor necrosis factor), 手術療法各 1 例が行われた。膀胱前立腺全摘を行った 1 例を除き全

Table 7. Second line therapy and prognosis in patients with chemotherapy

症例	投与終了後の治療	予後(治療開始後)
1	DESP*・UFT	10ヵ月癌死
2**		3ヵ月癌死
3	MTX・5FU・CDDP DESP*・UFT	6ヵ月癌死
4	DESP*・UFT	5ヵ月癌死
5	MTX・5FU・CDDP TNF	7ヵ月癌死
6	放射線療法 膀胱前立腺全摘	62ヵ月生存
7	MTX・5FU・CDDP	5ヵ月癌死
8	MTX・5FU・CDDP DESP*・UFT	8ヵ月癌死
9	Etop*・DESP*	19ヵ月生存
10	ECT Etop・放射線療法 Etop*・DESP*	12ヵ月癌死
11	Etop*・DESP*	7ヵ月癌死
12	Etop*・DESP* Carb・IFM・5FU	9ヵ月癌死
13	Etop*・DESP*・LH-RH agonist	9ヵ月他因死

*: 経口による投与

**: 化学療法中に癌死

例が1年以内に癌死していた。DESP 併用群では、Etop (経口)・DESP (経口) 4例, Etop (経口)・DESP (経口)・LHRH agonist, ECT, 放射線療法・Etop (静注), carboplatin・IFM・5-FU 各1例であった。3例が1年以内に癌死, 1例他因死, 1例のみが19ヵ月現在生存中であった。他因死した1例は, 外来治療中に肺炎により死亡した。生存中の1例は, 症例9で EIP を2コース, DESP 併用を4コース行った症例であった。

7. 有効例の検討

治療法で, EIP 投与群に有効例はみられず, DESP 併用群にのみ有効例がみられた。総合判定で有効のえられた症例(症例12)は, 組織学的に分化度が高分化であったこと, 前治療として去勢術, DESP, OK432, UFT, ECT, 放射線療法が行われていたが, 本治療前の前立腺生検で一部に変性壊死がみられたことが他の症例と異なる点であった。臓器別にみて有効例がみられたのは肝だけであった。腫瘍マーカーでの有効例の値の変動をみると, PSA (正常値 2.0 ng/ml 以下) 10.1→2.0 (症例12), 1,750→722 (症例10), 40.1→15.1 (症例13) であり, NC 症例 (DESP 併用群) の治療前値, 44.1, 39.3, 10.0, 39.0 との違いはみられなかった。

考 察

前立腺癌における化学療法は, 再燃例や内分泌療法不応例の進行癌症例にもに行われている。しかし, その成績は十分なものではなく, 効果の判定基準に違いはみられるものの, CR・PR 以上の症例でみると, 単剤投与で0~57%^{5,6)}, 多剤併用投与で0~53%^{5,6)}と報告されている。多剤併用化学療法が必ずしも優れているとはいえず, 有効率20%前後とした報告が多い^{7,8)}。また, 生存率の改善については疑問視されている⁹⁾。最近では, 補助化学療法, 内分泌療法との併用, 動注療法, 内分泌療法後の投与など異なったかたちでの治療法で有効例も報告されているが, 確実なものとはいえない¹⁰⁾。このため, 新たな薬剤の開発や, 既存薬剤の組み合わせや投与方法の変更, 成長因子やそのレセプターに対する投薬の試みがなされている^{9,10)}。われわれは, 単剤投与でも比較的效果がえられ, 温熱療法との併用ではあるが, 比較的高い奏効率のえられた Etop, PEP に IFM を加えた, 新たな薬剤の組み合わせによる併用化学療法を行った^{11,12)}。三剤のみの併用では有効例はえられなかったが, これに DESP を併用することにより, 奏効率 PR 以上14%, stable 以上71%と有効例がえられるようになった。また, 効果持続期間も NC 以上の症例でみると, 三剤のみの併用では5~9週(平均7週), DESP の併用では6~26週(平均13.3週)と延長がみられた。Etop, IFM, PEP の含まれた化学療法の最近の成績をみると, 有効率は0~67%で, 多くは20%前後となっている¹³⁻¹⁷⁾。効果判定基準や背景因子の違いがあるので単純に比較はできないが, 自験例の成績は, 報告例とはほぼ同じであった。再燃前立腺癌に対する抗アンドロゲン療法については, 化学療法中も血中テストステロン値を下げた方がよいという報告や, DESP の大量投与による有効性が報告されている^{18,19)}。また, 実験的に, DESP は, 前立腺癌や前立腺肥大症組織の核酸合成や, 前立腺癌組織の蛋白合成を阻害し, その作用は用量に依存していると報告されている¹⁹⁾。自験例では, 症例数が少なく, 分化度などの背景因子も異なるので, DESP 併用群での奏効率の上が, DESP 投与に関連したものか今後さらに検討する必要がある。

主観的效果判定では, 改善・不変までを含めた値で比較すると, 疼痛・排尿障害・PS で, EIP 投与群, DESP 併用群に差はみられなかった。体重は EIP 投与群で減少する傾向があった。

組織学的治療効果は, 評価できた症例が少なく, 十

分な検討はできなかった。

副作用では、脱毛が DESP 併用群で強くあらわれ傾向がみられた。ほかの項目では、DESP 併用群と EIP 投与群とで差はみられなかった。両群とも問題となる副作用は骨髄機能に対するもので、特にヘモグロビン値、白血球数が問題であった。白血球数では EIP 投与群で grade 4 が多くみられたことは対象症例の違いによるものか、はっきりしないが、少なくとも DESP 併用による副作用の増強はみられなかった。

長期予後についてみると、いずれの報告例も不良である。自験例でも、EIP 投与群、DESP 併用群どちらも十分なものとはいえない。PR をえられた症例でも、最終的には化学療法は無効となり、治療開始後 9 カ月で癌死した。

EIP 併用療への治療効果は不十分であり、長期予後も不良であった。DESP 併用により奏効率の改善がみられたことは、治療法に工夫の余地がある可能性を示唆するものかもしれないが、長期予後は不良であり、今後さらに検討が必要である。

結 語

再燃前立腺癌に対する Etop, IFM, PEP 併用化学療法について検討した。

1. EIP 投与群では有効例はみられなかった。
2. DESP 併用群では、有効率14%であった。
3. 骨髄抑制がおもな副作用であり、DESP 併用による大きな副作用の変化はみられなかった。

今後、治療法についてさらに検討の余地があると考えられる。

なお本論文の要旨は、第30回日本癌治療学会総会において発表した。

文 献

- 1) 田島 惇, 植木哲雄, 森山信男, ほか: 腹腔鏡下リンパ節切除術. 臨泌 46: 377-383, 1992
- 2) 阿曾佳郎, 神林知幸, 田島 惇, ほか: 前立腺癌 220症例の治療成績. 日泌尿会誌 80: 1316-1320, 1989
- 3) 島崎 淳: 前立腺癌の治療の現状. 尿路性器癌治療の現状, 尿路悪性腫瘍研究会編, 第1版, pp. 6-26, 尿路悪性腫瘍研究会事務局, 東京, 1992
- 4) 日本泌尿器科学会・日本病理学会編: 前立腺癌取扱規約第2版. 金原出版, 東京, 1992
- 5) Eisenberger MA, Simon R, O Dwyer PJ, et al.: A reevaluation of nonhormonal cytotoxic chemotherapy in the treatment of prostatic carcinoma. J Clin Oncol 3: 827-841, 1985
- 6) Tannock IF: Is there evidence that chemotherapy is of benefit to patients with carcinoma of the prostate? J Clin Oncol 3: 1013-1021, 1985
- 7) Gibbons RP: Prostatic cancer: Chemotherapy. Cancer 60: 586-588, 1983
- 8) 藤田民夫, 名出頼男, 阿曾佳郎, ほか: 進行性前立腺癌に対する cisplatin, peplomycin, adriamycin の三剤併用の臨床的効果. 日泌尿会誌 81: 1225-1231, 1990
- 9) Warner JA and Heston WDW: Future developments of nonhormonal systemic therapy for prostatic carcinoma. Urol Clin North Am 18: 25-33, 1991
- 10) Kozlowski JM: Chemotherapy. J Urol 147: 938-941, 1992
- 11) 阿曾佳郎: 共同研究による Etoposide (NK171) の尿路性器悪性腫瘍に対する Phase II Study. 癌の臨 31: 944-952, 1985
- 12) 平井正孝, 河邊香月, 阿曾佳郎, ほか: 前立腺癌に対する温熱療法の試み. 日泌尿会誌 79: 1761-1764, 1988
- 13) 温井雅典, 中尾昌宏, 渡辺 決, ほか: ホルモン不応性前立腺癌に対する IFM 療法および VIP 療法. 泌尿紀要 35: 415-420, 1989
- 14) 丸岡正幸, 宮内武彦, 長山忠雄: 前立腺癌の治療成績. 泌尿紀要 35: 57-63, 1989
- 15) 鈴木和浩, 中村敏之, 加藤宣雄, ほか: 再燃前立腺癌に対する化学療法—Etoposide および Etoposide + CDDP の治療効果. 泌尿紀要 37: 1499-1503, 1991
- 16) 平尾佳彦, 窪田一男, 岡島英五郎, ほか: 前立腺癌に対する化学療法. 泌尿紀要 37: 817-824, 1991
- 17) 前田 修, 細木 茂, 古武敏彦, ほか: 再燃前立腺癌に対する ifosfamide (cyclophosphamide), adriamycin, cis-platinum, peplomycin 併用療法 (IAPP 療法) の臨床成績. 泌尿紀要 37: 1657-1662, 1991
- 18) 赤座英之: 集学的治療における Zoladex の位置づけ. 前立腺癌の内分泌療法, 前立腺治療の未来を考える会編, 第1版, pp. 47-54, 篠原出版, 東京, 1992
- 19) Ferro MA: Use of intravenous stilbestrol diphosphate in patients with prostatic carcinoma refractory to conventional hormonal manipulation. Urol Clin North Am 18: 139-143, 1991

(Received on April 16, 1993)
(Accepted on July 9, 1993)