

進行性前立腺癌に対する Cyclophosphamide の 大量間歇療法の経験

箕面市立病院泌尿器科 (部長: 長船匡男)

客野 宮治, 山口 誓司, 松宮 清美*, 長船 匡男

INTERMITTENT INTRAVENOUS HIGH-DOSE CYCLOPHOSPHAMIDE THERAPY FOR ADVANCED PROSTATIC CANCER WITH DISTANT METASTASIS

Miyaji KYAKUNO, Seiji YAMAGUCHI, Kiyomi MATSUMIYA*
and Masao OSAFUNE

From the Department of Urology, Minoo City Hospital

Twelve patients with advanced carcinoma of the prostate were treated with intravenous high-dose cyclophosphamide therapy. All of them were hormone-resistant cases. At an interval of 3~4 weeks, cyclophosphamide was administered intravenously. The standard dosage of cyclophosphamide was 1,000 mg/m² and a 10% lower dose was administered to patients with liver dysfunction, anemia and elderly patients. The results of 10 patients were evaluable.

One case showed objective partial response, 1 case was stable and 8 patients showed objective progression according to the NPCP efficacy evaluation standard. The overall response rate was 20%, which we did not consider satisfactory. As to toxicity of cyclophosphamide, one patient died of severe acute hepatic failure, but in the others, complications were mild and tolerable.

(Acta Urol. Jpn. 35: 1865-1869, 1989)

Key words: Prostatic cancer, Chemotherapy, Cyclophosphamide

緒 言

前立腺癌の初期治療は、現在内分泌療法が主流とされている。しかし、骨転移を有する進行例の中には、内分泌療法に対して、骨転移巣の反応がきわめて悪く、予後不良な症例が多いことが経験されており、それらに対しては、確立した有効な治療法がないのが現状である。今回われわれは、ホルモン療法に抵抗をしいした進行性の前立腺癌症例に対し、cyclophosphamide (以下 CPM と略す) の大量間歇療法を施行し、若干の所見を得たので、ここに報告する。

対象ならびに方法

1. 対象症例

対象は、1982年以後、当科または他施設にて組織学的に前立腺癌の診断をうけ、DIP, CT, 骨シンチ、胸部レントゲン等により、遠隔転移が証明された症例

とし、かつ以下の条件を満たすものとした。

- (1) 計測可能または評価可能な病変を有するもの。
- (2) 少なくとも3カ月以上の生存が期待できるもの。
- (3) 肝・腎・心・肺・骨髄機能に重篤な障害を有しないもの。

1984年までに、上記条件を満たす12例に CPM 大量療法を施行した。

2. 対象の背景因子

12例の背景因子を Table 1 に示す。年齢は、66~88歳で、平均73.3歳。70歳代が7例と最も多かった。

病理学的には、全例腺癌で、grade 分類は高分化2例、中分化3例、低分化7例であった。

TNM 分類は Table 1 にしめすとおりである。症例4, 7および11については、他の施設にて内分泌療法を受けた後、当科に紹介されたもので、当科初診時の所見をしめした。

12例のうち、骨転移を有するものが10例、症例11は肺転移のみ、症例12はリンパ節転移のみであった。

3. 投与方法

* 現: 国立大阪病院泌尿器科

Table 1. CPM-療法12例の背景因子

症例	年齢	Grade	Stage	転移部位
1	66	wel	T ₃ N ₀ M ₁	骨
2	69	por	T ₃ N ₁ M ₁	骨, 肺, リンパ節
3	73	mod	T ₄ N ₀ M ₁	骨
4	88	por	(T ₄ N ₀ M ₁)	骨
5	72	por	T ₂ N ₀ M ₁	骨, 肺
6	71	por	T ₄ N ₀ M ₁	骨
7	75	por	(T ₁ N _x M ₁)	骨
8	86	por	T ₄ N ₀ M ₁	骨
9	72	wel	T ₄ N ₁ M ₁	骨, リンパ節
10	72	por	T ₃ N _x M ₁	骨
11	66	mod	(T ₄ N ₀ M ₀)	肺
12	70	mod	T ₄ N ₁ M ₀	リンパ節

Table 2. CPM-大量間歇療法

症例	Dosage (mg)	Course	併用療法
1	1000	6	Prostal®
2	1000	14	Estracyt®, Prostal®
3	1000	4	Prostal®
4	1100~1300	6	Prostal®
5	1000~1100	5	Prostal®
6	1100	9	Prostal®
7	1000	22	Prostal®
8	1000	15	Prostal®
9	1000~1500	7	Prostal®
10	1100	3	Estracyt®, Prostal®
11	1000	8	Estracyt®
12	1400	2	—

CPM の投与は、体表面積当り 1,000 mg を基準量とし、70歳以上の高齢、貧血、肝障害をおのおの10%のreduction factor として投与量を決定し、3~4週毎に点滴静注した。3クール終了後に効果判定をしたが、それ以降も、患者の状態が可能な限り治療を継続した。Table 2 に CPM の実際の投与量と投与回数を示す。1クール当りの投与量は、1,000~1,500 mg であり、施行回数は2~22回、平均8.4回であった。

なお、症例12を除く11例に内分泌療法を併用した。

4. 判定対象の選択および効果判定基準

Table 3. 骨転移例に対する既治療

症例	除癌術	ホルモン療法	期間	判定
1	施行	Honvan®	12 m	Prog.
2	施行	Honvan®, Estracyt®	20 m	Prog.
3	施行	Prostal®	11 m	Prog.
4		Estracyt®	7 y	Prog.
5		LH-RH analogue	3 m	Prog.
6		LH-RH analogue	2 m	Prog.
7	施行	Honvan®, Prostal®, Estracyt®	32 m	Prog.
8	施行	Honvan®	1 m	Prog.
9		LH-RH analogue	3 m	Prog.
10		LH-RH analogue, Prostal®	7 m	Prog.

12例のうち、症例12は高度食欲不振、全身倦怠感のため2クールのみ投与しえたに過ぎない。また症例11は肺転移のみを有する症例であるため、これら2例を効果判定より除外し、骨転移を有する10例についてのみ抗腫瘍効果を判定することとした。効果判定は、NPCP の効果判定基準¹⁾に従うものとした。

Table 3 に骨転移を有する10例の、CPM 療法前にうけた内分泌療法と、そのresponseを示す。10例全例が内分泌療法に対し、抵抗性を示した。

結 果

1. 抗腫瘍効果

骨転移を有する10例のCPM療法のobjective responseをTable 4に示す。

10例中、NPCP 効果判定基準では、partial response 1例、stable 1例、のこり8例はprogressiveであった。したがってstable以上を有効とした場合、有効率は2/10、20%となった。無効とされた8例中、骨転移巣の増加を認めたものは4例、PAPの上昇を認めたものは6例、performance status (PS) の10%以上の低下を認めたものは5例であった。

Table 4. CPM-療法に対する他覚所見の反応

症例	P.S. (%)	PAP (ng/ml)	ALP (U/L)	骨シンチ	判定 (NPCP)
1	40 → 80	2.53 → 1.16	177 → 210	spot 減少	P.R.
2	90 → 90	1.75 → 1.73	121 → 115	new spot 出現	Prog.
3	60 → 50	0.88 → 3.71	178 → 161	new spot 出現	Prog.
4	70 → 50	5.15 → 13.28	72 → 103	変化なし	Prog.
5	50 → 40	2.77 → 3.43	595 → 235	変化なし	Prog.
6	60 → 60	18.80 → 1.86	727 → 521	new spot 出現	Prog.
7	90 → 50	6.25 → 6.40	164 → 119	変化なし	Prog.
8	70 → 70	1.37 → 1.32	780 → 174	変化なし	Stable
9	90 → 90	52.92 → 515.7	1092 → 981	変化なし	Prog.
10	80 → 50	15.88 → 41.34	789 → 988	new spot 出現	Prog.

Subjective response については, 治療前, 疼痛を訴えた3例は, 全て疼痛の軽減ないし消失を認めたが, 疼痛を訴えなかった7例中4例が疼痛を訴えるようになった. 排尿状態については, 施行前に6例に排尿障害を認めたが, そのうち2例に改善を認め, 1例に悪化, 3例には変化を認めなかった.

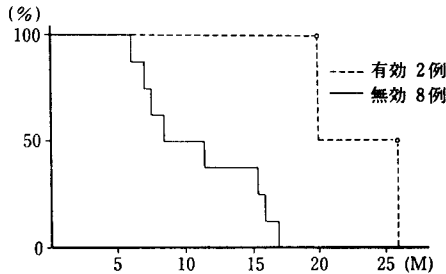


Fig. 1. 骨転移例の生存曲線

骨転移例10例の生存曲線を Fig. 1 に示す. 有効とされた2例の有効持続期間は14か月と15か月で平均14.5か月, 平均生存期間は23か月であり, 無効とされた8例の平均生存期間は10.8か月であった.

Table 5. CPM-療法12例における副作用

全身倦怠感	5例
食欲低下	2例
頭痛	1例
発熱	3例
悪心, 嘔吐	1例
白血球減少	4例
血清ビリルビン値上昇	5例
急性肝不全	1例

2. 副作用

12例に対する副作用を Table 5 にしめす. 最も頻度の高いものは, 全身倦怠感で5例, 白血球減少も4例に認めたが, これは WBC 2,100~3,700/mm³ 程度の比較的軽いものであった. また, 血清 bilirubin 値の上昇を5例に認めたが, いずれも 1 mg/dl 台のごく軽微なものであった. その他, 頭痛, 発熱がおおの2例, 胸腰部痛が3例, 他の報告では比較的多いとされている食欲不振は2例のみで, 血小板減少症, 腎機能障害, 下痢, 嘔吐等の症状はみとめられなかった.

以上は, 比較的軽度な副作用であるが, 唯一の重篤例として, 症例11の患者が8クール終了後, 急激な肝機能障害をおこし, 短期間で死亡したのが挙げられる. 他に原因が認められないことから, CPM の副作用の可能性が高く, われわれの経験した唯一の重篤な副作用と考えられた.

CPM に特有の副作用とされている, 出血性膀胱炎

は1例も認められなかった.

考 察

Huggins らの報告²⁾ 以来, 内分泌療法は, 前立腺癌に対して有効性が高く, かつ比較的副作用が少なく容易に行えるために, 初回治療の主流とされてきた. しかし内分泌療法には, 腫瘍細胞のホルモン抵抗性の獲得による再燃³⁾, high grade tumor の反応の低さ⁴⁾, といった困難な問題点があり, 近年, その限界が指摘されている. また, VACURG の報告のように内分泌療法の効果そのものにも疑問を投げかけるむきもある^{5,6)}.

したがって, 限局性の症例に対しては, total prostatectomy, total cystoprostatectomy 等の根治的な外科療法が勧められている. しかし, 前立腺癌は, 初診時すでに high stage 症例の率がたかく^{7,8)}, 外科療法の適応外であることが多いため, systemic chemotherapy の確立は重要な課題であると思われる.

近年 Estracyt®, ifosfamide, peplomycin, cis-DDP 等の前立腺癌に有効とされる新たな薬剤の開発およびそれを用いた各種の化学療法の試みがなされてきた.

内分泌療法抵抗例に対する化学療法は, 単剤投与としては, Estracyt® について, 高安⁹⁾, 富田ら¹⁰⁾ が, それぞれ38%, 80%, ifosfamide については, 安藤ら¹¹⁾ が40%という response rate を報告している. また, peplomycin については小磯ら¹²⁾ が17%という報告をしており, cis-DDP については, Merrin らの報告¹³⁾ で43%という成績がえられている.

多剤併用療法としては, Kasimis ら¹⁴⁾ が FAM 療法 (doxorubicin, mitomycin-C, 5-FU) を用いて42.9%, Soloway ら¹⁵⁾ が CPM, doxorubicin, 5-FU を用いて52%という有効率を報告しており, Muss ら¹⁶⁾ は CPM, MTX, 5-FU を用いて53.3%という報告をしている. また, 本邦では, 吉本ら¹⁷⁾ が VIP 療法を用いて有効率64.7%という成績を報告している.

しかし, その副作用および有効期間まで考慮すると, いまだ, 前立腺癌の化学療法への有効性は, 十分なものとは思えない.

CPM は nitrogen mustard の1種で, 前立腺癌に対して有効といわれ, かつその作用は濃度依存性とされている¹⁸⁾. したがって, 大量間歇療法は, CPM の投与方法としてはごく望ましいものと考えられ, NPCP protocol 100¹⁹⁾ を含むいくつかの trial が行われてきた. 欧米では, Scott ら²⁰⁾ が, 再発性の進行

性前立腺癌に対し、CPM 1,000 mg/m² を3週間隔で用い、4 course 終了後41.4%の response rate を報告している。また、Chlebowski²¹⁾、Muss ら¹⁶⁾ も類似の条件下で、CPM をおのおの 800~1,200 mg/m²、750 mg/m² 使用し 53.3%、52.9% とごく近い成績を報告している。

本邦では、藤井らが、1982年に13例の進行性の前立腺癌の再発例に対し、CPM 700~1,000 mg を投与し、8例 (61.5%) に効果を認めたとしている²²⁾。

それに対し、われわれの study では、有効例は10例中2例、response rate は20%となり、Scott、Muss、Chlebowski さらに藤井らの報告と比較し、低い値となった。われわれの経験では、自覚症状の改善には多少の効果が見られるものの、腫瘍の進行そのものに対する効果については、かなり悲観的と言わざるをえない。

この差の原因となった factor を考えた場合、投与間隔の差、grade、初回治療の差等が挙げられるが、いずれも決定的な差をもたらすものは考えにくい。

しかし、われわれの報告も、Scott らの報告も、統計上十分な信頼をおくには、対象集団の数が小さすぎると思われる。したがって、本療法の有効性の判定には、より多数の症例経験の積み重ねが必要と思われるが、われわれは本療法の有効率は、上述した諸家の報告ほど楽観的なものではないと考えている。

なお、副作用については、ごく稀な例外を除けば、比較的軽微で、十分な注意を払えば外来治療が可能と思われた。

結 語

遠隔転移をもつ進行性前立腺癌の患者12例に対し、CPM の大量間歇療法をおこなった。投与量は CPM 1,000 mg/m² を基準量とし、1,000~1,500 mg を3~4週毎に点滴静注した。全例内分泌療法に抵抗例で、骨転移を有する10例の効果判定では、partial response 1例、stable 1例となり、有効率は20%となった。これは、類似の療法を行った諸家の報告より、かなり低い率であったが、その原因となった要因は不明であった。

副作用については、ごく軽微で、十分な配慮をもってすれば、外来治療で可能と思われた。

本論文の要旨は、1988年11月6日、第38回日本泌尿器科学会中部連合総会において発表した。

文 献

1) Slack NH, Brady MF, Murphy GP and in-

vestigators in the national prostatic cancer project: A reexamination of the stable category for evaluating response in patients with advanced prostate cancer. *Cancer* 54: 564-574, 1984

- 2) Huggins C and Hodges CV: Studies on prostatic cancer: the effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1: 293-297, 1941
- 3) 竹内弘幸: 前立腺癌治療の最近の傾向: 抗男性ホルモン療法の限界. *日泌尿会誌* 68: 844, 1977
- 4) 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
- 5) Mellinger GT, Arduino LJ, Becker LE, Berman HI, Bischoff AJ, Doe RP, Elliot JS, Gehan EA, Glucksman M, Gross AJ, Haltiwanger E, Higgins RB, Jorgens J, Kaplan E, Kramer HC, Lee LE Jr, Lilien OM, Malament M, Mostofi FK, Nataro M, Parry WL and 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
- 6) 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 Jr, Malament M, Mellinger GT, Mostofi FK, Parry WL, Rogers LS, Ulm AH and Wolcott MW: Carcinoma of the prostate: treatment comparisons. The veterans administration cooperative urological research group. *J Urol* 98: 516-522, 1967
- 7) 藤目 真, 鈴木 明, 星野 十, 中村晃一郎, 岩動孝一郎, 新島端夫: 前立腺癌の治療成績. *日泌尿会誌* 77: 711-715, 1986
- 8) 赤倉功一郎, 井坂茂夫, 布施秀樹, 秋元 晋, 今井強一, 山中英寿, 赤座英之, 新島端夫, 森山信男, 河邊香月, 松本恵一, 手嶋伸一, 古畑哲彦, 武田 尚, 藤井 浩, 近藤猪一郎, 古武敏彦, 宇佐見道之, 松村陽右, 島崎 淳: 本邦における前立腺癌の治療動向: 最近5年間における9施設の統計. *泌尿紀要* 34: 123-129, 1988
- 9) 高安久雄, 志田圭三, 百瀬俊郎, 園田孝夫, 吉田修, 高井修道, 松本恵一, 横川正之, 新島端夫, 岸本 孝, 島崎 淳, 近藤 厚, 大森弘之, 渡辺 汎, 三矢英輔, 安藤 弘, 今村一男, 町田豊平, 岩動孝一郎, 田崎 寛, 川井 博, 横山正夫, 河合恒雄, 折笠精一, 熊本悦明: Estracyt® の前立腺癌に対する治療効果に関する臨床的研究. *西日泌尿* 42: 715-731, 1980
- 10) 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
- 11) 安藤 研, 丸岡正幸, 原 繁, 島崎 淳: 前立

- 腺癌再燃例に対する Ifosfamide 療法. 西日泌尿 43: 1299-1303, 1981
- 12) Koiso K, Niiijima T: Chemotherapy of advanced prostatic cancer with peplomycin. Prostate (Supple) 1: 103-110, 1981
- 13) Merrin C: Treatment of advanced carcinoma of the prostate (stage D) with infusion of cis-diamminedichloroplatinum (IINSC 119875): a pilot study. J Urol 119: 522-524, 1978
- 14) Kasimis BS, Miller JB, Kaneshiro CA, Forbes KA, Moran EM, Metter GE: Cyclophosphamide versus 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C (FAM') in the treatment of hormone-resistant metastatic carcinoma of the prostate: a preliminary report of a randomized trial. J Clin Oncol 3: 385-392, 1985
- 15) Soloway MS, Shippel RM, Ikard M: Cyclophosphamide, doxorubicin hydrochloride and 5-fluorouracil in advanced carcinoma of the prostate. J Urol 122: 637-639, 1979
- 16) Muss HB, Howard V, Richards F, White DR, Jackson DV, Cooper MR, Stuart JJ, Resnick MI, Brodtkin R and Spurr CL: Cyclophosphamide versus cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil in advanced prostatic cancer: a randomized trial. Cancer 47: 1949-1953, 1981
- 17) 吉本 純, 那須保友, 赤木隆文, 小浜常昭, 津島知靖, 尾崎雄治郎, 松村陽右, 大森弘之: 進行 Stage D 前立腺癌に対する Vincristine, Ifosfamide, Peplomycin 併用療法. 日泌尿会誌 76: 1-9, 1985
- 18) 下山正徳: 制癌剤の Cell-Kill-Kinetics と至適投与法. 癌と化療 3: 1103-1110, 1976
- 19) Murphy GP: Cancer of the prostate. Cancer 32: 1089-1091, 1973
- 20) Scott WW, Johnson DE, Schmidt JE, Gibbons RP, Prout GR, Joiner JR, Saroff J and Murphy GP: Chemotherapy of advanced prostatic carcinoma with cyclophosphamide or 5-fluorouracil: results of first national randomized study. J Urol 114: 909-911, 1975
- 21) Chlebowski RT, Hestorff R, Sardoff L, Weiner J and Bateman JR: Cyclophosphamide (NSC 26271) versus the combination of adriamycin (NSC 123127), 5-fluorouracil (NSC 19893), and cyclophosphamide in the treatment of metastatic prostatic cancer: a randomized trial. Cancer 42: 2546-2552, 1978
- 22) 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: Stage D 前立腺癌に対する Cyclophosphamide 大量間歇療法. 泌尿紀要 28: 1127-1132, 1982

(1989年3月2日受付)