

前立腺癌に対する Estramustine phosphate (Estracyt) の臨床治験

群馬大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 志田圭三教授)

小屋 淳・山中 英寿・今井 強一
中井 克幸・松村 嘉夫
上原 尚夫・志田 圭三

CLINICAL TRIAL OF ESTRAMUSTINE PHOSPHATE (ESTRACYT) FOR PROSTATIC CARCINOMA

Atsushi KOYA, Hiedetoshi YAMANAKA, Kyoichi IMAI, Katsuyuki
NAKAI, Yoshio MATSUMURA, Hisao UEHARA and Keizo SHIDA

From the Department of Urology, School of Medicine, Gunma University, Maebashi, Japan

Estramustine phosphate (Estracyt) was used in the treatment of 16 patients with carcinoma of the prostate. 10 patients were given estramustine phosphate from the outset (the primary treatment group) and 6 patients had previously received some other hormone therapy (the reactivated group). The drug was given orally. At 3 months after estramustine phosphate treatment, results were judged by the criteria which had been proposed by Dr. Shida et al. (1978). The primary treatment group showed good response in all (100%). The reactivated group showed response in 3 of 6 cases (50%). The serious side effects could not be observed and the drug was well tolerated. In conclusion, the compound is valuable in the treatment of advanced prostatic carcinoma.

緒 言

前立腺癌において内分泌療法に最初より反応しない症例および最初は内分泌療法に反応していたのに、後に反応しなくなり再燃を起こす症例があり、これらのことが現在前立腺癌の治療において解決の迫られている問題となっている。estramustine phosphate (Estracyt) は estradiol-17 β -monophosphate の3位の位置にカルバミール結合にて nitrogen mustard が結合した物質であり、estrogen moiety 部分による estrogen 作用の他に cytostatic moiety 部分による化学療法的効果を期待してつくられた薬剤であり、欧米においては、進行性前立腺癌の治療薬剤としての有効性が報告されている。今回、われわれは estramustine phosphate (Estracyt) を新鮮および再燃前立腺癌患者に使用する機会を得たので、その成績を報告する。

対象と方法

群馬大学医学部附属病院および関連病院において、16例の前立腺癌患者に estramustine phosphate (Estracyt) が投与された。16例のうち10例が新鮮症例であり、6例が何らかの抗前立腺癌療法を施行された後に再燃した症例であった。年齢は新鮮症例群が62~84歳(平均72歳)であり、再燃症例群が61~83歳(平均73歳)であった。進行度の判定は Skinner¹⁾のそれに準じ Stage A, B, C, D にわけた。なお著明な水腎・尿管症のみられたものは Stage D に入れた。新鮮症例群では Stage C 4例, Stage D 6例であり、再燃症例群では Stage C 1例, Stage D 5例であった。estramustine phosphate の投与は新鮮症例には1日4錠, 再燃症例には1日4錠ないし6錠内服にておこなわれた。新鮮症例全例ともに投与前に除率術をうけていない。再燃症例においては症例1(O. M.), 症

例 3 (A. K.) が投与前に除瘤術をうけていた。今回 estramustine phosphate の投与対象となった16例は全例3カ月以上の追跡可能な症例であり、3カ月の時点で効果判定をおこなった。

効果判定法

前立腺癌における抗癌剤の効果判定基準については従来の一般悪性腫瘍に用いられていた判定基準を以って判定することは適切ではなく、血清酸フォスファターゼ値、排尿状態などの前立腺癌の特殊性を考慮に入れた抗癌剤の効果判定基準が必要となってくる。そのような観点より志田ら²⁾によって提案された試案がある。転移(-)グループと転移(+)グループとに分け別個の判定基準を設定してある。それぞれの評価項目と評点の配分は Table 1 のごとくである。また全

Table 1. Criteria of evaluation of chemotherapy and/or antiandrogenic therapy for prostatic cancer

A 転移(-)症例の評価項目と評点の配分		
前立腺病巣の性状		
大 小	2 5	
	硬 さ	2 5
生 検	2 0	
尿 道 造 影	1 0	
自 覚 症 状		
排 尿 困 難	1 0	
	残 尿	5
	頻 尿	5
B 転移(+)症例の評価項目と評点の配分		
転 移 巣 — 肺	— 15**	
	リンパ節	— 10**
	骨	— 5**
原 発 巣 — 大きさ	— 5*	
	硬さ	— 5*
腎 盂 造 影 (レノグラム)	— 5**	
尿 道 造 影	— 5*	
酸・ホスファターゼ	— 15**	
アルカリ・ホスファターゼ	— 5**	
血 液 所 見	— 5	
赤 沈	— 5	
自 覚 症 状 — 腰痛, 下肢痛	— 5**	
	排尿困難	— 5*
全 身 症 状	— 10	

註：転移巣に関する事項 **印 ……60
 原発巣に関する事項 *印 ……20
 全身症状に関する事項 無印 ……20

Table 2. Performance status scale

I	屋間全く安静の必要がない
II	屋間ときどき安静が必要、但しベッド臥床は不要
III	屋間50%以内のベッド臥床
IV	“ 50%以上 “
V	“ ほとんどベッド臥床

身症状 (日常生活状態) の分類は Table 2 のごとくである。評価項目のうち、いくつかの欠落のみられる場合には、その項目の評点を除いた合計点を 100として算出した。総合判定は転移 (+) の場合には80点以上…著効、79~49 点…有効、48~20点…やや有効、19点以下…無効、転移 (-) の場合には80点以上…著効、79~50点…有効、49~24点…やや有効、23点以下…無効である。以上のごとき志田らによって提案された試案による総合判定とは別に、各症例の主治医により臨床的治療効果を著効、有効、やや有効、無効の4段階にわけて判定してもらった。

結 果

estramustine phosphate を投与された16例について総合判定を附記しての概要は Table 3, Table 4 のごとくになる。新鮮症例10例についてみると総合判定基準によると著効5例、有効5例であり、また主治医による判定にては著効6例、有効3例、やや有効1例であった。再燃症例についてみると1例を除き stage D であり、再燃にいたるまでの前治療も種々多岐にわたる。総合判定基準によると6例中、著効0、有効1、やや有効2、無効3であり、主治医による判定では著効0、有効2、やや有効1、無効3であった。

血清酸フォスファターゼ値は前立腺癌細胞の活動を示す生化学的な指標であり、その変動をもって制癌効果をみる事ができるといわれている。16症例の酸フォスファターゼ値の治療前後の変動は Fig. 1 のごとくである。estramustine phosphate 投与症例16例中本剤投与前にすでに血清酸フォスファターゼ値が上昇していた症例は新鮮症例7例、再燃症例5例、計12例であった。新鮮症例7例中6例は投与後正常値まで低下した。ほかの1例も投与前40.1と高値であったものが5.7まで低下した。すなわち、新鮮症例で投与前に血清酸フォスファターゼ値が上昇していた全例ともに低下がみられた。本剤投与前に血清酸フォスファターゼ値の上昇のみられた再燃症例は5例であるが、正常値まで低下したものは1例、正常値まで低下しなかったが投与前よりも低下を示した症例は2例であった。

Table 3. Summary of clinical results (primary treatment group).

氏名	年齢	stage	組織像 ¹⁾	臨床効果総合判定(志田らによる) ²⁾			主治医の判定
				評点	総合判定	高配点の評価項目	
1. K.K.	63	D	well different.	53点	有効	酸フォス値正常化 原発巣縮小 水腎像の著明改善	有効
2. N.Y.	72	D	well different.	82点	著効	酸フォス値正常化 原発巣顕著縮小 腰痛消失 日常生活状態改善 (V→I)	著効
3. K.K.	72	C	moderately different.	76点	有効	酸フォス値正常化 原発巣の顕著縮小 日常生活状態改善 (III→I)	著効
4. S.M.	73	C	moderately different.	86点	著効	酸フォス値正常化 原発巣顕著縮小	著効
5. M.K.	74	C	poorly different.	60点	有効	原発巣の縮小 夜間頻尿の改善	有効
6. T.D.	77	D	well different.	58点	有効	原発巣の縮小 水腎像の中等度改善 腰痛の軽減	やや有効
7. H.K.	79	C	poorly different.	83点	著効	原発巣の縮小 夜間頻尿の改善	有効
8. I.T.	62	D	poorly different.	78点	著効	酸フォス値の正常化 原発巣の顕著縮小 水腎像の正常化	著効
9. H.T.	84	D	well different.	83点	著効	酸フォス値の正常化 原発巣の顕著縮小 水腎像の改善 転移骨病変の改善 日常生活状態の改善	著効
10. Y.H.	65	D	uncertain.	81点	著効	酸フォス値の低下 原発巣の顕著縮小 頸部リンパ節転移の消失	著効

なわち5例中3例に酸フォスファターゼ値の低下がみられた。一方、本剤投与前に酸フォスファターゼ値が正常であった症例は新鮮症例3例、再燃症例1例、合計4例であった。これら正常値にあった4例全例ともに、estramustine phosphate投与3ヵ月後においても正常値域にとどまっていた。

Michigan & Catalonaら(1977)³⁾は、前立腺癌において尿管閉塞がおこるものは、未分化型癌に多く、この尿管閉塞はエストロゲン療法、アンチアンドロゲン療法には反応しにくいと報告している。今回報告した16例中、新鮮症例にあっては、症例1(K.K.)、症例6(T.D.)、症例8(I.T.)、症例9(H.T.)に水腎・

水尿管症がみられた。estramustine phosphate投与後に、症例1においては水腎・水尿管症の著明改善、症例6においては水腎症の中等度の改善、症例8においては水腎症の正常化がみられ、症例9においては水腎症の著明改善がみられた(症例1、症例8、症例9 Fig. 2)。また、再燃症例においても、症例5(K.A.)において、エストロゲン(エチニール・エストラジオール)投与にては改善しなかった尿管閉塞像がestramustine phosphate投与より改善し、本剤投与前腎盂造影像(-)であったものが投与後に造影像が出現するようになった(Fig. 2)。

一般に骨転移巣に対してはホルモン療法、アンチア

Table 4. Summary of clinical results (reactivated group).

氏名	年齢	stage	組織像 ¹⁾	治療歴	臨床効果総合判定(志田らによる) ²⁾			主治医の判定
					評点	総合判定	高配点の評価項目	
1. O.M.	80	D	Uncertain	除手術 エストロゲン	25点	無効	——	無効
				サイプロテロン アセテート (7年)				
2. T.S.	83	C	Uncertain	クロルマジノン アセテート (3年)	63点	有効	酸フォス値の正常化 原発巣の縮小	有効
3. A.K.	61	D	well different.	除手術 エストロゲン クロルマジノン アセテート (2年5ヶ月)	28点	やや有効	酸フォス値の低下 腰痛軽減 日常生活状態改善 (Ⅵ→Ⅲ)	やや有効
4. T.R.	68	D	poorly different.	クロルマジノン アセテート エストロゲン (1年6ヶ月)	0点	無効	——	無効
5. K.A.	73	D	moderately different.	エストロゲン (3ヶ月)	43点	やや有効	酸フォス値低下 腎盂像(-)→腎盂像(+) 日常生活状態の改善 (Ⅲ→Ⅱ)	有効
6. S.M.	70	D	poorly different.	エストロゲン 放射線療法 プレオマイシン サイプロテロン アセテート (1年5ヶ月)	11点	無効	酸フォス値軽度低下 日常生活状態の改善 (Ⅴ→Ⅲ)	無効

ンドロゲン療法は効果が少ないといわれている。今回のわれわれの治験例のうち、新鮮症例9(H. T.)において骨盤、大腿骨にみられた転移巣が、estramustine phosphate 投与により、レントゲン所見上明らかな縮小消失を示した。

本剤投与中に出現した副作用について述べる。副作用の中心は乳房の変化であるが、このために服用の中断にいたったものは1例もなかった。消化器症状を呈したものが4例あったが、これは消化剤の併用、または服用を一時中断することにより回復し投与継続可能であった。投与前に貧血のみられた症例においては貧血増強の傾向がみられたが、進行性ではなかった。血液化学、肝機能に対しての影響をみると、ほとんど大

きな影響を与えず、重篤な肝障害、心筋障害を経験しなかった。

考 察

今回、われわれが検討を加えた16症例において新鮮症例における成績をみると、本剤投与例10例中、著効5例、有効4例、やや有効1例であり、全例に有効であった(有効率100%)。Anderssonら(1975)⁴⁾は新鮮症例64例において83%の有効率を報告し、Jönssonら(1977)⁵⁾は新鮮症例63例において、他覚的改善および自覚的改善のみられたもの73%、自覚的改善のみられたもの19%、全体としての有効率は92%であったと報告している。片山ら(1978)⁶⁾は新鮮例13例に

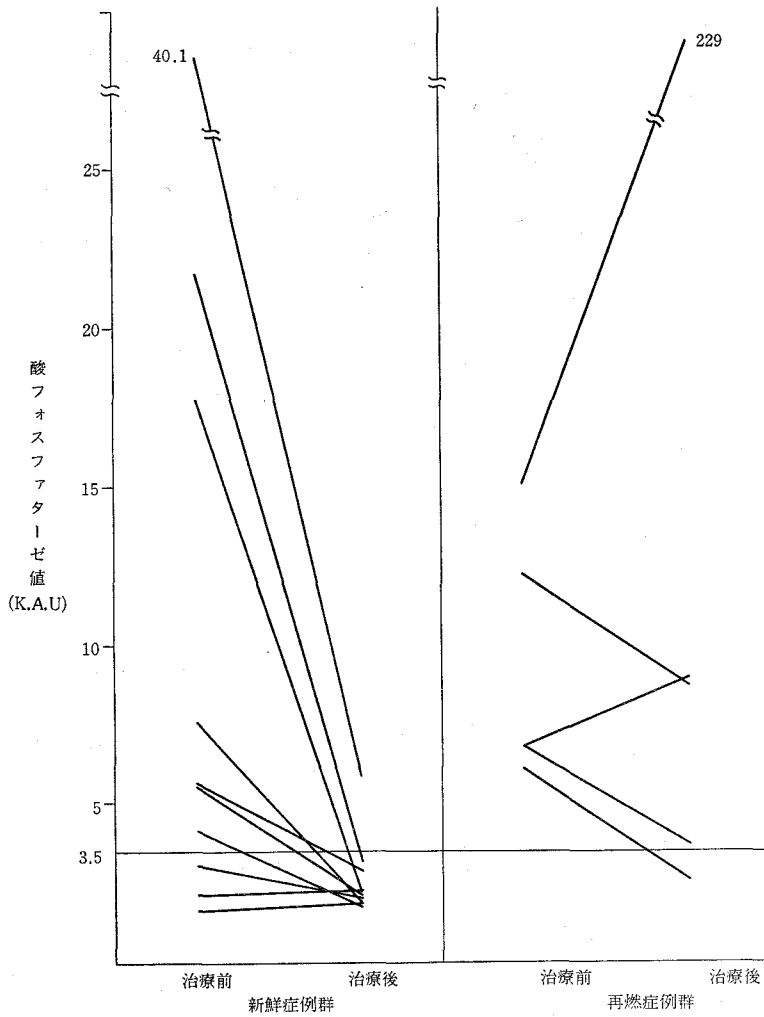


Fig. 1. The changes of serum acid phosphatase activity after estramustine phosphate treatment.

Reactivated group

Case 5. (K.A.)

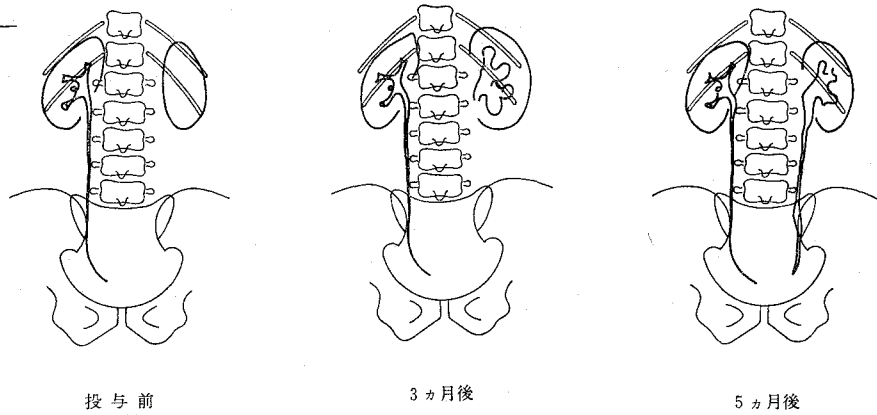
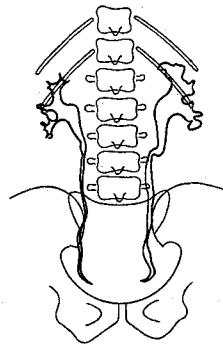


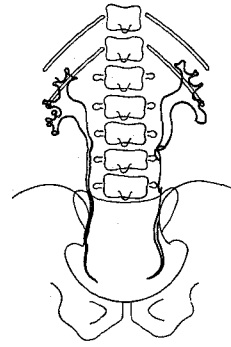
Fig. 2. (Continued 2)

Primary treatment group

Case 1. (K.K.)

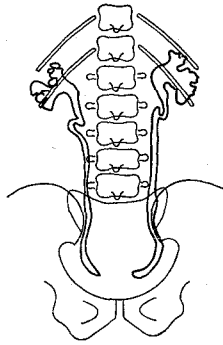


投与前

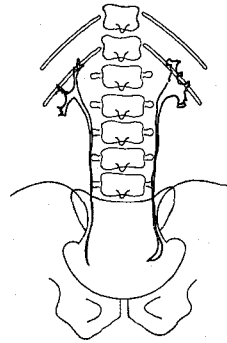


3ヵ月後

Case 8. (I.T.)

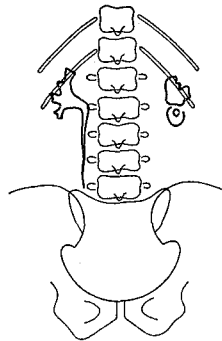


投与前

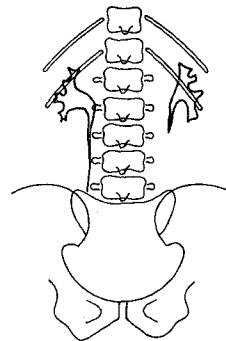


3ヵ月後

Case 9. (H.T.)



投与前



5ヵ月後

Fig. 2 Changes of intravenous pyelography after estramustine phosphate treatment

において全例に有効であった（有効率 100%）と報告している。最初より内分泌療法に反応しない症例および最初は反応していたが、後になり反応しなくなり再燃をおこしてくるような症例、すなわち内分泌療法に対して抵抗性をもった前立腺癌の治療法については前立腺癌治療上、重要な問題となってきている。ホルモン抵抗性前立腺癌に対しての estramustine phosphate の文献上の成績をみると、Szendroi ら (1974)⁷⁷ はホルモン抵抗性前立腺癌50例のうち、49%に腫瘤の縮小、64%に一般状態の改善をみたしと報告している。Mittelman ら (1976)⁸² は44例のホルモン抵抗性前立腺癌のうち、19%に他覚的改善、36%に自覚的改善がみられたと述べている。Chisholm ら (1977)⁹³ は30例のうち、27%に他覚的改善、33%に自覚的改善がみられたと報告し、Benson ら (1979)¹⁰² はホルモン抵抗性 Stage D の前立腺癌患者51例中、10%に他覚的改善、69%に自覚的改善がみられたと報告している。片山ら (1978)⁶¹ はホルモン抵抗性を示した10症例について検討し、その有効率は30%であったと報告している。今回のわれわれの検討においては、再燃症例6例に対して、有効1例、やや有効2例であった。Szendroi ら (1974)⁷⁷ や片山ら (1978)⁶¹ が指摘しているごとく、悪液質におちいっているような far-advanced な症例においては、estramustine phosphate の単独療法には限界があり、嚴重な hospitalization の下に、ほかの化学療法剤との併用療法が考慮されなければならないように思われる。

従来のエストロゲン療法においては反応しにくいといわれている尿管閉塞に起因する水腎・水尿管症⁹¹の改善が estramustine phosphate 投与によりみられたが、このような尿管閉塞をきたすものは poor differentiated な組織像を示すものに多いということと併せ考えると、今回のわれわれの成績は興味深い。

副作用についてみるとわれわれの今回の症例にては乳房腫脹、疼痛をきたしたものが多くみられたが、そのために服用の中断にいたったものは1例もなかった。片山ら (1974)⁶¹ も指摘しているように、われわれの症例においても、本剤投与前に貧血のみられた症例においては、貧血増強の傾向がみられたが、進行性ではなかった。

本剤の抗前立腺作用は中枢を介しての間接的作用¹¹⁾ および前立腺への直接作用が考えられる。Müntzing ら (1974)¹²² は baboon の前立腺において ⁶⁵Zn-uptake, arginase 活性, testosterone-5 α -reductase 活性などを estramustine phosphate が抑制することを報告し、Høisaeter (1975)¹³³ は *inv itro* 実験にてラット前立腺

への ³H-thymidine のとりこみを estramustine phosphate が抑制することを示している、estramustine phosphate の抗前立腺作用の大部分はエストロゲン様効果であるが¹⁴⁾が、われわれは¹⁵⁾ラットを用いたより厳密な *in vivo* 実験にて estramustine phosphate の抗前立腺作用は estradiol-17 β -monophosphate でもまた cytostatic moiety 部分でも補えないことを示し、estramustine phosphate の cytostatic な作用を明らかにした。Müntzing ら (1977)¹⁶⁾ は R-3327 ラット前立腺癌に対して estramustine phosphate が発育抑制作用のあることを示している。systemic に投与された estramustine phosphate は体内において速やかに dephosphorylated estramustine phosphate となる。また肝において dephosphorylated estramustine phosphate は estrone-cytostatic compound となり、ラット前立腺を用いた実験によると、この両者が前立腺内にとり込まれる¹⁶⁾。前立腺細胞内にとり込まれたこれら estrogen-cytostatic compound の明確な作用機序については不明な点が多く、これからの研究の待たれる分野であり、ホルモン反応性癌におけるホルモン-制癌剤複合体の治療剤としての開発のためにも究明されなければならない。

結 語

stramustine phosphate (Estracyt) を前立腺癌16例に経口投与し、投与後3カ月の時点にてその効果を志田ら²⁾により提唱された前立腺癌の臨床効果判定基準により判定された。

1. 新鮮症例10例についてみると、10例全例に有効であった。
2. 再燃症例6例に対しては3例に有効であった。
3. エストロゲン療法にては反応しにくいとされている尿管閉塞例にて、水腎水尿管の改善がみられた。
4. 副作用は乳房腫脹、疼痛などの変化がみられたが、投与中止にいたるほどではなかった。また、重篤な肝障害心障害はみられなかった。

(estramustine phosphate を提供された日本新薬株式会社に感謝する。本研究は文部省科学研究補助および厚生省がん研究助成金によるものである。)

文 献

- 1) Skinner, D. G.: Current concepts concerning carcinoma of the prostate. in Nyhus, L. (Editor), *Surgery Annual.*, pp. 393 New York, Appleton-Century Crofts, 1973.
- 2) 志田圭三・松本恵一・島崎 淳・西村隆一・竹内

- 弘幸・瀬戸輝一：前立腺癌における抗癌剤の臨床効果判定基準の提唱。西日本泌, **40**: 869, 1978.
- 3) Michigan, S. and Catalona, W. J.: Ureteral obstruction from prostatic carcinoma: Response to endocrine and radiation therapy. *J. Urol.*, **118**: 733, 1977.
 - 4) Andersson, L., Edsmer, F., Jonsson, G. & Konyres, I.: Estramustine phosphate therapy in carcinoma of the prostate. *Internat. Symp. Dusseldorf*, pp. 24~25 1975.
 - 5) Jonsson, G., Hogberg, B. and T. Nilsson: Treatment of advanced prostatic carcinoma with estramustine phosphate (Estracyt). *Scand. J. J. Urol. Nephrol.*, **11**: 231, 1977.
 - 6) 片山 喬・島崎 淳・大塚 薫・脇坂正美・石川 堯夫・中山 朝行・真鍋 溥・相川英男・村上 信乃：前立腺癌に対する Estramustine phosphate (Estracyt) の効果。泌尿紀要, **24**: 879, 1978.
 - 7) Szendroi, Z., Konyves, I., Szendi, L., Echhardt, S. & Hartay, F.: Estracyt in hormone-resistant prostatic carcinoma. *Internat. Urol. Nephrol.*, **6**: 101, 1974.
 - 8) Mittelman, A., Shukla, S. K. & Murphy, G. P.: Extended therapy of stage D carcinoma of the prostate with oral estramustine phosphate. *J. Urol.*, **115**: 409, 1976.
 - 9) Chisholm, G. D., O'Donoghue, E. P. N. & G. L.: The treatment of oestrogen-escaped carcinoma of the prostate with estramustine phosphate. *Brit. J. Urol.*, **49**: 717, 1977.
 - 10) Benson, R. C., Wear, J. B. and Gill, G. M.: Treatment of stage D hormone-resistant carcinoma of the Prostate with estramustine phosphate. *J. Urol.*, **121**: 452, 1979.
 - 11) McMillin, J. M., Seal, U. S. and Doe, R. P.: Effect of oral estramustine phosphate on pituitary, gonadal, and adrenal function in the green monkey (*Cercopithecus aethiops sabaeus*). *Invest. Urol.*, **15**: 151, 1977.
 - 12) Muntzing, J., Varkarakis, M. J., Yamanaka, H., Murphy, G. P. and Sandberg, A. A.: Studies of antiprostatic agents in the baboon. *Proc. soc. exper. biol. med.*, **146**: 849, 1974.
 - 13) Hoisaeter, P. A.: Incorporation of ³H-thymidine into rat ventral prostate in organ culture. Influence of hormone-cytostatic complexes. *Invest. Urol.*, **12**: 479, 1975.
 - 14) Yamanaka, H., Shimazak, J., Imai, K., Sugiyama, Y. and Shida, K.: Effect of estracyt on the rat prostate. *Invest. Urol.*, **14**: 400, 1977.
 - 15) 小屋 淳・中山英寿・今井強一・矢島久徳・湯浅久子・志田圭三：エストラサイトおよびその関連物質の抗前立腺作用の検討：第67回日本泌尿器科学会総会 予稿集。p. 82, 1979.
 - 16) Hoisaeter, P. A.: Studies on the conversion of oestradiol linked to a cytostatic agent (Estracyt) in various rat tissues. *Acta endocr.*, **82**: 661, 1976.

(1979年10月23日迅速掲載受付)