

泌尿器がん

赤座 英之 宮永 直人*

〔*Jpn J Cancer Chemother* 29(6):1055-1064, June, 2002〕

はじめに

近年, わが国においても evidence based medicine (EBM) の考え方に基づいて, 医療における practice guideline (PG) 制定を促進する動きがでてきている。がん治療の分野における PG に関しては一部を除いて手つかずの状態であり, EBM に基づいた標準治療をインターネットで公開している米国などと比べると大きく立ち後れている。しかし, 一方で EBM の「暴走」を懸念する意見があるのも当然であり, 解決すべき問題は多い。欧米では, 生存期間の延長に寄与しない治療はエビデンスありとされ難いが, 日本の医療の現場では, 多少とも抗腫瘍効果が認められれば一般臨床に用いられることが少なくない。このような場合, エビデンスなしとして, ガイドラインに採用しなくてよいかどうかは簡単には判断できない。また, 他の領域の悪性疾患と同様に, 泌尿器科系悪性腫瘍でも日本独自のエビデンスがほとんど存在せず, 国外のエビデンスをそのまま日本人の患者に当てはめてよいかには疑問が残る。特に前立腺がんにおける内分泌療法のように, 患者の精神的背景を考慮することを要求される治療法や, 腎細胞がんにおけるサイトカイン療法のように投与量が大きく異なる治療法などでは, 日本独自のエビデンスを構築することが不可欠である。ここでは, 科学的証拠に基づいた治療法の選択という観点か

ら泌尿器がんの化学療法の適正使用の考え方をまとめるが, 以上のような問題が多く, 今後多くの議論をもって合意に至るような努力が必要である。

便宜上, 本ガイドラインは, 主に TNM classification (1997, 5th Edition) の病期分類に従ってまとめた。また, 半ば一般化している治療法については, 個々の文献を取り上げるよりも, 総説的な文献を採用するほうが妥当と考えた。

I. 膀胱がん

Stage 0~I

膀胱内注入療法 (MMC, anthracyclines, BCG)
エビデンスの質: I b (再発予防効果に関して)
勧告の強さ: A

Ref. 1-5)

Stage II~III

アジュバント, あるいはネオアジュバント化学療法

エビデンスの質: II a

勧告の強さ: B

Ref. 6-10)

Stage IV

多剤併用化学療法

エビデンスの質: Ib

勧告の強さ: A

Ref. 12, 13, 17)

1. 膀胱がん(尿路上皮がん)の化学療法の現状

1) 表在性膀胱がんに対する術後膀胱内注入療法: Stage 0~I

筋層浸潤のない表在性膀胱がんは life-threatening cancer へ発展する率は低く、多くの症例は内視鏡手術で対応可能である。しかし 50~60% という高い再発率と 10%前後に生じる浸潤がんへの進展が問題であり、再発予防を目的とした膀胱内注入療法に関する数多くの trial が行われている。

a. 抗がん剤注入療法

使用される抗がん剤は MMC や ADM が代表的で投与方法は様々である。本邦において ADM または epi-ADM 膀胱内注入療法の RCT 7 試験 1,732 例の combined analysis が行われ、①無治療 control 群、すなわち経尿道腫瘍切除(TUR)のみでは再発リスクを示す Hazard 比のピークが術後 3~6 か月頃(早期)と術後 2 年後以降(晩期)の 2 峰性に認められること、②ADM 膀胱注により早期の Hazard 比は減少するが、晩期における再発リスクは抑制できないことを明らかにした^{1,2)}。この研究は表在性膀胱がんの再発進展様式に基づいた抗がん剤膀胱内注入療法の臨床的意義を明らかにしたものといえる。

つまり早期のピークは、がん細胞の膀胱内播種、内視鏡下で確認不能な微小がん病変、不完全な TUR で残存したがん細胞などが増殖するためであり、後期の緩いピークは initiation を受けていた上皮細胞が抗がん剤との接触後も生き残り、さらに promoter の作用を受けてがん化するためという仮説を支持するデータであり、これより抗がん剤膀胱内注入療法は早期のピークに対して奏効することが理論的に推論された。

b. BCG 注入療法

BCG (Bacillus Calmette-Guerin) の膀胱内注入療法は抗がん剤よりも明らかに優れた再発予防および進展抑制効果をあげている³⁾。BCG 膀胱内注入と無治療 control を比較した RCT (n=86) において BCG 群は浸潤がんへの進展を有意に抑制し、膀胱温存率、生存率を向上させることが長期経過観察においても確認されている⁴⁾。また、効果増強を目的に BCG のメンテナンス療法について

も検討され有望視されているが、タイプ Ia のエビデンスの条件に合うようなメタアナリシスはなされていない⁵⁾。なお、BCG は膀胱刺激症状など局所的副作用が抗がん剤に比べて強い上、全身的副作用が少なからず報告されていることから、BCG 注入高危険群を選定、除外するなど症例の選択と投与後の観察が必要である。

2) 術前補助化学療法: Stage II~III

筋層へ浸潤する局所進行性膀胱がんの標準治療は膀胱全摘術であるが、完全切除例でも 5 年生存率は 50~60% と極めて不良である。その原因の一つとして、根治手術時にすでに潜在的な転移巣が存在しているという考えは合理的であり、微小転移巣の縮小根絶を目的とした術前補助化学療法が多くの施設で試みられてきた。また、膀胱がんの場合、M-VAC 療法で原発巣の complete response (CR) が約 20% に得られることから、膀胱温存への可能性を開くという面でも術前補助化学療法が注目されることとなった。

1995 年に欧州のグループからこの術前補助化学療法に関するメタアナリシスが初めて報告された。七つの異なる RCT からの 479 症例について解析が行われたが、術前化学療法施行群と非施行群において生存率に有意差は見いだされなかった⁶⁾。しかし、この研究においては化学療法のレジメンにばらつきがあり、かつ CDDP 単独療法が多く含まれていることから、術前補助療法が不十分であった可能性がある。

これに対し 1999 年に発表された欧州、カナダ、オーストラリアなどの多施設共同による RCT は、よくデザインされた検出力の高い研究であるといえる。臨床病期 T2-T4, N0-Nx, M0 の膀胱がん 976 例が術前 modified-CMV 3 コース施行群と非施行群に割り付けられ、膀胱全摘または根治放射線照射を施行後、生存率の比較が行われた。3 年生存率は術前 CMV 施行群で 55.5%、非施行群で 50.0% であり、術前化学療法の有効性はまたしても否定された⁷⁾。しかしこの報告に関しても、膀胱全摘群と根治照射群の比較検討がまったく行われていないなどの問題点があり、現在進行中の SWOG (The South West Oncology Group) による M-VAC を用いた大規模 RCT の結果が

待たれる。

以上よりエビデンスに基づく医療としては、局所進行性膀胱がんに対する術前補助化学療法の有効性を支持するタイプIのデータは現時点では存在しない。しかし、術前化学療法を施行して、患者のあるものはその後の摘出標本でpT0に至る症例が存在することも確かであり、近接抗腫瘍効果の存在は明らかである⁷⁾。今後の方向性の一つとして、このような患者の選択基準を明らかにし、症例ごとに術前療法が有効かどうかを予測することが重要と考えられる。

3) 術後補助化学療法: Stage II~III

膀胱全摘症例のなかでも膀胱周囲組織に浸潤するpT3b-pT4やリンパ節転移陽性の症例はすでに全身疾患であると考えられ、術後早期に化学療法を追加することで予後の改善を図ろうとする試みがなされてきた。しかし、多数例でのRCTやメタアナリシスの報告はない。既報の数十名規模の二つのRCTによれば非再発率、生存率において術後化学療法施行群が非施行群に対し有意に予後を改善したと述べている^{8,9)}。これらの研究はデザインや統計に関して問題も指摘されており、標準的治療として有効性を証明し得るデータとはいえない¹⁰⁾。今後大規模なRCTを基に詳細が明らかにされることが期待される。なお、pT2-pT3a症例に関しても同様に術後補助化学療法の有用性を支持する信頼できるデータはない。

4) 進行がん: Stage IV

腎盂、尿管、膀胱に発生する尿路移行上皮がんは抗がん剤に中等度の感受性を示すことから、進行例においてもCDDPを中心とした化学療法が積極的に行われてきた。転移を有する、または切除不能な尿路上皮がんに対する代表的な多剤併用化学療法としてはCISCA (CDDP+CPA+ADR)療法、M-VAC (MTX+VLB+ADR+CDDP)療法、CMV (CDDP+MTX+VLB)療法などがある。特にM-VAC療法は二つのrandomized controlled trial (RCT)によって、その有効性が確認されたことから広く普及するに至っている。一つはMD Anderson Cancer CenterにおけるCISCA療法を対照としたtrial (n=110)で、奏効率(65% vs 46%)、生存期間(48.3 weeks vs 36.1

weeks)ともにM-VACが優れていることが確認された¹¹⁾。また、Indiana大学を中心としたグループによりCDDP単独とM-VACの比較試験(n=255)が行われ¹²⁾、長期経過観察の成績も報告されているが、生存期間は有意にM-VAC群で延長されているものの、6年以上のがんなし生存はM-VAC群でもわずか3.7%にしか得られていない¹³⁾。このため、治癒率を向上すべくG-CSFを併用したM-VAC療法のdose escalationの有効性について検討されたが、重篤な副作用のためbenefitは得られていない^{14,15)}。しかし、本邦における多施設共同研究(n=89)ではMEC療法(MTX+EPI-ADM+CDDP)、intensified MEC療法(MTX+EPI-ADM+CDDP+G-CSF)、M-VAC療法の三者間を比較するRCTにより、intensified MEC群が奏効率で有意に優れていることが示されており(52%, 76%, 47%)¹⁶⁾、長期予後の解析が待たれる。

以上のように、転移性または切除不能進行尿路上皮がんに対するエビデンスに基づく治療の第一選択としてはM-VAC療法があげられる。しかし、本治療法はCDDP以外の薬剤の副作用が骨髄抑制に集中していることもあり、特に高齢者では重篤な合併症を招きやすい¹⁷⁾。したがって、その実施に当たっては長期間のがんなし生存は望めないことを念頭においた上で、個々の症例における化学療法のbenefit-risk ratioを十分に検討する必要がある。

現在、国外ではtaxane系抗がん剤やgemcitabineを含めた多剤併用化学療法の臨床試験が積極的に行われているが、日本ではまったく行われていない。

II. 腎細胞がん

すべてのStage: no chemotherapy recommended
Stage II~III: adjuvant cytokine therapy (IFN, IL-2)

エビデンスの質: under investigation

勧告の強さ: C

Ref. 18-20)

Stage IV: cytokine therapy (IFN, IL-2)

エビデンスの質: Ib

勧告の強さ: A

Ref. 23,27)

1. 腎細胞がんの化学療法およびサイトカイン療法の現状

腎細胞がんはがん化学療法剤にはほとんど反応しない。したがって、根治が期待される局所限局がんでは、可及的、根治的腎摘除術が行われる。また、根治が期待できない進行がんでも姑息的に腎摘除術が行われることが少なくない。したがって、腎細胞がんでは放射線療法やサイトカイン療法が根治手術不可能な症例に選択される。

1) 腎細胞がん根治切除術後補助療法: Stage II~III

術後補助療法としての interferon (IFN) 療法は現在もなお、かなりの施設で行われていると思われるが、IFN- α を用いた既報の RCT ではほとんどすべての研究でその有効性が否定されている¹⁸⁻²⁰⁾。しかし、タイプ I のエビデンスを導き得る RCT は行われておらず、今後の検討が必要である。

2) 進行腎細胞がん: Stage IV

進行腎細胞がんに対する全身療法としては、現在のところ IFN をはじめとした免疫療法にわずかながら有用性が見いだされているのみで、抗がん剤による有効なレジメンもなく、タイプ I のエビデンスに基づく標準治療と呼べるものはない。現在、臨床で実際に用いられているサイトカインは IFN- α 、IFN- γ 、および interleukin-2 (IL-2) であるが、これら単独投与での奏効率は 15% 前後で同等であり、最も一般的な IFN- α 療法による CR はわずか 2% である²¹⁾。IFN- α の腎細胞がんへの適応は欧米に先がけて本邦において認可されていたが、残念ながら現在までタイプ I のエビデンスは日本からも発表されていない。わずかに複数の開発試験データをまとめた報告²²⁾があるのみである。また、報告されている数多くの臨床試験をみても、各施設によって投与量、投与方法、投与期間、対象患者、奏効例にいつまで治療を続けるかなどの基準がまったく統一されておらず、メタアナリシスの遂行は困難と考えられる。一方、RCT に関しても大規模な trial の報告は少ない。

そのなかで 1999 年に英国 Medical Research

Council から報告された RCT (n=335) は IFN- α の有効性を placebo control に近い検討で再確認した点で重要と思われる。ここでは対照群に medroxyprogesterone acetate が投与されているが、1年生存率 (31% vs 43%)、生存期間 (6 か月 vs 8.5 か月) とともに有意に IFN- α 群が優れていた²³⁾。IL-2 は奏効率では他のサイトカインと同等であるが、大量投与療法により奏効例には長期生存が期待できることから注目されている²⁴⁾。しかし、RCT での検討は行われておらず、強い副作用に対する対策も課題である。IFN- γ に関しては 1998 年にカナダのグループにより placebo を対照とした RCT (n=181) が報告されており、奏効率、over-all survival のいずれも有意差なしと結論され、IFN- γ 単独療法の有効性は否定された²⁵⁾。また、サイトカイン併用療法に関しては 1998 年にフランスのグループが発表した IL-2、IFN- α 、IL-2 and IFN- α 併用の 3 群を比較した RCT (n=425) がある。これによれば奏効率 (6.5%, 7.5%, 16.8%) や event-free survival (15%, 12%, 20% at 1 year) では併用群が有意に良好な成績だが、over-all survival に差はなく、しかも IL-2 単独および併用群では grade 3 以上の副作用が有意に多く出現しており、併用療法の benefit は認められないと結論している²⁶⁾。

抗がん剤とサイトカインの併用に関する検討も多くの報告がある。1999 年に発表された Pyrhonen らによる VLB 単独療法と IFN- α and VLB 併用療法の RCT (n=160) では、併用群で生存期間が有意に延長し (37.8 weeks vs 67.6 weeks)、4 年以上の長期生存例を得たとしている²⁷⁾。この臨床試験は IFN- α 単独群が組み込まれていない点が問題だが、抗がん剤と IFN- α 併用の有用性を level I で証明した初めての RCT と考えられる。

以上よりエビデンスに基づく医療としては、進行腎細胞がんに対する全身療法としては IFN- α 、IL-2 があげられる。

III. 精巣腫瘍

Stage I : adjuvant chemotherapy

seminoma 不要, エビデンスの質: IIb (勧告の強さ: D)

Ref. 28)

non-seminoma 有用, エビデンスの質: IIb (勧告の強さ: B)

Ref. 29)

Stage II~IV, エビデンスの質: Ia

勧告の強さ: A

Ref. 30,31,33,34,37,42)

1. 精巣腫瘍の化学療法の現状

転移をもたない Stage I seminoma は, 摘出手術のみでほとんど根治が期待される。しかし, 予後因子によっては再発転移を来すことから, 放射線療法や化学療法によるアジュバント療法が検討されてきた。その結果, たとえ後期に再発したとしても, 予後は95%以上であることより, 一般にはアジュバントは不要とされる²⁸⁾。Stage I non-seminoma では, 化学療法のアジュバントにより有意に再発転移が減少することが確かめられている²⁹⁾が, やはり再発しても, その後の治療でほとんどが治癒し得ることと, アジュバント化学療法の短期および長期の副作用を考えると, その適応には十分な吟味が必要である。

進行性精巣腫瘍は CDDP の導入以来, 化学療法と残存腫瘍の外科的切除の併用によって70~80%の症例で根治が可能となり, 化学療法で長期間の寛解が得られる数少ない固形がんの一つである。1977年に Indiana 大学より報告された PVB 療法 (CDDP+VLB+BLM)³⁰⁾と, 1981年に Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) より報告された VAB-6 療法 (CPA+VLB+ACD+BLM+CDDP)³¹⁾を起点として数多くの RCT が報告され改良が加えられてきており, 治療体系のうちかなりの部分は世界的なコンセンサスが得られている。患者にとってもエビデンスに基づく医療の恩恵を最も受けるべき疾患といえる。計画的に欠ける治療は本来, 治癒可能な症例でも不幸な転帰を招きかねないため, 医療側としても十分な配慮が必要である。

進行精巣腫瘍はその予後規定因子に基づいて, 治癒率の高い good risk 群と予後不良な poor risk 群に分けて検討されることが多いが, 主要施設によってこの分類基準が統一されておらず混乱を来していた。1997年にようやく国際分類(Inter-

national Germ Cell Cancer Consensus Classification: IGCCC) が確立されたが³²⁾, それ以前に開始された臨床試験は施設間で good risk/poor risk の基準に差が生じている。

はじめに PVB 療法は進行性精巣腫瘍に劇的な治療効果をもたらしたが, 当初から VLB による神経筋毒性が問題となっていた。事実, 1977年に Einhorn が初めて提唱した PVB 療法はイレウスで1例が死亡し, 全体の治療死も12%と多く³⁰⁾, このため VLB を減量して再検討された経緯がある。そこで VLB を ETP に替えた BEP 療法が開発され, PVB 療法との大規模な RCT (n=244) が行われた³³⁾。この結果, BEP 4コース群では83%に, PVB 4コース群では74%にがんなし生存が得られ(有意差はなし), BEP 群では神経筋毒性が有意に少なく, high stage 症例での生存率が有意に高いことから, BEP 療法が進行性精巣腫瘍の導入化学療法の標準治療とみなされるようになっていく。なお, VLB は後述の救済化学療法として IFM, CDDP との併用で用いられている。

1) 進行性精巣腫瘍—good risk 群

good risk 群は90%前後の症例で長期生存が得られることから, 治癒率の向上とともに副作用の軽減についても同時に検討されてきた。Southeastern Cancer Study Group (SECSG) では, good risk 群に対し BEP 療法3コースと4コースを比較した RCT (n=184) を行い³⁴⁾, 長期経過観察においても予後に差はなく³⁵⁾, BEP 3コースを標準治療と結論した。

一方, MSKCC では VAB-6 療法における BLM の副作用を削減すべく, VAB-6 療法3コースと EP 療法 (ETP+CDDP) 4コースとで RCT を行い (n=164), 治療効果を損なわずに副作用が軽減されることが証明され, EP 4コースを標準治療と定義した³⁶⁾。なお, この EP 療法に関しては後に Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) が BEP 3コースと EP 3コースを比較した RCT で EP 療法の成績が劣ることを明らかにし³⁷⁾, BLM の重要性を指摘した。これに対し MSKCC では多数症例の retrospective study (n=214) の結果, EP 4コースは BEP 3コースと同等の成績であるとしている³⁸⁾。この問題は National Can-

cer Instituteがインターネットで公開している physician's data query (PDQ) においても BEP 療法3コースにおいては BLMが essential であるとし、BEP3コース、EP4コース双方を standard としている。

以上より、エビデンスに基づく進行性精巣腫瘍—good risk 群に対する導入化学療法は BEP 療法3コースまたは EP 療法4コースであるといえる。

2) 進行性精巣腫瘍—poor risk 群

poor risk 群は予後不良で長期生存は30%前後にしか得られず、これらの症例に対する治療成績の向上が最重要課題となっている。冒頭で述べた PVB 療法と BEP 療法の比較試験³⁹⁾以来、poor risk 群の導入化学療法としては BEP 4コースが標準となっている。その後、治癒率の向上を目指して CDDP を増量した³⁹⁾、後述の救済化学療法のレジメンである VIP 療法を first line として導入する⁴⁰⁾などの試みが RCT によってなされたが、副作用が増強されるだけで BEP 療法を凌ぐ成績には結び付いていない。

一方、骨髄救済療法を併用した大量化学療法を poor risk 群の導入化学療法として用いる試みもなされている。MSKCC では poor risk 群30例に VIP 2コースを施行し、腫瘍マーカーの半減期が遅れる症例には大量化学療法1~2コースを、それ以外には VIP 2コースを追加することにより全体で57%のCRを得た。これは過去の CDDP を中心としたレジメンの成績と比較して有意に良好な成績であり、poor risk 群に大量化学療法を早期に導入することで治癒率の改善が期待できるとした⁴¹⁾。この研究は RCT ではないため PDQ においても standard とはみなされていないが、現在 BEP 4コースと BEP 2コース+大量化学療法 (CBDCA+ETP+CPM) を比較する RCT が進行中である。

以上より、エビデンスに基づく進行性精巣腫瘍—poor risk 群に対する導入化学療法は BEP 療法4コースであり、大量化学療法の有効性については現在進行中の RCT の結果を待たなければならない。

3) 進行性精巣腫瘍—再発例

導入化学療法(±残存腫瘍の外科的切除)によって CR が得られた後の再発例や、導入化学療法で腫瘍マーカーが正常化しない症例に対する救済化学療法としては、PVB 療法および BEP 療法の BLM の代わりに CDDP との相乗効果のある IFM を導入した VIP (ETP+IFM+CDDP)/VeIP (VBL+IFM+CDDP) 療法が代表的なレジメンである⁴²⁾。原則として前治療が PVB の場合は VIP を、BEP の場合は VeIP を用いる。しかし、Indiana 大学における長期経過観察の報告 (n=135) によれば、一次救済化学療法として VeIP 療法4コースを施行した場合の failure-free survival は24%にとどまっている⁴³⁾。治癒率を向上すべく、一次または二次以降の救済化学療法として大量化学療法を導入する試みがなされ、(有効性も示されているが、RCT による証明はなされていない。現在、欧州で一次救済化学療法として VIP 単独と VIP+大量化学療法を比較する RCT が進行中である⁴⁴⁾。

以上より、エビデンスに基づく進行性精巣腫瘍の救済化学療法の選択は VIP/VeIP 療法といえる。大量化学療法の有効性については、現在進行中の RCT の結果を待たなければならない。

IV. 前立腺がん

化学療法の役割: 内分泌療法に優る有効性を示すエビデンスはない。

化学内分泌療法が Stage IV に対して内分泌単独療法より有効かどうかの検討がなされているところである。

内分泌療法の役割

Stage I: 不要, エビデンスの質: IIb
Ref. 46)

Stage II: monotherapy: under investigation
neo-adjuvant hormonal therapy:

エビデンスの質: 局所効果: Ib

生存率延長: エビデンスなし

Ref. 48, 49)

勧告の強さ: B

Stage III: monotherapy: エビデンスの質: IIa

勧告の強さ: A

neo-adjuvant hormonal therapy:

エビデンスの質: 局所効果: Ib

生存率延長: エビデンスなし

勧告の強さ: B

Ref. 50)

Stage IV: エビデンスの質: Ia, ただし Maximal Androgen Blockade (MAB) については, 生存期間延長の効果があるとするものとならないとするものが両方 Ia レベルで報告されている。

勧告の強さ: A

Ref. 51, 52-55)

内分泌療法再燃がん: 化学療法: under investigation

1. 前立腺がんの内分泌療法の現状

前立腺がんにおいては, 内分泌療法に優る化学療法は現時点では存在しない。反面, 各種内分泌療法の近接効果は著明である。しかし, その効果の持続が2~3年であること, また impotence や libido の低下など性関連の副作用が問題となり, その適応には限界がある。したがって, 局所限局がんでは根治的手術や放射線療法の適応とされる。Stage I では, 慎重な経過観察のみでも予後が変わらないとする報告があり, 欧米では比較的多くの症例がこれに該当する⁴⁵⁾。したがって, 比較的進行した症例が内分泌療法の対象となるのが現況である。しかし最近, 局所限局がんにおいて根治的手術あるいは放射線療法, または慎重経過観察症例に対し, カソデックスと placebo による double blind RCT にて, カソデックス群に有意な PSA doubling time と progression free survival の延長が認められた⁴⁶⁾。この報告は2001年5月現在学会報告されたもので, 論文の出版が待たれるところであり, それにより Stage I~II に対する内分泌療法の重みが変わる可能性がある。

1) 術前補助ホルモン療法

LH-RH アナログや pure antiandrogen の開発により, 臨床病期 T1-T2 N0 M0 症例に対する neoadjuvant hormone therapy (NHT) の有用性についての検討がなされている。NHT の down staging 効果は切除断端陽性の減少やリンパ節転移の減少として現れ, 多くの RCT によってその効果が確認されている。1998年に Bonney らは7試験1,354例のメタアナリシスを報告し, NHT

施行群は NHT 非施行群に比べ有意に全摘標準での pT stage が低く, 切除断端陽性率も低いことを確認した⁴⁷⁾。しかし, NHT が生存率を改善するという明らかなエビデンスは現時点では得られておらず, 各 trial の長期予後の解析結果を待たなければならない⁴⁸⁾。

2) 進行性前立腺がんに対する内分泌療法

根治手術や根治的療法の適応でない Stage III~IV に対して, 内分泌療法が選択され, 延命効果が得られている⁴⁹⁾。Stage III の一部では手術や放射線療法が行われることもあるが, 一般には転移を有する進行性前立腺がんの標準治療は外科的, または薬物去勢によるアンドロゲン遮断療法である。しかし, 根治は不可能とされ, 治療成績は1940年代に去勢術または薬物去勢が導入されて以来, 大きな進歩はしていないといつてよい。1985年に Labrie は前立腺細胞内のアンドロゲンのうち40%は副腎由来であるとの考えから, 去勢(精巣摘除または LH-RH アナログ投与)と pure antiandrogen の flutamide を併用することで, 精巣および副腎由来のアンドロゲンを抑制する maximal androgen blockade (MAB) の有用性を初めて示した⁵⁰⁾。以来, MAB は進行前立腺がんの治療として一般的な手段となってきたが, 去勢単独と比較し長期予後を改善するかどうか論議の対象となっている。

Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group (PCTCG) は進行前立腺がんに対する22試験, 5,710症例を対象としたメタアナリシスを行い, MAB療法と去勢単独療法で生存期間に有意差なしと報告した⁵¹⁾。しかし, この試験のなかにはステロイド性抗アンドロゲン剤の cyproterone acetate を用いたものが含まれており, MABとして不完全であった可能性がある。そこでこれらを除外したメタアナリシス(13試験, 2,922症例)も行われた。これによれば非再発期間, 生存期間ともに有意に MAB療法が優れていることが示された⁵²⁾。同様に27試験, 8,275症例を含めた最近のメタアナリシスでも, 非ステロイド系抗アンドロゲン剤では, MAB群に有意な生存率の上昇が認められた⁵³⁾。

一方, SWOG による大規模な RCT (n=1,387)

においては、去勢術+flutamide投与群と去勢術+placebo投与群との比較が行われた。平均生存期間は前者で33.5か月、後者は29.9か月。over-all survivalに有意差はなく、逆にflutamide投与群では下痢、貧血の発生が有意に高いことが指摘された⁵⁴⁾。本試験では全例に去勢術を施行しており、LH-RHアナログ投与において問題となるflare upや投薬コンプライアンスなどのbiasが除かれており、信頼性の非常に高いデータであるといえる。

以上、現時点では、MABの妥当性についての結論を導くのは難しい。

参 考

進行がんに対する代表的レジメンの例

膀胱がん

M-VAC

MTX: 30 mg/m² div day 1

VLB: 3 mg/m² div day 2

ADM: 30 mg/m² div day 2

CDDP: 70 mg/m² div day 2

days 15 and 22: MTX 30 mg/m²

VLB 3 mg/m²

every 28 days

腎細胞がん

1) IFN- α (300~500万単位)を1~2週に1回で1年間投与。

2) IL-2 (70~210万単位)を連日点滴静注。

精巣腫瘍

1) BEP

CDDP: 100 mg/m² div day 1

ETP: 100 mg/m² div day 1-5

BLM: 30 units im day 1, 8, 15

2) VIP

CDDP 100 mg/m² div day 1

VLB 0.11 mg/kg iv day 1 and 2

IFM 1.2 g/m² div day 1-5

3) 大量化学療法 (CEC)

CBDCA: 500 mg/m² div day 1, 3, 5

ETP: 400 mg/m² div day 1, 3, 5

CPA: 50 mg/kg div day 3, 5

PBSCT: day 8

前立腺がん

1) LH-RH アゴニスト 1 month depot; Leuplin 3.75 mg または、Zoladex 3.6 mg

2) 1) にオダイン 375 mg/day または、カソデックス 80 mg/day を併用

文 献

- 1) Akaza H, *et al*: Intravesical chemotherapy for superficial tumors: Basic mechanism of action and future direction. *Urol Oncol* 4: 121-129, 1999.
- 2) Hinotsu S, *et al*: Intravesical chemotherapy for maximal prophylaxis of new early phase superficial bladder carcinoma treated by transurethral resection: A combined analysis of trials by the Japanese Urological Cancer Research Group using smoothed hazard function. *Cancer* 86: 1818-1826, 1999.
- 3) Akaza H, *et al*: Bacillus calmette-guerin treatment of existing papillary bladder cancer and carcinoma in situ of the bladder. *Cancer* 75: 552-559, 1995.
- 4) Herr HW, *et al*: Intravesical Bacillus Calmette-Guerin therapy prevents tumor progression and death from superficial bladder cancer: ten year follow up of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 13: 1404-1408, 1995.
- 5) Lamm DL, *et al*: Maintenance BCG immunotherapy of superficial bladder cancer: a randomized prospective Southwest Oncology Group study. *Proc ASCO* 11: A-627: 203, 1992.
- 6) Advanced Bladder Cancer Overview Collaboration: Does neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy improve the survival of patients with locally advanced bladder cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomized clinical trials. *Br J Urol* 75: 206-213, 1995.
- 7) International collaboration of trialists: Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 354: 533-540, 1999.
- 8) Freiha F, *et al*: A randomized trial of radical cystectomy versus radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and methotrexate chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 155: 495-499, 1996.
- 9) Stockle M, *et al*: Adjuvant polychemotherapy of nonorgan-confined bladder cancer after radical cystectomy revisited: long-term results of a controlled prospective study and further clinical experience. *J Urol* 153: 47-

- 52, 1995.
- 10) Dimopoulos MA, *et al*: Role of adjuvant chemotherapy in the treatment of invasive carcinoma of the urinary bladder. *J Clin Oncol* 16: 1601-1612, 1998.
 - 11) Logothetis CJ, *et al*: A prospective randomized trial comparing MVAC and CISCA chemotherapy for patients with metastatic urothelial tumors. *J Clin Oncol* 8: 1050-1055, 1990.
 - 12) Saxman SB, *et al*: Long-term follow-up of a phase III intergroup study of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol* 15: 2564-2569, 1997.
 - 13) Loehrer PJ Sr, *et al*: A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol* 10: 1066-1073, 1992.
 - 14) Loehrer PJ Sr, *et al*: Escalated dosages of methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin plus recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in advanced urothelial carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 12: 483-488, 1994.
 - 15) Logothetis CJ, *et al*: Escalated MVAC with or without recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for the initial treatment of advanced malignant urothelial tumors: results of a randomized trial. *J Clin Oncol* 13: 2272-2277, 1995.
 - 16) Kuroda M, *et al*: Efficacy of dose-intensified MEC (methotrexate, epirubicin and cisplatin) chemotherapy for advanced urothelial carcinoma: a prospective randomized trial comparing MEC and M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin). Japanese Urothelial Cancer Research Group. *Jpn J Clin Oncol* 28: 497-501, 1998.
 - 17) Sternberg CN, *et al*: Methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. Efficacy and patterns of response and relapse. *Cancer* 64: 2448-2458, 1989.
 - 18) Basting R, *et al*: Adjuvant immunotherapy in renal cell carcinoma-comparison of interferon alpha treatment with an untreated control. *Anticancer Res* 19: 1545-1548, 1999.
 - 19) Migliari R, *et al*: Is there a role for adjuvant immunochemotherapy after radical nephrectomy in pT2-3 N0 M0 renal cell carcinoma? *J Chemother* 7: 240-245, 1995.
 - 20) 阿曾佳郎・他: 腎細胞がんに対するインターフェロン α の効果? 術後補助療法を中心として? 泌尿器外科 8: 333-334, 1995.
 - 21) Wirth MP: Immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 20: 283-295, 1993.
 - 22) Umeda T, *et al*: Phase II study of alpha interferon on renal cell carcinoma. Summary of three collaborative trials. *Cancer* 58: 1231-1235, 1986.
 - 23) Medical Research Council Renal Cancer Collaborators: Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. *Lancet* 353: 14-17, 1999.
 - 24) Fisher RI, *et al*: High-dose aldesleukin in renal cell carcinoma: long-term survival update. *Cancer J Sci Am* 3(Suppl 1): S70-72, 1997.
 - 25) Gleave ME, *et al*: Interferon gamma-1b compared with placebo in metastatic renal-cell carcinoma. Canadian Urologic Oncology Group. *N Engl J Med* 338: 1265-1271, 1998.
 - 26) Negrier S, *et al*: Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. Groupe Francais d'Immunotherapie. *N Engl J Med* 338: 1272-1278, 1998.
 - 27) Pyrhonen S, *et al*: Prospective randomized trial of interferon alfa-2a plus vinblastine versus vinblastine alone in patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 17: 2859-2867, 1999.
 - 28) Gospodarowicz MK, *et al*: Early stage and advanced seminoma: role of radiation, surgery, and chemotherapy. *Semin Oncol* 25: 160-173, 1998.
 - 29) Pont J, *et al*: Adjuvant chemotherapy for high risk clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell cancer: long term results of a prospective trial. *J Clin Oncol* 14: 441-448, 1996.
 - 30) Einhorn LH, *et al*: Cis-diamminedichloroplatinum, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. *Ann Intern Med* 87: 293-298, 1977.
 - 31) Vugrin D, *et al*: VAB-6 combination chemotherapy in disseminated cancer of the testis. *Ann Intern Med* 95: 59-61, 1981.
 - 32) International Germ Cell Cancer Collaborative Group: International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based

- staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol* 15: 594-603, 1997.
- 33) Williams SD, *et al*: Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. *N Engl J Med* 316: 1435-1440, 1987.
 - 34) Einhorn LH, *et al*: Evaluation of optimal duration of chemotherapy in favorable-prognosis disseminated germ cell tumors: a Southeastern Cancer Study Group protocol. *J Clin Oncol* 7: 387-391, 1989.
 - 35) Saxman SB, *et al*: Long-term follow-up of a phase III study of three versus four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin in favorable-prognosis germ-cell tumors: the Indian University experience. *J Clin Oncol* 16: 702-706, 1998.
 - 36) Bosl GJ, *et al*: A randomized trial of etoposide+cisplatin versus vinblastine+bleomycin+cisplatin+cyclophosphamide+dactinomycin in patients with good-prognosis germ cell tumors. *J Clin Oncol* 6: 1231-1238, 1988.
 - 37) Loehrer PJ Sr, *et al*: Importance of bleomycin in favorable-prognosis disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 13: 470-476, 1995.
 - 38) Xiao H, *et al*: Long-term follow-up of patients with good-risk germ cell tumors treated with etoposide and cisplatin. *J Clin Oncol* 15: 2553-2558, 1997.
 - 39) Nichols CR, *et al*: Randomized study of cisplatin dose intensity in poor-risk germ cell tumors: a Southeastern Cancer Study Group and Southwest Oncology Group protocol. *J Clin Oncol* 9: 1163-1172, 1991.
 - 40) Nichols CR, *et al*: Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol* 16: 1287-1293, 1998.
 - 41) Motzer RJ, *et al*: High-dose carboplatin, etoposide, and cyclophosphamide with autologous bone marrow transplantation in first-line therapy for patients with poor-risk germ cell tumors. *J Clin Oncol* 15: 2546-2552, 1997.
 - 42) Loehrer PJ Sr, *et al*: Salvage therapy in recurrent germ cell cancer: ifosfamide and cisplatin plus either vinblastine or etoposide. *Ann Intern Med* 109: 540-546, 1988.
 - 43) Loehrer PJ Sr, *et al*: Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. *J Clin Oncol* 16: 2500-2504, 1998.
 - 44) Pico JL, *et al*: High-dose chemotherapy as salvage treatment for germ cell tumors. The ongoing IT 94 study. *Bone Marrow Transplant* 18(Suppl 1): S 63-66, 1996.
 - 45) Chodak GW, *et al*: Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med* 330: 242-248, 1994.
 - 46) Casodex Trial
 - 47) Bonney WW, *et al*: Neoadjuvant androgen ablation for localized prostatic cancer: pathology methods, surgical end points and meta-analysis of randomized trials. *J Urol* 160: 1754-1760, 1998.
 - 48) Schulman CC, *et al*: 4-year follow-up results of a European prospective randomised study on neoadjuvant hormonal therapy prior to radical prostatectomy in T2-3 N0 M0 prostate cancer. *Eur Urol* 38: 706-713, 2000.
 - 49) Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group: Immediate versus deferred treatment for advanced prostate cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. *Brit J Urol* 79: 235-246, 1997.
 - 50) Labrie F, *et al*: Combination therapy with flutamide and castration (LHRH agonist or orchiectomy) in advanced prostate cancer: a marked improvement in response and survival. *J Steroid Biochem* 23: 833-841, 1985.
 - 51) Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group: Maximal androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of 22 randomised trials with 3283 deaths in 5710 patients. *Lancet* 346: 265-269, 1995.
 - 52) Caubet J, *et al*: Maximal androgen blockade in advanced prostate cancer: A meta-analysis of published randomized controlled trials using nonsteroidal antiandrogens. *Urology* 49: 71-78, 1997.
 - 53) Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group: Maximal androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 355: 1491-1498, 2000.
 - 54) Eisenberger MA, *et al*: Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 339: 1036-1042, 1998.