泌尿紀要29巻8号
1983年8月

尿路性器癌の骨転移による骨性疼痛に対するカルシトニンの効果

近畿大学医学部泌尿器科学教室（主任：栗田　孝教授）
杉山　高秀・郡　健二郎
八竹　　直・栗田　　孝

EFFECT OF CALCITONIN ON BONY PAINS CAUSED BY BONE METASTASES OF UROGENITAL CANCER

Takahide SUGIYAMA, Kenjiro KOHRI,
Sunao YACHIKU and Takashi KURITA
From the Department of Urology, Kinki University School of Medicine
(Director: Prof. T. Kurita, M.D.)

Calcitonin obtained from eels (eel-CT) was given to 14 patients who had developed bony pains due to bone metastases of malignant tumors and who did not respond to 12 various analgesics. The patients consisted of 12 males and 2 females, with a mean age of sixty-five. Eel-CT (Elcitonin®) was injected intramuscularly to each patient at a dose of 40 units twice daily. Other analgesics were assessed to be ineffective at the time of CT administration and they were not given consideration in the evaluation. For the assessment of drug effect, a pain score was prepared. Eel-CT was markedly effective in 3 patients, effective in 8 patients, and ineffective in 2 patients. Eel-CT had a better effect on prostatic cancer than any other cancer. The analgesic effect was observed in the first week of drug administration at around a total dose of 1,000 units. Although the pain tended to appear at regions on which the body weight was liable to rest, the analgesic effect was seen irrespective of the side of pain. Since serum calcium, phosphate, parathyroid hormone (PTH), CT levels and bone scintigrams between pre-and post-CT administration did not differ, the analgesic mode of action of CT is not supposed to be related to inhibition of bone absorption nor bone formation. The therapeutic effect hardly suggests any direct action of CT on the tumor.

Key words: Calcitonin, Bony pain, Analgetic effect

はじめに

担癌患者に高 Ca 血症をともなうことは臨床上しばしば経験するが，Ca 是正のためカルシトニン（以下 CT と略す）を使用したところ，高 Ca 血症はもとより，骨転移による骨性疼痛が改善した症例を経験した．そこで引き続き骨転移による骨性疼痛がある症例に CT を投与し，その効果を検討したので報告する．

対象および投与方法

1981年10月1日より，1982年9月30日までに当科で入院治療した尿路性器癌を有し，骨単純撮影，コンピュータ断層撮影，あるいは骨シンチグラムで骨転移と診断され骨性疼痛が著明であった14例を対象とした．原疾患は，前立腺癌7例，腎細胞癌3例，その他3例

Table 1.　Pain Score

自制不可	3
自制　可	2
軽度疼痛	1
無痛	0

Table 2.　Pain Scoreによる効果判定

3 → 0	著効
2 → 0	
1 → 0	
3 → 2	有効
3 → 1	
2 → 1	
その他	無効

Table 3.　原疾患別鎮痛効果

原疾患	前立腺癌	腎　癌	膀胱癌	子宮癌	尿管癌
著　効	2			1	
有　効	5	2	1		
無　効		1			1

Table 4.　年齢別鎮痛効果

年　齢(歳)	～50	～60	～70	～80	81～
著　効				2	1
有　効	1		4	3	
無　効			1	1	

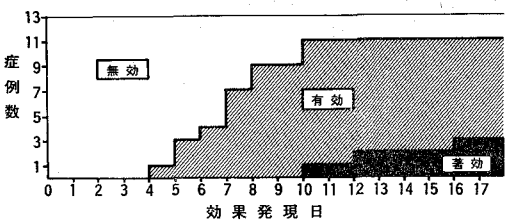

Fig. 1.　疼痛抑制の効果発現日

であった．年齢は48～84歳でその平均年齢は65歳で，性別は男性12例，女性2例であった．投与方法は原則として，投与前に皮内テストをおこない，ウナギ CT 誘導体(エルシトニン®) 40単位を1日2回筋注した．ただし，1症例は発疹，嘔気，嘔吐が強く1日で投与を中止したため，鎮痛効果判定からは除外した．なお，他の併用した鎮痛剤は，CT 投与時には無効であったので，その効果判定には考慮しなかった．

効果判定基準

疼痛の程度をあらわすために，Pain Score を作り(Table 1)，鎮痛効果判定は Pain Score の変化にもとづいて，著効，有効，無効の3段階として評価した(Table 2)．

結　　果

1) 原疾患別 Pain Score

CT 投与前の疾患別 Pain Score は前立腺癌で，自制不可(3)が4例，自制可(2)が3例，腎細胞癌で自制不可(3)が1例，自制可(2)が2例，膀胱癌で自制不可(3)が1例，子宮癌で自制可(2)が1例，尿管癌で自制不可(3)が1例，と原疾患別 Pain Score の差はなかった．

2) 原疾患別鎮痛効果判定 (Table 3)

CT の鎮痛効果は，著効3例 (23%)，有効8例 (62%)，無効2例 (15%)，であった．原疾患別にみた鎮痛効果は，前立腺癌は7例中，著効2例，有効5例，腎細胞癌は3例中，有効2例，無効1例であった．

3) 年齢別鎮痛効果 (Table 4)

50歳までは，有効1例，50～70歳までは，5例中，有効4例，無効1例，70～80歳までは，6例中，著効2例，有効3例，無効1例，80歳以上は，著効1例であった．

4) 鎮痛の効果発現日と投与量 (Fig. 1,2)

CT の投与量と鎮痛効果を Fig. 1 に示した．鎮痛効果のあった11症例で効果発現日のもっとも早い症例は，4日目で現われ，すべての症例が有効と判定できたのは10日以内で，その平均日数は8.2日であった．著効となるには，さらに約1週間が必要であった．総投与量と鎮痛効果との関係は Fig. 2 に示すごとく，400単位から効果を認め，著効，有効のすべての症例で，800単位までに効果を認めた．

5) 骨転移部と疼痛の有無 (Fig. 3)

骨の転移部位は，骨単純撮影，コンピュータ断層撮影あるいは，骨シンチグラムで診断された (Fig. 3)．これは，1症例で多発性骨転移を認める場合が多く，延べ数で示されている．それによると，肋骨9例，腰椎9例，仙椎6例，骨盤骨6例，胸骨5例，大腿骨5例，頸椎2例，上腕骨2例，肩甲骨2例，胸椎1例，延べ47例であった．また，その転移部に対して疼痛がみられた部位は，延べ25例 (53%) で疼痛頻度が高い部位は，腰椎9例 (100%)，大腿骨5例 (100%)，骨盤骨4例 (67%)，仙椎3例 (50%)，などであった．

6) 疼痛部位別鎮痛効果 (Fig. 4)

著効症例は5例 (20%) で，腰椎2例，上腕骨1例，肋骨1例，骨盤骨1例で，有効症例は18例 (72%) で，

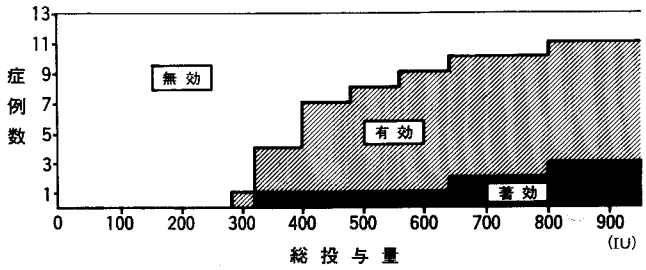

Fig. 2.　総投与量と効果

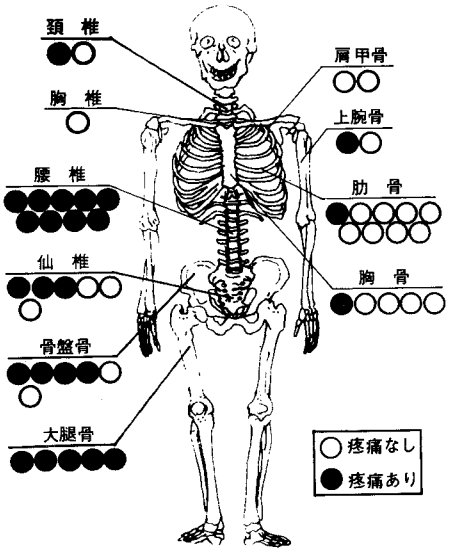

Fig. 3.　骨転移部における疼痛の有無

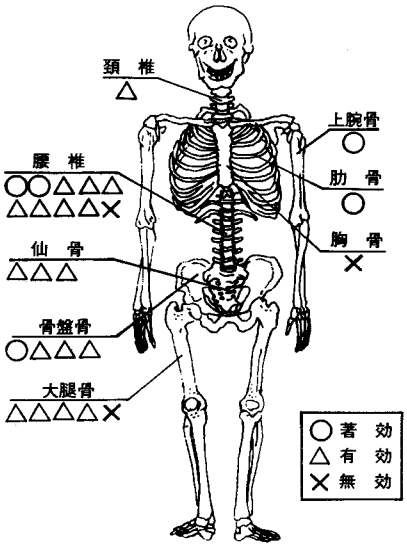

Fig. 4.　疼痛部位別にみた鎮痛効果

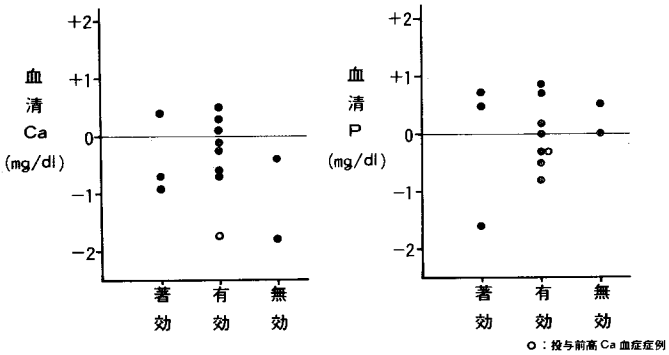

Fig. 5.　カルシトニン投与前後の血清 Ca, P 値の変化

腰椎7例，大腿骨4例，仙椎3例，骨盤骨3例，頚椎1例で，無効症例は3例（15%）で，胸椎1例，胸骨1例，大腿骨1例であった．

7）臨床検査成績に及ぼす影響（Fig. 5,6）

CT 使用前後における血液一般，肝機能検査，腎機能検査には変化を認めなかった．CT の投与後血清 Ca 値は，平均 0.4 mg/dl 減少した．しかし，CT の効果と血清 Ca 値との変化には，相関関係はなかった．ただ CT 投与前血清Ca が 13.7 mg/dl と高値であった1例は，投与後 11.4 mg/dl に低下した．血清Pについても，CT 投与後は，平均で 0.03 mg/dl の低下をみたのみである．

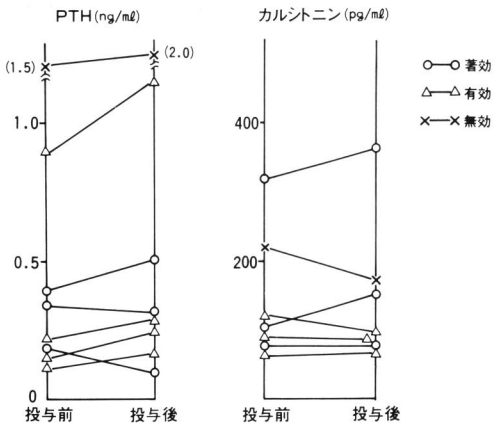

Fig. 6.　カルシトニン投与前後の内分泌変化

Table 5.　鎮痛効果と腫瘍に対する治療効果

鎮痛効果	腫瘍に対する治療効果		
	改　善	不　変	悪化(死亡)
著　効	0	1	2
有　効	0	6	2
無　効	0	1	1

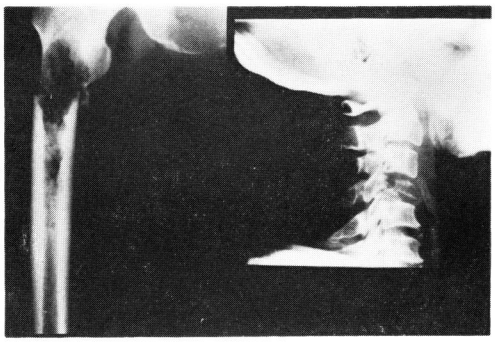

Fig. 7.　48歳男性の腎癌の骨転移による右大腿骨，頚椎病的骨折

また，Fig. 6 のごとく副甲状腺ホルモン（PTH）と CT 値の内分泌の動きを，CT 投与前後で調べてみたところ，使用前後でとくに変化は認めなかった．ほかに尿中 Ca, P, Mg 排泄量についても変化はなかった．

8）鎮痛効果と腫瘍に対する治療効果（Table 5）

鎮痛効果の著効であった3例の腫瘍に対する治療効果は，不変1例，悪化2例で，有効の8例では，不変6例，悪化2例で，無効の2例は，不変1例，悪化1例だった．このことより，CT の腫瘍に対する治療効果は認められないようである．

つぎに，CT が有効であった代表例を供覧する．

症　　例

H.S.　48歳　男性　ID 014-6-781-8

1981年10月頃より腰痛，両下肢のしびれを認め，当院整形外科にて，腰椎骨 biopsy を施行し，clear cell type の adenocarcinoma と判明したため，当科に紹介され精査にて右腎腫瘍と診断した．1981年11月4日右腎摘出術を施行し，その後頚椎，右大腿骨病的骨折を起こした（Fig. 7）．Pentazocin, Indomethacin などの鎮痛剤にも効果がなかったため，ウナギ CT 誘導体(エルシトニン®)を使用したところ，1週間後の総投与量560単位にて，このような骨折部にも鎮痛効果を認めた．骨折部は最後まで変化はなかった．

考　　察

前立腺癌に対する CT の鎮痛効果は，7例中著効2例，有効5例という好成績であった．桧垣ら（1982）[1]も，前立腺癌6例中著効4例，有効2例と，われわれと同様の報告をしている．このように前立腺癌の転移性骨疼痛に対し，CT はきわめて有効といえる．その理由として，前立腺癌の転移巣が骨形成性であることに対し，ほかの腫瘍は骨溶解性であることとなんらかの関係があるのではないかと思われるが，われわれの症例では，両者に特別の相関は認めず，この点に関しては今後の検討に委ねたい．他方，骨細胞や肺癌には CT レセプターが証明されており[2]，前立腺癌においても CT の特異性レセプターが存在し，これが鎮痛作用機序になんらかの影響を与えているのではないかとも推察される．

CT の鎮痛作用機序に関しては不明の点が多いが，飯田ら（1979）[3]によると CT の疼痛抑制は骨の吸収を抑制して骨がさまざまの負荷に耐えて体を支持しているという役割を増大させ，微小骨折を防止することがおおいに影響しているのではないかと考えており，堀ら（1980）[4]は，CT は骨 Ca 量の減少と骨皮質の内腔側の吸収の亢進に対し予防効果があるとしている．

また，Parsons ら（1974）[5]は，血清 Ca 値の低下と一致して疼痛の改善がみられるという報告をしている．骨代謝回転が異常に亢進している骨ページェット病の患者に CT を投与すると，骨吸収および骨形成とともに疼痛が改善されるとの報告[6,7]もある．このように CT は骨代謝を改善する機序で鎮痛効果に関与している可能性が考えられる．しかし，われわれの

症例において，鎮痛効果が有効であった11症例の骨単純撮影，骨シンチグラムは，CT 投与後1例も骨所見の改善はみられず，また，鎮痛効果発現が，8.2日と短期間のうちに現われたこと，さらに血清 Ca, P, PTH, CT 値が，CT 投与前後で変化がなかったことより，骨代謝改善だけが鎮痛作用機序とは考えがたい．

また腫瘍に対する治療効果と鎮痛効果との関係を比較したところ，腫瘍に対する治療効果で改善された症例は1例もないのにかかわらず，鎮痛効果だけは認めていることから，CT の腫瘍に対する治療効果がもたらす鎮痛効果とも考えがたい．

興味深いことに CT をマウスやウサギの脳室内に投与することにより，有効な鎮痛効果を示したという報告[8]がある．さらに，CT をモルフィンとともに脳室内投与すると，相加効果を認めている[9]．しかし，モルフィンなどの麻薬鎮痛剤の拮抗剤である，ナロキソンやレバルファンに対し CT は拮抗されないことから，CT は麻薬とはちがった中枢神経系の疼痛経路をブロックするものと言われている[9~11]．しかし，CT を静脈内に投与すると，まったく鎮痛効果を認めず，CT が血液脳関門を通過するかどうか，脳内に CT レセプターが存在するかは不明である[8,11]．われわれの経験において，CT は骨性疼痛に対してのみに効果を認めており，腫瘍自体の神経圧迫による疼痛に対しては効果を認めなかった．このような点から，鎮痛作用機序が中枢性のみであるとは考えがたいが，脳脊髄液中に CT が検出された報告[12]もあり，今後の詳細な検討が待たれる．

その他の鎮痛作用機序として司馬ら（1979）[13]によると骨格筋を介して作用発現機序があるとし，また，Ceserani ら（1979）[14]は CT が，疼痛を引き起こしたり悪化させる物質であるプロスタグランディンとトロヒボキサン A_2 の両方の生合成を阻害し，抗炎症作用としての鎮痛作用機序を報告している．

このように，CT の鎮痛作用機序については，現在のところ定説はない．自験例から考えると，CT は転移性骨性疼痛に対し特異的に働いたことや，鎮痛作用発現が短期間であったこと，また，CT の投与前後で血清 Ca, P値，内分泌の変化が認められなかったことより，骨代謝改善作用が，おもな作用機序ではなく，中枢性鎮痛効果や筋弛緩作用や抗炎症作用などの因子が相加して，効果が出現するものと考えている．

最後に投与量との関係について述べる．鎮痛効果発現日は Silverio ら（1977）[15]によれば平均5～6日と報告されている．われわれの結果においても，平均8.2日とかなり早期から鎮痛効果が認められた．また同様に CT の総投与量も，有効11例すべてで800単位以内に効果が発現しており，効果判定は1,000単位前後投与した時点でおこなってよいと思われた．

以上，尿路性器悪性腫瘍の骨転移による骨性疼痛に対し，CT が非常によく奏効したことを報告した．

結　　語

尿路性器癌の転移による骨性疼痛をきたした13例に CT を投与し，以下の結論を得た．

1）鎮痛効果は13例中11例（85%）にみられた．とくに前立腺癌できわめて有効であった．

2）鎮痛効果発現日は8.2日で，総投与量1,000単位投与した時点で効果判定をおこなってよいと思われた．

3）正常な Ca 値の症例では，CT 投与前後における血清 Ca, P, 内分泌の動きに変化はなかった．

4）鎮痛作用機序については，文献的考察から中枢性作用，筋弛緩作用，抗炎症作用などの因子が相加して現われるものと考えた．

なお PTH と CT の測定には，ナニワ医学サービスセンター宮本力氏の御協力を得ました．ここに感謝の意を表します．

本論文の要旨は第101回日本泌尿器科学会関西地方会（1982年12月）において発表した

文　　献

1）桧垣昌夫・小川　肇・内藤善文・吉田兼司・島田誠・斉藤豊彦・今村一男：カルシトニンの前立腺癌骨転移による骨性疼痛に対する効果について．泌尿紀要 **28**：339～344，1982

2）Iwasaki Y, Iwasaki J and Freake HC: Growth inhibition of human breast cancer cell induced by calcitonin. Blochemical and Biophysical Research Communications **110**: 235～242, 1983.

3）飯田　勝・恩地圭典・礎部　饒・桜田豊三・堀正章：実験的骨粗鬆症とカルチトニン・骨代謝 **12**：409～417，1979

4）堀　正幸・墳本敏彦・杉本研一・桜田豊三・渡辺晋・早野和夫・折茂　肇：実験的骨粗鬆症に対するエルカトニンの効果．骨代謝 **14**：228～233，1980

5）Parsons V, Dalley V, Brinkley D, Davies C and Vernon A: The effect of Calcitonin on the metabolic disturbances surrounding widespread bony metastases.Acta Endocrinol

76: 286～301, 1974

6) 武藤芳照・岩田 久・富田明夫・杉浦 昌・梅沢健司：骨 paget 病におけるウナギカルシトニンの効果. 整形外科 32：1181～1184, 1981

7) Derose J, Singer FR, Avramides A, Flores A, Dziadiw R, Baker RK and Wallach S: Response of Paget's disease to porcine and salmon Calcitonins. Effects of long-term treatment. Am J Med 56: 858～866, 1974

8) 山本 実・熊谷茉美子・立川四郎・村山 智：Porcine calcitonin のマウスおよびウサギにおける種々の疼痛反応に対する効果. 千葉医学 54: 27～33, 1978

9) Braga P, Ferri S, Santagostino A, Olgiati VR and Pecile A: Lack of opiate receptor involvement in centrally induced Calcitonin analgesia. Life Sciences 22: 971～978, 1978

10) Yamamoto M, Kumagai F, Tachikawa S and Maen H: Lack of effect of levallorphan on analgesia induced by intraventricular application of porcine in mice. Eur J Pharmacol 55: 211～213, 1979

11) Yamamoto M, Tachikawa S and Maeno H: Evoked potential stadies of porcine Calcitonin in rabbits. Neuropharmacology 20: 83～86, 1981

12) Pavlinac DM, Lenhard LW, Parthemore JG and Deftos LJ: Immunoreactive Calcitonin in human cerebrospinal fluid. J Clin Endocrinol Metab 50: 717～720, 1980

13) 司馬 立：カルチトニンの筋収縮機能におよぼす影響. 日整会誌 53：1653～1661, 1979

14) Cesereni R, Clgiati VR and Pecile A: Calcitonin and prostaglandin system. Life Sci 25: 1851～1856, 1979

15) Silverio FD, Giacobini S, Liberti M, Fragomeri R and Petrone U: Impiego della calcitonina nelle metastasi ossfe de carcinoma della Prostata. Clin Terap 83:1～15, 1977

(1983年4月13日迅速掲載受付)