

Ethinylestradiol 内服による前立腺癌症例の gonadotropin 抑制効果及び臨床効果に関する検討

札幌医科大学泌尿器科学教室 (主任: 熊本悦明教授)

丸 田 浩
熊 本 悦 明

EFFECTS OF ETHYNYLESTRADIOL ADMINISTRATION ON GONADOTROPIN LEVELS AND CLINICAL EVALUATIONS IN PATIENTS WITH PROSTATIC CANCER

Hiroshi MARUTA and Yoshiaki KUMAMOTO

From the Department of Urology, Sapporo Medical College

(Director: Prof. Y. Kumamoto, M.D.)

Serum LH and FSH were measured by radioimmunoassay in five patients with prostatic cancer following castration and oral ethinylestradiol administration. Serum acid phosphatase levels of 10 patients were also examined to evaluate the clinical efficacy of ethinylestradiol for treating the prostatic cancer.

Of four castrated patients who received the ethinylestradiol at the dose of 0.15 mg/day for 10-14 days, LH and FSH levels of two patients were suppressed significantly, but were not suppressed to the level of prepubertal value. LH and FSH of two other patients were not suppressed at the dose of 0.15 mg/day. To suppress the gonadotropin of castrated male completely to the prepubertal level, it was needed to administer the ethinylestradiol at the dose of 1.5 mg/day for about 20 days.

Of 9 patients who showed the elevated acid phosphatase level before treatment, one patient showed normal level after castration, the acid phosphatase levels of five other patients became normal following the castration and ethinylestradiol administration.

From the finding of normal acid phosphatase level following ethinylestradiol administration, ethinylestradiol was considered to be the effective drug for the prostatic cancer.

Key words: ethinylestradiol, gonadotropin, acid phosphatase, prostatic cancer,

緒 言

estrogen は、間脳を介して、または下垂体に直接作用して gonadotropin を抑制することが知られている。この機序に基づいて、前立腺癌患者に estrogen を投与する antiandrogen 療法が行なわれている。投与した estrogen 量と抑制された血中 testosterone 値との関連性の検討は臨床上 estrogen 投与量を決める上で、きわめて重要な問題であり、すでにいくつかの報告もある。その場合抑制機序が主として gonadotropin 分泌抑制を介して行なわれていることから、当

然投与 estrogen 量と gonadotropin level との関係に議論は集中、ひいては男子における gonadotropin の feedback factor を議論することにもなり、この問題はいろいろな意味で興味ある問題と言えよう。

一般に男子に estrogen を投与した場合、LH、FSH の反応は、estrogen の投与量によって違いのあることが知られている。男子の1日の production rate に相当する量 (estradiol 30~40 µg/day) を投与した場合は、FSH は抑制されるが LH に変化なく、投与量をさらに増すと LH も抑制されるとされている¹⁾。

また estrogen の投与方法としては、注射投与と経口

投与が可能であるが, estrogen dose と反応とを詳細に論ずるために, 多くの報告では, (投与した量が正確に血中 level に反映するよう) 点滴の形で投与していることが多い. しかし一般臨床ではむしろ経口投与が繁用されているのが現状であり, その点を考えてわれわれは, ethynylestradiol を経口的に投与した場合の gonadotropin その他への影響を検討するとともに, 実際臨床での前立腺癌治療上の効果もあわせて検討したので報告する.

対 象・方 法

ethynylestradiol を投与した症例は, 触診所見, レ線検査, acid phosphatase 値などから, 前立腺癌を疑い, 針生検で組織学的に診断した10名の前立腺癌患者(年齢66歳~84歳, 平均74歳)である(Table 1). まずcastration を施行し, 術後7~10日放置ののち, ethynylestradiol を投与した. 投与方法は2つの方法にしたがった. 1つは投与量 1.5 mg/day 群, もう1群は 0.15 mg/day 10~14日間投与の後 1.5 mg/day に増量した. 血中 LH, FSH は3~5日おきに採血, RIA 法で測定した.

また ethynylestradiol の前立腺癌に対する臨床効果を検討するため, acid phosphatase の測定も行なった. acid phosphatase の測定は, Kind-King 法により, 正常値は, total acid phosphatase 1.7~7.2 IU/l, prostatic acid phosphatase 0~1.7 IU/l である.

結 果

I ethynylestradiol 投与による gonadotropin 値について

ethynylestradiol 投与後 gonadotropin 値を経時的に検討しえた5例の所見を Fig. 1~5 に示した. 0.15 mg/day の投与量で著明に抑制されたのは1例(症例

5)のみであったが(Fig. 1), この例においても14日間の投与で, LH, FSH は prepubertal level にまでは低下しなかった. 症例4は, 0.15 mg/day 14日間の投与で, LH は一時低下したがその後むしろ上昇した(Fig. 2). 症例1は, 0.15 mg/day の投与で LH, FSH は低下したが十分な低下はしなかった(Fig. 3). 症例3は, 0.15 mg/day 7日間の投与で LH, FSH は低下したが抑制は十分でなく, prepubertal level の低値までの抑制には, 1.5 mg/day でおおよそ20日間を要した(Fig. 4). 症例8では, 最初から 1.5 mg/day を投与したため, LH, FSH は prepubertal level にまで抑制された. しかしその値に至るのに, やはり20~25日の期間を要している(Fig. 5).

これらの結果から, ethynylestradiol 0.15 mg/day の投与では gonadotropin の抑制は十分でなく, 1.5 mg/day 投与でも完全な抑制には20日間くらいの期間を要することが明らかになった.

II 前立腺癌に対する臨床効果について

ethynylestradiol を前立腺癌患者に投与した場合の臨床効果を, 前立腺触診所見, acid phosphatase, (Total および prostatic) の面から検討した.

1) acid phosphatase について(Fig. 6~Fig. 15)

治療前に acid phosphatase は9/10例に上昇を認めていた. castration, ethynylestradiol 投与による acid phosphatase (total, prostatic) の経過は Fig. 6~15のごとくである. castration のみで acid phosphatase が正常化したのは, 1例(症例3, Fig. 8)のみであった. 一方, castration により低下するが正常域まではいならず, ethynylestradiol 投与により正常化したのは5例(症例1, 2, 4, 6, 10, Fig. 6, 7, 9, 11, 15)に認められた. また castration, ethynylestradiol 投与でも acid phosphatase が高い値を保ち低下しなかったのは2例(症例5, 7, Fig. 10, 12)であった. しかし, 症例7は, CDDP, ペプレオマイシンの併用に

Table 1. 対 象

Case No.	Name	Age	Stage	投与期間	前立腺触診所見	acid phosphatase	副作用
1	柳○菊○	78	D	1.5ヶ月	slightly enlarge→flat	や・高値→正常化	なし
2	藤○留○助	78	D	1.5ヶ月	rather small→flat	高値→正常化	"
3	箭○射○	84	D	2ヶ月	markedly enlarge→flat	"	"
4	藤○順○	75	A	3ヶ月	" "	"	GOT, GPT ↑ ≧ 中止 黄疸出現
5	北○多○男	67	D	"	markedly enlarge→不変	や・高値→不変	なし
6	赤○登○治	72	D	5ヶ月	slightly enlarge→flat	高値→正常化	"
7	村○慶○	72	D	7ヶ月	markedly enlarge→flat	高値→不変	"
8	石○留○	83	A	9ヶ月	" "	正常→正常	胃腸障害あり ≧ 中止
9	千○兵○	66	A	11ヶ月	moderately enlarge→flat	高値→正常化	なし
10	藤○義○	71	D	18ヶ月	markedly enlarge→flat	"	"

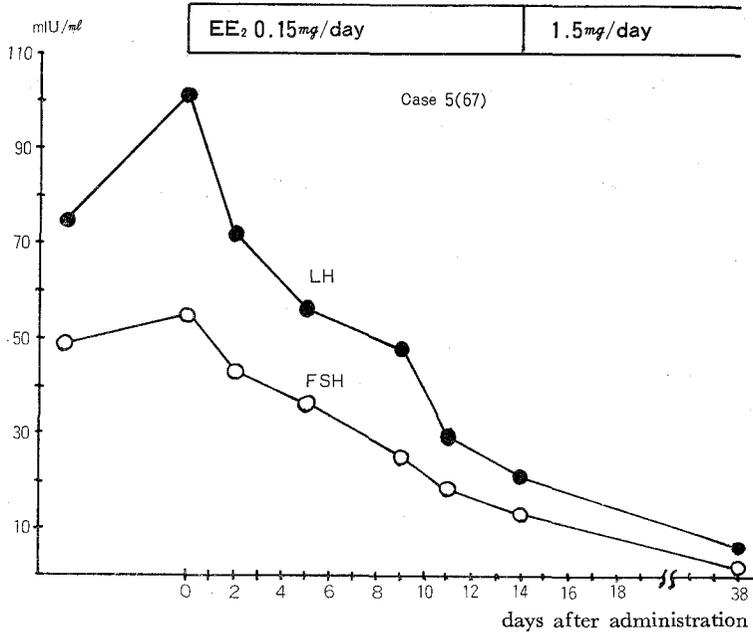


Fig. 1. Serum gonadotropin levels following ethinylestradiol administration

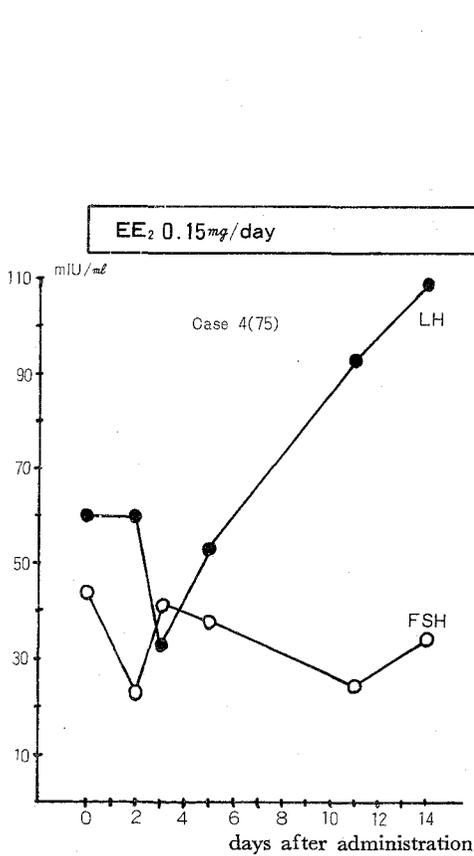


Fig. 2. Serum gonadotropin levels following ethinylestradiol administration

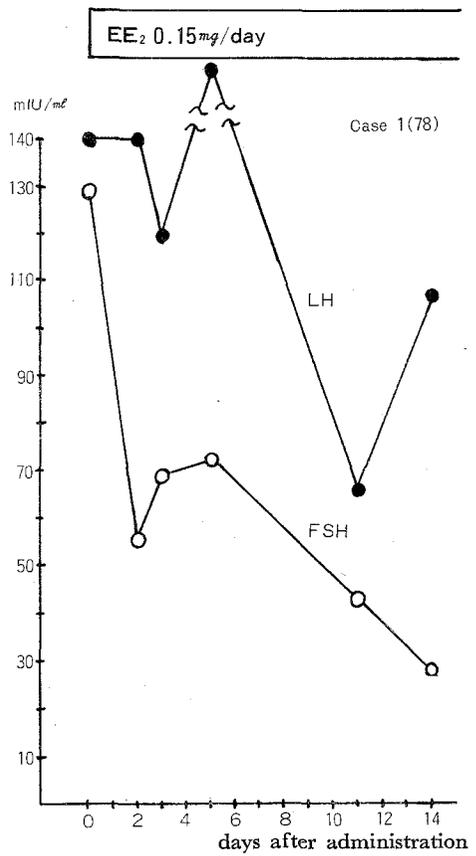


Fig. 3. Serum gonadotropin levels following ethinylestradiol administration

よりかなり低下させることができた。なお、治療の一時期 acid phosphatase が高かった症例 9 は, castration 前にすでに正常化しており (Fig. 14), 症例 8 は, 最初から acid phosphatase は正常であったので (Fig. 13), これら 2 例の ethynylestradiol による効果は, この指標を用いては判定できなかった。

2) 前立腺触診所見について

ほぼ全例で, castration のみで前立腺はかなり縮小している。このため ethynylestradiol の効果を見るためには, 投与後ある程度長期間経過を追う必要がある。しかし今回われわれが観察しえた期間は短く, 1.5カ月~18カ月であったため, 薬剤の前立腺縮小

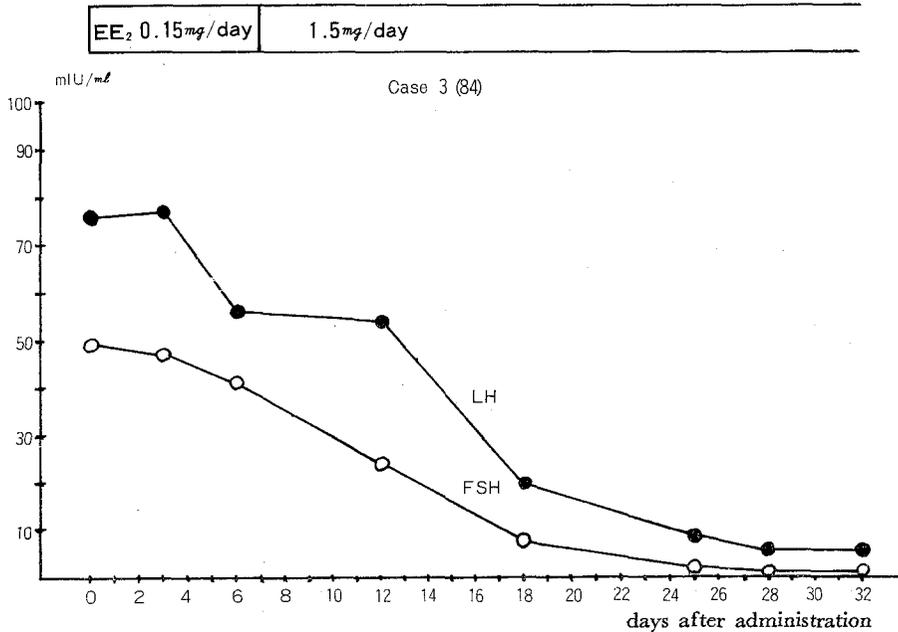


Fig. 4. Serum gonadotropin levels following ethynylestradiol administration

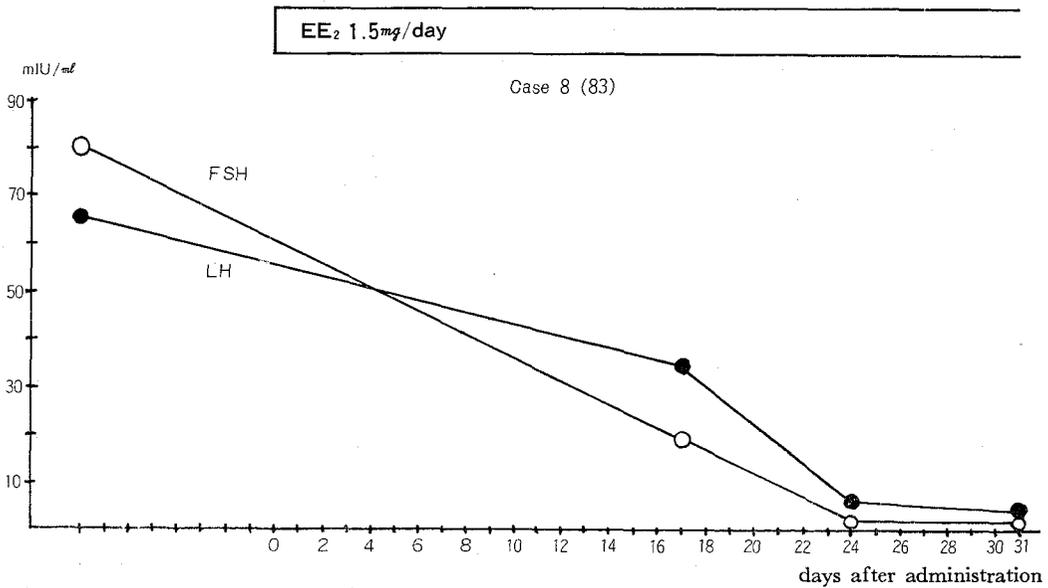


Fig. 5. Serum gonadotropin levels following ethynylestradiol administration

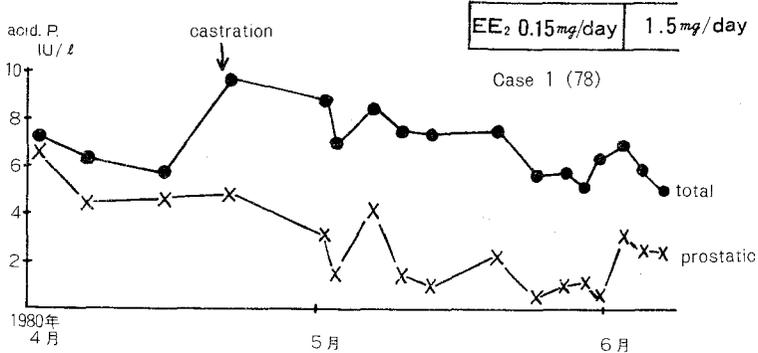


Fig. 6. Changes of total and prostatic acid phosphatase levels following castration and ethinylestradiol administration

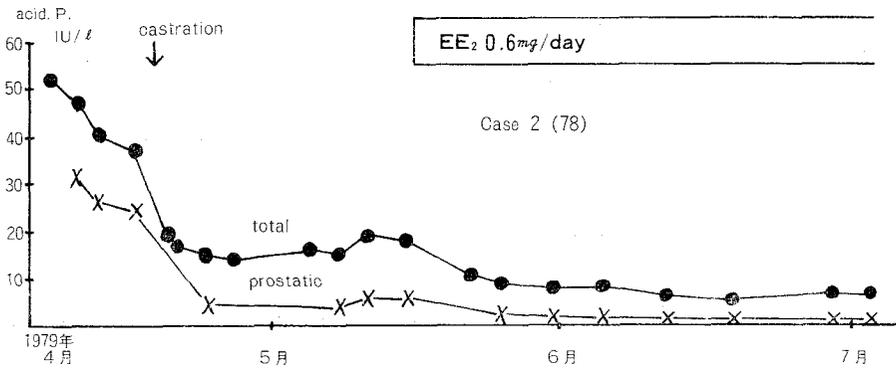


Fig. 7. Changes of total and prostatic acid phosphatase levels following castration and ethinylestradiol administration

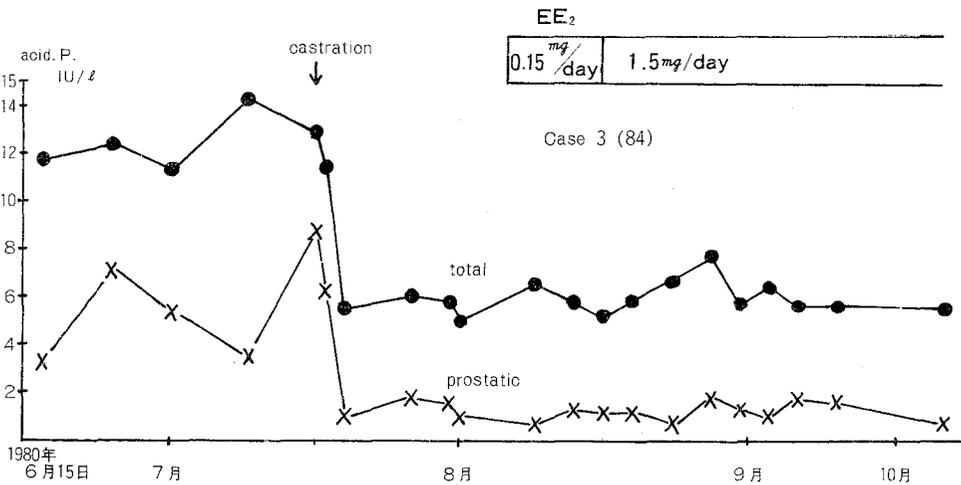


Fig. 8. Changes of total and prostatic acid phosphatase level following castration and ethinylestradiol administration

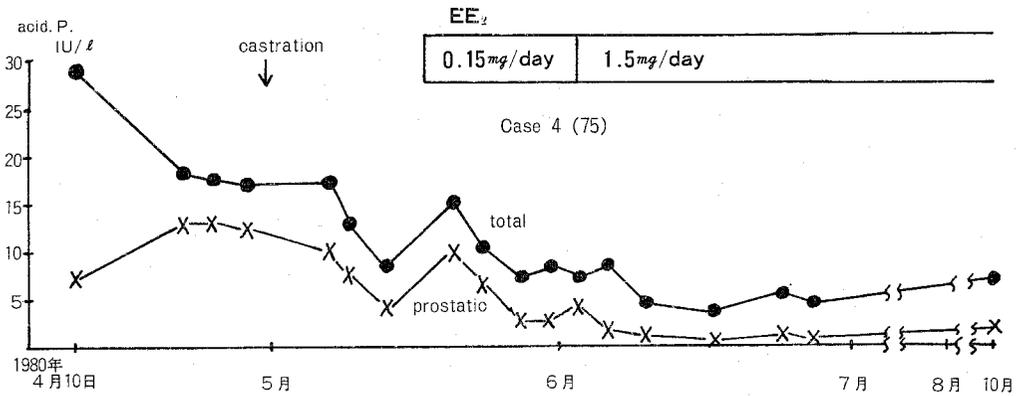


Fig. 9. Changes of total and prostatic and phosphatase levels by following castration and ethynylestradiol administration

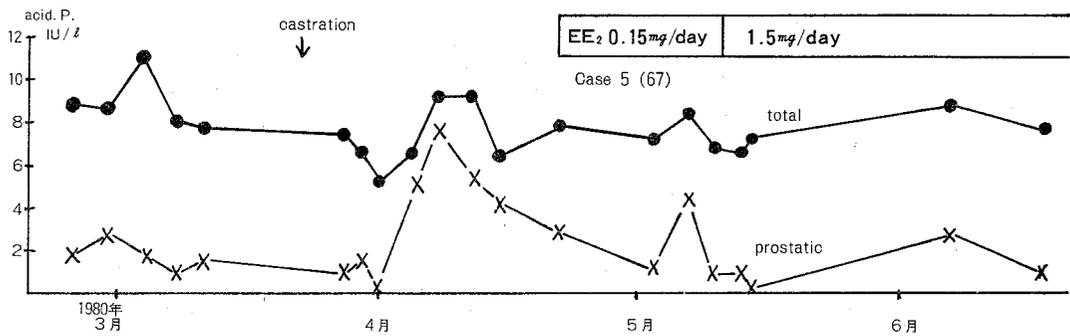


Fig. 10. Changes of total and prostatic acid phosphatase levels following castration and ethynylestradiol administration

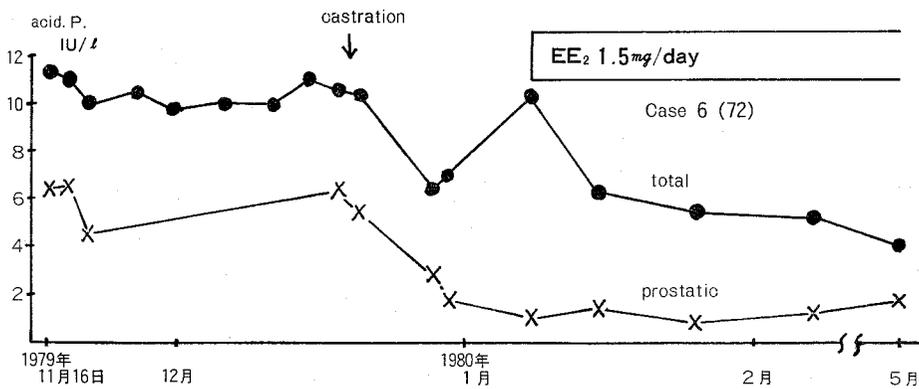


Fig. 11. Changes of total and prostatic acid phosphatase levels following castration and ethynylestradiol administration

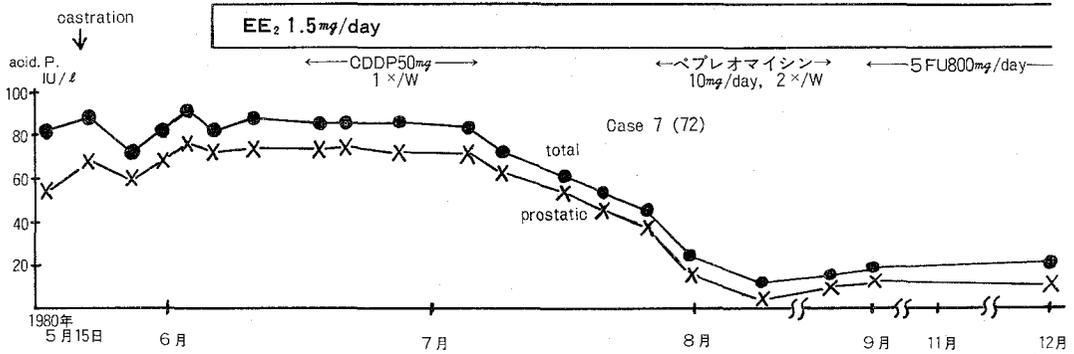


Fig. 12. Changes of total and prostatic acid phosphatase levels following castration and ethynylestradiol administration

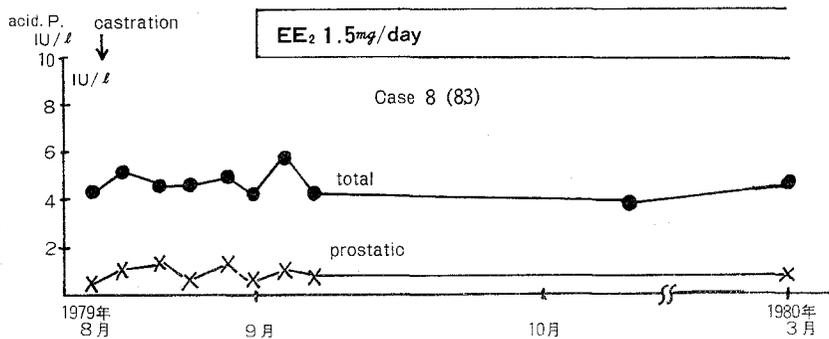


Fig. 13. Changes of total and prostatic acid phosphatase levels following castration and ethynylestradiol administration

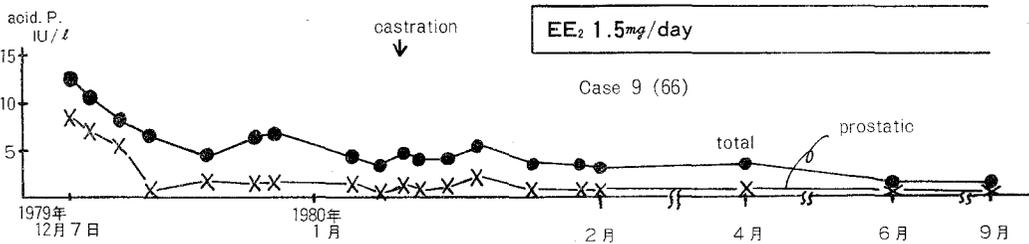


Fig. 14. Changes of total and prostatic acid phosphatase levels following castration and ethynylestradiol administration

効果を明確にすることはむずかしい。ただ比較的長期間観察した例でも、前立腺の増大傾向は認められなかった。

3) 総合効果判定

acid phosphatase および前立腺触診所見から10例中8例(80%)が有効と判定された。

考 察

I ethynylestradiol と gonadotropin

estrogen を投与した場合の、男子血中 gonadotropin

の抑制に関する検討には多くの報告がある。しかしこれらの報告では、投与した estrogen の種類や投与経路、投与対象が多岐にわたっている。たとえば、estrogen としては ethynylestradiol, estradiol benzoate, diethylstilbestrol などが投与され、対象も男子に限っても、eugonadal male, castrated male, Klinefelter's syndrome など種々の gonadotropin 状態に投与されている。そのためこれらの成績を解釈する際には、対象および薬剤の多様性を充分念頭におく必要がある。

まず eugonadal male を対象とした報告について検

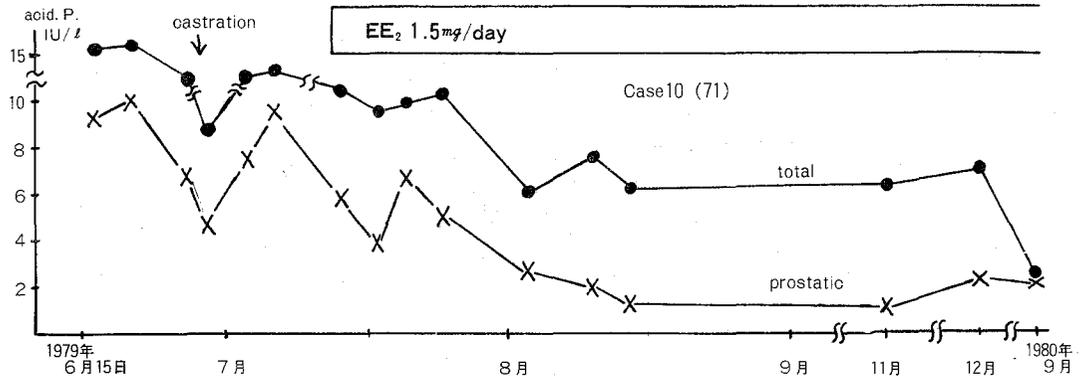


Fig. 15. Changes of total and prostatic acid phosphatase levels by following castration and ethynylestradiol administration

討してみる。Kulin (1972)¹⁾ は, eugonadal male に ethynylestradiol を経口投与し, FSH を投与前値よりも有意に低下させるためには, 最低 0.042 mg/day 7日間の投与が必要であり, LH については 0.05 mg/day 以上7日間の投与が必要であると述べている。同様の結果は, Paul F.A. Van Look (1977)²⁾ によっても報告されている。投与量を増すと FSH, LH の抑制はより著明となり, Smals (1974)³⁾ は, ethynylestradiol を 0.15 mg/day 7日間内服させると, LH は投与前より30%低下し, FSH は78%低下すると述べている。また, Paul F.A. Van Look (1977)²⁾ は, 0.2 mg/day 3日間の内服で, LH は投与前の50%に低下したが, FSH の低下は LH ほどではないと述べている。北島 (1978)^{4,5)} は, 非去勢前立腺癌患者に ethynylestradiol 1 mg/day 14日間経口投与し, LH, FSH は 3 mIU/ml 以下になったと報告している。

さらに ethynylestradiol を点滴静注で投与した報告では, Sherins, Loriaux (1973)⁶⁾ は, 0.09 mg/day 4日間点滴すると LH, FSH とともに, 投与前の30%に低下すると述べており, Santen (1977)⁷⁾ は, 0.09 mg の ethynylestradiol を6時間にわたって点滴すると, 点滴終了時で LH, FSH はおよそ投与前の75%に低下すると報告している。

このように, eugonadal male に ethynylestradiol を投与して, LH, FSH を抑制しようとする場合, 点滴静注で 0.09 mg/day, 経口投与では 0.15~0.2 mg/day 7日間程度の投与量が必要と思われる。

つぎに, 去勢男子を対象とした報告について検討した。本邦では, 前立腺癌の antiandrogen 療法として, まず去勢術を施行する場合が多い。去勢により, gonadotropin は当然上昇するが, われわれの data で

は⁸⁾, 去勢術後1週間で, LH は平均3.5倍, FSH は平均2.6倍に上昇し, この上昇は術後40日でもまだ認められていた。このような去勢による gonadotropin 上昇状態に ethynylestradiol を投与した報告としては, 以下のような報告がある。Goh (1980)⁹⁾ は, 性転換の目的で去勢した男子に, ethynylestradiol 0.005~0.2 mg を7時間にわたって点滴静注し, 0.08 mg/7h の投与で, LH は投与前の50~60%に, FSH は70~80%に抑制され, 0.2 mg/7h の投与量では, LH は20%に, FSH は60%に抑制されたと述べている。

Walsh (1973)¹⁰⁾ は, 前立腺癌で castration をした男子に 0.005~0.3 mg/day の ethynylestradiol を順次増量しつつ経口投与し, gonadotropin を測定している。これによると, LH, FSH を assay の sensitivity 以下に完全に抑制するには, 0.15~0.3 mg/day 2週間の内服が必要であると述べている。われわれも (1974)¹¹⁾ diethylstilbestrol diphosphate, hexestrol については, LH, FSH を sensitivity 以下に抑制するために, DES-diphosphate で 30~60 mg/day, hexestrol で 10~30 mg/day の内服が必要であることをすでに報告した。今回 ethynylestradiol について検討したところ 0.15 mg/day 10~14日間内服であきらかな抑制がみられたのは1例のみであり, 他の例の抑制は不十分であった。また抑制された1例でも LH, FSH の値は prepubertal level にまで低下しなかった。1.5 mg/day に増量すると全例において抑制は十分であり, prepubertal level にまで低下した。

ethynylestradiol の投与量について今回のわれわれの結果が Walsh らの報告と異なった原因としては, 投与法の違いがあると思われる。Walsh らは, 0.005 mg/day から2週ごとに投与量を増し, 0.15~0.3 mg/

day の投与量に至るまでにおよそ10週を要している。また、0.02 mg/day の投与量でも8~12週投与すると、LH, FSH は十分に抑制されるとも述べている。これに対し、われわれの所見は0.15 mg/day, 10~14日の時点での data であり、血中 LH, FSH を ethynylestradiol で十分に抑制しようとする場合、投与量とともに投与期間も重要な factor となっていることが考えられる。事実、われわれも去勢した前立腺癌患者に DES-diphosphate 1000 mg/day という大量を投与し、LH, FSH の抑制を検討したところでも⁸⁾、prepubertal level の抑制までに約10日を要したという所見を得ている。これらの結果を考えあわせると、ethynylestradiol を少量でも長期間投与するならば、LH, FSH はかなりの level まで抑制しうるものであり逆に大量投与しても、十分な抑制には20日前後の時間を要するといえることができる。

II 前立腺癌治療剤としての ethynylestradiol について

前立腺癌患者への estrogen 投与は、antiandrogen 療法としてすでに確立しており、臨床的にも一定の効果をあげている。われわれも(1973年)¹¹⁾前立腺癌に DES-diphosphate または hexestrol を投与した場合の臨床効果について検討し、castration したうえで estrogen 剤を長期間服用した群ほど、生存率の高いことを報告した。今回は ethynylestradiol について acid phosphatase, 触診所見の面から検討した。その結果 acid phosphatase は castration のみによってもある程度低下するが、正常化しない症例は、ethynylestradiol 投与によってさらに低下し正常化するという結果を得た。一方前立腺は androgen dependent organ であるため、castration のみによっても縮小するので、estrogen 剤の効果をみるためには長期間の follow-up が必要である。今回われわれが検討した症例の観察期間は1.5~18カ月と比較的短い。比較的長期間(6カ月以上) follow-up した4例では、抑制縮小された前立腺は増大傾向を認めなかった。同様の結果は北島ら(1978年)^{4,5)}も報告している。それによると、13例の前立腺癌患者に2~12カ月間 ethynylestradiol 1 mg/day を投与したところ、gonadotropin, testosterone は抑制され、前立腺の縮小、軟化を認めたと報告している。

本剤服用による副作用は、1例に黄疸の出現、1例に胃腸障害を認めた。黄疸出現の症例は、TUR 時に輸血をうけているので、estrogen 剤によるものか否か明らかでなかったが、悪化を懸念して投薬を中止した。また他の1例は、stage A であるため、胃腸症状

出現の時点で服用中止とした。

本剤の前立腺癌治療剤としての効果は、1日1.5mg 投薬で gonadotropin, testosterone, acid phosphatase に対する抑制力から考えて、他の estrogen 製剤同様十分期待しうるものと考えられる。

結 語

ethynylestradiol を10名の除勢した前立腺癌患者に投与し、男子における ethynylestradiol と gonadotropin の関係、および前立腺癌に対する臨床効果を検討し以下の結果を得た。

1. ethynylestradiol 0.15 mg/day 内服で、明らかな LH, FSH の抑制がみられたのは1例のみであり、他の例は1.5 mg/day の投与で prepubertal level に抑制された。
2. ethynylestradiol 1.5 mg/day の投与量でも LH, FSH の十分な抑制には、20日前後の投与期間を要した。
3. 前立腺癌に対する治療薬としては、ethynylestradiol 1.5 mg/day 投与で、gonadotropin acid phosphatase に対する抑制力から十分に期待しうると思われる。

文 献

- 1) Kulin HE, Reiter EO: Gonadotropin suppression by low dose estrogen in men: Evidence for differential effects upon FSH and LH. *J Clin Endocr Metab* 35: 836~839, 1972
- 2) Van Look PFA, Hunter WM, Corken CS, Baird DT: Failure of positive feedback in normal men and subjects with testicular feminization. *Clin Endocr* 7: 353~366, 1977
- 3) Smals AGH, Kloppenborg PWC, Lequin RM, Benraad THJ: The effect of oestrogen administration on plasma testosterone: FSH and LH levels in patients with Klinefelter's syndrome and normal men. *Acta Endocr.* 77: 765~783 1974
- 4) 北島直登・間宮紀治・西村隆一・高井修道: 前立腺癌の ethynylestradiol 療法(第1報, plasma testosterone の変動について). *日泌尿会誌* 69: 514, 1978
- 5) 北島直登・井田時雄・間宮紀治・西村隆一・高井修道: 前立腺癌の ethynylestradiol 療法. *日泌尿会誌* 69: 629, 1978
- 6) Sherins RJ, Loriaux DL: Studies on the role

- of sex steroids in the feedback control of FSH concentrations in men. J Clin Endocr Metab 36: 886~893, 1973
- 7) Santen RJ: Independent effects of testosterone and estradiol on the secretion of gonadotropins in man. In The Testis in Normal and Infertile Men, Ed. by Troen P, Nankin HR, pp.197~211 Raven Press, NY, 1977
- 8) 丸田 浩・青山龍生・熊本悦明: 睾丸下垂体系の研究第3報. 去勢および性 Hormone 投与による gonadotropin の変動について. 日泌尿会誌 65: 761~774, 1974
- 9) Goh HH, Chew PCT, Karim MM, Ratnam SS: Control of gonadotrophin secretion by steroid hormones in castrated male transsexuals. I. Effects of oestradiol infusion on plasma levels of FSH and LH. Clin Endocr 12: 165~175, 1980
- 10) Walsh PC, Swerdloff DS, Odell WD: Feedback control of FSH in the male: Role of oestrogen. Acta Endocr 74: 449~460, 1973
- 11) 熊本悦明・丸田 浩・青山龍生: 前立腺癌の Antiandrogen therapy 主として Estrogen 投与の意義. 癌の臨床 19: 445~450, 1973
(1981年4月13日迅速掲載受付)

アレルギー性疾患 慢性肝疾患に……

■グリチルリチン製剤 強力ネオミノファーゲン

健保略称 強ミノC

●作用
抗アレルギー作用, 抗炎症作用, 解毒作用, インターフェロン誘起作用, および肝細胞障害抑制・修復促進作用を有します。

●用法・用量 1日1回, 1管(2ml, 5ml, または20ml)を皮下または静脈内に注射。
症状により適宜増減。
慢性肝疾患には, 1日1回, 40mlを静脈内に注射。年齢, 症状により適宜増減。

●適応症
アレルギー性疾患(喘息, 蕁麻疹, 湿疹, ストロフルス, アレルギー性鼻炎など)。食中毒。薬物中毒, 薬物過敏症, 口内炎。
慢性肝疾患における肝機能異常の改善。

●内服療法には **グリチロン** 錠二号

包装 20ml 5管・30管, 5ml 5管・50管, 2ml 10管・100管
*使用上の注意は, 製品の添付文書をご参照下さい。

包装 1000錠, 5000錠

健保適用

株式会社 ミノファーゲン製薬本舗 (〒160) 東京都新宿区新宿3-1-12