

再燃前立腺癌に対する Vincristine, Ifosfamide, Peplomycin 併用療法 (VIP 療法)

富山医科薬科大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 片山 喬教授)

風	間	泰	蔵
片	山		喬
梅	田	慶	一
秋	谷		徹
中	田	瑛	浩

COMBINATION CHEMOTHERAPY OF VINCRISTINE, IFOSFAMIDE AND PEPLOMYCIN IN THE PATIENTS WITH REACTIVATED PROSTATIC CANCER

Taizo KAZAMA, Takashi KATAYAMA, Keiichi UMEDA,
Toru AKIYA and Teruhiro NAKADA

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University
(Director: Prof. T. Katayama)*

Ten patients with reactivated stage D prostatic cancer were treated with the combination therapy of vincristine, ifosfamide and peplomycin (VIP therapy). This treatment gave a good relief of bone pain in 4 out of 8 patients (50%) and improvement of dysuria in 2 out of 6 patients (33%), but objective responses of primary and metastatic lesions were poor. The over-all response rate was 20% by Karnofsky's category of response, 10% by the response criteria of Shida et al., 50% by National Prostatic Cancer Project criteria in the United States and 10% by the response criteria of Koyama and Saito's group. The toxicity of VIP therapy was mild to moderate except for hepatic insufficiency shown in one case.

Key words: Prostatic cancer, Relapse, VIP therapy

緒 言

前立腺癌に対する保存的治療としては、現在、ホルモン療法が主流となっており、したがって、前立腺癌の再燃は、ホルモン療法に反応しなくなった場合をさすというのが、一般的な考えかたである。しかし、再燃前立腺癌に対しては、ホルモン療法のみならず、これまで試みられた種々の化学療法によっても、いまだ十分な効果を得られているとはいいい難い。

今回、われわれは、再燃前立腺癌の10例に、吉本ら¹⁾により初めて施行され、良好な成績をあげたと報告された vincristine, ifosfamide, peplomycin 3剤

併用療法 (VIP therapy) を施行したので、その結果に若干の文献的考察を加えて報告する。

対象ならびに方法

1. 対象症例

富山医科薬科大学附属病院泌尿器科において、1980年10月より1985年2月までに、前立腺癌と診断された患者は41例であり、うち再燃をみたものは16例であった (Table 1)。この再燃例16例中10例に、VIP 療法を施行した (Table 2)。VIP 施行例についてみると、まず年齢は、50歳より80歳までで、平均66歳であった。Whitmore の分類²⁾によると、再燃時には、全例

遠隔転移を有する stage D 症例であり、また病理組織学的には、全例腺癌で、低分化癌 4 例、中分化癌 5 例、高分化癌 1 例であった。performans status については、grade 0 : 1 例、grade 1 : 6 例、grade 2 : 3 例であった。

再燃様式でみると、局所増悪 1 例、全身増悪 4 例、局所、全身増悪の両者をみたものが 5 例である。

初期治療の内訳としては、内分泌療法は全例に施行されていたが、内分泌療法単独のものが 8 例、内分泌療法に放射線療法、化学療法を併用したものがそれぞれ 1 例であった。治療開始から、再燃までの期間は、1 カ月から 4 年 6 カ月で、平均 1 年 5 カ月であった。

Table 1. Patients of prostatic cancer

		(1980年10月～1985年2月)	
		当科初診例	再燃例
例年	数令	41 46～89歳 (平均71歳)	16 (39%) 50～80歳 (平均68歳)
臨床病期 (初診時)	A ₁	2 (5%)	0 (0%)
	A ₂	2 (5%)	0 (0%)
	B ₁	0 (0%)	0 (0%)
	B ₂	3 (7%)	0 (0%)
	C	11 (27%)	5 (31%)
	D ₁	1 (2%)	1 (6%)
分化度 (初診時)	D ₂	22 (54%)	10 (63%)
	高分化	13 (31%)	3 (19%)
	中分化	22 (54%)	9 (56%)
	低分化	6 (15%)	4 (25%)

また、全例とも、VIP 施行前には、腎機能、肝機能、呼吸機能に重篤な障害は認められなかった。

2. 投与方法

投与方法は、Fig. 1 に示すごとく、吉本ら¹⁾に準じた。これを 1 コースとして、3 週間ごとに施行した。また、副作用防止のため、メイロンを 1 日 2 A 使用して尿のアルカリ化を計るとともに、輸液、利尿剤にて 1 日 3,000 ml 以上の尿量保持に努めた。投与コース数は、1～4 コース (平均 2.6 コース) であった。

3. 効果判定

効果判定には、Karnofsky の Categories of Response³⁾、志田らの、前立腺癌における抗癌剤の臨床効果判定基準⁴⁾、米国 National Prostatic Cancer Project (NPCP) の基準⁵⁾、及び小山・斎藤班のがん化学療法の臨床効果判定基準⁶⁾ の 4 者を用いた。判定は、VIP 療法終了の 4 週間後に行った。

なお、今回の検討の対象とした症例中には、VIP 療法終了後の観察期間のいまだ短い症例が多く、遠隔効果についての検討は、行わなかった。

結 果

1. 自覚の効果

Table 3 に示すごとく、疼痛の改善をみたものは、8 例中 4 例であり、有効率は 50% であった。排尿障害の改善は、6 例中 2 例、33% にみられた。また、performans status に対しては、5 例全例とも改善はみ

Table 2. Patients characteristics

No.	発病年令	再燃年令	Stage 初診時→再燃時	組織像	P.S.	再燃様式	初期治療	治療開始から 再燃までの期間	VIP 施行 クール数
1	62	63	C → D ₂	中分化	1	(局所増悪 全身増悪)	ホルモン療法	9 カ月	3
2	68	70	D ₂ → D ₂	低分化	1	局所増悪	ホルモン療法	1 年 9 カ月	3
3	70	76	D ₂ → D ₂	中分化	1	全身増悪	ホルモン療法	1 カ月	1
4	63	64	C → D ₂	低分化	1	(局所増悪 全身増悪)	ホルモン療法	1 年 2 カ月	4
5	57	60	D ₂ → D ₂	低分化	1	(局所増悪 全身増悪)	ホルモン療法	7 カ月	3
6	56	57	D ₂ → D ₂	低分化	2	全身増悪	ホルモン療法	2 カ月	4
7	56	60	D ₂ → D ₂	高分化	2	(局所増悪 全身増悪)	ホルモン療法	4 年 6 カ月	3
8	78	79	D ₂ → D ₂	中分化	1	(局所増悪 全身増悪)	ホルモン療法	1 年	1
9	46	50	D ₁ → D ₂	中分化	0	全身増悪	(ホルモン療法 放射線療法)	3 年 7 カ月	3
10	79	80	D ₂ → D ₂	高分化	2	全身増悪	(ホルモン療法 化学療法)	6 カ月	1

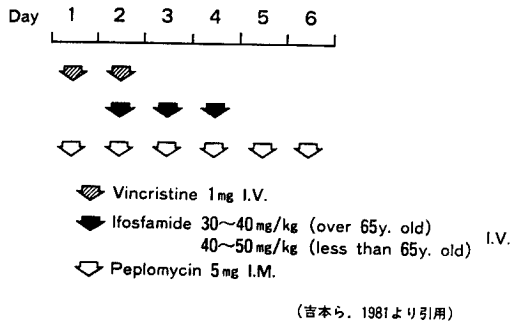


Fig. 1. Treatment schedule of VIP therapy

Table 3. Subjective response

症 状	評価可能 症例数	著効	有効	やや有効	無効	有効率
疼 痛	8	1	3	0	4	50%
排尿障害	6	0	2	1	3	33%
P. S.	5	0	0	0	5	0%

Table 4. Objective response

所 見	評価可能 症例数	著効	有効	やや有効	無効	有効率
原発巣 { 触 診 UG	10 10	0 0	1 1	1 1	8 8	10% 10%
骨スキャン又は X-P	9	0	0	2	7	0%
骨以外の臓器の 転 移 巣	2	0	0	0	2	0%
PAP (RIA)	9	2	1	0	6	33%
Al-p	3	0	0	0	3	0%

Table 5. Effect of VIP therapy

判定法 Case No	Karnofsky	志田ら	NPCP	小山・斎藤班
1	O—O	無 効	P	P D
2	O—O	無 効	P	P D
3	O—O	無 効	P	P D
4	I—B	有 効	PR	P R
5	O—A	無 効	S	N C
6	O—O	無 効	P	P D
7	O—A	やや有効	S	N C
8	O—B	無 効	S	P D
9	I—A	やや有効	S	M R
10	O—O	無 効	P	P D
有効率	20%	10%	50%	10%

Table 6. Comparison between responders and non-responders

	有効例(S+PR)	無効例(P)
例 数	5	5
年 令	57~80歳 (平均69歳)	50~79歳 (平均63歳)
組 織 分 化 度 (初診時)高分化	1	1
中分化	4	2
低分化	0	2
再燃までの期間	(平均)26ヵ月	(平均)8ヵ月

られず、有効率0%と非常に低い結果が得られたが、これについては、今回検討した症例では、いずれも50%以上と比較的良好な performans status を有していたことも一因と考えられる。

2. 他覚的效果

Table 4 に示すごとく、原発巣に対する効果は、触診、UG 上ともに、10例中1例と10%の有効率であった。また骨転移巣に対する効果では、9例中2例が、骨スキャンまたは骨線写真上、やや有効と判定されたが、有効以上の効果の得られた症例はなく、有効率は0%であった。骨以外の臓器への転移巣では、肺、リンパ節への転移がそれぞれ1例見られたが、縮小はみられず、有効率は、やはり0%であった。prostatic acid phosphatase (PAP) については、治療前9例が、PAP (RIA) の高値を示していたが、うち3例に低下をみ、有効率は33%であった。また、alkali phosphatase については治療前高値を示した3例のいずれにも低下はみられず、有効率は、0%という結果であった。

3. 総合効果判定

Table 5 に示すごとく、VIP 療法の有効率は、Karnofsky の基準で20%、志田らの基準で10%、NPCP の基準で50%、小山・斎藤班の基準で10%という結果であった。

4. 有効例と無効例の比較

有効例と無効例の間で、各背景因子を比較すると、年齢には差は認められず、また病理組織分化度では、無効例に若干、低分化型が多い傾向を示したが、有意の差ではなかった。再燃までの期間でも、有効例で平均26ヵ月、無効例で平均8ヵ月と、有効例で長い傾向がみられたが、やはり有意の差ではなかった (Table 5)。

5. 副作用

10例全例に何らかの副作用が認められた。消化器症状が高頻度に認められ、悪心、嘔吐が5例(50%)、

Table 7. Side effects

副作用				症例数 (%)	
悪食	心	嘔	吐	5	(50%)
脱	思	不	振	9	(90%)
発			毛	5	(50%)
発			熱	5	(50%)
血			疹	2	(20%)
白血球減少 ($\leq 2,000/\text{mm}^3$)			尿	2	(20%)
貧血				2	(20%)
血小板減少 ($\leq 50,000/\text{mm}^3$)			血	4	(40%)
肝			害	2	(20%)
肺	線	維	症	1	(10%)
神	経	障	害	0	(0%)
腎		障	害	0	(0%)

食思不振が9例(90%)であったが、いずれも軽度であり、このために治療上、特に支障を来すことはなかった。その他、頻度の高かったものとして、脱毛が5例(50%)、発熱が5例(50%)に認められた。

造血器障害としては、 $2,000/\text{mm}^3$ 以下の白血球減少、貧血、 $50,000/\text{mm}^3$ 以下の血小板減少が、それぞれ2例(20%)、4例(40%)、2例(20%)に認められたが、いずれも短期間のうちに回復している。peplomycinの副作用と思われる発疹は2例(20%)にみられ、また、肺線維症も1例(10%)にみられたが、軽度のものであった。また、ifosfamideに関するとと思われる副作用では、血尿2例(20%)、神経障害0例、肝障害2例(20%)であった。血尿をみた2例、および肝障害をみた1例では、すべて一過性の軽微なものであり、特に治療を要しなかったが、肝障害をみた残りの1例である、Table 2のNo. 3の症例では、VIP療法施行後より、急性肝不全の状態となり、各種治療にもかかわらず、DIC症候群を併発して死の転帰をとった。

その他には、腎障害を含め、特記すべき副作用は認められなかった(Table 7)。

考 察

再燃前立腺癌に対する化学療法は、単剤投与あるいは多剤併用による種々のものが報告されているが、いまだ満足のいく結果は得られていない。VIP療法は、vincristine, ifosfamide, peplomycinの3剤を併用するものであり、1981年、吉本ら⁷⁾により初めて報告された。吉本らは、その後、症例数を重ね、NPCPの基準を用いて、stable以上で、64.7%の有効率を報告している⁷⁾。今回のわれわれの検討では、stable以上で、50%の有効率となり、ほぼ、これに一致するものと考えられた。

Vincristine, ifosfamide, peplomycinの各々についても、これまでに前立腺癌に対する使用の報告がなされている。Solowayら⁸⁾は、ホルモン抵抗性で、前治療として放射線療法の施行されている前立腺癌患者34例に、vincristine単独療法を施行し、stable以上で、15%の有効率をみたと報告している。また、peplomycinについては、Koisoら⁹⁾が、再燃前立腺癌症例で、partial response以上が、17%と報告している。ifosfamideについても、河合ら¹⁰⁾が、原発巣に対して、30.7%の有効率を認めている。このように、各薬剤の、ある程度の有効性は、既に確立されているものと思われるが、布施ら¹¹⁾は、ifosfamide単独投与とVIP療法を比較し、ifosfamide単独投与の有効性を強調しており、この優劣を含めて、VIP療法の有用性についての今後のいっそうの検討が待たれるところである。

今回のわれわれの検討においては、遠隔効果についての検討は、行いえなかったが、化学療法の有効性の評価は、近接効果のみで判断されるべきでなく、この点については、VIP療法において、近接効果が0%の再燃例で、56%の遠隔効果を認めたとする報告もあり、われわれの症例についても、今後の観察が興味深いものと考えられる。

副作用については、全例に何らかの副作用がみられたものの、軽微なものが多く、10例中7例で、当初、目標とした2~3コースの施行が可能であった。ただ、1例に、肝不全から死に至った症例がみられたことは、本療法施行前の嚴重な肝機能及び投与量のチェックや、施行中から施行後の肝機能の注意深い観察の必要性を、改めて痛感させるものである。

結 語

再燃 stage D 前立腺癌患者10例に対し、VIP療法を施行し、以下の結果を得た。

1) 疼痛では50%の例に改善をみたが、他覚所見に対する有効率は低かった。

2) 総合効果では、Karnofskyの基準で20%、志田らの基準で10%、NPCPの基準で50%、小山・斎藤班の基準で10%の有効率であった。

3) 副作用は、肝不全となり死亡した1例を除いては、消化器症状、脱毛、発熱など、比較的軽度であった。

なお、本論文の要旨は、第73回日本泌尿器科学会総会において発表した。

文 献

- 1) 吉本 純・松村陽右・朝日俊彦・尾崎雄治郎・棚橋豊子・陶山文三・金重哲三・亀井義広・津島知靖・水野全裕・大森弘之：進行前立腺癌に対する Vincristine, Ifosfamide, Peplomycin 併用療法. 西日泌尿 **43** : 425~430, 1981
- 2) Whitmore WF Jr : The rationale and result of surgery for prostatic cancer. *Cancer* **16** : 1119~1132, 1963
- 3) Karnofsky DA: Meaningful clinical classification of therapeutic response to anticancer drugs. *Clin Pharmacol & Ther* **2** : 709~712, 1961
- 4) 志田圭三・松本恵一・島崎 淳・西村隆一・竹内弘幸・瀬戸輝一：前立腺癌における抗癌剤の臨床効果判定基準の提唱. 西日泌尿 **40** : 869~877, 1978
- 5) Schmidt JD, Gibbons RP, Johnson DE, Prout GR, Scott WW and Murphy GP : Chemotherapy of advanced prostatic cancer, evaluation of response parameters. *Urology* **7** : 602~610, 1976
- 6) 小山善文・斎藤達雄・がん化学療法の臨床効果判定基準. 厚生省がん助成金による研究班報告, 東京, 1980
- 7) 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
- 8) Soloway MS, Defernion JB, Gibbons RP, Johnson DE, Loening SA, Pontes JE, Prout GR Jr, Schmidt JD, Scott WW, Chu TM, Gaeta JF, Slack NH and Murphy GP : Comparison of estramustine phosphate and vincristine alone or in combination for patients with advanced, hormone refractory, previously irradiated carcinoma of the prostate. *J Urol* **125** : 664~667, 1981
- 9) Koiso K and Nijima T : Chemotherapy of advanced prostatic cancer with peplomycin. *The prostate (Supple)* **1** : 103~110, 1981
- 10) 河合恒雄・武田 尚・木原和徳・桜本敏夫・鷲塚誠：前立腺再燃癌に対する Ifosfamide 療法. 癌の臨床 **29** : 1085~1091, 1983
- 11) 布施秀樹・安藤 研・原 繁・座間秀一・島崎 淳：前立腺癌の再燃と再燃癌に対する化学療法. 泌尿紀要 **31** : 281~287, 1985
(1985年9月24日迅速掲載受付)