

Stage D₂ 前立腺癌に対する Ifosfamide, 5-Fluorouracil, Cisplatin 併用化学療法

東京医科歯科大学泌尿器科学教室 (主任: 大島博幸教授)

竹内 信一, 福井 巖, 東 四雄, 安藤 正夫

木原 和徳, 北原 聡史, 堀内 晋, 大島 博幸

COMBINATION CHEMOTHERAPY WITH IFOSFAMIDE, 5-FLUOROURACIL, CISPLATIN FOR STAGE D₂ PROSTATIC CANCER

Shin-ichi TAKEUCHI, Iwao FUKUI, Yotsuo HIGASHI,
Masao ANDOH, Kazunori KIHARA, Satoshi KITAHARA,
Susumu HORIUCHI and Hiroyuki OSHIMA

From the Department of Urology, Tokyo Medical and Dental University School of Medicine

Twelve patients with stage D₂ adenocarcinoma of the prostate were treated with the combination chemotherapy of ifosfamide (2 g/body, i.v., day 1~3), 5-fluorouracil (250 mg/body, i.v., day 1~5) and cisplatin (20~30 mg/body, i.v., day 1~5). The averaged age was 62 years (from 52 to 73 years) with mean performance status of 70% (from 40 to 90%). Six patients were refractory to prior hormone therapy or chemotherapy and the other six had received no prior treatment for prostatic cancer. Based on criteria of National Prostatic Cancer Project, 4 patients achieved partial response (PR) which was maintained from 11 to 23 months with the mean of 17.8 months. Two patients achieved objectively stable stage (NC). Response rate (PR+NC) was 50%. Response rate of patients without prior therapy was 80%, whereas that of hormone-resistant group was 30%. There was a trend toward unfavorable response in patients with prior therapy. Adverse effects were mild to moderate gastric problems and myelosuppression except in one case with low performance status under 60%. IFP combination chemotherapy achieved favorable responses and toxicities were tolerable. Therefore, it appears worth while to study whether IFP combination chemotherapy could extend the life of patients with advanced prostatic cancer.

(Acta Urol. Jpn. 35: 1513-1517, 1989)

Key words: Stage D₂, Prostatic cancer, Combination chemotherapy, Ifosfamide, 5-Fluorouracil, Cisplatin

緒 言

進行前立腺癌の治療においては、抗男性ホルモン療法は依然として重要な位置を占めており、初回治療としてはかなり良好な成績をあげている。しかし、著しく病期の進行したものの多くでは効果は一過性であったり、あるいは当初よりホルモン抵抗性を示し予後は不良で、これらに対しては化学療法の役割が期待される。が、現状ではそれほど有効な化学療法は見られず、その位置づけをみてもホルモン抵抗性癌に対する最終的な手段として施行されることが多い。しかし、その時点では performance status (以下、PS) が不良となっていることが多く、十分な治療を行えず

満足な結果はあまりえられていない。

われわれは stage D₂ 前立腺癌においてホルモン抵抗性のもののみならず未治療新鮮例に対しても ifosfamide, 5-fluorouracil, cisplatin の3剤併用化学療法 (以下、IFP 療法) を施行してきた。ifosfamide に比して本療法では比較的良好な近接効果がえられたことを、既に報告したが¹⁾、今回はその後経験した症例を追加し、また生存率についても若干の検討を加えて報告する。

対象および方法

対象は1986年11月より1988年9月までに東京医科歯科大学を受診した stage D₂ 前立腺癌患者の12例で

Table 1. Patients characteristics (1986, 11~1988, 9)

No. of patients	12
Age (yrs.)	
median	62
range	52-73
Performance status	
(Karnofsky's scale)	
median	70
range	40-90
Histological grade	(%)
Well	1 (8)
Moderate	4 (34)
Poor	7 (58)
Prior therapy	(%)
hormonal therapy alone	6 (50)
hormonal+chemotherapy	1 (8)
none	5 (42)

Table 2. Treatment schedule of chemotherapy (IFP)

Day 1, 2, 3,	IPM	2 g/body
1, 2, 3, 4, 5	CDDP	20-30mg/body
1, 2, 3, 4, 5	5-Fu	250mg/body

(IPM: Ifosfamide, CDDP: Cisplatin, 5-Fu: 5-Fluorouracil)

ある。年齢は52歳から73歳、平均62歳でPSは40から90%、平均70%であった。stageは全例D₂であり、組織学的異型度は低分化型が過半数を占めた。前治療としてはホルモン療法6例、ホルモン療法+化学療法(5-fluorouracil, adriamycin, cisplatin)1例、未治療新鮮例5例であった(Table 1)。IFP療法の内容はTable 2のごとく5日間の治療よりなり、予想される副作用防止のために、十分な輸液、重曹、制吐剤(domperidone, ステロイド), minor tranquilizerの投与を併せて行った。そして、本療法は患者の状態が許す限り3コースまでは3~4週おきに、4コース以後は6~8週ごとにくり返すことを原則とした^{1,2)}。これまでの施行回数は2から15コース、平均5.7コースであった。

効果判定

化学療法における近接効果をNPCP³⁾の基準で、また臓器別の効果を前立腺癌臨床効果判定基準研究グループ⁴⁾の基準によって判定した。生存率はKaplan-Meier法⁵⁾にて算出した。

結 果

1) NPCPの基準による治療効果 (Table 3)

Table 3 Response to IFP therapy according to U.S. NPCP criteria

Response	n	No. of courses (mean)	Duration of response (mean)
PR	4	7-15 (10.8)	11-23mos. (17.8)
NC	2	4- 6 (5)	10-15mos. (12.5)
PD	6	2- 4 (3.3)	

PR: Partial response, NC: Objectively stable, PD: Objective progression

Table 4. Influence of prior therapy to response

Prior therapy	n	Response		
		PR	NC	PD
none	5	2	2	1
		80%		
hormonal therapy				
± chemotherapy	7	2	0	5
		29%		
Total	12	4	2	6
		50%		

近接効果をTable 3に示すが、partial response (以下, PR)が4例、objectively stable (以下, NC)は2例であった。予後において objective progression (以下, PD)とNCとは明らかな差はあるが、PRとNCの間には有意の差が見られないというNPCPの報告³⁾からRP+NCを有効と考えると有効率は50%であった。化療施行回数および効果持続期間についてみると、PR例は平均10.8コース、平均17.8カ月、NC例は平均5コース、平均12.5カ月に対し、PD例は平均3.3コースであった。

2) 前治療別治療効果判定 (Table 4)

前治療の有無別にNPCPの基準により効果判定を行うと、未治療群では5例中2例がPR、2例がNCと有効率80%であるのに対し、ホルモン抵抗群では7例中2例がPRを呈したのみで有効率は約29%と低かった。PR、NC例についてはその後も定期的にIFP療法を継続している。PD例については1例は除手術を施行した後にetoposideによる化学療法を、3例は他剤による化学療法を検討中であり、2例は癌死している。

3) PS別治療効果判定 (Table 5)

PSを70%以上と60%以下に分け、有効率をみる

Table 5. Response related to performance status

PS(%)	n	Response		
		PR	NC	PD
≥70	6	3(50%)	2(33%)	1(17%)
≤60	6	1(17%)	0	5(83%)

Table 6. Response of measurable or evaluable parameters by Shimazaki's study group criteria

Parameters	n	Response			
		CR	PR	NC	PD
Prostate	12	2*	8	—	2
Nodes	9		2	3	4
Bone	9		1	3	5
Liver	1		1	—	—
Prostatic acid phosphatase	12	4	2	2	4

*histologically confirmed

と PS 70%以上の6例では PR 3例, NC 2例と有効率 83%であるのに対し, PS 60%以下の6例では PR 1例のみで有効率は 17%と低かった。そして, PS 60%以下の多くは前治療としてホルモン療法または他の化学療法を受けていた。

4) 臓器別治療効果判定 (Table 6)

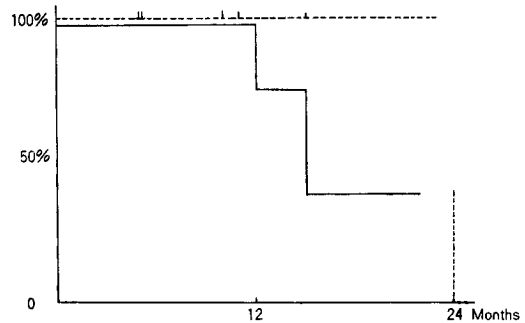
検査方法は前立腺は直腸指診, CT スキャンもしくは超音波検査, リンパ節はリンパ管造影, CT スキャン, 肝臓では CT スキャンもしくは超音波検査, そして骨転移巣に対しては骨シンチとレ線所見によった。前立腺は12例中2例が CR, 8例が PR と良好な結果であった。なお, 前立腺の CR は生検にて組織学的に確認した。リンパ節・骨では効果は不良であった。肝転移は1例のみであるが, PR を呈し IFP 療法開始後22カ月の現在 PR を保っている。また, 腫瘍マーカーである prostatic acid phosphatase は4例が CR, 2例が PR, NC 2例と比較的良好であった。

5) 前治療別生存率 (Fig. 1)

経過観察期間が最長23カ月と短かいので断定的なことはいえないが, 近接効果と同様に生存率についても未治療群がホルモン抵抗群より良好であった。

6) 副作用 (Table 7)

嘔気, 食思不振といった消化器症状は半数に認めた。骨髄抑制は30~40%に認め, 比較的軽度であったが, PS が低下している1例は白血球数1000以下, 血小板数5万以下と重篤であった。また, 貧血も化療4~5コース目頃より約半数に認めたが輸血は PS の

Fig. 1. Survival rate for patients with stage D₂ prostatic cancer

—hormone resistant (h=7)
untreated (n=5)

Table 7. Toxicity of IFP therapy

Hematologic	Leucopenia	<3000	4
		(<1000)	(1)
	Thrombocytopenia	<10×10 ⁴	3
Gastric		(< 5×10 ⁴)	(1)
	Anemia	Hb<10	5
	Nausea		6
	Vomitting		3
Others	Anorexia		6
	Renal dysfunction	Cr>2.0	1
	Alopecia		2

低い1例に施行したのみであった。他には脱毛2例, 腎機能低下1例を認めた。総じて, PS が良好なほど副作用は現われにくく, 反復投与可能であった。

考 察

前立腺癌の化学療法は1973年米国において NPCP が組織されて以来, 系統的に施行されるようになり, 欧米における報告は多い⁷⁾。前立腺癌に今までに使用され有効な薬剤としては 5-fluorouracil (5-Fu), cyclophosphamide (CPM), adriamycin (ADM), cisplatin (CDDP) があり, その有効率は概ね 20~40%である⁸⁾。そして, stage D の再燃またはホルモン抵抗前立腺癌に対する多剤併用療法の regimen も単剤でも有効性を示す 5-Fu, CPM, ADM, CDDP の組み合わせによるものが大多数である。その治療成績は NC 以上を有効とすると最高は Inde ら⁹⁾ の ADM+CPM+CDDP 療法の 70.6% (症例数17), 最低は Merrn ら¹⁰⁾ の ADM+CPM 療法の 25.0% (症例数20) である。また, その効果持続期間 (中央値) は最長は Kane ら¹¹⁾ の 5-Fu+methotrexate

(MTX)+vincristine (VCR)+melphalan (MEL)+predonin 療法の8.5カ月、最短はIzbickiら¹²⁾のADM+CPM療法の4.1カ月である。しかしながら、本邦における前立腺癌に対する報告は少ないが、本邦でも1978年よりpeplomycin (PEP), ifosfamide (IFO)の前立腺癌に対する臨床治験が施行され、その有効率は20~40%と報告されている¹³⁾。一方、多剤併用療法としては吉本ら¹⁴⁾がVCR+IFO+PEP療法を施行し、その有効率は再燃癌では64.7%、未治療新鮮例84.7%、効果持続期間は6.3カ月と良好な成績を示している。われわれの施行したIFP療法の成績についてみると有効率はPR例では33%、PR+NCでは50%、その効果持続期間はPR群では平均17.8カ月と比較的良好であった。また、前治療別に有効率をみると未治療新鮮例80%に対し、ホルモン療法(+)例では29%であったが、これは有効群では確定診断後、早期に化療を開始し、しかもくり返し定期的に施行したケースが多く、このことから化学療法を施行するならば診断後早期に行った方が良いと考えられる。また、予後について生存率でみても未治療群の方が良好であり、化学療法の開始時期は早期投与が良いことを示唆するものと思われる。一方、PS別に治療効果をみるとPS 70%以上では有効率83%であるのに対し、PS 60%以下では17%と低下し、PS 60%以下の大半はホルモン療法または化学療法といった前治療を有するホルモン抵抗性癌あるいは再燃癌であることより、やはり化学療法を開始する際にはPSの良い早期に施行し、しかも反復投与するのが良いと思われる。つぎに、進行前立腺癌に対して化学療法を施行する場合、CRがほとんどみられない現状では、NCあるいはPRを示す患者に対していつまでこれを継続するかという問題がある。今回施行したIFP療法はPSが悪化(60%以下)している患者に重篤な骨髄抑制を認めた以外、副作用は消化器症状が主体でしかも比較的軽度な点からみて、高齢者の多い進行前立腺癌に対しても十分反復投与可能と思われた。しかし、現実には有効例では定期的に化学療法を反復投与した方が良いというものの長期にわたり約1~2カ月ごとにくり返し入院の上、化学療法を行うことは困難と思われる。可能なかぎり、長期間くり返し化学療法を施行することが、より延命効果をもたらす現在では今後、投与間隔、投与量について更なる検討を加え、その上に定期的に入院拘束されるという患者の精神面、quality of lifeの点から外来での加療を行える化学療法のregimenの開発が必要であろう。

結 語

Stage D₂ 前立腺癌12例にIFP療法を施行し、次の結果を得た。

1) NPCPの判定基準によるとPR 4例、NC 2例と有効率50%であった。PR 4例の化療施行平均回数は10.8コースで、その効果持続期間は平均17.8カ月であった。

2) 前治療別の有効率では未治療群80%に対し、ホルモン抵抗群では29%であった。生存率も同様に未治療群の方が良好なことより、進行前立腺癌の化学療法はPSの良い早期に投与し、しかも反復投与する方が良いと示唆された。

3) 臓器別効果では原発巣である前立腺に比して、リンパ節・骨の反応はいま一步であった。

4) 副作用は半数以上に消化器症状を、また30~40%に骨髄抑制を認めたが、いずれも軽度で重篤なものはPSの著しく低い1例のみであった。

以上より、IFP療法は高齢者の多い進行前立腺癌においても長期反復投与可能であり、今後、さらに検討に値する治療法と思われた。

本論文の要旨は第26回日本癌治療学会総会(新潟)にて発表した。

文 献

- 1) 北原聡史, 福井 敏, 東 四雄, 木原和徳, 竹内 信一, 根岸壮治, 細田和成, 河合恒雄, 池上 茂, 山内昭正, 酒井邦彦, 和久井守, 皿田敏明, 石渡大介, 田利清信, 当真嗣裕, 横川正之, 後藤 修一, 大島博幸: 進行前立腺癌に対する化学療法・Ifosfamide 単独と Ifosfamide, 5-Fluorouracil, Cisplatin 併用療法の比較試験(予報). 日癌治療誌 10: 2507-2513, 1988
- 2) 上岡 博, 稲垣治郎, 堀越 登, 井上雄弘, 知念 俊明, 小林 直, 高野康雄, 各倉英一, 室崎志朗, 小川一誠: 多剤耐性悪性腫瘍患者に対するIfosfamideの臨床的研究. 癌と化療 6: 1167-1174, 1979
- 3) Murphy GP, Saroff J, Joiner IR, Prout GR, Gibbons RP, Schmidt JD, Johnson DE and Scott WW: Chemotherapy of advanced prostatic cancer by the national Prostatic Cancer Group. Semin Oncol 3: 103-106,
- 4) 赤座英之, 宇佐美道之, 古武敏彦, 松村陽右, 森山信男, 今井強一, 布施秀樹, 井坂茂夫, 山中英寿, 松本恵一, 島崎 淳: 前立腺癌の薬物療法における臨床効果判定基準について. 泌尿紀要 33: 894-904, 1987
- 5) Kaplan EL and Meier P: Nonparametric estimation for incomplete observation. J

- Am Stat Assoc 53: 457-481, 1958
- 6) Slack NH, Brady MF, Murphy, GP and Investigators in the National Prostatic Cancer Project: Stable versus partial response in advanced prostate cancer. *Prostate* 5: 401-415, 1984
 - 7) Javadpour N: Advances in chemotherapy. In: Recent advances in urologic cancer. p. 223, Williams & Wilkins, Baltimore, 1982
 - 8) Torti FM and Carter SK: The chemotherapy of prostatic adenocarcinoma. *Ann Int Med* 92: 681-689, 1980
 - 9) Ihde DC, Bunn PA, Cohen MH, Eddy JL, Dunnick NR, Bensimon H, Javadpour N and Minna JD: Combination chemotherapy as initial treatment for stage D₂ prostatic cancer: response rate and results of subsequent hormonal therapy. *Proc Am Assoc Cancer Res* 21: 163, 1981
 - 10) Merrin C, Etra W, Wasman Z, Baumgartner G and Murphy G: Chemotherapy of advanced carcinoma of the prostate with 5-fluorouracil, cyclophosphamide and adriamycin. *J Urol* 115: 86-88, 1976
 - 11) Kane RD, Stooks LH and Paulson DF: Multiple drug chemotherapy regimen for patients with hormonally-unresponsive carcinoma of the prostate, a preliminary report. *J Urol* 117: 467-471, 1977
 - 12) Izbicki RM, Amer MH and Al-Sarraf M: Combination of adriamycin and cyclophosphamide in the treatment of metastatic prostatic carcinoma: a phase II study. *Cancer Treat Rep* 63: 999-1001, 1979
 - 13) 河合恒雄, 武田 尚, 木原和徳, 桜木敏夫, 鷺塚誠, 里見佳昭: 前立腺再燃癌に対する Ifosfamide 療法. 癌の臨床 29: 1085-1091, 1983
 - 15) 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: 進行前立腺癌に対する Vincristine, Ifosfamide, Pepsilomycin 併用療法. 日泌尿会誌 76: 1-9, 1985

(1988年11月30日受付)