

Ethinylestradiol の抗前立腺作用に関する基礎的臨床的 研究, 特に前立腺癌に対する制癌効果について

群馬大学医学部泌尿器科学教室

志 田 圭 三・柴 山 勝 太 郎
伊 藤 善 一・山 中 英 寿

EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON THE ANTIPROSTATIC EFFECTS OF ETHINYLESTRADIOL ESPECIALLY ON THE ANTITUMOR EFFECTS OF THIS DRUG ON PROSTATIC CANCER

Keizo SHIDA, Katsutaro SHIBAYAMA, Yoshikazu ITOH and Hidetoshi YAMANAKA

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

We investigated the estrogenic and antiprostatic action of ethinylestradiol in rats, compared with the other synthetic estrogens, hexestrol (HEX), diethylstilbestrol (DSS), and diethylstilbestrol diphosphate (DSSP). Ethinylestradiol showed the most potent estrogenic action among them. The order of magnitude of antiprostatic action for the four synthetic estrogens was as follows: DSS 4.88>HEX 1.38>Ethinylestradiol 1.00>DSSP 0.26 (in young adult rats), DSS 2.09>Ethinylestradiol 1.00>HEX 0.47>DSSP 0.85. (in aged rats).

Clinical effects of ethinylestradiol were investigated on 15 patients with prostatic cancer: 10 patients who had not had previous treatment and 5 patients who had had previous treatment. Clinical effects were evaluated by the partially modified Karnofsky criteria. Three mg of ethinylestradiol was considered to have almost the same antitumor effect on prostatic cancer as 60 mg of hexestrol or 300 mg of diethylstilbestrol diphosphate.

I 緒 言

ethinylestradiol (EE) は経口にもきわめて強力なホルモン作用を発揮する合成エストロゲン剤として早くから知られ、婦人科領域では広く使用されている。泌尿器科領域についてみるに、1942年 Huggins 博士が前立腺癌抗男性ホルモン療法を提唱してから、数多くの合成エストロゲン剤が試みられ、本剤による臨床効果も1940年代にはかなり報告されていた。その後、抗男性ホルモン療法としての合成エストロゲン剤は欧米にあっては stilbestrol, 本邦では hexestrol, diethylstilbestrol diphosphate が広く用いられるようになってきた。最近に至り視床下部・下垂体・睾丸系に対

する抑制効果において EE が最も強力であることが解明されるに至り本剤の前立腺癌抑制効果が再認識されてきた。

今回、著者はラットを対象とする基礎的研究において EE の抗前立腺作用を再確認、さらに前立腺癌の臨床に用い予期以上の制癌効果を得たのでここに報告する。

II ラットを対象とした基礎的検討

A. 合成エストロゲン剤の estrogenic action の検討

前立腺癌治療剤として用いられている4種の合成エストロゲン剤について、ラット子宮重量を指標とする

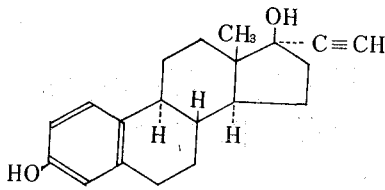


Fig. 1 ethinylestradiol (EE) の化学構造式

estrogenic action の比較検討を行なった。

(1) 実験方法

4週齢 SD 系雌ラットに下記4種のエストロゲン剤を1日1回、3日間皮下注射にて投与、最終投与24時間後に剖殺、子宮重量の計測を行った。ethinylestradiol (EE), hexestrol (HEX), diethylstilbestrol (DSS) は油溶にて、diethylstilbestrol diphosphate (DSSP) は水溶液を用いた。投与量はホルモン作用の強さを想定して次のごとく低用量、中用量ならびに高用量の3用量とした。すなわち、EE と HEX は 0.02, 0.06, 0.18 $\mu\text{g}/\text{head}/3$ 日, DSS は 0.04, 0.12, 0.36 $\mu\text{g}/\text{head}/3$ 日, DSSP は 0.14, 0.42, 1.26 $\mu\text{g}/\text{head}/3$ 日の3用量で、それぞれ3日間の合計量が各用量になるように設定した。なお、使用したラット数は各群とも5匹である。

(2) 実験結果

4種のエストロゲン剤ともにほぼ直線的な用量反応曲線が得られた。すなわち、子宮重量は対照群の26.8 \pm 3.0 mg に対し、各エストロゲン剤の低用量、中用

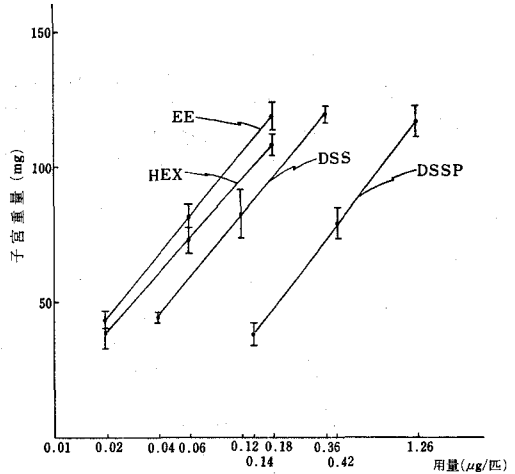


Fig. 2. 各種合成エストロゲン剤の estrogenic action の比較

量、高用量投与の平均子宮重量は EE で 43.2 \pm 4.0, 81.8 \pm 3.3, 118.8 \pm 5.2 mg, HEX で 38.6 \pm 5.0, 70.2 \pm 4.2, 108.0 \pm 3.5 mg, DSS で 44.4 \pm 1.3, 83.0 \pm 8.8, 119.6 \pm 2.5 mg, DSSP では 37.2 \pm 3.6, 78.8 \pm 5.1, 116.2 \pm 5.4 mg であった。この結果から各エストロゲン剤の estrogenic action を対比するに (2 \times 3 点法による平行線検定), EE 1 に対し HEX 0.764, DSS 0.515, DSSP 0.129 となる (Fig. 2)。

B. 合成エストロゲン剤の正常成熟ラットにおける抗前立腺作用し検討

前項で採用した4種のエストロゲン剤の正常成熟ラ

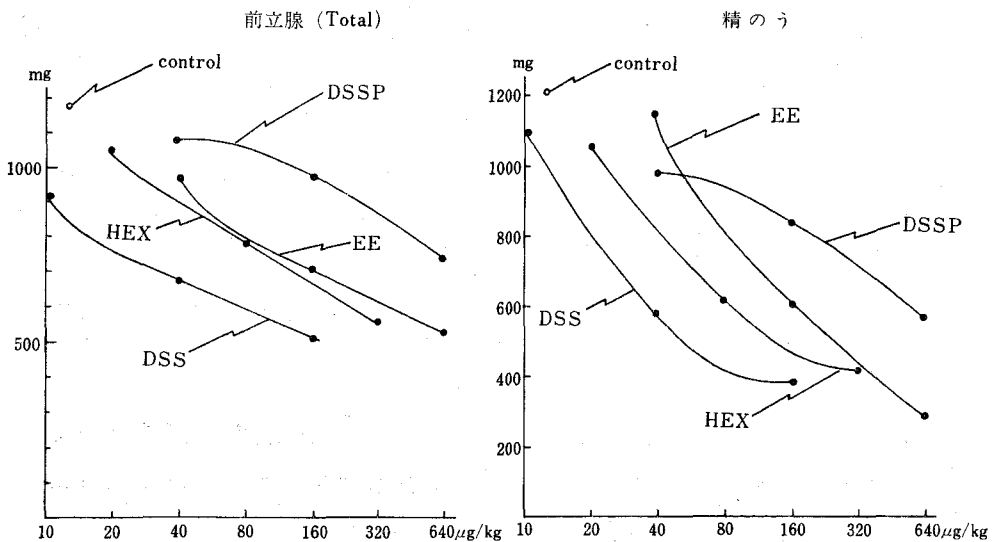


Fig. 3 正常成熟ラット副性器に対する合成エストロゲン剤の抑制効果

ットにおける前立腺萎縮作用およびその他臓器重量に及ぼす影響を比較検討した。

(1) 実験方法

12週齢 Wistar 系雄ラットに4種エストロゲン剤の2%アラビアゴム生理的食塩水懸濁液を1日1回、7日間経口投与、最終投与24時間後に剖殺。前立腺、精囊のほか諸臓器重量を計測し、また、血中 testosterone, corticosterone 量をRIAにて測定した。なお、各エストロゲン剤の投与量はEE 40, 160, 640 μg/kg, HEX 20, 80, 320 μg/kg, DSS 10, 40, 160 μg/kg, DSSP 40, 160, 640 μg/kg の各3用量であり、使用ラ

ットは各群とも5匹である。

(2) 実験結果

前立腺および精囊重量に対する効果：前立腺重量は前、腹、背側葉の別なく一様な減少を示し、Fig. 3に示すごとく対照群の1180.8±122.4 mg に対し、EEで1002.8±68.0, 710.0±52.6, 526.4±62.7, HEXで1055.0±107.2, 784.0±66.8, 560.0±53.8, DSSで925.6±104.7, 676.6±89.8, 511.2±33.8, DSSPで1076.6±137.1, 977.0±49.5, 736.0±79.9 mg の値が得られ、用量反応的抑制効果がみられた。この結果から各エストロゲン剤の抗前立腺作用効果を対比する

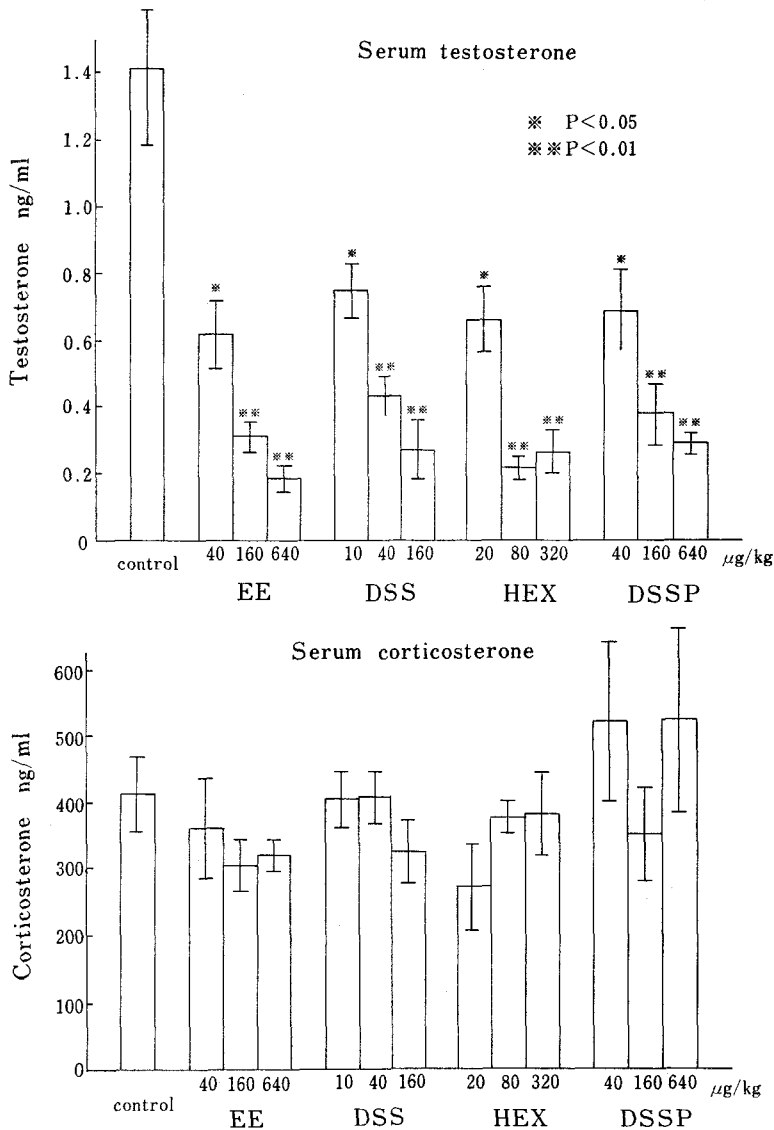


Fig. 4 正常成熟ラット血中ホルモンに及ぼす合成エストロゲン剤の影響

と、EE 1 に対し、HEX 1.38, DSS 4.88, DSSP 0.26 となる。なお、精囊重量についても全く同様傾向の抑制がみられている (Fig. 3)。

体重、辜丸、肛門挙筋ならびに副腎重量に対する効果：体重は各群ともに有意ではないが抑制がみられた。辜丸重量は全く有意な変動がみられていない。しかしながら肛門挙筋重量は EE 640 $\mu\text{g}/\text{kg}$, HEX 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$, DSS 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$, DSSP 160 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与群で有意な抑制がみられた。また、副腎重量は HEX 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与群を除く全投与群において著明な重量増加が認められた。

血中ホルモン値の変動：血中 testosterone 値は対照群にくらべて各群ともに低下し、その様相は投与用量増加とともに顕著となっており、前立腺重量減少との間に相関がみとめられている。しかしながら肛門挙筋重量減少との間には相関はみられていない。一方、血中 corticosterone 値は副腎重量の増加にもかかわらず有意な変動は認められなかった (Fig. 4)。

C. 合成エストロゲン剤の正常老齢ラットにおける抗前立腺作用の検討

前項においては合成エストロゲン剤の正常成熟ラットにおける抗前立腺作用について検討した。合成エストロゲン剤の適応である前立腺癌が典型的な高齢年齢であることを考慮に入れ、本項では老齢正常ラットを対象としてその抗前立腺作用を検討することにした。

(1) 実験方法

体重 500 g 前後の18週齢 Wistar 系雌ラットを使

用、前項にならない4種エストロゲン剤の2%アラビアゴム生理的食塩水懸濁液を1日1回、7日間経口投与、最終投与24時間後に剖殺。前立腺等の諸臓器重量の計測と血中ホルモン RIA 測定を行った。なお、各エストロゲン剤の投与量は EE と HEX は 10, 90, 810 $\mu\text{g}/\text{head}$, DSS は 3, 30, 270 $\mu\text{g}/\text{head}$, DSSP は 30, 270, 2430 $\mu\text{g}/\text{head}$ の3用量とした。

(2) 実験結果

前立腺および精囊重量に対する効果：前立腺各葉は4種エストロゲン剤に対しいずれも一様に萎縮抑制効果を示している。EE, HEX, DSS の3種では前立腺は用量反応的な重量減少を示し、対照の $1115.2 \pm 71.53 \text{ mg}$ に対し EE 941.6 ± 239.8 , 711.2 ± 52.4 , $181.8 \pm 24.5 \text{ mg}$, HEX 1119.8 ± 76.0 , 732.8 ± 68.7 , $667.8 \pm 40.3 \text{ mg}$, DSS 969.8 ± 106.9 , 826.6 ± 96.4 , $614.8 \pm 66.1 \text{ mg}$ の数値が得られている。ところが、DSSP では 1000.2 ± 48.2 , 524.2 ± 63.1 , $598.4 \pm 24.5 \text{ mg}$ の数値であり、中用量で最高の抑制を示し、高用量ではかえって抑制が弱くなるという所見であった。この結果からして各エストロゲン剤の抗前立腺作用効果を対比すると、EE 1 に対し HEX 0.47, DSS 2.09, DSSP 0.85 となる。なお、精囊重量についても前立腺とまったく同様の抑制傾向がみられている (Fig. 5)。

体重、辜丸、肛門挙筋ならびに副腎重量に対する効果：体重は各群ともに有意ではないが抑制がみられた。辜丸は低用量では有意な変動はみられなかったが、HEX と DSSP の中用量、高用量群で、また EE と

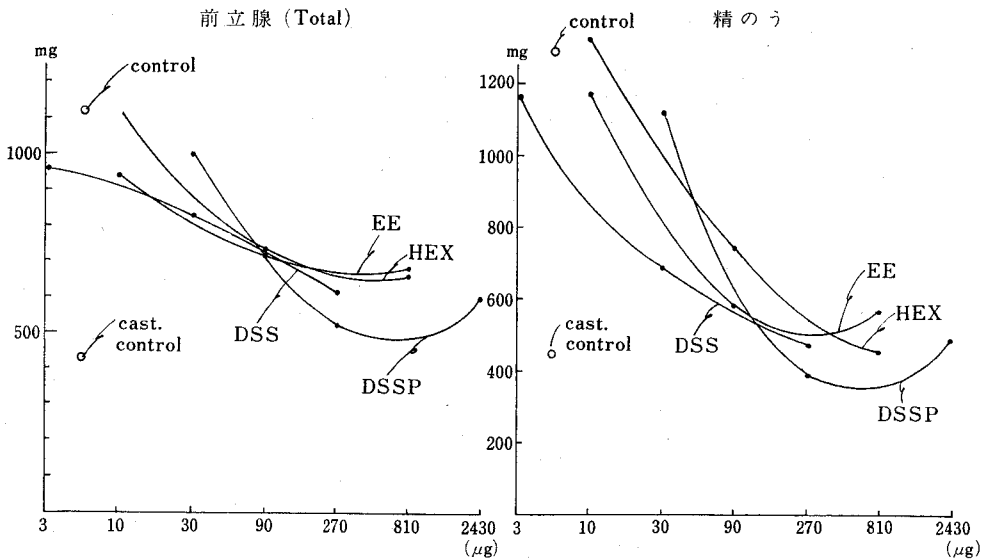


Fig. 5 正常老令ラット副性器に対する合成エストロゲン剤の抑制効果

DSS の高用量群で有意な減少がみられている。肛門挙筋では有意な変動はみられなかったが、副腎重量は全投与群で増加を示し、特に DSS, DSSP の高用量群で有意な増加が認められた。

血中ホルモンの変動：血中 testosterone 値は正常対照群に比べ、高用量群でいずれも有意な低下を示し、去勢対照群にはほぼ近い値であった。一方、corticosterone は副腎重量の増加にもかかわらず、EE と DSSP の中用量ならびに DSS の低用量以外では有意な低下が観察された (Fig. 6)。

Ⅲ 前立腺癌における ethinylestradiol (EE) の制癌効果に関する臨床検討

ethinylestradiol (EE) の正常ラットにおける抗前立腺作用は hexestrol (HEX) とほぼ同程度にすぎない。

しかしながら、ヒトにおいてはその抗前立腺作用はきわめて強力であり、前立腺癌の臨床にあっては小量投与で十分な制癌効果が得られると報告されている。これを確認すべく、前立腺癌15例に対し EE 3 mg 経口投与を行い、制癌効果、副作用チェックならびに血中ホルモンの変動について検討した。

A. 検討事項とその方法

(1) 症例

群馬大学医学部付属病院泌尿器科における下記15症例

- | | | |
|---------|-----|---------|
| 未治療例：病期 | A-1 | } 平均67歳 |
| | C-3 | |
| | D-6 | |
| | D-6 | |
| 再燃例：病期 | A-1 | } |
| | B-2 | |
| | C-2 | |

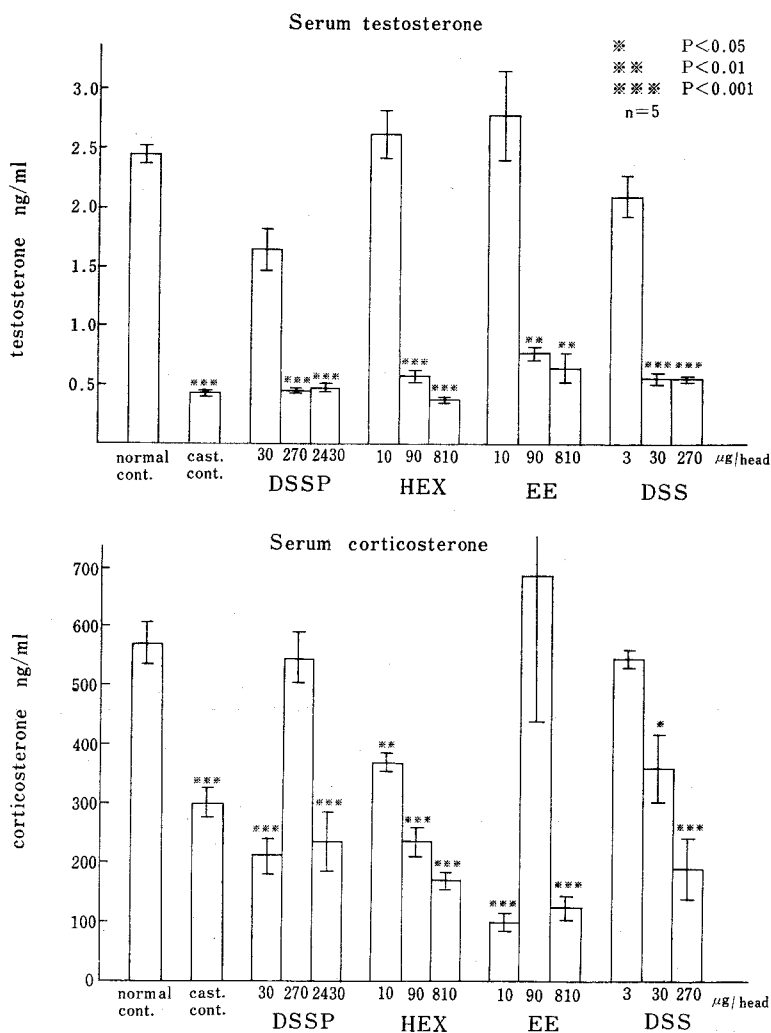


Fig. 6 正常老令ラット血中ホルモンの影響に及ぼす合成エストロゲン剤の影響

(2) 薬剤投与と治療方針

15例すべて除腫は行わず、EE 3mg 経口投与に終始した。EE は帝国臓器研究部より提供された1錠0.5mg 含有のものを用い、1日3回分服とした。

なお、全症例次項記載に従って定期的に臨床効果の確認を行った。制癌効果不十分と判定された時点で、EE 投与を中止、後続療法にきりかえることにした。後続療法としては HEX 30~60mg, DSSP 300mg 経口に加え 5FU-DS 200~300mg 経口投与の併用も行われている。

(3) 臨床検討事項

さきに報告した“前立腺癌に対する酢酸クロルマジノンの制癌効果に関する研究”の記載に従って定期的に諸検査を進めた。すなわち、原発巣については、直腸診、尿道造影のほか残尿量測定、排尿困難度の問診に重点をおき、転移巣については胸部と骨単純撮影、骨スキャン、血清酸ホスファターゼ測定のほか腰下腰痛の問診に重点をおき制癌効果の検討を進めた。

また、全症例において、1) 一般血液検査(白血球、赤血球、血小板数、Hb値、Ht値)、2) 血液生化学検査(総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、直接ビリルビン、GOT、GPT、LDH、アルカリホスファターゼ、尿酸、BUN、Na、K、Cl、総コレステロール、トリグリセリド)を定期的に施行。必要に応じ心電図、血圧測定、PSP試験を行い、また、問診にて消化器障害、浮腫、乳房の変化をチェックして副作用検索につとめた。

(4) 臨床効果判定

さきの報告になら以下記の修正 Karnofsky 判定を用いた。

- 0-O: 自、他覚ともに改善なし
- 0-A: 自覚症状のみ一過性軽度改善
- 0-B: 他覚症状のみ一過性軽度改善
- 0-C: 自、他覚ともに3カ月以内の一過性改善
- 1-A: 3カ月以上に亘る自覚症状の明らかな改善
- 1-B: 3カ月以上に及ぶ全他覚所見の改善。自覚的にもほとんど無症状となり腫瘍も50%以上の縮小がみられる。
- 1-C: 全く無症状となり、他覚的にも腫瘍抑圧状態が3年以上持続。

B. 臨床成績

(1) 臨床経過

全15例の治療経過の概要は表示のごとくである。以下、未治療例と既治療例とに分け、各病期別にその大要を記載する (Table 1, 2)。

未治療病期A症例の経過: 1例のみであるが、26カ

月後の現在癌病巣は完全に抑圧され、“1-C”の判定が下された。

未治療病期C症例の経過: 3例のうち1例 (No.1-2) は投与5カ月後直腸診にて前立腺は全く萎縮、急速かつ顕著な制癌効果がみとめられた。完治の希望もありただちに前立腺全摘を施行したが、増殖結合織間に高度萎縮に陥った癌細胞巣散見するのみであり、一応効果“1-C”と判定した。他の2例では制癌効果はやや劣り、6~11カ月後でも直腸診にて浸潤、硬結の残存がみられていた。自覚的には全く症状消失し、1例は6カ月時点で来院なく、1例は11カ月時点で軽度のGOT、GPT上昇のため休薬。無処置7カ月後の現在癌病巣僅かな増悪をみており、2例とも効果“1-B”と判定した。

未治療病期D症例の経過: 6例中4例に明らかな骨転移がみられ、骨転移を確認しえなかった2例においても酸ホスファターゼ異常高値、腰痛等遠隔転移を推定するにたる所見が得られている。しかも、末分化癌1、浸潤性腺癌5例という生検像所見にもかかわらず、本剤により予期以上に良好な制癌効果が得られている。すなわち、酸ホスファターゼ異常高値は投与開始後遅くとも3~4カ月で正常値に低下、かつ硬く浸潤した原発巣も縮小、軟化し、僅か一部に浸潤を残すのみとなっている。最も顕著な制癌効果を示したものはNo.1-5症例である。6カ月後には前立腺全く萎縮し、20カ月後ようやく得られた生検像では癌細胞巣を認めることができなかつた。さらに、3年後の現在、全く無症状、骨転移所見の明らかな改善も認められ、“1-C”の判定が得られている (Fig. 7)。制癌効果対比のため他剤に変更された1症例 (No.1-8) を除く4症例についてみるに、1例は (No.1-9) 制癌効果十分なるも胃癌併発のため14カ月後に休薬、1例 (No.1-7) はひきつづき投与続行中である。残りの2例 (No.1-6, 1-10) はそれぞれ22カ月後、25カ月後に制癌効果十分の徴候出現し、照射、5FU-DS 併用などにきりかえられたが癌進展を抑制するには至っていない。

既治療症例の経過: 初診時の病期はA-1, B-2, C-2例であり、再燃の1例 (No.2-3) を除き、いずれもCMA (酢酸クロルマジノン) または HEX 投与にて十分な癌抑制がみられていたが、効果対比の目的でEE療法にきりかえられたものである。現在EE投与は8~37カ月およんでいるが、いずれも十分な癌病巣抑制がみられている、再燃症例は初診時BでありHEX 60mg 投与にもかかわらず2年後には増悪をきたし、EEにてかなりの抑制効果が得られたものである。本例は2年後の針生検にて癌病巣の残存が認められ、爾

Table 1. EE投与未治療前立腺癌症例における臨床経過

No	臨床病態像		EE投与		E E 療 法 経 過		予 後	
	氏名 年齢	臨床病期 TNM分類 生 検 像	期間(月) 臨 床 効 果	EE投与 期間(月) 臨 床 効 果	臨床症状、原発巣ならびに転移病巣の推移 (併用療法)	後 続 療 法	調査時期 後続療法開始 から(カ月後) [EE療法開始 から(カ月後)]	調査時点におけ る状態、生、死 (制癌状態)
1-1	小O 78	A ₂ T ₀ N ₂ M ₀ (分)	26 1-C	26 1-C	被膜下摘除組織辺縁部に活動性癌病巣 →(26カ月後)前立腺扁平、軟、殆んどふれず 酸ホス正常	(続行)	[26]	生：老衰のため 殆んど臥床 (卍)
1-2	今O 58	C T ₃ N ₂ M ₀ (分)	5 1-C	5 1-C	鶏卵大、左葉凹凸不正、硬く浸潤 →(5カ月後)クルミ大、扁平軟 酸ホス正常	前立腺全摘除(萎縮した癌 病巣散見) 術後5FU-DS300mg×2カ月 CMA100mg×7カ月 以後経過視察	5 [36]	生：無症状、病 的所見なし (卍)
1-3	中O 77	C T ₃ N ₂ M ₀ (分)	6 1-B	6 1-B	鶏卵大、殆凹凸不正、硬く浸潤。排尿困難(卍) →(6カ月後)小鶏卵大、扁平軟、一部に浸潤 排尿困難(-) 酸ホス正常	(不参)	[6]	生：無症状、癌 病巣残存(?) (卍)
1-4	山O 54	C T ₃ N ₂ M ₀ (浸)	11 1-B	11 1-B	鶏卵大、全体凹凸不正、硬く浸潤。排尿困難(+) →(11カ月後)小鶏卵大、扁平軟、一部に浸潤 排尿困難(-) 酸ホス正常	GOT、GPT上昇のため休薬 後続療法未施行	[18]	生：無処置7カ 月後原発巣 増悪、酸ホ ス正常、転移(-)(卍)
1-5	橋O 68	D ₂ T ₄ N ₂ M ₂ (浸)	36 1-C	36 1-C	大鶏卵大、全体硬、周囲に強く浸潤、排尿困難(卍)(続行中) 酸ホス90KAU;L _{1,2,3} 骨盤に転移 →(2カ月後)酸ホス3.3KAU、排尿困難(-) →(6カ月後)前立腺萎縮、殆んどふれず →(20カ月後)生検、癌病巣消失 →(22カ月後)骨転移巣改善		[36]	生：無症状(卍)
1-6	石O 70	D ₂ T ₃ N ₂ M ₂ (浸)	22 1-B	22 1-B	鶏卵大、全体硬く浸潤、排尿困難(卍) 酸ホス12.0KAU、L _{1,5} 骨盤転移 →(4カ月後)小鶏卵大、扁平軟、一部に浸潤 酸ホス3.0KAU、排尿困難(-) →(16カ月後)生検、増殖間質内に癌病巣残存 →(22カ月後)前立腺触診所見、酸ホス不変 Thに転移出現 (3カ月後より5FU-DS300mg併用)	シエチルスチルベストロール ・2燐酸300mgに変更 (5FU-DS300mg併用)	14 [36]	生：前立腺に硬 結出現、腰 痛出現 酸ホスは正 常 (+)
1-7	大O 71	D ₂ T ₃ N ₂ M ₂ (浸)	19 1-B	19 1-B	鶏卵大、弾性硬、殆つよく浸潤、排尿困難(卍) 酸ホス正常、多発性骨転移 →(3カ月後)クルミ大、弾性軟、一部に浸潤 →(19カ月後)クルミ大、扁平、軟	(続行中)	[19]	生：無症状、骨 転移以外に 病的所見なし (卍)
1-8	栗O 73	D ₁ T ₂ N ₂ M ₁ (未)	3 1-B	3 1-B	鶏卵大、全体硬く浸潤、排尿困難(卍) 両下肢麻痺(臥床)、腰・下肢痛(卍) 酸ホス15.4KAU、骨転移不明 →(3カ月後)小鶏卵大、扁平、軟、排尿困難(+) 両下肢しびれ感のみ、歩行可能 酸ホス4.0KAU	ヘキセストール30mg×3カ月 エストラサイト4錠×5カ月 ヘキセストール30mg+5FU 300mg×23カ月 (癌抑制されていたが、効 果対比のため変更)	31 [34]	死：脳軟化+肺 炎、原発巣 は萎縮、酸 ホス正常 骨転移は軽 度増悪(+)
1-9	湯O 66	D ₂ T ₃ N ₂ M ₂ (浸)	14 1-B	14 1-B	大鶏卵大、全体硬く周囲に浸潤、排尿困難(卍) 下半身浮腫、上肢しびれ、レノグラム左停滞像 酸ホス8.0KAU →(4カ月後)鶏卵大、扁平、一部に浸潤 排尿困難(+)、浮腫、しびれ軽快 酸ホス3.0KAU、レノグラム正常化 →(14カ月後)同上所見	(胃癌併発、投薬中止)	[14]	生：前立腺癌病 巣は一応抑 制 (卍)
1-10	樋O 62	D ₂ T ₃ N ₂ M ₂ (浸)	25 1-B	25 1-B	鶏卵大、全体硬く浸潤、排尿困難(+) レノグラム両側停滞、L ₅ 、Th ₁₂ 、腸骨転移 酸ホス正常 →(6カ月後)小鶏卵大、扁平軟、一部に浸潤 排尿困難(-) →(15カ月後)同上所見	照射+EE×10カ月 その後STILB300mg 続行中	11 [36]	生：原発巣は萎 縮、酸ホス 正常 骨転移は軽 度増悪(+)

Table 2. EE投与既治療前立腺癌症例における臨床経過

No.	氏名 初診時臨床病期と生検像 年齢 初回治療とその経過	E E 療 法 経 過		予 後	
		EE投与 期間(月) 臨床 推移 (併用療法) 効果	臨床 後 統 療 法	調査時期 後統療法開始 からの月数 (EE療法から) [初回治療から]	調査時点における 状態 生死 (制癌状態)
2-1	倉○ A ₂ (分)症例 69 CMA100mg×4年8カ月 抑制十分なるもEEに変更	15 1-C	前立腺クミ大扁平軟 →(15カ月後) 同上所見		死: 脳梗塞 癌病巣抑制 (#)
2-2	4○ B ₂ (分)症例 64 CMA100mg×1年3カ月 抑制十分なるもEEに変更	8 1-C	前立腺クミ大扁平、軟 →(8カ月後) 同上所見 狭心症様発作あり中止	無処置観察23カ月	生: 無症状、病 的所見なし (#)
2-3	吉○ B ₂ (分)症例 61 ヘキセストール30mg×2年 抑制不十分のためEEに変更	25 1-B	鶏卵大、全体硬く浸潤、排尿困難(+) 酸ホス正常、骨転移なし →(9カ月後) 小鶏卵大、扁平、弾性軟 排尿困難(-) →(25カ月後) 同上所見 生検にて癌病巣かなり残存	STILB・P300mg×7カ月 抑制尚不十分、全摘予定 酸ホス正常、骨転移なし	生: 無症状なる も抑制不 分(+)
2-4	志○ C ₁ (分)症例 75 HEX 60mg×9カ月、抑制十分 なるもEEに変更	37 1-C	クミ大、扁平軟 →(37カ月後) 同上所見 酸ホス正常、骨転移なし	(続行中)	生: 無症状、病 的所見なし (#)
2-5	橋○ C ₁ (分)症例 70 照射6000Rad, HEX 60mg× 6カ月 抑制十分なるもEEに変更	16 1-C	クミ大、扁平軟 →(16カ月後) 同上所見 酸ホス正常、骨転移なし	抑制十分なるも下記変更 STILB300mg+5FU DS200mg×20カ月 続行中	生: 無症状、病 的所見なし (#)

後の DSSP 投与にても十分な抑制効果がみられていない (Fig. 8)

(2) 副作用

最長37カ月という長期投与にもかかわらず副作用出現は他の合成エストロゲン剤にくらべはるかに少なく、かつ軽微にすぎなかった。すなわち、一般血液検査では治療経過において全例特記すべき変動はみられなかった。血液生化学検査においても同様であり、下記の少数例を除き、全事項にわたり有意な変動はみられていない。

- 1) GOT, GPT... 1例において11カ月後軽度上昇 (症例 No.1-4: GOT 22→77, GPT 18→41 IU/l).
- 2) トリグリセリド... 3例において上昇 (症例 No. 1-5: 146→1年後-245, No.1-8: 149→3カ月後-279, No.1-10: 205→2年後-373 mg/dl).

なお、浮腫は1例 (No.2-4) 以外には認められなかった。本症例は当初より中等度の腎機能低下があり、(PSP 15'—5%, 120'—45%), 前治療の HEX 60 mg 投与時にも浮腫出現、フロセミド1日40 mg 投与が行われていた。EE 3 mg 投与にきりかえられてからは同剤 20 mg 投与にてコントロールしうる程度の浮腫となっている。

軽度の乳房変化 (乳暈着色) は全例に認められたが、乳房痛の訴えは1例もみられなかった。その他の

副作用として、EE 投与経過ならびに HEX 後統療法において各1例ずつの脳血管障害死がみられている (No.1-8, 2-1).

(3) 血中ホルモン値の変動

FSH は投与開始4週時にすでに顕著な低下をきたし、ほとんど測定不能となる。LH も同様4週時には前値の1/4まで低下し、爾後この状態を維持している。この変化に呼応し、T. は4週時には去勢レベルに迄低下をきたし、爾後やはりこの状態の持続がみられている。これに対し cortisol は投与後急速な上昇をきたし、4週後には2.8倍となり、爾後4~5倍の高値を保っている (Fig. 9).

IV 考 察

A. 合成エストロゲン剤としての ethinylestradiol (EE)

子宮重量を指標とする著者の去勢ラット皮下投与実験においても明らかごとく、EE は hexestrol (HEX), diethylstilbestrol (DSS), diethylstilbestrol diphosphate (DSSP) にくらべはるかにつよいホルモン作用を有している。しかも ethinyl 基の存在により肝代謝をこうむることが少なく、経口投与によっても十分ホルモン作用が発揮されることが報告されている (Kearns, 1942)。ヒトにおいても経口投与により十分なホルモン

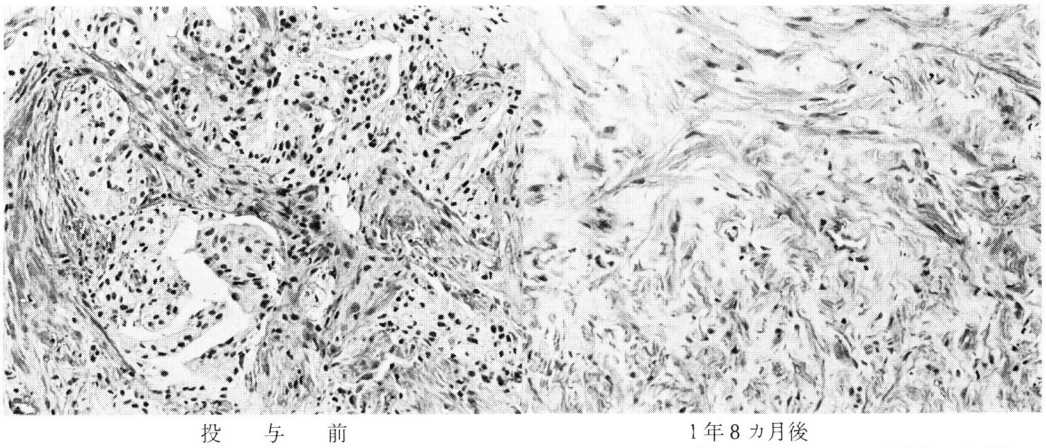
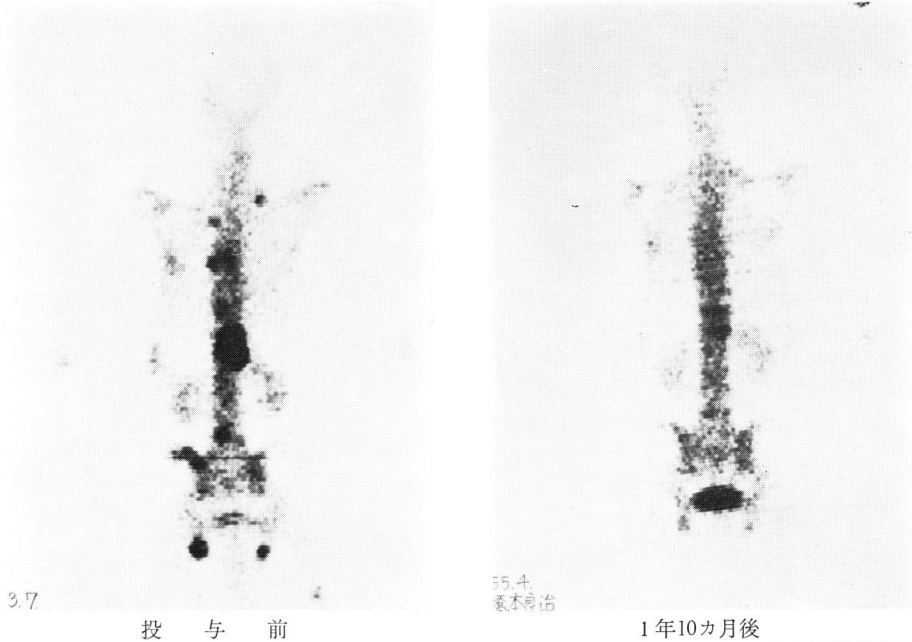
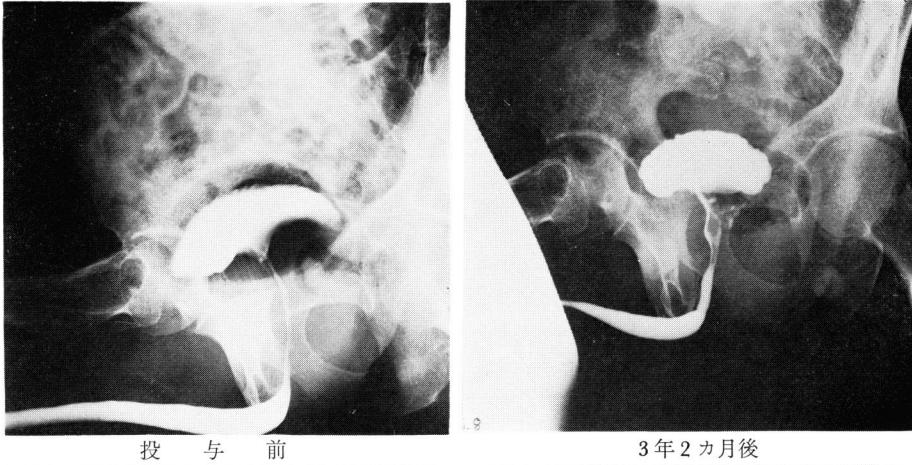
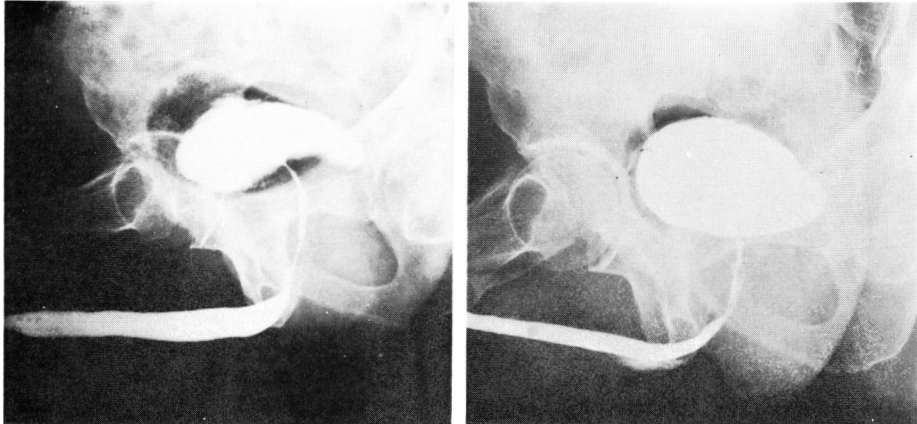
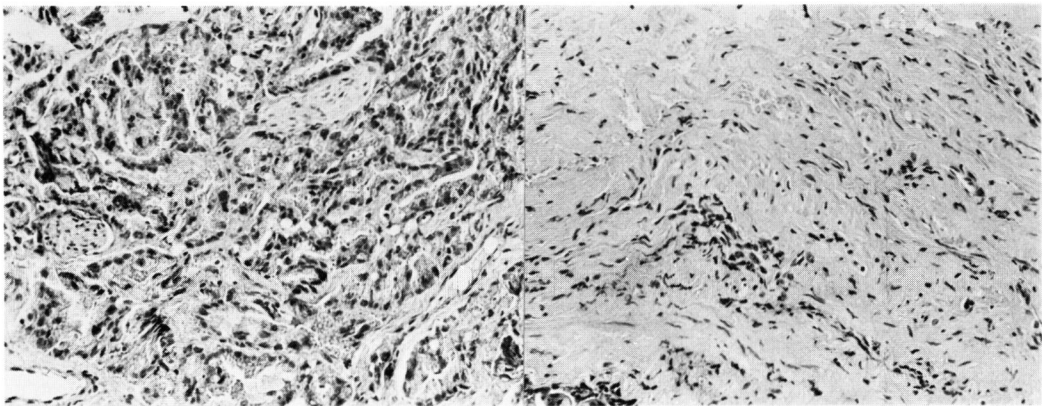


Fig. 7. EE 3 mg 経口投与时における前立腺癌臨床経過(1) (尿道造影, 骨スキャン, 生検像の変化)
備考: 症例 1-5, 68歳2ヵ月, 病期D. EE 3 mg 経口投与続行中.



投 与 前

4 年 後



投 与 前

4 年 後

Fig. 8. EE 3 mg 経口投与時における前立腺癌臨床経過(2) (尿道造影, 生検像の変化)

備考: 症例2-4 S.M., 75歳2カ月, 病期C.

HEX 60 mg×10カ月, 術後 EE3 mg 経口投与続行中.

作用を示し, 現在婦人科臨床に広く用いられている. そのホルモン効果は, 消褪出血を指標とすると DSS の7倍, HEX の25倍といわれている (Allen, 1944: Thompson, 1948).

前立腺癌抗男性ホルモン療法における合成エストロゲン剤の主要な役割は medical castration である. 間脳視床下部中枢抑制ならびに睪丸に対するアンドロゲン生合成阻害であり, その様相は血中 FSH, LH ならびに T. 値の低下を指標として判断されなければならない. 幸いなことに近年, 前立腺癌症例における血中ホルモン RIA 検討が数多く報告されてきた. EE 0.05 mg 経口投与にてすでに LH, T. の低下がみられるという報告もあるが, LH, FSH の顕著な低下と去勢レベルまでの T. 低下をきたすためには 0.3~1.0 mg 投与が必

要とする報告が多い (Forchielli ら, 1965; Shearer ら, 1973; Walsh ら, 1973; Smals ら, 1974). 諸氏の報告からして EE 1 mg 投与で十分な効果があるとは考えられるが, 今回の治験は副作用チェックを含め EE 3 mg 投与としたものであり, FSH, LH の顕著な低下とならんで, T. 値の去勢レベルないしそれ以下への低下が認められている.

今回はまずラットを対象として各種エストロゲンの抗前立腺作用を対比検討し, 正常成熟にては EE 1 に対し HEX 1.38, 正常老齢にては EE 1 に対し HEX 0.47 の所見を得ている. ラットにおける EE の作用効果は必ずしも強力ではない. しかしながら前立腺癌の臨床にあっては血中ホルモンの低下ならびに癌病巣抑制において HEX の約10倍の効果を示している. 薬剤

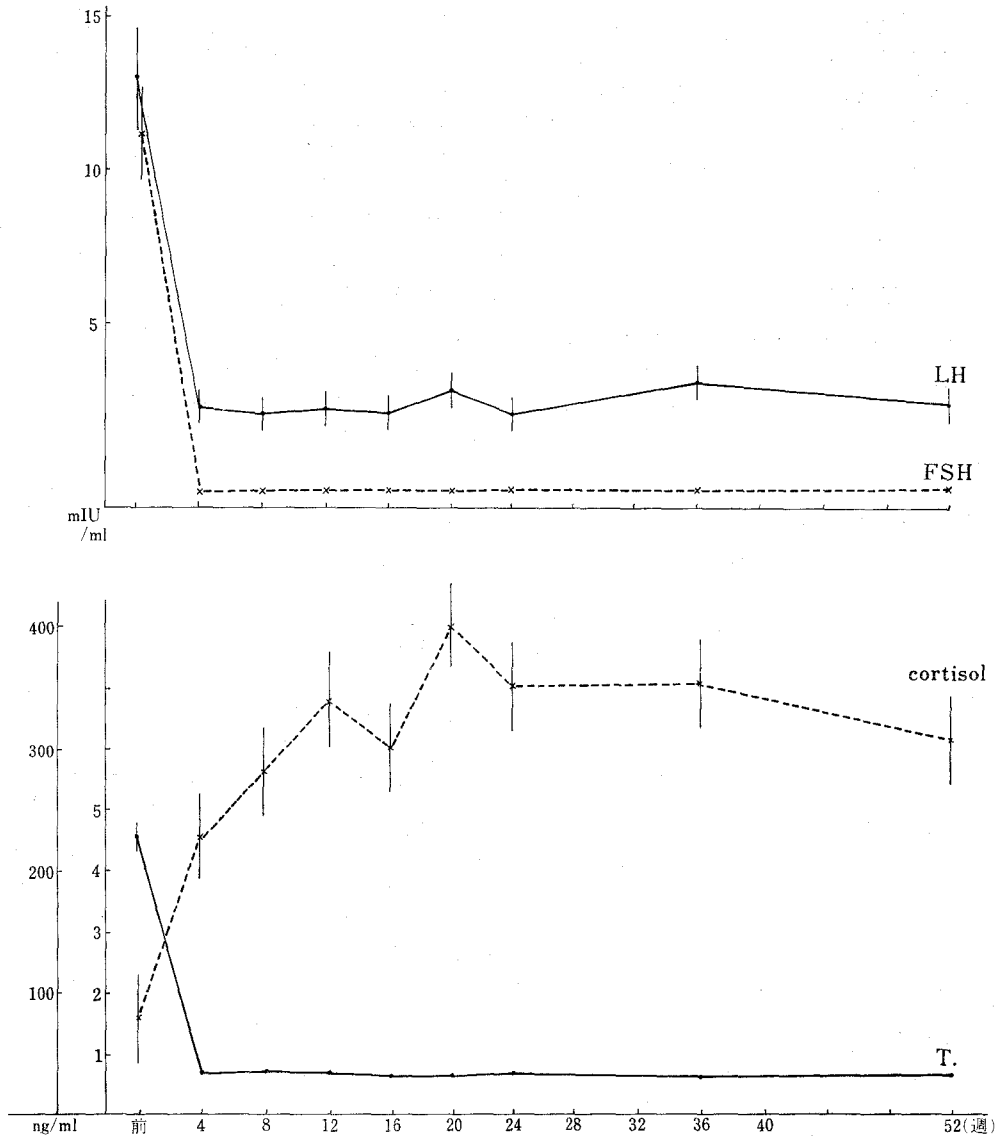


Fig. 9. EE 3 mg 投与後の血中ホルモンの変動

の抗前立腺作用におけるラットとヒトの種属差を示す興味深い所見であろう。

B. 前立腺癌に対する EE の制癌効果

前立腺癌抗男性ホルモン療法が Huggins 博士により提唱された当初、合成エストロゲン剤の投与量については報告者によりかなり大きな相異がみられていた (EE 0.15~2.5 mg, DSS 0.15~40 mg). EE 0.15, DSS 1 mg という小量投与でも血中 T. 値は顕著な低下をきたし、臨床的にもかなりの制癌効果が得られている。合成エストロゲン剤の制癌効果は単に視床下部・下垂

体・睾丸系の抑制のみによるものではない。間質増生や T.-5 α -還元抑制という前立腺に対する直接作用も大きく関与しており、大量投与によりより強い制癌効果の得られることも報告されている。(Kearns, 1942; McCrea, 1946; Creevy, 1948; Böhni, 1956). 著者は EE 3 mg という大量投与を試みたが、その制癌効果は予期以上に良好、病期D症例においても満足すべき臨床効果が得られている。HEX 60 mg, DSSP 300 mg と同等ないしそれ以上の制癌効果と判定した。

合成エストロゲン剤大量投与の有効性は疑うことの

できない事実である。問題は V. A. グループの報告にあるごとく、心血管系障害を含む副作用の発生である。EE は DSS にくらべると心血管系障害の発生率は有意に低いとの報告もみられている (Morales ら, 1975)。著者は DSSP 大量投与時、血清総コレステロール、トリグリセリド上昇がほとんど全例にみられることを経験している。それに対し、今回の EE錠 3 mg 投与時の血清脂質上昇はきわめて軽度であった。

V 結 語

(1) 4種の合成エストロゲン剤 (ethinylestradiol, stilbestrol, hexestrol, diethylstilbestrol diphosphate) について、ラットを用いその estrogenic action ならびに antiprostatic action の対比検討を行った。

(2) 前立腺癌15例に対し ethinylestradiol 3 mg 経口投与を行い、血中ホルモンの変動ならびに制癌効果の検討を行った。制癌効果は hexestrol 60 mg と同等ないしそれを上廻り、副作用も軽微であった。

(本研究は厚生省がん研究助成会による前立腺癌班研究の一部として行われたものである。)

文 献

- 1) Allen WM: The biological activity of varicous estrogens. *South M J* 37: 270~280, 1944
- 2) Böhni VH: Heilungsvorgänge in osteoplastischen knochenmetastasen eines mit Östrogenen behandelten Prostatakarzinoms. *Z Urol* 49: 30~47, 1956
- 3) Creevy CD: Carcinoma of the prostate gland. *JAMA* 138: 412~415, 1948

- 4) Forchielli E et al: Effect of ethinyloestradiol on plasma testosterone levels and urinary testosterone excretion in man. *Acta Endocrinol* 50: 51~54, 1965
- 5) Kearns WM: Treatment of carcinoma of the prostate with estrogens. *Wisconsin M J* 41: 575~581, 1942
- 6) 松岡政紀・黛 卓爾・志田圭三: 前立腺癌に対する酢酸クロルマジノンの制癌効果に関する研究。日泌尿会誌 71: 1010~1023, 1980
- 7) McCrea LE: Carcinoma of the prostate. A résumé of treatment with ethinyl estradiol. Preliminary report. *J Urol* 56: 697~703, 1946
- 8) Morales A and Pujari B: The choice of estrogen preparations in the treatment of prostatic cancer. *CMAJ* 113: 865~867, 1975
- 9) Shearer RJ et al: Plasma testosterone. An accurate monitor of hormone treatment in prostatic cancer. *Brit J Urol* 45: 668~677, 1973
- 10) Smals AGH et al: The effect of oestrogen administration on plasma testosterone, FSH and LH levels in patients with Klinefelter's syndrome and normal men. *Acta Endocrinol* 77: 765~783, 1974
- 11) Thompson KW: Endocrine review—ethinyl estradiol. *J Clin Endocrinol & Metab* 8: 1088~1098, 1948
- 12) Walsh PC et al: Feedback control of FSH in the male. Role of oestrogen. *Acta Endocrinol* 74: 449~460, 1973

(1981年12月25日迅速掲載受付)