

前立腺ガンにたいする
Thio-TEPA (TESPAMIN) の
前立腺組織内注射療法

京都大学医学部泌尿器科学教室 (主任 稲田 務教授)

稲 田 務
片 村 永 樹
本 郷 美 弥

INTERSTITIAL INJECTION OF THIO-TEPA (TESPAMIN)
FOR CARCINOMA OF THE PROSTATE

Tsutomu INADA, Eizyu KATAMURA and Haruya HONGO

From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan
(Director : Prof. T. Inada)

This report deals with our satisfactory result in our conservative treatment of carcinoma of the prostate, injecting Tespamin in the prostatic tissue.

In 1953 Thio-TEPA was found to be an antileukemic agent clinically used by Drs. Shay, Zarafonitis, Smith, Woldow and Sun for 49 leukemic patients. This medicine can be administered in any way of intravenous, intramuscular, intracavitary, intratumorous and oral.

Thio-TEPA is a powerful alkylating agent which combine with the nucleoprotein of the cell, followed by cell destruction especially inhibiting mitotic activity of immature cells resulting in nuclear pyknosis and destruction. Therefore, spermatogenesis becomes suppressed resulting in clinical castration.

Method of Administration

- 1) Under local anesthesia in the perineum, occasionally epidural anesthesia, patient is placed in lithotomy position.
- 2) Thio-TEPA is mixed with some hyaluronidase and given 20 or 30 mg. (0.5 mg/kg).
- 3) With the 10 ml. Luer-Syringe and gauge 17 or 15 long needle, the prostate is punctured, simultaneously being palpated rectally. Solution is injected to the several sites 1 or 2 cc each times. When the needle hits the carcinomatous tissue, we feel some resistance.
- 4) Patient receives the injection every 5 days to 7 days, or every 2 weeks. Total doses ranged 150 to 300 mg.
- 5) Hematologically, white cell count 4,000 and platelet count 100,000 are the standard for terminating this treatment.

Presentation of Cases

Case 1 : Y.U. A 64-year-old male had frequency since May 1958 and was seen in acute urinary retention June 1960. Rectal examination revealed enlarged prostate of egg-size hard, irregular especially on the right.

Urethrocytography showed intravesical protrusion of the prostate without abnormality of the urethra (Fig. 1). Residual urine amounted 300 cc. Cystoscopy revealed chronic cystitis. Blood chemistry: Acid phosphatase 1.6 (normal title 0 to 3); Alkali phosphatase 1.4 (normal 1 to 4); Normal electrolytes level.

Needle biopsy of prostate was reported to be adenocarcinoma (Fig. 2 and 3).

Laboratory examination: Examination of the blood; white cell count 3,400, with 68% of neutrophils and 20% of lymphocytes. Blood pressure was 108/64 mmHg.

Treatment and course:

Bilateral orchiectomy and administration of estrogen did not improve dysuria and unpleasant feeling in his perineum.

Thio-TEPA (Tespamin) 25 mg was first injected in the prostate weekly, biweekly later, amounting total dose of 200 mg.

After initial injection of 25 mg Thio-TEPA, patient became free from dysuria; and unpleasant feeling in the perineum also disappeared after injection of 75 mg. He also gained his weight and general condition much improved.

After injection of Thio-TEPA 200 mg during 3 months, the prostate decreased in size, and induration became small-finger-sized, which was 1 year later noted as only flat, slightly indurated lesion. Phosphatase and hematology were normal.

Histological change after injection of 25 mg of Tespamin was that tumor cells were polymorph, not uniform in size and irregularly arranged with nuclei abundant in chromatin.

After injection of 125 mg, tissue developed remarkable fibrosis and narrowing glandular lumen where tumor cells were only scattered.

After injection of 200 mg, this tendency became remarkable with more poorly stained carcinoma cells and vacuole formation. The nuclei were atrophic. Tissue was mostly replaced to fibrous connective tissue of poor vascularity (Fig. 4 and 5).

Case 2: T.T. 75-year-old male first noticed frequency and dysuria in September 1958. In May 1959, dysuria got worse with unpleasant perineum. He was admitted in October 1959.

1) Digital examination revealed egg-sized, enlarged, fixed prostate of bony hardness and irregular surface.

2) Urography. Urethrocytography (Fig. 6) showed elongated, irregular prostatic urethra with marked protrusion of prostate into the bladder on the left side.

3) Cystoscopy was performed with feeling of fixed cystoscope. Irregular bladder neck at IV to VIII o'clock was found. Residual urine amounted 400 cc.

4) Blood chemistry:

Acid phosphatase 4.4 u. (normal level 0 to 4 u.), alkali phosphatase 2.1 u. (normal level 1 to 4 u.), 17 KS 6.12 mg/day (normal). Other electrolytes were normal.

5) Perineal needle biopsy of the prostate disclosed undifferentiated adenocarcinoma of the prostate (Fig. 7 and 8).

6) Hematology:

R.B.C. 365×10^4 , Hb. 10.8 g/dl, color index 0.86, W.B.C. 5,400. neutrophils 68.0%, lymphocyte 29.7%, monocyte 4.5%.

Treatment and Course:

After bilateral orchiectomy, Thio-TEPA (Tespamin) was injected, as mentioned, 25 mg every 5 days or weekly into the prostate gland, amounting 200 mg in total dose.

After Thio-TEPA 50 mg was injected, dysuria much improved; and frequency disappeared after 75 mg injection. However, burning, unpleasant perineum, and cloudy urine were

still present.

After 200 mg was injected, rectal examination showed that prostate became smaller in size with increased firmness. Periprostatic infiltration also seemed to have disappeared. Residual urine was 20 cc. Acid phosphatase also dropped to 2.5 u. and 17KS also decreased to 3.7 mg/day.

Urethrocytography showed the regular prostatic outline and much less protrusion into the urinary bladder (Fig. 9).

Histologically, prostate showed remarkable fibrosis and smaller glandular lumen. Carcinoma cells seldom formed nest but existed in spotted way except for very few nests surrounded by fibrous tissue. Each carcinoma cell possessed prominent nucleus with rich chromatin and showed protoplasmic destruction (Fig. 10,11,11,12,13).

Case 3: A.S. 60-year-old male with bony metastasis (Fig. 14). No remarkable improvement was obtained by orchiectomy and administration of Honvan. Dysuria and untoward feeling in the perineum disappeared after injection of Thio-TEPA (Tespamin) 150 mg. Seven months later, pubis appeared normal on x-ray (Fig. 15), acid phosphatase returned to normal.

Needle biopsy of prostate showed adenocarcinoma (Fig. 16 and 17). After injection of 250 mg, histologically, tissue developed remarkable fibrosis and smaller glandular lumen (Fig. 18,19,20).

Case 4: S.N. 72-year-old male with history of simple prostatectomy 7 years previously, developed a big carcinoma of the prostate which became much smaller with disappearance of all troubles but dysuria after 300 mg of injected dose.

Case 5: K.K. 82-year-old. Big carcinoma of the prostate and bony metastasis. 300 mg of Thio-TEPA (Tespamin) injection gave no remarkable regression in size and slight improvement in dysuria.

No side effects seen in all cases.

Summary

Intraprostatic injection of Thio-TEPA (Tespamin) was evaluated with regard to digital examination, urethrocytography, cystoscopy, blood chemistry, especially that of phosphatase, and pathohistology of biopsied tissue.

We can do surgical treatment on very selected cases of carcinoma of the prostate, therefore, intratumorous injection is of great clinical value as one of the conservative treatments of advanced cases in which surgical treatment is less promising or not indicated.

はじめに (TESPAMIN の特徴)

前立腺ガンにたいする保存的療法として、Thio-TEPA 製剤の Tespamin を、前立腺ガン組織内に直接注入する方法をこころみた。この方法で、よい効果を、あげることができたので、ここに報告する。

Thio-TEPA (Triethylene thiophosphoramide) は、nitrogen-mustard derivative で、1953年に、Shay, Zarafonetic, Smith, Woldow, および、Sun の共同研究により、49

人の leukemia の患者で、はじめて、臨床的効果が観察されたが、経静脈的、筋肉内、体腔内、あるいは、腫瘍内注射など、ひろい応用方法で投与でき、ある場合には、経口的にさえ、使用できる。

Tespamin は、細胞の核蛋白とむすびつく細胞毒であつて、つよい alkyl 化をきたさせ、Parsoncus, Davidson, 佐藤などの実験的研究によれば、有糸核分裂数を抑制し、核濃縮、核崩解を増加させる細胞毒であるとしており、したがつて、分裂のさかんな細胞において、とく

に、いちじるしく、みとめられる。

この意味から、悪性腫瘍組織へ、直接注入し、悪性腫瘍細胞に、直接、作用させるのは、きわめて効果的とかんがえ、前立腺ガンで、外科的根治療法の適応のない症例で、保存的療法としてもちいた。

方 法

患者は、一般には、会陰部局所浸潤麻酔で、やむをえない場合は、仙骨麻酔で、切石位とする。

Tespamin は、30mg (0.5mg/kg 体重) を、Hyaluronidase の適当量をまぜて、溶液とし、5~6cc とした。

この Tespamin 溶液を、10ml の Luer-syringe をもちい、gauge 17~15 の長針を、直腸へ入れた、左第2指で誘導しつつ、前立腺へさし、1~2cc ずつ、数カ所へわけて注入する。

ガン組織へ確実にはいっている場合には、薬剤の注入には、かたい抵抗があり、実際上の問題として、Gauge 20 位では、はりにくい。

また、のちの浸潤、拡散、吸収には、Hyaluronidase が必要である。

出血は、かるい圧迫でとまるし、特に、抗生物質をあたえることもしないが、あやまつて、腸管をつけば、別である。

時々、血液検査の必要なことは、ほかの、抗ガン化学療法とならることならず、一応、白血球数 4,000、血小板数 100,000 を、危険指標とした。

このような方法で、5日~毎週、あるいは隔週に注入し、のちにのべるように、150~200mg を注入し、経過をみた。

症 例

【第1例】患者：Y. U. 64才，大学教授。

1959・6・22 初診。

初診1年前より頻尿となり、ことに飲酒後に、はなはだしく、だんだん、この程度はつよくなつて、1959年6月に全尿閉となつた。

1959・6・26 入院。

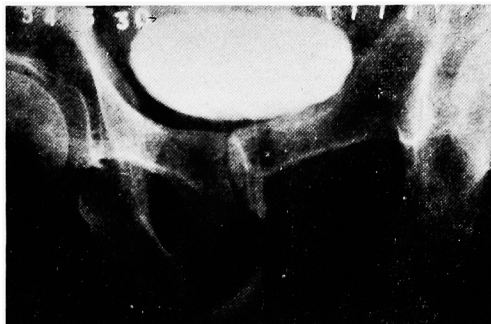
入院時には、下腹部膨満のほかは満足すべき状態で、外表よりふれることのできるリンパ節腫脹はない。

諸検査成績：

1) 前立腺の直腸診—鶏卵大におおきくなり、上部に指がとどかない。かたく表面は凸凹不平、ことに

おいさ、かたさの変化は右側につよい。しかし、両葉のさかいは、はつきりとせず、ひろい浸潤があるように、おもわれる。

2) X線撮影—尿道膀胱造影撮影では、前立腺の膀胱内軽度突出をみとめるが、尿道には、異常をみとめない(第1図)。



第1図：第1例の尿道膀胱造影撮影
(前立腺の膀胱内軽度突出を、みとめる。)

3) 膀胱鏡の検査—残尿 300cc. 軽度の膀胱炎をみとめ、腎機能は正常。

4) 生化学的検査—酸フォスファターゼ 1.6 単位 (正常 0~3 単位), アルカリフォスファターゼ 1.4 単位 (1~4). 電解質平衡正常。

5) Co 反応 1 (正常 R₃₋₄) でひくい。

6) 血液検査—赤血球数 620万, Hb 98%, 白血球数 3,400, 好中球 68%, リンパ球 20%。

7) 心機能、腎機能—いずれも正常。血圧 108/64 mmHg。

8) 前立腺生検 (第2, 3図)—典型的な腺ガンである。

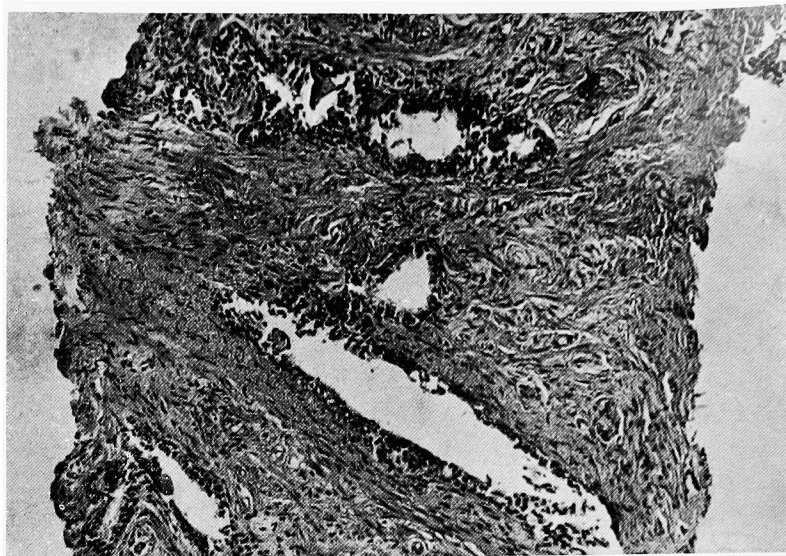
処置：

両側除辜術後、Progynon B 15本を投与した。排尿障害は消失せず、会陰部に不快感がある。ついで、TESPAMIN 25mg を、会陰部より前立腺内に注入、はじめ毎週に、のち隔週に 8 回おこない、200mg で中止した。

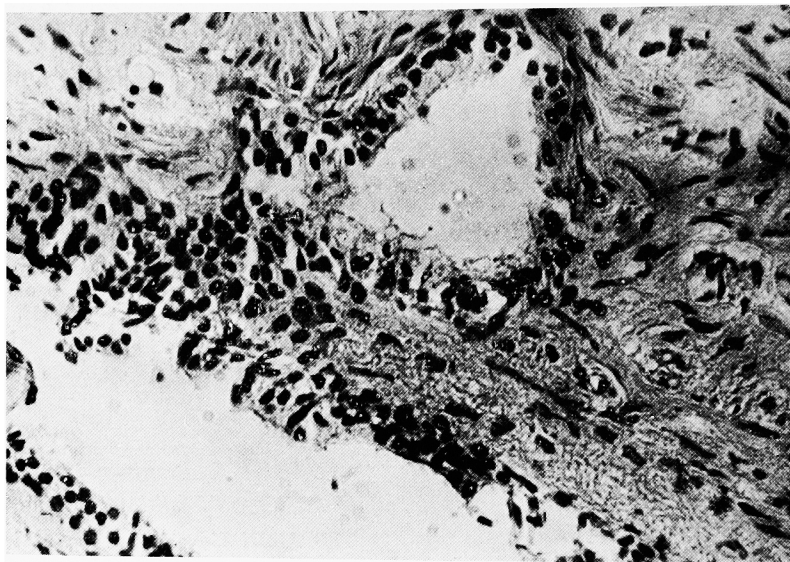
経過：

1) 自覚症状—最初の、TESPAMIN 25mg の注入で、排尿困難はなくなり、75mg 注入後、会陰部不快感なく、体重増加をみ全身状態はよい。

2) 他覚症状—200mg 注入後 1~2 カ月間は、あきらかに、前立腺の縮小はみとめられるが、なお、かたくはばひろい浸潤をふれた。しかし、注入後 8 カ月後の直腸指診では、前立腺は小豆大となり、周囲に浸潤をふれず、リンパ節腫脹もみとめない。



第2図：第1例の注射前生検組織像（H.E.染色；100×）



第3図：おなじ（第2図中央部の400×）

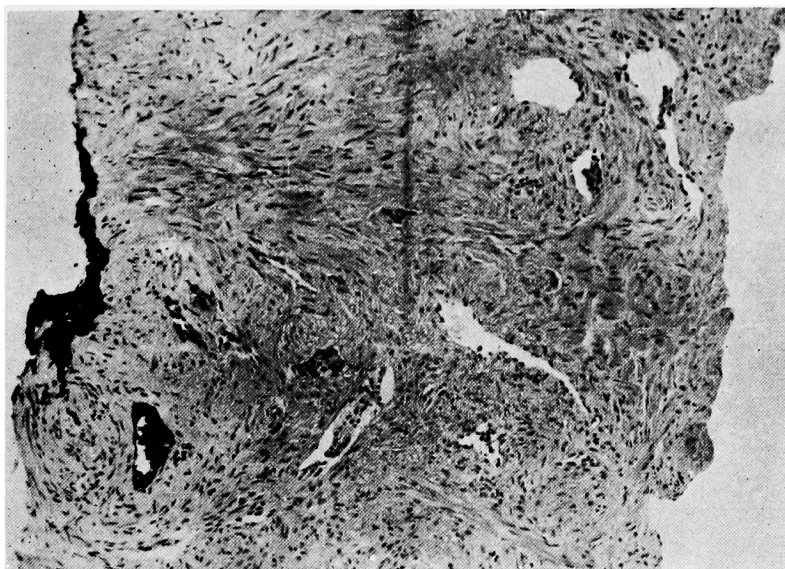
- 3) フォスファターゼ値—酸 0.8 (術前1.6) アルカリ 1.9 (1.4単位)
- 4) 生化学的諸資料は、すべて、正常.
- 5) 血液所見—白血球数は、8,000台を上下した.
- 6) 組織学的所見—TESPAMIN 25mg 注入1週後では、改善されたような所見はなく、大小不規則、多形性の細胞が上皮層に不規則に配列し、核は濃染する.

TESPAMIN 注入開始後8週間で、すなわち、TE-

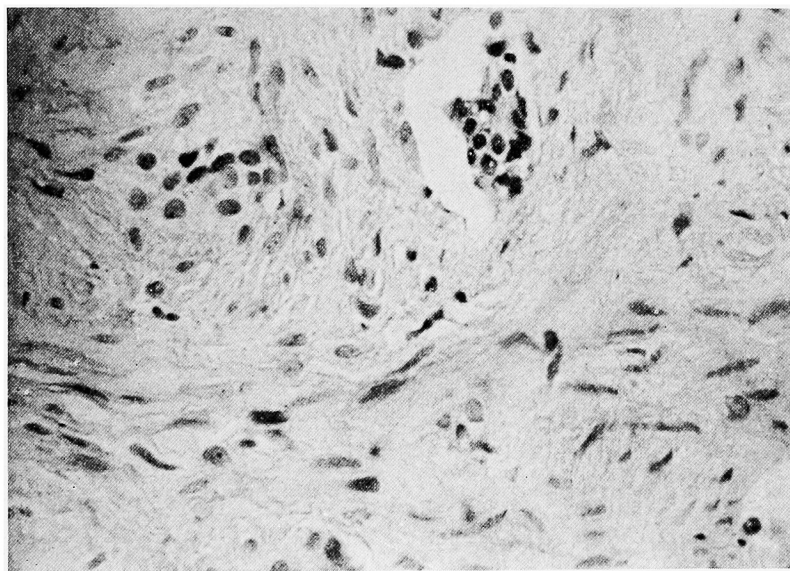
SPAMIN 125mg の注入後には前立腺組織はいちじるしく線維化がすすみ、固有の腺腔はせまく、腺腔の上皮層をしめてとりかこんでいたガン細胞は、おしつぶされている。

さらに12週間後には、この傾向は一層つよまるが、個々のガン細胞は、未分化の程度はなおつよく、濃染する核が、あきらかである。

200mg 注入時に観察すると、ガン細胞は染色性がわるくなり、多形性の程度がかかるく、核は萎縮、原形



第4図：第1例の Thio-TEPA 200mg 注射後 生検組織像 (H. E. 染色 100×)



第5図：おなじ (第4図右上方 400×)

質の空洞形成がみとめられ、線維組織によつて前立腺固有の腺性構造はおきかえられて消失し、血管にとぼしくなつてゐる。しかし、注入終了後しばらくしてとつたこの組織標本では、部分的には濃染する未分化の、いきいきとしたガン細胞巢も、なお、みとめる(第45図)。

【第2例】患者：T.T. 75才，商業。

1959・9・25 初診。

1年前より頻尿となり、その後しばらくして左坐骨

神経痛となり、対症療法をうけていた。

3カ日前よりこの坐骨神経痛と、排尿困難をともなう頻尿をきたし、家庭医で前立腺肥大症のうたがいで、女性ホルモン療法をうけていたが、軽快せず、排尿痛があらわれ、排尿困難の程度がつよくなり、会陰部にたまらない不快感をきたしてきた。

1959・10・19 入院。

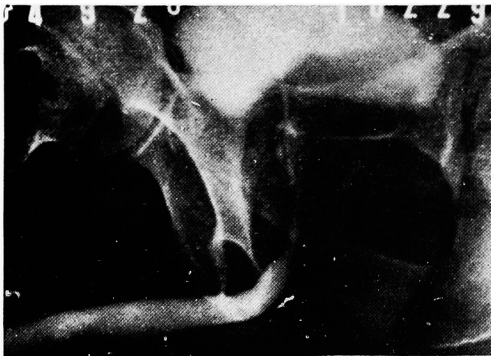
入院時全身状態はよくなく、栄養もおとろえてゐる。膀胱部は充満している。

左そけい部リンパ節は、大豆大より、指頭大の腫脹をみとめる。

諸検査成績：

1) 前立腺の直腸診、前立腺は、ほぼ、鶏卵大で、表面は凹凸不平、骨様硬で、左右両葉の境は、はつきりせず、周囲とかたたくゆ着している。マッサージで分泌物はみとめない。

2) X線撮影—尿道膀胱造影撮影で、後部尿道の延長と前立腺左葉の、膀胱内突出がいちじるしく(第6図)、排泄性膀胱X線像でもおなじようにみとめる。精囊撮影は正常である。



第6図：第2例の注射前尿道膀胱X線撮影像(左葉における腫大と、尿道前立腺部の不規則化、延長がみとめられる)。



第9図：第2例の Thio-TEPA 200mg 注射後の尿道膀胱造影撮影(注射前にくらべて改善がいちじるしい)。

3) 膀胱鏡の所見—膀胱鏡を膀胱内にいれることはやさしいが、膀胱内にいれてから、膀胱鏡をうごかすことはむづかしい。膀胱粘膜は肉柱形成がいちじるしい。

内尿道口は、不規則に膨脹し、ことに、4時より8時にいちじるしい。

このさい残尿は、400cc あつた。

4) 生化学的検査—アルカリ フォスファターゼ 2.1単位(正常1~4単位)、酸フォスファターゼ 4.4(0~3)でたかく、電解質は正常。尿中 17KS 排泄量は、6.12mg/day で 正常である。

5) Co 反応—2でひくい。(R₈₋₄) Cd 反応—9でたかい。(R_{7-a})

6) 血液検査—赤血球数385万、Hb 67%、色素係数 0.86、白血球数5,400、好中球68.0%、リンパ球27.5%、単球4.5%。

7) 心機能—冠不全がある。腎機能はすべて正常。

8) 前立腺生検—会陰部より needle biopsy をおこない、腺ガンの像をえた。(第7、8図)

処置：

外科的に、除睾術をまずおこない、ついで、TESPAMIN 25mg ずつを10月20日より5日ごとに、のち1週間ごとに、会陰部より、前立腺組織内に注入した。

第5回目の注入のさい、TESPAMIN に、60% Urografin 4cc をまぜ、Hyaluronidase とともに注入したが、X線撮影の結果、あきらかに、前立腺部に陰影をみとめ、2時間後消失した。この間に造影剤は完全に吸収されたわけで、注入した TESPAMIN の運命を、暗示している。

注入総量は、8回 200mg である。

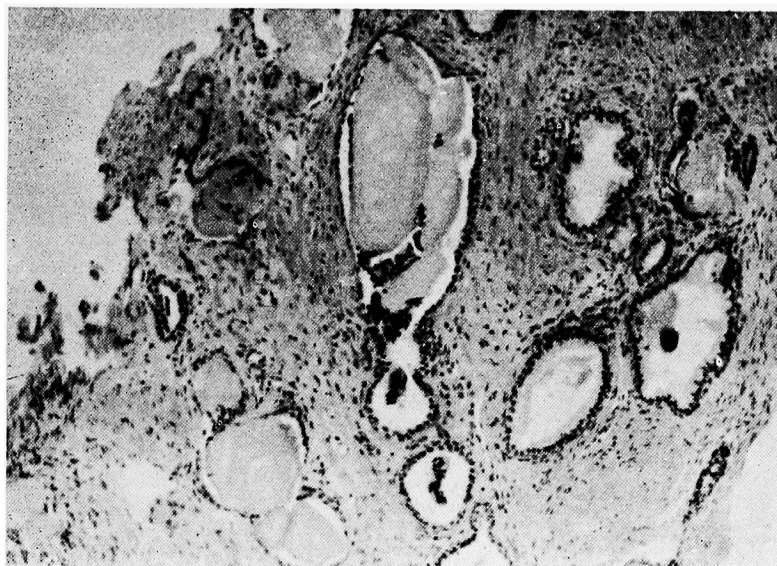
経過：

1) 自覚症状—TESPAMIN 注入 50mg で排尿困難はまったく消失し、あまつさえ 坐骨神経痛もなくなつた。頻尿は 200mg 注入後、正常にもどつたが、排尿痛と会陰部不快感は、最後までなくなる。

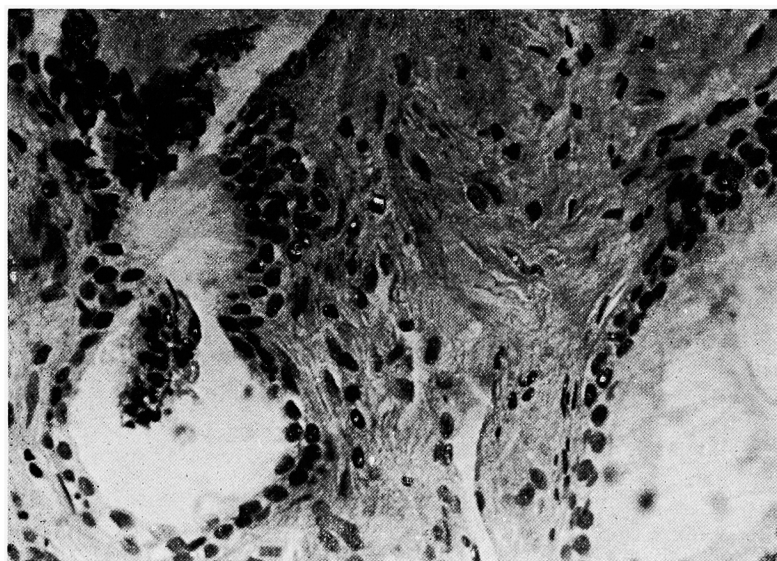
2) 他覚症状—20cc 注入後、直腸指診であきらかに縮小し、なお、かたさをました。もちろん、前立腺はうごかないが、周囲組織のはばひろい浸潤は縮小した。

そけい部リンパ節腫脹はなんら改善はしないが、増加、増大はない。尿所見は、改善され 残尿は 20cc となつた。

3) 酸フォスファターゼ 2.5単位(正常1~4単位、術前4.4単位)で改善、アルカリ フォスファターゼは、2.1(正常0~3)で、不変。尿中 17KS 値は、3.7mg/day で 術前にくらべ半減した。



第7図：第2例の注射前生検組織像（H.E.染色；100×）



第8図：おなじ（第7図中央部）の400×

4) 血液所見—不変.

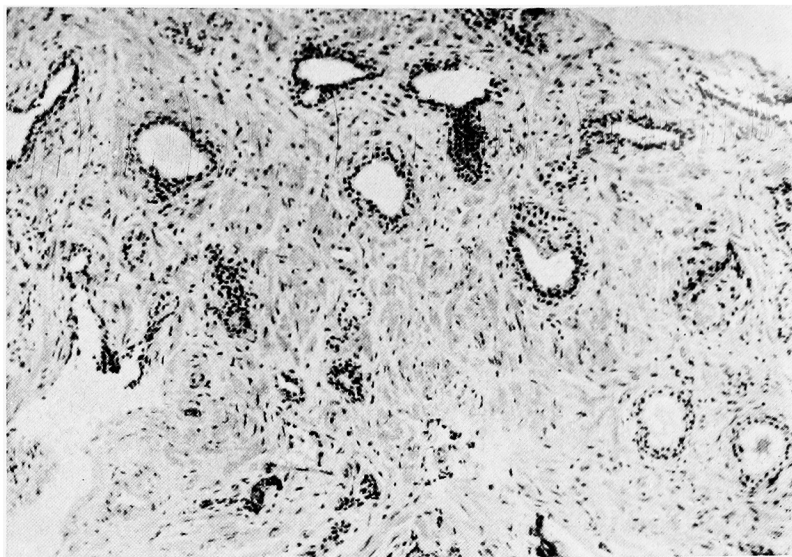
5) X線撮影—尿道膀胱造影撮影で、尿道前立腺部の不規則陰影はより規則的となり、前立腺部の延長もより正常化された.

膀胱壁における、前立腺突出部の陰影は 注入前よりも、規則的となった。（第9図）

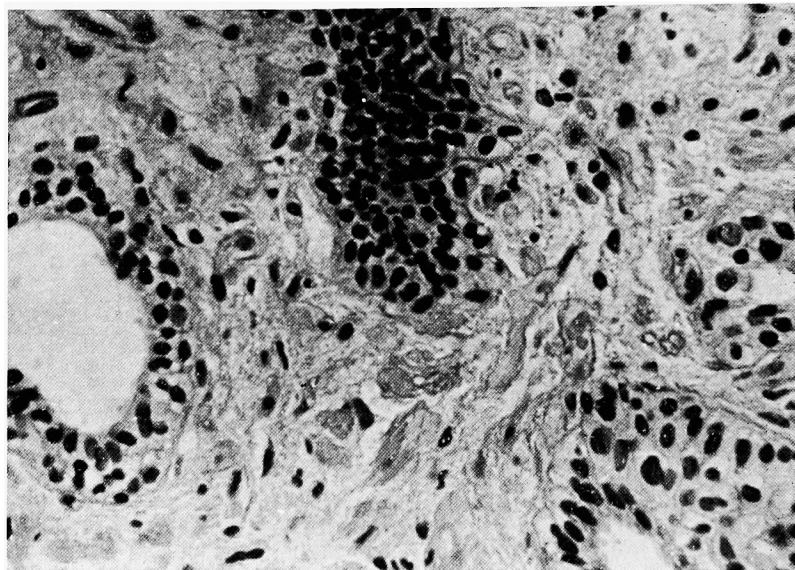
6) 組織学的所見—TESPAMIN 75mg 注入後に会陰部より、needle biopsy で採取した組織をみると、前立腺組織全体の、線維化がいちじるしく、腺腔

はせまくなり、線腔をかこんで、1～2層にならんでいた細胞は、不規則にあつまり、線維性組織で、このガン巢性細胞集団が、あつくとりかこまれる格好となるが、個々の細胞は、クロマチンにとんで濃染する、おおきな核をもち、原形質がすくない。（第10,11図）

TESPAMIN 200mg 注入後、このような傾向はなおつよく、ガン細胞巢はおしつぶされたようになり、腺状構造はうかがうべくもないが、しかし、細胞は（第1例にみた程、変化せず）、部分的にはなお、未



第10図：第2例の Thio-TEPA 75mg 注射後の生検組織像 (H. E. 染色; 100×)



第11図：おなじ(第10図 中央上部, 400×)

分化のいきいきと濃染した姿をみせ、あつまつてちいさなガン巢性細胞集団をつくつて、散在しているのをみとめる(第12, 13図)。

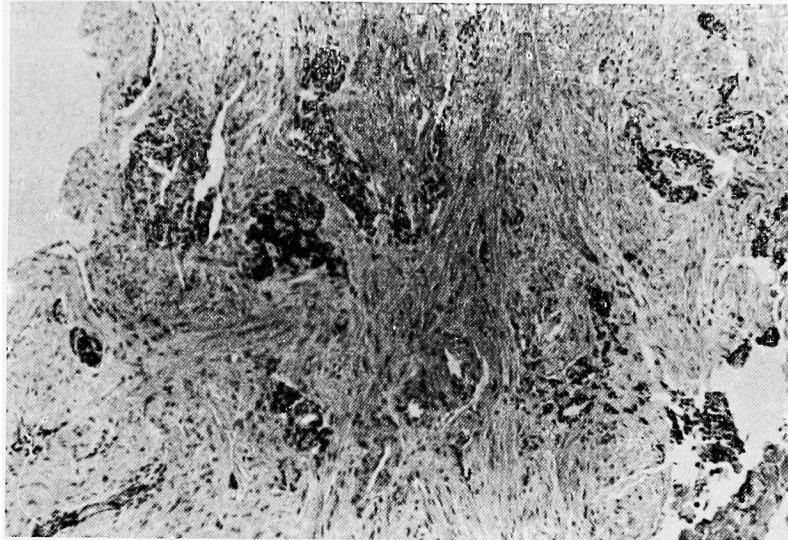
TESPAMIN 200mg 注入の4ヵ月後に、needle biopsy で、前立腺組織を採取してみると、正常腺腔組織間に単純ガン様に、ガン細胞の配列している部分もみとめられ、注入を200mg でとめずに、なお、ひきつづき、投与すべきことをおしえている。

【第3例】患者：A. S. 60才、僧侶。

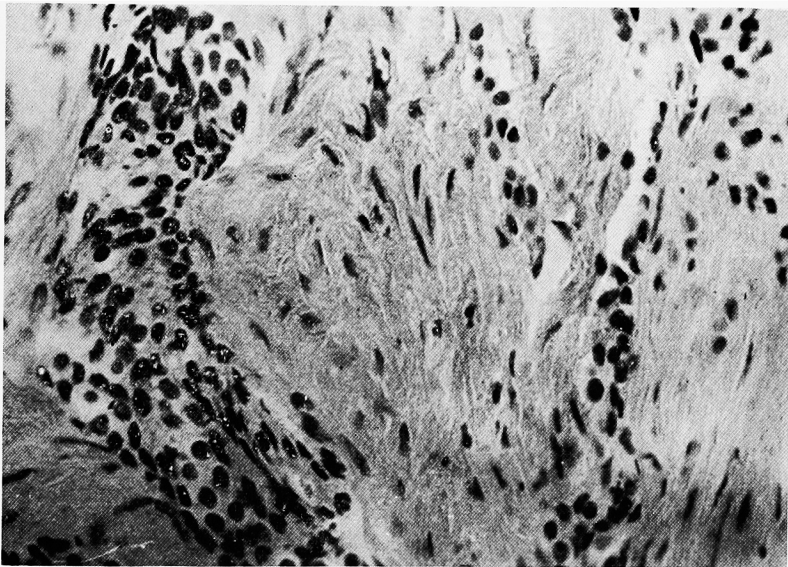
1950・5・10 初診。

1950年5月より排尿困難、頻尿をうつたえて来院、前立腺中葉の肥大を指摘されてX線照射、女性ホルモン投与で、一応、自覚症は軽快した。

6ヵ月後ににもとの状態となつたが、そのまま放置、排尿困難と、頻尿の程度があまりにもつよくなつたため、1958年5月、ふたたび来院。排尿回数は30分に1回、尿濁つよく、さらに、会陰部不快感、残尿感などをうつたえる。



第12図：第2例 の Thio-TEPA 200mg 注射後 の 生検組織像，(H. E. 染色；100×)



第13図：おなじ(第12図 中央上部 400×)

1958年6月3日，恥骨後よりする，前立腺開放生検で，単純ガンであることがわかったが，浸潤つよく前立腺全摘除術は不可能であったので，両側除睾術をおこない，その後 Honvan 錠を投与していたが，副作用がつよいため，まもなく中止した。

1959年3月，尿滲濁，膀胱部不快感，会陰部不快感がつよくなり，ならに，9月頃には排尿困難，頻尿の程度がつよくなり，尿道部鈍痛，会陰部腫脹感をつよくうつたえた。

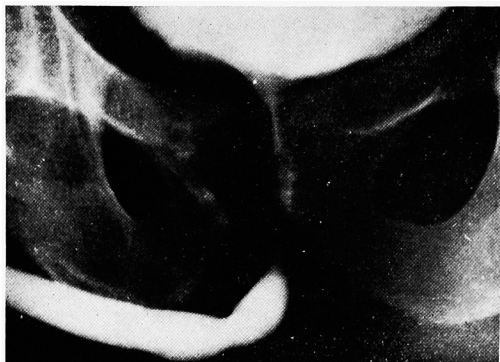
当時，全身状態は普通で，腹部の視触診上著変はないが，恥骨結合の部分をおさえるとほげしい，いたみがある．リンパ節腫脹がある．

諸検査成績：

1) 前立腺の直腸診—前立腺部は，超鶏卵大，骨様硬で，ひろい浸潤をみとめる．表面は凹凸不平，左右葉のさかいはあきらかでなく，マッサージで分泌物をみとめない．

2) 尿—赤血球(+)，白血球(+)，大腸菌(+)．

3) X線検査—尿道膀胱造影撮影で、恥骨にガン性浸潤による崩解像があり、後部尿道の延長と、前立腺部の不規則陰影、膀胱の前立腺部が不規則になつている(第14図)。



第14図：第3例の尿道膀胱造影撮影，
(尿道前立腺部の不規則化，恥骨の崩解)

4) 膀胱鏡検査—内尿道口は不規則に腫脹している。

5) 生化学的諸検査—アルカリフォスファターゼ 1.5単位(正常1~4単位)，アシドフォスファターゼ 2.1(0~3)，電解質平衡は正常。

6) 腎機能—右側正常，左側は障碍されている。

7) 心機能—EKG 正常。

8) 前立腺生検組織像—単純ガンの像で，大小不同のガン巢内に，未分化の腫瘍細胞が充満し，その核は円形，卵円形で，クロマチンにとんで濃染し，部分的に有糸核分裂をみとめ間質がすくない(第16，17図)。

処置：

1959年9月14日より，隔週に TESPAMIN 25mg ずつを注入，10回 250mg になつた。(1958年6月にすでに，両側除辜術をおこなっている。)

経過：

1) 自覚症状—すでに TESPAMIN 50mg 注入で，会陰部不快感，排尿痛と，排尿困難の程度は軽快した。

2) 他覚症状—直腸指診で，前立腺はあきらかにはふれず，その部にひらたい，かたい浸潤としてふれ，注入前，みとめたような，超鶏卵大のおおきさは消失した。

3) 生化学的検査—アルカリフォスファターゼ 1.3単位(正常1~4，術前1.5)，酸フォスファターゼ 1.3単位(0~3，術前2.1)，PSAP 0単位と，それ

ぞれ低下し，ことに PSAP は0となつた。

4) 血液所見—変化ない。

5) X線検査—膀胱尿道部単純撮影で，恥骨の骨破壊像の改善のいちじるしいことが，まずめだつ。膀胱尿道造影撮影で，尿道前立腺部，および膀胱壁前立腺部は，すべて規則ただしくなつている(第15図)。



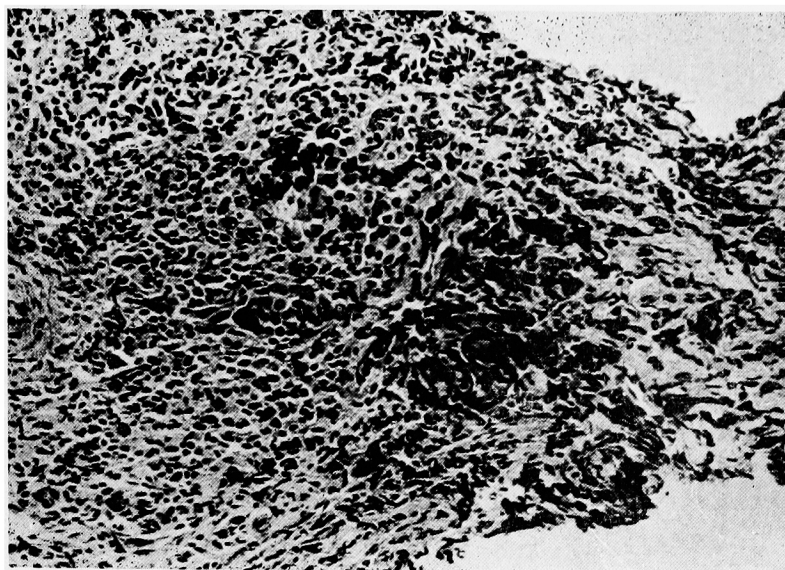
第15図：おなじ
(Thio-TEPA 200mg 注射後)

6) 組織学的所見—TESPAMIN 250mg 注入後，6カ月でとつた前立腺組織像は，本来の前立腺組織組織像はみとめにくく，すべて線維性組織で，おきかえられており，わずかのガン巢性細胞集団がこの，結合組織組織であつとりまかれて，防衛的傾向をつよみさせている。しかし，個々のガン細胞はなおクロマチンにとんで濃染し，部分的には萎縮，原形質の空胞化などで，形の不同をきたし，全体としてよわまつた感をいだかせる(第20図)。

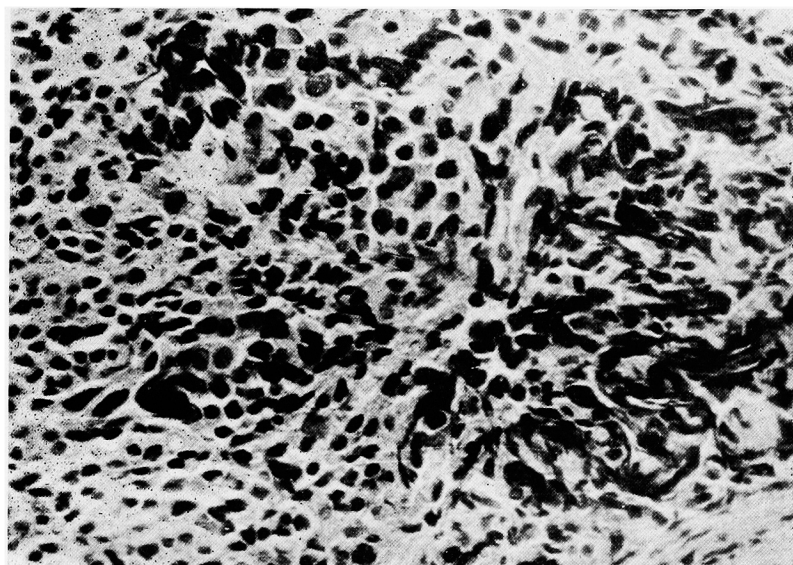
まとめ

3例の，前立腺ガン患者に，TESPAMIN の前立腺組織内注射療法をこころみ，その成果を，くわしく，観察した。

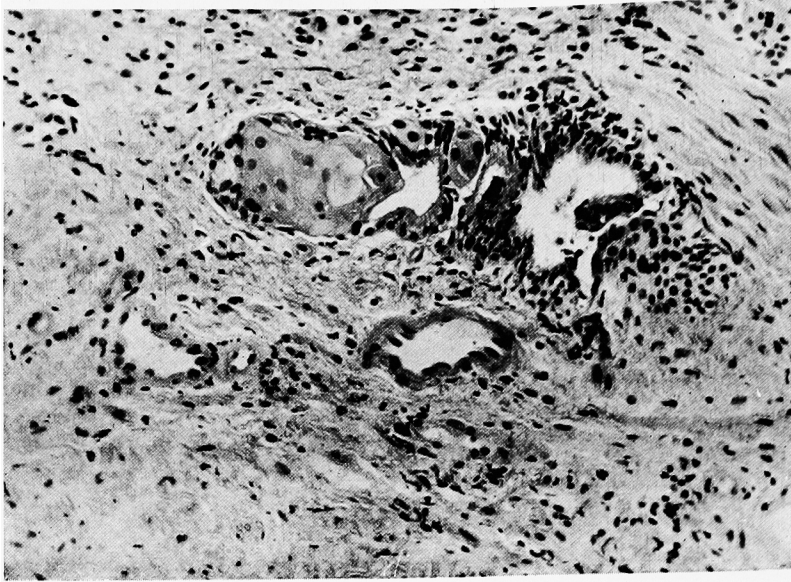
これらの症例は，外科的根治手術のためには，すでに おおきく 發育しすぎており，しかも，第2例では そけい部リンパ節に，したがつて おそらくは 骨盤内リンパ節にも，転



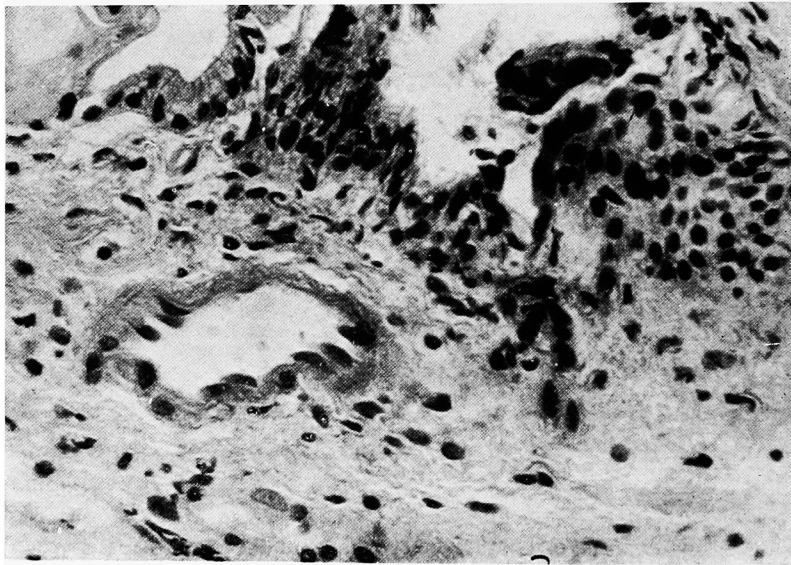
第16図：第3例の注射前生検組織像（H.E.染色；200×）



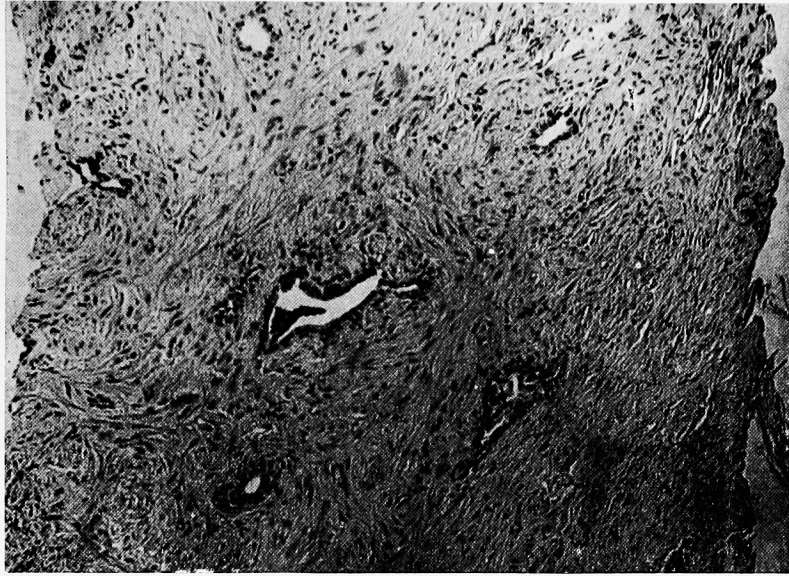
第17図：おなじ（第16図）中央部の400×



第18図：第3例の Thio-TEPA 200mg 注射後の生検組織像。(H.E. 染色 200×)



第19図：おなじ(第18図 中央部)の 400×)



第20図：第3例 の Thio-TEPA 250mg 注射6ヵ月後 [の生検組織像，(H.E. 染色 100×)

移をみとめ、第3例では、恥骨に、骨転移をきたしていた。

これら3例は、いずれも、病理組織学的に、前立腺ガン腫であることを、診断しえた。

前立腺内注射量は、1回 25~30mg で、(0.5 g/kg body weight)，はじめ、毎週1回ずつ、2~3週間つづけ、のち、隔週に、1回ずつ注入、6~8回で終了した。したがって、1クルーと設定して、注入した総量は、150~250mg である。

TESPAMIN 使用中は、隔週に、白血球数を測定したが、この程度では、まったく、変動をみなかつた。患者個々の TESPAMIN に対する Tolerance は、結局、白血球数、あるいは、血小板数によつてきめるほかないので、白血球数 4,000、血小板数10万を、危険指標とし、これ以下になれば、投与を中止すべきであろう。

TESPAMIN の前立腺内注射療法の効果は、患者の自覚症状、医師の直腸診、尿道膀胱X線撮影、膀胱鏡の観察を主とし、フォスファターゼを中心とする、血液、あるいは、尿の生化学的検査、前立腺生検による、前立腺組織の病理組織学的観察を参照し、判断した。

もちろん、フォスファターゼ値の上昇は、おおくの場合、治療困難な、転移巣の存在を意味









し、生検組織像は、needle biopsy によるので、全体の組織病変をつかむためには、針のあなからのぞくほどの意味しかなく、組織像からのみ、予後と、治療の結果を、判断することはできないという、一般的な原則に、したがつたまでである。

副作用は、全例にみとめてない。

第1例(64才)は、除睾術、抗男性ホルモン療法で、ほとんど、よい効果がなかつたが、TESPAMIN 25mg ずつ、3回の、前立腺内注射で、排尿困難、頻尿、排尿痛、あるいは、会陰部不快感などは、まったく消失し、注射終了10ヵ月後に、直腸診で、まったく腫瘍をふれず、全治といつてもよい状態で、著効をしめした。

第2例(75才)は、鶏卵大の巨大前立腺ガンで、すでに、リンパ節転移、坐骨神経痛があつたが、外科的除睾術後、TESPAMIN の前立腺内注射で、排尿困難、頻尿は消失し、さらに、200mg 注射終了6ヵ月後には、排尿痛も消失し、直腸診で、ガン腫のおおいさは、わずかに、指頭大に縮小し、転移巣の発育も、抑制し、他覚的、自覚的所見の改善という点では、いちじるしく、よい結果をもたらした。しかし、病理組織学的所見は、かならずしも、治癒したこと

TESPAMIN 注入 前後 の 自覚的・他覚的 所見 の 比較 (上段 前:下段 後)

患 者	注入量	自 覚 症 状	前 立 腺	尿 道 撮 影	生 化 学	前 立 腺 組 織	そ の 他	効果
I Y.U. 64才 大学教授	8 回 200mg	1年前より 頻尿 のち 全尿閉. 会陰部不快感 (+)			酸 フ オ ス. 1.6 アルカリフオス. 1.4	腺 ガ ン (第2, 3図)	除睾術をおこなう. progynon 効果(-)	著効
		25mg で, 排尿困難 (-) 75mg で, 会陰部不快感(-) 残尿(-) 10カ月後, 何等苦痛なし.			酸 フ オ ス. 0.8 アルカリフオス. 1.9	腺維性組織でおきかえられ, ガン細胞は, 染色性 はなく, 萎縮している. (第4, 5図)		
II T.T. 75才 商 業	8 回 200mg	頻尿, 左坐骨神経痛, 排尿困 難, 会陰部不快感. 残尿650cc			酸 フ オ ス. 4.4 アルカリフオス. 2.1	腺ガンに, 1部単純ガン 様の所見がくわる. (第7, 8図)	外科的除睾術. そけい部リンパ 節腫大.	著効
		排尿困難 (-) 神経痛 (-) 排尿痛 (+) 会陰部不快感 (+) 残尿30cc			酸 フ オ ス. 3.5 アルカリフオス. 2.1	腺維性組織の増殖が著明 で, ガン細胞群を, と りまき, 防衛機転があき らか. (第10, 11, 12, 13図)	17KS (尿) 前 6.12mg/day 後 3.7mg/day	

III A.S. 60才 倍 侶 250mg 10回	排尿困難が10年前からある。 会陰部不快感 (+) 残尿感 (+) 恥骨結合部がいたい。			酸 フ オ ス、 アルカリフオス、 2.1 1.5	単 純 ガ ン (第16, 17図)	開放生検にて、 全摘除は不可 能。 Honvan 効(-)	有効
	上記症状軽快。 残尿 (-) 尿潴溜 (+)		酸 フ オ ス、 アルカリフオス、 1.3 1.3	線維性増殖著明、癌細胞 はすくなくない、部分的に、 厚形質の空胞化 (+) 萎 縮をみとめる。 (第18, 19, 20図)	外科的除鞏術。	線維性増殖著明、癌細胞 はすくなくない、部分的に、 厚形質の空胞化 (+) 萎 縮をみとめる。 (第18, 19, 20図)	外科的除鞏術。

は、意味していず、未分化細胞が、まだまだ、かたい、線維組織の間に、多数、みとめられることから、今後、ひきつずいて、何クールという概念をはなれて、治療が必要であると、おもわれる。

第3例(60才)は、10年前に、前立腺肥大症があつたが、その後の Estrogen 療法にもかかわらず、ガン腫に発展し、開放生検で、判明したものの、根治手術は不可能で、やむなく、外科的除鞏術と、Honvan を主とする、抗男性ホルモン療法をおこなつていたが、効果は、まつたなく、恥骨への、転移さえ、みとめられた。TESPAMIN 150mg 注射で、排尿困難、頻尿、会陰部不快感は消失、尿線も正常となり、直腸診でも、ほとんどふれない程度に、ちいさくなつた。さらに、興味あるのは、X線写真にしめすように、注入前、崩壊像の、はつきりしていた、恥骨結合部転移が、TESPAMIN 150mg 注入7カ月後には、骨縁は、規則ただしくなり、たかかつた phosphatase 値は、正常値になり、著効をしめした。しかし、本症も、なお、ひきつずき、TESPAMIN の、前立腺部局所注射療法を、おこなつている。

か ん が え

最近、ガン性疾患の増加にともなつて、前立腺ガンの増加も、いちじるしく、しかも、今日の実情は、かならずしも、前立腺全摘除術に、治ゆの方法のすべてを、ゆだねることができない。

したがつて、外科的根治手術不可能の症例に、保存的治療をくわえることは、きわめて重要で、局所、前立腺注射療法は、興味あり、効果的な一方法である。

前立腺注入療法は、あくまで、保存的療法であつて、したがつて、その適応は、

1) 外科的根治手術のできない場合(症状の進行;老人におおい、心脈管系障碍;患者の拒絶;医師の技術など……)

2) ほかの治療法で、改善のない場合。ほかの、抗男性ホルモン療法の効果があられず、あるいは、副作用のあるときには、むしろ、ちゆうちよせず、TESPAMIN 注入療法にきりか

えるべきである。

この、TESPAMIN 前立腺内注入療法が、ほかの保存的療法とくらべて、すぐれている利点をあげれば、

1) 方法が簡単で、くりかえし、のぞむ場所へ、のぞむ量が、投与できる。

2) 技術的には、専門家なら、だれでもできる。

3) 効果は、薬剤が、直接、癌細胞に作用し、その alkyl 化をはかるので、確実かつ速効性である。

4) 全身的な副作用がすくない

5) Radioactive isotope のような、放射線障害を、医師、あるいは、看護婦などが、心配しないのでよい。

6) TURP の、日本の現状よりはすぐれ、発ガンの位置的關係から、TURP でできないよい結果をもたらす 出血のおそれ、したがって、もつともおそるべき、Embolus がない欠点を、しいてあげるならば、

1) 薬剤を、ガン組織に、確実に注入、ひろがらせるのが、むづかしい

2) 会陰よりする注入には、トレーニングがある。

3) 全身の影きようがすくないことは、転移巣への作用が、不充分とかがえられる。

この点は、実際上の問題としては、心配ないのであつて、われわれの、第 2 例は、そけい部リンパ節にあつた転移巣も、発育の抑制がみとめられ、第 3 例にみとめた、恥骨結合部の骨転移は、局所的な作用もあつたであろうが、軽快した。

技術という点からいえば、Weyrauch と Nesbet とは、Size 24F の McCarthy Pan-endoscope をもちい、経尿道的に、可視下に前立腺内注入をおこなっているが、あの、かたい、癌組織に、針をさすのは、なかなか、むづかしいことであろう

直腸より注入する方が、簡単で、確実とおもわれるが、われわれは、ころみてない 会陰からで、充分であつたからである。

む す び

TESPAMIN (Thio-TEPA) を、外科的根

治手術不可能の、3 例の前立腺ガン患者の、前立腺組織内に注入する方法をころみ、うち、2 例に著効を、1 例に、有効性をみとめ、いずれも、自覚的苦痛を、とりのぞくの、に、成功した。

文 献

- 1) Bateman, J. C. : Chemotherapy of solid tumors with tri-ethylene thio-phosphoramidate. *New Eng. J. Med.*, 252 : 879-887, 1955.
- 2) Bateman, J. C., Moulton, B. and Larsen, N. J. : Control of neoplastic effusion by phosphoramidate chemotherapy. *Arch. Int. Med.*, 95 713-719, 1955.
- 3) Cruz, E. P., McDonald, G. O. and Cole, W. H. : Prophylactic treatment of cancer ; The use of chemotherapeutic agents to prevent tumor metastasis. *Surgery*, 40 : 291-296, 1956.
- 4) Farber, S., Appleton, R., Downing, V., Heald, F., King, J. and Toch, R. : The carcinolytic action of tri-ethylene phosphoramidate. *Cancer*, 6 : 135-141, 1953.
- 5) 浜口栄祐・稲葉穰・溝田成・宇都宮讓二・佐藤博 : 外科領域における TESPAMIN の応用, *Gann*, 48 : 494~496, 1957.
- 6) Humphrey, E. W. and Hitchcock, C. R. : Biological effects of the phosphoramidates in patient with advanced cancer. *Cancer*, 10 213-238, 1957.
- 7) 中尾喜久 : Thio-TEPA の臨床的応用, *医学のあゆみ*, 21 : 170~175, 1956.
- 8) 榎原憲章・松本俊二・小山勇 : Corticosteroid 並に Thio-Tepa (Tespamin) 併用療法が著効を奏した手術不能前立腺癌の 1 例, *泌尿紀要*, 5 : 620~625, 1959.
- 9) Rateman, J. C. and Carlton, H. N. : Palliation of Mammary Carcinoma with Phosphoramidate Drugs. *J.A.M.A.* 162 701-706, 1956.
- 10) 佐藤博 : 悪性腫瘍に対する Triethylene thio-phosphoramidate 使用に関する実験的ならびに臨床的研究, *外領*, 7 : 1101~1126, 1959.
- 11) Shay, H., Zarafonitis, C., Smith, V.,

- Woldow, I. and Sun, D.C.H. : Treatment of leukemia with tri-ethylene thio-phosphoramidate (thio-TEPA) Preliminary results in experimental and clinical leukemia. Arch. Int. Med., 92: 628-645, 1953.
- 12) Shay, H. and Sun, D.C.H. : Clinical studies of tri-ethylene thiophosphoramidate in the treatment of inoperable cancer. Cancer, 8 498, 1955.
- 13) Weyrauch, H. M. and Nesbet, J. D. : Use of triethylene thio-phosphoramidate (thio-TEPA) in treatment of advanced carcinoma of prostate. J. Urol., 81 185-193, 1959.