

進行期乳癌及び再発乳癌に対する Testosterone propionate と Dromostanolone propionate 治療の比較

慶応義塾大学外科学教室

天品武雄・榎本耕治・嶋田貞博
永井淳・皆川規雄・宮崎道夫

〔原稿受付：昭和44年4月4日〕

Comparison of Mastisol (2α -Methylandrostan- 17β -ol-3-one propionate) and Testosterone Propionate in the Treatment of Advanced and Recurrent Cancer of the Breast

by

TAKEO AMAAKI, KOHJI ENOMOTO, SADAHIRO SHIMADA,
KIYOSHI NAGAI, NORIO MINAGAWA and MICHIO MIYAZAKI

Department of Surgery, School of Medicine, Keio University

Since Laccasagne pioneered the use of high dosage of testosterone propionate for a treatment against female breast cancer, Adair and Herman followed him to assume approximately 20% objective remission of the disease. This drug has most widely been administered for the treatment of metastatic cancer of the breast. However, virilization accounted for the drug is so unpleasant and annoying both to the doctor and the patients that we have been looking for the steroid hormones of low androgenicity with high anticancer activity which is equivalent to testosterone propionate. Huggins and his associates found the 2α -methylandrostan 17β -ol-3-one propionate (Mastisol) is to be potent growth-inhibitor of experimental mammary tumors on rats among varied derivatives of testosterone.

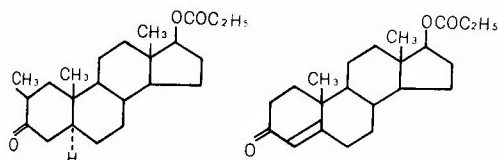
We were fortunately able to try Mastisol on advanced or recurred breast cancer, comparing duration of regression and simultaneous androgenic effect with those of testosterone propionate. We were provided with Mastisol by Shionogi Seiyaku Co., Ltd. Seven of 20 patients treated with Mastisol showed objective regression including one patient who has completely recovered from hemiplegia caused by cerebral metastatic breast cancer. As for remaining six, either of inhibition of tumor development, softening or decrease in size of local recurrent tumors came up in four patients and in two cases disappearance of thoracic bloody effusion. Mastisol also affected much less virilization in frequency and in extent of the patients than testosterone propionate. It suggests that Mastisol has the edge on testosterone propionate in terms of treatment for advanced or metastatic breast cancer requiring high dosage androgen administration for long periods.

I. 緒 言

初発乳癌に first choice として外科的治療が選ばれ、それが治癒まで到達させ得る可能性があるのに対し、ホルモン治療は有効症例数及び有効期間について遙かに劣る。しかし臨床、一時的とはいえ、他覚的に有効であつたと思われる内分泌治療の症例報告は数少ない。特に進行期乳癌或は再発乳癌が外科的治療の限界を凌駕する場合、その治療が放射線治療、抗癌剤、ホルモン治療の何れかに頼らざるを得ない現在、外科的内分泌療法と併用して Androgen 療法が行われるのが常道である。従来ホルモン剤として Testosterone propionate を使用してきたが、最近塩野義製薬から提供された Dromostanolone propionate (2 α -methylandrostan-17 β -ol-3-one propionate) (商品名: Mastisol) を使用する機会を得、その効果、有効期間、副作用等を Testosterone propionate と比較検討してみた。

II. 臨床研究方法

慶大外科乳腺外来を受診した進行期乳癌及び再発乳癌40例を無選択的に A 群及び B 群の二群に分ち、A 群に Dromostanolone propionate、B 群に Testosterone propionate を投与し比較検討した。



一般名: Dromostanolone
propionate

Testosterone
propionate

商品名: Mastisol

投与方法はいずれも入院患者に 1 回量 100 mg、週 3 回、総量 3,000mg を 1 クールとした。又、外来患者は 1 回量 200mg 筋注、週 1 回、総量 3,000mg を 1 クールとした。但し、1 クール終了後、有効と判定されたものには週 1 回 200 mg 筋注を継続した。又、副作用著明で愁訴の多いもの及び明らかに増悪の徴候のみられるものは総量 3,000 mg 未満でも薬剤投与を中止した。対象となつた症例の腫瘍再発部位及び閉経（人工的及び自然閉経）後の年齢との関係は表 1、2 の如くである。効果判定は Cooperative Breast Cancer Group の基準に従つて行なつた。又、肺、骨等の X.P. は 1～2 ヶ月毎に撮影し、触知可能の腫瘍は大きさを測定した。9 例に

於て投与前及び投与後の生検組織像を比較した。その他、Hb、血沈、血清中 Ca、P、Alkaline phosphatase、尿中の 17-KS 等を測定した。

III. 治療成績

Dromostanolone propionate を投与した 20 例のうち 11 例に自覚的な改善が認められ、そのうち 7 例に転移性病変の退縮或は発育停止が認められた。Testosterone propionate を投与した他の 20 例で自覚的な改善が認められたものは 6 例で、他覚的な改善は 5 例に認められた。Dromostanolone propionate が有効であつた 7 例を検討すると、症例 4 は進行期乳癌で脳、肺に転移が認められ、左半身不随は全く寛解し術後 13 ヶ月の現在何らの支障なく日常生活を営んでいる。著効を呈した症例である。症例 1 は Halsted's Mastectomy 術後 9 年で前胸壁の皮膚及び対側鎖骨上窩リンパ節及び同部位の皮膚に転移があり、発赤、硬結として腫瘍がふれたのが、卵巣剔除、副腎剔除及び Dromostanolone propionate の併用により腫瘍の軟化、縮小、発赤の消失がみられ、再発後 9 ヶ月に至るも元気に日常生活を営んでいる。症例 7 及び 14 も局所の皮膚の再発で、前者は Mastectomy 後 2 年 2 ヶ月、後者は 5 年の定期検診で発見されたが、外科的に腫瘍剔除後、Dromostanolone propionate を投与し経過観察中であるが、それぞれ 10 ヶ月、8 ヶ月の現在、再発は認められていない。症例 9 は Mastectomy 後 10 年で患側腋窩に腫瘍再発が認められ、腫瘍剔除し、卵巣副腎合併切除を行い、Dromostanolone propionate の投与を行っているが、術後 2 年の現在、健在で日常生活を営んでいる。症例 10 は Mastectomy 後 1 年 2 ヶ月で胸膜に転移があり、血性の胸水が貯溜し、卵巣副腎合併の切除及び Dromostanolone propionate の投与を行い、胸水は消失し、全身状態はかなり改善されたが、合併切除後 3 年 6 ヶ月に腸骨、腰椎に再発を来し、癌死した。症例 17 も Mastectomy 後 4 年で肺、胸膜に転移を来し、胸水の貯溜は Dromostanolone propionate 及び卵巣剔除で消退したが、1 年 2 ヶ月後結局は癌死した。

表 3 は転移病巣部位及び再発時間閉経後年齢別に患者を分類し、Dromostanolone propionate と Testosterone propionate との効果と比較したものであり、各数字の分母は使用例数、分子は他覚的な改善の認められた症例数である。それによると両薬剤共に皮膚、リンパ節の場合が最も有効のようであるが、局所の皮膚及びリンパ節の転移の症例数が最も多いので転移部位による効

表1 Dromostanolone propionate の臨床例

症例 番号	氏 名	初 発 年 令	初 発 時					再 発 時					ホ ル モ ン 治 療					臨床的効果** 自覚的改 善	
			病 期	組織像	治 療	併用療法	部 位	期間	組 織 像	併用療法	薬 剤	総 量 (mg)	投与 期間 (週)						
1	S. U.	53	非進行期	乳頭状癌	Halsted's	照 射	皮膚リンパ節	9年	乳頭状癌	卵巣切除 副腎切除	D. M.*	1,200	21	+	+				
2	H. Y.	56	非進行期	不詳 (他院)	非胸筋切除 乳切	—	皮 膚	9年	未分化癌	卵巣切除 副腎切除	D. M.	3,000	15	+	—				
3	T. A.	55	非進行期	扁平上皮 癌	Halsted's	—	皮 膚	2年 2ヵ月	扁平上皮癌	Mitomycin C 照 射	D. M.	3,200	18	+	—				
4	K. T.	41	進行期	乳頭状癌	単純乳切	卵巣切除 副腎切除	(肺, 肺)	—	—	—	D. M.	6,000	23	+	+				
5	K. K.	52	非進行期	不詳 (他院)	非胸筋切除 乳切	—	肺 膜	2年	胸水細胞癌 Class IV	抗 癌 剤 (Endoxan)	D. M.	2,400	8	—	—				
6	Y. K.	60	進行期	未分化癌	Halsted's	照 射	肺, 胸膜, 鎖骨上窩	1年 3ヵ月	未分化癌	抗 癌 剤 (Mitomycin C)	D. M.	1,500	18	—	—				
7	W. S.	41	非進行期	乳頭状癌	Halsted's	—	皮 膚	2年 2ヵ月	乳頭状癌	切 除	D. M.	1,600	8	+	+				
8	M. T.	61	非進行期	乳頭状癌	非胸筋切除 乳切	照 射	皮膚鎖骨上窩	6年	乳頭状癌	切 除	D. M.	3,000	10	—	—				
9	H. K.	49	非進行期	乳頭状癌	非胸筋切除 乳切	—	腋窩 リンパ節	10年	乳頭状癌	卵巣切除 副腎切除	D. M.	3,600	18	+	+				
10	H. H.	45	進行期	不詳 (他院)	Halsted's	—	胸 膜	1年 2ヵ月	—	卵巣切除 副腎切除	D. M.	3,000	15	+	+				
11	M. K.	33	非進行期	扁平上皮 癌	Halsted's	—	皮 膚	2年 2ヵ月	扁平上皮癌	照 射	D. M.	3,000	15	—	—				
12	K. M.	54	非進行期	乳管癌	Halsted's 胸骨傍廓清	照 射	胸骨傍リンパ 節, 対側乳腺	2年	乳 管 癌	卵巣切除 副腎切除	D. M.	3,000	15	+	—				
13	H. E.	55	進行期	扁平上皮 癌	Halsted's 胸骨傍廓清	照 射	肺	1年	—	—	D. M.	3,000	15	—	—				
14	H. S.	50	非進行期	未分化癌	Halsted's	—	皮 膚	5年	未分化癌	切 除	D. M.	3,200	16	+	+				
15	K. H.	35	進行期	不詳 (他院)	Halsted's 胸骨傍廓清	—	肺骨 骨	2年 8ヵ月	—	卵巣切除	D. M.	2,000	5	—	—				
16	K. W.	31	進行期	乳頭状癌	Halsted's	卵巣切除	皮 膚	5ヵ月	未分化癌	卵巣切除	D. M.	3,000	15	+	—				
17	C. S.	40	非進行期	乳頭状癌	Halsted's	—	肺 膜	4年	未分化癌	卵巣切除	D. M.	3,000	15	+	+				
18	T. I.	72	進行期	乳管癌	Halsted's 胸骨傍廓清	—	対側乳腺, 鎖骨 上窩, リンパ節	2年 2ヵ月	乳 管 癌	卵巣切除 副腎切除	D. M.	3,000	15	—	—				
19	A. S.	55	非進行期	乳頭状癌	Halsted's 胸骨傍廓清	—	肝 膚	1年 2ヵ月	—	卵巣切除	D. M.	1,200	4	—	—				
20	K. K.	47	進行期	乳管癌	Halsted's 胸骨傍廓清	—	肝 臓	1年 1ヵ月	—	卵巣切除 副腎切除	D. M.	3,000	15	—	—				

* D. M. : Dromostanolone propionate

** 卅 : 苦効, 卅 : 有効, + : やや有効, — : 無効

表2 Testosterone propionate の臨床例

症例 番号	氏 名	初 発 年 令	初 発 時								ホ ル モ ン 治 療				
			病 期	組織像	治 療	併用療法	部 位	期間	組 織 像	併用療法	薬 剤	総 量 (mg)	投与 期間 (週)	臨床の効果**	
														自覚的 改 善	他覚的 改 善
1	K. H.	46	進行期	乳管癌	Halsted's	—	鎖 骨 上 窩 対 側 乳 腺	10ヵ月	乳 管 癌	切 除	T. P.*	1,200	2	+	+
2	T. O.	54	進行期	乳頭状癌	Halsted's 胸骨傍廓清	—	皮膚, 肺, 骨	3年 10ヵ月	未分化癌	卵巣剔除, 副 腎剔除, 切除	T. P.	1,200	4	+	+
3	H. Y.	40	進行期	乳頭状癌	Halsted's 胸骨傍廓清	—	皮 膚 傍 胸 骨 傍	2年 8ヵ月	未分化癌	—	T. P.	3,000	15	—	—
4	Y. S.	31	進行期	乳頭状癌	Halsted's 胸骨 傍, 鎖骨上窩廓清	卵巣剔除	頭部リンパ節	6ヵ月	未分化癌	副腎剔除	T. P.	3,000	15	+	—
5	U. K.	50	非進行期	乳管癌	単純乳切	—	皮 膚 胸 膜	3年 3ヵ月	乳 管 癌	抗 癌 剤	T. P.	3,000	15	—	—
6	S. H.	40	進行期	乳頭状癌	Halsted's 胸骨傍廓清	卵巣剔除	鎖 骨 上 窩	2年 8ヵ月	未分化癌	切 除	T. P.	2,400	8	+	+
7	Y. Y.	59	非進行期	乳頭状癌	非胸筋切除 乳切	照 射	皮 膚	2年 5ヵ月	未分化癌	切 除	T. P.	3,000	10	+	+
8	H. K.	40	非進行期	小葉癌	非胸筋切除 乳切	照 射	鎖 骨 上 窩	3年 1ヵ月	未分化癌	切 除	T. P.	3,000	10	+	+
9	S. S.	48	進行期	未分化癌	Halsted's 胸骨傍廓清	卵巣照射	鎖 骨 上 窩	2年 10ヵ月	—	抗 癌 剤	T. P.	2,400	8	—	—
10	S. H.	52	進行期	乳頭状癌	Halsted's 胸骨傍廓清	照 射	肝	2年	—	抗 癌 剤	T. P.	3,000	10	—	—
11	K. Y.	41	進行期	乳管癌	Halsted's	卵巣剔除	皮 膚, 肺	8ヵ月	未分化癌	—	T. P.	1,500	5	—	—
12	S. N.	52	非進行期	乳管癌	Halsted's 胸骨傍廓清	照 射	鎖 骨 上 窩	2年	乳 管 癌	—	T. P.	1,000	2	—	—
13	S. O.	55	進行期	乳管癌	Halsted's 胸骨傍廓清	照 射	鎖 骨 上 窩	1年 2ヵ月	乳 管 癌	卵巣剔除, 副 腎剔除, 切除	T. P.	1,800	3	—	—
14	N. T.	33	非進行期	乳頭状癌	単純乳切	—	皮 膚	1年 8ヵ月	乳頭状癌	卵巣剔除 切除	T. P.	3,000	10	—	—
15	M. N.	39	非進行期	乳管癌	単純乳切	照 射	皮 膚, 肺	3年 3ヵ月	—	—	T. P.	3,000	10	—	—
16	R. S.	55	進行期	乳頭状癌	非胸筋切除 乳切	—	胸 骨 傍	1年 8ヵ月	—	卵 巣 剔 除 副 腎 剔 除	T. P.	1,200	2	—	—
17	H. N.	64	進行期	乳管癌	Halsted's	—	肺	6ヵ月	—	—	T. P.	1,800	6	—	—
18	T. M.	35	非進行期	乳管癌	非胸筋切除 乳切	照 射	脳, 肺	2年 8ヵ月	—	卵 巣 剔 除	T. P.	1,200	4	—	—
19	H. A.	40	非進行期	乳管癌	Halsted's	照 射	網 皮 膚, 肝	7年	乳 管 癌	卵 巣 剔 除	T. P.	2,400	8	—	—
20	M. Y.	32	進行期	乳頭状癌	単純乳切	卵巣剔除	対 側 乳 腺	1ヵ月	乳頭状癌	—	T. P.	9,000	3	—	—

乳 癌

655

* T. P. : Testosterone propionate ** 卅 : 著効, 卅 : 有効, + : やや有効, — : 無効

表3 転移病巣部位別による Dromostanalone propionate と Testosterone propionate の他覚的改善の比較 (有効例/例数)

転移病巣部位	薬 剤	Dromostanalone propionate					Testosterone propionate				
		閉経後1年以下	1～5年	6～10年	10年以上	合 計	1年以下	1～5年	6～10年	10年以上	合 計
皮膚リンパ節		2/3	2/4	0/1	0/2	4/10	3/8	0/3	1/1	0/0	4/12
骨		0/2	0/0	0/0	0/0	0/2	0/1	1/1	0/0	0/0	1/2
臓器(肺, 脳, 肝等)		3/4	0/3	0/1	0/0	3/8	0/4	0/2	0/0	0/0	0/6
合 計		5/9	2/7	0/2	0/2	7/20	3/13	1/6	1/1	0/0	5/20

表4 血清 Alkaline phosphatase と尿中 17KS

薬 剤			Serum alkaline phosphatase (BU)			Urinary 17KS mg/day		
			非観血的治療	卵 巣 剔 除	卵 巣 剔 除 + 副 腎 剔 除	非観血的治療	卵 巣 剔 除	卵 巣 剔 除 + 副 腎 剔 除
Testosterone propionate	他 覚 的 改善あり	症 例 数	3	1	1	3	1	1
		投 与 前	5.4	5.0	5.2	4.83	2.10	1.71
		投 与 後	5.3	4.8	5.0	6.63	3.20	4.70
	不変及び増悪	症 例 数	6	7 *	3	6	7	3
		投 与 前	5.5	8.7*	4.6	4.23	3.43*	0.17
		投 与 後	5.7	11.9**	7.8***	5.93	3.33**	2.47***
Dromostanalone propionate	他 覚 的 改善あり	症 例 数	2	2	4	2	2	4
		投 与 前	5.8	5.2	5.4	4.50	1.85	0.95
		投 与 後	5.2	5.5	4.9	4.55	3.35	1.68
	不変及び増悪	症 例 数	5 ****	3	4	5 ****	3	4
		投 与 前	4.6	9.3	5.2	2.62	1.53	0.15
		投 与 後	5.1	11.3	5.3	3.04	3.16	2.87

* 卵巣+副腎を継時的に行なわれた2つの手術の間に測定したものが1例含まれている。

** このうちの1例は、継時的合併切除なので ***の項に入れた。

**** 他のホルモン剤を併用したものは除いた。

果の差異については統計的に有意の差は得られなかった。但し肝転移が認められたものには何れも無効のようである。

Dromostanalone propionate 及び Testosterone propionate の血清 Alkaline phosphatase、尿中17-KS への影響をみると表1の如くである。即ち両薬剤について他覚的改善の認められたものと認められないものとに分け、外科的内分泌療法非施行例、卵巣剔除施行例及び卵巣副腎合併切除施行例の3群について薬剤投与前後の血清 Alkaline phosphatase 及び尿中17-KS 1日量の平均値を示した。

血清 Alkaline phosphatase については、外科的内分泌療法非施行群、卵巣剔除群及び卵巣副腎合併切除群

の間に於て差は得られず、又、両薬剤共投与前後に於て差はない。ただ骨転移が認められた症例は病変の進行につれて、Alkaline phosphatase は上昇の傾向が認められた。

尿中17-KSについてみると、予防的卵巣剔除をうけていない症例の再発時の平均値は3.87mg/dayで、自然閉経後の正常婦人の17-KS値3~5mg/day (Drecker法神戸川氏変法による) に比較してほとんど差は認められない。薬剤の効果別にみると、有効例では投与前値が Testosterone propionate 群4.83mg/day、Dromostanalone propionate 群4.50mg/day で無効例の Testosterone propionate 群4.23mg/day、Dromostanalone propionate 群2.62mg/dayに比較して若干高い。卵巣剔除及び卵巣副

腎合併切除後の17-KSは低下しているが、低下の程度は Testosterone propionate 有効3.12mg/day, 無効 4.06 mg/day, Dromostanolone propionate 有効3.55 mg/day, 無効2.47mg/dayで有効及び無効の間で有意の差は認められなかった。

IV. 考 察

乳癌の治療に Androgen を用いたのは Laccasigne に始まり、以後 Adair & Herman らにより Testosterone 大量投与が行われ、約20%の他覚的改善が得られたが、現在でも尚、女性乳癌の転移性病巣に対する Testosterone propionate 療法は脱 Estrogen 療法と共に、他の多くの補助療法よりも優れている。然し副作用として男性化徴候がかなりの頻度で認められるので抗癌作用が Testosterone propionate と同じ力価をもち且つ男性化徴候の少ないものが望まれていた。これまでに男性化徴候を少なくする目的で Testosterone の分子構造を変化させた種々の合成物が作られて来たが臨床的に使用してみると抗癌作用の点でも効果が低下してしまう状況であつた。このように種々の Testosterone 誘導体のうちで 2 α -methylandrostan-17 β -3-one がラットの実験腫瘍(乳癌)の発育の抑制に最も有効であることが Huggins 等により報告され、臨床的にも何例かに試みられた。その効果については Mayo clinic のデータによると転移性乳癌の12/27に一時的退縮がみられ、Testosterone propionate の3/21よりやや優つてゐるようである。我々のところでは自覚的改善は Dromostanolone propionate 11/20, Testosterone propionate 6/20で

あり、他覚的改善は7/20:5/20であり、かなり有効である。副作用の点ではDromostanolone propionate 6/20:Testosterone propionate 13/20でDromostanolone propionateの方が少く薬剤として優つてゐるようである。我々は卵巣剔除或は卵巣副腎合併切除等の外科的内分泌学的療法と男性ホルモン剤の併用が多いので、軽移性乳癌に男性ホルモン単独で投与した場合と効果は異なるかもしれないが、大量且つ長期間の男性ホルモン剤の投与が要求される再発、進行期転移乳癌に対して副作用のより少い Dromostanolone propionate は Testosterone propionate よりも遙かに要望に答えた薬剤と言えるであらう。

表5 副作用の比較

	Dromostanolone propionate投与群	Testosterone propionate投与群
嘔 声	4	13
多 毛	3	8
脱 毛	0	0
痤 瘡	2	9
顔 面 紅 潮	6	2
全 身 倦 怠	0	0
悪 心 嘔 吐	0	4
体 重 増 加	5	9
浮 腫	4	5
尿 毒 症	0	0
過カルシウム 血 症	0	0