

前立腺癌に対する allylestrenol と 5-fluorouracil の併用投与の有効性に関する phase II study

東京医科歯科大学医学部泌尿器科学教室

竹 内 弘 幸
山 内 昭 正

EFFECTIVENESS OF CONCURRENT ADMINISTRATION OF ALLYLESTRENOL AND 5-FLUOROURACIL ON PROSTATIC CARCINOMA: PHASE II STUDY

Hiroyuki TAKEUCHI and Akimasa YAMAUCHI

From the Department of Urology, School of Medicine, Tokyo Medical and Dental University

Fifty five patients with prostatic carcinoma were treated with hexestrol (HEX), allylestrenol (AEN), and 5-fluorouracil (5-FU). Patients were given HEX (30–60 mg/day) or AEN (50 mg/day) with or without a combination of 5-FU (200 mg/day). The effectiveness of drugs was evaluated by the response rate at the interval of 3, 6, 12 and 24 months. The response rate of HEX declined linearly to 48% at 24 months. That of AEN was judged to be about the same as HEX. 5-FU enhanced the effect of HEX or AEN and elevated their response rate up to 70% at 24 months. Concurrent administration of AEN and 5-FU did not accompany with any severe side effects except slight gastric disturbance and retained sexual potency.

Key words: Carcinoma of the prostate, Allylestrenol, Hexestrol, 5-FU, Therapy

結 言

癌治療の目標は、担癌患者から癌細胞のすべてを取り除き、その患者をして健常人と同様な余生を送らしめるにある。この意味で、一般に早期の外科手術は、その可能性が高い。しかし、癌細胞の完全除去を保証する指標は現実には存在しない。また前立腺癌のようにごく早期から転移を起こす癌では、検出できると否とにかかわらず転移巣は原発巣とほぼ同時に発育をはじめていると予測され、こうした隠れたあるいは完全除去が不可能な病巣に対しては別に治療が必要となる。殺細胞作用をもつ化学療法剤の全身的投与がこの場合合理にかなっている。前立腺癌の estrogen 療法はこうした立場から発展した治療法であったが、われわれの明らかにしたところでは¹⁾、estrogen (この場合 hexestrol) は全前立腺癌のうち20%にははじめから無効、10%には一時寛解後再燃という30%の非有効例をもつ

ほかに、50%の症例では、estrogen の投与を中断すれば再燃するという癌細胞の静止作用しかもたない。ちなみに残りの20%のうち10%は病理学的な意味での潜在癌 (latent cancer) で患者が余命をまっとうする上では治療は必要とされず、10%は根治的といえる症例で一定期間 estrogen を投与すれば再燃しないものである。このように estrogen 療法は前立腺癌に対し根治的効果はほとんどないといえることができる。しかも、本療法には血小板凝集能を高めて心血管系の事故死を誘発する危険性があり、潜在性心疾患の多い米国では estrogen 投与はむしろ有害でたとえ前立腺癌が発見されても estrogen の投与は症状が発現するまで待つべきであるという意見も出てくることになる²⁾。さいわい日本では心疾患の合併は少なく、継続的 estrogen 療法を行なった場合、同年代健常人の平均余命が10年1カ月であるのに対し前立腺癌患者のそれは7年6カ月という長期生存が期待できる¹⁾。しかしこの長い期

間、同療法は患者から性的能力を完全に奪ってしまうという問題ももっている。

前立腺癌の estrogen 療法は、現在のところ他に比類のない優れた治療法であるにもかかわらず、上記のごとく根治性がない、心疾患を増悪する、および性的能力を奪うという3つの欠点ももっている。これらの点を補い、かつ同程度の治療効果をもつ治療法としては、いわゆる抗男性ホルモン剤である progesterone と長期連用の可能な制癌剤の併用にその可能性がある。前者としては cyproterone acetate³⁾ あるいは chlormadinone acetate⁴⁾ がもっとも研究されかつ臨床に應用されている。これらの薬剤は前立腺癌組織における抗男性ホルモン作用も強いが、同時に下垂体の抑制も強く、これが制癌効果を高める結果となっている。

allylestrenol は、成熟ラットに投与した場合、1.2 mg/day/rat で内因性 androgen に対し抗前立腺作用効果を示し、これは cyproterone acetate の 0.3 mg および chlormadinone acetate の 2.0 mg の中間に位する⁴⁾。また同投与量では睾丸組織には何らの変化も認められないという特異な progesterone である⁵⁾。制癌剤の前立腺癌に対する応用の歴史は浅く、1973年以降のことである。なかでも米国の National Prostatic Cancer Project の研究はもっとも組織的なものであり⁶⁾、その Protocol 100 において cyclophosphamide と 5-fluorouracil の有効性が示された。これらは長期連用が可能である点、前立腺癌の治療剤として適している。しかし前者は長期使用すると膀胱癌を誘発することが知られており⁷⁾、好ましい薬剤とはいえない。われわれが前立腺癌の治療剤として allylestrenol と 5-fluorouracil を選択した理由は以上による。これらの併用療法が、前立腺癌に対し、従来の hexestrol 療法に匹敵する制癌効果をもつか否かを検討するのが本研究の目的である。併せて、estrogens のもつ欠点を実際に補うものであるかをも検討した。

本研究では、薬剤の効果を判定するのに独特な方法を用いた。前記米国の National Prostatic Cancer Project は治療効果の判定を基本的には12週後に置いており、従来広く利用されている Karmofsky⁸⁾ の方法も1年をもって十分な制癌効果の期間としている。しかし、前立腺癌のホルモン療法では時に10年以上も経て再発することがあり、経時的に有効例数が減少していくという特異な面ももっている。こうした点を考慮して、本研究では有効率を治療経過の月数の関数で表わす方法を考案し試用した。試案として批判を求めらるものである。

検索対象と方法

本研究は1978年より1980年の3年間に、55名の前立腺癌患者を対象として行なわれた。すべて東京医科歯科大学の泌尿器科において組織学的に証明された前立腺癌であり、うち33名は1978年以前より hexestrol を投与され症状の安定した既治療例であり、22名は同期間に新たに診断治療が行なわれた新鮮例である。本研究のために使用された薬剤は、hexestrol (Hexron[®], 帝国臓器, 略称 HEX), allylestrenol (Gestanon[®], 三共, 略称 AEN) および 5-fluorouracil (Timadin[®] dry syrup, 鳥居薬品, 略称 5FU) である。

前立腺癌新鮮例の22名は無作為に2群に分け、11名には従来通り HEX 30~60 mg/日を投与 (HEX 投与群), 残りの11名には AEN 50 mg/日と 5FU 200mg/日を併用投与した (AEN+5FU 投与群)。既治療例の33名のうち14名にはそのまま HEX 30~60 mg/日をつづけ (HEX 継続群), 14名には一率 20 mg/日に減量した HEX と 5FU 200 mg/日を併用投与し (HEX+5FU 変更群), 残りの5名には AEN 50mg/日の単独投与を行なった (AEN 変更群)。

治療効果の判定は、治療開始後3カ月, 6カ月, 12カ月, 24カ月目に行なった。判定法は、すでに発表した前立腺癌患者の病相の数量表示法である VITAL SCORE⁹⁾ を用いた。上記各期間における VITAL SCORE の変動が2以内である場合は不変 (stable), 3以上増加した場合は改善 (regression) および3以上減少した場合は増悪 (progression) とした。また同期間の中間において不変あるいは改善の状態で治療が中断あるいは治療途上にある場合は観察中 (under observation) とし、同期間中にも増悪した症例は増悪例に算入した。以上をもとに次式に従って経過期間毎の各治療法の有効率 (c_i) を算定した。

$$c_i = 1 - \frac{d_i}{n_i - c_i/2} \quad (i=1, 2, 3, \dots)$$

ここで、 n_i : i 期はじめの症例数

c_i : i 期における観察中の症例数

d_i : i 期中に増悪した症例数

期末までの通算有効率 E_i は

$$E_i = c_1 \cdot c_2 \cdot c_3 \cdot \dots \cdot c_i$$

有効率の治療経過に伴う変遷 (y) は、経過月数を変数 (x) とした回帰直線 $y = a + bx$ に変換してその治療法の有効性を示す変数とした。2種の治療法の有効性を比較するには、 b の差の有意性 z をもって行なった。本研究における統計量はすべて5%水準をもって有意判定を行なった。

成 績

対象患者の治療効果に影響をもつと思われる試験開始時の年齢、臨床病期、癌の組織像、および VITAL SCORE を各治療群ごとに Table 1 にまとめた。除率術の併施に関しては、新鮮例では試験開始1カ月以内に行なったものがあり、既治療例では試験開始以前にすでに行なわれているものがあり、それぞれその別を同表に示した。いずれの項目をとっても比較すべき群間に有意の差を見出すことはできず、各群の症例構成に差がないといえた。既治療例における本試験前の HEX による治療期間は HEX 継続群 3.8 ± 2.4 年、HEX+5FU 変更群 3.3 ± 2.8 年、AEN 変更群 3.2 ± 2.5 年で3者平均は 3.7 ± 2.5 年と3者の間には有意の差はなかった。

各治療群における3カ月、6カ月、12カ月および24カ月目の治療効果判定成績は Table 2 に要約して示した。各治療期間の通算有効率およびその標準誤差は同表中に、回帰直線の式、相関係数とその有意性および b の標準誤差は各欄外に記した。新鮮例では HEX 投与群、AEN+5FU 投与群ともに3カ月目に明らかな寛解をみるものが多く前者で11例中8例(73%)、後者で11例中6例(55%)であった。前者では、その後も改善のつくものが4例あったが、後者では1例のみで、制癌効果は一見前者の方が強いように思われた。しかし、悪化した症例は前者が5例(45%)、後者が3例(27%)で病相の安定性は後者が勝るように思われた。悪化例前者5例中2例および後者3例中1例は治療法を変更したが、試験期間中に癌死した。既治療群では試験開始時よりも病状が改善する症例が

HEX+5FU 変更群に2例みられ、5FU の併用が有効であったといえた。HEX 継続群および AEN 変更群では不変と評価される症例がほとんどであった。悪化症例は HEX 継続群に7例(50%)ありうち2例は他の治療法を加えたが、試験期間中に癌死した。HEX+5FU 変更群の悪化例は3例(21%)で、うち1例が同様癌死した。AEN 変更群の悪化例は1例(20%)であった。

各治療群の有効率を24カ月の時点で比較すると、HEX 投与群および HEX 継続群とともに48%であるのに対し、AEN+5FU 投与群は57%とややよく、HEX+5FU 変更群77%、AEN 変更群78%とさらに優れていた。新鮮例に対しては HEX 単独投与よりは AEN+5FU 併用投与がやや優れているといえた。同症例に Karnofsky の効果判定基準を適用してみた成績を Table 3 に示したが、1-B および 1-C を有効として有効率をみると HEX 投与群55%、AEN+5FU 併用群64%となって同様の傾向をみることができた。既治療群については、HEX を継続していたのでは有効率は2年ごとに2分の1低下するのに対し、投与薬剤を変更した場合には約4分の1にとどまることが示され、AEN あるいは 5FU の HEX とは異なった制癌の作用機序を推測させる成績であった。

次に AEN 自体の有効性を HEX のそれと比較するために、新鮮例で HEX を投与した11例と既治療例で HEX と 5FU を投与した14例を組み合わせ、新鮮例で AEN と 5FU を投与した11例と既治療例で AEN のみを投与した5例を組み合わせる群を対比することで 5FU の効果を相殺して両群の有効率を算出した。その成績を Fig. 1 に示した。式で表わすと、

Table 1. Initial status of the patients with prostatic carcinoma

Regimen	No. of cases	Age	Stage			Grade		Castration		VITAL SCORE				
			B	C	D	low	high	+	-					
Primary cases														
HEX	11	70±5	1	4	6	9	2	5	6	78.0±9.8				
AEN+5FU	11	67±8	0	4	7	8	3	4	7	79.0±8.5				
Total	22	69±7	1	8	13	17	5	9	13	78.5±9.0				
			F=1.08 (ns)			x ² =1.08 (ns)			x ² =0.26 (ns)		x ² =0.19 (ns)		F=0.06 (ns)	
Secondary cases														
HEX	14	71±9	1	8	5	11	3	9	5	89.5±9.0				
HEX+5FU	14	71±10	5	3	6	12	2	5	9	92.6±6.3				
AEN	5	72±9	2	3	0	5	0	4	1	93.2±7.5				
Total	33	71±9	8	14	11	28	5	18	15	90.7±7.4				
			F=0.04 (ns)			x ² =7.57 (ns)			x ² =1.33 (ns)		x ² =3.84 (ns)		F=0.49 (ns)	

Table 2. Response of patients with prostatic carcinoma to hexestrol, allylestrenol and/or 5-fluorouracil

1) Primary cases treated with hexestrol

Duration of treatment	No. of cases*	Regression	Stable	Progression	Under observation	Effective rate	S.E.
3mos	11cases	8 cases	2 cases	1 case	0 case	91%	0.09
6	10	4	5	1	0	82	0.11
12	9	2	3	2	2	61	0.15
24	5	1	2	1	1	48	0.17

$$y=96.1-2.19x \quad (r=-0.968, \quad t=-6.688, \quad Sb=0.3274)$$

2) Primary cases treated with allylestrenol and 5-fluorouracil

3	11	6	4	1	0	91	0.09
6	10	1	5	1	3	80	0.13
12	6	1	3	0	2	80	0.13
24	4	1	1	1	1	57	0.21

$$y=96.2-1.68x \quad (r=-0.966, \quad t=-6.435, \quad Sb=0.2611)$$

3) Secondary cases treated with hexestrol

3	14	0	12	2	0	86	0.09
6	12	0	11	1	0	79	0.11
12	11	0	8	2	1	64	0.13
24	8	0	6	2	0	48	0.14

$$y=93.9-2.06x \quad (r=-0.972, \quad t=-7.295, \quad Sb=0.2822)$$

4) Secondary cases treated with hexestrol and 5-fluorouracil

3	14	1	13	0	0	100	0.00
6	14	2	9	2	1	85	0.10
12	11	0	9	1	1	77	0.12
24	9	0	6	0	3	77	0.12

$$y=97.0-1.03x \quad (r=-0.837, \quad t=-2.658, \quad Sb=0.3886)$$

5) Secondary cases treated with allylestrenol

3	5	0	5	0	0	100	0.00
6	5	0	5	0	0	100	0.00
12	5	0	3	1	1	78	0.20
24	3	0	2	0	1	78	0.20

$$y=101.1-1.1x \quad (r=-0.870, \quad t=-3.000, \quad Sb=0.3666)$$

* Number of cases at beginning of interval

Z(1,2) = 1.218 (ns), Z(3,4) = 2.144 (s), Z(3,5) = 2.075 (s)

Table 3. Effectiveness on primary cases of prostatic carcinoma judged by Karnofski's criteria

Regimen	No. of cases	Karnofski's criteria						
		0-0	0-A	0-B	0-C	1-A	1-B	1-C
HEX	11		1			4	3	3
AEN+5FU	11			1	1	2	5	2
Total	22		1	1	1	6	8	5

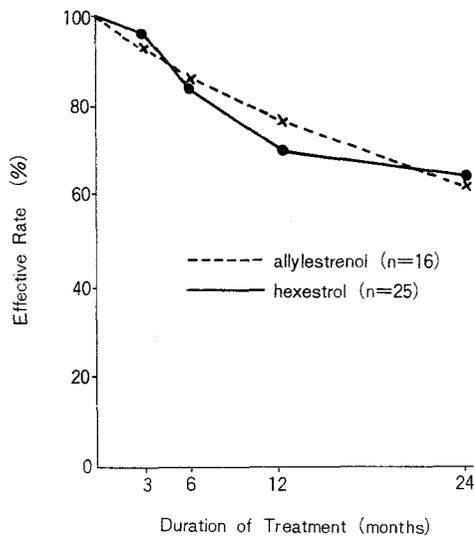
 $\chi^2=5.30$ (ns)

Fig. 1. Effective rate of hexestrol and allylestrenol on prostatic carcinoma.

HEX の有効率： $y=96.8-1.6x$
 $(r=-0.935, t=-4.576,$
 $Sb=0.3387)$

AEN の有効率： $y=97.5-1.5x$
 $(r=-0.984, t=-9.544,$
 $Sb=0.15978)$

であった。両者はほぼ重なるグラフであり、AEN と HEX の前立腺癌抑制効果はほぼ同程度、あるいは大差ないと判断できる成績であった。

5FU のホルモンとの併用効果を検討するために、HEX を単独投与した新鮮例の11例と既治療例の14例を加えた25例に対し、5FU を併用した新鮮例の11例と既治療例の14例を加えた25例を対比して両者の有効率を算出した。AEN の効果は HEX と同程度であると考えて相殺せず、ホルモン単独と 5FU の併用効果の差としてとらえることとした。その成績は Fig. 2 に示した。式で表わすと、

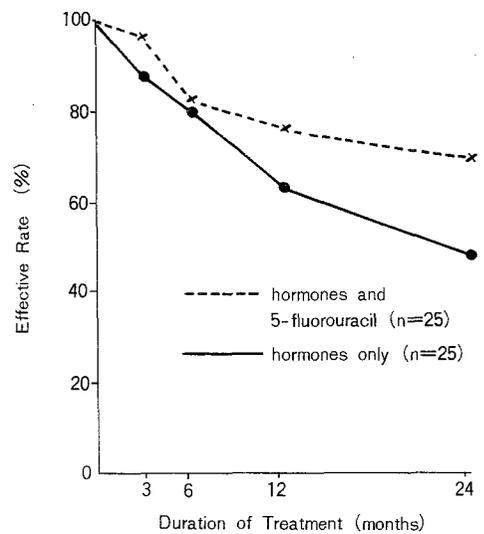


Fig. 2. Effective rate of 5-fluorouracil on prostatic carcinoma.

ホルモン単独の有効率： $y=94.8-2.1x$
 $(r=-0.973, t=-7.362, Sb=0.2863)$

ホルモン、5FU 併用の有効率： $y=96.1-1.3x$
 $(r=-0.921, t=-4.070, Sb=0.3132)$

であった。ホルモン単独投与群に対し、5FU 併用群は治療初期からその有効率が高く、24ヵ月には前者が48%であるのに対し、後者は70%とその差は拡大していた。bの差の有意性 z は1.96で統計的にも有意差といえた。新鮮症例においてみられた HEX 単独と AEN+5FU 併用投与の2年後における有効率の差約10%はこの 5FU 併用による効果と考えられた。

本試験実施中に観察された合併症は、HEX 継続群にみられた心疾患死1例と AEN 変更群にみられた脳軟化症の1例のみであった。前者は HEX 1日30mg 5年8ヵ月投与後に、後者は HEX 1日30mg 1年および AEN 1日50mg 1年10ヵ月計2年10ヵ月の治療後に発生したものであった。その他、合併症

Table 4. Effects of allylestrenol on serum LH, FSH and testosterone level of patients with prostatic carcinoma

Material	No. of cases	Age	LH (mIU/ml)	FSH (mIU/ml)	T (ng/ml)
Before treatment	5	76±8	32.9±27.0	48.8±45.5	6.37±1.21
After 4-24 mos of treatment	5	68±8	15.2±6.9	20.4±7.1	4.06±1.63
Total	10	72±8	24.4±20.8	34.6±34.1	5.22±1.82

F=2.19(ns) F=1.90(ns) F=6.43(s)

あるいは薬物の副作用によって治療法を変更した症例は、HEX+5FU 変更群にみられた胃部痛の2例で、これは明らかに5FUによるものと判断された。その他、肝機能、造血機能に異常を発見した症例はなかった。新鮮例22例中 HEX 投与群のすべてと AEN 投与群のうち除手術をうけた4例では治療開始後性的能力の完全喪失が確かめられたが、AEN 投与群のうち除手術をうけなかった7例では性的能力は治療前と変わらず保持された。AEN の投与をうけた症例の血清中 gonadotropin 値および testosterone 値を治療前および治療後4~24カ月にかけて、それぞれ5例について測定した成績を Table 4 に示した。AEN 投与によって LH および FSH の値はそれぞれ約2分の1、testosterone の分泌量は約3分の1抑制された。これより、AEN は下垂体にある程度抑制するが、睾丸自体には作用せず、gonadotropin の低下によって睾丸からの testosterone は低下するけれども、その程度は性的能力を喪失させるほどではないと推測された。

総括と考察

本研究の結果を総括すると、前立腺癌の治療において、1) AEN は HEX と比較できる程度の制癌効果をもつ、2) 5FU は AEN あるいは HEX と併用することで治療成績を向上させる、3) HEX で治療されていた症例では、ある時期から AEN あるいは 5FU を投与することで治療成績の低下を抑えられる、の3つに要約できる。

従来の estrogens と前立腺との関係に関する研究からすると、estrogens は前立腺自体に対しては抑制的な面と刺激的面とがあると考えられ^{10,11)}、したがってその前立腺癌抑制作用は主として下垂体を介する睾丸の testosterone 分泌低下にもとづくと考えられている。これに対し progesterones は、前立腺上皮細胞における dihydrotestosterone (DHT) の核内取り込みを抑制することで直接前立腺癌細胞に作用するとされ^{12,13)}、それゆえに anti-androgens という別名を付せられて

いる。しかし、その多くは同時に estrogens と同様強力な下垂体抑制作用をもっている⁴⁾。いずれのホルモンも androgens の前立腺癌細胞賦活作用を抑制するに止まり、それら自体に癌細胞に対する殺作用は期待されていない。in vitro では前立腺癌細胞は androgens が存在しなくても増殖することが確かめられており、ホルモン剤の前立腺癌抑制作用は消極的なものといえる。本研究で示された AEN の制癌効果は HEX のそれと同程度であるという成績は、試験規模および AEN の投与量の問題を考慮すれば両者に優劣をつける段階ではなく、また上記のホルモン療法の本質からすればその必要もないかもしれない。いずれにしろ、AEN の anti-androgen 作用に期待して、HEX に替え前立腺癌の治療に用いることの有用性は十分に証明されたといえよう。

前立腺癌に対する化学療法の歴史は浅く、単剤あるいは多剤での治療効果の評価は定かではないが¹⁴⁾、末期癌は別として前立腺癌の大部分は病状が軽く、強力な化学療法の対象とはしがたい。また、前立腺癌は細胞の異型性は低く生物学的にも正常細胞の性格を多く伝え発育自体も緩徐であり、癌としては悪性度の低い類に属する。このような点から、アルキル化剤のような濃度依存性薬剤に対する感受性は低く、むしろ時間依存性薬剤を使用すべきであると思われる。実際にも、5FU, cyclophosphamide, methotrexate, vincristine, doxorubicin, melphalan などの単剤あるいは併用が有効とされている。しかしそれらの有効性は決して高いとはいえず、ホルモン剤優先の考えは否定できない。本研究における 5FU の有効性もホルモン剤の作用を増強するに止まり、それらを凌駕するものではなかった。制癌の機序の点からすれば、5FU は thymidylate の合成阻害、uracil および orotic acid の RNA 取り込み阻害などの代謝拮抗性細胞毒性をもつにすぎないから当然といえる。しかし、逆にいえば副作用の発現が少ないから、前立腺癌のように発育のおそい癌では早期から長期に使用してその制癌効果の現われるま

で待つことができるという利点もある。この点に、anti-androgen である AEN に代謝拮抗剤である 5-FU 併用の目的がある。AEN により、androgens の癌細胞刺激作用を阻止し、残った自律性増殖能を 5FU で障害しようとするのである。前立腺癌の新鮮例に対する AEN と 5FU の併用投与の有効性を HEX のそれに比較すると、24カ月で前者が57%、後者が48%であった。しかし、これは少数例であるため、この約10%の差は単純に比較できるものではない。そこで、既治療前立腺癌の前治療の期間を2年と仮定して新鮮例に継続して有効率を試算し指数関数に最小自乗法を用いて変換すると、次のごとくなる (Fig. 3)。

$$\text{AEN}+5\text{FU 併用: } y=96.32e^{-2.22x} \quad (R^2=0.94)$$

$$\text{HEX 単独: } y=95.07e^{-0.36x} \quad (R^2=0.99)$$

ここで y は有効率、 x は治療年数、 R^2 は決定係数である。決定係数の値にみるごとく、推定式は実際の数値をほぼ完全に trace している。両者の差は1年目、2年目と増大し、3年目約17%と最高に達する。本研究で試用した有効率の算定は、癌が抑制されている状態から再び増殖する傾向に変わった時点を悪化としているから、それは必ずしも増殖の抑制がなくなったことを意味するものではない。通常使用されている再燃あるいは治療からの離脱はさらに遅れるものと思われる。したがって、上記17%の有効率の差は患者の余命の上ではかなりの延長となり、生存率の向上を招来するであろうと期待できる。

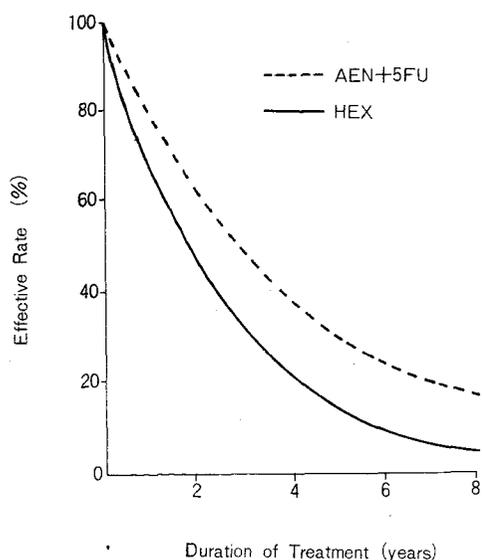


Fig. 3. Expected effective rate of hexestrol and concurrent administration allylestrenol and 5-fluorouracil on prostatic carcinoma.

HEX 投与によって癌がよく制御されている症例に対し、HEX をそのまま2年以上投与するよりは、5-FU を併用あるいは AEN に変更することが、有効率の低下を抑えることはこれら薬剤の作用機序からして当然といえよう。

Phase II study である本研究で得られた成績は上述のように文献的研究成果から考案しても矛盾するものでなく、ここに試用された治療法は phase III study に拡大する価値を十分に持つものと結論された。

次に従来の estrogen 療法のもつ欠点の補充に關してであるが、心血管系への影響は従来の報告からみても無視できると思われ、性的能力の保持の点も満たされていた。ただ癌の根治性に関しては現段階では悲観的であるが、AEN および 5FU の投与量の問題もあり、結論は次の試験に残された。

結 語

前立腺癌55例を対象として allylestrenol (AEN) と 5-fluorouracil (5FU) の併用投与の有効性を検討したところ次のような成績を得た。

1. AEN は1日50 mg 投与したところでは、hexestrol (HEX) 1日30~60 mg 投与に匹敵する制癌効果をもつものといえた。
2. 5FU は1日 200 mg HEX あるいは AEN に併用することでそれらの有効性を著明に高めた。
3. AEN と 5FU の併用投与は、HEX 単独投与よりも優れた有効性を示し、後者で治療を行っていた症例に対してもさらに有効であることが明らかにされた。
4. AEN と 5FU 併用投与による副作用は胃腸障害以外にはみとめられなかった。

文 献

- 1) 竹内弘幸・山内昭正：前立腺癌の hormone 療法における継続的 estrogen 投与の意義に関する臨床的研究。日泌尿会誌 69: 1552~1561, 1978
- 2) Scott WW, Menon M, Walsh PC: Hormonal therapy of prostatic cancer. Cancer 45: 1929~1936, 1980
- 3) Scott WW, Schirmer HKA: A new oral progestational steroid effective in treating prostatic cancer. Trans Am Assoc Genitourin Surg 58: 54~60, 1966
- 4) 志田圭三：アンチアンドロゲンに関する基礎的臨床的研究。日本医師会雑誌 85: 17~36, 1981

- 5) Sarkar SL, Jogi KV: Estrenols and male sex organs. Part I. Effect of a few structurally related 19-nor-testosterone derivatives on sex organs of adult male albino rats. *Indian J Med Res* 59: 768~773, 1971
- 6) Schmidt JD, Scott WW, Gibbons R, Johnson DE, Prout GR, Loening S, Soloway M, Dekernion J, Pontes JE, Slack N, Murphy GP: Chemotherapy program of the National Prostatic Cancer Project (NPCP). *Cancer* 45: 1937~1946, 1980
- 7) Wall RL, Clausen KP: Carcinoma of the bladder in patients receiving cyclophosphamide. *New Engl J Med* 293: 271~273, 1975
- 8) Karnofsky DA: Clinical evaluation of anticancer drugs. *Cancer Chemotherapy, Gann Monograph* 2: 223~231, 1967
- 9) 竹内弘幸: 前立腺癌患者における病相の数量表示に関する試み. *臨泌* 35: 495~499, 1981
- 10) Tesar C, Scott WW: A search for inhibitors of prostatic growth stimulators. *Invest Urol* 1: 482~498, 1964
- 11) Walsh PC, Wilson JD: The induction of prostatic hypertrophy in the dog with androstandiol. *J Clin Invest* 57: 1093~1097, 1976
- 12) Fang S, Liao S: Antagonistic action of anti-androgens on the formation of a specific dihydrotestosterone-receptor protein complex in rat ventral prostate. *Molec Pharmacol* 5: 428~431, 1969
- 13) Walsh PC, Korenman SG: Mechanism of androgenic action: effect of specific intracellular inhibitors. *J Urol* 105: 850~857, 1971
- 14) Torti FM, Carter SK: The chemotherapy of prostatic adenocarcinoma. *Ann Internal Med* 92: 681~689, 1980

(1981年7月15日迅速掲載受付)