

シスプラチン誘導体 (DWA2114R) による 再燃前立腺癌の治療

京都大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 吉田 修教授)

荒井 陽一, 松田 公志*, 賀本 敏行**, 橋村 孝幸
大石 賢二, 竹内 秀雄, 吉田 修

TREATMENT OF ENDOCRINE-RESISTENT STAGE D CARCINOMA OF PROSTATE WITH A CISPLATIN DERIVATIVE (DWA2114R): A PILOT STUDY

Yoichi Arai, Tadashi Matsuda, Toshiyuki Kamoto,
Takayuki Hashimura, Kenji Oishi, Hideo Takeuchi
and Osamu Yoshida

From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University

DWA2114R (DWA) is a new derivative of platin compounds. Eleven patients with rapidly progressive, endocrine-resistant stage D carcinoma of the prostate were treated with infusion of DWA (800~1,000 mg/m²) every 3 to 4 weeks. A partial objective response was observed in 3 of 11 patients (27%). This response lasted from 5 to 11 months with an average of 7.7 months. Six patients (55%) had a significant decrease or disappearance of bone pain and five became ambulatory and asymptomatic. Four patients (36%) showed no change, and four patients (36%) did not respond to the treatment and showed progression of their disease. There were no patients with severe leukopenia (<1,000/mm³). No significant renal toxicity was observed in any of the patients and gastrointestinal toxicity was tolerable. DWA appears to be an effective drug available for the treatment of endocrine-resistant advanced carcinoma of the prostate.

(Acta Urol. Jpn. 38: 897-902, 1992)

Key words: Cisplatin derivative, Prostate cancer, Chemotherapy

緒 言

進行期前立腺癌の治療は内分泌療法が主流である。しかし内分泌療法は根治的ではなくあくまでも姑息的治療法の域を出ないとの考え方が一般的である。一旦、内分泌療法抵抗性となった再燃前立腺癌に対してはいまだ確立された治療法がないのが現状であり、有効な化学療法の確立が強く待たれるところである。一方、前立腺癌は比較的高齢者に多く、しかも造血臓器である骨への転移が多いのが特徴的である。したがって再燃前立腺癌に対する化学療法ではその有効性だけでなく副作用の程度が問題となる。再燃前立腺癌に対

するこれまでの化学療法は、有効な薬剤が少ないことにもましてこの副作用の問題が治療の大きな障害となっていた¹⁾。

近年、シスプラチンの優れた抗腫瘍効果を保持し腎毒性などの副作用を減弱することを目標にシスプラチン誘導体が種々開発されている。DWA2114R (2-aminomethyl-pyrrolidine (1, 1-cyclobutanedicarboxylato)platinum (II) (中外製薬) (以下 DWA) はこの目的に沿って合成されたキャリアーガンドに非対称性ジアミンを有する白金錯体である (Fig. 1)。本剤は種々の動物実験腫瘍に対し優れた抗腫瘍活性を示すとともに腎毒性が著しく軽減されていることも報告されている^{2,3)}。今回われわれは DWA2114R を用いて再燃前立腺癌の治療を行い、少ない副作用で比較的高い有効率をえることができたのでその成績を報告す

* 現: 関西医科大学泌尿器科学教室

** 現: 滋賀県立成人病センター泌尿器科

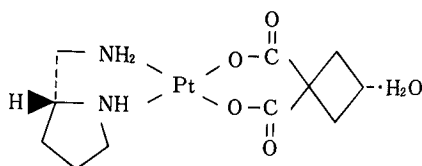


Fig. 1. 2-Aminomethyl-pyrrolidine (1,1-cyclobutanedicarboxylato) platinum (II) (DWA 2114R)

る。

対象と方法

1988年12月より1991年5月までの間に、stage D 病変を有する前立腺癌11例を対象とした。年齢は59歳から82歳、平均66歳である。全例が内分泌療法後の再燃と診断され骨転移を有する症例である。DWA 投与までの治療法は多様であり、LH-RH アナログ単独と精巣摘除術単独がそれぞれ2例、LH-RH アナログ・精巣摘除術・cypoterone acetate (Androcur)、精巣摘除術・Estracyt、精巣摘除術・estracyt・cypoterone acetate、精巣摘除術・エストロゲン・cypoterone acetate、精巣摘除術・estracyt・アンチアンドロゲン、エストロゲン単独、エストロゲン・vp-16、がそれぞれ1例ずつであった。

本剤は5%マニトール水溶液にあらかじめ溶解されている。1回に800~1,000 mg/m²を1コースとして3~4週間隔で投与した。投与方法は原則として単独の点滴静注でおこない、症例によっては補液を追加した。

総合臨床効果の判定は、前立腺癌臨床効果判定基準研究グループの「前立腺癌の薬物療法における臨床効果判定基準」に準じて行った⁴⁾。ただし、腫瘍マーカー

の評価法については、前立腺性酸性フォスファターゼ (PAP) 値が再燃時においても異常値を示さない症例が含まれていたため、PAP の評価法をそのまま前立腺特異抗原 (PSA) に応用して判定した。すなわち PSA の評価を、CR: 異常値が正常に復した場合、PR: 異常前値が50%以上の改善を呈するが正常値にまでは復さなかった場合、NC: 異常前値が50%未満の改善か25%未満の増悪を示した場合、PD: 異常前値が25%以上増悪するか正常前値が異常値になった場合、として判定した。

結 果

本剤による投与回数は、1コースから13コース、平均4.9コースであった。総合判定では、PR が3例(27%)、NC 4例 (36%)、PD 4例 (36%)であった (Table 1)。PR の持続期間は5~11カ月、平均7.7カ月であった。特に PSA の評価では、11例中9例 (82%) に NC 以上の効果がみられ、うち2例では異常前値が完全に正常化して CR となった。subjective response については、6例 (55%) に疼痛の改善がみられ、うち5例では鎮痛剤が不要となって外来通院による化学療法の継続が可能となった。

副作用としての悪心・嘔吐は7例 (64%) に認められたがその程度は比較的軽度であり1~3日にて消失していた。末梢白血球数では、2,000/mm³ 以下の減少が7例 (64%) にみられたが、1,000/mm³ 以下の重篤な減少をしめしたものはなかった。血小板減少はきわめて軽微であり、1例を除き10万/ml 以下となることはなかった。腎毒性については、投与後に血清クレアチニン値が上昇した症例は認めなかった (Table 2)。1例において2コース後に肝機能の異常を呈したが化学療法経過中に軽快したため本剤との関係については

Table 1. Objective response in patients with endocrine-resistant stage D prostate cancer treated with DWA2114R

No.	Pt.	Age	Total course	Response	Duration (mos)	Survival after chemotherapy (mos)
1	TK	59	13	PR	11	30
2	TM	62	8	NC	6	11
3	OH	65	1	PD	—	2
4	OT	68	8	PR	7	14
5	MS	72	7	PR	5	8
6	OK	72	7	NC	4	7
7	KT	60	2	PD	—	4
8	MG	61	3	NC	2	3
9	TT	56	2	PD	—	5
10	ME	71	2	NC	2	19
11	OK	82	1	PD	—	2

否定的であった。

つぎに PR のえられた 3 例のうち症例 1 と症例 4 を供覧する。

症例 1 : 59 歳, stage D₂ 前立腺癌 (Fig. 2). 1986 年 5 月より LH-RH アナログによる内分泌療法を受けていたが, 1987 年 11 月より両下肢および右股関節痛が出現し入院。入院時, PSA は 195 ng/ml と高値で, 骨シンチにて腰椎下部から骨盤右半部にかけて著明な RI の uptake 像が認められた。内分泌療法後

Table 2. Toxicity

Leukopenia	
2,000~3,000/mm ³	4 (27%)
1,000~2,000/mm ³	7 (64%)
<1,000/mm ³	0
Thrombocytopenia	
50,000~100,000/mm ³	1 (9%)
<50,000/mm ³	0
Elevation of serum Cr	0
Nausea/vomiting	7 (64%)

T.K. (59y.o.) Stage D₂ Gleason grade 4+3

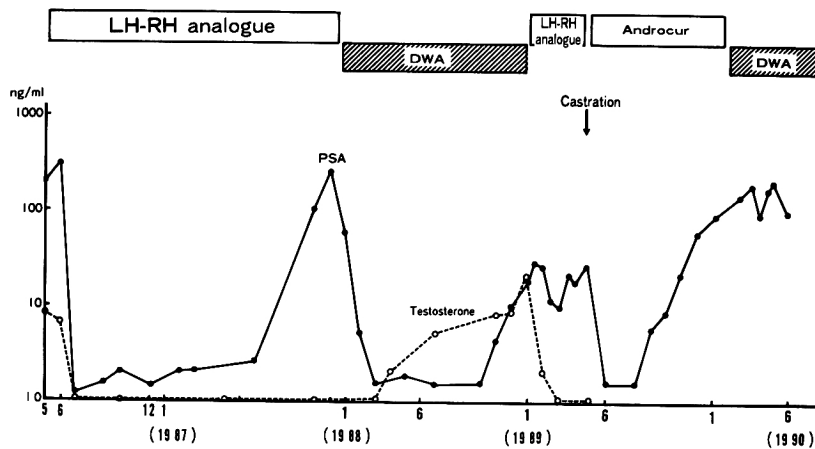


Fig. 2. Case 1. Clinical course.

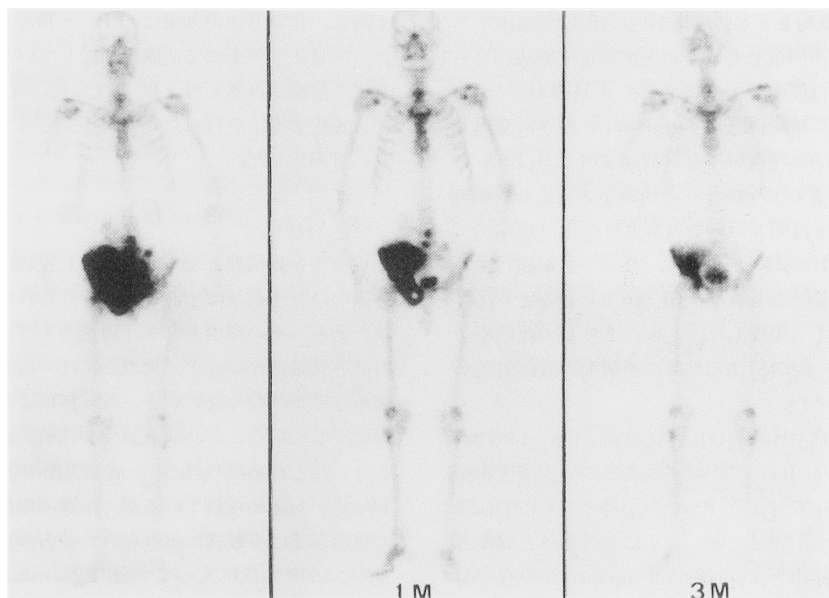


Fig. 3. Case 1. Bone scintigrams before and after chemotherapy. Note that uptake areas markedly decreased after chemotherapy.

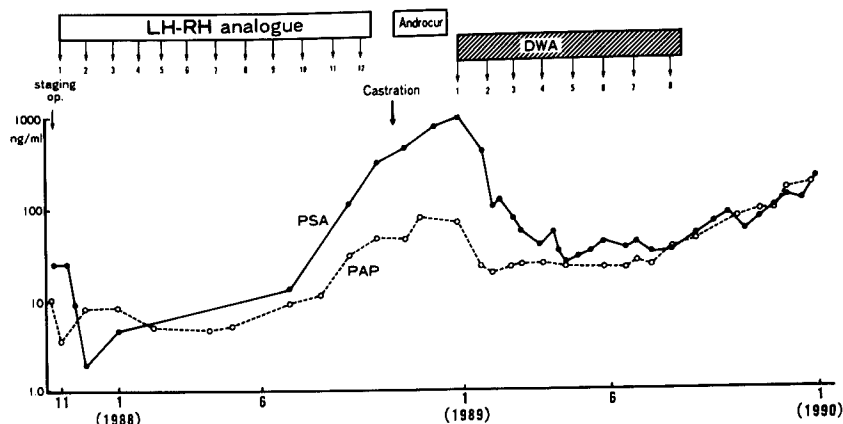
O.T.(68y.o.) Stage D₁ Gleason grade 5+5

Fig. 4. Case 4. Clinical course.

の再燃前立腺癌の診断のもと同年12月19日より DWA (800mg/m²) による化学療法を開始した。投与数日後より骨の疼痛の改善傾向がみられるようになり、第2コース終了後に疼痛の完全な消失を見た。PSA は第3コース終了時に正常化し、骨シンチにても uptake の著明な減少が認められた (Fig. 3)。PR の効果判定のもと第6コース目より外来通院にて治療を継続した、本剤の投与中、末梢白血球数の最低値は1500/mm³ であり、血小板数はつねに 10万/mm³ 以上が保たれていた。

1988年11月 (化学療法11コース施行時) 頃より PSA の上昇傾向とともに疼痛が再度出現。血中テストステロン値が回復していることから化学療法13コース終了後より再度内分泌療法として LH-RH アナログ投与、さらに精巣摘除術・androcur 投与に変更したところ一時的な寛解をみた。同年9月より PSA はふたたび上昇するようになり、1990年2月より本剤による化学療法を再開した。この2度目の化学療法にて PSA の評価では PR がえられ、9コースが施行されたが、骨転移巣は徐々に拡大傾向がみられるようになり1991年5月1日癌死した。なお、2度目の化学療法については同一患者であるために本研究の評価対象から除外して考えた。

症例4: 68歳, stage D₁ 前立腺癌 (Fig. 4)。1987年10月より LH-RH アナログによる内分泌療法を受けていた。同年6月より PSA の上昇とともに右仙腸関節部の腰痛が出現し、骨シンチにて骨転移と診断された。精巣摘除術と cyproteron acetate の投与が行われたが疼痛が増強するため再入院となった。入院時一般状態はきわめて不良で歩行は困難であった。前立

腺の大きさは腹部超音波断層法による前立腺横断像で 5.4×4.4cm と腫大し、腫瘍の浸潤による左水腎症が認められた。血小板数の低下と FDP 値の上昇を認め、すでに DIC の状態にあった。血清クレアチニン値が 3.1 mg/dl と上昇していたため腎障害を考慮して、1988年12月27日より DWA (800mg/m²) による化学療法を開始した。1コース後より疼痛の改善がみられ、2コース後には歩行可能となるまでに改善した。3コース終了時には前立腺は 3.8×3.3 cm と著明に縮小し、左水腎症も消失していた (Fig. 5)。PSA も治療前値 964 ng/ml から4コース終了時 37 ng/ml と下降し、化学療法の効果は PR と判定された。第6コース目より外来にて治療を継続していたが1989年8月より疼痛が再燃し再入院となった。その後 VP-16 による化学療法を行ったが効果がえられず、1990年1月15日癌死した。

考 察

ホルモン抵抗性となった進行前立腺癌に対する化学療法のはたす役割は依然としてかぎられているのが現状である。その理由として、単剤としていまだ有効性の高い薬剤がないこと、再燃時には一般状態が不良であることが少なくないこと、骨転移により骨髄予備能が低下していること、前立腺癌が比較的高齢者に多いこと、などがあげられる¹⁾。前立腺癌の化学療法は1940年代から始められているが、治療の困難さを反映してその多くは少数例に試みられた報告がほとんどである⁵⁾。1970年代に入って米国の National Prostatic Cancer Project (NPCP) などによる大規模な臨床研究が進められるようになった⁵⁾。しかし、一判また

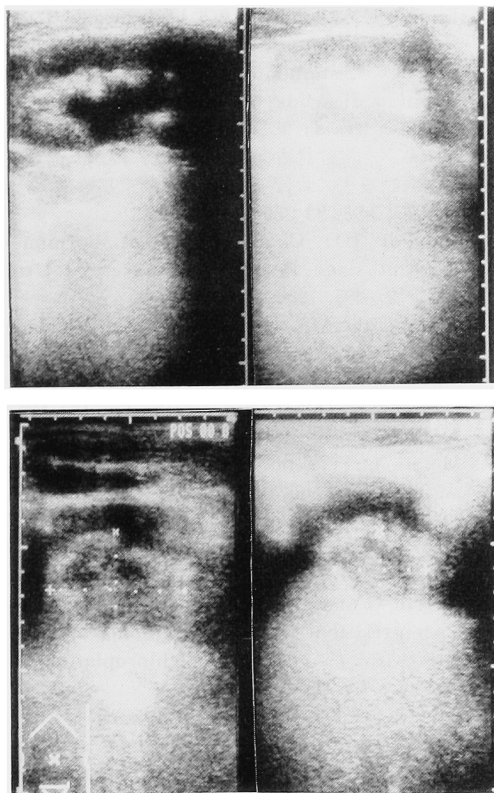


Fig. 5. Case 4. Echograms before (left) and after (right) chemotherapy. Note that hydronephrosis disappeared (upper) and prostatic volume decreased (lower) after three courses of chemotherapy.

は多剤併用療法のいずれにおいても生存率に有意に寄与しうる regimen は見つかっていない⁶⁾。また治療効果の判定基準が報告者によってかなり異なっていることも化学療法の選択を一層難しいものになっている⁴⁾。特に骨転移巣における治療効果を定量的に評価する方法の困難さが大きな障害の一つである。

再燃前立腺癌にたいするシスプラチンによる化学療法は1978年の Merrin⁷⁾ の報告に始まる。彼は、PR率43%というきわめて良好な成績をえて、シスプラチンが進行前立腺癌の化学療法として最も有効な薬剤である、と報告した。さらに Merrin ら⁸⁾ は症例を増やし PR 率 29% と追加報告している。しかしその後のシスプラチンの治療成績は報告者によってかなりの差があり、Eastern Cooperative Oncology Group Study では objective response は 0% と報告されている⁹⁾。NPCP の臨床研究でも、シスプラチンが他の薬剤に比して特に優れた抗腫瘍効果を示す、という結果はえられていない⁶⁾。またシスプラチンを軸にし

た多剤併用療法についてもいくつか試みられてはいるが、survival が有意に改善したという報告はみられていない^{5,6)}。一方、シスプラチンは、悪心・嘔吐などの消化器症状が強いこと、強い腎毒性を有すること、聴力障害の可能性があること、などから一般状態の不良な再燃前立腺癌患者には必ずしも適した薬剤とはいえない。

今回用いた DWA は、シスプラチンの優れた抗腫瘍効果を保持し腎毒性が軽減されるように指向されて開発された第2世代の白金錯体である。われわれの成績では PR 率27%であり、再燃前立腺癌に対する単剤化学療法としては比較的良好な成績をえることができた。subjective には 60% に疼痛の寛解がえられ、45% の症例で外来通院が可能となったことが注目される。PSA の評価では 82% に NC 以上の効果がえられている。尿路性器悪性腫瘍に対する DWA の phase II study では、前立腺癌の奏効率18.4% (PR: 7例/38例) と報告されている¹⁰⁾。しかしこの study では前治療としてホルモン療法の行われていないものも含まれており、われわれの成績とは単純に比較することはできない。一方、ホルモン抵抗性前立腺癌に対する DWA を軸にした多剤併用化学療法では PR 率 25.0% と報告されている¹¹⁾。今後さらに良好な成績をえるためには投与量や投与方法について検討が必要であろう。赤松ら¹²⁾ はマウス腫瘍株に対する DWA 投与実験において、単回投与に比し頻回投与でより高い抗腫瘍効果がえられたと報告しており、今後の投与 regimen の決定に参考となろう。

さきに述べたように本剤は腎毒性が著しく軽減されたことが特徴で³⁾、投与時にはシスプラチン投与時のような補液を必要としない。動物実験ではあるが、マウスにおける単回および隔日3回投与の条件では致死量においても腎毒性の発現は認められなかった、と報告されている¹²⁾。実際にわれわれの症例でも血清クレアチニン値の上昇を認めた症例は経験していない。また消化器症状もシスプラチンに比して軽微な印象であり、投与後1—3日には軽快していた。骨髄抑制の点では末梢白血球数の減少が dose limiting factor になると考えられる。しかしわれわれの症例では64%で白血球数2,000以下となったものの1,000以下となった症例はなく、一般状態に問題なければ外来での投与が十分可能であると考えられた。血小板数の減少は臨床ほとんど問題とならないほどに軽微であることも本剤の特徴である。先に述べた DWA の phase II study では、悪心・嘔吐と白血球減少はそれぞれ75.0%、71.6%にみられたが、血小板減少や腎毒性はほとんど認

めなかった、と報告されている¹⁰⁾。本剤のこれらの特徴は骨髓予備能の少ない進行前立腺癌の治療にはより適したものと考えられる。さらに血小板機能への影響が少ないことから、最近臨床応用されるようになった granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) との併用による dose intensification の可能性も期待される。

もちろん、本剤の単剤投与による今回の治療成績は決して満足できるものではない。治療効果も平均 7.7 カ月と長いものではなく、進行前立腺癌の全体の生存率にどれほど寄与しうるかについては不明である。今後多くの症例での検討が待たれるところである。

結 語

- 1) 骨転移を有する内分泌療法後の再燃前立腺癌11例に対し、シスプラチン誘導体 DWA2114R を用いて化学療法を行った。
- 2) 総合臨床効果は、PR 3例 (27%), NC 4例 (36%), PD 4例 (36%), であった。
- 3) 6例 (55%) に疼痛の有意な改善がえられ、うち5例では疼痛の消失により外来治療が可能となった。
- 4) 副作用として重篤なものはみられなかった。
- 5) 本剤は副作用が少なく再燃前立腺癌の治療に有用であると考えられた。

本論文の要旨は第17回尿路悪性腫瘍研究会にて発表した。

文 献

- 1) Catalona WJ and Scott WW: Carcinoma of the prostate. In: Campbell's Urology. Edited by Walsh PC, Gittes RF, Perlmutter AD, et al.: 5th ed., pp. 1514-1518, WB Saunders Co. Philadelphia, 1986
- 2) Akamatsu K, Mitsui H and Endo K. Antitumor activity and toxic properties of a new platinum cytostatic, DWA2114R. Proceedings of the 15th International Congress of Chemotherapy. pp. 768-770, 1987
- 3) Endoh K, Akamatsu K, Matsumoto T, et al.: Antitumor activity of a new platinum complex, 2-aminomethyl-pyrrolidine (1,1-cyclobutanedicarboxylato) platinum (II). Anticancer Res 9: 987-992, 1989
- 4) 赤座英之, 宇佐見道之, 古武敏彦, ほか: 前立腺癌の薬物療法における臨床効果判定基準について. 泌尿紀要 33: 894-904, 1987
- 5) Schmidt JD: Chemotherapy of hormone-resistant stage D prostatic cancer. J Urol 123: 797-805, 1980
- 6) Eisenberger MA, Bezerdian L and Kalash S: A critical assessment of the role of chemotherapy for endocrine-resistant prostatic carcinoma. Urol Clin North Am 14: 695-706, 1987
- 7) Merrin C: Treatment of advanced carcinoma of the prostate (stage D) with infusion of cis-diamminedichloroplatinum (II NSC 119875): a pilot study. J Urol 119: 522-524, 1978
- 8) Merrin C and Beckley S: Treatment of estrogen-resistant stage D carcinoma of prostate with cis diamminedichloroplatinum. Urology 13: 267-272, 1979
- 9) Qazi R and Khandekar J: Phase II study of cisplatin for metastatic prostatic carcinoma: An Eastern Cooperative Oncology Group Study. Am J Clin Oncol (CCT) 6: 203-205, 1983
- 10) 阿曾佳郎, 山中英寿, 今井強一. ほか: 尿路性器悪性腫瘍に対する DWA2114R の Phase II study. 泌尿器外科, 掲載予定
- 11) 阿曾佳郎, 穂坂正彦, 窪田古信, ほか: ホルモン抵抗性前立腺癌に対する DWA2114R 併用化学療法. 泌尿器外科, 5: 637-644, 1992
- 12) 赤松健一, 遠藤弘一, 松本智子, ほか: マウス腫瘍株 Meth-A Fibrosarcoma に対する新白金錯体 (R)-(-)-2-aminomethylpyrrolidine(1,1-cyclobutanedicarboxylato) Platinum (II) (DWA 2114-R) の連続投与での抗腫瘍効果. 癌と化療 16: 2039-2043, 1989

(Received on February 12, 1992)
(Accepted on April 5, 1992)
(迅速掲載)