

前立腺癌に対する Buserelin (Hoe 766) の 有効性および安全性に関する臨床的検討

—単回, 連続投与時の内分泌学的検討を中心にして—

東京大学泌尿器科関連施設 Buserelin 研究会 (世話人: 新島端夫教授)

新島 端夫¹⁾, 岩動孝一郎^{2,*}, 河辺 香月³⁾, 木下 健二⁴⁾

浅野美智雄⁵⁾, 中内 浩二⁶⁾, 藤田 公生⁷⁾, 西村 洋司⁸⁾

仁藤 博⁹⁾, 横山 正夫¹⁰⁾, 斉藤 功¹¹⁾, 石井 泰憲¹²⁾

CLINICAL EXPERIENCE WITH SINGLE AND MULTIPLE SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION OF LHRH ANALOG BUSERELIN (Hoe 766) IN PROSTATIC CARCINOMA: ENDOCRINOLOGICAL STUDY OF OPTIMUM SUBCUTANEOUS DOSES

Tadao NIJIMA, Koichiro ISURUGI, Kazuki KAWABE,
Kenji KINOSHITA, Michio ASANO, Koji NAKAUCHI,
Kimio FUJITA, Yoji NISHIMURA, Hiroshi NIROH,
Masao YOKOYAMA, Isao SAITOH and Yasunori ISHII

Buserelin Investigation Group
(Chairman: Prof. T. Nijima)

Seventy three patients with prostatic carcinoma (PC) and 7 patients with benign prostatic hypertrophy (BPH) in 12 institutes subcutaneously received single and multiple doses of Hoe 766, and clinical efficacy, safety and endocrine effects of the drug were examined. In a single doses study, six doses were subcutaneously administered to 7 BPH and 3 with PC. Gonadotropin and testosterone levels in the blood were increased following all these doses. In a multiple study, 7 kinds of doses were given to 40 patients with PC. The optimum dose of subcutaneous injection was decided to be $500 \times 3 \mu\text{g/day}$ based on gonadotropin and testosterone suppression. Objective response by NPCP's criteria was observed in 35.3% (complete response 5.9%, partial response 29.4%) following 3 months of Hoe 766 treatment. Adverse reactions were observed in 9 cases (12.8%): Treatment was discontinued in 3 cases (eruption in 2, nausea and vomiting in 1), and continued in 6 cases (8.6%) without any treatment required. Buserelin was thus considered to be an effective, safe drug to treat prostatic carcinoma.

(Acta Urol. Jpn. 34: 1297-1307, 1988)

Key words: LHRH analog, Hoe 766 (Buserelin), Prostatic cancer, Endocrine therapy

は じ め に

Buserelin (Hoe766) (以下本薬) はドイツ連邦共

¹⁾ 東京大学, ²⁾ 東京通信病院, ³⁾ 東大分院, ⁴⁾ 都立駒込病院, ⁵⁾ 都立豊島病院, ⁶⁾ 都立養育院附属病院, ⁷⁾ 国立医療センター, ⁸⁾ 三井記念病院, ⁹⁾ 武蔵野赤十字病院, ¹⁰⁾ 虎ノ門病院, ¹¹⁾ 東京共済病院, ¹²⁾ 埼玉中央病院 泌尿器科

* 論文執筆者

和国ヘキスト社により開発された lutenizing hormone releasing hormone (以下 LHRH) の誘導体である。本薬は天然の LHRH の 6 位および 10 位の glycine をそれぞれ serine (t-Bu) および ethylamide に置換しており、天然の LHRH に比べてゴナドトロピン分泌作用は 20~40 倍強く、また作用持続時間も長いと報告されている¹⁾。本薬の単回投与では LHRH 投与の場合と同様に血中ゴナドトロピンや性

ホルモン濃度は上昇するが一定量以上を連続投与するとき血中ゴナドトロピンや性ホルモン濃度は低下する²⁾。本薬の機序として下垂体や睪丸の脱感作すなわち LHRH および LH 受容体の down regulation が起こり、その結果性ホルモンの血中濃度は去勢レベルにまで抑制される³⁾。この性腺機能を抑制する現象を治療目的に利用し、前立腺癌、乳癌、子宮内膜症などの内分泌依存性疾患⁴⁻⁷⁾に対する臨床応用の研究が近年進められている。

臨床試験については前立腺癌を対象としてドイツ連邦共和国、英国、カナダ、フランス、オランダなどにおいて多数の有効性ならびに安全性に関する検討がなされ、その有用性⁴⁻⁶⁾が世界的に注目され、すでに、ドイツ連邦共和国をはじめ7カ国において前立腺癌の適用で承認されている。われわれは前立腺癌を対象として本薬の臨床試験を行い、内分泌効果を検討し、有効性に関しては近接効果および一部遠隔成績を得たので報告する。

試験の目的

本薬の単回皮下投与を用量別に行い、その安全性および内分泌効果を検討した(試験Ⅰ)。また最初の7日間連日皮下投与を行い、引き続き連日鼻腔内噴霧を3カ月間継続し、安全性、内分泌効果ならびに前立腺癌に対する有効性を検討した(試験Ⅱ)。この試験では導入時の皮下注射の投与量を変えて施行することにより至適用量の検討も行った。また試験Ⅱの対象を含めて3カ月以上の長期鼻腔内投与を継続して長期投与による本薬の安全性、有効性、転帰ならびに予後を観察した(試験Ⅲ)。

対 象

試験Ⅰの単回投与は前立腺癌患者3名と前立腺肥大症7名計10名、試験ⅡおよびⅢは病期BないしDの前立腺癌患者それぞれ40名および70名(試験Ⅲの場合はⅡと重複あり)を対象とした。その内訳と背景因子をTable 1に示す。対象は1984年1月から1986年7月までの2年7カ月間に東京大学泌尿器科ならびに関連病院泌尿器科において登録された患者で原則として以下の条件に適合するものとした。

1) 組織学的に前立腺癌と診断され3カ月以上は生存すると予測され、測定可能または評価可能病変を有し、原則として新鮮例とした。ただし既治療例を含める場合、原則として前治療終了後少なくとも4週間以上の休薬期間があり、かつ前治療の影響が認められないものに限る。また去勢術施行をしたものへは投与しな

Table 1. 背景因子

試験No.	I	II	III
登録例	10	40	70
症 例	BPH 7		
完全例	P C 3	34	59
年 令	Mean±SD (才) (範囲)	71.6±6.0 (61~82)	75.0±9.1 (50~89) 75.9±9.0 (49~93)
合併症	有	6	16
	無	4	18
組織診断名	Well	0	5
	Mod	1	14
	Poor	0	10
	不明	2	5
病期分類	B	2	4
	C	1	14
	D	0	16
治療歴	有	2(BPH)	4
	無	8	30
			55

い。

2) 小山・斉藤班の5段階分類(P. S)が0~3であること。ただし下記に該当するものは除外する。重篤な肝・腎または心疾患の合併症を有するもの、および活動性の重複癌のあるもの。なお治験の実施にあたっては、治験の内容などを被験者またはその家族に説明しその同意を文書または口頭で得ることとし、その同意に関する記録を残すこととした。

試験薬剤

皮下注射用として、Buserelin (Hoe766) 注射剤(1アンプル1ml中Buserelin 0.5mg含有)および鼻腔内噴霧用として、Buserelin (Hoe 766) 噴霧剤(1バイアル10ml中Buserelin 15mg含有し1スプレーで150μgが噴霧され84噴霧可能。1日900μg投与の場合1本にて14日使用可能)を使用した。

試験方法

1. 用法・用量

1) 試験Ⅰ

本薬注射剤を20μg(2名)、50μg(2名)、100μg(1名)、250μg(2名)、500μg(1名)、1,000μg(2名)にそれぞれ1回皮下投与した。

2) 試験ⅡおよびⅢ

初期治療の7日間連続皮下注の用法・用量は1日100μg 1回(3名)、100μg 3回(3名)、250μg 1

回 (7名), 250 μg 3回 (4名), 500 μg 1回 (8名) 500 μg 3回 (13名), 1,000 μg 3回 (2名) の7用量について実施し計40名が対象となった. 8日目以降の鼻腔内投与の方法は全症例一定量, すなわち維持療法として, 1回 300 μg (1噴霧 150 μg を両方の鼻腔に噴霧) を1日3回噴霧投与を行った. 投与期間は試験Ⅱについては原則として, 3カ月間とし抗腫瘍効果が認められる場合はさらに継続投与 (試験Ⅲ) を行った.

2. 観察項目

単回投与 (試験Ⅰ) および連続皮下注に際しては経時的にバイタルサイン (血圧, 心拍数, 体温) および体重をチェックし異常所見の発現の有無を観察し調査用紙に記入した. 試験ⅡおよびⅢにおいては, さらに前立腺癌に起因する症状, すなわち原発巣による自覚症状 (排尿困難, 夜間頻尿, 残尿感, 排尿痛など) および転移巣による症状について記載することとした. 他覚所見として, 原発巣 (触診, 超音波断層法, CT, 尿道膀胱造影) の計測または評価可能病変としての推移を記録し, また転移巣についても, 骨シンチグラム, レ線などにより観察記録した. また腫瘍マーカーとして total AC-P (ACP), PAP, およびアルカリホスファターゼ (ALP) を経時的に測定した. 一般状

態については小山・斉藤班の5段階分類による performance status を判定した. 安全性の評価は副作用の発現, 臨床検査値の異常所見, 鼻粘膜所見などの観察により行った. 内分泌検査項目として, 試験Ⅰ, ⅡおよびⅢに分けて以下のごとく行った. なお内分泌検査は対象を各々少数例に限定して行った. 試験Ⅰは単回投与前および後30分, 1時間, 4時間, 24時間, 48時間に採血し, ギナドトロピン (LH, FSH), テストステロン (T), エストラジオール (E_2), プロラクチン (PRL), TSH, GH, コルチゾールを測定した. また Buserelin の血漿中濃度も測定した. 試験Ⅱにおいては, 投与前および後1, 2, 3, 4, 6, 7日, 以後1ないし2週ごとに各ホルモンを可及的に測定しその推移を観察した. 採血時間は投与前および後30分, 1時間, 4時間に行った. 試験Ⅲの場合は来院時, T, LH, FSH を測定した. なお, 各種ホルモンの測定は大塚アッセイ研究所にて一括して行い, また Buserelin の血漿中濃度測定は斎藤らの方法⁹⁾に準じてヘキストジャパン研究所で行った.

評価方法

試験ⅡおよびⅢにおける評価方法は, 原発巣に及ぼす効果, 転移巣の変化, 腫瘍マーカー, 自覚症状, 一

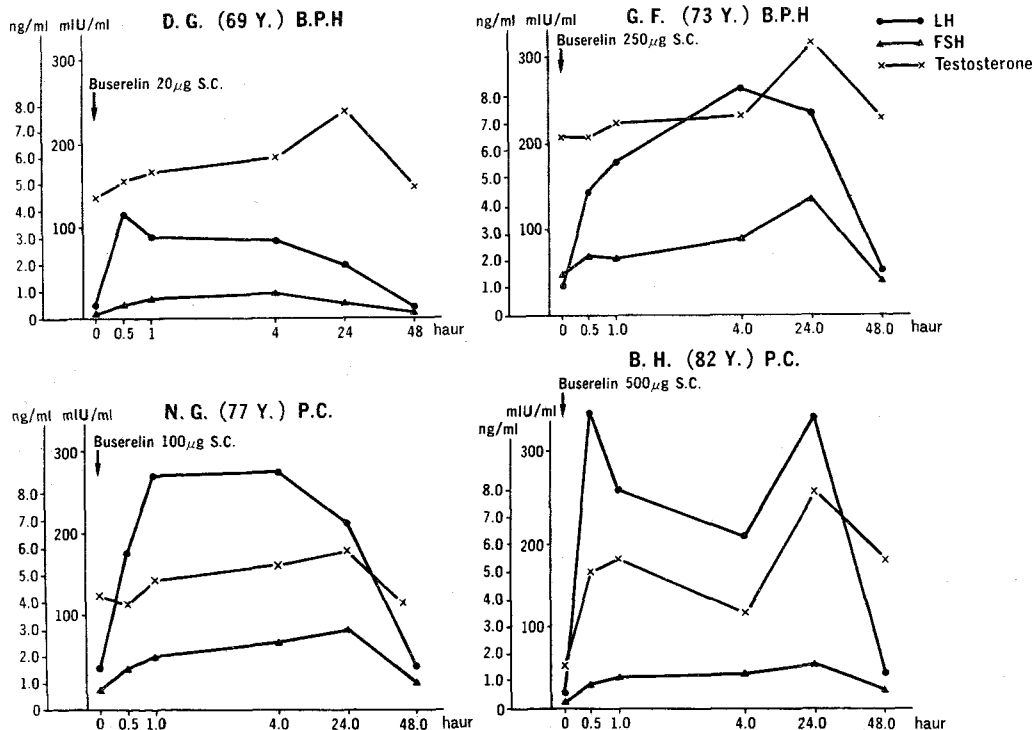


Fig. 1. プセレリン皮下単回投与時の血清 LH, FSH, テストステロン値の変動

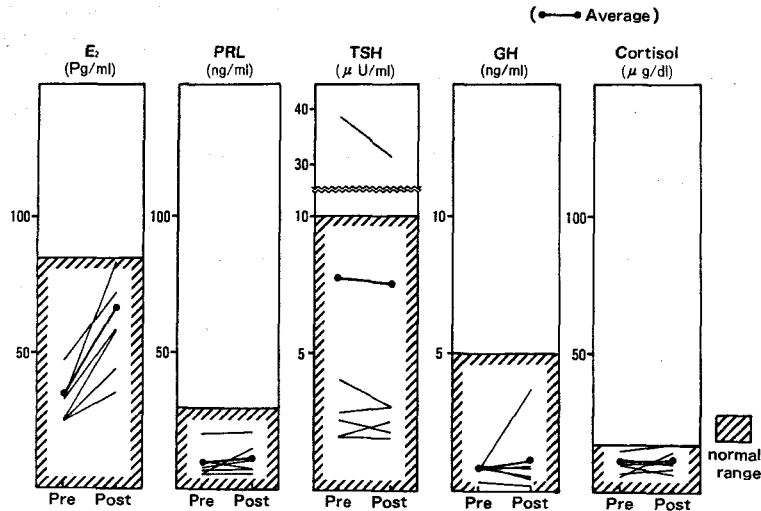


Fig. 2. プセレリン皮下単回投与時の各種ホルモンの変動

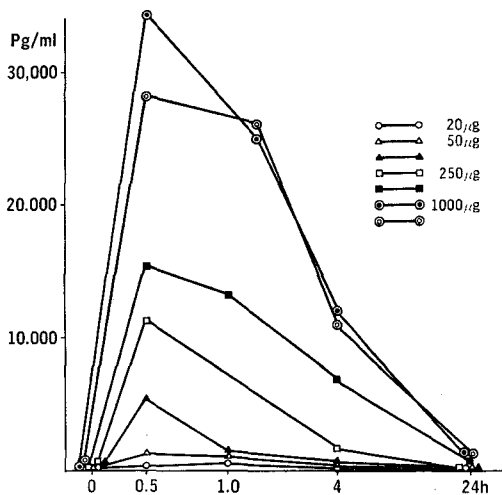


Fig. 3. プセレリン皮下単回投与時の血漿中プセレリン濃度

般状態 (P. S) などについて、また、安全性の確認のために副作用に関する項目をチェックした。抗腫瘍効果は厚生省小山・斎藤班の固形癌に対する基準⁹⁾、NPCP の前立腺癌に対する効果判定基準¹⁰⁾ により主治医が判定した。評価時期は投与開始後3カ月とし継続投与の場合は3カ月、6カ月、12カ月、24カ月、および投与終了時に評価を行った。

成 績

1. 試験 I

本薬の各用量単回投与後のバイタルサインの変化は正常範囲内であり、また特記すべき副作用の発現は認

められなかった。本薬単回投与後の血中 LH, FSH, および T の用量別変動 (代表例を図示) は Fig. 1 のごとくであった。各症例とも LH, FSH, ついで T の順に上昇する傾向を示し、LH, および FSH の場合は48時間後には投与前値に復するが T は高用量の場合、依然高値を示した。また Fig. 2 のごとく E₂ 以外のホルモンは本薬の影響が認められなかった。Buserelin の血漿中濃度推移については Fig. 3 に示すごとく、各用量投与30分後には頂値を示し4時間後でも、血中濃度には用量依存的に全例検出され、24時間後には高用量を除き測定限界以下の値に低下した。

2. 試験 II および III 内分泌変動 (Fig. 4, 5, Table 2)

本薬皮下投与中の経日の血中 LH の反応性の推移を Fig. 4 に示す。皮下投与量 250 μg×3, 500 μg×3, 1,000 μg×3 群は8日目には、投与前値以下に低下し、また皮下投与後30分、1時間、4時間の反応性も認められず下垂体の機能は強い抑制を示したが他の用量群はまだ反応性がみられ抑制が不十分であることが認められた。血中 T の推移を Fig. 5 に示す。本薬投与により、T は一過性に上昇したのち、2~4週までに、投与前値、またはそれ以下に抑制され、以後去勢域に達する。本薬を7日間皮下投与した7用量のうちT が、投与前値以下に最も速やかに到達する用量群を検討した。結果は8日目において、500 μg×3 群が基礎値まで戻っており抑制が速やかであった。以上の成績より、初期導入療法の至適用量は 500 μg×3 が望ましいと結論した。500 μg×3 を導入療法に使用した7症例の12週間の血中 LH, FSH, T の推移を Fig. 6 に示す。LH, FSH, T の投与前の平均と標準

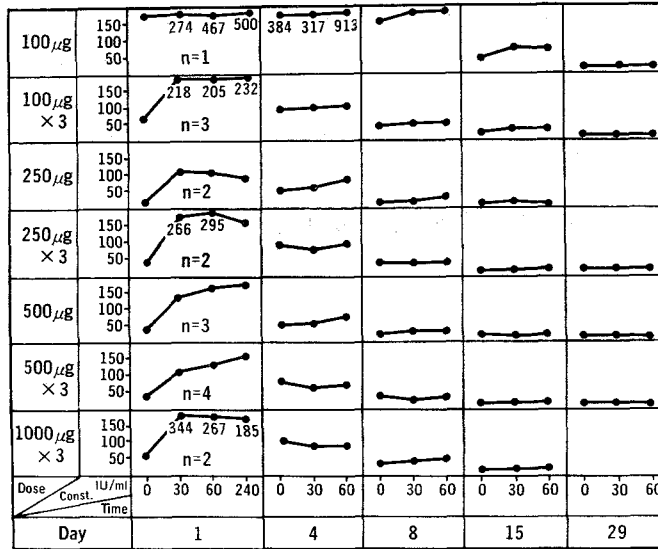


Fig. 4. ブセレリン皮下連続投与時の投与量と血漿中 LH の抑制効果出現時期

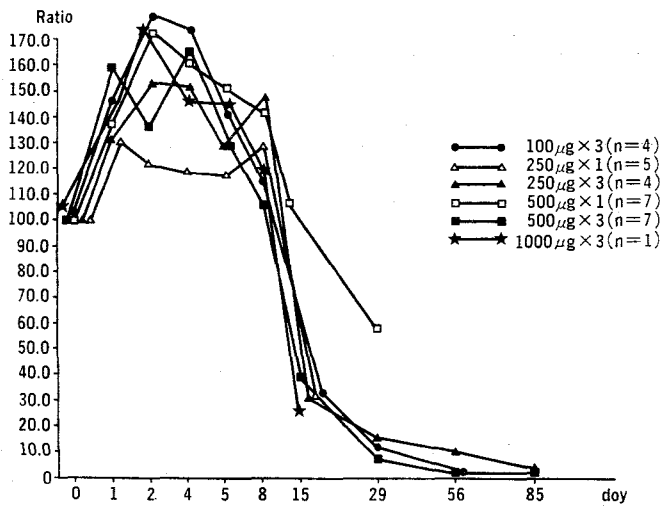


Fig. 5. 血清テストステロン値の推移 投与前値=100

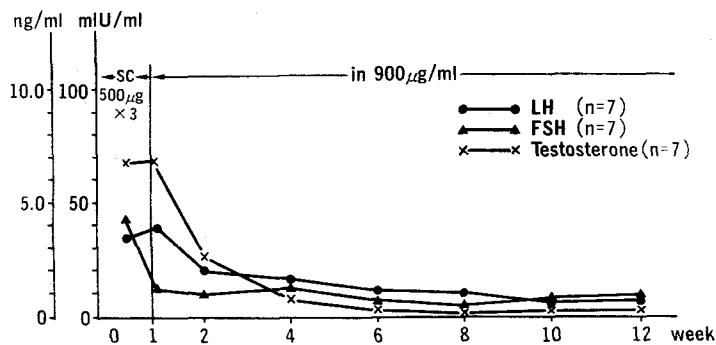


Fig. 6. ブセレリン 500 μ g $\times$ 3/日皮下連続投与群の血清 LH, FSH, テストステロン値の推移

Table 2. テストステロンの去勢レベル到達率

期間	症例数	0.5以下	0.6~0.8	0.9~1.0	1.1~1.5	1.6~2.0	2.1以上	去勢域(到達率)
OM	21	0	0	0	0	1(4.8)	20(95.2)	0
1 M	21	9(42.8)	5(23.8)	5(23.8)	1(4.8)	1(4.8)	0	19(90.4)
3 M	21	11(52.4)	8(38.1)	0	2(9.5)	0	0	19(90.5)

Table 3. 抗腫瘍効果(原発巣に対する小山・斉藤班の基準による評価) 症例(%)

	区分 基準	CR	PR	MR	NC	PD	症例数	有効率 (%)
病 期	B	1(25.0)	0	2(50.0)	1(25.0)	0	4	1(25.0)
	C	3(20.0)	5(33.3)	2(13.3)	4(26.7)	1(6.7)	15	8(53.3)
	D	0	5(31.5)	1(6.2)	5(31.3)	4(25.0)	15	5(31.5)
分 化 度	Well	2(40.0)	1(20.0)	1(20.0)	1(20.0)	0	5	3(60.0)
	Mod	1(6.7)	5(33.3)	1(6.7)	5(33.3)	3(20.0)	15	6(40.0)
	Poor	0	2(16.7)	2(16.7)	4(33.3)	1(8.3)	12	2(16.7)
	不 明	1(20.0)	2(40.0)	1(20.0)	0	1(20.0)	5	3(60.0)
合 計		4(11.8)	10(29.4)	5(14.7)	10(29.4)	5(14.7)	34	14(41.2)

Table 4. 抗腫瘍効果(原発巣に対する NPCP の基準による評価) 症例(%)

	区分 基準	CR	PR	S	PD	症例数	有効率
病 期	B	0	1(25.0)	3(75.5)	0	4	1(25.0)
	C	2(14.3)	5(35.7)	6(42.9)	1(7.1)	14	7(50.0)
	D	0	4(25.0)	8(50.0)	4(25.0)	16	4(25.0)
分 化 度	Well	2(40.0)	1(20.0)	2(40.0)	0	5	3(60.0)
	Mod	0	7(50.0)	5(35.7)	2(14.3)	14	7(50.0)
	Poor	0	0	8(80.0)	2(20.0)	10	0(0.0)
	不 明	0	2(40.0)	2(40.0)	1(20.0)	5	2(40.0)
合 計		2(5.9)	10(29.4)	17(50.0)	5(14.7)	34	12(35.3)

偏差はそれぞれ 29.5 ± 7.39 mIU/ml, 19.0 ± 3.98 mIU/ml, 6.2 ± 2.01 ng/ml であり, 投与1週後は投与前値に比べそれぞれ118.3%, 55.8%, 98.9%, に推移し, 4週後はそれぞれ62.5%, 47.5%, 35.1%, 6週以降は44.1%, 45.8%, 5.6%以下に低下した。つぎに, 本薬投与3カ月間のTの去勢域到達率を検討した。Table 2のごとく, 4週時においては0.5 ng/ml以下が42.8%, 1.0 ng/ml以下が90.4%を占め2例(9.6%)が去勢域(1.0 ng/mg)に到達しなかった。12週ではそれぞれ52.4%, 90.5%, 9.5%を示し, 0.5 ng/ml以下の症例は増加した。

3. 抗腫瘍効果

試験Ⅱにおいて, 3カ月後の時点における評価可能な適格例34例について, 原発巣すなわち前立腺に対する抗腫瘍効果を小山・斉藤班の基準に基づき評価した成績をTable 3に示した。なお評価を病期別, 分化度別に行い併記した。全症例の有効率はPR以上は41.2% (14/34)であるがMR以上では55.9% (19/

34), NC以上を有効すると85.3% (29/34)の有効率であった。NPCPの基準による同じく3カ月時の判定結果をTable 4に示す。病期別, 分化度別にみると進行癌, 低分化癌で有効率の低下がみられた。全症例の有効率はPR以上35.3% (12/34), Stable以上85.3% (29/34)の有効率であった。

4. 自覚症状の改善度

自覚症状は消失, 改善, 不変, 悪化の4段階で評価した。排尿困難, 残尿感, 排尿痛, および腰痛を訴えた症例に対する改善度をTable 5に示した。改善以上はそれぞれ64.3%, 57.1%, 100.0%, 50.0%であった。

5. 腫瘍マーカーの改善度

腫瘍マーカーの評価は泌尿器科・病理前立腺癌取扱規約(日本泌尿器科学会, 病理学会編: 1985年8月第1版)に準じた。治療前に腫瘍マーカー(ACP, PAP, ALP)の異常高値を示した症例についてその改善度をTable 6に示した。ACPの場合は投与前

Table 5. 自覚症状の改善度 症例 (%)

自覚症状	消 失	改 善	不 変	悪 化	例 数	改善率
排尿困難	8 (57.2)	1 (7.1)	4 (28.6)	1 (7.1)	14(100.0)	9 (64.3)
残尿感	4 (57.1)	0	2 (28.6)	1 (14.3)	7(100.0)	4 (57.1)
排尿痛	3(100.0)	0	0	0	3(100.0)	3(100.0)
腰痛	3 (50.0)	0	1 (16.7)	2 (33.3)	6(100.0)	3 (50.0)

Table 6. 腫瘍マーカーによる改善度 症例 (%)

項 目	正常化	改 善	悪 化	不 変	例数(改善率)
AC-P	4(26.7)	3(20.0)	1 (6.7)	7(46.6)	15(46.7)
PAP	2(20.0)	2(20.0)	0	6(60.0)	10(40.0)
ALP	0	1(12.5)	2(25.0)	5(62.5)	8(12.5)

Table 7. 抗腫瘍効果—病期別【(NPCP の基準による) 症例】(%)

期 間	病期	効 果 判 定				症例数	有効率
		CR	PR	S	OP		
3 ヶ月	B	0	2 (40.0)	3 (60.0)	0	5	40.0
	C	3 (18.8)	5 (31.2)	7 (43.8)	1 (6.2)	16	50.0
	D	0	11 (28.9)	23 (60.5)	4 (10.6)	38	28.9
	計	3 (5.1)	18 (30.5)	33 (55.9)	5 (8.5)	59	35.6
6 ヶ月	B	0	3 (60.0)	2 (40.0)	0	5	60.0
	C	3 (20.0)	8 (53.3)	3 (20.0)	1 (6.7)	15	73.3
	D	0	13 (40.6)	17 (53.1)	2 (6.3)	32	40.6
	計	3 (5.8)	24 (46.1)	22 (42.3)	3 (5.8)	52	51.9
12 ヶ月	B	0	2 (50.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	4	50.0
	C	3 (25.0)	8 (66.7)	1 (8.3)	0	12	91.7
	D	0	13 (48.2)	8 (29.6)	6 (22.2)	27	48.2
	計	3 (7.0)	23 (53.5)	10 (23.3)	7 (16.2)	43	60.5
24 ヶ月	B	0	2 (66.7)	1 (33.3)	0	3	66.7
	C	3 (27.3)	7 (63.6)	0	1 (9.1)	11	90.9
	D	2 (15.4)	6 (46.2)	5 (38.4)	0	13	61.6
	計	5 (18.5)	15 (55.6)	6 (22.2)	1 (3.7)	27	74.1
最 終 評 価	B	0	2(100.0)	0	0	2	100.0
	C	1 (16.7)	4 (66.6)	1 (16.7)	0	6	83.3
	D	0	0	0	1(100.0)	1	0.0
	計	1 (11.1)	6 (66.7)	1 (11.1)	1 (11.1)	9	77.8

に測定された20例中15例が異常値を示し、このうち正常化4例(26.7%), 改善3例(20.0%), 不変7例(46.7%)悪化1例(6.7%)であり、改善率は46.7%であった。PAPの改善率は40.0%であった。ALPの場合は病期Dの症例で異常を示した8例中、改善以上の反応を示した症例は1例(12.5%)にすぎなかった。

6. 長期(3カ月以上)投与時の抗腫瘍効果

試験Ⅱの対象として、登録された40例のうち、適格例は34例で、このうち3カ月終了時、死亡例1例、再燃悪化例3例計4例を除く、30例が有効と評価され、引き続き長期投与の対象となった。さらに、新たに登録された30例のうち不適格例1例脱落例4例(副作用

1例、早期にPAPが改善せず中止3例)を除いた適格例25例を3カ月時に評価し計55例を長期投与の対象とした。ただし、新たに追加した症例の初期導入皮下投与量は1日500 μ g $\times$ 3回に統一して実施した。これらの症例の評価時期は3, 6, 12, 24カ月、投与終了時で各評価時期毎の症例数と病期別にみた効果判定(NPCP)をTable 7に示した。同じく分化度別の判定をTable 8に示した。本薬の3カ月時の評価では、59例中PR以上を有効とすると、有効率は35.6%, S以上の場合は91.5%の成績である。6カ月時52例中それぞれ、52.0%, 94.3%, 12カ月時43例中それぞれ、60.5%, 83.8%24カ月時27例中それぞれ、74.1%, 96.3%, 投与終了時9例中それぞれ77.8%, 88.9

Table 8. 抗腫瘍効果—分化度別 (NPCP の基準による) 症例 (%)

期 間	分化度	効 果 判 定				症例数	有効率
		CR	PR	S	OP		
3 ヶ月	Well	2(16.7)	4(33.3)	6(50.0)	0	12	50.0
	Mod	1(15.0)	9(45.0)	8(40.0)	2(10.0)	20	50.0
	Poor	0	3(14.3)	16(76.2)	2(9.5)	21	14.3
	不明	0	2(33.3)	3(50.0)	1(6.7)	6	33.3
	計	3(5.1)	18(30.5)	33(55.9)	5(8.5)	59	35.6
6 ヶ月	Well	2(16.7)	6(50.0)	4(33.3)	0	12	66.7
	Mod	1(5.6)	10(55.6)	6(33.2)	1(5.6)	18	61.2
	Poor	0	4(25.0)	10(62.5)	2(12.5)	16	25.0
	不明	0	4(66.7)	2(33.3)	0	6	66.7
	計	3(5.8)	24(46.2)	22(42.3)	3(5.7)	52	52.0
12 ヶ月	Well	1(10.0)	5(50.0)	4(40.0)	0	10	60.0
	Mod	1(7.1)	9(64.3)	1(7.1)	3(21.5)	14	71.4
	Poor		7(43.8)	5(31.3)	4(25.0)	16	43.8
	不明	1(33.3)	2(66.7)	0	0	3	100.0
	計	3(7.0)	23(53.5)	10(23.3)	7(16.2)	43	60.5
24 ヶ月	Well	1(14.3)	4(57.1)	2(28.6)	0	7	71.4
	Mod	3(30.0)	5(50.0)	1(10.0)	1(10.0)	10	80.0
	Poor	0	4(57.1)	3(42.9)	0	7	57.1
	不明	1(33.3)	2(66.7)	0	0	3	0.0
	計	5(18.5)	15(55.6)	6(22.2)	1(3.7)	27	74.1
最 終 評 価	Well	1(100.0)	0	0	0	1	100.0
	Mod	0	2(66.7)	0	1(33.3)	3	66.7
	Poor	0	3(100.0)	0	0	3	100.0
	不明	1(11.1)	1(50.0)	1(50.0)	0	2	50.0
	計		6(66.7)	1(11.1)	1(11.1)	9	77.8

Table 9. 長期投与例の転帰, 予後

病期	症例数	全観察期 (月) 平均 範囲	Buserelin 投与期間 平均 範囲	Buserelinのみ投与症例			他療法へ変更した症例		
				投与中	死亡例	脱落	投与中	死亡例	脱落
B	5			2	0	2			1
		18.8	18.8	25.5			再燃した期間		
		(6-26)	(6-26)	(25-26)			7*2 (7)*3		
C	16			10	癌死	2	2	0	1
		19.8	19.1	23.6	0		6.5		
		(3-31)	(3-31)	(11-31)	他疾患 1*1 20*2		(6-7) 再燃した期間 3*1 15.7*2(3-24)*3		
D	38			19*1	癌死	5	3	3	1
		12.9	11.9	13.8*2	3		7.6	4.3	
		(1-26)	(1-26)	(6-24)*3	5.3 (1-9) 他疾患 4 12.2 (5-17)		(0-12) (2-7) 再燃した期間 7 8.4 (1-26)		

* 1 : 症例数, * 2 : 平均投与期間 (月), * 3 : 範囲 (月)

Table 10. 副作用

No.	Study No.	初期導入量	年齢	Stage	副作用	程度	処置	発現日	経過
1	II	sc1500 μ g in 900 μ g	78	C	睾丸萎縮	軽度	無し	28日	不変
2	II	sc 500 μ g in 900 μ g	78	D ₂	腰痛	軽度	無し	14日	消失
3	II	sc1500 μ g in 900 μ g	72	D ₂	薬疹	中等度	中止	18日	消失
4	II	sc 500 μ g in 900 μ g	77	C	薬疹	中等度	中止	14日	消失
5	II	sc 300 μ g in 900 μ g	74	C	インポテンツ	軽度	無し		不変
6	II	sc 500 μ g in 900 μ g	81	D ₂	倦怠感 熱感	軽度	無し	5日	消失
7	III	sc1500 μ g in 900 μ g	79	D ₁	インポテンツ	軽度	無し	3ヵ月	不変
8	III	sc1500 μ g in 900 μ g	85	D ₂	食欲不振 嘔気	中等度	中止	54日	消失
9	III	sc1500 μ g in 900 μ g	72	D ₂	頭痛・頭重 血圧上昇	軽度	無し	3日	消失

%の成績であった。

7. 転帰, 予後

本療法を施行するため登録された70例のうち適格例59例の1986年7月までの転帰, 予後は Table 9 のごとくである。

1) 病期B群の適格例5例の本薬投与期間の平均は18.8ヵ月である。中止例3例のうち1例は再燃のため7ヵ月後中止した。2例は患者の都合で中止となった。

2) 病期C群の適格例16例の本薬投与期間は平均19.1ヵ月である。中止例6例のうち3例は再燃のため他治療に変更し生存中である。再燃までの平均投与期間は15.7ヵ月(3~24ヵ月), 再燃後は後療法(化学療法+去勢)に変更し平均6.5ヵ月(6~7ヵ月)生存中である。2例は患者の都合で中止し, 他の1例は他病死しているが, 前立腺癌による死亡例はない。

3) 病期D群の適格例38例の本薬投与期間は平均11.9ヵ月, 中止例19例中7例は再燃によるもので, 再燃までの平均投与期間は8.4ヵ月(1~26ヵ月), であった。このうち3例は平均投与期間4.3ヵ月(2~7ヵ月)後に癌死した。また4例は本薬投与中に他疾患で死亡した。

副作用

本薬の試験Ⅱ, Ⅲの副作用は, Table 10 のごとく登録症例70例のうち, 中止に至った薬疹の2例, 食欲不振, 嘔吐の1例, 計3例を除く6例は症状も軽度で継続投与が可能であった。なお腰痛の1例は flare up に起因すると思われた。また一般検査において本薬に起因すると思われる検査値の異常は認められな

った。

考 察

進行性前立腺癌に対する抗男性ホルモン療法の一環として LHRH アナログ製剤が登場したことは, 去勢術に伴う男性としての心理的侵襲や女性ホルモン剤投与による心血管系副作用など¹¹⁾の問題に一つの解答を与えたこととなり, より強力な男性ホルモン抑制作用を持った LHRH アナログの開発と臨床応用に拍車が掛った現況にあるといつてよい。

LHRH アナログの投与形式には皮下投与の他に種々の投与法が考えられており, 安全性および有効性のほかに, 医師および患者にとって簡便かつ確実であることが長期投与の継続治療に必要とされている本疾患の場合きわめて重要な因子となる。Buserelin (Hoe 766) は注射剤のほかに噴霧剤が開発されたことによりその投与が簡便化され通院を必要とせず患者自身が鼻腔内噴霧を行うことによって, 治療継続が可能となった。しかし間脳下垂体-睾丸系の男性ホルモン分泌機構を可及的早期に抑制し血中 T 値を去勢域にまで低下させるためには最初から鼻腔内投与を行うよりは最初は連日皮下注射による初期導入療法を行ったうえで鼻腔内投与に移行させたほうが効果的である⁶⁾。今回の東大病院泌尿器科および関連病院による共同研究によって, 本薬の単回投与による安全性と内分泌効果が確認され, また本薬の血中濃度測定によって用量依存性に血中移行する所見が得られた。また LH, FSH, T 以外のホルモンの検討によって, 睾丸間質細胞の分泌刺激によると考えられる血中 E₂ の上昇を除くと24時間後の測定値でみる限り PRL, TSH, GH, あ

るいはコルチゾール値には影響がみられないことが判明した。本薬連日皮下注射と試験における内分泌効果、とくに下垂体機能の抑制の指標となる血中 LH、および去勢域値達成効果の面より血中 T の抑制効果を検討の結果、初期導入療法の皮下用量は1回 500 μ g 1日3回、すなわち 1,500 μ g が妥当であることが確認された。また初期導入療法後の維持療法として鼻腔内投与を連日行うことによって、血中 LH、FSH、および T 値の抑制が維持されることが明らかにされた。今回の研究によって少なくとも内分泌効果の面からみる限り、初期皮下注の用量 (500 μ g 1日3回) および鼻腔内噴霧の用量 (1回 300 μ g 1日3回) は至適であり、かつ安全であることが明らかにされた。次に臨床効果の面でも、短期成績ではあるが抗腫瘍効果をみると従来の方法による抗男性ホルモン療法と同程度の有効率¹²⁻¹⁴⁾ が得られておりまた少数例ではあるが長期観察例においても同様な傾向¹³⁾ がみられた。したがって本薬による皮下投与、鼻腔内噴霧投与の2経路を組合せた投与形式は抗男性ホルモン療法として有効性が明らかであり、種々の利点を有していることから今後試みられるべき治療形態と考えることができる。

しかし本薬による治療にも若干の問題が残されている。まず第一に本治療はあくまでも抗男性ホルモン療法であり、それ以上の効果は期待できない^{12,15)} 点である。事実われわれの成績からも示されるように病期の進行した症例や分化度の低い症例における有効率は低く、また本療法といえどもホルモン抵抗性を獲得した場合は効果が期待できない。次に鼻腔粘膜からの吸収には個人差があり血中移行に今ひとつ不安が残る場合がない訳ではない。しかし、われわれの本薬の血中 T 濃度の検討結果から、その点は解消された。また長期の継続治療が必要とされる前立腺癌の患者は例外なく高齢であり1日3回の鼻腔内噴霧を確実に履行できるかどうかという点、すなわち compliance の点でも問題がない訳ではない。この点に関しては経口エストロゲン剤で同様の指摘がある¹⁶⁾。このような観点から1回の皮下投与で数週間の血中濃度が維持され得る徐放製剤の開発が進められている。

いずれにしても前立腺癌の発生頻度は今後益々上昇することは間違いのないところであり高齢化社会を迎えて病める者に生活の質が大きく損なわれることがない¹⁷⁾ ような配慮が要求される時代にあつて本薬の応用は有意義な位置づけを与えられることが予想される。

結 語

前立腺癌に対して Buserelin の有効性、安全性および内分泌動態を検討し以下の結論を得た。

1. 単回投与 (試験 I)

1) 本薬注射剤の各用量は下垂体性腺系を刺激し LHRH と同様の動態を示した。また、高用量では、T が基礎値に戻るには48時間以上を要した。

2) 本薬投与後のバイタルサインや一般検査において本薬投与によると思われる変化や検査値異常は認められなかった。

2. 3カ月間投与 (試験 II)

1) 本薬注射剤7用量7日間皮下投与し初期導入療法の至適用量を検討した。LH、T が基礎値以下に抑制される日数を指標にした結果 500 μ g $\times$ 3/日が優れた成績であった。

2) 臨床成績：本薬の臨床成績は3カ月間投与後の NPCP の基準による有効率は従来の治療法である去勢あるいは抗男性ホルモン剤と遜色のない成績であった。

3) 長期投与：本薬の長期投与の評価対象は3カ月時、59例、6カ月時、52例、12カ月、24カ月、投与終了時はそれぞれ、43例、27例、9例と減少した。病期別では病期 D の減少率が高かった。しかしながら組織分化度別の減少率はほぼ一定であった。

4) 安全性：本薬の副作用に関してはほとんどが本薬投与後3カ月以内に発現し、中等度以上で中止に至った3例を除く6例は本薬の主作用に基づくもので症状も軽度であった。本薬においては estrogen 剤で問題になっている心血管系や肝障害などの副作用は認められなかった。また、心血管系の合併症を有する症例に投与されたが症状の変化は認められなかった。

以上の成績から本薬は合併症の多い高齢者の前立腺癌に対して短期、長期投与においても副作用も少なく有用性の高い薬剤であるとの結論を得た。

文 献

- 1) Sandow J: Endocrinology of human Infertility, 221, Academic press, London 1981
- 2) Bergquist C, Nillius SJ, Bergh T, et al: Inhibitory effects on gonadotropin secretion and gonadal function in men during chronic treatment with a potent stimulatory LHRH analogue. Acta Endocrinologica (Kbh) 91: 601-608, 1979
- 3) Clayton RN and Catt KJ: Receptor binding affinity of Gonadotropin Releasing Hormone analogs: Analysis by radio ligand-receptor

- assay. *Endocrinology* **106**: 1154, 1980
- 4) Labrie F, Anger A: LHRH and its analogs 261, *Excerpta Medica*, Amsterdam, New York Oxford, 1984
 - 5) 岩動孝一郎: LHRH アナログ製剤の臨床応用について. *臨泌* **39**: 635, 1985
 - 6) Wenderoth UK and Jacobi GH: Three years of experience with the GnRH-analogue buserelin in 100 patient with advanced prostatic cancer. LHRH and its analogues, Basic and clinical aspects. ICS No. 656, Elsevier, pp 349-358, 1984
 - 7) Lemay A Rodolphe Maheux, Nacia Faure et al.: LHRH and Its analogs Elsevier science publisher B.V., 383, 1984
 - 8) Saito S, Saitoh H and Yamasaki R, et al: Radioimmunoassay of an Analog of LHRH, (Buserelin). *J Immunological Methods* **79**: 173-183, 1985
 - 9) 小山善之, 斉藤達雄: ガン化学療法の臨床効果判定基準・厚生省ガン研究助成金による研究班報告 (昭和52, 53, 54年度) 1980
 - 10) Murphy GP: Management of disseminated prostatic carcinoma. *Prostatic cancer*, edited by Murphy, G.P., PSG publishing. Co. Lit-teton, Massachusetts **213**: 233, 1979
 - 11) The veterans administration co-operative urological research group: Treatment and survival of patients with cancer of the prostatic. *Surg Gynec & Obst* **124**: 1011, 1967
 - 12) 志田圭三, 高井修道, 辻 一郎, 吉田 修, 島崎 淳, 大森弘之, 新島端夫, 近藤 厚, 岸本 孝: 前立腺癌に対する酢酸クロルマジノンの臨床効果. *泌尿紀要* **26**: 1553, 1980
 - 13) 高安久雄: Estracyt の前立腺癌に対する治療効果に関する臨床的検討. *西日泌尿* **44**: 889, 1982
 - 14) 島崎 淳, はか: 前立腺癌の内分泌療法. *Oncologia* **10 Autumn**: 82, 1984
 - 15) 大野一典, 梅原次男, 熊本悦明: 前立腺癌に対する抗男性ホルモン療法の治療効果と前立腺癌組織内 androgen receptor content との相関性に関する研究. *日泌尿会誌* **75**: 1212, 1984
 - 16) 竹内弘幸, 山田昭正: 前立腺癌の hormone 療法における継続的 estrogen 投与の意義に関する臨床的研究. *日泌尿会誌* **69**: 1552, 1978
 - 17) John R Johnson and Robert Temple: Food and drug administration requirement for approval of new anticancer drug. *Cancer Treatment Report*: 10, Oct. 1155, 1985

(1987年7月21日受付)