

Stage D 前立腺癌に対する Cyclophosphamide 大量間歇療法

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・小田 芳経
荒川 創一・中野 康治
伊藤 登・浜見 学
梅津 敬一・守殿 貞夫

INTERMITTENT INTRAVENOUS HIGH-DOSE CYCLOPHOSPHAMIDE (ENDOXAN) FOR STAGE D PROSTATIC CANCER

Akio FUJII, Yoshinori ODA, Soichi ARAKAWA,
Yasuharu NAKANO, Noboru ITOH, Gaku HAMAMI,
Keiichi UMEZU and Sadao KAMIDONO

*From the Department of Urology, Kobe University School of Medicine
(Director: J. Ishigami)*

Cyclophosphamide (Endoxan) 700 mg~1000 mg was administered by drip infusion on an out-patient basis, at an interval of 3~4 weeks to 13 patients confirmed to have clinical stage D prostatic cancer. All of the cancers were progressing and had failed to respond to endocrine therapy or were relapse cases. The following results were obtained.

According to Karnofsky's efficacy evaluation standards, 1 case was 1-B, 4 cases were 1-A, 1 case was 0-B, 2 cases were 0-A, and 5 cases were 0-0. Five cases (38.5%) showed objective responses, and 3 cases showed subjective responses. According to NPCP efficacy evaluation standards, there was partial regression in 1 case and progression in 5 cases; and, 7 cases were stable. The effective rate was 61.5% (8 out of 13), when stable or better was judged as effective.

As to the principal toxicity of Endoxan, reduction of WBC to 3000~4000/mm³ was noted in 5 cases, and gastrointestinal symptoms were seen in 11 cases. But these were mild; and, no treatment was considered necessary.

Key words: Prostate, Cancer, Chemotherapy, Cyclophosphamide

緒 言

近年, 進行性前立腺癌に対する antiandrogen therapy の限界が認識されるとともに, いわゆる制癌剤による癌化学療法が積極的に試みられ, その成果が報告されつつある。

著者も antiandrogen therapy の臨床的効果が期待できなくなった stage D 前立腺癌に対し, 米国 National Prostatic Cancer Project (NPCP) の protocol 100¹⁾ に準じた cyclophosphamide (Endoxan: EDX)

の大量間歇療法の有用性を報告²⁾してきたが, 今回さらに症例を追加し, 本療法の有用性を検討したので報告する。

対象ならびに方法

対象症例は1979年2月より1982年1月まで EDX 大量間歇療法を4クール以上おこなった13例で, 全例計測可能病変を有する stage D 前立腺癌である。

13例の年齢は64~84歳 (平均70.2歳) で, これら症例の原発巣病理組織, 本療法開始前の転移部位ならび

Table 1. Characteristics of 13 patients

Case No	Name	Age	Histology	Prior Treatment	Site of Metastasis
1	N.T.	74	PDA	castration, DESP EDX・ADM・FT-207	bone lymph node
2	T.K.	66	PDA	castration, DESP TURP	bone
3	T.K.	74	PDA	castration DESP	bone lymph node
4	K.I.	74	MDA	castration DESP	bone lymph node
5	E.I.	65	MDA	castration DESP	bone
6	M.U.	70	WDA	castration, DESP FT-207	lymph node bladder
7	M.Y.	82	PDA	castration DESP	bone
8	T.Y.	65	WDA	castration DESP	bone bladder
9	S.Y.	70	WDA	DESP	bone
10	Y.O.	66	PDA	castration DESP	lymph node bone
11	K.M.	68	MDA	castration DESP	bone
12	K.S.	64	MDA	DESP	bone
13	N.M.	73	MDA	castration	bone

PDA : poorly differentiated adenocarcinoma

MDA : moderately differentiated adenocarcinoma

WDA : well differentiated adenocarcinoma

DESP : diethylstilbesterol diphosphate

に治療法を Table 1 に示す。

症例 1～12 は antiandrogen therapy に抵抗性あるいは再燃を認めた症例で、症例 13 は diethylstilbesterdiphosphate の副作用のため EDX 大量間歇療法に変更したものである。また EDX 大量間歇療法前に症例 1 では EDX Adriamycin (ADM)・FT-207 の多剤併用療法が、症例 6 では FT-207 の単独療法がおこなわれている。

EDX 投与は原則として外来通院で 3～4 週間ごとに本剤 700 mg～1 g を glutathion と併用し点滴投与した。

なお、本療法をおこなうに際し、EDX 投与当日の血液検査にて白血球数 $4,000/\text{mm}^3$ および血小板数 $8 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以上であることを投与条件とした。

本療法の臨床効果は Karnofsky³⁾ および NPCP⁴⁾ の効果判定基準に準じておこない、performance status (PS) は Karnofsky のもの⁵⁾を用いた。

成 績

13 症例の EDX 大量間歇療法の成績を一括し Table 2 に示す。

Karnofsky 効果判定基準では 1-B: 1 例, 1-A: 4 例,

Table 2. Clinical evaluation of cyclophosphamide

Case No.	Name	NPCP Evaluation			Karnofsky Evaluation		Prognosis	(month)
		Response	Response Duration (month)	Relaps	Response	Performance Status (%)		
1	N.T.	stable	11	+	1 - A	50→80	Death	23
2	T.K.	stable	14	+	1 - A	70→90	Survival	31
3	T.K.	stable	3	+	0 - B	30→40	Death	8
4	K.I.	partial regression	23	-	1 - B	60→100	Survival	20
5	E.I.	progression	∞	∞	0 - 0	60→60	Survival	23
6	M.U.	stable	4	+	0 - A	60→90	Death	17
7	M.Y.	progression	∞	∞	0 - 0	60→60	Survival	23
8	T.Y.	stable	5	+	0 - 0	60→60	Death	12
9	S.Y.	progression	∞	∞	0 - 0	60→60	Death	7
10	Y.O.	progression	∞	∞	0 - 0	60→60	Survival	4
11	K.M.	progression	∞	∞	0 - 0	50→50	Survival	7
12	K.S.	stable	7	-	1 - 0	40→60	Survival	7
13	N.M.	stable	4	-	1 - A	50→80	Survival	4

0-B: 1例, 0-A: 2例, 0-0: 5例で, 5例 (38.5%) に objective response が, 3例 (23.1%) に subjective response が得られ, これらを合せると 13 例中 8 例 (61.5%) に何らかの臨床的改善が認められた。

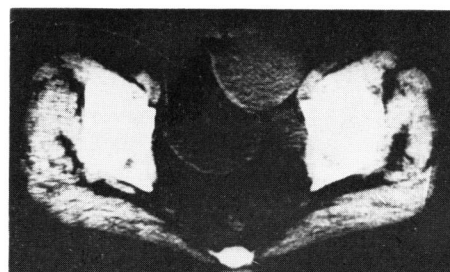
NPCP 効果判定基準では partial regression 1例, stable 7例, progression 5例で, stable 以上を有効とすると 13 例中 8 例 (61.5%) が有効となった。

NPCP 効果判定基準で有効と判定した 8 例の内, 現在治療継続中のものは 3 例であるが, この 8 例の有効持続期間は 3~22 カ月 (平均 8.8 カ月) である。また NPCP 効果判定基準で有効とした 8 例中, Karnofsky 効果判定基準でも objective response が得られた 5 例の平均有効持続期間は 11.6 カ月であり, subjective response が得られた 3 例のそれは平均 4 カ月と, 前者は後者に比しその有効持続期間は長かった。

本療法にて complete response に近い partial regression が得られた症例 4 の CT 所見を Fig. 1 に供覧するが, 同症例では 90% 以上の原発巣ならびに転移巣の縮小が得られており, 本療法開始後約 2 年経るも自・他所見の増悪は認めておらず, 元気に社会復帰し 3 週間ごとの治療を継続中である。

EDX 大量間歇療法前後の PS 改善度については, 当然のことながら stable 以上の有効症例においては 10~40% (平均 30%) の改善度を認めたが, progression

a)



b)

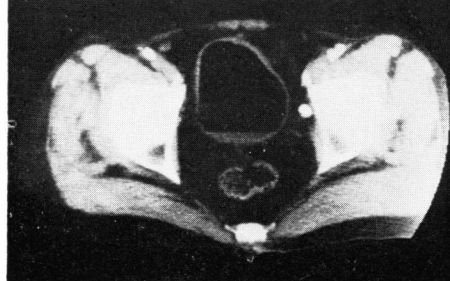


Fig. 1. Computed tomography of case No. 4
a) CT at prior chemotherapy of endoxan
b) CT 2 years after initial evaluation

症例では PS の改善を認めていない。

副 作 用

11例に悪心、4例に嘔吐、7例に食欲不振、3例に下痢などの胃腸症状が認められたが、症例3の1例を除き、その症状は軽微で数時間～48時間内に消失するものであり、これらの胃腸症状は EDX の投与回数が増加するにつれ消失する傾向にあった。症例3では3～7日間持続する下痢を認めたが、とくに治療を要するものではなかった。

骨髓機能障害については全例とくに治療を要したものはなく、5例に白血球減少が認められたが、いずれも $3,000 \sim 4,000/\text{mm}^3$ 範囲内で次の投与日には $4,000/\text{mm}^3$ 以上に回復し、血小板減少は1例のみ $6 \times 10^4/\text{mm}^3$ になったのみで、この症例も次回投与日には $10 \times 10^4/\text{mm}^3$ に回復していた (Table 3)。

Table 3. Toxicity of cyclophosphamide in 13 patients

Loss of Apitite	7	
Nausea	11	
Vomiting	4	
Diarrhea	3	
Alopecia	1	
Leucopeny	5	($3000 < \text{WBC} \leq 4000/\text{mm}^3$)
Thrombocytopeny	1	($6 \times 10^4/\text{mm}^3$)

以上、本療法は原則として外来通院の形でおこなわれたが、副作用のため入院加療を要した症例は1例も認めなかった。

考 察

近年の癌疾患に対する診断および治療技術の進歩には目覚ましいものがあるが、固形癌に対する治療の中心は依然として外科的腫瘍摘除術である。

前立腺癌の場合、癌治療の最も理想とする早期発見・早期外科的根治術がいまだ困難な腫瘍であり、Kimbrough⁶⁾ は95%、島崎ら⁷⁾ は68%の前立腺癌症例は根治的手術療法の適応にならないとしている。

このような状況下において、永年にわたり antiandrogen therapy が治療の主流を占め、Carter ら⁸⁾ の内外文献からの集計によればその有効率を80～85%とし、この成績はほかに類をみないほどすばらしいものである。

しかし、米国 veterans administration co-operative urological research group の antiandrogen therapy と placebo を用いた randomized study の成績^{9,10)} で stage D 症例の予後については両者間に推計学的有意差を認めておらず、また高安ら¹¹⁾ は未分化癌には antiandrogen therapy の効果は少ないとし、estrogen therapy 有効症例の内、その64%に再燃が認められたとする 碓井の報告¹²⁾ は本腫瘍に対する antiandrogen therapy の限界を認識させるものであり、antiandrogen therapy に抵抗性あるいは再燃を来した症例に対する新しい治療法の確立が期待されるところである。

近年、欧米諸国を初めとし、本邦においても前立腺癌に対する新しい癌化学療法が栄えに試みられているが、米国では NPCP が中心となり stage D 前立腺癌に対しさまざまな制癌剤を用いた randomized study が進行中であり、その成績が報告^{13,14)} されている。本邦においても高安¹⁵⁾、富田ら¹⁶⁾ は Estracyt 療法でそれぞれ38%、80%の有効率が、吉本らは Pepleomycin 単独療法¹⁷⁾ で33.3%、vincristine-Ifosfamide-Pepleomycin (VIP 療法) の多剤療法¹⁸⁾ で66.7%の有効率が、大田黒ら¹⁹⁾ は Ifosfamide 単独療法で44.4%、Ifosfamide 多剤療法で85.7%の有効率が得られたとし、進行性前立腺癌に対する制癌剤による癌化学療法の有用性を論じている。

いっぽう、これら進行性前立腺癌に対する癌化学療法の本邦での報告例の中からその副作用についてみると、大田黒ら¹⁹⁾ の Ifosfamide 単独療法では有効症例4例中3例に白血球数 $3,000/\text{mm}^3$ 以下に、吉本らの Pepleomycin 単独¹⁷⁾ および VIP 療法¹⁸⁾ では23.1%の症例に肺線維症を、また VIP 療法¹⁸⁾ では33.3%に白血球数 $2,000/\text{mm}^3$ 以下の減少を認めている。さらに Chlebowski ら²⁰⁾ は EDX 単独と EDX-5FU-ADM の多剤療法を randomized study でその臨床効果を検討し、予後については両者間に有意差はなく、副作用については多剤療法群に多く出現したことを報告している。

これらの事実は対象症例に高齢者が多く、かつ進行癌の状態であることから、制癌剤の副作用がより強く出現するものと考えられ、本腫瘍に対する癌化学療法の困難さをうかがわしめる。

estradiol と nitrogen mustard の合剤である Estracyt は体内での代謝過程でこの二つが分離し、それぞれが前立腺癌に対しその制癌作用を発揮するとされており²¹⁾、この点で興味深い薬剤であるとともに、その有効率から考えても本腫瘍に対し非常に有用性の高い薬剤である。しかし、自験例のごとく estrogen 効果が

期待できなくなった症例にはその効果も nitrogen mustard の制癌効果のみであり、Estracyt の臨床効果は半減するものと推測される。

EDX は nitrogen mustard の bischloroethylamino group であり²²⁾、前立腺癌に最も効果が期待できる薬剤の1つで^{23,24)}、かつこの種の薬剤は濃度依存性薬剤²⁵⁾であることから、NPCP protocol 100 における EDX 大量間歇療法は理にかなった投与方法と考える。また本剤の体内代謝からみると、本剤は肝臓に存在する酵素により活性化され制癌作用を発揮する。したがって glutathione や phenobarbital によりこの酵素を賦活化すれば、本剤の血中濃度はよりすみやかに上昇し、その制癌効果が増強される²⁶⁾。

以上の観点より、著者らも NPCP protocol 100 に準じて EDX 700 mg～1 g と glutathione を併用し、3～4 週間ごとに外来通院にて点滴投与をおこなった。

自験例 13 例の成績は前述したごとく、NPCP あるいは Karnofsky の効果判定でも同じ有効率 61.5% であった。

副作用については軽微であり、白血球減少症は 5 例 (38.5%) にみられたが、いずれも $3,000/\text{mm}^3$ 以上で、血小板減少は 1 例に $6 \times 10^4/\text{mm}^3$ になったが、これらの骨髓機能障害は一過性であり、いずれも次回投与日には正常域への回復をみており、自・他覚症状を含めてとくに臨床的に問題となる副作用は認められなかった。

以上の成績より、antiandrogen therapy に抵抗性あるいは再燃を認めた進行前立腺癌に対する EDX 大量間歇療法は安全性に富み、外来通院治療可能であり、かつ今までに報告されている進行前立腺癌に対する癌化学療法の中でもその効果が最も期待できる治療法の 1 つと考える。

結 語

antiandrogen therapy の臨床的效果が期待できなくなった stage D 前立腺癌例に対し、EDX 700 mg～1 g の大量投与を 3～4 週ごとに外来通院にて点滴投与をおこない、次の結果が得られた。

1. Karnofsky 効果判定基準では 1-B: 1 例, 1-A: 4 例, 0-B: 1 例, 0-A: 2 例, 0-0: 5 例で、13 例中 8 例 (61.5%) に何らかの臨床的效果が得られた。

2. NPCP 効果判定基準では partial regression 1 例, stable 7 例, progression 5 例で、13 例中 8 例 (61.5%) に有効であった。

3. 本療法の有効持続期間は、NPCP 効果判定基準で有効と判定され、かつ Karnofsky 効果判定基準

で category 1 が得られた症例では平均 11.6 カ月であった。これに対し、category 0 のそれは平均 4 カ月と短かく、前者は後者に比較し有効持続期間の延長が認められた。

4. 本療法は安全性に富み、外来通院治療が可能である。

文 献

- 1) Murphy GP: Cancer of the prostate. *Cancer* 32: 1089～1091, 1973
- 2) 藤井昭男・荒川創一・増田宗義・羽間 稔・濱見学・島谷 昇・守殿貞夫：ホルモン抵抗性前立腺癌の治療。泌尿紀要 27: 1309～1315, 1981
- 3) Karnofsky DA: Meaningful clinical classification of therapeutic responses of anticancer drugs. *Clin Pharmacol Therap* 2: 709～712, 1961
- 4) Schmidt JD, Gibbons RP, Johnson DE, Prout GR, Scott WW, Murphy GP: Chemotherapy of advanced prostatic cancer. *Urology* 7: 602～610, 1976
- 5) 古江 尚：効果判定。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，187，癌と化学療法社，東京，1977
- 6) Kimbrough JC: Carcinoma of the prostate: Five-year followup of patients treated by radical surgery. *J Urol* 76: 287～291, 1956
- 7) 島崎 淳：estradiol-17 β -3, 17-diphosphate 療法，臨泌 23: 437～439, 1969
- 8) Carter SK, Bakowski MT, Hellmann K: Prostatic carcinoma. *Chemotherapy of cancer* 174, A Wiley Medical Publication, New York, 1977
- 9) Mellinger GT, Arduino LJ, Becker LE, Berman HI, Bischoff AJ, Boe RP, Elliot JS, Gehas EA, Gross AJ, Haltiwanger E, Higgins RB, Kaplan E, Kramer HC, Lee LE, Lilien OM, Malament M, Mostofi FK, Nataro M, Parry WL, Ulm AH: Carcinoma of the prostate: A continuing co-operative study. The veterans administration co-operative urological research group. *J Urol* 91: 590～594, 1964
- 10) Arduino LJ, Bailar JC, Becker LE, Berman HI, Bischoff AJ, Doe RP, Elliot JS, Haltiwanger E, Higgins RB, Hoodin AO, Jorgens J, Kramer HC, Lee LE, Malament M, Mellinger GT, Parry WL, Rogers LS, Urm AH, Wolcott MW:

- Carcinoma of the prostate: Treatment comparisons. The veterans administration cooperative urological research group. *J Urol* **98**: 516~522, 1967
- 11) 高安久雄・小川秋実・小磯謙吉・小峰志訓・石井泰憲：前立腺癌の治療成績. *日泌尿会誌* **69**: 426~435, 1978
 - 12) 碓井 亜：前立腺癌に関する研究, 抗男性ホルモン療法の効果と予後に関する検討. *泌尿紀要* **24**: 263~280, 1978
 - 13) Scott WW, Gibbons RP, Johnson DE, Prout GR, Schmidt JD, Saroff J, Murphy GP: The continued evaluation of the effects of chemotherapy in patients with advanced carcinoma of the prostate. *J Urol* **116**: 211~213, 1976
 - 14) Schmidt JD, Scott WW, Gibbons R, Johnson DE, Prout GR, Loening S, Soloway M, DeKernion J, Pontes JE, Slack NH, Murphy GP: Chemotherapy program of the national prostatic cancer project. *Cancer* **45**: 1937~1946, 1980
 - 15) 高安久雄・志田圭三・百瀬俊郎・ほか：Estracytの前立腺癌に対する治療効果に関する臨床的検討. *西日泌尿* **42**: 715~731, 1980
 - 16) 富田 勝・秋元成太・川井 博：Estramustine Phosphate の臨床的評価. *泌尿紀要* **27**: 471~475, 1981
 - 17) 吉本 純・松村陽右・尾崎雄治郎・陶山文三・金重哲三・津島知靖・水野全裕・大森弘之・池 紀征・城山泰一郎・亀井義広・高本 均・棚橋豊子：前立腺癌に対する Peplomycin の臨床効果. *癌と化学療法* **8**: 1109~1117, 1981
 - 18) 吉本 純・松村陽右・朝日俊彦・尾崎雄治郎・棚橋豊子・陶山主三・金重哲三・亀井義弘・浸島知靖・水野全裕・大森弘之：進行前立腺癌に対する Vincristine, Ifofamide, Peplomycin 併用療法. *西日泌尿* **43**: 425~430, 1981
 - 19) 大田黒和生・上田公介・新島端夫・川井博・松本恵一・河合恒雄・木下健二・和志蒸裕人・吉田修・園田孝夫・大森弘之・酒徳治三郎・太田和雄：泌尿器系悪性腫瘍に対する Z4942 (Ifosfamide) の臨床評価. *泌尿紀要* **27**: 459~469, 1981
 - 20) Chlebowski RT, Hestorff R, Sardoff L, Weiner J, Bateman JR: Cyclophosphamide (NSC26271) versus the combination of adriamycin (NSC123127), 5-fluorouracil (NSC19893), and cyclophosphamide in the treatment of metastatic prostatic cancer. *Cancer* **42**: 2546~2552, 1978
 - 21) Kadohama N, Kirdani Y, Murphy GP, Sandberg AA: Estramustine phosphate: Metabolic aspects related to its action in prostatic cancer. *J Urol* **119**: 235~239, 1978
 - 22) Colvin M: Cyclophosphamide and analogues. *Cancer and chemotherapy*. Crooke ST, Prestayko AW, volume III 25~36, Academic press, New York, 1981
 - 23) Qazi R: Genitourinary cancers, Practical cancer chemotherapy, Roseuthal SN, Bennett JM, 263~294, Medical examination publishing, New York, 1981
 - 24) Carter SK, Wasserman TH: The chemotherapy of urologic cancer. *Cancer* **36**: 729~747, 1975
 - 25) 下山正徳：制癌剤の Cell-Kill-Kinetics と経過投与法. *癌と化学療法* **3**: 1103~1110, 1976
 - 26) 藤田 浩：抗癌剤の吸収, 分布, 排泄, 代謝, 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, 53~78, 癌と化学療法社, 東京, 1977

(1982年3月10日受付)