

KES-504 (Estracyt®) による前立腺癌の 組織学的変化について

——前立腺全摘除術施行前投与の1例——

大阪大学医学部泌尿器科学教室（主任：園田孝夫教授）

長 船 匡 男
清 家 泰
石 橋 道 男
松 田 稔
古 武 敏 彦*

HISTOLOGIC OBSERVATION ON INFLUENCES OF EASTRACYT® ON PROSTATIC CANCER

——A CASE REPORT OF ORAL ESTRAMUSTINE PHOSPHATE
ADMINISTRATION FOLLOWED BY TOTAL PROSTATECTOMY——

Masao OSAFUNE, Hiroshi SEIKE, Michio ISHIBASHI,
Minoru MATSUDA and Toshihiko KOTAKE

*From the Department of Urology, Osaka University Hospital
(Director: Prof. T. Sonoda, M. D.)*

A 46-year old man complaining of asymptomatic macroscopic hematuria was diagnosed as poorly differentiated adenocarcinoma by transrectal needle biopsy. Oral estramustine phosphate had been administered in doses of 560 mg/day for 6 weeks before the total prostatectomy was performed.

The histologic examination revealed that the tumor had changed into the necrosis completely, although a few cancer cells with cytolytic change were observed. Surrounding the necrotic area, there are numbers of histiocytes and giant cells combined with the loose fibrous connective tissue which means the demarcation of the tumor areas. On the other hand, dilatations of the acinal spaces, decrease of height of the epithelial cells and stromal fibrosis were observed in the normal prostatic tissues.

Judging from these figures, Estracyt® has not only an estrogenic effect on the prostate but a cytotoxic effect on the prostatic cancer cells.

The literatures regarding the hormone therapy of prostatic cancer and the influences on the prostatic cancer cells caused by antiandrogen therapy were reviewed briefly.

前立腺癌の治療は、1940年代の Huggins ら^{1)~3)}による研究以後、antiandrogen therapy が主体となっており、大阪大学泌尿器科においても過去20年来、除辜術+diethylstilbestrol 投与をおこなってきた。しかし diethylstilbestrol による Na 貯留、肝機能障害、gynec-

comastia などの副作用に加えて、これら hormone therapy のみでは癌細胞を完全に制圧することができず、hormone に対する感受性の低下あるいは中止後の再燃などの問題が残されたままであるといっても過言ではない。

* 現：大阪府立成人病センター

近年欧米に於ては estramustine phosphate による

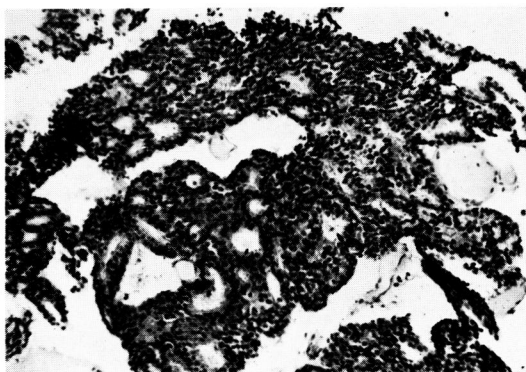


Fig. 1. 生検組織 (H E 染色×200.)
一部に腺腔形成を認めるが、全体としては分化度の低い細胞が密に集合している。

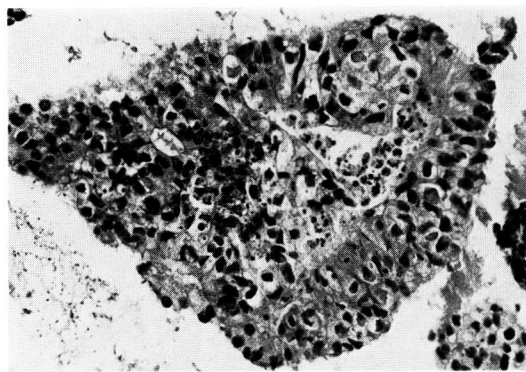


Fig. 2. 生検組織 (H E 染色×400.)
腫瘍細胞は比較的小さく、核は染色性に富み、核小体は明かでない。Dark cell が多くみられるが、部分的に細胞質の明るい細胞も散見される。

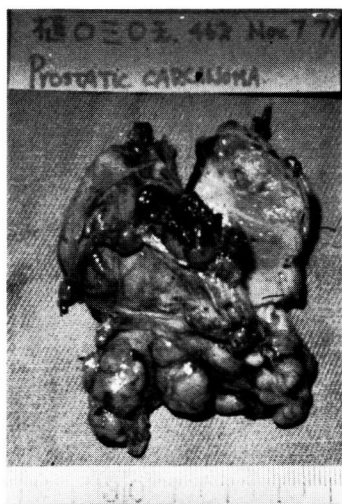


Fig. 3. 摘除標本 (剖面)
左葉に $0.8 \times 0.7 \times 1.0$ cm 大の腫瘍が認められ、正常部との境界は比較的明瞭に境されている。

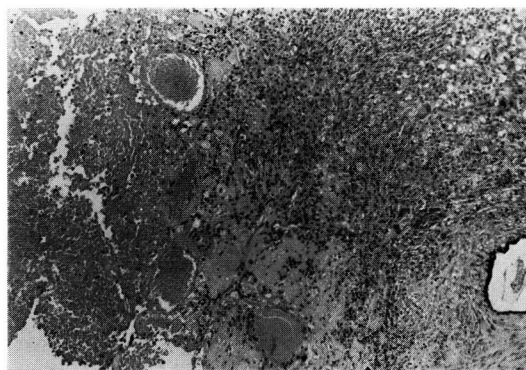


Fig. 4. 摘除標本 (H E 染色×100.)
腫瘍部は広汎性の壊死に陥り(左側)、一部に変性したと思われる腫瘍細胞がみられる(右側上)。



Fig. 5. 摘除標本 (H E 染色×100.)
腫瘍部と周囲組織との境界には線維性組織の増殖・炎症性細胞浸潤・組織球および巨細胞がみられる。

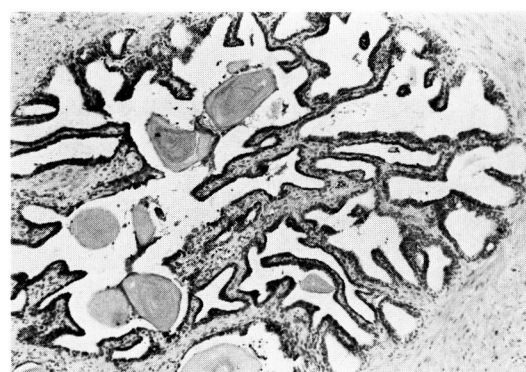


Fig. 6. 摘除標本 (H E 染色×100.)
正常前立腺部、腺腔拡大・腺腔上皮萎縮とともに間質の線維化がみられる。

治療報告が相次いでおり、その有効性が注目されているが、本邦においても“KES-504 研究会”が発足され、全国24機関で臨床治験がおこなわれており、近くその成果が公表されるものと思われる。われわれも、1977年7月来、同研究会より KES-504 の提供をうけ、これまで数例の前立腺癌に対し治療をおこなってきたが、最近興味ある症例を経験したので、若干の文献的考察とともに報告する。

症 例

患者：M.U., 46歳，男性。

主訴：無症候性肉眼的血尿

家族歴：特記すべきことなし

既往歴：肺結核（1954年，化学療法）

現病歴：1977年8月下旬，無症候性血尿が4～5日持続したため，同年8月30日当科受診した。

初診時所見：体格 中等度，栄養 良 胸腹部および外陰部理学的所見では著変を認めない。直腸診にて前立腺左葉に母指頭大の石様硬の硬結を触知するが，表面平滑であり圧痛も認められない。前立腺右葉にはとくに異常を認めない。

初診時尿所見：外観，稀血性，反応，酸性，蛋白（±），糖（-），沈渣：赤血球（++），白血球（+），上皮細胞（-），細菌（-）。

レ線所見：単純撮影・排泄性腎盂造影・逆行性尿道膀胱造影ともに特記すべき所見なし。

内視鏡所見：前立腺部尿道の長さは約2.5 cm，尿道および膀胱粘膜に異常は認められない。

以上の所見より前立腺癌を疑い，1977年9月12日，transrectal needle biopsy を施行した。

生検組織診断：一部に腺腔形成をみるが全体としては分化度の低い腫瘍細胞が密に集合しており，間質は乏しい（Fig 1）。個々の細胞は比較的小さく，核は染色質に富み核小体は明らかでない。全体として細胞質は豊富で染色性顆粒を含む dark cell が多くみられるが，部分的に細胞質の明るい細胞も散見される（Fig. 2）。以上の所見より，poorly differentiated adenocarcinoma の診断にて1977年9月21日入院した。

入院時検査所見：血沈：1時間値 1 mm，2時間値 4 mm。末梢血液像：RBC $454 \times 10^4/\text{mm}^3$ ，WBC $6,900/\text{mm}^3$ ，Hct 39.6%，血液化学：Na 140 mEq/L，Cl 103 mEq/L，K 4.6 mEq/L，Ca 9.0 mg/dl，P 3.4 mg/dl，BUN 16.4 mg/dl，creatinine 1.1 mg/dl，acid phosphatase；total 3.1 K.A.U.，prostatic 0.4 K.A.U. 肝機能：total protein 7.1 g/dl，albumin 4.8 g/dl，A/G 2.1，GOT 22 Karmen U.，GPT 19.5 Karmen U.，

γ -GPT 15.6 mU/ml，alkaline phosphatase 6.4 K.A.U. 止血機能：platelet $14.5 \times 10^4/\text{mm}^3$ ，PTT 36"，PT 106%，fibrinogen 242 mg/dl，FDP normal.

上記の諸検査結果および経直腸超音波断層診断より，Stage II⁴⁾ と診断した。前立腺全摘除術の適応と考えられたが，術前投与として Estracyt® 560 mg/day の経口投与を入院翌日より開始し，6週間継続した。

経 過

Estracyt® 経口投与開始後約1週間は，食思不振，嘔気などの消化器症状が軽度に見られたが，健胃剤の投与のみで1週間後には症状は消失した。また投与開始後2週目より乳頭痛を訴え色素沈着が軽度認められるようになったが，これらは投与期間中徐々に増強した。

直腸診による前立腺触診所見では，第3週目で左葉の硬結は小指頭大に縮小し，第4週終了時には，わずかに elastic hard な腫瘤として触知されうる程度になった。

この間の各種検査結果は Table 1 に示すごとく，ごく軽度の貧血傾向がみられたほかは，まったく正常範囲であった。このため Estracyt® による治療を継続することも考えられたが，比較的若年者であり，長期投与による副作用が懸念されること，かつ low stage であり手術的療法により根治性を求めることの判断から，1977年11月7日，経腹の前立腺全摘除術を施行した。

摘 除 標 本

肉眼的所見：摘出した前立腺は 33 g. ほぼ正常大であり，左葉に $0.8 \times 0.7 \times 1.0$ cm 大の剖面黄色・弾性軟の腫瘍が認められた。腫瘍は前立腺被膜下にあり，正常部とは比較的明瞭に境され周囲への浸潤は認めら

Table 1. Estracyt® 560 mg/day 投与中における各種検査結果の推移

	Before	1w.	2w.	3w.	4w.	6w.
RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	454	402	396	408	401	432
WBC (/mm ³)	6,900	4,800	7,400	7,100	7,700	9,600
Hb (mg/dl)	11.7	11.9	11.9	12.0	11.8	12.9
Total protein (g/dl)	6.9	6.7	6.3	6.9	6.3	7.0
GOT (Karmen U.)*	22.0	39.0	17.8	18.3	18.0	12.9
GPT (Karmen U.)	10.5	27.0	12.1	7.1	8.3	8.8
Al-P** (K.A.U.)	6.4	6.4		5.8	5.1	5.8
Ac-P*** (K.A.U.)						
total	3.1	2.8		2.6	2.4	3.0
prostatic	0.4	0.7		0.6	0.6	0.5
Creatinine (mg/dl)	1.1	1.1	0.9	1.0	1.0	0.9
Bleeding time	6"				5"	
Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	14.5				11.2	
PTT	36"				35"	

*: Karmen U., **: alkaline phosphatase, ***: acid phosphatase.

れない (Fig. 3).

組織学的所見：腫瘍部組織はビマン性の necrosis の所見であり、一部に変性したと思われる腫瘍細胞がわずかに認められるのみであった (Fig. 4). また周囲組織との境には線維性結合組織とともに、炎症性細胞浸潤・組織球および巨細胞もみられ、demarcation を思わせる所見が認められた (Fig. 5). 腫瘍部以外の前立腺組織では、腺腔の拡大・腺上皮の萎縮とともに間質の線維化が認められた (Fig. 6).

術後経過

患者の術後経過は良好で、41日目に略治退院した。しばらくの間、急迫失禁がみられたが、術後3カ月目にはほとんど消失し、また gynecomastia も消失した。

考 察

前立腺癌に於ける antiandrogen therapy は Huggins ら¹⁻³⁾の研究によってほぼ確立され、以後今日まで副作用の軽減を目的として種々の薬剤の開発が進められた⁵⁾とともに、その適正な投与量についての臨床的検討がなされてきた^{6,7)}。そしてまた一方では、これら薬剤の作用機序についても基礎的な研究が積み重ねられてきた。

現在、前立腺細胞での androgen の作用機構については、まず testosterone が細胞膜結合酵素である 5 α -reductase により DHT (5 α -dihydrotestosterone) に転化し、次いで DHT が cytosol の receptor protein と結合、この DHT-receptor complex が核染色体と結合し RNA および蛋白合成が促進されると考えられているが、antiandrogen agent は DHT と receptor protein の結合を阻害することにより細胞活性を抑制すると考えられている⁸⁾。それ故 antiandrogen agent は理論的には cytostatic であっても cytotoxic ではないと考えられる^{3,9)}。

事実、diethylstilbestrol 投与による前立腺癌細胞の組織学的変化について Kahle ら⁹⁾は、核の縮小・核分裂像の消失あるいは減少・細胞質の空胞化変性などの所見がみられたとしながらも、なお stilbestrol 投与のみで前立腺癌を治癒せしめうるとの結論を得ていない。また Fergusson ら¹⁰⁾も、estrogen は間質の fibrosis 亢進と腫瘍細胞の減少をもたらすが、完全な腫瘍細胞の崩壊が得られるとの結論はくたせないと述べている。これらのことから、日常臨床面においては、antiandrogen agent の投与量および投与期間の選定にあたって困難をおぼえることがしばしばであるとともに、無制限長期投与による肝機能障害・出血傾向・浮腫などの問題に遭遇することも多い。

一方、前立腺癌に対する各種抗癌剤の効果についても種々検討されているが^{11,12)}、Yagoda¹¹⁾ は nitrogen mustard の使用により約40%に効果が認められたとしている。しかし、これら抗癌剤の全身投与による副作用はなお克服されねばならない問題として残されており、前立腺癌組織内の抗癌剤の濃度をいかに効率よく高めるか検討されねばならない。

KES-504 (Estracyt®, Estramustine phosphate) は、Sweden の AB Leo Research Laboratories で開発された estradiol phosphate と nitrogen mustard の結合体であり (Fig. 7)¹³⁾、その構造から臓器特異性により、前立腺癌組織に効率よく nitrogen mustard を集中せしめうるのではないかと考えられる。すなわち estramustine phosphate はその estradiol の構造により前立腺癌細胞に特異的にとりこまれ、細胞内で nitrogen mustard との結合が解離され、cytotoxic な効果を発揮するのではないかと考えられる。しかし、isotope で標識した estramustine phosphate を rat に投与した動物実験ではたしかに estramustine phosphate が前立腺に長時間高濃度に認められ、その臓器特異性は確かめられたものの、そのほとんどが脱リン化合物であり estradiol と nitrogen mustard との結合は保たれたままであるとされてい¹⁴⁾、必ずしも nitrogen mustard が解離して作用するのではないようである。

一般名：Estramustine phosphate disodium
化学名：Estra-1, 3, 5(10)-triene-3,17 β -diol, 3-N-[(bis-(2-chloroethyl))-carbamate]-17-disodium phosphate

構造式および化学式

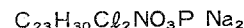
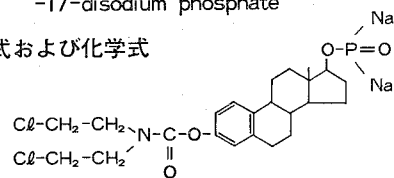


Fig. 7. Estracyt® の構造

近年欧米において Estracyt® による臨床的研究が数多くすすめられ¹⁵⁻²⁰⁾、その特徴として(1)副作用が少ない、(2)消化器症状は軽微である、(3)骨髄抑制が少ない、(4)肝機能に及ぼす影響がほとんどない、などがあげられている。また作用機序についても、Fossa ら¹⁹⁾は臨床的な副作用の検討と内分泌学的検索から estrogen 作用を有すると述べているが、rat の R-3327 前立腺癌を用いた実験から、Müntzing ら²¹⁾は単に antiandrogen 作用のみでなく cytotoxic drug として

の効果も有すると述べている。

Estracyt® 投与による前立腺癌の組織学的変化として Jönsson ら²⁰⁾は、細胞の pyknosis, 細胞質の空胞化変性, 細胞膜の破綻, 扁平上皮化生などをあげているが、これらは estrogen あるいは stilbestrol によってもたらされうる細胞の変化と相異なく, cytotoxic な効果を有するとの確証にはなりがたいと思われる。

今回われわれの報告した症例は、総量 23.5 g の Estracyt® 投与により、腫瘍細胞は広範囲な necrosis に陥り、一部には変性腫瘍細胞と組織球の混在する部分が認められ、辺縁部では demarcation を思わせる所見がみられたとともに、非腫瘍部においては腺上皮細胞の萎縮と間質の線維化がみられた。これらのことから、Estracyt® は estrogen 作用を有するとともに、腫瘍細胞に対して cytotoxic な効果をも有するものと考えられる。

すべての腫瘍一般にいわれるごとく、同じ臓器に発生した同様の組織形を示す腫瘍に対し、ひとつの薬剤がすべての症例に同様の影響を及ぼすとは限らないことは、前立腺癌においても同じくいえることであるが、とくにホルモン依存性という面から、感受性の喪失あるいは testosterone 投与により増殖が抑制されたという報告もみられるように⁶⁾、前立腺癌の細胞活性は多様性に富んでいるため、Estracyt® がすべての前立腺癌細胞に対し cytotoxic effect を有しうるとは考えられない。むしろ本例のごとく広範囲な necrosis が組織学的に確認されたという報告は、われわれの知る限り、いまだ1例もみられない。

本例は結局、前立腺全摘除術を施行したが、摘除標本の組織像をみる限りにおいては、Estracyt® を投与するのみで、しかも比較的短期間の投与のみで完全に治癒せしめたのではないかと考えられ、惜しまれる点が残るが、たとえ全摘除術施行前に needle biopsy を施行し necrosis の所見が得られたとしても、部分的反応ではないかとの危惧からやはり全摘術を施行したであろうと思う。

Sinha ら²²⁾は estrogen 投与前の生検組織像で前立腺癌細胞を dark cell と clear cell とに分類し、これらと estrogen に対する感受性との相関を検討し clear cell の多い前立腺癌に estrogen に対する感受性の高いものが多いと結論しているが、われわれも primary tumor の組織学的あるいは生化学的特性と Estracyt® による治療効果との相関について今後とも検討してゆかねばならないと考えている。

結 語

46歳、男性、肉眼的血尿を主訴とし、前立腺生検にて poorly differentiated adenocarcinoma と診断された症例に6週間 Estracyt® を投与した後、前立腺全摘除術を施行した。

前立腺全摘除術で得た組織の病理学的所見は、腫瘍部においては広汎性の necrosis, 非腫瘍部においては腺上皮細胞の萎縮と線維化の亢進であったことから、Estracyt® には estrogen 作用とともに cytotoxic な効果も認められると考える。

稿を終えるにあたり、園田孝夫教授の御校閲を感謝する。

文 献

- 1) Huggins, C. and Hodges, C. V.: Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res.*, **1**: 293, 1941.
- 2) Huggins, C., Stevens, R. E., Jr. and Hodges, C. V.: Studies on prostatic cancer. II. The effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch. Surg.*, **43**: 209, 1941.
- 3) Huggins, C., Scott, W. W. and Hodges, C. V.: Studies on prostatic cancer. III. The effects of fever, of desoxycorticosterone and of estrogen on clinical patients with metastatic carcinoma of the prostate. *J. Urol.*, **46**: 997, 1941.
- 4) Veterans Administration Co-Operative Urological Research Group: Carcinoma of the prostate: A continuing co-operative study. *J. Urol.*, **91**: 590, 1964.
- 5) Bridge, R. W. and Scott, W. W.: A new anti-androgen, SH-714. *Invest. Urol.*, **2**: 99, 1964.
- 6) Veterans Administration Co-operative Urological Research Group: Treatment and survival of patients with cancer of the prostate. *Surg. Gynecol. & Obstet.*, **124**: 1,011, 1967.
- 7) Veterans Administration Cooperative Urological Research Group: Factors in the prognosis of carcinoma of the prostate: A cooperative study. *J. Urol.*, **100**: 59, 1968.
- 8) Holland, J. M. and Grayhack, J. T.: Basis of hormone treatment. in *Scientific Foundations*

- of Urology. Edited by Williams, D. I. and Chisholm, G. D. 1 st. ed., Vol. II. p. 338-346. William Heinemann Medical Books Ltd., London, 1976.
- 9) Kahle, P. J., Schenken, J. R. and Burns, E. L.: Clinical and pathologic effects of diethylstilbestrol and diethylstilbestrol dipropionate on carcinoma of the prostate gland. *J. Urol.*, **50**: 711, 1943.
 - 10) Fergusson, J. D. and Pagel, W.: Some observations on carcinoma of the prostate treated with estrogens — as demonstrated by serial biopsies. *Brit. J. Surg.*, **33**: 122, 1945.
 - 11) Yagoda, A.: Non-hormonal cytotoxic agents in the treatment of prostatic adenocarcinoma. *Cancer*, **32**: 1,131, 1973.
 - 12) Murphy, G. P.: Prostatic Cancer. in *Chemotherapy of Urogenital Tumors*. Edited by Murphy, G. P. and Mittelman, A. 1st ed., p. 26-74, Charles C Thomas Publisher, Illinois, 1975.
 - 13) Jönsson, G. and Högberg, B.: Treatment of advanced prostatic carcinoma with Estracyt®. A preliminary report. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, **5**: 103, 1971.
 - 14) Pylm Forshell, G. and Nilsson, H.: The distribution of radioactivity after administration of labelled estramustine phosphate (Estracyt®) estradiol-17 β -phosphate and estradiol to rats. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **35**: (Supple. 1): 28, 1974.
 - 15) Nilsson, T. and Müntzing, J.: Estracyt® in advanced prostatic carcinoma. Case report. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, **6**: 11, 1972.
 - 16) Müntzing, J., Shukla, S. K., Chu, T. M., Mittelman, A. and Murphy, G. P.: Pharmacological studies of oral estramustine phosphate (Estracyt) in advanced carcinoma of the prostate. *Invest. Urol.*, **12**: 65, 1974.
 - 17) Nilsson, T. and Jonsson, G.: Primary treatment of prostatic carcinoma with estramustine phosphate: Preliminary report. *J. Urol.*, **115**: 168, 1976.
 - 18) Von Hoff, D., Rozenzweig, M., Slavik, M. and Muggia, F. M.: Estramustine phosphate: A specific chemotherapeutic agent? *J. Urol.*, **117**: 464, 1977.
 - 19) Fosså, S. D., Fosså, J. and Aakvaag, A.: Hormone changes in patients with prostatic carcinoma during treatment with estramustine phosphate. *J. Urol.*, **118**: 1,013, 1977.
 - 20) Jönsson, G., Högberg, B. and Nilsson, T.: Treatment of advanced prostatic carcinoma with estramustine phosphate (Estracyt®). *Scand. J. Urol. Nephrol.*, **11**: 231, 1977.
 - 21) Müntzing, J., Kirdani, R. Y., Saroff, J., Murphy, G. P. and Sandberg, A. A.: Inhibitory effects of Estracyt on R-3327 rat prostatic carcinoma. *Urology*, **10**: 439, 1977.
 - 22) Sinha, A. A., Blackard, C. E. and Seal, U. S.: A critical analysis of tumor morphology and hormone treatments in the untreated and estrogen-treated responsive and refractory human prostatic carcinoma. *Cancer*, **40**: 2,836, 1977.

(1978年5月4日迅速掲載受付)