

前立腺癌内分泌療法

—LH-RH analogue, ICI 118630 (Zoladex®) と
去勢術あるいはエストロゲン療法との臨床比較試験—

Zoladex 共同研究グループ (代表: 園田孝夫教授)

宇佐美道之²⁾*, 古武 敏彦²⁾*, 松田 稔¹⁾*
岡島英五郎³⁾*, 長船 匡男⁴⁾*, 赤座 英之⁵⁾*
新島 端夫⁵⁾, 阿曾 佳郎⁶⁾, 荒木 徹⁷⁾
板谷 宏彬⁸⁾, 大井 好忠⁹⁾, 大川 順正¹⁰⁾
大森 弘之¹¹⁾, 小幡 浩司¹²⁾, 片山 喬¹³⁾
守殿 貞夫¹⁴⁾, 熊澤 淨一¹⁵⁾, 小磯 謙吉¹⁶⁾
小柳 知彦¹⁷⁾, 齊藤 泰¹⁸⁾*, 坂田安之輔¹⁹⁾
酒徳治三郎²⁰⁾, 佐長 俊昭²¹⁾, 新谷 浩²²⁾
高羽 津²³⁾, 竹内 正文²⁴⁾, 中神 義三²⁵⁾
難波 克一²⁶⁾, 久住 治男²⁷⁾, 町田 豊平²⁸⁾
宮崎 重²⁹⁾, 小川 暢也³⁰⁾*, 園田 孝夫¹⁾*

ENDOCRINE THERAPY FOR PROSTATIC CARCINOMA

—THE CLINICAL TRIAL TO COMPARE THE EFFICACY OF
LH-RH ANALOGUE, ICI 118630 (ZOLADEX®) WITH
CASTRATION OR ESTROGEN—

Michiyuki USAMI, Toshihiko KOTAKE, Minoru MATSUDA,
Eigoro OKAJIMA, Masao OSAFUNE, Hideyuki AKAZA,
Tadao NIIJIMA, Yoshio Aso, Tohru ARAKI, Hiroaki ITATANI,
Yoshitada OHI, Tadashi OHKAWA, Hiroyuki OHMORI,
Koji OBATA, Takashi KATAYAMA, Sadao KAMIDONO,
Joichi KUMAZAWA, Kenkichi KOISO, Tomohiko KOYANAGI,
Yutaka SAITO, Yasunosuke SAKATA, Jisaburo SAKATOKU,
Toshiaki SACHOU, Hiroshi SHINTANI, Minato TAKAHA,

*: 判定委員

1) 大阪大学, 2) 大阪府立成人病センター, 3) 奈良
県立医科大学, 4) 箕面市立病院, 5) 東京大学,
6) 浜松医科大学, 7) 倉敷成人病センター, 8) 住友
病院, 9) 鹿児島大学, 10) 和歌山県立医科大学,
11) 岡山大学, 12) 名古屋第二赤十字病院, 13) 富
山医科薬科大学, 14) 神戸大学, 15) 九州大学,
16) 筑波大学, 17) 北海道大学, 18) 長崎大学,
19) 新潟県立がんセンター, 20) 山口大学, 21) 社
会保険小倉記念病院, 22) 関西医科大学, 23) 国立
大阪病院, 24) 愛媛大学, 25) 日本医科大学第一付
属病院, 26) 岡山市立市民病院, 27) 金沢大学,
28) 東京慈恵会医科大学, 29) 大阪医科大学: 泌尿
器科, 30) 愛媛大会: 薬理学

Masafumi TAKEUCHI, Yoshizo NAKAGAMI, Katsuichi NANBA,
Haruo HISAZUMI, Toyohi MACHIDA, Shigeru MIYAZAKI,
Nobuya OGAWA and Takao SONODA

The Zoladex multicenter study group
(Chief director: Prof. T. Sonoda)

A multicenter randomized clinical trial was carried out between May, 1986 and May, 1987 involving 82 patients with stage B-D prostatic carcinoma from 29 centers. The clinical efficacy, endocrine effect, safety and usefulness of the luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) analogue and other endocrine manipulations in the treatment of prostatic carcinoma. Zoladex® depot containing 3.6 mg of ICI 118,630, an LH-RH analogue, was administered every four weeks 3 times in total. Patients in the control group received either 300 mg of diethylstilbestrol diphosphate orally daily for 12 weeks or orchidectomy.

An antitumor effect (CR+PR) was observed in 21 of the 33 patients (63.6%) in the Zoladex group and in 22 of the 33 (66.7%) in the control group, showing no significant difference between the two groups. There was no significant difference in overall subjective response either; 21 of the 33 (63.6%) in the Zoladex group and 22 of the 33 (66.7%) in the control group. In both groups, 100% endocrine effect was obtained as shown by achievement of castration in all patients. Adverse reactions were observed in 14 of the 33 (42.4%) patients treated with Zoladex as compared with 19 of the 33 (57.6%) control patients, resulting in no significant difference in the incidence between the two groups. These adverse reactions were not so severe as to require withdrawal from the study. In both groups, the treatment was assessed as slightly or more useful in 29 of the 33 (87.9%) patients.

From these results, it is concluded that Zoladex, 3.6 mg depot, is a useful drug for treatment of prostatic cancer, having clinical efficacy and endocrine effects comparable to those of the conventional endocrine manipulations, being safe, and causing less physiological and psychological pain.

(Acta Urol. Jpn. 34: 1853-1863, 1988)

Key words: Prostatic carcinoma, Endocrine therapy, LH-RH analogue, ICI 118630 (Zoladex®), Castration, Estrogen

はじめに

ICI 118630 (Zoladex®) depot 製剤は英国 ICI 社で合成された LH-RH analogue の徐放化製剤で、皮下1回投与した場合、その作用が28日間にわたり持続するよう設計されている¹⁾。すでにわれわれは第1相および第2相臨床試験で安全性ならびに臨床至適用量を確認し、Zoladex 3.6 mg depot 4週毎投与は前立腺癌患者に対し、安全でかつ臨床効果の高い治療法であることを示した^{2,3)}。今回は、本治療法を、現在のところ前立腺癌に対して標準的な内分泌療法であると思われる去勢術またはエストロゲン療法と、その臨床効果、安全性および有用性について比較検討したので報告する。

対 象

対象は1986年5月より1987年5月までに29施設に来院し、病理組織学的に腺癌と診断された前立腺癌症例で、次の選択基準を満たした82例である。

- 1) 臨床病期 B～D のもの。
- 2) Performance status (以下 P.S.) は厚生省がん研究小山・斉藤班の5段階分類を用い grade 0～3 で、少なくとも3カ月以上の生存が期待されるもの(ただし、grade が4であっても、骨転移によるものは可とする)。
- 3) 客観的測定または評価可能な病巣を有するもの(たとえば骨転移、軟部組織への転移が客観的に証明され、あるいは前立腺被膜内外に腫瘍が拡散しているもの)。
- 4) 患者もしくは家族の同意を得たもの
また下記に該当するものは対象から除外した。
 - 1) 睾丸摘除術歴を有するもの。
 - 2) 既治療歴を有するもの。
 - 3) 活動性重複癌を有するもの。
 - 4) 重篤な合併症(肝、腎、心やその他の循環器系、骨髓機能に重篤な障害)のあるもの。
 - 5) 主治医が本試験に不適当と判断したもの。

方 法

試験方法は、あらかじめコントローラーにより無作為に割り付けられた指示書による「Zoladex 療法」と「去勢術またはエストロゲン療法」との無作為化非盲検比較試験である。Zoladex 投与群に割り付けられた患者には、アイ・シー・アイファーマ製薬(株)より提供を受けた Zoladex 3.6mg 含有 depot 製剤を4週ごと腹部皮下に1回、12週間にわたり計3回投与した。比較対照群として去勢術またはエストロゲン療法に割り付けられた患者は主治医の判断をもとにどちらかの治療法を選択できるものとした。なお、去勢術では両側睾丸摘除術(被膜下摘除でも可)を、エストロゲン療法では、リン酸ジェチルスチルベストロール 100mg、1日3回計 300mg を12週間連日経口投与した。

自己覚所見および血液生化学的所見は原則として、4週間隔で12週まで定期的に観察した。

内分泌効果判定用の採血は0, 2, 4, 8, 12週の計5回、また下垂体計測や心電図、心胸郭比などは試験の前後で検査した。

評 価 項 目

1) 原発巣については、直腸からの触診により5段階評価を行い、測定可能な場合はその計測値も記入し、転移巣については部位別に計測評価した。

2) 内分泌効果については血清 LH, FSH, testo-

sterone, prolactin 値を外部機関にて RIA 2 抗体法により統一測定し評価した。

3) 血清 ACP, PAP 値は血中ホルモン測定と同機関で ACP は基質法, PAP は RIA 2 抗体法を用いて測定した。

4) そのほか P.S., 鎮痛剤の使用状況, 自覚症状や副作用の評価方法はすでにわれわれが発表した Zoladex 連日皮下投与による第2相臨床試験⁴⁾ および徐放型 Zoladex® の第1, 2相臨床試験で用いたものである。

効 果 判 定

効果判定方法, 判定時期も前回までの研究と同じ方法で治療後12週で判定した。

1) 対象病巣改善度

Table 1 の判定基準により, 完全効果 (complete response: CR), 部分効果 (partial response: PR), 不変 (no change: NC), 進行 (progressive disease: PD) の4段階で評価した。

2) 内分泌効果

血清 testosterone 値が去勢域 (1 ng/ml 未満) まで減少したものを内分泌効果ありとした。

3) 自覚症状総合改善度

P.S., 自覚症状および鎮痛剤使用量の評価を総合し, 主治医により①なし→なし, ②著明改善, ③中等度改善, ④軽度改善, ⑤不変, ⑥悪化の6段階に評価した。

Table 1. 効果判定基準

完全効果 (complete response: CR)
臨床所見, X線所見, 骨スキャン所見および生化学所見上病巣が認められない。
部分効果 (partial response: PR)
進行の項目に示した腫瘍の増悪が認められず, かつ下記の何れか一つを満たしたもの。
・原発巣の分類で1段階以上病巣の縮小がみられたもの。または計測可能な場合は, 計測値 (長径×短径) が50% 以上縮小したもの。
・前立腺の大きさ (長径×短径) が50% 以上退縮したもの。
・骨形成性病巣がX線または骨スキャン所見上退縮を認めたもの。
・骨溶解性病巣がX線所見上萎縮を認めたもの。
・骨以外の計測可能転移病巣の計測値 (長径×短径) が50% 以上縮小したもの。
上昇したPAP が正常化したもの。
(投与前測定値が6ng/ml以上のものの正常化をいう。)
不変 (no change: NC)
進行の項目に示した腫瘍の増悪を認めず, 部分効果と認めるには不十分なもの。
進行 (progressive disease: PD)
以下の何れかに該当するもの。
・原発巣の分類で1段階以上原発巣の進行がみられたもの。または計測可能病巣の場合は計測値 (長径×短径) が25% 以上増大したもの。
・前立腺の大きさ (長径×短径) が50% 以上増大したもの。
・X線または骨スキャン所見上, 骨転移が新しく出現したもの。
・骨以外の計測可能転移病巣の計測値 (長径×短径) が25% 以上増大したもの。
または他の病巣が増悪, 新病巣が出現したもの。

Table 2. 評価可能症例

治療方法	症例数	対象病巣 改善度	内分泌効果	自覚症状 総合改善度	安全度	有用度
Zoladex	42	33	30	31	39	33
Control	40	33	31	32	34	33
Castration	16	14	12	14	14	14
Estrogen	24	19	19	18	20	19
計	82	66	61	63	73	66

Table 3. Control 群における治療方法選択理由

治療方法	症例数	手術拒否	高齢	精神的 苦痛考慮	副作用考慮	その他
Castration	16	0	0	0	13	3
Estrogen	24	16	1	2	0	5

4) 安全度

副作用および臨床検査所見の評価を総合し、主治医により次の4段階で評価した。①全く副作用なし、②一過性の副作用を認めたが治療は継続、③持続性の副作用を認めたが治療は継続、④副作用で投与中止。

5) 有用度

対象病巣改善度、内分泌効果、自覚症状総合改善度、安全度を総合し、主治医により次の5段階で評価した。①非常に有用、②有用、③やや有用、④有用でない、⑤禁使用。

6) データの解析

試験結果の解析は Wilcoxon 検定、 χ^2 -検定、Fisher の直接確率計算法、Student's t-検定や Aspin-Welchi 法で行った。

結 果

対象患者

試験に組み入れられた症例は、Zoladex 群42例、Control 群40例の計82例で、各効果判定項目における評価可能症例を Table 2 に示す。なお、Control 群の内訳は Castration 群16例、Estrogen 群24例となったが、その選択理由は Table 3 に示す。対象病巣改善度では、試験直前の TUR や stage A で対象外例とされたもの3例、重複癌や来院不規則のため除外されたもの3例、不来院のため脱落とされたもの8例、患者の検査拒否により評価不能とされたもの2例の計16例が判定不採用とされた。また、内分泌効果判定では21例、自覚症状総合改善度、安全度、有用度判定でそれぞれ19、9、16例が判定不採用とされた。

対象病巣改善度評価可能症例の背景因子は Table

4 に示す。平均年齢は Zoladex 群 72.0 ± 8.5 歳 (Mean $\pm$ S.D., 以下同様)、Control 群 68.8 ± 8.3 歳、合併症を有するものは Zoladex 群33例中14例、Control 群33例中11例、stage においては転移を有するもの Zoladex 群33例中23例、Control 群33例中22例で、その内訳は Zoladex 群ではリンパ節4例、骨23例、Control 群ではリンパ節4例、肺3例、肝1例、脾1例、骨22例であった。grade 別やその他投与前血清ホルモン値および血清酸フォスファターゼ値に関しても検討したが、いずれにおいても両群間の背景因子に有意な差は認められなかった。

対象病巣改善度

対象病巣改善度を Table 5 に示す。PR 以上の効果が得られた症例は、Zoladex 群33例中21例、63.6%、Control 群33例中22例、66.7%で、NCを加えると Zoladex 群、Control 群ともに 87.9%であった。

病巣別にみると、原発巣では (Table 6) 触診判定で、Zoladex 群33例中19例、57.6%、同じく Control 群で33例中16例、48.5%が改善もしくは正常化している。両群間に差はない。また超音波断層法や CT による2方向計測で評価した結果では、原発巣が50%以上縮小したものは Zoladex 群にはなく、Control 群では14例中3例、21.4%が縮小している。各群の平均縮小率をみると Zoladex 群 $16.1 \pm 16.8\%$ 、Control 群 $31.8 \pm 24.2\%$ であるが、有意差はない。

転移巣に対する効果は Table 7 に示す。リンパ節では Zoladex 群4例中1例に CR、Control 群4例中1例に PR を、肺では Zoladex 群に転移症例はなく、Control 群で3例中2例に CR を認めた。骨

Table 4. 対象症例の背景因子

		Zoladex (n = 33)	Control (n = 33)	Castration (n = 14)	Estrogen (n = 19)	Zoladex vs Control
年齢	~69	13	16	8	8	NS
	70~79	13	15	5	10	
	80~	7	2	1	1	
	平均	72.0±8.5	68.8±8.3	68.2±9.1	69.2±7.9	
合併症	なし	19	22	10	12	NS
	あり	14	11	4	7	
stage	B	6	3	2	1	NS
	C	4	8	1	7	
	D	23	22	11	11	
grade	well	8	7	2	5	NS
	moderate	13	19	7	12	
	poor	12	7	5	2	
血清ホルモン値	LH	mIU/ml 37.7±26.5(33)	44.0±36.3(31)	58.1±50.9(12)	35.2±19.8(19)	NS
	FSH	mIU/ml 26.0±22.6	33.9±32.6	46.7±44.8	25.9±19.3	NS
	Testosterone	ng/ml 6.44±4.12	5.80±2.77	5.53±2.72	5.97±2.87	NS
血清酸フォスファターゼ値	ACP	U 21.6±55.9(32)	17.8±43.3	11.0±10.2	22.1±54.9	NS
	PAP	ng/ml 47.8±120.0	50.1±117.7	37.3±48.0	58.2±146.6	NS

Mean±S.D.

Table 5. 対象病巣改善度

治療方法	評価例数	CR	PR	NC	PD	改善率	
						CR+PR	CR+PR+NC
Zoladex	33	3	18	8	4	63.6%	87.9%
Control	33	3	19	7	4	66.7%	87.9%
Castration	14	2	10	1	1	85.7%	92.9%
Estrogen	19	1	9	6	3	52.6%	84.2%

NS

Table 6. 原発巣に対する効果 ①触診による判定 (66例)

治療方法	評価例数	正常化	改善	不変	悪化	改善率
Zoladex	33	5	14	14	0	57.6%
Control	33	6	10	17	0	48.5%
Castration	14	4	4	6	0	57.1%
Estrogen	19	2	6	11	0	42.1%

NS

②計測による評価 (28例)

治療方法	評価例数	≥50%縮小	25%≤<50%	-25%≤<25%	≥25%増大	50%以上の縮小例	平均縮小率
Zoladex	14	0	5	9	0	0%	16.1±16.8%
Control	14	3	5	6	0	21.4%	31.8±24.2%
Castration	8	3	2	3	0	37.5%	36.4±28.6%
Estrogen	6	0	3	3	0	0%	25.6±17.2%

NS

では Zoladex 群23例中3例, 13%に PR が, Control 群24例中5例, 21%に PR を認めたが, いずれにおいても有意差は認められなかった。また Cont-

rol 群において肝, 脾および軟部組織への転移を有するものが各1例ずつあったが, とともに PD であった。次に stage 別, grade 別に対象病巣改善度を検討

Table 7. 転移巣別改善度

部 位	治療方法	評価例数	CR	PR	NC	PD	改 善 率	
							CR+PR	CR+PR+NC
リンパ節	Zoladex	4	1	0	3	0	25%	100%
	Control	4	0	1	1	2	25%	50%
	Castration	1	0	0	0	1	0%	0%
	Estrogen	3	0	1	1	1	33%	67%
肺	Zoladex	0	0	0	0	0	—	—
	Control	3	2	0	0	1	67%	67%
	Castration	1	1	0	0	0	100%	100%
	Estrogen	2	1	0	0	1	50%	50%
骨	Zoladex	23	0	3	16	4	13%	83%
	Control	24	0	5	15	4	21%	83%
	Castration	11	0	2	8	1	18%	91%
	Estrogen	13	0	3	7	3	23%	77%
その他	Zoladex	0	0	0	0	0	—	—
	Control	2	0	0	0	2	0	0
	Castration	1	0	0	0	1 ^{*1}	0	0
	Estrogen	1	0	0	0	1 ^{*2}	0	0

*1 : 肝・軟部組織

*2 : 脾・軟部組織

したが Zoladex 群と Control 群の間に有意差はなく、また、stage 別、grade 別にも差は認められなかった。

内分泌効果

内分泌効果評価可能症例は Zoladex 群30例、Control 群31例（Castration 群12例、Estrogen 群19例）の計61例で、全例に内分泌効果が認められた。Fig. 1 に各治療別（Zoladex 群、Castration 群、Estrogen 群）の LH, FSH, testosterone, prolactin のホルモン推移を示す。LH では、Zoladex 群と Estrogen 群は試験開始後12週まで有意な下降を、Castration 群は逆に有意な上昇を示した。FSH も Zoladex 群、Castration 群、Estrogen 群ともに LH とほぼ同様の動きを示した。testosterone は、各群ともに試験開始後有意な下降を示し、Castration 群、Estrogen 群は2週で、Zoladex 群は4週で1 ng/ml 以下となり、以後安定した低値を示した。なお、各群の間に有意差は認められなかった。prolactin においては Zoladex 群、Castration 群は試験期間を通して安定していたが、Estrogen 群は12週まで有意に上昇した。

自覚症状総合改善度

P.S., 鎮痛剤使用状況、排尿症状、骨性疼痛を総合し判定した自覚症状総合改善度判定結果は Table 8 に示した。Zoladex 群では投与前より何らかの症状

を認める24例中改善を認めたものは21例、87.5%で、同様に Control 群では30例中24例、80%の改善率が得られたが、両群間に有意な差は認められない。

ACP, PAP 値の推移

ACP, PAP の平均値の推移は Fig. 2 に示した。ACP の治療前後値は Zoladex 群でそれぞれ 13.8 ± 32.2 KAU $\rightarrow 3.6 \pm 1.6$ KAU, Control 群で 17.8 ± 43.3 KAU $\rightarrow 3.1 \pm 2.3$ KAU であり、PAP 値については Zoladex 群で 30.9 ± 68.4 ng/ml $\rightarrow 3.6 \pm 5.5$ ng/ml, Control 群は 50.1 ± 117.7 ng/ml $\rightarrow 5.1 \pm 12.5$ ng/ml と ACP, PAP 値ともにいずれの治療法にてもほぼ同様に低下した。

安全度

Table 9 に副作用を示した。本試験期間中、両群ともに副作用による投与中止例はなく、一過性および持続性の副作用が Zoladex 群で39例中各々5例、9例の計14例、35.9%、Control 群は34例中2例、17例の計19例、55.9%に発現した。両群間に有意差を生じた副作用としては乳房の腫脹ならびに圧痛と浮腫および皮膚掻痒感が挙げられたが、全体としては有意差を生じていない。

一般臨床検査

12週間の試験終了後、治療と関連している可能性のある変動を Table 10 に示した。Zoladex 群で2例、Control 群で3例に認められ、その内容は血清トリ

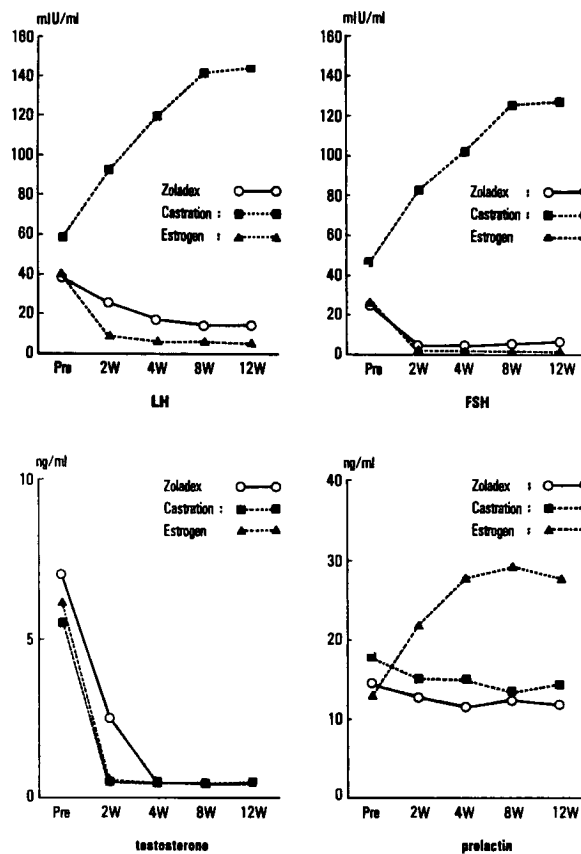


Fig. 1. Changes in LH, FSH, testosterone and prolactin

Table 8. 自覚症状総合改善度

治療方法	評価例数	改 善			不変	悪化	0→0	軽度以上改善率
		著明	中等度	軽度				
Zoladex	31	7	9	5	3	0	7	87.5%
Control	32	10	9	5	3	3	2	80.0%
Castration	14	5	3	3	1	1	1	84.6%
Estrogen	18	5	6	2	2	2	1	76.5%

} NS

グリセライド値の上昇が3例, 血清コレステロール値および GPT 値の上昇がそれぞれ2例ずつ, GOT 値上昇が1例, 白血球数増加が1例であった。そのほか血液凝固線溶系・心血管系に対する影響をみる目的で AT III, FDP および血圧, 心電図, 心胸郭比について観察したが特に異常は認めなかった。下垂体については CT または X-P で検査が行われた症例は Zoladex 群25例, Control 群17例の計42例であるが, 全例試験期間を通じ異常は認められなかった。

有用度

有用度判定が実施されたのは, Zoladex 群, Con-

trol 群ともに各々33例の計66例であった。主治医による評価を Table 11 に示すが, Zoladex 群では非常に有用とされた症例は9例, 27.3%で, 有用度をやや有用以上で判定すると29例, 87.9%であった。Control 群でも同様に非常に有用は6例, 18.2%で, 有用度は87.9%と全く同じ結果となった。

考 察

LH-RH analogue の臨床有用性をこれまでの研究²⁻⁸⁾ より一層明らかにすべく, 汎用されている内分泌療法との比較対照を行った。対照群としては去勢術

Table 9. 副作用

症 状	Zoladex	Control	Zoladex VS Control			
			Castration	Estrogen		
内分泌系	乳房腫張	2 (2)	14 (14)	0	14 (14)	P<0.01
	乳房圧痛	2 (1)	14 (8)	0	14 (8)	
	性欲減退	3 (2)	7 (5)	2 (2)	5 (3)	NS
	勃起力低下	3 (3)	7 (6)	2 (2)	5 (4)	
	顔面紅潮・ほてり	6 (7)	1	0	1	NS
flare	クレアチニン上昇	1	0	0	0	NS
	発熱	1	0	0	0	NS
肝機能	GOT・GPT上昇	2	1	0	1	NS
脂質代謝	コレステロール上昇	2	0	0	0	NS
消化器系	悪心	1	4 (4)	0	4 (4)	NS
	嘔吐	0	4 (1)	0	4 (1)	NS
神経系	めまい	0	1	0	1	NS
	動悸	0	1	0	1	NS
その他	浮腫	0	4	0	4	P<0.05
	皮膚掻痒感	0	4	0	4	P<0.05
	体重増加	1	0	0	0	NS
	注射部皮下出血	1 (2)	0	0	0	NS

() : 発生件数

() : 発生件数

副作用発現頻度 14/39 19/34
 35.9% 55.9%

Table 10. 臨床検査値の異常変動

		Zoladex群 (2例)		Control群 (3例)	
		Castration群		Estrogen群	
Triglyceride	mg/dl	180→407		124→347	140→337
cholesterol	mg/dl	170→336	207→291		
GOT	U/L			27→ 57	
GPT	U/L		33→ 44	33→ 87	
WBC	/mm ³				6300→11600

Table 11. 有用度判定

治療方法	評価例数	非常に有用	有用	やや有用	有用でない	禁使用	やや有用以上 有用率
Zoladex	33	9	14	6	4	0	87.9%
Control	33	6	15	8	4	0	87.9%
Castration	14	5	8	0	1	0	92.9%
Estrogen	19	1	7	8	3	0	84.2%

NS

およびエストロゲン（リン酸ジエチルステルベストロール）療法の二者を用意し、患者の肉体的・精神的・社会的因子をもとに医師および患者の選択・承諾により択一するようにした。その結果、対象群40例中去勢術を選択した症例は16例であるが、うち13例、81%はエストロゲンによる副作用を懸念して手術を選んだものであり、一方、エストロゲン療法を希望した24例中18例、75%は手術を嫌ったもので、余儀なく二者択一しているのがうかがわれる（Table 3 参照）。

両群間の患者背景因子には有意差はなく、臨床効果内分泌効果、安全度、有用度に関し検討した。

対象病巣改善度では Zoladex 群は PR 以上で 63.6%，NC 以上で 87.9%とわれわれのこれまでの研究^{2,3)} とほぼ同じ成績が得られている。一方 Control 群は PR 以上で 66.7%，NC 以上で 87.9%となり、両群間に有意差は認められなかった。自覚症状総合改善度についても軽度以上の改善率でみると Zoladex 群では 87.5%，Control 群では 80.0%が改善し

Table 12. LH-RH analogue, Castration および Estrogen 療法の抗腫瘍効果

報 告 者	臨床病期	判定時期	LH-RH analogue		Castration		Estrogen		症例数	文 献			
			薬 剂 名	改 善 率 CR+PR CR+PR+NC	改 善 率 CR+PR CR+PR+NC	薬 剂 名	改 善 率 CR+PR CR+PR+NC						
The leuprolide study group	D ₂	12W	Leuprolide	38.0%	85.9%			DES	45.7%	85.1%	92:94	9)	1984年
H. Winfield ら	D ₂	48W	Leuprolide	25.0%	50.0%			DES	45.5%	100.0%	12:11	10)	1984年
R. Sharifi ら	D ₂	12W	Leuprolide	45.5%	90.9%			DES	40.0%	90.0%	11:10	11)	1985年
H. Parmar ら	D ₁ -D ₂	12W	D-Trp-6-LHRH	50.0%	86.8%	40.6%	81.3%				38:32	12)	1985年
F. Labrie ら	D ₂	unknown				14.3%	57.1%				7	13)	1985年
R. Haapiainen ら	D ₂	2years					77.1%	polyoestradiol ethinyloestradiol	-	92.5%	131:146	14)	1986年
S.R. Ahmed ら	D ₂	36W	Zoladex	58.3%							12	15)	1983年
A.V. Kaisary ら	D ₂	12W	Zoladex	60 %	79 %	55 %	74 %				99:88	16)	1987年
Zoladex multicenter study group	B-D ₂	12W	Zoladex	45.8%	83.3%						24	4)	1986年
Zoladex multicenter study group	B-D ₂	12W	Zoladex	58.3%	83.3%						12	2)	1987年
Zoladex multicenter study group	B-D ₂	12W	Zoladex	60.0%	85.7%						70	3)	1988年
Zoladex multicenter study group	B-D ₂	12W		Zoladex群 63.6% 87.9%		Control群 66.7% 87.9%					33:33	本著	
						Castration14例 (85.7%) (92.9%)		DES diphosphate19例 (52.6%) (84.2%)					

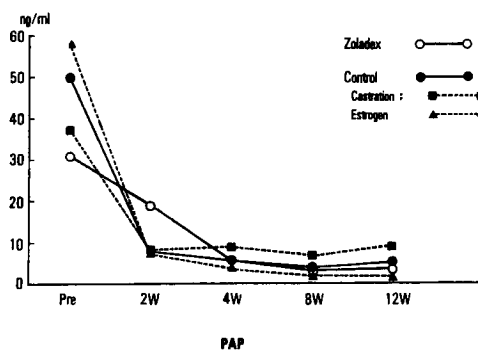
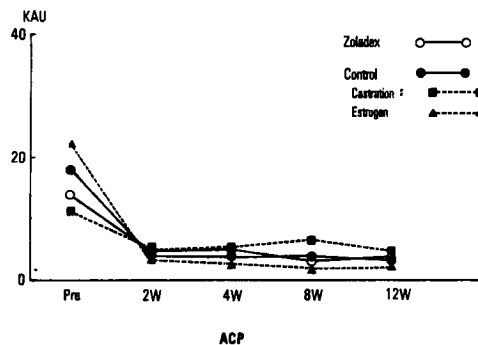


Fig. 2. Changes in ACP and PAP

ており、同等の効果を示した。

現在まで国内においては無作為化内分泌療法比較試験の報告は見ない。海外での最近の LH-RH analogue, 去勢術および DES (diethyl stilbestrol) や ethinyloestradiol との比較試験の結果をまとめたものが Table 12 である。報告者により対象症例の進展度、投与薬剤、投与量、判定時期、判定基準などがそれぞれ異なり、単純に比較はできないものの、三者ともほぼ同等の臨床効果を有しているようである。これらの海外の報告と今回われわれが得た成績を比べてみてもほとんど同じであり、したがって Zoladex depot 3.6 mg 投与はわが国においても去勢術あるいはエストロゲン療法と同程度の臨床効果を有することが明らかにされたと言える。

内分泌効果については LH, FSH および testosterone の推移をみると Zoladex 群は Estrogen 群と同様三者とも治療後有意な下降を示した。これに対し Castration 群では testosterone はやはり有意に低下する反面、LH, FSH は、その影響により有意に上昇した。なお testosterone の低下については2週目において有意差はないものの Zoladex 群が他の2群に比しやや不良である。臨床的にも同様の傾向が PAP 値の推移でみられており (Fig. 2 参照)、これは LH-RH analogue 剤の持つ薬理学的特性から止むを得ないものと考えられる。prolactin は Zoladex 群と Castration 群がほぼ同様に、12週を通じ不変またはやや低下する傾向を示す一方、Estrogen 群では有意に上昇してくる。prolactin は副腎からのアンドロゲン分泌促進作用があるとの報告があり¹⁷⁾、この点からすれば Zoladex はより安心して使用し得る薬剤といえる。

安全性においては副作用の発現は Zoladex 群35.9%、Control 群55.9%で両群間に有意差はなかった。副作用の内容は女性化乳房は Zoladex 群に、5.1%、Control 群に41.2%、顔面紅潮は Zoladex 群15.4%、Control 群2.9%に認められた。そのほか、Zoladex 群では悪心、体重増加、depot 投与時の皮下出血および flare を、Control 群では悪心、嘔吐、浮腫、皮膚掻痒感、めまい、動悸を認めた。flare については85例中4例、4.7%を前回の研究³⁾で報告したが今回の試験でも39例中2例、5.1%と同様の頻度であった。一般臨床検査成績で主治医により治療と関連ありもしくは不明とされた変動は Table 10 に示したが、これらの異常変動以外に治療前後値はともに正常であるものの、GOT, GPT 値の一過性の軽度上昇が Zoladex 群で前回の90例の臨床試験³⁾と同様そ

れぞれ3例と2例がみられている。一方、Control 群においても GOT 値で6例、GPT 値で4例みられており hormone manipulation の影響ではないかと考えている。血液凝固線溶系に関しては、Varenhorst ら¹⁸⁾の報告によれば Estrogen 投与で AT Ⅲは有意に減少し、血栓症の危険性が高まるとしている。今回の結果は両群間に有意差を認めたものの、正常範囲内の変動であり、症例数も少なく結論を得るまでには至らなかった。下垂体についてはラットに LH-RH analogue 投与^{19,20)}あるいは去勢術²¹⁾を行うと良性腺腫が種特異的に発生するとの報告があり、本試験においても CT または骨線による下垂体検査を25例に実施したが異常所見はみられなかった。

なお、さらに臨床効果 (対象病巣改善度、自覚症状総合改善度)、内分泌効果、安全度を総合し主治医が判定した有用度でも Zoladex 群は Control 群と同じ87.9%を示しており、以上のことから Zoladex は従来実施されている前立腺癌内分泌療法 (去勢術またはエストロゲン療法) と遜色のない効果を示し、安全性の高い薬剤であると考えられた。

おわりに

前立腺癌患者82例に対し、「Zoladex 療法」あるいはその control として「去勢術またはエストロゲン療法」を施行し、臨床効果、内分泌効果、安全性および有用度について比較検討した。

臨床効果は、対象病巣改善度で Zoladex 群33例中21例、63.6%に、Control 群33例中22例、66.7%に PR 以上の改善が、自覚症状総合改善度では Zoladex 群24例中21例、87.5%、Control 群30例中24例、80.0%の改善が得られた。いずれも両群間に有意差は認められなかった。

内分泌効果では両群とも全例に去勢効果が得られた。

副作用は Zoladex 群39例中14例、35.9%、Control 群34例中19例、55.9%にみられたが、発現率では両群に差はない。また副作用のため試験を中止したものはなかった。

有用度については、やや有用以上でみると、Zoladex 群、Control 群ともに33例中29例、87.9%に有用と判定されている。

以上のことから、Zoladex 3.6 mg depot 剤による前立腺癌治療は臨床効果および内分泌効果において、従来から実施されている内分泌療法に比肩し得る治療法であり、かつ安全でさらに肉体的、精神的苦痛が少なく有用性の高い薬剤であると考えられた。

なお, 本研究の一部は厚生省がん研究 (課題番号62-40), および文部省がん特別研究 I の補助を受けた。

文 献

- 1) Hutchinson FG and Furr BJA: Biodegradable polymers for the sustained release of peptides. *Biochem Society Transactions* 13: 520-523, 1985
- 2) 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型 LH-RH analogue, ICI 118630 (Zoladex®) の臨床効果, 泌尿紀要 33: 141-150, 1987
- 3) 宇佐美道之, 古武敏彦, 松田 稔, 岡島英五郎, 長船匡男, 赤座英之, 岩動孝一郎, 新島端夫, 阿曾佳郎, 荒木 徹, 板谷宏彬, 大井好忠, 大川順正, 大森弘之, 小幡浩司, 片山 喬, 守殿貞夫, 熊澤浄一, 小磯謙吉, 小柳知彦, 斎藤 泰, 坂田安之輔, 酒徳治三郎, 新谷 浩, 竹内正文, 中神義三, 難波克一, 林田重昭, 久住治男, 町田豊平, 宮崎 重, 小川暢也, 園田孝夫: 徐放型 LH-RH analogue, ICI 118630 (Zoladex®) による前立腺癌内分泌療法. 泌尿紀要 34: 373-386, 1988
- 4) 宇佐美道之, 古武敏彦, 松田 稔, 岡島英五郎, 長船匡男, 阿曾佳郎, 石神裏次, 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, 園田孝夫: 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
- 5) 岩動孝一郎: LH-RH アナログ製剤の臨床応用について 一特に前立腺癌を中心に. 臨泌 39: 635-644, 1985
- 6) 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
- 7) Ahmann FR, Citrin DL, deHaan HA, Guinan P, Jordan VC, Kreis W, Scott M and Trump DI: Zoladex: a sustained-release, monthly luteinizing hormone-releasing hormone analogue for the treatment of advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 5: 912-917, 1987
- 8) Murphy GP, Huben RP, Greco JM, Scott M, Chin JL and deHaan HA: Zoladex (ICI 118,630): clinical trial of new luteinizing hormone-releasing hormone analogue in metastatic prostatic carcinoma. *Urology* 29: 185-190, 1987
- 9) The Leuprolide study group: Leuprolide versus diethylstilbestrol for metastatic prostate cancer. *New Engl J Med* 311: 1281-1286, 1984
- 10) 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
- 11) Sharifi R, Ray P, Lee M, Stobnicki M, Ojeda L and Guinan P: Comparison of leuprolide and diethylstilbestrol for stage D₂ adenocarcinoma of prostate. *Urology* 26: 117-124, 1985
- 12) Parmar H, Phillips RH, Lightman SL, Edwards L, Allen L and Schally AV: Randomised controlled study of orchidectomy vs long-acting D-Trp-6-LHRH microcapsules in advanced prostatic carcinoma. *Lancet*: 1201-1205, 1985
- 13) Labrie F, Dupont A, Belanger A, Giguere M, Lacoursiere Y, Emond J, Monfette G and Bergeron V: Combination therapy with flutamide and castration (LHRH agonist or orchiectomy) in advanced prostate cancer: a marked improvement in response and survival. *J Steroid Biochem* 23: 833-841, 1985
- 14) Haapiainen R, Rannikko S and Alfthan O: Comparison of primary orchiectomy with oestrogen therapy in advanced prostatic cancer. *Br J Urol* 58: 528-533, 1986
- 15) Ahmed SR, Brooman PJC, Shalet SM, Howell A, Blacklock NJ and Rickards D: Treatment of advanced prostatic cancer with LHRH analogue ICI 118,630: clinical response and hormonal mechanisms. *Lancet*: 415-418, 1983
- 16) Kaisary AV, Ryan PG, Turkes A, Peeling WB and Griffiths K: A comparison between surgical orchidectomy and LH-RH analogue ('Zoladex', ICI 118630) in the treatment of advanced prostatic carcinoma—a multicentre clinical study., EORTC, Genitourinary group Monograph, 1987. (in press)
- 17) Higuchi K, Nawata H, Maki T, Higashizima M, Kato K and Ibayashi H: Prolactin has a direct effect on adrenal androgen secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 59: 714-718, 1984
- 18) Varenhorst E, Svensson M, Hjertberg H and Malmqvist E: Antithrombin III concentration, thrombosis, and treatment with luteinizing hormone-releasing hormone agonist in prostatic carcinoma. *Br Med J* 292: 935-936, 1986
- 19) ICI 社内資料: ICI 118630—Twelve month toxicity study in rats. No. TFR/1264 interim report on pituitary gland findings
- 20) USP DI®, 7th edition: 1097-1098, 1987
- 21) Griesbach WE and Purves HD: Basophil adenomata in the rat hypophysis after gonadectomy. *Br J Can* 14: 49-59, 1960

(1988年4月1日迅速掲載受付)