

アルキル化剤 Ifosfamide に関する臨床的研究

第 1 編

肺癌および転移性肺腫瘍患者に対する Ifosfamide の臨床効果と毒性に関する検討

岡山大学医学部第 2 内科学教室 (主任: 木村郁郎教授)

原 田 淳 一

(昭和58年 2 月 1 日受稿)

Key words: Ifosfamide,
lung cancer,
metastatic lung tumor

緒 言

肺癌の化学療法には多種の制癌剤が用いられているが、その中で Nitrogen mustard, Cyclophosphamide, Procarbazine, Nitrosourea 剤などアルキル化剤の有用性は広く知られている¹⁾。

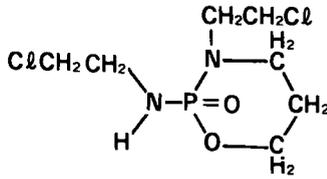
Ifosfamide: 3-(2-chloroethyl)-2-(2-chloroethyl amino)-tetrahydro-2H-1,3,2-oxazaphosphorine-2-oxide は、1967年、西独 ASTA 社の Arnold ら²⁾によって合成されたアルキル化剤で、その構造式は図 1 に示されるごとく Cyclophosphamide (Endoxan) に類似し、Cyclophosphamide の環外 N 原子に結合している β -chloroethyl 基のひとつが複素環内の N 原子に転位したもので、Cyclophosphamide の構造異性体のひとつである。その作用機序は、アルキル化能を示す原子団として ethylenimino 基を有するため、一般のアルキル化剤と同じく腫瘍細胞の核酸合成時に作用して腫瘍の増殖を阻止するものと考えられている。本剤は Cyclophosphamide と同様に *in vitro* においては活性がなく、生体内 (主として肝の microsomal enzyme) で活性化されて効果を発揮するいわゆる masked compound である³⁾。動物実験では、Lewis 肺腫瘍をはじめ L-1210 白血病、化学療法に耐性となった DS-carcinosarcoma, TA-nephroblastoma など多くの実験腫瘍系に対して Cyclophospha-

midide よりも優れた抗腫瘍作用を示す事が報告され^{4,5)}、またその治癒作用は蓄積されるのに反して毒性は Cyclophosphamide に比べ蓄積されないとされている⁴⁾。本剤の臨床応用は、最初に西独において Scheef らによって行なわれた⁶⁾。彼らは当初 1 回大量投与 (50—90mg/kg) を間歇的に行なう方法を実施したが、その後、腎あるいは膀胱障害が dose limiting toxicity となる事が明らかになったため、300mg/kg を 5 日間に分割投与する方法に改め、その結果、肺癌、乳癌、卵巣癌、ゼミノーマなどに対して優れた治癒効果があったと報告している^{6,7)}。著者らも本剤の phase II 試験の一環として、肺癌症例を中心に検討を行ない、既にその成績を報告した⁸⁾。今回著者は、肺癌および転移性肺腫瘍症例を対象に、Ifosfamide の単独療法におけるより有効かつ安全な投与スケジュールの確立を目的として 2 つの投与スケジュールを設定し、その臨床効果と副作用について比較、検討を行ない、若干の知見を得たのでその成績を報告する。

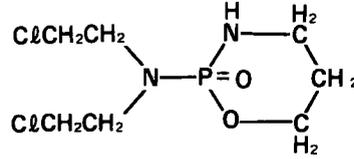
対象ならびに方法

第 1 節 対象

対象症例は、1972年 6 月より 1981年 2 月までの間に、岡山大学第 2 内科および国立岡山病院内科で取扱った組織型の明らかな進展期肺癌および転移性肺腫瘍の計 55 例である (表 1)。治療



Ifosfamide



Cyclophosphamide

図1. Ifosfamide の構造式

表1. 投与方法別にみた対象症例および Ifosfamide 投与量

	投与スケジュール I	投与スケジュール II
症例数 (男性)	24 (19)	31 (21)
平均年齢 (分布)	58.3 (29-74)	57.0 (23-82)
平均 PS* (分布)	1.7 (0-4)	1.6 (0-4)
既往化学療法例数		
肺癌例	11	4
転移性肺癌例	2	3
Ifosfamide の平均総投与量 (分布)	19.5 (6.0-72.0)	25.9 (7.5-45.0)

* PS : Performance Status

表2. Ifosfamide の投与スケジュール

投与スケジュール I : Ifosfamide 50mg/kg を 3 日間連続投与, 3 週毎に繰返す。又は, 50mg/kg を 隔日 3 日間投与, 3 週毎に繰返す。

投与スケジュール II : Ifosfamide 40mg/kg を 5 日間連続投与, 3 週毎に繰返す。

開始時既に明らかな肝障害や腎障害を有する症例および骨髓機能不全 (末梢血白血球数 4,000/mm³ 以下, 血小板数 100,000/mm³ 以下) を呈する症例は対象より除外した。表1に示される如く, 年齢, Performance Status, 対象疾患の分布などはほぼ似かよっているが, 既往化学療法は投与スケジュール I 群 13 例, II 群 7 例と前群に多く実施されており, また Ifosfamide の総投与量は投与スケジュール I 群の平均 19.5 gr. に対し II 群では平均 25.9 gr. と後群に多く投与されている。尚, Performance Status は Zubrod ら⁹⁾の基準に従い, 治療開始時に評価を行なった。

第2節 方法

Ifosfamide の投与スケジュールは表2に示される如く, 1972年より1975年までは50mg/kg,

表3. Ifosfamide 療法の投与方法別効果

		投与スケジュール I					投与スケジュール II					
		例数	評価可能例	有効	無効	有効率 (%)	例数	評価可能例	有効	無効	有効率 (%)	
肺	小細胞癌	13	13	1	4	8	38.5	13	12	7	5	58.3
	腺癌	3	3			3	0	6	5	1	4	20.0
	扁平上皮癌	4	2			2	0	4	4	1	3	25.0
	大細胞癌	1	1			1	0	1	1		1	0
	肺腺上皮癌	1	1			1	0					
	合計	22	20	1	4	15	25.0	24	22	9	13	40.9
転移性肺癌	子宮頸癌	1	1			1	100.0	2	2	1	1	100.0
	その他	1	1			1	0	5	5		5	0
	合計	2	2			2	50.0	7	7	1	5	28.6

・1: 有効率 = 有効例 / 評価可能例
 ・2: 神経系副反応
 ・3: 肺腫瘍, 子宮頸癌, 乳癌, 血管肉腫および精巣肉腫の各1例

表4. 投与方法別にみた Ifosfamide 療法の副作用

副作用項目	投与スケジュール I	投与スケジュール II
白血球減少例 (%)		
減少程度 2,000~<4,000/mm ³	7 (29.2)	9 (29.0)
減少程度 <2,000/mm ³	3 (12.5)	2 (6.5)
血小版減少例 (%)		
減少程度 50,000~<100,000/mm ³	3 (12.5)	1 (3.2)
減少程度 <50,000/mm ³	—	—
出血性膀胱炎		
軽 顕微鏡的血尿	7 (24.2)	11 (35.5)
重 肉眼的血尿	5 (20.8)	5 (16.1)
嘔気・嘔吐	11 (45.8)	20 (64.5)
脱毛	13 (54.2)	20 (64.5)
GOT・GPT 上昇	1 (4.2)	2 (6.5)

表5. 投与スケジュール II 群における 1 日尿量 (平均値) と出血性膀胱炎の発現頻度

1日尿量 (ml)	評価コース数	出血性膀胱炎出現コース数 (%)		合計
		顕微鏡的血尿	肉眼的血尿	
~1,999	16	3 (18.8)	4 (25.0)	7 (43.8)
2,000~2,499	7	2 (28.6)	0	2 (28.6)
2,500~2,999	20	3 (15.0)	0	3 (15.0)
3,000~	14	0	0	0

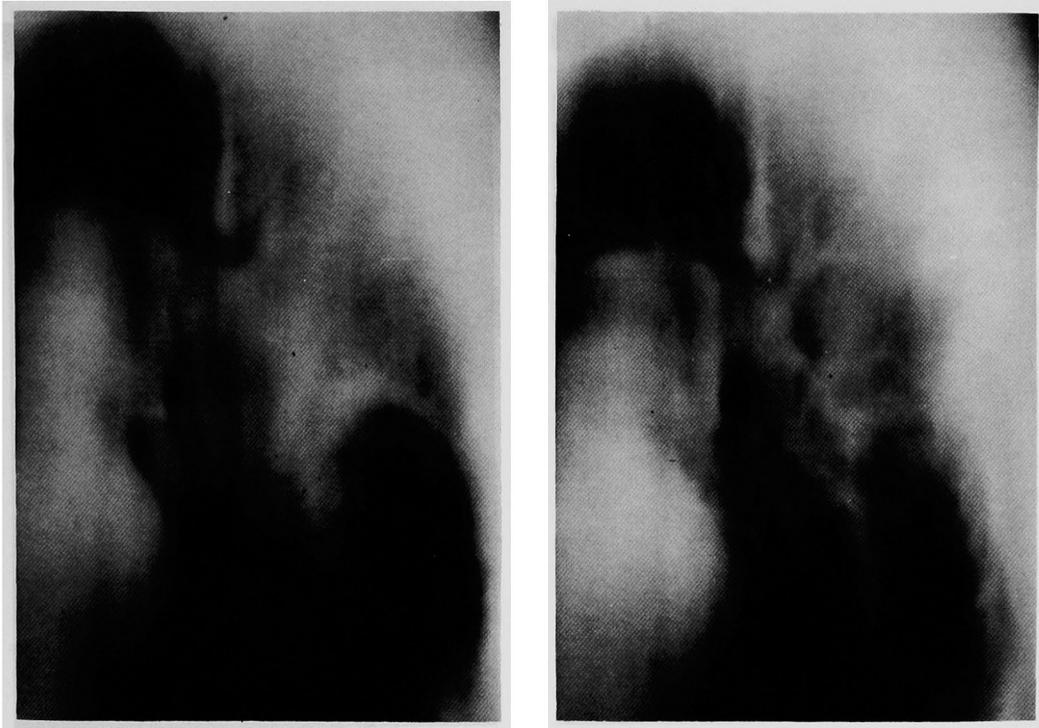


図2. 54才, 男性, 小細胞癌症例。
写真(左)は治療前, 写真(右)は Ifosfamide 療法(投与スケジュールII)
を3コース終了後の胸部X線側面断層像を示す。

3日連続投与を3週1回の割で間歇投与する方法(投与スケジュールI)を実施し, 1976年以降の症例については40mg/kg, 5日連続投与を同じく3週毎に繰返す方法(投与スケジュールII)を実施した。Ifosfamideは200-250mlの5% glucose 又は生理食塩水に溶解し, 約1時間で点滴静注を行なった。また本剤の主たる毒性のひとつである出血性膀胱炎を防止する目的で, 対象症例には経口的に可能な限りの水分摂取を行なわしめ, 悪心, 嘔吐などの急性毒性のため水分摂取が不十分な症例に対しては, 原則として1日2,000-3,000mlの輸液を行ない, 尿量を確保するとともに頻回の排尿に努めさせた。また, 初期の症例には尿のアルカリ化を図る目的でuralytの投与を行なったが, 全症例とも膀胱留置カテーテルは使用しなかった。

治療効果の判定は, 1978年の第19回日本肺癌学会総会に呈示された“原発性ならびに転移性肺腫瘍に対する化学療法および放射線療法の効果判

定基準(案)”に準じて再評価した。即ち胸部正面および側面撮影のX線フィルムにおける腫瘍影の2方向計測を原則とし, 腫瘍影の長径とそれに直交する最大幅の積が4週以上にわたり50%以上縮小したもの, あるいは1方向のみ計測可能な症例の場合には, その値が30%以上縮小したものを有効とし, また臨床的に総ての腫瘍病変が4週以上にわたって消失したものを著効と判定した。

成 績

第1節 治療効果

Ifosfamide 療法の治療成績を2つの投与スケジュール別に表3に示す。まず投与スケジュールI(50mg/kg, 3日連続投与)群についてみると, 肺癌症例では評価し得る腺癌, 扁平上皮癌, 大細胞癌および肺胞上皮癌の7例においては, 本剤の効果は認められなかった。一方, 小細胞癌では13例中5例が有効で, うち一例は著

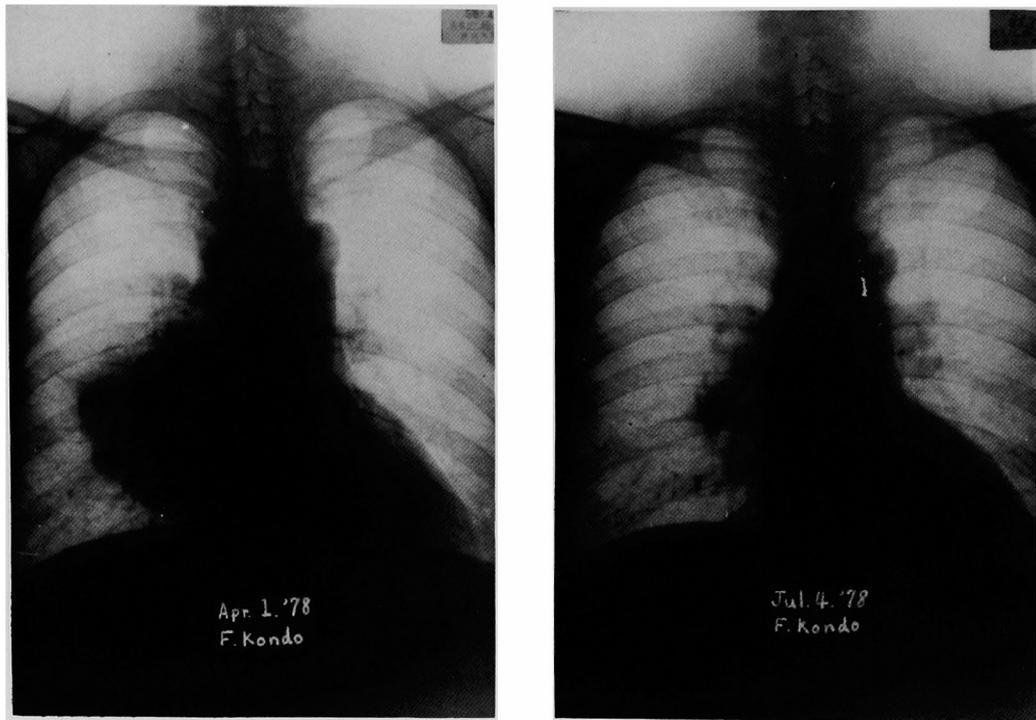


図3. 54才, 女性, 子宮頸癌肺転移症例.
写真(左)は治療前, 写真(右)は Ifosfamide 療法(投与スケジュールII)
を3コース終了後の胸部X線正面像を示す。

効と判定された。また2例の転移性肺腫瘍(神経芽細胞腫および子宮頸癌の各1例)においては、子宮頸癌肺転移の1例に有効性が認められた。次に投与スケジュールII(40mg/kg, 5日連続投与)群についてみると、腺癌では5例中1例、扁平上皮癌では4例中1例が有効であったが、大細胞癌の1例には効果が認められなかった。小細胞癌については、12例中7例が有効と判定された。また転移性肺腫瘍7例(子宮頸癌2例、子宮体癌、卵巣癌、乳癌、血管肉腫、横紋筋肉腫各1例)のうち、子宮頸癌の2例中2例に効果が認められ、うち1例は著効と判定された。

以上の結果を肺癌症例についてみると、投与スケジュールI群では評価し得る20例のうち有効4例、著効1例で有効率は25%であったのに対し、II群では22例中有効9例で、有効率は40.9%とI群に比べ高い有効率が得られた。またこれを小細胞癌に限ってみると、投与スケジ

ュールI群での有効率38.5%に対しII群では、著効例は認めなかったものの、有効率58.3%とやはり投与スケジュールI群よりも高い有効率を得た。また子宮頸癌肺転移例においては、投与スケジュールI群の1例およびII群の2例、合計3例全例に有効であった。

治療効果の持続期間は、著効例では8ヵ月(投与スケジュールI群;小細胞癌)と5.5ヵ月(投与スケジュールII群;子宮頸癌肺転移)であり、有効例では投与スケジュールI群:1.5ヵ月から3.5ヵ月、中央値2.3ヵ月、投与スケジュールII群:1.5ヵ月から4ヵ月、中央値2.7ヵ月であり、両群の間に差は認められなかった。

第2節 副作用

次に本療法の副作用について述べる(表4)。副作用の検討は Ifosfamide の投与を実施した55例全例について行なった。まず血液毒性に関しては、 $4,000/\text{mm}^3$ 未滿の白血球減少は投与スケジュールI群で41.7%、II群で35.5%の症例に

出現し、このうち $2,000/\text{mm}^3$ 未満の重篤なものは投与スケジュールI群で12.5%、II群で6.5%の症例に認められた。また $100,000/\text{mm}^3$ 未満の血小板減少は前者で12.5%、後者で3.2%の症例に認められたのみであり、特に出血の危険性を伴う $50,000/\text{mm}^3$ 未満の減少は1例も認められなかった。これらの骨髄抑制は2群ともに治療開始後10~14日の間に最低値となり、21日後には大部分の症例で白血球数 $4,000/\text{mm}^3$ 以上又は血小板数 $100,000/\text{mm}^3$ 以上に回復した。以上の如く本療法による血液毒性は一般に軽微なものであり、またその出現頻度は投与スケジュールI、II群の間で有意の差を認めなかった。肝機能に及ぼす影響としては、投与前後で軽度のS-GOT、S-GPTの上昇を投与スケジュールI群で4.2%、II群では6.5%に認めたが、いずれも一過性であり、またTransaminase値以外の肝機能には有意の変動は認められなかった。また、腎機能検査に異常値を呈した症例は1例も認めなかった。悪心、嘔吐などの上部消化器症状は2群とも約半数の症例に認められ、また脱毛は投与スケジュールI群で54.2%、II群で64.5%と高率にみられ、特にIfosfamideの総投与量が20gr.以上の症例においてはほぼ全例に出現した。頻尿、排尿痛などの膀胱刺激症状は投与スケジュールI群で50%、II群で51.6%と2群とも約半数の症例に出現したが、これらのうち肉眼的血尿を呈した症例は投与スケジュールI群20.8%、II群16.1%と前者に若干高頻度に認められ、本療法の主たるdose limiting toxicityとなった。しかしいずれの症例においても、血尿はIfosfamideの投与中止により特別の処置を要せず数日後には消失し、後に何らの障害も残す事はなかった。

次に本療法における出血性膀胱炎と尿量との関係を、正確に評価し得た投与スケジュールIIによる57コースについて検討した(表5)。治療期間中の1日平均尿量が $2,000\text{ml}$ 未満の場合、治療コース16回中7回(43.8%)と高率に尿路系の副作用が出現し、しかも肉眼的血尿を伴う出血性膀胱炎の全例がこの中に含まれていた。 $2,000\text{ml}$ — $2,499\text{ml}$ では28.6%、 $2,500\text{ml}$ — $2,999\text{ml}$ では15.0%と尿量の増加とともに膀胱炎の出

現頻度は減少し、特に1日平均尿量 $3,000\text{ml}$ 以上を確保し得た14コースについては尿路系の副作用は全く認められず、Ifosfamideの尿中代謝産物を稀釈する事により、膀胱粘膜障害を回避し得る事が示された。

第3節 症例呈示

続いて本療法により明らかな臨床効果の得られた小細胞癌の1症例および子宮頸癌肺転移の1症例を呈示する。第1例(図2)は54才の男性で、主訴は咳嗽。入院時、図2左の如く心陰影の後方に $7\text{cm}\times 4.5\text{cm}$ 大の腫瘤陰影を認め、気管支鏡下生検により肺小細胞癌と診断した。Ifosfamide療法(投与スケジュールII)3コース終了後には、図2右の如く腫瘤陰影の著明な縮小を認め有効と判定した。本症例はその後、多剤併用療法を追加し経過良好であったが、本療法開始後4ヵ月の時点で脳転移が出現し6ヵ月で死亡した。

第2例(図3)は54才の女性で、入院の1年6ヵ月前に子宮頸癌のため子宮全摘術を受け、更に ^{60}Co の照射を受けている。入院時の胸部X線にて図3左に見られる如く右下肺野に巨大腫瘤陰影を認め原発性肺癌を思わせたが、右鎖骨上窩に腫大したリンパ節を認め、その生検により子宮頸癌の肺転移と判明した。Ifosfamide療法(投与スケジュールII)3コース施行後には図3右の如く腫瘤影は著明に縮小し、更に3コースを追加、腫瘤影は完全に消失し、臨床所見が全く認められなくなったため著効と判定した。本症例は治療開始後7ヵ月の時点で肝転移が出現したため再入院し、セルジンガー法によるAdriamycinおよびMitomycin-Cの動注療法を実施し退院した。Ifosfamide療法開始後11ヵ月の退院時、胸部における再発は認められなかった。

考 案

Nitrogen mustardに始まる制癌性アルキル化剤は、これまでも既に数多く開発され、臨床の場で用いられている。なかでも1958年にArnoldら²⁾により発見されたCyclophosphamideは、他のアルキル化剤に比べ毒性が少なくしかも強い抗腫瘍効果と中広いスペクトラムを

持つ事から、現在臨床的に広く使用されている薬剤である。IfosfamideはCyclophosphamide類縁化合物のスクリーニング過程において、1967年やはりArnoldらにより開発されたCyclophosphamideの誘導体のひとつである。本剤の抗腫瘍効果、抗腫瘍スペクトラムについては、動物実験においてCyclophosphamide低抗性のDS-carcinosarcomaを初め多くの実験腫瘍系においてCyclophosphamideよりも優れた効果を有すると報告され^{4,5)}、また臨床的にも睾丸腫瘍、卵巣癌、膵癌などの消化器癌においてはIfosfamideがより効果的であろうと述べられている^{6,7)}。更にHoefler-Jankerら⁷⁾は、Cyclophosphamide治療に抵抗性の卵巣癌16例中13例がIfosfamideに反応したと報告しており、この事はIfosfamideがCyclophosphamideに非常に類似した構造を持ちながら、完全な交叉耐性を示さない事を示唆するものである。臨床研究の初期段階における本剤の投与スケジュールは、1回大量(90—150mg/kg)を間歇的に投与する方法が行なわれたが、この方法では出血性膀胱炎の発現頻度が高く、稀には急性尿細管障害を起こす事が報告されたため^{5,10—12)}、その後これを分割して投与する方法が行なわれた。その結果、1回投与の場合よりも尿路系の副作用が少なく大量の投与(course doseとして300mg/kg)が可能である事が示され^{7,13—16)}、また分割投与により毒性の蓄積よりも抗腫瘍効果が増強される事^{4,17)}、更に薬動学的面からも、血中での活性型の比率が増加し、尿中への非活性型の排泄が少なくなる事が報告され^{18,19)}、分割投与の妥当性が示唆されている。著者もこれらの方法に準じて、肺癌および転移性肺腫瘍の症例に対し、50mg/kg、3日連続投与(投与スケジュールI:course dose 150mg/kg)と40mg/kg、5日連続投与(投与スケジュールII:course dose 200mg/kg)の2つの方法を試み、治療効果および毒性の両面において、これら2つの投与スケジュールの間で比較、検討を行なった。

まず肺癌症例に対する効果をみると、投与スケジュールI群では小細胞癌13例中5例(38.5%)に有効性が示されたが、他の組織型には効果が認められず、肺癌全体に対する有効率は20

例中5例(25%)であった。投与スケジュールII群では小細胞癌12例中7例(58.3%)、腺癌5例中1例(20%)、扁平上皮癌4例中1例(25%)に有効であり、全体としての有効率は22例中9例(40.9%)で、投与スケジュールI群に比べII群において若干高い有効性が示された。

肺癌に対するIfosfamide療法について諸家の報告をみると、小細胞癌ではHoefler-Jankerら⁷⁾は71%、Schnitkerら²⁰⁾は75%と高い有効率が示されているが、前者では放射線療法が併用されており、この点正確な評価とは言い難い。一方Tucker²¹⁾は4,000mg/m²を間歇的に投与する方法で12例中7例(58%)、Morgan²²⁾は700—1,200mg/m²、5日連続投与方法で12例中6例(50%)の有効率を報告しており、両者の有効率は今回の投与スケジュールII群における有効率に類似している。また腺癌では35%(Tucker²¹⁾)、40%(Morgan²²⁾)、扁平上皮癌では28%(Tucker²¹⁾)、24%(Morgan²²⁾)といずれも今回の投与スケジュールII群の有効率に類似した報告がなされている。投与スケジュールI群とII群との間の有効率の差については、症例数が少ないため結論的な事は言えないが、これは投与スケジュールの相違によるというよりは、むしろ両群の間での対象症例における背景因子の違い、即ち既往治療症例が投与スケジュールII群で22例中4例(18.2%)と少なかったのに比べI群では20例中11例(55%)と半数以上にのぼり、しかもその大部分が前治療に低抗性的のものであった事がまず原因として考えられる。またIfosfamideの総投与量でも、投与スケジュールI群の平均総投与量19.5gr.に対してII群では25.9gr.と多く投与されており、この事も原因のひとつとして考えられた。

Cyclophosphamideとの比較については、厳密なcontrolled studyが必要であるが、同剤の肺癌に対する有効率はSelawry¹⁾の集計によれば、小細胞癌32%、扁平上皮癌22%、腺癌19%であり、Tucker²¹⁾、Morgan²²⁾らのIfosfamideの有効率はいずれの組織型においてもCyclophosphamideのそれより高く、また、今回の投与スケジュールII群の成績も同様にCyclophosphamideより高い効果を示した。現時点においては、

肺癌化学療法の中で本剤が Cyclophosphamide に比べ有用であるか否かの結論は出来ないが、肺癌に対して active な薬剤である事は明らかであると考えられる。

転移性肺腫瘍においては、子宮頸癌肺転移の3例（投与スケジュールI群1例、II群2例）全例に効果が認められ、特にII群の1例に著効を得た事が注目された。Schnitker ら²⁰⁾も子宮頸癌あるいは腺癌の5例中4例に有効性を認めたと報告しており、かかる領域の悪性腫瘍に対して今後更に検討を加える必要があると思われる。

次に、Ifosfamide 療法の主たる合併症である出血性膀胱炎について述べる。本剤は投与された後その大部分は未変化のまま、あるいは腫々の形の代謝物として尿中に排泄されるため^{19,23)}、大量投与された場合、腎尿細管障害や下位尿路系の粘膜障害に起因する出血性膀胱炎を来す事が知られている^{6,7,11)}。この合併症は本療法の主たる dose limiting factor となるため、大量の水分補給による尿量の確保や尿のアルカリ化^{6,7)}、膀胱カテーテルの留置^{6,7,20)}、あるいは N-acetyl-L-cysteine¹¹⁾ による膀胱洗浄などの方法により防止しようとする対策がとられている。今回実施した2つの治療スケジュールにおいては、十分に水分補給を行なわしめると同時に頻回の排尿に留意し、膀胱留置カテーテルは用いなかったが大部分の症例において実施可能であった。また、Rodriguez ら¹³⁾は Ifosfamide 600-1,500 mg/m² を5日連続投与する方法により、腎あるいは下位尿路系障害が軽減すると報告している。今回実施した2つの治療スケジュールにおいては、出血性膀胱炎の発現頻度は投与スケジュールI群50%、II群51.6%と2群の間に差は認められなかった。また尿量を正確に把握出来た投与スケジュールII群について、治療期間中の1日平均尿量と出血性膀胱炎の発現頻度を検討してみると、1日平均尿量が減少するにつれ発現頻度は高くなっており、特に肉眼的血尿を伴う程度の強い膀胱炎は総て1日平均尿量2,000ml未満の場合であった。一方、経口又は非経口的に充分量の水分補給を行ない、1日平均尿量を3,000ml以上確保し得た場合には全く膀胱炎症状は出現しておらず、40mg/kg、5日連続投与

（投与スケジュールII）においては3,000mlの尿量確保が必要と思われた。また本剤の大量投与により高窒素血症^{6,11,20)}、尿糖²⁴⁾など尿細管障害による症状や、本剤の脳血液関門通過による精神症状^{6,11,20)}などが報告されているが、今回報告する症例においてはこのような副作用は認められなかった。

本剤の血液毒性については一般に軽微であり、特に血小板系造血に対する障害が少ない事が知られているが^{6,8,13,20,23)}、今回の検討においても、2,000/mm³未満の白血球減少は投与スケジュールI群で24例中3例(12.5%)、II群で31例中2例(6.5%)にみられたのみで、いずれの場合も可逆的で3週間以内に回復し、直接生命に危険を及ぼした症例はなかった。また血小板減少に関しても従来の報告と同様発生頻度は少なく、出血の危険性の高い50,000/mm³未満の減少は1例も認められなかった。この意味においては、骨髓毒性の強い他の薬剤との併用が比較的容易な薬剤と考えられる。

以上述べた如く、Ifosfamide の50mg/kg、3日連続投与（投与スケジュールI）および40mg/kg、5日連続投与（投与スケジュールII）は、十分な水分補給による尿量確保に留意すれば安全な治療スケジュールであり、しかも肺癌（特に小細胞癌）および子宮頸癌の治療において有効性を期待し得る投与スケジュールと言えよう。

結 論

Cyclophosphamide の誘導体である Ifosfamide の、単独療法におけるより有効かつ安全な投与スケジュールの確立を目的として、2つの治療スケジュール（50mg/kg、3日連続投与および40mg/kg、5日連続投与）を肺癌および転移性肺腫瘍を対象に検討し、以下に示す結果を得た。

1. 2つの治療スケジュールの治療効果を比較すると、投与スケジュールII群により高い有効率を得たが、対象症例の背景因子の差が主たる要因と考えられた。
2. 毒性に関しては、2つの治療スケジュールの間に明瞭な差は認めなかった。
3. 肺癌に対する治療効果は、小細胞癌では

- 38.5%(投与スケジュール1群), 58.3%(投与スケジュールII群), 腺癌20%(投与スケジュールII群), 扁平上皮癌では25%(投与スケジュールII群)の有効率が得られた。
4. 転移性肺腫瘍では, 子宮頸癌肺転移の3例(投与スケジュールI群1例, II群2例)総てに明らかな効果が認められた。
5. 血液毒性は両スケジュールともに軽微であり, 2,000/mm³未満の白血球減少は投与スケジュールI群で12.5%, II群で6.5%の症例に認められたのみであり, また50,000/mm³未満の血小板減少は全く認められなかった。
6. 膀胱炎症状は両スケジュールともに約半

数の症例に認められ, dose limiting toxicityとなったが, 今回検討を行なった投与スケジュールIIにおいては, 治療コース中の1日平均尿量を3,000ml以上確保し得た場合には回避する事が可能であった。

稿を終えるにあたり御指導, 御校閲を賜りました恩師木村郁郎教授に深謝するとともに, 終始懇切な御指導と助言を頂きました大熨泰亮講師, 上田暢男博士に深謝いたします。

尚, 本論文の要旨は, 第20回日本肺癌学会総会(昭和54年9月25日)において発表した。

文 献

- Selawry, O.: Chemotherapy in lung cancer. *Lung Cancer: In Clinical Diagnosis and Treatment* ed. M.J. Straus, Grune & Stratton, New York, pp.199—221, 1977.
- Arnold, H.: Über die chemie neuer zytostatisch wirksamer N-Chloräthyl-Phosphosäureesterdiamide. In *Proceedings of the 5th International Congress of Chemotherapy*. Vienne, 1967.
- Allen, L.M. and Creaven, P.J.: In vitro activation of isophosphamide (NSC-109724), a new oxazaphosphorine, by rat liver microsomes. *Cancer Chemother. Rep.* **56**, 603—610, 1972.
- Brock, N.: Pharmacological studies with ifosfamide—A new oxazaphosphorine compound. In *Proceedings of the 7th International Congress of Chemotherapy* Prague 1971, ed. M. Hejzler, M. Semonsky, and S. Masák, Urban & Schwarzenberg, Munich, pp.749—756, 1972.
- Asta-Werke A.G. Chemische Fabrik: *Summary of Information for Clinical Investigators*, Brackwerde, Germany, 1969.
- Scheef, W.: Problems, experiences and results of clinical investigations with ifosfamide. In *Proceedings of the 7th International Congress of Chemotherapy* Prague 1971, ed. M. Hejzler, M. Semonsky and S. Masák, Urban & Schwarzenberg, Munich, pp.797—800, 1972.
- Hoefler-Janker, H., Scheef, W., Günther, U. and Hüls, W.: Erfahrungen mit der fraktionierten Ifosfamid-Stosstherapie bei generalisierten malignen Tumoren. *Med. Welt* **26** (N.F.), 972—979, 1975.
- 木村郁郎, 大熨泰亮, 中田安成, 中田康則, 田中通久, 三宅賢一, 片岡幹男, 三戸敏正, 上田暢男, 原田淳一: 肺癌および転移性肺腫瘍における ifosfamide 療法の検討. *肺癌*, **19**, 343—350, 1979.
- Zubrod, C.G., Schneiderman, M., Frei, E., Brindley, C., Gold, G.L., Shnider, B., Oviedo, R., Gorman, J., Jones, R., Jonsson, V., Colsky, J., Chalmers, T., Ferguson, B., Dederick, M., Holland, J., Selawry, O., Regelson, W., Lasagna, L. and Owens, A.H.: Appraisal of methods for the study of chemotherapy of cancer in man: Comparative therapeutic trial of nitrogen mustard and triethylene thiophosphoramide. *J. Chron. Dis.* **11**, 7—33, 1960.
- DeFronzo, R.A., Abeloff, M., Braine, H., Humphrey, R.L. and Davis, P.J.: Renal dysfunction after treatment with isophosphamide (NSC-109724). *Cancer Chemother. Rep.* **58**, 375—382, 1974.
- Cohen, M.H., Creaven, P.J., Tejada, F., Hansen, H.H., Muggia, F., Mittelman, A. and Selawry, O.S.:

- Phase I clinical trial of isophosphamide (NSC-109724). *Cancer Chemother. Rep.* **59**, 751—755, 1975.
12. van Dyk, J.J., Falkson, H.C., van der Merwe, A.M. and Falkson, G.: Unexpected toxicity in patients treated with iphosphamide. *Cancer Res.* **32**, 921—924, 1972.
 13. Rodriguez, V.R., Bodey, G.P., Freireich, E.J., McCredie, K.B., Mckelvey, E.M. and Tashima, C.K.: Reduction of ifosfamide toxicity using dose fractionation. *Cancer Res.* **36**, 2945—2948, 1976.
 14. Rodriguez, V.R., McCredie, K.B., Keating, M.J., Valdivieso, M., Bodey, G.P. and Freireich, E.J.: Isophosphamide therapy for hematologic malignancies in patients refractory to prior treatment. *Cancer Treat. Rep.* **62**, 493—497, 1978.
 15. Constanzi, J.J., Gagliano, R., Loukas, D., Panettiere, F.J. and Hokanson, J.A.: Ifosfamide in the treatment of recurrent or disseminated lung cancer. A phase II study of two dose schedules. *Cancer* **41**, 1715—1719, 1978.
 16. Nelson, R.L., Creaven, P.J., Cohen, M.H. and Fossieck, Jr, B.E.: Phase I clinical trial of a 3-day divided dose schedule of ifosfamide (NSC 109724). *Eur. J. Cancer* **12**, 195—198, 1976.
 17. Kubo, K.: Preclinical and phase I studies of ifosfamide for its massive dose cumulation schedule. In *Proceedings of the 9th International Congress of Chemotherapy*. London, 1975.
 18. Nelson, R.L., Allen, L.M. and Creaven, P.J.: Pharmacokinetics of divided-dose ifosfamide. *Clin. Pharmacol. Ther.* **19**, 365—370, 1976.
 19. Allen, L.M. and Creaven, P.J.: Pharmacokinetics of ifosfamide. *Clin. Pharmacol. Therap.* **17**, 492—498, 1975.
 20. Schnitker, J., Brock, N., Burkert, H. and Fichtner, E.: Evaluation of a cooperative clinical study of the cytostatic agent ifosfamide. *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)* **26**, 1783—1793, 1976.
 21. Tucker, W.G.: Ifosfamide in the treatment of lung cancer. In *Proceedings of International Holoxan-Symposium*, Düsseldorf pp.132—137, 1977.
 22. Morgan, L.R.: Ifosfamide in advanced lung cancer-Low dose fractionation schedule. In *Proceedings of International Holoxan-Symposium*, Düsseldorf pp.138—143, 1977.
 23. Creaven, P.J., Allen, L.M., Alford, D.A. and Cohen, M.H.: Clinical pharmacology of isophosphamide. *Clin. Pharmacol. Therap.* **16**, 77—86, 1974.
 24. Bremner, D.N., McCormik, J.S. and Thomson, J.W.W.: Clinical trial of isophosphamide (NSC-109724)—Results and side effects. *Cancer Chemother. Rep.* **58**, 889—893, 1974.

Studies on ifosfamide, a new analogue of cyclophosphamide

Part 1, Ifosfamide in the treatment of bronchogenic carcinoma

Junichi HARADA

Second Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School

(Director: Prof. I. Kimura)

A total of 55 patients were treated with ifosfamide on two different treatment schedules. Twenty-four patients (22 with bronchogenic carcinomas and two with metastatic lung tumors) received 50 mg/kg of ifosfamide each day for three consecutive days, every three weeks (Regimen I), and the remaining 31 patients (24 with bronchogenic carcinomas and seven with metastatic lung tumors) received 40 mg/kg each day for five consecutive days, every three weeks (Regimen II). All patients had disseminated cancer, and 20 had had prior chemotherapy. Of the 20 evaluable patients with bronchogenic carcinoma who underwent Regimen I, five patients with small cell carcinoma had positive responses (one complete and four partial), whereas seven patients with other histologic cell types did not respond to the treatment. Of two metastatic lung tumor patients under Regimen I, one with cervical carcinoma had a partial response. The overall response rate for Regimen I was 6/22 (27 %). With Regimen II, of 22 evaluable patients with bronchogenic carcinoma, nine (seven with small cell carcinoma, one with adeno carcinoma and one with squamous cell carcinoma) had partial responses. Of seven evaluable patients with metastatic lung tumor, two patients with cervical carcinoma had positive responses (one complete and one partial). The overall response rate for Regimen II was 11/29 (38 %). Myelosuppressive toxicity was mild: leukopenia (less than 2,000/cmm) occurred in 12 % of the patients under Regimen I and 6 % under Regimen II, and thrombocytopenia (less than 100,000/cmm) in 12 % under Regimen I and 3 % under Regimen II. Bladder toxicity occurred in 50 % of the patients under Regimen I and 52 % under Regimen II. Upper gastrointestinal symptoms, such as nausea and vomiting occurred in one half of the patients under either Regimen. In conclusion, there were no significant differences in response rate and toxicity between the two treatment schedules. Ifosfamide appears effective in the management of disseminated cervical carcinoma, as well as small cell lung carcinoma. The agent should be considered in combination with other active agents in the treatment of bronchogenic carcinoma.