

## 前立腺癌に対する Estracyt® の Phase IV Study

— 続報：長期的投与成績 —

岩手医科大学泌尿器科学教室（主任：久保 隆教授）  
大堀 勉\*, 久保 隆\*\*, 川村 繁美\*\*\*  
弘前大学医学部泌尿器科学教室（主任：鈴木唯司教授）  
鈴木 唯司, 八木橋勇治, 工藤 達也  
秋田大学医学部泌尿器科学教室（主任：土田正義教授）  
土田 正義, 原田 忠, 佐々木秀平  
東北大学医学部泌尿器科学教室（主任：折笠精一教授）  
折笠 精一, 桑原 正明, 星 宣次  
山形大学医学部泌尿器科学教室（主任：中田瑛浩教授）  
中田 瑛浩, 高見沢昭彦  
福島県立医科大学泌尿器科学教室（主任：白岩康夫教授）  
白岩 康夫, 片寄 功一, 村上 房夫  
應揚郷腎研究所理事長（前弘前大学医学部泌尿器科学教授）  
舟 生 富 寿  
仙台社会保険病院院長（前山形大学医学部泌尿器科学教授）  
鈴木 騏 一

### THE PHASE IV STUDIES WITH ESTRACYT® IN PROSTATIC CANCER

—SUPPLEMENTARY REPORT: RESULTS OF LONG-TERM THERAPY—

Tsutomu Ohhori, Takashi Kubo and Shigemi Kawamura  
*From the Department of Urology, School of Medicine, Iwate Medical University*  
Tadashi Suzuki, Yuji Yagihashi and Tatsuya Kudo  
*From the Department of Urology, School of Medicine, Hirosaki University*  
Seigi Tsuchida, Tadashi Harada and Syuhei Sasaki  
*From the Department of Urology, School of Medicine, Akita University*  
Seiichi Orikasa, Masaaki Kuwahara and Senji Hoshi  
*From the Department of Urology, School of Medicine, Tohoku University*  
Teruhiro Nakada and Akihiko Takamizawa  
*From the Department of Urology, School of Medicine, Yamagata University*  
Yasuo Shiraiwa, Koichi Katayose and Fusao Murakami  
*From the Department of Urology, School of Medicine, Fukushima Medical College*  
Tomihisa Funyu  
*From the Kidney Institute, Oyokyo Hirosaki Hospital*

\*: 岩手医科大学学長    \*\*: 代表世話人    \*\*\*: 執筆者

Kiichi Suzuki

From the Sendai Hospital of Social Insurance

Two hundred patients with prostatic cancer were enrolled in our previous study between 1984 and 1987. In this study, 96 patients of them were observed for 1 year or more after oral administration of Estracyt (estramustine sodium phosphate). Of these 96 cases, 33 patients were treated with Estracyt as primary treatment and 63 patient had been treated with other treatments before Estracyt treatment. Twelve patients were treated only with Estracyt and 84 patients also received other treatments. Thirty-eight patients were on primary therapy, 37 patients were on maintenance therapy, and 11 patients were on primary therapy, 37 patients were on maintenance therapy, and 11 patients were on the re-activated stage therapy and 10 patients were others.

In conclusion, among the 67 cases in which the due judgement of the effect was possible, Estracyt was markedly effective in 10 cases (14.9%), effective in 16 cases (23.9%), slightly effective in 15 cases (22.4%) and ineffective in 26 cases (38.8%). The survival rate was 92.6% at the first year, 66.0% at the third year and 46.3% at the fifth year in the follow-up study.

Adverse reactions were observed in 22 cases (22.9%), among which the administration was discontinued in 3 cases.

(Acta Urol. Jpn. 38: 979-987, 1992)

**Key words:** Estracyt, Prostatic cancer, Phase IV study

## 緒 言

Estracyt (estramustine phosphate) は1966年に開発され、わが国でも1977年より多くの臨床試験が行われ、前立腺癌の内分泌療法の一薬剤としてホンバン (diethylstilbestrol) とならんで多用される薬剤となった。使用開始からすでに10年以上が経過しており、その有用性、副作用などについても多くの報告がみられる。われわれもすでに1984年4月から1987年3月迄の3年間に本剤を6カ月以上投与した200症例中効果判定可能な190例の有用性、副作用について報告した。今回、これら200症例のうち投与開始から1年以上の長期にわたり継続観察しえた96例の Estracyt 長期投与成績について検討したので、その成績を報告する。

## 臨床試験の実施方法

6大学の各教授ならびに各大学の実務担当委員により以下の項目について審議し統一した方法で検討した。

### 1. 対象症例

弘前大学、秋田大学、岩手医科大学、東北大学、山形大学および福島県立医科大学の6大学とその関連病院において病理組織学的(細胞診は除く)に診断された前立腺癌症例または著明な骨転移と酸フォスファターゼが正常の2倍以上を示した症例で primary case, non-primary case のいずれかを問わず、6カ月以上経過観察可能であった既報の症例の中から、さらに6カ月以上継続投与が可能な症例を対象とした。

### 2. 投与方法

1カプセル中に estramustine sodium phosphate 156.7 mg (estramustine phosphate として 140 mg) を含有する Estracyt を用い、1日4カプセル朝夕2回に服用することを原則とした。また単独、多剤療法のいずれを問わず、さらに6カ月以上投与することにしたが、まったく無効で他療法への切り換えが必要な症例や、副作用のため投与継続が不可能と判断された症例は、担当医の判断で投与を中止した。

### 3. 経過観察項目

#### 1) 自覚症状および他覚所見

排尿困難、残尿量、骨転移、転移性疼痛の程度、前立腺の大きさ、stage、酸フォスファターゼ、前立腺性酸フォスファターゼについて原則として投与後12カ月毎に観察し、調査表に記入した。

#### 2) 血液学的検査

血液生化学検査 (GOT, GPT, ZTT, LDH, 総蛋白, クレアチニン, BUN, 総コレステロール, トリグリセライド). 血液一般検査 (RBC, Hb, Ht, WBC, Plt, 出血時間, 血液凝固時間, 赤沈) を投与後12カ月毎に、または投与中止時に実施した。

#### 4. 副作用

女性化乳房、浮腫、肝障害(肝機能障害、黄疸)、血液障害(貧血、白血球、血小板減少)、循環器障害(高血圧、心悸亢進、心電図異常、脳血栓、脳軟化)、消化器障害(食欲不振、胸やけ、下痢、口渇、悪心、嘔吐、腹痛)、その他(頭痛、その他)についてその程度、発現時期などを検索し、調査表に記入した。投

与前すでに認められている症状でも投与後に増強し、それが本剤に起因すると思われる場合も副作用とみなした。

### 5. 効果判定

本治験を進めるに当たり、実務担当委員会にて観察項目、記載方式などを検討し、効果および副作用の判定は各委員によりなされたあと、その症例を集計し委員会判定を行った。原則として投与開始から1年以上投与された症例のみについて判定した。ただし、副作用またはまったく無効のため1年間投与せずに中止を余儀なくされた症例は脱落例とせず、無効例または副作用出現例とした。途中で来院しなくなった例は脱落例とした。

#### 1) 項目別の効果判定

制癌効果・Estracyt 研究委員会判定7段階評価法に基づき(著効: 1-C, 有効: 1-A, やや有効: 0-B, 0-C, 無効: 0-O, 0-A)の4段階に判定した。

副作用の評価: 症状項目別に評価し、全体におけるその状況の出現率で表した。投薬を中止した場合は脱落例とせず、副作用の症状、その程度、発現までの時期、Estracyt との因果関係などを明記することにした。

#### 2) 総合的有用度

制癌効果および副作用により、「きわめて有用」、「有用」、「多少は有用」、「有用性なし」、「判定不能」の5段階に判定した。

## 治療成績

### 1. 対象症例

対象症例96例で、年齢は53~90歳、平均70.9歳であった。

病理組織検査では、81例(84.3%)が針生検、10例(10.4%)がTUR、他の6例(6.3%)が被膜下摘除術などの手段で組織を採取し、その組織診断は腺癌93例(96.9%)、未分化癌および不明3例(3.1%)であった。

癌の臨床病期は不明を除く94例では、stage A: 4例(4.3%)、stage B: 19例(20.2%)、stage C: 24例(25.5%)、stage D: 47例(50.0%)で、high stage (stage C, D)の症例が75.5%を占めていた。

主訴は排尿困難が46例(47.9%)、尿閉9例(9.4%)、頻尿19例(19.8%)、血尿11例(11.5%)、疼痛17例(17.7%)、その他11例(11.5%)であった。

### 2. 治療歴

Estracyt の投与を開始するまでの治療は、未治療

Table 1. 治療歴内訳

|   | 治療の種類          | 症例数  |
|---|----------------|------|
|   | 未治療            | 33   |
| 治 | 1) 手術療法*       | 21   |
|   | イ) 前立腺全摘リンパ節郭清 | (4)  |
|   | ロ) 被膜下摘出術      | (5)  |
|   | ハ) TUR         | (10) |
|   | ニ) 凍結手術        | (2)  |
|   | 2) 精巣摘除術       | 48   |
| 療 | 3) ホルモン療法      | 59   |
|   | イ) ホンパン        | (47) |
|   | ロ) プロスタール      | (2)  |
|   | ハ) ヘキスロン       | (9)  |
|   | ニ) プロセキソール     | (1)  |
|   | 4) 放射線療法       | 4    |
| 歴 | 5) 化学療法*       | 7    |
|   | イ) CDDP        | (1)  |
|   | ロ) 5-FU        | (1)  |
|   | ハ) FT-207      | (3)  |
|   | ニ) VCR         | (1)  |
|   | ホ) MTX         | (1)  |
|   | 6) その他, ピシバニール | 1    |

\*: 治療が重複したものを含む

33例(34.4%)、既治療63例(65.6%)であった。既治療の内訳をみると、前立腺に対する手術療法21例、精巣摘除術48例、精巣摘除術以外のホルモン療法54例、放射線療法4例、化学療法6例、ピシバニール投与1例であった(Table 1)。

### 3. 治療法

Estracyt の用法を Table 2 に示した。その内訳は初回治療として投与したものの38例(39.6%)、維持療法として投与したものの37例(38.5%)、再燃時治療に用いたものの11例(11.5%)、その他10例(10.4%)であった。

なお初回治療38例の中に他療法による治療歴を有するがその治療の期間が7日以内のもの4例を含んでいる。

Estracyt の投与方法は、1回2カプセル1日2回投与が91例(94.8%)とほとんどを占め、他の5例はいずれも副作用のために減量した症例で、4カプセルから2カプセルに減量したものの3例、4カプセルから1カプセルに減量したものの1例、6カプセルから2カプセルに減量したものの1例であった。

投与日数は、癌死などのため途中で投与を中止した12例(12.5%)が12カ月に達しなかったが、他の84例(87.5%)は12カ月以上投与可能であった。このうち24例(25.0%)は12カ月以上18カ月未満、7例(7.3%)

は18カ月以上24カ月未満, 8例(8.3%)は24カ月以上30カ月未満, 7例(7.3%)は30カ月以上36カ月未満, 38例(39.6%)は36カ月以上継続投与可能であった。

また治療全期間を通じて Estracyt による単独治療

Table 2. 治療法

| 区分              | 症例数 | %     |
|-----------------|-----|-------|
| 初回治療            | 38* | 39.6  |
| 維持療法            | 37  | 38.5  |
| 再燃時治療           | 11  | 11.5  |
| その他             | 10  | 10.4  |
| 投与法             |     |       |
| Estracyt 4C/日投与 | 91  | 94.8  |
| その他             | 5   | 5.2   |
| 投与日数            |     |       |
| 12ヶ月未満          | 12  | 12.5  |
| 12ヶ月～18ヶ月未満     | 24  | 25.0  |
| 18ヶ月～24ヶ月未満     | 7   | 7.3   |
| 24ヶ月～30ヶ月未満     | 8   | 8.3   |
| 30ヶ月～36ヶ月未満     | 7   | 7.3   |
| 36ヶ月以上          | 38  | 39.6  |
| Estracyt 単独     | 12  | 12.5  |
| 合併療法            | 84  | 87.5  |
| 計               | 96  | 100.0 |

\*: 初回合併療法4例を含む

を行ったのは12例(12.5%), 他治療を含む合併治療を行ったのは84例(87.5%)であった。

#### 4. 項目別の効果判定 (Table 3)

##### 1) 自覚症状

治療経過中特に自覚症状がなく判定外とされた症例を除き判定結果は, 排尿困難のあった41例中, 著効19例(46.3%), 有効2例(4.9%), 不変4例(9.8%), 悪化16例(39.0%)であった。転移性疼痛のあった22例中, 著効7例(31.8%), 有効1例(4.5%), 不変1例(4.5%), 悪化13例(59.1%)であった。

##### 2) 他覚的所見

骨転移のみられた37例中, 著効1例(2.7%), 有効8例(21.6%), 不変16例(43.2%), 悪化12例(32.4%)と改善率は低いもののおおむね平衡状態を維持したものと思われた。残尿量変化についてみると残尿のあった21例中, 著効3例(14.3%), 有効5例(23.8%), 不変1例(4.8%), 悪化12例(57.1%)で38.1%の改善率を示した。

前立腺の腫瘍消失, 縮小に関しては, 判定可能であった71例中, 著効3例(4.2%), 有効37例(52.1%), 不変21例(29.6%), 悪化10例(14.1%)と有効例が56.3%にみられたものの, 著効例は非常に少なかった。

Table 3. 項目別の効果判定

| 判定項目  | 判定結果例数(%)      |           |           |           |           | 計  | 判定外 |
|-------|----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|----|-----|
|       | 著効             | 有効        | 不変        | 悪化        |           |    |     |
| 自覚症状  | a 排尿困難         | 19 (46.3) | 2 (4.9)   | 4 (9.8)   | 16 (39.0) | 41 | 32  |
|       | b 転移性疼痛        | 7 (31.8)  | 1 (4.5)   | 1 (4.5)   | 13 (59.1) | 22 | 51  |
| 他覚的所見 | c 骨転移          | 1 (2.7)   | 8 (21.6)  | 16 (43.2) | 12 (32.4) | 37 | 36  |
|       | d 残尿量          | 3 (14.3)  | 5 (23.8)  | 1 (4.8)   | 12 (57.1) | 21 | 52  |
|       | e 前立腺          | 3 (4.2)   | 37 (52.1) | 21 (29.6) | 10 (14.1) | 71 | 2   |
|       | f 酸フォス前立腺性酸フォス | 13 (31.7) | 10 (24.4) | 2 (4.9)   | 16 (39.0) | 41 | 32  |

Table 4. 副作用

96例中, 22例に副作用を見た。

単独療法 12例中 3例(25.0%)

合併療法 84例中 19例(22.6%)

| 症状     | 頻度 | 例数(%) | 症状    | 頻度 | 例数(%) |
|--------|----|-------|-------|----|-------|
| 消化器症状  | 5  | (5.2) | 貧血    | 2  | (2.1) |
| (むねやけ) | 2  |       | 脳血栓   | 2  | (2.1) |
| (食欲不振) | 2  |       | 高血圧   | 1  | (1.0) |
| (口渇)   | 1  |       | 乳房痛   | 1  | (1.0) |
| 女性乳房   | 4  | (4.2) | 血小板減少 | 1  | (1.0) |
| 肝機能異常  | 4  | (4.2) | 白血球減少 | 1  | (1.0) |
| 浮腫     | 3  | (3.1) |       |    |       |

酸フォスファターゼ, 前立腺性酸フォスファターゼの異常高値を示した41例についてみると, 著効13例(31.7%), 有効10例(24.4%), 不変2例(4.9%), 悪化16例(39.0%)であり, やや悪化例が多かった。

##### 5. 副作用

Estracyt を投与した96例中, 22例(22.9%)に何らかの副作用を認めた。これを Estracyt 単独療法群と合併療法群とに分けてみると, 単独療法12例中3例(25.0%), 合併療法84例中19例(22.6%)と同頻度で副作用が認められた。

副作用は, 消化器症状5例(5.2%), 女性化乳房4

Table 5. 副作用等のため投与を中止した症例

| 中止までの期間 |      |      | 中止の理由                 |
|---------|------|------|-----------------------|
| 1       | 1—1  | 24ヶ月 | 転院したため                |
| 2       | 2—3  | 39ヶ月 | 症状悪化のため他剤に変更          |
| 3       | 3—7  | 19ヶ月 | 症状悪化のため               |
| 4       | 3—17 | 14ヶ月 | 乳房痛のため                |
| 5       | 3—26 | 16ヶ月 | PAP 上昇のため             |
| 6       | 4—22 | 13ヶ月 | プロスタール変更              |
| 7       | 5—2  | 36ヶ月 | 全身状態不良のため             |
| 8       | 5—3  | 35ヶ月 | 肝機能障害 プロスタールに変更       |
| 9       | 6—6  | 42ヶ月 | 口渇強し プロスタール, フトラフルに変更 |

Table 6. 総合効果

|             | 総合効果 例数 (%) |           |           |           |          | 判定不能 |
|-------------|-------------|-----------|-----------|-----------|----------|------|
|             | 著効          | 有効        | やや有効      | 無効        | 計        |      |
| 全症例         | 10 (14.9)   | 16 (23.9) | 15 (22.4) | 26 (38.8) | 67 (100) | 6    |
| 初回治療        | 6 (22.2)    | 9 (33.3)  | 7 (25.9)  | 5 (18.5)  | 27 (100) | 1    |
| 維持療法        | 2 ( 8.0)    | 5 (20.0)  | 3 (12.0)  | 15 (60.0) | 25 (100) | 5    |
| 再燃時治療       | 1 (16.7)    | 1 (16.7)  | 1 (16.7)  | 3 (50.0)  | 6 (100)  | 0    |
| その他         | 1 (11.1)    | 1 (11.1)  | 4 (44.4)  | 3 (33.3)  | 9 (100)  | 0    |
| Estracyt 単独 | 0           | 1 (11.1)  | 4 (44.4)  | 4 (44.4)  | 9 (100)  | 1    |
| 初回治療        | 0           | 1 (20.0)  | 3 (60.0)  | 1 (20.0)  | 5 (100)  | 0    |
| 維持療法        | 0           | 0         | 1 (25.0)  | 3 (75.0)  | 4 (100)  | 1    |
| 再燃時療法       | 0           | 0         | 0         | 0         | 0        | 0    |
| その他         | 0           | 0         | 0         | 0         | 0        | 0    |
| 合併療法        | 10 (17.2)   | 15 (25.9) | 11 (19.0) | 22 (37.9) | 58 (100) | 5    |
| 初回治療        | 6 (27.3)    | 8 (36.4)  | 4 (18.2)  | 4 (18.2)  | 22 (100) | 1    |
| 維持療法        | 2 ( 9.5)    | 5 (23.8)  | 2 (9.5)   | 12 (57.1) | 21 (100) | 4    |
| 再燃時治療       | 1 (16.7)    | 1 (16.7)  | 1 (16.7)  | 3 (50.0)  | 6 (100)  | 0    |
| その他         | 1 (11.1)    | 1 (11.1)  | 4 (44.4)  | 3 (33.3)  | 9 (100)  | 0    |

例 (4.2%), 肝機能異常 4 例 (4.2%), 浮腫 3 例 (3.1%) などが多く, ついで貧血 2 例 (2.1%), 脳血栓 2 例 (2.1%) 等であった (Table 4).

副作用の出現した 22 例のうち投与中止を余儀なくされた症例は, 総投与中止症例 9 例中 3 例で, 他の副作用発生 19 例は副作用発生後も減量することなしに継続投与を行った (Table 5).

#### 6. 総合効果 (Table 6)

96 例中効果判定可能であった 67 例についてみると, 著効 10 例 (14.9%), 有効 16 例 (23.9%), やや有効 15 例 (22.4%), 無効 26 例 (38.8%) でやや有効例を含めた総有効率は 61.2% であった.

これを初回治療, 維持療法, 再燃時治療の 3 群に分けて比較すると, 初回治療を行った 27 例中やや有効を含めた総有効率は 81.5% と高かったが, 維持療法および再燃時治療の有効率はそれぞれ 40.0%, 50.0% と低

率であった.

一方, Estracyt 単独療法と合併療法に分けてその効果をみると, 単独療法を行った 9 例では有効率 55.6% であったのに対し, 合併療法を行った 58 例では 62.1% と, 総体的な有効率はやや合併療法が高い傾向を示した. またこの 2 群を初回治療例, 維持療法例で比較すると, やや有効を含めた有効率はほぼ同様であった.

#### 7. 総合的有用度 (Table 7)

制癌効果および副作用を考慮して判定した. 判定不能の 7 例を除く 66 例において, “多少は有用” を含めて有用であると判定されたものは 43 例 (65.2%) でこれを初回治療, 維持療法および再燃時治療に分けてみると, それぞれ 22 例 (78.6%), 11 例 (47.8%), 3 例 (50.0%) であり, 初回治療における有用度が高かった.

Table 7. 総合的有用度

|             | 総合的有用度 例数(%) |           |           |           |          | 判定不能 |
|-------------|--------------|-----------|-----------|-----------|----------|------|
|             | きわめて有用       | 有用        | 多少有用      | 有用性なし     | 計        |      |
| 全症例         | 7 (10.6)     | 21 (31.8) | 15 (22.7) | 23 (34.8) | 66 (100) | 7    |
| 初回治療        | 4 (14.3)     | 12 (42.9) | 6 (21.4)  | 6 (21.4)  | 28 (100) | 0    |
| 維持療法        | 2 ( 8.7)     | 4 (17.4)  | 5 (21.7)  | 12 (52.2) | 23 (100) | 7    |
| 再燃時治療       | 0            | 2 (33.3)  | 1 (16.7)  | 3 (50.0)  | 6 (100)  | 0    |
| その他         | 1 (11.1)     | 3 (33.3)  | 3 (33.3)  | 2 (22.2)  | 9 (100)  | 0    |
| Estracyt 単独 | 0            | 1 (14.3)  | 4 (57.1)  | 2 (28.6)  | 7 (100)  | 3    |
| 初回治療        | 0            | 1 (20.0)  | 3 (60.0)  | 1 (20.0)  | 5 (100)  | 0    |
| 維持療法        | 0            | 0         | 1 (50.0)  | 1 (50.0)  | 2 (100)  | 3    |
| 再燃時治療       | 0            | 0         | 0         | 0         | 0        | 0    |
| その他         | 0            | 0         | 0         | 0         | 0        | 0    |
| 合併療法        | 7 (11.9)     | 20 (33.9) | 11 (18.6) | 21 (35.6) | 59 (100) | 4    |
| 初回治療        | 4 (17.4)     | 11 (47.8) | 3 (13.0)  | 5 (21.7)  | 23 (100) | 0    |
| 維持療法        | 2 ( 9.5)     | 4 (19.0)  | 4 (19.0)  | 11 (52.4) | 21 (100) | 4    |
| 再燃時治療       | 0            | 2 (33.3)  | 1 (16.7)  | 3 (50.0)  | 6 (100)  | 0    |
| その他         | 1 (11.1)     | 3 (33.3)  | 3 (33.3)  | 2 (22.2)  | 9 (100)  | 0    |

Table 8. 転帰状況

|             | 生存        | 癌死        | 他病死      | 他因死       | 合計       | 不明 |
|-------------|-----------|-----------|----------|-----------|----------|----|
| 全症例         | 50 (53.8) | 26 (28.0) | 5 (5.4)  | 12 (12.9) | 93 (100) | 3  |
| 初回治療        | 20 (57.1) | 11 (31.4) | 2 ( 5.7) | 2 ( 5.7)  | 35 (100) | 2  |
| 維持療法        | 24 (63.2) | 11 (28.9) | 1 ( 2.6) | 2 ( 5.3)  | 38 (100) | 0  |
| 再燃時治療       | 1 (10.0)  | 3 (30.0)  | 2 (20.0) | 4 (40.0)  | 10 (100) | 1  |
| その他         | 5 (50.0)  | 1 (10.0)  | 0        | 4 (40.0)  | 10 (100) | 0  |
| Estracyt 単独 | 6 (54.5)  | 3 (27.3)  | 1 ( 9.1) | 1 ( 9.1)  | 11 (100) | 1  |
| 初回治療        | 2 (40.0)  | 1 (20.0)  | 1 (20.0) | 1 (20.0)  | 5 (100)  | 1  |
| 維持療法        | 4 (66.7)  | 2 (33.3)  | 0        | 0         | 6 (100)  | 0  |
| 再燃時治療       | 0         | 0         | 0        | 0         | 0        | 0  |
| その他         | 0         | 0         | 0        | 0         | 0        | 0  |
| 合併療法        | 44 (53.7) | 23 (28.0) | 4 ( 4.9) | 11 (13.4) | 82 (100) | 2  |
| 初回治療        | 18 (60.0) | 10 (33.3) | 1 ( 3.3) | 1 ( 3.3)  | 30 (100) | 1  |
| 維持療法        | 20 (62.5) | 9 (28.1)  | 1 ( 3.1) | 2 ( 6.3)  | 32 (100) | 0  |
| 再燃時治療       | 1 (10.0)  | 3 (30.0)  | 2 (20.0) | 4 (40.0)  | 10 (100) | 1  |
| その他         | 5 (50.0)  | 1 (10.0)  | 0        | 4 (40.0)  | 10 (100) | 0  |

## 8. 転帰状況 (Table 8)

転帰の不明な3例を除く93例の生存は50例(53.8%)で、初回治療で20例(57.1%)、維持療法で24例(63.2%)、再燃時治療で1例(10.0%)で初回治療、維持療法では再燃時治療より生存率が高かった。

Estracyt 単独療法で再燃時治療を行った症例はなかったが、合併療法でも初回治療、維持療法が再燃時治療に比して生存率が高かった。また、Estracyt 単独例の生存例は6例(54.5%)で、合併療法のそれは44例(53.7%)とほぼ同様であった。

## 9. 死亡例の月数推移

死亡時期不明の8例を除く35例の月数推移は、12カ月未満の死亡は5例、12~18カ月未満では7例、18~24カ月未満では6例、24~30カ月未満では4例、30~36カ月未満では5例、36~42カ月未満では3例、42~48カ月未満では2例、48~54カ月未満では2例、54カ月以上は1例であった。

癌死26例中、癌死時期不明の6例を除く20例のstage別では、stage Aで死亡した例はなく、stage Bで死亡した例は2例(10.0%)、stage C 6例(30.0%)

%), stage D 12例 (60.0%) であった. stage C, D の high stage 例では2年未満に死亡する例が18例中12例 (66.7%) と多かった.

Estracyt 単独療法での死亡は2例 (10.0%), 残りの18例 (90.0%) は合併療法における死亡であった. 単独療法での死亡2例は, それぞれ21カ月, 24カ月で死亡した. 合併療法での死亡18例のうち12例 (66.7%) は2年未満で死亡した. また合併療法による死亡18例中精巣摘除術を施行した13例では, 2年未満の死亡が10例 (76.9%) とやや早期の死亡例が多かったが, 精巣摘除術を施行していない例が少なく, 明らかな傾向は示さなかった.

今回の長期投与試験の対象となった96例の Kaplan Meier 法による生存率曲線を Fig. 1~3 に示す. 生存率は1年 (92.6%), 2年 (77.1%), 3年 (66.0%), 4年 (54.0%), 5年 (46.3%) であった.

これを stage 不明の2例を除いた 94例について stage 別にみると, stage A~C 群の生存率は1年・95.7%, 2年: 83.0%, 3年: 72.1%, 4年: 61.7%, 5年: 61.7% で, stage D 群のそれは1年 89.5%, 2年: 73.4%, 3年: 61.7%, 4年: 47.0% と stage A~C 群の方が若干生存率が高い傾向にあった (Fig. 1).

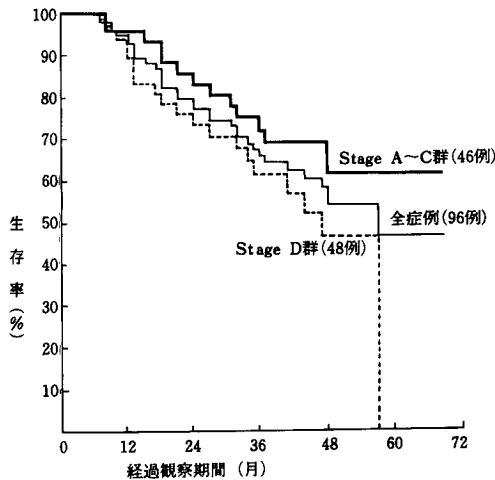


Fig. 1. Stage 別生存率曲線

未治療群と既治療群に分けて生存率をみると, 未治療群33例の生存率は1年: 87.4%, 2年: 70.0%, 3年: 62.6%, 4年: 50.6%, 5年: 50.6% で, 既治療群63例のそれは1年: 95.2%, 2年: 80.8%, 3年: 67.4%, 4年: 55.2%, 5年: 46.0% と4年までは既治療群の方が若干生存率が高く, 5年生存率は逆に未

治療群の方が高かったが, 両群間に有意差はなかった (Fig. 2).

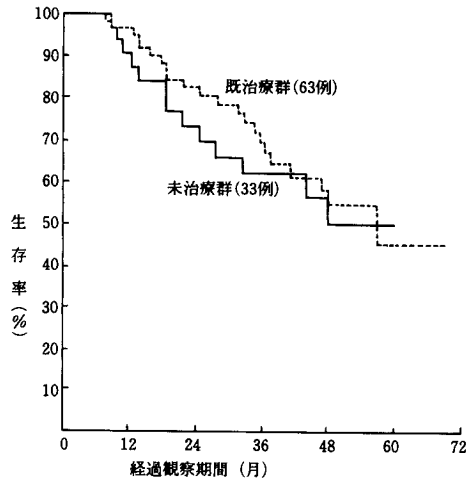


Fig. 2. 治療歴別生存率曲線

初回治療, 維持療法, 再燃時治療以外の10例を除く86例を3群に分けて生存率をみると初回治療群38例の生存率は, 1年: 89.1%, 2年: 71.5%, 3年: 61.8%, 4年: 51.4%, 5年: 51.4%, 維持療法群37例の生存率は1年: 97.3%, 2年: 90.9%, 3年: 83.8%, 4年: 67.9%, 5年: 54.3%, 再燃時治療群11例のそれは1年: 90.9%, 2年: 53.9%, 3年: 40.4%, 4年: 20.2%, 5年: 20.2% であった. 維持療法群が初回療法群, 再燃時治療群に比して高い生存率を示したが, 初回療法群とは有意差はなく, ただし再燃時治療群とは有意差を認めた ( $p < 0.05$ ) (Fig. 3).

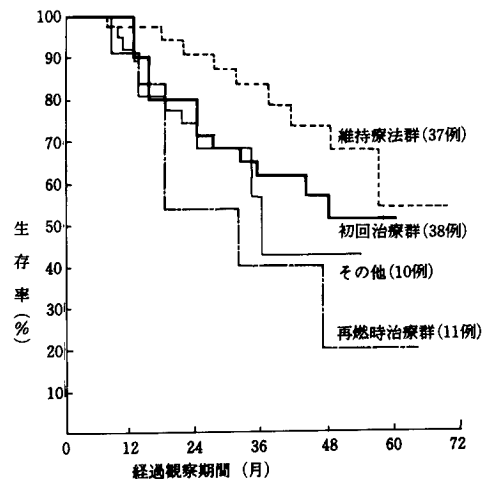


Fig. 3. 治療法別生存率曲線

## 考 察

泌尿器科領域における悪性腫瘍のうちで、前立腺癌は膀胱癌とともに頻度の高い疾患である。50歳以下では稀であり加齢とともに急増し、人口の高齢化と生活様式の欧米化に伴って増加が見込まれ、今後ますます重要な位置を占めるものと考えられる<sup>1)</sup>。本疾患の治療は、Huggins<sup>2)</sup>以来、内分泌療法が主流をなした<sup>3)</sup>。癌に対する化学療法と比較しても決して劣らない有効性が報告されている。前立腺癌に対する化学療法は、有効性と副作用の面を考え合わせると内分泌療法に劣るとみられていたが、National Prostatic Cancer Project が内分泌抵抗性となった前立腺癌に化学療法が有効であった報告をして以来、種々の療法が試みられた<sup>4)</sup>。わが国でも化学療法剤の単独療法あるいは組み合わせによって一定の効果がえられるとの報告<sup>5-7)</sup>があり、内分泌療法の欠点を補う化学療法の意義も見逃せない。Estracyt はホルモン剤であるエストラジオールと抗癌剤であるナイトロジェンマスタードを化学的に結合した前立腺癌治療剤であり、内分泌療法剤および化学療法剤の欠点をそれぞれ補った特性を有するといわれている。本剤は当初エストロゲンレセプターにより前立腺癌組織に選択的に取り込まれると考えられていたが、その後本剤は体内で4つの代謝物となり、エストラムスチン結合蛋白によって前立腺癌組織に取り込まれて抗癌作用をあらわす部分とエストロゲンの直接作用の総和として前立腺癌に奏効することがわかった<sup>8)</sup>。

前回の study では、Estracyt 1回2カプセル、1回2日6カ月投与を原則として、単独療法と合併療法、初回治療と既治療を問わず前立腺癌症例 200例を対象とした。今回はこの200例の中からさらに6カ月以上投与を継続できた96例を対象に検討を加えた。

前立腺癌における組織学的分類法として、針生検、TUR が主流を占めているのが現状であり、今回われわれの症例でも針生検81例、TUR 10例と大部分を占めていた。前立腺癌取扱い規約分類は再現性が高いといわれている<sup>9,10)</sup>が、生検、TUR で30%が undergrading であったとの報告<sup>11-13)</sup>もあり、組織採取方法の違い、診断基準の再現性、stage や予後との相関関係をつねに考慮しておく必要がある。組織学的分類では、96例中93例(96.9%)が腺癌であった。

前立腺癌取扱い規約による臨床病期分類では、stage 不明の2例を除く94例中 stage A 4例、B 19例、C 24例、D 47例で、転移の認められない A~C 47例(50.0%)、転移の認められる D 47例(50.0%)であった。

前立腺癌は腫瘍が前立腺内に限局している早期では

ほとんど自覚症状がないのが特徴的で、臨床症状発現前の早期診断が重要である。腫瘍が尿道あるいは被膜外に進展すると、排尿困難、尿閉、頻尿などの排尿異常や腰、背痛などの転移性の症状が出現する。今回の96例でも排尿困難を主訴とする症例が多く、ついで頻尿、疼痛であったが、尿閉、血尿を訴えるものは少なかった。

総合効果において、前回の効果判定可能190例中、効40例(21.1%)、有効43例(22.6%)、やや有効38例(20.0%)、無効69例(36.3%)で、今回の効果判定可能67例中、著効10例(14.9%)、有効16例(23.9%)、やや有効15例(22.4%)、無効26例(38.8%)とほぼ同等の有効性を示した。総合的有用度でも同様の傾向を示し、このことは今回の長期投与試験においても本剤の有用性が維持されていることを示唆するものと考えられる。

副作用は96例中、22例(22.9%)にみられたが、前回の200例中67例(33.5%)に比べて発生頻度が低い傾向にあり、長期投与に耐えうる一因となっているともいえる。特に Estracyt 単独療法でみると、前回37例中16例(43.2%)に対して今回12例中3例(25.0%)と頻度の低下を示し、本剤による副作用が比較的早期に出現することを示唆するものである。なかでも女性化乳房は前回でも18.1%と、諸家の報告<sup>14,15)</sup>と比較して低頻度であることを指摘したが、今回は4.2%とさらに低値を示した。

わが国で Estracyt の臨床試験が開発されてから10数年経過しているが、5年生存率についての報告は少ない。神田ら<sup>16)</sup>は化学内分泌療法を施行した未治療例17例と、すでに抗男性ホルモンなどの治療を受けていた既治療例30例の計47例の前立腺癌を本剤で治療し、5年生存率は66.6%であったと報告している。浅川ら<sup>17)</sup>は初回治療例37例と再燃例1例の計38例を本剤で治療し、生存率は1年100%、3年88.5%、5年68.8%、臨床病期では stage A~C で1年100%、3年88.9%、5年88.9%、stage D で1年94.7%、3年86.8%、4年52.1%であったと報告している。今回のわれわれの96症例の生存率は1年92.6%、3年66.0%、5年46.3%、臨床病期では stage A~C で1年95.7%、3年72.1%、5年61.7%、stage D で1年89.5%、3年61.7%、4年47.0%であり、既報の生存率より若干低い傾向にあった。これは浅川らの対象38例中1例のみが再燃例であるのに比較して、今回の96例には再燃例が11例含まれ、しかもその中で経過中生存例が1例のみであったことが大きく関与しているものと思われる。この点を考慮すると著者らの成績は浅川らの成



績と近似しているといえる。また、前立腺癌の予後を考えていく上で再燃時の治療が重要であり、再燃させないあるいは再燃までの期間をできるだけ延長させる治療への確立が望まれる。

## 結 語

東北6大学およびその関連施設における既報の前立腺癌200症例の中からその後長期投与を実施した96症例について、Estracyt投与による制癌効果、副作用および生存率等について検討した。実施方法等は既報のごとく、各大学の教授および実施担当委員の審議により統一した方法にて実施した。

投与量および投与方法: Estracytは1回2カプセル、1日2回を12カ月間以上連続投与することを原則とし、単独療法と合併療法あるいは初回療法と既治療を問わず対象とした。

対象症例: 総症例96例でその内訳は、本治療前に未治療であったもの33例、既治療は63例であった。

さらに Estracyt 単独療法12例、合併療法84例であり、また、初回治療38例、維持療法37例、再燃時治療11例、その他10例であった。

その結果、以下のごとき成績をえた。

1) 項目別効果判定においては、自覚症状で排尿困難が転移性疼痛より有効率が高く、他覚所見では酸フォスファターゼ、前立腺性酸フォスファターゼの異常高値例に著効例が多く、有効以上は56.1%であった。前立腺縮小効果も有効以上56.3%とほぼ同等であったが、骨転移、残尿量の有効率は低かった。

2) 効果判定可能な67例の総合効果は、著効10例(14.9%)、有効16例(23.9%)、やや有効15例(22.4%)、無効26例(38.8%)であり、そのうち初回治療例は、維持療法、再燃時治療に比較して有効率が高かった。

3) 副作用を認めた例は22例(22.9%)であり、このうち投与を中止したものは3例であった。

4) 総症例96例の生存率は、1年92.6%、3年66.0%、5年46.3%であり、臨床病期別ではstage A~C群がD群に比較して若干高かったが有意差はなく、治療法別では維持療法群、初回治療群、再燃時治療群の順に生存率が高く、維持療法群と再燃時治療群との間には有意差が認められた( $P<0.05$ )。

## 文 献

- 1) 大野良之, 青木国雄, 黒石哲生, ほか: 日本人の尿路性器癌の疫学. 臨泌 38: 555-569, 1984
- 2) Huggins C and Hodges CV: Studies on prostatic cancer: I. Effect of castration, of

estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1: 293-297, 1941

- 3) 熊本悦明, 丸田 浩, 青生竜生: 前立腺癌の Antiandrogenic therapy 主として Estragen 投与の意義. 癌の臨 19: 445-450, 1973
- 4) Schmidt JD, Scott WW, Gibbons R, et al.: Chemotherapy programs of the national prostatic cancer project (NPCP). *Cancer* 45: 1937-1946, 1980
- 5) 安藤 研, 丸岡正幸, 原 繁, ほか: 前立腺癌再燃例に対する Ifosfamide 療法. 西日泌尿 43: 1299-1303, 1981
- 6) 布施秀樹, 安藤 研, 原 繁, ほか: 前立腺癌の再燃と再燃癌に対する化学療法. 泌尿紀要 31: 281-287, 1985
- 7) 布施秀樹, 座間秀一, 秋元 晋, ほか: 前立腺癌再燃例に対する cyclophosphamide, adriamycin, cis-platinum 併用療法. 西日泌尿 48: 1553-1556, 1986
- 8) Sandberg AA: Metabolic parameters of estracyt pertinent to its effects in prostatic cancer. *Urology* 23 (Suppl.): 11-21, 1984
- 9) 矢谷隆一, 曾我俊彦, 三浦 悟, ほか: 前立腺癌の各種組織学的分化度分類法の評価. 癌の臨 32: 176-180, 1986
- 10) 内田豊昭, 呉 幹純, 中条弘隆, ほか: 前立腺癌の組織学的悪性度と予後. 泌尿紀要 34: 116-122, 1988
- 11) Catolona WJ, Stein AJ and Fair WR: Grading errors in prostatic needle biopsies: Relation to the accuracy of tumor grade in predicting pelvic lymph node metastases. *J Urol* 127: 919-922, 1982
- 12) Lange PH and Narayan P: Understaging and undergrading of prostate cancer: Argument for postoperative radiation as adjuvant therapy. *Urology* 21: 113-118, 1983
- 13) Mills SE and Fowler JE Jr: Gleason histologic grading of prostatic carcinoma. Correlations between biopsy and prostatectomy specimens. *Cancer* 57: 346-349, 1986
- 14) 高安久雄, 志田圭三, 百瀬俊郎, ほか: 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
- 15) 片山 喬, 島崎 淳, 大塚 薫, ほか: 前立腺癌に対する Estramustine phosphate (Estracyt) の効果. 泌尿紀要 24: 879-888, 1978
- 16) 神田英憲, 若林 昭, 加藤良成, ほか: 前立腺癌の化学内分療法47例の検討. 西日泌尿 48: 123-127, 1986
- 17) 浅川正純, 和田誠次, 安本亮二, ほか: 前立腺癌に対する Estramustine phosphate (Estracyt) の臨床的検討. 泌尿紀要 36: 1361-1369, 1990

(Received on October 17, 1991)  
(Accepted on January 7, 1992)