

# 前立腺癌に対する (D-Leu<sup>6</sup>)-des Gly-NH<sub>2</sub><sup>10</sup>-LH・RH ethylamide (Leuprolide) の臨床効果

群馬大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 志田圭三教授)

山 中 英 寿  
牧 野 武 雄  
熊 坂 文 成  
志 田 圭 三

## CLINICAL EFFICACY OF (D-LEU<sup>6</sup>)-DES GLY-NH<sub>2</sub><sup>10</sup>-LH·RH ETHYLAMIDE AGAINST PROSTATIC CANCER

Hidetoshi YAMANAKA, Takeo MAKINO,  
Fuminari KUMASAKA and Keizo SHIDA

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

The clinical efficacy of (D-Leu<sup>6</sup>)-des Gly-NH<sub>2</sub><sup>10</sup>-LH·RH ethylamide (Leuprolide) against prostatic cancer was evaluated at the end of twelve weeks of administration of a daily dose of 20 mg subcutaneous injection to 22 patients with prostatic cancer. Of these 22 patients, 19 were previously non-treated and 3 had reactivated cancer. Complete regression was obtained in all patients with stage B or C cancer. Also, in 5 out of 12 previously non-treated patients with stage D cancer, Leuprolide administration proved to be effective for controlling prostatic cancer. However, Leuprolide therapy produced only stable effects at best in 3 patients who had reactivated cancer. It has no side effect and should be recommended as a drug of first choice in the treatment of previously non-treated prostatic cancer. It can be assumed from the present studies that the efficacy of this agent against prostatic cancer is mainly the result of its inhibitory effect on hypothalamo-pituitary testicular system, i.e., a medical castration effect.

**Key words:** Prostatic cancer, LH·RH agonist

わが国における前立腺癌の治療は10年ほど前までは合成エストロゲン剤投与と除腺が中心であった。欧米と異なり心血管系障害等副作用発生の少ないためか、エストロゲン剤投与は大量投与が好まれていた。しかしながら、社会の高齢化が進むにつれて、心血管系障害を合併する高齢症例が増加し、副作用の少ない薬剤の開発が望まれるようになってきた。著者はアンチアンドロゲン剤の抗前立腺作用に着目、酢酸クロルマジノン 100 mg 経口投与にて中等量エストロゲン剤投与に匹敵する制癌効果がえられ、しかも副作用がきわめて少ないことを確認した。さらに、酢酸クロルマジノ

ンを第一選択とする段階的強化療法によりきわめて満足すべき制癌ないし延命効果を得ている<sup>1)</sup>。

酢酸クロルマジノンは副作用が少ないとはいえ、ステロイド化合物である。肝障害合併症例に投与することは避けなければならない。ここで新しく登場してきたのが superactive LH·RH analog 製剤である。LH·RH analog は当初性機能障害の臨床で試用されていたが、大量長期投与をおこなうと下垂体・性腺系機能抑制という奇異な現象がおこることがあきらかとなり、まず避妊や性早熟の治療など性腺機能抑制への適応が検討されてきた。ついで最近にいたり性ホルモ

## LH-RH

p-Glu-His-Try-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH<sub>2</sub>

(1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9) (10)

p-Glu-His-Try-Ser-Tyr-D-Leu-Leu-Arg-Pro-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>

## TAP-144

Fig. 1. [D-Leu<sup>6</sup>] des Gly-NH<sub>2</sub><sup>10</sup>-LH·RH ethylamide  
(Leuprolide, TAP 144) の化学構造

ン依存性癌である乳癌や前立腺癌に対しての効果の検討も進められている。著者は LH·RH analog のひとつである (D-Leu<sup>6</sup>)-des Gly-NH<sub>2</sub><sup>10</sup>-LH·RH ethylamide (leuprolide) (Fig. 1) を 22 例の前立腺癌症例に投与、臨床効果の確認をおこなうとともに血中ホルモン変動を検討し制癌効果のメカニズムについていささかの知見をえたのでここに報告する。

## 症例ならびに検討方法

## (1) 症例

1981年6月以降群馬大学医学部付属病院泌尿器科ならびに関連病院泌尿器科において前立腺癌の診断をうけ、本剤投与が少なくとも12週続行された22症例が本稿の対象である。その内訳はつぎのごとくである。

|     |     |     |     |                                  |
|-----|-----|-----|-----|----------------------------------|
| 未治療 | 19例 | 病期B | 3例  | 平均年齢 74歳<br>(57歳3カ月<br>～90歳11カ月) |
|     |     | C   | 4例  |                                  |
|     |     | D   | 12例 |                                  |

再燃 3例

## (2) 薬剤投与

武田薬品工業KKから提供された (D-Leu<sup>6</sup>)-des Gly-NH<sub>2</sub><sup>10</sup>-LH·RH ethylamide (Leuprolide 以下 TAP と略) 20 mg 含有水溶液 1 ml を 1 日 1 回皮下注射にて連日投与。一部症例はニプロシリンジポン SP-5 を用い 1 日 20 mg の割合で持続皮下注入をおこなった。

薬剤供給の関係から、一部症例では12週で TAP 投与が中止されているが、十分な制癌効果がえられた多くの症例では引続き TAP 投与がおこなわれ、最長1年におよぶ観察がおこなわれている。なお、12週時点で制癌効果不十分な症例ではただちに合成エストロゲン剤 (ethinylestradiol, EE 3 mg 経口) またはアンチアンドロゲン剤 (酢酸クロルマジノン, CMA 100 mg 経口投与) に切りかえられ、それでも効果なきときは制癌剤投与を含めた多剤併用ないし集学的治療にきりかえられている。

## (3) 臨床効果検討のための検査事項

症例はすべて針生検にて病理組織学的に前立腺癌病変が確認されており、かつ臨床病期判定のため尿道造

影、血清前立腺性酸ホスファターゼ (PAP) 測定、<sup>99m</sup>Tc-骨スキャン、リンパ管造影などを施行することとした。治療経過において毎週他覚所見として PAP 測定、直腸内触診、自覚所見として排尿困難、日常活動 (Performance Status)、転移による疼痛などが表記の基準によって記録された。なお、12週時には全症例とも尿道造影と針生検を施行、上記、自・他覚所見を総合してさきに発表した基準<sup>2)</sup> にならない総合的制癌効果判定をおこなった。

## (4) 血中ホルモン測定

1 日 1 回皮下注射では 1 日後、1 週後、2 週後と投与全期間にわたり FSH, LH, T, コーチゾール、プロラクチンの測定がおこなわれ、持続皮下注射では LH, T, E<sub>2</sub> (estradiol-17β), DHEA (dehydroepiandrosterone), プロラクチンの測定がおこなわれた。TAP に対する反応性の経時的推移を検討する目的で、投与開始第 1 日、1 日後、1 週後ならびに 2 週後においては投与直前と 4 時間後の 2 回に採血、測定をおこなった。なお、一部症例にあつては投与前と 12 週後に 17β-OH-progesterone の測定がおこなわれている。

## (5) 副作用チェックのための臨床検査

投与全経過にわたり、全身的ならびに皮下注局所反応の検索がなされ、また少なくとも 4 週ごとに一般血液検査 (Hb 量、赤血球数、白血球数、血小板数)、血液生化学検査 (総蛋白、アルブミン量、A/G 比、総ビリルビン、GOT, GPT, アルカリホスファターゼ、γ-GTP, ZTT, BUN, 総コレステロール、トリグリセリド、Na, Cl, K,) と一般尿検査 (蛋白、糖、沈渣検鏡) がおこなわれた。なお、一部の高血圧、心血管障害合併症例においては ECG、腎機能低下症例にあつては PSP 試験が投与前のほか12週後におこなわれた。

## 結 果

## 1 制癌効果

未治療19, 再燃3, 全22例の治療開始当初の病態像、TAP 12週間投与経過ならびに以後の治療経過の概要

は表示のごとくであり、再燃症例にあっては十分なる制癌効果はえられなかったが、未治療例にあっては予期以上良好な制癌効果がえられている (Table 1)。

未治療病期 B,C 症例における臨床効果：

治療経過において一番早く現れてきたのは自覚症状としての排尿困難の改善であり、脳血管障害後遺合併の1例 (No.3) を除き、12週後には排尿困難はまったく消失している。前立腺直腸診所見の改善は多少とも遅れ、4週後にいたり硬結の軟化がみられるようになる。以後順調に改善が進み12週後には全例クルミ大に縮小、しかも完全に扁平、軟化している。12週時に施行された尿道造影においても膀胱底下降、尿道前立腺部変形改善などの所見がえられている。全例に、“I-C”の判定をくだした。12週以後引きつづき3例においてTAP投与がおこなわれている。現在最長40週までの観察ではあるが、十分なる制癌所見がえられている。なお、病期Cの1例 (No.4) は12週で投与中止、以後経過観察中であるが7ヵ月後の現在完全な制癌状態がつづいている。つぎに代表的な症例を提示する。

症例 No.6, K, 87歳11ヵ月 ( $T_3N_XM_0$ )

1年来の排尿困難を主訴として来院。前立腺は鶏卵大、右葉は石様硬、凹凸不正、直腸内にも大きく膨隆、側縁も硬い浸潤が触知された。針生検では中等度分化腺癌で軽度の間質への浸潤が認められている。TAP皮下注射をおこなったところ、2週後には早くも排尿困難の改善と前立腺硬結の縮小が認められている。以後経過は順調、12週時には排尿困難完全に消失、前立腺も小鶏卵大に縮小、扁平、軟化し、針生検にて変性癌病巣を散見するのみとなっている。なお、本例は20週までTAP投与がつづけられ、以後薬効対比の目的で酢酸クロルマジノン 100 mg 経口投与にきりかえられ、1年後の現在完全なる制癌状態の持続がみられている (Fig 2)。

未治療病期D症例における臨床効果：

12例全例 PAP 上昇とあきらかな多発性骨転移がみられている。しかも1例は骨転移による胸、背部痛を主訴とし、また、2例は骨転移による下半身麻痺 (Th 11 以下) にて他科受診、検索の後当科に転送されたものである。また1例には肺転移がみられていた。このように癌病巣高度進展症例が多いためか、臨床効果は病期C群に比べるとかなり劣っていた。まったく無効という症例は1例もなかったが、12週時点では“I-C”と判定されるほど十分な制癌効果がみられたものは12例中5例に過ぎなかった。

個々の事項についてみるに、前立腺触診所見の反応

がもっとも良効である。症例により多少異なるが3～4週後には硬結の軟化ないし浸潤の減退が出現、遅くも6週後には全例に改善の徴が認められている。さらに12週時点では12例中9例において前立腺のいちじくしい縮小と扁平、軟化がみられている。このような症例においては当然のことながら針生検で癌病巣の高度変性所見がえられた。排尿困難改善については諸種の合併症を有するためか、症例により偏差があり、前立腺所見改善状態と必ずしも相関はみられていない。

転移病巣またはこれに伴う事項のうち迅速かつ顕著な反応がみられたものはPAPと疼痛であった。PAPは早い者では1週後にすでに下降が認められ、遅くも2週時までにあきらかな下降傾向の認められた者は12週後には正常値ないしそれ以下にまで下降をきたしており、総合効果では“I-C”の判定をえている (No.8, 10, 11, 12)。全経過においてまったく低下傾向のみられなかった者は1例 (No.18) にすぎなかった。激しい腰・下肢痛の訴えは9例にみられ、早い者では投与開始2週後にあきらかな疼痛緩解がみられ、2例を除き遅くも6週までには完全な疼痛消滅がみられている。

転移病変のなかで改善所見のとりにくいものは骨転移である。12週時“I-C”の判定がえられ、引続きTAP投与がおこなわれた4症例において、20週時に骨スキンの再検討がおこなわれ、そのうち2例にあきらかな改善所見がえられている (No.10, 12)。なお、肺転移は1例 (No.8) にみられたが、TAP投与後16週で完全な消失をみている。以下、これらの症例について臨床経過を略記する。

症例 No.12, O Y, 83歳6ヵ月 ( $T_2N_4M_1$ )

3年程前からときどき胸部痛の訴えあり、精査の目的で当院内科受診、骨スキンのにて多発性骨転移とPAP高値 (23 KAU) を認め、前立腺癌転移によるものとして転科されたものである。全経過を通じ排尿障害の訴えはない。

直腸診にて前立腺は鶏卵大、右葉に限局性硬結をふれ、針生検にて低分化、浸潤性癌病変がみられた。骨スキンのでは胸椎をはじめとし多発性骨転移がみられ、リンパ管造影では旁大動脈リンパ節まで転移がみられている。外観は高齢を考えさせぬ位頑健な体格であるが、心電図にて狭心症所見がえられている。

入院、TAP-144 1日1回皮下注射をおこなったところ、4週後には胸部痛消失、前立腺の硬結も軟化、PAPは1.5 KAUと低下した。その後も所見改善は順調に進み、12週後にはPAP 0.8 KAUと正常化した。前立腺はほとんど触知されぬほどに萎縮したが、

Table 1. 未治療症例治療経過

| 症<br>例<br>No | 氏<br>名<br>年<br>齡 | 主 訴<br>(合併症)              | 臨 床 病 期<br>(Jewett)<br>TNM分類                                 | 生検組織像(治療前) |                  | 12週間投与後<br>組織学的効果<br>判定(大星) | 臨床効果 (投与前~12週間投与後) |        |            |                 |     |            | 12週後の臨床経過                           |
|--------------|------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------|------------|------------------|-----------------------------|--------------------|--------|------------|-----------------|-----|------------|-------------------------------------|
|              |                  |                           |                                                              | 分化<br>度    | 異 型 度<br>(Gaeta) |                             | 排<br>困             | 尿<br>難 | 前立腺<br>所 見 | P A P<br>ng/ml. | 疼 痛 | 日 常<br>生 活 | 総 評<br>合 価                          |
| 1            | I Y, 82          | 排 尿 困 難<br>(1)            | B <sub>2</sub> -T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> | 高          | I                |                             | 3→0                | 3→1    | 0.9→0.3    | 0               | 1→1 | 1-C        |                                     |
| 2            | T B, 65          | 排 尿 困 難                   | B <sub>2</sub> -T <sub>2</sub> N <sub>x</sub> M <sub>0</sub> | 高          | II               | IIA                         | 2→0                | 3→1    | 0.5        | 0               | 2→1 | 1-C        | 続行中、28週現在抑制                         |
| 3            | M I, 72          | 排 尿 困 難<br>(1,4)          | B <sub>2</sub> -T <sub>2</sub> N <sub>x</sub> M <sub>0</sub> | 低          | IV               | IIB                         | 1→1                | 3→1    | 0.7        | 0               | 2→2 | 1-C        |                                     |
| 4            | G T, 81          | 排 尿 困 難                   | C-T <sub>3</sub> N <sub>x</sub> M <sub>0</sub>               | 高          | I, II            | 0~IIB                       | 4→0                | 4→1    | 2.0→0.5    | 0               | 1→0 | 1-C        | 中止後無治療、7ヵ月後現在抑制                     |
| 5            | T N, 78          | 排 尿 困 難<br>(2)            | C-T <sub>3</sub> N <sub>x</sub> M <sub>0</sub>               | 中          | II               |                             | 2→0                | 4→1    | 0.8→0.4    | 0               | 1→0 | 1-C        | 続行中、40週時現在抑制                        |
| 6            | K, 87            | 排 尿 困 難                   | C-T <sub>3</sub> N <sub>x</sub> M <sub>0</sub>               | 中          | III>II           | I~IIA                       | 2→0                | 4→1    | 0.5        | 0               | 1→0 | 1-C        | 20週迄続行、爾後CMAに変更<br>1年後現在抑制          |
| 7            | K H, 73          | 排 尿 困 難                   | C-T <sub>4</sub> N <sub>x</sub> M <sub>0</sub>               | 低          | III              | I~III                       | 3→0                | 5→1    | 6.8→0.5    | 0               | 1→0 | 1-C        | 続行中、28週時現在抑制                        |
| 8            | I G R, 64        | 排 尿 困 難<br>腰・下肢痛          | D <sub>2</sub> -T <sub>3</sub> N <sub>4</sub> M <sub>1</sub> | 高          | I>II             | I or IV*                    | 2→0                | 4→1    | 185→2.5    | 4→0             | 2→0 | 1-C        | 12週時肺転移消失、続行中、<br>40週時現在抑制、PAP0.4   |
| 9            | Y A, 71          | 排 尿 困 難<br>腰・下肢痛          | D <sub>2</sub> -T <sub>3</sub> N <sub>4</sub> M <sub>1</sub> | 中          | I                | IIB                         | 1→0                | 4→1    | 23→0.8     | 4→0             | 2→0 | 1-C        | 20週迄続行。爾後CMA+EEに<br>変更、1年後現在抑制      |
| 10           | K B, 61          | 腰・下肢痛<br>(2)              | D <sub>2</sub> -T <sub>3</sub> N <sub>x</sub> M <sub>1</sub> | 中          | III>IV>II        | IIB                         | 1→0                | 3→1    | 4.3→0.8    | 4→0             | 4→2 | 1-C        | 続行中、28週現在抑制、日常生活正常                  |
| 11           | A K, 90          | 排 尿 困 難<br>(3,4,5)        | D <sub>2</sub> -T <sub>2</sub> N <sub>4</sub> M <sub>1</sub> | 低          | IV               | IIA                         | 4→2                | 3→1    | 6.0→0.3    | 0               | 2→2 | 1-C        |                                     |
| 12           | O Y, 83          | 胸、背部痛<br>(3)              | D <sub>2</sub> -T <sub>2</sub> N <sub>4</sub> M <sub>1</sub> | 低          | IV               | I                           | 0                  | 3→1    | 23→0.8     | 2→0             | 2→0 | 1-C        | 続行中、52週時現在抑制                        |
| 13           | S M, 75          | 排 尿 困 難<br>腰・下肢痛<br>(1)   | D <sub>2</sub> -T <sub>3</sub> N <sub>x</sub> M <sub>1</sub> | 低          | IV>I             | I                           | 4→1                | 4→1    | 1140→111   | 3→0             | 3→2 | 1-A        | EEに変更、3ヵ月後現在不変、<br>PAP33            |
| 14           | E D, 72          | 下半身麻痺                     | D <sub>2</sub> -T <sub>3</sub> N <sub>x</sub> M <sub>1</sub> | 中          | I, II            |                             | 4→4                | 4→1    | 24→5.0     | 0               | 4→3 | 0-C        | EEに変更、11ヵ月後現在や、改<br>善、下肢麻痺軽快、PAP0.9 |
| 15           | N M, 77          | 排 尿 困 難<br>腰 痛            | D <sub>2</sub> -T <sub>4</sub> N <sub>x</sub> M <sub>1</sub> | 中          | III              |                             | 2→0                | 5→2    | 4.2→1.5    | 2→1             | 1→0 | 0-C        | 多剤併用に変更するも増悪。<br>9ヵ月後癌死。            |
| 16           | S T, 75<br>(1,2) | 腰・下肢痛<br>(1,2)            | D <sub>2</sub> -T <sub>3</sub> N <sub>4</sub> M <sub>1</sub> | 中          | III              | I                           | 1→0                | 5→2    | 37→3.6     | 4→0             | 4→2 | 0-C        | 続行中、20週現在不変                         |
| 17           | I I, 73          | 排 尿 困 難<br>腰・下肢痛<br>(3,4) | D <sub>2</sub> -T <sub>3</sub> N <sub>2</sub> M <sub>1</sub> | 低          | IV               |                             | 4→2                | 5→3    | 127→47     | 3→0             | 3→1 | 0-C        | CMAに変更、3ヵ月後現在不変                     |
| 18           | H K, 69          | 下半身麻痺                     | D <sub>2</sub> -T <sub>2</sub> N <sub>x</sub> M <sub>1</sub> | 中          | II               |                             | 4→4                | 3→1    | 1.3→1.5    | 0               | 4→4 | 0-B        | 多剤併用に変更、9ヵ月後現在<br>不変                |
| 19           | T S, 57          | 排 尿 困 難<br>腰 痛            | D <sub>2</sub> -T <sub>3</sub> N <sub>4</sub> M <sub>1</sub> | 低          | IV               | IIB                         | 3→1                | 4→1    | 5.4→1.8    | 2→2             | 2→2 | 0-B        | 多剤併用に変更、6ヵ月後現在<br>不変、12週時点でも麻痺進行    |

表1（備考）

合併症：1…老衰，2…肝障害，3…心筋障害，4…脳血管障害後遺，5…悪性リンパ腫

（No. 16, 18 の下半身麻痺は骨転移によるもの）

生検像：高…非浸潤性高分化腺癌，中…浸潤性中等分化腺癌，低…低分化～未分化癌

排尿困難：0…なし，1…軽度，2…中等度，3…高度，4…尿閉

前立腺直腸診所見：

1…萎縮性軟，平滑，2…弾性軟，平滑．時に軽度の浸潤触知，3…弾性硬，一部に凹凸不正の硬結触診，4…前立腺腫大，大部分凹凸不正，石様硬，5…前立腺腫大，全体凹凸不正，石様硬

疼痛：0…なし，1…時々軽度疼痛，2…終日軽度疼痛，ただし鎮痛剤不要，3…中等度疼痛，時々鎮痛剤が必要，4…激痛，毎日鎮痛剤が必要

日常活動：0…昼間安静不要，1…時々安静が必要，2…昼間50％以内の臥床が必要，3…昼間50％以上の臥床が必要，4…終日臥床

臨床効果総合判定：

|        | 他覚所見  | 自覚症状  |
|--------|-------|-------|
| 1—C …… | 著明改善  | 著明改善  |
| 1—B …… | 著明改善  | かなり改善 |
| 1—A …… | かなり改善 | 著明改善  |
| 0—C …… | かなり改善 | かなり改善 |
| 0—B …… | かなり改善 | 改善なし  |
| 0—A …… | 改善なし  | かなり改善 |
| 0—O …… | 改善なし  | 改善なし  |

その他・

CMA…chlormadinone acetate 100 mg, p.o.

EE…ethinylestradiol 3 mg, p.o.

DES-P…diethylstilbestrol diphosphate・Na 300 mg, p.o.

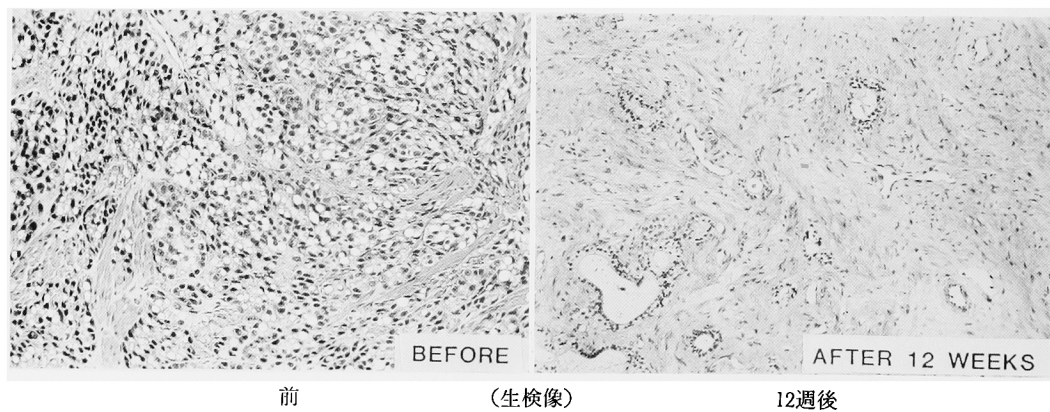
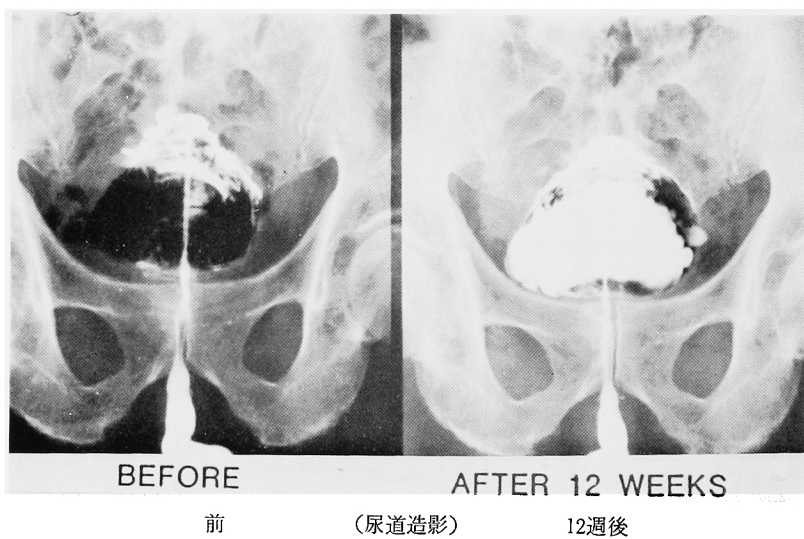
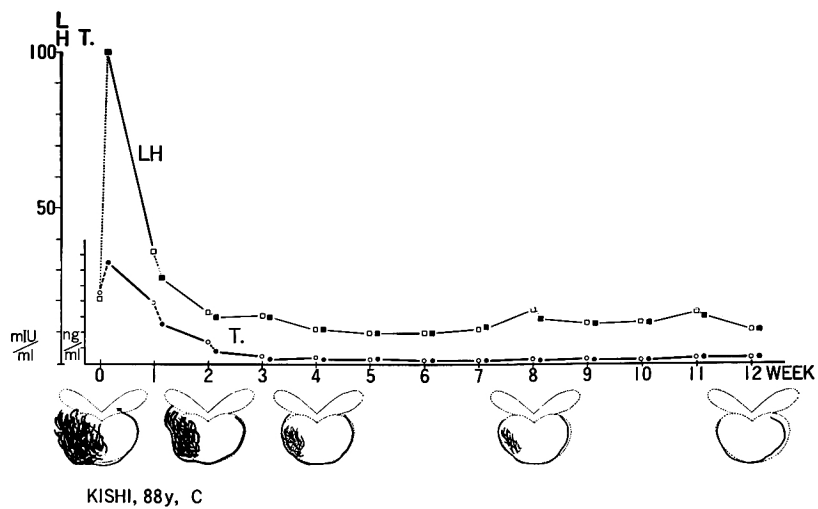
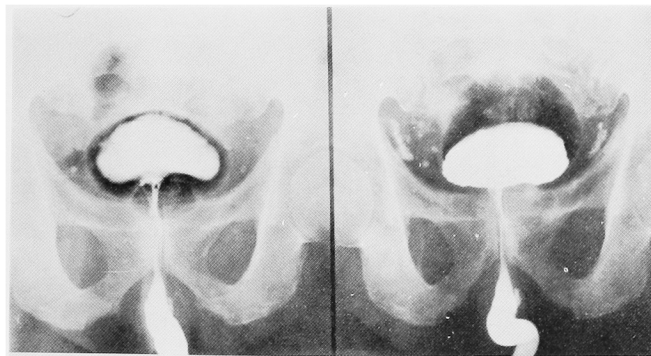
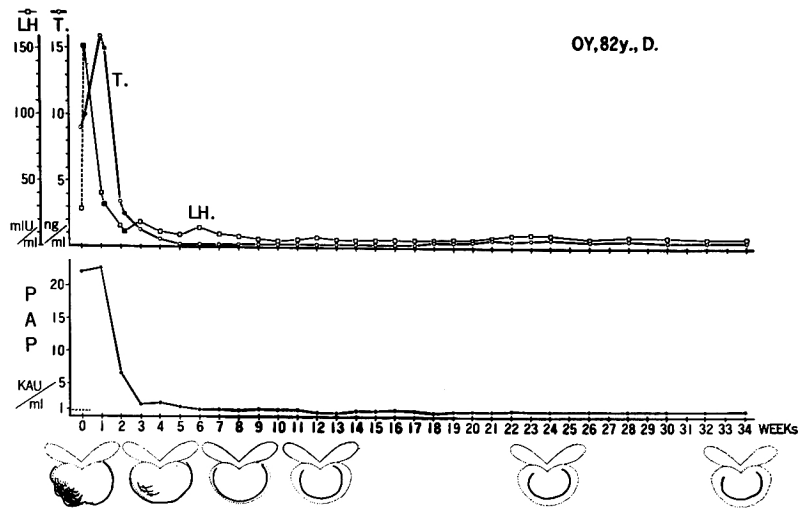


Fig. 2. 病期C症例の治療経過 (No. 6, K.  $T_3N_xM_0$ )



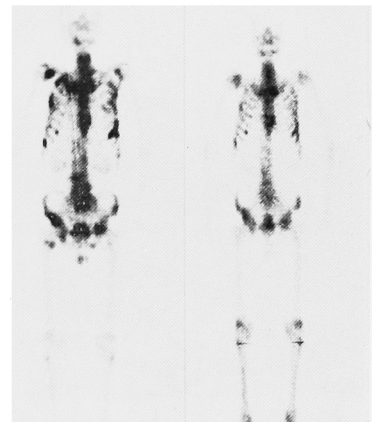
BEFORE

AFTER 12 WEEKS

前

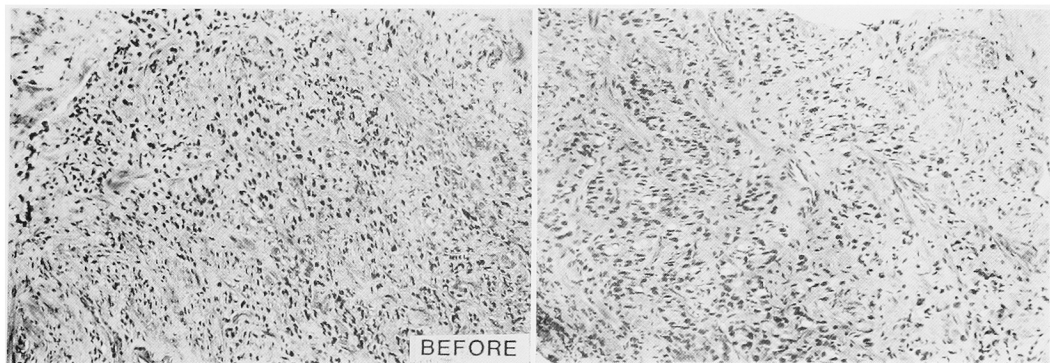
(尿道造影)

12週後



BEFORE AFTER 20 WEEKS

前 (骨スキャン) 20週後



前

(生検像)

12週後

Fig. 3. 病期D症例の治療経過 (1) (No. 12, OY. T<sub>2</sub>N<sub>4</sub>M<sub>1</sub>)



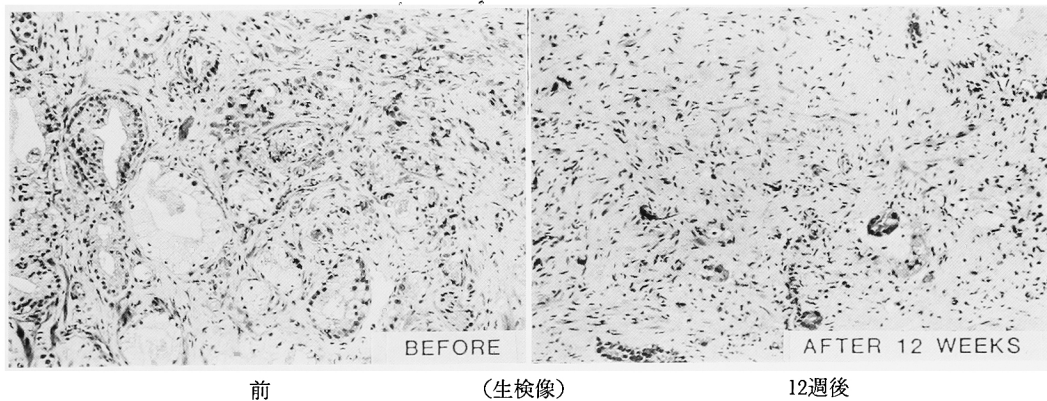
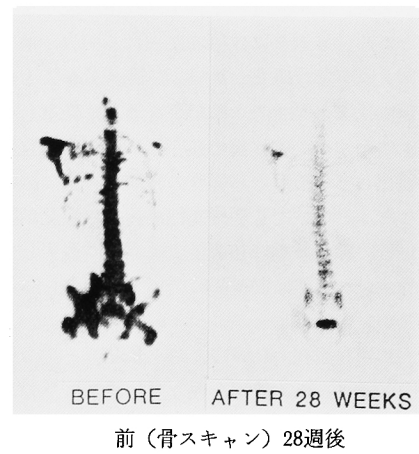
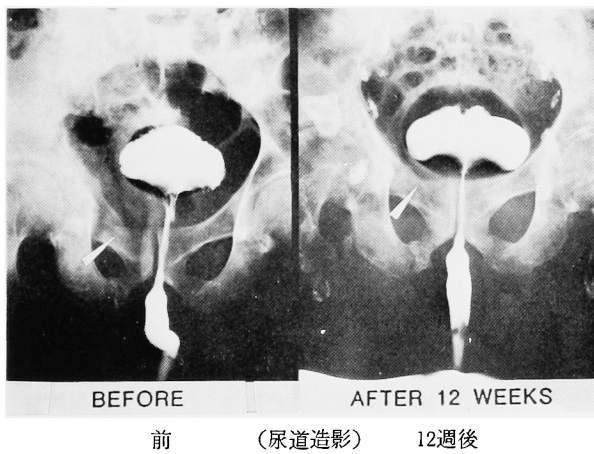
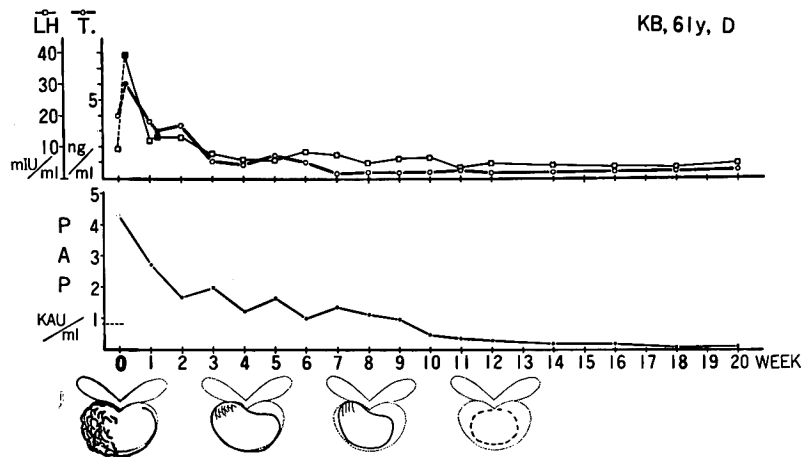


Fig. 5. 病期D症例の治療経過 (No. 10, KB. T<sub>3</sub>N<sub>1</sub>M<sub>1</sub>)

針生検では変性癌細胞の浸潤がかなり認められている。なお、20週後の骨スキャン像ではかなりの改善所見がえられている。

引続き外来通院にて TAP 投与がおこなわれ、1年後の現在では完全に健康を回復しているが、前立腺針生検と骨スキャン像ではより一層の改善はみられず、治療の限界と考えられた (Fig 3)。

症例 No.8, IGR 64歳11カ月 ( $T_3N_4M_1$ )

2, 3年来右下肢痛あり、神経痛の治療を受けていた。また、1年程前から軽度の排尿困難出現、さらに数カ月来腰・下肢痛激化したため当科受診。

前立腺は鶏卵大、右半部大きく隆起、かつ凹凸不正、周辺まで硬く浸潤、針生検にて高分化腺癌の所見がえられた。PAP は 185 KAU と高値、両肺部に多発性転移がみられ、骨スキャンにて骨盤骨のほか胸椎の一部転移所見、リンパ管造影にて旁大動脈リンパ節までの転移が認められている。

入院、TAP-144 1日1回皮下注投与をおこなったところ、6週後には疼痛まったく消失、前立腺は小鶏卵大に萎縮、軟化、PAP も 18.4 KAU と低下。12週後には PAP は 2.5 KAU とさらに低下したが、肺野にはわずかに転移巣の残存がみられ、前立腺も萎縮、軟化しているがなお軽度の浸潤が一部に触知された。なお、針生検でも萎縮変性癌病巣の散見が認められている。肺転移巣は16週後には完全に消失しているが、骨スキャン像は20週後においてもあきらかな改善をみていない。

40週時現在、PAP は 0.4 KAU と正常化し、全身的にはまったく健康を取り戻しており、骨スキャンにて軽度ながら改善所見がえられている (Fig 4)。

症例 10, KB 61歳5カ月 ( $T_3N_XM_1$ )

2年来腰痛あり、坐骨神経痛の診断で加療中 (排尿障害についてはほとんど自覚なし)。偶然自宅で転倒、以来激痛とともに右下肢が動かなくなった。整形外科

医受診、骨盤病的骨折と同時に直腸診にて前立腺硬結が認められたので当科に送院。

前立腺は鶏卵大、右半部凹凸不正、かたく周辺まで浸潤、あきらかに癌の所見があったのでただちに牽引療法と TAP-144 持続皮下注を開始した。なお、針生検では中等分化腺癌 (一部浸潤性) の所見がえられ、PAP は 4.3 KAU と高く、かつ骨スキャンにて骨盤をはじめ多発性骨転移が認められている。

治療開始1週後には自発痛消失、4週後には屈伸運動にても疼痛なく、前立腺は軟化、扁平化し、PAP も 0.8 KAU と低下をきたした。8週後には起坐も可能、前立腺は小鶏卵大に萎縮、12週時には杖を用いての歩行も可能となり、X線像にて骨折部治癒所見をあきらかに確認することができた。なお、前立腺は高度に萎縮、ようやく採取しえた針生検組織では増生結合織内に少数の高度萎縮癌病巣を認めるのみとなっている。

以後は TAP-144 は1日1回皮下注にきりかえられ、28週後の現在骨スキャン像顕著改善、まったく健康を回復、軽度の労作も可能となっている (Fig. 5)。

なお、本例は治療開始時 GOT 76, GPT 80 U/ml と軽度肝障害の所見がみられたが、本剤投与による影響はまったくなく、入院安静のためか、退院時にはそれぞれ26, 18と低下、正常化している。

再燃症例における臨床効果：

3例のうち1例では腰痛の軽快、他の1例では前立腺腫瘍の軽度縮小と軟化がみられた。残りの1例はまったく無効であり、2カ月後に癌死した (Table 2)。

## 2 副作用

本剤はポリペプチド製剤であるが、注射後顔面紅潮などのアレルギー反応は1例もみられなかった。一般血液検査では異常なく、また血液生化学検査でも総コレステロール、トリグリセリドの軽度上昇が数例にみられたほかは特記すべき変化はみられていない。今回

Table 2. 再燃症例治療経過

| 症 例<br>No. | 氏 名<br>年 齢 | 臨床<br>病期       | 生検組織像   |                | 既 往 治 療            | 12週時<br>における<br>総合<br>評価 | 12週後の臨床経過                   |
|------------|------------|----------------|---------|----------------|--------------------|--------------------------|-----------------------------|
|            |            |                | 分化<br>度 | 異型度<br>(Gaeta) |                    |                          |                             |
| 20         | SB, 87     | D <sub>2</sub> | 中       | IV             | 除率照射<br>エストラサイト4年間 | 0-B                      | エストラサイト+5-FUに変更<br>6カ月後現在不変 |
| 21         | IN, 64     | D <sub>2</sub> | 低       | III            | EE 4年間             | 0-A                      | EE+5-FUに変更<br>5カ月後現在増悪傾向    |
| 22         | KB, 79     | D <sub>2</sub> | 低       | IV             | STILB, 1年間         | 0-0                      | 多剤併用療法に変更するも<br>増悪、2カ月後癌死   |

Table 3. Leuprolide 投与経過における一般血液ならびに血液生化学所見の変動

| 検 査 事 項  |                      | 前        | 12週        |
|----------|----------------------|----------|------------|
| 血色素量     | g/dl                 | 12.6±0.6 | → 12.4±0.5 |
| 赤血球数     | ×10 <sup>9</sup> /μl | 389±17   | → 399±15   |
| 白血球数     | ×10 <sup>3</sup> /μl | 6.4±0.3  | → 5.5±0.3  |
| 血小板数     | ×10 <sup>3</sup> /μl | 240±18   | → 197±12   |
| 総蛋白      | g/dl                 | 6.5±0.1  | → 6.8±0.1  |
| GOT      | IU/l                 | 21.9±2.1 | → 23.4±2.0 |
| GPT      | IU/l                 | 18.8±2.4 | → 15.4±1.2 |
| BUN      | mg/dl                | 15.8±0.9 | → 17.1±1.2 |
| 総コレステロール | mg/dl                | 158±11   | → 189±7    |
| トリグリセリド  | mg/dl                | 131±14   | → 142±14   |

備考：一般血液検査は malignant lymphoma の1例を除く全末治療例 (n=18)

その他の検査は全末治療例 (n=19)

※…P<0.05

の臨床検討においては心血管系障害や肝障害を合併する高齢者も多数みられ、しかも最長1年におよぶ長期投与がおこなわれている。それにもかかわらず、合併症の増悪は1例もみられていない (Table 3)。

### 3 血中ホルモン変動

TAP 投与経過においてももっとも顕著な変化がみられたものは LH, T, ならびに E<sub>2</sub> であり、しかも3者の変動様式にはかなりの類似ないし関連性がみられていた (Fig. 6)。

LH と FSH (1日1回皮下注射時)：

治療第1日では TAP 投与後4時間 LH は平均4.5倍と顕著な上昇を示す (LH 分泌反応)。第2日では LH の基礎値は依然として高値 (平均開始当初の4.7倍) を示すが TAP 投与後の LH 分泌反応はもはやみられなかった。以後1週、2週と経過するにしたがい LH 分泌反応はなく、基礎値も次第に低下し、4週後には最低レベルに達する。以後 TAP 投与続行にても変化なく平均当初の35%値の維持がみられていた。FSH においてもほぼ同様の変動推移がみられたが、FSH 分泌反応は第1日で平均2倍と軽微であった。

T. (1日1回皮下注射時)

反応時間にずれがみられたが、全般的には LH に呼応した変動、推移がみられた。すなわち第1日では TAP 投与後4時間 T は平均10%とわずかながら上昇をみている。第2日の基礎値はさらに高く (平均当初の13%増)、TAP 投与4時間後にもわずかながら上昇がみられている。ところが1週後に至ると TAP 投

与後の上昇は全くみられず、基礎値自体も下降傾向を示し、2週、3週後にいたると急速な下降をみ、5週後には最低レベルに達する。以後は変化なく去勢レベルないしそれ以下の最低値維持が続く。

1 回皮下注と持続皮下注との相異：

両グループとも1日20mg と TAP の投与量は同一であるが、LH 分泌反応ならびに T の上昇傾向は持続皮下注グループでは軽度であった。しかしながら4～5週以後における LH, T には相異はみられなかった (Fig. 7)。

E<sub>2</sub>：持続皮下注グループにおいてのみ E<sub>2</sub> の検討がなされたが、その変動・推移は T のそれとほぼ同一パターンであり、4～5週以後には測定限界ないしそれ以下の低値を示していた。

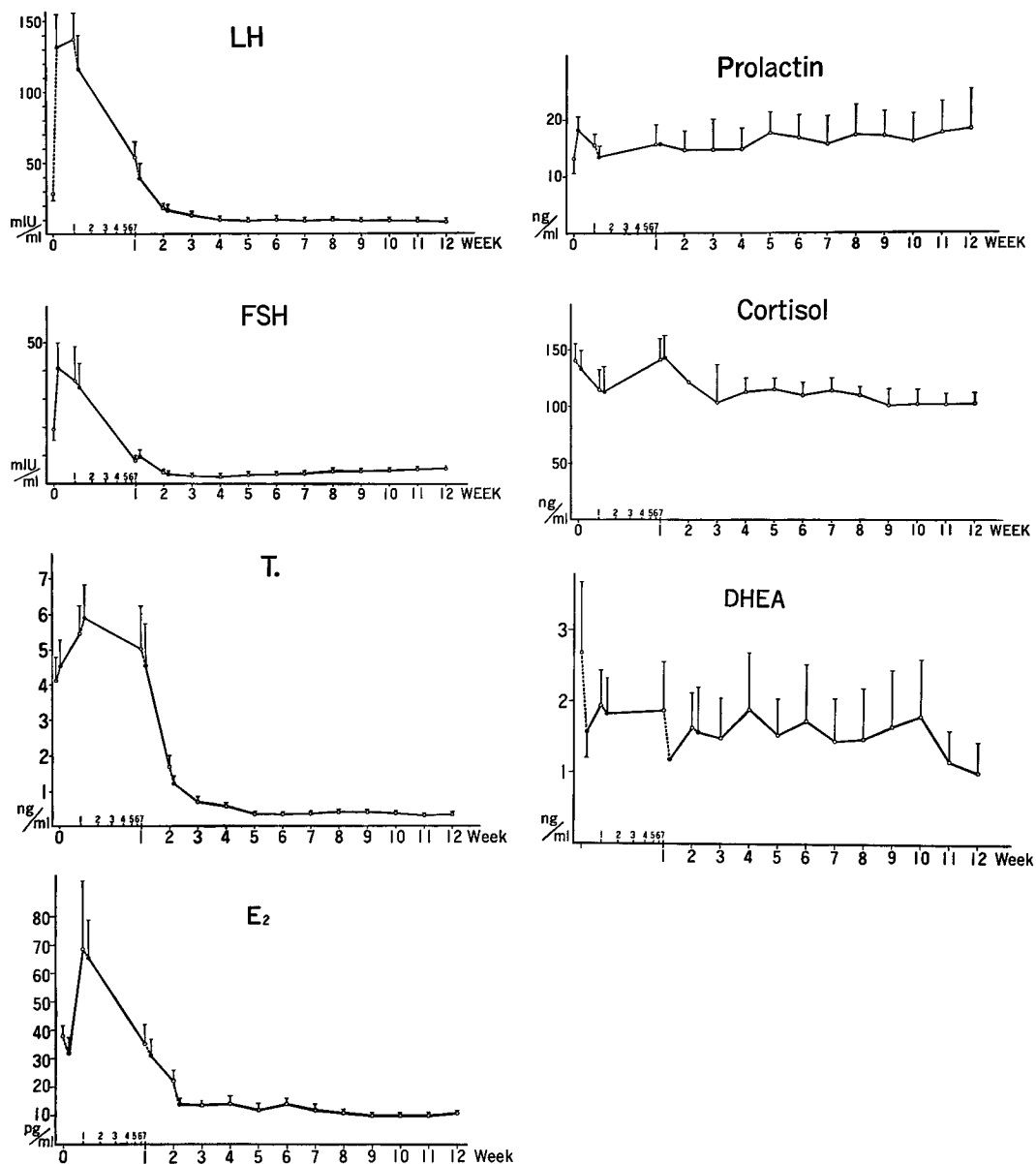
PRL など・

1日1回皮下注、または持続皮下注を問わず、全経過において PRL はほとんど変化なく、またコーチゾールと DHEA は有意ではないが漸減の徴を示していた。なお、17-OH-prog. は5例において投与前と12週後のみ測定がおこなわれ、あきらかな減少をみとめている (前 1.101±0.185, 12週後 0.169±0.030, n=5)。

## 考 察

### 1 LH・RH analog の開発と臨床応用：

内分泌の臨床においては Schally (1971) の研究成果にもとづき合成された LH・RH が広く用いられている。LH・RH の生体内における代謝は迅速である。長時間にわたり強力な LH・RH 作用効果を発揮する薬剤の開発をめざして数多くの努力がはらわれてきた。LH・RH は decapeptide であり、NH<sub>2</sub>-terminal の修飾や2, 3, 6位の D-アミノ酸置換などの操作により50倍も強力な analog がえられている。今回試用した (D-Leu<sup>6</sup>, des Gly-NH<sub>2</sub><sup>10</sup>) LH・RH ethylamide はそのひとつである。当初これら LH・RH analog は性機能障害の臨床で試用された<sup>3)</sup>。また、これら LH・RH analog を大量かつ長期投与をおこなうとき下垂体・性腺系機能が抑制されるという逆の現象があきらかとなり<sup>4)</sup>、まず性腺機能抑制や避妊への適応が考えられてきた<sup>5-8)</sup>。ついで、最近にいたっては性ホルモン依存癌である乳癌や前立腺癌に対する効果も検討されている<sup>9-12)</sup>。(D-Trp<sup>6</sup>) LH・RH や (D-Ser(Bu)<sup>6</sup>) des Gly-NH<sub>2</sub><sup>10</sup>-LH・RH ethylamide については、1日50～100μg 皮下注または500μg×2回鼻腔内投与 (intranasal application) の報告があり、Stage C はもちろんのこと



備考：LH, FSH, T, PRL, Cortisol… 1日1回皮下注射

E<sub>2</sub>, DHEA…持続皮下注入

Fig. 6. Leuprolide 1日 20 mg 連日皮下注射与時における血中各種ホルモンの変動・推移

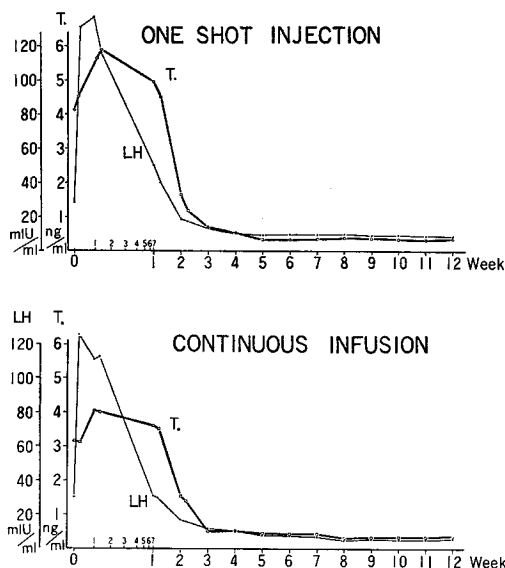


Fig. 7. Leuprolide 1日 20 mg 連日皮下注射投与時における血中 LH および T の変動・推移 (1日1回注射と持続注入時との対比)

Stage D 前立腺癌症例に対してもあきらかな制癌効果がみられている。著者は、LH・RH analog の前立腺癌に対する制癌効果を再確認する目的で (D-Leu<sup>6</sup>, des Gly-NH<sub>2</sub><sup>10</sup>) LH・RH ethylamide 1日 20 mg 皮下注という大量投与を試みたものである。先に述べたごとく、Stage B,C では全例、Stage D でも12例中5例は本剤投与のみで癌病変を十分に抑制することができた。

著者の臨床経験からすれば、本剤の制癌効果は中等量のエストロゲン剤投与に匹敵する程度のものである。しかしながら、副作用は皆無に近く、心血管系障害や肝障害を合併している高齢者に対しても安心して投与しうる利点を持っている。未治療症例に対する第1選択薬として推奨さるべきものである。

## 2 血中 T、低下機序：

今回の臨床検討において、下垂体、睪丸系の一過性機能亢進と、これに引続く急速かつ顕著な機能低下という特異的なホルモン変動・推移がみられた。これは従来の臨床報告と同一のパターンである。LH・RH は雌性動物性機能調節機構において睪丸からの negative feedback を受けながら、視床下部が下垂体を律動的に刺激する媒体である。superactive LH・RH analog はその作用効果を高めるべく開発されたものであり、大量長期投与によって下垂体機能低下を招来することは一見矛盾した現象のように思われる。まず、この点について検討してみよう。

## 下垂体に対する作用：

LH・RH は下垂体前葉細胞に対し、LH 放出促進と LH 生合成促進の2面的作用をもっている。いずれも前葉細胞膜レベルのレセプターを介して起る現象で、LH・RH 投与後短時間にまず迅速かつ一過性の LH 放出がみられる。ついで暫時の準備時間の後に LH 生合成がようやく開始され、LH の補給がなされる。生理的環境にあっては視床下部からの LH・RH 刺激は律動的であり、前葉細胞の LH 放出と生合成とはひとつの釣合いを保っている。これに対し、人為的に外因性 LH・RH を大量かつ連続して投与する時には生合成が放出に間に合わなくなるという現象が招来する。しかも superactive LH・RH analog は前葉細胞レセプターに対する結合能からもあきらかなごとく、LH・RH に比べ前葉細胞に対する作用効果ははるかに強力である。大量かつ連続投与をおこなえば、当初一過性に LH の上昇がみられるが、間もなく前葉細胞の疲弊がみられ、かえって LH の低下という現象がみられることになる<sup>4,13)</sup>。臨床例にみられる血中 LH, FSH の特異的な変動・推移は過剰刺激に続発する下垂体前葉の疲弊と解するのが妥当と思われる。

## 睪丸間細胞に対する作用：

エストロゲン剤大量投与時に血中 LH は急速かつ顕著な低下を示し、4週後には測定限界以下となり、同時に血中 T は去勢レベルまで低下する。medical castration と言われるゆえんである。これに対し、LH・RH analog は大量長期投与をおこなっても血中 LH の低下は投与前値の40%程度に留まっている。それにもかかわらず、血中 T は去勢レベルないしそれ以下に低下する。これは血中 T 低下に下垂体以外の別個の因子が関与していることを示すものである。ラット *in vivo* 実験において、LH・RH analog 投与により睪丸間細胞の LH/hCG レセプター結合部位数の減少とならんで睪丸重量減少と血中 T の低下のおこることが知られている。いっぽう、*in vivo* 実験において、睪丸間細胞と LH・RH analog との強い親和性も認められており、LH・RH analog が直接睪丸に働き LH/hCG レセプターレベルでアンドロゲン生合成を阻害していることは否定することのできない現象であろう<sup>14)</sup>。

ラット睪丸におけるアンドロゲン生合成の主要な経路は pregnenolone を前駆体とする  $\Delta^4$ -pathway である。LH・RH analog 投与時には、17 $\alpha$ -OH-hydroxylase ; 17, 20-desmolase が阻害され、T,  $\Delta^4$ -dione, 17 $\alpha$ -OH-prog. の生成低下がみられてい

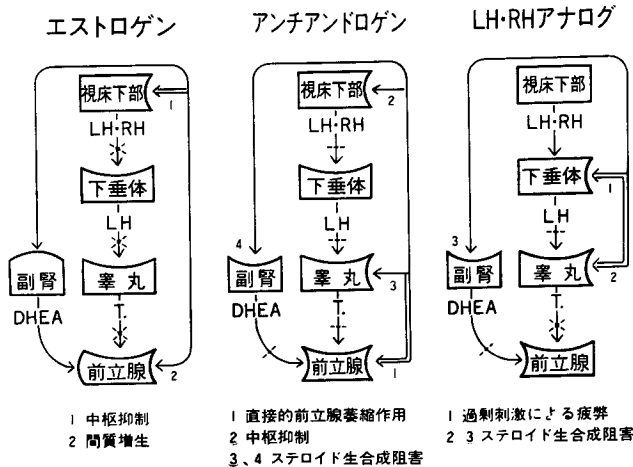


Fig. 8. 各種ホルモン剤の抗前立腺作用のメカニズム

る<sup>8)</sup>。臨床例においても T,  $17\alpha$ -OH-prog. の低下がみられることからラットと同様なステロイド生成成阻害がおこっているものと考えられる<sup>6,7,9,15,16)</sup>。ラット実験では aromatization 亢進によるエストロゲン上昇の報告もみられているが、臨床例にあっては著者を含め血中 T. 低下の所見であり、今後再検討が必要である<sup>7,9,15)</sup>。なお、血中コルチゾール、DHEA については有意な変動はみられず、 $E_2$ ,  $17\alpha$ -OH-prog. の低下はもっぱら睾丸ステロイド生成成阻害によるものと考えることができる。

以上総合するに、LH-RH analog 投与時にみられる血中 T. の低下は、下垂体疲弊による低下ならびに LH-RH analog 自体の睾丸間細胞への直接的阻害によって招来するものと結論することができる。

### 3 制癌機序と今後の問題点：

Superactive LH-RH analog 大量長期投与時には下垂体、睾丸機能抑制により血中 T. の顕著な低下が招来する。エストロゲン剤投与時と同様の medical castration とも言うべき間接的効果が制癌効果の本態である。しかしながら、エストロゲン剤投与時と異なり、PRL 分泌亢進ならびに副腎皮質機能亢進の所見はみられていない。癌病巣再燃の一因子と考えられている PRL や副腎性アンドロゲンの分泌亢進のみられぬことは消極的ではあるが、制癌効果においてエストロゲン剤より有利と考えられる。

アンドロゲン依存性をもつ前立腺癌に対し十分なる制癌効果を発揮するためには、medical castration という間接効果のみでは不十分である。前立腺に直接働き、これを萎縮させる作用効果も必要である。著者は、外因性アンドロゲン去勢ラット副性器發育肥大作

用に対する本剤の影響を検討したが、残念ながら直接的抗前立腺作用を認めることができなかった<sup>17)</sup>。エストロゲン大量投与時には T.- $5\alpha$ -reductase 阻害や間質増生による癌病巣への直接効果も期待するが、副作用も多い。ここで考えられるのは強力な直接的抗前立腺作用を有する酢酸クロルマジノンを中心とするアンチアンドロゲン剤である。酢酸クロルマジノンは T. 選択的摂取阻害やレセプター結合阻害のメカニズムで強力な直接的抗前立腺作用を発揮する。100 mg 経口投与時には軽度の視床下部・下垂体系の抑制と副腎皮質抑制という間接効果も加わり、中等量エストロゲン剤投与に匹敵する制癌効果を示す。しかも、心血管系への副作用は皆無である。間接的抗前立腺作用を示す LH-RH analog, 直接的抗前立腺作用を示すアンチアンドロゲン剤との併用が今後の話題となろう (Fig. 8)。

LH-RH analog 製剤において検討すべきもうひとつの事項は剤形ならびに投与方法である。ペプチドであり水溶液の剤形で供給されている。LH-RH にくらべ long-acting とはいえ、1日1回の皮下注射が必要である。年余にわたる長期投与を必要とする前立腺癌の臨床にあっては余りにも煩雑である。鼻腔内投与も一法ではあるが吸収効率に難点がある。デポ化ないし徐放性をもたせ2週に1回皮下注という剤形の開発が要望される。

本研究は厚生省がん研究助成金による前立腺癌研究の一環としてなされたものである。前立腺生検標本よりの病理組織学的効果判定について御協力いただいた群馬大学医学部第一病理学教室、石田陽一教授、中里洋一講師に深謝いたします。

## 文 献

- 1) Shida K : Fundamental and clinical study on antiandrogens-androgen-dependency of prostatic tumors and clinical application of antiandrogens. *The asian medical J* **24** : 747 ~776, 1981
- 2) 志田圭三・辻 一郎・島崎 淳・新島端夫・岸本孝・高井修道・吉田 修・大森弘之・近藤 厚：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** : 1553~1574, 1980
- 3) Happ J, Weber T, Callensee W, Ermert JA, Eshkol A and Beyer J : Treatment of cryptorchidism with a potent analog of gonadotropin-releasing hormone. *Fertil Steril* **29** : 552~555, 1978
- 4) Cusan H, Auclair C, Belanger A, Ferland L, Kelly PA, Seguin C and Labrie F : Inhibitory effects of long term treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist on the pituitary-gonadal axis in male and female rats. *Endocrinology* **104** : 1369~1376, 1979
- 5) Schally AV, Arimura A and Coy DH : Recent approaches to fertility control based on derivatives of LH-RH. *Vitam Horm (NY)* **38** : 257~323, 1980
- 6) Crowley WF, Comite F, Vale W, Revier J, Loriaux DL and Cutler GB : Therapeutic use of pituitary desensitization with a long-acting LHRH agonist : A potential new treatment for idiopathic precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* **52** : 370~372, 1981
- 7) Tolis G, Mehta A, Comaru-Schally AM and Schally AV : Suppression of androgen production by D-tryptophan-6-luteinizing hormone-releasing hormone in man. *J Clin Invest* **68** : 819~822, 1981
- 8) Labrie F, Belanger A, Cusan L, Seguin C, Pelletier G, Kelly PA, Reeves JJ, Lefebvre F-A, Lemay A, Gourdeau Y and Raynaud JP : Antifertility effects of LHRH agonists in the male. *J Andrology* **1** : 209~228, 1980
- 9) Faure N, Labrie F, Lemay A, Belanger A, Gourdeau Y, Laroche B and Robert G : Inhibition of serum androgen levels by chronic intranasal and subcutaneous administration of a potent luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) agonist in adult men. *Fertil Steril* **37** : 416~424, 1982
- 10) Tolis G, Ackman D, Stellos A, Mehta A, Labrie F, Fazekas TA, Comaru-Schally A M and Schally AV : Tumor growth inhibition in patients with prostatic carcinoma treated with luteinising hormone-releasing hormone agonists. *Proc Natl Acad Sci* **79** : 1658 ~1662, 1982
- 11) Redding TW and Schally AV : Inhibition of prostate tumor growth in two rat models by chronic administration of D-Trp<sup>6</sup> analogue of luteinizing hormone-releasing hormone. *Proc Natl Acad Sci USA* **78** : 6509~6512, 1981
- 12) DeSombre ER, Johnson ES and White W F : Regression of rat mammary tumors effected by a Gonadoliberein analog. *Cancer Rerearch* **36** : 3830~3833, 1976
- 13) Sandow J, Rechenberg W, Jerzabek G and Stoll W : Pituitary gonadotropin inhibition by a highly active analog of luteinizing hormone-releasing hormone. *Fertil Steril* **30** : 205~209, 1978
- 14) Auclair C, Kelly PA, Coy DH, Schally A V and Labrie F : Potent inhibitory activity of (D-Leu<sup>6</sup>, des-Gly-NH<sub>2</sub><sup>10</sup>) LHRH ethylamide on LH/hCG and PRL testicular receptor levels in the rat. *Endocrinology* **101** : 1890~1893, 1977
- 15) Linde R, Doelle GC, Alexander N, Kirchner F, Vale W, Rivier J and Rabin D : Reversible inhibition of testicular steroidogenesis and spermatogenesis by a potent gonadotropin-releasing hormone agonist in normal men. *New Engl J Med* **305** : 663~667, 1981
- 16) Bergquist C, Nillius SJ, Bergh T, Skarin G and Wide L : Inhibitory effects on gonadotropin secretion and gonadal function in men during chronic treatment with a potent

stimulatory luteinizing hormone-releasing 17) 山中英寿：未発表データ  
hormone analogue. Acta endocr (Kbh) 91 :  
601~608, 1979

(1983年12月23日受付)