

Cyclophosphamide (CPM), Vincristine (VCR), Adriamycin (ADM) および Dimethyl triazeno imidazole carboxamide (DTIC) 4者併用による 化学療法 (CYVADIC 療法) が著効した後腹膜悪 性線維性組織球種の1例

大阪大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 園田孝夫教授)

亀岡 博・石橋 道男・松田 稔・鳴海 善文

藤岡 秀樹・長船 匡男*・園田 孝夫

A CASE OF RETROPERITONEAL MALIGNANT FIBROUS HISTIOCYTOMA TREATED WITH COMBINATION CHEMOTHERAPY REGIMEN OF CYCLOPHOSPHAMIDE, VINCRIStINE, ADRIAMYCIN AND DIMETHYL TRIAZENO IMIDAZOLE CARBOXAMIDE (CYVADIC)

Hiroshi KAMEOKA, Michio ISHIBASHI, Minoru MATSUDA, Yoshifumi NARUMI,
Hideki FUJIOKA, Masao OSAFUNE and Takao SONODA

From the Department of Urology, Osaka University Hospital, Osaka, Japan

A case of retroperitoneal malignant fibrous histiocytoma (MFH) treated with combination chemotherapy regimen of cyclophosphamide, vincristine, adriamycin and dimethyl triazeno imidazole carboxamide (CYVADIC) is reported.

The patient was a 37-year-old man who was admitted to our University Hospital with complaints of cough, dyspnea and right lower leg pain. His past history included retroperitoneal MFH diagnosed by biopsy specimens, and right nephrectomy with colostomy for right ureteral obstruction about 6 months earlier.

Roentgenographic examination revealed liver, bone and multiple pulmonary metastases.

CYVADIC combination chemotherapy was started on June, 22, 1981. Administration schedule was as follows; cyclophosphamide (CPM) 400 mg on day 2, vincristine (VCR) 1 mg/day on days 1 and 5, adriamycin (ADM) 40 mg on day 2, dimethyl triazeno imidazole carboxamide (DTIC) 200 mg/day on days 1 to 5. This regimen was repeated at 4 weeks intervals.

Partial remission was achieved after three cycles of this treatment. As maintenance therapy, the regimen was changed to CPM plus DTIC every 5 or 6 weeks. The disease was arrested for about 6 months, but progression of the tumor was noticed on March, 1982.

CYVADIC treatment was repeated again, but the relapsed tumor did not show any response. And the patient died 15 months after the start of chemotherapy.

Considering the difficulty of medical treatment for MFH, the case herein reported suggests that this CYVADIC therapy may be an effective modality for this disease.

Key words: Retroperitoneal malignant fibrous histiocytoma, DTIC, CYVADIC regimen

*現: 箕面市立病院泌尿器科

緒 言

泌尿器科領域における悪性線維性組織球腫（以下 MFH と略す）の報告は比較的まれであるが、外科的療法にもかかわらず総じて予後不良であり、化学療法あるいは放射線療法の併用も検討される必要がある。

今回われわれは後腹膜腔に発生した MFH に対して cyclophosphamide (CPM), vincristine (VCR), adriamycin (ADM) および dimethyl triazeno imidazole carboxamide (DTIC) を併用した、いわゆる CYVADIC 療法が著効した1例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患 者：37歳，男性

主 訴：咳嗽・呼吸困難，右下肢痛

家族歴：特記すべき事なし

既往歴：特記すべき事なし

現病歴：1973年頃より左臀部皮下腫瘍に気付くも放置。1979年，近医にて鶏卵大の腫瘍切除をうけ平滑筋肉腫の病理診断をうけた。1980年7月頃より右下肢痛および右鼠径部痛出現し，同年11月某病院受診し，右下部尿管狭窄・後腹膜腫瘍の診断のもとに手術施行されたが腫瘍の全摘は不可能と判断され，右腎摘出術・人工肛門設置術・腫瘍生検にとどまった。病理診断は MFH で術後腫瘍部に ^{60}Co 5000 rad. の照射が施行された。

1981年2月，左腸骨稜皮下に転移巣出現し摘除を受け，同年3月には肺転移巣も出現した。以後，肺転移巣が悪化し，咳嗽・呼吸困難および右下肢痛増強のため治療を目的として同年6月当科受診し入院となった。

入院時現症：身長 167 cm，体重 59 kg，体格中等度，栄養状態良好，呼吸数28回/分，呼吸音は粗，第Ⅲ肋骨胸骨左縁に径2 cm の腫瘍触知，右下肢に軽度の浮腫を認めた。また，旧肛門より凝血塊の排出を認めた。

入院時検査成績：血圧 106/60 mmHg，脈拍96/分・整，血沈 1° 95 mm・2° 124 mm。血液所見；RBC $456 \times 10^4/\text{mm}^3$ ，Hb 12.2 g/dl，Ht 39.0%，WBC $9200/\text{mm}^3$ ，血小板 $37.7 \times 10^4/\text{mm}^3$ 。止血機能；PTT 29 sec，PT>120%，線維素溶解現象 陰性。fibrinogen 630 mg/dl，FDP 正常，ヘパプラスチンテスト116%。血液化学；T.P. 7.9 g/dl，A/G 1.0，GOT 25 U/L，GPT 17 U/L， γ -GTP 94 U/L，ALP 289 U/L，LDH 280 U/L，Na 139 mEq/L，K 4.2 mEq/L，Cl 100 mEq/L，Ca 4.7 mEq/L，Inorg. P 4.4 mg/dl，

Creatinine 1.2 mg/dl，BUN 12 mg/dl，U.A. 5.3 mg/dl，CRP 3+。動脈血ガス所見；pH 7.454， Po_2 70.3 mmHg， Pco_2 29.9 mmHg，B. E. -2.0 mEq/L， $[\text{HCO}_3^-]$ 20.5 mEq/L。一般検尿；蛋白(±)，糖(±)，沈渣に異常を認めず。尿細胞診；Papanicolaou class I。尿細菌培養；陰性。

X線検査：胸部単純写真で，両肺野に多数の類円形の転移巣を認めた (Fig. 1 左上) CT scan 上，肝右葉腹側に直径2 cm の円形の low density area として認められる肝転移巣を認め (Fig. 2)，また骨盤部において，仙骨前面から右腸骨前面にかけて 8×6 cm の腫瘍を認めた。腫瘍は境界鮮明で density は一様であり，仙骨への浸潤を認めた (Fig. 3 上)。骨シンチ上，右足関節部と第Ⅲ肋骨胸骨左縁に hot uptake の像を認めた。

病理所見：Fig. 4 は平滑筋肉腫と診断された左臀部皮下腫瘍の病理組織像である。紡錘形の線維芽様細胞と，類円形の組織球様細胞より構成されており，なかに巨細胞を混じえている。細胞質は明調で，また核小体，核の異型性および核分裂像も認められる。構造的には細胞密度が高く，storiform pattern といわれる配列をなしている。以上より円城寺ら²⁾のいう MFH の common type であるとの病理診断をうけた。

Fig. 5 は骨盤腔腫瘍生検により得られた組織像であるが，Fig. 4 と同様の所見が認められる。

入院後，呼吸状態の悪化により患者は起坐位ないしは右側臥位の体位しかとることができず，また，食事摂取不能となり中心静脈栄養を施行した。さらに，右下肢痛に対しては持続硬膜外麻酔を施行し，疼痛の緩和をはかったが十分な効果は得る事ができなかった。全身状態としては Karnofsky の Performance Status 20%に相当する状態であった。

CYVADIC 療法と臨床経過：以上より手術不能例と判断し，化学療法として CPM，VCR，ADM および DTIC 4者併用による CYVADIC 療法を開始した。すなわち DTIC 200 mg/day (125 mg/m²/day) を5日間連続投与し，第1日目と第5日目に VCR 1 mg/day (0.63 mg/m²/day)，第2日目に CPM 400 mg/day (250 mg/m²/day)，ADM 40 mg/day (25 mg/m²/day) を同時投与する4者併用療法を1クールとして，1981年6月から同年8月にかけて4週ごと3クール施行した。

以後は維持療法として DTIC 200 mg～300 mg/day を5日間連続投与し，第2日目に CPM を400～500 mg/day 投与する2者併用療法を同年9月より翌

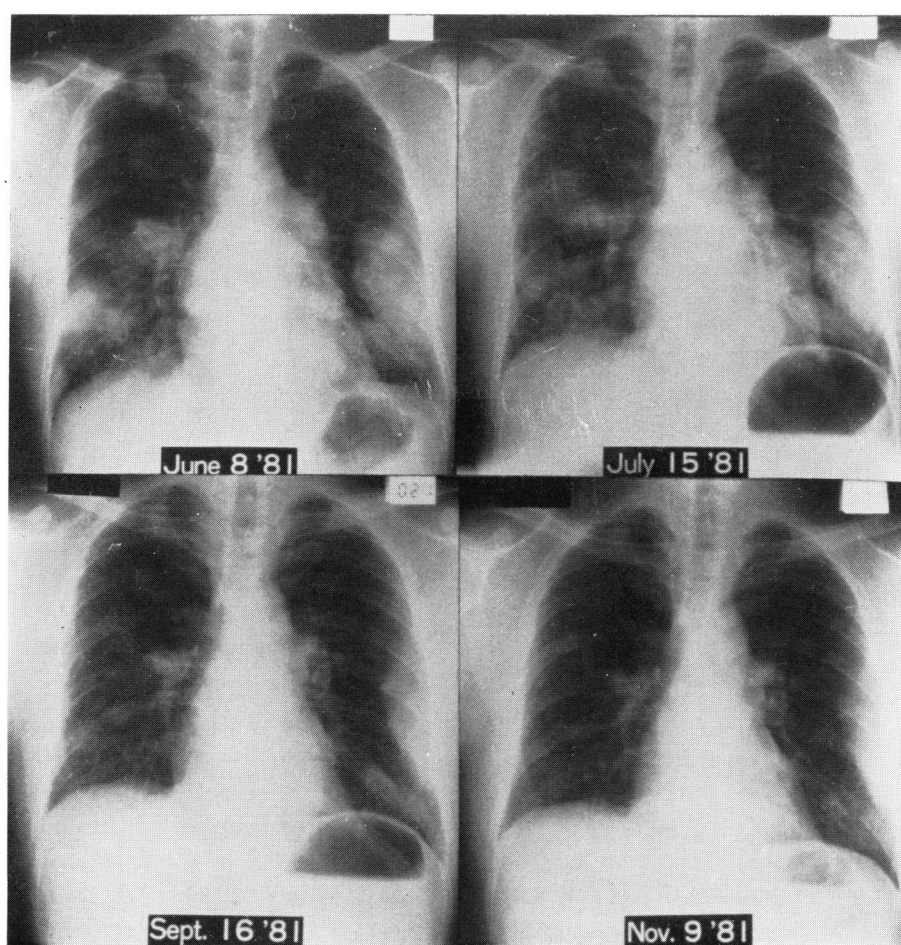


Fig. 1. Chest X-ray films show 30 per cent reduction of multiple pulmonary metastatic lesions

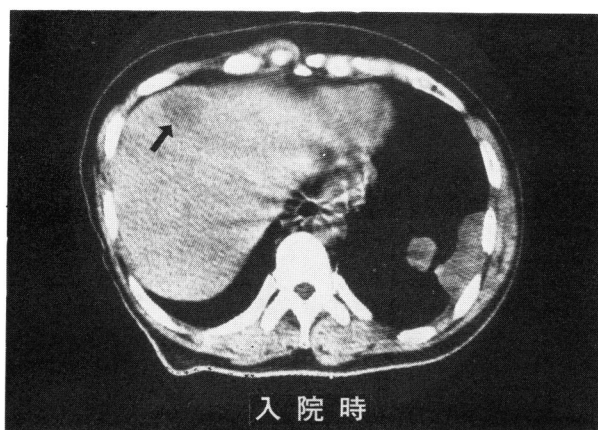


Fig. 2. CT scan reveals the liver metastatic lesion

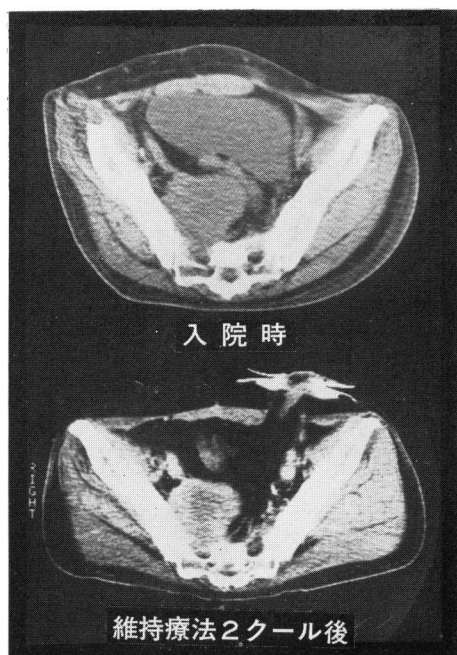


Fig. 3. Pelvic tumor showed no response

年1月にかけて5～6週ごと4クール施行した (Fig. 6).

Fig. 7 に臨床経過を示す。CYVADIC 療法2クール終了時より呼吸器症状・血液ガス所見の改善を認め、右下肢痛も徐々に緩和され硬膜外麻酔は3クール終了時に不要となった。また、食事摂取も可能となり中心静脈栄養も同時期に中止した。検査成績上、血沈・LDH・CRP も正常化した。

Karnofsky の Performance Status 20%から80%に回復し、1981年9月上旬には部分寛解の状態に達したと判断され翌年1月には社会復帰するに至った。

化学療法の副作用としては1クール後中等度の白血球減少および γ -GTP, ALP, GOT, GPT の上昇を伴う肝機能障害を認めたが、2クール以後は軽微であった。ほかに脱毛、末梢神経炎、嘔気を認めたが、いずれも可逆的かつ軽度であり、とくに重篤な副作用はみられなかった。

胸部単純写真にて肺転移巣は1クール終了時より縮小傾向を認め、3クール終了時には約30%に縮小し、以後維持療法に変更後も縮小傾向を認めた (Fig. 1)。

CT scan 上認められた肝転移巣は維持療法を2クール終了後の1981年11月には消失した。しかし、骨盤腔腫瘍はCT scan 上、大きさに変化を認めなかった (Fig. 3)。なお、入院時施行したCT scan は膀胱充滿時、右側臥位で撮影したものであり、いっぽう、維

持療法2クール後の像は排尿後、仰臥位で撮影したものである。撮影条件の違いにより、腫瘍と周辺臓器との位置関係が多少異っている。

骨シンチで認められた第Ⅲ肋骨胸骨左縁と右足関節部の hot uptake の像は化学療法施行後、前者は消失するも後者に変化はなかった。

部分寛解の状態は1982年2月までの6カ月間、DTIC と CPM による維持療法にて保持しえたが、しだいに右下肢痛増強傾向を訴えたため、1982年3月再び CYVADIC 療法による導入療法を施行したが、人工肛門周囲に転移性腫瘍出現し、CT scan 上骨盤腔腫瘍の増大を認めた。

同年5月血管造影にて、骨盤腔・人工肛門周囲腫瘍は hypervascularity を示し、その栄養血管である下腸間膜動脈に DTIC 200 mg, ADM 20 mg, また、両側内腸骨動脈にそれぞれ DTIC 200 mg, ADM 20 mg を注入したが、あきらかな抗腫瘍効果は認められず、再発した腫瘍は CYVADIC 療法に反応性を示さなかった。

以後、皮膚・脳に多発性転移巣の出現、また、肝・肺の転移巣も再燃化し、人工肛門周囲・骨盤腔および脳への放射線療法にもかかわらず、1982年9月18日死亡した。

剖検所見：小骨盤腔内臓器は腫瘍により一塊となり、左腸骨および左側壁皮下に向かって発育進展していた。断面は黄色調充実性で一部は壊死状であった。

両肺に多数の転移巣が認められ、結節の最大径は6×4.5 cm であり、空洞形成性・出血性の結節も認められた。

肝には最大径2 cm 以下の多発性転移巣が両葉に認められ、小腸は人工肛門周囲の転移巣と腫瘍性の癒着をしめしていた。

また、心外膜にも転移巣を認めた。

なお、四肢および頭部については解剖を施行しなかった。

考 案

DTIC は1959年 Southern Research Institute で合成され、1964年より clinical trial が開始された抗腫瘍剤である³⁾。作用機序はアルキル化剤としての抗腫瘍作用を有し、DNA 合成阻害以上にむしろ RNA および蛋白合成阻害の作用が強く、cell cycle においては G₁ phase から G₂ phase において作用するとされている⁴⁾。

Luce ら⁵⁾は phase I study においてさまざまな悪性腫瘍に対して DTIC 単独投与を、主として250 mg

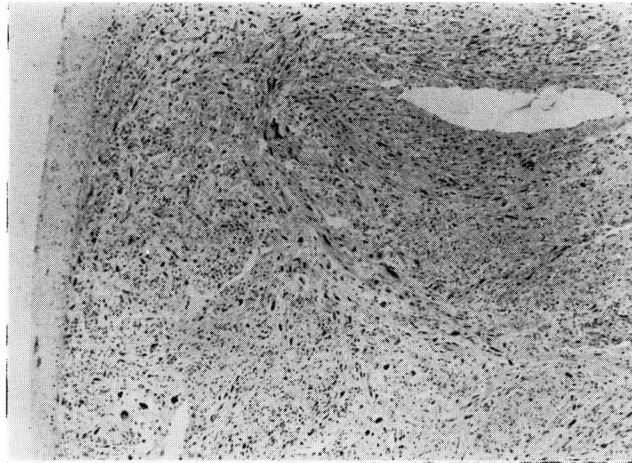


Fig. 4. Microphotograph of the gluteal tumor initially diagnosed as leiomyosarcoma (H & E, $\times 100$)

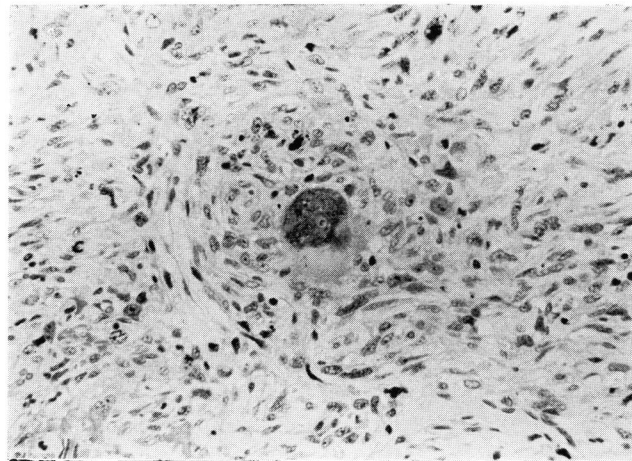


Fig. 5. Microphotograph of the retroperitoneal MFH (H & E, $\times 400$)

/m²/day, 5日間連続投与を4週ごとに施行し, melanoma に対して19%, sarcomas に対して22%の response rate を得た. また, 副作用として嘔気・嘔吐, 骨髄抑制 (主として白血球・血小板の減少), 感冒様症状, 肝・腎障害を報告している.

Montgomery⁸⁾によれば, L 1210 Leukemia cell に対する動物実験で, melphalan, CPM, ADM はそれぞれ DTIC との二者併用により, DTIC 単独よりも抗腫瘍効果を増強させるとされている.

そして臨床的には Beretta ら⁷⁾は advanced soft tissue sarcomas に対して, ADM 単独, ADM+VCR+CPM+methotrexate (MTX), VCR+CPM+MTX あるいは VCR+Actinomycin D+CPM

の response rate は13~23%であり, いっぽう, ADM+DTIC の response rate が43%と上述の化学療法の response rate をはるかに上回っていることを示し, ADM+DTIC を基本にした多剤併用療法が sarcomas に対して現在もっとも効果的な化学療法であるとしている.

また, Southwest Oncology Group (SWOG⁸⁾) は metastatic sarcomas に対する response rate として, DTIC 単独により, 17% (1969~1970年), ADM 単独により31% (1971~1972年)を得, さらに ADM+DTIC (ADIC 療法)により42% (1971~1972年)を得た. ついで, VCR を加え VCR+ADM+DTIC (VADIC 療法)を施行したが ADIC 療

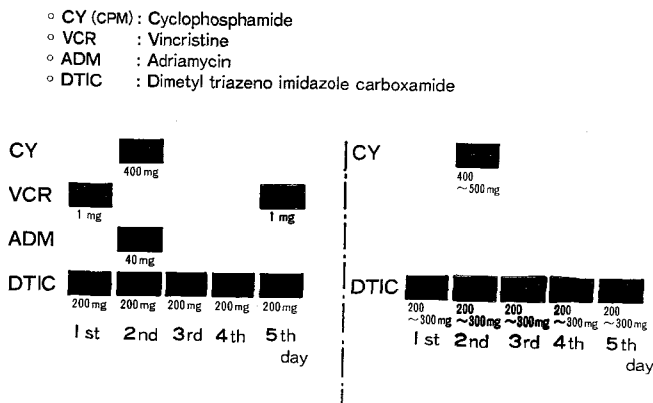


Fig. 6. Practical regimens of CYVADIC and CYIDIC

法同様の42% (1972~1973年)の結果に終り、さらに CPM を加え CPM+VCR+ADM+DTIC (CYVADIC 療法)を施行し55% (1973~1974年)の高率を得るに至った。

CYVADIC 療法には CYVADIC I法とII法の2種類の regimen がある^{8,9)}。I法は CPM 500 mg/m² day 1, VCR 1.5 mg/m²/day days 1 and 5, ADM 50 mg/m² day 1, DTIC 250 mg/m²/day days 1 to 5 で、II法は CPM 500 mg/m² day 2, VCR 1.5 mg/m²/day days 1 and weekly×7, ADM 50 mg/m² day 2, DTIC 250 mg/m²/day days 1 to 5 である。

Gottlieb ら⁸⁾の報告によれば metastatic sarcomas のうち soft tissue sarcomas に限れば、I法が59%、II法が52%と大差はないが、ややI法が優っており、現在では主としてI法が施行されている。Yap ら¹⁰⁾はI法による soft tissue sarcomas の response rate として50%と Gottlieb らと同程度の成績を報告しているが、Karakousis ら¹¹⁾は27%、Pinedo ら¹²⁾は30%とやや低い成績を報告している。

Yap ら¹⁰⁾によれば平均寛解期間は9.5カ月 (1~40カ月)であり、また、転移巣への効果としては、肺および軟部組織への転移巣が骨・肝への転移巣より有効であるとされている。

今回われわれは MFH に対して CYVADIC 療法をおこなう機会を得、II法に準じた方法で施行した。本邦の泌尿器科領域における MFH に対しての CYVADIC 療法施行例としては、藤田ら¹⁾の無効例をみるのみであるが、われわれの症例では部分寛解を得ることができた。

転移巣への効果は肺・肝に著効を示したが、骨盤腔

腫瘍と骨転移巣への効果は不良であった。

MFH に対する CYVADIC 療法をおこなった多数例の報告としては Leite ら¹³⁾の報告をみるのみであり、MFH に対する CYVADIC 療法の response rate は約30%であり、ほかの sarcomas に対する response rate との差はないようである。

現在のところ CYVADIC 療法が soft tissue sarcomas に対してもっとも有効な化学療法とされているが、最近、Karakousis ら¹⁴⁾は prednisolone と chlorambucil の ester 化合物である prednimustine の advanced sarcomas に対しての有効例を報告している。いっぽう、Bodey ら¹⁵⁾は PEPA program (Protected Environment—Prophylactic Antibiotic program) 下で投与量を漸次増量していく方法により CYVADIC 療法の soft tissue sarcomas に対する response rate として従来の報告を上回る68%の高率を得ており、今後期待される化学療法のひとつと考える。

結 語

37歳男性の後腹膜 MFH に対して CYVADIC 療法により6カ月間の部分寛解を得た症例を報告した。

CYVADIC 療法は MFH をはじめとするいろいろの肉腫に対する治療法として大いに期待されるものである。

なお、DTIC を提供していただいた国立癌センター皮膚科石原和之博士に深謝いたします。本論文の要旨は第97回日本泌尿器科学会関西地方会にて発表した。

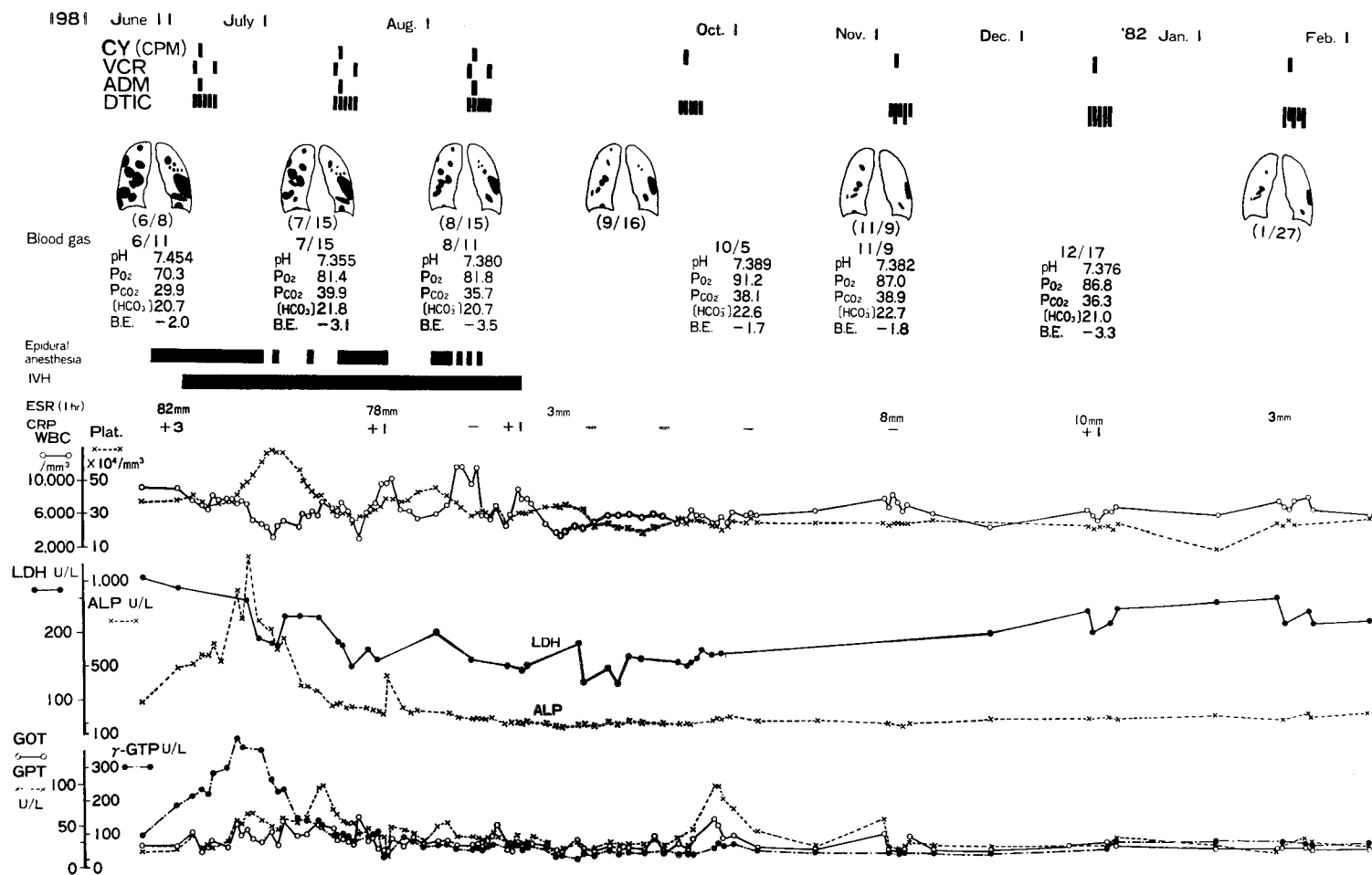


Fig. 7. The clinical course of a 37-year-old man, retroperitoneal MFH patient treated with CYVADIC

文 献

- 1) 藤田 潤・西尾恭規・村瀬達良・安藤 正・垣添忠生・松本恵一：後腹膜悪性線維性組織球腫の1剖検例. 泌尿紀要 20: 427~432, 1981
- 2) Enjoji M, Hashimoto H, Tsuneyoshi M and Iwasaki H: Malignant fibrous histiocytoma. A clinicopathologic study of 130 cases. Acta Pathol Jpn 30: 727~741, 1980
- 3) Schepartz SA: History and development of DTIC (NSC-45388). Cancer Treat Rep 60: 123~124, 1976
- 4) Bono VH Jr: Studies on the mechanism of action of DTIC (NSC-45388). Cancer Treat Rep 60: 141~148, 1976
- 5) Luce JK, Thurman WG, Isaacs BL and Talley RW: Clinical trials with the antitumor agent 5-(3, 3-dimethyl-1-triazeno) imidazole-4-carboxamide (NSC-45388). Cancer Chemother Rep 54: 119~124, 1970
- 6) Montgomery JA: Experimental studies at Southern Research Institute with DTIC (NSC-45388). Cancer Treat Rep 60: 129~134, 1976
- 7) Beretta G, Fraschini P and Tedeschi L: Chemotherapy of soft tissue sarcomas. Oncology 37 suppl 1: 92~96, 1980
- 8) Gottlieb JA, Baker LH, O'Bryan RM, Sinkovics JG, Hoogstraten B, Quagliana JM, Rivkin SE, Bodey Sr GP, Rodriguez VT, Blumenschein GR, Saiki JH, Coltman C Jr, Burgess MA, Sullivan P, Thigpen T, Bottomley R, Blacierzak S and Moon TE: Adriamycin (NSC-123127) used alone and in combination for soft tissue and bony sarcomas. Cancer Chemother Rep part 3. 6: 271~282, 1975
- 9) Pinedo HM and Kenis Y: Chemotherapy of advanced soft-tissue sarcomas in adults. Cancer Treat Reviews 4: 67~86, 1977
- 10) Yap BS, Baker LH, Sinkovics JG, Pivkin S E, Bottomley R, Thigpen T, Burgess MA, Benjamin RS and Bodey GP: Cyclophosphamide, vincristine, adriamycin, and DTIC (CYVADIC) combination chemotherapy for the treatment of advanced sarcomas. Cancer Treat Rep 64: 93~98, 1980
- 11) Karakousis CP, Rao U and Park HC: Combination chemotherapy (CYVADIC) in metastatic soft tissue sarcomas. Eur J Cancer Clin Oncol 18: 33~36, 1982
- 12) Pinedo HM, Vendrik CPJ, Bramwell VHC, Mouridsen HT, Somers R, Oosterom AT, Van Wagener T, Lewis BJ, Pauw M, de Sylvester R and Bonadonna G: Re-evaluation of the CYVADIC regimen for metastatic soft tissue sarcoma. Proc AACR/ASCO 20: C-228, 1979
- 13) Leite C, Goodwin JW, Sinkovics JG, Baker LH and Benjamin R: Chemotherapy of malignant fibrous histiocytoma. A Southwest Oncology Group Report. Cancer 40: 2010~2014, 1977
- 14) Karakousis CP, Didolkar MS, Ambrus JL and Holyoke ED: Prednimustine in advanced soft tissue sarcomas. Cancer Treat Rep 66: 201~202, 1982
- 15) Bodey GP, Rodriguez V, Murphy WK, Burgess MA and Benjamin RS: Protected environment-prophylactic antibiotic program for malignant sarcomas. Cancer 47: 2422~2429, 1981

(1983年1月7日受付)