

前立腺癌に対する Estramustine phosphate (Estracyt®) の臨床的検討

名古屋大学医学部泌尿器科学教室
 (主任：三矢英輔教授)
 村瀬 達良, 三矢 英輔
 名古屋大学医学部附属病院分院泌尿器科
 (科長：下地敏雄)
 青田 泰博
 愛知医科大学泌尿器科学教室 (主任：瀬川昭男教授)
 本多 靖明, 深津 英捷
 藤田学園保健衛生大学医学部泌尿器科学教室
 (主任：名出頼男教授)
 篠田 正幸
 国立名古屋病院泌尿器科 (部長：浅井 順)
 吉田 和彦
 名古屋第一赤十字病院泌尿器科 (部長：村瀬達良)
 大石 睦夫
 名古屋第二赤十字病院泌尿器科 (部長：小幡浩司)
 小幡 浩司
 社会保険中京病院泌尿器科 (部長：大島伸一)
 大島 伸一
 名古屋掖济会病院泌尿器科 (部長：安積秀和)
 安積 秀和
 中部労災病院泌尿器科 (部長：小谷俊一)
 小谷 俊一
 名鉄病院泌尿器科 (部長：岡村菊夫)
 岡村 菊夫

愛知県済生会病院泌尿器科 (部長：浅野晴好)
 浅野 晴好
 稲沢市民病院泌尿器科 (部長：成田晴紀)
 成田 晴紀
 一宮市民病院泌尿器科 (部長：傍島 健)
 傍島 健
 刈谷総合病院泌尿器科 (部長：前川 昭)
 津村 芳雄
 市立半田病院泌尿器科 (部長：小林峰生)
 小林 峰生
 常滑市民病院泌尿器科
 (部長：手束 尚)
 佐橋 正文
 県立多治見病院泌尿器科
 (部長：鈴木靖夫)
 鈴木 靖夫
 市立四日市病院泌尿器科
 (部長：笈 英雄)
 佐井 雄一
 静岡済生会病院泌尿器科
 (部長：加藤範夫)
 加藤 範夫
 掛川市立総合病院泌尿器科
 (部長：秋 英達)
 秋 英達

CLINICAL STUDY OF ESTRAMUSTINE PHOSPHATE (ESTRACYT®) ON PROSTATIC CANCER

Tatsuro MURASE and Hideo MITSUYA
*From the Department of Urology,
 Nagoya University School of Medicine
 (Director: Prof. H. Mitsuya)*

Yasuhiro AOTA
*From the Department of Urology, Branch
 Hospital Nagoya University School of Medicine
 (Chief: Dr. T. Shimaji)*

Nobuaki HONDA and Hidetoshi FUKATU
*From the Department of Urology,
 Aichi Medical University
 (Director: Prof. A. Segawa)*

Masayuki SHINODA
*From the Department of Urology,
 Fujita-Gakuen Health University
 (Director: Prof. Y. Naide)*

Kazuhiko YOSHIDA

*From the Department of Urology,
National Nagoya Hospital
(Chief: Dr. J. Asai)*

Mutsuo OHISHI

*From the Department of Urology,
First Nagoya Red Cross Hospital
(Chief: Dr. T. Murase)*

Koji OBATA

*From the Department of Urology,
Second Nagoya Red Cross Hospital
(Chief: Dr. K. Obata)*

Shinichi OHSIMA

*From the Department of Urology,
Chukyo Hospital
(Chief: Dr. S. Ohshima)*

Hidekazu ASAKA

*From the Department of Urology,
Nagoya Ekisaikai Hospital
(Chief: Dr. H. Asaka)*

Toshikazu OTANI

*From the Department of Urology,
Chubu Rosai Hospital
(Chief: Dr. T. Otani)*

Kikuo OKAMURA

*From the Department of Urology,
Meitetsu Hospital
(Chief: Dr. K. Okamura)*

Haruyoshi ASANO

*From the Department of Urology,
Aichi-ken Saiseikai Hospital
(Chief: Dr. H. Asano)*

Harunori NARITA

*From the Department of Urology,
Inazawa City Hospital
(Chief: Dr. H. Narita)*

Takeshi SOBAYIMA

*From the Department of Urology,
Ichinomiya Municipal Hospital
(Chief: Dr. T. Sobajima)*

Yoshio TSUMURA

*From the Department of Urology,
Kariya General Hospital
(Chief: Dr. A. Maekawa)*

Mineo KOBAYASHI

*From the Department of Urology,
Handa Municipal Hospital
(Chief: Dr. M. Kobayashi)*

Masafumi SAHASHI

*From the Department of Urology,
Tokoname City Hospital
(Chief: Dr. H. Tezuka)*

Yasuo SUZUKI

*From the Department of Urology,
Gifu Prefectural Tajimi Hospital
(Chief: Dr. Y. Suzuki)*

Yuichi SAI

*From the Department of Urology,
Yokkaichi Municipal Hospital
(Chief: Dr. H. Kakei)*

Norio KATO

*From the Department of Urology,
Shizuoka Saiseikai Hospital
(Chief: Dr. N. Kato)*

Eitatsu SHYU

*From the Department of Urology,
Kakegawa City Hospital
(Chief: Dr. E. Shyu)*

Clinical effect of Estracyt® was investigated in prostatic cancer patients. Twenty seven patients had been previously treated and 20 had not received prior treatment. Improvement rate of subjective symptoms was 85% in the previously untreated patients and that of objective findings was 85%, while those rates were 44% and 50% in the previously treated patients, respectively. Most of the adverse reactions were changes in mamma and mammary papilla which were considered to be due to the estrogenic activity.

(Acta Urol. Jpn. 35: 179-185, 1989)

Key words: Estracyt®, Prostatic cancer

結 言

前立腺癌, 特に進行した前立腺癌に対して除率術ないし, 抗男性ホルモン療法が広く行われている. 多くの場合いったん治まったかに見える癌の再燃があり, 再燃例に対しても有効な治療法がある訳ではない. 今回われわれは, 前立腺癌に対し estramustine phosphate (Estracyt®) を使用し, その臨床効果について検討した.

Estracyt は estradiol と nitrogen mustard の結合化合物であり, 構造式が Fig. 1 のごとくで1カプ

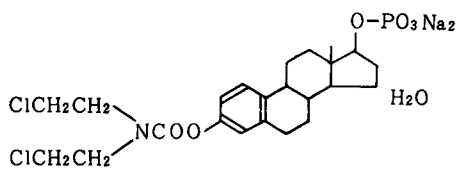


Fig. 1. Estracyt® の構造式

セル中に estramustine phosphate として 140 mg を含有し, 前立腺癌に対する薬理作用は anti-androgenic な効果と, cytotoxic な抗癌効果が期待される.

対 象 症 例

Estracyt の前立腺癌の治療効果を検討するために 2つの群に分けた. 1つは未治療の前立腺癌を対象としたもの (group I), 1つは従来の抗男性ホルモン療法あるいは他の療法で制御できなくなった前立腺癌 (group II) で, 2つの group に分けた.

薬 剤 の 投 与 方 法

薬剤の投与方法は estramustine phosphate 140 mg を含有する Estracyt カプセルを1日4カプセル, 朝夕2回に分け連日3ヵ月以上投与した.

観 察 項 目

自覚症状として排尿困難, 夜間頻尿, 腰部痛, また鎮痛剤の減量できた患者についても検討した.

他覚的所見として前立腺の触診所見, 大きさ, 形状について検討した.

結 果

未治療群 (group I, 以下 I と略す) 27 例, 既治療群 (group II, 以下 II と略す) 20 例, あわせて47例について検討した. I の年齢分布は Table 1 に示

Table 1. 年齢分布

年齢	group I	group II
59才以下	1	2
60~69才	7	5
70~79才	10	12
80才以上	9	1

すように50歳台1例, 60歳台7例, 70歳台10例, 80歳台9例であり, II は50歳台2例, 60歳台5例, 70歳台12例, 80歳台1例であった.

前立腺癌の stage は前立腺癌取り扱い規約¹⁾によったが, I では stage A 1例, B 2例, C 7例, D 16例, 不明1例であり, II では stage B 2例, C 2例, D 15例, 不明1例であった.

転移の状況は I では骨が14例, 骨と肺が1例, リンパ節が1例であった. II では骨が10例, 骨と肺が2例, 骨と胸膜が1例, 骨と肺とリンパ節が1例であった.

Estracyt の投与期間は I では120日から732日に及び, 平均投与日数は315日であった. 投与期間の内訳は120~199日が4例, 200~299日が11例, 300~399日が7例, 400~499日が4例, 500日以上は1例であった. II では投与期間は92日から603日に及び平均投与期間は321日であり, 92~99日が1例, 100~199日が6例, 200~299日が1例, 300~399日が7例, 400~499日が1例, 500~603日が4例であった.

治 療 効 果

自覚症状に対する効果

排尿困難に関しての効果は, 尿閉をとときどききたすものを+, 中等度排尿困難+, 軽度のもの±, 症状のないものを-として観察した. I では12例中9例 (75%) に改善をみ, II では10例中3例 (30%) に改善をみた (Table 2).

夜間頻尿に関しては, 4回以上を+, 3回以下を±, 0回を-として検討した. I では改善が認められたもの20例中10例 (50%). 9例は不変であり1例は悪化した. II では11例中5例 (45%) に改善をみ, 5例は不変, 1例は悪化した (Table 3).

前立腺癌の脊椎転移と思われる腰部痛のあるものは I では9例, II では6例あった. 腰部痛の評価をベインクリニックを必要とするもの+, 鎮痛剤を常用しているもの±, 鎮痛剤をとときどき使用しているもの+, 鎮痛剤がなくてもよいもの±, 症状なし-として5段階に分けて検討した. I では3段階改善したもの1例, 2段階改善したもの3例, 1段階改善したもの

Table 2. 排尿困難

	評価対象	3段階改善	2段階改善	1段階改善	不変	悪化
group I	12	4 (33%)	2 (17%)	3 (25%)	3 (25%)	0
group II	10	1 (10%)	0	2 (20%)	4 (40%)	3 (30%)

Table 3. 夜間頻尿

	評価対象	2段階改善	1段階改善	不変	悪化
group I	20	4 (20%)	6 (30%)	9 (45%)	1 (5%)
group II	11	0	5 (45%)	5 (45%)	1 (9%)

Table 4. 腰部疼痛

	評価対象	3段階改善	2段階改善	1段階改善	不変	悪化
group I	9	1 (11%)	3 (33%)	3 (33%)	0	2 (22%)
group II	6	0	1 (17%)	0	1 (17%)	4 (67%)

Table 5. 自覚症状に対する全体効果

	評価対象	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化
group I	26	9(35%)	8(31%)	5(19%)	3(12%)	1(4%)
group II	18	2(11%)	4(22%)	2(11%)	7(39%)	3(17%)

Table 6. 触診所見

①大きさ

	評価対象	4段階改善	3段階改善	2段階改善	1段階改善	不変	悪化
group I	23	1 (4%)	6 (26%)	3 (13%)	7 (30%)	4 (17%)	2 (9%)
group II	16	0	0	3 (19%)	5 (31%)	7 (44%)	1 (6%)

②硬さ

	評価対象	2段階改善	1段階改善	不変	悪化
group I	21	4 (19%)	7 (33%)	10 (48%)	0
group II	17	2 (12%)	2 (12%)	13 (76%)	0

③形

	評価対象	irregular → flat	irregular → swelled	swelled → flat	不変	swelled → irregular
group I	20	4 (20%)	3 (15%)	3 (15%)	10 (50%)	0
group II	15	2 (13%)	1 (7%)	0	11 (73%)	1 (7%)

3例で78%がなんらかの改善をみている。なお悪化したものが2例あった (Table 4)。

自覚症状の全体の効果はIでは著明改善9例 (35%)、改善8例 (31%)、やや改善5例 (19%)で効果を認めたものは85%であり、IIでは著明改善2例 (11%)、改善4例 (22%)、やや改善2例 (11%)で効果を認めたものは44%であった (Table 5)。

他覚所見に対する効果

触診所見を不触のものから、クルミ大、鳩卵大、小鶏卵大、鶏卵大、超鶏卵大の6段階に分けてその触診所見の変化をみたが、Iでは4段階改善1例、3段階

改善6例、2段階改善3例、1段階改善7例、不変1例、悪化1例で全体で74%の効果をみた。IIでは2段階改善したもの3例、1段階改善したもの5例で全体で50%の改善をみた (Table 6)。

触診所見の硬さに対する評価では、著明硬化+、やや硬いもの土、通常の硬さを一として評価した。Iでは2段階改善をみたもの4例、1段階改善をみたもの7例で52%に改善効果があった。IIでは2段階改善2例、1段階改善2例で17例中4例24%に改善がみられた。不変は13例、悪化したものはなかった (Table 6)。

Table 7. 他覚所見に対する全体効果

	評価対象	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化
group I	26	7 (27%)	12 (46%)	3 (12%)	4 (15%)	0
group II	16	2 (13%)	6 (38%)	0	3 (19%)	5 (31%)

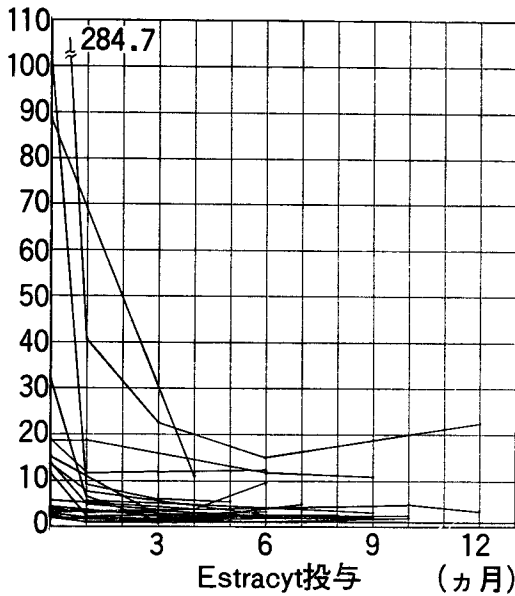


Fig. 2. group I—総酸フォスファターゼ値 (22例)

形状の変化を irregular, swelled, flat に分け観察した。I では irregular から flat になったもの4例, irregular から swelled になったもの3例, swelled から flat になったもの3例, 不変は10例で50%に形状所見の改善があった。II では irregular から flat になったもの2例, irregular から swelled になったもの1例, 不変11例, swelled から irregular になったもの1例で, 15例中3例 (20%) に形状所見の改善が認められた (Table 6)。

他覚所見全体に対する効果は I では著明改善7例 (27%), 改善12例 (46%), やや改善3例 (12%) で効果ありと認められたものは85%であった。II では著明改善2例 (13%), 改善6例 (38%) で効果ありは50%であった (Table 7)。

酸フォスファターゼ, およびアルカリフォスファターゼの推移は I では総酸フォスファターゼは高値のもの10例あり, 全例低下しているが, なお正常値に低下しないものは3例みられた (Fig. 2)。前立腺性酸フォスファターゼも著明な低下をみている (Fig. 3)。アルカリフォスファターゼも高値のものは低下しているが, 逆に上昇したものが1例みられた (Fig. 4)。

II では総酸フォスファターゼの減少傾向を示したが,

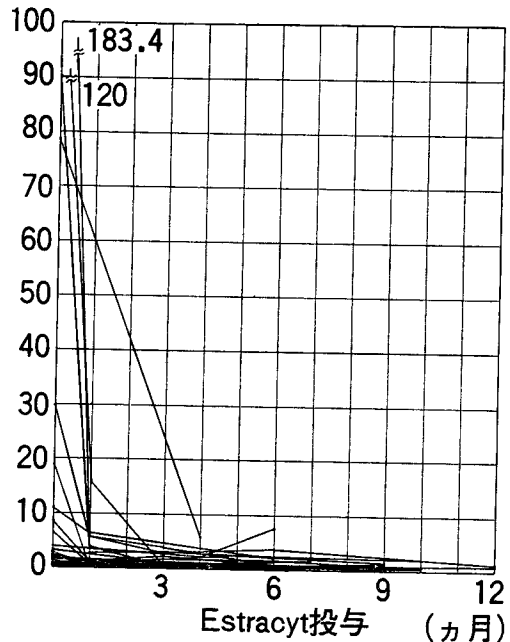


Fig. 3. group I—前立腺性酸フォスファターゼ値 (26例)

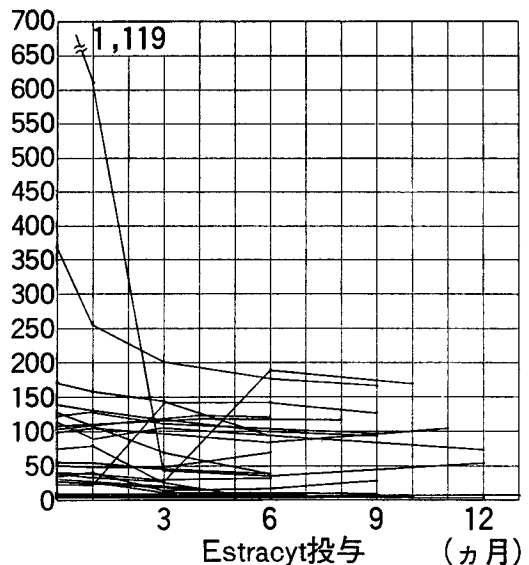


Fig. 4. group I—アルカリフォスファターゼ値 (27例)

I に比べ低下したものが再度上昇する例が4例みられ

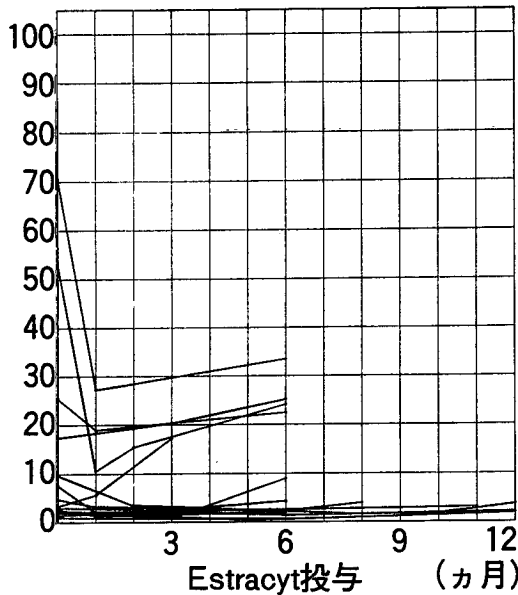


Fig. 5. group II—総酸フォスファターゼ値 (16例)

(Fig. 5), 前立腺性酸フォスファターゼは16例中3例投与後も上昇している (Fig. 6). アルカリフォスファターゼは投与前に異常値を示し, 投与後も変化がなかったものが4例あった (Fig. 7).

病理組織の変化

I では6例に投与3~9カ月後に組織所見を biopsy により観察した. 大星・下里の病理組織学的効果判定基準によれば²⁾全例 II_A~IV_C までの所見の変化がみられた. II では6例に投与6~10カ月後の組織所見を観察したところ, 4例判定可能で, うち2例に IV_B~IV_C の変化を認めた.

副作用

I, II で乳房肥大47例中15例 (32%) で, その乳房痛, 乳頭周囲の色素沈着, 乳頭上のしこり感といったものが20例で全体の43%をしめている. なお白血球が 3,000/m³ 以下になった症例はなかった (Table 8).

考察

Estracyt は Nilsson and Jonsson³⁾ (1976) が 38例に初回治療として Estracyt を投与し, 36例 (95%) に他覚的改善をみ, 転移症例でも効果があったと報告している. わが国でも前立腺癌の治療薬として検討が行われている. 志田ら⁴⁾の多数の症状の報告によれば初発例は89%に効果があり, 再燃例でも38%の有効率であったと報告している.

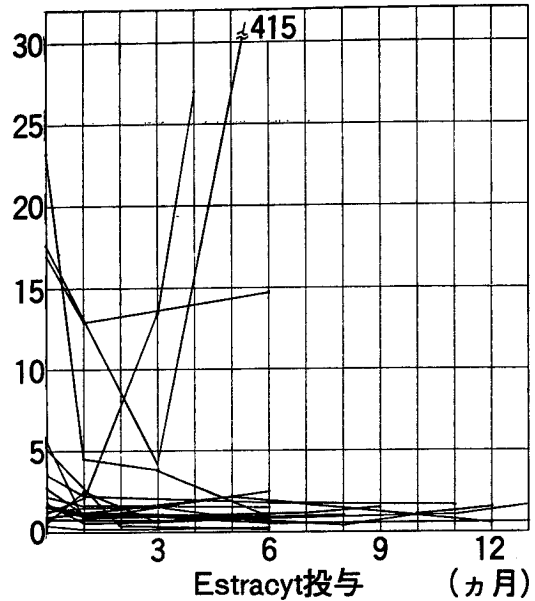


Fig. 6. group II—前立腺性酸フォスファターゼ値 (19例)

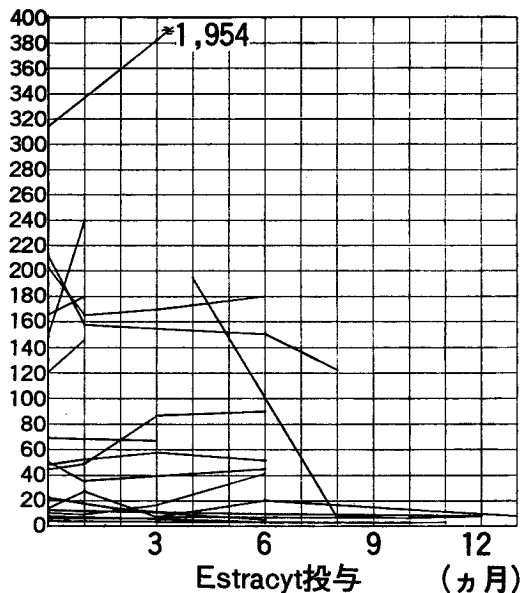


Fig. 7. group II—アルカリフォスファターゼ値 (18例)

本剤は estradiol と nitrogen mustard を化学的に結合させた製剤であり両者の薬理作用はいわゆる再燃した前立腺癌にも有効性が期待された. 長船ら⁵⁾は cytotoxic な効果を病理学的に確認している. これまでにわが国での諸施設での報告では25~67%に再燃癌に有効であったと報告している. われわれの再燃

Table 8. 副作用

症状	group I (27例中)		group II (20例中)	
	例数	発現率	例数	発現率
乳房肥大	11	41%	4	20%
乳房痛	1	4%	1	5%
色素沈着(乳頭周囲)	1	4%	1	5%
乳頭にしこり感	0		1	5%
浮腫	0		3	15%
食欲不振	3	11%	1	5%
嘔気	1	4%	0	
下痢	0		1	5%
肝機能障害	1	4%	1	5%
LDH上昇	1	4%	0	
貧血	3	11%	1	5%
血小板減少	0		1	5%
高血圧	2	7%	0	
脳梗塞	0		1	5%
penisが小さくなった	1	4%	0	

癌での有効率は自覚的改善44%, 他覚的改善50%とかなりよい有効率であった。

Estracyt の投与後の病理組織学的検査の上では大星・下里分類での II_A から IV_C までの変化が認められたが, II ではほとんど有効な病理所見の変化がみられず, やはり再燃癌では原発巣の効果はあまりえられなかった。

実際のところ前立腺癌の客観的な効果判定は難しいが, Watanabe ら⁶⁾ によるエコーによる画像診断によると I では89%に前立腺の縮小を認め, II では57%に縮小が認められたと報告しており, 有効性に疑問はないが, 全体の印象として再燃症例での劇的な効果がある症例は少なく, 今後 Estracyt とその他の cytotoxic な薬剤との併用による治療が考慮されるべきであろう。

副作用に関しては乳房の肥大, 乳房痛, 乳頭周囲の色素沈着等女性ホルモンによる副作用がほとんどであり, 抗癌剤としての副作用の多い骨髄抑制はほとんどみられなかった。

結 語

進行性前立腺癌に対し Estracyt を投与し, 初発例と再燃例に分けてその効果について検討した。初発例では自覚症状の改善85%, 他覚所見の改善85%であ

り, 再燃例では自覚症状の改善44%, 他覚所見の改善50%であった。

副作用は女性ホルモン作用による乳頭, 乳房の変化が大半であった。

文 献

- 1) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編: 泌尿器科, 病理 前立腺癌取り扱い規約. 金原出版, 東京, 1985
- 2) 大星章一: 化学療法の病理. 癌と化学療法 1: 131-134, 1974
- 3) Nilsson T and Jonsson G: Primary treatment of prostatic carcinoma with estramustine phosphate: preliminary report. J Urol 115: 163-169, 1976
- 4) 高安久雄, 志田圭三, Estracyt 研究グループ: Estracyt の前立腺癌に対する治療効果に関する臨床的検討. 西日泌尿 42: 715-731, 1980
- 5) 長船匡男, 清家 泰, 石橋道男, 松田 稔, 吉武敏彦: KES-504 (Estracyt) による前立腺癌の組織学的変化について. 泌尿紀要 24: 429-434, 1978
- 6) Watanabe H, Ohe H, Ando K, Sawamura Y, Niiijima T, Nakamura S, Orikasa S, Tanahashi Y, Imamura K and Yoshida H: The effect of estramustine phosphate on prostatic cancer estimated by transrectal ultrasonotomography. Prostate 2: 155-161, 1981

(1988年1月26日受付)