

尿路性器癌骨転移の骨性疼痛に対する エルシトニン®の検討

旭川医科大学泌尿器科学教室 (主任: 八竹 直教授)

徳中 莊平, 藤井 敬三, 岡村 廉晴, 橋本 博

藤沢 真, 宮田 昌伸, 有馬 滋, 八竹 直

EXPERIENCE OF ELCITONIN® TREATMENT FOR METASTATIC BONY PAIN OF UROLOGICAL TUMORS

Sohei TOKUNAKA, Hiromitsu FUJII, Kiyoharu OKAMURA,

Hiroshi HASHIMOTO, Makoto FUJISAWA,

Masanobu MIYATA, Shigeru ARIMA and Sunao YACHIKU

From the Department of Urology, Asahikawa Medical College

(Director: Prof. S. Yachiku)

Fourteen cases of urogenital tumors (9 prostatic carcinomas, 4 renal cell carcinomas and 1 bladder carcinoma) which had bone metastases were treated with eel-calcitonin; Elcitonin injections for relief of bony pain. Forty mgs. of Elcitonin was injected intramuscularly, 2 to 3 times a week, to out-patients. Forty to 80 mgs. of Elcitonin was injected intramuscularly, daily to hospitalized patients. Relief of the pain was obtained in 71.4% of all patients (71.4% of out-patients and 71.4% of hospitalized patients) and especially in 88.9% of prostatic carcinoma patients. Hypercalcemia was seen in only one patient of renal cell carcinoma. It is considered that Elcitonin treatment is useful for relief of bony pain in the patients with bone metastases, with or without hypercalcemia.

(Acta Urol. Jpn. 34: 1273-1277, 1988)

Key words: Elcitonin, Bone metastasis, Pain relief

緒 言

カルシトニンは、高カルシウム血症の有無にかかわらず、各種悪性腫瘍の骨転移に起因する骨性疼痛の緩和に有効であるとする報告が散見される¹⁻⁶⁾。われわれは、今回、合成ウナギカルシトニン誘導体：エルシトニン®を骨転移による骨性疼痛のある症例に投与して、その効果を検討したので報告する。

対象と投与方法、および疼痛緩和効果判定の基準

対象は、骨転移による骨性疼痛を有する尿路性器癌15症例で、その内訳は、前立腺癌、10症例、腎細胞癌、4症例、膀胱癌、1症例である。年齢は54歳から82歳で、膀胱癌の1例以外は、男性であった。8症例が外来患者、7症例が入院患者であった。

投与方法は筋注で、外来患者では、1回40単位を2ないし3回/週、入院患者では、1日40ないし80単位

を連日投与した。80単位の場合は、40単位を1日2回に分けて、いずれも筋注で投与した。

外来患者の前立腺癌の1例は、初回投与のさい、悪心嘔吐がみられたため投与中止とし、本検討から除外した。

各症例の骨性疼痛は、その程度および頻度を、Table 1のようにそれぞれ0から3に分類し、程度と頻度を乗じた値をPain Scoreとした。エルシトニン®投与後のPain Scoreの変化を、Table 2に示した判定基準に基づいて分類し、効果判定を行った。

結 果

個々の症例の治療成績をTable 3に示す。前立腺癌9例のエルシトニン®投与前のPain Scoreは9および6がそれぞれ2例、4が5例で、腎細胞癌4例では、6が1例で3例は4であった。膀胱癌の1例は6であった。各疾患特有のPain Scoreの特徴およ

Table 1. Pain Score の算出法

疼痛の程度	3. 強度 2. 中等度 1. 軽度 0. なし
疼痛の頻度	3. 持続的 2. 1日1回以上 1. 1日1回未満 0. なし
Pain Score = 疼痛の程度 × 疼痛の頻度	

Table 2. 疼痛改善の判定基準

Pain Score が9,6,4から1,0に改善したもの:	著効
Pain Score が9,6,4から2段階以上改善したもの:	有効
投与前と Pain Score が変化しなかったもの:	不変
投与前より Pain Score が悪化したもの:	悪化

び傾向は認められなかった。

疾患別の効果判定は、前立腺癌で、著効5、有効3、不変1、腎細胞癌で、著効2、不変1、悪化1であった。1例の膀胱癌は不変であった。不変および悪化例は、投与前の Pain Score が4ないし6であった (Table 4)。

外来患者7例のエルシトニン®投与前の Pain Score は、6が2例、4が5例で、入院患者7例の Pain Score は、9が2例、6が2例、4が3例であり、当然のことではあるが、入院患者の Pain Score の

方が高い傾向がみられた。

外来、入院別の効果判定では、外来患者で、著効4、有効1、不変1、悪化1であり、入院患者では、著効3、有効2、不変2であった (Table 5)。

著効、有効例の効果発現までの期間は、最も短期間のものは3日で2例にみられ、2例とも入院症例であった。最も長期間のものは、3週が2例、4週が2例で、いずれも外来症例であった。これら以外の著効、有効例は、入院、外来の別なく7ないし10日で効果の発現をみた。著効、有効例、全例で総投与量400単位以下で効果の発現をみている。

1日の投与量別の効果についてみると、入院の40単位症例では、著効1例、有効2例、不変1例であり、入院の80単位症例では、著効2例、不変1例であった。

腎細胞癌の1症例のみにエルシトニン®の投与中に一過性の高カルシウム血症がみられたが、随伴症状は全くなく、2週間で血清カルシウム値は正常に復した。残り全例の血清カルシウム値は、エルシトニン®投与前後ともに正常であった。

前立腺癌症例と膀胱癌症例では、エルシトニン®投与中に骨転移巣の改善または増悪のみられた症例はなかったが、腎細胞癌の1例で骨転移巣の拡大がみられた。しかし、本例は、疼痛に対しては、著効例であった。

考 察

悪性腫瘍の骨転移に伴う高カルシウム血症は、転移

Table 3. 症例別の治療成績

症例 No	患者名	年齢	性	入院 外来	原疾患名	Pain Score 前 → 後	効果判定	効果発現日
1	S.K	57	♂	外	前立腺癌	6 → 1	著効	28日
2	H.S	57	♂	外	前立腺癌	6 → 1	著効	21日
3	U.M	65	♂	外	前立腺癌	4 → 2	有効	7日
4	K.S	66	♂	入	前立腺癌	9 → 6	有効	10日
5	T.N	68	♂	入	前立腺癌	4 → 1	著効	7日
6	Y.N	70	♂	入	前立腺癌	9 → 6	有効	3日
7	T.N	73	♂	外	前立腺癌	4 → 4	不変	
8	K.N	78	♂	入	前立腺癌	4 → 0	著効	3日
9	U.S	82	♂	外	前立腺癌	4 → 1	著効	21日
10	T.N	54	♂	入	腎細胞癌	4 → 0	著効	10日
11	H.S	58	♂	外	腎細胞癌	4 → 0	著効	28日
12	K.O	66	♂	外	腎細胞癌	4 → 6	悪化	
13	T.O	69	♂	入	腎細胞癌	6 → 6	不変	
14	Y.N	68	♀	入	膀胱癌	6 → 6	不変	

Table 4. 疾患別の治療成績

	著効	有効	不変	悪化
前立腺癌	5	3	1	
腎細胞癌	2		1	1
膀胱癌			1	

Table 5. 外来, 入院別の治療成績

	著効	有効	不変	悪化
外 来	4	1	1	1
入 院	3	2	2	

による骨破壊の亢進により血中に多量のカルシウムが放出され、腎のカルシウム排泄能力を超えることによって起こるとされる。しかし、広範囲の骨転移があっても高カルシウム血症がみられないことも多い。高カルシウム血症が起こるか否かは、転移の程度より個々の腫瘍の骨破壊の速度と、腎による排泄速度の違いにより決まってくると考えられている⁷⁾。カルシトニン (CT) は、骨吸収を抑制し高カルシウム血症を是正することが広く認められている⁸⁻¹²⁾。

癌の骨転移による疼痛の原因は腫瘍による骨破壊、神経の圧迫、骨吸収の亢進などが考えられているが、CT は、高カルシウム血症の有無にかかわらず、骨転移による骨性疼痛に対して強い鎮痛作用があることが知られてきた¹⁻⁶⁾。

CT の鎮痛作用機序についての研究は多数あるが、現在のところ確認されている主な作用機序としては、まず、CT は parathyroid hormone (PTH), prostaglandin (PG), osteoclast activating factor

(OAF) などによる骨吸収亢進に抑制的作用すること¹³⁾、また CT に抗炎症作用が認められるとの報告¹⁴⁾があることから、骨転移巣における骨吸収の抑制と、転移巣およびその周囲の炎症を抑えることにより鎮痛効果を発現することが考えられている。

CT の中枢神経を介する作用も知られており、ウサギ脳室内に CT を注入すると疼痛閾値が上昇すること¹⁵⁾、ラット脳内に CT レセプターが認められること^{16,17)}、また CT 投与後に β -endorphin の上昇がみられる¹⁸⁾などから考えられている。今回のわれわれの報告を含めて、多くの臨床例で鎮痛効果のみられる症例では、1週間前後で鎮痛効果が発現することから、初期の効果発現は、骨転移巣に対する直接作用よりも、中枢神経を介する作用と思われる。

また *in vivo* で CT の存在下で骨格筋の収縮力が増加するとの報告¹⁹⁾があり、とくに、骨粗しょう症の鎮痛効果は、体幹筋の収縮力増強が関与しているという説もある²⁰⁾。

したがって、CT による鎮痛作用発現機序は、単一ではなく複数の作用機序が関連して生ずると考えられる。

疼痛の程度の判定は、主観的になりやすく、諸家の判定基準をみても完全に客観的な評価はほとんど不可能に近いと思われる。今回われわれは、Salazar ら²¹⁾に準じて、Table 1 のごとく、骨性疼痛の強さと頻度をそれぞれ 0～3 に分類し、強さと頻度を乗じたものを Pain Score として、疼痛の程度を表わした。したがって、実際の Pain Score 値は、9, 6, 4, 3, 2, 1, 0 の 7 段階になる。

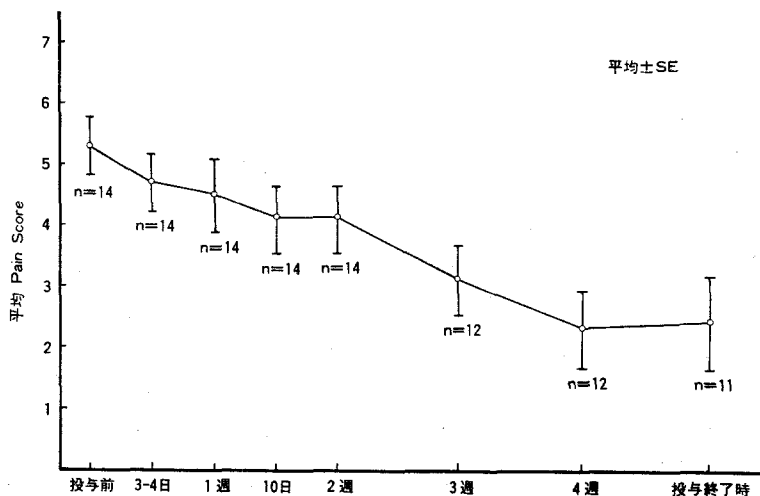


Fig. 1. Pain Score の経時的変化

今回の検討で検討し得た全症例におけるエルシトニン®の骨性疼痛に対する鎮痛効果は71.4% (10/14)であり、諸家による、これまでの泌尿器科領域悪性腫瘍の報告結果^{1,2)}とほぼ同様であった。投与前、投与後3~4日、1週、10日、2週、3週、4週および投与終了時におけるPain Scoreの経時的变化をFig. 1に示した。Pain Scoreの平均値は、投与前5.3±0.49であったが、投与後3~4日より減少を認め、以後随時減少傾向を示し、投与後4週には2.3±0.61に低下した。検討し得た症例数が14例と少なく、個々の疾患別の検討はあまり意味がないが、最も多かった前立腺癌症例では、有効率88.9% (8/9)と非常に良い成績であった。腎細胞癌症例では、有効率50.0% (2/4)であった。前立腺癌の骨転移巣は、すべてosteoblasticであり、腎細胞癌の骨転移巣は、すべてosteolyticであった。

外来と入院患者の有効率は、外来が40単位を2ないし3回/週、入院が40ないし80単位を連日投与するという投与法の違いにかかわらず、有効率は、外来71.4% (5/7)、入院71.4% (5/7)と全く同じであった。ただし、外来患者7人のPain Scoreは6が2人で、あとは全員4であった。一方、入院患者7人では、9が2人、6が2人、4が3人であり、当然のことではあるが、入院患者の方が外来患者より著しくPain Scoreが高いことを考慮すれば連日投与の方が効果が高いと思われた。

入院患者における40単位症例の有効率は75.0% (3/4)、80単位症例の有効率は66.7% (2/3)であったが、いずれも症例数が少ないので投与量の差による効果の違いは判定できなかった。

効果発現までの期間は、諸家の報告と同様に、非常に短かく、外来、入院の別なくほとんどの症例では7ないし10日であり、総投与量400単位以下でみられたが、4人の外来症例で効果発現までに3~4週間かかり、連日投与の方が効果発現が早い印象をもった。

今回の検討で、エルシトニン®は副作用がほとんどなく、検討し得た症例の71.4%と、骨性疼痛に対して高い鎮痛効果が認められた。癌死の直接原因が、肺や肝などの他臓器転移で、骨転移そのものが、生命予後を決定しないことも多く、骨性疼痛の除去によりperformance statusが改善し、快適な生活がみられる場合も多いので、骨転移による骨性疼痛を伴う症例には、高カルシウム血症の有無にかかわらず、使用してみるべき薬剤であると思われた。

結 語

骨転移による骨性疼痛を伴った、前立腺癌9症例、腎細胞癌4症例、膀胱癌1症例に合成ウナギカルシトニン誘導体：エルシトニン®を使用したところ、71.4%で鎮痛効果が認められた。特に、前立腺癌症例では、88.9%と非常に高い鎮痛効果がみられた。

文 献

- 1) 吉本 純, 小浜吉照, 和田文雄, 那須保友, 公文裕巳, 尾崎雄次郎, 松村陽右, 大森弘之: 尿路性器癌骨転移症例に対するエルシトニン注の効果. 西日泌尿 **45**: 815-817, 1983
- 2) 杉山高秀, 郡健二郎, 八竹 直, 栗田 孝: 尿路性器癌の骨転移による骨性疼痛に対するカルシトニンの効果. 泌尿紀要 **29**: 953-958, 1983
- 3) 彦坂興博, 岩浅武彦, 堀 利雄, 牧内正夫, 伊津野格, 山下幸作, 重松秀一: 乳癌骨転移例に対するエルシトニンの投与効果について. 新薬と臨床 **33**: 425-428, 1984
- 4) 堀井高久, 山本嘉一郎, 手島研作, 野田起一郎: 婦人科悪性腫瘍骨転移患者に対するエルシトニンの鎮痛効果. 産婦人科の実際 **33**: 2039-2042, 1984
- 5) 星野俊明, 影山和広, 水越仁志, 鈴木茂毅, 森谷浩史, 佐藤知矢, 星 宏治, 木村和衛, 柳沼康之, 村岡英夫. Prog Med **5**: 543-547, 1985
- 6) 高田典彦, 保高英二, 梅田 透, 遠藤富士乗, 石井 猛: 骨病変を有する悪性腫瘍に対するエルシトニンの効果—とくにその鎮痛効果を中心として—. Prog Med **5**: 1809-1818, 1985
- 7) 阿部 薫: 悪性腫瘍と高Ca血症. 癌の臨床 **20**: 835-838, 1984
- 8) 折茂 肇, 白木正孝: カルチトニンの臨床応用. 内科 **32**: 1085-1095, 1973
- 9) 三浦重人, 吉田 稷, 村居 寛: 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**: 809-815, 1975
- 10) 安達 勇, 阿部 薫, 山口 建, 田中雅博, 熊岡爽一, 石川七郎: 悪性腫瘍患者の高カルシウム血症に対するブタ, カルシトニンの治療効果. 癌の臨床 **22**: 841-847, 1976
- 11) 宇山 健, 中村章一郎, 三亀 宏: 高Ca血症を伴った腎細胞癌の1例, 特にcalcitoninの血清Ca値および臨床症状に及ぼす影響について. 西日泌尿 **40**: 422-427, 1978
- 12) 安本亮二, 西島高明, 松村俊宏, 大沢修司, 坂本亘, 池内博和, 尾崎祐吉: 高カルシウム血症による臨床症状を随伴した腎腫瘍の1例. 泌尿紀要 **27**: 937-943, 1981
- 13) 山本逸雄, 福永仁夫, 土光茂治, 小西淳二, 森田陸司, 鳥塚莞爾: カルチトニンの骨に対する作用機序について. 骨代謝 **12**: 385-391, 1979
- 14) Takayanagi N et al.: General Pharmacologi-

- cal Properties of Elcatonin. Prog Med 2: 63-77, 1982
- 15) Pecile A et al: Effect of intracerebroventricular Calcitonin in the conscious rabbit. Experientia 15: 332, 1975
- 16) Rizzo A and Goltzman P: Calcitonin receptors in the central nervous system of the rat. Endocrinology 108: 1672-1677, 1981
- 17) Olgiati VR et al: Localization of Calcitonin binding sites in rat central nervous system: evidence of its neuroactivity. Brain Res 265: 209-215, 1983
- 18) Gennari C: Calcitonin and bone metastases of cancer, proceedings of an International symposium held in Milan. pp 277-287, 1980
- 19) 司馬 立: カルチトニンの筋収縮機能に及ぼす影響. 日整形会誌 53: 1653-1661, 1979
- 20) 富田明夫: カルシトニンの鎮痛効果発現機序. Ca 代謝と Calcitonin 7: 4, 1986
- 21) Salazar OM, Rubin P, Hendrickson FR, Poulter C, Zagars G, Feldman MI, Asbell S and Doss L: Single-dose half body irradiation for the palliation of multiple bone metastases from solid tumors: A preliminary report. J Radiation Oncology Biol Phys 7: 773-781, 1981

(1987年5月6日受付)