

〔泌尿紀要31巻7号〕
〔1985年7月〕

進行期尿路上皮癌に対する Vincristine, Peplomycin, Methotrexate, cis-Diamminedichloroplatinum (II), Cytosine Arabinoside, 5-Fluorouracil からなる 6 者併用化学療法 (VPM-CisCF)

京都大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 吉田 修教授)

山 内 民 男
飛 田 収 一
大 石 賢 二
岡 田 謙 一 郎
吉 田 修

SEQUENTIAL COMBINATION CHEMOTHERAPY CONSISTING OF VINCRISTINE, PEPLOMYCIN, METHOTREXATE, CIS-DIAMMINEDICHLOROPLATINUM (II), CYTOSINE ARABINOSIDE AND 5-FLUOROURACIL, FOR ADVANCED UROTHELIAL CANCER

Tamio YAMAUCHI, Shuichi HIDA, Kenji OOISHI,
Kenichirou OKADA and Osamu YOSHIDA

From the Department of Urology Faculty of Medicine, Kyoto University

(Chairman: Prof. O. Yoshida)

Two VPM-CisCF chemotherapy regimens (vincristine (VCR), peplomycin (PEP), methotrexate (MTX), cis-diamminedichloroplatinum (II) (CDDP), cytosine arabinoside (Ara-C) and 5-fluorouracil (5-FU)), established using human bladder cancer xenografts in nude mice were applied for advanced urothelial cancer.

VPM-CisCF (I) consisted of 0.4 mg/m² VCR on days 1 and 4, 2 mg/m² PEP on days 1~7, 2 mg/m² MTX on days 2, 3, 5 and 6, 20 mg/m² CDDP on day 8, 20 mg/m² Ara-C on days 8 and 13, and 150 mg/m² 5-FU on days 10~12. VPM-CisCF (II) consisted of 0.6 mg/m² VCR on days 1 and 3, 3 mg/m² PEP on days 1~4, 3 mg/m² MTX on days 2 and 3, 35 mg/m² CDDP on day 4, 20 mg/m² Ara-C on days 4 and 7, and 200 mg/m² 5-FU on days 5 and 6. These doses were adjusted for each case: the above mentioned dose $\times [\{80/(40 + \text{Age})\}^2 + (\text{Karnofsky's performance status}/100)^2]$.

VPM-CisCF (I) was administered to 6 patients (bladder cancer and transitional cell carcinoma), intra-arterially in two cases. One patient showed a complete response and survived for 7 months, three partial response (PR) surviving for 13, 8 and 37 (arterial-infused case) months, one showed minor response (MR) surviving for 4 months, and one had no change (NC) surviving for 5 months.

VPM-CisCF (II) was administered to 11 patients (1 ureteral cancer, 1 renal pelvic cancer, 9 bladder cancer, and 10 transitional cell carcinoma except a case of mixed type of transi-

tional cell carcinoma and squamous cell carcinoma). Four of the patients who had PR survived for 9, 8, 8 and 7 (alive) months, two who had MR survived for 8 and 4 months, three who had NC survived for 6, 4 and 4 months, and who two had progressive disease survived for 8 and 6 months.

The major toxicities were myelosuppression and gastrointestinal symptoms, especially nausea and vomiting, but the treatment was well-tolerated.

Key words : Cis-Diamminedichloroplatinum (II), Combination chemotherapy, Urothelial cancer

緒 言

進行期尿路上皮癌に対して、ヌードマウス継代移植人膀胱癌を使用して確立した¹⁾ cis-diamminedichloroplatinum (II) (CDDP) を中心とし、vincristine, peplomycin, methotrexate の3剤による同調効果を狙った多剤併用療法 (VPM-CisCF) を臨床に試みたので報告する。

対 象 と 方 法

対象：1980年6月より1984年11月までに、京都大学医学部附属病院泌尿器科にて入院治療をおこなった進行期尿路上皮癌17例（膀胱癌15例，尿管癌1例，腎盂癌1例）であり，男子15例，女子2例である。年齢は43歳から84歳まで，平均64.1歳，全身状態は Karnof-

sky の評価法²⁾で，40から70%，平均56.5%であった。

CDDP の投与方法および多剤併用療法：原則として10 mg/分の注入速度による点滴静注をおこない，腎毒性防止の目的で，投与前 1,000 ml，投与後 1,500～2,000 ml の電解質補液とマンニトールによる強制利尿³⁾をおこなった。多剤併用療法は，vincristine (VCR)，peplomycin (PEP)，methotrexate (MTX)，CDDP，cytosine arabinoside (Ara-C)，5-fluorouracil (5-FU) からなる6者併用療法で，第Ⅰ法投与方法および第Ⅱ法投与方法の2種類ある (Table 1)。

ヌードマウス実験系¹⁾での結果では，第Ⅱ法がより有効であるとの結論を得ており，1983年以降はもっぱら第Ⅱ法をおこなった。

Table 1 に示したごとく，各薬剤の投与量は，年齢と全身状態 (Karnofsky's performance status ;

Table 1. Schedules and dosage for VPM-CisCF regimens.

VPM-CisCF (I)

vincristine	: 0.4 mg/m ² x *	, days 1 and 4.
peplomycin	: 2 mg/m ² x *	, days 1 7.
methotrexate	: 2 mg/m ² x *	, days 2,3,5 and 6.
cis-diamminedichloroplatinum (II) (CDDP)	: 20 mg/m ² x *	, day 8.
cytosine arabinoside (Ara-C)	: 20 mg/m ² x *	, days 8 and 13.
5-fluorouracil (5-FU)	: 150 mg/m ² x *	, days 10 12.

VPM-CisCF (II)

vincristine	: 0.6 mg/m ² x *	, days 1 and 3.
peplomycin	: 3 mg/m ² x *	, days 1 4.
methotrexate	: 3 mg/m ² x *	, days 2 and 3.
CDDP	: 35 mg/m ² x *	, day 4.
Ara-C	: 20 mg/m ² x *	, days 4 and 7.
5-FU	: 200 mg/m ² x *	, days 5 and 6.

* (adjustment formula) = {80/(40+Age)}² + (Kp/100)²

Kp: Karnofsky's performance status (%)

%)による補正式で加減した。全身状態の目安として、術前放射線治療 4,000 rad 照射後、膀胱全摘除術・骨盤リンパ節郭清術・回腸導管造設術をおこなった患者で、術後2～4週後の状態を60%とするを原則とした。この60%を目安として、患者の全身状態を肝・腎機能、骨髄機能などを考慮に入れて、performance status を決定した。

投与経路において亜選択的動注法を3例におこなったが、経皮的に鼠径部より外腸骨動脈をセルディンガー針にて穿刺のうえ、カテーテルを挿入し、その先端が総腸骨動脈分岐部に固定されるように留置した。この動注法での薬剤投与は、両太腿部を駆血帯で圧迫のうえ one shot で注入し、CDDP 注入時は補液利尿は静注法と同様におこなった。

CDDP 投与による嘔気・嘔吐防止目的として、当初 prochlorperazine³⁾ を使用したが、その後 domperidone⁴⁻⁶⁾ を使用した時期もあったが、1983年以降の症例は主に hydrocortizone のみを使用した。コース当たりの CDDP の使用量が、50 mg を超えるものでは 600 mg/回を、CDDP 投与直前、直後、6時間後、12時間後に点滴静注で投与し、50 mg 以下のものでは 300 mg/回を同様に投与した。

また、PEP を投与する day 1～7 (第Ⅰ法)、day 1～3 (第Ⅱ法)において、投与量が 5 mg を超える場合は hydrocortizone 300 mg/日を、以下の場合には 200 mg/日を点滴静注する方法をとった。これは、PEP 投与による発熱防止目的が主なもので、その他には肺線維症防止目的も兼ねている。

効果判定は小山・斎藤班⁷⁾の効果判定基準にもとづいておこない、副作用についても評価した。

成 績

6者併用化学療法をおこなった全症例を一括して Table 2 に示した。また、臨床効果については Table 3 にまとめた。この化学療法にて評価可能症例は 17例中全例評価可能であった。

亜選択的動注例は膀胱癌3例においておこなったが、そのうち2例において静注法による全身投与法もおこなっており、臨床効果判定は投与コース回数が多い方をもって効果判定をおこなった。

第Ⅰ法投与法6例中、静注法4例で、complete response (CR) 1例、partial response (PR) 2例、minor response (MR) 1例、動注法2例のうち PR 1例、no change (NC) 1例であった。第Ⅱ法投与法11例はすべて静注法で、腎盂癌1例、尿管癌1例を含んでいる。PR 4例、MR 2例、NC 3例、progre-

ssive disease 2例であった。

副作用については (Table 4)、嘔気・嘔吐はほとんども発であった。骨髄抑制 (白血球減少症および血小板減少症) は第Ⅰ法において、より強い印象を受けたが、両者において十分に耐えうるものであった。通常、治療開始後 10～14 日目に nadir となるようである。回復は比較的速やかで 7～10 日間では正常に復する。

第Ⅰ法において、可逆性の肺線維症を84歳の動注症例に認め、PEP 35 mg 総量を使用したにすぎないが、この点では高齢者への使用は十分に考慮する必要がある。

その他、肝機能障害を認める例もあり、注意を要する。この肝機能異常は一過性で可逆性であり、次コースの開始時にはほぼ正常化している。また、VCR による手・足の指趾関節のシビレ感を訴えたり、鼓腸による腹部膨満感、ときに subileus 様症状を呈する場合もあり、注意を要する。脱毛は、完全禿を呈するものではないが、半数例で認められる。

当初より併用療法を考えるうえで、腎機能障害 (進行期尿路上皮癌患者では、初めから腎機能障害を有したり、または、術後の片腎状態のために) には充分留意した組み合わせとした点、いずれの療法においても化学療法による腎機能障害例を認めなかった。

症 例

VPM-CisCF 療法により効果を認めたもののなかから、症例3例呈示する。

【症例1】 59歳男性。1979年11月無症候性肉眼的血尿に気づく。数日で症状消失したために放置。1980年3月初旬、再び肉眼的血尿に気づき、某病院を受診。膀胱癌兼左無機能腎と診断され、4月25日入院、5月9日膀胱全摘除術兼両尿管 S 状結腸吻合術を受けた。6月5日、左尿管カテーテル尿での尿細胞診が陽性のため、左腎盂癌を疑われて腎摘除術を施行された。6月21日退院となる。なお、術直後より mitomycin C, 5-FU, Ara-C による多剤併用化学療法を施行され、退院後は、維持療法として Futraful® の経口投与を受けた。

7月中旬、左下腹部および下肢痛を自覚する。9月中旬、拇指頭大の腫瘤を術創瘢痕部に気づくようになり、また、心窩部痛も覚えるようになった。10月5日～12日まで、胃潰瘍による吐血にて再入院した。

10月16日、本人および家族の希望にて当科初診。10月27日入院。入院時、腎盂腎炎による発熱および高ケール血症性代謝性アシドーシスを認め、また、胃内視鏡検査にて不完全治癒せる胃潰瘍を認めた。

Table 2. Characteristics of patients treated with VPM-CisCF chemotherapies

No.	Name	Age	Sex	Diagnosis & Metastasis	Prior therapy	Course & Route	Response	Prognosis
1.	S.K.	59	M	TCC, G ₃ , D ₂ (bone & skin)	Total cystectomy & uretero-sigmoidostomy. Rt-nephrectomy. MFC & Futraful chemotherapy.	I:5, i.v. Kp:60%	C R	7 mos, died
2.	F.K.	68	M	TCC & SCC, D ₂ (lungs & lymphnodes)	TUR-Bt.	I:3, i.v. Kp:60%	M R	4 mos, died
3.	S.M.	57	M	TCC, G ₃ , D ₂ (lt-inguinal huge mass & lymphnodes)	TUR-Bt. Partial cystectomy. Radiotherapy(6000 rad).	I:2, i.a. I:3, i.v. Kp:50%	P R	8 mos, died
4.	K.O.	55	M	TCC, G ₂ , D ₂ (lungs, lymphnodes, skin & penile shaft)	Total cystectomy with a creation of ileal conduit.	I:3, i.v. Kp:60%	P R	13 mos, died
5.	M.W.	43	M	TCC, G ₂ , D ₁ (local recurrence)	Total cystectomy with a creation of ileal conduit. Total penectomy. Radiotherapy(6000 rad).	I:4, i.a. I:1, i.v. Kp:50%	N C	5 mos, died
6.	S.I.	84	F	TCC, G ₂ , B (multiple papillary tumors)		I:2, i.a. Kp:60%	P R	37 mos, died (peritonitis)
7.	Y.K.	62	M	TCC, G ₂ , D ₂ (local huge mass & lymphnodes)	Preoperative radiation(4000 rad). Total cystectomy with a creation of ileal conduit. Pelvic LND.	II:2, i.v. Kp:60%	M R	4 mos, died
8.	K.M.	74	M	TCC, G ₃ , D ₂ (lymphnodes & lungs)	Preoperative radiation(4000 rad). Total cystectomy with a creation of ileal conduit. Pelvic LND. Radiation to lung metastases(5000 rad). Futraful.	II:3, i.v. Kp:40%	P R	9 mos, died (other disease)
9.	M.S.	49	M	TCC, G ₃ , D ₂ (ureteral ca.) (local huge mass, lymphnodes & skin)	Lt-nephroureterectomy. MFC chemotherapy. Radiation with hyperthermia(6000 rad).	II:4, i.v. Kp:60%	P R	8 mos, died
10.	B.Y.	75	M	TCC, G ₃ , D ₂ (local recurrence, bone, skin & liver)	Preoperative radiation(4000 rad). Total cystectomy with a creation of ileal conduit. Pelvic LND. VPM-CisCF(II) for adjuvant(1 course).	II:2, i.v. Kp:40%	P D	8 mos, died
11.	T.Y.	69	M	TCC, G ₃ , D ₂ (bone)	Preoperative radiation(4000 rad). Total cystectomy with a creation of ileal conduit. Pelvic LND. VPM-CisCF(II) for adjuvant(1 course).	II:2, i.v. Kp:50%	N C	4 mos, died

12.N.T. 66	M	TCC,G ₃ ,D ₂ (renal pelvic ca.)	Rt-nephrectomy.	II:2, i.v. kp:50%	N C	4 mos,died
13.O.K. 67	M	TCC,G ₃ ,D ₂ (lymphnodes){ lt-non-visualizing kidney}	Preoperative radiation(4000 rad). Total cystectomy with a creation of ileal conduit. Pelvic LND.	II:4, i.v. kp:60%	N C	6 mos,died
14.M.K. 48	M	TCC,G ₃ ,D ₂ (lungs){ rt-hydronephrosis}	TUR-Bt.	II:5, i.v. kp:70%	P R	8 mos,died
15.T.O. 70	M	TCC,G ₃ ,D ₂ (lungs){ lt-non-visualizing kidney}	TUR-Bt. VPM-CisCF(II) chemotherapy for adjuvant(1 course).	II:4, i.v. kp:50%	M R	8 mos,died
16.T.K. 75	F	TCC,G ₂ ,D ₂ (lungs){ rt-non-visualizing kidney}	TUR-Bt.	II:3, i.v. kp:70%	P D	6 mos,died
17.I.F. 67	M	TCC,G ₂ ,D ₂ (lungs)	Total cystectomy with a creation of ileal conduit. Pelvic LND.	II:4, i.v. kp:70%	P R	7 mos,alive

LND:lymphnode dissection. Kp:Karnofsky's performance status

術創部腫瘍の生検にて未分化移行上皮癌を認め、左下腹部および下肢痛は左骨盤内局所再発および恥骨転移 (Fig. 1 上) によると考えられた。また、腹部および胸壁に及ぶ拇指頭大から米粒大の多数の皮膚転移を認めるようになり、入院2週後より VPM-CisCF (I) 療法を開始した。3コース後には、術創瘢痕部腫瘍および多発性皮膚転移は消失した。5コース終了時には症状消失し、骨転移も略完治し (Fig. 1 下) 1981年3月9日退院となる。

退院1カ月後には、発熱・頭痛に気づくようになり、4月20日再入院。術創瘢痕部および皮膚に再び腫瘍を認めるようになり、また、頭部 CT-scan にて水頭症を認め癌性髄膜炎を診断した。同じ頃、尿および粪便の排出を認めなくなり、5月19日脳室ドレナージ、5月22日人工肛門造設術をおこなった。以後、痙攣発作・意識消失を認めるようになり、MTX の髄腔内注入療法をおこなうも効なく、6月7日死亡した。

【症例9】 49歳男性。1981年10月左下腹部痛に気づく。11月12日、某病院にて左尿管癌の診断のもとに左腎尿管全摘除術兼膀胱部分切除術を受けた。術時すでに、左総腸骨動脈傍リンパ節転移を認められており、術後より mitomycin C, 5-FU および Ara-C による化学療法を10コース施行され、1982年1月末退院となる。

2月中旬、術創瘢痕部に痛みと漸増する腫瘍に気づく。3月10日、当院放射線科を受診にて入院となり、創瘢痕部腫瘍の生検にて移行上皮癌 Grade III の診断を受けた。6,000 rad の放射線治療兼温熱療法を受けた。創瘢痕部腫瘍は縮小するも完全には消失せず、また、後腹膜腔の局所再発には効なく、痛みも消失しない為に (Fig. 2 上)、4月26日当科へ転科入院となる。

5月10日より VPM-CisCF (II) 療法を開始した。2コース後には、腫瘍はほぼ消失し症状もほとんど消失した (Fig. 2 下)。4コース終了後、本人の希望もあり10月28日退院。故郷に帰るも、以後再発増悪にて1983年1月8日死亡した。

【症例14】 48歳男性。1984年2月17日、終末時排尿痛・頻尿に気づく。2月22日初診。DIVP および膀胱鏡検査にて膀胱癌と診断 (Fig. 3 左)。3月8日入院、3月23日 TUR-Bt をおこなった。術後の病理組織診断にて、移行上皮癌 Grade III と診断した。膀胱全摘除術の適応にて、諸検査中のところ4月6日より38°C~39°C の高熱が持続し、4月16日の胸部レ線で多発性肺転移を認めた (Fig. 4 左)。

4月23日より、VPM-CisCF (II) 療法を開始し

Table 3. Results for urothelial cancer

<u>VPM-CisCF (I)</u>								
Route	No.	Evaluable No.	CR	PR	MR	NC	PD	Prognosis(mos)
i. v.	4	4	1	2	1			7+, 13+, 8+, 4+.
i. a.	2	2		1		1		37+, 5+.
	6	6	1	3	1	1		
(66.7%)								
<u>VPM-CisCF (II)</u>								
Route	No.	Evaluable No.	CR	PR	MR	NC	PD	Prognosis(mos)
i. v.	11	11		4	2	3	2	9+(other disease), 8+, 8+, 7, 8+, 4+, 6+, 4+, 4+, 8+, 6+.
	11	11		4	2	3	2	
4(36.4%)								
Total	17	17	1	7	3	4	2	
(47.1%)								
(+: died)								

Table 4. Side effects

	I	II	Total
<u>Gastrointestinal</u>	(%)	(%)	(%)
Anorexia	6/6(100)	10/11(90.9)	16/17(94.1)
Nausea & Vomiting	6/6(100)	10/11(90.9)	16/17(94.1)
Stomatitis	3/6(50)	1/11(9.1)	4/17(23.5)
<u>Liver dysfunction</u>			
Transient elevation of GOT & GPT	0/6	1/11(9.1)	1/17(5.9)
<u>Pulmonary</u>			
Interstitial pneumonitis	1/6(16.7)	0/11	1/17(5.9)
<u>Myelosuppression</u>			
Leukocytopenia (2,000/mm ³ >)	2/6(33.3)	2/11(18.2)	4/17(23.5)
Thrombocytopenia (10 ⁵ /mm ³ >)	2/6(33.3)	2/11(18.2)	4/17(23.5)
Anemia (more decreased than 25% of pretreatment)	1/6(16.7)	1/11(9.1)	2/17(11.8)
<u>Miscellaneous</u>			
General malaise	6/6(100)	10/11(90.9)	16/17(94.1)
Sclero-dermia	3/6(50)	0/11	3/17(17.6)
Pigmentation	5/6(83.3)	4/11(36.4)	9/17(52.9)
Loss of hair	3/6(50)	4/11(36.4)	7/17(41.2)
Numbness(Fingers and/or Toes)	1/6(16.7)	2/11(18.2)	3/17(17.6)

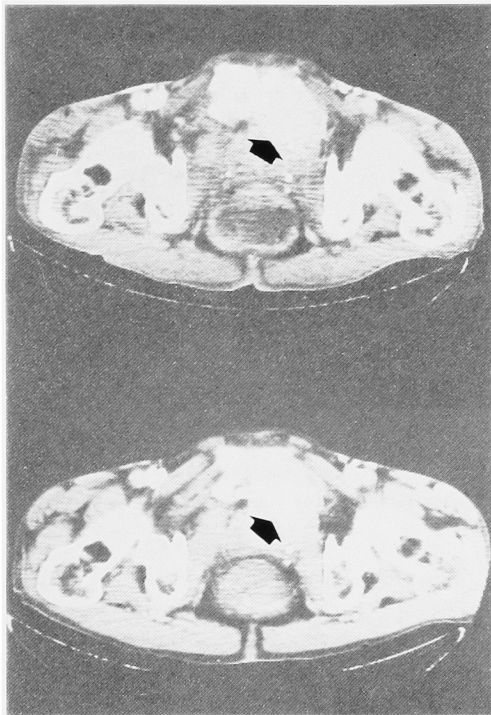


Fig. 1. The CT-scanning views of case 1 before and after the treatment with VPM-CisCF (I) chemotherapy. Arrows indicate the osteolytic destruction of pubic bone in the upper and the recalcified recovery in the lower.

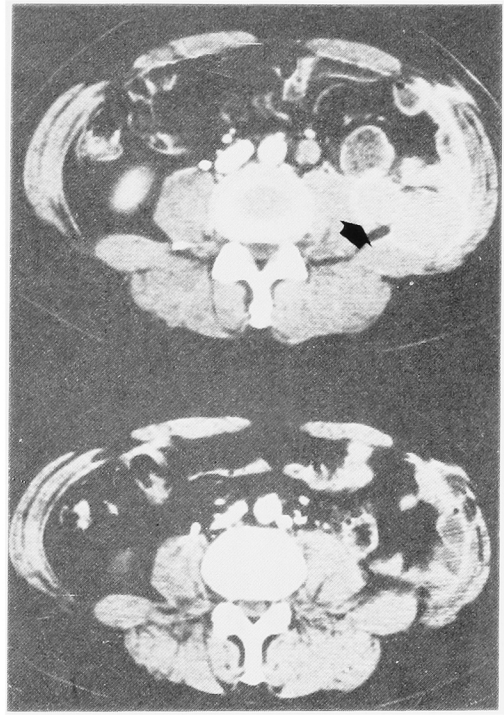


Fig. 2. The CT-scanning views of case 9 before and after the treatment with VPM-CisCF (II) chemotherapy. Arrow indicates the recurrent tumors in operated area. Those are almost diminished in the lower.

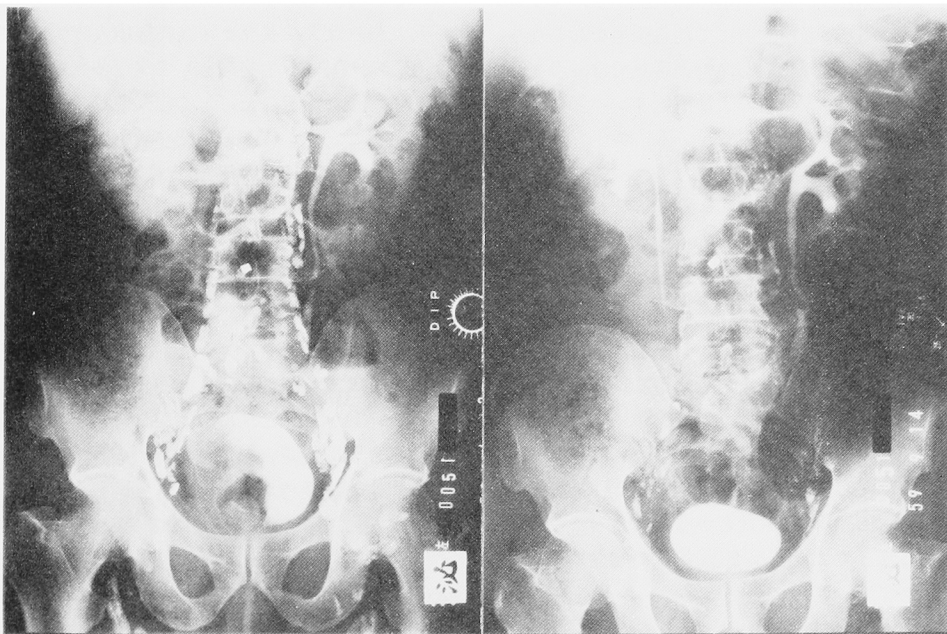


Fig. 3. The urographic views of case 14 before and after the treatment with VPM-CisCF (II) chemotherapy. Right hydronephrosis and shadow defect of cystogram due to huge bladder tumor in the left, and complete recovery in the right.

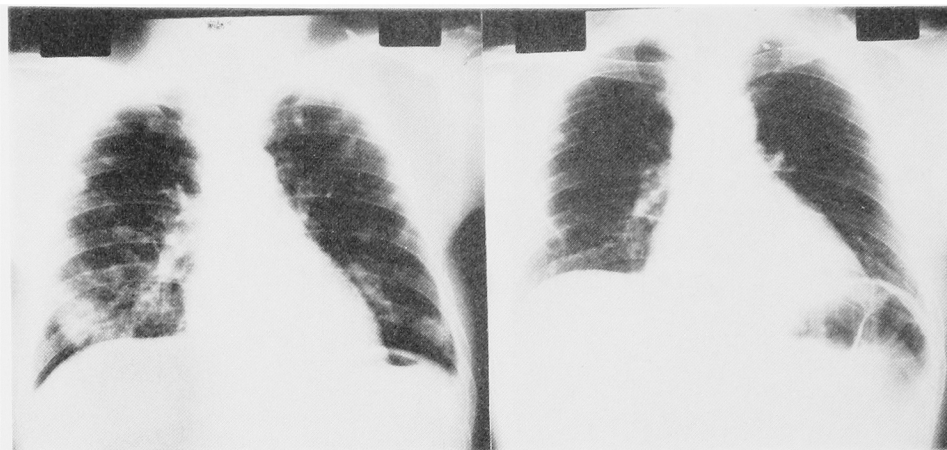


Fig. 4. The chest X-ray views of case 14 before and after the treatment with VPM-CisCF (II) chemotherapy. Multiple pulmonary metastases in the left, and partial recovery in the right.

た。5コース終了時には、肺転移も略消失し (Fig. 4 右), 原発部位は完全に消失した (Fig. 3 右)。TUR 生検にても膀胱内には腫瘍残存を認めなかった。5コース終了後は、UFT⁸⁾ による維持療法をおこなっていたが、1ヵ月後には肺の残存転移巣が再増悪を認めたために、Yagoda⁹⁾ の CDDP+cyclophosphamide (CTX)+adriamycin (ADM) による併用療法をおこなった。

しかし、3コース投与後、効果は不変 (NC) であったが、食物残渣の誤飲性閉塞性肺換気不全にて全身状態悪化し、人工呼吸器装着にて救急蘇生をおこなうも効なく、11月4日死亡した。解剖所見では、多発性肺転移を認めるも、原発巣および所属リンパ節には腫瘍および転移巣を認めなかった。

考 察

進行期尿路上皮癌に対する治療方法として、すでに遠隔転移を有する症例、または、手術後に転移を認めるようになった症例に対しては、現在のところ有効な治療方法がないのが現状である。しかし、そのなかにあつて化学療法は、もっぱら延命効果を期待しておこなわれている。

これまで尿路上皮癌 (主に移行上皮癌) に対して、有効な抗癌剤としてあげられる薬剤に乏しく、5-FU¹⁰⁾, CTX¹¹⁾, ADM¹²⁾ などが有効であるとされてきたが、これとてたかだか20%程度の有効率であつた¹³⁾。

CDDP が臨床に応用されるようになり、尿路上皮癌にも適用されるに及んで、ことに、Yagoda⁹⁾ の報告以来、膀胱癌および尿路上皮癌に対して、現在のと

ころ最も有効な薬剤とされるにいたつた。しかし、その単剤効果も諸家の報告によってまちまちであるが、30~50%¹³⁾では40%前後のところが妥当であろう。

以上のごとく、単剤投与での効果は不満足なものであり、さらに効果をあげるべく多剤併用療法が、諸家によっていろいろと試みられるようになった (Table 5)。

表に示したごとく、主な併用療法としては CDDP+ADM, CDDP+CTX または CDDP+ADM+CTX の方法である。

われわれはヌードマウス継代移植人膀胱癌の実験系より、CDDP を主薬剤として同調多剤併用療法を考案し¹⁾、ここに示したごとく臨床応用を試みた。当初意図したごとく、CDDP 投与量を減じることにより腎機能障害例の多い尿路上皮癌治療を可能とすること、また、投与量を減じることが可能でも単剤効果以上の有効率を得ることが目的であつた。

この点では、ここに示したごとく目的はほぼ達せられたと考える。ことに、第Ⅱ法投与症例は、単腎または片側水腎症を認める例が過半数を占め、クレアチニン・クリアランスでも50 ml/分未満のものが大半であつた。しかし、これらの症例に対しても投与が可能で重篤な腎機能障害を1例も認められなかったのは、予想以上の結果であつた。

第Ⅱ法の PR 以上の効果を認めた例は、11例中4例 (36.4%) と低いようであるが、MR 例2例を認め、これらの例も全身状態が悪く量的に充分なものが投与できない場合や、本人の希望で追加コースが投与できない例であり、PR 以上の効果を充分期待できる例であつた。

Table 5. Combination chemotherapy regimens in the treatment of urothelial cancer

Author	Date	Ref.	No. of adeq.	CR + PR		Comments
				No.	%	
Kedia et al.	1981	15)	23	19	82	CDDP 60mg/ m ² , ADM 40 mg /m ² , CTX 400mg /m ² day 1, q 4wks.
Mulder et al.	1982	16)	42	17	40	CDDP 40mg/ m ² , ADM 40 mg /m ² , CTX 400mg /m ² day 1, q 3wks.
Citrin et al.	1983	17)	13	5	38	CTX 500mg/ m ² , ADM 40 mg /m ² day 1, CDDP 40mg /m ² day 2, q 3wks for 2 course. MTX 40 mg /m ² , q 1wk(started on day 42) for 12 courses.
Kotake et al.	1983	18)	14	5	36	CTX 500mg/ m ² , ADM 50 mg /m ² day 1, CDDP 50 mg /m ² day 2, q 3wks.
Schwartz et al.	1983	19)	28	13	46	CDDP 70mg/ m ² day 1, CTX 250mg /m ² day 2, ADM 45mg /m ² day 3, q 3-4wks.
Soloway et al.	1983	20)	59	7	12	CDDP 70mg/ m ² , CTX 750 mg /m ² day 1, q 3wks.
Gagliano et al.	1983	21)	37	16	43	ADM 50 mg/ m ² day 1, CDDP 50 mg /m ² day 2, q 3wks.
Kawai et al.	1984	22)	10	7	70	CDDP 20mg/ m ² , 5-FU 300mg /m ² day 1-5, ADM 30mg /m ² day 1, q 3-4wks.
Fujioka et al.	1984	23)	9	3	33	CDDP 15mg/ m ² , ADM 7 mg /m ² day 1-5, CTX 200-300 mg /m ² day 1, 5-FU 200-300mg/ m ² day 2, q 3-4wks.

これらの点を考慮すると、諸家の報告の aggressive chemotherapy と較べても遜色のないものと考えられる。この点については、ヌードマウス実験系で対照多剤併用療法として Yagoda の CDDP+CTX+ADM 療法⁹⁾、Williams らの CDDP+ADM+5-FU 療法¹⁴⁾を選んだが、これらと比較して VPM-CisCF 療法は遜色ないので、副作用を考慮するとすぐれる結果であった。臨床応用の結果は、ヌードマウス実験結果を支持するものと考えられた。

しかし、効果の点で、ADM または CTX を含まない併用療法ではあるが、彼らまたは他の併用療法に較べて、よりすぐれていると期待したが、期待外れであった。また、効果持続の点で寛解期間が短く、予後にそれほど影響を認めなかったのは、いささか失望した。

この点は、主作用の CDDP 投与量が諸家のものに較べて随分と少量であること、ことに、濃度依存性薬剤であるところより、殺細胞効果を充分にあげるほどの投与量でなかったことが考えられた。ちなみに、Table 5 に示したように、Kedia ら¹⁵⁾と Mulder ら¹⁶⁾の成績を比較するに、CDDP 投与量が 20 mg/m²/コース違っただけで、2 倍に有効率の差が出ることからしても、充分に想像されるところである。

VPM-CisCF 療法において、performance status (腎機能を含めた) が良好で充分な CDDP 量が投与可能であった例に、PR 以上の効果が多く認められ、投与量としては 50 mg/コース以上投与可能であった例が大半で、それ未満のものは 1 例を除いて全て無効であった。

以上の点を考え、今後は、さらに効果をあげるべく改良を加えるとしたら、CDDP 投与量をもう少し増量した配分での 6 者併用療法を考慮するか、ヌードマウス実験系での結果からも予測したごとく、また、諸家の例にならって ADM または CTX を加味した併用療法を考案するかの 2 方法が考えられる。

前者は容易に可能で、ことに Ozols ら²⁵⁾が、腎機能障害防止目的のうえに効果をあげる方法として、睾丸腫瘍の治療に示した、3%高張性生理食塩水を使用した高投与量 CDDP 療法は、ひとつの大いなる参考となるであろう。後者は、VCR, PEP, MTX による同調 3 剤群の効果を踏襲して、殺作用 3 剤群の CisCF 療法のところを CDDP+ADM または CDDP+CTX とする方法である。

ADM 単剤効果では、Yagoda¹³⁾ は 20%前後の効果と断定しており、また、CTX は 30%と集計している。Soloway ら²⁰⁾は、CDDP と CDDP+CTX の

効果を比較検討しているが併用効果なしとしている。また、Williams ら¹⁴⁾の CDDP+ADM+5-FU 療法 (63%)、Gagliano ら²¹⁾の CDDP+ADM 療法 (43%)、河合ら²²⁾の CDDP+ADM+5-FU 療法 (70%) などの結果から考えると、CDDP+ADM の併用療法がより効果的と予測される。

以上の 2 点については、今後とも実験・臨床応用を通じて吟味していく必要がある。

副作用の点では、ほぼ納得のいく結果であったが、第Ⅰ法において 84 歳女性の動注例に可逆性の肺線維症を 1 例認めたことは、PEP の使用にあたっては、その発現率が bleomycin に較べて半減しているとはいえず²⁴⁾、充分に配慮する必要があることを再認識させられた。ことに、高齢者に投与するにあたっては、充分に注意する必要がある。この点、第Ⅱ法はコース当たりの投与量が減じられている点で、いささか不安は解消されている。

一過性の肝機能障害を認めたが、MTX 投与による CDDP との相乗作用による影響と考えられた。悪心・嘔吐はまず必発であるが、当初、制吐剤として prochlorperazine を使用していたが効なく、domperidone を使用した時期でも完全抑制は不可能であり、近年は hydrocortizone 使用により、完全には抑制不可能であるが、軽度から中等度の症状で経過し、翌日はほぼ全例回復を認めた。steroid 剤の使用の方が、のちのちの仕上がりが良好のように思われた。

Major toxicity としての骨髄抑制は、30%前後に認めたが、回復も容易で充分に耐えうるものであった。

以上、VPM-CisCF 療法の結果について述べたが、第Ⅱ法を今後とも改良する方向で検討していきたい。

結 語

1) Vincristine, peplomycin, methotrexate, cis-diamminedichloroplatinum (II), cytosine arabinoside, 5-FU からなる 6 者併用化学療法を、進行期尿路上皮癌 17 例に施行した。

2) 膀胱癌 15 例、腎盂・尿管癌各 1 例で、移行上皮癌 16 例、扁平上皮癌と移行上皮癌の混合型 1 例であった。

3) 多剤併用療法は、2 週間投与 1 週休薬の第Ⅰ法と、1 週間投与 2 週休薬の第Ⅱ法投与の 2 種類あるが、第Ⅰ法投与症例 6 例中 complete response (CR) 1 例、partial response (PR) 3 例 (動注例 2 例)、minor response (MR) 1 例、no change (NC) 1 例

(動注例)であった。第Ⅱ法投与症例11例中 PR 4例, MR 2例, NC 3例, progressive disease 2例であった。

4) 副作用は悪心・嘔吐がほとんどの症例に認められたが、重篤なものではなく耐えうるものであった。Dose limiting factor としては、骨髄抑制であり、約30%に認められたが耐えうるものであった。第Ⅰ法動注投与84歳の症例に可逆性の肺腺維症をみとめた。

5) 効果および副作用の点で、第Ⅱ法投与がより有用であると考えられた。

6) 今後とも症例を重ねるなかで、改良を加える場合CDDP 投与量を増量した投与方法を考えるか、adriamycin (ADM) または cyclophosphamide (CTX) などの他の抗腫瘍剤を加味した併用療法を考えるか、の2法が予測された。後者の場合は、CDDP+ADMの組み合わせが、諸家の報告と考えあわせてもっとも有望だろうと想像された。

当該論文の要旨は、日本泌尿器科学会第49回東部連合総会で発表した。

文 献

- 1) 山内民男・岡田謙一郎・吉田 修：ヌードマウス継代移植人膀胱癌を用いた、cis-Diamminedichloroplatinum (II) を主剤とする非交差耐性同調多剤併用化学療法の確立に関する研究。泌尿紀要、投稿中。
- 2) Karnofsky DA: Clinical evaluation of anticancer drugs. Gann Monograph 2: 223~234, 1966
- 3) 吉田 修・山内民男・添田朝樹：最近注目される抗癌剤—Cis-platinum. 最新医学 36: 1068~1074, 1981
- 4) 村上 稔・太田和雄：癌化学療法による副作用、悪心・嘔吐防止に対する Domperidone の効果。癌と化学療法 7: 1848~1855, 1980
- 5) 伊藤一二・富永 健・小川一誠・三比和美・太田和雄・服部孝雄・田中恒男：抗癌剤による嘔気・嘔吐に対する Domperidone 注の臨床評価 (第1報)—Domperidone の基礎薬としたプラセボとの二重盲検比較臨床試験 (予防的投与方法)—癌と化学療法 8: 149~157, 1981
- 6) 伊藤一二・富永 健・小川一誠・三比和美・太田和雄・服部孝雄・田中恒男：抗癌剤による嘔気・嘔吐に対する Domperidone 注の臨床評価 (第2報)—Domperidone を基礎薬としたプラセボとの二重盲検比較臨床試験 (治療的投与方法)—癌と化学療法 8: 158~162, 1981
- 7) 小山善之・斎藤達雄：がん化学療法の臨床効果判定基準, 昭52, 53, 54年度厚生省がん助成金による研究班報告
- 8) 村上 稔・太田和雄：共同研究による悪性腫瘍に対する UFT の臨床成績 (Phase II Study). 癌と化学療法 7: 1579~1586, 1980
- 9) Yagoda A: Phase II trials with cis-diamminedichloride platinum II in the treatment of urothelial cancers. Cancer Treat Rep 63: 1565~1572, 1979
- 10) Carter SK and Wasserman TH: The chemotherapy of urologic cancer. Cancer 36: 729~747, 1975
- 11) Merrin C, Cartagena R, Wajzman Z, Baumgartner G and Murphy GP: Chemotherapy of bladder carcinoma with cyclophosphamide and adriamycin. J Urol 114: 884~887, 1975
- 12) Yagoda A, Watson RC, Whitmore WF, Grabstald H, Middleman MP and Krakoff IH: Adriamycin in advanced urinary tract cancer. Cancer 39: 279~285, 1977
- 13) Yagoda A: Chemotherapy of metastatic bladder cancer. Cancer 45: 1879~1888, 1980
- 14) Williams SD, Donohue JP and Einhorn LH: Advanced bladder cancer: Therapy with cis-dichlorodiammineplatinum (II), adriamycin and 5-fluorouracil. Cancer Treat. Rep 63: 1573~1576, 1979
- 15) Kedia KR, Gibbons C and Persky L: The management of advanced bladder carcinoma. J Urol 125: 655~658, 1981
- 16) Mulder JH, Foss SD, De Pauw M and Van Oosterom AT: Cyclophosphamide, adriamycin and cisplatin combination chemotherapy in advanced bladder carcinoma: an EORTC phase II study. Eur. J. Cancer Clin. Oncol 18: 111~112, 1982
- 17) Citrin DL, Hogan TF and Davis TE: A study of cyclophosphamide, adriamycin, cisplatin and methotrexate in advanced transitional cell carcinoma of the urinary tract. Cancer 51: 1~4, 1983
- 18) Kotake T, Usami M, Miki T, Kuroda M, Obata K, Osafune M, Fujioka H and Ta-

- kasugi Y: Combination chemotherapy including adriamycin for advanced transitional cell carcinoma of the urinary tract. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **11** Suppl: 38~42, 1983
- 19) Schwartz S, Yagoda A, Natale RB, Watson RC, Whitmore WF and Lesser M: Phase II trial of sequentially administered cisplatin, cyclophosphamide and doxorubicin for urothelial tract tumors. *J Urol* **130**: 681~684, 1983
- 20) Soloway MS, Einstein A, Corder MP, Bonney W, Prout GR Jr and Coombs J: A comparison of cisplatin and the combination of cisplatin and cyclophosphamide in advanced urothelial cancer. A National Bladder Cancer Collaborative Group A Study. *Cancer* **52**: 767~772, 1983
- 21) Gagliano R, Levin H, El-Bolkainy MN, Wilson HE, Stephens RL, Fletcher WS, Rivkin SE, O'bryan RM, Coltman CA Jr, Saiki JH, Stuckey WJ, Balducci L, Bonnet JD and Dixon DO: Adriamycin versus adriamycin plus cis-diamminedichloroplatinum (DDP) in advanced transitional cell bladder carcinoma. A Southwest Oncology Group Study. *Am J Clin Oncol* **6**: 215~218, 1983
- 22) 河合恒雄・木原和徳・鷺塚 誠・小川一誠: 膀胱癌. 現代の診療 **26**: 98~103, 1984
- 23) 藤岡秀樹・多田安温・中野悦次・松田 稔・長船 匡男・佐川史郎・高羽 津・園田孝夫: 進行移行上皮癌に対する多剤併用化学療法— Cis-platinum, Cyclophosphamide, Adriamycin, 5-fluorouracil (CISCAF) の効果について—. *癌と化学療法* **11**: 1612~1616, 1984.
- 24) 医薬品副作用情報 No. 69 (昭和59年10月), P 1~4, 厚生省薬務局安全課
- 25) Ozols RF, Deisseroth AB, Javadpour N, Barlock A, Messerschmidt GL and Young RC: Treatment of poor prognosis non-seminomatous testicular cancer with a "high-dose" platinum combination chemotherapy regimen. *Cancer* **51**: 1803~1807, 1983
- (1985年2月19日迅速掲載受付)