

経直腸的超音波断層法による Estramustine phosphate (Estracyt®) の治療効果判定

京都府立医科大学泌尿器科学教室 (主任: 渡辺 決教授)

大 江 宏・斉 藤 雅 人・板 倉 康 啓
伊 達 成 基・稲 葉 正・宮 下 浩 明
渡 辺 決

THE EVALUATION OF THE EFFECT OF ESTRAMUSTINE PHOSPHATE ON PROSTATIC CANCER BY MEANS OF TRANSRECTAL ULTRASONOTOMOGRAPHY

Hiroshi OHE, Masahito SAITOH, Yasuhiro ITAKURA, Seiki DATE,
Tadashi INABA, Hiroaki MIYASHITA and Hiroki WATANABE

From the Department of Urology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan

Effectiveness of estramustine phosphate (Estracyt®) on patients with prostatic cancer was studied by means of the transrectal ultrasonotomography. In 100% of 12 previously untreated patients, the deformity on the horizontal sections of the prostate in prostatic cancer was improved while in 92% the prostatic weight was reduced after the treatment. In 80% of 5 previously treated patients the similar changes were also recognized.

I. は じ め に

このたび私たちは、日本新薬株式会社の依頼を受け、経直腸的超音波断層法¹⁾による estramustine phosphate (Estracyt®) の前立腺癌に対する薬剤治療効果を検討したので報告する。

II. 対 象 と 方 法

薬剤投与の対象とした症例は、1977年6月より大学において加療した前立腺癌患者17例 (Stage C 3例, Stage D 14例) であった。その内訳は、今回はじめて治療を受ける初回治療例12例 (試験Ⅰ) と、すでに去勢術ならびにホルモン療法により治療を受けたことがある既治療例5例 (試験Ⅱ) であった (Table 1)。

薬剤の投与は原則として Estracyt 1日4カプセル (estramustine phosphate として 540 mg) を3カ月間投与した。

治療効果の判定は経直腸的超音波断層法を用いて行なった。すなわち、治療前、治療開始1カ月後ならび

に3カ月後に経直腸的超音波断層法を施行し、得られた前立腺水平断面像の形態 (前立腺断面の形状、被膜エコー像、内部エコー像) の変化を観察するとともに、前立腺の形態計測を行なって、前立腺の大きさ (前後径・上下径・左右径) および推定重量を算出し、それぞれ効果判定の指標とした。特に前立腺水平断面像の形態の変化については、(1)癌により変形した形状の対称性の回復、(2)断裂した被膜エコー像の連続性の回復、(3)不規則に配列した内部エコー像の是正、以上3つの点についてその改善の有無を比較、検討した。なお、前立腺の超音波診断ならびに超音波計測は、渡辺らの方法¹⁾に従って行なった。

III. 結 果

結果は、Table 2, 3, 4 および Fig. 1, 2, 3 に示した。

試験Ⅰの2例および、試験Ⅱの1例は、transaminaseの上昇をきたしたため、治療1カ月以内に薬剤の投与を中止した。これらの症例はその時点で投与前の状態

Table 1. Cases treated with Estracyt

群	№	症 例	組 織 診 断	骨 転 移	血 清 酸 性 フォスファターゼ (B. L. U.)	進 行 度 (Stage)	備 考
試験 I	1	T. H.	腺 癌 (未分化)	(+)	4.96	D	
	2	Y. M.	腺 癌 (分 化)	(+)	5.97	D	
	3	N. T.	腺 癌 (分 化)	(+)	0.97	D	
	4	H. K.	腺 癌 (分 化)	(+)	3.66	D	GOT↑, GPT↑ 2週で中止
	5	T. Y.	腺 癌 (分 化)	(+)	1.07	D	GOT↑, GPT↑ 25日で中止
	6	I. M.	腺 癌 (分 化)	(+)	0.79	D	
	7	T. T.	腺 癌 (分 化)	(+)	2.50	D	
	8	K. H.	腺 癌 (分 化)	(-)	0.36	C	
	9	K. K.	腺 癌 (分 化)	(-)	0.75	C	
	10	O. S.	腺 癌 (未分化)	(+)	0.51	D	
	11	N. S.	腺 癌 (分 化)	(+)	1.03	D	
	12	H. S.	腺 癌 (分 化)	(+)	0.68	D	
試験 II	1	Y. K.	腺 癌 (分 化)	(+)	0.53	D	
	2	S. T.	腺 癌 (分 化)	(+)	—	D	
	3	U. G.	腺 癌 (分 化)	(-)	0.52	C	
	4	S. Z.	腺 癌 (分 化)	(+)	4.02	D	GOT↑, GPT↑ 10日で中止
	5	N. E.	腺 癌 (分 化)	(+)	0.67	D	

Table 2. Changes of sonograms in study I & II

群	№	症 例	形 状	被 膜 エ コ ー 像	内 部 エ コ ー 像
試験 I	1	T. H.	(++)	(++)	(++)
	2	Y. M.	(+)	(+)	(+)
	3	N. T.	(+)	(+)	(+)
	4	H. K.	(++)	(+)	(+)
	5	T. Y.	(+)	(+)	(-)
	6	I. M.	(++)	(++)	(++)
	7	T. T.	(+)	(+)	(+)
	8	K. H.	(+)	(+)	(+)
	9	K. K.	(+)	(-)	(-)
	10	O. S.	(++)	(+)	(+)
	11	N. S.	(+)	(++)	(++)
	12	H. S.	(++)	(++)	(++)
試験 II	1	Y. K.	(+)	(+)	(+)
	2	S. T.	(++)	(++)	(++)
	3	U. G.	(+)	(-)	(-)
	4	S. Z.	(+)	(+)	(+)
	5	N. E.	(-)	(-)	(-)

(++) 著明改善, (+) 改善, (-) 不変, (+) 悪化

Table 3. Changes of prostatic size and weight in study I

No	症例	治 療 前				治 療 後 1 ヶ 月				治 療 後 3 ヶ 月			
		前後	左右	上下 (cm)	重量 (g)	前後	左右	上下 (cm)	重量 (g)	前後	左右	上下 (cm)	重量 (g)
1	T. H.	4.2	5.0	3.5	42.4	3.6	5.2	3.5	27.4	2.8	5.2	3.5	28.4
2	Y. M.	3.2	6.4	3.5	38.6	3.1	6.6	3.5	39.6	2.5	5.1	3.0	29.0
3	N. T.	3.8	4.8	5.0	49.7	3.4	4.4	3.5	40.4	2.5	4.4	3.5	20.2
4	H. K.	3.6	4.8	3.0	32.1	3.6	4.8	3.5	27.4				
5	T. Y.	3.4	5.4	3.5	35.1	3.4	4.8	3.5	27.8				
6	I. M.	2.5	4.7	5.0	27.6	2.1	4.2	4.5	19.7	2.4	4.0	2.5	13.5
7	T. T.	3.6	5.0	2.5	28.3	3.9	4.7	2.5	25.1	2.7	4.2	2.0	10.4
8	K. H.	2.8	4.1	3.5	25.5	2.8	4.3	3.0	22.5	3.0	4.4	3.5	18.2
9	K. K.	2.8	4.0	3.0	17.0	2.3	3.2	2.5	11.2	2.0	3.6	2.5	11.9
10	O. S.	3.0	4.0	3.5	28.5	2.8	4.4	3.0	19.9	2.5	4.3	3.0	14.9
11	N. S.	2.5	4.0	3.0	16.6	2.3	3.6	2.5	11.8	2.2	4.1	2.5	12.1
12	H. S.	3.0	5.1	3.5	28.6	2.5	4.5	4.0	22.5	2.0	4.4	3.5	15.3

Table 4. Changes of prostatic size and weight in study II

No	症例	治 療 前				治 療 後 1 ヶ 月				治 療 後 3 ヶ 月			
		前後	左右	上下 (cm)	重量 (g)	前後	左右	上下 (cm)	重量 (g)	前後	左右	上下 (cm)	重量 (g)
1	Y. K.	2.5	4.2	3.5	17.2	2.5	4.3	3.5	15.6	2.4	4.4	3.5	15.9
2	S. T.	3.0	4.7	3.0	26.7	3.0	4.4	3.0	24.4	3.1	4.2	3.5	20.9
3	U. G.	3.6	5.1	3.0	35.7	3.3	4.5	3.0	29.8	3.2	4.6	2.5	20.6
4	S. Z.	3.6	4.8	3.0	29.8	3.4	4.8	3.0	29.5				
5	N. E.	2.2	3.4	2.5	14.1	2.2	3.5	3.0	14.8	2.5	3.3	3.0	12.5

と比較し、治療効果を判定した。従って、実際に治療開始後3カ月まで追跡を完了したのは14症例であった (Table 1)。

1) 前立腺水平断面像の変化

まず、Estracyt 投与による前立腺水平断面像の変化について述べる。

試験Ⅰについてみると、前立腺の形状では、著明改善5例 (42%)、改善7例 (58%)、不変および悪化0 (0%)が、被膜エコー像では、著明改善4例 (33%)、改善7例 (58%)、不変1例 (8%)、悪化0 (0%)が、内部エコー像では、著明改善4例 (33%)、改善6例 (50%)、不変2例 (17%)、悪化0 (0%) がそれぞれ認められた。

試験Ⅱについてみると、前立腺の形状では、著明改

善1例 (20%)、改善3例 (60%)、不変1例 (20%)、悪化0 (0%)が、被膜エコー像では、著明改善1例 (20%)、改善2例 (40%)、不変2例 (40%)、悪化0 (0%)が、内部エコー像では、著明改善1例 (20%)、改善2例 (40%)、不変2例 (40%)、悪化0 (0%) が認められた。全体を通じて悪化したものは1例も認められなかった (Table 2)。

2) 前立腺形態計測値の推移

つぎに前立腺形態計測値の推移について述べる。

前立腺大きさ計測：試験Ⅰでは、前後径9例 (75%)、左右径7例 (58%)、上下径7例 (58%) に短縮が得られた (Fig. 1)。試験Ⅱでは、前後径3例 (60%)、左右径2例 (40%)、上下径1例 (20%) に同様の短縮が得られた (Fig. 2)。

前立腺推定重量：試験Ⅰでは、治療開始1ヵ月後の計測で、12例中11例(92%)に重量 3.0~15.0 g (減少率11.8~35.4%)の前立腺推定重量の減少が認められた。他の1例はほとんど重量の変化がないと考えられた。治療開始3ヵ月後には、追跡できた10例すべてが4.5~29.5 g (27.1~59.4%)の重量減少を記録した(Fig. 3)。

試験Ⅱでは、治療開始1ヵ月後の計測で、3例(60%)について重量 1.6~5.9 g (減少率9.3~16.5%)の重量減少が認められたが、他の2例については不変であると考えられた。治療開始3ヵ月後の時点では、追跡できた4例(80%)すべてに 1.3~15.1 g (減少率7.6~42.3%)の重量減少が認められた(Fig. 4)。

つぎに、試験Ⅰ、試験Ⅱのうち代表的な症例を供覧する。

Fig. 4 は試験Ⅰで 13.6 g の重量の減少を認めた症例の、同じレベルでの前立腺水平断面像である。治療前の前立腺は変形著明で被膜は断裂し、特に右側には前立腺周囲に向って癌の浸潤を思わせる被膜エコー像の断裂があり、内部エコー像も不均一で、典型的な進行した前立腺癌のパターンを示していた。治療1ヵ月後には前立腺は著明に縮小し、被膜エコー像は明瞭となり全体として「しまった感じ」の前立腺で、Estracyt投与の効果がうかがわれた。治療3ヵ月後では治療1

ヵ月後とほとんど同じパターンであるが、なお一層の縮小が見られた。

Fig. 5 は試験Ⅱにおいて 1.3 g の重量減少が認められた症例である。同様に断面の変形は改善し、前立腺断面縮小が認められるが、その程度は試験Ⅰに比し低かった。

3) 副作用

取り扱った17症例のうち3例に transaminase の上昇が見られたが、薬剤投与を中止することにより回復した。他に特記すべき副作用はなかった。

IV. 考 察

周知のごとく estramustine phosphate (Estracyt®) は、estradiol-17 β と nitrogen mustard とを組み合わせた新前立腺癌治療薬で、前者の estrogen 作用および後者の cytostatic な作用の両面から制癌効果を発揮する治療薬として脚光を浴びている。その臨床効果も多方面から検討され、多大の成果が報告されてきた^{2,3)}。しかしながら、これらの評価の基準は、自覚症状の推移を参考としながら、他覚的検査法として、前立腺触診、骨シンチグラフィー、尿道膀胱造影、血清酸フォスファターゼなどの諸検査を行ない判定したものである。

このうち触診を除いた検査法は、間接的に前立腺の

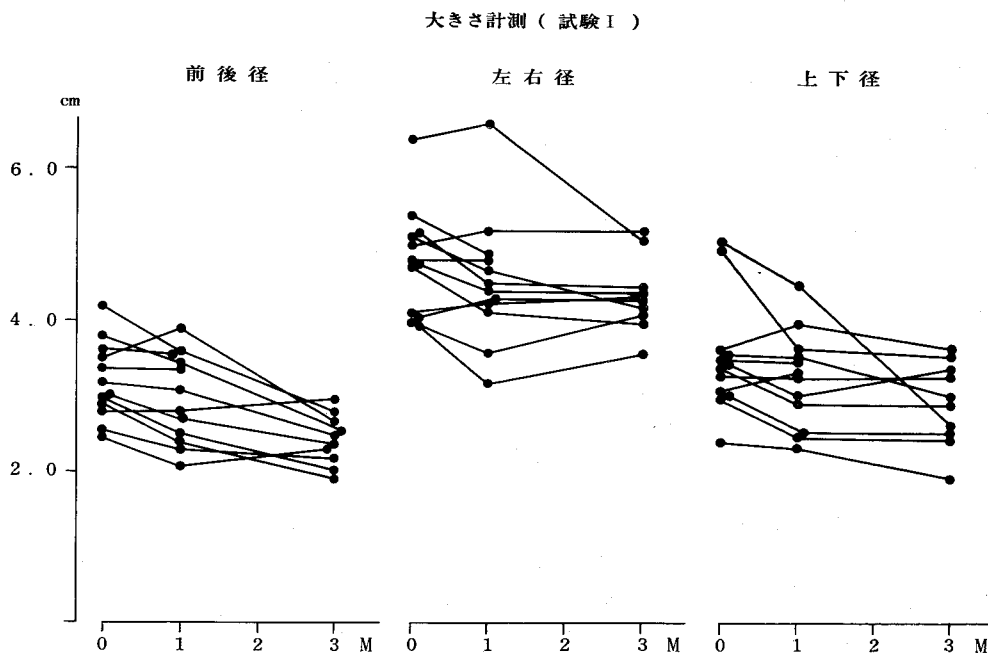


Fig. 1. Change of prostatic size in study I

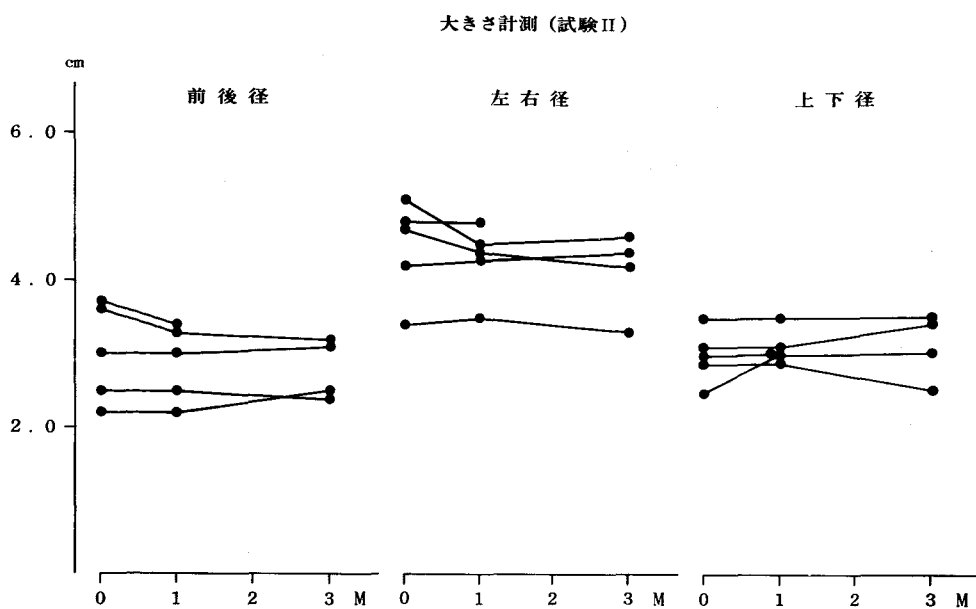


Fig. 2. Change of prostatic size in study II

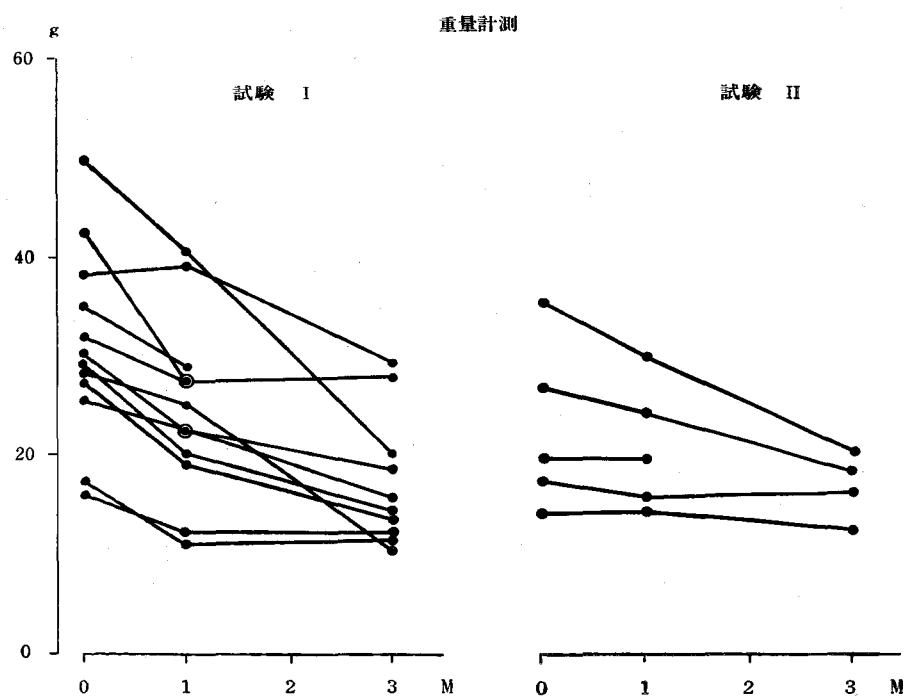


Fig. 3. Change of prostatic weight in study I & II

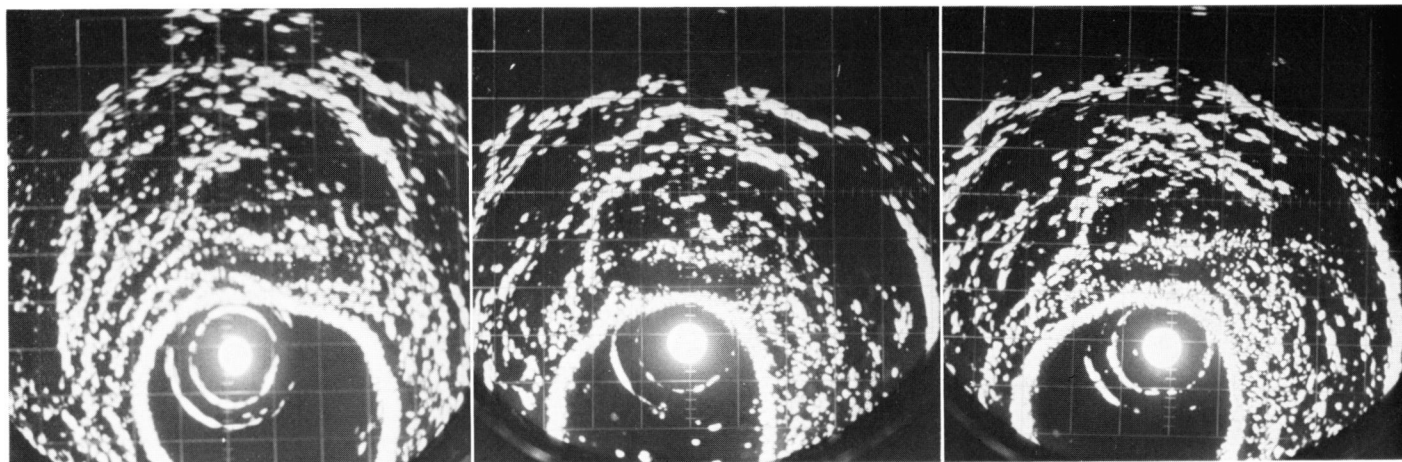


Fig. 4. Changes of prostatic sections in one case from Study I

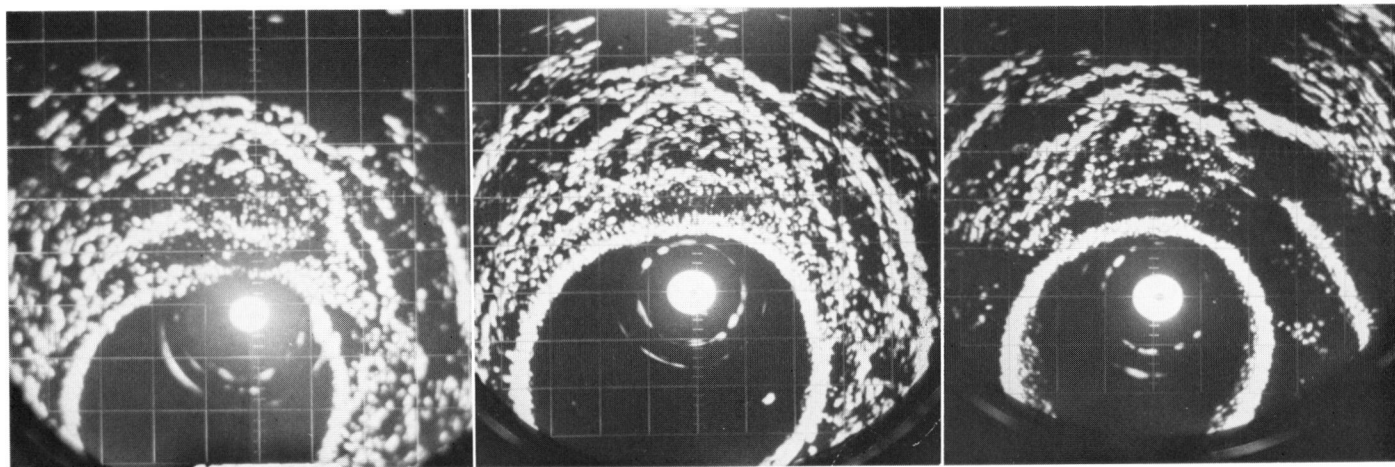


Fig. 5. Changes of prostatic sections in one case from Study II

病気をとらえて判断するもので、前立腺癌の原発巣そのものの病態を直接あらわすものではない。また、触診は、前立腺の大きさ、硬さ、疼痛などを明らかにし、何よりも検者自体が直接患者の癌に触れてみる機会を得ることができる重要な検査法ではある。しかし、前立腺の一部だけを触知して全体を判断するので、前立腺の真の大きさをあらわすには困難があり、さらに多少なりとも主観的要素が加わる。したがって、治療に反応する前立腺癌そのものの推移を知るには、再現性の点にかなりの問題がある。

私たちはこの欠点を補い、前立腺癌そのものの動態を正しく評価するため、経直腸的超音波断層法を用いて Estracyt の治療効果を検討した。本法は前立腺の断面を画像として抽出するので、癌に占拠された前立腺の客観的な判定が可能である。また、正確な再現性を有するので、本法による前立腺の形態計測を行えば、前立腺の大きさや重量の具体的な数値として表わすこともできる。その計測値の誤差は理論上も実際上も5%以内であることが確かめられている^{1,4,9)}。

そこで私たちは、本法を用いて前立腺の水平断面像を観察し、さらに前立腺の形態計測を行なって、Estracyt の前立腺癌に対する治療効果を検討した。

試験Ⅰでは、薬剤投与による前立腺水平断面像の変化は著明で、とくに前立腺の形状は、12症例全例(100%)において、改善以上の変化が認められた。ついで被膜エコー像では12例中11例(92%)に、内部エコー像では12例中10例(83%)に改善以上の変化が認められた。わずかに、被膜エコー像については1例(8%)、内部エコー像については2例(17%)が不変と判定されたが、全例を通じて悪化と判定されたものはなかった。

これらの症例に前立腺の形態計測を行ない、前立腺断面の変化の推移をさらに具体的に観察した。

まず、大きさ計測では、とくに前後径においての短縮が著明で、また左右径にもある程度の変動が認められたが、上下径の変化は前二者に比べ少なかった。このことより Estracyt 投与の効果は主として前立腺断面の前後径の変化となって現われると考えられた。

一方、前立腺推定重量の変化についてみると、Estracyt 投与後12例中11例(92%)に27.1~59.4%の重量の減少を認めた。重量減少の速度は Fig. 3 に示すように治療1カ月以内に急速に進行し、それ以後はより緩徐に経過するものが多数みられた。すなわち、治療効果のあがる症例では、ほとんどが Estracyt 投与開始後、早期に縮小すると思われる。このような変化は、Ando ら⁶⁾、猪狩ら⁷⁾、著者⁹⁾が、同じ方法で観

察した抗男性ホルモン療法による前立腺癌治療効果の結果とよく一致する。

このように、試験Ⅰの新鮮な前立腺癌症例に対しては、Estracyt による初回治療が、著明な効果をあげることが観察された。

一方、試験Ⅱについてみると、前立腺水平断面像の変化は、形状の不変1例(20%)、被膜エコー像および内部エコー像の不変2例(40%)と試験Ⅰに比較して不変例が増加するが、全体を通じて悪化したものは1例もなく、むしろ80%以上が改善と判断されている。

また、大きさ計測では試験Ⅰに見られたのと同様の変化が観察されたが、その程度は試験Ⅰに比し低いものであった。前立腺推定重量の変化は、5例中4例(80%)に減少が認められたが、その重量減少率は7.6~42.3%と試験Ⅰに比較して低く、また、重量減少の速度もより緩慢であった。

これは、試験Ⅱがすでに除率術およびエストロゲン投与などの抗男性ホルモン療法による治療を受けた既治療例であることによるとと思われる。したがって、これらの症例には、これ以上のホルモン療法による大きな効果はあまり期待できない。このような症例は、前立腺水平断面像の形態や推定重量の減少について著明な改善がなく、不変と判定されても、特に前立腺原発巣そのものが悪化することがなく、また、臨床的に他に病状の増悪が認められない場合には、むしろ有効と評価されるべきものであったかもしれない。またこのような症例にこそ Estracyt に大きな期待がよせられるものである。

以上、私たちは経直腸的超音波断層法により Estracyt の前立腺癌に対する治療効果を検討し、Estracyt が、治療効果が明瞭に現われる初回治療例のみならず、既治療例に対しても有効であるとの結論を得た。

最近私たちは、経直腸的超音波断層法による前立腺形態計測により、前立腺の容積を頻回に計測し、前立腺癌の kinetics を検討した結果、前立腺癌をともなう前立腺は、治療によりおおむね指数関数的な regression curve により縮小することを観察した⁹⁾。この場合、前立腺容積の変化を指数関数式

$$V = a \cdot 10^{-t/\tau} + b$$

で表わせば、その治療効果を1つの係数 τ (前立腺容積が治療前の1/10にまで縮小するのに要する時間)として示すことができる。試験Ⅰの症例10, 11については、本治療と平行してこの変化を追跡していたので紹介する (Fig. 6)。

これら症例の τ はそれぞれ20.9日および8.9日と算

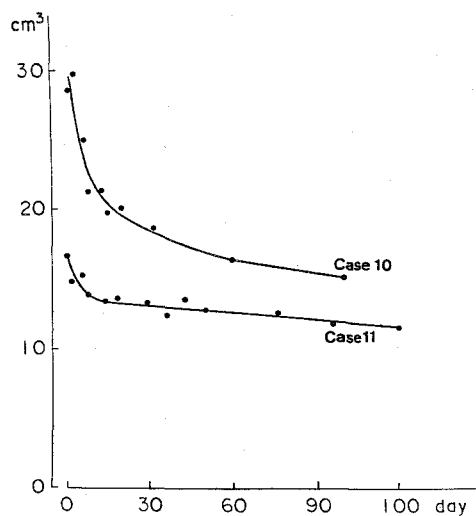


Fig. 6. Regression curve in treating prostatic cancer.

出され、この結果、後者は前者に比しより早い時期に縮小し、Estracyt による治療効果が高いものと理解された。この考えは、前立腺の薬剤反応性部分の縮小を具体的に表わすものであり、前立腺癌の治療効果を反映するものとして、将来、前立腺癌の治療効果や予後判定を行なううえで有力な手段となりうるものと期待している。

V. 結 語

1) 私たちは、経直腸的超音波断層法を用いて前立腺水平断面像の観察ならびに前立腺形態計測を行ない、Estracyt の前立腺癌に対する治療効果を検討した。

2) 初回治療の12症例（試験Ⅰ）では、Estracyt 投与により全症例（100%）に何らかの前立腺水平断面像の形状の改善を認め、92%の症例に重量の減少を認め

た。

3) 抗男性ホルモン療法既治療の5症例（試験Ⅱ）では、80%の症例に形状の改善および重量の減少を認めたが、その程度は試験Ⅰに比し低いものであった。しかし、悪化した症例はなく、このような症例にこそ Estracyt 投与の意義があるものと思われた。

文 献

- 1) 渡辺 決：経直腸的超音波断層法の開発と応用。日泌尿会誌，65：613～632，1974。
- 2) 高安久雄・ほか：Estracyt® の前立腺癌に対する治療効果に関する臨床的検討。西日泌尿，42：715～731，1980。
- 3) 棚橋善克・ほか：前立腺癌に対する Estramustine phosphate (Estracyt®) 内服療法の効果について。西日泌尿，42：679～683，1980。
- 4) 渡辺 決・ほか：超音波断層法による前立腺計測。西日泌尿，37：222～232，1975。
- 5) 三品輝男・ほか：経直腸的超音波断層法による前立腺癌治療経過の monitoring。癌の臨床，25：878～883，1979。
- 6) Ando, K. et al.: Anti-androgenic therapy for cancer of prostate: Evaluation of the therapeutic effect by ultrasonotomography. Ultrasound in Med., 3A: 419～425, 1977。
- 7) 猪狩大陸・ほか：超音波断層法による前立腺診断（28報），抗男性ホルモン療法による前立腺癌の治療効果について，日超医論文集，30：57～58，1976。
- 8) 大江 宏：経直腸的超音波断層法による前立腺癌の超音波診断。泌尿紀要，25：425～426，1979。
- 9) 大江 宏・ほか：前立腺癌治療における前立腺癌縮小効果の kinetics。日超医論文集，35：313～314，1979。

（1981年2月6日迅速掲載受付）