

cis-Diamminedichloroplatinum を用いた進行性尿路 性器悪性腫瘍に対する化学療法の検討

和歌山県立医科大学泌尿器科学教室（主任：大川順正教授）

土居 淳・高松 正人・新家 俊明

田中 美治・森本 鎮義・山際 健司

曾根 正典・安川 修・深谷 俊郎

桑田 耕資・大川 順正

国立大阪南病院泌尿器科（部長：三軒久義）

三軒 久義・北村 慎治・吉田 利彦

和歌山労災病院泌尿器科（医長：戎野庄一）

戎野 庄一・森 勝志・小川 隆敏

紀南総合病院泌尿器科（部長：線崎敦哉）

線崎 敦哉・山田 陽弘・南方 茂樹

TREATMENT OF ADVANCED GENITOURINARY TUMORS WITH CIS-DIAMMINEDICHLOROPLATINUM

Jun DOI, Masato TAKAMATSU, Toshiaki SHINKA, Yoshiharu TANAKA,
Shigeyoshi MORIMOTO, Kenji YAMAGIWA, Masanori SONE,
Shu YASUKAWA, Toshiro FUKATANI, Kousuke KUMEDA
and Tadashi OHKAWA

From the Department of Urology, Wakayama Medical College

(Director: Prof. T. Ohkawa)

Hisayoshi SANGEN, Shinji KITAMURA and Toshihiko YOSHIDA

From the Department of Urology, Osaka-Minami National Hospital

(Chief: Dr. H. Sangen)

Shoichi EBISUNO, Katsushi MORI and Takatoshi OGAWA

From the Department of Urology, Wakayama Rosai Hospital

(Chief: Dr. S. Ebisuno)

Atsuya SENZAKI, Haruhiro YAMADA and Shigeki MINAKATA

From the Department of Urology, Kinan General Hospital

(Chief: Dr. A. Senzaki)

Twenty eight patients with genitourinary carcinoma were treated with 50 to 75 mg cis-diamminedichloroplatinum (CDDP) per week for 6 to 8 weeks. The infusions were then spaced every 4 weeks thereafter. One patient with bladder carcinoma had primary lung cancer simultaneously and additional 5 patients had no measurable disease, leaving 22 patients, including 11 patients with urothelial tumor, 8 with prostatic cancer and 3 with testicular tumor evaluable for survival and response.

In 11 patients with urothelial tumor 1 complete response, 5 partial response and 1 minor response

were observed. A total objective response was seen in 6 of the 11 patients (54.5%).

On the other hand only 2 partial response (25%) were obtained among 8 patients with prostatic cancer. However severe pain due to bone metastasis was significantly decreased or disappeared in all patients and in this meaning, the CDDP therapy seemed to be clinically useful for these patients.

All of 3 patients with testicular tumor showed partial objective response, a 100% response rate.

Various degree of nausea and vomiting were present in almost all patients during CDDP administration. Mild to moderate renal toxicity shown by an increase in serum BUN was observed in 6 patients (27.3%). Anemia less than 10 g/dl in the hemoglobin level was seen in 12 patients (54.5%), leukopenia less than 3000/mm³ in 8 (36.4%) and thrombocytopenia less than 100,000/mm³ in 7 (31.8%). Observation time to the following CDDP administration was prolonged until the patient would obtain sufficient recovery from such side effects.

The myelosuppression appeared to be related to the cumulative effects of several doses of CDDP given to the patients.

Anemia occurred after an average total dosage of 352 mg, leukopenia of 306 mg and thrombocytopenia of 286 mg.

In conclusion, CDDP alone appears to be effective for the treatment of testicular tumors, prostatic and urothelial carcinomas. Combination with other drugs may further enhance its efficacy.

Key word: Chemotherapy with CDDP, Genitourinary tumor

I 緒 言

1965年 Rosenberg ら¹⁾がある種の白金化合物に抗細菌効果のあることを発見して以来、この白金化合物の1つである diamminedichloroplatinum が抗腫瘍効果を有することが明らかになり、すでに種々の悪性腫瘍に用いられ良好なる治療効果をあげている。近年、尿路性器悪性腫瘍においても本剤を用いた化学療法が盛んに行なわれるようになり、良好な治療効果が報告されつつある。

われわれも最近、進行性尿路性器悪性腫瘍に対し主として cis-diamminedichloroplatinum (CDDP) を用いた化学療法を試みる機会を得たので、その治療成績ならびに副作用について報告する。

II 対 象

対象は1979年7月以降、和歌山県立医科大学、和歌

山労災病院、国立大阪南病院および紀南総合病院の各泌尿器科に入院した尿路性器悪性腫瘍患者28例で、その内訳は膀胱腫瘍11例、尿管腫瘍3例、腎盂腫瘍1例、前立腺癌8例、睪丸腫瘍5例である。患者の平均年齢、performance status (Karnofsky)²⁾はTable 1に示した。

III 投 与 方 法 (Fig. 1)

1 導入療法

睪丸腫瘍の3例ならびに選択的内腸骨動脈内注入を行なった膀胱腫瘍の2例を除き、他はすべて原則としてまず導入療法として CDDP 1回 50~75 mg を毎週1回点滴静注し、6~8回をもって1 course としたが、投与中に貧血、白血球減少、血小板減少、BUNの上昇など重篤な副作用がみられた場合は、そのつど投与間隔を延長しこれらの改善をまって再投与した。

Table 1. Patient characteristics

	UROTHELIUM	PROSTATE	TESTIS
NO. OF PATIENTS	15	8	5
MEAN AGE(RANGE)	61(48-84)	68(59-76)	39(28-46)
SEX(MALE:FEMALE)	12:3	—	—
PS(≥ 70 : ≤ 60)	11:4	4:4	3:2

Induction Therapy	
CDDP 50~75 mg/week for 6~8 weeks	
Maintenance Therapy	
CDDP 50~75 mg/4 weeks	
Pre-hydration	5% glucose 500 ml
CDDP	5% glucose 1000 ml
	(CDDP 50~75 mg)
Post-hydration	20% mannitol 500 ml
	lactated Ringer's solution 500 ml

Fig. 1. Dose schedules of CDDP

2 維持療法

導入療法にてなんらかの効果が認められた場合には、その後の維持療法として CDDP 1 回 50~75 mg を 4 週間ごとに繰返し投与したが、導入療法で効果のまったくみられなかった症例、あるいは導入療法にて効果を認めるも維持療法中に無効となった症例は他の治療法にきりかえた。CDDP の 1 回投与量は 50~75 mg を原則としたが、患者の performance status に合せ、多少投与量を加減した。

本剤の最も警戒すべき副作用といわれる腎毒性を軽減すべく、CDDP 投与中は多量の輸液を行ない、浸透圧利尿剤である mannitol を併用した。

まず pre-hydration として 500 ml の 5% glucose 液を輸液したあと、CDDP 25~37.5 mg を 500 ml の 5% glucose 液に溶解し点滴静注した。CDDP 投与後はさらに post-hydration として lactated Ringer 液 500 ml, 20% mannitol 液 500 ml を点滴静注し、1 日尿量が 3000 ml 以上になるように努めた。なお、CDDP 投与後 3 日間は利尿、嘔吐、下痢などによる電解質喪失の補正や、食思不振、嘔吐などによる尿量減少を補う意味で適宜電解質輸液を行ない尿量の確保に努めた。

IV 効果判定

効果判定は、厚生省、小山・斎藤班の「固形がん化学療法直接効果判定基準」³⁾ に従い測定可能病変あるいは評価可能病変の治療期間中における縮小率によった。

著効 Complete Response (CR)

測定可能病変、評価可能病変および腫瘍による二次的病変がすべて消失し、新病変の出現がない状態が 4 週間以上持続した場合。

有効 Partial Response (PR)

二方向測定可能病変の縮小率が 50% 以上であると

もに、評価可能病変および腫瘍による二次的病変が増悪せず、かつ新病変の出現しない状態が少なくとも 4 週間以上持続した場合、あるいは一方向測定可能病変の縮小率が 30% 以上であり、評価可能病変および腫瘍による二次的病変が増悪せず、かつ新病変の出現しない状態が少なくとも 4 週間以上持続した場合。

やや有効 Minor Response (MR)

二方向測定可能病変の 50% 以上または一方向測定可能病変の 30% 以上の縮小が 4 週間未満持続する場合および二方向測定可能病変の 25% 以上 50% 未満の縮小が 4 週間以上持続した場合。

不変 No Change (NC)

二方向測定可能病変の縮小率が 50% 未満、一方向測定可能病変においては縮小率が 30% 未満であるか、またはそれぞれの 25% 以内の増大にとどまり、腫瘍による二次的病変が増悪せず、かつ新病変が出現しない状態が少なくとも 4 週間以上持続した場合。

進行 Progressive Disease (PD)

測定可能病変の 25% 以上の増大、または他病変の増悪、新病変の出現がある場合。

V 結 果

1 尿管上皮腫瘍 (Table 2)

膀胱、尿管および腎盂腫瘍は尿路上皮腫瘍として一括した。尿路上皮腫瘍 15 例中 3 例は、手術後の組織学的検索によりリンパ節転移ありと診断された症例で、再発転移予防の目的で使用したものであり、また他の 1 例は膀胱腫瘍と原発性肺癌合併症例でいずれも今回効果判定の対象から除外した。残り 11 例は明らかな対象病変を有する症例で、その内訳は、膀胱癌 8 例、尿管腫瘍 2 例 (case 9, 10)、腎盂腫瘍 1 例 (case 11) である。組織学的には全例移行上皮癌で、大半が high grade であった。case 6 および 7 は選択的内腸骨動脈内注入例であり、case 5, 6 および 11 はそれぞれ FT 207, adriamycin, cyclophosphamide との併用例であるが他はすべて CDDP 単独の全身投与症例である。転移巣は傍大動脈リンパ節転移と考えられる腹部腫瘍を認めたもの 3 例、肺転移 4 例、皮膚、骨および左鎖骨上窩リンパ節それぞれ 1 例である。前治療は 11 例中 8 例がうけており、化学療法 3 例、化学療法+免疫療法 3 例、化学療法+放射線療法 1 例、免疫療法 1 例である。CDDP 総投与量は 150~900 mg であった。治療効果は case 6 が CR, case 1, 2, 5, 8 および 9 の 5 例が PR, MR 1 例, NC 3 例, PD 1 例で有効率は 54.5% であった。予後は CR の case 6, PR の case 5, 8 および 9, MR の case 10, NC の case 7

Table 2. Urothelial tumor

CASE	GRADE	STAGE	SITE OF METASTASIS	PRIOR THERAPY	DOSE OF CDDP	RESPONSE	PROGNOSIS
1	TCC G-2	D ₂	ABD. MASS LUNG	CHE+I	600 mg	PR	DIED 10 M
2	TCC G-2	D ₂	LUNG	CHE+R	750	PR	DIED 5 M
3	TCC G-3	D ₂	VIRCHOW BONE	CHE	750	PD	DIED 5 M
4	TCC G-3	D ₁	ABD. MASS	CHE+I	450	NC	DIED 12 M
5	TCC G-3	D ₂	SKIN	CHE	225	PR	ALIVE 11 M
6*	TCC G-2	B ₁	—	CHE+I	250	CR	ALIVE 10 M
7	TCC G-2	A	—	—	150	NC	ALIVE 5 M
8	TCC G-3	C	—	I	225	PR	ALIVE 4 M
9	TCC G-3	D	ABD. MASS	—	900	PR	ALIVE 20 M
10	TCC G-3	D	LUNG	—	375	MR	ALIVE 10 M
11†	TCC G-3	D	LUNG	CHE	200	NC	DIED 3 M

CHE: CHEMOTHERAPY I: IMMUNOTHERAPY R: RADIOTHERAPY

* CDDP+ADM

† CDDP+CPM

が4～20カ月生存中であるが、他の5例は3～12カ月で死亡した。

ここで PR を示した case 9 を紹介する。

症例は51歳男子で、1979年6月22日初診。

初診時下腹部右側に小児頭大、表面やや不整な弾性硬の腫瘤を触知し、鼠径部、陰囊および両大腿に強い浮腫が認められた。IVP では右腎はまったく造影さ

れず、左腎は水腎水尿管を示した (Fig. 2)。膀胱鏡検査では腫瘤の圧排によると思われる後壁の膨隆を認める以外は粘膜はおおむね正常であった。

右逆行性腎盂撮影を試みるも、尿管カテーテルは尿管口部で挿入不能であった。骨盤部 CT 像では、小骨盤腔内に膀胱を前方に圧排する腫瘤像が認められた (Fig. 3)。右尿管腫瘍もしくは膀胱後部腫瘍の疑いで1979年7月19日全身麻酔下に手術を施行した。下腹部正中切開にて腫瘤に達するに腫瘤は S 状腸と強く癒着し、後腹膜腔に広汎に浸潤しており摘出不能と判断し生検だけに留めた。

術後の組織学的検索では移行上皮癌 grade III で、右尿管腫瘍の骨盤腔内浸潤およびリンパ節転移と診断された。1979年7月30日より CDDP 1回 75 mg、週1回投与を開始した。臨床経過を Fig. 4 に示す。225 mg 投与時より腫瘤は著明に縮小し、両大腿部の浮腫も軽減した。450 mg 投与時には腫瘤はほとんど触知しえず、CT 像でも腫瘤の縮小を認めた (Fig. 5)。また陰囊および大腿部の浮腫も消失した。さらにこのころより A/G 比の正常化および赤沈値の改善もみられている。900 mg 投与時には腫瘤はまったく触知しえず、また IVP では右腎の造影はみられないものの左腎の水腎、水尿管は軽減した (Fig. 6)。CT 像では小骨盤腔内右よりに縮小した腫瘤と思しき像が認められた (Fig. 7)。1950 mg 投与時の CT 像では明らかな腫瘤像は認められず (Fig. 8)、患者は治療開始20カ月を経過した現在、4週間ごとの維持療法をうけつつ元気に生存している。

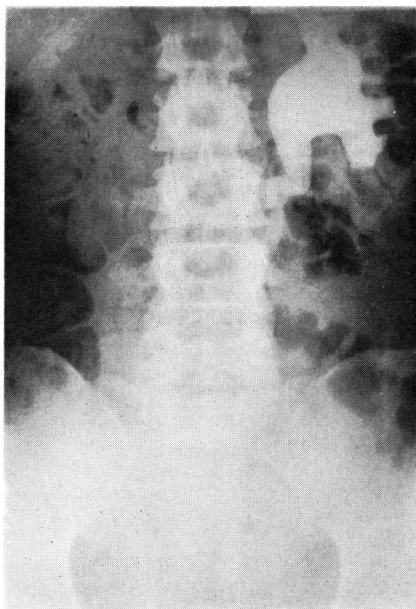


Fig. 2. Case 9. IVP before treatment shows nonvisualization of right kidney and left hydronephrosis

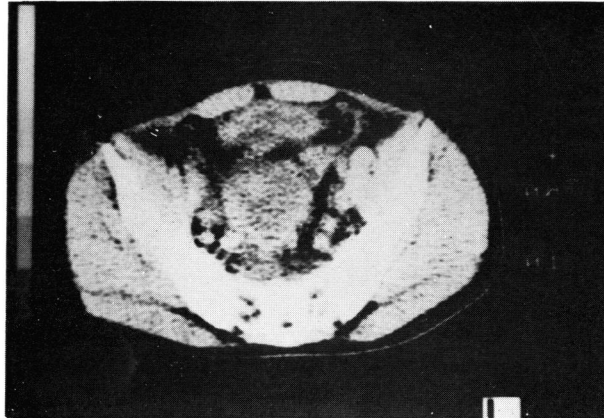


Fig. 3. Computerized tomography scan of the pelvis before treatment shows large mass displacing bladder anteriorly

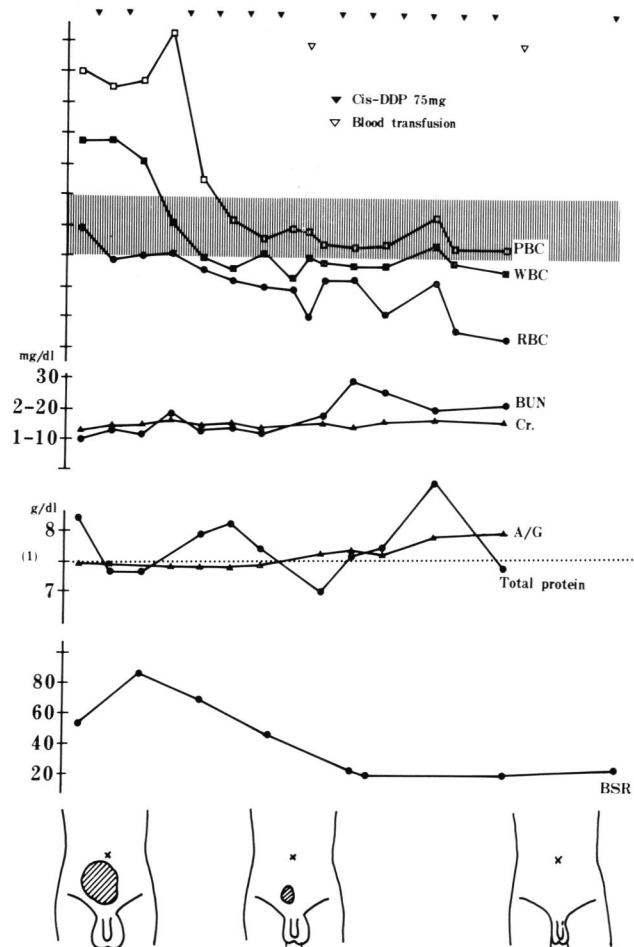


Fig. 4. Clinical course of case 9

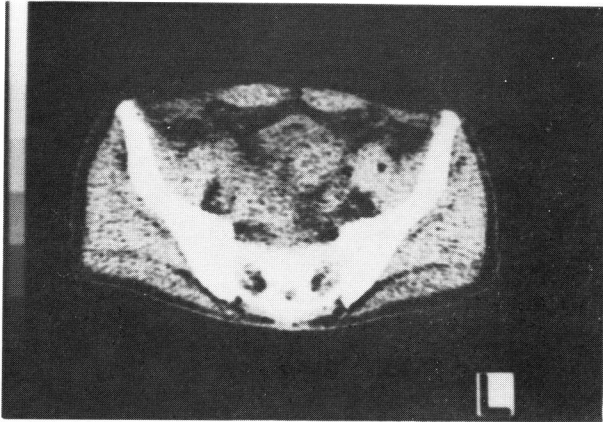


Fig. 5. Computerized tomography scan after treatment with CDDP, 375 mg

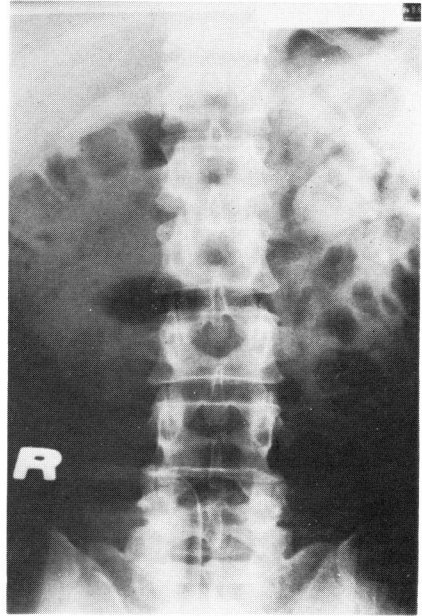


Fig. 6. IVP after treatment with CDDP, 900 mg, showing improvement in left hydro-ureteronephrosis

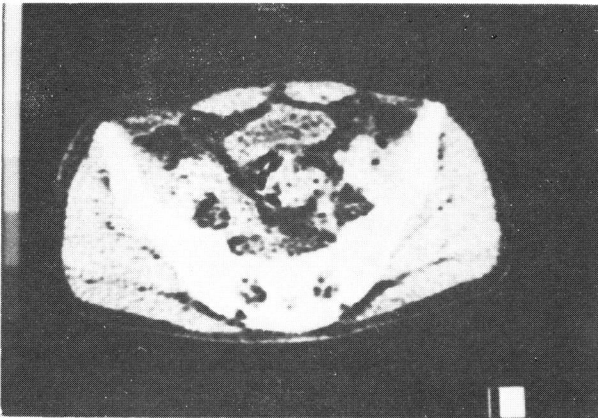


Fig. 7. Computerized tomography scan after treatment with CDDP, 900 mg

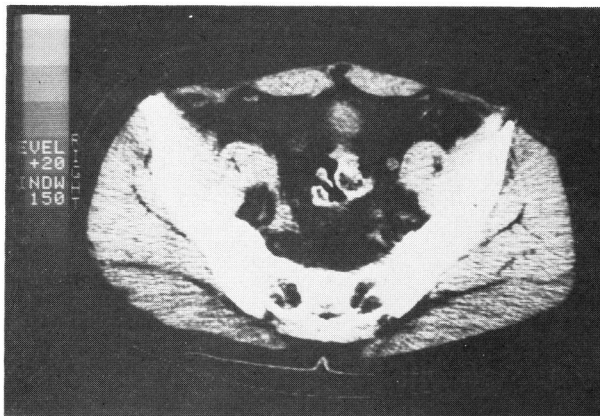


Fig. 8. Computerized tomography scan, showing complete disappearance of tumor following treatment with CDDP, 1950 mg

2 前立腺癌 (Table 3)

前立腺癌8例の組織型はすべて腺癌であり3例が moderately differentiated, 5例が poorly differentiated であった. case 5 に左鎖骨上窩リンパ節転移が認められた以外はすべて広汎な骨転移を有する症例である. 前治療は全例が抗男性ホルモン療法をうけており, case 5 を除きいずれもホルモン療法に抵抗性を示した症例である. case 5 および7は estrogen との併用例であるが, 他は CDDP 単独投与症例である. CDDP 総投与量は 100~675 mg であり治療効果は PR 2例 (case 1, 5), NC 5例, PD 1例であり有効率は25%であった. 左鎖骨上窩リンパ節転移を有する case 5 では転移巣の縮小を認めたが骨転移を有する症例ではレ線線あるいは骨シンチグラム上改善のみられた症例は1例もなかった. 治療前アルカリフォスファターゼの上昇を認めたものは6例 (case 1, 3, 4, 5, 6, 8) あったが, このうち正常化したものはわずかに1例 (case 5) であった. また治療前酸フォスファターゼの上昇のあった4例 (case 1, 6, 7, 8) 中2例 (case 6, 7) に正常化を認めた. 予後は case 1,

4, 5, 8 がそれぞれ 16, 7, 16, 11 カ月生存しているが, 他は6~14 カ月 (平均 9.3 カ月) で死亡した.

3 睾丸腫瘍 (Table 4)

睾丸腫瘍5例中2例は術後の再発転移予防の目的で CDDP, vinblastine, bleomycin, の三者併用例であり, 他の3例が測定可能あるいは評価可能病変を有する症例である. 組織型はいずれも embryonal carcinoma で case 1 が膀胱, case 2 が肺および所属リンパ節, case 3 が肺といずれも遠隔転移を有する stage IIIb であった. 前治療は2例が化学療法をうけており1例は新鮮例であった. case 1 および2は CDDP 単独, case 3 は actinomycin D, methotrexate との併用例である. CDDP 総投与量は 525~750 mg であり, 治療効果は3例ともに PR で有効率は100%であった. 予後は case 1 が6カ月後に再燃をみたので CDDP, vinblastine, bleomycin の三者併用を試みたところ急激な白血球減少にもとづく敗血症のため死亡し, case 3 も actinomycin D, methotrexate を増量したところ同様に敗血症をきたして3カ月後に死亡した. case 2 は12カ月後再燃し死亡した.

Table 3. Prostatic cancer

CASE	HISTOLOGICAL DIFFERENTIATION	STAGE	SITE OF METASTASIS	PRIOR THERAPY	DOSE OF CDDP	RESPONSE	PROGNOSIS
1	POORLY	D	BONE	C+E	675 mg	PR	ALIVE 16M
2	MODERATELY	D	BONE	C+E	150	NC	DIED 6M
3	POORLY	D	BONE	C+E+CHE	225	NC	DIED 8M
4	POORLY	D	BONE	C+E	525	NC	ALIVE 7M
5*	POORLY	D	VIRCHOW	C	300	PR	ALIVE 16M
6	MODERATELY	D	BONE	C	300	PD	DIED 9M
7*	POORLY	D	BONE	C+E+CHE	100	NC	DIED 14M
8	MODERATELY	D	BONE	C+E	375	NC	ALIVE 11M

C; CASTRATION E; ESTROGEN CHE; CHEMOTHERAPY

* CDDP+ESTROGEN

Table 4. Testicular tumor

CASE	HISTOLOGIC TYPE	STAGE	SITE OF METASTASIS	PRIOR THERAPY	DOSE OF CDDP	RESPONSE	PROGNOSIS
1	EMBRYONAL Ca	IIb	BLADDER	O+CHE	750 mg	PR	DIED 6M
2	EMBRYONAL Ca	IIb	ABD. MASS LUNG	O+CHE	700 mg	PR	DIED 12M
3*	EMBRYONAL Ca	IIb	LUNG	O	525 mg	PR	DIED 3M

O; ORCHIECTOMY CHE; CHEMOTHERAPY

* CDDP+ACD+MTX

4 自覚症状に対する効果 (Table 5)

CDDP 投与前に胸痛、腰痛、下肢痛など腫瘍の浸潤あるいは転移に起因すると思われる頑固な疼痛を有する患者で CDDP 単独投与をうけた15例（尿路上皮腫瘍7例、前立腺癌6例、睪丸腫瘍2例）について自覚症状に対する治療効果を検討してみた。治療開始後疼痛がまったく消失したものの3例、ほとんど消失したものの9例、やや改善したものの2例でまったく効果のなかったものはわずかに1例だけであった。特に前立腺癌においては骨病変に対する治療効果が他覚的にはきわめて不良であったにもかかわらず、6例ともに疼痛の軽減ないしは消失がみられたことは注目値する。また治療開始前、疼痛と同時に下肢の浮腫を認めた症例が5例（尿路上皮腫瘍3例、前立腺癌2例）あったが、治療後いずれもほとんど消失している。

5 副作用 (Table 6)

CDDP 単独投与例22例（estrogen 併用の前立腺癌2例を含む）について検討した。嘔気、嘔吐、食思不振などの消化器症状が最も多く嘔気、嘔吐は CDDP 投与中あるいは投与直後より始まり1～2日持続する

症例が多かった。

嘔気、嘔吐の程度、持続期間は個人差がみられ、なかにはまったくこれらの症状を訴えなかった症例もあるが、一般にはほぼ全例に出現するようであり、このため制吐剤の使用を要した。われわれは主として diazepam, chlorpromazine, pentazocine などを用いたが、ある程度の効果はあるものの完全には抑制することはできなかった。一方、CDDP の最も注意すべき副作用といわれる腎機能障害については6例（27.3%）に認められたが、大部分は軽度しかも一過性の BUN の上昇であった。しかし前立腺癌の1例（case 7）のように CDDP 100 mg 投与後、投与前 BUN 15.4 mg/dl が 74.4 mg/dl と上昇したため投与を中止した症例も経験している。この症例は投与中止後約3週間で BUN 15.1 mg/dl と投与前の値まで回復した。骨髓抑制作用については、Hb 値 10 g/dl 以下の貧血をきたしたものの12例（54.5%）、3000/mm³ 以下の白血球減少8例（36.4%）、 $10 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以下の血小板減少7例（31.8%）で8例に輸血を要した。その他下痢、発熱がそれぞれ2例に認められた。軽度の GOT、

Table 5. Subjective response

PRIMARY SITE	EVALUABLE CASES	EXCELLENT	GOOD	FAIR	POOR
UROEPITHELIUM	7	1	4	1	1
PROSTATE	6	1	4	1	—
TESTIS	2	1	1	—	—
TOTAL	15	3	9	2	1

Table 6. Toxicity

	NO. OF PATIENTS
NAUSEA	21 (95.5%)
VOMITING	18 (81.8%)
ANOREXIA	16 (72.7%)
DIARRHEA	2
MELENA	1
STOMATITIS	1
GENERAL FATIGUE	10 (45.5%)
FEVER	2
NASAL BLEEDING	1
TINNITUS	1
ANEMIA ($\leq 10 \text{ g/dl}$)	12 (54.5%)
LEUKOPENIA ($\leq 3000/\text{mm}^3$)	8 (36.4%)
THROMBOCYTOPENIA ($\leq 10 \times 10^4/\text{mm}^3$)	7 (31.8%)
NEPHROTOXICITY	6 (27.3%)
GOT ↑, GPT ↑	2
SEPSIS	1

GPT の上昇が2例に認められ、また膀胱腫瘍に原発性肺癌を合併した症例で骨髄抑制に原因すると思われる敗血症を1例経験した。

VI 考 察

近年、CDDP は泌尿器科領域の悪性腫瘍においても広く用いられるようになり、特に睾丸腫瘍、膀胱腫瘍および前立腺癌などにおいてすぐれた治療効果のあることが報告されつつある。尿路上皮腫瘍におけるCDDP の治療効果については、Merrin⁴⁾ は進行性膀胱癌51例に投与し、1例に CR, 18例に PR を認め、有効率は37.2%であったと報告している。また Yagoda⁵⁾ も28例の膀胱癌患者に CDDP を用い、10例 (36%) に有効であったと報告している。さらに Rossof ら⁶⁾ も9例中3例 (33.3%) に有効であり、うち1例は CR であったと報告している。一方、CDDP と他の薬剤との併用効果については、Yagoda は CDDP と cyclophosphamide との併用で43%、adriamycin との併用で54%、CDDP、cyclophosphamide、adriamycin 三者併用で50%の有効率であったと報告し Williams ら⁷⁾ は CDDP、adriamycin、5-FU の三者を併用し、進行性尿路上皮腫瘍17例中11例 (65%) に有効であったと報告している。さらに Sternberg ら⁸⁾ は CDDP、cyclophosphamide、adriamycin の三者併用で膀胱腫瘍10例中1例に CR, 8例に PR が得られ有効率は90%であったと報告している。今回われわれの成績も有効率54.5%で、ほぼ諸家の報告と一致するものであった。しかしながらいずれの報告をみても CR 率はきわめて低く、今後他の薬剤との併用あるいは放射線療法との併用といったような治療方法の改善が望まれる。

一方、前立腺癌に対する CDDP の治療効果については、Merrin⁹⁾ は stage D の前立腺癌患者21例に CDDP 1 mg/kg を週1回6週間、その後3週間ごとに投与した結果、CR は1例も認められなかったものの9例 (43%) に PR が得られたと報告している。しかし前立腺癌の最も一般的にみられる osteoblastic な骨転移巣については治療効果があったのか否か記載されておらず、わずかに osteolytic な骨転移巣の recalcification が1例にみられたと報告している。しかしながら自覚症状については、6例に骨転移による疼痛が完全に消失し、また明らかに骨転移を有する2例において疼痛は出現せず病状は進行しなかったと報告している。一方、Rossof らは、前立腺癌21例に投与した結果 CR は1例もなく PR を4例 (19.0%) に認めたにすぎなかったと報告しており、Yagoda も

stage D の前立腺癌患者25例に CDDP 50~70 mg/m² を3週間ごとに投与した結果、PR 3例 (12%) と stabilization 1例を認めたにすぎないと報告し、少なくともこのような投与方法では、CDDP は前立腺癌に対してきわめて有効な薬剤ではないとしている。われわれの経験でも、PR は8例中2例 (25%) であり、1例は腫大した前立腺の縮小を認めたが骨病変は不変で、他の1例は左鎖骨上窩リンパ節および前立腺の縮小を認めたものである。このように効果が認められた病変はすべて軟部組織であり、骨転移巣に対してはレ線あるいはシンチグラム上、明らかな改善を認めたものは1例もなかった。しかしながら自覚症状に対する効果はみるべきものがあり、骨転移に起因すると思われる疼痛のあった6例すべてに疼痛の消失ないしは改善がみられ、Merrin の報告と一致するものであった。今後、投与方法の改善、他の薬剤との併用、あるいは放射線療法との併用などによりさらに効果をあげることが期待される。

CDDP はまた睾丸腫瘍においても単剤で最も有効な薬剤の1つとされ、Rozenzweig ら¹⁰⁾ の集計によれば66% (42~90%) に有効であったという。また他の薬剤との併用では Einhorn ら¹¹⁾ は47例の睾丸腫瘍に CDDP、vinblastine、bleomycin の三者併用で、CR 74%、PR 26%であり、さらに PR の5例がその後残存腫瘍に対し外科的治療を受けた結果、全体として85%が disease-free になったと報告している。今回われわれも3例に対し CDDP 投与を試みいずれも有効であった。

さて、本剤の副作用についてであるが、最も注意すべき副作用である腎毒性についてはすでに動物実験などにより報告されているところであるが、Gonzalez-Vitale ら¹²⁾ は末期癌患者12例に対し CDDP を投与し、死後の剖検にて腎の病理変化を検討している。それによれば、剖検時の腎変化は low-dose group (0.5~2.0 mg/kg/day) と high-dose group (3 mg 以上/kg/day + mannitol) では基本的には同様で、遠位尿管細管および集合管の限局性尿管細管壊死、尿管細管の拡張、円柱形成などが認められ、これらの変化の回復には約1カ月を要したという。さらに血清 BUN、クレアチニン値は両 group において上昇を認め、low-dose group では 54/2.2 mg/dl, high-dose group では 32/2.0 mg/dl で mannitol による利尿がある程度 CDDP の腎毒性を防止しているようだと報告している。われわれも CDDP 投与にあたり十分な hydration と mannitol を併用した結果、重篤な腎機能障害をきたした例は1例も経験しなかった。また本剤投与によりほとんど必

発する嘔吐，食思不振により尿量が減少する傾向にあり，投与後も十分な尿量を確保すべき輸液を行なったことがさしたる腎機能障害をみなかったことの一要因かもしれない。

本剤は一般に骨髓抑制作用は比較的少ないものとされている。Merrin は尿路性器悪性腫瘍患者 184 例に CDDP 単独投与を試み，その副作用として白血球減少 16.8%，血小板減少 9.7%，貧血 27% と報告している。今回われわれの結果では CDDP 単独投与を行なった 22 例中，貧血 12 例 (54.5%)，白血球減少 8 例 (36.4%)，血小板減少 7 例 (31.8%) と Merrin の報告に比べて高頻度であった。また貧血をきたした 12 例の平均出現累積投与量は 352 mg で，白血球減少，血小板減少のそれは，それぞれ 306 mg, 286 mg でおよそ 300 mg で骨髓抑制が出現する結果となった。ちなみに BUN 上昇のあった 6 例の平均出現累積投与量は 283 mg であった。骨髓抑制のみられた患者の大多数は投与間隔の延長や輸血などにより回復した。

一般に，広汎な骨転移のある症例や，前治療に化学療法や放射線療法をうけている症例では，骨髓抑制作用も強く現われることが多いと考えられ，こういった症例の投与に際しては十分な配慮がなされるべきであろう。

Ⅶ 結 語

尿路性器悪性腫瘍 28 例に対し，主として CDDP を用いた化学療法を試みた。投与方法はまず導入療法として CDDP 50～75 mg を毎週 1 回点滴静注し 6～8 回をもって 1 course とした。以後は維持療法として 4 週間ごとに繰返し投与した。測定可能あるいは評価可能病変を有する 22 例について治療成績ならびに予後を検討した。尿路上皮腫瘍 11 例の治療成績は CR 1 例，PR 5 例，MR 1 例，NC 4 例，PD 1 例で有効率は 54.5% であった。

前立腺癌 8 例では CR は 1 例も認められず，PR 2 例，NC 5 例，PD 1 例と有効率は低かった。しかしながら骨転移に伴う頑固な疼痛に対しては全例に疼痛の消失あるいは軽減が認められ，臨床的意義は大きいものと考えられた。睾丸腫瘍に対しては最も有効で 3 例ともに PR で有効率 100% であった。

副作用として嘔気，嘔吐はほぼ全例にみられた。腎機能障害は 6 例 (27.3%) に認められたが，大部分は軽度の BUN の上昇であった。貧血，白血球減少，血小板減少はそれぞれ 12 例 (54.5%)，8 例 (36.4%)，7 例 (31.8%) にみられ，それらが出現した平均累積投与量はそれぞれ 352 mg, 306 mg, 286 mg であ

った。大部分は投与間隔の延長により回復した。

CDDP は睾丸腫瘍，尿路上皮腫瘍，前立腺癌に対し単剤でも有効な化学療法剤と思われたが，今後，他の化学療法剤との併用によりさらに有効な化学療法剤となりうる可能性があるものと思われた。

参 考 文 献

- 1) Rosenberg B, VanCamp L, Krigas T: Inhibition of cell division in *E. coli* by electrolysis products from a platinum electrode. *Nature* **205**: 678～699, 1965
- 2) Karnofsky DA: Experimental cancer chemotherapy. In *Physiopathology of cancer*, Hamburger and Fishman, Eds. Hoeber and Harper pp.783～830, 1953
- 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報告，東京，1980
- 4) Merrin CE: Treatment of genitourinary tumors with cis-diamminedichloroplatinum (II): experience in 250 patients. *Cancer Treat Rep* **63**: 1579～1584, 1979
- 5) Yagoda A: Phase II trials with cis-diamminedichloroplatinum (II) in the treatment of urothelial cancer. *Cancer Treat Rep* **63**: 1565～1572, 1979
- 6) Rossof AH, Talley RW, Stephens R, Thigpen T, Samson MK, Groppe C Jr, Eyre HJ, Fisher R: Phase II evaluation of cis-diamminedichloroplatinum (II) in advanced malignancies of the genitourinary and gynecologic organs: a Southwest Oncology Group Study. *Cancer Treat Rep* **63**: 1557～1564, 1979
- 7) Williams SD, Donohue JP, Einhorn LH: Advanced bladder cancer: therapy with cis-diamminedichloroplatinum (II), adriamycin, and 5-fluorouracil. *Cancer Treat Rep* **63**: 1573～1576, 1979
- 8) Sternberg JJ, Bracken RB, Handel PB, Johnson DE: Combination chemotherapy (CIS CA) for advanced urinary tract carcinoma: a preliminary report. *JAMA* **238**: 2282～2287, 1977
- 9) Merrin C: Treatment of advanced carcinoma of the prostate (stage D) with infusion of cis-diamminedichloroplatinum (II) (NSC 119875):

- a pilot study. J Urol **119**: 522~524, 1978
- 10) Rozenzweig M, Von Hoff DD, Slavic M, Muggia FM: Cis-diamminedichloroplatinum(II) a new anticancer drug. Ann Intern Med **86**: 803~812, 1977
- 11) Einhorn LH, Donohue J: cis-Diamminedichloroplatinum, vinblastine and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. Ann Intern Med **87**: 293~298, 1977
- 12) Gonzalez-Vitale JC, Hayes DM, Cvitkovic E, Sternberg SS: The renal pathology in clinical trials of cis-platinum (II) diamminedichloride. Cancer **39**: 1362~1371, 1977

(1981年8月3日受付)

訂 正

Table 5 の UROEPITHELIUM を UROTHELIUM

Table 6 の THROMBOCYTEPONIA を THROMBOCYTOPENIA に訂正します.