

Calcitonin の腎癌・前立腺癌骨転移による 骨性疼痛に対する鎮痛効果

京都府立医科大学泌尿器科学教室（主任：渡辺 決教授）
大西 克実・中川 修一・宮下 浩明・板倉 康啓
斉藤 雅人・大江 宏・渡辺 決

ANALGESIC EFFECT OF CALCITONIN IN PATIENTS WITH METASTATIC BONE LESIONS FROM UROGENITAL CANCER

Katsumi OHNISHI, Shuichi NAKAGAWA, Hiroaki MIYASHITA,
Yasuhiro ITAKURA, Masahito SAITO, Hiroshi OHE
and Hiroki WATANABE

From the Department of Urology, Kyoto Prefectural University of Medicine
(Director: Prof. H. Watanabe)

The analgesic effect of eel-calcitonin (Elcitonin) was evaluated in 10 patients with metastatic bone lesions from urogenital cancer. Five patients had renal cell carcinoma, while the remaining 5 patients had prostatic cancer. Eel-calcitonin was injected intravenously to each patient at a dose of 80 units every day. The drug was markedly effective for 3 patients, effective for 4 patients and ineffective for 3 patients. The effect was better for prostatic cancer than renal cell carcinoma.

Key words: Analgesic effect, Calcitonin, Metastatic bone lesions, Urogenital cancer

緒 言

悪性腫瘍の骨転移に伴う疼痛に対し、最近 calcitonin が有効であるという報告¹⁻³⁾が多い。今回われわれは、骨転移を有した腎癌および前立腺癌症例で、いわゆる骨性疼痛を伴った症例に対し calcitonin を使用し、有効と思われる結果を得たので報告する。

対象および投与方法

1985年1月より1986年9月末までに京都府立医科大学附属病院泌尿器科で入院加療し、骨単純撮影、コンピュータ断層撮影および骨シンチグラムで癌骨転移と診断され、骨性疼痛が著明であった、腎癌5例、前立腺癌5例、計10症例を対象とした。年齢は55歳から82歳まで、その平均年齢は70.3歳であった。10症例ともに男性であった。

投与方法は、投与前に皮内テストを実施し、合成ウナギ calcitonin 誘導体（エルシトニン®）80単位を1日量として、500 ml 点滴ボトルに入れ点滴注射した。疼痛の程度により漸次減量、中止することを原則

とした。ただし calcitonin 投与前より鎮痛剤投与が行なわれている場合は、同一鎮痛剤の併用投与を可とした。

疼痛の程度を表現するために、pain score (Table 1) を作り、鎮痛効果判定は pain score の変化に基づいて、著効、有効、無効の3段階 (Table 2) で評

Table 1. Pain score.

| | |
|---------------|---|
| うなったり痛いといひ続ける | 3 |
| たびたび痛いという | 2 |
| ときどき痛いという | 1 |
| 痛みを訴えない | 0 |

Table 2. Pain score による鎮痛評価.

| | |
|----------|----|
| 3 → 0 | |
| 2 → 0 | 著効 |
| 1 → 0 | |
| 3 → 2, 1 | |
| 2 → 0 | 有効 |
| 1 → 0 | |
| その他 | 無効 |

Table 3. Calcitonin 投与症例.

| 症例 | 年齢 | 疾患 | 骨転移部位 | 疼痛部位 | 程度 (Pain Score) | 前治療 | calcitonin 投与期間(日) | 併用療法 |
|----------|----|------|---------------------------------|-------|--------------------|------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| 1. S.S. | 67 | 腎癌 | 胸椎 | 胸背部 | 3 | VBL,MTX PEP | 63 | 5-FU |
| 2. S.O. | 63 | 腎癌 | 腓骨 | 膝部 | 2 | 5-FU | 14 | 5-FU |
| 3. S.N. | 69 | 腎癌 | 胸腰椎 | 胸腰部 | 3 | PEP | 77 | MPA 5-FU |
| 4. S.T | 55 | 腎癌 | 胸椎 | 胸背部 | 3 | なし | 26 | VBL,MTX PEP |
| 5. S.K. | 77 | 腎癌 | 大腿骨 | 股関節部 | 2 | 腎摘 | 14 | MPA 5-FU |
| 6. T T | 82 | 前立腺癌 | 頸椎、肋骨、骨盤 胸腰椎、大腿骨 | 全身の関節 | 2 | LHRH analogue | 9 | LHRH analogue |
| 7. T.A. | 79 | 前立腺癌 | 腰椎、骨盤 | 腰部 | 2 | 除糞術 Estracyt [®] | 30 | Estracyt [®] |
| 8. H.I | 66 | 前立腺癌 | 肩甲骨、頸椎、肋骨 上腕骨、胸腰椎、 大腿骨、骨盤 | 腰部、下肢 | 3 | LHRH analogue | 7 | VCR,IFM PEP |
| 9. T.O. | 63 | 前立腺癌 | 腰椎、大腿骨、 骨盤骨 | 腰部、下肢 | 2 | 除糞術 | 40 | VCR,IFM PEP |
| 10. H.T. | 82 | 前立腺癌 | 胸腰椎、骨盤骨 | 腰部 | 3 | 除糞術 | 23 | Estracyt [®] |

VBL:vinblastine
MTX:methotrexate
PEP:peplomycin
VCR:vincristine
IFM:ifosfamide
MPA:medroxyprogesterone
acetata

Table 4. Calcitonin 鎮痛効果.

| | Pain Score | | 鎮痛効果 発現時期(日) | 効果 |
|----|------------|-----|-----------------|----|
| | 使用前 | 使用后 | | |
| 1 | 3 | 2 | 35 | 有効 |
| 2 | 2 | 1 | 15 | 有効 |
| 3 | 3 | 3 | — | 無効 |
| 4 | 3 | 3 | — | 無効 |
| 5 | 2 | 1 | 12 | 有効 |
| 6 | 2 | 0 | 3 | 著効 |
| 7 | 2 | 0 | 5 | 著効 |
| 8 | 3 | 3 | — | 無効 |
| 9 | 2 | 0 | 11 | 著効 |
| 10 | 3 | 2 | 9 | 有効 |

価した。

結 果

10症例の骨転移部位、疼痛部位、疼痛程度 (pain score)、前治療、calcitonin 投与日数、併用治療法を、Table 3 に示した。

1) 疼痛に対する効果

10症例の pain score の変化、効果発現時期、calcitonin 鎮痛効果を、Table 4 に示した。calcitonin の鎮痛効果は、著効3例、有効4例、無効3例であった。疾患別では、腎癌は著効なし、有効3例、無効2例、前立腺癌は著効3例、有効1例、無効1例であった。

鎮痛効果のあった7症例で、効果発現日の最も早い症例は投与後3日目であり(症例6)、最も遅い症例

は35日目であった(症例1)。効果発現平均日数は12.9日であった。腎癌では、前立腺癌に比べ効果発現時期が相対的に遅かった。

2) 臨床検査成績に及ぼす影響、副作用

Calcitonin 使用前後における、血液一般検査、肝機能検査、腎機能検査には変化を認めなかった。

血清 Ca 値は、症例8、9を除いた8症例において使用期間中正常値を示した。症例8は使用前9.8 mg/dl であったが、使用1週間目に7.6 mg/dl と低下したため calcitonin の使用を中止した。また、症例9は使用前7.4 mg/dl であり、使用期間を通じて8.0 mg/dl 前後であった。

血清 P 値は、全例において使用期間中正常値を示した。

血清 AIP 値も同様に、症例8、9を除く8症例において、使用期間中正常値を示した。症例8では使用前67.7 KAU、使用后78.7 KAU と少し上昇した。また、症例9では逆に、使用前70.9 KAU、使用后47.3 KAU と低下した。

症例3において、初回投与後に一過性に軽度の悪心が出現したが、calcitonin 投与を中止する必要はなかった。他の9症例には、とくに副作用を認めなかった。

考 察

Calcitonin は、哺乳類では甲状腺の傍濾胞細胞よ

り分泌されるペプチドホルモンであり、血清 Ca 濃度の調節に関与している。副甲状腺ホルモンの作用と拮抗し、骨吸収抑制作用を有することより、最近では臨床的に高 Ca 血症⁴⁾、骨ペイジェット病^{5,6)}、骨粗鬆症^{7,8)}などの治療に用いられ、良好な成績が多数報告されている。

泌尿器科領域においても悪性腫瘍の骨転移による疼痛に対し、calcitonin を使用し、鎮痛効果のあること⁹⁻¹¹⁾が報告されている。自験例において、腎癌の骨転移により骨疼痛に対する calcitonin の鎮痛効果は、5例中3例有効、2例無効であった。前立腺癌の場合、5例中3例著効、1例有効、1例無効であった。腎癌のほうが前立腺癌に比べ、相対的に鎮痛効果発現時期が遅かったこと、腎癌症例3、4が比較的長期間 calcitonin 投与するも無効であったこと、前立腺癌症例8の無効という判定は副作用のための投与中止にてなされたことなどから総合的に判定すると、一般に報告されているように、前立腺癌の転移性骨疼痛に対し calcitonin がとくに奏効することが示唆された。

ところで、疼痛の軽減に calcitonin 以外の治療が影響している可能性のある症例群(症例4, 8, 9)においては、著効1例、無効2例であった。calcitonin 投与前後で癌治療法の変更のなかった、あるいは投与後より mild な抗癌剤投与がなされている症例群(症例1, 2, 3, 5, 6, 7, 10)においては、著効2例、有効4例、無効1例であった。この結果から、本治験において calcitonin 以外の因子が疼痛に対して及ぼした影響は、ほとんど除外して考えてよいと思われた。

文献的にみても、calcitonin の骨性疼痛に対する鎮痛作用の機序については不明の点が多い。骨吸収抑制作用¹²⁾、中枢性鎮痛効果¹³⁾、筋弛緩作用¹⁴⁾、抗炎症作用¹⁵⁾、神経伝達物質の伝導障害作用¹⁶⁾など、諸説が報告されている。自験例においても、腎癌よりも前立腺癌の骨疼痛に対して、より強力にそしてより早期に calcitonin が鎮痛効果を現したことは、前立腺癌の骨転移が osteoplastic であることと関係があるのかもしれない。このことから骨吸収抑制作用による骨代謝改善機序が、calcitonin の鎮痛作用の主因として有力視される¹⁷⁾。しかし杉山らの報告と同様、自験例でも calcitonin 鎮痛効果発現時期が比較的早期であったこと、投与前後で血清 Ca, P 値や骨転移所見の変化があまり認められなかったことなどから考えると、必ずしもこの要因だけによるとは断定できない。今後の詳細な検討が待たれる。

結 語

骨転移による骨性疼痛を果した腎癌・前立腺癌10症例に calcitonin を投与した。

- 1) 鎮痛効果は10例中7例(70%)に認められた。前立腺癌に対してより有効であった。
- 2) しかし calcitonin の鎮痛作用機序については現在のところ定説がなく、今後の検討が期待される。

文 献

- 1) 富田明夫・米田正弘・カルチトニンと悪性腫瘍(鎮痛効果を含む)。カルチトニン, 315~319, ライフサイエンス出版, 1984
- 2) Hindley AC, Hill EB, Leyland MJ and Wiles EW: A double-blind controlled trial of salmon calcitonin in pain due to malignancy. *Cancer Chemother Pharmacol* 9: 71~74, 1982
- 3) Silverio FD, Giacobini S, Liberti M, Frangomeri R and Petrone U: Impiego della calcitonina nelle metastasi ossee de carcinoma della Prostata. *Clin Ther* 83: 1~15, 1977
- 4) 安達 勇: 高カルシウム血症。カルチトニン, 344~351, ライフサイエンス出版, 1984
- 5) 森田陸司: カルチトニンと骨 Paget 病。カルチトニン, 320~322, ライフサイエンス出版, 1984
- 6) 武藤芳照・岩田 久・富田明夫・杉浦 昌・梅沢健司: 骨 Paget 病におけるウナギカルシトニンの効果。整形外科 32: 1181~1184, 1981
- 7) 飯田 勝・恩地圭典・磯部 饒・桜田豊三・堀正章: 実験的骨粗鬆症とカルチトニン。骨代謝 12: 409~417, 1979
- 8) 堀 正幸・墳本敏彦・杉本研一・桜田豊三・渡辺晋・早野和夫・折茂 肇: 実験的骨粗鬆症に対するエルカトニンの効果。骨代謝 14: 228~233, 1980
- 9) 桧垣昌夫・小川 肇・内藤善文・吉田兼司・島田誠・斎藤豊彦・今村一男: カルチトニンの前立腺癌骨転移による骨性疼痛に対する効果について。泌尿紀要 28: 339~344, 1982
- 10) 杉山高秀・郡 健二郎・八竹 直・栗田 孝: 尿路性器癌の骨転移による骨性疼痛に対するカルチトニンの効果。泌尿紀要 29: 953~958, 1983
- 11) 吉本 純・小浜義照・和田文雄・那須保友・公文裕巳・尾崎雄治郎・松村陽右・大森弘之: 尿路性器癌骨転移症例に対するエルカトニン注の効果。西日泌尿 45: 815~817, 1983
- 12) Parsons V, Dalley V, Brinley D, Davis C and Verron A: The effect of calcitonin on the metabolic disturbance surrounding widespread bony metastasis. *Acta Endocrinol* 76: 286~301, 1974
- 13) Braga P, Ferri S, Santagostino A, Oliati VR and Pecile A: Lack of opiate receptor

- involvement in centrally induced Calcitonin analgesia. *Life Sciences* 22: 971~978, 1978
- 14) 司馬 立 カルチトニンの筋収縮機能におよぼす影響. *日整会誌* 53: 1653~1661, 1979
- 15) Ceserani R, Cligtai VR and Pecile A: Calcitonin and prostaglandin system. *Life Sciences* 25: 1851~1856, 1979
(1986年12月15日迅速掲載受付)