

各種尿路性器癌における化学療法後の顆粒球減少症に 対する CSF-HU (ヒト尿由来コロニー刺激因子： P-100) の臨床使用成績

国立がんセンター泌尿器科

(医長：松本恵一)

松本恵一^{*1*}・垣添忠生

日本医科大学付属第一病院泌尿器科

(部長：中神義三助教授)

中神義三^{*2*}・林昭棟・伊藤博

北海道大学医学部泌尿器科学教室

(主任：小柳知彦教授)

小柳知彦・坂下茂夫

千葉県がんセンター泌尿器科

(部長：長山忠雄)

長山忠雄・宮内武彦

帝京大学医学部泌尿器科学教室

(主任：和久正良教授)

豊嶋 穆

東京慈恵会医科大学泌尿器科学教室

(主任：町田豊平教授)

町田豊平^{*3}・小寺重行・和田鉄郎

東邦大学医学部泌尿器科学教室

(主任：安藤弘教授)

安藤弘^{*3}・松島正浩

癌研究会附属病院泌尿器科

(部長：河合恒雄)

河合恒雄・鷺塚 誠

昭和大学医学部泌尿器科学教室

(主任：今村一男教授)

今村一男^{*3}・吉田英機・檜垣昌夫

横浜市立大学医学部泌尿器科学教室

(主任：穂坂正彦教授)

穂坂正彦・窪田吉信

大阪府立成人病センター泌尿器科

(部長：古武敏彦)

古武敏彦・三木恒治

奈良県立医科大学泌尿器科学教室

(主任：岡島英五郎教授)

岡島英五郎・平尾佳彦・大園誠一郎

岡山大学医学部泌尿器科学教室

(主任：大森弘之教授)

大森弘之^{*3}・松村陽右

東京大学医学部第三内科学教室

高久史磨^{*4}

自治医科大学造血発生

元吉和夫^{*4}

CLINICAL TRIAL OF CSF-HU (COLONY-STIMULATING FACTOR DERIVED FROM HUMAN URINE: P-100) ON GRANULOCYTOPENIA INDUCED BY ANTICANCER THERAPY IN UROGENITAL CANCER PATIENTS

Keiichi MATSUMOTO and Tadao KAKIZOE

From the Department of Urology, National Cancer Center

(Chief: Dr. K. Matsumoto)

*1 P-100 研究会 尿路性器癌分科会会長

*2 P-100 研究会 尿路性器癌分科会事務局，論文執筆者

*3 薬効判定委員

*4 総合薬効判定委員

Yoshizo NAKAGAMI, Shoto RIN and Hiroshi ITO

*From the Department of Urology, First Hospital of Nippon Medical University
(Director: A. Prof. Y. Nakagami)*

Tomohiko KOYANAGI and Shigeo SAKASHITA

*From the Department of Urology, School of Medicine, Hokkaido University
(Director: Prof. Koyanagi)*

Tadao NAGAYAMA and Takehiko MIYAUCHI

*From the Department of Urology, Chiba Cancer Center
(Chief: Dr. T. Nagayama)*

Atsushi TOYOSHIMA

*From the Department of Urology, School of Medicine, Teikyo University
(Director: Prof. M. Waku)*

Toyohei MACHIDA, Shigeyuki KODERA and Tetsuro WADA

*From the Department of Urology, Jikei Medical University
(Director: Prof. T. Machida)*

Ko ANDO and Masahiro MATSUSHIMA

*From the Department of Urology, School of Medicine, Toho University
(Director: Prof. K. Ando)*

Tsuneo KAWAI and Makoto WASHIZUKA

*From the Department of Urology, Japanese Foundation for Cancer Research, Cancer Institute Hospital
(Chief: Dr. T. Kawai)*

Kazuo IMAMURA, Hideki YOSHIDA and Yoshio HIGAKI

*From the Department of Urology, School of Medicine, Showa University
(Director: Prof. K. Imamura)*

Masahiko HOSAKA and Yoshinobu KUBOTA

*From the Department of Urology, School of Medicine, Yokohama City University
(Director: Prof. M. Hosaka)*

Toshihiko KOTAKE and Tsuneharu MIKI

*From the Department of Urology, the Center for Adult Diseases Osaka
(Chief: Dr. T. Kotake)*

Eigoro OKAJIMA, Yoshihiko HIRAO and Seiichiro OZONO

*From the Department of Urology, Nara Medical University
(Director: Prof. E. Okajima)*

Hiroyuki OHMORI and Yosuke MATSUMURA

*From the Department of Urology, School of Medicine, Okayama University
(Director: Prof. H. Ohmori)*

Fumimaro TAKAKU

From the Third Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Tokyo University

Kazuo MOTOYOSHI

From the Division of Hemopoiesis, Institute of Hematology, Jichi Medical University

We examined the value of the CSF-HU preparation (colony-stimulating factor derived from human urine: P-100) to prevent or treat granulocytopenia induced by anticancer chemotherapy.

Subjects were urogenital cancer patients who underwent two courses of the same chemotherapy regimen. Among these patients, we selected the subjects whose leucocyte counts were decreased to less than 2000/mm³ after the first course of anticancer chemotherapy. P-100 was administered from

the following day of the end of the second course of chemotherapy at a dose of 8,000,000 units/day by intravenous drip infusion for 7 successive days.

According to the global evaluation by consideration of changes in leucocyte and granulocyte counts, the utility rate by physicians was 52.4% (22/42), and that by a committee was 50.0% (18/36). No difference was seen in utility rate and efficacy rate according to P.S., cancer types and antineoplastic drugs used.

Side effects were noted only in 2.3% (1/44) which was mild and transient fever.

These findings suggest that P-100 is a very useful drug for prevention and/or treatment of granulocytopenia following cancer chemotherapy.

Key words: Clinical trial, Colony-stimulating factor, Granulocytopenia, Anticancer chemotherapy

はじめに

尿路性器癌における治療は原則としては外科療法であり、可能であれば悪性化したすべての細胞の除去を目的とする。しかし多くの症例ではその目的を十分達成するに至らず、化学療法剤による治療に頼らざるをえない。近年、化学療法の重要性がますます高まり、従来の消極的な治療から積極的な治療への転換および手術成績向上の目的で種々の化学療法剤が広く用いられるようになった。

これに伴い、薬剤そのものの改良研究も大きく進展し、抗腫瘍効果の増強、付随する副作用の軽減が種々検討されてきた。しかし依然として化学療法施行時に随伴する副作用、特に顆粒球の減少は宿命的なものとされ、やむなく抗癌剤の投与量、投与回数が制限されていることは異論のないところである。

元吉、高久らはヒト尿中に存在する CSF に着目し、その研究過程においてヒトのマクロファージを刺激して、顆粒球のコロニー形成を促進する CSF を放出させる物質、CSF-HU (colony-stimulating factor human urine) を見出したが¹⁾、さらにこのものを加えてヒトの骨髓細胞の液体培養を行なうと顆粒球系幹細胞 (colony-forming unit in culture, CFU-C) が増加することを実証した²⁾。

これらの事実より CSF-HU が化学療法または放射線治療に伴う顆粒球減少の予防並びに治療をなし得る可能性が示唆され、その後 CSF-HU を主成分とした製剤 (以下 P-100 と略する) を用い臨床第Ⅰ相試験および初期第Ⅱ相試験で、この製剤の臨床的有用性が検討された³⁾。

今回、われわれは尿路性器癌での抗癌剤投与による顆粒球減少に対する P-100 の予防および治療効果を検討する目的で、多施設による臨床第Ⅱ相試験を実施したので、その成績を報告する。なお本試験は1985年3月より11月までの9カ月間で実施された。

試験方法

1. 対象

睾丸腫瘍、膀胱腫瘍、胃癌などを中心とした尿路性器癌の患者で、術前または術後の強化療法において一定の化学療法 regimen による治療を受けている患者を対象とした。ただし、直前に施行した化学療法により、白血球数が $2000/\text{mm}^3$ 以下にまで減少を認めたもののうち performance status の0～3までの症例を選択した。

なお、年齢は16歳以上、病期、入院・外来別はとくに規定しなかった。

2. 試験薬剤

1バイアル中 CSF-HU 400万単位を含む凍結乾燥製剤 (P-100) を用いた。

3. 投与方法 (Fig. 1)

同一の患者において同一の化学療法を2回続けて施行し、第1回目療法を自然経過観察期、第2回目療法を P-100 投与期とした。すなわち、第1回目の化学療法では P-100 の投与を行わず (P-100 非投与期)、療法後の経過を観察し白血球数の最低値が $2000/\text{mm}^3$ 以下にまで低下することを確認した後、同一の regimen にて第2回目の化学療法を施行し終了直後より1回800万単位を1日1回7日間連日投与した。

用法は1バイアルを添付の生理食塩液にて溶解し、

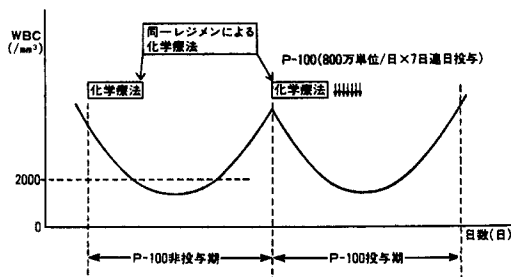


Fig. 1

Table 1. 検査および観察項目とその実施時期。

○印：必須 *印：可能な限り

項 目		時 期	化 療 前 日	化 療 投 与 期 間				化 療 後 の 日 数																																	
				第 1 日	第 2 日	第 3 日	第 4 日	第 5 日	第 6 日	第 7 日	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35			
臨床 所 見	朝の体温（最高体温）							○	○	○	○	○	○	○	○																										
	出血傾向																																								
	鼻 出 血																																								
	歯 肉 出 血																																								
	性 器 出 血																																								
	四肢浮腫																																								
	血圧（投与前）（ / ）								○	○	○	○	○	○	○	○																									
	血圧（投与後）（ / ）								○	○	○	○	○	○	○	○																									
	網赤血球（%）								○																																
	R B C (×10 ¹² /ml)								○																																
臨床 検 査	Hb (g/dl)							○																																	
	Ht (%)							○																																	
	血小板 (×10 ⁹ /ml)							○																																	
	W B C (/mm ³)	○		○	○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		
	骨髄球 (/mm ³)	○		○	○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		
	後骨髄球 (%)	○		○	○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		
	芽状核球 (%)	○		○	○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		
	分節核球 (%)	○		○	○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		
	好酸球 (%)	○		○	○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		
	好塩基球 (%)	○		○	○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		
	リンパ球 (%)	○		○	○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		
検査	単 核 球 (%)	○		○	○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		
	T - P (g/dl)							○																																	
	A / G							○																																	
	コレステロール (mg/dl)							○																																	
	Al - P (法)							○																																	
	G O T (U)							○																																	
	G P T (U)							○																																	
	総ビリルビン (mg/dl)							○																																	
	直接ビリルビン (mg/dl)							○																																	
	B U N							○																																	
	クレアチニン (mg/dl)							○																																	
尿	蛋 白							○																																	
	糖							○																																	
	ウロビリノゲン							○																																	
	沈 澱							○																																	
血							○																																		
C R P							○																																		

P-100 投与検査用血清採取日 5~14日

* : いずれか一日

さらに投与全量を 500 ml の生理食塩液で希釈し、2～3 時間かけて点滴静注した。

4. 併用薬剤

P-100 の効果判定に影響を与えると考えられる以下の薬剤については併用を禁止した。

- ①ステロイド系製剤 ②マクロファージを非特異的に活性化する製剤 ③アデニン製剤
- ④イノシン製剤 ⑤チトクロム C 製剤

5. 化学療法 regimen

各施設で用いられている化学療法 regimen で実施した（ただし、P-100 非投与期、投与期の化学療法 regimen は同一のものとした）。

6. 患者の同意

試験実施にあたり本人または家族にその内容を十分に説明し同意を得た。

7. 検査および観察項目とその実施時期

Table 1 に従って血算・血液像、血液生化学検査、尿検査、臨床所見の観察を行なった。

8. 評価

1) 主治医判定

主治医により次の要領で有用度、概括安全度を判定

した。

(a) 有用度

P-100 投与後の白血球数、顆粒球数の経時的推移を非投与期と対比し、化学療法終了直後と薬剤投与後の白血球および血液像の変動、とくに最低顆粒球数とその持続日数、顆粒球数の回復の速度、顆粒球数の回復後のレベル、総合的にみての顆粒球数の回復状態などの薬効判定項目に基づくデータを総合的に評価し、更に概括安全度ならびに感染の危険性など患者の状態を加味して、P-100 の臨床的有用性を次の 6 段階で判定した。

- ①極めて有用 ②有用 ③やや有用 ④どちらとも言えない ⑤有用とは思われない ⑥使用すべきでない

(b) 概括安全度

臨床検査、自他覚症状および副作用の発現状況を総合して次の 4 段階で判定した。

- ①副作用なし
- ②副作用が認められたが処置なしで継続投与可能
- ③副作用が認められたので、安全面より処置を行ない継続投与可能

④投薬中止

2) 薬効判定委員会判定

別途、薬効判定委員会を設置し、各症例について白血球数と顆粒球数の推移を対照期 (P-100 非投与期) と対比して、化学療法終了直後と薬剤投与後の白血球および血液像の変動、とくに最低顆粒球数とその持続日数、顆粒球数の回復の速度、顆粒球数の回復後のレベル、総合的にみての顆粒球数の回復状態などの薬効判定項目に基づくデータを総合的に評価し、次の5段階で効果判定を行なった。

①著効 ②有効 ③やや有効 ④無効 ⑤判定不能

9. 試験中止基準

試験期間中に症状の増悪、重篤な副作用の発現などにより試験の継続が不可能と担当医が判断した場合は、その時点で試験を中止して適切な処置を行なうことにした。

10. 除外例・脱落例の取扱い

主治医および薬効判定委員会において、下記事項に該当するものを除外例または脱落例として取扱った。

- ①試験中止基準により途中で試験を中止した場合
- ②症例選択基準や試験薬剤の用法用量および化学療法 regimen から著しく逸脱した場合
- ③薬効判定に支障のある他剤を使用した場合
- ④検査項目に重大な欠落のあった場合
- ⑤その他薬効判定委員会において除外例または脱落例とみなした場合

試験成績

1. 対象症例の背景

総使用症例は44例であった。44例の年齢別・性別分類では Table 2 に示すごとく70歳以上が11例と最も多く、次いで30歳代、50歳代、60歳代の順であった。また、性別でみると44例中37例 (84.1%) が男性であった。

Table 2. 年齢別・性別症例数.

年 齢	例 数	男	女
15 以下	1		1
16 ~ 19	2	2	
20 ~ 29	3	3	
30 ~ 39	9	9	
40 ~ 49	4	3	1
50 ~ 59	7	6	1
60 ~ 69	7	5	2
70 以上	11	9	2
計	44	37	7

Table 3. 抗癌剤別症例数.

品 名	例 数 (延 例 数)
(アルキル化剤)	
Cyclophosphamide(CPM)	6
ifosfamide	10
(代謝性拮抗剤)	
Fluorouracil(FU)	1
5-Fluorouracil(5FU)	4
Tegafur(T)	1
Methotrexate(MTX)	1
(抗癌性抗生物質)	
Adriamycin(ADM)	19
Epi-Adriamycin(Epi-ADM, THP)	2
Bleomycin(BLM)	6
Actinomycin D(ACD)	4
Mitomycin C(MMC)	2
Peplomycin(PEP)	5
Aciclovir(ACV, ACM)	2
(植物性核分裂毒)	
Vincristin(VCR)	3
Vinblastin(VBL)	12
(免疫賦活剤)	
PSK	1
(その他)	
Cisplatin(CDDP)	31
Etoposide(VP-16, NK171)	8

対象疾患別では睾丸腫瘍14例、膀胱腫瘍14例、腎癌8例、前立腺癌4例、尿管腫瘍2例、骨格外ユーング腫瘍および原発不明の未分化癌各1例であり、膀胱腫瘍、睾丸腫瘍が全体の63.6%を占めた。PS 分類別では0が12例、1が16例、2が6例、3が8例、4が2例であり、0および1のものが全体の63.6%を占めた。

使用された抗癌剤でみると、Table 3 に示すごとく cisplatin, adriamycin, vinblastine, ifosfamide などを使用した例が多くみられたものの多岐にわたり抗癌剤が使用され、一定の傾向はみられなかった。

2. 主治医判定

総計44例中2例が P-100 非投与期のデータ不備により判定がなされず、従って42例について以下の評価を行なった。

1) 有用度

主治医による対象疾患別有用度を Table 4 に示す。有用以上と判定された症例は42例中22例 (52.4%) で、対象疾患別では腎癌8例中7例、前立腺癌4例中3例、尿管腫瘍2例中1例、膀胱腫瘍13例中6例、睾丸腫瘍13例中5例であり、腎癌で有用率は高かったものの癌種による有用性に差はないものと考えられた。

また、PS 分類別でみた有用性は Table 5 に示すごとく、一定の傾向はみられなかった。

2) 概括安全度

Table 6 に示すごとく除外例も含めた44例中1例

Table 4. 対象疾患別有用度（主治医判定）.

有用度 疾患名	例数	極めて 有用	有用	やや 有用	どちらとも 言えない	有用とは 思われない	使用する べきでない	除 外 (プロコール適症 データ不備など)	有用率(%) (有用以上)
睾丸腫瘍	14	2	3	4	2	2		1	38.5
膀胱腫瘍	14	3	3	4		3		1	46.2
前立腺癌	4	1	2	1					75.0
腎 癌	8	1	6		1				87.5
尿管腫瘍	2	1		1					50.0
骨格外ユーイング腫瘍	1					1			0
原発不明の未分化癌	1			1					0
計	44	8	14	11	3	6	0	2	52.4

Table 5. P.S. 別有用度（主治医判定）.

有用度 P. S.	例数	極めて 有用	有用	やや 有用	どちらとも 言えない	有用とは 思われない	使用する べきでない	除 外 (プロコール適症 データ不備など)	有用率(%) (有用以上)
0	12	1	5	2	1	3			50.0
1	16	4	4	4	2	2			50.0
2	6	2	2	2					66.7
3	8	1	2	3		1		1	42.9
4	2		1					1	100
計	44	8	14	11	3	6		2	52.4

Table 6. 概括安全度（主治医判定）.

概 括 安 全 度	例 数
副作用なし	43
副作用が認められたが処置なしで 継続投与可能	1*
副作用が認められたので、安全面 より処置を行い継続投与可能	0
投薬中止	0
計	44

* 軽度発熱

Table 9. P.S. 別効果（薬効判定委員会判定）.

効果判定 P.S.	例 数	著 効	有 効	や や 有 効	無 効	有効率(%) (有効以上)
0	9	1	3	1	4	44.4
1	12	1	5	2	4	50.0
2	8	3	2	1	2	62.5
3	7	1	2	1	3	42.9
4	0					
計	36	6	12	5	13	50.0

Table 7. 薬効判定委員会における除外症例の内訳.

項 目	例 数
対照データが不適当な症例	6
観察期間が不十分な症例	2
計	8

Table 8. 対象疾患別効果（薬効判定委員会判定）.

効果判定 疾患名	例数	著 効	有 効	や や 有 効	無 効	有効率(%) (有効以上)
睾丸腫瘍	9	3	3	3	3	33.3
膀胱腫瘍	13	4	4	1	4	61.5
前立腺癌	4	2			2	50.0
腎 癌	6		4		2	66.7
尿管腫瘍	2		1		1	50.0
骨格外ユーイング腫瘍	1				1	0
原発不明の未分化癌	1			1		0
計	36	6	12	5	13	50.0

(注) 2種以上の疾患を併記している場合は先に記載されている疾患名を採用した。

(37.8℃) がみられたものの、処置を要することなく継続投与が可能であった。

他の症例では何らの副作用も認められなかった。

3. 薬効判定委員会判定

薬効判定委員会において除外・脱落例の判定を行なった結果、Table 7 に示すごとく対照データ (P-100 非投与期) が不適当であったり、観察期間の不十分な8例が除外として扱われ、最終的に36例が評価対象として取扱われた。

1) 有効度

Table 8 に示すごとく薬効判定委員会による有効性判定では36例中著効6例 (16.7%)、有効12例 (33.3%) であり、有効以上と判定された症例は18例 (50.0%) で、対象疾患別では腎癌6例中4例、膀胱腫瘍13例中8例、前立腺癌4例中2例、尿管腫瘍2例中1例、睾丸腫瘍9例中3例であり癌種による効果に差はみられなかった。PS 分類別では Table 9 に示すごとく一定の傾向はみられなかった。

(2.3%) に P-100 投与5日目に一過性の体温上昇

Table 10. 使用抗癌剤分類 (効果別).

著効・有効例		薬 剤	アルキル化剤	代謝性拮抗剤	抗癌性抗生物質	植物性標分製毒	その他
症 例							
No. 2	辜丸腫瘍						○
No. 3	辜丸腫瘍						○
No. 5	膀胱腫瘍		○		○		○
No. 6	膀胱腫瘍			○	○		○
No. 10	腎癌					○	
No. 11	腎癌					○	
No. 13	前立腺癌			○	○		
No. 14	腎癌		○		○		○
No. 15	辜丸腫瘍		○	○	○		
No. 20	膀胱腫瘍				○		
No. 21	膀胱腫瘍				○		○
No. 23	膀胱腫瘍				○		○
No. 25	腎癌			○	○	○	○
No. 29	膀胱腫瘍						○
No. 33	尿管腫瘍						○
No. 34	膀胱腫瘍		○		○		○
No. 36	膀胱腫瘍		○		○		○
No. 38	前立腺癌			○	○	○	○

Table 11. 使用抗癌剤分類 (効果別).

無効例		薬 剤	アルキル化剤	代謝性拮抗剤	抗癌性抗生物質	植物性標分製毒	その他
症 例							
No. 7	辜丸腫瘍				○	○	○
No. 8	辜丸腫瘍				○	○	○
No. 12	膀胱腫瘍		○		○		○
No. 16	膀胱腫瘍		○	○	○		○
No. 17	骨格外ユーイング腫瘍		○		○		○
No. 19	尿管腫瘍		○		○		○
No. 22	前立腺癌						○
No. 24	腎癌					○	
No. 27	腎癌					○	
No. 31	前立腺癌						○
No. 42	辜丸腫瘍		○		○	○	
No. 43	膀胱腫瘍		○		○		○
No. 44	膀胱腫瘍				○		○

また、使用抗癌剤を効果別に分類すると、Table 10, 11 に示すごとく、著効・有効例と無効例との間に使用薬剤による一定の傾向はみられず癌種による偏りもみられなかった。

2) 白血球数、顆粒球数の変動分析

P-100 投与による有効性、有用性を客観的に評価するため、下記の項目について P-100 投与期と非投与期における比較を行なった。

①白血球数、顆粒球数の最低値

②白血球数が $2,000/\text{mm}^3$ 以下の日数

Table 12. 白血球数最低値.

	P-100非投与期	P-100投与期	t-検定
全 症 例 (n=35)	1531.7±481.0	2073.4±1092.8	P<0.01
著効・有効例 (n=17)	1594.1±397.6	2617.6±1234.0	P<0.01
無 効 例 (n=13)	1477.7±489.5	1566.9±542.6	N.S.
(やや有効例 (n=5) 1460.0±763.5 1540.0±853.2)			

Table 13. 顆粒球数最低値.

	P-100非投与期	P-100投与期	t-検定
全 症 例 (n=33)	467.6±332.3	852.0±854.8	P<0.05
著効・有効例 (n=16)	461.5±265.7	1359.8±929.8	P<0.01
無 効 例 (n=13)	489.5±361.8	332.2±279.9	N.S.
(やや有効例 (n=4) 420.8±544.1 510.5±675.7)			

③顆粒球数が $500/\text{mm}^3$ 以下、 $1,000/\text{mm}^3$ 以下の日数

④白血球数が化学療法終了翌日より $2,000/\text{mm}^3$ ま で回復に要した日数

(a) 白血球数、顆粒球数の最低値比較

白血球数の最低値でみると、Table 12 に示すごとく全症例では非投与期で 1531.7 ± 481.0 であったのに対し、P-100 投与期では 2073.4 ± 1092.8 と P-100 投与による白血球数の有意な低下抑制がみられた ($p < 0.01$)。これらを、著効および有効例と比較すると非投与期では 1594.1 ± 397.6 であったものが P-100 投与期では 2617.6 ± 1234.0 となり有意な低下抑制を示した ($p < 0.01$)。

一方、無効例では P-100 非投与期、投与期で有意差はみられなかった。

また、顆粒球数の最低値でみると Table 13 に示すごとく、全症例では非投与期が 467.6 ± 332.3 であったのに対し、P-100 投与期では 852.0 ± 854.8 と P-100 投与による有意な低下抑制がみられた ($p < 0.05$)。これらを著効・有効例と比較すると、非投与期で 461.5 ± 265.7 であったものが、P-100 投与期では、 1359.8 ± 929.8 であり P-100 投与による有意な低下抑制がみられた ($p < 0.01$)。無効例では P-100 投与期でやや低いものの両群間に有意差はみられなかった。

(b) 白血球数 $2,000/\text{mm}^3$ 以下の日数比較

白血球数 $2,000/\text{mm}^3$ 以下の日数を比較すると、Table 14 のごとく全症例では非投与期で 5.6 ± 4.6 日に対し、P-100 投与期では 4.4 ± 4.8 日と短縮したが両群で有意差はみられなかった。著効・有効例で比

Table 14. 白血球数 $\leq 2,000$ の日数.

	P-100非投与期	P-100投与期	t-検定
全 症 例(n=33)	5.6 $\pm$ 4.6	4.4 $\pm$ 4.8	N.S.
著効・有効例(n=16)	4.9 $\pm$ 4.2	1.3 $\pm$ 2.0	P<0.01
無 効 例(n=12)	6.5 $\pm$ 4.6	7.4 $\pm$ 4.3	N.S.
[やや有効例(n=5)]	5.4 $\pm$ 6.7	6.8 $\pm$ 6.8	)

Table 15. 顆粒球数 ≤ 500 の日数.

	P-100非投与期	P-100投与期	t-検定
全 症 例(n=20)	4.5 $\pm$ 3.9	2.9 $\pm$ 3.7	N.S.
著効・有効例(n=9)	3.7 $\pm$ 3.5	0	P<0.01
無 効 例(n=9)	4.3 $\pm$ 4.0	5.3 $\pm$ 3.8	N.S.
[やや有効例(n=2)]	8.5 $\pm$ 4.9	5.0 $\pm$ 0	)

Table 26. 顆粒球数 $\leq 1,000$ の日数.

	P-100非投与期	P-100投与期	t-検定
全 症 例(n=28)	7.0 $\pm$ 4.9	5.4 $\pm$ 5.0	N.S.
著効・有効例(n=14)	6.5 $\pm$ 5.3	1.4 $\pm$ 2.1	P<0.01
無 効 例(n=12)	6.9 $\pm$ 4.2	8.9 $\pm$ 3.8	N.S.
[やや有効例(n=2)]	11.5 $\pm$ 6.4	12.5 $\pm$ 0.7	)

Table 17. 化学療法終了翌日から白血球数2,000までの回復日数.

	P-100非投与期	P-100投与期	t-検定
全 症 例(n=31)	11.2 $\pm$ 5.2	7.7 $\pm$ 7.7	P<0.05
著効・有効例(n=14)	11.6 $\pm$ 4.1	3.3 $\pm$ 5.8	P<0.01
無 効 例(n=12)	12.1 $\pm$ 5.3	12.4 $\pm$ 6.0	N.S.
[やや有効例(n=5)]	8.0 $\pm$ 7.2	8.6 $\pm$ 10.1	)

較すると、非投与期で 4.9 $\pm$ 4.2 日であったものが、P-100 投与期では 1.3 $\pm$ 2.0 日となり P-100 投与により有意に短縮した ($p<0.01$). 無効例では両群間に有意差はみられなかった.

(c) 顆粒球数 500/mm³ 以下, 1,000/mm³ 以下の日数比較

顆粒球数 500/mm³ 以下の日数を比較すると, Table 15 のごとく全症例では非投与期で 4.5 $\pm$ 3.9 日, P-100 投与期で 2.9 $\pm$ 3.7 日と P-100 投与期で短縮をみた. これらを著効・有効例と比較すると非投与期で 3.7 $\pm$ 3.5 日であったものが, P-100 投与期で

は 500/mm³ 以下となった例はなく両群間に有意差がみられた ($p<0.01$).

無効例では両群間に有意差はみられなかった.

次に, 顆粒球数 1,000/mm³ 以下の日数を比較すると, Table 16 のごとく著効・有効例において P-100 投与期で有意な短縮がみられた ($p<0.01$).

また, 全症例および無効例では両群間に有意差はみられなかった.

(d) 化学療法終了翌日から白血球数 2,000/mm³ までの回復日数比較

化学療法終了翌日から白血球数 2,000/mm³ になるまでの回復日数を比較すると, Table 17 に示すごとく全症例では非投与期で 11.2 $\pm$ 5.2 日, P-100 投与期で 7.7 $\pm$ 7.7 日と P-100 投与による有意な短縮がみられた ($p<0.05$). これらを著効・有効例で比較すると非投与期で 11.6 $\pm$ 4.1 日であったものが, P-100 投与期では 3.3 $\pm$ 5.8 日となり P-100 投与による有意な短縮がみられた ($p<0.01$). 無効例では両群間に有意差はみられなかった.

3) 症例報告

P-100 投与が有効と判定された症例のうちの 4 例について白血球数, 顆粒球数の変動を Fig. 2~5 に示す.

症例 No. 6 (Fig. 2) では顆粒球数最低値が非投与期 430/mm³ であったものが, P-100 投与期では 1,400/mm³ を維持し, P-100 投与終了後 2 週目からは, 急速な血液像の改善がみられた.

症例 No. 13 (Fig. 3) では顆粒球数最低値が非投与期 522/mm³ であったものが P-100 投与期では 1,632/mm³ にとどまり, 以後急速な回復がみられた.

症例 No. 21 (Fig. 4) では顆粒球数最低値が非投与期 744/mm³ であったものが P-100 投与により 1,888/mm³ 以下には減少しなかった.

症例 No. 36 (Fig. 5) では顆粒球数最低値が非投与期 252/mm³ であったものが P-100 投与期では 1,300/mm³ 以下に減少せず以後漸増した.

考 察

血液中には赤血球, 顆粒球, マクロファージ, リンパ球, 血小板などの血液細胞が存在しているが, これらの血液細胞は共通の前駆細胞 (multipotential stem cell, 多能性幹細胞) に由来している⁴⁾. この多能性幹細胞がそれぞれの血球細胞系統への分化を方向づけられた前駆細胞 (committed stem cell) に分化し, さらに各系に特異的な体液性因子の働きにより成熟血球へと増殖, 分化する.

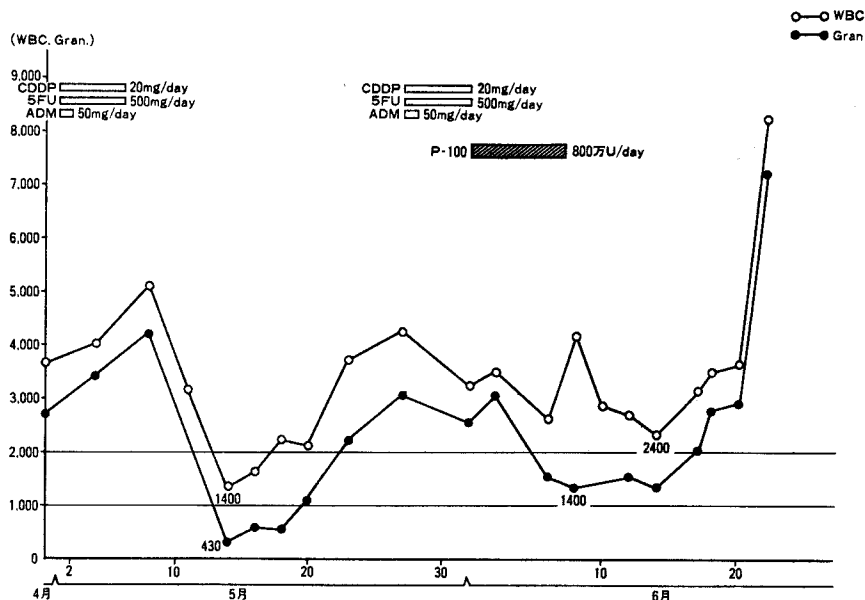


Fig. 2. 症例 No. 6: ♂, 68歳 (膀胱腫瘍).

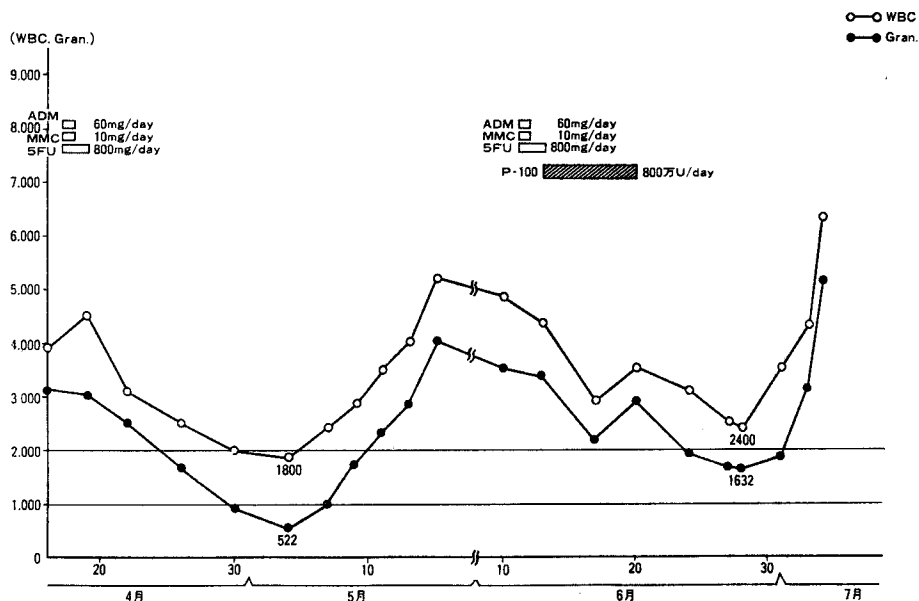


Fig. 3. 症例 No. 13: ♂, 77歳 (前立腺癌).

この体液性因子の中で、顆粒球およびマクロファージの産生を刺激するのが CSF である^{8,9)}。CSF については、Pluznik & Sacks および Bradley & Metcalf によりほぼ同時に存在が明らかにされ研究が開始された^{7,8)}。

一方、化学療法施行時にしばしば経験する造血機能抑制、特に顆粒球の減少はその程度によっては感染症の合併などによる生命の危険を伴い、患者の管理ひい

ては化学療法スケジュールにまで影響を与えることになる。そこで化学療法後の顆粒球の減少を抑制することが可能となれば、単に感染症の防止のみならず抗癌剤の投与量、投与回数増大による癌治療の強化に寄与するところ大であると思われる。

P-100 (CSF-HU) は、その生物学的作用により白血球とくに顆粒球の増殖促進効果が期待されているものであり、今回、尿路性器癌での化学療法後における

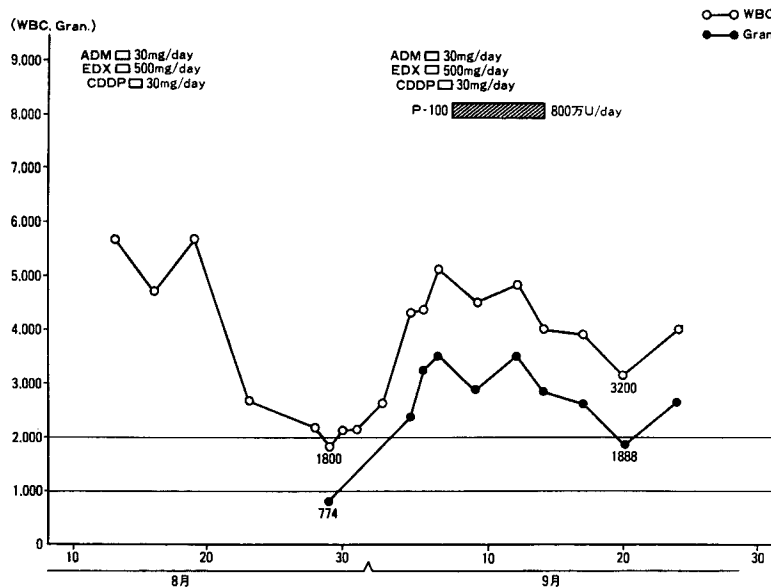


Fig. 4. 症例 No. 21: ♂, 76歳 (膀胱腫瘍).

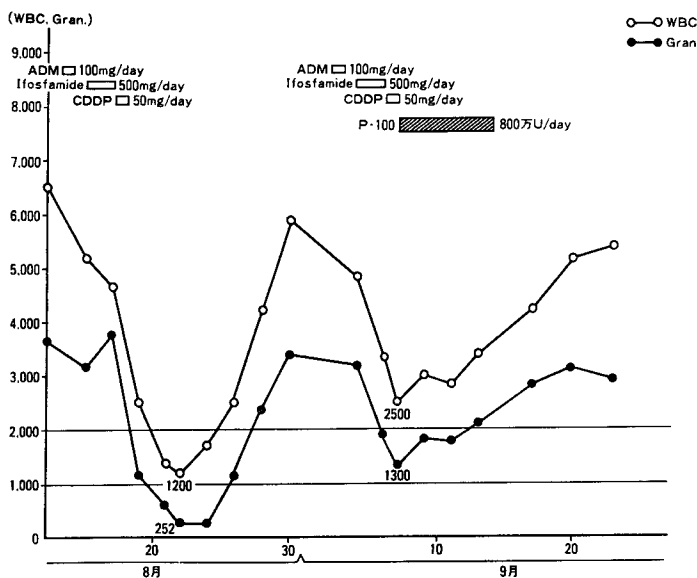


Fig. 5. 症例 No. 36: ♂, 77歳 (膀胱腫瘍).

顆粒球減少の予防と治療を目的としての P-100 の臨床効果を多施設共同により検討した。

化学療法後における顆粒球減少の程度は抗癌剤の種類、患者の病期・病態など個人差により大きく影響される。またその回復速度についても自然回復と薬効による回復を識別することは非常に困難である。今回の臨床試験では、P-100 の薬効を評価する最善の方法として同一症例にて同一の化学療法を2回実施し、第2回目の化学療法施行直後より P-100 を投与して第1

回目と第2回目の化学療法による顆粒球減少の程度および回復速度を比較検討する手法をとった。一般に化学療法は回数を重ねるごとに、その造血機能に与える障害は大きくなると考えられているので、今回の対比試験手法は、この意味では P-100 に不利な条件下で行なわれたものと言えよう。

成績集計の結果、主治医による有用度判定では除外例2例を除く42例中22例(52.4%)が有用以上と判定された。

一方、薬効判定委員会において個々の症例における白血球数並びに顆粒球数の推移をグラフ化し、P-100 非投与期と投与期の両者を対比して厳密に解析評価を行なった結果は36例中18例(50.0%)が有効以上と判定された。

また、対象疾患、PS 分類などについても有用性、有効性の層別判定を行なったが特に一定の傾向は認められなかった。

次に観察された症例について白血球数および顆粒球数の平均値によって解析評価を行なった。その結果それぞれの最低値は非投与期に比し P-100 投与期では有意に高い値を示した。即ち、白血球数の変動では P-100 非投与期の $1,531.7/\text{mm}^3$ に対し、P-100 投与期では $2,073.4/\text{mm}^3$ と両者に有意の差が認められた。また、顆粒球数の変動でも P-100 非投与期の $467.6/\text{mm}^3$ に対し、P-100 投与期では $852.0/\text{mm}^3$ と両者に有意の差が認められた。さらに、白血球数 $2,000/\text{mm}^3$ 以下の日数、顆粒球数 $500/\text{mm}^3$, $1,000/\text{mm}^3$ 以下の日数、化学療法終了翌日から白血球数 $2,000/\text{mm}^3$ までの回復日数のいずれの評価指標においても有効以上と判定された症例では P-100 投与により有意に日数短縮が認められた。今回の成績よりみて、P-100 投与によって化学療法後の顆粒球減少が有意に抑制され、また回復も促進されることが明らかとなったが、このことは癌化学療法に際して感染の発症を低減し、また化学療法そのものの強化を可能とすることが示唆され、本剤の臨床的有用性を示したものと見える。

副作用は総計44例中1例(2.3%)に軽度の一過性発熱が認められたのみであり、本剤はきわめて安全性の高い薬剤であることが確認された。

ま と め

尿路性器癌での癌化学療法施行後の顆粒球減少に対する CSF-HU 製剤(P-100)の予防ならびに治療効果を検討するために、研究会参加13施設共同による臨床第Ⅱ相試験を実施し、下記の結果を得た。

1) 白血球数、顆粒球数の変動を総合評価した主治医による有効率は52.4%、また薬効判定委員会による有効率は50.0%であった。

2) 癌種別、使用化学療法剤別でみた有用率、有効率に一定の傾向は認められなかった。

3) 非投与期と比較し、P-100 投与により顆粒球数、白血球数の低下が有意に抑制され、回復の日数も短縮する傾向が認められた。

4) 副作用は2.3%に軽度の一過性発熱が認められたのみであった。

以上の結果より、P-100 は癌化学療法後の顆粒球減少の予防ならびに治療に対し、有用性の高い薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) 元吉和夫・高久史磨・溝口秀昭・ほか：コロニー産生刺激因子(CSF)に関する研究(1). 医学のあゆみ 106(2): 72~74, 1978
- 2) Motoyoshi K, Suda T and Kusumoto K et al: Granulocyte-macrophage colony-stimulating and binding activities of purified human urinary colony-stimulating factor to murine and human bone marrow cells. Blood 60(6): 1378~1386, 1982
- 3) Motoyoshi K, Takaku F and Kusumoto K et al: Phase I and early phase II studies on human urinary colony stimulating factor. Jap J Med 21(3): 187~191, 1982
- 4) 高久史磨：顆粒球産生の調節. 医学のあゆみ 95(2): 41~48, 1975
- 5) 仁科喜之：顆粒球産生の調節. 最新医学 34(5): 936~947, 1979
- 6) 関 正利：CFU-S と CFU-C. 臨床医学 13(2): 193~201, 1977
- 7) Pluznik DH and Sacks, L: The cloning of normal "mast cells" in tissue culture. J Cell Physiol 66: 319~324, 1965
- 8) Bradley TR, and Metcalf D: The growth of mouse bone marrow cells in vitro. Aust J exp Biol med Sci 44: 287~300, 1966

(1987年2月13日迅速掲載受付)