

前立腺癌に対する Estracyt® のPhase IV Study

岩手医科大学泌尿器科学教室 (主任: 大堀 勉教授)

大堀 勉*, 久保 隆**, 赤坂 俊幸

弘前大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 舟生富寿教授)

舟生 富寿, 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

山形大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 鈴木駿一教授)

鈴木 駿一, 沼沢 和夫, 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

THE PHASE IV STUDIES WITH ESTRACYT®
IN PROSTATIC CANCER

Tsutomu OHHORI, Takashi KUBO and Toshiyuki AKASAKA
From the Department of Urology, School of Medicine, Iwate Medical University
(Director: Prof. T. Ohhori)

Tomihisa FUNYU, Yuji YAGIHASHI and Tatsuya KUDO
From the Department of Urology, School of Medicine, Hirosaki University
(Director: Prof. T. Funyu)

Seigi TSUCHIDA, Tadashi HARADA and Shuhei SASAKI
From the Department of Urology, School of Medicine, Akita University
(Director: Prof. S. Tsuchida)

Seiichi ORIKASA and Masaaki KUWABARA
From the Department of Urology, School of Medicine, Tohoku University
(Director: Prof. S. Orikasa)

Kiichi SUZUKI, Kazuo NUMAZAWA and Akihiko TAKAMIZAWA
From the Department of Urology, School of Medicine, Yamagata University
(Director: Prof. K. Suzuki)

Yasuo SHIROIWA, Koichi KATAYOSE and Fusao MURAKAMI
From the Department of Urology, School of Medicine, Fukushima Medical Collage
(Director: Prof. Y. Shiroiwa)

Both anticancer and adverse reactions of Estracyt were investigated by oral administration to 200 patients with prostatic cancer. Two capsules of Estracyt were given twice a day and the administration was principally continued for more than six months. The 200 patients consisted of 68 and 132 patients who were previously untreated and treated, respectively. Thirty seven cases had been treated only with Estracyt and 132 cases also received other treatments. Seventy-five cases were of primary therapy, 71 cases were of maintenance therapy, and 27 cases were of the re-activatedstage therapy and 27 cases were of other categories.

In conclusion, among the 190 cases for which the due judgement of the effect was possible, Estracyt was markedly effective in 40 cases (21.1%), effective in 43 cases (22.6%), slightly effective in 38 cases (20.0%) and ineffective in 69 cases (36.3%).

Adverse reactions were observed in 67 cases (33.5%), among which the administration was discontinued in 18 cases.

(Acta Urol. Jpn. 34: 1493-1502, 1988)

Key words: Estracyt, Prostatic cancer, Phase IV study

* 代表世話人, ** 幹事

緒 言

前立腺癌に対する治療は現在も除根治や女性ホルモン投与などの内分泌療法が主体となっている。

しかし、ホルモン抵抗性癌や再燃癌も少なくなく、放射線療法や化学療法が試みられているが、その有効性はなお十分といえない。1966年スウェーデン Leo 社にてエストロゲン作用に加え化学療法的効果を期待して estramustine phosphate が開発された。本剤は欧米はもとより、わが国でも1977年より全国規模の Estracyt 研究会による臨床試験をはじめ、多くの試験が行われその有効性が評価されている。

今回私どもは、東北の6大学およびその関連病院において、1984年4月から1987年3月までの3年間にわたり本剤の制癌効果および副作用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

まず、6大学の各教授ならびに各大学の実務担当委員 (Table 1) により以下の項目につき審議され、統一した方法で検討を行った。

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か月以上経過観察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® は単独、多剤療法の何れを問わず、原則として本剤を6か月間投与することにしたが、全く無効で他治療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、前立腺の大きさと 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、原則として投与開始前、投与1か月後、3か月後、6か月後、または投与中止時に観察し、調査表に記入した。

2) 血液学的検査

血液生化学的検査 (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) を投与前, 投与3か月後, 6か月後, 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 (肝機能異常, 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, 悪性・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

本試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

Table 1. 6大学の教授および実務担当委員

| 大 学 名 | 教 授 名 | 実 務 担 当 委 員 名 | |
|-------------|---------|---------------|-----------|
| 弘 前 大 学 | 舟 生 富 寿 | 工 藤 達 也 | 八 木 橋 勇 治 |
| 秋 田 大 学 | 土 田 正 義 | 原 田 忠 | 佐 々 木 秀 平 |
| 東 北 大 学 | 折 笠 精 一 | 桑 原 正 明 | |
| 福 島 医 科 大 学 | 白 岩 康 夫 | 片 寄 功 一 | 村 上 房 夫 |
| 岩 手 医 科 大 学 | 大 堀 勉 | ☆ 久 保 隆 | 赤 坂 俊 幸 |
| 山 形 大 学 | 鈴 木 駿 一 | 沼 沢 和 夫 | 高 見 沢 昭 彦 |

員会判定を行った。

原則として6カ月間投与された症例のみについて判定した。ただし、副作用または全く無効のために6カ月間投与せずに中止を余議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

自覚症状、他覚所見の項目ごとに、Table 2 に示した判定基準に従って「著効」、「有効」、「不変」、「悪化」の4段階に判定した。

2) 総合効果判定

制癌効果: Table 3 に示す 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, 1-B, やや有効: 0-B, 0-C, 無効: 0-0, 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わした。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、投与中止までの期間、Estracyt® との因果関係などを明記することにした。

3) 総合的有用度

制癌効果判定および副作用により、「極めて有用」

「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 験 成 績

1. 対象症例

対象症例は200例で、その内訳はTable 4のごとくであり、年齢53歳から90歳平均70.0歳であった。

病理組織検査では、不明の3例を除き、170例(85.0%)が針生検、23例(11.5%)がTUR、他の10例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192例(96.0%)、未分化癌および不明8例(4.0%)であった。

癌の臨床病期は不明の4例を除く196例では、stage A: 12例(6.0%)、stage B: 32例(16.0%)、stage C: 36例(18.0%)、stage D: 116例(58.0%)で、stage C, Dのhigh stageの症例が80%近くを占めた。主訴は尿閉を含めた排尿困難が約43%を占め以下頻尿、疼痛、血尿の順に多かった。

2. 治療歴

Estracyt® の投与を開始するまでの治療をみると、Table 5のごとく、未治療68例(34.0%)、既治療132例(66.0%)であった。既治療の内訳をみると、前立

Table 2. 項目別の効果判定基準

| 判 定 項 目 | 判 定 基 準 | | | | | |
|---------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | 判 定 著 効 有 効 不 変 悪 化 | 判 定 著 効 有 効 不 変 悪 化 | 判 定 著 効 有 効 不 変 悪 化 | 判 定 著 効 有 効 不 変 悪 化 | 判 定 著 効 有 効 不 変 悪 化 | 判 定 著 効 有 効 不 変 悪 化 |
| 自覚症状 | 排尿困難 | 投与/終了前時 | あり/なし | あり/改善 | あり/不変 | あり/増強(なし)(あり) |
| | 転移性疼痛 | 投与/終了前時 | あり/なし | あり/改善 | あり/不変 | あり/増強(なし)(あり) |
| 他 覚 | 骨転移 | 投与/終了前時 | あり/なし | あり/縮小 | あり/不変 | あり/増悪(なし)(あり) |
| | 残尿量 | 投与/終了前時 | 残尿/正常量 | 残尿/減少量 | 残尿/不変量 | 残尿/増量量(なし)(あり) |
| 所 見 | 前立腺 | 投与/終了前時 | 腫瘍/腫瘍消失 | 腫瘍/縮小 | 腫瘍/不変 | 腫瘍/増大 |
| | 腫瘍性前立腺性腫瘍 | 投与/終了前時 | 異常/正常高値 | 異常/減少高値 | 異常/不変高値 | 正常/異常値 |

Table 3. Estracyt 研究会委員会判定七段階評価法

- 0-0: 自覚症状、他覚所見ともに全く改善を認めない。
- 0-A: 自覚症状には多少改善を認めるが他覚所見の改善はない。
- 0-B: 自覚症状には改善はないが、他覚所見には多少改善を認める。
- 0-C: 自覚症状、他覚所見ともに多少改善を認める。
- 1-A: 自覚症状には著明な改善を認めるが、他覚所見には著明な改善を認めない。
- 1-B: 自覚症状には著明な改善はないが、他覚所見には著明な改善を認める。
- 1-C: 自覚症状、他覚所見とも著明な改善を認める。

Table 4. Estracyt 使用対象例

| No. | 機関名 | 病理組織検査 | | | | 組織診断 | | Stage | | | | 主訴 | | | | | | | |
|-----|-------|--------|------|-----|----|------|-----|-------|----|----|----|-----|----|------|----|----|----|----|-----|
| | | 症例数 | 針生検 | TUR | 他 | 不明 | 腺癌 | 他 | A | B | C | D | 不明 | 排尿困難 | 尿閉 | 頻尿 | 血尿 | 疼痛 | その他 |
| 1 | 弘前大学他 | 40 | 36 | 3 | | 1 | 39 | 1 | 2 | 4 | 11 | 23 | | 16 | 7 | 10 | 8 | 10 | 5 |
| 2 | 秋田大学他 | 41 | 30 | 6 | 5 | 1 | 37 | 4 | 3 | 7 | 7 | 24 | | 21 | 5 | 13 | 4 | 6 | 7 |
| 3 | 東北大学他 | 26 | 24 | | 2 | | 25 | 1 | 2 | 9 | 2 | 12 | 1 | 14 | 1 | 2 | 2 | 3 | 3 |
| 4 | 福島大学他 | 34 | 28 | 10 | | | 34 | | 2 | 6 | 4 | 22 | | 15 | 6 | 10 | 3 | 8 | 5 |
| 5 | 岩手大学他 | 38 | 33 | 3 | 2 | 1 | 37 | 1 | 3 | 6 | 8 | 18 | 3 | 14 | 3 | 10 | 4 | 8 | 2 |
| 6 | 山形大学他 | 21 | 19 | 1 | 1 | | 20 | 1 | | | 4 | 17 | | 5 | 2 | 5 | 3 | 9 | 1 |
| 計 | | 200 | 170* | 23* | 10 | 3 | 192 | 8 | 12 | 32 | 36 | 116 | 4 | 85 | 24 | 50 | 24 | 44 | 23 |

*：針生検とTURの重複6例を含む

Table 5. 治療歴内訳

| 治療の種類 | 症例数 |
|------------------|------|
| 未治療 | 68 |
| 1) 手術療法* | 50 |
| イ) 前立腺全摘, リンパ節郭清 | (9) |
| ロ) 被膜下摘出術 | (5) |
| ハ) TUR | (29) |
| ニ) 凍結手術 | (7) |
| 2) 除糞術 | 94 |
| 3) ホルモン療法* | 129 |
| イ) ホンバン | (96) |
| ロ) プロスタール | (14) |
| ハ) ヘキスロン | (17) |
| ニ) プロセキソール | (2) |
| 歴 4) 放射線療法 | 8 |
| 5) 化学療法* | 15 |
| イ) CDDP | (5) |
| ロ) 5-FU | (1) |
| ハ) FT-207 | (5) |
| ニ) ADR | (2) |
| ホ) VCR | (1) |
| ヘ) MTX | (1) |
| 6) その他, ビンパニール | 1 |

*：治療が重複したものを含む

腺に対する手術療法50例, 除糞術94例, 除糞術以外にホルモン療法129例, 放射線治療8例, 化学療法15例, ビンパニール投与1例であった。

3. 治療法

Table 6. 治療法

| 区 | 分 | 症例数 | % |
|-------------|-----------------|-----|-------|
| 初回治療 | | 75* | 37.5 |
| 維持療法 | | 71 | 35.5 |
| 再燃時治療 | | 27 | 13.5 |
| その他 | | 27 | 13.5 |
| 投与方法 | Estracyt 4C/日投与 | 194 | 97.0 |
| | その他 | 6 | 3.0 |
| 投与日数 | 180日未満 | 29 | 14.5 |
| | 180日~270日未満 | 113 | 56.5 |
| | 270日~360日未満 | 31 | 15.5 |
| | 360日以上 | 27 | 13.5 |
| Estracyt 単独 | | 37 | 18.5 |
| 合併療法 | | 163 | 81.5 |
| 計 | | 200 | 100.0 |

*：初回合併療法7例を含む

Estracyt® の用法を Table 6 に示した。その内訳は初回治療²⁾として投与したものの75例(37.5%), 維持療法²⁾として投与したものの71例(35.5%), 再燃時治療²⁾に用いたものの27例(13.5%), その他27例(13.5%)であった。

なお, 初回治療75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7例を含んでいる。

Estracyt® の投与方法は, 1回2カプセル1日2回投与投与が194例(97%)とほとんどを占め, 他の6例は, 1日2カプセル投与3例, 1日6カプセル投与2例, 副作用のため1日4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, 副作用のた

Table 7. 項目別の効果判定

| 判定項目 | 判定結果 | | | | | 例数 (%) | 判定外 |
|--------|------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|--------|-----|
| | 著効 | 有効 | 不変 | 悪化 | 計 | | |
| 自覚症状 | a 排尿困難 | 43 (39.8) | 30 (27.8) | 28 (25.9) | 7 (6.5) | 108 | 92 |
| | b 転移性疼痛 | 20 (30.8) | 15 (23.1) | 14 (21.5) | 16 (24.6) | 65 | 135 |
| 他覚的所見 | c 骨転移 | 1 (0.9) | 12 (10.9) | 85 (77.3) | 12 (10.9) | 110 | 90 |
| | d 残尿量 | 23 (43.4) | 16 (30.2) | 9 (17.0) | 5 (9.4) | 53 | 147 |
| | e 前立腺 | 6 (3.4) | 81 (45.5) | 85 (47.7) | 6 (3.4) | 178 | 22 |
| | f 酸フォス 前立腺性 酸フォス | 54 (50.5) | 19 (10.8) | 24 (22.4) | 10 (9.3) | 107 | 93 |
| 血液学的検査 | 血液生化学的 所見 | 2 (3.1) | 14 (21.9) | 36 (56.3) | 12 (18.8) | 64 | 136 |
| | 末梢血液学 所見 | 1 (1.3) | 8 (10.5) | 41 (53.9) | 26 (34.2) | 76 | 124 |

め途中で投与中止した18例および無効、癌死例を含めた29例(14.5%)が180日に達しなかったが、他の171例は180日以上投与可能であった。このうち113例(56.5%)は180日以上270日未満、31例(15.5%)が270日以上360日未満、27例(13.5%)が360日以上継続投与できた。

また治療全期間を通じて Estracyt® による単独治療を行ったのは37例(18.5%)、他治療を含む併合治療を行ったのは163例(91.5%)であった。

4. 項目別の効果判定 (Table 7)

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く判定結果は、排尿困難のあった108例中、著効43例(39.8%)、有効30例(27.8%)、不変28例(25.9%)、悪化7例(6.5%)であった。転移性疼痛のあった65例中、著効20例(30.8%)、有効15例(23.1%)、不変14例(21.5%)、悪化16例(24.6%)であった。

2) 他覚的所見

骨転移のみられた110例中著効1例(0.9%)、有効12例(10.9%)、不変85例(77.3%)、悪化12例(10.9%)、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。

残尿量の変化についてみると残尿のあった53例中著効23例(43.4%)、有効16例(30.2%)、不変9例(17.0%)、悪化5例(9.4%)で、73.6%の比較的高い改善率を示した。

前立腺の腫瘍消失、縮小に関しては、判定可能であ

った178例中著効6例(3.4%)、有効81例(45.5%)、不変85例(47.7%)、悪化6例(3.4%)と、有効例が約45%みられたものの、著効例は少なかった。

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107例についてみると、著効54例(50.5%)、有効19例(17.8%)、不変24例(22.4%)、悪化10例(9.3%)であり、悪化例が少なかった。

3) 血液学的検査

Estracyt® 投与前異常値を示した血液学的検査の改善の程度をみると、血液生化学的所見で25.0%、末梢血液学所見で11.8%に改善がみられたものの、他は不変か悪化であった。

5. 副作用

Estracyt® を投与した200例中67例(33.5%)に何らかの副作用をみた。これを Estracyt® 単独療法群と併合療法群とに分けてみると、単独療法37例中16例(43.2%)、併合療法163例中52例(31.9%)に副作用がみられたことになり、両者に有意差はなかった。

副作用の内訳をみると、Table 8 のごとく、女性化

Table 8. 副作用

| 症 状 | 頻度 | 例数% | 症 状 | 頻度 | 例数% |
|-------|----|---------|-------|----|--------|
| 女性 乳房 | 33 | (16.5%) | 食欲 不振 | 15 | (7.5%) |
| 浮腫 | 17 | (8.5%) | むね やけ | 8 | (4.0%) |
| 肝機能異常 | 7 | (3.5%) | 下 痢 | 1 | (0.5%) |
| 貧血 | 13 | (6.5%) | 口 渴 | 1 | (0.5%) |
| 白血球減少 | 2 | (1.0%) | 悪心・嘔吐 | 1 | (0.5%) |
| 血小板減少 | 1 | (0.5%) | 腹 痛 | 1 | (0.5%) |
| 高血圧 | 1 | (0.5%) | 頭 痛 | 2 | (1.0%) |
| 心悸 亢進 | 1 | (0.5%) | そ の 他 | 12 | (6.0%) |

乳房33例(16.5%),浮腫17例(8.5%),食欲不振15例(7.5%),貧血13例(6.5%),などが多く,消化器症状は27例(13.5%)と女性化乳房について多く,心

血管系障害はほとんどみられなかった。

副作用の出現した67例のうち投与中止を余議なくされた18例を Table 9 に示した。

Table 9. 副作用のため投与を中止した症例

| No. | 記号 | 症 状 | 症状 の 程度 | 症状 発現迄 の期間 | 中止迄 の 期 間 | Estracyt との 因果関係 | 備 考 |
|-----|------|------------------------------|----------------------|------------------|-----------------|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | 1-10 | むねやけ | ++ | 11日 | 2週間 | 有 | ・胃腸薬を服用したが,症状は消えず。 ・Estracyt を Honvan に変えて,副作用がなくなる。 |
| 2 | 1-21 | 食欲不振 むねやけ 下痢 味覚障害 | ++ ++ + ++ | 2カ月 | 3カ月 | 有 | ・Estracyt 服用2カ月目頃より消化器症状を訴える。 ・対症療法を施行したが,3カ月目頃には食事出来ない程で投薬中止。 ・Prostal, Honvan に変更。 |
| 3 | 1-24 | 下肢のしびれ,浮腫 | | 1カ月 | 1カ月 | | ・1カ月後患者が自発的に服用中止。 Honvan 再投与続け,経過良好。 |
| 4 | 1-33 | 浮腫 | + | 60日 | 3カ月 | 疑い有り | ・3月14日投与中止,6月20日症状消失・利尿剤投与。可逆性のものか。 |
| 5 | 1-35 | 心悸亢進 | + | 120日 | | 疑い有り | ・Estracyt 中止にて速やかに発作消失にて,可逆性のものか。 |
| 6 | 2-1 | 食欲不振 肝機能異常 貧血 | ++ + + | 7日 2カ月 2カ月 | 2カ月 | 疑い有り | ・食欲不振強く,2カ月で投与中止。 ・GOT-37→86 RBC-365→279 GPT-20→75 Hb-11→8.7 Hct-33.9→25.9 |
| 7 | 2-5 | 女性乳房 貧血 白血球減少 血小板減少 | ++ ++ ++ ++ | 不明 | 1週間 | 有 | ・骨髓抑制急激。 RBC-429→272 ・骨髓像で癌細胞 Hb-13.1→7.9 らしきものが Hct-40.0→24.4 認められる。 WBC-8000→1800 ・輸血,抗生物質 PL-26.0→8.8 の点滴と内服,γ-グロブリン点滴 |
| 8 | 2-9 | 女性乳房 肝機能異常 | + ++ | | 2週間 2週間 | 疑い有り | ・以前より慢性肝炎の疑い, Estracyt 投与時やや悪化の傾向みられたため投与中止 GOT-133→158, GPT-109→119 ・Honvan 投与により既に肝へのダメージが考えられ,体薬により正常化。 |
| 9 | 2-25 | 女性乳房 胸部圧迫感 下肢痛 | ++ ++ + | 10日 2日 5日 | 1カ月 | 有 | ・特に処置せずに Estracyt を服用したが副作用が強く投与中止。 ・副作用のため中止したが,酸フォスアルフォス著明に低下。 |
| 10 | 3-8 | AT-Ⅲ減少 | + | 140日 | 6カ月 | 有 | ・AT-Ⅲが低下(50.7%)したため,循環器系の合併症をさげ,投薬中止 |
| 11 | 3-10 | 胸痛 | + | 77日 | 3カ月 | 有 | ・以前 Hexron を投与した時も同様の冠不全を起こす。 |
| 12 | 3-19 | 肝機能異常 | ++ | 約 6カ月 | 15カ月 | 有 | ・GOT-58→165→77 GPT-46→132→49 |
| 13 | 3-21 | 食欲不振 | ++ | 8カ月 | 8カ月 | 疑い有り | ・癌の進展によるものと思われる。 ・Estracyt 中止で変化なし。 |
| 14 | 4-4 | 肝機能異常 | ++ | 2週間 | 2週間 | 疑い有り | ・休薬,肝庇護剤の投与。GOT-36→410 GPT-15→171 |
| 15 | 4-30 | 食欲不振 女性乳房 | ++ + | 55日 84日 | 6カ月 | 疑い有り 有 | ・はじめに食欲不振を訴え,減量したが女性乳房もでてきたため投与中止 |
| 16 | 5-18 | 浮腫 狭心痛 | + + | 9カ月 | 9カ月 | 疑い有り | ・浮腫は9カ月後に消失 |
| 17 | 5-19 | 貧血 皮膚の異常知覚 | ++ + | | | 疑い有り | |
| 18 | 5-34 | 嗝声 | + | 20日 | 7カ月 | 疑い有り | ・Estracyt を中止して Honvan に切り換え |

しかし, 2症例においては Estracyt® を1日4カプセル投与から2カプセル投与に減量することにより継続投与可能であった。

他の39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。

6. 総合効果

200例中効果判定可能であった190例についてみると, Table 10 に示すごとく, 著効40例 (21.1%), 有効43例 (22.6%), やや有効38例 (20.0%), 悪化69例 (36.3%) で, やや有効を含めた総有効率は63.7%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75例中効果判定可能であった74例で, やや有効を含めた総有効率は93.2%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37.0%, 48.1%と低率であった。しかし, 不変のため判定不能とせられたものは, 初回治療で1.3%, 維持療法で11.2%, 再燃時治療では0%と維持療法例に最も多くみられた。

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36例では有効率58.3%であったのに対し, 合併療法を行った154例のそれは64.9%と総体的な有効率はやや合併療法が高い傾向にあった。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両群に差はみられなかった。

7. 総合的有用度

制癌効果および副作用を考慮して判定した総合的有用度を Table 11 に示す。判定不能の15例を除く185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138例 (74.6%)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70例 (94.6%), 35例 (60.3%), 15例 (55.6%)であり, 初回治療における有用度が高かった。

考 察

Estracyt® は, エストロジェン剤である estradiol とアルキル化剤である nitrogen mustard を carbamate 結合させた化合物で, 経口投与により腸管で速

Table 10. 総合効果

| | 総合効果 | | 効果 | | 例数 (%) | 判定不能 |
|-------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|------|
| | 著効 | 有効 | やや有効 | 無効 | | |
| 全症例 | 40 (21.1) | 43 (22.6) | 38 (20.0) | 69 (36.3) | 190 (100) | 10 |
| 初回治療 | 30 (40.5) | 22 (29.7) | 17 (23.0) | 5 (6.8) | 74 (100) | 1 |
| 維持療法 | 6 (9.5) | 5 (7.9) | 12 (19.0) | 40 (63.5) | 63 (100) | 8 |
| 再燃時治療 | 1 (3.7) | 8 (29.6) | 4 (14.8) | 14 (51.9) | 27 (100) | 0 |
| その他 | 3 (11.5) | 8 (30.8) | 5 (19.2) | 10 (38.5) | 26 (100) | 1 |
| Estracyt 単独 | 7 (19.4) | 8 (22.2) | 6 (16.7) | 15 (41.7) | 36 (100) | 1 |
| 初回治療 | 6 (42.9) | 4 (28.6) | 3 (21.4) | 1 (7.1) | 14 (100) | 1 |
| 維持療法 | 1 (5.9) | 3 (17.6) | 2 (11.8) | 11 (64.7) | 17 (100) | 0 |
| 再燃時治療 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| その他 | 0 | 1 (20.0) | 1 (20.0) | 3 (60.0) | 5 (100) | 0 |
| 合併療法 | 33 (21.4) | 35 (22.7) | 32 (20.8) | 54 (35.1) | 154 (100) | 9 |
| 初回治療 | 24 (40.0) | 18 (30.0) | 14 (23.3) | 4 (6.7) | 60 (100) | 0 |
| 維持療法 | 5 (10.9) | 2 (4.3) | 10 (21.7) | 29 (63.0) | 46 (100) | 8 |
| 再燃時治療 | 1 (3.7) | 8 (29.6) | 4 (14.8) | 14 (51.9) | 27 (100) | 0 |
| その他 | 3 (14.3) | 7 (33.3) | 4 (19.0) | 7 (33.3) | 21 (100) | 1 |

Table 11. 総合的有用度

| | 総合的有用度 | | | | 例数 (%) | |
|-------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|------|
| | 極めて有用 | 有用 | 多少は有用 | 有用性なし | 計 | 判定不能 |
| 全症例 | 31 (16.8) | 55 (29.7) | 52 (28.1) | 47 (25.4) | 185 (100) | 15 |
| 初回治療 | 20 (27.0) | 34 (45.9) | 16 (21.6) | 4 (5.4) | 74 (100) | 1 |
| 維持療法 | 6 (10.3) | 6 (10.3) | 23 (39.7) | 23 (39.7) | 58 (100) | 13 |
| 再燃時治療 | 1 (3.7) | 7 (25.9) | 7 (25.9) | 12 (44.4) | 27 (100) | 0 |
| その他 | 4 (15.4) | 8 (30.8) | 6 (23.1) | 8 (30.8) | 26 (100) | 1 |
| Estracyt 単独 | 4 (12.1) | 12 (36.4) | 11 (33.3) | 6 (18.2) | 33 (100) | 4 |
| 初回治療 | 3 (21.4) | 7 (50.0) | 4 (28.6) | 0 | 14 (100) | 1 |
| 維持療法 | 1 (7.1) | 3 (21.4) | 5 (35.7) | 5 (35.7) | 14 (100) | 3 |
| 再燃時治療 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| その他 | 0 | 2 (40.0) | 2 (40.0) | 1 (20.0) | 5 (100) | 0 |
| 合併療法 | 27 (17.8) | 43 (28.3) | 41 (27.0) | 41 (27.0) | 152 (100) | 11 |
| 初回治療 | 17 (28.3) | 27 (45.0) | 12 (20.0) | 4 (6.7) | 60 (100) | 0 |
| 維持療法 | 5 (11.4) | 3 (6.8) | 18 (40.9) | 18 (40.9) | 44 (100) | 10 |
| 再燃時治療 | 1 (3.7) | 7 (25.9) | 7 (25.9) | 12 (44.4) | 27 (100) | 0 |
| その他 | 4 (19.0) | 6 (28.6) | 4 (19.0) | 7 (33.3) | 21 (100) | 1 |

やかに代謝を受け、前立腺癌組織に存在する結合蛋白 (estramustine binding protein) と高い結合能を有するため、前立腺に選択的に集積し、殺細胞効果を発揮するといわれている^{3,4)}。しかしその作用機序についてはまだ不明な点があるものの、種々の基礎的研究からエストロゲン作用のみならず、cytostatic な作用もあわせもつと考えられる⁵⁻⁷⁾。

本剤は開発後、欧州を中心として臨床研究が開始されたが、経口投与可能となって以来その臨床成績が相次いで報告されている⁹⁻¹¹⁾。

本邦では1977年高安らによる Estracyt® 研究会が組織され大規模な臨床試験が行なわれ、これに関する多くの治療成績の報告が見られる^{1,8,13-16)}。

さて、本剤の効果であるが、一般に未治療前立腺癌に対する成績が良好で、諸家¹⁷⁻¹⁹⁾の報告でほとんどが80%以上の有効率を得ている。

Estracyt® 研究会の報告では3カ月間投与の群で有効率89%¹⁾、3カ月以上の長期投与群(24カ月の治療効果を基準として)で65%⁸⁾であったという。また岡

田¹⁶⁾は6カ月以上投与した12例のうち未治療群4例では75%の改善率であったと報告している。これに対して比較的因子の類似していると思われるわれわれの初回治療群49例での有効率は92%であった。われわれの症例の多くはほとんどが他治療を合併しているものであり直接比較することはできないもののほぼ諸家の成績と一致するものと考えられる。

一方、本剤の効果が最も期待された再燃例に対する有効率をみると、諸家の報告の対象構成や効果判定法、投与期間、合併療法の有無などにより一概に比較はできないが、Benson ら²⁰⁾の有効率69%、岡田ら¹⁶⁾の6カ月投与群での62.5%、Estracyt® 研究会⁹⁾の38%、吉田ら¹⁵⁾の40%などやや差が見られる。今回のわれわれの集計では44%であり、Estracyt® 研究会、吉田らの成績とほぼ一致した。われわれの症例には再燃例で Estracyt® の単独治療を行っているものではなく簡単に比較することはできないが、すでに従来の内分泌療法に対して反応しなくなった症例であり、この点を考慮すると Estracyt® の効果がかなりの部分を占

めたものと考えられる。したがって一般に既治療例や再燃例に対しての Estracyt® の有効率は30~40%と考えるのが妥当と思われる。

一方, Estracyt® 単独療法と他の治療法を併用した合併療法とにおける効果を比較すると, その有効率は単独療法58.3%, 合併療法64.9%とやや合併療法での成績が良い傾向を示した。この合併療法に関連し Benson²⁰⁾, 高安ら²¹⁾は, すで行われた除瘤術の Estracyt® 療法に及ばず影響を検討しており, 高安らは Benson の報告とは逆に, 除瘤術を受けた患者での本剤の有効性を示した期間が除瘤術を受けてない患者より優れていると述べている。われわれの症例でも合併療法を行った163例中139例が除瘤術を受けており, Estracyt® 単独療法に比し合併療法の成績が良好であったことと関連している可能性も考えられ興味深い。

副作用については, 高安ら²¹⁾は女性化乳房が83%以上の高頻度でみられたと述べているのに対し今回のわれわれの試験では, 18.1%とかなり低頻度であった。片山ら¹⁴⁾も初回治療で76.9%, 再燃に対する治療群でも50%と高頻度に乳房に関する副作用を認め本剤のエストロゲン作用によると示唆しているが, 竹内ら¹³⁾は女性化乳房はわれわれの成績と類似する16%で, 従来のエストロゲン剤に比し頻度が低く, エストロゲン作用が不活性化されているものと考案している。しかし高安らの Estracyt® 研究会の成績で36%と比較的高頻度にみられた消化器障害がわれわれの成績で約16%と少なかったことや, 欧米の報告^{21,22)}で比較的多くみられた心血管系合併症がほとんどみられなかったことなどから今回の調査ではすでにホルモン療法を受けていた例が多く本剤による副作用と判定できなかったのか, 他の内分泌療法に対する慣れがあったか, あるいは投薬されても患者が服用しなかったのではないかと疑問ももたれる。

貧血が8.7%と比較的多くみられたが, 片山¹⁴⁾もいのようにアルキル化剤の副作用の一つと考えられる。

しかし全体的にみると Table 9 に示すごとく副作用のために本剤の投与を中止せざるを得なかった18例中明らかに Estracyt® と因果関係ありと判定されたものは8例であった。しかし重篤な副作用はみられなかった。

結 語

東北の6大学およびその関連施設における前立腺癌200症例に対し Estracyt® を投与し, その制癌効果および副作用について検討した。実施方法および効果判

定については, 各大学の教授および実務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6カ月間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 primary と non-primary case を問わず対象とした。

対象症例: 総症例は200例でその内訳は, 本試験前に未治療であったもの68例, 既治療は132例であった。

さらに Estracyt® 単独療法37例, 合併療法163例であり, また初回治療75例, 維持療法71例, 再燃時治療27例, その他27例であった。

その結果, 以下に述べる成績を得た。

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, 他覚所見では残尿量, 酸フォスファターゼ, 前立腺フォスファターゼが骨転移, 前立腺縮小効果より有効率が高かった。

2) 効果判定可能な190例の総合効果は, 著効40例(21.1%), 有効例43例(22.6%), やや有効38例(20.0%), 無効69例(36.3%), であり, そのうち初回治療例は「やや有効」以上が93.2%で, 維持療法, 再燃時治療に比して有効率が高かった。

3) 副作用を認めた症例は67例(33.5%)であり, このうち投与を中止したものは18例であった。発現率は全般的に低い傾向にあり, 特に女性化乳房の出現率が低かった。

文 献

- 1) 高安久雄, 志田圭三, 百瀬俊郎: 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
- 2) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編: 泌尿器科・病理前立癌取扱規程; 54, 1985
- 3) Forshell GP, Müntzing J and Ek A. The absorption, metabolism, and excretion of Estracyt (NSC 89199) in patients with prostatic cancer. Invest Urol 14: 128-131, 1976
- 4) Fritjofsson A, Bjok P and Gunnarsson PO: Binding and accumulation of active metabolites in tumours from prostatic cancer patients treated with Estracyt, Preliminary report. 13th Intern. Congr. Chemother. 1983
- 5) Muntzing J, Kirdani RY and Saroff J: Inhibitory effects of Estracyt on R-3327 rat prostatic carcinoma. Urology 10: 439-445, 1977
- 6) Wakisaka W, Iwasaki I and Shimazaki J: Effect of estramustine phosphate (Estracyt) on transplantable mouse tumours. Urol Res 7: 291-298, 1979

- 7) 山中英寿, 小屋 淳, 今井強一: Estradiol-3N-Bis (2-chloroethyl) carbamate-17 β -phosphate (Estracyt) の基礎研究—抗前立腺作用の検討—。ホルモンと臨床 **29**: 477-485, 1981
- 8) 高安久雄, 志田圭三, 百瀬俊郎: Estracyt の前立腺癌に対する治療効果に関する臨床的検討 統報: 長期的投与成績。西日泌尿 **44**: 889-899, 1982
- 9) Jonsson G, Högberg B and Nilsson T: Treatment of advanced prostatic carcinoma with estramustine phosphate (Estracyt). Scand. J Urol Nephrol **11**: 231-238, 1977
- 10) Nagel R and Kölln CP: Treatment of advanced carcinoma of the prostate with estramustine phosphate. Br J Urol **49**: 73-79, 1977
- 11) Hoisaeter PA and Bakke A: Estramustine phosphate (Estracyt): Experimental and clinical studies in Europe. Oncology, Suppl **3**: 27-33, 1983
- 12) Murphy GP, Slak NH and Mittelman A: Experiences with estramustine phosphate (Estracyt, Emcyt) in prostate cancer. Oncology 3 suppl **3**: 34-42, 1983
- 13) 竹内弘幸, 山内明正: Estramustine phosphate による前立腺癌の治療。泌尿紀要 **25**: 731-736, 1979
- 14) 片山 喬, 島崎 淳, 大塚 薫: 前立腺癌に対する Estramustine phosphate (Estracyt) の効果。泌尿紀要 **24**: 879-888, 1978
- 15) 吉田英機, 芝木国雄, 小川 肇: 前立腺癌に対する Estramustine phosphate disodium (Estracyt) 内服療法の臨床的検討。泌尿紀要 **25**: 853-862, 1979
- 16) 岡田清己, 五十嵐丈太郎, 野口幸啓: 前立腺癌に対する Estramustine phosphate の臨床的効果。西日泌尿 **43**: 625-629, 1981
- 17) Nilsson T and Jonsson G: Primary treatment of prostatic carcinoma with estramustine phosphate: preliminary report. J Urol **115**: 168-169, 1976
- 18) Andersson L, Edsmer F and Jönsson G: Estramustine phosphate therapy in carcinoma of the prostate. Recent Results in Cancer Res **60**: 73-77, 1977
- 19) Hoff DD, Rozenzweig M and Slavik M: Estramustine phosphate a specific chemotherapeutic agent. J Urol **117**: 464-466, 1977
- 20) Benson RC, Wear JB and Gill GM: Treatment of stage D hormone-resistant carcinoma of the prostate with estramustine phosphate. J Urol **121**: 452-454, 1979
- 21) Hedlund PO, Gustafson 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 Suppl **55**: 103-105, 1980
- 22) Glashan RW and Robinson MRG: Cardiovascular complications in the treatments of prostatic carcinoma. Br J Urol **53**: 624-627, 1981

(1987年8月3日受付)