

LH-RH analog による前立腺癌の治療

千葉大学医学部泌尿器科学教室（主任：島崎 淳教授）

布施 秀 樹・座 間 秀 一

秋 元 晋・島 崎 淳

旭中央病院泌尿器科（主任：村上信乃部長）

村 上 信 乃・五十嵐 辰 男

TREATMENT OF PROSTATIC CANCER
WITH LH-RH ANALOG

Hideki FUSE, Shuichi ZAMA,

Susumu AKIMOTO and Jun SHIMAZAKI

*From the Department of Urology, Chiba University,**(Director: Prof. J. Shimazaki)*

Shino MURAKAMI and Tatsuo IGARASHI

*From the Department of Urology, Asahi General Hospital,**(Chief: Dr. S. Murakami)*

LH-RH analog (Buserelin) was administered in 10 cases of untreated prostatic cancer in our hospitals. All 10 cases had stage D2 disease. Five cases were of moderately differentiated carcinoma and 5 cases were of poorly differentiated carcinoma. The levels of luteinizing hormone and follicle stimulating hormone in blood plasma tended to decrease four weeks after treatment except for one case. The levels of testosterone in blood plasma reached the castrated level four weeks after administration except for the above one case.

In adjacent effect by National Prostatic Cancer Project Criteria, the LH-RH proved to be effective in 6 of the 10 cases.

The flush of face appeared in two cases, but it disappeared spontaneously. One case had a slight temporal macrohematuria one week after treatment.

Key words: Prostatic cancer, LH-RH analog, Buserelin

緒 言

前立腺癌に対する去勢およびエストロゲン投与の内分泌療法は、80%以上の例に有効であることより、有力な治療手段といえる^{1,2)}。しかし前者は、精神的苦痛や手術に対する不快反応があり、後者は、特に欧米では、心血管系障害をもたらす危険がいわれている。

LH-RH analog は、天然の LH-RH の作用、すなわち、下垂体前葉よりの LH および FSH の放出を促す点で、数十倍から数百倍の効果をもつ。それ

により LH, FSH の一過性の増加がおこるが、その後、逆に LH, FSH の分泌低下をきたし、その結果、血中テストステロン値が去勢レベルまで低下する。近年、この薬物的去勢効果を応用して、前立腺癌に対して本剤が試みられてきた。

今回、われわれも LH-RH analog (Buserelin®) を前立腺癌に投与し、若干の知見をえたので、その成績を報告する。

対象および方法

1984年12月より1985年12月までに千葉大学および旭中央病院泌尿器科において経験した未治療前立腺癌10例を対象とした。アメリカ式³⁾の stage 分類で全例 stage D₂であった。前立腺癌取り扱い規約⁴⁾による病理組織学的分化度は、中等度分化型が5例、低分化型が5例であった。LH-RH analog として Buserelin® (ヘキスト・ジャパン) の 500 µg, 1日3回皮下注射を1週間施行し、その後 300 µg を1日2回ないし3回鼻腔内噴霧とした。後者の投与回数は、第3者割り付けによった (Table 1)。

本剤投与前および1週, 2週, 4週, 12週後に血中 LH, FSH およびテストステロン値を測定した。これらの測定は、Special Reference Laboratory に依頼した。原発巣および転移巣の治療後の変化を触診、超音波断層法、骨レ線および骨シンチグラフィー等により評価した。酸性フォスファターゼ値、臨床所見についても評価の対象とした。

効果判定は、治療開始後、3カ月の時点で行ない、小山・斉藤班⁵⁾ および National Prostatic Cancer Project (以下 NPCP) の基準によった⁶⁾。前者は、no change 後者は、objectively stable 以上のものを有効とした。

無効例および再燃例に対しては、去勢およびその直後よりエストロゲンを投与した^{1,2)}。エストロゲンは、ジェチルスチルベストロール・2 磷酸を1日量 250~500 mg 1カ月間投与し、以後、エチニルエストラジオール 1.5 mg を維持量とした。なお再燃の診断は、局所ないし転移巣の増悪、酸性フォスファターゼの上昇のいずれかをみたものをそれとした⁷⁾。

結 果

1) 血中 LH, FSH およびテストステロン値：血中 LH 値は、投与開始後、1週ないし2週で、症例3, 4, 5, 6 および9で投与前よりも高値を示したが、4週後には、症例5を除き、全例低下傾向を示した。症例7は、2週後、低下したが、4週後に上昇をみた (Fig. 1)。

血中 FSH 値は、1, 2週で増加をみたものではなく、以後、漸次低下をみた。症例7のみが4週で上昇をみた (Fig. 2)。

血中テストステロン値は、血中 LH 値の上昇をみた症例3, 4, 5 および9で投与1週ないし2週後に上昇した。ちなみに症例5では、開始1週で夢精をみた。投与後4週では、症例7を除き全例 100 ng/dl 以下と去勢レベル⁸⁾となった (Fig. 3)。

治療開始後の血中 LH, FSH およびテストステロン値は、症例7を除いて、噴霧回数による差をみなかった。症例7は、入院中に噴霧が行なわれ、確実に施行されたと思われる。

2) 近接効果：10例中6例、60%に効果をみた。無効例4例のうち、症例1および7は、それぞれ3カ月、1カ月で局所の増大をみたため無効例とし、去勢およびエストロゲン投与とした。症例4, 6は、いずれも局所の縮小をみたが、骨レ線ないし骨シンチグラフィーで新病変をみたため、前者は、去勢およびエストロゲン投与を試みた。これら4例のうち3例は、低分化癌であった。

症例5は、3カ月の時点での効果判定では partial response であったが、9カ月で酸性フォスファターゼの上昇および局所の増悪をみたため再燃と診断し、去勢およびエストロゲン投与とした。

Table 1. 対象症例

症例	年齢	stage	病理組織分化度	Buserelin* 投与量	
1	82	D ₂	中等度分化型	500 µg 皮下注 3回/日, 7日間→300 µg 噴霧 3回/日	
2	84	D ₂	"	"	→ " 2回/日
3	71	D ₂	"	"	→ " 3回/日
4	63	D ₂	低分化型	"	→ " 2回/日
5	61	D ₂	中等度分化型	"	→ " 3回/日
6	61	D ₂	低分化型	"	→ " 2回/日
7	83	D ₂	"	"	→ " 2回/日
8	85	D ₂	中等度分化型	"	→ " 3回/日
9	74	D ₂	低分化型	"	→ " 3回/日
10	85	D ₂	"	"	→ " 3回/日

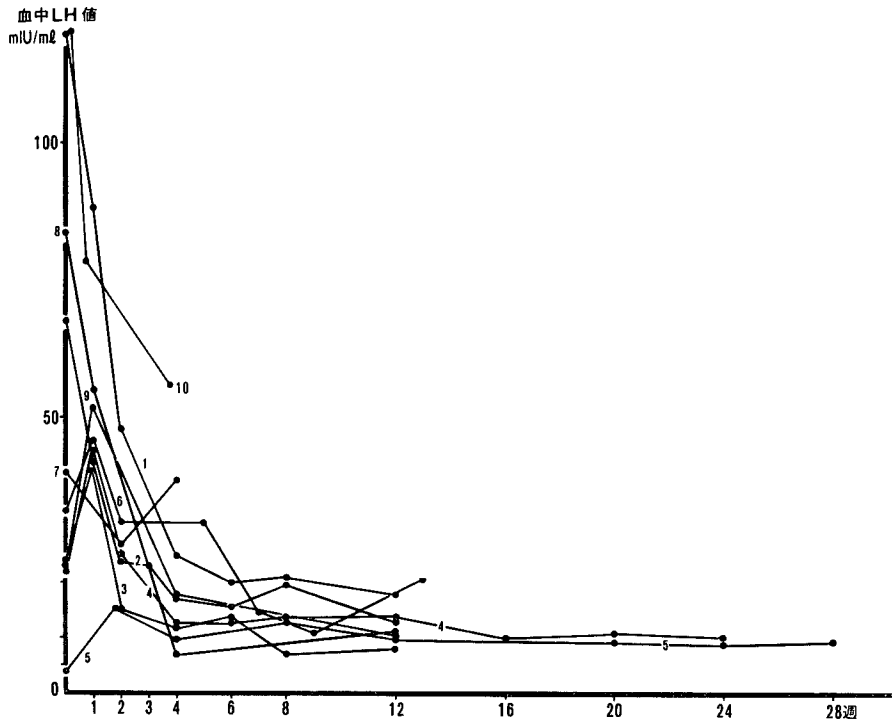


Fig. 1. Buserelin® 投与前後の血中 LH 値

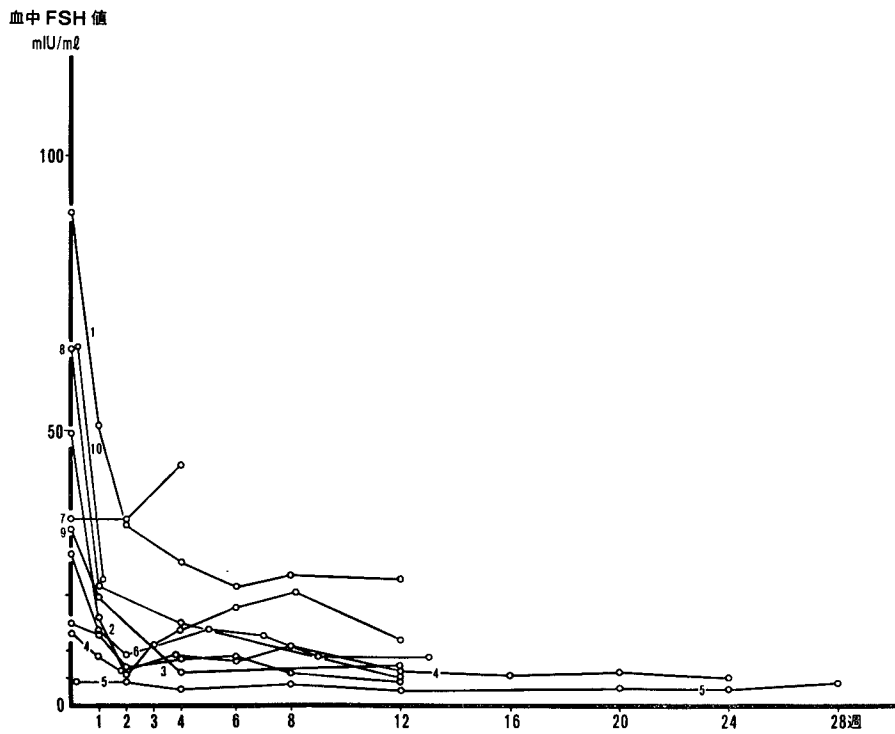


Fig. 2. Buserelin® 投与前後の血中 FSH 値

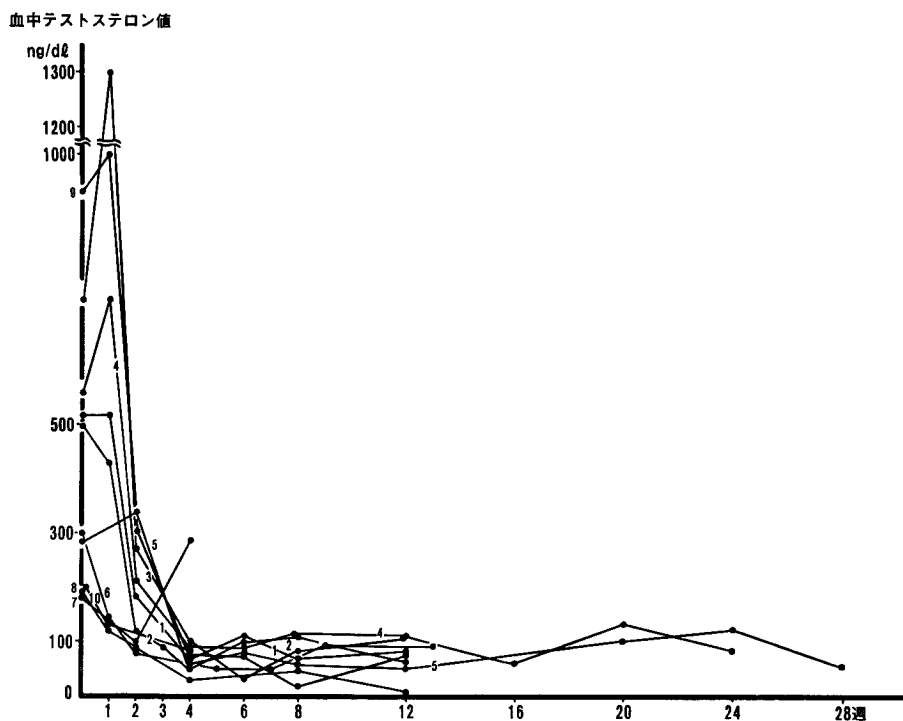


Fig. 3. Buserelin® 投与前後の血中テストステロン値

Table 2. 近接効果

症例	原発巣 (触診・超音波断層法)		転 移 巣	前立腺性酸性フォスファターゼ (FIA)			効 果		去勢+エストロゲンの効果	
	前	3 カ月	3 カ月	前	4 週	3 カ月	小山・斉藤班	NPCP	小山・斉藤班	NPCP
1	小鶏卵大 48×33	超鶏卵大 56×32	骨シンチ変化なし	2.2	1.3	1.3	PD	OP	PR	PR
2	小鶏卵大 42×36	小鶏卵大 42×28	骨シンチで転移巣減少	900	3.7	3.2	PR	OS		
3	鶏 卵 大 50×36	くるみ大 44×32	骨転移なし	1.6	0.8	0.6	CR	CR		
4	超鶏卵大 62×44	小鶏卵大 44×30	骨・臓・骨シンチで新病変出現	2.2	1.3	1.8	PD	OP	PR	PR
5	鶏 卵 大 62×44	小鶏卵大 52×34	骨シンチで転移巣消失	1.2	3.7	2.8	PR	PR	PR	PR(再燃)
6	小鶏卵大	くるみ大	骨・臓で新病変出現	100	230	190	PD	OP		
7	小鶏卵大 57×45	鶏卵大(1ヵ月)	骨シンチで転移巣減少	15	20		PD	OP	PR	PR
8	鶏 卵 大 40×40	小鶏卵大 37×32	骨シンチで転移巣減少	35	28	5.7	MR	OS		
9	超鶏卵大 43×40	鶏 卵 大 41×35	骨シンチでややとりこみ増強	110	58	33	NC	OS		
10	鶏 卵 大	鶏 卵 大	骨・臓・骨シンチ変化なし	0.95	2.4	1.6	NC	OS		

CR : complete response
 PR : partial response
 MR : minor response
 OS : objectively stable
 NC : no change
 OP : objective progression
 PD : progressive disease

去勢およびエストロゲン投与を施行したこれら4例は、いずれも3カ月の時点で partial response と効果をみた (Table 2).

3) 副作用：症例3および5でそれぞれ投与後、5週、6週で顔のはてりをみたが、いずれも自然消失した。

症例1は、1週で血尿をみたが、触診上、変化なく、血中テストステロン値の上昇もなかった。

考 察

LH-RH は10個のアミノ酸よりなるが、体内で分解を受けやすい。6番目および10番目のアミノ酸を他のものと置換した analog は、安定で生物活性も強力であることがわかり、多くの製剤が合成された⁹⁾。LH-RH analog は、下垂体前葉の LH-RH レセプターと結合し、down regulation の結果 LH の分泌を低下させ、それに伴い、睾丸よりのテストステロンの分泌も低下し、薬物的去勢となる。なお、ラットでは、LH-RH analog が、17 α -hydroxylase および 17, 20-desmolase の作用を抑制し、直接睾丸でのテストステロン産生を抑制するとの報告もあるが^{10,11)}、ヒトでは証明されていない。

LH-RH analog により最初の1~2日は、血中 LH, FSH 値の上昇がおこり、その後、漸次低下し、2週後には、完全抑制がおこるとされるが⁸⁾、自験例では、血中 LH 値が2週で、投与前より高値のものもみられ、4週で抑制をみるといえる。投与方法によっても、差がでるのだろう。

血中テストステロン値も、LH 値の上昇にやや遅れて上昇し、数日後にピークに達し、以後低下し、3週でほぼ去勢レベルに達するという¹¹⁾。自験例でも、ほぼ同様の傾向といえた。1日維持量 600 μ g と 900 μ g では、血中テストステロン値に差はなく、前者でも十分抑制されたが、症例間に差があることが考えられるので、血中テストステロン値の測定で去勢レベルを確認する必要がある。症例7は、4週目に血中 LH 値の再上昇をみた。噴霧は確実に行なわれたと考えられるので、本剤の鼻腔よりの吸収が低下したか、本剤に対する抗体の出現等が考えられる。

血中テストステロン値の一過性の上昇により病勢が悪化する可能性がある。骨痛の増悪¹²⁾、酸性フォスファターゼの上昇を10~20%にみるといえる。自験例では、1例に血尿をみ、2例に酸性フォスファターゼの上昇をみた。後者の2例は、いずれも血中テストステロン値の上昇をみている。抗アンドロゲン剤の併用は、これらを防止できるし、アンドロゲン除去をより

完全とすることだろう¹³⁾。この一過性のテストステロンの上昇は、長期予後に関与する可能性もあり、今後考慮すべき問題といえる。ちなみに、ラットの腫瘍である R3327H で、この現象が、その増殖に影響を与えたとする報告がある¹⁴⁾。

LH-RH analog として現在使用されているものは、[D-Trp⁶] GnRH (Decapeptyl, レダリーアナマイド), [D-Ser (TBU)⁶, des-Gly¹⁰-NH₂] GnRH ethylamine (Buserelin, ヘキスト), [D-Leu⁶, des-Gly¹⁰-NH₂] GnRH proethylamide (Leuprolide, タケダ-Abbott), [D-Ser (TBU)⁶ azaglycinamide] GnRH (ICI 118630, ICI) があり、後3者について未治療前立腺癌に対する効果をみてみると、他覚的改善では、40~100%と幅があるが70%以上の有効率とするものが多い^{15~23)}。自験例では、60%、中等度分化癌に限ると80%の有効率であり、ほぼ同様の結果といえた。従来の去勢およびエストロゲン療法の成績よりやや劣るものといえよう。

自験例で、本剤無効例および再燃例に対して去勢およびエストロゲン投与が効果をみたことは、症例7を除いて血中テストステロン値がほぼ去勢レベルであったことより、その効果は、おもにエストロゲンによるものと考えられる。ちなみにアンドロゲン依存性腫瘍でエストロゲンは去勢以上の腫瘍縮小効果をもつという²⁴⁾。LH-RH analog による近接効果が去勢およびエストロゲン併用によるそれよりやや劣ることの一因かもしれない。

本剤の投与法は、皮下注射および鼻腔内噴霧があるが、前者は長期投与に適切でなく、後者は、吸収効率²⁵⁾に問題があり、改善の余地がある。本剤に徐放性をもたせるため、山中²⁶⁾は、LH-RH analog をビニール系高分子ポリマーと複合化したものを皮下に移植した。これによる血中ホルモン値の変動は、連続皮下注と同様であり、臨床応用可能としている。

LH-RH analog の予後に及ぼす効果は、本剤が応用されてから日が浅いため一定の結論がえられておらず今後の課題であるが、近接効果は、去勢およびエストロゲン投与のそれより、やや劣るものの、副作用の少ないことを考えると、今後応用さるべき薬剤となるう。

結 語

未治療前立腺癌10例に対して LH-RH analog (Buserelin[®]) を投与し、近接効果で60%の有効率をみた。副作用は、1例に血尿、2例に顔面のはてりをみたが、いずれも軽度のものであった。

本研究の一部は、厚生省がん研究助成金によった。

文 献

- 1) 島崎 淳・布施秀樹・秋元 晋：前立腺癌一藥物療法と治療効果の判定. 治療 67: 1797~1802, 1985
- 2) 島崎 淳・伊藤晴夫・宮内大成・布施秀樹・井坂茂夫：前立腺癌の内分泌療法. Oncologia 10: 82~98, 1984
- 3) Catalona WJ and Scott WW: Carcinoma of the prostate, Campbell's Urology. Harrison JH, Gittes RF, Perlmutter AD, Stamey TA and Walsh PC (Eds), 4th ed. vol. 2, Saunders WB, Co. Philadelphia, pp. 1085, 1979
- 4) 日本泌尿器科学会, 病理学会編, 泌尿器・病理前立腺癌取扱い規約, 第1版, 金原出版, 東京, 1985
- 5) 小山善之・斉藤達雄 パネルディスカッション “化学療法による効果判定” 第18回日本癌治療学会総会, 東京, 1980
- 6) Schmidt JD, Johnson DE, Scott WW, Gibbons RP, Prout GR, Murphy GP, Jacobo E, Chu TM, Gaeta JF, Joiner J and Saroff J: Chemotherapy of advanced prostatic cancer. Evaluation of response parameters. Urol 7: 602~610, 1976
- 7) 大塚 薫 前立腺癌の抗男性ホルモン療法と再燃. 日泌尿会誌 70: 1210~1220, 1979
- 8) Borgmann V, Hardt W, Schmidt-Gollwitzer M, Adenauer H and Nagel R: Sustained suppression of testosterone production by the luteinizing-hormone releasing hormone agonist Buserelin in patients with advanced prostate carcinoma. Lancet 1: 1097~1099, 1982
- 9) Fujino M, Kobayashi S, Obayashi S, Shinagawa S, Fukuda T, Kitada C, Nakayama R and Yamazaki I: Structure-activity relationships in the C-terminal part of luteinizing hormone releasing hormone (LH-RH). Biochem Biophys Res Commun 49: 863~869, 1972
- 10) Labrie F, Bélanger A, Cusan L, Seguin C, Pelletier G, Kelly PA, Reeves JJ, Lefebvre F-A, Lemay A, Gourdeau Y and Raynaud J-P: Antifertility effects of LH-RH agonists in the male. J Androl 1: 209~228, 1980
- 11) Wenderoth UK and Jacobi GH: Three years of experience with the GnRH-analogue Buserelin in 100 patients with advanced prostatic cancer. In: LH-RH and its analogues, basic and clinical aspects. Labrie F, Bélanger A, Dupont A (eds). Excerpta Med internat congress ser 656, Elsevier Science Publishers BV, Amsterdam, pp. 349~358, 1984
- 12) Smith JA: Androgen suppression by a gonadotropin releasing hormone analogue in patients with metastatic carcinoma of the prostate. J Urol 131: 1110~1112, 1984
- 13) Bélanger A, Dupont A and Labrie F: Inhibition of basal and adrenocorticotropin-stimulated plasma levels of adrenal androgens after treatment with an antiandrogen in castrated patients with prostatic cancer. J Clin Endocrinol Metab 59: 422~426, 1984
- 14) Trachtenberg J: Causes of prostatic tumor flare during treatment with LH-RH agonist analogs. Read at annual meeting of American Urological Association, Las Vegas, Nevada, abstract 34, April 17~21, p. 100, 1983
- 15) 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
- 16) Koutsilieris M and Tolis G: Gonadotropin-releasing hormone agonistic analogues in the treatment of advanced prostatic carcinoma. The Prostate 4: 569~577, 1983
- 17) Borgmann V, Nagel R, Al-Abadi H and Schmidt-Gollwitzer M: Treatment of prostatic cancer with LH-RH analogues. The Prostate 4: 553~568, 1983
- 18) Glode LM and Max D: Leuprolide (D-leu⁶-desgly¹⁰-pro⁹-NH₂-LHRH) in the therapy of advanced prostatic carcinoma. Proc 13th Intl Cong Chemotherapy 242: 49, 1983
- 19) Trachtenberg J: The treatment of metastatic prostatic cancer with a potent luteinizing hormone releasing hormone analogue. J

- Urol **129**: 1149~1152, 1983
- 20) The Leuprolide Study Group: Leuprolide versus diethylstilbestrol for metastatic prostate cancer. *New Eng J Med* **311**: 1281~1286, 1984
 - 21) Walker KJ, Nicholson RI, Turkes AO, Turkes A, Griffiths K, Robinson M, Crispin Z and Dris S: Therapeutic potential of the LH-RH agonist ICI 118630, in the treatment of advanced prostatic carcinoma. *Lancet* **ii**: 413~415, 1983
 - 22) Ahmed SR, Brooman PJC, Shalet SM, Howell A, Blacklock NJ and Rickards D: Treatment of advanced prostatic cancer with LH-RH analogue ICI 118630: Clinical response and hormonal mechanisms. *Lancet* **ii**: 415~418, 1983
 - 23) Allen JM, O'shea JP, Mashiter K, Williams G and Bloom SR: Advanced carcinoma of the prostate: Treatment with a gonadotropin releasing hormone agonist. *Brit Med J* **286**: 1607~1609, 1983
 - 24) Pollack A, Block NL, Stover BJ, Irvin III GJ, Fuentes MP, Claffin AJ and Malinin TI: In vivo selection of androgen-insensitive cells in R3327-G rat prostate tumors: Diethylstilbestrol diphosphate treatment versus orchiectomy. *J Natl Cancer Inst* **70**: 907~914, 1983
 - 25) Sandow J, von Rechenberg W, Jerzabek G, Engelbart K, Kuhl H and Fraser H: Hypothalamic-pituitary-testicular function in rats after supraphysiological doses of a highly active LRH analogue (Buserelin). *Acta Endocrinol* **94**: 489~497, 1980
 - 26) 山中英寿：泌尿器科領域におけるホルモン高分子担体複合体の研究. *泌尿紀要* **29**: 1579~1586, 1983

(1986年4月14日迅速掲載受付)