

共同研究によるエピルビシン (epirubicin, EPI) の 膀胱癌, 腎盂・尿管癌に対する第2相臨床試験成績

—全身投与療法と膀胱腔内注入療法—

研究代表者：東京大学医学部泌尿器科学教室

(主任：新島端夫教授)

新 島 端 夫

北海道大学医学部泌尿器科学教室

(主任：小柳知彦教授)

小柳 知彦・丸 彰夫・坂下 茂夫

筑波大学医学専門学群泌尿器科

(主任：小磯謙吉教授)

小磯 謙吉*・石川 博通・内田 克紀

千葉大学医学部泌尿器科学教室

(主任：島崎 淳教授)

島 崎 淳・井 坂 茂 夫

東京大学医学部泌尿器科学教室

(主任：新島端夫教授)

新 島 端 夫*・赤 座 英 之*

東京慈恵会医科大学泌尿器科学教室

(主任：町田豊平教授)

町 田 豊 平・田 代 和 也

日本医科大学付属第一病院泌尿器科

(主任：中神義三)

中 神 義 三・林 昭 棟

横浜市立大学医学部泌尿器科学教室

(主任：穂坂正彦教授)

穂 坂 正 彦・窪 田 吉 信

名古屋第二赤十字病院泌尿器科

(部長：小幡浩司)

小 幡 浩 司・小 林 弘 明

大阪大学医学部泌尿器科学教室

(主任：園田孝夫教授)

園 田 孝 夫・松 田 稔・藤 岡 秀 樹

大阪府立成人病センター泌尿器科

(部長：古武敏彦)

古 武 敏 彦*・黒 田 昌 男

岡山大学医学部泌尿器科学教室

(主任：大森弘之教授)

大 森 弘 之・松 村 陽 右*・津 島 知 靖

国立病院四国がんセンター泌尿器科

(部長：宇山 健)

宇 山 健

九州大学医学部泌尿器科学教室

(主任：熊澤淨一教授)

熊 澤 淨 一・上 田 豊 史*

鹿児島大学医学部泌尿器科学教室

(主任：大井好忠教授)

大 井 好 忠・下 稻 葉 耕 生

COOPERATIVE PHASE II STUDY OF EPIRUBICIN (EPI) FOR BLADDER CANCER, RENAL PELVIC AND URETERAL TUMORS

—UROLOGICAL COOPERATIVE STUDY GROUP OF EPI—

Tadao NIJIMA

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

(Chairman: Prof. T. Nijima)

* 判定委員会 (委員長：新島端夫)

論文担当：小磯謙吉

Tomohiko KOYANAGI, Akio MARU and Shigeo SAKASHITA

From the Department of Urology, Hokkaido University School of Medicine

(Director: Prof. T. Koyanagi)

Kenkichi KOISO, Hiromichi ISHIKAWA and Katsunori UCHIDA

From the Department of Urology, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba

(Director: Prof. K. Koiso)

Jun SHIMAZAKI and Shigeo ISAKA

From the Department of Urology, School of Medicine, Chiba University

(Director: Prof. J. Shimazaki)

Tadao NIJIMA and Hideyuki AKAZA

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

(Director: Prof. T. Nijima)

Toyohei MACHIDA and Kazuya TASHIRO

From the Department of Urology, The Jikei University School of Medicine

(Director: Prof. T. Machida)

Yoshizo NAKAGAMI and Tsawtung LIN

From the Department of Urology, First Hospital of Nippon Medical School

(Chief: Dr. Y. Nakagami)

Masahiko HOSAKA and Yoshinobu KUBOTA

From the Department of Urology, Yokohama City University School of Medicine

(Director: Prof. M. Hosaka)

Koji OBATA and Hiroaki KOBAYASHI

From the Department of Urology, Nagoya Second Red Cross Hospital

(Chief: Dr. K. Obata)

Takao SONODA, Minoru MATSUDA and Hideki FUJIOKA

From the Department of Urology, Osaka University School of Medicine

(Director: Prof. T. Sonoda)

Toshihiko KOTAKE and Masao KURODA

From the Department of Urology, The Center for Adult Diseases, Osaka

(Chief: Dr. T. Kotake)

Hiroyuki OHMORI, Yosuke MATSUMURA and Tomoyasu TSUSHIMA

From the Department of Urology, Okayama University Medical School

(Director: Prof. H. Ohmori)

Takeshi UYAMA

From the Department of Urology, National Hospital Shikoku Cancer Center

(Chief: Dr. T. Uyama)

Joichi KUMAZAWA and Toyofumi UEDA

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

(Director: Prof. J. Kumazawa)

Yoshitada OHI and Takao SHIMOINABA

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

(Director: Prof. Y. Ohi)

A phase II study of a new anthracycline anti-cancer antibiotics, epirubicin (EPI), was undertaken in 71 patients with urothelial malignancies; 40 with advanced urothelial malignancies and 31 with superficial bladder cancer. Out of them 32 patients with advanced stage of urothelial cancer were evaluated for the systemic use of EPI, while 30 patients with superficial bladder cancer for intravesical use. Intravenous administration of this new anti-cancer antibiotic, at a dosage of 60 mg/m² every three weeks, showed the response rate of 20.0% for advanced bladder cancer and 14.3% for renal pelvic and ureteral tumors. In cases of superficial bladder cancer, at a dosage of 60 mg/30 ml×3 day every week in principal, the response rate was 66.7%. Eight out of 30 patients showed complete disappearance of the tumor. Twelve patients also showed more than 50% tumor regression. As for adverse effects no serious cardiotoxicity was demonstrated. Anorexia and other gastrointestinal side effects, such as nausea and vomiting, were also seen. Alopecia and myelosuppression were the major adverse effects among patients with systemic EPI administration. With intravesical use of EPI, cystitis syndrome was the major toxicity. However, no systemic side effects were noted in these cases. In conclusion, EPI was assumed to be effective for the treatment of advanced urothelial tumors and superficial bladder cancer.

Key words: Urothelial cancer, Epirubicin, Systemic administration, Intravesical chemotherapy

緒 言

エピルビシン (epirubicin, 以下 EPI と省略) は Arcamone らによって開発された anthracycline 系抗癌性抗生物質¹⁾, その構造式は Fig. 1 に示すように doxorubicin (以下 DX と省略: 慣用名 adriamycin) の, 4'位の OH 基が反転した誘導体である. その作用機序は DX と同様 DNA の合成阻害であるといわれている²⁾. 各種実験腫瘍, 培養腫瘍細胞における抗腫瘍作用も DX とほぼ同じであるが, 実験動物でその副作用が少ない点が注目され, 第1相臨床試験が行なわれた. その結果, maximum tolerated dose は 80 mg/m² で, 副作用も DX に比べ低頻度かつ軽度であることが明らかになった^{3,4)}. この成績より各科領域で第2相臨床試験への移行が可能であると判断された.

泌尿器科領域でも第1-2相臨床試験を中心とした基礎的, 臨床的検討結果⁵⁻⁷⁾ののちで進行性膀胱癌, 腎盂・尿管癌, 原発性表在性膀胱癌に対して共同研究による EPI の第2相臨床試験を行なったので, その成績を報告する.

対象及び方法

EPI の泌尿器科領域における第2相臨床試験の共同研究期間は1984年7月より1986年3月までである.

対象症例の選択にあたっては Table 1, 2 に示す条

件を採用した.

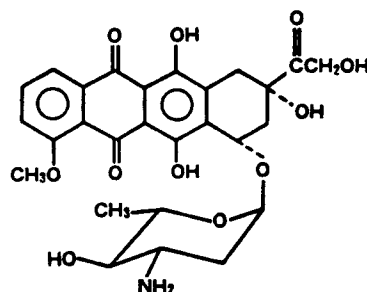
投与方法に関しては第1-2相臨床試験の成績を基にして以下のごとく決定した.

1. 進行性膀胱癌, 腎盂・尿管癌に対する全身投与療法

原則として, 3週ごとに 60 mg/m² の EPI を注射用蒸留水 20 cc に溶解し, 点滴静注中の側管を利用して投与した. これを1コースとして3コース以上投与を原則とした. ただし, 投与量は末梢血所見, 副作用の発現の状況に応じて適宜 (50~70 mg/m²) 増減した. 総投与量は 700 mg/m² 以内とし, 350 mg/m² を越える症例については, 心毒性, その他の副作用に対し厳重に注意することとした.

2. 原発性表在性膀胱癌に対する膀胱腔内注入療法

原則として, EPI 60 mg/30 ml (溶解液: 生理食塩



分子式 C₂₇H₂₉NO₁₁·HCl 分子量 579.98

Fig. 1. Epirubicin (EPI) の構造式

Table 1. 進行性膀胱癌症例の選択基準

1. 原則として、組織学的又は細胞学的に進行性膀胱癌（及び尿路移行上皮癌）と確認され、かつ2カ月間は生存すると予想される症例。（治療途中又は治療後に生検、剖検などで組織型が確認された症例も含む。）
2. 原則として、以下の条件が満足されていることが必要である。
 - 1) 対象病巣（原発巣あるいは転移巣）に対する前治療から4週間以上の間隔があり、前治療の影響を認めない。しかし、前治療にて病状が進行（PD）と判断されるものについてはこの限りではない。また既治療として anthracycline 系薬剤は使用されていないことが望ましい。
 - 2) 白血球数 4,000/mm³ 以上。
 - 3) 血小板数 10万/mm³ 以上。
 - 4) Total bilirubin 3.0 mg/dl 以下。
 - 5) GOT, GPT 正常値の2倍以内。
 - 6) Creatinine 2.0 mg/dl 以下。
 - 7) ECG に重篤な異常を認めない。
 - 8) 重篤な感染症、心疾患などを合併していない。
 - 9) 活動性の重複癌を有しない。
 - 10) 75歳以下。
 - 11) 「固形がん化学療法直接効果判定基準」における performance status 3 以下。（ただし、主治医が本薬剤の投与可能と判断した場合は、この限りではない。）
 - 12) 臨床上の支障がない範囲で患者又は家族の承諾を得る。

水）を3日間連日投与し、4日間休業する（ただし、週に3回投与すれば連日投与でなくてもよいとした）。これを1コースとして2コース以上投与することとした。

なお、試験中は下記の事項に十分留意した。すなわち、予想外の毒性発現の可能性を常に念頭に置き注意深い観察を行なうこと。本治療開始前、及び開始後は原則として1週ごとに血液一般、血液生化学検査などを施行する。また、自覚症状の記録、腫瘍の計測については随時行なうこと。本試験の評価に影響を与えたと考えられる他の抗癌剤療法、免疫療法、放射線療法などとの併用は行なわない。ただし、発現した副作用に対し抗生物質（非抗癌剤）、鎮痛剤、鎮座剤など、症状を緩解する薬剤の投与、併用は適宜行なうこと。重篤な合併症、又はその他の臨床的管理不能の副作用発現時には、休業又は中止し、副作用と思われる症状については、その内容、程度、出現時期、持続時間などを記録することなどである。

Table 2. 原発性表在性膀胱癌症例の選択、除外基準

1. 対象症例

原則として、

 - 1) 臨床的に又は病理組織学的に原発性表在性乳頭状膀胱癌と確認され、かつ performance status 3 以下の症例。
 - 2) 膀胱鏡などによる評価を定期的に行ないうるもの。
 - 3) 年齢、性は問わない。
 - 4) 臨床上の支障がない範囲で患者又は家族の承諾を得ること。
2. 除外条件
 - 1) 原則として過去3週以内に手術療法以外の他の治療法、化学療法、免疫療法、放射線療法などをうけたもの。
 - 2) 治療開始前より高度の膀胱刺激症状を有するため、試験薬剤の評価が困難な患者。
 - 3) 重篤な薬物過敏症のある患者。
 - 4) 心機能（循環器機能）、腎機能、肝機能、造血機能に高度の障害を有するもの。
 - 5) その他重篤な合併症を有するもの。
 - 6) 妊娠又は妊娠している可能性のある婦人。

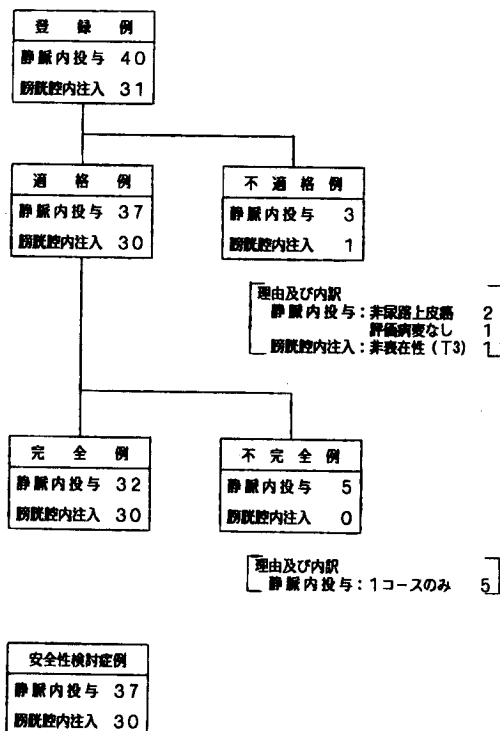


Fig. 2. 全試験例の内訳

Table 3. 背景因子別分類

1) 静脈内投与		2) 膀胱腔内注入	
年齢(歳)中央値 (範囲)	69.5 (45~84)	年齢(歳)中央値 (範囲)	69 (43~87)
性別 男	26	性別 男	26
女	6	女	4
P S 0	7	初発	13
1	10	再発	17
2	10		
3	5	深達度 Ta	10
組織診 TCC	30	T1	19
SCC	2	T2	1
異型度 G1	1	異型度 G1	9
G2	15	G2	20
G3	14	Gx	1
Gx	2		
前治化療 有	6	前治化療 有	11
無	26	無	19
膀胱癌	25	数 単発	14
原発巣 有	17	多発	15
T1	2	不詳	1
T2	3		
T3	9	大きさ 1 cm 以下	15
T4	3	1~3 cm	10
原発巣 無	8	3~5 cm	5
腎盂・尿管癌	7		
原発巣 有	5		
原発巣 無	2		

本試験の効果判定は主として「固形がん化学療法直接効果判定基準」⁹⁾に従ったが、最終効果判定は効果判定委員会が行なった。特に膀胱腔内注入療法の効果判定は以下に従った。すなわち最終判定は原則として最終コース終了2週後に膀胱鏡、膀胱造影、CT、超音波断層法などを用いて行なった。縮小率の算出法は「固形がん化学療法直接効果判定基準」に準じて行なった。その効果判定基準はCR：腫瘍の完全消失，PR：50%以上の縮小，MR：25%以上50%未満の縮小，NC：25%未満の縮小～25%以内の増大，PD：25%以上の増大，とした。

副作用の検討は臨床症状と臨床検査値により行ない、その程度はWHO基準に従った⁹⁾。

結 果

1. 対象症例の内訳

EPI投与症例は全体で71例であった。うち静脈内投与は40例、膀胱腔内注入は31例であった。これら症例のうちで、効果判定委員会により最終的にその効果が判定できたものは静脈内投与32例、膀胱腔内注入30例であった (Fig. 2)。

静脈内投与32例の背景因子の分析では年齢の中央値69.5歳、膀胱癌25例、腎盂・尿管癌7例であった。その他性別では男26例、女6例、performance status (PS)は3以下、大部分が移行上皮癌 (transitional cell carcinoma, TCC) で扁平上皮癌 (squamous cell carcinoma, SCC) はわずか2例であった。その異型度分類、前治療の有無、原発巣の有無などについてはTable 3に示すごとくであった。

膀胱腔内注入30例の背景因子別分析では年齢の中央値69歳、男女比は13：2、初発か再発か、単発か多発か、1 cm 以下か以上かなどの分析ではほぼ相半ばす

Table 4. 抗腫瘍効果 (静脈内投与)

項 目	完全例	抗 腫 瘍 効 果					奏効率(%) CR+PR 完 全 例
		CR	PR	MR	NC	PD	
合 計	32	2 (2)	4 (4)	2 (5)	11 (8)	13 (13)	18.8 (18.8)
膀 胱 癌	25	1	4	2	8	10	20.0
腎 盂・尿 管 癌	7	1	0	0	3	3	14.3
TCC	30	2	4	2	10	12	20.0
SCC	2	0	0	0	1	1	0.0
異 型 度 G 1	1	0	0	0	1	0	0.0
G 2	15	1	2	0	7	5	20.0
G 3	14	1	1	2	3	7	14.3
G X	2	0	1	0	0	1	50.0
前 治 化 療 有	6	1	0	0	1	4	16.7
無	26	1	4	2	10	9	19.2
総投与量 (mg/m ²)							
150>	11	0	1	1	4	5	9.1
150≤	21	2	3	1	7	8	23.8

(): 内: 腫瘍縮小効果

る成績であった。深達度, 異型度, 前治療の有無については Table 3 に示すごとくであった。

2. 全身投与 (静脈内投与) 療法の成績 (Table 4)

評価可能32症例の抗腫瘍効果を検討すると CR 2例, PR 4例, 奏効率18.8%を示した。膀胱癌25症例の抗腫瘍効果を見ると CR 1例, PR 4例で, 全体としての奏効率は20.0%であった。一方腎盂・尿管癌7例では1例に CR が認められ, 奏効率は14.3%であった。膀胱癌と腎盂・尿管癌との間の奏効率には有意差はなかった。

組織像別では扁平上皮癌がわずか2例で, 効果を十分判定するまでに至らなかった。移行上皮癌ではその奏効率が20.0%を示した。その異型度別の奏効率は各 grade 間で差は認められなかったが, grade 2 で20.0%を示した。前治療の有無による奏効率の差はなかった。総投与量別の奏効率では 150 mg/m² 未満, 以上に分けてみると, それぞれ9.1%, 23.8%と 150 mg/m² 以上の群の奏効率が高い傾向を示したが, 推計学的には有意差はなかった。

有効症例 (CR 2例, PR 4例) についてその奏効期間を1986年1月現在で比較検討した。CR を示した第1例は418日奏効期間が持続し, 生存中である。第2例は314日で再発した。PR の4例の奏効期間について見ると, それぞれ46日, 46日, 42日, 66日であっ

た。第1例は61日後腫瘍死しているが, 他の3例は320日, 351日, 168日生存している。

3. 膀胱腔内注入療法の成績 (Table 5)

30症例の原発性表在性膀胱癌症例に対する EPI 膀胱腔内注入療法の奏効率は全体として CR 8例 (26.7%), PR 12例 (40%) で, 66.7%であった。

背景因子別では, 再発症例, 高分化症例, 径1cm以下の症例に奏効率が高かった ($p<0.01$)。また深達度別に検討すると Ta 80.0%, T1 63.2%で, この奏効率の差は有意 ($p<0.05$) であった。しかし, 腫瘍の数, 前治療の有無はその奏効率に影響を与える因子とはなりえなかった。一方, 総投与量 360 mg を境としてそれぞれについて検討したが, 360 mg 未満の奏効率77.8%, 360 mg 以上の奏効率61.9%で推計学的に両者間に有意差は認められなかった。

4. 副作用

臨床症状と臨床検査値を指標としてその副作用につき検討を行なった。

1) 全身投与 (静脈内投与) 療法における副作用 (Table 6)

a) 骨髄障害

ヘモグロビン減少は37例中17例 (46.0%) に認められたが, 大部分の症例 (15例) が WHO の grading で grade I に属し, 貧血と断定するには至らず, ま

Table 5. 抗腫瘍効果（膀胱腔内注入）

項	目	完全例	抗 腫 瘍 効 果					奏効率(%) CR+PR 完 全 例
			CR	PR	MR	NC	PD	
		30	8	12	3	6	1	66.7
初	発	13	0	6	2	5	0	46.2
再	発	17	8	6	1	1	1	82.4*
深 達 度	Ta	10	6	2	1	1	0	80.0**
	T1	19	2	10	2	4	1	63.2
	T2	1	0	0	0	1	0	0.0
異 型 度	G1	9	6	2	0	1	0	88.9*
	G2	20	2	9	3	5	1	55.0
	Gx	1	0	1	0	0	0	100.0
数	単発	14	7	2	1	3	1	64.3
	多発	15	1	9	2	3	0	66.7
	不詳	1	0	1	0	0	0	100.0
大 き さ	1 cm $\geq$	15	8	5	1	1	0	86.7*
	1 cm $<$	15	0	7	2	5	1	46.7
前 治 化 療	有	11	3	5	1	1	1	72.7
	無	19	5	7	2	5	0	63.2
総 投 与 量 (mg)								
	360 $>$	9	5	2	1	1	0	77.8
	360 $\leq$	21	3	10	2	5	1	61.9

* Mann-Whitney's U検定: $P<0.01$ ** Mann-Whitney's U検定: $P<0.05$

た輸血その他の造血剤使用の必要もなかった。白血球減少は24例、64.9%に認められた。その程度に関しても grade 1 が9例、grade 2 が10例、grade 3 が4例であり、第1相試験と同様の成績を示した。これら赤血球、白血球系の障害に比して血小板の減少は軽微でわずか2例（5.4%）にとどまった。

b) 心機能異常

心電図の軽微な変化が1例に認められたが、ペースメーカー使用例であり、EPI投与との因果関係は明らかではなかった。

c) その他検査値の異常

肝機能検査値の異常が2例（5.7%）に認められた以外、著しい異常値は観察されなかった。

d) 臨床的副作用

臨床的副作用のうちでは消化器障害による副作用が最も著しかった。食欲不振は28例（77.8%）に見られ、その程度でも全く食欲なしが5例（13.9%）に出現した。その他、悪心、嘔吐が15例（40.5%）、口内炎が4例（10.8%）、下痢が2例（5.4%）に認められ

た。

脱毛は18例（48.7%）と高頻度に見られた。その他、全身倦怠感、発熱、頭痛、耳鳴、頻脈も観察された。

2) 膀胱腔内注入療法の副作用

膀胱腔内に EPI を注入することにより生じた副作用は膀胱刺激症状であり、その頻度は全体で20例（66.7%）、すなわち2/3の症例に何らかの副作用が認められた。頻尿、排尿痛ともに60.0%で、その大部分が中等度に属していた。血尿も8例（26.7%）に認められ、同様に中等度の血尿が大半を占めた（Table 7）。

膀胱刺激症状の発現時期と注入回数との関係を検討したが、3回目、5回目が多く必ずしも一定の傾向が得られなかった。また膀胱腫瘍の背景因子として初発、再発別副作用（膀胱刺激症状）を検討したが有意差は得られなかった（Table 8）。

Table 6. 副作用（静脈内投与）

項 目	評価 例数	発現例数(%)	WHO 基準 Grade				Grading 不 可
			1	2	3	4	
ヘモグロビン減少	37	17(46.0)	15	1	0	0	1
白血球減少	37	24(64.9)	9	10	4	0	1
血小板減少	37	2(5.4)	0	1	0	0	1
悪心・嘔吐	37	15(40.5)	9	5	1	0	0
下痢	37	2(5.4)	2	0	0	0	0
口内炎	37	4(10.8)	3	1	0	0	0
頻脈	37	1(2.7)	0	1	0	0	0
心機能異常	37	1(2.7)	0	1	0	0	0
発熱	37	2(5.4)	2	0	0	0	0
脱毛	37	18(48.7)	5	12	1	0	0
食欲不振*	36	28(77.8)	16	5	5	—	2
全身倦怠感	37	3(8.1)	—	—	—	—	3
肝機能異常	35	2(5.7)	—	—	—	—	2
頭痛	37	2(5.4)	—	—	—	—	2
耳鳴	37	1(2.7)	—	—	—	—	1

* 食欲不振は3段階で評価した

1. やや減少(約1/2)

2. 無理しないと食べられない

3. 全くなし

考 察

DXの全身投与並びに膀胱腔内注入療法における有用性については本邦並びに諸外国で既に数多くの報告がある^{10,11)}。このDXの4'位のOH基が反転した誘導体であるEPIも基礎的、臨床的検討より第1相臨床試験が終了、全身投与を主体とする第2相臨床試験が各科領域で行なわれている¹²⁾。

一方、本剤の膀胱腔内注入療法については臨床応用

Table 7. 副作用（膀胱腔内注入、その1）

評価 例数	発現例数 (%)	項 目	発現件数 (%)	程 度		
				+	++	+++
30	20(66.7)	頻尿	18(60.0)	3	9	6
		排尿痛	18(60.0)	4	9	5
		血尿	8(26.7)	3	4	1

Table 8. 副作用（膀胱腔内注入、その2）

a) 膀胱刺激症状発現時期

評価例数	発現例数	発 現 時 期 (注入回数)							
		1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	7回目	9回目
30	20	2	1	6	1	6	2	1	1

の前に津島⁹⁾がビーグル犬で両側尿管皮膚瘻を施行し空置した膀胱腔内に単回投与してDXと比較した結果、血中及び尿中移行、臓器内分布、正常膀胱粘膜に対する影響はDXとはほぼ同程度であったことから、本剤の臨床応用が開始された。

膀胱腔内注入療法の第1-2相臨床試験⁹⁾では本剤の最大耐量は80 mg/30 ml×3日連投4日休薬と考

b) 初発・再発別膀胱刺激症状発生頻度

	評価例数	発現例数	頻度 (%)
初 発	13	7	53.8
再 発	17	13	76.5

Table 9. Anthracycline 系抗癌性抗生物質の進行膀胱癌に対する臨床効果

薬 剤 名	D X	T H P	E P I
報 告 者 (年)	Yagoda (1982)	新島ら (1986)	今回の報告 (1986)
症 例 数	183	27	25
有 効 率 % (CR+PR)	17	22.2	20.0
投 与 方 法	75 mg/m ² (day 1) q. 3w	A 法 30~40 mg/m ² (day 1) B 法 20 mg/m ² (day 1,2) q. 3w	60 mg/m ² (day 1) q. 3w
効果持続期間 (平均, 日)	50	53	CR 366 PR 50

えられた。また、用法用量検討試験⁷⁾では、50 mg/30 ml × 3 日連投 4 日休業し、これを 2 週連続で施行して計 6 回注入するのが優れた方法であると考えられた。

これらの結果に基づいて多施設による拡大第 2 相臨床試験が開始された。まず EPI の静脈内投与の臨床成績であるが、従来用いられてきた anthracycline 系抗癌性抗生物質である DX, THP-doxorubicin (以下, THP と省略) などと比較した^{13,14)} (Table 9)。症例数、その背景因子は無論のこと、投与方法、評価方法にも若干のずれがあり、必ずしもこれら 3 者の薬剤の効果を同一のレベルで評価することは困難であるのはいうまでもない。DX, THP, EPI の間で奏効率はそれぞれ 17%, 22.2%, 20.0% とほとんど差がないように考えられる。DX は 75 mg/m² と比較的大量投与しているが THP, EPI は 40 mg, 60 mg/m² と DX より少量投与であり、同一効果を得るのに少量投与で済んでいる傾向がうかがわれる。

またそれぞれの抗癌性抗生物質の効果持続期間であるが、3 者ともほぼ一致して 50 日前後である。ただ今回行なった EPI による CR 症例は第 1 例 418 日、第 2 例 314 日と長期に効果を持続している。

同じ尿路癌で膀胱癌と腎盂・尿管癌の間では効果の差が認められなかったのは予測されたところである。組織像別では大部分 (30 例) が移行上皮癌で、その奏効率は 20.0% であった。異型度別では高分化のものに奏効率が高かったが、これは後で述べる表在性膀胱癌でも同じ傾向を示した。

前治療の有無は臨床効果に影響を与えないように思える。基礎的検討より anthracycline 系抗癌性抗生物質は投与量依存性が高い薬剤であり、DX, THP

は臨床的にもその傾向が認められたが、EPI には今回の検討症例で総投与量 150 mg 未満 9.1% 150 mg 以上 23.8% とその臨床効果に差があるようにみえるが、推計学上有意ではなかった。

EPI による膀胱腔内注入療法の臨床効果を静脈内投与と同様に他の anthracycline 系抗癌性抗生物質と比較した^{14,15)} (Table 10)。その結果 DX 71.3%, THP 60.0%, EPI 66.7% の奏効率であった。無論背景因子も異なるので一概に結論づけるのは問題があるが、EPI は従来の anthracycline 系抗癌性抗生物質に優るとも劣らない抗腫瘍効果があることが判明した。特に 30 症例中 8 例は本法により腫瘍が完全に消失している点、臨床効果は大きいといえる。その背景因子別の分析でも再発例、高分化症例、径 1 cm 以下の症例に有効例が多いのは THP や DX の臨床成績とほぼ同じ傾向であるといえよう^{16,17)}。

EPI の副作用であるが静脈内投与でまず問題となるのは心毒性である。一般的に DX の心毒性による心不全は最終投与から 2 カ月以内に進行することが多いとされている¹⁸⁾。その頻度としては 2% 内外に見られ、総投与量に比例する¹⁹⁾。今回の検討例では DX で見られる種々の心血管系障害、特に心不全症例は全く認められなかった。また種々の心電図異常も心障害の前兆として出現するというが^{20,21)}、その様な症例も認められなかった。以上より今回の EPI 静脈内投与方法では臨床的に心毒性を認めた症例は経験しなかったといえよう。しかし EPI でも少数例ながら心不全を来した症例の報告があることを忘れてはならず、常にこの種の副作用には注意を怠ってはならない²²⁾。

一方、白血球減少、ヘモグロビン減少などは、DX とほぼ同程度に認められた。これは本系列の薬剤の共

Table 10. Anthracycline 系抗癌性抗生物質の原発性表在性膀胱癌に対する臨床効果

薬 剤 名		DX	THP	EPI
報告者(年)		尾崎(1977)	新島ら(1986)	今回の報告(1986)
臨床 効果 数	著 効	22	18	8
	有 効	35	12	12
	無 効	23	20	10
有効率(%)		71.3	60.0	66.7
薬 剤 濃 度 (mcg/ml)		1,000~2,000	500~1,000	2,000

通した点であるといえよう。消化器症状として食欲不振、悪心、嘔吐、口内炎なども DX と同じ程度に観察された。その他、脱毛も半数に見られた。

膀胱腔内注入療法では膀胱刺激症状が主体で全身性副作用は認められなかった。これは他の同系列の抗癌性抗生物質とほぼ同じ傾向であった²³⁾。膀胱刺激症状の発現時期は注入回数に一部比例している面もあり、これは EPI が正常粘膜より若干吸収されているものと推定される。腫瘍の初発、再発別では膀胱刺激症状の発現頻度に差はなかった。

結 語

新しい anthracycline 系抗癌性抗生物質 epirubicin (EPI) の第 2 相臨床試験を 14 施設の共同研究で、膀胱癌、腎盂・尿管癌を対象に全身投与療法及び膀胱腔内注入療法について行なった。

1. 全対象症例は 71 例で、評価可能症例数は全身投与療法 32 例、膀胱腔内注入療法 30 例であった。

2. 全身投与療法の奏効率は膀胱癌 20.0%、腎盂・尿管癌 14.3% であった。原発性表在性膀胱癌を対象とした膀胱腔内注入療法の奏効率は 66.7% であった。

3. 副作用については、全身投与療法では心毒性は認められなかったが、食欲不振 77.8%、白血球減少(大部分が WHO grade 1-2) 64.9%、脱毛 48.7%、ヘモグロビン減少 46.0% (大部分が WHO grade 1)、その他悪心、嘔吐などの消化器症状が見られた。膀胱腔内注入療法では全体として膀胱刺激症状が 66.7% に見られたが全身性副作用は認められなかった。

4. 以上より、EPI は尿路上皮癌に対して全身投与並びに膀胱腔内注入の両者において優れた臨床的有用性を有することが明らかとなった。

文 献

- 1) Arcamone F, Penco S and Vigevani A: Adriamycin (NSC-123127): New chemical developments and analogs. *Cancer Chemo Rep Part 3*, 6: 123~129, 1975
- 2) Di Marco A, Casazza AM, Gambetta R, Supino R and Zunino F: Relationship between activity and amino sugar stereochemistry of daunorubicin and adriamycin derivatives. *Cancer Res* 36: 1962~1966, 1976
- 3) 木村禎代・涌井 昭・斉藤達雄・富永 健・仁井谷久暢・藤本孟男・正岡 徹・土岐博信・田村和夫: 新しい Anthracycline 系抗癌剤, 4'-Epi-Adriamycin の Phase I study. 癌と化学療法 11: 2414~2419, 1984
- 4) 小川一誠・池田幸市・稲垣治郎・堀越 昇・井上雄弘・仲田浩之・薄井紀子・岡田泰代・安達興一・多田執彦・向山雄人: 4'-Epi-Adriamycin の Phase I study. 癌と化学療法 11: 926~929, 1984
- 5) 津島知靖: 膀胱腫瘍に対する 4'-Epi-Adriamycin 膀胱腔内注入療法に関する基礎的研究. 泌尿紀要 31: 1945~1956, 1985
- 6) 津島知靖・松村陽右・尾崎雄治郎・吉本 純・小浜常昭・赤木隆文・那須保友・大森弘之: 表在性膀胱腫瘍に対する 4'-Epi-Adriamycin 膀胱腔内注入療法. 癌と化学療法 11: 2502~2505, 1984
- 7) 津島知靖・松村陽右・尾崎雄治郎・小浜常昭・赤木隆文・那須保友・大森弘之: 表在性膀胱腫瘍

- に対する 4'-Epi-Adriamycin 膀胱腔内注入療法 (Randomized Study). 泌尿紀要 **31** : 2215~2218, 1985
- 8) 小山善之・斉藤達雄：がん化学療法の臨床効果判定基準「固形がん化学療法直接効果判定基準」厚生省がん研究助成金による研究報告，昭和52，53，54年度，1980
 - 9) WHO WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment. WHO Offset Publication No. 48, Geneva, 1979
 - 10) Carter SK and Wasserman TH : The chemotherapy of urologic cancer. *Cancer* **36** : 729~747, 1975
 - 11) 新島端夫・松村陽右・近藤捷嘉・片山泰弘・尾崎雄治郎：膀胱腫瘍に対する Adriamycin の膀胱腔内注入療法（予報），泌尿紀要 **21** : 233~241, 1975
 - 12) Ganzina F : 4'-Epi-doxorubicin, a new analogue of doxorubicin : A preliminary overview of preclinical and clinical data. *Cancer Treat Rev* **10** : 1~22, 1983
 - 13) Yagoda A : Chemotherapy of Renal, Urothelial Tract, and Prostatic Cancer. Clinical Interpretation and Practice of Cancer Chemotherapy, Greenspan EM, pp. 301~314, Raven Press, New York, 1982
 - 14) 新島端夫ら THP 泌尿器科領域研究会：共同研究による (2''R)-4'-O-tetrahydropyranyl-adriamycin (THP) の泌尿器科領域悪性腫瘍に対する phase II study —全身投与および膀胱内注入療法。癌と化学療法 **13** : 224~231, 1986
 - 15) 尾崎雄治郎：膀胱腫瘍に対する Adriamycin の膀胱腔内注入療法，その1 主として臨床成績の検討。日泌尿会誌 **68** : 934~944, 1977
 - 16) Pavone-Macaluso M : Intravesical chemotherapy in the treatment of bladder cancer. Current concepts in the use of doxorubicin chemotherapy, Jones SE, pp. 137~144, Farmitalia Carlo Erba, Milano, 1982
 - 17) Matsumura Y: Intravesical infusion therapy with adriamycin. *Nishi Nihon J Urol* **38** : 236~237, 1976
 - 18) Minow RA, Benjamin RS and Gottlieb JA: Adriamycin (NSC-123127) cardiomyopathy—An overview with determination of risk factors. *Cancer Chemo. Rep Part3*, **6** : 195~201, 1975
 - 19) 大熊 攻・太田和雄：Adriamycin 心毒性に関する臨床的研究—全国実態調査の集計成績。癌と化学療法 **8** : 596~602, 1981
 - 20) Ghinoe M: Cardiotoxic effect of antitumor agents. *Cancer Chemo Pharmacol* **1** : 25~34, 1978
 - 21) Praga C, Beretta G, Vigo PL, Lenaz GR, Pollini C, Bonadonna G, Canetta R, Castellani R, Villa E, Gallagher CG, von Melchner H, Hayat M, Ribaud P, De Wasch G, Mattsson W, Heinz R, Waldner R, Kolaric K, Buehner R, Ten Bokkel-Huyninick W, Perevodchikova NI, Manziuk LA, Senn HJ and Mayr AC : Adriamycin Cardiotoxicity ; A survey of 1273 patients. *Cancer Treat Rep* **63** : 827~834, 1979
 - 22) Ganzina F, Di Pietro N and Magni O : Clinical Toxicity of 4'-Epi-doxorubicin (Epirubicin). *Tumori* **71** : 233~240, 1985
 - 23) Soloway MS: Intravesical chemotherapy for superficial bladder cancer. *Cancer Chemo. Pharmacol* **8** : 50~71, 1982

(1986年5月2日迅速掲載受付)