

Estramustine Phosphate による前立腺進行癌の治療

東京医科歯科大学医学部泌尿器科学教室（主任：横川正之教授）

竹 内 弘 幸
山 内 昭 正ESTRAMUSTINE PHOSPHATE THERAPY
IN CARCINOMA OF THE PROSTATE

Hiroyuki TAKEUCHI and Akimasa YAMAUCHI

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

Effects of estramustine phosphate (Estracyt®, EMP) were studied in 20 patients with advanced carcinoma of the prostate. Ten patients received no treatment before EMP-therapy (study I), and the other 10 patients received previous estrogen-therapy (study II). Some of the latter cases showed resistance to estrogen-therapy immediately, and the others suffered relapses after varying periods of remission.

In study I, EMP showed 75% improvement of subjective symptoms (dysuria, urination frequency and pain), and 88% of objective signs (residual urine, palpation of the prostate and serum prostatic acid phosphatase). In study II, it showed 25% improvement of subjective symptoms and 60% of objective signs. Comprehensive evaluation showed that the effectiveness of EMP on prostatic carcinoma was 90% in study I, and 50% in study II.

The effectiveness of EMP closely related to the duration of the remission elicited by preceding estrogen-therapy. In cases where the remission was less than 2 years, the effectiveness of EMP was 90~100%. However, if the remission was more than 2 years, it was only 17%. From these results, it was concluded that EMP should be administered as a first choice drug.

前立腺の進行癌20例に対し、EMPの効果を検討した。うち10例は未治療であり (Study I), 残りの10例は3月から9年4カ月間estrogen製剤の投与が行なわれていた (Study II)。後者ではestrogenは全く効果を示さなかったか、ある期間は寛解を得られた後に抵抗性を獲得して再発をおこしたものである。Study Iにおける自覚症 (排尿困難, 排尿回数および疼痛) に対するEMPの効果は57%であり, 他覚症 (残尿量, 触診所見 および血清 p-ase) に対しては88%であった。Study IIにおいては自覚症25%, 他覚症60%であった。総合的な評価では, Study Iの有効性90%, Study IIのそれは50%であった。従来のestrogen療法が効力を失うまでの期間とEMPの有効性とは大きな関係があり, 2年以内 (estrogenがはじめて無効) では100%, それ以上では17%有効率であった。EMPはこれらの事実からむしろはじめて投与を開

始すべき種類の薬剤といえた。

はじめに

現在, 最も広く行なわれている前立腺癌の治療法は, estrogen療法と除辜術である。その効果は, 放射線療法や化学療法が進歩した今日においてもなお最も優れているといえる。しかし, 従来利用されている合成estrogenは, 強い女性化作用や, 心血管系に影響するなどの副作用が無視できないこと, および本剤がすべての前立腺癌に根絶的な効果を示すわけでもないこと¹⁾, などの理由から, 新たな薬剤の登場がまねかれていた。

1966年, SwedenのAktiebolaget LEO社から紹介された estramustine phosphate (Estracyt®, Fig. 1) は, estradiol-17 β -phosphateに nitrogen mustardを carbamateとして結合させたもので, estrogen作用

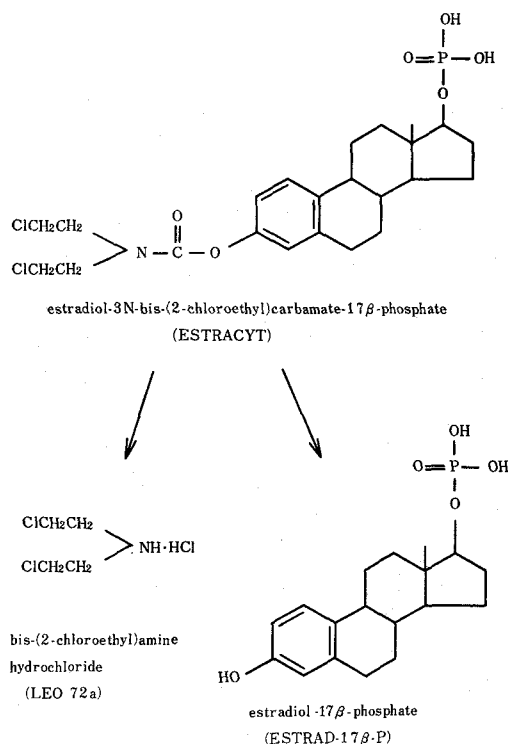


Fig. 1. Formulae, chemical names, and abbreviations (in brackets) of Estracyt and its two main components.

がきわめて弱く、加えて細胞毒の要素をもち、一歩進んだ前立腺癌治療として期待できるものである。本剤の治験は欧米においてすでに数多くなされ、その有効性はほぼ確認されてきているが、従来の estrogens よりも優れているか否かについては確定的な成績は得られていない。

われわれは、未治療および estrogens に抵抗性を獲得した前立腺の進行癌に対して本剤を投与し、その効果を検討した。

対象症例と検索方法

検索の対象とした症例は1977年1月より、1978年12

月までに治療を行なった前立腺癌のうち未治療の10例および estrogens 療法に抵抗性を獲得した10例である。これらの症例では estramustine phosphate (以下 EMP と略す) の投与期間が3カ月以上に達した。未治療前立腺癌に対する EMP の効果検討を Study I, estrogens に抵抗性を示した症例に対するそれを Study II と称することとした。症例の年齢分布は Study I が46~80歳 (平均69 $\pm$ 9歳), Study II が41~84歳 (平均69歳 $\pm$ 15歳) であった。癌の進行度は Whitmore の分類²⁾によると, Study I が stage C: 1例, D: 9例, Study II が C: 3例, D: 7例であった (Table 1)。なお, stage D と判定された Study I の3例と Study II の2例はレ線学的には転移陰影は認めなかったものの血清前立腺性酸 phosphatase が異常上値 (1.0 KA 単位以上) を示したために stage D と判定したものである。癌の組織型は, Study I の全例および, Study II の7例は分化型腺癌, Study II の3例が未分化型の像を示した。Study II の10例における本研究以前にうけた治療は、除手術と estrogens の投与であり、うち4例には Tele-Co の照射 5000~6000 rads が行なわれていた。これらの治療期間は最低3カ月、最長9年4カ月 (平均3年6カ月) であった。いずれの症例も estrogens 投与にもかかわらず原病巣あるいは転移巣の病巣が悪化進行しはじめた症例であった。EMP の投与方法は、EMP として 140 mg 含有する capsule 剤を1日4個朝夕2回に分服させ連日投与した。治療経過は2週間ごとあるいは1カ月ごとに観察した。自覚症としては、排尿困難、疼痛、浮腫、排尿回数および日常生活の活動性を聴取した。他覚的所見としては、残尿および前立腺の触診所見を、検査所見として尿道および骨のレ線写真および諸検査値を用いた。

治療効果の判定は、治療開始前と3カ月の治療経過における自覚症および諸検査所見の推移を参考にして次のように行なった。自覚症および他覚的諸検査所見がすべて改善したもの……著効、検査所見は改善した

Table 1. Patients treated with estramustine phosphate

Stage	No. of cases	Study I	Study II
C	4	1	3
D	16	9	7
Total	20	10	10

Study I: Patients without previous treatment

Study II: Patients resistant to previous treatment

が自覚症としては変わらないもの……有効、自覚症は改善したが検査所見は変わらないもの……やや有効、自覚症も諸検査のいずれも不変あるいはいずれかが悪化したもの……無効、の4通りとした。

検 索 成 績

自覚症に対する EMP の効果

3カ月の治療期間中に多少の悪化、改善の変動を示す症例もあったが、大よそ一定の傾向を示し、改善、不変あるいは悪化の傾向をとらえることができた。また、ある症状は改善したが別の症状は悪化したという症例はなかった。自覚症の中で変動が明らかにとらえられたものは排尿困難、排尿回数および疼痛の3種であった。これらについての改善症例数を Table 2 に示した。Study I において排尿困難は8例に訴えられ、治療により6例(75%)が、排尿回数の異常は10例のすべてに訴えられ治療により7例が、疼痛は2例に訴えられていたが、治療によりそのすべてが、改善ないし正常状態に復した。その延べ改善率は20例中15例(75%)と高率であった。Study II においては、排尿困難、頻尿および疼痛の改善率はそれぞれ、1/5、2/5、1/6、で延べでは16例中4例(25%)と Study I に比し不良であった。

日常生活における活動性は、治療前 Study I の4例、Study II の7例に何らかの障害があったが、治療後前者では2例に、後者では1例に改善が認められた。Study II における改善率はこの場合も Study I に比し不良であった。

他覚的諸所見に対する EMP の効果

他覚的所見として、腫瘍の状態を最もよく反映する因子として、残尿量、原病巣の触診所見、レ線学的骨転移陰影および血清前立腺性酸 phosphatase を採用し、その EMP 投与による改善例数を Table 3 に示した。上記諸因子のうち骨転移巣の陰影は11例に認められたが、3カ月の EMP 投与によっては、認知すべき変化の認められた症例は全くなく、EMP の治療効果を判定する因子としては適当とはいえなかった。治療前残尿が認められた症例は Study I の7例、Study II の1例であったが、いずれも3カ月後には完全に消失した。原病巣の触診所見については客観的評価が必ずしも容易ではないのが普通であるが、3カ月間の経過を追うと EMP の効果のあるものではかなり明らかな病巣の縮小がみられ、この判定に困難はなかった。Study I では10例のすべて、Study II では全く硬結をふれなかった1例を除いた9例に異常な腫瘍を治療前に触れたが、3カ月後には前者の9例、後者の

Table 2. Effects of estramustine phosphate on subjective complaints.

Complaints	Total cases*	Study I	Study II
Difficulty of urination	7/13	6/8	1/5
Frequent urination	9/15	7/10	2/5
Pain	3/8	2/2	1/6

*Number of patients improved/Number of patients complained before the therapy

Table 3. Effects of estramustine phosphate on objective findings.

Findings	Total cases*	Study I	Study II
Residual urine	8/8	7/7	1/1
Primary tumor	13/19	9/10	4/9
Metastasis on X-Film	0/11	0/6	0/5
Serum prostatic acid P-ase	11/14	7/9	4/5

*Number of patients improved/Number of patients with abnormal findings before the therapy.

4例に縮小が認められた。原病巣に対するEMPの効果は明らかに後者において不良であった。血清前立腺性酸 phosphatase は Study I で9例 Study II で5例が治療前異常高値を示していたが、治療終了後はそれぞれ7例(78%), 4例(80%)にその数値において20%以上の低下がみられた。Study I と II とでは改善率に差はないといえた。レ線学的検査を除いた諸検査所見の改善率を延べ数でみると Study I が26例中23例(88%), Study II は15例中9例(60%)と自覚症の改善率と同様、後者において劣った。

EMP の効果に対する総合評価

自覚症および諸検査所見の改善程度を、検索法の項において述べた基準に従って評価した結果を Table 4 に示した。Study I における著効は10例中7例ときわめてすぐれた成績であった。有効、やや有効、無効それぞれ1例ずつで、未治療前立腺癌に対しては90%の症例に何らかの改善効果を示すものといえた。ところが Study II では著効はなく、有効3例、やや有効2例、無効5例で、ごくわずかな改善をも含めて有効率は50%とかなり低い数値となった。しかし、これらの症例はすでに長期にわたって estrogens を投与していてそれらが無効となった症例であり、EMP が従来の estrogens よりは50%有効率が高いということであり、その意味は大きいといえた。EMP の効果とそれ

以前の治療期間の関係を Table 5 に示したが、それ以前の治療期間が長いほど EMP の有効性は少くなる傾向がみられ、無効6例のうち5例は2年以上の治療経過をもっているものであった。2年以上の治療経過をもつ6症例についてみるとやや有効が1例あるのみで有効率17%にすぎなかった。それに対し著効例のすべては未治療のものであり、有効4例もすべて2年以内の治療経過しかもっていなかった。未治療の10例中9例(90%)および2年以内の治療症例4例のすべて(100%)には EMP は何らかの形で有効であった。すでに2年以上 estrogen 治療を加えた前立腺癌、つまり従来の estrogen 製剤がある期間有効であった症例がそれらに対し抵抗性を獲得してから EMP の効果を期待することは、かなり困難であるという成績であった。

副作用

EMP を投与している上で発生した副作用を、Table 6 に示した。女性化乳房が3例(16%)、胃腸障害(食欲不振と下痢)が3例(16%)、下肢の浮腫1例5%)および頭痛1例(5%)で、総数8例(42%)であった。しかし、頭痛の1例を除いて、薬剤投与を中断したり、減量する必要はない程度の軽度のものであった。その他、造血機能、肝機能および腎機能に悪影響があったと思われる症例は1例もなかった。

Table 4. Effect of treatment with estramustine phosphate on prostatic carcinoma.

Effect	No. of cases	Study I	Study II
Excellent	7	7	
Good	4	1	3
Slight	3	1	2
None	6	1	5
Total	20	10	10

Table 5. Effect of treatment with estramustine phosphate and duration of previous treatments.

Duration of previous treatment	No. of cases	Effect			
		Excellent	Good	Slight	None
0 (= Study I)	10	7	1	1	1
0 - 2 yrs	4		3	1	
2 - 5 yrs	4			1	3
5 yrs ~	2				2
Total	20	7	4	3	6

Table 6. Side effects of estramustine phosphate.

Side effect	No. of cases	Study I	Study II
Gynecomastia	3	3	
Gastro-intestinal troubles	3		3
Edema	1	1	
Headache	1	1	
Total	8	5	3

考 察

はじめに述べたごとく、現在広く行なわれている前立腺癌に対する estrogen 療法は、estrogen が本来もつ女性化作用および心血管に対する悪影響といった副作用に注目され、これらが新たな問題を提起するところとなっているが³⁾、それ以外にも estrogens は前立腺癌の約20%には、はじめから無効であり、またどんなに強力に治療していてもその10%は本療法から離脱して行く、あるいは治療を中断するとその50%は必ず再発をおこすという欠陥をもっている⁴⁾。こうした estrogen 製剤の有効性の限界、とくに前立腺癌に対し根治的に作用するのではなく、むしろ癌と宿主とを共存させて行くという治療的態度は、本療法に対する大きな批判点であった。

とはいえ、前立腺癌に対する estrogens の効果は絶大であり、現在これに勝る治療法はなく、本療法を捨て去ることができないとすれば、これから女性化作用を取り除き、癌細胞を消滅させるような性格の附加が望まれる。こうした意味で estramustine phosphate (EMP) は最も期待された薬剤の登場といえた。細胞毒である nitrogen mustard と estradiol を結合することにより、両者の作用を非活性化し、全身的にはほとんど作用することなく、estradiol が carrier となって estrogen の target organ である前立腺癌の細胞内に取り込まれ、そこで両者は分離し、estradiol は receptor protein と結合、nitrogen mustard は細胞毒として働くという誠に理想的な作用機序が想定されていた。しかし、EMP は肝においても分解するのではないかと、はたして前立腺癌細胞の中に入り込むだろうか、そこでも不活性のままで存在するのではなからうか、経口剤の場合血中移行はよいだろうか、といった基本的な疑問があった。しかし、ここ数年の間にこうした問題に対しては、いくつかの基礎的研究がなされ、解明しつつある。Forshell ら⁷⁾の isotope を用いた人体実験

によると、その体内代謝経路は次のようである。経口投与された EMP はその75%が腸管から吸収され、ただちに腸管細胞に多量に存在する phosphatase によって phosphate が切り離されて estramustine になる。血中濃度は4時間で最高となり一定レベルが24時間以上続く、肝はそのまま素通りして target organ に達する。EMP の代謝物は胆管からは排泄されず、すべに尿中に排泄されるが、このときには estradiol と nitrogen mustard は切断されているらしい。

EMP の前立腺細胞への取り込みは、Appelgren ら⁸⁾によれば、rat では血中の6～8倍の濃度に達し、estradiol あるいは testosterone の6～10倍の親和性をもつという。したがって EMP は前立腺に対し anti-androgen ばかりでなく、anti-estrogen として作用することになる。前立腺細胞内での estradiol-17 β と carbamate nitrogen mustard の分離は非癌細胞でも癌細胞でもともに高い比率でおこることが Kadohama ら⁹⁾によって確かめられている。

このように、EMP の基礎実験成績はおおよそ予想されたような作用機序を確認するところとなっているが、最初の乳癌に使用した臨床成績は必ずしも良好ではなかった⁹⁾。しかし、Von Hoff ら¹⁰⁾が集計した前立腺癌における成績は、すでに他剤で治療したものの EMP に対する反応率は13～14%で、有効期間は6～9カ月であり、未治療の対象に対しては完全寛解は1例にもみられないが、95%は有効であるというもので、その有用性は高く評価できた。われわれの臨床成績も上記とほぼ一致するもので、未治療前立腺癌では90%、すでに治療をうけたものでは50%という有効率が得られ、欧米の成績を追試確認するところとなった。再燃癌に対する有効率50%という数字は一見低いように見えるが、もはや他の estrogen 剤が無効となった時点における有効性はそれだけ従来の治療法に勝るわけで、50%の差は決して小さいとはいえないであろう。ただ、その有効期間については今日までの研究

では言及できないが、少なくとも Von Hoff ら¹⁰⁾が review した6~9カ月より劣るとは考えられない。いずれにしろ、本研究の延長において明らかにされるであろう。

EMP の副作用は、胃腸障害と女性化乳房がそれぞれと高いが、いずれもその程度は軽く、投薬を中止する必要はなかった。特に、後者は従来の estrogens に必発の症状であることに較べれば頻度は低く、estrogen 作用は不活化されているという基礎的研究は臨床例においても確かといえた。細胞毒成分の活性もまた、3カ月という短期間ではあるが、肝、腎、造血機能に影響がみられず mask されているものと思われた。ごくわずかな女性化作用は、target organ からの estradiol の遊離によると考えてもよく、本剤の薬理学的性状は基礎と臨床がよく合致すると結論できた。ただ、1例であったが、頭痛を伴う症例における説明は、他の報告にみられないだけに困難であった。

お わ り に

estramustine phosphate を20例の前立腺進行癌に3カ月間試用したところ、未治療症例では90%、既治療症例では50%の寛解が得られた。この成績は、すでに欧米において報告されている数値とほぼ一致するものであった。特に重篤な副作用はなく、長期連用可能な薬剤といえた。特に、女性化作用は少なく、将来、純粹な estrogen に代って前立腺癌治療の主役となるべき薬剤と結論された。

参 考 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) Whitmore, W. F., Jr.: The rationale and results of ablative surgery for prostatic cancer. *Cancer*, **16**: 1119~1132, 1963.
- 3) Byar, D. P.: VACURG studies on prostatic cancer and its treatment in Urologic Pathology. The Prostate, Tannebaum, M., Lea & Febiger, Philadelphia, 1977.
- 4) 竹内弘幸：前立腺癌の治療—Estrogen 製剤の有効な使用法をめぐって。ドクターサロン，**22**：1366~1375，1978。
- 5) Kirdavi, R. Y., Müntzing, J., Varkaralcis, M. J., Murphy, G. P. and Sandberg, A. A.: Studies on the antiprostatic action of Estracyt, a nitrogen mustard of estradiol. *Cancer Res.*, **34**: 1031, 1974.
- 6) Kadohama, N., Kirdani, R. Y., Murphy, G. P. and Sandberg, A. A.: Estramustine phosphate: Metabolic Aspects Related to its action in prostatic cancer. *J. Urol.*, **119**: 235~239, 1978.
- 7) Forshell, G. P., Müntzing, J., Ek, A., Lindstedt, E. and Dencker, H.: The Absorption, metabolism and excretion of Estracyt (NSC. 89199) in patients with prostatic cancer. *Invest. Urol.*, **14**: 128~132, 1976.
- 8) Appelgren, L. E., Forsgren, B., Gustafsson, J. A., Pousette, A. and Högborg, B.: Autoradiography of tritiated Estramustine in castrated rats. *Acta Pharmacol. Toxicol.* **41**: Suppl. 1: 106~107, 1977.
- 9) Groupe Europeen du Cancer du Sein: Essai clinique du phenol bis (2-chloroethyl) carbamate oestradiol dans le cancer mammaire en phase advancee. *Europ. J. Cancer*, **5**: 1, 1969.
- 10) Von Hoff, D. D., Rozenecweig, M., Slavik, M. and Muggia, F. M.: Estramustine phosphate. A specific chemotherapeutic Agent? *J. Urol.*, **117**: 464~466, 1977.

(1979年3月29日迅速掲載受付)