

前立腺癌に対する徐放型 LH-RH analog

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, 秋元 晋, 赤倉功一郎, 島崎 淳

旭中央病院泌尿器科 (主任: 村上信乃)

村 上 信 乃

TREATMENT OF PROSTATIC CANCER WITH SLOW-
RELEASE FORMULATION OF LUTEINIZING HORMONE
RELEASING HORMONE (LH-RH) ANALOG

Hideki FUSE, Susumu AKIMOTO,

Koichiro AKAKURA and Jun SHIMAZAKI

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

Shino MURAKAMI

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

A slow-release formulation of the luteinizing hormone releasing hormone (LH-RH) analog (TAP-144-SR) was administered in 6 cases of prostatic cancer. Five were untreated cases, 3 of moderately-differentiated and 2 of poorly-differentiated cancers (four D2 and one C, NX), the other (D2) was under control by another LH-RH analog.

The plasma level of luteinizing hormone and follicle stimulating hormone fell below normal, and the plasma testosterone was less than 1 ng/ml by four weeks after start of treatment.

According to the National Prostatic Cancer Project Criteria, 2 of the untreated cases showed a partial response and 3 of the untreated ones showed a stable response, one of which underwent transurethral resection later. The pretreated case still continued controlled more than 4 months. No side effect was noticed.

Key words: Prostatic cancer, LH-RH analog, Slow-release formulation

緒 言

近年, 前立腺癌に対する LH-RH analog による薬物的去勢が行われるようになり, 従来の去勢およびエストロゲン投与と比較し, 副作用の少ないこともあり, 新しい内分泌療法として脚光をあびてきた¹⁾.

われわれも LH-RH analog である Buserelin の抗前立腺作用について報告したが²⁾, 投与方法などに問題があった. 今回, 徐放性をもたせた他の LH-RH analog により治療を行い, 若干の知見を得た.

対象および方法

1986年7月より同年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5例および Buserelin 投与後, 2年経過し制癌中の1例

を対象とした. 未治療5例の病期³⁾は, stage C, Nx 1例, D2 4例であった. 前立腺癌取扱い規約⁴⁾による病理組織分化度は, 中分化型が3例, 低分化型が2例であった. 既治療例は Buserelin 投与開始時, stage D2 であり, 病理組織分化度は, 中分化型であった.

LH-RH analog として D-Leu⁶-[des-Gly¹⁰-NH₂]-LHRH ethylamide acetate (Leuprolide)^{5,6)} を乳酸グリコール酸共重合体を基剤としたマイクロカプセル内に封入することにより徐放性をもたせた TAP-144-SR (武田薬品工業㈱) を 3.75 mg ないし 7.5 mg を4週に1度, 皮下注射した (Table 1).

本剤投与前および1週, 2週, 3週, 4週, 8週および12週に血中 LH, FSH ないしテストステロン値を測定した. これらの測定は, それぞれ "LH キット

Table 1. 対象症例

症 例	1 (K.N.)	2 (S.H.)	3 (K.F.)	4 (H.K.)	5 (I.O.)	6 (T.T.)
年 令	83	73	79	79	69	86
Stage	D ₂	D ₂	D ₂	C, NX	D ₂	D ₂
病理組織 分化度	低	中	低	中	中	中
TAP-144-SR 投与量	7.5 mg	3.75 mg	7.5 mg	3.75 mg	7.5 mg	3.75 mg

*Buserelin 投与後2年

第一, “FSH キット第一” およびテストステロン “栄研” のキットにより行った。

近接効果については, 原発巣および転移巣について触診, 経直腸の超音波断層法, 尿道造影, 骨レ線, 骨シンチグラフィーおよび血中前立腺性酸性フォスファターゼ (PAP-RIA) で評価した。判定は治療開始後

12週の時点で小山・斉藤班⁷⁾, National Prostatic Cancer Project (NPCP)⁸⁾ および厚生省班会議で提唱された判定基準⁹⁾に従った。no change (NC) ないし objectively stable (OS) 以上のものを有効とした。

結 果

1) 血中 LH, FSH およびテストステロン値: 血中 LH 値は, 投与後1週で症例4を除いた4例で上昇したが, その後, 低下し, 4週では全例, 投与前より低値となった (Fig. 1)。血中 FSH 値は, 症例5が1週で軽度上昇したが, 他の例は低下し, 以後, 漸次低下した (Fig. 2)。投与1週で血中 LH 値の低下をみた症例4は, 血中テストステロン値も, 1週目で

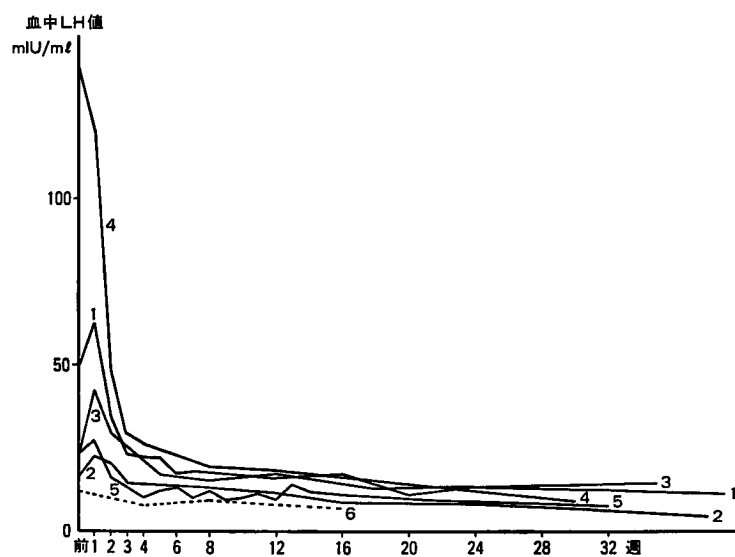


Fig. 1. TAP-144-SR 投与前後の血中 LH 値の変動

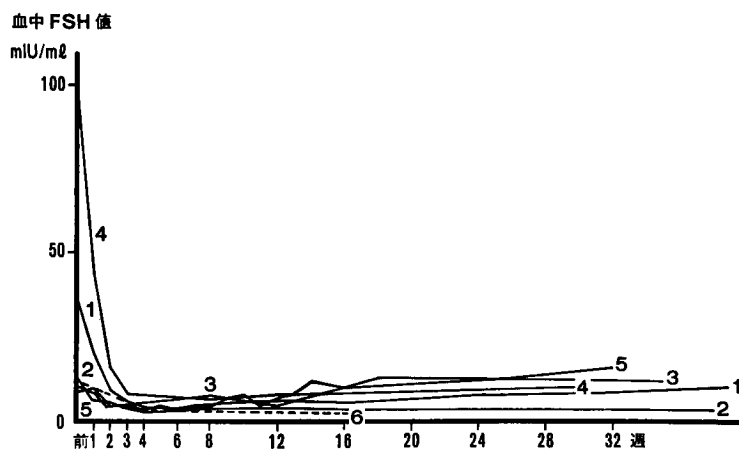


Fig. 2. TAP-144-SR 投与前後の血中 FSH 値の変動

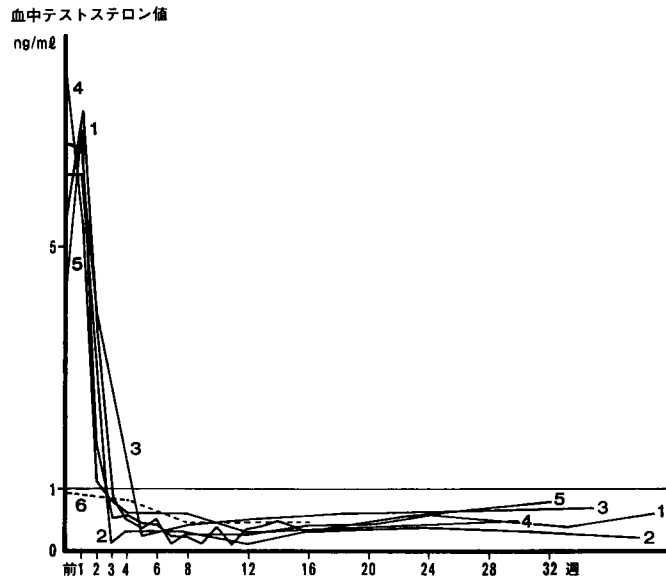


Fig. 3. TAP-144-SR 投与前後の血中テストステロン値の変動

低下をみた。他4例のうち症例2は、同じく1週目で軽度低下をみたが、3例は血中テストステロン値が上昇した。4週では、全例 1 ng/ml 以下となり、12週では、0.5 ng/ml 以下となった (Fig. 3)。これらホルモン値の変動は、3.75 mg と 7.5 mg 投与例に差をみなかった。なお症例6は、LH, FSH およびテストステロン値が、いずれも低値を維持した。

2) PAP-RIA の変動: 治療前、全例 PAP-RIA は異常値を示した。治療後、PAP-RIA の上昇をみたものは、症例1, 2, 4および5の4例があった。そ

れぞれ2週, 1週, 2週および1週でピークを示し、その後低下し、12週で症例4は正常化した。他3例は異常値を示した。症例3は、1週より漸次低下し、12週で正常値となった。症例6は、TAP-144-SR 投与前、正常値を示した PAP-RIA がその後も正常値を保った (Fig. 4)。

3) 近接効果: 小山・斉藤班の判定基準によると前立腺は、症例2が, minor response (MR), 症例1, 3および4は, partial response (PR) であった。症例5は、残尿が 100 cc と多かったため、5週後に経

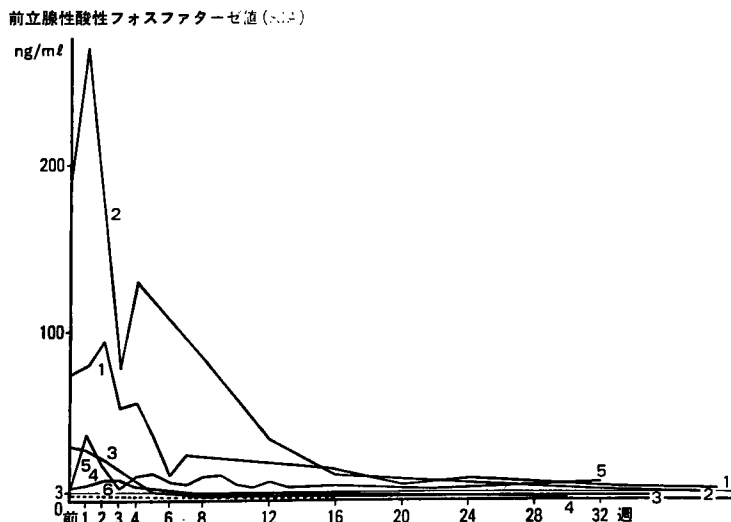


Fig. 4. TAP-144-SR 投与前後の前立腺性酸性フォスファターゼ値 (RIA) の変動

Table 2. 近接効果

効果判定基準		1 (K.N.)	2 (S.H.)	3 (K.F.)	4 (H.K.)	5 (I.O.)	
小山・斉藤班	前立腺	PR	MR	PR	PR	評価不能	
	転移部位	NC	NC	NC	/	NC	
	総合効果	PR	MR	PR	PR	評価不能	
NPCP		OS	OS	PR	PR	評価不能	
臨床効果判定基準 (厚生省班会議)	前立腺	超音波 断層法 触診	PR	NC	PR	PR	評価不能
			PR	PR	PR	PR	評価不能
	骨	NC	NC	NC	/	NC	
	PAP-RIA	PR	PR	CR	CR	NC	
	総合効果	PR	PR	PR	PR	評価不能	

NPCP: National Prostatic Cancer Project

CR: complete response

PR: partial response

MR: minor response

NC: no change

OS: objectively stable

尿道の前立腺摘除術を施行した。その時点では NC であり、病理組織学的には、Efla⁴⁾であった。骨転移を有するものの当該部は、いずれも NC であった。総合判定で、4 例とも有効であった。NPCP の判定基準では PAP-RIA の正常化した症例 3 および 4 が PR、症例 1 および 2 は OS であった。症例 5 は 5 週の時点では OS であった。厚生省班会議による判定基準では、症例 5 が 5 週の時点で NC であり、他 4 例は、いずれも PR であった (Table 2)。なお症例 6 は、本剤投与後、4 カ月を経過するが、制癌状態を維持している。

4) 副作用: 特記すべきものはなかった。

考 察

前立腺癌の治療としては、Huggins 以来¹⁰⁾、去勢およびエストロゲン投与の内分泌療法が主流をなしてきた。しかし去勢は、精神的苦痛や手術に対する不快反応があり、後者は、欧米では、心血管障害が指摘されている。現在のところ、本邦では、この心血管障害は、それほど問題となっていないが、今後、注意を払う必要がある¹¹⁾。

LH-RH analog は、天然の LH-RH の数十倍から数百倍の効果を有し、下垂体前葉からの LH および FSH の一過性の分泌増加をきたしたのち低下させる。これは下垂体前葉の LH-RH レセプターが枯渇し、下垂体前葉は、desensitization の状態となるためである。その結果、睾丸よりのテストステロン分泌も低下し、薬物的去勢となる。この薬物的去勢が前立腺癌に応用された¹²⁾

LH-RH analog の投与方法としては、経口投与が

あるが、吸収は不良で皮下注射の 1% 以下であり、実用的でない。皮膚軟膏、直腸内坐薬なども吸収効率の面で問題がある¹³⁾。皮下注射が最も確実であるが、水溶性製剤は、連日の皮下注射が必要であり、煩雑なため、実際のとはいえない。噴霧による鼻腔粘膜よりの吸収は、皮下注射に及ばないが、ある程度安定した血行内移行が認められる。しかし著者は、以前、本法を施行したが、吸収に障害があったと思われる例を経験した²⁾。さらに、この方法の欠点として、毎日数回の噴霧を要することが挙げられ患者の負担が大である。最近、これらの点を解決するものとして、今回のマイクロカプセル内への LH-RH analog の封入のごとく LH-RH analog に徐放性をもたせたものが報告されており、これにより数週に 1 度の投与で十分となった¹⁴⁾。この徐放型の TAP-144-SR における有効性は、ラット前立腺癌 R 3327 でもみられた¹⁵⁾。さらに真下ら¹⁶⁾は、LH-RH analog を含む複合体を作製し、さらに長期の LH-RH analog の放出が可能としている。

Leuprolide の水溶液の連日投与では、最初の数日で LH および FSH の上昇がおこり、その後、両ホルモンとも低下するが¹⁷⁾、今回の徐放性のそれでも、投与後 1 週で LH の上昇をみると、4 週以後低下した。FSH も 4 週で全例低下した。血中テストステロン値も、1 週で上昇し、4 週では、全例 1 ng/ml 以下と去勢レベルとなった。なお本剤 3.75 mg と 7.5 mg 投与群とに、これらホルモン値の変動に差をみとめなかった。

血中テストステロン値の一過性の上昇により flare up 現象といわれる病勢の悪化がある¹⁸⁾。自験例では、

骨痛ないし排尿症状の増悪をみなかったが, PAP-RIAの上昇を5例中4例にみとめた。Labrie ら¹⁰⁾は, この flare up 現象を防止するため, 抗アンドロゲン剤の併用を試みている。さらに Labrie ら¹⁰⁾は, この抗アンドロゲン剤は, 副腎由来のアンドロゲンの前立腺への作用も阻害するので, LH-RH analog による去勢効果とあいまって前立腺へのアンドロゲンの作用が完全にブロックされることになり, 治療成績の向上にも役立つとしている。ところが Schroeder ら²⁰⁾は, LH-RH analog 単独と LH-RH analog と酢酸サイプロテロンとの併用とで, 両者は, 近接効果および再燃に差がなかったとしている。依存性の異なる組織の集合とされる前立腺癌は, アンドロゲンの作用を完全に除去しても, 非依存性の組織が残存するため再燃をおさえることができないのであろう²¹⁾。今後, さらに検討する余地がある。

本邦では, LH-RH analog として Buserelin (日本ヘキスト[®]), Zoladex (ICI ファーマ[®]) および今回の Leuprolide (武田薬品工業[®]) が前立腺癌に試みられている。その近接効果は, NPCP の判定基準で OS 以上を有効とすると60%~100%, PR 以上は, 17%~60%である^{2, 14, 22-25)}。自験例も全例 OS 以上であり, 半数が PR であった。

副作用は, いずれの製剤でも重篤なものは報告されておらず, 今回の検討でも, 特記すべきものはなかった。

LH-RH analog は, 従来の去勢およびエストロゲン投与と比較し, その効果はやや劣る²⁶⁾が, 今後, 抗アンドロゲン剤の併用などにより, さらに良い成績も期待できるだろう。また剤型の工夫による投与方式の簡便化も患者負担の軽減のために望まれる。

結 語

未治療前立腺癌5例および LH-RH analog (Buserelin[®]) にて制癌中の1例に対して徐放性 LH-RH analog (TAP-144-SR) を投与し, 小山・斉藤班, NPCP および厚生省班会議の判定基準でいずれも100%の近接効果をみた。副作用はみなかった。

文 献

- 1) 岩動 孝一郎: LH-RH アナログ製剤の臨床応用について—特に前立腺癌を中心に—。臨泌 39: 635-644, 1985
- 2) 布施秀樹, 座間秀一, 秋元 晋, 島崎 淳, 村上信乃, 五十嵐辰男: LH-RH analog による前立腺癌の治療。泌尿紀要 32: 1113-1119, 1986
- 3) Catalona WJ and Scott WW: Carcinoma of the prostate. Campbell's Urology. Harrison,

- J.H., Gittes, R.F., Perlmutter, A.D., Stamey, T.A. and Walsh, P.C. (Eds), 4th ed, vol. 2, Saunders WB, Co. Philadelphia, p. 1085, 1979
- 4) 日本泌尿器科学会, 病理学会編, 泌尿器・病理, 前立腺癌取扱規約, 第1版, 金原出版, 東京, 1985
- 5) Johnson ES, Gendrich RL and White WF: Delay of puberty and inhibition of reproductive processes in the rat by a gonadotropin-releasing hormone agonist analog. Fertil & Steril 27: 853-860, 1976
- 6) Knobil, E.: The neuroendocrine control of the menstrual cycle. Recent Progr Horm Res 36: 53-88, 1980
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 赤座英之, 宇佐美道之, 古武敏彦, 松村陽右, 森山信男, 今井強一, 布施秀樹, 井坂茂夫, 山中英寿, 松本恵一, 島崎 淳: 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
- 10) 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
- 11) 秋元 晋, 赤倉功一郎, 布施秀樹, 島崎 淳, 矢谷隆一: Stage D2 前立腺癌の内分泌療法。日泌尿会誌 投稿中
- 12) Tolis G, Ackman D, Stellos A, Mehta A, Labrie F, Fazekas ATA, Comaru-Schally AM and Schally AV: Tumor growth inhibition in patients with prostatic carcinoma treated with luteinizing hormone-releasing hormone agonists. Proc Nat Acad Sci U.S.A. 79: 1658-1662, 1982
- 13) Waxman JH, Wass JAH, Hendry WF, Whitfield HN, Besser GM, Malpas JS and Oliver RTD: Treatment with gonadotropin releasing hormone analogue in advanced prostatic cancer. Brit Med J 286: 1309-1312, 1983
- 14) 宇佐美道之, 古武敏彦, 松田 稔, 岡島英五郎, 長船匡男, 園田孝夫: 前立腺癌に対する徐放性 LH-RH analogue, ICI 118639 (Zoladex[®]) の臨床効果。泌尿紀要 33: 141-150, 1987
- 15) Ichikawa T, Akimoto S and Shimazaki J: Effect of leuprolide on growth of rat prostatic tumor (R3327) and weights of male accessory sex organs. Endocrinol Japon, accepted
- 16) 真下 透, 今井強一, 湯浅久子, 山中英寿, 吉田勝, 浅野雅春, 嘉悦 勲, 山崎 敏: サンドイッ

- チ構造をもつ複合体から, LH-RH agonist 長期放出コントロールの試み—前立腺癌臨床応用をめざして—, ホと臨 34: 129-133, 1986
- 17) Smith JA, Glode LM, Max DT, Wettlaufer JN, Anbar D, Stein BS, Jagst CL, Glass AG and Murphy GP: Clinical effects of gonadotropin-releasing hormone analogue in metastatic carcinoma of prostate. Urology 25: 106-114, 1985
 - 18) Winfield H and Trachtenberg J: A comparison of a powerful luteinizing hormone releasing hormone analogue agonist and estrogen in the treatment of advanced prostatic cancer. J Urol 131: 1107-1109, 1984
 - 19) Labrie F, Dupont A, Belanger A, Lacoursiere Y, Raynaud JP, Husson JM, Gareau J, Fazekas ATA, Sandow J, Monfette G, Girard JG, Emond J and Houle JG: New approach in the treatment of prostate cancer: Complete instead of partial withdrawal of androgens. The Prostate 4: 579-594, 1983
 - 20) Schroeder FH, Lock TMTW, Chadha DR, Debruyne FMJ, Karthaus HFM, Jong FH, Klijn JGM, Matroos AW and Voogt HJ: Metastatic cancer of the prostate managed with Buserelin versus Buserelin plus cyproterone acetate. J Urol 137: 912-918, 1987
 - 21) 島崎 淳, 宮内大成, 安藤 研, 桒鏡年清, 山口 邦雄, 角谷秀典, 岡野達弥, 小玉孝臣: 前立腺癌のホルモン応答機構. 臨床科学 19: 1312-1321, 1983
 - 22) 横関秀明, 香川 征, 黒川一男: 前立腺癌に対する LH-RH analog 療法. 西日泌尿 48: 345-350, 1986
 - 23) 今井強一, 猿木和久, 戸塚芳宏, 清水信明, 山中英寿, 北浦宏一, 登丸行雄, 中村敏之, 小屋 淳, 矢島久徳, 高橋 修: 前立腺癌に対する LH・RH agonist 療法の投与方法とその効果. 日泌尿会誌 78: 411-419, 1987
 - 24) 宇佐美道之, 古武敏彦, 園田孝夫, 松田 稔, 岡島英五郎, 長船匡男, 阿曾佳郎, 石神襄次, 板谷宏彬, 大井好忠, 大川順正, 大森弘之, 小幡浩司, 新谷 浩, 竹内正文, 宮崎 重: LH-RH analogue ICI 118630 連日皮下投与による前立腺癌内分泌療法. 泌尿紀要 32: 1475-1488, 1986
 - 25) 杉本雅幸, 赤座英之, 森山信男, 新島端夫: LH-RH アナログによる前立腺癌の治療およびその評価. 臨泌 41: 591-595, 1987

(1987年11月11日迅速掲載受付)

アレルギー性疾患 慢性肝疾患に……

■グリチルリチン製剤 強力ネオミノファーゲンシ

健保略称 強ミノC

●作用

抗アレルギー作用, 抗炎症作用, 解毒作用, インターフェロン誘起作用, および肝細胞障害抑制・修復促進作用を有します。

●用法・用量

1日1回, 1管(2mL, 5mL, または20mL)を皮下または静脈内に注射。

症状により適宜増減。

慢性肝疾患には, 1日1回, 40mLを静脈内に注射。年齢, 症状により適宜増減。

●適応症

アレルギー性疾患(喘息, 蕁麻疹, 湿疹, ストロフルス, アレルギー性鼻炎など)。食中毒。薬物中毒, 薬物過敏症, 口内炎。

慢性肝疾患における肝機能異常の改善。

包装 20mL 5管・30管, 5mL 5管・50管, 2mL 10管・100管
*使用上の注意は, 製品の添付文書をご参照下さい。

●内服療法には

グリチル

錠二号

包装 1000錠, 5000錠

健保適用



会社 ミノファーゲン製薬本舗 (〒160) 東京都新宿区四谷3-2-7