

レンチナンの進行前立腺癌に対する治療効果について

埼玉県立がんセンター泌尿器科 (部長: 田利清信)

田利 清信, 佐竹 一郎, 中込 一彰, 小沢 和紀

大宮赤十字病院泌尿器科 (部長: 大和田文雄)

大和田 文雄, 東 四雄

春日部市立病院泌尿器科 (部長: 根岸壮治)

根岸 壮治, 山田 拓巳

埼玉医科大学総合医療センター泌尿器科 (主任: 斉藤 博教授)

斉藤 博, 吉田 謙一郎

EFFECT OF LENTINAN FOR ADVANCED PROSTATE CARCINOMA

Kiyonobu Tari, Ichiro Satake, Kazuaki Nakagomi
and Kazunori Ozawa

From the Department of Urology, Saitama Cancer Center

Fumio Oowada and Yotsuo Higashi

From the Department of Urology, Oomiya Red Cross Hospital

Takeharu Negishi and Takumi Yamada

From the Department of Urology, Kasukabe City Hospital

Hiroshi Saito and Ken-ichiro Yoshida

From the Department of Urology, Saitama Medical Center, Saitama Medical School

A prospective, randomized multi-center study was conducted to assess the clinical effectiveness of Lentinan, an immunomodulatory agent, in the metastatic prostate cancer. Of seventy-five patients enrolled from July 1987 to June 1992, 69 were eligible. All patients received hormonal therapy and chemotherapy using Tegafur p.o. at a dose of 400~800mg/day. While 33 patients received Lentinan i.m. for at least three months, the other 36 did not. The dose of Lentinan was 2mg weekly for inpatients and 4mg every other week for outpatients. The mean age of treated and control patients was 70 (range; 53-83) and 71 (range; 50-86), respectively. The 50% survival length of treated and control patients was 48 and 35 months, respectively. The five-year survival rate of treated patients was 43% according to the Kaplan-Meier method, while that of control patients was 29% ($p < 0.05$). We conclude that Lentinan is effective in metastatic prostate cancer when incorporated into hormonochemotherapy.

(Acta Urol. Jpn. 40: 119-123, 1994)

Key words: Lentinan, Tegafur, Advanced prostate carcinoma

結 言

レンチナンは進行胃癌にテガフルとの併用で有効性が認められている¹⁾。一方、前立腺癌は、組織型は大部分が腺癌で、消化器癌の腺癌に有効であるテガフルが前立腺癌にも効果があると考え、再燃前立腺

癌、進行前立腺癌にホルモン療法に併用して有効性を報告した^{2,3)}。前立腺癌の治療がホルモン療法のみから、テガフル、放射線療法⁴⁾などを加えた集学的治療で進行前立腺癌の予後が改善されたので、免疫賦活剤のレンチナンのさらなる効果があるのではないかと、グループ研究したので報告する。

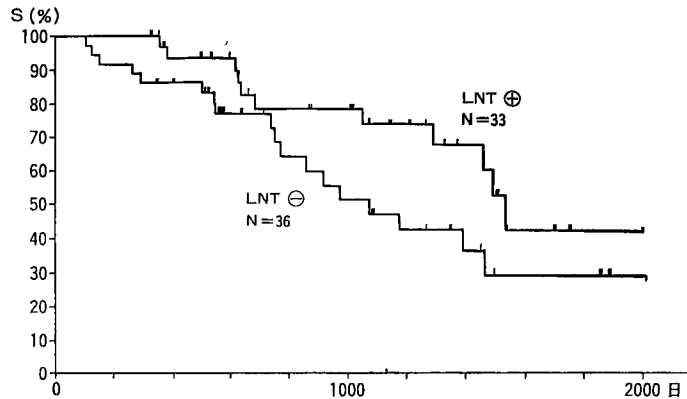


Fig. 1. Survival rate (Kaplan-Meier method) of advanced prostate carcinoma with or without Lentinan (LNT) Statistical test: $P < 0.05$.

対象および方法

表記4施設で1987年7月～1992年6月の5年間に、組織学的に前立腺癌と診断され、さらに局所リンパ節または遠隔臓器に転移のある進行前立腺癌を対象にした。各施設で封筒法でレンチナン投与群（以下L群）と非投与群（以下C群）の2群に分けた。施設によって治療法に異なる部分もあるが、各施設で同一治療法を行い、レンチナン投与の有無のみ異なるようにした。L群は38例が登録されたが、レンチナン投与期間3月以内の4例とレンチナン投与後3月以内に死亡の1例、計5例を除外して適格例は33例、年齢は53～85歳、平均70歳であった。C群は37例が登録されたが、登録後3月以内に死亡した1例を除き、適格例は36例、年齢は50～86歳、平均71歳であった。

レンチナン投与方法：入院中は週に1回レンチナン2mgを、外来通院では2週に1回4mgの筋注投与を行い、可能なかぎり継続して5年間投与を目標にした。レンチナンは、保険制度上、進行胃癌でテガフルとの併用でのみ認められているので、L、C群ともにホルモン療法にテガフル400～600～800mg/日経口投与は共通している。

結果

レンチナンの副作用と考えられる GOT, GOTの軽度上昇、吐気でレンチナン投与をそれぞれ7月（73歳）と1年9月（79歳）で中止した例があったがL群の適格例に入れた。1993年4月末の時点で、Kaplan-Meier法でL、C群の生存曲線を描くとFig.1のようにL群の5年生存率は43%、50%生存期間は48月、一方、C群のそれは29%と35月で、generalized

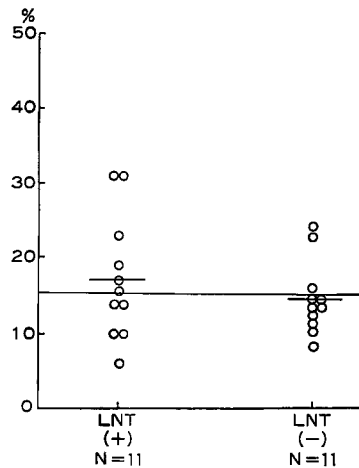


Fig. 2. Lymphocyte % in advanced prostate carcinoma with or without Lentinan (LNT).

Wilcoxon 検定で有意 ($P < 0.05$) にL群は予後良好であった。

L群の予後が良好なので、1993年1～3月に埼玉がんセンターに通院中の進行前立腺癌で、本研究に登録された症例のリンパ球%、TB細胞%を測定した。Fig.2はリンパ球%でL群は6～31%、平均17%、正常下限は15%で、11例中6例が正常範囲にあるのに対して、C群は8～24%、平均14.8%、正常範囲は11例中3例のみであった。T細胞 (CD2) の% (Fig.3) は、L群78～94%、平均86%、C群62～90%、平均80%で有意 ($P < 0.1$) の差があった。B細胞 (CD20) の% (Fig.4) は、L群1～12%、平均6.5%、C群は2～36%、平均10.3%であった。

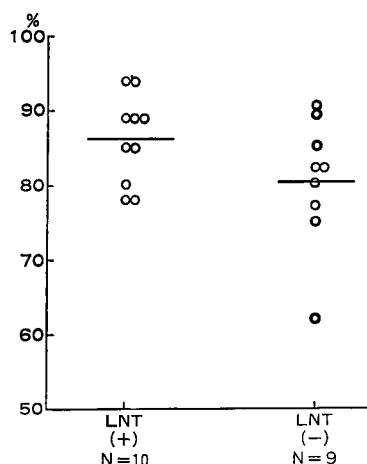


Fig. 3. T cell (CD2) % in advanced prostate carcinoma with or without Lentinan.

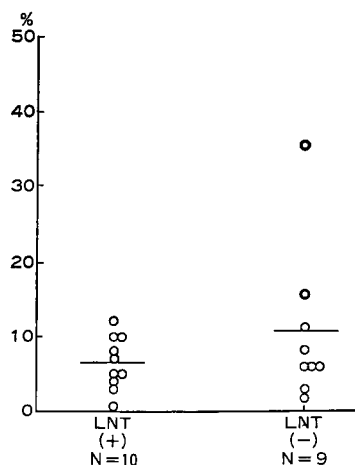


Fig. 4. B cell (CD20) % in advanced prostate carcinoma with or without Lentinan.

レンチナンの副作用: GOT, GPT の軽度上昇 1 例, 吐気 1 例の計 2 例, 6% (2/33) のみであった。

考 察

前立腺癌は, Huggins らの発表⁵⁾ 以来, 内分泌療法が有効であることが一般に認められ, 最近では, LH-RH 誘導体の酢酸ゴセレリンが 1991 年 9 月に, 酢酸リュプロレリンが 1992 年 7 月に承認されて medical castration 薬として臨床に用いられている。しかし, 内分泌療法中にホルモン抵抗性となって, 再燃癌となる例や, 最初から内分泌療法に不応性の前立腺癌があることもしばしば経験するところで, 特に進

行前立腺癌ではホルモン療法不応症例が多い。進行前立腺癌の内分泌療法のみで 5 年生存率は, 精巣摘除術と経口ホルモン療法で 28% と良好な報告⁶⁾ もあるが, 一般には 10~20% と予後不良の報告が多い^{7,8)}。埼玉がんセンターでも, 開院初期の 1976~1979 年で内分泌療法のみで治療の進行前立腺癌は, 他施設で治療後の末期に受診した症例が多かったためでもあるが, 3 年生存率 12.9%, 5 年生存率 3.2% と非常に悪かった⁹⁾。

消化器癌は, 組織学的には腺癌で, その消化器癌に有効である 5-FU (1975 年 8 月承認) が腺癌である前立腺癌にも有効ではないかと投与したが, 高齢者の至適投与量が不明であったことと, 消化器の副作用で長期投与ができなかった。その後承認された 5-FU の masked compound のテガフルは副作用少なく, 消化器癌に有効¹⁰⁾ いため, 再燃前立腺癌に使用して再燃後の生存期間が 77 週と長く, 延命効果がえられた²⁾。そこで, 進行前立腺癌の治療に最初から内分泌療法にテガフル併用で 66 例の実測 5 年生存率 31%, 他因子打ち切りの Kaplan-Meier 法で 47% と予後良好な結果をえた³⁾。

レンチナンは腺癌である胃癌の手術不能例および再発癌で, テガフルとの併用で生存期間の延長が認められているので, 私たちの進行前立腺癌のテガフルを含む内分泌化学療法の経験から, レンチナン併用でさらに進行前立腺癌の予後が改善できるのではないかと考え, グループ研究を行った。

レンチナンはシイタケの子実体より抽出した物質で, 7 つのグルコースの繰返しによる平均分子量 50 万ダルトンの中性多糖体で, 菌体成分からえられた免疫活性剤の中では最も精製された物質である¹⁰⁾。したがって biological response modifiers (以下 BRM) 製剤の中では再現性が高いと考えるが, いまだ前立腺癌に対する評価の報告はない。レンチナン自体は抗腫瘍効果はないが, 免疫系, 内分泌系を介して抗腫瘍効果を発揮¹⁰⁾ し, 最近では食欲増進効果もあるといわれている^{11,12)}。

レンチナンをラットに注射した時の血中濃度は, 2 相性に減少し, 2 相性の半減期は 74 時間と長く, 150 時間後にも少量が血中に残存する¹³⁾。癌患者でも 1 mg 静注で 7 日後にも 2 ng/ml が検出された¹⁴⁾。そのため, 血中濃度を平均的に保つためには週に 1~2 回の投与が望ましいが, 患者の負担にならないように入院中は週に 1 回 2 mg の筋注, 通院では他の投薬に合わせて 2 週に 1 回 4 mg 筋注としたことは前述した。投与期間は, 可能なかぎり長期とし, 最大 5 年を目標としたので長期投与可能な症例は PS の良い症

例ということになるが、一方、レンチナン投与のL群は、非投与群のC群より元気な症例が多い印象で、PSの維持にレンチナンの効果があるように思われた。その結果は、L群の生存率、リンパ球%, T細胞の%に影響したのではないかと思われる。本研究の死亡例は、前立腺癌死、他因死を区別せずに計算した実測生存率で、L群の43%はかなりよい成績と思う。

進行前立腺癌のような担癌状態で長期間生存例が多くなると、いろいろな治療法が考えられるようになり、それだけ予後に関する因子も増加する。本研究は4施設と小グループであるが施設によって治療法にいろいろ差異があった。進行前立腺癌でも精巣摘除をできるだけ行わない施設、早期に行う施設に別れた。癌の告知の有無で経口薬のコンプライアンスに差が生じるが、癌の告知も統一されていない。埼玉がんセンターでは、前立腺術中照射術⁴⁾を多用しているが、他施設では行われていない。前立腺癌は、高齢者が多いので当然脳心血管系障害の合併が多いが、エストロゲン療法の副作用の血管障害を考慮して、抗血小板剤の併用の有無は、前立腺癌と関係なく、余命に関係してくると思われる^{15,16)}。短期間には、テガフル以外の各種抗癌剤の併用など、いろいろ問題は多いが、各施設で封筒法で2群に分け、ほぼ同様になったので、本研究での生存率の向上は、レンチナンによるものとしてよいと思う。

一般にBRM製剤による癌の予後改善を臨床で証明するのは困難な場合が多い。固形癌の治療の第一は外科的切除であり、つぎに局所療法としての放射線療法、さらに全身化学療法となり、これらの治療効果がない時に第4の治療としてBRM療法で免疫賦活を考えるが、癌免疫を越えて増殖した癌には稀にしか効果がないのは当然である。また、予防的にBRM製剤を投与してもBRM製剤が効果があったかどうか不明のことが多い。八木ら¹⁷⁾は、多剤免疫療法と名づけてOK-432, PSK, SPGを108例の進行消化器癌に投与して有効であったと報告しているが、判定可能症例は34例と少ない。多額の費用を投じて確実な効果が判定できなければcost effectiveの問題もある。しかし、進行前立腺癌のように担癌状態で長期生存する癌では、癌が内分泌化学療法と、宿主免疫能力によって拮抗状態にあると考えられるので、免疫力を高めることは、BRM製剤の最もよい適用ではないかと思う。

担癌状態で長期生存する前立腺癌は、現在、レンチナンの保険適用外疾患であるが、進行前立腺癌では、テガフルを含む内分泌化学療法に、レンチナン併用

も許されてもよいと思う。

結 語

進行前立腺癌を封筒法で2群に分け、L群はテガフルを含む内分泌化学療法にレンチナンを併用、C群は、レンチナン(-)以外はL群と同様の治療を行った。L群33例の5年生存率43%、50%生存期間は48月、C群36例の5年生存率は29%、50%生存期間は35月で、L群は有意($P<0.05$)に予後良好であった。テガフルとレンチナン併用療法は、進行前立腺癌の集学的治療に有用と思う。

本文の要旨は、第81回日本泌尿器科学会総会で発表した。

文 献

- 1) 田口鉄男, 古江 尚, 木村 正, ほか: レンチナンPhase III Study の遠隔成績—消化器(胃・大腸)がんにおける無作為化比較試験(封筒法)の追跡調査—。癌と化療 **12**: 366-378, 1985
- 2) 吉田謙一郎, 根岸壮治, 田利清信, ほか: 前立腺再燃癌 Stage D に対する Tegafur の長期投与効果について。泌尿紀要 **29**: 105-111, 1983
- 3) 小林信幸, 吉田謙一郎, 田利清信, ほか: 前立腺癌 Stage D 新鮮例に対する Tegafur 併用による内分泌化学療法の子後について。泌尿紀要 **36**: 793-800, 1990
- 4) 児島真一, 佐竹一郎, 田利清信, ほか: 前立腺癌に対する術中照射術。泌尿紀要 **34**: 1397-1402, 1988
- 5) Huggins C and Hodges CV: Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* **1**: 293-297, 1941
- 6) 碓井 亜: 前立腺癌に関する研究. I. 抗男性ホルモン療法の効果と予後に関する検討。泌尿紀要 **24**: 263-280, 1978
- 7) 熊本悦明, 丸田 浩, 青山竜生: 前立腺癌の Antiandrogenic therapy, 主として Estrogen 投与の意義。癌の臨 **19**: 445-450, 1973
- 8) 竹内弘幸: 進行性前立腺癌の抗男性ホルモン療法、とくにその延命効果。癌の臨 **19**: 456-463, 1973
- 9) 渡辺 裕, 内藤敏徳, 内山照雄, ほか: 共同研究による FT-207 経口投与の臨床成績。癌と化療 **1**: 111-121, 1974
- 10) 羽室淳爾: レンチナンとインターロイキン。インターロイキン・ネットワーク—生体防御の分子機構—。pp. 22-43, 講談社, 東京, 1992
- 11) 石谷邦彦, 石川邦輔, 近藤 淳, ほか: レンチナンによる Quality of Life の向上。基礎と臨 **24**: 3289-3296, 1990
- 12) 栗生修司, 馬 静怡, 堀 哲郎: ラット摂食行動

- および血中カルシウムレベルにおよぼすレンチナンの効果. *Biotherapy* 5: 1728-1731, 1991
- 13) 小原祐一: Lentinan (抗腫瘍性多糖) の生体内運命 (第2報): α -Methyl Lentinan のラットにおける生体内運命. *J Toxicol Sci* 5 (Suppl): 73-80, 1980
- 14) 矢島義昭, 佐藤 謙, 菊地孝夫, ほか: 癌患者におけるレンチナンの血中濃度の推移. *癌と化療* 16: PART-1, 2633-2638, 1989
- 15) 小沢和紀, 佐竹一郎, 田利清信: 進行前立腺癌に対する集学的治療. 第17回尿路悪性腫瘍研究会記録, p. 140, 日本抗生物質学術協議会, 東京, 1991
- 16) Gent M, Blakely JA, Easton JB, et al.: The Canadian American ticlopidine study (CAT-S) in thromboembolic stroke. *The Lancet* 8649: 1215-1220, 1989
- 17) 八木田旭邦, 保坂信彦, 松本英夫, ほか: 多剤免疫療法 (OK-432, PSK, SPG) の実験ならびに臨床効果と cytotoxic factor の介在. *消と免疫* 19: 227-231, 1987
- (Received on July 5, 1993)
(Accepted on September 2, 1993)