

前立腺癌に対する Estracyt® の臨床効果

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 ・ 佐 川 史 郎

松 田 稔 ・ 園 田 孝 夫

近畿大学医学部泌尿器科学教室（主任：栗田 孝教授）

井口 正典 ・ 郡 健二郎 ・ 永井 信夫

大阪府立成人病センター泌尿器科（主任：古武敏彦部長）

中村 隆幸 ・ 黒田 昌男 ・ 古武 敏彦

THE CLINICAL EFFECTS OF ESTRACYT®
ON PROSTATIC CANCER

Masao OSAFUNE, Shiro SAGAWA,

Minoru MATSUDA and Takao SONODA

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

Masanori IGUCHI, Kenjiro KOHRI

and Nobuo NAGAI

*From the Department of Urology, Kinki University Hospital**(Chief: Prof. T. Kurita, M. D.)*

Takayuki NAKAMURA, Masao KURODA

and Toshihiko KOTAKE

*From the Department of Urology, The Center for Adult Diseases, Osaka**(Chief: Dr. T. Kotake, M. D.)*

The clinical effects of Estracyt® on prostatic cancer were evaluated in seventeen patients. Nine patients of them were given Estracyt® as primary treatment (group I) and the others had been previously treated with antiandrogen treatment with unsatisfactory results (group II).

The clinical effects were judged from the improvement of objective and/or subjective symptoms at the end of three months administration. The clinical responses were observed in 8 (89%) of the 9 patients in group I, and 5 (63%) of the 8 patients in group II. But, 5 of 8 patients in group I who had showed clinical responses suffered relapses in the following treatment with Estracyt® and died within one year.

Although the oral administration of Estracyt® is valuable in the treatment of prostatic cancer, some patients may have a relapse. Therefore, the careful follow-up is recommended and when any sign of relapse is observed the radical operative procedure must be applied immediately.

前立腺癌に対する Estracyt® の効果についてはすでに多く報告されているが¹⁻¹⁰⁾, estradiol-17β と nitrogen mustard との carbamate 結合物の構造か

ら, cytotoxic effect が期待され¹⁾, 臨床的には内分泌療法に抵抗性の前立腺癌に対する効果について期待されるところが大きい。

大阪大学 泌尿器科 においても、関連機関とともに1977年7月来、前立腺癌に対して Estracyt® の治験をすすめてきたが、組織学的に cytotoxic effect があきらかであった1例については、すでに報告した¹²⁾。今回、臨床的な効果について検討を加えたので、長期経過観察の結果とあわせて報告する。

対象および方法

対象症例は1977年7月より、1979年6月まで、当科および近畿大学医学部泌尿器科、大阪府立成人病センター 泌尿器科において、前立腺癌と診断された未治療例（Ⅰ群）9例と、この間に抗男性ホルモン療法により十分な効果がえられないと判断された既治療例（Ⅱ群）8例の計17例である。これら症例の clinical status を Table 1 に示す。

症例の平均年齢は、Ⅰ群65.8歳、Ⅱ群70.5歳である。進展度は、Ⅰ群では stage B 1例、stage C 3例、stage D 5例に対し、Ⅱ群ではそれぞれ2例、3例、3例である。なおⅡ群の stage は治験開始時の stage で表わした。経直腸的針生検による組織像は、Ⅰ群では分化型腺癌3例、低分化型腺癌5例、未分化癌1例に対し、Ⅱ群では分化型腺癌6例、低分化型腺癌2例である。

Ⅰ群の1例に糖尿病の合併症が認められたが、Ⅱ群には合併症を有する症例はなかった。

Ⅱ群の既往処置は、除睾術およびホルモンあるいはヘキスロンによる内分泌療法であり、化学療法・放射線療法は施行されていない。

治療は Estracyt® (1 capsule 中 estramustine phosphate として 140 mg 含有) を1日 3~4 capsules 経口投与し、原則としてⅠ群では除睾術の併用をさけたが、症例 No. 4 (I.J.) には、2カ月後除睾術が施行されている。重篤な副作用の発現しないかぎり、3カ月投与を目標としたが、low stage であった症例 No. 2 および No. 13 は、それぞれ6週後、4週後に前立腺全摘除術を施行し、本剤の投与を中止した。また症例 No. 7 は、前立腺の触診所見には改善の傾向がみられたものの、両側水腎症の増強がみられたため無効と判断し、2カ月にて投与を中止した。

観察項目および効果判定

観察項目は、自覚症状として排尿困難・夜間頻尿・疼痛を、他覚所見として前立腺触診上の大きさ・硬さ・尿道X線像・骨X線像および血清酸フォスファターゼ (Ac-p) を、抗腫瘍効果の指標とした。

副作用についての検討のため、末梢血液像・肝機能

検査・腎機能検査・心電図検査を適宜施行した。

自覚症状の程度を、高度・中等度・軽度・症状なしの4段階に分類したが、排尿困難についてはカテーテル留置あるいは導尿を必要とするものを高度とし、これらの処置を必要としないものについては中等度と軽度に分類した。夜間頻尿については、夜間尿回数7回以上を高度、4~6回を中等度、2~3回を軽度、0~1回を症状なしとした。

他覚所見としての前立腺触診所見は腫瘤として触知される大きさを、超鶏卵大・鶏卵大・小鶏卵大・鳩卵大・雀卵大・触れずの6段階に分類し、硬さについては高度・中等度・軽度・普通の4段階とし、同一主治医による触診所見の変化より効果を判定した。血清 Ac-P 値は、total Ac-P と prostatic Ac-P それぞれについて、正常値の5倍以上の上昇を高度、2~5倍を中等度、2倍以内を軽度の上昇とし、正常範囲内を含め4段階に分類した。尿道X線所見についても、狭窄・不整・延長などの所見について4段階分類とした。

これらの項目について、治療開始前と3カ月経過後の変化をもって臨床効果判定をおこなったが、3カ月未満で前立腺全摘除術を施行した2例（症例 No. 2, 13）および2カ月にて投与を中止した1例（症例 No. 7）については、投与中止時の所見により効果判定をおこなった。

効果判定は、自覚症状および他覚所見について、3段階以上の改善または中等度から症状なしとなったものを「著明改善」、2段階の改善もしくは軽度から症状なしとなったものを「改善」、1段階の改善を「やや改善」とし、1段階でも悪化したものを「悪化」、変化のないものを「不変」とした。なお症状なしの状態が続いた場合は「評価外」とした。

これらの評価とともに、全身状態・日常生活の活動性および前立腺全摘除術施行例についてはその組織学的所見も考慮し、担当医総合判定として、著効・有効・やや有効・無効の4段階に判定した。

結 果

自覚症状・他覚所見の変化および総合判定の結果を Table 2 に示した。

○自覚症状の変化

治療開始前の排尿困難は、Ⅰ群では8例に、Ⅱ群では6例に認められたが、効果判定時にはⅠ群・Ⅱ群ともにそれぞれ4例に症状改善が認められた。とくにⅠ群の症例 No. 1, 3, 9 は、3カ月後排尿困難を全く自覚しなくなっている。

Table 1. 対象症例.

症例No	氏名	年齢	stage	組	織	型	合併症	既往処置
I 群	1	Y.M.	55	D	poorly differentiated	adenocarcinoma	(-)	(-)
	2	U.M.	46	B	poorly differentiated	adenocarcinoma	(-)	(-)
	3	K.R.	81	C	well differentiated	adenocarcinoma	糖尿病	(-)
	4	I.J.	85	D	well differentiated	adenocarcinoma	(-)	(-)
	5	M.I.	66	D	well differentiated	adenocarcinoma	(-)	(-)
	6	M.Y.	67	D	poorly differentiated	adenocarcinoma	(-)	(-)
	7	K.S.	67	C	anaplastic	carcinoma	(-)	(-)
	8	T.E.	54	D	poorly differentiated	adenocarcinoma	(-)	(-)
	9	Y.M.	71	C	poorly differentiated	adenocarcinoma	(-)	(-)
II 群	10	M.S.	74	C	poorly differentiated	adenocarcinoma	(-)	除睾術, ホンパン
	11	O.I.	72	D	well differentiated	adenocarcinoma	(-)	除睾術, ヘキスロン, ホンパン
	12	N.T.	69	C	poorly differentiated	adenocarcinoma	(-)	除睾術, ホンパン
	13	T.M.	55	B	well differentiated	adenocarcinoma	(-)	ホンパン, ヘキスロン
	14	Y.S.	80	D	well differentiated	adenocarcinoma	(-)	除睾術, ホンパン
	15	F.K.	66	B	well differentiated	adenocarcinoma	(-)	除睾術, ホンパン
	16	T.G.	72	D	well differentiated	adenocarcinoma	(-)	除睾術, ヘキスロン, ホンパン
	17	A.Y.	76	C	poorly differentiated	adenocarcinoma	(-)	除睾術, ホンパン

Table 2. 治療効果.

症例No.	自覚症状			他覚所見						総合判定	備考
	排尿困難	夜間頻尿	疼痛	大きさ	硬さ	尿道X線像	骨X線像	Ac-P*	Pro.Ac-P**		
I群	1	↓↓↓	↓↓	↓↓	↓↓↓	↓↓	↓	(-)	↓↓	↓↓	著効
	2	(-)	(-)	(-)	↓	↓↓	(-)	(-)	(-)	(-)	著効
	3	↓↓↓	↓↓	(-)	↓↓↓	↓	↓	(-)	(-)	(-)	有効
	4	→	↓↓	→	↓	↓↓	→	→	(-)	↓↓	有効
	5	→	→	↓↓	↓	↓	→	→	(-)	(-)	や、有効
	6	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓	→	→	→	→	有効
	7	→	→	(-)	↓	↓	→	(-)	(-)	(-)	無効
	8	→	→	↓↓	↓↓↓	↓	→	↓	↓	↓	有効
	9	↓↓↓	↓↓	(-)	↓↓	↓↓	↓	(-)	(-)	↓↓	有効
II群	10	(-)	→	(-)	→	↓	(-)	(-)	(-)	(-)	や、有効
	11	↓↓	↓	(-)	↓↓↓	↓	↓	→	(-)	(-)	有効
	12	↓	↑	(-)	↑	→	→	(-)	↑	↑	無効
	13	→	↓↓	(-)	→	→	→	(-)	(-)	(-)	有効
	14	→	→	↓	↑	→	→	→	↑	↑	無効
	15	(-)	→	(-)	→	→	(-)	(-)	(-)	(-)	無効
	16	↓↓	↓↓	↓↓	↓	→	→	→	↓	↓	有効
	17	↓↓	↓↓	(-)	↓↓↓	↓	↓	(-)	(-)	(-)	著効

↓↓↓：著明改善，↓↓：改善，↓：や、改善，→：不変，↑：悪化，(-)：評価外

*Ac-P：総酸フォスファターゼ，**Pro.Ac-P：前立腺性酸フォスファターゼ

夜間頻尿については、I 群の 8 例中 5 例に改善がみられ、残る 3 例は不変であったが、II 群では 8 例中 4 例の改善に対し、不変が 3 例であり、悪化した症例が 1 例みられた。

疼痛の軽減は I 群では 5 例中 4 例にみられ、II 群では 2 例ともに軽減しており、疼痛に対する効果はあきらかであった。

○他覚所見の変化

直腸触診より判断した腫瘍の大きさは、I 群では全例縮小しており、特に症例 No. 3 (K.R.) では、超鶏卵大の腫瘍が 1 カ月後には鳩卵大にまで縮小している。しかし、II 群では 8 例中 3 例に縮小を認めたが 3 例は不変であり、残る 2 例はむしろ増大を示した。

腫瘍の硬さについても大きさの変化と同様の動きがみられた。すなわち、I 群では 9 例全例硬度が減少しているが、II 群では 8 例中 5 例が不変であった。

尿道 X 線像では、不整・圧排・狭小化などの所見の改善がみられたのは、I 群の 9 例中 4 例に対し、II 群 8 例中では 2 例にすぎず、腫瘍の大きさの変化に応じ、尿道 X 線像の所見改善が観察されている。

骨転移を有する症例について、X 線検査による所見を検討したが、I 群・II 群ともに、まったく変化を認めることができなかった。

血清酸フォスファターゼ (Ac-P) については、total Ac-P で異常値を示した症例は、I 群・II 群ともに 3

例ずつであったが、I 群では 2 例が低下したのに対し、II 群では低下を示したものは 1 例のみであり、残る 2 例はむしろ上昇傾向を示した。prostatic Ac-P 値は、異常値を示した I 群の 5 例中 4 例が改善したのに対し、II 群の 3 例のうち改善が認められたのは 1 例にすぎず、他の 2 例は上昇を示した。

○総合判定

総合判定の結果を、層別に Table 3 にまとめた。

既治療の有無による層別では、I 群では著効 2 例、有効 5 例、やや有効 1 例であり、無効と判断されたのは 1 例のみである。すなわち、I 群の有効率は 89% となるが、II 群では著効 1 例、有効 3 例、やや有効 1 例に対し、無効 3 例であり、有効率は 63% であった。

組織像による効果の差は、症例数も少ないためか、特に傾向をうかがい知ることはできなかった。

進展度別にみた場合、stage B と stage C の 9 例中有効例は 6 例であったが、stage D 8 例ではうち 7 例が有効であり、high stage ほど効果があらわれやすいという傾向がみられた。

○副作用

3 カ月の観察中にみられた副作用を Table 4 に示した。もっとも多い副作用は乳房変化であり、I 群の 9 例中 6 例にみられた。II 群では全例、色素沈着・腫脹などの変化が既治療により形成されているが、Estracyt® 内服後乳頭部の疼痛を自覚したものが 1 例

Table 3. 層別総合効果

層 別		著 効	有 効	やゝ有効	無 効
既 治 療 の 有 無					
未 治 療 (I 群)	n = 9	2	5	1	1
既 治 療 (II 群)	n = 8	1	3	1	3
生 検 組 織 像					
分化型腺癌	n = 9	1	5	1	2
低分化型腺癌	n = 7	2	3	1	1
未 分 化 癌	n = 1				1
進 展 度					
stage B + stage C	n = 9	2	3	1	3
stage D	n = 8	1	5	1	1

Table 4. 副作用発現症例数

副 作 用	I 群	II 群	計
乳 房 変 化	6	1	7
貧 血 傾 向	4	2	6
浮 腫	2	3	5
食 思 不 振	2	2	4

Table 5. Estracyt® 投与例の長期観察結果

症例 No	試験開始日	総合判定	予	後
I 群				
1	1977. 7.25.	著 効	1978.10. 再燃, 1979.3. 前立腺全摘施行	1979.5. 骨転移, 1979.8.28. 死亡
2	1977. 9.22.	著 効	1977.11. 前立腺全摘,	1980.3.31. 健在
3	1978. 1.6.	有 効	1980.3.31. 健在,	投与中
4	1978. 1.14.	有 効	1978.5. 再燃, ホンパンに変更,	1978.8.25. 死亡
5	1978. 1.31.	やや有効	1978.11. 頸部リンパ節転移, ヘキスロンに変更,	1979.10.15. 死亡
6	1978. 2.1.	有 効	1978.6. 頸部リンパ節転移巣増大,	1978.8. ヘキスロンに変更, 1978.9.25. 死亡
7	1978. 3.16.	無 効	放射線療法・化学療法施行,	1978.10. 癌性腹膜炎, 1978.10.23. 死亡
8	1978. 4.10.	有 効	1979.6. 血尿出現・前立腺増大,	1979.8.4. 死亡
9	1978. 11.9.	有 効	1979.5.19. 前立腺全摘, 癌細胞(+),	1980.3.31. 健在
II 群				
10	1977. 10.13.	やや有効	1980.3.31. 健在,	投与中
11	1977. 11.23.	有 効	1978.10. トリグセライド上昇のため, ヘキスロンに変更,	1980.3.31. 健在
12	1977. 12.16.	無 効	1978.9. ま で投与, 反応なし,	1978.11.8. 死亡
13	1978. 1.17.	有 効	1978.2. 前立腺全摘・扁平上皮化生,	1980.3.31. 健在
14	1978. 2.10.	無 効	1978.7.16. 死亡	
15	1978. 4.10.	無 効	1980.3.31. 健在	投与中
16	1978. 4.18.	有 効	1980.3.31. 健在	投与中
17	1978. 6.21.	著 効	1979.1. 再燃,	1979.8.16. 死亡

あった。

ついで多い副作用が貧血傾向であるが、いずれも軽度であり、輸血・造血剤投与などの処置を要しないものであった。

浮腫は5例にみられ、Ⅱ群の3例は軽度のものであったが、Ⅰ群の2例に対しては利尿剤を併用した。

4例の食欲不振を訴える症例があったが、ほとんどの症例で一過性であり、健胃剤投与をおこなったものはⅡ群の1例のみであった。

肝障害・腎機能障害は特に認められず、心電図上、異常所見が発現した例もみられなかった。

○長期経過観察の結果

Estracyt® 投与をおこなった17例について、効果判定後の経過を検討した。Table 5に、それぞれの症例について、試験開始日・3カ月後の総合効果判定の結果およびその後の経過の概略を示した。

Ⅰ群の9例中8例が、試験開始より3カ月後の総合判定では有効性が認められたとの結果であったが、これら8例のうち5例に再燃が認められ死の転帰をとっている。再燃までの期間は、4カ月から1年5カ月におよんでいるが、再燃後の経過は早急であり、いずれも1年以内に死亡している。

これに対し、Ⅱ群の8例では有効と判定されたのは5例であったが、うち1例のみに再燃がみられたにすぎない。また、3カ月後には特に認むべき効果なく無効と判定された3例のうち1例（症例 No. 15）がstableのまま経過し、約2年後の現在も健在である。

考 察

前立腺癌に対する内分泌療法は Huggins ら¹³⁾の研究にはじまり、Veterans Administration Co-Operative Urological Research Group の臨床研究¹⁴⁾などによりほぼ確立された治療法となっている。しかしながら、内分泌療法は腫瘍細胞を死滅せしめるものではなく、その活動性を低下させることにあるため、長期の経過のうちには内分泌療法に対する反応性が低下し、臨床的に再燃をきたす症例を経験することがある。

Estracyt® は estradiol-17 β と nitrogen mustard との carbamate 結合物であり、前立腺癌組織に高濃度の nitrogen mustard を作用させうるものとして cytotoxic な効果が期待される薬剤であり、とくに内分泌療法抵抗例について期待されるところが大きい。

Szendrői ら¹⁵⁾は、50例の内分泌療法抵抗例に本剤を投与し、44%に腫瘍の縮小を認め、一般状態がさほど低下していない症例では、内分泌療法抵抗性であっても有用であるとしている。本邦での治験においても、

竹内・山内⁹⁾は estrogen 抵抗性の10例中5例に、また片山ら⁴⁾は再燃例10例中3例に、本剤の有効性が認められたとのべている。

われわれの経験した内分泌療法抵抗例8例では、5例（63%）に効果が認められ、かつその効果が比較的長期間持続しており、cytotoxic effect があるものと考えられる。

既往治療歴のない前立腺癌に対する本剤の効果については、Jönsson ら²⁾は63例中58例が有効であったとしているが、本邦においても、片山ら⁴⁾、足立ら⁸⁾、伊藤ら⁹⁾、三木ら¹⁰⁾はそれぞれ100%の有効率、竹内・山内⁹⁾は90%の有効性を報告している。われわれの経験した9例についても8例が有効であり、うち1例は本剤投与後に前立腺全摘除術を施行し、癌病巣が壊死に陥っていることが組織学的に確認されており¹²⁾、本剤が前立腺癌に対して first choice としての薬剤として有意義であることを示している。

しかしながら、本邦における本剤の治療効果の判定は、ほとんどが投与後3カ月の時点でなされており、長期投与による再燃についてはほとんどふれられていない。われわれは3カ月後の総合判定ののちもひきつづき本剤を投与し、長期経過観察の結果を検討したが、新鮮例（Ⅰ群）で有効性のみられた8例のうち、5例までが再燃の徴候を呈し、そのいずれもが他の治療に抗し不幸な転帰をとっている。これら再燃例の試験開始より再燃の徴候発現までの期間は4カ月から17カ月、平均9.2カ月であり、従来よりおこなってきた内分泌療法に比し、特に短いとおもわれぬ。しかしながら、再燃後の経過はいずれも急であり、化学療法・放射線療法にも抵抗性であるところに、本剤を使用するうえで問題があると思われる。

悪性腫瘍の化学療法において、腫瘍が化学療法剤に対しての抵抗性を獲得するや急速な増殖を示し、患者は急激な転帰をとることはしばしば経験するところであるが、Estracyt® についても nitrogen mustard の作用基のため、ひとたび抵抗性となれば、もはや他の治療法の奏効しがたい腫瘍となるのではないかと考えられる。それゆえ、本剤を first choice として適応する場合には慎重に経過観察をおこない、再燃の徴候のみられた場合には可及的早期に根治術の適応を検討すべきである。

結 語

17例の前立腺癌患者に対し、Estracyt® を経口投与し、その臨床効果を検討した。

投与開始後3カ月での効果判定では、新鮮例（Ⅰ群）

9例中8例に、既治療例(Ⅱ群)8例中5例に、それぞれ抗腫瘍効果がみられた。しかし、長期の経過観察の結果では、抗腫瘍効果のみられた新鮮例8例のうち5例に再燃がみられ、Estracyt®によっても前立腺癌の再燃は克服されえなかった。

以上のことより Estracyt®の適応にあたっては、再燃の徴候に厳重な注意を払うとともに、根治術の適応を考慮する必要があるのではないかと考える。

文 献

- 1) Szendrői, Z., Könyves, I., Szendi, L. Eckhardt, S. and Hartay, F.: Estracyt in hormone-resistant prostatic carcinoma. *Inter. Urol. Nephrol.*, **6**: 101~110, 1974.
- 2) Jönsson, G., Högborg, B. and Nilsson, T.: Treatment of advanced prostatic carcinoma with estramustine phosphate (Estracyt®). *Scand. J. Urol. Nephrol.*, **11**: 231~238, 1977.
- 3) Murphy, G. P., Gibbons, R. P., Johnson, D. E., Loening, S. A., Prout, G. P., Schmidt, J. D., Bross, D. S., Ming Chu, T., Gaeta, J. F., Saroff, J. and Scott, W. W.: A comparison of estramustine phosphate and streptozotocin in patients with advanced prostatic carcinoma who have had extensive irradiation. *J. Urol.*, **118**: 288~291, 1977.
- 4) 片山 喬・島崎 淳・大塚 薫・脇坂正美・石川 堯夫・中山朝行・真鍋 博・相川英男・村上信乃: 前立腺癌に対する Estramustine phosphate (Estacyt) の効果. *泌尿紀要*, **24**: 879~888, 1978.
- 5) 森岡政明・大橋輝久・松村陽右・藤田幸利・大森弘之: 進行性前立腺癌に対する Estramustine phosphate (Estracyt) の臨床効果. *西日泌尿*, **41**: 831~835, 1979.
- 6) 竹内弘幸・山内昭正: Estramustine phosphate による前立腺進行癌の治療. *泌尿紀要*, **25**: 731~736, 1979.
- 7) 吉田英機・芝木国雄・小川 肇・島田 誠・池内 隆夫・今村一男: 前立腺癌に対する Estramustine phosphate disodium (Estracyt®) 内服療法の臨床的検討. *泌尿紀要*, **25**: 853~862, 1979.
- 8) 足立望太郎・中野信吾・斎藤 泰・近藤 厚・天本太平・計屋紘信・徳永 毅・居原 健・草場泰之: 前立腺癌に対する Estramustine phosphate (Estracyt®) の使用経験. *泌尿紀要*, **25**: 963~967, 1979.
- 9) 伊藤秀明・井口 厚・天野拓哉・神崎仁徳・平野 遥・百瀬俊郎・尾本徹男・森田一喜朗・平田耕造・角田和之・南里和成・原 孝彦・原 三信・吉峰一博・大楠雅夫・平田 弘・田中史彦・藤沢保仁・坂本公孝: 前立腺癌に対する Estramustine phosphate (Estracyt) の臨床効果. *西日泌尿*, **41**: 1215~1220, 1979.
- 10) 三木 誠・町田豊平・大石幸彦・小路 良・寺元 完: 前立腺癌に対する Estramustine phosphate (Estracyt®) の使用経験. *泌尿紀要*, **25**: 1217~1226, 1979.
- 11) 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**: 439~445, 1977.
- 12) 長船匡男・清家 泰・石橋道男・松田 稔・古武敏彦: 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. *泌尿紀要*, **24**: 429~434, 1978.
- 13) 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**: 209~223, 1941.
- 14) Veterans Administration Co-Operative Urological Research Group: Treatment and survival of patients with cancer of the prostate. *Surg. Gynecol. & Obstet.*, **124**: 1011~1017, 1967.
(1980年7月1日迅速掲載受付)