

cis-Diamminedichloroplatinum (II) による泌尿性器悪性腫瘍の治療

東京大学医学部泌尿器科

新 島 端 夫・小 磯 謙 吉・上 野 精
石 井 泰 憲・赤 座 英 之・大 谷 幹 伸

TREATMENT OF UROGENITAL MALIGNANCIES WITH CIS-DIAMMINEDICHLOROPLATINUM (II)

Tadao NIJIMA, Kenkichi KOISO, Akira UENO, Yasunori ISHII,
Hideyuki AKAZA and Mikinobu OHTANI

From the Department of Urology, Faculty of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo

cis-Diamminedichloroplatinum (cisplatin) treatment for urogenital malignancies was presented as phase I and phase II studies. Five cases, including 3 cases of bladder tumor, one of ureteral tumor and one of Wilms' tumor, were subjected to phase I study. It was demonstrated that cisplatin was safely given in a dosage of 10 mg for 5 consecutive days. Adverse effects were mainly gastrointestinal, such as nausea, vomiting, and anorexia. Nine cases, including 8 cases of testicular tumor and one of renal cell carcinoma, were subjected to phase II study. Koyama-Saito's and Karnofsky's criteria were adopted for the evaluation of clinical effectiveness. Cisplatin was given in a total dosage of 160 mg~790 mg. Overall response rate was 22.2%. In terms of testicular tumor it was 25%. Among the cases with testicular tumor, one showed complete remission with complete disappearance of pulmonary metastases. Toxicities were the same as seen in phase I study. Nephrotoxicity, difficulty of hearing, hematopoietic toxicity and hepatotoxicity were not major problems in this series of patients. From these studies it was assumed that this agent was effective for the treatment of urogenital malignancies, especially testicular tumor.

Key words: Urogenital malignancies, Cisplatin, Phase I study, Phase II study.

1. は じ め に

1965年 Rosenberg ら¹⁾ は白金を含む化合物イオンが大腸菌の分裂を抑制する現象を発見した。種々の白金化合物の検討より、これらの化合物は細菌の分裂抑制作用ばかりでなく、抗腫瘍作用のあることも知られるに至った²⁾。

これら、白金化合物のうちで、cis-diamminedichloroplatinum (II) が実験動物に最も有効であることが見出され、1972年より米国 NCI で臨床検討が開始された。現在まで種々悪性腫瘍に対して臨床効果が認められているが、就中 germinal cell tumor には良好な成績が得られている。

われわれは 1979年以来 cis-diamminedichloroplatinum (II) (以下一般名 cisplatin とする) の泌尿性器悪性腫瘍に対する臨床効果の検討を行なってきたので、ここにその成績を報告する。

2. 研 究 方 法

1979年2月より1981年5月までに当科に入院した泌尿性器悪性腫瘍14例（うち膀胱腫瘍3例、尿管腫瘍1例、腎癌1例、ウイルス腫瘍1例、睪丸腫瘍8例）を対象とした。これらの症例はすべて遠隔転移を有する進行癌であった。

症例1, 2, 3, 4, 5は phase I study, それ以外の症例は phase II study の対象である。

cisplatin の投与は経静脈性に行なった。投与方法の実際は3週間を1つの投与期間とし、この期間内に1日1回5日間連続投与する方法(A法)と、1日のみ1回大量投与する方法(B法)および週1回毎週投与する方法(C法)を採用した。

臨床効果の判定は小山・斎藤班の判定基準⁹⁾、Karnofsky 判定¹⁰⁾に準じて行なった。

副作用のチェックは少くとも1週間に1度行ない、その発現防止にも努力した。すなわち、腎毒性防止のため大量補液(1500~2500 ml)を行なうとともに、嘔気、嘔吐に対してはメトクロプラミド、ドロレプタンなどを適時使用した。

3. 臨床成績

cisplatin の phase I study では1回与量 10 mg, 5日連続投与が可能で、その副作用も主として嘔気、嘔吐を主体とする消化器系症状であった。1例に静注直後熱感を、1例にリンパ球の減少を認めたが、何らの処置を要せず、投与を行なうことができた。

cisplatin の phase II study は8例の睾丸腫瘍と1例の腎癌を対象とした。

小山・斎藤班の判定基準では睾丸腫瘍に対しては完全寛解1例(12.5%)、不完全寛解1例(12.5%)、不

変2例(25%)、進行4例(50%)の成績を得た。Karnofsky 判定でも 1-B 2例、O-A 2例、残りの4例は 0-O であった。完全寛解、不完全寛解を有効と判定すると8例中2例(25%)が有効であった。

腎癌の1例に対する臨床効果はほとんどなく、不変と判定された。

副作用は主として消化器系症状で、これは全例に認められた。骨髄障害は白血球減少の型で症例10に認められたが、軽微で自然に回復した。そのほか、腎障害、肝障害、聴力障害なども定期的検査によってチェックしたが然るべき異常所見を認めなかった。(Table 1)。

次に cisplatin の投与により肺転移巣が完全に消失し、完全寛解の得られた症例を呈示する(Fig. 1)。

症例：K.K. 34歳、男、右睾丸腫瘍(胎生癌)

右陰囊内容の無痛性腫大を主訴として、1979年9月25日、某院泌尿器科に受診した。睾丸腫瘍の疑いのもとに即日、右高位除睾術を施行した。病理組織学的検査では胎生癌と診断されたが、この時点で右上肺野および左下肺野に転移を思わせる陰影(coin lesion)を認めた。血中 α -HCG 351 ng/ml, β -fetoprotein 27.0 mg/ml と高値を示し、CEA は 1.02 ng/ml で正常範囲であった。10月15日より VAB (I) 療法を開始し、

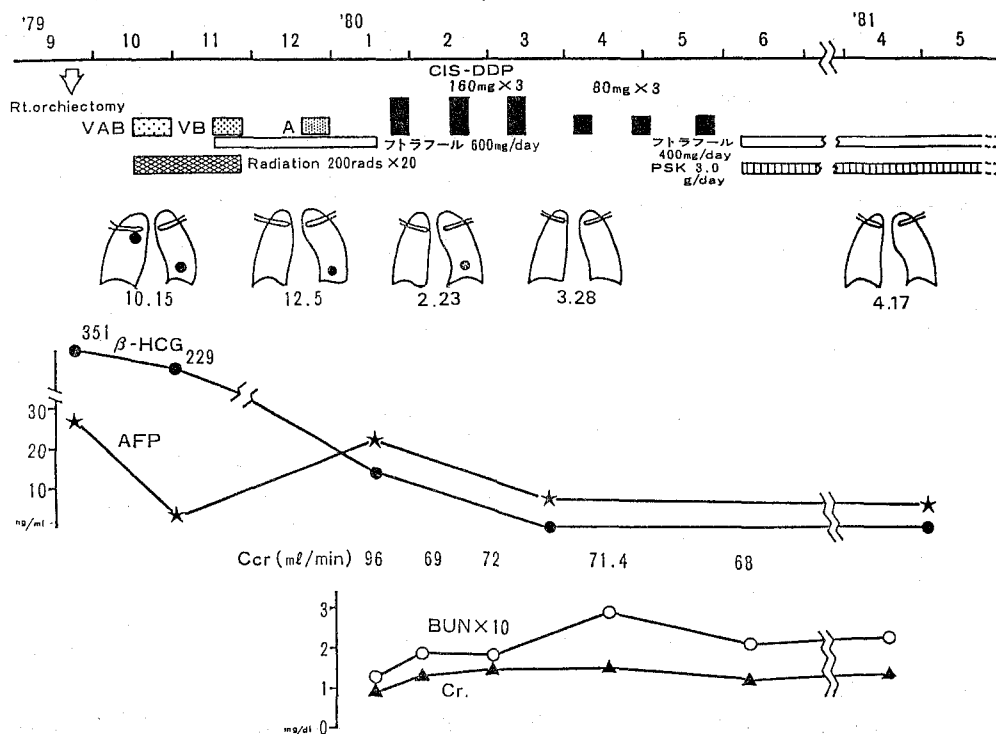


Fig. 1. Clinical course of testicular tumor treated with Cis-platin

Table 1. Cases of urogenital malignancy treated with cisplatin

NO.	Name	Age	Sex	Diagnosis	TNM	Method of Administration ¹⁾	Doses (mg) qw Total	Karnofsky	KOYAMA, ²⁾ SAITO'S CRITERIA	Side effect ³⁾
1	M.Y.	58	M	Ureteral tumor, Tr.cell ca.	T ₄ N ₁ M ₁	Phase I	6 6	0-0		Nausea (+)
2	N.S.	66	M	Bladder tumor, Tr.cell ca.	T ₄ N ₁ M ₁		12 12	0-0		Lymphocytopenia (+)
3	T.G.	64	M	Bladder tumor, Tr.cell ca.	T ₄ N ₁ M ₁		10 50	0-A		Vomiting (+)
4	E.N.	68	M	Bladder tumor, Tr.cell ca.	T ₄ N ₁ M ₁		10 50	I-A		Anorexia (+)
5	H.A.	40	F	Wilms' tumor	T ₄ N _x M ₁		10 50	0-A		Heat sensation (+)
6	T.N.	54	M	Renal cell ca.	T ₃ N ₁ M ₁ V ₁	Phase II B	70 210	0-0	UC	Nausea, Vomiting (++)
7	T.S.	32	M	Bill. test, tumor Seminoma, Embryonal cell ca.	T ₂ N _x M ₀	B+A	{ 100 300 33 780	0-A	UC	Nausea (++)
8	H.D.	32	M	Embryonal cell ca.	T ₃ N ₁ M ₁	A+B	{ 10X15 170X2 590 100X1	0-0	UC	Nausea, vomiting (++)
9	S.Y.	28	M	Seminoma + Chorio ca.	T ₃ N ₁ M ₁	B	86 258	0-0	PD	Nausea (++)
10	K.S.	18	M	Embryonal cell ca. + Chorio ca.	T ₁ N ₀ M ₁	C	25 500	0-0	PD	{ Nausea, vomiting (+) General malaise (+) Leukopenia (+)
11	K.K.	34	M	Embryonal cell ca.	T ₃ N ₀ M ₁	B	{ 160X3 80X3 720	I-B	CR	{ Nausea, vomiting (+) Tinnitus (+)
12	K.I.	14	M	Terato ca.	T ₃ N ₃ M ₀	B	80 160	0-0	PD	Nausea, vomiting (++)
13	S.S.	38	M	Embryonal cell ca. + Seminoma	T ₃ N ₄ M ₁	A+B	{ 160X3 80X2 790 10X5 20X5	I-B	PR	Nausea, vomiting (++)
14	N.S.	28	M	Embryonal cell ca. + Teratoma & Seminoma	T ₃ N ₀ M ₁	B	120 360	0-A	PD	Nausea, vomiting (++)

1) 投与法

A: 1週5日連続投与
2週休薬

B: 3週に1回投与

C: 週1回 毎週投与

2) 小山, 斉藤班の判定基準

CR: Complete response

PR: Partial response

UC: Unchanged

PD: Progressive disease

3) 副作用の程度

(+: 処置を要しない)

(++): 処置を要する

(+++): 中止ないし減量を要する

ピシバニールおよび 傍大動脈リンパ節へ 200 rads×20回、合計 4000 rads の放射線照射を併用した。11月14日には右肺野の転移巣は判然としなくなり、 β -HCG 229 ng/ml, α -fetoprotein 3.0 ng/ml と下降を示していたが、VB 療法+フトラフル療法中に β -HCG の再上昇と、右下肺野の転移巣も完全に消失しないためアドリアマイシンを投与した。しかし、臨床効果が得られず、かつ脱毛が高度となったためアドリアマイシンの投与を中止し、1980年1月9日当科へ転科した。

転科時、左下肺野に 2.5×2.5 cm 大の転移巣を認め、 β -HCG 14.4 ng/ml, α -fetoprotein 23 ng/ml と高値を示した。1月29日より cisplatin を1日1回 160 mg (100 mg/m²) を3週間ごとに合計3回投与を予定した。2回目合計投 320 mg 与後の胸部X線写真上、転移巣の陰影が薄くなり、3回目合計 480 mg 投与終了時には転移巣の消失をみた。消失は断層撮影および CT で確認され、同時に β -HCG 0.6 ng/ml, α -fetoprotein 8 ng/ml と正常範囲に下降した。その後維持量として cisplatin 80 mg (50 mg/m²) を3週間毎に3回投与を行ない、1980年5月26日投与を終了した。投与中一過性の嘔気、嘔吐、軽微な耳鳴を訴えた。聴覚は audiogram 上障害を認めなかった。腎機能についてはクレアチニン・クリアランスで投与前 96 ml/min であったものが、一時 45 ml/min まで下降したが、cisplatin 投与終了後は 68 ml/min まで改善している。BUN, クレアチニンは投与終了時 BUN 21 mg/dl, クレアチニン 1.3 mg/dl 前後ではほぼ正常範囲で、1年後もほぼ同様の値である。また骨髄抑制も 720 mg 投与終了時に認められ、赤血球 303×10⁴, 白血球 2700, 血色素 10.5 g/dl, 血小板 19.7×10⁴ となったが、一時的なもので投与を中止するほどではなく、1980年6月には赤血球 322×10⁴, 白血球 4100, 血色素 11.1 g/dl, 血小板 24.4×10⁴ と回復し、1年後の今日、全て正常範囲にある。1980年6月8日の退院時以降はフトラフル 400 mg/日および PSK 3.0 g/日を服用し、現在外来通院中であるが、胸部X線写真上転移の再燃、新生もなく、 β -HCG 0.6 ng/ml, α -fetoprotein 6 ng/ml と正常で、56年5月現在元気に生活している。

4. 考 案

本邦では1979年より phase I study が開始されて以来、現在 phase III study まで進んでいる。欧米では次々と cisplatin の有効性が報告されているが、ここでは泌尿器科領域の睾丸腫瘍、膀胱腫瘍、腎腫瘍

について自験例を文献と比較してのべる。

睾丸腫瘍に関しては、Higby⁹⁾ らが1974年に有効性を報告した。また Einhorn らは cisplatin が比較的骨髄抑制が軽度であることに着目し、転移性睾丸腫瘍に対して1977年に vinblastine, bleomycin の併用療法⁹⁾、次いで1980年には adriamycin を追加した療法⁷⁾で、70%約の完全寛解率を得たことを報告した。この中で彼らは1974年から1976年までに治療した47例中28例(60%)が治癒したとまでのべている。自験の睾丸腫瘍8例は cisplatin 単独療法であるが、2例(25%)に効果を示した。完全寛解した1例は cisplatin 投与前に vinblastine, bleomycin および adriamycin を投与しているが、Einhorn らの成績と照らし本邦でも今後本剤との併用療法が盛んに行なわれるものと思われる。

膀胱腫瘍に対する cisplatin の有効性は、Merrin⁸⁾ (1978年), Soloway ら^{9,10)} (1978年, 1981年), Yagoda ら¹¹⁾ (1978年) および Herr¹²⁾ (1980年) など、次々と報告されている。特に Herr は進行した膀胱癌21例中3例(14%)に、1年間以上におよぶ完全寛解を報告した。自験3例は phase I study として治験段階のため cisplatin の投与量が少なく(6~5 mg) 文献上の成績とは比較し難いが、1例に Karnofsky 判定で I-A をみた。今後は投与量、投与期間などの検討が必要である。

腎腫瘍に対して cisplatin の有効性をうたった報告は認められなかったが、自験は2例のみで、1例に自覚症状の多少の改善をみた。

前立腺癌に対する cisplatin の効果については、Merrin¹³⁾ が1978年に stage D 症例 76%に有効であったことを報告している。われわれは未だ自験症例をもたないが、今後この面での有用性が期待される。

cisplatin の主な副作用は嘔気、嘔吐などの消化器症状、腎障害、骨髄抑制、聴力障害およびアレルギー反応である。なかでも患者にとって苦痛の強い嘔気、嘔吐が問題となる。自験例でも大部分の症例にこれらの症状がみられ、高度の例では cisplatin 投与終了後4~5日間継続した。症例 No. 8 はこの症状が高度のため投与量の減量を行なった。嘔気、嘔吐を完全に防ぎうる有用な方法は今の所なく、cisplatin 投与症例が増すにつれ、その対策が問題となると思われる。腎障害に関しては利尿剤の併用あるいは十分な hydration により防ぎうることも Ward ら¹⁴⁾ の動物実験、次いで Gonzalez-Vitale ら¹⁵⁾ および Hayes¹⁶⁾ らの報告をはじめとする諸家の報告により確認されている。自験例も十分な hydration ないし利尿剤の併用によ

り重篤な腎障害は経験しなかった。その他の副作用についても自験例ではあまり臨床的に問題とならず、ただ嘔気、嘔吐が投与量を制約する要因であった。一つの課題として今後の検討を要する¹⁷⁾。

5. 結 語

泌尿器悪性腫瘍に対する cisplatin の臨床検討 (phase I, II study) の成績について自験 14 例を中心に報告した。

phase I study の検討より phase II study に移行したが、phase II study 9 例中有効症例は 2 例 (22.2%) であった。睾丸腫瘍 8 例についてはその有効率 25% で、そのうち 1 例に完全寛解を認め、本剤のすぐれた抗腫瘍性が立証された。

副作用は消化器症状 (嘔気、嘔吐など) が主で、腎、肝、造血臓器、聴力などの障害は殆んど臨床的に問題にはならなかった。

(付記)

cis-diamminedichloroplatinum (II) は NK-801 (日本化薬株式会社) を使用した。

参 考 文 献

- 1) Rosenberg B, Van Camp L, Krigas T: Inhibition of Cell Division in *Escherichia coli* by Electrolysis Products from a Platinum Electrode. *Nature* **205**: 205~206, 1965
- 2) Rosenberg B, Van Camp L, Trosko JE, Mansour VH: Platinum Compounds: a New Class of Potent Antitumor Agents. *Nature* **222**: 385~386, 1969
- 3) 小山善之・斎藤達雄：がん化学療法の臨床効果判定基準。厚生省がん研究助成金による研究班報告 (昭和52, 53, 54年度) p.1~29, 1980
- 4) Karnofsky DA: Meaningful Clinical Classification of Therapeutic Response to Anti-cancer Drugs. *Clin Pharm Ther* **2**: 709~712, 1961
- 5) Higby JD, Wallace HJ Jr, Albert DJ, Holland JF: Diamminodichloroplatinum: A phase I study showing responses in testicular and other tumors. *Cancer* **33**: 1219~1225, 1974
- 6) Einhorn LH, Donohue J: Cis-Diamminedichloroplatinum, Vinblastine, and Bleomycin Combination Chemotherapy in Disseminated Testicular Cancer. *Ann Int Med* **87**: 293~298 1977
- 7) Einhorn LH, Williams SD: Chemotherapy of Disseminated Testicular Cancer. A Random Prospective Study. *Cancer* **46**: 1339~1344, 1980
- 8) Merrin C: Treatment of Advanced Bladder Cancer with Cis-Diamminedichloroplatinum (II NSC-119875): A Pilot Study. *J Urol* **119**: 493~495, 1978
- 9) Soloway MS: Cis-Diamminedichloroplatinum II in Advanced Urothelial Cancer. *J Urol* **120**: 716~719, 1978
- 10) Soloway MS, Ikard M, Ford K: Cis-Diamminedichloroplatinum II in Locally Advanced and Metastatic Urothelial Cancer. *Cancer* **47**: 476~480, 1981
- 11) Yagoda A, Watson RC, Kemeny N, Barzell WE, Grabstald H, Whitmore WF Jr: Diamminedichloride Platinum II and Cyclophosphamide in the Treatment of Advanced Urothelial Cancer. *Cancer* **41**: 2121~2130, 1978
- 12) Herr HW: Cis-Diamminedichloride Platinum II in the Treatment of Advanced Bladder Cancer. *J Urol* **123**: 853~855, 1980
- 13) Merrin C: Treatment of Advanced Carcinoma of the Prostate (stage D) with Infusion of Cis-Diammine dichloroplatinum (II NSC-119875): A Pilot Study. *J Urol* **119**: 522~524, 1978
- 14) Ward JM, Grabin ME, Young DM: Prevention of Renal Failure in Rats Receiving Cis-Diammine dichloroplatinum (II) by Administration of Furosemide. *Cancer Res* **37**: 1238~1240, 1977
- 15) Gonzalez-Vitale JC: The renal pathology in clinical trials of cis-platinum (II) diamminedichloride. *Cancer* **39**: 1362~1371, 1977
- 16) Hayes DM, Cvitkovic E, Goldberg RB, Sheiner E, Helson L, Krakoff IH: High Dose Cis-platinum Diammine Dichloride Ameriolation of Renal Toxicity by Mannitol Diuresis. *Cancer* **39**: 1372~1381, 1977
- 17) 新島端夫・小磯謙吉：新しい抗癌剤の適応と副作用 シスプラチン, 医薬ジャーナル **16**: 1415~1422, 1980

(1981年10月19日受付)