

Cis-Diamminedichloroplatinum の 進行性前立腺癌に対する臨床的検討

日本医科大学泌尿器科学教室（主任：秋元成太教授）

奥村 哲・長谷川 潤・大原 正雄

川村 直樹・阿部 裕行・由井 康雄

金森 幸男・吉田 和弘・西村 泰司

富田 勝・秋元 成太

TREATMENT OF ADVANCED PROSTATIC CARCINOMA WITH CIS-DIAMMINEDICHLOROPLATINUM

Satoshi OKUMURA, Jun HASEGAWA, Masao OHHARA, Naoki

KAWAMURA, Hiroyuki ABE, Yasuo YUI, Sachio

KANAMORI, Kazuhiro YOSHIDA, Taiji NISHIMURA,

Masaru TOMITA and Masao AKIMOTO

From the Department of Urology, Nippon Medical School

(Director: Prof. M. Akimoto)

Chemotherapeutic effects of CDDP used as the main drug were studied in 20 patients with progressive prostatic cancer in stage C or D. On the average 208 mg of CDDP was given to the patients receiving chemotherapy without antiandrogen therapy (13 patients who showed resistance to hormone and an untreated new patient) and both ADM and IFM were also given to 3 of them. According to the criterion proposed by Shida and his coworkers, the chemotherapy without antiandrogen therapy was effective in 2 cases, relatively effective in 7 cases, and ineffective in 5 cases. The chemotherapy was effective for metastatic tumors of the lung in 2 out of 2 cases, but had no effect on tumors of the lymph node (1 case) and primary lesion of the tumors (14 cases). The chemotherapy improved acid phosphatase values in 5 out of 10 cases, alkaline phosphatase values in 3 out of 10 cases, dysuria in 4 out of 8 cases, nocturia in 1 out of 12 cases, residual urine in 5 out of 6 cases, lumbago in 6 out of 8 cases, and constitutional symptom in 6 out of 12 cases. The effect of the chemotherapy in combination with antiandrogen therapy was excellent in 4 and good in 2 of the 6 patients treated with castration + diethylstilbestrol diphosphate + CDDP + ADM $\pm$ IFM. The chemotherapy with antiandrogen therapy had no effect on metastatic tumors of the bone (2 cases), but decreased the hardness and size of primary lesion in 6 out of 6 cases. Urethrography showed better changes in 6 out of 6 cases. Acid phosphatase values (2 out of 2), Al. P. values (2 out of 2), and dysuria (6 out of 6) were improved.

The effects of chemotherapy on progressive prostatic cancer were discussed.

Key words: CDDP, Chemotherapy of advanced prostatic cancer

緒 言

本邦における進行性前立腺癌の治療の主体は抗男性ホルモン療法であるが、抗男性ホルモン療法に当初から抵抗する症例や再発例に対し、いまだ確立された治療法はない。今回われわれは進行性前立腺癌 20 症例に対し、Cis-Diamminedichloroplatinum（以下 CDDP と略す）を中心とした化学療法の近接効果を検討したので若干の考察を加え報告する。

対 象 と 方 法

対象となった患者は、すべて組織学的に確認された stage C 以上の前立腺癌症例であり、3 カ月以上の生存が期待され、心・肺・肝に重篤な疾患がなく、他臓器に重複癌を有さず、クレアチニン・クリアランス値が 60 ml/min. 以上の症例である。

化学療法施行前後の評価のため、必須検査法として問診、触診、前立腺生検、尿道膀胱造影、残尿測定、IVP、膀胱鏡検査、胸部単純写真、骨スキャン、全身骨単純写真、Acid P. 値および Al.P. 値の測定、酵素法および RIA 法による PAP 値の測定、血算、血沈を施行し、症例によっては参考項目として骨盤部 CT スキャンニング、前立腺超音波断層撮影、全肺野断層撮影を適宜施行した。化学療法および抗男性ホルモン療法の副作用をモニターするため 24 時間クレアチニン・クリアランス、聴力検査、SMA-20 チャンネル、血液像を含む血算、尿検査、問診などを随時施行した。

CDDP の動注法は西浦¹⁾の方法に準じ、CDDP の静脈内投与はわが国の phase II study^{2,3)}での A, B または C 法を採用し、併用投与例は 3 週毎の B 法に準じ CDDP, Adriamycin (以下 ADM と略す), Ifosfamide (以下 IFM と略す) を 3 日間で連日投与し 1 コースとした。CDDP 投与に際しては生食、5%ブドウ糖液、乳酸リンゲル液などで十分なる hydration を施行し、適宜 20% マニトール液、フロセマイドも併用し CDDP 投与日の尿量が 4,000 ml 以上になるように輸液量を調節した。CDDP は原則として 5%ブドウ糖液 500 ml 中に混入し、3~4 時間で点滴静注した。また抗男性ホルモン療法併用群では、去勢術の翌日から Diethylstilbestrol diphosphate 600 mg の内服を開始し、去勢術の 1 週間後から CDDP の投与を開始した。

治療効果の判定時期は化学療法が終了し、1 カ月経過した時点でこない、効果判定は志田⁴⁾らの“前立腺癌における抗癌剤の臨床効果判定基準の提唱”に従

った。

結 果

抗男性ホルモン療法非併用例 14 例の概略を Table 1 に示した。症例 14 のみが未治療新鮮例であり、残りの 13 例はすべてホルモン不応例である。年齢は 57 歳~84 歳 (平均 70.8 歳) であり、stage は D 12 例, C 2 例であった。評価可能病変は前立腺 14 例, 骨 11 例, 浅鼠径リンパ節 1 例, 肺 2 例に認められ、CDDP の総投与量は 100 mg~500 mg (平均 208 mg) であった。CDDP の投与法は静脈内投与 11 例, 動注単独¹⁾ 1 例, 動注と静脈内投与の併用例が 2 例あり、静脈内投与症例 11 例中、わが国の phase II study^{2,3)}に準じた A 法は 1 例のみに施行され、ADM と IFM が併用投与された症例 3 例は B 法に準じ、残りの 7 例は C 法を採用した。原発巣の組織型はすべて腺癌であり、高分化型 5 例, 中等度分化型 5 例, 低分化型 2 例, 未分化型 2 例であった。

志田⁴⁾らの判定基準に準ずると、著効症例なく、有効 2 例, やや有効 7 例, 無効 5 例で有効率は 14% と低かった。転帰に関しては、ホルモン不応例の予後の悪さを物語るように、生存例では 7 カ月が最長であり、癌死例の最長余命は 22 カ月であった。死亡が確認された症例 11 例中 7 例が 1 年以内に癌死している。

有効症例が 2 例のみであったので、化学療法による良好な近接効果を得るための因子を探索する必要上、やや有効以上の症例 9 例と、無効症例 5 例の比較検討をおこなった。年齢、原発巣の組織異型度、CDDP 総投与量、既治療、acid P. 値、Al.P. 値はいずれも、両群において統計学的有意差はなかった。両群においてあきらかに差が認められた因子は CDDP の投与法であり、動注が施行された 3 例と ADM, IFM が併用投与された 3 例を合計した 6 例中、無効症例は 1 例のみであり、CDDP 単独静脈内投与症例では 8 例中 4 例が無効であった。また化学療法前の全身状態が良好 (志田⁴⁾らのいう全身状態の III 以下) な症例に、やや有効以上の症例が多かったが、全身状態 IV⁴⁾以上の症例と比較し、統計学的有意差はなかった。

この 14 症例を評価項目別 (Table 2) に検討してみると、他覚的には肺 2/2, リンパ節 0/1, 骨 0/11, 原発巣の大きさ 0/14, 原発巣の硬さ 0/14 であり、肺以外は効果に乏しかった。しかし Acid P. 5/10 (50%), Al.P. 3/10 (30%), 排尿困難 4/8 (50%), 残尿 5/6 (83%), 腰痛 6/8 (75%) などの項目に関しては、比較的良好な成績といえよう。とくに腰痛を訴えた患者 8 人中の 2 人は、カルシウム製剤、L-DOPA、各種

Table 1. 進行性前立腺癌に対する CDDP を中心とした化学療法の概略（抗男性ホルモン療法非併用例）

症例 番号	年齢	Stage	病変部位	CDDP 総投与量	CDDP 投与方法	既 治 療	併用された 治療法	総合判定	転 帰
1	75	D	前立腺 骨	310 mg	動注＋ 静脈内	抗男性ホル TURP	—	やや有効	4ヵ月 死
2	75	D	前立腺 骨	250 mg	動 注	抗男性ホル TURP	—	無 効	12ヵ月 死
3	57	C	前立腺	150 mg	動注＋ 静脈内	抗男性ホル	—	やや有効	28ヵ月 死
4	69	D	前立腺 骨	500 mg	静脈内	抗男性ホル TURP・尿路変更	—	無 効	2ヵ月 死
5	59	D	前立腺 骨	200 mg	静脈内	抗男性ホル 放療	—	無 効	4ヵ月 死
6	73	D	前立腺 骨	150 mg	静脈内	抗男性ホル TURP	—	無 効	4ヵ月 死
7	78	D	前立腺 骨・肺	230 mg	静脈内	抗男性ホル 放療	—	やや有効	4ヵ月 死
8	58	D	前立腺 骨	100 mg	静脈内	抗男性ホル・放療 TURP・尿路変更	—	有 効	2ヵ月 死
9	80	C	前立腺	150 mg	静脈内	抗男性ホル	—	やや有効	3ヵ月心 筋梗塞死
10	64	D	前立腺 骨	125 mg	静脈内	抗男性ホル	—	無 効	22ヵ月 死
11	77	D	前立腺 骨・肺	220 mg	静脈内	抗男性ホル TURP	ADM 200mg IFM 5000mg	有 効	5ヵ月 存
12	84	D	前立腺 骨	120 mg	静脈内	抗男性ホル	ADM 140mg IFM 1800mg	やや有効	6ヵ月 存
13	69	D	前立腺 骨	160 mg	静脈内	抗男性ホル	ADM 200mg IFM 3000mg	やや有効	7ヵ月 存
14	73	D	前立腺 リンパ節	250 mg	静脈内	—	—	やや有効	17ヵ月 脳卒中死

抗男性ホル：抗男性ホルモン療法 放療：放射線療法
ADM：Adriamycin IFM：Ifosfamide

Table 2. 14症例の評価項目別の判定

	著 効	有 効	やや有効	無 効	計	有効率(%)
肺		2			2	100
転移巣				1	1	0
リンパ節				11	11	0
骨			4	10	14	0
原発巣			7	7	14	0
大きさ						
硬 さ			1	2	3	0
腎盂造影(レノグラム)			3	7	10	9
尿 道 造 影		1				
Acid P.	2	3	1	4	10	50
Al. P.	2	1	1	6	10	30
血 液 所 見				5	5	0
赤 沈			1	5	6	0
排尿困難	2	2		4	8	50
自覚症状			1	9	12	17
夜間頻尿	1	1		1	6	83
残 尿	2	3		2	8	75
腰 痛	4	2		6	12	50
全 身 症 状		6				

鎮痛剤、持続硬膜外チューブ内モルフィン注入などでまったくコントロールできないほどの疼痛が、CDDP 投与により2～4ヵ月コントロールできたことに意義があったと考えている。

抗男性ホルモン療法併用群6症例の概略を Table 3 に示した。年齢は63歳～78歳（平均72.3歳）であり、stage はC 4例、D 2例であった。評価可能病変は前立腺6例、骨2例であり、CDDP の総投与量は 90 mg～280 mg（平均 200 mg）であった。全例に

ADM が併用投与され、さらに IFM が4例に併用投与されている。原発巣の組織型は高分化型腺癌1例、中等度分化型腺癌5例であり、志田⁴⁾らの判定基準に準ずると著効2例、有効4例であり、有効率100%であった。また経過観察期間が短い、全例4～8ヵ月で生存中である。

この6症例を評価項目別（Table 4）にみても、骨転移巣、IVP を除き、原発巣、自覚症状、全身症状などすべてに100%の有効率が得られた。

Table 3. 進行性前立腺癌に対する CDDP を中心とした化学療法の概略
(抗男性ホルモン療法併用例)

症例 番号	年齢	Stage	病変 部位	CDDP 総投与量	併用された 治 療	総合 判定	転帰
1	68	C	前立腺	280 mg	抗男ホ療 ADM 160mg IFM 4400mg	有効	4 ヶ月 生存
2	66	C	前立腺	120 mg	抗男ホ療 ADM 120mg	有効	8 ヶ月 生存
3	73	C	前立腺	160 mg	抗男ホ療 ADM 160mg IFM 2400mg	著効	6 ヶ月 生存
4	76	C	前立腺	90 mg	抗男ホ療 ADM 120mg	著効	8 ヶ月 生存
5	73	D	前立腺 骨	280 mg	抗男ホ療 ADM 200mg IFM 8400mg	有効	4 ヶ月 生存
6	78	D	前立腺 骨	270 mg	抗男ホ療 ADM 200mg IFM 8400mg	有効	4 ヶ月 生存

抗男ホ療：抗男性ホルモン療法

ADM：Adriamycin IFM：Ifosfamide

Table 4. 6 症例の評価項目別の判定

許 可 項 目	著 効	有 効	やや有効	無 効	計	有効率
原発巣	2	4			6	100
硬 さ	1	5			6	100
尿 道 造 影	2	4			6	100
排尿困難	5	1			6	100
自覚 症状	夜間頻尿	0	4		4	100
残 尿	4				4	100
腰 痛	2				2	100
転 移 巣 (骨)				2	2	0
I V P			1		1	0
Acid P. (PAP)	1	1			2	100
Al. P.	1	1			2	100
血 液 所 見		1			1	100
血 沈	1				1	100
全 身 症 状		2			2	100

Table 5. 20症例にみられた副作用

	CDDP単独 投与症例	併用化学 療法症例	計
消化器症状			
嘔 気	9 (82)	5 (56)	14 (70)
嘔 吐	7 (64)	3 (33)	10 (50)
食 欲 不 振	10 (91)	5 (56)	15 (75)
下 痢	1 (9)		1 (5)
腎 毒 性			
Ccr. ≤ 50 ml/min.	3 (27)		3 (15)
骨 髄 抑 制			
白血球 $\leq 3000/\text{mm}^3$	1 (9)	6 (67)	7 (35)
血色素 $\leq 10.0 \text{ g/dl}$	1 (9)	4 (44)	5 (25)
血小板 $\leq 15 \times 10^4/\text{mm}^3$	5 (45)	6 (67)	11 (55)
脱 毛		5 (56)	5 (25)
全身けんたい感	5 (45)		5 (25)
電解質バランスの喪失	3 (27)	1 (11)	4 (20)
皮膚色素沈着		1 (11)	1 (5)
計	11 (100)	9 (100)	20 (100)

Table 6. ホルモン不応性前立腺癌に対する CDDP を中心とした化学療法の成績

薬 剤	症例数	CR	PR	ST	IM	奏効率(%)	奏効期間中央値	生存期間中央値	報 告 者
CDDP	57	0	18	—	—	32 (PR)	8+ヵ月 (PR)	—	Merrin, C.
CDDP	25	0	3	—	—	12 (PR)	—	54週 (PR/ST)	Yagoda, A. et al.
CDDP	21	0	4	—	—	19 (PR)	14週 (PR)	90+週 (PR)	Rossof, A.H. et al.
CDDP	34	0	6	—	—	18 (PR)	—	—	川井・ほか
CDDP	24	0	5	—	—	21 (PR)	—	—	新島・ほか
CDDP	50	0	2	16	—	36(PR/ST)	16週(PR/ST)	—	Loening, S.A. et al.
CDDP+ADM	21	0	1	—	5	24 (IM)	—	540日 (IM)	Citrin, D.L. et al.
CDDP+ADM	21	0	9	—	—	43 (PR)	—	—	Perloff, M. et al.
CDDP+ADM+CTX	16	0	2	8	—	63(PR/ST)	—	24+週 (PR/ST)	Al-Sarraf, M.
CDDP+CTX+Pred.	22	0	0	10	—	45 (ST)	—	10ヵ月 (ST)	Berry, J. et al.
CDDP+EMCYT	42	0	0	14	—	33 (ST)	—	—	Soloway, M.S. et al.
CDDP+CTX +5-FU+EMCYT	15	1	5	1	—	40(CR/PR)	—	—	Beckley, S. et al.

ADM: adriamycin, CTX: cyclophosphamide, Pred.: prednisone

EMCYT: estramustine phosphate, ST: stable disease

IM: improve

Table 5 に CDDP 単独投与群と他剤併用群とにわけ、20症例にみられた副作用を示した。消化器症状は両群とも高率にみられ、腎毒性が3例に認められた。CDDP 単独投与群に血小板減少症5例がみられ、併用投与群では白血球減少症、貧血も比較的高頻度に認められた。そのほか脱毛5例、強制利尿と嘔吐による電解質バランスの喪失が4例にみられた。

考 察

前立腺癌の治療は1941年、Huggins et al.⁹⁾ が抗男性ホルモン療法を提唱して以来、その主流を成してきたが、エストロゲン剤の心血管系に及ぼす副作用⁹⁾ により欧米では再評価を迫られ、近年では根治的的外科療法⁷⁾ や放射線療法⁸⁾ にも目が向けられるようになってきた。しかし本邦ではいまだ抗男性ホルモン療法が主体であり、その不応例に対し有効な化学療法の検討が急務となっている。

ほかの泌尿生殖器腫瘍と比較し、本邦において前立腺癌の化学療法の発達が遅れている原因は、①抗男性ホルモン療法である程度の効果が期待できる。②患者が高齢者であるため副作用を考慮し、今まで積極的に化学療法が施行されなかった。③前立腺癌の転移巣は軟部組織に少なく、骨に多発するため、化学療法による縮小効果の計測が困難である。④化学療法の評価をおこなうに際し、統一された判定基準がない。⑤本邦

では欧米ほど前立腺癌症例が多くない、の5点が挙げられよう。

米国では1972年、多施設が協力し National Prostatic Cancer Project⁹⁾ (以下 NPCP と略す) が設立され、独自の判定基準のもとに患者の randomization による各種単剤の効果比較、多剤併用療法の検討、抗男性ホルモン療法と化学療法の併用効果が検討され、その結果が報告されつつある。

Table 6 に、ホルモン不応性前立腺癌症例に対し CDDP 単独または CDDP と他の薬剤とで化学療法が施行された報告を集計した。奏効率の項に着目すると一見 CDDP 単独投与群の奏効率が、併用投与群の奏効率より低いように見受けられるが、併用投与群では stable disease の症例も奏効率に加えられている報告が多いので単純に比較することはできない。やはり国際的評価に耐えうる判定基準の統一の必要性を痛感させられる¹⁰⁾。

CDDP のホルモン不応性前立腺癌に対する抗腫瘍効果は、Merrin et al.¹¹⁾ が29%の奏効率を報告し注目されたが、判定基準を一定にした NPCP の randomized trial¹²⁾ では、CDDP の奏効率36%は、Methotrexate 41%より低く、5FU, Cyclophosphamide, Estramustine と同等の奏効率である。しかし Merrin et al.¹¹⁾ の報告や、今回のわれわれの経験でも得られたように、CDDP は骨髄抑制が比較

的少なく、pain relief が期待できるので、骨髄予備量が減少しやすい広範な骨転移症例には有用であり、併用療法における1薬剤としても使用されうるであろう。

近年、ホルモン不応性前立腺癌の予後不良な点が重視され、NPCP⁹⁾は stage D 症例に対し Diethylstilbestrol のみの群と、Diethylstilbestrol に加え最初から Cyclophosphamide を用いた群とを比較し、後者の方が病期進行が少ない結果を報告している。この trial は、ホルモンに感受性のない cell population を Cyclophosphamide で最初から対処しようとしたものである。また Merrin¹³⁾ は去勢術、estrogen、CDDP により未治療の stage D 症例の部分寛解率が65%であったと述べ、Servadio et al.¹⁴⁾ も去勢術、estrogen、5 FU、Cyclophosphamide により stage D の5年生存率63%という良好な成績を報告している。

われわれは、未治療の stage C または D 症例6例に去勢術、Diethylstilbestrol diphosphate, CDDP, IFM, ADM により100%の近接効果を得ることができた。今後症例を重ね、抗男性ホルモン療法のみ群との遠隔成績の差に注目していきたいと考えている。

結 語

進行性前立腺癌20症例に対し、CDDP を中心とした化学療法の効果を検討し、その結果を報告するとともに、前立腺癌における化学療法の問題点に関し若干の考按を述べた。

この論文の内容の要旨は1984年4月、第72回日本泌尿器科学会総会（於 徳島）で発表した。

この論文を作成するにあたり、御協力の労を惜しまれなかった興和会 右田病院 泌尿器科の陳洋水博士に深謝いたします。

文 献

- 1) 西浦 弘：選択的内腸骨動脈注入療法について。第2回尿路悪性腫瘍研究会記録：30～32, 1978
- 2) CIS-DDP 泌尿器科研究グループ（代表 新島端夫）：共同研究による cis-diamminedichloroplatinum (II) の Phase II Study. 癌と化学療法 9：38～45, 1982
- 3) Cisplatin 泌尿器科領域共同研究グループ（世話人 川井 博）：Cis-diamminedichloroplatinum (II) の泌尿生殖器腫瘍に対する Phase II Study. 癌と化学療法 9：433～442, 1982

- 4) 志田圭三・松本恵一・島崎 淳・竹内弘幸・瀬戸 輝一：前立腺癌における抗癌剤の臨床効果判定基準の提唱。西日泌尿 40：869～877, 1978
- 5) Huggins C and Hodges CV : Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum acid phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. Cancer Research 1：293～297, 1941
- 6) The Veterans Administration Co-operative Urological Research Group: Treatment and survival of patients with cancer of the prostate. Surg Gynecol & Obstet 124：1011～1017, 1967
- 7) Bagshaw MA, Kaplan HS and Sagerman RH: Linear accelerator supervoltage radiotherapy. VII Carcinoma of the prostate. Radiology 85：121～129, 1965
- 8) Middleton AW Jr: Pelvic lymphadenectomy with modified radical retropubic prostatectomy as a single operation: Technique used and results in 50 consecutive cases. J Urol 125：353～356, 1981
- 9) Schmidt JD : Chemotherapy of prostatic cancer : The National Prostatic Cancer Project experience. Cancer of the prostate and kidney : pp.369～411, Pavone-Macaluso and Smith PH, Plenum Press, New York, 1983
- 10) 小磯謙吉：前立腺癌の化学療法。日泌尿会誌 73：43～44, 1982
- 11) Merrin CE and Beckley S Treatment of estrogen resistant stage D carcinoma of prostate with cis-diamminedichloroplatinum. Urol 13：267～272, 1979
- 12) Loening SA, Beckley S, Brady MF, Chu TM, DeKernion JB, Dhabuwala C, Gaeta JF, Gibbons RP, Mckiel CF, Mcleod DG, Pontes JE, Prout GR, Scardino PT, Schlegel JU, Schmidt JD, Scott WW, Slack NH, Soloway MS and Murphy GP: Comparison of estramustine phosphate, methotrexate and cis-platinum in patients with advanced, hormone refractory prostate cancer. J Urol 129：1001～1006, 1983
- 13) Merrin CE: Treatment of previously untreated (by hormonal manipulation) stage D

adenocarcinoma of prostate with combined orchiectomy, estrogen, and cis-diamminedichloroplatinum. Urol 15 : 123~126, 1980

senkorn I Early combined hormonal and chemotherapy for metastatic prostatic carcinoma. Urol 21 : 493~495, 1983

14) Servadio C, Mukamel E, Lurie H and Nis-

(1984年5月10日受付)