

ペブレオマイシンによる前立腺癌の治療

大阪府立成人病センター泌尿器科（部長：古武敏彦博士）

黒田 昌男・三木 恒治

清原 久和・宇佐美 道之

中村 隆幸・古武 敏彦

大阪府立成人病センター病理

谷 口 春 生

TREATMENT OF PROSTATIC CARCINOMA
WITH PEPLEOMYCINMasao KURODA*, Tsuneharu MIKI*, Hisakazu KIYOHARA*,
Michiyuki USAMI*, Takayuki NAKAMURA*,
Toshihiko KOTAKE* and Haruo TANIGUCHI***From the Department of Urology* and Pathology**, The Center for Adult Diseases, Osaka, Japan*

Pepleomycin was used in the treatment of prostatic carcinoma. Two patients received pepleomycin from the outset. One patient had objective response, but pepleomycin therapy was discontinued because of dermatitis when the dose of this drug reached 120 mg. The other patient showed pulmonary fibrosis due to pepleomycin and no response have been noted.

はじめに

前立腺癌の治療として現在のところ抗男性ホルモン療法が広く行なわれている。この抗男性ホルモン療法は初期の症状の改善および消失という面からみるとすばらしい治療法であるが、ホルモン非感受性症例、ホルモン抵抗性症例および副作用なども含め、長期生存の観点より反省期にきている。そこで、現在再び根治的手術療法が見直されてきている。しかし、前立腺癌は診断された時点ですでに前立腺外に進展した進行癌が多く、根治的手術療法の対象となりえない症例が多い。そこで化学療法および放射線療法が必要となってくる。

著者は、2例の前立腺癌患者に対して、ペブレオマイシンによる化学療法を行なったので報告するとともに、前立腺癌の化学療法について若干の考察を加える。

使用薬剤

ペブレオマイシンは、ブレオマイシンの末端アミン

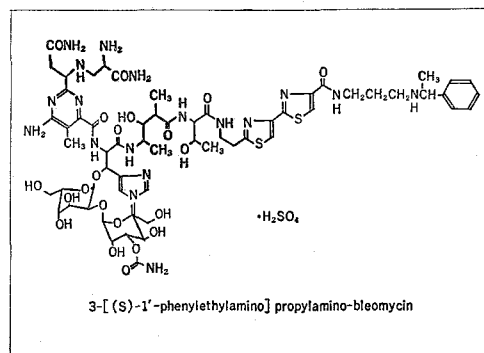


Fig. 1. Structure of pepleomycin sulfate

の異なる誘導体であり、Fig. 1のごとき構造である。その制癌作用はブレオマイシンと同様で、DNA鎖を切断し核酸塩基を遊離することによる発揮されると考えられている。制癌効果に関しては、in vitroでの効果判定で、ブレオマイシンの約2倍の制癌活性をもつとされている。さらに、ラットにおけるブレオマイシンとペブレオマイシンの体内分布をみると、ブレオマ

イシンは前立腺では検出されないのに、ペプレオマイシンは低値ではあるが検出されている。また肺毒性、特に肺線維症に関して、ペプレオマイシンはプレオマイシンの1/2以下であることが老齢マウスにて証明されている。以上よりペプレオマイシンは高齢の患者の多い前立腺癌の化学療法に有望な薬剤であると考えられる。

症例および治療成績

未治療の前立腺癌患者2例にペプレオマイシンを投じた。

症例1 78歳 男性。

主訴：排尿困難、頻尿。

家族歴、既往歴：特記事項なし。

現病歴：1979年2月より、排尿困難、頻尿が出現し、5月に当科を受診した。

初診時現症：触診上前立腺は中等度に肥大しており、境界明瞭で表面は平滑であるが、硬度は石様硬であった。圧痛は認めなかった。

一般検査：血圧 148-88 mmHg。血沈1時間値 22 mm, 2時間値 46 mmHg。

末梢血液検査では、貧血、白血球増多などの異常を認めない。BUN 35 mg/dl, クレアチニン 1.4 mg/dl, 酸性フォスファターゼ6.7単位/l, 前立腺性酸性フォスファターゼ3.8単位/lとこれらの上昇が認められた。尿沈渣は赤血球(-), 白血球(±)であった。

PSP 検査では15分で3%と排泄の遅延が認められた。

レ線検査：逆行性尿道造影にて前立腺部尿道の狭小化、硬化が認められた (Fig. 2)。排泄性腎盂造影にて上部尿路には異常を認めなかった。

前立腺組織検査：針生検にて、低分化腺癌と診断された (Fig. 3)。

経直腸的前立腺超音波検査：前立腺は肥大しており、被膜を越えて右方への浸潤が疑われた。前立腺体積は45 cm³と推定された。

CT 検査：前立腺は腫大しており、右方の内閉鎖筋、肛門挙筋との境界が不鮮明であり、超音波検査所見とほぼ同様の所見を得た (Fig. 4)。

骨スキャン：第3腰椎に異常集積像が認められた。

以上より、stage D (T₃NxM₁), G3 (UICCのgrade分類)の前立腺癌と診断し、ペプレオマイシンを週3回、1回10 mgで投与を開始した。投与は10 mgを低分子デキストラン 250 mlに溶かし点滴静注した。

ペプレオマイシンを30 ml投与した頃より、前立

腺は触診上やや軟化傾向を示し、排尿状態も自覚的にやや改善した。

呼吸機能(肺活量・1秒率)の悪化、動脈血酸素分圧の低下、胸部レ線での肺の線維化、白血球数・血小板の減少は認められなかったが、ペプレオマイシンを80 mg投与した頃より、頭部・頸部・上下肢・腹部に掻痒感を訴え、皮膚は発赤肥厚してきた。さらに投与を続けたところ皮膚病変が悪化してきたため120 mgで投与を中止した。投与終了時、皮膚以外には副作用は認められなかった。治療前に比べて自覚的に排尿状態は著しく改善し、他覚的にも尿流量検査にてパタンの改善、最大流量および平均流量がそれぞれ4.3から10.6 ml/sec, 3.5から5.2 ml/secに増大した。前立腺は触診上初診時に比し軟化し、大きさは縮小した。超音波検査にて前立腺体積は35 cm³と約23%の減少を認めた。骨スキャンにて第3腰椎の異常集積像は消失し、酸性フォスファターゼは1.9単位/l, 前立腺性酸性フォスファターゼは0.6単位/lと正常化した。前立腺針生検では、癌細胞の粘液空洞化が多く認められ、薬剤効果による所見と判定した (Fig. 5)。

投与終了後、皮膚炎は徐々に改善していき、1週間後には掻痒感も消失した。投与終了後12日目より抗男性ホルモン療法(除睾術・女性ホルモン投与)を開始し、現在経過良好である (Table 1)。

症例2 75歳 男性。

主訴：発熱

家族歴、既往歴：特記事項なし。

現病歴：1979年6月25日、38.6°Cの発熱があり、某医にて血膿尿を指摘された。抗生剤の投与をうけたが、膿尿の改善がみられないため当科を紹介された。

初診時現症：触診上、前立腺は中等度肥大しており、境界明瞭、表面は不規則であった。硬度は硬で、圧痛は認めなかった。

一般検査：血圧 110~58 mmHg, 血沈1時間値 23 mm, 2時間値 55 mm。

末梢血液検査で異常はないが、肝機能検査でGOT 54単位/l, GPT 52単位/lとやや増加していた。酸性フォスファターゼ 37.0単位/lおよび前立腺性酸性フォスファターゼ 32.6単位/lと増加が認められた。尿沈渣にて、赤血球(+), 白血球(++)であった。

PSP 検査は15分で33%と正常で、血中尿素素、血清クレアチニンも正常範囲内であった。

レ線検査：逆行性尿道造影にて、前立腺部尿道の狭小化、延長が認められた。排泄性腎盂造影では上部尿路に異常を認めなかった。

前立腺組織検査：針生検にて、中等度分化型腺癌と

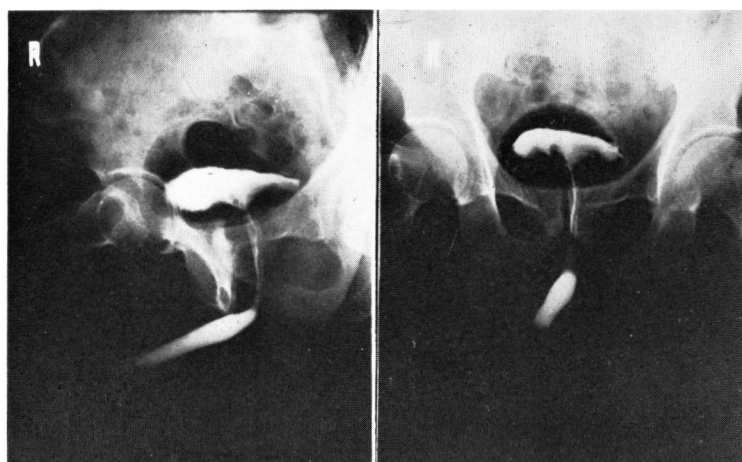
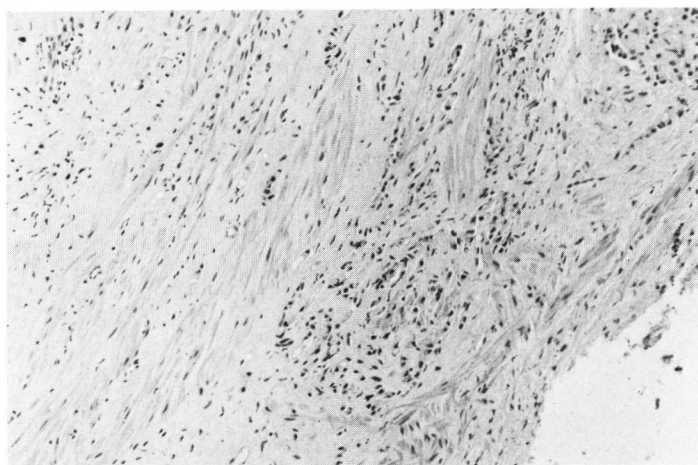
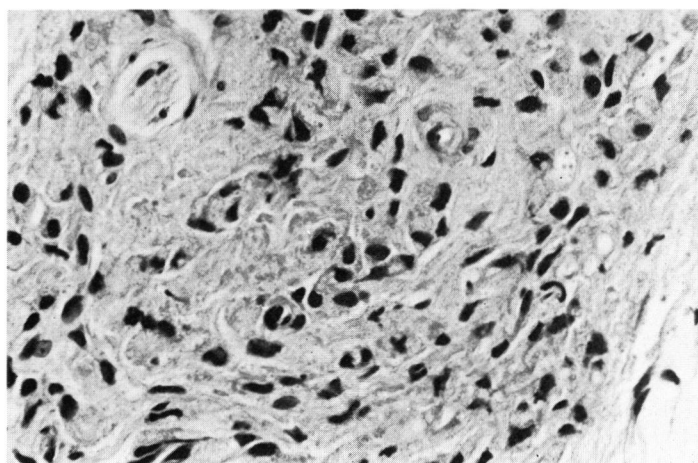


Fig. 2. UCG. narrowing and hardness of prostatic urethra before treatment.



(A) H&E $\times 100$



(B) H&E $\times 400$

Fig. 3. Poorly differentiated adenocarcinoma before treatment

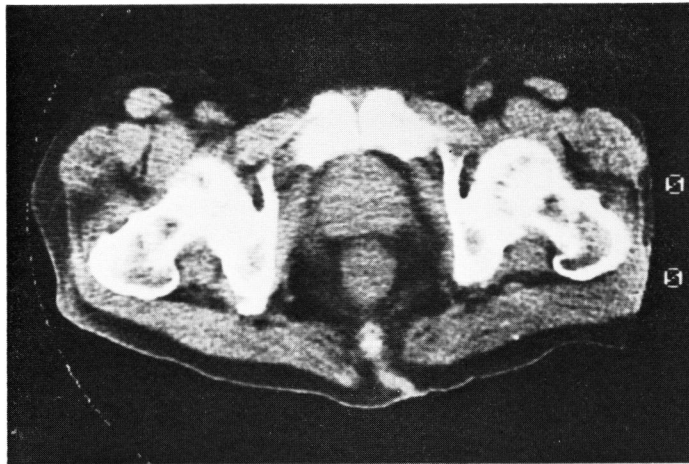
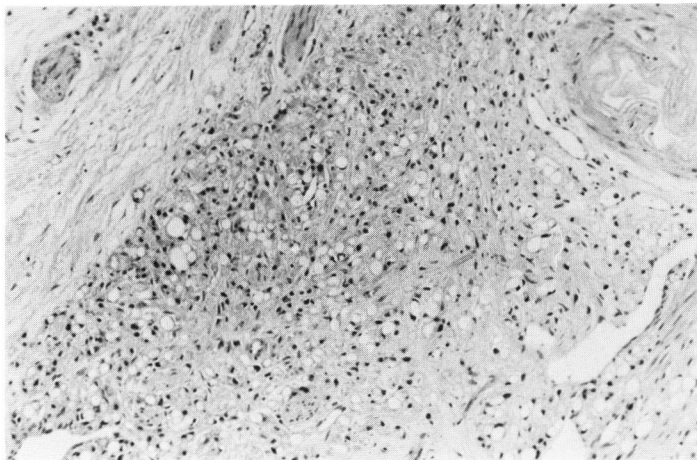
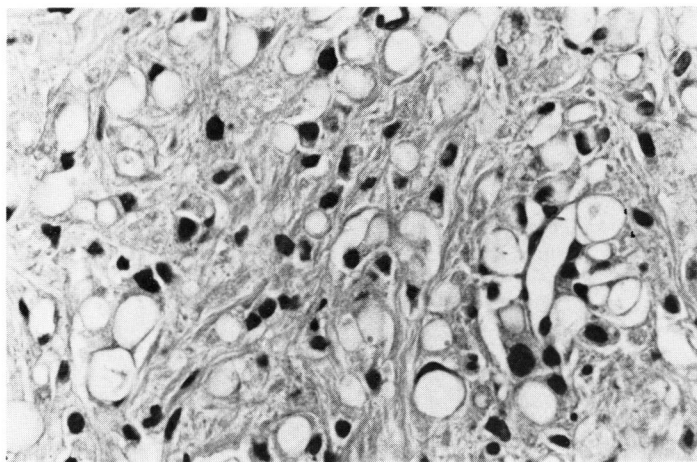


Fig. 4. Computed tomography



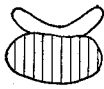
(A) H&E $\times 100$



(B) H&E $\times 400$

Fig. 5. Poorly differentiated adenocarcinoma after treatment. Cancer cells show ballooning and vesicular degeneration.

Table 1. Case 1

Prostatic volume (cm ³)	45	35
Acid phosphatase (U/l) (prostatic)	4.5 (2.3)	1.9 (0.6)
Bone scan	L ₃ に異常集積	異常集積なし
		
Pepleomycin (10 mg) 		

診断された。

経直腸的前立腺超音波検査：前立腺は肥大しており、周囲との境界は不明瞭であり、被膜を越えて浸潤していると考えられた。

CT 検査：前立腺は右方が拡大しており、右肛門挙筋との境界が不明瞭であった。

骨スキャン：全身骨に異常集積を認めなかった。

以上より、stage C (T₃ N_x M₀) G2 の前立腺癌と診断し、ペブレオマイシンを週3回、1回 10 mg で計 100 mg 投与した。呼吸機能（肺活量・1秒率）の悪化は認められなかったが、胸部レ線上で肺の線維化が強くなってきて、動脈血酸素分圧が 84.4 mmHg から 69.6 mmHg に低下したため、計 100 mg でペブレオマイシンの投与を中止した。肝機能の悪化、白血球数の減少は認めなかった。また皮膚炎もみられなかった。

超音波検査上、前立腺体積の縮小を認めなかったが、増大も認めなかった。酸性フォスファターゼ値も有意の変化を示さなかった。投与中止後、抗男性ホルモン療法を開始し、現在経過観察中である。

考 察

前立腺癌の治療として、抗男性ホルモン療法は、今なおその主流であるが、抗男性ホルモン療法には必ず再燃という問題が起ってくる。ホルモン抵抗性となった前立腺癌に対しては、化学療法が唯一の全身療法であるが、いまだ広く行なわれているとはいえない。この理由として、前立腺癌に対して特異的に有効な化学療法剤がみつかっていないことがあげられる。現在ほどの化学療法剤が有効か暗中模索の時期にあるといつてよい。

著者は、今回ペブレオマイシンを用いて2例の末治療の前立腺癌の治療を行ない、1例ではあるが腫瘍の縮小を認めた。まだ施行した症例数も少ないが、前立

腺癌の化学療法剤として有望な薬剤であると考えられる。

ペブレオマイシンの副作用については、肺線維症、皮膚炎、発熱があげられる。今回報告した2症例においても、1例に皮膚炎、もう1例に肺線維症が認められた。この2症例以外に、最近の治験例において発熱が認められた症例がある。肺線維症に関しては、頻回の呼吸機能検査、胸部レ線撮影、動脈血ガス分析にて早期発見に努め、肺線維症の徴候が現われればすぐに中止しなければならない。しかし、前述のごとく肺毒性はブレオマイシンに比べ、きわめて軽度である。皮膚炎については、抗ヒスタミン剤などで対症的に治療を行なえばよいと考えている。発熱はその高頻度にみられる副作用ではないが、投与を中止せねばならないこともある。

前立腺癌の化学療法は、最近報告例が増えてきているが、いまだ確立されたものはない。Yagoda¹⁾ (1973) は前立腺癌の化学療法の文献的考察を行ない、nitrogen mustard, 5-fluorouracil (5-FU), cyclophosphamide が比較的有効で有望な薬剤であるとしている。Carter and Wasserman²⁾ (1975) は単一の薬剤による前立腺癌の化学療法を集計し、5-FU が29%, cyclophosphamide が14%, nitrogen mustard が39%の症例で有効であったとしている。Merrin³⁾ (1978) は cis-diaminedichloroplatinum (CDDP) により、21例の stage D の前立腺癌を治療し9例 (34%) で objective response があったとしている。また多剤併用療法では、Merrin ら⁴⁾ (1976) は 5-FU+cyclophosphamide で 69.3%, adriamycin+cyclophosphamide で65%の有効率であったと報告している。Kane ら⁵⁾ (1977) は 5-FU, methotrexate, vincristine, melphalan, prednisolone の併用で、25例のホルモン抵抗性前立腺癌患者中6例 (24%) で objective response があったとしている。本邦では藤田^{6,7)}、岡田⁸⁾の報告が

あるが、現在のところ化学療法は一般に広く行なわれていない。

前立腺癌の化学療法は、抗男性ホルモン療法に反応しない症例および初めは反応していたが再燃しホルモン抵抗性となった症例に行なうのが一般的である。患者が高齢であることと、化学療法が劇的に効くということが少ないため、前立腺癌において化学療法は敬遠されがちである。しかし、いったんホルモン抵抗性となった stage D の前立腺癌患者には、化学療法のみが唯一の治療法であり、今後積極的に化学療法を行なうべきと考える。また、ホルモン抵抗性となった癌の二次的治療というだけでなく、初回治療としても化学療法を行なってもよいと考える。特に組織学的悪性度の高い腺癌では、抗男性ホルモン療法の効き目が不十分なことも多く、最初から化学療法も行なうことが考慮されてもよいと考えられる。

ま と め

2例の未治療の前立腺患者にペブレオマイシンを投与し、うち1例で有効であった。他の1例にも症状の悪化は認められなかった。

前立腺癌の化学療法について検討を加えた。

文 献

1) Yagoda, A.: Non-hormonal cytotoxic agents in

the treatment of prostatic adenocarcinoma. *Cancer*, **32** : 1131~1140, 1973.

- 2) Carter, S. K. and Wasserman, T. H.: The chemotherapy of urologic cancer. *Cancer*, **36** : 729~747, 1975.
- 3) 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.
- 4) Merrin, C. et al.: Chemotherapy of advanced carcinoma of the prostate with 5-fluorouracil, cyclophosphamide and adriamycin. *J. Urol.*, **115** : 86~88, 1976.
- 5) Kane, R. D., Stocks, L. H. and Paulson, D. F.: Multiple drug chemotherapy regimen for patients with hormonally-unresponsive carcinoma of the prostate: a preliminary report. *J. Urol.*, **117** : 467~471, 1977.
- 6) 藤田公生：前立腺癌の多剤併用化学療法. 西日泌尿, **38** : 360~363, 1976.
- 7) 藤田公生：前立腺癌の化学療法. 臨泌, **32** : 649~651, 1978.
- 8) 岡田謙一郎：前立腺癌の化学療法と放射線治療. 泌尿紀要, **25** : 453~456, 1979.

(1980年6月6日迅速掲載受付)