

前立腺癌にたいする女性ホルモン療法の副作用 京大泌尿器科症例 109 例の臨床統計的観察

京都大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 吉田 修教授)

大石 賢二, 荒井 陽一, 竹内 秀雄, 吉田 修

SIDE EFFECTS OF ESTROGEN ADMINISTRATION TO PROSTATIC CANCER PATIENTS : CLINICAL AND STATISTICAL SURVEY OF 109 PROSTATIC CANCER CASES OF KYOTO UNIVERSITY HOSPITAL

Kenji Oishi, Yoichi Arai, Hideo Takeuchi
and Osamu Yoshida

From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University

Since the introduction of hormonal treatment for prostatic cancer by Huggins and Hodges in 1941, severe side effects of synthetic estrogen, which have overcome its benefit, have been reported in the U.S.A. and in European countries. However, in Japan the adverse effects of estrogen have been reported to be milder than in western countries, and estrogen still has an important role in the treatment of prostatic cancer in Japan. In this communication, the side-effects of synthetic estrogen administered to 109 prostatic cancer patients, who were admitted to Kyoto University Hospital between 1980~1990 are reported. Fifty-three (48.6%) of the 109 patients suffered adverse side effects of the estrogen, specifically cardiac disease (20.2%), fluid retention (14.7%) and hypertension (13.8%). Five of these patients died. Among the risk factors analyzed, daily dose, past history of cardio-vascular disease and ECG abnormalities were significantly correlated with the appearance of adverse effects. The reasons why the frequency of lethal side-effects is lower in our cases compared to findings reported by the Veterans Administration group may be the lower daily dose and cessation of estrogen administration when mild adverse effects appear and some other unknown factors, although the background of the patients and method of analysis are not comparable among them. The overall frequency of side-effects in prostatic cancer patients administered estrogen in our cases is not necessarily lower than in western countries, but the severity of the side effects was milder in our cases. We must be a ware of the potential adverse effects of estrogen. (Acta Urol. Jpn. 39: 23-28, 1993)

Key words: Prostatic cancer, Estrogen therapy, Adverse effect

緒 言

日本では前立腺癌の死亡数が今なお増加している。1989年には3,420名が死亡しており、これは全癌死亡数の1.6%に当たる¹⁾。また前立腺癌はホルモン療法が奏功する数少ない癌の一つである。

進行性前立腺癌の治療は、Huggins and Hodges²⁾が、そのホルモン療法を報告して以来、ホルモン療法が第1選択とされてきた。

前立腺癌の内分泌療法は、女性ホルモン投与、LH-RHアナログ投与、脳下垂体除去術、去勢術、副腎

摘出術、5 α -還元酵素阻害剤投与、男性ホルモン受容体阻害剤投与などを含む。上記のうち、現在本邦において施行されている治療法は女性ホルモン投与、去勢術、抗男性ホルモン剤(5 α -還元酵素阻害剤、男性ホルモン受容体阻害剤)、LH-RHアゴニスト投与であり、そのうちホルモン療法として除腺術と女性ホルモン投与がわが国では現在でも汎用されている療法である。

前立腺癌の内分泌療法で、現在本邦において施行されている治療法は女性ホルモン投与、去勢術、抗男性ホルモン剤(5 α -還元酵素阻害剤、男性ホルモン受容

体阻害剤), LH-RH アゴニスト投与であり, そのうち除手術と女性ホルモン投与がわが国では現在でも汎用されている療法である。

また, わが国の前立腺癌の初診時の進展度は根治的治療法が可能であるといわれる限局性 (stage A, B) のものは34%に過ぎず, 多くの症例では局所の進展と遠隔の転移巣を伴っている stage C, D の症例である³⁾。したがって多くの症例でホルモン療法が第一選択とされる。前立腺癌をホルモン療法で治療した場合の生存率は5年で48%, 10年で33%である³⁾。しかし, 女性ホルモンの心血管系におよぼす影響は癌死減少効果を相殺するほどであるといわれてきた^{4,5)}。ごく軽度の副作用までいれると約半数に現れており, 効果を与えて, しかも副作用を最少に抑える女性ホルモン投与量の選択がきわめて重要である。女性ホルモンの投与量を減少させると副作用が起こらないとする報告もあるが^{6,7)}, 低投与量でも副作用が出現したとの報告も見られる⁸⁾。また女性ホルモン投与症例の生活の質は肉体的, 精神的, 社会的に LH-RH アナログ投与症例に比し劣っている⁹⁾。女性ホルモン剤の副作用は看過できないものであると思われるが, 日本においては心血管系の副作用は心配するほどではないであろうという意見もある¹⁰⁻¹²⁾。そこで1980年以降京都大学泌尿器科で入院治療した前立腺癌患者のうち合成女性ホルモン剤を投与した109名について, 合成女性ホルモン剤の副作用を検討した。

対象と方法

対象症例は1880~1990年に京大病院泌尿器科に入院した前立腺癌患者223症例のうち合成エストロゲンによって治療した109症例である。平均年齢は69.9±8.5歳(48~90)で, 年齢分布は40代:2例, 50代:10例, 60代:40例, 70代:43例, 80代:12例, 90代:2例である。進展度はstage A:5例, B:6例, C:28例, D:70例であり, 悪性度は高分化腺癌(wel):10例, 中分化腺癌(mod):50例, 低分化腺癌(por):30例, 不明:19例であった。

副作用のうち, それが原因で死亡した場合をlethal, ただちにestrogen投与を中断すべきと臨床的に判断される症例をsevere, 副作用に対する他の方法を取りながらestrogenの投与が継続できた症例をmildと定義した。

女性ホルモン製剤のうちHexron®(Hexestrol)の1mgはHonvan®(diethylstilbestrol diphosphate)の5mgに換算した¹³⁾。

統計学的解析はStudent's t-test またはカイ自乗検

定にて行った。

結 果

合成エストロゲンが投与された109名のうち心臓血管死を含めた副作用に起因する死亡は5例(4.5%)であり, severe:26例(23.9%)やmild 22例(20.2%)などの副作用も含めると53例に副作用が現れており, 発現率は48.6%であった。またそのうち46例が最終的に合成エストロゲンの投与を中止し, 他の治療法へ変更している。投与を続行した7例は副作用が軽度の不整脈4例, 下腿浮腫2例, 女性化乳房1例であり, それぞれ対症療法により対処し合成エストロゲンの投与を継続した。

53症例の副作用は, 心臓疾患:22例(20.2%), 体液貯留(体重増加および浮腫):16例(14.7%), 高血圧15例(13.8%), 肝障害:7例(6.4%), 脳血管障害:4例(3.7%), その他:4例(3.7%)などであった(Table 1)。

severe と lethal な副作用の認められた症例の, 副作用発現直前の1日投与量の平均はHonvan®に換

Table 1. Adverse side effects of synthetic estrogen on prostatic cancer patients

Rate	53/109 (48.6%)		
Cardiac disease	22 (20.2%)		
Fluid retention	16 (14.7%)		
Hypertension	15 (13.8%)		
Liver dysfunction	7 (6.4%)		
Cerebro-vascular dis.	4 (3.7%)		
Others	4 (3.7%)		
Severity	mild	severe	lethal
	22	26	5
	(20.2%)	(23.9%)	(4.6%)
Response	stop	continue	
	46	7	

Table 2. Risk factors for adverse side effects of synthetic estrogen (1)

	Side effects		Significance
	Severe + lethal	None	
Daily dose**	192 ± 123	225 ± 152	NS
Cardio-vascular dis. (past history)	yes 17 no 15	yes 13 no 32	P < 0.05*
Cardio-vascular dis. (family history)	yes 26 no 24	yes 24 no 27	NS

*: statistically significant

** : converted to Honvan® (mg)

Table 3. Riskfactors for adverse side effects of synthetic estrogen (2)

	Side effects		Significance
	Yes	No	
Body weight (Kg)	56.3±8.6	54.2±8.1	NS
Obesity index*	1.01±0.16	0.98±0.14	NS
Blood pressure (max.) (mmHg)	136±26	133±23	NS
Blood pressure (min.) (mmHg)	70±13	76±15	NS
Total cholesterol (mg/dl)	189±29	184±35	NS
Blood urea nitrogen (mg/dl)	18±7	18±9	NS
Abnormal ECG	yes 20 no 31	yes 12 no 41	P<0.05**

* : body weight/(height-100)×0.9

** : statistically significant

Table 4. The relationship between adverse side effects of estrogen and its daily dose, total dose or treatment duration

	Severity of side effects		
	Mild	Severe	Lethal
Daily dose (mg) * (Mean±SD)**	143±80	170±94	310±180
Total dose (g) * (Mean±SD)**	91±97	152±176	337±287
Duration	Total number (%)		
0- 6 M	12 (54.5)	9 (34.6)	0 (0)
0- 1 Y	15 (68.2)	12 (46.2)	2 (40)
0- 2 Y	17 (77.3)	15 (57.7)	3 (60)
0- 3 Y	18 (81.8)	19 (73.1)	3 (60)
0- 4 Y	18 (81.8)	21 (80.8)	3 (60)
0- 5 Y	19 (86.4)	22 (84.6)	3 (60)
0-10 Y	22 (100.0)	26 (100.0)	5 (100)

* : converted to Honvan® (mg)

** : "mild" to "severe"; NS, "severe" to "lethal"; p<0.05

"mild" to "lethal"; p<0.01

SD : standard deviation

算して 192±123 mg であり, 副作用が認められなかった症例の平均 1 日投与量 225±152 mg (Honvan® 換算) よりはむしろ少ない量であった (Table 2). つまり, 副作用の発現は患者側の要因が大きく, 投与量には余り関連がない. また severe と lethal な副作用の認められた症例群は既往歴に心血管障害を有するものが 53% あったのに対し, 副作用が認められなかった群の 29% に比べ有意に多数であった. さらに家族歴に心血管障害を有する率はそれぞれ 52% と 47% であっがこれは有意差ではなかった (Table 2). 同様の検討を初回入院時の肥満度 (体重/(身長-100)×0.9), 最高血圧, 最低血圧, 総コレステロール, BUN で行ったが, これらの因子は女性ホルモン製剤の副作用発現とは有意な関連は認められなかった. しかし副作用が認められた群に心電図異常の頻度が高かった (Table

3).

副作用発現直前の 1 日投与量は副作用の現れた症例のうち mild, severe, lethal の各群でそれぞれ Honvan® に換算して 143 mg±80 mg, 170 mg±94 mg, 310 mg±180 mg (Table 4) であり, 1 日投与量が多くなるほどに副作用の症状が重篤であった. 総投与量は mild, severe, lethal の各群でそれぞれ Honvan® に換算して 91 g±97 g, 152 g±176 g, 337 g±287 g であり副作用の症状が重くなるほどに総投与量も多かった. 1 日投与量, 総投与量ともに mild と severe 群間には有意差なし, severe と lethal 群間は p<0.05 で有意差, mild と lethal 群間は p<0.01 で有意差であった.

また治療開始時から副作用が現れた時点までの期間を発現数累計で示したが (Table 4), mild な副作用

は6カ月以内で半数以上が現れてきており、severeやlethalな副作用も2年以内に半数以上が発現している。一方10年近く経ってから現れてくる副作用もあり、投与開始時の注意深い観察とともに長期にわたって副作用の観察が必要であると思われた。

考 察

米国 VA group が女性ホルモン剤の副作用が看過できないと発表して以来^{4,5)}、多くの同様な報告が続いた (Table 4)。すなわち VA group はlethalな副作用が47.9%、それをうけて投与量の減少が計られた結果、EORTC¹⁴⁾の発表ではmildな副作用が8.9%、severe 15.2%、lethal 16.1%となりlethalな副作用が減ったものの全体では40.2%に副作用が認められたと報告している。またMurphyら¹⁵⁾はlethalな副作用のみであるが22.9%であったと報告している。本邦では熊本ら¹⁰⁾が、lethalな副作用が16.1%であったと報告している。

従ってわれわれも心血管系の既往歴のある患者にはできるだけ女性ホルモンの投与を避けるようにしてきた。今回の分析対象症例と同時期の1880～1990年に京大病院泌尿器科に入院した前立腺癌患者223症例のうち合成エストロゲンの投与を受けなかった症例114のうち、以下の理由によって合成エストロゲン投与を避けた症例はstage B, C, Dにかぎっても83症例に登る。つまり、年齢：19例(22.9%)、心臓疾患：9例(10.8%)、高血圧 6例(7.2%)、脳血管障害：3例(3.6%)、肝障害：2例(2.4%)、その他：51例(63.6%)であった。

しかも今回のretrospectiveな分析においても、心血管系疾患の家族歴、体重、肥満度、最高血圧、最低血圧、コレステロール、BUNなど副作用発現には関連がなかったものの (Table 2, 3)、1日投与量、心血管系疾患の既往歴、心電図異常などは有意に関連が認められた。投与量が副作用と関係があることは、合成エストロゲン投与時の肝障害も投与量に比例するとの報告にも見られる¹⁶⁾。以前より重大なリスクファクターを有する患者への合成エストロゲンの投与を控えてきたことがやはり副作用を減少させていたものと考えられる。90歳代でも2例に合成エストロゲンを投与した症例もあるが、高齢であっても手術を拒否する症例や、また短期間の初期効果を目的として経静脈的に合成エストロゲンを投与し、内分泌療法の効果を確認の後、去勢術を施行した症例である。ただし、心疾患既往などがある症例については十分に説明し去勢術を選択の第一としてきた。リスクファクターについては

以前から欧米の報告がみられる¹⁷⁻²⁰⁾。つまり、リスクファクターは検索できなかったとするもの¹⁷⁾、または血中LHが高値¹⁸⁾、心電図上ST下降¹⁹⁾、などである。しかし本邦ではリスクファクターについての報告はみられない。

おそらく本邦では前述の欧米の報告に刺激されてハイリスクグループへの合成エストロゲンの投与が差し控えられ、除勢術を選択するか、投与するにしても減量して投与されたのではないかと思われる。熊本ら¹⁰⁾は本邦の前立腺癌の臨床統計の全国集計の中で合成エストロゲンの副作用としてlethalなものは16.1%のみであり、欧米に比して低率であるとしている。しかしmildやsevereな副作用についての報告がなく、かならずしも欧米に比べて低率であるとはいえないのかも知れない。しかも本邦ではHonvan®に換算して1日投与量が平均300mg前後であるとの報告が多く、それでもlethalな副作用が16.1%であったことは看過できないものと思われる。今回のわれわれの分析では、心血管系の既往歴がありリスクグループであると考えられる症例には合成エストロゲンの投与が避けられ、また1日投与量(Honvan®換算)が平均200mg前後に減量しているためにlethalな副作用は4.5%と少なかったが、mildが22.9%、severeが21.1%と総計48.5%であり、EORTCの報告¹⁴⁾と類似した結果であった。

ここではHexron® 1mgをHonvan® 5mgと換算して全体の平均を取ったか、Hexron®とHonvan®投与群を別群と見なしても副作用の発現率、重篤度などは同様の傾向を示した。

最近の本邦の栄養状態の向上とともに心血管系の副作用が増えてくるのではないかとの議論もあるが¹¹⁾、入院期間が1980～1984と1985～1990に当科に入院した前立腺癌患者の肥満度はそれぞれ 1.00 ± 0.15 と 1.01 ± 0.14 であり年とともに肥満度が増していると思われない。

本調査期間中の合成エストロゲン非投与群は手術療法、放射線療法、LH-RHアナログなどで治療されているため、投与群に比し進展度が低く、非再発期間、生存率などを単純に比較することはできない。しかし同時期の死亡症例のうち、合成エストロゲン投与群のlethalな副作用が5例で、癌死は39例、その他の原因で死亡した症例が3例であった。また一方合成エストロゲン非投与群の心血管系の死亡は2例、癌死は15例、その他の死亡の4例であった。この2群の単純な比較では両群間で差は認められなかった。しかし最近Johanssonは、除勢術と合成女性ホルモン剤の

前立腺癌にたいする臨床比較研究で, 両群の生存期間には優劣がないものの合成女性ホルモンの副作用が多かったために前立腺癌の症状を軽減するための治療法としては勧められないと結論している²⁰⁾.

合成エストロゲンの効果によって前立腺癌死が減れば, 当然血管死, 他癌死, 肺炎等が増すはずであるという解釈もあり, 効果の点を考慮しないで, 一概に合成エストロゲン投与群に副作用が多いというべきではないかも知れない.

当科の症例では, 背景因子の同じ前立腺癌症例を2群に分け, 合成エストロゲンの投与・非投与の成績を観察した訳ではなく, エストロゲンの効果をその意味では議論しえない. しかし stage D の症例にかぎり, 他の追加治療にかかわらず除手術に合成エストロゲンを追加投与した群としなかった群に分けて分析すると, 非再燃率, 生存率ともに有意差は認められなかった.

合成エストロゲンの前立腺癌にたいする長期効果については前述のごとく, 無治療群との比較が困難なために, 科学的な結論はえられないものの, 近接効果についてはホルモン治療一般に70~80%の症例で認められることは周知のことである. しかし, 無治療群との比較は不可能でも, 前立腺全摘術などの他の治療にホルモン療法を追加治療する群としない群の比較では, stage D I の症例の前立腺全摘術後に除手術を追加した群において生存率には有意な差は認められなかったが, 非再燃率はしなかった群に比して有意に高かったとの報告がある²¹⁾. この点については賛否両論あり, いまだに決着がついていないが, ホルモン療法全般にはその有効性はおおむね認められているのではなからうか.

しかし欧米では, 合成エストロゲンはその副作用故に, 従来エストロゲン療法は前立腺癌のホルモン療法においてもはや第一選択にはなりえないとい切るものもある²²⁾.

わが国においても合成エストロゲンの副作用は欧米に比較して, 軽症のものまで含めるとほぼ同じ程度に現れるが, やはり軽度であり, まだまだ選択肢に入れるべきであろうが, リスクグループの選択, 投与量, 副作用の少ない薬剤への転換など, 欧米において現在行われている臨床研究を本邦でも実施すべきであると考えられる.

結 語

1. 1980~1990年に京大病院に入院した前立腺癌症例の223例中, 109症例に合成エストロゲンが投与され,

それうち53例(48.6%)になんらかの副作用を認めた.

2. 合成エストロゲンの副作用は心臓疾患: 20.2%, 体液貯留(体重増加および浮腫): 14.7%, 高血圧: 13.8%などで, 5症例(4.5%)は致死性であった.

3. 合成エストロゲンの副作用が認められた53症例のうち, 46例(87%)の症例においては投与を中止し, 他の治療法に変更した.

4. 心・血管疾患の既往歴, 心電図異常は副作用発現の危険因子であると思われる.

この論文の内容は第79回日本泌尿器科総会(金沢)にて発表された.

文 献

- 1) Vital statistics 1989 JAPAN. eds by Statistics and information department, Ministry secretariat, Ministry of Health and Welfare. 1991
- 2) Huggins C and Hodges CV: Studies on prostatic cancer. I. The 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) 大石賢二: 前立腺癌. 泌尿器科腫瘍学・図説泌尿器科学講座. 吉田 修, 三宅弘治, 小柳知彦編. pp. 168-181, 1991
- 4) Veterans Administration Co-operative Urological Research Group: Carcinoma of the prostate: treatment comparisons. *J Urol* 98: 516-522, 1967
- 5) Veterans Administration Co-operative Urological Research Group: Treatment and survival of patients with cancer of the prostate. *Surg Gynecol Obstet* 124: 1011-1017, 1967
- 6) Bailar III JC, Byar DP and The Veterans Administration Co-operative Urological Research Group: Estrogen treatment for cancer of the prostate. Early results with 3 doses of diethylstilbestrol and placebo. *Cancer* 26: 257-261, 1979
- 7) Aro J: Cardiovascular and all-cause mortality in prostatic cancer patients treated with estrogens or orchiectomy as compared to the standard population. *Prostate* 18: 131-137, 1991
- 8) Henriksson P, Linde B and Edhag O: Deleterious effects of low-dose estrogen therapy on coronary status in patients with prostatic cancer. *Eur Heart J* 8: 779-784, 1987
- 9) 大石賢二, 荒井陽一, 竹内秀雄, ほか: 徐放性 LH-RH アナログ (TAP-144SR Depot) または女性ホルモン投与中の前立腺癌患者の生活の質 (QOL) の比較. *泌尿紀要* 37: 1017-1022, 1991

- 10) 熊本悦明, 塚本泰司, 梅原次男, ほか: 前立腺癌内分泌療法の臨床的検討 (第2報). 前立腺癌治療症例の予後—特に内分泌療法施行例の検討と死因, 副作用の分析. 泌尿紀要 36: 285-293, 1990
- 11) 秋元 晋, 赤倉功一郎, 布施秀樹, ほか: Stage D₂ 前立腺癌の内分泌療法. 日泌尿会誌 79: 1-10, 1988
- 12) 新川 徹, 長田幸夫, 石澤靖之: 前立腺癌のホルモン療法. 西日泌尿 48: 374-376, 1989
- 13) 志田圭三, 柴山勝太郎, 伊藤善一, ほか: Ethinylestradiol の抗前立腺作用に関する基礎的研究, 特に前立腺癌に対する制癌効果について. 泌尿紀要 28: 469-480, 1982
- 14) de Voogt HJ, Smith PH, Pavone-Macaluso M, et al.: Cardiovascular side effects of diethylstilbestrol, cyproterone acetate, medroxyprogesterone acetate and estramustine phosphate used for the treatment of advanced prostatic cancer: results from European organization for research on treatment of cancer trial 30761 and 30762. J Urol 135: 303-307, 1986
- 15) Murphy GP, Saroff J, Joiner J, et al.: Prostatic carcinoma treated at a categorical center. NY State J Med 75: 1663-1669, 1975
- 16) 山内民男, 國保昌紀, 吉野修司, ほか: 前立腺癌estrogen療法における肝障害に関する研究. — Diethylstilbestrol Diphosphate 投与量とCholinesterase 値の関係について—. 日泌尿会誌 80: 1713-1718, 1989
- 17) Hedlund PO, Gustafsson H and Sjogren S: Cardiovascular complications to treatment of prostate cancer with estramustine phosphate (Estracyt) or conventional estrogen. A follow-up of 212 randomized patients. Scand J Urol Nephrol 55: 103-105, 1980
- 18) Henriksson P and Johnsson S-E: Prediction of cardiovascular complications in patients with prostatic cancer treated with estrogen. Am J Epidemiol 125: 970-978, 1987
- 19) Henriksson P, Edhag O, Eriksson A, et al.: Patients at High Risk of Cardiovascular Complications in Oestrogen Treatment of Prostatic Cancer. Br J Urol 63: 186-190, 1989
- 20) Johansson J-E, Andersson S-O, Holmberg L, et al.: Primary orchiectomy versus estrogen therapy in advanced prostatic cancer—A randomized study: Results after 7 to 10 years of followup. J Urol 145: 519-523, 1991
- 21) deKernion JB, Neuwirth H, Stein A, et al.: Prognosis of patients with stage D1 prostate carcinoma following radical prostatectomy with and without early endocrine therapy. J Urol 144: 700-703, 1990
- 22) Jacobi GH: Hormonal treatment of metastatic carcinoma of the prostate. In The Prostate ed. by Fitzpatrick JM and Krane R.J. Churchill Livingstone, London pp. 389-399, 1989

(Received on December 17, 1991)
 (Accepted on August 31, 1992)