

前立腺癌に対する (D-Leu⁶)-des Gly-NH₂¹⁰-LH・RH ethylamide (Leuprolide) の臨床効果

—とくに少量投与時における血中ホルモンに対する影響—

群馬大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 山中英寿教授)

今井強一・熊坂文成

小林幹男・鈴木孝憲

高橋修・山中英寿

HORMONAL AND CLINICAL EFFICACY OF (D-LEU⁶)-DES GLY-NH₂¹⁰-LH・RH ETHYLAMIDE AGAINST PROSTATIC CANCER

Kyoichi IMAI, Fuminari KUMASAKA, Mikio KOBAYASHI,

Takanori SUZUKI, Osamu TAKAHASHI and Hidetoshi YAMANAKA

From the Department of Urology, School of Medicine, Gunma University

(Director: Prof. H. Yamanaka)

The hormonal and clinical efficacy of (D-Leu⁶)-des Gly-NH₂¹⁰-LH・RH ethylamide (Leuprolide, TAP 144) was investigated with 12 prostatic cancer patients. The hormonal studies were performed in 8 patients who were not previously treated by any hormonal therapies including estrogen, castration and others. Serum level of LH and FSH was apparently decreased at the end of 2 weeks after the starting of leuprolide (1 mg/day) subcutaneous injection. At the same time, testosterone level was decreased to the castration level. Clinical efficacy of 1 mg/day of leuprolide was evaluated in 7 patients who were not previously treated. Three of the 4 patients with stage B2 cancer showed a partial response and 1 patient a stable response; and 1 of the 3 patients with stage D2 cancer showed a partial response and patients stable a response. No significant side effects were observed in these 12 patients. These results show that 1 mg/day of leuprolide has the same degree of potency in decreasing the serum testosterone as 20 mg/day.

Key words: Prostatic cancer・LH-RH analog・Leuprolide・TAP144・Hormonal therapy

Superactive LH・RH analog のひとつである (D-Leu⁶)-des Gly-NH₂¹⁰-LH・RH ethylamide (Leuprolide) (以後 TAP 144とする) の臨床効果について本誌¹⁾においてすでに報告した。前回は1日20 mg の投与量についてその効果解析がおこなわれた。今回は1日当り1 mg という少量投与について解析をおこない若干の知見を得たので報告する。

症例ならびに検討方法

対象症例は組織学的に前立腺癌と診断され、ホルモ

ン治療のなされていない9症例(症例番号1~9)と治療経験のある症例、計12症例である。これら症例中 TAP 144単独投与の効果は stage B2 4例, D2 4例の計8例によってなされた。ただし、TAP 144単独投与をうけた stage D2 症例中1例は治療8週にて死亡したため効果判定対象から除外した。また4例の前立腺全摘後に TAP 144を使用した症例についても検討を加えた。

武田薬品工業KK より提供された TAP 144 1 mg 含有水溶液 1 ml を1日1回皮下注射を連日施行した。

投与期間が12週間過ぎた時点で効果判定が施行された。

その他の効果判定方法および血中ホルモン測定をめぐる検討事項は前回報告¹⁾と同じであるが、ホルモン測定は症例番号1~9においてのみ詳細に下記要領でなされた。LH, FSH, testosterone(T), 17 α -OH-progesterone, dehydroepiandrosterone (DHEA), estradiol-17 β (E2) は TAP 144投与前, 投与4, 24, 36, 48時間後, それ以後は週1回の採血を症例番号8を除いて12週まで施行した。ただし, 第1週と第2週にはより細かな経過観察と正確さを期するために1日2回の採血がなされた。

結 果

1. TAP 144 1 mg/ml の血中ホルモンへの効果

新鮮例9症例(ただし1例は前立腺全摘後)における低投与量(TAP 1 mg/day)の血中ホルモンへの効果について前回報告の高投与量(20mg/day)と比較検討した。Fig. 1に示したように低投与量群においてもLH, FSH, testosterone(T)の変化は高投与群とほぼ同一であり, TAP 144投与後ただちに血中のLH, FSHは上昇し, 引き続きTの上昇を認めた。Tの上昇は約2週間ほど続き, 以後は除睾レベル以下に抑制された。その他E2, DHEA, 17 α -OH-progesteroneが測定され(Fig. 2), TAP 144 1 mg/day投与によって投与後2日目には, 有意の差をもってE2と17 α -OH-progesteroneの上昇が認められた。また, それらも2~3週後にはTAP 144投与前より下降し12週間続いた。この下降後の値もTAP 144投与前に対し有意の変動を示した。

2. TAP 1 mg/day の臨床効果

Stage B2 4例と stage D2 4例にTAP 144 1 mg/day投与しその臨床効果について検討した。これらstage B2群中3例に前立腺の著明な萎縮が認められた。大星らの効果判定変法^{1,2)}によって組織学的評価をおこなうと, 有効2, やや有効1, 無効1であった。総合効果判定1-C 2, 1-B 1, 1-A 1例でありNPCP基準に従えばPR 3, stable 1例であった。stage D2群4症例中1例は治療8週時に急性心不全にて死亡したので効果判定から除いたが, PAPの異常値を示した3例(症例番号5, 7, 8)はいずれもTAP投与開始後3週よりすなわち血中T.の下降とともにPAPの減少が認められた。組織学的効果判定は, やや有効2, 無効1例であった。また, 総合効果判定にては1-B 1例, 1-A 2例であり, NPCP基準に従えばPR 1, stable 2例であった(Table 1)。

3. 副作用について

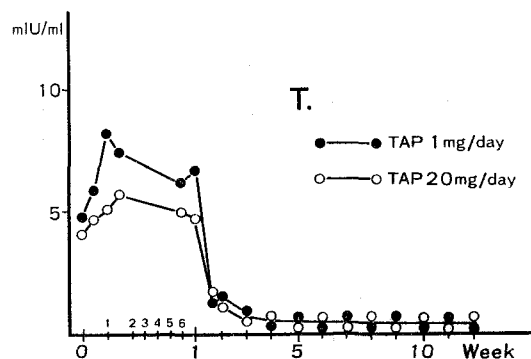
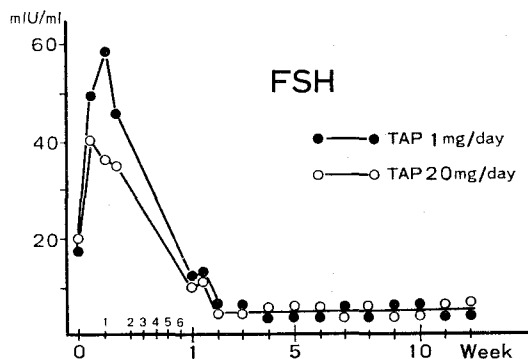
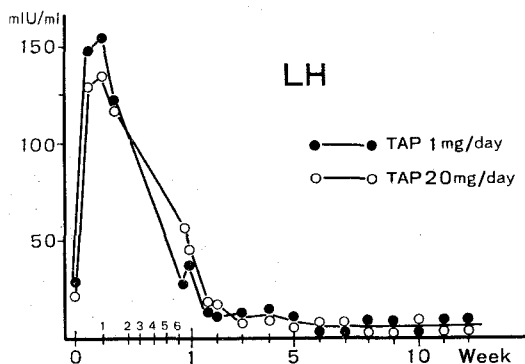


Fig. 1. Changes of serum LH, FSH and testosterone (T) levels during 12 weeks of treatment in 9 previously untreated patients having prostatic cancer receiving 1 mg/day (closed circle) of Leuprolide subcutaneous injection. The effect of 20 mg/day of Leuprolide (open circle) was also illustrated, which was previously reported in Acta Urologica Japonica 30: 545~560 1984 by our group.

われわれは新しいプロトコールとして前立腺全摘後にTAP 144 1 mg/day投与群とさらにPeplecomycinを併用した群の比較をおこなっている(Table 2)。これら症例を含めても, 急性心不全で死亡した1例を

Table 1. TAP 1 mg/day 単独投与における臨床効果

症 例 No. 年齢	臨床病期 (Jewette)		治療前生検組織像		組織学的 効果判定 (12週後)	臨 床 効 果				12週後の臨床経過	
	TNM 分類		分化度 (Gaeta)	異型度		排尿困難	前立腺所見	PAP(KAU/ml)	日常生活		総合効果判定 (NPCP基準)
1 53	B2 T2N0M0		中	II	~IV B	1→0	3→1	0.6	1→0	1 - C (PR)	CMA100mgにて経過観察 6か月後の現在完全に抑制
2 58	B2 T2N0M0		高/中	II	0~I	1→0	3→1	0.4	1→0	1 - C (PR)	CMA100mgにて経過観察 4か月後に前立腺全摘
3 72	B2 T2NXM0		中	II	III	3→0	3→2	0.7	1→0	1 - A (stable)	21週間TAP続行。以後CMA100mg とEE3mgにて経過観察。薬剤交換 後6か月、前立腺全く萎縮。
4 75	B2 T2N0M0		中	II	0~II B	1→0	3→1	0.7	1→0	1 - B (PR)	CMA100mgにて経過観察。 薬剤交換後6か月にて局所再燃。
5 73	D2 T3N2M1		中/低	II/III	I~II B	1→0	4→2	88.4→3.6	1→0	1 - B (stable)	20週までTAP使用。前立腺萎縮、 PAP0.9に低下。以後CMA100mgに て10か月後前立腺は全く萎縮、但し PAP1.7。
6 55	D2 T3N1M1		低	III	0	2→1	5→2	0.4	1→0	1 - A (PR)	CTX100mg + 5Fu200mg併用。 6か月後肝機能悪化。CMA100mg にて経過観察中。
7 75	D2 T3N0M1		中	III	I~II B	3→2	4→2	5.2→0.2	2→2	1 - A (stable)	22週までTAP。PAP2.7と再上昇。 局所の改善も不十分のため化学療法 を施行。
8 75	D2 T3N4M1		中	III	(-)	*4→3	*5→4	*201→2.6	*4→4	?	8週時急性心不全にて死亡。臨床効 果判定は8週時(*)の状態。

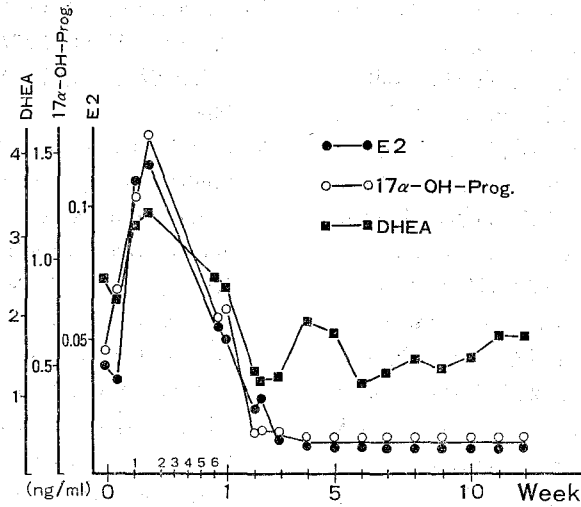


Fig. 2. Changes of serum estradiol-17β (E2), 17-α-OH-progesterone and dehydroepiandrosterone (DHEA) by the 1 mg/day of Leuprolide.

Table 2. 前立腺全摘術後に対する TAP 療法

症例 No. 年齢	主訴 (合併症)	臨床病期 (Jewett) TNM分類	生検組織像(治療前)		併用療法	12週後の臨床経過
			分化度	異型度 (Gaeta)		
9 75	血尿	B2 PT2N0M0	高	I	なし	以後CMAにて経過観察 1年6か月生存中
10 77	血尿 薬物性白血球 減少症	B2 PT2N0M1	低	III	なし	以後CMAにて経過観察 骨転移巣悪化 1年1か月生存中
11 61	排尿困難	B2 PT4PN2M0	低	III	Pepleomycin 術後骨盤照射5000rad	1年5か月生存中
12 68	排尿困難	A2 PT3PN0M0	中	II	Pepleomycin 術後骨盤照射6100rad	13週後よりCMAにて 1年3か月生存中

除いてまったく副作用は認められなかった。この症例（症例番号8の）死因とTAP 144との間には、治療経過中に心不全を疑わず理学的所見や心電図上異常も認められず、血中脂質の異常もなかったことよりあきらかな因果関係はないと思われた。

考 察

Huggins の報告以来、去勢およびエストロゲン投与が前立腺癌の治療として本邦をはじめとして欧米においても普及してきた³⁻⁵⁾。しかしながら、エストロゲン療法には心血管系・肝臓などに対する副作用なども大きな問題になっている⁶⁾。LH-RH analogはこの副作用の問題をとくに克服した治療方法と言われている^{1,7,8)}。われわれの研究テーマはこのLH-RH analogの一種であるTAP 144の有効な投与方法と安

全性の検討である。

LH-RHの作用はpituitary glandを刺激し、LH、FSHの分泌を昇進するとされているが、高濃度投与時すなわち一定量以上のsuperactive LH-RH analog投与時にはpituitary glandよりのLH、FSHの分泌低下が逆に生じる。この一見矛盾する現象は次のようにU.K. WenderothとG.H. Jacobiは説明している⁷⁾。pituitary glandへのGn-RH(gonadotropin releasing hormone)の過剰刺激は放出可能なpituitary内LHの減少をとめないながらpituitary Gn-RHリセプター数も減少する。その結果、hypothalamusとpituitary glandの間に存在したfeed back機構は作動しなくなると、さらに睾丸性Gn-RHおよびLHリセプターも含めた機序に対する阻害作用によって、睾丸よりのテストステロン分泌

減少を引き越し血中のテストステロンの濃度は去勢されたと同一の状態となる、としている。この考えかたによるならば、TAP 144 1 mg/day 投与は pituitary gland への過剰刺激の役割を十二分に果たしたと言える。今回の 1 mg/day 投与は既報¹⁾における1/20の低濃度であり、この濃度でも前立腺患者における血中 LH, FSH, T. その他ステロイドの動きは、1 mg 投与と 20 mg 投与ではあきらかな差はなかった。

また、臨床効果についても TAP 144 単独投与群にて評価可能な 7 例中 4 例に PR, 3 例に stable とほぼ 20 mg 投与群と同一の結果が得られた。今回提示した 12 症例中 1 例に血液疾患, 2 例に肝機能障害, 2 例に心血管系の合併症を有していた。エストロゲン療法と異なり、本治療法では、まったく高脂血症・肝障害・浮腫・心電図異常などの所見は認められず安全性の高い治療方法と言える。治療経過中に死亡した 1 例については、結果の項でも述べたように TAP 144 の因果関係はないと思われる。

LH-RH の様なペプチドホルモンは生体内での代謝が早く⁹⁾、この特徴は副作用が少ないという利点と同時に、薬剤の頻回投与が必要という欠点も生ずる。この問題を克服するために諸々の努力がなされ、Buserelin による経鼻投与は既に実用の段階に入っている。また、われわれのグループでは徐放性高分子ポリマーを使用しての研究に着手し¹⁰⁾、すでに消化性徐放ポリマーも 1 回投与にて 4 週間以上の効果持続化に成功している。この結果はいずれ本誌などに発表の予定である。

ま と め

1) TAP 144 1 mg/day 連日皮下投与は 20 mg/day 投与と比較しても、LH, FSH, T. などの血中ホルモンにたいする作用は変らなかった。

2) 7 例の前立腺癌症例に対して TAP 144 1 mg/day 連日皮下投与によって、PR 4 例・stable 3 例であった。

3) TAP 144 1 mg/day 12 症例に使用して、なんらあきらかな副作用は認められなかった。

文 献

1) 山中英寿・牧野武雄・熊坂文成・志田圭三：前立腺癌に対する (D-Leu⁶)-des Gly-NH₂¹⁰-LH・RH ethylamide (Leuprolide) の臨床効果・泌尿紀要 30 : 545~560, 1984

- 2) 志田圭三・松本恵一・島崎 淳・西村隆一・竹内弘幸・瀬戸輝一：前立腺癌における抗癌剤の臨床効果判定基準の提唱。西日泌尿 40 : 869~877, 1978
- 3) Huggins C, Stevens RE and Hodges CV: Studies on prostatic cancer: Effect of castration on advanced carcinoma of prostate gland. Arch Surg 43: 209, 1941
- 4) Hendry WF and Fergusson J: D Prostatic cancer. Recent advances in Urology. 239. Churchill Livingstone Edinburgh, London and New York. 1976
- 5) Klugo CR, Farah NR and Cerny CJ: Bilateral orchiectomy for carcinoma of prostate. Response of serum testosterone and clinical response to subsequent estrogen therapy. Urology 17: 49~50, 1981
- 6) Bailar III JC and Byar DP: The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group: Estrogen treatment for cancer of the prostate. Early results with three doses of diethylstilboestrol and placebo. Cancer 26: 257~261, 1970
- 7) Wenderoth UK and Jacobi GH: Gonadotropin-releasing hormone analogues for palliation of carcinoma of the prostate. A new approach to the classical concept. World J Urol 1: 40~48, 1983
- 8) Faure N, Lemay A, Laroche B Robert G, Plante R, Jean C, Thabet M, Roy R, and Fazekas A.T.A.: Preliminary results on the clinical efficacy and safety of androgen inhibition by an LHRH agonist alone or combined with an antiandrogen in the treatment of prostatic carcinoma. 4 The Prostate: 601~624, 1983
- 9) Sandow J, Clayton RN and Kuhl H: Pharmacology of LH-RH and its analogues. Endocrinology of human infertility New aspects, Crosignani P and Rubin BL, 221-264, Academic Press, London, 1981
- 10) 今井強一・湯浅久子・山中英寿・吉田 勝・浅野雅春・嘉悦 勲・山崎 巖・白石 明・鈴木慶二：LH・RH agonist-ポリマー複合体による前立腺癌治療。日癌治 19 : 372, 1984
(1985年4月1日受付)