

カルシ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

昭和大学医学部泌尿器科学教室（主任：今村一男教授）
 桧垣 昌夫・小川 肇・内藤 善文・吉田 兼司
 島田 誠・斉藤 豊彦・今村 一男

ANALGESIC EFFECTS OF PORCINE CALCITONIN IN PATIENTS WITH METASTATIC BONE LESIONS OF PROSTATIC CANCER

Yoshio HIGAKI, Hajime OGAWA, Yoshifumi NAITOH, Kenji YOSHIDA,
 Makoto SHIMADA, Toyohiko SAITOH and Kazuo IMAMURA

*From the Department of Urology, School of Medicine, Showa University
 (Director: Prof. K. Imamura)*

It has been recently reported that calcitonin is effective in the treatment of bone metabolic disorder, especially in alleviating bone pains. We studied analgesic effects of porcine calcitonin (PCT) in patients with metastatic bone lesions of prostatic cancer and obtained the following results.

PCT was administered to six patients, and found to be considerably effective in all patients; complete relief of pain was obtained in four patients and marked improvement in two patients.

In-patients received 80I.U. of PCT twice a day intramuscularly, and out-patients 160I.U. once a day. Analgesic effect was found to be more evident in the group of in-patients than out-patients. One patient complained nausea and vomiting during PCT administration, but those symptoms were alleviated and diminished by the reduction of PCT dosis. No side effects of PCT were found in blood counts and serum biochemical examination.

The analgesic mechanism of PCT is not clear at present. Further studies are expected to elucidate it.

Key words: Calcitonin, Analgesic effects, Bone metasis, Prostatic cancer.

1. 緒 言

骨代謝性変化を伴う諸疾患の骨変化およびいわゆる骨性疼痛に対し最近 calcitonin が有効であるという報告が多い。今回われわれは、骨転移を伴った前立腺癌症例でいわゆる骨性疼痛を伴った症例に対し、porcine calcitonin を使用しきわめて有効であったのでここに報告する。

2. 対象および投与方法

組織学的に前立腺癌と確認され、X-Pおよび骨シンテグラムで骨転移があると診断された症例で、そのためと思われる腰痛ないしは下肢痛を有した6例を対象

とした。年齢構成は70～80歳である。投与方法は porcine calcitonin (以下 PCT) (Calcitar®) 80 I.U. を1日2回筋肉内注射し疼痛の程度により漸次減量、中止することを原則とした。投与日数、投与総量、併用治療剤は Table 1 に示した。

3. 判 定

患者の疼痛の程度および疼痛による生活様式の制限の程度を表現するために pain score¹⁾ (Table 2) と performance status²⁾ (Table 3) を用い評価を行なった。また、判定は pain score により (Table 4) に示すごとく pain score 3→0, 2→0 を著効, 3→1, 3→2, 2→1 を有効, 変化のなかったものおよび疼痛の増

Table 1 症例及びPCT投与量

症 例	年 令	骨転移部位	疼痛部位	疼痛程度 (Pain Score)	前 治 療	カルシトニン投与		併用療法	
						投与期間	総量(I.U.)		
1	T. S.	77	骨盤・腰椎	腰部・下肢	3	除率術	26日	4,160	Estracyt 560mg/day
2	M. M.	80	腰椎	腰部	2	除率術 Hexron 30mg/day	12日	1,600	Hexron 30mg/day
3	Y. O.	72	腰椎	腰部	2	除率術 Estracyt 560mg/day	77日	3,600	Estracyt 560mg/day
4	S. A.	74	肋骨・大腿骨・ 腰椎・骨盤	全身の関節	3	なし	41日	2,480	Honvan 200mg/day 5-Fu 900mg/day
5	T. H.	70	胸腰椎・骨盤・ 両大腿骨	腰部	3	除率術 Estracyt 560mg/day	118日	11,360	Estracyt 560mg/day
6	S. M.	76	骨盤・腰椎・ 肋骨	腰部	3	除率術 Honvan 300mg/day 5-Fu 900mg/day	112日	11,680	Honvan 200mg/day 5-Fu 900mg/day

Table 2 Pain Score

痛くて動けないもの	3
痛いけど動けるもの	2
少し痛いもの	1
痛くないもの	0

Table 3 Performance status

Grade	Performance status
0	Able to carry out all normal activity without restriction.
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out light work.
2	Ambulatory and capable of all self-care but unable to carry out any work; up and about more than 50% of waking hours.
3	Capable of only limited self-care; confined to bed or chair more than 50% of waking hours.
4	Completely disabled; cannot carry on any self-care; totally confined to bed or chair.

Table 4 Pain Score による評価

3	→	0	著	効
2	→	0		
3	→	1		
3	→	2	有	効
2	→	1		
3	→	3		
2	→	2	無	効
1	→	1		

悪を示したものを無効とした。

4. 成 績

(1) 疼痛に対する効果

Table 5 に示すごとく6例中4例(症例1, 2, 5, 6)に疼痛の消失を認めた。特に症例1, 4, 6については疼痛の自制が困難でPCT開始当初は他の鎮痛剤の併用を行っていたがTable 5 に示すごとくPCI 1日~14日の投与で鎮痛剤を併用することなく自制可能な状態となった。疼痛消失の発現時期は著効

Table 5 治療効果及び併用した鎮痛剤

症例	Pain Score		Performance Status		効果発現時期	使用した鎮痛剤および投与日数			効果
	使用前	使用後	使用前	使用後					
1 T. S.	3	0	4	1	7日	Pentazocine	1回15mg	1日	著効
2 M. M.	2	0	2	0	6日	なし			著効
3 Y. O.	2	1	2	1	7日	なし			有効
4 S. A.	3	1	4	1	28日	Pentazocine Indometacin Supp.	1回15mg 50mg	1日 4日	有効
5 T. H.	3	0	4	1	66日	Indometacin Supp.	50mg	7日	著効
6 S. M.	3	0	4	1	35日	Indometacin Supp.	50mg	14日	著効

Table 6 血清Ca, P, Al-p, Acid-pの変動

症例 No.	Ca		P		Al-p		Acid-p	
	前	後	前	後	前	後	前	後
1	9.1	8.0	1.9	1.6	91.5	58.9	4.17	1.77
2	8.8	8.8	1.8	2.2	2.1	2.4	0.686	0.66
3	8.8	8.7	2.9	3.1	1.8	1.6	0.436	0.469
4	8.0	7.8	(4.0)	3.3	6.4	6.3	2.251	1.162
5	9.1	8.4	3.5	3.7	78.8	33.7	2.528	1.820
6	8.5	9.0	2.8	2.8	2.4	1.6	0.52	0.22
平均	8.72	8.45	2.82	2.78	30.5	17.4	1.7652	1.0168
S. D.	0.4167	0.4722	0.8658	0.7679	42.5548	23.8136	1.4888	0.6776
検定	t=1.1644	p=0.2968	t=0.2024	p=0.8475	t=1.5749	p=0.1761	t=2.005	p=0.1013

例においても7日から66日とまちまちであった。また、performance status についても疼痛の軽減ないし消失により全例に著しい改善が認められた。

(2) 臨床検査成績に及ぼす影響

使用前後の血液一般検査、肝機能検査、腎機能検査における変動は認めなかった。血液Ca値、血液P値についても投与前全例が正常値を示しており、また、使用前後における変動も有意差を認めなかった (Table 6)。これは、calcitonin は血液Ca値正常者に対しては、血液Ca値を低下させないという現在までの報告と同様の結果であった。またAl-P, Acid-P, についても症例1, 5を除くと、使用前後で有効な変動を認めていない。症例1, 5では両者が投与後に低下しているが、これは前立腺癌への他の併用療法の効果によるものと思われる。現在までの報告によれば、血中Al-Pが高値を示しているのに対しcalcitoninはAl-Pを低下させるとするものが多いが、Al-P正常者では一定の傾向は得られておらず、

これも症例1, 5を除けば今までの報告と同様であった。

(3) 副作用について

症例4における嘔気、嘔吐の出現以外には副作用を認めなかった。また、この症例の場合、投与量を減少したことにより症状は軽減、消失した。この消化器系の症状は本剤の副作用の発現頻度で最も多いものとされており、伊丹らは悪心10.7%、食欲不振3.6%、嘔吐3.6%が出現したと報告している。

5. 症 例

症例1. T.S. 77歳、男子

1974年11月25日、腰痛および左下肢痛、頻尿で受診、前立腺癌および骨転移と診断した。ただちに除癌術を施行し女性ホルモン療法を行っていたが、1977年12月自覚症状の改善を見たため、本人の判断で治療を中止した。1979年1月29日、腰痛、大腿部痛が出現し車椅子で来院し、ただちに入院、estracyt 560 mg/

日と同時に PCT 80 I. U. の朝夕筋注を開始したところ pentazocine 15 mg 筋注を入院時に使用しただけで7日目には疼痛はほとんど消失し、歩行可能となった。PCT は同量で同年2月23日まで継続し同日退院した。

症例2, M.M. 80歳, 男子

1978年9月3日, 尿閉で受診, 前立腺癌と診断し, 1978年10月26日除癌術を施行し以後 Hexron 30 mg/日で経過観察中のところ, 1979年2月初旬ごろより腰痛が出現した。このため同年2月24日より外来にて PCT 160 I.U. の毎日投与を開始したところ, 鎮痛剤を投与することなく約1週間の PCT 投与で疼痛は消失した。

症例3, Y.O. 72歳, 男子

1977年4月13日, 尿閉で受診し精査の結果前立腺癌と診断した。ただちに女性ホルモン療法を開始し, 1977年10月6日除癌術を施行した。以後外来にて estracyt 560 mg/日にて経過観察中のところ, 1979年4月7日腰痛のため入院した。ただちに PCT 80 I.U. 朝夕筋注を開始したところ, 鎮痛剤を使用することなく11日目にはほとんど疼痛は消失し, 1979年6月27日退院した。

症例4, S.A. 74歳, 男子

1979年4月27日全身の筋肉痛および胸部単純撮影における骨転移の精査を目的として, 寝台車で来院した。同日入院となり精査の結果, 前立腺癌と診断し, 1979年5月21日除癌術を施行, ただちに 5 Fu+Honvan 200 mg/日を開始した。なお, これにききだち骨転移による疼痛に対し, 1979年4月27日より PCT 朝80 I.U. 夕筋注を開始したが, 嘔気, 嘔吐が出現し同月23日より PCT 40 I.U. 朝夕筋注に減量した。このため, 嘔気, 嘔吐はほとんど消失し, 1979年6月6日まで同量投与を行なった。疼痛に対しては, 入院時 pentazocine 15 mg 筋注以後4日間インドメタシン坐薬を使用した, 6日目より疼痛軽減のため鎮痛剤が不要となり, 14日目ごろからは歩行も可能となり, ほとんど疼痛の消失を見, 1979年6月13日独歩にて退院した。

症例5, T.H. 70歳, 男子

1978年4月28日, 尿閉で受診し精査の結果前立腺癌と診断し, ただちに estracyt 560 mg/日を開始した。1978年9月18日除癌術を施行し, 以後外来にて estracyt 560 mg/日で経過観察中のところ, 1979年7月ごろから腰痛が出現, 不眠状態となった。このために1979年7月17日より PCT 160 I. U. 筋注を外来にて毎日投与を開始したが, 疼痛の軽減はみたものの Al-

P, Acid-P の上昇, 貧血の増悪のため, 1979年9月21日入院した。入院後は PCT 80 I.U. 朝夕筋注に変更した。入院後約7日間はインドメタシン坐薬を併用していたが, 約10日間でかなりの疼痛の軽減を見, 66日目ごろより疼痛の消失を認めた。

症例6, S.M. 76歳, 男子

1980年10月8日, 当科にて前立腺肥大症の診断のもとに恥骨上式前立腺摘除術を施行した結果, 組織学的診断は前立腺癌であった。ただちに女性ホルモン療法を開始し経過観察していた。1973年9月胃潰瘍にて某病院入院, 胃潰瘍の治療を終了し, 1974年4月同病院にて除癌術を施行し, 以後女性ホルモン療法は中止していた。1980年1月右鼠径リンパ節の腫脹および右下肢浮腫をきたし某院受診し, リンパ節生検の結果, 前立腺癌の転移と診断され1980年2月9日当院へ加療のため入院した。入院後 5 Fu+Honvan 200 mg/日を開始, また, 1980年4月より Cisplatinum にて経過観察中のところ, 1980年5月ごろから強度の腰痛を訴え歩行不能となった。当院整形外科においての診断も骨転移のための疼痛ということであったので, 同年5月24日より PCT 80 I.U. 朝夕筋注を開始したところ, 約2週間はインドメタシン坐薬を併用したが, その後は鎮痛剤を使用することなく, 約3週間で疼痛は軽減した。約1ヵ月後には疼痛は消失し歩行可能となり, 同年9月30日に退院した。なお, 使用前後に全身骨 X-P 骨シンチグラムを施行したが, 投与後骨転移はむしろ進行している所見を得た。

6. 考 察

悪性腫瘍の転移ないしは浸潤によるいわゆる癌性疼痛に対しては, 坐薬を含む各種鎮痛剤の投与, ブロック, (持続)硬膜外麻酔などが疼痛の程度により行なわれている。しかし, それらの効力の低下ないしは病状の進行により, 各薬剤の投与量および投与回数の増加を必要とし, やがては麻薬を連用することになり, そのために全身状態の悪化, ひいては死期を早めることにもなりかねないことがあり, われわれはしばしば困惑することが多い。泌尿器科領域においてもこのことは同様であり, 骨転移をきたしやすい前立腺癌, 腎癌では, 疼痛の緩和が問題となることがある。

今回われわれは, 前立腺癌の骨転移によると思われる腰痛, 下肢への放散痛などの疼痛に対し PCT を使用し, その臨床的効果を検討した。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ことがすでに知られている。また, 骨吸収抑制作用を

有すること⁹⁾から、近年高カルシウム血症^{5,12)}、骨ページェット病^{13~15)}、骨粗鬆症^{1,16~18)}などの治療に臨床的に使用されている。ここで興味深いことは、悪性腫瘍で骨転移を伴った高カルシウム血症^{7,8,10,12)}、骨ページェット病¹⁹⁾、骨粗鬆症の治療に calcitonin 投与中、骨転移によると思われる疼痛および骨病変による骨痛の軽減ないしは消失が見られたことである。すでに前立腺癌においても、silverio ら¹⁹⁾が疼痛を伴った骨転移例9例に使用し、3例に疼痛の消失、4例に減少を認めたと述べている。しかし、この転移性疼痛の軽減と前立腺癌に対する女性ホルモン療法、化学療法の影響がどうであるかという点が考慮されなければならぬ。

今回のわれわれの症例では、6例中、症例1は PCT 投与前後で治療法の変更、追加のあった症例であり、症例4は未治療の症例である。症例2, 3, 5, 6は投与前後で前立腺癌に対する治療法に変更のなかった症例である。治療効果についておのおの群で比較してみると、疼痛の軽減に PCT 以外に前立腺癌に対する治療が影響している可能性のある群、すなわち、症例1, 4では、著効1, 有効1であり、PCT 投与前後に前立腺癌に対する治療法の変更のなかった群、すなわち疼痛軽減が PCT のためと考えられる群、症例2, 3, 5, 6では 著効3例、有効1例であり、効果の面で両者間に差を認めなかった。このことから、今回のわれわれの症例について前立腺癌の治療が疼痛に対して及ぼした影響はほとんど除外して考えられ、疼痛の軽減ないし消失は一応 PCT の効果と考えてよいと思われる。

さて、この疼痛の抑制機序については現在のところ定説がない。伊丹らは、骨粗鬆症¹⁷⁾における疼痛改善効果の機序として、①中枢性の鎮痛効果、②筋弛緩作用を介しての効果、③骨代謝改善作用を介しての効果などの可能性があるとしており、また、白木ら¹⁸⁾は、①骨代謝の変換を介する機序、すなわち骨吸収抑制作用による可能性のほか、②局所的な疼痛閾値を上昇させる機序が働いている可能性、③細胞内カルシウムイオン含量の低下を介する可能性を述べている。また、藤田ら²⁰⁾は、カルシウムの細胞内外における分布と流れが、悪性腫瘍の発生や増殖に何らかの関係有することが示されていることから、calcitonin が細胞内カルシウム含量を低下させ、腫瘍細胞の分裂活動を抑制する可能性があるとしている。また、Silverio ら¹⁹⁾は、前立腺癌骨転移例に使用し1例に骨レ線像上骨の再構築の傾向がみられたと報告しているが、今回われわれの経験では、症例6にみられるようにむしろ骨シ

ンチグラムでは、骨転移が進行しているにもかかわらず、疼痛の消失をみた症例も認められる。これらのことから、前立腺癌においては calcitonin が疼痛抑制に働く機序として、腫瘍自体に及ぼす影響、骨の再構築による可能性は少ないと思われる。むしろ、ホルモン、消化酵素、神経伝達物質など分泌現象は、一定のカルシウム濃度が必要と考えられていることから、calcitonin により細胞内カルシウムイオンの低下を招き、そのために神経伝達物質の伝導障害を生じさせる可能性もあると考えている。いづれにせよ疼痛抑制のメカニズムについては不明な点が多く、今後の問題として残されているが、現在のところ長期投与例においてもほとんど副作用を認めず骨性疼痛の抑制に有効な薬剤であると思われる。

7. ま と め

- (1) 骨転移を伴った前立腺癌患者でいわゆる骨性疼痛を伴った6例に porcine calcitonin (PCT) を使用し、2例に疼痛の軽減、4例に消失をみた。
- (2) PCT の投与方法は入院患者では 80 I.U. を朝夕筋注を原則とし、外来通院患者の場合は 160 I.U. を1日1回筋注とした。鎮痛効果の面では、80 I.U. 1日2回の方がやや有効である傾向であった。
- (3) 副作用は1例に嘔気、嘔吐を認めたが、投与量を減少することにより軽減消失した。本剤によると思われる血液、生化学検査による変動は認めなかった。
- (4) 本薬剤の鎮痛機序については現在のところ定説がなく、今後の検討に期待するものである。

文 献

- 1) 白木正孝・ほか：老人性骨粗鬆症に対するブタカルチトニンの効果。骨代謝 7: 135, 1973
- 2) WHO Handbook for reporting results of cancer treatment: WHO offset publication No.48, 7, 1979
- 3) 竹内信一・ほか：前立腺癌末期患者に対する経蝶形骨洞下重体アルコールブロック効果。日泌尿会誌 7: 248, 1980
- 4) Keen CW: Half body radiotherapy in management of metastatic carcinoma of prostata. J Urol 123: 713, 1980
- 5) Orimo H et al: Pyrophosphate enhancement of thyrocalcitonin effect in tissue culture. Endocrinol Jpn 16: 415, 1969
- 6) Foster GV et al: Effect of thyrocalcitonin in man. Lancet 1: 107, 1966

- 7) Galasko CSB et al: Hypercalcemia in patients with advanced mammary cancer. *Br Med J* **3**: 573, 1971
- 8) Morii H et al: Effects of calcitonin in metastatic bone carcinoma, osteoporosis, polystotic fibrous dysplasia and hypercalcemia. *Endocrinol Jpn* **18**: 81, 1971
- 9) 阿部 薫・ほか: 悪性腫瘍における高 Ca 血症. *骨代謝* **7**: 7, 1973
- 10) Parsons V et al: The effects of calcitonin on the metabolic disturbances surrounding widespread bony metastases. *Acta Endocrinol* **76**: 286, 1974
- 11) 三浦重人・ほか: 悪性腫瘍に伴う高 Ca 血症と calcitonin 療法の効果. *ホルモンと臨床* **23**: 809, 1975
- 12) Barreca T et al: Effects of long-term treatment with porcine calcitonin in patients suffering from neoplastic osteolysis. *Curr Ther Res* **26**: 644, 1979
- 13) Woodhouse NJY et al: Human calcitonin in treatment of Paget's bone disease. *Lancet* **1**: 1140, 1971
- 14) 横井勝也・ほか: 豚—カルチトニンを投与した Paget 病の 1 例. *最新医学* **30**: 306, 1975
- 15) 塩之入洋・ほか: 豚 calcitonin 投与で改善を認めた頭蓋骨 Paget 病の 1 例. *ホルモンと臨床* **26**: 243, 1978
- 16) 白木正孝・ほか: 老人性骨粗鬆症に対するピタカルチトニンの効果. *骨代謝* **8**: 339, 1975
- 17) 伊丹康人・ほか: 疼痛を主訴とする老人性骨粗鬆症に対するカルチトニンの効果. *医学のあゆみ* **104**: 60, 1978
- 18) 天児民和・ほか: 骨粗鬆症に対するカルチトニンの治療効果. *臨床と研究* **55**: 2233, 1978
- 19) Silverio FD et al: Impiego della calcitonina nelle metastasi ossife da carcinoma della prostata. *Ci Terap* **83**: 3, 1977
- 20) 藤田拓男: Calcitonin 治療の応用. *日本臨床* **29**: 1789, 1971

(1981年12月10日迅速掲載受付)