

前立腺癌に対する Estramustine phosphate disodium (Estracyt®) の臨床的効果について

大阪市立大学医学部泌尿器科学教室

(主任：前川正信教授)

西尾正一*・岸本武利・前川正信

和泉市立病院泌尿器科

(部長：川喜多順二)

川喜多順二

大阪鉄道病院泌尿器科

(部長：早原信行)

早原信行

大手前病院泌尿器科

(部長：結城清之)

結城清之

大阪通信病院泌尿器科

(部長：大島 升)

森川洋二

北市民病院泌尿器科

(部長：安本亮二)

安本亮二

公立忠岡病院泌尿器科

(医長：加藤禎一)

加藤禎一

市立伊丹病院泌尿器科

(部長：船井勝七)

船井勝七

市立吹田市民病院泌尿器科

(部長：大山武司)

大山武司

市立豊中病院泌尿器科

(部長：西島高明)

西島高明

城北市民病院泌尿器科

(部長：川村正喜)

川村正喜

十三市民病院泌尿器科

(部長：辻田正昭)

辻田正昭

住吉市民病院泌尿器科

(医長：岩井省三)

岩井省三

桃山市民病院泌尿器科

(部長：松村俊宏)

松村俊宏

八尾市立病院泌尿器科

(部長：山口哲男)

山口哲男

CLINICAL EFFECTS OF ESTRAMUSTINE PHOSPHATE DISODIUM (ESTRACYT®) ON PROSTATIC CANCER

Shoichi NISHIO, Taketoshi KISHIMOTO and Masanobu MAEKAWA

From the Department of Urology, Osaka City University Medical School

(Director: Prof. M. Maekawa)

Junji KAWAKITA

From the Department of Urology, Izumi Municipal Hospital

(Chief: Dr. J. Kawakita)

* 現：生長会病中病院泌尿器科部長

Nobuyuki HAYAHARA

From the Department of Urology, Osaka Hospital of National Railways

(Chief: Dr. N. Hayahara)

Kiyoshi YUKI

From the Department of Urology, Otemae Hospital

(Chief: Dr. K. Yuki)

Yoji MORIKAWA

From the Department of Urology Osaka Teisin Hospital

(Chief: Dr. N. Oshima)

Ryoji YASUMOTO

From the Department of Urology, Kita Municipal Hospital

(Chief: Dr. R. Yasumoto)

Yoshikazu KATO

From the Department of Urology, Tadaoka Municipal Hospital

(Chief: Dr. Y. Kato)

Katsuhichi FUNAI

From the Department of Urology, Itami Municipal Hospital

(Chief: Dr. K. Funai)

Takeshi OHYAMA

From the Department of Urology, Suita Municipal Hospital

(Chief: Dr. T. Ohyama)

Takaaki NISHIJIMA

From the Department of Urology, Toyonaka Municipal Hospital

(Chief: Dr. T. Nishijima)

Masaki KAWAMURA

From the Department of Urology, Shirokita Municipal Hospital

(Chief: Dr. M. Kawamura)

Masaaki TSUJITA

From the Department of Urology, Juso Municipal Hospital

(Chief: Dr. M. Tsujita)

Shozo IWAI

From the Department of Urology, Sumiyoshi Municipal Hospital

(Chief: Dr. S. Iwai)

Toshihiro MATSUMURA

From the Department of Urology, Momoyama Municipal Hospital

(Chief: Dr. T. Matsumura)

Tetsuo YAMAGUCHI

From the Department of Urology, Yao Municipal Hospital

(Chief: Dr. T. Yamaguchi)

Estramustine phosphate disodium (Estracyt®) was used in the treatment of 40 patients with prostatic carcinoma. Of these 20 patients 18 were treated with Estracyt as primary

treatment and 22 had been treated with diethyl stilbestrol dephosphate and/or bilateral orchiectomy for more than 4 months before the Estracyt treatment. The drug was given orally in a dose of 560 mg/day in 2 divided oral doses. The clinical evaluation was done after 3 months treatment. The response in subjective symptoms and objective signs were documented and evaluated according to 5 criteria. In this study, Estracyt showed 80 % improvement of dysuria, 60% of nykturia, 35% of pain and 55% of general condition. In objective signs, it showed 52.5% improvement of size of the prostate, 42.5% of consistency and 70% of residual urine. It would be emphasized that Estracyt had almost equal efficacy in both the primary treatment group and secondary treatment group.

As side effects of this drug, gynecomastia, gastro-intestinal disturbance, angina pectoris like chest pain were observed.

Key words: Estracyt, Prostatic Cancer

はじめに

尿路性器癌の中で前立腺癌の占める割合は近年の高齢化社会を反映して、また診断技術の進歩に伴って増加している。しかし治療方法は従来より行なわれている内分泌療法が著しい効果を呈する場合が多く、それ故に最近までは前立腺癌に対する化学療法や放射線療法に関して消極的な考え方が支配的であったと思われる。ところが同じ cell type の腺癌であっても、当初より内分泌療法に抵抗を示す場合や、内分泌療法の途中より徐々に効果が認められなくなる症例が再々経験される。即ち、内分泌療法の限界が示されることがある。そこで新しい見地より種々の薬剤の開発が試みられ、1966年にスウェーデンの Leo 社において Estramustine phosphate disodium (以下 Estracyt® と記す) が開発された。本剤は estradiol とナイトロゲンマスタードを化学的に結合させたものであり、欧米では 1968 年頃より臨床応用が始められ^{1,2)}、日本では 1977 年頃より臨床的に試みられている^{3,4)}。今回私も大阪市大病院泌尿器科ならびにその関連病院において本剤を使用する機会を得たので、その効果などに関して検討を試み、若干の成績を得たので報告する。

対象および方法

1) 対象

対象とした症例は大阪市大病院泌尿器科およびその関連病院泌尿器科を受診し、前立腺癌と診断された 40 例である。対象症例の背景因子についてみると、40 例中 37 例が腺癌で残り 3 例は不明であった。癌の臨床的病期は stage A 1 例、stage B 7 例、stage C 16 例、stage D 15 例、不明 1 例となっていた。また癌の

分化度では分化癌 15 例、中等度分化癌 12 例、未分化癌 8 例、不明 1 例であった。なお今回の検討症例中で遠隔転移を認めた症例に関してその部位の内訳をみると、骨 15 例、陰茎 1 例、肺 1 例、頸部リンパ腺 2 例、鼠径部リンパ腺 1 例となっていた。さらに全症例の過半数 22 例において今回の治療に先行する治療が行なわれていた。その内容は両側睾丸摘除術を含んだ内分泌療法が 15 例、内分泌療法と化学療法の併用 4 例、内分泌療法と放射線療法の併用 2 例、凍結療法 1 例となっていた。

2) 方法

Estracyt の投与法は原則として 1 日 4 カプセルで (朝・夕分 2) とし、3 カ月間以上投与できた症例を選んだ。薬剤の効果判定は自覚症状 (排尿困難、夜間頻尿、局所の痛み、日常生活の状態) および他覚所見 (触診上の前立腺の大きさ、硬さ、残尿量) の改善度を点数制で段階に分けた。即ち、著明改善 3 点、改善 2 点、やや改善 1 点、不変 0 点、悪化 1 点として評価した。

結 果

1) 自覚症状および日常生活の改善状況

Table 1 に今回検討した自覚症状の項目別効果をまとめた。排尿困難に関してはやや改善以上の有効率が 80% に達し、改善以上の症例でも 45% を示している。夜間頻尿に対する有効性は 60% で、その半数は改善以上の有効性であった。痛みに関しては有効性が 35% とやや低く、また 57.5% が不変と判断され、かつ 7.5% に悪化例をみている。日常生活の改善度も 55% に有効と判断されたが、40% が不変であり、悪化例も 5% にみられた。

2) 他覚所見の改善状況

他覚所見に対する Estracyt の効果は Table 2 に示す通りである。今回は前立腺の触診上の大きさ、硬さ、および残尿量に関して検討した。まず、大きさについては40例中21例(52.5%)が有効と判定され、そのうち2例(5%)は著明改善であった。硬さに関

しては40例中17例(42.5%)が有効と判定され、3例(7.5%)は著明改善であった。また残尿に関しては40例中28例(70.0%)に効果ありと判定され、なかでも著明改善が5例(12.5%)を認められた。なお他覚所見3項目に関しては悪化例は少なかったが、残尿量の増加した症例が1例認められた。つぎに自覚症状、他覚症状について各々の内容別に得られた点数を加算したものに点数評価された結果は Table 3 に示す通りである。即ち、1点以上は何らかの効果がみられた症例と考えられ、自覚症状に関しては1点以上の占める割合は90%と極めて良好であった。また4点以上を示す症例でも21例(52.5%)であった。一方、他覚所見は1点以上72.5%、4点以上32.5%であった。ところが7点以上の著明改善例は自覚症状では2例(5%)、逆に他覚所見では4例(10%)と他覚所見の方が良好であった。

3) 総合効果ならびに有用度

以上の結果を基礎にして主治医の判定による総合効果、有用度を集計したものが Table 4, 5 である。まず、総合効果は著明改善5.0%、改善32.5%、やや改善40.0%となり77.5%が有効と考えられた。一方、有用度に関しては極めて有用5.0%、有用42.5%、多少は有用32.5%で全体の80.0%に有用性が認められた。同様に新鮮例、再然例に分けて総合効果および有用度を検討すると総合効果に関しては新鮮例18例中改善以上の効果は7例(98.89%)であり、やや改善も含めると13例(72.1%)となる。一方、再然例22例については改善以上が8例(36.3%)でやや改善を加えると18例(81.7%)となり両群間で明らかな差は認められなかった。なお有用性に関しては新鮮例の50%が有用以上の結果を示しており、72.2%に何らかの有用性をみている。再然例では極めて有用と判断された2例を含む10例(45.5%)に有用性が認められ、かつ86.3%に何らかの有用性がみられている。

Table 1. 自覚症状および日常生活に対する効果

	著明改善	改 善	やや改善	不 変	悪 化
排尿困難	2 (5.0)	16 (40.0)	14 (35.0)	8 (20.0)	0 (0)
夜間頻尿	1 (2.5)	11 (27.5)	12 (30.0)	16 (40.0)	0 (0)
痛 み	1 (2.5)	5 (12.5)	8 (20.0)	23 (57.5)	3 (7.5)
日常生活	0 (0)	5 (12.5)	17 (42.5)	16 (40.0)	2 (5.0)

(%)

Table 2. 他覚所見に対する効果

	著明改善	改 善	やや改善	不 変	悪 化
触 診 上 の大きさ	2 (5.0)	7 (17.5)	12 (30.0)	19 (47.5)	0 (0)
硬 さ	3 (7.5)	3 (7.5)	11 (27.5)	23 (57.5)	0 (0)
残 尿	5 (12.5)	7 (17.5)	16 (40.0)	11 (27.5)	1 (2.5)

(%)

Table 3. 自覚症状、他覚所見に対する point 評価

	0点以下	1~3点	4~6点	7~9点
自 覚 症 状	4 (10.0)	15 (37.5)	19 (47.5)	2 (5.0)
他 覚 所 見	11 (27.5)	16 (40.0)	9 (22.5)	4 (10.0)

(%)

Table 4. 総 合 効 果

	n	著明改善	改 善	やや改善	不 変	悪 化
新鮮例 (%)	18	1 (5.5)	6 (33.3)	6 (33.3)	3 (16.7)	2 (11.1)
再然例 (%)	22	1 (4.5)	7 (31.8)	10 (45.4)	3 (13.6)	1 (4.5)
全症例 (%)	40	2 (5.0)	13 (32.5)	16 (40.0)	6 (15.0)	3 (7.5)
有効率		37.5%		77.5%		

Table 5. 有 用 度

	n	極めて有用	有 用	多少は有用	有用性なし	判定不能
新鮮例 (%)	18	0 (0)	9 (50.0)	4 (22.2)	5 (27.8)	0 (0)
再発例 (%)	22	2 (9.1)	8 (36.3)	9 (40.9)	2 (9.1)	1 (4.5)
全症例 (%)	40	2 (5.0)	17 (42.5)	13 (32.5)	7 (17.5)	1 (2.5)
有用率		47.5%		80.0%		

Table 6. 点 数 評 価

	n	0点以下		1～3点		4～6点		7～9点	
		自覚	他覚	自覚	他覚	自覚	他覚	自覚	他覚
Stage B (%)	7	0 (0)	2 (28.6)	5 (71.4)	3 (42.8)	2 (28.6)	2 (28.6)	0 (0)	0 (0)
Stage C (%)	16	2 (12.5)	2 (12.5)	3 (18.7)	7 (43.8)	9 (56.3)	5 (31.2)	2 (12.5)	2 (12.5)
Stage D (%)	15	2 (13.3)	7 (46.7)	6 (40.0)	4 (26.7)	7 (46.7)	2 (13.3)	0 (0)	2 (13.3)
分化がん (%)	15	1 (6.7)	2 (13.3)	5 (33.3)	8 (53.3)	7 (46.7)	5 (33.3)	2 (13.3)	0 (0)
中等度分化がん (%)	12	3 (25.0)	6 (50.0)	3 (25.0)	2 (16.7)	6 (50.0)	2 (16.7)	0 (0)	2 (16.7)
未分化がん (%)	8	0 (0)	3 (37.5)	4 (50.0)	2 (25.0)	4 (50.0)	1 (12.5)	0 (0)	2 (25.0)

(自覚：自覚症状，他覚：他覚所見)

Table 7. 総合効果（有効率）および有用度（有用率）

	n	有 効 率		有 用 率	
		a (%)	b (%)	c (%)	d (%)
Stage B	7	3 (42.8)	5 (71.4)	3 (42.8)	5 (71.4)
Stage C	16	8 (50.0)	13 (81.3)	10 (62.6)	13 (81.3)
Stage D	15	3 (20.0)	11 (73.4)	4 (26.7)	12 (80.0)
分化がん	15	7 (46.7)	13 (86.7)	9 (60.0)	13 (86.7)
中等度分化がん	12	4 (33.3)	7 (58.3)	5 (41.7)	7 (58.3)
未分化がん	8	2 (25.0)	6 (75.0)	3 (37.5)	7 (87.5)

(a : 著明改善+改善 c : 極めて有用+有用)
 (b : a + やゝ改善 d : c + 多少は有用)

4) 前立腺癌の浸潤度別にみた効果

前立腺癌の clinical stage 別に Estracyt の効果を検討した結果を Table 6, 7 の上段に示す。stage A は1例のみであったので検討対象より除外した。まず stage B 群7例に関しては自覚症状に対する効果は（1点以上の評価をされたもの）90%と高く、総

合効果・有用度とも71.4%を示している。また，stage C 群16例に関する結果では自覚症状，他覚所見とも87.5%に効果をみている。また総合効果，有用度に関しては両者とも13例（81.3%）に有効性が認められている。同じく stage D 群15例について検討しているが，86.7%に自覚症状に対する効果がみられたもの

Table 8. 副作用

女性化乳房	9例
狭心症様発作	2例
食欲不振、嘔気	3例
肝機能異常	2例
乳嘴黒色化	4例
計	20例

の、他覚所見では46.7%が0点以下で、有効とされたものは53.3%であった。一方、総合効果、有用度はそれぞれ73.4%、80.0%と高率であったが改善以上と判断された症例は3例(20.0%)と少なく、また有用以上とされた症例も4例(26.7%)と stage B, C 群と比較して低率であった。

5) 前立腺癌の分化度別にみた効果

Table 6, 7 の下段は前立腺の針生検による組織学的所見より分化度を判定し3群に分類して各々の群における Estracyt の効果を検討したものである。分化癌と判定された11例についての評価では、自覚症状では4点以上の症例が60%を占めているのに対し、他覚所見は4点以上の症例は33.3%であった。総合効果では改善以上と判定されたものが46.7%にみられ、有用度では有用以上と判定された症例が60.0%であった。中等度分化癌と判定された12例に関する評価をみると、自覚症状の効果50.0%に比して他覚所見は33.4%とやや低下している。総合効果・有用度も33.3%、41.7%と分化癌に比して低い結果であった。末分化癌と診断された8例に対する評価では、自覚症状が4点以上を示すものは50.0%で分化癌に比して低く、他覚所見も4点以上の症例は37.5%であった。一方、総合効果で改善以上と判断されたものは25.0%で有用度に関しては37.5%が有用以上と判断されている。しかしいずれも分化癌の場合の結果より低下していた。

6) 副作用について

今回対象とした症例には原則として本剤の4カプセル(分2)を1日量として3カ月間以上の経口投与ができたものを選んだ。以上の条件下における副作用を Table 8 に示す。対象症例40例中20例に何らかの副作用が認められた。副作用として記載されたものの中で最も多かったものは女性化乳房9例、ついで乳嘴黒色化4例、食欲不振・嘔気3例、狭心症様発作2例、肝機能異常2例の順となっていた。しかしながら本剤に由来すると思われる重篤な副作用は今回の検討症例では認められなかった。

考 察

前立腺癌に対する治療は1941年に報告された Huggins ら⁵⁾の抗男性ホルモン療法以来、長年月にわたって除手術と estrogen 製剤を中心とした内分泌療法が第1選択的な治療方法として施行され、その有用性は諸家にて確められている。また前立腺癌のホルモン依存性についても多くの研究が追試し認めている⁶⁾。しかし近年の診断技術の進歩に伴って本疾患の治療にあたる機会も多くなり、また高齢化社会となるにつれ本疾患は確実に増加している現在、従来の内分泌療法のみでは効果のあげられないホルモン抵抗性の症例や、再燃あるいは再発を来す症例も多くみられるようになってきている。即ち、内分泌療法の限界が明らかにされた。従って本疾患に対する放射線療法や化学療法が盛んに行なわれるようになったが、対象症例の多くは高齢者で各種の合併症を有することが多く充分なる加療が遂行できない場合が多い。そこで副作用が少なく長期間使用できる薬剤が望まれていた。1966年スウェーデン Leo 社にて開発された Estracyt は周知の如く estradiol と nitrogen mustard との化学的結合体で masked compound として腸管より吸収されるとされている。その後の基礎実験により吸収された Estracyt はその殆どが estrogen 画分と cytostatic な画分との2つの components を併せ持ったまま選択的に前立腺組織内にとり込まれるといわれている⁷⁾前立腺組織内にて両者が分離するか否かは明らかでないが、文献的には極めて強い antiandrogenic な作用と cytostatic な作用を発現するとされている⁸⁾。今回、私どもは40例の前立腺癌症例に対して本剤を使用する機会を得、若干の成績が得られたので報告する。有効性の評価方法は自覚症状と他覚所見の両面より判定し、各々の項目に3点〜1点の点数をつけて算定した。なお、総合効果ならびに有用性は主治医の判断にて「著明改善、改善、やや改善、不変、悪化」と「極めて有用、有用、多少は有用、有用性なし、判定不能」の各5段階に区別した。まず自覚症状や日常生活に対する効果では全症例の約半数に効果がみられ、その有効率は排尿困難、夜間頻尿、日常生活、痛みの順になっていた。これらのうち排尿困難に対する効果が良好であったことは本剤の前立腺癌組織に対する直接効果をうかがわせる。つぎに他覚所見に対する効果では残尿、触診上の大きさ、直腸診による硬さの順となっており、全症例の約1/3に有効性ありと評価されている。即ち、他覚所見より自覚症状の方が良好な成績であったが、これは自己申告によるため若干過大評

価されている傾向があると思われる。また主治医の判定による総合効果では改善以上と判定された症例は37.5%であるが、やや改善とされた症例は40%も占めており臨床的には使用しやすい薬剤と考えられる。同様に有用度をみると、有用以上と判定された症例が47.5%あり、多少は有用と考えられた症例を加えると実に80%の症例が有用性ありと判定されている。しかし、総合効果にて悪化と判定された症例が7.5%に認められている事実を忘れてはならない。つぎに本剤はその開発の主たる目的の一つとしてホルモン抵抗性癌や再発癌に対する効果があげられている。そこで、新鮮例と再発例との2群に分けて検討したところ総合効果では新鮮例の有効率が38.8%であったのに対して再発例では36.3%と殆ど同じ程度の効果であった。また有用性に対しても新鮮例の50%に対して再発例は45.4%といずれにおいても新鮮例に対して若干高い有効性が認められた。この結果は従来より述べられている Estracyt の臨床効果と比較して新鮮例に対する有効率は劣っていたが、再発例に対する効果は向上している傾向が認められた。しかし、多くの本邦報告例や全国集計の結果でも本剤の未治療群に対する有効性が論じられている⁹⁾。したがって、今回の検討結果で既治療群にも良好な成績が得られたことは好ましいことではあるが、再発癌あるいはホルモン抵抗性癌と判定された時期およびその時の病状によって有効性はかなり左右され得ると思われる。それ故、つぎに前立腺癌の臨床病期 (stage) と癌の分化度の別に分けて検討を試みた。その結果、stage B, C 群に関してはほぼ同程度の自覚症状・他覚所見の改善をみたが、stage D の場合は明らかに有効性の低下が認められた。stage D で初発のものは15例中4例と少なかった点も先述の新鮮例に対する本剤の有効性に影響を与えている可能性が考えられる。つぎに癌細胞の分化程度と有効性についての検討であるが今回の調査では分化癌に対する効果が最も良好であった。細胞の形態と薬剤に対する反応性の間に特定の関連性は考え難いが、今回の結果のみから判断すると中等度分化癌および未分化癌の他覚所見に対する評価 (点数) で0点以下がそれぞれ50.0%, 37.5%と悪化例の多いことが注目された。最後に副作用であるが致死的なものではなく、ホルモン剤であるが故の乳房の変化が最も多く認められた。しかし狭心症様発作を認めた2例は継続投与を中止している。今後もし心疾患を合併している症例には慎重に投与すべきであると考えている。以上、Estracyt の前立腺癌に対する臨床的效果を中心に述べたが既治療群でかなりの効果が得られたことを強調しておきたい。

ま と め

1) 前立腺癌患者40例を対象に Estracyt の臨床的效果を検討した。投与量は1日4カプセル (分2) を原則とし、3カ月間以上継続投与できたものについて検討を加えた。

2) 自覚症状、他覚所見について有効性をみたところ、自覚症状では排尿困難に対する効果が最も良く、夜間頻尿に対する効果がこれについていた。他覚所見では残尿に対する効果が著明であったが、前立腺局所に対する効果は40~50%であった。また、既治療群に対する効果が比較的良好であった。

3) 副作用は乳房の変化が主なものでありその他に消化器症状も認められたが、2例に狭心症様の発作をみており中止している。今後も注意を要する所見であった。

文 献

- 1) Jonsson C and Hogberg B : Treatment of advanced prostatic carcinoma with Estracyt. A preliminary report. Scand J Urol Nephrol 5: 103~107, 1971
- 2) Nilson T and Muntzing J : Estracyt in advanced prostatic carcinoma. Case report. Scand J Urol Nephrol 6: 11~16, 1972
- 3) 長船匡男・ほか : KES-504 (Estracyt) による前立腺癌の組織化学的变化について・前立腺全摘除術施行前投与の例。泌尿紀要 24 : 429~434, 1978
- 4) 片山 喬・ほか : 前立腺癌に対する Estramustine Phosphate (Estracyt) の効果。泌尿紀要 24 : 879~888, 1978
- 5) Huggins C and Hodges CV : 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 : 293~297, 1941
- 6) Whitenore WF : Hormone therapy in prostatic cancer. Am J Med 21: 697~713, 1956
- 7) Forshell FP et al. : The absorption, metabolism and excretion of Estracyt (NCS, 89199) in patients with prostatic cancer. Invest Urol 14: 128~132, 1976
- 8) Kodohama N et al. : Estramustine phosphate : Metabolic Aspects Related to its action

- in prostatic cancer. J Urol 119: 235~239, 1978
- 9) 高安久雄・ほか, Estracyt 研究グループ・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 24: 715~731, 1980 (1986年2月6日受付)