

前立腺癌に対する Estramustine Phosphate (Estracyt®) の臨床効果について

名古屋大学医学部泌尿器科学教室 (主任：三矢 英輔教授)

瀧 田 徹
三 矢 英 輔
中部労災病院
小 谷 俊 一

CLINICAL EFFECT OF ESTRAMUSTINE PHOSPHATE (ESTRACYT®) ON PROSTATIC CANCER

Tohru TAKITA and Hideo MITSUYA

From the Department of Urology, Nagoya University, School of Medicine, Nagoya, Japan

(Director: Prof. H. Mitsuya)

Toshikazu OTANI

From the Department of Urology, Chubu Rosai Hospital

1) Estramustine phosphate (Estracyt) was administrated to 10 prostatic cancer patients consisting of five fresh cases and five cases resistant to the hormone therapy and its therapeutic effect was judged with the course of the subjective and objective findings after 3 months' administration. The daily dose of Estracyt was three to six capsules.

2) Though there was some difference in degree, subjective symptoms of prostatic cancer were lessened in all patients.

3) In the objective signs, the decrease in the amount of residual urine, softening of the prostate and normalization of acid phosphatase level were observed in nearly all patients. Except these signs, there were no improved signs which was common to all patients. The improvement of bone scintillation findings and obstructive renal insufficiency were observed each in one patient.

4) Of the adverse reactions, gastrointestinal disturbances and gynecomastia were main reactions, but the serious adverse reactions such as the depression of bone marrow and disturbance of liver function were observed in none of the patients.

緒 言

日本における前立腺癌の頻度は諸外国に比較すると低いとされているが、近年明らかに増加の傾向を示している。1941年、Huggins et al. が前立腺癌に対する女性ホルモン療法を確立して以来、エストロゲン療法は前立腺癌の保存療法としての主流を占めてきた。

われわれは、今回、日本新薬株式会社より、estradiol に nitrogen mustard を結合させた estramustine

phosphate disodium (Estracyt®) の提供を受け、前立腺癌患者10名に対して投与して臨床効果を検討した。

対象および投与方法

名古屋大学附属病院泌尿器科および中部労災病院泌尿器科に受診した前立腺癌患者10名を対象とした。このうち、今までこの疾患に対する治療を全く受けていない症例は(第I群)5例、今までほかの治療を受けていた症例は(第II群)5で例ある。年齢は52歳より

81歳（平均年齢69.2歳）であった。stage については、stage B 2例、stage C 4例、stage D 4例となっている。投与法は、Estracyt® 3カプセル（420 mg）～6カプセル（840 mg）/日、治療期間は最低3カ月を目標としたが、多くの症例はそれ以上の経過観察が行なわれている。なお症例1はEstracyt®投与開始時より5FU 200 mg が併用されている（Table 1）。

Table 1

症例	No.	年齢	stage	投与量 /日	合併症	治療歴	その他
I群	1	52	C	4cap	結腸膀胱癌		5FU 200mg 併用
		66	C	4cap			
	3	67	B	4cap	高血圧		
	4	67	C	4cap	膀胱癌		膀胱癌は電 気焼灼のみ にて治療
	5	81	D	4～6cap			
II群	6	72	D	4cap	肺線維症	ホンパン (4ヶ月)	
	7	72	D	6cap	気管支喘息	ホンパン (1ヶ月)	
	8	81	B	4cap	心筋障害、 低蛋白血症	ホンパン (4ヶ月)	
	9	68	C	4cap	心筋障害、 期外収縮	除率術十 ホンパン (3週間)	
	10	66	D	3cap		ホンパン (20回静注)	

成績

1) 臨床効果

自覚症状については、排尿困難、夜間排尿回数、疼痛、浮腫の各事項について、主治医の判断により、高度Ⅲ、中等度Ⅱ、軽度Ⅰ、症状なしとして治療前と治療3カ月後を対比して Table 2 に示した。症例9の浮腫が一から土になっている以外大部分は無症状あるいは軽症で経過は不変かあるいは何らかの自覚的改善が得られている。特に症例10では肛門部を中心とする痛みのため安眠できなかったが、服用翌日より痛くて眠れないことはなくなった。つぎに他覚的所見については、残尿量、前立腺の触診所見、前立腺生検、尿道造影、排泄性尿路造影その他のレントゲン所見、骨シンチグラム、心電図所見、血液所見の各項目について治療前と治療3カ月後を対比して Table 3, 4 に示した（各項目についてカルテに記載のないものについては斜線を引いた）。残尿については、投与前、投与3カ月後のいずれか、あるいは両方とも不明のものが、10例中6例、改善が3例、増悪が1例ある。しかし自他覚症状の改善の程度より見て、不明例の大部分は改善しているものと思われる。前立腺の触診所見については、医師の主観的判断によるものであって、正確な比

較は困難であるが、概して、腺腫の大きさについては不変あるいは軽度縮小であるが硬度、浸潤範囲は改善した症例が多いという印象を受けた（症例5と10のみ、浸潤範囲が著明改善となっている）。

生検像の変化については、投与前には全例施行されていて組織像はすべて adenocarcinoma であり、投与開始後3カ月の生検は症例2と5で施行されており、その症例の比較に関する限りでは、ほとんど組織所見上の変化は見られなかった。レントゲンの検索については、症例6で骨シンチグラムの所見が明らかに改善を示している以外は、ほとんど不変あるいは3カ月後の検索がされていない症例である。レントゲン所見についての評価は主治医の判断に従った。心電図所見については、症例5、6において投与前が正常、3カ月後にLVH、心筋障害、心室性期外収縮と診断されている。症例8、9はもちろんであるが症例5、6についても、これらの所見が単なる老人性循環器障害であるとも考えられ、Estracyt®服用による side effect か否かは結論の下しにくいところである。いずれの症例も障害の程度は軽微であり、自覚症状の出現するまでには至っていない。血液学的検査については、Table 4. に示すごとく、酸性フォスファターゼ値に関しては total AcP のみ測定されているが、第I群において投与前に高値を示している症例4、5はともに正常

Table 2

(前：治療前、後：治療3カ月後)

症例No.	排尿困難	夜間排尿回数	疼痛	浮腫	消化器症状	乳房変化
1	前 土	10↑	—	—	土	—
	後 土		—	—	+	—
2	前 十	3	—	—	—	—
	後 一		—	—	+	土
3	前 十	2	—	—	—	—
	後 一		—	—	+	+
4	前 十	3	—	—	—	—
	後 一		—	—	—	+
5	前 十	導尿中	—	—	—	—
	後 土		—	—	—	十
6	前 一	失禁	—	—	—	—
	後 一		—	—	—	—
7	前 十	5	十	—	—	—
	後 土		土	—	—	土
8	前 土	8	—	十	—	十
	後 一		—	土	—	土
9	前 十	5～6	—	—	—	—
	後 十		—	土	—	十
10	前 一	5～6	十	十	—	十
	後 一		土	十	土	十

Table 3

症例No.	残尿量	前立腺触診所見			前立腺生検	X-P				骨シンチ	心電図
		大きさ	硬さ	浸潤範囲		尿道	胸部	骨盤	腰椎		
1	前	／	鶏卵大	+	腺癌	+	—	—	—	—	—
	後	／	同上	±	改善	不変	／	／	／	／	—
2	前	45	鶏卵大	+	腺癌	+	—	—	—	—	—
	後	／	同上	±	改善	不変	／	／	／	／	—
3	前	50	鶏卵大	+	腺癌	—	—	—	—	—	—
	後	4	雀卵大	±	やや改善	—	—	—	—	—	—
4	前	／	鶏卵大	+	腺癌	+	—	—	—	+	—
	後	48	小鶏卵大	±	やや改善	／	／	／	／	／	L V H、心筋障害
5	前	導尿中	鶏卵大	+	腺癌	+	—	—	+	—	—
	後	70	小鶏卵大	+	著明改善	不変	—	—	不変	—	房室ブロック、心筋障害
6	前	／	鳩卵大	—	腺癌	+	—	—	—	+	—
	後	／	同上	—	不変	不変	／	／	／	改善	—
7	前	／	小鶏卵大	+	腺癌	+	—	—	—	+	—
	後	／	同上	±	やや改善	不変	—	—	—	不変	—
8	前	10	雀卵大	+	腺癌	+	—	—	—	+	L V H、心筋障害
	後	35	同上	±	やや改善	不変	—	—	—	／	同上
9	前	290	鶏卵大	+	腺癌	+	—	—	—	—	期外収縮、心筋障害
	後	100	小鶏卵大	+	やや改善	不変	—	—	—	—	同上
10	前	75	鶏卵大	+	腺癌	+	—	+	+	+	—
	後	26	小鶏卵大	+	著明改善	／	／	／	／	／	—

Table 4

症例No.		total ACP	ALP	クレアチニン	BUN	その他
1	前	2.1	5.5	1.0	16	
	後	1.6	5.5	1.1	16	
2	前	2.1	8.8	1.2	13	血小板 15.0×10 ⁴ Hb 14.6
	後	2.5	6.6	1.1	16	12.8×10 ⁴ Hb 12.7
3	前	1.9	4.1	1.5	18.6	total protein 7.2 Hb 15.0, Ht 49
	後	1.7	3.5	1.1	14	total protein 6.4 Hb 11.3, Ht 36
4	前	82.5	4.0	0.9	11.6	
	後	0.5	2.9	1.0	15.8	
5	前	4.2	3.5	5.3	65.9	
	後	1.0	5.1	2.1	24.6	
6	前	3.2	5.4	0.8	13	
	後	2.3	3.7	0.7	12	
7	前	5.4	28.4	1.1	12	
	後	3.0	9.4	0.9	17	
8	前	0.6	4.0	1.0	15.3	
	後	1.1	3.8	1.0	13.7	
9	前	2.1	6.1	0.8	10.3	
	後	1.2	4.0	0.6	10.4	
10	前	1.8	8.4	／	／	右腎機能無し ESR (1hr値) 97
	後	1.8	7.3	／	／	◇ 13

値まで下がっており、第II群では全例投与前より正常値を示している。その他の有意な変化は症例5のクレアチニン、BUNが著明に下がっているのが目につくが、これは明らかに前立腺腫の縮小によって閉塞性腎不全が改善したことによると思われる。また、症例2、

3で、軽度の貧血、血小板減少が認められる。肝機能異常については、投与前の異常値が3ヵ月後に正常に復している症例はあるが、Estracyt®による薬物性肝障害と思われるものは1例も認められなかった。

副作用

自覚症状を総合して Estracyt® 服用によるもの、あるいはその可能性がある事項をまとめて Table 5 に示した。本剤の薬理作用からみて当然ではあるが乳房変化はほぼ全症例に見られ、ついで胸やけや食思不振などの消化器症状が10例中4例に認められた。全例を通じて、服用を中止せざるをえないような重篤な副作用は経験しなかった。

Table 5

症例No.	副作用
1	消化器症状
2	消化器症状、軽度乳房変化、軽度貧血
3	消化器症状、乳房変化、軽度貧血
4	乳房変化、心筋障害
5	色素沈着、軽度乳房変化、心筋障害
6	なし
7	軽度乳房変化
8	軽度乳房変化
9	心悸亢進、軽度乳房変化
10	一過性下痢

総合判定

本剤の前立腺癌に対する抗腫瘍効果については、治療開始3ヵ月後の自覚症状の改善、他覚所見、特に前立腺の触診所見、X線の検索、酸性フォスファターゼを中心とした血液生化学的所見を総合して、主治医が「著効、有効、やや有効、無効」の4段階に判定した (Table 6)。全症例10例中8例が有効、2例がやや有効と判定された。もちろん今回の検討では症例数が限られているので、統計的に意味のある結論は得られなかったし、判定基準が各担当医の主観的判断にまかせられていることも問題があるが、総括的な印象としては、前立腺癌に対して、かなりの有効性を示したと思われる。

考 察

従来前立腺癌に対する女性ホルモン療法が心血管系の副作用などの点より反省期に入っており、estrogenic effect と cytostatic effect の両作用を期待した複合剤としてスウェーデンの Leo 社より開発されたのが、Estracyt® である。本剤の臨床的効果については、すでに欧米においては、Jönsson and Högherg¹⁾ Nilsson and Jönsson²⁾, Nagel and Köllin³⁾ などによって有効性が報告されている。また Murphy et al. の National Prostatic Cancer Project により広範囲の randomized study が行なわれており、その中で、彼らはすでに estrogen resistant になっている前立腺癌の患者のうち、まだ放射線療法を受けていない患者に対して、5-fluorouracil または cyclophosphamide を投与して、約40%に部分的緩解あるいは安定化が見られたと述べており⁴⁾、一方、すでに広汎な放射線治療を受けている者に対して、標準療法、estramustine phosphate, streptozotocin 投与の3群に分けて効果を比較したところ、Estracyt® が他の2群に比較して、すぐれた薬剤であると報告している⁵⁾。しか 本邦では、アメリカの報告ほどには、再燃癌に Estracyt® は効かないのではないかという意見もある⁶⁾。

今回われわれの治験例は症例数が限られているので、断定的な結論は得られなかったが、確かに従来 estrogen 療法に抵抗性を示した症例に投与して、著効を示したという例はなかったが、Honvan 投与中には治まらなかった骨の痛みが Estracyt® 投与によって寛解した例 (7, 10 症例) や同様の条件下で骨シンチの所見が改善した例 (症例6) があり、本剤が従来の女

性ホルモン剤よりも骨組織への移行が良いのではないかとと思われる点もあり、新しい展望が開かれることを期待したい。

Table 6

症例No.	総合判定
1	やや有効
2	有効
3	有効
4	有効
5	有効
6	有効
7	有効
8	有効
9	やや有効
10	有効

結 語

1) 前立腺癌患者10名 (新鮮例5名, 再燃例5名) に対して estramustine phosphate (Estracyt®) をカプセル3~6/日, 3ヵ月間投与し、自覚症状、他覚症状を検討し、それらを総合して総合判定を行なった。

2) 自覚症状については程度の差はあるが、ほとんど全例に改善が見られた。

3) 他覚症状については、残尿の減少、前立腺の硬度の軟化、酸性フォスファターゼの正常化は、ほぼ全例に見られたが、その他では共通して改善が認められる事項はなかった。骨シンチ所見の改善、閉塞性腎不全の軽快が各1例ずつあった。

4) 副作用については、胃腸障害、乳房変化が主なものであり、骨髄抑制、肝機能障害など重大な副作用は全く認められなかった。

文 献

- 1) Jönsson, G. and Högherg, B.: Scand. J. Urol. Nephrol., 5: 103, 1971.
- 2) Nilsson, T. and Jönsson, G.: J. Urol., 115: 168, 1977.
- 3) Nagel, R. and Köllin, C. P.: Brit. J. Urol., 49: 73, 1977.
- 4) Scott, W. W. et al.: J. Urol., 114: 909, 1975.
- 5) Murphy, J. P. et al.: J. Urol., 118: 288, 1977.
- 6) 町田豊平・ほか: 臨泌, 32: 1032, 1978.

(1979年7月11日受付)