

尿路移行上皮癌に対する Methotrexate, Etoposide, Cisplatinum 併用療法での Recombinant human granulocyte colony stimulating factor の臨床効果

神奈川県立がんセンター泌尿器科 (部長: 近藤猪一郎)

三浦 猛, 村井 哲夫, 志村 英俊, 近藤猪一郎

EFFECT OF RECOMBINANT HUMAN GRANULOCYTE COLONY STIMULATING FACTOR IN PATIENTS WITH TRANSITIONAL CELL CARCINOMA OF THE UROTHELIUM RECEIVING METHOTREXATE, ETOPOSIDE AND CISPLATINUM COMBINATION CHEMOTHERAPY

Takeshi Miura, Tetsuo Murai, Hidetoshi Shimura
and Ichiro Kondo

From the Department of Urology, Kanagawa Cancer Center

We determined the effective method of administration of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF) in patients with transitional cell carcinoma of the urothelium receiving methotrexate, etoposide and cisplatinum (MEC) therapy. Recombinant human G-CSF was administered at 2 $\mu\text{g/kg}$ subcutaneously starting after the white blood cell count was less than 3,000/mm³ (short administration) or starting immediately after finishing MEC therapy (prophylactic administration). The median white blood cell nadir for the control group, short administration group and prophylactic administration group, was 275 $\pm$ 77, 250 $\pm$ 317 and 2,066 $\pm$ 47/mm³, respectively. The number of days with a white blood count of less than 1,000/mm³ for the control group, short administration group and prophylactic administration group was 6.6 $\pm$ 0.6, 4 $\pm$ 2 and 0.9 $\pm$ 0.5 days, respectively. The difference between the control group and prophylactic administration group was statistically significant ($p<0.01$). These findings indicated that the prophylactic administration of rhG-CSF following MEC therapy was effective for preventing leukopenia. Other side effects of stomatitis, diarrhea and pneumonia were also decreased using rhG-CSF after MEC therapy.

(Acta Urol. Jpn. 39: 209-212, 1993)

Key words: rG-CSF, MEC therapy, Transitional cell carcinoma

緒 言

進行性尿路移行上皮癌の化学療法としてわれわれはこれまで MEC 療法を施行しその成績を報告¹⁾してきた。評価可能病巣に対する奏効率は M-VAC 療法²⁾とはほぼ同等で約70%の結果をえているが, dose limiting factor (DLF) として骨髓抑制があげられる。最近, 遺伝子工学技術の進歩に伴い, 天然型のヒト granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) の大量生産が可能となり臨床応用が可能^{3,4)}となった。G-CSF は好中球, マクロファージ系の前駆細胞に作用し, 顆粒球への分化, 増殖を特異的に促進し, さ

にその機能を亢進させる作用を有していると考えられている。今回は, MEC 療法の DLF である骨髓抑制に対する rhG-CSF の投与効果と効果的な投与法 (至適投与法) を検討し, MEC 療法に rhG-CSF を併用投与する際に発生する新たな問題点と rhG-CSF の安全性と副作用を検討した。

対 象 と 方 法

対象は1990年7月より1991年12月までに当院で MEC 療法の治療を受けた尿路悪性腫瘍患者18例である。性別では, 男性16例, 女性2例, 年齢は43歳から78歳まで平均66.5歳であった。対象疾患は, 膀胱癌10

Table 1. Regimen of MEC treatment

Cisplatin (CDDP)	20 mg/m ²	day 2~6
Etoposide (VP-16)	100 mg/m ²	day 2~4
Methotrexate (MTX)	100 mg/body	day 1
rhG-CSF	2 µg/kg	day 7~

例、腎盂・尿管癌7例、尿道癌1例であった。MEC療法はTable 1に示した投与法で施行し原則として4週間を1クールとして2クールを目標に行った。投与量は術前に腎機能を24時間クレアチニンクリアランスで測定し、50 ml/min 以下では、投与量を75%に減量した。rhG-CSFの投与は、MEC療法1クール目に好中球が1,000/mm³以下となった症例の2クール目に投与とし、原則として抗癌剤の投与量は変更しなかった。rhG-CSFは、2 µg/kgを連日皮下投与し好中球数10,000/mm³、あるいは白血球数20,000/mm³になるまで投与した。骨髓抑制の判定を判断するために、末梢血中の白血球数、白血球分画、赤血球数、血小板数、網状赤血球数を測定した。

結 果

今回のMEC療法を18例に合計37クール施行しそのうち、16クールにrhG-CSFを併用した。その投与法は、末梢血中の白血球数が3,000/mm³以下になってから投与開始した短期投与が膀胱癌2例、腎尿管癌2例の4例に4クール、抗癌剤投与終了翌日からの予防投与が膀胱癌6例、腎尿管癌2例の8例に12クールであった。そして、MEC療法施行例において、rhG-CSF非投与群(21クール)、rhG-CSF短期投与群(4クール)とrhG-CSF予防投与群(12クール)を比較検討した。好中球数の最低値(/mm³)は、rhG-CSF非投与群で275±77、短期投与群で250±317と差がなかったが予防投与群では2,066±47と非投与群と予防投与群の間でt検定で有意に上昇効果が認められた(p<0.01)。一方好中球数が最低値となる日は、非投与群が15±0.5日、短期投与群で15日と差がなかったが、予防投与群では12.6±0.2日とやや早期になる傾向があったが有意差は認められなかった。好中球数が1,000/mm³未満の日数は、非投与群が6.6±0.6日間、短期投与群が4±2日間に対し、予防投与群は、0.9±0.5日間と有意に短縮効果が認められた(p<0.01)。好中球数以外の末梢血中の骨髓抑制の指標となる血球系の変化は、非投与群、短期投与群と予防投与群において血小板数の最低値(×10⁴/mm³)は、それぞれ、11.2±1.2、8.8±6.5、12.9±1.3、血小板数が最低となる日は、13±0.3日、13.6±1.5日、14±

Table 2. Toxicity of MEC treatment

Toxicity	rhG-CSF(-)	rhG-CSF(+)
Anorexia (grade≥2)	21 (100%)	12 (100%)
Loss of hair (grade≥2)	20 (95%)	11 (92%)
Nausea, vomiting (grade≥2)	19 (90%)	10 (83%)
Myelosuppression (grade≥3)	19 (90%)	5 (42%)
Stomatitis (grade≥3)	5 (24%)	1 (8%)
Diarrhea (grade≥2)	4 (19%)	1 (8%)
Liver disfunction (grade≥1)	3 (14%)	0 (0%)
Pneumonia	2 (10%)	0 (0%)
Renal toxicity (grade≥1)	1 (5%)	0 (0%)

rhG-CSF(-) (MEC treatment without rhG-CSF): 21 courses

rhG-CSF(+) (MEC treatment with rhG-CSF): 12 courses

0.5日、網状赤血球数が最低となる日はそれぞれ、8.9±0.3日、10±1.4日、8.5±0.3日、網状赤血球数が再上昇する日は、14.4±0.5日、12.8±1.5日、13±0.5日、単球数が再上昇する日は、13.1±0.4日、15±2.1日、13±0.5日と統計学的にいずれも有意の差を認めなかった。

MEC療法における末梢血以外の副作用の変化(Table 2)

骨髓抑制以外の副作用の変化をrhG-CSF非投与群(21クール)と予防投与群(12クール)で比較検討した。副作用の程度は、固形がん化学療法効果増強の判定基準における副作用記載様式によった。副作用のうち、食欲不振、嘔気、嘔吐、脱毛の頻度は、rhG-CSF予防投与群、非投与群ともに90%以上の頻度で発生した。口内炎、下痢、肺炎の頻度はTable 2に示すようにrhG-CSF予防投与群で減少していた。骨痛などrhG-CSFによると思われる副作用は認められなかった。

考 察

現在のところ、CSFとしては、G-CSF (granulocyte CSF)、GM-CSF (granulocyte-macrophage CSF)、M-CSF (macrophage CSF) および IL-3 (interleukin 3, multi-CSF) が知られている。さらに遺伝子組換え型ヒト G-CSF (rhG-CSF) には製造法の違いから、大腸菌に発現させた糖鎖のない G-CSF と CHO 細胞に発現させた、生体内に存在する G-CSF とまったく同等の、糖鎖のある G-CSF があり、両者の生物活性は同じといわれているが、実際臨床的に使用する際には、若干投与量が異なっている。今回は CHO 細胞に発現させた rhG-CSF を使用した。今回の検討目的の一つは、MEC療法時における rhG-CSF の至適投与法の確立と効果の検討である。まず rhG-CSF の投与量は、連日 2 µg/kg とし、投

与法としては、静脈内投与に比較し少ない量で同様の効果がえられることから、皮下投与とした。ただ即効性としては、静脈内投与が優れており、症例により微量持続投与などの検討が今後必要と考えられた。投与開始日は、当初は、白血球数が $3,000/\text{mm}^3$ 以下に減少を始めてから投与する短期投与を4例に行ったが、一過性の好中球の上昇は認められるものの、好中球の最低値、また好中球が $1,000/\text{mm}^3$ 以下となる期間の改善は認められなかった。そこで G-CSF の機序を検討し、MEC 療法において白血球数の最低値¹⁾となる14日目の7日前、つまり抗癌剤投与終了の次の日から開始する予防投与をすることとした。その結果、MEC 療法において、rhG-CSF を投与しない場合に比較し有意に好中球数の最低値の上昇と好中球数の $1,000/\text{mm}^3$ 以下になる日数の短縮が認められた。これは古武ら²⁾が同一患者で M-VAC 療法を施行しての検討と同様の結果であった。G-CSF の標的細胞、作用機序などの詳しい説明は、成書³⁾にゆずるが、rhG-CSF 投与による末梢血好中球の初期の一過性の増加は、骨髓中の成熟好中球プールからの放出により、続いて認められる増加した好中球数の維持は、主として CFU-GU 以降の幹細胞および骨髓芽球以降の好中球系幼若細胞に作用して、その増殖、分化および成熟を促進すると考えられている。そのため、抗癌剤の種類、投与法によっては、白血球が減少してから短期投与でも有効との報告⁶⁾もあるが、田仲ら⁷⁾は、M-VAC 療法において、白血球数が $3,000/\text{mm}^3$ 未満に減少後 rhG-CSF を投与した結果、非投与群に比較し、好中球減少例の頻度、減少期間、白血球最低値、発熱例の頻度では差を認めず、ただ白血球の最低値から回復するまでの期間が短縮したと報告している。MEC 療法のように、骨髓抑制が長く認められる治療法では、予防投与がより有効であると考えられ、個々の化学療法にあった rhG-CSF の投与法の検討が今後必要であると考えられた。

尿路移行上皮癌に対する多剤併用化学療法は、M-VAC 療法の出現以来、CDDP を中心とした各種化学療法が試みられている。MEC 療法は有効率が M-VAC 療法とはほぼ同様で、分割投与のため投与量を途中で変更でき、さらに M-VAC 療法のような追加投与がないので、rhG-CSF の併用により投与間隔の短縮が可能となり、術前の多剤併用化学療法として使用しやすく、Etoposide に経口薬があり、外来で維持薬として使用できるまどの利点があると考えている。一方短所として、CR 症例が少なく、効果持続期間が短いこと。投薬期間が6日間と M-VAC 療法に比較

して長く、患者にとって精神的に苦痛となり、DLF (Dose limiting factor) として骨髓抑制、特に顆粒球減少に伴う副作用を認めている。

MEC 療法において各薬剤の投与量は先行して行った CEM 療法の経験から、rhG-CSF がなくても投与可能な量として決められている。そのため MEC 療法に、rG-CSF を予防投与することによる利点としては、MEC 療法の休薬期間の短縮が可能(1クールを4週間から3週間に)あるいは、MEC 療法の各薬剤の投与量の増加が可能(Dose escalation)で、その結果 MEC 療法の有効率を上げられる可能性がある。そこで、現在は、MEC 療法を3週間を1クールと投与間隔を短縮し、原則として2クール以上行うこととしてその効果を検討しているところである。さらに感染症に関係した副作用が減少する(下痢、口内炎、肺炎など)ことと、感染症罹患回避に伴う抗生剤等の使用減少などによる経済的負担の減少があげられる。その上他の血液系細胞の回復遅延をもたらず、至適投与量でこれまで重篤な副作用を認めていない。欠点としては、高価であり、泌尿器科領域では、精巣腫瘍の化学療法にしか保険適用が認められていないことがあり、使用に制限がくわえられている。また効果が短時間で連日投与の必要があり、好中球以外の血液細胞の上昇作用は認められていない。さらに抗癌剤との同時併用での副作用の有無はまだ充分検討されていない。

今後の問題点としては、rhG-CSF を MEC 療法に併用し投与間隔を短縮したり、投与量を増加させた時の効果の検討、rhG-CSF を併用しても発生する新たな DLF (血小板減少、貧血、ウイルス、真菌感染症、免疫不全)に対する対策が必要となってくる。また抗癌剤と同時投与したときの副作用の有無が不明であり、癌細胞に対する直接効果の有無、骨髓の幹細胞の枯渇に対する不安、抗体産生の危機(特に糖鎖のないものや構造の異なる G-CSF の場合)、骨髓性白血病の発症の引き金になる可能性、G-CSF の生体内濃度を測定して無駄のない投与法(補充か大量投与か)が可能かどうかの検討も必要であると考えられる。

文 献

- 1) 三浦 猛, 村井哲夫, 志村英俊, ほか: 尿路上皮癌に対する MEC 療法. 癌と化療 19: 731-733, 1992
- 2) Sternberg CN, Yogoda A, Scher HI, et al.: M-VAC (Methotrexate, Vinblastin, Doxorubicin and Cisplatin) for advanced transitional

- cell carcinoma of urothelium. *J Urol* 139: 461-469, 1988
- 3) 古武敏彦, 三木恒治, 阿曾佳郎, ほか: 尿路性器癌化学療法的好中球減少(または白血球減少)に対する recombinant human G-CSF (rG-CSF 注)の臨床効果—rG-CSF 臨床評価研究会 (尿路性器癌)多施設比較試験—. *泌尿器外科* 3: 1017-1027, 1990
- 4) Aso Y, Akaza H and Urological rhG-CSF Study Group: Effect of recombinant human granulocyte colony stimulating factor in patients receiving chemotherapy for urogenital cancer. *J Urol* 147: 1060-1064, 1992
- 5) 北川誠一: G-CSF の作用機序. 顆粒球コロニー刺激因子—G-CSF の基礎と臨床—. 高久史磨編. 第1版, pp. 13-23, 医薬ジャーナル, 大阪, 1990
- 6) Morstyn G, Campbell L, Lieschke G, et al.: Treatment of chemotherapy induced neutropenia by subcutaneously administered colony stimulating factor with optimization of dose and duration of therapy. *J Clin Oncol* 7: 1554-1562, 1989
- 7) 田仲紀明, 熊本悦明, 山崎清仁, ほか: 尿路上皮癌化学療法による好中球減少に対する recombinant human G-CSF の効果の臨床的検討. *泌尿器外科* 6: 275-279, 1992

(Received on July 6, 1992)

(Accepted on November 12, 1992)