

前立腺癌に対する Peplomycin の筋注と癌組織内局注療法

岐阜大学医学部泌尿器科学教室（主任：西浦常雄教授）

藤本 佳則・岡野 学・竹内 敏視

斎藤 昭弘・藤広 茂・栗山 学

酒井 俊助・西浦 常雄

TREATMENT OF PROSTATIC CANCER BY INTRAMUSCULAR
ADMINISTRATION AND INTRATUMOR
INJECTION OF PEPLOMYCIN

Yoshinori FUJIMOTO, Manabu OKANO, Toshimi TAKEUCHI

Akihiro SAITO, Shigeru FUJIIRO, Manabu KURIYAMA,

Shunsuke SAKAI and Tsuneo NISHIURA

*From the Department of Urology, Gifu University School of Medicine**(Director: Prof. T. Nishiura, M.D.)*

Peplomycin, a new derivative of Bleomycin, was evaluated clinically for treatment of prostate cancer patients.

Peplomycin was injected intramuscularly, 5 or 10 mg every other day, to 8 patients with prostate cancer. Total dose ranged from 30 to 200 mg. According to Karnofsky's criteria, only one case was I-B, other cases were in group 0. Pulmonary fibrosis, one of the major side effects of this drug, was experienced in 2 cases.

This anticancer agent was injected directly into the prostate, 20 mg once a week for 5 weeks, to 2 patients who were unrefractory to estrogen treatment and had lower urinary obstruction for relief of local symptoms. One case was I-A, and the other was I-B. No severe side effect was observed.

Serum concentration of Peplomycin after administration was measured by a bioassay. Serum levels of Peplomycin after a local injection of 20 mg and after one intravenous shot of 10 mg were almost equal.

Key words: Prostate cancer, Peplomycin

緒 言

前立腺癌に対するもっともすぐれた治療法はもちろん根治的前立腺全摘出術であるが、本疾患は早期にはほとんど症状が顕れず、かなり進行してから、ときには骨転移による症状により発見されることが多く、発見時にはすでに根治的治療の時期を逸していることが少なくない。そこで抗男性ホルモン療法、化学療法、放射線療法などが用いられている。なかでも前立腺の

ホルモン感受性をもとにした抗男性ホルモン療法は広くおこなわれており、除睾術や女性ホルモン投与の効果はすでに確認されている。しかし、未分化な癌ではホルモン抵抗性を示したり、あるいは一時はホルモン療法が奏効しても、年余を過ぎると徐々にホルモン抵抗性となることもある。さらにホルモン投与の大きな副作用として循環器系の合併症の併発頻度が高くなり、ホルモン療法の中止を余儀なくされることもあり、また、循環器系合併症の頻度の高い欧米では初めからホ

ルモン投与を敬遠するものもあり、現在ホルモン療法以外の治療法が数々試みられている。化学療法としては、現在 Cyclophosphamide, 5-FU¹⁾, CDDP²⁾などの単剤投与が有効であることが認められており、さらにその他の抗癌剤を含めた多剤併用療法も多く組合わせておこなわれている。今回われわれは、Bleomycinの誘導体である Peplomycin を前立腺癌症例に筋注射し、さらに一部の症例では癌組織内に局注射し、その効果を検討した。また Peplomycin を前立腺癌組織内に局注射した場合の血中濃度を測定し、筋注および静注時の成績と比較検討したので報告する。

筋 注 群

対象および投与方法

Table 1 のごとく66～91歳までの前立腺癌患者8名で、その内訳は、未治療新鮮症例3例、除率術併用症例4例、および恥骨上式前立腺摘出術後、除率術、女性ホルモン療法を受けたが、徐々にホルモン抵抗性となった症例1例である。1回投与量は、症例1～6および症例8は5 mg、症例7は10 mg であり、隔日に筋肉内に投与した。総投与量は一応150 mg を目標としたが、症例7のみは200 mg を投与した。

成 績

Peplomycin の総投与量、直腸内前立腺触診所見、Karnofsky の判定基準³⁾による効果判定は、Table 1 に示したごとくである。8例中、自覚症状の改善した症例は3例、腫瘍の縮小を認めた症例は4例であり、総投与量100 mg 以上の症例は、自覚的あるいは他覚的所見にて一時的にはあれ、なんらかの効果を認めた。

しかし、Karnofsky の分類でI群に属するのは症例4の1例のみであった。生化学的検査値の変動として、血清 Alkali phosphatase (以下 Alp), Acid phosphatase (以下 Acp) は全症例に対し、免疫学的測定法⁴⁾による Prostatic acid phosphatase (以下 PAP) は4例において検討した (Table 2)。

本治療前 Alp が高値であった症例は5例であるが、本剤投与後1例は正常化、2例は改善を認めた。ただし正常化の1例および改善の1例は、本治療前に除率術を施行しており、除率術後より Alp は改善傾向にあった。Acp は、未治療新鮮症例2例で高値を示したが、本治療後1例は正常化、1例は高値を持続した。正常化の1例は未治療新鮮例である。PAP は、Acp が正常化した1例においてのみ改善を認めた。

Peplomycin 筋注による副作用として、胸部レ線による間質性変化2例、皮膚色素沈着1例、発熱3例を認めたが、いずれも重篤なものではなく、投薬中止にて改善した。末梢血の赤血球数、白血球数、血小板数、GOT, GPT, LDH, BUN, S-Cr は、副作用と思われる変動はまったく認めなかった。

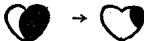
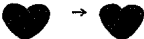
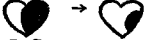
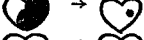
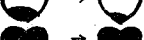
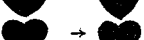
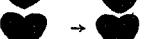
癌組織内局注射群

ホルモン抵抗性となった再燃癌で、下部尿路通過障害の症状が強い症例に対し、前立腺腫瘍の縮小という局所的な治療を目的として2症例に対し施行した。

投与方法

Franzen の経直腸的前立腺吸引生検針 (23 gauge) を用い、針をできるだけ前立腺癌組織の深部に刺入し、尿および血液の逆流のないことを確認後、生検針を徐

Table 1. Summary of cases treated with peplomycin i.m.

Case	Age	Histological diagnosis * (differentiation)	Stage	Previous therapy	Total dose of Peplomycin (mg)	Palpation of prostate	Karnofsky's criteria
1	66	well	D ₂	None	130		0 - C
2	91	moderate	D ₂	None	75		0 - 0
3	76	moderate	D ₂	None	100		0 - B
4	68	moderate	C	Castration	130		I - B
5	83	moderate	D ₂	Castration	120		0 - A
6	71	moderate	D ₂	Castration	30		0 - 0
7	72	moderate	D ₂	Castration	200		0 - B
8	73	poor	C → D ₂	Castration Hormone therapy	60		0 - 0

* All cases are adenocarcinomas of prostates

Table 2. Laboratory data before and after PEP treatment

Case	Alkali phosphatase		Total acid phosphatase		Prostatic acid phosphatase	
	Before	After	Before	After	Before	After
1	1525	744	13.1	4.3	3.37	1.11
2	149	97	19.4	20.5	8.45	8.74
3	37	34	3.6	3.9	0.19	0.29
4	62	39	2.5	2.8	Not done	Not done
5	181	222	6.3	6.1	Not done	Not done
6	526	213	5.0	3.3	Not done	Not done
7	321	88	7.6	9.2	Not done	Not done
8			1.9	2.0	0.4	0.2

	Case 1-7	Case 8
Normal range	Alp : 30-85 IU/l Acp : 0- 9 IU/l PAP : 0- 1 nMol/min/ml	Alp : 3-10 KA Acp : 1- 4 KA PAP : 0-0.8 KA

々に引き抜きながら注射液を徐々に注入した。注射液は生食2 ml に Peplomycin 10 mg を溶解した液を用い、腫瘍の左右両葉におのおの10 mg ずつ局注した。

症例および成績

症例8：S. H. 73歳

Table 1 の症例8に相当する。1977年5月より排尿困難、頻尿が出現し、前立腺腫瘍の診断のもとに同年10月恥骨上式前立腺摘出術をうけたが、病理組織学的に前立腺癌と診断され、stage C であったため、その後女性ホルモンの投与をうけ、1979年5月には両側除睾術をうけた。しかし、1981年2月頃より再び排尿困難が増強し、前立腺は直腸診にて超鶏卵大であった。ホルモン抵抗性と考えられたため、同年5月 Peplomycin を1回5 mg 総量60 mg 筋肉内投与したが、直腸診および臨床症状より無効と判定した。そこで Peplomycin を Silverman 針にて1回10 mg を3回前立腺癌組織内に局注（第1回治療）した。治療後前立腺は直腸診上、鶏卵大に縮小し、排尿困難は改善した。Fig. 1 は第1回治療前の尿道造影、Fig. 2 は治療後の尿道造影であるが、腫瘍の縮小を認める。第1回治療の効果は、Karnofsky 分類 I-A と判定した。その後再び女性ホルモン療法のみで経過を観察していたが、1982年9月より再度排尿困難が増強した。前立腺は超鶏卵大、尿道造影にて腫瘍は著明に膀胱内に突

出していた（Fig. 3）。病理診断は低分化型腺癌であり（Fig. 4）、多発性骨転移を認め、stage D₂ であった。そこで排尿困難の治療のため、前立腺癌組織内に Peplomycin を1回20 mg、1週間ごとに5回局注（第2回治療）したが、今回は腫瘍の縮小は認められず、逆に超鶏卵大となり、尿道造影でも腫瘍の増大はあきらかであった（Fig. 5）。病理学的にも治療前と比較して変化は認められなかった（Fig. 6）。第2回治療の効果は Karnofsky 分類 0-0 と判定した。なお1981年5月以来、血中 Alp, Acp, PAP は常に正常範囲内を維持していた。

症例9：J. I. 85歳

1976年10月より排尿困難、残尿感が出現し、前立腺腫瘍の診断のもとに前立腺冷凍手術をうけ自覚症状は改善した。1979年再び排尿困難が増強してきたため、前立腺冷凍手術をうけたが症状の改善を認めないため、恥骨上式前立腺摘出術をうけた。病理組織学的に前立腺癌と診断されたため、その後女性ホルモンの投与をうけていたが、1982年10月排尿困難が増強した。前立腺は直腸診にて超鶏卵大であった。病理診断は低分化型腺癌であった（Fig. 7）。尿道造影にて膀胱内への腫瘍の突出を認めた（Fig. 8）。排尿困難に対する治療を目的として、Peplomycin を1回20 mg、1週間ごとに5回局注した。治療後前立腺は触診上鳩卵大と縮小し、排尿困難は消失した。尿道造影でも腫瘍の縮小

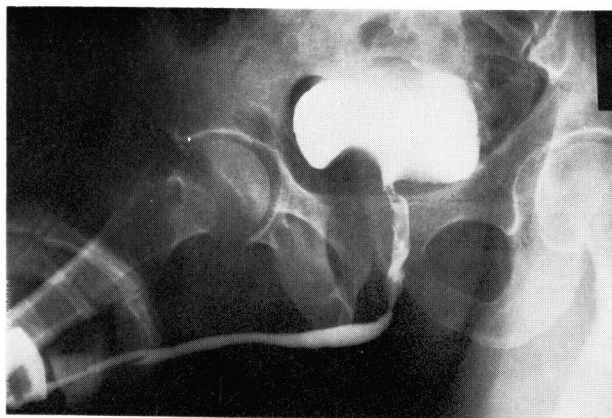


Fig. 1

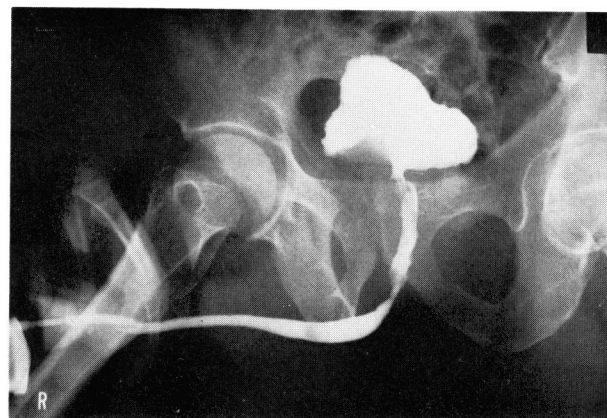


Fig. 2

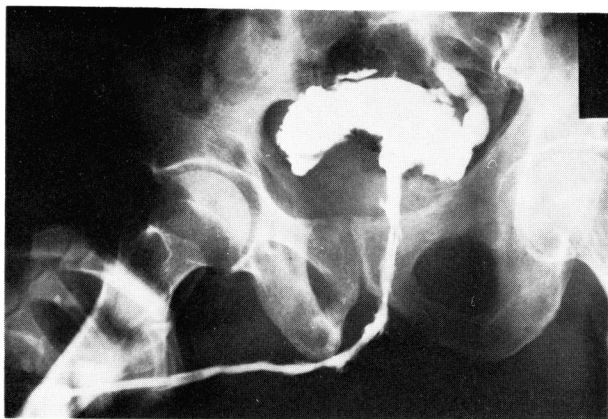


Fig. 3

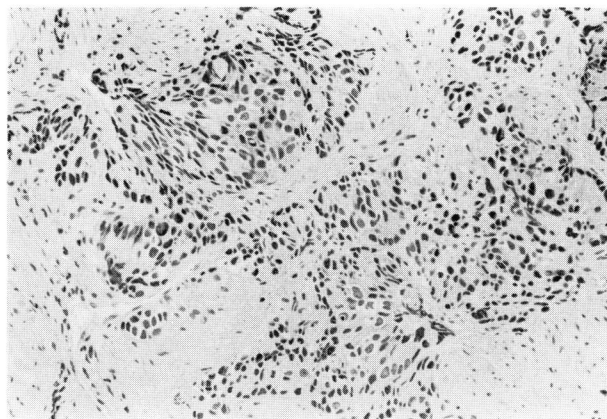


Fig. 4



Fig. 5

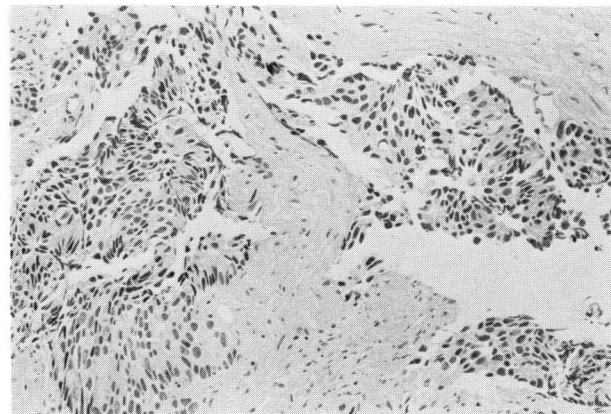


Fig. 6

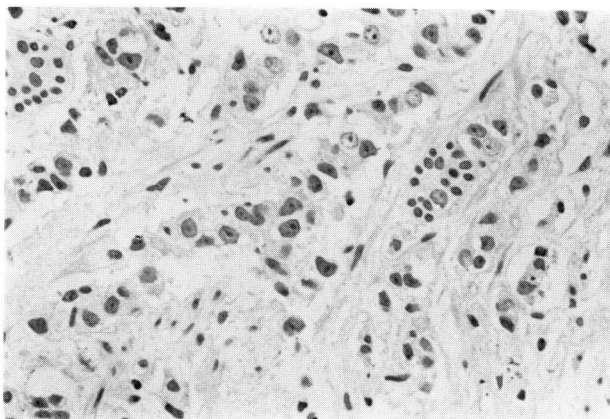


Fig. 7

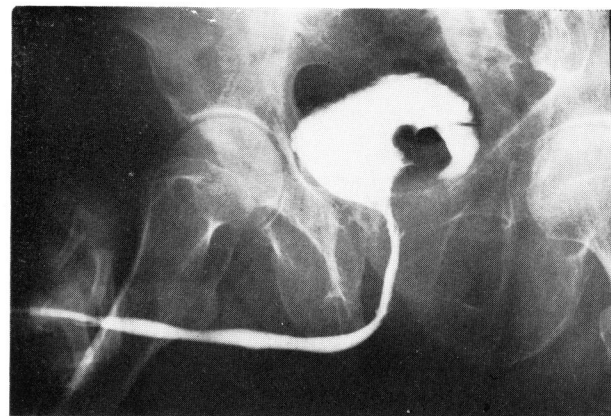


Fig. 8

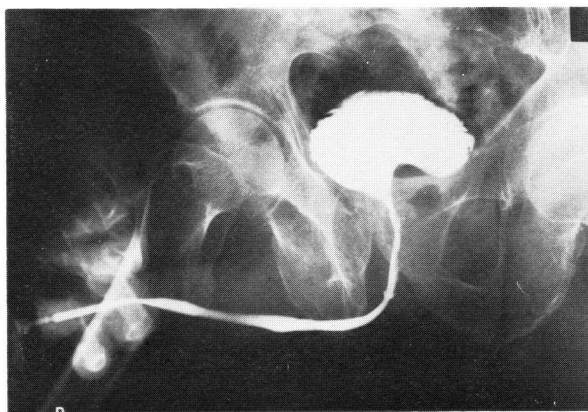


Fig. 9

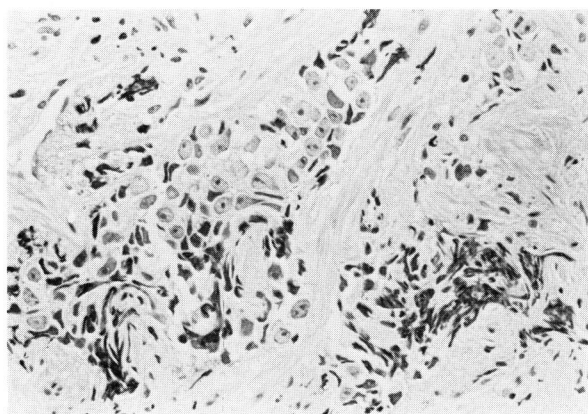


Fig. 10



Fig. 11



Fig. 12

を認める (Fig. 9). 病理組織学的には大きな変化はないが、一部に核の膨化、空胞化を認めた (Fig. 10). 治療効果は Karnofsky 分類 I-B と判定し、治療 4 カ月経過した時点でもその状態をたもっている。血中 Alp, Acp, PAP は 1981 年以後正常範囲内にある。

Peplomycin 局注時の体内動態

方 法

肝・腎機能正常の前立腺癌症例 1 例 (体重 50 kg) において、局注後の Peplomycin の血中濃度をみる目的で、前立腺癌組織内に生食 3 ml に溶解した Peplomycin 20 mg を局注し、その後 15 分、30 分、60 分、120 分、240 分、24 時間後に採血し、Peplomycin の血中濃度を、B. subcilis PCI 219 を検定菌として細菌発育阻止作用により測定した。

さらに注射液の前立腺癌組織内の停滞性を検討する目的で、Peplomycin 20 mg をウロビゾン 3 ml に溶解して局注し、レ線的に造影剤の推移を観察した。

成 績

Peplomycin 20 mg 局注後の血中濃度の推移は、Table 3 に示した。なお、Peplomycin 10 mg の静注および筋注時の血中濃度の成績は日本化薬⁶⁾より借用した。20 mg 局注時の血中濃度は全体に 10 mg 筋注時より高く、10 mg 静注時とピークは同程度であり、時間による推移もほぼ同様であった。

水溶性造影剤の局注後の状態をレ線的に経時的に観察すると、局注直後 (Fig. 11) に比較して 30 分後 (Fig. 12) には造影剤は前立腺部よりかなり消失しており、2 時間後ではレ線上造影剤はほとんど認めなく

なった。

考 察

Peplomycin は Bleomycin の誘導体であるが、作用面で Bleomycin よりいくつかの点で優れているといわれている。すなわち、*in vitro* での制癌活性は Bleomycin の約 2 倍であること、ラットにおける体内動態で、Bleomycin は前立腺では検出されないが Peplomycin は低値ではあるが検出されること、さらに肺線維症の発生頻度が Bleomycin の約半分であることなどである⁵⁾。そこで著者は Peplomycin を前立腺癌患者に筋注および前立腺癌組織内局注にて投与してみた。

8 例の前立腺癌患者に対し Peplomycin の筋肉内投与をおこなったが、その効果は Karnofsky 分類で、I-B 1 例、0-C 1 例、0-B 2 例、0-A 1 例、0-0 3 例であり、黒田らの分類に従って、I 群および 0-C、0-B を有効とすると有効率は 50% であった。未治療新鮮例 3 例の有効率は 67%、除辜術併用例 4 例の有効率は 50%、ホルモン抵抗性再発癌 1 例は Karnofsky 分類で 0-0 であった。未治療新鮮例の有効率 67% は、黒田ら⁶⁾の報告の 57% とほぼ同等であり、一見 Peplomycin の単独投与にてかなり効果があるように考えられるが、有効例は Karnofsky 分類 0-C、0-B であり、実際臨床的に有効と考えられるのは I 群以上であることを考えれば、われわれの経験では Peplomycin の単独投与の効果は少ないと思われる。除辜術併用例で、Karnofsky 分類 I 群 (I-B) が 1 例あったが、Huggins and Hodges⁷⁾の報告に

Table 3. Serum concentration of Peplomycin ($\mu\text{g/ml}$)

		Time after administration					
		15 min.	30 min.	1 hr	2 hrs	4 hrs	24 hrs
Local injection in prostate of 20mg PEP		1.50	1.35	1.18	0.73	0.31	<0.03
Intravenous injection	No 1	1.1	1.3	0.7	0.6		
	of 10mg PEP	No 2	1.5	1.0	0.8	0.6	
Intramuscular injection		No 1	0.4	0.4	0.3		
	No 2		0.7	0.6		0.3	
	of 10mg PEP	No 3		1.7	0.8	0.6	
	No 4			1.7	1.6	0.9	

あるように、除腫術のみで高率に効果の発現をみることがあるので、この症例の効果が Peplomycin によるものかどうかの判定は困難である。実際、血中マーカーとしての Alp が症例 6, 7 で改善傾向を示したが、除腫術後から Peplomycin 筋注前の推移をみても改善傾向にあり、除腫術の効果が重視される結果となっている。

投与量の面から効果を検討すると、Peplomycin 100 mg 未満ではまったく効果を認めず、Karnofsky 分類 0-0 の 3 例はすべて 100 mg 未満の投与量であった。この点より、Peplomycin 単独の化学療法では少なくとも総量 100 mg は必要ではないかと考えられた。黒田ら⁹⁾の報告でも 100 mg 未満の投与量の症例は全例効果判定 0-0 であり、また、久住ら⁸⁾も直腸内前立腺触診所見で改善をみるためには 100 mg 以上の投与が必要で、臨床的に有意な効果をみるためには 200 mg 必要ではないかと述べている。しかし、いっぽうで黒田ら⁹⁾は、Peplomycin が有効である症例のほとんどは 50-100 mg 投与した時点で効果発現の徴候があったと報告している。これらの点を考慮すれば、50-100 mg 投与時の所見にて Peplomycin 療法を継続するかいなかを判定するのが妥当ではないかと思われる。

副作用としては、肺線維症が 2 例に認められた。1 例は 30 mg 投与時に認められ、これは総投与量に関係なく発症することもあり⁶⁾、また前立腺癌は一般に高齢者に好発することより、投与初期より呼吸器系の観察が重要であることが再認された。ほかには、発熱や皮膚の色素沈着を認めたが、重篤なものはなく休業にて軽快した。

ホルモン抵抗性の再燃癌で、排尿困難を訴える 2 例に対する Peplomycin の前立腺癌組織内局注の効果は、Peplomycin 60 mg 筋注が無効であった 1 例は、30 mg の局注にて Karnofsky 分類で I-A、他の 1 例は 100 mg 局注にて I-B (4 カ月以上) であった。この結果は、主腫瘍の縮小による排尿困難の改善を目的としたわれわれとしては満足すべきものであった。しかし、前者の症例において 7 カ月後に再度排尿困難が出現したため、さらに 100 mg の Peplomycin 局注をおこなったが、その時はまったく効果を認めず逆に腫瘍の増大を認めた。このことは腫瘍の Peplomycin に対する耐性を疑わしめ、当治療法の大きな問題点と思われる。この場合、他剤が有効である可能性もあり、他剤の使用を試みるべきであったと思われる。Peplomycin 局注の副作用として、発熱、肛門部不快感は必発であったが、いずれも一過性であり、他の副

作用は自覚的にも他覚的にも認めなかった。

前立腺癌に対する抗癌剤の癌組織内局注は、現在までに thio-TEPA^{9,10)}、Bleomycin¹¹⁾などが試みられ、局所的な治療効果はかなり認められると報告されている。排尿困難の改善を目的として、稲田ら⁹⁾は thio-TEPA を使用し、3 例中 3 例が有効、Weyrauch ら¹⁰⁾も thio-TEPA にて 4 例中 3 例が有効であったと報告している。竹内ら¹¹⁾は Bleomycin を使用し、8 例中 6 例が有効であったと報告している。われわれは 2 例に Peplomycin を投与し、2 例とも排尿障害の改善を認めた。症例が少なく断定はできないが、Peplomycin は Bleomycin より約 2 倍制癌作用が強いといわれており、この点より排尿困難を有するホルモン抵抗性前立腺癌の自覚症状の改善に Peplomycin の前立腺癌組織内局注は、まず試みるべき価値があると思われる。

ところで局注溶液であるが、溶媒が油である場合水溶液よりもあきらかに長い組織停滞を認め¹¹⁾、そのため効果も水溶液の場合よりも大きいと考えられる。しかし、血液循環が良好といわれる前立腺では、まんがいちの血管塞栓などの重篤な合併症の招来を考慮せねばならない。竹内ら¹¹⁾は油性 Bleomycin を用いたが、10 例において重篤な合併症は認めなかったと報告している。しかし、われわれは油性剤がまんがいち血液内にはいることを危惧し、また現在までの報告で水溶性剤の局注にてかなり効果が認められていることより、われわれは水溶性剤を用いた。水溶性剤はかなり血中への移行が速いと考えられ、レ線による検討でも、前立腺内に局注した水溶性造影剤 3 ml は 2 時間後にはすでに認められなくなった。血中への移行が速いということは、Peplomycin の副作用である肺線維症には十分注意しなければならない。そこで Peplomycin 局注後の血中濃度の推移を検討したが、20 mg 局注時と 10 mg 静注時の血中濃度の推移がほぼ同等であった。以上より、投与間隔をあけること、慢然と長期間使用しないこと、呼吸機能の観察を十分におこなうことなどにより、前立腺癌組織内局注による副作用は十分予防できると考えられた。われわれは現在、1 回 20 mg を 1 週間ごとに 5 回局注することを 1 クールとして施行しているが、いまだこの方法を最良としているわけではなく、今後さらに症例を増やし、より良い投与間隔、投与量につき検討の予定である。

結 語

進行性前立腺癌患者に対し Peplomycin の投与をおこない以下のような成績であった。

- 1) 前立腺癌患者8名に対し Peplomycin を筋肉内投与したが、その臨床効果は Karnofsky 分類 I 群は1例のみであった。投与量別には、少なくとも100 mg 投与しなければ効果はまったく認めなかった。副作用として、肺線維症2例、皮膚色素沈着1例、発熱3例を認めた。
- 2) ホルモン抵抗性前立腺再燃癌で下部尿路通過障害をともなう患者2名に対し、Peplomycin の前立腺癌組織内局注をおこなった。臨床効果は、1例が Karnofsky 分類 I-A、1例が I-B であり、排尿障害の改善を目的とする場合、かなり効果が期待できると思われる。副作用は、発熱および肛門部不快感は一発であるが、ほかにはとくに認めなかった。
- 3) 組織内局注用の注射液として、われわれは水溶性剤を用いたが、組織停滞時間はあまり長くないものの臨床効果の発現には十分と思われた。血中濃度は、Peplomycin 20 mg 局注と10 mg 静注の場合がほぼ同様の推移を示し、注意深く副作用防止に努めれば1回20 mg は危険な量とは思われなかった。
- 4) 酒井俊助・加藤直樹・河田幸道・西浦常雄・沢田英夫：免疫学的測定法による前立腺酸性フォスファターゼ。第1報。免疫化学的測定法確立に関する基礎的検討。日泌尿会誌 73 : 590~598, 1982
- 5) 海老原和雄・浴本久雄・一町田裕子・安部央紀・井上 博・青柳祥子・山下 巧・小結明子・高橋克俊・吉岡 修・松田 明：硫酸ペブレオマイシン (NK 631) の抗菌性、抗腫瘍性、および肺線維化能に関する基礎的研究。Jap J Antibiotics 31 : 872~884, 1978
- 6) 黒田昌男・古武敏彦・宇佐美道之・清原久和・三木恒治・吉田光良・細木 茂・谷口春生：前立腺癌の化学療法。Peplomycin による前立腺癌の組織学的変化の検討。泌尿紀要 28 : 1291~1299, 1982
- 7) Huggins C and Hodges CV: Studies on prostatic cancer. Cancer Res 1 : 293~297, 1941
- 8) 久住治男・黒田恭一・塚原健治・宮崎公臣・打林忠雄・小坂哲志・田谷 正・亀田健一：前立腺癌に対する Peplomycin の臨床効果。泌尿紀要 27 : 1125~1132, 1981
- 9) 稲田 務・片村永樹・本郷美弥子：前立腺ガンに対する Thio-TEPA (TESPAMIN) の前立腺組織内注射療法。泌尿紀要 8 : 56~73, 1962
- 10) Weyrauch HM and Nesbit JD : Use of triethylene thio-phosphoramidate (thio-TEPA) in treatment of advanced carcinoma of prostate. J Urol 81 : 185~193, 1959
- 11) 竹内弘幸・当真嗣裕・小山右人・後藤修一・高木健太郎：油性 Bleomycin 前立腺癌組織内注射療法の臨床的検討。西日泌尿 12 : 49~56, 1980

(1983年6月21日迅速掲載受付)

文 献

- 1) Yagoda A: Non-hormonal cytotoxic agents in the treatment of prostatic carcinoma. Cancer 32 : 1131~1140, 1973
- 2) 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
- 3) Karnofsky PA: Meaningful clinical classification of therapeutic responses to anticancer drugs. Clin Pharmacol & Therap 2 : 709~712, 1961