

## 遠隔転移を有する腎癌に対する化学療法の臨床効果

岡山大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 大森弘之教授)

吉 本 純  
松 村 陽 右  
大 森 弘 之

## EFFECT OF CHEMOTHERAPY IN METASTASIZING RENAL CANCER

Jun YOSHIMOTO, Yosuke MATSUMURA and Hiroyuki OHMORI

From the Department of Urology, Okayama University Medical School, Okayama, Japan

(Director: Prof. H. Ohmori, M.D.)

Chemotherapy was given to 14 patients with metastasizing renal cancer.

Six of the patients were treated with FT207, Oncovin, bleomycin, Endoxan and mitomycin C in combination (FOBEM), 4 were treated with monotherapy or combination therapy of Ifosfamide (IFO) and 4 were treated with monotherapy or combination therapy of Cis diamminedichloro platinum (CDDP). Of 14 cases, 7 were combined with external irradiation. Responses to treatment were evaluated according to the criteria of Koyama-Saito. One of the patients had complete response, 7 had no change and 6 had progression of disease. The total response was 7.1%.

The toxicity of the FOBEM and IFO therapies was mild to moderate, while that of CDDP was moderate to severe.

**Key words:** Chemotherapy, Metastasizing renal cancer.

## 緒 言

stage IV 腎癌の予後はきわめて不良であり, 岡山大学泌尿器科における1年実測生存率は17%にすぎない。

われわれは, 遠隔転移を有する stage IV 腎癌の予後改善を目的として1973年より FOBEM 療法<sup>1)</sup>を, また最近では Ifosfamide (IFO) あるいは Cisdiamminedichloroplatinum (CDDP) を加えた多剤併用療法を積極的かつ系統的に施行している, その臨床効果について報告する。

## 対象および方法

## 1. 対象症例の概要 (Table 1, 2)

対象は, 岡山大学泌尿器科で化学療法を施行した遠隔転移を有する stage IV 腎癌の14症例である。年齢は37~69歳に分布し, 平均53歳であり, 男性が11例(78.6%)を占めている。

Performance status (PS)<sup>2)</sup> は grade 0, grade 3 が

Table 1. Patient Characteristics  
— in 14 patients —

|                            |         |       |
|----------------------------|---------|-------|
| Age (years)                | range   | 37—69 |
|                            | average | 53    |
| Sex (cases)                | male    | 11    |
|                            | female  | 3     |
| Performance Status (grade) | range   | 0—3   |
|                            | average | 1.5   |
| Prior Therapy (cases)      |         |       |
| Surgery (S)*               |         | 2     |
| S + Chemotherapy (C)       |         | 1     |
| S + C + Radiotherapy       |         | 3     |
| S + C + Hormonal therapy   |         | 2     |
| No Prior Therapy (cases)   |         | 6     |

\* indicates nephrectomy.

それぞれ4例であり, grade 1, grade 2 がそれぞれ3例を占めている。

前治療は8例に施行されており, 未治療症例(腎摘除術不能例)が6例を占めている。前治療としては, 腎摘除術のみが2例, 腎摘除術+化学療法が1例, 腎摘除術+化学療法+放射線療法が3例, 腎摘除術+化学療法+ホルモン療法が2例に施行されている。化学療法剤としては 5-Fluorouracil (5-FU), FT 207 が多く使用されており, ホルモン剤としては Hysron が使用されている。

転移臓器は, Table 2 に示されるごとく, 14例中, 肺が11例(78.6%)と最も多い。

## 2. 治療法 (Table 3)

FT-207, Vincristine (VCR), Bleomycin (BLM), Cyclophosphamide (CPM), Mitomycin-C (MMC) の5剤併用療法(FOBEM療法)<sup>1)</sup>が6例に対して, 2~20コース(平均7.7コース)施行されている。ついで, CDDP, Adriamycin (ADM), 5-FU の3剤併用療法(CAF療法)が例に対して1~3コース(平均2コース)施行されており, また ADM, VCR, IFO の3剤併用療法(AVI療法)<sup>3)</sup>が1例に VCR, IFO, BLM の3剤併用療法(VIB療法)<sup>4)</sup>が1例に施行されている。また, IFO および CDDP の単独投与がそれぞれ2例, 1例に施行されている。

FOBEM療法, AVI療法, VIB療法の化学療法実

施法の詳細はすでに原著にて報告しており<sup>1,3,4)</sup>, 本論文では省略する。CAF療法は, CDDP 50 mg/m<sup>2</sup>, ADM 20 mg/m<sup>2</sup>, 5-FU 200 mg/m<sup>2</sup> を同日投与するもので, 3週毎の施行を原則としている。CDDPの投与にあたっては, 腎機能障害防止の為尿量の確保に努め, IFOの投与にあたっては, 腎機能障害および膀胱障害の防止の為尿量の確保ならびに尿のアルカリ化に努めた。

なお, 放射線療法併用例は14例中7例(Cobalt 6例, Linac 1例)を占めており, そのうち3例は原発巣に, 4例は転移巣に対し照射されている。その照射線量は1,050~10,800 rad (平均 5,214 rad) となる。

## 3. 効果判定基準ならびに検索項目

治療効果の判定には, 厚生省小山・斎藤班のがん化

Table 2. Mesurable Parameters

| Parameters     | No. of cases |
|----------------|--------------|
| Primary lesion | 6 (42.9%)    |
| Lung           | 11 (78.6%)   |
| Bone           | 2 (14.3%)    |
| Skin           | 1 (7.1%)     |
| Brain          | 1 (7.1%)     |
| Liver          | 1 (7.1%)     |

Table 3. Treatment and Effect

| No. | Metastatic organ | Chemotherapy (course) | Radiotherapy (rad) | Effect |
|-----|------------------|-----------------------|--------------------|--------|
| 1   | Brain            | FOBEM (7)             | 3000*              | NC     |
| 2   | Lung             | // (2)                | —                  | PD     |
| 3   | //               | // (20)               | 10800*             | NC     |
| 4   | //               | CAF (1)               | 2850*              | PD     |
| 5   | //, Liver        | // (3)                | —                  | //     |
| 6   | //               | AVI (3)               | —                  | //     |
| 7   | //               | VIB (2)               | —                  | NC     |
| 8   | //               | CAF (2)               | —                  | //     |
| 9   | Bone, Skin       | FOBEM (5)             | 4800               | PD     |
| 10  | //               | // (5)                | 6000               | NC     |
| 11  | Lung             | // (7)                | 8000               | CR     |
| 12  | //               | CDDP 264 mg           | —                  | NC     |
| 13  | //               | IFO 18 g              | —                  | //     |
| 14  | //               | // 7.5 g              | 1050               | PD     |

case No. 1~6: inoperable case, \*: irradiated to primary lesion, CR: Complete response, NC: No change, PD: Progressive disease, FOBEM: FT207, Oncovin, Bleomycin, Endoxan, Mitomycin-C, CAF: Cis platinum, Adriamycin, 5-Fluorouracil, AVI: Adriamycin, Vincristine, Ifosfamide, VIB: Vincristine, Ifosfamide, Bleomycin, IFO: Ifosfamide, CDDP: Cis platinum.

学療法の臨床効果判定基準<sup>2)</sup>を用い、治療終了、4週後の判定を原則とした。

また、治療の前後に、血液像、血液生化学検査、血沈などの測定をおこない、計測可能病変ならびに自覚症状の変化を観察した。

## 結 果

14例中1例(7.1%)に complete response (CR) が認められたが、no change (NC) が7例、progressive disease (PD) が6例と無効症例が92.9%を占め

Table 4. Clinical Effect

|                                             | No. | CR    | PR | NC    | PD    |
|---------------------------------------------|-----|-------|----|-------|-------|
| FOBEM                                       | 6   | 1 (1) | 0  | 3 (3) | 2 (1) |
| Monotherapy and Combination therapy of IFO  | 4   | 0     | 0  | 2     | 2 (1) |
| Monotherapy and Combination therapy of CDDP | 4   | 0     | 0  | 2     | 2 (1) |

( ) : with Radiotherapy

Table 5. Side Effect

|                     | FOBEM    | IFO*  | CDDP** |
|---------------------|----------|-------|--------|
| No. of cases        | 6 (5)*** | 4 (1) | 4 (1)  |
| General fatigue     | 2        | 1     | 3      |
| Anorexia            | 3        | 3     | 4      |
| Nausea              | 0        | 1     | 4      |
| Vomiting            | 0        | 0     | 4      |
| Diarrhea            | 0        | 0     | 2      |
| Loss of hair        | 0        | 2     | 3      |
| Fever               | 2        | 0     | 0      |
| Hearing disturbance | 0        | 0     | 0      |
| Pulmonary fibrosis  | 1        | 0     | 0      |
| Leukopenia          | 0        | 0     | 3      |
| Anemia              | 3        | 0     | 3      |
| Thrombocytopenia    | 0        | 0     | 1      |
| Hepatic dysfunction | 0        | 0     | 1      |
| Renal dysfunction   | 0        | 0     | 3      |

\* Monotherapy and Combination therapy of Ifosfamide

\*\* Monotherapy and Combination therapy of Cis platinum

\*\*\* ( ) : with Radiotherapy

Leukopenia : WBC, <2000/mm<sup>3</sup>, Anemia : Fall in Hemoglobin, >2 g/dl, Thrombocytopenia : Thr., <50000/mm<sup>3</sup>

## 予 後

腎摘除不能例6例の予後はきわめて不良で全例1年以内に死亡しており、生存期間は1~9カ月(平均4.3カ月)であった。これに対し、術後再発例または転移巣を有しながらも腎摘除術を施行しえた8例中、死亡例は3例であり、死亡3例の転移巣に対する治療開始後の生存期間は9~32カ月(平均19カ月)であった。

## 副 作 用

FOBEM 療法施行症例は6例中4例(66.7%)に、IFO または CDDP 投与症例はそれぞれ4例全例に何らかの副作用が認められた。

自覚的には消化器症状が多く認められたが、FOBEM 療法および IFO 投与症例の場合、いずれも中等度以下でコントロール可能であったが、CDDP 投与症例の場合、高度のものが多かった。また、脱毛は、IFO 投与症例2例、CDDP 投与症例3例の計5例に認められた。

血液学的副作用は、FOBEM 療法施行例に貧血(hemoglobin, 2 g/dl 以上減少)が3例(50%)に認められ、CDDP 投与症例は白血球減少(2000/mm<sup>3</sup>以下)、貧血がそれぞれ3例(75%)に認められた。また、CDDP 投与症例4例中3例(75%)に、creatinine clearance の一過性の低下(50 ml/min. 未満)が認められた(Table 5)。

## 考 察

Carter<sup>5)</sup> は腎癌に有効な抗癌剤は無く、ある程度有効なものとして hydroxyurea, dibromodulcitol をあげているが、その有効率はそれぞれ28%, 21%にすぎない。また、Merrin<sup>6)</sup> は、chloroethyl-cyclohexylnitrosourea (CCNU) の単独ならびに vinblastine との併用でそれぞれ20%, 16%の有効率を得たと報告している。

われわれは、進行腎癌の14症例に対し、FOBEM 療法、IFO または CDDP の単独ならびに併用療法を施行したが、その有効率は7.1%と、不十分なものであった。

IFO の腎癌に対する効果は、単独投与で20%, VCR との併用で18.2%の有効率<sup>7,8)</sup>であったと報告されて

いるが、Sheef<sup>9)</sup>は、IFO 300 mg/kg および放射線療法 (50~100 rad/day, total 500 rad) の併用を1コースとする治療により、転移巣を有する腎癌27例中、CR 2例、PR 11例であり、有効率は48.2%であったと報告している。

われわれも、肺転移の1例に対し、IFO と少線量の放射線療法の併用療法の併用療法を試みたが、PDであった。しかし、症例数がまだ1例であるため、IFO・放射線併用療法の効果について言及するには時期早尚であり、今後の追試が必要である。

## 結 語

遠隔転移を有する腎癌14症例に対し、FOBEM 療法、IFO または CDDP の単独ならびに併用療法を施行した。厚生省小山・斎藤班の判定基準によれば、CR が1例に得られたのみで、有効率は7.1%と不良であった。

本論文の要旨は、第5回泌尿器がん化学療法研究会（金沢市）において報告した。

## 文 献

- 1) 松村陽右・朝日俊彦・新島端夫：泌尿性器悪性腫瘍に対する FT-207 を基調とする制癌剤多剤投与と <sup>60</sup>Co 照射同時併用の経験。癌と化学療法 3: 556~561, 1976
- 2) 小山善之・斎藤達雄：がん化学療法の臨床効果判定基準。厚生省がん研究助成金による研究班報告

1980

- 3) 木村郁郎・大髙泰亮・安原尚蔵・杉山元治・占部康雄・藤井昌史・町田健一・松村陽右・朝日俊彦：間葉系悪性腫瘍に対する Adriamycin, Vincristine, Ifosfamide 併用療法の試み（予報）。癌と化学療法 2: 661~664, 1975
- 4) 吉本 純・松村陽右・朝日俊彦・尾崎雄治郎・棚橋豊子・金重哲三・津島知靖・大森弘之：泌尿性器悪性腫瘍に対する Vincristine, Ifosfamide, Bleomycin 併用療法の試み（予報）。西日泌尿 42: 761~766, 1980
- 5) Carter SK, Wasserman TH: The chemotherapy of urologic cancer. Cancer 36: 729~747, 1975
- 6) Merrin C, Mittelman A, Fanous N, Wajzman Z, Murphy GP: Chemotherapy of advanced renal cell carcinoma with Vinblastine and CCNU. J Urol 113: 21~23, 1975
- 7) Drings P: Clinical experience with Holoxan. Holoxan 文献集. p.104~107, Asta-Werke AG, Düsseldorf, 1977
- 8) Hartwich G: Clinical experience with Holoxan within the scope of the sequential combination therapy. Holoxan 文献集. p. 85~89, Asta-Werke AG, Düsseldorf, 1977
- 9) Scheef W: Clinical experience with Holoxan. Holoxan 文献集. p.99~103, Asta-Werke AG, Düsseldorf 1977

(1981年12月22日受付)