

Stage IV 腎細胞癌に対する癌化学療法の試み

神戸大学医学部泌尿器科学教室（主任：石神襄次教授）

藤井 昭男・荒川 創一・羽間 稔

中野 康治・山中 望・浜見 学

梅津 敬一・杉本 正行・守殿 貞夫

神戸社会保険中央病院泌尿器科

伊 藤 登

県立尼崎病院泌尿器科

彦 坂 幸 治

COMBINATION CHEMOTHERAPY WITH
CIS-DIAMMINEDICHLOROPLATINUM, BLEOMYCIN
AND VINCRIStINE FOR StAGE IV RENAL ADENOCARCINOMAAkio FUJII, Sōichi ARAKAWA, Minoru HAZAMA, Yasuharu NAKANO,
Nozomu YAMANAKA, Gaku HAMAMI, Keiichi UMEZU,
Masayuki SUGIMOTO and Sadao KAMIDONO*From the Department of Urology, Kobe University School of Medicine**(Director: Jeji Ishigami, M.D.)*

Noboru Ito

From the Department of Urology, Social Insurance Kobe Central Hospital

Koji HIKOSAKA

From the Department of Urology, Hyogo Prefectural Amagasaki Hospital

Combination intensive therapy of cis-diamminedichloroplatinum (CDDP), bleomycin (BLM) and vincristine (VCR) was administered to 5 patients with stage IV renal adenocarcinoma, all of whom had received nephrectomy. Following this 2-3-month intensive therapy, maintenance therapies consisting of CDDP.BLM.VCR and CDDP.VCR were given.

Two patients achieved objective responses (1 patient: complete remission), and 1 patient achieved a subjective response. One patient died of side effects. Renal dysfunction with elevation of serum creatinine was seen in 2 patients, a leucocyte count of less than 1000/mm³ in 1 patient, and pulmonary fibrosis in 2 patients.

はじめに

腎細胞癌は泌尿器科受診時すでに遠隔転移巣を有する症例あるいは腎摘除術後の経過観察中に転移巣が発見される症例が少なくない。

私達は腎摘除術前あるいは術後の経過観察中に遠隔転移巣が認められた Stage IV 腎細胞癌 5 症例に対し、Bristol 社から提供を受けた新しい制癌剤である cis-diamminedichloroplatinum (以下 CDDP と略す)

を用いて、これに bleomycin (以下 BLM と略す) と vincristine (以下 VCR と略す)、症例により predonisolone (以下 PRD と略す) を加えた多剤併用療法 (以下 CBV 療法と略す) を試みたので報告する。

対 象

対象は神戸大学、神戸社会保険中央病院、県立尼崎病院泌尿器科に入院した Stage IV 腎細胞癌 5 症例

Table 1.

Case	Name	Sex	Age	Operation	Stage	Previous Chemotherapy	Metastasis
1	S.T.	Male	76	Transperitoneal Nephrectomy	IV	① Medroxy progesterone ② BMV therapy ③ 5-FU	Lung
2	C.H.	Male	71	Radical Nephrectomy	IV	① Medroxy progesterone ② Testosterone	① Lung ② lymphnode
3	M.K.	Male	45	Retroperitoneal Nephrectomy	III	① Medroxy progesterone ② FT-207	Bone
4	J.N.	Male	68	Radical Nephrectomy	II	① Medroxy progesterone ② Testosterone	① Retroperitoneum ② Colon
5	H.F.	Male	66	Radical Nephrectomy	IV	Medroxy progesterone	Bone

Table 2. New Anticancer Chemotherapy Regimen for Stage IV Renal Adenocarcinoma: CBV Regimen:

1. Intensive Chemotherapy			
CDDP	25mg	Day 1-5	} every 3 weeks total : 2~3 course
B L M	10mg	Day 1-7	
V C R	2mg	Day 1	
(P R D)	(20mg)	Day 1-7	
2. (I) Maintenance Therapy			
CDDP	25mg	Day 1	} every 1 month total : 3 course
V C R	1mg	Day 1	
B L M	30mg	Day 2	
2. (II) Maintenance Therapy			
CDDP	25mg	Day 1	} every 1 month
V C R	1mg	Day 1	

で、年齢は45~76歳(平均65歳)ですべて男性である。

全症例に腎摘除術がおこなわれているが、手術時の stage および CBV 療法前の治療と転移部位を Table 1 に示す。手術時すでに転移巣を有したものの3例(症例 1. 2. 5)、術後の経過観察中に転移巣の出現を認めたもの2例(症例 3. 4)である。またこれら5症例は術後の adjuvant therapy として hormone therapy あるいは chemotherapy を受けていたが、いずれの症例も自・他覚所見の増悪がみられた症例である。

5症例の中で CBV 療法開始前の血液一般および血液生化学的検査で骨髄機能障害あるいは腎機能障害を認めたものはない。

制癌剤投与方法

CBV 療法は原則として入院治療でおこなう intensive chemotherapy と外来治療でおこなう maintenance chemotherapy からなっている。

intensive chemotherapy は中心静脈栄養下に CDDP 25 mg/m² を第1日目より5日間連続、BLM 10 mg/m² を第1日目より7日間連続、VCR 2 mg/m² を第1日目に、症例により PRD 20 mg を第1日目より7日間連続投与し、これを3~4週間毎に2~3クールおこなう。

maintenance chemotherapy は1カ月毎におこなうが、最初は CDDP 25 mg/m²、VCR 1 mg/m² を第1日目に、BLM 30 mg/m² を第2日目に投与し、これを3クールおこなう、次に CDDP 25 mg/m² と VCR 1 mg/m² を少なくとも自覚症状の出現あるいは増悪するまで1カ月に1回投与する (Table 2)。

CDDP の投与方法は本剤をマンニトール 300 ml と共に1時間内に点滴投与し、この際の hydration は中心静脈栄養下の場合、本剤投与前後に生食 500 ml を輸液する。それ以外の場合の hydration は本剤投与前後にそれぞれ 750~1000 ml の輸液をおこなう。

Table 3.

Case	Metastasis	CBV Chemotherapy		Effective Duration	Survival	Karnofsky Evaluation
		Intensive	Maintenance			
1	Lung	1 course			11 Day Death	
2	Lung Lymphnode	3 course	6 course	3 Month	12 Month Survival	0-A
3	Bone	3 course		3 Month	11 Month Death	1-A
4	Retroperitoneum Colon	2 course	10 course	14 Month	14 Month Survival	1-C
5	Bone	1 course		0 Month	6 Month Death	0-0

臨床経過ならびに成績

CBV 療法の臨床効果は Karnofsky の癌化学療法効果判定規準¹⁾により評価した。

5 症例に対する CBV 療法の臨床効果ならびに予後を一括し Table 3 に示す。以下個々の臨床経過を述べる。

症例 1：1977 年 11 月右腎摘除術施行。この時すでに肺野に転移巣を認め、術後の adjuvant therapy として Progesterone (以下 PRGT と略す)、MMC、BLM、vinblastine (以下 VBL と略す)、あるいは 5-FU の投与をおこなったが効果なく、1980 年 4 月に CBV intensive chemotherapy 1 クール施行。クール終了後より BUN, creatinine 値の上昇、白血球数の減少および胸部レ線像にて肺線維症が認められ、クール終了後 11 日目に腎および肺機能不全のため死亡した。なお本症例は第 1 クール終了後 11 日目に死亡したので臨床効果判定の対象から除外した。

症例 2：1978 年 12 月右腎摘除術施行。術後 PROG 投与をおこなっていたが、約半年後に肺転移巣が出現し薬剤を testosterone (以下 TEST と略す)に変更するも効果なく、1980 年 4 月より CBV 療法開始。intensive chemotherapy を外来通院にて 3 クールおこない、胸部痛、咳嗽および血痰の排泄等の自覚症状の消失と肺転移巣増大阻止効果が得られた。次に maintenance chemotherapy を 6 クールおこなったが、この間肺転移巣は徐々に増大しかつ新しい肺転移巣の出現を認めている。しかし自覚症状は消失したままである。

以上の臨床経過より本症例に対する CBV 療法の効果を O-A と判定した。

症例 3：1978 年 9 月左腎摘除術施行。4 カ月後に第

1・2 腰椎に骨転移を来し、下半身麻痺にて入院。1979 年 4 月より intensive chemotherapy を 3 クール施行。この間、骨転移巣の増悪はなく、著明な下肢筋力の回復、下半身麻痺の改善および骨転移による疼痛の消失が得られたため、その効果を 1-A とした。しかし本症例は以後の治療を拒否し、転移巣の再燃のため 1980 年 2 月癌死した。

症例 4：転移巣の完全寛解が得られた症例で、その臨床経過を Table 4 に示す。本症例は 1979 年 1 月左腎摘除術施行。術後 PROG を投与していたが、同年 10 月頃より体重減少、倦怠感、発熱、肝機能異常、血沈値の上昇と腹部 CT (Fig 1) にて後腹膜腔に腫瘍を認め、同部生検病理組織で、腎細胞癌の診断が得られたため、1980 年 1 月より intensive chemotherapy を 2 クール施行。同クール終了後の自・他覚所見は全て正常に回復し、腹部 CT (Fig 1) でも腫瘍の消失が得られた。その後 maintenance chemotherapy を 10 クールおこなったが、本症例は現在にいたるも転移所見を認めていないため、その効果を 1-C と判定した。

症例 5：1979 年 3 月左腎摘除術施行。この時すでに骨盤および腰・胸椎に広汎な転移巣が認められた。同年 4 月より intensive chemotherapy を 2 クールおこなったが副作用のみ著明に出現し、臨床効果は全く認められなかったためその効果を 0-0 と判定した。本症例は同年 10 月に癌死した。

副作用

CBV 療法の副作用を一括し Table 5 に示す。

胃腸症状に関しては全例にみられたが、なかでも症例 1・5 の 2 例はとくに強く、症例 5 ではクール終了後約 3 週間は食事摂取不能であった。骨髓機能障害に関しては症例 5 で 500/mm³、症例 1 で 2200/mm³ ま

Table 4. Case 4. J. N. 68 y. o.

	Medroxy progesterone 30mg/D		Intensive Chemoth. (CDDP·BLM·VCR)		Maintenance Chemoth. (CDDP·BLM·VCR)		(CDDP·VCR)	
Nephrectomy (stage II)								
WBC (/mm ³)	8000	7600	4500	3800			5400	
PIT (×10 ⁴ /mm ³)	42	45	11	41.6			19	
GOT (I.U.)	40	83	21	20				
GPT (I.U.)	62	62	24	27				
Alp (I.U.)	400	500	157	95				
LDH (I.U.)	174	299	215	166				
BUN (mg/dl)	14	12	15	11			20	
Creatinine (mg/dl)	1.3	1.0	1.3	1.3			1.8	
ESR (/hr)	135		18	8				
Fevere (°C)	37	38	36	36				
	79.1	10	11	12	80.1	2	3	81.1

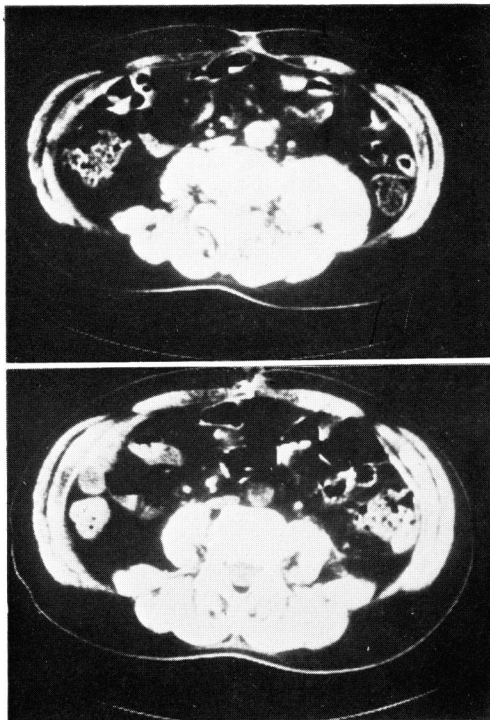


Fig. 1. CT FINDING of J. N., 68 y. o., in PRE and POST CBV CHEMOTHERAPY

での白血球数減少がみられたが、症例5においては成分輸血、グロブリン製剤およびsteroidの短期大量投与にて白血球数は約2週間後には正常域に回復した。

血小板減少は $5.6 \times 10^4/\text{mm}^3$ まで低下した症例1の1例のみであった。腎機能障害に関しては症例1で1クール終了後10日目に最高BUN 71 mg/dl creatinine 4.5 mg/dlに、症例4ではmaintenance chemotherapy 6クール目にBUN 20 mg/dl, creatinine 1.8 mg/dlへの上昇がみられ、症例1は肺線維症の合併もあり、1クール終了後11日目に死亡した。症例4では現在もBUNおよびcreatinine値の軽度上昇を認めているが、とくに臨床問題となる症状は認めていない。その他、1例に耳鳴、2例にalopecia、1例に末梢神経症状、1例に肺線維症が認められたが、その程度はいずれも軽度で特に治療を必要としなかった。

考察およびまとめ

腎細胞癌に対する制癌剤による化学療法の有効性についてはCCNUとVBL²⁾、MMCと5-FU³⁾あるいはvelblan⁴⁾などが有効であるとする報告が散見されるのみで、一般にはCarterら⁵⁾が指摘しているごとく本腫瘍に対して化学療法の効果は期待できないとする考えが支配的である。

しかし近年、進行癌症例に対して手術と強力な放射線療法あるいは化学療法を併用する。集学的療法が注目されている。

私達も腎摘除術前あるいは術後に遠隔転移果が認められた腎細胞癌症例に対し、CDDP、BLMおよびVCRと症例によりPRDを加えたintensive chemo-

Table 5. Side Effects of CBV Chemotherapy for Stage IV Renal Adenocarcinoma

	SEVERER	MILD	NONE
NAUSEA·VOMITTING	2	3	0
ANOREXIA	2	3	0
STOMATITIS	3	2	0
FEVER		3	2
PERIPHERAL NEURITIS	0	1	4
	WBC $\leq$ 2500	2500~4500	$\geq$ 4500
LEUCOPENIA	2	3	0
	Plt $\leq$ 6×10^4	$6 \times 10^4 \sim 10 \times 10^4$	$\geq 10 \times 10^4$
THOROMBOCYTOPENIA	1	1	3
NEPHROTOXITY	1	1	3
OTOTOXITY	0	1	4
PULMONARY FIBROSIS	1	1	3

therapy をおこない、つぎにこれらの制癌剤による maintenance chemotherapy をおこなう CBV 療法を試みた。

本腫瘍に対する CDDP の効果は無効とされており⁶⁻⁹⁾、BLM や VCR の効果については不明である⁵⁾。しかし CDDP は睾丸腫瘍に際立って有効な薬剤^{8,10)}だけでなく、膀胱腫瘍などの移行上皮癌^{7,8,11)}、頭頸部癌などの扁平上皮癌¹²⁾や前立腺癌などの腺癌^{7,8,12)}に対しても従来ある制癌剤に比しその有効率は高く、さらに本剤は単独よりも BLM や VBL あるいは Endoxan や adriamycin などの他の制癌剤との併用によりその制癌効果は一層強化されるという特徴を有している^{7,13,14)}。また VCR は VBL と同じ作用機序を有する plant alkaloid 系制癌剤であることから¹⁵⁾、CDDP、BLM および VCR の三剤を併用することで、本腫瘍に対しても臨床効果が期待できるのではないかと考えた。

自験例は症例数が5例と少ないため、CBV 療法の腎細胞癌に対する有用性を結論づけることはできないが、5例中1例に転移巣の完全消失が、1例に下半身麻痺と下肢筋力の著明な改善がみられ、多発性肺転移巣を有する1例に1年におよぶ自覚症状の消失が得られた。

副作用については、全例に骨髄機能障害が認められたが、そのうち1例に重篤な白血球減少 (WBC: 500/mm³) がみられた。この症例は広範囲な osteolytic bone metastasis を有し、このような症例に制癌剤投与する際には当然のことながら、その骨髄機能障害に注意せねばならない。腎機能障害は2例に認められたが、その内の1例は腎不全に陥り、同症例は BLM による不可逆性肺線維症を併発したため死亡した。胃腸症状は全例に認められたが、このために治療が中止さ

れることはなかった。

文 献

- 1) Karnofsky DA: Meaningful clinical classification of therapeutic responses to anticancer drugs. *Clin Pharmacol Ther* 2: 709~712, 1961
- 2) Merrin C, Mittelman A, Fanous N, Wajzman Z, Murphy GP: Chemotherapy of advanced renal cell carcinoma with Vinblastine and C.C. N.U. *J Urol* 113: 21~23, 1975
- 3) 阿曾佳郎・小磯謙吉・岡田清己・星野嘉伸・村橋 勲: 予後からみた腎癌手術と化学療法および放射線療法併用の評価. *日泌尿会誌* 65: 209~217, 1974
- 4) Talley RW: Chemotherapy of adenocarcinoma of the kidney. *Cancer* 32: 1062~1065, 1973
- 5) Carter SK, Wasserman TH: Chemotherapy of urologic cancer. *Cancer* 36: 729~747, 1975
- 6) Rodriguez LH, Johnson DE: Clinical trial of cisplatin (NSC119875) in metastatic renal cell carcinoma. *Urology* 11: 344~346, 1978
- 7) Merrin CE: Treatment of genitourinary tumors with cis-dichlorodiammineplatinum (II): experience in 250 patients. *Cancer Treat Rep* 63: 1579~1584, 1979
- 8) Rossof AH, Talley RW, Stephens R, Thigpen T, Samson MK, Groppe C, Eyre HJ, Fisher R: Phase (II) evaluation of cis-dichlorodiammineplatinum (II) in advanced malignancies of the genitourinary and gynecologic organs: a southwest oncology group study. *Cancer Treat Rep* 63: 1557~1564, 1979

- 9) Yagoda A: Phase II trials with cis-dichlorodiammineplatinum (II) in the treatment of urothelial cancer. *Cancer Treat Rep* **63**: 1565~1572, 1979
- 10) Higby DJ, Wallace HJ, Albert D, Holland JF: Diamminedichloroplatinum in the chemotherapy of testicular tumor. *J Urol* **112**: 100~104, 1974
- 11) Yagoda A, Watson RC, Gonzalez-Vitale JC, Grabstald H, Whitmore WF: *Cancer Treat Rep* **60**: 917~923, 1976
- 12) Merrin C, Beckley S: Treatment of estrogen-resistant stage D carcinoma of prostate with cis-diamminedichloroplatinum. *Urology* **13**: 267~272, 1979
- 13) Yagoda A: Chemotherapy of metastatic bladder cancer. *Cancer* **45**: 1879~1888, 1980
- 14) Fraley EE, Lange PH, Kennedy BJ: Germ-cell testicular cancer in adults. *New Eng J Med* **301**: 1420~1426, 1979
- 15) 田口鉄男・塚越 茂: 植物由来の抗癌剤. 癌化学療法の基礎と臨床, 古江 尚, 太田和雄, 田口鉄男, 藤田 浩, 塚越 茂, 初版, p. 158-159, 癌と化学療法社, 東京 1977

(1981年12月22日受付)