

進行性前立腺癌に対する Medroxyprogesterone acetate 大量療法による除痛効果

富山医科薬科大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 片山喬教授)

笹川五十次*, 里見 定信, 梅田 慶一, 片山 喬

PAIN RELIEF BY HIGH-DOSE MEDROXYPROGESTERONE ACETATE IN ADVANCED PROSTATIC CANCER

Isoji SASAGAWA, Sadanobu SATOMI, Keiichi UMEDA
and Takashi KATAYAMA

From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University

The effect of high-dose medroxyprogesterone acetate was studied in 7 patients with advanced prostatic cancer. Results in 7 patients were no change (NC) in 5 (71%) and progressive disease (PD) in 2 patients (29%). However, pain relief was obtained in 6 of the 7 patients (86%). As side effects, 2 patients (29%) showed moon-face and 2 patients weight gain (29%). These results indicate that treatment of high-dose medroxyprogesterone acetate is useful for pain relief in patients with advanced prostatic cancer.

(Acta Urol. Jpn. 35: 603-608, 1989)

Key words: Medroxyprogesterone acetate, Pain relief, Advanced prostatic cancer

緒 言

Medroxyprogesterone acetate (以下 MPA と略す) は 6 α -methyl-17 α -hydroxyprogesterone の化学構造を有する強力な合成ゲスターゲン剤で、乳癌、前立腺癌などのホルモン依存性癌に対して用いられてきた。1970年代になり MPA の大量療法によりホルモン抵抗性前立腺癌患者において疼痛の軽減を認めることが報告されるようになった^{1,2)}。今回、われわれは骨転移を有する進行性前立腺癌患者症例に対し、MPA 1,200 mg/day 経口投与による大量療法を施行し、若干の知見を得たので文献の考察を加え報告する。

対象および方法

1987年4月より1988年9月までに富山医科薬科大学附属病院泌尿器科で入院加療を行った骨転移を有する進行性前立腺癌患者7例を対象とした。年齢は55~77歳(平均67歳)であった。病理組織診断はいずれも腺癌で、分化度は中分化型2例、低分化型5例であった。

MPA 大量療法施行前の治療は、ホルモン療法および化学療法が全例に、除痛を目的とした転移巣への放

射線療法が4例に施行されている。MPA 大量療法は MPA の 1,200 mg/day 経口投与により行った。MPA 投与中は併用療法を施行しなかった。

効果判定は、前立腺癌の薬物療法における臨床効果判定基準³⁾に基づいた。除痛の効果判定は、疼痛が消失したものを complete、軽減したものを partial、変化しないものを no change とした。

血中のホルモンとして、LH、FSH、prolactin、GH、TSH、ACTH、cortisol、DHEA および DHEA-S を、尿中ホルモンとして 17-OHCS および 17-KS を測定した。腫瘍マーカーとして前立腺酸性ホスファターゼ (以下 PAP と略す)、 γ -セミノグロブリン (以下 γ -Sm と略す) および前立腺特異抗原 (以下 PA と略す) を測定した。血中ホルモンおよび腫瘍マーカーは MPA 連日投与中の毎日初回投与前の早朝7時に採取した。尿は1日尿を採取した。測定法は LH、FSH、prolactin、PAP および PA を RIA 2抗体法により、GH、TSH および cortisol は RIA 固相法により、DHEA および DHEA-S は RIA DCC 法により、 γ -Sm は EIA 法によってそれぞれ行った。また、17-KS および 17-OHCS は比色法によった。血中および尿中ホルモンの正常値は以下に示す如くである。LH 5~30 mIU/ml, FSH 5

* 現: 済生会福島総合病院

Table 1. Effects of high-dose medroxyprogesterone acetate therapy

Case	Age	Previous Treatment	Effect	Pain Relief	Duration of Pain Relief	Prognosis
1	60	Hormone therapy Chemotherapy	NC	Complete	8M	Survival at 11M
2	70	Hormone therapy Chemotherapy Radiation therapy	NC	Complete	4M	Died 8M later
3	71	Hormone therapy Chemotherapy	PD	Partial	3M	Died 6M later
4	76	Hormone therapy Chemotherapy Radiation therapy	NC	No change		Died 4M later
5	53	Hormone therapy Chemotherapy Radiation therapy	NC	Partial	7M	Survival at 9M
6	77	Hormone therapy Chemotherapy	NC	Partial	6M	Survival at 7M
7	65	Hormone therapy Chemotherapy Radiation therapy	PD	Partial	2M	Died 4M later

~22 mIU/ml, prolactin 2~20 ng/ml, GH 5 ng/ml 以下, TSH 10 μ U/ml 以下, cortisol 5.6~21.3 μ g/dl, ACTH 50 pg/ml 以下, DHEA 1.2~7.5 ng/ml, DHEA-S 400~1,500 ng/ml, 17-OHCS 3~6 mg/day, 17-KS 6~10 mg/day, PAP 3.0 ng/ml 以下, γ -Sm 4.0 ng/ml 以下, PA 3.6 ng/ml 以下.

結 果

Table 1 に示すように前立腺癌の薬物療法における臨床効果判定基準では, CR, PR を認めず, NC 5例 (71%), PD 2例 (29%) であった. 除痛効果は, complete 2例 (29%), partial 4例 (57%), no change 1例 (14%) で, 7例中6例 (86%) に除痛を認めた. 除痛期間は3~8カ月で, 平均5カ月であった. 除痛の発現時期は, MPA 投与後1~2週間で認められた.

病理組織分化度は, MPA 投与前で低分化型5例, 中分化型2例で, MPA 投与後に前立腺生検を施行した4例では分化度の変化を認めなかった (Table 2).

血中 LH および FSH は, MPA 投与後1~2週で低下した. 以前の治療により血中 LH および FSH が抑制された症例では, 投与後も低値を保った (Fig. 1A, B). 血中 prolactin は, 1例を除き投与後も高値を示したままであった (Fig. 1C). 血中 GH および TSH は, 投与後も変動を認めなかった (Fig. 2A, B). 血中 ACTH は投与後1週以内に低下し, 以前の治療により抑制されている症例では投与後も低値を

Table 2. Differentiation of prostatic cancer before and after high-dose medroxyprogesterone acetate therapy

Case	Before	After
1	Poorly	Poorly
2	Moderately	Moderately
3	Poorly	Poorly
4	Moderately	Moderately
5	Poorly	————
6	Poorly	————
7	Poorly	————

保ったままであった (Fig. 3A). 血中 cortisol は投与後1~2週で低下し, 2例では正常値を示すことがあったが, 以後低値を示した (Fig. 3B). 血中 DHEA および DHEA-S は投与後1~2週で低値を示し, その後低値を保った (Fig. 4A, B). 尿中 17-OHCS は投与後1週で増加し, 以後高値を保った (Fig. 5A). 尿中 17-KSは, 1例で投与後高値を示したが, その他の症例では正常域に留まった (Fig. 5B).

血中 PAP は, 2例が投与後も変動を認めなかったが, 3例では増加を示した. また, 1例では投与後一過性に低下したが, 6週目より再び増加した (Fig. 6A). 血中 γ -Sm は, 投与後も変動が少なかった.

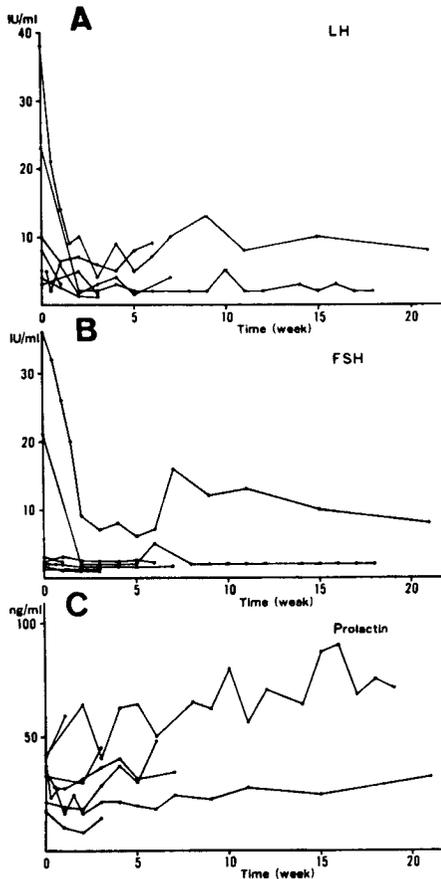


Fig. 1. Changes of plasma LH (A), FSH (B) and prolactin (C) levels after high-dose MPA therapy

1例では投与後一過性に増加したが、その後投与前値を保った。また他の1例では投与後増加を示した (Fig. 6B)。血中 PA は、1例では投与後低下したが、その他の症例では、投与後増加傾向にあった (Fig. 6C)。副作用は moon face を2例 (29%) に、体重増加を2例 (29%) に認めたが、その他の副作用は認めなかった。

考 察

MPA 大量療法による除痛効果は、300 mg/day 経口投与で75%¹⁾、1,000 mg/day 筋注投与で53%²⁾に改善を認めている。自験例では、MPA の 1,000 mg/day 経口投与を施行したが、これは血中 MPA 濃度が有効濃度とされる 100 ng/ml 以上を維持することおよび乳癌患者で最も奏効率がよい¹⁾という理由からである。そして、自験例での除痛効果は86%と従来の報告よりも高率に認められた。

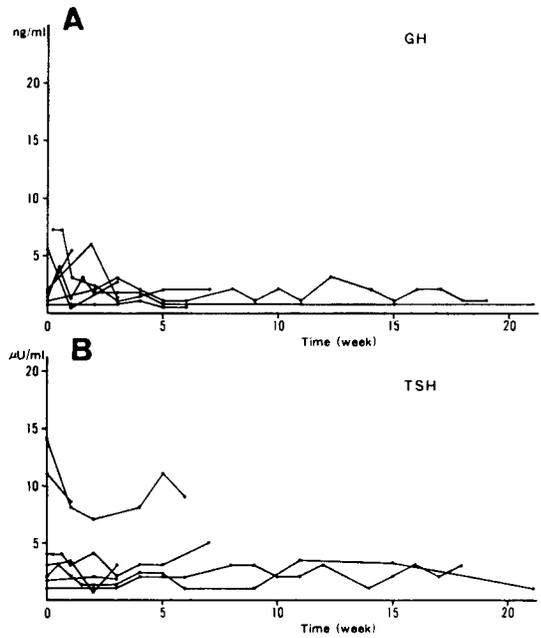


Fig. 2. Effects of high-dose MPA therapy on plasma GH (A) and TSH (B).

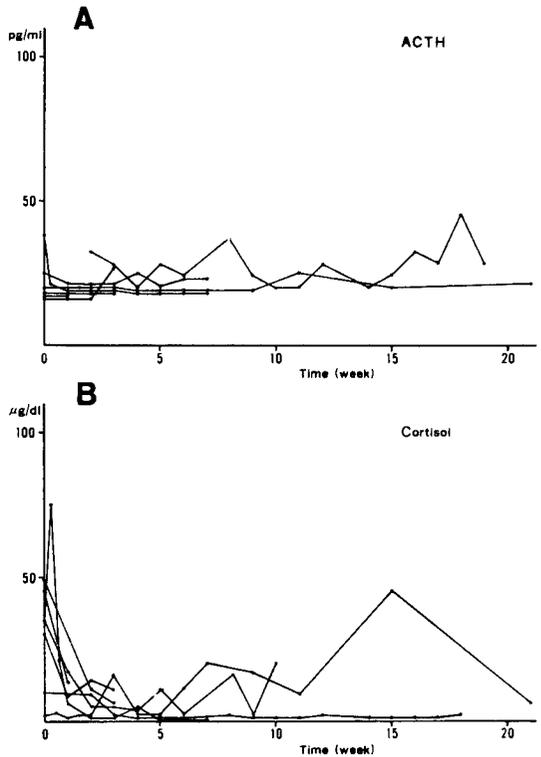


Fig. 3. Changes of ACTH (A) and cortisol (B) levels in plasma after high-dose MPA therapy.

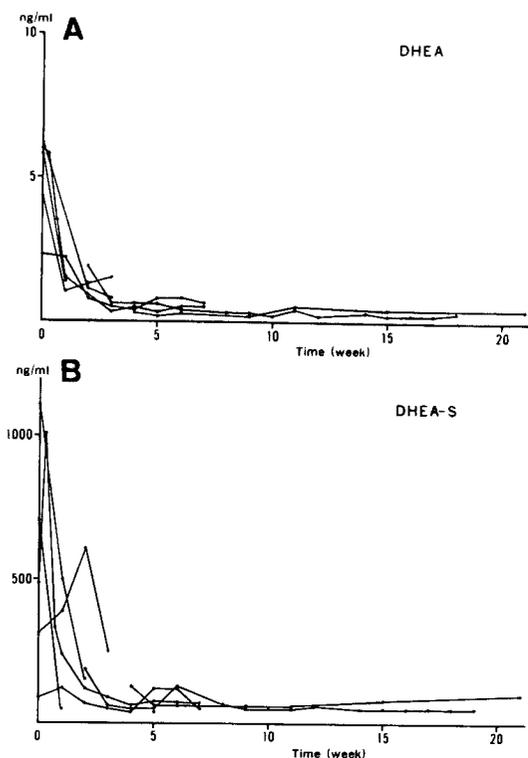


Fig. 4. Effects of high-dose MPA therapy on plasma DHEA (A) and DHEA-S (B) levels.

MPA の作用機序としては、下垂体における LH、FSH および ACTH の抑制⁶⁾、副腎における steroid 産生の抑制⁶⁾、癌細胞における androgen receptor への直接結合による antiandrogen 効果の発現⁷⁾や血中 androgen の異化作用の促進⁸⁾などが考えられている。自験例では、除痛効果は MPA 投与開始 1~2 週で出現している。一方、LH、FSH および ACTH も同時期より抑制され、それによく対応して cortisol、DHEA および DHEA-S の抑制が認められたことから下垂体の抑制とそれに伴う副腎 steroid 産生の抑制が関与していると考えられる。特に、下垂体の抑制により下垂体ブロックに認められるような prostaglandin の産生抑制⁹⁾や脳内 β -endorphin の関与¹⁰⁾などの体液性因子および下垂体・視床下部神経連絡の遮断¹¹⁾などの神経性因子が関与している可能性が高いと考えられる。最近では、下垂体ブロックはホルモン依存性癌のみならず非ホルモン依存性癌に対しても効果があることから¹²⁾、MPA 大量療法による非ホルモン依存性癌に対する除痛効果も期待できる。

MPA 大量療法による前立腺癌自体に対する効果は diethylstilbestrol diphosphate や cyproterone

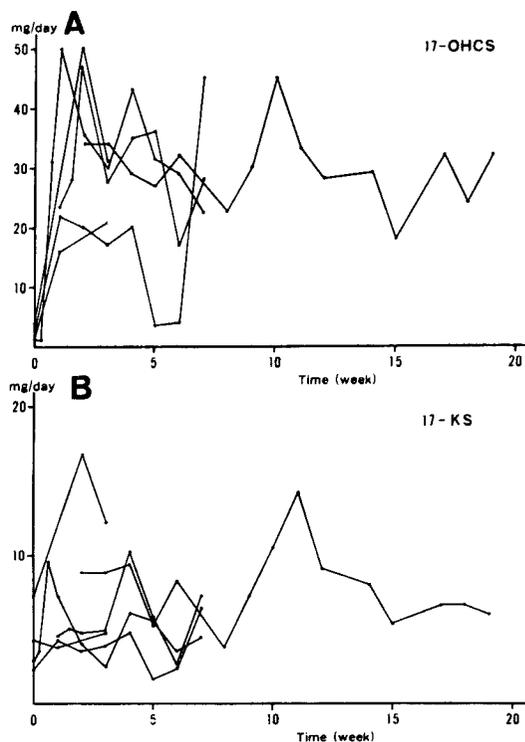


Fig. 5. Changes of urinary 17-OHCS (A) and 17-KS (B) levels after high-dose MPA therapy.

acetate と比べると劣ると考えられている¹³⁾。自験例でも MPA 投与前後の前立腺癌の分化度には変化を認めず、骨シンチではむしろ増悪傾向を示すものがあった。しかしながら、従来のホルモン療法、化学療法および放射線療法に反応を認めなかった症例において顕著な除痛効果を示したことから、quality of life という点からみればきわめて有用な治療法と考えられる。また、動物実験において MPA を抗癌剤と併用することにより腫瘍の発育抑制が増強されるとの報告もあり¹⁴⁾、MPA 大量療法は化学療法や放射線療法などの併用により効果が増強されるのではないかと考えられる。

MPA 投与による副作用として最も重篤なものは心血管系であり、血栓性静脈炎、血栓塞栓症、血圧上昇および心不全があるが、diethylstilbestrol diphosphate 投与より発生頻度は低い¹⁵⁾。他に肝機能障害、moon face、けいれん、振戦、体重増加などがある。自験例では 29% に moon face を認めたが、これは MPA の glucocorticoid 様作用によるものと考えられる。また、体重増加も 29% に認められたが、これは食欲亢進によるものであり、進行癌の症例にはむしろ

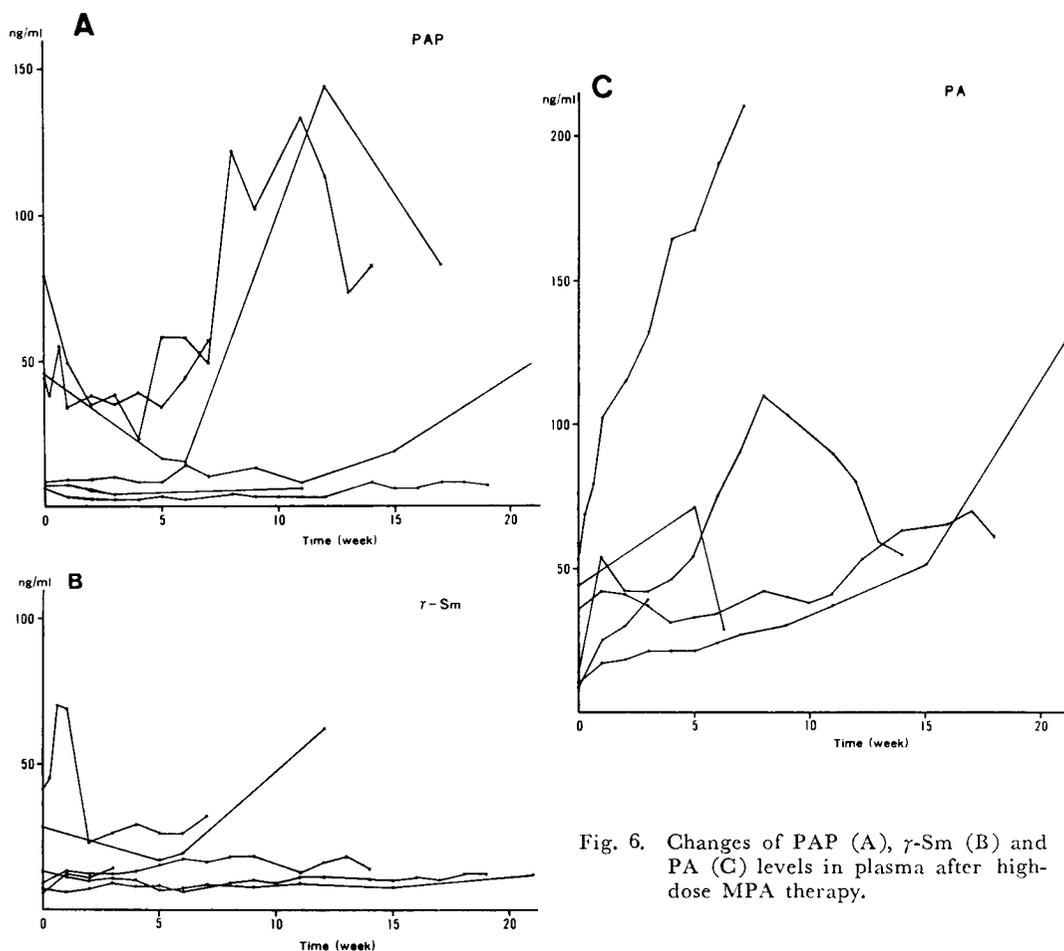


Fig. 6. Changes of PAP (A), γ -Sm (B) and PA (C) levels in plasma after high-dose MPA therapy.

好ましいと考えられる。その他の副作用は認められなかったが、本剤投与中は注意深い観察が必要と考えられる。

進行性前立腺癌に対する MPA 大量療法は本邦ではまだまだあまり行われていないが、自験例のように顕著な除痛効果が高率に認められることから今後検討されるべき治療の 1 つと考えられる。

結 語

骨転移を伴う進行性前立腺癌患者 7 例に対し MPA 大量療法を施行した。効果は NC 5 例 (71%), PD 2 例 (29%) であった。しかしながら、除痛効果は 6 例 (86%) に認められた。副作用は moon face 2 例 (29%), 体重増加 2 例 (29%) で重篤なものはみられなかった。

稿を終るにあたり、MPA (Hysron H 200) を提供して頂いた協和発酵工業株式会社に感謝の意を表します。

文 献

- 1) Rafla S and Johnson R: The treatment of advanced prostatic cancer with medroxyprogesterone. *Curr Ther Res* **16**: 261-267, 1974
- 2) Denis L and Declereq G: Progesterons in prostatic cancer. *Eur Urol* **4**: 162-166, 1978
- 3) 赤座英之, 宇佐美道之, 古武敏彦, 松村陽右, 森山信男, 今井強一, 布施秀樹, 井阪茂夫, 山中英寿, 松本恵一, 島崎 淳: 前立腺癌の薬物療法における臨床効果判定基準について. *泌尿紀要* **33**: 894-904, 1987
- 4) 富永 健, 泉雄 勝, 野村雍夫, 久保完治, 阿部令彦, 榎本耕治, 高谷 治: Medroxyprogesterone Acetate (MPA) 高用量経口投与の進行・再発乳癌治療における臨床評価. 6 施設共同による用量検討試験. *癌と化療* **9**: 1994-2004, 1982
- 5) Pannuti F, Martoni A, Camaggi CM, Strocchi E, DiMarco AR, Rossi AP, Tomasi L, Giovannini M, Cricca A, Fruet F, Lelli G,

- Giambiasi ME and Canova N: High-dose medroxyprogesterone acetate in oncology. History, clinical use and pharmacokinetics. In: Proceedings of the International Symposium on Medroxyprogesterone Acetate. Edited by Cavalli F, McGuire WL, Pannuti F, Pellegrini A and Robustelli DCG. pp. 5-43, Excerpta Medica, Amsterdam, 1982
- 6) Denis L and Bouffioux C: Proceedings of a NATO advanced study institute on cancer of prostate and kidney. In: 4th Course of the International School of Urology and Nephrology. Edited by Pavone-Macaluso M and Smith PH. pp. 339-343, Plenum Press, New York, 1983
- 7) Attramadal A, Naess O, Haug E, Hansson V and Purvis K: Androgen receptors in prolactin-producing pituitary tumors in rats. *Acta Endocrinol* **86**: 288-298, 1977
- 8) Bardin CW and Catterall JF: Testosterone. A major determinant of extragenital sexual dimorphism. *Science* **211**: 1285-1293, 1981
- 9) Yanagida H, Corssen G, Ceballos R and Strong E: Alcohol-induced pituitary adenolysis. How does it control intractable cancer pain? An experimental study using tooth pulp-evoked potentials in rhesus monkeys. *Anesth Analg* **58**: 279-287, 1979
- 10) Williams NE, Miles JB, Lipton S, Hipkin LJ and Davis JC: Pain relief and pituitary function following injection of alcohol into the pituitary fossa. *Ann Royal Coll Surg Engl* **62**: 203-207, 1980
- 11) Lipton S, Miles J, Williams N and Bark Jones N: Pituitary injection of alcohol for widespread cancer pain. *Pain* **5**: 73-82, 1978
- 12) Evans PJD, Lloyd JW, Moore RA and Smith RF: Pituitary function following hypophysectomy for pain relief. *Br J Anaesth* **54**: 921-925, 1982
- 13) Pavone-Macaluso M, de Voogt HJ, Viggiano G, Barasolo E, Lardennois B, de Pauw M and Sylvester R: Comparison of diethylstilbestrol, cyproterone acetate and medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced prostatic cancer. Final analysis of a randomized phase III trial of the European organization for research on treatment of cancer urological group. *J Urol* **136**: 624-631, 1986
- 13) Landström M, Tomić R and Damber JE: Effect of medroxyprogesterone acetate, alone or in combination with epirubicin hydrochloride, on the growth of the Dunning R 3327H prostatic adenocarcinoma. *Eur Urol* **13**: 203-206, 1987

(1988年10月28日迅速掲載受付)