

再燃前立腺癌に対する ifosfamide (cyclophosphamide), adriamycin, cis-platinum, peplomycin 併用療法 (IAPP 療法) の臨床成績

大阪府立成人病センター泌尿器科 (部長: 古武敏彦)

前田 修, 細木 茂, 木内 利明, 黒田 昌男
三木 恒治, 宇佐美道之, 古武 敏彦

COMBINATION CHEMOTHERAPY WITH IFOSFAMIDE (OR CYCLOPHOSPHAMIDE), ADRIAMYCIN, CIS-PLATINUM AND PEPLMYCIN (IAPP) FOR HORMONALLY RESISTANT METASTATIC PROSTATIC CANCER

Osamu Maeda, Shigeru Saiki, Toshiaki Kinouchi,
Masao Kuroda, Tsuneharu Miki, Michiyuki Usami
and Toshihiko Kotake

From the Department of Urology, the Center for Adult Diseases, Osaka

From January, 1986 to April, 1990, combination chemotherapy with ifosfamide (or cyclophosphamide), adriamycin, cis-platinum and peplomycin was performed in 15 patients with hormonally resistant metastatic adenocarcinoma. Three patients had partial response (PR) and 9 remained objectively stable (ST). The median response duration of PR+ST (12) was 5.7 months (range 2.8 to 18.0+). Three patients progressed while on this therapy. Of 8 patients with prior treatment of chemotherapy or chemo-hormonal therapy, 6 achieved an objective response (2 PR, 4 ST).

Severe toxicities occurred in 2 patients. One died of lung fibrosis induced by peplomycin and the other received urinary diversion for persistent hemorrhagic cystitis.

These results compare favorably with previous reports of chemotherapy treatment of metastatic prostatic cancer patients who failed on hormonal manipulation. However, careful treatment is needed for lung fibrosis and hemorrhagic cystitis.

(Acta Urol. Jpn. 37: 1657-1662, 1991)

Key words: Prostatic cancer, Hormonally resistant, Combination chemotherapy

緒 言

前立腺癌の75~90%^{1,2)}は初回治療時に内分泌療法が奏効するが、やがてホルモン抵抗性になり癌が再燃してくる。これら内分泌療法に抵抗する再燃癌、特に転移巣が出現あるいは増悪した再燃進行癌ともいえるべき症例に対する治療法はいまだ確立されたものがなく、化学療法を中心とした治療が行われている。しかしながらその成績はきわめて不良であり³⁾、泌尿器科領域における悪性腫瘍化学療法の中で、前立腺再燃癌は腎癌とともに最も難治なものである。当院においてもこれまで種々の化学療法を施行して来たが、その結果 ifosfamide (IFO) (cyclophosphamide (CPM)), adriamycin (ADM), cis-platinum (CDDP), pe-

plomycin (PEP) 併用療法が比較的良好な治療成績をえているので報告する。

対象および方法

1986年1月より1990年4月までに15例の再燃前立腺癌に対して IFO (CPM), ADM, CDDP, PEP 併用療法 (IAPP 療法 CAPP 療法) を施行した。症例の概要は Table 1 に示した。全例既治療として十分な内分泌療法を受け再燃した症例でかつ遠隔転移を新たに生じたかあるいは転移巣の増悪をみている。組織学的分化度は初診時のものを記載した。評価可能病変は前立腺全摘除術後症例が4例あるため原発巣は11例、骨12例、リンパ節7例、肺2例、直腸1例および前立腺酸フォスファターゼが高値を呈した症例が10例

であった。また15例中8例は再燃後に CPM による化学療法や estramustine phosphate による化学内分泌療法をすでに施行している。

投与方法 (Table 2) 当初は CPM (1日目 500 mg/m²) を使用していたが既治療として CPM 単剤療法を施行している症例が多く、1988年以後は IFO を使用している。今回の対象症例では CAPP 療法が2例、IAPP 療法が13例である。IFO は 1.3 g/m² を3日間連続投与し、2日目に ADM 40 mg/m², CDDP 25 mg/m² を、3日目に CDDP 25 mg/m² 投与する。以上を1クールとし3から4週毎に施行した。PEP はクールに関係なく1日おきに 5 mg/body を筋注し 100 mg に達した時点で終了とした。

治療効果判定は National Prostatic Cancer Project (NPCP)⁴⁾ および厚生省島崎班の薬物療法における臨床効果判定基準⁵⁾ を用い、原則として化学療法開始後2カ月目に行った。原発巣は経直腸超音波断層法にて最大断面積を測定し50%以上の縮小をもってPRとし、骨病変は骨シンチグラフィーで効果判定した。また performance status, 自覚症状および鎮痛剤使用量の3点から自覚症状改善度を判定し、1) なし→なし、2) 著明改善、3) 改善、4) 不変、5) 悪化の5段階に評価した。

結 果

15例の再燃癌に対して IAPP あるいは CAPP 療法を1~5回、平均3.3回施行した。Partial objective regression (PR) は IAPP 療法で13例中3例23%, CAPP 療法では認めず、objectively stable (ST) は IAPP 療法で7例54%, CAPP 療法では2例100%であり、全体としては PR は15例中3例20% (95%信頼限界±20%), PR+ST は80%であった。奏効期間は2.8~18.0カ月、中央値は5.7カ月であった (Table 3)。また前治療に化学療法が施行されている群8例 (化学内分泌療法も含む) と非施行群7例とに分けて検討したが同等の成績であった (Table 4)。

各病巣に対する効果を Table 5 に示す リンパ節および PAP に対する反応は良好で PR 以上を有効とすれば有効率はそれぞれ85.7%, 70%であった。しかし前立腺および骨の反応は不良で有効率はそれぞれ18.2%, 8.3%であった。これらを厚生省島崎班の薬物療法における臨床効果判定基準で総合判定すれば PR 6例 (40%) NC 6例 (40%) PD 3例 (20%) であった。なおこの判定基準による PR 6例と NC +PD 9例の再燃後の生存率を比較したが (Fig. 1) 有意差は認めず、1年生存率はそれぞれ67%, 75%と

Table 1. Characteristics of patients with hormonally resistant prostatic carcinoma

No. Pts.	15	Measurable Parameters	
Age	Average 62.7	Prostate	11
	Range 46-75	Bone	12
Histological Grade		Nodes	7
Well	0	Lung	2
Moderate	6	Rectum	1
Poor	9	PAP	10
Regimen		Prior Therapy	(%)
IAPP	13	Hormonal	15(100)
CAPP	2	Castration	8 (53)
No. of cycles		Chemo	5 (33)
Average	3.3	Chemo-hormonal	5 (33)
Range	1-5	Total-	
		Prostatectomy	4 (33)

Table 2. Treatment schedule of IAPP (CAPP) therapy

	Day1	Day2	Day3
IFO	1.3g/m ²	1.3g/m ²	1.3g/m ²
(CPM)	(500mg/m ²)		
ADM		40mg/m ²	
CDDP		25mg/m ²	25mg/m ²
PEP	5mg/body every 2 days total dose 100mg		

Table 3. Response of IAPP (CAPP) therapy according to NPCP criteria

	No. Pts.	Response			Response	Response
		CR	PR	ST	Rate(%)	Duration(M)
IAPP	13	0	3	7	77	2.8-18.0 median 5.7
CAPP	2	0	0	2	100	4.5, 6.8
Total	15	0	3	9	80	2.8-18.0 median 5.7

なり、2年生存率はそれぞれ33%, 42%となった。全症例の50%生存期間は23カ月であった。

自覚症状改善度は、なし→なし1例 (7%), 著明改善2例 (13%), 改善7例 (47%), 不変3例 (20%), 悪化2例 (13%) となり14例中9例64%になんらかの自覚症状の改善を認めた。

副作用を Table 6 に示す。造血器障害は高頻度に認めたが白血球減少により敗血症をきたしたり、血小板減少により出血をきたした症例はなかった。2例に

Table 4. Relationship between response and prior therapy according to NPCP criteria

Prior Therapy	No.Pts.	Response				Response Rate(%)	Response Duration(M)
		CR	PR	ST	PD		
Chemo or Chemo-hormonal	8	0	2	4	2	75	3.2- 9.3 median 4.8
None-chemo	7	0	1	5	1	86	2.8-18.0 median 7.6
Total	15	0	3	9	3	80	2.8-18.0 median 5.7

Table 5. Response of measurable or evaluable parameters on patients with hormonally resistant prostatic carcinoma

Parameters	No. Cases	Response				CR+PR(%)
		CR	PR	NC	PD	
Prostate	11	0	2	9	0	18.2
Bone	12	1	0	8	3	8.3
Nodes	7	1	5	1	0	85.7
Lung	2	0	1	1	0	50.0
Rectum	1	0	0	1	0	0
PAP	10	1	6	3	0	70.0
	15	0	6	6	3	40.0

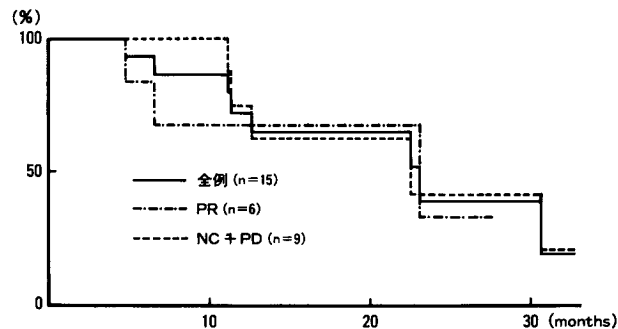


Fig. 1. Actual survival of 15 patients with hormonally resistant prostatic carcinoma

軽度の肝障害を見たが、抗癌剤投与終了後1ヵ月以内に正常化した。2例13% PEPによる肺線維症を認めた。2例とも PEP, 投与中 (60 mg 75 mg) に発症し1例はステロイド投与により軽快したが1例は死亡した。また1例に IFO 投与開始4ヵ月後、総投与量18 g 時点で難治性の出血性膀胱炎をきたし尿路変更を余儀なくされた。

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、その報告も増加しつつある⁶⁾。

当科においても1967年より再燃前立腺癌に対して単剤あるいは多剤併用化学療法を施行している。Table 7 に再燃前立腺癌に対する初回化学療法の成績を示す³⁾。PR 症例が少なく決して満足できる成績ではないが、CPM, PEP, ECT は単剤で少ないながら PR をえている。全体として PR は38例中4例11%, ST は21例55%であった。初回化学療法の成績に比べ2回目以降の化学療法の効果は不良で単剤, 多剤とも初回

治療の反応に比して極端に悪くなり、全体として PR は40例中1例3%, ST は12例30%であった³⁾ (Table 8). このように再燃前立腺癌に対する化学療法の効果は満足すべきものではなく、特に化学療法既治療例の成績はきわめて不良である。そこで今回われわれは単剤で比較的良好な治療成績をえた CPM, PEP とさらにそれらに ADM, CDDP を加えた多剤用化学療法を施行したが、その治療成績は前治療の有無にかかわらず、より良い成績を示し PR 20%, ST 60%となった。他施設の再燃癌に対する多剤併用化学療法の成績を Table 9 に示す⁷⁻¹⁸⁾。効果判定基準および再燃癌の定義が一定しておらず、一律にその有効性を判定するのは困難である。前治療として化学療法施行の有無が治療成績に大きく関与すると考えられるが、われわれと吉本らの報告¹⁶⁾以外は前治療として化学療法施

Table 6. Toxicity of IAPP (CAPP) therapy (n=15)

	No. Pts. (%)
Hematologic	
Leucopenia : <2000/mm ²	11 (73)
Thrombocytopenia : <50000/mm ²	4 (27)
Anemia : HB<8.0g/dl	8 (53)
Fever up	5 (33)
Nausea-Vomiting	6 (40)
Renal Damage : Cr>1.6	0 (0)
Hepatic Damage : GOT, GPT>40	2 (13)
Lung Fibrosis	2* (13)
Hemorrhage Cystitis	1 (7)

*One patient was died of lung fibrosis.

Table 7. Effect of initial chemotherapy on patients with hormonally resistant prostatic carcinoma

Agents	No.Pts	PR	ST	PD	Response Rate %
CPM	13	2	6	5	62
ECT	10	1	4	5	50
PEP	3	1	2	0	100
5-FU	2	0	1	1	50
CDDP	1	0	1	0	
CPM+PEP	1	0	1	0	
CPM+MMC	1	0	0	1	
CPM+FT207	1	0	1	0	
CDDP+FT207	1	0	1	0	
CDDP+ADM+PEP	1	0	1	0	
VCR+IFO+PEP	4	0	3	1	75
Total	38	4(11)	21(55)	13(34)	66

Table 8. Effect of subsequent chemotherapy on patients with hormonally resistant prostatic carcinoma

Agents	No.Pts	PR	ST	PD	Response Rate %
CPM	17	1	6	10	41
PEP	4	0	1	3	25
FT207	3	0	1	2	33
ECT	2	0	0	2	
5FU	1	0	0	1	
CDDP	1	0	0	1	
MMC	1	0	0	1	
CPM+PEP	1	0	0	1	
CPM+FT207	1	0	1	0	
CPM+ADM	1	0	0	1	
CPM+ECT	1	0	1	0	
VCR+IFO+PEP	5	0	2	3	40
5FU+IFO	1	0	0	1	
5FU+ADM	1	0	0	1	
Total	40	1(3)	12(30)	27(67)	33

行症例は含まれていない。化学療法既治療例の成績は、吉本らの VIP 療法で PR は14例中2例14%, PR+ST は14例中4例29%であった。IAPP 療法では PR は8例中2例25%, PR+ST は8例中6例75%と化学療法既治療例に対しても有効な化学療法と考えられる。

副作用については白血球減少と PEP による肺線維症が主なものであり、白血球減少は GCSF の登場¹⁸⁾により解決されつつあるが、PEP による肺線維症には注意が必要である。われわれは PEP 投与量上限を 100 mg とし、投与中はもちろん投与後も頻回の動脈血 gas 測定と胸部 X 線撮影を行い肺線維症の疑いがあれば PEP の投与を中止し、ステロイドを投与し、肺線維症の予防に努めている。田利らは肺線維症の予防に ticlopidine の併用が有用と報告している¹⁹⁾。

予後に関しては control 群がないため明確な結論は出せないが、有効症例でも奏効期間が比較的短いこと、根治症例のないこと、有効症例と不変、悪化症例の予後に差異が認められないことより生存率への貢献は少ないものと思われる。このことは再燃前立腺癌の化学療法に共通することであり問題点の1つであるが、われわれはこの問題に対して有効症例には維持療法として2~3ヵ月毎に IFO, ADM, CDDP の反復投与を試みつつある。

結 語

1986年1月より1990年4月までに15例の再燃前立腺

Table 9. Combination chemotherapy of hormonally resistant prostatic cancer

Author	Regimen	No.Pts.	CR+PR %	CR+PR+ST %	Median Response Duration (M)
Kane	5-FU MTX VCR MEL Pred	25	24	72	8.5
Logothetis	ADM MMC 5-FU	42	0	50	
Presant	ADM CPM BCNU	27	26	48	7.9
Berry	CDDP CPM Pred	22	0	45	6.0
Straus	ADM CPM MTX	22	32	64	
Ihde	ADM CPM	22	32	50	
Izbicki	ADM CPM	20	15	40	4.1
Ihde	ADM CPM CDDP	17	41	71	
Al-Sarraf	ADM CPM CDDP	16	0	50	
Buell	5-FU CPM VCR MTX Pred	16	31	38	
Muss	CPM MTX 5-FU	15	7	53	4.5
Lupera	5-FU ADM CDDP	25	4	56	
Smith	MTX ADM	24	0	25	
布施	ADM CPM CDDP	10	10	70	
吉本	VCR IFO PEP	34 (14)	27 (14)	65 (29)	6.3
自験例	IFO ADM CDDP PEP	15 (8)	20 (25)	80 (75)	5.7 (4.8)

5-FU:5-Fluorouracil, MTX:Methotrexate, VCR:Vincristine, MEL:Melphalan
Pred:Prednisolone, ADM:Adriamycin, MMC:Mitomycin-C, CPM:Cyclophosphamide
CDDP:Cis-platinum, IFO:Ifosfamide, PEP:Peplomycin

():Cases with prior treatment of chemotherapy or chemo-hormonal therapy

癌に対して IFO (CPM), ADM, CDDP, PEP 併用療法 (IAPP 療法 CAPP 療法) を施行し以下の結果をえた。

1) 近接効果では PR は 15 例中 3 例 20%, PR+ST は 80% であった。奏効期間は 2.8~18.0 カ月, 中央値は 5.7 カ月であった。厚生省島崎班の薬物療法における臨床効果判定基準によれば PR 6 例 (40%) NC 6 例 (40%) PD 3 例 (20%) であった。

2) 治療成績を前治療として化学療法施行群 (化学内分泌療法も含む) と非施行群に分けて検討したが同等の成績で, 化学療法既治療例に対しても有効な化学療法と考えられた。

3) 2 例に重篤な副作用を認めた。1 例は PEP による肺線維症により死亡し, 1 例は IFO による難治性の出血性膀胱炎をきたし尿路変更を余儀なくされた。

4) 生存期間に関しては, 有効症例でも奏効期間が比較的短いこと, 根治症例のないこと, 有効症例と不変, 悪化症例の予後に差異が認められないことより生存率への貢献は少ないものと思われる。

なお本研究は厚生省がん研究助成金 (課題番号 1-42) および文部省がん特別研究 1 (課題番号 01010011) の補助を受けた。

文 献

- 藤目 真, 鈴木 明, 星野 十, ほか: 前立腺癌の治療成績, 日泌尿会誌 77: 711-715, 1986
- 小浜常明, 三枝道尚, 越智惇三, ほか: 前立腺癌の臨床統計. 西日泌尿 49: 1039-1046, 1987
- 宇佐美道之: 前立腺癌に対する化学療法の効果, 泌尿器癌化学療法の進歩と問題点, 吉田 修編, 第 1 版, pp. 207-214, 蟹書房, 東京, 1986
- Schmidt JD, Johnson DE, Scott WW, et al.: Chemotherapy of advanced prostatic cancer. Evaluation of response parameters. Urol 7: 602-610, 1976
- 赤座英之, 宇佐美道之, 古武敏彦, ほか: 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
- Javadpour N: Advances in chemotherapy, Recent advances in urologic cancer. p. 223, Williams & Wilkins, Baltimore, 1982
- Kane RD, Stocks 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
- Presant CA, Van Amburg A, Klahr C, et al.: Chemotherapy of advanced prostatic cancer with adriamycin, BCNU and cyclophosphamide. Cancer 46: 2389-2392, 1980
- Berry J and MacDonald RN: Cisplatin, cyclophosphamide and prednisone therapy for stage D prostatic cancer. Cancer Treat Rep 66: 1403-1404, 1982
- Straus MJ, Fleit JP and Engelking C: Treatment of advanced prostate cancer with cyclophosphamide, doxorubicin and methotrexate. Cancer Treat Rep 66: 1797-1802, 1982

- 11) Ihde DC, Bunn PA, Cohen MH, et al.: Effective treatment of hormonally-unresponsive metastatic carcinoma of the prostate with adriamycin and cyclophosphamide, *Cancer* **45**: 1300-1310, 1980
- 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) Al-Sarraf M: Combination of cytoxan, adriamycin and cis-platinum (CAP) in patients with advanced prostatic cancer. *Proc Am Assoc Cancer Res* **21**: 198, 1980
- 14) Buell GV, Saiers JH, Saiki JH, et al.: Chemotherapy trial with COMP-F regimen in advanced adenocarcinoma of prostate. *Urology* **11**: 247-250, 1978
- 15) Muss HB, Howard V, Richards F II, et al.: Cyclophosphamide versus cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil in advanced prostatic cancer: a randomized trial. *Cancer* **47**: 1949-1953, 1981
- 16) 吉本 純, 那須 保友, 赤木 隆文, ほか: 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
- 17) 布施秀樹, 座間秀一, 秋元 普, ほか: 前立腺癌再燃例に対する cyclophosphamide, adriamycin, cis-platinum 併用療法. *西日泌尿* **48**: 1553-1556, 1986
- 18) Kotake T, Miki T, Akaza H, et al.: Effect of recombinant granulocyte colony-stimulating factor (rG-CSF) on chemotherapy-induced neutropenia in patients with urogenital cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* in press
- 19) 田利清信, 辻井俊彦, 米瀬淳二, ほか: Peplomycin 肺線維症に対する ticlopidine の予防効果. *日癌治* **25**: 121-125, 1990

(Received on January 31, 1991)
(Accepted on March 25, 1991)